

广州市2008—2015年未接受抗病毒治疗的男男性行为人群艾滋病病毒感染者耐药分析

韩志刚 张亚丽 吴昊 高凯 赵宇腾 古羽舟 陈韵聪

510440 广州市疾病预防控制中心业务管理部(韩志刚), 艾滋病预防控制部(吴昊、高凯、赵宇腾、古羽舟、陈韵聪); 510310 广州, 广东药科大学公共卫生学院(张亚丽)

通信作者: 韩志刚, Email: zhiganghan616@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.07.021

【摘要】 **目的** 了解广州市未接受抗病毒治疗的MSM人群HIV感染者(MSM感染者)耐药株流行状况。**方法** 收集2008—2015年新确证HIV-1抗体阳性、现住址为广州市、传播途径为男男性行为传播、确证时未接受过抗病毒治疗的MSM感染者血清样本, 提取HIV-1 RNA, 采用巢式PCR法扩增HIV-1 *pol* 区全部蛋白酶(PR)和部分反转录酶(RT)基因片段, 测序后提交到美国斯坦福大学HIV耐药数据库进行耐药分析。**结果** 2 283例MSM感染者中, 共有1 986例血清样本成功获得 pol 区基因片段, 年龄16~84(30.18±8.24)岁; 未婚者占74.17%(1 473/1 986); 汉族占90.64%(1 800/1 986); 大专及以上学历占49.65%(986/1 986), 高中及中专占27.14%(539/1 986), 初中及以下占20.89%(415/1 986)。HIV-1亚型以CRF07_BC和CRF01_AE为主, 分别为38.22%(759/1 986)和34.49%(685/1 986)。总耐药率为3.32%(66/1 986), 对蛋白酶抑制剂(PIs)耐药率为1.36%(27/1 986), 对核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)耐药率为0.65%(13/1 986), 对非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)耐药率为1.61%(32/1 986)。B亚型对3类药物的耐药率均较高, CRF55_01B对NNRTIs耐药率高于其他亚型。B亚型对司他夫定(D4T)、依非韦仑(EFV)、奈韦拉平(NVP)的耐药率最高, 均为4.17%(5/120); 其次是那非那韦(NFV)、齐多夫定(AZT)、利匹韦林(RPV), 均为3.33%(4/120)。CRF55_01B对EFV、NVP的耐药率最高, 均为5.50%(16/291); 其次是依曲韦林(ETR)、RPV, 均为5.15%(15/291)。**结论** 广州市未接受抗病毒治疗的MSM感染者耐药率处于低水平, 现有抗病毒药物在总体上仍是有效的。但B亚型和CRF55_01B亚型耐药率相对较高, 值得关注。

【关键词】 艾滋病病毒; 男男性行为人群; 耐药

基金项目: 广州市科技计划项目(201707010184, 201704020219)

Prevalence of drug resistance in treatment-naive HIV infected men who have sex with men in Guangzhou, 2008–2015 Han Zhigang, Zhang Yali, Wu Hao, Gao Kai, Zhao Yuteng, Gu Yuzhou, Chen Yuncong

Department of Operational Control (Han ZG), Department of AIDS Control and Prevention (Wu H, Gao K, Zhao YT, Gu YZ, Chen YC), Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China; School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, China (Zhang YL)

Corresponding author: Han Zhigang, Email: zhiganghan616@163.com

【Abstract】 **Objective** To understand the prevalence of drug resistance in treatment-naive HIV infected men who have sex with (MSM) in Guangzhou. **Methods** HIV-1 RNA were extracted from the serum specimens of the MSM newly confirmed to be HIV-1 positive, living in Guangzhou and receiving no anti-viral therapy from 2008 to 2015. HIV-1 *pol* gene segments, including full protease and part reverse transcriptase, were amplified by nested reverse transcription polymerase chain reaction (nested-PCR) and sequenced by Sanger. Subsequently, the sequence data were submitted to Stanford University HIV Drug Resistance Database for drug resistance analysis. **Results** Among 2 283 HIV infected MSM, HIV-1 *pol* gene segments were obtained from the serum samples of 1 986 HIV infected MSM aged 16–84 (30.18±8.24) years. Among them, the unmarried accounted for 74.17% (1 473/1 986), those of Han ethnic group accounted for 90.64% (1 800/1 986), those with education level of college or above accounted for 49.65% (986/1 986), those with education level of senior high school or secondary school accounted for 27.14% (539/1 986), those with education level

