

# AIDS 患者高效一线抗逆转录病毒治疗失败后 HIV 耐药基因型分析

李彦媚 赵红心 周海卫 肖江 张雯 黄英秀 曾辉

**【摘要】 目的** 研究一线高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 失败的艾滋病患者 HIV 基因型耐药突变情况。**方法** 采集就诊于首都医科大学附属北京地坛医院接受一线 HAART 治疗失败的共 30 例艾滋病患者的外周血,分离血浆后,应用巢式 PCR 方法扩增 HIV 蛋白酶 1~99 个氨基酸和逆转录酶前 300 个氨基酸序列基因,PCR 产物经纯化后测序,将获得的序列与美国斯坦福大学耐药数据库比对,得出患者对药物的耐药性解释。**结果** 30 例患者血浆中,扩增成功并得到测序结果 28 例,扩增成功率为 93% (28/30)。其中,27 例患者存在耐药突变。在逆转录酶 (RT) 区检测到 48 种耐药突变,其中 M184V、D67G、K70R、K70K/R、A62V、K219E、K65R、V75I、T215F、D67N 是核苷类逆转录酶区发生率 >10% 的突变,Y181C、G190A、K103N、V179D 是非核苷类逆转录酶 (NRT) 区发生率 >10% 的突变;在蛋白酶 (PR) 区检测到 A71T、Q58E、A71V、N83D/N 4 种次要突变。在核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI) 中,89% 的患者出现了对拉米夫定 (3TC) 和恩曲他滨 (FTC) 的高、中度耐药,对齐多夫定 (AZT)、司他夫定 (D4T)、替诺福韦酯 (TDF) 等也出现不同比例的高、中度耐药;其中 TDF 和 AZT 的高、中度耐药率分别是 14% 和 29%。在非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI) 中,50% 以上的患者出现对依非韦伦 (EFV)、奈韦拉平 (NVP) 等的高中度耐药;蛋白酶区的次要突变引起了蛋白酶抑制剂 (PI) 类药物的潜在次要突变,而未出现高、中度耐药。**结论** 患者抗病毒治疗失败主要是发生了对 NRTI 和 NNRTI 的耐药,更换二线治疗方案时,TDF 可能比 AZT 更适于和 PI 联合进行抗病毒治疗。

**【关键词】** 高效抗逆转录病毒治疗;耐药

**Genotypic analysis on drug resistance of patients after failure of first-line highly active antiretroviral therapy** LI Yan-mei, ZHAO Hong-xin, ZHOU Hai-wei, XIAO Jiang, ZHANG Wen, HUANG Ying-xiu, ZENG Hui. Peking University Teaching Hospital, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100015, China  
Corresponding author: ZHAO Hong-xin, Email:zhao\_hongxin66@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To study the genotypic drug resistance mutations of HIV after the failure of first-line highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with AIDS. **Methods** Total of 30 HIV-infected patients' peripheral blood and separated blood plasma who were treated in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University and failed after first-line HAART were collected, and nested-PCR was taken to amplify the genome sequence of the 1-99 amino acid of HIV protease and the first 300 amino acid of the reverse transcriptase, then PCR products were sequenced after purification, and the acquired nucleotide sequences were compared with resistant database of Stanford University and the interpretation of patients' drug resistance was acquired. **Results** There were 28 cases sequenced successfully among the 30 patients' plasma and the amplification rate was 93%. Twenty-seven patients were found drug resistant mutations. Total of 48 drug resistance mutations in the reverse transcriptase (RT) area were detected, wherein the mutation rates of M184, D67G, K70R, K70K/R, A62V, K219E, K65R, V75I, T215F and D67N were greater than 10% of the incidence in nucleoside reverse transcriptase (NRT) area. Y181C, G190A, K103N, V179D occurred greater than 10% in the non-nucleoside reverse transcriptase (NNRT) area. A71T, Q58E, A71V, N83D/N were the 4 minor mutations detected in the protease (PR) region. In the

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.01.018

基金项目:北京市朝阳区艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病综合防治示范区建设研究 (No. 2012ZX10004-904);二线抗病毒药物对艾滋病治疗失败患者单核细胞的影响 (No. 2009-3153)

