

## 云南省临沧地区 2009—2014 年 HIV-1 基因型耐药情况分析\*

钟敏<sup>1,2,3</sup>, 段勇<sup>1,2,3</sup>, 何增品<sup>1,2,3</sup>, 李娅<sup>1,2,3</sup>, 左薇薇<sup>1,2,3</sup>, 杨恒根<sup>4△</sup>

(1. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科, 云南昆明 650032; 2. 云南省实验诊断研究所, 云南昆明 650032; 3. 云南省检验医学重点实验室, 云南昆明 650032; 4. 临沧市人民医院医学检验科, 云南临沧 677000)

**摘要:**目的 了解 2009—2014 年云南省临沧地区人类免疫缺陷病毒(HIV)-1 的耐药发生情况及特点。**方法** 收集云南省临沧地区 2009—2014 年接受免费高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的 HIV 感染/艾滋病(AIDS)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 $\geq 1\ 000$  拷贝/mL 的患者进行基因型耐药检测, 分析耐药突变位点及耐药发生情况。**结果** 2009—2014 年云南省临沧地区接受免费 HAART 的患者共 13 491 例, 其中 1 935 例患者发生抗病毒治疗病毒学失败, 抗病毒治疗病毒学失败的患者中发生基因型突变 894 例, 占病毒学失败患者的 46.2%(894/1 935), 占抗病毒治疗总人群的 6.6%(894/13 491)。耐药突变位点主要为 M184V/I(23.2%)、K103N/S(19.5%)、Y181C/V(8.1%)、G190A/S(7.9%)和 V179D/E(7.9%)。抗病毒药物中, 对奈韦拉平、依非韦仑高度耐药的构成比分别为 34.5%(668/1 935)、27.1%(524/1 935); 对拉米夫定、齐多夫定、司他夫定、替诺福韦高度耐药的构成比分别为 23.5%(455/1 935)、3.5%(68/1 935)、3.5%(68/1 935)、1.6%(31/1 935); 对洛匹那韦/利托那韦高度耐药的构成比为 0.8%(15/1 935)。随着治疗时间延长, 耐药突变有上升的趋势。**结论** 当前云南省临沧地区 AIDS 抗病毒治疗失败患者中耐药突变状况的复杂多样, 是导致抗病毒治疗失败的主要原因, 抗病毒治疗过程中加强依从性教育并及时做好耐药监测工作, 是提高疗效的关键。

**关键词:**人类免疫缺陷病毒感染; 艾滋病; 抗逆转录病毒治疗; 耐药**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.015**中图法分类号:**R446.5, R512.91**文章编号:**1673-4130(2019)13-1595-05**文献标识码:**A**Analysis of HIV-1 genotype drug resistance in Lincang District of Yunnan Province from 2009 to 2014\***ZHONG Min<sup>1,2,3</sup>, DUAN Yong<sup>1,2,3</sup>, HE Zengpin<sup>1,2,3</sup>, LI Ya<sup>1,2,3</sup>, ZUO Weiwei<sup>1,2,3</sup>, YANG Henggen<sup>4△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Kunming Medical

University, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Yunnan Institute of Experimental

Diagnosis, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine,

Kunming, Yunnan 650032, China; 4. Department of Clinical Laboratory, People's

Hospital of Lincang City, Lincang, Yunnan 677000, China)

**Abstract: Objective** To understand the occurrence and characteristics of drug resistance of human immunodeficiency virus (HIV)-1 in Lincang area of Yunnan Province from 2009 to 2014. **Methods** The data of clinical test and laboratory detection about free antiretroviral therapy in HIV/AIDS cases from 2009 to 2014 were collected. Genotype resistance was detected in patients with antiviral therapy lasting for more than 6 months and viral load ( $\geq 1\ 000$  copies/mL), and mutation sites and drug resistance were analyzed. **Results** From 2009 to 2014, there were 13 491 patients receiving free HAART in Lincang area, Yunnan Province. Among them, 1 935 patients had virological failure and 894 patients had genotype mutations, accounting for 46.2% (894/1 935) of patients with virological failure and 6.6% (894/13 491) of the total population receiving antiviral therapy. The main drug resistance mutations were M184V/I (23.2%), K103N/S (19.5%), Y181C/V (8.1%), G190A/S (7.9%) and V179D/E (7.9%). Among the antiviral drugs, the proportion of high resistance to nevirapine and efavirenz was 34.5% (668/1 935) and 27.1% (524/1 935), respectively; the components of high resistance to lamivudine, zidovudine, stavudine and tenofovir were 23.5% (455/1 935), 3.5% (68/1 935), 3.5% (68/1 935) and 1.6% (31/1 935), respectively; the proportion of high resistance to lopinavir/r and ritonavir was 0.8% (15/1 935).

