

生率明显低于对照组(P 均 <0.05)。二甲双胍和磺脲类药物一样,有着相同的降糖效果,属于双胍类口服降糖药物,能够加强胰岛素和受体的结合,不会刺激胰岛素分泌,可以有效减轻患者的体重,并降低胰岛素的抵抗^[5]。而利拉鲁肽属于人胰高血糖素样肽-1 的类似物,和人体本身的人胰高血糖素样肽-1 有着几乎相同的序列同源性,能够对患者体内胰岛素的分泌产生刺激作用,并对胰高糖素的分泌进行抑制。更重要的是,如果患者发生低血糖,利拉鲁肽能够抑制胰岛素的分泌,同时不会对胰高糖素的分泌产生影响,因此降低了低血糖的发生率,安全性高。利拉鲁肽还可以延长胃排空的时间,降低能量的摄入并减轻患者的饥饿感,帮助患者降低体质量。

3.3 对患者进行护理时,护理人员应主动、耐心、温柔地与患者沟通和交流,使患者获得心理上的安慰和精神上的呵护,同时需提高患者对治疗、用药重要性的认识,使其治疗依从性大大提升,做到合理用药,既不随意减量,也不随意服用。护理人员为患者详细讲解降糖药物的服用方法,相关的禁忌,从而降低药物带来的副作用,让患者能够做到按时、按量的服药,保证药物治疗的效果,同时还能够有效地预防并降低并发症的发生率,降低护患纠纷的发生率,并提高护理服务的质量。在护理中,护理人员还应根

据患者的实际情况制定出有针对性的饮食方案和运动保健方案,保证患者做到少量多餐,在控制血糖的基础上能够得到足够的营养,同时保证运动的适量,从而使患者养成良好的饮食习惯和生活习惯,以有助于血糖的控制和疾病的治疗。

综上所述,在 2 型糖尿病伴有肥胖症患者的治疗过程中,采用二甲双胍联合利拉鲁肽的治疗能够有效帮助患者控制血糖水平并减轻患者的体质量,且不良反应发生率较低,用药安全可靠,在治疗中配合有效的护理措施能够进一步保证治疗的效果。

参考文献

- 1 赵士业. 沙格列汀联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病的效果观察[J]. 中国临床新医学,2015,8(7):642-644.
- 2 张德成. 吡格列酮与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效对比观察[J]. 中国临床新医学,2013,6(3):227-229.
- 3 汪 敏,高 方,薛耀明,等. 格列美脲联合二甲双胍短期内强化治疗对初诊 2 型糖尿病疗效的观察[J]. 南方医科大学学报,2011,31(3):564-566.
- 4 沈英娣,刘 波,田海荣,等. 罗格列酮联合二甲双胍治疗合并 2 型糖尿病的非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 实用医学杂志,2011,27(7):1269-1271.
- 5 杨文英,刘晓民,马建华,等. 利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍对 2 型糖尿病的疗效和安全性比较[J]. 中华糖尿病杂志,2011,3(6):457-462.

[收稿日期 2015-10-29][本文编辑 杨光和]

新进展综述

HIV-1 亚型多样性及其对艾滋病防治影响的研究进展

苏齐鉴(综述), 谭 毅(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81360258); 广西自然科学基金项目(编号:2014GXNSFAA118175)

作者单位: 530011 南宁,广西中医药大学附属瑞康医院艾滋病研究中心

作者简介: 苏齐鉴(1971-),男,医学博士,副研究员,研究方向:艾滋病分子流行病学。E-mail:agansue@163.com

[摘要] 人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)具有高度变异的特性。HIV-1 有 9 种亚型和 78 种流行重组型,HIV-1 亚型在全球呈不均匀分布。HIV-1 亚型多样性可对病毒的传播途径和传播能力、毒力和疾病进展、药物敏感性和耐药性、疫苗研发产生影响,使艾滋病的防治形势面临着严峻的挑战。该文对其研究近况作一综述。

[关键词] 人类免疫缺陷病毒; 亚型; 艾滋病

[中图分类号] R 512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)06-0537-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.06.25

HIV-1 subtype diversity and its challenges for AIDS prevention and treatment SU Qi-jian, TAN Yi. *Center for AIDS Research, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China*

[Abstract] Variability is a hallmark of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), which can be divided into 9 subtypes and 78 circulating recombinant forms (CRFs). HIV-1 subtypes are not evenly distributed around the world, and the diversity of HIV-1 subtypes may exert an influence on transmission routes, infectivity, virulence, disease progression, drug susceptibility, drug resistance and vaccine development and brings great challenges for AIDS prevention and treatment. The research progress of various HIV-1 subtypes is reviewed in this paper.

