

• 论 著 •

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^{*}

张 燕,李一平,周 瑒,苏 玲,叶 黎,李 玲,杨 洪,梁 姝,袁 丹[△]

四川省疾病预防控制中心,四川成都 610041

摘 要:**目的** 分析 2016—2019 年四川地区接受人类免疫缺陷病毒(HIV)-1 抗病毒治疗患者的治疗效果及耐药性。**方法** 选取 2016—2019 年四川地区接受 HIV-1 抗病毒治疗半年以上且 HIV-1 载量检测 $>1\ 000$ cps/mL 艾滋病感染者作为研究对象,2016—2019 年每年纳入耐药监测的研究对象依次为 22 552、41 628、57 745 和 101 599 例,对其进行 RT-PCR 和 pol 区基因检测,登录美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库,在线分析查找耐药突变位点和突变种类,用 Aliview 构建基因进化树,并确定基因亚型。采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,比较不同年份的耐药性及不同亚型耐药突变位点的差异。**结果** 2016—2019 年四川地区艾滋病感染者病毒学失败率依次为 24.91%(5 617 例)、14.02%(5 838 例)、11.72%(6 769 例)和 11.54%(11 725 例),呈连续下降趋势($P<0.05$),但部分市州如资阳、甘孜病毒学失败率呈上升趋势($P<0.05$)。对 2016—2019 年艾滋病感染者中病毒学失败的样本进行耐药检测,成功获得序列分别为 4 602、4 514、5 731 和 9 313 例。2016—2019 年四川地区艾滋病感染者发生耐药的主要亚型是 CRF07_BC、CRF01_AE、CRF08_BC 和 CRF85_BC 亚型,各亚型耐药率平均值为 55.25%、27.19%、8.30%、3.74%。**结论** 四川地区 HIV-1 抗病毒治疗工作总体保持较好水平,全省大部分地区病毒学失败率呈平稳下降趋势,但部分市州呈上升趋势或病毒学失败率高于 10%,应注重该地区的抗病毒治疗管理工作,四川地区耐药率总体呈上升趋势,应分析原因并采取相应对策及措施,防止耐药株的产生和传播。

关键词:人类免疫缺陷病毒; 抗病毒治疗; 耐药检测; 耐药突变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.016 **中图法分类号:**R512.91

文章编号:1673-4130(2022)08-0973-06 **文献标志码:**A

Analysis of treatment efficacy and drug resistance of patients receiving HIV-1 antiretroviral therapy in Sichuan area from 2016 to 2019^{*}

ZHANG Yan,LI Yiping,ZHOU Chang,SU Ling,YE Li,LI Ling,YANG Hong,LIANG Shu,YUAN Dan[△]

Sichuan Center for Disease Control and Prevention,Chengdu,Sichuan 610041,China

Abstract:**Objective** To analyze the treatment efficacy and drug resistance of patients receiving human immunodeficiency virus(HIV)-1 antiretroviral therapy in Sichuan area from 2016 to 2019. **Methods** HIV infectors who received HIV-1 antiretroviral therapy for more than six months and HIV-1 load test $>1\ 000$ cps/mL from 2016 to 2019 in Sichuan area were selected as subjects. From 2016 to 2019,22 552 cases,41 628 cases,57 745 cases and 101 599 cases were included in drug resistance monitoring each year, respectively, and RT-PCR and pol gene detection were conducted. The sequencing results were analyzed online at the HIV drug resistance database of Stanford University to determine the drug resistance mutations in the HIV strains isolated from the patients. The subtypes of the drug-resistant strains were analyzed by creating a phylogenetic tree by using the Aliview software. Chi-square test or Fisher's exact test were used to compare the differences of drug resistance in different years and mutation sites of drug resistance in different subtypes. **Results** From 2016 to 2019,the virus suppression failure rate of AIDS infected patients in Sichuan area was 24.91%(5 617 cases),14.02%(5 838 cases),11.72%(6 769 cases) and 11.54%(11 725 cases),showing a continuous down-

^{*} 基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(20PJ121);四川省科技厅科研项目(2020YJ0449)。

