

• 论 著 •

HIV-1 感染者外周血胞内和血浆 HIV RNA 载量的关系及其临床价值*

周晓涵^{1,2}, 周娟¹, 陶传敏¹, 马莹^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科/四川大学华西医院临床检验医学研究中心/四川省医学检验
临床医学研究中心, 四川成都 610041; 2. 潍坊市人民医院检验科, 山东潍坊 261000

摘要:目的 分析人类免疫缺陷病毒(HIV)-1 感染者外周血胞内 HIV RNA 载量与血浆 HIV RNA 载量间的关系,探讨胞内 HIV RNA 载量在抗反转录病毒治疗(ART)疗效监测中的潜在临床价值。方法 纳入 2021 年 4—6 月就诊于四川大学华西医院的 HIV-1 感染者 104 例,包括 26 例初诊未治患者,78 例已治疗患者。收集患者外周血并随访,分析外周血胞内 HIV RNA 载量、血浆 HIV RNA 载量及同期 CD4⁺ T 淋巴细胞数量之间的相关性。比较不同血浆病毒载量患者之间、不同疗效患者之间胞内 HIV RNA 载量的差异。结果 外周血胞内 HIV RNA 载量和血浆 HIV RNA 载量呈正相关,胞内 HIV RNA 载量、血浆 HIV RNA 载量与同期 CD4⁺ T 淋巴细胞数量间均呈负相关。所有患者均检出胞内 HIV RNA 载量阳性,其中 1 例初诊未治患者血浆 HIV RNA 检测阴性,35 例已治疗患者血浆 HIV RNA 检测阴性或低于检测限。不同血浆病毒载量患者之间胞内 HIV RNA 载量的差异有统计学意义($P < 0.001$),且当胞内 HIV RNA 载量为 3.816 lg copy/10⁶ 个细胞时可最好地区分血浆病毒载量高于和低于检测限的患者[曲线下面积(AUC)为 0.738]。不同疗效患者之间胞内 HIV RNA 载量的差异有统计学意义($P < 0.0001$),且胞内 HIV RNA 载量(3.987 lg copy/10⁶ 个细胞, AUC=0.985)比血浆 HIV RNA 载量(1.647 lg copy/mL, AUC=0.854)能更好地区分病毒学抑制患者和低病毒血症患者。结论 外周血胞内 HIV RNA 载量可以反映患者体内真实的病毒存储水平和免疫损害情况,是一种极具潜力评估 ART 疗效和患者预后的辅助检测指标。尤其是当患者血浆病毒载量降至检测限以下时,外周血胞内 HIV RNA 的监测能够为 ART 疗效评价提供更精准的依据。

关键词:胞内人类免疫缺陷病毒 RNA 载量; 血浆人类免疫缺陷病毒 RNA 载量; 抗反转录病毒治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.16.001

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2025)16-1921-06

文献标志码:A

Clinical value and relationship of intracellular and plasma HIV RNA load in peripheral blood of HIV-1 patients*

ZHOU Xiaohan^{1,2}, ZHOU Juan¹, TAO Chuanmin¹, MA Ying^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, Clinical Laboratory Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between intracellular HIV RNA load and plasma HIV RNA load in peripheral blood of human immunodeficiency virus(HIV)-1 patients, and to explore the potential clinical value of intracellular HIV RNA load in antiretroviral therapy (ART). **Methods** A total of 104 HIV-1 patients admitted to the West China Hospital, Sichuan University from April to June 2021 were enrolled, including 26 untreated patients and 78 treated patients. Peripheral blood was collected and patients were followed up. The correlation between intracellular HIV RNA load, plasma HIV RNA load and the number of CD4⁺ T lymphocytes during the same period were analyzed. The differences of intracellular HIV RNA load in patients with different plasma HIV RNA load and in patients with different therapeutic effects were compared. **Results** The intracellular HIV RNA load was positively correlated with the plasma HIV RNA load. Both intracellular HIV RNA load and plasma HIV RNA load were negatively correlated with the number of CD4⁺ T lymphocytes. Intracellular HIV RNA load was positive in all patients, among which plasma HIV RNA was negative or below the detection limit in 1 untreated patient and 35 treated patients. There was a statistically significant difference in intracellular HIV RNA load between patients with different plasma viral loads

