

单剂量 Nevirapine 母婴阻断与 HIV 耐药

韩剑锋 蒋岩

【关键词】 单剂量 Nevirapine; 母婴传播; 艾滋病病毒
Prevention of mother-to-child transmission with single dose Nevirapine and human immunodeficiency virus drug resistance
 HAN Jian-feng, JIANG Yan. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

【Key words】 Single dose Nevirapine; Mother-to-child transmission; Human immunodeficiency virus

全球艾滋病的流行形势日趋严重,2007 年 15 岁以下儿童感染者为 250 万,其中大部分是母婴传播,新感染人数为 42 万,死亡人数为 33 万,妇女艾滋病感染者为 1540 万^[1]。如果不接受抗病毒治疗,HIV 感染儿童的预后很不乐观,大约有 50% 儿童在 2 周岁之前死亡^[2,3]。因此对 HIV 阳性孕妇及其婴儿实行母婴预防阻断措施,控制和降低儿童感染率,有着非常重要的现实意义。目前在发展中国家广泛推行的母婴单剂量 Nevirapine(Single dose NVP,SD-NVP)阻断模式,阻断效果好,简便易行,副反应少,但是 NVP 阻断后出现的母婴 HIV 耐药性,也日益引起关注。

1. 背景:20 世纪 90 年代初,在美国和法国进行的儿童艾滋病临床实验 ACTG076 中,阳性孕妇产前每天服用 5 次 Zidovudine(ZDV),分娩时静脉给药 ZDV,婴儿出生后 8-12 h 开始服用 ZDV 直到第 6 周,可以使得 HIV-1 母婴传播减少 67.5%,未用药对照组的婴儿 18 个月时的感染率是 25.5%,ZDV 组是 8.3%^[4]。该项研究对于发达国家的艾滋病防治政策起到了重要影响,其后对于孕妇的高效抗病毒药物联合用药以及选择性剖宫产的合理使用,使得发达国家新生儿感染比例大大降低。

由于 ACTG076 方案相对复杂,临床研究人员致力于开发成本效益更高,适合发展中国家的策略。研究人员对许多策略进行了试验,事实证明 SD-NVP 阻断效果最好。1999 年,在乌干达进行的 HIV 预防试验网络(HIVNET)012 试验,NVP 组孕妇分娩时服用 SD-NVP 200 mg,婴儿出生后 72 h 内按照 2 mg/kg 体重的比例服用 SD-NVP; ZDV 组孕妇开始分娩时口服 600 mg ZDV,之后每 3 h 服用 300 mg ZDV,直到分娩。婴儿出生后按照 4 mg/kg 体重的比例服用 ZDV,每天 2 次,服用 7 d。结果 NVP 组出生后第 14-16 周时的母婴传播率相对于 ZDV 组降低 47%,药效能够延续到出生后 18 个月^[5,6]。而且 SD-NVP 的母婴阻断效果与 NVP + ZDV 方案[与 SD-NVP 相同,但是婴儿出生后还要服用 ZDV

(4 mg/kg),每天 2 次,服用 7 d]的阻断效果相当。第 6-8 周 NVP 组的母婴传播率为 14.1%,NVP + ZDV 组的母婴传播率为 16.3%^[7]。SD-NVP 方法被认为是一个重大的突破。因为该方案服药方便,价格便宜,副反应少,即使在农村落后地区也能够大面积迅速推广。WHO 也支持使用 SD-NVP 以预防艾滋病母婴传播(孕妇产时服用 SD-NVP 200 mg,婴儿出生后 72 h 内按照 2 mg/kg 体重的比例服用 SD-NVP)^[8]。

