

艾滋病抗病毒治疗耐药研究进展

赵银 综述 肖寒 审校

遵义医科大学第五附属医院感染科,广东 珠海 519100

【摘要】 抗逆转录病毒疗法(ART)有效改善了艾滋病患者的生存质量,提高患者生存寿命,降低发病率和艾滋病病毒(HIV)的传播。目前ART的进展已将艾滋病毒感染转变为一种慢性和可控性的疾病。但是HIV耐药的发展增加了治疗失败、疾病进展和死亡率的风险。更好地了解耐药菌株的产生、药物耐药机制、影响因素和新的ART方案的更换对保证ART的持续成功至关重要。本综述针对人类免疫缺陷病毒耐药及耐药管理进行概述。

【关键词】 艾滋病;抗病毒治疗;耐药;影响因素;耐药管理;进展

【中图分类号】 R512.91 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)07—0895—05

Current research on in the antiretroviral therapy of drug resistance. ZHAO Yin, XIAO Han. Department of Infection, the Fifth affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 519100, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Antiretroviral therapy (ART) has effectively improved the quality of life of AIDS patients, increased their life expectancy, reduced the morbidity, mortality, and spread of human immunodeficiency virus (HIV). Now, ART have transformed HIV infection into a chronic and controllable disease. But the development of drug resistance increases the risk of treatment failure, disease progression and mortality. Better understanding of the emergence of resistant strains, mechanisms of drug resistance, influencing factors, and the replacement of new ART protocols are critical to ensuring the continued success of ART. The review provides an overview of HIV drug resistance and management of drug resistance

【Key words】 Immunodeficiency virus (HIV); Antiretroviral therapy (ART); Drug resistance; Influencing factors; Management of drug resistance; Progress

自2005年以来,全球抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy, ART)的人数由200万迅速增加到2018年的2330万,估计抗逆转录病毒全球覆盖率达到62%(47%~74%)^[1]。随着抗病毒覆盖率的增加及抗病毒治疗时间的延长,增加了艾滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗逆转录病毒耐药的传播^[2],严重影响了2014年联合国和艾滋病联合规划署制定的90-90-90目标^[3],并威胁到2030年消除艾滋病这一公共卫生问题。自1987年第一个具有抗逆转录病毒活性的药物齐多夫定(zidovudine, ZDV)引入以来,抗逆转录病毒药物发展受到耐药性的挑战^[4]。

1 HIV耐药菌株的产生

耐药变异定义为与野生型毒株相比,突变型毒株在更高浓度的药物下复制的能力^[5]。耐药变异取决于病毒复制的程度,多个病毒变异感染同一细胞时发生病毒与宿主基因重组,并且在感染过程中原病毒变异不断积累^[6]。HIV由于本身逆转录过程中缺乏校对机制引起病毒的高复制率和高重组率因而具有高度的变异性^[7],在抗逆转录病毒药物的作用下,只要病毒复制持续进行,HIV就会选择逃避这些药物抑制作用^[8]。随着ART时间延长,在药物的选择压力下,野生毒株逐渐

被耐药毒株取代,导致耐药毒株的不断积累最终引起耐药^[9-10]。

2 国内外耐药现状

一项中国治疗失败者和未接受过治疗人群中艾滋病毒耐药性的荟萃分析显示:全国对治疗失败和未接受过治疗的任何类别药物的耐药率个体估计分别为57%和3.23%,其中核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)和非核苷类反转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)的耐药性各地区之间存在差别,但蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)总体耐药水平低下^[11]。湖南省对2012—2017年在2932名ART失败治疗的研究发现,其中914个序列具有耐药性突变,耐药率为31.17%(914/2932),其耐药患者中有93.11%的患者具有NNRTIs相关的耐药性突变,74.40%的患者存在NRTIs的耐药性突变,而6.89%的患者存在PIs耐药性突变。591(64.66%)例具有NNRTIs及NRTIs双类突变,为NNRTIs和PIs相关耐药性中最常见的突变^[12]。云南省临沧市抗病毒治疗失败患者8年总体耐药率为53.4%(507/950),其中NRTIs耐药率为32.0%(304/950),NNRTIs耐药率为49.9%(474/950),PIs耐药率较低为

基金项目:贵州省级科研项目(编号:2015L1)

