

# 广州市 2008—2015 年未接受抗病毒治疗的注射吸毒人群 HIV-1 感染者耐药分析

徐理倩<sup>1</sup> 韩志刚<sup>2</sup> 张亚丽<sup>1</sup> 吴昊<sup>3</sup> 高凯<sup>3</sup> 黎庆梅<sup>3</sup> 徐慧芳<sup>3</sup> 蔡衍珊<sup>3</sup> 夏云<sup>1</sup>

<sup>1</sup>广东药科大学公共卫生学院, 广州 510310; <sup>2</sup>广州市疾病预防控制中心业务管理部 510440; <sup>3</sup>广州市疾病预防控制中心艾滋病预防控制部 510440

徐理倩和韩志刚对本文有同等贡献

通信作者:夏云, Email:592481407@qq.com

**【摘要】** 目的 了解广州市未接受抗病毒治疗的注射吸毒人群(IDU)HIV-1 感染者耐药株流行情况。**方法** 收集 2008—2015 年新确证 HIV-1 抗体阳性、现住址为广州市、传播途径为注射吸毒、确证时未接受抗病毒治疗的 IDU HIV-1 感染者的血清样本,提取 HIV-1 RNA,采用巢式 PCR 法扩增 *pol* 区蛋白酶(PR)基因全序列与反转录酶(RT)基因部分序列并测序后,提交到美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库做耐药分析。**结果** 518 例 HIV 感染者中,有 407 例(78.57%)血清样本成功获得 *pol* 区基因片段。年龄 18~64(37.44±8.14)岁,男性占 89.68%(365/407),汉族占 89.93%(366/407),未婚者占 55.28%(225/407),文化程度以初中及以下为主(83.78%,341/407)。HIV-1 亚型以 CRF07\_BC 为主(47.18%,192/407),CRF01\_AE 占 23.83%(97/407)和 CRF08\_BC 占 22.85%(93/407),其他亚型占 6.14%(25/407)。总耐药率为 3.44%(14/407),蛋白酶抑制剂耐药率为 1.47%(6/407),核苷类反转录酶抑制剂耐药率为 0.25%(1/407),非核苷类反转录酶抑制剂耐药率为 1.72%(7/407)。突变发生率为 12.29%(50/407),蛋白酶区和核苷类反转录酶区未检出主要耐药突变,非核苷类反转录酶区中 V179E 突变率更高的是其他亚型和 CRF07\_BC 亚型,其他亚型中的 CRF55\_01B 亚型 8 例全部发生此突变;E138A 突变率最高的是 CRF08\_BC 亚型,为 3.23%。有 2 例病例对 NNRTIs 的 4 种药物全都耐药。**结论** 2008—2015 年广州市未接受抗病毒治疗的 IDU HIV-1 感染者的耐药率处于较低水平,大多数 IDU HIV-1 感染者对现有抗病毒治疗药物敏感。应加强 IDU HIV-1 感染者的耐药监测,控制耐药性毒株多重、交叉耐药的流行。

**【关键词】** 艾滋病病毒; 注射吸毒人群; 耐药

**基金项目:**广州市科技计划项目(201707010184)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.014

## Prevalence of antiretroviral drug resistance in treatment-naive injecting drug users infected with HIV-1 in Guangzhou, 2008–2015

Xu Liqian<sup>1</sup>, Han Zhigang<sup>2</sup>, Zhang Yali<sup>1</sup>, Wu Hao<sup>3</sup>, Gao Kai<sup>3</sup>, Li Qingmei<sup>3</sup>, Xu Hui Fang<sup>3</sup>, Cai Yanshan<sup>3</sup>, Xia Yun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, China; <sup>2</sup>Department of Operational Control, Guangzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China; <sup>3</sup>Department of AIDS Control and Prevention, Guangzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510440, China

