

## · 临床论著 ·

## 成年艾滋病患者长期一线抗病毒治疗的耐药情况

赵德才 马烨 张福杰 孙定勇 刘伟 李惠琴 彭国平 刘爱文 原琛利 范吉祥  
刘学真 宫伟彦 刘中夫 汪宁

**【摘要】 目的** 分析成年艾滋患者长期一线抗病毒治疗(cART)耐药发生情况,并探讨其可能的影响因素。**方法** 在2007年8个省多阶段分层随机抽样横断面调查基础上建立封闭式队列,进行观察研究,以2009年调查时接受一线抗病毒治疗且病毒抑制成功的688例患者作为研究对象,在2010年对一线在治患者中病毒载量 $>1000$ 拷贝/ml的样本采用ViroSeqM HIV-1基因型耐药检测试剂盒进行耐药检测。应用寿命表法校正公式计算耐药新发率,并以更换二线方案与否进行敏感度分析,在单因素分析基础上采用多因素Logistic回归探索影响耐药发生的因素。**结果** 队列中688例2009年一线方案在治且病毒抑制成功的患者,在随后的12个月随访中10例死亡,8例更换为二线方案,其余670例坚持一线方案治疗的患者中有29例病毒载量超过1000拷贝/ml,扩增成功28例,其中22例患者对至少一种药物耐药,新发耐药率为 $(3.4\sim 4.6)/100$ 人年。22例耐药患者全部对非核苷反转录酶抑制剂(NNRTI)类药物耐药,16例对核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)类药物耐药,未发现对蛋白酶抑制剂(PI)类药物耐药或者同时对3TC和TDF耐药的患者。相对于在县级有以上机构治疗、从未发生过病毒学失败的患者,在乡村诊所治疗、既往发生过病毒学失败的患者发生耐药的风险分别提高6.5倍(95%CI: 2.1~19.6)和5.3倍(95%CI: 2.2~13.0)。**结论** 调查地区长期一线抗病毒治疗的成年艾滋病患者,耐药发生率维持在较低水平;一线治疗失败的患者对于我国目前的二线治疗药物仍旧敏感;提高医疗服务水平、减少病毒学失败的发生有助于减少耐药的发生。

**【关键词】** 艾滋病;抗病毒治疗;耐药

**Drug resistance among HIV-infected adults receiving long term first-line antiretroviral treatment in China** ZHAO De-cai, MA Ye, ZHANG Fu-jie, SUN Ding-yong, LIU Wei, LI Hui-qin, PENG Guo-ping, LIU Ai-wen, YUAN Chen-li, FAN Ji-xiang, LIU Xue-zhen, GONG Wei-yan, LIU Zhong-fu, WANG Ning. National Center for HIV/STD Control and Prevention, China CDC, Beijing 102206, China  
Corresponding author: MA Ye, Email: artinfo@chinaaids.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the situation of drug resistance among HIV-infected patients receiving long term first-line combination antiretroviral treatment (cART) and to assess the interrelated risk factors. **Methods** A prospective cohort study was established in 8 provinces in China since 2007. Baseline information was collected in a cross-sectional survey through multi-stage random sampling. Total of 688 HIV-infected patients who had received first-line cART and achieved virologic suppression in 2009 were enrolled into the cohort. HIV-infected patients with viral load higher than 1000 copies/ml in 2010 were detected by ViroSeqM HIV-1 genotyping system. Life table analysis was applied to calculate the incidence of drug resistance. A sensitivity analysis was applied to evaluate the effect of second-line regimens. Based on the bivariable results, the risk factors were included into the Multivariable Logistic Regression model. **Results** Total of 688 HIV-infected patients receiving cART and achieving virologic suppression were eligible to this study. Among those cases,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.02.007

作者单位: 102206 北京, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(赵德才、马烨、张福杰、宫伟彦、刘中夫、汪宁); 首都医科大学附属北京地坛医院(张福杰); 河南省疾病预防控制中心(孙定勇); 广西壮族自治区疾病预防控制中心(刘伟); 云南省艾滋病关爱中心(李惠琴); 湖北省疾病预防控制中心(彭国平); 安徽省疾病预防控制中心(刘爱文); 山西省疾病预防控制中心(原琛利); 吉林省疾病预防控制中心(范吉祥); 山东省疾病预防控制中心(刘学真)