of junior high school or below accounted for 20.89% (415/1 986). The distribution of subtypes was predominated by CRF07_BC (38.22%, 759/1 986) and CRF01_AE (34.49%, 685/1 986). The overall prevalence of drug resistance was 3.32% (66/1 986). The prevalence of resistance to protease inhibitors (PIs), nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) were 1.36% (27/1 986), 0.65% (13/1 986) and 1.61% (32/1 986), respectively. Subtype B had higher resistance to PIs, NRTIs and NNRTIs and subtype CRF55_01B had highest resistance to NNRTIs compared with other subtypes. In subtype B, the resistant rates to D4T, EFV and NVP were highest (all 4.17%, 5/120), followed by those to NFV, AZT and RPV (all 3.33%, 4/120). In subtype CRF55_01B, the resistant rates to EFV and NVP were highest (all 5.50%, 16/291), followed by those to ETR and RPV (all 5.15%, 15/291). **Conclusions** The prevalence of drug resistance in treatment-naive HIV infected MSM in Guangzhou remained at low level and current antiretroviral drugs are generally effective. However, subtype B and CRF55_01B have higher drug resistance.

【Key words】 HIV; Men who have sex with men; Drug resistance

Fund programs: Guangzhou Science and Technology Project (201707010184, 201704020219)

抗反转录病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)能够有效抑制病毒复制,不仅降低艾滋病发病率和死亡率^[1-2],而且能够有效减少 HIV 传播^[3]。但由于 HIV 耐药性的出现,使 ART 药物的有效性受到影响^[4]。这不仅引起临床治疗失败,也可能出现耐药株的传播。因此,除了对接受治疗的 HIV 感染者开展耐药监测以外,对未治疗的 HIV 感染者开展耐药监测具有重要的公共卫生意义。

近年来,我国 HIV-1 流行模式发生了转变,性传播取代静脉吸毒和血液传播成为主要的传播途径,其中男男性行为感染的比例上升较快^[5]。病例报告数据显示,广州市发现报告的 MSM 人群 HIV 感染者(MSM 感染者)从 2008 年的 99 例上升到 2015 年的 904 例,增长了 8.1 倍;占总病例的比例从 2008 年的 14.6% 上升到 2015 年的 50.5%。MSM 人群已成为广州市控制 HIV 流行的重点人群。本研究重点分析 2008—2015 年广州市未接受抗病毒治疗的 MSM 感染者的耐药株流行情况及其动态趋势。

材料与方法

1. 研究样本:来自各 HIV 初筛实验室送广州市 CDC 确证的血清样本。纳入标准:2008—2015 年新确证 HIV-1 抗体阳性、现住址为广州市(不包括中国香港、中国澳门、中国台湾籍病例及外籍病例)、感染途径为男男性行为、确证时未接受过抗病毒治疗的病例样本。每个病例利用首次确证时的 1 份血清样本。血清样本容量 < 140 μ l 或未能获得目的基因序列片段的样本不纳入本研究。病例的流行病学资料来自国家艾滋病综合防治信息系统。

2. 病毒 RNA 提取:按照德国 Qiagen 公司 QIAamp Viral RNA Mini Kit 说明书,从病例血清样本中提取病毒 RNA, -80℃ 保存。

3. 目的基因扩增和测序:采用巢式 PCR 法扩

增目的基因。实验方法、测序及序列拼接比对见文献[6]。

4. 基因型耐药分析:样本序列采用斯坦福大学耐药数据库的耐药序列分析软件 HIVdb Program version 8.3^[7]进行分析,寻找耐药相关突变,得到样本对蛋白酶抑制剂(PIs)、核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)和非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)3 类药物是否耐药的结论。根据 WHO 监测耐药突变列表确定监测耐药突变^[8]。

5. 统计学分析:采用 SPSS 21.0 软件完成。每个药物的评分 ≥ 15 记作耐药,药物耐药率=(对该类药物中至少 1 个药物耐药的样本数/获得序列的样本总数) $\times 100\%$;总耐药率=(对至少任意 1 个药物耐药的样本数/获得序列的样本总数) $\times 100\%$ 。率的比较使用 χ^2 检验,当理论频数 < 5 时,采用确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

