

HIV/AIDS 合并肝脏疾病危险因素及治疗的研究进展

卢艳思^{1,2}, 周昌静², 余小舒²

1.右江民族医学院, 广西百色 533000

2.百色市人民医院感染性疾病科, 广西百色 533000

DOI:10.61369/MRP.2025100020

摘要: 随着高效抗逆转录病毒治疗 (ART) 的出现, HIV/AIDS 患者的寿命得到显著的延长, 而非艾滋病定义性疾病 (NADIs) 正逐步成为影响 HIV/AIDS 患者生活质量和引发死亡的主要原因, 特别是肝脏疾病; 和普通人群相比, HIV 感染者的肝脏疾病负担明显更重, 而且病因复杂无序、管理难度大, 成为当下亟待处理的难题。本文概述了 HIV/AIDS 合并肝脏疾病的国内外流行病学及总结不同地区的病谱差异, 并对目前的治疗现状和面临的挑战进行了探讨, 旨在从多个层面为疾病的防治提供理论依据。

关键词: HIV/AIDS; 肝脏疾病; 流行病学; 危险因素

Research Progress on Risk Factors and Treatment of HIV/AIDS Complicated with Liver Diseases

Lu Yansi^{1,2}, Zhou Changjing², Yu Xiaoshu²

1.Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000

2.Department of Infectious Diseases, Baise People's Hospital, Baise, Guangxi 533000

Abstract: With the advent of highly active antiretroviral therapy (ART), the life expectancy of HIV/AIDS patients has significantly increased. However, non-AIDS-defining illnesses (NADIs), particularly liver diseases, are gradually becoming the leading causes affecting the quality of life and mortality among HIV/AIDS patients. Compared to the general population, HIV-infected individuals bear a disproportionately higher burden of liver diseases, with complex and disordered etiologies and challenging management, posing an urgent problem that needs to be addressed. This article provides an overview of the domestic and international epidemiology of HIV/AIDS complicated with liver diseases, summarizes the differences in disease spectra across various regions, and discusses the current treatment status and challenges faced. The aim is to provide a theoretical basis for disease prevention and control from multiple perspectives.

Keywords: HIV/AIDS; liver diseases; epidemiology; risk factors

引言

艾滋病 (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) 是由人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起的具有传染性的免疫缺陷病, 通常表现出明显的细胞免疫缺陷, 容易发生继发性感染和多种其他疾病, 对艾滋病患者生存期造成了显著影响。随着抗逆转录病毒治疗 (Antiretroviral therapy, ART) 的普及, 艾滋病患者的生存期已显著延长, 但非艾滋病相关疾病正日益成为艾滋病病毒感染者发病和死亡的重要原因, 其中以肝脏相关疾病 (HIV) 最为突出^[1]。肝脏相关疾病在 HIV 感染者全因死亡里的占比是 13%–18%, 是导致非艾滋病相关死亡的主要因素之一^[2]。本文以流行病学、危险因素、治疗三个方面为重点进行综述, 以供诊断和治疗肝脏疾病的艾滋病 (HIV) 提供参考。

一、HIV/AIDS 合并肝脏疾病的流行病学

HIV/AIDS 合并肝脏疾病的组成及流行趋势在世界各国家有显著差异。2019年, 肝病占欧洲总死亡的3%, 相比1990年, 欧洲

慢性肝病死亡率上升25%^[3], 其中酒精性肝病及代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MASLD) 是 HIV/AIDS 合并肝脏疾病主要类型。在非洲的一项三国 (多哥、科特迪瓦和塞内加尔) 研究显示, HIV 感染者慢性肝病患病率为5.3%^[4], 乙型肝炎和丙型肝炎仍是非洲

作者简介

卢艳思 (1998.09–) 女, 广西河池人, 硕士在读, 研究方向: 感染性疾病方向;

周昌静 (1979.10–), 男, 广西百色人, 百色市人民医院副院长、硕士生导师;

余小舒 (1987.10–), 女, 广西百色人, 百色市人民医院感染性疾病科科主任、副主任医师。

地区慢性肝病的主要类型。亚洲地区的慢性肝病患病率显著高于全球平均水平，数据表明，亚太地区占2015年全球肝病死亡人数的62.6%，其中，慢性乙型肝炎是该地区绝大多数肝脏相关死亡的原因，而代谢功能障碍相关脂肪性肝病（MASLD）是最常见的慢性肝病（Chronic Liver Disease, CLD）形式，估计影响30%的成年人口^[6]。总而言之，在非洲和亚洲地区，尽管酒精性肝病及MASLD的发病率大幅上升，病毒性肝炎仍然是导致终末期肝病（ESLD）和肝细胞癌（HCC）的主要原因。

