

HIV 耐药毒株传播的监测

李韩平, 李林, 李敬云*

军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所, 病原微生物生物安全全国重点实验室, 北京 100071

摘要: 传播性耐药(transmitted drug resistance, TDR)指 HIV 耐药毒株的感染, 在没有抗逆转录病毒(antiretroviral, ARV)药物暴露史的患者中检出耐药, 将影响一线抗病毒治疗及暴露前后预防的效果, 是实现艾滋病防治目标的重现实威胁。耐药毒株适应性的改变是决定其传播风险的根本性生物学因素, 影响监测人群选择、从感染到耐药检测时间的确定及检测方法的应用; 传播性耐药突变的定义和分类是获得准确监测结果的关键。本文介绍了近年来耐药毒株的适应性、监测的耐药突变、监测人群选择等方面的研究进展, 提出了我国 TDR 监测应重点开展的工作, 包括建立适合我国毒株特点的监测耐药突变、建立和使用高分辨测序方法准确鉴定混合碱基、实现 TDR 监测的规范化等, 从而为准确获得 TDR 监测结果, 有效遏制耐药毒株的传播提供科技支撑。

关键词: 传播性耐药; 监测; 耐药突变; 适应性

中图分类号: R512 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2024)01-06-06

DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2024.01.02

Surveillance of HIV transmitted drug resistance

LI Hanping, LI Lin, LI Jingyun

Institute of Microbiology and Epidemiology, Institute of Military Medicine, Academy of Military Sciences, National Key Laboratory of Pathogenic Microbial Biosafety, Beijing 100071, China

Corresponding author: LI Jingyun, E-mail: lijyjk@163.com

Abstract: Human immunodeficiency virus (HIV) transmitted drug resistance (TDR) means the infection of HIV drug-resistant strains, which are detected in patients without a history of exposure to antiretroviral (ARV) drugs. TDR has the potential to reverse the effectiveness of first-line antiretroviral therapy, pre-exposure prophylaxis (PrEP), and post-exposure prophylaxis (PEP), and is the practical major threat to the realization of the targets for HIV prevention and control. The changes in fitness of HIV DR strains are the basic biological factor challenging the risk of its transmission, and related to the selection of the survey population, the determination of the time span between diagnosis of HIV infection and testing of DR, and the application of DR test assay. The integrated definition and interpretation of surveillance drug resistance mutations (SDRMs) is the key to obtaining accurate surveillance results. This article reviews the recent progress in research on the fitness of HIV DR strains, identification of SDRMs, and the selection of surveillance population. It also proposes key areas for TDR monitoring in China, including the development of SDRMs list tailored to the characteristics of Chinese strains, high-resolution sequencing to accurately identify mixed base pairs, and the standardization of TDR monitoring. These efforts will provide scientific support for accurate TDR monitoring results and effective containment of the transmission of drug-resistant strains.

Keywords: Transmitted drug resistance; surveillance; drug resistance mutations; fitness

艾滋病发现 40 余年来, 抗逆转录病毒(antiretroviral, ARV)药物的研发和应用取得了长足的进展, 抗病毒治疗不仅能够抑制 HIV 复制并延缓疾病进展, 也可有效预防 HIV 传播和新发感染。基于药物应用的效果, 世界卫生组织(WHO)提出到 2025 年实现全球艾滋病防治“三个 95%”的目标, 即存活的 HIV 感染者诊断发现的比例、诊断并存活 HIV 感染者接受抗病毒治疗的比例、接受抗病毒治疗的 HIV 感染者取得病毒抑制的比例均达到 95%^[1], 也就是检测发现几乎所有 HIV 感染者, 使用 ARV 药物有效抑制病毒复制,

大幅度降低甚至消除 HIV 感染者作为传染源的传播效率, 进而遏制 HIV 的流行。基于这一策略, 全球接受抗病毒治疗的 HIV 感染者人数快速增加, 截至 2022 年末, 全球共有 2 980 万 HIV 感染者接受抗病毒治疗^[2]。伴随药物的广泛应用, 病毒可在药物压力下发生基因突变导致对药物的敏感性下降, 产生耐药性。所有目前使用的 ARV 药物, 包括新一代整合酶抑制剂, 都有出现耐药病毒导致部分或全部失活的风险。根据 WHO 发布的 2021 年全球 HIV 耐药报告^[3], 2015—2020 年, 非洲和美国一线抗病毒治疗病毒抑制成

