

HIV 感染者 CD4/CD8 比值变化轨迹的影响因素 及其与死亡风险的关联研究

杨柏林, 陈积标, 尹寒露, 顾静, 许祝平, 孟晓军

无锡市疾病预防控制中心(南京医科大学附属无锡疾病预防控制中心), 江苏 无锡 214023

摘要:目的 分析人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者启动抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)后 CD4/CD8 比值的动态变化轨迹及影响因素,并探索其与死亡风险的关联。方法 收集 2005—2023 年无锡市启动 ART 的 HIV 感染者监测数据,采用潜在类别轨迹模型识别 CD4/CD8 比值变化轨迹,使用多因素 logistic 回归模型分析其影响因素,运用广义线性混合模型树(generalized linear mixed model tree, GLMMT)探索识别影响轨迹组别归属的人群特征,采用 Cox 比例风险回归模型分析轨迹与死亡的关联。结果 共纳入 3 808 例 HIV 感染者,识别出两类 CD4/CD8 比值变化轨迹,分别为逐步恢复组(28.02%, 1 067/3 808)和持续倒置组(71.98%, 2 741/3 808)。多因素 logistic 回归分析显示,男性($OR=1.29$, 95% CI : 1.01 ~ 1.64)、经同性传播($OR=1.25$, 95% CI : 1.04 ~ 1.49)、启动 ART 时间 >30 d ($OR=1.70$, 95% CI : 1.47 ~ 1.97)、基线 CD4 计数水平 <200 个/ μ l ($OR=1.21$, 95% CI : 1.03 ~ 1.43)、基线 CD4/CD8 比值水平 <1 ($OR=2.24$, 95% CI : 1.59 ~ 3.17)的感染者的 CD4/CD8 比值变化轨迹更可能为持续倒置组。GLMMT 分析结果显示,ART 启动时间 >30 d、基线 CD4/CD8 比值 <1 的 HIV 感染者 CD4/CD8 比值持续倒置比例为 77.72%(1 427/1 836);ART 启动时间 ≤ 30 d、男性、基线 CD4 计数 <200 个/ μ l 者持续倒置比例为 73.85%(401/543)。CD4/CD8 比值持续倒置组发生获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)相关死亡的风险更高($HR=4.90$, 95% CI : 1.52 ~ 15.83),但与非 AIDS 相关死亡无统计学关联。结论 HIV 感染者的 CD4/CD8 比值持续倒置现象较为普遍。在评估免疫状态和疾病进展时,除 CD4 计数外,还应关注 CD4/CD8 比值,并充分考虑人口学及行为学因素的影响。

关键词: HIV 感染者; CD4/CD8 比值; 轨迹; AIDS 相关死亡

中图分类号: R512.91 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2026)15-2720-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202601451

Factors influencing the CD4/CD8 ratio trajectory and its association with mortality in HIV-infected patients

YANG Bo-lin, CHEN Ji-biao, YIN Han-lu, GU Jing, XU Zhu-ping, MENG Xiao-jun

The Affiliated Wuxi Center for Disease Control and Prevention of Nanjing Medical University, Wuxi Center for Disease Control and Prevention, Wuxi, Jiangsu 214023, China

Abstract: **Objective** To analyze the dynamic trajectory of the CD4/CD8 ratio and its influencing factors in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients after initiating antiretroviral therapy (ART), and to explore its association with risk of mortality. **Methods** Data were obtained from HIV-infected patients who initiated ART between 2005 and 2023 in Wuxi. A latent class trajectory model was adopted to identify distinct trajectories of CD4/CD8 ratio. A multivariable logistic regression model was applied to analyze the factors influencing the trajectories of CD4/CD8 ratio, while a generalized linear mixed model tree (GLMMT) was employed to explore population characteristics associated with trajectory group membership. Furthermore, the Cox proportional hazards regression model was used to assess the association between trajectories and mortality. **Results** A total of 3 808 HIV-infected patients were included. Two distinct trajectories of CD4/CD8 ratio were identified: a gradual recovery group (28.02%, 1 067/3 808) and a sustained inversion group (71.98%, 2 741/3 808). Multivariable logistic regression analysis revealed that patients who were male ($OR=1.29$, 95% CI : 1.01–1.64), infected through homosexual contact ($OR=1.25$, 95% CI : 1.04–1.49), initiated ART more than 30 days after diagnosis ($OR=1.70$, 95% CI : 1.47–1.97), had baseline CD4 count <200 cells/ μ l ($OR=1.21$, 95% CI : 1.03–1.43), and had baseline CD4/CD8 ratio <1 ($OR=2.24$, 95% CI : 1.59–3.17) were more likely to belong to the sustained inversion group. GLMMT analysis showed that the prevalence of sustained CD4/CD8 ratio inversion was 77.72% (1 427/1 836) among HIV-infected individuals with ART

基金项目:江苏省疾病预防控制中心项目(JSJK2026M00006);无锡市卫生健康委项目(BJ2023097, FZXK2021010)

作者简介:杨柏林(1994—),女,硕士,主管医师,研究方向:传染病流行病学

通信作者:孟晓军, E-mail: mengxiaojunwx@163.com

initiation >30 days and a baseline CD4/CD8 ratio <1, and 73.85% (401/543) among those with ART initiation ≤30 days who were male and had a baseline CD4 count <200 cells/μl. Furthermore, individuals in the sustained inversion group had a significantly increased risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related death ($HR=4.90$, 95% CI : 1.52–15.83), but no significant association was found with non-AIDS-related death. **Conclusion** The persistent inversion of the CD4/CD8 ratio is common among people living with HIV. A comprehensive assessment of immune status and disease progression should, therefore, include not only the CD4 count but also the CD4/CD8 ratio, while fully considering the influence of demographic and behavioral factors.

