

浅谈 HIV-1 亚型对毒力和抗病毒治疗后免疫重建的影响

李 康^{1,2}, 邵一鸣^{2,3,4}

(1. 广西医科大学基础医学院, 南宁 530021; 2. 中国疾病预防控制中心, 北京 102200; 3. 昌平实验室, 北京 102200; 4. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室, 杭州 310000)



邵一鸣, 研究员, 博士生导师, 昌平实验室领衔科学家, 美国微生物科学院院士, 世界卫生组织(WHO)区域艾滋病耐药实验室主任, *Infectious Disease Modelling* 杂志主编, 曾任中国疾病预防控制中心艾滋病首席专家, 长期致力于艾滋病研究, 查明我国艾滋病病毒的起源、传播路线、变异规律, 创建艾滋病分子流行病学和耐药监测网络, 支持我国艾滋病抗病毒治疗; 创新艾滋病疫苗技术路线, 开展广谱中和抗体研究, 完成国际上首个复制型病毒载体艾滋病疫苗 II 期临床试验。发表研究论文 900 多篇, 多次获得省部级科技奖, 两次获国家科技进步奖, 2022 年入选“全球顶尖前 10 万科学家榜单”。曾获全国先进工作者、全国优秀科技工作者和全国科技系统抗击新冠肺炎疫情先进个人称号, 担任过三届全国政协委员。

摘要 人类免疫缺陷病毒-1 型(HIV-1)特有的逆转录酶无校正功能, 使其成为变异最快的病毒之一, 并在全球流行中进化出众多亚型和亚簇。不同 HIV-1 毒株有着独特生物学差异和致病力变化, 在传播特征趋势中仍在不断演化, 不利于防控部门把握病毒流行和致病力变异的完整信息, 因而难以制定针对性的干预工作。鉴于此, 应开展全方位毒株亚型致病性特征研究, 揭示病毒适应性进化同毒力水平之间的关系, 明确各亚型遗传特征及异质性对毒株致病性的影响, 并获得 HIV-1 基因和表型变异完整数据, 以提高艾滋病的总体防控效果。本文重点总结了 HIV-1 亚型表型特征、毒力水平和对抗病毒治疗后免疫重建的影响。

关键词 人类免疫缺陷病毒; 基因型; 毒力; 抗病毒治疗

中图分类号: R512.91 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)10-1345-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.004

A brief discussion on the impact of HIV-1 subtypes on virulence and immune reconstitution after antiviral therapy

LI Kang^{1,2}, SHAO Yiming^{2,3,4}. (1. School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102200, China; 3. Changping Laboratory, Beijing 102200, China; 4. State Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China)

Abstract The unique reverse transcriptase of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) has no proofreading function, making it one of the fastest-mutating viruses and evolving into numerous subtypes and subclusters during the global epidemic. Different HIV-1 strains have unique biological differences and changes in pathogenicity and are still evolving in transmission characteristics. This is very unfavorable for prevention and control departments to grasp complete information on the prevalence and pathogenicity of the virus, making it difficult to formulate targeted intervention work. In view of this, it is necessary to carry out comprehensive research on the pathogenic characteristics of virus strain subtypes, reveal the relationship between the adaptive evolution of the virus and the virulence level, clarify the impact of the genetic characteristics and heterogeneity of each subtype on the pathogenicity of the virus strain, and obtain complete data on HIV-1 genetic and phenotypic variations so

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81861138011); 国家科技部重点研发计划项目(No. 2022YFC2305201)

[通信作者] 邵一鸣, E-mail: yshao@bjmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-05-12

as to improve the overall prevention and control effect of AIDS. This article focuses on summarizing the phenotypic characteristics of HIV-1 subtypes, virulence levels and the impact of immune reconstitution after antiviral therapy.

Keywords HIV; genotype; virulence; antiviral therapy

获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是一种由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的传染性疾病。该病毒主要是通过破坏宿主的免疫系统细胞(包括CD4⁺T淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞),进而导致免疫功能缺陷。该疾病进展到后期可继发多种机会性感染、肿瘤和神经系统病变等。HIV的流行和演化一直是科学研究的焦点,目前认为该病毒广泛传播的关键特征之一为基因多样性,其对疾病进展水平、免疫恢复和治疗后转归等方面均产生影响。因此,本文重点从HIV-1亚型表型特征、毒力水平和对抗病毒治疗后免疫重建的影响进行归纳和总结。

