

CD4/CD8 比值对艾滋病患者预后评估的重要作用

王艺晓, 邱 涛, 朱宝立综述, 张 之审校

[摘要] 抗逆转录病毒疗法(ART)是艾滋病患者治疗的有效方法,但是治疗是终身的并且艾滋病并没有治愈。即使在接受治疗后,病毒得到抑制且 CD4⁺T 细胞计数恢复良好的患者,与健康人群相比,他们依然面临更高的艾滋病及非艾滋病事件发生风险。因此,科学界认为有必要寻找新的适用于临床实践的生物标志物,以便识别由于疾病进一步发展或并发疾病风险增加而需要进行密切监测的患者。近年来,许多研究强调 CD4/CD8 比值可能是预测艾滋病及非艾滋病事件的一个很好的生物标志物,这一观点逐渐受到关注。通过整理近年来相关文献,文章就 CD4/CD8 比值对预测艾滋病患者预后的应用潜力进行综述,期望为优化艾滋病患者的监测、治疗方案和并发事件的预防提供理论支持。

[关键词] CD4/CD8 比值;获得性免疫缺陷综合征;预测;生物标志物

[中图分类号] R512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-2768(2025)01-0097-05

[DOI] 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.016

The important role of CD4/CD8 ratio in the prognosis assessment of AIDS patients

WANG Yixiao¹, QIU Tao², ZHU Baoli² reviewing, ZHANG Zhi² checking

(1. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China; 2. Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

[Abstract] Antiretroviral therapy (ART) is an effective way to treat people with AIDS, but treatment is lifelong and it cannot cure AIDS. Even if the virus is suppressed and CD4⁺T cell counts recover well after treatment, they are still at higher risk of developing AIDS and non-AIDS events compared to healthy people. Therefore, the academic and research community believes that it is necessary to search for new biomarkers applicable to clinical practice in order to identify patients who need to be closely monitored due to further disease progression or increased risk of co-morbidities. In recent years, many studies have emphasized that the CD4/CD8 ratio may be a good biomarker for predicting AIDS and non-AIDS events. By sorting out relevant literature in recent years, the article reviews the potential application of CD4/CD8 ratio in predicting the prognosis of HIV-infected people, hoping to provide substantial support for optimizing the monitoring, treatment and prevention of concurrent events in HIV-infected people.

[Key words] CD4/CD8 ratio; acquired immunodeficiency syndrome; forecast; biomarker

0 引 言

抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy, ART)已被证明在艾滋病患者身上取得了显著的病毒学效果。在大多数接受治疗的患者中,ART有效降低

了与艾滋病相关的死亡率,同时改善了患者的健康状况和预期寿命^[1]。然而,尽管 ART 表现出良好的效果,艾滋病患者仍然面临异常的免疫激活,并且与未感染者相比,他们的艾滋病及非艾滋病事件(包括恶性肿瘤、终末期肾病、肝功能衰竭、胰腺炎、心血管疾病和糖尿病等)的发生风险依然较高^[2-3]。

目前,CD4⁺T 细胞计数是监测艾滋病阳性感染者最常用的生物标志物。然而,正常的 CD4⁺T 细胞计数并不能完全反映艾滋病患者免疫功能的恢复情况^[4]。事实上,与未感染艾滋病的人相比,接受 ART 治疗的艾滋病患者,即使在外周血中检测不到艾滋病

基金项目:江苏省医学重点学科(ZDXK202249)

作者单位:210000 南京,南京医科大学公共卫生学院(王艺晓);
210009 南京,江苏省疾病预防控制中心(邱 涛、朱宝立、张 之)

通信作者:张 之, E-mail:zhangzhi@jscdc.cn

病毒的 RNA 且 CD4⁺T 细胞计数充足的情况下,仍面临更高的死亡率和多种非艾滋病事件的风险^[5]。这提示,临床上的艾滋病患者可能已经经历了额外的免疫缺陷,而这种超额风险并非完全由 CD4⁺T 细胞计数预测^[6]。因此,有必要探索更好的预后生物标志物。

