

· 导向与述评 ·

HIV 耐药的现状、挑战与应对

李敬云

[摘要] 近年来,全球 HIV 耐药毒株发生和流行的形势发生了显著变化,在高收入国家呈稳定或下降趋势,而在广大中低收入国家仍呈上升趋势。预计 2030 年全球将有 3300 万人终生接受抗病毒治疗,极易出现治疗疲劳,保持良好的依从性是现实的挑战,存在由于漏服药物致使耐药毒株出现和流行的巨大风险。为了有效应对耐药,应做到:①加强病毒载量监测以预防耐药发生,及时发现病毒反弹,在多个耐药突变出现前改善依从性或调整治疗方案,避免耐药突变积累。②改进基因型耐药检测方法,建立简便的即时检测方法,最好与病毒载量即时检测试剂联合应用。③加强对耐药毒株流行的监测,做好治疗前耐药、获得性耐药和耐药早期预警监测。④研究新型防治策略的耐药问题,包括暴露前后预防和急性期治疗的耐药发生规律。⑤建立可有效减少耐药的防治模式,优化治疗服务,确保药物供应不中断,最大限度保持治疗减少脱落,有效评估、促进和保持依从性。

[关键词] 人免疫缺陷病毒;耐药;病毒载量;监测

[中国图书资料分类号] R512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)06-0490-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.06.002

Current status, challenge and response to HIV drug resistance

LI Jing-yun*

PLA HIV Test Center, Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100071, China

*Corresponding author, E-mail: lijy@bmi.ac.cn

[Abstract] The occurrence and epidemiology of drug-resistant HIV strains have been significantly changed in recent years, showing a relative stable or decline trend in high-income countries, whereas upward in low- and middle-income countries. More than 33 million patients are estimated to receive lifelong antiretroviral therapy in the year of 2030. The treatment fatigue will be inevitable. How to maintain good compliance is a challenge in practice. The occurrence and transmission of drug-resistant HIV strains due to missed dose will be at considerable risk. To effectively control HIV drug resistance, the following measures should be taken: ① strengthening the viral load surveillance, so as to prevent drug resistance: finding the viral rebound in time, modifying the compliance or revising the treatment regimen prior to the emergence of multiple drug resistance mutations and avoiding the accumulated mutation of drug resistance; ② modifying genotype drug resistance test method: establishing convenient and immediate test methods and combining with the reagents used for real-time viral load assay; ③ strengthening the surveillance of drug-resistant strains and including pre-treatment drug resistance, acquired drug resistance and early warning surveillance; ④ clarifying the drug resistance related with novel prevention strategies, including pre-exposure prophylaxis and treatment at acute phase; ⑤ establishing novel treatment model minimizing drug resistance, optimizing treatment services, supplying drugs continually, maintaining the follow-ups, reducing drop-outs and effectively evaluating, promoting and maintaining the compliance.

[Key words] human immunodeficiency virus; drug resistance; viral load; surveillance

1989 年 Larder 等^[1]报告,接受齐多夫定(zidovudine, AZT)治疗的 15 例艾滋病患者中,5 例分离的病毒株在体外培养中对 AZT 的半数抑制浓度提高了大约 100 倍,反转录酶的第 67、70、215 和 219 位密码子发生了突变,这是对艾滋病患者耐药的首次报道,由此开启了 HIV 耐药研究和监测的历程。目前,获得性耐药(acquired drug resistance, ADR)、传播性耐药(transmitted drug resistance, TDR)和治疗前耐药(pretreatment drug resistance, PDR)的趋势可大致概括为,在高收入