中国 HIV/AIDS 患者常合并多种肝脏疾病，主要包括病毒性肝炎（HBV/HCV）、代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）和酒精性肝病（ALD），且药物性肝损伤（DILI）也因长期抗逆转录病毒治疗（ART）而较为常见。中国是全球 HBV/HCV 感染负担最重的国家，但随着 ART、乙肝疫苗和直接抗病毒药物（DAA）的推广，HIV 患者中 HBV/HCV 共感染率自2015年以来显著下降^[6]。MAFLD 在 HIV 感染者中患病率较高（上海37.67%，南京29.8%），且因代谢风险更高，其患病率呈上升趋势^[7-8]。HIV 合并 ALD 在我国患病呈现年轻化趋势，此外，ART 所致肝损伤发生率在12-20%之间，多为轻中度，多发生于治疗6-12个月内^[9]。因此，需加强对 HIV 感染者的肝病筛查、戒酒教育和肝功能监测。

二、HIV/AIDS 合并肝脏疾病发病的危险因素

关于肝脏疾病在艾滋病患者中的危险因素，目前还没有形成统一的共识。在高收入国家中，肝脏疾病是接受 ART 的 PLWH 发病和死亡的主要原因，最主要的危险因素为慢性炎症，包括 HIV 病毒本身、乙肝病毒（HBV）和丙肝病毒（HCV）感染^[10]，此外还有饮酒、代谢障碍及 ART 引起的肝损伤等。HIV 通过 gp120 受体直接激活肝星状细胞（HSC），激活导致肝脏中游离活性氧（ROS）的代谢途径，进而刺激促炎和促纤维化细胞因子的产生，最终可导致肝损伤、纤维化及肝硬化^[11]，HCV 可通过其 E2 蛋白触发肝细胞凋亡，这两种病毒均对肝细胞具有直接的细胞病变作用^[12]，与 HCV 单感染相比，HIV/HCV 合并感染会加快肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等慢性肝病的进展。同样，HIV 和 HBV 有相似的传播途径（性接触、血液、母婴），HIV 感染会加速 HBV 相关的肝病进展，导致更高的 HBV 病毒载量、更低的 HBV 自发性清除率、更快的肝纤维化进程，以及更高的肝硬化和肝癌风险，且 HIV/HBV 感染者 CD4+ 水平越低、HIV RNA 越高，肝功能损伤越严重^[13]。研究发现，影响 HIV/AIDS 患者 NAFLD 患病率的因素包括男性，代谢性疾病（高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖等），高龄、HIV 确诊年限长、接受 ART 时间长、ALT 升高等，此外，甘油三酯（TG） ≥ 1.7 mmol/L、高密度脂蛋白（HDL-C） < 1.04 mmol/L、肝脂肪变性指数（HSI） ≥ 36.0 是初治 HIV 感染患者发生 MAFLD 的危险因素；年龄 ≥ 40 岁、BMI < 18.5 kg/m² 是保护因素^[14]。酒精可通过诱导全身性高同型半胱氨酸血症来增加全身 ROS 的浓度导致 Kupffer 细胞活化的过程^[15]，进而导致肝损伤、纤维化及肝硬化。而 ART 治疗的某些药

物可通过线粒体损伤机制引起肝损伤，还有部分药物浓度成为肝细胞毒性的危险因素，如随着利托那韦及替拉那韦在血液中的浓度增加，出现肝细胞毒性的风险增加。

三、治疗

艾滋病相关性肝病（ARLD）的治疗采用的通常是综合治疗，涉及抗病毒治疗、病因相关治疗、并发症的预防与治疗及终末期肝病管理。同样要综合考量 HIV 感染自身以及合并的肝病类型，涉及 HBV、HCV、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病等，不同类型肝病所采用的治疗方案不同，因而要制定针对个体的治疗方案。