Xu Liqian and Han Zhigang contributed equally to the article

Corresponding author: Xia Yun, Email: 592481407@qq.com

**【Abstract】 Objective** To understand the prevalence of drug resistance in treatment-naive injecting drug users (IDUs) infected with HIV-1 in Guangzhou. **Methods** HIV-1 RNA were extracted from the serum specimens of the newly confirmed HIV-1 positive IDUs living in Guangzhou, being infected through injecting drug use and receiving no antiretroviral therapy at the time of confirmation during 2008–2015. Full sequence of *pol* protease (PR) gene and partial sequence of reverse transcriptase (RT) gene were amplified by nested reverse transcription polymerase chain reaction (nested-PCR) and sequenced. After that, data were submitted to the HIV resistance database of Stanford University for drug resistance analysis. **Results** Among the 518 HIV-1 infected IDUs, HIV-1

*pol* gene segments were successfully obtained from the serum samples of 407 HIV-1 infected IDUs (78.57%) aged 18–64 ( $37.44 \pm 8.14$ ) years. Among them, males accounted for 89.68% (365/407), those of Han ethnic group accounted for 89.93% (366/407), the unmarried accounted for 55.28% (225/407), and those with education level of junior high school or below accounted for 83.78% (341/407). The distribution of subtypes was predominated by CRF07\_BC (47.18%, 192/407), followed by CRF01\_AE (23.83%, 97/407), CRF08\_BC (22.85%, 93/407), and other subtypes (6.14%, 25/407). The overall prevalence of drug resistance was 3.44% (14/407). The prevalence of drug resistance to protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors were 1.47% (6/407), 0.25% (1/407) and 1.72% (7/407) respectively. The mutation rate was 12.29% (50/407). No major drug resistance mutation was detected in protease and nucleoside reverse transcriptase regions. Higher rate of V179E mutation in the non-nucleoside reverse transcriptase region was detected in other subtypes and subtype CRF07\_BC. Mutation seemed to have occurred in all 8 cases of subtype CRF55\_01B in other subtypes. The highest mutation rate of E138A was detected in subtype CRF08\_BC (3.23%). Two cases were resistant to all four drugs of NNRTIs. **Conclusions** The prevalence of drug resistance in treatment-naive HIV-1 positive IDUs remained at a relatively low level during 2008–2015, in Guangzhou. Most infections were sensitive to existing antiviral drugs. However, drug resistance surveillance in IDUs infected with HIV should be strengthened to prevent the prevalence of multi-drug resistance and cross drug resistance.

**【Key words】** HIV; Injecting drug user; Drug resistance

**Fund program:** Guangzhou Science and Technology Project (201707010184)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.014

随着国家艾滋病免费抗病毒治疗的实现,越来越多的艾滋病患者获得了抗病毒治疗。抗病毒治疗不但拯救了艾滋病患者的生命<sup>[1-2]</sup>,减少了艾滋病相关并发症的可能性,延长了寿命并且提高了生活质量<sup>[3]</sup>。但是,HIV耐药的出现不仅使患者抗病毒治疗效果下降,甚至失败,HIV耐药毒株的出现和流行将给一个国家或地区带来严重的公共卫生问题。由于抗病毒药物的耐药突变在治疗策略的设计中必须考虑其治疗前的存在<sup>[4]</sup>,对未开始抗病毒治疗的HIV感染者进行耐药监测,可为国家制定抗病毒治疗计划和HIV耐药预防措施提供依据。近年来,性传播已经超越注射吸毒成为HIV感染的最广泛的传播途径,但是由于吸毒人群比较特殊,尽管使用阿片受体激动剂治疗,普遍还会存在共用注射器和无保护性交的危险行为<sup>[5]</sup>,这些危险行为使未感染的患者可能感染HIV,从而有可能获得新的抗病毒药物耐药毒株。有研究表明他们因此将把有抗病毒药物耐药毒株传播给危险行为对象<sup>[6]</sup>。近年来广州市对注射吸毒人群(IDU)系统的研究报道较少,本研究对广州市2008—2015年未接受抗病毒治疗的IDU HIV-1感染者进行HIV耐药流行情况的分析。

## 材料与方法

1. 研究样本:来自2008—2015年广州市CDC新确诊HIV抗体阳性、现住址为广州市、传播途径为注射吸毒、确诊时未接受抗病毒治疗的IDU HIV-1感染者,均是其首次确诊时的血清样本。排除标准为血清样本容量过少(<140 μl)或未能获得目的基因

