

· 论 著 ·

# 2014—2015 年云南省文山州 HIV-1 毒株耐药基因变异研究\*

刘家法<sup>1</sup>, 李健健<sup>1</sup>, 杨壁琿<sup>1</sup>, 张 米<sup>1</sup>, 谢 祺<sup>1</sup>, 杨翠先<sup>1</sup>, 朱宝生<sup>2,3△</sup>

(1. 云南省传染病专科医院艾滋病关爱中心, 昆明 650301; 2. 昆明理工大学医学院 650500;  
3. 云南省第一人民医院遗传诊断中心, 昆明 650032)

**摘要:**目的 了解 2014—2015 年云南省文山州免费抗病毒治疗获得性免疫缺陷综合征(简称艾滋病)感染者和艾滋病患者 HIV-1 基因型耐药发生情况及特点。方法 收集文山州 2014—2015 年接受免费抗病毒治疗的艾滋病患者的临床及实验室资料, 对抗病毒治疗持续 6 个月以上、病毒载量仍大于 1 000 copies/mL 的患者进行基因型耐药检测, 分析耐药发生情况及耐药毒株流行特点。结果 2014—2015 年共计 176 例艾滋病患者发生病毒学失败, 共检测基因型耐药 176 人次, 获得可用序列 137 条。该人群中耐药发生率为 62.0%(85/137)。在使用过的药物中, 对奈韦拉平(NVP)、依非韦仑(EFV)高度耐药的有 62(45.3%)、50(36.5%); 对拉米夫定(3TC)、替诺福韦(TDF)、司他夫定(D4T)、齐多夫定(AZT)高度耐药的情况分别是 31(22.6%)、12(8.8%)、8(5.8%)、2(1.5%), 对蛋白酶抑制剂(PI)没有出现高度耐药的情况。耐药突变与 PI 相关的主要耐药基因突变位点有 3 例, 占 2.2%(3/137); M46IM、T74S 和 L33I 各 1 例。与核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)相关的突变中, 突变位点发生频率最高的是 M184V/I, 为 23.4%(32/137)。与非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)的突变中, 突变位点发生频率最高的是 K103N/S, 为 27%(34/137)。137 条完整基因序列中, 主要为 CRF08\_BC 亚型, 共 67 例(48.9%); 其次是 CRF01\_AE 亚型, 共 49 例(35.8%); CRF07\_BC 亚型有 6 例(4.4%); 另外还有 15 例(10.9%)URFs。结论 当前文山州的耐药发生率在增加, 毒株正变得复杂化, 重组毒株在逐渐增加, 应加强监测, 防止耐药毒株的传播。

**关键词:** 人类免疫缺陷病毒; 抗病毒治疗; 基因亚型; 基因型耐药

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)03-0307-04

## Study on drug-resistant gene mutation of HIV-1 virulent strains in Wenshan Prefecture of Yunnan Province during 2014—2015\*

LIU Jiafa<sup>1</sup>, LI Jianjian<sup>1</sup>, YANG Bihui<sup>1</sup>, ZHANG Mi<sup>1</sup>, XIE Qi<sup>1</sup>, YANG CuiXian<sup>1</sup>, ZHU Baosheng<sup>2,3△</sup>

(1. AIDS Care Center, Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease, Kunming, Yunnan 650301, China;  
2. Medical College, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China;  
3. Genetic Diagnosis Center, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650032, China)

