DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0633　　**文章编号** 1671-8852(2025)01-0068-06

抗反转录病毒治疗可改善老年HIV/AIDS患者免疫功能

陈　果　李　倩　陈小平　胡文佳　邓莉平　杨蓉蓉　熊　勇
武汉大学中南医院感染科/武汉大学艾滋病研究中心　湖北　武汉　430071

摘要　目的：研究老年HIV/AIDS患者抗反转录病毒治疗（ART）前后淋巴细胞亚群精细分型的变化特点，为全面评估机体免疫重建提供参考。方法：以2021年10月到2023年10月在武汉大学中南医院诊治的老年HIV/AIDS患者为研究对象，分为ART组、未治疗组，并设置健康对照组。采用流式细胞术对各组患者外周静脉血进行淋巴细胞亚群精细分型检测，对检测值进行统计分析。结果：未治疗组与健康对照组比较，除$CD8^+$ T细胞绝对值（个/μL）（$P=0.083$）和$CD4^+CD28^+/CD4^+$（%）（$P=0.740$）外，$CD4^+$ T细胞、B细胞、NK细胞绝对值，和$CD8^+CD28^+/CD8^+$（%）、$CD3^+CD4^+CD45RA/CD4^+$（%）和调节性T细胞（%）均显著低于健康对照组（$P<0.05$），而$CD3^+CD8^+HLA\text{-}DR^+/CD8$（%）显著高于健康对照组（$P<0.05$）。经过平均7.62年治疗后，ART组与健康对照组比较，$CD8^+$绝对值（$P=0.212$）、B细胞/lym（%）（$P=0.892$）和$CD4^+CD28^+/CD4^+$（%）（$P=0.486$）差异无统计学意义。治疗后$CD8^+CD28^+/CD8^+$（%）（$P=0.747$）和天然调节性T淋巴细胞（$P=0.396$）已达到正常老年人水平，其他淋巴细胞亚群较未治疗组有明显改善，但未恢复至正常水平。结论：持续有效的ART可显著改善老年HIV/AIDS患者的免疫功能。动态监测淋巴细胞亚群精细分型有助于全面评估免疫重建。

关键词　老年人；HIV/AIDS；抗反转录病毒治疗；淋巴细胞精细细胞亚群分型；免疫功能
中图分类号　R52.91
文献标识码　A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Antiretroviral therapy improves the immune function of elderly HIV/AIDS patients

CHEN Guo, LI Qian, CHEN Xiaoping, HU Wenjia, DENG Liping, YANG Rongrong, XIONG Yong
Dept. of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital of Wuhan University & AIDS Research Center of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the changes in lymphocyte subgroups before and after antiretroviral therapy (ART) in elderly HIV/AIDS patients and provide reference for comprehensive evaluation of immune reconstruction. **Methods:** Elderly HIV/AIDS patients treated at Zhongnan Hospital of Wuhan University from October 2021 to October 2023 were selected as the research subjects and divided into the ART group, untreated group, and healthy control group. Flow cytometry was used to detect the fine subtyping of lymphocyte subgroups in the peripheral venous blood of each group, and statistical analysis was performed on the test results. **Results:** Except for $CD8^+$ T cell counts (cells/ μL) ($P=0.083$) and $CD4^+$ $CD28^+/CD4^+$ (%) ($P=0.740$), the absolute counts of $CD4^+$ T cells, B cells,

课题来源：湖北省重点研发计划项目（编号：2020BCB025）；武汉大学中南医院学科培育项目（编号：ZNXKPY2021021）
作者简介：陈果，女，1997—，医学硕士生，主要从事艾滋病基研与临床相关研究，E-mail：2910266910@qq.com
通信作者：熊勇，男，1964—，医学博士，主任医师，主要从事艾滋病基础与临床研究，E-mail: yongxiong64@163.com

