

杭州市 2020—2021 年男男性行为人群 HIV-1 感染者分子网络及治疗前耐药特征

许珂 陈琚芳 叶灵 张兴亮 罗文杰 吴嗣圣 尤佳女

杭州市疾病预防控制中心艾滋病性病防治所, 杭州 310021

通信作者: 陈琚芳, Email: lqyeling@126.com

【摘要】 目的 了解杭州市男男性行为人群(men who have sex with men, MSM)HIV-1 感染者的分子网络及治疗前耐药特征。方法 收集杭州市 2020—2021 年新确证 HIV-1 感染且未经抗病毒治疗的 MSM 病例血样, 扩增 HIV-1 *pol* 区基因并测序。使用 MEGA6.0 软件构建系统进化树判断亚型, 通过 Cytoscape3.7.0 软件绘制分子传播网络图。使用美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库在线分析耐药情况。结果 共获得 1 158 条 *pol* 基因序列和 9 种 HIV-1 亚型, 以 CRF07_BC (49.9%, 573/1 158) 和 CRF01_AE (36.7%, 425/1 158) 为主。初始 CD4⁺T 淋巴细胞个数在不同亚型间的差异有统计学意义($\chi^2=37.02, P<0.001$)。以 1.0% 基因距离阈值绘制 HIV-1 分子传播网络, 形成 104 个传播簇(簇内病例数 2~72 例), 入网率 34.7%(402/1 158); 发现一个包含 72 例患者的 CRF07_BC 活跃传播簇。治疗前耐药株流行率为 7.5%(87/1 158); 对蛋白酶抑制剂的耐药突变发生率最高(3.5%, 41/1 158), 突变位点以 Q58E 为主(61.0%, 25/41), 发现 3 例患者对非核苷类逆转录酶抑制剂和核苷类逆转录酶抑制剂同时耐药。结论 杭州市 MSM HIV-1 感染者的感染亚型多样化, 存在 CRF07_BC 活跃分子传播大簇; 治疗前耐药处于中度流行水平, 存在抗病毒治疗一线药物多重耐药。

【关键词】 HIV-1; 亚型; 分子网络; 耐药; 基因型

基金项目: 杭州市农业与社会发展科研一般项目(20201203B203); 杭州市农业与社会发展科研引导项目(20220919Y062); 杭州市医学重点学科(感染性疾病学)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221201-00259

Molecular network and pre-treatment drug resistance of HIV-1 patients in men who have sex with men in Hangzhou, 2020-2021

Xu Ke, Chen Junfang, Ye Ling, Zhang Xingliang, Luo Wenjie, Wu Sisheng, You Jianv

Institute for AIDS /STD Prevention and Treatment, Hangzhou Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310021, China

Corresponding author: Chen Junfang, Email: lqyeling@126.com

【Abstract】 **Objective** To understand the molecular network and pre-treatment drug resistance of HIV-1 patients in men who have sex with men (MSM) in Hangzhou. **Methods** The blood samples of MSM who were newly-diagnosed with HIV-1 infection and not received antiviral therapy were collected from 2020 to 2021. HIV-1 *pol* gene was amplified and sequenced. MEGA6.0 software was used to construct phylogenetic tree to determine the gene subtypes, and Cytoscape3.7.0 software was used to construct the molecular network. Drug resistance was analyzed online by Stanford University HIV drug resistance database. **Results** A total of 1 158 sequences of *pol* gene were obtained successfully, and 9 HIV-1 subtypes were detected with the dominant subtypes of CRF07_BC (49.9%, 573/1 158) and CRF01_AE (36.7%, 425/1 158). The numbers of initial CD4⁺T lymphocytes among different subtype groups had statistical significance ($\chi^2=37.02, P<0.001$). The HIV-1 molecular transmission network was drawn based on 1.0% genetic distance threshold and forming 104 transmission clusters (cluster size ranging from 2 to 72 cases). The network access rate was 34.7% (402/1 158), and an active transmission cluster of CRF07_BC (including 72 cases) was identified. The prevalence of pre-treatment drug resistant strains was 7.5% (87/1 158). The strains had the highest incidence of drug-resistant mutations of protease inhibitors (3.5%, 41/1 158), and the mainly mutation site was Q58E (61.0%, 25/41). Three cases were found to be resistant to both non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and

nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Conclusions** The HIV-1 subtypes are diverse among MSM in Hangzhou, and it contains a large active spread transmission cluster of CRF07_BC. The pre-treatment drug resistance is at a moderate epidemic level, and there is multiple drug resistance to first-line antiviral drugs.

