

云南省 576 例齐多夫定或替诺福韦方案治疗失败的 HIV/AIDS 患者基因型耐药差异性分析

潘小满^{1,2}, 李健健², 张米², 刘家法², 杨翠先², 杨壁琿², 董兴齐^{1,2}

1. 昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明 650000; 2. 云南省传染病专科医院艾滋病关爱中心, 云南 昆明 650301

摘要: **目的** 比较抗病毒治疗药物齐多夫定 (zidovudine, AZT) 与替诺福韦 (tenofovir, TDF) 治疗失败后 HIV/AIDS 患者基因型耐药突变差异性并探讨相关影响因素。 **方法** 收集经一线治疗方案治疗半年以上且基因型耐药检测结果为耐药的患者的信息, 通过单因素检验确定与 AZT 或 TDF 耐药相关变量, 再通过多重对应分析获得变量的相互关系。 **结果** 使用含 AZT 或 TDF 治疗方案患者 576 例, 常见的耐药突变有 M184V/I、D67N、K70R/E/Q、K65R 及 T69N, 单因素分析显示接受含此两种药物方案治疗情况下患者年龄 ($\chi^2 = 3.503, P = 0.320$) 及感染途径 ($\chi^2 = 3.122, P = 0.210$) 无相关性, 突变位点 ($\chi^2 = 104.438, P = 0.000$)、病毒载量 ($\chi^2 = 17.284, P = 0.000$)、CD4⁺T 淋巴细胞 ($\chi^2 = 33.338, P = 0.000$)、性别 ($\chi^2 = 8.904, P = 0.003$) 及治疗时长 ($\chi^2 = 40.081, P = 0.000$) 相关; 感染多重对应分析显示突变方式为 AZT 与患者治疗时长大于 2 年 (>25 月)、病毒载量 <10 000 copies/ml、CD4⁺T 淋巴细胞计数 ≥ 200 cells/mm³ 有关, TDF 治疗方案则与患者在治疗时长为 2 年 (0~24 月)、病毒载量 ≥ 10 000 copies/ml、CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200 cells/mm³ 以及 K65R 表现出聚集性。 **结论** 多重对应分析极其适用于 HIV 耐药人口学及突变的研究; M184V/I 与 D67N 及 K70R/E/Q 出现相关性, 与含 TDF 方案相比, NRTIs 常见突变多以含 AZT 方案引起, T69N 与 AZT 耐药出现低病毒载量有关, 长期使用含 AZT 方案过程中需密切监测基因型耐药, 含 TDF 治疗方案中早期应积极监测病毒载量与 CD4⁺T 淋巴细胞数。

基金项目: “十三五”科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治项目”(2018ZX10721102)

作者简介: 潘小满 (1993-), 男, 硕士在读, 研究方向: 传染病流行病学。潘小满和李健健对本文有同等贡献

通信作者: 董兴齐, E-mail: dongxq8001@126.com。

耐药率 4.9%, 是由于 V106I 突变产生对 NNRTIs 类药物 DOR 低度耐药; 在注射吸毒和血源性传播感染人群未检出耐药病例, 可能与病例数较少有关。

在本研究中, 需引起关注的是在 MSM 人群中检出的 13 例亚型为 CRF55_01B 的样本全部发生 V179E 突变, 在异性性感染途径中检出的 3 例, 有 2 例发生 V179E 突变, 推测 V179E 可能是 CRF55_01B 毒株的天然多态性位点, 也有可能是携带 V179E 突变的 CRF55_01B 基因病毒株正在珠海扩散开来, 并由 MSM 人群传播到异性性行为人群。因此, 对 CRF55_01B 基因型要加强监测和研究。

参考文献

- [1] 李玮, 周毅, 黄珊子, 等. 珠海市 2016 年艾滋病疫情特征分析[J]. 医学信息, 2018, 31(3): 123-125.
- [2] 吴建军, 邢辉, 沈月兰, 等. 2008 年安徽省原发 HIV-1 感染者耐药毒株变异情况研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(1): 33-35.
- [3] 于国龙, 秦冰, 鄢心革, 等. 广东男男性行为 HIV-1 感染者中耐药情况及基因型分布[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 7(3): 156-160, 198.
- [4] 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: 129-135.

