

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.005

# HIV 低病毒载量患者耐药检测的可行性及临床预后研究<sup>\*</sup>

杨壁琤

云南省传染病医院检验科, 云南昆明 650301

**摘要:**目的 评价人类免疫缺陷病毒(HIV)低病毒载量患者全血样本 HIV 前病毒 DNA 基因型耐药性检测(DNA GRT)与血浆 HIV-RNA 基因型耐药性检测 RNA GRT)的可行性,并分析 HIV 低病毒载量患者的临床预后。方法 收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月云南省传染病医院低病毒载量(HIV RNA 在 200~1 000 copy/mL)样本 212 份,进行 RNA GRT。同时抽取 40 份样本分别进行 DNA GRT。比较 2 种方法的扩增效果,以及 2 种方法检测 40 例样本的耐药结果;分析低病毒载量样本的耐药情况及低病毒载量对临床治疗效果的影响。结果 进行 RNA GRT 的 212 份样本中扩增成功 107 份,扩增率为 59.22%;进行 DNA GRT 的 40 份样本扩增成功 24 例,扩增率为 60.0%。2 种方法联合检测总扩增率为 90%(36/40)。40 份样本中采用两种方法共同获得耐药检测结果的有 21 份,其中 2 种方法检测结果完全一致的样本有 10 份(47.62%),蛋白酶类耐药突变位点不一致的样本有 2 份(9.52%),核苷类和非核苷类耐药突变位点不一致的样本有 9 份(42.86%)。107 份 RNA GRT 扩增成功的样本中,持续性低病毒载量的耐药率为 48.28%(14/29),一过性低病毒载量的耐药率为 41.38%(12/29),基线低病毒载量的耐药率为 6.25%(1/16)。29 份持续性低病毒载量样本中,在后期 12 个月随访中有 14 例(48.28%)病毒载量 < 50 copy/mL,有 2 例(6.90%)病毒载量 > 1 000 copy/mL。16 例基线低病毒载量样本中,在后期 12 个月随访中有 1 例(6.25%)出现病毒载量 > 1 000 copy/mL,其余病毒载量均 < 50 copy/mL。结论 HIV 低病毒载量患者进行耐药检测是可行的,应尽早识别耐药突变位点更换治疗方案,预防后期治疗失败。

**关键词:**人类免疫缺陷病毒; 耐药; 低病毒载量; 基因型耐药性检测; DNA; RNA

中图分类号:R512.91

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)03-0308-05

## Feasibility and clinical effect of HIV drug resistance testing in patients with low viral load<sup>\*</sup>

YANG Bihui

Department of Clinical Laboratory, Yunnan Provincial Infectious Disease Hospital,  
Kunming, Yunnan 650301, China

**Abstract: Objective** To explore the feasibility of HIV proviral DNA genotypic resistance test (DNA GRT) and HIV RNA genotypic resistance (RNA GRT) in whole blood samples from patients with low viral load, and to analyze the clinical prognosis of HIV patients with low viral load of HIV. **Methods** A total of 212 samples with low viral load (HIV RNA from 200 to 1 000 copy/mL) were collected from Yunnan Provincial Infectious Disease Hospital from January 2018 to December 2021 for RNA GRT. At the same time, 40 samples were extracted for DNA GRT. The amplification effects of the two methods were compared, as well as the results of drug resistance of two methods; the drug resistance in low viral load samples and the impact of low viral load on clinical outcomes were analyzed. **Results** Among the 212 samples with RNA GRT, 107 samples were successfully amplified, with an amplification rate of 59.22%; among the 40 samples with DNA GRT, 24 samples were successfully amplified, with an amplification rate of 60.0%. The combined amplification rate of the two methods was 90% (36/40). Among the 40 samples, 21 samples (47.62%) were successfully amplified by the two methods together, including 10 samples (47.62%) with complete concordance, 2 samples (9.52%) with discordant protease resistance mutation sites and 9 samples (42.86%) with discordant nucleoside and non-nucleoside resistance mutation sites. Among the 107 samples with successful RNA GRT amplification, the resistance rate was 48.28% (14/29) of persistent low viral load, 41.38% (12/29) of transient low viral load and 6.25% (1/16) of baseline low viral load. Among 29 samples with persistent low viral load, 14 samples (48.28%) had viral loads < 50 copy/mL and 2 samples (6.90%) had viral loads > 1 000 copy/mL at the late 12-month follow-up. Among 16 samples with baseline low viral load, 1 sample (6.25%) had a viral load > 1

\* 基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(2022J0223)。

作者简介:杨壁琤,女,主管技师,主要从事 HIV 分子生物方向的研究。

000 copy/mL at the later 12-month follow-up, and the rest samples had a viral load < 50 copy/mL.