任何新的医学干预方法都会有不可避免的局限性,这就需要辩证的看待。接受 SD-NVP 阻断的孕妇和婴儿副反应少,没有出现安全性问题,然而 SD-NVP 母婴阻断后出现的耐药性问题,正日益引起科研、临床和公共卫生领域的关注。因为作为 NNRTI 类药物(非核苷类逆转录酶抑制剂),NVP 引发 HIV 毒株产生耐药性的阈值低,单点突变就可以引发高度耐药,而且对同类 NNRTI 药物也会产生交叉耐药,并且该药物体内半衰期长,因此服用 SD-NVP 后很容易在母婴中引起耐药^[9,10]。

2. NVP 耐药突变检测:近年来国内外各研究小组使用不同检测方法,研究 SD-NVP 母婴阻断后出现的 HIV 耐药问题,目前发展较为成熟并且国际上已经普遍应用的 HIV 耐药性检测方法主要包括表型分析和基因型分析两种。

(1)表型分析法:表型分析法是从患者体内直接分离病毒、获得高滴度的毒株后再进行药敏试验。该方法能够比较直观地反映病毒株对药物的敏感性,但需 6-8 周才能得到结果,操作复杂,费用昂贵,在培养过程中还可能诱导出新的突变。近些年由于分子生物学技术的应用,人们又发展了一种新的表型分析方法——重组病毒分析法^[11,12];它是通过 RT-PCR,获得病毒株的反转录酶和蛋白酶基因序列,然后插入去除相应基因片段的标准毒株中,构建出重组病毒,此后再进行药敏试验。该方法大大缩短了检测的时间,实现了操作的自动化,提高了试验的稳定性和重复性。

(2)基因型分析法:基因型分析法首先通过 RT-PCR 获得毒株的 RT 或 PR 基因,然后通过核酸测序,登录 HIV 耐药数据库(斯坦福大学数据库 <http://hivdb.stanford.edu/pages/algs/HIVdb.html>,以及美国国际艾滋病协会数据库 http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html)进行比对,证实所扩增片段中是否存在耐药突变。目前基因型分析法已经有成熟的商品化试剂盒,如 Viroseq(Celera Diagnostics/Abbott Laboratories)和 Trugene(Simens Health Diagnostics),各个实验室也开发了适合自己的 In-house 方法。

由于引物识别位点存在突变以及标本收集、运输、贮存过程中病毒粒子的丢失,基因型检测方法的敏感性范围为

500~1000 拷贝/ml, 而且要求突变株在准种中占 20% 以上^[13-15], 因此很难检测微量突变株, 而检测微量突变株对于了解多重耐药的机制, 设计最佳治疗方案以及评估治疗效果都具有关键意义^[16], 因为在药物选择压力存在下, 微量突变株会超越原先主导的野生型毒株, 成为优势株。

为了适应检测需求, 新的基因检测分析方法应运而生, 这些方法大大提高了 HIV 耐药检测的敏感度, 在 NVP 耐药突变的检测上也是大显身手。Johnson 等^[17] 运用实时 PCR 技术和 Viroseq 方法, 研究 50 名南非孕妇服用 SD-NVP 6-36 周之后, 出现 NNRTI 类药物耐药突变 K103N、Y181C 的情况, 在服用 NVP 之前, 所有妇女都检测不出这两种耐药突变, 在服用之后, 用 Viroseq 方法可以检测出 10 名 (20%) 妇女有 K103N 突变, 而用实时 PCR 技术检测出 26 名 (52%) 有 K103N 突变; 用 Viroseq 方法可以检测出 4 名 (8%) 妇女有 Y181C 突变, 而用实时 PCR 技术检测出 9 名 (18%) 有 Y181C 突变, 最后经过统计, 孕妇服用 SD-NVP 6-36 周后 65% 发生 NNRTI 耐药突变。