[Key words] HIV-1; Subtype; Molecular network; drug resistance; Genotype

Fund program: Hangzhou Agricultural and Social Development Scientific Research General Plan (20201203B203); Hangzhou Agricultural and Social Development Scientific Research Guidance Plan (20220919Y062); Hangzhou Medical Key Discipline (Infectious Diseases)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221201-00259

HIV 具有高度变异性,随着流行时间的推移,亚型多样性不断增加,不同区域和人群呈现不同特征^[1]。同时,随着发现即治疗的推进,病毒耐药性问题愈加明显,耐药毒株的传播使得未治疗的感染者出现原发性耐药,显著增加感染者初始治疗的风险^[2]。男男性行为人群(men who have sex with men, MSM)由于社会网络和性行为模式的复杂性,是 HIV 传播高危人群,也是耐药毒株主要携带人群,为防控带来难度^[3-5]。本研究通过分析 2020—2021 年杭州市 MSM 的 HIV-1 基因型、分子传播网络及治疗前耐药特征,为制定精准防控措施提供科学依据。

对象与方法

一、研究对象

从艾滋病综合防治数据信息管理系统中获得 2020—2021 年新诊断传播途径为 MSM 的 HIV-1 感染者的相关信息。纳入标准:16 周岁以上,采血前未接受过抗病毒治疗,现住址为杭州市,签署知情同意书。排除标准:血浆量 $<200\ \mu\text{L}$ 。在确证后由现住址所在地县(区)疾控中心采集 EDTA 抗凝全血 10 mL,测定首次 CD4⁺T 淋巴细胞数,分离血浆送至杭州市疾病预防控制中心确证实验室, $-80\ ^\circ\text{C}$ 保存备用。本研究通过杭州市疾病预防控制中心伦理委员会审查(伦理审批号:2022-3)。

二、核酸提取、扩增和序列测定

采用苏州天隆生物科技有限公司 NP968-S 全自动核酸提取仪和其配套病毒 RNA/DNA 提取试剂盒提取 HIV RNA。采用 in-house 方法,巢式 PCR 扩增 HIV-1 *pol*(HXB2:2147-3462)基因片段,Takara 公司 One Step RNA PCR Kit(AMV)试剂进行反转录和

第一轮扩增,Takara Ex Taq[®] 试剂进行第二轮 RCR,扩增产物经 1%琼脂糖凝胶电泳鉴定后,送杭州擎科生物技术有限公司进行纯化和测序。

三、亚型分析

获得序列后,采用 Sequencher5.4.6 软件进行拼接和校正,BioEdit7.2.0 软件将样本序列和国际参考株(来源于美国 Los Alamos 国家实验室 HIV 序列数据库)进行比对和清理。MEGA6.0 软件构建 Neighbor-Joining(N-J)系统进化树(Bootstrap 值为 1 000 次,模型为 Kimura 2-parameter),根据同参考株聚类情况判定各样本亚型(Bootstrap 值 $\geq 75\%$)。未能聚类的序列考虑为独特重组型(unique recombinant form, URF),采用 jpHMM 重组在线分析工具(<http://jpHMM.gobics.de>)分析重组类型。

四、分子传播网络分析

将序列导入 MEGA6.0 软件计算两两间基因距离,利用 Cytoscap3.7.0 软件构建分子传播网络图。根据《HIV 传播网络监测和干预技术指南(2021 试行版)》,对于较高抽样率($\geq 60\%$ 的当年新诊断感染者)的数据集可进行阈值敏感性分析(0.001~0.020 替代/位点),获取成簇最高分辨率(最多分子网络数量)的基因距离阈值,本研究观察 0.1%~2%下网络中传播簇总数,选择传播簇达到峰值时的基因阈值构建分子传播网络图^[6]。网络中节点(node)代表 1 条序列或 1 个病例;传播关联以边(edge,两个节点的连线)表示;度值(degree)指与节点相连的边的数量,度值越大,传播风险越高(度值 ≤ 3 表示低传播风险病例,度值 ≥ 4 表示高传播风险病例)。

