

· 脂肪性肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH251115

初治 HIV 感染者接受拉米夫定/依非韦伦/替诺福韦治疗后的代谢相关指标变化及新发代谢相关脂肪性肝病风险评估

朱 顶¹, 李瑞雪¹, 柯亨宁²

1 武汉大学中南医院感染科, 湖北省艾滋病临床指导培训中心, 武汉 430071

2 中国医学科学院武汉感染性疾病及肿瘤研究中心, 武汉 430071

通信作者: 柯亨宁, kehengning@znhospital.cn (ORCID: 0000-0003-1185-5402)

摘要: 目的 探索代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)对 HIV 感染者代谢相关指标等造成的影响,并评估初治 HIV 感染者新发 MAFLD 的风险。方法 纳入 2020 年 4 月—2021 年 12 月于武汉大学中南医院门诊就诊,应用拉米夫定/依非韦伦/替诺福韦(3TC/EFV/TDF)方案治疗且随访时间超过 36 个月 HIV 感染者 161 例,根据是否合并 MAFLD 分为脂肪肝组($n=42$)与非脂肪肝组($n=119$),对两组患者治疗前后的代谢相关指标进行比较与分析。正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。非正态分布的计量资料两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。通过肝脂肪变性指数(HSI)和浙江大学指数(ZJU 指数)评估接受抗逆转录病毒治疗后新发 MAFLD 的风险。结果 与治疗前相比,接受 36 个月 3TC/EFV/TDF 治疗后,脂肪肝组患者身体质量指数 [$24.8(23.2 \sim 25.9) \text{ kg/m}^2$ vs $25.3(22.8 \sim 27.7) \text{ kg/m}^2$, $Z=-2.540$, $P=0.011$]、总胆固醇 [$(4.0 \pm 0.6) \text{ mmol/L}$ vs $(4.3 \pm 0.6) \text{ mmol/L}$, $t=-2.388$, $P=0.022$]、高密度脂蛋白胆固醇 [$0.9(0.8 \sim 1.1) \text{ mmol/L}$ vs $1.1(0.9 \sim 1.2) \text{ mmol/L}$, $Z=-2.858$, $P=0.004$] 明显增加,而尿酸 [$(462.1 \pm 101.6) \mu\text{mol/L}$ vs $(383.3 \pm 85.2) \mu\text{mol/L}$, $t=4.361$, $P<0.001$] 明显下降。在接受 3TC/EFV/TDF 治疗后,脂肪肝组与非脂肪肝组患者比较,仅身体质量指数差异有统计学意义 [$25.3(22.8 \sim 27.7) \text{ kg/m}^2$ vs $21.6(19.9 \sim 23.4) \text{ kg/m}^2$, $Z=-5.462$, $P<0.001$],而尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a、CD4⁺ 细胞计数差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05)。此外,非脂肪肝组患者接受治疗后,HSI 及 ZJU 指数分析结果显示,MAFLD 高危人群占比较治疗前明显增加 (χ^2 值分别为 10.829、5.658, P 值分别为 0.001、0.017)。结论 接受 36 个月 3TC/EFV/TDF 治疗后,合并 MAFLD 的 HIV 感染者血脂水平增加,未合并 MAFLD 的 HIV 感染者新发 MAFLD 的风险增高。

关键词: HIV; 代谢相关脂肪性肝病; 抗逆转录病毒治疗**基金项目:** 国家自然科学基金(81572902)

Changes in metabolic markers and the risk of new-onset metabolic associated fatty liver disease in previously untreated patients with HIV infection after lamivudine/efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate treatment

ZHU Ding¹, LI Ruixue¹, KE Hengning²

1. Department of Infectious Diseases, Hubei AIDS Clinical Guidance Training Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. Wuhan Research Center for Infectious Diseases and Cancer, Chinese Academy of Medical Sciences, Wuhan 430071, China

Corresponding author: KE Hengning, kehengning@znhospital.cn (ORCID: 0000-0003-1185-5402)

