

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.10.006

· 论 著 ·

江苏省 HIV-1 基因型抗病毒治疗失败患者耐药检测结果分析

卢 静, 徐晓琴, 周 莹, 陈远方, 傅更锋, 还锡萍

(江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210009)

[摘要] **目的** 了解江苏省 2010—2014 年 HIV-1 感染者抗病毒治疗失败人群的 HIV-1 耐药情况, 为临床抗病毒治疗提供参考。**方法** 根据耐药检测实验室网络收集江苏省 2010—2014 年的 HIV-1 基因型耐药检测结果, 对各年度相关药物耐药情况、耐药基因位点及病毒基因亚型进行统计分析。**结果** 2010—2014 年分别纳入样本 74、113、197、278、346 份, 其中检测出现耐药结果的比率分别为 68.92%、48.67%、51.27%、52.52% 和 57.80%。各年度间 HIV-1 主要耐药药物类似, 核苷类主要有 3TC、ABC、DDI 和 FTC, 非核苷类药物以 EFV 和 NVP 为主。HIV-1 对蛋白酶类药物耐药差别较大, 且目前使用的 LPV/r 的耐药率在 1% 以下。年度间 HIV-1 主要耐药位点为 184、181、190 及 103 位, 其中 184 位突变主要引起 3TC 和 FTC 耐药, 而 181、190、103 位突变与 EFV 和 NVP 耐药相关。HIV-1 病毒基因亚型均以 CRF01_AE 为主, 且呈上升趋势。**结论** 江苏省 HIV 感染者抗病毒治疗失败人群 HIV-1 基因型耐药率有上升趋势, 应加强对抗病毒治疗患者的耐药检测, 从而及时合理调整抗病毒治疗方案。

[关键词] 艾滋病; 基因型耐药检测; 抗病毒治疗药物; 基因亚型

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)10-0884-05

Drug resistance detection result of HIV-1 patients who failed in antiviral therapy in Jiangsu Province

LU Jing, XU Xiao-qin, ZHOU Ying, CHEN Yuan-fang, FU Geng-feng, HUAN Xi-ping
(Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate drug resistance of HIV-1 infected people who failed in antiviral therapy in Jiangsu Province from 2010 to 2014, and provide reference for clinical antiviral therapy. **Methods** Based on the network of drug resistance detection laboratories, detection results of HIV-1 genotype resistance in Jiangsu Province from 2010 to 2014 were collected, drug resistance, drug resistance gene loci and virus gene subtypes in different years were statistically analyzed. **Results** From 2010 to 2014, 74, 113, 197, 278, and 346 specimens were included, rates of specimens with resistance detection results were 68.92%, 48.67%, 51.27%, 52.52%, and 57.80% respectively. The main HIV-1-resistant drugs were similar in each year, nucleoside drugs were mainly lamivudine (3TC), abacavir(ABC), didanosine(DDI), and emtricitabine(FTC), non-nucleoside drugs were mainly efavirenz (EFV) and nevirapine(NVP). Drug resistance of HIV-1 to protease drugs was quite different, resistance rate of currently used lopinavir/ritonavir(LPV/r) was less than 1%. The major drug resistance loci of HIV-1 in four years were 184, 181, 190, and 103 respectively, 184 mutation mainly caused 3TC and FTC resistance, while 181, 190, and 103 mutation were associated with EFV and NVP resistance. HIV-1 gene subtype was mainly CRF01_AE, which showed an upward trend. **Conclusion** There is an increasing trend of resistance rate of HIV-1 genotype in HIV-infected patients who failed in antiviral therapy in Jiangsu Province, drug resistance detection for patients receiving antiviral therapy should be strengthened, so as to adjust antiviral treatment scheme in time.