结 果

1. 人口学特征:从 2 283 例 MSM 感染者中成功获得 1 986 例样本的 *pol* 区基因片段(占 86.99%)。年龄 16 ~ 84 (30.18 \pm 8.24) 岁;未婚者占 74.17% (1 473/1 986);汉族占 90.64% (1 800/1 986);大专及以上学历占 49.65% (986/1 986)。见表 1。

2. 病例 HIV-1 亚型分布:以 CRF07_BC 和 CRF01_AE 为主,分别占 38.22% 和 34.49%;其次 CRF55_01B 占 14.65%;B 占 6.04%;其他亚型占 6.60%,包括 CRF59_01B 44 例,独特重组型(URFs) 74 例, A1、C、F1、CRF08_BC、CRF54_01B 各 1 例, CRF67_01B 6 例和 CRF68_01B 2 例。见表 1。

3. 病例 HIV-1 耐药突变情况:PIs 突变中 Q58E 的发生率最高,其次为 M46I/L; CRF07_BC 亚型 Q58E 的发生率高于其他亚型 ($P = 0.002$); B 亚型 L90M 的发生率高于其他亚型 ($P = 0.004$)。NRTIs

表1 2008—2015年广州市未接受抗病毒治疗的男性行为人群艾滋病病毒感染者人口学特征和耐药情况

病例特征	病例数		PIs		NRTIs		NNRTIs		3类抗病毒药物总体情况	
	构成比, (%)	耐药病例数(耐药率, %)	χ ² 值	P值	耐药病例数(耐药率, %)	χ ² 值	P值	耐药病例数(耐药率, %)	χ ² 值	P值
年龄组(岁)				0.197			0.889			0.251
16~	121(6.09)	4(3.31)	1(0.83)		2(1.65)			5(4.13)		
21~	1 071(53.93)	14(1.31)	6(0.56)		13(1.21)			29(2.71)		
31~	560(28.20)	5(0.89)	5(0.89)		10(1.79)			20(3.57)		
41~84	234(11.78)	4(1.71)	1(0.43)		7(2.99)			12(5.13)		
婚姻状况				0.490			0.429			0.732
未婚	1 473(74.17)	22(1.49)	12(0.81)		22(1.49)			50(3.39)		
已婚有配偶	350(17.62)	4(1.14)	1(0.29)		7(2.00)			12(3.43)		
离异或丧偶	93(4.68)	0(0.00)	0(0.00)		2(2.15)			2(2.15)		
不详	70(3.53)	1(1.43)	0(0.00)		1(1.43)			2(2.86)		
文化程度				0.292	0.864		0.274		2.595	0.275
初中及以下	415(20.89)	6(1.45)	2(0.48)		9(2.17)			16(3.86)		
高中或中专	539(27.14)	6(1.11)	6(1.11)		10(1.86)			20(3.71)		
大专及以上	986(49.65)	14(1.42)	4(0.41)		11(1.12)			26(2.64)		
不详	46(2.32)	1(2.17)	1(2.17)		2(4.35)			4(8.70)		
民族				0.219			0.069			1.000
汉族	1 800(90.64)	24(1.33)	11(0.61)		28(1.56)			57(3.17)		
其他	63(3.17)	2(3.17)	2(3.17)		1(1.59)			5(7.94)		
不详	123(6.19)	1(0.81)	0(0.00)		3(2.44)			4(3.25)		
职业				0.636			0.895			0.263
服务业	771(38.82)	11(1.43)	4(0.52)		9(1.17)			21(2.72)		
干部职员	53(2.67)	1(1.89)	0(0.00)		0(0.00)			1(1.89)		
工人	247(12.44)	2(0.81)	2(0.81)		4(1.62)			8(3.24)		
家政家务及待业	147(7.40)	1(0.68)	2(1.36)		5(3.40)			7(4.76)		
农民	26(1.31)	0(0.00)	0(0.00)		0(0.00)			0(0.00)		
学生	135(6.80)	4(2.96)	1(0.74)		2(1.48)			7(5.19)		
专业技术人员	84(4.23)	1(1.19)	1(1.19)		3(3.57)			3(3.57)		
不详	523(26.33)	7(1.34)	3(0.57)		9(1.72)			19(3.63)		
接触史				0.623			1.000			0.413
男男性行为	1 915(96.42)	27(1.41)	13(0.68)		32(1.67)			66(3.45)		
男男性行为+其他	71(3.58)	0(0.00)	0(0.00)		0(0.00)			0(0.00)		
性伴数				1.404	0.496		0.421		2.916	0.233
≤2	816(41.09)	13(1.59)	5(0.61)		17(2.08)			31(3.80)		
3~	634(31.92)	9(1.42)	6(0.95)		10(1.58)			23(3.63)		
≥6	394(19.84)	3(0.76)	1(0.25)		3(0.76)			7(1.78)		
不详	142(7.15)	2(1.41)	1(0.70)		2(1.41)			5(3.52)		
病毒亚型				0.023			0.000			0.000
B	120(6.04)	4(3.33)	5(4.17)		5(4.17)			9(7.50)		
CRF01_AE	685(34.49)	8(1.17)	4(0.58)		7(1.02)			18(2.63)		
CRF07_BC	759(38.22)	15(1.98)	1(0.13)		4(0.53)			20(2.64)		
CRF55_01B	291(14.65)	0(0.00)	3(1.03)		16(5.50)			19(6.53)		
其他	131(6.60)	0(0.00)	0(0.00)		0(0.00)			0(0.00)		
确证年份				0.722			0.713			0.711
2008	54(2.72)	2(3.70)	1(1.85)		1(1.85)			2(3.70)		
2009	88(4.43)	2(2.27)	0(0.00)		0(0.00)			2(2.27)		
2010	123(6.19)	1(0.81)	1(0.81)		3(2.44)			5(4.07)		
2011	180(9.06)	1(0.56)	2(1.11)		2(1.11)			4(2.22)		
2012	281(14.15)	3(1.07)	2(0.71)		5(1.78)			10(3.56)		
2013	317(15.96)	5(1.58)	2(0.63)		8(2.52)			12(3.79)		
2014	435(21.91)	7(1.61)	4(0.92)		7(1.61)			18(4.14)		
2015	508(25.58)	6(1.18)	1(0.20)		6(1.18)			13(2.56)		
合计	1 986	27(1.36)	13(0.65)		32(1.61)			66(3.32)		