五、耐药分析

将序列提交至美国斯坦福大学 HIV 耐药数据

库 (<https://hivdb.Stanford.edu/hivdb/by-sequences/>), 对任意一种药物出现低度以上耐药的突变位点纳入耐药突变发生率分析。根据美国斯坦福大学 HIV-1 耐药数据库的评分系统判定, 高度耐药为 ≥ 60 分, 中度耐药为 30~59 分, 低度耐药为 15~29 分^[7]。分析蛋白酶类抑制剂(protease inhibitors, PIs)、非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)的耐药突变位点^[7]。

六、统计学分析

采用 EpiData 3.0 软件建立数据库, SPSS20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示; 计数资料以例数(构成比)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本人口学特征

2020—2021 年杭州市新报告 HIV/AIDS MSM 共 1 375 例, 符合研究对象纳入标准 1 369 例, 成功获得 *pol* 基因区合格序列 1 158 条, 获得率为 84.6%。1 158 例新报告 HIV/AIDS MSM 中, 年龄(32.1 \pm 11.0)岁, 范围 16~88 岁, 以 25~34 岁(42.3%, 490/1 158)、未婚(74.0%, 857/1 158)、杭州市户籍(68.0%, 788/1 158)、大专及以上学历(51.1%, 592/1 158)、商业服务(44.1%, 511/1 158)为主。具体结果见表 1。

二、HIV-1 亚型分布特征

1 158 例样本基于 *pol* 基因的系统进化树显示, 杭州市 MSM 人群共有 9 种 HIV-1 毒株亚型共存, 其中 CRF07_BC 573 例(49.9%, 573/1 158), CRF01_AE 425 例(36.7%, 425/1 158), CRF55_01B 67 例(5.8%, 67/1 158), B 亚型 17 例(1.5%, 17/1 158), CRF67_01B 13 例(1.1%, 13/1 158), CRF08_BC 6 例(0.5%, 6/1 158), C 亚型、CRF59_01B 和 CRF68_01B 各 4 例(0.3%, 4/1 158), CRF65_cpx2 例(0.2%, 2/1 158), 此外还包括独特重组型 43 例(3.7%, 43/1 158), 分别

为 URF(01_AE/B/C)18 例, URF(01_AE/B)11 例, URF(01_AE/C)8 例, URF(01_AE/07_BC)5 例和 URF(A1/G)1 例。对毒株亚型进行组间比较, 发现初始 CD4⁺T 淋巴细胞个数在不同亚型间的差异有统计学意义($\chi^2=37.02, P < 0.001$)。具体结果见表 1。

三、分子传播网络特征

在 0.1%~2.0% 的基因阈值间观测 HIV-1 分子传播网络中的分子簇总数变化情况, 发现 1.0% 基因阈值分子网络中识别的传播簇最多, 该网络包含 402 例患者, 入网率 34.7%(402/1 158), 共鉴别出 104 个传播簇(簇内患者数 2~72 例), 其中 ≥ 3 个节点的传播簇共 43 个。

CRF07_BC 构成的传播簇: 共 239 例, 入网率 41.7%(239/573), 包括 55 个传播簇, ≥ 3 个节点的传播簇共 24 个; 其中最大传播簇包含 72 个病例, 平均度值 3.8, 年龄(32.1 \pm 11.0)岁, 现住址为杭州市占 70.8%(51/72), 大专及以上学历占 54.1%(39/72), 未婚占 80.5%(58/72), 商业服务占 36.1%(26/72), 还包括 9 例学生。CRF01_AE 构成的传播簇: 共 123 例, 入网率 28.9%(123/425), 包括 44 个传播簇, ≥ 3 个节点的传播簇共 14 个, 最大传播簇包括 9 个病例。CRF55_01B 构成的传播簇: 共 23 例, 入网率 34.3%(23/67), 平均度值 1.53, 包括 9 个传播簇。此外 CRF67_01B 形成 2 个传播簇, 包含 9 个病例, 入网率 69.2%(9/13)。具体结果见图 1。