NK cells, and the percentages of $CD8^+CD28^+/CD8^+$, $CD3^+CD4^+CD45RA/CD4^+$, and regulatory T cells were significantly lower in the untreated group than in the healthy control group ($P<0.05$). In contrast, the percentage of $CD3^+CD8^+HLA\text{-}DR^+/CD8^+$ was significantly higher ($P<0.05$). After an average of 7.62 years of treatment, there were no statistically significant differences in $CD8^+$ counts ($P=0.212$), B cell/lym (%) ($P=0.892$), and $CD4^+$ $CD28^+/CD4^+$ (%) ($P=0.486$) between the two groups. After treatment, the percentages of $CD8^+CD28^+/CD8^+$ ($P=0.747$) and natural regulatory T lymphocytes ($P=0.396$) had reached the level of normal elderly individuals. Other lymphocyte subgroups showed significant improvement as compared with the untreated group but had not fully returned to the normal levels. **Conclusion:** Continuous effective ART treatment can significantly improve the immune function of elderly patients. Dynamic monitoring of lymphocyte subgroups may help comprehensively assess their immune reconstitution.

Key Words　Elderly; HIV/AIDS; Antiretroviral Therapy; Lymphocyte Subsets; Immune Function

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)主要感染 $CD4^+$ T 淋巴细胞(简称 $CD4^+$T 细胞),表现为 $CD4^+$ T 细胞计数进行性减少,最终导致获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS;简称艾滋病),引起各种机会性感染、肿瘤,甚至死亡[1]。抗反转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)能够抑制 HIV-1复制,并促进免疫功能重建。随着 ART 的广泛应用,艾滋病患者生存期的延长,老年 HIV/AIDS 患者的数量逐渐增多。全球有 750 万老年 HIV 感染和艾滋病(HIV/AIDS)患者,占 HIV 感染总人口的 1/5[2]。应用模型估计,到 2040 年,老年 HIV/AIDS 患者的比例将增长到 27%[3-5]。临床荟萃分析表明[6],年龄较大是艾滋病免疫重建不良的重要危险因素,如何全面评估老年 HIV/AIDS 患者的免疫状态显得尤为重要。

淋巴细胞亚群精细分型在监测 $CD4^+$T 数量的同时,还能评估免疫细胞的功能缺陷和免疫系统的异常激活程度,克服了常规的淋巴细胞计数检测的局限性,能够更全面评估机体免疫功能、疾病进展,但尚未见有关淋巴细胞亚群精细分型用于老年 HIV/AIDS 患者研究报道。本研究比较了 ART 前后老年 HIV/AIDS 患者淋巴细胞亚群精细分型的特点,现报道如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象　本研究已通过武汉大学中南医院伦理审查。对 2021 年 10 月 1 日到 2023 年 10 月 20 日武汉大学中南医院诊疗的 HIV/AIDS 患者进行回顾性研究。从武汉大学中南医院 HIS 系统中收集人口学和临床信息,包括年龄、性别、是否进行 ART 治疗、ART 持续时间、淋巴细胞亚群精细分型数据。纳入标准:1)年龄≥50 岁;2)确诊 HIV/AIDS 患者,诊断标准和 ART 方案依据中国《艾滋病诊疗指南(第三版)》[7];3)接受了淋巴细胞亚群精细分型的检测;4)有明确的 ART 时间且规律服用药物。排除标准:1)已死亡患者;2)患有其他免疫缺陷疾病;3)患者病历资料不全。同时,从同期在本院体检的健康者(HIV 初筛阴性)中筛选 40 名社会人口学信息匹配的≥50 岁体检者作为对照组。

1.2　老年 HIV/AIDS 患者定义　根据欧洲艾滋病诊疗指南[8],年龄≥50 岁的 HIV/AIDS 患者被界定为老年人群。我国艾滋病防治“十三五”规划也将该人群列为重点关注对象[9]。