**Abstract:** **Objective** To understand the occurrence situation and characteristics of HIV-1 genetic drug resistance strains of HIV infection / AIDS patients with free antiviral treatment in Wenshan Prefecture of Yunnan Province during 2014—2015. **Methods** The clinical and laboratory data in 176 HIV/AIDS patients with free antiviral treatment in Wenshan Prefecture during 2012—2014 were collected. The patients with antiviral treatment for continuous more than 6 months and viral load still more than 1 000 copies/mL were performed the genetic drug resistance testing. Then the occurrence situation of drug-resistance and prevalence characteristics of drug resistance strains were analyzed. **Results** The virologic failure occurred in 176 AIDS patients during 2014—2015, 176 case-times of genetic drug resistance were detected and 137 usable sequences were obtained. The occurrence rate of drug resistance in this population was 62.0%(85/137). In used drugs, 62 cases (45.3%) and 50 cases(36.5%) were highly resistant to NVP and EFV; the highly resistance to 3TC, TDF, D4T and AZT had 31 cases (22.6%), 12 cases(8.8%), 8 cases (5.8%) and 2 cases (1.5%) respectively, no case of highly resistant to PI occurred. There were 3 cases of drug resistance mutations related PI gene mutations, accounting for 2.2% (3/137); M46IM, T74S and L33I in each 1 case, respectively. Among the NRTI related mutations, the highest frequency of mutations was M184V/I, accounting for 23.4% (32/137). In the mutation with NNRTI, the highest frequency of mutations was K103N/S, which was 27% (34/137). Of all 137 complete gene sequences, 67 cases (48.9%) were mainly the CRF08\_BC subtype, followed by CRF01\_AE subtype(35.8%, 49 cases), CRF07\_BC subtype(4.4%, 6 cases) and other types (10.9%, 15 cases). **Conclusion** The current drug resistance rate of HIV-1 in Wenshan Prefecture is increasing. The virulent strains are becoming more complicated and more new recombinant strains are gradually increased. The monitoring should be strengthened for preventing the spread of drug-resistant virulent strains.

**Key words:** human immunodeficiency virus; antiviral treatment; genetic subtype; genetic drug resistance

自 1996 年高效抗反转录病毒治疗(HAART)的应用, 有效地抑制了人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者体内病毒复制, 改善临床症状, 明显降低了患者的发病率和病死率, 显著提高了患者的生存质量<sup>[1-3]</sup>。但是由于病毒本身的自发突变率很高,

\* 基金项目: 云南省卫生科技计划项目(2014NS363)。

作者简介: 刘家法, 男, 主管技师, 主要从事艾滋病病毒相关检测研究。 △ 通信作者, E-mail: cdyxyljf@sina.com。

在药物选择压力和免疫学压力存在时,容易出现耐药<sup>[4-5]</sup>。从而影响治疗效果。云南省是全国 AIDS 疫情最严重的省份之一,2004 年开始在全省全面开展获得性免疫缺陷综合征(简称艾滋病)抗病毒治疗工作<sup>[6]</sup>,长期的抗病毒治疗必定导致耐药性毒株的发生和流行。文山州位于云南省东部,是云南省与我国东部省份接壤的窗口,之前有大量研究阐述了本省 HIV-1 耐药情况,但并未有单独的研究描述文山州的耐药特点。为此,研究者特别对文山州的耐药情况进行了研究,以及时了解和掌握 HIV 毒株的耐药性演变及进化的规律,有助于减少 HIV-1 耐药在这一地区的产生,为指导 HAART 提供依据。本次研究收集 2014—2015 年云南省文山州 HIV-1 病毒载量检测大于 1 000 copies/mL 病毒学治疗失败艾滋病患者进行 HIV-1 耐药基因变异研究。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集来自云南省文山州 2014 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日接受免费抗病毒治疗的患者治疗信息,收集抗病毒治疗时间≥6 个月、病毒载量≥1 000 copies/mL 的血浆标本共计 176 份。同时收集艾滋病患者的人口学、临床及实验室资料。上述病患的血浆样本保存于-80 ℃低温冰箱,未经过反复冻融。

#### 1.2 方法

**1.2.1 HIV-1 病毒载量检测** 参照《HIV-1 病毒载量测定及质量保证指南》(2013 版)。采用西门子拜耳公司 VERSANT 440 Molecular System 设备及配套试剂定量检测 HIV-1 病毒载量。

**1.2.2 血浆 RNA 提取** 采用美国雅培公司 m2000sp 全自动核酸提取仪及配套试剂从待检血浆中抽提病毒 RNA,具体操作参见仪器说明书及试剂盒说明书。

**1.2.3 基因型耐药性检测** 采用自建基因型耐药检测方法进行反转录扩增,并参照《HIV 耐药监测策略和检测技术》,通过套式聚合酶链反应扩增覆盖蛋白酶基因全序列以及反转录酶 1~300 位密码子序列,扩增产物委托北京诺赛基因有限公司进行纯化和序列测定。扩增及测序引物参考文献<sup>[6]</sup>。

