

# 越南接受抗逆转录病毒治疗的成人的艾滋病病毒载量抑制和继发性耐药情况：一项全国代表性调查的结果

Vu Quoc Dat,<sup>a</sup> Bui Duc Duong,<sup>b</sup> Do Thi Nhan,<sup>b</sup> Nguyen Huu Hai,<sup>b</sup> Nguyen Thi Lan Anh,<sup>c</sup> Huynh Hoang Khanh Thu,<sup>d</sup> Tran Ton,<sup>d</sup> Luong Que Anh,<sup>d</sup> Nguyen Tuan Nghia,<sup>c</sup> Nguyen Vu Thuong,<sup>d</sup> Khuu Van Nghia,<sup>d</sup> Tran Thi Minh Tam,<sup>c</sup> Tran Phuc Hau,<sup>d</sup> Nguyen Duy Phuc,<sup>d</sup> Vu Xuan Thinh,<sup>d</sup> Nguyen Tran Hien,<sup>c</sup> Truong Thi Xuan Lien,<sup>d</sup> Silvia Bertagnolio,<sup>e</sup> Nguyen Thi Thuy Van<sup>f</sup> and Masaya Kato<sup>f</sup>

通讯作者: Vu Quoc Dat (电子邮件: datvq@hmu.edu.vn)

**目的:** 本调查的目的是使用全国代表性抽样方法, 评估在越南接受抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 36个月及以上的病例的病毒载量 (viral load, VL) 抑制和艾滋病病毒耐药性 (HIV drug resistance, HIVDR) 的发生情况。

**方法:** 本研究采用两阶段整群抽样方法, 2014年5-8月开展调查。使用容量比例概率抽样方法选择16家ART诊所, 接受ART治疗至少36个月的病例被依次纳入研究。收集病例的流行病学信息和血液标本用于HIV-1 VL和HIVDR检测。HIVDR由斯坦福大学HIVDR算法定义。

**结果:** 共招募365例符合条件的病例, 平均年龄38.2岁, 68.4%为男性。ART治疗的平均时间为75.5个月 (95%可信区间 [confidence interval, CI]: 69.0-81.9个月), 93.7%的病例正在使用非核苷类逆转录酶抑制剂。365例病例中, 345例 (94.7%, 95% CI: 64.1-99.4%) 的VL低于1000拷贝/毫升, 19例 (4.6%, 95% CI: 2.8- 7.5) 发生HIVDR突变。

**讨论:** 这项具有全国代表性的调查发现, 在越南接受ART至少36个月的病例中, VL抑制水平高, HIVDR比例低。持续开展HIVDR监测对评估和改进HIV项目非常重要。

2016年越南艾滋病病毒感染者估计有25万<sup>1</sup>。越南HIV流行的主要人群是注射吸毒者 (people who inject drugs, PWID)、女性性工作者 (female sex workers, FSW) 和男男性行为者 (men who have sex with men, MSM)。根据艾滋病哨点监测数据, 2016年PWID的HIV感染率为11.0%, FSW为2.7%, MSM为8.2%<sup>2</sup>。

九十年代中期抗逆转录病毒治疗 (Antiretroviral therapy, ART) 首次引入越南, 2005年后大规模使用, 截至2016年底共有115 927人接受ART<sup>2,3</sup>。然而病毒载量 (viral load, VL) 抑制和艾滋病病毒耐药性 (HIV drug resistance, HIVDR) 的全国性数据还没有。过去十年在越南进行了几次HIVDR调查, 但是没有一项研究能够对VL抑制和继发性艾滋病病毒耐药性 (acquired HIV drug resistance, ADR) 提供全国代表性的评估。

2011年之前, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐在方便选择的哨点对患者进行前瞻性队列研究, 以评估ADR的出现<sup>4</sup>。然而, 招募和维持前瞻性队列需要大量的财力和人力资源。此外, 由于调查设计的性质, 从调查开始到结果公布之间的时间间隔超过24个月, 妨碍了将这些信息及时转化为公共卫生行动。为了应对这些挑战, 并确保调查结果能充分反映国家项目的现况, WHO开发了一种新的调查方法, 采用横断面调查, 利用在该国接受ART的具有全国代表性的人群样本估计VL抑制和ADR水平<sup>5</sup>。这个调查可以迅速实施, 结果也具有全国代表性, 因此可以更及时地指导公共卫生应对。

