

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.16.019

HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况调查 及外周血 CD₈⁺T 细胞 CD₃₈ 表达水平研究*

艾尼瓦尔·吾拉木¹ 帕丽扎提·阿不都热依木² 刘晓莹¹ 卢婷¹ 马文婷¹

(1 新疆医科大学第八附属医院感染一科 新疆 乌鲁木齐 830000;

2 新疆医科大学第一附属医院检验中心 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:分析人免疫缺陷病毒/艾滋病(HIV/AIDS)患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药以及影响因素,探讨 HIV/AIDS 患者外周血 CD₈⁺T 细胞 CD₃₈ 表达(CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比)与 CD₄⁺T 淋巴细胞计数的相关性。**方法:**选择 2016 年 3 月至 2019 年 12 月我院接诊的 442 例 HIV/AIDS 患者(HIV/AIDS 组)和 163 例同期于我院进行体检的健康志愿者(对照组),HIV/AIDS 组扩增 *pol* 基因,进行 HIV-1 基因耐药分析,检测 CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比、CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数。分析 HIV/AIDS 患者 HIV-1 耐药的影响因素,分析 CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比与 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数相关性。**结果:**HIV/AIDS 组 442 例 HIV/AIDS 患者中 376 例获得 HIV-1 *pol* 基因序列,HIV-1 耐药 35 例,耐药率 9.31%(35/376)。单因素分析结果显示耐药组和非耐药组在年龄、文化程度、感染途径、HIV 病毒载量方面差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示同性传播、注射吸毒、高 HIV 病毒载量是 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药的危险因素($P<0.05$)。HIV/AIDS 组外周血 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数低于对照组($P<0.05$),CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比高于对照组($P<0.05$)。CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比与 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数呈负相关($P<0.05$)。**结论:**抗病毒治疗前 HIV/AIDS 患者存在一定 HIV-1 耐药率,传播途径、HIV-1 病毒载量与 HIV-1 耐药有关。CD₈⁺T 细胞表面 CD₃₈ 过表达与 HIV/AIDS 患者 CD₄⁺T 细胞的过度消耗有关。

关键词:人免疫缺陷病毒;艾滋病;耐药;影响因素;CD₈⁺T 细胞 CD₃₈;CD₄⁺T 细胞

中图分类号:R512.91 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)16-3092-05

Investigation of HIV-1 Drug Resistance in HIV/AIDS Patients before Antiviral Treatment and Study on the Expression Level of CD₈⁺T Cells CD₃₈ in Peripheral Blood*

Aniwar·wulamu¹, Palizati·abudureyimu², LIU Xiao-xuan¹, LU Ting¹, MA Wen-ting¹

(1 First Department of Infectious Disease, The eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China; 2 Inspection Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze HIV-1 drug resistance and influencing factors before antiviral therapy in human immunodeficiency virus/AIDS (HIV/AIDS) patients, and to investigate the correlation between CD₈⁺T cells CD₃₈ expression (percentage of CD₈⁺CD₃₈⁺T lymphocytes) and CD₄⁺T lymphocyte count in peripheral blood of HIV/AIDS patients. **Methods:** 442 HIV/AIDS patients (HIV/AIDS group) and 163 healthy volunteers (control group) who were admitted to our hospital from March 2016 to December 2019 were selected. The HIV/AIDS group amplified *pol* gene, and the drug resistance of HIV-1 gene were analyzed. The percentage of CD₈⁺CD₃₈⁺T lymphocytes, CD₄⁺T lymphocyte count and CD₈⁺T lymphocyte count were detected. The influencing factors of HIV-1 drug resistance in HIV/AIDS patients were analyzed, and the correlation between the percentage of CD₈⁺CD₃₈⁺T lymphocytes and CD₄⁺T lymphocyte count and CD₈⁺T lymphocyte count were analyzed. **Results:** In the HIV/AIDS group, 376 cases of the 442 cases of HIV/AIDS patients obtained HIV-1 *Pol* gene sequence, and 35 cases were HIV-1 drug resistance, with drug resistance rate of 9.31% (35/376). Univariate analysis results showed that the drug-resistant group and non-drug-resistant group had statistically significant differences in age, educational level, route of infection and HIV viral load ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that homosexual sexual transmission, injecting drug abuse and high HIV viral load were the risk factors for HIV-1 drug resistance in HIV/AIDS patients before antiviral treatment ($P<0.05$). The CD₄⁺T lymphocyte count and CD₈⁺T lymphocyte count in peripheral blood of HIV/AIDS group were lower than those of control group ($P<0.05$), and the percentage of CD₈⁺CD₃₈⁺T lymphocytes was higher than that of control group ($P<0.05$). The percentage of CD₈⁺CD₃₈⁺T lymphocytes was negatively correlated with CD₄⁺T lymphocyte count and CD₈⁺T lymphocyte count ($P<0.05$). **Conclusion:** There is a certain drug resistance rate of HIV-1 in HIV/AIDS patients before antiviral treatment.