[Key words] acquired immunodeficiency syndrome; AIDS; drug resistance detection of genotype; gene subtype

[Chin J Infect Control, 2018, 17(10): 884-888]

[收稿日期] 2018-01-08

[作者简介] 卢静(1986-), 女(汉族), 河北省邯郸市人, 医师, 主要从事艾滋病性病的预防与控制研究。

[通信作者] 傅更锋 E-mail: fugf@jscdc.cn

高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 是艾滋病治疗中的里程碑事件。及时规范的治疗不仅可以降低人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者的病死率, 而且可以减少病毒在人群中传播的概率^[1-2]。目前我国抗病毒药物治疗手册推荐使用一线治疗方案为 3 种药物的联合治疗, 其中包括两种核苷酸类逆转录酶抑制剂 (NRTI) 和一种非核苷酸类逆转录酶抑制剂 (NNRTI), 二线治疗方案含有蛋白酶抑制剂 (PI)^[3]。然而, 随着免费抗病毒治疗的推行及治疗人群的不断扩大, 由于服药患者治疗依从性不够, 以及病毒基因突变等原因^[4-6], HIV-1 基因型耐药已成为现实的威胁。HIV-1 耐药不仅降低抗病毒治疗的效果, 减少药物选择范围, 并且增加 HIV-1 传播的概率。本研究对江苏省 2010—2014 年 HIV-1 耐药基因数据进行回顾性分析, 为临床 HIV 患者抗病毒治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2010—2014 年江苏省通过“HIV-1 耐药实验室检测系统”上报的江苏省内相关资料。根据抗病毒治疗药物手册^[3], 在接受抗病毒治疗 24 W 后, 连续两次血浆 HIV RNA >400 拷贝/mL 定义为病毒学治疗失败。对于 HIV-1 感染者抗病毒治疗满一年, 且病毒学治疗失败样本纳入本研究, 其中病毒载量 >1 000 拷贝/mL 的样本进行 in-House 耐药检测。HIV 病毒 pol 区序列通过美国斯坦福大学网站提供的 HIV 耐药数据库 (Stanford HIV Drug Resistance Database) 进行比对后解读耐药情况及耐药位点, 并通过“HIV Databases”网站进行比对并记录基因亚型。

1.2 统计分析 应用 Excel 2007 软件整理各年度 HIV-1 基因型耐药表型耐药情况、耐药基因位点及病毒基因亚型, 应用 Graph Pad Prism 5 软件进行绘图及统计分析。计算各年度的病毒学失败耐药率, 描述不同药物间耐药情况、耐药相关基因位点及病毒基因亚型的差异。采用描述流行病学方法对资料进行分析, 率的比较采用 χ^2 检验及趋势 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各类别抗病毒药物的耐药情况 共收集

2010—2014 年 HIV-1 基因型耐药结果 1 008 份, 各年份分别为 74、113、197、278、346 份, 其中检测为耐药的比率分别为 68.92%、48.67%、51.27%、52.52% 和 57.80%, 均以 NNRTI 类耐药常见, 其耐药率分别为 62.16%、46.90%、46.70%、48.56% 和 53.76%。见图 1。

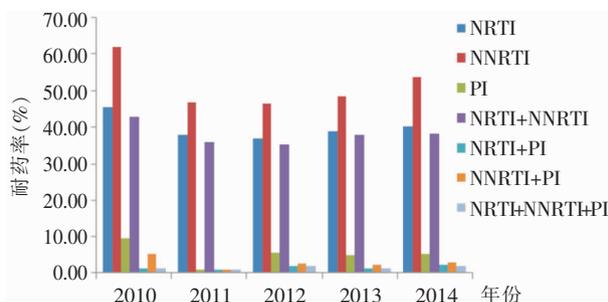


图 1 2010—2014 年江苏省抗病毒治疗失败人群 HIV-1 耐药情况

Figure 1 Drug resistance of HIV-1 in people who failed in antiviral therapy in Jiangsu Province from 2010 to 2014

