

# 河北省 HIV-1 感染者治疗前耐药及获得性耐药特征分析

刘萌, 王莹莹, 安宁, 白广义, 李岩, 徐雪昂, 张玉琪, 路新利

河北省疾病预防控制中心性病艾滋病防治所, 河北省传染病病原学鉴定分析与流行病学重点实验室, 河北 石家庄 050021

**摘要:**目的 了解河北省治疗前耐药(pre-treatment drug resistance, PDR)和获得性耐药(acquired drug resistance, ADR)流行情况及耐药影响因素。方法 分别抽取 2022 年 1 月—2023 年 12 月河北省治疗前和治疗失败 HIV-1 感染者的血浆样本进行耐药特征的判定,多因素 logistic 回归进行耐药影响因素分析。结果 河北省 PDR 总体流行率为 9.19%,处于中度流行态势;河北省 ADR 总体流行率为 46.71%,ADR 耐药率高且多呈现高度耐药,多重耐药现象。Logistic 回归分析显示:确诊后超过 1 年启动抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)( $OR=3.007, 95\%CI: 1.185 \sim 7.633$ )以及感染非 CRF07\_BC、B、URFs 外的其他亚型( $OR=3.227, 95\%CI: 1.043 \sim 9.991$ )是 PDR 的危险因素;非农民职业( $OR=1.787, 95\%CI: 1.129 \sim 2.830$ )、治疗时长在 3~5 年( $OR=2.440, 95\%CI: 1.422 \sim 4.185$ )是 ADR 的危险因素,CD4+T 淋巴细胞计数水平在 200~500 个/ $\mu l$  之间以及在 500 个/ $\mu l$  以上( $OR=0.382, 95\%CI: 0.236 \sim 0.618$ ; $OR=0.158, 95\%CI: 0.083 \sim 0.299$ )、包含 LPV/r 或 BIC 的二线治疗方案( $OR=0.229, 95\%CI: 0.083 \sim 0.629$ ; $OR=0.064, 95\%CI: 0.008 \sim 0.534$ )、CRF07\_BC( $OR=0.398, 95\%CI: 0.245 \sim 0.647$ )是 ADR 的保护因素。结论 发现即治疗的大背景下,应加强对当地 PDR 和 ADR 水平的监测,尽早发现耐药的流行情况,针对性采取措施降低 HIV-1 耐药毒株的传播,实施高质量的精准干预治疗。

**关键词:** HIV-1; 治疗前耐药; 获得性耐药; 基因亚型

中图分类号: R512.91 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)15-2860-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202503276

## Pre-treatment and acquired drug resistance characteristics among HIV-1-infected individuals in Hebei Province, China

LIU Meng, WANG Ying-ying, AN Ning, BAI Guang-yi, LI Yan, XU Xue-ang, ZHANG Yu-qi, LU Xin-li

Department of STD and AIDS Research, Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hebei Key Laboratory of Pathogen and Epidemiology of Infectious Disease, Shijiazhuang, Hebei Province 050021, China

**Abstract: Objective** To investigate the epidemiology and influencing factors of pre-treatment drug resistance (PDR) and acquired drug resistance (ADR) in Hebei Province. **Methods** Plasma samples were collected from HIV-1-infected individuals who were ART-naïve or experiencing ART failure in Hebei Province from January 2022 to December 2023 to determine drug resistance profiles. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of drug resistance. **Results** The overall prevalence of PDR were 9.19%, showing a moderate prevalence trend. The overall prevalence of ADR was 46.71%, presenting a high level of drug resistance and the phenomenon of cross drug resistance. Multivariate logistic regression analysis showed that start ART more than one year after diagnosis ( $OR=3.007, 95\% CI: 1.185-7.633$ ) and being infected with subtypes other than CRF07\_BC, subtype B, and URFs ( $OR=3.227, 95\% CI: 1.043-9.991$ ) were risk factors for PDR. Non-farmer occupation ( $OR=1.787, 95\% CI: 1.129-2.830$ ) and 3-5 years treatment duration ( $OR=2.440, 95\% CI: 1.422-4.185$ ) were risk factors for ADR, while CD4+T-cell counts between 200-500 cells/ $\mu l$  ( $OR=0.382, 95\% CI: 0.236-0.618$ ) and above 500 cells/ $\mu l$  ( $OR=0.158, 95\% CI: 0.083-0.299$ ), second-line regimens containing LPV/r or BIC ( $OR=0.229, 95\% CI: 0.083-0.629$ ;  $OR=0.064, 95\% CI: 0.008-0.534$ ), and CRF07\_BC ( $OR=0.398, 95\% CI: 0.245-0.647$ ) were protective factors for ADR. **Conclusion** Monitoring of local PDR and ADR should be strengthened to know about the situation of drug resistance as early as possible, and targeted interventions should be taken to reduce the spread of HIV-1 drug-resistant strains.