1.3　淋巴细胞亚群精细分型检测方法

1.3.1　样本制备　用带 EDTA-K2 抗凝的真空收集管采集受试对象外周静脉血 3～5 mL,防止血液凝固。血样于室温(20～25 ℃,下同)下储存,有效期(24 h)内进行检测。

1.3.2　抗体配备　采用美国 BD 公司生产的 FACSCalibur 流式细胞仪及配套试剂,遵守无菌原则,严格按说明书进行操作。取两根导流管,管 1 加 APC H7、Percp、V500、PE、APC、PE cy7、BV42 各 5 μL 混合;管 2 加 APC H7、Percp、V500、PE、APC、BV 421、FITC 各 5 μL 混匀。

1.3.3　流式细胞术检测　从上述两管中分别取 30 μL 和 35 μL 抗体,加 100 μL 全标本充分混匀。在室温下避光孵育 15 min。加 2 mL FACS 溶素,混匀后在室温下孵育 15 min,1 300 r/min 离心 5 min,

弃上清液。再加入2 mL PBS充分混匀,1 300 r/min离心5 min,弃上清液。再加入200 μL PBS充分混匀,获得10 000个细胞,使用Multiset软件进行分析。最后行优化淋巴细胞亚群门控策略。

1.4 统计学方法 采用SPSS 29.0对数据进行统计学分析,GraphPad Prism 9.0绘图。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用t检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,两组间比较采用秩和检验。性别、WHO分期、基础病变采用卡方检验,当样本含量<40时,采用Fisher精确概率法。满足正态分布的数据使用Pearson进行相关性分析,非正态分布的数据使用Spearman进行相关性分析,以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共纳入研究对象106例,男71例,女35例,年龄为58.00(53.00,65.25)岁。老年HIV/AIDS患者66例,男女比例25∶11,年龄为58.00(54.00,64.75)岁;健康对照组40例,男女比例27∶13,年龄为61.00(55.00,69.75)岁,两组性别比例($P=0.93$)和年龄差异无统计学意义($P=0.544$)。将老年HIV/AIDS患者分为ART组和未治疗组,ART组治疗时间为7.62年。两组患者的基线情况见表1。两组年龄、性别构成、$CD4^+$ T细胞绝对值(个/μL)、WHO临床分期(Ⅰ期Ⅱ期∶Ⅲ期Ⅳ期)、基础疾病(有∶无),相比较差异都无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表1 老年HIV/AIDS患者未治疗组与ART组基线情况

分组	未治疗组($n=30$)	ART组($n=36$)	P
年龄[岁,$M(P_{25},P_{75})$]	54.50(52.00,59.50)	52.00(47.00,59.25)	0.053
性别比(男∶女,$n∶n$)	19∶11	25∶11	0.612
$CD4^+$T绝对值[个/μL,$M(P_{25},P_{75})$]	51.50(13.75,102.25)	90.00(36.00,179.50)	0.056
WHO临床分期(Ⅰ期Ⅱ期∶Ⅲ期Ⅳ期,$n∶n$)	10∶20	16∶20	0.450
基础疾病(有∶无,$n∶n$)[a]	14∶16	23∶13	0.215

[a]基础疾病包括高血压、糖尿病、冠心病、慢性乙型病毒性肝炎、结核、肿瘤

2.2 三组间淋巴细胞亚群精细分型指标比较 如表2所示,未治疗组与健康对照组相比较,除$CD8^+$绝对值(个/μL)和$CD4^+CD28^+/CD4^+$(%)外,其他淋巴细胞亚群差异均具有统计学意义(均$P<0.05$)。

ART组和未治疗组相比较,除$CD3^+$/淋巴细胞(%)、NK/淋巴细胞(%)、B细胞/淋巴细胞(%)、$CD4^+CD28^+/CD4^+$(%)、$CD3^+CD4^+CD45RA/CD4^+$(%)和$CD3^+CD4^+CD45RO/CD4^+$(%),其他淋巴细胞亚群差异均具有统计学意义(均$P<0.05$)。

