

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2016.04.009

· 论 著 ·

中国 HIV 感染者/AIDS 患者服用抗病毒治疗药物后耐药性的系统综述

梁欣, 彭晓霞

(首都医科大学, 北京 100069)

[摘要] 目的 了解接受抗病毒治疗(ART)后,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者/艾滋病(AIDS)患者耐药性。方法 检索中国知网,万方数据资源系统和 PubMed 数据库,收集中国 HIV 感染者/AIDS 患者 ART 后耐药性相关文献,进行 Meta 分析。结果 最终纳入 15 篇文献(1 篇英文和 14 篇中文),其中 3 篇质量评分 6 分,4 篇为 7 分,8 篇为 8 分。异质性检验显示,差异有统计学意义($Q = 45.98, P < 0.001$),存在异质性,所以采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示中国 HIV 感染者/AIDS 患者 ART 后总耐药率为 4%(4%~5%)。Begg's 检验 $P = 0.012$,说明存在发表偏倚。通过敏感度分析删除文献后,合并效应量仍为 4%(4%~5%)。结论 中国 HIV 感染者/AIDS 患者经 ART 后总耐药率不高。

[关键词] 人类免疫缺陷病毒;获得性免疫缺陷综合征;艾滋病;抗病毒治疗;抗药性;微生物;耐药性

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)04-0254-05

Systematical review of drug resistance in Chinese HIV/AIDS patients after antiretroviral therapy

LIANG Xin, PENG Xiao-xia (Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] **Objective** To understand drug resistance in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) after antiretroviral therapy (ART). **Methods** Articles about drug resistance in HIV/AIDS patients after ART were retrieved from Wangfang data, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and PubMed. Meta analysis were performed. **Results** 15 articles (1 English and 14 Chinese) were extracted, quality score of 3, 4, and 8 articles was 6, 7, and 8 respectively. Heterogeneity of the included studies showed the difference was significant ($Q = 45.98, P < 0.001$), there was heterogeneity, random-effects models was conducted for Meta analysis, which revealed that the overall drug resistance rate in HIV/AIDS patients in China was 4% (4% - 5%); Begg's test showed that $P = 0.012$, there was publication bias. After articles were excluded through sensitivity analysis, the combined effect was still 4% (4% - 5%). **Conclusion** The overall drug resistance rate in Chinese HIV/AIDS patients after ART is not high.

[Key words] human immunodeficiency virus; acquired immunodeficiency syndrome; antiviral therapy; antiretroviral therapy; drug resistance, microbial; drug resistance

[Chin J Infect Control, 2016, 15(4):254-257, 261]

艾滋病抗病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)降低了人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者/艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者的发病率及死亡率^[1],但随之产生的病毒耐药性,已成为抗病毒治疗失败的主要原因^[2]。减少耐药的发生,可以提高患者 ART 依从性,有助于更好地抑制病毒复制,提高免

疫功能,延缓病程发展,以及降低死亡风险^[3-4]。我国免费抗病毒治疗已在全国范围内广泛开展,患者能选择的药物种类有限,因此,了解我国患者耐药性情况对提高抗病毒治疗效果具有重要意义。国内针对 ART 后的 HIV 感染者/AIDS 患者的耐药性研究较多,本研究旨在收集此类研究的文献,并进行 Meta 分析,系统评估中国总耐药性发生率。