序列片段的样本。病例流行病学资料来自国家艾滋病综合防治信息系统。

2. RNA提取:取140 μl血清,使用Qiagen公司的QIAamp Vrial RNA Mini Kit试剂盒,严格按照说明书步骤进行操作,从血清样本中提取病毒RNA,置-80℃保存备用。

3. 目的基因扩增和测序:采用巢式PCR法扩增*pol*区基因片段,琼脂糖电泳鉴定PCR扩增结果后交给美吉生物公司测序。目的基因扩增的实验方法、测序及序列拼接比对详情参照文献<sup>[7]</sup>。

4. 基因型耐药分析:序列拼接后构建系统进化树,确定样本的亚型,并将结果上传到斯坦福大学耐药数据库(<http://hivdb.stanford.edu>),利用耐药序列分析软件HIVdb Program version 8.3进行耐药基因型分析<sup>[8]</sup>,得出耐药相关突变,并依据耐药评分得出样本对于蛋白酶抑制剂(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。

5. 统计学分析:采用SPSS 20.0软件分析。在耐药评分中,0~9分为敏感;10~14分为潜在耐药;15~29分为低度耐药;30~59分为中度耐药;≥60分为高度耐药,低度耐药及以上为耐药。某类药物耐药率=(对该类药物耐药的样本数/获得序列的样本总数)×100%;总耐药率=(至少对任意一类药物耐药的样本数/获得序列的样本总数)×100%;突变发生率=(突变发生的个数/获得序列的样本总数)×100%。率的比较使用 $\chi^2$ 检验,当有理论频数<5时,采用确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 人口学特征:共收集 518 份 IDU HIV-1 感染者的血清样本,有 407 份成功获得 *pol* 区基因片段(占 78.57%)。年龄 18~64(37.44±8.14)岁,男性占 89.68%(365/407),汉族占 89.93%(366/407),未婚者占 55.28%(225/407),文化程度初中及以下为主(83.78%,

341/407);职业以无业与家政家务及待业占比最高,分别为 24.82%(101/407)和 24.32%(99/407)。见表 1。

2. HIV-1 亚型分布:以 CRF07\_BC 为主,占 47.18%(192/407),CRF01\_AE 和 CRF08\_BC 分别占 23.83%(97/407)和 22.85%(93/407),其他亚型 25 例占 6.14%,其中 CRF55\_01B 有 8 例占 1.97%,B 亚型 5 例占 1.23%,C 亚型和 CRF59\_01B 各 3 例,CRF61\_BC

