

· 论著 ·

扬州市新报告 50 岁及以上 HIV/AIDS 病例抗病毒治疗前耐药分析

徐莉, 刘萍, 卞宇旬, 陈圆媛, 李鑫娜, 周乐

扬州市疾病预防控制中心, 江苏 扬州 225007

摘要: 目的 了解江苏省扬州市新报告≥50岁艾滋病病毒感染者和艾滋病患者 (HIV/AIDS) 抗病毒治疗前耐药情况, 为提高艾滋病抗病毒治疗效果提供依据。方法 选择 2021—2024 年扬州市新报告、未接受抗病毒治疗的≥50岁 HIV/AIDS 病例为研究对象, 通过中国疾病预防控制信息系统收集基本信息, 采集血液样本检测 CD4⁺T 淋巴细胞 (CD4 细胞) 计数、HIV-1 病毒载量; 经核酸提取, 采用反转录和巢式 PCR 方法扩增 pol 区基因并进行 Sanger 测序, 序列上传美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库分析对非核苷类反转录酶抑制剂 (NNRTIs)、蛋白酶抑制剂 (PIs) 和核苷类反转录酶抑制剂 (NRTIs) 耐药情况。结果 采集 404 例 HIV/AIDS 病例血液样本, pol 区序列测序成功 341 例。男性 253 例, 占 74.19%; 女性 88 例, 占 25.81%。年龄为 (62.48±7.60) 岁。CD4 细胞计数 <200 个/μL 152 例, 占 44.57%; HIV-1 病毒载量 >5 000 copies/mL 296 例, 占 86.80%。87 例存在耐药突变位点, 突变率为 25.51%; 突变位点以 V179 为主, 突变率为 17.01%。对≥1 种药物耐药 29 例, 耐药率为 8.50%; NNRTIs、PIs 和 NRTIs 耐药率分别为 5.57%、2.93% 和 1.17%。HIV/AIDS 病例对 13 种抗病毒药物有不同程度耐药, 以低度或中度耐药为主, 对奈韦拉平和依非韦伦等 NNRTIs 药物存在高度耐药。结论 扬州市新报告≥50岁 HIV/AIDS 病例抗病毒治疗前耐药率处于中度水平, 耐药突变位点主要为 V179, 以 NNRTIs 耐药为主, 耐药程度以低度或中度为主。

关键词: 中老年人; 艾滋病病毒; 抗病毒治疗; 耐药

中图分类号: R512.91 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2025) 08-0779-05

Drug resistance before anti-retroviral therapy among newly diagnosed HIV/AIDS patients aged 50 years and above in Yangzhou City

XU Li, LIU Ping, BIAN Yuxun, CHEN Yuanyuan, LI Xinna, ZHOU Le

Yangzhou Center for Disease Control and Prevention, Yangzhou, Jiangsu 225007, China

Abstract: **Objective** To investigate the status of drug resistance before anti-retroviral therapy among newly diagnosed HIV/AIDS patients aged ≥50 years in Yangzhou City, Jiangsu Province, so as to provide the evidence for improving the anti-retroviral therapy effect of AIDS. **Methods** HIV/AIDS patients aged ≥50 years who were newly diagnosed in Yangzhou City from 2021 to 2024 and did not receive anti-retroviral therapy were selected. Basic information were collected through the Chinese Disease Prevention and Control Information System. Blood samples were collected to determine CD4⁺ T lymphocyte (CD4 cell) counts and HIV-1 viral load. Following nucleic acid extraction, the pol gene region was amplified using reverse transcription and nested PCR, and subsequently subjected to Sanger sequencing. The resulting sequences were uploaded to the Stanford University HIV Drug Resistance Database to analyze drug resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PIs), and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). **Results** Totally 404 blood samples from HIV/AIDS patients were collected, with successful sequencing of

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.08.005

基金项目: 扬州市基础研究计划 (联合专项) 卫生健康类项目

(2024-2-41)