- [5] 李扬, 张晶, 冯毅, 等. 2015 年中国部分地区 16~25 岁 HIV 感染者毒株基因特征及耐药株传播调查[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(3): 176-180.
- [6] 吴昊, 张亚丽, 高凯, 等. 广州市 2015 年男男性行为者 HIV-1 感染者亚型和耐药研究[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(6): 569-572.
- [7] Han X, An M, Zhang W, et al. Genome sequences of a novel HIV-1 circulating recombinant form, CRF55_01B, identified in China[J]. Genome Announc, 2013, 1(1): e00050-12.
- [8] Li Z, Liao L, Feng Y, et al. Trends of HIV subtypes and phylogenetic dynamics among young men who have sex with men in China, 2009-2014[J]. Sci Rep, 2015, 5: 16708.
- [9] Zhao J, Cai W, Zheng C, et al. Origin and outbreak of HIV-1 CRF55_01B among MSM in Shenzhen, China[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014, 66(3): e65-e67.
- [10] 孔东锋, 王晓辉, 秦彦珉. 深圳市 528 例 HIV-1 感染者的分子流行病学特征[J]. 中国热带医学, 2015, 15(5): 562-564.
- [11] 石向东, 陈琳, 杨峰嵘, 等. 深圳市 2010 年 HIV-1 分子流行病学调查[J]. 中国热带医学, 2012, 12(2): 192-194, 197.
- [12] 杨绍敏, 钟敏, 杨壁琿, 等. 云南省 2008—2012 年 HIV-1 耐药基因型检测情况[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 20(1): 9-12.
- [13] 舒远路, 杨翠先, 张米, 等. 云南省 HIV-1 主要流行亚型毒株的耐药突变分析[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(11): 1080-1084, 1114.

收稿日期: 2020-01-13

关键词: 人类免疫缺陷病毒-1;抗逆转录病毒治疗;突变位点;多重对应分析

中图分类号:R512.91 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-3110(2020)12-1412-05 **DOI:**10.3969/j.issn.1006-3110.2020.12.002

Differential analysis of genotype drug resistance in 576 HIV/AIDS patients who failed treatment with a zidovudine-containing or tenofovir-containing regimen in Yunnan Province

PAN Xiao-man^{1,2}, LI Jian-jian², ZHANG Mi², LIU Jia-fa², YANG Cui-xian², YANG Bi-hun², DONG Xing-qi^{1,2}

1. School of Public Health, Kunming Medicine University, Kunming, Yunnan 650000, China;

2. Yunnan Provincial Infectious Disease Hospital, Yunnan AIDS Care Center, Kunming, Yunnan 650301, China

Corresponding author: DONG Xing-qi, E-mail: dongxq8001@126.com

Abstract: Objective To compare the differences in genotype drug resistance mutations in patients who failed treatment with a zidovudine (AZT)-containing or tenofovir (TDF)-containing regimen, and to explore the related influencing factors. **Methods**

We collected the information about patients with first-line antiretroviral regimens for more than six months as well as positive results in genotypic antiretroviral drug resistance testing. Univariate testing was used to determine the variables associated with AZT or TDF resistance, and multiple correspondence analysis was performed to obtain the correlation of variables. **Results** Among 576

