

· 论 著 ·

云南省男男性行为人群 HIV/AIDS 病例抗病毒治疗失败基因型耐药分析

阮尉月清^{1,2}, 刘家法^{1,2}, 张米², 李健健², 杨壁琿², 邓雪媚², 董兴齐^{1,2}

1.昆明医科大学, 云南 昆明 650504; 2.云南省传染病医院

摘要: **目的** 了解云南省男男性行为人群艾滋病病毒感染者和艾滋病患者 (HIV/AIDS) 抗病毒治疗失败的基因型耐药情况, 为提高艾滋病抗病毒治疗效果提供依据。**方法** 选择2014—2019年云南省确证艾滋病病毒1型阳性、经男男性行为感染且抗病毒治疗失败的 HIV/AIDS 病例为研究对象, 采集血浆样本, 采用套式反转录聚合酶链反应 (RT-nPCR) 扩增并测序, 采用 ContigExpress 软件拼接测序片段, 整理后序列提交至美国斯坦福大学 HIV 耐药数据网站比对耐药突变位点, 获得序列对 8 种蛋白酶抑制剂 (PIs)、7 种核苷类反转录酶抑制剂 (NRTIs) 和 5 种非核苷类反转录酶抑制剂 (NNRTIs) 的耐药程度。**结果** 共纳入 HIV/AIDS 病例 205 例, 血浆样本扩增阳性 169 例, 耐药 112 例, 耐药率为 66.27%; 不同年龄病例中, 30 ~ < 50 岁的耐药率较高, 为 76.09%; 不同基因亚型中, CRF01_AE 的耐药率较高, 为 76.34%; 不同用药方案中, 采用“齐多夫定+拉米夫定+奈韦拉平”的病例耐药率较高, 为 77.08%。NNRTIs、NRTIs 和 PIs 耐药率分别为 62.72%、49.70% 和 2.96%; NNRTIs 中的奈韦拉平和依非韦仑耐药率较高, 分别为 62.72% 和 61.54%。与 NNRTIs 相关的主要突变位点为 K103, 37 例占 21.89%; 与 NRTIs 相关的主要突变位点为 M184, 67 例占 39.64%; 与 PIs 相关的主要突变位点为 M46L/K, 5 例占 2.96%, 且导致奈非那韦高度耐药。**结论** 云南省男男性行为人群 HIV/AIDS 病例抗病毒治疗失败的耐药率相对较高, 耐药的基因亚型以 CRF01_AE 为主, NNRTIs 类药物耐药率较高, 奈韦拉平和依非韦仑尤其需谨慎使用。

关键词: 男男性行为者; 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; 基因型; 耐药

中图分类号: R512.91 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2020) 10-0987-06

Genotypic drug resistance of HIV-infected MSM who failed in antiviral therapy in Yunnan Province

RUAN Weiyueqing*, LIU Jiafa*, ZHANG Mi, LI Jianjian, YANG Bihui, DENG Xuemei, Dong Xingqi

**Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650504, China; Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease*

Abstract: Objective To learn the genotypic drug resistance of men who have sex with men (MSM) with HIV who failed in antiviral therapy in Yunnan Province, in order to provide basis for improving the effect of antiviral therapy.

Methods The patients who were infected with HIV-1, homosexual transmitted and failed in antiviral therapy in Yunnan Province from 2014 to 2019 were recruited. Their plasma samples were tested by reverse transcription nested polymerase chain reaction (RT-nPCR), the fragments were spliced using ContigExpress, and the resistance to 8 protease inhibitors (PIs), 7 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and 5 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) were obtained from the HIV drug resistance data website of Stanford University. **Results** A total of 205 HIV/AIDS cases were included, 169 positive plasma samples were amplified, 112 cases were drug resistant, and

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2020.10.004

基金项目: 十三五国家科技重大专项 (2018ZX10721102-002); 云南省教育厅科学研究基金项目 (2018JS252)

作者简介: 阮尉月清, 硕士在读; 共同第一作者刘家法, 硕士, 主管技师, 主要从事艾滋病相关检测工作

通信作者: 董兴齐, E-mail: dongxq8001@126.com

the rate of drug resistance was 66.27%. The patients who were aged 30–49 years (76.09%), had genotype of CRF01_AE (76.34%) or treated by AZT+3TC+NVP (77.08%) had higher resistance rate. The resistance rates of NNRTIs, NRTIs and PIs were 62.72%, 49.70% and 2.96%, respectively; the resistance rates of NVP and EFV in NNRTIs were 62.72% and 61.54%. The main mutation site associated with NNRTIs was K103, accounting for 21.89% (37 cases); the main mutation site associated with NRTIs was M184, accounting for 39.64% (67 cases); the main mutation sites associated with PIs were M46L/K, accounting for 2.96% (5 cases), resulting in high resistance to NFV.

