

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233379

· 论 著 ·

湖南省 HIV-1 感染者原发性耐药现况调查

曹旭健¹, 曹 静², 祁 慧², 余维维¹, 曾紫微¹, 彭勇权¹, 王 敏²

(1. 南华大学衡阳医学院 长沙市第一医院研究生协作培养基地, 湖南 衡阳 421001; 2. 长沙市艾滋病研究所 长沙市第一医院, 湖南 长沙 410000)

[摘要] **目的** 了解湖南省 1 型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)感染者其基因亚型分布和原发性耐药(PDR)情况, 为艾滋病防控及抗病毒治疗(ART)提供参考依据。**方法** 收集湖南省 2021 年 1 月—2022 年 8 月某院 HIV 门诊新确诊并且未接受 ART 的 HIV-1 感染者的人口学及流行病学相关数据, 采集患者血清, 提取核糖核酸, 利用 In-house 的方法采取 2 轮聚合酶链式反应进行基因扩增, Sanger 法对产物进行测序, 分析患者临床资料及 HIV-1 亚型及耐药情况。**结果** 共纳入患者 667 例, 基因型耐药检测失败 20 例, 647 例检测成功的新确诊 HIV-1 感染者纳入研究。53 例患者感染的 HIV-1 株发生 PDR, 发生率为 8.19%, 主要集中于男性(88.68%)、未婚(71.70%)、男男性行为(MSM, 60.38%)、21~40 岁的群体(58.49%), 且多为湖南省本地籍居民(98.11%)。共检测出 15 种 HIV-1 毒株亚型, 主要亚型为 CRF_01AE(35.70%)、CRF07_BC(25.19%)、B/C(18.86%)以及 CRF55_01B(7.88%)。不同 HIV-1 亚型患者的 PDR 发生率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 18.62, P = 0.017$)。蛋白酶抑制剂(PIs)耐药率为 0.15%, 核苷酸类逆转录酶抑制剂(NRTIs)耐药率为 2.78%, 非核苷酸类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)耐药率为 6.65%, 整合酶抑制剂(INSTIs)耐药率为 0.31%。**结论** 湖南省 HIV-1 毒株亚型分布复杂, PDR 发生率已超过世界卫生组织制定的低水平耐药预警线(<5%), 应加大感染预防与控制力度, 阻断耐药毒株传播。

[关键词] 艾滋病; 1 型人类免疫缺陷病毒; 原发性耐药; 耐药突变; 抗病毒治疗

[中图分类号] R512.91

Primary drug resistance in HIV-1 infected individuals in Hunan Province

CAO Xu-jian¹, CAO Jing², QI Hui², YU Wei-wei¹, ZENG Zi-wei¹, PENG Yong-quan¹, WANG Min² (1. Postgraduate Collaborative Training Base of the First Hospital of Changsha, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China; 2. The Institute of HIV/AIDS, The First Hospital of Changsha, Changsha 410000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the subtype distribution and the primary drug resistance (PDR) among human immunodeficiency virus-1(HIV-1) infected individuals in Hunan Province, and provide reference for the prevention and control as well as antiretroviral therapy (ART) of acquired immunodeficiency syndrome. **Methods** Demographical and epidemiological data of individuals newly diagnosed with HIV-1 infection and without receiving ART in a hospital's HIV clinic in Hunan Province from January 2021 to August 2022 were collected. Patients' serum was taken, ribonucleic acid was extracted, and two rounds of polymerase chain reaction for gene amplification was performed with the In-house method. PCR product was sequenced with Sanger method for analyzing clinical data, HIV-1 subtypes and drug resistance of patients. **Results** A total of 667 patients were recruited, 20 patients failed the genotypic drug resistance test, thus 647 newly diagnosed HIV-1 infected patients were studied. 53 HIV-1 infected patients had PDR, with a incidence of 8.19%. These patients were mainly male (88.68%), unmarried (71.70%), men who had sex with men (MSM, 60.38%), 21-40 years old group (58.49%), and local residents

