**﹒论著﹒**

**早发现早治疗有利于HIV感染者CD4/CD8比值的恢复**

陈凯1，姚仕堂2，王继宝2，段松2，蒋岩1

（1. 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心，北京102206；

2. 云南省德宏州疾病预防控制中心，云南 德宏650034）

**摘要**：**目的** 探究1型艾滋病病毒（HIV-1）感染者CD4+T淋巴细胞数（简称CD4细胞）/CD8+T淋巴细胞数（CD8细胞）（CD4/CD8）恢复的影响因素，为HIV感染者的免疫功能恢复提供理论依据。**方法** 以云南省德宏州治疗库数据为材料，从中筛选符合要求的HIV感染者数据，通过单因素和多因素Logistic回归分析探究影响HIV感染者CD4/CD8恢复的因素。 **结果** 共筛选出符合条件的HIV感染者2 610例，年龄中位数为42岁[四分位距(*IQR*），35~50]；其中男性为1 390人（53.3%）；新发感染状态已知的为2 039例；确诊至治疗间隔中位数为21周（*IQR*，2~183）；CD4细胞基线、CD8细胞基线和CD4/CD8基线中位数分别为245个/μL（*IQR*，131~366）、895个/μL（*IQR*，595~1260）和0.25（*IQR*，0.15~0.41）。Logistic回归分析结果显示，新发感染状态、基线CD4细胞、CD8细胞、确诊至ART间隔和性别是影响HIV感染者CD4/CD8比值恢复的重要因素（*P*＜0.05）。**结论** CD4/CD8比值的恢复较CD4细胞数的增加需要更长的时间，早诊断早治疗有利于HIV感染者CD4/CD8比值的恢复。

**关键词**：抗病毒治疗；CD4+T淋巴细胞；Logistic回归分析；新发感染

 **中图分类号**：R512.91；R373.9　　**文献标志码**：A **文章编号:**1672-5662(2019)00-0000-00

**Effects on recovery of CD4/CD8 ratio of HIV infected individuals by initiation of ART during acute HIV infection.** *CHEN Kai1, YAO Shitang2, WANG Jibao2, DUAN Song2, JIANG Yan1. (1. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, China CDC, Beijing 102206, China; 2. Dehong Center for Disease Control and Prevention, Dehong 650034, Yunnan)*

Corresponding author：JIANG Yan，Email：jiangyan@chinaaids.cn

**Abstract**: **Objective** To determine the factors associated to the recovery of CD4/CD8 ratio among HIV infected individuals. **Methods** Samples were screened from the treatment database of Dehong CDC, Yunnan province. Logistic regression was used to identify risk factors for the recovery of CD4/CD8 ratio. **Results** We screened out 2 610 samples with median age of 42 (IQR, 35-50), CD4 and CD8 T cell counts of 245 (IQR, 131-366) cells/μL and 895 (IQR, 595-1260) cells/μL, CD4/CD8 ratio of 0.25 (IQR, 0.15-0.41), interval between HIV confirmation and ART of 21 (IQR, 2-182) weeks. Among the infected individuals, 1 390 (53.3%) were male and 297 were recent infection. Univariate and multivariate logistic regression analysis indicated that gender, recent infection, CD4 and CD8 counts, interval between HIV confirmation and ART were factors associated to the recovery of CD4/CD8 ratio among HIV infected individuals. **Conclusion** The recovery of CD4/CD8 ratio takes more time than the increase of CD4 cell count. Initiation of ART during acute HIV infection has positive effects on the recovery of CD4/CD8 in HIV infected individuals.

