

## · 特别报道 ·

## 艾滋病免疫重建不全临床诊疗专家共识（2023版）

中华医学会感染病学分会艾滋病丙肝学组

**[摘要]** 人类免疫缺陷病毒/艾滋病患者接受有效的抗病毒治疗后，病毒得以控制，病死率显著降低；然仍有部分患者CD4<sup>+</sup>T细胞计数恢复不佳，这部分患者被称为免疫功能重建不全者（INR）。研究发现该类患者发生机会性感染、恶性肿瘤、非艾滋病并发症及死亡的风险均显著增高。然而目前尚无INR患者的统一定义，缺乏早期预警指标、药物治疗及临床干预措施，亟待进一步规范INR的临床管理。因此，本文讨论了INR诊断和治疗中面临的多个临床问题，包括其定义、发病机制、预后、临床监测、临床诊疗和管理等，并根据证据质量进行分级推荐，形成临床诊疗专家共识，以期临床工作者提供参考。

**[关键词]** 艾滋病；抗病毒治疗；免疫重建不全；机会性感染；非艾滋并发症临床诊疗

**[中国图书资料分类号]** R51

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2023)06-0481-11

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.06.001

## Consensus on diagnosis and management of immunological non-responders in HIV infection (Version 2023)

Acquired Immunodeficiency Syndrome and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association  
Corresponding author: Li Taisheng, Department of Infectious Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, E-mail: litsh@263.net

### 一 引 言

据联合国艾滋病规划署（The Joint United Nations Program on HIV/AIDS, UNAIDS）统计，截至2022年底，全球现存HIV/AIDS患者3900万例，2022年新发HIV感染者130万例，死亡人数63万例，约有2980万人正在接受抗逆转录病毒治疗（antiretroviral therapy, ART）<sup>[1]</sup>。而在中国，截至2022年底，现存HIV/AIDS患者122.3万例，2022年新发HIV感染者10.7万例，同年报告死亡人数3.0万例<sup>[2]</sup>。

CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞（以下简称CD4<sup>+</sup>T细胞）是HIV感染最主要的靶细胞，HIV感染人体后，出现CD4<sup>+</sup>T细胞进行性减少，细胞免疫功能受损。进入ART时代后，大部分患者经过有效的ART后，病毒载量（viral load, VL）低于检测下限，显著降低HIV感染者的AIDS发病率和病死率。根据目前美国卫生与人类服务部（U.S. Department of Health and Human Services, US-DHHS）指南指出，HIV感染者接受规律ART后，病毒学有效控制，CD4<sup>+</sup>T细胞计数恢复至500/μL以上或接近于健

康人，可认为治疗后免疫重建良好<sup>[3]</sup>。但临床观察发现部分患者即使实现长期病毒学抑制，CD4<sup>+</sup>T细胞计数仍恢复不佳，这些患者被称为免疫功能重建不全者或免疫无应答者（immunological non-responder, INR）<sup>[4-5]</sup>。

不同国家和地区的研究中，INR的定义不同。这部分患者发生机会性感染<sup>[6]</sup>、恶性肿瘤<sup>[7]</sup>和非艾滋病并发症（non-AIDS-defining events, NADEs）甚至死亡<sup>[8]</sup>的风险均显著增高，而目前尚无可靠药物进行早期干预，且早期识别困难与缺乏干预措施，临床医师的重视程度不够，亟需对INR的临床诊疗进行进一步规范化管理。

本共识的制订方法和流程主要基于2014年WHO发布的《世界卫生组织指南制订手册》<sup>[9]</sup>，以及2022年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则》<sup>[10]</sup>。并依据指南研究与评价工具（appraisal of guidelines research and evaluation, AGREE II）<sup>[11]</sup>和卫生保健实践指南的报告条目（reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT）<sup>[12]</sup>的具体要求进行制订和报告全文。专家会议对临床关注的问题进行讨论，最终选择出本共识拟解决的9个临床问题，涉及INR的定义、发病机制、预后、临床监测、临床诊疗和管理等。证据评价组对纳入的临床问题进行解构和检索，检索MEDLINE

[基金项目] 北京协和医院中央高水平医院临床专项（2022-PUMCH-D-008）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2021-I2M-1-037）；“十三五”国家科技重大专项课题（2017ZX10202101-001）

[通信作者] 李太生，E-mail: litsh@263.net

(PubMed)、考克兰图书馆(The Cochrane Library)、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库, 纳入指南、共识、系统评价和荟萃分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、非随机对照队列研究和病例对照研究等类型的证据; 检索词包括: “HIV”、“AIDS”、“艾滋病”、“免疫重建不全”、“诊断”、“检测”、“机会性感染”、“治疗”和“预防”。所有类型文献的检索时间截至2023年8月, 发表语言限定中文或英文。纳

入和排除标准为, 纳入标准: 包含HIV/AIDS、低CD4<sup>+</sup>T细胞计数或免疫重建不全及任一研究结局相关的、可获取全文的文献均纳入其中。排除标准: 1995年之前的文献, 文献中研究对象为18岁以下人群及孕妇, 无法获得全文的文章, 动物研究, 重复的文章, 研究内容不涉及CD4<sup>+</sup>T细胞计数或免疫重建不全的文章。

本共识使用2009版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级<sup>[13]</sup>, 详见表1。

表1 2009牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准

推荐强度	证据级别	治疗或危害
A	1a	RCTs的系统评价
	1b	结果可信区间小的RCT
	1c	显示“全或无”效应的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究(包括低质量的RCT, 如失访率>20%者)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

注: RCT为临床随机试验

## 二、AIDS免疫重建不全的流行病学及发病机制

不同国家和地区的研究中, INR的定义不同, 这也导致了INR的报道发病率差异较大, 波动于9%~45%<sup>[14-22]</sup>。有系统性回顾表明, 目前最为常

见的INR定义为“持续病毒抑制2年以上, CD4<sup>+</sup>T细胞计数<350/μL<sup>[4]</sup>。表2选取了较大样本量的研究, 比较了不同研究中INR的定义和发病率。

表2 接受ART治疗后HIV/AIDS患者出现免疫重建不全的相关研究

免疫重建不全标准	样本量	发生比例	国家/地区	参考文献
ART > 4年, CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 200/μL	2 235	30.5%	瑞士	Kaufmann G, et al. 2003 <sup>[14]</sup>
ART > 5年, CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 500/μL	293	35.8%	瑞士	Kaufmann G, et al. 2005 <sup>[15]</sup>
ART 1年, CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 ART前的增加 < 50/μL	757	16.6%	西班牙	Gutierrez F, et al. 2006 <sup>[16]</sup>
启动ART后, 持续病毒抑制4年以上, CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 500/μL	366	24.5%	美国	Kelley CF, et al. 2009 <sup>[17]</sup>
ART > 2年, CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 200/μL、≤ 350/μL和≤ 500/μL(文中未定义INR)	3 068	6.5%, 27.5%, 73.6%	荷兰	Van Lelyveld SF, et al. 2012 <sup>[18]</sup>
ART > 2年, 在开始ART后9个月内达到病毒载量抑制, CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 100/μL、150/μL、200/μL、350/μL和500/μL(文中未定义INR)	400	0.5%、2%、7%、33%、65%	英国	O'Connor JL, et al. 2013 <sup>[19]</sup>
ART > 1年, 在开始ART后9个月内达到病毒载量抑制 CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 200/μL、< 350/μL和< 500/μL(文中未定义INR)	918	2.9%、27.8%、63.6%	中国浙江	He L, et al. 2014 <sup>[20]</sup>
启动ART后, 持续抑制病毒, 但CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 200/μL、< 350/μL和< 500/μL	1 592	7%、27%、57%	非洲	Kroeze S, et al. 2018 <sup>[21]</sup>
ART > 3年, CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 < 200/μL	375	7.7%	泰国	Han WM, et al. 2020 <sup>[22]</sup>