国家呈稳定或下降的趋势、在中低收入国家呈上升趋势,预防和控制耐药是实现艾滋病防治目标的现实挑战。

1 HIV-1 耐药毒株的流行现状

1.1 高收入国家 HIV-1 耐药毒株的流行现状 在加拿大进行的一项对 1992—2015 年间接接受抗病毒治疗的 13 281 名 HIV-1 感染者的回顾性队列研究显示,1996—2014 年,ADR 从 39% 下降为 3%;与 2011—2014 年开始治疗的感染者相比,1996—2000 年开始治疗的感染者拉米夫定/恩曲他滨[(lamivudine, 3TC)/(emtricitabine, FTC)]的 ADR 高 5.5 倍、其他核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)的

[基金项目] 国家传染病科技重大专项(2018ZX10721102-006)

[作者单位] 100071 北京,军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所全军艾滋病检测中心(李敬云)

[通信作者] 李敬云, E-mail: lijy@bmi.ac.cn

ADR 高 5.3 倍、非核苷类反转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) 的 ADR 高 4.7 倍、蛋白酶抑制剂 (protease inhibitor, PI) 的 ADR 高 24 倍; 使用 NNRTI 作为初始治疗方案、基线 CD4⁺ T 淋巴细胞 (CD4 细胞) 计数 < 200/μl、初始治疗的依从性差等是发生耐药的相关危险因素。发生耐药危险最大的依从性水平从 1996—2010 年的 60% ~ 80% 转变为 2011—2014 年的 < 40%, 说明治疗对依从性的容忍度提高^[2]。对 1997—2008 年间对在欧洲 6 国 (英国、意大利、德国、瑞典、西班牙、比利时) 接受抗病毒治疗的 20 323 例患者进行回顾性检测和分析, 结果显示至少携带 1 个耐药突变毒株的比例从 1997 年的 81% 减少到 2008 年的 71%, 对 NRTI 和 PI 耐药的病例显著减少, 对所有药物均耐药的病例从 2000 年的 32% 减少到 2008 年的 1%。男男性行为 (men who have sex with men, MSM) 人群、非 B 亚型病毒感染、不理想的治疗史、高等级方案治疗失败、长期抗 HIV 药物暴露等是检出耐药的相关危险因素^[3]。在瑞士和法国的研究中也得到了类似的结果^[4-5]。

据纳入了 212 项研究的系统综述报道, 1999—2013 年, 高收入国家 MSM 人群的 TDR 为 10.9% ~ 12.6%, 显著高于注射药物人群 (5.2% ~ 8.3%) 和异性性行为人群 (6.4% ~ 9.0%)^[6]。对欧洲 2008—2010 年 26 个国家的 4140 例新诊断未治疗的 HIV 感染者的研究显示, 总的 TDR 流行率是 8.3% (7.2% ~ 9.5%), 未呈现随时间的明显变化, 最常见的 TDR 是 NRTI 突变 (4.5%)、其次是 NNRTI 突变 (2.9%) 和 PI 突变 (2.0%)^[7]。英国的 TDR 从 2010 年的 8.1% 下降到 2013 年的 6.6%, 主要是 NRTI 相关突变的减少, MSM 人群中的 TDR 高于异性性行为人群 (8.7% vs. 6.4%)^[4]。1992—2015 年, 加拿大 6543 例从未治疗的成人 HIV 感染者, TDR 从 12% 增加到 18%, NNRTI 的 TDR 从 2005 年的 7% 增加到 2014 年的 14%, 而最近 2 年, NNRTI 的 TDR 和总的 TDR 从 2014 年的 14% 和 18% 分别下降为 2015 年的 11% 和 17%^[6]。

1.2 中低收入国家 HIV-1 耐药毒株的流行现状 据 WHO 在 2019 年发布的全球 HIV 耐药报告, 2014—2018 年向 WHO 报告耐药调查结果的 18 个国家中, 12 个国家初始一线抗病毒治疗的成人患者对依非韦伦 (efavirenz, EFV) 和 / 或奈韦拉平 (nevirapine, NVP) 的 PDR > 10%^[8]。女性患者对 NNRTI 的 PDR 大约是男性患者的 2 倍。另外一个具有较高 PDR 的人群是重新开始一线抗病毒治疗

