

TACGTACGTACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACG
CGTACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACG
TACGTACGTACG
TACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACGTACG
CGTACGTACGTACG
TACGTACG
TACG
TACGTACGTACG

TACGTACGTACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACG
CGTACGTACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACG
TACGTACGTACG
TACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACGTACG
TACGTACGTACGTACGTACG
CGTACGTACGTACGTACG
TACGTACG



HIV 耐药监测策略和检测技术

The Strategy and Methodology for HIV Drug Resistance Surveillance and Detection

主 编 邵一鸣

副主编 李敬云 康来仪 尚红 钟平 邢辉



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

HIV 耐药监测策略和检测技术

**The Strategy and Methodology for HIV
Drug Resistance Surveillance and Detection**

主 编 邵一鸣

副主编 李敬云 康来仪 尚红 钟平 刑辉

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

HIV 耐药监测策略和检测技术/邵一鸣主编.

—北京:人民卫生出版社,2010.12

ISBN 978-7-117-13359-3

I. ①H… II. ①邵… III. ①人类免疫缺陷病毒-
抗药性-监测 IV. ①R512.910.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 169928 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

HIV 耐药监测策略和检测技术

主 编:邵一鸣

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷:北京铭成印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:710×1000 1/16 印张:14

字 数:266 千字

版 次:2010 年 12 月第 1 版 2010 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-13359-3/R·13360

定 价:28.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

主 编

邵一鸣 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

副主编

李敬云 军事医学科学院微生物与流行病学研究所

康来仪 上海市疾病预防控制中心

尚 红 中国医科大学第一附属医院

钟 平 上海市疾病预防控制中心

邢 辉 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

编写人员(按姓氏笔画排序)

马丽英 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

冯 毅 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

邢 辉 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

庄道民 军事医学科学院微生物与流行病学研究所

刘 静 中国医科大学第一附属医院

阮玉华 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

苏俊琪 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

李敬云 军事医学科学院微生物与流行病学研究所

李韩平 军事医学科学院微生物与流行病学研究所

杨森林 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

吴 昊 首都医科大学北京市佑安医院

何 翔 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

张 旻 中国医科大学第一附属医院

陈 彬 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

邵一鸣 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

尚 红 中国医科大学第一附属医院

钟 平 上海市疾病预防控制中心

耿庆茂 军事医学科学院微生物与流行病学研究所

郭 伟 军事医学科学院微生物与流行病学研究所

黄 洋 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

康来仪 上海市疾病预防控制中心

程 华 上海市疾病预防控制中心

廖玲洁 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

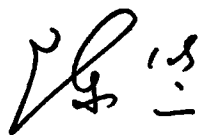


序

随着艾滋病抗病毒治疗在全球的广泛开展,治疗中耐药性問題在不断地积累,并成为影响治疗效果和维护患者健康的制约因素,越来越引起各国政府和国际组织的高度关注。世界卫生组织从 21 世纪初推动抗病毒治疗的“3 × 5”计划(至 2005 年为 300 万发展中国家的艾滋病患者提供治疗)之初,就着手在全球组建 HIV 耐药监测网络,为各国政府预防和减少治疗中的耐药病毒提供系统的流行病学数据。在我国政府 2003 年出台的“四免一关怀”的艾滋病防治政策的指导下,全国免费抗病毒治疗全面展开,挽救了成千上万患者的生命。为保障抗病毒治疗的科学性和可持续发展,卫生部高度关注和支持我国的 HIV 耐药监测工作,中国疾病预防控制中心从 2004 年开始在全国开展耐药监测工作,组建全国 HIV 耐药监测网络,在与世界卫生组织的密切合作中,于 2006 年建成了由 4 个核心实验室为骨干和 20 多个省级实验室为成员的全国 HIV 耐药监测网络。该网络每年开展大量的 HIV 耐药监测工作,向国家提交年度 HIV 耐药监测报告,为政府科学组织抗病毒治疗和预防控制耐药毒株的发生和传播提供了大量的基础数据。