Conclusions The drug resistance rate of HIV-infected MSM with failure of antiviral therapy in Yunnan Province is relatively high, with CRF01_AE as the main gene subtype of drug resistance. The drug resistance rate of NNRTIs is relatively high, especially NVP and EFV.

Keywords: men who have sex with men; human immunodeficiency virus; antiviral therapy; genotype; drug resistance

目前艾滋病主要采用抗病毒治疗方法,但国内免费使用的抗病毒药物种类有限,且受到患者服药依从性及药物不良反应的影响,使 HIV 产生耐药性^[1],成为抗病毒治疗失败的主要原因^[2]。近年来,有研究表明我国部分地区的 HIV 耐药率有增加趋势^[3]。2014—2016 年云南省抗病毒治疗失败人群主要亚型为 CRF08_BC,治疗失败后的耐药突变率为 58.8%^[4]。云南省男男性行为人群(men who have sex with men, MSM)的 HIV 新发感染率持续上升^[5]。由于 MSM 人群是 HIV 耐药发生的主要高危人群之一^[6],且存在隐匿性强、多性伴、高流动性和 HIV 基因亚型复杂等情况^[7-9],防制难度较大,因此对该人群中的艾滋病病毒感染者和艾滋病患者(HIV/AIDS)进行耐药监测尤为重要。本研究检测云南省抗病毒治疗失败 MSM HIV/AIDS 病例的耐药情况,为艾滋病防制提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2014—2019 年云南省确证为 HIV-1 阳性、经男男性行为感染且抗病毒治疗失败的 HIV/AIDS 病例为研究对象。抗病毒治疗失败的判定标准:接受抗病毒治疗时间 ≥ 6 个月且血浆病毒载量 $\geq 1\ 000$ copies/mL^[10]。研究对象资料来自云南省抗病毒治疗数据库。本研究通过昆明医科大学医学伦理委员会审查,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 HIV-1 RNA 提取 收集研究对象血浆样本,分离血浆,采用美国雅培公司 m2000sp 全自动核酸提取以及配套试剂 Qiagen QIAamp®Viral RNA Mini Kit 从待检测血浆中提取病毒 RNA,具体提取方法参照仪器说明书及试剂盒说明书。

1.2.2 HIV-1 扩增及测序 采用套式反转录聚合酶链反应(reverse transcription nested polymerase chain reaction, RT-nPCR)扩增患者血浆 HIV-1 pol 区蛋

白酶(PR)和反转录酶(RT)目的基因片段,第二轮 PCR 扩增产物采用 1% 琼脂糖凝胶电泳确定目标条带,递交北京诺赛基因有限公司,采用毛细管电泳、Sanger 双脱氧法进行 DNA 测序,得到长度 1 300 bp 左右、包括 PR 基因全长 1~99 个氨基酸和 RT 基因至少前 1~254 个氨基酸的 HIV-1 pol 区基因序列。扩增及测序引物参照文献[11]。

1.2.3 序列拼接及耐药性分析 采用 ContigExpress 软件拼接测序片段,再使用 BioEdit 软件人工校对。整理后序列提交至美国斯坦福大学 HIV 耐药数据网站(<http://hivdb.stanford.edu>)进行耐药突变位点比对分析,得到其对 8 种蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)、7 种核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)和 5 种非核苷类反转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)的耐药程度,其中高度耐药、中度耐药和低度耐药的结果均定义为对该药物产生耐药性。采用美国 NCBI(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genotyping/formpage.cgi>)在线亚型分析工具 Genotyping 对序列进行初步分型,同时采用 HIV 数据库在线工具 BLAST(http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html)同步确认。