和之前曾暴露过抗病毒药物的患者 (例如, 预防 HIV 母婴传播、曾经治疗过、暴露前和暴露后预防等)。在曾经暴露过药物开始一线治疗的患者中, 对 EFV 和 / 或 NVP 的 PDR 大约是从未暴露过药物患者的 3 倍。2012—2018 年在亚撒哈拉非洲 9 个国家的调查发现 50% 以上新诊断 HIV 感染的婴儿携带对 EFV 和 / 或 NVP 耐药的病毒株。在有些国家, 对 NRTI 的耐药水平 > 10%。Gupta 等^[9] 对 2014—2017 年发表的中低收入国家成人 ADR 的文献进行 Meta 分析, 结果显示接受抗病毒治疗的患者带有任一耐药突变的比例是 9.7%, 在含 NNRTI 方案治疗失败的患者中, 68% 存在 1 个以上耐药基因突变。在欧洲、北美、亚撒哈拉非洲和亚洲的 36 个国家, 在 1998—2015 年 1926 名使用含替诺福韦 (tenofovir, TDF) 的一线方案治疗失败的患者中, 亚撒哈拉非洲 TDF 耐药毒株的流行率最高 (57%), 治疗前的 CD4 细胞计数是与耐药相关性最强的变量^[10]。

2014—2016 年, 在南非对 18 岁以下儿童和青少年进行的调查显示, NNRTI 的 PDR 高达 63.7%^[11]。对 2014—2017 年发表的儿童患者 PDR 的文献进行系统综述, 确认了开始抗病毒治疗儿童患者的高耐药率 (NNRTI 耐药率为 49.3%, 范围是 7.5% ~ 100%), 特别是使用过母婴传播阻断的儿童患者, 7 项研究中有 4 项 NNRTI 的 PDR > 50%^[12]。在世界各地, 抗病毒治疗失败的儿童患者均存在高水平的 ADR, 高达 98% 的一线治疗失败的儿童患者携带对 2 类药物耐药的病毒, 其中 50% 有多个胸苷类似物突变^[11]。

中低收入国家所有高危人群的 TDR 都显著增长, 2004—2008 年和 2009—2013 年的 TDR 分别是 4.2% 和 7.8% (MSM 人群)、2.6% 和 4.1% (异性性行为高危人群)、2.4% 和 4.8% (注射药物人群), MSM 人群的 TDR 显著高于异性和注射药物人群^[12]。2013 年 5 月—2014 年 4 月, 在太平洋岛国巴布亚新几内亚, 对 123 例 30 岁以下的 HIV 新近感染者的研究显示, 2 个不同地区 NNRTI 的 TDR 分别是 16.1% 和 8.2%, NRTI 的 TDR 分别是 3.2% 和 3.3%^[13]。在其他一些中低收入国家和地区也观察到高水平的 NNRTI 的 TDR, 如在拉丁美洲和加勒比地区, 总的 TDR 水平是 7.7%, 2000—2015 年呈显著上升趋势, NNRTI 的 TDR 上升最为显著^[14]。

我国目前总体 TDR 较低, 但有升高趋势, 接受治疗患者的总的耐药率较低^[15]。对四川省 2010—2016 年抗病毒治疗失败的 7059 例患者的研

究显示,总的 ADR 为 5.47%,且随着治疗时间的延长呈上升趋势^[16]。对上海市 2017 年新诊断未治疗的 HIV 感染者的研究显示,317 例感染者总的 PDR 是 17.4%,NNRTI、NRTI 和 PI 的 PDR 分别是 16.4%、4.7% 和 0.6%^[17]。