作者单位:100015 北京市,北京大学地坛医院教学医院 (李彦媚、黄英秀);首都医科大学附属北京地坛医院 (赵红心、周海卫、张雯、肖江、曾辉);新发突发传染病研究北京市重点实验室 (周海卫、曾辉)

通讯作者:赵红心,Email:zhao\_hongxin66@yahoo.com.cn

nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), 89% patients were developed to high or intermediate-level of drug resistance to 3TC and FTC, which also appeared in a different proportion to ABC, AZT, D4T, DDI, TDF, and the high or intermediate level of TDF and AZT resistance rates were 14% and 29%, respectively. Among non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), more than 50% patients had high or intermediate drug resistance to EFV, ETR, NVP, RPV. The minor mutations in PR region induced potentially low level drug resistance and with none high or intermediate level of protease inhibitors (PI) drug resistance. **Conclusions** Patients who failed to HAART always had NRTI and NNRTI drug resistance. When switched to the second-line antiretroviral therapy, TDF was more appropriate than AZT combined with protease inhibitors in antiretroviral therapy.

**【Key words】** Highly active antiretroviral therapy (HAART); Drug resistance

高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 显著降低了 HIV 感染者的发病率和病死率,使 AIDS 由致死性疾病转变成慢性或可治疗的疾病<sup>[1]</sup>。目前,我国治疗艾滋病的一线药物主要是核苷类逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) 和非核苷类逆转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)。随着 HAART 治疗患者的增多,发生耐药的患者也相应增加<sup>[2]</sup>;而随着治疗时间的延长,耐药突变不断积累导致更深耐药的发生<sup>[3]</sup>。HIV 感染者发生耐药后,药物对病毒的抑制作用下降,最终可导致临床治疗失败。由于交叉耐药的存在,耐药的发生也限制了后续治疗方案的选择<sup>[4]</sup>。本研究通过分析首都医科大学附属北京地坛医院所收治的 30 例病毒学治疗失败患者的基因型耐药特征,探讨突变发生对抗病毒治疗的影响,进而指导抗病毒治疗方案的选择。

## 资料与方法

### 一、研究对象

30 例艾滋病患者于 2005 ~ 2012 年在本院接受 HAART 治疗并发生病毒学失败,其中 29 例患者治疗半年后病毒载量下降至 50 拷贝/ml 以下,以后出现病毒载量 > 1 000 拷贝/ml 时,进行耐药检测;1 例患者在治疗半年后病毒载量仍大于 1 000 拷贝/ml;患者失败时的病毒载量为  $3.01 \sim 5.33 (4.03 \pm 0.59) \log_{10}$  拷贝/ml。患者接受抗病毒治疗时间在 6 ~ 67 ( $29 \pm 16$ ) 个月,其中 5 例治疗时间 < 1 年,16 例治疗时间为 1 ~ 3 年,9 例患者治疗时间 3 年以上;男性 28 例,女性 2 例,年龄  $24 \sim 51 (35 \pm 7)$  岁;感染途径为性传播的患者占 87%,其他经输血或静脉吸毒传播;本组 30 例患者治疗失败时均使用两种核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI) 和一种非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI),其中齐多夫定 (zidovudine, AZT) + 拉米夫定 (lamivudine, 3TC) + 奈韦拉平 (nevirapine, NVP) 方案 18 例,司他夫定 (stavudine,

D4T) + 3TC + NVP 方案 6 例, D4T + 3TC + 依非韦伦 (efavirenz, EFV) 方案 3 例, AZT + 3TC + EFV 方案 2 例,替诺福韦酯 (tenofovir, TDF) + 3TC + EFV 方案 1 例,基本信息见表 1。