**Keywords:** HIV-1; Pre-treatment drug resistance; Acquired drug resistance; Subtype

我国自 2003 年实施“四免一关怀”政策以来,抗

逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)已成为艾滋病防控的有效手段。截至 2023 年底,全球约有 HIV 感染者 3 990 万人,约 3 070 万人接受抗病毒治疗<sup>[1]</sup>,但由于 HIV 高度变异性和药物选择压力共同作

基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划(20220048)

作者简介: 刘萌(1991—),女,硕士,主管技师,研究方向: 艾滋病防控

通信作者: 路新利, E-mail: lxli2009@163.com

用,HIV 耐药株不断出现,使 ART 治疗效果下降。治疗前耐药(pre-treatment drug resistance,PDR)指的是 HIV-1 感染者初始或再次治疗前检测到的耐药,PDR 监测通过横断面研究评估所有开始抗病毒治疗患者的耐药状况,为国家制定一线 ART 方案提供依据。获得性耐药(acquired drug resistance,ADR)指的是由于接受 ART 而产生的耐药,世界卫生组织(WHO)推荐对正在接受 ART 且病毒载量(viral load)>1 000 copies/ml 患者进行 ADR 监测,评估病毒抑制失败患者中 HIV 耐药发生和流行的程度<sup>[2]</sup>。本研究对 2022—2023 年河北省治疗前及治疗失败的 HIV-1 感染者血浆样本进行基因亚型和耐药特征的判定,了解本地区 PDR 及 ADR 形势,为本省预防 HIV 耐药毒株传播及建立有效耐药预警机制提供参考依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2022 年 1 月—2023 年 12 月,河北省治疗前 HIV-1 感染者和治疗失败 HIV-1 感染者。入组标准:(1)年龄≥18 周岁;(2)人口学特征、治疗随访等基础信息完整;(3)提供知情同意书。本项目已通过河北省疾病预防控制中心伦理委员会审核(HeBCDCIRB(S)2021-029)。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 样本及人口学信息采集** 采集符合入组要求的 HIV-1 感染者的外周静脉血,EDTA 抗凝高速离心分离血浆,-70℃冻存待检,收集人口学信息。

**1.2.2 基因型耐药检测** 采用中元全自动核酸提取仪提取血浆 HIV-1 RNA,通过 In-house 法扩增 HIV-1 *pol* 基因(1.3kb),扩增产物送德弘昌远有限公司测序。

**1.2.3 序列分析** Sequencher 5.4.5 对序列进行校对和拼接,Bioedit 7.0 进行比对,MEGA 11.0 构建邻接法系统进化树,bootstrap 设为 1 000 次,校验值≥70%判定为同一亚型。斯坦福数据库(<http://hivdb.stanford.edu>)进行耐药判定,耐药程度分为高度耐药(high-level resistance,H)、中度耐药(intermediate resistance,I)、低度耐药(low-level resistance,L)、潜在耐药(potential resistance,P)和敏感(susceptibility,S)。

**1.2.4 统计学分析** 应用 SPSS21.0 软件进行数据统计分析。组间比较采用  $\chi^2$  检验,耐药影响因素分析采用 logistic 回归。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 人口学特征及亚型分析** 本研究共纳入 457 例治疗前和 486 例治疗失败 HIV-1 感染者,均以男性(91.03%、91.77%)、汉族(96.50%、91.56%)、30~49 岁(43.11%、52.88%)、已婚(50.77%、53.70%)、农民(26.48%、43.42%)、同性性传播(75.49%、74.49%)为主。治疗前感染者中,CD4+T 细胞计数在 200~500 个/μl 之间的占比最高,为 65.43%,92.56%感染者确诊一年内启动治疗;治疗失败感染者中,CD4+T 细胞计数<200 个/μl 和在 200~500 个/μl 的分别占 39.92%和 39.51%,病毒载量在 10<sup>4</sup>~10<sup>5</sup> copies/ml 之间的占 41.15%,治疗 0.5~3 年占 57.41%,治疗方案为 TDF+3TC+EFV 占 62.96%。

