

凉山彝族自治州 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况及其影响因素分析

董敖渤^{1,2} 肖琳³ 梁姝⁴ 刘磊¹ 康瑞华¹ 赵帅¹ 阮玉华¹ 屈水令⁵ 邢辉¹

¹中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心 传染病预防控制国家重点实验室, 北京 102206; ²包头市第三医院 014040; ³凉山彝族自治州疾病预防控制中心, 西昌 615000; ⁴四川省疾病预防控制中心, 成都 610041; ⁵中国疾病预防控制中心教育培训处, 北京 102206

通信作者:邢辉, Email:xingh@chinaaids.cn

【摘要】目的 了解凉山彝族自治州(凉山州)HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况及其影响因素,为预防 HIV-1 耐药毒株的传播提供参考依据。**方法** 分别于 2017 年 1 月 1 日至 6 月 30 日、2018 年 1 月 1 日至 6 月 30 日在凉山州开展 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药的横断面调查。提取获得 HIV-1 *pol* 基因区序列,根据 2014 年 WHO 耐药监测指南的推荐标准,应用 HyPhy 2.2.4 和 Cytoscape 3.6.1 软件进行 HIV-1 耐药毒株传播网络分析。**结果** 研究对象 464 例 HIV/AIDS, HIV-1 毒株为 CRF07_BC 亚型的占 88.6%(411/464),总的 HIV-1 耐药率为 9.9%(46/464),非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)和蛋白酶抑制剂(PI)耐药率分别为 6.7%(31/464)、1.9%(9/464)和 0.4%(2/464);有 1 组 HIV-1 新型重组毒株 URF_01BC 亚型独立成簇并携带相关耐药突变位点;多因素 logistic 回归分析结果显示,与异性性传播人群相比,注射吸毒人群的 HIV-1 耐药风险较高($aOR=3.03, 95\%CI: 1.40 \sim 6.54$)。**结论** 凉山州 HIV/AIDS 抗病毒治疗前的 HIV-1 耐药率较高,且有新型重组毒株 URF_01BC 亚型携带相关耐药突变位点的成簇传播,建议加强 HIV-1 耐药毒株传播的预防工作。

【关键词】 HIV-1; 亚型; 耐药; 传播网络; 影响因素

基金项目:国家科技重大专项(2017ZX10201101);国家自然科学基金(81471962,81261120393); 艾滋病防治技术指导与能力建设

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.009

HIV-1 drug resistance and influencing factors among people living with HIV/AIDS before antiretroviral therapy in Liangshan Yi Autonomous Prefecture

Dong Aobo^{1,2}, Xiao Lin³, Liang Shu⁴, Liu Lei¹, Kang Ruihua¹, Zhao Shuai¹, Ruan Yuhua¹, Qu Shuilin⁵, Xing Hui¹

¹State Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ²Third Hospital of Baotou City, Baotou 014040, China; ³Liangshan Yi Autonomous Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Xichang 615000, China; ⁴Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610041, China; ⁵Department of Education and Training, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Xing Hui, Email: xingh@chinaaids.cn

【Abstract】 Objective To explore HIV-1 drug resistance and influencing factors among people living with HIV/AIDS before antiretroviral therapy in Liangshan Yi Autonomous Prefecture (Liangshan). **Methods** Between January 1 and June 30, in both 2017 and 2018, a cross-sectional survey was conducted in Liangshan HIV-1 *pol* sequences were gathered and analyzed according to WHO Guidelines on HIV drug resistance surveillance of 2014. Both HyPhy 2.2.4 and Cytoscape 3.6.1 software were used to analyze the drug resistant strains of HIV-1 transmission network. **Results** A total of 464 people living with HIV/AIDS was recruited. The proportion of HIV-1 CRF07_BC subtype was 88.6% (411/464), with HIV-1 drug resistance rate was 9.9% (46/464). The HIV-1 drug resistance rates of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), nucleoside reverse transcriptase inhibitors

(NRTI) and protease inhibitors (PI) were 6.7% (31/464), 1.9% (9/464) and 0.4% (2/464) respectively. New recombinant strains of HIV-1 URF_01BC subtype was independently clustered according to the drug resistant mutation sites. Results from the multivariate logistic analysis showed that injected drug users group had higher risk on HIV-1 drug resistance ($aOR=3.03$, 95% $CI:1.40-6.54$) than heterosexual group among people living with HIV/AIDS. **Conclusions** HIV-1 drug resistance rate had already been in a high level before antiretroviral therapy was in place. The newly identified recombinant strains of HIV-1 URF_01BC subtype were independently clustered according to the drug resistant mutation sites. It was necessary to strengthen the prevention of the HIV-1 drug resistant strains transmission.

