

河南省新确证HIV感染者中 HIV原发耐药状况研究

刘佳 许巍 何翠 燕晶 邢辉 薛秀娟 孙定勇 朱谦 王哲

450016 郑州,河南省疾病预防控制中心性病艾滋病防治研究所(刘佳、薛秀娟、孙定勇、朱谦、王哲); 102206 北京,中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(许巍、何翠、燕晶、邢辉)

通信作者:朱谦, Email:nyzhuq@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.05.011

【摘要】 目的 了解河南省新确证未进行抗病毒治疗的HIV感染者中HIV耐药株的流行状况。**方法** 收集河南省6个地区2013年1—6月和2014年1—6月新确证上报的HIV感染者的网络直报信息资料,并进行血样采集、基因型耐药检测和序列分析。**结果** 624例患者中有45例患者被检测到耐药株,原发耐药率为7.21%,属中度流行。单因素分析发现女性的原发耐药率高于男性($\chi^2=11.463, P=0.001$), 20岁以下病例的原发耐药率高于其他年龄段($\chi^2=8.969, P=0.011$),文盲的原发耐药率高于其他文化水平的人群($\chi^2=18.072, P=0.001$), B亚型的原发耐药率高于其他亚型($\chi^2=9.897, P=0.019$),多因素分析发现女性中发生原发耐药的风险高($OR=2.194, 95\%CI: 1.111 \sim 4.331$)。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)耐药突变的发生率分别为4.97%、3.53%和1.12%。M184V/I(2.08%)和K103N/S(2.88%)分别是出现最多的NRTI和NNRTI耐药突变。有4例出现多个NRTI耐药突变。B亚型是624例中占比最多的基因亚型(51.76%, 323/624例),其次为CRF07_BC(23.72%, 148/624例)和CRF01_AE(19.71%, 123/624例)。**结论** HIV耐药株在河南省新确证HIV感染者中出现了中度流行,应加强对HIV耐药株传播的监测,适时开展治疗前的耐药检测。

【关键词】 艾滋病病毒感染; 新确证; 原发耐药

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10001002, 2012ZX10004905001003); 河南省医学科技攻关计划项目(201404045); 河南省重点科技攻关计划项目(142102310076)

The prevalence of primary HIV-1 drug resistance in newly reported HIV infections in Henan

Liu Jia, Xu Wei, He Cui, Yan Jing, Xing Hui, Xue Xiujuan, Sun Dingyong, Zhu Qian, Wang Zhe
Institute for AIDS/STD Prevention and Cure, Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China (Liu J, Xue XJ, Sun DY, Zhu Q, Wang Z); National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Xu W, He C, Yan J, Xing H)

Corresponding author: Zhu Qian, Email:nyzhuq@163.com

【Abstract】 Objective To study the prevalence of primary HIV-1 drug resistance in newly reported HIV infected individuals receiving no antiviral treatment in Henan. **Methods** Network direct reporting information of newly reported HIV infection cases in six cities of Henan during January to June, 2013 and January to June, 2014 were collected, and blood samples were collected from the cases to conduct genotypic drug resistance test and sequence analysis. **Results** Primary HIV-1 drug resistance was detected in 45 of 624 newly reported HIV infection cases, the prevalence of primary HIV-1 drug resistance was 7.21%, which was classified as moderate. Univariate analysis revealed that the prevalence of primary HIV-1 drug resistance was higher in females ($\chi^2=11.463, P=0.001$), in age group <20 years ($\chi^2=8.969, P=0.011$), in illiterates ($\chi^2=18.072, P=0.001$) and in cases of HIV subtype B infection ($\chi^2=9.897, P=0.019$). Multi-univariate analysis revealed that the risk of primary HIV-1 drug resistance was high in females ($OR=2.194, 95\%CI: 1.111-4.331$). Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and Protease inhibitor (PI) resistance mutations were found in 4.97%, 3.53% and 1.12% of the cases,

respectively. M184V/I (2.08%) and K103N/S (2.88%) were the most commonly emerged NRTI and NNRTI resistance mutation. Multiple NRTI resistance mutation was found in four cases. HIV subtype B infections accounted for largest proportion (51.76%, 323/624), followed by CRF07_BC cases (23.72%, 148/624) and CRF01_AE cases (19.71%, 123/624). **Conclusion** The prevalence of primary HIV-1 drug resistance was moderate in the newly reported HIV infected individuals in Henan. The surveillance for HIV-1 drug resistance transmission should be strengthened and drug resistance test before the antiviral treatment should be given.