作者简介:张燕,女,技师,主要从事艾滋病实验室检测工作研究。 [△] 通信作者,E-mail:ydtv1130@163.com。

本文引用格式:张燕,李一平,周瑒,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.

ward trend($P < 0.05$). However, the rate of virus suppression failure in some cities and prefectures, such as Ziyang and Ganzi, showed an increasing trend($P < 0.05$). A total of 4 602, 4 514, 5 731 and 9 313 successful sequences were obtained from the samples of HIV infectors with virus suppression failure from 2016 to 2019. The main subtypes of drug resistance in HIV infectors in Sichuan area from 2016 to 2019 were CRF07_BC, CRF01_AE, CRF08_BC and CRF85_BC, and the average drug resistance rates of each subtype were 55.25%, 27.19%, 8.30% and 3.74%. **Conclusion** The quality of HIV-1 antiretroviral therapy in Sichuan area maintained a good level and the rate of virus suppression failure showed a steady decreasing trend. However, we should pay attention to that the rate of virus suppression failure higher than 10% or has been increasing for 4 consecutive years. In addition, the rate of drug resistance in Sichuan area is on rise, we should analyze the reasons and take measures to prevent the generation and transmission of the drug resistant strains.

Key words: human immunodeficiency virus; antiretroviral therapy; drug-resistance test; drug-resistant mutation

越来越多的艾滋病感染者经诊断发现自身的感染状况,并选择接受抗病毒治疗,其治疗比例的提高和药物使用频率的增加使得人类免疫缺陷病毒(HIV)在选择压力下产生突变,对药物敏感的野生毒株逐渐被耐药株取代,使得耐药株成为优势株,造成艾滋病感染者抗病毒治疗效果下降或失败,因此其耐药问题已然成为保证抗病毒治疗效果和提高艾滋病感染者生存质量方面的一个重要挑战^[1-4]。通过 HIV 耐药监测,可及时发现抗病毒治疗患者是否出现耐药,了解全省的耐药情况,指导临床及时调整治疗方案,对治疗失败和产生耐药的原因及时作出科学分析,尽快遏制耐药株的传播和流行。本研究对 2016—2019 年四川地区接受 HIV-1 抗病毒治疗半年以上艾滋病感染者进行耐药监测,以评估艾滋病感染者抗病毒治疗效果及其在四川地区的耐药情况,并为后续抗病毒治疗方案的制订和药物选择提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016—2019 年四川地区接受 HIV-1 抗病毒治疗半年以上且 HIV-1 载量检测 $> 1\ 000$ cps/mL 艾滋病感染者作为研究对象,2016—2019 年每年纳入耐药监测的研究对象依次为 22 552、41 628、57 745 和 101 599 例,研究对象在接受艾滋病抗病毒治疗前,均进行了知情同意告知。本次调查经四川省疾病预防控制中心伦理委员会审查批准,编号为 SCCDCIRB 第 2021-025 号。

1.2 仪器与试剂 全自动核酸提取仪 MagNA Pure LC 2.0(罗氏公司),QIAxcel 毛细管电泳仪(凯杰公司),Eppendorf 5333-47507 型 PCR 仪, MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit-High Performance 试剂盒(罗氏公司),accessquick RT-PCR System(A1702)试剂盒(美国 Promega 公司), $2 \times$ Taq PCR MasterMix 试剂盒(天根生化公司)。

1.3 方法

1.3.1 HIV-1 RNA 提取 使用罗氏高纯度核酸提取试剂盒,根据标准操作程序提取 HIV-1 RNA。

1.3.2 PCR 扩增 HIV-1 pol 基因区 使用 accessquick RT-PCR System(A1702)试剂盒,进行反转录和第 1 轮扩增,反应体系为 $25\ \mu\text{L}$,引物为 MAW26 和 RT21;使用 $2 \times$ Taq PCR MasterMix 试剂盒,以第 1 轮扩增反应产物为模板进行第 2 轮扩增,反应体系为 $50\ \mu\text{L}$,引物为 PRO-1 和 RT20^[5]。扩增产物长度为 $1\ 200\ \text{kb}$,包含了蛋白酶和逆转录酶区。反应条件参考《HIV 耐药监测策略和检测技术》^[6]。