【Key words】 HIV-1; Subtype; Drug resistance; Transmission network; Influencing factors

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2017ZX10201101); National Natural Science Foundation of China (81471962, 81261120393); Technical Guidance and Capacity Building Project for AIDS Prevention and Treatment

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.009

WHO 数据显示,截至2017年全球存活的3 690万HIV感染者中有2 170万人正在接受抗病毒治疗^[1]。文献显示无论高收入或中低收入国家^[2-5],抗病毒治疗前HIV-1耐药患者发生病毒学抑制失败的风险均较高。四川省凉山彝族自治州(凉山州)自1995年首次发现报告HIV感染者后,艾滋疫情不断扩大蔓延,HIV感染率居高不下^[6]。HIV/AIDS抗病毒治疗人群的HIV-1耐药率偏高^[7],且凉山州注射吸毒人群的抗病毒治疗药物暴露时间长、依从性差、治疗效果不佳均可能是当地抗病毒治疗效果的障碍^[8]。联合国艾滋病规划署提出到2020年力争实现“三个90%”艾滋病防治目标之一就是90%接受抗病毒治疗的HIV感染者病毒得到抑制^[9]。本研究分析凉山州HIV/AIDS抗病毒治疗前HIV-1耐药情况及其影响因素,为预防HIV-1耐药毒株的传播提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:纳入标准:①HIV感染者;②户籍为凉山州;③年龄 ≥ 18 岁;④抗病毒治疗信息系统为未接受抗病毒治疗;⑤已签署知情同意书。按开始抗病毒治疗时间先后顺序入组。招募2017年1月1日至6月30日、2018年1月1日至6月30日开始抗病毒治疗的HIV感染者。

2. 调查方法:按照2014年WHO耐药监测指南抗病毒治疗前耐药监测方案^[10]。采用横断面调查方法,结合凉山地区实际情况和项目实施要求,分别于2017年1月1日至6月30日、2018年1月1日至6月30日,在凉山州西昌市、布拖县、美姑县、会理县、金阳县、昭觉县、越西县、雷波县和普格县9个市(县)开展HIV耐药性横断面调查,调查内容包括:出生日期、性别、婚姻状况、民族、文化程度、感染途径,采用EDTA抗凝采血管采集静脉血,血样保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$,

统一运送到中国CDC进行检测。

3. 实验室检测及数据处理:使用QIASymphony SP仪器(凯杰企业管理有限公司)全自动提取HIV-1 RNA。通过in-house方法,巢式扩增HIV-1 pol区,对应国际标准参考株HXB2的位置为2 253~3 553。获得序列后,采用Sequencher 4.10.1软件拼接、BioEdit 7.0软件进行比对、校对及清理。根据邻接法(Neighbor-Joining)构建系统进化树,bootstrap设置为1 000且校验值 $\geq 70\%$ 判定同一亚型;采用斯坦福大学(<https://hivdb.stanford.edu>) HIVdb数据库进行耐药判定,耐药标准为2014年WHO耐药监测指南推荐的12种监测药物中有 ≥ 1 种耐药评分 ≥ 15 ^[10],即判为耐药。调查时 CD_4^+ T淋巴细胞计数(CD_4)检测由当地CDC完成。为避免耐药位点间的趋同进化作用,去除43个耐药相关位点密码子后^[11],运用HyPhy 2.2.4软件和Cytoscape 3.6.1软件进行HIV-1传播网络分析。

4. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件建立和整理数据库。HIV-1基因序列相关工作按照标准化操作程序双人独立完成^[11-12]。采用SAS 9.3软件进行统计分析。采用单因素logistic回归模型筛选自变量,同时结合专业知识,进行多因素logistic回归分析HIV/AIDS抗病毒治疗前HIV-1耐药相关影响因素。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学特征及HIV-1亚型分布:横断面调查522例HIV/AIDS中有464例研究对象获得HIV-1 pol基因序列。研究对象以18~49岁(占84.0%,390/464)、男性(占63.6%,295/464)、已婚(占67.9%,315/464)、彝族(占72.2%,335/464)、小学及以下文化程度(占77.8%,361/464)、异性性传播(占63.1%,293/464)和注射吸毒传播(31.5%,146/464)为主。 $CD_4 <$