\* 基金项目: 云南省卫生科技计划项目(2016NS032)。

作者简介: 钟敏, 女, 副主任技师, 主要从事感染免疫相关研究。△ 通信作者, E-mail: yhgdw@163.com。

本文引用格式: 钟敏, 段勇, 何增品, 等. 云南省临沧地区 2009—2014 年 HIV-1 基因型耐药情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1595-1599.

1 935), 3.5% (68/1 935), 1.6% (31/1 935), and 0.8% (15/1 935) respectively. Moreover, with the prolongation of treatment time, drug resistance mutation has an upward trend. **Conclusion** At present, the complex and diverse situation of drug resistance mutation in patients with failure of antiretroviral treatment of AIDS in Lincang area of Yunnan Province is the main reason for the failure of antiretroviral treatment. Strengthening compliance education and timely monitoring of drug resistance in the course of antiretroviral treatment are the key to improve the curative effect.

**Key words:** HIV infections; AIDS; antiretroviral therapy; drug resistance

国家艾滋病(AIDS)免费抗病毒治疗工作在全国深入开展,针对 AIDS 病毒耐药的研究也长期持续开展,这为了解我国免费抗病毒治疗后人类免疫缺陷病毒(HIV)耐药毒株的发生与流行情况提供了宝贵的资料。目前,临沧是云南省 AIDS 流行地区之一,截至 2014 年底,临沧地区累计存活 HIV 感染者和 AIDS 患者 6 970 例,占整个地区总人口的 0.29%。为进一步加强临沧地区 AIDS 的防控工作,本研究对 2009 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日整个临沧地区 1 935 例经过高效抗逆转录病毒治疗(HAART)后病毒学失败的 AIDS 患者进行横断面调查,分析这些病毒学失败人群中耐药突变发生情况。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集 2009—2014 年云南省临沧地区接受免费 HAART 的 HIV 感染/AIDS 患者的治疗信息,筛选出其中抗病毒治疗时间≥6 个月、病毒载量≥1 000 拷贝/mL 的患者的血浆标本进行 HIV-1 耐药检测<sup>[1]</sup>。同时,收集 HIV 感染/AIDS 患者的人口学、临床及实验室资料。上述血浆样本保存于-80 °C

低温冰箱,未经过反复冻融。

**1.2 仪器与试剂**

**1.2.1 血浆 RNA 提取** 采用德国 Qiagen 公司 QIAamp Viral RNAMini Kit 试剂盒,从待检血浆中抽提病毒 RNA,具体操作见试剂盒说明书。

**1.2.2 基因型耐药性检测** 提取的 RNA 经逆转录后,用 RT-PCR 完成对样本靶基因的扩增,即先用一步 RT-PCR 方法完成逆转录和第 1 轮 PCR,使用大连宝生物公司 TaKaRa One Step RNA PCR Kit(AMV)试剂盒,再以第 1 轮 PCR 产物为模板进行第 2 轮 PCR。耐药检测使用引物见表 1,耐药检测反应体系及程序参照文献[2]。PCR 产物进行 1% 琼脂糖凝胶电泳,切下目的片段,采用德国 Qiagen 公司 Qi Aamp Gel Extraction Kit 进行回收,回收片段委托北京诺赛基因有限公司进行序列测定。所使用的方法扩增产物长度为 1 170 bp,包括蛋白酶基因全长(1~99 氨基酸)和逆转录酶基因至少前 254 个氨基酸(1~254 氨基酸)。

