

· 现场调查 ·

云南省德宏州抗病毒治疗艾滋病患者 血浆病毒载量及耐药研究

姚仕堂 杨锦 周琳 李艳玲 王继宝 高洁 许元武 杨文芹 李品银 时允
章银娣 曹东冬 杨美松 翟志坚 项丽芬 杨跃诚 叶润华 何纳 段松

【摘要】 目的 了解云南省德宏州艾滋病患者接受抗病毒治疗后 HIV 病毒抑制率及耐药突变情况。**方法** 对德宏州截止 2012 年 12 月 31 日入组、抗病毒治疗半年以上、年龄 ≥ 15 岁的全部在治患者进行血浆 HIV 病毒载量 (VL) 检测及耐药相关基因位点突变监测。**结果** 符合入选标准的病例共 4 390 例, 其中 3 964 例 (90.3%) 参加了本研究, 2 307 例 (58.2%) 研究对象 CD_4^+ T 淋巴细胞计数在 350 cells/mm^3 以上。3 169 例 (79.9%) 研究对象血浆 VL 低于检测下限。其中, 瑞丽市、女性、年龄在 45 岁以上、已婚、异性传播、治疗时间 > 5 年、 CD_4^+ T 淋巴细胞计数 $> 500 \text{ cells/mm}^3$ 的患者中血浆 VL 低于检测下限者所占比例显著高于其他患者, 差异有统计学意义。402 例 (10.1%) 患者血浆 VL $\geq 1 000 \text{ copy/ml}$, 其中 353 例 (87.8%) 成功进行了耐药相关基因位点突变检测, 并有 198 例 (56.1%) 检测发现耐药基因突变, 以核苷类反转录酶抑制剂 (NRTIs) 和非核苷类反转录酶抑制剂 (NNRTIs) 耐药为主, 分别以 M184V 和 K103N 突变最为常见。有 12 例 (3.4%) 患者存在蛋白酶抑制剂 (PI) 耐药基因突变。多因素 logistic 回归分析显示: 治疗时间及初始治疗药物组合对耐药发生率的影响有统计学意义。**结论** 云南省德宏州艾滋病患者接受抗病毒治疗后, HIV 抑制率较高, 但在病毒抑制效果不好的患者中耐药比例较高, 需继续加强抗病毒治疗依从性教育, 并及时做好血浆 VL 检测及耐药监测工作。

【关键词】 艾滋病; 抗病毒治疗; 病毒载量; 耐药

Study on HIV viral load in plasma and drug resistance among AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province Yao Shitang¹, Yang Jin¹, Zhou Lin², Li Yanling¹, Wang Jibao¹, Gao Jie¹, Xu Yuanwu³, Yang Wenqin⁴, Li Pinyin⁵, Shi Yun⁶, Zhang Yindi⁷, Cao Dongdong⁷, Yang Meisong⁸, Zhai Zhijian⁹, Xiang Lifen¹, Yang Yuecheng¹, Ye Runhua¹, He Na², Duan Song¹. 1 Dehong Prefecture Center for Disease Control and Prevention in Yunnan, Mangshi 678400, China; 2 Department of Epidemiology and Key Laboratory of Public Health Safety, School of Public Health, Fudan University; 3 Longchuan County People's Hospital; 4 Yingjiang County People's Hospital; 5 Ruili City Ethnicity Hospital; 6 Mangshi People's Hospital; 7 Dehong Prefecture People's Hospital; 8 Lianghe County People's Hospital; 9 Wanding Hospital

Corresponding authors: Duan Song, Email: dhduansong@sina.com.cn; HE Na, Email: nhe@shmu.edu.cn
This work was supported by grants from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10001001-004) and Prevention and Control Project of the National Key Areas.

