

台州市 2020—2022 年新报告 HIV 感染者治疗失败及耐药情况分析

李艳¹, 吴烜赫², 时路³, 李桂霞³, 汪剌灵³, 王雅婷³, 陈泰霖², 王婷婷³, 谢亚莉³, 沈伟伟³, 林海江^{3,4}, 陈潇潇³, 何纳^{2,4}

1. 黄岩区疾病预防控制中心, 浙江台州 318020; 2. 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室, 复旦大学义乌研究院, 上海 200032; 3. 台州市疾病预防控制中心, 浙江台州 318000; 4. 国家卫生健康委员会卫生技术评估重点实验室(复旦大学), 上海 200032

摘要:

【目的】分析台州市 2020—2022 年新报告 HIV 感染者抗逆转录病毒治疗(ART)失败及耐药情况。**【方法】**研究对象为 2020—2022 年台州市接受 ART 时间 ≥ 6 个月的新报告 HIV 感染者, 收集其血液样本、社会人口学特征和 ART 信息等, 进行新发感染和 HIV-1 基因型耐药检测。采用多因素 logistic 回归分析治疗失败的影响因素, 将接受 ART 失败患者的基因序列提交至美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库, 分析耐药突变位点和药物耐药情况。**【结果】**1 023 例新报告接受 ART 的患者, 年龄 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 47(33, 58) 岁, 男性占 81.4%, 传播途径以异性性传播为主, 占 66.4%(679/1 023), WHO 临床分期为 I/II 的占 74.7%, 首次 CD4 计数 >200 个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$ 的占 62.2%, 治疗策略以立即接受 ART 为主, 占 94.4%(966/1 023), 长期感染者占 78.7%。治疗失败 66 例(6.5%), 同性性传播 ($OR=0.39, 95\%CI: 0.17\sim 0.84$) 和无性病史者 ($OR=0.45, 95\%CI: 0.24\sim 0.92$) 治疗失败的可能性较低。首次 CD4 计数 ≤ 200 个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$ 更容易发生治疗失败, 延迟启动 ART ($OR=3.19, 95\%CI: 1.24\sim 7.52$) 和原发性耐药患者 ($OR=4.69, 95\%CI: 1.68\sim 11.89$) 治疗失败的可能性较高。36 例病毒学治疗失败的 HIV 感染者中, 样本成功扩增率为 75.0%(27/36), 总耐药率为 55.6%(15/27), 其中核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)和蛋白酶抑制剂(PIs)的耐药率分别为 37.0%(10/27)、51.9%(14/27)和 3.7%(1/27)。在 NNRTIs 中, 依非韦伦和奈韦拉平耐药程度一致, 以高度耐药为主, 耐药率为 51.9%(14/27)。K103N 和 M184V 是最常见的突变位点, PIs 突变发生较少。共检出 8 个基因亚型, 以 CRF01_AE 亚型为主 [37.0%(10/27)], 其次是 CRF07_BC [14.8%(4/27)], CRF08_BC [14.8%(4/27)] 和 C 亚型 [14.8%(4/27)]。**【结论】**2020—2022 年台州市新报告 HIV 感染者中长期感染者居多, 立即启动 ART 策略可以降低 HIV 感染者治疗失败的风险, 病毒学治疗失败者以 NRTIs、NNRTIs 耐药为主。建议强化主动检测发现, 尽快启动 ART, 减少治疗失败的发生。同时, 加强针对治疗失败患者的耐药检测, 科学指导药物更换。

关键词: 艾滋病病毒; 新近感染; 抗病毒治疗失败; 抗逆转录病毒治疗策略; 基因型耐药

中图分类号: R183; R512.91

文献标志码: A

DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2024.23877

引用格式: 李艳, 吴烜赫, 时路, 等. 台州市 2020—2022 年新报告 HIV 感染者治疗失败及耐药情况分析[J]. 上海预防医学, 2024, 36(11): 1031-1038.

Treatment failure and drug resistance among the newly reported HIV-infected patients in Taizhou City from 2020 to 2022

LI Yan¹, WU Xuanhe², SHI Lu³, LI Guixia³, WANG Shanling³, WANG Yating³, CHEN Tailin², WANG Tingting³, XIE Yali³, SHEN Weiwei³, LIN Haijiang^{3,4}, CHEN Xiaoxiao³, HE Na^{2,4}

1. Huangyan District Center for Disease Control and Prevention, Taizhou, Zhejiang 318020, China; 2. Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Yiwu Research Institute of Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Taizhou Center for Disease Control and Prevention, Taizhou, Zhejiang 318000, China; 4. National Health Commission Key Laboratory of Public Health Safety (Fudan University), Shanghai 200032, China

Abstract: [Objective] To analyze the failure of antiretroviral therapy (ART) and drug resistance characteristics among the newly reported HIV-infected patients in Taizhou City from 2020 to 2022. **[Methods]** Blood samples, sociodemographic characteristics and ART information of the newly reported HIV-infected patients who received ART for ≥ 6 months in Taizhou City from 2020 to 2022 were collected for the detection of recent infections and HIV-1 genotypic drug resistance. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of treatment failure. The gene sequences of cases with failed ART were submitted to the HIV drug resistance database of Stanford University to determine the drug resistance mutation sites and drug resistance characteristics. **[Results]** Among the 1 023 newly reported HIV-infected patients receiving ART, the median age (P_{25}, P_{75}) was 47 (33, 58) years, 81.4% were male, 66.4% (679/1 023) were infected through heterosexual transmission, 74.7% had a WHO clinical stage I/II, 62.2% had a baseline CD4 count of >200 cell $\cdot \mu\text{L}^{-1}$, 94.4% (966/1 023) received an immediate ART, and 78.7% were long-term infected. Among the 66 patients with treatment failure (6.5%), the likelihood of treatment failure was lower in those with homosexual transmission ($OR=0.39, 95\%CI: 0.17\sim 0.84$) and without history of sexually transmitted disease (STD) ($OR=0.45, 95\%CI: 0.24\sim 0.92$), but higher in those with a baseline CD4 count of ≤ 200 cell $\cdot \mu\text{L}^{-1}$, delayed ART ($OR=3.19, 95\%CI:$