2014年, 越南成为世界上第一批使用新的WHO指南开展ADR调查的国家之一。本研究旨在确定越南接受36个月ART的病例的VL抑制和HIVDR的比例。

<sup>a</sup> 河内医科大学传染病学系, 河内, 越南

<sup>b</sup> 越南HIV/AIDS控制局, 河内, 越南

<sup>c</sup> 国家卫生流行病学研究所, 河内, 越南

<sup>d</sup> 胡志明市巴斯德研究所, 胡志明市, 越南

<sup>e</sup> 世界卫生组织, 日内瓦, 瑞士

<sup>f</sup> 世界卫生组织越南办事处, 河内, 越南

投稿日期: 2018年3月13日; 发表日期: 2018年8月20日

doi: 10.5365/wpsar.2018.9.1.008

## 方法

### 研究设计和抽样

根据WHO指南，这项横断面调查采用两阶段整群抽样方法<sup>5</sup>。在第一阶段，抽样框架为2013年底至少提供三年ART的201个诊所。虽然无法获得在ART刚开始时和至少已进行36个月ART的患者临床信息，但是越南可以提供准确可靠的各治疗站点ART的患者人数。我们使用按容量概率比例抽样法（probability proportional to proxy size, PPS），每个诊所被抽中的概率与该诊所治疗患者的人数成正比。诊所通过系统PPS抽样方法被抽取<sup>5</sup>。2013年底每个诊所接受ART的患者人数被认为是该诊所ART患者的人数。

在第二阶段，从每个选中的诊所连续招募符合条件的患者样本。根据WHO指南建议的Wald置信区间公式，计算的样本量为16个不分层的有代表性的诊所<sup>5</sup>。为了估计所需样本量，做出以下假设：接受36个月ART的患者VL抑制率为70%，失访率估计为15%<sup>5</sup>，接受一线ART的个体比例估计为95%，接受ART且接受非核苷类逆转录酶抑制剂（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI）治疗方案的个体预期比例为100%。根据这些假设及置信区间为 $\pm 7\%$ ，估计样本量为368人，所以在16个选定诊所中每个诊所至少需招募23名符合条件的患者。

### 参与者招募

纳入标准为在门诊就诊时接受ART至少36个月的18岁及以上HIV感染者。WHO指南建议在两个治疗时间点（开始治疗后的12 $\pm$ 3个月和48个月以上）进行调查<sup>5</sup>；然而，在WHO指南最终确定之前，即2013年底越南已开始计划调查，因此我们仅使用了建议草案中列出的纳入标准，即已接受ART 36个月及以上的成年人。

为估计诊所人数并允许在分析时进行调整，参加调查的诊所记录了研究前三个月内的所有符合条件的患者。在每个诊所，连续登记符合条件的患者直至达到23人，或一直登记到满三个月为止，二者哪个先达到就使用哪个作为标准。在患者知情同意后，抽取血液样本用于VL测量和基因分型。在样本采集当天，ART临床工作人员还从患者的医疗记录中收集临床数据，包括年龄，性别，ART开始日期，ART方案，ART开始前的CD4计数和参加研究前的最近结果。

### 标本运送和实验室检测

在WHO指定的两个国家HIVDR实验室检测血浆样本的VL和HIVDR，两个实验室分别为国家卫生和流行病学研究所（National Institute for Hygiene and Epidemiology, NIHE）和位于胡志明市的巴斯德研究所（Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, PI HCMC），NIHE检测越南北部的8个诊所的样本，PI HCMC检测越南南部的8个诊所的样本。

使用雅培自动化实时HIV-1测定仪（在NIHE）和罗氏自动化CobasAmpliPrep/CobasTaqMan HIV-1测定仪（在PI HCMC）进行HIV-1 RNA病毒定量检测，检测限量为20拷贝/毫升。使用Big-Dye Terminator v3.1循环测序试剂盒（Applied Biosystem, 加利福尼亚, 美国），用ABI 3130XL系统对pol基因进行HIVDR基因型检测。HIVDR用斯坦福大学艾滋病病毒耐药性数据库网站上的HIValg项目进行解释<sup>6</sup>。HIVDR被定义为对下列一种或多种药物的低水平、中等或高水平耐药：奈韦拉平（nevirapine, NVP），依法韦仑（efavirenz, EFV），任何核苷酸逆转录酶抑制剂（nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NtRTI），阿扎那韦（atazanavir, ATV），地瑞纳韦（darunavir, DRV）或洛匹那韦（lopinavir, LPV）。NNRTI耐药性定义为对NVP或EFV耐药。NRTI耐药定义为对任何NtRTI耐药，包括阿巴卡韦（abacavir, ABC），齐多夫定（zidovudine, ZDV），恩曲他滨（emtricitabine, FTC），拉米夫定（lamivudine, 3TC），替诺福韦（tenofovir, TDF），司他夫定（stavudine, D4T）和地达诺新（didanosine, DDI）。蛋白酶抑制剂（Protease inhibitor, PI）耐药定义为对ATV, DRV或LPV耐药。对估计值进行加权计算。

