

· 实验室研究 ·

云南省德宏傣族景颇族自治州2015年HIV-1耐药传播警戒线调查

陈敏 王继宝 邢辉 马艳玲 杨锦 陈会超 姚仕堂 罗红兵 段星 王译葵
段松 贾曼红

650022 昆明, 云南省疾病预防控制中心性病艾滋病防制所(陈敏、马艳玲、陈会超、罗红兵、贾曼红); 678400 芒市, 云南省德宏州疾病预防控制中心艾滋病性病防治科(王继宝、杨锦、姚仕堂、段星、王译葵、段松); 102206 北京, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心病毒及免疫研究室(邢辉)

陈敏、王继宝同为第一作者

通信作者: 贾曼红, Email: jiamanhong@hotmail.com; 段松, Email: dhduansong@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.07.022

【摘要】 目的 了解2015年云南省德宏傣族景颇族自治州(德宏州)未接受抗病毒治疗的HIV感染者的耐药株传播水平。**方法** 2015年1—7月在德宏州收集72份新报告的16~25岁HIV-1感染者的血浆样品, 进行HIV-1基因型耐药检测和耐药株传播水平分析。**结果** 48份完成了基因型及耐药鉴定, 其中中国籍占31.2%(15/48), 缅甸籍占68.8%(33/48)。通过进化分析对 pol 区进行分型, 主要的基因型包括URF(52.08%, 25/48)、CRF01_AE(16.67%, 8/48)、CRF07_BC(10.42%, 5/48)、B亚型(6.25%, 3/48)、C亚型(6.25%, 3/48)、CRF57_BC(6.25%, 3/48)和CRF08_BC(2.08%, 1/48)。在4个序列中分别检测到1个针对非核苷类反转录酶抑制剂的耐药突变位点(K103N)和2个针对核苷类反转录酶抑制剂的耐药突变位点(T69D和T215I), 按照耐药警戒线的统计方法估算耐药株流行率为5%~15%。**结论** 2015年德宏州16~25岁新报告的HIV-1感染人群中外籍比例较高, HIV-1基因型复杂, HIV-1传播性耐药达中度水平。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 基因型; 耐药警戒线调查; 抗病毒治疗

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10001-002)

HIV-1 drug resistance transmission threshold survey in Dehong prefecture of Yunnan province, 2015 Chen Min, Wang Jibao, Xing Hui, Ma Yanling, Yang Jin, Chen Huichao, Yao Shitang, Luo Hongbing, Duan Xing, Wang Yikui, Duan Song, Jia Manhong

Institute for AIDS/STDs Control and Prevention, Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022, China (Chen M, Ma YL, Chen HC, Luo HB, Jia MH); Department of AIDS/STDs Control and Prevention, Dehong Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Mangshi 678400, China (Wang JB, Yang J, Yao ST, Duan X, Wang YK, Duan S); Division of Research on Virology and Immunology, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Xing H)

Chen Min and Wang Jibao are the first authors who contributed to the article equally.

Corresponding authors: Jia Manhong, Email: jiamanhong@hotmail.com; Duan Song, Email: dhduansong@sina.com

【Abstract】 Objective To study the HIV-1 drug resistance transmission level in HIV infected persons receiving no antiviral therapy in Dehong prefecture of Yunnan province in 2015. **Methods** A total of 72 plasma samples were collected from recently reported HIV-infected persons aged 16–25 years in Dehong from January to July 2015 for drug resistance gene detection. **Results** Forty eight samples were successfully sequenced and analyzed. Among them, 31.2% (15/48) were from Chinese, and 68.8% (33/48) were from Burmese. Based on pol sequences, HIV genotypes included URF (52.08%, 25/48), CRF01_AE (16.67%, 8/48), RF07_BC (10.42%, 5/48), subtype B (6.25%, 3/48), subtype C (6.25%, 3/48), CRF57_BC (6.25%, 3/48) and CRF08_BC (2.08%, 1/48). One drug resistant mutation site to non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) and two drug resistant mutation site to nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NRTI) were detected in four sequences. Based on the statistical method of HIV drug resistance threshold survey, the prevalence of HIV-1 drug resistant strain was 5%–15%. **Conclusions** The proportion of Burmese among newly

reported HIV-infected individuals aged 16–25 years in Dehong in 2015 was higher. HIV-1 genetic diversity was found in Dehong. The prevalence of HIV-1 drug resistant strain had reached a moderate level in Dehong.