基金项目: 国家重点研发计划项目(No. 2022YFC2305202, No. 2022YFC2304903)

作者简介: 李韩平(1976—), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: HIV 耐药发生机制及其检测方法。

*通信作者: 李敬云, E-mail: lijyjk@163.com

功率分别为94%和81%。在含非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)方案病毒抑制失败的患者中,对常用NNRTIs的耐药率为50%~97%,客观上在接受治疗的患者中形成了耐药病毒库。耐药毒株可进一步传播,导致耐药毒株的感染,使得从未使用过ARV药物的患者携带耐药毒株,也就是发生传播性耐药(transmitted drug resistance, TDR),这将影响一线抗病毒治疗及暴露前后预防的效果,抵消ARV药物减少HIV新发感染和相关疾病与死亡的作用,是实现艾滋病防治目标的重大现实威胁^[4]。监测TDR是应对HIV耐药的重要举措,可掌握耐药毒株的流行水平、毒株类型及影响因素,确定具有TDR风险的人群特征,指导选择一线抗病毒治疗方案,为制定药物应用的公共卫生策略提供依据。耐药毒株适应性的改变是决定其传播风险的根本性生物学因素,影响监测人群选择、从感染到耐药检测时间的确定及检测方法的应用;传播性耐药突变的定义和分类是获得准确监测结果的关键。

1 耐药病毒的适应性改变及其对TDR的影响

适应性(fitness)指在特定宿主环境中,病毒感染、复制和产生成熟的具有感染性子代病毒的能力,决定耐药毒株进入新的宿主后,在没有药物的环境中,能否有效复制并建立感染,以及携带的耐药突变能否稳定存在^[5]。病毒产生耐药突变,虽然获得了在药物存在环境中复制的能力,但付出了适应性代价,一定程度上出现功能缺陷,在没有药物的环境中复制能力下降。因此,耐药病毒的传播风险一般低于野毒株,适应性较好的耐药毒株传播的风险高,可在新的宿主体内有效复制,建立感染并作为主要准种持续稳定存在;而适应性较差的耐药毒株则较难建立感染,或者感染后转变为劣势准种,或者发生回复突变成为适应性较好的毒株。一般来说,只有大约20%的耐药病毒可以发生传播^[6]。

不同耐药突变对毒株适应性影响的差异很大。例如,逆转录酶区的M184V/I和T215Y/F,及蛋白酶区的D30N和G48V耐药突变导致显著的复制适应性损失,在接受治疗的患者中很常见但在新诊断的患者中很少检出;而逆转录酶区耐药突变K103N和Y181C对适应性几乎没有影响,在新诊断的患者中也很常见。直接导致耐药的T215Y/F突变适应性较差,而不直接导致耐药的T215rev(包括T215C/D/S、T215I/V或T215E突变)适应性较好,感染T215Y/F耐药病毒后,病毒一般很快发生回复突变转变为适应性较好的T215rev,这些毒株只需改变1个碱基就可成为

T215Y/F,增加含AZT或d4T治疗方案病毒学失败的风险。为了弥补适应性的损失,耐药毒株可能在逆转录酶或蛋白酶区,以及在病毒的其他基因区,如env、gag和gag裂解区等发生突变以补偿适应性损失^[7]。

测定和研究毒株的适应性一般采用体外病毒竞争实验,将耐药毒株与野生毒株混合,在无药的环境下共同培养,定时取样测定二者核酸浓度的比值,计算和评估耐药毒株相对于野毒株的复制能力。适应性损失可表示为绝对适应性损失和相对适应性损失,前者指野毒株与耐药株复制速率的差异,表示为每单位时间的病毒粒子数;后者是野毒株与耐药株复制速率之差除以野毒株的复制速率,表示为比值或者率^[8]。

近年来,基于分子传播网络分析评估病毒适应性的方法快速发展,通过比较耐药毒株与野生毒株的分子传播网络及成簇率评估耐药毒株的适应性。WERTHEIM等^[9]使用美国国家HIV监测系统的66 221例患者的数据,基于B亚型的pol区序列评估了69个耐药突变的传播适应性。将33%以上簇内成员携带耐药突变的簇定义为TDR簇,用特定耐药突变毒株的成簇率除以野毒株的成簇率得到特定突变毒株的传播适应性。发现包括M184V/I和K65R在内的23个突变的传播适应性下降,这些突变虽然能够潜在降低抗病毒治疗和暴露前后预防的效果,但很少在传播簇中检测到,提示这些突变不易传播。而很多高度流行的耐药突变株,包括K103N、Y181C和L90M的传播适应性与野生病毒无差别甚至超过野毒株,显示携带这些耐药突变的病毒可形成大的传播网络,并且在未接受治疗的患者中形成可以回溯10年以上的传播链,这些结果与K103N和L90M在宿主内可长期存在、可持续检出多年(分别为3.7年和5.8年)的结果一致,证实在未接受ART的人群中建立了可自我维持的耐药病毒储存库^[9]。

