

· 论著 · 系统性疾病 ·

人类免疫缺陷病毒感染者抗病毒治疗后CD4+T淋巴细胞水平变化及其与病毒载量变化、预后的关系*

李 娜^{1,*} 周莹荃² 陈 彦¹ 杨增伟¹

1.兰州市肺科医院检验科(甘肃 兰州 730046)

2.兰州市肺科医院感染科(甘肃 兰州 730046)

【摘要】目的 探究人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者抗病毒治疗后CD4+T淋巴细胞水平变化及其与病毒载量变化、预后的关系。**方法** 回顾性分析本院137例(2023年3月至2024年3月)接受抗病毒治疗的HIV感染患者病历资料,于治疗前后分别进行CD4+T淋巴细胞、HIV载量水平检测;之后依据预后情况分组,分为免疫重建良好组(n=95)和免疫重建不良组(n=42),再统计两组患者的基线资料,采用二元Logistic回归分析影响HIV感染患者免疫重建结局的独立因素,同时重点分析CD4+T淋巴细胞计数与HIV载量、预后的关系。**结果** 免疫重建良好组患者治疗前后CD4+T淋巴细胞计数均高于免疫重建不良组;且HIV载量低于免疫重建不良组($P<0.05$)。经二元Logistic回归显示,年龄 ≥ 50 岁($OR=7.799$, 95% CI=1.752~34.727)、确诊-治疗间隔 ≥ 365 d($OR=4.707$, 95% CI=1.187~18.669)、CD4+T淋巴细胞计数 <200 个/uL($OR=5.883$, 95% CI=2.148~16.110)、HIV载量 ≥ 1 万拷贝/mL($OR=5.573$, 95% CI=1.757~17.680)是影响HIV感染患者免疫重建结局的独立因素($P<0.05$)。经Pearson法分析,CD4+T淋巴细胞计数水平与HIV载量呈负相关($r=-0.329$, $P<0.001$)。同时,经ROC曲线分析,CD4+T淋巴细胞计数、HIV载量预测HIV感染患者预后的AUC为0.915、0.904。**结论** CD4+T淋巴细胞水平直接影响HIV感染患者抗病毒治疗后HIV载量及免疫重建效果,对患者预后判断有重要价值。

【关键词】人类免疫缺陷病毒; CD4+T淋巴细胞; 病毒载量; 抗病毒; 预后

【中图分类号】R512.91

【文献标识码】A

【基金项目】兰州市科技计划项目资助(2024-4-43)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.12.050

The Changes of CD4 + T Lymphocyte Level and Its Relationship with Viral Load and Prognosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection after Antiviral Therapy*

LI Na^{1,*}, ZHOU Ying-quan², CHEN Yan¹, YANG Zeng-wei¹.

1. Department of Laboratory Medicine, Lanzhou Pulmonary Hospital, Lanzhou 730046, Gansu Province, China

2. Department of Infectious Diseases, Lanzhou Pulmonary Hospital, Lanzhou 730046, Gansu Province, China

Abstract: Objective To explore the changes of CD4+T lymphocytes after antiviral treatment in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients and their relationship with viral load changes and prognosis. **Methods** The medical records of 137 HIV infected patients receiving antiviral therapy (March 2023 to March 2024) were retrospectively analyzed, and CD4+T lymphocytes and HIV load were tested before and after treatment; After that, the group (n=95) and poor immune reconstitution (n=42). Then the baseline data of both groups, binary Logistic regression analysis analyzed the independent factors affecting immune reconstitution outcome of HIV infected patients, focusing on the relationship between CD4+T lymphocyte count and HIV load and prognosis. **Results** The CD4+T lymphocyte counts in the patients were higher than the poor immune reconstitution group; and the HIV load was lower than the poor immune reconstitution group ($P<0.05$). As shown by the binary Logistic regression, age:50 years ($OR=7.799$, 95% CI=1.752~34.727), confirmed diagnosis-treatment interval of 365 d ($OR=4.707$, 95% CI=1.187~18.669), CD4+T lymphocyte count <200 cells/uL($OR=5.883$, 95% CI=2.148~16.110), HIV load of 10,000 copies/mL($OR=5.573$, 95% CI=1.757~17.680) was an independent factor affecting the outcome of immune reconstitution in patients with HIV infection ($P<0.05$). CD4+T lymphocyte count levels were negatively associated with HIV load by Pearson analysis ($r=-0.329$, $P<0.001$). Meanwhile, according to the ROC curve analysis, the AUC of CD4+T lymphocyte count and HIV load predicting the prognosis of HIV-infected patients was 0.915 and 0.904. **Conclusion** The CD4+T lymphocyte level directly affects the HIV load and immune reconstitution effect after antiviral treatment in HIV-infected patients, which is of great value for the prognosis of patients.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus; CD4+ T Lymphocytes; Viral Load; Antiviral; Prognosis