【基金项目】浙江省自然科学基金(TGY23H260003); 台州市高层次人才特殊支持计划(TZ2022-2)**【作者简介】**李艳, 男, 学士, 副主任医师; 研究方向: 主要从事艾滋病预防控制工作; E-mail: liyan1298@126.com。吴烜赫, 女, 硕士在读; 研究方向: 艾滋病流行病学; E-mail: 22211020070@m.fudan.edu.cn。并列第一作者**【通信作者】**陈潇潇, E-mail: tzcdcexx@126.com; 何纳, E-mail: nhe@fudan.edu.cn。并列通信作者

1.24–7.52), and primary drug resistance ($OR=4.69$, $95\%CI$: 1.68–11.89). Among the 36 HIV-infected patients with virological failure, 27 sequences were successfully amplified, with a successful amplification rate of 75.0% (27/36). The total drug resistance rate was 55.6% (15/27), of which the drug resistance rates of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and protease inhibitors (PIs) were 37.0% (10/27), 51.9% (14/27) and 3.7% (1/27), respectively. Among the NNRTIs, the degree of resistance to efavirenz and nevirapine was consistent, with a majority (51.9%) of highly drug-resistant. K103N and M184V were the most common mutation sites, but PIs mutations occurred less frequently. A total of 8 genotypes of HIV-1 were detected, in which subtype CRF01_AE accounted for 37.0% (10/27), followed by CRF07_BC [14.8% (4/27)], CRF08_BC [14.8% (4/27)] and subtype C [14.8% (4/27)]. **[Conclusion]** During the period from 2020 to 2022, the newly reported HIV-infected individuals in Taizhou City were predominated by long-term infections. Immediate initiation of ART can reduce the risk of treatment failure in HIV-infected individuals. Virological treatment failures are primarily associated with resistance to NRTIs and NNRTIs. It is recommended to strengthen active detection and promptly initiate ART to minimize the occurrence of ART failure. Simultaneously, there is a need to intensify drug resistance detection targeted for those with treatment failure, so as to provide a scientific guidance for drug replacement.

Keywords: HIV; recent infection; antiretroviral therapy failure; antiretroviral therapy strategy; genotypic drug resistance

随着高效抗逆转录病毒治疗 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 在临床的广泛应用及早期抗病毒治疗实践的深入, 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者的预后和生存状况得到了改善。自 2002 年我国艾滋病免费抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 工作实施以来, 累计启动 ART 的人群规模迅猛增长, ART 覆盖率从 2016 年的 74.4% 增长到 2022 年的 92.9%^[1]。既往研究^[2-5]表明, 服药依从性差、耐药、治疗前 CD4⁺T 淋巴细胞 (CD4⁺T lymphocyte, CD4) 计数 <200 个· μL^{-1} 、合并感染、确证到开始治疗时间长等是抗病毒治疗失败的危险因素。新报告 HIV 感染者中, 新近与长期感染者的感染时间不相同, 二者感染的毒株及发生治疗失败的风险可能存在差异。既往尚无研究比较新近感染者与长期感染者抗病毒治疗的效果, 本研究收集台州市 2020—2022 年 1 023 例接受 ART 的新报告 HIV 感染者的信息和血液样本, 分析其治疗失败和病毒学失败耐药流行情况, 为优化 ART 方案提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2020—2022 年台州市接受 ART 的新报告 HIV 感染者。纳入标准: ① 首次确证为 HIV 感染者; ② 年龄 ≥ 18 岁; ③ ART 时间 ≥ 6 个月; ④ 基线信息完整, 包括社会人口学特征和 ART 信息; ⑤ 自愿签署知情同意书。本研究经台州市疾病预防控制中心医学伦理审查委员会审查 (批件号: 2024-22-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料来源 ① 信息系统数据: 研究对象社会人口学特征和 ART 信息, 包括性别、年龄、职业、感染途径、首次 CD4 计数、病毒载量、世界卫生组织 (WHO) 临床分期等, 相关数据来源于中国艾滋病综合防治数据基本信息系统。② 实验室数据: HIV 感染者血液样本经实验室检测获得。

1.2.2 HIV-1 限制性抗原亲和力酶联免疫试验 (简称“亲和力试验”) 使用北京金豪制药股份有限公司的 HIV-1 新发感染酶免检测试剂盒 (限制性抗原亲和力法) 对感染者首次确证样本进行新发感染检测。判定标准^[6]: 初筛试验中样本标准 OD 值 (OD_n) > 2.0 , 判定为长期感染, 无须进行确认试验。 $OD_n \leq 2.0$ 的样本则需纳入确认试验, 若 $OD_n \leq 1.5$, 判定为新近感染; 若 $OD_n > 1.5$ 且 ≤ 2.0 , 判定为长期感染。

