·疾病预防控制·

乌鲁木齐市 HIV/AIDS 治疗失败患者耐药及分子网络特征分析

崔莹莹[1],高璇[2],黄永迪[2],李翔[1],甄怡鸿[1],张曼[1],李婧[1],阿地拉·努尔拉[1],白雪[1]
1. 乌鲁木齐市疾病预防控制中心(乌鲁木齐市卫生监督所),新疆 乌鲁木齐 830026;
2. 新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心

摘要:目的　分析乌鲁木齐市 HIV/AIDS 治疗失败患者耐药情况及分子网络特征,为艾滋病防控工作提供理论依据。**方法**　以 2018—2023 年在乌鲁木齐市艾滋病抗病毒治疗定点医疗机构接受治疗且病毒载量(VL)≥1 000 拷贝 /ml 的 1 281 例治疗失败患者为研究对象,通过巢式 PCR 扩增 HIV-1 的 pol 区基因,采用 Neighbor-joining 方法构建系统进化树,利用 χ^2 检验和 logistic 回归分析耐药相关影响因素,最适基因距离 1.5%构建分子网络,通过美国斯坦福大学的在线工具 HIV 耐药数据库进行耐药突变位点的分析。**结果**　1 281 条序列中共发现 5 种基因亚型,优势亚型为 *CRF*07_BC(92.58%)。HIV-1 耐药率为 55.27%,核苷类反转录酶抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂耐药率分别为 25.53%、48.40%、7.57%,主要耐药位点分别为 K103(29.98%)、M184(22.79%)、Q58(5.31%)。Logistic 因素分析结果表明:女性(*OR*=0.686,95%*CI*:0.538 ~ 0.873)、25 ~ 49 岁(*OR*=0.444,95%*CI*:0.245 ~ 0.804)、治疗方案齐多夫定 + 拉米夫定 + 奈韦拉平 / 依非韦伦(*OR*=0.506,95%*CI*:0.375 ~ 0.683)、初始 CD4+T 淋巴细胞数 200 ~ 349(个 /μl)(*OR*=0.547,95%*CI*:0.400 ~ 0.750)发生耐药的风险较低。通过构建分子网络,共发现 62 个传播簇,402 例患者进入分子网络,入网率为 31.38%;173 例出现耐药,耐药率为 43.03%;男性入网率高于女性;基因亚型 *CRF*07_BC、*CRF*01_AE、*CRF*55_01B 均成簇出现。**结论**　乌鲁木齐市 HIV/AIDS 治疗失败患者耐药率较高且耐药株在分子网络中成簇出现,应加强耐药监测,降低耐药株的成簇传播。

关键词:HIV-1;抗病毒治疗;耐药;影响因素;分子网络
中图分类号:R512.91　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1003-8507(2025)23-4396-07
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202502190

Drug resistance and molecular network characteristics among HIV/AIDS patients with treatment failure in Urumqi City

CUI Ying-ying*, GAO Xuan, HUANG Yong-di, LI Xiang, ZHEN Yi-hong, ZHANG Man, LI-Jing, ADILA Nuerla, BAI Xue
Urumqi Center for Disease Control and Prevention (Urumqi Health Supervision Institute), Urumqi, Xinjiang 830026, China

Abstract: Objective To analyze the drug resistance and molecular network characteristics of HIV/AIDS treatment failure patients in Urumqi City, and provide a theoretical basis for AIDS prevention and control. **Methods** A total of 1 281 patients who received antiviral treatment in AIDS antiviral designated medical institutions in Urumqi City from 2018 to 2023 and had a viral load (VL) ≥1 000 copies/mL were classified as treatment failure patients and included. The pol region gene of HIV-1 was amplified by nested PCR, and a phylogenetic tree was constructed using the neighbor-joining method. χ^2 text and logistic regression were used to analyze the factors related to drug resistance, and a molecular network was constructed using 1.5% optimal gene distance. The drug resistance mutation sites were analyzed through the online tool HIV drug resistance database of Stanford University in the United States. **Results** Five gene subtypes were identified in 1 281 sequences, with the dominant subtype being CRF07_BC (92.58%). The HIV-1 resistance rate was 55.27%, while the resistance rates to Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), and Protease inhibitors (PIs) were 25.53%, 48.40%, and 7.57%. The main resistance sites were K103 (29.98%), M184 (22.79%), and Q58 (5.31%). Multivariable logistic regression indicated lower risk of drug resistance among females (*OR*=0.686, 95% *CI*=0.538-0.873), those aged 25-49 years (*OR*=0.444, 95% *CI*=0.245-0.804), patients on AZT+3TC+NVP/EFV (*OR*=0.506, 95% *CI*=0.375-0.683), and those with baseline CD4+ T-cell counts of 200-349 (cells/μL) (*OR* =0.547, 95% *CI* =0.400-0.750). By constructing a molecular network, a total of 62 transmission clusters were identified, with 402 patients entering the network,

基金项目:新疆艾滋病防控研究重点实验室开放课题项目(XJYS1706-2024006);乌鲁木齐市卫生健康委员会科技计划项目(202423)
作者简介:崔莹莹(1991—),女,硕士,助理研究员,研究方向:艾滋病预防与控制
通信作者:白雪,E-mail:mysnowy@126.com

resulting in a network entry rate of 31.38%. A total of 173 patients developed drug resistance, with a resistance rate of 43.03%. Male patients had a higher network entry rate than female patients, and genetic subtypes CRF07_BC, CRF01_AE, and CRF55_01B all appeared in clusters. **Conclusion** The drug resistance rate of HIV/AIDS treatment failure patients in Urumqi is relatively high, and drug-resistant strains appear in clusters in the molecular network. It is necessary to strengthen drug resistance monitoring and reduce the clustered transmission of drug-resistant strains.