截止2022年底,我国艾滋病(AIDS)患者及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者超120万,全球新发AIDS病毒感染者约130万^[1-2]。AIDS危害极大,且具备传染性,由HIV引发,HIV的晚期阶段是AIDS。HIV进入人体后,主要是攻击人体内的CD4免疫细胞,大量破坏此细胞,降低其数量,使患者出现免疫功能缺陷,引起机体免疫功能紊乱,因此,CD4+T淋巴细胞计数也常用于评估

HIV感染者免疫功能状态,且对后续抗病毒治疗也有一定指导作用^[3]。HIV病毒载量则能直接体现HIV病毒复制水平,且与疾病进展速率及预后紧密相关。HIV患者实施抗病毒治疗时,以免疫功能恢复、病毒抑制为核心目标,旨在将HIV载量降至检测下限,降低AIDS发病、死亡率^[4]。经抗病毒治疗后,将HIV感染由致死性疾病过渡至慢性疾病,不仅能促进患者免疫功能恢

【第一作者】李 娜,女,副主任检验师,主要研究方向:临床检验及实验室质量管理。E-mail: 641030137@qq.com

【通讯作者】李 娜

复,且能明显降低HIV传播风险。然而,虽然多数HIV患者经抗病毒治疗后均能实现CD4⁺T淋巴细胞计数的恢复,但仍有部分患者未获得理想免疫重建^[5]。基于此,本研究旨在分析HIV感染者抗病毒治疗后CD4⁺T淋巴细胞水平变化及其与病毒载量变化、预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院2023年3月至2024年3月137例HIV感染患者的病历资料,均接受抗病毒治疗;女24例,男113例;年龄:25~72岁,平均(48.53±7.81)岁。本研究已获经医院伦理委员会核准,且所有患者临床资料无缺损。

纳入标准HIV符合2021年版《中国艾滋病诊疗指南》^[6]中相关标准,且为首次诊断;均能配合抗病毒治疗,依从性较好;治疗前后均具备HIV载量、CD4⁺T淋巴细胞检测数据。排除标准:处于III期HIV感染;既往有抗HIV治疗史;合并严重代谢性或肿瘤疾病;合并其他免疫疾病;研究期间转诊或死亡。

1.2 方法 137例患者均接受抗病毒治疗,依据患者个体病情,参照《中国艾滋病诊疗指南(2021版)》推荐方案治疗,启动后需终身治疗;注意评估病毒耐药性与药物不良反应,若有必要,可对症调整用药方案。期间,每3~6个月检测一次CD4⁺T淋巴细胞及HIV载量。

检测方法:于治疗前后采集患者10mL静脉血,分装于2瓶去RNA酶真空负压采血管中,各5mL。一管于24h内以流式细胞仪(FACSCalibur;美国BD公司)及相关试剂盒测量CD4⁺T淋巴细胞计数;另一管在6h低速离心取血浆,冷冻保存,再以荧光定量法(PCR)检测HIV载量,仪器:荧光定量PCR仪(Abbott m2000rt;美国雅培公司)。所有检测流程均需按照实验室及试剂盒操作标准进行。

1.3 分组标准 参照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[7]中相关标准判定治疗结局预后情况,启动抗病毒治疗后,CD4⁺T

淋巴细胞计数较治疗前上升超过20%判定为免疫重建良好(n=95);未超过20%判定为免疫重建不良(n=42)。

1.4 基线资料收集 结合病历系统,统计137例患者的年龄、感染途径、性别、种族、确诊-治疗间隔、婚姻状态、受教育程度、换药情况、合并乙肝病毒(HBV)或丙肝病毒(HCV)、CD4⁺T淋巴细胞计数(治疗前)、HIV载量(治疗前)等资料。

