

· 实验室研究 ·

台州市 2016–2018 年新报告 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药及亚型流行特征分析

徐璐璐¹ 沈伟伟² 陈潇潇² 李桂霞² 许圆圆² 高眉扬¹ 周素娟¹ 林海江² 何纳¹

¹复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032; ²台州市疾病预防控制中心 318000

通信作者: 林海江, Email: fudanlhj@qq.com; 何纳, Email: nhe@fudan.edu.cn

【摘要】 目的 了解台州市新报告 HIV/AIDS 抗病毒治疗(ART)前 HIV-1 耐药情况及亚型流行特点。方法 于 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在台州市开展新报告 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药的横断面调查, RT-PCR 扩增获得 HIV-1 *pol* 基因片段并测序, 提交序列至斯坦福大学耐药数据库, 根据 2014 年 WHO 耐药监测指南的推荐标准, 确定耐药突变位点以及 HIV-1 毒株对抗病毒药物的敏感性。结果 2016–2018 年台州市新报告 HIV/AIDS 中成功获得 HIV-1 *pol* 基因区序列的研究对象 806 例, ART 前 HIV-1 耐药率为 2.9%(23/806), 其中, 非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)、核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)和蛋白酶抑制剂(PIs)耐药率分别为 1.9%(15/806)、0.6%(5/806)和 0.0%。2016–2018 年新报告 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药率依次分别为 1.6%、1.8% 和 4.8%。NNRTIs 和 NRTIs 耐药突变位点以 K103 N(0.7%)和 M184I/V(0.5%)为主。HIV-1 亚型以 CRF01_AE(42.7%, 344/806)、CRF07_BC(28.9%, 233/806)和 CRF08_BC(11.2%, 90/806)为主。同性性传播者 HIV-1 亚型以 CRF01_AE(53.3%, 136/255)和 CRF07_BC(32.2%, 82/255)为主; 异性性传播者 HIV-1 亚型以 CRF01_AE(37.7%, 203/539)、CRF07_BC(27.5%, 148/539)和 CRF08_BC(16.1%, 87/539)为主。结论 2016–2018 年台州市新报告 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药率处于低流行状态, 但存在上升趋势, 需加强对 HIV-1 耐药型毒株的监测工作。

【关键词】 艾滋病病毒/艾滋病; 亚型; 耐药

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10721102-004); 上海市卫生健康委课题(GWTD2015S05)

HIV-1 drug resistance and subtypes in newly reported HIV/AIDS patients before antiretroviral therapy in Taizhou city, 2016–2018

Xu Lulu¹, Shen Weiwei², Chen Xiaoxiao², Li Guixia², Xu Yuanyuan², Gao Meiyang¹, Zhou Sujuan¹, Lin Haijiang², He Na¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Taizhou City Center for Disease Control and Prevention, Taizhou 318000, China

Corresponding authors: Lin Haijiang, Email: fudanlhj@qq.com; He Na, Email: nhe@fudan.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the HIV-1 drug resistance and subtypes in newly reported HIV/AIDS patients before antiretroviral therapy (ART) in Taizhou city. **Methods** A cross-sectional study of HIV-1 drug resistance was conducted among newly reported HIV/AIDS patients before ART in Taizhou from January 2016 to December 2018. HIV-1 *pol* gene sequences were obtained by RT-PCR. The sequences were submitted to the Stanford University drug resistance

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200706-00926

收稿日期 2020-07-06 本文编辑 斗智

引用本文: 徐璐璐, 沈伟伟, 陈潇潇, 等. 台州市 2016–2018 年新报告 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药及亚型流行特征分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(4): 711–715. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200706-00926.