四、耐药特征

1 158 份样本中共有 87 份对任意一种药物出现低度及以上耐药, 原发性耐药率为 7.5%(87/1 158), 其中 40 份单一 PIs 耐药, 12 份单一 NRTIs 耐药, 31 份单一 NNRTIs 耐药, 1 份对 PIs 和 NRTIs 同时耐药, 3 份对 NRTIs 和 NNRTIs 同时耐药。PI、NRTI、NNRTI 耐药突变发生率分别为 3.5%(41/1 158)、1.1%(13/1 158)和 3.0%(35/1 158)。不同亚型耐药突变发生率分别为 CRF01_AE 6.6%(28/425)、CRF07_BC 8.4%(48/573)、CRF55_01B 9.0%(6/67)、URFs 4.6%(2/43)和其他亚型 6.0%(3/50), 差异无统计学意义($\chi^2=2.01, P=0.719$)。

87 份耐药样本中共存在 28 个耐药突变位点。

表 1 杭州市 2020—2021 年男男性行为人群 HIV-1 感染者基本特征

特征	合计 (n=1 158)	HIV 亚型					χ ² 值	P 值
		CRF01_AE (n=425)	CRF07_BC (n=573)	CRF55_01B (n=67)	URFs (n=43)	其他 ^a (n=50)		
年龄(岁)							15.36	0.222
≤24	324(28.0)	125(29.4)	158(27.6)	20(29.9)	8(18.6)	13(26.0)		
25~34	490(42.3)	183(43.1)	238(41.5)	32(47.8)	15(34.9)	22(44.0)		
35~44	168(14.5)	56(13.2)	83(14.5)	10(14.9)	13(30.2)	6(12.0)		
≥45	176(15.2)	61(14.3)	94(16.4)	5(7.5)	7(16.3)	9(18.0)		
民族							2.07	0.723
汉族	1 119(96.6)	410(96.5)	554(96.7)	66(98.5)	42(97.7)	47(94.0)		
其他	39(3.4)	15(3.5)	19(3.3)	1(1.5)	1(2.3)	3(6.0)		
婚姻状况							7.24	0.511
未婚	857(74.0)	330(77.7)	411(71.7)	51(76.1)	28(65.1)	37(74.0)		
已婚	183(15.8)	58(13.6)	100(17.5)	9(13.4)	9(20.9)	7(14.0)		
离异或丧偶	118(10.2)	37(8.7)	62(10.8)	7(11.5)	6(14.0)	6(12.0)		
户籍地							7.54	0.479
杭州市	788(68.0)	299(70.3)	388(67.7)	43(64.2)	29(67.4)	29(58.0)		
浙江省其他地区	80(6.9)	25(5.9)	45(7.9)	3(4.5)	4(9.3)	3(6.0)		
外省/外籍	290(25.1)	101(23.8)	140(24.4)	21(31.3)	10(23.3)	18(36.0)		
教育程度							11.36	0.182
初中及以下	291(25.1)	101(23.7)	156(27.2)	12(17.9)	11(25.6)	11(22.0)		
高中或中专	275(23.8)	98(23.1)	133(23.2)	24(35.8)	7(16.3)	13(26.0)		
大专及以上	592(51.1)	226(53.2)	284(49.6)	31(46.3)	25(58.1)	26(52.0)		
职业							16.80	0.666
农民/民工/工人	244(21.0)	80(18.8)	129(22.5)	16(23.9)	11(25.6)	8(16.0)		
学生	82(7.1)	26(6.1)	46(8.0)	6(9.0)	1(2.3)	3(6.0)		
商业服务	511(44.1)	198(46.6)	245(42.8)	25(37.3)	18(41.9)	25(50.0)		
干部职员	106(9.2)	34(8.0)	56(9.8)	6(9.0)	7(16.3)	3(6.0)		
家务及待业	109(9.4)	47(11.1)	44(7.7)	8(11.9)	4(9.3)	6(12.0)		
其他	106(9.2)	40(9.4)	53(9.2)	6(9.0)	2(4.6)	5(10.0)		
初始 CD4 ⁺ 细胞计数(个/μL)							37.02	<0.001
<200	307(26.5)	152(35.7)	114(19.9)	13(19.4)	15(34.9)	13(26.0)		
200~349	401(34.6)	115(27.1)	225(39.3)	31(46.3)	12(27.9)	18(36.0)		
≥350	450(38.9)	158(37.2)	234(40.8)	23(34.3)	16(37.2)	19(38.0)		