注: ART为抗逆转录病毒治疗; HIV/AIDS为人类免疫缺陷病毒/艾滋病; INR为免疫功能重建不全者

研究表明, INR病死率显著高于免疫重建正常的HIV感染者, INR和免疫重建正常者的病死率分别为3%~23%和1%~7%, 大多数研究报告相对危险度(RR)为2~3<sup>[23]</sup>。以CD4<sup>+</sup>T细胞

计数 > 500/μL的患者全因病死率为基准, CD4<sup>+</sup>T细胞计数在350~500/μL的INR病死率为其2.17倍, 200~350/μL为其3.19倍, 50~200/μL为其13.38倍, < 50/μL则可达其37.26倍<sup>[24]</sup>。

HIV-1 感染者出现免疫重建不全的发病机制尚未完全阐明。研究表明可能有多种因素参与其中,目前较为明确的机制包括骨髓与胸腺功能降低,异常免疫激活与炎症,代谢遗传及其他因素。

CD4<sup>+</sup>T 细胞来源于骨髓中的 CD34<sup>+</sup>造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)和造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs),在胸腺中发育成熟。研究发现外周血中 HPC 降低与 HIV 疾病进展相关,且为 CD4<sup>+</sup>T 细胞恢复的独立相关因素<sup>[25]</sup>。而其中,胸腺大小<sup>[26-27]</sup>、T 细胞受体剪切环(T-cell receptor excision circle, TREC)<sup>[28]</sup>、纯真 CD4<sup>+</sup>T 细胞<sup>[29]</sup>、新近迁出 CD4<sup>+</sup>T 细胞<sup>[26]</sup>等胸腺输出相关指标均与 CD4<sup>+</sup>T 细胞的恢复有关。此外,即使 ART 实现病毒学抑制,HIV 感染者的免疫激活水平仍显著高于健康对照者。HIV 感染早期可导致肠道黏膜屏障受损,肠道通透性增加继发细菌易位及其产物入血液循环,加剧免疫激活和炎症产生<sup>[30]</sup>。此外,部分研究表明合并感染如合并 HBV/HCV 的 HIV 感染者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞恢复水平更慢<sup>[31]</sup>。另外,年龄<sup>[21]</sup>、性别<sup>[21]</sup>、HIV 储存库水平<sup>[32]</sup>等也被认为可影响 HIV 感染者的免疫重建。

AIDS INR 最重要的临床特征为长期外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数低,且不良临床结局的发生率总体高于免疫重建良好者。CD4<sup>+</sup>T 细胞计数越低的 INR 不良结局发生率更高,主要包括机会性感染、NADEs 及死亡三大类。其中,机会性感染是 HIV 感染者进展到 AIDS 期后最常出现的表现,与低 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数密切相关<sup>[33]</sup>。目前普遍认为 INR 发生机会性感染的概率高于免疫重建良好患者<sup>[34]</sup>。经过长期的 ART 后,CD4<sup>+</sup>T 细胞计数仍低于 200/ $\mu$ L 的 HIV 感染者的机会性感染发生率约为 51.3%,远高于 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 > 500/ $\mu$ L 的感染者<sup>[35]</sup>。启动 ART 后 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数较基线每增加 50/ $\mu$ L,机会性感染风险就降低 39%~68%<sup>[36-37]</sup>。研究表明 INR 患者可能更容易发生结核病<sup>[38]</sup>、念珠菌病和隐球菌脑膜炎等机会感染以及卡波西肉瘤等感染相关恶性肿瘤等<sup>[39]</sup>。

### 三 艾滋病免疫重建不全的诊断与治疗

#### 1 艾滋病免疫重建不全的定义与诊断要点有哪些

**推荐意见:** INR 诊断标准:接受 ART 4 年以上的患者,外周血病毒载量低于检测下限(VL < 50 拷贝/mL)超过 3 年,CD4<sup>+</sup>T 细胞计数仍持续低于 350/ $\mu$ L。同时除外其他可能导致 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数长期低下的原因如已知类型的免疫缺陷或免疫低

下、慢性病毒感染、血液肿瘤性疾病、长期免疫抑制药物使用等。(推荐强度 B,证据级别 2a)

**具体描述:**关于 INR 的定义并无国际通用标准<sup>[5, 34]</sup>。美国卫生与人类服务部(DHHS)指南建议,将经过 4 至 7 年 ART 后 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 < 350~500/ $\mu$ L 的患者定义为 INR<sup>[40]</sup>。Rita Rb-Silva 系统综述了近年来各研究中 INR 的定义,其中 35 篇研究采用了 CD4<sup>+</sup>T 细胞阈值为 350/ $\mu$ L,22 篇研究采用了 200/ $\mu$ L 为阈值;而 36 篇研究中病毒抑制时间大于 12 月,35 篇研究病毒抑制时间大于 24 个月<sup>[4]</sup>。同时参照《中国艾滋病诊疗指南》(2021 版)<sup>[33]</sup>,将经规律抗病毒治疗 24 周以上,HIV 载量小于检测下限(< 20 或 < 50 拷贝/mL)定义为病毒学抑制。研究表明,HIV 感染者在接受 ART 4 年后,CD4<sup>+</sup>T 细胞计数的增长将进入速率显著降低的平台期<sup>[17]</sup>。综合考虑,将 INR 的诊断标准定为接受 ART 4 年以上的患者,外周血病毒载量低于检测下限(VL < 50 拷贝/mL)超过 3 年,CD4<sup>+</sup>T 细胞计数仍持续低于 350/ $\mu$ L,同时除外其他可能导致 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数长期低下的原因,如已知类型的免疫缺陷或免疫低下、慢性病毒感染、血液肿瘤性疾病、长期免疫抑制药物使用等<sup>[40]</sup>。

#### 2 AIDS 免疫重建不全的危险因素/预警指标有哪些

**推荐意见:** AIDS INR 受到多种因素的影响,包括如基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数、性别、年龄、地区、ART 方案、ART 时间、基线病毒载量、WHO 分期等;而其中明确的基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数低,年龄较大是 INR 的重要危险因素(推荐强度 B,证据级别 2 a)

**具体阐述:** HIV 患者的免疫恢复受到多种因素的影响,不同的研究纳入了不同的危险因素进行研究,缺乏同质性。而 Joseph B. Sempa 等的荟萃分析归纳了 35 项研究中的 69 项协变量,如基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数、性别、年龄、地区、ART 方案、ART 时间、基线病毒载量、WHO 分期等多项危险因素,其中基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数、性别、年龄、基线病毒载量、ART 方案和时间是最为广泛研究的因素<sup>[41]</sup>。其中较为明确的危险因素为基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞及年龄。

