

# 云南省德宏州2012—2014年成年艾滋病患者抗病毒治疗耐药发生及影响因素研究

姚仕堂 姚媛 时允 李品银 许元武 杨文芹 章银娣 尹春英 寸柳青  
翟志坚 何纳 段松

678400 芒市,德宏州疾病预防控制中心艾滋病性病防治科(姚仕堂、段松); 200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室、公共卫生安全教育部重点实验室(姚媛、何纳); 678400 芒市人民医院(时允); 678600 瑞丽市人民医院(李品银); 678700 陇川县人民医院(许元武); 679300 盈江县人民医院(杨文芹); 678400 芒市,德宏州人民医院(章银娣); 679200 梁河县人民医院(尹春英); 678300 盈江县中医院(寸柳青); 678500 畹町医院(翟志坚)

姚仕堂、姚媛同为第一作者

通信作者:何纳, Email: nhe@shmu.edu.cn; 段松, Email: dhduansong@sina.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.009

**【摘要】 目的** 了解云南省德宏州2012—2014年成年艾滋病患者抗病毒治疗耐药发生情况及其影响因素。**方法** 采用队列研究方法,对2012年底在云南省德宏州接受抗病毒治疗半年及以上 $\geq 15$ 岁的3 715例艾滋病患者,随访观察治疗12个月及24个月时的耐药发生情况。**结果** 3 715例患者以男性(56.6%)、26~45岁(72.6%)、已婚(76.0%)为主。感染途径主要是性传播(75.3%),基线治疗方案以奈韦拉平(NVP)+拉米夫定(3TC)+齐多夫定(AZT)组合相对较多(38.2%)。随访期间至少接受过一次HIV病毒载量检测的患者共3 556例(95.7%),其中至少出现一次血浆病毒载量 $\geq 1 000$ 拷贝/ml者253例(7.1%),均接受耐药检测,其中211例(83.4%)进行了耐药相关基因位点突变检测并有82例(38.9%)出现不同程度的耐药。2013年新发耐药52例,总人群新发耐药率为1.43/100人年;2014年新发耐药30例,总人群新发耐药率为0.88/100人年;整个队列的2年随访期间总新发耐药率为1.13/100人年。多因素logistic回归分析显示:年龄 $\leq 25$ 岁、吸毒传播、基线治疗方案为D4T+3TC+NVP和基线CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞(CD<sub>4</sub>)计数 $\leq 200$ 个/ $\mu$ l者耐药发生率比年龄 $> 25$ 岁、性途径传播、基线治疗方案为NVP+3TC+AZT和基线CD<sub>4</sub>计数 $\geq 351$ 个/ $\mu$ l者高,差异有统计学意义。耐药患者中共发现11种HIV基因亚型,以CRF\_BC(31.7%)、CRF01\_AE(22.0%)、C亚型(19.5%)占多数,其中CRF\_BC/B'亚型、CRF\_BC/CRF\_01B亚型和CRF\_BC/C亚型为混合病毒亚型的耐药者。耐药患者多数对NRTIs和NNRTIs耐药,耐药突变位点分别以M184V和K103N为主。**结论** 云南省德宏州成年患者抗病毒治疗新发耐药率相对较低,但对于年龄较小和吸毒传播者应加强抗病毒治疗依从性教育,及时监测耐药发生。

**【关键词】** 艾滋病患者; 抗病毒治疗; 耐药性; 德宏州

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81373062); 国家科技重大专项(2012ZX10001001004, 2013ZX10004906); 国家重点地区艾滋病防治项目

**Drug resistance and influencing factors in adult AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong, Yunnan province** Yao Shitang, Yao Yuan, Shi Yun, Li Pinyin, Xu Yuanwu, Yang Wenqin, Zhang Yindi, Yin Chunying, Cun Liuqing, Zhai Zhijian, He Na, Duan Song

Dehong Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Mangshi 678400, China (Yao ST, Duan S); Department of Epidemiology and Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China (Yao Y, He N); Mangshi City People's Hospital, Mangshi 678400, China (Shi Y); Ruili City People's Hospital, Ruili 678600, China (Li PY); Longchuan County People's Hospital, Longchuan 678700, China (Xu YW); Yingjiang County People's Hospital, Yingjiang 679300, China (Yang WQ); Dehong Prefecture People's Hospital, Mangshi 678400,

China (Zhang YD); Lianghe County People's Hospital, Lianghe 679200, China (Yin CY); Yingjiang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yingjiang 678300, China (Cun LQ); Wanding Hospital, Wanding 678500, China (Zhai ZJ)