2.2 单个抗病毒药物的耐药情况 就 NNRTI 类药物而言, 除 2011 年四种药物的耐药率相近且以依非韦林 (ETR) 为主以外, 其余年份耐药率位于前两位的均为依非韦伦 (EFV) 和奈韦拉平 (NVP)。EFV 和 NVP 是我国目前免费使用的 NNRTI 类药物, 而且自 2011 年起至 2014 年, 这两种药物的耐药率逐年升高, 见表 1。2010—2014 年, 针对 NRTI 耐药的前四位均为拉米夫定 (3TC)、阿巴卡韦 (ABC)、去羟肌酐 (DDI) 和恩曲他滨 (FTC), 尤其是 DDI, 其耐药率有逐年上升趋势 ($\chi^2 = 13.68, P = 0.0002$), 见表 2。对 PI 类药物而言, 主要是针对奈非那韦 (NFV) 的耐药, 耐药率为 4% 左右。目前我国免费使用的克力芝 (LPV/r) 的耐药率在 1% 以下, 见表 3。

2.3 耐药位点检测结果 目前该省对 HIV-1 耐药检测采用的是 In-house 方法, 即通过扩增病毒编码蛋白酶和部分逆转录酶的 pol 区基因, 将序列上传至 Stanford 数据库比对, 进而根据耐药位点对药物的耐药程度进行分析。各年度间 HIV-1 蛋白酶区耐药位点差别很大, 2010 年以 L33F 为主, 2011、2013 年以 L10I/V 为主, 2012 年以 A71V/T/I/L 为主, 2014 年以 K20R/I 为主, 见表 4。HIV-1 逆转录酶区的耐药位点在 2011、2012 年略有转变, 在 2010、2011 年以 184、181 和 190 位突变为, 而在 2012—2014 年以 184、181 和 103 位突变为, 见表 5。

表 1 2010—2014 年 HIV-1 对非核苷类反转录酶抑制剂耐药情况

Table 1 Resistance of HIV-1 to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors from 2010 to 2014

药物	2010 年(n=74)		2011 年(n=113)		2012 年(n=197)		2013 年(n=278)		2014 年(n=346)		χ^2	P
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)		
ETR	37	50.00	51	45.13	65	32.99	92	33.09	138	39.88	1.88	0.17
EFV	43	58.11	49	43.36	92	46.70	130	46.76	184	53.18	0.41	0.52
RPV	41	55.41	49	43.36	65	32.99	93	33.45	138	39.88	3.02	0.08
NVP	45	60.81	48	42.48	91	46.19	133	47.84	184	53.18	0.29	0.59

ETR:依曲韦林;EFV:依非韦伦;RPV:利匹韦林;NVP:奈韦拉平

表 2 2010—2014 年 HIV-1 对核苷类和核苷酸类反转录酶抑制剂耐药情况

Table 2 Resistance of HIV-1 to nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors from 2010 to 2014

药物	2010 年(n=74)		2011 年(n=113)		2012 年(n=197)		2013 年(n=278)		2014 年(n=346)		χ^2	P
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)		
3TC	31	41.89	41	36.28	67	34.01	101	36.33	123	35.55	0.35	0.55
ABC	32	43.24	42	37.17	68	34.52	102	36.69	127	36.71	0.33	0.57
AZT	14	18.92	20	17.70	24	12.18	37	13.31	49	14.16	1.06	0.30
D4T	17	22.97	21	18.58	30	15.23	53	19.06	77	22.25	0.65	0.42
DDI	20	27.03	22	19.47	69	35.03	105	37.77	138	39.88	13.68	0.0002
FTC	31	41.89	41	36.28	67	34.01	101	36.33	123	35.55	0.35	0.55
TDF	8	10.81	15	13.27	18	9.14	39	14.03	54	15.61	2.61	0.11

3TC:拉米夫定;ABC:阿巴卡韦;AZT:齐多夫定;D4T:司他夫定;DDI:去羟肌酐;FTC:恩曲他滨;TDF:替诺福韦

表 3 2010—2014 年 HIV-1 对蛋白酶抑制剂耐药情况

Table 3 Resistance of HIV-1 to protease inhibitors from 2010 to 2014

药物	2010 年(n=74)		2011 年(n=113)		2012 年(n=197)		2013 年(n=278)		2014 年(n=346)	
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)
ATV/r	1	1.35	0	0.00	1	0.51	0	0.00	4	1.16
DRV/r	1	1.35	0	0.00	1	0.51	0	0.00	0	0.00
FPV/r	4	5.41	0	0.00	2	1.02	3	1.08	6	1.73
IDV/r	1	1.35	0	0.00	1	0.51	0	0.00	5	1.45
LPV/r	1	1.35	0	0.00	1	0.51	0	0.00	3	0.87
NFV	3	4.05	1	0.88	9	4.57	9	3.24	13	3.76
SQV/r	2	2.70	0	0.00	2	1.02	0	0.00	1	0.29
TPV/r	3	4.05	0	0.00	2	1.02	3	1.08	8	2.31