[Key words] Human immunodeficiency virus (HIV); Subtype; Acquired immunodeficiency disease syndrome (AIDS)

人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 快速复制、逆转录过程中的高错配率、两条单链 RNA 之间基因重组的特性, 使该病毒具有高度变异的特性。根据 HIV 毒株的同源性及流行特征, 可将 HIV 分为 HIV-1 和 HIV-2 两型。HIV-1 广泛流行于全世界, 是造成艾滋病流行的主要病原体, HIV-2 主要流行于西非, 在世界其他地区比较罕见。根据现行的 HIV 命名方法, HIV-1 可进一步分类为组 (groups)、亚型 (subtypes)、亚亚型 (sub-subtypes)、流行重组型 (circulating recombinant forms, CRFs)。目前已经发现 HIV-1 有 4 个组: M 组 (main group)、O 组 (outline group)、N 组 (new group; non-M/non-O)^[1] 和 P 组^[2]。M 组病毒广泛流行全球各地, 其传染力与致病力显著强于 O 组病毒及 HIV-2 病毒^[3]。O 组病毒仅流行于非洲中西部, N 和 P 组病毒基本局限于非洲中部。M 组病毒迄今被发现有 9 种亚型 (A-D、F-H、J 和 K), 4 种亚亚型 (A1、A2、F1、F2), 78 种 CRFs^[4], 以及大量的独特重组型 (unique recombinant forms, URFs)^[5]。

1 HIV-1 亚型的地理分布

一般来说, 全球各地普遍存在多种亚型并存的情况, 但各地 HIV-1 亚型的构成及比例差异显著, 呈现显著的不均匀分布。在非洲撒哈拉沙漠以南发现了绝大部分 HIV-1 亚型、亚亚型和流行重组型的流行, 而其他地区 HIV-1 亚型的种类相对较少。根据全球 HIV-1 亚型分布的特性, 科学家们推测, HIV-1 最早流行于非洲撒哈拉沙漠以南地区, 在向全球扩散的过程中, 由于经历了多次所谓的“奠基者效应”, 先传入的亚型在流行中得以成为当地的优势毒株。2004 ~ 2007 年, C 亚型造成的感染最多, 全球约 48% 的感染者感染了 C 亚型, 然后是 A (12%)、B (10%)、CRF02_AG (8%)、CRF01_AE (5%)、G (5%) 和 D (2%), 其中, 全部重组型 (CRFs + URFs) 约占 20%^[6]。非洲西部主要流行 CRF02_AG 和 G 亚型; 非洲东部主要流行 A 亚型, 其次为 C、D 和

URFs; 非洲南部、印度等主要流行 C 亚型; 美洲、西欧、中欧和大洋洲以 B 亚型为主; 东欧和中亚以 A 和 B 为主; 东亚主要流行 CRF07_BC、CRF08_BC 和 CRF01_AE; 在东南亚地区, 多为 CRF01_AE 和 B' 亚型; 中东和北非洲北部多为 B 和各种 CRFs^[6]。目前, 我国境内除了 CRF07_BC、CRF08_BC 和 CRF01_AE, 还存在其他数种 HIV-1 亚型的流行, 国内 HIV-1 亚型分布也呈现出明显的地区差异性, 比如河南以 B 亚型为主^[7], 广西以 CRF01_AE 和 CRF_BC (包括 CRF07_BC 和 CRF08_BC) 为主^[8]。亚型种类的多样化使我国 HIV-1 流行特征更加复杂, 所面临的 HIV-1 流行形势更加严峻。