database. The drug resistance mutation and the sensitivity of HIV-1 strains to antiretroviral drugs were determined according to WHO Guidelines on HIV drug resistance surveillance of 2014. **Results** A total of 806 HIV-1 *pol* gene sequences were obtained successfully. The overall HIV-1 drug resistance rate was 2.9% (23/806), 1.9% for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), 0.6% for nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and 0.0% for protease inhibitors (PIs), respectively. From 2016 to 2018, the HIV-1 drug resistance rate was 1.6%, 1.8%, and 4.8%, respectively. The resistance mutations of NNRTIs and NRTIs were mainly K103 N (0.7%) and M184I/V (0.5%). HIV-1 subtypes were mostly CRF01_AE (42.7%, 344/806), CRF07_BC (28.9%, 233/806) and CRF08_BC (11.2%, 90/806). HIV-1 subtypes among homosexually transmitted infections were mostly CRF01_AE (53.3%, 136/255) and CRF07_BC (32.2%, 82/255), and HIV-1 subtypes among heterosexually transmitted infections were mainly CRF01_AE (37.7%, 203/539), CRF07_BC (27.5%, 148/539) and CRF08_BC (16.1%, 87/539). **Conclusion** HIV-1 drug resistance rate among newly reported HIV/AIDS patients before ART remained low in Taizhou during 2016 to 2018, an increasing trend seemed to be notifiable and warrants continuous surveillance of HIV-1 drug resistance.

【Key words】 HIV/AIDS; Subtype; Drug resistance

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10721102-004); Shanghai Municipal Commission of Health (GWTD2015S05)

抗病毒治疗(ART)前 HIV-1 耐药指 HIV/AIDS 接受 ART 之前就存在的耐药。有研究显示 ART 前 HIV-1 耐药与一线 ART 方案疗效差、早期病毒学和免疫学失败以及耐药突变的进一步积累有关^[1-2]。此外,我国自 2016 年实施“发现即治疗”策略以来, HIV/AIDS 生存时间显著延长,接受 ART 人数规模不断扩大,这增加了 HIV-1 耐药株的传播风险,特别是在 WHO 提出“3 个 90%”艾滋病防治目标的背景下,我国艾滋病防控面临着新的挑战。

目前国内关于 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药流行现状的研究大多集中于 2016 年“发现即治疗”策略之前,大部分研究现场为云南省、河南省等 HIV-1 高流行区^[3-4]。本研究分析台州市 2016-2018 年新报告的未接受 ART 的 908 例 HIV/AIDS,了解 ART 前 HIV-1 耐药的流行状况及 HIV-1 亚型流行特点。

对象与方法

1. 研究对象:2016 年 1 月至 2018 年 12 月台州市新报告 HIV/AIDS。纳入标准:①台州市常住居民;②首次确证为 HIV/AIDS;③抗凝血标本 >200 μ l;④未接受 ART;⑤知情同意。相关信息来源于我国艾滋病综合防治基本信息系统。采集的静脉血经处理后置 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存。

2. 实验室检测:

(1) HIV-1 RNA 的提取:使用德国 Roche 公司试剂盒 (high pure viral nucleic acid kit), 根据标准

操作程序从 200 μ l 样品中提取 HIV-1 RNA。

(2) *pol* 区基因的扩增:应用 RT-PCR 进行扩增。2 轮 PCR 均使用日本 TaKaRa 公司生产的试剂盒,使用引物及反应条件见表 1。

(3) 基因测序:PCR 产物送至北京六合华大基因科技有限公司上海分公司完成纯化及基因测序。

(4) 基因亚型及耐药分析:采用 DNASTAR Lasergene 17.0.2.1 软件 SeqMan 程序对基因序列进行编辑和拼接,将拼接好的序列提交至美国 HIV 数据库 (<http://www.hiv.lanl.gov>), 使用 HIV-Blast 在线软件初步判定亚型。使用 ClustalW 2.0.10 软件将待分析序列与各亚型参考株序列多重排列和比对,利用 Mega 7.0.26 软件,采用 Neighbor-Joining (N-J) 法构建系统进化树,bootstrap 设置为 1 000 且自展值 $\geq 70\%$ 判定同一亚型。最后,将序列提交到美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库 (<http://hivdb.stanford.edu>), 耐药标准为 2014 年 WHO 耐药监测指南推荐的 12 种监测药物中有 ≥ 1 种耐药评分 ≥ 15 ^[5], 即判为耐药。

3. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件建立数据库,Excel 2016 软件整理数据,统计分析采用 SPSS 22.0 软件。组间比较采用 χ^2 检验,双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学特征:2016-2018 年台州市新报告 HIV/AIDS 1 008 例中,符合研究对象纳入标准

表 1 2016-2018 年台州市新报告 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 *pol* 基因区扩增引物及反应条件

引物名称	引物序列	基因定位	反应条件
F1a	R:TGAARGAITGYACTGARAGRCAGGCTAAT	2 057-2 085	50 °C 反转录 45 min; 94 °C 预变性 2 min; 94 °C 变性 15 s; 50 °C 退火 20 s; 72 °C 延伸 2 min, 40 个循环; 72 °C 延伸 10 min; 4 °C 保温
F1b	R:ACTGARAGRCAGGCTAATTTTTTAC	2 068-2 092	
RT-R1	R:ATCCCTGCATAAATCTGACTTGC	3 370-3 348	
PRT-F2	F:CTTTARCTTCCTCARATCACTCT	2 243-2 266	94 °C 预变性 4 min; 94 °C 变性 15 s; 55 °C 退火 20 s, 72 °C 延伸 2 min, 40 个循环; 72 °C 延伸 10 min; 4 °C 保温
RT-R2	F:CTTCTGTATGTCATTGACAGTCC	3 326-3 304	

908 例,成功获得 HIV-1 *pol* 基因区序列的研究对象 806 例(88.8%, 806/908),以男性(占 81.0%)、30~50 岁(占 39.8%)、初中及以上文化程度(占 58.6%)、已婚(占 53.2%)、汉族(占 94.2%)、异性性传播(占 66.9%)为主。CD4⁺T 淋巴细胞(CD4)计数<500 个/ μ l 者占 89.8%。见表 2。

2. HIV-1 亚型分布:以 CRF01_AE(42.7%, 344/806)、CRF07_BC(28.9%, 233/806)和 CRF08_BC(11.2%, 90/806)为主,还包括 B/C(6.2%, 50/806)、B(3.6%, 29/806)、CRF55_01B(1.7%, 14/806)、CRF85_BC(1.7%, 14/806)、CRF01_AE/B(1.4%, 11/806)、CRF01_AE/B/C(0.7%, 6/806)、C(0.6%, 5/806)、CRF01_AE/CRF07_BC(0.4%, 3/806)、CRF68_01B(0.3%, 2/806)、CRF01_AE/C(0.3%, 2/806)、A1(0.1%, 1/806)、CRF02_AG(0.1%, 1/806)和 CRF59_01B(0.1%, 1/806)。见表 2。

MSM 中 HIV-1 亚型以 CRF01_AE(53.3%, 136/255)和 CRF07_BC(32.2%, 82/255)为主,其他包括 CRF55_01B(2.4%, 6/255)、B(1.6%, 4/255)和 CRF08_BC(1.2%, 3/255)等;异性性传播者中 HIV-1 亚型以 CRF01_AE(37.7%, 203/539)、CRF07_BC(27.5%, 148/539)和 CRF08_BC(16.1%, 87/539)为主,其他还包括 B(4.6%, 25/539)、CRF85_BC(2.6%, 14/539)和 CRF55_01B(1.5%, 8/539)等。

3. HIV-1 耐药情况:HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药率为 2.9%(23/806),其中,非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)、核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)和蛋白酶抑制剂(PIs)耐药率分别为 1.9%(15/806)、0.6%(5/806)和 0.0%,2 例是 NNRTIs 和 NRTIs 双重耐药(0.2%),1 例是 NNRTIs、NRTIs 和 PIs 三重耐药(0.1%)。不同年龄、不同感染途径和不同 HIV-1 亚型的耐药率差异无统计学意义($P>0.05$)。2016-2018 年耐药率分别为 1.6%(3/183)、1.8%(6/331)和 4.8%(14/292),呈上升趋势(趋势 $\chi^2=4.872, P=0.027$)。

23 例 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药者均为性

表 2 2016-2018 年台州市新报告 HIV/AIDS 人口学特征及抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况

