

怀化市艾滋病患者抗病毒治疗效果及耐药影响因素分析

于红缨¹, 李勇忠¹, 卫学丰², 刘立亚³, 谢知兵¹, 王培¹

1. 怀化市第一人民医院, 湖南 怀化 418000; 2. 怀化市疾病预防控制中心, 湖南 怀化 418000
3. 湖南医药学院检验医学院, 湖南 怀化 418000

摘要: **目的** 了解怀化市艾滋病患者接受抗病毒治疗的效果及耐药状况, 分析影响耐药产生的相关因素。 **方法** 对就诊于怀化市第一人民医院艾滋病门诊及病房的抗病毒治疗时间超过1年, 且年龄为18岁以上的367例HIV感染者及AIDS患者, 检测CD4⁺T淋巴细胞和病毒载量, 对病毒载量大于1 000 copies/ml的标本进行HIV耐药基因型检测分析, 并分组对治疗前CD4⁺T淋巴细胞水平、治疗依从性等级及抗病毒治疗期间合并应用抗结核药物的比例进一步统计分析。

结果 86.65%的治疗者采用一线治疗方案, 92.37%的治疗者达到病毒学抑制, 7.63%的治疗者出现病毒学失败, 13.89%的治疗者CD4⁺T淋巴细胞低于200个/μl, 18例治疗者发生耐药, 耐药发生率4.90%。耐药组与非耐药对照组在治疗前CD4⁺T淋巴细胞水平、治疗依从性等级及抗病毒治疗期间合并应用抗结核药物的比例经统计学分析, 差异有统计学意义。

结论 怀化市接受艾滋病抗病毒治疗患者总体疗效显著, 少数患者出现耐药, 其耐药与治疗前CD4⁺T淋巴细胞水平、治疗依从性及抗病毒治疗期间合并应用抗结核药物存在相关性。

关键词: 艾滋病; 抗病毒治疗; 耐药; 影响因素

中图分类号: R512.91 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2020)04-0455-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.04.019

Anti-retroviral therapeutic effect and factors influencing drug resistance in HIV/AIDS patients in Huaihua city

YU Hong-ying¹, LI Yong-zhong¹, WEI Xue-feng², LIU Li-ya³, XIE Zhi-bing¹, WANG Pei¹

1. The First People's Hospital of Huaihua City, Huaihua, Hunan 418000, China;
2. Huaihua Municipal Center for Disease Control and Prevention, Huaihua, Hunan 418000, China;
3. School of Laboratory Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect and drug resistance of HIV/AIDS patients with highly active anti-retroviral therapy (HAART) in Huaihua city, and to analyze the related factors affecting drug resistance. **Methods** CD4⁺T-lymphocyte and viral load were detected in 367 HIV/AIDS patients treated with antiviral therapy for more than one year in the AIDS clinic and wards of the First People's Hospital of Huaihua City and aged above 18 years. We performed HIV drug resistant genotype test in the samples with viral load greater than 1,000 copies/ml, and further statistically analyzed the level of CD4⁺T-lymphocyte before the treatment, the grade of treatment compliance and the proportion of using anti-tuberculosis drugs during HAART treatment based on grouping. **Results** Among the patients in the study, 86.65% used first-line therapy, 92.37% achieved virological inhibition, 7.63% had virological failure and 13.89% had CD4⁺T-lymphocyte less than 200 cells/μl. 18 patients developed drug resistance, and the incidence rate of drug resistance was 4.90%. There were statistically significant differences in the level of CD4⁺T-lymphocyte before the treatment, the grade of treatment compliance and the proportion of using anti-tuberculosis drugs during HAART treatment between the drug-resistant group and the non-drug-resistant control group. **Conclusions** The overall curative efficacy of patients receiving anti-retroviral therapy in Huaihua city was remarkable. A few patients developed drug resistance, and there was a correlation between their drug resistance and the level of CD4⁺T-lymphocyte before the treatment, the grade of treatment compliance, using anti-tuberculosis drugs during HAART treatment.

