

2021–2022 年 120 例 HIV-1 感染者传播性耐药情况分析

马丽琴 刁士琦 盖敬云 刘俊俊

临汾市第三人民医院 山西临汾 041000

摘要:目的:了解本地区 HIV 感染者和艾滋病患者(AIDS)在初次抗病毒治疗前出现耐药的情况,即传播性耐药,为新发感染 HIV 者在选择抗病毒治疗药物时或抗病毒治疗失败者提供参考。方法:采用 PCR-电泳测序法,对 2021 年至 2022 年临汾市第三人民医院的 120 例 HIV/AIDS 血样进行基线 HIV-1 耐药测序检测,根据该 120 人份基因型耐药检测报告,分析其基因突变位点和耐药类别。结果:120 例中,有 19 例出现传播性耐药现象,占到 15.8%,突出表现在 K103N、V106I、M184V 位点发生突变;非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)耐药 17 人,占 89.47%;同时对核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)和非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)耐药者 2 人;蛋白酶抑制剂类(PIs)耐药者 1 人,且为潜在耐药(P)。与同期的 18 例获得性耐药者相比较,获得性耐药的突变位点更多、耐药率和耐药程度更高。结论:目前初次抗病毒治疗前耐药已经出现较高比例,尤其是 NNRTIs 类药物传播性耐药情况普遍,抗病毒药物的病毒有效抑制率和治疗失败势必会受到大的影响,关注耐药流行形势,积极进行传播性耐药检测,选择敏感药物治疗,才能达到有效治疗的目的。这些耐药性突变与抗病毒治疗的疗效和病毒传播密切相关。本研究为制定有效的抗病毒治疗方案和预防控制策略提供了重要依据。

关键词: HIV-1; 基因测序; 突变位点; 传播性耐药

HIV 耐药对艾滋病死亡、新发感染和治疗花费都具有重大影响,耐药的感染者更难取得病毒抑制,有更大发生病毒学失败风险,更容易中断治疗,从而发生更多艾滋病相关的死亡和新发感染,影响艾滋病防治目标的实现。中国 HIV 耐药率在 2015 年已达到 4.7%,接近 WHO 提出的 5% 耐药警戒线,包括传播性耐药和获得性耐药。临汾市第三人民医院是艾滋病治疗定点医院之一,近年来, HIV 耐药问题较为突出,病毒耐药性不仅对个体治疗产生影响,还可能使病毒传播给其他个体。因此,了解 HIV-1 感染者的耐药性情况对防控具有重要意义。为指导临床抗病毒药物的选择,特分析总结如下。

1. 资料与方法

(1) 本研究收集了 2021–2022 年间 120 例 HIV-1 感染者的病毒株基因序列数据,通过基因测序技术,对病毒株的基因序列进行全覆盖检测。采用耐药性分析方法,对检测到的突变进行耐药性评估,结合感染者的治疗史和临床数据,对耐药性突变与抗病毒治疗疗效的关系进行分析。

(2) 入组标准

①研究组:年龄在 18 岁及以上的新发现的 HIV 感染者和艾滋病病人,抗反转录病毒治疗(ART)前进行了耐药检

测,获得耐药报告,耐药报告包括对核苷类、非核苷类、蛋白酶类位点检测,排除有既往抗病毒史者。本组入组 120 人,其中 19 例有耐药性发生。

②对照组:年龄在 18 岁及以上的 HIV 感染者和艾滋病病人,既往有抗反转录病毒治疗(ART)史,ART 后进行了耐药检测,获得耐药报告,耐药报告包括对核苷类、非核苷类、蛋白酶类位点检测,排除尚未开始抗病毒治疗者。本组入组 18 人,均已有耐药性发生者。

(3) 研究方法 留取 120 例入组者血样,使用含有 EDTA(乙二胺四乙酸)的抗凝管采集血样,采集后立即轻轻颠倒混匀,离心分离血清后 -80℃ 冰箱留存血样。血样用基因测序仪(ABI 3500d),采用 PCR-电泳测序法,进行 HIV 耐药数据库在线检索分析,根据突变位点分析各药物的敏感性或耐受性,并出具 HIV-1 基因型耐药检测分析报告单,现将对该 120 人份的耐药检测报告进行分析,将其中 19 人份的突变位点和耐药种类进行统计。同样,将同时期既往已有 ART 史者,抗病毒治疗失败,并也获取到耐药报告者 18 人份的耐药结果进行相同分析、统计,并与对照组相比较。该研究经本院伦理委员会审查通过后执行。