2 亚型多样性对病毒毒力及疾病进展的影响

研究发现, 不同 HIV-1 亚型毒株在趋化因子受体利用、合胞体形成率、病毒适应能力、感染者的病毒载量等方面可有所不同^[9,10], 换言之, 不同亚型的传染力、适应性、毒力可能存在差异, 并可对疾病进展产生影响。比如: 感染 D 亚型的患者, 疾病进展快于 A、B、CRF01_AE 等亚型^[11,12]; 感染 CRF01_AE 的患者, 其 CD4 细胞下降的速度快于 B、CRF33_01B、CRF34_01B 和 G^[13]; D 亚型毒株感染者的血浆病毒载量高于 A 亚型毒株感染者^[14]; 从感染 HIV-1 到艾滋病发病的中位时间 D 亚型为 6.5 年, 重组型为 5.6 年, 混合亚型为 5.8 年, 而 A 亚型为 8.0 年^[15]。据分析, D 亚型毒株有较高的合胞体形成率和较高的 X4 嗜性^[10,16], 这现象可较好地解释 D 亚型毒株为何能更快地破坏体内的 CD4⁺ T 淋巴细胞以及机体的整个免疫系统, 从而加快 HIV 感染者发病及死亡的进程。此外, D 亚型感染者发生痴呆的比例为 89%, 而 A 亚型感染者仅为 24%, A/D 重组型与 A 或 D 亚型感染者发生痴呆的比例相近, 表明 D 亚型毒株感染者更容易出现艾滋病痴呆综合症^[17]。以上这些研究结果似乎可以说明感染 A 亚型毒株可存活较长的时间, 或者说, A 亚型感染者有更长的带毒时间, 这样, 他们传播病毒的机会应该大于其他亚

型感染者,并且随着时间的推移,A 亚型感染者人数会有更多的积累,从而出现 A 亚型毒株所占的比例呈逐渐上升的趋势。而实际上,A 亚型毒株所占的比例仍然居第 2 位,远远低于占第 1 位的 C 亚型。是否 C 亚型传播的效率高于 A 亚型,或者还有别的原因造成了这种现象,值得探讨。最近一项大型的跨国研究或许可给我们一些提示,该研究发现感染 A 亚型毒株的患者在抗病毒治疗后预后不及感染 B 和 C 亚型毒株的患者,与 B 亚型相比,在考虑其他因素的影响后,其调整死亡危险比(mortality hazard rate, MHR)为 1.59^[18],表明抗病毒治疗后感染 A 亚型毒株的患者可能面临较高的病死率。不过,由于影响因素众多,HIV 亚型对病情及预后的影响及其机制有待更深入的研究。

3 亚型多样性对 HIV-1 耐药性及抗病毒治疗效果的影响

关于不同的 HIV-1 亚型是否影响抗病毒治疗的敏感性,相关研究还不够充分,并且存在不一致的研究结果。Geretti 等^[19]比较了 A、B、C、D 亚型和 CRF02_AG 对 HAART 的治疗效果,发现各亚型均可获得满意的病毒学和免疫学应答,而从开始抗病毒治疗至 HIV 被抑制至最低检测限的时间,A 亚型需要 2.6 个月、C 亚型需要 2.8 个月,二者均快于 B 亚型(3.1 个月)。在另 1 项研究中,研究人员发现,A 亚型感染者的病毒学应答率高于 B 亚型,而免疫学应答相近^[20]。在免疫学应答方面,该结果与 Chow 等^[21]的报道相一致,后者发现,CRF01_AE 感染者抗病毒治疗后的 CD4⁺ T 淋巴细胞计数恢复至 350/ μ l 或 500/ μ l 的时间与 B 亚型感染者相近;而在病毒学应答方面,Bocket 等^[22]报道了不同的结果,他们在用一线抗病毒药物治疗 B 亚型和非 B 亚型的感染者时,发现两类感染者对药物的敏感性相近。从耐药性方面看,由于不同亚型的特定位点氨基酸对密码子使用存在一定偏性,因而发生特定突变的难易程度不同,或者可称之为基因屏障(genetic barrier)不同,使耐药性突变存在一定程度的亚型特异性,因此,不同亚型的病毒对特定药物的敏感性可能就有差异,继而影响该抗病毒药物的治疗效果^[23]。比如,A1 亚型常出现 I13V、E35D、M36I、L89M 突变,容易获得对蛋白酶抑制剂的耐药性^[24];C 亚型发生 V106M 突变的基因屏障低于 B 亚型,因此,C 亚型更容易发生 V106M 突变,进而获得对非核苷类逆转录酶抑制剂的耐药性^[25]。