HIV-1 亚型以 CRF01\_AE(45.08%、47.33%)、CRF07\_BC(39.61%、33.33%)为主,B 亚型(5.91%、12.35%)、CRF55\_01B(2.41%、1.23%)、CRF08\_BC(2.41%、1.03%)、CRF65\_cpx(0.44%、1.44%)、URFs(2.63%、2.06%)等多亚型并存。见表 1。

表 1 治疗前及治疗失败感染者的人口学及亚型特征[n(%)]

Table 1 Demographic and subtype characteristics of ART naive and ART failure [n(%)]

变量	治疗前	治疗失败	变量	治疗前	治疗失败
性别			病毒载量(copies/ml)		
男性	416(91.03)	446(91.77)	>10 <sup>3</sup> ~10 <sup>4</sup>	—	163(33.54)
女性	41(8.97)	40(8.23)	>10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup>	—	200(41.15)
民族			>10 <sup>5</sup>	—	123(25.31)
汉族	441(96.50)	445(91.56)	ART 启动时间(年)		
少数民族	16(3.50)	41(8.44)	≤1	423(92.56)	—
年龄(岁)			>1	34(7.44)	—
18~29	126(27.57)	84(17.28)	治疗时长(年)		
30~49	197(43.11)	257(52.88)	<3	—	279(57.41)
≥50	134(29.32)	145(29.84)	3~5	—	105(21.60)
婚姻状况			>5~10	—	91(18.72)
未婚	175(38.29)	177(36.42)	>10	—	11(2.26)
已婚或有配偶	232(50.77)	261(53.70)	治疗方案		
离异或丧偶	50(10.94)	48(9.88)	TDF+3TC+EFV	—	306(62.96)
职业			AZT/3TC+EFV	—	30(6.17)

(续表)

变量	治疗前	治疗失败	变量	治疗前	治疗失败
农民	121(26.48)	211(43.42)	TDF+3TC+LPV/r	—	27(5.56)
学生	27(5.91)	14(2.88)	BIC/FTC/TAF	—	16(3.29)
其他职业	309(67.61)	261(53.70)	TDF+3TC+DTG	—	15(3.09)
感染途径			其他	—	92(18.93)
同性性传播	345(75.49)	362(74.49)	亚型		
异性性传播	109(23.85)	111(22.84)	CRF01_AE	206(45.08)	230(47.33)
其他	3(0.66)	13(2.67)	CRF07_BC	181(39.61)	162(33.33)
CD4+T 细胞计数(个/μl)			B	27(5.91)	60(12.35)
<200	108(23.63)	194(39.92)	URFs	12(2.63)	10(2.06)
200~500	299(65.43)	192(39.51)	其他	31(6.78) <sup>a</sup>	24(4.94) <sup>b</sup>
>500	50(10.94)	100(20.58)	合计	457(100.00)	486(100.00)

注:TDF 为替诺福韦;3TC 为拉米夫定;EFV 为依非韦伦;AZT 为齐多夫定;LPV/r 为洛西那韦;BIC 为比克替拉韦;FTC 为恩曲他滨;TAF 为丙酚替诺福韦;DTG 为多替拉韦;<sup>a</sup> 其他亚型包括 11 例 CRF08\_BC、11 例 CRF55\_01B、3 例 C 亚型、2 例 CRF65\_cpx、2 例 CRF79\_0107、1 例 CRF68\_01B、1 例 CRF114\_0155;<sup>b</sup> 其他亚型包括 7 例 CRF65\_cpx、6 例 CRF55\_01B、5 例 CRF08\_BC、2 例 CRF52\_01B、1 例 CRF67\_01B、1 例 CRF58\_01B、1 例 CRF85\_BC、1 例 CRF02\_AG;—代表无数值。