1.3 统计分析 采用 Excel 2013 软件收集基本信息及资料,采用 SPSS 19.0 软件统计分析。对于基本信息和临床资料的分析采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法或 Kruskal-Wallis H 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 抗病毒治疗失败 MSM HIV/AIDS 病例基本情况 共获得血浆样本 205 份,扩增阳性 169 份,扩增阳性率为 82.44%。169 例病例中,年龄最小 18 岁,最大 67 岁,以 30~<50 岁为主,92 例占

54.44%。现住址以昆明市为主，104例占61.54%。基因亚型以CRF01_AE为主，93例占55.02%；另有未知重组型(unique recombinant forms, URFs) 24例，占14.20%。用药以一线方案“替诺福韦(TDF)+拉米夫定(3TC)+依非韦仑(EFV)”为主，69例占40.83%。治疗时间以12~<24个月为主，63例占37.28%。见表1。

2.2 抗病毒治疗失败 MSM HIV/AIDS 病例耐药情况 耐药112例，耐药率为66.27%。30~<50岁的病例耐药率最高，为76.09%。基因亚型为CRF01_AE的病例耐药率相对较高，为76.34%；基因亚型为CRF07_BC的病例耐药率相对较低，为33.33%。采用一线方案“齐多夫定(AZT)+3TC+奈韦拉平(NVP)”的病例耐药率相对较高，为77.08%；采用二线方案“AZT/TDF+3TC+克力芝(LPV/r)”的病例耐药率相对较低，为36.36%。不同年龄、基因亚型和用药方案的病例耐药率差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 抗病毒治疗失败 MSM HIV/AIDS 病例对不同药物的耐药情况 NRTIs 耐药84例，耐药率为49.70%，其中3TC、阿巴卡韦(ABC)和恩曲他滨(FTC)耐药率较高，均为47.34%。NNRTIs 耐药106例，耐药率为62.72%，其中NVP和EFV耐药率较高，分别为62.72%和61.54%。PIs 耐药5例，耐药率为2.96%，其中奈非那韦(NFV)耐药率较高，为2.96%，且均为高度耐药。病例对不同药物的耐药程度差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

单一耐药中，只对NRTIs耐药4例，占2.37%；只对NNRTIs耐药26例，占15.38%；只对PIs药物耐药1例。双重耐药中，对NRTIs和NNRTIs耐药77例，占45.56%。多重耐药4例，占2.37%。

2.4 耐药突变位点分析 NRTIs 相关耐药突变位点中，以M184突变为主，突变率为39.64%；其次是K65和D67，突变率分别为17.75%和15.98%。NNRTIs 相关耐药突变位点中，以K103突变为主，突变率为21.89%；其次是V106和V179，突变率分别为21.30%和18.93%。PIs 相关耐药突变位点中，以M46L/K突变为主，突变率为2.96%。见表3。

3 讨论

2014—2019年云南省抗病毒治疗失败的MSM HIV/AIDS 病例耐药率为66.27%，高于2014—2016年云南省抗病毒治疗失败HIV/AIDS 病例的耐药率58.8%^[4]。可能的原因有：(1) MSM 人群存在多性

表1 169例抗病毒治疗失败 MSM HIV/AIDS 病例耐药情况

项目	检测例数	耐药例数	耐药率 (%)	χ^2 值	P值
年龄(岁)				9.790	0.008
18~	67	38	56.72		
30~	92	70	76.09		
50~67	10	4	40.00		
现住址					0.196 ^a
昆明市	104	70	67.30		
楚雄州	5	4	80.00		
大理州	6	5	83.33		
德宏州	2	0	0		
红河州	10	5	50.00		
丽江市	1	0	0		
普洱市	4	2	50.00		
曲靖市	12	11	91.67		
版纳州	10	6	60.00		
玉溪市	11	7	63.64		
昭通市	4	2	50.00		
基因亚型					0.015 ^a
CRF01_AE	93	71	76.34		
CRF07_BC	18	6	33.33		
CRF08_BC	17	9	52.94		
CRF55_01B	8	5	62.50		
B	4	3	75.00		
C	5	3	60.00		
URFs	24	15	62.50		
用药方案				14.339	0.005
TDF+3TC+EFV	69	50	72.46		
AZT+3TC+NVP	48	37	77.08		
AZT+3TC+EFV	31	14	45.16		
AZT/TDF+3TC+LPV/r	11	4	36.36		
其他	10	7	70.00		
治疗时间(月)				2.029	0.738
6~	21	15	71.43		
12~	63	45	71.43		
24~	33	20	60.61		
36~	20	12	60.00		
48~	32	20	62.50		