【Key words】 HIV; Genotype; Drug resistance threshold survey; Antiretroviral therapy

Fund program: National Science and Technology Major Project of China (2012ZX10001-002)

HIV 耐药株产生后,会传播到新感染人群^[1],使尚未开始抗病毒治疗的 HIV 感染者携带 HIV 耐药株,影响其参加抗病毒治疗效果。耐药警戒线调查通过在已开展抗病毒治疗的地区对未接受抗病毒治疗的 HIV 感染者进行 HIV 耐药检测,判断耐药株的传播水平,为采取相应的防治措施提供科学依据^[2]。德宏傣族景颇族自治州(德宏州)是云南省艾滋病高流行地区之一,截止 2015 年底,累计报告存活感染者 8 839 人,占云南省的 10.2%;抗病毒治疗在治 6 940 人,占全省在治人数的 11.5%。为评价德宏州 HIV-1 耐药传播水平,保证抗病毒治疗的科学性和可持续性,我们开展了 2015 年德宏州 HIV-1 耐药警戒线调查。

对象与方法

1. 研究对象及样本来源:按照《全国艾滋病病毒耐药性监测指南》^[3]的耐药警戒线调查方案要求招募研究对象。研究对象的纳入标准:①2015 年 1—7 月德宏州新报的 HIV 感染者;②年龄在 16~25 岁。排除标准:①以前有 HIV 阳性检测记录;②以前接受过抗病毒治疗;③有 WHO 规定的艾滋病 III 期或 IV 期临床症状;④ CD₄⁺T 淋巴细胞(CD₄)计数 < 200 个/μl。研究对象均签署知情同意书。最终获得 72 份满足耐药警戒线调查要求的血浆样品。

2. 检测方法:

(1)HIV-1 RNA 提取:使用凯杰生物技术(上海)有限公司的 QIAamp Viral RNA 试剂盒,根据标准操作程序从 140 μl 血浆样品中提取 HIV-1 病毒 RNA。

(2)巢式 PCR 扩增 *pol* 基因区:使用宝生物工程(大连)有限公司的 One Step RNA PCR Kit (AMV)试剂盒,进行反转录及第 1 轮 PCR 扩增,反应总体积 25 μl,引物为 MAW26 和 RT21^[4]。使用天根生化科技(北京)有限公司的 2×Taq PCR MasterMix 试剂盒,进行第 2 轮 PCR 扩增反应,反应体系 50 μl,引物为 PRO-1 和 RT20^[4]。扩增产物长度为 1.3 kb,包括蛋白酶(*protease*, PR)基因全长(1~99 密码子)和反转录酶(*reverse transcriptase*, RT)基因 1~300 密码子。扩增设阴性和阳性对照,参加国家艾滋病参比实验室的 HIV-1 基因耐药检测室间质评。

(3)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基因技术有限公司纯化和测序。测序采用 3 个正向测序引物 PROS3、RTAS、RTB 和 2 个反向测序引物 PROC1S、RT20S3^[4]。

3. 序列分析:使用 Gene Codes 公司 Sequencher 5.0 软件进行序列拼接, BioEdit 软件进行多序列比对和序列整理。用 Mega 5.1 软件构建 Neighbor-joining (NJ) 系统进化树。重组分析利用 HIV database 的 RIP 3.0 进行分析 (<http://www.hiv.lanl.gov>)。所得序列利用美国 HIV 耐药数据库 (<https://hivdb.stanford.edu/>) 的校正群体耐药分析工具 (the calibrated population resistance tool, CPR) 在线分析^[5]。