1.2.3 基因型耐药检测 ① HIV-1 RNA 提取与核酸扩增: 使用美国 Life Technologies 公司的 ABI Mag MAX-96 型号试剂盒, 从病毒学治疗失败患者的血液样本中提取 HIV-1 RNA。使用巢式聚合酶链反应 (PCR) 方法扩增病毒蛋白酶全基因 PR (1-99 codon) 及逆转录酶部分基因 RT (1-300 codon), 2 轮 PCR 均使用日本 TaKara 公司生产的试剂盒。扩增产物经电泳初步鉴定后, 阳性样本送至北京六合华大基因有限公司上海分公司完成纯化及测序。② 基因亚型与耐药分析: 采用 LaserGene 7.1 软件 SeqMan 程序对基因序列进行拼接和校正, 将拼接好的序列提交美国 HIV 数据库 (<http://www.hiv.lanl.gov>), 使用 HIV-Blast 软件判定亚型并将序列提交美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库 (<http://hivdb.stanford.edu>), 对 ≥ 1 种抗逆转录病毒药物出现低度及以上耐药 (耐药评分 ≥ 15), 即判定为耐药^[7-8]。

1.2.4 相关定义 ① 新近感染指从 HIV 感染到确证阳性间隔在 1 年以内^[6], 反之则为长期感染。② 治疗失败包括病毒学治疗失败、免疫学治疗失败和临床治疗失败。病毒学治疗失败指接受 ART 24 周后, 连续 2 次病毒载量 > 400 拷贝· mL^{-1} ; 免疫学治疗失败指接受 ART 后, CD4 计数降到治疗前的基线水平及之下, 或持续低于 100 个· μL^{-1} ; 临床治疗失败指有效进行 ART 6 个月后, 之前的机会性感染重新出现, 或出现预示临床疾病进展的新的机会性感染或恶性肿瘤, 或出现新发/复发的 WHO 临床分期 IV 期疾病^[9]。本研究中满足任意 1 条即为治疗失败。③ ART 策略分为立即启动 ART (确证后 30 d 内参加 ART) 和延迟启动 ART (确证后超

过 30 d 参加 ART)^[1]。④ 原发性耐药:指的是在抗病毒治疗之前就发生的耐药^[9]。

1.3 统计学分析

采用 R 4.3.0 软件进行统计分析。计数资料用例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验,采用单因素和多因素 logistic 回归模型分析治疗失败的影响因素,将 $P < 0.10$ 的因素纳入多因素 logistic 回归模型。双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 新报告 HIV 感染者基本特征

2020—2022 年台州市共有 1 023 例接受 ART 的新

报告 HIV 感染者,年龄 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 47(33, 58) 岁,男性占 81.4%,已婚的占 49.6%,文化程度以小学或初中为主,占 67.1%(687/1 023),农民占 48.6%,传播途径以异性性传播为主,占 66.4%(679/1 023),WHO 临床分期为 I / II 的占 74.7%,首次 CD4 计数 > 200 个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$ 的占 62.1%,治疗成功的占 93.5%,治疗策略以立即接受 ART 为主,占 94.4%(966/1 023),立即接受 ART 的比例随年份呈逐渐增高趋势($\chi^2_{\text{趋势}} = 2.63, P = 0.008$)。长期感染者占 78.7%。新近与长期感染者在不同年龄、婚姻状况、文化程度、婚外性行为、感染途径、样本来源、首次 CD4 计数、WHO 临床分期和疾病阶段的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2020—2022 年台州市 HIV 新近与长期感染者基本特征

Table 1 Characteristics of recent and long-term HIV-infected cases, Taizhou City from 2020 to 2022

变量 Variable	合计 Total(n=1 023)	长期感染 Long-term infection (n=805)	新近感染 Recent infection (n=218)	χ^2 值 χ^2 value	P 值 P value
性别 Gender				0.61	0.434
男 Male	833(81.4)	651(80.9)	182(83.5)		
女 Female	190(18.6)	154(19.1)	36(16.5)		
年龄/岁 Age/years				34.12	<0.001
18~	192(18.8)	122(15.2)	70(32.1)		
30~	171(16.7)	137(17.0)	34(15.6)		
40~	177(17.3)	146(18.1)	31(14.2)		
50~	250(24.4)	212(26.3)	38(17.4)		
≥ 60	233(22.8)	188(23.4)	45(20.6)		
民族 Ethnicity				0.02	0.889
汉族 Han nationality	991(96.9)	779(96.8)	212(97.2)		
其他 Others	32(3.1)	26(3.2)	6(2.8)		
婚姻状况 Marital status				27.00	<0.001
未婚 Unmarried	289(28.3)	197(24.5)	92(42.2)		
已婚有配偶 Married with a spouse	508(49.6)	424(52.6)	84(38.5)		
离异或丧偶 Divorced or widowed	226(22.1)	184(22.9)	42(19.3)		
文化程度 Educational level				23.07	<0.001
文盲 Illiteracy	80(7.8)	60(7.5)	20(9.2)		
小学 Primary school	350(34.2)	295(36.6)	55(25.2)		
初中 Junior high school	337(32.9)	273(33.9)	64(29.3)		
高中或中专 Senior high school or technical secondary school	146(14.3)	104(12.9)	42(19.3)		
大专及以上 College and above	110(10.8)	73(9.1)	37(17.0)		
职业 Occupation				8.67	0.070
农民 Peasant	476(46.5)	392(48.6)	84(38.5)		
工人 Worker	244(23.9)	190(23.6)	54(24.8)		
家政、家务及待业 Housekeeping, house-maker and unemployed	121(11.8)	90(11.2)	31(14.2)		
商业服务 Business service	71(6.9)	52(6.5)	19(8.7)		
其他 Others	111(10.9)	81(10.1)	30(13.8)		
婚外性行为 Non-marital sexual contact				19.94	<0.001
是 Yes	593(58.0)	496(61.6)	97(44.5)		
否 No	430(42.0)	309(38.4)	121(55.5)		
性病史 History of STD				1.21	0.547
有 Yes	138(13.5)	111(13.8)	27(12.4)		
无 No	857(83.8)	670(83.2)	187(85.8)		
不详 Unknown	28(2.7)	24(3.0)	4(1.8)		
感染途径 Transmission route				<0.001 ^a	
异性性传播 Heterosexual transmission	679(66.4)	569(70.7)	110(50.5)		
同性性传播 Homosexual transmission	337(32.9)	231(28.7)	106(48.6)		
其他 Others	7(0.7)	5(0.6)	2(0.9)		
样本来源 Sample source				20.01	0.001
主动检测咨询 Consult and test proactively	299(29.2)	211(26.2)	88(40.3)		