Key words: acquired immunodeficiency syndrome; highly active anti-retroviral therapy; drug resistance; influencing factor

基金项目: 吉首大学校级自然科学研究项目(吉大发[2018]22号)

作者简介: 于红缨(1975-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事传染病临床工作。

艾滋病, 即获得性免疫缺陷综合征, 是一种由 HIV 感染引起的继发性免疫缺陷性疾病。高效联合抗反转录病毒治疗 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 通过抑制 HIV 病毒复制, 延缓疾病的进程, 极

大地降低了 HIV 感染相关病死率^[1],提高了 HIV 感染人群的生存时间及生活质量。我国从 2003 年底开始实施“四免一关怀”政策,经过十余年积极有效的防治体系建设,艾滋病已逐步从致死性疾病转变为可控的慢性病毒感染性疾病。然而 HAART 治疗并不能够彻底清除感染者体内的 HIV 病毒,患者需要终身服用抗病毒药物,随着治疗时间延长,抗病毒药物的耐药及不良反应相关问题不断累积,并逐步成为制约感染者治疗效果和生存的主要因素。本研究对怀化市接受抗病毒治疗 1 年以上的 HIV 感染者及 AIDS 患者的抗病毒疗效及耐药性进行了回顾性分析,进一步探讨了 HIV 感染者及 AIDS 患者抗病毒治疗过程中的耐药变异发生情况及其影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1—12 月就诊于怀化市第一人民医院感染病中心艾滋病门诊及住院病房,年龄大于 18 岁,接受 HAART 1 年以上 HIV 感染者或 AIDS 患者 367 例,所有患者治疗前免疫印迹法确证实验均为阳性,按照国家免费抗病毒治疗手册应用抗病毒治疗药物方案。

1.2 研究方法

1.2.1 检测方法和指标 来源于艾滋病门诊的 301 名患者均由怀化市疾病预防控制中心提供的免费 HIV RNA 检测及 CD4⁺T 淋巴细胞计数检测,2018 年 1—4 月期间采集患者的 EDTA 抗凝静脉血 8~10 ml,24 h 内应用 BD FACSCanto II 流式细胞仪进行 CD4⁺T 淋巴细胞计数,血样送湖南省疾病预防控制中心应用罗氏 Cobas TaqMan 96 实时荧光定量 PCR 仪,采用 Cobas TaqMan HIV-1 Test V 2.0 试剂盒进行 HIV-1 RNA 检测(检测下限 20 copies/ml),标本采集后 2 周内完成病毒载量的检测。来源于住院部的 66 名患者于 2018 年 1—12 月住院期间采集 EDTA 抗凝静脉血 6ml 送上海必诺检测有限公司,应用 Abbott m2000 RealTime 全自动病毒载量检测系统及配套试剂盒进行 HIV-1 RNA 检测(检测下限 40 copies/ml),同时送本院检验科 BriCyte E6 流式细胞仪进行 CD4⁺T 淋巴细胞计数。

1.2.2 耐药检测 经检测 HIV-1 RNA 病毒载量大于 1 000 copies/ml 以上样品,外送上海必诺检测有限公司,应用德国 Qiagen 公司 QIAamp[®] Viral RNA Mini Kit 试剂盒提取 RNA,根据 TRUGENETM HIV-1 基因型耐药检测系统进行病毒逆转录扩增、测序以及耐药分析。序列对比网站为美国斯坦福大学的 HIV 序列网络数据库(<http://hivdb.Stanford.edu>)。利用该数

据库提供的 HIV 耐药突变信息进行分析,作出样本对药物敏感、潜在耐药、低度耐药、中度耐药或者高度耐药的结论,耐药评分低度以上的耐药才认定对药物耐药^[2]。

1.2.3 依从性计算 按照《国家免费抗病毒治疗手册》(第三版)将抗病毒治疗者实际服药比例 $\geq 95\%$ 作为服药依从性好的判定标准,每日用药方案每月漏服 ≤ 1 次或每日两次方案每月漏服 ≤ 3 次认定为服药依从性 $\geq 95\%$ 。

1.2.4 分组统计 耐药组及非耐药对照组患者 HAART 期间有无合并应用抗结核治疗,合并应用利福平等抗结核药物超过 1 月认定为有合并抗结核用药,否则认定为无合并抗结核用药。