**Conclusion** Drug resistance testing is feasible in patients with low HIV viral loads, and resistance mutation sites should be identified as early as possible to change treatment regimens and prevent late treatment failure.

**Key words:** HIV; drug resistance; low viral load; genotypic resistance test; DNA; RNA

通过有效的抗病毒治疗,目前艾滋病遏制已取得了较大的进展,艾滋病病死率下降,尽管取得了这些成效,但低病毒载量对于治疗效果仍具有挑战性。当血浆中病毒载量较低或无法检测到时,从血浆中获取病毒进行耐药检测成功率会降低,这就需要一种替代方法来进行耐药检测。从全血中提取前病毒 DNA 可以进行耐药检测,并且可以为抗病毒治疗提供耐药检测信息<sup>[1]</sup>。但国外有些研究表明抗病毒治疗启动前病毒 DNA 基因型耐药性检测(DNA GRT)与治疗前血浆中 HIV RNA 基因型耐药性检测(RNA GRT)结果相比,DNA GRT 并不能识别所有的耐药突变位点<sup>[2-3]</sup>,而有研究则发现二者之间存在良好的一致性<sup>[4-5]</sup>,但我国相关研究报道较少。故本研究探讨了低病毒载量样本 RNA GRT 和 DNA GRT 扩增率及 2 种方法检测结果的一致性,并分析了低病毒载量耐药对治疗的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月云南省传染病医院 HIV 低病毒载量(HIV RNA 在 200~1 000 copy/mL)样本 212 份,包括血浆和全血,其中昆明市 105 份、曲靖市 57 份、红河哈尼族彝族自治州 50 份;男 120 例(57%),女 92(43%)例;平均年龄(43.0±13.2)岁;病毒载量 200~500 copy/mL 样本 113 份,>500~1 000 copy/mL 样本 99 份。本研究中涉及 4 种类型的低病毒载量情况:(1)基线低病毒载量;(2)抗病毒治疗失败后的低病毒载量,即抗病毒治疗时间>6 个月,且抗病毒治疗失败(HIV RNA>1 000 copy/mL),每次病毒载量检测间隔时间>6 个月,目前处于低病毒载量;(3)持续性低病毒载量,即抗病毒治疗时间>6 个月,每次病毒载量检测间隔时间>6 个月,至少连续 2 次出现低病毒载量;(4)一过性低病毒载量,即在达到病毒学抑制(HIV RNA<50 copy/mL)后单独出现过一次低病毒载量,之后再次呈现病毒学抑制。

## 1.2 方法

**1.2.1 RNA GRT** 212 份低病毒载量标本全部进行 RNA GRT。采用德国 Qiagen 公司 QIAamp Viral RNAMini Kit 试剂盒从血浆中抽提 HIV RNA,进行 HIV RNA 核酸提取和基因扩增。把 1 mL 血浆进行超速离心(23 000 r/min)60 min,弃去多余的上清液后进行核酸提取。提取的 RNA 通过 in-house 耐药检测方法进行巢式聚合酶链反应扩增蛋白酶区和反转录酶区基因序列,扩增产物递交云南科耀生物公司进行 Sanger 测序。

**1.2.2 DNA GRT** 从昆明市挑选 40 份全血样本进行 DNA GRT。使用海力特核酸提取试剂从全血中提取 HIV cDNA,进行全血 HIV cDNA 核酸提取和基因扩增。通过 in-house 耐药检测方法,进行巢式聚合酶链反应扩增蛋白酶区和反转录酶区基因序列,委托海力特公司完成 Sanger 测序得到蛋白酶区和反转录酶区基因序列。

**1.2.3 序列分析及应用** 整理序列提交美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库获得耐药位点和耐药程度分析结果。耐药程度分为敏感(S)、潜在耐药(P)、低度耐药(L)、中度耐药(I)、高度耐药(H),敏感和潜在耐药判定为敏感毒株,低度耐药、中度耐药和高度耐药判定为耐药毒株。