另外一项研究基于瑞士HIV研究队列^[10],建立和验证了系统进化动力学估计耐药毒株传播适应性的方法。研究者采用生-灭模型(birth-death model),将病毒的系统进化树视为传播树,通过计算耐药毒株和野生毒株感染者传播率的比值定量评估主要耐药突变毒株的适应性,研究的突变包括核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)相关的耐药突变M41L、D67N、K70R、M184V、L210W、T215D、T215S和K219Q;NNRTIs相关的耐药突变K103N、V108I、E138A、Y181C和G190A以及蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PIs)相关的耐药突变L90M。结果显示,只有蛋白酶区L90M的适应性高于野生毒株,D67N、K70R、M184V、K219Q突变的适应性均低于

野毒株,其他突变对病毒的适应性及传播能力没有显著影响^[10]。

WAGNER等^[11]基于病毒竞争实验的数据和随机数学模型,评估了常见耐药突变的传播适应性损失。基于20%阈值的基因型耐药检测方法,根据适应性损失、可检出的时间和传播的风险,将主要耐药突变分为4类,分别是:(1)很小适应性损失的突变,例如K70R和Y181C,传播后约可检出8年,基本再生数(R0)为1.4~1.6,接近野毒株的1.6,提示传播可自我持续;(2)中度适应性损失的突变,例如K219Q和L74V,传播后可检出3~4年,R0为0.5~0.7,提示传播不能自我维持;(3)高度适应性损失的突变,例如D67N、M41L和K103N,传播后可检出1~1.5年,R0为0.2~0.3,意味着传播的可能性很小;(4)很高适应性损失的突变,例如T215Y、M184V和K65R,传播后可检出2~6个月,R0为0.02~0.05,意味着很少传播。在感染耐药毒株的个体中,适应性损失大的耐药毒株可快速发生回复突变成为野毒株,耐药病毒准种随着时间减少,呈现为劣势准种,常规方法一般检测不到,耐药准种减少的速率是相对适应性损失的函数,回复突变率也影响TDR的检出时间。

这些结果提示,HIV感染者中存在一般方法检测不到的、中高度或极高度适应性损失耐药毒株的隐匿流行(hidden epidemic),在体内以低水平准种的形式存在,可能在治疗药物压力下获得复制优势而再次出现。即使耐药毒株在体内存在的水平远低于现有方法的检出限,也可能使病毒学失败的风险增加。因此,传播耐药毒株的隐匿流行也具有重要的临床和公共卫生意义。采用敏感性达1%的深度测序方法可显著提高对中度适应性损失耐药毒株(K219Q和L74V)的检测能力,但不能增加对低适应性损失耐药毒株(K70R和Y181C)、高度(D67N、M41L和K103N)和极高度(T215Y、M184V和K65R)适应性损失耐药毒株的检测能力。因此,即使采用深度测序和其他更为敏感的检测方法,仍然存在传播耐药毒株的隐匿流行。

适应性决定耐药毒株传播能力及在体内的持续时间与稳定性,直接影响监测人群、检测耐药方法和检测耐药时机的选择。目前,对TDR毒株的适应性仅有初步了解,缺少系统的研究,一些重要突变(如K103N)适应性损失的结论不一致。已有的数据主要来自HIV-1 B亚型毒株的体外研究,很少有体内研究及针对非B亚型的研究;目前广泛使用的HIV耐药突解释释系统,例如美国斯坦福大学的HIV耐药数据库,对TDR毒株适应性的解释主要基于药物存在的环境,而TDR毒株是在没有药物的环境中感染和复制

