

· 公共卫生与预防医学 ·

2014—2016年无锡市HIV/AIDS病毒亚型及耐药变化分析

陈剑双¹,殷玥琪¹,成浩²,张轩³,袁德富¹,张晓轩¹,王晓敏¹,魏乾坤¹,王蓓^{1*}¹东南大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,江苏南京210009;²无锡市新吴区疾病预防控制中心,江苏无锡214028;³无锡市疾病预防控制中心,江苏无锡214000

[摘要] 目的:了解江苏省无锡市2014年和2016年调查随访的人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS)人群病毒亚型及耐药的变化特征。方法:以2014年无锡市HIV/AIDS未接受抗病毒治疗人群为研究对象,开展HIV分子流行病学调查及随访研究。收集感染者的基本信息,并从其血液样本中提取DNA,通过巢式-PCR扩增HIV的pol、env和gag 3个基因片段并测序,综合判断感染者的HIV基因型。将pol序列提交至HIV耐药数据库进行耐药突变位点分析。2016年随访相同人群并筛选出接受抗病毒治疗人群,再次检测HIV亚型和耐药突变情况,分析两年间亚型及耐药变化情况。结果:共整理收集HIV/AIDS者117例,检测234例样本,检出CRF01_AE、CRF07_BC、B、CRF67_01B、CRF08_BC、CRF55_01B和CRF68_01B 7种HIV-1亚型和6种独特重组型。2014年原发性耐药率为4.95%,2016年获得性耐药率为5.75%。5例感染者耐药情况发生变化,其中1例亚型发生变异。结论:无锡市HIV/AIDS人群HIV-1亚型多样且复杂,亚型及耐药变化大,应继续加强对亚型及耐药突变监测。

[关键词] HIV感染者;艾滋病患者;病毒亚型;耐药突变**[中图分类号]** R181.8**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)04-612-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20210424

Analysis of HIV/AIDS virus subtypes and drug resistance in Wuxi from 2014 to 2016

CHEN Jianshuang¹, YIN Yueqi¹, CHENG Hao², ZHANG Xuan³, YUAN Defu¹, ZHANG Xiaoxuan¹, WANG Xiaomin¹, WEI Qiankun¹, WANG Bei^{1*}¹Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009;²Xinwu District Center for Disease Control and Prevention, Wuxi 214028; ³Wuxi Center for Disease Control and Prevention, Wuxi 214000, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the change of HIV subtypes and drug resistance in the follow-up HIV/AIDS population in Wuxi, Jiangsu in 2014 and 2016. **Methods:** HIV molecular epidemiological survey and follow-up study were carried out among HIV/AIDS patients who did not receive antiviral treatment in Wuxi in 2014. The basic information of the infected person was collected and DNA was extracted from blood samples. The pol, env, and gag gene fragments of HIV were amplified by nest-PCR and sequenced to determine the HIV genotype of the infected person. The pol sequence was submitted to the HIV drug resistance database for drug resistance mutation site analysis. In 2016, the same population was followed up and selected for antiviral treatment. HIV subtypes and drug resistance mutations were detected again, and the changes of subtypes and drug resistance in two years were analyzed. **Results:** A total of 117 HIV/AIDS cases were collected, and 234 samples were detected. Seven subtypes of HIV-1, CRF01_AE, CRF07_BC, B, CRF67_01B, CRF08_BC, CRF55_01B, and CRF68_01B, and six unique recombinant types (URFs) were detected. The transmitted drug resistance rate was 4.95% in 2014, acquired drug resistance rate was 5.75% in 2016. The drug resistance of 5 cases changed, and one of the subtypes changed. **Conclusion:** The HIV-1 subtypes of HIV/AIDS patients in Wuxi are diverse and complex. The subtypes and drug resistance have changed greatly. Therefore, it is necessary to strengthen the surveillance of subtypes and drug resistance mutations.