1.3.3 测序 将 PCR 产物经毛细管电泳后, $1\ 200\ \text{bp}$ 处出现条带的扩增产物送北京诺赛公司进行进一步的纯化和一代测序。

1.3.4 序列分析 将测得的序列结果用软件 Sequencher 5.0 编辑和拼接,然后将拼接结果用软件 Bioedit 进行校正,同时与 HIV-1 M 组各亚型及 O 组、N 组参考毒株^[7] pol 基因序列进行比对,比对好的序列用 ALiview 软件构建基因进化树,并确定基因亚型,登录美国斯坦福大学耐药数据库(<http://hivdb.stanford.edu>),在线分析发生耐药突变的位点和突变类型。

1.3.5 数据分析 利用 WPS 2020 建立数据库,计算病毒学失败率和耐药率,病毒学失败率 = HIV-1 载量大于 $1\ 000\ \text{cps/mL}$ 的人数/接受 HIV-1 载量检测的人数 $\times 100\%$;耐药率 = 耐药人数/HIV-1 载量大于 $1\ 000\ \text{cps/mL}$ 的人数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,率的比较采用 χ^2 检验,理论频数 < 5 时,采用 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒学失败率分析 2016—2019 年四川地区艾

滋病感染者病毒学失败率依次为 24.91%(5 617 例)、14.02%(5 838 例)、11.72%(6 769 例)和 11.54%(11 725 例),呈连续下降趋势($P<0.05$),其中自贡、泸州、德阳、绵阳、内江、乐山、南充、宜宾、广安、雅安、巴中、凉山地区病毒学失败率呈下降趋势($P<0.05$),但部分市州如资阳、甘孜病毒学失败率呈上升趋势($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2016—2019 年四川地区艾滋病感染者病毒学失败率比较

地区	耐药监测数(<i>n</i>)				病毒学失败率(%)					
	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	<i>P</i>
成都	7 086	10 981	17 377	15 220	3.33	4.64	3.68	5.60	43.137	<0.001
自贡	1 282	1 781	2 465	3 957	6.32	8.65	4.95	4.45	24.275	<0.001
攀枝花	810	1 066	1 389	1 765	11.73	9.76	12.67	8.90	2.807	0.094
泸州	1 725	2 553	3 511	5 552	17.86	15.67	15.27	10.79	70.488	<0.001
德阳	1 160	1 588	2 093	3 223	18.71	16.37	12.61	10.70	60.216	<0.001
绵阳	1 468	2 066	2 675	3 314	13.56	10.02	10.32	9.69	10.929	0.001
广元	285	219	598	762	10.53	15.98	12.04	9.71	1.512	0.219
遂宁	462	632	1 252	2 632	12.12	8.86	9.90	10.30	0.097	0.755
内江	1 736	2 584	3 691	5 042	13.31	11.69	12.49	10.85	6.273	0.012
乐山	962	1 398	1 941	2 942	20.06	12.02	9.74	6.25	147.704	<0.001
南充	958	1 272	1 875	3 016	14.30	11.56	10.88	8.36	30.217	<0.001
眉山	824	1 335	1 956	3 054	7.89	9.66	8.13	9.17	0.351	0.554
宜宾	1 205	2 062	3 770	7 672	18.09	17.65	17.08	14.61	19.342	<0.001
广安	921	1 192	1 681	2 896	15.31	12.67	13.21	12.26	4.109	0.043
达州	2 005	2 418	2 653	3 708	9.33	9.39	9.84	10.17	1.442	0.230
雅安	556	762	1 054	1 416	19.24	17.45	13.00	14.48	9.076	0.003
巴中	222	268	436	637	15.32	12.69	14.68	8.95	6.783	0.009
资阳	1 036	1 074	1 871	2 773	6.76	7.54	9.03	10.64	17.667	<0.001
阿坝	82	114	150	260	10.98	15.79	10.67	17.69	1.816	0.178
甘孜	41	97	214	482	4.88	4.12	7.48	12.66	9.191	0.002
凉山	6 929	6 166	5 093	31 276	43.31	38.19	39.62	16.47	3 098.345	<0.001
合计	22 552	41 628	57 745	101 599	24.91	14.02	11.72	11.54	1 996.926	<0.001