的^[11-12]。因此,迫切需要对TDR毒株的适应性进行深入研究,以全面理解其真实世界适应性特征,为分析耐药毒株传播的机制及TDR监测与防控提供理论指导。

2 用于TDR监测的耐药突变

HIV具有高度的变异性,病毒的天然多态性突变和药物选择的突变都可能导致耐药或者对耐药有贡献。随着新药在临床扩大应用和病毒基因序列的积累,不断发现新的耐药突变,这些突变是否都可以计入TDR计算?显然,病毒自然变异产生的多态性突变不应计入TDR计算,因为这些突变是在病毒没有暴露于药物时发生的,多由病毒的高水平复制错误和免疫选择压力所致,一般具有亚型特异性,不是传播而来,纳入这些突变将高估TDR的结果。HIV-1耐药突变种类繁多,不同的耐药分析系统收录的耐药突变及给出的解释不同,增加或者减少1个突变都对监测结果产生影响,使用不同的耐药分析系统以及同一分析系统的不同版本评估同一组患者的病毒基因序列,得到的TDR结果也不同。例如,分别用2个HIV耐药分析系统,国际艾滋病协会(International AIDS Society, IAS)耐药突变列表和美国斯坦福大学HIV耐药数据库收录的突变,分析126例急性HIV感染患者的TDR,结果分别是16.7%和12.7%^[12];不同版本的IAS耐药突变分析系统得到的TDR率差异达4%~7%^[13];使用斯坦福大学数据库严格的耐药判断标准,只纳入中高度以上耐药,得到的TDR率一般比IAS的结果低5%~6%。因此,有必要明确用于传播耐药监测的标准HIV-1耐药突变,以正确评估TDR的流行水平和趋势,并便于比较不同时间和地区的TDR率,以及将不同时间和人群的研究数据汇总进行荟萃分析。

2007年,美国斯坦福大学的Shafer团队提出了用于TDR监测的耐药突变(surveillance drug-resistance mutations, SDMRs)的4个标准:(1)应导致耐药或对耐药有贡献。突变应由药物治疗选择,在体外可导致药物敏感性下降,与治疗的病毒学应答不良相关;(2)应是非多态性突变,是治疗时在药物压力下发生的突变,应排除多态性突变,也就是病毒在没有暴露于药物时发生的突变;(3)所有亚型都应适用,不同亚型的多态性突变和主要耐药突变可能不同,应排除任何亚型的多态性突变,而包括任何亚型治疗相关的耐药突变;在8个最常见的HIV-1亚型(A、B、C、D、F、G、CRF01_AE和CRF02_AG)中一致;(4)在不降低敏感性的前提下突变数应尽可能少,耐药解释明确,并排除罕见突变^[14]。

基于这个标准,他们在2007年建立了包含39个

位点80个突变的一组SDRMs,其中有PIs 14个位点的31个耐药突变;NRTIs 15个位点的31个耐药突变;NNRTIs 10个位点的18个耐药突变。使用这一组标准突变重新计算5项TDR研究的结果,TDR率均有不同程度的变化,如一项研究PIs的TDR从0.9%提高到4.3%;另一项研究NRTIs的TDR从8.4%提高到12.0%;还有一项研究NRTIs的TDR从13.0%下降到11.7%^[14]。

2009年更新了SDRMs,保留80个突变中的77个,增加了16个新的耐药突变,其中有4个NRTIs耐药突变、3个NNRTIs耐药突变和9个PIs耐药突变。更新后的SDRMs共包含PIs 18个位点的40个耐药突变、NRTIs 15个位点的34个耐药突变和NNRTIs 10个位点的19个耐药突变,合计43个位点的93个耐药突变,突变位点和突变数均比2007年版的SDRMs明显增加^[15]。2009年更新的SDRMs已收录于美国斯坦福大学的HIV耐药数据库,被WHO推荐用于TDR监测,广泛应用于HIV耐药毒株传播的研究^[15-16]。

2020年,Shafer团队基于相同标准确定了整合酶链转移抑制剂(integrase chain transfer inhibitors, INSTIs)的SDRMs。他们收集17 302条未使用INSTIs患者的整合酶基因(IN)序列和2 450条使用过INSTIs患者的IN序列,计算突变流行率,确定了12个位点的24个INSTI耐药突变,包括T66A/I/K、E92G/Q、G118R、F121Y、E138A/K/T、G140A/C/S、Y143C/H/R/S、S147G、Q148H/R/K、N155H、S230R和R263K^[17]。