[收稿日期] 2015-07-25

[作者简介] 梁欣(1982-),女(汉族),山西省新绛县人,主治医师,主要从事性病艾滋病研究。

[通信作者] 梁欣 E-mail:doris_liang@126.com

1 资料与方法

1.1 文献检索和数据提取 检索 CNKI 数据库, 万方数据库, PUBMED 数据库, 在 CNKI 数据库, 万方数据库中以“SU=(HIV+ AIDS+ 艾滋病+ 获得性免疫综合征) * (高效抗反转录+ 抗病毒+ 治疗+ 服药) and TI=(药物阻抗+ 耐药性+ 病毒抑制失败)”为检索式进行检索; 在 PubMed 数据库中以“(“drug resistance” or “ virus suppression”) and (“highly active antiretroviral therapy” or “ART”) and (“HIV” or “AIDS”) AND “China””为检索式进行检索。文献检索时间范围为 2004 年 1 月 1 日—2015 年 6 月 1 日。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准: (1) 研究对象为抗病毒治疗后的 HIV 感染者/AIDS 患者; (2) 抗病毒治疗 ≥ 6 个月; (3) 病毒载量 ≥ 1 000 copies/mL, 或检出对核苷类反转录酶抑制剂 (NRTI), 非核苷类反转录酶抑制剂 (NNRTI) 和蛋白酶抑制剂 (PI) 中任何一种均耐药的耐药性基因。排除标准: (1) 文章数据不完整或出现矛盾; (2) 未描述耐药性的判断标准; (3) 样本例数 < 30 或未报告样本量; (4) 研究对象非中国的研究; (5) 只关注某一特殊群体。

1.3 质量评价 应用 Loney 等^[5] 提出的疾病患病率或发病率研究质量评价标准, 对入选文献进行质量评价, 总分 8 分, 分数越高, 文献质量越好。

1.4 数据收集 建立文献信息资料提取数据库, 资料提取内容主要包括题名、作者、发表年份、耐药性的定义、研究对象的特点、样本量、抗病毒治疗后总耐药的例数。根据提取的主要信息总结归纳文献内容, 进行定性描述。

1.5 统计分析 应用 R 软件(R-3.21) 进行 Meta 分析。对数据资料进行异质性检验(Q 检验), 并计算 I² 测量异质性大小。存在异质性时使用随机效应模型, 不存在异质性时使用固定效应模型。采用漏斗图, 判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献 搜索中文文献 280 篇, 英文文献 16 篇, 共 296 篇。其中 CNKI 中文全文数据库 184 篇, 万方中文全文数据库 96 篇, pubmed 16 篇; 删除重复 78 篇, 阅读题目和摘要删除不相关文献 30 篇, 综述或述评类文献 34 篇, 初步筛选出文献 154 篇, 根据纳入及排除标准共排除 139 篇, 其中纳入标准一排除 32 篇、纳入标准二排除 25 篇、纳入标准三排除 33 篇、排除标准三排除 5 篇、排除标准四排除 4 篇、排除标准五排除 40 篇, 最终纳入 15 篇文献。

2.2 纳入文献基本情况 15 篇纳入文献中, 3 篇质量评分 6 分, 4 篇为 7 分, 8 篇为 8 分。研究对象人群均为正在接受 ART 的 HIV 感染者/AIDS 患者。耐药性定义, 3 篇文章病毒载量 ≥ 1 000 copies/mL; 其余都为病毒载量 ≥ 1 000 copies/mL, 并检出对核苷类反转录酶, 非核苷类反转录酶和蛋白酶抑制剂都耐药的基因。

2.3 定量分析 对 15 篇文献^[6-20] 进行异质性检验, 差异有统计学意义(Q = 45.98, P < 0.0001), 存在异质性, 但 I² = 69.6%, 异质性可以接受, 所以采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 中国 HIV 感染者/AIDS 患者 ART 后总耐药率为 4% (4% ~ 5%)。见图 1。