* 基金项目:四川省自然科学基金项目(2023NSFSC0716)。

作者简介:周晓涵,女,技师,主要从事感染性疾病的分子诊断相关研究。△ 通信作者, E-mail: maying@scu.edu.cn。

($P<0.001$). Patients with an intracellular HIV RNA load of 3.816 lg copy/ 10^6 cells could best distinguish between patients with plasma viral load above the detection limit and below the detection limit [area under the curve (AUC) was 0.738]. There was a statistically significant difference in intracellular HIV RNA load between patients with different therapeutic effects ($P<0.0001$), and the intracellular HIV RNA load (3.987 lg copy/ 10^6 cells, AUC was 0.985) rather than the plasma HIV RNA load (1.647 lg copy/mL, AUC was 0.854) could better distinguish between virologically suppressed patients and low-level viremia patients. **Conclusion** The intracellular HIV RNA load in peripheral blood can reflect the real virus storage level and immune damage in HIV-1 patients, and is a promising index to evaluate the efficacy of ART and prognosis of patients. Especially when the plasma viral load was below the detection limit, the monitoring of intracellular HIV RNA load may be a more accurate method for the evaluation of ART efficacy.

Key words: intracellular human immunodeficiency virus RNA load; plasma human immunodeficiency virus RNA load; antiretroviral therapy

联合国艾滋病规划署发布的最新全球艾滋病数据显示,2023 年全球约有 130 万例人类免疫缺陷病毒(HIV)新发感染病例,约有 63 万例患者死于艾滋病相关疾病,HIV 感染仍是值得关注的全球公共卫生问题^[1]。抗反转录病毒治疗(ART)可以有效抑制病毒复制并将血浆 HIV RNA 病毒载量抑制到临床检测限以下,是目前最有效的 HIV 感染治疗方法^[2-3]。但由于 HIV 储存库的持续存在,ART 无法治愈 HIV 感染,且一定条件下会导致低病毒血症(LLV)的出现或病毒反弹^[4-5]。因此,HIV 储存库的识别有助于正确评价疾病进展和治疗效果。近年来,有研究发现了细胞内 HIV RNA 的存在,并认为其可代表具有转录潜力的“动态病毒储存库”,可以过滤没有转录活性的病毒储存库,能反映真实的残留病毒复制能力和疾病进展状态^[6-8]。因此,本研究旨在分析 HIV-1 感染者外周血细胞内 HIV RNA 载量和血浆 HIV RNA 载量之间的关系,并结合患者临床资料,进一步探讨外周血细胞内 HIV RNA 载量在 ART 疗效监测中的潜在临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 4—6 月就诊于四川大学华西医院的 HIV-1 感染者 104 例为研究对象,诊断标准均参照《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》^[9]。采集患者 EDTA 抗凝外周血,登记患者基本信息,包括年龄、性别及治疗情况,收集同期 CD4⁺T 淋巴细胞临床计数结果。根据收集标本时患者的治疗状态将患者分为初诊未治组(26 例)和已治疗组(78 例)。

通过患者临床病历资料进行随访,参照《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》中 LLV 的定义及本研究的检测限^[9],将接受 ART ≥ 6 个月、随访依从性好的 HIV-1 感染者进一步分为病毒学抑制组(规律治疗 24 周后血浆 HIV RNA 载量持续 <20 copy/mL)、治疗失败组(规律治疗 24 周后血浆 HIV RNA 载量持续 >200 copy/mL,或在达到病毒学抑制后又出现血浆 HIV RNA 载量 >200 copy/mL)和 LLV 组(规律治疗 24 周后血浆 HIV RNA 载量在 20~200 copy/mL)。

本研究通过了四川大学华西医院生物医学伦理

审查委员会批准(2020 年审 742 号)。所有患者均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 采集 HIV-1 感染者 EDTA 抗凝外周血 2 管,每管约 3 mL,其中 1 管以 3 000 r/min 离心 10 min 后,取上层血浆检测血浆 HIV RNA 载量,取细胞层检测胞内 HIV RNA 载量;另一管混匀后通过血常规测定淋巴细胞数量。

1.2.2 外周血胞内和血浆 HIV RNA 定量检测 使用 COBAS HIV-1 核酸定量检测试剂盒(PCR-荧光法,2.0 版)进行外周血胞内和血浆 HIV RNA 的提取和定量检测。使用 COBAS® AmpliPrep 仪器自动提取样品核酸,使用 COBAS® TaqMan® 分析仪检测外周血胞内和血浆 HIV RNA,检测限是 20.0~1.0 $\times 10^7$ copy/mL。由于淋巴细胞是 HIV 主要的靶细胞,本研究将胞内 HIV RNA 载量标准化为每 10⁶ 个淋巴细胞中 HIV RNA 水平。最终检测结果均用以 10 为底的对数的形式表示。

