·综述·

DOI：10.12449/JCH250732

获得性免疫缺陷综合征（AIDS）患者合并肝损伤的危险因素及机制

孙可欣，李　强

山东大学附属公共卫生临床中心，济南 250100

通信作者：李强，doctorliqiang@aliyun.com（ORCID：0000-0002-8667-4676）

摘要：随着抗逆转录病毒治疗（ART）时代的到来，人类免疫缺陷病毒（HIV）感染者的寿命显著延长，非获得性免疫缺陷综合征（AIDS）相关疾病的发生率较ART应用前明显升高，其中肝脏疾病是非AIDS相关死亡的主要原因之一。HIV感染者肝损伤发生率较高，造成肝损伤的原因有多方面。本文从HIV感染、合并HBV/HCV及其他病原体感染、药物、代谢功能障碍、肠道菌群移位等多个方面对发生肝损伤可能的危险因素及机制进行综述，为HIV感染者的管理提供参考。

关键词：HIV；获得性免疫缺陷综合征；化学性与药物性肝损伤；肝炎病毒；非酒精性脂肪性肝病

基金项目：山东省重点研发计划（2021SFGC0504）

Risk factors and mechanisms of liver injury in patients with acquired immunodeficiency syndrome

SUN Kexin, *LI Qiang*

Shandong Public Health Clinical Center Affiliated to Shandong University, *Jinan 250100*, *China*

Corresponding author: *LI Qiang*, *doctorliqiang@aliyun.com* (*ORCID*: *0000-0002-8667-4676*)

Abstract: With the advent of the era of antiretroviral therapy, the lifespan of individuals living with human immunodeficiency virus (HIV) infection has been extended significantly, and there is a significant increase in the incidence rate of non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related diseases, among which liver disease is one of the main causes of non-AIDS-related deaths. There is still a relatively high incidence rate of liver injury in patients with HIV infection, and there are various causes of liver injury. This article reviews the possible risk factors for liver injury and related mechanisms from the aspects of HIV infection, co-infection with hepatitis B virus/hepatitis C virus and other pathogens, drugs, metabolic dysfunction, and intestinal bacterial translocation, in order to provide a reference for the management of individuals with HIV infection.

Key words: HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Chemical and Drug Induced Liver Injury; Hepatitis Viruses; Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Research funding: Key R & D Plan of Shandong Province (2021SFGC0504)

在抗逆转录病毒治疗（antiretroviral therapy，ART）时代到来之前，人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染者主要死于获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS）相关疾病，如机会性感染及肿瘤；而ART的普及使得非AIDS相关死亡率相对升高[1]，且因肝脏疾病入院的人数呈上升趋势[2]。研究显示，HIV感染者中肝脏疾病的患病率为4%～18%，其肝脏疾病导致的死亡约为普通人群的10倍[3]，且占全因死亡率的13%～18%[4]。本文从HIV感染、合并HBV/HCV及其他病原体感染、药物、代谢功能障碍及肠道菌群移位等多个方面对发生肝损伤的危险因素及机制进行综述，以期为完善HIV感染者的管理提供参考。

1　HIV感染者中肝损伤发生情况

目前，全球有3 990万人感染HIV，其中3 070万人接受ART。自2010年以来，AIDS相关病死率在女性中

下降56%,男性中下降47%。欧洲国家和北美国家的研究表明,肝脏疾病是HIV感染者重要死因之一[5]。瑞士的一项研究发现,肝脏疾病相关病死率(10.2%)高于AIDS相关病死率(9.0%)和心血管疾病相关病死率(9.7%)[6]。

HBV、HCV与HIV均可通过性接触、母婴和血液进行传播,由于传播途径相同,HIV感染者中合并HBV/HCV感染率较高。2023年我国新诊断的HIV感染者中,合并HBV感染率为9.0%,合并HCV感染率为2.4%[7]。合并HBV/HCV感染导致的失代偿期肝硬化和肝癌,是HIV感染者严重肝损伤的主要原因之一。此外,由于免疫功能缺陷,HIV感染者易出现机会性感染,也可累及肝脏。药物性肝损伤也是HIV感染者合并肝损伤常见的原因之一,导致肝损伤的药物主要包括抗结核药物、ART药物[8],以及化疗和免疫治疗药物。随着HIV感染人群老龄化,代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)成为HIV感染者合并肝损伤新的危险因素[9]。HIV还可以破坏肠道黏膜及微生物平衡,导致病原体通过门静脉系统转移至肝脏。与普通人群相比,HIV感染者的酒精滥用、药物不当使用、社会心理因素等,进一步增加了肝损伤风险。