表 1 基因型耐药性检测及测序引物序列

引物	序列(5→3)	位置(HXB2)	方向
MAW-26	TTG GAA ATG TGG AAA GGA AGG AC	2028→2050	外侧上游
RT21	CTG TAT TTC TGC TAT TAA GTC TTT TGA TGG G	3539→3509	外侧下游
PRO-1	CAG AGC CAA CAG CCC CAC CA	2147→2166	内侧上游
RT20	CTG CCA GTT CTA GCT CTG CTT C	3462→3441	内侧下游
DR1-S1 <sup>a</sup>	GCC AAC AGC CCC ACC A	2151→2166	正向引物
DR1-S2 <sup>a</sup>	GGA CCT ACA CCT GTC AAC	2484→2501	正向引物
DR1-S3 <sup>a</sup>	CCT AGT ATA AAC AAT GAG ACA C	2946→2967	正向引物
DR1-S4 <sup>a</sup>	GCT GGG TGT GGT ATT CC	3144→3128	反向引物
DR1-S5 <sup>a</sup>	GTT CTA GCT CTG CTT C	3456→3441	反向引物

注:<sup>a</sup> 为测序引物;HXB2 为标准参考株

**1.3 方法** 序列拼接与耐药分析:耐药分析应用 Contig Express 软件拼接原始核苷酸序列,用 Bio Edit 软件进行拼接后序列的校对、整理和比对分析,整理后序列提交斯坦福 HIV 药物抗性数据库(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情况。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS22.0 软件对所得到的 HIV-1 耐药基因突变频率和位点进行统计,计数资料以频数或百分比表示。

**2 结果**

**2.1 研究对象特征** 收集 2009—2014 年云南省临沧地区接受国家免费 HAART 患者病毒学失败血浆标本共 1 935 例,其中男性 1 156 例,女性 779 例,性

别比例为 1.5 : 1, 年龄 2~87 岁, 平均年龄 (39.15 ± 9.95) 岁。确认时间在 2003—2014 年, 接受 HAART 的治疗时间为 7~105 个月, 平均治疗时间为 35.62 个月。病毒载量 1 000~487 498 拷贝/mL, 平均值为 (46 782 ± 148) 拷贝/mL。感染方式: 性传播 1 507 例 (占 77.9%), 静脉药瘾传播 362 例 (占 18.7%), 母婴传播 8 例 (占 0.4%), 输血传播 17 例 (占 0.9%), 其他不详途径传播 41 例 (占 2.1%)。使用药物方案均为国家免费 AIDS 抗病毒药物治疗手册推荐的方案<sup>[3]</sup>。见表 2。

表 2 1 935 例患者的临床资料

项目	患者(n)	构成比(%)
性别		
男	1 156	59.7
女	779	40.3
传播途径		
性传播	1 507	77.9
静脉药瘾	362	18.7
母婴传播	8	0.4
输血	17	0.9
不详	41	2.1
亚型		
CRF07_BC	451	23.3
CRF08_BC	816	42.2
CRF01_AE	548	28.3
B	99	5.1
其他	21	1.1
治疗时间(个月)		
6~12	215	11.1

续表 2 1 935 例患者的临床资料

项目	患者(n)	构成比(%)
13~24	294	15.2
25~36	352	18.2
37~48	302	15.6
49~60	251	13.0
61~72	187	9.7
73~84	134	6.9
85~96	121	6.2
97~105	79	4.1
用药方案		
AZT/D4T+3TC+NVP	808	41.7
AZT/D4T+3TC+EFV	621	32.1
TDF+3TC+EFV/NVP	325	16.8
LPV/r+3TC+TDF	83	4.3
LPV/r+3TC+AZT	98	5.1

注: AZT 为齐多夫定; D4T 为司他夫定; 3TC 为拉米夫定; NVP 为奈韦拉平; EFV 为依非韦仑; LPV/r 为洛匹那韦/利托那韦; ABC 为阿巴卡韦

**2.2 基因型耐药突变位点情况** 共 894 例患者检测出与耐药相关的突变位点, 占抗病毒治疗病毒学失败患者的 46.2% (894/1 935), 占抗病毒治疗总体人群的 6.6% (894/13 491)。1 935 例检测结果中, 与蛋白酶抑制剂 (PIs) 相关的主要耐药基因突变位点 L33F 15 例, 占 0.8% (15/1 935); 与核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTIs) 相关的突变中, 突变位点发生频率最高的是 M184V/I, 占 23.2% (451/1 935)。与非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTIs) 相关的突变中, 突变位点发生频率最高的是 K103N/S, 占 19.5% (377/1 935), 其他依次为 G190A/S, 占 7.9% (153/1 935); Y181C/V, 占 8.1% (157/1 935); V179D/E, 占 7.9% (153/1 935)。见表 3。