1.3 药物更新换代是高收入国家耐药减少的主要原因 截至 2018 年 2 月,美国 FDA 共批准了 27 种抗 HIV 药物,包括 8 种 NRTI、5 种 NNRTI、9 种 PI、1 种融合抑制剂、1 种进入抑制剂和 3 种整合酶链转移抑制剂(integrase strand transfer inhibitor, INSTI),并批准了 12 个固定剂量合剂(fixed dose combination, FDC),有 11 种药物已不再推荐使用。新一代药物抗 HIV 活性更强、耐药遗传屏障更高、不良反应少、药代动力学和生物利用度显著改善,逐步取代了早期研发的药物,从而使耐药的发生率显著降低。

在 NRTI 类药物中,TDF 几乎全部替换了 AZT 和司他夫定(stavudine, D4T),由于 TDF 的耐受性和药代动力学特征更为优越^[18],使用含 TDF 的一线方案治疗失败时,NRTI 的耐药突变较少,可供二线治疗选择的 NRTI 更多;使用 D4T 治疗的患者不良反应发生率较高^[19],我国 2010 年起用 AZT 或 TDF 取代了 D4T,相应地,2011—2014 或 2015 年,我国一线抗病毒治疗的病毒学失败率从 16.2% 下降到 6.4%,耐药率从 5.4% 减少为 1.1%^[20]。

第一代 NNRTI 中的地拉韦定(delavirdine, DLV)和 NVP 不良反应较为严重、易产生耐药和交叉耐药,目前已几乎被排除出临床治疗药物,EFV 是唯一仍在使用的第一代 NNRTI。第二代 NNRTI(依曲韦林和利匹韦林)耐药的遗传屏障显著提高,药物适应了反转录酶的口袋结构,即使存在突变,也能够通过再调整或再定位而保持与酶的结合。

第一代 PI 多数是多肽,代谢清除率高、半衰期短、口服生物利用度差、胃肠道不良反应多,易发生耐药。第二代 PI[洛匹那韦、福沙、替拉那韦、达芦那韦(darunavir, DRV)]具有更好的药理学特征,不良反应更少、能够有效抑制对第一代 PI 多耐药的病毒株。最新的 PI 中,DRV 是磺胺类非多肽药物,具有独特而柔韧的三维结构,抗 HIV 活性很强、半衰期长(15 h),可每日服药 1 次。利托那韦增强的 DRV 对有多个 PI 耐药突变的毒株也有效^[21],且耐药的遗传屏障很高^[22-23]。

INSTI 竞争性结合于 HIV-1 整合酶的活性位点,抑制整合过程中的链转移。目前已有

3 个 INSTI 被美国 FDA 批准,分别是雷特格韦(raltegravir, RAL)、埃替拉韦(elvitegravir, EVG)和多替拉韦(dolutegravir, DTG)。RAL 和 EVG 被称为第一代 INSTI,耐药的遗传屏障低而且有交叉耐药现象。DTG 是第二代 INSTI,比第一代药物与整合酶结合的半衰期更长,对第一代 INSTI 耐药的病毒株也有效,有更高的耐药遗传屏障^[24]。

药物剂型的简化对于提高患者依从性、减少耐药发生发挥了非常重要的作用。1997 年,美国 FDA 批准了首个 FDC,是含有 AZT 和 3TC 的药片,使患者每天需要服用的药片数由抗病毒治疗之初的大约 20 片减少为 3 片,显著降低了服药负担。此后,陆续有更多的 FDC 研发和使用。每天服用 1 片 FDC 的依从性在任何层面都显著好于每天服用多片药物^[25]。Maitland 等^[26]发现阿巴卡韦(abacavir, ABC)/3TC 的 FDC 每天服用 1 次,与 ABC 和 3TC 分开每天服用 1 次相比,94 例患者在 8 周的观察期内,总体服药依从性、剂量依从性和时间依从性分别从 96.6%、91.9% 和 86.3% 提高到 99.2%、97.1% 和 95.5%。而且,两药的 FDC 也有助于提高患者同时服用的第三种药的依从性^[27]。

