

計畫編號：DOH93-DC-1016

行政院衛生署疾病管制局九十三年度科技研究發展計畫

台灣第一型人類免疫不全病毒的基因型抗藥研究

研究報告

執行機構：高雄榮民總醫院內科部感染科

計畫主持人：劉永慶

研究人員：劉永慶 林錫勳 黃俊凱 王秀貞 施宜利

執行期間：93年1月1日至93年12月31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見*

目 錄

一、中文摘要.....	1
二、英文摘要.....	3
三、前言.....	5
四、材料與方法.....	7
五、結果.....	8
六、討論.....	9
七、結論與建議.....	11
八、參考文獻.....	12
九、圖表.....	17

中文摘要：

自從高效能抗反轉錄病毒治療後，人類免疫不全病毒(HIV-1)感染者的罹病率及死亡率均大幅下降，然而病毒抗藥性的比率已經愈來愈高，造成公共衛生問題。總共我們做了 100 個檢體，檢體收集時間由 87 年至 93 年，分別從高雄榮總、義大醫院、台北性病防治所及台南成大醫院等醫學中心病人確立為人類免疫不全病毒感染且接受抗反轉錄病毒藥物治療但有病毒失敗(virological failure)的病人。我們由病人抽血保留其血漿，再萃取血漿中的病毒 RNA 做進一步實驗。我們採用 TRUGENE HIV-1 Gonotyping Kit 和 OpenGene DNA Sequencing System 做基因型抗藥性研究。由我們的研究結果發現對任何一種藥物有抗藥性的盛行率為 75% (75 例在 100 例中)，對非核苷類反轉錄酶抑制劑抗藥性最高，有 59 例 (59.0%)，對核苷類反轉錄酶抑制劑抗藥性有 51 例 (51.0%)，對蛋白酶抑制劑抗藥性有 33 例 (33.0%)。有 16 例 (16.0%) 對 3 類藥物都有抗藥性。在核苷類反轉錄酶抑制劑的抗藥突變基因主要在 M184I/V (50.0%)、D67N (18.0%)、T215Y/F/S (15.0%) 及 K70R (14.0%)；在非核苷類反轉錄酶抑制劑的抗藥突變基因主要為 K103N (24.0%)，Y181C/I (16.0%)，V179D (9.0%)，V108I (9.0%)；在蛋白酶抑制劑的抗藥突變基因主要在 L10F/I/R/V (26.0%)，A71V/T (22.0%)，及 V82A/F/T/S (17.0%)。在 B 亞型的病人分析，對任何一種藥物有抗藥性的盛行率為 69.7% (53 例在 76 例中)；而在 E 亞型的病人分析，對任何一種藥物有抗藥性的盛行率為 91.7% (22 例在 24 例中)。另外在蛋白酶抑制劑最常見的基因多型性突變是：L63P (69.0%) 及 M36I (55.0%)。CRF01_AE 95.8% 有 M36I，而在亞型 B 79.0% 有 L63P。我們的研究提供了臨床醫師拯救性治療時重要的參考依據，也提供在台灣常見亞型病毒失敗後的基因

庫。

中文關鍵詞：人類免疫不全病毒，基因型抗藥性，病毒失敗

Abstract:

The mortality and morbidity has been declined dramatically since the introduction of highly active antiretroviral therapy. However, the prevalence of antiviral drug resistance has increased and become a public health problem. The study was focused on the frequency and pattern of HIV-1 in treatment-experienced with virological failure HIV infected patients in Taiwan. Viral RNA was extracted from plasma and performed the genotypic resistance test with TRUGENE HIV-1 Gotyping Kit and OpenGene DNA Sequencing System (Bayer). The frequency of resistance to any class of drugs was 75% (75 in 100). The most common resistance was to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), accounted for 59.0% (59 in 100), then to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 51.0% (51), and to protease inhibitors (PIs) 33.0% (33). There were 16 cases (16.0%) resistance to all 3 class drugs. The most common mutations conferring resistance to NRTIs were M184I/V (50.0%), D67N (18.0%), T215Y/F/S (15.0%), and K70R (14.0%). Mutations conferring resistance to NNRTIs were K103N (24.0%), Y181C/I (16.0%), V179D(9.0%), and V108I (9.0%). And mutations conferring resistance to PIs were L10F/I/R/V (26.0%), A71V/T 22.0%), and V82A/F/T/S 17.0%). The frequency of drug resistance among subtype B was 69.7% and 91.7% among CRF01_AE. L63P and M36I were the most common polymorphism in protease genes, whereas CRF01_AE predominant with M36I (95.8%), and subtype B with L63P (79.0%). We think our genotypic resistance study provide clinicians a very important information for treatment-experienced with virological failure patients for their salvage therapy. And it also collected gene bank information from virological patients in Taiwan.