在不同时间和地区,HIV感染者肝脏疾病谱存在差异。Shamanna等[10]在印度南部的研究发现,198例患者中有51例(25.8%)肝功能检查异常或乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)/抗HCV阳性,其中18例(35.3%)为酒精性肝病,10例(19.6%)为抗结核药物肝毒性,8例(15.7%)为病毒性肝炎,6例(11.8%)为结核相关肝损伤。随着ART的应用,HIV感染者寿命延长,慢性肝脏疾病逐渐显现。Weber等[11]进行的抗HIV药物不良事件研究显示,在发达国家,肝脏疾病是非AIDS相关死亡最常见的原因(14.5%),其中超过76%与合并HBV/HCV感染有关,2.7%与ART药物直接相关。Cainelli等[12]在非洲国家进行的一项针对HIV感染者合并肝脏疾病的研究发现,药物性肝损伤最常见(42%),其次为肉芽肿性炎(29%)、非酒精性脂肪性肝病(19%)、乙型肝炎(19%)和酒精性肝炎(5%)。

我国关于HIV感染合并肝损伤的总体报道较少,但已有针对HIV合并HBV/HCV感染、抗逆转录病毒及其他药物导致肝损伤的研究。有研究显示,严重肝损伤发生率为12.8%(63/493),其中药物性肝损伤最常见(68.3%),其次为病毒性肝炎(26.9%)和酒精性肝炎(25.4%)[13]。文丽娟等[14]研究显示,四川省绵阳市合并肝损伤的HIV感染者有132例(17.3%),其中年龄较大、高HIV载量、合并HBV/HCV感染、低$CD4^+$T细胞计数、使用奈韦拉平(NVP)都是导致患者肝损伤风险增加的因素。

2 合并肝损伤机制

2.1 HIV促进肝纤维化 HIV感染控制不佳的患者更易进展为晚期肝纤维化。针对HIV感染者肝纤维化的横断面研究表明,即使未合并肝炎病毒感染及无酗酒史的HIV感染者,晚期肝纤维化的发生率仍非常高,意味着HIV可促进肝脏病变[15]。虽然HIV不在肝细胞内复制,但肝脏中的巨噬细胞及淋巴细胞表达的HIV共受体CCR5(C-C趋化因子受体5型)和CXCR4(C-X-C趋化因子受体4型)会与HIV胞膜蛋白gp120(糖蛋白120)相互作用,从而促进Ⅰ型胶原蛋白的表达。正常肝脏中,Ⅰ型胶原蛋白含量较低,其合成增加会促进肝纤维化的进程。

此外,HIV可直接感染活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)[16]。HSC是肝脏特有的非实质细胞,可以合成胶原酶以维持正常基底膜结构。HIV感染会刺激Ⅰ型胶原蛋白的表达和促炎细胞因子单核细胞趋化蛋白-1的分泌,从而促进炎症和纤维化的进程。除HSC外,HIV还可以直接感染肝脏库普弗细胞,促进肝纤维化介质(如TGF-β1)的释放。

综上,HIV可通过影响肝实质细胞和非实质细胞诱导肝脏炎症,促进肝纤维化,造成肝损伤。

2.2 合并感染

2.2.1 合并HBV/HCV感染 由于传播途径相同,HIV合并HBV/HCV感染情况较为常见。有荟萃分析显示,HIV感染者中合并HBV感染率为8.4%[17],合并HCV感染率为5.8%[18]。HIV感染会影响慢性HBV/HCV感染进程,合并感染者的免疫激活标志物(CXCL-10、IL-6、IL-10和IFN-γ等)水平升高[19],这些因子均与肝损伤有关。近期研究发现,HIV及其gp120蛋白可通过与CCR5和CXCR4共受体结合,激活AKT/ERK信号通路,上调缺氧诱导因子表达,从而增加肝脏TGF-β1和促纤维化基因表达[20]。合并感染者的高迁移率族蛋白B1水平更高[21],该蛋白具有晚期促炎作用,可加重肝纤维化程度。