1.4 全球存在耐药毒株发生和流行的风险 随着扩大治疗策略的实施,每年有数百万 HIV 感染者开始抗病毒治疗,预计到 2030 年全球接受治疗的人数将达到 3300 万。如此庞大的人群需要保持终生抗病毒治疗,极易出现治疗疲劳,长期保持良好的依从性是巨大的挑战。而且,病毒只是被抑制而并未清除,在旷日持久的药物压力下病毒低水平复制,一旦由于依从性不好,病毒将快速复制,释放出携带复杂耐药突变的病毒,存在产生和传播耐药毒株的巨大风险。全球 59 个国家 12 000 多个治疗门诊的 HIV 耐药早期预警监测发现,2004—2014 年接受治疗患者,20% 在开始治疗后 1 年内失访,73% 不能坚持治疗,36% 的门诊发生过药物供应中断,基于这个结果,WHO 在 2016 年发出了全球 HIV 耐药的预警报告^[28]。

HIV 耐药对艾滋病死亡、新发感染和治疗花费都具有重大影响。耐药的患者更难取得病毒的抑制,有更大危险发生病毒学失败,更容易中断治疗,更大可能获得新的耐药突变,因而发生更多艾滋病相关的死亡和新发感染,并不得不花费更多的钱维持治疗^[29]。这可能抵消已经取得的扩大治疗的成果,影响艾滋病防治目标的实现。

2 控制 HIV 耐药存在的问题与对策措施

2.1 加强病毒载量监测以预防耐药发生 耐药基因突变是 HIV 感染新细胞时,在反转录过程中发生的,因此,耐药与病毒复制密切相关。病毒载量提示病毒复制的水平,与 HIV 耐药互为因果,相互促进,病毒载量高则耐药毒株产生和传播的危险大。

加强对治疗患者的病毒载量监测,能够及时发现病毒反弹,在多个耐药突变出现前改善患者依从性或调整治疗方案,避免耐药突变积累,从而预防耐药的发生和传播。病毒载量检测应确保及时有效,可适当增加检测频率、使用更低的定义病毒学失败的病毒载量阈值等。WHO 建议在资源有限的国家应扩大病毒载量监测,特别是对于耐药遗传屏障比较低的 NNRTI^[30]。总统紧急援助计划 (president's emergency plan for aids relief, PEPFAR) 项目支持的国家已经用病毒载量取代 CD4 细胞计数监测抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 是否成功^[26]。未来,多数国家将扩大病毒载量监测,预计 2016—2021 年全球对病毒载量检测试剂的需求将显著增加^[27]。美国成人和青少年抗病毒治疗指南推荐 ART 病毒学失败的病毒载量阈值为 200 copies/ml^[31]。《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》^[32]也推荐病毒学失败的病毒载量的阈值为 200 copies/ml。低水平病毒血症 (low level viremia, LLV) 指的是病毒载量在检测限 (20 ~ 50 copies/ml) 到 1000 copies/ml 范围内的病毒血症;一过性或持续的 LLV 与耐药发生和病毒学失败的危险增加显著相关,还可能发生免疫激活和耐药病毒的传播^[29]。在法国,2014 年与 2009 年相比,高水平病毒载量 (> 500 copies/ml) 患者的耐药率显著降低,但 LLV (病毒载量 < 500 copies/ml) 的患者,2014 年与 2009 年的耐药率相比无显著差异^[5]。对 PI、NNRTI 或者 INSTI 耐药毒株的流行率,在病毒载量 200 copies/ml 以上和以下没有显著性差异,LLV 期间检出耐药突变与治疗失败的危险增大显著相关。因此,应对 LLV 患者进行基因型耐药检测,如检出耐药应考虑改变治疗方案。

2.2 改进基因型耐药检测方法 基于 Sanger 测序的基因型耐药检测是目前使用最广泛的 HIV 耐药检测方法,尽管相对来说廉价、简便、快速,但是对病毒基因进行扩增测序和序列比对在医院和现场仍难以应用,需要建立更为廉价的、对技术和实验室条件要求低的即时 (point of care, POC) 检测方法,最好能够与 POC 病毒载量检测试剂联