Yao Shitang and Yao Yuan are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding authors: He Na, Email: nhe@shmu.edu.cn; Duan Song, Email: dhduansong@sina.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the incidence of drug resistance in adult AIDS patients receiving antiretroviral treatment (ART) and influencing factors in Dehong prefecture, Yunnan province during 2012–2014. **Methods** For this cohort study, all the AIDS patients aged over 15 and receiving ART in Dehong were screened for HIV drug resistance in 2012, and 3 715 patients who had received ART for more than 6 months were enrolled for 12 months and 24 months follow up. **Results** Among the 3 715 patients, 56.6% were males, 72.6% were aged 26–45 years and 76.0% were married. The main treatment regimen was nevirapine (NVP) + lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT) (38.2%). A total of 3 556 patients (95.7%) received at least one viral load testing during the two years follow-up, among them 253 (7.1%) patients had VL  $\geq 1\ 000$  copies/ml, in which 211 (83.4%) received drug resistance related gene mutation testing, the results indicated that the drug resistance developed in 52 and 39 patients in 2013 and 2014 (1.43 per 100 person years and 0.88 per 100 person years) respectively. The overall HIV drug incidence was 1.13 per 100 person years. Multivariate regression analysis indicated that age  $\leq 25$  years, to be infected through drug use, treatment regimen as D4T + 3TC + NVP and baseline CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T cells  $\leq 200$  cells/ $\mu$ l were the risk factor of HIV drug resistance. Eleven HIV gene subtypes were detected in the 82 patients with newly developed drug resistance, CRF\_BC was predominant (31.7%), followed by CRF01\_AE (22.0%) and C (19.5%). Ten patients were infected with mixed subtypes of CRF\_BC/B', CRF\_BC/CRF\_01B and CRF\_BC/C. Most of the 82 patients were resistant to NRTIs and NNRTIs, the main mutation loci were M184V and K103N. **Conclusions** The incidence of drug resistance in adult AIDS patients receiving ART was relatively low in Dehong. However, it is necessary to conduct the health education in young people and drug users to improve the treatment compliance and strengthen the surveillance for HIV drug resistance.

**【Key words】** AIDS patients; antiretroviral treatment; Resistance; Dehong prefecture

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81373062); National Science and Technology Major Project of China (2012ZX10001001004, 2013ZX10004906); National AIDS Control Projects in Key Areas

抗反转录病毒治疗 (antiretroviral treatment, ART) 或简称抗病毒治疗能有效抑制艾滋病患者体内 HIV 复制, 降低病死率, 延长患者生命<sup>[1]</sup>。云南省德宏州自 2004 年起为艾滋病患者提供免费抗病毒治疗, 取得了良好的效果<sup>[2]</sup>, 但广泛开展的抗病毒治疗也会导致 HIV 耐药突变和耐药株的发生, 从而影响抗病毒治疗效果。现有的耐药研究多为横断面研究<sup>[3-4]</sup>, 队列研究较为欠缺, 为了解德宏州接受抗病毒治疗的艾滋病患者耐药的发生情况, 于 2012—2014 年对德宏州内接受抗病毒治疗的成年艾滋病患者开展了相关队列研究。

## 对象与方法

1. 研究对象: 截止 2012 年 12 月 31 日, 德宏州年龄  $\geq 15$  岁成年艾滋病患者抗病毒治疗满半年及以上并进行病毒载量检测的患者有 3 964 例, 其中, 血浆病毒载量  $\geq 1\ 000$  拷贝/ml 的有 402 例, 均根据《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》的要求进行了耐药检测, 198 例显示耐药。将血浆病毒载量  $< 1\ 000$  拷贝/ml 和血浆病毒载量  $\geq 1\ 000$  拷贝/ml 做了

耐药检测后显示不耐药的共计 3 715 例患者纳入研究对象。抗病毒治疗入选标准和治疗方案均参照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》, 所有患者均签署抗病毒治疗知情同意书, 药品为国家免费提供。