1.2.5 统计学方法 利用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,描述性统计分析研究对象治疗后的免疫学效果,病毒学效果,分析耐药与服药前 CD4⁺T 淋巴计数及服药依从性、合并用药情况等因素关系。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 进行统计描述,采用 Kolmogorov-Smirnov 和 Shapiro-Wilk 检验验证是否正态性分布,正态分布资料比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况 367 名患者中男性 276 例,女性 91 例。年龄在 19~73 岁之间,平均年龄 (40.36 ± 14.01) 岁。其中 318 例患者(86.65%)采用一线抗病毒治疗方案:2 种核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)联合 1 种非核苷类反转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)。NRTIs 药物包括:替诺福韦酯(TDF)、阿巴卡韦(ABC)、齐多夫定(AZT)、拉米夫定(3TC);NNRTIs 药物包括:依非韦仑(EFV)、奈韦拉平(NVP)。49 例采用二线治疗方案:2 种 NRTIs 联合 1 种蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)或整合酶抑制剂(integrase strand transfer inhibitors, INSTIs),PIs 药物为洛匹那韦/利托那韦(LPV/r),INSTIs 药物包括拉替拉韦(RAL)、多替拉韦(DTG)。具体方案及比例如下:3TC + TDF + EFV: 279 例(76.02%), 3TC + AZT + EFV: 13 例(3.54%), 3TC + AZT + NVP: 17 例(4.63%), 3TC + TDF + NVP: 7 例(1.91%), 3TC + ABC + EFV: 2 例(0.54%), 3TC + TDF + LPV/r: 37 例(10.08%), 3TC + AZT + LPV/r: 9 例(2.45%), 3TC + TDF + DTG: 2 例(0.54%), 3TC + TDF + RAL: 1 例(0.27%)。

2.2 CD4⁺T 淋巴细胞计数情况 367 例治疗者中,51 例(13.89%)CD4⁺T 淋巴细胞低于 200 个/ μ l,249 例(67.85%)CD4⁺T 淋巴细胞介于 200~500 个/ μ l 之间,67 例(18.26%)CD4⁺T 淋巴细胞大于 500 个/ μ l。基于前期对 BriCyte E6 及 BD FACSCanto II 流式细胞仪样品检测比对具有一致性,与既往相关研究^[3]相符,两种检测方式的结果均纳入研究。

2.3 病毒载量的检测情况 根据病毒载量检测结果分为病毒抑制组(病毒载量<1 000 copies/ml),病毒学失败组(病毒载量 \geq 1 000 copies/ml)。结果显示本研究中 339 例(92.37%)接受抗病毒治疗 1 年以上的患者达到病毒学抑制,28 例(7.63%)患者出现病毒学失败。

2.4 耐药情况 对病毒载量 \geq 1 000 copies/ml 以上的 28 例患者,采集血样进行耐药检测,其中 21 例患者检测到突变位点,根据数据库分析存在不同程度即高度、中度、低度或潜在耐药,根据耐药评分低度以上的耐药才认定对药物耐药,18 例发生耐药,总耐药率 4.90%(18/367)。此 18 例患者采用的抗病毒治疗方案均为一线治疗方案,其中 3TC+TDF+EFV 方案 12 例,3TC+AZT+NVP 4 例,3TC+TDF+NVP 1 例,3TC+AZT+EFV 1 例。NRTIs 耐药主要突变位点中以

M184V/I 为主,NNRTIs 耐药主要突变位点中以 V179D/T 及 G190A/T/S 为主,PIs 发现 1 例 M46L 突变(潜在耐药)。3TC 及 FTC 高度耐药有 14 例,ABC 高度耐药 11 例,TDF 高度耐药 3 例,EFV 高度耐药 14 例,NVP 高度耐药 15 例。各种抗病毒药物在 21 例检测到突变的患者中高度耐药突变的频率依次为 NVP:71.43%,3TC:66.67%,EFV:66.67%,ABC:52.38%,其他见表 1。耐药病例一般情况及耐药突变情况见表 2。

表 1 21 例患者耐药检测出各种基因突变的频率(*n*,%)

药品类别	药品名	高度耐药	中度耐药	低度耐药	潜在耐药	敏感
NRTIs	3TC	14(66.67)	/	1(4.76)	/	6(28.57)
	FTC	14(66.67)	/	1(4.76)	/	6(28.57)
	ABC	11(52.38)	1(4.76)	3(14.29)	/	6(28.57)
	AZT	1(4.76)	2(9.52)	1(4.76)	/	17(80.95)
	TDF	3(14.29)	6(28.57)	2(9.52)	/	10(47.62)
NNRTIs	EFV	14(66.67)	2(9.52)	/	4(19.05)	1(4.76)
	ETR	4(19.05)	6(28.57)	2(9.52)	6(28.57)	3(14.29)
	NVP	15(71.43)	/	/	5(23.81)	1(4.76)
	RPV	9(42.86)	2(9.52)	2(9.52)	5(23.81)	3(14.29)
PIs	ATV/r	/	/	/	1(4.76)	20(95.24)
	DRV/r	/	/	/	/	21(100.00)
	LPV/r	/	/	/	1(4.76)	20(95.24)