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C17)

作者简介:艾尼瓦尔·吾拉木(1976-),男,本科,副主任医师,研究方向:感染性疾病,E-mail:nihatanwar@163.com

(收稿日期:2021-02-03 接受日期:2021-02-27)

Transmission route, HIV-1 viral load are related to HIV-1 drug resistance. Overexpression of CD₃₈ on CD₈⁺T cells is associated with excessive depletion of CD₄⁺TT cells in HIV/AIDS patients.

Key words: Human immunodeficiency virus; AIDS; Drug resistance; Influencing factors; CD₈⁺T cells CD₃₈; CD₄⁺T cells

Chinese Library Classification(CLC): R512.91 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)16-3092-05

前言

人免疫缺陷病毒/艾滋病(HIV/AIDS)是威胁全球人类健康的传染性疾病,世界卫生组织数据显示 2017 年全球约 3690 万 HIV 感染者,其中 2170 万人正在接受抗病毒治疗,随着高效联合抗逆转录病毒治疗的应用,HIV/AIDS 死亡率明显下降^[1,2]。但是随着抗病毒药物的广泛应用,耐药株的产生不可避免,抗病毒治疗前 HIV-1 耐药的发生给 HIV-1 抗逆转录病毒治疗带来巨大挑战^[3,4],我国缅甸入境人员 HIV-1 感染者耐药发生率高达 12.8%^[5]。因此探讨抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况和影响因素有助于指导治疗,提高治疗效果。免疫系统的异常激活是 HIV/AIDS 发病的主要机制之一,病毒抗原刺激下可导致 CD₄⁺进行性消耗,CD₈⁺T 细胞表面 CD₃₈ 表达增加,且随着病情加重表达逐渐增高^[6,7]。CD₈⁺表面 CD₃₈ 异常激活可能与 CD₄⁺T 细胞凋亡、过度消耗以及抗病毒治疗后持续 HIV 感染状态有关^[8,9]。本研究拟探讨 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药以及影响因素,以及外周血 CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比与 CD₄⁺T 淋巴细胞计数的相关性,旨在深入探究 HIV/AIDS 发病机制,为 HIV/AIDS 临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 3 月至 2019 年 12 月我院接诊的 442 例 HIV/AIDS 患者(HIV/AIDS 组),男 263 例,女 179 例,年龄 25~61 岁,平均(43.25±9.52)岁。纳入标准:①经检查 HIV 抗体阳性;②首次确诊 HIV/AIDS 患者;③入组前未接受抗病毒或免疫抑制剂治疗。排除标准:①正在接受治疗的 HIV/AIDS 患者;②妊娠或哺乳期女性;③原发感染期(病毒进入人体至抗体阳性)。收集 HIV/AIDS 组患者民族、文化程度、婚姻状况、感染途径等临床资料。另选择同期在我院进行体检的 163 例健康志愿者为对照组,男 91 例,女 72 例,年龄 29~57 岁,平均(42.96±9.47)岁。两组性别、年龄对比差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。所有受试者均知情同意,本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 HIV-1 耐药检测