2. 研究方法: ① 队列随访: 采用队列研究方法, 分别在随访 12 个月及 24 个月时采集研究对象静脉血 10 ml 开展 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞 (CD<sub>4</sub>) 计数和血浆 HIV 病毒载量检测。CD<sub>4</sub> 计数和 HIV 病毒载量分别采用 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪及美国拜耳公司的分支 DNA (bDNA) 方法及配套试剂盒进行检测并严格按照说明书操作。② HIV 耐药检测: 对研究对象中血浆 HIV 病毒载量  $\geq 1\ 000$  拷贝/ml 的血液样本集中进行耐药检测, 采用使用德国 Roche 公司试剂盒 (High pure viral nucleic acid kit) 从 200  $\mu$ l 血浆中抽提出 HIV RNA, 应用巢式 RT-PCR 进行扩增得到 HIV-1 *pol* 基因片段, 将 PCR 产物送至华大基因公司完成产物纯化及基因测序, 再对基因序列进行拼接和校正, 将序列提交到美国斯坦福大学的 HIV 耐药数据库, 进行耐药性分析, 参照 WHO 耐药

突变位点列表(2009年)<sup>[5]</sup>确定耐药突变位点以及HIV毒株对抗病毒药物的敏感性。耐药的判定:只要有一种药物发生耐药均判定为耐药,潜在耐药归为不耐药。

3. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件建立数据库,应用SPSS 22.0软件整理和分析数据。按照寿命表方法采用校正公式 $q=d/(N_0-c/2)$ 计算新发耐药率, $d$ 为观察期内新发耐药病例数, $N_0$ 为期初观察对象数, $c$ 为观察期中途删失例数,本研究将观察期内失访、死亡、无病毒载量结果的病例均定义为删失数据。在单因素分析的基础上,通过多因素logistic逐步回归分析耐药发生的影响因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 人口学特征:3 715例纳入队列研究的患者中,男性(56.6%)、26~45岁(72.6%)、已婚(76.0%)、性传播途径感染(75.3%)占多数。治疗方案以奈韦拉平(NVP)+拉米夫定(3TC)+齐多夫定(AZT)相对较多(38.2%)。其中基线血浆HIV病毒载量 $\geq 1\ 000$ 拷贝/ml者153例, $< 1\ 000$ 拷贝/ml者3 562例(表1)。

2. 耐药发生率及其影响因素:3 715例研究对象在第12个月共失访159人,失访率为4.3%,其中死亡33人(20.8%)、失访(失去联系)82人(51.6%)、停药23人(14.5%)、抽血失败21人(13.2%);第24个月共失访208人,失访率为5.8%,其中死亡50人(24.0%)、失访(失去联系)104人(50.0%)、停药20人(9.6%)、抽血失败34人(16.3%)。随访期间至少接受过一次HIV病毒载量检测的患者共3 556例(95.7%),其中至少出现一次病毒载量 $\geq 1\ 000$ 拷贝/ml者253例(7.1%),均接受耐药检测,其中211例(83.4%)成功进行了耐药相关基因位点突变检测并有82例(38.9%)出现对抗病毒药物不同程度的耐药。2013年新发耐药52例,总人群新发耐药率为1.43/100人年;2014年新发耐药30例,总人群新发耐药率为0.88/100人年;整个队列的2年随访期间总新发耐药率为1.13/100人年。

单因素logistic回归分析结果显示,患者耐药发生与性别(女性 vs. 男性:  $OR=0.62, 95\% CI: 0.39 \sim 0.99, P=0.044$ )、感染途径(吸毒途径传播 vs. 性传播:  $OR=0.40, 95\% CI: 0.25 \sim 0.64, P<0.001$ )、基线治疗方案(D4T+3TC+NVP vs. NVP+3TC+AZT,  $OR=2.03, 95\% CI: 1.15 \sim 3.59, P=0.015$ )和基线CD<sub>4</sub>

表1 研究对象的人口学特征及血浆病毒载量

特 征	病毒载量(拷贝/ml)		合计
	<1 000	$\geq 1\ 000$	
性别			
男	1 996(56.0)	107(69.9)	2 103(56.6)
女	1 566(44.0)	46(30.1)	1 612(43.4)
年龄组(岁)			
$\leq 25$	375(10.5)	22(14.4)	397(10.7)
26~	1 431(40.2)	70(45.7)	1 501(40.4)
36~	1 155(32.4)	43(28.1)	1 198(32.2)
$\geq 46$	601(16.9)	18(11.8)	619(16.7)
婚姻状况 <sup>a</sup>			
未婚	405(11.4)	23(15.0)	428(11.5)
已婚或同居	2 705(76.0)	117(76.5)	2 822(76.0)
离异或丧偶	449(12.6)	13(8.5)	462(12.5)
感染途径			
吸毒传播	752(21.1)	62(40.5)	814(21.9)
性传播	2 712(76.1)	85(55.6)	2 797(75.3)
其他 <sup>b</sup>	98(2.8)	6(3.9)	104(2.8)
治疗方案			
EFV+3TC+AZT	514(14.4)	24(15.7)	538(14.5)
NVP+3TC+AZT	1 350(37.9)	69(45.1)	1 419(38.2)
EFV+3TC+D4T	259(7.3)	7(4.6)	266(7.1)
NVP+3TC+D4T	1 105(31.0)	35(22.9)	1 140(30.7)
其他	334(9.4)	18(11.7)	352(9.5)
治疗时间(年)			
$\leq 2$	1 266(35.5)	64(41.8)	1 330(35.8)
3~5	1 489(41.8)	57(37.3)	1 546(41.6)
6~8	807(22.7)	32(20.9)	839(22.6)
基线CD <sub>4</sub> 计数(10 <sup>6</sup> /L) <sup>c</sup>			
$\leq 200$	276(8.2)	50(37.0)	326(9.3)
201~	896(26.6)	46(34.1)	942(26.9)
351~	960(28.4)	20(14.8)	980(27.9)
$\geq 501$	1 240(36.8)	19(14.1)	1 259(35.9)