### 数据录入和统计分析

采用Epi Data 3.0（EpiData软件，欧登塞，丹麦）进行数据录入，数据分析使用STATA version 11（STATA Corp., 德克萨斯，美国）。分类和连续型变量的计算采用标准的描述性统计。在STATA中使用调查（svy）命令进行VL抑制率的数据分析。数据按各诊所的患者人数进行加权（即在调查开始后三个月内在诊所筛查的合格患者数量，VL抑制患者数和基因序列分型的患者数）<sup>5</sup>。95%置信区间使用标准Wald公式或logit变换计算<sup>5</sup>。FASTA文件提交给斯坦福大学艾滋病病毒耐药性数据库进行解释<sup>7</sup>。技术数据分析的详细资料已在其他文献中描述<sup>5</sup>。

## 伦理审批

本研究方案由越南河内市河内公共卫生大学伦理审查委员会审批并批准（批准号：210/2014/YTCC-HD3）。

## 结果

### 研究对象特征

在招募研究对象期间，抽取的16个诊所共有6920例病人接受筛检，其中368例病例符合纳入标准。有3例病例因ART时间小于36个月被排除。因此，最终365例病例纳入分析。**表1**总结了研究对象的基线特征。权重调整后的平均年龄38.2岁（95%置信区间[CI]：37.0–39.4），68.4%为男性。在纳入研究对象时，93.7%的参加者接受了NNRTI一线方案，77.8%（273/351）患有晚期HIV感染（CD4 < 100 细胞/毫升），ART平均持续时间为75.5个月（95% CI：69.0–81.9）。365例病例中，55.9%（204例）使用包含ZDV的方案，54%（197例）使用NVP方案，40.3%（147例）使用EFV方案，8.4%（140例）使用TDF方案。调整后的比例如**表1**所示。

### 病毒载量抑制

在365例参加者中，有345例（95.1%）达到了VL抑制（定义为VL < 1000 拷贝/毫升）。一线ART患者VL抑制率为94.8%（95% CI：92.1–96.6%）（**表2**）。

### 艾滋病病毒耐药性

ART病例艾滋病病毒耐药率经权重调整后为4.6%（95%CI：0.28–0.75），VL>1000 拷贝/毫升的比例为94.7%（95% CI：64.1–99.4%）（**表3**）。20例（14.5%）可检测到VL，19例病例的病毒与HIVDR突变有关（5例VL在1000–5000 拷贝/毫升之间，14例VL>5000 拷贝/毫升）。

所有检测到的突变均与抗逆转录酶抑制剂有关，未发现与PI有关的主要突变（**图1**）。在耐药突变的19例病例中，1例（5.3%）病例的突变只与NRTI耐药有关，另1例（5.3%）只与NNRTI耐药有关，其余17例（89.4%）与NRTI和NNRTI耐药均有关。在与NRTI和NNRTI耐药均有关的耐药突变病例中，平均病毒载量为45 556拷贝/毫升（95% CI：16 603–74 509）。

在检测出VL的20例病例中，最常见的NNRTI突变为Y181C（10/20，50%）、K103N（7/20，35%）、V106I（7/20，35%）和G190A（7/20，35%）。NRTI耐药最常见的耐药突变为M184V（16/20，80%），V75M（5/20，25%）和胸苷类似物突变（thymidine analogue mutations, TAMs），包括T215F/

I/Y（12/20，60%）、K219E/Q（9/20，45%）、K70R（9/20，45%）、D67N（8/20，40%）、M41L（7/20，35%）和L210W（4/20，20%）。有45%（9/20）的病例有三种及以上的TAMs。在ART失败的20例病例中，75%（15）具有能预测替诺福韦耐药的突变，而85%（17）和70%（14）的病例分别具有能预测拉米夫定（3TC）或恩曲他滨（FTC）和ZDV耐药的突变（**图1**）。NNRTI耐药率的范围从70%（14/20）的依曲韦林（ETR）耐药到90%（18/20）的EFV 和/或 NVP耐药（**图1**）。

### CD4计数与HIVDR突变的关系

**表4**展示了双变量和多变量分析的结果，评估了CD4计数与HIVDR突变的关系。双变量分析结果显示CD4计数 < 100 细胞/立方毫米或100–350细胞/微升与HIVDR突变有关。多变量分析显示，以下两种情况分别与HIVDR突变有关：CD4 < 100细胞 / 立方毫米的调整OR值（adjusted odds ratio, aOR）为98.3（95%CI:10.9–888.2），CD4计数在100–350细胞/微升的调整OR值为11.4（95%CI:2.51–51.9）。

## 讨论

本研究是继WHO在2014年发布ADR监测指南后越南首次开展的ADR调查<sup>5</sup>。越南是首批采用WHO新版ADR调查方案的国家之一<sup>8</sup>。与以往针对ART哨点医院开展的前瞻性队列研究相比<sup>4</sup>，WHO新版方案的目标是通过横断面调查了解有全国代表性的VL抑制和ADR的情况。本研究证明，WHO新版横断面调查方法在越南易实施，而且能够获得重要的信息来优化ART项目。