[Key words] HIV infected person; AIDS patients; virus subtype; drug resistance variation

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(04):612-616, 627]

[基金项目] 江苏省研究生科研与实践创新计划(KYCX17_0184)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangbeilxb@163.com

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)-1基因具有高度变异性,在复制过程中不断发生的突变和重组导致多种新亚型的产生,给疾病防控带来极大挑战^[1]。目前HIV基因数据库(HIV sequence database)中已收集102种循环重组型(circulating recombinant form, CRF)毒株序列,而且仍在不断地更新^[2]。此外还存在大量难以确定基因型的独特重组型(unique recombinant form, URF)病毒^[3]。相关研究表明^[4],HIV-1基因型在全球范围分布相对稳定,但重组毒株的流行在不断上升,亚型多样性持续增加。HIV耐药可分为原发性耐药(transmitted drug resistance, TDR)和获得性耐药(acquired drug resistance, ADR)。近年来,对于未接受过高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)的HIV感染者TDR的关注日益增加。TDR的高流行率会限制治疗方式的选择,损害当前治疗方案的效果并增加治疗失败的风险。ADR在抗病毒治疗失败患者中更为普遍,主要表现为对核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)耐药,这两类药也是目前我国免费抗病毒治疗的首选药物^[5]。耐药病毒株是HIV抗病毒治疗广泛开展后不可避免的产物,会影响一线抗反转录病毒治疗的效果,如耐药位点进一步积累,会导致更广泛、更复杂的耐药^[6]。因此本研究通过对2014年江苏省无锡市新发现HIV-1感染者进行病毒亚型分型及耐药检测,并于2016年随访,对比其亚型及耐药的变化情况,为抗病毒治疗策略提供建议。

1 对象和方法

1.1 对象

以江苏省无锡市疾病预防控制中心2014年1月1日—12月31日确认和管理的HIV感染者/艾滋病患者(HIV/AIDS)为研究对象。纳入标准:①感染者于2014年被诊断感染HIV,未进行过抗病毒治疗,采集血样1次;②感染者在无锡市治疗满2年,且于2016年采集血样1次。本研究经中国疾病预防控制中心艾滋病预防控制中心伦理委员会批准,研究对象对其个人基本人口学信息及血样用于开展后续分子流行病学研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 基因扩增与测序

①样本采集:由无锡市疾病预防控制中心技术人员于2014年及2016年分别采集感染者血样10 mL,

置于-80℃保存备用。②HIV-1前病毒DNA提取:采用TIANamp Blood DNA Kit(北京天根生化科技有限公司),根据说明书标准操作流程,从200 μL外周血淋巴细胞中提取前病毒DNA。③目的基因扩增:使用TaKaRa Ex Taq™ Hot Start Version(北京宝日生物技术有限公司)对pol区、env区和gag区HIV-1基因片段进行巢式PCR扩增。所需引物及反应条件参照文献^[7]。④扩增产物鉴定及测序:扩增产物采用1%琼脂糖凝胶电泳确认后送至生工生物工程(上海)股份有限公司进行测序。

1.2.2 亚型及耐药分析

以pol、env和gag 3个片段基因分型结果综合判断感染者的基因型,2个及以上片段分型结果一致则确定为该型别,将无法确认型别的序列标记为URF。将完成比对及人工校正的pol序列提交至美国斯坦福大学HIV耐药数据库(<https://hivdb.stanford.edu/>)进行耐药分析。对NRTI、NNRTI、蛋白酶抑制剂(PI)任意一类抗病毒药物出现耐药突变(高度、中度、低度)判定为耐药。耐药程度根据耐药分数分级:高度耐药为≥60分,中度耐药为30~59分,低度耐药为15~29分。

1.2.3 质量控制

为排除实验过程对亚型及耐药变异的影响,本实验全程进行严格的质量控制。①在核酸提取过程中,每24个血样设置1个阴性血清对照;②阴性对照随样本一同进行扩增及测序,当此阴性对照出现阳性结果时,对应批次实验结果废弃重做;③所有测序结果拼接及校对完成后,上传至HIV序列数据库中采用ElimDupes功能(<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/elimdupesv2/elimdupes.html>)进行重复序列比对,排除潜在实验室污染。

1.3 统计学方法

使用Excel 2016软件整理数据,运用SPSS 23.0软件进行统计学分析。定性资料采用率或构成比(%)描述,用 χ^2 检验或Fisher确切概率法进行组间比较;定量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述, t 检验用于两组间比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

研究对象为2014年纳入调查并在2016年完成随访且采集血样的117例HIV感染者,以男性为主,占85.47%(100/117);年龄15~72岁,平均(39.41±13.81)岁;文化程度以初中及以上为主(87.18%,

102/117);绝大部分感染者经性途径感染(99.15%, 116/117),其中男男同性性传播比例略高于异性传播(52.14% vs. 47.01%)。基线CD4⁺T细胞≥200个/μL占81.20%(95/117)。2016年CD4⁺T细胞水平上升的占80.34%(94/117),具体情况见表1。

