

· 综 述 ·

# HIV/AIDS 患者免疫重建的 影响因素与促进免疫重建的治疗策略

辛学娟, 杨翠先, 劳云飞, 严 妍, 周锦航, 李惠琴

**[摘要]** HIV/AIDS 患者免疫重建的研究是近年来 AIDS 研究领域的热点、难点之一。本文就目前 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗后免疫重建的概念和特点、异常的免疫重建, 免疫重建的影响因素和预测指标, 促进免疫重建的治疗策略 3 个方面进行综述。

**[关键词]** HIV/AIDS; 免疫重建; 影响因素; 治疗策略

**[中国图书资料分类号]** R512.91

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2021)03-0265-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.03.016

## Influencing factors of immune reconstitution in HIV/AIDS patients and treatment strategies to promote immune reconstitution

XIN Xue-juan, YANG Cui-xian, LAO Yun-fei, YAN Yan, ZHOU Jin-hang, LI Hui-qin\*

School of Public Health, Dali University, 671000, China

\*Corresponding author, E-mail: 787923852@qq.com

**[Abstract]** Immune reconstitution in HIV/AIDS patients is one of the AIDS research hotspots and difficulties in recent years. This review summarizes the following 3 issues: concept and characteristics of immune reconstitution, as well as abnormal immune reconstitution of HIV/AIDS patients after antiretroviral therapy; influencing factors and predictive indicators of immune reconstitution; treatment strategies to promote immune reconstitution.

**[Key words]** HIV/AIDS; immune reconstitution; influencing factor; treatment strategy

AIDS 是由 HIV 感染引起的疾病, 是严重威胁我国公众健康的重要公共卫生问题。抗反转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 已经使 AIDS 成为了可以治疗的慢性疾病<sup>[1]</sup>。ART 能够抑制 HIV-1 RNA 的复制, 使血浆中 HIV-1 RNA 降至检测不到的水平, 改善免疫系统功能, 极大降低 AIDS 发病率和病死率。但是, 由于 ART 无法清除体内潜伏的 HIV 储存库, 一旦停止 ART, 病毒多数会在停药后 3~4 周内发生反弹<sup>[2]</sup>。部分 HIV/AIDS 患者在开始 ART 的初期可能会出现免疫重建炎症综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS), 亦被称为矛盾反应<sup>[3]</sup>。近年的研究发现, 约 20%~30% 的 HIV/AIDS 患者在病毒载量 (viral load, VL) 控制良好的情况下, 并没有获得理想的免疫功能重建<sup>[4]</sup>。另外, 有部分 HIV/AIDS 患者治疗后免疫重建效果较差, 甚至出现疾病恶化或死

亡<sup>[5]</sup>。本文对 HIV/AIDS 患者免疫重建的影响因素及促进免疫重建的治疗策略进行综述。

### 1 免疫重建

**1.1 免疫重建的概念和特点** HIV 感染人体后主要引起 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数进行性减少, 黏膜屏障功能受损和异常的免疫激活<sup>[6]</sup>。1997 年以前, 一直认为 AIDS 的免疫破坏是不可逆转的, 直到 1997 年法国科学家发现 ART 可以促进 AIDS 患者免疫功能重建, 成为 AIDS 研究领域的重大进展之一<sup>[7]</sup>。李太生等<sup>[8]</sup>认为 AIDS 免疫功能重建的含义是指经 ART 后, HIV 所引起的 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数减少、CD4<sup>+</sup> T 细胞功能受损、异常的免疫激活等免疫异常改变能恢复正常或接近正常水平。这一免疫功能重建最终有利于减少机会性感染和肿瘤的发生, 提高患者的生活质量和生存率<sup>[9]</sup>。

ART 后经典的免疫重建过程可以分为 3 个时相: 第一个时相为最初 8~10 周, 主要是记忆性 T 细胞 (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> T 细胞) 的重新分布, 从淋巴组织释放入外周血循环。这个阶段 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数增加幅度约为每月 20~30 个/μl。第二个时相为 8~10 周至 2 年, 这一阶段主要是纯真 T 细