表 1 2008—2015 年广州市未接受抗病毒治疗的注射吸毒人群 HIV-1 感染者人口学特征和耐药情况

| 病例特征     | 病例数<br>(构成比,%) | PIs              |       | NRTIs            |       | NNRTIs           |       | 3 类药物总体情况        |       |
|----------|----------------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
|          |                | 耐药病例数<br>(耐药率,%) | P 值   | 耐药病例数<br>(耐药率,%) | P 值   | 耐药病例数<br>(耐药率,%) | P 值   | 耐药病例数<br>(耐药率,%) | P 值   |
| 性别       |                |                  | 1.000 |                  | 1.000 |                  | 1.000 |                  | 0.379 |
| 男        | 365(89.68)     | 6(1.64)          |       | 1(0.27)          |       | 7(1.92)          |       | 14(3.84)         |       |
| 女        | 42(10.32)      | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       |
| 年龄组(岁)   |                |                  | 0.535 |                  | 1.000 |                  | 0.635 |                  | 0.974 |
| 18~      | 89(21.87)      | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 3(3.37)          |       | 3(3.37)          |       |
| 31~      | 178(43.73)     | 3(1.69)          |       | 1(0.56)          |       | 3(1.69)          |       | 7(3.93)          |       |
| 41~      | 114(28.01)     | 3(2.63)          |       | 0(0.00)          |       | 1(0.88)          |       | 4(3.51)          |       |
| 51~      | 26(6.39)       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       |
| 婚姻状况     |                |                  | 0.524 |                  | 1.000 |                  | 0.589 |                  | 0.438 |
| 未婚       | 225(55.28)     | 2(0.89)          |       | 1(0.44)          |       | 6(2.67)          |       | 9(4.00)          |       |
| 已婚       | 124(30.47)     | 1(0.81)          |       | 0(0.00)          |       | 1(0.81)          |       | 2(1.61)          |       |
| 离异或丧偶    | 35(8.60)       | 1(2.86)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(2.86)          |       |
| 不详       | 23(5.65)       | 2(8.70)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 2(8.70)          |       |
| 文化程度     |                |                  | 1.000 |                  | 1.000 |                  | 0.517 |                  | 1.000 |
| 初中及以下    | 341(83.78)     | 5(1.47)          |       | 1(0.29)          |       | 6(1.76)          |       | 12(3.52)         |       |
| 高中或中专    | 34(8.35)       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(2.94)          |       | 1(2.94)          |       |
| 大专及以上学历  | 3(0.74)        | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       |
| 不详       | 29(7.13)       | 1(3.45)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(3.45)          |       |
| 民族       |                |                  | 0.072 |                  | 1.000 |                  | 1.000 |                  | 0.350 |
| 汉        | 366(89.93)     | 3(0.82)          |       | 1(0.27)          |       | 7(1.91)          |       | 11(3.01)         |       |
| 其他       | 38(9.33)       | 2(5.26)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 2(5.26)          |       |
| 不详       | 3(0.74)        | 1(33.33)         |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(33.33)         |       |
| 职业       |                |                  | 0.198 |                  | 0.237 |                  | 0.627 |                  | 0.370 |
| 无业       | 101(24.82)     | 2(1.98)          |       | 0(0.00)          |       | 1(0.99)          |       | 3(2.97)          |       |
| 家政家务及待业  | 99(24.32)      | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 3(3.03)          |       | 3(3.03)          |       |
| 其他       | 64(15.72)      | 1(1.56)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(1.56)          |       |
| 农民       | 37(9.09)       | 1(2.70)          |       | 1(2.70)          |       | 1(2.70)          |       | 3(8.11)          |       |
| 工人       | 28(6.88)       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       |
| 服务业      | 10(2.46)       | 1(0.10)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(3.57)          |       |
| 个体商      | 7(1.72)        | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       |
| 不详       | 61(14.99)      | 1(1.64)          |       | 0(0.00)          |       | 2(3.28)          |       | 3(4.92)          |       |
| HIV-1 亚型 |                |                  | 0.428 |                  | 0.290 |                  | 0.260 |                  | 0.316 |
| CRF07_BC | 192(47.18)     | 5(2.60)          |       | 0(0.00)          |       | 2(1.04)          |       | 7(3.65)          |       |
| CRF01_AE | 97(23.83)      | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(1.03)          |       | 1(1.03)          |       |
| CRF08_BC | 93(22.85)      | 1(1.08)          |       | 1(1.08)          |       | 3(3.23)          |       | 5(5.38)          |       |
| 其他       | 25(6.14)       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(4.00)          |       | 1(4.00)          |       |
| 确证年份     |                |                  | 0.157 |                  | 0.759 |                  | 0.642 |                  | 0.208 |
| 2008     | 50(12.28)      | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       |
| 2009     | 31(7.62)       | 1(3.23)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(3.23)          |       |
| 2010     | 28(6.88)       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       |
| 2011     | 36(8.85)       | 2(5.56)          |       | 0(0.00)          |       | 2(5.56)          |       | 4(11.11)         |       |
| 2012     | 32(7.86)       | 1(3.13)          |       | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 1(3.13)          |       |
| 2013     | 98(24.08)      | 0(0.00)          |       | 0(0.00)          |       | 2(2.04)          |       | 2(2.04)          |       |
| 2014     | 64(15.72)      | 1(1.56)          |       | 0(0.00)          |       | 2(3.13)          |       | 3(4.69)          |       |
| 2015     | 68(16.71)      | 1(1.47)          |       | 1(1.47)          |       | 1(1.47)          |       | 3(4.41)          |       |
| 合计       | 407            | 6(1.47)          |       | 1(0.25)          |       | 7(1.72)          |       | 14(3.44)         |       |

注: PIs:蛋白酶抑制剂; NRTIs:核苷类反转录酶抑制剂; NNRTIs:非核苷类反转录酶抑制剂; P 值为 Fisher 确切概率法结果; 人口学特征不详者未纳入分析