Keywords: HIV-infected patients; CD4/CD8 ratio; Trajectory; AIDS-related death

随着抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 的推广, 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者和获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 病人的寿命得到了显著延长, 但 HIV 感染者出现严重临床事件的风险和死亡率仍高于一般人群^[1-2]。CD4⁺T 淋巴细胞 (CD4) 计数被普遍用来指导 ART 方案的选择和疗效评估, 但 CD4 计数恢复正常并不意味着完全恢复正常的免疫功能^[3]。研究表明, CD4/CD8 比值与免疫衰老和炎症标志物相关, 其动态变化能够提供 CD4 计数和病毒载量之外的额外信息, 是监测 HIV 感染者免疫功能障碍的有效指标^[4]。即使启动 ART 后, 实现病毒抑制, CD4 计数逐渐恢复, 但由于 CD8⁺T 淋巴细胞 (CD8) 计数下降缓慢, 且常存在功能紊乱, 大多数感染者的 CD4/CD8 比值难以恢复正常。在启动 ART 时基线 CD4 计数 ≤200 个/μl 的 HIV 感染者中, 超过 80% 未实现 CD4/CD8 比值正常化^[5]。持续的 CD4/CD8 比值倒置 (即 CD4/CD8 比值 <1.0) 的 HIV 感染者往往伴随着 T 细胞活化、耗竭及免疫衰老相关生物标志物升高^[6], 其发生心血管事件、非艾滋病定义的恶性肿瘤、全因死亡以及 AIDS 相关死亡的风险增加^[1,5]。因此, CD4/CD8 比值作为一个反映免疫重建质量与炎症状态的综合指标, 对于评估 HIV 感染者的长期预后具有重要的临床意义。

既往研究评估了 HIV 感染者急性感染期、长期病毒抑制状态及不同人群的 CD4/CD8 比值动态变化轨迹^[6-11], 并探讨了其与疾病进展的关联, 但对不同轨迹类别的影响因素及其与死亡风险的关联仍缺乏深入探讨。为此, 本研究利用无锡市 HIV 感染者 CD4/CD8 比值的长期动态监测数据进行分析, 旨在识别 CD4/CD8 比值的动态变化轨迹, 分析其影响因素及高风险人群特征, 并探讨不同轨迹与死亡的关联, 为 HIV 感染者的精准分层管理提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究数据来源于中国疾病预防控制中心信息系统中的艾滋病综合防治信息系统, 纳入 2005 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日无锡市启动

ART 的 HIV 感染者。通过系统内“现住址”字段筛选出所有登记为江苏省无锡市的 HIV 感染者, 随访、死亡或失访数据提取截止时间为 2024 年 12 月 31 日。纳入标准: (1) 基线记录完整; (2) 年龄 ≥18 岁; (3) 现住址在无锡市, 在无锡市接受定期随访治疗; (4) 具有至少 3 次同时测量的 CD4 计数、CD8 计数记录。排除标准: 重复报告病例 (同一感染者多次上报) 或关键数据字段 (如启动 ART 时间等) 缺失的病例记录。本研究经无锡市疾病预防控制中心伦理委员会审查确认, 符合免除伦理审查的条件。鉴于此研究为利用既往监测数据进行分析, 伦理委员会豁免了对患者知情同意的要求。

1.2 研究方法 收集研究对象的一般人口学信息 (性别、年龄、婚姻状况、文化程度等)、感染途径、基线治疗方案、启动 ART 时间 (从确诊 HIV 感染到启动 ART 的时间)、定期 CD4、CD8 检测结果等。

1.3 死因分类 依据个案 / 治疗随访表中填写的死亡原因及死亡编码 (CoDe)^[12], 将病例死因分为 AIDS 相关死亡和非 AIDS 相关死亡。AIDS 相关死亡是指病例死因为 AIDS 机会性感染、AIDS 相关肿瘤、AIDS 相关特指疾病和综合征等^[13]。除 AIDS 相关死亡外, 所有其他死亡均为非 AIDS 相关死亡。