[基金项目] “十三五” 国家科技重大专项 (2017ZX10202101-001-009)

[作者单位] 671000, 大理大学公共卫生学院 (辛学娟、李惠琴); 650301 昆明, 云南省传染病医院 / 省艾滋病关爱中心 (杨翠先、劳云飞、严妍、周锦航、李惠琴)

[通信作者] 李惠琴, E-mail: 787923852@qq.com

胞 ( $CD4^+CD45RA^+$  T 细胞) 的增加, 与胸腺功能的恢复基本一致, 增加幅度约为每月 5 ~ 10 个 / $\mu$ l。第三个时相在治疗 2 年后, 纯真 T 细胞每月增加约 2 ~ 5 个 / $\mu$ l。大部分患者经过长时间的 ART,  $CD4^+$  T 细胞计数都能够恢复到正常水平 ( $> 500$  个 / $\mu$ l), 约 20% 基线低  $CD4^+$  T 细胞计数 ( $< 200$  个 / $\mu$ l) 的患者会出现无法突破的“平台”现象<sup>[10-12]</sup>。

免疫重建过程中, 除  $CD4^+$  T 细胞计数的恢复, 还有特异性  $CD4^+$  T 细胞功能的恢复<sup>[13]</sup>。机体对 ART 的反应是质与量的反应, 除  $CD4^+$  T 细胞数量和功能的恢复外, 树突状细胞和 NK 细胞等的活性也在恢复<sup>[14]</sup>。

**1.2 异常的免疫重建** 异常的免疫重建包括启动 ART 初期出现的 IRIS 和长期 ART 后的免疫无应答 (immunological nonresponse, INR)<sup>[15]</sup>。

**1.2.1 IRIS** 早在 2002 年, Shelburne 等<sup>[16]</sup> 引入了术语“IRIS”来描述在 ART 中出现的一种独特的综合征, 这种综合征被定义为 ART 期间免疫系统恢复导致的临床状态的反常恶化。IRIS 有两种表现: 一种是“自相矛盾”的已知炎症情况恶化, 另一种是“揭穿”先前未发现的感染<sup>[3]</sup>。在《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》<sup>[17]</sup> 中将 IRIS 定义为 AIDS 患者在 ART 后免疫功能恢复过程中出现的一组临床综合征, 主要表现为发热、潜伏感染的出现或原有感染的加重或恶化。多种潜伏或活动的机会性感染在 ART 后均可发生 IRIS, 如结核 (tuberculosis, TB) 及非结核分枝杆菌感染、肺孢子菌肺炎、巨细胞病毒感染、水痘-带状疱疹病毒感染、弓形虫病、新型隐球菌感染等, 在合并 HBV 及 HCV 感染时 IRIS 可表现为病毒性肝炎的活动或加重。IRIS 多出现在 ART 后 3 个月内, 须与原发或新发的机会性感染相鉴别。另外, 有研究报道少数患者在 ART 后出现不同于卡波西肉瘤的多发性皮肤纤维瘤, 考虑为免疫重建相关疾病<sup>[18]</sup>。Sereti 等<sup>[19]</sup> 研究发现, 在美国、泰国和肯尼亚 3 个国家中,  $CD4^+$  T 细胞计数  $< 100$  个 / $\mu$ l 的患者, ART 启动初期 IRIS 的发生率相似, 并且与贫血密切相关。更为重要的是发现了 IRIS 是一个独立的死亡危险因素; 而且基线低体质量指数 (body mass index, BMI) 和血红蛋白水平, 高 CRP 和 D-二聚体水平可能是低  $CD4^+$  T 细胞计数 ( $< 100$  个 / $\mu$ l) 的 HIV/AIDS 患者发生 IRIS 和死亡风险的临床预测因子。