表 1 本组患者基本信息表

特征	数值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	24 ~ 51 ( $35 \pm 7$ )
性别 (例)	男 (28); 女 (2)
基线病毒载量 ( $\log_{10}$ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$ )	3.02 ~ 5.33 ( $4.03 \pm 0.59$ )
基线 CD4 <sup>+</sup> T 细胞 (cells/ $\mu$ l, $\bar{x} \pm s$ )	88 ~ 529 ( $263 \pm 111$ )
治疗方案 (例)	
AZT + 3TC + NVP	18
D4T + 3TC + NVP	6
D4T + 3TC + EFV	3
AZT + 3TC + EFV	2
TDF + 3TC + EFV	1
治疗时间 (月, $\bar{x} \pm s$ )	6 ~ 67 ( $29 \pm 16$ )

### 二、方法

1. 标本收集: 所有患者均使用乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管采集静脉血 10 ml, 其中 1 ml 用于 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数, 剩余全血离心留取血浆, 冻存至 -80℃ 冰箱中, 统一行血浆 HIV RNA 载量和耐药检测。

2. CD4<sup>+</sup> T 细胞计数检测: 采用 Trucount 管及流式细胞仪检测 (BD Biosciences), 最后利用 MultiSET 软件 (BD Biosciences) 进行分析。

3. HIV 载量检测: 采用 Roche 公司的 Amplicor HIV Monitor<sup>TM</sup> 试剂盒 1.5 版检测 HIV 载量。

4. 基因型耐药检测: 采用 HIV 提取试剂盒 (QIAamp) 提取病毒 RNA, 利用 One-Step Perfectshot 试剂盒 (TaKaRa 公司) 进行反转录扩增, 再利用巢式 PCR 方法扩增病毒蛋白酶全序列和逆转录酶前 300 个密码子基因片段。扩增产物经 1% 琼脂糖凝胶电

5. HIV 亚型分析:将 BioEdit 软件比对好的序列利用 Mega 4.0 进行系统进化分析。用 NCBI 基因分型工具进行亚型分析。( <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genotyping/formpage.cgi> )

图2 RT 区突变位点和突变频率



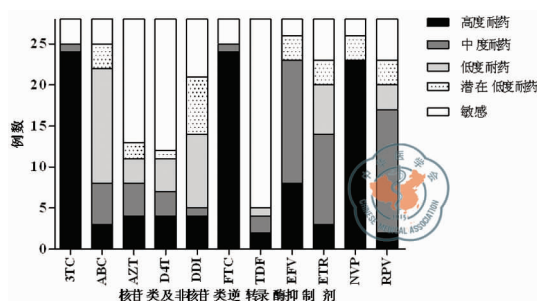


图3 基因突变引起的耐药情况

## 讨 论

目前,发达国家指南建议在进行 AIDS 抗治疗之前进行耐药检测<sup>[5]</sup>。受我国国情限制,抗 HIV 治疗失败时建议进行耐药检测<sup>[6]</sup>;治疗失败时缺少耐药监测可能会影响选择最佳的二线抗 HIV 治疗方案<sup>[7]</sup>。而我国发生治疗失败的患者并非具备耐药检测条件。因此,研究我国治疗失败时患者的耐药情况,对指导二线抗病毒治疗方案的选择尤为重要。

本文主要描述了艾滋病患者经一线抗病毒治疗失败后发生的耐药情况及对二线抗病毒治疗方案选择的可能影响。28 例扩增成功并得到检测序列的患者中,96% 患者检测出不同程度的耐药突变位点,在 PR 和 RT 区累计发生 137 个突变位点,52 种突变类型。89% 的患者发生了至少对 1 种药的高中度耐药,82% 的患者发生了双重的高中度耐药;而更换二线治疗方案 48 周后,除 1 例患者外均未发生病毒学反弹,使二线方案的有效率达到 96%;此例患者在 RT 区没有突变位点却出现病毒载量反弹,排除依从性的原因,经更换二线治疗方案后又出现了病毒载量的反弹,经耐药检测仍未发现突变位点,对此患者还需进一步分析,找出治疗失败的原因。HAART 治疗失败的原因可能主要与发生了 HIV 的耐药突变有关。国外研究显示<sup>[8]</sup>,在病毒学治疗失败的患者中,83.5% 的患者发生  $\geq 1$  个主要耐药位点突变,64.3% 的患者发生双重耐药,2.6% 的患者发生三重耐药。已有多项研究表明,长期使用已发生耐药的治疗方案可引起更复杂的耐药突变形式<sup>[9]</sup>。而早期检测到病毒载量的反弹,早期发现耐药位点,及时更换抗病毒治疗方案,可减少突变位点积累带来的更高耐药率的发生<sup>[10]</sup>。使用 3TC 治疗 HIV 感染,短期内即可引起 M184V 突变,且单独突变即可引起对 3TC 的高度耐药<sup>[11]</sup>。Y181C 单独突变即可引起对 3TC、NVP 的高度耐药,无耐药位点的积累。对 NRTI 耐药的突变中,由 M184V 突变引起的对 3TC 和 FTC 耐药率达 89%,且都是高中度耐药。已有报道显示