注:蛋白酶抑制剂(PIs),核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs),非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs);-为确切概率法

突变中 T215E/S 的发生率最高; B 亚型 M41L 和 T215E/S 的发生率高于其他亚型 (M41L: $P=0.007$; T215E/S: $P=0.000$); CRF55_01B 亚型 L210W 的发生率高于其他亚型 ($P=0.037$)。NNRTIs 突变中 V179D/E 的发生率最高, 其次为 E138G/K; B 亚型 Y179D/E 的发生率高于其他亚型 ($P=0.000$); CRF55_01B 亚型 A98G、E138G/K 和 V179D/E 的发生率高于其他亚型 (A98G: $P=0.037$; E138G/K: $P=0.000$; V179D/E: $\chi^2=1\ 580.491$, $P=0.000$)。见表 2。

4. 病例耐药情况: 病例总耐药率为 3.32%, 对 PIs 耐药率为 1.36%, 对 NRTIs 耐药率为 0.65%, 对 NNRTIs 耐药率为 1.61%。B 和 CRF55_01B 亚型总耐药率分别为 7.50% 和 6.53%, 高于其他亚型 ($P=0.000$); B 亚型 PIs 耐药率和 NRTIs 耐药率分别为 3.33% 和 4.17%, 均高于其他亚型 (PIs: $P=0.023$; NRTIs: $P=0.000$); B 和 CRF55_01B 亚型 NNRTIs 耐药率分别为 4.17% 和 5.50%, 高于其他亚型 ($P=0.000$)。其他不同特征病例间耐药率差异无统计学意义。见表 1。

5. 各亚型病例对不同药物的耐药情况: B 亚型对司他夫定 (D4T)、依非韦伦 (EFV)、奈韦拉平 (NVP) 的耐药率最高, 均为 4.17%; 其次是那非那韦 (NFV)、齐多夫定 (AZT)、利匹韦林 (RPV), 均为 3.33%。CRF55_01B 对 EFV、NVP 的耐药率最高, 均为 5.50%; 其次是依曲韦林 (ETR)、RPV, 均为 5.15%。其他亚型对每个药物的耐药率均较低。见表 3。