通讯作者:肖寒,教授,研究生导师,E-mail:xhzywy@163.com

2.4% (23/950), 并且耐药率随年龄的增高有上升趋势, 药物耐药种类各年度间相似^[13]。

国外耐药研究显示, 高收入国家与低中收入国家 (low-and-middle-income countries, LMIC) 的耐药现状不同。在高收入国家, 传播耐药 (transmitted drug resistance, TDR) 的患病率为 6.6%~11%, 时间趋势似乎相当稳定, 但英国除外。英国的 TDR 患病率在 2002 年达到顶峰, 为 15.5%, 2002—2007 年降至 9.6%, 随后在 2009 年略有上升到 10.9%^[14-15], 在 2013 年下降至 6.6%^[16]。瑞士 2000—2013 年, 感染患者 TDR 患病率为 2.2%~15.5%, 部分原因是新药的引入 (例如, 在 2000 年之后 PIs 的增加和 2008 年整合酶抑制剂的增加其中发生了较大的瞬时下降^[17]。

对来自 64 个 LMIC 的 56 044 例感染 HIV 的成年人进行的荟萃分析估计, 在所有地区, 每年的预处理 NNRTIs 耐药性均大幅增加。南部非洲治疗前耐药率的年增长率为 23% (95%CI 16~29), 东部非洲为 17% (95%CI 5~30), 西部和中部非洲为 17% (95%CI 6~29), 11% 在拉丁美洲和加勒比地区为 (95%CI 5~18), 在亚洲为 11% (95%CI 2~20)^[18]。

3 影响耐药产生的因素

3.1 服药依从性 服药依从性为患者已服用的处方药量/患者应服用的处方药物总量 $\times 100\%$, 服药依从性 $\geq 95\%$ 为好, $< 95\%$ 为差^[19]。服药依从性较好的患者能维持体内血药浓度, 并可以持续抑制病毒的复制, 达到的较好治疗效果, 反之如果不按时按量服药, 当体内的药物水平较低时病毒会大量复制, 导致耐药的积累^[20]。患者服药后不良反应大、药物耐受不佳及药物相互作用、健忘、繁忙的工作是导致漏服甚至停药的重要原因^[21]。在大型临床试验 HIV 预防试验网络 052 研究中, 早期治疗组中有 79% 的患者和延迟治疗组中 74% 的患者通过药丸计数证实了良好的 ART 依从性 ($> 95\%$), 病毒学抑制率很高, 并最大程度地降低获得性耐药的可能性^[22]。但实际远低于此预计值, 一项荟萃分析综合了在全球二十个国家 33 199 名成年人 84 项观察性研究中发现只有 62% 的人达到了 90% 以上的服药依从性^[23]。

3.2 遗传屏障 遗传屏障最初定义为病毒对某种化合物产生耐药性所需的突变数。但是, 由于并非所有突变都具有相同的被选择概率, 因此最好将其定义为在失败时具有选定突变的概率^[24]。NRTIs 中的拉米夫定/恩曲他滨 (emtricitabine, FTC) 表现出对耐药性的最低遗传屏障的药物, 耐药性可能仅需两周即可发生^[25]。而 PIs 是具有最高遗传障碍的一类, 比如达芦那韦 (darunavir, DRV), 即使没有被推荐作为单药治疗药物, 但仍表现出高效的抗病毒功效, 在出现以 NRTIs 为骨干的抗病毒药物发生耐药、病毒反弹的情况下, 仍可以重新抑制病毒, 而不影响将来的治疗效果^[26]。多替拉韦 (dolutegravir, DTG) 与增强的 PIs 具有相似的遗