**1.2.4 序列拼接与分析** 耐药分析应用 Contig Express 软件拼接原始核苷酸序列,用 BioEdit 软件进行拼接后序列的校对、整理和比对分析,整理后序列提交 Stanford HIV Drug Resistance Database (<http://hivdb.stanford.edu>)进行耐药突变位点的分析和解释耐药变异。

### 2 结果

**2.1 人口学特征** 2014—2015 年对文山州治疗大于半年及以上的艾滋病患者病毒载量检测中共发现 176 份病毒载量载大于 1 000 copies/mL 的样本,其均值为 10 857 copies/mL;其中男性 115 例,女性 61 例,男女比率 1.89:1;平均年龄为(43±2)岁,其最小者为 4 岁,最大者为 81 岁。见表 1。其中用药方案由拉米夫定(3TC)、齐多夫定(AZT)、司他夫定(D4T)、依非韦仑(EFV)、奈韦拉平(NVP)、克力芝(LPV/r)、替诺福韦(TDF)组成。

**2.2 基因扩增和测序结果** 176 例样本中,137 例经自建基因型耐药检测方法 RT-PCR 扩增阳性,扩增阳性率为 77.8%。将扩增出来的片段进行基因序列测序,获得 137 份完整基因序列。

**2.3 病毒亚型分析** 137 条完整基因序列,经系统进化树分析及 Simplot 软件分析确认,主要为 CRF08\_BC 亚型,共 67 例(48.9%);其次是 CRF01\_AE 亚型,共 49 例(35.8%);

CRF07\_BC 亚型有 6 例(4.4%);另外还有 15 例(10.9%)URFs。不同地区病毒亚型的分布和不同感染方式中亚型的分布见表 2、3。

表 1 176 例患者的临床资料

项目	<i>n</i>	构成比(%)
性别		
男	115	65.3
女	61	34.7
样本来源		
马关县	26	14.8
丘北县	34	19.3
砚山县	23	13.1
富宁县	15	8.5
麻栗坡县	25	14.2
广南县	15	8.5
西畴县	20	11.4
文山市	18	10.2
传播途径		
性传播	135	76.7
静脉药瘾	28	15.9
母婴传播	3	1.7
其他	10	5.7
亚型		
CRF08_BC	67	48.9
CRF01_AE	49	35.8
CRF07_BC	6	4.4
URFs	15	10.9
用药方案		
AZT+3TC+EFV	67	38.2
AZT+3TC+NVP	46	26.1
TDF+3TC+EFV	22	12.5
LPV/r+3TC+AZT	15	8.5
LPV/r+3TC+TDF	12	6.8
D4T+3TC+NVP	6	3.4
AZT+3TC+D4T	5	2.8
其他	3	1.7

表 2 不同地区中 HIV-1 基因型分布[n(%)]

地区	基因型				合计
	CRF08_BC	CRF01_AE	CRF07_BC	URFs	
马关县	8(5.8)	9(6.6)	2(1.5)	2(1.5)	21(15.3)
丘北县	20(14.6)	5(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	25(18.2)
砚山县	14(10.2)	3(2.2)	1(0.7)	1(0.7)	19(13.7)
富宁县	4(2.9)	8(5.8)	0(0.0)	2(1.5)	14(10.2)
麻栗坡县	5(3.6)	8(5.8)	1(0.7)	3(2.2)	17(12.4)
广南县	5(3.6)	6(4.4)	0(0.0)	0(0.0)	11(8.0)
西畴县	3(2.2)	8(5.8)	2(1.5)	6(4.4)	19(13.7)
文山市	8(5.8)	2(1.5)	0(0.0)	1(0.7)	11(8.0)
合计	67(48.9)	49(35.8)	6(4.4)	15(10.9)	137(100.0)

感染方式	基因型				合计
	CRF08_BC	CRF01_AE	CRF07_BC	URFs	
异性性接触	46(33.6)	43(31.4)	5(3.6)	13(9.5)	107(78.1)
注射毒品	18(13.1)	2(1.5)	1(0.7)	1(0.7)	22(16.0)
母婴传播	1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.5)
其他	2(1.5)	3(2.2)	0(0.0)	1(0.7)	6(4.4)
合计	67(48.9)	49(35.8)	6(4.4)	15(10.9)	137(100.0)

**2.4 耐药情况** 将 137 例完整基因序列,上传美国斯坦福大学 HIV-1 耐药基因型检测数据分析和解释系统结果显示,85 (62.0%)例对核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷类反转