【Abstract】 Objective To understand HIV viral suppression and drug resistance (HIVDR) among AIDS patients who were receiving antiretroviral treatment (ART) in Dehong prefecture, Yunnan province. **Methods** All AIDS patients who were aged over 15 years and with experience more than six months on ART by the end of 2012 in Dehong prefecture, were enrolled to receive testing for HIV viral load in plasma and genetic mutations associated with HIVDR. **Results** A total of 4 390 AIDS patients were qualified for the study according to the selection criteria, of whom 3 964 (90.3%) finally participated in the study. Among them, 2 307 (58.2%) had CD_4^+ cell counts more than 350 cells/mm^3 . 3 169 (79.9%) patients showed undetectable plasma HIV viral load which was

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.015

基金项目: 国家科技重大专项 (2012ZX10001001-004); 国家重点地区防治项目

作者单位: 678400 芒市, 云南省德宏州疾病预防控制中心 (姚仕堂、杨锦、李艳玲、王继宝、高洁、项丽芬、杨跃诚、叶润华、段松); 复旦大学公共卫生学院公共卫生安全教育部重点实验室流行病学教研室 (周琳、何纳); 陇川县人民医院 (许元武); 盈江县人民医院 (杨文芹); 瑞丽市民族医院 (李品银); 芒市人民医院 (时允); 德宏州人民医院 (章银娣、曹东冬); 梁河县人民医院 (杨美松); 畹町医院 (翟志坚)

通信作者: 段松, Email: dhduansong@sina.com.cn; 何纳, Email: nhe@shmu.edu.cn

lower than the detection threshold. Those who had the following factors as: resided in Ruili city, being female, older than 45 years of age, married, heterosexually infected with HIV, having received ART more than 5 years, and CD_4^+ cell counts >500 cells/mm³, were more likely to have undetectable plasma virus load, with the differences statistically significant. 402 (10.1%) patients had plasma viral load $\geq 1\ 000$ copies/ml, of whom 353 (87.8%) were successfully amplified and examined for HIVDR. Among them, 198 (56.1%) were identified to bear genetic mutations associated with HIVDR. Most mutations were related to the resistance to nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) or non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), with M184V and K103N most frequently seen. 12 patients (3.4%) were found to have mutations resistant to protease inhibitors (PI). Data from multiple logistic regression analysis indicated that the period of receiving ART and the initial ART regimen could both significantly predict the occurrence of HIV resistance.

Conclusion Viral suppression was highly achieved among ART-prescribed AIDS patients in Dehong prefecture, Yunnan province. However, among those who did not show effective viral suppression, the proportion of HIVDR was high, underscoring the needs for health education so as to improve the adherence to drugs as well as for improving testing for viral load and HIVDR among AIDS patients.

[Key words] AIDS; Antiretroviral treatment; Viral load; Drug resistance

抗病毒治疗能有效改善 HIV 感染者的免疫缺陷状况和生命质量、减少机会性感染的发生并延长其生命^[1]。但随着抗病毒治疗的广泛应用, HIV 出现了交叉耐药和多重耐药^[2]。耐药株的出现是临床抗病毒治疗失败的主要原因。血浆 HIV 病毒载量(VL)检测及病毒耐药突变监测能及时发现耐药、更换用药方案,进而改善抗病毒治疗效果。云南省德宏州是艾滋病重度流行地区和国家艾滋病防治重点地区,自 2004 年 7 月起实施开展了大规模的免费抗病毒治疗工作并显著改善了艾滋病患者的生存状况^[3]。为进一步掌握德宏州艾滋病患者抗病毒治疗效果和耐药现状,对全州抗病毒治疗满半年以上的所有成人在治艾滋病患者进行血浆 VL 和耐药突变监测。

对象与方法

1. 研究对象及数据来源:截止 2012 年 12 月 31 日,入组治疗半年以上的所有在德宏州内接受国家免费抗病毒治疗、年龄 ≥ 15 岁的患者。研究对象均按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》中的要求进行用药及随访,用药方案为 2 种核苷类反转录酶抑制剂和 1 种非核苷类反转录酶抑制剂(2NRTI+1NNRTI),药品为国家免费提供。数据来源于中国疾病预防控制中心信息管理系统艾滋病抗病毒治疗数据库。

2. 检测方法:

(1) VL 检测:采集患者静脉血 10 ml, 6 h 内分离,血浆进行 VL 检测。所有检测均由德宏州人民医院及德宏州疾病预防控制中心经过国家有关部门培训合格的实验室专业技术人员,严格按说明书操作完成并有严格的质控措施。采用拜耳公司的分支 DNA(bDNA)方法及配套试剂盒进行检测, VL 检测