传屏障^[27], DTG 是目前最好的整合酶链转移抑制剂。但是, 在单药治疗中, DTG 更容易选择耐药突变^[28]。

3.3 ART 用药方案 胸苷类似物在短期内被证明在单一疗法中是有效的, HIV 病毒血症减少了约 1 个对数^[29]。但是在暴露于胸苷类似物几周后该病毒很快产生了耐药^[30]。ART 发展的下一步是 NRTIs 双重疗法。不幸的是, 尽管与单药疗法相比在抑制病毒和无进展生存期的持久性方面有优势, 但受益时间却很短^[31]。随着 NNRTIs 及 PIs 的相继问世, 1996 年提出联合抗逆转录病毒治疗, 即 3 种及 3 种以上的抗逆转录病毒药物联合抗 HIV 感染, 也称高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 可以最大限度抑制了病毒的复制, 减少耐药的产生^[32]。到目前为止, HAART 仍是世界卫生组织 (world health organization, WHO) 指南推荐的首选方案。近年来随着抗逆转录病毒新药引入, 新药具有更大的效力和更高的耐药屏障, 研究减少抗逆转录病毒药物的数量以简化治疗和避免药物不良反应是一个有吸引力的策略。Nishijima 等研究对比了 DRV/r+ 雷格特维 (raltegravir, RAL) 与洛匹那韦 (Lopinavir, LPV/r) + 替诺福韦 (tenofovir, TDF) 或 FTC 方案, 在治疗 48 周时所有经治患者都达到了持续病毒学抑制^[33]。NEAT001 试验研究显示, RAL+DRV/r 与 TDF-FTC+DRV/r 作为一线治疗方案, 治疗 2 年后的双药方案中未检测到抗性突变, 三药方案因不良反应中断治疗的发生率更高^[34]。另外也有研究显示研究发两药方案的遗传屏障低于三药方案, 在病毒学失败的情况下更容易出现耐药性, 特别是在基线病毒载量高的患者中更常见^[35-36]。

3.4 经济状况 在资源丰富的地区, 由于拥有更好的药物和更好地监测治疗失败和耐药性病毒以及获得护理和抗逆转录病毒治疗导致获得性耐药性持续下降, 使耐药突变维持在较低水平^[35]。SCHERRER 等人在瑞士 HIV 队列中进行的一项研究中, 观察到 2006 年以后耐药性的获得显著降低。在 2006 年之后开始治疗的患者, 只有不到 0.4% 的患者对 3 类或更多类药物产生了耐药性。主要是由近年来引入高效抗逆转录病毒治疗之前暴露于次优治疗引起的^[36]。相反, LMIC 由于药物供应有限, 对病毒载量和耐药性的监测和作用不足, 感染者将长期维持部分有效的治疗, 可能会延迟转用二线抗病毒治疗, 从而导致耐药的积累^[37], 最终导致 TDR 的大规模流行^[38]。

3.5 暴露前预防 暴露前预防可用于预防和预防。从基于胸苷类似物的第一代 ART 联合制剂向基于 TDF 的第二代 ART 联合制剂的发展可能与将来也使用 TDF/FTC 的预防策略相吻合, 引起了人们对暴露前预防相关的 ART 耐药性担忧^[39]。一项荟萃分析纳入了代表 13 个国家的 2 617 名儿童的 19 项研究显示, 撒哈拉以南非洲地区 13 个国家的儿童表现出快速的治疗前耐药性。与未暴露预防母婴传播的儿童相

比,接受 ART 预防母婴传播的儿童的治疗前耐药率更高(分别为 42.7%和 12.7%)。暴露于预防母婴传播的儿童中 32.4%和未暴露的儿童 9.7%中检测到 NNRTI 突变;PIs 突变不常见(<2.5%)^[40]。尽管暴露前预防对总体耐药性情况不清楚,但是考虑暴露前预防在 HIV 耐药方面的报道数据,因此该类人群值得关注。

另外,还与基线 CD4⁺T 淋巴细胞计数、基线病毒载量、患者年龄、社会心理因素等影响因素有关。

4 防止耐药产生的干预措施

无耐药或仅低度耐药患者以解决患者依从性的障碍为主。降低服药药片负担、减少用药次数、减少药物间的相互作用等提高患者的服药依从性,但是在 CD4⁺T 淋巴细胞低下和病毒载量高的患者中,开始策略应遵循标准治疗方案,即标准三联疗法,尤其是对于免疫力和免疫状态差的晚期艾滋病患者^[41]。进一步解决如并发心理健康障碍、物质使用障碍和经济困难等影响因素,也可以提高 ART 依从性^[42]。

常规的病毒载量监测和病毒基因分型有助于临床医生找到更好的药物选择和最低耐药风险的组合。它还可以防止不必要的治疗转换和患者耐药性的积累^[43]。建议有条件的地区在开始抗病毒治疗之前对患者进行耐药检测,同时通过及时监测病毒载量能够预防耐药位点的累积,并保留更多的抗病毒药物^[44]。