录酶抑制剂(NNRTI)及蛋白酶抑制剂(PI)有不同程度耐药;其中对 NRTI 和 NNRTI 耐药分别有 40 例(29.2%)和 74 例(54.0%),对 PI 耐药 4 例(2.9%)。在已检出具有不同程度耐药的 85 例患者中,有 30%的患者只对 NNRTI 耐药;有 26.2%的患者对 NRTI 及 NNRTI 两种药物同时出现耐药。在使用过的药物中,NVP、EFV 高度耐药的有 62 (45.3%)、50 (36.5%);对 3TC、TDF、D4T、AZT 高度耐药的情况分别是 31 (22.6%)、12(8.8%)、8(5.8%)、2(1.5%),对没有使用过的药物阿扎那韦(ATV)、福沙那韦(FPV)、印地那韦(IDV)、奈非那韦(NFV)、阿巴卡韦(ABC)、去羟肌苷(DDI)、恩曲他宾(FTC)、依曲韦林(ETR)、利匹韦林(RPV)也有出现耐药的情况,对 PI 没有出现高度耐药的情况。具体对每种药物的耐药情况见表 4。

表 4 针对不同类型药物耐药数及耐药水平(n)

项目	PI					NRTI							NNRTI			
	ATV	FPV	IDV	LPV/r	NFV	3TC	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	TDF	EFV	ETR	NVP	RPV
潜在耐药	1	1	1	1	2	0	2	4	6	14	1	0	4	13	5	6
低度耐药	0	0	0	0	2	0	17	2	0	10	0	6	2	9	2	14
中度耐药	0	0	0	0	0	0	5	5	10	4	0	0	13	22	1	21
高度耐药	0	0	0	0	0	31	12	2	8	12	31	12	50	4	62	8

**2.5 基因型耐药突变位点情况** 137 例检测结果中,与 PI 相关的主要耐药基因突变位点有 3 例,占 2.2%(3/137);M46IM、T74S 和 L33I 各 1 例。与 NRTI 相关的突变中,突变位点发生频率前 3 位的是 M184V/I、K65R 和 T69N,分别为 23.4%(32/137)、7.3%(10/137)和 5.1%(7/137)。与 NNRTI 的突变中,突变位点发生频率前 3 位的是 K103N/S、V179D/E/I 和 Y181C,分别为 24.8%(34/137)、13.8%(19/137)和 10.2%(14/137)。

**2.6 不同抗病毒治疗方案耐药发生情况** 有扩增结果的 137 例结果中,使用最多的抗病毒治疗方案是 AZT+3TC+EFV,占 38.2%(67/137);其次是 AZT+3TC+NVP,占 26.1%(46/137)。耐药发生率最高的治疗方案是 AZT+3TC+D4T,占 60%(3/5);其次是 TDF+3TC+EFV,占 59.1%(13/22)。具体情况见表 5。

表 5 针对不同治疗方案耐药发生情况及耐药比例

用药方案	耐药发生例数(n)	耐药比例(%)
AZT+3TC+EFV	29	43.2
AZT+3TC+NVP	25	54.3
TDF+3TC+EFV	13	59.1
LPV/r+3TC+AZT	6	40.0
LPV/r+3TC+TDF	6	50.0
D4T+3TC+NVP	2	33.3
AZT+3TC+D4T	3	60.0
其他	1	33.3

**2.7 不同基因亚型耐药发生情况** 在 85 例耐药结果中,耐药比例最高的为 CRF01\_AE,最低的是 CRF08\_BC。具体情况见表 6。

表 6 针对不同基因亚型药发生情况及耐药比例

基因亚型	耐药发生例数(n)	耐药比例(%)
CRF08_BC	40	59.7
CRF07_BC	4	66.7
CRF01_AE	34	69.4
URFs	9	60.0