2.2 耐药率分析 对 2016—2019 年艾滋病感染者中病毒学失败的样本进行耐药检测,成功获得序列分别为 4 602、4 514、5 731 和 9 313 例,2016—2019 年艾滋病感染者病毒学失败的样本中每年依次有 1 612 例(28.7%)、1 634 例(27.99%)、2 451 例(36.21%)和 3 896 例(33.23%)出现不同程度耐药,其中每年依次有 1 531 例(94.98%)、1 542 例(94.37%)、2 086 例(85.11%)和 3 707 例(95.15%)对非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)耐药,814 例(50.5%)、900 例(55.08%)、1 657 例(67.61%)和 1 786 例(45.84%)对核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)耐药,92 例(5.71%)、95 例(5.81%)、117 例(4.77%)和 196 例(5.03%)对蛋白酶抑制剂(PIs)耐药。2016—2019 年自贡、内江、凉山及四川地区的耐药率呈上升趋势

($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2016—2019 年四川地区艾滋病感染者耐药率比较(%)

地区	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	<i>P</i>
成都	36.44	32.22	36.78	33.10	0.283	0.589
自贡	44.44	30.52	39.34	46.59	4.144	0.042
攀枝花	40.00	37.50	32.39	36.94	0.703	0.402
泸州	27.60	37.25	44.59	38.73	1.606	0.205
德阳	36.41	34.23	39.02	41.16	2.862	0.091
绵阳	41.21	40.10	47.46	38.63	1.056	0.304
广元	50.00	31.43	25.00	39.19	1.395	0.238
遂宁	51.79	32.14	25.00	42.80	0.884	0.347
内江	27.27	31.13	37.09	33.27	5.534	0.019
乐山	34.72	30.36	31.75	29.35	1.224	0.269

续表 2 2016—2019 年四川地区艾滋病感染者
耐药率比较(%)

地区	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	χ^2	<i>P</i>
南充	33.58	36.05	43.14	36.90	0.590	0.442
眉山	50.77	41.09	43.40	33.21	3.345	0.067
宜宾	38.99	32.14	37.73	39.07	2.639	0.104
广安	39.01	27.15	37.39	35.49	2.381	0.123
达州	43.32	22.91	42.91	37.14	0.042	0.837
雅安	30.84	38.35	41.61	37.56	3.272	0.070
巴中	29.41	35.29	37.50	45.61	1.884	0.170
资阳	50.00	50.62	49.11	45.42	0.422	0.516
阿坝	33.33	33.33	31.25	30.43	0.508	0.476
甘孜	100.00	75.00	37.50	42.62	1.503	0.220
凉山	21.63	19.53	29.14	27.73	91.803	<0.001
合计	28.70	27.99	36.21	33.23	82.317	<0.001

2.3 各个亚型中突变位点分析 2016—2019 年四川地区病毒学失败的艾滋病感染者中发生耐药的样本主要亚型有 CRF07_BC、CRF01_AE、CRF08_BC 和 CRF85_BC 亚型。2016—2019 年 CRF07_BC 亚型每年依次为 917 例(56.89%)、888 例(54.35%)、1 269 例(51.77%)和 2 260 例(58.01%)；2016—2019 年 CRF01_AE 亚型每年依次为 453 例(28.1%)、494 例(30.23%)、694 例(28.31%)和 862 例(22.13%)；