[收稿日期] 2022-09-16

[基金项目] 湖南省科学技术厅创新型省份建设专项(2020SK21361); 湖南公共卫生联盟科研专项基金(KY2022-010)

[作者简介] 曹旭健(1998-), 男(汉族), 四川省成都市人, 硕士研究生, 主要从事 HIV 原发耐药研究。

[通信作者] 王敏 E-mail: wangmin2828@163.com

of Hunan Province (98.11%). A total of 15 subtypes of HIV-1 were detected, and the main subtype were CRF_01AE(35.70%), CRF07_BC (25.19%), B/C (18.86%) and CRF55_01B(7.88%). The differences of PDR incidence in patients with different HIV-1 subtypes were statistically significant ($\chi^2 = 18.62, P = 0.017$). Drug resistance rates of protease inhibitors (PIs), nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and integrase inhibitors (INSTIs) were 0.15%, 2.78%, 6.65%, and 0.31%, respectively. **Conclusion** The distribution of HIV-1 subtype in Hunan Province is complex, and the incidence of PDR has exceeded the low-level drug resistance warning line (<5%) established by the World Health Organization. It is necessary to strengthen the prevention and control of the infection and block the transmission of drug-resistant virus strains.

[Key words] acquired immunodeficiency syndrome; human immunodeficiency virus type 1; primary drug resistance; drug resistance mutation; antiviral therapy

联合国艾滋病规划署(UNAIDS)官网数据显示,截至 2021 年,全球共存活 3 840 万人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者,其中 2 870 万例正在接受抗病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)^[1]。ART 可以抑制 HIV 复制,重建患者的免疫功能,延缓艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)进程,显著降低 HIV/AIDS 相关疾病的发病率及病死率^[2]。自 2003 年“四免一关怀”政策在我国逐渐实施以来,越来越多的 1 型 HIV(HIV-1)感染者接受了正规检测与治疗,抗逆转录病毒治疗覆盖范围不断扩大,但在药物选择压力作用下,HIV 的耐药突变(drug resistance mutations, DRMs)不断产生,造成一线 ART 效果下降,出现更多的治疗失败^[3]。已发生耐药的 HIV-1 毒株可以在人群中传播,导致新确诊的 HIV-1 感染者在进行 ART 前就存在耐药毒株感染,即原发性耐药(primary drug resistance, PDR),又称为传播性耐药(transmitted drug resistance, TDR)。目前湖南省 AIDS 新发病例数逐年升高(2020 年轻微下降除外),主要传播途径仍然为性传播,但该省的 PDR 情况仍未被评估及分析。因此,本文旨在调查湖南省 2021—2022 年新确诊的 HIV-1 感染者其原发耐药现状及亚型分布,为该地 AIDS 防控及 ART 提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2021 年 1 月—2022 年 8 月在长沙市第一医院 HIV 门诊新确诊并且未接受 ART 的 HIV-1 感染者。获得患者同意后,通过面对面交流收集其人口学及流行病学相关数据,采集血清,并保

存于 -80℃ 冰箱中。

1.2 实验室方法

1.2.1 HIV-1 RNA 提取、扩增及产物测序 取 300 μ L 血浆,采用提取试剂盒 QIAamp Viral RNA Isolation Kit(Qiagen, Hilden, Germany)提取病毒 RNA。以此 RNA 为模板,将其反转录为 cDNA,采用 In-House 的方法,进行 2 次聚合酶链式反应对产物进行扩增,并对产物进行提纯、鉴定。采用 Sanger 法进行 DNA 测序,测序前对序列进行剪切及拼接,保证测序质量 >95%,序列分析采用 Sequencher 5.4.6 (Gene Codes Corp, Ann Arbor, MI, USA)软件。样本均送至广州海力特生物科技有限公司进行产物扩增、测序及基因亚型和耐药位点分析。基因型耐药检测具体流程遵循《HIV-1 基因型耐药检测及质量保证指南(2013 年版)》^[4]。