3 讨 论

云南省自 2004 年陆续在全省开展免费抗病毒治疗以来,已经有十余年的时间,大量的患者得到了有效的治疗。抗病毒治疗在延长患者生命,提高其生存质量方面起到了较大作用。但随着抗病毒治疗时间的延长,患者对药物的敏感度相对减弱,部分患者出现了耐药的情况。本研究结果显示,在 137 例扩增阳性的结果中,85(62.0%)例对反转录酶及 PI 有不同程度耐药;其中对 NRTI 和 NNRTI 的耐药分别有 40 例(29.2%)和 74 例(54.0%),对 PI 耐药 4 例(2.9%)。总的耐药率与钟敏等<sup>[6]</sup>在 2012 年报道的 58.9%和杨绍敏等<sup>[7]</sup>在 2012 年报道的 53.8%的全省耐药率高。文山州是云南省通往我国东部省份的一个通道,其也被划定为本省 HIV-1 主要流行的 6 个地州市之一,是 HIV-1 毒株比较多多样性的一个地州,也是较早开始抗病毒治疗的地州,随着抗病毒治疗时间的延长,在药物的压力作用下发生的基因突变可导致耐药率增加。另外全省的抗病毒治疗耐药率没有文山地区高,说明文山地区的抗病毒治疗随着时间的推移产生了较多耐药毒株,治疗效果和全省平均水平比较并不佳,导致耐药率增高的具体原因有待进一步研究证实。本次耐药研究发现,治疗失败患者对 PI 耐药率仍处于低水平,这与本省尚未大规模使用二线抗病毒治疗药物有关。本研究中仅有 4 例患者 PI 出现了耐药,但都是潜在耐药和低水平耐药。其中有 1 例患者使用了 LPV/r,其余 3 例都没有使用 PI,这可能是药物之间的相互作用导致了耐药的发生,也有

可能是患者感染了传播性耐药毒株或者是自然变异所致。本次研究中发生高水平耐药最多的是 NVP(62 例)、EFV(50 例)和 3TC(31 例),这与钟敏等<sup>[6]</sup>2012 年报道的结果相一致。这与云南省使用的抗病毒治疗方案相关,云南省所用的免费一线抗病毒治疗方案主要由 2 种 NRTI 加 1 种 NNRTI 组成,如 AZT/D4T+3TC+NVP/EFV。本次调查中使用最多的治疗方案为 AZT+3TC+EFV(67 例),其次是 AZT+3TC+NVP(46 例)。这 3 种药物的使用频率高治疗时间长导致了患者高水平耐药的数目也增多。在使用的这些抗病毒治疗方案中,耐药比例最高的是 AZT+3TC+D4T(60%),其次是 TDF+3TC+EFV(59.1%),而耐药比例最低的是 D4T+3TC+NVP(33.0%)。马丽琴<sup>[8]</sup>报道的 3 种抗病毒药物治疗方案对艾滋病患者的疗效比较的研究中,对 3 种抗病毒治疗方案疗效进行了比较。结果显示 D4T+3TC+NVP 方案的耐药性更低。本研究结果也是 D4T+3TC+NVP 方案的耐药性更低。但本次研究样本量过少,且有可能是使用该治疗方案的患者少,是否治疗时间短导致耐药比例低,有待进一步研究。本研究中与 NRTI 相关的突变中,突变位点发生频率最高的是 M184V/I,占 23.4%。对 NNRTI 的突变中,突变位点发生频率最高的是 K103N/S 达 24.8%。与云南省的其他相关研究一致。但与国内艾滋病高流行的河南和广西有差异,广西 NRTI 突变位点发生频率最高的是 K219E/Q,NNRTI 突变位点发生频率最高的是 Y181C。河南 NRTI 突变位点发生频率最高的是 T215F/Y,NNRTI 突变位点发生频率最高的是 K103N。有可能耐药突变与 HIV-1 基因亚型相关<sup>[9]</sup>。