目前,自2009年更新SDRMs已有10余年,全球TDR率发生了变化,抗病毒治疗指南也有改变,一些新药开始在临床应用,有必要更新SDRMs。2021年,RHEE等^[18]分析了2009年前后SDRMs在未治疗和接受治疗患者中流行率的变化,依据存在于多组耐药突变、在接受抗病毒治疗的患者中流行率增加和/或与药物敏感性下降相关的标准,筛选和分析在使用过ARV药物的患者中流行率 $\geq 0.1\%$ 的非多态性耐药突变,确定10个位点的15个耐药突变为更新SDRMs时考虑加入的候选突变,其中有3个位点的6个NRTIs耐药突变,均为Tenofovir耐药相关突变,包括K65N、T69删除(deletion)和K70G/N/Q/T;4个位点的6个NNRTIs耐药突变,与利匹韦林(rilpivirine, E138K/Q、V179L、H221Y)或多拉维林(doravirine, F227C/L)的敏感性降低有关;3个位点的3个PIs耐药突变,是达芦那韦(darunavir)耐药突变的附属突变,包括L10F、T74P和L89V。在SDRMs中加入这些候选突变,可分别使NRTIs、NNRTIs和PIs的TDR率增加0.1%、0.3%和0.3%^[18]。

SDRMs仅用于人群水平的TDR监测,不用于治疗前耐药(pretreatment drug resistance, PDR)和获得性耐药(acquired drug resistance, ADR)监测以及个体患者的管理。SDRMs是由专家依据突变的耐药性解释、是否为多态性突变以及在不同亚型序列中存在情况而判断的,没有金标准。随着TDR扩大监测和研究、新药的使用、新型耐药突变的鉴定及非B亚型序列的积累,耐药分析系统将更新对突变的解释,一些突变是否为多态性的判断可能改变,这些都将影响SDRMs的确定与TDR的计算。因此,需要继续分析来自世界各地和所有亚型的HIV-1基因序列,包括未治疗的患者、慢性感染接受治疗患者的序列和急性感染者的病毒基因序列,从而确定用于TDR监测的耐药突变。

3 TDR监测的人群

耐药毒株的传播源于抗病毒治疗失败产生耐药毒株的HIV感染者,感染了耐药毒株的人又可进一步将病毒传播给他人,成为耐药毒株持续传播的来源^[19-20]。病毒载量是决定HIV传播风险最重要的因素,抑制病毒载量是HIV抗病毒治疗的目标,也是预防HIV耐药发生的最有效措施^[21]。多项研究发现急性HIV感染者中TDR率与接受治疗HIV感染者中病毒载量可检出的比例成正比,接受治疗人群中病毒抑制失败率和耐药率下降则TDR率相应地下降,提示接受抗病毒治疗人群的病毒抑制率及耐药率决定耐药毒株能否发生与传播^[19-21]。

如前述,耐药突变一般会导致病毒复制能力损失,传播进入新的宿主,在体内没有药物的环境中,为了有效感染和复制,耐药毒株可发生回复突变体以提高体内适应性。因此,传播耐药毒株可能随时间被适应性更好的野毒株在病毒准种中超越,转变为劣势准种而不可检出。耐药突变的适应性损失越大可检出的时间越短,传播发生后越早检测,越可能检出传播的耐药突变。针对急性感染人群得出的TDR率反映耐药毒株传播的真实情况,高于针对慢性感染人群得到的结果。

为获得准确的TDR数据,WHO在2012年发布的指南中推荐TDR监测的人群应为HIV新近感染者或急性感染者,特别强调TDR监测的人群应不是已接受抗病毒治疗的人群,结果应反映新近传播的活动^[22]。除血清学阳转者外,满足以下标准的HIV感染者可认为是新近感染者:(1)年龄小于25岁,最好小于22岁;(2)无妊娠史;(3)在最近3年内首次发生HIV感染危险行为;(4)CD4⁺T细胞计数 >500 cells/ μ L。英国、美国和欧洲的指南均推荐使用HIV感染诊断后最