【Key words】 HIV infection; Newly reported; Primary drug resistance

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2012ZX10001002, 2012ZX10004905001003); The Medical Projects for Science and Technology Development of Henan Province (201404045); The Key Projects for Science and Technology Development of Henan Province (142102310076)

艾滋病抗病毒治疗 (antiretroviral treatment, ART) 的广泛开展有效降低艾滋病的病死率, 提高患者的生存质量^[1], 但同时也导致耐药株的产生。如果未治疗感染者初始感染 HIV 是耐药株则为原发耐药。随着 HIV 流行和抗病毒治疗的扩大, 原发耐药的问题已经凸显, 国外的研究文献显示, 欧美发达国家新报告 HIV 感染人群中的原发耐药率达到 10% ~ 20%^[2], 艾滋病耐药毒株的传播已经成为一个全球性的公共卫生问题。

河南省从 2003 年开始在全省实施免费 ART, 截止 2013 年底河南省 ART 在治人数已有 33 000 人。2010 和 2011 年对河南省 ART 病毒学失败 (接受治疗 1 年以上, 病毒载量 $\geq 1 000$ 拷贝/ml) 的 3 235 例艾滋病患者的调查发现, 耐药发生率达到了 68.48%^[3]。治疗时间长, 治疗人数多和高耐药发生率增加了河南省 HIV 耐药株的传播风险, 且目前还不能对每个患者进行个体化耐药基因型检测, 而抗病毒治疗药物的种类和来源十分有限, 一旦出现耐药株的流行, 将对河南省的抗病毒治疗产生不利影响。因此, 在未治疗患者中开展原发耐药的监测对于抗病毒治疗以及艾滋病的防治工作有着十分重要的意义。本研究对河南省 2013 和 2014 年新确证未接受抗病毒治疗的 HIV 感染者进行耐药检测, 对其耐药株的流行情况进行分析。

对象与方法

1. 研究对象和样本来源: 整理河南省 6 个城市 (南阳、漯河、平顶山、商丘、许昌和郑州) 2013 年 1—6 月和 2014 年 1—6 月新确证上报的 HIV 感染者传染病报告卡信息和网络直报信息资料, 主要包括基本人口学信息、接触史、性病史、感染途径、样本来源以及治疗信息等; 在 2013 年 6—10 月和 2014 年 6—10 月由全省各级 CDC 负责采集病例的血样。本研究已通过河南省 CDC 伦理委员会的批准和审核

(2015-KY-005-01)。

2. 基因型耐药检测和序列分析: 使用 In-house 方法进行基因型耐药检测^[4-5]。使用 QIAGEN 公司 QIAamp® Viral RNA Mini Kit 按照说明书提取 RNA。经过反转录和 PCR 扩增获得片段并测序, 引物设计参照国际标准株 HXB2 株 (全基因 1 ~ 9 719 bp)。

第一轮 PCR: 外侧上游引物 MAW 26: 5'-TTGGAAATGTGGAAAGGAAGGAC-3' HXB2 2 028 ~ 2 050; 外侧下游引物 RT21: 5'-CTGTA TTTCTGCTATTAAGTCTTTTGATGGG-3' HXB2 3 509 ~ 3 539; 第二轮 PCR: 内侧上游引物 PRO-1: 5'-CAGAGCCAACAGCCCCACCA-3' HXB2 2 147 ~ 2 166; 内侧下游引物 RT20: 5'-CTGCCAGTTC TAGCTCTGCTTC-3' HXB2 3 441 ~ 3 462; 测序引物: 正向测序引物 PROS3: 5'-GCCAACAGCCC CACCA-3'; RTAS: 5'-CTCAGATTGGTTGCAC-3'; RT-B: 5'-CCTAGTATAACAATGAGACA C-3'; 反向测序引物 PROC1S: 5'-GCTGGGTGTGGTATT CC-3'; RT20S3: 5'-GTTCTAGCTCTGCTT C-3'。

