

四川省部分地区 HIV-1 感染者二线方案 抗病毒治疗效果及耐药突变分析

袁丹¹ 李一平¹ 杨淑娟² 刘芳³ 黄晓玲⁴ 姚亮⁵ 李玲¹ 周瑒¹ 叶黎¹
曾亚莉¹ 梁姝¹

¹四川省疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制所,成都 610044;²四川大学华西公共卫生学院,成都 610044;³成都市疾病预防控制中心,成都 610041;⁴宜宾市疾病预防控制中心,宜宾 644002;⁵布拖县人民医院,布拖 616350

袁丹和李一平对本文有同等贡献

通信作者:梁姝,Email:liangshu523@163.com

【摘要】 目的 分析四川省部分地区接受一线方案并发生耐药的 HIV-1 感染者更换二线方案后抗病毒治疗(ART)效果及耐药突变。方法 采用队列研究方法,2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日对接受一线方案发生耐药的 HIV-1 感染者随访 2 年,采用 χ^2 检验分析观察终点 CD4⁺T 淋巴细胞(CD4)计数、病毒载量(VL)变化及耐药突变情况的差异,使用多因素 logistic 回归模型分析更换二线方案且依从性较好的 HIV-1 感染者 ART 效果的影响因素。结果 共招募 HIV-1 感染者 737 例,在持续保持较好依从性的情况下,及时更换二线方案 HIV-1 感染者持续 CD4 计数 >200 个/ μ l 和持续病毒抑制的比例较高($P < 0.05$),其中基线不同耐药程度 HIV-1 感染者持续 CD4 计数 >200 个/ μ l 和持续 VL <200 拷贝数/ml (持续病毒抑制)的比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。更换二线方案后,部分蛋白酶抑制剂和非核苷类反转录酶抑制剂的耐药突变位点分别呈上升和下降趋势($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,在更换二线方案且依从性较好的 HIV-1 感染者中,未持续病毒抑制的影响因素包括母婴传播是异性性传播感染的 3.01 (95%CI: 1.29~7.00) 倍、未及时更换二线方案是及时更换二线方案的 2.55 (95%CI: 1.41~4.62) 倍、CRF85_BC 亚型是 CRF01_AE 亚型的 3.32 (95%CI: 1.49~7.42) 倍。结论 一线方案耐药差异不影响更换二线方案后的四川省 HIV-1 感染者 ART 效果;及时更换二线方案并保持良好依从性,有助于提高 HIV-1 感染者免疫水平和持续保持较低 VL 水平。母婴传播、未及时更换二线方案和感染 CRF85_BC 亚型是 HIV-1 感染者更换二线方案后影响 ART 成功的危险因素。

【关键词】 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; 二线方案; 耐药突变

基金项目: 四川省卫生与健康委员会科研课题(20PJ121); 四川省科学技术厅科研课题(2020YJ0449); 国家科技重大专项(2017ZX10201101)

The antiretroviral treatment effect and drug resistance mutation of antiretroviral treatment for HIV-1 infected patients using second-line regimen in some areas of Sichuan Province

Yuan Dan¹, Li Yiping¹, Yang Shujuan², Liu Fang³, Huang Xiaoling⁴, Yao Liang⁵, Li Ling¹, Zhou Chang¹, Ye Li¹, Zeng Yali¹, Liang Shu¹

¹Center for AIDS/STD Control and Prevention, Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610044, China; ²West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610044, China; ³Chengdu Center for Disease Control and

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220728-00668

收稿日期 2022-07-28 本文编辑 斗智

引用格式: 袁丹, 李一平, 杨淑娟, 等. 四川省部分地区 HIV-1 感染者二线方案抗病毒治疗效果及耐药突变分析[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(2): 276-284. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220728-00668.

Yuan D, Li YP, Yang SJ, et al. The antiretroviral treatment effect and drug resistance mutation of antiretroviral treatment for HIV-1 infected patients using second-line regimen in some areas of Sichuan Province[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(2): 276-284. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220728-00668.



Prevention, Chengdu 610041, China; ⁴Yibin Center for Disease Control and Prevention, Yibin 644002, China; ⁵Butuo County People's Hospital, Butuo 616350, China

Yuan Dan and Li Yiping contributed equally to the article

Corresponding author: Liang Shu, Email: liangshu523@163.com

【 Abstract 】 Objective To analyze the treatment effect and drug resistance mutation of HIV-1 infected patients who changed to the second-line antiretroviral treatment regimen after they had developed drug-resistance with first-line antiretroviral treatment regimen in some areas of Sichuan Province. **Methods** Using the cohort study method, the patients who had developed drug resistance with the first-line regimen were followed up for two years from 1 January 2019 to 31 December 2021. The changes of CD4⁺T lymphocytes (CD4) counts and viral load (VL) at the endline and the detection of drug-resistant mutation sites were analyzed using the chi-square test. Multivariate logistic regression model was used to analyze the influencing factors of antiretroviral treatment effect in patients who had good compliance after switching to the second-line regimen. **Results** A total of 737 patients were recruited. Among the cases with continuous good compliance, those who timely changed to the second-line regimen had higher proportion of maintaining continuous CD4 >200 cells/ μ l and sustained virus inhibition ($P < 0.05$). Among the patients with different levels of drug resistance at baseline, there was no significant difference in continuous CD4 >200 cells/ μ l and sustained VL <200 copies/ml ($P > 0.05$). After changing to the second-line regimen, the drug-resistant mutation sites of some protease inhibitors showed an upward trend, while those of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors showed a downward trend ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that, among patients who had good compliance and who had switched to the second-line regimen, mother-to-child-transmitted patients had 3.01 times higher risk than heterosexual sexually transmitted infection (95%CI: 1.29-7.00), failure to change the second-line protocol in time brought 2.55 times higher risk than that of timely changing to the second-line regimen (95%CI: 1.41-4.62) and patients who infected with CRF85_BC subtype had 3.32 times higher risk than those infected with CRF01_AE subtype (95%CI: 1.49-7.42). **Conclusions** Difference in the drug resistance levels with the first-line regimen does not affect patients' antiretroviral treatment effect after changing to the second-line regimen in Sichuan Province. Changing to the second-line regimen in time and maintaining good compliance are beneficial to higher immune levels and lower VLs in drug-resistant patients. Among patients who changed to the second-line regimen, mother-to-child transmission, failure to change the second-line program in time, and infection with CRF85_BC virus are risk factors endangering antiretroviral treatment success after changing to the second-line regimen.