1.4 统计学分析 使用 Excel (Office 2019) 软件建立数据库, 使用 R 4.3.3 软件进行统计分析。对 CD4/CD8 比值进行平方根变换, 转换后近似服从正态分布^[14]。采用潜在类别轨迹模型 (latent class trajectory model, LCTM)^[15] 识别 CD4/CD8 比值随时间的变化轨迹, 拟合 2~5 组 CD4/CD8 比值变化轨迹^[6], 基于最小贝叶斯信息准则 (Bayesian information criterion, BIC) 选择最佳轨迹数量, 同时保持每个类别的平均后验概率超过 70%, 且每个类别的人数 ≥ 总体的 5%。采用 logistic 回归模型探讨影响 CD4/CD8 比值变化轨迹的独立因素, 将单因素 logistic 回归分析 $P < 0.2$ 的变量纳入多因素 logistic 回归模型。广义线性混合模型树 (generalized linear mixed model tree, GLMMT)^[16] 是一种将基于模型的递归分割与广义线性效应混合模型相结合的机器学习方法, 本研究运用此模型探索 CD4/CD8 比值变化轨迹组别归属的不同影响因素间

的交互作用。GLMMT 以 CD4/CD8 比值变化轨迹组别为响应变量,以 HIV 感染者编码为随机截距,以 $P=0.05$ 作为节点划分的显著性界值,采用迭代估计算法进行拟合,识别决定轨迹组别归属的关键因素。使用 Cox 比例风险回归模型探索 CD4/CD8 比值变化轨迹与 AIDS 相关死亡、非 AIDS 相关死亡之间的关系。所有分析均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。变量编码情况见表 1。

2 结 果

2.1 调查对象基本情况 本研究共纳入 3 808 例 HIV 感染者,其中 88.18% 为男性,年龄 <50 岁者占 71.48%,同性传播占 63.66%。71.19% 的人基线治疗方案为替诺福韦 / 齐多夫定 + 拉米夫定 + 依非韦伦 / 奈韦拉平 (TDF/AZT+3TC+EFV/NVP),49.40% 的人在确证 HIV 后 30 d 内启动 ART,29.10% 的人基线 CD4 计数 <200 个 / μl ,96.24% 的人基线 CD4/CD8 比值 <1 。

2.2 CD4/CD8 比值变化轨迹 根据 LCTM 拟合最佳轨迹数量的选择准则,共识别出 2 条 CD4/CD8 比值

的变化轨迹,分别为逐步恢复组和持续倒置组,见表 2、图 1。逐步恢复组 (28.02%,1 067/3 808) 中的 CD4/CD8 比值逐渐增长,并最终恢复至正常水平;而持续倒置组 (71.98%,2 741/3 808) 的 CD4/CD8 比值虽缓慢增长,但未恢复至正常水平,持续保持比例倒置。

表 1 变量赋值表

Table 1 Variable assignment table	
变量名称	编码
CD4/CD8 比值变化轨迹	0= 逐步恢复组,1= 持续倒置组
性别	0= 女,1= 男
确诊 HIV 年龄(岁)	0= <50 ,1= ≥ 50
学历	0= 高中及以下,1= 高中以上
婚姻状况	0= 非在婚,1= 在婚
传播途径	0= 非同性传播,1= 同性传播
基线治疗方案	0= 其他,1=TDF/AZT+3TC+EFV/NVP
启动 ART 时间(d)	0= ≤ 30 ,1= >30
基线 CD4 计数水平(个 / μl)	0= ≥ 200 ,1= <200
基线 CD4/CD8 比值水平	0= ≥ 1 ,1= <1

表 2 LCTM 的充分性评估

Table 2 Evaluation of the adequacy of the latent class trajectory model

Class	BIC	平均后验概率					每个类别的人数占比 (%)				
		class1	class2	class3	class4	class5	class1	class2	class3	class4	class5
1	-30 372.25	1.00					100.00				
2	-32 243.74	0.82	0.88				28.02	71.98			
3	-33 074.41	0.89	0.91	0.81			3.15	77.78	19.07		
4	-33 753.96	0.89	0.87	0.80	0.76		2.89	72.74	5.23	19.14	
5	-33 921.62	0.64	0.79	0.90	0.80	0.74	10.01	64.00	2.76	4.75	18.49

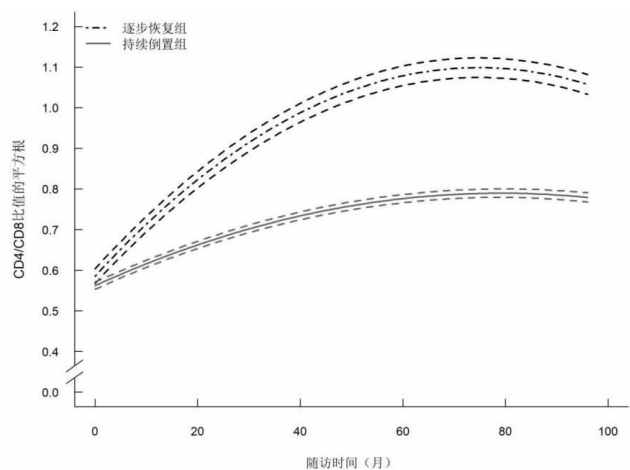


图 1 HIV 感染者 CD4/CD8 比值的变化轨迹

Figure 1 Trajectory of the CD4/CD8 ratio in HIV-infected individuals

2.3 CD4/CD8 比值变化轨迹的影响因素 多因素 logistic 分析结果显示,男性、经同性传播、启动 ART 时间 >30 d、基线 CD4 计数水平 <200 个 / μl 、基线 CD4/CD8 比值 <1 的 HIV 感染者更可能为 CD4/CD8