在治疗失败的患者中,81% 的患者发生 M184V 突变<sup>[12]</sup>。然而由于 M184V 突变能够使病毒对 AZT、DDI 及 TDF 的敏感性增强,且可使病毒的适应性降低,因此,一般继续使用 3TC,并合用其他敏感的药物进行治疗。K65R 突变常在使用 TDF、D4T、DDI 后发生,C 亚型突变较多<sup>[4]</sup>;K65R 突变可引起除 AZT 以外的所有 NRTI 类药物的交叉耐药<sup>[13]</sup>,本研究共发生 3 例 K65R 突变,其中 1 例使用包含 TDF 方案,另外两例初始方案包含 DDI,由于发生不良反应将 DDI 更换为 AZT;2 例由于脱氧胸腺嘧啶类似物(TAMs)突变的存在,使得患者对 AZT 也发生了高度耐药,即对所有 NRTI 发生了高中度耐药,使得二线方案中有效抗病毒药物仅有一种蛋白酶抑制剂;而能够有效抑制病毒复制并减少耐药突变发生率的二线方案中必须包含至少两种有效抗病毒药<sup>[14]</sup>,因此,给患者的治疗带来了极大的不便,应引起高度重视。TAMs 突变位点主要是指第 41、67、70、210、215、219 位点的突变,更倾向于发生在 B 亚型<sup>[4]</sup>,其出现一般是因应 AZT、D4T 引起,可引起交叉耐药<sup>[15]</sup>。治疗失败的患者中,至少发生 1 种 TAMs 耐药发生率可高达 56%<sup>[12]</sup>。而在使用 TDF + 3TC + AZT 的方案治疗 48 周时,失败患者的 TAMs 的发生率可达到 80%<sup>[16]</sup>。

在发生 TAMs 突变的患者中,使用 3 种核苷类药物进行治疗的患者比使用两种核苷类药物 + 一种非核苷类药物进行治疗的患者 TAMs 耐药位点多<sup>[17]</sup>。28 例测序成功的患者中,患者的治疗方案是两种核苷类药物 + 1 种非核苷类药物,发生 TAMs 耐药位点的突变率是 50%;发生 AZT 高中度耐药的 8 例患者中,全部出现 TAMs 位点突变,5 例出现 3 个以上 TAMs 的突变;出现 D4T 高中度耐药的 7 例患者中有 4 例出现 3 个以上 TAMs 的突变,由此看出,TAMs 突变的积累易引起 AZT、D4T 的高中度耐药;合并出现 M184 和 TAMs 位点突变的患者中有 6 例出现 1~2 个 TAMs 位点突变,3 例出现 3 个以上 TAMs 位点突变,3TC 和 AZT、D4T 同时发生高中度耐药率较低;T69 和 Q151 耐药突变位点出现都会引起核苷类药物广泛耐药<sup>[18-19]</sup>;Q151M 可引起至少 4 种 NRTI 的耐药(AZT、ddI、d4T),V75I、F77L 和 F116Y 本身不影响药物的敏感性,但是当有 Q151M 突变发生时,则会增加对 AZT、ddI 和 d4T 的耐药性<sup>[18]</sup>。在仅出现 TAMs 位点而未发生 M184 位点突变的 2 例患者中,合并出现了 T69 和 Q151 的耐药位点突变,核苷类药物中全部出现了高中度耐药;TAMs 会引起交叉耐药,在 7 例仅包含 M184V 和 TAMs 突变的序列中,至少发生 5 种 NRTI(3TC、ABC、AZT、FTC 和 D4T)

