

广西壮族自治区 133 例艾滋病患者 抗病毒治疗效果评价

李韩平 刘伟 刘海霞 梁淑家 鲍作义 刘永建 庄道民 刘思扬 李林 李敬云

【摘要】 目的 了解广西壮族自治区部分艾滋病感染者抗病毒治疗后免疫功能恢复与病毒抑制效果。**方法** 2004 年 7 月至 2005 年 10 月在广西南宁与柳州地区招募接受抗病毒治疗时间 > 3 个月的艾滋病患者 133 例,并在同一地区选择感染时间接近、尚未接受抗病毒治疗感染者 58 例作为对照。通过专业问卷,了解抗病毒治疗患者服药依从性;采集患者的 EDTA 抗凝静脉血,通过 CD4⁺ T 淋巴细胞计数与病毒载量测定,了解免疫重建与病毒抑制情况;通过基因型耐药性检测分析抗病毒治疗人群与未治疗人群中 HIV-1 耐药性毒株的发生情况。**结果** 在接受抗病毒治疗人群中,约有 70.69% 患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞明显回升,23.28% 患者 CD4⁺ T 细胞未有明显变化,6.03% 的患者 CD4⁺ T 细胞计数明显下降;比较治疗与未治疗人群病毒载量水平,接受治疗人群载量对数均值(1.834 ± 0.853)显著低于未治疗人群(3.621 ± 1.121)($P < 0.05$),治疗人群中 67.91% 的患者病毒载量水平低于检测限;治疗人群中耐药性发生率(11.90%)与未治疗组(11.63%)无明显差异。**结论** 广西地区实施的抗病毒治疗对免疫系统重建、体内病毒的抑制具有明显作用;耐药性流行情况在治疗与未治疗人群中无明显差异。

【关键词】 艾滋病; 抗病毒治疗; 耐药性毒株

Study on the antiviral therapy program among people with human immunodeficiency virus in Guangxi Zhuang Authority LI Han-ping*, LIU Wei, LIU Hai-xia, LIANG Shu-jia, BAO Zuo-yi, LIU Yong-jian, ZHUANG Dao-min, LIU Si-yang, LI Lin, LI Jing-yun. *The State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Corresponding author: LI Jing-yun, Email: lijy@nic.bmi.an.cn

【Abstract】 Objective To explore the reconstitution of immune function and viral suppression condition and to analyze the occurrence of drug resistance HIV-1 variants and its prevalence after using HAART in Guangxi Autonomy Region. **Methods** From July 2004 to October 2005, 133 HIV infected individuals who had received HAART for more than three months were recruited, and 58 infected persons with no antiviral therapy were selected as controls. Questionnaire was used to collect information about the adherence of HAART therapy. Immune reconstruction and viral suppress conditions were obtained by CD4⁺ counts and viral load and RT-PCR were used to amplify the PR and RT regions of HIV-1 genome while HIV-1 drug resistance rates were analyzed to show the occurrence and prevalence in both treated and naive patients. **Results** In terms of CD4⁺ T cell counts; 70.69% of the treated patients showed obvious increase and 23.28% had no apparent change but 6.03% of them went down. 70.48% of the patients who had received antiviral therapy more than 3 months had their viral load lower than the low detectable limitation. When comparing the log of viral load between treated and untreated cohort, the mean value of the treated was obviously less than the untreated ($P < 0.05$). However, the result of drug resistance showed no obvious difference between the treated and untreated groups. **Conclusion** The antiviral therapy being used in Guangxi region, had achieved obvious effect on the reconstruction of immune system and the suppression of viral replication in vivo under good adherence while the occurrence of drug-resistant HIV strain did not show obvious difference between treated and naive patient groups.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrom; Antiviral therapy; Drug resistance strain

基金项目:国家“十五”科技攻关课题资助项目(2004BA719A05);卫生部艾滋病防治应用性研究资助项目(WA2003-02)