Keywords: HIV-1; Antiviral therapy; Drug resistance; Influencing factors; Molecular network

随着艾滋病抗病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)的普及,耐药性问题逐渐成为临床和公共健康关注的焦点。耐药性的出现不仅会降低 ART 的效果,增加患者治疗难度和成本,也使得艾滋病防控工作更加复杂和艰难[1-2]。目前,基于两条序列间基因距离所构建的分子传播网络分析技术也广泛运用于国内外相关研究,使我们能够更加全面地重构宏观层面的感染者社会网络,能够更加直观且高效地揭示艾滋病的传播特点[3]。我国近年各地区流行亚型和获得性耐药水平存在差异,耐药率随着 ART 时间的延长呈上升趋势,总体的获得性耐药率为 44.7%,非核苷类反转录酶抑制 (non-nudeoside transciptase reverse inhibitor, NNRTI) 耐药比核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhilbirors,NRTIs)耐药更普遍。欧美等高收入国家呈稳定或下降趋势[1,4]。乌鲁木齐市作为新疆维吾尔自治区首府城市,是最早开始艾滋病 ART 的地区之一。同时作为新疆政治、经济、文化和交通枢纽,人口流动性大,加速了耐药株的传播,使得本地区耐药问题日益突显,进而造成患者治疗整体效果下降与病毒学失败率升高[5]。2016 年乌鲁木齐市获得性耐药率达 55.81%[6],然而近年来对获得性耐药数据更新及系统性分析却未有报道,本研究将通过对乌鲁木齐市 ART 失败患者进行耐药检测,并对耐药基因亚型、突变位点、影响因素、分子网络特征等进行分析,为后续研究及完善艾滋病 ART 策略提供依据,为预防耐药毒株传播和提高 ART 效果提供参考。

1　对象与方法

1.1　对象　选择 2018—2023 年在乌鲁木齐市艾滋病抗病毒定点医疗机构接受 ART≥6 个月且病毒载量(VL)≥1 000 拷贝 /ml 的治疗失败患者[7-8]。排除标准:(1)HIV-1 测序失败样本;(2) 相同 HIV/AIDS 患者的重复序列;(3) 人口学信息缺失或错误样本。本研究通过乌鲁木齐市疾病预防控制中心(乌鲁木齐市卫生监督所)伦理委员会审查批准(2024-C112)。

1.2　方法

1.2.1　信息收集　从中国疾病预防控制信息系统下载并整理 2018—2023 年在乌鲁木齐市艾滋病 ART 定点医疗机构接受治疗的 HIV 感染者 /AIDS 患者的人口学信息、ART 及相关检测数据。

1.2.2　病毒载量检测　试剂使用美国罗氏诊断公司核酸定量试剂盒;仪器使用罗氏配套的 CobasTaqMan 全自动病毒载量检测工作站,最低检出限为 20 拷贝 /ml。实验操作严格按照说明书进行。对病毒载量(VL)≥1 000 拷贝 /ml 全血标本以 3 000 r/min 离心 15 min,血浆分装后保存于 -80℃冰箱以备耐药检测。

1.2.3 耐药检测 对 HIV-1 pol 区采用巢氏聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)进行基因扩增。扩增产物由北京德宏昌远生物科技有限公司进行产物纯化及序列测定。测定结果上传至美国斯坦福大学在线工具 HIV 耐药数据库(https://hivdb.stanford.edu/)进行耐药状态、耐药种类及耐药程度分析。耐药程度分为五个级别:敏感(S)、潜在耐药(P)、低度耐药(L)、中度耐药(I)、高度耐药(H)。对任一药物预测耐药级别为低度及以上耐药则判定为耐药。通过 BLAST 及采用 MEGA11.0 软件中的邻接法进行系统进化树的构建及基因亚型的判定。对七种 NRTIs 五种 NNRTIs 和八种蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PIs) 进行耐药情况分析。七种 NRTIs:恩曲他滨(FTC)、阿巴卡韦(ABC)、齐多夫定(AZT)、司他夫定(D4T)、去羟肌苷(DDI)、替诺福韦(TDF)、拉米夫定(3TC);五种 NNRTIs:依非韦仑 (EFV)、多拉韦林(DOR)、依曲伟林(ETR)、利匹韦林(RPV)、奈韦拉平(NVP);八种 PIs:茚地那韦 / 利托那韦(IDV/r)、阿扎那韦 / 利托那韦(ATV/r)、奈非那韦(NFV)、达芦那韦 / 利托那韦(DRV/r)、福沙那韦 / 利托那韦(FPV/r)、替拉那韦 / 利托那韦 (TPV/r)、洛匹那韦 / 利托那韦(LPV/r)、沙奎那韦 / 利托那韦(SQV/r)。

1.2.4　分子网络构建　通过 HyPhy 2.2.1 软件中的模型 TN93 计算序列间的基因距离,选择成簇最多的 1.5%基因距离为阈值,使用 Cytoscape 3.10.2 软件实现网络的构建及可视化。

1.2.5　统计分析　采用 Excel 2016 和 SPSS 23.0 软件进行资料的整理和统计分析,使用 χ^2 检验和 logistic 回归模型对耐药影响因素进行分析,检验水准 $\alpha=0.05$。

