

抗病毒治疗前耐药对 HIV 感染者治疗 3 年后病毒学应答的影响

陈宏利 周业胜 郝静静 张佳欣 胡婧 宋畅 李苗苗 李丹 冯毅 廖玲洁
阮玉华 邢辉 邵一鸣

中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心传染病预防控制国家重点实验室,北京 102206

通信作者:阮玉华,Email: ruanyuhua92@chinaaids.cn

【摘要】 目的 了解抗病毒治疗前耐药对 HIV 感染者治疗 3 年后的病毒学应答的影响。方法 2018 年对 HIV 感染者开展抗病毒治疗前耐药基线调查,进行抗病毒治疗 3 年后随访。通过临床数据和病毒学实验室检测指标进行统计分析。结果 2 433 例研究对象中,18~34 岁占 41.6%(1 012/2 433),男性占 82.8%(2 015/2 433),高中及以上占 46.9%(1 142/2 433),务农占 22.4%(544/2 433),未婚占 33.8%(823/2 433),异性性传播占 48.1%(1 169/2 433),CRF07_BC 亚型占 41.3%(1 004/2 433)。抗病毒治疗前耐药率为 4.5%(109/2 433)。抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败率(病毒载量 ≥ 50 拷贝数/ml)和耐药率分别为 8.1%(196/2 433)和 2.5%(60/2 433),其中抗病毒治疗前耐药和不耐药的病毒学抑制失败率分别为 18.3%(20/109)和 7.6%(176/2 324)、耐药率分别为 4.6%(5/109)和 2.4%(55/2 324)。多因素 logistic 回归模型分析结果显示,抗病毒治疗前耐药对 HIV 感染者治疗 3 年后的病毒学抑制失败的影响因素包括文盲($aOR=3.26, 95\%CI: 1.82\sim 5.86$)、小学/初中($aOR=1.54, 95\%CI: 1.09\sim 2.18$)、抗病毒治疗 3 年后 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200 个/ μl 和 $200\sim 499$ 个/ μl ($aOR=2.77, 95\%CI: 1.75\sim 4.37$; $aOR=1.55, 95\%CI: 1.10\sim 2.18$)、最近 1 个月漏服抗病毒治疗药物($aOR=4.24, 95\%CI: 2.92\sim 6.17$)和抗病毒治疗前耐药($aOR=2.84, 95\%CI: 1.67\sim 4.85$)。结论 我国 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药处于低流行水平,抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败率较高。建议加强 HIV 感染者的耐药监测,重视抗病毒治疗前耐药对抗病毒治疗效果的影响。

【关键词】 艾滋病病毒; 耐药; 抗病毒治疗; 病毒学抑制

基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX10201101, 2018ZX10721102); 国家自然科学基金(11971479); 广西艾滋病防控与成果转化研究重点实验室和广西八桂学者艾滋病防控关键技术岗位专项(ZZH2020010)

Effects of pretreatment HIV drug resistance on the virological response of HIV-infected patients after 3-year antiretroviral therapy

Chen Hongli, Zhou Yesheng, Hao Jingjing, Zhang Jiaxin, Hu Jing, Song Chang, Li Miaomiao, Li Dan, Feng Yi, Liao Lingjie, Ruan Yuhua, Xing Hui, Shao Yiming

State Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Ruan Yuhua, Email: ruanyuhua92@chinaaids.cn

【Abstract】 Objective To investigate the impact of pretreatment drug resistance (PDR) on

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220112-00028

收稿日期 2022-01-12 本文编辑 斗智

引用格式:陈宏利,周业胜,郝静静,等. 抗病毒治疗前耐药对 HIV 感染者治疗 3 年后病毒学应答的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(11): 1778-1783. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220112-00028.