限为 $50 \times 10^5 \sim 5 \times 10^5$ copy/ml。

(2) HIV 耐药检测:使用 Roche 公司 MagNA Pure LC system 核酸自动提取仪,根据标准操作程序从 200 μ l 血浆样品中提取 HIV-1 RNA。

巢式 PCR:以 HIV-1 RNA 为模板,使用 TaKaRa 公司 One Step RNA PCR Kit (AMV) 试剂盒,进行反转录及第 1 轮 PCR 扩增,反应总体体系为 25 μ l,外侧上游引物和外侧下游引物为 MAW26 和 RT21(表 1)。反应条件:50 $^{\circ}$ C 30 min, 94 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 150 s, 30 个循环;72 $^{\circ}$ C 10 min。随后使用天根生化科技(北京)有限公司 2 \times Taq PCR MasterMix 试剂盒进行第 2 轮 PCR 扩增,反应总体体系为 50 μ l,内侧上游引物和内侧下游引物为 PRO-1、RT20 和 RT27(表 1)。反应条件:94 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 63 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 150 s, 30 个循环;72 $^{\circ}$ C 10 min。扩增产物长度为 1.3 kb,包括蛋白酶(PR)基因(1~99 密码子)和反转录酶基因(RT)1~300 密码子。

表 1 PCR 扩增及测序引物

引物名称	序列(5'~3')
MAW26	TTGGAAATGTGGAAAGGAAGGAC
RT21	CTGTATTCTGCTATTAAGTCTTTTGATGGG
PRO-1	CAGAGCCAACAGCCCCACCA
RT20	CTGCCAGTCTAGCTCTGCTTC
RT27	CTTCTgTATATCATTgACAgtCCAgt
PROS3	GCCAACAGCCCCACCA
RTAS	CTCAGATTGGTTGCAC
RTB	CCTAGTATAAAACAATGAGACAC
PROC1S	GCTGGGTGTGGTATTCC
RT20S3	GTCTAGCTCTGCTTC

PCR 扩增产物电泳鉴定和测序:使用 1% 琼脂糖凝胶电泳观察 PCR 产物条带,阳性样本送北京博迈德生物公司纯化和测序。测序采用 3 个正向测序引物 PROS3、RTAS、RTB 和 2 个反向测序引物

PROCIS、RT20S3(表1),使用美国ABI公司3730XL全自动DNA测序仪。

HIV耐药基因型分析:使用Gene Codes公司的Sequencher 4.9软件对目的基因序列进行拼接。采用Bioedit软件进行多序列比对和序列整理,将得到的序列提交美国斯坦福大学的HIV耐药数据库(<http://hivdb.stanford.edu>)在线贴网分析,参照WHO耐药突变位点列表(2009)^[4],确定耐药突变位点和对各种抗病毒药物的耐受程度。只要有1种药物发生耐药即判定为耐药,潜在耐药归为不耐药。

3. 统计学分析:采用SPSS 11.5软件进行描述和统计学分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:截止2012年12月31日,德宏州年龄 ≥ 15 岁HIV/AIDS患者接受抗病毒治疗半年以上的有5 512例,除去死亡(478例)、失访(313例)、转出(42例)及停药(289例)者,随访在治的患者为4 390例,其中将VL检测的3 964例(90.3%)患者作为研究对象。研究对象中男性、26~45岁青壮年及已婚者占多数,74.8%的患者经由性传播途径感染HIV,58.2%的患者基线 CD_4^+ T淋巴细胞计数 > 350 cells/mm³(表2)。

2. 血浆VL:研究对象中VL低于检测下限者3 169例(79.9%),50~1 000 copy/ml者393例(9.9%),而 $\geq 1 000$ copy/ml者402例(10.1%)。瑞丽市病毒抑制效果好于其他市(县);患者为女性、年龄 > 45 岁、已婚、经异性传播、治疗时间 > 5 年、基线 CD_4^+ T淋巴细胞计数 > 500 cells/mm³者的病毒抑制效果较好,差异均有统