作者简介: 徐莉, 硕士, 主管技师, 主要从事艾滋病免疫学和病原学

检测工作

通信作者: 周乐, E-mail: 6174215@qq.com

the *pol* gene region in 341 cases. Among them, 253 (74.19%) were males and 88 (25.81%) were females, with a mean age of (62.48 ± 7.60) years. A total of 152 cases (44.57%) had CD4 cell counts below 200 cells/ μ L, and 296 cases (86.80%) had HIV-1 viral loads exceeding 5 000 copies/mL. A total of 87 cases exhibited drug resistance-associated mutations, corresponding to a mutation rate of 25.51%. The predominant mutation site was V179, with a mutation rate of 17.01%. A total of 29 cases exhibited resistance to at least one drug, resulting in a resistance rate of 8.50%. The resistance rates to NNRTIs, PIs, and NRTIs were 5.57%, 2.93%, and 1.17%, respectively. The HIV/AIDS patients exhibited varying degrees of resistance to 13 anti-retroviral drugs, with low- or intermediate-level drug resistance being predominant. High-level drug resistance cases were observed against NNRTIs such as nevirapine and efavirenz. **Conclusions** The drug resistance rate before anti-retroviral therapy among newly diagnosed HIV/AIDS patients aged ≥ 50 years in Yangzhou City was at a moderate level. The predominant resistance mutation was observed at V179 site, with NNRTIs resistance being most prevalent, primarily demonstrating low- or intermediate-level drug resistance.

Keywords: middle-aged and elderly populations; human immunodeficiency virus; anti-retroviral therapy; drug resistance

研究结果显示, 我国 ≥ 50 岁人群艾滋病病毒(HIV)感染率为1.68%, 且东部地区高于中、西部地区^[1]。随着抗病毒治疗普及, HIV感染者的预期寿命明显延长^[2]。我国 ≥ 50 岁艾滋病病毒感染者和艾滋病患者(HIV/AIDS)报告例数大幅上升^[3], 中老年人群已成为艾滋病防控的重要人群。抗病毒治疗前耐药是指未接受抗病毒治疗或初治HIV感染者体内HIV携带的耐药突变, 可直接导致抗病毒药物治疗失败, 影响治疗效果, 还可能造成耐药传播, 加大治疗成本和难度^[4-5]。本研究分析2021—2024年江苏省扬州市新报告 ≥ 50 岁HIV/AIDS病例抗病毒治疗前耐药情况, 为提高艾滋病抗病毒治疗效果提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2021年1月—2024年12月扬州市新报告HIV/AIDS病例为研究对象, 通过中国疾病预防控制信息系统收集性别、年龄、文化程度和感染途径等资料。纳入标准: (1) HIV-1抗体确证阳性; (2) 现住址为扬州市, 且报告地为扬州市; (3) 年龄 ≥ 50 岁; (4) 未接受抗病毒治疗。本研究通过扬州市疾病预防控制中心伦理委员会审查(YZ2024025), 研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 CD4⁺T 淋巴细胞(CD4细胞)计数和 HIV-1 病毒载量检测

采集HIV/AIDS病例抗病毒治疗前5 mL血液样本于EDTA抗凝管, 使用美国BD公司FACS Calibur流式细胞仪检测CD4细胞计数; 使用瑞士罗氏公司全自动医用PCR分析系统(Taqman)检测HIV-1病毒载量。所有试剂均为仪器配套试剂, 按照说明书操作。

1.2.2 核酸提取、扩增和测序

使用硕世SSNP-9600A全自动核酸提取仪及其配套病毒RNA提取试剂盒(江苏硕世生物科技股份有限公司)经磁珠法提取血浆中的HIV-1 RNA; 参照《HIV-1基因型耐药检测及质量保证指南(2013年版)》^[6], 使用反转录和巢式PCR方法^[7]扩增*pol*区基因片段, 阳性样本送至北京博迈德基因技术有限公司, 使用美国赛默飞公司3730xl DNA Analyzer测序仪进行Sanger测序。所有操作均按照仪器和试剂盒说明书进行。