2.2 HIV-1 亚型分析

对117例研究对象的血液样本进行基因扩增,2014年未接受抗病毒治疗样本共有108例成功扩增

表1 无锡市117例HIV/AIDS感染者的基本人口学特征
Table 1 Demographic characteristics of 117 HIV/AIDS patients in Wuxi

| 基本特征 | 例数 | 百分比(%) |
|-------------------------------------|-----|--------|
| 性别 | | |
| 男 | 100 | 85.47 |
| 女 | 17 | 14.53 |
| 年龄 | | |
| <30岁 | 31 | 26.50 |
| 30~39岁 | 41 | 35.04 |
| 40~49岁 | 15 | 12.82 |
| ≥50岁 | 30 | 25.64 |
| 婚姻状况 | | |
| 未婚 | 42 | 35.90 |
| 已婚有配偶 | 33 | 28.21 |
| 离异或丧偶 | 42 | 35.90 |
| 文化程度 | | |
| 大专及以上 | 30 | 25.64 |
| 高中或中专 | 35 | 29.91 |
| 初中 | 37 | 31.62 |
| 小学及以下 | 15 | 12.82 |
| 职业 | | |
| 工人/民工 | 24 | 20.51 |
| 家务或待业 | 18 | 15.38 |
| 农民 | 18 | 15.38 |
| 商业服务 | 13 | 11.11 |
| 离退人员 | 10 | 8.55 |
| 其他 | 34 | 29.06 |
| 感染途径 | | |
| 同性传播 | 61 | 52.14 |
| 异性传播 | 55 | 47.01 |
| 注射毒品 | 1 | 0.85 |
| 基线CD4 ⁺ T细胞 | | |
| ≥200个/μL | 95 | 81.20 |
| <200个/μL | 22 | 18.80 |
| CD4 ⁺ T细胞差值 ^a | | |
| ≥0个/μL | 94 | 80.34 |
| <0个/μL | 23 | 19.66 |

a:2016年CD4⁺T细胞-2014年CD4⁺T细胞。

并获得病毒序列,扩增成功率为92.31%,分别成功扩增101条pol、63条env和81条gag基因序列。2016年接受抗病毒治疗样本共有87例成功扩增并获得病毒序列,扩增成功率为74.36%,分别成功扩增58条pol、54条env和56条gag基因序列。2014年未治疗样本的扩增成功率总体高于2016年已治疗样本(92.31% vs. 74.36%, $\chi^2=13.569, P < 0.001$)。

根据3个HIV基因片段综合判断,共检测出7种不同的亚型以及6种URF。2014年未治疗样本以CRF01_AE(31.48%, 34/108)为主要流行亚型,CRF07_BC(25.93%, 28/108)、B(11.11%, 12/108)次之。2016年治疗样本亚型排名前3位的是CRF01_AE(29.89%, 26/87)、CRF07_BC(26.44%, 23/87)和B(10.34%, 9/87)。6种URF包括:CRF01_AE/07_BC、CRF01_AE/08_BC、CRF01_AE/C、CRF01_AE/B、CRF55_01B/07_BC和CRF BC。亚型构成情况详见图1。2014年和2016年亚型构成基本一致($\chi^2=1.298, P=0.988$),2016年CRF67_01B比例增加较明显(7.41%增加至10.34%)。

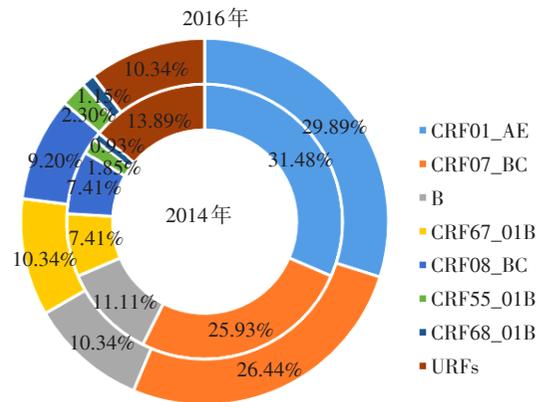


图1 无锡市2014年和2016年HIV/AIDS中HIV-1亚型构成
Figure 1 HIV-1 subtype composition of HIV/AIDS in Wuxi in 2014 and 2016