基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数低是 AIDS 患者发生 INR 的重要危险因素。一项纳入了 6 050 例病毒持续抑制的多中心队列研究中发现主要的危险因素是基线的 CD4<sup>+</sup>T 细胞,其中 CD4<sup>+</sup>T 细胞 < 100/ $\mu$ L 实现免疫重建的概率仅为 30%,CD4<sup>+</sup>T 细胞处于 350~500/ $\mu$ L 是 CD4<sup>+</sup>T 细胞 < 100/ $\mu$ L 患者实现

免疫重建良好的 9.64 倍<sup>[42]</sup>。

年龄较大的 AIDS 患者更容易发生 INR。一项荟萃研究纳入了 26 项研究，发现年龄 > 50 岁以上的患者和年轻人之间平均 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数的差异随 ART 时间延长均保持显著差异<sup>[43]</sup>。

部分研究表明基线病毒载量<sup>[44]</sup>，低体质指数 (body mass index, BMI)<sup>[45]</sup>，合并 HCV 感染<sup>[31]</sup>亦是免疫重建不全的危险因素之一，然而也有部分队列研究得出阴性结果<sup>[46]</sup>。此外，一些研究采用了炎症因子如 IL-6、CRP、干扰素诱导蛋白 10 (IP-10) 等作为 INR 患者的血浆标志<sup>[47]</sup>，但与 INR 的关系缺乏高质量证据及可靠性，仍需要进一步的研究。

### 3 AIDS 免疫重建不全患者的机会性感染风险如何？

**推荐意见：**INR 患者的机会性感染风险高于免疫重建良好的 HIV 感染者，应密切关注患者感染相关表现。（推荐强度 B，证据级别 2 b）  
INR 患者治疗后 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数每增加 50/μL，对应临床结局风险均有降低。（推荐强度 B，证据级别 2 b）

**具体阐述：**机会性感染是 HIV 感染者 AIDS 期后最常出现的表现，与低 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平密切相关<sup>[33]</sup>，且 INR 患者发生机会性感染的概率高于免疫重建良好患者<sup>[34]</sup>。大型 COHERE 纵向研究则提示了 INR 患者发生机会性感染概率显著升高<sup>[48]</sup>。研究发现 ART 后病毒抑制的 HIV 感染者中，CD4 细胞数目越低，新发机会性感染事件的风险越高，CD4<sup>+</sup> T 细胞从 ≥ 500/μL 到 < 50/μL，机会性感染频率上升达 10 倍<sup>[48]</sup>。

HIV 感染者在接受有效的 ART 后，VL 可以持续低于检测下限，但仍有部分感染者 CD4<sup>+</sup> T 细胞保持在较低的水平。研究发现，HIV 感染者在接受 ART 4 年后，CD4<sup>+</sup> T 细胞计数的增长将进入速率显著降低的平台期。对于第 4 年 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数仍然低于 350/μL 的患者，其 5 至 8 年的 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数平均恢复速率仅为 20/μL/年<sup>[17]</sup>。改善患者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数增长速率，加速免疫重建过程，能够降低 INR 患者发生 AIDS 相关事件的近期与远期风险<sup>[8]</sup>。研究表明 HIV 感染者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数每较基线增加 50/μL，预测 AIDS 疾病进展风险减少 51% (HR: 0.49, 95% CI: 0.33 ~ 0.73, P=0.0005)<sup>[49]</sup>。

### 4 AIDS 免疫重建不全患者的非 AIDS 并发症风险如何？

**推荐意见：**INR 患者的非 AIDS 并发症风险

显著高于免疫重建良好的 HIV 感染者，应建议患者定期完善各脏器检查，以及时识别和控制非 AIDS 并发症。（推荐强度 B，证据级别 2 b）。

**具体阐述：**HIV 患者在病程中可出现各种非 AIDS 相关并发症，包括代谢综合征、心血管疾病、骨质疏松症和骨折、肝病、肾病、HIV 相关的神经认知功能障碍 (HIV-associated neurological disorders, HAND) 以及非 AIDS 定义性肿瘤 (non-AIDS-defining cancer, NADC)，这也成为了目前最影响 HIV 感染者预后与生活质量的因素<sup>[33, 50]</sup>。

INR 患者发生各类非 AIDS 相关并发症风险也更高，包括心血管疾病<sup>[51]</sup>、骨质疏松与骨病<sup>[52]</sup>、肝病<sup>[53]</sup>、NADC<sup>[53-55]</sup>等，这也与 INR 患者的免疫激活等病理机制相关<sup>[56]</sup>。既往也有研究表明经治 HIV 感染者外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数每上升 100/μL，可降低 14% 非 AIDS 定义事件的风险，降低 30% 的 AIDS、非 AIDS 相关及死亡的复合结局<sup>[53]</sup>。在上述各项探究 NADEs 的流行病学研究中，均表明了 CD4<sup>+</sup> T 细胞恢复不足是 NADEs 发生的重要危险因素，不同种类的 NADEs 的校正危险比 (adjusted hazard ratio, aHR) 波动在 1.50 ~ 4.30 间<sup>[51-54, 57]</sup>，以我国 2010 年至 2017 年纳入的 8 301 名患者计算 INR 引起 NADEs 总体的 aHR 约为 2.57<sup>[58]</sup>，也已有荟萃分析表明一部分 NADEs 显著与低 CD4 水平相关，如心肌梗死 (RR 1.60)<sup>[59]</sup>。但目前仍缺乏大规模的 RCT 研究或纳入 NADEs 类别较多的荟萃分析结果。

### 四 AIDS 免疫重建不全患者的干预措施、预防及监测

#### 1 长期治疗后 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数偏低的 AIDS 患者应评估哪些指标？

**推荐意见：**对于长期治疗后 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数偏低的 AIDS 患者，需重新评估 ART 的病毒学效果、可能存在的其他影响 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数的因素、检测干扰、以及患者的临床情况；对其中可控因素加以控制和调整。（推荐强度 D，证据级别 5）

**具体阐述：**对于 INR 患者，首先需确认是否存在病毒学失败。如存在病毒学反弹或持续低病毒血症，应全面评估患者的服药治疗依从性、药物-药物或药物-食物相互作用，以及 HIV 的耐药检测结果，具体参照《中国艾滋病诊疗指南》（2021 版）方案指导原则进行 ART 方案的优化和调整及全程管理<sup>[33]</sup>。

同时，需注意评估影响 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数恢复的潜在诱因和可逆性因素。相关研究表明合并感

染 HBV/HCV、恶性肿瘤的患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞恢复水平更慢<sup>[31, 55]</sup>，以及严格审查是否有合并影响白细胞的合并用药，必要时可停药或调整。

此外，临床流式细胞术测定 CD4<sup>+</sup>T 细胞的结果会受到多种因素的影响，包括从样本采集、制备到分析的过程，及流式试剂的质控等。为有效解读 CD4<sup>+</sup>T 细胞结果，临床实验室需注意规范样本采集到结果报告和审核的全过程，可参考行业标准《WS/T360-2011——流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群指南》<sup>[60]</sup>，规范操作及质控管理。临床医师对于异常结果应与实验室增强沟通，谨慎解读。