【 Key words 】 HIV; Antiretroviral treatment; Second-line regimen; Drug resistance mutation

Fund programs: Science and Technology Project of Sichuan Provincial Health Committee (20PJ121); Science and Technology Program of Sichuan Province (2020YJ0449); National Science and Technology Major Project of China (2017ZX10201101)

抗病毒治疗(ART)提高了 HIV-1 感染者的治疗效果和生活质量^[1-3],但由于无法完全清除 HIV-1 感染者体内病毒,在药物选择压力下, HIV-1 容易发生耐药突变导致 ART 失败^[4]。目前国内主要 ART 方案为一线方案[2 种核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)和 1 种非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)]。但耐药导致部分 HIV-1 感染者一线方案 ART 失败并更换二线方案,即 2 种 NRTIs 和 1 种蛋白酶抑制剂(PIs)。有研究发现,更换二线方案 HIV-1 感染者的病死率明显低于维持失败一线方案的 HIV-1 感染者,且病死率随着维持 ART 失败时间的缩短而减少^[5],有必要及时更换二线方案。目前四川省已逐步掌握使用一线方案 HIV-1 感染者 ART 效果及耐药突变情况^[6-8],但对于更换二线方

案后 ART 效果及耐药突变尚未研究。本研究分析四川省部分地区 HIV-1 感染者二线方案 ART 效果及耐药突变,为指导 HIV-1 感染者正确使用二线方案提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2019 年 1-12 月接受一线方案 ART \geq 6 个月、病毒载量(VL)>1 000 拷贝数/ml、HIV-1 基因型低度及以上程度耐药的 HIV-1 感染者,分为暴露组和非暴露组,暴露组为检出耐药后更换二线方案,对照组为检出耐药后继续使用一线方案(或更换其他一线方案)。为进一步研究 HIV-1 感染者二线方案 ART 效果,筛选出依从性保

持较好(连续 2 年随访结果至少 1 个月内未发生漏服)的 HIV-1 感染者。本研究通过四川省 CDC 伦理委员会审批(批准文号:SCCDCIRB 第 2021-25 号)。

2. 研究现场:根据四川省存活 HIV-1 感染者比例较高和 ART 发生耐药差异的情况,选取凉山彝族自治州布拖县、宜宾市和成都市作为研究现场。

3. 研究内容:2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日,收集研究对象基线、随访 12 个月和 24 个月的社会人口学、ART 信息、依从性问卷资料和实验室检测数据。通过艾滋病综合防治信息系统收集研究对象社会人口学、ART 随访信息、实验室检测结果。当地 CDC 负责依从性问卷调查、CD4⁺T 淋巴细胞(CD4)计数和 VL 检测^[9-10]。随访期间病毒抑制失败的 HIV-1 感染者血样送四川省 CDC 进行 HIV-1 基因型耐药检测^[11]。根据美国斯坦福大学 HIV-1 耐药数据库,敏感、潜在低度耐药、低度耐药、中度耐药和高度耐药分值分别为 0、10、15、30 和 60 分,研究对象的耐药程度由各药物分值累加计分。分别记录 HIV-1 感染者基线、随访 12 个月和 24 个月 HIV-1 感染者 CD4 计数和 VL 结果、随访 24 个月病毒抑制失败(VL \geq 200 拷贝数/ml)的耐药突变位点情况^[12]。

4. 相关定义:①持续 CD4 计数 >200 个/ μ l:随访 12 个月和 24 个月均 CD4 计数 >200 个/ μ l;②持续病毒抑制:2 次 VL 均 <200 拷贝数/ml;③未持续病毒抑制:至少 1 次 VL ≥ 200 拷贝数/ml;④及时更换二线方案:基线 1 年内更换为二线方案;⑤未及时更换二线方案:更换二线方案时间 >1 年^[13]。

5. 统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。分析暴露组和非暴露组 HIV-1 感染者观察终点病毒抑制失败并发生耐药突变的检出情况。采用 χ^2 检验比较持续 CD4 计数 >200 个/ μ l 及持续病毒抑制的差异。使用 logistic 回归模型分析 HIV-1 感染者二线方案 ART 效果的影响因素,单因素分析结果 $P<0.05$ 的自变量纳入多因素分析,逐步回归法筛选自变量的进入标准为 0.05,剔除标准为 0.10。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基本情况:共招募 737 例研究对象,其中,成都市、宜宾市和布拖县分别为 184 例(24.97%)、274 例(37.17%)和 279 例(37.86%)。在基线时,≥