药物不同程度的耐药。M41L 常与 T215Y 共同存在,可引起 AZT、D4T 的高中度耐药,及其他所有 NRTI 类药物的交叉耐药<sup>[20]</sup>;即使出现 M184V 的突变,也难以逆转病毒对 AZT 的敏感性;在本研究中,尚未发现 M41L 位点的突变,因此,患者在二线治疗方案时仍可达到 96% (27/28) 的有效率。本研究中 NRTI 主要使用 AZT 仅 1 例使用 TDF, AZT 高中度耐药发生率是 TDF 的 2 倍,因此,在选择二线方案时,优先考虑使用 TDF;若在使用 TDF 过程中发生了 K65R 的耐药突变,由于 AZT 发生耐药突变率是 29%,因此还可考虑重新使用 AZT。

本研究检测出的 28 条序列中,100% 出现了 NNRTI 类突变位点,其中最常见的是 Y181C 和 G190A,突变率分别达 43% 和 36%,与文献报道的常见突变位点较为一致<sup>[22]</sup>。Y181C 和 G190A 突变主要在发生在包含 NVP 的方案中,对使用 EFV 方案则相对较少<sup>[23]</sup>;本研究发生 Y181C 和 G190A 突变的患者中,全部使用过含有 NVP 的一种 NNRTI 类药物,其中有 1 例患者由含有 NVP 的方案换成了 EFV;另外,由于本研究非配对研究,只有 5 例患者在治疗失败时使用 EFV,因此,也可能造成统计偏差。其他较常见的突变为 K103N、V179D,突变发生率分别为 14%、11%,K103N 单独突变,在整个 B 亚型的发生率是 40%<sup>[4]</sup>。据文献报道<sup>[20]</sup>,K103N 的突变率在含有 EFV 的方案中高于含 NVP 方案。本研究发现,6 例使用 EFV 的患者中,4 例发生 K103N 突变,2 例发生在使用包含 EFV 一种 NNRTI 的方案。在分别使用 NVP 和 EFV 的方案中,V179D 突变更多发生在 EFV 组<sup>[20]</sup>;而本研究的 3 例 V179D 突变均发生在使用 NVP 方案的患者,且均与其他突变联合引起高中度耐药。

本研究结果表明,长期使用一线抗病毒药物可发生病毒学治疗失败,这些治疗失败的患者中经耐药检测,绝大部分发生耐药位点基因突变,引起对抗病毒药物的耐药。而长时间使用病毒学治疗失败的方案会引起耐药位点的积累,发生更广更复杂的耐药。因此,定期规律的病毒载量检测非常重要,而一旦发生病毒学治疗失败,应该进行耐药检测;另外,在发生耐药的逆转录酶药物中,NNRTI 发生了更深更广的耐药。在更换二线治疗方案时,在我国常用的 TDF 和 AZT 相比,TDF 与 PI 联合抗病毒治疗应该是更优先考虑的组合方案。

本研究的 28 例患者中,有 14 例发生了至少 1 种 TAMs 突变位点,发生率达 50%,其中有 3 例发生 1 个位点突变,8 例发生 2 个 TAMs 突变,1 例出现 3 个 TAMs 突变位点,2 例出现 4 个 TAMs 突变位点;

在发生 TAMs 突变的患者中,出现 3 种核苷类治疗失败的患者比单独出现 NVP 耐药的 TAMs 位点多<sup>[17]</sup>,因此,TAMs 位点积累可引起更广泛的耐药;所有 14 位患者中有 9 位患者曾使用 AZT;在 7 条只包含 M184V 和 TAMs 突变的序列中,至少发生 5 种 NRTI 类药物不同程度的耐药,由此看出 TAMs 会引起交叉耐药。

