

河南省 257 例艾滋病一线抗病毒治疗失败患者耐药状况研究

刘佳 崔为国 刘春华 朱新朋 豆智慧 吴亚松 朱谦 王哲

【摘要】 目的 了解河南省一线抗病毒治疗失败的艾滋病患者基因型耐药的状况,并对不同地区患者的耐药情况进行比较。方法 选取 2010 年河南省 3 个地区(A、B 和 C)一线抗病毒治疗失败的艾滋病患者 276 例,进行 CD4⁺T 淋巴细胞、病毒载量和基因型耐药检测,对耐药的发生率和耐药突变位点进行分析。结果 总耐药率为 68.48%(176/257,有 19 例未成功扩增),非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)的耐药率最高为 67.70%,核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)的耐药率为 54.09%,蛋白酶抑制剂(PIs)的耐药率为 1.18%。A、B 和 C 地区的耐药率分别为 82.35%、97.47% 和 52.80%,3 个地区患者的耐药率差异有统计学意义($\chi^2=50.624, P=0.000$);NNRTIs 和 NRTIs 的耐药率差异也有统计学意义($\chi^2=48.771, P=0.000$; $\chi^2=33.912, P=0.000$)。M184V/I 是发生最多的 NRTIs 类耐药突变位点,发生率为 26.46%,A 和 B 地区的 M184V/I 发生率(47.06% 和 49.37%)显著高于 C 地区(13.04%)($\chi^2=39.905, P=0.000$),其次是 TAMs 相关突变, TAMs-1 和 TAMs-2 分别为 8.56% 和 4.28%,C 地区的 TAMs-1 显著少于 A 和 B 地区($\chi^2=13.499, P=0.001$)。≥1 TAM 的为 40.47%,其中 T215Y/F 最多,发生率为 33.85%。K103N 是出现最多的 NNRTIs 类耐药突变,为 31.13%,其在 3 个地区发生率的差异均有统计学意义($\chi^2=14.213, P=0.001$)。耐 PIs 的突变位点有 2 个, M46I/L 为 1.17%, V82F 为 0.39%,A 地区未出现主要耐 PIs 的突变位点。**结论** 河南省不同地区的耐药状况有明显差异,应区别对待,而艾滋病二线抗病毒治疗工作应及时、严格和规范。

【关键词】 艾滋病; 抗病毒治疗; 耐药状况

Study on HIV-1 drug resistance profile of 257 AIDS patients with failure on the first-line antiretroviral treatment in Henan LIU Jia, CUI Wei-guo, LIU Chun-hua, ZHU Xin-peng, DOU Zhi-hui, WU Ya-song, ZHU Qian, WANG Zhe. Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China

Corresponding author: WANG Zhe, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

【Abstract】 Objective To understand the current situation related to genotypic resistance in patients receiving the first-line antiretroviral treatment, but with virologic failure, in Henan province and to compare the patterns of drug resistance in patients from different areas. **Methods** 276 patients with virologic failure on first-line antiretroviral treatment were selected in three different areas of Henan, in 2010. CD4⁺T cells, virus load and genotypic resistance were measured and tested. Prevalence and mutations related to drug-resistant were analyzed. **Results** The overall prevalence of drug-resistance was 68.48% in 257 patients, with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTIs) as 67.70%. Rate of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTIs) was 54.09%, and protease inhibitors (PIs) was 1.18%. The prevalence rates of drug-resistance in A, B and C groups were 82.35%, 97.47% and 52.80%, respectively, and with significant differences ($\chi^2=50.624, P=0.000$). The Prevalence rates related to resistance of NNRTIs and NRTIs were also significantly different ($\chi^2=48.771, P=0.000$ and $\chi^2=33.912, P=0.000$). 26.46% of the samples had M184V/I mutation which was the highest NRTIs mutation among the 257 patients. The prevalence rates on resistance of A and B were 47.06% and 49.37%, higher than that of C (13.04%, $\chi^2=39.905, P=0.000$) followed by TAMs, TAMs-1 and TAMs-2 which were 8.56% and 4.28%. C had the lower prevalence of TAMs-1 than A and B ($\chi^2=13.499, P=0.001$). 40.47% of the samples harbored ≥1 TAM, with T215Y/F having the most, as 33.85%. 31.13% of 257 patients appeared most NNRTIs mutation K103N in this study, with the prevalence rates also significant different ($\chi^2=14.213, P=0.001$) in the