表 2 耐药病例基本信息及耐药突变位点情况

患者编号	前期抗病毒治疗方案	治疗时间(月)	治疗前 CD4 计数(个/ μ l)	治疗依从性(%)	抗结核治疗史	NRTIs 耐药突变位点	NNRTIs 耐药突变位点	PIs 耐药突变位点
H1	3TC+AZT+NVP	67	50	<95	无	M41L,D67N,K70R,V75M,M184V L210W,T215F,K219Q	V106M,V179D,M230L	无
H2	3TC+TDF+EFV	68	36	<95	无	K65R,K70T,M184V	V106M,Y188C	无
H3	3TC+TDF+EFV	30	80	\geq 95	有	L74V,Y115F,M184V	K101H,E138Q,Y181C,G190A	无
H4	3TC+AZT+NVP	26	75	\geq 95	有	D67N,K70R,L74I,M184V,K219Q	K101E,Y181C,G190S	无
H5	3TC+TDF+EFV	27	6	\geq 95	无	无	A98G,L100I,Y181C,G190A	无
H6	3TC+TDF+EFV	56	241	<95	无	K65R,V75M,M184I	A98G,V179T,G190T	无
H7	3TC+TDF+EFV	52	126	<95	有	L74I,M184V	K101E,G190S	无
H8	3TC+TDF+EFV	61	89	\geq 95	有	D67N,K70E,M184I,L210W,T215A	L100I,K103N,H221Y	无
H9	3TC+TDF+EFV	30	9	\geq 95	无	L74I,M184V	A98G,G190S	无
H10	3TC+TDF+EFV	38	42	<95	有	D67G,K70E,Y115F,M184V	V179E	无
H11	3TC+TDF+EFV	48	56	\geq 95	有	K65R,M184I	L100I,K103N,M230L	无
H12	3TC+TDF+EFV	30	104	\geq 95	无	K65N,D67N,Y115F,K219R	无	无
H13	3TC+AZT+NVP	27	36	<95	无	D67G,K70E,Y115F,M184V	K103N,V106M	无
H14	3TC+TDF+EFV	57	211	<95	无	M184V	K103N,P225H,M230L	无
H15	3TC+TDF+NVP	80	167	<95	无	M184I	Y181C,K101H	无
H16	3TC+AZT+NVP	77	251	<95	无	M184I	V106M,V179D,F227L	无
H17	3TC+TDF+EFV	103	214	<95	有	无	V106I,V179E,Y188L	M46L
H18	3TC+TDF+EFV	54	140	<95	有	无	V179D	无

2.5 耐药相关因素统计分析 我们将所有患者按耐药情况分为两组,18例已检测存在耐药的患者为耐药组,在其余349例患者中按1:2比例选取与耐药组性别、服药时间基本匹配的36例一线抗病毒治疗方案患者作为非耐药对照组,调取两组患者确诊HIV感染时所测CD4⁺T淋巴细胞计数值,采用*t*检验进行两组间的比较,对照组高于耐药组,差异有统计学意义($P < 0.05$);采用 χ^2 检验进行两组的治疗依从性等级和HAART治疗期间是否合并应用抗结核药物等相关因素的比较,差异都有统计学意义($P < 0.05$),对照组依从性 $\geq 95\%$ 比例高于耐药组,耐药组合并应用抗结核药物治疗比例高于对照组,见表3。

表3 耐药组与对照组治疗前CD4计数、治疗依从性及合并应用抗结核药物情况的比较

分组	例数	治疗前CD4计数 (个/ μl)	治疗依从性		合并应用抗结核药物	
			$\geq 95\%$	$< 95\%$	是	否
耐药组	18	107.39 \pm 79.73	7	11	9	9
对照组	36	291.33 \pm 121.12	34	2	1	35
统计学值		$t = -5.828$	$\chi^2 = 17.337$		$\chi^2 = 14.743$	
P值		0.000	0.000		0.000	