讨 论

本研究显示, 2008—2015 年广州市未接受抗病毒治疗的 MSM 感染者中发现有 23 个位点存在耐药突变, 其中 B 和 CRF01_AE 亚型发生耐药突变的位点最多 (12 个), 其次为 CRF07_BC (8 个) 和 CRF55_01B 亚型 (7 个)。其中耐 NNRTIs 突变 V179D/E 的发生率较高, 总体发生率达到 17.82%。殷玥琪等^[9] 2017 年 Meta 分析基于 B、CRF01_AE 和 CRF07_BC 亚型的 V179D/E 发生率为 11.06%。本研究基于这 3 个亚型的 V179D/E 总体发生率为 3.45%, B、CRF01_AE

表 2 2008—2015 年广州市未接受抗病毒治疗的男男性行为人群艾滋病病毒感染者 HIV-1 亚型耐药突变情况

HIV-1 亚型 耐药突变	HIV-1 亚型					合计 (n=1 986)	χ^2 值	P 值
	B (n=120)	CRF01_AE (n=685)	CRF07_BC (n=759)	CRF55_01B (n=291)	其他 (n=131)			
PIs 突变								
L10F	1(0.83)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)	-	0.116
K20T	0(0.00)	2(0.29)	1(0.13)	0(0.00)	0(0.00)	3(0.15)	-	0.489
L33F	0(0.00)	4(0.58)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(0.20)	-	0.081
M46I/L ^a	1(0.83)	5(0.73)	2(0.26)	0(0.00)	0(0.00)	8(0.40)	-	0.323
Q58E	0(0.00)	0(0.00)	12(1.58)	0(0.00)	0(0.00)	12(0.60)	-	0.002
L89T	0(0.00)	0(0.00)	1(0.13)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	-	1.000
L90M ^a	2(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)	-	0.004
NRTIs 突变								
M41L ^a	2(1.67)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(0.15)	-	0.007
T69del	1(0.83)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	-	0.060
F77L ^a	0(0.00)	0(0.00)	1(0.13)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	-	1.000
M184V ^a	0(0.00)	0(0.00)	1(0.13)	1(0.34)	0(0.00)	2(0.10)	-	0.736
L210W ^a	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.69)	0(0.00)	2(0.10)	-	0.037
T215E/S ^a	4(3.33)	3(0.44)	0(0.00)	2(0.69)	0(0.00)	9(0.45)	-	0.000
NNRTIs 突变								
A98G	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.69)	0(0.00)	2(0.10)	-	0.037
K101E ^a	1(0.83)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)	-	0.116
K103N ^a	1(0.83)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	-	0.060
V106M ^a	0(0.00)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	-	0.618
V108I	0(0.00)	4(0.58)	0(0.00)	1(0.34)	0(0.00)	5(0.25)	-	0.175
E138G/K	1(0.83)	0(0.00)	4(0.53)	13(4.47)	0(0.00)	18(0.91)	-	0.000
V179D/E	15(12.50)	23(3.36)	16(2.11)	291(100.00)	9(6.87)	354(17.82)	1 580.491	0.000
Y181C ^a	1(0.83)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)	-	0.116
Y188L ^a	2(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)	-	0.004
G190S ^a	0(0.00)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.05)	-	0.618

注: 括号外数据为发生突变的病例数, 括号内为突变发生率; ^a 为 WHO 监测耐药突变列表的耐药突变; - 为确切概率法; 蛋白酶抑制剂 (PIs), 核苷类反转录酶抑制剂 (NRTIs), 非核苷类反转录酶抑制剂 (NNRTIs)