HIV及其gp120蛋白与共受体的结合可以导致活性氧积累,进而触发核因子-κβ介导的氧化应激反应[22]。同时,HIV可上调肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的受体表达[23],增强HBV/HCV诱导的肝细胞凋亡通路。HIV合并HCV感染还可提高促纤维化因子表达水平,导致细胞外基质沉积,加速肝纤维化进程[24]。HIV合并HBV/HCV感染或3种病毒同时感染情况下,HBV和/或HCV载量增加,在免疫系统严重缺陷时,HBV/HCV复制可直接损伤肝细胞或诱导肝脏脂肪变性[25-26]。此外,HIV诱

导的炎症反应及其分泌的细胞因子会进一步加重HBV/HCV相关肝损伤。

与单一HIV感染者相比，合并HBV/HCV感染者的全因住院率、死亡率及肝毒性发生风险明显增加。Crowell等[27]的多地区数据分析显示，合并HBV感染者的住院率为35.4/人年、合并HCV感染者的住院率为41.1/人年，均显著高于单一HIV感染者。Konopnicki等[28]分析了欧洲多中心的数据发现，合并HBV感染者的全因死亡率和肝脏疾病相关死亡率分别为3.7/100人年和0.7/100人年，均高于单一HIV感染者。我国湖南省疾控中心的研究显示，在1 984例HIV感染者中，合并HCV感染者的病死率（2.6/100人年）高于单一HIV感染者[29]，与Ramírez-Mena等[30]、Hua等[31]的研究结论一致。

2.2.2 *合并其他病原体感染* 在HIV晚期感染者中，机会性感染会累及肝脏，如鸟分枝杆菌。Wang等[32]研究显示，17.4%（4/23）的HIV感染者合并肝结核。此外，巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）和EB病毒（Epstein-Barr virus，EBV）也是常见的合并感染。CMV和EBV感染通常表现为急性肝炎，轻者表现为无症状的自限性黄疸型肝炎，重者则进展为急性肝衰竭。这些病毒感染还可出现一些非典型表现：CMV感染可导致胆汁淤积、门静脉血栓形成和Budd-Chiari综合征，而EBV感染则可引起胆汁淤积、慢性肝炎、慢加急性肝衰竭和自身免疫性肝炎[33]。研究还发现，与肝脏疾病有关的标志物铁蛋白水平升高与EBV感染（95%*CI*：1.03～1.54，*P*=0.031）及EBV/CMV合并感染（95%*CI*：1.02～1.70，*P*=0.038）相关[34]。

除CMV与EBV外，其他非嗜肝性病毒也可导致肝损伤，包括单纯疱疹病毒Ⅰ型和Ⅱ型、水痘-带状疱疹病毒、细小病毒、腺病毒、腺病毒相关病毒、麻疹和COVID-19[35]。总体而言，与肝炎病毒相比，EBV、CMV等非嗜肝病毒导致的肝损伤程度较轻，但在HIV感染进展至免疫功能严重缺陷状态时也可能引发重症肝炎。当病原体感染合并晚期免疫功能抑制导致胆道狭窄时，会出现胆道梗阻和胆汁淤积性肝损伤，最常见的病原体为小隐孢子虫[36]。与AIDS胆管病相关的其他病原体还有巨细胞病毒、微孢子虫等，相关机制可能为病原体通过Fas/Fas配体系统和HIV反式激活因子蛋白协同诱导肝细胞凋亡[37]；或者引起自主神经损伤，导致Oddi括约肌功能障碍和乳头狭窄[38]。