50 岁占 69.88%、男性占 71.51%、农村户口占 89.96%、汉族占 62.01%、文盲占 38.53%、已婚/同居占 49.52%、农民占 49.93%、从未外出打工占 59.16%、异性性传播占 73.54%、HIV-1 确诊年限 ≤ 3 年占 58.21%、ART 年限 ≤ 3 年占 69.61%、CD4 计数 >200 个/ μ l 和 VL $\geq 10\ 000$ 拷贝数/ml 分别占 55.50% 和 60.38%,总耐药得分 <260 分、NRTIs 耐药得分 <130 分和 NNRTIs 耐药得分 ≥ 130 分分别占 56.17%、55.77% 和 53.05%,CRF07_BC 亚型占 46.68%。在随访时,连续 2 年保持较好依从性占 62.01%,随访期间未出现药物副作用和未发生机会性感染分别占 61.74% 和 84.67%。见表 1。

2. 更换二线方案的 ART 效果:总体来看,更换二线方案者持续病毒抑制的比例高于继续使用一线方案者($P=0.002$);持续保持较好依从性的情况下,及时更换二线方案者持续 CD4 计数 >200 个/ μ l 和持续病毒抑制比例高于未及时更换二线方案者($P=0.039$ 和 $P=0.005$)。在及时更换二线方案并持续保持较好依从性的 HIV-1 感染者中,基线 VL $<10\ 000$ 拷贝数/ml 者持续 CD4 计数 >200 个/ μ l 的比例高于基线 VL $\geq 10\ 000$ 拷贝数/ml HIV-1 感染者的比例($P<0.001$);感染 CRF85_BC 亚型的 HIV-1 感染者持续 CD4 计数 >200 个/ μ l 和持续病毒抑制的比例低于感染其他亚型者($P<0.001$ 和 $P=0.024$);基线总耐药、NRTIs 耐药和 NNRTIs 耐药得分均对持续 CD4 计数 >200 个/ μ l 和持续病毒抑制的比例差异无统计学意义。见表 2。

3. 耐药突变分析:更换二线方案和继续使用一线方案的 HIV-1 感染者在随访第 24 个月时,病毒抑制失败并检出耐药分别有 91 例(16.55%)和 57 例(30.48%)。更换二线方案 HIV-1 感染者在随访 24 个月时,病毒抑制失败 124 例,PIs 高度耐药 5 例(4.03%)。更换二线方案者部分耐药突变位点检出率在随访 24 个月与基线的差异有统计学意义。PIs 耐药突变位点 M46I/L、I47A、I54V、V82A、N83D、L10F/I、Q58E 检出率差异有统计学意义,呈上升趋势;NNRTIs 耐药突变位点 V106M/V/A 和 Y181C 检出率的差异有统计学意义,且呈下降趋势。在继续使用一线方案者中,也有部分耐药突变位点在随访 24 个月与基线的差异有统计学意义。PIs 未见耐药突变位点的差异有统计学意义;NRTIs 耐药突变位点 K65R/E 和 M184V/I 检出率的差异有统计学意义,NNRTIs 耐药突变位点 P225H 和 Y188L/C 检出率的差异有统计学意义,呈上升趋势。见表 3。

表 1 四川省部分地区 HIV-1 感染者更换二线方案和持续使用一线方案基本情况

变量	合计(n=737)	更换二线方案(n=550)	持续使用一线方案(n=187)	χ^2 值	P值
研究现场				20.26	<0.001
成都市	184(24.97)	127(23.09)	57(30.48)		
宜宾市	274(37.17)	189(34.36)	85(45.46)		
布拖县	279(37.86)	234(42.55)	45(24.06)		
基线					
年龄组(岁)				6.05	0.014
<50	222(30.12)	179(32.55)	43(22.99)		
≥50	515(69.88)	371(67.45)	144(77.01)		
性别				0.06	0.810
男	527(71.51)	392(71.27)	135(72.19)		
女	210(28.49)	158(28.73)	52(27.81)		
户口类型				0.12	0.730
农村	663(89.96)	496(90.18)	167(89.30)		
城镇	74(10.04)	54(9.82)	20(10.70)		
民族				19.08	<0.001
汉	457(62.01)	316(57.45)	141(75.40)		
其他	280(37.99)	234(42.55)	46(24.60)		
文化程度				3.88	0.275
文盲	284(38.53)	220(40.00)	64(34.22)		
小学	272(36.91)	202(36.73)	70(37.43)		
初中	123(16.69)	84(15.27)	39(20.86)		
高中及以上	58(7.87)	44(8.00)	14(7.49)		
婚姻状况				3.60	0.165
未婚	177(24.02)	141(25.64)	36(19.25)		
已婚/同居	365(49.52)	270(49.09)	95(50.80)		
离异/丧偶	195(26.46)	139(25.27)	56(29.95)		
职业				8.17	0.043
农民	368(49.93)	261(47.45)	107(57.22)		
在业	147(19.95)	109(19.82)	38(20.32)		
无业	103(13.97)	81(14.73)	22(11.76)		
其他	119(16.15)	99(18.00)	20(10.70)		
外出打工				2.07	0.355
从未	436(59.16)	323(58.73)	113(60.43)		
过去外出	248(33.65)	191(34.73)	57(30.48)		
长期外出	53(7.19)	36(6.64)	17(9.09)		
感染途径				15.60	0.001
异性性传播	542(73.54)	385(70.00)	157(83.96)		
同性性传播	43(5.83)	34(6.18)	9(4.81)		
注射吸毒传播	100(13.57)	84(15.27)	16(8.56)		
母婴传播	52(7.06)	47(8.55)	5(2.67)		
饮酒状况				1.43	0.490
从不饮	445(60.38)	334(60.73)	111(59.36)		
过去饮	112(15.20)	87(15.82)	25(13.37)		
一直饮	180(24.42)	129(23.45)	51(27.27)		
吸烟状况				0.41	0.813
从不吸	396(53.73)	298(54.18)	98(52.41)		
过去吸	78(10.58)	56(10.18)	22(11.76)		
一直吸	263(35.69)	196(35.64)	67(35.83)		
HIV-1 确诊年限(年)				5.09	0.024
≤3	429(58.21)	307(55.82)	122(65.24)		
>3	308(41.79)	243(44.18)	65(34.76)		
抗病毒治疗年限(年)				8.49	0.004
≤3	513(69.61)	367(66.73)	146(78.07)		
>3	224(30.39)	183(33.27)	41(21.93)		
CD4 计数(个/μl)				1.96	0.161
≤200	328(44.50)	253(46.00)	75(40.11)		
>200	409(55.50)	297(54.00)	112(59.89)		
病毒载量(拷贝数/ml)				7.58	0.006
<10 000	292(39.62)	202(36.73)	90(48.13)		
≥10 000	445(60.38)	348(63.27)	97(51.87)		
总耐药得分 ^a				53.71	<0.001
<260	414(56.17)	266(48.36)	148(79.14)		
≥260	323(43.83)	284(51.64)	39(20.86)		
核苷类反转录酶抑制剂耐药得分 ^b				53.71	<0.001
<130	411(55.77)	262(47.64)	149(79.68)		
≥130	326(44.23)	288(52.36)	38(20.32)		