表 1 (续) Table 1 (continued)

变量 Variable	合计 Total (n=1 023)	长期感染 Long-term infection (n=805)	新近感染 Recent infection (n=218)	χ^2 值 χ^2 value	P值 P value
术前检测 Preoperative testing	188(18.4)	153(19.0)	35(16.1)		
其他就诊者检测 Patient testing for other reasons	305(29.8)	247(30.7)	58(26.6)		
性病门诊 STD clinic	60(5.9)	46(5.7)	14(6.4)		
阳性者配偶或性伴检测 Test for positive spouse or sexual partner	48(4.7)	42(5.2)	6(2.8)		
其他 Others	123(12.0)	106(13.2)	17(7.8)		
首次 CD4 计数/(个· μL^{-1}) Initial CD4 count/(cells· μL^{-1})				37.07	<0.001
≤200	387(37.9)	340(42.2)	47(21.6)		
200~	344(33.6)	264(32.8)	80(36.7)		
≥350	292(28.5)	201(25.0)	91(41.7)		
WHO 临床分期 Current WHO clinical stage				13.01	0.005
I	560(54.8)	423(52.6)	137(62.8)		
II	204(19.9)	158(19.6)	46(21.1)		
III	140(13.7)	120(14.9)	20(9.2)		
IV	119(11.6)	104(12.9)	15(6.9)		
治疗失败 ART failure				0.03	0.861
是 Yes	66(6.5)	53(6.6)	13(6.0)		
否 No	957(93.5)	752(93.4)	205(94.0)		
疾病阶段 Disease stage				38.94	<0.001
HIV 感染 HIV infection	607(59.3)	437(54.3)	170(78.0)		
艾滋病 AIDS	416(40.7)	368(45.7)	48(22.0)		
抗病毒治疗策略 ART strategy				0.30	0.584
立即 ART Immediate ART	966(94.4)	758(94.2)	208(95.4)		
延迟 ART Delayed ART	57(5.6)	47(5.8)	10(4.6)		
治疗后病毒载量(拷贝· mL^{-1}) Viral load after treatment(copies· mL^{-1})				<0.001	1.000
≤1 000	987(96.5)	777(96.5)	210(96.3)		
>1 000	36(3.5)	28(3.5)	8(3.7)		

[注] 括号外为例数, 括号内为构成比/%。a: Fisher 精确概率检验。

[Note] Outside the brackets are the number of cases, and inside the brackets are constituent ratios/%. a: Fisher's precision probability test.

2.2 新报告 HIV 感染者治疗失败影响因素

2020—2022 年台州市 1 023 例新报告 HIV 感染者中, 治疗失败者共 66 例(6.5%), 其中病毒学治疗失败者 36 例(含发生病毒学治疗失败和免疫学治疗失败者 8 例)、仅免疫学治疗失败者 29 例、临床治疗失败者 1 例。治疗失败者以男性(84.8%)、50~岁(39.4%)、小学或初中文化程度(75.8%)、异性性传播(84.8%)、无性病史(72.7%)、立即接受 ART(87.9%)和长期感染者(80.3%)为主。单因素分析结果显示, 年龄、文化程度、感染途径、性病史、首次 CD4 计数、抗病毒治疗策略、原发性耐药与治疗失败有关(均 $P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 同性性传播($OR = 0.39, 95\%CI: 0.17 \sim 0.84$)和无性病史者($OR = 0.45, 95\%CI: 0.24 \sim 0.92$)ART 治疗失败的可能性较低。首次 CD4 计数 ≤ 200 个· μL^{-1} 、延迟启动 ART($OR = 3.19, 95\%CI: 1.24 \sim 7.52$)以及原发性耐药者($OR = 4.69, 95\%CI: 1.68 \sim 11.89$)治疗失败的可能性较高。见表 2。

2.3 病毒学治疗失败者基因亚型及耐药情况

对病毒学治疗失败的 36 例 HIV 感染者进行基因型耐药检测, 获得序列 27 条, 样本扩增成功率为 75.0% (27/36)。27 例患者年龄 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 55(40, 65) 岁, 以