早采集的一份血浆标本进行耐药检测,以检出传播的耐药毒株^[23-25]。

仅限于 HIV 急性感染者和新近感染者的 TDR 监测,纳入标准严格使得监测对象招募困难,实施难度大。2014 年,WHO 提出治疗前耐药(PDR)监测方案^[26],除 HIV 新近感染者和急性 HIV 感染者以外,还可纳入之前曾经暴露过 ARV 药物的人,包括曾使用药物进行暴露后预防、暴露前预防、母婴阻断、曾经中断治疗的人以及其他拟开始一线抗病毒治疗的人,以评估治疗前的总体耐药负担,为制定一线抗病毒治疗方案提供依据。将 TDR 监测包含在 PDR 监测中,在 PDR 监测时收集药物暴露信息,通过分层分析计算无 ARV 药物暴露史患者中的 HIV 耐药流行率,以评估 TDR 流行水平。这种方法操作性和可行性好,但可能纳入慢性 HIV 感染者,一些适应性差的传播耐药毒株可能已转变为劣势耐药准种而不可检出,得到的 TDR 率低于针对急性感染者获得的结果。近年来,专项 TDR 监测的研究越来越少,全球范围内针对 HIV-1 pol 区序列的研究中,以 TDR 监测为目的研究,从 2009—2013 年的 79% 下降到 2014—2019 年的 45%,而分子流行病学研究、分子传播网络研究等的占比显著提高。因此,应充分了解 TDR 监测的科学原理及其与 PDR 监测的区别,重点是根据 PDR 监测结果分析耐药毒株传播的变化趋势。鉴于 TDR 监测具有重要的科学意义,WHO 也强调各国各地区可根据自身实际决定是否开展 TDR 监测^[27-28]。

4 展 望

准确监测 HIV 传播耐药,获得传播率、传播毒株类型及影响因素等数据,是制定遏制耐药毒株传播策略的基础,除以上因素外,还应考虑抗病毒治疗策略、治疗覆盖范围、耐药毒株检测方法等,以制定合理的 TDR 监测方案。我国流行的 HIV-1 主要是重组毒株,包括 CRF01_AE、CRF07_BC、CRF08_BC、CRF55_01B 等^[29],与欧美国家以 B 亚型为主的情况明显不同,传播耐药的监测也应采取独特的策略:(1)建立适合我国毒株特点的 SDRMs。目前国际通用的 2009 年版 SDRMs 是基于 8 个基因亚型(A、B、C、D、F、G、CRF01_AE 和 CRF02_AG)的突变分析,并未包括我国特有的 CRF07_BC、CRF08_BC、CRF55_01B 等重组毒株,而不同亚型毒株具有特殊的基因突变,特别是多态性位点,纳入或者排除一个突变都将对 TDR 率产生重要影响。因此,应研究制定我国毒株的 SDRMs;(2)建立和使用高分辨测序方法,鉴定 HIV 的混合碱基并准确判断耐药。例如 HIV-1 逆转录酶基因的 V179 是高度多态性的位点,可发生 V179D/E/F/I/L/T

等多种突变,只有 V179F 被纳入 2009 年版的 SDRMs,其他突变都由于在某些亚型毒株中的发生率较高而被排除出 SDRMs,我国流行的 CRF55_01B 毒株几乎全部携带 V179E 或 V179D 突变^[30-31],可见,同一位点可有多个突变,可能是耐药性突变,也可能是多态性突变,对 TDR 监测的意义显著不同,需要准确检测加以区分。普通一代测序只能获得共享序列,不能准确分辨混合碱基,需要建立和使用高分辨的基因型耐药检测方法,实现精准检测和分析;(3)实现 TDR 监测的规范化,统一监测对象的入选标准、突变纳入的标准、耐药检测方法等,并建立我国的耐药突变解释系统,以准确获得监测结果,并便于不同时间和地区结果的比较,以及将数据汇总进行荟萃分析。

伦理审查与知情同意 本研究不涉及医学伦理批准和患者的知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Epidemiological fact sheet, HIV statistics, globally and by WHO region, 2023[EB/OL]. [2023-09-23]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf?sfvrsn=5cbb3393_7.
- [2] World Health Organization. HIV data and statistics[EB/OL]. [2023-09-23]. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>.
- [3] World Health Organization. HIV drug resistance report 2021[R]. Geneva: WHO, 2021.
- [4] SHAFER R W, RHEE S Y, PILLAY D, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance[J]. AIDS, 2007, 21(2): 215-223.
- [5] STEKLER J D, MILNE R, PAYANT R, et al. Transmission of HIV-1 drug resistance mutations within partner-pairs: a cross-sectional study of a primary HIV infection cohort[J]. PLoS Med, 2018, 15(3): e1002537.
- [6] BOOTH C L, GERETTI A M. Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(6): 1047-1056.
- [7] HU Z X, KURITZKES D. Altered viral fitness and drug susceptibility in HIV-1 carrying mutations that confer resistance to nonnucleoside reverse transcriptase and integrase strand transfer inhibitors[J]. J Virol, 2014, 88: 9268-9276.
- [8] COLLINS J A, THOMPSON M G, PAINTSIL E, et al. Competitive fitness of nevirapine-resistant human immunodeficiency virus type 1 mutants[J]. J Virol, 2004, 78(2): 603-611.
- [9] WERTHEIM J O, OSTER A M, JOHNSON J A, et al. Transmission fitness of drug-resistant HIV revealed in a surveillance system transmission network[J]. Virus Evol, 2017, 3(1): vex008.
- [10] KÜHNERT D, KOUYOS R, SHIRREFF G, et al. Quantifying the fitness cost of HIV-1 drug resistance mutations through phylodynamics[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(2): e1006895.