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.016

作者单位: 450016 郑州, 河南省疾病预防控制中心

通信作者: 王哲, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

three areas. Two PIs mutations were detected in 257 patients: M461/L, (1.17%) and V82F (0.39%). However, none was detected in area A. **Conclusion** Different patterns of drug resistance were found in different areas of Henan province and should be treated differently. The work related to AIDS second-line antiretroviral therapy in Henan should be more opportune, rigorous and standardized.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Antiretroviral treatment; Drug resistance

目前由于艾滋病高效抗病毒治疗(HARRT)的成功实施,中国的艾滋病病死率得到有效控制^[1,2],与此同时HARRT所取得的成绩也正在被广泛出现的耐药所威胁。河南省开展的艾滋病免费一线抗病毒治疗工作是按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》进行的^[3,4]。但河南省艾滋病抗病毒治疗时间长、人数多同时覆盖面大,不同地区的疫情状况和治疗情况有所不同,导致耐药出现的原因、耐药的程度、耐药的种类以及耐药突变的类型也可能存在差异,为此对河南省一线抗病毒治疗失败的患者进行了耐药状况的研究。

对象与方法

1. 研究人群和地区:选择2010年河南省不同地区接受艾滋病免费抗病毒治疗1年以上的276例艾滋病患者为研究对象。其中A、B和C地区患者分别为21、85和170例;A地区为省辖市位于北部,艾滋病疫情较轻;B和C地区位于河南省东南部,多数患者因早些年采供血而感染艾滋病,B为艾滋病疫情较重的省辖市,C则是疫情重且病例集中的县(区)。本研究中病例治疗1年以上同时病毒载量>1000 copies/ml即定义为病毒学失败。采集病毒学失败的276例艾滋病患者样本进行基因型耐药检测。

2. CD4⁺T淋巴细胞、病毒载量和基因型耐药检测:使用美国BD公司FACSCalibur/FACSCOUNT流式细胞仪进行CD4⁺T淋巴细胞的绝对计数;使用bioMérieux NucliSens® easy MAG™病毒核酸提取仪进行HIV RNA的提取,使用bioMérieux NucliSens® EasyQ仪器进行病毒载量检测。基因型耐药检测是应用实验室自建的方法。RNA的抽提使用QIAGEN QIAamp® Viral RNA Mini Kit,反转录-PCR使用TaKaRa One Step RNA PCR Kit (AMV)和TaKaRa Premix Ex Taq Version 2.0试剂盒,均按照试剂盒说明进行操作。扩增引物:外侧上游引物:5'-TTG GAA ATG TGG AAA GGA AGG AC-3';外侧下游引物:5'-CTG TAT TTC TGC TAT TAA GTC TTT TGA TGG G-3';内侧上游引物:5'-CAG AGC CAA CAG CCC CAC CA-3';内侧下

游引物:5'-CTG CCA GTT CTA GCT CTG CTT C-3'。扩增片段长1.3 kb包含整个蛋白酶区和部分反转录酶区(1~300 codon),使用ABI 3730 (Applied Biosystems, USA)机器进行测序,正向测序引物:PROS3:5'-GCC AAC AGC CCC ACC A-3';RTAS:5'-CTC AGA TTG GTT GCA C-3';RT-B:5'-CCT AGT ATA AAC AAT GAG ACA C-3';反向测序引物:PROC1S:5'-GCT GGG TGT GGT ATT CC-3';RT20S3:5'-GTT CTA GCT CTG CTT C-3';测序后的序列使用Vector NIT advance 10进行拼接,将拼接后的序列输入Stanford Hiv Drug Resistance Database (<http://hivdb.stanford.edu/>)进行分析^[5,6]。