2016—2019 年 CRF08_BC 亚型每年依次为 108 例(6.7%)、128 例(7.83%)、251 例(10.24%)和 328 例(8.42%)；2016—2019 年 CRF85_BC 亚型每年依次为 34 例(2.11%)、43 例(2.63%)、107 例(4.37%)和 228 例(5.85%)。从表 3 可以看出各亚型对 NRTIs 发生耐药性突变的主要位点均为 M184V/I 和 K65R/E,对 NNRTIs 发生耐药性突变的主要位点为 K103N/S,该位点耐药突变率呈现逐年升高趋势。对 PIs 发生耐药性突变的主要位点为 Q58E,其中 D67N、K65R/E、K70R/E、G190A 位点在 CRF01_AE 亚型中发生耐药突变频率高于其他亚型,V179D/E 位点在 CRF85_BC 亚型中耐药突变率较高。2017 年 Q58E 位点在 CRF85_BC 亚型中耐药突变率高于其他亚型(*P*<0.05),其余 3 年均均在 CRF07_BC 亚型中突变率较高。2016 年 M184V/I 位点在 CRF85_BC 亚型中耐药突变率高于其他亚型,之后连续 3 年均均在 CRF07_BC 亚型中突变率较高。2016 年和 2018 年 K103N/S 位点在 CRF01_AE 亚型中耐药突变率高,2017 年和 2019 年在 CRF85_BC 亚型中耐药突变率较高。2016、2018、2019 年 V106M/V 在 CRF85_BC 亚型中耐药突变率较高。2016—2018 年连续 3 年 Y181C 位点在 CRF85_BC 亚型中耐药突变率较高,2019 年在 CRF01_AE 亚型中发生耐药突变频率较高。

表 3 2016—2019 年四川地区艾滋病感染者不同亚型毒株的耐药突变情况[*n*(%)]

年份	突变位点	CRF07_BC	CRF01_AE	CRF08_BC	CRF85_BC	其他亚型	χ^2	<i>P</i>
2016 年	D67N	21(0.66)	75(9.00)	1(0.31)	4(5.06)	8(4.26)	162.631	<0.001
	M184V/I	77(2.42)	90(10.80)	16(4.97)	10(12.66)	14(7.45)	125.260	<0.001
	K65R/E	47(1.48)	63(7.56)	6(1.86)	3(3.80)	13(6.91)	100.243	<0.001
	K70R/E	11(0.35)	13(1.56)	2(0.62)	0(0.00)	4(2.13)	18.502	0.001
	K103N/S	151(4.75)	142(17.05)	40(12.42)	7(8.86)	25(13.30)	155.306	<0.001
	G190A	4(0.13)	29(3.48)	4(1.24)	2(2.53)	3(1.60)	73.912	<0.001
	V179D/E	3(0.09)	27(3.24)	4(1.24)	4(5.06)	5(2.66)	82.61	<0.001
	V106M/V	40(1.26)	37(4.44)	0(0.00)	4(5.06)	6(3.19)	44.043	<0.001
	Y181C	27(0.85)	48(5.76)	4(1.24)	5(6.33)	8(4.26)	78.758	<0.001
2017 年	Q58E	55(1.73)	2(0.24)	1(0.31)	1(1.27)	2(1.06)	16.097	0.002
	D67N	77(2.56)	103(11.43)	15(4.29)	6(7.14)	9(5.14)	124.287	<0.001
	M184V/I	349(11.62)	314(34.85)	61(17.43)	18(21.43)	53(30.29)	279.126	<0.001
	K65R/E	107(3.56)	118(13.10)	18(5.14)	3(3.57)	28(16.00)	142.877	<0.001
	K70R/E	92(3.06)	109(12.10)	18(5.14)	4(4.76)	12(6.86)	115.682	<0.001
	K103N/S	515(17.14)	214(23.75)	62(17.71)	22(26.19)	37(21.14)	23.740	<0.001
	G190A	94(3.13)	156(17.31)	24(6.86)	2(2.38)	21(12.00)	237.911	<0.001
	V179D/E	130(4.33)	84(9.32)	10(2.86)	10(11.90)	26(14.86)	70.385	<0.001
	V106M/V	143(4.76)	82(9.10)	7(2.00)	5(5.95)	13(7.43)	34.934	<0.001