patients treated with an AZT-containing regimen or a TDF-containing regimen, the common drug-resistant mutations were M184V/I, D67N, K70R/E/Q, K65R and T69N. Univariate analysis showed that drug-resistant mutations in the patients receiving the above-mentioned two drugs were not correlated with the patients' age ($\chi^2=3.503$, $P=0.320$) and pathways of infection ($\chi^2=3.122$, $P=0.210$), but correlated with mutation sites ($\chi^2=104.438$, $P=0.000$), virus load ($\chi^2=17.284$, $P=0.000$), CD4⁺ T lymphocytes ($\chi^2=33.338$, $P=0.000$), gender ($\chi^2=8.904$, $P=0.003$) and duration of treatment ($\chi^2=40.081$, $P=0.000$). Multiple correspondence analysis showed that drug-resistant mutation induced by receiving an AZT-containing regimen was correlated with treatment duration more than 2 years (25 months), virus load < 10,000 copies/ml and CD4⁺ T lymphocyte count ≥ 200 cells/mm³, while drug-resistant mutation induced by receiving a TDF-containing regimen showed aggregation with treatment duration within 2 years (0-24 months), virus load $\geq 10,000$ copies/ml, CD4⁺ T lymphocyte count < 200 cells/mm³ and K65R.

Conclusions Multiple correspondence analysis is extremely suitable for studying HIV-resistant demographics and mutations. M184V/I drug-resistant mutation is correlated with D67N and K70R/E/Q. As compared with the TDF-containing regimen, common mutations in NRTIs are mainly induced by the AZT-containing regimen. T69N and AZT resistance is associated with low virus load. As for long-term use of an AZT-containing regimen, genotypic drug resistance should be closely monitored. With regard to receiving a TDF-containing regimen, virus load and CD4⁺ T lymphocyte count should be actively monitored in the early stage.

Keywords: HIV-1; antiretroviral therapy; mutation; multiple correspondence analysis

HIV-1 相关抗病毒治疗药物包括核苷类逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷类逆转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PIs)、整合酶抑制剂 (integrase inhibitor, INIs)、侵入抑制剂 (entry inhibitor) 及 CCR5 拮抗剂等, 两种 NRTIs 和一种 NNRTIs 联合使用作为高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 一线治疗方案^[1]。HAART 通过阻止或干扰病毒在细胞中的复制而达到治疗效果^[2], 由于患者需要终身服药, 高质量的治疗和管理是预防耐药产生的保证^[3]。我国是发展中国家, 在卫生管理上人力资源及人群耐药认知不足使 HIV 耐药现象日趋严重。基因型耐药检测方法是目前我国检测耐药常用手段, 在国内外发展成熟^[4]。云南省目前采用的抗病毒治疗方案中核苷类抑制剂常选择 3TC (拉米夫定) +

AZT (齐多夫定) 或 3TC+TDF (替诺福韦) 作为主要联合治疗方案; 由该部分药物选择出来的耐药突变位点包括 M184V/I、D67N、K70R/E/Q、K65R 及 T69N 等^[5]; 当前国内外对单个药物引起的突变做了相关报道, 而联合治疗情况下单个药物发生耐药突变相关性的报道相对较少, 本文比较了云南省常用联合治疗方案中 AZT 与 TDF 引起的耐药突变情况及相关因素分析, 旨在为临床治疗提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2014—2016 年云南省传染病专科医院接受 HAART 治疗半年以上 (治疗方案为 3TC + AZT+NNRTIs 或 3TC+TDF+NNRTIs) 的 HIV/AIDS 患者、血浆检测 HIV-1 病毒载量 (virus load, VL) > 1 000 copies/ml 且基因型耐药检测结果中已出现 M184V/I、D67N、K70R/E/Q、K65R 及 T69N 耐药突变

的患者,该研究已经过医院伦理委员会伦理审查,患者已通过书面知情同意。

1.2 研究方法 收集经一线治疗方案(3TC+AZT+NNRTIs 或 3TC+TDF+NNRTIs)治疗半年以上且基因型耐药检测结果为耐药的患者信息,包括人口学信息和临床信息,前者包括性别、年龄、治疗时长以及感染途径,后者包括 VL、CD4⁺T 细胞计数以及耐药位点等,将收集的信息录入 Excel 表。剔除突变方式不含 M184V/I、D67N、K70R/E/Q、K65R 及 T69N 耐药突变的患者信息。