1 HIV-1亚型的多样性

由于病毒的高突变率与逆转录酶的低保真性,使得病毒在基因组中以不同速率积累突变^[1-2]。HIV-1的高变异率促进了其多样亚型演化。目前在基因分型上,HIV可分为HIV-1型和HIV-2型。在系统进化学上,HIV-1进一步被区分为4个不同的群组,即M群(主要)、N群(非M/非O)、O群(偏离者)和P群^[3-4]。现今引发全球传播的HIV病毒亚型,以HIV-1的M组为主。依据系统发育分析,HIV-1 M组内进一步分化成了10个分型和多种新型流行重组毒株(circulating recombinant forms, CRFs)^[5-6]。根据洛斯阿拉莫斯国家实验室(LANL)HIV数据库最新显示,目前发现了150多种CRFs。HIV-1的高度变异性,不同亚型之间的重组现象进一步增加了HIV-1的基因多样性。

在中国,HIV-1的亚型分布在过去几十年间经历了多重的演变。从早期的B型和C型为主,再到后来主要以CRF01_AE、CRF07_BC和CRF08_BC等重组型毒株为主,中国HIV-1疫情呈现出复杂多样的基因型分布格局^[7-8]。目前CRF01_AE是中国HIV流行中的一大焦点,其经过多个阶段的变迁,形成了特定风险群体和地理分布的7个主要流行亚

簇。其中第1簇和第3簇毒株以在国内东南部沿海省份地区的异性性传播(heterosexual transmission, HET)人群和注射吸毒者(injection drug users, IDUs)中传播,延续了之前南方地区的高感染趋势。第2簇在广西和越南北部的IDUs中被检测到,呈现跨境传播的特征。而第4簇和第5簇主要在中国北部省份大城市的男性性行为人群(men who have sex with men, MSM)中传播,而第6簇和第7簇则在福建和云南省的HET中局限传播。而B亚型和C亚型的重组形成新型重组病毒CRF07_BC和CRF08_BC,其中,CRF07_BC于1995年在云南吸毒人群中发现,后经过毒贩的毒品运输线传到了中国西北新疆地区,并呈现后期爆发式传播。CRF08_BC亚型则在1990年左右,起源于云南和广西边界地区。随后,该病毒也通过吸毒人群传入我国西南区域的四川省和东部的广东省份。在这一阶段的病例中,大约70%是以IDUs方式感染的,并成为该毒株早期主要的传播途径。这种多样性表明CRFs毒株在中国适应性演化的复杂性,且与地理分布和风险人群特征相互关联。而病毒株复杂性不仅对药物和疫苗研发提出了挑战,还影响了感染者体内针对病毒的免疫激活和炎症反应。在2030年终结艾滋病流行的战略愿景下,全球仍需进一步加强合作,深入了解HIV-1的全球流行基因形式,以更有针对性地制定防控策略,推动有效疫苗的研发和治疗策略的制定,最终战胜这一全球性健康挑战。

2 HIV-1亚型的表型特征和毒力

HIV-1致病过程包括多个阶段,从病毒侵入宿主细胞,再到病毒在宿主体内复制和传播^[9]。在HIV-1的生命周期中,病毒的表型是决定感染性质和细胞特异性的重要步骤。根据HIV-1对辅助受体的选择,病毒可以分为CCR5嗜性病毒(CCR5)、CXCR4嗜性病毒(CXCR4)以及CCR5/CXCR4双嗜性毒株^[9]。这种分类不仅影响病毒在宿主体内的扩

散方式,还直接决定了感染细胞的类型。CCR5 嗜性病毒主要选择 CCR5 受体作为入侵通道,通常被称为 M-tropic 病毒,其特点是感染后疾病进展较慢,免疫系统受损不明显。相反,CXCR4 嗜性病毒选择 CXCR4 受体,通常为 T-tropic 病毒,其出现伴随免疫系统急剧衰竭,是导致艾滋病临床症状出现的关键因素之一^[9-10]。CCR5/CXCR4 双嗜性病毒可感染 CCR5 和 CXCR4 受体,病毒株特性和感染者免疫系统状态影响其疾病进展速度。此外,病毒嗜性还与 HIV 疾病进展的预测紧密相关。通常认为 CCR5 嗜性病毒主要存在于病毒的传播早期阶段,而 CXCR4 嗜性或双嗜性病毒则在疾病进展到一定阶段才会出现^[11-12]。因此,HIV-1 辅助受体直接影响着感染者体内的病程和传播动态。