注：^a其他包括 B 亚型 17 例,CRF67_01B 13 例,CRF08_BC 6 例、C 亚型、CRF59_01B 和 CRF68_01B 各 4 例,CRF65_cpx 2 例

41 份 PIs 耐药样本中,Q58E 位点突变发生率最高(61.0%,25/41),其次为 M46I/L(21.9%,9/41);15 份 NRTIs 耐药样本中,5 份为 M184V/I 位点突变;35 份 NNRTIs 耐药样本中,K103N 的突变发生率最高(45.7%,16/35),其次为 E138G/Q(37.1%,13/35)。不同药物的耐药情况见表 2。

本次共有 26 例耐药病例入网,CRF07_BC 分子网络中 19 例,耐药突变位点以 Q58E 为主,共 11 例,其中 5 例位于 CRF07_BC 最大传播网络中,其

余 6 例组成分别包含 3 个病例的 2 个传播簇。CRF01_AE 分子网络 7 例,主要突变位点为 M46I(4 例),耐药病例在 CRF01_AE 分子网络未出现聚集。

讨 论

杭州市经济发展较快,人口流动性强,外来青壮年 HIV-1 感染占比高,构成了本市 MSM 为主的社会网络,HIV 毒株流行呈现出越来越复杂的趋势,尤其是新重组病毒散发式出现^[8]。对该人群进行分

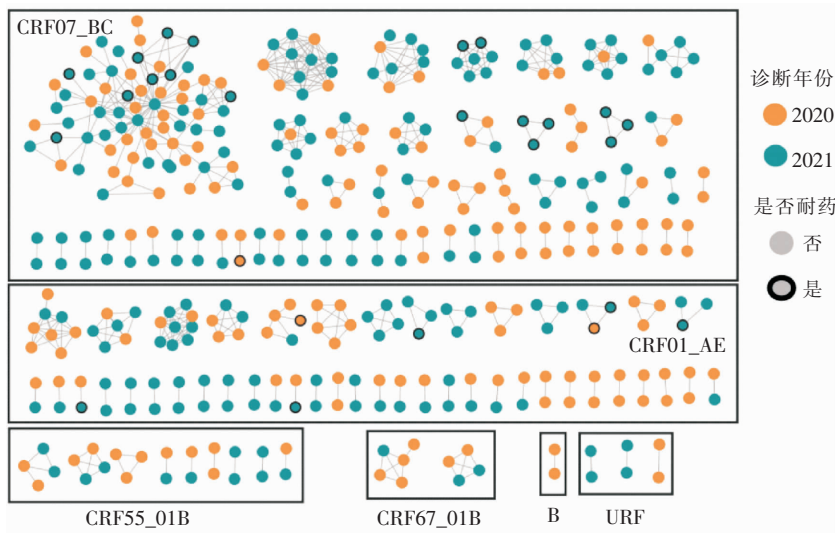


图 1 杭州市 2020—2021 年男男性行为人群 HIV-1 感染者 HIV-1 分子传播网络图

表 2 87 份原发性 HIV-1 感染者耐药样本的耐药情况 (n=1 158)

蛋白酶抑制剂			核苷类逆转录酶抑制剂			非核苷类逆转录酶抑制剂		
药物	份数	耐药率 (%)	药物	份数	耐药率 (%)	药物	份数	耐药率 (%)
阿扎那韦	0	0	拉米夫定	5(H),1(I),1(L)	0.60	依非韦伦	15(H),6(I),5(L)	2.24
达芦那韦	0	0	阿巴卡韦	2(I),7(L)	0.78	依曲韦林	2(I),7(L)	0.78
福沙那韦	2(L)	0.17	齐多夫定	1(H),2(I),5(L)	0.69	奈韦拉平	18(H),5(I),6(L)	2.50
茚地那韦	0	0	司他夫定	1(H),4(I),5(L)	0.86	利匹韦林	1(H),3(I),18(L)	1.90
洛匹那韦	0	0	去羟肌苷	1(H),3(I),2(L)	0.52	多拉韦林	3(I),3(L)	0.52
奈非那韦	9(I),7(L)	1.38	恩曲他滨	5(H),1(I),1(L)	0.60			
沙奎那韦	0	0	替诺福韦	1(H),1(I),2(L)	0.34			
替普那韦	27(L)	2.33						
单一耐药	37	3.19		0	0		8	0.69
两种耐药	4	0.34		7	0.60		10	0.86
三种以上耐药	0	0		8	0.69		17	1.47
总耐药率	41	3.54		15	1.29		35	3.02