Chen HL, Zhou YS, Hao JJ, et al. Effects of pretreatment HIV drug resistance on the virological response of HIV-infected patients after 3-year antiretroviral therapy[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(11): 1778-1783. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220112-00028.



virological effect among HIV-infected patients having received antiretroviral therapy (ART) after three years. **Methods** The baseline survey of PDR among HIV-infected patients was conducted in 2018, with a three-year follow up study. The clinic data and virological laboratory test variables were statistically analyzed. **Results** Of the 2 433 participants, 41.6% (1 012/2 433) were aged between 18 and 34, 82.8% (2 015/2 433) were males, 46.9% (1 142/2 433) had education of high school or above, 22.4% (544/2 433) were farmers, 33.8% (823/2 433) were unmarried, 48.1% (1 169/2 433) were infected heterosexually and 41.3% (1 004/2 433) were with CRF07_BC. The prevalence of PDR was 4.5% (109/2 433). The prevalence of virological suppression failure (viral load ≥ 50 copies/ml) and drug resistance at three years follow up after ART was 8.1% (196/2 433) and 2.5% (60/2 433) respectively. The prevalence of virological suppression failure and drug resistance at three years follow up after ART were 18.3% (20/109) and 7.6% (176/2 324), and 4.6% (5/109) and 2.4% (55/2 324) among participants with PDR and non-PDR, respectively. The results of multivariate logistic regression model showed that illiteracy (aOR=3.26, 95%CI: 1.82-5.86), primary and junior high school education (aOR=1.54, 95%CI: 1.09-2.18), CD4⁺T lymphocyte count $< 200/\mu\text{l}$ (aOR=2.77, 95%CI: 1.75-4.37) and CD4⁺T lymphocyte count 200-499/ μl (aOR=1.55, 95%CI: 1.10-2.18) at a three year follow up visit after ART, missed drugs in the past month (aOR=4.24, 95%CI: 2.92-6.17), and PDR (aOR=2.84, 95%CI: 1.67-4.85) were statistically significant with virological suppression failure on treatment. **Conclusions** The prevalence of PDR in China at a low level currently, and the virological suppression failure rate is low after three years of ART. It is necessary to strengthen drug resistance monitoring of HIV-infected patients and pay attention to the influence of PDR on treatment effect.

【 Key words 】 HIV; Drug resistance; Antiretroviral therapy; Virological failure

Fund programs: Ministry of Science and Technology of China (2017ZX10201101, 2018ZX10721102); National Natural Science Foundation of China (11971479); Guangxi Key Laboratory of AIDS Prevention Control and Translation and Guangxi Bagui Honor Scholarship (ZZH2020010)

截至 2021 年 12 月 31 日, 全国报告现存活 HIV 感染者超 100 万例, 正在抗病毒治疗的 HIV 感染者占有所有现存活 HIV 感染者的 92.9%^[1]。扩大检测和抗病毒治疗是进一步降低 HIV 感染者死亡和二代传播的重要手段之一, 但其效果会由于 HIV 耐药株的传播流行而下降。一项全国 2015 年开展的 HIV 耐药调查结果表明, 我国 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药率为 3.6%, 出现频率较高的传播性耐药相关突变位点与抗病毒治疗使用的一线抗病毒治疗药物有关^[2]。我国 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药率有一定的上升趋势, 在一些艾滋病重点地区 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药率在 5.0% 以上, 其中少数地区达 10.0%^[3-6]。抗病毒治疗前耐药包括从未抗病毒治疗、以前使用过抗病毒药物(母婴阻断、暴露前预防)或重新开始一线抗病毒治疗 HIV 感染者, 其携带的耐药株可能为传播性或获得性耐药毒株^[7]。抗病毒治疗前耐药严重影响 HIV 抗病毒治疗效果^[8-9], 而我国的研究报道很少见。本研究通过较大样本量的前瞻性随访调查了解 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药对抗病毒治疗 3 年后病毒学影响情况。

对象与方法

1. 研究对象: 2018 年开始抗病毒治疗的 HIV 感染者。纳入标准: ①既往有抗病毒药物暴露史(母婴阻断、暴露前预防, 之前接受过抗病毒治疗后停药时间 ≥ 90 d 的 HIV 感染者)或未接受过抗病毒治疗; ②年龄 ≥ 18 岁; ③抗病毒治疗和随访时间为 2018-2021 年; ④完成知情同意。本研究通过中国 CDC 性病艾滋病预防控制中心伦理委员会审批(批准文号: X140617334)。