计学意义($P < 0.05$),见表2。

3. 耐药分析:对402例血浆VL $\geq 1 000$ copy/ml的患者进行耐药相关基因位点检测,49例(12.2%)患者基因扩增未获成功,353例(87.8%)患者成功进行了耐药相关基因位点突变检测,其中198例(56.1%)耐药。总人群耐药比例[耐药人数/(总病毒载量检测人数-耐药检测未成功人数)]为5.1%(198/3 915)。多因素logistic回归分析显示,治疗时

表2 研究对象基本特征和血浆VL

变 量	例数 (n=3 964)	血浆VL(copy/ml)			χ^2 值	P值
		< 50 (n=3 269)	50~1 000 (n=393)	$\geq 1 000$ (n=402)		
县区(市)					156.38	< 0.001
瑞丽	844(21.3)	750(88.9)	42(5.0)	52(6.1)		
芒市	1 287(32.5)	1 083(84.1)	78(6.1)	126(9.8)		
梁河	194(4.9)	128(66.0)	40(19.6)	26(14.4)		
盈江	908(22.9)	691(76.1)	133(15.0)	84(8.9)		
陇川	731(18.4)	517(70.7)	100(13.5)	114(15.7)		
性别					12.35	0.002
男	2 256(56.9)	1 765(78.2)	231(10.2)	260(11.5)		
女	1 708(43.1)	1 404(82.2)	162(9.5)	142(8.3)		
年龄(岁)					15.42	0.017
15~	427(10.9)	331(77.5)	44(10.3)	52(12.2)		
26~	1 601(40.7)	1 278(79.8)	153(9.6)	170(10.6)		
36~	1 260(32.0)	1 018(80.8)	137(10.9)	105(8.3)		
> 45	645(16.4)	542(84.0)	59(9.1)	44(6.8)		
婚姻状况					11.79	0.019
未婚	466(11.8)	347(74.5)	58(12.4)	61(13.1)		
已婚	3 001(75.8)	2 425(80.8)	280(9.3)	296(9.9)		
离婚或丧偶	493(12.4)	394(79.9)	55(11.2)	44(8.9)		
感染途径					51.34	< 0.001
静脉吸毒	890(22.5)	639(71.8)	113(12.7)	138(15.5)		
异性传播	2 965(74.8)	2 442(82.4)	270(9.1)	253(8.5)		
其他或不详	109(2.7)	88(80.7)	10(9.2)	11(10.1)		
治疗年限(年)					8.37	0.079
< 1	848(21.4)	661(78.0)	93(11.0)	94(11.1)		
1~	2 236(56.4)	1 776(79.4)	225(10.1)	235(10.5)		
> 5	880(22.2)	732(83.2)	75(8.5)	73(8.3)		
基线 CD_4^+ T淋巴细胞计数(cells/mm ³)					323.40	< 0.001
≤ 200	405(10.2)	238(58.8)	38(9.4)	129(31.9)		
201~	1 028(25.9)	782(76.1)	114(11.1)	132(12.8)		
351~	1 027(25.9)	859(83.6)	101(9.8)	67(6.5)		
> 500	1 281(32.3)	1 132(88.4)	108(8.4)	41(3.2)		
不详	223(5.6)	158(70.9)	32(14.3)	33(14.8)		
初始治疗方案					6.11	0.635
AZT+3TC+EFV	571(14.5)	458(80.2)	56(9.8)	57(10.0)		
AZT+3TC+NVP	1 516(38.5)	1 206(79.6)	144(9.5)	166(10.9)		
D4T+3TC+EFV	293(7.4)	223(76.1)	36(12.3)	34(11.6)		
D4T+3TC+NVP	1 214(30.8)	980(80.7)	125(10.3)	109(9.0)		
其他	342(8.7)	276(80.7)	30(8.8)	36(10.5)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);AZT:齐多夫定;3TC:拉米夫定;EFV:依非韦伦;NVP:奈韦拉平;D4T:司他夫定