**1.2.2 INR** 目前, 对于 INR 的定义尚无统一标准。研究者曾多次尝试定义 INR, 然而, 由于各种不同的患者相关因素, 包括患者表现的异质性和患者群体的选择, 使得 INR 的定义未能达成共识<sup>[20]</sup>。

部分研究中, INR 被定义为  $CD4^+$  T 细胞计数没有达到规定的阈值或规定的增加比例<sup>[21-22]</sup>, 也有部分研究将 INR 定义为 ART 后  $CD4^+$  T 细胞计数从基线增加的部分小于规定的阈值<sup>[23]</sup>。美国卫生和公众服务部抗病毒治疗指南将 INR 定义为 AIDS 患者经过 4 ~ 7 年 ART,  $CD4^+$  T 细胞计数未达到 350 ~ 500 个 / $\mu$ l<sup>[24]</sup>。而国内较常用的标准为接受 ART 超过 12 个月且不足 24 个月的患者  $CD4^+$  T 细胞计数仍  $< 200$  个 / $\mu$ l; 接受 ART 超过 24 个月的患者  $CD4^+$  T 细胞计数  $< 350$  个 / $\mu$ l<sup>[25]</sup>。

INR 的潜在机制十分复杂, 包括骨髓造血减少、胸腺输出不足、残留病毒复制、异常免疫激活、细胞因子分泌紊乱以及特定的遗传或代谢特征。这些独立的因素都不能完全解释 INR 的机制。在任何情况下, HIV/AIDS 患者的  $CD4^+$  T 细胞水平都与次级淋巴器官和外周组织之间的产生、破坏和迁移有关。INR 可能同时减少了  $CD4^+$  T 细胞的产生和过度破坏。到目前为止, 还没有确切的机制可解释 INR, 这可能是由于多种因素的综合作用导致 INR。此外, 应注意的是, 不同的患者可能有不同的 INR 主导机制, 临床上应根据其所呈现的具体致病机制, 选择精准的个体化治疗<sup>[23]</sup>。NK 细胞作为天然免疫系统的重要组成部分, 其各亚群功能对免疫重建的作用也是当前研究的热点之一。有研究发现, 经 4 年 ART 后, INR 患者中  $CD56^{bright}$  NK 细胞呈现高表达, 功能测定发现  $CD56^{bright}$  NK 亚群细胞对自体活化的  $CD4^+$  T 细胞具有更高的细胞毒性, 导致患者发生 INR<sup>[26]</sup>。

## 2 免疫重建的影响因素和预测指标

**2.1 影响因素** HIV/AIDS 患者的免疫重建受诸多因素影响。有研究表明, 基线  $CD4^+$  T 细胞水平对免疫重建有直接影响, 高基线  $CD4^+$  T 细胞水平有利于免疫重建<sup>[27-28]</sup>。另有研究显示, 性别、年龄、婚姻状况、传播途径、治疗时间、ART 启动时的临床分期、血红蛋白水平、白细胞水平及 CRP 基线水平、合并 HCV 感染和 TB 也与患者预后和免疫重建有关<sup>[29-31]</sup>。接受 ART 的人群中, 与男性相比, 女性免疫重建效果更好, 可能是女性对 ART 的依从性优于男性。婚姻状况不良、注射吸毒、治疗时间短、高龄、临床分期为 IV 期、低血红蛋白含量、低白细胞计数、高 CRP 含量、合并 HCV 感染和 TB 等是影响患者免疫重建的危险因素。此外, 胸腺输出功能、淋巴细胞过度的活化及凋亡水平也影响 ART 后的免疫重建, 由于胸腺功能随年龄增加逐渐弱化, 故引起上述研究中得出高龄

不利于免疫重建的结果, 增强胸腺输出功能有利于 HIV/AIDS 患者的免疫重建<sup>[32-33]</sup>。Cagle 等<sup>[34]</sup>在研究中提到酒精的摄入对免疫重建也有一定影响, 与戒酒者相比, 少量饮酒(每天 < 10 g)的 HIV/AIDS 患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数更可能显著升高, 但酒精是否为真正的保护因素还有待进一步研究。