经过平均7.62年ART后,与健康对照组相比较,$CD8^+$ T细胞绝对值(个/μL)、B细胞/淋巴细胞(%)和$CD4^+CD28^+/CD4^+$(%)差异无统计学意义。值得注意的是,ART组$CD8^+CD28^+/CD8^+$(%)($P=0.747$)和天然调节性T淋巴细胞($P=0.393$)已达到正常老年人水平,但其他淋巴细胞亚群仍未恢复至正常水平。

2.3 老年HIV/AIDS患者部分淋巴细胞精细亚群指标与常规$CD4^+$ T细胞和$CD4^+/CD8^+$比值的相关性分析 $CD4^+$ T细胞和$CD4^+/CD8^+$比值是临床评估艾滋病患者病情和监测ART疗效的常规指标。如图1所示,$CD8^+CD28^+/CD8^+$与$CD4^+$T细胞存在显著正相关关系($r=0.612$,$P<0.001$),调节性T淋巴细胞与$CD4^+$T细胞和$CD4^+/CD8^+$呈显著正相关关系($r=0.647$,$P<0.001$;$r=0.773$,$P<0.001$)。而$CD3^+CD8^+HLA\text{-}DR^+/CD8^+$与$CD4^+/CD8^+$呈显著负相关关系($r=-0.612$,$P<0.001$)。

3 讨论

$CD4^+$T细胞是HIV感染最主要的靶细胞,HIV感染后,$CD4^+$T细胞进行性减少,表现为免疫功能受损。随年龄增长,先天性和(或)适应性免疫反应也会出现相应变化,细胞衰老和免疫衰老也逐渐受到关注[10,11]。在艾滋病患者普遍接受ART且生存期得以显著延长的同时,HIV感染者的老龄化逐渐成为一个全球性问题[12,13]。因此,老年HIV/AIDS患者的免疫重建值得研究。

$CD4^+$T细胞绝对计数、$CD4^+$T细胞/总淋巴细胞的百分比以及$CD4^+/CD8^+$比值是临床常规监测和关注的指标。与既往研究一致[14,15],本研究结果显示,与健康对照组相比较,老年HIV/AIDS患者上述指标显著降低,尽管ART组较未治疗组有所改善,但均未恢复至正常水平。此结果提示,老年HIV/AIDS患者的免疫重建可能需要较长时间。除T淋巴细胞外,我们发现老年HIV/AIDS患者B淋巴细胞和NK细胞绝对计数也显著低于健康对照组,B淋巴细胞的恢复也早于NK细胞。