2.3 HIV-1 耐药突变情况

2014年未接受抗病毒治疗样本共获得101条pol序列,原发性耐药率为4.95%(5/101),对NNRTI、NRTI和PI的耐药率分别为3.96%(4/101)、1.98%(2/101)和0.99%(1/101)。其中同时对NNRTI和NRTI药物耐药的患者有2例(1.98%)。4例NNRTI耐药中,有3例发生单一位点突变,1例发生多位点突变。2例NRTI耐药分别为M184V和T215N位点突变。1例PI耐药突变位点为I50L。

2016年接受抗病毒治疗样本共获得87条pol序列,获得性耐药率为5.75%(5/87),对NNRTI、NRTI

的耐药率分别为5.75%(5/87)、2.30%(2/87)。其中同时对NNRTI和NRTI药物耐药的患者有2例(2.30%)。5例NNRTI耐药中,有3例发生单一位点突变,其余2例出现2个及以上突变位点,其中K103N位点突变发生频率最高(80.00%,4/5)。2例NRTI耐药均发生M184I位点突变。具体的耐药情况见表2。

共有52例(44.44%,52/117)感染者2014年及2016年样本均得到pol序列。5例患者在随访期间耐药结果发生变化,其中1例2014年检测存在

V179F突变,而2016年未检测出耐药突变。其余4例均为2014年时无耐药突变位点检出,而2年后检测出1个及以上耐药突变位点且耐药程度较高。在这5例耐药结果发生变化的患者中,有1例患者亚型发生变异(无锡5),从CRF01_AE变异为CRF67_01B。该患者为男性,年龄35岁,初中文化水平,未婚,通过异性传播感染艾滋病,2014年CD4⁺T细胞计数仅为8个/μL,2016年仅为163个/μL。2例艾滋病患者(无锡3、无锡5)经过抗病毒治疗CD4⁺T水平仍较低。具体耐药变化情况见表3。

表2 无锡市2014年和2016年HIV/AIDS感染者的耐药情况

Table 2 Drug resistance of HIV/AIDS in Wuxi in 2014 and 2016

| 突变类型 | 2014年 | | 2016年 | |
|-------|-------------------|----|-------------------------|----|
| | 突变位点 | 例数 | 突变位点 | 例数 |
| NNRTI | V179F | 1 | K103N | 2 |
| | V108I | 1 | M230I | 1 |
| | P236L | 1 | K103N、V106I、Y181C、H221Y | 1 |
| | K103S、G190A、M230I | 1 | A98G、K103N、Y181C、P225H | 1 |
| NRTI | M184V | 1 | M184I | 1 |
| | T215N | 1 | D67N、K70E、M184I | 1 |
| PI | I50L | 1 | | |

表3 2014—2016年HIV/AIDS感染者耐药变化情况

Table 3 Changes in drug resistance of HIV/AIDS from 2014 to 2016

| 编号 | 耐药药物 | 耐药位点 | | 耐药程度 | HIV-亚型 | | CD4 ⁺ T细胞(个/μL) | |
|-----|-------|------------------------|-------|------|--------|--------|----------------------------|-------|
| | | 2014年 | 2016年 | | 2014年 | 2016年 | 2014年 | 2016年 |
| 无锡1 | NNRTI | V179F | | 低 | 01_AE | 01_AE | 284 | 368 |
| 无锡2 | NNRTI | | K103N | 高 | 01_AE | 01_AE | 290 | 450 |
| 无锡3 | NNRTI | | K103N | 高 | 01_AE | 01_AE | 117 | 95 |
| 无锡4 | NNRTI | | M230I | 中 | 07_BC | 07_BC | 244 | 472 |
| 无锡5 | NNRTI | A98G、K103N、Y181C、P225H | | 高 | 01_AE | 67_01B | 8 | 163 |
| | NRTI | D67N、K70E、M184I | | 高 | | | | |

3 讨论

研究结果显示,无锡市2014年和2016年HIV-1感染者以男性居多,同性传播所占比例高于异性传播,与江苏省HIV-1主要传播方式相一致^[8-9]。基线CD4⁺T细胞≥200个/μL占81.20%,提示2014年无锡市晚发现感染者所占比例较高,仍然需要扩大检测,早日实现90%检出率的目标。2016年CD4⁺T细胞水平改善的HIV患者占80.34%,仍有19.66%的患者抗病毒治疗免疫学效果不佳,可能与治疗依从性及耐药的产生有关。