HIV 储存库是指在机体免疫反应和 ART 压力下, HIV 潜藏的细胞场所或组织器官。当停止治疗时, HIV 储存库会使得 HIV 反弹并开始新一轮的感染, 静息 CD4<sup>+</sup> T 细胞是 HIV 的主要储存库<sup>[35]</sup>。Tincati 等<sup>[36]</sup>研究发现, 外周血和肠道中的 HIV 储存库与 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数呈负相关, 提示 ART 后 HIV/AIDS 患者的免疫恢复能力差可能与 HIV 储存库的增加有关。后来随着对 HIV 储存库的进一步研究发现, 巨噬细胞、树突状细胞、单核细胞、上皮细胞以及纤维细胞、中枢神经系统的星形胶质细胞和 CD56<sup>+</sup>/CD3<sup>-</sup> NK 细胞也可以成为潜在的 HIV 储存库<sup>[37]</sup>。一些器官组织如中枢神经系统的大脑、胃肠道和肠道相关的淋巴组织和其他淋巴器官以及生殖道也是可能的 HIV 储存库, 这些器官组织的药物浓度一般不理想, 可能是导致治疗期间 HIV-1 RNA 持续低水平复制和持续性病毒血症的因素<sup>[38]</sup>。另外, Cantero-Pérez 等<sup>[39]</sup>研究发现驻留记忆 T 细胞是宫颈黏膜中 HIV 储存库。陈霞等<sup>[40]</sup>研究发现外周血 NK 细胞也是重要的 HIV 储存库。

**2.2 预测免疫重建的指标** 在初始 ART 过程中, HIV/AIDS 患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数的增加主要是受到中心记忆 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群 (central memory CD4<sup>+</sup> T cell, CD4-CM) 的影响。ART 4 周时 CD4-CM 的增加幅度可作为预测 ART 12 周免疫重建的指标, 这可能有助于临床医生预判当前治疗方案的效果及是否须要更换替代治疗<sup>[41]</sup>。Hocqueloux 等<sup>[42]</sup>研究认为在 HIV 感染早期 (primary HIV infection, PHI) 启动 ART 是减少 HIV 储存库和实现最佳免疫重建的一个重要时机, PHI 启动治疗、启动 ART 前 CD4/CD8 比值高 (> 0.5) 和治疗后长期 (> 4 年) 维持 VL 低于最低检测值是最佳免疫恢复的预测指标。Mohamad 等<sup>[43]</sup>研究认为种族是免疫重建的预测因子, 在 ART 8 ~ 12 个月后, 印度裔的 HIV/AIDS 患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数明显高于马来人。另外, Li 等<sup>[44]</sup>的研究表明较高的基线 BMI 可以预测患者具有较好的免疫重建效果。

### 3 治疗策略

促进免疫重建的策略主要有: 早期治疗、细胞因子治疗、免疫治疗、细胞治疗、合并感染治疗、

对症治疗、控制肠道微生物易位和菌群失调以及中药治疗等<sup>[15]</sup>。

早期治疗是指在 PHI 启动 ART。早期 ART 可降低 HIV 峰值水平以减少 HIV 储存库<sup>[45]</sup>。此外, 早诊断早治疗有利于 HIV 感染者 CD4/CD8 比值的恢复, 是影响免疫功能重建的关键因素<sup>[46]</sup>。我国于 2015 年取消了 ART 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平限制, 实施“发现即治疗”原则。2016 年 6 月, 原国家卫生计生委发布的《关于调整 AIDS 免费抗病毒治疗标准的通知》再次明确了“发现即治疗”的原则, 建议“对所有 HIV 感染者和 AIDS 患者均实施 ART”。早期治疗, 避免 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平过低引发一系列的连锁反应, 是预防 IRIS 和 INR 发生的最重要手段<sup>[15]</sup>。