由于抗病毒治疗在我国推广较晚,许多医务工作者和卫生防控人员尚缺乏 HIV 耐药性监测和检测方面的系统知识。《HIV 耐药监测策略和检测技术》一书回应了我国卫生防治人员工作的迫切需求和当前艾滋病防控形势的需要。该书是由参与组建我国 HIV 耐药监测网络的实验室专家、流行病和临床治疗专家根据自身丰富的实践经验共同编写完成。该书既介绍了 HIV 耐药发生的理论基础和实验室检测技术,又总结了 WHO 及我国开展 HIV 监测的经验教训及最终形成的技术策略,还解答了临床工作者应用 HIV 耐药检测结果指导抗病毒治疗工作中的常见问题,既是一本教科书,也是一本技术手册。

我相信,作为国内第一本介绍艾滋病耐药监测和检测技术的专业书籍的出版,将会受到渴望新知识的我国艾滋病防治专业人员和医学生的欢迎,并有利于我国抗病毒治疗工作的科学性和技术水平的不断提高。

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized Chinese characters, likely '陈坚' (Chen Jian).

2010 年 11 月



前 言

高效抗逆转录病毒治疗(HAART)是过去三十年来艾滋病领域取得的最重大的科学突破之一,它使艾滋病从一个被称为“超级癌症”、死亡率最高的疾病,变成了一个可治疗的慢性病。此外,抗艾滋病病毒(HIV)药物还成功地用于治疗乙型肝炎,挽救了大量患者的生命。然而,由于药品价格昂贵,发展中国家患者迟迟没能获得 HAART 治疗。直到 2002 年世界卫生组织(WHO)发起促进发展中国家 HAART 治疗的“3×5”(3 by 5)计划,才最终彻底改变了这一不公正的状况,使各国患者都能从科技进步中受益。在中国政府 2003 年启动的“四免一关怀”艾滋病防治政策的指导下,大规模 HAART 治疗在全国陆续展开,至今已有 7 万多患者得到了治疗,显著降低了治疗患者的死亡率,挽救了成千上万患者的生命。

国际研究发现, HIV 是已知变异最快的病毒,即使在三种药物组合的 HAART 治疗中,如患者服药的依从性达不到 90% 或更高的水平,耐药病毒仍可较快地出现。一些学者认为,发展中国家医疗设施落后,实验室检测能力较弱,可供选用的药品种类有限,开展大规模 HAART 治疗将会产生大量耐药病毒。这曾被用来作为反对“3×5”计划的主要理由。为应对这一科学挑战,WHO 在发起“3×5”计划之初,就开始组建 WHO 全球 HIV 耐药监测网络(HIV ResNet),并与各国专家一起制定了全球 HIV 耐药监测策略。这些策略是根据发展中国家公共卫生模式 HAART 治疗的特点而设计的群体监测策略,旨在评估和预防耐药的发生和传播,包括开展以哨点监测、警戒线监测和早期预警监测为主体的 HIV 耐药监测体系。作为继“3×5”计划后,WHO 于 2006 年启动的“全面可及”(Universal Access)计划的重要技术策略,全球 HIV 耐药监测策略已开始在中国国家进行推广。

在国家免费抗病毒治疗实施之初,中国疾病预防控制中心和中国医科大学的学者于 2003 年与河南及安徽省疾病预防控制中心人员合作,在我国首批治疗

患者中开展了 HIV 耐药调查。调研结果显示,约有三分之二的治疗患者达到了抑制病毒复制和提升 CD4 细胞水平的效果,实现了抗病毒治疗的目标,但与发达国家的治疗效果相比,还存在一定的差距。其主要原因是我国最初使用的药物组方还不够强,患者依从性还不够高,从而导致耐药毒株出现的速度过快,影响了治疗效果的进一步提高。针对上述问题,中国疾病预防控制中心在上报的调研报告中向卫生部提出了三项建议:使用更强的抗病毒治疗药物作为我国一线抗病毒药物,加强患者服药依从性教育和建立监测网络开展全国 HIV 耐药监测。在卫生部的统一部署下,2004 年中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心(性艾中心)启动了以性艾中心、中国医科大学第一附属医院、军事医学科学院流行病与微生物所和上海市疾病预防控制中心 HIV 耐药实验室为核心,以省级艾滋病实验室为骨干的全国 HIV 耐药监测网络的建设工作。同时成立了全国 HIV 抗病毒治疗耐药调查工作组,组织开展全国 HIV 耐药监测工作。