2.3 *药物引起肝损伤*

2.3.1 *ART相关药物* HIV感染者中ART相关肝损伤发生率因地理位置、慢性病毒性肝炎患病率、人群遗传异质性、肝功能监测频率和其他外源性暴露因素而存在差异，总体为8%～23%，其中约30%患者因严重肝损伤需要调整或终止抗病毒治疗方案[39]。由于联合用药，确定每种ART药物的肝损伤发生率较为困难，但随着药物的广泛应用，一些药物表现出明显高于其他药物的肝毒性，如非核苷类逆转录酶抑制剂中的依非韦伦（EFV）、NVP等[40]。核苷类逆转录酶抑制剂作为ART的重要组成部分，早期药物［如去达肌苷（ddI）、司他夫定（d4T）和齐多夫定（AZT）］较新一代药物的肝毒性发生率更高。值得注意的是，作为抗HBV药物，拉米夫定（3TC）或恩曲他滨（FTC）在HIV合并HBV感染者中可能因免疫重建炎症综合征诱发肝炎[41]，且部分患者停用后HBV感染加重。

我国最初80%HIV感染者的ART用药方案为AZT+ddI+NVP。然而研究表明，当HIV感染者治疗前CD4细胞计数超过250/μL时，NVP相关肝毒性显著增加，且没有明显的性别差异[42]。目前，富马酸替诺福韦酯（TDF）+3TC+EFV用药方案在我国HIV/AIDS诊断和治疗指南中被推荐为一线治疗方案[43]。

ART药物造成肝损伤的发病机制尚未完全明确，目前已知的可能机制有以下几种。（1）超敏反应：HIV感染导致的免疫调节细胞及保护性抗氧化分子的过度耗竭和不受控制的免疫激活[44]，造成由药物介导的免疫异常反应。（2）线粒体毒性：药物造成的线粒体毒性会抑制氧化磷酸化导致乳酸堆积，影响肝组织的正常代谢，并促进甘油三酯在肝细胞中的积累，进而引发高乳酸血症及肝脂肪变性[45]。（3）非肝硬化门静脉高压症：在长期接受ART患者中出现的特发性门静脉压力升高，可能与长期使用去羟肌苷、嘌呤代谢异常及血栓异常形成有关[46]。（4）直接肝细胞毒性：肝细胞毒性具有明显的剂量依赖性，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[47]。

2.3.2 *非ART相关药物* 除ART相关药物外，HIV感染者合并机会性感染时，抗感染药物也可能导致肝损伤。结核分枝杆菌是最常见的机会性感染病原体，其一线抗结核药物（异烟肼、利福平和吡嗪酰胺）均具有肝毒性，HIV感染者发生抗结核药物相关肝损伤的风险高于HIV阴性结核病患者[48]。Pukenyte等[49]在法国招募了144例合并结核的HIV感染者，发现接受抗结核治疗后15例出现严重的肝毒性，中位发生时间为14 d。此外，抗细菌药物（如环丙沙星、阿奇霉素、磺胺甲噁唑等）、抗真菌药物（如氟康唑、两性霉素B等）同样具有肝毒性。

HIV感染者发生恶性肿瘤的风险显著高于普通人

群，包括AIDS定义性肿瘤（非霍奇金淋巴瘤、卡波西肉瘤、宫颈癌等）和非AIDS定义性肿瘤（霍奇金淋巴瘤、肝癌、肺癌、肛周肿瘤等）。在合并肿瘤的HIV感染者治疗中，化疗药物（如蒽环类、长春花碱类、紫杉烷胺、环磷酰胺等）与ART药物均通过肝细胞色素P450酶家族代谢，不仅加重肝脏负担，还会因药物的相互作用影响血药浓度，增加肝酶升高风险[50]。

2.4 MAFLD HIV感染者的MAFLD患病率为25%～50%[51]，高于普通人群，且合并MAFLD的HIV感染者1年病死率高于未合并的HIV感染者[52]。胰岛素抵抗是其主要驱动因素，肥胖、2型糖尿病、高血压和血脂异常等导致代谢综合征的因素都与MAFLD有关，且在HIV感染者中普遍存在。此外，HIV感染者氧化应激、脂肪代谢异常、单核-巨噬细胞活化程度较普通人群更高，进一步加重肝纤维化程度及促进肝细胞凋亡[53-54]。HIV引起的慢性免疫激活导致持续炎症，加之ART药物引起的脂肪营养不良、血脂异常和胰岛素抵抗[55-56]，共同促进MAFLD的发生与进展。