细胞因子治疗即在 ART 基础上, 使用细胞因子, 主要通过调节胸腺功能发挥作用, 从而获得更好的免疫重建。目前关于免疫重建研究最多的细胞因子有 IL-2、IL-7、IL-15、生长激素 (growth hormone, GH) 等, 不同的细胞因子各有优缺点<sup>[14-15]</sup>。IL-2 通过刺激胸腺输出和外周扩增, 可以明显地提升 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平。但从长期疗效看, IL-2 并不能使患者更多获益, 而且药物不良反应情况明显增加。GH 可直接或通过胰岛素样生长因子来增强造血和免疫功能以改善患者胸腺功能, 但存在腕管综合征、高血糖, 甚至有加快癌症进展的风险。近年来趋化因子干扰素- $\gamma$  诱导蛋白 10 (interferon gamma induced protein 10, IP10) 在 HIV 研究领域备受关注。IP10 的存在与 HIV 感染的建立、发病、进展等各个阶段密切相关<sup>[47]</sup>, 且是惟一与疾病进展呈正相关的细胞因子<sup>[48]</sup>, 降低 IP10 水平或可为 HIV 感染者的治疗提供新的思路。

免疫治疗被认为是最有研究前景的策略之一, 包括免疫细胞回输、治疗性疫苗、中和抗体等方法。研究发现, 治疗性疫苗可以较好地抑制 HIV/AIDS 患者体内病毒<sup>[49]</sup>。细胞治疗包括骨髓干细胞移植、基因工程修饰的干细胞治疗、间充质干细胞治疗, 均存在局限性。合并感染、微生物易位主要与 ART 期间持续的免疫激活有关<sup>[50]</sup>, 目前针对这些因素的干预措施正在研究当中。

我国在中药治疗 HIV/AIDS 患者方面进行了一些研究, 取得显著成效。在中国半数以上接受 ART 的患者同时接受中医药治疗, 且在长期的临床实践过程中, 中医药已显示出其减轻 ART 不良反应的能力, 可改善患者的生活质量, 保护肝功能, 减轻临床症状, 延缓 AIDS 的发展<sup>[51]</sup>。

中医药防治 AIDS 的临床科研实践为 AIDS 中

诊疗规范的制定提供了临床依据,一些诊疗规范被提出来,如《艾滋病中医诊疗指南》,这些诊疗规范为 HIV/AIDS 患者临床中医辨证论治提供了指导性意见<sup>[52]</sup>,但须要说明的是,目前尚未形成可进行临床推广的中医药干预 ART 后免疫重建不良的综合方案<sup>[53]</sup>。

总之,虽然目前对 HIV/AIDS 患者免疫功能重建的研究越来越多,但仍然是科研中的热点和难点,其发生过程及机制不甚清楚,了解患者的免疫状态对治疗至关重要,进一步了解和改善 HIV/AIDS 患者的免疫重建仍是一个重要的科学研究领域。

