

· 实验室研究 ·

台州市 2017-2018 年新报告 HIV/AIDS 巨细胞病毒血症现患率及影响因素研究

乔世杰¹ 周素娟¹ 徐璐璐¹ 陈潇潇² 许圆圆² 沈伟伟² 刘星¹ 林海江² 何纳¹¹复旦大学公共卫生学院流行病学教研室, 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032; ²台州市疾病预防控制中心 318000

通信作者: 林海江, Email: 84800166@qq.com; 何纳, Email: nhe@fudan.edu.cn

【摘要】目的 了解 2017-2018 年台州市新报告且未接受抗病毒治疗(ART)的 HIV/AIDS 血浆巨细胞病毒血症现患率及其影响因素。**方法** 收集台州市新报告且未接受 ART 的成年 HIV/AIDS 血浆样本, 提取核酸后采用荧光定量 PCR 检测巨细胞病毒 DNA 水平, 采用单因素与多因素 logistic 回归分析其影响因素。**结果** 研究对象 612 例 HIV/AIDS 中, 男性 480 例(78.4%), 年龄 >60 岁 125 例(20.4%), 同性性传播者 177 例(28.9%), 异性性传播者 430 例(70.3%)。巨细胞病毒血症现患率为 13.4%(82/612)。多因素 logistic 回归分析结果显示, CD₄⁺T 淋巴细胞计数(CD₄) ≤ 200 个/μl 者现患巨细胞病毒血症的风险显著高于 CD₄ > 500 个/μl 者(OR=5.10, 95%CI: 1.74~14.96, P=0.003); 82 例现患巨细胞病毒血症者的血浆巨细胞病毒 DNA 载量(log₁₀)中位数为 1.57(P₂₅, P₇₅: 1.04, 2.13), CD₄ ≤ 200 个/μl 者的巨细胞病毒载量最高(P<0.01)。**结论** 2017-2018 年台州市新报告未接受 ART 的 HIV/AIDS 中, 巨细胞病毒血症现患率与免疫缺陷状态显著关联, 巨细胞病毒血症对 HIV/AIDS 病程的影响有待进一步研究。

【关键词】 艾滋病病毒/艾滋病; 巨细胞病毒; 病毒血症; 现患率; 影响因素**基金项目:** 国家科技重大专项(2018ZX10721102-004)

Prevalence and correlates of plasma cytomegalovirus viremia among newly reported HIV/AIDS patients in Taizhou city, 2017-2018

Qiao Shijie¹, Zhou Sujuan¹, Xu Lulu¹, Chen Xiaoxiao², Xu Yuanyuan², Shen Weiwei², Liu Xing¹, Lin Haijiang², He Na¹¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Taizhou City Center for Disease Control and Prevention, Taizhou 318000, China

Corresponding authors: Lin Haijiang, Email: 84800166@qq.com; He Na, Email: nhe@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To study the prevalence and correlates of plasma cytomegalovirus (CMV) viremia among newly reported antiretroviral therapy (ART)-naive HIV/AIDS patients in Taizhou during 2017-2018. **Methods** CMV DNA was measured in plasma specimens of newly reported ART-naive HIV/AIDS patients by quantitative PCR. Both univariable and multivariable logistic regression analyses were carried out to evaluate CMV viremia correlations among the individuals. **Results** Of 612 HIV/AIDS patients, 480 (78.4%) were male, 125 (20.4%) were over 60 years old, 177 (28.9%) were infected via homosexual transmission, and 430 (70.3%) via heterosexual transmission. The prevalence of CMV viremia among HIV/AIDS patients was 13.4% (82/612). Multivariable logistic regression analysis showed that the risk of CMV viremia in CD₄⁺ lymphocyte cells counts (CD₄⁺) ≤ 200 cells/μl group was higher than CD₄ counts > 500 cells/μl (OR=

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200420-00601

收稿日期 2020-04-20 本文编辑 斗智

引用本文: 乔世杰, 周素娟, 徐璐璐, 等. 台州市 2017-2018 年新报告 HIV/AIDS 巨细胞病毒血症现患率及影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(2): 316-320. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200420-00601.