通讯作者: 马烨, Email: artinfo@chinaaids.cn

10 cases died and 8 cases switched to second-line regimens after 12 months of follow-up. There were 29 cases with a viral load higher than 1000 copies/ml among whom, 22 patients were resistant to at least one antiretroviral drug based on genotypic assay. The incidence among drug resistance was (3.4-4.6)/100 person-years. All 22 patients were resistant to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) and 16 patients were resistant to nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTIs). No case was resistant to protease inhibitor (PI) or the combination of 3TC and TDF. Compared with patients who received cART in county level clinics or above and treated successfully, those who received cART in the village level clinic (95%CI: 2.1-19.6) and experienced virologic treatment failure (95%CI: 2.2-13.0) were most likely to occur drug resistance. **Conclusions** The incidence of drug resistance remained low among HIV-infected patients receiving long term first-line cART. The patients experiencing first-line treatment failure were still sensitive to the second-line regimens. To decrease the drug resistance, it is critical to improve the quality of health care and to decline the virologic failure.

**【Key words】** Acquired immune deficiency syndrome (AIDS); Antiretroviral treatment; Drug resistance

为降低艾滋病的危害,世界卫生组织在全球广泛推动抗病毒治疗,而病毒学疗效和耐药是倍受关注的两大要点。我国政府2003年启动国家艾滋病免费抗病毒治疗工作,最初主要覆盖中原地区经采供血途径感染的人群,2005年以来逐步向全国扩展<sup>[1]</sup>。为全面评估全国艾滋病免费抗病毒治疗病毒学效果和耐药发生情况,本课题组于2007年在全国8省抽取1153例成年艾滋病患者开展横断面调查<sup>[2]</sup>,在此基础上建立封闭式队列进行观察性研究,并于2010年开展耐药检测。本研究对我国免费治疗患者耐药发生情况进行了分析,报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

2007年4~6月采取分阶段分层随机抽样的方法,通过抗病毒治疗信息系统确定抽样框,通过典型抽样确定河南、山西、安徽、湖北、山东、吉林、广西和云南等8个调查省份,采取按容量比例概率法或单纯随机方法抽取患者数相对集中的24个县区,各县区按治疗时间不同(治疗6~12个月,12~24个月,24个月以上)分层,各层内采用单纯随机方法抽取一线抗病毒治疗、年龄 $\geq 18$ 岁的成年患者开展横断面调查,经中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心伦理委员会审批,在自愿及知情同意基础上,共调查有效样本1153例。在此基础上建立封闭式队列,自2008年起每年第2季度进行追踪调查,采血检测CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数和病毒载量(viral load, VL)。本研究以队列中2009年第2季度调查时接受一线抗病毒治疗且病毒抑制成功(VL $< 400$  拷贝/ml)的688例患者作为研究对象。

### 二、调查方法

2010年第2季度开展现场调查,登记患者的治疗状

态,对在治患者抽血统一送所属省级实验室按《HIV-1病毒载量检测及质量保证指南(2007版)》<sup>[3]</sup>检测病毒载量,对其中VL $> 1000$ 拷贝/ml的血液样本送至国家级实验室集中进行耐药检测。采用ViroSeqM HIV-1基因型耐药检测试剂盒(版本1.5,美国Abbott公司产品)进行RNA提取,经RT-PCR方法扩增得到HIV-1 Pol基因片段,利用ABI3100(美国AB公司)进行序列测定,用ViroSeq V2.8分析软件分析标本序列。

### 三、结果评价方法

耐药解释结果包括3个水平:显示耐药、可能耐药和敏感。本研究中将显示耐药或可能耐药均定义为发生耐药。一线抗病毒治疗的定义参见《国家免费抗病毒药物治疗手册(2版)》<sup>[4]</sup>(以下简称《手册》),推荐使用的药物主要有AZT、d4T、ddI、3TC、NVP和EFV,标准一线方案为AZT/d4T + 3TC + NVP/EFV,非标准一线方案以AZT/d4T + ddI + NVP/EFV为主。本研究将治疗过程中改用TDF或克立芝者定义为更换二线治疗方案。

