

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.06.015

文章编号: 1005-8982(2016)06-0069-06

新进展研究

## CCR5-D32 杂合性对 HIV-1 感染者高效抗逆转录病毒治疗病毒学反应与免疫学反应影响的 meta 分析

闻颖, 邓宝成, 刘沛

(中国医科大学附属第一医院 传染科, 辽宁 沈阳 110001)

**摘要:目的** 评价趋化因子受体 5-D32(CCR5-D32)杂合性对 HIV-1 感染者高效抗逆转录病毒治疗病毒学反应与免疫学反应的影响。**方法** 在 PubMed, Web of Science 和 China Biology Medicine 数据库检索, 文献收录至 2015 年 10 月 1 日。**结果** 按照入选标准, 有 11 篇文献入选病毒学反应分析, 4 篇文献入选免疫学反应分析。CCR5-D32 杂合性人群病毒学反应较高 ( $OR=1.24; 95\%CI=1.15 \sim 1.35; P=0.000$ ), 免疫学反应也较高 ( $OR=1.17, 95\%CI=1.04 \sim 1.31, P=0.009$ )。病毒学反应亚组分析, 在至少 1 年的观察期以及具有稍高的 HIV RNA 检测门槛的研究中, CCR5-D32 杂合性与较高的病毒学反应具有相关性。由于文献少, 免疫学反应分析中无法进行亚组分析。**结论** CCR5-D32 杂合性人群病毒学反应较高。其与免疫学反应的相关性由于文献偏少仍需进一步证实。

**关键词:** CCR5-D32 杂合性; 高效抗逆转录病毒治疗; 病毒学反应; 免疫学反应; meta 分析

**中图分类号:** R512.91

**文献标识码:** B

## Effects of CCR5-D32 heterozygosity on virological and immunological responses to highly-active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis

Ying Wen, Bao-cheng Deng, Pei Liu

(Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of C-C chemokine receptor 5-D32 (CCR5-D32) heterozygosity of HIV-1-infected patients on the virological and immunological responses to highly-active antiretroviral therapy (HAART). **Methods** A literature search on the articles published before October 1, 2015 was conducted in the PubMed, Web of Science and China Biology Medicine databases. **Results** Eleven studies on virological response and only four studies on immunological response were eligible for inclusion. Populations with CCR5-D32 heterozygosity had stronger virological ( $OR = 1.24; 95\% CI = 1.15-1.35; P = 0.000$ ) and immunological ( $OR = 1.17; 95\% CI = 1.04-1.31; P = 0.009$ ) responses to HAART. There was a significant association between CCR5-D32 heterozygosity and stronger virological response in studies that involved at least one year of observation and a high threshold of detection for HIV RNA. Due to an insufficient number of eligible studies, further subgroup analyses of immunological responses could not be performed. **Conclusions** Stronger virological response has been found in the populations with CCR5-D32 heterozygosity. The association of CCR5-D32 heterozygosity with immunological response still needs further confirmation.

**Keywords:** CCR5-D32 heterozygosity; highly-active antiretroviral therapy; virological response; immunological response; meta-analysis

收稿日期: 2015-11-17

[通信作者] 闻颖, E-mail: [wenyng666466@163.com](mailto:wenyng666466@163.com); Tel: 15840210638