4. HIV-1 耐药株传播水平分析:根据 WHO 的 HIV 耐药警戒线调查方案,采用截断顺序抽样法 (truncated sequential sampling, TSS) 进行抽样,即将获得的序列按照采样时间排序,计算累计耐药样品数依次填入“耐药警戒线监测抽样表”中,并与“耐药警戒线监测抽样表”中每行的上、下限值进行比较,当小于下限值或大于上限值便可停止抽样,并判断耐药株传播水平^[2]。传播水平分为低传播水平 (<5%)、中度传播水平 (5%~15%) 和高度传播水平 (>15%)。

5. 统计学分析:应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,率的比较采用 χ^2 检验 (出现理论频数 < 5 时,采用 Fisher 精确法)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. PCR 扩增及测序:72 份符合要求的样本,经扩增和测序,48 份获得可分析的 *pol* 区序列,满足耐药警戒线统计分析要求。

48 例感染者中,男女性别比为 2.2 : 1,年龄范围为 16~24 岁,平均年龄为 20.9 岁。传播途径分布:异性传播占 62.5% (30/48),静脉注射吸毒传播占 33.3% (16/48),男男同性传播占 4.2% (2/48)。民族分布:景颇族 (39.6%, 19/48)、傣族 (29.2%, 14/48)、汉族 (16.7%, 8/48) 和其他民族 (14.6%, 7/48)。职业分布以农民为主,占 66.7% (32/48)。从地区类别来看,48 例感染者中,缅甸籍占 68.8% (33/48),中国籍占 31.2% (15/48)。中国籍和缅甸籍感染者的感染途径构成差异有统计学意义,中国籍感染者以异性传播

为主,缅甸籍感染者中异性传播和注射毒品传播并存(表1)。

表1 2015年德宏州新报告的16~25岁HIV-1感染者48份样本感染途径分布

国籍	例数	感染途径			χ^2 值	P值
		异性传播	注射毒品	同性传播		
外籍	33	17(51.5)	15(45.5)	1(3.0)	7.711	0.014
中国籍	15	13(86.7)	1(6.7)	1(6.7)		
合计	48	30(62.5)	16(33.3)	2(4.2)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

2. 研究对象基因型:利用*pol*区序列进行分型,其中URF占52.1%(25/48),CR01_AE占16.7%(8/48),CRF07_BC占10.4%(5/48),B亚型占6.3%(3/48),C亚型占6.3%(3/48),CRF57_BC占6.3%(3/48),CRF08_BC占2.1%(1/48)。检测到的URF包括BC重组(96.0%,24/25)和CRF01_AE/B重组(4.0%,1/25)。见表2。

3. 耐药相关突变和耐药株的流行率:48例样品中,有4例检测到各携带一个耐药传播相关的突变位点(SDRM),包括T69D、K103N和T215I(表3)。根据耐药警戒线调查的统计方法,将获得的序列按采样时间排序,第26、27、29和43个序列携带SDRM,计算累计耐药样品数并填入《耐药警戒线监测抽样表》中^[2],达到最大样本量47时,停止抽样,此时耐药样品累计数(2)介于上下限之间,属HIV-1耐药株的中度流行水平(5%~15%)。