350个/μl的占50.2%(233/464)。HIV-1毒株以CRF07_BC亚型为主(88.6%,411/464),CRF08_BC、CRF01_AE、CRF62_BC、C和独特重组型(URFs)多个亚型共存。见表1。

2. HIV-1耐药情况:HIV-1耐药率为9.9%(46/464)。非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)耐药率为6.7%(31/464),核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)耐药率为1.9%(9/464),蛋白酶抑制剂(PI)耐药率为0.4%(2/464)。有11例研究对象携带耐药位点K103N/

DN/KN针对依非韦伦(EFV)、奈韦拉平(NVP)高度耐药。2例研究对象均对司他夫定(D4T)、依非韦伦(EFV)、奈韦拉平(NVP)耐药。1例研究对象对除了达芦那韦(DRV)和齐多夫定(AZT)外的10种抗病毒药物均高度耐药。见表2。

3. HIV-1传播网络:在0.1%~2.0%的基因距离间,0.5%基因距离阈值下单一趋势且传播簇数最多。在此阈值条件下,464例研究对象共有101例进入传播网络,入网率为21.8%。共鉴别出43个传播

表1 凉山彝族自治州HIV/AIDS抗病毒治疗前HIV-1耐药基本情况及多因素logistic回归分析

变 量	研究对象 (n=464)	耐药例数 (n=46)	单因素分析		多因素分析	
			OR值(95%CI)	P值	aOR值(95%CI)	P值
年龄组(岁)						
18~	97(20.9)	12(12.4)	1.44(0.65~3.18)	0.369	1.47(0.66~3.31)	0.348
30~	179(38.6)	16(8.9)	1.00		1.00	
40~	114(24.5)	12(10.5)	1.20(0.55~2.64)	0.653	1.57(0.68~3.61)	0.300
50~	63(13.6)	5(7.9)	0.88(0.31~2.51)	0.808	1.22(0.39~3.80)	0.729
不详	11(2.4)	1(9.1)	0.88(0.11~7.01)	0.986	1.24(0.14~10.81)	0.844
性别						
男	295(63.6)	31(10.5)	1.00		1.00	
女	169(36.4)	15(8.9)	0.83(0.43~1.59)	0.572	1.21(0.58~2.51)	0.611
婚姻状况						
已婚	315(67.9)	30(9.5)	1.00		-	-
未婚	91(19.6)	10(11.0)	1.17(0.55~2.50)	0.680	-	-
离婚/丧偶	56(12.1)	6(10.7)	1.14(0.45~2.88)	0.782	-	-
不详	2(0.4)	0(0.0)	-	-	-	-
民族						
彝	335(72.2)	36(10.8)	1.00		1.00	
汉	124(26.7)	10(8.1)	0.73(0.35~1.52)	0.397	0.98(0.41~2.33)	0.957
其他	5(1.1)	0(0.0)	-	-	-	-
文化程度						
文盲	159(34.3)	15(9.4)	1.07(0.52~2.19)	0.864	-	-
小学	202(43.5)	18(8.9)	1.00		-	-
初中及以上	103(22.2)	13(12.6)	1.42(0.73~3.83)	0.220	-	-
感染途径						
异性性传播	293(63.1)	20(6.8)	1.00		1.00	
注射吸毒	146(31.5)	23(15.8)	2.55(1.35~4.82)	0.004	3.03(1.40~6.54)	0.005
男男性传播	9(2.0)	1(11.1)	1.71(0.20~14.33)	0.623	1.90(0.21~17.40)	0.570
不详	16(3.4)	2(12.5)	1.95(0.41~9.18)	0.398	1.98(0.41~9.54)	0.397
CD ₄ (个/μl)						
<350	233(50.2)	20(8.6)	1.00		-	-
350~	117(25.2)	18(15.4)	1.94(0.98~3.82)	0.057	-	-
500~	114(24.6)	8(7.0)	0.80(0.34~1.89)	0.616	-	-
进入HIV-1传播网络						
是	101(21.8)	12(11.9)	1.00		1.00	
否	363(78.2)	34(9.4)	0.77(0.38~1.54)	0.455	0.63(0.30~1.30)	0.210
HIV-1亚型						
CRF07_BC	411(88.6)	-	-	-	-	-
CRF08_BC	21(4.5)	-	-	-	-	-
CRF01_AE	18(3.9)	-	-	-	-	-
CRF62_BC	1(0.2)	-	-	-	-	-
C	1(0.2)	-	-	-	-	-
URFs	12(2.6)	-	-	-	-	-