5.10, 95%CI:1.74-14.96, $P=0.003$); The median CMV DNA level (\log_{10}) of 82 viremic patients was 1.57 (P_{25}, P_{75} :1.04,2.13); Viremic patients with CD_4 counts ≤ 200 cells/ μ l had the highest CMV viral load ($P<0.01$). **Conclusions** Among ART-naive HIV/AIDS patients, the prevalence of CMV viremia was significantly associated with immunodeficiency status. Further research is needed to evaluate the association between CMV viremia and the course of HIV infection.

【Key words】 HIV/AIDS; Cytomegalovirus; Viremia; Prevalence; Related factors

Fund program: National Science and Technology Major Projects of China (2018ZX10721102-004)

巨细胞病毒感染在人群中普遍存在,正常人群血清抗体阳性率达 78%~88%^[1], HIV/AIDS 血清抗体阳性率达 80%~100%^[2-3]。巨细胞病毒血症指血浆中检出巨细胞病毒 DNA,正常人群巨细胞病毒血症现患率较低,有研究报道献血人群巨细胞病毒血症现患率为 0.13%^[4]。正常人群感染巨细胞病毒常表现为无症状的潜伏感染^[5],但在 HIV/AIDS 中容易发展为巨细胞病毒视网膜炎、巨细胞病毒肺炎等终末器官疾病。巨细胞病毒血症可以敏感地反映 HIV/AIDS 巨细胞病毒感染状况^[6],预测巨细胞病毒相关疾病的发生^[7]。近年来也有研究发现巨细胞病毒血症的检出与艾滋病病程快速进展^[8-9]、不良结局发生^[10]、死亡风险增加有关^[11-12]。

目前国内报道 HIV/AIDS 巨细胞病毒血症的研究大部分是基于住院的临床病例^[13-15],多数患者已经接受抗病毒治疗(ART)且存在严重免疫缺陷,可能缺乏代表性。梁均和等^[16]报告了非住院 HIV/AIDS 的巨细胞病毒血症现患率,但未报告研究对象基本特征和 ART 状况。而国内暂无针对新报告且未接受 ART 的 HIV/AIDS 共患巨细胞病毒血症的有代表性的研究。因此,本研究分析 2017-2018 年台州市新报告且未接受 ART 的 HIV/AIDS 血浆巨细胞病毒血症现患率及其影响因素,为完善艾滋病防控策略提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:2017-2018 年台州市新报告 HIV/AIDS。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②台州市居住时间 ≥ 3 个月;③未接受 ART。基本信息来源于我国艾滋病综合防治基本信息系统。

2. 巨细胞病毒血症检测:收集研究对象 200 μ l 血浆,使用罗氏公司试剂盒(High Pure Viral Nucleic Acid Kit)提取 DNA,得到 50 μ l 溶有 DNA 的溶液。抽提好的核酸溶液放置于 -40 $^{\circ}$ C 冰箱保存。取 10 μ l 核酸溶液,使用湖南圣湘生物科技有限公

司生产的人巨细胞病毒核酸定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法)进行荧光定量 PCR 检测,仪器选用 ABI 定量 PCR 仪器,荧光采集通道选择 FAM 和 VIC 双通道。50 μ l 的 PCR 反应体系包括:10 μ l 模板,37 μ l 人巨细胞病毒的 PCR 反应液,2 μ l 人巨细胞病毒酶混合液,1 μ l 人巨细胞病毒内标。

3. 统计学分析:研究对象信息和实验数据经整理核对后,使用 SPSS 21.0 软件进行数据清理和统计分析,使用 R 3.6.3 软件进行绘图。不同组间巨细胞病毒现患率差异采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析,不同组间巨细胞病毒载量差异采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD- t 检验。单因素和多因素分析使用 logistic 回归模型。将基本人口学特征均纳入多因素分析以控制潜在混杂,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 基本人口学特征:研究对象 612 例 HIV/AIDS 中,男性 480 例(78.4%),女性 132 例(21.6%); ≤ 30 、31~、 >60 岁分别占 23.0%、56.6%、20.4%;男男性行为传播 177 例(28.9%),异性性传播 430 例(70.3%)。见表 1。

2. 巨细胞病毒血症现患率及影响因素:HIV/AIDS 巨细胞病毒血症现患率为 13.4%(82/612)。2017、2018 年报告对象的现患率分别为 11.2%(31/277)和 15.2%(51/335)。 CD_4 T 淋巴细胞计数(CD_4) ≤ 200 个/ μ l 的 HIV/AIDS 巨细胞病毒血症现患率达 27.2%(55/202)。见表 1。