在卫生部的领导和各省、市和自治区卫生厅的支持下,经过性艾中心的组织协调、全国 HIV 耐药核心实验室和省级实验室七年多的共同努力,我国 HIV 耐药网络建设、监测能力和工作水平均有了很大的提高。在 WHO 及其 HIV ResNet 的支持下,系统地开展了各类 HIV 耐药监测能力的技术培训和质量保障体系的建设工作。至今,已为全国二十多个省(自治区、直辖市)培训了 HIV 耐药监测的专业技术人员。所有 HIV 耐药实验室使用统一的 HIV 耐药检测技术方案和标准操作手册,并接受性艾中心耐药核心实验室组织的每年两次的全国 HIV 耐药检测技术室间质量评价,所有耐药核心实验室每年参加两次国际 HIV 耐药检测技术室间质量评价。迄今为止,先后有 25 个 HIV 耐药实验室通过了全国 HIV 耐药检测的能力验证考评。经卫生部推荐的 3 个 HIV 耐药核心实验室,在 2008 年参加并通过了 WHO 的技术考核,顺利晋升为 WHO HIV ResNet 的网络实验室。上述网络建设工作的完成,保障了我国 HIV 耐药监测工作在与国际接轨的条件下健康发展,能够为国家免费抗病毒治疗的耐药监测提供科学和可靠的数据。

自 2004 年开始,我国 HIV 耐药监测网络每年均开展全国性或区域性的 HIV 耐药专项调查工作。工作内容既有针对我国国情的现状调查,也有参照 WHO 耐药监测策略的调查。前者包括未治疗患者的耐药本底调查、阶段性开展的全国治疗患者的横断面调查、针对治疗过程中耐药发生、发展及其对疗效影响的研究而开展的队列随访调查;后者包括 HIV 耐药哨点监测、警戒线监测和早期预警监测。上述 HIV 耐药调研工作的主要发现包括:①在我国免费抗病毒治疗初期,既往献血员、注射吸毒和异性传播 HIV 患者中没有耐药毒株的流行,各类抗病毒药物均可用于这些人群的治疗。但在大城市中的同性恋 HIV 患者中,已有来自欧美国家的 HIV 耐药毒株的流行,治疗时应避免使用已有耐药性的药物。

②国家抗病毒治疗采用的新的一线药组方的疗效明显优于最初的组方,治疗患者的病毒抑制率显著提高,耐药率明显下降,免疫力维持得更为持久。③HIV 耐药毒株的产生及其严重程度除与患者服药依从性直接相关外,还与当地治疗工作的组织管理方式,治疗患者的经济水平和家庭及社区的支持系统的状况有关。④近 2~3 年来,我国抗病毒治疗人群的 HIV 耐药总体水平逐年增加、交叉耐药已出现并在加重;未治疗人群中也已出现 HIV 耐药株的传播,并在一些抗病毒治疗疗效较差的地区达到中等流行水平,提示这些地区抗病毒治疗管理亟待加强。⑤在我国最早开展抗病毒治疗的患者中,耐药是病毒治疗失败(病毒抑制不住)的主要原因。随着时间的延长,患者已发展到免疫治疗失败(CD4 再次下降)和临床治疗失败(重现艾滋病相关症状)。应立即根据其耐药类型,更换二线治疗药物,使疗效得以继续。

全国 HIV 耐药监测和调研工作的结果以两级和两阶段反馈的形式报告给卫生行政部门,服务于国家抗病毒治疗工作。短期能够完成的检测和数据分析,如 CD4 和病毒载量一般在两周时间内反馈,长时间完成的 HIV 基因型耐药检测和数据分析,一般在一个月内反馈给负责现场调查的省级 HIV 耐药实验室和疾病预防控制中心。这种做法的目的是使群体抽样的调研结果除用于国家掌握流行病学监测群体数据外,也能用于指导个体患者的治疗工作。第二级和第二阶段的数据反馈是各项 HIV 耐药监测的总体分析报告,其产生过程是由性艾中心 HIV 耐药核心实验室牵头,所有 HIV 耐药核心实验室共同撰写初稿,再经全国 HIV 抗病毒治疗耐药调查工作组专家修改和性艾中心审批后,上报卫生部有关司局,抄报有关省(自治区、直辖市)卫生厅和疾病预防控制中心。在国家总体层面,全国 HIV 耐药数据库与全国 HIV 抗病毒治疗数据库经过统一的治疗号实现了无缝对接和信息交流。全国 HIV 耐药监测网从 2003 年起,已先后向卫生部和各地卫生厅、局提交了 7 份全国 HIV 耐药监测和专项调研报告,也曾多次向全国抗病毒治疗工作组批量提供二线药治疗备选患者的耐药数据。