续表 3 2016—2019 年四川地区艾滋病感染者不同亚型毒株的耐药突变情况[n(%)]								
年份	突变位点	CRF07_BC	CRF01_AE	CRF08_BC	CRF85_BC	其他亚型	χ^2	P
2018 年	Y181C	121(4.03)	130(14.43)	21(6.00)	14(16.67)	23(13.14)	142.623	<0.001
	Q58E	54(1.80)	4(0.44)	2(0.57)	3(3.57)	0(0.00)	17.076	0.001
	D67N	128(3.93)	141(10.32)	26(4.21)	11(4.25)	12(5.24)	78.736	<0.001
	M184V/I	603(18.50)	403(29.50)	90(14.59)	40(15.44)	87(37.99)	129.865	<0.001
	K65R/E	189(5.80)	165(12.08)	30(4.86)	21(8.11)	30(13.10)	70.736	<0.001
	K70R/E	164(5.03)	155(11.35)	31(5.02)	10(3.86)	20(8.73)	69.977	<0.001
	K103N/S	697(21.38)	314(22.99)	138(22.37)	57(22.01)	61(26.64)	4.396	0.359
	G190A	162(4.97)	213(15.59)	38(6.16)	13(5.02)	28(12.23)	160.601	<0.001
	V179D/E	212(6.50)	107(7.83)	15(2.43)	32(12.36)	42(18.34)	77.780	<0.001
2019 年	V106M/V	248(7.61)	135(9.88)	17(2.76)	29(11.20)	22(9.61)	35.114	<0.001
	Y181C	188(5.77)	146(10.69)	34(5.51)	28(10.81)	33(14.41)	57.604	<0.001
	Q58E	65(1.99)	2(0.15)	0(0.00)	1(0.39)	0(0.00)	48.279	<0.001
	D67N	159(2.61)	120(7.38)	22(2.81)	18(4.07)	14(3.74)	86.345	<0.001
	M184V/I	838(13.76)	441(27.12)	92(11.75)	74(16.74)	108(28.88)	218.567	<0.001
	K65R/E	283(4.65)	170(10.46)	38(4.85)	38(8.60)	53(14.17)	122.545	<0.001
	K70R/E	199(3.27)	139(8.55)	26(3.32)	19(4.30)	25(6.68)	92.244	<0.001
	K103N/S	1 375(22.59)	454(27.92)	207(26.44)	140(31.67)	117(31.28)	45.318	<0.001
	G190A	239(3.93)	245(15.07)	43(5.49)	25(5.66)	34(9.09)	276.305	<0.001
	V179D/E	363(5.96)	131(8.06)	40(5.11)	48(10.86)	74(19.79)	120.467	<0.001
	V106M/V	426(7.00)	184(11.32)	19(2.43)	61(13.80)	59(15.78)	116.001	<0.001
	Y181C	218(3.58)	157(9.66)	34(4.34)	24(5.43)	52(13.90)	156.328	<0.001
	Q58E	97(1.59)	1(0.06)	5(0.64)	3(0.68)	4(1.07)	29.295	<0.001

注:2016 年艾滋病感染者病毒学失败的样本中 CRF07_BC、CRF01_AE、CRF08_BC、CRF85_BC 和其他亚型分别为 3 180 例、833 例、322 例、79 例、188 例;2017 年艾滋病感染者病毒学失败的样本中 CRF07_BC、CRF01_AE、CRF08_BC、CRF85_BC 和其他亚型分别为 3 004 例、901 例、350 例、84 例、175 例;2018 年艾滋病感染者病毒学失败的样本中 CRF07_BC、CRF01_AE、CRF08_BC、CRF85_BC 和其他亚型分别为 3 260 例、1 366 例、617 例、259 例、229 例;2019 年艾滋病感染者病毒学失败的样本中 CRF07_BC、CRF01_AE、CRF08_BC、CRF85_BC 和其他亚型分别为 6 088 例、1 626 例、783 例、442 例、374 例。