比值持续倒置组。见表 3。

GLMMT 分析结果显示,研究对象被划分为 7 个亚组,其中,启动 ART 时间是最关键的分层变量。启动 ART 时间 >30 d 且基线 CD4/CD8 比值 <1 的 HIV 感染者 CD4/CD8 比值持续倒置比例高达 77.72% (1 427/1 836,其中同性传播、异性传播及其他分别为 79.84%、74.20%);启动 ART 时间 ≤ 30 d、男性、基线 CD4 计数 <200 个 / μl 者持续倒置比例为 73.85% (401/543)。见图 2。

2.4 CD4/CD8 比值变化轨迹与死亡的关联分析 共有 48 例发生 AIDS 相关死亡,CD4/CD8 比值持续倒置组发生 AIDS 相关死亡的风险是逐步恢复组的 4.90 倍 ($HR=4.90$, 95%CI: 1.52 ~ 15.83)。亚组分析显示,在确证 HIV 年龄 <50 岁的 HIV 感染者中,该风险为 4.27 倍 ($HR=4.27$, 95%CI: 1.01 ~ 18.13);但在确证 HIV 年龄 ≥ 50 岁的感染者中,两组间 AIDS 相关死亡风险的差异无统计学意义。此外,CD4/CD8 比值变化轨迹与非 AIDS 相关死亡的关联亦无统计学意义。见表 4。

表 3 HIV 感染者 CD4/CD8 比值变化轨迹的影响因素分析[n(%)]

Table 3 Analysis of influencing factors on the trajectory of CD4/CD8 ratio in HIV-infected individuals [n(%)]

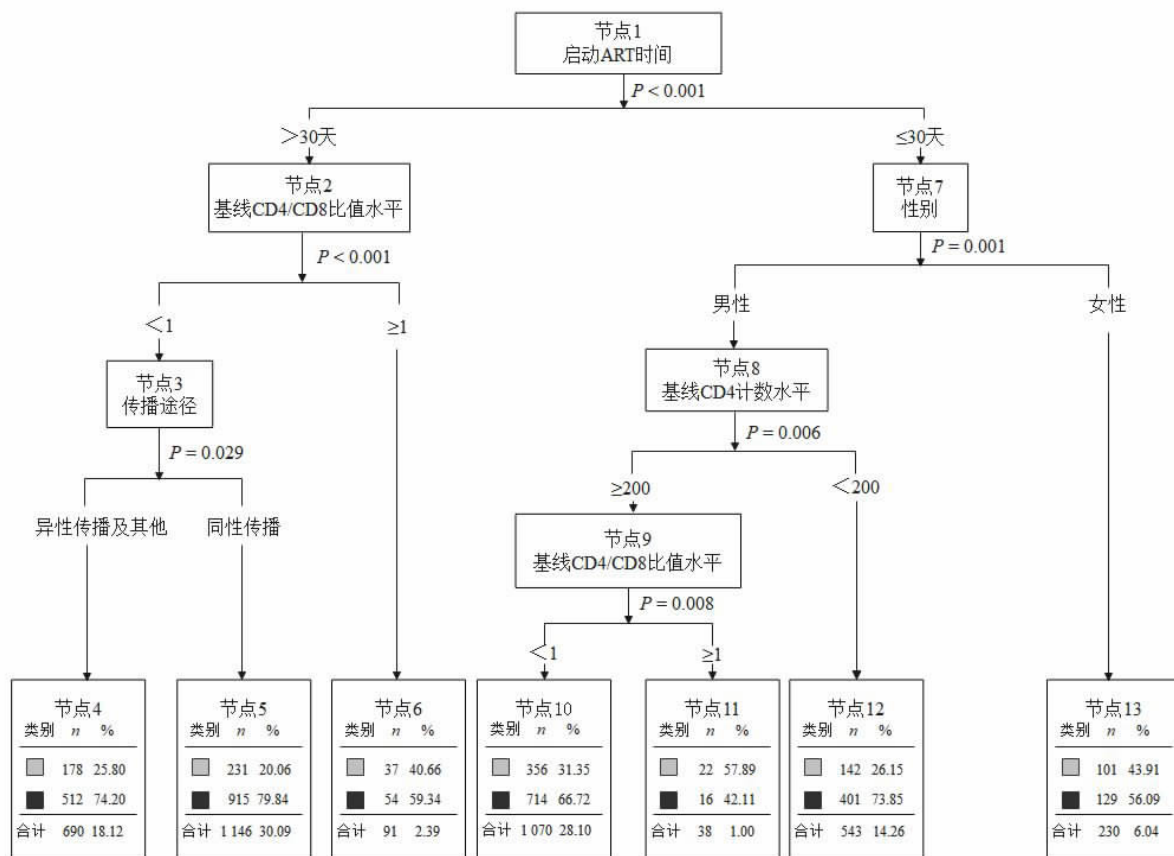
变量	逐步恢复组 (n=1 067)	持续倒置组 (n=2 741)	单因素分析		多因素分析	
			OR (95%CI)	P 值	aOR (95%CI)	P 值
性别						
女	167 (37.11)	283 (62.89)	1.00		1.00	
男	900 (26.80)	2 458 (73.20)	1.61 (1.31 ~ 1.98)	< 0.001	1.29 (1.01 ~ 1.64)	0.040
确诊 HIV 年龄(岁)						
< 50	723 (26.56)	1 999 (73.44)	1.00		1.00	
≥ 50	344 (31.68)	742 (68.32)	0.78 (0.67 ~ 0.91)	0.002	0.91 (0.76 ~ 1.09)	0.308
学历						
高中及以下	515 (30.06)	1 198 (69.94)	1.00		1.00	
高中以上	552 (26.35)	1 543 (73.65)	1.20 (1.04 ~ 1.38)	0.011	1.04 (0.88 ~ 1.22)	0.656
婚姻状态						
非在婚	644 (27.43)	1 704 (72.57)	1.00			
在婚	423 (28.97)	1 037 (71.03)	0.93 (0.80 ~ 1.07)	0.302		
传播途径						
非同性传播	445 (32.15)	939 (67.85)	1.00		1.00	
同性传播	622 (25.66)	1 802 (74.34)	1.37 (1.19 ~ 1.59)	< 0.001	1.25 (1.04 ~ 1.49)	0.014
基线治疗方案						
其他	296 (26.98)	801 (73.02)	1.00			
TDF/AZT+3TC+EFV/NVP	771 (28.44)	1 940 (71.56)	0.93 (0.79 ~ 1.09)	0.365		
启动 ART 时间(d)						
≤ 30	621 (33.01)	1 260 (66.99)	1.00		1.00	
> 30	446 (23.14)	1 481 (76.86)	1.64 (1.42 ~ 1.89)	< 0.001	1.70 (1.47 ~ 1.97)	< 0.001
基线 CD4 计数水平(个/μl)						
≥ 200	778 (28.81)	1 922 (71.19)	1.00		1.00	
< 200	289 (26.08)	819 (73.92)	1.15 (0.98 ~ 1.34)	0.088	1.21 (1.03 ~ 1.43)	0.020
基线 CD4/CD8 比值水平						
≥ 1	66 (46.15)	77 (53.85)	1.00		1.00	
< 1	1 001 (27.31)	2 664 (72.69)	2.28 (1.63 ~ 3.19)	< 0.001	2.24 (1.59 ~ 3.17)	< 0.001