3. 统计学分析:CD4⁺T淋巴细胞数和病毒载量(病毒载量值是将病毒载量的结果换算成以10为底的对数来表示)的均值比较采用独立样本的秩和检验;耐药率和耐药突变位点发生率的比较应用 χ^2 检验;使用SPSS 13.0软件进行统计学分析。

结 果

1. 一般情况:276例艾滋病患者样本中有19例样本未成功扩增,其中A地区4例,B地区6例,C地区9例。对剩余257例患者的资料进行分析,男性占58.75%,女性占41.25%,年龄多为30~59岁(94.16%),职业以农民为主(95.72%);A地区学生有6例(35.29%)。病例中多数为已婚有配偶(76.26%),文化程度以小学(45.91%)和初中(37.74%)为主。有3种感染HIV途径:既往采血浆(84.05%)、输血/使用血制品(8.17%)和异性性传播(7.78%)。其中A地区主要以输血/使用血制品传播为主(76.47%),异性性传播占有一定比例(17.65%),B和C地区则以采供血和输血/使用血制品传播为主。

2. 抗病毒治疗情况:多数艾滋病患者的治疗时间较长,治疗5~6年的患者居多(33.85%),其次为治疗6年以上的(22.57%),治疗4~5年的占15.18%;A地区治疗3~4年的居多(41.17%)。257例接受免费一线抗病毒治疗的服药方案都是按《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》推荐的2种核

核苷反转录酶抑制剂(NRTIs)加上一种非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)。其中 NRTIs 的组合中多数使用齐多夫定(AZT)+拉米夫定(3TC)、去羟肌苷(ddI)+AZT 和司他夫定(D4T)+3TC,共占 96.1%;个别治疗方案中含有替诺福韦(TDF)。NNRTIs 中使用依非韦伦(EFV, 19.84%)和奈韦拉平(NVP, 78.99%)方案。用药方案在 3 个不同地区之间的情况也有所不同(表 1)。

3. CD4⁺T 淋巴细胞数、病毒载量和耐药情况:表 2 显示,3 个地区患者的 CD4⁺T 淋巴细胞数均值(上、下四分位数)为 319(206.5~508.0)cell/μl,病毒载量的均值(上、下四分位数)为 3.90(3.53~4.39)log₁₀ copies/ml。C 地区患者的 CD4⁺T 淋巴细胞数均值显著高于 B 地区($P=0.000$)。3 个地区病毒载量的均值差异有统计学意义($\chi^2=8.094, P=0.017$),A 地区患者较高。

3 个地区的耐药率分别为 82.35%、97.47% 和 52.80%,经 χ^2 检验耐药率差异有统计学意义($\chi^2=50.624, P=0.000$)。257 例患者的总耐药率为 68.48%,NNRTIs 的耐药率最高为 67.70%,NRTIs 的耐药率为 54.09%,PIs 的耐药率为 1.18%。3 个地区患者中 NRTIs 和 NNRTIs 的耐药率差异有统计学意义($\chi^2=33.912, P=0.000$ 和 $\chi^2=48.771, P=0.000$),而 PIs 的耐药率低且没有差异。