1.2.3 耐药分析

采用Chromaspro 2.6.6软件整理拼接*pol*区基因序列, 并上传至美国斯坦福大学HIV耐药数据库中HIV db Program 9.8(<http://hivdb.stanford.edu>)分析耐药突变位点, 生成耐药评分。根据基因型耐药解释系统的评分规则, 0~9分为敏感, 10~14分为潜在耐药, 15~29分为低度耐药, 30~59分为中度耐药, ≥ 60 分为高度耐药, 对至少1种药物产生低度及以上的耐药判定为耐药。本研究使用的抗病毒药物包括: (1) 非核苷类反转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs), 多拉韦林、替普韦林、依非韦伦、依曲韦林、奈韦拉平和利匹韦林; (2) 核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs), 阿巴卡韦、齐多夫定、司他夫定、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定和替诺福韦; (3) 蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs), 阿扎那韦/利托那韦、达芦那韦/利托那韦、福沙那韦/利托那韦、茚地那韦/利托那韦、洛匹那韦/利托那韦、奈非那韦、沙奎那韦/利托那韦和替拉那韦/利托那韦。

1.3 统计分析

采用Excel 2019软件录入和整理数据, 采用

SPSS 26.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述；定性资料采用相对数描述，组间比较采用 Fisher 确切概率法，两两比较采用 Bonferroni 法。检验水准 $\alpha=0.05$ ，两两比较调整后检验水准 $\alpha'=0.017$ 。

2 结 果

2.1 基本情况

纳入 HIV/AIDS 病例 463 例，采集血液样本 404 例，*pol* 区序列测序成功 341 例；其中男性 253 例，占 74.19%；女性 88 例，占 25.81%。年龄为 (62.48±7.60) 岁，最小 50 岁，最大 89 岁。初中及以下、高中或中专、大专及以上文化程度分别为 283、41 和 17 例，占 82.99%、12.02% 和 4.99%。感染途径均为性接触，其中同性性接触 126 例，占 36.95%；异性性接触 215 例，占 63.05%。CD4 细胞计数 <200 个/ μL 152 例，占 44.57%；≥200 个/ μL 189 例，占 55.43%。HIV-1 病毒载量 >5 000 copies/mL 296 例，占 86.80%；≤5 000 copies/mL 45 例，占 13.20%。

2.2 抗病毒治疗前耐药突变位点分析

87 例存在耐药突变位点，突变率为 25.51%。检出 13 个耐药突变位点，单一位点突变 76 例，多个位点突变 11 例。NNRTIs 检出 6 个耐药突变位点，58 例为 V179，突变率为 17.01%；其次为 E138 和 K103，分别为 7 和 6 例。NRTIs 检出 5 个耐药突变位点，5 例为 S68。PIs 检出 2 个耐药突变位点，10 例为 Q58。见表 1。

2.3 抗病毒治疗前药物耐药情况

对 ≥1 种药物耐药 29 例，耐药率为 8.50%。对 NNRTIs 耐药 19 例，耐药率为 5.57%；对 NRTIs 耐药 4 例，耐药率为 1.17%；对 PIs 耐药 10 例，耐药率为 2.93%，见表 1。对 NNRTIs 和 NRTIs 同时耐药 4 例，耐药率为 1.17%。3 类抗病毒药物的耐药率比较，差异有统计学意义 ($P=0.007$)；两两比较结果显示，NNRTIs 耐药率高于 NRTIs ($P<0.001$)，NNRTIs 与 PIs ($P=0.039$)、NRTIs 与 PIs ($P=0.157$) 的耐药率比较，差异无统计学意义。HIV/AIDS 病例对 13 种抗病毒药物耐药，其中对奈韦拉平耐药 14 例，高度耐药 6 例；对特比韦林、利匹韦林耐药各 13 例，均为低度或中度耐药；对依非韦伦耐药 10 例，高度耐药 6 例，见表 2。