**1.3 观察指标** (1)低病毒载量样本的扩增效果;(2)评价 RNA GRT 和 DNA GRT 2 种方法检测结果的一致性;(3)低病毒载量的耐药情况;(4)低病毒载量对临床治疗效果的影响。

**1.3 统计学处理** 采用 Excel 2010 进行数据收集和整理。

## 2 结果

### 2.1 低病毒载量样本的扩增效果

**2.1.1 RNA GRT** 212 份样本中扩增成功 107 份,扩增率为 59.22%。其中昆明市未经反复冻融样本 105 份,扩增成功 67 份,扩增率为 63.81%,曲靖市、红河哈尼族彝族自治州反复冻融样本 107 份,扩增成功 40 份,扩增率为 37.38%。病毒载量在 200~500 copy/mL 的标本扩增率为 44.25%(50/113),>500~1 000 copy/mL 的标本扩增率为 57.58%(57/99)。

**2.1.2 DNA GRT** 检测的 40 份标本中,扩增成功 24 例,扩增率为 60.0%。

**2.1.3 RNA GRT 联合 DNA GRT** 40 份样本中 RNA GRT 联合 DNA GRT 总扩增率为 90.0%(36/40),其中 2 种方法共同扩增成功 21 份。

**2.2 低病毒载量的耐药情况分析** 107 份 RNA GRT 扩增成功的样本中,有 32 份是经过抗病毒治疗失败后的低病毒载量,有 30 份是持续性低病毒载量,有 29 份是一过性低病毒载量,有 16 份是基线低病毒载量。30 份持续性低病毒载量样本中,有 2 份样本为同一患者不同时间点检测结果,经过 8 个月该患者耐药位点增加 2 个(K219Q、P225H)且耐药程度加深。持续性和一过性低病毒载量患者初始治疗方案基于齐多夫定(AZT)/替诺福韦(TDF)+拉米夫定(3TC)+依非韦伦(EFV)/奈韦拉平(NVP)有 55 例,

基于 AZT+3TC+LPV/洛匹那韦/利托那韦(r)有 2 例,基于艾维雷韦/考比司他(EVG/c)/恩曲他滨(FTC)/丙酚替诺福韦(TAF)有 1 例。持续性低病毒载量耐药发生率为 48.28%(14/29),一过性低病毒载量耐药发生率为 41.38%(12/29)。持续性和一过性低病毒载量患者核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)耐药突变位点主要为 M184V,非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)耐药突变位点主要为 E138Q/A,这两类低病毒载量患者各有 1 例检出蛋白酶抑制剂(PI)耐药突变位点。持续性和一过性低病毒载量患者对 AZT、3TC、TDF 的耐药率均为 6.89%、27.59%、6.89%,对 EFV、NVP 的耐药率均为 27.59%、31.03%,对 LPV/r 的耐药率均为 3.45%。16 例基线低病毒载量患者中有 1 例检出 NRTIs 耐药突变位点 M41L,引起

AZT 低度耐药,耐药率为 6.25%。见表 1。

**2.3 共同扩增标本的 2 种方法耐药突变位点检测结果比较** 2 种方法共同扩增成功的 21 份样本中,10 份样本(47.62%)使用 2 种方法检出的耐药结果完全一致。RNA GRT 共检出 40 个主要耐药突变位点, DNA GRT 共检出 17 个主要耐药突变位点;有 8 份样本在 RNA GRT 中是检出耐药突变位点而在 DNA GRT 中是耐药位点缺失;有 1 份样本在 DNA GRT 中是检出耐药突变位点而在 RNA GRT 中是耐药位点缺失;有 2 份样本在 RNA GRT 中检出耐药突变位点但在 DNA GRT 中出现混合碱基引起不一致。PI 耐药突变位点的不一致率为 9.52%(2/21),NRTIs 和 NNRTIs 耐药突变位点的不一致率均为 42.86%(9/21)。见表 2。