合应用。另外,由于 HIV 基因序列具有高度的异质性,Sanger 测序经常出现一个位置多个碱基的情况,也就是混合碱基,使得序列解读十分困难,需要建立标准化的处理混合碱基的方法,并评估序列的质量,加强实验室间的比对。还应建立可检出 LLV 耐药毒株的实验方法,简化序列比对和耐药突变的解释方法,以便临床医生使用。评估我国复杂毒株背景下耐药基因突变的表型和临床意义,建立适合我国毒株特点的耐药序列数据库。优化工作机制,根据治疗需求检测并及时反馈结果,真正使耐药检测服务于临床治疗。

采用高敏感的二代测序方法进行 HIV 基因型耐药检测是近几年研究的热点,但目前尚难常规应用,需要解决的主要问题是:如何对产生的大量序列进行质量控制和生物信息学分析,需要建立标准化的方法和流程;还需要进一步明确劣势耐药毒株的临床和流行病学意义。

2.3 加强对耐药毒株流行的监测 通过监测和分析,获得 HIV 耐药毒株流行现状和趋势的报告,为国家制定抗病毒治疗及其相关政策提供依据。2015 年,WHO 更新了 HIV 耐药监测方案,推荐在所有开始 ART 的患者中开展耐药监测,不论感染时间多长和之前是否暴露过抗病毒药物,均监测 PDR 和 ADR。应定期在全国范围内进行具有代表性的 HIV 耐药调查,提供国家层面具有代表性的 HIV 耐药数据,以指导在人群水平选择和优化治疗方案及实施国家艾滋病防治项目^[33]。应同时进行 PDR 和 ADR 调查,以优化资源配置及利用实验室能力,提高成本效益^[34]。

应将 HIV 耐药监测与病毒载量监测结合起来,如果观察到不理想的病毒载量抑制,就应进行 PDR 调查,分析其是否为病毒抑制不理想的原因,ADR 是否正在发生和传播;还应审查早期预警指标,查找病毒抑制不理想和耐药发生的可能原因。

2.4 系统研究新型防治策略的耐药问题 2016 年,WHO 推荐对所有 HIV 感染者在诊断以后尽快开始治疗,在一定意义上把治疗作为管理传染源的手段,通过抗病毒治疗降低病毒载量,减少传播^[35]。2015 年 9 月,WHO 推荐 HIV 感染的危险人群通过暴露前预防 (pre-exposure prophylaxis, PrEP) HIV 感染^[36],这些都是基于抗病毒药物的新型防治策略,已有大量研究证实这些策略能够有效减少 HIV 新发感染。但是,大规模增加抗病毒药物的使用,对未感觉有病和未感染的人群用药,怎样保持其依从性?是否有可能增加治疗人群的 ADR 和未治疗人群的 TDR,应该如何防控,

是亟待研究的问题。

尽管目前观察到 PrEP 的耐药水平不高^[37], 但相关的研究还不多, 且主要是临床试验, 实际应用中的耐药发生水平怎样? 还罕有报道。未来随着 PrEP 策略的广泛应用, 耐药是否可能显著增加, 须要密切关注。研究 PrEP 相关的耐药应特别注意, 一是拟使用 PrEP 的人是否有常规血清学方法难以诊断的急性 HIV 感染? 研究证实, 发生耐药危险最大的是使用 PrEP 时已经发生急性 HIV 感染者, 药物选择出来的耐药毒株可能导致后续临床抗病毒治疗的失败, 因此, 应对每一名拟使用 PrEP 的高危暴露者进行全面的 HIV 感染检测, 排除急性感染者; 二是耐药毒株的暴露可能导致 PrEP 的失败, 应分析临床治疗耐药与 PrEP 耐药的交叉关系和交互影响, 对 PrEP 失败发生感染的人员进行全面的病毒耐药性鉴定; 三是监测使用 PrEP 高危暴露者的服药依从性, 除了自我报告的依从性以外, 还应选择一部分人员进行血药浓度监测, 获得真实的依从性数据^[38]。