续表 1

变 量	合计(n=737)	更换二线方案(n=550)	持续使用一线方案(n=187)	χ^2 值	P 值
非核苷类反转录酶抑制剂耐药得分 ^b				17.06	<0.001
<130	346(46.95)	235(42.73)	111(59.36)		
≥130	391(53.05)	315(57.27)	76(40.64)		
感染 HIV-1 亚型				7.57	0.181
CRF01_AE	144(19.54)	103(18.73)	41(21.93)		
CRF07_BC	344(46.68)	268(48.73)	76(40.64)		
CRF08_BC	62(8.41)	47(8.55)	15(8.02)		
CRF85_BC	137(18.59)	93(16.90)	44(23.53)		
C	24(3.25)	17(3.09)	7(3.74)		
其他	26(3.53)	22(4.00)	4(2.14)		
随访					
连续 2 年保持较好依从性				3.65	0.056
是	457(62.01)	352(64.00)	105(56.15)		
否	280(37.99)	198(36.00)	82(43.85)		
近 2 年发生药物副作用				0.36	9.548
是	282(38.26)	207(37.64)	75(40.11)		
否	455(61.74)	343(62.36)	112(59.89)		
近 2 年发生机会性感染				0.39	0.530
是	113(15.33)	87(15.82)	26(13.90)		
否	624(84.67)	463(84.18)	161(86.10)		

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%);^a基线总耐药得分分别<260和≥260分时, 更换二线方案者占比分别约 50%;^b耐药得分按总耐药得分段 50% 计算, 分别为<130 和≥130 分

表 2 四川省部分地区 HIV-1 感染者更换二线方案抗病毒治疗效果

变 量	持续 CD4 计数>200个/μl	χ^2 值	P 值	持续病毒抑制	χ^2 值	P 值
总体情况		0.34	0.558		9.76	0.002
继续使用一线方案(n=187)	111(59.36)			79(42.45)		
更换二线方案(n=550)	313(56.91)			305(55.45)		
持续依从性较好		0.10	0.748		2.75	0.097
继续使用一线方案(n=105)	62(59.05)			54(51.43)		
更换二线方案(n=352)	214(60.80)			213(60.51)		
及时更换二线方案		4.27	0.039		8.01	0.005
是(n=282)	179(63.48)			181(64.18)		
否(n=70)	35(50.00)			32(45.71)		
及时更换二线方案并持续较好依从性						
基线病毒载量(拷贝数/ml)		14.20	<0.001		0.29	0.592
<10 000(n=112)	86(76.79)			74(66.07)		
≥10 000(n=170)	93(54.71)			107(62.94)		
基线总耐药得分		0.44	0.508		0.01	0.909
<260(n=116)	71(61.21)			74(63.79)		
≥260(n=166)	108(65.06)			107(64.45)		
基线核苷类反转录酶抑制剂耐药得分		0.12	0.731		0.00	0.966
<130(n=114)	71(62.28)			73(64.04)		
≥130(n=168)	108(64.29)			108(64.29)		
基线非核苷类反转录酶抑制剂耐药得分		0.28	0.596		0.35	0.552
<130(n=107)	70(65.42)			71(66.35)		
≥130(n=175)	109(62.29)			110(62.86)		
感染 HIV-1 亚型		38.68	<0.001		12.95	0.024
CRF01_AE(n=44)	21(47.73)			34(77.27)		
CRF07_BC(n=159)	124(77.99)			106(66.67)		
CRF08_BC(n=14)	8(57.14)			8(57.14)		
CRF85_BC(n=46)	15(32.61)			20(43.48)		
C(n=8)	5(62.50)			5(62.50)		
其他(n=11)	6(54.55)			8(72.73)		

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%)