HIV-1 作为一种高度变异的病毒,由于存在着多种亚型,其每个亚型之间可能有着独特的表型特征。尽管普遍情况下,检测到以 CCR5 病毒为主导的 HIV-1 感染更为常见,且通常 HIV-1 的传播感染被认为是由 CCR5 嗜性病毒所介导的^[9],但 HIV-1 的生物学表型特征与其疾病的发展进程紧密相关。随着感染时间的推移,经常可以观察到一些亚型毒株的表型发生转变,在患者体内出现 CXCR4 嗜性病毒,也可以形成双嗜性病毒,其复制能力因而增强,进一步影响其毒力水平。HIV-1 各亚型及 CRFs 能够利用不同的辅助受体侵入细胞,这一现象被广泛观察到。虽然 CXCR4 嗜性病毒在大部分的病毒毒株中均有发现,但在不同亚型中的出现频率有所不同^[13]。全球流行较早的 HIV-1 B 亚型,通常以 CCR5 嗜性病毒为主。该亚型的病毒在早期感染阶段表现出相对低的 CXCR4 嗜性,但随着感染时间的推移,部分感染者可能经历表型嗜性的变化,开始产生 CXCR4 病毒。研究表明,在 B 亚型 HIV 感染的晚期,接近一半的患者被发现体内存在对 CXCR4 辅助受体有亲和力的毒株,这种表型的转变往往与疾病快速进展相关^[14-15]。C 亚型在全球范围内占据主导地位,但其表型特点相对复杂。大多数 C 亚型的病毒最初以 CCR5 病毒为主,其它嗜性病毒比例较低^[16]。近期也有研究表明,C 亚型感染者体内也检测出 CXCR4 和(或)CCR5/CXCR4 双嗜性病毒,尽管这种情况比例相对较低,约 15%^[17-18]。而 C 亚型感染者通常表现出较慢的疾病进展,并且有研究证

明该病毒的广泛传播与其较低的病毒致病性存在一定的关系^[19]。而趋于全球传播的 A 亚型和 D 亚型病毒,其疾病进展后期也存在较高比例的 CXCR4 和(或)CCR5/CXCR4 双嗜性病毒,有研究报道,它们分别有着大约 60% 和 61% 的流行比例^[20]。而对于广泛传播于我国以及东亚其它地区的 CRF01_AE 亚型,在进展后期其 CXCR4 嗜性毒株检出的占比与其它亚型相比更高,超过 70%^[21-22],因而有着相对更快的疾病进展速度和毒力水平,并常伴随着 CD4⁺ T 细胞数量的快速下降。而且,本课题组前期研究也发现其内部的不同 MSM 流行簇之间的嗜性比例和疾病进展也有所不同^[23]。但在中国一直保持着快速传播和广泛流行的 CRF07_BC 毒株,其出现至今一直高度维持 CCR5 嗜性,即使在感染阶段的晚期也很难检测出具有嗜性转变的毒株。CRF07_BC 亚型在 HIV-1 毒株嗜性进化转换上表现出显著的差异^[24-25]。而同期并行传播的 CRF08_BC 毒株与 CRF07_BC 毒株嗜性转换特性也基本保持一致。总之,各个 HIV-1 亚型在表型特征进而影响其毒力水平和疾病进展方面都呈现出复杂差异,而这些特征很大程度又源于病毒基因组的多样性以及与宿主因素的相互作用。

近年来,研究人员开展了广泛的研究,以探索抑制 CCR5 与 HIV gp120 相互作用的方法。其中,小分子 CCR5 拮抗剂成为了研究的热点。这些小分子药物能够结合 CCR5 并阻止 HIV gp120 与其结合,从而有效地抑制 HIV 的入侵。其中,Maraviroc (MVC) 是一种由 Pfizer 公司开发的小分子 CCR5 拮抗剂,已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床治疗。MVC 通过高效地抑制 CCR5 与 HIV gp120 的结合,降低了感染的风险。此外,Cenicriviroc (CVC) 也是一种有望上市的小分子 CCR5 拮抗剂,目前正在进行临床试验。然而,需要注意的是,CCR5 拮抗剂只对 CCR5 型 HIV-1 有效。随着疾病的进展,部分患者体内的 HIV-1 可能会发生嗜性转换,变为 CXCR4 型或 CCR5/CXCR4 双嗜性病毒。因此,开发针对 CXCR4 的治疗策略也显得尤为重要。但目前还没有批准上市的以 CXCR4 为靶点的抑制剂。不过一些研究人员已经研究出不同类型的 CXCR4 拮抗剂,包括双氮环十四烷(AMD3100)及其衍生物、CXCR4 多肽类配体等^[26]。这些拮抗剂

可以选择性地干扰 CXCR4 的功能,从而阻止 CXCR4 型 HIV-1 的入侵。研究表明,仅 CCR5 病毒株感染更适合使用 CCR5 抑制剂进行治疗,CXCR4 嗜性病毒的感染则对这些药物不敏感。因此,对患者进行基因型和表型测试确定感染的病毒株类型和表型,这对于选择合适的抗病毒治疗策略和方案至关重要。