2　结　果

2.1　一般人口学信息　在纳入研究的 1 281 例治疗失败患者中,以男性(793 例,61.90%)、25 ~ 49 岁(1 033 例,80.64%)、初中(458 例,35.75%)、已婚有配偶(599 例,46.76%)、异性传播(758 例,59.17%)、初

始治疗方案 TDF+3TC+NVP/EFV（502 例,39.19%）、初始 CD4+T 淋巴细胞数≥350（个 /μl）(688 例,53.71%）为主，按照 HIV-1pol 区序列初步分型，基因亚型以 *CRF*07_BC（1 186 例,92.58%）为主。见表 1、图 1。

2.2　耐药及突变位点分析　1 281 例中有 708 例对一种或多种药物产生耐药，耐药率为 55.27%（708/1 281）。其中，NRTIs 的耐药率为 25.53%（327/1 281），NNRTIs 的耐药率为 48.40%（620/1 281），PIs 的耐药率为 7.57%（97/1 281）。对 NRTIs 和 NNRTIs 类药物双重耐药率较高，为 21.78%（279/1 281），对 NRTIs 和 PIs 双重耐药率为 0.94%（12/1 281），对 NNRTIs 和 PIs 双重耐药率为 1.48%（19/1 281），对三类药物同时耐药率为 2.03（26/1 281）。NNRTIs 中耐药发生率较高的是 NVP（44.42%），其次是 EFV（44.18%）且均以高度耐药为主，耐药位点出现频率较高的是 K103（29.98%），其次是 V106（9.60%）；NRTIs 中耐药发生率较高的是 ABC（24.36%），其次是 3TC、FTC 的耐药率均为 24.04%，且分别以低度耐药和高度耐药为主，耐药位点出现频率较高的是 M184（22.79%），其次是 K70（5.70%）；PIs 中耐药发生率较高的是 TPV/r（6.17%），且以低度耐药为主，耐药位点主要是 Q58（5.31%），其次是 V82（1.33%）。见图 2、3。

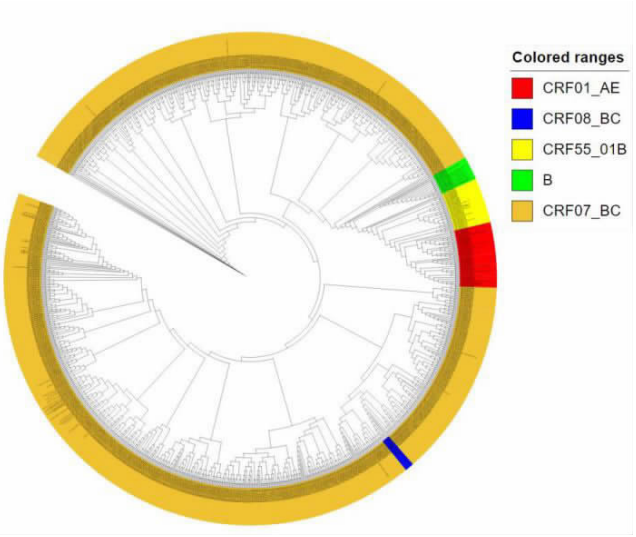


图 1　乌鲁木齐市治疗失败患者 HIV-1 基因亚型分布

Figure 1　Distribution of HIV-1 genetic subtypes in patients with treatment failure in Urumqi City

表 1　治疗失败患者耐药单因素分析

Table 1　Univariate analysis of drug resistance in patients with treatment failure

变量	总例数（构成比 /%）	耐药例数（耐药率,%）	χ^2 值	*P* 值
性别			14.330	0.000
男性	793(61.90)	471(59.39)		
女性	488(38.10)	237(48.57)		
年龄（岁）			9.088	0.011
＜25	99(7.73)	67(67.68)		
25～49	1 033(80.64)	569(55.08)		
≥50	149(11.63)	72(48.32)		
文化程度			5.172	0.270
文盲	56(4.37)	28(50.00)		
小学	219(17.10)	127(57.99)		
初中	458(35.75)	242(52.84)		
高中或中专	307(23.97)	183(59.61)		
大专及以上	241(18.81)	128(53.11)		
婚姻状况				0.029*
未婚	348(27.17)	210(60.34)		
已婚有配偶	599(46.76)	333(55.59)		
离异或丧偶	329(25.68)	162(49.24)		
不详	5(0.39)	3(60.00)		
感染途径			5.318	0.150
静脉吸毒	369(28.81)	195(52.85)		
同性传播	85(6.64)	51(60.00)		
异性传播	758(59.17)	416(54.88)		
其他	69(5.39)	46(66.67)		
初始治疗方案			24.448	0.000
TDF+3TC+NVP/EFV	502(39.19)	296(58.96)		
AZT+3TC+NVP/EFV	484(37.78)	286(59.09)		
其他	295(23.03)	126(42.71)		
初始 CD4+T 淋巴细胞数（个 /μl）			12.692	0.002
＜200	239(18.66)	155(64.85)		
200～349	354(27.63)	198(55.93)		
≥350	688(53.71)	355(51.60)		
基因亚型				0.000*
CRF07_BC	1 186(92.58)	639(53.88)		
CRF01_AE	46(3.59)	29(63.04)		
CRF55_01B	33(2.58)	30(90.91)		
B	13(1.01)	9(69.23)		
CRF08_BC	3(0.23)	1(33.33)		
治疗时长（年）			0.563	0.755
＜1	130（10.15）	68（52.31）		
1～3	343（26.77）	189（55.10）		
≥3	808（63.08）	451（55.82）		