Keyword: HIV-1, genotypic resistance, virological failure

(1) 前言

自從高效能抗反轉錄病毒治療(Highly Active Antiretroviral Therapy)後，人類免疫不全病毒(HIV-1)感染者的罹病率及死亡率均大幅下降[1-3]，台灣政府也免費提供 HIV-1 感染者的所有藥物治療並由健保承擔所有費用。然而根據研究報告顯示只有一半左右的病人可以將病毒控制在理想情況，而其他的病人在病毒不完全抑制的情況下將會產生抗藥性[4-7]。研究已經證實抗藥性病毒可以經由性行為或其他感染途徑散播到人群[8-11]，如此一來抗藥性病毒的產生不僅是單獨病人治療失敗，浪費昂貴的藥物及檢驗金錢並且造成公共衛生問題，將進一步散佈抗藥性病毒，造成將來治療難題[12-14]。

許多研究報告顯示在新進感染未曾治療的病人，病毒抗藥性的比率已經愈來愈高，在歐洲地區已高達 9% 至 21%[15-19]，北美地區 1% 至 11%[20-24]，而最近根據新英格蘭雜誌 Little 等人的研究顯示在最近五年病毒抗藥性的比率已大幅增加[25]：顯示型(phenotype)藥物敏感試驗指出高程度抗藥性(IC50 十倍增加)在單一藥物由 1995 至 1998 的 3.4% 增加到 1999 至 2000 的 12.4%，多重藥物抗藥性由 1.1% 增至 6.2%；基因型的研究指出單一的藥物抗藥性由 8.0% 增至 22.7%，多重藥物抗藥性由 3.8% 增至 10.2%。而研究也顯示這些有抗藥性病毒的病人治療的臨床反應比沒有抗藥性的病人較差，容易造成失敗。在紐約地區由 Aaron Diamond AIDS Research Center 所發表的研究也顯示顯示型(phenotype)抗藥性已經增加至 11%，而基因型的藥物抗藥性由 13% 增至 20%，而且已經由核苷類反轉錄酶抑制劑擴散至非核苷類反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑。而這些具有抗藥性的病毒大都

是由治療失敗的病人所傳染過來。

台灣地區的藥物治療相當於歐美國家，在早期及由 AZT，3TC，ddC，ddI 等反轉錄酶抑制劑引進，而在 86 年引進 indinavir，saquinavir，ritonavir 等蛋白酶抑制劑，隨後陸續再引進 nevirapine, efavirenz, nelfinavir，kaletara，abacavir 等藥物。這種陸續漸次引進使用藥物，是有可能更容易引起抗藥性產生[33,34]。而事實上目前台灣關於這方面的流行病學研究僅限於少數實驗室的小型研究，需要更多進一步的研究。

根據國外文獻的研究，在治療失敗的病人有 75%-85%的病人最少對任何一種藥物有抗藥性，如果沒有及時換上其他有效的藥物，抗藥性強度會繼續累積，同時在同一種類的藥物也會有橫跨性抗藥性(cross resistance)，也就是對同一類的藥物都失去效果，造成臨床上拯救性治療的困難。再者第一型後天免疫缺乏病毒其基因特性有其地理特異分布，在歐美國家主要為 B 亞型，因此目前作為 wild type 的標準型多為 B 亞型為主，如此所判讀的突變是否為其他亞型的抗藥性實有待進一步研究。台灣目前流行的病毒以 B 亞型、CRF01_AE(以前稱 E 亞型) 及少數的 C,A,G 等亞型，這些非 B 亞型很少將他們的反轉錄酶及蛋白酶基因定出序列，因此在台灣本土的研究有助於擴充這些非 B 亞型的病毒產生抗藥性時的基因庫，建立本土的資料。