Abstract: Objective To investigate the impact of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) on metabolic markers in patients with HIV infection, and to assess the risk of new-onset MAFLD in previously untreated HIV patients. **Methods** A total of 161 HIV patients who attended the outpatient service of Zhongnan Hospital of Wuhan University from April 2020 to December 2021 were enrolled, and they were treated with the lamivudine/efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate (3TC/EFV/TDF) regimen and

were followed up for more than 36 months. According to the presence or absence of MAFLD, they were divided into MAFLD group with 42 patients and non-MAFLD group with 119 patients, and metabolic markers were compared between the two groups before and after treatment. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the paired *t*-test was used for comparison within each group before and after treatment; the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups, and the Wilcoxon signed-rank test was used for comparison within each group before and after treatment; the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. Hepatic steatosis index (HSI) and Zhejiang University (ZJU) index were used to assess the risk of new-onset MAFLD after antiretroviral therapy. **Results** After 36 months of 3TC/EFV/TDF treatment, the MAFLD group had significant increases in body mass index (BMI) [24.8 (23.2—25.9) kg/m² vs 25.3 (22.8—27.7) kg/m², *Z* = -2.540, *P* = 0.011], total cholesterol (TC) (4.0±0.6 mmol/L vs 4.3±0.6 mmol/L, *t* = -2.388, *P* = 0.022), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) [0.9 (0.8—1.1) mmol/L vs 1.1 (0.9—1.2) mmol/L, *Z* = -2.858, *P* = 0.004] and a significant reduction in serum uric acid (462.1±101.6 μmol/L vs 383.3±85.2 μmol/L, *t* = 4.361, *P* < 0.001). There was a significant difference in BMI between the MAFLD group and the non-MAFLD group after 3TC/EFV/TDF treatment [25.3 (22.8—27.7) kg/m² vs 21.6 (19.9—23.4) kg/m², *Z* = -5.462, *P* < 0.001], while there were no significant differences between the two groups in serum uric acid, TC, triglyceride, HDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein a, and CD4⁺ T cell count (all *P* > 0.05). Furthermore, for the patients in the non-MAFLD group after treatment, there was a significant increase in the proportion of patients at a high risk of MAFLD based on HSI and ZJU indices (χ^2 = 10.829 and 5.658, *P* = 0.001 and 0.017). **Conclusion** After 36 months of 3TC/EFV/TDF treatment, there are increases in blood lipid levels in HIV patients with MAFLD, and there is an increase in the risk of new-onset MAFLD in HIV patients without MAFLD.

Key words: HIV; Metabolic Associated Fatty Liver Disease; Antiretroviral Therapy

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81572902)

HIV感染是全球性的公共卫生问题,抗逆转录病毒治疗的应用显著降低了患者死亡率^[1]。然而,随着HIV感染者平均寿命的延长,其代谢紊乱问题明显增加。美国的一项多中心研究报道,342例HIV感染者通过超声检查发现,肝脂肪变性人数占比达48.7%^[2]。在另一项大型队列研究中,151 868例HIV感染者中有4 969例被确定为脂肪性肝病^[3]。在我国,研究发现初治HIV感染者中脂肪性肝病发病率可达25%~29.8%^[4,5]。代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是慢性肝病中常见的类型,抗逆转录病毒治疗与MAFLD、代谢紊乱之间的关系仍有待探究。一项短期随访的研究显示,使用拉米夫定/依非韦仑/替诺福韦(3TC/EFV/TDF)抗逆转录病毒治疗方案48周后,患者血脂水平与治疗前无显著差异^[6]。但目前针对HIV感染者合并MAFLD接受抗逆转录病毒治疗的相关研究较少,且缺乏对初治HIV感染者后续随访复查有无MAFLD代谢疾病的相关标准。本研究旨在回顾性分析使用3TC/EFV/TDF的HIV感染合并MAFLD患者在治疗前和治疗36个月后代谢指标的变化,探讨未合并MAFLD的HIV感染者接受治疗后新发MAFLD的风险,用于指导患者随访,以预防相关代谢疾病的发生。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2020年4月—2021年12月于武汉大学中南医院就诊的初治HIV感染者的临床和实验室数据。纳入标准:(1)抗HIV-1或HIV RNA检测阳性;(2)年龄≥18岁;(3)接受3TC/EFV/TDF治疗,且随访长达36个月以上。排除标准:(1)患有恶性肿瘤者;(2)服用降血脂药物者。根据治疗前是否合并MAFLD,分为脂肪肝组和非脂肪肝组。MAFLD的诊断标准依据影像学检查(腹部超声)及《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)》^[7]。