**2.2 HIV-1 耐药特征分析** 研究对象中,PDR 发生率为 9.19%(42/457)。共检出 3 类药物 17 种耐药突变位点,NNRTIs 耐药位点共 10 种,主要为 V179D/E (2.84%)、V106I/M(2.84%)等;NRTIs 耐药位点 4 种,主要是 M184V/I(0.88%);PIs 耐药位点 3 种,主要是 Q58E(1.75%),见表 2。在耐药患者中,NNRTIs 耐药发生率最高,为 5.69%(26/457),如 NVP (5.25%),EFV (5.03%);其次是 PIs 的 2.41%(11/457)、NRTIs 的 1.75%(8/457)。多数高度耐药出现在 NNRTIs 耐药性突变中,PIs 耐药相关基本为中度或低度耐药,如 TPV/r,见图 1A。

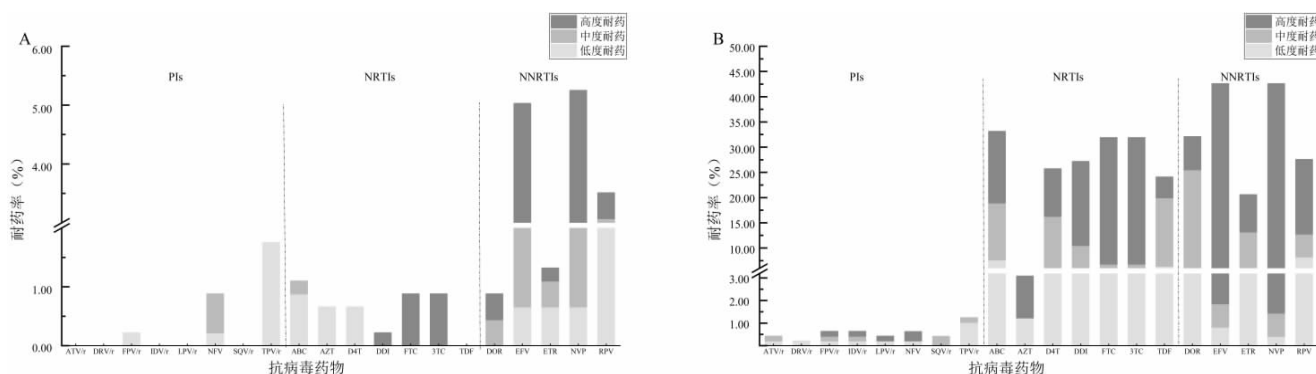
研究对象中,ADR 发生率为 46.71%(227/486),共检出 3 类药物 34 种耐药突变位点,NNRTIs 耐药位点共 16 种,主要为 K103N/S (18.11%)、V106I/M

(10.91%)等,NRTIs 耐药位点共 12 种,主要为 M184V/I(24.90%)、K65R (14.61%)等,PIs 耐药位点共 6 种,主要为 Q58E(0.62%)等,见表 2。在耐药患者中,NNRTIs 耐药发生率最高,为 43.21%(210/486),EFV、NVP 耐药率均为 42.59%;NRTIs 耐药率为 33.95%(165/486),ABC 耐药率为 33.13%,FTC、3TC 均为 31.89%;PIs 耐药发生率最低,为 1.44%(7/486)。治疗失败感染者高度耐药发生较为频繁,NNRTIs 药物如 NVP (41.15%)、EFV (40.74%),NRTIs 药物如 FTC(25.10%)、3TC(25.10%),均存在较高水平的高度耐药,见图 1B。多重耐药情况同样较为频繁,有 31.07%(151/486)存在多重耐药,其中 NNRTIs-NRTIs 双重耐药率为 29.83%(145/486)。