对扩增片段测序后使用 Vector NIT advance 10 软件进行序列的编辑和拼接, 使用 Bio-edit 软件对样本序列和标准参考株序列进行比对和校正。所得片段长约 1.3 kb, 涵盖 HIV 整个蛋白酶区 (1 ~ 99 密码子) 和反转录酶基因前 300 个氨基酸 (1 ~ 300 密码子)。将所得序列输入斯坦福大学 HIV 耐药数据库 (<http://hivdb.stanford.edu/>) 在线对 HIV 耐药突变、耐药性和亚型情况进行分析。

3. HIV 耐药株的流行水平分级: 按照 WHO 耐药监测指南^[6-7], 低流行: 原发耐药发生率 < 5%, 中度流行: 原发耐药发生率为 5% ~ 15%, 高度流行: 原发耐药发生率 > 15%。

4. 统计学分析: 采用 Excel 2010 软件整理数据, 统计分析采用 SPSS 19.0 软件。采用 χ^2 检验比较不同变量间出现耐药株的差别 (检验水准 $\alpha = 0.05$), 采

用多因素非条件 logistic 回归模型分析耐药株传播的影响因素($\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.1$)。

结 果

1. 一般情况:调查 812 例 HIV 感染者共有 624 例检测数据有效(其中,20 例发生溶血情况未检测,168 例未能扩增出或扩增结果不完整)。男性占 72.76%(454/624);40 岁以上的病例占 53.85%(336/624), $M=41$ 岁(最小年龄 2 岁,最大年龄 86 岁);汉族为主,占 98.40%(614/624);农民占 68.75%(429/624);在婚 56.73%(354/624);初中文化程度者多(42.15%,263/624);感染途径多为异性性传播(74.20%,463/624)。其中 B 亚型占 51.76%(323/624),CRF07_BC 亚型占 23.72%(148/624),CRF01_AE 亚型占 19.71%(123/624),其他亚型包括 CRF01_AE/B(16 例,占 2.53%),CRF08_BC(7 例,占 1.11%),CRF01_AE/CRF07_BC(3 例,占 0.47%),C(3 例,占 0.47%)和 B/C(1 例,占 0.16%)(表 1)。

2. 耐药株的流行情况和危险因素分析:624 例患者中有 45 例检测到耐药株,原发耐药率为 7.21%。其中女性的原发耐药率高于男性($\chi^2=11.463, P=0.001$), ≤ 19 岁病例的原发耐药率高于其他年龄段($\chi^2=8.969, P=0.011$),文盲的原发耐药率最高,达到 21.74%($\chi^2=18.072, P=0.001$),B 亚型的原发耐药率高于其他亚型($\chi^2=9.897, P=0.019$)。根据单因素分析结果,以 $P<0.05$ 的检验水准筛选自变量,符合条件的因素为性别、年龄、文化程度和亚型;以是否有原发耐药发生为因变量纳入非条件 logistic 回归模型进行分析,结果显示:性别是原发耐药的影响因素,女性发生原发耐药的风险高于男性($OR=2.194, 95\%CI: 1.111 \sim 4.331$);年龄、文化程度和基因亚型对原发耐药率没有影响(表 2)。

3. 耐药突变位点的发生情况:624 例患者中核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)耐药突变的病例有 22 例,发生率为 3.53%。M184V/I 是出现最多的 NRTI 耐药突变,其次是 K65R/N。其中有 4 例出现了多个