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比(%); 核苷类反转录酶抑制剂(Nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)(DDI: 地达诺新; ABC: 阿巴卡韦; 3TC: 拉米夫定; FTC: 恩曲他滨; AZT: 齐多夫定; D4T: 司他夫定; TDF: 替诺福韦); 非核苷类反转录酶抑制剂(Non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)(EFV: 依非韦伦; NVP: 奈韦拉平); <sup>a</sup>3例患者婚姻状况不详; <sup>b</sup>104例患者感染途径不明确; <sup>c</sup>208例患者基线CD<sub>4</sub>+T淋巴细胞计数检测结果不详

计数(351~500个/ $\mu$ l vs.  $\leq 200$ 个/ $\mu$ l,  $OR=0.40, 95\% CI: 0.19 \sim 0.83, P=0.014$ ;  $\geq 501$ 个/ $\mu$ l vs.  $\leq 200$ 个/ $\mu$ l:  $OR=0.27, 95\% CI: 0.13 \sim 0.58, P=0.001$ )有统计学关联。

多因素logistic回归分析结果显示, 耐药发生与年龄组(26~35岁 vs.  $\leq 25$ 岁:  $OR=0.44, 95\% CI: 0.22 \sim 0.88, P=0.020$ ; 36~45岁 vs.  $\leq 25$ 岁:  $OR=0.39, 95\% CI: 0.18 \sim 0.82, P=0.014$ )、感染途径(性传播 vs. 吸毒传播:  $OR=0.38, 95\% CI: 0.22 \sim 0.67, P=0.001$ )、基线治疗方案(D4T+3TC+NVP vs. NVP+3TC+AZT,  $OR=2.04, 95\% CI: 1.12 \sim 3.75, P=0.021$ )、基线CD<sub>4</sub>计数(351~500个/ $\mu$ l vs.  $\leq 200$ 个/ $\mu$ l:

OR=0.40, 95%CI: 0.19 ~ 0.85, P=0.017; ≥501 个/μl vs. ≤200 个/μl: OR=0.25, 95%CI: 0.12 ~ 0.55, P=0.001) 有统计学关联(表 2), 即年龄 ≤25 岁、吸毒传播、基线治疗方案为 D4T+3TC+NVP 和基线 CD<sub>4</sub> 计数 ≤200 个/μl 者耐药发生率比年龄 >25 岁、性传播、基线治疗方案为 NVP+3TC+AZT 和基线 CD<sub>4</sub> ≥351 个/μl 者高。

3. 耐药患者 HIV 基因亚型: 82 例新发耐药者中出现了 11 种 HIV 基因亚型, 分别为 26 例 CRF\_BC 亚型(31.7%)、18 例 CRF01\_AE 亚型(22.0%)、16 例 C 亚型(19.5%)、4 例 CRF\_01BC 亚型(4.9%)、4 例 CRF08\_BC 亚型(4.9%)、2 例 CRF07\_BC(2.4%)、1 例 CRF\_01B 亚型(1.2%) 和 1 例 B 亚型(1.2%)、8 例

CRF\_BC/B' 亚型混合(9.8%), 1 例 CRF\_BC/CRF\_01B 亚型混合(1.2%) 和 1 例 CRF\_BC/C 亚型混合(1.2%)。其中 CRF\_BC/B' 亚型、CRF\_BC/CRF\_01B 亚型和 CRF\_BC/C 亚型为混合病毒亚型的耐药者。