1.5 统计学方法 数据以SPSS 26.0处理,计数资料行 χ^2 检验,以(n, %)表示;计量资料行t检验,以(±s)表示;相关性采用Pearson法分析,采用二元Logistics回归分析影响HIV感染患者免疫重建结局的独立因素,以曲线下面积(AUC)评价模型准确性;α=0.05为检验水准。

2 结 果

2.1 137例患者治疗前后检测情况 免疫重建良好组CD4⁺T淋巴细胞计数高于免疫重建不良组;HIV载量低于免疫重建不良组(P<0.05)。经Pearson法分析,CD4⁺T淋巴细胞计数水平与HIV载量呈负相关(r=-0.329, P<0.001)。见表1。

2.2 单因素分析 组患者年龄、确诊-治疗间隔、CD4⁺T淋巴细胞计数及HIV载量水平比较,差异有统计学意义(P<0.05),感染途径、性别、种族、婚姻状态等无统计学差异(P>0.05)。见表2。

2.3 二元Logistic回归分析 以免疫重建结局为因变量(1=重建良好,2=重建不良),以年龄(1=<50岁,2=≥50岁)、确诊-治疗间隔(1=<365 d,2=≥365 d)、CD4⁺T淋巴细胞计数(1=≥200个/uL,2=<200个/uL)、HIV载量(1=<1万拷贝/mL,2=≥1万拷贝/mL)为自变量,纳入二元Logistic回归分析,结果显示,年龄≥50岁、确诊-治疗间隔≥365 d、CD4⁺T淋巴细胞计数<200个/uL、HIV载量≥1万拷贝/mL是影响HIV感染患者免疫重建结局的独立因素(P<0.05)。见表3。

2.4 ROC曲线分析 经ROC曲线分析,CD4⁺T淋巴细胞计数、HIV载量预测HIV感染患者预后的AUC为0.915、0.904。具体见表4。

表1 137例患者治疗前后检测情况

组别	例数	CD4 ⁺ T淋巴细胞计数(个/uL)		HIV载量(拷贝/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
免疫重建良好组	95	371.15±124.56	492.65±139.21 [#]	13892.17±5413.59	10134.87±2846.72 [#]
免疫重建不良组	42	322.86±113.32	354.71±135.83 [#]	16187.65±5572.04	11927.42±2954.26 [#]
t值		2.149	5.387	2.268	3.311
P值		0.033	<0.001	0.025	0.001

注:与同组治疗相比, [#]P<0.05。

表3 二元Logistic回归分析影响HIV感染患者免疫重建结局的独立因素

指标	β	S.E.	Wald	自由度	P	OR	95% CI	
							下限	上限
年龄	2.054	0.762	7.266	1	0.007	7.799	1.752	34.727
确诊-治疗间隔	1.549	0.703	4.855	1	0.028	4.707	1.187	18.669
CD4 ⁺ T淋巴细胞计数	1.772	0.514	11.885	1	0.000	5.883	2.148	16.110
HIV载量	1.718	0.589	8.508	1	0.003	5.573	1.757	17.680

表2 两组患者一般资料比较(n, %)