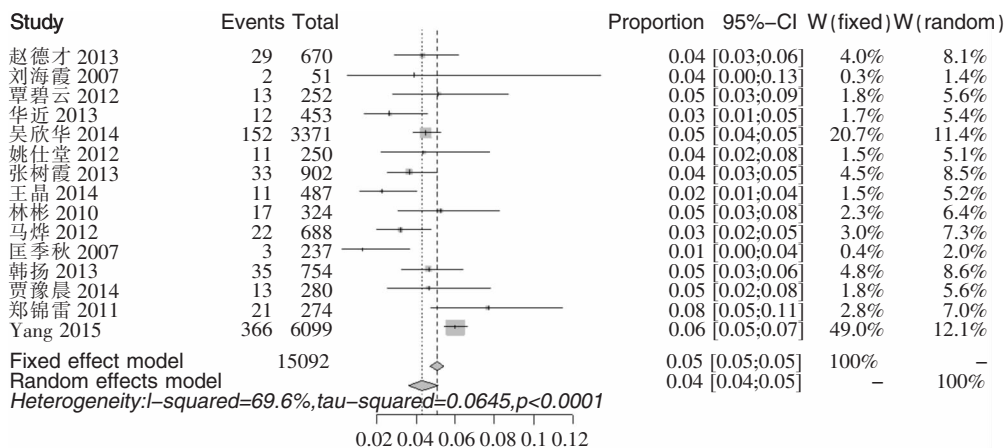


图 1 我国 HIV 感染者/AIDS 患者 ART 后耐药性 Meta 分析森林图

Figure 1 Forest plots of Meta-analysis on drug resistance in Chinese HIV infected/AIDS patients after ART

2.4 发表偏倚和敏感度分析 采用漏斗图观察各研究是否存在偏移,漏斗图点阵呈倒三角形,有 4 个点超出三角形之外,进行 begg's 检验, ($t = -2.905, P = 0.012$),说明存在发表偏倚。见图 2。

删除文献(王晶 2014 和郑锦雷 2011)后, I^2 变为 65.4%,异质性略微降低,通过敏感度分析删除研究后,合并效应量仍为 4%(4%~5%),见图 3。

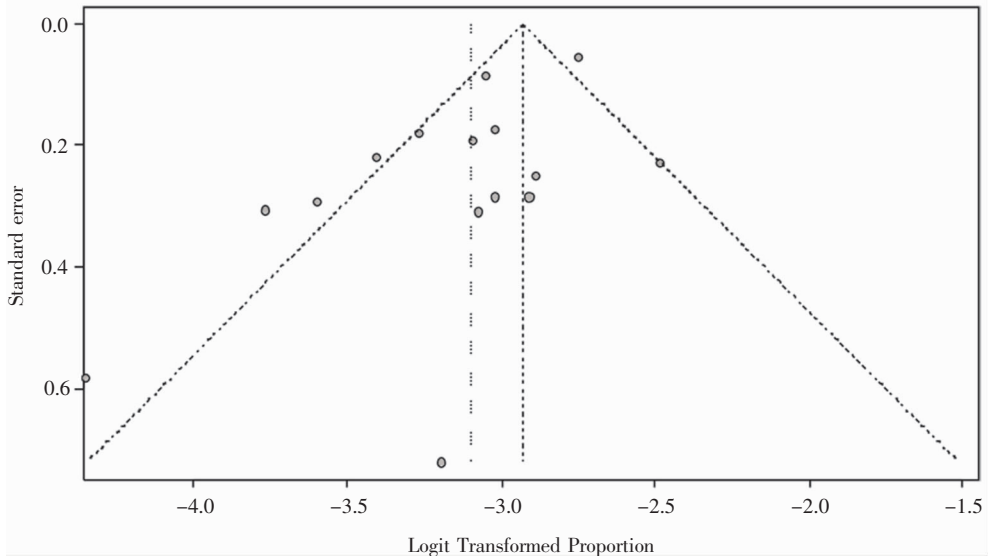


图 2 我国 HIV 感染者/AIDS 患者 ART 后耐药性文献发表偏倚漏斗图

Figure 2 Funnel plot of publication bias of articles about drug resistance in Chinese HIV infected/ AIDS patients after ART