男性[81.5%(22/27)]、异性性传播[81.5%(22/27)]、长期感染[85.2%(23/27)]为主。共检出 8 种 HIV-1 亚型, 主要为 CRF01_AE [37.0%(10/27)]、CRF07_BC [14.8%(4/27)]、CRF08_BC [14.8%(4/27)]和 C [14.8%(4/27)]。总耐药率为 55.6%(15/27), 其中核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)和蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)的耐药率分别为 37.0%(10/27)、51.9%(14/27)和 3.7%(1/27), NRTIs 和 NNRTIs 双重耐药 9 例(33.3%), 未发现 NRTIs、NNRTIs 和 PIs 三重耐药。共检出 22 种耐药突变位点, 其中 NNRTIs 相关耐药突变位点 15 种, 包括 K103N、Y188L、K103KN、V106M、Y181C、V179D、A98G 等。NRTIs 相关耐药突变位点 6 种, 包括 M184I、K65R、M184V、K70E、L74LI、M184MV。PIs 相关耐药突变位点 1 种(M46L)。

在 NRTIs 中, 拉米夫定和恩曲他滨耐药程度一致, 以高度耐药为主, 耐药率为 29.6%(8/27); 阿巴卡韦高、中、低度耐药各 3 例, 耐药率为 33.3%; 替诺福韦、司他夫定耐药程度一致, 耐药率为 14.8%; 去羟肌苷以高度

表2 2020—2022年台州市新报告HIV感染者治疗失败影响因素的logistic分析

Table 2 Logistic analysis of the influencing factors associated with ART failure among the newly reported HIV-infected patients in Taizhou City from 2020 to 2022

变量 Variable	ART治疗失败 ART failure [n(%)]		单因素分析 Univariate analysis		多因素分析 Multivariate analysis	
	否 No	是 Yes	OR(95%CI)	P值 P value	OR(95%CI)	P值 P value
性别 Gender						
男 Male	777(93.3)	56(6.7)	1.00		1.00	
女 Female	180(94.7)	10(5.3)	0.77(0.36~1.48)	0.461	0.55(0.24~1.13)	0.120
年龄/岁 Age/years						
18~	184(95.8)	8(4.2)	1.00		1.00	
30~	166(97.1)	5(2.9)	0.69(0.21~2.12)	0.527	0.35(0.09~1.19)	0.099
40~	167(94.4)	10(5.6)	1.38(0.53~3.69)	0.510	0.43(0.14~1.36)	0.145
50~	224(89.6)	26(10.4)	2.67(1.23~6.44)	0.018	1.10(0.40~3.25)	0.862
≥60	216(92.7)	17(7.3)	1.81(0.79~4.53)	0.178	0.57(0.17~1.92)	0.352
文化程度 Educational level						
文盲 Illiteracy	72(90.0)	8(10.0)	1.00		1.00	
小学 Primary school	323(92.3)	27(7.7)	0.75(0.34~1.83)	0.501	0.64(0.27~1.68)	0.339
初中 Junior high school	314(93.2)	23(6.8)	0.66(0.29~1.63)	0.333	0.69(0.25~2.02)	0.481
高中或中专 Senior high school or technical secondary school	142(97.3)	4(2.7)	0.25(0.07~0.83)	0.029	0.24(0.05~0.97)	0.051
大专及以上 College and above	106(96.4)	4(3.6)	0.34(0.09~1.12)	0.087	0.42(0.08~1.89)	0.269
感染途径 Transmission route						
异性性传播 Heterosexual transmission	623(91.8)	56(8.2)	1.00		1.00	
同性性传播 Homosexual transmission	327(97.0)	10(3.0)	0.34(0.16~0.65)	0.002	0.39(0.17~0.84)	0.022
其他 Others	7(100.0)	0(0)				
性病史 History of STD						
有 Yes	124(89.9)	14(10.1)	1.00		1.00	
无 No	809(94.4)	48(5.6)	0.53(0.29~1.02)	0.044	0.45(0.24~0.92)	0.022
不详 Unknown	24(85.7)	4(14.3)	1.48(0.39~4.54)	0.523	1.88(0.45~6.65)	0.348
首次CD4计数/(个·μL ⁻¹) Initial CD4 count/(cells·μL ⁻¹)						
≤200	340(87.9)	47(12.1)	1.00		1.00	
200~	332(96.5)	12(3.5)	0.26(0.13~0.49)	<0.001	0.27(0.13~0.52)	<0.001
≥350	285(97.6)	7(2.4)	0.18(0.07~0.37)	<0.001	0.20(0.08~0.43)	<0.001
抗病毒治疗策略 ART strategy						
立即ART Immediate ART	908(94.0)	58(6.0)	1.00		1.00	
延迟ART Delayed ART	49(86.0)	8(14.0)	2.56(1.08~5.38)	0.020	3.19(1.24~7.52)	0.011
病例类型 Case type						
长期感染 Long-term infection	752(93.4)	53(6.6)	1.00			
新近感染 Recent infection	205(94.0)	13(6.0)	0.90(0.46~1.63)	0.741		
原发性耐药 Primary drug resistance						
否 No	655(94.2)	40(5.8)	1.00		1.00	
是 Yes	35(83.3)	7(16.7)	3.27(1.27~7.45)	0.008	4.69(1.68~11.89)	0.002
不详 Unknown	267(93.4)	19(6.6)	1.17(0.65~2.02)	0.595	1.07(0.57~1.95)	0.825