4 亚型多样性对疫苗研发的影响

由于抗病毒治疗尚无法完全根除体内的 HIV,人们于是将希望转向疫苗的研发,很多人认为,预防性疫苗最终会成为控制 HIV 流行最强大有力的武器。然而,在现实中,HIV 疫苗的研发长期以来面临着重重困难,比如:缺乏可靠的动物模型,对中和抗体的抗原决定簇缺乏了解,病毒的高度变异特性使疫苗难以产生针对众多毒株的免疫效果。虽然 HIV-1 特异性免疫反应在不同亚型间存在一定的交叉反应,但是产生交叉反应的亚型种类及反应的强度非常有限^[26],即便是同一种亚型,毒株之间的变异也可达到 7%~15%,HIV 可借此逃避机体的免疫监控和杀伤。因为 HIV 的高变异性与疫苗的低免疫原性,自 1987 年第 1 个疫苗在美国开始 I 期临床试验以来,经过了近 30 年的尝试,全世界已经进入临床试验阶段的 100 多种疫苗都先后宣告失败,迄今针对任何一种亚型的病毒都没有有效的预防或治疗性疫苗。或许将来科学家们可以找到有较强免疫原性的保护性疫苗,但是我们还必须面对非常严峻的挑战,那就是病毒通过基因变异,最终逃避细胞毒性 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答和中和抗体介导的体液免疫应答。因此,在今后一段时期内,病毒的易变性及 HIV-1 亚型的多样性仍会向疫苗防治策略提出非常严峻的挑战。

5 不同亚型的传播途径及传播能力的差异

目前 HIV-1 亚型对某种传播途径的传播效率是否有影响还存在争议。有研究表明,B 亚型毒株经男男性传播及静脉吸毒传播的效率较高,而 A、C、D、G、CRF01_AE 等经异性性传播的效率较高^[27,28]。此外,John-Stewart 等^[29]发现 C 亚型毒株从生殖道排出的量高于 A 和 D 亚型毒株,也支持了 C 亚型比 A、D 亚型更容易经性途径传播的论点。有学者认为,C 亚型和 CRF01_AE 容易经异性性交传播的原因可能与它们容易侵袭生殖道黏膜上的郎汉氏细胞(Langerhans cell, LC)有关^[30]。

6 结语

综上所述,HIV-1 亚型多样性对病毒传播能力、疾病进展、抗病毒治疗和耐药性、疫苗开发等方面的影响已经使全球艾滋病的防治形势面临着更为严峻的挑战,深入研究 HIV-1 亚型多样性的发生机制及应对策略,将是人类遏制并最终消灭艾滋病历史进程中的重要课题。