本次调查结果显示，在使用WHO新版方案开展ARD调查的四个国家中<sup>8</sup>，越南是VL抑制率最高的国家之一，而ADR比例则为最低。

在过去十年中，越南开展了不同的HIVDR调查，报道了有关艾滋病病毒传播耐药性情况（transmitted HIV drug resistance, TDR）、治疗前艾滋病病毒耐药情况（pre-treatment HIV drug resistance, PDR）以及ADR的情况。2006年的一项调查中，在河内调查了70例新诊断的HIV感染者，年龄在18–24岁之间，发现TDR比例很低（对所有药物均<5%）<sup>9</sup>。2007–2008年，在胡志明市对类似的就诊者（在艾滋病自愿咨询检测门诊的18–21岁者）开展调查，结果显示，该人群对NNRTIs的TDR呈中度耐药（5–15%）<sup>10</sup>。越南南部一家医院对1426名单纯接受ART的患者开展了一项为期5年（2008–2012年）的调查，结果显示，每年TDR都维持在低到中等水平（2.4–5.48%）<sup>11</sup>。2009–2012年在四家抗病毒治疗医院（胡志明市2家，越南北部2家）开展的一项ADR前瞻性队列研究结果显示，一线ART方案中药物的PDR比例为2.7%（95%CI：1.6–4.4%）（13/490名参

表1. 开展ART至少36个月的病例特征 (n = 365)

	n	比例 <sup>a</sup> % (95% CI)
<b>性别</b>		
女性	118	31.6 (25.9-37.9)
男性	247	68.4 (62.1-74.1)
<b>平均年龄<sup>b</sup> (95% CI), 岁</b>		38.2 (37.0-39.4)
≤ 25岁	1	< 0.5
> 25岁	364	99.6 (97.1-100)
一线ART病例	345	93.8 (88.3-96.8)
基于NNRTI的一线ART病例	344	93.7 (88.3-96.8)
基于PI的二线ART病例	20	6.2 (3.2-11.6)
<b>目前的ART方案</b>		
TDF + XTC + EFV	93	25.6 (18.5-34.3)
TDF + XTC + NVP	47	12.3 (7.7-19.1)
基于TDF的方案	158	43.3 (33.4-53.8)
ZDV + XTC + EFV	54	13.7 (9.6-19.2)
ZDV + XTC + NVP	148	41.4 (32.9-50.5)
基于ZDV的方案	204	55.4 (45.1-65.3)
基于EFV的方案	147	39.3 (32.3-46.8)
基于NVP的方案	197	54.5 (47.5-61.3)
基于PI的方案 (基于所有LPV)	20	6.2 (3.2-11.6)
其他	3	0.8 (0.2-2.9)
ART平均时间 <sup>b</sup> (95% CI), 月		75.5 (69.0-81.9)

<sup>a</sup> 权重调整的比例和95%置信区间

<sup>b</sup> 权重调整的均数和95%置信区间

ART = 抗逆转录病毒治疗, NNRTI = 非核苷类逆转录酶抑制剂, PI = 蛋白酶抑制剂, TDF = 替诺福韦, XTC = 拉米夫定或恩曲他滨, EFV = 依非韦伦, NVP = 奈韦拉平, ZDV = 齐多夫定

表2. 开展ART至少36个月的病例VL抑制率 (&lt; 1000 拷贝/毫升)

	n	率 <sup>a</sup> % (95% CI)
ART病例的VL抑制	345	95.1 (92.3-96.9)
一线ART病例的VL抑制	325	94.8 (92.1-96.6)
基于NNRTI的一线ART病例的VL抑制	325	94.9 (92.1-96.7)
二线ART病例的VL抑制	20	100%
基于LVP方案的病例VL抑制	20	100%
基于ZDV方案的病例VL抑制	192	94.7 (90.6-97.0)
基于ZDV方案的病例VL失败	12	5.3 (3.0-9.4)
ART女性病例的VL抑制	112	95.7 (89.8-98.2)
ART男性病例的VL抑制	233	94.9 (90.1-97.4)
25岁ART病例的VL抑制	-	-
25岁以上ART病例的VL抑制	344	95.1 (92.3-96.9)

<sup>a</sup> 按照研究设计进行权重调整后的估计 (见方法部分)