表3 2008—2015年广州市未接受抗病毒治疗的男男性行为人群艾滋病病毒感染者HIV-1亚型耐药情况

抗反转录病毒治疗药物	HIV-1亚型					合计 (n=1 986)
	B (n=120)	CRF01_AE (n=685)	CRF07_BC (n=759)	CRF55_01B (n=291)	其他 (n=131)	
PIs						
ATVr	2(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)
DRVr	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
FPVr	3(2.50)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(0.20)
IDVr	2(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)
LPVr	2(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)
NFV	4(3.33)	8(1.17)	3(0.40)	0(0.00)	0(0.00)	15(0.76)
SQVr	2(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)
TPVr	0(0.00)	0(0.00)	12(1.58)	0(0.00)	0(0.00)	12(0.60)
NRTIs						
ABC	3(2.50)	0(0.00)	1(0.13)	1(0.34)	0(0.00)	5(0.25)
AZT	4(3.33)	4(0.58)	0(0.00)	2(0.69)	0(0.00)	10(0.50)
D4T	5(4.17)	4(0.58)	0(0.00)	2(0.69)	0(0.00)	11(0.55)
DDI	3(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(0.15)
FTC	1(0.83)	0(0.00)	1(0.13)	1(0.34)	0(0.00)	3(0.15)
3TC	1(0.83)	0(0.00)	1(0.13)	1(0.34)	0(0.00)	3(0.15)
TDF	3(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(0.15)
NNRTIs						
EFV	5(4.17)	3(0.44)	0(0.00)	16(5.50)	0(0.00)	24(1.21)
ETR	2(1.67)	1(0.15)	0(0.00)	15(5.15)	0(0.00)	18(0.91)
NVP	5(4.17)	7(1.02)	0(0.00)	16(5.50)	0(0.00)	28(1.41)
RPV	4(3.33)	2(0.29)	4(0.53)	15(5.15)	0(0.00)	25(1.26)

注:括号外数据为耐药的病例数,括号内数据为耐药率;蛋白酶抑制剂(PIs):阿扎那韦(ATVr)、达芦那韦(DRVr)、福沙那韦(FPVr)、茚地那韦(IDVr)、洛匹那韦(LPVr)、那非那韦(NFV)、沙奎那韦(SQVr)、替拉那韦(TPVr);核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs):阿巴卡韦(ABC)、齐多夫定(AZT)、司他夫定(D4T)、去羟肌苷(DDI)、恩曲他滨(FTC)、拉米夫定(3TC)、替诺福韦(TDF);非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs):依非韦仑(EFV)、依曲韦林(ETR)、奈韦拉平(NVP)、利匹韦林(RPV)

和CRF07_BC亚型V179D/E发生率分别为12.50%、3.36%和2.11%,均低于该报道。而本研究该位点总体耐药突变发生率较高,是因为CRF55_01B亚型全部存在V179D/E所致。其他地区 and 人群流行的CRF55_01B亚型是否也具有这一特点有待进一步研究。V179D/E并不能直接引起耐药,但它能引起NNRTIs敏感性下降,从而缩短毒株的“耐药路径”,增加NNRTIs耐药发生的风险。其余22个位点的总体耐药突变发生率均较低。

本研究发现,中国广州市未治疗的MSM感染者总耐药率为3.32%,远低于希腊(22.2%)和美国(12.6%)的报道^[10-11],与中国北京市学生病例的研究结果相似^[12],且不同年份样本中总耐药率和各类药物耐药率均无随时间增长的趋势,表明在广州市未接受治疗的MSM人群病例中耐药率处于低水平,现有药物在总体上仍是有效的。

本研究发现B和CRF55_01B亚型耐药率高于其他亚型,尤其是对我国一线方案中EFV和NVP耐药率相对较高,值得关注。前期研究显示,B亚型在广州地区MSM人群中开始流行的时间最早^[13],CRF55_01B亚型是近年来在我国MSM感染者中发

现的重组亚型^[14],系统进化分析推断其重组起源于2000年左右^[15]。研究表明,不同亚型间耐药率的差异可能与密码子使用差异有关^[16-17]。本研究中亚型间耐药率的差异也是耐药突变发生率差异的反映。

需要指出的是,在没有药物选择压力下,适应性代价高的耐药毒株会在几年内逐渐回复成野毒株^[18-19]。由于准确估计HIV感染时间比较困难,本研究样本中既包括近期感染者也包括长期感染者,因此耐药率可能被低估。

综上所述,广州市未接受治疗的MSM感染者中耐药率处于低水平,现有药物在总体上仍是有效的。但B和CRF55_01B亚型耐药率相对较高,值得关注。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Jaggy C, Von Overbeck J, Ledergerber B, et al. Mortality in the Swiss HIV cohort study (SHCS) and the Swiss general population [J]. Lancet, 2003, 362 (9387) : 877-878. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14307-3.