1.3 统计分析 应用 Excel 统计样本临床信息和流行病学资料,并用 SPSS17.0 做单因素分析、多重对应分析;在单因素分析中,二分类及多分类变量采用 χ^2 检验,计量资料按等级分类处理后采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况 截至 2016 年底,云南省抗病毒治疗一线方案中使用 AZT 与 TDF 人数共 53 812 例,两种药物分别为 26 141 例(51.4%)和 27 671(48.6%)例。经耐药检测出现 M184V/I、D67N、K70R/E/Q、K65R 及 T69N 基因型耐药共 576 人,其中 AZT 与 TDF 服用人数分别为 364 人(63.2%)和 212 人(36.8%),出现此部分突变的人群以 AZT 占多数($\chi^2=48.730$, $P=0.000$)。平均年龄为(41.7±12.2)岁,平均服药时长(35.1±23.6)月,性别分布为男性 388 人(67.4%),女性 188 人(32.6%);感染途径中,以性行为感染者占多数,为 408 人(70.8%),突变方式中以 M184V/I 出现最多,为 476 人(82.5%),其余人口学信息及突变信息情况,见表 1。

2.2 AZT 与 TDF 耐药相关的单因素分析 服用含 AZT 或 TDF 方案的患者 χ^2 检验结果显示,已出现基因型耐药突变者中,两种方案下耐药人群的年龄和感染途径分布差异无统计学意义,与性别、治疗时间、突变位点、CD4⁺T 淋巴细胞计数及 VL 水平均有统计学意义,表明这些变量与药物使用类别存在相关性,见表 1。将表 1 中有统计学意义的多水平变量(治疗时长)作两两比较,结果见表 2。

表 1 AZT 与 TDF 治疗产生耐药后各因素分布的比较($n, \%$)

因素	例数	AZT ($n=26\ 141$)	TDF ($n=27\ 671$)	χ^2 值	P 值
突变人数	576	364(63.20)	212(36.81)	48.730	0.000
突变位点				104.438	0.000
M184V/I	476	298(62.61)	178(37.39)		

续表 1

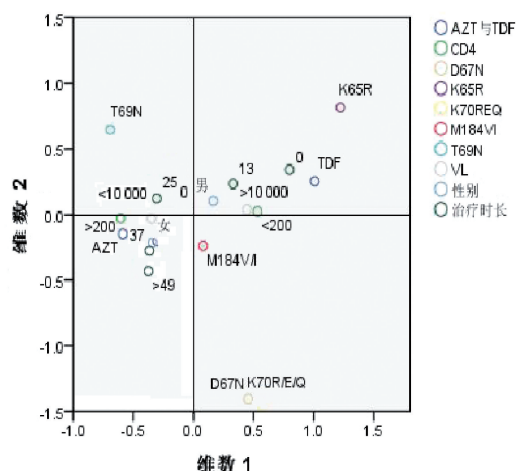
因素	例数	AZT ($n=26\ 141$)	TDF ($n=27\ 671$)	χ^2 值	P 值
D67N	115	68(59.13)	47(40.87)		
K70R/E/Q	120	58(48.33)	62(51.67)		
K65R	114	16(14.04)	98(85.96)		
T69N	108	78(72.22)	30(27.78)		
感染途径				3.122	0.210
静脉吸毒	90	50(55.56)	40(44.44)		
性行为传播	408	261(63.97)	147(36.03)		
其他	78	53(67.95)	25(32.05)		
性别				8.904	0.003
男	388	229(59.02)	159(40.98)		
女	188	135(71.81)	53(28.19)		
年龄(岁)				3.503	0.320
<20	8	7(87.50)	1(12.50)		
20~	275	166(60.36)	109(39.64)		
40~	237	154(64.98)	83(35.02)		
60~	56	37(66.07)	19(33.93)		
CD4 ⁺ T 淋巴细胞(cells/mm^3)				33.338	0.000
<200	306	160(52.29)	146(47.71)		
≥200	270	204(75.56)	66(24.44)		
VL(copies/ml)				17.284	0.000
<10 000	323	228(70.59)	95(29.41)		
≥10 000	253	136(53.75)	117(46.25)		
治疗时长(m)				40.081	0.000
0~	74	27(36.49)	47(63.51)		
13~	170	95(55.88)	75(44.12)		
25~	118	87(73.73)	31(26.27)		
37~	83	60(72.29)	23(27.71)		
>49	131	95(72.52)	36(27.48)		