作者单位:100071 北京,军事医学科学院微生物流行病研究所全军艾滋病检测中心(李韩平、鲍作义、刘永建、庄道民、刘思扬、李林、李敬云);广西壮族自治区疾病预防控制中心(刘伟、梁淑家);首都医科大学附属北京佑安医院(刘海霞)

通讯作者:李敬云, Email: lijy@nic.bmi.an.cn

截止 2005 年底,我国约有 65 万 HIV 感染者,仅广西壮族自治区已超过 2 万人。该地区接受抗病毒治疗最早,在 2003 年我国开始实施抗病毒治疗以后,已约有 1000 余人接受了抗病毒治疗。因此,了解抗病毒临床治疗效果,掌握耐药性毒株出现及流行情况,对于提高治疗效果、进一步制定合理的治疗方案具有重要的意义。本研究对广西地区接受抗病毒治疗 HIV 感染者的临床指标和基因型耐药性情况进行了分析。

对象与方法

1. 研究对象:在广西地区共招募 HIV 感染者 199 例。选取抗病毒治疗时间 3 个月以上,治疗方案与起始治疗时间详细备案的 133 例艾滋病感染者为研究对象,该人群平均治疗时间 9.7 个月;同时在该地区选取感染时间相近、但还未接受抗病毒治疗的 58 例感染者作为对照。其中 117 例接受抗病毒治疗的患者治疗前的 CD4 细胞计数备案可查(表 1)。

表 1 广西地区接受调查 HIV-1 感染者基本状况

基本情况	招募对象例数	构成比 (%)
性别		
男	139	69.85
女	60	30.15
感染途径		
性传播	96	48.24
静脉吸毒	64	32.16
输血传播	3	1.51
母婴传播	3	1.51
不详	33	16.58
实施抗病毒治疗状况		
抗病毒治疗方案		
Combivir + EFV	34	25.56
Combivir + NVP	31	23.31
3TC + d4T + EFV	18	13.53
3TC + d4T + NVP	32	24.06
3TC + DDI + EFV	4	3.01
Combivir + d4T	1	0.75
d4T + DDI + NVP	13	9.77
抗病毒治疗方案不详	8	4.02
未接受抗病毒治疗	58	29.15

注:抗病毒治疗使用药物及名称:Combivir:双汰芝或康下韦,是 AZT + 3TC 复方制剂;EFV:施多宁或非非韦伦;NVP:奈韦拉平;3TC:益平维或拉米夫定;d4T:沙之或司他夫定;DDI:哈特或去羟肌苷

2. 研究对象的随访和标本的采集:在保证患者知情同意的前提下,由经过培训的专业医护人员调查患者基本情况、服药依从性、药物毒副作用和药物漏服情况,填写专门设计的随访表,并采集 EDTA 抗凝全血约 14 ml。

3. 抗病毒治疗方案实施原则及服药依从性监督:当患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞绝对值 ≤ 200 个/mm³ 时开始进行抗病毒治疗,药物来源主要是国家免费发

放的国产抗病毒药物,另有一部分为无国界医生提供的进口抗病毒药物。药物首次发放 1-2 周剂量,然后对患者进行随访,根据患者的具体情况发放不同的药物量,并定期随访。在患者存在机会性感染时,先对机会性感染进行治疗,随后再实施抗病毒治疗。抗病毒治疗方案的选择上优先考虑国家推荐的一线治疗方案,如毒副作用过大再考虑其他治疗方案。

4. CD4⁺ T 淋巴细胞的检测:采用 BD 公司的流式细胞仪 FACSCalibur,荧光标记物为 BD TrITEST™ CD3FITC/CD4PE/CD45PerCP。CD4⁺ T 淋巴细胞变化以治疗前后变化 30% 为参照标准^[1]。

5. 病毒载量 (VL, IU/ml) 的测定:使用生物梅里埃 NASBA 方法 NUCLISENS®EASYQ 病毒载量读数仪进行测定。

6. RNA 提取和基因型耐药性检测:

(1) RNA 提取:为了提高 PCR 的阳性率,在提取 RNA 的过程中首先浓缩病毒^[2],然后按照 QIAGEN 公司 QIAamp® Viral RNA 分离试剂盒的操作说明提取病毒 RNA。