表 1 低病毒载量耐药突变位点情况

低病毒载量类别	n	PIs		NRTIs		NNRTIs	
		位点	次数[n(%)]	位点	次数[n(%)]	位点	次数[n(%)]
持续性	29	L10V	1(3.45)	M184V/I	8(27.59)	E138Q/A	5(17.24)
			M46I		1(3.45)		K219Q
				D67N	2(6.90)	K103N	3(10.34)
				K70R	2(6.90)	G190A/S	3(10.34)
				T69D	1(3.45)	Y181C	2(6.90)
				T215Y	1(3.45)	K101E	2(6.90)
						P225H	2(6.90)
						M230L	1(3.45)
一过性	29	M46I	1(3.45)	M184V/I	5(17.24)	E138Q/A	5(17.24)
			I54V		1(3.45)		M41L
		V82A	1(3.45)	D67N	2(6.90)	G190E	2(6.90)
				K70E	1(3.45)	Y188L	2(6.90)
				T215Y	1(3.45)	H221Y	2(6.90)
						K101H	1(3.45)
						V179D	1(3.45)
						Y181C	1(3.45)
基线	16			M41L	1(6.25)	V106I	1(3.45)

表 2 2 种方法检测不一致耐药突变位点情况

编号	低病毒载量类别	PI		NRTIs		NNRTIs	
		RNA GRT	DNA GRT	RNA GRT	DNA GRT	RNA GRT	DNA GRT
45	一过性	NONE	NONE	M184V	NONE	Y188L	NONE
54	持续性	M46I、L10F	NONE	D67N、K70R、K219Q	NONE	E138A	E138A
58	失败后	M46I、I54V、V82A	NONE	M184V、T215Y	M184V、T215Y	K101P、Y188I、G190A	K101P、Y188I、G190A
60	失败后	NONE	NONE	M184V	NONE	K103N、H221Y	NONE
61	持续性	NONE	NONE	M184V	M184MV	V179E、Y181C	V179E、Y181YC
68	持续性	NONE	NONE	M184V、K219Q	NONE	V106M、V179D、M230L	NONE
71	持续性	NONE	NONE	NONE	M184V	NONE	M230I
79	一过性	NONE	NONE	M41L、M184V	NONE	K103N、Y188L	NONE

续表 2 2 种方法检测不一致耐药突变位点情况

编号	低病毒载量类别	PI		NRTIs		NNRTIs	
		RNA GRT	DNA GRT	RNA GRT	DNA GRT	RNA GRT	DNA GRT
83	持续性	NONE	NONE	M184V	NONE	K103N,P225H	K103KN
88	一过性	NONE	NONE	NONE	NONE	K103N	NONE
89	持续性	NONE	NONE	M184V	M184MIV	V179D,Y181C	V179D,Y181YC

注: NONE 表示未检出耐药突变位点。

**2.4 低病毒载量对临床治疗效果的影响** 29 份持续性低病毒载量样本中, 在 12 个月随访中有 14 份 (48.27%) 病毒载量 < 50 copy/mL, 有 13 份 (44.83%) 病毒载量在 >50~1 000 copy/mL, 有 2 份 (6.90%) 病毒载量 >1 000 copy/mL。16 份基线低病毒载量样本中, 在 12 个月随访中有 1 份 (6.25%) 出现病毒载量 >1 000 copy/mL, 其余病毒载量均 <50 copy/mL。

### 3 讨论

无论是在全球范围还是在中国国内, HIV 耐药检测都需引起高度重视, 通过耐药结果可监测整个抗病毒治疗过程的有效性<sup>[6-8]</sup>。在发达国家, 一旦患者 HIV RNA 病毒载量 >50 copy/mL, 立即给予干预如加强随访, 耐药检测, 药代动力学评估, 甚至更换治疗药物。在我国由于医疗资源有限, 只针对患者抗病毒治疗 1 年以上且病毒载量 >1 000 copy/mL 时进行耐药基因型检测, 根据检测结果更换药物。当病毒载量 ≤1 000 copy/mL 时, 往往血浆 RNA GRT 扩增成功率不高, 只有 60% 左右<sup>[9]</sup>, 加上目前指南尚无明确指导性方案及处理原则, 因此导致治疗后病毒载量在 >50~1 000 copy/mL 的患者临床管理处于“灰色地带”, 同时低病毒载量是目前实验室耐药监测中的盲区。在抗病毒治疗期间由于药物选择性压力产生的耐药毒株可能潜伏在病毒库中, 那么当血浆中病毒载量较低或无法检测到时, 血细胞中的前病毒 DNA GRT 可能有助于指导更换药物<sup>[10]</sup>。

