

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2013.04.002

· 论 著 ·

抗 HIV 治疗失败后 HIV-1 耐药基因的变异

赵宏儒¹, 路新利¹, 李 岩¹, 白广义¹, 王莹莹¹, 陈志强¹, 赵翠英¹, 李保军¹, 李巧敏¹, 刘丽花²

(1 河北省疾病预防控制中心性病艾滋病防治所, 河北 石家庄 050021; 2 石家庄市疾病预防控制中心性病艾滋病防治所, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的** 研究抗人免疫缺陷病毒(HIV)治疗失败后, HIV-1 遗传基因变异情况, 并分析其耐药性。**方法** 选取抗 HIV 治疗失败的 57 例患者(其中采用 D4T/3TC/NVP 治疗方案者 45 例, 3TC/AZT/NVP 方案者 7 例, 3TC/TDF/克立芝方案者 5 例), 从其血浆中提取病毒 RNA, 运用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和套式 PCR 扩增 HIV-1 pol 区基因片段, 并对扩增的目的片段进行测序, 将测序结果提交 Web 站点(<http://HIVdb.stanford.edu>), 分析耐药变异情况。**结果** 3 种治疗方案治疗失败者均出现耐药。57 例患者, 7 例发生针对蛋白酶抑制剂的位点变异, 其中 1 例(1.75%)M46IM 蛋白酶抑制剂的位点变异, 导致了抗 ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r 的潜在低度耐药和抗 NFV 的高度耐药; 32 例(56.14%)患者体内 HIV-1 发生了逆转录酶基因变异, 且均对不同逆转录酶抑制剂产生了耐受性, 其中 14 例(43.75%, 14/32)患者对斯坦福数据库中的 11 种药物全都耐药, 且 11 例(78.57%)治疗方案为 D4T/3TC/NVP。TDF、克立芝等二线药物的治疗方案突变位点少于一线药物 D4T、3TC、NVP、AZT。**结论** 耐药变异是导致抗 HIV 治疗失败的主要原因。在开展抗病毒治疗过程中, 应适时进行耐药性检测, 以获得较好疗效。

[关键词] 艾滋病; 人免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 抗病毒治疗; 抗药性; 微生物; 耐药基因

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2013)04-0247-05

Drug resistance variation in HIV-1 after the failure of highly active antiretroviral therapy

ZHAO Hong-ru¹, LU Xin-li¹, LI Yan¹, BAI Guang-yi¹, WANG Ying-ying¹, CHEN Zhi-qiang¹, ZHAO Cui-ying¹, LI Bao-jun¹, LI Qiao-min¹, LIU Li-hua² (1 Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050021, China; 2 Shijiazhuang Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective** To study genetic variation and drug-resistance of HIV-1 after the failure of highly active antiretroviral therapy(HAART) in HIV-1/AIDS patients. **Methods** Fifty-seven patients with HAART failure, including 45 with D4T/3TC/NVP regime, 7 with 3TC/AZT/NVP, and 5 with 3TC/TDF/ LPV/r, were enrolled in the study, viral RNA was extracted from plasma, partial HIV-1 pol gene was amplified by reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR) and nested PCR, and the amplified fragment was sequenced, the phylogenesis of sequences were analyzed by landing the websites <http://HIV-1db.stanford.edu>, and drug resistance variation was analyzed. **Results** Patients with the failure of 3 types of therapeutic regimes all developed drug resistance. Among 57 patients, drug-resistant variation in protease inhibitors(PIs) was identified in 7 patients, 1 of whom (1.75%) produced variation in M46IM which resulted in low-level resistance to ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r and high-level resistance to NFV; Drug-resistant variation in reverse transcriptase inhibitors (RTs) was identified in 32 patients (56.14%), and 14 (43.75%, 14/32) of whom had resistance to 11 kinds of inhibitors([//HIV-1db.stanford.edu](http://HIV-1db.stanford.edu)), 11

[收稿日期] 2012-11-10

[基金项目] 河北省科学技术研究与发展计划(08276101D-92)

[作者简介] 赵宏儒(1960-), 男(汉族), 河北省保定市人, 主任医师, 主要从事艾滋病防治研究。

[通讯作者] 路新利 E-mail: lxli2009@163.com

(78.57%,11/14) cases were with the regime of D4T/3TC/NVP. Mutation site in patients with second-line drugs (TDF,LPV/r) were less than first-line drugs(D4T,3TC,NVP,AZT). **Conclusion** Drug resistance variation is the major cause of failure of HIV-1 therapy, drug resistance should be monitored during the course of anti-HIV therapy.