注：3TC，拉米夫定；AZT，齐多夫定；EFV，依非韦仑；NVP，奈韦拉平；LPV/r，克力芝；TDF，替诺福韦。a采用Fisher确切概率法，其他均采用 χ^2 检验。

伴等高危性行为^[12]，增加耐药毒株的交叉感染；(2)不同于云南省以往的研究中HIV-1亚型以CRF08_BC为主^[4,11]，本研究以CRF01_AE为主，治

表2 169例抗病毒治疗失败 MSM HIV/AIDS 病例对不同药物耐药程度 [n (%)]

药物类别	高度耐药	中度耐药	低度耐药	合计	χ^2 值	P值
NRTIs					68.714	<0.001
3TC	66 (39.05)	13 (7.69)	1 (0.59)	80 (47.34)		
ABC	39 (23.08)	21 (12.43)	20 (11.83)	80 (47.34)		
AZT	11 (6.51)	6 (3.55)	4 (2.37)	21 (12.43)		
D4T	29 (17.16)	27 (15.98)	7 (4.14)	63 (37.28)		
DDI	43 (25.44)	16 (9.47)	11 (6.51)	70 (41.42)		
FTC	68 (40.24)	12 (7.10)	0 (0)	80 (47.34)		
TDF	21 (12.43)	17 (10.06)	19 (11.24)	57 (33.73)		
NNRTIs					93.549	<0.001
DOR	43 (25.44)	19 (11.24)	6 (3.55)	68 (40.24)		
EFV	89 (52.66)	13 (7.69)	2 (1.18)	104 (61.54)		
ETR	14 (8.28)	29 (17.16)	9 (5.33)	52 (30.77)		
NVP	101 (59.76)	0 (0)	5 (2.96)	106 (62.72)		
RPV	41 (24.26)	12 (7.10)	18 (10.65)	71 (42.01)		
PIs					15.668	0.008
ATV/r	1 (0.59)	0 (0)	3 (1.78)	4 (2.37)		
DRV/r	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
FPV/r	0 (0)	0 (0)	3 (1.78)	3 (1.78)		
IDV/r	0 (0)	3 (1.78)	1 (0.59)	4 (2.37)		
LPV/r	0 (0)	0 (0)	3 (1.78)	3 (1.78)		
NFV	5 (2.96)	0 (0)	0 (0)	5 (2.96)		
SQV/r	0 (0)	3 (1.78)	0 (0)	3 (1.78)		
TPV/r	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

注: 3TC, 拉米夫定; ABC, 阿巴卡韦; AZT, 齐多夫定; D4T, 司他夫定; DDI, 双脱氧肌苷; FTC, 恩曲他滨; TDF, 替诺福韦; DOR, 多拉韦林; EFV, 依非韦仑; ETR, 依曲韦林; NVP, 奈韦拉平; RPV, 利匹韦林; ATV/r, 阿扎那韦; DRV/r, 达芦那韦; FPV/r, 福沙那韦; IDV/r, 茚地那韦; LPV/r, 克力芝; NFV, 奈非那韦; SQV/r, 沙奎那韦; TPV/r, 替拉那韦。

疗过程中较 CRF07_BC 和 CRF08_BC 更易发生耐药突变^[13]; (3) MSM HIV/AIDS 病例安全意识差, 存在无保护性行为, 有传播性耐药的风险^[9]。

不同年龄 MSM HIV/AIDS 病例耐药率差异有统计学意义, 其中以 30 ~ < 50 岁病例为最高。该年龄段人群工作和收入稳定, 更容易发生同性商业性行为^[14], 而性工作者流动性大, 服药依从性差, 易产生耐药, 耐药毒株可借助性工作者传播。同时随着年龄增长, 机体免疫力逐渐变弱, 药物耐受性变差^[15], 对艾滋病预防的认识程度较 18 ~ < 30 岁病例低, 服药依从性不高, 产生耐药的风险相对较高。应加强对