特征	人数 (构成比,%)	耐药数 (率,%)	χ^2 值	P 值
性别			0.543	0.461
男	653(81.0)	20(3.1)		
女	153(19.0)	3(2.0)		
年龄组(岁)			1.091	0.580
<30	205(25.4)	8(3.9)		
30~	321(39.8)	8(2.5)		
>50	280(34.8)	7(2.5)		
文化程度			0.052	0.820
小学及以下	334(41.4)	9(2.7)		
初中及以上	472(58.6)	14(3.0)		
婚姻状况			2.596	0.273
未婚	248(30.8)	9(3.6)		
已婚	429(53.2)	13(3.0)		
离异/丧偶	129(16.0)	1(0.8)		
民族			0.095	0.758
汉	759(94.2)	22(2.9)		
其他	47(5.8)	1(2.1)		
HIV-1 亚型			7.505	0.186
CRF01_AE	344(42.7)	11(3.2)		
CRF07_BC	233(28.9)	6(2.6)		
CRF08_BC	90(11.2)	1(1.1)		
B/C	50(6.2)	1(2.0)		
B	29(3.6)	3(10.3)		
其他	60(7.4)	1(1.7)		
感染途径			0.436	0.804
异性性传播	539(66.9)	15(2.8)		
同性性传播	255(31.6)	8(3.1)		
其他 ^a	12(1.5)	0(0.0)		
初始 CD4(个/ μ l)			0.213	0.644
<500	724(89.8)	20(2.8)		
\geq 500	82(10.2)	3(3.7)		
年份			6.235	0.044
2016	183(22.7)	3(1.6)		
2017	331(41.1)	6(1.8)		
2018	292(36.2)	14(4.8)		

注:^a有缺失数据

传播(同性性传播 8 例、异性性传播 15 例), HIV-1 亚型主要为 CRF01_AE(11 例)、CRF07_BC

(6 例)和 B(3 例)。有 6 例携带 K103 N 耐药突变位点针对依非韦伦(EFV)和奈韦拉平(NVP)高度耐药;4 例携带 M184I/V 耐药突变位点针对恩曲他滨(FTC)和拉米夫定(3TC)高度耐药。针对依非韦伦(EFV)和奈韦拉平(NVP)高度耐药的携带其他耐药突变位点包括 V106M(2 例)、K101E(1 例)和 Y188L(1 例)。见表 3。

讨 论

2016-2018 年台州市新报告 HIV/AIDS ART 前 HIV-1 耐药率为 2.9%,这与 Hua 等^[6]报道 2008-2011 年台州市 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药率(2.7%)、张星灿等^[7]报道 2012-2013 年台州市 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药率(3.1%)结果接近,略高于姚媛等^[8]报道 2014 年台州市 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药率(1.9%)。为了便于比较,认为传播性耐药与 ART 前耐药之间的差异可以忽略^[9],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],因此相较我国 2004-2005 年、2003-2014 年和 2005-2015 年 HIV/AIDS 的 ART 前 HIV-1 耐药率分别为 3.8%、4.7% 和 9.5%^[3-4,11],台州市 ART 前 HIV-1 耐药率仍处于低水平状态,说明台州市现行 ART 方案仍然具有成效。值得注意的是,2016-2018 年台州市新报告 HIV/AIDS 的 ART 前 HIV-1 耐药率分别为 1.6%、1.8%、4.8%,呈现上升趋势。需继续加强对 HIV/AIDS 的 ART 前 HIV-1 耐药的监测工作,预防 HIV-1 耐药型毒株的扩散传播。

本研究发现,CRF01_AE 和 CRF07_BC 是台州市 HIV-1 流行的主要亚型,与该地区以往的研究结果相近^[6-8],也与浙江省 2014-2017 年的调查结果类似^[12],而与我国其他地区 HIV-1 亚型分布有所不同^[13-14]。

值得注意的是,B 亚型 HIV/AIDS 在 ART 前 HIV-1 耐药率与其他亚型差异较大,最近有一项研

表 3 2016-2018 年台州市 23 例新报告 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药突变位点