从 1996 年高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的应用, 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者的 HIV 病毒复制得到控制, 带来了免疫学重建以及临床预后的改善<sup>[1]</sup>。然而, 在部分患者中, HAART 治疗的有效性受到多种因素的影响, 如病毒变异、患者依从性、HAART 治疗方案、HIV 疾病分期等。然而, 宿主因素对 HAART 的疗效也发挥重要作用。趋化因子受体 5 (C-C chemokine receptor 5, CCR5) 是 HIV 进入 CD4<sup>+</sup> T 靶细胞的关键表面受体<sup>[2]</sup>。全世界普遍流行的 HIV-1 亚型 C (C-HIV), 即为 CCR5 嗜性。趋化因子受体 5-D32 (CCR5-D32), 是 CCR5 等位基因 32 个碱基缺失, 其可编码功能缺失的 CCR5。CCR5-D32 纯合子 (CCR5 D32/D32) 的个体是非常稀少的 (白人中大约占 1%), 该类人群对 HIV 感染具有天然抵抗力<sup>[3-4]</sup>。此外, CCR5-D32 杂合子 (CCR5 wt/D32) 的个体, CD4<sup>+</sup> T 靶细胞的 CCR5 表达也是减少的, 导致该类人群对 CCR5 嗜性的 HIV 感染易感性大大降低<sup>[5]</sup>。在 HIV 感染疾病的自然进程中, CCR5 wt/D32 人群较 CCR5 野生型 (CCR5 wt/wt) 人群进展缓慢, 这可能与 CCR5 wt/D32 人群 HIV 病毒载量较低和 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数较高有关<sup>[6-7]</sup>。在 HAART 药物种类有限的众多地区, 明确 CCR5-D32 杂合性对 HIV-1 感染者 HAART 病毒学反应与免疫学反应的影响十分重要。然而迄今为止的这方面研究尚无定论, 一些研究认为两者有相关性<sup>[8-15]</sup>, 另一些研究却否定该种联系<sup>[16-18]</sup>, 主要是这些研究采用的人选标准不同。不同的 HAART 药物方案、评估时间点、初治或复治的背景、HIVRNA 的检测阈值都可能对结果产生影响。因此, 应用 meta 分析通过增加样本量、减少偏倚来对该结果进行分析, 以明确 CCR5-D32 杂合性是否对 HIV-1 感染者 HAART 病毒学反应与免疫学反应产生影响, 并对上述的影响因素进行分析, 以指导临床更好的评价 HIV 患者 HAART 后的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

计算机检索 PubMed, Web of Science and China Biology Medicine (CBM) 数据库, 检索从建库至 2015 年 10 月 1 日文献; 英文检索词: (“CCR5”或 “chemokine receptor 5”) 和 (“HIV”或 “Human Immunodeficiency Virus”或 “AIDS”) 和 (“antiretroviral”

或 “HAART”); 中文检索词: 趋化因子受体 5 和人类免疫缺陷病毒或艾滋病和抗病毒治疗。

### 1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准: ① HIV 病人使用 HAART 治疗; ② 治疗方案是 HAART, 而非单药治疗; ③ 研究 CCR5-D32 的杂合性; ④ 研究类型为: 队列研究、病例对照研究或横断面研究, 内容涉及 CCR5-D32 异质性对 HAART 病毒学反应与免疫学反应的影响。排除标准: ① 与先前文章类似; ② 数据不全; ③ 缺乏对照; ④ meta 分析、综述或评论文章。

### 1.3 文献提取

由闻颖, 邓宝成, 刘沛 3 位作者独立提取文献数据, 并共同检查汇总。从 11 篇文献中提取以下数据: 第一作者、出版年限、种族、国家、样本大小、CCR5-D32 测序方法、HIVRNA 检测阈值、评估时间点、是否初治、HAART 方案。对 HAART 启动时的 CD4<sup>+</sup> T 计数与 HIVRNA 也要进行评估。同时采用 (Sacks Quality Assessment Checklist, SQAC) 量表对纳入文献进行质量评价 (0 ~ 50 分)。

### 1.4 统计学方法

采用 STATA 11.0 统计学软件 (StataCorp, College Station, TX) 进行数据分析, 应用 95% 可信区间的优势比 (odds ratios, ORs) 评估 CCR5-D32 杂合性对 HAART 病毒学反应与免疫学反应的影响。针对 HIVRNA 检测阈值、评估时间点、是否初治、HAART 方案进一步进行亚组分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。存在异质性的资料, 应用随机效应模型, 否则应用固定效应模型分析。应用 Egger's 和 Begger's 检验明确有否发表偏倚。同时进行敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 检索流程与纳入文献特征

首先, 应用上述关键词检索到 1 139 篇文献; 然后, 根据标题与关键词, 1 083 篇文献被剔除; 剩余的 56 篇文献经详阅摘要与全文后, 45 篇文献被剔除; 最后, 11 篇文献入组 CCR5-D32 杂合性对 HAART 病毒学反应影响<sup>[8-10, 11-17]</sup>, 文献筛选流程图 (见图 1), 且其中仅 4 篇文献入组 CCR5-D32 杂合性对 HAART 免疫学反应影响<sup>[9-10, 12-13]</sup>。出版年限从 1998 年到 2010 年。所有文献 CCR5 基因分型的 DNA 样本均来自患者的外周血。CCR5 基因分型方法为 PCR 限制性片段长度多态性分析、DNA 测序、聚丙烯酰胺。