HIV/AIDS 组患者于治疗前采集外周静脉血 5 mL(对照组未检测此项),离心(3000 r/min,时间 15 min,半径 15 cm)处理后取血浆 140 μ L,采用 QIAamp Viral RNA 试剂盒(上海儒安生物科技有限公司)提取 HIV-1 病毒 RNA。巢氏扩增 HIV-1 *pol* 基因,应用 Los Alamos 国家实验室 HIV Database 在线工具 Gene Cutter 获得序列,采用 BioEdit 软件进行校正清理,邻接法构建进化树,以选择自展法(Bootstrap)值 $\geq 70\%$ 判定同一亚型,根据美国 Stanford University HIV 耐药数据库进行耐药判定。取血浆样本,COBAS AmpliPrep-COBAS Taq

Man 病毒定量检测仪(德国 Roche 公司)和配套 HIV-1 试剂盒,检测 HIV-1 载量。

1.3 外周血 CD₈⁺T 细胞 CD₃₈、CD₄⁺T 细胞检测

HIV/AIDS 组患者于治疗前采集外周静脉血 3 mL(对照组于体检当日),注入含肝素抗凝试管混匀,加入 100 μ L RPMI-1640 培养液(购自杭州吉诺生物医药技术有限公司)混匀,置入含 5% CO₂ 培养箱内 37℃ 温度下培养 5h。取出后加入 CD₈、CD₃₈、CD₄ 单克隆抗体组合(购自美国 Becton Dickinson 公司)。室温避光孵育 30 min,加入 2 mL 红细胞 lysis Buffer 混匀后室温下避光孵育 10 min,300 $\times$ g 离心 5 cm(离心半径 10 cm)弃上清,2 mL 磷酸盐缓冲液洗涤,再次离心洗涤,加入 500 μ L 磷酸盐缓冲液重悬细胞,制成外周血单个核细胞液悬液,密度至 1×10^4 个/mL。采用 EPICS-XL 流式细胞仪检测 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比。

1.4 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,计量资料经以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。以率(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析 CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比与 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数的相关性。单因素及多因素 Logistic 回归分析 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况

442 例 HIV/AIDS 患者中 376 例获得 HIV-1 *pol* 基因序列,HIV-1 耐药 35 例,耐药率 9.31%(35/376)。

2.2 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药影响因素的单因素分析

根据患者是否存在 HIV-1 耐药分为耐药组($n=35$)和非耐药组($n=341$),单因素分析结果表明,两组在年龄、文化程度、感染途径、HIV 病毒载量方面差异有统计学意义($P<0.05$),而在性别、婚姻状况、民族、HIV-1 亚型方面比较无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

2.3 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药(0=否,1=是)为因变量,年龄(赋值:1= ≤ 30 岁,2=31-49岁,3= ≥ 50 岁)、文化程度(赋值:1=文盲,2=小学,3=初中及以上)、感染途径(赋值:1=同性性传播,2=异性性传播,3=注射吸毒)、HIV 病毒载量为自变量(入 $\alpha=0.05$,出 $\alpha=0.10$)纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示同性性传播、注射吸毒、高 HIV 病毒载量是 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药的危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 1 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药影响因素的单因素分析【例(%)】

Table 1 Univariate analysis of influencing factors of HIV-1 drug resistance in HIV/AIDS patients before antiviral treatment[n(%)]