3 讨 论

2016—2019 年四川地区抗病毒治疗覆盖率也在不断提高,如何在治疗过程中防止耐药发生和耐药株的传播及流行显得尤为重要。本研究结果显示,四川地区病毒学失败率呈连续下降趋势,说明其抗病毒治疗工作总体保持较好水平。但其中泸州、德阳、宜宾、内江、广安、雅安和凉山州病毒学失败率仍高于 10%,提示应及时进行耐药监测,分析治疗失败的原因。凉山的病毒学失败率仍然高于大部分市州,但较往年明显下降,反映了凉山州在开展艾滋病防治攻坚工作以来抗病毒治疗工作已取得一定成效,治疗质量明显提高。资阳、甘孜病毒学失败率连续 4 年呈上升趋势,考虑受扩大检测和扩大治疗的影响,后续应加强宣教,提高质量,进一步规范抗病毒治疗管理工作。2016—2019 年成都市病毒学失败率和耐药率均保持较低水平,这也说明成都市抗病毒治疗工作质量较高。成都相较于四川其他市州经济水平高,医务人员流动性低、专业素养好等,这些因素均有利于提高抗

病毒治疗工作质量。2016—2019 年自贡、内江、凉山地区艾滋病感染者抗病毒的耐药率呈现上升趋势,可能是由于近几年随着扩大抗病毒治疗覆盖面,四川地区 HIV-1 载量检测力度和检测及时性不断提高,耐药监测范围逐年扩大,耐药率也随之升高。应分析具体耐药情况,尽快更换二线治疗药物,加强督促服药,降低耐药率,在扩大艾滋病感染者抗病毒治疗覆盖面的同时需加强用药督导,保证治疗质量,定期对艾滋病感染者进行 CD4⁺T 细胞检测和 HIV-1 载量检测,对 HIV-1 载量大于 1 000 cps/mL 但未发生耐药的艾滋病感染者加以重视,指导和督促其正确用药,防止潜在耐药株的形成。

根据四川地区 2016—2019 年病毒学失败的艾滋病感染者中发生耐药的情况来看,主要亚型有 CRF01_AE、CRF07_BC、CRF08_BC 和 CRF85_BC 亚型,其中 CRF01_AE 和 CRF07_BC 亚型的耐药率相对较高,CRF85_BC 亚型在耐药中的占比虽然较低,但连续 4 年呈上升趋势。本研究结果显示,对 NRTIs

发生耐药性突变的位点在 CRF01_AE 中发生耐药突变频率高于其他亚型,对 NNRTIs 和 PIs 发生耐药性突变的位点在 CRF85_BC 中耐药突变率较高。耐药突变多以 NNRTIs 和 NRTIs 为主,尤其是 NNRTIs,突变率达到 95%以上,与文献[8-9]研究结果一致,说明近几年四川地区耐药株的亚型构成和药物突变类型没有发生明显变化,各亚型对 NRTIs 发生耐药性突变的主要位点均为 M184V/I 和 K65R/E,与钟活麟等^[10]研究结果相似。对 NNRTIs 发生耐药性突变的主要位点为 K103N/S,与文献[11-13]研究结果一致,该位点在 CRF01_AE 和 CRF85_BC 亚型中突变频率较高且呈逐年上升趋势,目前已有科学研究表明,K103N/S 位点是接受 NNRTI 类药物治疗患者中最常见同时也是非常重要的突变,它会对所有 NNRTI 类药物引起 20~30 倍的耐药性^[14],应加强监测。多个位点如 D67N、K65R/E、K70R/E、G190A 在 CRF01_AE 亚型中发生耐药突变的频率高于其他亚型,M184V/I、Q58E 位点在 CRF07_BC 亚型中突变频率较高,与 DONG 等^[15]研究结果一致,今后应加强对感染 CRF01_AE 亚型毒株患者的耐药监测和用药督导,减缓耐药发生。V179D/E、V106M/V 和 Y181C 位点在 CRF85_BC 亚型中耐药突变率较高,其中 V179D/E 突变会降低 NNRTI 类药物的敏感性^[16],后续工作中应加强对该位点的关注,且 CRF85_BC 亚型是近年来四川地区新鉴定的重组亚型^[17],从分析结果可以看出该毒株已成为四川地区耐药株的主要亚型之一,耐药突变频率较高,提示该毒株传播速度快,流行范围广,应加强监测,及时进行干预。产生耐药的最主要原因之一是服药依从性差,按时服药能够降低耐药发生的风险,近一半患者是由于不按要求服药等原因导致体内药物不能稳定保持在最适浓度,造成病毒株在药物压力下产生突变,发生耐药。服药依从性是决定抗病毒治疗成功的最关键因素^[18],因此在启动抗病毒治疗前首先要做好依从性教育,加强对患者的服药监督,并定期评估。今后仍需对包括未治疗人群在内的艾滋病感染者加强耐药监测,还可以通过分子传播网络的建立判断耐药株的传播情况,针对性的对重点案例进行调查干预,防止耐药株的进一步传播和扩散。