表 4 CD4/CD8 比值变化轨迹与死亡的关联性分析

Table 4 Analysis of the correlation between the trajectory of CD4/CD8 ratio and mortality

变量	死亡人数 /		模型 1		模型 2		模型 3	
	总人数		HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
AIDS 相关死亡								
逐步恢复组	3/1 067	1.00			1.00		1.00	
持续倒置组	45/2 741	4.66 (1.45 ~ 15.02)	0.010		7.99 (1.55 ~ 16.06)	0.007	4.90 (1.52 ~ 15.83)	0.008
非 AIDS 相关死亡								
逐步恢复组	23/1 067	1.00			1.00		1.00	
持续倒置组	71/2 741	0.96 (0.60 ~ 1.54)	0.877		0.98 (0.61 ~ 1.57)	0.927	1.08 (0.67 ~ 1.74)	0.749
确诊 HIV 年龄 ≥ 50 岁 *								
AIDS 相关死亡								
逐步恢复组	1/344	1.00			1.00		1.00	
持续倒置组	20/742	7.65 (1.03 ~ 57.00)	0.047		6.96 (0.93 ~ 52.24)	0.059	6.97 (0.92 ~ 53.03)	0.061
非 AIDS 相关死亡								
逐步恢复组	15/344	1.00			1.00		1.00	
持续倒置组	52/742	1.37 (0.77 ~ 2.44)	0.279		1.28 (0.72 ~ 2.29)	0.402	1.27 (0.71 ~ 2.29)	0.423
确诊 HIV 年龄 < 50 岁 *								
AIDS 相关死亡								
逐步恢复组	2/723	1.00			1.00		1.00	
持续倒置组	25/1 999	3.64 (0.86 ~ 15.37)	0.079		4.39 (1.04 ~ 18.60)	0.044	4.27 (1.01 ~ 18.13)	0.049
非 AIDS 相关死亡								
逐步恢复组	8/723	1.00			1.00		1.00	
持续倒置组	19/1 999	0.68 (0.30 ~ 1.56)	0.364		0.66 (0.29 ~ 1.52)	0.330	0.70 (0.30 ~ 1.60)	0.395