VL = 病毒载量

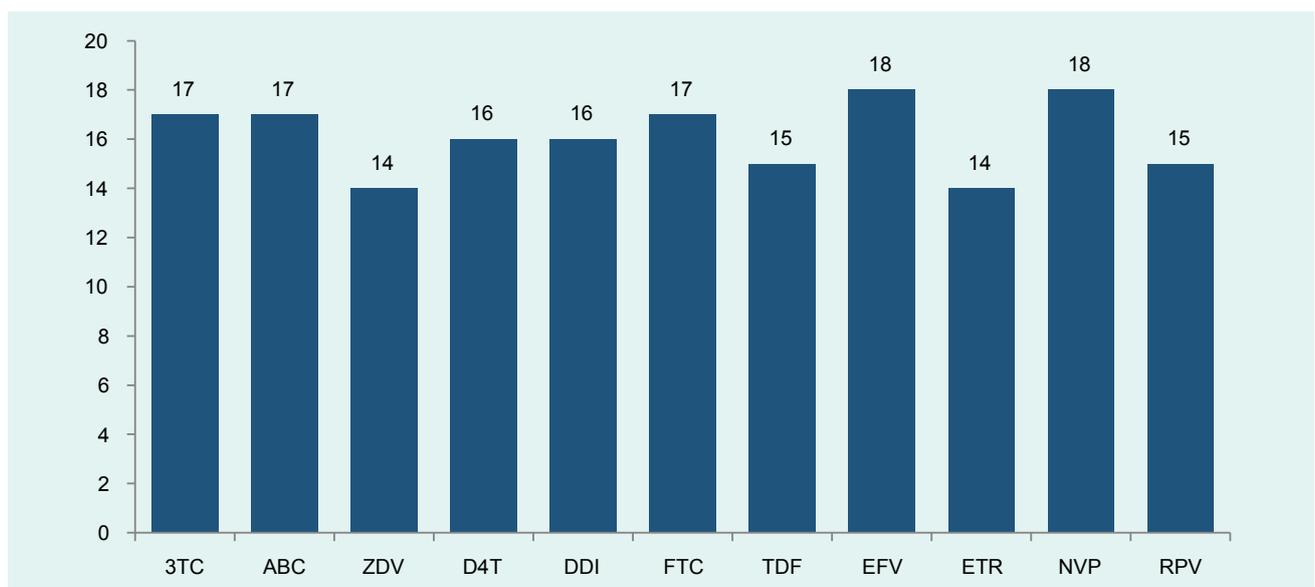
表3. 开展ART至少36个月的病例HIVDR的率

	n/N	率 <sup>a</sup> % (95% CI)
<b>VL为1000拷贝/毫升的ART病例HIVDR</b>		
任意一种	19/20	94.8 (64.4-99.5)
非核苷类逆转录酶抑制剂	18/20	87.0 (53.6-97.5)
核苷类逆转录酶抑制剂	18/20	87.7 (55.4-97.6)
蛋白酶抑制剂	0/20	-
非核苷类逆转录酶抑制剂+核苷类逆转录酶抑制剂	17/20	79.9 (46.6-94.8)
<b>VL为1000拷贝/毫升的一线ART病例HIVDR</b>		
任意一种	19/20	94.8 (64.4-99.5)
非核苷类逆转录酶抑制剂	18/20	87.0 (53.6-97.5)
核苷类逆转录酶抑制剂	18/20	87.7 (55.4-97.6)
蛋白酶抑制剂	0/20	-
非核苷类逆转录酶抑制剂+核苷类逆转录酶抑制剂	17/20	79.9 (46.6-94.8)
<b>VL为1000拷贝/毫升的使用非核苷类逆转录酶抑制剂一线ART病例HIVDR</b>		
任意一种	18/19	94.7 (64.1-99.4)
非核苷类逆转录酶抑制剂	17/19	86.8 (53.3-97.5)
核苷类逆转录酶抑制剂	17/19	87.5 (55.1-97.6)
蛋白酶抑制剂	0/19	-
非核苷类逆转录酶抑制剂+核苷类逆转录酶抑制剂	16/19	79.7 (46.1-94.7)
<b>ART病例HIVDR</b>		
任意一种	19/365	4.6 (2.8-7.5)
非核苷类逆转录酶抑制剂	18/365	4.2 (2.4-7.4)
核苷类逆转录酶抑制剂	18/365	4.3 (2.4-7.4)
蛋白酶抑制剂	0/365	-
非核苷类逆转录酶抑制剂+核苷类逆转录酶抑制剂	17/365	3.9 (2.0-7.3)

<sup>a</sup> 按照研究设计进行权重调整估计（见方法部分）。HIVDR定义为低水平、中水平或高水平（根据斯坦福艾滋病数据库）一种或多种以下药物耐药：奈韦拉平、依非韦伦、任何一种核苷酸类逆转录酶抑制剂，阿扎那韦，地瑞那韦或洛匹那韦；非核苷类逆转录酶抑制剂耐药定义为对奈韦拉平或依非韦伦耐药；核苷类逆转录酶抑制剂耐药定义为对任何一种核苷酸类逆转录酶抑制剂耐药；蛋白酶抑制剂耐药定义为对阿扎那韦，地瑞那韦或洛匹那韦耐药。按照研究设计进行权重调整估计（见方法部分）。