3 讨 论

本研究获取 341 例扬州市新报告的 ≥50 岁

表 1 扬州市 ≥50 岁 HIV/AIDS 病例抗病毒治疗前耐药突变位点分布 [n (%)]

Table 1 Distribution of drug resistance mutation sites before anti-retroviral therapy among HIV/AIDS patients aged 50 years and above in Yangzhou City [n (%)]

突变位点	突变数	耐药数
NNRTIs		
A98G	3 (0.88)	3 (0.88)
K103N	6 (1.76)	6 (1.76)
V106I/V1	3 (0.88)	1 (0.29)
E138A/G	7 (2.05)	7 (2.05)
V179D/E/T/V/E	58 (17.01)	0
M230I	2 (0.59)	2 (0.59)
NRTIs		
S68G/SG	5 (1.47)	0
L74I	1 (0.29)	1 (0.29)
M184I	1 (0.29)	1 (0.29)
T215L	2 (0.59)	2 (0.59)
K219N/KQ	3 (0.88)	0
PIs		
L33F	1 (0.29)	0
Q58E/QE	10 (2.93)	10 (2.93)

表 2 扬州市 ≥50 岁 HIV/AIDS 病例抗病毒治疗前药物耐药情况

Table 2 Drug resistance before anti-retroviral therapy among HIV/AIDS patients aged 50 years and above in Yangzhou City

药物	耐药程度			合计
	低度	中度	高度	
NNRTIs				
特比韦林	6	7	0	13
依非韦伦	4	0	6	10
依曲韦林	4	0	0	4
奈韦拉平	3	5	6	14
利匹韦林	9	4	0	13
NRTIs				
阿巴卡韦	4	0	0	4
齐多夫定	0	0	2	2
司他夫定	0	2	0	2
去羟肌苷	2	0	1	3
恩曲他滨	0	0	1	1
拉米夫定	0	0	1	1
替诺福韦	2	0	0	2
PIs				
替拉那韦/利托那韦	10	0	0	10

HIV/AIDS 病例资料及其扩增序列，病例以男性、初中及以下文化程度和经异性性接触感染为主。44.57% 的病例 CD4 细胞计数 <200 个/ μL ，提示其确诊时已处于 HIV 感染晚期，可能与中老年人群对

HIV 感染风险认知水平低、检测意识不足和就诊延迟有关；86.80% 的病例 HIV-1 病毒载量 >5000 copies/mL，高病毒载量提示可能存在较高的传播风险，应加强 HIV 主动筛查工作。HIV/AIDS 病例晚发现不仅导致个体预后不良、治疗成本增加^[8-9]，且未确诊期间病例缺乏干预，可能成为 HIV 社区传播的潜在源头，长期未治疗还会导致病毒耐药突变株积累。建议加强中老年人群的健康教育和行为干预，提高 HIV 早检测和早治疗比例，降低传播风险和耐药积累，减少疾病负担。

耐药突变位点分析结果显示，25.51% 的病例存在耐药突变位点，共发现 13 个耐药突变位点。NNRTIs 耐药突变位点集中在 V179、E138 和 K103。本研究中 V179 突变率为 17.01%，该突变位点是高度多态性协同耐药位点，我国流行的 CRF55_01B 毒株几乎全部携带 V179E 或 V179D 突变^[10]。V179D/E/T 的单独突变不直接引发耐药，但可增加 NNRTIs 耐药风险，需关注其与其他突变位点的协同作用^[11]。S68 和 K219 是 NRTIs 的主要耐药突变位点，但均未引起相关药物耐药。PIs 的耐药突变位点主要为 Q58，该位点位于蛋白酶非活性区域，仅引起替拉那韦/利托那韦的低度耐药。提示在艾滋病抗病毒药物治疗时需加强对耐药突变位点的监测，降低耐药风险。