我国 HIV 耐药监测网建设和工作的开展,一直是在卫生部的部署和领导下,在各地卫生厅、局的支持下和 WHO 及其 HIV ResNet 专家组的指导下,由小到大发展起来的,从工作中学习,从克服困难中学习而壮大起来的。国家艾滋病防治经费和联合国全球基金是该项工作的主要经费来源。各地政府和疾病预防控制中心也从对当地抗病毒治疗工作负责的高度,承担了部分现场调研费用。国家九七三耐药课题和国家科技重大专项,为本工作的科学研究和技术支撑提供了宝贵的资金。参与调查的 HIV 患者为国家掌握我国总体 HIV 耐药状况作出了无私的贡献。中克艾滋病项目对本书的出版给予了资助。本书全体作者向上述关心和支持我国 HIV 耐药监测网建设和工作的单位和个人表示衷心的感谢!

HIV 耐药毒株的产生和传播使全世界各国艾滋病治疗工作的可持续性面临着挑战。与发达国家拥有 30 种可供选择的药物相比,我国及其他发展中国家可为其患者提供的药物不足 10 种,要长期保证治疗患者健康存活,我们面临的压力更大,挑战更严峻。尽管抗病毒治疗过程中耐药毒株的出现不可避免,但可以预防和控制。要实现这一目标仅靠 HIV 耐药监测网络的工作是远远不够的,还需要临床医生、药剂师、治疗和药品监管人员,以及患者甚至其家属的共同努力。

编写本书的目的是为了便于我国医务工作者、疾病预防控制人员、实验室检测技术人员、公共卫生管理者、医学生和关心我国艾滋病防治的社会人士系统地掌握抗病毒治疗中 HIV 耐药毒株发生、发展的机制,熟悉 HIV 耐药监测策略和检测技术,了解如何预防和控制耐药株的全面知识。本书由参与我国 HIV 耐药监测策略、检测技术和抗病毒治疗工作,具备较高理论知识和丰富实践经验的一组专家共同编写完成。全书共 6 章,主要包括:HIV 耐药毒株在国内外的流行现状,耐药毒株产生的生物学和分子机制,影响耐药毒株产生和流行的各种因素,HIV 耐药监测策略和检测技术,耐药对 HIV 抗病毒治疗疗效的影响,预防和控制耐药毒株的措施和耐药患者的临床管理方法等。本书还介绍了 WHO 耐药监测网络的实验室构架和运行规范,以及我国 HIV 耐药实验室的建设及其质量保证与质量控制体系。

直接领导着我国艾滋病防治及国家传染病防治科技重大专项工作的卫生部陈竺部长,在百忙之中欣然为本书作序,对此我们表示衷心感谢,这是对我国从事艾滋病防治和耐药监测工作的广大医务和疾病预防控制工作者最大的鼓励和鞭策。

邵一鸣

2010 年 9 月

目 录

第一章 HIV 耐药毒株的流行病学及监测和控制策略	1
第一节 HIV 耐药毒株的流行现状及影响流行的因素	2
一、HIV 耐药毒株流行所导致的公共卫生问题	2
二、HIV 耐药毒株在发达国家和发展中国家流行的历史和现状	4
三、HIV 耐药产生的影响因素	4
四、未来的流行趋势	8
第二节 HIV 耐药毒株的监测策略	9
一、耐药现况调查	9
二、耐药哨点监测	12
三、耐药早期预警系统	17
四、HIV 耐药毒株传播的监测	21
第三节 HIV 耐药毒株的控制策略	24
一、HIV 耐药预防的策略	24
二、HIV 耐药毒株发生的主要环节和控制方法	26
第四节 HIV 耐药毒株控制策略的关键措施	29
第二章 HIV 耐药发生的科学基础	36
第一节 主要抗病毒药物及其作用机制	37
第二节 耐药产生的机制	38
第三节 HIV 耐药的分子进化	42
第四节 耐药与复制能力和复制适应性	45
第五节 HIV 耐药基因突变	53
一、核苷类反转录酶抑制剂的耐药基因突变	57
二、非核苷类反转录酶抑制剂的耐药基因突变	60