注:-未纳入logistic回归分析

表2 凉山彝族自治州HIV/AIDS抗病毒治疗前HIV-1耐药位点与抗病毒药物耐药程度

耐药位点	耐药例数 (%)	耐药程度	抗病毒药物
NNRTI	31(6.7)		
K103N/DN/KN	11(2.4)	H	EFV, NVP
V106M	1(0.2)	H	EFV, NVP
Y188YC	1(0.2)	H	EFV, NVP
G190E	1(0.2)	H	EFV, NVP
H221HY	3(0.7)	L	NVP
K101KE, K103KN, V106VM	1(0.2)	H	EFV, NVP
K103KN, V106VM	2(0.4)	H	EFV, NVP
K103R, V179D/VD	2(0.4)	I	EFV, NVP
K103KN, Y188Y*FL	1(0.2)	H	EFV, NVP
K103N, G190GR	1(0.2)	H	EFV, NVP
E138Q, V179D	4(1.0)	L	EFV, NVP
V179VF, Y188YN	1(0.2)	L	NVP
V179VD, H221HY	1(0.2)	L	EFV, NVP
Y181C	1(0.2)	I	EFV
		H	NVP
NRTI	9(1.9)		
K65KR	2(0.4)	I	ABC, FTC, 3TC
		H	D4T, DDI, TDF
K70KR	4(1.0)	L	D4T
		I	AZT
L210LW	1(0.2)	L	AZT, D4T
T215TI	1(0.2)	L	AZT, D4T
D67DN, M184ML	1(0.2)	L	AZT, D4T
PI	2(0.4)		
V82FI	1(0.2)	L	ATV, DRV
		I	LPV
L90M	1(0.2)	L	ATV, LPV
合计 ^a	46(9.9)		

注：^a未列出4例多类别耐药；NNRTI：非核苷类反转录酶抑制剂；NRTI：核苷类反转录酶抑制剂；PI：蛋白酶抑制剂；L：低度耐药；I：中度耐药；H：高度耐药；EFV：依非韦仑；NVP：奈韦拉平；3TC：拉米夫定；ABC：阿巴卡韦；DDI：去羟肌苷；D4T：司他夫定；TDF：替诺福韦；AZT：齐多夫定；LPV：洛匹那韦；ATV：阿扎那韦；FTC：恩曲他滨；DRV：达芦那韦

簇，传播网络中包含D67、K103、E138、V179、M184、H221耐药突变位点，≥3个节点的传播簇共11个。

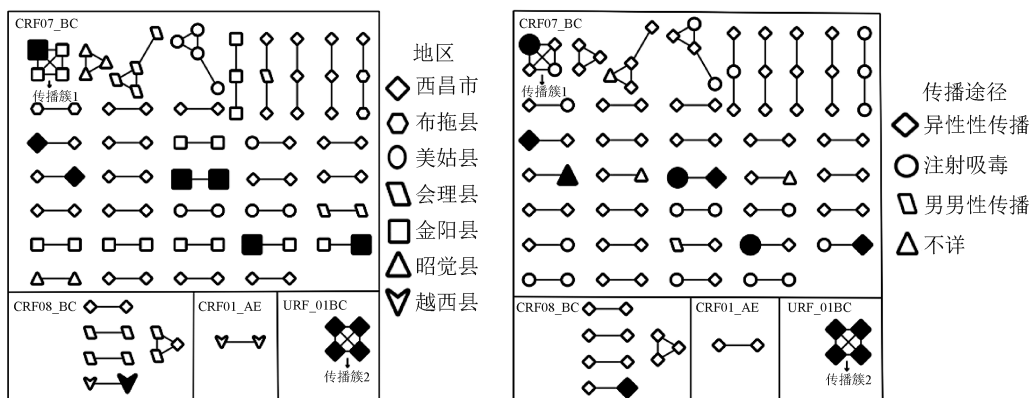
分析结果显示，金阳县内异性性传播与注射吸毒混合传播簇(传播簇1)为CRF07_BC亚型并携带K103耐药突变位点；在西昌市已婚中老年男性通过异性性传播的成簇传播(传播簇2)为URF_01BC亚型，且均携带E138及V179耐药突变位点；其余≥3个节点传播簇内未发现耐药毒株。见图1与表3。