[Key words] acquired immunodeficiency syndrome; human immunodeficiency virus; anti-virus therapy; drug resistance, microbial; drug-resistance gene

[Chin Infect Control,2013,12(4):247-250,270]

蛋白酶抑制剂(PIs)、核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NR-TIs)和非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)是目前用于抗人免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)感染治疗最常用的三大类药物,主要作用是通过抑制病毒复制,提高患者生活质量和降低病死率。但随着抗病毒药物的广泛应用,在抗病毒药物选择压力下,HIV 对所有临床使用过的抗 HIV-1 药物几乎都产生了耐药性,耐药毒株的产生被认为是导致抗 HIV-1 药物治疗失败的主要原因^[1]。在治疗过程中,当病毒载量上升时要进行抗逆转录病毒耐药性检测^[2],并对所有治疗失败,准备调整治疗方案的患者都进行耐药试验分析。本研究主要采用基因型检测法对抗病毒治疗失败后的 HIV-1 感染者的耐药基因变异情况进行分析,根据测定结果确定药物耐受水平,为更换治疗方案或对现有方案进行改进作准备^[3]。

1 对象与方法

1.1 研究对象 按照治疗方案进行治疗,抗病毒治疗失败^[4]后病毒载量 $\geq 1\ 000$ copies/mL 的 57 例 HIV 感染者。采集上述 57 例 HIV 感染者 EDTA 抗凝全血 10 mL,分离血浆后做耐药基因型检测。3 例(5.26%,3/57)儿童均为母婴传播;成人感染途径为有偿献血(64.91%,37/57)、性接触传播(28.07%,16/57)及原因不详(1.75%,1/57)。其中

男性 29 例,女性 28 例;年龄 13~62 岁,平均年龄 40.33 岁,以青壮年为主。57 例 HIV-1 感染者亚型分布为:10 例 CRF01-AE 亚型,1 例 C 亚型,46 例 B 亚型。

1.2 抗病毒治疗方案 共 3 种治疗方案,其中 78.95%(45/57)采用 D4T/3TC/NVP(简称 A 方案),12.28%(7/57)采用 3TC/AZT/NVP(简称 B 方案),7.02%(5/57)采用 3TC/TDF/克立芝(简称 C 方案);治疗时间为 0.50~6 年,平均 3.68 年。

1.3 HIV-1 载量测定 采用美国 Roche 公司的 COBAS AMPLICOR 自动载量仪和配套的 HIV-Monitor 1.5 commercial kit 测定 HIV-1 载量,检测范围为 400~7.5 $\times 10^5$ copies/mL。

1.4 HIV-1 RNA 提取和耐药基因型检测 参照文献^[5],从 57 例患者血浆中提取病毒 RNA,运用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和套式 PCR 扩增 HIV-1 pol 区基因片段,并对扩增的目的片段进行测序,将测序结果提交 Web 站点(<http://HIVdb.stanford.edu>),分析耐药变异情况。

1.5 不同治疗方案耐药频率分析 根据 Stanford HIV-1 Drug Resistance Database 的评分标准,分析不同治疗方案病例的耐药程度^[5]。

2 结果

2.1 不同治疗方案治疗失败者耐药情况 3 种治疗方案治疗失败者均出现耐药,详见表 1。

表 1 不同治疗方案治疗失败者耐药情况(例,%)

Table 1 Drug resistance in patients with failure of different therapeutic regimes(No. of cases,%)

Therapeutic regimen	No. of cases	Drug resistance			
		High-level	Intermediate	Low-level	Potential low-level
A	45	22(48.89)	18(40.00)	10(22.22)	13(28.89)
B	7	3(42.86)	4(57.14)	0(0.00)	2(28.57)
C	5	2(40.00)	2(40.00)	0(0.00)	1(20.00)

A;D4T/3TC/NVP;B;3TC/AZT/NVP;C;3TC/TDF/LPV/r

2.2 蛋白酶编码区耐药基因变异 57 例患者中,7

例发生针对蛋白酶抑制剂的位点变异,其中 V32AV

(1 例)、L10I(2 例)、A71T(3 例)位点变异未引起抗 HIV 药物敏感性降低,而蛋白酶抑制剂主要耐药变异 M46IM(1 例)导致了抗 ATV/r、FPV/r、IDV/r、LPV/r 的潜在低度耐药和抗 NFV 的高度耐药。蛋白酶抑制剂耐药率为 1.75%(1/57)。