表 2 治疗前及治疗失败感染者耐药位点突变频率

Figure 2 Frequency of drug resistance mutations among ART naive and ART failure

突变位点	突变频数(率%)		突变位点	突变频数(率%)	
	治疗前	治疗失败		治疗前	治疗失败
PIs			NNRTIs		
Q58E	8(1.75)	3(0.62)	V179D/E	13(2.84)	81(16.67)
M46I	3(0.66)	0	V106I/M	13(2.84)	38(18.72)
L10F	1(0.22)	2(0.41)	K103N/S	11(2.41)	84(18.11)
I47V	0	1(0.21)	E138G/A	5(1.09)	11(2.26)
L90M	0	1(0.21)	G190A/S	2(0.44)	70(14.40)
I54V	0	1(0.21)	K101E/P	1(0.22)	36(7.41)
L76V	0	1(0.21)	P225H	1(0.22)	14(2.88)
NRTIs			F227L	1(0.22)	11(2.26)
M184V/I	4(0.88)	121(24.90)	H221Y	1(0.22)	10(2.06)
D67N/G/E	2(0.44)	31(6.38)	M230I/L	1(0.22)	5(1.03)
L74I/V	1(0.22)	12(2.47)	Y181C	0	51(10.49)
T215I/Y/F	1(0.22)	10(2.06)	V108I	0	13(2.67)
K65R	0	71(14.61)	Y188L/C	0	9(1.85)
K70E/N/T/R	0	55(11.32)	L100I	0	7(1.44)
S68G/N	0	55(11.32)	A98G	0	4(0.82)
Y115F	0	34(7.00)	N348I	0	2(0.41)
K219E//NQ	0	16(3.29)			
A62V	0	14(2.88)			
V75I/M/A	0	9(1.85)			
T69del	0	2(0.41)			



注:ATV/r 为阿扎那韦;DRV/r 为达芦那韦;FPV/r 为福沙那韦;IDV/r 为茚地那韦;NFV 为奈非那韦;SQV/r 为沙奎那韦;TPV/r 为替拉那韦;ABC 为阿巴卡韦;DDI 为司他夫定;DDI 为去羟肌苷;DOR 为多拉韦林;ETR 为依韦韦林;NVP 为奈韦拉平;RPV 为利匹韦林;图 A 为治疗前;图 B 为治疗失败。

图 1 治疗前及治疗失败感染者对抗病毒药物的耐药水平分析

Figure 1 Resistance levels to antiretroviral drugs among ART naive and ART failure

**2.3 HIV-1 耐药影响因素分析** 多因素非条件 logistic 回归分析结果如表 3 所示。确诊后 ART 启动时间及基因亚型与 PDR 关联有统计学意义, 确诊后超过 1 年启动 ART(相较于确诊后 1 年内启动 ART) 耐药风险更高;感染非 CRF07\_BC、B、URFs 外的其他亚型(相较于 CRF01\_AE 亚型)耐药风险更高。

职业、CD4+T 淋巴细胞计数、治疗时长、治疗方案、基因亚型与 ADR 关联有统计学意义, 其他职业

(相较于农民) 耐药发生风险更高;CD4+T 淋巴细胞计数在 200 ~ 500 个 / $\mu$ l 以及 500 个 / $\mu$ l 以上(相较于 CD4+T 淋巴细胞计数在 200 个 / $\mu$ l 以下)耐药风险更低;抗病毒治疗时长在 3 ~ 5 年(相较于抗病毒治疗时长 <3 年) 耐药风险更高; 治疗方案选择 TDF+3TC+LPV/r、BIC/FTC/TAF (相较于 TDF+3TC+EFV) 耐药发生风险更低;CRF07\_BC (相较于 CRF01\_AE) 耐药发生风险更低。

表 3 治疗前及治疗失败感染者耐药影响因素分析

Table 3 Analysis of drug resistance influencing factors among ART naive and ART failure