## 2 AIDS 免疫重建不全患者如何选择抗病毒治疗方案？

**推荐意见：**尽早实行 ART 是预防及降低 INR 发生的重要举措（推荐强度 B，证据级别 2 c）。对于已实现病毒学抑制的患者，不建议为改善免疫重建而随意进行治疗方案调整。（推荐强度 B，证据级别 2 a）；不推荐使用强化 ART 方案以改善免疫重建。（推荐强度 A，证据级别 1 a）

**具体阐述：**感染早期实施 ART 可有效避免感染者 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平的进一步下降，同时有助于改善炎症激活水平<sup>[61-62]</sup>、降低 HIV 储存库<sup>[63]</sup>，是从根本上预防免疫重建不全发生的最重要手段。

参照《中国艾滋病诊疗指南》（2021 版）方案指导原则，选取强效抗病毒方案以确保治疗成功<sup>[33]</sup>。对于已得到病毒学抑制的患者，不建议为改善免疫重建而随意进行治疗方案调整，调整 ART 治疗并不能明显改善免疫重建<sup>[64-65]</sup>。

在现有标准 ART 基础上增加抗病毒药物的种类或数量，不会改善 CD4<sup>+</sup>T 细胞的恢复，但同时可能导致不良反应的增加<sup>[64, 66-71]</sup>。

## 3 免疫重建不全可使用何种药物治疗？

**推荐意见：**不推荐 IL-2 作为改善免疫重建的方案（推荐强度 A，证据级别 1 a）；不推荐生长激素等细胞因子作为改善免疫重建的方案（推荐强度 B，证据级别 2 b）；不推荐免疫抑制剂、免疫调节剂等基于免疫的方案作为改善免疫重建的手段（推荐强度 A，证据级别 1 a）。

**具体阐述：**既往研究发现通过刺激胸腺输出和外周扩增，有助于改善 INR 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数，但未改善患者临床结局。其中，研究最多且进行前瞻性临床试验的细胞因子治疗包括：IL-2、IL-7、IL-15、生长激素。然而临床研究表明，

ART 联合 IL-2 尽管早期可使患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数显著增加，但长期使用 IL-2 未改善患者临床结局，且药物不良反应明显增加<sup>[72-73]</sup>。联合 IL-7 的疗法可以显著增加纯真和中央记忆 CD4<sup>+</sup>T 细胞，但有时会使病毒载量增加<sup>[74]</sup>。生长激素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，诱发肿瘤进展等风险<sup>[75]</sup>。

异常免疫激活在 INR 的机制中发挥重要作用，通过抑制免疫激活进而改善 HIV 感染者的免疫功能重建是领域内研究热点。Yang Zhang 等纳入了 2021 年之前发表的使用辅助药物降低 HIV 感染者异常免疫激活以改善免疫重建不全的随机对照研究，其中包括联合使用羟氯喹、氯喹、他汀类、利福昔明、肠道益生菌、糖皮质激素等不同的微生物或免疫调节剂<sup>[76-79]</sup>，均未能显著改善 CD4<sup>+</sup>T 细胞重建。

羟基雷公藤内酯醇（LLDT-8，简称 T8）作为雷公藤多苷主要成分的类似物，可通过调节慢性炎症减少 CD4 细胞凋亡或衰竭<sup>[80]</sup>。II 期临床研究显示经 ART 联合 T8 治疗 48 周后，能够显著提升 INR 的外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数（63/μL）<sup>[81]</sup>，在 45 岁以上人群中作用更为明显。青蒿琥酯是青蒿素的半合成类似物，亦具有较好的安全性和免疫调节剂的效果，一项非随机同期对照试验中发现高剂量组青蒿琥酯治疗 24 周及 48 周时能显著提升 INR 患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数<sup>[82]</sup>。此外，一项荟萃分析总结了临床试验中包括温肾健脾方，免疫 2 号颗粒等中药对提升 INR 患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞的效果，然目前大部分的研究样本量较小，观察时间较短<sup>[83]</sup>，仍需要进一步的大样本临床研究探索。

此外，卡那单抗（canakinumab）是一种靶向细胞因子 IL-1β，IL-6 信号通路的驱动因子的人单克隆抗体，可降低 HIV 感染者心血管事件的发生率<sup>[84]</sup>。此外，间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）可以与多种免疫细胞相互作用，抑制免疫激活和炎症因子的释放。然而当前 RCT 提示不同剂量的 MSC 输注未能改善 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数及 CD4/CD8 比例<sup>[85-86]</sup>，需要进一步扩大样本进行研究。因此，目前不推荐使用生物制剂或细胞治疗改善免疫重建。

## 4 AIDS 免疫重建不全患者如何进行机会性感染及肿瘤的预防？

**推荐意见：**INR 患者发生机会性感染与肿瘤

的风险增高,建议 INR 患者依据具体病史与 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数进行肺孢子菌肺炎、结核病、CMV、弓形虫脑病、马尔尼菲篮状菌病等的预防用药(推荐强度 B,证据级别 2 b);INR 患者肿瘤筛查和预防的总体原则可参考其他 HIV 感染者以及非 HIV 感染人群诊疗指南(推荐强度 C,证据级别 5)。

**具体阐述:** HIV 感染者发生机会性感染与肿瘤的风险与低 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平密切相关,CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 < 200/μL 的免疫缺陷患者易发肺孢子菌肺炎、弓形虫脑炎、CMV 感染、结核病等多种机会性感染<sup>[33]</sup>。多项研究表明 INR 患者相较于免疫重建良好患者,其发生结核病、念珠菌病、隐球菌脑膜炎以及卡波西肉瘤等并发症的风险显著更高<sup>[34, 38, 54, 87]</sup>。

CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 < 200/μL 的 INR 患者需考虑进行 PCP 的预防用药,具体参考《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》<sup>[33]</sup>。当 INR 患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数恢复稳定时,可考虑停止预防用药。如 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数再次降低到 < 200/μL 时,应重启预防用药。

对怀疑结核潜伏感染,且排除了活动性结核病的 INR 患者,不论 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数高低,应接受结核预防性治疗(tuberculosis preventive treatment, TPT)。DHHS 与 WHO 所建议的 TPT 治疗方案包括异烟肼+利福喷汀、利福平、异烟肼+利福平等<sup>[40, 88]</sup>。

CMV 感染不主张进行一级预防。对 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 < 200/μL 的 INR 患者应定期检查眼底,以尽早发现 CMV 眼底病变。对既往曾患 CMV 视网膜炎的 INR 患者,在控制病变不活动之后需继续使用更昔洛韦以预防复发,直至 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数维持 > 100/μL 后可考虑停止预防用药<sup>[33]</sup>。

建议既往患过弓形虫脑病的 INR 患者长期预防,直至 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 > 200/μL 并持续 ≥ 6 个月,一旦 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数下降到 < 200/μL,需重启预防用药<sup>[33]</sup>。