单因素 logistic 回归分析显示:年龄、职业、婚姻状况、文化程度、 CD_4 水平与是否现患巨细胞病毒血症有关。多因素 logistic 回归分析显示,调整潜在混杂因素影响后, $CD_4 \leq 200$ 个/ μ l 者较 >500 个/ μ l 者,现患巨细胞病毒血症的危险性增加($OR=5.10$, 95%CI: 1.74~14.96),而年龄和感染途径等特征与现患巨细胞病毒血症关联无统计学意义。见表 1。

表 1 2017-2018 年省台州市新报告 HIV/AIDS 特征及巨细胞病毒血症相关因素分析(n=612)

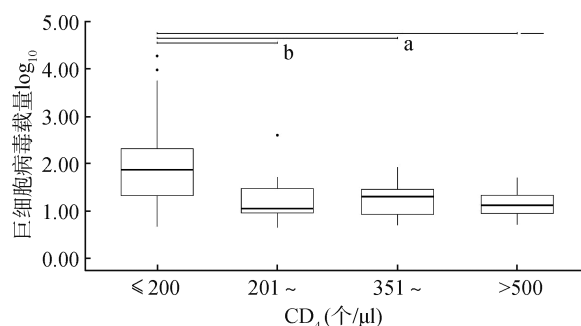
特征	例数(构成比,%)	巨细胞阳性(率,%)	χ^2 值	P值	单因素分析		多因素分析	
					OR值(95%CI)	P值	OR值(95%CI)	P值
性别			2.692	0.101				
男	480(78.4)	70(14.6)			1.00		1.00	
女	132(21.6)	12(9.1)			0.59(0.31~1.12)	0.104	0.74(0.36~1.53)	0.422
年龄组(岁)			11.233	0.004				
≤30	141(23.0)	7(5.0)			1.00		1.00	
31~	346(56.6)	55(15.9)			3.62(1.61~8.16)	0.002	2.26(0.83~6.15)	0.112
>60	125(20.4)	20(16.0)			3.65(1.49~8.95)	0.005	2.02(0.61~6.73)	0.252
职业			4.533	0.033				
农民	284(46.4)	47(16.5)			1.00		1.00	
其他	328(53.6)	35(10.7)			0.60(0.38~0.96)	0.034	0.76(0.44~1.31)	0.317
婚姻状况			9.506	0.009				
已婚	317(51.8)	40(12.6)			1.00		1.00	
未婚	167(27.3)	15(9.0)			0.68(0.37~1.28)	0.233	1.39(0.64~3.05)	0.408
离异/丧偶	128(20.9)	27(21.1)			1.85(1.08~3.17)	0.025	1.56(0.88~2.78)	0.129
文化程度			8.742	0.013				
小学及以下	288(47.1)	49(17.0)			1.00		1.00	
初中	198(32.3)	25(12.6)			0.71(0.42~1.19)	0.187	0.84(0.46~1.55)	0.576
高中及以上	126(20.6)	8(6.3)			0.33(0.15~0.72)	0.005	0.47(0.18~1.23)	0.124
感染途径				0.758 ^b				
异性性传播	430(70.3)	55(12.8)			1.00		1.00	
同性性传播	177(28.9)	26(14.7)			1.17(0.71~1.94)	0.532	1.69(0.90~3.16)	0.101
其他	5(0.8)	1(20.0)			1.71(0.19~15.53)	0.636	2.19(0.19~25.45)	0.531
CD ₄ (个/μl) ^a			49.274	<0.001				
>500	73(12.0)	4(5.5)			1.00		1.00	
351~	139(22.8)	9(6.5)			1.19(0.36~4.02)	0.774	1.24(0.36~4.23)	0.731
201~	195(32.0)	14(7.2)			1.33(0.42~4.19)	0.622	1.19(0.37~3.80)	0.771
≤200	202(33.2)	55(27.2)			6.45(2.25~18.53)	0.001	5.10(1.74~14.96)	0.003