1.3 统计学处理 使用 R 4.2.1 软件进行统计学分析并绘图。用中位数填补临床资料中 CD4⁺T 淋巴细胞数量的缺失值,采用 Spearman 相关性分析初诊未治组和已治疗组患者的胞内 HIV RNA 载量、血浆 HIV RNA 载量及同期 CD4⁺T 淋巴细胞数量之间的相关性。将已治疗组进一步按照血浆病毒载量能否检出分为血浆 HIV RNA 载量高于检测限组和血浆 HIV RNA 载量低于检测限组,采用 Mann-Whitney U 检验比较两组间胞内 HIV RNA 载量的差异。不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。采用 Kruskal-Wallis 检验或 Mann-Whitney U 检验比较病毒学抑制组、治疗失败组和 LLV 组各组间胞内 HIV RNA 载量的差异。采用 R 中的“pROC package”绘制二分类资料的受试者工作特征(ROC)曲线,并计算 ROC 曲线的截断值及分类效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 本研究共纳入 HIV-1 感染

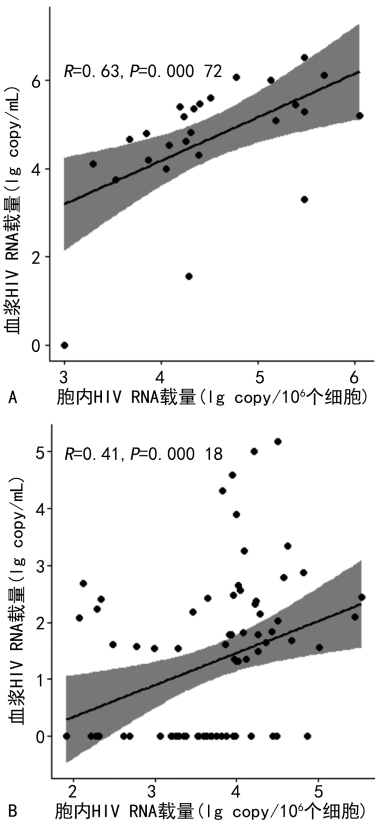
者 104 例,其中男 78 例,女 26 例,年龄 46.00(31.75, 54.00)岁。初诊未治组的患者共 26 例,其 CD4⁺T 淋巴细胞数量为 133.0(57.5,262.2)个/微升,外周血胞内 HIV RNA 载量为 4.32(4.06,5.18)lg copy/10⁶ 个细胞,其中有 25 例患者可检测到血浆 HIV RNA,其载量为 5.08(4.31,5.43)lg copy/mL,有 1 例患者仅能检测到胞内 HIV RNA,而血浆 HIV RNA 扩增阴性,可能预示更短的窗口期。已治疗组的患者共 78 例,其 CD4⁺T 淋巴细胞数量为 287.0(175.2,459.5) 个/微升,外周血胞内 HIV RNA 载量为 3.82(3.30,4.20) lg copy/10⁶ 个细胞,其中有 43 例患者可检测到血浆 HIV RNA,其载量为 2.16(1.63,2.61) lg copy/mL,有 35 例患者仅能检测到胞内 HIV RNA,而血浆 HIV RNA 扩增阴性或低于检测限。见表 1。

2.2 胞内 HIV RNA 载量、血浆 HIV RNA 载量与同期 CD4⁺T 淋巴细胞数量之间的相关性分析 分别

对初诊未治组和已治疗组患者的胞内 HIV RNA 载量、血浆 HIV RNA 载量及同期 CD4⁺T 淋巴细胞数量进行 Spearman 相关性分析,结果显示,无论是在初诊未治组还是已治疗组中,患者胞内 HIV RNA 载量和血浆 HIV RNA 载量均呈正相关(初诊未治组: $R=0.63, P<0.001$;已治疗组: $R=0.41, P<0.001$),见图 1。胞内 HIV RNA 载量与同期 CD4⁺T 淋巴细胞数量之间(初诊未治组: $R=-0.52, P<0.01$;已治疗组: $R=-0.25, P<0.05$)、血浆 HIV RNA 载量与同期 CD4⁺T 淋巴细胞数量(初诊未治组: $R=-0.45, P<0.05$;已治疗组: $R=-0.22, P<0.05$)均呈负相关,但已治疗组中的相关性较弱,且胞内 HIV RNA 载量与同期 CD4⁺T 淋巴细胞数量间的相关性略高于血浆 HIV RNA 载量与同期 CD4⁺T 淋巴细胞数量间的相关性,见图 2、3。