表 3 894 例患者耐药突变位点情况

PIs		NRTIs		NNRTIs	
位点	[n(%)]	位点	[n(%)]	位点	[n(%)]
L33F	15(0.8)	M184V/I	451(23.2)	K103N/S	377(19.5)
M46I	8(0.4)	T215F/Y	76(4.0)	G190A/S	153(7.9)
V82F	8(0.4)	V75M/I	31(1.6)	Y181C/V	157(8.1)
I54V	4(0.2)	T69Ins	46(2.4)	V179D/E	153(7.9)
I47V	8(0.4)	D67N	76(3.9)	K101E	38(2.0)
F53L	3(0.2)	K70R/E	76(3.9)	V106A/M	46(2.4)
L76V	8(0.4)	K219Q/E	31(1.6)	P225H	68(3.5)
N88S	2(0.1)	A62V	15(0.8)	Y188L/ C	38(2.0)
G48V	3(0.2)	M41L	76(3.9)	A98G	46(2.4)
I84V	4(0.2)	L74V/I	55(2.8)	M230L	8(0.4)
L23I	2(0.1)	K65R	54(2.8)	K238T	15(0.8)
		F116Y	48(2.5)	L100I	8(0.4)
		Q151M	46(2.4)	F227L	8(0.4)
		L210W	23(1.2)	P236L	8(0.4)
		Y115F	35(1.8)		
		F77L	35(1.8)		

**2.3 HAART 后药物耐药情况** 1 935 例 HAART 后病毒学失败患者中,894 例患者检测出耐药突变,在使用的 NNRTIs 药物中对 NVP、EFV 高度耐药的构成比分别为 34.5%、27.1%;核苷类药物中对 3TC、AZT、D4T、TDF 高度耐药的构成比分别为 23.5%、3.5%、3.5%、1.6%,对 LPV/r 高度耐药的构成比为 0.8%。见图 1。

**2.4 各治疗时间耐药突变分析** 各治疗时间的耐药突变差异有统计学意义( $\chi^2 = 108.423, P < 0.01$ ),并且随着治疗时间延长,耐药突变有增加的趋势。所有组从治疗 6~12 个月开始患者已表现出对 NRTIs 和(或)NNRTIs 耐药,并且从治疗 49~60 个月开始患者对 NNRTIs 的耐药突变率均超过了 50.0%。见表 4。



注:ATV/r 为阿扎那韦/利托那韦;DRV/r 为达芦那韦/利托那韦;FPV/r 为福沙那韦/利托那韦;IDV/r 为茚地那韦/利托那韦;NFV 为奈非那韦;SQV/r 为沙奎那韦/利托那韦;TPV/r 为替普那韦/利托那韦;DDI 为去羟肌苷;FTC 为恩曲他滨;TDF 为替诺福韦;DLV 为地拉夫定;ETR 为依曲韦林

图 1 1 395 例患者药物耐药情况

表 4 各治疗时间耐药突变情况[n(%)]

耐药类型	6~12 个月 (n=215)	13~24 个月 (n=294)	25~36 个月 (n=352)	37~48 个月 (n=302)	49~60 个月 (n=251)	61~72 个月 (n=187)	73~84 个月 (n=134)	85~96 个月 (n=121)	97~105 个月 (n=79)
总耐药突变	53(24.7)	106(36.1)	143(40.6)	138(45.7)	143(57.0)	109(58.3)	76(56.7)	78(64.5)	48(60.8)
对 NRTIs 突变	20(9.3)	43(14.6)	76(21.6)	64(21.2)	53(21.1)	46(24.6)	34(25.4)	29(24.0)	27(34.2)
对 NNRTIs 突变	53(24.7)	106(36.1)	143(40.6)	138(45.7)	143(57.0)	109(58.3)	76(56.7)	78(64.5)	48(60.8)
对 PIs 突变	1(0.5)	2(0.7)	5(1.4)	3(1.0)	3(1.2)	4(2.1)	3(2.2)	3(2.5)	2(2.5)