表 2 两种药物作用下治疗时长分布两两比较

治疗时长(月)	与 0~月比较		与上一治疗时长比	
	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值
0~				
13~	7.758	0.005	7.758	0.005
25~	26.151	0.000	9.538	0.002
37~	20.297	0.000	0.051	0.821
>49	25.481	0.000	0.001	0.971

2.3 对应分析结果 将单因素分析中存在差异的变量(治疗时间、VL 以及 CD4⁺T 淋巴细胞计数)以及突变位点引入多重对应分析,输出 AZT 和 TDF 与相关变量类别点联合图及辨别度量图结果,见图 1 和图 2;由图 1 可以看出,服药方案含 AZT 的患者治疗时长大于 2 年(>25 月)时耐药突变与 VL<10 000 copies/ml、CD4⁺T 淋巴细胞计数≥200 cells/mm³ 有关;含 TDF 治

疗方案的患者在治疗时长为 2 年(0~24 月)内与 VL $\geq 10\ 000$ copies/ml、CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 200 cells/mm³ 以及 K65R 表现出聚集性。图 2 表明 M184V/I、D67N 及 K70R/E/Q 相关性较强,且在第二维度上区分度较好,VL 和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数在第一维度区分度较好且相关度较大,而性别在两个维度上的区分度较差。



注:治疗时长“0”表示“0—12”月,“13”表示“13—24”月,其余类推。

图 1 含 AZT 和 TDF 治疗失败后主要相关变量关系的类别点联合图

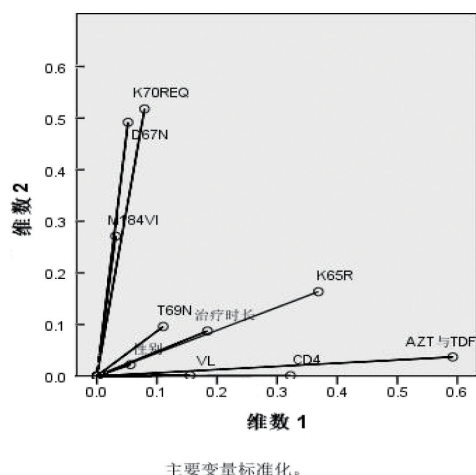


图 2 AZT 和 TDF 与相关变量辨别度量图

3 讨论

《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[6] 推荐一线治疗方案为 3TC+AZT+NVP/EFV 或 3TC+TDF+NVP/EFV,当前关于我国基因型耐药突变的研究已有很多,然而绝大部分是进行简单的两个变量的分析描述,本文采用的多重对应分析能考察多个分类变量类别取值间的联系,同时又包含了简单对应分析中的多水平二分类变量分析的优势。本文将一线治疗方案抗

病毒失败并出现耐药的患者按服药方案分为含 TDF 治疗方案及含 AZT 治疗方案两类,并比较该两类抗病毒治疗药物在治疗时长、相关常见突变以及 VL 和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数方面的差异做综合性的分析,验证前期相关文献的结论并找到新的药物相关联系点。