(2) 基因型耐药性检测:使用巢式 RT-PCR 扩增病毒蛋白酶全基因及逆转录酶部分基因,其中逆转录及巢式 PCR 的第一轮 PCR 使用 TaKaRa One Step RNA PCR Kit (AMV) 试剂盒。实验中所用 Taq 酶为 TaKaRa 公司产品,dNTP 为 Promega 公司,引物见表 2。

① 逆转录及巢式扩增第一轮反应体系:10 × One Step RNA PCR buffer 2.5 μl, MgCl₂ (25 mmol/L) 5 μl, dNTP Mixture (10 mmol/L) 2.5 μl, RNase Inhibitor (40 U/μl) 0.5 μl, AMV RTase XL (5 U/μl) 0.5 μl, AMV-Optimized, Taq 酶 (5 U/μl) 0.5 μl, RT-21 (20 μmol/L) 0.5 μl, MAW-26 (20 μmol/L) 0.5 μl, RNA 样本 1 μl, 加 RNase Free dH₂O 至 25 μl。反应液在 50℃ 逆转录 30 min, 随后 94℃ 2 min 灭活逆转录酶。然后 94℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 150 s, 反应 30 个循环, 72℃ 延伸 10 min 完成第一轮反应。以第一轮扩增产物为模板进行巢式第二轮扩增, 反应体系:10 × PCR buffer 2.5 μl, dNTP Mixture (10 mmol/L) 0.5 μl, PRO-1 (20 μmol/L) 0.5 μl, RT-20 (20 μmol/L) 0.5 μl, Taq 酶 (5 U/μl) 0.25 μl, 模板 3 μl, 加 ddH₂O 至 25 μl。反应程序为 94℃ 预变性 5 min; 94℃ 30 s, 63℃ 30 s, 72℃ 150 s, 30 个循环; 72℃ 延伸 10 min。两轮扩增预期目的片段大小约为 1300 bp。

表2 引物一览表

引物名称	碱基构成	位置(HXB2)	方向	
第一套引物	MAW-26	5'-TGG AAA TGT GGA AAG GAA GGA C-3'	2027~2050	外侧上游
	RT-21	5'-CTG TAT TTC TGC TAT TAA GTC TTT TGA -3'	3509~3539	外侧下游
	PRO-1 ^a	5'-TGG AAA TGT GGA AAG GAA GGA CCA ACA GCC CCA CCA-3'	2147~2166	内侧上游
	RT-20	5'-CTG CCA GTT CTA GCT CTG CTTC -3'	3441~3462	内侧下游
	RTA ^a	5'-GTT GAC TCA GAT TGG TTG CAC-3'	2519~2539	
	RTB ^a	5'-CCT AGT ATA AAC AAT GAG ACA C-3'	2946~2967	
第二套引物 ^[2]	GAG2	5'-GAG GAA GCT GCA GAA TGG G-3'	1408~1426	外侧上游
	PR1	5'-ATG ATG CAG AGA GGC AAT TT-3'	1918~1937	外侧上游
	RT137	5'-TTC TGT ATG TCA TTG ACA GTC CAG C-3'	4293~4317	外侧下游
	RT3303	5'-TAA YTT YTG TAT RTC ATT GAC-3'	5357~5379	外侧下游
	PR3 ^a	5'-AGA GCC AAC AGC CCC ACC A-3'	2148~2166	内侧上游
	PR4	5'-GGG CCA TCC ATT CCT GGC TT-3'	2586~2605	内侧下游
	RT1 ^a	5'-CCA AAA GTT AAA CAA TGG CCA TTG ACA GA-3'	2604~2632	内侧上游
	RT4 ^a	5'-AGT TCA TAA CCC ATC CAA AG-3'	3236~3250	内侧下游