4. 耐药突变情况:在 257 例中共检测到 31 个主要的耐药突变位点发生相应突变(表 3)。其中耐 NRTIs 的突变位点有 15 个;耐 M184V/I 突变的发生率最高为 26.46%,A 和 B 地区发生率均很高,分别为 47.06% 和 49.37%,高于 C 地区的 13.04% ($\chi^2=39.905, P=0.000$)。除耐 M184V/I 之外,发生最多的耐药突变是 TAMs, TAMs-1 和 TAMs-2 分别为 8.56% 和 4.28%,C 地区的 TAMs-1 显著少于 A 和 B 地区($\chi^2=13.499, P=0.001$)。≥1 TAM 占 40.47%,其中耐 T215Y/F 突变最多,发生率为 33.85%,耐 M41L、D67N、K70R、L210W 和 K219E/Q 突变分别为 19.84%、13.62%、11.67%、10.12% 和 9.34%。其他主要突变的发生率都 ≤3.11%。3 个地区均有少量的耐 Q151M 突变复合体出现,总发生率为 1.56%;耐 K65R 突变仅在 B 和 C 地区有少量出现,分别占 1.27% 和 0.62%。耐 NNRTIs 的突变位点有 14 个,其中耐 K103N 突变最多,为 31.13%,其次耐 G190A/S 突变为 19.07%,耐 Y181C/V 为 17.12%。这三类主要突变在 3 个地方的发生率差异均有统计学意义($\chi^2=14.213, P=0.001; \chi^2=7.575, P=0.023; \chi^2=11.930,$

表 1 河南省 257 例艾滋病患者基本情况

项目	A 地区 (n=17)	B 地区 (n=79)	C 地区 (n=161)	合计
性别				
男	13(76.47)	43(54.43)	95(59.01)	151(58.75)
女	4(23.53)	36(45.57)	66(40.99)	106(41.25)
年龄(岁)				
15~	7(41.18)	1(1.27)	1(0.62)	9(3.50)
30~	5(29.41)	31(39.24)	99(61.49)	135(52.53)
45~	4(23.53)	44(55.70)	59(36.65)	107(41.63)
60~74	1(5.88)	3(3.80)	2(1.24)	6(2.33)
职业				
农民	7(41.18)	78(98.73)	161(100.00)	246(95.72)
学生	6(35.29)	1(1.27)	0	7(2.72)
工人	1(5.88)	0	0	1(0.39)
其他	3(17.65)	0	0	3(1.17)
婚姻状况				
离异或丧偶	5(29.41)	21(26.58)	25(15.53)	51(19.84)
未婚	6(35.29)	1(1.27)	3(1.86)	10(3.89)
已婚	6(35.29)	57(72.15)	133(82.61)	196(76.26)
文化程度				
初中	7(41.18)	31(39.24)	59(36.65)	97(37.74)
高中及以上	2(11.76)	2(2.53)	6(3.73)	10(3.89)
小学	8(47.06)	35(44.30)	75(46.58)	118(45.91)
文盲	0	11(13.92)	21(13.04)	32(12.45)
感染途径				
采血浆	1(5.88)	63(79.75)	152(94.41)	216(84.05)
输血/使用血制品	13(76.47)	8(10.13)	0	21(8.17)
异性传播	3(17.65)	8(10.13)	9(5.59)	20(7.78)
治疗时间(年)				
1~	3(17.65)	4(5.06)	23(14.29)	30(11.67)
2~	2(11.76)	12(15.19)	8(4.97)	22(8.56)
3~	7(41.18)	10(12.66)	4(2.48)	21(8.17)
4~	4(23.53)	15(18.99)	20(12.42)	39(15.18)
5~	1(5.88)	16(20.25)	70(43.48)	87(33.85)
6~	0	22(27.85)	36(22.36)	58(22.57)
NRTIs 方案				
AZT+3TC	4(23.53)	25(31.65)	89(55.28)	118(45.91)
ddI+AZT	1(5.88)	20(25.32)	56(34.78)	77(29.96)
D4T+3TC	7(41.18)	32(40.51)	13(8.07)	52(20.23)
D4T+ddI	1(5.88)	1(1.27)	0	2(0.78)
TDF+3TC	0	0	2(1.24)	2(0.78)
TDF+D4T	0	1(1.27)	0	1(0.39)
不详	4(23.53)	0	1(0.62)	5(1.95)
NNRTIs 方案				
NVP	10(58.82)	54(68.35)	139(86.34)	203(78.99)
EFV	4(23.53)	25(31.65)	22(13.66)	51(19.84)
不详	3(17.65)	0	0	3(1.17)