近年来,越来越多的研究表明,CD4/CD8 比值是免疫激活、炎症和免疫衰老的重要指标,并被认为是与艾滋病进展以及多种非艾滋病事件密切相关^[4,7]。本文就 CD4/CD8 比值对艾滋病患者预后评估的重要作用做一综述,以期对艾滋病的监测、治疗以及对非艾滋病事件的预防提供新的思路 and 依据。

1 艾滋病患者 CD4/CD8 比值的变化趋势与正常化现状分析

1.1 艾滋病患者 CD4/CD8 比值的变化趋势分析

CD4/CD8 比值是一项特殊的免疫标志物,反映了免疫系统中 CD4⁺T 细胞(辅助性 T 细胞)与 CD8⁺T 细胞(细胞毒性 T 细胞)之间的平衡^[8-9]。CD4/CD8 在感染艾滋病后,人体免疫系统受到损伤,CD4⁺T 细胞计数的下降、CD8⁺T 细胞计数的升高,进而导致 CD4/CD8 比值异常降低^[6]。多项研究表明,当艾滋病患者开始 ART 后,人体会经历免疫重建,CD4/CD8 比值逐渐恢复^[7,9-10]。

在 ART 治疗启动后,CD4⁺T 细胞的恢复轨迹通常如下^[2,7,11]:初始阶段:艾滋病病毒载量下降,淋巴细胞迅速重新分布,外周血中记忆 CD4⁺T 细胞(CD45RO⁺)数量增加;再生阶段:幼稚 CD8⁺T 细胞(CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺)的再生增强,导致缺乏正常免疫功能的 CD4⁺T 细胞缓慢而稳定地增加;特异性反应阶段:经过一段时间的治疗后,幼稚 CD4⁺T 细胞分化为特异性,CD4⁺T 细胞逐渐恢复对多种抗原的特异性反应;平台阶段:CD4⁺T 细胞的恢复进入一个平台期,恢复速度显著减慢,增幅不明显。

而 CD8⁺T 细胞计数的则表现出与 CD4⁺T 细胞不同的变化趋势:对于基线 CD8⁺T 细胞计数较高的患者,CD8⁺T 细胞计数在治疗的最初两年内继续增加,随后才开始下降^[7,12]。先前的研究表明,高 CD8⁺T 细胞计数可能是对低 CD4⁺T 细胞计数的稳态反应^[6]。而 ART 治疗初期,CD8⁺T 细胞计数的继续增加的原因也可能是:ART 治疗初期,CD4⁺T 细胞虽有所增加,但与正常 CD4⁺T 细胞水平相比仍处于不良阶段,机体增加 CD8⁺T 细胞以进一步维持稳态^[7]。

研究显示,在 CD4⁺T 细胞计数异常降低时,艾滋病患者中,与低 CD4/CD8 比值相关的大部分风险

主要由 CD4⁺T 细胞计数驱动,这与人体的免疫缺陷有关^[2]。然而,即使 CD4⁺T 细胞恢复最佳的患者,仍然存在 CD4/CD8 比值低的现象^[4]。在 CD4⁺T 细胞计数较高的患者中,低 CD4/CD8 比值关联的风险主要由高 CD8⁺T 细胞计数驱动^[2]。

1.2 艾滋病患者 CD4/CD8 比值正常化及现状分析

在免疫功能正常的个体中,CD4/CD8 比值应 ≥ 1 ^[13]。对于艾滋病患者,CD4/CD8 比值正常化是指部分艾滋病感染人群在接受 ART 治疗后出现的 CD4/CD8 比值 ≥ 1 的现象^[13-14]。

尽管 ART 能够有效地将病毒载量控制至低水平,甚至达到不可检测状态,但不是所有接受治疗的艾滋病患者的 CD4/CD8 比值都能正常化。Okhai 等^[6]进行的一项观察性队列研究发现,在中位随访时间为 6 年的情况下,仅有约三分之一的英国 CHIC 参与者在接受 ART 治疗后实现了 CD4/CD8 比值正常化。而在 Ma 等^[7]的研究中,超过一半的个体在随访期间未达到 CD4/CD8 比值 ≥ 1 ,且男性的免疫恢复速度慢于女性,老年患者的免疫恢复速度慢于年轻患者。研究显示,早期启动 ART 治疗有助于 CD4/CD8 比值的正常化^[13]。此外,治疗开始时较高的 CD4⁺T 细胞计数、较低的 CD8⁺T 细胞计数或较高的 CD4/CD8 比值与 CD4/CD8 比值正常化有关^[6,15]。Grinsztejn 等^[16]研究了在急性或慢性艾滋病感染期间启动 ART,对 CD4/CD8 比值正常化的影响。结果表明,只有 5.1%~38% 的慢性感染患者在开始治疗后 2 年内达到 CD4/CD8 比值 ≥ 1 。类似地, Lu 等^[4]及 Sponaugle 等^[17]的研究也显示,在慢性期启动 ART 治疗时,CD4/CD8 比值通常无法完全恢复,往往只能适度增加。