3 HIV-1 感染者的治疗与免疫重建

随着高效、耐受性好的联合抗逆转录病毒疗法(combined antiretroviral therapy, cART)的发现、研发和实施,这些致命的 HIV 病毒感染目前已转变为可控制的慢性疾病^[27-28]。值得注意的是,在经历长期的 cART 治疗后,绝大多数患者的 CD4⁺ T 细胞数能够达到或超过正常水平(即超过 500 个/ μ L)。但约有 15%~30% 的 HIV-1 感染者仍表现为免疫重建不良(immunological non-responses, INR),CD4⁺ T 细胞数量仍无法恢复到最佳状态,即可能会遭遇增长停滞,被称为“平台效应”^[29-30]。在全球范围内,INR 的确切定义仍存在争议。部分早期文献认为,在接受 CART 后,若 CD4⁺ T 细胞的增量未能达到初始水平的 20% 或细胞绝对数低于 200 个/ μ L 时,可视为 INR 的诊断依据。尽管如此,目前国际和国内关于 HIV/AIDS 治疗指南在 INR 的患者治疗时长界定上尚未达成共识^[31-33]。美国卫生与公共服务部(department of health and human services, DHHS)于 2013 年发布的指南中提及,若经过 4~7 年稳定且有效的 cART 治疗之后,HIV/AIDS 感染者的 CD4⁺ T 淋巴细胞绝对值计数低于 350 个/ μ L 或 500 个/ μ L,应考虑为 INR,反之,视为免疫重建良好^[34-35]。

在抗病毒治疗的早期阶段,准确预测或评估治疗效果并及时调整治疗方案,对于促进免疫重建至关重要。研究发现,HIV/AIDS 感染者中 CD4⁺ T 细胞数量的提升主要由中心记忆 CD4⁺ T 细胞亚群所驱动。在接受 cART 治疗的前 4 周内,中心记忆 CD4⁺ T 细胞数量的增长量则被认为是对治疗后免疫系统重建效果的评估指标^[36]。此外,对于 HIV 感染者而言,早期接受 cART 治疗是缩小 HIV 储存库及促进免疫系统最佳恢复的重要时期^[37-38]。治疗的开展时间处于感染初期,治疗前 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T

细胞比例超过 0.5,及治疗后能够长期(超过 4 年)将病毒载量维持在检测极限以下,这些均被视作免疫重建良好预后的明确信号。此外,一些研究表明,基线体质量指数同样是患者免疫重建效果的重要预测指标^[39-40]。

在 HIV 治疗领域,INR 患者面临的主要挑战之一是对机会性感染的高度易感性。临床研究表明,患者的 CD4⁺ T 细胞计数持续低于正常水平,导致他们对肺孢子菌肺炎、巨细胞病毒感染、结核病以及罕见的真菌和寄生虫感染等具有较高的易感性,这些个体的长期发病率和病死率显著高于免疫系统正常恢复的患者^[41-42]。此外,除了与艾滋病直接相关的疾病和死亡外,INR 患者发生“非艾滋病”相关疾病及其致死率也有显著提高^[43-44]。有研究表明,INR 个体通常经历持续的免疫系统激活和慢性炎症状态,这与心血管疾病、代谢综合征、肾功能障碍和某些类型的癌症(如非霍奇金淋巴瘤)的增加风险有关^[45-46]。慢性炎症可能导致组织损伤和器官功能衰退,进一步加剧合并症的严重程度。长期的免疫失调和炎症还可能导致其它健康问题,如肝脏疾病和骨骼疾病^[42, 47]。还有研究揭示,INR 患者不仅限于 CD4⁺ T 细胞数量的恢复差,这种功能障碍还表现为细胞介导和体液介导免疫反应的缺陷,以及对疫苗和其它免疫干预措施的响应减弱^[47-48]。由此可见,INR 是 HIV 治疗中的一个重要挑战,其后果涉及广泛的健康问题。对于 INR 个体的临床管理需给予更多关注,以防止这些严重后果的发生。

4 HIV-1 亚型对免疫重建的影响

INR 的患者表现出 CD4⁺ T 细胞数量及功能的显著异常,其潜在机制复杂多元。当前的研究共识,导致该部分人群的 CD4⁺ T 细胞数量下降的核心原因是其细胞生成与消耗之间的不平衡。这些变化的主要因素包括淋巴器官的损伤与功能障碍^[49],尤其是胸腺和二级淋巴的结构和功能,它们在维持免疫稳态中发挥重要作用^[50];残余病毒复制,即使在有效的 cART 治疗下,也可能导致持续的免疫激活和炎症反应^[51];T 细胞亚群平衡破坏,特别是调节性 T 细胞(Treg)和辅助 T 细胞(Th17)之间的失衡,细胞因子分泌失调影响了 T 细胞的存活、增殖和功能,