2.3 逆转录酶编码区耐药基因变异 35 例患者体内 HIV-1 发生了逆转录酶基因变异,其中 3 例患者位点变异(分别为 V106IV、V118I 和 E138A)未造成斯坦福数据库 11 种逆转录酶抑制剂中任何一种的敏感性降低,而其他 32 例患者均对不同逆转录酶

抑制剂产生了耐受性,逆转录酶耐药发生率为 56.14%(32/57)。32 例发生逆转录酶变异的患者中,治疗方案为 D4T/3TC/NVP 者 23 例,3TC/AZT/NVP 者 5 例,3TC/TDF/克立芝者 4 例;14 例患者对斯坦福数据库中的 11 种药物全都耐药,且 11 例(78.57%)治疗方案为 D4T/3TC/NVP。详见表 2。TDF、克立芝等二线药物的治疗方案突变位点少于一线药物 D4T、3TC、NVP、AZT,但随着二线药物的逐渐应用,针对二线药物的耐药变异在逐渐增多。

表 2 逆转录酶抑制剂相关耐药变异

Table 2 Reverse transcriptase inhibitor-related drug-resistant variation

Number	Therapeutic regime	NRTIs drug-resistant mutation	NNRTIs drug-resistant mutation	Resistant variety
1*	A	M41L, A62V, M184V, T215F	K101P, V106M	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
2*	B	M41LM, D67DG, M184V, T215Y	Y188L	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
3	A	-	V179E, Y318F	DLV, EFV, ETR, NVP
4*	B	L74LV, V75IT, M184V, T215F	K103N, Y181C, G190A	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
5	A	-	K103N	DLV, EFV, NVP
6	B	M184V	K103N, Y181C	3TC, ABC, FTC, DLV, EFV, ETR, NVP
7*	A	M184V, T215Y	K103N, Y181C	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
8*	A	M41LM, D67DG, M184V, L210W, T215Y	Y188L	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
9	A	-	V179E, Y318F	DLV, EFV, ETR, NVP
10*	A	M41L, A62V, K65KR, V75I, F77L, F116FY, Q151MQ, M184V, T215Y	V106I, V108I, Y181C H221Y, F227FL	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
11*	A	M184V, T215F	K103S, V106A	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
12	A	M184V	K103N, E138Q, K238T	3TC, ABC, FTC, DLV, EFV, ETR, NVP
13	A	-	K103KN	DLV, EFV, NVP
14*	A	M41L, D67N, L74V, V118I, M184V, L210W, T215Y, N348T	V108I, Y181C, H221Y	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
15	A	D67N, T69IT, M184V, K219G	V106A, F227L	3TC, ABC, DDI, FTC, DLV, EFV, ETR, NVP
16	A	M184V	V90IV, K103N, Y181C,	3TC, ABC, FTC, DLV, EFV, ETR, NVP
17	A	M184V	K103N, M230L	3TC, ABC, FTC, DLV, EFV, ETR, NVP
18	A	A62V, F116Y, Q151M, M184V	K103N, V108I, H221Y	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, NVP
19*	A	T69N, M184V, L210W, T215F	V108I, Y181C, H221C	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
20*	A	M41L, D67DN, L74LV, V118IV, M184V, L210W, T215Y	V108I, Y181C, H221Y	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
21	B	-	K103N	DLV, EFV, NVP
22	C	-	V179D	DLV, EFV, ETR, NVP
23*	A	D67N, T69NT, K70R, M184V, T215F,	K101E, Y181C, G190A	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
24*	A	K65R, T69d, V75I, F77L, Q151M	K101E, Y181C, G190S	3TC, ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV, ETR, NVP
25	C	D67DN	-	AZT, D4T
26	A	M184V, N348I	V90I, V106A	3TC, ABC, FTC, DLV, EFV, NVP

续表 1 (Table 1, continued)

Number	Therapeutic regime	NRTIs drug-resistant mutation	NNRTIs drug-resistant mutation	Resistant variety
27	B	M184V, N348I	K103N, Y181C	3TC, ABC, FTC, DLV, EFV, ETR, NVP
28	A	M184V	K103N, Y181C, H221Y	3TC, ABC, FTC, DLV, EFV, ETR, NVP
29	A	-	V179D	DLV, EFV, ETR, NVP
30*	A	M41L, M184V, L210W, T215Y	V108I, Y181C, H221Y	3TC,ABC,AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV,ETR, NVP
31	C	-	V179DV	DLV, EFV, ETR, NVP
32*	C	M41L, E44D, M184V, L210W, T215Y	K103N, V108I, M230L	3TC,ABC,AZT, D4T, DDI, FTC, TDF, DLV, EFV,ETR, NVP