### 四、统计学处理

本研究为队列研究,观察周期为1年,按照寿命表方法采用校正公式 $q = d / (N_0 - c/2)$ 计算年新发耐药率,d为观察期内新发耐药病例数, $N_0$ 为期初观察对象的数目,c为观察期内中途删失的例数。本研究将观察期内死亡、无病毒载量或耐药检测结果的病例均定义为删失数据,在此基础上若将观察期内更换二线治疗方案的病例定义为删失数据则得到年新发耐药率低限,若假定观察期内更换二线治疗方案的患者均发生耐药则得到年新发耐药率高限。

本研所得数据分析使用SAS version 9.1.3 (SAS Institute, CaryNC, USA)软件,对分类变量使用卡方检验或Fisher精确检验,对连续型变量使

用Kruskal-Wallis检验进行单因素分析。在单因素分析的基础上,通过多因素Logistic回归分析耐药发生的影响因素,采用逐步法进行变量筛选。以上均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、研究对象的基本情况

688例患者均接受较长时间艾滋病抗病毒治疗,2009年调查时治疗中位时间为47个月(IQR: 38~59),男性占55.4%,开始治疗时中位年龄为40岁(IQR: 34~46),以经血感染为主(60.5%),59.7%(411/688)患者使用标准一线治疗方案,研究对象的基本情况见表1。

### 二、长期一线抗病毒治疗患者年新发耐药率

688例2009年坚持一线治疗且病毒抑制成功的患者在之后的12个月中10例死亡,8例更换为二线治疗方案,其余670例在2010年调查时仍坚持一线抗病毒治疗的患者中632例在2010年接受了病毒载量检测。VL > 1000 拷贝/ml者29例,均接受耐药检测,结果显示,1例扩增不成功,6例未发现耐药,22例至少对一种药物耐药,耐药检出比例为3.5%。耐药

发生率为3.4/100人年~4.6/100人年,其中治疗27~35个月、36~47个月和48个月以上者耐药发生率分别为2.7/100人年、(3.0~3.8)/100人年和(3.9~5.8)/100人年,见表2。同时对核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTIs)和非核苷反转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)耐药者16例,多重耐药发生率为(2.5~3.7)/100人年。

### 三、耐药患者的特征描述

发生耐药的22例患者对《手册》中所推荐一线方案中的两种NNRTI类药物NVP和EFV均100%耐药;16例(72.7%)对NRTIs类药物耐药,其中3TC耐药者14例,AZT和d4T耐药者均为7例,ddI耐药者5例。未发现对蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PI)耐药的患者,也未发现对NRTIs类药物中3TC和TDF同时耐药的患者。22例NNRTI类耐药患者中K103N位点变异比例最高(13/22, 59.1%),以下依次为Y181C和G190A。16例NRTIs类耐药患者中13例(81.3%)发生了M184V位点变异,其他变异位点主要是与AZT、d4T相关的TAMs系列位点K70R、T215Y、D67N和M41L。

表1 研究对象的基本特征

基本特征	治疗时长(年)			合计(n=688)
	2(n=115)	3(n=253)	4(n=320)	
开始治疗时的年龄(岁)	40(35~48)	39(33~46)	40(35~45)	40(34~46)
男性[例(%)]	66(57.4)	153(60.5)	162(50.6)	381(55.4)
感染途径[例(%)]				
经血途径	56(48.7)	10(42.3)	249(77.8)	412(60.0)
注射吸毒	9(7.8)	46(18.2)	5(1.6)	60(8.7)
经性途径	43(37.4)	88(34.8)	54(16.9)	185(26.9)
开始治疗时的CD4计数(个/μl),中位数(IQR)	107(35~175)	124.5(44.5~193)	154(53~264)	131(46.5~203)
治疗机构类型[例(%)]				
村卫生室	11(9.6)	32(12.6)	87(27.2)	130(18.9)
乡镇卫生院	28(24.3)	50(19.8)	98(30.6)	176(25.6)
县级及以上医院	45(39.1)	101(39.9)	25(7.8)	171(24.8)
疾控中心门诊	31(27.0)	70(27.7)	110(34.4)	211(30.7)
开始治疗时的方案[例(%)]				
AZT/d4T + 3TC + NVP/EFV	98(85.2)	208(82.2)	105(32.82)	411(59.7)
AZT/d4T + ddI + NVP/EFV	16(13.9)	33(13.0)	206(64.4)	255(37.1)
2009年时治疗时间(月)	33(32~35)	42(39~45)	60(53~67)	47(38~59)