有2例, A1、CRF02\_AG、CRF33\_01和独特重组型(URF\_B/01)各1例。见表1。

3. 耐药突变情况: 407份样品中有49份检测出50个耐药突变, 突变发生率为12.28%(50/407)。PIs突变率为1.97%(8/407); NRTIs突变率为0.25%(1/407); 蛋白酶区和核苷类反转录酶区未检出主要耐药突变。NNRTIs突变率为10.07%(41/407), 主要突变有Y181C, 占0.25%(1/407), 其他突变中突变率最高的是V179D, 为4.18%(17/407), 其次为V179E(3.69%, 15/407)。HIV-1突变在亚型分布上差异有统计学意义的是V179E( $P=0.000$ )和E138A突变( $P=0.011$ ), 其他亚型和CRF07\_BC亚型的V179E突变率更高, 在CRF55\_01B亚型中8例病例全部发生V179E突变; 在CRF08\_BC亚型中发生E138A突变最高, 占此类亚型突变率为3.23%(3/93)。见表2。

4. 耐药情况: 根据耐药评分结果, 总耐药率为3.44%(14/407), 对PIs耐药率为1.47%(6/407), 对NRTIs耐药率为0.25%(1/407), 对NNRTIs耐药率为1.72%(7/407), 未发现同时对 $\geq 2$ 类药物耐药病例。不同年份、病毒亚型和人口学特征在耐药率上差异均无统计学意义。见表1。

5. 对不同药物的耐药情况: HIV-1不同亚型之间对各种药物的耐药率差异无统计学意义。PIs类药物中6例病例均对替拉那韦(TPVr)耐药, 耐药率为1.47%(6/407)。NRTIs类药物中对齐多夫定(AZT)和司他夫定(D4T)的耐药发生在同一个病例中。在NNRTIs类药物耐药结果中, 有2例病例对NNRTIs的4种药物全都耐药, 其中1例对奈韦拉平(NVP)和利匹韦林(RPV)中度耐药; 另外1例对依

非韦伦(EFV)、依曲韦林(ETR)和利匹韦林(RPV)中度耐药, 对奈韦拉平(NVP)高度耐药; 其他5例病例均对NNRTIs单一药物呈低度耐药, 对利匹韦林(RPV)的耐药率最高, 为1.47%(6/407), 其次是奈韦拉平(NVP), 为0.74%(3/407)。见表3。

### 讨 论

2008—2015年广州市未接受抗病毒治疗IDU HIV-1感染者HIV-1亚型分布分别以CRF07\_BC为主(占47.17%), CRF01\_AE占23.83%, CRF08\_BC占22.85%, 与邓永岳等<sup>[9]</sup>对福建省HIV-1新近感染者的结果相似, 符合广东的HIV-1亚型分布<sup>[10]</sup>, 跟广州市2004—2005年HIV-1新近感染者的亚型研究结果一致<sup>[11]</sup>, 除此之外, 还有B、C和CRF55\_01B、CRF59\_01B等其他多种重组亚型并存。该研究人群中CRF07\_BC亚型占大多数, 有相关研究报道CRF07\_BC亚型更容易在注射吸毒者中发现<sup>[12]</sup>。

本研究血清样本中检测出50个突变, 共发现11个耐药突变位点, 对PIs和NRTIs未检测出主要耐药突变, 且发生突变的位点较少。关于NNRTIs的耐药突变最多, 突变率最高的是V179D(4.18%), 其次为V179E(3.69%)。次要NNRTIs耐药突变通常与主要突变联合发生, 进一步降低对NNRTIs的敏感性, V179D可以导致对所有NNRTIs敏感性的降低<sup>[13]</sup>。CRF55\_01B亚型全部发生V179E突变, CRF55\_01B是中国发现的CRF之一, 来自南方2个城市的3名男性的男男性行为, 起源于2001年的深圳地区MSM<sup>[14]</sup>。V179E突变虽然仅是使NNRTIs敏感性降低, 但是在CRF55\_01B亚型中的高突变率应引起关注和有