ATV/r:阿扎那韦+利托那韦;DRV/r:达芦那韦+利托那韦;FPV/r:福沙那韦+利托那韦;IDV/r:茚地那韦+利托那韦;LPV/r:洛匹那韦+利托那韦(克力芝);NFV:奈非那韦;SQV/r:沙奎那韦+利托那韦;TPV/r:替拉那韦+利托那韦

2.4 病毒基因亚型检测结果 虽然各年度间 HIV-1 病毒基因亚型的构成不一,如 2014 年发现有 CRF02_AG 和 CRF78_cpX,2011 年发现 F 亚型等,但主要的亚型均为 CRF01_AE、B 和 CRF07_BC。2010—2014 年,CRF01_AE 亚型总体呈上升趋势($\chi^2 = 2.17, P = 0.030$),B 亚型有下降趋势($\chi^2 = 6.09, P = 0.014$),CRF07_BC 亚型较为平稳($\chi^2 = 0.32, P = 0.574$)。见图 2。

3 讨论

虽然中国 HIV-1 感染者/艾滋病患者在经过抗病毒治疗后,总体 HIV-1 耐药率在 4%左右^[7],但抗

病毒治疗失败人群 HIV-1 耐药率介于 48.59%~64.2%^[8-9]。本研究结果显示,2010—2014 年江苏省在治的抗病毒治疗失败者 HIV-1 耐药率均值为 55.65%,处于中等水平,但 2011—2014 年耐药率逐年升高,需引起关注。根据抗病毒药物治疗手册^[3]:未接受抗病毒治疗的 HIV 感染者推荐的一线抗病毒治疗方案有 TDF 或 AZT+3TC+EFV 或 NVP,若无禁忌证优先使用 TDF 和 EFV,本研究中 TDF 耐药相对较低,为 15%以下,EFV 耐药率在 50%左右。但是对于 TDF 耐药不能忽视,有文献^[10-11]报道在中低收入国家 TDF 耐药的比例相对较高,尤其是 TDF+3TC+NVP 的组合更容易引起 TDF 的耐药,并建议 AZT 作为二线治疗首选。HIV-1 逆转

表 4 2010—2014 年 HIV-1 逆转录酶区耐药位点检测结果

Table 4 Detection result of reverse transcriptase resistance loci of HIV-1 from 2010 to 2014