耐药为主,耐药率为22.2%;未发现齐多夫定耐药。在NNRTIs中,依非韦伦和奈韦拉平耐药程度一致,以高度耐药为主,耐药率为51.9%;多拉韦林、依曲韦林、利

匹韦林高/中度耐药率分别为33.3%、18.5%和25.9%。在PIs中,只有1例(3.7%)对奈非那韦低度耐药,其他药物未发现耐药。见表3。

表3 2020—2022年台州市27例病毒学治疗失败HIV感染者耐药特征

Table 3 Characteristics of drug resistance in 27 newly reported HIV-infected patients who failed virological treatment in Taizhou City from 2020 to 2022

序号 Serial number	HIV-1亚型 Subtype of HIV-1	性别 Gender	年龄/岁 Age/years	感染途径 Transmission route	病例类型 Case type	耐药突变位点 Mutation site of drug resistance			抗病毒药物 ART drug		
						NRTIs	NNRTIs	PIs	NRTIs	NNRTIs	PIs
1	B/C	男 Male	65	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection	M184I	K103N, Y188L		ABC(L),FTC(H), 3TC(H)	DOR(H),EFV (H),NVP(H), RPV(H)	
2	C	男 Male	27	同性传播 Homosexual transmission	长期感染 Long-term infection						

表3 (续) Table 3 (continued)

序号 Serial number	HIV-1 亚型 Subtype of HIV-1	性别 Gender	年龄/岁 Age/years	感染途径 Transmission route	病例类型 Case type	耐药突变位点 Mutation site of drug resistance			抗病毒药物 ART drug			
						NRTIs		PIs	NRTIs		NNRTIs	PIs
3	B	男 Male	23	同性传播 Homosexual transmission	长期感染 Long-term infection		K103N			EFV(H), NVP(H)		
4	CRF01_AE	男 Male	74	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection		K103KN			EFV(H), NVP(H)		
5	B/C	男 Male	27	同性传播 Homosexual transmission	长期感染 Long-term infection	K65R	K103N, V106 M, Y181C		ABC(I), FTC(I), 3TC(I), TDF(H), D4T(H), DDI(H)	DOR(H), EFV (H), ETR(I), NVP (H), RPV(I)		
6	A	男 Male	42	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
7	C	男 Male	72	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection	K65R, M 184V	V179D, Y181 C		ABC(H), FTC(H), 3TC(H), TDF(I), D4T(I), DDI(H)	EFV(H), ETR(I), NVP(H), RPV(H)		
8	CRF08_BC	男 Male	72	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
9	C	女 Female	55	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
10	C	男 Male	26	同性传播 Homosexual transmission	新近感染 Recent infection							
11	CRF08_BC	男 Male	69	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
12	CRF01_AE	男 Male	55	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
13	CRF07_BC	男 Male	65	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
14	CRF55_01B	男 Male	55	异性传播 Heterosexual transmission	新近感染 Recent infection	K70E, M 184V	A98G, V179 E, Y181C, G1 90A, P225H		ABC(I), FTC(H), 3TC(H), TDF(L), D4T(L), DDI(L)	DOR(H), EFV (H), ETR(H), NVP(H), RPV(H)		
15	CRF01_AE	男 Male	38	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection			M46L			NFV (L)	
16	CRF01_AE	女 Female	33	异性传播 Heterosexual transmission	新近感染 Recent infection							
17	CRF01_AE	女 Female	71	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection	M184I	V106M, V179D		ABC(L), FTC(H), 3TC(H)	DOR(I), EFV (H), NVP(H)		
18	CRF07_BC	男 Male	56	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
19	CRF07_BC	女 Female	55	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection		K103N			EFV(H), NVP(H)		
20	CRF08_BC	男 Male	74	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
21	CRF01_AE	男 Male	21	同性传播 Homosexual transmission	长期感染 Long-term infection	L74LI, M184V	K103N, V108 I, P225H		ABC(I), FTC(H), 3TC(H), DDI(H)	DOR(I), EFV (H), NVP(H)		
22	CRF01_AE	女 Female	65	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection							
23	CRF08_BC	男 Male	56	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection	L74LI, M184V	V179D, G190 A, P225PH		ABC(H), FTC(H), 3TC(H), DDI(H)	DOR(L), EFV (H), ETR(L), NVP(H), RPV(I)		

表 3 (续) Table 3 (continued)

序号 Serial number	HIV-1 亚型 Subtype of HIV-1	性别 Gender	年龄/岁 Age/years	感染途径 Transmission route	病例类型 Case type	耐药突变位点 Mutation site of drug resistance			抗病毒药物 ART drug			
						NRTIs		PIs	NRTIs		NNRTIs	PIs
24	CRF01_AE	男 Male	51	异性传播 Heterosexual transmission	新近感染 Recent infection	M184V	K101KDEN, V106I, Y188L	ABC(L), FTC(H), 3TC(H)	DOR(H), EFV (H), ETR(I), NVP (H), RPV(H)			
25	CRF01_AE	男 Male	42	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection		K103N, P225 PH		DOR(I), EFV (H), NVP(H)			
26	CRF01_AE	男 Male	43	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection	K65KR, M184MV	V106M, V179 T, Y181YC, G190A	ABC(H), FTC(H), 3TC(H), TDF(I), D4T(I), DDI(H)	DOR(I), EFV (H), ETR(H), NVP(H), RPV(H)			
27	CRF07_BC	男 Male	54	异性传播 Heterosexual transmission	长期感染 Long-term infection		K103N, V106M		DOR(I), EFV (H), NVP(H)			

【注】ABC:阿巴卡韦;FTC:恩曲他滨;3TC:拉米夫定;TDF:替诺福韦;D4T:司他夫定;DDI:去羟肌苷;DOR:多拉韦林;EFV:依非韦伦;NVP:奈韦拉平;RPV:利匹韦林;ETR:依曲韦林;NFV:奈非那韦;H:高度耐药;I:中度耐药;L:低度耐药。

[Note] ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabine; 3TC: Lamivudine; TDF: Tenofovir; D4T: Stavudine d4T; DDI: Didanosine; DOR: Doravirine; EFV: Efavirenz; NVP: Nevirapine; RPV: Rilpivirine; ETR: Etravirine; NFV: Nelfinavir; H: High-level resistance; I: Intermediate resistance; L: Low-level resistance.