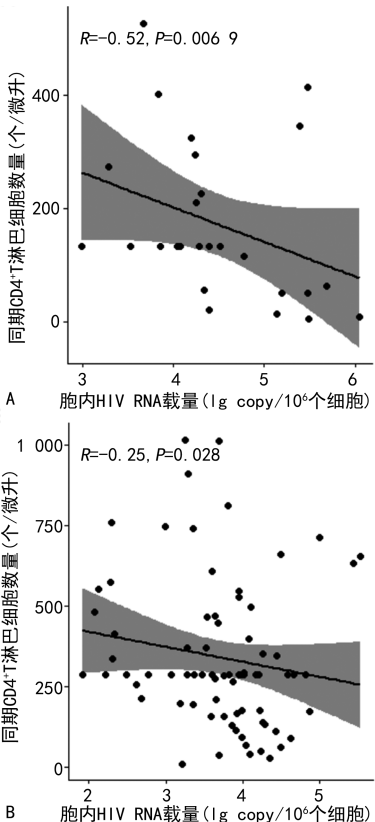
表 1 研究对象基本情况[M(P₂₅,P₇₅)或 n(%)]

项目	总体 HIV-1 感染者(n=104)	初诊未治组(n=26)	已治疗组(n=78)
年龄(岁)	46.00(31.75,54.00)	44.50(31.25,55.25)	46.00(32.00,53.75)
性别			
男	78(75.00)	17(65.38)	61(78.21)
女	26(25.00)	9(34.62)	17(21.79)
CD4 ⁺ T 淋巴细胞数量(个/微升)	287.0(133.0,378.0)	133.0(57.5,262.2)	287.0(175.2,459.5)
胞内 HIV RNA 载量(lg copy/10 ⁶ 个细胞)	3.96(3.51,4.34)	4.32(4.06,5.18)	3.82(3.30,4.20)
血浆 HIV RNA 载量(lg copy/mL)	2.67(1.82,4.70)	5.08(4.31,5.43)	2.16(1.63,2.61)