表 1 研究对象特征及耐药株的流行情况

变 量	调查人数 (n=624)	构成比 (%)	原发耐药人数 (n=45)	原发耐药率 (%)	χ^2 值	P 值
性别					11.463	0.001
男	454	72.76	23	5.07		
女	170	27.24	22	12.94		
年龄组(岁)					8.969	0.011
≤ 19	17	2.72	2	11.76		
20~	271	43.43	10	3.69		
≥ 40	336	53.85	33	9.82		
民族					-	-
汉族	614	98.40	44	7.17		
其他	10	1.60	1	10.00		
职业					1.147	0.950
农民	429	68.75	32	7.46		
家政/家务/待业人员	86	13.78	6	6.98		
工人	24	3.85	2	8.33		
学生	17	2.72	1	5.88		
其他	68	10.89	4	7.27		
婚姻状况					2.459	0.483
未婚	139	22.28	6	4.32		
在婚	354	56.73	29	8.19		
离异或丧偶	122	19.55	9	7.38		
不详	9	1.44	1	11.11		
文化程度					18.072	0.001
文盲	46	7.37	10	21.74		
小学	128	20.51	11	8.59		
初中	263	42.15	15	5.70		
高中或中专	94	15.06	6	6.38		
大专及以上学历	93	14.90	3	3.23		
感染途径					4.516	0.341
异性传播	463	74.20	34	7.34		
同性传播	104	16.67	5	4.81		
母婴传播	10	1.60	2	20.00		
采血浆和输血	8	1.28	0	0.00		
不详	39	6.25	4	10.26		
报告地区					4.928	0.425
平顶山	139	22.28	10	7.19		
商丘	129	20.67	10	7.75		
郑州	119	19.07	13	10.92		
南阳	106	16.99	4	3.77		
许昌	94	15.06	5	5.32		
漯河	37	5.93	3	8.11		
年份					2.560	0.110
2013	265	42.47	14	5.28		
2014	359	57.53	31	8.64		
亚型					9.897	0.019
CRF01_AE	123	19.71	6	4.88		
CRF07_BC	148	23.72	6	4.05		
B	323	51.76	33	10.22		
其他*	30	4.81	0	0.00		

注:*包含 B/C, C, CRF01_AE/B, CRF01_AE/CRF07_BC 和 CRF08_BC 亚型

NRTI耐药突变,其中1例同时含有M41L、D67N、L74V、M184V和T215Y,1例同时含有K65R、D67G、Y115F和K219E,还有2例同时含有M41L、M184V和T215SY。非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)耐药突变的病例有31例,发生率为4.97%。K103N/S是出现最多的NNRTI耐药突变。蛋白酶抑制剂(PI)耐药的病例有7例,发生率为1.12%。同时存在NNRTI和NRTI突变的病例有14例,发生率为2.24%(表3)。

讨 论

HIV耐药株的出现使患者ART的效果下降,同时耐药株在未治疗人群中的传播也会给ART的长期实施带来更多障碍。本研究对河南省2013—2014年新确证未治疗HIV感染者的原发耐药情况进行了研究。

河南省早期的感染者多为B亚型,在近几年的研究中也表明B亚型仍然是河南省流行的HIV毒株中最主要的亚型,占90%以上^[8-12]。但在本研究中通过对HIV部分POL区序列的分型却发现2013和2014年新上报HIV感染者中B以外的亚型占48.24%,其中CRF07_BC和CRF01_AE亚型分别占23.72%和19.71%,更有多种其他亚型(CRF01_AE/B、CRF08_BC、CRF01_AE/CRF07_BC、C和B/C)被发现。提示随着HIV流行方式的变化,河南省的HIV亚型情况也发生了改变,需要进行分子流行病学研究来全面了解其变化和发展规律。

河南省2013—2014年新确证HIV感染者的原发耐药率为7.21%,根据WHO耐药监测指南的标准已经达到中等程度的流行。其中女性的原发耐药率高,且经过多因素非条件logistic回归模型分析发现女性发生原发耐药的风险也高。研究发现在接受治疗后有一定比例的HIV感染者虽然血浆中检测不到病毒,但在男性的精子中仍能检测到病毒^[13],因此在治疗的情况下男性仍然存在感染性伴侣的可能,复制的病毒很可能就是耐药毒株,这可能就是女性原发耐药发生风险高的原因。本文文盲和年龄≤19岁人群的原发耐药率显著高于其他人群,但由于样本例数太少,结果可能会产生偏倚,需谨慎对待。本研究显示B亚型的原发耐药率远高于其他亚型,ART治疗失败后被检测到耐药的患者绝大多数是B亚型^[14],