从本研究中可以看见,AZT 更易较 TDF 出现基因型耐药($\chi^2 = 48.730, P = 0.000$),这与张春阳的研究一致^[7],即 AZT 更易较 TDF 产生基因型耐药,但该比较针对所有基因型耐药产生的所有突变(即只要有某一种突变就为耐药),本研究针对 NRTIs 最常见的五种突变来观察 AZT 及 TDF 的耐药情况。在耐药突变位点方面,AZT 及 TDF 存在分布差异性($\chi^2 = 104.438, P = 0.000$);M184V/I 是由于使用 3TC 而引起的最常见的早期基因型耐药突变形式^[8],该突变在降低毒株对 3TC 药物敏感性的同时可增加 AZT 与 TDF 的药物敏感性^[9],联合本研究的类别点联合图,即 M184V/I 虽然位于两药物的中间,但是辨别度量图所显示的 M184V/I 与药别变量间的位置相隔较远,故认为 M184V 与两种药物作用无关。此外,辨别度量图显示 M184V/I 与 D67N 及 K70R/E/Q 表现出一定的相关性,而 D67N 及 K70R/E/Q 又属于核苷类似物选择的突变^[10],即 AZT 与司他夫定(D4T)选择出的突变,这是否提示在出现 M184V/I 的耐药突变后,3TC 和 AZT 的联合使用更可能出现由 AZT 引起的 D67N 及 K70R/E/Q 等耐药突变?这有待于后期的研究发现。K65R 通常出现于 3TC/TDF 联合使用过程中^[11],该突变方式一般不与核苷类似物同时出现,并且还可增加毒株对 AZT 药物的敏感性^[12],而这三个特征均在本研究中的类别点联合图中得以显示,即图中 K65R 与 TDF 高度相关并与 D67N、K70R/E/Q 及 AZT 相隔较远。本研究采用的多重对应分析进一步阐明了此观点。

有研究表明,CD4⁺ T 淋巴细胞计数高于 200 cells/mm³ 时进行抗病毒治疗,仅有 1% 的感染者对抗病毒治疗无明显疗效^[13];当 VL 越高及 CD4⁺ T 淋巴细胞计数越少时^[14-15],病程进展的速度就越快、HIV 感染者进入艾滋病阶段就越早^[16]。在本文研究结果中,VL 与 CD4⁺ T 淋巴细胞计数存在负相关关系的结论被进一步阐明,即图 1 显示 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 ≥ 200 cells/mm³ 与 VL $< 10\ 000$ copies/ml 相接近,CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 200 cells/mm³ 与 VL $\geq 10\ 000$ copies/ml 相接近,并且图 2 还提示出 CD4⁺ T 淋巴细胞计数以及 VL 与药物存在相关性,再由图 1 看到当 VL $< 10\ 000$ copies/ml、CD4⁺ T 淋巴细胞计数 ≥ 200 cells/mm³ 时更靠近 AZT,这与本课题组曾经的

结论相一致^[17],即相对于敏感毒株,耐药毒株更易导致较低的 VL(1 000~10 000 copies/ml),而本研究中 AZT 相较于 TDF 更易导致基因型耐药,故 AZT 更靠近低 VL,高 CD4⁺T 淋巴细胞(>200 cells/mm³),初始治疗时首选 TDF 多数患者处于高 VL 以及低 CD4⁺T 淋巴细胞计数状态;此外,从图 1 中可以看到,AZT 靠近低 VL、高 CD4⁺T 淋巴细胞的同时也靠近 T69N,因此本研究结果不仅在进一步验证本课题组此前结论的基础上,而且还提示了 AZT 耐药后出现的 T69N 可能与低 VL 有关。

治疗时长方面,在治疗时长低于 2 年(0~24 月)内,耐药患者出现与 VL≥10 000 copies/ml、CD4⁺T 淋巴细胞计数<200 cells/mm³ 聚集的现象,且与 TDF 相联系,表明在 TDF 治疗的前两年,基因型耐药检测需要密切的关注,特别是高 VL、低 CD4⁺T 淋巴细胞计数时;另一方面 K65R 的出现对病毒载量升高的影响仅为中等耐药^[11],故出现了 K65R 与低 VL 虽与 TDF 均相关,却不在同一方向;本研究显示治疗时长大于 2 年(25 月~、37 月~、>49 月)均与 AZT 相聚集,说明与 TDF 相比,AZT 长期治疗过程中出现耐药的可能性更高,此结果与种雪静^[18]结果相一致,故 AZT 的长期治疗下,应密切关注低 VL 的患者。