HIV-1 亚型	性别	年龄(岁)	感染途径	耐药突变位点			抗病毒药物		
				NNRTIs	NRTIs	PIs	NNRTIs	NRTIs	PIs
CRF55_01B	男	44	异性性传播	A98G,V179E	-	-	EFV(L),NVP(I)	-	-
CRF07_BC	女	64	异性性传播	K101E,V179D	-	-	EFV(L),NVP(I)	-	-
CRF07_BC	男	56	同性性传播	K103 N	-	-	EFV(H),NVP(H)	-	-
CRF01_AE	男	42	同性性传播	K103 N	-	-	EFV(H),NVP(H)	-	-
CRF07_BC	男	28	异性性传播	K103 N	-	-	EFV(H),NVP(H)	-	-
CRF01_AE	男	42	异性性传播	K103 N,V179T,G190A	-	-	EFV(H),NVP(H)	-	-
CRF01_AE	男	27	同性性传播	K103 N,Y181C	-	-	EFV(H),NVP(H)	-	-
CRF01_AE	男	30	同性性传播	V106M	-	-	EFV(H),NVP(H)	-	-
CRF01_AE	男	46	异性性传播	V106M,G190A	-	-	EFV(H),NVP(H)	-	-
B/C	男	64	异性性传播	V108I	-	-	NVP(L)	-	-
CRF01_AE	男	29	同性性传播	Y181C	-	-	EFV(I),NVP(H)	-	-
CRF01_AE	男	28	异性性传播	Y181C	-	-	EFV(I),NVP(H)	-	-
CRF01_AE	女	29	异性性传播	G190A	-	-	EFV(I),NVP(I)	-	-
CRF07_BC	男	27	异性性传播	F227C	-	-	EFV(I),NVP(I)	-	-
B	女	41	异性性传播	K238T	-	-	EFV(I),NVP(I)	-	-
B	男	58	异性性传播	-	M41L	-	-	AZT(L),D4T(L)	-
CRF07_BC	男	29	同性性传播	-	D67N	-	-	AZT(L),D4T(L)	-
CRF08_BC	男	53	异性性传播	-	M184I	-	-	ABC(L),FTC(H),3TC(H)	-
CRF07_BC	男	78	异性性传播	-	M184V	-	-	ABC(L),FTC(H),3TC(H)	-
CRF01_AE	男	26	同性性传播	-	T215S	-	-	AZT(L),D4T(L)	-
CRF01_AE	男	51	异性性传播	K103 N,V108I	M184V	-	EFV(H),NVP(H)	ABC(L),FTC(H),3TC(H)	-
CRF01_AE	男	39	异性性传播	K101E,Y181C,G190A	M184I	-	EFV(H),NVP(H)	ABC(L),FTC(H),3TC(H)	-
B	男	41	同性性传播	Y188L	T215S	L90M	EFV(H),NVP(H)	AZT(L),D4T(L)	ATV(L),LPV(L)

注:NNRTIs:非核苷类反转录酶抑制剂;NRTIs:核苷类反转录酶抑制剂;PIs:蛋白酶抑制剂;ABC:阿巴卡韦;AZT:齐多夫定;TDF:替诺福韦;3TC:拉米夫定;D4T:司他夫定;FTC:恩曲他滨;DDI:去羟肌苷;EFV:依非韦伦;NVP:奈韦拉平;LPV:克力芝;ATV:阿扎那韦;DRV:达芦那韦;H:高度耐药;I:中度耐药;L:低度耐药;-:无结果

究表明, B 亚型与更高的传播耐药性相关^[15], 这一结果可能为 ART 提供重要的临床意义。

出现频率较高的耐药突变位点是 K103N、M184V/I、Y181C 和 V106M, 这些位点均可引起相关药物的高水平耐药。在报告的潜在耐药突变位点中, V179D/E、V106I 与 M46I/V 的突变率较高, 其中 V179D/E 突变率高达 4.1%, V179D/E 和 V106I 会导致 NNRTIs 的潜在耐药, 包括 EFV、NVP、依韦韦林和利匹韦林; M46I/V 会导致 PIs 的潜在耐药, 包括阿扎那韦、克力芝、福沙那韦、茚地那韦。我国目前一线 ART 方案并不包括 PIs, 因此, ART 前 HIV-1 耐药突变主要归因于 NNRTIs 和 NRTIs^[16]。