且已证明向普通人群传播^[15],说明因ART失败发生耐药的患者将自身耐药毒株传给新的感染者,可能是河南省耐药株流行的主要原因。

表2 河南省新确证HIV感染者中耐药株流行的风险因素分析

变 量	β	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
性别			5.126	0.024	
男					1.000
女	0.786	0.347		0.024	2.194(1.111 ~ 4.331)
年龄组(岁)			3.443	0.179	
≥40					1.000
20~	-0.769	0.416	3.421	0.064	0.463(0.205 ~ 1.047)
≤19	-0.251	0.830	0.092	0.762	0.778(0.153 ~ 3.955)
文化程度			5.545	0.236	
大专及以上					1.000
高中或中专	0.276	0.749	0.135	0.713	1.317(0.303 ~ 5.720)
初中	-0.125	0.690	0.033	0.856	0.882(0.228 ~ 3.413)
小学	-0.081	0.756	0.012	0.914	0.922(0.210 ~ 4.054)
文盲	0.919	0.786	1.368	0.242	2.508(0.537 ~ 11.708)
亚型			1.713	0.634	
CRF01_AE					1.000
CRF07_BC	0.062	0.607	0.010	0.919	1.064(0.324 ~ 3.485)
B	0.520	0.476	1.196	0.274	1.683(0.662 ~ 4.275)
其他*	-18.286	7 120.156	0.000	0.998	0.000(0.000 ~ 0.000)
常数	-2.960	0.747	15.719	0.000	0.052

注:*包含B/C、C、CRF01_AE/B、CRF01_AE/CRF07_BC和CRF08_BC

亚型

表3 河南省624例新确证HIV感染者中耐药突变情况

突变类型	突变位点	发生突变人数 (%)
NRTI突变		22(3.53)
	M184V/I	13(2.08)
	K65R/N	10(1.60)
	T215Y/F	4(0.64)
	M41L	4(0.64)
	D67N	4(0.64)
	Y115F	3(0.48)
	L74I/V	2(0.32)
	K219E/Q	1(0.16)
	K70R	1(0.16)
	M41L, D67N, L74V, M184V, T215Y	1(0.16)
K65R, D67G, Y115F, K219E	1(0.16)	
M41L, M184V, T215SY	2(0.32)	
NNRTI突变		31(4.97)
	K103N/S	18(2.88)
	Y181C/V/I	6(0.96)
	G190A/S/E	5(0.80)
	K101E/P	5(0.80)
	V106A/M	4(0.64)
	Y188L/C/H	3(0.48)
	P225H	2(0.32)
	L100I	2(0.32)
	M230L	2(0.32)
PI突变		7(1.12)
	M46I/L	5(0.80)
	D30N	1(0.16)
	I54L	1(0.16)
	V82A	1(0.16)
NNRTI和NRTI突变	-	14(2.24)

耐药突变位点的出现是导致HIV耐药的根本因素,本研究对耐药突变的发生情况进行了统计分析,研究表明出现NNRTI耐药突变的病例最多,且M184V/I是最常见的NRTI耐药突变, K103N/S是最常见的NNRTI耐药突变,这说明河南省新确证病例中原发耐药株的耐药突变与河南省ART失败患者的耐药突变的模式一致^[3],也印证了新确证病例中原发耐药株的来源主要是ART失败出现耐药的患者。本研究发现有4例患者出现了多NRTI耐药突变,多重耐药突变很可能使常规的一线药物无法有效抑制患者体内的病毒,就需要使用更高级别的ART方案。二线方案就是目前河南省最常用的较之一线方案更高级别的ART方案,它包含一种PI类药物,一线方案治疗效果不好的患者在更换二线治疗方案后能取得好的治疗效果^[14]。但在本研究同时还发现了7例含有PI耐药突变的新确证病例,预示着二线ART方案也达不到理想的效果。提示我们在提供充足二线药物的同时还需要引入更多种类的ART药物,并应具备开展个性化治疗的能力。