4. 耐药患者耐药突变位点及药物耐药情况: 突变频率最高的 NRTIs 相关耐药突变位点为 M184V(56.1%), 其次是 K70E/R(9.8%)。突变频率最高的 NNRTIs 相关耐药突变位点是 K103N(41.5%), 其次是 Y188C(25.6%) 和 G190A/S(17.1%)。表 3 详细列出了不同感染途径的耐药患者的耐药突变位点。由表 3 可见, 经吸毒途径感染患者中发生突变率较高的蛋白酶抑制剂(Protease inhibitors, PIs) 相关耐药位点为 A71T/V(16.1%), NRTI 相关耐药位点为

表 2 研究对象随访期间新发耐药率及 logistic 回归分析

特 征	人数 (构成比, %)	耐药		单因素回归分析		多因素回归分析	
		人数	率(%)	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
性别							
男	1 994(56.1)	55	2.8	1.00		1.00	
女	1 562(43.9)	27	1.7	0.62(0.39 ~ 0.99)	0.044	1.05(0.59 ~ 1.85)	0.881
年龄组(岁)							
≤25	369(10.4)	13	3.5	1.00		1.00	
26 ~	1 442(40.5)	31	2.1	0.60(0.31 ~ 1.16)	0.130	0.44(0.22 ~ 0.88)	0.020
36 ~	1 151(32.4)	23	2.0	0.56(0.28 ~ 1.11)	0.558	0.39(0.18 ~ 0.82)	0.014
≥46	594(16.7)	15	2.5	0.71(0.33 ~ 1.51)	0.709	0.52(0.23 ~ 1.20)	0.123
婚姻状况 <sup>a</sup>							
未婚	396(11.2)	12	3.0	1.00		1.00	
已婚或同居	2 708(76.2)	65	2.4	0.79(0.42 ~ 1.47)	0.453	1.26(0.64 ~ 2.48)	0.513
离异或丧偶	449(12.6)	5	1.1	0.36(0.13 ~ 1.03)	0.360	0.60(0.20 ~ 1.83)	0.367
感染途径							
吸毒传播	739(20.8)	31	4.2	1.00		1.00	
性传播	2 716(76.4)	47	1.7	0.40(0.25 ~ 0.64)	<0.001	0.38(0.22 ~ 0.67)	0.001
其他 <sup>b</sup>	101(2.8)	4	4.0	0.94(0.33 ~ 2.73)	0.912	0.82(0.26 ~ 2.57)	0.733
基线治疗方案							
NVP+3TC+AZT	1 446(40.7)	32	2.2	1.00		1.00	
EFV+3TC+AZT	624(17.5)	12	2.0	0.87(0.44 ~ 1.69)	0.675	0.83(0.41 ~ 1.66)	0.595
EFV+3TC+TDF	459(12.9)	5	1.1	0.49(0.19 ~ 1.26)	0.137	0.43(0.16 ~ 1.14)	0.091
D4T+3TC+NVP	455(12.8)	20	4.6	2.03(1.15 ~ 3.59)	0.015	2.04(1.12 ~ 3.75)	0.021
含克力芝的方案 <sup>c</sup>	378(10.6)	7	1.9	0.83(0.37 ~ 1.90)	0.666	0.79(0.33 ~ 1.85)	0.583
其他	194(5.5)	6	3.2	1.41(0.58 ~ 3.42)	0.447	1.23(0.49 ~ 3.06)	0.658
更换用药方案 <sup>c</sup>							
是	2 325(66.9)	52	22.4	1.00		1.00	
否	1 149(33.1)	30	26.1	1.17(0.74 ~ 1.84)	0.505	1.09(0.66 ~ 1.80)	0.735
治疗时间(年)							
≤2	1 258(35.4)	32	2.5	1.00		1.00	
3 ~	1 488(41.8)	30	2.0	0.79(0.48 ~ 1.31)	0.355	0.70(0.40 ~ 1.23)	0.219
6 ~ 8	810(22.8)	20	2.5	0.97(0.55 ~ 1.71)	0.916	0.52(0.80 ~ 0.41)	0.520
基线 CD <sub>4</sub> 计数(个/μl) <sup>d</sup>							
≤200	296(8.8)	13	4.4	1.00		1.00	
201 ~	894(26.6)	29	3.2	0.73(0.37 ~ 1.42)	0.355	0.72(0.37 ~ 1.43)	0.352
351 ~	946(28.2)	17	1.8	0.40(0.19 ~ 0.83)	0.014	0.40(0.19 ~ 0.85)	0.017
≥501	1 222(36.4)	15	1.2	0.27(0.13 ~ 0.58)	0.001	0.25(0.12 ~ 0.55)	0.001