(2) 材料與方法

我們總共做了 100 個檢體，檢體收集時間由 87 年至 93 年，分別從高雄榮總、義大醫院、台北性病防治所及台南成大醫院等醫學中心病人確立為人類免疫不全病毒感染且接受抗病毒藥物治療但有病毒失敗(virological failure)的病人。我們由病人抽血並冷凍保留其血漿，再做進一步實驗。

我們採用 TRUGENE HIV-1 Genotyping 方法，這組系統包含 TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit 和 OpenGene DNA Sequencing System。內容包括有試劑，儀器和軟體，軟體除了可以將病毒的反轉錄酶及蛋白酶基因序列讀出，還包含一套判讀系統可以將所有目前藥物的抗藥性判讀。這個系統在 2001 年 9 月通過美國食品藥物管理局核准，成為第一個通過核准的抗反轉錄病毒基因型抗藥性試劑。通過美國食品藥物管理局核准的意義代表肯定這個方法的正確性及穩定性，同時將來也可以使基因型抗藥性的判讀更標準化。它的報告包含蛋白酶及反轉錄酶基因序列突變的位置以及對所有藥物的抗藥性報告。抗藥性的判斷建立在法則基礎(rules-based)，所謂的法則基礎則依據人體的病毒反應及體外表現型(phenotype)的試驗結果。而且判讀的軟體每經過六個月即由一個獨立的有相關領域的專家組成的委員會根據最新的研究結果作修訂。

過去由許多實驗室或可依據 PCR 的原理自行作基因抗藥性的研究，但是這些方法(home-brew assays)對於結果的判讀卻常常不一致。許多位置的突變對於藥物的敏感性影響是很複雜的，甚至會彼此交叉影響，而相關的研究又非常大量且改變迅速。因此真正有經驗的專家的意見是非常重要的，而本套系統可以避免這方面的困擾。

實驗步驟簡述如下： 1. 利用 QIAamp Viral RNA Mini kits (Qiagen, Chatsworth, CA) 萃取血漿中的病毒 RNA。 2. 以反轉錄聚合酶連鎖反應 (RT-PCR) 方式反轉增幅一段 1.3 Kb 的 cDNA 片段，包含有整段的蛋白酶基因 (PR 1-99) 以及反轉錄酶主要基因 (RT 40-247)。 3. CLIP 反應，包括膠的製作及 PR 和 RT 的定序。 CLIP 反應中的前向及反向引子分別被標定上 Cy5.0 and Cy5.5，並與四種 dideoxynucleotides 混合在同一支試管中一起進行定序反應。 反應完成後，將產物加入 MicroCel cassette gel 中，利用 Long-Read Tower sequencer 進行電泳分析。 4. 與 OpenGene DNA 序列系統連結所產生的基因與標準基因做比較讀出突變位置在經由軟體判讀結果。

(3) 結果

總共 100 個檢體，其中男性 89 人，女性 6 人，平均年齡為 33.2 歲，平均 CD4 數為 180.5，平均病毒量為 45,089.4/毫升，病人的危險因子包括同性戀、異性戀、雙性戀及藥癮者等。

由我們的研究結果發現對任何一種藥物有抗藥性的盛行率為 75.0% (75 例在 100 例中)，對非核苷類反轉錄酶抑制劑抗藥性最高，有 59 例 (59.0%)，對核苷類反轉錄酶抑制劑抗藥性有 51 例 (51.0%)，對蛋白酶抑制劑抗藥性有 33 例 (33.0%)。有 16 例 (16.0%) 對 3 類藥物都有抗藥性。在核苷類反轉錄酶抑制劑的抗藥突變基因主要在 M184I/V (50.0%)、D67N (18.0%)、T215Y/F/S (15.0%) 及 K70R (14.0%)；而藥物則為 ddC (54.0%) 及 3TC (51.0%) 等。在非核苷類反轉錄酶抑制劑的抗藥突變基因主要為 K103N (24.0%)，Y181C/I (16.0%)，V179D (9.0%)，

V108I(9.0%)；而藥物則為 nevirapine (51.0%)，efavirenz (50.0%)，delavirdine(49.0%)。在蛋白酶抑制劑的抗藥突變基因主要在 L10F/I/R/V (26.0%)，A71V/T (22.0%)，及 V82A/F/T/S (17.0%)；而藥物則為 Indinavir (29.0%) 及 Ritonavir (29.0%) (圖 1~圖 3)。