2 CD4/CD8 比值与免疫机制的关系

近年来,CD4/CD8 比值被发现与艾滋病发生和发展的多种免疫机制密切相关,包括免疫激活、持续性炎症及免疫衰老等^[5,18-19]。

2.1 CD4/CD8 比值与免疫激活 免疫激活的一个显著特征是 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞上激活标记物(如 CD38⁺和 HLA-DR⁺等)的表达增加。有研究显示,在 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞上同时表达激活标记物(如 CD38⁺和 HLA-DR⁺)的患者中,艾滋病疾病进展风险增加^[20-21]。并且,这种关联不因艾滋病的病毒载量和 CD4⁺T 细胞计数的恢复而消失。这提示存在一些未被 CD4⁺T 细胞捕捉到的潜在机制,这可能与免疫系统整体的激活有关。一项针对长期病毒抑制的成年人的探索性研究发现,CD4/CD8 比值与活化的

CD4⁺T 细胞 (HLA-DR⁺CD38⁺) 和 CD8⁺T 细胞 (HLA-DR⁺) 呈负相关^[22]。Serrano-Villar 等^[14]的研究发现,在接受治疗的艾滋病患者中,CD4/CD8 比值与多个先天免疫激活的标志物(如 sCD14、hs-CRP 和 IL-6)以及 IDO 诱导的生物标志物(KT 比值)呈负相关。即使在 CD4⁺T 细胞计数较高的情况下,这一关系依然显著。此外,Mussini 等^[18]的研究表明,巨细胞病毒血清学阴性与 CD4/CD8 比值正常化之间存在显著关联。这些研究均证实了 CD4/CD8 比值与免疫激活之间的紧密联系。

2.2 CD4/CD8 比值与炎症 Serrano-Villar 等^[14]的研究显示,在检测不到病毒载量且 CD4⁺T 细胞计数高艾滋病患者中,持续低 CD4/CD8 比值与炎症标志物(如白细胞介素-6、C 反应蛋白以及胱抑素 C、D-二聚体等)的升高密切相关^[23]。Virseda-Berdices 等^[24]发现,艾滋病患者中的促炎趋化因子 MCP-1 与血浆生物标志物 LysoPC (22:6)之间存在显著的负相关,表明艾滋病患者处于炎症和免疫激活状态。

2.3 CD4/CD8 比值与免疫衰老 在一般人群中,随着年龄增长,CD4/CD8 比值逐渐降低。CD4/CD8 比值低也被提议作为免疫相关缺陷集合的替代标志物,该缺陷定义了“免疫衰老”^[22]。在艾滋病患者中,这种低比值现象在年轻时就已观察到^[23]。Sainz 等^[25]的研究显示,在接受 ART 治疗的艾滋病患者的儿童和青少年中,CD4/CD8 比值与免疫衰老标志物(如 CD57⁺CD28⁻)之间存在独立关联。Serrano-Villar 等^[22]在长期病毒抑制且 CD4⁺T 细胞 >350 个细胞/ μ L 的艾滋病患者中发现,低 CD4/CD8 比值的个体可以识别出具有年龄相关疾病的标志物(如颈动脉内膜中层厚度较高、动脉硬度较高及估计肾小球滤过率较低等)。此外,Serrano-Villar 等^[14]发现,在 ART 期间,尽管 CD4⁺T 细胞有所恢复,但 CD4/CD8 比值异常的个体具有明显的免疫衰老特征,如 CD8⁺T 细胞活化(HLA-DR⁺CD38⁺)和衰老(CD28⁻和 CD57⁺CD28⁻T 细胞)等水平升高。其中,CD8⁺CD28⁻T 细胞的扩增是复制性衰老的标志,其描述了经历多轮增殖的长寿命细胞表现出端粒缩短的现象^[26-27]。