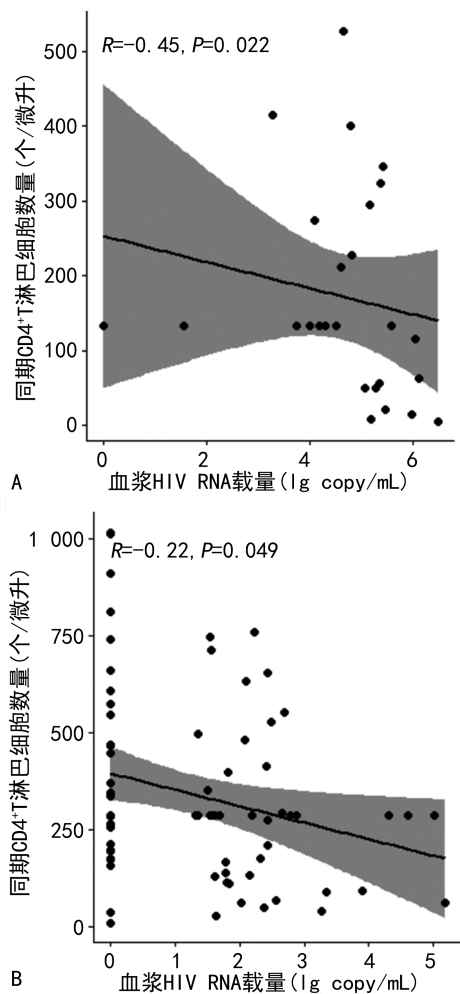
注:A 为初诊未治组;B 为已治疗组。

图 1 胞内 HIV RNA 载量和血浆 HIV RNA 载量的相关性



注:A 为初诊未治组;B 为已治疗组。

图 2 胞内 HIV RNA 载量与同期 CD4⁺T 淋巴细胞数量之间的相关性



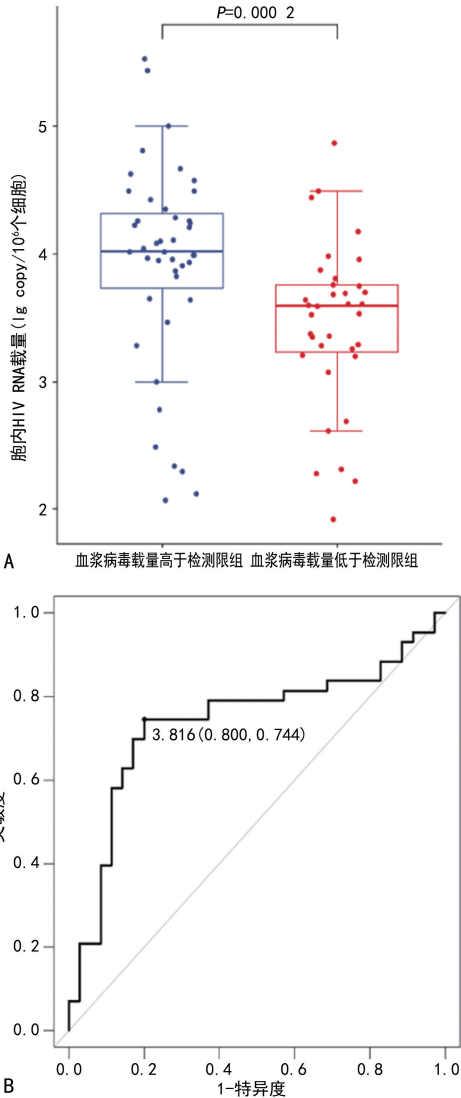
注:A 为初诊未治组;B 为已治疗组。

图 3 血浆 HIV RNA 载量与同期 CD4⁺ T 淋巴细胞数量的相关性

2.3 不同血浆病毒载量患者之间胞内 HIV RNA 载量的差异分析 所有患者均检出胞内 HIV RNA 载量阳性。将已治疗组进一步按照血浆 HIV RNA 能否检出分为血浆病毒载量高于检测限组和血浆病毒载量低于检测限组,两组患者胞内 HIV RNA 载量分别为 4.02(3.74,4.32) lg copy/10⁶ 个细胞和 3.59(3.23,3.75) lg copy/10⁶ 个细胞,两组间胞内 HIV RNA 载量的差异有统计学意义($P<0.001$),见图 4A。血浆 HIV RNA 载量阴性后,可通过检测外周血胞内 HIV RNA 载量监测 HIV 病毒储存情况。ROC 曲线分析显示胞内 HIV RNA 载量 3.816 lg copy/10⁶ 个细胞可最好地区分血浆病毒载量高于和低于检测限的患者,其曲线下面积(AUC)为 0.738,特异度为 0.800,灵敏度为 0.744,见图 4B。

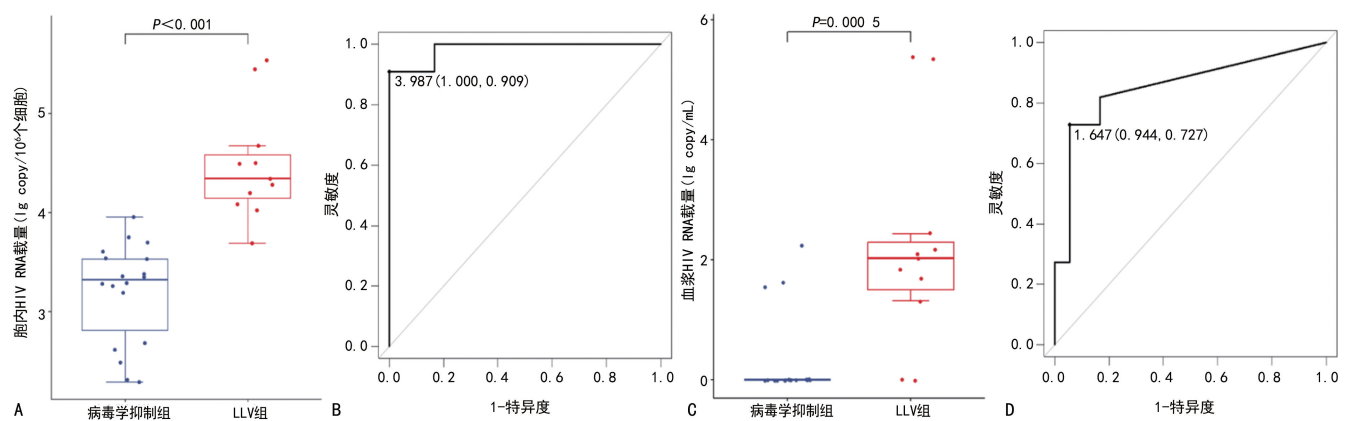
2.4 不同疗效患者之间胞内 HIV RNA 载量的差异分析 通过临床病历资料对患者进行随访,本研究共纳入 29 例接受 ART≥6 个月、随访依从性较好的 HIV-1 感染者,其中治疗失败组有 0 例,病毒学抑制组有 18 例,LLV 组有 11 例,病毒学抑制组和 LLV 组