表 2　三组间淋巴细胞亚群精细分型指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

参数	未治疗组(n=30)	ART 组(n=36)	健康对照组(n=40)	P^a	P^b	P^c
$CD4^+$/淋巴细胞(%)	7.32(2.51,13.56)	22.35(14.11,33.68)	33.41(27.55,40.39)	<0.001	<0.001	<0.001
$CD4^+$绝对值(个/μL)	51.50(13.75,102.25)	295.50(159.25,473.50)	605.61(509.23,763.34)	<0.001	<0.001	<0.001
$CD8^+$/淋巴细胞(%)	67.23(53.37,72.30)	47.01(34.42,51.00)	26.57(20.81,35.09)	<0.001	<0.001	<0.001
$CD8^+$绝对值(个/μL)	348.50(237.25,654.75)	636.50(389.75,821.50)	521.23(357.43,722.44)	0.083	0.026	0.212
$CD4^+/CD8^+$	0.12(0.05,0.22)	0.54(0.29,0.89)	1.34(0.80,1.80)	<0.001	<0.001	<0.001
$CD3^+$/淋巴细胞(%)	79.46(67.21,84.86)	75.40(61.23,80.77)	66.98(59.76,74.51)	0.003	0.212	0.053
T 淋巴细胞绝对值(个/μL)	405.50(300.25,809.00)	1 067.50(641.75,1 251.25)	1 256.43(922.84,1 554.08)	<0.001	<0.001	0.012
NK/淋巴细胞(%)	10.96(6.99,18.14)	13.53(10.42,20.62)	20.63(15.88,29.24)	<0.001	0.216	0.001
NK 绝对值(个/μL)	63.50(35.00,175.00)	176.50(118.75,321.00)	399.12(254.83,545.60)	<0.001	<0.001	<0.001
B 细胞/淋巴细胞(%)	6.30(3.66,12.38)	9.68(5.52,14.63)	9.31(7.31,12.00)	0.014	0.129	0.892
B 细胞绝对值(个/μL)	39.00(27.50,83.75)	118.50(70.00,262.75)	167.37(134.18,210.83)	<0.001	<0.001	0.088
$CD4^+CD28^+/CD4^+$(%)	93.24(79.49,97.83)	93.99(86.89,96.74)	92.01(80.50,96.76)	0.740	0.728	0.486
$CD8^+CD28^+/CD8^+$(%)	24.75(14.13,36.77)	36.16(30.84,53.05)	40.52,31.56,53.41)	<0.001	<0.001	0.747
$CD3^+HLA\text{-}DR^+/CD3$(%)	61.98(55.61,74.79)	44.80(29.41,58.52)	23.78(19.09,29.76)	<0.001	<0.001	<0.001
$CD3^+CD8^+HLA\text{-}DR^+/CD8$(%)	87.56(81.52,93.07)	74.10(54.88,84.87)	54.24(48.85,62.58)	<0.001	<0.001	<0.001
$CD3^+CD4^+CD45RA$(纯真 $CD4^+$T 细胞)/$CD4^+$(%)	16.37(11.12,30.1)	21.95(9.62,35.25)	28.88(23.13,36.38)	0.001	0.728	0.013
$CD3^+CD4^+CD45RO$(记忆 $CD4^+$T 细胞)/$CD4^+$(%)	83.64(69.90,88.88)	78.06(64.76,90.38)	71.13(63.63,76.87)	0.001	0.728	0.013
调节性 T 淋巴细胞(%)	1.19(0.52,1.98)	2.65(2.04,3.07)	1.83(1.55,2.56)	0.002	<0.001	0.001
天然调节性 T 淋巴细胞(%)	0.10(0.03,0.25)	0.37(0.2,0.77)	0.43(0.28,0.68)	<0.001	<0.001	0.396
诱导调节性 T 淋巴细胞(%)	0.96(0.49,1.72)	2.15(1.61,2.69)	1.40(1.16,1.82)	0.019	<0.001	<0.001