表 3 四川省部分地区 HIV-1 感染者二线方案的耐药突变分析

耐药突变位点	更换二线方案				继续使用一线方案			
	基线(率,%) (n=550)	观察终点(率,%) (n=91)	χ^2 值	P 值	基线(率,%) (n=187)	观察终点(率,%) (n=57)	χ^2 值	P 值
蛋白酶抑制剂								
M46I/L	0.55	3.30	6.37	0.012	2.14	3.51	0.34	0.559
I47A	0.00	2.20	12.13	<0.001	0.00	0.00	-	-
I50V	0.18	1.10	2.11	0.146	0.00	0.00	-	-
I54V	0.18	4.40	17.91	<0.001	0.00	0.00	-	-
L90M	0.55	0.00	0.50	0.480	1.07	0.00	0.62	0.433
V82A	0.00	4.40	24.33	<0.001	0.00	0.00	-	-
V32A	0.18	1.10	2.11	0.146	0.00	0.00	-	-
N83D	0.00	1.10	6.05	0.014	0.00	0.00	-	-
L10F/I	0.18	5.49	23.77	<0.001	0.00	0.00	-	-
Q58E	2.36	6.59	4.86	0.028	2.14	3.51	0.34	0.559
T74TAPS	0.18	0.00	0.17	0.684	0.00	0.00	-	-
G73D	0.18	0.00	0.17	0.684	0.00	0.00	-	-
核苷类反转录酶抑制剂								
A62V	2.91	3.30	0.04	0.840	2.14	0.00	1.24	0.266
D67N	8.00	9.89	0.37	0.544	3.74	1.75	0.55	0.460
K65R/E	16.73	13.19	0.72	0.396	8.02	19.30	5.84	0.016
K70R/E/T/S/Q/H/G	12.00	10.99	0.08	0.782	4.81	8.77	1.27	0.261
K219E/Q/R	5.82	7.69	0.48	0.488	1.60	5.26	2.44	0.118
L74I/V/F	3.45	2.20	0.39	0.533	1.07	3.51	1.61	0.204
L210W	0.91	0.00	0.83	0.361	1.60	0.00	0.93	0.336
M41L	4.55	3.30	0.29	0.589	2.14	3.51	0.34	0.559
M184V/I	47.27	50.55	0.34	0.562	20.32	40.35	9.35	0.002
T215F/Y/S	5.45	7.69	0.72	0.397	3.74	3.51	0.01	0.934
V75I/M	2.73	0.00	2.54	0.111	0.00	1.75	3.29	0.070
Y115F/Y	7.27	3.30	1.97	0.160	3.21	0.00	1.88	0.171
非核苷类反转录酶抑制剂								
A98G/A	3.27	5.49	1.11	0.291	1.60	1.75	0.01	0.938
E138A/Q/G/K	5.09	4.40	0.08	0.778	8.02	12.28	0.97	0.326
F227L/C	6.00	3.30	1.08	0.299	3.74	1.75	0.55	0.460
G190A/S/C/Q	14.00	16.48	0.39	0.531	11.76	15.79	0.64	0.424
H221Y	5.09	5.49	0.03	0.872	1.60	1.75	0.01	0.938
K101E/Q/H/P/A	6.18	8.79	0.87	0.351	3.21	5.26	0.52	0.471
K103N/S/E/Q	60.00	67.03	1.62	0.203	57.22	61.40	0.31	0.575
K238T/N	1.09	1.10	0.00	0.995	0.53	1.75	0.80	0.371
L100I/S/V/F	3.64	4.40	0.13	0.724	2.14	1.75	0.03	0.858
M230L/I	2.73	2.20	0.09	0.771	1.07	1.75	0.17	0.681
P225H	7.09	7.69	0.04	0.837	4.81	12.28	3.98	0.046
V106M/V/A	22.18	8.79	8.66	0.003	18.72	15.79	0.25	0.615
V108I	4.00	3.30	0.10	0.748	1.60	1.75	0.01	0.938
V179D/E	10.73	13.19	0.48	0.489	12.83	10.53	0.22	0.642
Y181C	14.91	5.49	5.90	0.015	8.56	12.28	0.71	0.400
Y188L/C	5.45	5.49	0.00	0.988	3.74	10.53	3.99	0.046

注:-:未纳入分析(基线和观察终点均未检出耐药突变位点)

4. 二线方案 ART 效果的影响因素:多因素 logistic 回归分析结果显示,在更换二线方案且依从性较好的 HIV-1 感染者中,未持续病毒抑制的影响因素包括母婴传播是异性性传播感染的 3.01 (95%CI: 1.29~7.00)倍、未及时更换二线方案是及时更换二线方案的 2.55 (95%CI: 1.41~4.62)倍、CRF85_BC 亚型是 CRF01_AE 亚型的 3.32 (95%CI: 1.49~7.42)倍,同性性传播是异性性传播的

0.28 (95%CI: 0.09~0.93)倍。见表 4。

讨 论

本研究发现,在已发生一线方案耐药的 HIV-1 感染者中,更换和及时更换二线方案者的 VL 得到了持续抑制,而继续使用一线方案者,即使保持良好依从性的条件下,VL 仍不能持续抑制,主要