Factors	Drug-resistant group(n=35)	Non-drug-resistant group(n=341)	χ^2	P
Age				
<30 years old	11(31.43)	157(46.04)	7.388	0.025
31-49 years old	10(28.57)	115(33.72)		
≥ 50 years old	14(40.00)	69(20.23)		
Gender				
Male	19(54.29)	183(53.67)	0.005	0.944
Female	16(45.71)	158(46.33)		
Marital status				
Married	12(34.29)	99(29.03)	0.421	0.810
Unmarried	10(28.57)	105(30.79)		
Divorced or widowed	13(37.14)	137(40.18)		
National				
Han nationality	29(82.86)	254(74.49)	1.195	0.274
Ethnic minority	6(17.14)	87(25.51)		
Educational level				
Illiteracy	19(54.29)	85(24.93)	14.023	0.001
Primary school	10(28.57)	136(39.88)		
Junior high school or above	6(17.14)	120(35.19)		
Route of infection				
Homosexual sexual transmission	17(48.57)	86(25.22)	29.755	0.000
Heterosexual transmission	2(5.71)	184(53.96)		
Injecting drug use	16(45.71)	71(20.82)		
HIV-subtypes				
CRF07-BC	6(17.14)	79(23.17)	0.678	0.878
CRF08-C	9(25.71)	83(24.34)		
CRF01-C	11(31.43)	96(28.15)		
CRF62-BC	9(25.71)	83(24.34)		
HIV viral load(Ig copy/m)	6.25±2.04	3.95±1.15	10.343	0.000

表 2 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of influencing factors of HIV-1 drug resistance in HIV / AIDS patients before antiviral treatment

Variable	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Age	-0.223	0.163	1.872	0.800(0.715~1.053)	0.432
Educational level	0.129	0.095	1.844	1.138(1.052~1.274)	0.497
Homosexual sexual transmission	0.623	0.203	9.419	1.865(1.325~1.992)	0.006
Injecting drug use	0.632	0.217	8.482	1.881(1.324~1.937)	0.016
High HIV viral load	0.695	0.236	8.673	2.003(1.945~2.175)	0.012

2.4 两组 T 淋巴细胞比较

HIV/AIDS 组外周血 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细

胞计数低于对照组 ($P<0.05$), CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比高于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组 T 淋巴细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of T lymphocytes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Percentage of CD ₈ ⁺ CD ₃₈ ⁺ T lymphocytes(%)	CD ₄ ⁺ T lymphocyte count (×10 ⁶ /L)	CD ₈ ⁺ T lymphocyte count (×10 ⁶ /L)
HIV/AIDS group	442	82.16±19.59	177.59±32.61	596.35±32.81
Control group	163	52.15±17.28	706.29±65.19	623.26±38.16
t		18.520	131.689	7.980
P		0.000	0.000	0.000

2.5 CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比与 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数的相关性

Pearson 相关性分析显示,CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比与

CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数呈负相关($r=-0.892$ 、 -0.788 , $P=0.000$ 、 0.000),见图 1。

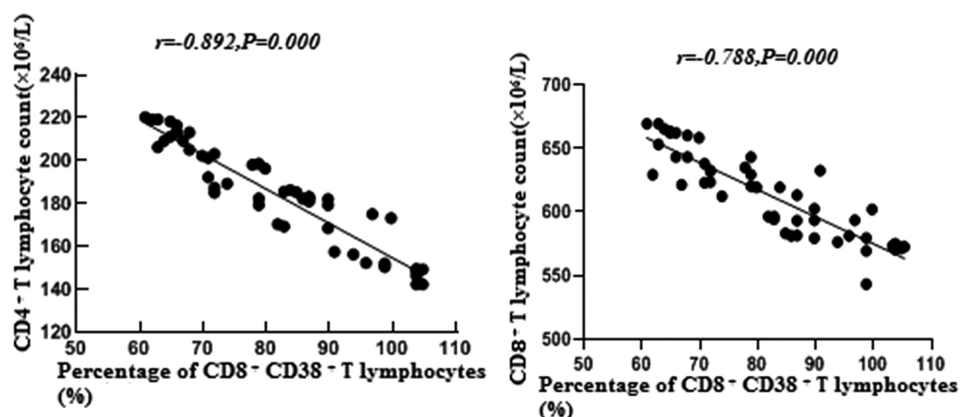


图 1 CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比与 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数相关性散点图