[a]未治疗组 *vs* 健康对照组；[b]ART 组 *vs* 未治疗组；[c]ART 组 *vs* 健康对照组

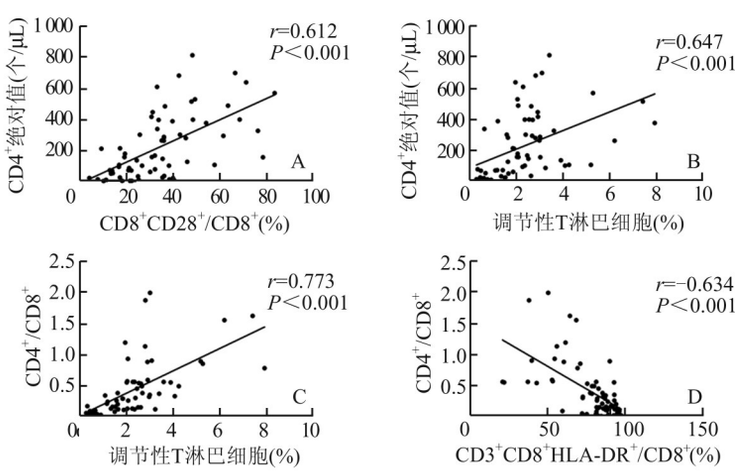


图 1　老年 HIV/AIDS 患者部分淋巴细胞精细亚群指标与常规 $CD4^+$ T 细胞和 $CD4^+/CD8^+$比值的相关性分析

A. $CD8^+CD28^+/CD8^+$与$CD4^+$的相关性；B. 调节性 T 淋巴细胞与$CD4^+$的相关性；C. 调节性 T 淋巴细胞与$CD4^+/CD8^+$的相关性；D. $CD3^+CD8^+HLA\text{-}DR^+/CD8^+$与$CD4^+/CD8^+$的相关性

T 淋巴细胞活化是其正常免疫应答的必要条件，在 T 细胞发挥免疫作用中具有重要意义，而 CD28 是目前 T 细胞活化最重要的第二信号受体，缺乏 CD28 的 $CD4^+$ T 细胞丧失活化能力，呈现“无能”状态[16-18]。有研究发现，有 $CD28^+$的 $CD4^+$T 细胞在防御外来抗原特异性免疫反应中发挥重要作用，且这一功能随着机体免疫衰老而受损[19,20]。还有研究表明[21]，CD28 有助于 $CD8^+$T 细胞抗原呈递时的启动。本研究结果显示，老年 HIV/AIDS 患者 $CD4^+CD28^+/CD4^+$在未治疗组、ART 组分别为 93.24%、93.99%，与健康对照组(92.01%)相近，提示 $CD4^+$ T 细胞处于高度活化状态。在治疗 7.62 年后的结果提示：即使是老年 HIV/AIDS 患者，活化的 $CD8^+$ T 细胞有望恢复正常，并与 $CD4^+$ T 细胞

计数有正相关关系。

HIV感染对机体免疫状态的影响还体现在病毒抗原持续刺激使机体免疫系统处于异常增高的激活状态[22]。HIV抗原持续刺激会引起T细胞表达的HLA-DR分子水平异常升高,且与血浆中HIV RNA水平呈正相关[17]。因而,HLA-DR在$CD8^+$ T淋巴细胞上的表达水平可反映患者免疫过激程度,是评估机体免疫平衡的重要指标[23]。本研究结果显示,$CD3^+CD8^+HLA\text{-}DR^+/CD8$与$CD4^+/CD8^+$呈显著负相关,提示$CD3^+CD8^+HLA\text{-}DR^+/CD8$可作为全面评估艾滋病患者病情和ART疗效的又一免疫学指标,具有良好的应用前景。

$CD4^+$ T分为纯真$CD4^+$ T细胞和记忆$CD4^+$ T细胞,前者在遇到外界抗原刺激时,会增殖分化为记忆细胞,迅速发挥抵抗病原体的功能,随着机体的衰老,纯真细胞增殖分化而来的记忆细胞会越来越多[24]。老年人正是因为缺少了纯真细胞的储备,感染发生后,恢复相对较困难。在健康青壮年人群中,纯真和记忆$CD4^+$ T细胞各占一半[24]。本研究未观察到老年HIV/AIDS患者接受ART后纯真$CD4^+$ T细胞比例有显著上升,提示老年HIV/AIDS患者的免疫重建过程中,纯真$CD4^+$ T细胞的提升空间有限。因此,老年HIV/AIDS患者的ART管理会更加复杂。

调节性T细胞分为天然调节性T细胞和诱导调节性T细胞。其最突出的功能是维持自身耐受和免疫稳态,在维持免疫平衡中起关键性作用[25]。调节性T细胞数量异常会导致多种自身免疫和炎性疾病,在疾病进展中发挥重要作用[26-28]。本研究发现,老年人感染HIV后,其天然调节性T细胞和诱导调节性T细胞比例均低于健康对照人群。ART后,天然调节性T细胞比例可恢复至正常水平,而诱导调节性T细胞比例恢复甚至超过正常水平。这一结果的临床意义值得进一步关注。