综上,本研究发现多重对应分析在 HIV 基因型耐药突变与人口学信息分布中的差异性分布,不仅验证了众多研究者的结论,还能探知某些未发掘出的信息。

参考文献

- [1] Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, et al. HIV-1 drug resistance and resistance testing [J]. Infect Genet Evol, 2016,46:292-307.
- [2] Mutasa-Apollo T, Ford N, Wiens M, et al. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up on antiretroviral treatment outcomes:a systematic literature review and meta-analysis [J]. J Int AIDS Soc, 2017, 20(Suppl 4):21647.
- [3] AIDSMap. Drug resistance[EB/OL].[2017-10-03](2019-11-20). <http://www.aidsmap.com/resources/treatmentsdirectory/Drug-resistance/page/1280050/>.
- [4] 龙茂娇,李健健,董兴齐. HIV 基因型耐药检测在抗病毒治疗中的应用进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2017,44(5):333-337.
- [5] 杨绍敏,钟敏,杨壁琤,等. 云南省 2008—2012 年 HIV-1 耐药基因型检测情况[J]. 中国艾滋病性病,2014,20(1):9-12,26.

- [6] 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[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,2016.
- [7] 张春阳,王征桦,颜苹苹. 福建省 AIDS 患者抗病毒疗效及流行病学特征[J]. 海峡预防医学杂志,2016,22(6):19-21.
- [8] Gagliardini R, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Impact of the M184V resistance mutation on virological efficacy and durability of lamivudine-based dual antiretroviral regimens as maintenance therapy in individuals with suppressed HIV-1 RNA: a cohort study[J]. Open Forum Infect Dis, 2018,5(6):ofy113.
- [9] 吴守丽,刘峰,颜苹苹,等. HIV-1 耐药突变的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报,2018,34(1):44-53.
- [10] Telwatte S, Hearps AC, Johnson A, et al. Silent mutations at codons 65 and 66 in reverse transcriptase alleviate indel formation and restore fitness in subtype B HIV-1 containing D67N and K70R drug resistance mutations[J]. Nucleic Acids Res, 2015,43(6):3256-3271.
- [11] Xu HT, Colby-Germinario SP, Quashie PK, et al. Subtype-specific analysis of the K65R substitution in HIV-1 that confers hypersusceptibility to a novel nucleotide-competing reverse transcriptase inhibitor[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(6):3189-3196.
- [12] 李敬云. HIV 的耐药基因突变[J]. 中国艾滋病性病, 2010,16(2):195-200.
- [13] Henrich TJ, Hatano H, Bacon O, et al. HIV-1 persistence following extremely early initiation of antiretroviral therapy (ART) during acute HIV-1 infection: an observational study[J]. PLoS Med, 2017, 14(11):e1002417.
- [14] 李强,李杰,桑锋,等. HIV 感染者和 AIDS 患者外周血 T 淋巴细胞活化亚群与病毒载量的相关性[J]. 中国全科医学, 2016,19(8):869-872.
- [15] 姚刚,朱克京,杜曼,等. 珠海市艾滋病患者高效抗逆转录病毒治疗免疫学效果及影响因素分析[J]. 实用预防医学,2018,25(3):294-297.
- [16] Liu F, Fan X, Auclair S, et al. Sequential dysfunction and progressive depletion of *Candida albicans*-specific CD4 T cell response in HIV-1 infection [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(6):e1005663.
- [17] 杨翠先. 中国云南省 HIV/AIDS 患者基因变异与耐药的研究[D]. 重庆:第三军医大学,2015.
- [18] 种雪静,戴国瑞,杨涤,等. HIV/AIDS 病人一线 ART 药物治疗失败发生时间的分析[J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(10):772-775.

收稿日期:2019-11-29