本研究 ≥ 50 岁 HIV/AIDS 病例抗病毒治疗前耐药率为 8.50%，与扬州市全人群的 8.90%^[7]接近，低于江苏省的 9.71%^[12]，处于世界卫生组织耐药监测的中度水平^[13]。HIV/AIDS 病例对 13 种药物有不同程度的耐药，NNRTIs 耐药率最高，其次为 PIs，NRTIs 耐药率最低。奈韦拉平和依非韦伦等 NNRTIs 药物存在高度耐药病例，可能与传统一线药物使用广泛有关。陈素庭等^[14]研究发现 K103N 为非多态性突变，该耐药突变位点会引起奈韦拉平和依非韦伦高度耐药，与本研究耐药结果相符。提示出现耐药情况需及时调整治疗药物，提高初治成功率^[15]。

综上所述，扬州市新报告 ≥ 50 岁 HIV/AIDS 病例耐药突变位点突变率为 25.51%，以 V179 为主；抗病毒治疗前耐药率为 8.50%，以 NNRTIs 耐药为主，主要为低度或中度耐药。建议常规开展治疗前基因型耐药检测，及时制定和调整 HIV 抗病毒治疗方案，提高初治成功率。

参考文献

- [1] 张哈希, 韩孟杰, 周郁, 等. 我国 50 岁及以上人群 HIV 感染率的 Meta 分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (1): 96-102. ZHANG H X, HAN M J, ZHOU Y, et al. HIV infection rate in people aged 50 years and older in China: a Meta-analysis [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (1): 96-102. (in Chinese)
- [2] TRICKEY A, SABIN C A, BURKHOLDER G, et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies [J]. Lancet HIV, 2023, 10 (5): 295-307.
- [3] HOU Y S, JIN Y C, CAI C, et al. Comparative analysis of epidemiological features of HIV/AIDS cases aged over and under 50 years old-China, 2010-2022 [J]. China CDC Weekly, 2023, 5 (48): 1079-1083.
- [4] 朱传新, 郑文力, 金聪圆, 等. 温州市新报告 HIV-1 感染者治疗前耐药分析 [J]. 预防医学, 2021, 33 (5): 446-450. ZHU C X, ZHENG W L, JIN C N, et al. Pre-treatment drug resistance of newly reported HIV-1 infected individuals in Wenzhou [J]. China Prev Med J, 2021, 33 (5): 446-450. (in Chinese)
- [5] CHEN H L, HU J, SONG C, et al. Molecular transmission network of pretreatment drug resistance among human immunodeficiency virus-positive individuals and the impact of virological failure on those who received antiretroviral therapy in China [J/OL]. Front Med (Lausanne), 2022, 9 [2025-07-07]. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.965836>.
- [6] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. HIV-1 基因型耐药检测及质量保证指南 (2013 年版) [M]. 北京: 2013. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guideline for HIV-1 genotyping drug resistance testing and quality assurance (2013 edition) [M]. Beijing: 2013. (in Chinese)
- [7] 徐莉, 黄九如, 刘萍, 等. 扬州地区人类免疫缺陷病毒感染者治疗前基因亚型及耐药分析 [J]. 临床检验杂志, 2025, 43 (4): 300-303. XU L, HUANG J R, LIU P, et al. Genetic subtypes and pretreatment drug resistance among HIV-1 individuals in Yangzhou, China [J]. Chin J Clin Lab Sci, 2025, 43 (4): 300-303. (in Chinese)
- [8] 沈忠银. 中国艾滋病诊疗指南 (2024 版) [J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30 (8): 779-805. SHEN Z Y. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome (2024 edition) [J]. Chin J AIDS STD, 2024, 30 (8): 779-805. (in Chinese)
- [9] SEVERIN S, DELFORGE M, DE WIT S. Epidemiology, comorbidities at diagnosis and outcomes associated with HIV late diagnosis from 2010 to 2019 in a Belgian reference centre: a retrospective study [J]. HIV Med, 2022, 23 (11): 1184-1194.
- [10] 李韩平, 李林, 李敬云. HIV 耐药毒株传播的监测 [J]. 中国热带医学, 2024, 24 (1): 6-11. LI H P, LI L, LI J Y. Surveillance of HIV transmitted drug resistance

(下转第 788 页)

[16] 吴霜, 李彦章, 赵小淋, 等.一般疏离感量表在老年人中的信度和效度分析 [J]. 成都医学院学报, 2015, 10 (6): 751-754.