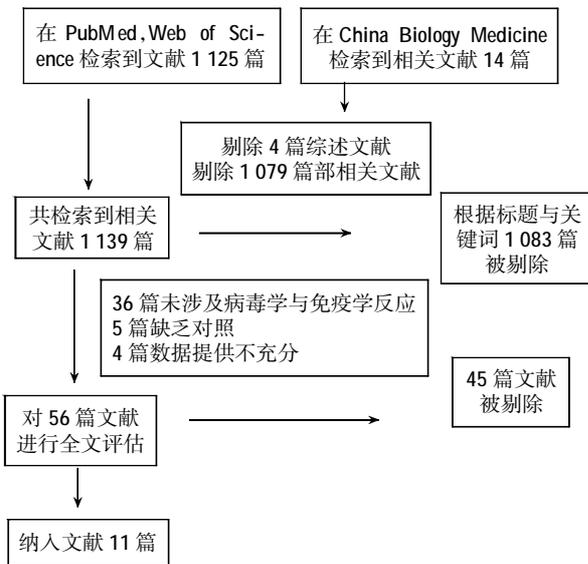


图 1 文献筛选流程图

凝胶分析和琼脂糖凝胶分析。共检测到 CCR5 的 3 种基因分型: CCR5 wt/wt、CCR5 wt/D32、CCR5 D32/D32。其中 2 例 CCR5 D32/D32 的患者未纳入 meta 分析中<sup>[10,17]</sup>。应用哈代 - 温伯格平衡定律(The Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)检验基因型的分布,未发现偏倚 ( $P > 0.05$ )。样本大小从 107 例到 1174 例,主要为高加索人群。入选文献特征,见附表。在 CCR5 wt/wt 与 CCR5 wt/D32 两组患者中,比较 HAART 启动时的 CD4<sup>+</sup> T 计数及 HIVRNA 水平,有 9 篇文献的 HAART 启动时的 CD4<sup>+</sup> T 计数及 HIVRNA 水平无差异;而在 2 篇文献中<sup>[8-9]</sup>, CCR5 wt/D32 患者有较低的 HIVRNA 水平与较高的 CD4<sup>+</sup> T 计数。有 10 篇文献 HAART 启动时的 CD4<sup>+</sup> T 计数小于 350 cells/ $\mu$ l,仅 1 篇文献 HAART 启动时的 CD4<sup>+</sup> T 计数大于 350 cells/ $\mu$ l<sup>[15]</sup>。

附表 纳入研究的基本特征

第一作者发表时间	国家	种族 /%	研究类型	wt/D32/ 例		wt/wt/ 例		wt/D32/ 例		wt/wt/ 例	
				VR	NVR	VR	NVR	IR	NIR	IR	NIR
Laurichesse JJ 2010	法国	白种人(74)	队列	63	32	264	242	52	43	248	258
Brumme ZL 2005	加拿大	白种人	队列	144	27	762	241	N	N	N	N
Laurichesse JJ 2007	法国	白种人	队列	29	19	121	154	34	29	178	193
Valdez 1999	美国	白种人	队列	17	4	52	40	I	I	I	I
Guerin S 2000	法国	白种人	队列	20	2	94	50	20	2	96	48
Kasten S 2000	德国	白种人(79)	队列	24	0	58	25	24	0	66	17
Bogner IR 2004	德国	白种人	队列	24	1	160	71	I	I	I	I
Obrien TR 2000	美国	白种人	队列	58	9	171	34	N	N	N	N
Bratt G 1998	瑞典	白种人	队列	27	10	66	32	N	N	N	N
Brumme ZL 2001	加拿大	白种人	队列	40	22	199	161	I	I	I	I
Puissant B 2006	法国	白种人	队列	21	7	83	58	I	I	I	I