(4) 统计学方法 采用 SPSS 20.0 对数据进行统计分析,

计数资料用 (n,%)。

2. 结果

(1) 一般资料 收集 2021 年至 2022 年 ART 前耐药报告 120 人份, 120 人中男性患者 103 例 (85.8%)。年龄小于 20 岁患者 5 例 (4.17%), 20—40 岁 70 例 (58.33%), 40—60 岁 36 例 (30%), 60 岁以上者 9 例 (7.5%)。晋南地区 107 例 (89.17%); 已婚 67 例 (55.8%)。基线 CD4 在 350 个 / μ L 以下者 (晚发现) 61 例 (50.83%); CD4/CD8 < 0.5 者 103 例 (85.83%); HIVRNA 在 1.0×10^5 以上者 (高病毒载量) 26 例 (21.67%)。具体见表 1。

表 1 2021—2022 年新发现 HIV 感染者在抗病毒治疗前的基本情况

(n=120)			
特征		例数 (构成比 %)	其他
性别	男	103 (85.8)	
	女	17 (14.1)	
年龄 / 岁	<20	5 (4.17)	
	20—40	70 (58.33)	
	40—60	36 (30)	
	>60	9 (7.5)	
婚姻状况	已婚	67 (55.8)	配偶阳性 8 (11.94)
			配偶阴性 59 (88.06)
基线 CD4/ 个 /μL	未婚	43 (35.8)	
	离异	8 (6.67)	
	丧偶	2 (1.67)	
	40—50	10 (8.33)	
	50—200	15 (12.5)	
	200—350	36 (30)	
	300—500	34 (28.33)	
基线 CD4/CD8	>500	25 (20.83)	
	<0.5	103 (85.83)	
	0.5—1	16 (13.33)	
基线 HIVRNA	>1	1 (0.83)	
	<40	1 (0.83)	
	40—1000	9 (7.5)	
	1000—5000	17 (14.17)	
	5000—10 万	67 (55.83)	
地域分布	10 万—50 万	16 (13.33)	
	>50 万	10 (8.33)	
	晋南	107 (89.17)	
	晋中	13 (10.83)	

(2) 该 120 人份的耐药报告中, 19 例传播性耐药平均 CD4 为 240.74 个 / μ L; 101 例未显示耐药者, 平均 CD4 为 377.69 个 / μ L。19 例 HIV 基线耐药者, 男:女=16:3; 年龄在 28—61 岁, 平均为 40.26 岁; HIVRNA> 1.0×10^5 者 6 人, 占 31.58%; CD4<50 个 / μ L 者 3 例 (15.79%)、<200 个 / μ L 者 6 例 (31.58%)、<350 个 / μ L 者 16 例 (84.21%);

CD4/CD8<0.5 者 17 人, 占 89.47%。

(3) 研究组中, 核苷类耐药 3 人, 非核苷类耐药 17 人, 蛋白酶耐药 1 人。仅对一类药物耐药者 17 人, 同时对两类药物 (核苷和非核苷) 耐药者 2 人, 没有病例同时对 3 类药物发生耐药。潜在耐药占比高。见图 1。

注: NNRTI: 非核苷类反转录酶抑制剂; NRTI: 核苷类反转录酶抑制剂; PI: 蛋白酶抑制剂; INSTI: 整合酶抑制剂; ABC: 阿巴卡韦; AZT: 齐多夫定; TDF 替诺福韦; 3TC: 拉米夫定; FTC: 恩曲他滨; NVP: 奈韦拉平; EFV: 依非韦伦; RPV: 利匹韦林; ETR 依曲韦林; LPV/r: 洛匹韦林 / 利托那韦; ATV/r: 阿扎那韦 / 利托那韦; DRV/r: 达芦那韦 / 利托那韦; P 潜在耐药