本研究有以下特色:首先,本研究克服艾滋病治疗管理过程中仅常规检测$CD4^+$ T细胞的局限性,拓展至更精细的淋巴细胞亚群分类比较,更加全面地反映艾滋病患者的免疫状况;此外,本研究聚焦于集年龄相关的免疫衰老与HIV感染相关的免疫缺陷于一身的老年HIV/AIDS患者,展示这类特殊人群在ART前后各类淋巴细胞的变化特点,其结果可为探索老年HIV/AIDS患者的ART优化管理策略提供参考依据。

本研究也存在局限性。首先,这是一项小样本、单中心研究,其结果可能无法充分反映本地区HIV/AIDS患者整体的病情演变过程;其次,研究对象以男性为主,与目前艾滋病人群以男性感染为主的整体流行情况相符合,但这种性别选择偏倚可能削弱了其代表性;最后,本研究为回顾性研究,不能确定和排除一些无法预知因素的潜在影响,从而影响结论可靠性。

综上所述,老年HIV/AIDS患者免疫状态受到严重影响,T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK细胞均显著下降,经过持续而有效的ART后,活化的$CD8^+$ T细胞比例恢复正常,异常的免疫激活状态、纯真$CD4^+$ T细胞和调节性T细胞也有显著改善。动态监测淋巴细胞亚群精细分型有助于全面评估患者免疫重建,为探索老年患者的ART优化管理策略提供参考依据。

参考文献

[1] 中华医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]. 中华传染病杂志, 2021, 39(12): 715-735.
AIDS Hepatitis C Study Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of HIV/AIDS (2021 Edition) [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2021, 39(12): 715-735.

[2] Frescura L, Godfrey-Faussett P, Ali FA, et al. Achieving the 95 95 95 targets for all: A pathway to ending AIDS[J]. PLoS One, 2022, 17(8): e0272405.

[3] Harris TG, Rabkin M, El-Sadr WM. Achieving the fourth 90[J]. AIDS, 2018, 32(12): 1563-1569.

[4] Bernard C, Font H, Diallo Z, et al. Prevalence and factors associated with physical function limitation in older West African people living with HIV [J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0240906.

[5] Hontelez JAC, de Vlas SJ, Baltussen R, et al. The impact of antiretroviral treatment on the age composition of the HIV epidemic in sub-Saharan Africa[J]. AIDS, 2012, 26 Suppl 1(1): S19-S30.

[6] Zhang Q, Yu XW, 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.

[7] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(第三版)[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(10): 577-593.
AIDS Study Group, Chinese Society of Infectious Dis-

eases, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of HIV/AIDS (3rd Edition) [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2015, 33(10): 577-593.

[8] Tavoschi L, Gomes Dias J, Pharris A. New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004-15: An analysis of surveillance data [J]. Lancet HIV, 2017, 4(11): e514-e521.

[9] 中华人民共和国国务院办公厅 . 国务院办公厅关于印发中国遏制与防治艾滋病"十三五"行动计划的通知 [J]. 中华人民共和国国务院公报, 2017,6: 102-108.
General Office of the State Council of the People′s Republic of China. Circular of The General Office of the State Council on the issuance of the 13th Five-Year Plan of Action for containment and prevention of HIV/AIDS in China [J]. The Bulletin of the State Council of the People′s Republic of China, 2017,6: 102-108.

[10] Moskalev A, Stambler I, Caruso C. Innate and adaptive immunity in aging and longevity: The foundation of resilience[J]. Aging Dis, 2020, 11(6): 1363-1373.

[11] Wang YN, Dong C, Han YD, et al. Immunosenescence, aging and successful aging[J]. Front Immunol, 2022, 13: 942796.