讨 论

依据WHO耐药警戒线调查的方法,德宏州从

2009年起便开展了耐药传播的调查工作^[6]。通过开展综合防治措施,近年来德宏州每年新报告的感染者出现下降,但其中外籍感染者的比例逐年增加,并超过中国籍感染者的比例。本研究对象中缅甸籍感染者占68.8%,这提示跨境人口的艾滋病防治工作将成为今后当地需要重点解决的问题。目前云南省在边境县已实施边境地区项目,主要通过扩大检测的方式发现潜在的外籍感染者,并加强外籍感染者的管理和随访工作。对常住德宏州的缅甸籍人员开展抗病毒治疗,而且缅甸籍的感染者和中国籍的感染者在治疗过程中无显著性差异,均可获得同质量的抗病毒治疗服务^[7]。近年来,性传播已成为中国籍感染者的主要感染途径,而在本调查中发现低年龄组的缅甸感染者的感染途径主要为注射吸毒,提示边境地区在加强性传播防治的同时,不能忽略已经取得成效的注射吸毒传播的防治工作。

本次调查发现2种HIV-1亚型和3种流行重组形式(circulating recombinant forms, CRFs),以及多种的独特型重组形式(unique recombinant forms, URFs)。由于流行时间长,德宏州流行的HIV-1基因特征复杂,是国内HIV-1基因重组的一个热点地区。本次调查中URFs占到了第一位,其中96.0%的URFs为URFs_BC,这与B亚型和C亚型最早由注射吸毒人员通过跨境传入该地区密切相关。这些URFs_BC在系统进化树中比较分散,表明这些URFs_BC重组类型的多样性。近年来一些新型CRFs从德宏州的感染人群中被鉴定出来,包括

表2 2015年德宏州新报告的16~25岁HIV-1感染者在不同传播途径和国籍间的基因型分布

项目	合计	基 因 型						
		B	C	CRF01_AE	CRF07_BC	CRF08_BC	CRF57_BC	URF
感染途径								
异性传播	30	3(10.0)	2(6.7)	5(16.7)	4(13.3)	1(3.3)	3(10.0)	12(40.0)
注射毒品	16	0	1(6.3)	1(6.3)	1(6.3)	0	0	13(81.3)
同性传播	2	0	0	2(100.0)	0	0	0	0
国籍								
中国籍	15	1(6.7)	0	5(33.3)	2(13.3)	1(6.7)	1(6.7)	5(33.3)
外籍	33	2(6.1)	3(9.1)	3(9.1)	3(9.1)	0	2(6.1)	20(60.6)
合计	48	3(6.3)	3(6.3)	8(16.7)	5(10.4)	1(2.1)	3(6.3)	25(52.1)

注:括号外数据为例数,括内数据为构成比(%)

表3 2015年德宏州新报告的16~25岁HIV-1感染者耐药株的特征

样品编号	地区类别	感染途径	基因型	耐药突变位点			耐药情况 ^a
				PIs	NRTIs	NNRTIs	
YN15S0014	外籍	异性传播	BC	-	-	K103N	H: EFV, NVP
YN15S0017	本县(区)	异性传播	CRF01_AE	-	T215I	-	L: AZT, D4T; P: ABC, DDI
YN15S0021	本县(区)	异性传播	CRF01_AE	-	-	K103N	H: EFV, NVP
YN15S0036	其他省	异性传播	CRF08_BC	-	T69D	-	I: DDI; P: D4T

注:^a根据WHO 2009版SDRM耐药突变位点分析:H为高度耐药;I为中度耐药;L为低度耐药;PIs:蛋白酶抑制剂;NRTIs:核苷类反转录酶抑制剂;NNRTIs:非核苷类反转录酶抑制剂

CRF57_BC^[8]、CRF62_BC^[9]、CRF64_BC^[10]和 CRF65_cpx^[11]。本研究发现了 CRF57_BC。这些 CRFs_BC 可能是相应的 URFs_BC 在人群中传播而形成。