B亚型的原发耐药率高,在下一步的研究中需要使用更精确的检测方法来明确是“B”还是“B'”亚型,这对于推断原发耐药毒株的来源十分重要。此外,本研究仅有两年的原发耐药监测数据,不能充分反映河南省HIV原发耐药的变化和发展趋势,因此还需要进行更连贯的监测。

综上所述,河南省应该定期开展未治疗HIV感染者的耐药性监测,并应具备为特定人群提供治疗前耐药检测和个性化用药指导的能力,从而保证河南省ART的有效进行。

参 考 文 献

- [1] Zhao Y, Li C, Sun X, et al. Mortality and treatment outcomes of China's National Pediatric antiretroviral therapy program [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(5): 735-744. DOI: 10.1093/cid/cis941.
- [2] World Health Organization. HIV drug resistance report 2012 [DB/OL]. Geneva: WHO, 2012: 20-27. [2015-10-10]. <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/>.
- [3] Liu J, Wu YS, Yang WJ, et al. Population-based human immunodeficiency virus 1 drug resistance profiles among individuals who experienced virological failure to first-line antiretroviral therapy in Henan, China during 2010-2011 [J]. *AIDS Res Ther*, 2015, 12(1): 22. DOI: 10.1186/s12981-015-0062-y.
- [4] Liao L, Xing H, Shang H, et al. The prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance in treatment-naive HIV-infected individuals in China [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53 Suppl 1: S10-14. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181c7d363.
- [5] Zhong P, Pan QC, Ning Z, et al. Genetic diversity and drug resistance of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) strains circulating in Shanghai [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23(7): 847-856. DOI: 10.1089/aid.2006.0196.
- [6] Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, et al. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment [J]. *Antivir Ther*, 2008, 13 Suppl 2: S25-36.
- [7] Myatt M, Bennett DE. A novel sequential sampling technique for the surveillance of transmitted HIV drug resistance by cross-sectional survey for use in low resource settings [J]. *Antivir Ther*, 2008, 13 Suppl 2: S37-48. DOI: 10.1074/jbc.270.43.25363.
- [8] Wu ZY, Liu ZY, Detels R. HIV-1 infection in commercial plasma donors in China [J]. *Lancet*, 1995, 346(8966): 61-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92698-4.
- [9] Li Z, He X, Wang Z, et al. Tracing the origin and history of HIV-1 subtype B' epidemic by near full-length genome analyses [J]. *AIDS*, 2012, 26(7): 877-884. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328351430d.
- [10] Li L, Sun GQ, Liang SJ, et al. Different distribution of HIV-1 subtype and drug resistance were found among treatment naïve individuals in Henan, Guangxi, and Yunnan province of China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75777. DOI: 10.1371/journal.pone.0075777.
- [11] Su B, Liu L, Wang FS, et al. HIV-1 subtype B' dictates the AIDS epidemic among paid blood donors in the Henan and Hubei provinces of China [J]. *AIDS*, 2003, 17(17): 2515-2520. DOI: 10.1097/01.aids.0000088229.55968.a2.
- [12] Li LN, Sun BL, Zeng HY, et al. Relatively high prevalence of drug resistance among antiretroviral-naïve patients from Henan, Central China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30(2): 160-164. DOI: 10.1089/AID.2013.0144.
- [13] Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey [J]. *AIDS*, 2012, 26(8): 971-975. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328352ae09.
- [14] Wang J, Wang Z, Liu J, et al. Efficacy and HIV drug resistance profile of second-line ART among patients having received long-term first-line regimens in rural China [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14823. DOI: 10.1038/srep14823.
- [15] Li L, Sun GQ, Zhong P, et al. HIV-1 Thai B strain has spread out of former plasma donors into general population through sexual contact in Henan, China [J]. *J Med Virol*, 2016, 88(4): 614-621. DOI: 10.1002/jmv.24383.

(收稿日期:2015-11-23)

(本文编辑:斗智)