变量	治疗前		治疗失败	
	耐药率(%)	OR(95%CI)	耐药率(%)	OR(95%CI)
性别				
男性	9.13(38/416)	1.000	48.43(216/446)	1.000
女性	9.76(4/41)	1.152(0.355 ~ 6.878)	27.50(11/40)	0.473(0.187 ~ 1.199)
民族				
汉族	9.30(41/441)	1.000	47.64(212/445)	1.000
少数民族	6.25(1/16)	0.485(0.055 ~ 4.262)	36.59(15/41)	0.589(0.276 ~ 1.258)
年龄(岁)				
18 ~ 29	14.29(18/126)	1.000	35.71(30/84)	1.000
30 ~ 49	8.12(16/197)	0.727(0.294 ~ 1.800)	51.36(132/257)	1.803(0.909 ~ 3.573)
≥50	5.97(8/134)	0.563(0.160 ~ 1.986)	44.83(65/145)	1.117(0.476 ~ 2.623)
婚姻状况				
未婚	13.71(24/175)	1.000	44.07(78/177)	1.000
已婚或有配偶	6.90(16/232)	0.568(0.212 ~ 1.521)	46.36(121/261)	1.629(0.903 ~ 2.937)
离异或丧偶	4.00(2/50)	0.314(0.061 ~ 1.622)	58.33(28/48)	1.804(0.781 ~ 4.170)
职业				
农民	9.92(12/121)	1.000	39.81(84/211)	1.000
学生	11.11(3/27)	0.538(0.115 ~ 2.504)	42.86(6/14)	2.256(0.569 ~ 8.938)
其他	8.74(27/309)	0.613(0.275 ~ 1.366)	52.49(137/261)	1.787(1.129 ~ 2.830)*
感染途径				
同性性传播	9.57(33/345)	1.000	48.07(174/362)	1.000
异性性传播	8.26(9/109)	0.777(0.276 ~ 2.189)	41.44(46/111)	0.767(0.433 ~ 1.360)
其他	0(0/3)	-	53.85(7/13)	1.004(0.269 ~ 3.751)
CD4+T 细胞计数(个 / $\mu$ l)				
<200	8.70(26/299)	1.000	61.86(120/194)	1.000
200 ~ 500	8.33(9/108)	1.107(0.474 ~ 2.585)	41.15(79/192)	0.382(0.236 ~ 0.618)*
>500	14.00(7/50)	1.926(0.620 ~ 5.985)	28.00(28/100)	0.158(0.083 ~ 0.299)*
病毒载量(copies/ml)				
>10 <sup>3</sup> ~ 10 <sup>4</sup>	—	—	47.85(78/163)	1.000
>10 <sup>4</sup> ~ 10 <sup>5</sup>	—	—	46.50(93/200)	0.757(0.456 ~ 1.257)

(续表)

变量	治疗前		治疗失败	
	耐药率(%)	OR(95%CI)	耐药率(%)	OR(95%CI)
>10 <sup>5</sup>	—	—	45.53(56/123)	0.701(0.392 ~ 1.253)
ART 启动时间(年)				
≤1	8.04(34/423)	1.000	—	—
>1	23.53(8/34)	3.007(1.185 ~ 7.633)*	—	—
治疗时长(年)				
<3	—	—	39.78(111/279)	1.000
3 ~ 5	—	—	58.10(61/105)	2.440(1.422 ~ 4.185)*
>5 ~ 10	—	—	53.85(49/91)	1.475(0.827 ~ 2.631)
>10	—	—	54.55(6/11)	2.201(0.511 ~ 9.469)
治疗方案				
TDF+3TC+EFV	—	—	50.00(153/306)	1.000
AZI/3TC+EFV	—	—	50.00(15/30)	1.008(0.405 ~ 2.509)
TDF+3TC+LPV/r	—	—	25.93(7/27)	0.229(0.083 ~ 0.629)*
BIC/FTC/TAF	—	—	6.25(1/16)	0.064(0.008 ~ 0.534)*
TDF+3TC+DTG	—	—	53.33(8/15)	1.199(0.368 ~ 3.913)
其他	—	—	46.74(43/92)	0.723(0.423 ~ 1.235)
基因亚型				
CRF01_AE	6.80(14/206)	1.000	56.09(129/230)	1.000
CRF07_BC	10.50(19/181)	1.731(0.808 ~ 3.709)	29.01(47/162)	0.398(0.245 ~ 0.647)*
B	7.41(2/27)	1.235(0.241 ~ 6.336)	58.33(35/60)	1.236(0.643 ~ 2.374)
URFs	8.33(1/12)	1.120(0.129 ~ 9.720)	20.00(2/10)	0.294(0.053 ~ 1.625)
其他亚型	19.35(6/31)	3.227(1.043 ~ 9.991)*	58.33(14/24)	1.433(0.545 ~ 3.766)