注:^a数据有缺失;^bFisher确切概率法

3. 血浆巨细胞病毒 DNA 载量: 82 例现患巨细胞病毒血症的 HIV/AIDS 中, 血浆巨细胞病毒 DNA 载量中位数为 1.57log₁₀ (P₂₅, P₇₅: 1.04log₁₀, 2.13log₁₀)。不同 CD₄ 水平的血浆巨细胞病毒载量分布不同 (P < 0.01)。CD₄ ≤ 200 个/μl 者血浆巨细胞病毒 DNA 载量中位数达 1.88log₁₀ (P₂₅, P₇₅: 1.32log₁₀, 2.38log₁₀), 显著高于 CD₄ 为 201~、351~ 个/μl 者。巨细胞病毒载量高于 1 000 拷贝数/ml (>3log₁₀) 仅在 CD₄ ≤ 200 个/μl 者中检出。见图 1。

讨 论

本研究发现, 2017-2018 年台州市 612 例新报告未接受 ART 的 HIV/AIDS 中, 巨细胞病毒血症现患率为 13.4%, 且高病毒载量与低 CD₄ 水平显著相关。



注: 横线为巨细胞病毒载量在 CD₄ ≤ 200 个/μl 组与其他组间比较, 采用 LSD-t 检验; ^at=2.90, P<0.05; ^bt=2.26, P<0.01; —: 样本不足, 无统计学意义

图 1 不同 CD₄ T 淋巴细胞计数的 HIV/AIDS 血浆巨细胞病毒载量分布

HIV/AIDS 巨细胞病毒血症, 可能与接受 ART 时长、艾滋病疾病进展等因素密切相关。Letendre 等^[17]报告美国接受 ART 的 HIV/AIDS 巨细胞病毒血症现患率为 2.3%, 而未接受 ART 者现患率为

11.9%。Durier 等^[11]报告泰国 ART 时间超过 6 个月的 HIV/AIDS, 巨细胞病毒血症现患率由 26.3% 降低为 4.5%。Fielding 等^[12]报告南非 CD₄≥350、200~ 和 <200 个/μl 的 HIV/AIDS 病毒血症现患率分别为 2.0%、6.5% 和 11.1%。Focà 等^[18]对意大利 30 例 CD₄<200 个/μl 和未接受 ART 的 HIV/AIDS 进行检测, 巨细胞病毒血症现患率为 20.0%, 国内梁均和等^[16]报告 91 例 CD₄≤200 个/μl 的 HIV/AIDS 巨细胞病毒血症现患率为 19.8%, 本研究中, 202 例 CD₄≤200 个/μl 者巨细胞病毒血症现患率高达 27.2%。

未接受 ART 的 HIV/AIDS, CD₄ 水平与巨细胞病毒血症现患状态相关, 与 CD₄>500 个/μl 者相比, CD₄≤200 个/μl 与巨细胞病毒血症的出现密切相关。这可能是因为 CD₄ 水平严重降低代表晚期艾滋病的疾病进展阶段, 由于严重的免疫缺陷, 导致潜伏感染的巨细胞病毒重激活和复制^[19]。巨细胞病毒也可以通过干扰细胞免疫、改变趋化因子等途径减缓机体对 HIV 储存库的杀灭, 激活潜在的 HIV 复制^[20], 并通过提高炎症反应^[21]、促进免疫激活^[22]和免疫衰老^[23]等途径, 进一步降低机体免疫功能, 加速艾滋病疾病进展。此外, Grønberg 等^[24]报告几内亚比绍 137 例 HIV/AIDS, 高年龄组巨细胞病毒血症现患率高于较低年龄组 ($P=0.02$), 但是, 年龄与现患巨细胞病毒血症无关。本研究发现, 年龄≤30 和 >60 岁者的巨细胞病毒血症现患率分别为 5.0% 和 16.0%, 未发现年龄增加与现患巨细胞病毒血症存在显著关联, 这可能是由于多因素调整后样本量不足所致。HIV/AIDS 现患巨细胞病毒血症与年龄的关系需要进一步观察。

本研究存在不足。首先, 横断面研究仅能初步报告观察到的 CD₄ 水平与巨细胞病毒血症发生、病毒载量之间的关联; 其次, 对于血浆巨细胞病毒载量 <100 拷贝数/ml 的样本, 荧光定量 PCR 检测的灵敏度降低, 可能导致出现假阴性结果, 低估了巨细胞病毒阳性率。