2. 研究方法: 参考 WHO 治疗前 HIV 耐药监测指南及在 2017 年我国部分地区的 HIV 耐药调查试点工作情况^[4, 10], 以 2018 年全国 31 个省(自治区、直辖市)市级及县级抗病毒治疗定点医疗机构为基本抽样单位, 在近 1~2 年报告的 HIV 阳性者人数处于本省份报告人数的中位位置, 对其进行治疗前 HIV 耐药横断面调查^[11], 在 2021 年对研究对象进行抗病毒治疗 3 年后的随访调查, 以病毒载量 ≥ 50 拷贝数/ml 作为抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败的标准。

3. 现场调查:

(1) 2018 年在抗病毒治疗定点医疗机构门诊

点开展现场调查,收集年龄、性别、民族、文化程度、职业、婚姻状况、感染途径和初始抗病毒治疗方案等信息。

(2)2021 年开展第二次现场调查,收集最近 1 次抗病毒治疗方案、情感支持、行为特征和服药依从性。

4. 实验室检测:现场采用 EDTA 抗凝采血管采集静脉血 8 ml,血样分装处理后保存于 -80°C 冰箱,运送到中国 CDC 进行实验室检测。CD4⁺T 淋巴细胞(CD4)计数和病毒载量检测由当地 CDC 实验室完成。抗病毒治疗前全部血样和抗病毒治疗后病毒载量 ≥ 50 拷贝数/ml 血样,采用 QIA-symphony SP 仪器全自动核酸提取仪(凯杰企业管理有限公司)从 200 μl 的血浆中提取 HIV-1 RNA,应用 RT-PCR 法进行扩增,获得序列后,使用 Sequencer 5.4.6 软件进行序列拼接,BioEdit 7.1 软件进行比对和清理。通过邻接法(Neighbor-Joining)构建系统进化树,设置 bootstrap 为 1 000 且校验值 $\geq 70\%$ 判定亚型。

5. 相关定义:耐药判定采用美国斯坦福大学耐药数据库(<https://hivdb.stanford.edu>),标准为 2014 年 WHO 耐药监测指南推荐的 12 种监测药物中有至少一种耐药评分 ≥ 15 分即判定为耐药^[6]。抗病毒治疗前耐药率的计算以治疗前血样获得的序列的样本数为分母,抗病毒治疗后耐药率以治疗后病毒载量 ≥ 50 拷贝数/ml 血样获得序列的样本数为分母。

6. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件录入和整理数据。采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。采用单因素 logistic 回归模型分析抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败的影响因素,单因素分析后进行多因素分析,筛选自变量的标准为 0.05。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基本情况:2 433 例研究对象中,18~、35~和 ≥ 50 岁分别占 41.6%(1 012/2 433)、32.1%(781/2 433)和 26.3%(640/2 433);男性和女性分别占 82.8%(2 015/2 433)和 17.2%(418/2 433);汉族和少数民族分别占 84.1%(2 047/2 433)和 15.9%(386/2 433)。文盲、小学/初中、高中及以上文化程度分别占 5.0%、47.9%、46.9%;务农和其他职业分别占 22.4%和 77.6%;未婚、已婚/同居、离异/丧偶分别占 33.8%、44.4%、17.4%;异性性传播、同性性传播和

注射吸毒传播分别占 48.1%、42.4%和 2.3%。HIV 亚型以 CRF07_BC 为主(41.3%),CRF01_AE、CRF08_BC、CRF55_01B、B 和独特重组型(URFs)分别占 33.9%、10.1%、3.8%、4.4%和 6.5%。见表 1。