純就在 B 亞型的病人分析，對任何一種藥物有抗藥性的盛行率為 69.7% (53 例在 76 例中)，對核苷類反轉錄酶抑制劑抗藥性最高，有 38 例 (50.0%)，對非核苷類反轉錄酶抑制劑抗藥性有 35 例(46.1%)，對蛋白酶抑制劑抗藥性有 26 例(34.2%)。而在 E 亞型的病人分析，對任何一種藥物有抗藥性的盛行率為 91.7% (22 例在 24 例中)，對核苷類反轉錄酶抑制劑抗藥性最高，有 21 例 (87.5%)，對非核苷類反轉錄酶抑制劑抗藥性有 16 例(66.7%)，對蛋白酶抑制劑抗藥性有 7 例(29.2%)。

另外在蛋白酶抑制劑最常見的基因多型性突變是：L63P (69.0%) 及 M36I (55.0%)。而他們與亞型的關係如表 1，顯示在 CRF01_AE 有 95.8% 有 M36I，20.8% 有 K20R；而在亞型 B 有 79.0% 有 L63P，29.0% 有 A71V/T。

(4) 討論

愛滋病毒的抗藥性在已開發國家已經是一嚴重的問題，許多研究報告顯示在新進感染未曾治療的病人，病毒抗藥性的比率已經愈來愈高，在歐洲地區已高達 9% 至 21% [15-19]，北美地區 1% 至 11% [20-24]，而最近根據新英格蘭雜誌 Little 等人的研究顯示在最近五年病毒抗藥性的比率已大幅增加 [25]，而且多重藥物抗藥性不管基因型或表現型的研究都增加將近 10%。

在藥物治療失敗的病人，有將近 75-85% 的病人最少對任何一種藥物有抗藥性。我們的研究也顯示 75% 的病人至少對任何一種藥物有抗藥性。

最常見的藥物為 3TC 及非核苷反錄酶抑制劑，原因是這些藥物只要一個主要的基因突變即可造成抗藥性，如 M184V 及 K103N。非核苷反錄酶抑制劑是最常用來作為第一線藥物的組合之一，在我們之前對於未曾服藥的病人的研究顯示所有有抗藥性的病人都有非核苷反錄酶抗藥性，在紐約地區由 Aaron Diamond AIDS Research Center 所發表的研究也顯示抗藥性的藥物已經由核苷類反轉錄酶抑制劑擴散至非核苷類反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑。可能的原因包括非核苷反錄酶抗藥性只要一個主要基因突變就可以產生抗藥性，以及某些研究顯示非核苷反錄酶抗藥病毒比野生種有較好的存活(適應性)。當一個藥物抗藥性比率這麼高時，如果用來當做第一線藥物，服藥前抗藥性的檢查就有極必要性，倘若治療失敗時，也會造成其他藥物的抗藥性，造成拯救性治療的困難。因此對於服用這一類藥物的病人，應該加強藥物的遵從性，以避免產生抗藥性。

另外是橫跨性抗藥性的問題，比如如果對任何一個非核苷反錄酶抑制劑有抗藥性，則對於其他同種類的藥物也都有抗藥性，或者很容易產生抗藥性。M184V 雖然只造成 3TC 抗藥性，卻也造成 ddC、ddI、ABC 等藥物很容易就產生抗藥性。在台灣並未使用 tenofovir，但是因為橫跨性抗藥性的問題，已經有些病毒對他有抗藥性。

根據許多包括 International AIDS Society, 美國 CDC, Department of Health and Human Service 等制定的治療準則對於抗愛滋病毒藥物抗藥性測試的適應症都建議治療失敗 (virological failure or rebound) 的病人應該要做抗藥性檢查[27-32]，雖然價錢並不便宜，但相較於每個月的藥費以及

後續可能面對的後果，應該還是要做。

不同亞型的病毒在蛋白酶基因多型性有很大的差異，雖然目前的研究顯示這些位置為次發性而非原發性突變，然而其對藥物抗藥性的影響仍有待進一步研究。

(5) 結論與建議

1. 在台灣地區愛滋病感染者接受藥物治療但有病毒失敗(virological failure)的病人對任何一種藥物有抗藥性比率已高達 75.0%，尤其是在 CRE01_AE 亞群高達 91.7%，因此治療中應該做抗藥性檢查，雖然抗藥性檢查並不便宜，但是比起藥物價錢，尤其是失敗後的後果，應該是值得的。
2. 最常見有抗藥性的藥物包括 NNRTI 及 3TC，而這類藥物又是常用來作為第一線藥物，而且只要單一突變即可產生抗藥性，因此對於計畫以此為第一線藥物治療的病人，應該要加強藥物的遵從性。
3. 建議將抗藥性檢查納入健保給付，並加強病人用藥前、後之教育。