表 4 四川省部分地区 HIV-1 感染者二线方案抗病毒治疗效果的影响因素分析

变 量	持续病毒抑制 (n=213)	未持续病毒抑制 (n=139)	单因素分析		多因素分析	
			OR 值(95%CI)	P 值	aOR 值(95%CI)	P 值
感染途径						
异性性传播	147(69.01)	99(71.22)	1.00		1.00	
同性性传播	22(10.33)	4(2.88)	0.27(0.09~0.81)	0.019	0.28(0.09~0.93)	0.037
静脉吸毒传播	32(15.02)	19(13.67)	0.88(0.47~1.64)	0.691	1.26(0.63~2.51)	0.509
母婴传播	12(5.64)	17(12.23)	2.10(0.96~4.60)	0.062	3.01(1.29~7.00)	0.011
HIV-1 确诊年限(年)						
≤3	121(56.81)	79(56.83)	1.00		-	
>3	92(43.19)	60(43.17)	1.00(0.65~1.54)	0.996	-	
抗病毒治疗年限(年)						
≤3	140(65.73)	97(69.78)	1.00		-	
>3	73(34.27)	42(30.22)	0.83(0.52~1.32)	0.428	-	
感染 HIV-1 亚型						
CRF01_AE	45(21.13)	18(12.95)	1.00		1.00	
CRF07_BC	115(53.99)	67(48.20)	1.46(0.78~2.72)	0.238	1.25(0.62~2.52)	0.534
CRF08_BC	16(7.51)	15(10.79)	2.34(0.96~5.72)	0.061	1.63(0.64~4.15)	0.308
CRF85_BC	24(11.27)	31(22.30)	3.23(1.51~6.93)	0.003	3.32(1.49~7.42)	0.003
C	5(2.34)	3(2.16)	1.50(0.32~6.94)	0.604	1.95(4.04~9.45)	0.405
其他	8(3.76)	5(3.60)	1.56(0.45~5.42)	0.482	2.62(0.66~10.42)	0.171
基线 CD4 计数(个/μl)						
≤200	109(51.17)	64(46.04)	1.00		-	
>200	104(48.83)	75(53.96)	1.23(0.80~1.89)	0.347	-	
基线病毒载量(拷贝数/ml)						
<10 000	83(38.97)	50(35.97)	1.00		-	
≥10 000	130(61.03)	89(64.03)	1.14(0.73~1.77)	0.571	-	
基线总耐药得分						
<260	95(44.60)	66(47.48)	1.00		-	
≥260	118(55.40)	73(52.52)	0.89(0.58~1.37)	0.596	-	
基线核苷类反转录酶抑制剂耐药得分						
<130	96(45.07)	63(45.32)	1.00		-	
≥130	117(54.93)	76(54.68)	0.99(0.64~1.52)	0.963	-	
基线非核苷类反转录酶抑制剂耐药得分						
<130	89(41.78)	58(41.73)	1.00		-	
≥130	124(58.22)	81(58.27)	1.02(0.65~1.55)	0.991	-	
近 2 年发生药物副作用						
是	66(30.99)	46(33.09)	1.00		-	
否	147(69.01)	93(66.91)	0.91(0.58~1.43)	0.678	-	
近 2 年发生机会性感染						
是	20(9.39)	21(15.11)	1.00		-	
否	193(90.61)	118(84.89)	0.58(0.30~1.12)	0.105	-	
及时更换二线方案						
是	181(84.98)	101(72.66)	1.00		1.00	
否	32(15.02)	38(27.34)	2.13(1.25~3.61)	0.005	2.55(1.41~4.62)	0.002

注:-:未纳入分析

原因是前期一线方案失败后导致 NRTIs 和 NNRTIs 各自内部交叉耐药影响了后续 NRTIs 和 NNRTIs 药物的使用^[14]。及时更换二线方案者在 2 年 ART 期间持续 CD4 计数>200 个/μl 的比例明显上升,说明及时更换二线方案者体内病毒得到有效抑制,免疫水平开始恢复。研究还发现,在及时更换二线方案并保持良好依从性的 HIV-1 感染者中,基线 VL 越高,免疫水平恢复的负担越重,感染不同亚型也影响 ART 效果^[15-16]。而基线总耐药、NRTIs 耐药和 NNRTIs 耐药差异均不影响 HIV-1 感染者更换二线

方案后的 ART 效果。目前四川省的二线方案为 2 种 NRTIs 和 1 种 PIs,在使用一线方案发生病毒抑制失败 HIV-1 感染者中,耐药突变以 NNRTIs 为主,对二线方案 ART 效果无影响。发生 NRTIs 耐药突变的 HIV-1 感染者在更换二线方案时,临床医生会根据其耐药情况考虑调整二线方案中的 NRTIs^[9],可能是 NRTIs 耐药不影响二线方案治疗效果的另一原因。PIs 是二线方案中重要的药物,该药物可与病毒的蛋白酶催化基因结合抑制酶活性,导致前体蛋白不能裂解和形成成熟的病毒,从而抑制病毒

复制。另外,研究对象基线均未出现明显 PIs 耐药,这是更换二线方案 HIV-1 感染者 VL 得到持续抑制的主要原因。

耐药检测方面,更换二线方案 HIV-1 感染者发生病毒抑制失败时,部分 NNRTIs 耐药突变检出率明显下降,主要原因是二线方案中的洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)取代了 NNRTIs,导致 HIV-1 感染者体内 NNRTIs 药物压力降低,野生株复制能力超过 NNRTIs 耐药株成为优势株^[17]。但是,PIs 主要耐药突变位点 M46I/L、I47A、I54V、V82A 检出率明显上升,造成 PIs 严重交叉耐药,并针对 LPV/r 高度耐药。以上突变位点中,除了 M46I/L 可能是治疗前获得的耐药突变外^[18-20],本研究出现的其余 3 个耐药突变位点是在 LPV/r 的药物选择压力下产生,其中 I47A 可造成 LPV/r 和福沙那韦(FPV/r)高度耐药,奈非那韦(NFV)和替拉那韦(TPV/r)中度耐药,I54V 可造成除茚地那韦(IDV/r)和 FPV/r 处的其他 PIs 低度耐药。有研究报道,HIV-1 感染者使用 PIs 治疗失败后,产生至少 1 种 PIs 耐药的占 28%,对所有 PIs 药物产生耐药的占 11%^[21]。本研究发现,在更换二线方案的 HIV-1 感染者中,对多数 PIs 耐药的仅 5 例(4.03%),原因可能与现行检测方法有关,也有可能与观察时间较短有关。继续使用和更换其他一线方案 HIV-1 感染者,耐药突变检出率无明显改善,部分 NRTIs 和 NNRTIs 耐药突变进一步加重^[22-24]。