我国 2004 年实施“四免一关怀”政策, HIV/AIDS 的生存时间显著延长^[25]。尽管巨细胞病毒终末器官疾病的发生已经明显减少^[26], 但近年来国外研究发现, 基线巨细胞病毒血症仍可独立增加 HIV/AIDS ART 后发生不良结局的风险^[27-28], 且 ART 降低巨细胞病毒血症的效应可能会滞后 3 个月左右^[29]。因此, 有必要进一步开展队列随访研究, 了解 HIV/AIDS 巨细胞病毒血症对 ART 后的病程影响, 为新报告 HIV/AIDS 开展巨细胞病毒血症

早期筛查和早期干预提供科学依据。

综上所述, 2017-2018 年台州市新报告未接受 ART 的 HIV/AIDS 中, 巨细胞病毒血症现患率与免疫缺陷状态显著关联, 巨细胞病毒血症对 HIV/AIDS 病程的影响有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zuhair M, Smit G, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and Meta-analysis[J]. Rev Med Virol, 2019,29(3):e2034. DOI:10.1002/rmv.2034.
- [2] Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004[J]. Clin Infect Dis,2010,50(11):1439-1447. DOI:10.1086/652438.
- [3] Gianella S, Massanella M, Wertheim JO, et al. The sordid affair between human herpesvirus and HIV[J]. J Infect Dis, 2015,212(6):845-852. DOI:10.1093/infdis/jiv148.
- [4] Ziemann M, Krueger S, Maier AB, et al. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion[J]. Transfusion, 2007, 47(11):1972-1983. DOI:10.1111/j.1537-2995.2007.01420.x.
- [5] Sissons JGP, Carmichael AJ. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection[J]. J Infect, 2002,44(2):78-83. DOI:10.1053/jinf.2001.0949.
- [6] Spector SA, Merrill R, Wolf D, et al. Detection of human cytomegalovirus in plasma of AIDS patients during acute visceral disease by DNA amplification[J]. J Clin Microbiol, 1992, 30(9): 2359-2365. DOI: 10.1128/JCM. 30.9.2359-2365.1992.
- [7] Shinkai M, Bozzette SA, Powderly W, et al. Utility of urine and leukocyte cultures and plasma DNA polymerase chain reaction for identification of AIDS patients at risk for developing human cytomegalovirus disease[J]. J Infect Dis, 1997,175(2):302-308. DOI:10.1093/infdis/175.2.302.
- [8] Wohl DA, Zeng DL, Stewart P, et al. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 38(5): 538-544. DOI: 10.1097/01.qai.0000155204.96973.c3.
- [9] Aramă V, Mihăilescu R, Rădulescu M, et al. Clinical relevance of the plasma load of cytomegalovirus in patients infected with HIV—a survival analysis[J]. J Med Virol, 2014,86(11): 1821-1827. DOI:10.1002/jmv.24027.
- [10] Moraka NO, Moyo S, Mayondi G, et al. Cytomegalovirus viremia in HIV-1 Subtype C positive women at delivery in Botswana and adverse birth/infant health outcomes[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2019, 81(1): 118-124. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001982.
- [11] Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, et al. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV-infected patients on antiretroviral therapy: prevalence and associated mortality[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(1): 147-155. DOI: 10.1093/cid/cit173.
- [12] Fielding K, Koba A, Grant AD, et al. Cytomegalovirus viremia as a risk factor for mortality prior to