Fig. 1 Scatter plot of correlation between percentage of CD₈⁺CD₃₈⁺T lymphocyte and CD₄⁺T lymphocyte count and CD₈⁺T lymphocyte count

3 讨论

抗病毒治疗可预防 HIV 病毒传播,降低 HIV 病毒相关疾病的发病率,延长患者生存期,但是 HIV 易发生逆转录突变,逃避抗病毒药物抑制作用,产生耐药性^[10]。在新诊断的 HIV 感染患者中,部分已出现对一种或多种抗病毒药物耐药的 HIV-1 毒株,称为原发性耐药性。原发性耐药性在个体间传播率相对较低,但这种耐药性菌株可在人体存活多年,增加 HIV 二次传播风险和治疗难度,不利于 HIV 病毒长期控制。

本研究发现未接受抗病毒治疗前 HIV-1 耐药率为 9.31%,低于纳米比亚(12.7%)^[11]、喀麦隆(10.4%)^[12]、墨西哥(15.5%)^[13]、阿根廷(11.0%)^[14]未接触过抗逆转录病毒治疗前的 HIV-1 耐药率,与董敖渤^[15]报道的 9.9%接近,说明 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前存在一定 HIV-1 耐药风险,临床应根据耐药检测结果调整治疗策略。本研究还发现抗病毒治疗前 HIV-1 耐药的发生与年龄、文化程度、感染途径、HIV 病毒载量有关,且注射吸毒、同性性行为、高 HIV-1 病毒载量是其发生的危险因素。注射吸毒是 HIV 传播途径之一,吸毒者中 HIV 感染率较高,我国西南部一家艾滋病病毒监测点研究发现吸毒、吸毒后发生性行为、吸毒频率≥1 次/d 是感染 HIV 的主要危险因素^[16]。吸毒人群免疫力差,抵抗 HIV 病毒能力降低,可引起 HIV 病毒在体内大量复制,最终导致抗病毒治疗效果差和耐药 HIV 菌株产生。注射吸毒与其它途径吸毒比较,缺乏黏膜屏障保护作用,且接受耐药 HIV 菌株的可能性增加,因此更容易发生耐

药。Gorbach 等人^[17]指出性伙伴关系特征与 HIV-1 抗病毒治疗前耐药密切相关,其中男同性恋增加 3.37 倍 HIV-1 耐药风险,本研究同样发现同性性行为者 HIV-1 耐药率明显高于无同性性行为者,回归分析结果显示同性性行为是抗病毒治疗前 HIV 耐药的危险因素之一。分析原因为发生同性性行为群体是社会边缘群体,对 HIV 病毒预防和治疗意识以及依从性特别差,更容易感染 HIV 和产生耐药性^[18]。HIV 病毒载量越大可能增加抗病毒药物剂量和疗程,进而增加耐药风险^[19],Armenia 等人指出^[20]抗病毒治疗前 HIV 病毒载量与联合抗逆转录病毒治疗后病毒反弹有关。本研究中抗病毒治疗前 HIV 耐药者 HIV 病毒载量高于非耐药者,也证实高 HIV 病毒载量是导致 HIV 耐药的 因素之一。

CD₄⁺T 细胞大量丢失是 HIV 发病的主要因素,HIV 病毒感染可导致免疫激活和高度炎症反应,释放含病毒附属蛋白 Nef 的外泌体,导致 CD₄⁺T 淋巴细胞死亡^[21,22]。极少数 HIV-1 感染者体内有相对较高的 CD₄⁺T 淋巴细胞计数,自发控制病毒复制,保持在较长时间内 AIDS 不发病^[23]。活化的 T 淋巴细胞通过单独表达 CD₃₈ 或与 HLA-DR 识别 HIV-1,促使 HIV-1 复制,并引起 CD₄⁺T 淋巴细胞耗损。多项研究证实 CD₈⁺T 细胞上 CD₃₈ 的表达与 HIV 病毒载量和疾病进展更密切相关^[24,25],CD₃₈ 阳性表达与 HIV 疾病进展有关^[26,27]。本研究发现 HIV/AIDS 组外周血 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、CD₈⁺T 淋巴细胞计数低于对照组,CD₈⁺CD₃₈⁺T 淋巴细胞百分比高于对照组,刘显等人^[28]也指出 HIV-1 感染过程中外周血 CD₃₈ 表达增高,CD₄⁺、CD₈⁺表达降