更换二线方案并保持良好依从性的条件下,传播途径为母婴传播、未及时更换二线方案、感染 CRF85_BC 亚型是更换二线方案后影响 ART 成功的危险因素。传播途径为母婴传播的 HIV-1 感染者多为儿童,说明儿童 ART 存在更多挑战。儿童体内病毒水平较高、药物的抗病毒效力不强、不能达到足够的血药浓度,这些都会导致儿童 ART 失败^[25],虽然研究筛选了依从性较好的 HIV-1 感染者,但无法掌握这类 HIV-1 感染者是否规范服药。可能的原因,一是该人群多为在校学生和未成年人,因自律性相对较差和保护个人隐私原因,不愿规范服药;二是这些 HIV-1 感染者多来自凉山州,当地医疗资源及医疗服务质量受限,难以获得持续的医疗卫生服务,建议加强凉山地区儿童 ART 相关技术支持与医疗服务质量。更换二线方案如果不及时,HIV-1 感染者将产生针对一线方案严重的交叉耐药而导致 VL 反弹,影响后续病毒抑制及时性。CRF85_BC 亚型是 2014 年四川省 HIV-1 分子

流行病学调查时发现的新毒株^[26-27],主要集中在川南地区,尤其是宜宾市老年人群。由于该亚型 HIV-1 在四川省流行时间较短,目前多集中于 HIV-1 分子传播网络相关研究^[28],而针对该亚型 HIV-1 感染者在 ART 的疾病监测,如免疫细胞进展、耐药突变特征分析等均较少。本研究发现,四川省除了要加强分子流行病学监测,降低 CRF85_BC 亚型的流行外,还需深入研究该亚型 HIV-1 感染者的行为特征,加强 ART 监测。当 HIV-1 感染者发生针对一线方案耐药时,其耐药程度不影响二线方案治疗效果。HIV-1 感染者应及时更换二线方案,保持良好依从性,提高服药规范度,降低病死率^[29]。

本研究存在不足。本研究时间仅 2 年,还需继续延长观察时间,如果二线方案 ART 失败,将为 HIV-1 感染者本人及社会带来严重后果。

综上所述,一线方案耐药差异不影响更换二线方案后的 HIV-1 感染者 ART 效果;及时更换二线方案并保持良好依从性,有助于提高 HIV-1 感染者免疫水平和持续保持较低 VL 水平。母婴传播、未及时更换二线方案和感染 CRF85_BC 亚型是 HIV-1 感染者更换二线方案后影响 ART 成功的危险因素。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 袁丹:现场调查实施、数据分析、论文撰写、论文修改、经费支持;李一平:数据整理、数据分析、论文修改;杨淑娟:研究指导、数据分析;刘芳、黄晓玲、姚亮:现场调查实施、数据整理;李玲、周琦、叶黎:数据整理;曾亚莉:研究指导、论文修改;梁姝:经费支持、行政支持

参 考 文 献

- [1] 王启兴,王霞,陈彬,等.四川省凉山州 HIV 耐药毒株流行及其相关因素分析[J].中华流行病学杂志,2011,32(11):1082-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.006.
Wang QX, Wang X, Chen B, et al. Drug resistance and associated factors on HIV in Liangshan prefecture, Sichuan province[J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(11): 1082-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.006.
- [2] 张云桂,周曾全,刑辉,等.云南省 140 例 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗效果和耐药检测分析[J].卫生软科学,2012,26(1):38-41. DOI:10.3969/j.issn.1003-2800.2012.01.013.
Zhang YG, Zhou ZQ, Xing H, et al. The antiviral therapy efficiency and drug resistance analysis among 140 HIV/AIDS patients in Yunnan[J]. Soft Sci Health, 2012, 26(1): 38-41. DOI:10.3969/j.issn.1003-2800.2012.01.013.
- [3] 郑煜煌,周华英,何艳,等.艾滋病 7 年高效抗逆转录病毒治疗的多中心前瞻性观察[J].中国感染控制杂志,2010,9(5):310-315. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2010.05.002.
Zheng YH, Zhou HY, He Y, et al. A 7-year multicenter prospective study on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients in China[J]. Chin J Infect Control, 2010, 9(5): 310-315. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2010.05.002.