#### 【参考文献】

- [1] Mavroudis CA, Majumder B, Loizides S, *et al.* Coronary artery disease and HIV; getting to the HAART of the matter [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(4):1147–1153.
- [2] Brelot A, Chakrabarti LA. CCR5 revisited: How mechanisms of HIV entry govern AIDS pathogenesis [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(17):2557–2589.
- [3] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, *et al.* Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2005, 19(4):399–406.
- [4] Erikstrup C, Kronborg G, Lohse N, *et al.* T-cell dysfunction in HIV-1-infected patients with impaired recovery of CD4 cells despite suppression of viral replication [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53(3):303–310.
- [5] Silva JA, Dourado I, Brito AM, *et al.* Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil [J]. *Cad Saude Publica*, 2015, 31(6):1188–1198.
- [6] 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.
- [7] 李太生. 艾滋病的免疫功能重建研究进展 [J]. *传染病信息*, 2003, 16(4):150–152.
- [8] 李太生, 王爱霞, 邱志峰. 艾滋病的免疫发病机制和免疫重建 [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5):57–60.
- [9] 罗艳, 何艳, 姚运海, 等. HAART 治疗 1 年对 HIV/AIDS 患者免疫重建效果观察 [J]. *中国感染控制杂志*, 2012, 11(6):409–412.
- [10] Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, *et al.* Long-term increase in CD4<sup>+</sup> T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection [J]. *AIDS*, 2010, 24(12):1867–1876.
- [11] Moore RD, Keruly JC. CD4<sup>+</sup> cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3):441–446.
- [12] Zhou J, Sirisanthana T, Kiertiburanakul S, *et al.* Trends in CD4 counts in HIV-infected patients with HIV viral load monitoring while on combination antiretroviral treatment: results from The TREAT Asia HIV Observational Database [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10:361. DOI:10.1186/1471-2334-10-361.
- [13] Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, *et al.* Immune reconstitution in HIV-infected patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(8):1159–1166.
- [14] Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection [J]. *Blood*, 2011, 117(21):5582–5590.
- [15] 张昕, 张纪元, 王福生. 晚期 AIDS 病人 HAART 后免疫重建的研究进展 [J]. *中国艾滋病性病*, 2016, 22(4):299–304.
- [16] Shelburne SR, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81(3):213–227.
- [17] 中国疾病预防控制中心, 中华医学会感染病学分会艾滋病丙肝学组. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24(12):1266–1282.
- [18] Panou E, Watchorn R, Bakkour W, *et al.* Multiple eruptive dermatofibromas in HIV: an immune reconstitution associated disease? [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(2):e100–e101. DOI: 10.1111/jdv.16015.
- [19] Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, *et al.* Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(3):652–660.
- [20] Cenderello G, De Maria A. Discordant responses to cART in HIV-1 patients in the era of high potency antiretroviral drugs: clinical evaluation, classification, management prospects [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(1):29–40.
- [21] Saison J, Ferry T, Demaret J, *et al.* Association between discordant immunological response to highly active anti-retroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(3):401–409.
- [22] Casotti JA, Passos LN, Oliveira FJ, *et al.* Factors associated with paradoxical immune response to antiretroviral therapy in HIV infected patients: a case control study [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11:306. DOI: 10.1186/1471-2334-11-306.
- [23] Yang X, Su B, Zhang X, *et al.* Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: challenges of immunological non-responders [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(4):597–612.
- [24] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services[EB/OL]. [2021-03-27]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>.
- [25] 戚庆飞, 蓝怡, 邹雯, 等. 从促进免疫重建探讨中医药治疗艾滋病 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(4):1882–1884.
- [26] Giuliani E, Vassena L, Di Cesare S, *et al.* NK cells of HIV-1-infected patients with poor CD4(+) T-cell reconstitution despite suppressive HAART show reduced IFN- $\gamma$  production and high frequency of autoreactive CD56(bright) cells [J]. *Immunol Lett*, 2017, 190:185–193. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.08.014.
- [27] 陈国春, 卫峥, 马波, 等. 艾滋病患者高效抗病毒治疗后免疫重建及预后影响因素的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(22):3414–3417.
- [28] 杜云玲, 万钢, 吴焱, 等. HIV/AIDS 病人 HAART 后免疫重建相关影响因素分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2015, 21(6):470–473.
- [29] Foca E, Magro P, Guaraldi G, *et al.* Elderly HIV-positive women: a gender-based analysis from the Multicenter Italian “GEPP0” Cohort [J]. *PLoS One*, 2019, 14(10):e222225.
- [30] 魏秀青, 陈曦, 贺健梅, 等. 湖南省 AIDS 病人 HAART 过程中影响免疫功能重建的因素分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2015, 21(11):922–925.
- [31] 袁新皓, 周超, 何海, 等. 重庆市接受抗病毒治疗的 HIV 感染者和 AIDS 患者免疫重建及其影响因素分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(12):1190–1193.
- [32] Guo FP, Li YJ, Qiu ZF, *et al.* Baseline naive CD4<sup>+</sup> T-cell level predicting immune reconstitution in treated HIV-infected late presenters [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(22):2683–2690.
- [33] 雷洁, 李金程, 丁海波, 等. HAART 治疗后不同免疫应答人群 T 细胞特征研究 [J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(2):143–150.
- [34] Cagle A, McGrath C, Richardson BA, *et al.* Alcohol use and immune reconstitution among HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Nairobi, Kenya [J]. *AIDS Care*, 2017,