ART = 抗逆转录病毒治疗，VL = 病毒载量，NNRTI = 非核苷类逆转录酶抑制剂，NRTI = 核苷类逆转录酶抑制剂，PI = 蛋白酶抑制剂。

图1. 对NRTIs产生耐药的突变频率



3TC = 拉米夫定，ABC = 阿巴卡韦，ZDV = 齐多夫定，D4T = 司他夫定，DDI = 地达诺新，FTC = 恩曲他滨，TDF = 替诺福韦，EFV = 依非韦伦，ETR = 依曲韦林；NVP = 奈韦拉平，RPV = 利匹韦林

加者)<sup>12</sup>。本研究也显示91.3% (CI: 95%: 87.0–97.9%) 的病例在接受ART 12个月之后VL成功得到抑制, 2.9%的病例在ART 12个月后又出现对NNRTIs或NRTI的HIVDR, 没有病人现可检测出的PI耐药<sup>13</sup>。2009–2011年, 在胡志明市三家治疗医院开展的一项横断面调查研究结果显示, 接受ART 12 ± 2个月和24 ± 2个月的患者中, ADR的比例分别为7.4% (22/296) 和8.3% (25/300)<sup>14</sup>。

越南以往的研究没有使用全国代表性样本, 因此研究结果可能受样本选择偏倚的影响。同时, 这些调查结果表明, 越南的HIVDR比例一直处于较低水平。本次调查结果与既往调查结果一致。然而, 应该注意的是, 胡志明市开展的TDR<sup>10</sup>和ADR<sup>14</sup>调查研究显示, 与全国其它地区相比, 胡志明市的HIVDR比例略高(中等)。本研究获得了全国有代表性样本的估计, 这一点非常重要, 但是在未来的研究中需要采用分层抽样, 以了解潜在的地区差异。

本次调查结果显示, 接受ART三年以上的HIV感染者中95%以上VL成功抑制 (<1000拷贝/毫升)。本研究结果与其它研究结果也一致, 那些研究结果显示了越南的项目在12个月时病人均达到高水平的VL抑制 (<1000拷贝/毫升), 一些队列研究<sup>13–15</sup>和横断面研究<sup>16</sup>中均有这样的报告。

本研究发现接受ART至少36个月的患者中VL抑制和耐药突变有着较强的关联。在20例VL>1000拷贝/毫升的患者中, 有19例(95%) 检出了对NNRTI的HIVDR突变, 这个数据支持我们提出的观点, 即接受ART后仍能检出VL的患者需要尽快采取二线药物进行治疗。在ART存在低水平NNRTI<sup>8</sup>耐药的情况时, 因为HIVDR与病例依从性差有关(当NNRTI耐药出现时更为重要)<sup>17</sup>, 所以促进ART依从性的干预策略对于减少耐药性的广泛传播非常重要, 这比依靠更换治疗方案预防耐药发生更好。

上述提到的研究中, 对使用一线ART的越南成年人开展调查, 结果显示病毒抑制失败 (VL>1000拷贝/毫升) 的患者比例在第10–14个月时是11.5% (95%CI: 7.8–15.1), 在第22–24个月时为10.3% (95%CI: 6.9–13.8)。在第10–14个月时, 可检出VL的患者中有耐药基因突变的患者比例为75.9%, 在第22–24个月时, 这一比例为86.2%<sup>14</sup>。耐药基因突变可能与接受ART的时间有关<sup>18</sup>。根据WHO指南在两个时间点开展ADR调查, 可以比较短期和长期ART失败患者的VL抑制水平和HIVDR情况。

2010年, 对治疗前患者的HIVDR研究发现, 对可获得的一线ART药物耐药基因突变的主要位点是K103N, Y181C, Y188C, G190A (NNRTI耐药), V75M和M184V (NRTI耐药)<sup>12</sup>。由于横断面设计具有一定的局限性, 本研究无法判断HIVDR基因突变是由于接受ART期间间断性服药所致还是在ART开始之前感染时就已经存在耐药突变。

本研究的耐药基因突变模式与2009–2010年胡志明市三家医疗机构的ADR调查结果相一致。在第12个月发生HIVDR突变的22名患者中, 对NRTIs、NNRTI和两类药物均耐药的的比例分别为4.5%, 9%和90%。ART开始后的24个月, 有25例发生了HIVDR基因突变, 其中96%对NRTIs和NNRTI均具有耐药性, 无单纯性NRTIs耐药, 4%只对NNRTIs耐药<sup>14</sup>。

总之, 本研究是越南首次有全国代表性的研究, 对接受ART 至少36个月的成年艾滋病病毒感染者VL抑制情况和ADR发生情况开展调查。本研究发现, 在接受ART的患者中, VL抑制水平较高, ADR发生比例较低; 而在ART失败的病例中HIVDR的水平较高。这说明越南2014年开展调查以来, 成功地保证了项目实施质量, 将ADR比例一直维持在了较低水平。