Flys 等^[18] 也使用敏感方法 (LigAmp 和 TyHRT) 与 Viroseq 方法, 检测母婴的 NNRTI 相关耐药突变。他使用了 HIVNET 012 试验中 9 名孕妇和 5 名婴儿在服用 SD-NVP 6-8 周和 12-24 个月后的样本。LigAmp 方法是通过寡核苷酸连接和实时 PCR 来检测病毒基因组特定区域。TyHRT 方法则比较复杂, 包括从病例样本中扩增出反转录酶基因, 克隆到相关载体, 酵母转化, 然后通过表型筛选出 NVP 耐药克隆, 对克隆进行测序, 以鉴定耐药突变。Viroseq 方法可以检测出其中 8 名孕妇和 4 名婴儿在服用 SD-NVP 6-8 周后有 K103N 耐药突变, 但是在服用 12 个月没有检测出突变位点。相比之下, LigAmp 可以检测出 3 名孕妇在服用 SD-NVP 14 个月后有 K103N 耐药突变, 1 名婴儿在服用 12 个月后有 K103N 耐药突变, TyHRT 方法与 LigAmp 取得相似结果。由于样本量较少, 以及选择研究对象可能存在偏倚, 因此该研究中 K103N 突变的存在情况还不能外推至整个 HIVNET 012 试验组, 但是该结果与 Johnson 等的研究结果相一致。

Johnson 和 Flys 等的研究结果提示, 使用的病毒学检测方法越敏感, 就越能深入了解 HIV 耐药性的产生和持续。常规 PCR 测序方法 (包括 Viroseq 方法) 的敏感度为 20% (待检测的突变株在准种中的比例), 而 Johnson 的实时 PCR 方法以及 Flys 的 LigAmp 方法的敏感度则分别可以达到 0.2%~0.3% 以及 0.1%。

3. NVP 微量耐药突变株的临床意义: Johnson 和 Flys 等的研究结果也引起我们的深思, 用敏感方法检测出的微量耐药突变株是否具有临床学意义, SD-NVP 预防以后出现的耐药突变株是否会影响到后续母婴治疗的效果 (针对 NNRTI 类治疗方案), 孕妇再次怀孕以后又使用 SD-NVP 阻断是否还有效。这都需要进行前瞻性研究才能回答, 目前已经有一些研究表明, 针对 NVP 的微量耐药突变株具有临床学意义。Jourdain 等^[19] 进行的泰国围生期 HIV 预防项目 2 (PHPT-2)

显示, 产后治疗 6 个月 (治疗方案以 NVP 为主), 产时服用 SD-NVP 的试验组有 49% 的病毒载量低于检测线, 而未服用的对照组有 68% 的病毒载量低于检测线, 显示对照组的疗效显著好于试验组 ($P=0.03$)。试验组中, 有耐药突变 (产后 10 d 检测) 的孕妇有 38% 病毒载量低于检测线, 无耐药突变的孕妇有 52% 病毒载量低于检测线, 显示无耐药突变孕妇的治疗效果好于有耐药突变孕妇。服用 NVP 但无耐药突变的孕妇的治疗效果较未服用的对照组疗效欠佳, 可能是由于存在微量 NNRTI 耐药突变株, 只是没有检测到, 从而导致治疗效果欠佳。因为该研究用的是 Viroseq 方法, 敏感度不够。

Lockman 等^[20] 对博茨瓦纳 30 名儿童也进行了类似研究, 结果表明, 相对于未服用 SD-NVP 的对照组, 试验组接受随后高效抗反转录病毒治疗 (HAART) 的效果欠佳, 笔者认为 NVP 耐药突变的存在影响了随后治疗的效果。

4. NVP 耐药的影响因素: 至于影响孕妇 NVP 耐药突变的因素, Eshleman 等^[10] 对乌干达 HIVNET 012 试验中的 111 名孕妇产后 6-8 周样本进行了研究, logistic 回归分析显示, 基线病毒载量和 CD_4^+ T 淋巴细胞数与 NVP 耐药相关, 基线病毒载量高的妇女更容易产生 NVP 耐药性 (病毒载量每增加 10 倍, $OR=3.97$, 95% $CI: 1.54\sim 10.20$, $P=0.0042$), 基线 CD_4^+ T 淋巴细胞数低的孕妇更容易产生 NVP 耐药性 (CD_4 细胞数每减少 100, $OR=1.63$, 95% $CI: 1.20\sim 2.21$, $P=0.0016$)。