本研究检测到 2 个序列携带针对 NNRTIs 的耐药突变位点:K103N。根据往年的调查,在 2011—2013 年新报告的 HIV-1 感染者中都检测到了携带该位点的耐药毒株^[4,12-13]。本次调查的结果进一步证实了该耐药位点在当地形成了传播。这 2 个携带 K103N 序列的基因型不同,表明其有不同的来源,也提示该位点在当地比较容易形成传播。另外 2 个序列则携带了针对 NRTIs 的耐药突变位点(T215I 和 T69D),两位点在德宏州的治疗人群中报道过^[14]。目前 NRTIs 和 NNRTIs 是一线抗病治疗方案的主要药物,耐药传播位点主要针对这两类药物也是与临床治疗实践相吻合的,提示治疗人群主要是在免费抗病毒治疗体系内服药的。

2009—2014 年耐药警戒线的调查中耐药株的流行率在低度水平和中度水平之间波动,其中 2009 年和 2012 年到达过中度水平^[4,6,12-13,15],而本次调查提示德宏州耐药株的流行率达到中度水平。目前全国大部分地区耐药株传播水平尚处于低度水平^[16-20]。从我国实施免费抗病毒治疗以来,接受抗病治疗的感染者规模在增加,如何减少耐药株的产生和传播一直都是需要关注的问题,特别在目前实施提前抗病毒治疗的防治措施的情形下。为应对耐药传播上升的趋势,应加强对治疗人群的规范治疗及科学管理以减少耐药株的产生,重视对治疗人群的行为干预,以减少耐药株向新近感染人群的传播。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Pham QD, Wilson DP, Law MG, et al. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and Meta-analysis[J]. AIDS, 2014, 28(18): 2751-2762. DOI:10.1097/QAD.0000000000000494.
- [2] 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.
- [3] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 全国艾滋病病毒耐药性检测指南[S]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2012. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. HIV drug resistance testing guide Beijing, Center for Disease Control and Prevention. HIV drug resistance testing guide[S]. 2012.
- [4] 陈敏, 王继宝, 邢辉, 等. 云南省德宏州 2012 年 HIV-1 耐药传播警戒线调查[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(8): 909-912. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.008. Chen M, Wang JB, Xing H, et al. Study on HIV-1 related genetics and threshold on drug resistance in Dehong prefecture of Yunnan province in 2012[J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(8): 909-912. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.008.
- [5] Gifford RJ, Liu TF, Rhee SY, et al. The calibrated population resistance tool: standardized genotypic estimation of transmitted HIV-1 drug resistance[J]. Bioinformatics, 2009, 25(9): 1197-1198. DOI:10.1093/bioinformatics/btp134.
- [6] 马艳玲, 段松, 陈敏, 等. 云南省德宏州 2009 年 HIV-1 耐药株传