1.2.2 基因亚型及耐药分析 获得序列后,将序列提交至美国斯坦福大学 HIV db Program 数据库 9.0 版本序列分析软件(<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences/>)以同时进行基因亚型及耐药程度分析。根据数据库系统评分将耐药程度分为敏感(S)、潜在低度耐药(P)、低度耐药(L)、中度耐药(I)和高度耐药(H)5 个水平,其中后 3 个水平判定毒株为耐药毒株。耐药率 = 对抗病毒药物发生低度及以上耐药的样本数/测序成功的样本数 \times 100%。

1.3 统计学方法 应用 Excel 2007 对数据进行录入整理,SPSS 25.0 对人口学特征、HIV-1 亚型分布以及 HIV-1 的 PDR 情况进行统计分析。计数资料采用例数、构成比进行描述,卡方检验进行比较, $P \leq 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料及 PDR 发生情况 本研究共纳入患者 667 例,基因型耐药检测失败患者 20 例,检测成功率 97.00%,将检测成功的 647 例新确诊的 HIV-1 感染者纳入研究分析。647 例 HIV-1 感染者年龄 15~78 岁,平均中位年龄为 31 岁。户籍所在地以湖南省本地患者为主(93.97%),外省患者仅占 6.03%。男性病例数(91.65%)多于女性病例数

(8.35%),比例为 10.98:1。患者集中于 21~40 岁年龄组(63.99%);婚姻状况以未婚居多(65.99%),经男男性行为(men who have sex with men, MSM)感染的病例数(61.82%)多于经异性性传播感染的病例数(27.05%)。

53 例患者感染的 HIV-1 株出现 PDR,发生率为 8.19%,主要集中于男性(88.68%)、未婚(71.70%)、MSM(60.38%)、21~40 岁的群体(58.49%)。见表 1。

表 1 647 例新确诊 HIV-1 感染者基础资料及 PDR 发生情况[例(%)]

Table 1 Basic data and PDR of 647 newly diagnosed HIV-1 infected individuals (No. of cases [%])

变量	HIV-1 感染(n=647)	PDR(n=53)	变量	HIV-1 感染(n=647)	PDR(n=53)
年龄(岁)			婚姻状况		
≤20	64(9.89)	4(7.55)	已婚	164(25.35)	11(20.75)
21~40	414(63.99)	31(58.49)	未婚	427(65.99)	38(71.70)
41~60	128(19.78)	15(28.30)	离婚或丧偶	39(6.03)	3(5.66)
>60	41(6.34)	3(5.66)	未知	17(2.63)	1(1.89)
户籍地			感染途径		
湖南省	608(93.97)	52(98.11)	异性性传播	175(27.05)	16(30.19)
外省	39(6.03)	1(1.89)	MSM	400(61.82)	32(60.38)
性别			注射吸毒	5(0.77)	2(3.77)
男性	593(91.65)	47(88.68)	未知	67(10.36)	3(5.66)
女性	54(8.35)	6(11.32)			

2.2 HIV-1 亚型分布 本研究共发现 15 种 HIV-1 基因亚型,其中主要流行亚型为 CRF_01AE(231 例,35.70%)、CRF07_BC(163 例,25.19%)、B/C(122 例,18.86%)、CRF55_01B(51 例,7.88%),另外 A(15 例,2.32%)、B(17 例,2.63%)、C(12 例,1.86%)、CRF08_BC(14 例,2.16%)及其他亚型(22 例,3.40%)占比较小。其他亚型包括 6 例 CRF_01AE/B 重组体,其中 5 例均经 MSM 途径感染,1 例经静脉吸毒途径感染,1 例出现 PDR。CRF45_CPX 出现 1 例(0.15%),其是由 A、K 及 U 亚型混合重组而成。不同 HIV-1 亚型患者的 PDR 发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 18.62, P = 0.017$)。见表 2。