注:\*代表 P<0.05;—代表无数值或结果无统计学意义。

### 3 讨论

本研究对河北省 2022—2023 年治疗前及治疗失败 HIV-1 感染者人口学特征、基因亚型、耐药性进行了系统研究,两类人群均以男性、汉族、青壮年(18 ~ 49 岁)为主,同性性传播是最主要的传播途径。HIV-1 亚型结果显示,CRF01\_AE 和 CRF07\_BC 是河北省目前最主要流行亚型,与河北省<sup>[3]</sup>之前结果一致,CRF01\_AE 首次在云南省的注射吸毒者中被鉴定出来<sup>[4]</sup>,近年来一直是我国主要流行的病毒亚型之一,具有较强的传播性、致病性;CRF07\_BC 自早期在吸毒人群中传播逐渐转变为在性传播人群中(尤其是 MSM 人群)广泛流行,在我国的流行率近年来呈显著上升<sup>[5]</sup>。除主要亚型外,河北省还存在 B 亚型、CRF08\_BC、CRF65\_cpx、URFs 等十余种新型重组亚型传播,显示了河北省 HIV-1 遗传基因的多样性和流行形势的严峻性。

河北省 PDR 发生率为 9.19%,处于 WHO 定义的中度流行形势(5% ~ 15%)<sup>[6]</sup>,这一结果低于相邻城市北京(12.9%)、天津(13.5%)<sup>[7-8]</sup>,可能是与地区间监测人群、治疗覆盖率等差异相关。治疗前感染者中 NNRTIs 耐药率高于 PIs 及 NRTIs,可能是由于 NNRTIs 突变的遗传屏障较低,单一点突变即可引起耐药造成的<sup>[9]</sup>,本研究中 NNRTIs 主要突变位点为 K103N、V179D/E, NRTIs 主要突变位点 M184V/I、D67N, PIs 主要突变位点为 Q58E,与全国目前治疗前耐药主要的突变结果基本一致<sup>[10]</sup>。

河北省 ADR 发生率为 46.71%,高于宁夏回族自治区(39.88%),低于吉林省(58.8%)、山西省(59.29%)<sup>[11-13]</sup>,提示需加强对在治患者的耐药监测,及时发现耐药并及时调整用药方案。河北省治疗失败人群中 NNRTIs、NRTIs 耐药发生率(43.21%、33.95%)较治疗前人群(5.69%、1.75%)有明显上升,并且高度耐药以及多重耐药显著高于治疗前人群,这可能与这两类药物作为国家免费抗病毒药物治疗手册推荐使用的一线抗病毒方案有关。耐药突变频率最高的是 NRTIs 类耐药位点 M184V/I(24.90%),可能是受河北省频繁使用 3TC(本研究 3TC 使用率为 89.92%)作为抗病毒药物影响,M184V/I 突变会产生对 3TC 或 FTC 的高度耐药,并与病毒复制适配性降低有关<sup>[4]</sup>。常见突变还包括 K103N/S、K65R、V179D、V106M、Y181C、G190S 等,而 PIs 耐药率在两类人群中无明显变化,提示患者可使用 PIs 药物来降低耐药的发生。

确诊后超过一年启动 ART 是 PDR 的危险因素,这一发现与国内外多项研究结果一致<sup>[15-16]</sup>,进一步证实了早发现、早治疗对控制耐药发生的积极作用。另外感染非 CRF07\_BC、B、URFs 外的其他亚型同样是 PDR 的危险因素,相较于 CRF01\_AE,非 CRF07\_BC、B、URFs 外的其他亚型 PDR 风险更高,提示我们需加强对新型重组株耐药突变位点及耐药特性分析。

职业、治疗时长、治疗方案、CD4+T 淋巴细胞计数值、基因亚型与 ADR 相关。相较于农民,其他职业

的 ADR 风险更高可能与该类人群治疗依从性差相关; 抗逆转录病毒治疗的时长与 ADR 的发生率呈正相关, 表明长时间治疗会使 HIV-1 毒株产生适应抗逆转录病毒药物的药物选择突变, 造成病毒学失败, 这提示疾控和医疗机构应及时监测患者的服药情况, 定期随访及时发现并控制耐药情况的发生。高 CD4+T 淋巴细胞计数值是 ADR 的保护因素, 这可能是由于免疫系统在未受到严重破坏的情况下 HIV 较难发生相关耐药突变与累积, 提示应在 CD4+T 淋巴细胞水平高的早期开展治疗。包含 LPV/r 或 BIC 的治疗方案会降低 ADR 风险, 提示使用包含 LPV/r 或 BIC 等蛋白酶抑制剂或整合酶抑制剂的抗病毒治疗方案可降低治疗患者耐药发生; CRF07\_BC 相较于 CRF01\_AE 耐药风险更低, 与既往研究结果一致<sup>[1]</sup>, 提示应及时监测不同亚型间耐药情况, 控制 HIV 感染、减少耐药传播。