肠道微生物易位导致的持续免疫激活和炎症反应,加剧了 CD4⁺T 细胞的损耗。也有研究表明,在 cART 治疗期间一些 CD4⁺T 细胞的过度激活可能导致 HIV-1 结合靶点 CCR5 在 CD4⁺T 细胞表面的上调,进一步加速了 CD4⁺T 细胞的耗竭。因此,长期的慢性异常免疫激活不仅减少了 CD4⁺T 细胞的数量,还破坏了它们的功能,从而对免疫重建产生了负面影响。此外,宿主相关因素,如遗传背景、代谢特征和生活方式等,也在 CD4⁺T 细胞恢复过程中扮演着重要角色,增加了 HIV/AIDS 患者在接受 cART 治疗时免疫重建的复杂性和个体差异。

值得关注的是,由于病毒遗传亚型的多样性,抗病毒治疗期间 HIV-1 感染患者免疫重建的可能性同样存在很大差异^[52-53]。有研究表明,与非 CRF01_AE (包括 CRF07_BC 和 B 亚型)相比,CRF01_AE 与从血清转换到艾滋病的疾病进展速度更快有关,且治疗后效果更差,患者免疫恢复不佳。同样,有研究显示,CRF08_BC 感染者发生 NNRTI 耐药、治疗失败和死亡的风险高^[54]。而且在 CRF01_AE 亚型内部同样也存在着不均衡性,CRF01_AE 1 簇、2 簇和 4 簇相对于其它亚簇实现免疫完全恢复的可能性更低。而且感染 CRF01_AE 1 簇患者从 cART 开始到达到免疫恢复的平均用时比其它亚型/亚簇长得多。更有研究发现,该部分亚簇患者治疗后全因死亡和治疗后 12 个月死亡的风险同样显著高于其它亚型/亚簇^[54]。深入研究发现,相对于其它亚型病毒,CRF01_AE 1 簇、2 簇和 4 簇中发现了更高比例的 CXCR4 嗜性病毒毒株,且该病毒膜区蛋白显示出更倾向于 CXCR4 辅助受体使用的 V3 区结构特征。而对于 INR 的患者,其很大程度上归因于治疗后期存在高比例的 CXCR4 嗜性病毒。因此,为了提高 cART 的有效性,应在 HIV-1 感染早期识别亚型类别并在病毒表型监测方面做出更多努力。

5 总结和展望

病毒遗传特性、宿主生物学及流行病学因素之间存在复杂的相互作用,使得在保持大规模样本的同时,将基因型对病毒毒力的影响与其它混杂因素区分开来构成了一定的挑战^[18-19]。特别是对于 RNA

病毒,由于其复制过程中的高度错误率导致突变率极高,因此其适应性潜力备受关注。若病毒的毒性增强并不导致其传播机会的显著减少,那么这种毒力的增强可能对病毒的生存和传播有利。因此,不同毒株之间在不同的风险群体和地理区域中扮演着独特的角色,其进化变异的异质性可能已在很大程度上导致了其独特的表型表达和致病性。既往研究已经明确强调了不同 HIV 亚型之间,包括 CRF01_AE 在内,病毒致病性方面的显著差异^[55-57]。特别值得关注的是,相较于其它亚型感染者,CRF01_AE 一些特殊亚簇感染者表现出更快的 CD4⁺T 细胞损失速度和显著较短的总生存期^[52]。而目前的共识指出,与宿主细胞结合的辅助受体类型对病毒毒力的影响至关重要,常常是不同 HIV 亚型或 CRFs 间毒力差异的关键机制^[9, 18]。因此,可以推断,类似于 CRF01_AE 传播亚簇在内毒株的遗传异质性可能在很大程度上决定了其各自独特的表型特征和致病性。因此,在未来的疾病预防和治疗策略中,定期监测 HIV-1 基因演变和表型变化,对于了解不同风险群体的选择偏差和长期治疗如何影响传播性和毒性之间的平衡至关重要。