患者胞内 HIV RNA 载量分别为 3.32(2.81,3.53) lg copy/10⁶ 个细胞和 4.34(4.14,4.58) lg copy/10⁶ 个细胞,同期血浆 HIV RNA 载量分别为 0.00(0.00,0.00) lg copy/mL 和 2.03(1.50,2.30) lg copy/mL,两组间胞内 HIV RNA 载量的差异及同期血浆 HIV RNA 载量的差异均有统计学意义($P<0.001$)。当胞内 HIV RNA 载量为 3.987 lg copy/10⁶ 个细胞时,其预测病毒学抑制和 LLV 患者的 AUC 为 0.985,特异度为 1.000,灵敏度为 0.909;当同期血浆 HIV RNA 载量为 1.647 lg copy/mL 时,其预测病毒学抑制和 LLV 患者的 AUC 为 0.854,特异度为 0.944,灵敏度为 0.727,提示治疗早期检测外周血胞内 HIV RNA 载量比检测血浆 HIV RNA 载量更能预示患者的 ART 治疗效果,帮助患者及时调整治疗方案。见图 5。



注:A 为不同血浆病毒载量患者胞内 HIV RNA 载量的差异分析; B 为二分类 ROC 曲线,ROC 曲线上的点代表区分不同血浆病毒载量患者的最佳胞内 HIV RNA 载量截断值及分类性能。

图 4 不同血浆病毒载量患者胞内 HIV RNA 载量的差异分析和二分类 ROC 曲线



注: A、C 为不同疗效患者胞内或血浆 HIV RNA 载量的差异分析; B、D 为二分类 ROC 曲线, ROC 曲线上的点代表区分不同疗效患者的最佳胞内或血浆 HIV RNA 载量截断值及分类性能。

图 5 不同疗效患者胞内 HIV RNA 载量的差异分析和二分类 ROC 曲线及血浆 HIV RNA 载量的差异分析和二分类 ROC 曲线

3 讨 论

ART 是目前最有效的 HIV 感染治疗方法, 临床上通常用血浆 HIV RNA 病毒载量监测 HIV-1 感染者疾病进展和 ART 疗效^[10]。但由于 HIV 储存库的持续存在, ART 无法治愈 HIV 感染, 且一定条件下会导致 LLV 的出现或病毒反弹^[4-5]。HIV-1 一旦进入人体, 即可通过细胞表面的 CD4 蛋白进入细胞并长期存在于细胞内部, 在机体免疫反应或 ART 药物的压力下, 某些 HIV 感染细胞中的病毒会暂时停止复制以逃避宿主免疫清除, 形成 HIV 储存库^[11]。近年来, 细胞内 HIV RNA 被认为可以代表具有转录潜力的“动态病毒储存库”, 能够反映 HIV 病毒在体内真实的存储水平^[7, 12]。