3 讨论

本研究发现,台州市 2020—2022 年新报告 HIV 感染者治疗失败的比例为 6.5%, 低于湖北省黄石市的 23.5%^[10]。多因素分析结果显示,同性性传播治疗失败的可能性低于异性性传播($P=0.022$),李笑琴等^[11]也报道台州市接受抗病毒治疗的 HIV 感染者中,感染途径为同性性传播者死亡的可能性低于异性性传播者,其原因可能与近年来男男性行为人群是我国大部分省份艾滋病(AIDS)防控的重点人群,各地加大了对该人群的宣传教育和检测力度,男男性行为人群 AIDS 知识知晓率不断提升,社会组织参与和支持等因素有关^[12-13]。有性病史、原发性耐药、首次 CD4 计数 ≤ 200 个 $\cdot\mu\text{L}^{-1}$ 、延迟启动 ART 均为治疗失败的影响因素,与既往研究结果^[3-4, 14]一致。研究^[15-16]表明,确诊后尽快启动 ART 可以快速抑制病毒载量,修复机体受损的免疫功能,减少或避免机会性感染和部分肿瘤的发生,提高治疗效果,降低死亡率和治疗过程中脱失的可能。

新近感染者中处于 HIV 感染期、首次 CD4 计数 > 200 个 $\cdot\mu\text{L}^{-1}$ 的比例高于长期感染者(均 $P<0.05$),提示新近感染者的免疫状态较长期感染者好。台州市新报告 HIV 感染者免疫学治疗失败率为 3.62%(37/1 023), 低于 2006—2019 年台州市(6.1%)^[5]的调查结果,这可能与治疗随访时间偏短有关,有研究表明治疗时间越长,发生免疫学失败的概率越高^[17-18]。2020—2022 年台州市新报告 HIV 感染者立即启动 ART 的比例达 94.4%, 且呈逐年升高趋势, 高于河南省开封市(61.2%)^[19]和湖南(61.85%)^[20], 说明近年来 AIDS 防治工作在确诊后及时入组治疗方面较有成效。

2020—2022 年台州市新报告且接受 ART 的 HIV 感染者平均病毒载量抑制率为 96.5%(以接受 ART 且当年至少完成 1 次检测者数量为分母,按病毒载量 $< 1\ 000$ 拷贝 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 统计),高于该地区 2008—2011 年的研究结果(86.6%)^[21],接近 2022 年底全国平均水平(97.0%)^[1]。然而,随着治疗时间延长,各种因素如不良反应、患者服药依从性差及耐药毒株的传播都有可能降低 ART 的效果,进而导致治疗失败。本研究中病毒学治疗失败患者的耐药比例为 55.6%,高于贵州省(43.4%)^[22]、云南省临沧市(53.4%)^[23]和广西壮族自治区(53.8%)^[24],低于辽宁省(61.9%)^[25]。其中,NNRTIs 耐药最为严重(51.9%),其次是 NRTIs(33.3%)。在 NNRTIs 中,依非韦伦和奈韦拉平耐药比例较高,且以高度耐药为主(51.9%),与 2021 年 WHO 关于 HIV-1 耐药的全球报告结果一致^[18]。新一代 NNRTIs 中利匹韦林和多拉韦林也出现相当比例的中、高度耐药,这限制了新药的使用^[7]。病毒学治疗失败者的 HIV-1 亚型以 CRF01_AE 为主,该亚型也是台州市主要流行亚型之一,因此要加强该亚型的耐药监测工作,防止其扩散传播。不同的 HIV-1 亚型对 ART 药物的反应和敏感性存在一定差异,耐药风险也不同^[7]。K103N 和 M184V 是较常见的突变位点,前者可引起依非韦伦和奈韦拉平高度耐药,后者则可引起拉米夫定和恩曲他滨高度耐药。PIs 突变发生较少,仅有 1 例出现 M46L 突变,导致奈非那韦低度耐药,虽然 PIs 不在我国一线治疗方案中,但仍须对 PIs 耐药问题保持警惕。

本研究存在一定局限性。首先,研究对象观察时间较短,HIV/AIDS 患者长期的 ART 效果还有待进一步

随访确认;其次,未能掌握病例的服药依从性、基线调查时是否贫血等信息。既往研究^[5]表明,基线调查时贫血者的ART免疫学治疗失败风险高于非贫血者,贫血也是HIV/AIDS常见的并发症,或可作为预测HIV/AIDS患者免疫功能变化、病情发展的指标之一。良好的服药依从性是病毒载量抑制的保护因素^[2],因此须提高对患者服药依从性的关注,减少ART失败的发生。