第一作者发表时间	基因分型方法	评估时间	HIVRNA 检测限 / (copies/ml)	HAART 方案	初治比例 /%	HWE test		SQAC 评分
						$\chi^2$ 值	P 值	
Laurichesse JJ 2010	聚丙烯酰胺凝胶分析	4 个月 ~3 年	500	PI	44	1.170	0.280	41
Brumme ZL 2005	DNA 测序	1 年	400	PI 或其他	100	0.754	0.385	43
Laurichesse JJ 2007	聚丙烯酰胺凝胶分析	1 年	500	PI 或其他	12	0.584	0.445	45
Valdez 1999	未提	1 年	400	PI	0	0.100	0.752	42
Guerin S 2000	未提	6 个月	500	PI	0	0.020	0.888	46
Kasten S 2000	琼脂糖凝胶分析	18 个月(中位时间)	500	PI 或其他	39	0.004	0.953	47
Bogner IR 2004	琼脂糖凝胶分析	6 个月 ~39 个月	50	PI 或其他	100	0.004	0.953	46
Obrien TR 2000	聚丙烯酰胺凝胶分析	16 周 ~28 周	200	PI	0	0.587	0.443	44
Bratt G 1998	DNA 测序	1 年	500	PI	23	0.767	0.381	48
Brumme ZL 2001	琼脂糖凝胶分析	1 年	400	PI 或其他	100	0.748	0.387	45
Puissant B 2006	PCR 限制性片段长度多态性分析	6 个月 ~1 年	20	PI 或其他	30	0.211	0.646	46

注:SVR:sustained virological responder(持续病毒学应答);VR:virological responder(病毒学反应);NVR:non-virological responder(病毒学无反应);IR:immunological response(免疫学反应);NIR:non-immunological response(免疫学无反应);PI:protease inhibitor(蛋白酶抑制剂);N:no mention(未提及);I:insufficient data(数据不足);HWE:The Hardy-Weinberg equilibrium(哈代 - 温伯格平衡定律);SQAC:Sacks Quality Assessment Checklist;CCR5wt/wt:CCR5 野生型;CCR5 wt/D32:CCR5-D32 杂合子

### 2.2 CCR5-D32 杂合性与 HAART 病毒学反应的相关性与亚组分析

在纳入的 11 篇文献中,病毒学反应定义为,低于检测门槛。由于文献的异质性明显( $P < 0.05$ ),应用随机效应模型。结果表明,CCR5 wt/D32 人群对 HAART 的病毒学反应较高( $OR\hat{R}=1.24; 95\%CI=1.15 \sim 1.35, P=0.000$ ),见图 2。针对 HIVRNA 检测门槛进行的亚组分析表明,在 HIVRNA 检测门槛为 400 copies/ml 的 8 篇文献中病毒学反应较高( $OR\hat{R}=1.26, 95\%CI=1.15 \sim 1.38, P=0.000$ ),而采用更低的检测门槛的 3 篇文献中缺乏该联系( $OR\hat{R}=1.22, 95\%CI=0.98 \sim 1.51, P=0.076$ ),见图 3A。针对评估时间点进行的亚组分析表明,在至少进行 1 年评估的 9 篇文献中病毒学反应较高( $OR\hat{R}=1.26, 95\%CI=1.16 \sim 1.38, P=0.000$ ),而在仅观察 6 个月的 2 篇文献中缺乏这种联系( $OR\hat{R}=1.19, 95\%CI=0.89 \sim 1.59, P=0.232$ ),见图 3B。此外,进一步亚组分析表明,病毒学反应与初治或经治( $OR\hat{R}=1.21, 95\%CI=1.03 \sim 1.43, P=0.021; OR\hat{R}=1.26, 95\%CI=1.14 \sim 1.40, P=0.000$ )无关;与 HAART 方案(PI 方案或各种方案)也无关( $OR\hat{R}=1.21, 95\%CI=1.07 \sim 1.36, P=0.002; OR\hat{R}=1.29, 95\%CI=1.13 \sim 1.47, P=0.000$ )。

### 2.3 CCR5-D32 杂合性与 HAART 免疫学反应的相关性

在纳入 CCR5-D32 杂合性对 HAART 免疫学反应影响的 4 篇文献中,所采用的免疫学反应定义是不同,包括:CD4<sup>+</sup> T 计数增加了 50 cells/ $\mu$ l, CD4<sup>+</sup> T 计数增加 100 cells/ $\mu$ l, CD4<sup>+</sup> T 计数增加到 200 cells/ $\mu$ l 以上, CD4<sup>+</sup> T 计数增加到 200 cells/ $\mu$ l 以上。该文献评估时间点也不同,见附表。由于文献的