**Keywords**: ART; CD4; logistic regression analysis; recent infection

CD4+ T淋巴细胞（简称CD4细胞）计数是评价艾滋病病毒（HIV）感染者疾病进程和抗病毒治疗（ART）效果的重要指标之一[1-2]。在接受ART的HIV感染者中，尽管CD4细胞已恢复至正常水平，但大部分人的免疫功能并未完全恢复，且该人群非艾滋病（AIDS）因素导致的死亡率较正常人群高[3-4]。因此，CD4细胞计数并不能准确反映HIV感染者的免疫功能恢复状况。

近期研究表明，CD4细胞/CD8+T淋巴细胞（简称CD4/CD8）在评价HIV感染者免疫恢复效果时比CD4细胞计数更有意义，尤其是经过ART后CD4细胞＞500个/μL的感染者[5-7]。CD4/CD8是衡量人体免疫机

**收稿日期**：2019-02-25； **修回日期**：2019-03-16

**基金项目**：国家“十三五”科技重大专项（2018ZX10732101-001-010）

**第一作者简介**：陈凯（1989－），男，山东省临沂市人，博士，从事艾滋病诊断工作。

**通信作者**：蒋岩，研究员，Email：jiangyan@chinaaids.cn

能的重要指标，HIV感染人体后，CD4细胞数量减少而CD8细胞数量上升，导致二者比值倒置，当＜0.5或＜0.3时，HIV感染者的发病率和死亡率均明显上升，尤其是在CD4细胞值相对较高（＞350个/μL）的个体中[7-8]。因此，CD4/CD8比值是评价HIV感染者免疫功能恢复的重要指标。对于影响CD4/CD8比值恢复的因素，国外已有较多报道，主要有HIV感染到ART时间间隔，基线CD4细胞计数，基线CD8细胞计数，ART方案以及感染者巨细胞病毒感染情况等，国内相关研究较少[9-12]。为了揭示开始ART之后，CD4/CD8在较长的时间尺度上（12年）的变化趋势，本研究以云南省德宏州HIV治疗队列为研究对象，分析了影响该值恢复的因素，为我国抗病毒治疗人群的免疫重建提供了理论依据。

**1 材料与方法**

**1.1 样本来源** 云南省德宏州疾病预防控制中心HIV治疗样本数据库中筛选出的符合条件的HIV感染者样本数据，HIV感染者准入条件为：1）无性别、年龄要求；2）坚持抗病毒治疗，且每年至少有1次随访数据。所有样本均提供了签名的知情同意书。

**1.2 方法** 按照治疗时长（1~12年）将HIV感染者分为12组，以CD4细胞和CD4/CD8的均值为纵坐标，治疗时长为横坐标，构建CD4细胞和CD4/CD8随治疗时长变化的曲线图。

以CD4/CD8=1作为阈值，按最近一次随访CD4/CD8结果分为两组： 1）CD4/CD8恢复正常（比值≥1）； 2）CD4/CD8偏低（比值＜1）[7, 13-14]。用单因素和多因素Logistic回归分析对CD4/CD8恢复的影响因素进行分析，参与分析的因素有：年龄、性别、确诊至用药间隔、传染途径、CD4细胞基线、CD8细胞基线、CD4/CD8基线、病毒载量（VL）基线、乙型肝炎（简称乙肝）病毒（HBV）感染情况、是否为新发感染和治疗时长。

**1.3 统计学分析** 所有数据分析均通过SPSS Statistics 17.0完成。对单因素分析中*P*＜0.1的变量进行多因素分析，*P*＜0.05表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 HIV感染者的人口统计学信息** 共筛选出符合条件的HIV感染者2 610个，其中男性为1 390个（53.3%），女性1 220个（46.7%）；性传播2 162个（82.8%），静脉吸毒399个（15.3%）；新发感染297例（11.4%）；乙肝表面抗原（HBsAg）阳性135个（5.2%）；年龄中位数为42岁[四分位距（Interquartile Range，IQR），35~50）]；确诊至治疗的时间间隔中位数为21周（*IQR*，2~183）；CD4细胞基线、CD8细胞基线和CD4/CD8基线中位数分别为245个/μL（*IQR*，131~366）、895个/μL（*IQR*，595~1 260）和0.25（*IQR*，0.15~0.41）。最近一次随访CD4/CD8≥1的有362个（13.9%），＜1的有2 248个（86.1%）。详见表1。