间长短及初始治疗药物组合对耐药发生率有统计学意义。治疗年限为 1~5 年者的耐药发生率显著高于治疗 <1 年者 ($OR=1.89, 95\%CI: 0.98 \sim 3.63$)。与初始治疗方案为 AZT+3TC+EFV 的相比, D4T+3TC+EFV ($OR=3.20, 95\%CI: 1.00 \sim 10.94$) 或 D4T+3TC+NVP ($OR=2.31, 95\%CI: 1.00 \sim 5.31$) 的耐药发生率显著增加, 见表 3。

4. 耐药相关基因突变: 353 例成功进行耐药基因检测的患者中, C 亚型占 32.6%、B 亚型与 CRF01-A 亚型各占 23.8%、BC 亚型占 13.3%、其他亚型占 6.5%。共有 131 例 (37.1%) 患者在 NRTIs 耐药相关基因位点发生突变, 以 M184V 突变最为常见, 其中以 CRF01-A 亚型为主 (30.3%)。有 200 例 (56.7%) 患者在 NNRTIs 耐药相关基因位点发生突变, 以 K103N 突变最为常见, 其中以 C 亚型为主 (26.9%), 见表 4。另外, 共有 12 例 (3.4%) 患者在 PI 耐药相关基因位点发生突变, 突变位点为 L33I/F、M46I、M46L、I47V、I47A、I54T 及 N88S, 其中 L33I/F

的突变率为 0.8%, M46I 的突变率为 0.6%, 其余突变位点的突变率均为 0.3%。发生 PI 基因区耐药相关位点突变者按照亚型分类, 主要为 CRF01-A 亚型 (33.3%), 其次为 C 亚型 (25%)、B 亚型 (16.7%)、BC (16.7%)、CRF 08_BC (8.3%)。

5. 抗病毒治疗药物耐药情况: NNRTIs 类药物中对 NVP 耐药的有 184 例 (52.1%), EFV 耐药有 175 例 (49.6%), 依曲韦林 (ETR) 与利匹韦林 (RPV) 耐药比例分别为 27.5%、26.6%, 其中对 EFV 耐药的患者均对 NVP 耐药。NRTIs 类药物中主要是对 3TC、恩曲他滨 (FTC)、阿巴卡韦 (ABC) 3 种药物耐药, 比例分别为 34.3%、34.3%、32.9%, 替诺福韦 (TDF) 发生耐药的比例最低 (8.5%), 见表 5。蛋白酶抑制剂类药物中, 12 例 (3.4%) 患者对奈非那韦 (NFV) 耐药, 其中 5 例患者还对 Tipranavir 利托那韦 (TPV/r) 耐药, 3 例患者对利托那韦 (ATV/r) 耐药, 各有 2 例患者对利托那韦 (FPV/r)、利托那韦 (IDV/r)、利托那韦 (LPV/r) 耐药, 1 例患者对利托那韦 (SQV/r) 耐药。

表 3 耐药发生率及其影响因素

变 量	耐药检测		耐药		单因素分析		多因素分析	
	人数	构成比 (%)	人数	率 (%)	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
性别								
男	239	67.7	130	54.4	1		1	
女	114	32.3	68	59.6	1.24(0.79 ~ 1.95)	0.352	0.97(0.55 ~ 1.72)	0.913
年龄 (岁)								
15 ~	18	5.1	11	61.1	1		1	
26 ~	130	36.8	68	52.3	0.70(0.26 ~ 1.91)	0.484	0.72(0.24 ~ 2.12)	0.547
36 ~	142	40.2	82	57.7	0.87(0.32 ~ 2.38)	0.785	0.88(0.29 ~ 2.67)	0.822
>46	63	17.8	37	58.7	0.91(0.31 ~ 2.65)	0.856	1.00(0.31 ~ 3.26)	0.995
婚姻状况								
未婚	54	15.3	30	55.6	1		1	
已婚	262	74.2	144	55.0	0.93(0.51 ~ 1.68)	0.805	1.44(0.82 ~ 2.52)	0.209
离婚或丧偶	37	10.5	24	64.9	1.42(0.60 ~ 3.37)	0.432	0.75(0.21 ~ 2.75)	0.669
感染途径								
静脉吸毒	126	35.7	64	50.8	1		1	
异性传播	217	61.5	130	59.9	1.43(0.92 ~ 2.22)	0.117	1.36(0.77 ~ 2.43)	0.293
其他或不详	10	2.8	4	40.0	0.97(0.30 ~ 3.17)	0.958	0.79(0.21 ~ 2.96)	0.731
治疗年限								
0.5 ~ 1	66	18.7	25	37.9	1		1	
1 ~ 5	219	62.0	138	63.0	2.83(1.62 ~ 4.96)	0.000	1.89(0.98 ~ 3.63)	0.057
>5	68	19.3	35	51.5	1.81(0.91 ~ 3.58)	0.089	0.88(0.37 ~ 2.11)	0.779
初始治疗方案								
AZT+3TC+EFV	47	13.3	22	46.8	1		1	
AZT+3TC+NVP	146	41.4	77	52.7	1.27(0.66 ~ 2.42)	0.480	1.02(0.50 ~ 2.09)	0.963
D4T+3TC+EFV	23	6.5	18	78.3	4.09(1.30 ~ 12.85)	0.016	3.20(1.00 ~ 10.94)	0.051
D4T+3TC+NVP	111	31.4	74	66.7	2.27(1.13 ~ 4.56)	0.021	2.31(1.00 ~ 5.31)	0.049
其他	26	7.4	7	26.9	0.42(0.15 ~ 1.18)	0.100	0.50(0.17 ~ 1.46)	0.206