- 播水平调查[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(4): 424-425. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.04.022.
- Ma YL, Duan S, Chen M, et al. Survey on HIV drug resistance transmission in Dehong of Yunnan province in 2009[J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(4): 424-425. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.04.022.
- [7] 姚仕堂, 陈敏, 李艳玲, 等. 云南省德宏傣族景颇族自治州 375 例缅甸籍 HIV 感染者和艾滋病患者抗病毒治疗后 HIV 基因耐药情况分析[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(11): 1008-1010. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.11.016. Yao ST, Chen M, Li YL, et al. HIV drug resistance analysis among Burmese with antiretroviral treatment in Dehong Prefecture, Yunnan Province[J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(11): 1008-1010. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.11.016.
- [8] Wei HM, Liu YJ, Feng Y, et al. Genome sequence of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF57_BC) identified from Yunnan, China[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2014, 30(4): 384-388. DOI:10.1089/AID.2013.0228.
- [9] Wei HM, His J, Feng Y, et al. Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF62_BC) in western Yunnan of China[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2014, 30(4): 380-383. DOI:10.1089/AID.2013.0235.
- [10] Hsi J, Wei HM, Xing H, et al. Genome sequence of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF64_BC) identified from Yunnan, China[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2014, 30(4): 389-393. DOI:10.1089/AID.2013.0234.
- [11] Feng Y, Wei HM, Hsi J, et al. Identification of a novel HIV type 1 circulating recombinant form (CRF65_cpx) composed of CRF01_AE and subtypes B and C in Western Yunnan, China[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2014, 30(6): 598-602. DOI:10.1089/AID.2013.0233.
- [12] 陈敏, 王继宝, 邢辉, 等. 云南省德宏州 2011 年 HIV-1 耐药传播警戒线调查[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1096-1097. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.10.025. Chen M, Wang JB, Xing H, et al. Threshold survey on HIV-1 drug resistance in Dehong of Yunnan province in 2011[J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(10): 1096-1097. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.10.025.
- [13] 马艳玲, 王继宝, 邢辉, 等. 云南省德宏州 2013 年 HIV-1 耐药毒株传播警戒线调查结果分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(6): 584-588. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.010. Ma YL, Wang JB, Xing H, et al. Analysis on HIV-1 genetics and threshold of drug resistance in Dehong prefecture of Yunnan Province in 2013[J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(6): 584-588. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.010.
- [14] 杨绍敏, 樊移山, 李惠琴, 等. 云南省德宏和昆明地区高效抗逆转录病毒治疗后 HIV-1 流行毒株 *pol* 区基因变异分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(4): 315-320. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2011.01.006. Yang SM, Fan YS, Li HQ, et al. Investigation of *pol* gene variation of HIV-1 epidemic strains after treatment with HAART at Dehong prefecture and Kunming in Yunnan province[J]. Chin J Lab Med, 2011, 34(4): 315-320. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2011.01.006.
- [15] 陈敏, 王继宝, 邢辉, 等. 云南省德宏州 2014 年 HIV-1 耐药传播警戒线调查[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(2): 206-209. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.011. Chen M, Wang JB, Xing H, et al. Study on the threshold of HIV-1 drug resistance in Dehong prefecture of Yunnan Province in 2014[J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(2): 206-209. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.011.
- [16] 刘杨, 邢辉, 孟建彤, 等. 2013 年成都市 HIV-1 耐药警戒线调查[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(24): 3611-3613. Liu Y, Xing H, Meng JT, et al. Drug resistance threshold survey on HIV-1 in Chengdu in 2013[J]. Chin J Health Lab Technol, 2014, 24(24): 3611-3613.
- [17] 张娜, 蒋岩, 廖清华, 等. 2013 年江西省 HIV-1 耐药警戒线调查[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(3): 425-428. Zhang N, Jiang Y, Liao QH, et al. Drug resistance threshold survey of HIV-1 in Jiangxi province in 2013[J]. Chin J Health Lab Technol, 2015, 25(3): 425-428.
- [18] 邱月峰, 张春阳, 夏品沓, 等. 福建省 2013 年艾滋病病毒耐药警戒线调查[J]. 中国病毒病杂志, 2016, 6(4): 275-278. Qiu YF, Zhang CY, Xia PC, et al. HIV drug resistance threshold survey in Fujian Province of China in 2013[J]. Chin J Viral Dis, 2016, 6(4): 275-278.
- [19] 苏玲, 魏东兵, 杨洪, 等. 四川省 2014 年人类免疫缺陷病毒 1 型耐药警戒线调查[J]. 中国病毒病杂志, 2016, 6(3): 194-197. Su L, Wei DB, Yang H, et al. Drug resistance threshold survey of HIV-1 in Sichuan in 2014[J]. Chin J Viral Dis, 2016, 6(3): 194-197.
- [20] 周全华, 凌华, 邢辉, 等. 重庆市 HIV-1 耐药警戒线调查[J]. 现代预防医学, 2013, 40(20): 3860-3862, 3864. Zhou QH, Ling H, Xing H, et al. Survey on the drug resistance threshold of HIV-1 in Chongqing[J]. Mod Prev Med, 2013, 40(20): 3860-3862, 3864.

(收稿日期: 2016-11-08)

(本文编辑: 斗智)