4. 抗病毒治疗前HIV-1耐药相关影响因素 logistic 回归分析：单因素和多因素 logistic 回归分析结果显示，与异性性传播人群相比，注射吸毒人群的耐药风险较高(OR=2.55, 95%CI: 1.35~4.82; aOR=3.03, 95%CI: 1.40~6.54)。其他因素与HIV-1耐药均无统计学关联。见表3。

讨 论

根据2014年WHO耐药监测指南推荐方法^[10]，本研究的HIV-1耐药率为9.9%。2007—2009年非洲HIV/AIDS抗病毒治疗前HIV-1耐药率为7.0%^[3]，近年来，纳米比亚、喀麦隆、墨西哥和阿根廷的抗病毒治疗前HIV-1耐药率分别为12.7%、10.4%、15.5%和14.0%^[13-16]。本研究的抗病毒治疗前NNRTI耐药率是6.3%，纳米比亚、喀麦隆、墨西哥、阿根廷则分别为11.9%、10.0%、10.6%和11.0%^[13-16]，采用NNRTI药物为基础一线治疗方案的HIV感染者中，NNRTI耐药率远高于NRTI及PI的耐药率^[13-16]。如果NNRTI耐药率>10%，需更换一线治疗药物^[17]。无论是与我国总体耐药情况相比，还是与北京市、河南省相比^[18-20]，凉山州抗病毒治疗前人群HIV-1耐药率、NNRTI耐药率均较高，而NNRTI药物作为基础一线治疗方案，如果某个地区抗病毒治疗效果较差，则总体耐药率上升，增加HIV二次传播风险。

注射吸毒人群的HIV-1耐药风险高于异性性传



注：空心节点是非耐药毒株，实心节点是耐药毒株

图1 凉山彝族自治州HIV/AIDS抗病毒治疗前的HIV-1传播网络

表3 凉山彝族自治州 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 传播网络 URF_01BC 亚型耐药情况

样本编号	地区	性别	年龄(岁)	婚姻状况	民族	感染途径	确诊年份	耐药位点
LS17S0117	西昌市	男	76	已婚	汉	异性性传播	2017	E138Q, V179D
LS17S0066	西昌市	男	67	已婚	汉	异性性传播	2016	E138Q, V179D
LS17S0123	西昌市	男	57	已婚	彝	异性性传播	2017	E138Q, V179D
LS18S0127	西昌市	男	42	已婚	汉	异性性传播	2014	E138Q, V179D

播人群,与以往研究结果类似^[21]。NNRTI、NRTI 和 PI 均耐药者为注射吸毒感染,对 ATV、LPV、ABC、D4T、DDI、FTC、3TC、TDF、EFV 和 NVP 均高度耐药。与异性性传播相比,注射吸毒人群因缺乏黏膜屏障作用, HIV 感染的亚型可能较多,存在耐药毒株的可能性较大,接触耐药药物后,耐药毒株可变为优势毒株进一步传播^[22]。与此同时,该地已出现 2 种感染途径跨地区相互传播,对于其毒株多样性变化及耐药相关性有待进一步考证。

本研究的主要流行亚型为 CRF07_BC,与该地区的以往研究结果相似^[23]。2017 年报道了该地区的 1 条 URF_01BC 近全长基因序列^[24],该毒株以 CRF01_AE 为骨架, *pol* 区含有一个亚型 B 的区段和 *gag-pol* 区中有 2 个亚型 C 区段,独特的断点结构明显不同于已报告的其他 CRF01_AE / B' / C 重组,且 *pol* 区含有 V179 耐药突变位点。就耐药毒株而言,因耐药毒株无药物压力会逐渐被野生株取代,以多种形式存在于宿主体内,可在耐药药物的作用下,耐药毒株会快速发展成优势毒株,不仅成为耐药毒株的传播来源^[22],而且影响这些人的抗病毒治疗效果。本研究中,4 株 URF_01BC 毒株不仅携带原有的 V179 耐药位点突变,还出现了 E138 耐药位点突变,提示有 NNRTI 药物耐受风险,而且有 HIV-1 耐药毒株传播的情况发生,均在西昌市中老年已婚男性中成簇传播,建议密切监测 HIV-1 耐药毒株的传播情况,防止其进一步扩散。