注：* 表示采用确切概率法。

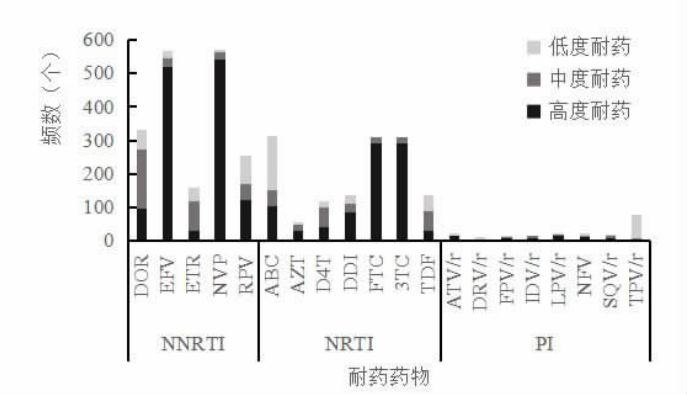


图 2　治疗失败患者对抗病毒药物的耐药程度

Figure 2　Resistance level of antiviral drugs in patients with treatment failure

2.3　耐药影响因素分析　单因素分析结果显示，文化程度、感染途径、治疗时长对患者耐药率的差异无统计学意义。将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量进行多因素 logistic 回归分析结果显示，女性（*OR*=0.686，95%*CI*：0.538～0.873）、25～49 岁（*OR*=0.444，95%*CI*：0.245～0.804）、治疗方案 AZT+3TC+NVP/EFV（*OR*=0.506，95%*CI*：0.375～0.683）、初始 CD4+T 淋巴细胞数 200～349（个 /μl）（*OR*=0.547，95%*CI*：0.400～0.750）发生耐药的风险较低。见表 1、2。

2.4　分子网络分析　最适基因距离 1.5% 阈值下，共发现 62 个传播簇，最大簇包含 241 个节点，有 402 例 HIV/AIDS 患者进入分子网络，入网率为 31.38%（402/1 281），其中男性入网率为 62.94%（253/402），女性入网率为 37.06%（149/402）。402 例成簇的 HIV/AIDS 患者中 173 例出现耐药，耐药率为 43.03%。共发现 13 个≥3 个节点的簇，其中仅由男性组成的有 4 个簇，其中 1 个簇有节点 25 个；*CRF*01_AE、*CRF*55_01B 传播簇各 1 个，且均为男性，其余均为 *CRF*07_BC 的传播簇；共有 10 个簇（76.92%）检测到耐药序列且均包含耐药位点 K103，4 个簇（40%）包含耐药位点 M184。见图 4。

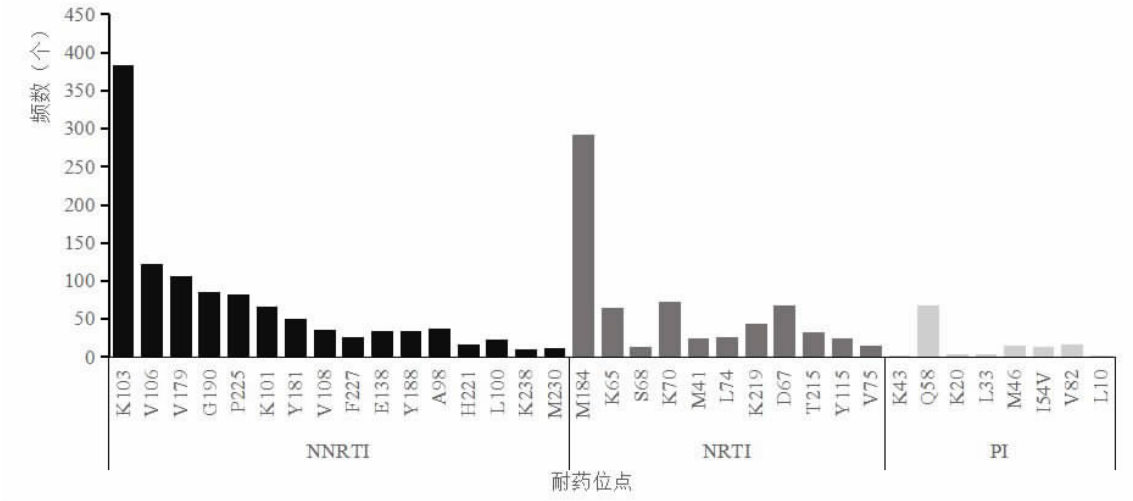


图 3　治疗失败患者耐药突变位点分布

Figure 3　Distribution of drug-resistant mutation sites in patients with treatment failure

表 2　治疗失败患者 logistic 回归多因素分析

Table 2　Multivariable logistic regression analysis in patients with treatment failure