3 CD4/CD8 比值在艾滋病患者预后评估中的重要作用及界定分析

3.1 CD4/CD8 比值在艾滋病患者预后评估中的重要作用 基于上述发现,多项研究对 CD4/CD8 比值与艾滋病、非艾滋病事件的关系进行了探究。Li 等^[15]对 280 例艾滋病患者进行了为期 8 年的随访研

究,发现基线 CD4⁺T 细胞计数和 CD4/CD8 比值的结合可以作为预测艾滋病患者在治疗后免疫重建的预后指标。Okhai 等^[6]通过对 2006 年至 2017 年间接受 ART 治疗的 27 785 例英国艾滋病患者进行观察性队列研究,发现感染者的最新 CD4⁺T 细胞计数和 CD4/CD8 比值与新艾滋病事件的发生和发展之间存在显著的独立相关性。Martínez-Sanz 等^[2]的研究进一步指出,CD4/CD8 比值和 CD8⁺T 细胞计数为 CD4⁺T 细胞计数提供了额外的预后信息。在接受 ART 治疗的第二年,如果 CD4/CD8 比值 <0.3 或 CD8⁺T 细胞计数 $\geq 1500/\mu$ L,无论 CD4⁺T 细胞计数如何,都有助于识别心血管事件、非艾滋病相关的恶性肿瘤和全因死亡风险过高的艾滋病患者。并且,随着 CD4⁺T 细胞计数的增加,CD4/CD8 比值的预测能力会变得更强。

Domínguez-Domínguez 等^[28]分析了一项多中心队列研究的数据发现,无论是晚期还是非晚期艾滋病患者,低 CD4/CD8 比值均与患者死亡风险增加密切相关。Ron 等^[29]的系统综述研究,则通过综合分析不同的研究发现,在接受 ART 治疗的艾滋病毒感染患者中,低 CD4/CD8 比值(不同研究者对此定义不尽相同,一般定义为 CD4/CD8 值低于 0.3、0.4 或 0.5)艾滋病患者的死亡风险可能比高 CD4/CD8 比值者增加三倍以上^[29]。其研究结果还证明低 CD4/CD8 比值与非艾滋病事件的高风险存在强相关性。此外,Liu 等^[30]通过回顾性队列研究,收集和分析了 2011 年至 2019 年间北京地坛医院诊断为骨折的 216 例艾滋病阳性患者的数据,表明 CD4/CD8 比值可作为预测艾滋病阳性骨折患者手术部位感染 (SSI) 的因子。Brochado-Kith 等^[31]的研究表明,接受 ART 治疗后,CD4/CD8 比值正常化的艾滋病患者外周血单核细胞基因表达和外周血生物标志物与健康对照组具有相似特征。类似地,Virseda-Berdices 等^[24]的研究表明,与健康对照组相比,长期接受 ART 治疗的艾滋病患者中 CD4/CD8 比值正常化的个体具有几乎正常的血浆代谢组学特征。