传播网络监测平台已应用于美国及加拿大,实时观测耐药传播情况,及时发现耐药传播簇并采取干预措施^[25-26]。本研究使用 0.5% 为基因阈值构建传播网络, ≥3 个节点传播簇在本地区内同一高危人群间传播的占比 63.6%,仅 3 个传播簇内出现西昌市与会理县、布拖县跨地区传播现象。

本研究存在不足。研究对象入网率偏低^[27],可能是抽样误差或感染时间过长造成的^[26]。因研究现场地貌复杂,经济和交通欠发达,样本保存条件受限,只能采用方便抽样方法,可能存在样本选择性偏倚。

综上所述,凉山州 HIV/AIDS 抗病毒治疗前的 HIV-1 耐药率较高,且有新型重组毒株 URF_01BC

亚型携带相关耐药突变位点的成簇传播,建议加强 HIV-1 耐药毒株传播的预防工作,加大高耐药地区的 HIV-1 耐药毒株监测,降低耐药对抗病毒治疗的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 凉山彝族自治州 CDC 边仕超、王菊,西昌市 CDC 殷俊,越西县 CDC 谭敏,昭觉县 CDC 阿子罗林,金阳县 CDC 蒋燕,会理县 CDC 唐衡艳,布拖县 CDC 阿皮拉则,雷波县 CDC 晏兴冰以及其他同事和各项目点志愿者的支持和帮助

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. HIV/AIDS facts in picture in news room [EB/OL]. (2018-07-19) [2018-11-01]. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/hiv-aids>.
- [2] Wittkop LD, Günthard HFP, de Wolf FP, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11 (5): 363-371. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70032-9.
- [3] Bansil L, Geretti AM, Dunn DT, et al. Impact of transmitted drug-resistance on treatment selection and outcome of first-line highly active antiretroviral therapy (HAART) [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53(5): 633-639.
- [4] Kantor R, Smeaton L, Vardhanabhuti S, et al. Pretreatment HIV drug resistance and HIV-1 subtype C are independently associated with virologic failure: results from the multinational PEARLS (ACTG A5175) clinical trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(10): 1541-1549. DOI: 10.1093/cid/civ102.
- [5] Hamers RL, Schuurman R, Sigaloff KC, et al. Effect of pretreatment HIV-1 drug resistance on immunological, virological, and drug-resistance outcomes of first-line antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa: a multicentre cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12 (4): 307-317. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70255-9.
- [6] 姚永娜, 杨淑娟, 王启兴, 等. 四川省凉山彝族自治州 2010—2015 年社区人群 HIV 哨点监测 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38 (8): 1102-1106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.021. Yao YN, Yang SJ, Wang QX, et al. Data analysis on HIV/AIDS sentinel surveillance programs targeting community population in Liangshan Yi Autonomous Prefecture, 2010—2015 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38 (8): 1102-1106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.021.
- [7] 杨成彬, 杨文, 秦光明, 等. 四川省凉山州布拖县 HIV-1 耐药基因检测情况分析 [J]. *现代预防医学*, 2015, 42(16): 2983-2985. Yang CB, Yang W, Qin GM, et al. Analysis on the detection