本研究发现, 外周血胞内 HIV RNA 普遍存在于 HIV-1 感染者中, 这与此前国内外的报道一致^[13-14]; 且无论是初诊未治组还是已治疗组中的患者, 其外周血胞内 HIV RNA 载量与血浆 HIV RNA 载量之间均呈正相关, 提示外周血胞内 HIV RNA 载量可以反映 HIV 感染者的病毒转录水平。同时, 本研究发现, 对于接受 ART 治疗的患者, 即使血浆病毒载量已经抑制到了检测限以下, 患者的外周血细胞内仍可检测到 HIV RNA 的存在, 这与 PASTERNAK 等^[15]此前的发现一致; 且血浆病毒载量低于检测限患者的胞内 HIV RNA 载量低于血浆病毒载量高于检测限患者的胞内 HIV RNA 载量, 提示外周血胞内 HIV RNA 载量可以作为血浆病毒载量检测的辅助检测指标, 尤其是当患者血浆病毒载量降至检测限以下时, 胞内 HIV RNA 的检测能够辅助评估患者体内 HIV 真实的存储水平和 ART 治疗效果。本研究在初诊未治组中, 也发现了 1 例仅能检测到外周血胞内 HIV RNA, 而检测不到血浆 HIV RNA 的 HIV-1 感染者, 这可能提示外周血胞内 HIV RNA 可以比血浆 HIV RNA 更早被检测到, 预示着更短的窗口期; 也可能是由于患者检测时处于 HIV 感染自然病程中的无症状期, 其

血浆病毒载量处于检测不到的低水平^[16], 而潜伏细胞内的 HIV RNA 水平较高。因此, 对于临床上高度怀疑 HIV 感染, 但血浆检测阴性的患者, 可考虑检测胞内 HIV RNA。但本研究纳入的初诊未治组病例较少, 未来纳入更多的初诊未治患者并对其进行长期随访, 对于判断胞内 HIV RNA 是否预示更短的窗口期至关重要。

考虑到临床上常用 CD4⁺ T 淋巴细胞数量反映 HIV-1 感染者的免疫损害及免疫重建情况, 本研究探讨了同期 CD4⁺ T 淋巴细胞数量和外周血胞内 HIV RNA 载量、血浆 HIV RNA 载量之间的相关性, 结果显示 CD4⁺ T 淋巴细胞数量与外周血胞内 HIV RNA 载量、血浆 HIV RNA 载量之间均呈负相关, 与杜娟等^[14]此前的研究报道类似, 提示对外周血胞内 HIV RNA 的检测有助于判断患者的免疫损害或免疫重建情况。但对于已接受 ART 治疗的患者, 该相关系数的绝对值较小, 这可能与治疗后宿主多态性和病毒遗传亚型有关^[17], 也可能与部分患者 CD4⁺ T 淋巴细胞数量缺失造成的偏差有关。HIV-1 病毒主要侵袭人体的 CD4⁺ T 淋巴细胞, 当病毒基因组转录成 HIV RNA 并且在胞内经翻译和组装形成成熟的病毒体时才能进一步破坏 CD4⁺ T 淋巴细胞, 进而导致 CD4⁺ T 淋巴细胞数量的下降^[14], 因此, 外周血胞内 HIV RNA 相比于血浆 HIV RNA 与 CD4⁺ T 淋巴细胞数量的相关性更高。值得关注的是, 本研究初步展示了 CD4⁺ T 淋巴细胞数量与胞内 HIV RNA 的相关性, 未来在单细胞水平探索各种免疫细胞与胞内 HIV RNA 的关系有助于更好地解析 HIV 的侵袭机制。

有研究表明, 在长期 ART 期间出现的 LLV 可能会增加病毒耐药和治疗失败的风险, 加快疾病进展, 提示更差的预后^[18-19]。通过对 HIV-1 感染者的长期随访, 本研究发现, 出现 LLV 患者的外周血胞内 HIV RNA 载量高于实现病毒学抑制患者的胞内 HIV RNA 载量, 提示较高水平的胞内 HIV RNA 可能与

LLV 的发生及更差的预后有关。对于此类患者,加强用药监测、及时调整治疗方案或改进治疗策略,可能有助于减少病毒学治疗失败的发生^[20-21]。但本研究获得长期随访资料的患者较少,且属于横断面研究,外周血胞内 HIV RNA 载量与 ART 疗效和患者预后之间的确切关系仍需在样本量更大、随访年限更长的纵向研究中验证。

综上所述,外周血胞内 HIV RNA 载量可以反映患者体内真实的病毒存储水平和免疫损害情况,是一种极具潜力评估 ART 疗效和患者预后的辅助检测指标。但本研究目前仍存在一定的局限性:首先,本研究是一项横断面研究,未能对患者外周血胞内 HIV RNA、血浆 HIV RNA 及 CD4⁺ T 淋巴细胞数量进行长期动态监测,各指标在长期 ART 过程中的动态关联仍有待探索;其次,本研究纳入的样本量不足且获得长期随访资料的患者较少,试验结果可能存在一定的选择偏倚。后续研究会延续此方向,通过设计更为严谨的纵向研究方案、纳入更大样本量的患者、长期动态随访及相关机制探索,为探讨胞内 HIV RNA 载量在 ART 疗效监测中的临床价值提供更多的科学依据。

参考文献

[1] UNAIDS. Global HIV&AIDS statistics: 2024 Fact Sheet [EB/OL]. (2024-07-29)[2024-09-20]. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.