(6) 參考文獻

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al.: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
2. Jacobson MA, French M: Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12:Suppl A:S157-S163.
3. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al.: Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135:17-26.
4. Yerly S, Vora S, Rizzardì P, et al.: Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS* 2001; 15:2287-2292.
5. Duwe S, Brunn M, Altmann D, et al.: Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:266-273.
6. Adje C, Cheingsong R, Roels TH, et al.: High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:501-506.
7. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al.: A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000; 14:F83-F93.
8. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, et al.: Sexual transmission of an

- HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 339:307-311.
9. Imrie A, Beveridge A, Genn W, Vizzard J, Cooper DA: Transmission of human immunodeficiency virus type 1 resistant to nevirapine and zidovudine. *J Infect Dis* 1997; 175:1502-1506.
 10. Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L: Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999; 354:729-733.
 11. Salomon H, Wainberg MA, Brenner B, et al.: Prevalence of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or injecting drug use. *AIDS* 2000; 14:F17-F23.
 12. Yerly S, Vora S, Rizzardì P, et al.: Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS* 2001; 15:2287-2292.
 13. Balotta C, Berlusconi A, Pan A, et al. : Prevalence of transmitted nucleoside analogue-resistant HIV-1 strains and pre-existing mutations in pol reverse transcriptase and protease region: outcome after treatment in recently infected individuals. *Antivir Ther* 2000; 5:7-14.
 14. Leigh Brown AJ, Precious HM, Whitcomb JM, et al.: Reduced susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from patients with primary HIV infection to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors is associated with variation at novel amino acid sites. *J Virol* 2000; 74:10269-10273.
 15. UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV Drug Resistance. Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom. *BMJ* 2001; 322:1087-1088.
 16. Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT, et al.: Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA* 1999; 82:1142-1149.
 17. Boden D, Hurley A, Zhang L, et al.: HIV-1 drug resistance in newly infected

- individuals. *JAMA* 1999; 282:1135-1141.
18. Masquelier B, Chaix ML, Burgard M, et al.: Zidovudine genotypic resistance in HIV-1-infected newborns in the French perinatal cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:99-104.
 19. Mayers DL, Yerly S, Perrin L, et al.: Prevalence and clinical course of persons seroconverting with AZT-resistant (AZT^R) HIV-1 in Switzerland, Australia, and the United States between 1988 and 1994. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11:Suppl:S162-S162. abstract.
 20. Kamkamidze G, Sullivan T, Charbonneau T: Occurrence of HIV-1 reverse transcriptase gene mutation at codon 215 in HIV-infected infants. *J Clin Virol* 2001; 22:143-148.
 21. Bozzette SA, Berry SH, Duan N, et al.: The care of HIV-infected adults in the United States. *N Engl J Med* 1998; 339:1897-1904.
 22. Richman DD, Bozzette SA, Morton SC, et al.: The prevalence of antiretroviral drug resistance in the US. In: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, December 16–19, 2001. *Washington, D.C.: American Society for Microbiology* 2001:LB-17. abstract.
 23. HIV incidence among young men who have sex with men -- seven U. S. cities, 1994-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:440-444.
 24. Outbreak of syphilis among men who have sex with men -- southern California, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:117-120.
 25. Little SJ, Holte S, Routy J-P, et al.: Antiretroviral drug resistance among subjects recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:385-394.
 26. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al.: Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann*

Intern Med 2001. 134(6):440-50.

27. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al.: Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2195-2199.
28. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al.: Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002; 16:209-218.
29. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al.: A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:579-588.
30. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, et al.: Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283:2417-2426.
31. The EuroGuidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. *AIDS* 2001; 15:309-320.
32. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al.: Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283:381-390.
33. Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, et al.: New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA* 1998; 280:42-48. [Erratum, *JAMA* 1999;281:1893.]
34. Acute HIV Infection and Early Disease Research Program (AIEDRP). Seattle: Statistical Center for HIV/AIDS Research and Prevention (SCHARP), 2002.
34. Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, et al.: Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy: Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*

1999; 13:F17-F21.