注: 调整控制了表格中其他因素或变量的潜在混杂作用

表 4 不同基因亚型者 NRTIs、NNRTIs 耐药相关基因位点突变情况

耐药突变	BC (n=47)	B (n=84)	CRF01-A (n=84)	C (n=115)	其他 ^a (n=23)	合计	突变比例 (%)
NRTIs							
M184V	15	23	35	33	8	114	32.3
D67N	1	-	15	8	2	26	7.4
T215F	3	3	8	6	-	20	5.7
M184I	2	5	8	4	1	20	5.7
K70R	1	1	10	6	1	19	5.4
其他 ^b	12	15	31	19	4	82	23.2
NNRTIs							
K103N	11	30	12	21	7	81	22.9
G190A	4	6	26	10	4	50	14.2
Y181C	8	10	8	14	6	46	13.0
V179D	4	6	3	14	3	30	8.5
K101E	3	3	9	3	2	20	5.7
A98G	1	1	10	4	2	18	5.1
其他 ^c	11	31	15	29	6	92	26.1

注：^a包括 CRF01_AE/B(2 例)、CRF01_AE/C(2 例)、CRF 08_BC(7 例)、CRF07-B(6 例)、CRF08-B(6 例)，共 23 例；^b包括突变比例在 5% 以下的突变位点，分别为 T69Ins、T215Y、K219E、K219Q、L210w、K65R、V75I、A62V、M41L、V75M、Q151M、K70E、V75T、Y115F、F77L、F116Y；^c包括突变比例在 5% 以下的突变位点，分别为 P225H、V108I、V106M、Y188L、K103S、V106A、F227L、K101P、G190S、Y188H、K238T、V179E、M230L、Y188C、G190E、Y181H、Y181V

表 5 患者对 NNRTIs、NRTIs 类药物耐药情况

药物名称	耐药人数	百分比(%)
NNRTIs		
NVP	184	52.1
EFV	175	49.6
ETR	97	27.5
RPV	94	26.6
NRTIs		
3TC	121	34.3
FTC	121	34.3
ABC	116	32.9
DDI	67	19.0
D4T	54	15.3
AZT	48	13.6
TDF	30	8.5

注：DDI：去羟肌苷

讨 论

随着抗病毒治疗时间的延长，HIV 在药物作用下产生耐药变异是病毒进化的表现^[5]，耐药发生情况也是评价治疗效果的有效指标。国内有关艾滋病患者接受抗病毒治疗后耐药发生情况的研究，研究对象多以医院为基础选择病例，且以中原地区既往有有偿采供血途径感染 HIV 的患者为主。而本研究是国内首次在以静脉注射毒品为主要传播途径的少数