3 讨论

怀化市地处湘西南地区,是连接中西部地区的交通枢纽城市,近年来艾滋病的新发现病例持续增高,新发确认HIV感染及AIDS病例人数位于湖南省前列,截至2018年底,怀化市及辖区各县市接受HAART治疗的HIV/AIDS患者已超过2000余人。本研究选取的病例为就诊于怀化市第一人民医院艾滋病门诊及住院病房,来源于怀化市鹤城区及部分辖区各县市的HIV/AIDS患者。研究显示怀化市目前HIV感染人群HAART治疗方案绝大多数仍为国家免费提供的一线治疗方案,极少数一线治疗失败者已经开始应用整合酶抑制剂拉替拉韦或多替拉韦,HAART治疗用药谱的扩展让疾病治疗有了新的方向,同时在药物不良反应及药物相互作用的应对上对临床一线医生提出了新的要求。近年来随着政府部门加强对防治艾滋病相关知识的宣传力度以及“四免一关怀”政策的进一步落实,艾滋病抗病毒依从性教育得以充分实施,HIV/AIDS患者HAART治疗的依从性较前些年有明显好转,本研究对接受HAART治疗1年以上HIV/AIDS患者的HIV载量检测提示92.37%治疗者达到病毒学抑制,7.63%治疗者出现病毒学失败,CD4⁺T淋巴细胞检测提示13.89%治疗者低于200个/ μl 。HAART治疗的最终目标是通过控制HIV/AIDS患者的病毒复制提高患者的

CD4⁺T淋巴细胞数量,重建患者免疫功能,目前国外一些研究将HAART治疗后CD4⁺T细胞计数低于200个/ μl 或CD4⁺T细胞数量的增长不足基线20%的现象定义为免疫重建不良^[4],本研究提示在病毒学抑制良好人群中存在较多免疫重建不良的状况,这将是我们在今后抗病毒治疗中需进一步密切关注的人群。

本研究对病毒载量大于1000 copies/ml以上共28例患者采集血样进行耐药检测,21例检测存在不同程度耐药,根据耐药评分低度以上的耐药才认定对药物耐药,18例患者确认发生耐药。我们检测中发现各种抗病毒药物在检测到突变的患者中突变的频率最高的是NNRTIs,NVP耐药突变率71.43%,EFV耐药突变率66.67%,其次是NRTIs,3TC耐药突变率66.67%,这几类药物都是我国用药时间较长的一线药物,突变考虑与长期药物选择压力造成的继发性耐药有关。研究中发现恩曲他滨在检测中也出现了比较高的耐药突变率,恩曲他滨未在我国免费治疗体系大规模中应用,目前在本市HIV/AIDS人群中无应用者,但是由于恩曲他滨与3TC有着共同的耐药突变位点M184V,因而也出现较高的耐药突变率,因此研究者认为在今后的经治HIV/AIDS患者中应用恩曲他滨需非常慎重。目前我国在HIV职业暴露中首选推荐方案为替诺福韦酯/恩曲他滨+拉替拉韦或其他整合酶抑制剂^[5],鉴于目前恩曲他滨的高耐药率,对于一些高传染性的HIV暴露,研究者认为则更需强调替诺福韦酯与拉替拉韦的规范化用药,从而避免阻断治疗的失败。本研究中还发现了1例患者存在M46L突变,该突变为蛋白酶抑制剂洛匹那韦/利托那韦的潜在耐药位点,这提示HIV-1病毒的在长期药物选择下的高变异性,也对目前HAART治疗新药物的研发及应用提出了更迫切的要求。

本研究中患者耐药检出比例为4.90%,低于早期报道的湖南省艾滋病抗病毒耐药水平^[6]及国内浙江等地的调查结果^[7]。在耐药相关因素的研究中发现,耐药组与非耐药对照组治疗前CD4⁺T淋巴细胞计数水平有统计学意义。既往很多研究也表明基线CD4⁺T淋巴细胞计数低是治疗后出现耐药的危险因素^[8-9],考虑与低CD4⁺T淋巴细胞艾滋病患者常常合并各种感染,对HAART的药物耐受性较差及免疫重建更困难均有关。这提示对于HIV感染者早诊断早治疗是争取长期生存的有效保证。在服药依从性方面,研究显示耐药患者组与非耐药对照组治疗依从性差异有统计学意义,这与既往的研究^[10]一致,这提示通过依从性教育、加强随访督导以及积极控制药物不良反应来提高HIV感染者及艾滋病患者抗病毒治疗的依从性始终是艾滋病防治