表3 169例抗病毒治疗失败 MSM HIV/AIDS 病例耐药突变位点及突变率

突变位点	突变数	突变率 (%)	突变位点	突变数	突变率 (%)
NRTIs					
			G190A/S/E	23	13.61
M184V/I	67	39.64	Y188F/L/H/C	16	9.47
K65R	30	17.75	M230L	11	6.51
D67N/G	27	15.98	K101E/H	11	6.51
K70E/T/R/Q	22	13.02	H221Y	8	4.73
T215Y/I/F/S	16	9.47	E138A/G	5	2.96
Y115F	13	7.69	V108I	5	2.96
A63V	12	7.10	P225H	5	2.96
M41L	10	5.92	A98G	4	2.37
V75T/I/M	10	5.92	其他	13	7.69
K219Q/E	7	4.14	PIs		
T69D/N/G	5	2.96	M46L/K	5	2.96
其他	14	8.28	L33F	3	1.78
NNRTIs					
K103E/N/R/S	37	21.89	L90M	3	1.78
V106A/I/M	36	21.30	N88S	1	0.59
V179E/T/D	32	18.93	Q58E	1	0.59
Y181C/D/F	30	17.75	D30N	1	0.59
			I54L	1	0.59

30 ~ < 50 岁 MSM 人群的监测和艾滋病相关知识的宣传。

从抗病毒治疗失败病例的 HIV-1 基因亚型看, CRF01_AE 占比最高, 这与云南省抗病毒治疗失败的 HIV/AIDS 病例以 CRF08_BC 亚型为主不同^[4], 与其他同类文献^[12, 16]报道我国 MSM 人群主要流行毒株一致。CRF01_AE 的耐药率高于其他亚型, 主要是由于 CRF01_AE 毒力较其他亚型强, 容易发生耐药突变^[17]; 其次是该亚型 MSM 人群中流行的时间早于其他亚型^[18], 治疗时间更久, 更容易治疗失败, 导致耐药的发生。值得注意的是, MSM 人群中 URFs 占 14.20%, 较 2018 年的 18.2%^[19]有上升趋势。URFs 不断增加会产生新的流行重组毒株, 可能改变 HIV 的耐药性^[20], 因此需要及时了解 URFs 的重组特征及耐药毒株流行情况, 以便合理选择抗病毒治疗药物。

选择的治疗方案不同, 耐药情况也不一样。NVP 和 EFV 耐药率均较高, 分别为 62.72% 和 61.54%, 多为高度耐药, 但使用“AZT+3TC+EFV”方案比“AZT+3TC+NVP”方案发生耐药的风险小, 因此在 MSM 人群中应谨慎使用 NVP。二线方案“AZT/TDF+3TC+LPV/r”的耐药率仅为 36.36%, 其中 LPV/r 耐

药率相对较低,且均为低度耐药,可能与云南省目前 PIs 使用较少有关,且 PIs 类药物的耐药屏障较高,不易产生耐药。本研究中对 NRTIs 和 NNRTIs (一线药物方案) 双重耐药占 45.56%, 鉴于目前我国 NNRTIs 免费治疗药物只有 EFV 和 NVP, 在 MSM 人群中应注意 NNRTIs 药物的使用, 控制 MSM 耐药毒株传播, 在一线方案治疗失败时及早更换二线方案, 保持 NRTIs 和 NNRTIs 类药物的敏感性^[21]。

NRTIs 相关的耐药突变位点以 M184 突变率最高, M184V 会引起病例对 3TC 和 FTC 的高度耐药, 但可以增加对 AZT、TDF 和司他夫定 (D4T) 的敏感性, 降低 HIV 复制能力^[22], 因此不影响 3TC 或 FTC 的联合用药。NNRTIs 相关的耐药突变位点以 K103 突变率最高, 其中 K103N 的单一突变会导致病例对 NVP 和 EFV 的高度耐药^[13], 与本研究中 NVP 和 EFV 的耐药率较高, 且主要为高度耐药的的结果一致。PIs 相关的耐药位点突变率均较低, 主要是 M46L/K 和 L90M, 可导致除替拉那韦 (TPV/r) 和达芦那韦 (DRV/r) 外的 PIs 类药物敏感性降低, 其中发生突变的 5 例均对 NFV 产生高度耐药, 其他单一位点突变未见发生耐药, 但长期累计会增加耐药毒株的适应性, 加速耐药突变的发生^[23]。目前 PIs 类药物使用较少, 耐药发生率较低, 但随着二线药物使用的增加, 应注意监测 MSM HIV/AIDS 病例 PIs 耐药突变情况。