民族地区、以全人群中艾滋病病例为基础的大规模抗病毒治疗耐药研究，研究结果对我国类似地区艾滋病防治工作具有重要的指导意义。本次分析发现，治疗半年以上的在治患者 VL 检测比例非常高(90.3%)。VL 低于检测限(<50 copy/ml)者的比例为 79.9%，提示抗病毒治疗在抑制患者体内 HIV 复制上效果良好。各县市之间 VL 抑制效果的差异有统计学意义。VL 抑制效果女性好于男性、已婚者好于其他婚姻状态者、年龄 ≥26 岁者好于年龄 ≤25 岁者。这与楼金成等^[6]分析结果一致。静脉吸毒感染患者抑制率较低证明了吸毒人群依从性较差^[6,7]。治疗 5 年以上者 VL 抑制效果好，通常坚持治疗 5 年以上的患者多为依从性较好的患者。基线 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 ≤350 cells/mm³ 特别是 CD₄⁺T 淋巴细胞计数 ≤200 cells/mm³ 的患者 VL 抑制效果不好，提示 CD₄⁺T 淋巴细胞计数水平低者治疗效果较差。

本研究总人群中耐药比例为 5.1%，处于相对较低水平。其中，VL ≥1000 copy/ml 患者中耐药比例为 56.1%，提示艾滋病患者在抗病毒治疗后如果血浆 VL 持续处于较高水平，应考虑发生耐药的可能性，及时进行耐药监测并根据监测结果适时调整用药方案。多因素 logistic 回归分析显示，治疗时间越长耐药比例越高，使用 D4T+3TC+EFV 及 D4T+3TC+NVP 两种药物组合者耐药比例最高，这提示在治疗药物方案选择上应尽可能避免选择包含 D4T 的药物组合，对治疗年份较长的患者加强耐药监测。发生耐药的药物以 NRTIs 和 NNRTIs 为主，其中 NNRTIs、NRTIs 类耐药药物主要以 NVP、3TC 为主，其原因可能在于德宏州艾滋病患者初始抗病毒治疗方案为 2NRTI+1NNRTI 组合。PI 的耐药发生率很低，但考虑到 PI 属二线治疗的重要备选药物，仍值得关注。本研究所在地区与国内其他地区相比^[8,9]，患者 HIV 亚型复杂，以 C 亚型为主，并有多种重组亚型存在，与姚仕堂等^[10]前期调查结果一致。

综上所述，通过对接受抗病毒治疗的艾滋病患者血浆 VL 检测及耐药监测，可以及时掌握耐药发生情况，调整治疗方案，避免耐药株的传播及耐药人群的增加。另外，对接受抗病毒治疗的艾滋病患者早期加强服药依从性教育及选择良好的药物组合对治疗成功具有重要意义。

参 考 文 献

[1] Zhang F, Dou Z, Yu L, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on mortality among HIV-infected former plasma donors in China[J]. Clin Infect Dis 2008, 47(6): 825-833.

[2] Zhang M, Zhang JF, Gao H, et al. Effect of anti-HIV treatment drug-resistance HIV among infected persons and AIDS [J]. Chin J Public Health, 2011, 27(12):1523-1524. (in Chinese)
张妹, 张佳峰, 高红, 等. HIV 感染者和艾滋病患者抗病毒疗效及耐药分析 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27(12):1523-1524.

[3] Yao ST, Duan S, Xiang LF, et al. Survival analysis of 3 103 HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture, Yunnan province [J]. Chin J Epidemiol, 2010, 31(11):1215-1218. (in Chinese)
姚仕堂, 段松, 项丽芬, 等. 云南省德宏州 3 103 例艾滋病患者抗病毒治疗后生存分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(11):1215-1218.

[4] Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update [J]. PLoS One, 2009, 4(3):e4724.

[5] Yao X, Peng GP, Tang H, et al. Drug resistance to antiretroviral therapy for HIV/AIDS patients [J]. Chian J Lepr Skin Dis, 2008, 24(6):430-432. (in Chinese)
姚璇, 彭国平, 汤恒, 等. HIV/AIDS 抗病毒治疗耐药状况分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008, 24(6):430-432.