- 29(9):1192-1197.
- [35] Churchill MJ, Deeks SG, Margolis DM, *et al.* HIV reservoirs: What, where and how to target them [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(1):55-60.
- [36] Tincati C, Merlini E, Braidotti P, *et al.* Impaired gut junctional complexes feature late-treated individuals with suboptimal CD4<sup>+</sup> T-cell recovery upon virologically suppressive combination antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2016, 30(7):991-1003.
- [37] Kandathil AJ, Sugawara S, Balagopal A. Are T cells the only HIV-1 reservoir? [J]. *Retrovirology*, 2016, 13(1):86. DOI: 10.1186/s12977-016-0323-4.
- [38] Mzingwane ML, Tiemessen CT. Mechanisms of HIV persistence in HIV reservoirs [J]. *Rev Med Virol*, 2017, 27(2). DOI: 10.1002/rmv.1924.
- [39] Cantero-Pérez J, Grau-Exposito J, Serra-Peinado C, *et al.* Resident memory T cells are a cellular reservoir for HIV in the cervical mucosa [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4739. DOI: 10.1038/s41467-019-12732-2.
- [40] 陈霞, 郑煜煌, 加路, 等. 艾滋病抗病毒治疗中外周血细胞病毒库的动态变化及其意义 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2013, 38(5):537-544.
- [41] Hua W, Jiao Y, Zhang H, *et al.* Central memory CD4 cells are an early indicator of immune reconstitution in HIV/AIDS patients with anti-retroviral treatment [J]. *Immunol Invest*, 2012, 41(1):1-14.
- [42] Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, *et al.* Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(5):1169-1178.
- [43] Mohamad Isa II, Abu Bakar S, Ab Rahman Ak. Ethnicity as predictor of immune reconstitution among Malaysian HIV-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(8):1173-1181.
- [44] Li X, Ding H, Geng W, *et al.* Predictive effects of body mass index on immune reconstitution among HIV-infected HAART users in China [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):373. DOI: 10.1186/s12879-019-3991-6.
- [45] Buzon MJ, Martin-Gayo E, Pereyra F, *et al.* Long-term antiretroviral treatment initiated at primary HIV-1 infection affects the size, composition, and decay kinetics of the reservoir of HIV-1-infected CD4 T cells [J]. *J Virol*, 2014, 88(17):10056-10065.
- [46] 陈凯, 姚仕堂, 王继宝, 等. 早发现早治疗有利于 HIV 感染者 CD4/CD8 比值的恢复 [J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25(9):891-894.
- [47] 林铃, 曹玮, 李太生. IP10 对 HIV/AIDS 患者免疫激活作用的研究进展 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(6):505-510.
- [48] Jiao Y, Zhang T, Wang R, *et al.* Plasma IP-10 is associated with rapid disease progression in early HIV-1 infection [J]. *Viral Immunol*, 2012, 25(4):333-337.
- [49] de Jong W, Aerts J, Allard S, *et al.* iHIVARNA phase IIa, a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial to evaluate the safety and immunogenicity of iHIVARNA-01 in chronically HIV-1-infected patients under stable combined antiretroviral therapy [J]. *Trials*, 2019, 20(1):361. DOI: 10.1186/s13063-019-3409-1.
- [50] Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, *et al.* Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection [J]. *Adv Immunol*, 2013, 119:51-83. DOI: 10.1016/B978-0-12-407707-2.00002-3.
- [51] Li X, Li H, Li C, *et al.* Traditional Chinese Medicine can improve the immune reconstruction of HIV/AIDS patients [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2020, 36(4):258-259.
- [52] 许前磊, 马玉青, 许向前, 等. 中医药防治艾滋病临床研究实践与思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12):5285-5289.
- [53] 许前磊, 许向前, 刘飒, 等. 中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良研究思路 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(5):394-397.
- (2020-09-08 收稿 2021-04-30 修回)  
(本文编辑 闫晶晶)