突变位点	2010 年(n=74)		2011 年(n=113)		2012 年(n=197)		2013 年(n=278)		2014 年(n=346)	
	突变株数	突变比率(%)	突变株数	突变比率(%)	突变株数	突变比率(%)	突变株数	突变比率(%)	突变株数	突变比率(%)
41L	6	8.11	7	6.19	17	8.63	19	6.83	21	6.07
62V	0	0.00	3	2.65	4	2.03	5	1.80	2	0.58
65R	1	1.35	1	0.88	3	1.52	11	3.96	17	4.91
67N	3	4.05	6	5.31	4	2.03	6	2.16	19	5.49
69Lns	1	1.35	8	7.08	2	1.02	4	1.44	0	0.00
70R/E/G	6	8.11	8	7.08	8	4.06	9	3.24	16	4.62
74V/I	1	1.35	0	0.00	1	0.51	2	0.72	6	1.73
75T/I/M	5	6.76	5	4.42	8	4.06	5	1.80	14	4.05
77L	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.29
98G	0	0.00	1	0.88	1	0.51	8	2.88	11	3.18
100I	0	0.00	0	0.00	0	0.00	4	1.44	2	0.58
101E	6	8.11	11	9.73	16	8.12	17	6.12	24	6.94
103N/S	13	17.57	9	7.96	31	15.74	38	13.67	79	22.83
106A/M	1	1.35	4	3.54	13	6.60	14	5.04	13	3.76
108I	4	5.41	5	4.42	7	3.55	15	5.40	17	4.91
115F	0	0.00	0	0.00	0	0.00	6	2.16	4	1.16
116Y	0	0.00	1	0.88	1	0.51	1	0.36	0	0.00
151M	1	1.35	2	1.77	1	0.51	2	0.72	0	0.00
179D/E/F	8	10.81	6	5.31	12	6.09	25	8.99	28	8.09
181C/I/V	15	20.27	17	15.04	29	14.72	43	15.47	65	18.79
184V/I	28	37.84	41	36.28	66	33.50	99	35.61	117	33.82
188L/C	1	1.35	3	2.65	3	1.52	7	2.52	7	2.02
190A/S/E	20	27.03	26	23.01	27	13.71	37	13.31	55	15.90
210W	4	5.41	2	1.77	2	1.02	7	2.52	11	3.18
215Y/F	3	4.05	11	9.73	12	6.09	27	9.71	35	10.12
219Q/E	1	1.35	4	3.54	8	4.06	15	5.40	12	3.47
225H	1	1.35	3	2.65	1	0.51	5	1.80	6	1.73
227L	3	4.05	0	0.00	2	1.02	8	2.88	5	1.45
230L	0	0.00	2	1.77	1	0.51	10	3.60	4	1.16
236L	1	1.35	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
238T	1	1.35	2	1.77	1	0.51	3	1.08	2	0.58

表 5 2010—2014 年 HIV-1 蛋白酶区耐药位点检测结果

Table 5 Detection result of protease resistance loci of HIV-1 from 2010 to 2014

突变位点	2010 年(n=74)		2011 年(n=113)		2012 年(n=197)		2013 年(n=278)		2014 年(n=346)	
	突变株数	突变比率(%)	突变株数	突变比率(%)	突变株数	突变比率(%)	突变株数	突变比率(%)	突变株数	突变比率(%)
V82F/L/I	3	4.05	0	0.00	3	1.52	3	1.08	1	0.29
K20R/I	1	1.35	0	0.00	2	1.02	4	1.44	8	2.31
L33F	4	5.41	0	0.00	1	0.51	3	1.08	2	0.58
L23I	1	1.35	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
L89V	1	1.35	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
A71V/T/I/L	1	1.35	0	0.00	5	2.54	4	1.44	1	0.29
T74S	0	0.00	0	0.00	2	1.02	1	0.36	2	0.58
L10I/V	0	0.00	1	0.88	4	2.03	6	2.16	2	0.58
F53L	0	0.00	0	0.00	1	0.51	0	0.00	0	0.00
Q58E	0	0.00	0	0.00	1	0.51	3	1.08	4	1.16
M46I/L	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	0.87
N88S	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.29

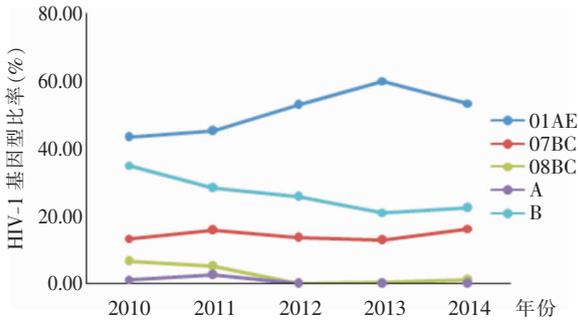


图 2 2010—2014 年江苏省抗病毒治疗失败人群 HIV-1 病毒亚型变化情况

Figure 2 Change in HIV-1 subtypes in patients who failed in antiviral therapy in Jiangsu Province from 2010 to 2014

录酶区主要耐药位点在 2011、2012 年略有转变, 表现为 103 位突变率超过 190 位突变, 虽然 103 位突变和 190 位突变均会引起 EFV 和 NVP 的耐药, 但是 103 位突变更易引发对 EFV 和 NVP 的高度耐药。