2.5 *肠道菌群移位* HIV感染导致的$CD4^+$T细胞衰竭在肠道表现最为明显[57]。肠道上皮细胞凋亡和黏膜完整性被破坏导致包括脂多糖等在内的微生物产物水平升高，这些产物通过受损的黏膜屏障激活免疫系统[58]，破坏肠道菌群与黏膜稳态并引发肠道菌群移位。一些肠道病原体经门静脉系统移位至肝脏，其产物通过激活肝脏的特殊巨噬细胞（如库普弗细胞）和其他免疫细胞的受体，诱导免疫反应，最终导致肝损伤。

3 小结与展望

肝损伤通常由多种因素共同作用所致，这些因素相互影响，共同加重肝脏负担。除HIV相关因素外，还包括酗酒、药物滥用等其他因素，而合并自身免疫性肝病少见，如彭世秀等[59]报道了1例由HIV异常免疫激活诱发的自身免疫性肝病。随着高效ART的推广，HIV/AIDS患者生存期明显延长，AIDS已成为一种可以治疗但难以彻底治愈的慢性疾病。此时，各种非AIDS定义性疾病成为影响患者生存质量的主要因素，HIV感染者出现肝脏并发症并发展至终末期肝病相关病死率逐渐超过HIV直接病死率。

目前我国对HIV/AIDS患者出现肝损伤的系统性研究较少，但其肝脏疾病相关患病率和病死率较高。因此，临床科研工作者应加强对HIV/AIDS患者肝损伤的研究；在全程管理中注意制定个体化ART方案，根据病情适时调整用药方案，如合并HBV感染时选用包含抗HBV药物的方案，合并HCV感染及时加用直接抗病毒药物；加强对患者的健康宣教，避免酗酒和药物滥用；定期检测肝功能，实现预防和早发现、早诊治，减少肝损伤的发生，提高HIV/AIDS患者生存质量。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：孙可欣负责阅读文献，收集数据，资料分析，撰写论文；李强负责确定选题，拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] ZHAO Y, WEI L, DOU ZH, et al. Changing mortality and patterns of death causes in HIV infected patients-China, 2013-2022[J]. China CDC Wkly, 2023, 5(48): 1073-1078. DOI: 10.46234/ccdcw2023.201.

[2] AZOULAY É, de CASTRO N, BARBIER F. Critically ill patients with HIV: 40 years later[J]. Chest, 2020, 157(2): 293-309. DOI: 10.1016/j.chest.2019.08.002.

[3] BAKASIS AD, ANDROUTSAKOS T. Liver fibrosis during antiretroviral treatment in HIV-infected individuals. truth or tale?[J]. Cells, 2021, 10(5): 1212. DOI: 10.3390/cells10051212.

[4] KASPAR MB, STERLING RK. Mechanisms of liver disease in patients infected with HIV[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2017, 4(1): e000166. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000166.

[5] TRICKEY A, MCGINNIS K, GILL MJ, et al. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: A collaboration of cohort studies[J]. Lancet HIV, 2024, 11(3): e176-e185. DOI: 10.1016/S2352-3018(23)00272-2.

[6] WEBER MR, DURAN RAMIREZ JJ, HENTZIEN M, et al. Time trends in causes of death in people with HIV: Insights from the Swiss HIV cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2024, 79(1): 177-188. DOI: 10.1093/cid/ciae014.

[7] LI FY, 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. DOI: 10.3390/pathogens13050367.

[8] GUNTER HM, TATZ G, MAARTENS G, et al. Liver injury in people with HIV on antituberculosis and/or antiretroviral therapy-assessing causality using the updated roussel uclaf causality assessment method[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2024, 33(10): e5883. DOI: 10.1002/pds.5883.

[9] BIAŁY M, CZARNECKI M, INGLOT M. Impact of combination antiretroviral treatment on liver metabolic health in HIV-infected persons[J]. Viruses, 2023, 15(12): 2432. DOI: 10.3390/v15122432.

[10] SHAMANNA SB, NAIK RRR, HAMIDE A. Causes of liver disease and its outcome in HIV-infected individuals[J]. Indian J Gastroenterol, 2016, 35(4): 310-314. DOI: 10.1007/s12664-016-0676-6.