- [11] WAGNER B G, GARCIA-LERMA J G, BLOWER S. Factors limiting the transmission of HIV mutations conferring drug resistance: fitness costs and genetic bottlenecks[J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 320.
- [12] HURT C, MCCOY S, KERKAU M, et al. Frequency of transmitted drug resistance among acute and recently HIV-infected patients in North Carolina is similar to reports from more urbanized areas[J]. *Antivir Ther*, 2007(12): S55.
- [13] GREEN H, TILSTON P, FEARNHILL E, et al. The impact of different definitions on the estimated rate of transmitted HIV drug resistance in the United Kingdom[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 49(2): 196-204.
- [14] SHAFER R W, RHEE S Y, PILLAY D, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance[J]. *AIDS*, 2007, 21(2): 215-223.
- [15] GUPTA R K, JORDAN M R, SULTAN B J, et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis[J]. *Lancet*, 2012, 380(9849): 1250-1258.
- [16] HAMERS R L, WALLIS C L, KITYO C, et al. HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve individuals in sub-Saharan Africa after rollout of antiretroviral therapy: a multicentre observational study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(10): 750-759.
- [17] TZOU P L, RHEE S Y, DESCAMPS D, et al. Integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-resistance mutations for the surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(1): 170-182.
- [18] RHEE S Y, TZOU P L, SHAFER R W. Temporal trends in HIV-1 mutations used for the surveillance of transmitted drug resistance[J]. *Viruses*, 2021, 13(5): 879.
- [19] YERLY S, JOST S, TELENTI A, et al. Infrequent transmission of HIV-1 drug-resistant variants[J]. *Antivir Ther*, 2004, 9: 375-384.
- [20] SHET A, BERRY L, MOHRI H, et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41(4): 439-446.
- [21] EISINGER R W, DIEFFENBACH C W, FAUCI A S. HIV viral load and transmissibility of HIV infection[J]. *JAMA*, 2019, 321(5): 451.
- [22] World Health Organization. Global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance, 2012[EB/OL]. [2023-09-23]. http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
- [23] GAZZARD B, BERNARD A J, BOFFITO M, et al. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006)[J]. *HIV Med*, 2006, 7(8): 487-503.
- [24] HIRSCH M S, BRUN-VÉZINET F, CLOTET B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an international AIDS society-USA panel[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(1): 113-128.
- [25] VANDAMME A M, SÖNNERBORG A, AIT-KHALED M, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing[J]. *Antivir Ther*, 2004, 9(6): 829-848.
- [26] World Health Organization. Surveillance of pretreatment HIV drug resistance- populations initiating first-line ART[EB/OL]. [2023-09-23]. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-sti-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance/pretreatment-hiv-drug-resistance-adult>.
- [27] World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance, July 2017[R]. Geneva: WHO, 2017.
- [28] RHEE S-Y. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates[J]. *J Int AIDS Soc*, 2020, 23(9):e25611.
- [29] ZHANG D, ZHENG C L, LI H P, et al. Molecular surveillance of HIV-1 newly diagnosed infections in Shenzhen, China from 2011 to 2018[J]. *J Infect*, 2021, 83(1): 76-83.
- [30] YU G L, LI Y, HUANG X H, et al. Genetic diversity and drug resistance of HIV-1 CRF55_01B in Guangdong, China[J]. *Curr HIV Res*, 2020, 18(3): 210-218.
- [31] XIANWU PANG, KAILING TANG, QIN HE, et al. HIV drug resistance and HIV transmission risk factors among newly diagnosed individuals in Southwest China[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2021, 21: 160.

收稿日期:2023-12-01 编辑:黄艳