2. HIV 感染者抗病毒治疗 3 年后病毒学应答情况:2018 年纳入合格样本量 3 348 例,随访 3 年后,死亡 146 例,随访 2 433 例,随访率 72.7%(2 433/3 348)。抗病毒治疗 3 年后 HIV 感染者病毒载量 ≥ 50 拷贝数/ml 的为 196 例(8.1%,196/2 433)(95%CI: 7.0%~9.1%),其中病毒载量 $\geq 1 000$ 拷贝数/ml 的比例为 4.4%(107/2 433)(95%CI: 3.6%~5.2%)。抗病毒治疗前耐药和不耐药的 HIV 感染者中,抗病毒治疗 3 年后病毒载量 ≥ 50 拷贝数/ml 分别占 18.3%(20/109)(95%CI: 11.1%~25.6%)和 7.6%(176/2 324)(95%CI: 6.5%~8.6%),差异有统计学意义。对 196 例血样进行基因型耐药检测,获得 127 例的血样 *pol* 区基因序列,扩增成功率为 64.8%(127/196),抗病毒治疗 3 年后 HIV 耐药率为 2.5%(60/2 433)(95%CI: 1.9%~3.2%),其中抗病毒治疗前耐药和不耐药的 HIV 感染者抗病毒治疗 3 年后耐药率分别为 4.6%(5/109)(95%CI: 0.7%~8.5%)和 2.4%(55/2 324)(95%CI: 1.7%~2.9%)。

3. 抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败的影响因素:单因素 logistic 回归模型分析结果显示,抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败的影响因素包括文化程度、职业、婚姻状况、感染途径、HIV 亚型,抗病毒治疗 3 年后 CD4 计数、最近 1 个月漏服抗病毒治疗药物和抗病毒治疗前耐药。多因素 logistic 回归模型分析结果显示,抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败的危险因素包括文盲($aOR=3.26$,95%CI: 1.82~5.86)、小学/初中文化程度($aOR=1.54$,95%CI: 1.09~2.18)、抗病毒治疗 3 年后 CD4 计数分别为 < 200 个/ μl ($aOR=2.77$,95%CI: 1.75~4.37)和 200~499 个/ μl ($aOR=1.55$,95%CI: 1.10~2.18)、最近 1 个月漏服抗病毒治疗药物($aOR=4.24$,95%CI: 2.92~6.17)和抗病毒治疗前耐药($aOR=2.84$,95%CI: 1.67~4.85)。见表 1。

4. HIV 感染者抗病毒治疗前耐药突变情况:抗病毒治疗前耐药率为 4.5%(109/2 433,95%CI: 3.8%~5.4%)。非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)耐药率为 3.6%(79/2 433),远高于核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)耐药率(0.9%,21/2 433)和蛋白酶类反转录酶抑制剂(PIs)耐药率(0.1%,2/2 433)。见表 2。在耐药突变主要位点中,非核苷类的为