[11] WEBER R, SABIN CA, FRIIS-MØLLER N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D: A: D study[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(15): 1632-1641. DOI: 10.1001/archinte.166.15.1632.

[12] CAINELLI F, VENTO S. Liver disease in patients with HIV in sub-Saharan Africa[J]. Lancet HIV, 2015, 2(10): e412-e413. DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00179-4.

[13] LIU S, ZHOU Y, WANG Y, et al. The correlated risk factors for severe liver damage among HIV-positive inpatients with abnormal liver tests[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 817370. DOI: 10.3389/fmed.2022.817370.

[14] WEN LJ, SI G, LONG B, et al. Analysis of liver injury and its influenc-

ing factors in HIV/AIDS patients in Mianyang Area[J]. J Med Pest Control, 2024, 40(11): 1066-1069. DOI: 10.7629/yxdwfz202411006. 文丽娟, 司果, 龙波, 等. 绵阳地区HIV/AIDS患者肝损伤及影响因素分析[J]. 医学动物防制, 2024, 40(11): 1066-1069. DOI: 10.7629/yxdwfz202411006.

[15] ROCKSTROH JK, MOHR R, BEHRENS G, et al. Liver fibrosis in HIV: Which role does HIV itself, long-term drug toxicities and metabolic changes play?[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2014, 9(4): 365-370. DOI: 10.1097/COH.0000000000000064.

[16] DEBES JD, BOHJANEN PR, BOONSTRA A. Mechanisms of accelerated liver fibrosis progression during HIV infection[J]. J Clin Transl Hepatol, 2016, 4(4): 328-335. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00034.

[17] LEUMI S, BIGNA JJ, AMOUGOU MA, et al. Global burden of hepatitis B infection in people living with human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(11): 2799-2806. DOI: 10.1093/cid/ciz1170.

[18] PLATT L, EASTERBROOK P, GOWER E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(7): 797-808. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5.

[19] CRANE M, AVIHINGSANON A, RAJASURIAR R, et al. Lipopolysaccharide, immune activation, and liver abnormalities in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals receiving HBV-active combination antiretroviral therapy[J]. J Infect Dis, 2014, 210(5): 745-751. DOI: 10.1093/infdis/jiu119.

[20] XU M, WARNER C, DUAN XQ, et al. HIV coinfection exacerbates HBV-induced liver fibrogenesis through a HIF-1α-and TGF-β1-dependent pathway[J]. J Hepatol, 2024, 80(6): 868-881. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.026.

[21] SINGH KP, AVIHINGSANON A, ZERBATO JM, et al. Predictors of liver disease progression in people living with HIV-HBV co-infection on antiretroviral therapy[J]. EBioMedicine, 2024, 102: 105054. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105054.

[22] LIN WY, WEINBERG EM, CHUNG RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection[J]. J Infect Dis, 2013, 207(Suppl 1): S13-S18. DOI: 10.1093/infdis/jis926.

[23] JANG JY, SHAO RX, LIN WY, et al. HIV infection increases HCV-induced hepatocyte apoptosis[J]. J Hepatol, 2011, 54(4): 612-620. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.042.

[24] CEVALLOS C, JARMOLUK P, SVIERCZ F, et al. Bystander effects and profibrotic interactions in hepatic stellate cells during HIV and HCV coinfection[J]. J Immunol Res, 2024, 2024: 6343757. DOI: 10.1155/2024/6343757.

[25] MEULEMAN P, LIBBRECHT L, WIELAND S, et al. Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus[J]. J Virol, 2006, 80(6): 2797-2807. DOI: 10.1128/JVI.80.6.2797-2807.2006.

[26] YOON EJ, HU KQ. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis[J]. Int J Med Sci, 2006: 53-56. DOI: 10.7150/ijms.3.53.

[27] CROWELL TA, GEBO KA, BALAGOPAL A, et al. Impact of hepatitis coinfection on hospitalization rates and causes in a multicenter cohort of persons living with HIV[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014, 65(4): 429-437. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000059.

[28] KONOPNICKI D, MOCROFT A, de WIT S, et al. Hepatitis B and HIV: Prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort[J]. AIDS, 2005, 19(6): 593-601. DOI: 10.1097/01.aids.0000163936.99401.fe.