因此,CD4/CD8 比值可能是疾病进展、非艾滋病疾病发生以及死亡风险的良好指标,监测该比值有助于对艾滋病患者进行针对性预防和干预^[22,30,32]。

3.2 CD4/CD8 比值作为艾滋病患者预后标志物的界定值 关于 CD4/CD8 比值,其单独作为一项指标进行预测时的界定值,目前尚存在一定差异。CoRIS 是一项自 2004 年起开展的前瞻性多中心队列研究,

参与者为来自 45 家西班牙医院的艾滋病成人患者。Martínez-Sanz 等^[2]对 CoRIS 中经过 2 年 ART 治疗病毒的 RNA 小于 50 copies/mL 的艾滋病患者的连续 7 年数据进行分析。结果表明,当 CD4/CD8 比值 <0.3 时,无论 CD4⁺T 细胞计数是否正常,均可独立预测艾滋病患者的临床进展及严重非艾滋病事件(SNAE)的风险。Domínguez-Domínguez 等^[28]则选择 CoRIS 中晚期就诊患者进行研究,对其 2004 年 1 月至 2018 年 11 月的数据进行分析。研究观察到,随着时间推移,CD4/CD8 比值 ≤ 0.4 的艾滋病患者,无论其晚期表现状态如何,疾病临床进一步发展的风险都更大。Ron 等^[29]对 1996 年至 2023 年发表的研究进行了一项系统综述,以研究经 ART 治疗的艾滋病患者和非艾滋病死亡率或全因死亡率的关系。研究显示,CD4/CD8 比值 <0.5 的艾滋病患者死亡风险较高,并支持在临床实践中使用 CD4/CD8 比值作为艾滋病预后标志物。此外,Liu 等^[30]收集并分析了 2011 年至 2019 年间北京地坛医院骨科 216 例被诊断为骨折的艾滋病阳性感染者的数据。研究结果显示,若艾滋病阳性患者围手术期的 CD4/CD8 比值 <0.913 ,其手术部位感染的风险显著增加。而横断面研究显示,CD4/CD8 比值 ≥ 1 的个体具有几乎正常的血浆代谢组学特征^[24]。

4 结语与展望

综上所述,CD4⁺T 细胞计数并不能充分反映艾滋病患者的免疫恢复情况。CD4/CD8 比值的变化是 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞数量变化的共同结果,它与免疫激活、持续性炎症及免疫衰老等多种因素密切相关。因此,CD4/CD8 比值在预测艾滋病疾病进展和非艾滋病事件方面提供了比单纯依赖于 CD4⁺T 细胞计数更多的信息。此外,CD4/CD8 比值恢复至正常范围的艾滋病患者往往表现出接近正常的代谢组学特征,但并非所有患者都能达到这一水平。这些发现对艾滋病的临床实践具有重要影响。

通过监测 CD4/CD8 比值,可以为艾滋病患者提供更加针对性的治疗和预防措施。然而,目前关于最具预测性的 CD4/CD8 比值仍需要更多的研究数据进行验证。因此,进一步探索 CD4/CD8 比值在艾滋病疾病进展和严重非艾滋病事件方面的阈值,对更好地实现对艾滋病感染者的分层管理和监测具有十分重要的意义。此外,CD4/CD8 比值作为艾滋

病感染者治疗终点的新替代生物标志物的潜力,也值得进行更深入的研究。

【参考文献】

- [1] Ingle SM, May MT, Gill MJ, *et al.* Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV - infected patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(2): 287-297.
- [2] Martínez-Sanz J, Díaz-Álvarez J, Rosas M, *et al.* Expanding HIV clinical monitoring: the role of CD4, CD8, and CD4/CD8 ratio in predicting non-AIDS events [J]. *EBio Med*, 2023, 95: 104773.
- [3] 张 之, 胡海洋, 葛 尤, 等. 艾滋病病毒血浆控制者外周血淋巴细胞亚群分析 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(10): 1051-1055.
- [4] Lu W, Mehraj V, Vyboh K, *et al.* CD4: CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV - positive patients [J]. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18(1): 20052.
- [5] Serrano-Villar S, Wu K, 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]. *EBio Med*, 2022, 80: 104072.
- [6] Okhai H, Vivancos-Gallego MJ, Hill T, *et al.* CD4⁺: CD8⁺ T Cell Ratio Normalization and the Development of AIDS Events in People with HIV Starting Antiretroviral Therapy [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2020, 36(10): 808-816.
- [7] 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]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1269650.
- [8] Serrano-Villar S, Deeks SG. CD4/CD8 ratio: an emerging biomarker for HIV [J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(3): e76-77.
- [9] Obeagu EI, Obeagu GU. Utilization of immunological ratios in HIV: Implications for monitoring and therapeutic strategies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(9): e37354.
- [10] Wolday D, Legesse D, Kebede Y, *et al.* Immune recovery in HIV-1 infected patients with sustained viral suppression under long-term antiretroviral therapy in Ethiopia [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240880.
- [11] Zhang W, Ruan L. Recent advances in poor HIV immune reconstitution: what will the future look like? [J] *Front Microbiol*, 2023, 14: 1236460.
- [12] 仇思婕, 陈玉宏, 陈国清. 2020 年盐城市新发现 HIV-1 抗体阳性者 WB 带型与 CD4/CD8 淋巴细胞计数结果分析 [J]. *江苏预防医学*, 2022, 33(4): 425-427.
- [13] Sarıgül Yıldırım F, Candevir A, Akhan S, *et al.* Comparison of Immunological and Virological Recovery with Rapid, Early, and Late Start of Antiretroviral Treatment in Naive Plwh: Real-World Data [J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 1867-1877.