应监测扩大治疗后的耐药毒株发生和流行情况, 关注早期治疗的耐药发生特点, 在常规 ADR 监测中根据基线 CD4 细胞计数对人群分组, 比较不同基线情况下的服药依从性和耐药发生情况, 从而评估早期治疗的耐药发生规律。

2.5 建立可有效减少耐药的新型防治模式 应建立 HIV 感染诊断、抗病毒治疗、病毒载量及耐药检测紧密衔接的工作模式, 使患者能在一个地点完成诊断和检测、依从性教育和评估、取药及入院治疗等所有的事项, 并根据临床指征进行病毒载量和耐药检测, 及时反馈结果; 应优化抗病毒治疗服务, 确保药物供应不中断, 最大限度保持治疗、减少脱落, 有效评估、促进和保持依从性, 特别是对青少年、孕妇、哺乳期妇女等关键人群。应全面梳理患者、医院或医疗体系中与耐药发生相关的因素并及时纠正, 审查抗病毒治疗、暴露前后预防的相关指南和方案, 分析其中潜在的导致耐药的风险^[30]。

全面梳理与耐药发生相关的因素, 优化治疗服务, 包括: ①加强对医务人员的培训, 使他们能够正确理解病毒载量和基因型耐药检测的临床和流行病学意义, 解读耐药基因突变, 根据检测结果调整治疗策略。②加强对患者的教育, 介绍耐药发生和影响的相关知识, 医患共同梳理分析易导致耐药的个体因素, 建立个体化的依从性保持和促进的方法, 强化家庭和社会支持, 促使患者主动采取措施避免和减少耐药。③全面改善

ART 相关服务, 确保药物供应充足不断供、检测及时能快速获得结果、试剂性能优异并能够及时获取、高水平的治疗保持和依从性促进。应将 HIV 耐药的控制和预防作为国家艾滋病防治策略的一部分, 设立固定的预算, 确保能够定期实施。

④强化实验室能力建设和质量支持: 病毒载量和基因型耐药检测包括核酸提取纯化、扩增、测序及序列解读等步骤, 技术难度大, 要求较高技术水平和实验室条件。应加强对技术人员的培训, 不仅熟练掌握检测技能, 还能够正确解读结果和与临床沟通。应加强检测的质量控制, 包括防止污染、混合碱基的处理、基因序列的编辑拼接、结果的解释等, 应定期进行检测结果的室间比对和能力验证。

【参考文献】

- [1] Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy [J]. *Science*, 1989, 243(4899):1731-1734.
- [2] Rocheleau G, Brumme CJ, Shoveller J, et al. Longitudinal trends of HIV drug resistance in a large Canadian cohort, 1996-2016 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(2):185-191.
- [3] De Luca A, Dunn D, Zazzi M, et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(8):1216-1220.
- [4] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: a 15-year prospective cohort analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(10):1310-1317.
- [5] Assoumou L, Descamps D, Yerly S, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/ml in 2009: a French nationwide study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(6):1400-1405.
- [6] Pham QD, Wilson DP, Law MG, et al. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis [J]. *AIDS*, 2014, 28(18):2751-2762.
- [7] Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, et al. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(5):655-663.
- [8] World Health Organization. HIV drug resistance report 2019 [R]. Geneva: WHO, 2019.
- [9] Gupta RK, Gregson J, Parkin N, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3):346-355.
- [10] The TenoRes Study Group. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(5):565-575.
- [11] World Health Organization. HIV drug resistance report 2017 [R]. Geneva: WHO, 2017.
- [12] Pham QD, Wilson DP, Law MG, et al. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis [J]. *AIDS*, 2014, 28(18):2751-2762.
- [13] Lavu E, Kave E, Mosoro E, et al. High levels of transmitted HIV drug resistance in a study in Papua New Guinea [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0170265.
- [14] Santiago AR, Omar S, Soo-Yon R, et al. Surveillance of HIV