[29] SU S, FAIRLEY CK, SASADEUSZ J, et al. HBV, HCV, and HBV/HCV coinfection among HIV-positive patients in Hunan province, China: Regimen selection, hepatotoxicity, and antiretroviral therapy outcome[J]. J Med Virol, 2018, 90(3): 518-525. DOI: 10.1002/jmv.24988.

[30] RAMÍREZ-MENA A, GLASS TR, WINTER A, et al. Prevalence and outcomes of hepatitis B coinfection and associated liver disease among antiretroviral therapy-naive individuals in a rural Tanzanian human immunodeficiency virus cohort[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(3): ofw162. DOI: 10.1093/ofid/ofw162.

[31] HUA L, ANDERSEN JW, DAAR ES, et al. Hepatitis C virus/HIV coinfection and responses to initial antiretroviral treatment[J]. AIDS, 2013, 27(17): 2725-2734. DOI: 10.1097/01.aids.0000432470.46379.dd.

[32] WANG JY, HSUEH PR, WANG SK, et al. Disseminated tuberculosis: A 10-year experience in a medical center[J]. Medicine (Baltimore), 2007, 86(1): 39-46. DOI: 10.1097/MD.0b013e318030b605.

[33] BUNCHORNTAVAKUL C, REDDY KR. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections of the liver[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(2): 331-346. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.01.008.

[34] FERRARI DFL, SILVA JDM, BARBOSA AN, et al. Epidemiological and liver biomarkers profile of Epstein-Barr virus infection and its coinfection with cytomegalovirus in patients with hematological diseases[J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 1151. DOI: 10.3390/biom11081151.

[35] BATHOBAKAE L, BASHIR R, WILKINSON T, et al. Non-hepatotropic viral hepatitis: A narrative review[J]. Scand J Gastroenterol, 2024, 59(12): 1322-1329. DOI: 10.1080/00365521.2024.2422947.

[36] HUNTER PR, NICHOLS G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients[J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15(1): 145-154. DOI: 10.1128/CMR.15.1.145-154.2002.

[37] O'HARA SP, SMALL AJ, GAJDOS GB, et al. HIV-1 Tat protein suppresses cholangiocyte toll-like receptor 4 expression and defense against *Cryptosporidium parvum*[J]. J Infect Dis, 2009, 199(8): 1195-1204. DOI: 10.1086/597387.

[38] NASEER M, DAILEY FE, JUBOORI AA, et al. Epidemiology, determinants, and management of AIDS cholangiopathy: A review[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(7): 767-774. DOI: 10.3748/wjg.v24.i7.767.

[39] PILLAYE JN, MARAKALALA MJ, KHUMALO N, et al. Mechanistic insights into antiretroviral drug-induced liver injury[J]. Pharmacol Res Perspect, 2020, 8(4): e00598. DOI: 10.1002/prp2.598.

[40] BRÜCK S, WITTE S, BRUST J, et al. Hepatotoxicity in patients prescribed efavirenz or nevirapine[J]. Eur J Med Res, 2008, 13(7): 343-348.

[41] TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.

[42] ZHANG CD, WANG W, ZHOU MY, et al. The interaction of CD4 T-cell count and nevirapine hepatotoxicity in China: A change in national treatment guidelines may be warranted[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2013, 62(5): 540-545. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182845cc7.

[43] CAO W, HSIEH E, LI TS. Optimizing treatment for adults with HIV/AIDS in China: Successes over two decades and remaining challenges[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2020, 17(1): 26-34. DOI: 10.1007/s11904-019-00478-x.

[44] PETER J, CHOSHI P, LEHLOENYA RJ. Drug hypersensitivity in HIV infection[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2019, 19(4): 272-282. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000545.

[45] PINTI M, SALOMONI P, COSSARIZZA A. Anti-HIV drugs and the mitochondria[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1757(5/6): 700-707. DOI: 10.1016/j.bbabio.2006.05.001.

[46] VISPO E, MORELLO J, RODRIGUEZ-NOVOA S, et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(1): 12-18. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3283420f08.