[2] Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study

- Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (13): 853–860. DOI: 10.1056/NEJM199803263381301.
- [3] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (6): 493–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1105243.
- [4] Geretti AM. Antiretroviral resistance [J]. *J HIV Ther*, 2006, 11 (4): 72–73.
- [5] 汪宁, 钟平. 中国 HIV 分子流行病学 30 年 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36 (6): 541–546. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.001.
- Wang N, Zhong P. Molecular epidemiology of HIV in China: 1985–2015 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36 (6): 541–546. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.001.
- [6] 韩志刚, 吴昊, 梁彩云, 等. 广州市 2008–2010 年和 2015 年外籍 HIV-1 感染者病毒亚型分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38 (6): 805–809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.023.
- Han ZG, Wu H, Liang CY, et al. Distribution of HIV-1 subtypes among foreign patients, in Guangzhou, between 2008 and 2010, and in 2015 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38 (6): 805–809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.023.
- [7] Stanford University. HIVdb Program [EB/OL]. (2017-03-02) [2017-09-01]. <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences>.
- [8] 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.
- [9] 殷玥琪, 朱靖, 吴楠楠, 等. 中国 MSM 人群中 HIV-1 亚型与不同位点耐药突变发生频率的 Meta 分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21 (6): 622–626. DOI: 10.16462/j.cnki.Zhjbkz.2017.06.020.
- Yin YQ, Zhu J, Wu NN, et al. The frequency of drug resistance mutations among different HIV-1 subtypes in Chinese MSM: a Meta-analysis [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2017, 21 (6): 622–626. DOI: 10.16462/j.cnki.Zhjbkz.2017.06.020.
- [10] Paraskevis D, Kostaki E, Magiorkinis G, et al. Prevalence of drug resistance among HIV-1 treatment-naive patients in Greece during 2003–2015: Transmitted drug resistance is due to onward transmissions [J]. *Infect Genet Evol*, 2017, 54 (10): 183–191. DOI: 10.1016/j.meegid.2017.07.003.
- [11] Kleyn TJ, Liedtke MD, Harrison DL, et al. Incidence of transmitted antiretroviral drug resistance in treatment-naive HIV-1-infected persons in a large South Central United States clinic [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48 (4): 470–475. DOI: 10.1177/1060028013519246.
- [12] Hao M, Wang J, Xin R, et al. Low rates of transmitted drug resistances among treatment-naive HIV-1-infected Students in Beijing, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33 (9): 970–976. DOI: 10.1089/AID.2017.0053.
- [13] 韩志刚, 徐慧芳, 李燕, 等. 广州市男男性行为者 HIV-1 分子流行病学研究 [J]. *中国艾滋病性病*, 2009, 15 (4): 381–384.
- Han ZG, Xu HF, Li Y, et al. Molecular epidemiology of HIV-1 infection among MSM in Guangzhou [J]. *Chin J AIDS STD*, 2009, 15 (4): 381–384.
- [14] Han XX, An MH, Zhang WQ, et al. Genome sequences of a Novel HIV-1 circulating recombinant form, CRF55_01B, Identified in China [J]. *Genome Announc*, 2013, 1 (1): e00050–12. DOI: 10.1128/genomeA.00050–12.
- [15] Han XX, Takebe Y, Zhang WQ, et al. A large-scale survey of CRF55_01B from Men-Who-Have-Sex-with-Men in China: implying the Evolutionary History and Public Health Impact [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18147. DOI: 10.1038/srep18147.
- [16] Ariyoshi K, Matsuda M, Miura H, et al. Patterns of point mutations associated with antiretroviral drug treatment failure in CRF01_AE (subtype E) infection differ from subtype B infection [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 33 (3): 336–342.
- [17] Kolomeets AN, Varghese V, Lemey P, et al. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses [J]. *AIDS*, 2014, 28 (17): F1–8. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000485.
- [18] Castro H, Pillay D, Cane P, et al. Persistence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (9): 1459–1463. DOI: 10.1093/infdis/jit345.
- [19] Yang WL, Kouyos RD, Böni J, et al. Persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutations associated with fitness costs and viral genetic backgrounds [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11 (3): e1004722. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004722.

(收稿日期: 2017-10-14)

(本文编辑: 斗智)