三、蛋白酶抑制剂的耐药基因突变	61
四、HIV 融合抑制剂的耐药基因突变	63
五、HIV 辅助受体拮抗剂的耐药基因突变	64
六、HIV 整合酶抑制剂的耐药基因突变	64
第三章 HIV 耐药检测的临床应用	67
第一节 影响耐药发生的临床因素	67
一、依从性与临床治疗失败的关系	67
二、影响依从性的因素	68
第二节 临床上预防耐药发生的措施	69
第三节 耐药检测的临床指征及临床管理	72
一、急性 HIV 感染	73
二、慢性 HIV 感染	73
三、病毒抑制不理想	74
四、病毒学失败	74
五、更换治疗方案	75
六、治疗中断	75
七、妊娠	75
八、母婴传播感染的新生儿	76
九、暴露后预防	76
第四节 基因型耐药检测对临床抗病毒治疗的指导	76
一、核苷类反转录酶抑制剂	77
二、非核苷类反转录酶抑制剂	79
三、蛋白酶抑制剂	80
四、融合抑制剂	85
五、CCR5 拮抗剂	85
六、整合酶抑制剂	85
七、HIV 耐药检测的典型病例介绍	91
第四章 HIV 耐药检测的技术方法	100
第一节 HIV 基因型耐药检测	100
一、方法概述	100
二、样本采集、运输和保管	109
三、自建基因型耐药检测方法	114
四、ViroSeq 基因型耐药检测方法	135

五、TruGene 基因型耐药检测方法	143
六、序列编辑	145
七、基因型耐药检测常见问题分析及解决方案	149
第二节 HIV-1 表型耐药检测方法	152
一、方法概述	152
二、样本采集、运输和保管	157
三、基于真病毒的表型耐药检测方法	157
四、基于假病毒的表型耐药检测方法	165
五、表型耐药检测的结果判定	168
第三节 HIV-1 虚拟表型耐药检测方法	169
一、虚拟表型耐药检测的意义	169
二、虚拟表型操作步骤	169
三、虚拟表型的局限性	171
四、虚拟表型的应用前景	173
第五章 耐药检测实验室的质量管理	178
第一节 HIV 耐药基因型检测实验室设置	178
一、扩增前区	178
二、扩增后区	180
三、核酸扩增实验室的人员流动和气流流向	181
第二节 人员要求	181
第三节 实验操作中的污染控制	182
一、实验操作中污染控制的总原则	182
二、“实验室污染监测及污染消除标准操作规程”的制订	182
三、实验过程中的污染预防	185
四、污染控制过程中需注意的事项	186
第四节 数据分析和检测报告中的质量控制	186
一、序列编辑清理、拼接过程的质量控制	186
二、数据关联质量控制	187
三、序列数据入库前的质量控制程序	187
四、基于序列分析的序列污染判别和质量控制	187
五、耐药报告错误消除	188
第五节 耐药检测实验室管理	189
一、实验室管理要求	189
二、实验室使用要求	189

三、注意事项	190
第六节 表型耐药检测质量保证	190
第六章 HIV 耐药监测实验室网络和室间质量评价	192
第一节 WHO 全球 HIV 耐药监测实验室网络	192
一、WHO/HIVResNet 实验室网络简介	192
二、WHO/HIVResNet 网络实验室的布局和功能设置	193
三、WHO/HIVResNet 网络实验室的认证程序	194
第二节 HIV 耐药基因型检测的室间质量评价	195
一、VQA 的 HIV 耐药基因型检测 PT 体系	196
二、澳大利亚 NRL 的 PT 体系	198
三、QCMD 的 PT 体系	198
第三节 我国 HIV 耐药实验室网络的建设	199
一、HIV 耐药核心实验室的建设	199
二、HIV 耐药网络实验室的建设	200
附录 FDA 批准的 HIV 抗病毒药物	204
英汉对照索引	207