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

$P=0.003$)。耐 PIs 的突变位点有 2 个, M46I/L 为 1.17%, V82F 为 0.39%, A 地区没有出现主要耐 PIs 的突变位点。同时一些非“国际艾滋病协会耐药性突变组”(International AIDS Society-USA List)发布的

表 2 河南省 257 例艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞数、病毒载量和基因型耐药情况

项 目	A 地区 (n=17)	B 地区 (n=79)	C 地区 (n=161)	合计 (n=257)	统计学分析
CD4 ⁺ T 淋巴细胞数均值(IQR) ^a (cell/ μ l)	-	275.00(197 ~ 349)	331.00(209 ~ 515)	319.00(206.5 ~ 508)	$P=0.000$
病毒载量均值(IQR) ^a (\log_{10} copies/ml)	4.41(3.98 ~ 5.01)	3.81(3.55 ~ 4.08)	3.92(3.53 ~ 4.51)	3.90(3.53 ~ 4.39)	$\chi^2=8.094, P=0.017$
耐药 ^b					
NRTIs	11(64.71)	63(79.75)	65(40.37)	139(54.09)	$\chi^2=33.912, P=0.000$
NNRTIs	14(82.35)	76(96.20)	84(52.17)	174(67.70)	$\chi^2=48.771, P=0.000$
PIs	0	1(1.27)	2(1.24)	3(1.18)	$\chi^2=0.177, P=0.915$
合 计	14(82.35)	77(97.47)	85(52.80)	176(68.48)	$\chi^2=50.624, P=0.000$

注：^a数据为上、下四分位数；^b括号外数据为耐药人数，括号内数据为耐药率(%)

耐药突变位点在 3 个地区均有相当数量的存在 (NRTIs 16.34%、NNRTIs 23.35%、PIs 31.13%)^[7]。

讨 论

本研究分析了河南省三类地区艾滋病一线抗病毒治疗失败患者的耐药情况,并对 3 个地区的耐药及基因突变发生情况进行了相应的比较。国内研究显示,一线抗病毒治疗病毒学失败患者的耐药率很高^[8-10]。本研究显示,河南省总的耐药率为 68.48%,A 和 B 地区病毒学失败的患者中均有着较高的耐药率(82.35%和 97.47%),尤其是 B 地区,绝大多数患者都有耐药的情况出现,对于一线免费抗病毒治疗多年的河南省来说,开展二线治疗方案已经显得迫在眉睫。同时研究发现 C 地区的多数艾滋病患者治疗时间较长(治疗 5 年以上的人占 65.84%)但是耐药率却仅为 52.80%,明显低于 A 和 B 地区,也低于很多研究报道的耐药率,与此同时 C 地区人群的 CD4⁺T 淋巴细胞均值却高于 B 地区,病毒载量均值又较 A 地区低,基于这种情况我们认为多数 C 地区的患者治疗时间较长,能够长时间的生存且机体状况较好的患者其服药依从性也应较好,再加上 C 地区长期治疗的患者中使用老方案(包含 DDI)的人数较多,这可能都是耐药率较低的原因,但是此次调查中可能还有一些其他的耐药影响因素(如私自停药等)未进行深入调查,还需进一步的研究。

NNRTIs 的遗传屏障很低,交叉耐药十分严重,服用其中一种药物产生的耐药突变如 K103N、Y181C/V 和 G190A/S 都能导致所有 3 种 NNRTIs 的耐药甚至高度耐药,特别是在 ≥ 2 个的突变发生时长期使用该类药物将很难保持长久的病毒抑制作用^[8]。本研究发现 NNRTIs 的耐药率为 67.70%且 K103N、Y181C/V、G190A/S 和 Y188L/C 都有相当数量存在,说明河南省 NNRTIs 在挽救治疗方案中的使用已经受到限制,这也提示含有 PIs 的二线治疗的