表 1 HIV 感染者抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败的影响因素分析

变 量	例数 (构成比,%)	病毒学 抑制失败 (率,%)	单因素分析		多因素分析	
			OR 值(95%CI)	P 值	aOR 值(95%CI)	P 值
文化程度 ^a						
高中及以上	1 142(46.9)	62(5.4)	1.00		1.00	
小学/初中	1 165(47.9)	111(9.5)	1.83(1.33~2.53)	<0.001	1.54(1.09~2.18)	0.015
文盲	122(5.0)	23(18.9)	4.05(2.40~6.81)	<0.001	3.26(1.82~5.86)	<0.001
职业						
务农	544(22.4)	58(10.7)	1.00		-	-
其他	1 889(77.6)	138(7.3)	0.66(0.48~0.91)	0.012	-	-
婚姻状况 ^a						
未婚	823(33.8)	64(7.8)	1.00		-	-
已婚/同居	1 080(44.4)	77(7.1)	0.91(0.65~1.29)	0.594	-	-
离异/丧偶	424(17.4)	49(11.6)	1.55(1.05~2.29)	0.029	-	-
感染途径						
异性性传播	1 169(48.1)	104(8.9)	1.00		-	-
同性性传播	1 031(42.4)	65(6.3)	0.68(0.50~0.94)	0.021	-	-
注射吸毒	56(2.3)	14(25.0)	3.39(1.79~6.41)	<0.001	-	-
其他	177(7.2)	12(7.0)	0.76(0.41~1.41)	0.381	-	-
HIV 亚型						
CRF01_AE	824(33.9)	52(6.3)	1.00		-	-
CRF07_BC	1 004(41.3)	93(9.3)	1.52(1.07~2.16)	0.021	-	-
CRF08_BC	245(10.1)	23(9.4)	1.54(0.92~2.57)	0.100	-	-
CRF55_01B	93(3.8)	3(3.2)	0.50(0.15~1.62)	0.245	-	-
B	108(4.4)	14(13.0)	2.21(1.18~4.14)	0.013	-	-
独特重组型	159(6.5)	11(6.9)	1.10(0.56~2.17)	0.775	-	-
抗病毒治疗 3 年后 CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数(个/μl) ^a						
<200	222(9.1)	37(16.7)	3.34(2.16~5.17)	<0.001	2.77(1.75~4.37)	<0.001
200~	1 044(42.9)	90(8.6)	1.58(1.13~2.20)	0.008	1.55(1.10~2.18)	0.013
≥500	1 098(45.1)	62(5.7)	1.00		1.00	
最近 1 个月漏服抗病毒治疗药物 ^a						
否	2 097(86.2)	120(5.7)	1.00		1.00	
是	204(8.4)	51(25.0)	4.82(3.51~6.60)	<0.001	4.24(2.92~6.17)	<0.001
抗病毒治疗前耐药						
否	2 324(95.5)	176(7.6)	1.00		1.00	
是	109(4.5)	20(18.3)	2.74(1.65~4.56)	<0.001	2.84(1.67~4.85)	<0.001
合 计	2 433(100.0)	196(8.1)				

注:^a部分数据有缺失;-:未纳入 logistic 回归分析

V179E/D/N/I 占 1.7%(37/2 433), 其次为 K103N/R/N 占 1.2%(27/2 433) 和 E138G/N/K 占 0.8%(23/2 433); 核苷类的为 T215I/D/N/A/S 占 0.3%(6/2 433); 蛋白酶类的为 V82F/I 和 I54V 均占 0.1%(1/2 433)。

讨 论

本研究发现, HIV 感染者抗病毒治疗前耐药率为 4.5%。参照 WHO 对耐药传播警戒线的规定, 耐

药率 <5% 为低度流行, 5%~ 为中度流行, >15% 为高度流行^[10]。我国 2018 年抗病毒治疗前耐药水平为低度流行。我国部分地区的调查结果显示, 2004-2005、2003-2014、2015 和 2017 年 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药率分别 3.8%、4.7%、3.6% 和 6.8%^[2, 4, 12-13]。我国 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药率呈缓慢上升趋势, 少数艾滋病重点地区 HIV 耐药达中度流行^[3-6]。WHO 发布的 2019 年耐药监测报告数据显示, 非洲、美洲和亚洲西太平洋的多数国

表 2 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药突变情况

耐药类型	耐药例数	耐药率(%、95%CI)
非核苷类反转录酶抑制剂	79	3.6(2.8~4.4)
EFV	72	3.3(2.5~4.0)
NVP	79	3.6(2.8~4.4)
核苷类反转录酶抑制剂	21	0.9(0.6~1.4)
ABC	9	0.4(0.1~0.7)
AZT	12	0.5(0.2~0.9)
3TC	5	0.2(0.0~0.4)
TDF	3	0.1(0.0~0.3)
FTC	5	0.2(0.0~0.4)
D4T	16	0.7(0.4~1.1)
DDI	7	0.3(0.1~0.6)
蛋白酶类反转录酶抑制剂	2	0.1(0.0~0.2)
LPV/r	1	0.1(0.0~0.1)
ATV/r	2	0.1(0.0~0.2)
DRV/r	1	0.1(0.0~0.1)
合计	109	4.5(3.8~5.4)