对既往曾患马尔尼菲篮状菌病的 INR 患者,一旦 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 < 100/μL,需要重启伊曲康唑(200 mg/d)进行二级预防治疗,直至患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 > 100/μL<sup>[33, 89-90]</sup>。

在肿瘤方面,INR 患者预防肿瘤的总原则可参考其他 HIV 感染者以及非 HIV 感染人群诊疗指南。INR 患者应定期依据临床指南进行相关指标筛查与健康监测,维护良好的生活方式,以降低肿瘤风险。提高 INR 患者的肿瘤筛查、诊治和处理意识,

并提倡多学科合作诊治(MDT)模式的应用<sup>[33]</sup>。

## 5 AIDS 免疫重建不全患者如何进行免疫监测?

**推荐意见:**对于 INR 患者,治疗后病毒载量的监测参照《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》。每 6 个月至少检测 1 次 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数,推荐每 3 个月检测 1 次 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数;具体监测频率需根据患者的综合情况由临床医师决定。建立 INR 患者的管理档案,依照相关指南进行 INR 患者非 AIDS 相关疾病的筛查和管理。(推荐强度 D,证据级别 5)

### 具体阐述:

(1) **病毒载量监测:**无论 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数水平的高低,一旦启动治疗,HIV 感染者均应根据《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》<sup>[33]</sup>的建议定期进行病毒载量监测。

(2) **CD4<sup>+</sup>T 细胞计数监测:**INR 患者的艾滋与非艾滋相关事件的发病率和病死率显著高于免疫重建良好的 HIV 感染者<sup>[7, 16, 18, 54, 91-93]</sup>。考虑到低 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数与疾病进展的相关性,应加强对 INR 患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平监测。① **CD4<sup>+</sup>T 细胞计数的监测频率:**目前,关于 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数的监测频率尚无共识。欧美 IAS-USA、EACS 及 DHHS 指南给出了不同的停止监测 CD4<sup>+</sup>T 细胞的界值。其中 IAS 建议每 6 个月测量 1 次 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数,直到其值 > 250/μL 持续 1 年后不再检测<sup>[93]</sup>。欧洲 EACS 指南建议 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 > 350/μL 后每年进行 1 次检测<sup>[94]</sup>。美国 DHHS 指南建议对于 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 > 500/μL 的患者,可以选择性进行 CD4<sup>+</sup>T 细胞检测<sup>[40]</sup>。综合我国 HIV 管理情况及各国指南的建议,INR 患者达到病毒抑制后,建议每 6 个月至少检测 1 次 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数,推荐每 3 个月检测一次 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数;若出现病毒学失败的证据或患者出现免疫抑制状况,监测频率需根据患者情况及临床医师决定。② **非 AIDS 定义性疾病的筛查与监测:**后 ART 治疗时代,应按照慢性病管理模式来进行 HIV 感染者随访和管理。考虑到 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数与非 AIDS 相关疾病发生风险相关,INR 患者随访中更应注意评估和筛查。INR 患者中各种慢性疾病如高血压、糖尿病、血脂紊乱、冠心病、脑血管疾病、非 HIV 相关肿瘤(尤其是肝癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌等)、慢性阻塞性肺疾病、非酒精性脂肪肝、骨骼疾病等均需同 HIV 阴性者一样建立慢病管理档案,并按照相关指南进行筛查和预防处理<sup>[33]</sup>。

## 五 结 语

本共识就 AIDS 免疫重建不全患者的定义、发

病机制、预后、临床监测、临床诊疗和管理等问题进行了证据检索和推荐。然而，AIDS INR 实际面临的临床问题复杂多样，患者的诊疗选择可能受到多种社会生活及经济因素的限制，而部分推荐的临床证据也缺乏中国人群的高质量证据。因此，在实际临床诊疗

中，具体临床方案的选择需要结合患者的实际情况进行。有关该人群的研究规模尚小，对于 INR 的预警、干预和非 AIDS 相关并发症的具体诊疗仍有待进一步获取高级别临床证据。本共识专家组也将持续关注本领域进展，适时进行共识的更新工作。

表 3 证据总结表

临床问题	推荐	证据级别
1. 艾滋病免疫重建不全的定义与诊断要点有哪些	接受 ART 4 年以上的患者，外周血病毒载量低于检测下限 (VL < 50 拷贝/mL) 超过 3 年，CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数仍持续低于 350/μL。同时除外其他可能导致 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数长期低下的原因如已知类型的免疫缺陷或免疫低下、慢性病毒感染、血液肿瘤性疾病、长期免疫抑制药物使用等。	推荐强度 B，证据级别 2a
2. 艾滋病免疫重建不全的危险因素 / 预警指标有哪些？	艾滋病 INR 受多种因素的影响，包括如基线 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数、性别、年龄、地区、ART 方案、ART 时间、基线病毒载量、WHO 分期等；其中基线 CD4 <sup>+</sup> T 细胞低，年龄较大是 INR 的重要危险因素。	推荐强度 B，证据级别 2a
3. 艾滋病免疫重建不全患者的机会性感染风险如何？	INR 患者的机会性感染风险高于免疫重建良好的 HIV 感染者，应密切关注患者感染相关表现。 INR 患者治疗后 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数增加 50/μL 对应临床结局风险降低。	推荐强度 B，证据级别 2b 推荐强度 B，证据级别 2b
4. 艾滋病免疫重建不全患者的非艾滋并发症风险如何？	INR 患者的非艾滋并发症风险显著高于免疫重建良好的 HIV 感染者，应建议患者定期完善各脏器检查，及时识别和控制非艾滋并发症。	推荐强度 B，证据级别 2b
5. 长期治疗后 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数偏低的艾滋病患者应评估哪些指标？	对于长期治疗后 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数偏低的艾滋病患者，需重新评估 ART 的病毒学效果、可能存在的其他影响 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数的因素、检测干扰、以及患者的临床情况 对其中可控因素加以控制和调整。	推荐强度 D，证据级别 5
6. 艾滋病免疫重建不全患者如何选择抗病毒治疗方案？	尽早实行 ART 是预防及降低 INR 发生的重要举措。 对于已实现病毒学抑制的患者，不建议为改善免疫重建而随意进行治疗方案调整 不推荐使用强化 ART 方案以改善免疫重建。	推荐强度 B，证据级别 2c 推荐强度 B，证据级别 2a 推荐强度 A，证据级别 1a
7. 免疫重建不全可使用何种药物治疗？	不推荐白介素 2 作为改善免疫重建的方案 不推荐生长激素等细胞因子作为改善免疫重建的方案 不推荐免疫抑制剂、免疫调节剂等基于免疫的方案作为改善免疫重建的手段。	推荐强度 A，证据级别 1a 推荐强度 B，证据级别 2b 推荐强度 A，证据级别 1a
8. 艾滋病免疫重建不全患者如何进行机会性感染及肿瘤的预防？	INR 患者发生机会性感染与肿瘤的风险更高，建议 INR 患者依据具体病史与 CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数进行肺孢子菌肺炎、结核病、巨细胞病毒病、弓形虫病、马尔尼菲篮状菌病等的预防用药 INR 患者肿瘤筛查和预防的总体原则可参考其他 HIV 感染者以及普通人群诊疗指南。	推荐强度 B，证据级别 2b 推荐强度 C，证据等级 5
9. 艾滋病免疫重建不全患者如何进行免疫监测？	对于 INR 患者，治疗后病毒载量的监测参照《中国艾滋病诊疗指南（2021 年版）》。每 6 个月至少检测一次 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数，推荐每 3 个月检测 1 次 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数；具体监测频率需根据患者的综合情况由临床医师决定。建立 INR 患者的管理档案，依照相关指南进行 INR 患者非艾滋相关疾病的筛查和管理。	推荐强度 D，证据级别 5