**表1 2610例HIV感染者的人口统计学信息**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 项目 |  | 最近一次随访 | *P*值 |
| CD4/CD8≥1（*n*=362） | CD4/CD8＜1（*n*=2 248） |
| 年龄/岁a  | 42（35~50） | 42（35~49） | 42（35~52） | 0.142 |
| 性别b/n(%) |  |  |  | ＜0.001 |
| 男 | 1 390（53.3） | 148（40.9） | 1 242（55.2） |  |
| 女 | 1 220（46.7） | 214（59.1） | 1 006（44.8） |  |
| 感染途径b/n(%) |  |  |  | 0.026 |
| 性传播 | 2 162（82.8） | 317（87.6） | 1 845（82.1） |  |
| 静脉吸毒 | 399（15.3） | 42（11.6） | 357（15.9） |  |
| 其他 | 49（1.9） | 3（0.8） | 46（2.0） |  |
| 是否新发感染b/n(%) |  |  |  | ＜0.001 |
| 既往 | 1 742（66.7） | 225（62.2） | 1 517（67.5） |  |
| 新发 | 297（11.4） | 71（19.6） | 226（10.1） |  |
| 未知 | 571（21.9） | 66（18.2） | 505（22.5） |  |
| HBsAg b/n(%) |  |  |  | 0.851 |
| 阳性 | 135（5.2） | 19（5.2） | 116（5.2） |  |
| 阴性 | 1 785（68.4） | 241（66.6） | 1 544（68.7） |  |
| 未知 | 690（26.4） | 102（28.2） | 588（26.2） |  |
| 基线 CD4 /个/μLa  | 245（131~366） | 358（236~521） | 229（116~343） | ＜0.001 |
| CD8 /个/μLa  | 895（595~1 260） | 784（514~1 077） | 914（614~1 299） | ＜0.001 |
| CD4/CD8 a  | 0.25（0.15~0.41） | 0.46（0.31~0.71） | 0.24（0.14~0.37） | ＜0.001 |
| VL拷贝/mLa（*n*=322） | 34 390（9 446~122 482） | 29 488（12 000~95 181） | 35 448（9 400~130 000） | 0.206 |
| 确诊至ART间隔/周a | 21（2~183） | 21（1~167） | 20（2~185） | 0.010 |
| 治疗时长/年a  | 3（5~7） | 3（5~7） | 3（5~7） | 0.383 |

注：a ：连续变量以中位数和四分位距（Interquartile Range，*IQR*）表示，b:分类变量以频数（n）和比例（%）表示

**2.2 CD4细胞数和CD4/CD8比值随治疗时长变化趋势** HIV感染者的CD4细胞数均值在开始ART后第1年上升较快，第3年已超过500个/μL，之后上升缓慢。CD4/CD8的值在ART第1年上升较快，但ART第3年时仅为0.6，且随着治疗时长的增加，CD4/CD8的值上升速率变得非常缓慢，第5年时变化已不明显。ART第12年时，CD4细胞数的均值达到600以上，CD4/CD8的均值仍低于1.0。详见图1。



注：曲线上点所对应的数字为CD4细胞≥500或CD4/CD8≥1的感染者人数及其占总人数比例，以频数和比例表示，n（%）

**图1 CD4细胞数、CD4/CD8比值随治疗时长的变化趋势**

**2.3 影响CD4/CD8恢复（≥1）的因素** 在单因素Logistic回归分析中，与CD4/CD8≥1相关的因素（*P*＜0.05）有感染途径、新发感染状态、基线CD4细胞、基线CD8细胞、基线CD4/CD8、确诊至ART时间间隔和性别。在多因素Logistic回归分析中，与CD4/CD8≥1相关的因素为新发感染状态、基线CD4细胞、基线CD8细胞确诊至ART时间间隔和性别。详见表2。