（一）抗 HIV 治疗

抗逆转录病毒治疗的不断完善使 HIV 感染者机会性感染率和总体病死率均有明显降低，目前建议所有 HIV 感染者无论 CD4 水平如何应尽早启动治疗。然而相当多的抗逆转录病毒治疗方案患者表现出药物性肝损伤（DILI）。尽管 cART 疗效明确，但 HIV 患者相关性肝病发生的风险仍上升，因此对于基线肝损、MAFLD、病毒性肝炎共感染及 DILI 风险高的患者，优先选择肝毒性低的药物。在 NRTIs 中，齐多夫定、司他夫定和去羟肌苷肝毒性中有较高的严重肝脏疾病的风险，而恩曲他滨、替诺福韦、阿巴卡韦和拉米夫（Lamife）有较低肝脏疾病的风险^[16]，但约 5-8% 服用阿巴卡韦患者出现超敏反应，建议治疗初期监测肝酶，疑似超敏反应需停药。拉米夫定停药可引起免疫重建炎症综合征（IRIS），合并感染者对 HBV/HCV 的免疫反应可能增强，导致肝脏炎症加重。INSTIs 是目前一线首选，肝脏安全性相对较好。PIs 肝毒性中高度，高达 15% 患者血清 ALT/AST 升高 > 5 倍 ULN，在 HIV/HCV 合并感染中更常见^[17]。

（二）合并病毒性肝炎的治疗

1. HIV/HBV 共感染治疗

HIV-HBV 共感染的治疗目标是长期抑制艾滋病病毒和乙肝病毒的复制。目前常用的方案是选用含抗 HBV 活性药物的 ART，在延缓乙肝病毒相关肝病进展的同时，抑制病毒复制。目前国际上都推荐首选的方案为替诺福韦（TDF）或丙酚替诺福韦（TAF）联合拉米夫定（3TC）或恩曲他滨（FTC），再加一种核心药物，可选择 NNRTI、PI 或 INSTI^[18]。此外，2023 年的研究数据表明，替诺福韦艾拉酚胺（TAF）/恩曲他滨（FTC）/比克福格韦（BIC）方案可能优于替诺福韦二吡呋酯（TDF）/FTC 加多鲁特格韦方案，用于抑制 HIV/HBV 共感染者的 HBV^[19]。一部分慢性乙型肝炎患者可自发或抗病毒治疗后失去 HBsAg，这种现象被认为是一种功能性治愈方法。目前关于乙肝功能性治愈的研究不断进展，然而，大多数 HIV 和 HBV 合并感染者被排除在 HIV 和 HBV 治愈临床试验之外。值得注意的是，开始 HBV 活性 ART 会导致 HBsAg 丢失率高。研究表明，使用含 TAF 的方案可能获得更高的 HBsAg 血清清除率^[20]。而合并感染者 HBsAg 丢失频率高的驱动因素目前尚不清楚，因此，了解 HIV 感染者和 HBV 合并感染者的 HBsAg 丢失可以为实现 HBV 治愈策略提供重要

见解。

2.HIV/HCV 共感染治疗

与 HCV 单一感染患者相比，通常 HIV/HCV 合并感染患者肝纤维化的发生率会加快，因此肝硬化和肝失代偿的风险较高。HCV 治疗的目标是达到病毒持续反应 (SVR)。2011 年第一批 HCV 蛋白酶抑制剂特拉匹韦、波普瑞韦等将持续病毒学应答率提高到 60%–75%，但由于严重的皮疹及中性粒细胞减少等不良反应使临床应用受到限制^[21]。2013 年索磷布韦 (Sofosbuvir) 的出现使 SVR 率迅速升至 >90%，疗程缩短至 8–12 周，且耐受性显著改善。DAA 对 HIV/HCV 共感染者的影响有两个特征，当急性 HCV 感染时，可造成已获病毒学抑制的 PWH 出现一过性 CD4+T 细胞下降；而成功清除 HCV 后，HIV RNA 水平进一步降低，对免疫重建有积极影响^[22]。因此，HIV/HCV 合并感染的治疗需采取个体化综合策略，同时控制两种病毒、减少肝损伤风险，并管理药物相互作用。

(三) 合并非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的治疗

NAFLD 在 HIV/AIDS 患者中的发病率逐年上升而引发广泛关注，但目前却没有特异性药物对其进行治疗，当前 NAFLD 治疗仍以生活方式干预包括饮食控制与运动、并发症管理及护肝支持为核心。就 HIV 感染者而言，治疗的总体策略与 HIV 阴性人群相似，但必须以优化 cART 为前提。研究表明，新一代蛋白酶抑制剂 (PI) 本身对血脂影响并不明显，然而一旦与利托那韦或考比司他联合使用时，与其他方案相比更容易导致血脂异常，并被发现与肝纤维化进展相关^[23]；整合酶抑制剂 (INSTI) 联合 TAF 对体重增加和脂肪肝沉积有明显促进作用，使 NALD 的发病率升高；反之，TDF 则表明保护体重和脂肪变性^[24]。因此，HIV 合并 NALD 患者制定 cART 方案时，必须综合评估患者的血脂、体重及肝脏代谢影响，优先规避已知或潜在的不利因素，以在病毒抑制与代谢安全之间取得最佳平衡。