注: <sup>a</sup>3 例患者婚姻状况不详; 198 例患者基线 CD<sub>4</sub> 计数检测结果不详; <sup>b</sup>101 例患者感染途径不明确; <sup>c</sup>更换用药方案是指在患者耐药检测之前是否跟换过用药方案; <sup>d</sup>蛋白酶抑制剂

M184V (38.7%), NNRTI 相关耐药突变位点为 K103N (51.6%) 和 V106A/I/M (22.6%); 通过性传播途径感染患者发生突变率较高, PIs 相关耐药位点为 L101/L/V/Y (14.9%), NRTIs 相关耐药位点为 M184V (66.0%), NNRTIs 相关耐药突变位点为 K103N (38.3%) 和 Y181C (27.7%); 而其他途径感染人群未发现 PIs 有关耐药位点 (表 3)。

发生耐药的 82 例患者中有 3 例 (0.37%) 仅对 PI 类药物耐药, 其中 1 例耐药突变位点为 M46L, 2 例突变位点为 T74S, 3 例均表现为对奈非那韦 (NFV) 的低度耐药。3 例 (0.37%) 仅对 NRTI 耐药, 其中 2 例突变位点为 M184V, 1 例突变位点为 M184V + T74S, 3 例均表现为 3TC 和恩曲他滨 (FTC) 的高度耐药和阿巴卡韦 (ABC) 的低度耐药。29 例 (35.4%) 仅对 NNRTI 类药物耐药。47 例 (57.3%) 同时对 NRTI 和 NNRTI 类药物耐药。

耐药患者中出现耐药频率最高的 NRTI 类药物为 3TC (59.8%)、FTC (59.8%) 和 ABC (59.8%)。3TC 和 FTC 主要表现为高度耐药, ABC 主要表现为低度耐药。出现耐药频率最高的 NNRTI 类药物为奈韦拉平 (NVP) 和依非韦伦 (EFV), 均为 91.5%, 且均表现为高度耐药。

### 讨 论

本研究以云南省德宏州抗病毒治疗半年以上并在 2012 年病毒载量 < 1 000 拷贝/ml 和 ≥ 1 000 拷贝/ml 耐药检测结果显示不耐药的成年患者为研究对象, 采用队列研究方法, 观察 2012—2014 年共计 24 个月内新发耐药情况。研究发现在病毒载量 ≥ 1 000 拷贝/ml 患者中耐药比例为 38.9%。低于该地区 2009 年、2010 年<sup>[6]</sup> 两年监测病毒载量 ≥ 1 000 拷贝/ml 患者中的耐药比例。云南省其他地区类似研究中, Li 等<sup>[7]</sup> 报告在云南省 2010—2011 年病毒载量 ≥ 1 000 拷贝/ml 的已治疗患者中耐药比例为 45.1%; Yang 等<sup>[8]</sup> 报告云南省红河县 2011—2012 年病毒载量 ≥ 1 000 拷贝/ml 的已治疗患者中耐药比例为 47.2%, 均高于本研究。研究人群中两次耐药检测显示, 新发耐药率分别为 1.43/100 人年和 0.88/100 人年, 队列 2 年随访期间新发耐药率为 1.13/100 人年, 与国内外其他类似队列研究 (新发耐药率分别为 2.0%、9.9/100 人年、0.96/100 人年) 相比<sup>[8-10]</sup>, 处于较低水平。