注:模型 1 未调整协变量;模型 2 调整基线 CD4 计数水平、基线 CD4/CD8 比值水平;模型 3 调整性别、确诊 HIV 年龄、学历、婚姻状态、传播途径、基线治疗方案、启动 ART 时间、基线 CD4 计数水平、基线 CD4/CD8 比值水平;* 根据确诊 HIV 年龄进行亚组分析时,模型 3 中剔除确诊 HIV 年龄变量。



注:灰色和黑色分别表示逐步恢复组和持续倒置组。

图2 探索性识别 CD4/CD8 比值变化轨迹组的 GLMMT

Figure 2 Exploratory identification of the trajectory group of CD4/CD8 ratio using GLMMT

3 讨论

本研究共识别出启动 ART 的 HIV 感染者的两类 CD4/CD8 比值变化轨迹,与既往研究一致^[9,11]。本研究中 71.98% 的 HIV 感染者 CD4/CD8 比值持续倒置,这与青少年感染者中 63.6%^[11] 及成年感染者中 62.2%^[10] 的 CD4/CD8 比值未能恢复至正常水平基本一致,表明 CD4/CD8 比值持续倒置在 HIV 感染者中普遍存在。CD4/CD8 比值持续倒置,可能与 HIV 感染者体内持续的免疫激活和炎症状态有关^[17]。研究证实 CD4/CD8 比值倒置是非艾滋病定义性疾病(如心血管疾病、恶性肿瘤)的重要预测指标^[17]。这表明即使达到病毒抑制状态,大部分感染者仍长期处于共病高风险中。因此,未来应加强对 HIV 感染者的长期免疫监测,并将促进 CD4/CD8 比值正常化作为免疫重建的关键次级目标,以降低非艾滋病定义性疾病的发病风险。同时,对 CD4/CD8 比值持续倒置者,还应当加强心血管疾病和肿瘤的主动筛查和预防。

研究发现,与女性 HIV 感染者相比,男性更可能出现 CD4/CD8 比值持续倒置,与既往研究结果一致^[9],这种性别差异可能与性激素对免疫系统的调节作用有关^[18]。经同性传播的 HIV 感染者也更易保持

CD4/CD8 比值持续倒置,这可能与无保护性行为、多性伴和性传播感染等可能引起肠相关淋巴组织损伤,促进细菌易位、加剧炎症反应,从而导致 CD4/CD8 比值下降有关^[19-20]。因此,在评估 HIV 感染者免疫恢复状态时,除考虑启动 ART 时间和基线 CD4 计数水平等因素外,还需综合考虑性别、感染途径、性行为特征等因素,以制定个体化的 ART 方案和监测策略。启动 ART 时间 >30 d 的感染者更易出现 CD4/CD8 比值持续倒置,与既往研究结果一致^[21]。研究表明,早期启动 ART 的 HIV 感染者,90% 可在 ART 启动后 6 年内实现 CD4/CD8 比值正常化;而部分启动 ART 较晚的感染者,即使经过 14 年的有效病毒抑制且 CD4 计数 >500 个 $/\mu\text{l}$,CD4/CD8 比值仍无法达到正常水平^[18,22],提示延迟启动 ART 所致的免疫损伤可能难以完全逆转。因此,应大力推行 HIV 感染的“早发现、早治疗”,缩短从确诊到 ART 启动的时间窗口,促进免疫系统功能恢复,改善感染者的长期预后。GLMMT 结果进一步表明启动 ART 时间 >30 d 且基线 CD4/CD8 比值水平 <1 的 HIV 感染者是发生 CD4/CD8 比值持续倒置的高风险人群。对于此类感染者,即使实现病毒学抑制,仍需将其作为长期免疫监测与管理的重点人

群,必要时考虑优化 ART 方案或辅助免疫干预。值得注意的是,即使在启动 ART 时间 ≤ 30 d 的 HIV 感染者中,男性且基线 CD4 计数 <200 个/ μl 者的 CD4/CD8 比值持续倒置比例仍高达 73.85%。这提示,早期启动 ART 虽能降低整体风险,但男性且基线免疫严重受损者仍需重点监测。

本研究发现,CD4/CD8 比值持续倒置组更可能发生 AIDS 相关死亡,与既往研究的结果一致^[6]。CD4/CD8 比值作为免疫重建的重要指标,其持续倒置往往提示机体免疫功能严重受损,会增加机会性感染和 AIDS 相关并发症的风险,导致 HIV 感染者死亡^[11, 17]。尽管部分研究报道低 CD4/CD8 比值与非 AIDS 相关死亡风险增加相关^[6, 23],本研究未发现相关关联,非 AIDS 相关死亡(如心血管疾病、恶性肿瘤等)可能受多种复杂因素影响,CD4/CD8 比值的单独预测价值可能有限^[24]。未来研究应当进一步探索 CD4/CD8 比值与其他免疫标志物(如炎症因子、免疫激活指标)的联合作用对非 AIDS 相关死亡的影响,以明确 CD4/CD8 比值对 HIV 感染者非 AIDS 死亡风险的影响。