注：ART 为抗逆转录病毒治疗；HIV 为人类免疫缺陷病毒；INR 为免疫功能重建不全者；VL 为病毒载量；WHO 为世界卫生组织

**指南制定小组：**

**执笔组：**李太生（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科）、曹玮（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科）、沈银忠 [上海市（复旦大学附属）公共卫生临床中心感染与免疫科]

**证据评价小组：（以姓氏笔画为序）：**刘晓笙（清华大学医学院）、吴苑妮（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科）、杨洋（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科）、陈玲（中国医学科学院 北京

协和医学院 北京协和医院感染内科）、陈厚睿（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科）、陆莲凤（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科）、唐佳（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科）

**共识专家组：**艾滋病丙肝学组成员（以姓氏笔画为序）：马萍（天津市第二人民医院感染二科）、王敏（长沙市第一医院感染病中心）、王辉（深圳市第三人民医院感染与免疫科）、王福祥（深圳市第三人民医院感染重症医学科）、石荔（西

藏自治区人民医院感染病科)、卢洪洲(深圳市第三人民医院感染与免疫科)、叶寒辉(福建医科大学孟超肝胆医院)、白浪(四川大学华西医院感染科)、吕玮(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科)、朱彪(浙江大学医学院附属第一医院感染科)、刘水青(贵阳市公共卫生临床中心感染一科)、刘燕芬(南宁市第四人民医院感染科)、江建宁(广西医科大学第一附属医院感染病科)、孙永涛(空军军医大学唐都医院感染科)、李太生(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科)、李惠琴(云南省传染病医院感染科)、吴昊(首都医科大学附属北京佑安医院感染性疾病临床研究中心)、何云(深圳市第三人民医院感染与免疫科)、何艳(中南大学湘雅二医院感染科)、何盛华(成都市公共卫生临床医疗中心感染一科)、沈银忠[上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心感染与免疫科]、宋玉霞(新疆医科大学第八附属医院感染科)、张彤(首都医科大学附属北京佑安医院感染性疾病临床研究中心)、张福杰(首都医科大学附属北京地坛医院感染中心)、陈谐捷(广州医科大学附属市八医院感染病中心)、陈雅红(福建医科大学孟超肝胆医院感染科)、陈耀凯(重庆市公共卫生医疗救治中心感染科)、林锋(海南省人民医院感染科)、赵红心(首都医科大学附属北京地坛医院感染中心)、赵清霞(河南省传染病医院感染科)、徐哲(解放军总医院第五医学中心生物损伤救治科)、唐小平(广州医科大学感染病学系)、郭威(华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科)、蒋卫民(复旦大学附属华山医院感染科)、喻剑华(浙江省杭州市西溪医院感染科)、谢敬东(上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科)、蔡卫平(广州医科大学附属市八医院感染病中心)、熊勇(武汉大学中南医院感染科)、魏洪霞[南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院感染科)]

**利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突**

#### 【参考文献】

- [1] UNAIDS. Global AIDS Update, Seizing the moment, tackling entrenched inequalities to end epidemics [EB/OL]. (2021-07-06)[2023-09-27].
- [2] 韩孟杰. 我国艾滋病流行形势分析和防治展望 [J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(3):247-250. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2023.03.01
- [3] Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services [EB/OL]. [2023-9-25]. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- [4] Rb-Silva R, Goios A, Kelly C, et al. Definition of Immunological Nonresponse to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2019, 82(5):452-461. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002157.
- [5] Bono V, Augello M, Tincati C, et al. Failure of CD4<sup>+</sup> T-cell Recovery upon Virally-Effective cART: an Enduring Gap in the Understanding of HIV+ Immunological non-Responders [J]. New Microbiol, 2022, 45(3):155-172.
- [6] Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naïve individuals with high CD4 cell count [J]. AIDS, 2007, 21(13):1717-1721. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32827038bf.
- [7] Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS C04): a prospective cohort study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(12):1152-1159. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70282-7.
- [8] Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 55(2):262-270. DOI: 10.1097/QAI.0b013e328318e9be6b.
- [9] World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Forty-eighth Report. World Health Organization; 2014. 2014;(986):1-387.
- [10] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911
- [11] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. CMAJ, 2010, 182(18):e839-e842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [12] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [13] Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) UoOOCfE-BMLoE. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford March 2009. [EB/OL]. [2023-09-27]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [14] Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study [J]. Arch Intern Med, 2003, 163(18):2187-2195. DOI: 10.1001/archinte.163.18.2187.
- [15] Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to < 500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(3):361-372. DOI: 10.1086/431484.
- [16] Gutierrez F, Padilla S, Masiá M, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with sustained virologic response to antiretroviral therapy: long-term follow-up of a multicenter cohort [J]. PLoS One, 2006, 1(1):e89. DOI: 10.1371/journal.pone.0000089.
- [17] Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4<sup>+</sup> cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(6):787-794. DOI: 10.1086/597093.
- [18] van Lelyveld SF, Gras L, Kesselring A, et al. Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort [J]. AIDS, 2012, 26(4):465-474. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834f32f8.
- [19] O'Connor JL, Smith CJ, Lampe FC, et al. Failure to achieve a CD4<sup>+</sup> cell count response on combination antiretroviral therapy despite consistent viral load suppression [J]. AIDS, 2014,