- transmitted drug resistance in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0158560.
- [15] 吴亚松, 马焯. HIV 耐药评估和预防策略 [J]. *传染病信息*, 2017, 30(6):351-354.
- [16] Dong K, Ye L, Leng Y, *et al.* Prevalence of HIV-1 drug resistance among patients with antiretroviral therapy failure in Sichuan, China, 2010-2016 [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 247(1):1-12.
- [17] Wang Z, Zhang M, Zhang R, *et al.* Diversity of HIV-1 genotypes and high prevalence of pretreatment drug resistance in newly diagnosed HIV-infected patients in Shanghai, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):313.
- [18] Von Wyl V, Yerly S, Böni J, *et al.* Incidence of HIV-1 drug resistance among antiretroviral treatment-naïve individuals starting modern therapy combinations [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(1):131-140.
- [19] 罗晓璐, 磨立达, 魏振满. 3组常用一线抗 HIV 药物疗效观察 [J]. *传染病信息*, 2017, 30(6):342-345.
- [20] Liu P, Liao L, Xu W, *et al.* Adherence, virological outcome, and drug resistance in Chinese HIV patients receiving first-line antiretroviral therapy from 2011 to 2015 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(50):e13555.
- [21] Taiwo BO, Hicks CB. Darunavir: an overview of an HIV protease inhibitor developed to overcome drug resistance [J]. *AIDS Read*, 2007, 17(3):151-156.
- [22] McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults [J]. *Drugs*, 2009, 69(4):477-503.
- [23] Boffito M, Miralles D, Hill A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients [J]. *HIV Clin Trials*, 2008, 9(6):418-427.
- [24] Anstett K, Brenner B, Mesplede T, *et al.* HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors [J]. *Retrovirology*, 2017, 14:36.
- [25] Clay PG, Nag S, Graham CM, *et al.* Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42):e1677.
- [26] Maitland D, Jackson A, Osorio J, *et al.* Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy [J]. *HIV Med*, 2008, 9:667-672.
- [27] Kauf TL, Davis KL, Earnshaw SR, *et al.* Spillover adherence effects of fixed-dose combination HIV therapy [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6:155-164.
- [28] World Health Organization. Global report on early warning indicators of HIV drug resistance, technical report, 2016 [R]. Geneva: WHO, 2016.
- [29] Phillips AN, Stover J, Cambiano V, *et al.* Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS-associated mortality, new infections, and antiretroviral therapy program costs in Sub-Saharan Africa [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(9):1362-1365.
- [30] World Health Organization. Global action plan on HIV drug resistance 2017-2021 [R]. Geneva: WHO, 2017.
- [31] DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. [EB/OL]. [2019-11-06]. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL003536.pdf>.
- [32] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. *协和医学杂志*, 2019, 10(1):41-63.
- [33] World Health Organization. HIV drug resistance surveillance guidance: 2015 update [EB/OL]. [2019-11-06]. <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hiv-drug-resistance-2015-update/en/>.
- [34] World Health Organization. Guidance for sampling ART clinics in countries combining surveillance of pre-treatment HIV drug resistance and acquired HIV drug resistance at 12 and 48+ months [R]. Geneva: WHO, 2017.
- [35] World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach, second edition, 2016 [EB/OL]. [2019-11-06]. <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.
- [36] World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV [EB/OL]. [2019-11-06]. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>.
- [37] Parikh UM, Mellors JW. Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis? [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2016, 11(1):49-55.
- [38] Dimitrov DT, Boily MC, Hallett TB, *et al.* How much do we know about drug resistance due to PrEP use analysis of experts' opinion and its influence on the projected public health impact [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158620.

(2019-08-25 收稿 2019-12-07 修回)
(本文编辑 赵雅琳)