本研究存在局限性。首先,本研究仅纳入具有至少 3 次同时测量的 CD4 计数、CD8 计数记录的 HIV 感染者,可能存在选择偏倚。其次,部分感染者的 CD4 计数、CD8 计数数据存在缺失,导致数据连续性不足,这可能会对 CD4/CD8 比值变化轨迹的模型拟合与分类准确性产生一定影响。再次,本研究未充分评估病毒抑制状态对免疫恢复的潜在影响。未来研究应纳入病毒载量等指标,更全面地评估病毒抑制状态在 CD4/CD8 比值恢复中的作用。最后,本研究中 AIDS 相关死亡事件数相对较少,亚组分析时事件数进一步减少,导致效应估计值的置信区间较宽,可能影响估计的精确性和稳定性。未来研究需扩大样本量、延长随访时间,以获取足够的结局事件数,提高效应估计的精确性和稳定性。

综上所述,在 HIV 感染者中,男性、同性传播感染、CD4/CD8 比值持续倒置现象较为普遍。ART 启动时间 >30 d、基线 CD4 计数 <200 个/ μl 及 CD4/CD8 比值 <1 是感染者 CD4/CD8 比值持续倒置的风险因素,因此在 HIV 感染早期启动 ART 对免疫重建至关重要,评估免疫状态时,要关注人口学及行为学因素的影响。CD4/CD8 比值持续倒置与 AIDS 相关死亡显著正相关,在评估 HIV 感染者免疫功能和疾病进展时,不仅要关注 CD4 计数,还应关注 CD4/CD8 比值。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Martínez-Sanz J, Díaz-Álvarez J, Rosas Cancio-Suarez M, et al. Expanding HIV clinical monitoring: the role of CD4, CD8, and CD4/CD8 ratio in predicting non-AIDS events [J]. *eBioMedicine*, 2023, 95: 104773.
- [2] Edwards JK, Cole SR, Breger TL, et al. Mortality among persons entering HIV care compared with the general U.S. population: an observational study [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2021, 174(9): 1197–1206.
- [3] Zhabokritsky A, Szadkowski L, Cooper C, et al. Increased CD4: CD8 ratio normalization with implementation of current ART management guidelines [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, 76(3): 729–737.
- [4] Paul R, Cho K, Bolzenius J, et al. Individual differences in CD4/CD8 T-Cell ratio trajectories and associated risk profiles modeled from acute HIV infection [J]. *Psychosomatic Medicine*, 2022, 84(8): 976–983.
- [5] Garrido-Rodríguez V, Bulnes-Ramos Á, Olivas-Martínez I, et al. The persistence of low CD4/CD8 ratio in chronic HIV-infection, despite ART suppression and normal CD4 levels, is associated with pre-therapy values of inflammation and thymic function [J]. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 2024, 57(6): 854–867.
- [6] Ma J, Wang G, Zhu X, et al. Combining CD4 count, CD8 count and CD4/CD8 ratio to predict risk of mortality among HIV-positive adults after therapy: a group-based multi-trajectory analysis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1269650.
- [7] Hughes RA, May MT, Tilling K, et al. Long terms trends in CD4+cell counts, CD8+cell counts, and the CD4+:CD8+ratio [J]. *AIDS*, 2018, 32(10): 1361–1367.
- [8] Shu Y, Zhang M, Li J, et al. Trajectories of CD4 T-cell count, CD8 T-cell count, and CD4/CD8 ratio in patients with HIV and long-term virological suppression based on Yunnan HIV cohort [J]. *HIV Medicine*, 2025, 26(1): 70–80.
- [9] Fonseca-Cuevas A, Newsome P, Wang L, et al. Identifying longitudinal CD4:CD8 ratio trajectories indicative of chronic renal disease risk among People living with HIV: an application of growth mixture models [J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 385.
- [10] Han WM, Avihingsanon A, Rajasuriar R, et al. CD4/CD8 ratio recovery among People living with HIV starting with First-Line integrase Strand transfer inhibitors: a prospective regional cohort analysis [J]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 2023, 92(2): 180–188.
- [11] Han WM, Apornpong T, Handoko R, et al. CD4/CD8 ratio recovery of children and adolescents living with HIV with virological suppression: a prospective cohort study [J]. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2021, 10(2): 88–96.
- [12] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(10): 1387–1396.
- [13] 赵文煜, 朱晓艳, 李玲, 等. 山东省 2017–2021 年 HIV 感染者艾滋病相关死亡的影响因素分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(10): 1634–1640.
- Zhao WY, Zhu XY, Li L, et al. Analysis of factors influencing AIDS-related deaths among HIV-infected People in Shandong Province, 2017–2021 [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2023, 44