- 28(6):919–924. DOI: 10.1097/QAD.000000000000165.
- [20] He L, Pan X, Dou Z, *et al.* The factors related to CD4<sup>+</sup> T-Cell recovery and viral suppression in patients who have low CD4<sup>+</sup> T Cell counts at the Initiation of HAART: a retrospective study of the National HIV treatment sub-database of Zhejiang Province, China, 2014. *PLoS One*, 2016; 11(2):e0148915. DOI: 10.1371/journal.pone.0148915.
- [21] Kroeze S, Ondoa P, Kityo CM, *et al.* Suboptimal immune recovery during antiretroviral therapy with sustained HIV suppression in sub-Saharan Africa [J]. *AIDS*, 2018, 32(8):1043–1051. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001801.
- [22] Han WM, Ubolyam S, Apornpong T, *et al.* Characteristics of suboptimal immune response after initiating antiretroviral therapy among people living with HIV with a pre-treatment CD4 T cell count < 200 cells/mm<sup>3</sup> in Thailand [J]. *J Virus Erad*, 2020, 6(3):100005. DOI: 10.1016/j.jve.2020.100005.
- [23] Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, *et al.* Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0156099. DOI: 10.1371/journal.pone.0156099.
- [24] Achhra AC, Amin J, Law MG, *et al.* Immunodeficiency and the risk of serious clinical endpoints in a well studied cohort of treated HIV-infected patients [J]. *AIDS*, 2010, 24(12):1877–1886. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833b1b26.
- [25] Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, *et al.* HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis [J]. *Blood*, 2011, 117(19):5142–5151. DOI: 10.1182/blood-2011-01-331306.
- [26] Teixeira L, Valdez H, McCune JM, *et al.* Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function [J]. *AIDS*, 2001, 15(14):1749–1756. DOI: 10.1097/00002030-200109280-00002.
- [27] Kolte L, Dreves AM, Ersbøll AK, *et al.* Association between larger thymic size and higher thymic output in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy [J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(11):1578–1585. DOI: 10.1086/340418.
- [28] Ruiz-Mateos E, Rubio A, Vallejo A, *et al.* Thymic volume is associated independently with the magnitude of short- and long-term repopulation of CD4<sup>+</sup> T cells in HIV-infected adults after highly active antiretroviral therapy (HAART) [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(3):501–506. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02474.x.
- [29] 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. DOI: 10.4103/0366-6999.193460.
- [30] Marchetti G, Bellistri GM, Borghi E, *et al.* Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4<sup>+</sup> T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2008, 22(15):2035–2038. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283112d29.
- [31] Potter M, Oduyungbo A, Yang H, *et al.* Impact of hepatitis C viral replication on CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2010, 24(12):1857–1865. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833adbb5.
- [32] Zhang LX, Song JW, Zhang C, *et al.* Dynamics of HIV reservoir decay and naïve CD4 T-cell recovery between immune non-responders and complete responders on long-term antiretroviral treatment [J]. *Clin Immunol*, 2021, 229:108773. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108773.
- [33] 中华医学学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版) [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(12):1106–1128. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211006-00676.
- Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2021 edition) [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2021, 60(12):1106–1128. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211006-00676.
- [34] 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. DOI: 10.1002/JLB.4MR1019-189R.
- [35] Shenoy N, Ramapuram JT, Shenoy A, *et al.* Incidence of Opportunistic Infections among HIV-Positive Adults on Highly Active Antiretroviral Therapy in a Teaching Hospital, India: Prospective Study [J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2017, 16(3):309–311. DOI: 10.1177/2325957416686192.
- [36] Ledergerber B, Egger M, Erard V, *et al.* AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study [J]. *JAMA*, 1999, 282(23):2220–2226. DOI: 10.1001/jama.282.23.2220.
- [37] Kiertiburanakul S, Watcharatipagorn S, Chongtrakool P, *et al.* Epidemiology of bloodstream infections and predictive factors of mortality among HIV-infected adult patients in Thailand in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2012, 65(1):28–32.
- [38] Geremew D, Melku M, Endalamaw A, *et al.* Tuberculosis and its association with CD4<sup>+</sup> T cell count among adult HIV positive patients in Ethiopian settings: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):325. DOI: 10.1186/s12879-020-05040-4.
- [39] Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C, *et al.* Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(3):364–371. DOI: 10.1093/jinfdis/jiq055.
- [40] U.S. Department of Health and Human Services (U.S.-DHHS). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV 2021[EB/OL]. [2023-09-27]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>.
- [41] Sempa JB, Ujeneza EL, Nieuwoudt M. Systematic review of statistically-derived models of immunological response in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171658. DOI: 10.1371/journal.pone.0171658.
- [42] Roul H, Mary-Krause M, Ghosn J, *et al.* CD4<sup>+</sup> cell count recovery after combined antiretroviral therapy in the modern combined antiretroviral therapy era [J]. *AIDS*, 2018, 32(17):2605–2614. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002010.
- [43] Zhang Q, Yu X, Wu T, *et al.* Immunological and Virological Responses in Older HIV-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: An Evidence-Based Meta-Analysis [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2020, 83(4):323–333. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002266.
- [44] Nglazi MD, Lawn SD, Kaplan R, *et al.* Changes in programmatic outcomes during 7 years of scale-up at a community-based antiretroviral treatment service in South Africa [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 56(1):e1–e8. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181ff0bdc.
- [45] Zhu J, Huang H, Wang M, *et al.* High baseline body mass index predicts recovery of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes for HIV/AIDS patients receiving long-term antiviral therapy [J]. *PLoS One*, 2022, 17(12):e0279731. DOI: 10.1371/journal.pone.0279731.
- [46] Peters L, Mocroft A, Soriano V, *et al.* Hepatitis C virus coinfection

- does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(5):457-463. DOI: 10.1097/qai.0b013e318198a0e1.
- [47] Xiao Q, Yu F, Yan L, *et al.* Alterations in circulating markers in HIV/AIDS patients with poor immune reconstitution: Novel insights from microbial translocation and innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1026070. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1026070.
- [48] Young J, Psychogiou M, Meyer L, *et al.* CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(3):e1001194. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001194.
- [49] Montaner JS, DeMasi R, Hill AM. The effects of lamivudine treatment on HIV-1 disease progression are highly correlated with plasma HIV-1 RNA and CD4 cell count [J]. *AIDS*, 1998, 12(5):F23-F28. DOI: 10.1097/00002030-199805000-00003.
- [50] Smith CJ, Ryom L, Weber R, *et al.* Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration [J]. *Lancet*, 2014, 384(9939):241-248. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.
- [51] Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, *et al.* Low CD4<sup>+</sup> T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(4):435-447. DOI: 10.1086/655144.
- [52] Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, *et al.* Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57(3):205-210. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31821ecf4c.
- [53] Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, *et al.* Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(15):1632-1641. DOI: 10.1001/archinte.166.15.1632.
- [54] Baker JV, Peng G, Rapkin J, *et al.* CD4<sup>+</sup> count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection [J]. *AIDS*, 2008, 22(7):841-848. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f7cb76.
- [55] Ma Y, Zhang J, Yang X, *et al.* Association of CD4<sup>+</sup> cell count and HIV viral load with risk of non-AIDS-defining cancers [J]. *AIDS*, 2023, 37(13):1949-1957. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003637.
- [56] 刘宇超, 李天生. 慢性人免疫缺陷病毒感染者的免疫激活与免疫重建不全 [J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(4):210-214. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.05.004.
- Yu-chao L, Tai-sheng LI. Immune Activation and Incomplete Immune Reconstitution in Chronic Human Immunodeficiency Virus Infected Patients [J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2017, 8(4):210-214. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.05.004.
- [57] Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, *et al.* Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies [J]. *Lancet HIV*, 2019, 6(2):e93-e104. DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30295-9.
- [58] Liu J, Hou Y, Sun L, *et al.* High population-attributable fractions of traditional risk factors for non-AIDS-defining diseases among people living with HIV in China: a cohort study [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1):416-423. DOI: 10.1080/22221751.2021.1894904.
- [59] Eyawo O, Brockman G, Goldsmith CH, *et al.* Risk of myocardial infarction among people living with HIV: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9):e025874. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025874.
- [60] 中国标准化委员会. WS/T360-2011 流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群指南 [S]. 2011.
- [61] O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, *et al.* INSIGHT START study group. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per  $\mu$ L: secondary outcome results from a randomised controlled trial [J]. *Lancet HIV*, 2017, 4(3):e105-e112.
- [62] TEMPRANO ANRS 12136 Study Group; Danel C, Moh R, Gabillard D, *et al.* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9):808-822.
- [63] Qin Y, Song T, Su B, *et al.* Comparison of HIV DNA decay and immune recovery between early and chronic HIV-infected individuals 96 weeks after ART [J]. *HIV Med*, 2022, 23 Suppl 1:6-13. DOI: 10.1111/hiv.13244.
- [64] Molina JM, Ward D, Brar I, *et al.* Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet HIV*, 2018, 5(7):e357-e365. DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.
- [65] Rusconi S, Vitiello P, Adorni F, *et al.* Maraviroc as intensification strategy in HIV-1 positive patients with deficient immunological response: an Italian randomized clinical trial [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80157.
- [66] Gandhi RT, Zheng L, Bosch RJ, *et al.* The effect of raltegravir intensification on low-level residual viremia in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a randomized controlled trial [J]. *PLoS Med*, 2010, 7(8). DOI: 10.1371/journal.pmed.1000321.
- [67] Hatano H, Strain MC, Scherzer R, *et al.* Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV infection: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(9):1436-1442. DOI: 10.1093/infdis/jit453.
- [68] Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL, *et al.* The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4<sup>+</sup> T-cell recovery: a randomized trial [J]. *Blood*, 2013, 121(23):4635-4646. DOI: 10.1182/blood-2012-06-436345.
- [69] Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, *et al.* HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects [J]. *Nat Med*, 2010, 16(4):460-465. DOI: 10.1038/nm.2111.
- [70] Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, *et al.* Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(23):9403-9408. DOI: 10.1073/pnas.0903107106.
- [71] Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, *et al.* Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study [J]. *AIDS*, 2010, 24(11):1697-1707. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833a608a.
- [72] Abrams D, Lévy Y, Losso MH, *et al.* Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(16):1548-1559. DOI: 10.1056/NEJMoa0903175.
- [73] Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, *et al.* Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study--ANRS 082 [J]. *AIDS*, 2002,