表2 2008—2015年广州市未接受抗病毒治疗的注射吸毒人群HIV-1感染者耐药突变情况

| 基因突变     | HIV-1亚型          |                |                |          | 合计<br>(n=407) | P值    |
|----------|------------------|----------------|----------------|----------|---------------|-------|
|          | CRF07_BC (n=192) | CRF01_AE(n=97) | CRF08_BC(n=93) | 其他(n=25) |               |       |
| PIs突变    |                  |                |                |          |               |       |
| Q58E     | 5(2.60)          | 0(0.00)        | 1(1.08)        | 0(0.00)  | 6(1.47)       | 0.428 |
| L33F     | 0(0.00)          | 2(2.06)        | 0(0.00)        | 0(0.00)  | 2(0.49)       | 0.169 |
| NRTIs突变  |                  |                |                |          |               |       |
| T215A    | 0(0.00)          | 0(0.00)        | 1(1.08)        | 0(0.00)  | 1(0.25)       | 0.290 |
| NNRTIs突变 |                  |                |                |          |               |       |
| V179D    | 10(5.21)         | 2(2.06)        | 5(5.38)        | 0(0.00)  | 17(4.18)      | 0.470 |
| V179E    | 5(2.60)          | 1(1.03)        | 0(0.00)        | 9(36.00) | 15(3.69)      | 0.000 |
| E138A    | 0(0.00)          | 0(0.00)        | 3(3.23)        | 1(4.00)  | 4(0.98)       | 0.011 |
| N348I    | 1(0.52)          | 0(0.00)        | 0(0.00)        | 0(0.00)  | 1(0.25)       | 1.000 |
| K103Q    | 0(0.00)          | 0(0.00)        | 1(1.08)        | 0(0.00)  | 1(0.25)       | 0.290 |
| K101E*   | 1(0.52)          | 0(0.00)        | 0(0.00)        | 0(0.00)  | 1(0.25)       | 1.000 |
| G190R    | 1(0.52)          | 0(0.00)        | 0(0.00)        | 0(0.00)  | 1(0.25)       | 1.000 |
| Y181C*   | 0(0.00)          | 1(1.03)        | 0(0.00)        | 0(0.00)  | 1(0.25)       | 0.528 |

注: 括号外数据为发生突变的例数, 括号内为突变发生率(%); \*为WHO监测耐药突变列表中的耐药突变; PIs: 蛋白酶抑制剂; NRTIs: 核苷类反转录酶抑制剂; NNRTIs: 非核苷类反转录酶抑制剂; P值为确切概率法结果

表3 2008—2015年广州市未接受抗病毒治疗的注射吸毒人群感染HIV-1亚型耐药情况

| 药物     | HIV-1亚型         |                |                |          | 合计<br>(n=407) | P值    |
|--------|-----------------|----------------|----------------|----------|---------------|-------|
|        | CRF07_BC(n=192) | CRF01_AE(n=97) | CRF08_BC(n=93) | 其他(n=25) |               |       |
| PIs    |                 |                |                |          |               |       |
| TPVr   | 5(2.60)         | 0(0.00)        | 1(1.08)        | 0(0.00)  | 6(1.47)       | 0.428 |
| NRTIs  |                 |                |                |          |               |       |
| AZT    | 0(0.00)         | 0(0.00)        | 1(1.08)        | 0(0.00)  | 1(0.25)       | 0.290 |
| D4T    | 0(0.00)         | 0(0.00)        | 1(1.08)        | 0(0.00)  | 1(0.25)       | 0.290 |
| NNRTIs |                 |                |                |          |               |       |
| EFV    | 1(0.52)         | 1(1.03)        | 0(0.00)        | 0(0.00)  | 2(0.49)       | 1.000 |
| ETR    | 1(0.52)         | 1(1.03)        | 0(0.00)        | 0(0.00)  | 2(0.49)       | 1.000 |
| NVP    | 2(1.04)         | 1(1.03)        | 0(0.00)        | 0(0.00)  | 3(0.74)       | 1.000 |
| RPV    | 1(0.52)         | 1(1.03)        | 3(3.23)        | 1(4.00)  | 6(1.47)       | 0.119 |