WU S, LI Y Z, ZHAO X L, et al. Reliability and validity of the generalized social of alienation scale among the elderly [J]. Chengdu Med Coll, 2015, 10 (6): 751-754. (in Chinese)

[17] TERZIOTTI C, CEOLIN C, DEVITA M, et al. Frailty, psychological well-being, and social isolation in older adults with cognitive impairment during the SARS-CoV-2 pandemic: data from the GeroCovid initiative [J]. Psychogeriatrics, 2023, 23 (6): 1007-1018.

[18] SMITH B M, TWOHY A J, SMITH G S. Psychological inflexibility and intolerance of uncertainty moderate the relationship between so-

cial isolation and mental health outcomes during COVID-19 [J]. J Contextual Behav Sci, 2020, 18: 162-174.

[19] 陈小央, 任文, 邱艳, 等. 认知行为疗法的临床应用现状 [J]. 中华全科医学, 2022, 20 (10): 1755-1759.

CHEN X Y, REN W, QIU Y, et al. Current status of clinical application of cognitive behavioral therapy [J]. Chin J Gen Pract, 2022, 20 (10): 1755-1759. (in Chinese)

[20] VELEY A, DEGEN M, RIMMER L, et al. Do measures of physical capacity and walking self-efficacy relate to frailty in older adults with difficulty walking outdoors? A secondary data analysis [J]. Disabil Rehabil, 2024, 46 (17): 3905-3912.

收稿日期: 2025-04-08 修回日期: 2025-07-02 本文编辑: 高碧玲

(上接第782页)

tance [J]. China Trop Med, 2024, 24 (1): 6-11. (in Chinese)

[11] 吴玉灵, 杨东智, 李宗倍, 等. 2020年银川市HIV-1感染者基因型及耐药分析 [J]. 病毒学报, 2022, 38 (5): 1160-1165.

WU Y L, YANG D Z, LI Z B, et al. Characteristics of genotypes and drug resistance in HIV-infected patients in Yinchuan, 2020, China [J]. Chin J Virol, 2022, 38 (5): 1160-1165. (in Chinese)

[12] 陈莉萍, 卢静, 周莹. 全国第五次HIV分子流行病学调查江苏省新诊断感染者耐药及分子亚型分析 [J]. 江苏预防医学, 2025, 36 (1): 19-21, 25.

CHEN L P, LU J, ZHOU Y. Analysis of drug resistance and molecular subtypes of newly diagnosed HIV infected individuals in Jiangsu Province from the fifth national HIV molecular epidemiology survey [J]. Jiangsu J Prev Med, 2025, 36 (1): 19-21, 25. (in Chinese)

[13] World Health Organization. HIV drug resistance report 2021 [EB/OL]. [2025-07-07]. <https://www.who.int/publications/item/9789240038608>.

[14] 陈素庭, 洪航, 许国章. 抗病毒治疗的HIV/AIDS病例高血糖的影晌因素分析 [J]. 预防医学, 2022, 34 (11): 1110-1115, 1120.

CHEN S T, HONG H, XU G Z. Factors affecting hyperglycemia among HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy [J]. China Prev Med J, 2022, 34 (11): 1110-1115, 1120. (in Chinese)

[15] 吴斌, 方琼楼, 朱柯. 金华市抗病毒治疗失败HIV/AIDS病例HIV-1亚型及耐药分析 [J]. 预防医学, 2024, 36 (6): 506-509.

WU B, FANG Q L, ZHU K. HIV-1 subtype and drug resistance in HIV/AIDS patients who failed in antiretroviral therapy in Jinhua City [J]. China Prev Med J, 2024, 36 (6): 506-509. (in Chinese)

收稿日期: 2025-04-26 修回日期: 2025-07-07 本文编辑: 高碧玲