在 Eshleman 等^[21] 的另一项研究中, 他选取马拉维 NVAZ 试验 65 例 C 亚型妇女感染者, 与乌干达 HIVNET 012 试验 144 例 A 亚型感染者以及 97 例 D 亚型感染者服用 SD-NVP 6-8 周后的血浆样本进行耐药检测, 在服用 SD-NVP 6-8 周后, C、A、D 亚型耐药率分别是 69.2% (45/65), 19.4% (28/144), 36.1% (35/97)。C 亚型的耐药率显著高于 A、D 亚型 [C vs. A : $OR=8.73$ (95% $CI: 4.29\sim 17.76$); C vs. D : $OR=3.38$ (95% $CI: 1.65\sim 6.93$)] ($P<0.001$)。显示 NVP 耐药突变在 C 亚型中更易生存。C 亚型产时的病毒载量显著高于 A、D 亚型产时的病毒载量。Log₁₀ 分别是 4.78、4.34、4.50 ($OR=2.35$, 95% $CI: 1.62\sim 3.40$), logistic 多因素回归分析显示: 亚型和产时病毒载量是产生 NVP 耐药的危险因素, 而怀孕年龄、胎次、服药和随访的时间间隔不是产生 NVP 耐药的危险因素。

Martinson 等^[22] 对南非索韦托和德班两地服用 SD-NVP 的孕妇及其婴儿进行了耐药研究, 结果显示, 19 名具有 NVP 耐药突变婴儿的母亲怀孕时 (32-40 孕周) 平均病毒载量 (284 000 拷贝/ml) 显著高于 23 名无耐药突变婴儿的母亲怀孕时 (32-40 孕周) 的平均病毒载量 (70 700 拷贝/ml) ($P=0.040$), 前者的平均 CD_4^+ T 淋巴细胞数 (277 个/ml) 与后者 (423 个/ml) 相当 ($P=0.209$), 显示婴儿的耐药状况与其母亲孕期的病毒载量相关。孕妇 HIV 病毒载量高, 传播给婴儿的 HIV 病毒载量必然也高, 婴儿服用 NVP 后, 载量高的病毒准种在药物选择压力下更容易出现耐药突变株。

5. 母婴 NVP 耐药突变: Eshleman 等^[10]对乌干达 HIVNET 012 试验中服用 SD-NVP 的 111 名孕妇和 24 名婴儿产后 6-8 周的血浆样本进行耐药检测, 其中孕妇中有 21 人有 NVP 耐药突变, 耐药率为 18.9% (21/111), 其中主要突变型及其比例分别是 K103N (90%)、Y181C (33%)、G190A (9%)。婴儿中有 11 人有耐药突变, 耐药率为 45.8% (11/24), 其中主要突变型及其比例分别是 Y181C (91%)、K103N (18%)、Y188C (18%)、G190A (9%)。Chaix 等^[23]对服用 SD-NVP 的 63 名妇女产后 4 周的样本做耐药检测, 发现 21 名有耐药突变, 其中 20 名 (95.2%) 有 K103N 突变, 7 名 (33.3%) 有 V106A 突变, 2 名 (9.5%) 有 Y181C 突变, 2 名 (9.5%) 有 Y188C 突变, 2 名 (9.5%) 有 G190A 突变, 1 名 (4.8%) 有 V179I 突变。Toni 等^[24]对科特迪瓦 29 名孕妇服用 SD-NVP 1 个月后的样本进行检测, 发现 6 名妇女有耐药突变, 其中 3 名 (50%) 孕妇有 K103N 突变, 1 名 (16.7%) 孕妇有 L100I 突变, 1 名 (16.7%) 有 K101E/K 突变, 1 名 (16.7%) 有 P236L 突变, 1 名 (16.7%) 有 V106A/V 突变。Martinson 等^[22]追踪 465 名服用 SD-NVP 的婴儿, 6-14 周检测有 53 名婴儿感染 (均为 C 亚型), 24 名婴儿有耐药突变, 其中 18 名 (75%) 婴儿有 Y181C 突变, 6 名 (25%) 婴儿有 K103N 突变, 3 名 (12%) 婴儿有 Y188C 突变, 2 名 (8%) 婴儿有 V106A 突变。Kurle 等^[25]对印度服用 SD-NVP 阳性婴儿产后 2 个月的 14 份 PBMC 标本进行检测, 发现 6 名婴儿有耐药突变, 其中 2 名 (33.3%) 有 V179D 突变, 2 名 (33.3%) 有 Y181C 突变, 1 名 (16.7%) 有 Y188C 突变, 1 名 (16.7%) 有 K103R 突变, K103R 突变是最近才报道与 NNRTI 耐药显著相关^[26]。