注:EFV:依法韦仑;NVP:奈韦拉平;ABC:阿巴卡韦;AZT:齐多夫定;3TC:拉米夫定;TDF:替诺福韦;FTC:恩曲他滨;D4T:司它夫定;DDI:去羟基苷;LPV/r:洛匹那韦;ATV/r:阿扎那韦;DRV/r:达芦那韦

家或地区抗病毒治疗前耐药达中度流行,其中非核苷类耐药率也超过 10%,未接受治疗人群的耐药率均呈上升趋势^[14-17]。

本研究中,HIV 感染者抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败率为 8.1%。WHO 发布的 2019 年耐药监测报告建议抗病毒治疗病毒学抑制率 >90%,非洲、美洲和亚洲西太平洋的大多数国家或地区抗病毒治疗效果未能达到该目标值^[7]。在本研究中,抗病毒治疗前耐药与不耐药 HIV 感染者相比,抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败率分别为 18.3% 和 7.6%,差异有统计学意义,HIV 感染者病毒学抑制失败 aOR 值(95%CI)为 2.84(1.67~4.85)。欧洲国家和撒哈拉以南非洲国家的 HIV 感染者抗病毒治疗队列研究发现,相比于抗病毒治疗前不耐药的 HIV 感染者,在抗病毒治疗前耐药的 HIV 感染者中,HIV 感染者抗病毒治疗后病毒学抑制失败率 aOR 值分别为 3.13 和 2.13^[8,17]。

本研究发现,抗病毒治疗前 NNRTIs 的耐药率(3.6%)高于 NRTIs(0.9%)和 PIs(0.1%)。我国部分地区 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药的横断面调查发现,NNRTIs、NRTIs 和 PIs 耐药率分别为 4.6%、2.2% 和 0.6%^[4],这与本研究发现的抗病毒治疗前耐药主要为 NNRTIs 耐药的结论相一致,由于 NNRTIs 类药物为低基因屏障药物。国外研究发

现,与抗病毒治疗前不耐药 HIV 感染者相比,抗病毒前耐药且以 NNRTIs 为初始治疗方案的 HIV 感染者病毒学抑制失败的风险较大^[8]。本研究发现,抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败的危险因素包括文化程度较低、抗病毒治疗后 CD4 计数较低和漏服抗病毒治疗药物。文化程度较低的 HIV 感染者病毒学抑制失败率较高,可能因为其对抗病毒治疗认知程度有限,影响到服药依从性。有研究报道,HIV 感染者在 CD4 计数较低的情况下,开始抗病毒治疗并不影响病毒学抑制,可能会增加死亡风险^[18]。HIV 感染者的服药依从性较差是抗病毒治疗后病毒学抑制失败的危险因素,建议加强医疗卫生人员抗病毒治疗相关培训和 HIV 感染者服药依从性宣传教育^[19]。

综上所述,我国 HIV 感染者抗病毒治疗前耐药处于低流行水平,抗病毒治疗 3 年后病毒学抑制失败率较高。建议加强 HIV 感染者的耐药监测,重视抗病毒治疗前耐药对抗病毒治疗效果的影响,进一步降低 HIV 感染者死亡和二代传播风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈宏利:数据整理和分析、论文撰写;周业胜、郝静、张佳欣、胡婧、宋畅、李苗苗:实验室检测和数据处理;李丹、冯毅、廖玲洁:研究指导;阮玉华、邢辉、邵一鸣:研究设计

参 考 文 献

- [1] 中国疾病预防控制中心. 全国艾滋病/性病/丙肝综合防治数据信息年报[R]. 北京:中国疾病预防控制中心性病控制中心, 2021. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Annals of information on comprehensive prevention and treatment for AIDS, STD and hepatitis C [R]. Beijing: Center for STD Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2021.
- [2] Zhao S, Feng Y, Hu J, et al. Prevalence of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral treatment naïve newly diagnosed individuals in China [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12273. DOI:10.1038/s41598-018-29202-2.
- [3] Xu XS, Luo LH, Song C, et al. Survey of pretreatment HIV drug resistance and the genetic transmission networks among HIV-positive individuals in southwestern China, 2014-2020 [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 1153. DOI: 10.1186/s12879-021-06847-5.
- [4] Kang RH, Liang SJ, Ma YL, et al. Pretreatment HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy in China, 2017 [J]. Infect Dis Poverty, 2020, 9(1): 54. DOI: 10.1186/s40249-020-00668-5.
- [5] Yuan D, Yu B, Li YP, et al. Prevalence and molecular epidemiology of transmitted drug resistance and genetic transmission networks among newly diagnosed people living with HIV/AIDS in a minority area, China [J]. Front