云南省是我国最早报告艾滋病疫情的地区,经过较长时间的流行,当前云南省的 HIV 毒株出现了多样性的特征<sup>[10]</sup>。文山州位于云南省的东南部,东北和东南与广西百色接壤,南部与越南接壤,西南和西北与红河州相邻,北部和西北与曲靖相连。在早期以注射吸毒为主要传播途径的阶段,CRF08\_BC 是该地区的绝对优势毒株<sup>[11]</sup>。本次研究发现在目前以异性传播为主要传播途径的情况下,CRF08\_BC 仍然是首要基因型,这与全省的亚型分布情况相一致,CRF08\_BC 仍然是本省的主要流行毒株。从本次的研究结果可以看出,文山州的毒株流行情况与文山州相邻地区的毒株流行情况高度相关,与曲靖地区和红河州相连的砚山县、丘北县和文山市主要以 CRF08\_BC 为主;与广西和越南相邻的马关县、麻栗坡县、富宁县和广南县主要以 CRF01\_AE 为主。这可能与曲靖市和红河州的主要流行毒株为 CRF08\_BC<sup>[12]</sup>;而广西和越南主要流行 CRF01\_AE 相关<sup>[9,13]</sup>。而 URFs 主要分布在文山州中部的西畴县,可能为文山州各地区流行毒株在西畴县交叉感染有关。本次研究结果与陈敏等<sup>[10]</sup>2012 年文山州的流行情况有差异,其中 CRF08\_BC(48.9%)基本一致,CRF07\_BC(4.4%)和 CRF01\_AE(35.8%)都有减少,之前的研究结果中没有 URFs,但本次的结果中 URFs 占 10.9%。说明当前文山州毒株亚型正逐渐变得复杂,重组毒株在逐渐增加。调查发现本次 15 例 URFs 患者均为性传播方式感染,说明 URFs 并不仅限于之前描述的静脉吸毒人群中,其已经由特殊人群进入到普通人群中。本次调查中 CRF01\_AE 的耐药率为最高(69.4%),CRF08\_BC 的耐药率最低为(59.7%)。可能原因是 CRF01\_AE 为越南的主要流行毒株,文山与越南接壤,由于中越在疫情特点和管理模式上有差异,CRF01\_AE 耐药率高可能与耐药株的跨境传播有关。

云南省流行的 HIV 基因型较复杂,新的重组株的出现对耐药也有影响,毒株在重组过程中可能整合了不同基因型的耐药突变位点,使毒株对药物的敏感性发生不可预知的变化。因此应继续加强耐药性检测,及时评估治疗失败患者耐药性情况,及时了解耐药株的流行情况,为减少本省 HIV-1 病毒耐药株的传播,降低艾滋病患者的发病率和病死率,制订预防耐药发生措施提供依据。

## 参考文献

- [1] Ho DD, Neumann AA. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection[J]. *Nature*, 1995, 373(12):123-126.
- [2] Autran B, Carelaine C, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4<sup>+</sup> T cell homeostasis and function in advanced HIV disease[J]. *Science*, 1997, 277(1):112-116.
- [3] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(1):853-860.
- [4] 王辉, 张红梅, 蒋强, 等. 抗病毒治疗失败的艾滋患者 HIV-1 基因型耐药变异的研究[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(9):584-587.
- [5] 樊移山, 周曾全, 王玉, 等. 云南省艾滋病抗病毒治疗工作现状[J]. *中国艾滋病性病*, 2009, 15(6):627-628.
- [6] 钟敏, 李韩平, 李惠琴, 等. 云南省 2012 年人类免疫缺陷病毒感染者和艾滋病患者抗病毒治疗失败基因型耐药情况分析[J]. *中华传染病杂志*, 2015, 33(1):30-33.
- [7] 杨绍敏, 钟敏, 杨壁琿, 等. 云南省 2008—2012 年艾滋病抗病毒治疗耐药性检测情况[J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(1):862-866.
- [8] 马丽琴. 三种抗病毒药物治疗方案对艾滋病患者的疗效比较[J]. *抗感染药学*, 2015, 12(2):219-221.
- [9] Li L, Sun GQ, Liang SJ, et al. Different distribution of HIV-1 subtype and drug resistance were found among treatment naive individuals in Henan, Guangxi, and Yunnan province of China[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):1-7.
- [10] 陈敏, 贾曼红, 苏莹珍, 等. 云南省文山州 2012 年 HIV-1 基因型和耐药传播警戒线调查[J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(12):1041-1045.
- [11] Yang R, Xia X, Kusagawa S, et al. On-going generation of multiple forms of HIV-1 intersubtype recombinants in the Yunnan Province of China[J]. *AIDS*, 2002, 16(10):1401-1407.
- [12] 李健健, 李惠琴, 李林, 等. 云南省 2012—2014 年 HIV-1 流行毒株亚型分布特征分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2016, 22(3):145-149.
- [13] Liao HA, Tee KK, Hase S, et al. Phylodynamic analysis of the dissemination of HIV-1 CRF01\_AE in Vietnam [J]. *Virology*, 2009, 391(1):51-56.