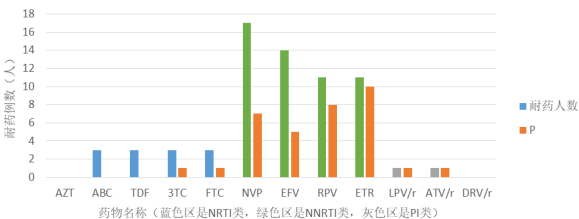


图 1 三类不同药物耐药例数

图 1 中, 在不考虑潜在耐药的情况下, 仍以非核苷类反转录酶抑制剂耐药为主, 依次为: NVP 10 人 (耐药率占总人数 8.33%), EFV 9 人 (7.8%), RPV 3 人, ETR 1 人; 核苷类反转录酶抑制剂耐药依次为: TDF 3 人 (耐药率占总人数 2.5%), ABC 3 人, 3TC 2 人 (占 1.67%), FTC 2 人, AZT 0 人; 蛋白酶抑制剂未见低、中、高度耐药。

(4) 传播性耐药中, 基因突变位点以 K103N、V106I、M184V 为主 (见图 2)。

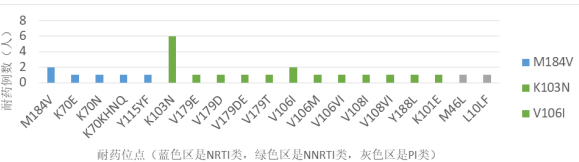


图 2 三类药物的不同耐药位点耐药例数

(5) 对照组 18 例 HIV 获得性耐药者, 男:女=12:6; 年龄在 22—51 岁, 平均为 37.33 岁; HIVRNA 均在 1.0×10^5 以上; CD4<50 个 / μ L 者 6 例 (33.33%)、<200 个 / μ L 者 14 例 (77.78%)。核苷类耐药 13 人, 非核苷类耐药 17 人, 蛋白酶耐药 1 人。仅对一类药物耐药者 5 人, 同时对两类药物 (核苷和非核苷) 耐药者 13 人, 没有病例同时对 3 类药物

物发生耐药。见图 3。

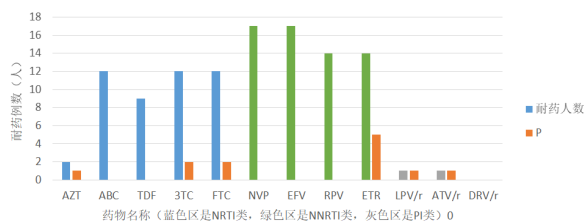


图 3 三类不同药物耐药例数

图 3 中,在不考虑潜在耐药的情况下,同样以非核苷类反转录酶抑制剂耐药为主,依次为: NVP 17 人, EFV 17 人, RPV 14 人, ETR 9 人;核苷类反转录酶抑制剂耐药依次为: ABC 12 人, 3TC 10 人, FTC 10 人, TDF 9 人, AZT 1 人;蛋白酶抑制剂未见低、中、高度耐药。

2.5 获得性耐药中,基因突变位点以 M184V、K65R、K101E、G190S、Y181C、Y115F、K103N、V179D、V106I、V106M、G190GA、Y188L 为主(见图 4)。



图 4 三类药物的不同耐药位点耐药例数

(6) 研究组与对照组比较,获得性耐药者的突变位点更多、耐药率和耐药程度更高。

3. 讨论

本研究入组 120 人,均为 2021 年至 2022 年在 ART 前进行了耐药检测,报告显示 19 例存在至少一个耐药性突变。最常见的突变位点是 K103N、V106I、M184V,其中 K103N、V106I 突变与非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)耐药性相关,M184V 突变与核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)耐药性相关,M46I 突变与蛋白酶抑制剂(PI)耐药性相关。这些耐药性突变与病毒传播给其他个体的风险增加有关。故应积极开展耐药突变位点的检测,同时动态监测抗病毒药物治疗效果,制定二线治疗药物的储备方案,优化治疗策略,以实现抗病毒治疗效益的最大化^[1]。

本研究中,传播性耐药以非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)耐药突变率占比最高,NRTIs 和 PIs 次之,与国内外的研究^[2-3]类似,NNRTI 药物选择受限;未进行耐药检测的初治患者,存在治疗失败的风险。获得性耐药以非核

苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)耐药和核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)耐药为主,M184V、K65R、K101E、G190S、Y181C 等突变位点,使得多种抗病毒药物产生耐药,需要积极更换敏感的抗病毒治疗药物;获得性耐药与传播性耐药比较,获得性耐药突变位点 36 个、传播性耐药突变位点 19 个,且图 4 比图 2 中 184、103 等主要位点突变率高,前者有更多的突变位点高频率出现,潜在耐药占比低,耐药程度严重,不及时更换敏感药物可能造成更多位点突变和治疗失败,出现更多复杂的机会性感染而危及生命,甚至会导致耐药株的进一步传播。蛋白酶抑制剂(PI)耐药屏障高,在两组人群中均无显著耐药,个别突变位点(M46I)表现为潜在耐药。蛋白酶抑制剂 PIs 和整合酶抑制剂 INSTIs 是抗病毒治疗的重要补救治疗候选药物,也是我国 2018 年版《中国艾滋病诊疗指南》推荐方案中第 3 类药物之一^[4],建议加强服药依从性,合理使用该类药物。

该 120 例研究组中的 19 例耐药病例与 18 例对照组的耐药病例统计分析中,在不考虑潜在耐药的情况下,两组发生耐药药物的比例相一致,占比由高到低依次为非核苷类反转录酶抑制剂(NVP、EFV、RPV、ETR),核苷类反转录酶抑制剂(ABC、TDF 或 3TC/FTC、AZT),蛋白酶抑制剂未见低、中、高度耐药。分析其原因:一方面与药物本身耐药屏障相关,NNRTI 耐药屏障低,其耐药位点易发生突变,少数耐药位点突变即能导致耐药;PI 耐药屏障高,不易耐药。另一方面可能与药物暴露相关,在本阶段使用 TDF、3TC 和 EFV 三药联合抗病毒治疗者居多,该三种药物在本类药物中耐药率也高。由此可以看出,在现阶段国家免费抗病毒药物中,PI 类药物在抗病毒治疗前后耐药率均最低,仅极少数有潜在耐药发生。对于分析存在有耐药可能的病例,选择药物时可以考虑 PI 类药物、AZT,慎用 NNRTI 类药物、ABC、TDF 等。当然,若有耐药检测条件,以下情况进行 HIV 基因型耐药检测:启动 ART 前;治疗后病毒载量下降不理想或病毒学失败需要改变治疗方案时^[5]。对于 ART 失败者,耐药检测应在未停用抗病毒药物时进行,如已停用,则需在停药后 4 周内进行耐药检测^[5],依据检测结果及时调整。

本文结果分析提示,新发现 HIV 感染者,在抗反转录病毒治疗前应积极行耐药检测;在无耐药检测条件时,建议选择高耐药屏障药物,如蛋白酶抑制剂或整合酶抑制剂作为

核心药物，以提高治疗有效率，避免因耐药导致治疗失败。

本研究表明，HIV-1 感染者的耐药性情况是一个严重问题，需要引起重视。针对耐药性突变的治疗方案应考虑个体差异和病毒变异情况。同时，加强耐药性监测和预防控制策略的制定对于降低病毒传播风险具有重要意义。本研究样本例数少，未来应进一步开展多中心、大样本的合作研究，以提高研究结果的普适性和可靠性，应积极探讨耐药性突变的分子机制和传播动力学，为防控工作提供更多科学依据。

4. 结论

本研究分析了 2021–2022 年间 120 例 HIV-1 感染者的传染性耐药情况，发现常见的耐药性突变位点是 K103N、V106I、M184V。这些耐药性突变与抗病毒治疗的疗效和病毒传播密切相关。临床上为初治患者选择抗病毒治疗方案时，应个体化情况耐药检测分析，或者将耐药屏障高的药物作为选择，提高抗病毒治疗成功率。因此，加强包括整合酶在内的耐药性监测和预防控制策略的制定对于降低病毒传播风险具有重要意义。

参考文献：

[1] 卢珍珍, 姜晨晨, 倪明健, 等. 中国艾滋病高效抗病

毒治疗研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2020, 36(4): 639–642.

[2] 戴洁, 孙鹏艳, 陈会超, 等. 昆明市 2018 年男男性行为者 HIV-1 基因型及耐药特征分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(8): 1335–1340.

[3] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the international

Antiviral society–USA panel [J]. TAMA, 2016, 316(2): 191–210.

[4] 中华医学会感染病分会艾滋病丙型肝炎组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 年版) [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 867–884.

[5] 中华医学会感染病分会艾滋病丙型肝炎组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2024 年版) [J]. 中华传染病杂志, 2024, 5(42): 260–261. 272. 273

作者简介：

马丽琴 (1975—), 女, 汉族, 大学本科, 研究方向为艾滋病、性病的临床诊治及其并发症、合并症的研究。