5 耐药患者管理

耐药更换方案应尽可能包含至少 2 种活性药物,避免一种单一药物添加入治疗失败的方案中,如果没有 2 种活性药物,则应继续进行抗逆转录病毒治疗,并且应包括 NRTIs,因为 NRTIs 类药物与降低的病毒适应性相关^[45]。在 LMIC 一线抗逆转录病毒治疗失败时,基因型耐药检测并不常规提供或推荐用于预处理耐药检测或耐药检测^[46-47]。多数 LMIC 凭经验诊断耐药,并且根据 WHO 的建议指导选择二线治疗。当间隔 3 个月检测的两次病毒载量均超过 1 000 copies/mL 时,则假定患者存在获得性耐药,并指示转用二线治疗^[48]。全球对该问题的应对策略始于 2017 年,WHO 建议在 LMIC 治疗前对 NRTIs 的耐药性高于 10%的地区过渡到基于 DTG 的一线治疗方案。随后在 2019 年,WHO 建议对于所有成人和青少年,应改用 DTG 加 2 种 NRTIs 作为一线治疗方案^[49],这种改变基于第二代整合酶抑制剂的特征,具有抗药性高的遗传屏障的优势,并已被证明对先前失败的患者有效^[50]。

与一线 ART 治疗失败相比,WHO 建议在二线抗逆转录病毒治疗失败时可行基因型耐药检测^[47]。耐药测试可以识别由于依从性差而导致二线失败的个体,也可以对那些因耐药性而导致二线失败的个体进行优化治疗。对于那些确实需要转用三线抗逆转录病毒治疗的患者,WHO 目前建议在可能的情况下采取包括 DRV/r、DTG 和优化的 NRTIs 的挽救方案^[51]。许多国家会组建一个专家小组或委员会来审查耐药结

果并批准三线治疗方案的使用,以确保这些药物的适当使用和管理^[52]。尽管在临床现有患者中很少有携带对所有或几乎所有抗逆转录病毒药物有抗药性的病毒株,出现没有有效药物选择的治疗方案。但是,只要研究化合物在开发中,这些患者就可以从参加临床试验中受益。但是,这些试验并非在所有临床环境中都可用,并且在未来几年市场上很少获得新的抗逆转录病毒药物^[53]。对于没有有效药物的个人,或在无法获得挽救方案的情况下,建议继续抗病毒治疗而不是停止抗逆转录病毒药物治疗^[54]。

6 总结

在 ART 治疗过程中出现耐药导致抗病毒治疗失败时,需要综合评估耐药出现的原因、耐药程度及耐药人群,选择最佳治疗方案。为了解决耐药问题,需要不断改善新药的可用性和监测耐药水平。现有药物不可避免会出现耐药的可能性,而且难以预测这些药物在未来的许多年里是否还能保持其疗效。因此,在耐药问题上仍需寻找具有新的作用机制的新药,开发新的可给药的病毒靶点,以最大限度保证 ART 的成功。

参考文献

- [1] WHO. Antiretroviral therapy (ART) coverage among all age groups [Internet]. [cited 2020 Jan 31]. Available from: https://www.who.int/gho/hiv/epidemic/response/ART_text/en/.
- [2] SU Y, ZHANG F, LIU H, et al. The prevalence of HIV-1 drug resistance among antiretroviral treatment naïve individuals in mainland China: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110652.
- [3] UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>.
- [4] LARDER BA, DARBY G, RICHMAN DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy [J]. Science, 1989, 243(4899): 1731-1734.
- [5] OETTE M, HÄUSSINGER D. Drug resistance in antiretroviral therapy of HIV infection [J]. MedKlin(Munich), 2003, 98(12): 692-699.
- [6] ABRAM ME, FERRIS AL, SHAO W, et al. Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication [J]. J Virol, 2010, 84(19): 9864-9878.
- [7] PERELSON AS, RIBEIRO RM. Modeling the within-host dynamics of HIV infection [J]. BMC Biol, 2013, 11: 96.
- [8] COLLIER DA, MONIT C, GUPTA RK. The impact of HIV-1 drug escape on the global treatment landscape [J]. Cell Host Microbe, 2019, 26(1): 48-60.
- [9] AMMARANOND P, SANGUANSITTIANAN S. Mechanism of HIV antiretroviral drugs progress toward drug resistance [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2012, 26(1): 146-161.
- [10] GÜNTARD HF, CALVEZ V, PAREDES R, et al. Human immunodeficiency virus drug resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(2): 177-187.
- [11] WU J, NORRIS J, LIU HX, et al. The Prevalence of HIV drug resistance among treatment-failure individuals and treatment-naïve individuals in China: a meta-analysis [J]. 2014, 27(11): 858-871.
- [12] ZOU XB, HE JB, JUN ZHENG J, et al. Prevalence of acquired drug resistance mutations in antiretroviral-experiencing subjects from