表2 不同治疗时间患者耐药的发生率

治疗时间	例数	观察期内死亡 (例)	更换二线方案 (例)	无检测结果 (例)	耐药 (例)	检出比例 (%)	耐药发生率 (/100人年)	
							低限	高限
27个月	115	0	0	11	3	2.9	2.7	2.7
36个月	253	9	2	12	7	3.0	3.0	3.8
48个月	320	1	6	16	12	4.0	3.9	5.8
合计	688	10	8	39	22	3.5	3.4	4.6

表3 耐药影响因素的分析

研究变量	观察例数	耐药例数 (%)	单因素分析	多因素Logistic回归		
			<i>P</i>	$\beta$	<i>Wald</i>	<i>OR</i> (95%CI)
性别			0.18			
男	346	9 (2.6)				
女	285	13 (4.6)				
年龄 (岁)			0.43			
18~44	449	14 (3.1)				
≥45	174	8 (4.4)				
2009年时治疗时长 (月)			0.84			
27~35	104	3 (2.9)				
36~47	230	7 (3.0)				
≥48	297	12 (4.0)				
初始治疗方案			0.02			
AZT/d4T + 3TC + NVP/EFV	384	8 (2.1)				
非标准一线方案	247	14 (5.7)				
治疗机构类型			< 0.01			
县级及以上治疗机构	366	4 (1.1)				1
乡村诊所	265	18 (6.8)		1.9	11	6.5 (2.1~19.6)
最近一年有无依从不良情况			0.74			
无	556	19 (3.4)				
有	75	3 (4.0)				
既往是否出现病毒学失败			< 0.01			
否	540	12 (2.2)				1
是	91	10 (11.0)		1.7	13.5	5.3 (2.2~13.0)

注：县级及以上治疗机构：包括疾控中心门诊和县级及以上医疗机构；依从不良情况包括漏服、停药、失访；病毒学失败指VL > 400拷贝/ml

#### 四、影响耐药发生的相关因素

对631例完成VL及耐药检测的患者进行单因素分析，结果显示不同初始治疗方案、治疗机构、既往病毒学失败史具有统计学差异，而性别、年龄、治疗时间、最近1年依从情况均未显示出统计学差异。将上述7类因素作为候选变量进行Logistic

回归分析，结果显示既往发生病毒学失败的患者发生耐药的风险显著高于持续病毒抑制成功的患者（OR：5.3，95%CI：2.2~13.0）；在乡村诊所治疗的患者发生耐药的风险显著高于在县级及以上机构治疗的患者（OR：6.5，95%CI：2.1~19.6）。耐药影响因素分析的具体情况见表3。



## 讨 论

本研究中患者耐药检出比例为3.5%，低于国内河南、江苏、浙江等地的调查结果（7.7%~30.3%）<sup>[5-7]</sup>，主要由于上述研究均是以横断面方法调查在治患者耐药的现状，而本研究依托封闭式队列以病毒抑制成功的患者作为研究对象，调查的是长期一线在治患者的新发耐药情况。国内类似的研究有阮玉华等<sup>[8]</sup>在湖北、安徽等地开展的治疗队列研究，观察的是治疗初期耐药发生情况，一线抗病毒治疗12个月耐药发生率为4.2%。加拿大报道了开放式队列长期治疗的耐药情况，2000年至2006年加入治疗的833例患者随访14个月（IQR：3~34个月）多重耐药的发生率约为1/100人年（0.8/1000人月）<sup>[9]</sup>。该队列约50%患者初始治疗方案即含有利托那韦增效的蛋白酶抑制剂，该方案相当于我国的二线治疗方案，不易发生多重耐药。而该队列中于1996年至1999年加入治疗的患者，服用类似于我国目前的一线抗病毒治疗方案，随访30个月之内耐药发生率高达28%<sup>[10]</sup>。

本研究中各主要耐药位点的发生情况与国外其他研究结果类似<sup>[11]</sup>，M184V位点的变异主要和3TC有关，该位点在NRTIs类药物中变异发生率最高。ddI主要引起L74V位点变异<sup>[12]</sup>，本研究中2例患者出现L74V位点变异的患者均全程持续使用ddI。NNRTI类药物中常用的NVP和EFV均属于耐药屏障较低的药物，单独位点的变异就会引发耐药<sup>[13-14]</sup>，因此，耐药发生率比较高。本研究中尚未发现PI类耐药的病例，也未发现对3TC和TDF同时耐药的病例，以上药物是我国目前二线治疗方案的骨干药物。