- [4] 郑本锋, 刘宏伟, 袁源, 等. HIV 抗病毒治疗者病毒抑制失败影响因素及耐药[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(6):728-730. DOI:10.11847/zgggws2011-27-06-23.
Zheng BF, Liu HW, Yuan Y, et al. Virological suppression failure and drug resistance in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Xihua county, Henan province[J]. Chin J Public Health, 2011, 27(6): 728-730. DOI:10.11847/zgggws2011-27-06-23.
- [5] Gsponer T, Petersen M, Egger M, et al. The causal effect of switching to second-line ART in programmes without access to routine viral load monitoring[J]. AIDS, 2012, 26(1):57-65. DOI:10.1097/QAD.0b013e32834e1b5f.
- [6] 袁丹, 黄俊, 赖文红, 等. 四川省 HIV-1 抗病毒治疗 1 年以上病例耐药性分析[J]. 预防医学情报杂志, 2011, 27(10): 777-781.
Yuan D, Huang J, Lai WH, et al. HIV-1 drug-resistance in patients who received antiviral treatment over 1 year in Sichuan, 2010[J]. J Prev Med Inf, 2011, 27(10):777-781.
- [7] 袁丹, 叶黎, 苏玲, 等. 四川省 2011 年 HIV-1 抗病毒治疗患者耐药情况及亚型分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(22): 4248-4251.
Yuan D, Ye L, Su L, et al. Analysis of the drug resistance and subtype of HIV-1 in patients receiving highly active antiretroviral therapy in Sichuan Province in 2011[J]. Mod Prev Med, 2013, 40(22):4248-4251.
- [8] 张燕, 李一平, 周琦, 等. 2016-2019 年四川地区 HIV-1 抗病毒治疗患者治疗效果及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8):973-978. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.016.
Zhang Y, Li YP, Zhou C, et al. Analysis of treatment efficacy and drug resistance of patients receiving HIV-1 antiretroviral therapy in Sichuan area from 2016 to 2019[J]. Int J Lab Med, 2022, 43(8): 973-978. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.016.
- [9] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 艾滋病病毒感染者及艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞检测质量保证金指南[R]. 2013.
National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. A guideline for CR4⁺T lymphocyte counting and quality assurance in people living with HIV/AIDS[R]. 2013.
- [10] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. HIV-1 病毒载量测定及质量保证金指南(2013 版)[R]. 2013.
National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guideline for HIV-1 viral load testing and quality assurance[R]. 2013.
- [11] 邵一鸣. HIV 耐药监测策略和检测技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010.
Shao YM. The strategy and methodology for HIV drug resistance surveillance and detection[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010.
- [12] 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南[M]. 2021.
Chinese Center for Disease Control and Prevention. China AIDS diagnosis and treatment guidelines[M]. 2021.
- [13] 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(第 4 版). [M]. 北京:人民卫生出版社, 2016.
National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. National manual of free antiviral treatment for AIDS (4th edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [14] 刘明斌, 熊志伟, 徐丹, 等. HIV 耐药的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2007, 13(6): 588-591. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5662.2007.06.040.
Liu MB, Xiong ZW, Xu D, et al. Research progress of HIV drug resistance[J]. Chin J AIDS STD, 2007, 13(6):588-591. DOI:10.3969/j.issn.1672-5662.2007.06.040.
- [15] Ge ZW, Feng Y, Li K, et al. CRF01_AE and CRF01_AE cluster 4 are associated with poor immune recovery in Chinese patients under combination antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(10): 1799-1809. DOI: 10.1093/cid/ciaa380.
- [16] Jiang H, Lan GH, Zhu QY, et al. Impacts of HIV-1 subtype diversity on long-term clinical outcomes in antiretroviral therapy in Guangxi, China[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2022, 89(5): 583-591. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002906.
- [17] Little SJ, Frost SDW, Wong JK, et al. Persistence of transmitted drug resistance among subjects with primary human immunodeficiency virus infection[J]. J Virol, 2008, 82(11):5510-5518. DOI:10.1128/JVI.02579-07.
- [18] Kandathil AJ, Kannangai R, Verghese VP, et al. Drug resistant mutations detected by genotypic drug resistance testing in patients failing therapy in clade C HIV-1 infected individuals from India[J]. Indian J Med Microbiol, 2009, 27(3): 231-236. DOI: 10.4103/0255-0857.53205.
- [19] Gupta A, Saple DG, Nadkarni G, et al. One-, two-, and three-class resistance among HIV-infected patients on antiretroviral therapy in private care clinics: Mumbai, India[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2010, 26(1):25-31. DOI:10.1089/aid.2009.0102.
- [20] Maiga AI, Fofana DB, Cisse M, et al. Characterization of HIV-1 antiretroviral drug resistance after second-line treatment failure in Mali, a limited-resources setting[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(12): 2943-2948. DOI: 10.1093/jac/dks310.
- [21] Fisher R, van Zyl GU, Travers SAA, et al. Deep sequencing reveals minor protease resistance mutations in patients failing a protease inhibitor regimen[J]. J Virol, 2012, 86(11):6231-6237. DOI:10.1128/JVI.06541-11.
- [22] Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Kiertiburanakul S, et al. High rate multiple drug resistances in HIV-infected patients failing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in Thailand, where subtype A/E is predominant[J]. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic), 2006, 5(4):152-156. DOI:10.1177/1545109706294288.
- [23] Marconi VC, Sunpath H, Lu ZG, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance after failure of a first highly active antiretroviral therapy regimen in KwaZulu Natal, South Africa[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(10): 1589-1597. DOI: 10.1086/587109.
- [24] Sungkanuparph S, Manosuth W, Kiertiburanakul S, et al. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(3): 447-452. DOI:10.1086/510745.
- [25] Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, et al. Long-term survival and immuno-virological response of African HIV-1-infected children to highly active antiretroviral therapy regimens[J]. AIDS, 2006, 20(18):2315-2319. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328010943b.
- [26] Su L, Feng Y, Liang S, et al. The origin and spread of CRF85_BC, driven by heterosexual transmission among older people in Sichuan, China[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):772. DOI:10.1186/s12879-020-05488-4.
- [27] 苏玲, 杨洪, 胡莹, 等. 四川省 2014 年 HIV-1 分子流行病学调查[J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(12):946-949. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2016.12.02.
Su L, Yang H, Hu Y, et al. Molecular epidemiological study on HIV-1 in Sichuan province in 2014[J]. Chin J AIDS STD, 2016, 22(12): 946-949. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2016.12.02.
- [28] Yuan D, Yu B, Liang S, et al. HIV-1 genetic transmission networks among people living with HIV/AIDS in Sichuan, China: a genomic and spatial epidemiological analysis[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 18: 100318. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100318.
- [29] Li YP, Wang QJ, Liang S, et al. Effect of switching antiretroviral treatment regimen in patients with drug-resistant HIV-1 infection: retrospective observational cohort study[J]. JMIR Public Health Surveill, 2022, 8(6): e33429. DOI:10.2196/33429.