注:L:低度耐药;I:中度耐药;H:高度耐药

子传播网络分析及亚型分析,及时发现新的重组毒株、活跃传播簇及耐药水平,可为精准有效干预提供科学依据。

一、杭州市 MSM HIV 感染人群年轻化且以 CRF07_BC 亚型常见

本研究显示,杭州市 MSM HIV-1 感染者具有高文化水平且年轻化特点,职业主要为商业服务,与我国的其他研究相似^[9-10],值得注意的是学生人群感染达到 7.1%。青年学生 MSM 人群思想活跃,性观念相对开放,易导致 HIV-1 在其中蔓延,且杭州市学生病例传播与非学生病例关系密切,传播途径以男男性行为为主^[11],未来应以 MSM 人群为重要切入点

开展有效的防控。通过进化树分析发现杭州市 MSM 人群 HIV-1 亚型有 10 种共存,CRF07_BC 占比接近一半,其次为 CRF01_AE。国内大部分地区报告 MSM 亚型以 CRF01_AE 为主^[9-10],但来自广州市^[12]、深圳市^[13]、昆明市^[14]等的研究指出 CRF07_BC 在 MSM 人群中占比呈持续增长趋势,可能取代 CRF01_AE 成为该人群优势毒株。Yuan 等^[15]对 4 980 条 MSM HIV-1 亚型分析发现 CRF01_AE、CRF07_BC 和 B 亚型是国内 MSM 流行主要亚型,本研究中 CRF55_01B 已经远超 B 亚型,成为杭州市 MSM 人群第三种主要亚型。URF 在 MSM 人群中的占比(3.7%)低于我国其它一些地区的报道,如 2018

年昆明市(4.8%)^[14]、哈尔滨市(10.5%)^[16],主要为 CRF01_AE 和其他亚型的重组形式,与 2020 年(3.18%,17/534)相比,2021 年(4.0%,25/624)比例有所上升,进一步验证该人群存在较高比例双重感染和超感染率,为重组提供有利条件。CRF67_01B、CRF68_01B、CRF59_01B 和 CRF65_cpx 均在其他地区 MSM 人群中首次发现^[10],说明本地区 MSM 人群流行趋势相对复杂。此外,本研究发现具有 X4 细胞嗜性的 CRF01_AE 亚型初始 CD4⁺T 淋巴细胞个数明显低于其它亚型,与以往研究 X4 细胞嗜性的 HIV 感染者通常具备较低的 CD4⁺T 细胞计数结果相一致^[17]。

二、CRF07_BC、CRF55_01B 和 CRF67_01B 亚型在杭州市 MSM 人群中传播紧密

HIV 分子传播网络是遗传学相近的病例构成的集合,入网关联的个体存在推断的传播关系^[18-20]。本研究以 1.0%的基因距离阈值绘制 HIV-1 分子传播网络,总入网率为 34.7%,CRF07_BC 亚型入网率和关联程度均高于 CRF01_AE 亚型,构成的传播簇也最多,表明该区域感染 CRF07_BC 亚型的病例比感染 CRF01_AE 亚型具有更强的传播风险,是造成该区域 MSM 人群疫情上升的潜在原因。CRF07_BC 分子网络包含一个含有 72 个病例大传播簇,该传播簇在 2021 年扩大 1 倍,出现 9 个耐药病例,说明活跃程度高,须加强簇内病例调查与干预,遏制进一步扩大。此外,发现 CRF55_01B 和 CRF67_01B 在本地已形成一定规模的传播簇,簇内包含本省和外省户籍病例,说明两种亚型跨省传播后已经开始在本地流行,需加强监测。