- antiretroviral therapy among HIV-infected gold miners in South Africa[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25571. DOI: 10.1371/journal.pone.0025571.
- [13] 李晓灵,曹玲,余昌秀,等. 艾滋病患者合并巨细胞病毒感染状况研究[J]. *现代预防医学*,2012,39(9):2278-2279. Li XL,Cao L,Yu CX,et al. Study on co-infection with human cytomegalovirus among HIV-infected individuals[J]. *Mod Prev Med*,2012,39(9):2278-2279.
- [14] 胡志亮,柏春琴,杨永峰,等. 36 例住院艾滋病患者巨细胞病毒血症的临床随访及处理[J]. *中华传染病杂志*,2013,31(6): 373-375. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.06.014. Hu ZL, Bai CQ, Yang YF, et al. Clinical follow-up and management of cytomegalovirus viremia in 36 AIDS patients in hospital[J]. *Chin J Infect Dis*, 2013, 31(6): 373-375. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.06.014.
- [15] 潘克女,张永乐,徐爱芳,等. HIV 感染者 CD₄⁺T 淋巴细胞计数及血浆和尿液人巨细胞病毒检测的临床意义[J]. *中国艾滋病性病*,2014,20(12):890-891,894. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2014.12.003. Pan KN, Zhang YL, Xu AF, et al. Clinical relevance of peripheral blood CD₄⁺T-lymphocyte cell counts and detection of cytomegalovirus in plasma and urine in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *Chin J AIDS STD*, 2014, 20(12): 890-891, 894. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2014.12.003.
- [16] 梁均和,陈安妮,关毅荣,等. HIV/AIDS 患者外周血 CD₄⁺T 淋巴细胞水平与巨细胞病毒感染相关性分析[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2015(1): 18-20. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-8468.2015.01.006. Liang JH, Chen AN, Guan YR, et al. The correlation analysis of CD₄⁺ T lymphocyte level and cytomegalovirus infection in the peripheral blood cells of AIDS patients[J]. *J Diagn Ther Dermatol-Venereol*, 2015(1): 18-20. DOI: 10.3969/j. issn.1674-8468.2015.01.006.
- [17] Letendre S, Bharti A, Perez-Valero I, et al. Higher anti-cytomegalovirus immunoglobulin G concentrations are associated with worse neurocognitive performance during suppressive antiretroviral therapy[J]. *Clin Infect Dis*,2018,67(5):770-777. DOI:10.1093/cid/ciy170.
- [18] Focà E, Motta D, Pollara C, et al. Impact of detectable human cytomegalovirus DNAemia on viro-immunological effectiveness of HAART in HIV-infected patients naive to antiretroviral therapy[J]. *New Microbiol*, 2012, 35(2): 227-231.
- [19] Grønberg HL, Jespersen S, Hønge BL, et al. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa[J]. *Rev Med Virol*, 2017, 27(1): e1907. DOI: 10.1002/rmv.1907.
- [20] Christensen-Quick A, Vanpouille C, Lisco A, et al. Cytomegalovirus and HIV persistence: pouring gas on the fire[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33 Suppl 1: S23-30. DOI:10.1089/aid.2017.0145.
- [21] Steining C, Graninger W, Zoufaly A, et al. Asymptomatic CMV viremia is associated with increased levels of serum amyloid A in patients with advanced HIV-infection[J]. *Eur J Med Res*,2008,13(6):304-308.
- [22] Lacson JCA, Barnes RP, Bahrami H. Coronary artery disease in HIV-infected patients: downside of living longer[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(4): 18. DOI: 10.1007/s11883-017-0651-4.
- [23] Effros RB. The silent war of CMV in aging and HIV infection[J]. *Mech Ageing Dev*, 2016, 158: 46-52. DOI: 10.1016/j.mad.2015.09.003.
- [24] Grønberg HL, Jespersen S, Egedal JH, et al. Prevalence and clinical characteristics of CMV coinfection among HIV infected individuals in Guinea-Bissau: a cross-sectional study[J]. *Trop Med Int Health*, 2018, 23(8): 896-904. DOI: 10.1111/tmi.13082.
- [25] He N, Ding YY, Li J, et al. HIV and aging in mainland China: implications for control and prevention research [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2019, 16(6): 439-447. DOI: 10.1007/s11904-019-00473-2.
- [26] Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, et al. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65348. DOI: 10.1371/journal.pone.0065348.
- [27] Micol R, Buchy P, Guerrier G, et al. Prevalence, risk factors, and impact on outcome of cytomegalovirus replication in serum of Cambodian HIV-infected patients (2004-2007) [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(4): 486-491. DOI:10.1097/QAI.0b013e3181a254c2.
- [28] Skipper C, Schleiss MR, Bangdiwala AS, et al. Cytomegalovirus viremia associated with increased mortality in cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa [J]. *Clin Infect Dis*,2020,71(3):525-531. DOI:10.1093/cid/ciz864.
- [29] Para MF, Kalish LA, Collier AC, et al. Correlates of change in cytomegalovirus viremia in patients with advanced human immunodeficiency virus infection who require transfusion[J]. *J Infect Dis*,2001,183(11):1673-1677. DOI: 10.1086/320702.