(上接第 260 页)

- [3] 李敏, 卢洪洲. 传染病疾病谱变迁引发传染病医院发展思路的探讨 [J]. *传染病信息*, 2017, 30(1):8-10.
- [4] Salway T, Gesink D, Lukac C, *et al.* Spatial-temporal epidemiology of the syphilis epidemic in relation to neighborhood-level structural factors in British Columbia, 2005-2016 [J]. *Sex Transm Dis*, 2019, 46(9):571-578.
- [5] 窦晓光, 丁洋. 我国丙型肝炎防治新策略探讨 [J]. *传染病信息*, 2016, 29(2):11-12.
- [6] 中国疾病预防控制中心性病控制中心, 中华医学会皮肤性病学分会性病组, 中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会. 梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南 (2014 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(5):365-372.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南 (2015 年更新版) [J]. *传染病信息*, 2016, 29(1):1-19.
- [8] Gurov AV, Doronina OM, Zaslavskiy DV, *et al.* The peculiar features of epidemiology and clinical course of syphilis encountered in the otorhinolaryngological practice under the present-day conditions [J]. *Vestn Otorinolaringol*, 2018, 83(2):77-81.
- [9] 丁国伟, 王伟, 屠爱霞, 等. 2016-2017 年中国丙型肝炎哨点监测分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(1):41-45.
- [10] 刘静, 杨景元, 龚向东, 等. 2010-2016 年内蒙古自治区梅毒流行病学特征分析 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(5):449-453, 459.
- [11] Abdul WA, Asyraf R, Munirah M, *et al.* Sero-epidemiology of syphilis in a tertiary teaching hospital in Kuala Lumpur [J]. *J Med Sci*, 2018, 17(1):62-65.
- [12] 黄晓. 梧州市 2861 例孕妇乙型肝炎, 丙型肝炎, 梅毒, 艾滋病感染状况分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(19):119-121.
- [13] 吴雅兰, 饶凤英, 刘施岚, 等. 2012-2018 年黄冈市术前患者乙肝丙肝梅毒艾滋病感染情况分析 [J]. *预防医学情报杂志*, 2019, 35(9):975-979.
- [14] Waheed U, Saba NE, Wazeer A, *et al.* Epidemiology of syphilis in blood donors in Pakistan [J]. *Transfusion Med*, 2020, 5(1):100-106.
- [15] 李莉, 王斌, 余爱玲, 等. 2008-2017 年甘肃省丙型肝炎流行特征分析 [J]. *疾病监测*, 2019, 34(6):555-558.
- [16] Joyce M, Giuffrida R, Ramos A, *et al.* Mother-to-child transmission and gestational syphilis: spatial-temporal epidemiology and demographics in a Brazilian region [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(2):e0007122. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007122.
- [17] 翁文佳, 闫俊玲, 高艳青. 87 例神经梅毒患者临床及实验室特征分析 [J]. *传染病信息*, 2019, 32(5):21-23.
- [18] 许骏, 罗莉, 胡荣, 等. 2009-2016 年湖北省武汉市吸毒人群艾滋病病毒, 梅毒和丙型肝炎感染状况及其影响因素分析 [J]. *疾病监测*, 2019, 34(3):72-77.
- [19] 郭晓嘉, 蒋和宏, 吴国辉, 等. 2010-2014 年重庆梅毒与淋病疫情报告影响因素调查分析 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(15):2144-2146, 2150.
- [20] 马红飞, 王夏, 周旺, 等. 武汉市丙肝病例调查及疫情控制策略探讨 [J]. *现代预防医学*, 2019, 46(6):1109-1111, 1133.
- (2021-02-20 收稿 2021-05-18 修回)  
(本文编辑 揣征然)