必要性和及时性。同时看到 B 和 C 地区有极少量的 PIs 耐药发生,这两个地区均为河南省疫情重且集中的地区,有少量病例已经更换了二线治疗药物,有些调查曾发现个别患者可能会采取一些方法(如服用别的患者的药物等)尝试服用二线治疗方案中的药物,也即是患者在认识有限的情况下主观上会更倾向于及时使用二线药物,这必然导致二线抗病毒治疗药物的失规范甚至失败。综上所述,在河南省艾滋病二线免费抗病毒治疗工作开始的初期亟待更加严格的指导和规范。

河南省的突变模式与很多耐药突变的研究结果相符。M184V/I 是导致对 3TC 和恩曲他滨(FTC)高度耐药的突变^[11],当 3TC 作为 HAART 方案中的一种时 M184V/I 总是首先出现的耐药突变,本研究显示在 A 和 B 地区 M184V/I 都有较高的突变率,而 C 地区的突变较低。TAMs 是经过 AZT 治疗后最常见的耐药突变,它可以导致对 NRTIs 的广泛耐药,河南省存在 8.56%和 4.28%的 TAMs-1 和 TAMs-2,以及大量的 ≥ 1 TAMs 的突变(40.47%),这说明在河南省虽然 TAMs 突变还不是很高,但是已经有相当数量的存在,经过长时间的积累就有可能形成大量的交叉耐药的突变。在 NRTIs 的突变中 Q151M 突变复合体和 K65R 也是重要的 NRTIs 类耐药突变,可以导致对几乎所有 NRTIs 的耐药,本研究中发现河南省有少量此类突变的出现。河南省 3 个不同地区的突变模式基本一致,但 C 地区较多突变的发生率显著低于 A 和 B 地区,这也是 C 地区的耐药发生率较低的原因。

3 个地区均存在有一些非主要的各类药物的耐药突变位点,除了一些自然存在的多态性变化之外还可能存在一些补偿突变,这是在耐药发生以后还持续的服用原方案导致的耐药位点的积累,可能导致出现一些与耐药性增加相关的突变以及弥补病毒复制能力的突变^[12]。

表3 河南省257例艾滋病患者主要耐药突变特征分析

突变位点	发生突变例数(突变率,%)			
	A地区 (n=17)	B地区 (n=79)	C地区 (n=161)	合计 (n=257)
NRTIs				
T215Y/F	6(35.29)	38(48.10)	43(26.71)	87(33.85)
			$\chi^2=10.848$,	$P=0.004$
M184V/I	8(47.06)	39(49.37)	21(13.04)	68(26.46)
			$\chi^2=39.905$,	$P=0.000$
M41L	2(11.76)	21(26.58)	28(17.39)	51(19.84)
D67N	2(11.76)	12(15.19)	21(13.04)	35(13.62)
K70R	2(11.76)	9(11.39)	19(11.80)	30(11.67)
L210W	3(17.65)	17(21.52)	6(3.73)	26(10.12)
K219E/Q	3(17.65)	9(11.39)	12(7.45)	24(9.34)
V75I/M	1(5.88)	2(2.53)	5(3.11)	8(3.11)
Q151M	1(5.88)	2(2.53)	2(1.24)	5(1.95)
F116Y	1(5.88)	2(2.53)	2(1.24)	5(1.95)
A62V	0	2(2.53)	2(1.24)	4(1.56)
L74I/V	2(11.76)	0	1(0.62)	3(1.17)
F77L	1(5.88)	0	2(1.24)	3(1.17)
K65R	0	1(1.27)	1(0.62)	2(0.78)
Y115F	1(5.88)	0	0	1(0.39)
TAM-1	2(11.76)	14(17.72)	6(3.73)	22(8.56)
			$\chi^2=13.499$,	$P=0.001$
TAM-2	1(5.88)	3(3.80)	7(4.35)	11(4.28)
			$\chi^2=153$,	$P=0.926$
TAM-1/TAM-2	0	0	0	0
≥1 TAM	7(41.18)	45(56.96)	52(32.30)	104(40.47)
			$\chi^2=13.385$,	$P=0.001$
Q151M complex	1(5.88)	1(1.27)	2(1.24)	4(1.56)
			$\chi^2=2.224$,	$P=0.329$
其他	5(29.41)	11(13.92)	26(16.15)	42(16.34)
NNRTIs				
K103N	6(35.29)	37(46.84)	37(22.98)	80(31.13)
			$\chi^2=14.213$,	$P=0.001$
G190A/S	3(17.65)	23(29.11)	23(14.29)	49(19.07)
			$\chi^2=7.575$,	$P=0.023$
Y181C/V	7(41.18)	18(22.78)	19(11.80)	44(17.12)
			$\chi^2=11.930$,	$P=0.003$
V108I	3(17.65)	8(10.13)	6(3.73)	17(6.61)
F227L	0	10(12.66)	7(4.35)	17(6.61)
K101E	4(23.53)	5(6.33)	6(3.73)	15(5.84)
V106A	0	0	12(7.45)	12(4.67)
Y188L/C	1(5.88)	4(5.06)	7(4.35)	12(4.67)
V179D	2(11.76)	2(2.53)	4(2.48)	8(3.11)
P225H	1(5.88)	3(3.80)	2(1.24)	6(2.33)
K238T	0	3(3.80)	3(1.86)	6(2.33)
A98G	1(5.88)	0	2(1.24)	3(1.17)
L100I	0	0	1(0.62)	1(0.39)
P236L	0	1(1.27)	0	1(0.39)
其他	8(47.06)	20(25.32)	32(19.88)	60(23.35)
PIs				
M46I/L	0	1(1.27)	2(1.24)	3(1.17)
V82F	0	0	1(0.62)	1(0.39)
其他	8(47.06)	12(15.19)	60(37.27)	80(31.13)