**表2 影响CD4/CD8比值恢复**（≥1）**的因素**（*n* =2 610）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 变量 | CD4/CD8≥1（*n*=362） | CD4/CD8＜1（*n*=2 248） | 单因素分析 | 多因素分析 |
| *OR*（95% *CI*） | *P*值 | *OR*（95% *CI*） | *P*值 |
| 年龄/岁a | 42（35~49） | 42（35~52） | 1.00（0.99~1.01） | 0.109 |  |  |
| 性别 b |  |  |  |  |  |  |
| 男 | 148（40.9） | 1 242（55.2） | 0.56（0.45~0.70） | ＜0.001 | 0.69（0.51~0.93） | 0.016 |
| 女 | 214（59.1） | 1 006（44.8） | 1 |  |  |  |
| 感染途径b |  |  |  | 0.029 |  | 0.285 |
| 性传播 | 317（87.6） | 1 845（82.1） | 2.64（0.81~8.52） | 0.106 | 3.10（0.70~13.64） | 0.135 |
| 静脉吸毒 | 42（11.6） | 357（15.9） | 1.80（0.54~6.06） | 0.340 | 3.53（0.74~16.81） | 0.113 |
| 其他 | 3（0.8） | 46（2.0） | 1 |  |  |  |
| 是否新发感染（n=2 039）b |  |  |  |  |  |
| 既往 | 225（62.2） | 1 517（67.5） | 0.47（0.35~0.64） | ＜0.001 | 0.67（0.48~0.95） | 0.025 |
| 新发 | 71（19.6） | 226（10.1） | 1 |  |  |  |
| HBsAg（n=1 920）b |  |  |  |  |  |  |
| 阳性 | 19（5.2） | 116（5.2） | 1.05（0.63~1.74） | 0.851 |  |  |
| 阴性 | 241（66.6） | 1 544（68.6） | 1 |  |  |  |
| 基线 CD4 /个/μL a | 358（236~521） | 229（116~343） | 1.00（1.00~1.00） | ＜0.001 | 1.00（1.00~1.00） | ＜0.001 |
| CD8 /个/μLa  | 784（514~1 077） | 914（614~1 299） | 1.00（1.00~1.00） | ＜0.001 | 1.00（1.00~1.00） | ＜0.001 |
| CD4/CD8 a | 0.46（0.31~0.71） | 0.24（0.14~0.37） | 1.00（1.00~1.00） | ＜0.001 | 2.2（0.94~5.19） | 0.071 |
| VL /拷贝/mLa | 29 488（12 00~95 181） | 35 448（9 400~130 000） | 1.00（1.00~1.00） | 0.211 |  |  |
| 确诊至ART间隔/周b | 21（1~167） | 20（2~185） | 1.00（1.00~1.00） | 0.027 | 1.00（1.00~1.00） | 0.018 |
| 治疗时长/年b | 3（5~7） | 3（5~7） | 1.02（0.98~1.06） | 0.403 |  |  |

注：a：连续变量以中位数和四分位距（Interquartile Range，IQR）表示; b：分类变量以频数（n）和比例（%）表示

**3 讨论**

云南省德宏州是我国最早出现HIV感染者的地区，随着我国免费抗病毒治疗政策的实施，该地区积累了大量的治疗队列数据，为探究影响CD4/CD8比值恢复的因素及该值随ART持续时间的变化提供了良好的研究材料。本研究从中筛选出2 610份HIV感染者数据，最长的时间跨度达12年，大样本量和长时间跨度使本研究非常具有代表性。

研究结果表明，CD4/CD8比值的恢复较CD4细胞数的恢复需要更长的时间。在开始ART 3年之后，HIV感染者的CD4细胞数均值已达到500个/μL，然而其CD4/CD8比值仍＜1。按照我国现行的艾滋病诊疗指南，CD4细胞≥500个/μL时即可视为治疗有效[15]，但本研究发现，即使CD4细胞数已恢复正常，大部分HIV感染者的CD4/CD8比值并未恢复，该结果从另一个角度说明CD4/CD8比值在评估病人ART效果时更有意义[5, 16]。

Logistic回归分析显示，有利于CD4/CD8比值恢复的因素有：女性、新发感染、较高的基线CD4细胞数、较低的基线CD8细胞数和较短的确诊至ART时间间隔。其中，基线CD4细胞数、CD8细胞数和确诊至ART间隔在此前的研究中已有描述[9-10, 12]，性别和新发感染作为影响CD4/CD8恢复的因素是首次发现。由于男女之间CD4细胞和CD8细胞数存在明显差异，女性的CD4/CD8比值高于男性[17-18]，因此，在以CD4/CD8比值作为HIV治疗效果的评价指标时，其阈值的选择在男女性别中应有差异。新发感染意味着早发现早治疗，该因素对CD4/CD8比值恢复的影响与“确诊至ART间隔”是一致的。CD4/CD8基线、新发感染、确诊到ART间隔都指向早发现早治疗，是CD4/CD8比值能否恢复的关键。