变量	参照组	β	标准误	Wald 值	P 值	*OR* 值（95%*CI*）
性别						
女性	男性	−0.378	0.123	9.371	0.002	0.686（0.538～0.873）
年龄（岁）						
25～49	＜25	−0.813	0.303	7.174	0.007	0.444（0.245～0.804）
≥50		−0.288	0.185	2.435	0.119	0.750（0.522～1.077）
婚姻状况						
已婚有配偶	未婚	−0.085	0.928	0.008	0.927	0.918（0.149～5.662）
离异或丧偶		−0.121	0.925	0.017	0.896	0.886（0.145～5.431）
不详		−0.087	0.929	0.009	0.925	1.091（0.177～6.732）
初始治疗方案						
AZT+3TC+NVP/EFV	TDF+3TC+NVP/EFV	−0.681	0.153	19.811	0.000	0.506（0.375～0.683）
其他		−0.680	0.154	19.508	0.000	0.507（0.374～0.685）
初始 CD4+T 淋巴细胞数（个 /μl）						
200～349	＜200	−0.602	0.161	14.062	0.000	0.547（0.400～0.750）
≥350		−0.149	0.137	1.186	0.276	0.862（0.659～1.126）
基因亚型						
*CRF*01_AE	CRF07_BC	−0.689	1.271	0.294	0.588	0.502（0.042～6.067）
*CRF*55_01B		−0.823	1.308	0.395	0.530	0.439（0.034～5.708）
B		−2.647	1.410	3.524	0.060	0.071（0.004～1.124）
*CRF*08_BC		−1.193	1.411	0.715	0.398	0.303（0.019～4.815）

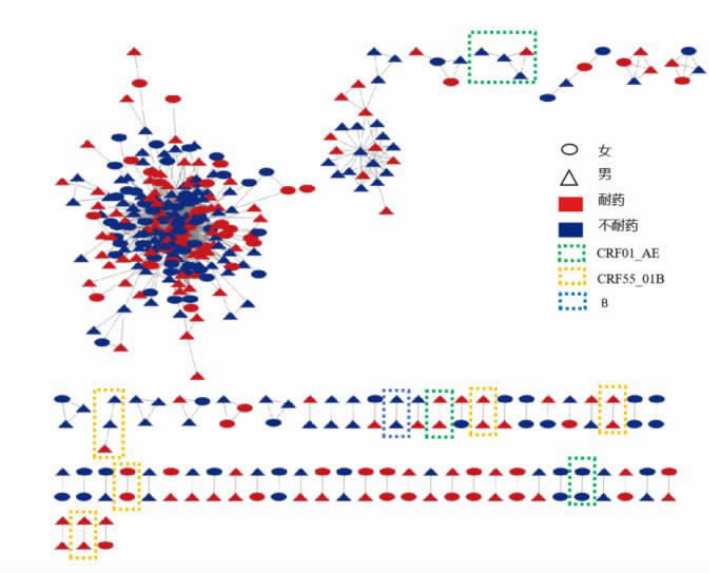


图 4　治疗失败患者分子网络图

Figure 4　Molecular network diagram of patients with treatment failure

3　讨　论

本研究结果显示，2018—2023 年乌鲁木齐市 1 281 例艾滋病 ART 失败患者以 25～49 岁（80.64%）、男性（61.90%）、初中（35.75%）、异性传播（59.17%）、初治方案 TDF+3TC+NVP/EFV（39.19%）、初始 CD4+T 淋巴细胞计数≥350（个 /μl）（53.71%）为主，HIV-1 基因型主要为 *CRF*07_BC 亚型（92.58%），与新疆地区报道结果相一致，但与乌鲁木齐市 2014 年（50.00%）相比较，*CRF*07_BC 亚型比例大幅上升[9-11]，说明随着治疗的延长，耐药毒株不断传播。

2018—2023 年乌鲁木齐市治疗失败患者耐药率为 55.27%，较低于 2020—2021 年新疆阿克苏地区同类人群耐药率（58.5%）[10]，较高于吐鲁番地区（42.86%）、伊犁州（44.15%）等地的耐药率[6]。与宁夏（39.88%）、成都（48.1%）、吉林省（58.8%）、山西省（59.29%）等同类人群耐药率相比[12-15]，乌鲁木齐市 ART 失败人群耐药处于较高水平，这可能与乌鲁木齐市作为南北疆枢纽城市，人口流动性大，导致的中断治疗患者较多且与早期吸毒患者较多有关，提示应加强耐药监测，降低耐药发生率。本研究结果显示 NNRTIs 的耐药率高于 NRTIs、PIs，与大多数研究结果相符[16-17]，这与乌鲁木齐市早期多使用一线治疗方案且 NNRTIs 有较低的耐药屏障更容易发生耐药有关。NNRTIs 和 NRTIs 耐药突变位点以 K103 和 M184 为主，NNRTIs 药物中 NVP（44.42%）和 EFV（44.18%）耐药率较高，NRTIs 药物中以 ABC（24.36%）耐药较为常见，与新疆伊犁、阿克苏地区及国内外同类研究结果一致[5,10,15,18-21]。提示应根据耐药情况及时调整治疗方案。

耐药影响因素结果表明，男性、年龄＜25 岁、CD4+T 淋巴细胞计数＜200 个 /μl 是患者耐药的风险因素。ART 失败患者中以男性为主且小于 25 岁年轻患者对治疗、社会心理认知及治疗时无明显症状等因素导致的服药依从性较差，加剧了耐药发生风险，与既往研究一致[22]。CD4+T 淋巴细胞值越低，发生耐药的可能性越大，与多数研究结果一致[23-24]。因此，要在初始 CD4+T 淋巴细胞计数水平较高时及时开展治疗[25]，尽早对低年龄组患者进行服药依从性教育并对不同亚型的耐药情况进行监测，以减少 HIV 的感染及控制耐药株的传播。