本研究发现, 低病毒载量未经反复冻融样本及时检测可提高血浆 RNA GRT 扩增率, 且病毒载量越高扩增成功率越高。RNA GRT 联合 DNA GRT 总扩增率可以达到 90.0%。对于低病毒载量样本, 全血中前病毒 DNA GRT 与血浆中 RNA GRT 结果之间存在一定的关联性, 相对于 RNA GRT, DNA GRT 会有一定程度的耐药信息丢失。在本研究中只有基线低病毒载量样本 2 种方法检测结果呈现出高度的一致性, 这与之前的一些研究结果相似<sup>[11-12]</sup>, 有报道只有在没有发生抗病毒治疗失败的情况下二者检测结果才具有高度的一致性<sup>[13]</sup>。DNA GRT 可能无法检测到所有随时间发生变化的耐药突变位点<sup>[14]</sup>。本研究中 DNA GRT 检测出耐药位点而 RNA GRT 未检测出, 可能是耐药位点的积累经历了这 4 个阶段: (1) HIV DAN 碱基出现优势耐药突变位点; (2) HIV DNA 的优势耐药突变位点被复制扩增, 开始出现耐

药病毒; (3) 随着优势耐药突变位点的积累及耐药病毒复制, 可能出现低病毒血症; (4) 耐药病毒快速增加, 临床表现为病毒反弹或治疗失败<sup>[15]</sup>。尽管 RNA GRT 可能更直接地反映患者体内耐药情况, 但 HIV 前病毒 DNA 也能在一定程度上反映患者耐药情况, 并能将耐药出现的时间点提前。RNA GRT 检测出耐药位点而 DNA GRT 未检测出的原因可能为 HIV 病毒耐药基因 PCR 模板来源于全血中的 HIV 前病毒 DNA, 所采用的 Sanger 测序策略通过优先测序总序列中丰度占比最高的优势 DNA 序列, 这些优势序列的占比理论上要超过总序列数的 40%, 更加倾向于检测优势耐药毒株。HIV DAN 水平的耐药突变信息, 代表 HIV 感染者外周血 HIV 储存库中的优势耐药毒株, 在 DNA 突变位点未成为优势耐药突变位点时仍可转录出突变的病毒, 这是 Sanger 测序的局限性。在接下来的研究中有必要使用深度测序技术, 以便尽早发现 HIV 感染者出现病毒学失败, 为临床抗病毒治疗方案的制订和调整提供有效的参考意见。

本研究发现, 持续性低病毒载量患者耐药发生率为 48.28%, 主要突变位点是 NRTIs M184V 和 NNRTIs E138Q/A, PI 耐药突变位点较少, 只检出 1 例, 可能与研究对象中二线药物使用率低有关。本研究中有 1 例持续性低病毒载量患者在 8 个月内出现新增耐药位点且药物耐药程度加深。在持续性低病毒载量患者中, 在 12 个月随访中有 48.28% 病毒载量 <50 copy/mL, 44.83% 病毒载量 >50~1 000 copy/mL, 病毒载量 >1 000 copy/mL 只有 6.9%, 这时仍有可能及时抑制病毒, 重新获得较好的治疗效果。因此在低病毒载量检出耐药结果后, 尽快采取干预措施, 降低后期病毒学失败风险。有报道持续性低病毒载量耐药位点的积累可能会增加后续治疗病毒学失败风险<sup>[16]</sup>, 基线低病毒载量患者与基线没有发生低病毒载量患者相比, 后期发生病毒学失败的风险高 36 倍<sup>[17]</sup>。单次出现病毒载量 >400 copy/mL 患者病毒学失败风险增加<sup>[18-19]</sup>。因此还应当关注基线低病毒载量和单次出现低病毒载量患者。

综上所述, 低病毒载量进行耐药基因型检测是可行的, RNA GRT 和 DNA GRT 2 种检测方法结果存在一定的相关性。美国治疗指南建议, 当病毒载量在 20~1 000 copy/mL 时使用前病毒 DNA GRT 进行检测, 但在解释结果时需谨慎<sup>[20]</sup>。总之, 应尽早识别耐药突变位点, 更换治疗方案, 预防后期治疗失败。