第一章 HIV 耐药毒株的流行病学 及监测和控制策略

自 20 世纪 90 年代中期全球开展艾滋病高效抗反转录病毒疗法 (highly active anti-retrovirus therapy, HAART) 以来,首先在发达国家发现 HIV 耐药现象,近年来耐药毒株流行率升高的趋势十分明显,继之,随着中低收入国家艾滋病抗病毒治疗的开展,HIV 耐药问题也很快成为影响治疗的重大障碍。2000 年世界卫生组织 (WHO) 联合国际艾滋病协会 (IAS) 和意大利卫生研究院 (ISS) 在罗马召开了第一届抗反转录病毒治疗耐药专家讨论会,目的是联合病毒学家、临床医生以及流行病学家组建全球艾滋病耐药监测网络,致力于开发遏制 HIV 耐药的全球策略、协助制订耐药监测和监控方案、开发全球 HIV 耐药数据库和认证全球 HIV 耐药网络实验室。并在全球耐药网络平台上进行有关抗反转录病毒耐药的临床和基础研究,在即将开展抗病毒治疗的艾滋病高流行国家进行有效的 HIV 耐药监测和监控,进一步阐明不同地区 HIV 耐药的发生规律和水平以及影响因素,为卫生决策者和科研工作者提供有用的信息,遏制和减少耐药毒株的发生、发展和传播。

我国艾滋病抗病毒治疗起步较迟,但中国疾病预防控制中心的专家们早在 2003 年已经发现了 HIV 耐药毒株,为了保证我国政府“四免一关怀”政策的有效实施,2004 年 7 月在卫生部和中国疾病预防控制中心的统一部署下,由性病艾滋病预防控制中心首席专家邵一鸣教授牵头,联合国内艾滋病研究力量较强的军事医学科学院全军艾滋病检测中心、中国医科大学艾滋病研究所和上海市疾病预防控制中心四家实验室与全国各省疾病预防控制中心 (CDC) 组建成中国艾滋病耐药监测网络和国家耐药监测工作组。耐药监测工作组和网络已经制订了中国 HIV 耐药监测实施方案,并动态监控我国接受抗病毒治疗的艾滋病患者耐药出现的规律及其影响因素和耐药毒株传播的状况,为制订合理的用药方案提供科学依据,为抗病毒治疗效果监测提供技术保障;大多数省级 CDC 耐药检测实验室已经开展耐药监测/检测工作,检测人员已经获得技术培训,网络内省级

CDC 耐药检测实验室已经开展质量控制工作;我国耐药监测网络与 WHO 耐药监测网络及世界其他耐药监测网络已经顺利沟通,及时引进了 HIV 耐药监测相关技术和信息,建立和不断完善了中国 HIV 耐药监测数据库,为全球 HIV 耐药数据库提供了相关信息。

第一节 HIV 耐药毒株的流行现状及影响流行的因素

自 1996 年第十一届世界艾滋病大会首次提出对艾滋病患者采用“高效抗反转录病毒治疗(HAART)”以来,HAART 显著地降低了艾滋病患者的病死率,提高了患者的生存质量,降低了传染性。但是,随着抗病毒治疗的推广,HIV 耐药的出现和重要性已成为日益关注的热点,亟须加以预防和控制。

一、HIV 耐药毒株流行所导致的公共卫生问题

HIV 耐药的出现不仅使患者抗病毒治疗的效果下降,乃至完全失败,更为重要的是,一个国家或地区全面开展艾滋病抗病毒治疗期间 HIV 耐药毒株的出现和流行,将带来严重的公共卫生问题,可概括于后。

1. 耐药导致的治疗失败使艾滋病死亡病例增加

HIV 耐药毒株的发生是艾滋病患者在接受抗病毒治疗时,由于病毒没有完全受到抑制,野生毒株在药物选择压力作用下,病毒遗传物质的药物靶基因发生突变,并逐渐替代野生毒株成为优势毒株的过程。当耐药毒株成为患者的优势毒株时,原有的抗病毒药物无法抑制患者体内的病毒,在早期只表现为病毒学上的失败,病毒载量的反弹,而在 CD4T 淋巴细胞计数和临床症状上没有变化;随后 CD4T 淋巴细胞水平开始进行性下降,从而表现为免疫学失败;最后机会性感染再次出现,表现为临床上的治疗失败。患者出现机会性感染后如果没有其他可有效抑制病毒复制的药物,患者体内的 CD4T 淋巴细胞将重新回到失衡状态,患者将很快因机会性感染而死亡。