注:括号外数据为耐药的病例数,括号内为耐药率(%);PIs:蛋白酶抑制剂;TPVr:替拉那韦;NRTIs:核苷类反转录酶抑制剂;AZT:齐多夫定;D4T:司他夫定;NNRTIs:非核苷类反转录酶抑制剂;EFV:依非韦伦;ETR:依曲韦林;NVP:奈韦拉平;RPV:利匹韦林;P值为确切概率法结果

待进一步的研究。E138A突变在CRF08\_BC亚型中最高(3.23%),与刘洁等<sup>[15]</sup>对广西HIV-1感染者的研究一致,在该研究中,E138A仅出现在CRF08\_BC毒株中(100%),考虑E138A突变为CRF08\_BC亚型病毒突变的常态。本研究发现对NNRTIs的4种药物呈不同程度中度和高度耐药的2例病例中,1例发生K101E突变,另1例为Y181C突变。NNRTIs耐药性屏障很低,1个或者2个主要突变就可以导致高度耐药并且交叉耐药十分严重,对于NNRTIs的主要耐药突变应该引起重视。

研究结果显示,2008—2015年广州市未接受抗病毒治疗的IDU HIV-1感染者总体耐药率为3.44%,仍处于低流行状态,与同期广州市未接受抗病毒治疗的男男性行为感染者(3.32%)结果相近<sup>[16]</sup>,高于2007—2013年上海地区HIV-1感染者耐药监测的原发耐药率(1.4%)<sup>[17]</sup>,低于吴楠楠等<sup>[18]</sup>通过Meta分析研究的2005—2015年中国HIV-1感染者人群平均原发耐药率(9.5%)。本研究显示NNRTIs的耐药率高于PIs和NRTIs。NNRTIs作为我国HIV抗病毒治疗的一线药物,较高的耐药率应该引起关注。本研究结果得出不同人口学特征、不同年份以及不同病毒亚型的样本之间耐药率差异无统计学意义,说明现有的治疗方案对广州市未接受抗病毒治疗的IDU人群普遍适用。但值得注意的是,研究中发现有2例病例对NNRTIs的4种药物全都耐药,均存在中度和高度耐药。有研究已经证实了耐药性HIV-1变体能通过垂直和水平传播<sup>[19]</sup>。IDU HIV-1感染者不太可能去寻求治疗<sup>[20]</sup>,而且很难坚持复杂的服药制度<sup>[21]</sup>,因此他们携带病毒的传播性较强。虽然只是少数的注射吸毒者携带耐药HIV并参与危险行为,但是,他们通过共用针具和性传播可将耐药

株传播给大量的危险行为参与者<sup>[6]</sup>。因此,密切关注IDU HIV-1感染者的分子流行病学和病毒学监测仍然十分重要。

综上所述,2008—2015年广州市未接受抗病毒治疗的IDU HIV-1感染者的耐药率处于较低水平,现有的一线抗病毒疗法对广州市未接受抗病毒治疗的IDU HIV-1感染者是普遍有效的,但仍然需要加强这部分人群的耐药监测,及时发现并减少耐药株的传播,防止耐药性毒株交叉、多重耐药的流行。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Zhang FJ, Dou ZH, Ma Y, et al. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV-related mortality in China: a national observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11 (7) : 516-524. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70097-4.
- [2] Zhang FJ, Dou ZH, Ye M, et al. Five-year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151 (4) : 241-251. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00006.
- [3] Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries [J]. *Lancet*, 2006, 367 (9513) : 817-824. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68337-2.
- [4] Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy [J]. *Science*, 1995, 267(5197):483-489.
- [5] Tetrault JM, Kozal MJ, Chiarella J, et al. Association between risk behaviors and antiretroviral resistance in HIV-infected patients receiving opioid agonist treatment [J]. *J Addict Med*, 2013, 7(2):102-107. DOI:10.1097/ADM.0b013e31827f9bdf.
- [6] Kozal MJ, Amico KR, Chiarella J, et al. HIV drug resistance and HIV transmission risk behaviors among active injection drug