有研究认为依从性差、不规范用药和病毒抑制不完全是导致耐药的主要因素<sup>[15]</sup>。本研究依从性测量主要以患者自我报告为主，未发现最近一年依从情况与耐药发生的显著性关联，但发现既往病毒学失败的患者发生耐药的风险显著升高。即便使用相同的治疗指南，不同机构的治疗效果仍然存在很大差别<sup>[2,16]</sup>。本研究在调整既往病毒学效果的影响之后，不同治疗机构耐药发生的风险仍显示出显著差异。

本研究在2007年横断面调查基础上建立队列，受检测条件所限直到2010年才进行耐药监测，未获得抗病毒治疗早期的耐药发生情况。为进一步评价我国抗病毒治疗的耐药情况，未来需要开展更广泛和深入的研究。

## 参 考 文 献

- 1 Zhang F, Haberer JE, Wang Y, et al. The Chinese free antiretroviral treatment program: challenges and responses. *AIDS*,2007,21(Suppl 8): S143-S148.
- 2 Ma Y, Zhao D, Yu L, et al. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected adults receiving first-line antiretroviral therapy in 8 provinces in China. *Clin Infect Dis*,2010,50(2):264-71.
- 3 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 中国疾病预防控制中心关于印发《HIV-1病毒载量检测及质量保证指南（2007版）》的通知. 2008.
- 4 卫生部艾滋病临床专家工作组. 国家艾滋病免费抗病毒药物治疗手册. 2版. 北京:人民卫生出版社,2007:34.
- 5 朱新朋, 李宏, 刘宏伟, 等. 河南省接受抗病毒治疗的艾滋病患者耐药性及CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞计数影响因素的研究. *中华流行病学杂志*, 2008,29(12):1181-1184.
- 6 肖占沛, 郭宏雄, 还锡萍, 等. 江苏省抗病毒治疗者HIV-1基因耐药性及影响因素的分析. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2012,32(01): 16-19.
- 7 陈琳, 潘晓红, 杨介者, 等. 浙江省273名抗病毒治疗患者HIV-1毒株耐药性及其影响因素研究. *疾病监测*,2010,25(11):869-873.
- 8 Ruan Y, Xing H, Wang X, et al. Virologic outcomes of first-line HAART and associated factors among Chinese patients with HIV in three sentinel antiretroviral treatment sites. *Trop Med Int Health*,2010, 25(10):1357-1363.
- 9 Lima VD, Harrigan PR, Senecal M, et al. Epidemiology of antiretroviral multiclass resistance. *Am J Epidemiol*,2010,172(4):460-468.
- 10 Hogg RS, Bangsberg DR, Lima VD, et al. Emergence of drug resistance is associated with an increased risk of death among patients first starting HAART. *PLoS Med*,2006,3(9):e356.
- 11 Tam LW, Hogg RS, Yip B, et al. Performance of a World Health Organization first-line regimen (stavudine/lamivudine/nevirapine) in antiretroviral-naïve individuals in a Western setting. *HIV Med*,2007, 8(5):267-270.
- 12 Wirten M, Lambert-Niclot S, Marcelin AG, et al. Antiretroviral combinations implicated in emergence of the L74I and L74V resistance mutations in HIV-1-infected patients. *AIDS*,2009,23(1):95-99.
- 13 Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*,2004,350(10): 1023-1035.
- 14 Quiros-Roldan E, Airoldi M, Moretti F, et al. Genotype resistance profiles in patients failing an NNRTI-containing regimen, and modifications after stopping NNRTI therapy. *J Clin Lab Anal*,2002, 16(2):76-78.
- 15 Hanson DL, Adje-Toure C, Talla-Nzoussouo N, et al. HIV type 1 drug

resistance in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d' Ivoire. AIDS Res Hum Retroviruses, 2009, 25(5):489-495.

therapy programme in South Africa: a cohort study. BMC Infect Dis, 2008, 16(8):93.

- 16 Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral

(收稿日期: 2012-10-16)

(本文编辑: 孙荣华)

赵德才, 马烨, 张福杰, 等. 成年艾滋病患者长期一线抗病毒治疗的耐药情况[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 204-209.