工作的重点。本市属于湘西南偏远地区,近年来检测出 HIV 原发性耐药的病例极少,由于前期耐药检测的不可及性,未能对本研究中耐药患者治疗前耐药状况做出明确评价,考虑所有研究患者均为抗病毒治疗 1 年以上,耐药发生仍考虑为继发性因素为主。

研究还对耐药组及非耐药组 HAART 治疗同时合并应用抗结核药物的比例做了统计分析,发现耐药组合并应用抗结核药物治疗比例高于对照组 ($P < 0.05$)。结核病是 HIV 感染者最为常见的机会感染之一,2015 年世界卫生组织的数据显示 35% 的艾滋病死亡是由于结核病所致^[11],艾滋病合并结核感染是目前国内重要的公共卫生问题。本研究提示进行 HAART 治疗的 AIDS 患者合并应用抗结核药物可能诱发 HAART 药物耐药的发生,考虑抗结核药物中利福平是最强的肝脏 P_{450} 酶诱导剂,它与 PIs 或 NNRTIs 联用均可导致这些药物血药浓度下降。目前国内相关指南已明确指出避免利福平与 PIs 联用,但仍认可利福平与 EFV 的联用,而利福平与 EFV 联用可导致 EFV 药时曲线下面积下降 26%^[12],早期部分学者认为在体重超过 60 kg 的患者中,EFV 与利福平联用时需要将 EFV 增加至 800 mg/d^[12],2001 年 Marzolini 等^[13]发现 EFV 血药浓度低于 1 mg/L 的患者病毒学失败率达 50%。目前本省尚缺乏对抗病毒药物的血药浓度监测手段,绝大部分患者抗病毒一线药物均包含 EFV,如出现合并结核感染,治疗上仍旧沿用常规方案,这必然导致部分患者 EFV 长期处于低血药浓度状态,诱发 EFV 耐药的发生,进而促使其他抗病毒药物发生耐药。因此,对于 HIV 合并结核感染患者,需更加密切观测耐药发生情况,建议进行 EFV 血药浓度监测,必要时调整 EFV 剂量。当然本研究由于耐药样本量较少,因而还需进一步开展大样本量的论证研究。

目前艾滋病仍无根治手段,HIV/AIDS 患者需终身抗病毒治疗,随着扩大化治疗持续推进,应提倡 HIV 感染者尽早抗病毒治疗,并及时进行病毒载量及耐药监测^[14],同时对合并其他感染者在抗病毒药物及其他药物联用时注意药物之间相互作用,建议尽可能监测各种药物的血药浓度,最大程度地发挥抗病毒治疗带来

的益处,也避免诱发耐药的发生。

参考文献

- [1] Anglemeyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review[J]. AIDS, 2014, 28 Suppl 2: S105-118.
- [2] Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(2): 694-701.
- [3] 王维维, 奚迪, 袁向亮, 等. 不同流式细胞分析仪检测淋巴细胞亚群的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(5): 361-365.
- [4] Prieto-Hinojosa A, Knight A, Compton C, et al. Reduced thymic output in elite athletes[J]. Brain Behav Immun, 2014, 39: 75-79.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(12): 705-724.
- [6] 碧碧云, 贺健梅, 邹潇白, 等. 湖南省 252 例艾滋病患者抗病毒治疗效果及耐药分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(7): 964-967.
- [7] 陈琳, 潘晓红, 杨介者, 等. 浙江省 273 名抗病毒治疗患者 HIV-1 毒株耐药性及其影响因素研究[J]. 疾病监测, 2010, 25(11): 869-873.
- [8] Nannini EC, Han X, O'Brien WA, et al. Genotypic HIV-1 drug resistance testing in antiretroviral-naïve subjects in Houston, Texas[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002, 29(3): 317-319.
- [9] Xing H, Wang X, Liao L, et al. Incidence and associated factors of HIV drug resistance in Chinese HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62408.
- [10] 张曼, 胡清海, 程华, 等. 中国部分地区人免疫缺陷病毒耐药及其影响因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(12): 942-944.
- [11] World Health Organization. Tuberculosis fact sheet[EB/OL]. (2017-02-15) [2019-06-20]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
- [12] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. HIV 合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(2): 81-90.
- [13] Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients[J]. AIDS, 2001, 15(1): 71-75.
- [14] 张超, 付钰淋, 李华, 等. 陕西省 HIV/AIDS 患者接受抗病毒治疗后病毒载量结果及其影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(4): 397-399.

收稿日期: 2019-06-23