A;D4T/3TC/NVP;B;3TC/AZT/NVP;C;3TC/TDF/LPV/r

*:Patients who were resistant to 11 kinds of drugs in Stanford database

3 讨论

近年来,随着高效抗逆转录病毒联合疗法(HAART)在我国的广泛应用,89.00%的患者治疗后 HIV-1 病毒载量降至最低点(< 50 copies/mL)^[6],患者生活质量明显改善^[7]。但是在抗病毒药物选择压力、病毒自身变异等因素的影响下,约 50%患者体内的 HIV-1 易产生 ≥1 个耐抗病毒药物的耐药变异^[8]。HIV-1 耐药毒株的出现,对患者临床治疗和艾滋病防控形成了挑战^[9]。一方面,需要研发针对病毒生活史关键步骤(如病毒侵入,基因整合、复制及装配等)的新型药物;另一方面,要对耐药毒株的产生和传播进行监测,观察 HIV-1 遗传基因的错配情况,及时调整治疗方案,提高治疗效果。

目前,国内外均开展了 HIV-1 基因型耐药检测^[10-13],对各地区病毒耐药性进行评估。河北省从 2003 年开始对 HIV 感染者免费抗病毒治疗,2007 年和 2008 年的耐药检测结果显示,部分患者开始出现耐药^[2,14]。本研究中 57 例抗病毒治疗失败的患者体内 HIV-1 存在不同程度的蛋白酶和逆转录酶抑制剂耐药变异,耐药变异发生率达 57.89%(33/57),高于国内其他地区的耐药率^[10-12,15]。

本研究中 2 例患者体内 HIV-1 分别产生了 V32AV(1 例)和 M46IM(1 例)蛋白酶抑制剂主要耐药变异。V32AV 是一个极少见的位点变异,未导致耐药性的发生;M46IM 变异引起潜在低度耐药物 ATV/r、FPV/r、IDV/r、LPV/r 和高度耐药物 NFV 的产生。发生 M46IM 耐药变异的患者服用了克立芝,可能是导致蛋白酶抑制剂产生耐药性的一个原因。当 M46IM 耐药变异和其他变异同时出现时,会降低其产生耐药的可能性。蛋白酶抑制剂次要耐药变异有 A71T(3 例)和 L10I(2 例),这些变

异本身不会直接造成药效降低或失效,但耐药基因变异能起到促进作用^[13]。

NRTIs 类耐药变异中,最先产生 M184V 位点变异,然后产生胸腺嘧啶类似物(TAMs)变异。本研究 M184V 位点耐药变异发生率最高,达到 38.60%(22/57),对药物 3TC、FTC 产生高度耐药,对药物 ABC 潜在低度耐药。但 M184V 可增强 AZT、D4T 及 TDF 等许多 NRTIs 的敏感性,延迟产生或缺失这些药物选择产生的耐药变异,如 T215Y 等^[16]。NNRTIs 耐药变异主要发生在 P66 亚基的 3 个区域:98~108、179~190、225~236。在上述 3 个区域均出现了位点变异,如 Y181C、K103N、M230L 等。Y181C 耐药变异发生率为 22.81%(13/57),造成药物 DLV 和 NVP 高度失效,对 EFV 和 ETR 中度耐药。K103N 耐药变异发生率为 21.05%(12/57),对 DLV、EFV、NVP 高度耐药,而对 ETR 存在潜在的低度耐药性。M230L 可引起每种 NNRTIs 中到高度耐药。本研究发现了 Q151M 复合体变异(A62V、V75I、F116Y、F77L 和 Q151M)。Q151M 复合体变异较为少见(<5%),但当其出现后,前 4 种突变可以快速累积。Q151M 本身只引起低水平耐药,其他 4 种变异的累积会造成对除 TDF 之外所有 NRTIs 耐药性的上升^[14,17]。

[参考文献]

[1] Johnson V A, Calvez V, Gunthard H F, et al. 2011 Update of the drug resistance mutations in HIV-1[J]. Top Antivir Med, 2011, 19(4): 156 - 164.
 [2] Hirsch M S, Conway B D, Aguilla R T, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: implications for clinical management. International AIDS Society—USA Panel[J]. JAMA, 1998, 279(24): 1984 - 1991.