表 2 647 例新确诊 HIV-1 感染者亚型分布情况[例(%)]

Table 2 Subtype distribution of 647 newly diagnosed HIV-1 infected individuals (No. of cases [%])

亚型	HIV-1 感染	PDR
CRF_01AE	231(35.70)	15(28.30)
CRF07_BC	163(25.19)	11(20.75)
B/C	122(18.86)	6(11.32)
CRF55_01B	51(7.88)	10(18.87)
B	17(2.63)	4(7.55)
A	15(2.32)	2(3.77)
CRF08_BC	14(2.16)	1(1.89)
C	12(1.86)	1(1.89)
其他亚型	22(3.40)	3(5.66)
合计	647(100)	53(100)

注:其他亚型包括 CRF_01AE/B 重组体 6 例,CRF67_01B 5 例,CRF52_01B 及 CRF85_BC 各 3 例,CRF59_01B 及 G 各 2 例,CRF45_CPX 出现 1 例。

2.3 耐药分析 647 例 HIV-1 感染患者中蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)耐药率为 0.15% (1 例),核苷酸类逆转录酶抑制剂(nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)耐药率为 2.78%(18 例),非核苷酸类逆转录酶抑制剂(non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)耐药率为 6.65%(43 例),整合酶抑制剂(integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)耐药率为

0.31% (2 例)。PIs 仅检出 1 个低度耐药位点 N88T,该位点对阿扎那韦低度耐药;NRTIs 常见的耐药位点为 M184V (5 例,0.77%)、K65R (3 例,0.46%),7 例(1.08%)检出多位点耐药突变;NNRTIs 常见的耐药突变位点为 K103N (16 例,2.47%),其中 5 例(0.77%)检出多位点耐药突变,INSTIs 检出的耐药突变位点为 G140R (1 例,0.15%)、S153F (1 例,0.15%)。见表 3。

表 3 647 例新确诊 HIV-1 感染者 ART 前 HIV-1 耐药突变位点分析

Table 3 HIV-1 drug resistance mutation loci of 647 newly diagnosed HIV-1 infected individuals before ART

耐药突变位点	HIV-1 感染 [例(%)]	耐药程度	抗病毒药物	耐药突变位点	HIV-1 感染 [例(%)]	耐药程度	抗病毒药物
PIs				K101E	2(0.31)	L	DOR,EFV,ETR
N88T	1(0.15)	L	ATV			I	NVP,RPV
NRTIs				Y188L	2(0.31)	H	DOR,EFV,NVP,RPV
M184V	5(0.77)	L	ABC	Y181C	1(0.15)	I	EFV,ETR,RPV
		H	3TC,FTC			H	NVP
K65R	3(0.46)	I	ABC,FTC,3TC	E138K	1(0.15)	I	RPV
		H	TDF	F227L	1(0.15)	L	EFV
K65R + M184V	2(0.31)	I	TDF			I	DOR,NVP
		H	ABC,FTC,3TC	K103S	1(0.15)	I	EFV
K65R + Y115F + M184V	2(0.31)	H	3TC,TDF,FTC,ABC			H	NVP
L210W	1(0.15)	L	AZT	G190E	1(0.15)	I	ETR
M184I	1(0.15)	L	ABC			H	DOR,EFV,NVP,RPV
		H	3TC,FTC	K103N + Y181C + G190A	1(0.15)	L	DOR
Q151L	1(0.15)	I	ABC,AZT			I	ETR
L74I + M184V	1(0.15)	H	ABC,FTC,3TC			H	EFV,NVP,RPV
D67N + K70E + M184I	1(0.15)	L	TDF	V106M + Y181V + G190A	1(0.15)	H	DOR,EFV,ETR, NVP,RPV
		I	ABC	A98G + Y188L + H221Y	1(0.15)	I	ETR
		H	FTC,3TC			H	DOR,EFV,NVP,RPV
K70E + M184V	1(0.15)	L	TDF	A98G + G190A	1(0.15)	L	DOR,ETR
		I	ABC			I	RPV
		H	FTC,3TC			H	EFV,NVP
NNRTIs				Y188C + M230L	1(0.15)	I	ETR
K103N	16(2.47)	H	EFV,NVP			H	DOR,EFV,NVP,RPV
E138G	8(1.24)	L	RPV	INSTIs			
V106M	3(0.46)	I	DOR	G140R	1(0.15)	I	EVG,RAL
		H	EFV,NVP			H	CAB
V108I	2(0.31)	L	DOR,NVP	S153F	1(0.15)	L	BIC,CAB,DTG,EVG