- status of the HIV-1 resistant gene in Butuo county Liangshan prefecture of Sichuan province [J]. *Mod Prev Med*, 2015, 42 (16):2983-2985.
- [8] 许佳莉, 吉克春农, 马焯, 等. 四川省凉山彝族自治州HIV感染者和艾滋病患者抗病毒治疗效果及相关因素分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(6): 668-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.018.
- Xu JL, Jike CN, Ma Y, et al. Effects and associated factors of HIV/AIDS anti-retroviral therapy in Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Sichuan province [J]. *Chin J Prev Med*, 2018, 52(6): 668-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.018.
- [9] National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. 90-90-90: A transformative agenda to leave no one behind [EB/OL]. (2014-10-25) [2018-11-01]. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20141025_SP_EXD_Vietnam_launch_of_909090_en.pdf.
- [10] World Health Organization. Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy (pre-treatment HIV drug resistance) [EB/OL]. (2014-03-01) [2018-11-01]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112802/9789241507196_eng.pdf?sequence=1.
- [11] Kassaye SG, Grossman Z, Balamane M, et al. Transmitted HIV drug resistance is high and longstanding in metropolitan Washington, DC [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (6): 836-843. DOI: 10.1093/cid/ciw382.
- [12] 邵一鸣, 李敬云, 康来仪, 等. HIV耐药监测策略和检测技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- Shao YM, Li JY, Kang LY, et al. The strategy and methodology for HIV drug resistance surveillance and detection [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2010.
- [13] Taffa N, Roscoe C, Sawadogo S, et al. Pretreatment HIV drug resistance among adults initiating ART in Namibia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73 (11): 3137-3142. DOI: 10.1093/jac/dky278.
- [14] Tchouwa GF, Eymard-Duvernay S, Cournil A, et al. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in Cameroon following a nationally representative WHO survey [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(9): 2468-2474. DOI: 10.1093/jac/dky221.
- [15] Ávila-Ríos S, García-Morales C, Matías-Florentino M, et al. Pretreatment HIV-drug resistance in Mexico and its impact on the effectiveness of first-line antiretroviral therapy: a nationally representative 2015 WHO survey [J]. *Lancet HIV*, 2016, 3(12): e579-591. DOI: 10.1016/S2352-3018(16)30119-9.
- [16] Bissio E, Barbás MG, Bouzas MB, et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014-15 [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72 (2): 504-510. DOI: 10.1093/jac/dkw445.
- [17] World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach (2nd edition) [EB/OL]. (2016-06-09) [2018-11-01]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1.
- [18] Zhao S, Feng Y, Hu J, et al. Prevalence of Transmitted HIV drug resistance in antiretroviral treatment naive newly diagnosed individuals in China [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 12273. DOI: 10.1038/s41598-018-29202-2.
- [19] Hao MQ, Wang J, Xin RL, 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.
- [20] 孙定勇, 刘佳, 许巍, 等. 河南省302例新确诊HIV感染者和艾滋病患者中HIV毒株基因亚型分布和原发耐药研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(8): 733-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.08.012.
- Sun DY, Liu J, Xu W, et al. Diversity of HIV-1 subtypes and primary HIV-1 drug resistance among 302 newly confirmed HIV infections/AIDS in Henan province, China [J]. *Chin J Prev Med*, 2016, 50(8): 733-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.08.012.
- [21] 滕涛, 冷雪冰, 梁淑家, 等. 静脉吸毒艾滋病病毒感染者和病人抗病毒治疗后病毒抑制失败及耐药发生原因研究 [J]. *中国病毒学杂志*, 2016, 6(2): 94-98. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2016.02.003.
- Teng T, Leng XB, Liang SJ, et al. Drug resistance and failure of virus inhibition after antiviral therapy among injecting drug users with HIV/AIDS [J]. *Chin J Viral Dis*, 2016, 6(2): 94-98. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2016.02.003.
- [22] Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, et al. HIV-1 drug resistance and resistance testing [J]. *Infect Genet Evol*, 2016, 46: 292-307. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.08.031.
- [23] 王启兴, 王霞, 陈彬, 等. 四川省凉山州HIV耐药毒株流行及其相关因素分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(11): 1082-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.006.
- Wang QX, Wang X, Chen B, et al. Drug resistance and associated factors on HIV in Liangshan prefecture, Sichuan province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(11): 1082-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.006.
- [24] Wang Y, Kong DS, Xu WS, et al. Identification of a Novel HIV Type 1 CRF01_AE/B'/C Recombinant Isolate in Sichuan, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33 (6): 621-628. DOI: 10.1089/aid.2017.0002.
- [25] Poon AFY, Joy JB, Woods CK, et al. The impact of clinical, demographic and risk factors on rates of hiv transmission: a population-based phylogenetic analysis in British Columbia, Canada [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211 (6): 926-935. DOI: 10.1093/infdis/jiu560.
- [26] Little SJ, Kosakovsky Pond SL, Anderson CM, et al. Using HIV networks to inform real time prevention interventions [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98443. DOI: 10.1371/journal.pone.0098443.
- [27] 赵帅, 冯毅, 辛若雷, 等. 应用分子传播网络研究北京男男性行为者 HIV-1 毒株的传播特征 [J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24 (3): 241-245, 306. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2018.03.08.
- Zhao S, Feng Y, Xin RL, et al. Using molecular transmission network to explore the transmission characteristics of HIV-1 among men who have sex with men in Beijing [J]. *Chin J AIDS STD*, 2018, 24 (3): 241-245, 306. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2018.03.08.

(收稿日期: 2018-12-26)

(本文编辑: 斗智)