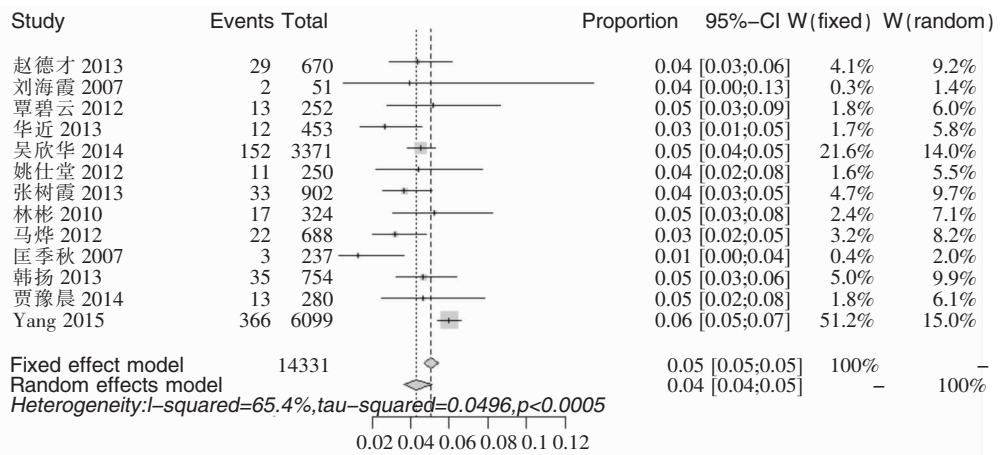


图 3 我国 HIV 感染者/AIDS 患者 ART 后耐药性文献敏感分析后的森林图

Figure 3 Forest plot of sensitive analysis on articles about drug resistance in Chinese HIV infected/ AIDS patients after ART

2.5 定性分析结果 15 篇文献中判断是否耐药的标准不尽相同,但基本符合耐药性定义的标准。1 篇文章只有核苷类反转录酶,非核苷类反转录酶抑制剂同时耐药的例数。

浙江等地的调查结果(7.7%~30.3%)^[21-23],以及世界卫生组织报道的中低收入国家总耐药率(6.8%)。

本研究存在一定的发表偏倚,可能原因为纳入的文献覆盖河南、山西、安徽、湖北、山东、吉林、广西、湖南、云南和北京 10 个地区的抗病毒治疗患者,耐药率存在地区差异性;而且 15 篇文献中的研究对象抗病毒治疗时间不一致,因为随着抗病毒治疗时间的延长,病毒被抑制的病例比例也会发生变化。其他一些发展中国家的研究结果显示,抗病毒治疗

3 讨论

系统评价结果显示,中国 HIV 感染者/AIDS 患者 ART 后总耐药率为 4%,低于国内河南,江苏,

6 个月,病毒载量下降至 200~500 copies/mL 的比率为 72%~90%^[24-26],治疗 12 个月时病毒被抑制的患者比率为 50%~86%^[27]。研究^[28]认为,治疗时间越长患者耐药性降低,与横断面调查无法分析患者的死亡或失访有关。

中国 HIV 感染者/AIDS 患者 ART 后耐药的影响因素分析:不同性别、文化程度、民族、职业均与耐药无关;不同抗病毒治疗时间患者耐药发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.153, P = 0.023$),抗病毒治疗时间长患者耐药率高^[6]。未婚与已婚患者耐药发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.74, P < 0.05$);年龄 30 岁左右是耐药的风险因素;经既往有偿采供血途径感染是耐药的风险因素($HR = 2.3, 95\%CI: 1.77 \sim 3.05$);初始治疗 CD4 + T 细胞过低是耐药的风险因素($HR = 2.3, 95\%CI: 1.47 \sim 3.50$)^[16],但亦有文献^[13]报道,不同基线 CD4 + T 细胞数的患者 HIV 耐药发生率差异并无统计学意义。经静脉吸毒感染 HIV 的患者耐药发生率高于性途径感染,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.898, P < 0.005$);抗菌药物治疗依从性差是耐药的风险因素^[10]。用药方案与耐药发生率无关^[11]。

本研究不足之处是未考虑未经抗病毒治疗原发性耐药的情况,但匡季秋^[16]的研究显示,我国未经抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者人群中 HIV-1 原发性耐药的发生比率处于较低水平,仅为 1.3%。

综上所述,中国 HIV 感染者/AIDS 病人 ART 后总耐药率为 4%(95%CI 4%,5%)。影响耐药性的因素有未婚、年龄在 30 岁以下、经既往有偿采供血途径和经静脉吸毒感染、初始治疗 CD4 + T 细胞过低、抗菌药物治疗依从性差、参加抗病毒治疗和治疗时间长。

[参考文献]

[1] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV-related mortality in China: a national observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2011,11(7): 516-524.