35.D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, et al.: Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122:401-408.

36.Zolopa AR, Shafer RW, Warford A, et al.: HIV-1 genotypic resistance patterns predict response to saquinavir-ritonavir therapy in patients in whom previous protease inhibitor therapy had failed. *Ann Intern Med* 1999; 131:813-821.

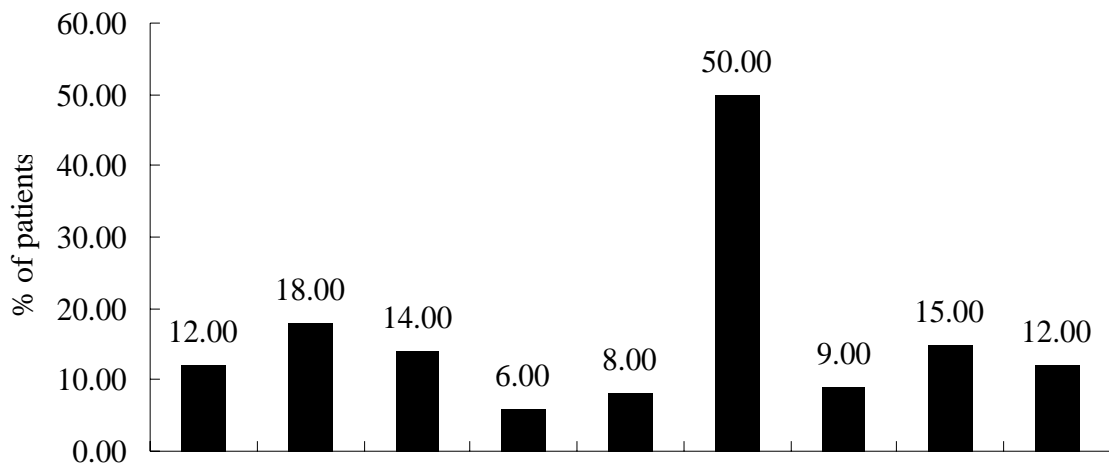
37.Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al.: Use of genotypic resistance to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2001; 134:440-450.

(7) 圖、表

表一、亞型 B 及 CRF01_AE 在蛋白酶多型性的差異

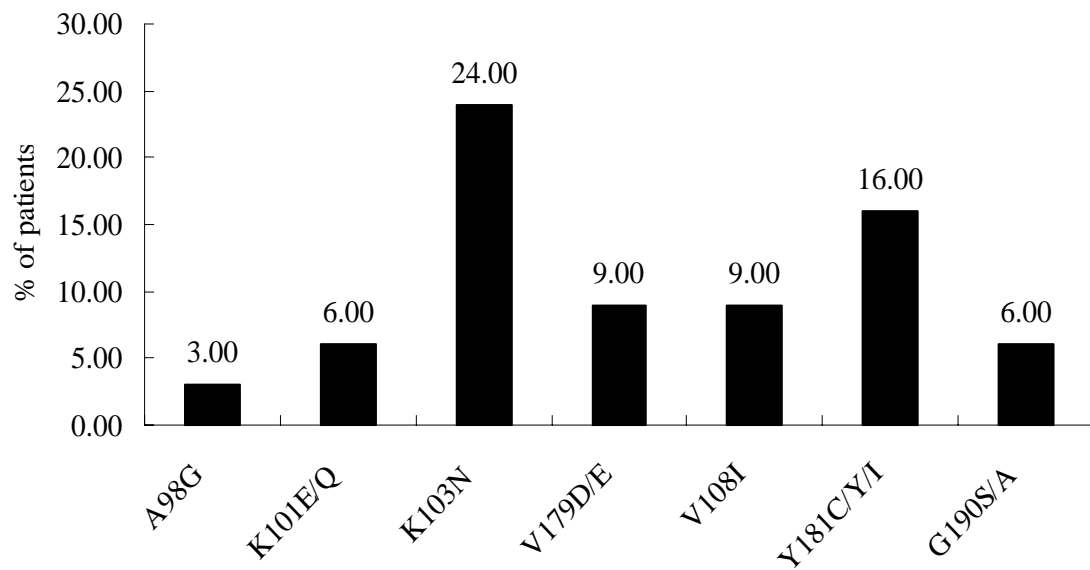
Polymorphism	B	%	E	%	P value
L10F/I/R/V	21	27.6	5	20.8	P > 0.05
K20R	6	7.9	3	12.5	P > 0.05
M36I	32	42.1	23	95.8	P < 0.05*
M46I	11	14.5	4	16.7	P > 0.05
L63P	60	79.0	8	33.3	P < 0.05*
A71V/T	22	29.0	0	0.0	P < 0.05*
G73S/A	4	5.3	0	0.0	P > 0.05
I84V	4	5.3	3	12.5	P > 0.05