对于 HIV-1 感染疾病进展的评估,外周血中 CD4⁺T 细胞计数通常是一个关键指标,其很大程度反映感染者的免疫水平和疾病进展速度。世界卫生组织将 CD4⁺T 细胞计数降至 200 个/mm³ 的 HIV 感染者定义为“晚期艾滋病病毒感染者”^[58]。依此定义,在未及时干预的情况下,感染毒力和致病性较高的病毒株感染者会相对较快地发展为晚期 HIV 感染者。对于年龄较大的老年人群,艾滋病感染进展到晚期的速度会进一步加快,造成许多患者在确诊时已发展为晚期感染者,尽管及时接受药物治疗和干预,但严重艾滋病相关事件(包括死亡)的风险仍会显著增加。这不仅增加了感染者治疗的难度,也加大了特殊毒株二代传播的风险。这些因素均强调了持续监测 HIV-1 基因进化和表型变化的重要性。通过早期检测和对感染毒性更强的 HIV-1 株系患者进行抗病毒治疗,有助于更有效地控制疾病进展和传播。总之,HIV 各亚型/亚簇表现出非常复杂的表型变异特征。它们在遗传特性、蛋白质修饰和结构特征方面的差异决定了受体的选择偏好和适宜性,进而影响着病毒集群的毒力。这种复杂模式

共同促进了病毒变种的广泛传播。未来的研究应在病毒学层面全面揭示当前各病毒亚型的进化趋势,以更好地理解 HIV-1 毒株在基因型和表型层面的关系,并获取 HIV-1 基因和表型变异的完整数据。这对于卫生部门根据病毒变异特点制定精准防治策略,以提高艾滋病的总体防控效果至关重要。

参考文献:

- [1] PEETERS M, SHARP P M. Genetic diversity of HIV-1: the moving target[J]. *Aids*, 2000, 14 (Suppl 3): 129-140.
- [2] HEMELAAR J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic[J]. *Trends in molecular medicine*, 2012, 18(3): 182-192.
- [3] HEMELAAR J, ELANGOVAR R, YUN J, et al. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis[J]. *Lancet infectious diseases*, 2019, 19(2): 143-155.
- [4] KORBER B, MULDOON M, THEILER J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains[J]. *Science*, 2000, 288(5472): 1789-1796.
- [5] GARTNER M J, ROCHE M, CHURCHILL M J, et al. Understanding the mechanisms driving the spread of subtype C HIV-1[J]. *EBioMedicine*, 2020, 53: 102682.
- [6] SU L, GRAF M, ZHANG Y Z, et al. Characterization of a virtually full-length human immunodeficiency virus type 1 genome of a prevalent intersubtype (C/B') recombinant strain in China[J]. *Journal of virology*, 2000, 74(23): 11367-11376.
- [7] HE X, XING H, RUAN Y H, et al. A comprehensive mapping of HIV-1 genotypes in various risk groups and regions across China based on a nationwide molecular epidemiologic survey[J]. *Plos one*, 2012, 7(10): e47289.
- [8] GE Z W, FENG Y, ZHANG H, et al. HIV-1 CRF07_BC transmission dynamics in China: two decades of national molecular surveillance[J]. *Emerging microbes & infections*, 2021, 10(1): 1919-1930.
- [9] YANDRAPALLY S, MOHAREER K, AREKUTI G, et al. HIV co-receptor-tropism: cellular and molecular events behind the enigmatic co-receptor switching[J]. *Critical reviews in microbiology*, 2021, 47(4): 499-516.
- [10] KOOT M, KEET I P, VOS A H, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4⁺ cell depletion and progression to AIDS[J]. *Annals of internal medicine*, 1993, 118(9): 681-688.
- [11] SCHUITMAKER H, KOOT M, KOOTSTRA N A, et al. Biological phenotype of human immunodeficiency virus type 1 clones at different stages of infection: progression of disease is associated with a shift from monocyotropic to T-cell-tropic virus population[J]. *Journal of virology*, 1992, 66(3): 1354-1360.
- [12] ZOLLA-PAZNER S. Identifying epitopes of HIV-1 that induce protective antibodies[J]. *Nature reviews immunology*, 2004, 4(3): 199-210.
- [13] SCHUITMAKER H, VAN 'T WOUT A B, LUSSO P. Clinical significance of HIV-1 coreceptor usage[J]. *Journal of translational medicine*, 2011, 9 (Suppl 1): S5.
- [14] JUDICATE G P, BARABONA G, KAMORI D, et al. Phenotypic and Genotypic Co-receptor Tropism Testing in HIV-1 Epidemic Region of Tanzania Where Multiple Non-B Subtypes Co-circulate[J]. *Frontiers in microbiology*, 2021, 12: 703041.
- [15] CONNELL B J, HERMANS L E, WENSING A M J, et al. Immune activation correlates with and predicts CXCR4 co-receptor tropism switch in HIV-1 infection[J]. *Scientific reports*, 2020, 10(1): 15866.
- [16] PING L H, NELSON J A, HOFFMAN I F, et al. Characterization of V3 sequence heterogeneity in subtype C human immunodeficiency virus type 1 isolates from Malawi: underrepresentation of X4 variants[J]. *Journal of virology*, 1999, 73(8): 6271-6281.
- [17] CONNELL B J, MICHLER K, CAPOVILLA A, et al. Emergence of X4 usage among HIV-1 subtype C: evidence for an evolving epidemic in South Africa[J]. *Aids*, 2008, 22(7): 896-899.
- [18] LIN N H, SMEATON L M, GIGUEL F, et al. Prevalence and clinical associations of CXCR4-using HIV-1 among treatment-naïve subtype C-infected women in Botswana [J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 2011, 57(1): 46-50.
- [19] NDUNG'U T, SEPAKO E, MCLANE M F, et al. HIV-1 subtype C in vitro growth and coreceptor utilization[J]. *Virology*, 2006, 347(2): 247-260.
- [20] KALEEBU P, NANKYA I L, YIRRELL D L, et al. Relation between chemokine receptor use, disease stage, and HIV-1 subtypes A and D: results from a rural Ugandan cohort[J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2007, 45(1): 28-33.
- [21] LI Y J, HAN Y, XIE J, et al. CRF01_AE subtype is associ-