注:^a 测序使用引物

②对第一套引物中的阴性结果,使用第二套引物对蛋白酶全基因与逆转录酶部分基因进行分段扩增。巢式扩增第一轮反应中使用的特异性引物为GAG2、PR1、RT137、RT3303,其余同前。反应程序为45℃ 逆转录30 min,随后94℃ 2 min灭活逆转录酶。94℃ 30 s,45℃ 30 s,68℃ 60 s,反应10个循环;94℃ 30 s,50℃ 30 s,68℃ 120 s,反应10个循环;94℃ 30 s,55℃ 30 s,68℃ 180 s,再反应15个循环;68℃ 延伸10 min。取第一轮扩增产物为模板进行巢式第二轮扩增,蛋白酶区使用引物为PR3、PR4,逆转录酶区扩增使用引物为RT1、RT4,反应体系同前。反应程序为94℃ 预变性5 min;94℃ 30 s,50℃ 30 s,72℃ 60 s,35个循环;72℃ 延伸10 min。蛋白酶基因预期长度为458 bp,逆转录酶区基因片段约为646 bp。

(3)基因序列测定:将扩增产物经1%琼脂糖凝胶电泳检测,阳性结果由北京诺赛基因组研究中心有限公司和英骏生物技术有限公司进行序列测定。

7.序列拼接和序列比对:使用Invitrogen软件对序列进行编辑和分析,并将序列提交http://hivdb.stanford.edu进行序列比对。

8.统计学分析:使用SPSS软件进行独立样本t检验,SAS软件进行单向有序秩和检验,Excel软件进行均数和标准差计算。

结 果

1. 艾滋病患者服药依从性:在接受抗病毒治疗的133例患者中,有13例(6例因机会性感染,6例因副作用大,1例因治疗失败)退出抗病毒治疗。剩余的120例患者中,113例能按时按量服药,其他7例中有4例因出现机会性感染而暂时停药,3例因

未及时获得抗病毒药物而中断1-2 d,服药依从性达到99.94%。

2. CD4⁺ T淋巴细胞检测结果比较:对治疗前有CD4细胞记录且未经其他治疗的116例患者的CD4细胞数变化进行了分析,结果显示经过持续抗病毒治疗,70.69%的患者CD4⁺ T淋巴细胞明显回升,23.28%的患者无明显变化,6.03%的患者CD4⁺ T淋巴细胞下降,CD4细胞上升百分比明显高于CD4细胞无明显变化与下降人数的百分比。不同治疗方案治疗后CD4⁺ T淋巴细胞变化见表3。在每项治疗方案中,CD4细胞上升的百分比构成也高于CD4细胞无明显变化与CD4细胞下降人数百分比。不同治疗方案对CD4细胞水平变化的影响分析(单向有序R×C秩和检验分析)显示各种抗病毒治疗方案都能有效促进免疫系统功能的重建,而且方案之间无明显差异($H_c: \chi^2 = 2.7201, P = 0.2516 > 0.05$)。

表3 广西地区招募的艾滋病患者不同抗病毒治疗方案治疗后CD4⁺ T淋巴细胞变化

抗病毒治疗方案	CD4 ⁺ T淋巴细胞变化趋势构成比(%)		
	细胞上升	细胞无变化	细胞下降
Combivir + EFV	70.37	14.81	14.81
Combivir + NVP	78.26	17.39	4.35
3TC + d4T + EFV	76.92	15.38	7.69
3TC + d4T + NVP	63.64	33.33	3.03
d4T + DDI + NVP	69.23	30.77	0

3. 抗病毒治疗后病毒载量分布情况:对2004-2005年招募的接受正规抗病毒治疗、平均治疗时间为9.7个月的132例患者(1例中药治疗未计入)的病毒载量进行测定,并与未接受抗病毒治疗患者的载量比较,结果见表4。持续接受抗病毒治疗人群病毒载量对数平均值为1.834 ± 0.853,而未接受抗病毒人群病毒载量对数平均值为3.621 ± 1.121,治