值得关注的是，ART持续的时间不是影响CD4/CD8比值恢复的因素（*P*=0.403），延长治疗时间并不能使HIV感染者的免疫功能得到明显改善。因此，早发现早治疗成为影响HIV感染者免疫功能重建的关键因素，这也对今后的HIV诊断工作提出了更高的要求和挑战。

**参考文献：**

[1] Hulgan T, S Raffanti, A Kheshti, et al. CD4 Lymphocyte Percentage Predicts Disease Progression in HIV-Infected Patients Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy with CD4 Lymphocyte Counts >350 Lymphocytes/mm3 [J]*.* Journal of Infectious Diseases, 2005, 192(6):950-957.

[2] Todd H, BE Shepherd, SP Raffanti, et al. Absolute count and percentage of CD4+ lymphocytes are independent predictors of disease progression in HIV-1 infected persons initiating highly active antiretroviral therapy [J]*.* Journal of Infectious Diseases, 2007, 195(3):425-431.

[3] Lewden C, V Bouteloup, SD Wit, et al. All cause mortality in treated HIV-1 infected adults with CD4 ≥500/mm3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration [J]*.* International Journal of Epidemiology, 2012, 41(2):433-445.

[4] Belen A, H Victoria, LA. Jose, et al. Overall and cause-specific mortality in HIV-positive subjects compared to the general population [J]*.* Journal of the International Aids Society, 2014, 17(3):19711.

[5] Lu W, V Mehraj, K Vyboh, et al. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients [J]*.* Journal of the International Aids Society, 2015, 18(1):20052.

[6] Marcus B, F Juliet, N Kajsa, et al. Multiparametric bioinformatics distinguish the CD4/CD8 ratio as a suitable laboratory predictor of combined T cell pathogenesis in HIV infection [J]*.* Journal of Immunology, 2014, 192(5):2099-2108.

[7] Serrano-Villar S, T Sainz, SA Lee, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality [J]*.* PLoS Pathogens , 2014, 10(5):e1004078.

[8] Serrano-Villar S, MJ Pérez-Elías, F Dronda, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio [J]*.* PLoS One, 2014, 9(1):e85798.

[9] Caby F, A Guihot, S Lambertniclot, et al. Determinants of a low CD4/CD8 ratio in HIV-1-infected individuals despite long-term viral suppression [J]*.* Clinical Infectious Diseases, 2016, 62(10):ciw076.

[10] Caby F. CD4/CD8 ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals: Incidence and determinants [J]*.* AIDS, 2017, 31(12):1685-1695.

[11] 张钰，田云飞，肖江，等. 有效的高效抗反转录病毒治疗后低CD4/CD8比值HIV/AIDS患者免疫学特征分析 [J]*.* 传染病信息，2015，28(6):357-361.

[12] 荆凡辉, 吕玮, 李太生. HIV感染者免疫功能重建新视角:CD4/CD8比值[J]*.* 中国艾滋病性病, 2018,24(6):643-646.

[13] Zheng L, B Taiwo, RT Gandhi, et al. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy [J]*.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2014, 67(2):153-160.

[14] Talía S, S.V Sergio, D Laura, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults [J]*.* AIDS, 2013, 27(9):1513-1516.

[15] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南（三版）[J]*.* 中华传染病杂志，2015,33(10):577-593.

[16] Hughes RA, MT May, K Tilling, et al. Long-term trends in CD4 cell counts, CD8 cell counts, and the CD4: CD8 ratio: ART Cohort Collaboration (ART-CC) Study [J]*.* AIDS, 2018:1361-1367. (Epub ahead of print).

[17] Jiang W, LH. Kang, X Pan, et al. Normal values for CD4 and CD8 lymphocyte subsets in healthy chinese adults from shanghai [J]*.* Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11(4):811-813.

[18] Delmas MC, C Jadand, I Vincenzi De, et al. Gender difference in CD4+ cell counts persist after HIV-1 infection. SEROCO Study Group [J]*.* AIDS, 1997, 11(8):1071-1074.