云南省 MSM 人群抗病毒治疗失败 HIV/AIDS 病例基因亚型较复杂, 以 CRF01_AE 为主, 还发现了一些未知重组的毒株。该人群对抗病毒治疗药物的耐药率相对较高, 尤其是 30 ~ < 50 岁人群, 耐药突变位点主要为 NRTIs 相关的 M184 和 NNRTIs 相关的 K103, 治疗方案以一线治疗方案的药物发生耐药为主, 尤其是 NVP 和 EFV 的耐药发生较为严重。为了减少 MSM HIV/AIDS 病例治疗失败和耐药毒株的产生, 应及早对该人群进行基因型耐药检测及毒株流行情况分析, 有针对性地使用药物, 尤其应谨慎使用耐药率较高的 NVP 和 EFV, 提高治疗效果, 避免新毒株的产生和流行; 同时加强 MSM 人群安全性行为及治疗依从性教育, 减少 HIV 在 MSM 人群中的传播。

参考文献

[1] 朱君娜. HIV 基因分型以及耐药性的研究进展 [J]. 中国临床医生杂志, 2014, 42 (11): 21-22, 25.
[2] CLUTTER D S, JORDAN M R, BERTAGNOLIO S, et al. HIV-

1 drug resistance and resistance testing [J]. Infect Genet Evol, 2016, 46: 292-307.
[3] 吴亚松, 马焯. 中国艾滋病病毒耐药现状 [J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4 (3): 181-184.
[4] 李健健, 潘小满, 张米, 等. 云南省 2014—2016 年抗病毒失败 HIV/AIDS 基因型耐药情况调查 [J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23 (9): 1107-1113.
[5] 安靓, 劳云飞, 李田舒, 等. 云南省男男同性传播 HIV 感染者抗病毒治疗分析 [J]. 卫生软科学, 2017, 31 (6): 61-64.
[6] WENSING A M, VAN DE VIJVER D A, ANGARANO G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management [J]. Infect Dis, 2005, 192 (6): 958-966.
[7] 严华美, 赵琬, 张星灿, 等. 上海市闵行区新发男男性行为 (MSM) 人群 HIV 感染者特征及分子流行病学研究 [J]. 复旦学报 (医学版), 2019, 46 (2): 187-192.
[8] 张兴亮, 罗艳, 丁建明, 等. 2017 年杭州市新确诊男男性行为人群 HIV/AIDS 病例特征分析 [J]. 预防医学, 2020, 32 (4): 373-377.
[9] 代丽丽, 李在村, 刘安, 等. 北京地区男男性行为人群 HIV 感染者中传播耐药状况 [J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21 (12): 1033-1037.
[10] 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 (第三版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
[11] 刘家法, 李健健, 杨壁璋, 等. 2014—2015 年云南省文山州 HIV-1 毒株耐药基因变异研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (3): 307-310.
[12] 何惊春, 凌华, 张敏, 等. 重庆市男男性接触者 HIV-1 感染者原发耐药性分析 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34 (10): 1459-1461.
[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.
[14] 胡桂林, 陈先刚, 李向东, 等. 重庆主城区 MSM 人群 HIV 感染及影响因素分析 [J]. 现代医药卫生, 2020, 36 (4): 498-502.
[15] YU D B, SUTHERLAND D, GHIDINELLI M, et al. HIV drug resistance assessment in the Western Pacific region. A systematic review. [J]. AIDS Rev, 2011, 13 (4): 214-226.
[16] ZHANG L, WANG Y J, WANG B X, et al. Prevalence of HIV-1 subtypes among men who have sex with men in China: a systematic review [J]. Int J STD AIDS, 2015, 26 (5): 291-305.
[17] LI Y J, HAN Y, XIE J, et al. CRF01_AE subtype is associated with X4 tropism and fast HIV progression in Chinese patients infected through sexual transmission [J]. AIDS, 2014, 28 (4): 521-530.
[18] CHEN M, MA Y L, SU Y Z, et al. HIV-1 genetic characteristics and transmitted drug resistance among men who have sex with men in Kunming, China [J]. PLoS One, 2014 (9): e87033.
[19] CHEN M, JIA M H, MA Y L, et al. The changing HIV-1 genetic characteristics and transmitted drug resistance among recently infected population in Yunnan, China [J]. Epidemiol Infect, 2018, 146 (6): 775-781.