### 3 讨 论

截至 2014 年底,云南省临沧地区自 2005 年实施免费抗病毒治疗以来,整个地区有 11 家县级及以上医院开展了 AIDS 抗病毒治疗工作,随着 HAART 的广泛使用,显著降低了 HIV 感染者相关疾病的发病率及病死率,提高了 HIV 感染者生存质量。抗病毒治疗能够有效恢复患者的免疫功能,但治疗中存在一些问题,特别是耐药问题,给深入开展 HAART 带来严峻挑战<sup>[3]</sup>。WHO 推荐对抗病毒治疗患者实施耐药性监测以提高治疗效果<sup>[4]</sup>。

本研究结果显示,在平均治疗 35 个月后,抗病毒治疗病毒学失败的 894 例患者产生不同程度的耐药,治疗人群的总耐药率为 6.6%,病毒学失败人群的耐药率达 46.2%。目前,使用的抗病毒治疗方案仍然以 2 种核苷类抑制剂和 1 种非核苷类抑制剂为主<sup>[5]</sup>,核苷类药物是较易使患者产生多重耐药突变从而导致针对多种核苷类药物发生耐药的药物<sup>[6-7]</sup>。本研究中耐药突变频率较高的是 NNRTI(50.6%)和 NRTI(32.8%)类耐药,其中 NNRTI 类耐药突变率与总突变率(46.2%)相近,这与目前使用的一线治疗方案相符。NRTI 和 NNRTI 突变频率最高的位点分别为 M184V/I(23.2%)和 K103N/S(19.5%),与国内其他研究结果一致<sup>[8-10]</sup>。众所周知,AIDS 患者服药依从性的好坏直接影响治疗效果,依从性差的患者不仅

达不到有效的治疗效果,还易产生耐药毒株,这与国内其他 HAART 治疗研究结果相一致<sup>[11-13]</sup>。本研究中的治疗人群由于地处偏远地区,文化教育程度不高,服药依从性差成为耐药产生的主要原因,在这些治疗人群中有 4.0% 的患者甚至停药。由于患者体内 HIV 出现耐药性突变,导致抗病毒药物无法完全抑制体内病毒的复制,而使患者的免疫功能即使在抗病毒治疗实施以后仍然继续遭受破坏,难以取得良好的治疗效果。因此,为达到完全抑制病毒复制的目的,首先必须加强依从性教育,保证良好的服药依从性,以取得预期的抗病毒效果,使免疫功能逐渐得以恢复、重建。其重要性在对患者的随访中已观察到,且随着治疗时间延长,服药依从性教育仍需要反复强调。

随着抗病毒治疗的开展以及治疗时间的延长,由于患者的服药依从性差导致的治疗失败以及随着治疗时间延长,耐药性突变累积的现象有所增加,突变的种类及数量也逐渐增加,出现对现有各类一线药物不同程度的耐药<sup>[14-15]</sup>。在不同种类和强度的药物选择压力下,HIV-1 耐药随着治疗时间逐渐增强,病毒准种的组成和分布始终处于动态变化中。从表 4 可以看出,临沧地区 2009—2014 年接受抗病毒治疗病毒学失败人群耐药率随治疗时间的延长呈上升趋势。因此,随着治疗时间的延长,基因耐药突变逐步累积导致耐药率逐渐增高。

## 4 结 论

临沧地区目前 AIDS 抗病毒治疗病毒学失败人群耐药基因突变率较高,接受治疗者对逆转录酶抑制剂的耐药率较高,虽然基因型耐药突变并不能表明所耐受的的药物已经失去作用,但是随着治疗时间的延长和耐药突变的积累,抗病毒药物最终将失去作用。随着 HAART 治疗的深入开展,应做好 HAART 过程中患者服药的管理工作,提高患者的服药依从性并及时进行耐药监测,为抗病毒药物合理选择提供建议,减缓耐药病例的发生,最终提高患者的生存质量。