HIV-1 亚型上以 CRF01_AE 为主, 且 CRF01_AE 占比呈上升趋势, CRF07_BC 所占比例也略有上升, 与之相对的是 B 亚型所占比例逐年下降, 与张志敏等^[12]报道 MSM 人群中 HIV-1 急性期感染者毒株亚型分布类似。此外, 在江苏地区的男男同性恋人群中调查发现, HIV 感染率也是逐年上升^[13-14], 提示应关注性传播人群尤其是男男同性恋人群 HIV-1 感染者的耐药情况。在江苏省耐药警戒线的调查中也发现^[15-16], 2009—2011 年, HIV-1 CRF01_AE 亚型所占比率从 40.4% 上升至 56.8%, 而且在 2015 年 CRF01_AE 仍作为主要亚型, 也说明抗病毒治疗失败人群 HIV-1 耐药很可能会增加其新近感染者中耐药株的传播。

本研究也存在一些局限性。实验室技术方法方面, 目前采用的 in-house 基因型检测方法扩增的成功率在 80%~90%。因此, 会有部分由于病毒核酸 RNA 含量低, 而未能成功扩增的样本造成检测结果上的偏移。后期可以在未成功扩增样本通过淋巴细胞中提取 DNA 来提高核酸扩增效率。

综上所述, 江苏省 HIV 感染者抗病毒治疗失败后, HIV-1 基因型耐药的比例有上升趋势, 应加强对抗病毒治疗患者的耐药检测, 从而及时合理调整抗病毒治疗方案。

[参 考 文 献]

[1] Zürcher K, Mooser A, Anderegg N, et al. Outcomes of HIV-

positive patients lost to follow-up in African treatment programmes[J]. Trop Med Int Health, 2017, 22(4): 375-384.

[2] van Zyl GU, Bedison MA, van Rensburg AJ, et al. Early antiretroviral therapy in South African children reduces HIV-1-infected cells and cell-associated HIV-1 RNA in blood mononuclear cells[J]. J Infect Dis, 2015, 212(1): 39-43.

[3] 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]. 北京: 人民卫生出版社, 2016, 9(4):27-42.

[4] Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications[J]. Drugs, 2012, 72(9): e1-25.

[5] Iyidogan P, Anderson KS. Current perspectives on HIV-1 antiretroviral drug resistance[J]. Viruses, 2014, 6(10): 4095-4139.

[6] 刘佳, 闫江舟, 杨文杰, 等. 河南省 1 922 例艾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.

[7] 梁欣, 彭晓霞. 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[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(4):254-257.

[8] 王征桦, 吴守丽, 张春阳, 等. 2008—2013 年福建省 HIV-1 毒株耐药基因变异研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2015, 31(4):330-333.

[9] 袁丹, 叶黎, 龚芳红, 等. 2014 年四川省部分地区 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗效果和耐药性影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(13):2445-2452.

[10] 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] Hamers RL, Sigaloff KC, Wensing AM, et al. Patterns of HIV-1 drug resistance after first-line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries: implications for second-line ART strategies [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(11): 1660-1669.

[12] 张志敏, 夏炜, 周月芳, 等. 2010—2012 年北京市部分地区 MSM 中 HIV-1 急性期感染者的毒株亚型和流行状况[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(5):382-386.

[13] Yan H, Li J, Raymond HF, et al. Increased HIV testing among men who have sex with men from 2008 to 2012, Nanjing, China[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154466.

[14] Hu H, Liu X, Zhang Z, et al. Increasing HIV incidence among men who have sex with men in Jiangsu Province, China: results from five consecutive surveys, 2011-2015 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(8): pii: E795.

[15] 徐晓琴, 郭宏雄, 胡海洋, 等. 江苏省连续 3 年 HIV-1 耐药警戒线及流行亚型的调查研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(9):1329-1332.

[16] 周莹, 徐晓琴, 卢静, 等. 2015 年江苏省 HIV 耐药警戒线调查[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(2):256-260.