指标	分类	免疫重建良好组(n=95)	免疫重建不良组(n=42)	χ^2	P
年龄	<50岁	56(58.95)	15(35.71)	6.296	0.012
	≥50岁	39(41.05)	27(64.29)		
种族	汉族	90(94.74)	39(92.85)	0.187	0.665
	非汉族	5(5.26)	3(7.14)		
性别	男性	80(84.21)	33(78.57)	0.640	0.423
	女性	15(15.79)	9(21.43)		
感染途径	异性性传播	26(27.37)	14(33.33)	0.501	0.478
	同性性传播	69(72.63)	28(66.67)		
确诊-治疗间隔	<365d	63(66.32)	16(38.10)	9.501	0.002
	≥365d	32(33.68)	26(61.90)		
婚姻状态	未婚	29(30.53)	10(23.81)	0.716	0.699
	已婚有配偶	41(43.16)	19(45.24)		
	离异或丧偶	25(26.31)	13(30.95)		
受教育程度	高中及以下	27(28.42)	18(42.86)	2.751	0.097
	高中以上	68(71.58)	24(57.14)		
换药情况	是	58(61.05)	22(52.38)	0.901	0.342
	否	37(38.95)	20(47.62)		
合并HBV	无	81(85.26)	32(76.19)	1.659	0.197
	有	14(14.74)	10(23.81)		
合并HCV	无	83(87.37)	34(80.95)	0.961	0.326
	有	12(12.63)	8(19.04)		
CD4 ⁺ T淋巴细胞计数	≥200个/uL	68(71.58)	19(45.24)	8.718	0.003
	<200个/uL	27(28.42)	23(54.76)		
HIV载量	<1万拷贝/mL	62(65.26)	18(42.86)	6.018	0.014
	≥1万拷贝/mL	33(34.74)	24(57.14)		

表4 分析CD4预测HIV感染患者免疫重建结局的效能

检验结果变量	面积图	SE	P	渐近 95% 置信区间	
				下限	上限
CD4 ⁺ T淋巴细胞计数	0.915	0.016	0.000	0.884	0.966
HIV载量	0.904	0.022	0.000	0.854	0.954

3 讨 论

HIV感染的危害较大, 传染性强, 能经血液、直肠液、阴道液、精液等体液传播, 易于在人群中扩散, 一方面, 会破坏机体免疫功能, 患者也可能面临社会排斥, 另一方面, 甚至会影响患者大脑功能网络, 尤其是年龄较大的HIV感染者^[8]。经抗病毒治疗后, 能够抑制HIV复制, 使CD4细胞计数上升。然而, 部分患者经一段时间治疗后, 无法获得良好的免疫重建, 临床将此种情况称为“免疫重建不良”^[9]。而且, 即使HIV复制得到很好的抑制, CD4细胞计数仍难以得到明显提升。目前, 对这一现象的背后机制尚未完全明确, 多认为与年龄、病毒及治疗及时性等因素相关^[10]。故而, 通过探究HIV感染患者免疫重建效果的干预因素, 能对疗效预测、治疗方案优化起到一定指导意义^[11]。

本次研究显示, 经二元Logistic回归模型显示, 年龄≥50岁、确诊-治疗间隔≥365 d、CD4⁺T淋巴细胞计数<200个/uL、HIV载量≥1万拷贝/mL是影响HIV感染患者免疫重建结局的独立因素, 分析原因如下: (1)年龄≥50岁: 随着年龄增长, HIV抗病毒效果逐渐减弱, 可能与机体CD4、CD8细胞恢复能力变差有关, 且机体免疫功能逐渐下降, 也会降低对药物的反应能力。Kouamou V等^[12]研究也表明, 年龄较大、初次治疗时CD4⁺T淋巴细胞计数较低是造成免疫重建不良的相关因素。(2)确诊-治疗间隔≥365: 患者发生HIV感染后, 因病毒持续增殖, 将会进行性破坏机体免疫系统。因而确诊-治疗时间间隔越长, 病毒对机体的损伤也越大, 故而越不利于HIV抑制, 使CD4细胞回升受阻^[13]。(3)CD4⁺T淋巴细胞计数<200个/uL: 患者治疗前CD4细胞计数越少, 表明HIV对机体免疫系统造成的破坏越严重, 经抗病毒治疗后, 仍需较长时间重建免疫功能。相反, 治疗前CD4细胞计数较高, 对HIV感染控制也更为有利^[14]。其次, 经Pearson法分析, CD4细胞与HIV载量呈负相关, 当前者数量增加, 常提示后者复制受抑, 减轻对CD4细胞的破坏, 利于免疫系统功能恢复。(4)HIV载量≥1万拷贝/mL: 治疗前HIV载量越大, 表明此病毒在患者体内活跃复制。