构建分子网络结果显示，入网率为 31.38%，相对于未入网个体，入网的个体相互间可能存在潜在的传播关系，其传播风险可能更高[3]，本研究中近三分之一感染者处于活跃分子传播簇中，应结合流调及溯源调查，优先对此部分群体进行性伴追踪及干预，以降低耐药株传播。入网序列中 43.03% 为耐药毒株，76.92% 的分子簇包含耐药位点，提示可能存在耐药毒株传播。进入网络的 *CRF*07 _BC、*CRF*01_AE、*CRF*55_01B 和 B 这 4 种亚型间不存在相互连接，彼此各自成簇，表明乌鲁木齐市这 4 种亚型已出现成簇传播且亚型之间的基因距离已大于最适的基因距离，应加强耐药的长期监测并不断完善分子网络，降低耐药株的成簇传播，避免耐药株间的交叉传播。*CRF*07_BC 的分子传播簇在网络中连接率高于其它三种亚型，其传播关系更紧密，这更证明了 *CRF*07_BC 在中国具有广泛的传播趋势[26-27]。研究发现≥3 个节点的簇 13 个，其中仅由男性组成的簇有 4 个，且其中 1 个簇有 25 个节点，分子簇中均为男性，*CRF*07_BC 亚型且大多感染途径为同性传播，因此，可能存在潜在未公开或报告的男男同性性行为人群[10,28]，因此，要加大对该高危人群的干预与关怀力度[29]。

综上，本次对乌鲁木齐市 2018—2023 年治疗失败患者进行了较为系统的耐药情况和分子网络分析，揭示了一定的传播特征，识别出若干传播簇。乌鲁木齐市耐药发生率较高且耐药株在网络中成簇出现，以 NNRTIs 类药物耐药为主，存在 NNRTIs 与 NRTIs、PIs 类药物的多重耐药。本研究也存在一定局限性，未开展整合酶抑制剂类药物以及 gag 和 env 等区域的分析且未纳入服药依从性等影响因素的分析，这些缺失可能在统计过程中引入一定的偏倚，后续将扩大监测并结合 HIV 感染者服药依从性开展治疗效果评估，做好溯源随访工作，以防止耐药病毒株进一步传播，降低乌鲁木齐的耐药发生率。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] 李敬云. HIV 耐药的现状、挑战与应对 [J]. 传染病信息,2019,32(6):490-495.
Li JY. Current status, challenge and response to HIV drug resistance [J]. Infectious Disease Information, 2019, 32 (6): 490-495. (In Chinese)

[2] Koay WLA, Kose-Otieno J, Rakhmanina N. HIV drug resistance in children and adolescents:always a challenge[J]. Curr Epidemiol Rep, 2021, 8: 97-107.

[3] 甘梦泽,冯毅,邢辉. 基于分子网络方法研究 HIV 感染者传播特征的相关进展 [J]. 中华流行病学杂志,2019,40(11):1487-1491.
Gan MZ, Feng Y, Xing H. Progress in research on the transmission characteristics of HIV-infected persons based on molecular network method [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2019, 40 (11): 1487-1491.(In Chinese)

[4] 袁丽,孙辉,王林飞,等. 全球艾滋病耐药现状[J]. 中文科技期刊数据库:引文版医药卫生,2022,(7):41-44.
Yuan L, Sun H, Wang LF, et al. Global status of HIV drug resistance [J]. Chinese Science and Technology Journal Database (Citation Version) - Medicine and Health, 2022, (7): 41-44.(In Chinese)

[5] 王凤英,金涛,胡晓远,等. 新疆伊犁州艾滋病治疗患者耐药分析[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(14):1693-1695.
Wang FY, Jin T, Hu XY, et al. Drug resistance analysis of AIDS patients in Yili Prefecture, Xinjiang [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2018, 28(14): 1693-1695.(In Chinese)

[6] 王凤英,金涛,胡晓远,等. 新疆 1816 名艾滋病病毒抑制失败患者耐药分析[J]. 现代预防医学,2018,45(13):2447-2450.
Wang FY, Jin T, Hu XY, et al. Drug resistance of 1816 viral suppression failure cases of HIV treatment, Xinjiang [J]. Modern Preventive Medicine, 2018, 45(13): 2447-2450.(In Chinese)

[7] World Health Organization. Comprehensive guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [M]. Geneva: World Health Organization, 2014.

[8] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2016.
National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. National free manual for AIDS antiviral treatment [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.(In Chinese)

[9] 佐合拉.吐尔地,廖玲洁,郑薇薇,等. 新疆伊犁州未经抗病毒治疗的 HIV-1 感染者耐药传播水平调查[J]. 疾病预防控制通报,2018,33(5):13-15.
Zuo He La - Tu Er De,Liao LJ, Zheng WW, et al. Survey of drug resistance transmission in HIV-1 infectors without antiretroviral therapy in Ili prefecture of Xinjiang, China [J]. Bulletin of Disease Control & Prevention: China, 2018, 33(5): 13-15.(In Chinese)

[10] 黄永迪,王凤英,王吉亮,等. 新疆维吾尔自治区阿克苏地区艾滋病抗病毒治疗失败人群耐药及分子网络分析[J]. 病毒学报,2024,40(4):862-868.
Huang YD, Wang FY, Wang JL, et al. Analysis of drug resistance and molecular network among patients with HIV/AIDS who had virological failure after antiretroviral therapy in Aksu Prefecture, Xinjiang uygur autonomous region, China [J]. Chinese Journal of Virology, 2024, 40(4): 862-868.(In Chinese)