## 参考文献

- [1] 梅朋飞,朱禹静,周德,等. 血浆 HIV-1 RNA 与干血斑 HIV-1 DNA 基因型耐药检测比较[J]. 中国艾滋病性病, 2023,29(1):9-13.
- [2] DELAUGERRE C, BRAUN J, CHARREAU I, et al. Comparison of resistance mutation patterns in historical plasma HIV RNA genotypes with those in current proviral HIV DNA genotypes among extensively treated patients with suppressed replication[J]. HIV Med, 2012, 13(9):517-525.
- [3] WIRDEN M, SOULIE C, VALANTIN M A, et al. Historical HIV RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(4):709-712.
- [4] DERACHE A, SHIN H S, BALAMANE M, et al. HIV drug resistance mutations in proviral DNA from a community treatment program[J]. PLoS One, 2015, 10(1):1-14.
- [5] FERNÁNDEZ-CABALLERO J A, CHUECA N, ÁLVAREZ M, et al. Usefulness of integrase resistance testing in proviral HIV-1 DNA in patients with Raltegravir prior failure[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1):197.
- [6] 廖玲洁,邢辉. 中国艾滋病病毒耐药监测回顾与展望[J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(2):127-131.
- [7] CHRISTIE J, HYUN W S, CHRISTINA S, et al. Persistent low-level viremia while on antiretroviral therapy is an independent risk factor for virologic failure[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69:2145-2152.
- [8] ÁVILA-RÍOS S, PARKIN N, SWANSTROM R, et al. Next-generation sequencing for HIV drug resistance testing: laboratory, clinical, and implementation considerations[J]. Viruses, 2020, 12(6):617.
- [9] ASSOUMOU L, CHARPENTIER C, RECORDON-PINSON P, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 copies/mL: a 2014 French nationwide study[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(6):1769-1773.
- [10] VILLALOBOS C, CEBALLOS M E, FERRES M, et al. Drug resistance mutations in proviral DNA of HIV-infected patients with low level of viremia[J]. J Clin Virol, 2020, 132(11):104657.
- [11] WIRDEN M, SOULIE C, VALANTIN M A, et al. Historical HIV RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(4):709.
- [12] DELAUGERRE C, BRAUN J, CHARREAU I, et al. Comparison of resistance mutation patterns in historical plasma HIV RNA genotypes with those in current proviral HIV DNA genotypes among extensively treated patients with suppressed replication[J]. HIV Med, 2012, 13(9):517-525.
- [13] LAMBERT-NICLOT S, ALLAVENA C, GRUDE M, et al. Usefulness of an HIV DNA resistance genotypic test in patients who are candidates for a switch to the rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate combination[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(8):2248-2251.
- [14] MEYBECK A, ALIDJINOUE K, HULEUX T, et al. Virological outcome after choice of antiretroviral regimen guided by proviral HIV-1 DNA genotyping in a real-life cohort of HIV-infected patients[J]. AIDS Patient Care STDs, 2020, 34(2):51-58.
- [15] 余维维,陈钟,彭爽,等. HIV-1 低病毒载量患者外周血前病毒 DNA 优势耐药位点分析[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(4):323-329.
- [16] KANTOR R, DELONG A, SCHREIER L, et al. HIV-1 second-line failure and drug resistance at high-level and low-level viremia in Western [J]. AIDS, 2018, 32(17):2485-2496.
- [17] HERMANS L E, MOORHOUSE M, CARMONA S, et al. Effect of HIV-1 low-level viraemia during antiretroviral therapy on treatment outcomes in WHO-guided South African treatment programmes: a multicentre cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(2):188-197.
- [18] ZHANG T, DING H, AN M, et al. Factors associated with high-risk low-level viremia leading to virologic failure: 16-year retrospective study of a Chinese antiretroviral therapy cohort[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):147.
- [19] ESBER A, POLYAK C, KIWEWEWA F, et al. Persistent low level viremia predicts subsequent virologic failure. Is it time to change the 3rd 90[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(5):805-812.
- [20] MOYO S, GASEITSIWE S, ZAHRALBAN-STEELE M, et al. Low rates of nucleoside reverse transcriptase inhibitor and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor drug resistance in Botswana[J]. AIDS, 2019, 33:1073-1082.
- (收稿日期:2023-05-10 修回日期:2023-12-11)
- (上接第 307 页)
- [17] 梁沫,张兵,黄寒,等. 长沙地区急性下呼吸道感染儿童呼吸道合胞病毒、偏肺病毒临床特征及流行状况分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(7):968-972.
- [18] 王超. 人偏肺病毒和 WU 多瘤病毒的分离培养及流行病学、基因组学研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2019.
- [19] XIE Z, XU J, REN Y, et al. Emerging human metapneumovirus gene duplication variants in patients with severe acute respiratory infection, China, 2017-2019[J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(1):275-277.
- (收稿日期:2023-06-16 修回日期:2023-10-08)