[2] Meresse M, March L, Kouanfack C, et al. Patterns of adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance over time in the Stratall ANRS 12110/ES THER trail in Cameroon [J]. *HIV Med*, 2014,15(8):478-487.

[3] Maggiolo F, Rivasio L, Ripamonti D, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors [J]. *Clin Infect Dis*, 2005,40(1):158-163.

[4] Kiwuwa-muyino S, Oja H, Walker AS, et al. Dynamic logistic regression model and population attributable fraction to investigate the association between adherence, missed visits and mortality: a study of HIV-infected adults surviving the first year of ART [J]. *BMC Infect Dis*, 2013,13(1):395-396.

[5] Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, et al. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem [J]. *Chronic Dis Can*, 1998,19(4): 170-176.

[6] 赵德才,马焯,张福杰,等. 成年艾滋病患者长期一线抗病毒治疗的耐药情况[J]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2013,7(2): 204-209.

[7] 刘海霞,李韩平,李钰,等. 北京市部分艾滋病患者的耐药性分析及对抗病毒治疗效果的影响[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2007,27(11):1011-1015.

[8] 覃碧云,贺健梅,邹潇白,等. 湖南省 252 例艾滋病患者抗病毒治疗效果及耐药分析[J]. *实用预防医学*, 2012,19(7):964-967.

[9] 华近. 浙江省台州地区耐药 HIV-1 感染的分子流行病学研究[D]. 上海:复旦大学,2013.

[10] 吴欣华,杨兰辉,霍松,等. 红河州 HAART 的 HIV/AIDS 病人的耐药性及其影响因素[J]. *中国艾滋病性病*, 2014,20(10): 730-741.

[11] 姚仕堂,马艳玲,许元武,等. 云南省德宏州艾滋病患者抗病毒治疗后 HIV 耐药突变率及其影响因素研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2012,16(12):1019-1023.

[12] 张树霞. HIV 耐药毒株在山东省艾滋病抗病毒治疗人群中的流行现状及相关因素分析[D]. 山东:济南大学,2013.

[13] 王晶. 抗病毒治疗患者 HIV 耐药发生调查[D]. 北京:中国疾病预防控制中心,2014.

[14] 林彬. 山东省 HIV 耐药现状及影响因素分析[D]. 山东:山东大学,2010.

[15] 马焯. 我国 8 省成人艾滋病人长期一线抗病毒治疗效果及影响因素研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心,2012.

[16] 匡季秋. 我国 HIV/AIDS 患者的基因型耐药性及其影响因素研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2007.

[17] 韩扬. 我国部分地区 HIV/AIDS 初治患者的原发耐药与亚型流行状况及特殊患者的疗效与耐药研究[D]. 北京:中国医学科学院北京协和医学院,2013.

[18] 贾豫晨. 云南省 2011 年 HIV-1 耐药基因流行病学特征分析[D]. 云南:大理学院,2014.

[19] 郑锦雷,陈琳,张佳峰,等. 浙江省三个城市 274 例 HAART 病人耐药性及其影响因素[J]. *中国艾滋病性病*, 2011,17(5): 519-522.

[20] Yang C, Yang S, Li J. Genetic diversity and drug resistance among antiretroviral treatment-failed individuals from 2010 to 2012 in Honghe, China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2015,31(8):822-829.

[21] 朱新朋,李宏,刘宏伟,等. 河南省接受抗病毒治疗的艾滋病患者耐药性及 CD4T 淋巴细胞计数影响因素的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2008,29(12):1181-1184.

[22] 肖占沛,郭宏雄,还锡萍,等. 江苏省抗病毒治疗者 HIV-1 基因耐药性及影响因素的分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012,32(1):16-19.