1.2 研究方法 本研究为回顾性研究,通过电子病历系统收集纳入患者的数据,包括性别、年龄、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白a[Lp(a)]、尿酸、T淋巴细胞亚群计数等,比较基线和开始抗逆转录病毒治疗后第36个月的代谢指标水平。3TC/EFV/TDF治疗方案为每日口服300 mg 3TC、300 mg TDF和600 mg EFV。患者初次就诊后,每3个月至武汉大学中南医院感染科门诊随访一次,每次随访时均复查HIV病毒载量、体质量、血常规、肝肾功能及血脂水平。

1.3 相关定义 使用肝脂肪变性指数(HSI)和浙江大学指数(ZJU指数)预测MAFLD高风险人群。HSI=8×(ALT/AST)+身体质量指数(BMI)(+2,如果是女性;+2,如果有糖尿病),其中HSI>36为预测MAFLD高危人群标准^[8]。ZJU指数=BMI(kg/m²)+空腹血糖(mmol/L)+TG(mmol/L)+3×ALT(U/L)/AST(U/L)(+2,如果是女性)^[9],以ZJU指数≥38为预测MAFLD高危人群标准^[10]。

高尿酸血症定义为血尿酸浓度>420.0 μmol/L。BMI≥24.0 kg/m²视为超重,18.5~23.9 kg/m²视为正常,<18.5 kg/m²视为体质量不足。高血压:(1)收缩压≥140 mmHg和/或舒张压≥90 mmHg;(2)既往明确诊断高血压。糖尿病:(1)糖化血红蛋白>6.5%;(2)空腹血糖≥7.0 mmol/L,或随机血糖≥11.1 mmol/L;(3)既往明确诊断糖尿病。

1.4 统计学方法 使用SPSS 25.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,组内治疗前后比较采用Wilcoxon符号秩检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 收集482例初治HIV感染者资料,排除失访(转出/死亡/放弃治疗)92例和接受其他抗逆转录病毒治疗方案者229例,共纳入161例规律使用3TC/EFV/TDF进行抗逆转录病毒治疗,且至少接受36个月随访的患者。其中脂肪肝组42例,非脂肪肝组119例。两组患者抗逆转录病毒治疗前BMI、血尿酸、TC和TG比较,差异均有统计学意义(P 值均<0.05)(表1)。

2.2 两组患者治疗前后代谢相关指标及BMI的变化 脂肪肝组患者接受治疗后,BMI、TC、HDL-C及CD4⁺细胞计数较基线均增加,血尿酸水平较基线下降,差异均有统计学意义(P 值均<0.05);非脂肪肝组患者治疗后,BMI、TC、TG、HDL-C和CD4⁺细胞计数较基线均增加,血尿酸水平较基线下降,差异均有统计学意义(P 值均<0.05)(表2)。

在接受抗逆转录病毒治疗前,脂肪肝组与非脂肪肝组中分别有28例和47例符合高尿酸血症诊断标准。接受3TC/EFV/TDF治疗后,两组血尿酸水平及高尿酸血症患者占比较治疗前均明显下降(P 值均<0.05)(表3、4)。

2.3 接受3TC/EFV/TDF治疗后两组患者代谢相关指标及BMI的比较 对接受36个月3TC/EFV/TDF治疗后脂肪肝

表1 两组患者治疗前一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups of patients before treatment