分型分析结果显示,无锡市HIV-1亚型复杂多

样,以CRF01_AE、CRF07_BC和B亚型为主要流行亚型,与全国流行亚型一致^[10],也与江苏省早期研究一致^[11]。2014年与2016年亚型构成基本一致,其中2016年CRF67_01B增加明显。CRF67_01B是由CRF01_AE与B亚型重组而成,殷玥琪等^[12]进化分析研究发现CRF67_01B在江苏省与安徽省等地区形成,经过10多年传播逐渐在无锡市以稳定的速率流行,随着时间的推移,可能出现更多该亚型感染者,与本研究发现吻合。

本研究发现,2014年原发性耐药率为4.95%,2016年获得性耐药率为5.75%。当前全球HIV的TDR流行率约为10.1%,西方经济较发达国家有着

相对较高的TDR流行率^[13]。我国多地开展了有关TDR流行率调查并显示出较大的地区差异。例如,北京市TDR流行率为6.1%(57/932)^[14];上海市为17.4%(55/317)^[15];四川省为9.9%(46/464)^[16]。地区间原发性耐药率的差异可能与研究样本选择、样本大小等有关。3类抗病毒药物中,NNRTI耐药率最高,其次是NRTI,PI类药物耐药率最低,与李梅等^[17]研究一致。NNRTI类耐药突变位点中K103N突变发生频率最高,NRTI类耐药突变位点中M184V/I突变发生频率最高,均是WHO监测的传播耐药位点,可引起NNRTI、NRTI药物中、高度耐药^[18]。

5例随访期间耐药结果发生变化的患者中有1例2014年存在V179F突变,而2016年未检测出耐药突变。V179F位点突变通常是使用依曲韦林(ETR)治疗后发生的非多态突变,单独V179F耐药位点突变对NNRTI药物敏感性影响不大^[19],而ETR未列入我国免费一线抗病毒治疗药物名单,因而对治疗效果没有影响。其余4例在随访2年后出现中、高度的耐药,以K103N突变最为频繁。HIV-1耐药是由于抗病毒治疗药物压力的作用,使得药物作用靶点的生化或结构特征发生改变即HIV-1耐药相关位点发生突变,导致病毒对药物不敏感或敏感性下降^[20]。K103N可引起依非韦伦(EFV)和奈韦拉平(NVP)的高水平耐药,而我国成人一线抗病毒治疗方案为TDF或AZT+3TC+EFV或NVP,因此K103N是一线抗病毒治疗获得性耐药者中最常见的耐药突变。应严密监测用药人群耐药情况,及时调整正在接受抗病毒治疗人群的治疗方案以抑制耐药毒株的传播。

1例耐药突变发生变化患者的亚型也发生变异,为CRF01_AE变异为CRF67_01B,可能是通过性传播途径引入B亚型病毒毒株,使其在体内发生重组,或者是由于外源性CRF67_01B进入而使体内优势准种发生变化^[21]。该艾滋病患者CD4⁺T细胞水平低,治疗效果不明显,应及时监测患者CD4⁺T细胞及病毒载量,对治疗效果不佳的感染者及时监测耐药情况,为患者更换治疗方案提供依据。

本研究存在局限性。因随访时间间隔较短,且部分样本未能获得序列,对感染者体内HIV亚型及耐药变化分析存在一定偏倚,需要长期随访、监测,以获取长期的病毒亚型及耐药变化信息,才能为艾滋病疫情的防控提供更加准确可靠的参考依据。此外,样本未进行病毒全长基因测序,尚不能判断

部分URF的具体重组情况,还需要后续进一步实验来验证。

综上所述,无锡市2014年和2016年HIV-1亚型复杂多样,感染者耐药情况较为严重,应持续监测HIV-1亚型及耐药变化,从分子角度为疫情防控提供参考依据。

[参考文献]