多因素分析显示, 耐药发生率在年轻患者和吸毒患者中相对较高, 可能与年轻患者和吸毒患者中

表 3 不同传播途径新发 HIV 耐药患者中耐药位点分布

突变位点	吸毒传播 (n=31)	性传播 (n=47)	其他途径 (n=4)	合计 (n=82)
蛋白酶基因区				
L101/L/V/Y	1(3.2)	7(14.9)		8(9.8)
K20I		3(6.4)		3(3.7)
L33F	1(3.2)	1(2.1)		2(2.4)
M46L		1(2.1)		1(1.2)
A71T/V	5(16.1)	3(6.4)		8(9.8)
T74S	1(3.2)	2(4.3)		3(3.7)
反转录酶基因区				
M41L		1(2.1)		1(1.2)
K65R	1(3.2)			1(1.2)
A62V	1(3.2)			1(1.2)
D67N	1(3.2)	3(6.4)	2(50.0)	6(7.3)
K70E/R	2(6.5)	3(6.4)	3(75.0)	8(9.8)
T69D	1(3.2)		1(25.0)	2(2.4)
V75M/T	1(3.2)	1(2.1)		2(2.4)
V90I	1(3.2)	4(8.5)		5(6.1)
A98G	2(6.5)	3(6.4)	1(25.0)	6(7.3)
L100I	1(3.2)			1(1.2)
K101E		2(4.3)		2(2.4)
K103N	16(51.6)	18(38.3)		34(41.5)
V106A/I/M	7(22.6)	5(10.6)		12(14.6)
V108I		2(4.3)		2(2.4)
F116Y		1(2.1)		1(1.2)
E138A/K	2(6.5)	1(2.1)		3(3.7)
V179D/T	6(19.4)	7(14.9)		13(15.9)
Y181C	6(19.4)	13(27.7)	2(50.0)	21(25.6)
M184V	12(38.7)	31(66.0)	3(75.0)	46(56.1)
Y188C/L	5(16.1)	1(2.1)		6(7.3)
G190A/S	1(3.2)	11(23.4)	2(50.0)	14(17.1)
T215F/I/Y/S	3(9.7)	4(8.5)		7(8.5)
K219Q/N/E	3(9.7)	2(4.3)	1(25.0)	6(7.3)
H221Y		7(14.9)		7(8.5)
P225H/S		3(6.4)		3(3.7)
F227L		1(2.1)		1(1.2)
M230L		3(6.4)		3(3.7)
K238N	1(3.2)		1(25.0)	2(2.4)

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比 (%)

服药依从性较差有关<sup>[11-12]</sup>。用药方案为 D4T + 3TC + NVP 的患者耐药发生率较高, 由于 D4T 药物毒性较大, 故从 2012 年初开始, D4T 被逐渐取缔, 所以本研究用药方案为 D4T + 3TC + NVP 的患者耐药发生率较高可能与 D4T 药物毒性较大有关; 基线 CD<sub>4</sub> 水平低的患者耐药发生率较高, CD<sub>4</sub> 水平与患者免疫力有关, CD<sub>4</sub> 水平较低的患者免疫力较差, 体内 HIV 抑制效果较差, 血浆病毒载量较高, 耐药发生也随之增高, 已有研究也表明, CD<sub>4</sub> 水平低是发生耐药的危险因素<sup>[11]</sup>。

本研究中新发耐药患者的亚型主要以 CRF\_BC 亚型为主, 其次为 CRF01\_AE 亚型, 本研究所在地区处于中缅边界, 与国内其他地区相比<sup>[13-15]</sup>, 患者 HIV

亚型复杂,并有多种重组亚型,与该地区前期的调查结果基本一致<sup>[4]</sup>。

本研究中共发现 82 例耐药患者,其中 M184V 和 K103N 分别为突变频率最高的 NRTI 和 NNRTI 相关耐药突变位点。M184V 常在使用 3TC 和 FTC 的患者中出现,并且会导致对 ABC 等药物的低度耐药<sup>[16]</sup>。K103N 常在使用 NVP 和 EFV 患者中出现,导致其对 NVP 和 EFV 敏感度不同程度的降低<sup>[17]</sup>。患者对 NRTI 和 NNRTI 类药物耐药,这与所研究地区用药方案即 2 NRTIs + 1 NNRTI 有关,与我国其他类似用药方案地区耐药研究结果一致<sup>[18-19]</sup>。值得注意的是,虽然 PI 类药物在所研究地区并未大范围使用,但是本研究中有相当一部分患者出现了 PI 类药物耐药相关位点,并且有 3 例患者对 NFV 表现为低度耐药,后续治疗中如使用 PI 类药物应注意其药物敏感性,根据治疗情况调整治疗方案,以达到最好的治疗效果。

本研究存在不足:①两年队列中存在一部分失访患者,失访原因有死亡、失去联系、停药、抽血失败,死亡患者多为用药后病毒抑制情况不好,这类患者更易有耐药突变;失去联系、停药、拒绝抽血的患者多数服药依从性也较差,因此本研究报告的新发耐药情况在一定程度上可能被低估;②服药依从性是影响耐药突变的重要因素,本研究未涉及这一因素,后续将进一步开展此项调查。