疗人群显著低于未治疗人群 ($t = 5.458, P = 0.021 < 0.05$)。治疗人群 90.3% 患者 $VL \leq 10^3$, 而未治疗人群中 77.59% 的患者 $VL > 10^3$, 说明抗病毒药物的使用有效地抑制了患者体内病毒的复制。比较不同方案间病毒载量降至检测限以下 (Low detection limitation, LDL) 与载量在 $10^3 \sim 10^4$ 的差异分析 (单向有序 $R \times C$ 秩和检验), 结果显示方案之间存在差异 ($H_c: \chi^2 = 6.0592, P = 0.0483 < 0.05$), 其中 Combivir + EFV、3TC + d4T + EFV、d4T + DDI + NVP 对病毒抑制水平接近, 显著优于 Combivir + NVP、3TC + d4T + NVP 这两种方案。在所有接受抗病毒治疗的患者中, 67.91% 体内病毒拷贝数降低至最低检测限以下, 22.39% 维持在 1000 IU/ml 以下, 说明该地区实施的抗病毒治疗对抑制体内病毒是比较有效的。

表4 广西地区招募的艾滋病抗病毒治疗人群病毒载量情况比较

接受治疗	病毒载量分布 (%)			
	<LDL	LDL~10 ³	10 ³ ~10 ⁴	>10 ⁴
接受治疗及方案				
Combivir + EFV	70.59	20.59	0	8.82
Combivir + NVP	67.74	22.58	9.68	0
3TC + d4T + EFV	77.78	16.67	0	15.56
3TC + d4T + NVP	59.38	31.25	6.25	3.13
d4T + DDI + NVP	76.92	15.38	7.69	0
合计	67.91	22.39	4.48	5.22
未接受治疗	8.62	13.79	44.83	32.76

4. 基因型耐药检测结果分析:

(1) RT-PCR 条件的优化: 通过病毒颗粒的富集与 RT-PCR 条件的优化, 在 $VL < 1000$ IU/ml 的样本中, PCR 阳性率可达 35.56% (表 5), 这一结果与最新文献报道相一致^[2], 高于国内检测水平。

表5 广西地区招募的艾滋病患者不同病毒载量的 RT-PCR 扩增效率

病毒载量 (IU/ml)	样本数	阳性例数	阳性率 (%)
≤LDL	96	31	32.29
LDL~10 ³	39	17	43.59
10 ³ ~10 ⁴	34	31	91.18
>10 ⁴	26	25	96.15
合计	195	104	53.33

(2) 耐药性检测结果分析: 104 份阳性结果经测序公司测序, 共获得 85 条完整序列 (19 份序列结果只有蛋白酶区或只有逆转录酶区部分序列), 其中抗病毒治疗人群 42 条, 未接受抗病毒治疗 43 条。序列比对结果为: B 亚型 46 条 (54.12%), CRF01-AE 重组 36 条 (42.35%), CRF07-BC 重组 4 条 (3.53%)。抗病毒治疗人群与未治疗人群耐药性结

果见表 6。从结果可以看出, 在接受抗病毒治疗与未接受抗病毒治疗的人群中, 都存在一定程度的耐药, 但两者之间差异不明显。

表6 广西地区招募的艾滋病患者耐药性检测结果

分组	检测例数	获得序列条数	耐药例数			耐药比率 (%)
			PIs ^a	NRTIs ^a	NNRTIs ^a	
抗病毒治疗 ^a	133	42	1	4	4	11.90
未治疗	58	43	3	0	2	11.63

^a 接受抗病毒治疗人群中出现 3 例针对 NRTI 与 NNRTI 多重耐药的患者, 合计共 6 例出现耐药; PI: 蛋白酶类抑制剂; NRTI: 核苷类逆转录酶抑制剂; NNRTIs: 非核苷类逆转录酶抑制剂