- [14] Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, *et al.* HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8⁺T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(5): e1004078.
- [15] Li CX, Li YY, He LP, *et al.* The predictive role of CD4⁺ cell count and CD4/CD8 ratio in immune reconstitution outcome among HIV / AIDS patients receiving antiretroviral therapy: an eight-year observation in China [J]. *BMC Immunol*, 2019, 20(1): 31.
- [16] Grinsztejn E, Cardoso SW, Velasque L, *et al.* Impact of latent M. tuberculosis infection treatment on time to CD4/CD8 recovery in acute, recent and chronic HIV infection. [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2023, 94(4): 355-363.
- [17] Sponaugle A, Weideman AMK, Ranek J, *et al.* Dominant CD4⁺ T cell receptors remain stable throughout antiretroviral therapy-mediated immune restoration in people with HIV [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11): 101268.
- [18] Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, *et al.* CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study [J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(3): e98-106.
- [19] 许文, 陈威巍. CD56^{bright} 自然杀伤细胞亚群在人免疫缺陷病毒/丙型肝炎病毒共感染中的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(1): 103-106.
- [20] d'Ettorre G, Ceccarelli G, Serafino S, *et al.* Dominant enrichment of phenotypically activated CD38(+) HLA-DR(+) CD8(+) T cells, rather than CD38(+) HLA-DR(+) CD4(+) T cells, in HIV/HCV coinfecting patients on antiretroviral therapy [J]. *J Med Virol*, 2016, 88(8): 1347-1356.
- [21] Resino S, Galán I, Bellón JM, *et al.* Characterizing the Immune System After Long-Term Undetectable Viral Load in HIV-1-Infected Children [J]. *J Clin Immunol*, 2003, 23(4): 279-289.
- [22] Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, *et al.* Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio [J]. *PloS one*, 2014, 9(1): e85798.
- [23] Trickey A, May MT, Schommers P, *et al.* CD4: CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(6): 959-966.
- [24] Virseda-Berdes A, Martín-Escobano R, Berenguer J, *et al.* Plasma metabolomic profile is near-normal in people with HIV on long-term suppressive antiretroviral therapy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1340610.
- [25] Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, *et al.* The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults [J]. *AIDS*, 2013, 27(9): 1513-1516.
- [26] Monteiro J, Batliwalla F, Ostrer H, *et al.* Shortened telomeres in clonally expanded CD28⁺CD8⁺ T cells imply a replicative history that is distinct from their CD28⁺CD8⁺ counterparts [J]. *J Immunol*, 1996, 156(10): 3587-3590.
- [27] Effros RB, Allsopp R, Chiu CP, *et al.* Shortened telomeres in the expanded CD28-CD8⁺ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis [J]. *AIDS*, 1996, 10(8): F17-22.
- [28] Domínguez-Domínguez L, Rava M, Bisbal O, *et al.* Low CD4/CD8 ratio is associated with increased morbidity and mortality in late and non-late presenters: results from a multicentre cohort study, 2004-2018 [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 379.
- [29] 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]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1343124.
- [30] Liu B, Li K, Li S, *et al.* The association between the CD4/CD8 ratio and surgical site infection risk among HIV-positive adults: insights from a China hospital [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1135725.
- [31] Brochado-Kith O, Martinez I, Berenguer J, *et al.* Near normalization of peripheral blood markers in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy: a case-control study [J]. *AIDS*, 2020, 34(13): 1891-1897.
- [32] Torti C, Prosperi M, Motta D, *et al.* Factors influencing the normalization of CD4⁺T-cell count, percentage and CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(5): 449-458.

(收稿日期:2024-07-10; 修回日期:2024-08-30)

(责任编辑:朱 琴; 英文编辑:龙宝仪)