从中可以看出母婴服用 SD-NVP 后, 耐药突变的模式是不同的, 显示突变的产生和选择是两个相对独立的过程, 并非简单的传递所致, 这与母婴传播时病毒株的选择性, 病毒株在母婴体内的适应性不同, 母婴各自的免疫压力不同等都有关系。

6. NVP 耐药株在母婴体内的进化: Eshleman 等^[10]研究表明, 母婴单剂量 NVP 阻断中, 婴儿的 NVP 耐药突变是婴儿自己选择产生的, 并不通过母婴传播。10 名母婴配对样本的产后 6-8 周的耐药突变结果显示, 母婴 NVP 耐药突变模式不同, 其中 6 名母亲没有检测到耐药突变, 而其配对婴儿都有耐药突变, 其余 4 名母亲与其配对婴儿的突变也不同。而且研究也发现母亲主要的耐药突变是 K103N, 婴儿主要的耐药突变是 Y181C, 21 名有 NVP 耐药突变的孕妇中 19 名 (90%) 有 K103N 突变, 7 名有 Y181C (33%) 突变, 11 名有 NVP 耐药突变的婴儿中 2 名 (18%) 有 K103N 突变, 10 名 (91%) 有 Y181C 突变。

相似的结果在 Martinson 等^[22]的研究中也有报道; 究其原因, 母亲产时服用 NVP 之后, 在很短的产程中几乎不可能选择出耐药突变株, 并且传播给婴儿; 其中从母亲服药到生产的平均时间是 6.3 h (IQR: 3.0-12.2 h); 并认为因为婴儿

接触 NVP 的时间较长, 在母体内通过胎盘接触药物, 出生后服用 NVP, 在 NVP 长期存在下, Y181C 突变可能比 K103N 更适合生存, 而且, 婴儿不成熟的免疫系统和 NVP 在婴儿体内尚未清楚阐明的药理学都可能有助于解释为什么婴儿当中 Y181C 突变比 K103N 更有优势。

总之, SD-NVP 预防显著降低了发展中国家 HIV-1 母婴传播, 但是母婴传播率仍然高于发达国家, 因为发达国家中阳性孕妇普遍使用高效联合抗病毒治疗 (HAART) 来预防阻断母婴传播。而且由于 NVP 耐药突变株的出现, 使得母婴后续治疗效果受到影响, 因此有必要继续降低发展中国家的 HIV-1 母婴传播以及尽力降低耐药的出现。因此建议, 如果经济和卫生保健基础设施允许, 对 HIV 阳性孕妇使用高效联合抗病毒治疗, 充分抑制病毒复制, 降低孕妇的病毒载量, 既能有效降低新生儿 HIV 感染, 使母婴传播的比例尽可能降低, 同时又能避免孕妇及其婴儿耐药毒株的出现。这是发展中国家进行 HIV 母婴阻断的努力方向。