三、杭州市 MSM HIV-1 感染人群治疗前耐药率较高

本研究检出杭州市 MSM 人群总体治疗前耐药率为 7.5%,高于 WHO 提出 5%的中度流行水平警戒线,其中对 PIs 的耐药率最高(3.5%),其次是 NNRTIs(3.0%),NNRTIs、NRTIs 和 PIs 突变位点占比最高的依次是 K103N、M184V/I 和 Q58E。张然等^[9]对我国 2019 年 6 个省 19 个城市 MSM HIV-1 抗病毒治疗前耐药情况分析发现,治疗前总耐药率为

4.6%,NNRTIs、NRTIs 和 PIs 的耐药率分别为 3.5%、0.8%和 0.2%,相关突变位点占比最高的依次是 K103N、L210LW 和 I54IV,与本研究的结果不一致。本研究发现 Q58E 突变远高于其它同类研究报道^[9],该突变入网率高(44.0%,11/25),构成 3 个耐药传播簇,Q58E 是 PIs 非多态辅助选择性突变,与感染者对替普那韦和其它 PIs 敏感性降低相关^[21],虽然替普那韦属于被 WHO 淘汰的药物,在本市感染者中也未使用,但要监视该突变的协同作用造成更程度的耐药危害。目前,我国一线治疗方案包括 NRTIs 和 NNRTIs 两类药物^[22],本研究均发现一定比例的耐药,特别是对依非韦伦和奈韦拉平出现的多例高度耐药和多重耐药,另外还发现 3 例携带多个 NNRTIs 和 NRTIs 的高度耐药突变位点,提示杭州市 MSM 人群的耐药突变流行情况复杂,初始治疗要注意原发性耐药和交叉耐药。整合酶抑制剂(integrase strand transfer inhibitors, ISNITs)因其全新靶点和较低药物毒性,WHO 最新指南将其纳入一线或替代方案,我国上海、天津等地发现 ISNITs 耐药^[23-24],但本研究未在杭州市 MSM 人群发现 ISNITs 相关突变,提示 ISNITs 可作为本地区多重耐药者的治疗选项。

综上所述,2020—2021 年杭州市 MSM 人群 HIV-1 流行亚型复杂,CRF07_BC 已成为优势亚型,URF 比例升高;通过基线分子网络分析,本地存在较大的活跃传播簇,网络中耐药毒株的传播需引起重视,应重视学生人群的干预,防止活跃传播簇的继续扩张;整体抗病毒治疗前耐药率处于中度流行水平,存在一线药物多重耐药,NNRTIs 耐药情况较不乐观,提示抗病毒治疗前进行耐药筛选以提供最佳治疗方案,可以提高治疗效果。本研究存在一定局限性:研究对象虽然涵盖 2020—2021 年全部新报告的 HIV 感染 MSM 病例,但未能包含当地所有 MSM 感染病例,尚无法重建病毒传播网络,今后应针对分子簇开展性伴推动,最大限度发现潜在未诊断病例,遏制 HIV 持续传播。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 许珂:研究设计、论文撰写;陈珺芳:研究设计;叶灵:

数据分析和论文修改;张兴亮:数据收集;罗文杰、吴嗣圣:数据分析;尤佳女:样本收集,实验操作

参 考 文 献

- [1] Hassan AS, Esbjörnsson J, Wahome E, et al. HIV-1 subtype diversity, transmission networks and transmitted drug resistance amongst acute and early infected MSM populations from Coastal Kenya[J]. *PLoS One*, 2018,13(12):e0206177. DOI: 10.1371/journal.pone.0206177.
- [2] Liao L, Xing H, Su B, et al. Impact of HIV drug resistance on virologic and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China[J]. *AIDS*, 2013, 27(11): 1815-1824. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283611931.
- [3] Wu J, Meng Z, Xu J, et al. New emerging recombinant HIV-1 strains and close transmission linkage of HIV-1 strains in the Chinese MSM population indicate a new epidemic risk[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54322. DOI: 10.1371/journal.pone.0054322.
- [4] Chen M, Ma Y, Su Y, et al. HIV-1 genetic characteristics and transmitted drug resistance among men who have sex with men in Kunming, China[J]. *PLoS One*, 2014,9(1):e87033. DOI: 10.1371/journal.pone.0087033.
- [5] Zhao S, Feng Y, Hu J, et al. Prevalence of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral treatment naïve newly diagnosed individuals in China[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12273. DOI: 10.1038/s41598-018-29202-2.
- [6] 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心.HIV 传播网络监测和干预技术指南(2021 试行版)[Z].2021.
- [7] World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance [EB/OL]. [2021-08-12]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550055>.
- [8] 陈琳,马瞧勤,周欣,等.浙江省 HIV 感染 MSM 人群的性伴网络特征分析[J]. *预防医学*, 2018, 30(6): 545-548. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2018.06.002.
- [9] 张然,董婷丽,梁雯丽,等.我国 6 个省 19 个城市男男性行为人群 HIV-1 基因亚型及抗病毒治疗前耐药分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 34(4):523-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211125-00918.
- [10] 陈亮,严延生.我国男男性行为人群中 HIV-1 病毒亚型分布及其演变[J].*中国人兽共患病学报*, 2019, 35(10):887-892. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.149.
- [11] 许珂,陈珺芳,张兴亮,等.杭州市新确诊在校学生 HIV/AIDS 分子传播网络分析[J].*预防医学*, 2022, 34(11): 1096-1100,1104. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.11.004.
- [12] 韩志刚,张亚丽,吴皓,等.广州市 2008-2015 年未接受抗病毒治疗的男男性行为人群艾滋病病毒感染者耐药分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39 (7): 977-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.07.021.
- [13] 吕星,郑成丽,刘少础,等.2011-2013 年深圳市新报告男男性行为传播的 HIV-1 感染者原发性耐药及相关因素[J].*中国艾滋病性病*, 2019, 25(12):1242-1245,1253. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2019.12.11.
- [14] 孙鹏艳,戴洁,陈会超,等.2017 年昆明市男男性行为者中 HIV-1 基因型特征分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2020, 26(2): 133-136. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2020.02.06.
- [15] Yuan H, Liu Z, Wu X, et al. Evolutionary characteristics and genetic transmission patterns of predominant HIV-1 subtypes among men who have sex with men in China[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 90:125-131. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.035.
- [16] 魏相辉,张雪莹,杨阳,等.哈尔滨地区男男性行为人群 HIV-1 感染未治疗者耐药基因变异分析[J].*国际免疫学杂志*, 2019, 42 (3): 241-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2019.03.003.
- [17] Bader J, Däumer M, Schöni-Affolter F, et al. Therapeutic immune recovery and reduction of CXCR4-tropic HIV-1[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(3): 295-300. DOI: 10.1093/cid/ciw737.
- [18] Cohen J. HIV family trees reveal viral spread[J]. *Science*, 2015, 348(6240): 1188-1189. DOI: 10.1126/science.348.6240.1188.
- [19] HELLERINGER S, KOHLER HP. Sexual network structure and the spread of HIV in Africa: evidence from Likoma Island, Malawi[J]. *AIDS*, 2007, 21(17): 2323-2332. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328285df98.
- [20] Robinson K, Fyson N, Cohen T, et al. How the dynamics and structure of sexual contact networks shape pathogen phylogenies[J]. *PLoS Comput Biol*, 2013, 9(6): e1003105. DOI:10.1371/journal.pcbi.1003105.
- [21] 周健明,李静媚,龙清平,等.深圳市龙岗区新确诊 HIV/AIDS 病例的亚型分布及耐药分析[J].*中国热带医学*, 2022, 22(1): 68-73. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.01.15.
- [22] 中国疾病预防控制中心.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,2012.
- [23] 吴健,陶静,王绪琴,等.2007-2013 年上海市 HIV-1 感染者毒株耐药监测[J].*疾病监测*, 2015, 30(11): 930-934. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2015.11.010.
- [24] 王欣,董笑月,于茂河,等.天津市 HIV/AIDS 未治疗人群整合酶基因多态性及耐药性分析[J].*中华疾病控制杂志*, 2013, 17(1): 31-34.

(收稿日期:2022-12-01)