注:ATV 为阿扎那韦;ABC 为阿巴卡韦;3TC 为拉米夫定;AZT 为齐多夫定;FTC 为恩曲他滨;TDF 为替诺福韦;EFV 为依非韦伦;NVP 为奈韦拉平;RPV 为利匹韦林;ETR 为依曲韦林;DOR 为多拉韦林;EVG 为埃替拉韦;RAL 为拉替拉韦;CAB 为卡博特韦;DTG 为多替拉韦;BIC 为比克替拉韦。

3 讨论

本研究发现发生 PDR 的人群主要集中于男性、未婚、MSM 群体、21~40 岁年龄组中,应对以上人群定期随访,避免使用耐药率较高的含 NNRTIs 的 ART 方案。湖南省 HIV-1 主要流行亚型为 CRF_01AE、CRF07_BC、B/C 和 CRF55_01B,Zou 等^[5]在 2012—2017 年一项回顾性调查中发现,湖南省最常见的 HIV-1 亚型为 CRF01_AE (64.14%)、B/C (17.91%) 和 B(11.50%),也报道了其他一些罕见的循环重组体。当前湖南省 HIV-1 优势亚型仍然以 A/E 重组体及 B/C 重组体为主,同时 CRF55_01B 已经成为湖南省排在第 4 位流行的 HIV-1 亚型。2013 年 Han 等^[6]首次报道在广东省东莞市和湖南省长沙市 MSM 人群中发现此种亚型;后经 Zhao 等^[7]调查发现该亚型起源于广东省深圳市,通过 MSM 人群迅速向外扩散。该毒株致病性强,可以与其他毒株混合重组为新毒株,且更易发生耐药突变,因此应该采取手段遏制该亚型毒株在我省的传播^[8]。本研究共发现 15 种 HIV-1 亚型,包括一些罕见的亚型如 CRF45_CPX、CRF_01AE/B、CRF52_01B 等,随着不同省市人群在湖南省流动,HIV-1 毒株不断交叉重组形成新亚型,新出现的亚型可逃避宿主免疫,降低抗病毒药物的效能,故须持续强化 HIV 亚型监测。

本研究发现湖南省 HIV-1 型新确诊感染者 PDR 发生率为 8.19%,已超过世界卫生组织(WHO)制定的低水平耐药预警线(<5%),我省 PDR 发生率低于浙江省(11.1%)^[9]以及宁夏(12.1%)^[10],但较北京市(3.4%)^[11]及上海市(2.7%)^[12]高,这可能与各地经济发展水平以及抗病毒药物使用不同有关。本研究发现 1 例(0.15%)对 PIs 低度耐药的突变位点,PIs 具有较高的基因屏障,不易产生耐药突变,应注意观察该患者的治疗结局。NNRTIs(6.65%)和 NRTIs(2.78%)作为一线 ART 药物时间长,基因屏障低,易发生耐药。M184V 是 NRTIs 最常见的耐药突变位点,主要是对 3TC 及 FTC 高度耐药。当 M184V 单独出现时,3TC 仍可存在残留的抗病毒活性,AZT 的耐药发生可能会延迟,AZT、司他夫定(D4T)及 TDF 的敏感性会增加,并且逆转录酶的合成能力降低,因此尽管出现了 M184V 突变,3TC 的使用仍可使临床获益^[13]。K103N 为 NNRTIs 最