## 利益冲突

无。

## 经费资助

本研究得到WHO比尔&梅林盖茨基金赞助。

## 致谢

感谢来自清化省、广宁省、安沛省、太原省、同塔和永隆市的16个研究现场的参与者、数据收集者和领导。感谢越南-瑞典医院门诊。感谢东达、慈连线、青春郡、平盛郡和富润区。感谢6区和胡志明市的巴斯德研究所及国家卫生和流行病学研究所的工作人员。感谢Amandine Cournil (国际联合开发研究协会) 对数据分析的支持。

## 参考文献

1. Know your epidemic. Hanoi: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) Viet Nam; 2017 (<http://unaids.org.vn/en/know-your-epidemic/>, accessed 19 November 2017).
2. VAAC. Global AIDS Monitoring 2017 - Report from Viet Nam. Hanoi: Viet Nam Authority of HIV/AIDS Control; 2017.
3. Reporting on HIV/AIDS prevention in 2015 and important mission in 2016. Hanoi: Viet Nam Ministry of Health; 2016 ([http://vaac.gov.vn/Cms\\_Data/Contents/Vaac/Folders/Solieubaocao/Solieu/~contents/BCG2DGP6NQ77KBCX/Bao-cau-HIV\\_AIDS-nam-2015-va-nhiem-vu-trong-tam-nam-2016\\_final.pdf](http://vaac.gov.vn/Cms_Data/Contents/Vaac/Folders/Solieubaocao/Solieu/~contents/BCG2DGP6NQ77KBCX/Bao-cau-HIV_AIDS-nam-2015-va-nhiem-vu-trong-tam-nam-2016_final.pdf)) (in Vietnamese).
4. Jordan MR, Bennett DE, Bertagnolio S, Gilks CF, Sutherland D. World Health Organization surveys to monitor HIV drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites. *Antivir Ther.* 2008;13 Suppl 2:15–23. pmid:18575188
5. WHO. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART (acquired HIV drug resistance). Geneva: World Health Organization; 2014.

表4. HIVDR突变(任何一种突变)的相关因素

变量	N	任何一种突变	粗OR值 (95%CI)	P值	调整OR值 (95%CI) <sup>a</sup>	P值
<b>省份</b>						
河内	70	4 (5.7%)	0.776 (0.199-3.019)	0.714		
北方其它省份	111	7 (6.3%)	0.862 (0.262-2.829)	0.806		
胡志明市	115	3 (2.6%)	0.343 (0.079-1.482)	0.152		
南方其它省份	69	5 (7.2%)	1			
<b>行政区划级别</b>						
地区级	184	8 (4.3%)	0.702 (0.276-1.789)	0.459		
国家或省级	181	11 (6.1%)	1			
<b>年龄, 中位数 (四分位数间距)</b>						
37 (33-42)						
<b>年龄组</b>						
35岁以下	148	8 (5.4%)	1.07 (0.42-2.728)	0.887	1	
35岁及以上	217	11 (5.1%)	1		1.334 (0.393-4.526)	0.644
<b>性别</b>						
男性	274	13 (5.3%)	1.037 (0.384-2.8)	0.943	0.363 (0.8-1.643)	0.188
女性	118	6 (5.1%)	1		1	
<b>从ART到抽样的时间 (月)</b>						
65 (57-85)						
<b>ART持续时间</b>						
36-59个月	108	7 (6.5%)	1.571 (0.512-4.817)	0.429	1	
60-83个月	115	6 (5.2%)	1.248 (0.391-3.977)	0.708	1.383 (0.359-5.324)	0.63
≥84个月	142	6 (4.2%)	1		0.818 (0.189-3.55)	0.789
<b>自我报告的感染途径</b>						
注射吸毒	141	9 (6.4%)	1.455 (0.562-3.762)	0.440	1.538 (0.420-5.631)	0.516
异性	201	9 (4.5%)	1		1	
男男同性性行为	1	0 (0.0%)	-			
<b>ART开始之前的WHO分期</b>						
1	46	1 (2.2%)	1			
2	50	2 (4.0%)	1.875 (0.164-21.397)	0.613	1.538 (0.106-22.245)	0.752
3	152	3 (2.0%)	0.906 (0.092-8.926)	0.933	1.18 (0.106-13.094)	0.893
4	108	13 (12.0%)	6.158 (0.781-48.54)	0.084	7.265 (0.746-70.748)	0.088
<b>ART开始前抗逆转录病毒治疗史</b>						
Yes	24	1 (4.2%)	0.807 (0.102-6.36)	0.839		
No	313	16 (5.1%)	1			
<b>在艾滋病门诊登记后结核病治疗史</b>						
Yes	58	2 (3.4%)	0.578 (0.13-2.571)	0.471		
No	292	17 (5.8%)	1			
<b>ART之前的CD4计数, 中位数 (四分位数间距) (细胞/立方毫米)</b>						
124 (43-179)						
<b>最近一次CD4计数, 中位数 (四分位数间距) (细胞/立方毫米)</b>						
254 (115-320)						
<b>ART开始之前的CD4计数 (细胞/立方毫米)</b>						
< 100	166	8 (4.8%)	0.686 (0.268-1.752)	0.431		
100-350	160	11 (6.9%)	1			
> 350	25	0	-			
<b>最近一次CD4计数 (细胞/立方毫米)</b>						
< 100	8	4 (50.0%)	77.3 (12.9-465)	0.000	98.304 (10.88-888.183)	<0.001
100-350	119	12 (10.1%)	8.67 (2.40-31.4)	0.001	11.413 (2.509-51.921)	0.002
> 350	235	3 (1.3%)	1		1	