[2] HUNG C C, PHANUPHAK N, WONG C S, et al. Same-day and rapid initiation of antiretroviral therapy in people living with HIV in Asia. How far have we come? [J]. HIV Med, 2022, 23(4): 3-14.

[3] MANALEL J A, KAUFMAN J E, WU Y, et al. Association of ART regimen and adherence to viral suppression: an observational study of a clinical population of people with HIV[J]. AIDS Res Ther, 2024, 21(1): 68.

[4] ASHOKKUMAR M, MEI W, PETERSON J J, et al. Integrated single-cell multiomic analysis of HIV latency reversal reveals novel regulators of viral reactivation[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2024, 22 (1): qzae003.

[5] 孙晓, 张彤, 韩晓旭. 抗反转录病毒治疗下 HIV-1 感染者病毒持续低水平复制的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(3): 360-363.

[6] PASTERNAK A O, LUKASHOV V V, BERKHOUT B. Cell-associated HIV RNA: a dynamic biomarker of viral persistence[J]. Retrovirology, 2013, 10: 41.

[7] PASTERNAK A O, GRIJSEN M L, WIT F W, et al. Cell-associated HIV-1 RNA predicts viral rebound and disease progression after discontinuation of temporary early ART [J]. JCI Insight, 2020, 5(6): e134196.

[8] SUZUKI K, ZAUNDERS J, GATES T M, et al. Elevation of cell-associated HIV-1 transcripts in CSF CD4⁺ T cells,

despite effective antiretroviral therapy, is linked to brain injury[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119 (48): e2210584119.

[9] 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]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 203-226.

[10] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2024 版)[J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30(8): 779-806.

[11] LICHTERFELD M, GAO C, YU X G. An ordeal that does not heal; understanding barriers to a cure for HIV-1 infection[J]. Trends Immunol, 2022, 43(8): 608-616.

[12] SHARAF R R, LI J Z. The alphabet soup of HIV reservoir markers[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2017, 14(2): 72-81.

[13] FALCINELLI S D, CERIANI C, MARGOLIS D M, et al. New frontiers in measuring and characterizing the HIV reservoir[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2878.

[14] 杜娟, 颜晓明, 牛佳鸣, 等. HIV-1 感染者 CD4⁺ T 淋巴细胞数与外周血单个核细胞内病毒 DNA 和 RNA 定量检测结果的相关性[J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(5): 347-350.

[15] PASTERNAK A O, JURRIAANS S, BAKKER M, et al. Cellular levels of HIV unspliced RNA from patients on combination antiretroviral therapy with undetectable plasma viremia predict the therapy outcome[J]. PLoS One, 2009, 4(12): e8490.

[16] 田文, 王晓楠, 安明晖, 等. HIV 急性/早期感染者队列低病毒载量分布及对 HIV 核酸诊断的影响[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(5): 479-482.

[17] LI K, CHEN H, LI J, et al. Immune reconstruction effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV-1 CRF01_AE cluster 1 and 2 infected individuals[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 158-167.

[18] BARENG O T, MOYO S, MUDANGA M, et al. Low-Level Viremia among adults living with HIV on dolutegravir-based first-line antiretroviral therapy is a predictor of virological failure in botswana[J]. Viruses, 2024, 16 (5): 720.

[19] LARA-AGUILAR V, LLAMAS-ADÁN M, BROCHADO-KITH Ó, et al. Low-level HIV-1 viremia affects T-cell activation and senescence in long-term treated adults in the IN-STI era[J]. J Biomed Sci, 2024, 31(1): 80.

[20] LIU J, LI C, SUN Y, et al. Characteristics of drug resistance mutations in ART-experienced HIV-1 patients with low-level viremia in Zhengzhou City, China[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 10620.

[21] ZAÇE D, RINDI L V, COMPAGNO M, et al. Managing low-level HIV viraemia in antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Sex Transm Infect, 2024, 100(7): 460-468.