(四) 合并酒精性肝病 (ALD) 的治疗

酒精会加重肝脏负担，对已经感染 HIV 的人来说，酒精性肝病的风险更高，且进展更快、高消耗，因此戒酒及高蛋白营养是治疗肝脏疾病的基础。重症患者可以考虑采用糖皮质激素、美他多辛和 S-腺苷蛋氨酸等药物进行治疗^[25]。此外，胸腺肽 $\alpha 1$ (免疫增强剂) 与 ALD 合并 AIDS 的还原型谷胱甘肽联合治疗，具有

改善临床症状和体征、促进肝功能恢复、增强免疫力的作用，具有较高的安全性 [26]。而 N-乙酰半胱氨酸 (Nac) 可通过抗氧化来减轻酒精引起的肝细胞坏死，适用于辅助治疗急性酒精性肝炎的 HIV 患者。

(五) 终末期肝病 (ESLD) 管理与治疗

终末期肝病是指肝功能严重衰竭、并发症频发、预后极差的阶段，目标是缓解症状、防治并发症、改善生活质量，并为合适患者争取肝移植机会^[27]。肝移植适用于药物治疗失败的急性慢性 ESLD，当患者出现肝功能失代偿包含肝性脑病、静脉曲张出血、腹水时，立即需药物治疗并启动肝移植评估。既往 HIV 感染被视为肝移植禁忌，然而 1996 年高效 ART 出现后，全球移植中心恢复了对 HIV 感染者肝移植的探索，并得到积极的结果。研究表明^[28]，当 CD4 计数 >100 cells/ μ L 且移植前病毒载量检测不到时，患者适合肝移植，并且在病毒控制良好的 HIV 感染者中，肝移植生存率接近 HIV 阴性者。

四、小结与展望

HIV/AIDS 与肝脏疾病由多种因素构成并且相互影响、相互作用，机制非常复杂且尚未完全阐明，给精准干预及治疗带来困难。此外，HIV 感染者中 MAFLD 发病率显著上升，但相关研究严重滞后，尤其在诊断标准、进展速率、筛查策略及药物干预等方面缺乏高质量证据；长期 ART 的肝代谢影响存在不确定性，新型 ART 药物肝毒性虽降低，但对脂质代谢、胰岛素敏感性的长期效应需大样本长期随访验证；此外，对于 HIV/AIDS 合并肝病的患者有巨大的社会心理与健康问题，包括心理健康风险、服药依从性下降、共病管理困难等，显著影响整体疗效。

对于这些挑战，需要临床科研工作者深入探索针对 HIV 相关肝病特定机制进而指导治疗策略，并评估不同 ART 方案对肝脏代谢的长期影响，同时也可以开发整合肝病和 HIV 管理的综合治疗模型，包括筛查、监测、治疗、心理社会支持等，深入了解 HIV/AIDS 合并肝病的复杂机制、优化个体化治疗策略并建立整合管理模式，是改善 HIV 合并肝脏疾病患者预后的关键，并有望显著改善 HIV 合并肝脏疾病患者的寿命及生活质量，最终实现 90% 的 HIV 感染者拥有良好的肝脏健康的目标。

参考文献

- [1] Lemoine M, Serfaty L, Capeau J. From nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis in HIV-infected patients: diagnosis and management[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2012, 25(1): 10–16.
- [2] 中国艾滋病诊疗指南 (2021 年版) [J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(11): 1182–1201
- [3] Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, et al. The EASL–Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality[J]. *Lancet*, 2022, 399(10319): 61–116.
- [4] Jaquet A, Wandeler G, Nouaman M, et al. Alcohol use, viral hepatitis and liver fibrosis among HIV-positive persons in West Africa: a cross-sectional study[J]. *J Int AIDS Soc*, 2017, 19(1): 21424.
- [5] Amponsah-Dacosta E, Tamandjou Tchuem C, Anderson M, et al. Chronic hepatitis B-associated liver disease in the context of human immunodeficiency virus co-infection and underlying metabolic syndrome[J]. *World J Virol*, 2020, 9(5): 54–66.