低。进一步相关性分析发现 $CD_8^+CD_{38}^+$ T 淋巴细胞百分比与 CD_4^+ 计数、 CD_8^+ 计数呈负相关, 说过 HIV/AIDS 患者体内 CD_8 表面 CD_3 高度活化是导致 CD_4^+ T 细胞丢失的主要原因。赵姣萍等人^[29]报道也指出 $CD_8^+CD_{38}^+$ T 淋巴细胞百分比与 CD_4 T 细胞数呈负相关, 与病毒载量呈正相关。 CD_{38} 过度表达可能诱导趋化因子 CCR5 表达, 导致 R5-tropic-HIV 病毒易感和复制, CD_4^+ T 细胞过度消耗, 抑制 CD_{38} 表达可抑制 HIV 复制。

综上所述, HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前已经存在一定的 HIV-1 耐药风险, 同性性行为、注射吸毒、高 HIV-1 病毒载量与 HIV-1 耐药有关。HIV/AIDS 患者 CD_8^+ T 细胞 CD_{38} 呈高表达, CD_{38} 过表达可能导致了 HIV/AIDS 患者 CD_4^+ T 细胞过度消耗。

参考文献 (References)

- [1] Diress GA, Ahmed M, Linger M. Factors associated with discriminatory attitudes towards people living with HIV among adult population in Ethiopia: analysis on Ethiopian demographic and health survey[J]. SAHARA J, 2020, 17(1): 38-44
- [2] D'Souza G, Golub ET, Gange SJ. The Changing Science of HIV Epidemiology in the United States [J]. Am J Epidemiol, 2019, 188 (12): 2061-2068
- [3] Kator R, Smeaton L, Vardhanabhuti S, et al. Pretreatment HIV drug resistance and HIV-1 subtype C are independently associated with virologic failure: results from the multinational PEARLS (ACTGA 5175) clinical trial[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(10): 1541-1549
- [4] 孙伟东, 姜天俊, 黄辉煌, 等. 北京地区 HIV-1 感染者治疗前耐药特征及 2 年抗病毒治疗效果研究 [J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(3): 224-227
- [5] Xuan Q, Liang S, Qin W, et al. High prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance among therapy-naïve Burmese entering travelers at Dehong ports in Yunnan, China[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 211
- [6] Ruggiero A, De Spiegelaere W, Cozzi-Lepri A, et al. During Stably Suppressive Antiretroviral Therapy Integrated HIV-1 DNA Load in Peripheral Blood is Associated with the Frequency of CD8 Cells Expressing HLA-DR/DP/DQ[J]. EBioMedicine, 2015, 2(9): 1153-1159
- [7] Song CB, Zhang LL, Wu X, et al. $CD_4^+CD_{38}^+$ central memory T cells contribute to HIV persistence in HIV-infected individuals on long-term ART[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 95
- [8] Hua S, Lécroux C, Sáez-Cirión A, et al. Potential role for HIV-specific CD_{38}^+ /HLA-DR+ CD_8^+ T cells in viral suppression and cytotoxicity in HIV controllers[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101920
- [9] Pawar SD, Freas C, Weber IT, et al. Analysis of drug resistance in HIV protease[J]. BMC Bioinformatics, 2018, 19(Suppl 11): 362
- [10] Zhang F, Liu L, Sun M, et al. An analysis of drug resistance among people living with HIV/AIDS in Shanghai, China[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0165110
- [11] Taffa N, Roscoe C, Sawadogo S, et al. Pretreatment HIV drug resistance among adults initiating ART in Namibia [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(11): 3137-3142
- [12] Tchouwa GF, Eymard-Duvernay S, Cournil A, et al. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in Cameroon following a nationally representative WHO survey[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(9): 2468-2474