目前随着国家艾滋病免费抗病毒治疗承诺的兑现、WHO“三五计划(3 by 5)”的深入以及一线抗病毒药物价格的下降,全球发展中国家越来越多的艾滋病患者已经获得了抗病毒治疗。发展中国家接受抗病毒治疗的比例从开始时占需要治疗人数的 5% 上升至 2008 年的 42%,已经有超过 400 万人获得治疗;中国累计免费抗病毒治疗人数从 2003 年的 100 余人上升至 2009 年的 74 000 余人。抗病毒治疗拯救了大批艾滋病患者的生命,提高了生活质量,使很多人重新返回岗位,恢复了家庭和谐。但是,如果 HIV 耐药毒株出现并流行,在发展中国家不能提供充足的二线药物的现实基础上,意味着被拯救的生命将再次面临死

亡的危险,来之不易的抗病毒治疗的成果将毁于一旦。

2. 因更换“二线药物”导致治疗费用增加

据 WHO 报告,资源匮乏国家的一线抗病毒治疗药物的价格按国家不同,每人每年在 85 ~ 265 美元左右,而二线药物的价格是 1105 美元左右,是一线药物的 5 ~ 10 倍,而在 WHO 药物范围之外的二线药物或其他药物的价格是一线药物的 50 ~ 100 倍。因此,一旦病毒产生了耐药性,患者需要更换药物,仅在药物费用一项上的成本就将至少增加 5 ~ 10 倍。同时,一旦病毒产生了耐药性,更换的二线药物对病毒的抑制效果将会减弱,再加上病毒对不同药物的“遗传屏障”不同,耐药毒株对更换的二线药物的耐药速度将会加快,对二线药物出现耐药的时间将可能会缩短,因此,使用一线药物抑制病毒疗法是抗病毒治疗的关键。病毒对药物耐受种类的增加,不仅增加患者和国家的医疗成本负担,更重要的是导致抗病毒药物选择的限制。

3. HIV 耐药毒株的传播

艾滋病患者接受抗病毒治疗以后,一旦耐药毒株成为优势毒株,就可能将带有耐药突变的毒株传播给未治疗的患者,因此,从未治疗过的患者也有可能耐药,称为原发性耐药者。欧美等发达国家实施艾滋病抗病毒治疗约有 10 余年,目前一些国家接受抗病毒治疗患者的 HIV 耐药率已经超过 60%,平均耐药传播率为 10% 左右。在非洲使用单剂量奈韦拉平(nevirapine, NVP)进行 HIV 母婴阻断失败的婴儿的体内也分离出对 NVP 耐药的毒株,提示耐药毒株是从母亲传播而来。原发性耐药毒株在感染者体内能长时间存在。一项 CASCADE (concerted action on seroconversion to AIDS and death in Europe) 合作研究显示,感染 HIV 耐药毒株的患者与感染非耐药毒株的患者使用一线药物抗病毒治疗时,效果没有显示出差异,但是研究者认为原发性耐药毒株会影响二线和三线药物方案的疗效。

由于发展中国家的药物种类和数量很少,用于艾滋病防治的卫生资源有限,不规范用药可能导致的耐药毒株流行已成为全球众多艾滋病专家关注的焦点。美国加州大学 Sally Blower 等研究人员通过模型预测,在目前 4000 万感染者的流行态势下,如有 5% 的感染者获得治疗,则 5 年后累计传播耐药毒株的人数区间为 1.56 万 ~ 27.23 万;如有 10% 获得治疗,则累计传播耐药毒株的人数区间为 3.14 万 ~ 47.49 万;如有 25% 的感染者获得治疗,则累计传播耐药毒株的人数区间为 2.65 万 ~ 135.17 万。尽管对耐药毒株的传播能力、适应性以及对药物治疗的反应仍有争议,但大量存在的携带 HIV 耐药毒株的感染者对艾滋病防治的潜在威胁已被全球众多公共卫生专家所认同。