(3) 耐药突变位点分析^[3]: 患者体内病毒的耐药性突变位点如表 7 所示^[4]。本研究出现耐药性的 6 例患者均使用了 3TC, 其中 4 例出现 M184 位点的突变, 该突变可使患者对 3TC、FTC 高度耐药, 对 DDI、ABC 呈现低度耐药。研究中发现 K103N、Y181C、Y188L、G190A 位点的突变, 可使毒株对 NNRTI 所有药物高度耐药, 这些突变的出现与治疗方案中包含 NVP 有关。蛋白酶区 V82A 突变, 会导致 IDV、RTV、LPV 等蛋白酶抑制剂活性的降低。治疗患者与未治疗人群耐药突变位点的出现存在差异, 未治疗人群蛋白酶区主要突变位点为 V82A, 非核苷类主要突变位点为 K103N、Y181C, 而治疗人群中出现的突变较为复杂, 且 M184V 突变出现频率较高。

讨 论

广西地区 HIV 感染者感染途径多样, 且抗病毒治疗较早, 治疗措施与服药监督较为规范, 因此选取该地区人群进行研究对评估抗病毒治疗比较有意义。在目前评价抗病毒治疗效果的标准中, 患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞的增长分为两个阶段, 第一阶段为迅速增长期 (治疗后 3 个月), 患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞每天平均增长 2 个/mm³; 第二阶段为缓慢增长期, CD4⁺ T 淋巴细胞每天平均增加约 0.17 个/mm³, 较前 3 个月慢 10 倍以上, 但第二阶段比第一阶段更为重要, 因为它意味着真正的免疫重建^[5]。在我们的研究中, 治疗时间 > 3 个月的 116 例患者中有 70.69% CD4 细胞明显上升, 显著高于 CD4 细胞保持不变 (23.28%) 与下降 (6.03%) 的患者, 说明治疗后绝大多数患者的免疫系统真正重建, 这对患者提高自身免疫力, 抵御其他机会性感染具有重要意义。最直接、客观的评价指标是血浆中 HIV-RNA 的水平, 它能有效反映病毒在体内的复制水平。有效的

表7 广西地区招募的艾滋病患者主要耐药突变位点与耐药性分析

抗病毒治疗方案	与耐药有关主要突变位点	耐药性评估
接受抗病毒治疗人群		
Combivir + NVP 05GXD0XXX	V82A	对 PIs 出现耐药性
Combivir + EFV 04GXD0XXX	V106L, Y188L, K238R, D67N, K70R, M184V, T215I, K219Q	对 RTIs 出现耐药性
3TC + d4T + NVP 05GXD00XX	M184V	对 NRTIs 出现耐药性
05GXD00XX	K103N, Y181C, F227X	对 NNRTIs 出现耐药性
04GXD00XX	M184V, K101A, G190A, K238R	对 RTIs 出现耐药性
3TC + d4T + EFV 05GXD00XX	I13V, E35D, N37D, H69K, L89M, M184V	对 NRTIs 出现耐药性
未接受抗病毒治疗人群		
05GXD000X	K103N	对 NNRTIs 出现耐药性
05GXD00XX	V82A	对 PIs 出现耐药性
05GXD00XX	E35D, R57K, I62V, I72V, V179E, Y181C	对 NNRTIs 出现耐药性
05GXD00XX	V82A	对 PIs 出现耐药性
05GXD00XX	V82A	对 PIs 出现耐药性

注:RTI 为逆转录酶抑制剂

治疗效果应该是 1 个月内病毒载量下降 1 个 log₁₀ 以上, 4-6 个月内病毒载量降至检测水平以下。在本研究中, 抗病毒治疗 67.91% 的患者载量水平已降至检测水平以下, 与理想的抗病毒治疗预期效果一致, 说明抗病毒治疗对于抑制病毒复制具有明显作用。