参考文献

- 1 Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature

- proposal[J]. *Science*, 2000, 288(5463): 55–56.
- 2 Vallari A, Holzmayer V, Harris B, et al. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon [J]. *J Virol*, 2011, 85(3): 1403–1407.
- 3 Arien KK, Abraha A, Quinones-Mateu ME, et al. The replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2 isolates[J]. *J Virol*, 2005, 79(14): 8979–8990.
- 4 Los Alamos National Laboratory Database Sequence website[DB/OL]. <http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>.
- 5 Jia L, Li L, Li H, et al. Recombination pattern reanalysis of some HIV-1 circulating recombination forms suggest the necessity and difficulty of revision[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107349.
- 6 Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007 [J]. *AIDS*, 2011, 25(5): 679–689.
- 7 童 翀. 我国部分地区 HIV-1 传播耐药分析及深度测序对继发性耐药的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- 8 王敏连, 梁冰玉, 叶 力, 等. 广西 HIV-1 流行株 env 基因 C2V3 区序列特征和亚型研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(12): 1191–1194.
- 9 Kaleebu P, Nankya IL, Yirell DL, et al. Relation between chemokine receptor use, disease stage, and HIV-1 subtypes A and D: results from a rural Ugandan cohort[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45(1): 28–33.
- 10 Schuitemaker H, van't Wout AB, Lusso P. Clinical significance of HIV-1 coreceptor usage[J]. *J Transl Med*, 2011, 9(Suppl 1): S5.
- 11 Easterbrook PJ, Smith M, Mullen J, et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy [J]. *J Int AIDS Soc*, 2010, 13: 4.
- 12 Pant Pai N, Shivkumar S, Cajas JM. Does genetic diversity of HIV-1 non-B subtypes differentially impact disease progression in treatment-naïve HIV-1-infected individuals? A systematic review of evidence: 1996–2010 [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 59(4): 382–388.
- 13 Ng OT, Lin L, Laeyendecker O, et al. Increased rate of CD4⁺ T-cell decline and faster time to antiretroviral therapy in HIV-1 subtype CRF01_AE infected seroconverters in Singapore [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e15738.
- 14 Morgan D, Kaleebu P, Whitworth J, et al. The stability between two HIV-1 RNA measurements one year apart and the relationship with HIV subtype in rural Uganda [J]. *Int J STD AIDS*, 2001, 12(2): 116–121.
- 15 Kiwanuka N, Laeyendecker O, Robb M, et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(5): 707–713.
- 16 Kaleebu P, Nankya IL, Yirell DL, et al. Relation between chemokine receptor use, disease stage, and HIV-1 subtypes A and D: results from a rural Ugandan cohort[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45(1): 28–33.
- 17 Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky RL, et al. HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(5): 780–786.
- 18 Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Canadian Observational Cohort Collaboration (CANOC), The UK Collaborative HIV Cohort Study (UK CHIC), et al. Mortality of treated HIV-1 positive individuals according to viral subtype in Europe and Canada: collaborative cohort analysis [J]. *AIDS*, 2016, 30(3): 503–513.
- 19 Geretti AM, Harrison L, Green H, et al. Effect of HIV-1 subtype on virologic and immunologic response to starting highly active antiretroviral therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(9): 1296–1305.
- 20 Paraskevis D, Touloumi G, Bakoyannis G, et al. Effect of HIV type 1 subtype on virological and immunological response to combination antiretroviral therapy: evidence for a more rapid viral suppression for subtype A than subtype B-infected Greek individuals [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013, 29(3): 461–469.
- 21 Chow WZ, Lim SH, Ong LY, et al. Impact of HIV-1 subtype on the time to CD4⁺ T-cell recovery in combination antiretroviral therapy (cART)-experienced patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137281.
- 22 Bocket L, Cheret A, Deuffic-Burban S, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness [J]. *Antivir Ther*, 2005, 10(2): 247–254.
- 23 Luber AD. Genetic barriers to resistance and impact on clinical response [J]. *MedGenMed*, 2005, 7(3): 69.
- 24 Davanos N, Panos G, Gogos CA, et al. HIV-1 subtype characteristics of infected persons living in southwestern Greece [J]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2015, 7: 277–283.
- 25 苏齐鉴, 闭志友, 周 平, 等. 123 株人类免疫缺陷病毒-1 重组亚型主要耐药性突变的基因屏障 [J]. *中华传染病杂志*, 2010, 28(8): 449–454.
- 26 McKinnon LR, Ball TB, Kimani J, et al. Cross-clade CD8⁺ T-cell responses with a preference for the predominant circulating clade [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40(3): 245–249.
- 27 Hoenigl M, Chaillon A, Kessler HH, et al. Characterization of HIV transmission in South-East Austria [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151478.
- 28 Ragonnet-Cronin M, Lycett SJ, Hoderroft EB, et al. Transmission of non-B HIV subtypes in the United Kingdom is increasingly driven by large non-heterosexual transmission clusters [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(9): 1410–1418.
- 29 John-Stewart GC, Nduati RW, Rousseau CM, et al. Subtype C is associated with increased vaginal shedding of HIV-1 [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(3): 492–496.
- 30 Bhoopat L, Rithaporn TS, Khunamornpong S, et al. Cell reservoirs in lymph nodes infected with HIV-1 subtype E differ from subtype B: identification by combined in situ polymerase chain reaction and immunohistochemistry [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(2): 255–263.