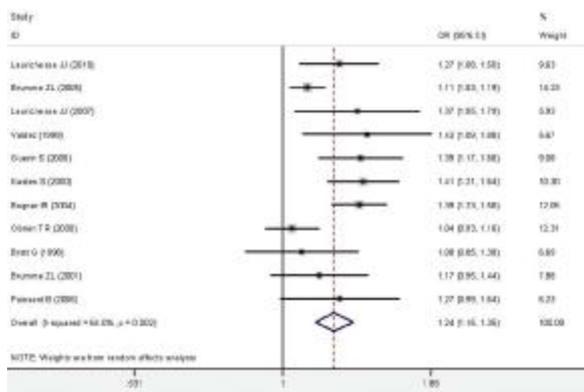
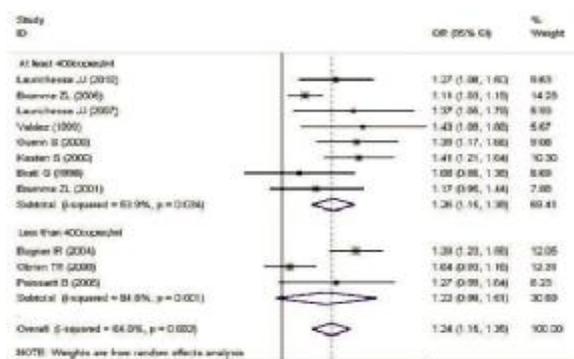


图 2 CCR5-D32 杂合性与 HAART 治疗病毒学反应的相关性

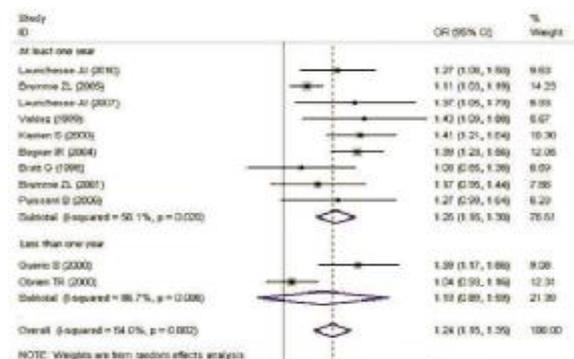
异质性不明显( $P > 0.05$ ),故应用固定效应模型。结果表明,CCR5 wt/D32 人群对 HAART 免疫学反应较高( $OR\hat{R}=1.17, 95\%CI=1.04 \sim 1.31, P=0.009$ ),见图 4。由于文献少,免疫学反应无法进行亚组分析。

### 2.4 发表偏倚评价与敏感度分析

Begger's 漏斗图形状对称,见图 5; Egger's 线性回归结果表明,无论是针对病毒学反应( $t=1.7, P=0.123$ ),还是针对免疫学反应的研究( $t=-0.74, P=0.537$ ),均提示发表偏倚小。敏感度分析结果排除了单个文献对  $OR\hat{R}$  的统计学影响。