目前使用的抗病毒治疗方案, 以 2 种核苷类抑制剂和 1 种非核苷类抑制剂为主, 推荐的一线方案为 d4T/3TC/EFV、AZT/3TC/EFV、d4T/3TC/NVP、AZT/3TC/EFV, 研究人群也是以这些方案为主, 从实验室结果来看目前使用方案是有效的。要得到好的基因型耐药数据, 获得高的扩增阳性率是关键一步。通过对血浆中病毒颗粒的富集与两套扩增引物的使用, 将扩增阳性率得到了很大的提高, 为获得足够的基因序列结果与分型提供了前提保障。服药依从性的好坏, 直接影响着抗病毒治疗的效果与耐药性毒株的流行情况^[6], 药物发放部门与临床医生的有效监督将会促进患者的服药依从性。广西区疾病控制部门对药物实行严格把关, 药物首次发放量为 1-2 周剂量, 然后对患者进行随访, 根据患者的具体情况发放时间不等的药物量, 其间定期随访。在患者存在机会性感染时, 先对机会性感染进行治疗, 后再实施抗病毒治疗。抗病毒治疗方案的选择上优先考虑国家推荐的一线治疗方案, 如毒副作用过大再考虑其他治疗方案, 这些措施大大提高了患者的服药依从性。

耐药毒株的发生与流行除了与接受抗病毒治疗时间长短、抗病毒治疗方案的使用、服药依从性有着直接的关系外, 病毒在体内复制过程中的自身突变也是影响耐药发生的一个关键因素。在广西地区接受抗病毒治疗人群中, 有 6 例患者出现了针对蛋白酶抑制剂与核苷类抑制剂的耐药突变, 主要以逆转录酶突变为主。由于目前方案中基本都使用了抑制

剂 3TC 来干扰病毒的复制, 从而达到抑制病毒复制的能力, 因此针对 3TC 耐药的突变 M184V 相对较高; NNRTIs 半衰期较短, 稍差的服药依从性将会增大耐药毒株出现的机率, 故针对非核苷类的突变相对较多, 如 K103N、Y181C、G190A 等, 且这些位点的单一突变就能导致非核苷类的高度耐药。在未开展抗病毒治疗的患者群中, 有个别针对非核苷类突变 K103N、Y181C 的出现, 出现突变的这 2 例患者均为静脉吸毒者, 可能出现的原因是与某些已接受抗病毒治疗患者, 且已对非核苷类抑制剂产生耐药性的患者共用注射器所致。截止调查, 广西地区抗病毒治疗方案中还未使用 PI, 因此在这些感染者中出现针对 PI 的耐药突变 V82A 应属于原发性耐药突变, 这类原发性耐药在开展 HAART 的国家很常见。耐药性毒株的出现与服药依从性也有着密不可分的关系, 相对于抗病毒治疗不是很规范、服药依从性较差的地区^[7], 耐药性毒株出现的频率与流行不是很严重。但针对 3TC 与非核苷类抑制剂 NVP 的耐药性毒株已经出现, 需要加强对这些患者流行病学监督与抗病毒治疗方案合理正确的实施。

参 考 文 献

- [1] 国家食品药品监督管理局药品审评中心[S/OL]. 中药药物评价, <http://www.cde.org.cn/page/frame/limit.cbs? ResName= dzkw>.
- [2] Kim Steegen, Els Demecheleer, Nancy De Cabooter, et al. Sensitive in-house RT-PCR genotyping system for combined detection of plasma HIV-1 and assessment of drug resistance. J Virol Methods, 2006, 133(2): 137-145.
- [3] 斯坦福大学 HIV 耐药数据库[DB/OL]. <http://hivdb.stanford.edu>.
- [4] Victoria AJ, Francoise BV, Bonaventura C, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. Special Contribution-Drug Resistance Mutations in HIV-1, 2005, 13(1): 51-57.
- [5] 王陇德. 艾滋病防治工作手册. 北京: 北京出版社, 2005: 206-209.
- [6] Li JY, Li HP, Li L, et al. Prevalence and evaluation of drug resistance HIV-1 variants in Henan, China. Cell Res, 2005, 15(11-12): 843-849.
- [7] 李敬云, 李宏, 李韩平, 等. 河南省部分地区 HIV 耐药性毒株流行状况及进化特征研究. 军事医学科学院院刊, 2005, 29(1): 8-13.

(收稿日期: 2006-06-30)

(本文编辑: 尹康)