常见的耐药突变位点,报道^[14]显示该位点突变的概率高于其他 NNRTIs 的耐药位点突变,可增强病毒的耐药性及适应性。而根据《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》^[15],EFV 及 NVP 均为初治成人及青少年患者的一线 ART 药物,建议关注湖南省 K103N 高比例情况,评估其对一线 ART 的影响。本研究也发现了对 NRTIs 及 NNRTIs 存在多个耐药位点突变的情况,对《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》^[15]推荐的一线甚至二线抗病毒药物均存在不同程度的耐药,严重限制了抗病毒药物的选择,在临床实践中需要对此类患者选择个性化的 ART 方案。为了使患者获得更好的治疗效果,2019 版欧洲学会指南建议如果在缺少基因型耐药检测结果的情况下启动 ART,含 INSTI 的方案可以迅速降低病毒载量,使患者获得更好的治疗效果^[16]。INSTIs 具有高基因屏障,通常被认为是最安全有效的抗病毒药物。然而,本研究也发现了 2 例(0.31%)对 INSTIs 耐药的病例,耐药突变位点分别为 G140R 和 S153F,这与云南省在进行 ART 前 HIV-1 感染者中发现的耐药位点突变相似^[17]。这些耐药位点突变导致对一系列的 INSTIs 出现不同程度的耐药,其中 G140R 对 CAB 呈现了高度耐药,CAB 是一种长效的整合酶抑制剂,其与 RPV 的联合制剂已在一些国家使用,如果在治疗前发现此耐药位点突变,对于患者其可能并非是一种具有完全活性的 ART 药物。