[11] 佐合拉·吐尔地,廖玲洁,孙磊,等. 新疆乌鲁木齐市 2014 年 HIV-1 耐药毒株传播分析[J]. 中国艾滋病性病,2016,22(8):586-588.
Zuo He La - Tu Er De,Liao LJ, Sun L, et al. Survey on transmitted HIV-1 drug resistance in Urumqi, Xinjiang in 2014 [J]. Chinese Journal of AIDS & STD, 2016, 22(8): 586-588.(In Chinese)

[12] 司冰倩, 马春花, 刘义昌, 等. 2021 年宁夏抗病毒治疗失败 HIV/AIDS 患者耐药传播网络特征分析[J]. 病毒学报,2023,39(5):1306-1313.
Si BQ, Ma CH, Liu YC, et al. Characteristics of drug resistance transmission network among HIV/AIDS patients failing antiviral therapy in Ningxia, China, in 2021 [J]. Chinese Journal of Virology, 2023, 39(5): 1306-1313.(In Chinese)

[13] 高钰双,张燕琳,郭悦,等. 2017-2021 年成都市 HIV-1 抗病毒治疗失败者耐药情况分析 [J]. 预防医学情报杂志,2023,39(6):600-605.
Gao YS, Zhang YL, Guo Y, et al. Analysis of drug resistance in human immunodeficiency virus-1 antiviral therapy failures in Chengdu City from 2017 to 2021 [J]. Journal of Preventive Medicine Information, 2023, 39(6): 600-605.(In Chinese)

[14] 郭琪,王慧,臧希卉,等. 吉林省抗病毒治疗失败 HIV/AIDS 患者 HIV-1 毒株基因型耐药特征 [J]. 中国国境卫生检疫杂志,2023,46(6):583-588.
Guo Q, Wang H, Zang XH, et al. Genotype resistance characteristics of HIV-1 strains in HIV/AIDS patients who failed in antiviral therapy in Jilin Province [J]. Chinese Journal of Frontier Health and Quarantine, 2023, 46(6): 583-588.(In Chinese)

[15] 郭晓黎,张飞,刘萧湘,等. 2019—2020 年山西省艾滋病抗病毒治疗失败者 HIV-1 基因型耐药及其影响因素分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2022,36(2):176-182.
Guo XL, Zhang F, Liu XX, et al. Analysis of HIV-1 genotype resistance test of HIV antiviral therapy failures, 2019-2020, in Shanxi province [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2022, 36(2): 176-182.(In Chinese)

[16] 徐智慧,雅雪蓉,董泽丰. 2017—2018 年苏州市抗病毒治疗失败者的 HIV 耐药特征分析 [J]. 国际病毒学杂志,2022,(1):39-43.
Xu ZH, Ya XR, Dong ZF. Characteristics of drug resistance among HIV-1 infected patients with failed antiviral treatment in Suzhou city from 2017 to 2018 [J]. International Journal of Virology, 2022, (1): 39-43.(In Chinese)

[17] 吴玉灵,杨东智,李宗倍,等. 2020 年银川市 HIV-1 感染者基因亚型及耐药分析[J]. 病毒学报,2022,38(5):1160-1165.
Wu YL, Yang DZ, Li ZB, et al. Characteristics of genotypes and drug resistance in HIV-infected patients in yinchuan,2020,China [J]. Chinese Journal of Virology, 2022, 38(5): 1160-1165.(In Chinese)

[18] 袁丹,张燕,李一平,等. 四川省艾滋病抗病毒治疗 6～12 个月病毒学失败患者耐药性分析[J]. 现代预防医学,2021,48(21):3967-3973.
Yuan D, Zhang Y, Li YP, et al. Drug resistance of patients with virologic failure in Sichuan after 6-12 months of AIDS antiretroviral therapy[J]. Modern Preventive Medicine, 2021, 48(21): 3967-3973.(In Chinese)

[19] Le T, Chiarella J, Simen BB, et al. Low-abundance HIV drug-resistant viral variants in treatment-experienced persons correlate

with historical antiretroviral use[J]. PLOS One, 2009, 4(6): e6079.

[20] 胡雪影,张玲,邱山,等. 安徽省宿州市艾滋病抗病毒治疗效果评估及治疗失败病例耐药分析[J]. 国际病毒学杂志,2020,27(5):421-424.
Hu XY, Zhang L, Qiu S, et al. Evaluation on antiretroviral treatment efficacy for AIDS and analysis of drug resistance in patients with treatment failure in Suzhou city, Anhui province [J]. International Journal of Virology, 2020, 27(5): 421-424.(In Chinese)

[21] 冯玉婷, 许玉军, 马岳绒, 等. 海南省抗病毒治疗失败 HIV/AIDS 患者 HIV-1 亚型及基因型耐药分析[J]. 中国热带医学,2021,21(6):594-599.
Feng YT, Xu YJ, Ma YR, et al. Analysis of HIV-1 subtypes and genotyping drug resistance among HIV/AIDS patients with antiretroviral therapy failure in Hainan [J]. China Tropical Medicine, 2021, 21(6): 594-599.(In Chinese)

[22] 张宏,陈剑惠,许绍溢,等. 246 例抗病毒治疗失败 HIV/AIDS 病例耐药情况分析[J]. 预防医学论坛,2022,28(3):172-175,179.
Zhang H, Chen JH, Xu SY, et al. Analysis on drug resistance of 246 cases of HIV/AIDS patients who failed in free anti-retroviral therapy [J]. Preventive Medicine Tribune, 2022, 28 (3): 172-175, 179.(In Chinese)