- ated with X4 tropism and fast HIV progression in Chinese patients infected through sexual transmission[J]. *Aids*, 2014, 28(4): 521-530.
- [22] MARTY N, SAENG-AROON S, HEGER E, et al. Adapting the geno2pheno[coreceptor] tool to HIV-1 subtype CRF01_AE by phenotypic validation using clinical isolates from South-East Asia[J]. *Journal of clinical virology*, 2021, 136: 104755.
- [23] SONG H S, OU W D, FENG Y, et al. Disparate impact on CD4⁺ T cell count by two distinct HIV-1 phylogenetic clusters from the same clade[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(1): 239-244.
- [24] CHEN Y, LI N, ZHANG T, et al. Comprehensive characterization of the transmitted/founder env genes from a single MSM cohort in china[J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 2015, 69(4): 403-412.
- [25] HU X Y, FENG Y, LI K, et al. Unique profile of predominant CCR5-tropic in CRF07_BC HIV-1 infections and discovery of an unusual CXCR4-tropic strain[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 911806.
- [26] ZHANG C Z, ZHU R H, CAO Q Z, et al. Discoveries and developments of CXCR4-targeted HIV-1 entry inhibitors [J]. *Experimental biology and medicine*, 2020, 245(5): 477-485.
- [27] AUTRAN B, CARCELAIN G, LI T S, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease[J]. *Science*, 1997, 277(5322): 112-116.
- [28] GUIHOT A, BOURGARIT A, CARCELAIN G, et al. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus[J]. *Trends in immunology*, 2011, 32(3): 131-137.
- [29] PIKETTY C, CASTIEL P, BELEC L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease[J]. *Aids*, 1998, 12(7): 745-750.
- [30] KELLEY C F, KITCHEN C M, HUNT P W, et al. Incomplete peripheral CD4⁺ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment[J]. *Clinical infectious diseases*, 2009, 48(6): 787-794.
- [31] MARZIALI M, DE SANTIS W, CARELLO R, et al. T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cell count despite undetectable virus load during HAART[J]. *Aids*, 2006, 20(16): 2033-2041.
- [32] ERIKSTRUP C, KRONBORG G, LOHSE N, et al. T-cell dysfunction in HIV-1-infected patients with impaired recovery of CD4⁺ cells despite suppression of viral replication[J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 2010, 53(3): 303-310.
- [33] LI T S, WU N, DAI Y, et al. Reduced thymic output is a major mechanism of immune reconstitution failure in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy [J]. *Clinical infectious diseases*, 2011, 53(9): 944-951.
- [34] MOORE R D, KERULY J C. CD4⁺ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression[J]. *Clinical infectious diseases*, 2007, 44(3): 441-446.
- [35] GARCÍA F, DE LAZZARI E, PLANA M, et al. Long-term CD4⁺ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4⁺ T-cell count[J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 2004, 36(2): 702-713.
- [36] ESHLEMAN S H, HUSNIK M, HUDELSON S, et al. Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection[J]. *Aids*, 2007, 21(9): 1165-1174.
- [37] HECHT F M, WANG L, COLLIER A, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection[J]. *Journal of infections diseases*, 2006, 194(6): 725-733.
- [38] SÁEZ-CIRIÓN A, BACCHUS C, HOCQUELOUX L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study[J]. *Plos pathog*, 2013, 9(3): e1003211.
- [39] JONES C Y, HOGAN J W, SNYDER B, et al. Overweight and human immunodeficiency virus (HIV) progression in women: associations HIV disease progression and changes in body mass index in women in the HIV epidemiology research study cohort[J]. *Clinical infectious diseases*, 2003, 37 (Suppl 2): 69-80.
- [40] SHOR-POSNER G, CAMPA A, ZHANG G, et al. When obesity is desirable: a longitudinal study of the Miami HIV-1-infected drug abusers (MIDAS) cohort[J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 2000, 23 (1): 81-88.
- [41] DEEKS S G, LEWIN S R, HAVLIR D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease[J]. *Lancet*, 2013, 382(9903): 1525-1533.