- [13] Avila-Rios S, Garia-Morales C, Matias-Florentino M, et al. Pretreatment HIV-drug resistance in Mexico and its impact on the effectiveness of first-line antiretroviral therapy: a nationally representative 2015 WHO survey[J]. Lancet HIV, 2016, 3(12): e579-591
- [14] Bissio E, Barbas MG, Bouzas MB, et al. Pretreatment HIV-drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014-15 [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(2): 504-510
- [15] 董敬瀚, 肖琳, 梁姝, 等. 凉山彝族自治州 HIV/AIDS 抗病毒治疗前 HIV-1 耐药情况及其影响因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(6): 648-653
- [16] Su S, Mao L, Zhao J, et al. Epidemics of HIV, HCV and syphilis infection among synthetic drugs only users, heroin-only users and poly-drug users in Southwest China[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6615
- [17] Gorbach PM, Javanbakht M, Bornfleth L, et al. Drug resistant HIV: Behaviors and characteristics among Los Angeles men who have sex with men with new HIV diagnosis[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173892
- [18] Malsbly C, Millett G, Lindsey K, et al. HIV among Black men who have sex with men (MSM) in the United States: a review of the literature[J]. AIDS Behav, 2014, 18(1): 10-25
- [19] 肖俊, 杨斌, 卫芳, 等. 2016 年-2018 年黔东南州人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征患者抗病毒治疗 HIV-1 病毒载量结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(19): 2343-2345
- [20] Armenia D, Di Carlo D, Cozzi-Lepri A, et al. Very high pre-therapy viral load is a predictor of virological rebound in HIV-1-infected patients starting a modern first-line regimen[J]. Antivir Ther, 2019, 24 (5): 321-331
- [21] Lenassi M, Cagney G, Liao M, et al. HIV Nef is secreted in exosomes and triggers apoptosis in bystander CD_4^+ T cells [J]. Traffic, 2010, 11 (1): 110-122
- [22] 杜炜, 潘克女, 左中宝, 等. HIV/AIDS 患者外周血 T 淋巴细胞亚群与血清 HIV RNA 病毒载量的相关性研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(18): 2228-2230
- [23] 龙志玲, 李氏, 何春龙, 等. 艾滋病患者 HAART 前后血清 IL-7 与 CD_4^+ T 细胞数量及 HIV-RNA 定量相关性研究 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(8): 971-973, 976
- [24] 朱勇, 李丽, 郭燕, 等. 艾滋病患者 CD_4^+ T 细胞基线值与长期高效抗逆转录病毒治疗免疫重建效果的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(15): 2880-2883
- [25] 谢静, 邱志峰, 韩扬, 等. 未经抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者 CD_8^+ T 细胞 HLA-DR、 CD_{38} 表达水平与 CD_4^+ T 细胞计数的相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (1): 36-39
- [26] Zhang Z, Hu S, Liu J, et al. $CD_4^+CD_{38}^+$ HLA-DR+ cells: a predictor of viral set point in Chinese men with primary HIV infection who have sex with men[J]. Jpn J Infect Dis, 2011, 64(5): 423-425
- [27] 李强, 刘真, 桑锋, 等. 人类免疫缺陷病毒 1 感染者外周血 CD_8^+ T 淋巴细胞表面 CD_{38} 和人类白细胞抗原 DR 表达的研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(36): 4428-4432
- [28] 刘昱, 董原, 彭丽珊, 等. HIV-1 感染过程中外周血 CD_8^+ CD_{127}^+ T 细胞活化耗竭研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(15): 1871-1875
- [29] 赵姣萍, 许文芳, 吴勇, 等. 艾滋病患者抗病毒过程中外周血 CD_8^+ T 细胞激活水平与 CD_4^+ T 细胞数的相关性研究[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2017, 44 (6): 387-391