[6] Lou JC, Li HQ, Lao YF, et al. Effectiveness analysis on antiretroviral therapy among HIV infected adults in Yunnan [J]. Chin J AIDS STD, 2013, 19(8):557-559. (in Chinese)
楼金成, 李惠琴, 劳云飞, 等. 云南省成人 AIDS 病人抗病毒治疗的疗效分析 [J]. 中国艾滋病性病杂志, 2013, 19(8):557-559.

[7] Li H, Wang Z, Cui WG, et al. Study on adherence and interrelated factors of acquired immunodeficiency syndrome patients receiving antiretroviral treatment [J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(7):507-510. (in Chinese)
李宏, 王哲, 崔为国, 等. 艾滋病感染者抗病毒治疗的服药依从性及其相关因素研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7):507-510.

[8] Han Y, Kuang JQ, Li TS, et al. Monitoring of primary HIV-1 genotypic drug-resistance and HIV-1 subtype in 237 antiretroviral treatment-naive HIV/AIDS patients in China [J]. Chin J Lab Med, 2008, 31(10):1095-1100. (in Chinese)
韩扬, 匡季秋, 李太生, 等. 我国 237 例未接受抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者中原发基因型耐药监测和病毒亚型分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(10):1095-1100.

[9] Xue YL, Gong JL, Zheng XH, et al. A cross-sectional study of HIV-1 subtype diversity and drug resistance in Shanghai residents [J]. Theory Practice Diagnostics, 2007, 3(6):203-209. (in Chinese)
薛以乐, 宫菊丽, 郑晓虹, 等. 上海市常住人口 HIV-1 感染者基因亚型和耐药性突变横断面研究 [J]. 诊断学理论与实践, 2007, 3(6):203-209.

[10] Yao ST, Ma YL, Xu YW, et al. Incidence and risk factors of HIV resistance among AIDS patients receiving antiretroviral treatment in Dehong prefecture Yunnan province [J]. Chin J Dis Control Prev, 2012, 16(12):1019-1023. (in Chinese)
姚仕堂, 马艳玲, 许元武, 等. 云南省德宏州艾滋病患者抗病毒治疗后 HIV 耐药突变率及其影响因素研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(12):1019-1023.

(收稿日期:2013-11-16)

(本文编辑:王岚)

中华流行病学杂志第六届编辑委员会成员名单

总编辑 李立明

副总编辑 乌正赓 曲成毅 王滨有 姜庆五 何耀 詹思延

编辑委员 按姓氏拼音排列

毕振强(山东)	曹广文(上海)	曹务春(北京)	陈坤(浙江)	陈维清(广东)	董柏青(广西)
段广才(河南)	龚向东(江苏)	顾东风(北京)	何耀(北京)	贺雄(北京)	胡永华(北京)
姜庆五(上海)	阚飙(北京)	李辉(北京)	李敬云(北京)	李立明(北京)	梁万年(北京)
刘殿武(河北)	刘民(北京)	刘天锡(宁夏)	陆林(云南)	栾荣生(四川)	吕繁(北京)
马文军(广东)	毛宗福(湖北)	孟蕾(甘肃)	米杰(北京)	潘凯枫(北京)	潘先海(海南)
乔友林(北京)	曲成毅(山西)	瞿世和(新疆)	沈洪兵(江苏)	时景璞(辽宁)	孙瑞华(北京)
谭红专(湖南)	唐耀武(北京)	汪华(江苏)	汪宁(北京)	王滨有(黑龙江)	王建华(天津)
王克安(北京)	王鸣(广东)	王声湧(广东)	王擢秀(天津)	吴凡(上海)	吴先萍(四川)
吴尊友(北京)	武阳丰(北京)	乌正赓(北京)	项永兵(上海)	肖东楼(北京)	徐飏(上海)
许汴利(河南)	闫永平(陕西)	严延生(福建)	杨维中(北京)	叶冬青(安徽)	于普林(北京)
于雅琴(吉林)	曾光(北京)	詹思延(北京)	张国刚(湖南)	张建中(北京)	张孔来(北京)
张顺祥(广东)	赵冬(北京)	赵仲堂(山东)	庄辉(北京)		

名誉总编辑 郑锡文

顾问 魏承毓 吴系科 施侣元 俞顺章

秘书 王岚(北京)