参考文献

[1] 中国疾病预防控制中心. 写在艾滋病防治“三个 90%”策略目标收官之际[J]. 中华预防医学杂志,2020,54(11): 1180-1183.

[2] 吕繁,陈方方. 艾滋病疫情估计及结果解读要点[J]. 中华流行病学杂志,2019,40(10):1191-1196.

[3] 余爱玲,王晓蕊,白莉,等. 甘肃省某机构 2015 年抗病毒

治疗病人 HIV 耐药结果分析[J]. 中国艾滋病性病, 2016,22(11):864-866.

[4] 栗翠林,肖静,汪笛,等. 一线抗病毒治疗失败 HIV/AIDS 患者治疗前耐药特征分析[J]. 中国艾滋病性病,2021,27 (5):453-456.

[5] 陈会超,王继宝,邢辉,等. 德宏傣族景颇族自治州 2017 年 HIV-1 感染者抗病毒治疗前耐药和病毒基因亚型研究 [J]. 中华流行病学杂志,2019,40(8):982-987.

[6] 中国疾病预防控制中心. HIV 耐药监测策略和检测技术 [M]. 北京:人民卫生出版社,2010.

[7] SIMON F,MAUCLERE P,ROQUES P,et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type I distinct from group M and group O[J]. Nat Med,1998,4 (9):1032-1037.

[8] 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.

[9] 袁丹,苏玲,刘红露,等. 四川省 CRF01_AE 和 CRF07_BC 亚型 HIV-1 毒株耐药性分析[J]. 中华预防医学杂志, 2015,49(10):901-906.

[10] 钟活麟,梁志伟,等. 2011—2012 年广东省人类免疫缺陷 病毒/获得性免疫缺陷综合征患者的耐药情况分析[J]. 中国药物经济学,2015,10(7):72-74.

[11] 兰芸,蔡卫平,李凌华,等. 2015 年广东省抗病毒治疗失 败艾滋病患者非核苷类逆转录酶抑制剂耐药相关基因突 变分析[J]. 中华临床感染病杂志,2017,10(1):14-19.

[12] 钟敏,李韩平,李惠琴,等. 云南省 2012 年人类免疫缺陷 病毒感染者和艾滋病患者抗病毒治疗失败基因型耐药情 况分析[J]. 中华传染病杂志,2015,33(1):30-33.

[13] 李韩平,刘伟,刘海霞,等. 广西壮族自治区 133 例艾滋病 患者抗病毒治疗效果评价[J]. 中华流行病杂志,2007,28 (1):338-342.

[14] 孙杰莲. 艾滋病 HAART 治疗耐药的现状趋势及新进展 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(39):193-194.

[15] DONG K, YE L, LENG Y, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance among patients with antiretroviral therapy failure in Sichuan, China, 2010—2016[J]. Tohoku J Exp Med,2019,247(1):1-12.

[16] VINK J, MCFAUL K, BRADSHAW D, et al. Does the presence of a mutation at position V179 impact on virological outcome in patients receiving antiretroviral medication[J]. J Infect,2016,72(5):632-633.

[17] SU L, WEI D B, YANG H, et al. Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant Form(CRF85_BC) in Si-chuan, China[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2016, 32 (9):895-899.

[18] 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版) [J/CD]. 新发传染病电子杂志,2019,4(2):65-82.