综上所述,台州市2020—2022新报告HIV感染者以长期感染为主,立即启动ART策略能降低HIV感染者ART失败风险,但并未发现新近与长期感染者治疗失败风险的差异。近年来,台州市积极开展新报告HIV感染者ART前耐药检测,优化药物选择。为实现高质量ART治疗目标,应继续落实诊断后快速启动ART治疗,强化高危人群的主动筛查意识,做到早发现、早治疗。若发生治疗失败,应及时更换抗病毒治疗方案,同时加强针对治疗失败者的耐药检测,科学指导药物更换。

(作者声明本文无实际或潜在的利益冲突)

参考文献

- [1] 赵燕,甘秀敏,赵德才,等.我国艾滋病抗病毒治疗进展及推进高质量发展的思考[J].中国艾滋病性病,2023,29(6):619-622.
- [2] 周涛,李月飞,白雪,等.伊犁州吸毒人群中HIV/AIDS患者抗病毒治疗效果及其影响因素分析[J].中国艾滋病性病,2021,27(4):352-355.
- [3] 涂志斌,路亮,邱丽萍,等.2015—2021年南昌市HIV/AIDS抗病毒治疗病毒学失败率及其影响因素分析[J].实用预防医学,2023,30(6):646-650.
- [4] 王永勤,赵静,尹志红,等.2012—2017年潍坊市艾滋病抗病毒治疗失败影响因素分析[J].传染病信息,2021,34(3):254-257.
- [5] 何佳谕,林海江,汪刻灵,等.台州市2006—2019年艾滋病抗病毒治疗免疫学失败风险分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(11):1888-1893.
- [6] 中国疾病预防控制中心.全国艾滋病检测技术规范(2020年修订版)[R].北京:中国疾病预防控制中心,2020.
- [7] 杨萱,孙燕,霍玉奇,等.河南省抗病毒治疗失败的艾滋病患者耐药特征[J].中华流行病学杂志,2023,44(11):1795-1801.
- [8] 徐璐璐,沈伟伟,陈潇潇,等.台州市2016—2018年新报告HIV/AIDS抗病毒治疗前HIV-1耐药及亚型流行特征分析[J].中华流行病学杂志,2021,42(4):711-715.
- [9] 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].4版.北京:人民卫生出版社,2016.
- [10] 柯贤洲,柯中古,解瑞青,等.黄石市2003—2020年艾滋病患者抗病毒疗效影响因素分析[J].海峡预防医学杂志,2022,28(1):49-51.
- [11] 李笑琴,何佳谕,汪刻灵,等.2006—2019年台州市抗病毒治疗的HIV感染者生存状况分析[J].上海预防医学,2021,33(9):779-784.
- [12] 顾明明,程强,许圆圆,等.2016—2019年浙江省台州市男男性行为人群HIV感染现状及相关因素分析[J].疾病监测,2020,35(10):893-898.
- [13] 戴色莺,刘爱文,沈月兰,等.安徽省接受抗病毒治疗HIV/AIDS死亡的影响因素[J].中华疾病控制杂志,2022,26(12):1379-1383,1401.
- [14] 施明明,李娜,陈梦清,等.杭州市上城区HIV/AIDS患者生存状况及影响因素分析[J].中国艾滋病性病,2021,27(10):1123-1127.
- [15] HUANG Y C, SUN H Y, CHUANG Y C, et al. Short-term outcomes of rapid initiation of antiretroviral therapy among HIV-positive patients: real-world experience from a single-centre retrospective cohort in Taiwan [J]. BMJ Open, 2019, 9(9): e033246.
- [16] ZHAO Y, WU Z Y, MCGOOGAN J M, et al. Immediate antiretroviral therapy decreases mortality among patients with high CD4 counts in China: a nationwide, retrospective cohort study [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(5): 727-734.
- [17] 岳清,傅洁,庄鸣华.上海4490例成年HIV/AIDS病人抗病毒治疗效果及其影响因素[J].中国艾滋病性病,2018,24(8):772-776.
- [18] World Health Organization. HIV drug resistance report 2021 [R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [19] 韩丹,杨爽.2016—2022年河南省开封市新报告性传播HIV/AIDS病例抗病毒治疗及时性及其影响因素[J].现代疾病预防控制,2023,34(7):527-530.
- [20] 陈洁,覃碧云,魏秀青,等.2016—2020年湖南省新报告成年HIV/AIDS病例抗病毒治疗及时性及其影响因素分析[J].实用预防医学,2022,29(12):1409-1413.
- [21] 何朝阳,许圆圆,沈伟伟,等.台州地区2008—2011年接受抗病毒治疗艾滋病患者的流行病学特征[J].上海预防医学,2015,27(3):132-133.
- [22] 柳兴凤,李志坚,方星,等.2013—2017年贵州省HIV/AIDS病人抗病毒治疗后病毒抑制和耐药监测研究[J].中国艾滋病性病,2020,26(1):28-32.
- [23] 刘家法,邓雪媚,张米,等.2011—2018年云南省临沧市抗病毒治疗失败的HIV/AIDS病人基因型耐药情况分析[J].中国艾滋病性病,2020,26(4):355-359.
- [24] 梁娜,唐凯玲,方宁焯,等.2018年广西HIV/AIDS病人抗病毒治疗效果评估及基因型耐药分析[J].中国艾滋病性病,2020,26(2):129-132.
- [25] 赵砚,吕娅妮,康续,等.239例治疗失败的HIV感染者HIV-1亚型及耐药分析[J].中国艾滋病性病,2020,26(10):1045-1048.

(收稿日期:2024-01-10;网络首发:2024-07-17)

(中文编辑:张伊人,张永宏;英文编辑:张永宏;校对:洪琪)