- 16(15):2027–2034. DOI: 10.1097/00002030-200210180-00007.
- [74] Thiébaud R, Jarne A, Routy JP, *et al.* Repeated Cycles of Recombinant Human Interleukin 7 in HIV-Infected Patients With Low CD4 T-Cell Reconstitution on Antiretroviral Therapy: Results of 2 Phase II Multicenter Studies [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(9):1178–1185. DOI: 10.1093/cid/ciw065.
- [75] Smith K, Zheng L, Bosch R, *et al.* Treatment with recombinant growth hormone is associated with modest improvement in CD4 lymphocyte reconstitution in HIV-infected persons on antiretroviral therapy: results of ACTG A5174 [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2010, 26(4):425–432. DOI: 10.1089/aid.2009.0052.
- [76] Zhang Y, Jiang T, Li A, *et al.* Adjunct Therapy for CD4<sup>+</sup> T-Cell Recovery, Inflammation and Immune Activation in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:632119. DOI: 10.3389/fimmu.2021.632119.
- [77] Paton NI, Goodall RL, Dunn DT, *et al.* Effects of hydroxychloroquine on immune activation and disease progression among HIV-infected patients not receiving antiretroviral therapy: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2012, 308(4):353–361. DOI: 10.1001/jama.2012.6936.
- [78] Tenorio AR, Chan ES, Bosch RJ, *et al.* Rifaximin has a marginal impact on microbial translocation, T-cell activation and inflammation in HIV-positive immune non-responders to antiretroviral therapy – ACTG A5286 [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(5):780–790. DOI: 10.1093/infdis/jiu515.
- [79] Calza L, Colangeli V, Magistrelli E, *et al.* Significant Decrease in Plasma Levels of D-Dimer, Interleukin-8, and Interleukin-12 After a 12-Month Treatment with Rosuvastatin in HIV-Infected Patients Under Antiretroviral Therapy [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33(2):126–132. DOI: 10.1089/AID.2016.0134.
- [80] Liu X, Lin L, Lv T, *et al.* Combined multi-omics and network pharmacology approach reveals the role of Tripterygium Wilfordii Hook F in treating HIV immunological non-responders [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101:154103. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154103.
- [81] Cao W, Liu X, Han Y, *et al.* (5R)-5-hydroxytriptolide for HIV immunological non-responders receiving ART: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 34:100724. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100724.
- [82] Tao Z, Ma C, Dong J, *et al.* The Immunomodulatory Effects of Artesunate on Immunological Non-responders in Long-term ART-treated People Living with HIV in Selected Provinces in China: A Non-randomized Concurrent Control Trial [J]. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine*, 2022, 3:100067.
- [83] Shen C, Li J, Lian Y, *et al.* Chinese herbal medicine for incomplete immune reconstruction in patients with AIDS undergoing antiretroviral treatment: a systematic review of randomized trials. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 2021, 8(4):291–301.
- [84] Hsue PY, Li D, Ma Y, *et al.* IL-1 $\beta$  Inhibition Reduces Atherosclerotic Inflammation in HIV Infection [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(22):2809–2811. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.038.
- [85] Wang L, Zhang Z, Xu R, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion in immune non-responders with AIDS: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):217. DOI: 10.1038/s41392-021-00607-2.
- [86] Trujillo-Rodríguez M, Viciano P, Rivas-Jeremías I, *et al.* Mesenchymal stromal cells in human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immune response: Early results of a phase I/II clinical trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(4):534–541. DOI: 10.1002/sctm.20-0213.
- [87] Noiman A, Esber A, Wang X, *et al.* Clinical factors and outcomes associated with immune non-response among virally suppressed adults with HIV from Africa and the United States [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):1196. DOI: 10.1038/s41598-022-04866-z.
- [88] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management 2018. [EB/OL]. [2023-09-27]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf;jsessionid=D75902517DE7A0535EBFDD6C64971B1C?sequence=1>.
- [89] Klus J, Ly VT, Chan C, *et al.* Prognosis and treatment effects of HIV-associated talaromycosis in a real-world patient cohort [J]. *Med Mycol*, 2021, 59(4):392–399. DOI: 10.1093/mmy/myab005.
- [90] Tun N, Mclean A, Deed X, *et al.* Is stopping secondary prophylaxis safe in HIV-positive talaromycosis patients? Experience from Myanmar [J]. *HIV Med*, 2020, 21(10):671–673. DOI: 10.1111/hiv.12921.
- [91] Pacheco YM, Jarrin I, Rosado I, *et al.* Increased risk of non-AIDS-related events in HIV subjects with persistent low CD4 counts despite cART in the CoRIS cohort [J]. *Antiviral Res*, 2015, 117:69–74. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.03.002.
- [92] Aksak-Waş BJ, Kowalska JD, Ząbek P, *et al.* Immune restoration affects 10-year survival in people living with HIV/AIDS [J]. *HIV Med*, 2023, 24(3):325–334. DOI: 10.1111/hiv.13391.
- [93] Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel [J]. *JAMA*, 2023, 329(1):63–84. DOI: 10.1001/jama.2022.22246.
- [94] European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines (Version 10.1). [EB/OL]. (2023-07-31) [2023-09-27]. [https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1\\_30032021\\_1.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_30032021_1.pdf).

编后语 编辑部对所刊载内容未作编辑加工