- 2012 to 2017 in Hunan Province of central South China [J]. *Virology Journal*, 2020, 17.
- [13] 刘家法, 邓雪媚, 张米, 等. 2011—2018 年云南省临沧市抗病毒治疗失败的 HIV/AIDS 患者基因型耐药情况分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2020, 26(4): 355-359.
- [14] MOURAD R, CHEVENNET F, DUNN DT, et al. A phylotype-based analysis highlights the role of drug-naive HIV-positive individuals in the transmission of antiretroviral resistance in the UK [J]. *AIDS*, 2015, 29(15): 1917-1925.
- [15] UK COLLABORATIVE GROUP ON HIV DRUG RESISTANCE, DOLLING D, SABIN C, et al. Time trends in drug resistant HIV-1 infections in the United Kingdom up to 2009: multicentre observational study [J]. *BMJ*, 2012, 345: e5253.
- [16] TOSTEVIN A, WHITE E, DUNN D, et al. Recent trends and patterns in HIV-1 transmitted drug resistance in the United Kingdom [J]. *HIV Med*, 2017, 18(3): 204-213.
- [17] YANG WL, KOUYOS R, SCHERRER AU, et al. Swiss HIV Cohort Study. Assessing the paradox between transmitted and acquired HIV Type 1 drug resistance mutations in the Swiss HIV Cohort Study from 1998 to 2012 [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212: 28-38.
- [18] GUPTA RK, GREGSON J, PARKIN N, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 346-355.
- [19] 抗病毒药物治疗手册编写组. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 14-24, 141.
- [20] ARTS EJ, HAZUDA DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(4): a007161.
- [21] ODILI VU, OBIECHE AO, AMIBOR KC. Adherence to antiretroviral therapy and its determinants among HIV-infected patients in Nigeria [J]. *J Pharm Pract*, 2017, 30(3): 291-295.
- [22] COHEN MS, CHEN YQ, MCCAULEY M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 493-505.
- [23] ORTEGO C, HUEDO-MEDINA TB, LLORCA J, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis [J]. *AIDS Behav*, 2011, 15(7): 1381-1396.
- [24] CAPETTI A, RIZZARDINI G. Choosing appropriate pharmacotherapy for drug-resistant HIV [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(6): 667-678.
- [25] TANG MW, SHAFER RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications [J]. *Drugs*, 2012, 72(9): e1-e25.
- [26] PATON NI, STÖHR W, ARENAS-PINTO A, et al. Protease inhibitor monotherapy for long term management of HIV infection: a randomised, controlled, openlabel, noninferiority trial [J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(10): e417-e426.
- [27] LLIBRE JM, PULIDO F, GARCÍA F, et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir [J]. *AIDS Rev*, 2015, 17(1): 56-64.
- [28] BLANCO JL, MARCELIN AG, KATLAMA C, et al. Dolutegravir resistance mutations: lessons from monotherapy studies [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(3): 237-245.
- [29] FISCHL MA, RICHMAN DD, GRIECO MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(4): 185-191.
- [30] LARDER BA, KELLAM P, KEMP SD. Zidovudine resistance predicted by direct detection of mutations in DNA from HIV-infected lymphocytes [J]. *AIDS*, 1991, 5(2): 137-144.
- [31] SHAFER RW, KOZAL MJ, WINTERS MA, et al. Combination therapy with zidovudine and didanosine selects for drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains with unique patterns of pol gene mutations [J]. *J Infect Dis*, 1994, 169(4): 722-729.
- [32] MOLINA JM, CHÉNE G, FERCHAL F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with human immunodeficiency virus [J]. *J Infect Dis*, 1999, 180(2): 351-358.
- [33] NISHIJIMA T, GATANAGA H, SHIMBO T, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e73639.
- [34] RAFFI F, BABIKER AG, RICHERT L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1942-1951.
- [35] LAMBERT-NICLOT S, GEORGE EC, POZNIAK A, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(4): 1056-1062.
- [36] PEREZ-MOLINA JA, RUBIO R, RIVERO A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(7): 775-784.
- [37] GÜNTHARD HF, CALVEZ V, PAREDES R, et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(2): 177-187.
- [38] SCHERRER AU, VON WYL V, YANG WL, et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15-year prospective cohort analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(10): 1310-1317.
- [39] BOENDER TS, KITYO CM, BOERMA RS, et al. Accumulation of HIV-1 drug resistance after continued virological failure on first-line ART in adults and children in sub-Saharan Africa [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(10): 2918-2927.
- [40] GUPTA RK, WAINBERG MA, BRUN-VEZINET F, et al. Oral antiretroviral drugs as public health tools for HIV prevention: global implications for adherence, drug resistance, and the success of HIV treatment programs [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(Suppl 2): S101-S106.
- [41] BOERMA RS, SIGALOFF KC, AKANMU AS, et al. Alarming increase in pretreatment HIV drug resistance in children living in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(2): 365-371.
- [42] BARIL JG, ANGEL JB, GILL MJ, et al. Dual therapy treatment strategies for the management of patients infected with HIV: A systematic review of current evidence in ARV-naive or ARV-experienced, virologically suppressed patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148231.
- [43] THOMPSON MA, MUGAVERO MJ, AMICO KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(11): 817-294.