<sup>a</sup> 根据年龄组、性别、ART的时间、自我报告的HIV感染方式、ART之前的世界卫生组织临床阶段、ART之前的ARV暴露史和最近一次的CD4计数进行调整。

IQR =四分位间距, TB =肺结核, ARV =抗逆转录病毒, OPC = 艾滋病门诊, ART =抗逆转录病毒治疗, MSM =男男性行为者, OR =比值比, CI =置信区间

6. Liu TF, Shafer RW. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 1;42(11):1608–18. doi:10.1086/503914 pmid:16652319
7. HIVdb Program: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm [database on the Internet]. Palo Alto: Stanford University HIV Drug Resistance Database; 2015 (<http://hivdb.stanford.edu/index.html>, accessed 15 May 2015).
8. World Health Organization USCfDCaP, The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. HIV drug resistance report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2017/en/>)
9. Nguyen HT, Duc NB, Shrivastava R, Tran TH, Nguyen TA, Thang PH, et al. HIV drug resistance threshold survey using specimens from voluntary counselling and testing sites in Hanoi, Vietnam. *Antivir Ther*. 2008;13 Suppl 2:115–21. pmid:18575200
10. Duc NB, Hien BT, Wagar N, Tram TH, Giang T, Yang C, et al. Surveillance of transmitted HIV drug resistance using matched plasma and dried blood spot specimens from voluntary counseling and testing sites in Ho Chi Minh City, Vietnam, 2007–2008. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54 Suppl 4:S343–7. doi:10.1093/cid/cir1049 pmid:22544201
11. Tanuma J, Quang VM, Hachiya A, Joya A, Watanabe K, Gatanaga H, et al. Low prevalence of transmitted drug resistance of HIV-1 during 2008–2012 antiretroviral therapy scaling up in Southern Vietnam. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Aug 1;66(4):358–64. doi:10.1097/QAI.000000000000196 pmid:24815852
12. Pham QD, Do NT, Le YN, Nguyen TV, Nguyen DB, Huynh TK, et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance to first-line drugs: results from a baseline assessment of a large cohort initiating ART in Vietnam, 2009–10. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Mar;70(3):941–7. doi:10.1093/jac/dku473 pmid:25433009
13. Road map for surveillance and monitoring of HIV drug resistance in the Western Pacific region 2014–2018. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific Region; 2018 ([http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/hivdr\\_roadmap/en/](http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/hivdr_roadmap/en/))
14. Aghokeng AF, Monleau M, Eymard-Duvernay S, Dagnra A, Kania D, Ngo-Giang-Huong N, et al.; ANRS 12186 Study Group. Extraordinary heterogeneity of virological outcomes in patients receiving highly antiretroviral therapy and monitored with the World Health Organization public health approach in sub-saharan Africa and southeast Asia. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(1):99–109. doi:10.1093/cid/cit627 pmid:24076968
15. Do D, Agneskog E, Nguyen T, Santacatterina M, Sönnnerborg A, Larsson M. Monitoring the efficacy of antiretroviral therapy by a simple reverse transcriptase assay in HIV-infected adults in rural Viet Nam. *Future Virol*. 2012;7(9):923–31. doi:10.2217/fvl.12.83
16. Rangarajan S, Donn JC, Giang T, Bui DD, Hung Nguyen H, Tou PB, et al. Factors associated with HIV viral load suppression on antiretroviral therapy in Vietnam. *J Virus Erad*. 2016 April 1;2(2):94–101. pmid:27482442
17. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 15;37(8):1112–8. doi:10.1086/378301 pmid:14523777
18. Stadeli KM, Richman DD. Rates of emergence of HIV drug resistance in resource-limited settings: a systematic review. *Antivir Ther*. 2013;18(1):115–23. doi:10.3851/IMP2437 pmid:23052978