[23] 张娜,郝连正,王国永,等. 山东省 HIV/AIDS 抗病毒治疗后首次病毒载量抑制情况及影响因素分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2022,36(2):160-165.
Zhang N, Hao LZ, Wang GY, et al. The first viral load suppression and its influencing factors for HIV/AIDS on ART in Shandong province [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2022, 36(2): 160-165.(In Chinese)

[24] 黄云,傅连臣. 2003-2020 年山东省泰安市 HIV-1 患者抗病毒治疗耐药情况及影响因素分析 [J]. 预防医学论坛,2024,30(5):338-342.
Huang Y, Fu LC. Analysis on status and influencing factors of resistance to antiviral therapy in HIV-1 patients in Tai'an city, Shandong province from 2003 to 2020 [J]. Preventive Medicine Tribune, 2024, 30(5): 338-342.(In Chinese)

[25] 周明,黄丽花,龚世江,等. 抗病毒治疗失败的 HIV 感染 /AIDS 患者基因型耐药特征分析 [J]. 新发传染病电子杂志,2022,7(3):37-40.
Zhou M, Huang LH, Gong SJ, et al. Analysis of genotype drug resistance in HIV/AIDS patients who failed antiviral therapy [J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2022, 7 (3): 37-40.(In Chinese)

[26] 赵帅,冯毅,辛若雷,等. 应用分子传播网络研究北京男男性行为者 HIV-1 毒株的传播特征 [J]. 中国艾滋病性病,2018,24(3):241-245, 306.
Zhao S, Feng Y, Xin RL, et al. Using molecular transmission network to explore the transmission characteristics of HIV-1 among men who have sex with men in Beijing [J]. Chinese Journal of AIDS & STD, 2018, 24(3): 241-245, 306.(In Chinese)

[27] Ge ZW, Feng Y, Zhang H, et al. HIV-1 CRF07_BC transmission dynamics in China: two decades of National molecular surveillance [J]. Emerging Microbes & Infections, 2021, 10(1): 1919-1930.

[28] Ragonnet-Cronin M, Hué S, Hodcroft EB, et al. Non-disclosed men who have sex with men in UK HIV transmission networks: phylogenetic analysis of surveillance data[J]. LANCET HIV, 2018, 5 (6): e309-e316.

[29] 李一,惠珊,张锦慧,等. 黑龙江省 2018 年新发现 HIV-1 感染者毒株亚型分子簇及耐药情况[J]. 中国艾滋病性病,2021,27(7):680-684.
Li Y, Hui S, Zhang JH, et al. Analysis on HIV subtypes, molecular clusters and drug resistance among newly reported infections in Heilongjiang Province in 2018 [J]. Chinese Journal of AIDS & STD, 2021, 27(7): 680-684.(In Chinese)

收稿日期:2025-02-13

(上接第 4357 页)

[18] 林璟,吴国辉,贺亚萍,等. 重庆市永川区 60 岁及以上老年人非婚性行为特征及相关因素调查 [J]. 中华流行病学杂志,2024,45(9):1239-1243.
Lin J, Wu GH, He YP, et al. Survey of non-marital sexual behaviors in the elderly aged 60 years and older and related factors in Yongchuan District, Chongqing[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2024, 45(9): 1239-1243.(In Chinese)

[19] 何佳,何勤英,李苑,等. 四川省彭州市 50 岁及以上男性亲密社会网络与性网络对 HIV 感染的影响[J]. 中华流行病学杂志,2023,44(11):1703-1708.
He J, He QY, Li Y, et al. Effects of intimate social network and sexual network on HIV-infection in men aged 50 years and older in Pengzhou, Sichuan Province [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2023, 44(11): 1703-1708.(In Chinese)

[20] Chen XX, Giles J, Yao Y, et al. The path to healthy ageing in China: a Peking University-Lancet Commission [J]. Lancet, 2022, 400 (10367): 1967-2006.

[21] 李心一,王炳懿,彭欣,等. 上海市中老年社区居民对性教育态度及相关因素分析 [J]. 中华流行病学杂志,2023,44(12):1869-1873.
Li XY, Wang BY, Peng X, et al. Attitude toward sexual health education and its correlates among community-based older adults in Shanghai [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2023, 44 (12): 1869-1873.(In Chinese)

[22] Kalula SZ, Blouws T. Older persons' knowledge of HIV and AIDS prevention in a province of South Africa [J]. Afr J Prim Health Care Fam Med, 2024, 16(1): e1-e10.

[23] Bhuttah TM, Xusheng Q, Abid MN, et al. Enhancing student critical thinking and learning outcomes through innovative pedagogical approaches in higher education: the mediating role of inclusive leadership[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 24362.

[24] Ros-Sanchez T, Lidon-Cerezuela MB, Lopez-Benavente Y, et al. Promoting empowerment and self-care in older women through participatory action research: Analysis of the process of change [J]. Journal of Advanced Nursing, 2023, 79(6): 2224-2235.

[25] Ros-Sánchez T, Abad-Corpa E, López-Benavente Y, et al. Participatory action research on empowerment in older women: a theoretical-methodological analysis[J]. Enferm Clin (Engl Ed), 2023, 33(2): 141-148.

收稿日期:2025-03-03