参 考 文 献

- [1] 2007 AIDS epidemic update [OL]. http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf.
- [2] Ciuta ST, Boros S, Napoli PA, et al. Predictors of survival in children with acquired immunodeficiency syndrome in Italy, 1983 to 1995. *AIDS Patient Care STDS*, 1998, 12: 629-637.
- [3] Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*, 2004, 364: 1236-1243.
- [4] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med*, 1994, 331: 1173-1180.
- [5] Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 1999, 354: 795-802.
- [6] Jackson JB, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 2003, 362: 859-868.
- [7] Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, et al. Nevirapine and Zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting. *J Am Med Assoc*, 2004, 292: 202-209.
- [8] WHO reconfirms its support for the use of nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV (July 2003) [OL]. <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/en/NevirapineStatement072003.pdf>.
- [9] Richman DD, Havlir D, Corbeil J, et al. Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. *J Virol*, 1994, 68: 1660-1666.
- [10] Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to

- prevent HIV-1 vertical transmission(HIVNET 012). *AIDS*, 2001, 15:1951-1957.
- [11] Hertogs K, de Béthune MP, Miller V, et al. A rapid method for simultaneous detection of phenotypic resistance to inhibitors of protease and reverse transcriptase in recombinant human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with antiretroviral drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(2): 269-276.
- [12] Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(4): 920-928.
- [13] Palmer S, Kearney M, Maldarelli F, et al. Multiple, linked human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutations in treatment-experienced patients are missed by standard genotype analysis. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(1): 406-413.
- [14] Schuurman R, Brambilla D, de Groot T, et al. Underestimation of HIV type 1 drug resistance mutations: results from the ENVA-2 genotyping proficiency program. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002, 18(4): 243-248.
- [15] Servais J, Lambert C, Fontaine E, et al. Comparison of DNA sequencing and a line probe assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutations in patients failing highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*, 2001, 39(2): 454-459.
- [16] Charpentier C, Dwyer DE, Mammano F, et al. Role of minority populations of human immunodeficiency virus type 1 in the evolution of viral resistance to protease inhibitors. *J Virol*, 2004, 78(8): 4234-4247.
- [17] Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis*, 2005, 192(1): 16-23.
- [18] Flys T, Nissley DV, Claasen CW, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis*, 2005, 192(1): 24-29.
- [19] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2004, 351(3): 229-240.
- [20] Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, et al. Infant response to nevirapine (NVP)-based antiretroviral treatment (ART) following peripartum single-dose NVP or placebo (Plc) [abstract LB-5]. Presented at: 43rd Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America, San Francisco, CA, 2005.
- [21] Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis*, 2005, 192(1): 30-36.
- [22] Martinson NA, Morris L, Gray G, et al. Selection and persistence of viral resistance in HIV-infected children after exposure to single-dose nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44(2): 148-153.
- [23] Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, et al. Impact of nevirapine (nvp) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose nvp to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3): 896-901.
- [24] Toni TD, Masquelier B, Lazaro E, et al. Characterization of nevirapine (NVP) resistance mutations and HIV type 1 subtype in women from Abidjan after NVP single-dose prophylaxis of HIV type 1 mother-to-child transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005, 21(12): 1031-1034.
- [25] Kurle SN, Gangakhedkar RR, Sen S, et al. Emergence of NNRTI drug resistance mutations after single-dose nevirapine exposure in HIV type 1 subtype C-infected infants in India. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23(5): 682-685.
- [26] Gatanaga H, Hachiya A, Kimura S, et al. Mutations other than 103N in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase (RT) emerge from K103R polymorphism under non-nucleoside RT inhibitor pressure. *Virology*, 2006, 344(2): 354-362.

(收稿日期: 2008-01-29)

(本文编辑: 尹廉)