Fig. 1. 對核苷反錄酶抑制劑抗藥性相關突變及藥物(N=100)



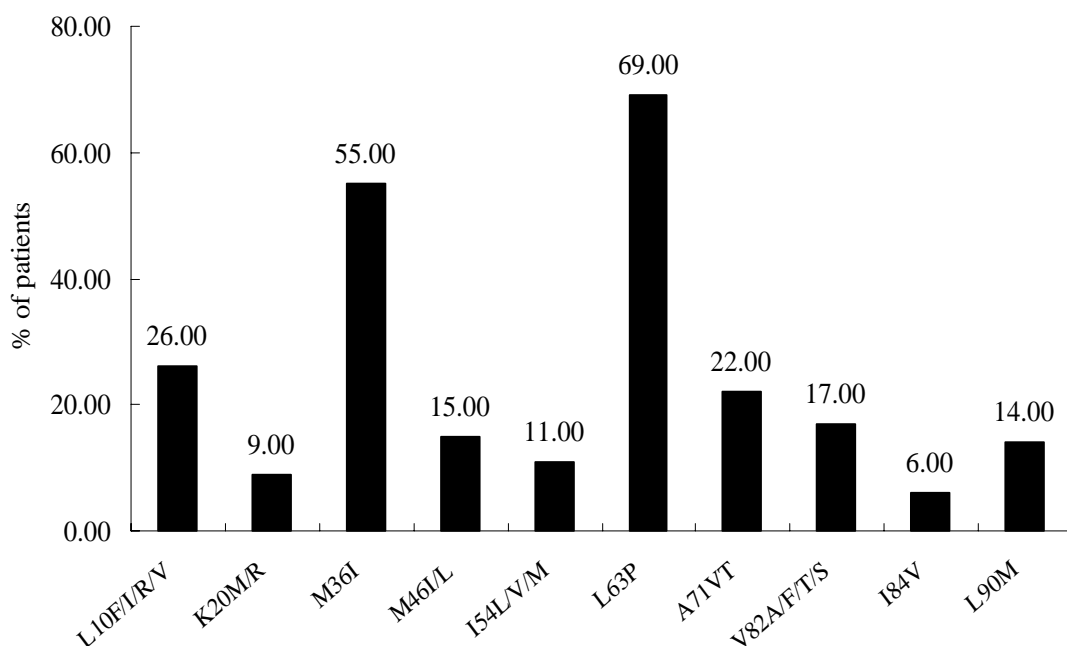
Resistance to NRTI		
	Resistance	Possible Resistance
AZT	20(20.0%)	5(5.0%)
ddI	18(18.0%)	23(23.0%)
ddC	18(18.0%)	36(36.0%)
3TC	51(51.0%)	0(0.0%)
d4T	15(15.0%)	6(6.0%)
ABC	16(16.0%)	8(8.0%)
Tenofovir	0(0.00%)	12(12.0%)

Fig. 2. 對非核苷反錄酶抑制劑抗藥性相關突變及藥物(N=100)



Resistance to NNRTI		
	Reistance	Possible Resistance
Nevirapine	45(45.0%)	6(6.0%)
Delavirdine	41(41.0%)	8(8.0%)
Efavirenz	31(31.0%)	19(19.0%)

Fig. 3 對蛋白酶抑制劑抗藥性相關突變及藥物(N=100)



Resistance to PI		
	Resistance	Possible Resistance
SQV	18(18.0%)	6(6.0%)
IDV	21(21.0%)	8(8.0%)
RTV	21(21.0%)	8(8.0%)
NFV	25(25.0%)	3(3.0%)
APV	16(16.0%)	8(8.0%)

LPV/r	6(6.0%)	12(12.0%)
ata navir	0(0.0%)	6(6.0%)