- [42] MAARTENS G, CELUM C, LEWIN S R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention[J]. *Lancet*, 2014, 384(9939): 258-271.
- [43] LOUTFY M R, GENEBA T M, MOORE D, et al. A CD4⁺ cell count <200 cells per cubic millimeter at 2 years after initiation of combination antiretroviral therapy is associated with increased mortality in HIV-infected individuals with viral suppression[J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 2010, 55(4): 451-459.
- [44] ENGSIG F N, GERSTOFT J, KRONBORG G, et al. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study[J]. *BMC infection diseases*, 2010, 10:318.
- [45] PHILLIPS A N, NEATON J, LUNDGREN J D. The role of HIV in serious diseases other than AIDS[J]. *Aids*, 2008, 22(18): 2409-2418.
- [46] MONFORTE A, ABRAMS D, PRADIER C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies[J]. *Aids*, 2008, 22(16): 2143-2153.
- [47] YANG X D, SU B, ZHANG X, et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders[J]. *Journal of leukocyte biology*, 2020, 107(4): 597-612.
- [48] REEKIE J, KOSA C, ENSIG F, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies[J]. *Cancer*, 2010, 116(22): 5306-5315.
- [49] CHELUCCI C, CASELLA I, FEDERICO M, et al. Lineage-specific expression of human immunodeficiency virus (HIV) receptor/coreceptors in differentiating hematopoietic precursors: correlation with susceptibility to T- and M-tropic HIV and chemokine-mediated HIV resistance[J]. *Blood*, 1999, 94(5): 1590-1600.
- [50] XIA H, JIANG W, ZHANG X, et al. Elevated level of CD4(+) T cell immune activation in acutely HIV-1-infected stage associates with increased IL-2 production and cycling expression, and subsequent CD4⁺ T cell preservation [J]. *Frontiers in immunology*, 2018, 9:616.
- [51] SAUCE D, LARSEN M, FASTENACKELS S, et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis[J]. *Blood*, 2011, 117(19): 5142-5151.
- [52] GE Z W, FENG Y, LI K, et al. CRF01_AE and CRF01_AE cluster 4 are associated with poor immune recovery in Chinese patients under combination antiretroviral therapy[J]. *Clinical infectious diseases*, 2021, 72(10): 1799-1809.
- [53] LI K, CHEN H H, LI J J, et al. Immune reconstruction effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV-1 CRF01_AE cluster 1 and 2 infected individuals[J]. *Emerg microbes infect*, 2022, 11(1): 158-167.
- [54] JIANG H, LAN G H, ZHU Q J, et al. Impacts of HIV-1 subtype diversity on long-term clinical outcomes in antiretroviral therapy in Guangxi, China[J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 2022, 89(5): 583-591.
- [55] LI K, CHEN H H, LI J J, et al. Distinct genetic clusters in HIV-1 CRF01_AE-infected patients induced variable degrees of CD4⁺ T-cell loss[J]. *mBio*, 2024, 15(3): e0334923.
- [56] LI Y J, HAN Y, XIE J, et al. CRF01_AE subtype is associated with X4 tropism and fast HIV progression in Chinese patients infected through sexual transmission[J]. *Aids*, 2014, 28(4): 521-530.
- [57] LI X S, XUE Y L, ZHOU L M, et al. Evidence that HIV-1 CRF01_AE is associated with low CD4⁺ T cell count and CXCR4 co-receptor usage in recently infected young men who have sex with men (MSM) in Shanghai, China[J]. *Plos one*, 2014, 9(2): e89462.
- [58] ORGANIZATION W H. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [M]. World Health Organization, 2021.

本文引用格式:

李 康, 邵一鸣. 浅谈 HIV-1 亚型对毒力和抗病毒治疗后免疫重建的影响[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(10): 1345-1352. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.004

LI K, SHAO Y M. A brief discussion on the impact of HIV-1 subtypes on virulence and immune reconstitution after antiviral therapy[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(10): 1345-1352. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.004