## 参 考 文 献

- 1 Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*, 2008, 359 (21): 2233-2244.
- 2 Ma Y, Zhang F, Li H, et al. Monitoring HIV drug resistance using early warning indicators in China: results from a pilot survey conducted in 2008. *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (S4): S300-S302.
- 3 Jiao L, Li H, Li L, et al. Impact of novel resistance profiles in HIV-1 reverse transcriptase on phenotypic resistance to NVP. *AIDS Res Treat*, 2012, 2012 (2): 1-8.
- 4 Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance. *N Engl J Med*, 2011, 365 (7): 637-646.
- 5 Chan PA, Huang A, Kantor R. Short report low prevalence of transmitted K65R and other tenofovir resistance mutations across different HIV-1 subtypes: implications for pre-exposure prophylaxis. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15 (2): 1-5.
- 6 Zhao Y, Mu W, Harwell J, et al. Drug resistance profiles among HIV-1-infected children experiencing delayed switch and 12-month efficacy after using second-line antiretroviral therapy: an observational cohort study in rural China. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58 (1): 47-53.
- 7 Sigaloff KCE, Hamers RL, Wallis CL, et al. Second-line antiretroviral treatment successfully resuppresses drug-resistant HIV-1 after first-line failure: prospective cohort in sub-saharan Africa. *J Infect Dis*, 2012, 205 (11): 1739-1744.
- 8 Marconi VC, Sunpath H, Lu Z, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance after failure of a first highly active antiretroviral therapy regimen in Kwa Zulu Natal, South Africa. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (10): 1589-1597.
- 9 Ferreyra C, Jae A, Arnedo M, et al. Monitoring HIV viral load in resource limited settings: still a matter of debate? *Plos One*, 2012, 7 (12): 1-8.
- 10 Gupta RK, Hill A, Sawyer AW, et al. Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9 (7): 409-417.
- 11 Wainberg MA. Increased fidelity of drug selected M184V mutated HIV-1 reverse transcriptase as the basis for the effectiveness of 3TC in HIV clinical trials. *Leukemia*, 1997, 11 (S3): 85-88.
- 12 Hosseinipour MC, van Oosterhout JJ, Weigel R, et al. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23 (9): 1127-1134.
- 13 Hamers RL, Sigaloff KCE, Wensing AM, et al. Patterns of HIV-1

- drug resistance after first-line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries; implications for second-line ART strategies. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(11):1660-1669.
- 14 Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2012. <http://www.hivbook.com>
- 15 Meyer PR, Matsuura SE, Mian AM, et al. A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Mol Cell*, 1999, 4(1):35-43.
- 16 DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *AIDS*, 2006, 20(10):1391-1399.
- 17 Ndembu N, Goodall RL, Dunn DT, et al. Viral rebound and emergence of drug resistance in the absence of viral load testing: a randomized comparison between zidovudine-lamivudine plus nevirapine and zidovudine-lamivudine plus abacavir. *J Infect Dis*, 2010, 201(1):106-113.
- 18 Iversen AK, Shafer RW, Wehrly K, et al. Multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy. *J Virol*, 1996, 70(2):1086-1090.
- 19 White KL, Chen JM, Margot NA, et al. Molecular mechanisms of tenofovir resistance conferred by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase containing a diserine insertion after residue 69 and multiple thymidine analog-associated mutations. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(3):992-1003.
- 20 张旻, 尚红, 韩晓旭, 等. 中国东北地区未经抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者 HIV 毒株的耐药基因变异研究. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2004, 24(11):850-854.
- 21 王辉, 张红梅, 蒋强, 等. 抗病毒治疗失败的艾滋病患者 HIV-1 基因型耐药变异的研究. *中华医学杂志*, 2010, 90(9):584-587.
- 22 Chaplin B, Eisen G, Idoko J, et al. Impact of HIV type 1 subtype on drug resistance mutations in Nigerian patients failing first-line therapy. *AIDS Res Hum retroviruses*, 2011, 27(1):71-80.
- 23 Reuman EC, Rhee SY, Holmes SP, et al. Constrained patterns of covariation and clustering of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutations. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(7):1477-1485.
- (收稿日期:2013-02-02)  
(本文编辑:孙荣华)

李彦媚, 赵红心, 周海卫, 等. AIDS 患者高效一线抗逆转录病毒治疗失败后 HIV 耐药基因型分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2013, 7(1):82-87.