- [6] Li F, Feng Y, Liu X, et al. HBV and HCV co-infection in Chinese newly diagnosed HIV+ subjects in 2015 and 2023: a cross-sectional study[J]. *Pathogens*, 2024, 13(5): 367.
- [7] Liu D, Shen Y, Zhang R, et al. Prevalence and risk factors of metabolic associated fatty liver disease among people living with HIV in China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(6): 1670-1678.
- [8] 余娜苇, 李梦晴, 陈晨, 等. 初治 HIV/AIDS 患者非酒精性脂肪性肝病的患病率及影响因素分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(06): 607-611.
- [9] Yu N, Di X, Xia Z, et al. Prevalence and influencing factors of liver injury in naïve patients with HIV/AIDS in Nanjing from 2005 to 2022: Cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(22): e41261.
- [10] Sherman KE, Thomas DL. HIV and liver disease: a comprehensive update. *Top Antivir Med*[J], 2022, 30(4): 547-558.
- [11] Corcorran MA, Kim N. Chronic hepatitis B and HIV coinfection[J]. *Top Antivir Med*, 2023, 31(1): 14-22.
- [12] Tuan J, Igiraneza G, Ogbuagu O. Analysis of drug-drug interactions in patients with HIV and metabolic syndrome[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2024, 20(10): 953-965.
- [13] Mcroft A, Geressu A, Beguelin C, et al. The role of HIV/hepatitis B virus/hepatitis C virus RNA+ triple infection in end-stage liver disease and all-cause mortality in Europe[J]. *AIDS*, 2023, 37(1): 91-103.
- [14] 余娜苇, 李梦晴, 陈晨, 等. 初治 HIV/AIDS 患者非酒精性脂肪性肝病的患病率及影响因素分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(06): 607-611.
- [15] Kao E, Shinohara M, Feng M, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors modulate Ca²⁺ homeostasis and potentiate alcoholic stress and injury in mice and primary mouse and human hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2012, 56: 594-604.
- [16] Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, et al. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors[J]. *Curr Treat Options Infect Dis*, 2019, 11(4): 372-387.
- [17] Benedicto AM, Fuster-Mart í nez I, Tosca J, et al. NNRTI and Liver Damage: Evidence of Their Association and the Mechanisms Involved[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1687.
- [18] Surial B, B é guelin C, Chave JP, et al. Brief Report: Switching From TDF to TAF in HIV/HBV-Coinfected Individuals With Renal Dysfunction-A Prospective Cohort Study[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2020, 85(2): 227-232.
- [19] Gunaratne SH, Taylor BS, Wilkin TJ, et al. CROI 2023: Advances in antiviral therapy in HIV and viral hepatitis[J]. *Top Antivir Med*, 2023, 31(3): 445 - 467.
- [20] Lok ASF. Toward a functional cure for hepatitis B[J]. *Gut Liver*, 2024, 18(4): 593 - 601.
- [21] Dugum M, O' Shea R. Hepatitis C virus: here comes all-oral treatment[J]. *Cleve Clin J Med*, 2014, 81(3): 159-172.
- [22] Chuo CY, Zachry W, de Boer M, et al. Advanced Liver Disease Events in People with HIV and Hepatitis B Virus Coinfection Initiating Antiretroviral Therapy in the United States[J]. *Infect Dis Ther*, 2025, 2025(7): e1192-5.
- [23] Bischoff J, Gu W, Schwarze-Zander C, et al. Stratifying the risk of NAFLD in patients with HIV under combination antiretroviral therapy (cART)[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 40: 101116.
- [24] Hardesty JE, McClain CJ. Current Pharmacotherapy and Nutrition Therapy of Alcohol-Associated Liver Disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(4): 731-745.
- [25] 阮军, 尹恒, 寇国先, 等. 胸腺肽 α 1 联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病合并艾滋病的临床分析 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(11): 1005-1007.
- [26] 陈苏, 谢丽丽, 崔慧娴, 等. N-乙酰半胱氨酸对乙醇诱导张氏肝细胞损伤的保护作用 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(03): 306-310.
- [27] Tang JX, Zhao D. Current status of liver transplantation for human immunodeficiency virus-infected patients in mainland China[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(14): 1958-1962.
- [28] Dogar AW, Ullah K, Uddin S, Ahmed HB. Liver Transplantation in HIV-Infected Patient[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(12): 1635-1636.