妇科恶性肿瘤患者 CAUTI 是医院感染预防与控制的要点。提高手术医生手术熟练程度及技巧,严格遵循《导尿管相关尿路感染的预防与控制技术指南》;不断强化医务人员无菌操作观念和插管时动作轻柔,置管前后充分对患者尿道口、会阴区域彻底清洁和消毒;鼓励患者多喝水,促使泌尿系统自我净化;加强盆底肌肉功能锻炼,促进患者自主排尿功能的恢复;每天评估导尿管留置,监测残余尿量,尽早拔管,能有效预防 CAUTI 的发生。

[参考文献]

- [1] Edwards J R, Peterson K D, Mu Y, *et al.* National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009 [J]. *Am J Infect Control*, 2009, 37(10): 783 - 805.
 - [2] 张莉莉, 左改珍. 重症监护室医院感染目标性监测分析与对策 [J]. *中国感染控制杂志*, 2008, 7(2): 103 - 105.
 - [3] 王刚. 腹腔镜广泛性子宫切除术严重并发症的防治 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(3): 169 - 171.
 - [4] 朱前勇, 郭伟平, 申沛, 等. 腹腔镜下广泛子宫切除术联合盆腔淋巴结切除术治疗宫颈癌 213 例临床分析 [J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(11): 819 - 821.
 - [5] 李艳, 陈勇, 徐惠成, 等. 腹腔镜广泛子宫切除和盆腔淋巴结切除术治疗子宫颈癌 237 例临床分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2009, 10(3): 172 - 174.
 - [6] Xu H, Chen Y, Li Y, *et al.* Complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for invasive cervical cancer: experience based on 317 procedures [J]. *Surg Endosc*, 2007, 21(6): 960 - 964.
 - [7] Ramirez P T, Slomovitz B M, Soliman P T, *et al.* Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102(2): 252 - 255.
 - [8] 丰有吉. 重视子宫颈癌的微创治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(3): 161 - 162.
 - [9] Gould C V, Umscheid C A, Agarwal R K, *et al.* Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009 [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31(4): 319 - 326.
 - [10] 洪艳华, 陈前进. 尿路感染致病菌的耐药性监测 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16(10): 1181 - 1182.
 - [11] Calbo E, Romani V, Xercavins M, *et al.* Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(4): 780 - 783.
-
- (上接第 250 页)
- [3] Hecht F M. Measuring HIV-1 treatment adherence in clinical practice [J]. *AIDS Clin Care*, 1998, 10(8): 57 - 59.
 - [4] 张富杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 45 - 47.
 - [5] 赵宏儒, 路新利, 赵翠英, 等. 河北省 36 例抗 HIV 治疗患者耐药状况分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2012, 16(5): 412 - 416.
 - [6] Kempf D, Rode R, Xu Y, *et al.* Duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir [J]. *AIDS*, 1998, 12(5): F9 - F14.
 - [7] 王夏, 唐力, 刘满清, 等. 武汉市艾滋病病人高效抗逆转录病毒治疗效果分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2010, 14(3): 212 - 214.
 - [8] Susman E. Many HIV-1 patients carry mutated drug-resistant strains [J]. *Lancet*, 2002, 359(5): 49 - 50.
 - [9] 姚璇, 彭国平, 汤恒, 等. HIV/AIDS 患者抗病毒治疗耐药状况分析 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2008, 24(6): 430 - 432.
 - [10] 李韩平, 李宏, 杨坤, 等. 河南省部分艾滋病患者抗病毒治疗的临床效果以及基因型耐药性分析 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2005, 25(3): 194 - 198.
 - [11] 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]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(4): 338 - 343.
 - [12] 王开利, 陈淑红, 刘彦成, 等. 黑龙江省 2004~2007 年 HIV-1 毒株耐药基因型检测结果分析 [J]. *中国公共卫生管理*, 2009, 25(1): 71 - 73.
 - [13] Wade A S, Kane C T, Diallo P A, *et al.* HIV-1 infection and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Senegal [J]. *AIDS*, 2005, 19(18): 2133 - 2140.
 - [14] Johnson V A, Brun-Vezinet F, Clotet B, *et al.* Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006 [J]. *Top HIV Med*, 2006, 14(3): 125 - 130.
 - [15] Little S J, Holte S, Routy J P, *et al.* Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV-1 [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(23): 385 - 394.
 - [16] Melnick J L, Adam E, DeBakey M E. Cytomegalovirus and atherosclerosis [J]. *Bioessays*, 1995, 17(10): 899 - 903.
 - [17] Shirasaka T, Kavlick M F, Ueno T, *et al.* Emergence of human immunodeficiency virus type 1 variants with resistance to multiple dideoxynucleosides in patients receiving therapy with dideoxynucleosides [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1995, 92(6): 2398 - 2402.