参 考 文 献

[1] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China National Free Antiretroviral Treatment Program. *Ann Intern Med*, 2009, 151(4):241-251, W-52.

[2] Dou ZH, Zhao Y, He Y, et al. A retrospective cohort study on reduction of AIDS mortality among patients enrolled in national-free antiretroviral treatment programme in two cities in China. *Chin J Prev Med*, 2009, 43(12):1091-1095. (in Chinese)
豆智慧, 赵燕, 何云, 等. 免费抗病毒治疗降低获得性免疫缺陷综合征患者病死率回顾性队列研究. *中华预防医学杂志*, 2009, 43(12):1091-1095.

[3] Chinese Center for Diseases Control and Provention, STD/AIDS Center for Diseases Control and Provention. *Countries Free AIDS Treatment with Antiviral Drugs Manual*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008. (in Chinese)
中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[4] Dou ZH, Chen RY, Wang Z, et al. HIV-infected former plasma donors in rural Central China: from infection to survival outcomes, 1985-2008. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13737.

[5] Rhee SY, Gonzales MJ, Kantor R, et al. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(1):298-303.

[6] Shafer RW. Rationale and uses of a public HIV drug-resistance database. *J Infect Dis*, 2006, 194 Suppl 1: S51-58.

[7] Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. *Top HIV Med*, 2010, 18(5):156-163.

[8] Tebit DM, Sangare L, Makamtse A, et al. HIV drug resistance pattern among HAART-exposed patients with suboptimal virological response in Ouagadougou, Burkina Faso. *J AIDS*, 2008, 49(1):17-25.

[9] Marconi VC, Sunpath H, Lu Z, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance after failure of a first highly active antiretroviral therapy regimen in KwaZulu Natal, South Africa. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(10):1589-1597.

[10] Hosseinipour MC, van Oosterhout JJ, Weigel R, et al. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23(9):1127-1134.

[11] Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev*, 2008, 10(2):67-84.

[12] Sigaloff KC, Ramatsebe T, Viana R, et al. Accumulation of HIV drug resistance mutations in patients failing first-line antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2011:27.

(收稿日期:2011-10-13)

(本文编辑:尹廉)