A



B

图 3 A: CCR5-D32 杂合性与 HAART 治疗病毒学反应相关性的 HIVRNA 检测门槛亚组分析; B: 评估时间亚组分析

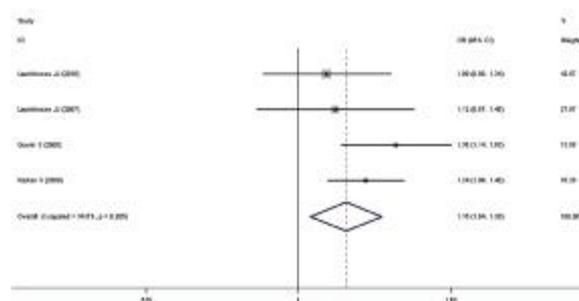


图 4 CCR5-D32 杂合性与 HAART 治疗免疫学反应的相关性

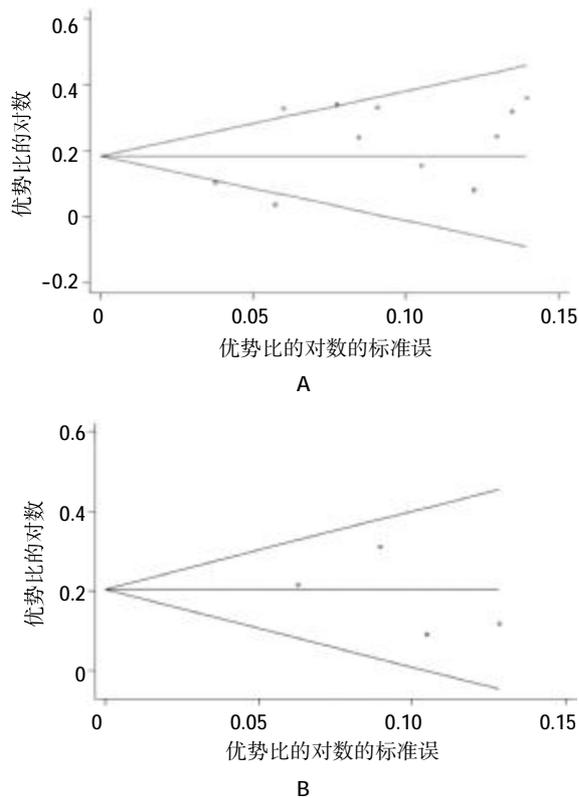


图5 A: CCR5-D32杂合性与HAART治疗病毒学反应的相关性发表偏倚评价; B: CCR5-D32杂合性对HAART治疗免疫学反应的相关性发表偏倚评价

### 3 讨论

本研究发现:①CCR5 wt/D32人群对HAART的病毒学反应较高;该联系主要体现在至少1年的观察期以及具有稍高的HIV RNA检测门槛的研究中,且独立于HAART启动时的CD4<sup>+</sup>T计数及HIVRNA水平这两个已知的预测因素,既往未见此类报道;②CCR5-D32杂合性人群对HAART的免疫学反应较高。由于文献少,免疫学反应无法进行亚组分析;③在高加索人群中,10%~25%的患者为CCR5 wt/D32,这与已发表文献一致<sup>[19]</sup>。

到目前为止,尽管CCR5-D32杂合性对HIV-1感染者HAART病毒学反应与免疫学反应的影响尚无定论,尚缺乏这方面相关的meta分析文章,但重要的是没有文献提出CCR5 wt/D32的劣效性。Kasten等<sup>[13]</sup>认为,在基线HIVRNA、CD4<sup>+</sup>T计数没有统计学差异的前提下,CCR5 wt/D32杂合性人群病毒学反应与免疫学反应均较高。而Brumme等认为,单变量分析表明CCR5 wt/D32杂合性人群病毒学反应较高,但调整基线因素如依从性等的多元回归分析

差异无统计学意义<sup>[8]</sup>。本文研究结果,即CCR5 wt/D32人群对HAART病毒学反应较高,可能与NSI/R5转换SI/X4的过程延缓以及细胞表面CCR5与嗜淋巴细胞受体4[chemokine (C-X-C motif)receptor 4,CXCR4]表达同时减少有关<sup>[20]</sup>。CCR5 wt/D32人群对HAART的病毒学反应较高,该联系一方面体现在至少1年的观察期,揭示了CCR5 wt/D32这一宿主因素有利于HAART后的持久病毒学应答。另一方面体现在稍高的HIV RNA检测门槛,揭示CCR5 wt/D32这一宿主因素有利于HAART后HIV储存库衰减缓慢患者的病毒学抑制<sup>[21]</sup>。新近研究表明,CCR5 wt/D32人群由于HIVRNA转录受到抑制,HIV储存库复制水平较低<sup>[22]</sup>。需要指出:①在本研究中,病毒学反应与初治或经治无关,这与先前文献不一致<sup>[23]</sup>;该文献指出经治患者SI/X4增强,可能降低CCR5 wt/D32这一宿主因素的有利作用;②在本研究中,病毒学反应与HAART方案(PI方案或各种方案)无关,与先前文献不一致<sup>[24]</sup>,该文献指出PI方案联系着更高的病毒学应答。

虽然样本量偏小及回顾性的meta分析可能使本研究存在一定限制,但本研究却首次针对CCR5-D32杂合性对HIV-1感染者HAART病毒学反应与免疫学反应影响进行meta分析,且根据纳入标准,纳入文献的质量得到了保证。数据提取、分析的准确性也得到了保证。敏感性分析与发表偏倚评价保证了统计结果的可靠性。

综上所述,CCR5-D32这一宿主因素是HAART后病毒学应答的有利预测因子。CCR5-D32这一宿主因素与HAART后免疫学应答也有一定联系,但需更多文献加以证实。

#### 参 考 文 献:

- [1] Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population [J]. Royal Free Centre for HIV Medicine AIDS, 2000, 14(11): 1545-1552.
- [2] Deng H, Liur, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1 [J]. Nature, 1996, 381 (6584): 661-666.
- [3] Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression [J]. Nat Med, 1996, 2(11): 1240-1243.
- [4] Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed indi-