综上所述, 2016–2018 年台州市新报告 HIV/AIDS 的 ART 前 HIV-1 耐药水平处于低流行状态, 但存在上升趋势, 随着 ART 规模的扩大, 需加强 HIV-1 耐药型毒株的监测工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kityo C, Boerma RS, Sigaloff KCE, et al. Pretreatment HIV drug resistance results in virological failure and accumulation of additional resistance mutations in Ugandan children[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(9): 2587-2595. DOI:10.1093/jac/dkx188.
- [2] Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, et al. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(5):655-663. DOI:10.1093/cid/civ963.
- [3] 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 Univ: Health Sci*, 2015, 47(3): 474-482. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2015.03.020.
- [4] 吴楠楠, 殷明琪, 袁瑞, 等. 我国 HIV 亚型与耐药性 Meta 分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(11): 1546-1554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.11.022. Wu NN, Yin MQ, Yuan R, et al. HIV genetic subtypes and HIV drug resistance in China: a Meta-analysis[J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(11): 1546-1554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.11.022.
- [5] World Health Organization. Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy (pre-treatment HIV drug resistance)[EB/OL]. (2014-07)[2020-06-01]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112802/9789241507196_eng.pdf?sequence=1.
- [6] Hua J, Lin H, Ding Y, et al. HIV drug resistance in newly diagnosed adults in a rural prefecture of eastern China[J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(3): 663-672. DOI: 10.1017/S0950268814001174.
- [7] 张星灿, 吴琼海, 沈伟伟, 等. 浙江省台州地区新确诊 HIV 感染者耐药突变研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(2): 107-110. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.02.001. Zhang XC, Wu QH, Shen WW, et al. HIV drug resistance among newly-diagnosed HIV-infected patients in Taizhou prefecture of Zhejiang Province[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2015, 19(2): 107-110. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.02.001.
- [8] 姚媛, 吴琼海, 沈伟伟, 等. 浙江省台州市 2014 年新确诊 HIV 感染者原发性耐药研究[J]. *中国初级卫生保健*, 2016, 30(9): 52-54, 57. DOI:10.3969/j.issn.1001-568X.2016.09.0020. Yao Y, Wu QH, Shen WW, et al. Research on HIV drug resistance among newly-diagnosed HIV-infected patients in Taizhou prefecture of Zhejiang province in 2014[J]. *Chin Prim Health Care*, 2016, 30(9): 52-54, 57. DOI: 10.3969/j.issn.1001-568X.2016.09.0020.
- [9] Steegen K, Carmona S, Bronze M, et al. Moderate levels of pre-treatment HIV-1 antiretroviral drug resistance detected in the first South African national survey[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0166305. DOI: 10.1371/journal.pone.0166305.
- [10] 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 2:25-36.
- [11] 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.
- [12] Xu YF, Peng XR, Peng XM, et al. Characterization of HIV-1 subtypes and transmitted drug resistance among treatment-naive HIV-infected individuals in Zhejiang, China, 2014-2017[J]. *Arch Virol*, 2018, 163(8): 2233-2237. DOI:10.1007/s00705-018-3839-1.
- [13] Yuan R, Cheng H, Chen LS, et al. Prevalence of different HIV-1 subtypes in sexual transmission in China: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(10): 2144-2153. DOI: 10.1017/S0950268816000212.
- [14] Xiao PP, Li JJ, Fu GF, et al. Geographic distribution and temporal trends of HIV-1 subtypes through heterosexual transmission in China: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(7):830. DOI:10.3390/ijerph14070830.
- [15] Li YJ, Gu LJ, Han Y, et al. HIV-1 subtype B/B' and baseline drug resistance mutation are associated with virologic failure: a multicenter cohort study in China[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68(3): 289-297. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000473.
- [16] Ding YY, Ma ZH, He JY, et al. Evolving HIV epidemiology in Mainland China: 2009-2018[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2019, 16(6):423-430. DOI:10.1007/s11904-019-00468-z.