- Public Health, 2021, 9:731280. DOI:10.3389/fpubh.2021.731280.
- [6] 董敖渤,肖琳,梁姝,等.凉山彝族自治州 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况及其影响因素分析[J].中华流行病学杂志, 2019, 40(6): 648-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.009.
- Dong AB, Xiao L, Liang S, et al. HIV-1 drug resistance and influencing factors among people living with HIV/AIDS before antiretroviral therapy in Liangshan Yi Autonomous prefecture [J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40(6): 648-653. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.009.
- [7] World Health Organization. HIV drug resistance report 2019[EB/OL]. (2019-07-20) [2021-12-31]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325891>.
- [8] Hamers RL, Schuurman R, Sigaloff KC, et al. Effect of pretreatment HIV-1 drug resistance on immunological, virological, and drug-resistance outcomes of first-line antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa: a multicentre cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(4):307-317. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70255-9.
- [9] Bertagnolio S, Hermans L, Jordan MR, et al. Clinical impact of pretreatment human immunodeficiency virus drug resistance in people initiating nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect Dis, 2021, 224(3):377-388. DOI:10.1093/infdis/jiaa683.
- [10] World Health Organization. Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy (pre-treatment HIV drug resistance) [EB/OL]. (2014-03-01) [2021-12-31]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112802/9789241507196_eng.pdf?sequence=1.
- [11] Hao JJ, Zheng S, Gan MZ, et al. Changing proportions of HIV-1 subtypes and transmitted drug resistance among newly diagnosed HIV/AIDS individuals-China, 2015 and 2018 [J]. China CDC Wkly, 2021, 3(53):1133-1138. DOI: 10.46234/ccdcw2021.251.
- [12] Liao LJ, 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(Suppl 1): S10-14. DOI:10.1097/QAI.0b013e3181c7d363.
- [13] 刘大锦,冯孟贤,刘民.中国未接受抗病毒治疗的人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)人群 HIV 原发耐药的 Meta 分析[J].北京大学学报:医学版, 2015, 47(3): 474-482. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2015.03.020.
- Liu DJ, Feng MX, Liu M. Primary drug resistance of human immunodeficiency virus (HIV) among the treatment-naive individuals with HIV in China: a Meta-analysis [J]. J Peking University: Health Sciences, 2015, 47(3): 474-482. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2015.03.020.
- [14] Rhee SY, Kassaye SG, Barrow G, et al. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates [J]. J Int AIDS Soc, 2020, 23(9):e25611. DOI:10.1002/jia2.25611.
- [15] Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, et al. Characteristics of transmitted drug-resistant HIV-1 in recently infected treatment-naive patients in Japan [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016, 71(4): 367-373. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000861.
- [16] Kassaye SG, Grossman Z, Balamane M, et al. Transmitted HIV drug resistance is high and longstanding in metropolitan Washington, DC [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(6):836-843. DOI:10.1093/cid/ciw382.
- [17] Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(5):363-371. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70032-9.
- [18] Wakooko P, Gavamukulya Y, Wandabwa JN. Viral load suppression and associated factors among HIV patients on antiretroviral treatment in Bulambuli district, eastern Uganda: a retrospective cohort study [J]. Infect Dis, 2020, 13:1178633720970632. DOI:10.1177/1178633720970632.
- [19] Liu PT, Xing H, Liao LJ, et al. HIV drug resistance in patients in China's national HIV treatment programme who have been on first-line ART for at least 9 months [J]. AIDS Res Ther, 2020, 17(1):9. DOI:10.1186/s12981-020-00264-5.