从生物学机制分析, 淋巴细胞表面表达的程序性死亡受体-1能够结合自身相关配体, 进而负向调节细胞功能, 而HIV感染通过此受体的表达, 对淋巴细胞成熟产生影响。相关报道也指出^[15], 若患者HIV载量超过10万拷贝/mL, 其病毒反弹风险也更高。此外, 黄成军^[16]等学者认为, HIV感染合并HBV, 将会增加HIV、HBV病毒的清除难度, 进而影响免疫重建效果。但本研究中, 合并HBV、HCV均未对免疫重建效果产生影响, 分析原因可能与研究样本较少及患者个体差异等因素相关。同时, 进一步经ROC曲线分析CD4⁺T淋巴细胞计数、HIV载量预测HIV感染患者预后的AUC为0.915、0.904, 预测价值较高。但本研究也有一定不足, 如样本量较少、随访时间较短等, 今后仍需继续开展大样本量及长随访研究, 以验证此结果。

综上所述, 经抗病毒治疗后, HIV感染者病毒载量明显下降, CD4⁺T淋巴细胞水平则有明显上升, 且预后结果受患者年龄、确诊-治疗时间、治疗前CD4⁺T淋巴细胞计数等因素影响, 为改善患者预后, 临床应给予重视。

参考文献

- [1] 孙燕, 陈昭云, 霍玉奇, 等. 河南省2018年至2022年抗反转录病毒治疗失败的人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病患者基因型耐药的影响因素[J]. 中华传染病杂志, 2024, 42(4): 219-224.
- [2] Luna LS, Nascimento RPS, Oliveira PE, et al. AIDS mortality in Brazil, 2012-2022: a time series study [J]. AIDS Res Ther, 2024, 21(1): 80.
- [3] 张雪, 李超锋, 杨萱, 等. 人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病经治患者转换为多替拉韦/拉米夫定复方单片制剂的真实世界研究[J]. 传染病信息, 2024, 37(3): 204-207, 214.
- [4] 邵明明, 荀静娜, 陈军, 等. 人类免疫缺陷病毒感染早期启动抗逆转录病毒治疗的意义[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(3): 373-379.
- [5] 吴茜, 邓力, 练士贤, 等. 伴人类免疫缺陷病毒感染乳腺癌患者的临床病理特征与预后的相关性研究[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2023, 17(3): 151-156.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙肝学组, 中国疾病预防与控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(5): 321-343.
- [7] 《国家免费艾滋病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]. 人民卫生出版社, 2012.
- [8] Yang FN, Hassanzadeh-Behbahani S, Kumar P, et al. The impacts of HIV infection, age, and education on functional brain networks in adults with HIV[J]. J Neurovirol, 2022, 28(2): 265-273.
- [9] 谭清, 周仲辉, 严冬梅, 等. 成年人类免疫缺陷病毒感染者/艾滋病患者长期抗病毒治疗后免疫功能重建分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(23): 2918-2922.
- [10] 郑小燕, 马琴, 陈永宏, 等. HIV感染合并肺结核肺影像学CT特征与CD4⁺T细胞及病毒载量的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(2): 193-197.
- [11] 李萍萍, 王慧, 廖于峰, 等. 宁波市中心城区≥15岁人类免疫缺陷病毒感染者/艾滋病患者乙型肝炎病毒血清流行率[J]. 中国疫苗和免疫, 2023, 29(6): 613-619.
- [12] Kouamou V, Gundidza P, Ndhlovu CE, et al. Factors associated with CD4+cell count recovery among males and females with advanced HIV disease[J]. AIDS, 2023, 37(15): 2311-2318.
- [13] 覃达文, 杨秀程, 洪章萍, 等. 贵州省HIV/AIDS患者合并梅毒感染病毒载量与T淋巴细胞亚群相关性分析[J]. 天津医药, 2023, 51(8): 851-855.
- [14] 桂琳, 张红燕, 黄琼, 等. HIV/AIDS患者合并肺结核临床特征及预后影响因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(14): 1500-1503.
- [15] 范伟光, 孟娟, 苏苗苗, 等. 人类免疫缺陷病毒感染者抗病毒治疗期间病毒载量与免疫学指标的关系[J]. 安徽医药, 2022, 26(2): 257-260.
- [16] 黄成军, 程书权, 田群, 等. HIV/HBV合并感染患者抗病毒治疗的效果及与病毒载量之间相关性分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(28): 28-31.

(收稿日期: 2024-11-19)
(校对编辑: 赵望淇)