- viduals to HIV-1 infection[J]. *Cell*, 1996, 86(3): 367-377.
- [5] Benkirane M, Jin DY, Chun RF, et al. Mechanism of transdominant inhibition of CCR5-mediated HIV-1 infection by ccr5 delta 32[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(49): 30603-30606.
- [6] Meyer L, Magierowska M, Huber JB, et al. Early protective effect of CCR-5 delta 32 heterozygosity on HIV-1 disease progression: relationship with viral load. The SEROCO study group[J]. *AIDS*, 1997, 11(11): 73-78.
- [7] Stewart GJ, Ashton LJ, Biti RA, et al. Increased frequency of CCR-5 delta 32 heterozygotes among long-term non-progressors with HIV-1 infection[J]. The Australian Long-Term Non-Progressor Study Group. *AIDS*, 1997, 11(15): 1833-1838.
- [8] Brumme ZL, Henrick BM, Brumme CJ, et al. Short communication. Association of the CCR5 delta 32 mutation with clinical response and >5-year survival following initiation of first triple antiretroviral regimen[J]. *Antivir Ther*, 2005, 10(7): 849-853.
- [9] Laurichesse JJ, Taieb A, Capoulade-Metay C, et al. long-term virological response related to CCR5 Delta32 deletion in HIV-1-infected patients started on highly active antiretroviral therapy[J]. *HIV Med*, 2010, 11(4): 239-244.
- [10] Laurichesse JJ, Persoz A, Theodorou I, et al. Improved virological response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients carrying the CCR5 delta 32 deletion[J]. *HIV Med*, 2007, 8(4): 213-219.
- [11] Valdez H, Purvis SF, Lederman MM, et al. Association of the CCR5delta32 mutation with improved response to antiretroviral therapy[J]. *JAMA*, 1999, 282(8): 734.
- [12] Guerin S, Meyer L, Theodorou I, et al. CCR5 delta 32 deletion and response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients[J]. *AIDS*, 2000, 14(17): 2788-2790.
- [13] Kasten S, Goldwisch A, Schmitt M, et al. Positive influence of the delta 32 CCR5 allele on response to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infected patients[J]. *Eur J Med Res*, 2000, 5(8): 323-328.
- [14] Bogner JR, Lutz B, Klein HG, et al. Association of highly active antiretroviral therapy failure with chemokine receptor 5 wild type[J]. *HIV Med*, 2004, 5(4): 264-272.
- [15] O'brien TR, Mcdermott DH, Ioannidis JP, et al. Effect of chemokine receptor gene polymorphisms on the response to potent antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2000, 14(7): 821-826.
- [16] Bratt G, Karlsson A, Leandersson AC, et al. Treatment history and baseline viral load, but not viral tropism or CCR-5 genotype, influence prolonged antiviral efficacy of highly active antiretroviral treatment[J]. *AIDS*, 1998, 12(16): 2193-2202.
- [17] Brumme ZL, Chan KJ, Dong W, et al. CCR5 Delta32 and promoter polymorphisms are not correlated with initial virological or immunological treatment response[J]. *AIDS*, 2001, 15(17): 2259-2266.
- [18] Puissant B, Roubinet F, Massip P, et al. Analysis of CCR5, CCR2, CX3CR1, and SDF1 polymorphisms in HIV-positive treated patients: impact on response to HAART and on peripheral T lymphocyte counts[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006, 22(2): 153-162.
- [19] Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion[J]. *Nat Genet*, 1997, 16(1): 100-103.
- [20] Agrawal L, Lu X, Qingwen J, et al. Role for CCR5 delta 32 protein in resistance to R5, R5X4, and X4 human immunodeficiency virus type 1 in primary CD4<sup>+</sup> cells[J]. *J Virol*, 2004, 78(5): 2277-2287.
- [21] Ramratnam B, Mittler JE, Zhang L, et al. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged antiretroviral therapy[J]. *Nat Med*, 2000, 6(1): 82-85.
- [22] Wang C, Abdel-mohsen M, Strain MC, et al. Decreased HIV type 1 transcription in CCR5-Δ32 heterozygotes during suppressive antiretroviral therapy[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(11): 1838-1843.
- [23] Skrabal K, Trouplin V, Labrosse B, et al. Impact of antiretroviral treatment on the tropism of HIV-1 plasma virus populations [J]. *AIDS*, 2003, 17(6): 809-814.
- [24] Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Superior virological response to boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in an observational treatment programme[J]. *HIV Med*, 2007, 8(2): 80-85.

(张蕾 编辑)