综上所述,目前湖南省亚型分布复杂,CRF55_01B 已成为排名第 4 位的优势基因亚型,此型毒株致病性强,耐药风险高,应加强研究,遏制其在湖南省内的传播;湖南省新确诊 HIV-1 感染者的 PDR 发生率(8.19%)已超过 WHO 设定的低水平耐药预警线(<5%)。其中多是针对 NNRTI 和 NRTIs 耐药,HIV-1 耐药株感染患者多为 MSM 群体,需要避免在此群体中使用 NNRTIs,防止病毒学失败的发生。在临床实践中,应完善治疗前 HIV 的耐药检测,根据检测结果为患者选择有效的 ART 方案,使患者获得更好治疗结果和预后,同时应加大预防与控制感染力度,阻断耐药毒株的传播。本研究的局限性:(1)由于试验条件限制,该院的耐药检测标本均送至其他机构检验,未能进一步获取到 HIV-1 感染者亚型其基因序列,从而未构建系统进化树。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] WHO. HIV/AIDS[EB/OL]. [2022 - 09 - 12]. <https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/>.
- [2] van Zyl GU, Bedison MA, van Rensburg AJ, et al. Early antiretroviral therapy in South African children reduces HIV-1-infected cells and cell-associated HIV-1 RNA in blood mononuclear cells[J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(1): 39 - 43.
- [3] Luo XL, Mo LD, Su GS, et al. Incidence and types of HIV-1 drug resistance mutation among patients failing first-line antiretroviral therapy [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 275 - 279.
- [4] 中国疾病预防控制中心. HIV-1 基因型耐药检测及质量保证指南(2013 年版)[EB/OL]. (2013 - 03 - 20)[2022 - 09 - 12]. <https://max.book118.com/html/2018/0203/151708174.shtm>.
Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for HIV-1 genotyping drug resistance testing and quality assurance[EB/OL]. (2013 - 03 - 20)[2022 - 09 - 12]. <https://max.book118.com/html/2018/0203/151708174.shtm>.
- [5] Zou XB, He JM, Zheng J, et al. Prevalence of acquired drug resistance mutations in antiretroviral-experiencing subjects from 2012 to 2017 in Hunan Province of central South China [J]. *Virol J*, 2020, 17(1): 38.
- [6] Han XX, An MH, Zhang WQ, 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.
- [7] Zhao J, Cai WD, Zheng CL, 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.
- [8] 梁淑家, 辛若雷. HIV-1 CRF55_01B 毒株流行特征的研究进展[J]. *实用预防医学*, 2022, 29(6): 766 - 769.
Liang SJ, Xin RL. Research progress on the epidemic characteristics of HIV-1 CRF55_01B[J]. *Practical Preventive Medicine*, 2022, 29(6): 766 - 769.
- [9] Xu YF, Peng XR, Peng XM, et al. Characterization of HIV-1 subtypes and transmitted drug resistance among treatment-naive HIV-infected individuals in Zhejiang, China, 2014 - 2017[J]. *Arch Virol*, 2018, 163(8): 2233 - 2237.
- [10] 赵立华, 赵建华, 杨东智, 等. 宁夏 HIV-1 感染者原发性耐药及基因变异型研究[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(5): 893 - 897.
Zhao LH, Zhao JH, Yang DZ, et al. HIV-1 genetic characteristics and primary drug resistance in Ningxia[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2020, 47(5): 893 - 897.
- [11] 孙伟东, 姜天俊, 黄辉煌, 等. 北京地区 HIV-1 感染者治疗前耐药特征及 2 年抗病毒治疗效果研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2020, 27(3): 224 - 227.
- Sun WD, Jiang TJ, Huang HH, et al. Characteristics of pre-treatment drug resistance in HIV-1 infected patients in Beijing and the efficacy of two-year antiretroviral therapy[J]. *International Journal of Virology*, 2020, 27(3): 224 - 227.
- [12] 盖晶, 吴健, 王绪琴, 等. 上海地区艾滋病病毒感染者/艾滋病患者原发性耐药基因调查及抗病毒治疗效果观察[J]. *疾病监测*, 2017, 32(2): 162 - 167.
- Ge J, Wu J, Wang XQ, et al. Observation of HIV primary drug resistance effect of highly active antiretroviral therapy in Shanghai[J]. *Disease Surveillance*, 2017, 32(2): 162 - 167.
- [13] Miller V, Stark T, Loeliger AE, et al. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response[J]. *HIV Med*, 2002, 3(2): 135 - 145.
- [14] Bachelier LT, Anton ED, Kudish P, et al. Human immunodeficiency virus type 1 mutations selected in patients failing efavirenz combination therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(9): 2475 - 2484.
- [15] 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(2021 年版)[J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(11): 1182 - 1201.
Chinese Medical Association Infectious Diseases Branch of the AIDS Hepatitis C Group, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of AIDS & STD*, 2021, 27(11): 1182 - 1201.
- [16] EACS. EACS guidelines: version 10.0[EB/OL]. (2019 - 11)[2022 - 09 - 12]. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0_final_chinese.pdf.
- [17] 邓雪媚, 刘家法, 张米, 等. 云南省 HIV/AIDS 病人原发性整合酶基因耐药突变情况[J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25(4): 327 - 330, 341.
Deng XM, Liu JF, Zhang M, et al. Mutations of primary integrase gene resistance of HIV/AIDS patients in Yunnan province[J]. *Chinese Journal of AIDS & STD*, 2019, 25(4): 327 - 330, 341.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:曹旭健, 曹静, 祁慧, 等. 湖南省 HIV-1 感染者原发性耐药现况调查[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(4): 451 - 456. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20233379.

Cite this article as: CAO Xu-jian, CAO Jing, QI Hui, et al. Primary drug resistance in HIV-1 infected individuals in Hunan Province[J]. *Chin J Infect Control*, 2023, 22(4): 451 - 456. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233379.