生的重要因素,需改善医院手卫生设施,同时需要合理管理,减轻医务人员工作量。

本调查也存在一些局限性,研究采用问卷自评方法,可能导致回收的数据存在回顾性偏倚;其次,虽然调查者在调查过程中明确强调此次调查结果与科室无利害关系,但仍不能排除少数被调查者因隐瞒手卫生实际执行情况导致的报告偏倚;调查科室仅为一般临床部门,未调查如重症监护病房(ICU)、手术室、新生儿室、血透室、介入室等医院感染高风险部门。

本组调查结果显示,由于医务人员自我防护意识主导其手卫生行为,因此在提供必要的硬件基础上,采取有效的措施,增强医务人员手卫生意识和信念,可能是提高医务人员手卫生行为的另一种方式。

[参 考 文 献]

- [1] 李六亿. 我国手卫生的现状、问题与改进对策[J]. 中国护理管理, 2008,8(1):17-19.
- [2] Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention[J]. J Hosp Infect, 2009,73(4): 305-315.
- [3] Pittet D. The Lowbury lecture: behaviour in infection control [J]. J Hosp Infect, 2004,58(1):1-13.
- [4] 曹启鸾,黄洁清. 某医院医务人员手卫生知识掌握情况和行为现状调查分析[J]. 重庆医学, 2010,39(10):1272-1273, 1275.
- [5] 韩黎,郭燕红,朱士俊,等. 医务人员接触患者后手卫生执行

情况的调查分析[J]. 中华医院管理杂志, 2006,22(4):230-232.

- [6] 佟明新,吴丽萍,乔彦云,等. 个体医生手卫生现状基于行为的影响因素分析[J]. 首都公共卫生,2013,7(1):21-23.
- [7] 韩黎,张高魁,朱士俊,等. 医务人员接触患者前手卫生执行情况及其相关影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006,16(10):1135-1137.
- [8] 李六亿,赵艳春,贾建侠,等. 医务人员手卫生依从性的调查与分析[J]. 中国医学科学院学报, 2008,30(5):546-549.
- [9] 尚少梅,王宜芝,郑修霞,等. 促进护理人员洗手行为依从性的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2003,13(6):507-510.
- [10] Alderson P. The importance of theories in health care[J]. BMJ, 1998, 317(7164):1007-1010.
- [11] 韩轲,窦丰满,张丽杰,等. 成都市二级以上综合性医院医务人员手卫生执行情况影响因素调查[J]. 中华流行病学杂志, 2011,32(11):1139-1142.
- [12] 雷晓婷,林红,孙慧,等. 2010-2012年综合性医院医务人员手卫生依从率的系统综述[J]. 中国感染控制杂志, 2014,13(6):339-344,352.
- [13] 许川,徐敏,梁艳芳,等. 某三级甲等医院医务人员手卫生依从性现状调查[J]. 中国感染控制杂志, 2014,13(10):609-611.
- [14] 邢娟,桂斯卿. 医护人员手卫生研究进展[J]. 护理学杂志, 2010,25(6):91-93.
- [15] 刘爱华,曹菲菲,刘敏,等. 某中医院重点科室医务人员手卫生认知及执行的影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2014,13(9):566-567,574.

(本文编辑:左双燕)

(上接第 257 页)

- [23] 陈琳,潘晓红,杨介者,等. 浙江省 273 名抗病毒治疗患者 HIV-1 毒株耐药性及其影响因素研究[J]. 疾病监测,2010,25(11): 869-873.
- [24] Spacek LA, Shihab HM, Kamya MR, et al. Response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients attending a public, urban clinic in Kampala, Uganda [J]. Clin Infect Dis, 2006,42(2): 252-259.
- [25] Boileau C, Nguyen VK, Sylla M, et al. Low prevalence of detectable HIV plasma viremia in patients treated with antiretroviral therapy in Burkina Faso and Mali[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2008,48(4): 476-484.

- [26] Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, et al. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005,40(3): 324-328.
- [27] Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study[J]. BMC Infect Dis,2008,8: 93.

(本文编辑:左双燕)