综上所述, 在发现即治疗的大背景下, HIV-1 耐药风险不容忽视, 河北省需要进一步加强对当地的 PDR 和 ADR 水平的监测, 尽早发现耐药的流行情况, 针对性地采取相应干预措施以降低 HIV-1 耐药毒株的传播, 实施高质量的精准干预。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

#### 参考文献

- [1] UNAIDS. Global HIV&AIDS statistics: fact sheet [EB/OL]. [2025-05-29]. [http://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/2024\\_unaids\\_data](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/2024_unaids_data).
- [2] 李韩平, 李林, 李敬云, 等. HIV 耐药监测策略与监测方法[J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30(10): 1087-1090.  
Li HP, Li L, Li JY, et al. Current state, Strategy and methods of HIV drug resistance surveillance [J]. Chinese Journal of AIDS&STD, 2024, 30(10): 1087-1090.
- [3] Lu XL, Wang YY, Ma L, et al. Epidemic trend, genetic characteristics, and transmission networks of HIV-1 among treatment-naive men who have sex with men in Hebei province, China [J]. Frontiers in Microbiology, 2024, 15: 1405565.
- [4] 赵尚德, 郑锡文. 云南省艾滋病监测报告(1986~1990)[J]. 中华流行病学杂志, 1991, 12(2): 72-74.  
Zhao SD, Zheng XW. AIDS surveillance in Yunnan Province in China (1986-1990)[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 1991, 12(2): 72-74.(In Chinese)
- [5] 钟平. HIV 分子流行病学研究和实践进展[J]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(3): 137-144.  
Zhong P. Progress in research and practice of molecular epidemiology of HIV-1 [J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2019, 4(3): 137-144.(In Chinese)
- [6] WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [EB/OL]. [2025-06-05]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>.
- [7] Shi YZ, Huang HH, Wang XH, et al. Retrospective study on genetic diversity and drug resistance among People living with HIV at an AIDS clinic in Beijing [J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2024, 17(1): 115.
- [8] Gao LY, Xia H, Zeng R, et al. Pre-treatment and acquired antiretroviral drug resistance among People living with HIV in Tianjin, China[J]. HIV Medicine, 2022, 23(Suppl 1): 84-94.
- [9] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2020, 21(3): 300-307.
- [10] 陈宏利, 李丹, 冯毅, 等. 我国治疗前 HIV 耐药毒株流行进展[J]. 安徽预防医学杂志, 2024, 30(1): 34-38.  
Chen HL, Li D, Feng Y, et al. Progress in the prevalence of pretreatment HIV resistant strains in China [J]. Anhui Journal of Preventive Medicine, 2024, 30(1): 34-38.(In Chinese)
- [11] 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)
- [12] 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)
- [13] 郭晓黎, 张飞, 刘潇湘, 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)
- [14] Paredes R, Sagar M, Marconi VC, et al. In vivo fitness cost of the M184V mutation in multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in the absence of lamivudine [J]. Journal of Virology, 2009, 83(4): 2038-2043.
- [15] 杜欢纯, 马焯, 董兴齐, 等. HIV 感染者确诊后启动抗病毒治疗时间对病毒抑制效果的影响 [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(11): 1218-1223.  
Du HC, Ma Y, Dong XQ, et al. Effect of timing on initiation of antiviral therapy after diagnosis on viral suppression in HIV-infected patients [J]. Chinese Journal of AIDS & STD, 2021, 27(11): 1218-1223.(In Chinese)
- [16] Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the international antiretroviral Society-USA panel[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2023, 329(1): 63-84.

收稿日期: 2025-03-15