[12] Verheij E, Boyd A, Wit FW, et al. Long-term evolution of comorbidities and their disease burden in individuals with and without HIV as they age: Analysis of the prospective AGE_hIV cohort study[J]. Lancet HIV, 2023, 10(3): e164-e174.

[13] Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2015, 69(2): 161-167.

[14] 谭清, 周仲辉, 严冬梅, 等 . 成年人类免疫缺陷病毒感染者/艾滋病患者长期抗病毒治疗后免疫功能重建分析 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(23): 2918-2922.
Tan Q, Zhou ZH, Yan DM, et al. Immune reconstitution in adult HIV/AIDS patients after long-term antiretroviral therapy[J]. Chin Gen Pract, 2020, 23(23): 2918-2922.

[15] Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, et al. $CD4^+$/$CD8^+$ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy [J]. AIDS, 2016, 30(6): 899-908.

[16] Lu LF, Li XD, Liu XS, et al. The pattern and magnitude of T cell subsets reconstitution during ten years of ART with viral suppression in HIV-infected patients [J]. Aging, 2022, 14(23): 9647-9667.

[17] Nyanhete TE, Frisbee AL, Bradley T, et al. HLA class Ⅱ-Restricted $CD8^+$ T cells in HIV-1 Virus Controllers[J]. Sci Rep, 2019, 9: 10165.

[18] Zhang P, Yan XY, Li YJ, et al. $CD4^+$T cell recovery among patients with HIV/AIDS who received highly active antiretroviral therapy regularly in Chongqing, China: An ambispective cohort study [J]. Biomed Environ Sci, 2022, 35(3): 254-258.

[19] Bandaranayake T, Shaw AC. Host resistance and immune aging[J]. Clin Geriatr Med, 2016, 32(3):415-432.

[20] Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, et al. CD28 signaling controls metabolic fitness of pathogenic T cells in medium and large vessel vasculitis[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(14): 1811-1823.

[21] Qin L, Jing X, Qiu ZF, et al. Aging of immune system: Immune signature from peripheral blood lymphocyte subsets in 1068 healthy adults[J]. Aging, 2016, 8(5): 848-859.

[22] 赵增艳, 韦彩雯, 张源, 等 . HIV-1感染者外周血T细胞miR-155水平与免疫激活和耗竭的关系研究[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(23): 2989-2992.
Zhao ZY, Wei CW, Zhang Y, et al. Study on the microRNA-155 levels in T cells of HIV-1 patients and the relationship with T cell activation and exhaustion[J]. J Pract Med, 2021, 37(23): 2989-2992.

[23] Lee E, Bacchetti P, Milush J, et al. Memory $CD4^+$ T-cells expressing HLA-DR contribute to HIV persistence during prolonged antiretroviral therapy[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2214.

[24] Zhao NG, Zhang TT, Zhao YJ, et al. $CD3^+$T, $CD4^+$T, $CD8^+$T, and $CD4^+$T/$CD8^+$T ratio and quantity of γδT cells in peripheral blood of HIV-infected/AIDS patients and its clinical significance[J]. Comput Math Methods Med, 2021, 2021: 8746264.

[25] Wan ZK, Zhou ZF, Liu Y, et al. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(5): e12873.

[26] Brezar V, Godot V, Cheng L, et al. T-regulatory cells and vaccination "pay attention and do not neglect them": Lessons from HIV and cancer vaccine trials[J]. Vaccines, 2016, 4(3): 30.

[27] Valverde-Villegas JM, Matte MCC, de Medeiros RM, et al. New insights about treg and Th17 cells in HIV infection and disease progression[J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 647916.

[28] Hu RH, Chen TL, Yan YJ, et al. Short- and long-term effects of antiretroviral therapy on peripheral regulatory $CD4^+$/CD25hi/CD127low T lymphocytes in people living with HIV/AIDS[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2022, 64: e11.

(2023-11-23 收稿)
编辑　沈建国