- [1] ASSEFA Y. Expansion of the WHO public health approach to HIV [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(2): 143-144
- [2] U.S. DEPARTMENT OF ENERGY'S NATIONAL NUCLEAR SECURITY ADMINISTRATION. HIV sequence database-HIV circulating recombinant forms (CRFs) [EB/OL]. [2020-11-13]. <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>
- [3] LI X, LI W, ZHONG P, et al. Nationwide trends in molecular epidemiology of HIV-1 in China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2016, 32(9): 851-859
- [4] DENG X, LIU J, LI J, et al. Prevalence of HIV-1 drug-resistance genotypes among unique recombinant forms from Yunnan province, China in 2016-2017 [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2020, 36(5): 389-398
- [5] 何 纳. 中国艾滋病流行新变化与新特征 [J]. *上海预防医学*, 2019, 31(12): 2-8
- [6] BAXTER J D, DUNN D, WHITE E, et al. Global HIV-1 transmitted drug resistance in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial [J]. *HIV Med*, 2015, 16(Suppl 1): 77-87
- [7] 袁 瑞, 成 浩, 陈璐斯, 等. 无锡市 HIV-1 毒株耐药基因突变的调查研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(12): 1216-1220
- [8] YIN Y, LIU Y, ZHU J, et al. The prevalence, temporal trends, and geographical distribution of HIV-1 subtypes among men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epidemiol Infect*, 2019, 147: e83
- [9] 刘晓燕, 史灵恩, 陈禹衡, 等. 江苏省经异性性行为感染 HIV 病例确证阳性前后性行为调查分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(10): 1556-1559
- [10] YUAN R, CHENG H, CHEN L S, 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
- [11] 吴楠楠. 江苏省部分地区 HIV-1 亚型及耐药突变的流行病学研究 [D]. 南京: 东南大学, 2018
- [12] 殷玥琪, 陈剑双, 成 浩, 等. 无锡市 2013-2016 年 HIV-

(下转第 627 页)

- ol,2005,15(12):2415-2422
- [13] KIM D H, CHO C H, SUNG D H. Ultrasound measurements of axillary recess capsule thickness in unilateral frozen shoulder: study of correlation with MRI measurements[J]. *Skeletal Radiol*,2018,47(11):1491-1497
- [14] MICHELIN P, DELARUE Y, DUPARC F, et al. Thickening of the inferior glenohumeral capsule: an ultrasound sign for shoulder capsular contracture [J]. *Eur Radiol*, 2013,23(10):2802-2806
- [15] MANTON G L, SCHWEITZER M E, WEISHAUP T D, et al. Utility of MR arthrography in the diagnosis of adhesive capsulitis[J]. *Skeletal Radiol*,2001,30(6):326-330
- [16] 邹月芬,王德杭,孙永安,等. 正常肩关节的磁共振成像[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2002,22(1):48-50
- [17] EMIG E W, SCHWEITZER M E, KARASICK D, et al. Adhesive capsulitis of the shoulder: MR diagnosis [J]. *AJR Am J Roentgenol*,1995,164(6):1457-1459
- [18] 郭璇妍,卢 漫,成雪晴,等. 高频超声对冻结肩的诊断价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*,2016,13(4):258-261
- [收稿日期] 2020-02-12

(上接第 616 页)

- 1 亚型及进化分析[J]. *中华流行病学杂志*,2020,41(2):244-245
- [13] RHEE S Y, KASSAYE S G, BARROW G, et al. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates[J]. *J Int AIDS Soc*,2020,23(9):e25611
- [14] SONG Y X, XIN R L, ZC L, et al. Prevalence of transmitted drug resistance among HIV-1 treatment-naive patients in Beijing [J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(3):339-344
- [15] WANG Z, ZHANG M, ZHANG R, et al. Diversity of HIV-1 genotypes and high prevalence of pretreatment drug resistance in newly diagnosed HIV-infected patients in Shanghai, China [J]. *BMC Infect Dis*,2019,19(1):313
- [16] 董敖渤,肖 琳,梁 姝,等. 凉山彝族自治州 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况及其影响因素分析[J]. *中华流行病学杂志*,2019,40(6):648-653
- [17] 李 梅,李俊刚,罗福龙,等. 重庆市 2014 年至 2018 年人类免疫缺陷病毒 1 型感染者的耐药突变分析[J]. *中华传染病杂志*,2020,38(5):283-287
- [18] 殷玥琪,朱 靖,吴楠楠,等. 中国 MSM 人群中 HIV-1 亚型与不同位点耐药突变发生频率的 Meta 分析[J]. *中华疾病控制杂志*,2017,21(6):622-626
- [19] DI VINCENZO P, RUSCONI S, ADORNI F, et al. Prevalence of mutations and determinants of genotypic resistance to etravirine (TMC125) in a large Italian resistance database (ARCA) [J]. *HIV Med*,2010,11(8):530-534
- [20] 李敬云. HIV-1 的耐药基因突变[J]. *中国艾滋病性病*,2010,16(2):195-197
- [21] 冯凯迪,张志敏,张秋月,等. 深度测序用于分析抗病毒治疗急性期感染者的 HIV-1 准种群变化[J]. *中国艾滋病性病*,2017,23(7):582-586
- [收稿日期] 2020-11-13