综上所述,云南省德宏州参加抗病毒治疗的成年艾滋病患者新发耐药率处于较低水平,但是提示随着抗病毒治疗的扩大和持续推进,需要特别对年龄较小和吸毒传播者加强依从性教育,密切监测耐药的发生,以达到最好的抗病毒治疗效果。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire [J]. *Antivir Ther*, 2003, 8(5): 385-393.
- [2] 姚仕堂,段松,项丽芬,等. 云南省德宏州 3 103 例艾滋病患者抗病毒治疗后生存分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(11): 1215-1218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.11.003. Yao ST, Duan S, Xiang LF, et al. Survival analysis on 3 103 HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(11): 1215-1218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.11.003.
- [3] 陈敏,马艳玲,楚承霞,等. 昆明市 2010 年 HIV-1 耐药传播警戒线调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(1): 75-77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.01.017. Chen M, Ma YL, Chu CX, et al. Survey on the transmission of HIV drug resistance in Kunming, Yunnan province in 2010 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(1): 75-77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.01.017.
- [4] 姚仕堂,杨锦,周琳,等. 云南省德宏州抗病毒治疗艾滋病患者血浆病毒载量及耐药研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(4): 411-416. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.015. Yao ST, Yang J, Zhou L, et al. Study on HIV viral load in plasma and drug resistance among AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(4): 411-416. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.015.
- [5] Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4724. DOI: 10.1371/journal.pone.0004724.
- [6] 姚仕堂,马艳玲,许元武,等. 云南省德宏州艾滋病患者抗病毒治疗后 HIV 耐药突变率及其影响因素研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2012, 16(12): 1019-1023. Yao ST, Ma YL, Xu YW, et al. Mutation rate and risk factors of HIV resistance among AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2012, 16(12): 1019-1023.
- [7] Li HP, Zhong M, Guo W, et al. Prevalence and mutation patterns of HIV drug resistance from 2010 to 2011 among ART-failure individuals in the Yunnan province, China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72630. DOI: 10.1371/journal.pone.0072630.
- [8] Yang CX, Yang SM, Li JJ, et al. Genetic diversity and drug resistance among antiretroviral treatment-failed individuals from 2010 to 2012 in Honghe, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2015, 31(8): 822-829. DOI: 10.1089/aid.2014. 0348.
- [9] Ruan YH, Xing H, Wang X, et al. Virologic outcomes of first-line HAART and associated factors among Chinese patients with HIV in three sentinel antiretroviral treatment sites [J]. *Trop Med Int Health*, 2010, 15(11): 1357-1363. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2010.02621.x.
- [10] Lima VD, Harrigan PR, Senechal M, et al. Epidemiology of antiretroviral multiclass resistance [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 172(4): 460-468. DOI: 10.1093/aje/kwq101.
- [11] Hanson DL, Adjé-Touré C, Talla-Nzoussou N, et al. HIV type 1 drug resistance in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25(5): 489-495. DOI: 10.1089/aid.2008.0273.
- [12] Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8(1): 93. DOI: 10.1186/1471-2334-8-93.
- [13] Hua J, Lin H, Ding Y, et al. HIV drug resistance in newly diagnosed adults in a rural prefecture of eastern China [J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(3): 663-672. DOI: 10.1017/S0950268814001174.
- [14] Zhang JF, Guo ZH, Yang JZ, et al. Genetic diversity of HIV-1 and transmitted drug resistance among newly diagnosed individuals with HIV infection in Hangzhou, China [J]. *J Med Virol*, 2015, 87(10): 1668-1676. DOI: 10.1002/jmv.24223.
- [15] Zhao K, Kang WZ, Liu QQ, et al. Genotypes and transmitted drug resistance among treatment-naive HIV-1-infected patients in a northwestern province, China; trends from 2003 to 2013 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109821. DOI: 10.1371/journal.pone.0109821.
- [16] Kulkarni R, Babaoglu K, Lansdon EB, et al. The HIV-1 reverse transcriptase M184I mutation enhances the E138K-associated resistance to rilpivirine and decreases viral fitness [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 59(1): 47-54. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31823aca74.
- [17] Melikian GL, Rhee SY, Varghese V, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(1): 12-20. DOI: 10.1093/jac/dkt316.
- [18] Zhang F, Haberer J, Wei H, et al. Drug resistance in the Chinese National Pediatric Highly Active Antiretroviral Therapy Cohort: implications for paediatric treatment in the developing world [J]. *Int J STD AIDS*, 2009, 20(6): 406-409. DOI: 10.1258/ijsa.2008.008357.
- [19] Zhao Y, Mu WW, Harwell J, et al. Drug resistance profiles among HIV-1-infected children experiencing delayed switch and 12-month efficacy after using second-line antiretroviral therapy: an observational cohort study in rural China [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(1): 47-53. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318229f2a2.

(收稿日期: 2016-01-15)

(本文编辑: 斗智)