[47] GATHE JC Jr, PIERONE G, PILIERO P, et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 infected patients[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2007, 23(2): 216-223. DOI: 10.1089/aid.2006.0178.

[48] BREEN RM, MILLER RF, GORSUCH T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection[J]. Thorax, 2006, 61(9): 791-794. DOI: 10.1136/thx.2006.058867.

[49] PUKENYTE E, LESCURE FX, REY D, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis

treatment[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(1): 78-84.
[50] BRESSAN S, PIERANTONI A, SHARIFI S, et al. Chemotherapy-induced hepatotoxicity in HIV patients[J]. Cells, 2021, 10(11): 2871. DOI: 10.3390/cells10112871.
[51] WEGERMANN K, MOYLAN C, NAGGIE S. Fatty liver disease: Enter the metabolic era[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2023, 20(6): 405-418. DOI: 10.1007/s11904-023-00669-7.
[52] PAIK JM, HENRY L, GOLABI P, et al. Presumed nonalcoholic fatty liver disease among medicare beneficiaries with HIV, 2006-2016[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(1): ofz509. DOI: 10.1093/ofid/ofz509.
[53] IVANOV AV, VALUEV-ELLISTON VT, IVANOVA ON, et al. Oxidative stress during HIV infection: Mechanisms and consequences[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 8910396. DOI: 10.1155/2016/8910396.
[54] KAZANKOV K, BARRERA F, MØLLER HJ, et al. The macrophage activation marker sCD163 is associated with morphological disease stages in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Liver Int, 2016, 36(10): 1549-1557. DOI: 10.1111/liv.13150.
[55] SETH A, SHERMAN KE. Fatty liver disease in persons with HIV infection[J]. Top Antivir Med, 2019, 27(2): 75-82.
[56] CHEW KW, WU KL, TASSIOPOULOS K, et al. Liver inflammation is common and linked to metabolic derangements in persons with treated human immunodeficiency virus (HIV)[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(3): e571-e579. DOI: 10.1093/cid/ciac708.
[57] NGANOU-MAKAMDOP K, DOUEK DC. The gut and the translocated microbiomes in HIV infection: Current concepts and future avenues[J]. Pathog Immun, 2024, 9(1): 168-194. DOI: 10.20411/pai.v9i1.693.
[58] SANTINELLI L, ROSSI G, GIOACCHINI G, et al. The crosstalk between gut barrier impairment, mitochondrial dysfunction, and microbiota alterations in people living with HIV[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28402. DOI: 10.1002/jmv.28402.
[59] PENG SX, LI CY, HUANG AP, et al. Human immunodeficiency virus infection comorbid with autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome: A case report[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(9): 2175-2178. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.021.
彭世秀, 李春燕, 黄爱萍, 等. HIV感染合并自身免疫性肝炎-原发性胆汁性胆管炎重叠综合征1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(9): 2175-2178. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.021.

收稿日期：2024-10-07；**录用日期：**2024-12-27
本文编辑：朱晶

引证本文：SUN KX, LI Q. Risk factors and mechanisms of liver injury in patients with acquired immunodeficiency syndrome[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1437-1442.
孙可欣, 李强. 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者合并肝损伤的危险因素及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1437-1442.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于伦理审查的要求

根据《世界医学协会赫尔辛基宣言》《涉及人的健康相关研究国际伦理准则》和我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《人体器官移植条例》《人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等的相关规定以及国际通行的动物福利和伦理准则，本刊要求：

凡是动物实验研究，必须符合我国实验动物管理和使用相关规定，并经由动物伦理委员会审批；凡是涉及人的生物医学研究，无论是前瞻性研究、横断面研究、回顾性研究，还是在人体上或使用取自人体的标本等进行的研究，亦或是采用心理学、流行病学、社会医学方法对人群进行的调查研究，都需要得到患者知情同意、通过伦理委员会审批。作者须在研究方法中列明开展伦理审查的机构委员会名称及审查文件批号。

本刊伦理内容规范书写格式如下：

本研究方案经由***医院伦理委员会(或实验动物伦理委员会)审批，批号：ABC1234，患者均签署知情同意书(或符合实验室动物管理与使用准则)。