- users[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40(1): 106-109. DOI: 10.1097/01.qai.0000159666.95455.d2.
- [7] 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.
- [8] Stanford University. HIVdb Program [EB/OL]. (2017-03-02) [2017-09-01]. <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences>.
- [9] 邓永岳, 张春阳, 严延生, 等. 福建省HIV-1新近感染者流行毒株基因亚型及其流行特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(6): 714-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.000. Deng YY, Zhang CY, Yan YS, et al. Genetic subtype and epidemiological feature of HIV-1 circulating strains among recently infected patients in Fujian province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(6): 714-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.000.
- [10] 苏迎盈, 刘慧鑫, 吴静, 等. 中国HIV-1基因亚型分布及流行趋势[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(10): 1164-1168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.020. Su YY, Liu HX, Wu J, et al. Distribution of HIV-1 genotypes in China: a systematic review[J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(10): 1164-1168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.020.
- [11] 韩志刚, 邢辉, 徐慧芳, 等. 广州市2004—2005年HIV-1感染者亚型分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2008, 14(3): 232-234. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5662.2008.03.007. Han ZG, Xing H, Xu HF, et al. Molecular epidemiological study of HIV-1 positive individuals in Guangzhou from 2004 to 2005 [J]. *Chin J AIDS STD*, 2008, 14(3): 232-234. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5662.2008.03.007.
- [12] Liao LJ, Xing H, Shang H, et al. The prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance in treatment-naive HIV-infected individuals in China[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53 Suppl 1: S10-14. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181c7d363.
- [13] 周海卫, 廖玲洁, 陈曦, 等. CRF01\_AE, CRF07\_BC和B'亚型HIV-1 *pol* 基因及耐药特征分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2008, 14(3): 213-216. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5662.2008.03.001. Zhou HW, Liao LJ, Chen X, et al. Genotypic analysis of the *pol* gene and drug resistance of HIV-1 CRF01\_AE, CRF07\_BC and subtype B' isolates [J]. *Chin J AIDS STD*, 2008, 14(3): 213-216. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5662.2008.03.001.
- [14] Zhao J, Cai WD, Zheng CL, et al. Origin and outbreak of HIV-1 CRF55\_01B among MSM in Shenzhen, China [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 66(3): e65-67. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000144.
- [15] 刘洁, 梁冰玉, 周波, 等. 2009—2012年广西HIV-1耐药状况调查[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2015, 35(11): 846-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2015.11.011. Liu J, Liang BY, Zhou B, et al. Investigation of the HIV-1 drug resistance in Guangxi during 2009 to 2012 [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2015, 35(11): 846-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2015.11.011.
- [16] 韩志刚, 张亚丽, 吴昊, 等. 广州市2008—2015年男男性行为人群HIV-1亚型分布特征及变化趋势[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(1): 67-71. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.014. Han ZG, Zhang YL, Wu H, et al. Characteristic and dynamic of HIV-1 subtype distribution in men who have sex with men in Guangzhou, 2008-2015 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(1): 67-71. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.014.
- [17] 吴健, 陶静, 王绪琴, 等. 2007—2013年上海市HIV-1感染者毒株耐药监测[J]. *疾病监测*, 2015, 30(11): 930-934. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2015.11.010. Wu J, Tao J, Wang XQ, et al. Surveillance for HIV drug resistance in HIV infection cases in Shanghai, 2007-2013 [J]. *Dis Surveill*, 2015, 30(11): 930-934. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2015.11.010.
- [18] 吴楠楠, 殷玥琪, 袁瑞, 等. 我国HIV亚型与耐药性Meta分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(11): 1546-1554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.11.022. Wu NN, Yin YQ, Yuan R, et al. HIV genetic subtypes and HIV drug resistance in China: a Meta-analysis [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(11): 1546-1554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.11.022.
- [19] Duwe S, Brunn M, Altmann D, et al. Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German seroconverter study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 26(3): 266-273.
- [20] Wolfe D. Paradoxes in antiretroviral treatment for injecting drug users: access, adherence and structural barriers in Asia and the former Soviet Union [J]. *Int J Drug Policy*, 2007, 18(4): 246-254. DOI: 10.1016/j.drugpo.2007.01.012.
- [21] Bangsberg D, Tulsy JP, Hecht FM, et al. Protease inhibitors in the homeless [J]. *JAMA*, 1997, 278(1): 63-65. DOI: 10.1001/jama.1997.03550010077044.

(收稿日期:2018-07-25)

(本文编辑:斗智)