## 参考文献

- [1] 邵一鸣. HIV 耐药监测策略和检测技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:74-75.
- [2] 李韩平,韩扬,朱新鹏,等. HIV-1 N348I 耐药突变流行状况及突变模式的研究[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(9):908-912.
- [3] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2012:68-69.
- [4] GUPTA S, TAYLOR T, PATTERSON A, et al. A robust PCR protocol for HIV drug resistance testing on low-level viremia samples [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4979252.
- [5] 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,2016:15-18.
- [6] BALZARINI J. Current status of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus type1 [J]. *Curr Top Med Chem*, 2004, 4(9): 921-944.
- [7] 汤毓华,张明国. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学,1984,5(2):61-64.
- [8] GAETE J M, BOGOUSLAVSKY J. Post-stroke depression. [J]. *Exp Rev Neurotherapeut*, 2008, 8(1): 75.
- [9] ZHANG G, CHEN L, YANG L, et al. Combined use of spatial restraint stress and middle cerebral artery occlusion is a novel model of post-stroke depression in mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16751.
- [10] 杨彩梅,李雪斌,王洁,等. 急性缺血性卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志,2016,29(6):401-404.
- [11] 王东,张临洪,汪琴,等. 首发急性轻中度缺血性卒中患者发生卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2017,16(1):6-10.
- [12] YUE W, XIANG L, ZHANG Y J, et al. Association of se-

- [7] 刘佳,闫江舟,杨文杰,等. 河南省 1 922 例艾滋病一线抗病毒治疗失败患者中 HIV 耐药基因突变情况分析[J]. 中华预防医学杂志,2015,49(11):950-955.
- [8] LU X, ZHAO H, ZHANG Y, et al. HIV-1 drug-resistant mutations and related risk factors among HIV-1-positive individuals experiencing treatment failure in Hebei province, China [J]. *AIDS Res Ther*, 2017, 14(1): 4.
- [9] LI H, ZHONG M, GUO W, et al. Prevalence and mutation patterns of HIV drug resistance from 2010 to 2011 among ART-failure individuals in the Yunnan Province, China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72630.
- [10] 肖培培,卢静,胡海洋,等. 2016 年江苏省 579 例艾滋病抗病毒治疗失败患者 HIV-1 耐药突变状况及影响因素分析[J]. 中华预防医学杂志,2017,51(11):988-993.
- [11] 朱晓艳,王国永,孙晓光,等. 山东省抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者的耐药调查结果分析[J]. 中国艾滋病性病,2017,2(5):107-111.
- [12] 郑锦雷,徐云,何林,等. 浙江省 2009-2014 年艾滋病抗病毒治疗效果分析[J]. 中华流行病学杂志,2016,37(5): 673-677.
- [13] 兰芸,蔡卫平,李凌华,等. 2015 年广东省抗病毒治疗失败艾滋病患者非核苷类逆转录酶抑制剂耐药相关基因突变分析[J]. 中华临床感染病杂志,2017,10(1):14-19.
- [14] XING H, WANG X, LIAO L, et al. Incidence and associated factors of HIV drug resistance in Chinese HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62408.
- [15] 彭志行,鲁佳菲,王岚,等. 中国艾滋病抗病毒治疗的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,2012,33(9):977-982.

(收稿日期:2019-01-06 修回日期:2019-03-14)

(上接第 1594 页)

- [7] 汤毓华,张明国. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学,1984,5(2):61-64.
- [8] GAETE J M, BOGOUSLAVSKY J. Post-stroke depression. [J]. *Exp Rev Neurotherapeut*, 2008, 8(1): 75.
- [9] ZHANG G, CHEN L, YANG L, et al. Combined use of spatial restraint stress and middle cerebral artery occlusion is a novel model of post-stroke depression in mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16751.
- [10] 杨彩梅,李雪斌,王洁,等. 急性缺血性卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志,2016,29(6):401-404.
- [11] 王东,张临洪,汪琴,等. 首发急性轻中度缺血性卒中患者发生卒中后抑郁的相关危险因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2017,16(1):6-10.
- [12] YUE W, XIANG L, ZHANG Y J, et al. Association of se-

rum 25-hydroxyvitamin D with symptoms of depression after 6 months in stroke patients [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(11): 2218-2224.

- [13] KIM S H, SEOK H, DONG S K. Relationship between serum vitamin D levels and symptoms of depression in stroke patients [J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40(1): 120-125.
- [14] 戴运建,况娥. 脑卒中后抑郁患者血清 TSH 含量与神经递质、神经营养状态及神经细胞凋亡的关系[J]. 海南医学院学报,2017,23(9):1276-1278.
- [15] JARAMILLO A, ILLANES S, DÍAZ V. Is hypothermia useful in malignant ischemic stroke? Current status and future perspectives [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 266(1/2): 1-8.

(收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-03-08)