- [5] Liu J, Pan HY, Liu Y, et al. Distinct hyperuricemia trajectories are associated with different risks of incident diabetes: A prospective cohort study[J]. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 2023, 33(5): 967–977.
- [6] Yu W, Cheng JD. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 582680.
- [7] Lui DTW, Li LL, Liu XD, et al. The association of HDL-cholesterol levels with incident major adverse cardiovascular events and mortality in 0.6 million individuals with type 2 diabetes: a population-based retrospective cohort study [J]. *BMC Medicine*, 2024, 22(1): 586.
- [8] Balci SB, Atak BM, Duman T, et al. A novel marker for prediabetic conditions: Uric acid-to-HDL cholesterol ratio [J]. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2024, 125(3): 145–148.
- [9] Sun H, Su H, Zheng R, et al. Serum uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with visceral fat in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 2023, 16: 959–967.
- [10] Zhao YH, Hu YS, Smith JP, et al. Cohort profile: the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2014, 43(1): 61–68.
- [11] Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes–2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S19–S40.
- [12] Huang XC, Hu LS, Tao SY, et al. Relationship between uric acid to high-density cholesterol ratio (UHR) and circulating α -klotho: evidence from NHANES 2007–2016 [J]. *Lipids in Health and Disease*, 2024, 23(1): 244.
- [13] Liu P, Li J, Yang L, et al. Association between cumulative uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio and the incidence and progression of chronic kidney disease[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1269580.
- [14] Chen YT, Witten DM. Selective inference for k-means clustering[J]. *Journal of Machine Learning Research*, 2023, 24(1): 152.
- [15] Kosekli MA, Aktas G. Serum uric acid to hdl cholesterol ratio is associated with diabetic control in new onset type 2 diabetic population[J]. *Acta Clinica Croatica*, 2023, 62(2): 277–282.
- [16] Aktas G, Kocak MZ, Bilgin S, et al. Uric acid to HDL cholesterol ratio is a strong predictor of diabetic control in men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 1098–1102.
- [17] Ghasemi A. Uric acid-induced pancreatic β -cell dysfunction[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2021, 21(1): 24.
- [18] Yan Z, Xu Y, Li K, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and type 2 diabetes mellitus:dual evidence from NHANES database and Mendelian randomization analysis[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15: 1272314.
- [19] Zhou XH, Xu J. Association between serum uric acid-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2024, 15(1): 113–120.
- [20] Wang YS, Xu YT, Hu T, et al. Associations of serum uric acid to High-Density lipoprotein cholesterol ratio with trunk fat mass and visceral fat accumulation [J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2024, 17(0): 121–129.
- [21] Liang N, Yuan X, Zhang L, et al. Fatty acid oxidation-induced HIF-1 α activation facilitates hepatic urate synthesis through upregulating NT5C2 and XDH[J]. *Life Metab*, 2024, 3(5): 18.
- [22] Kim MK, Han K, Koh ES, et al. Cumulative exposure to impaired fasting glucose and future risk of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2021, 175: 108799.

收稿日期:2025–11–25

(上接第 2725 页)

- (10): 1634–1640.(In Chinese)
- [14] Proust-Lima P, C, Philipps, et al. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes:the R package lemm [J]. *Journal of Statistical Software*, 2017, 78(2): 1–56.
- [15] Lennon H, Kelly S, Sperrin M, et al. Framework to construct and interpret latent class trajectory modelling [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7): e020683.
- [16] Fokkema M, Smits N, Zeileis A, et al. Detecting treatment-subgroup interactions in clustered data with generalized linear mixed-effects model trees [J]. *Behavior Research Methods*, 2018, 50 (5): 2016–2034.
- [17] Ron R, Moreno E, Martínez-Sanz J, et al. CD4/CD8 ratio during human immunodeficiency virus treatment:time for routine monitoring? [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2023, 76 (9): 1688–1696.
- [18] McBride JA, Striker R. Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health?[J]. *PLOS Pathogens*, 2017, 13(11): e1006624.
- [19] Littlefield KM, Schneider JM, Neff CP, et al. Elevated inflammatory fecal immune factors in men who have sex with men with HIV associate with microbiome composition and gut barrier function[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1072720.
- [20] Neff CP, Siebert J, Karr M, et al. Gut microbiome composition influences immunologic alterations in the blood and gut of HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1707736.
- [21] 张文慧,晏定燕,师金川,等. HIV/AIDS 患者持续抗病毒治疗后 CD4/CD8 细胞比值变化趋势及影响因素分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(11): 1117–1122.
- Zhang WH, Yan DY, Shi JC, et al. Trends of CD4/CD8 ratio changes and influencing factors among HIV/AIDS patients on long term antiretroviral therapy [J]. *Chinese Journal of AIDS & STD*, 2024, 30 (11): 1117–1122.(In Chinese)
- [22] Prates G, Monteiro MA, Oliveira éC, et al. Incomplete recovery of the CD4/CD8 ratio is associated with the late introduction of antiretroviral therapy among People living with HIV infection[J]. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 2024, 66: e7.
- [23] Ron R, Martínez-Sanz J, Herrera S, et al. CD4/CD8 ratio and CD8⁺T-cell count as prognostic markers for non-AIDS mortality in People living with HIV.A systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1343124.
- [24] Serrano-Villar S, Wu KL, Hunt PW, et al. Predictive value of CD8⁺T cell and CD4/CD8 ratio at two years of successful ART in the risk of AIDS and non-AIDS events[J]. *EBioMedicine*, 2022, 80: 104072.

收稿日期:2026–01–25