Gremlin促血管生成作用的研究进展

谢宇欣 综述 石国庆 审校

遵义医科大学附属医院, 贵州 遵义 563000

【摘要】 Gremlin是半胱氨酸结超家族的成员,在发育过程中通过抑制骨形态形成蛋白(BMP)途径发挥作用,属于BMP拮抗剂。然而,Gremlin还有一些与BMP信号通路无关的功能。近年来的研究发现,Gremlin还是一种新型的VEGFR2激动剂,与血管生成相关性疾病有关。因此,Gremlin作为一种新型促血管生成因子,Gremlin-VEGFR2是血管生成的非经典途径信号通路。本文就Gremlin通过VEGFR2途径促血管生成作用在相关疾病中的研究进展做一综述。

【关键词】 Gremlin; VEGFR2; 新型VEGFR2激动剂; 非经典途径信号通路; 血管生成

【中图分类号】 R543 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)07-0899-05

Research progress on the role of Gremlin in promoting angiogenesis. XIE Yu-xin, SHI Guo-qing. *The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA*

【Abstract】 Gremlin, a member of the cysteine knot superfamily, is a bone morphogenetic protein (BMP) antagonist that plays a role in the development process by inhibiting BMP pathway. However, Gremlin also has some functions that are independent of BMP signaling pathway. In recent years, Gremlin has been found to be a novel VEGFR2 agonist associated with angiogenesis-related diseases. Therefore, Gremlin is a novel pro-angiogenic factor, and Gremlin-VEGFR2 is a non-classical signaling pathway for angiogenesis. This article reviews Gremlin's role in promoting angiogenesis through VEGFR2 pathway in related diseases.

【Key words】 Gremlin; VEGFR2; Novel VEGFR2 agonist; Non-classical pathway; Angiogenesis

基金项目:贵州省遵义市联合基金项目[编号:遵市科合社字(2018)99]

通讯作者:石国庆, E-mail:sgqing973@sina.com

- [44] IYIDOGAN P, ANDERSON KS. Current perspectives on HIV-1 anti-retroviral drug resistance [J]. *Viruses*, 2014, 6(10): 4095-4139.
- [45] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. United States Department of Health and Human Services Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed December 4, 2018.
- [46] BENNETT DE. The requirement for surveillance of HIV drug resistance within antiretroviral rollout in the developing world [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, 19(6): 607-614.
- [47] VON WYL V, YERLY S, BÖNI J, et al. Emergence of HIV-1 drug resistance in previously untreated patients initiating combination antiretroviral treatment: a comparison of different regimen types. *Archives of internal medicine [J]. Arch Intern Med*, 2007, 167(16): 1782-1790.
- [48] World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendation by early infant diagnosis of HIV. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2018.
- [49] World Health Organization. Consolidated guidelines on the Use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2016.
- [50] World Health Organization. Fact Sheet: What's New in Monitoring. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204345/1/WHO_Hiv_2015_42_eng.pdf?ua=1, HIV Treatment and Care.
- [51] WHO. Update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2019 [cited 2020 Jan 31]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
- [52] INZAULE SC, HAMERS RL, DOHERTY M, et al. Curbing the rise of HIV drug resistance in low-income and middle-income countries: the role of dolutegravir-containing regimens [J]. *Lancet Infect. Dis*, 2019, 19(7): e246-e252.
- [53] HOSSEINIPOUR MC, GUPTA RK, VAN ZYL G, et al. Emergence of HIV drug resistance during first- and second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207 Suppl 2(Suppl 2): S49-S56.
- [54] MEINTIES G, MOORHOUSE MA, CARMONA S, et al. Adult antiretroviral therapy guidelines 2017 [J]. *South Afr J HIV Med*, 2017, 18(1): 776.

(收稿日期:2020-09-04)