项目	脂肪肝组($n=42$)	非脂肪肝组($n=119$)	统计值	P 值
男[例(%)]	41(97.6)	110(92.4)	$\chi^2=1.431$	0.232
年龄[例(%)]			$\chi^2=0.223$	0.895
18~40岁	31(73.8)	90(75.6)		
41~60岁	9(21.4)	22(18.5)		
>60岁	2(4.8)	7(5.9)		
HIV感染途径[例(%)]			$\chi^2=3.616$	0.306
同性性行为	32(76.2)	91(76.5)		
异性传播	8(19.0)	27(22.7)		
静脉吸毒	1(2.4)	0(0.0)		
未知	1(2.4)	1(0.8)		
心血管疾病危险因素[例(%)]				
吸烟史	13(31.0)	42(35.3)	$\chi^2=0.260$	0.610
高血压	5(11.9)	5(4.2)	$\chi^2=3.162$	0.075
糖尿病	1(2.4)	3(2.5)	$\chi^2=0.003$	0.960
HBsAg阳性[例(%)]	2(4.8)	9(7.6)	$\chi^2=0.383$	0.536
BMI(kg/m ²)	24.8(23.2~25.9)	20.6(19.4~22.3)	$Z=-7.580$	<0.001
血尿酸(μmol/L)	462.1±101.6	394.0±104.6	$t=3.651$	<0.001
TC(mmol/L)	4.0±0.6	3.7±0.8	$t=2.033$	0.044
TG(mmol/L)	1.4(0.8~2.0)	1.0(0.7~1.3)	$Z=-3.215$	0.001
HDL-C(mmol/L)	0.9(0.8~1.1)	1.0(0.8~1.1)	$Z=-0.027$	0.978
LDL-C(mmol/L)	2.4±0.5	2.3±0.7	$t=1.034$	0.303
Lp(a)(mg/L)	70.0(39.6~158.0)	68.8(46.7~147.3)	$Z=-0.493$	0.622
CD4 ⁺ (cells/mm ³)	318(228~464)	267(152~390)	$Z=-1.551$	0.121

表2 两组患者治疗前后代谢指标的比较

Table 2 Comparison of metabolic indexes before and after treatment in two groups of patients

指标	脂肪肝组(n=42)	非脂肪肝组(n=119)
BMI(kg/m ²)		
基线	24.8(23.2~25.9)	20.7±1.9
治疗36个月	25.3(22.8~27.7)	21.8±2.5
统计值	Z=-2.540	t=-6.837
P值	0.011	<0.001
血尿酸(μmol/L)		
基线	462.1±101.6	394.0±104.6
治疗36个月	383.3±85.2	357.4±90.5
统计值	t=4.361	t=3.315
P值	<0.001	0.001
TC(mmol/L)		
基线	4.0±0.6	3.7±0.8
治疗36个月	4.3±0.6	4.2±0.8
统计值	t=-2.388	t=-7.218
P值	0.022	<0.001
TG(mmol/L)		
基线	1.4(0.8~2.0)	1.1±0.4
治疗36个月	1.4(0.9~2.0)	1.3±0.7
统计值	Z=-0.544	t=-3.366
P值	0.586	0.001
HDL-C(mmol/L)		
基线	0.9(0.8~1.1)	1.0(0.8~1.1)
治疗36个月	1.1(0.9~1.2)	1.1(1.0~1.3)
统计值	Z=-2.858	Z=-5.832
P值	0.004	<0.001
LDL-C(mmol/L)		
基线	2.4±0.5	2.3±0.7
治疗36个月	2.4±0.5	2.4±0.7
统计值	t=-0.111	t=-1.098
P值	0.912	0.274
Lp(a)(mg/L)		
基线	70.0(39.6~158.0)	68.8(46.7~147.3)
治疗36个月	62.6(32.4~149.6)	53.4(39.0~117.5)
统计值	Z=-0.219	Z=-1.719
P值	0.827	0.086
CD4 ⁺ (cells/mm ³)		
基线	318(228~464)	286±189
治疗36个月	510(339~724)	473±229
统计值	Z=-5.008	t=-10.543
P值	<0.001	<0.001

组与非脂肪肝组患者的BMI、血尿酸、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp(a)和CD4⁺细胞计数进行比较,结果显示,仅BMI差异有统计学意义[25.3(22.8~27.7) kg/m² vs 21.6(19.9~23.4) kg/m², Z=-5.462, P<0.001],其余指标差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表2)。

表3 高尿酸HIV感染者接受抗逆转录病毒治疗后血尿酸水平的变化

Table 3 Changes of serum uric acid in HIV-infected with hyperuricemia after receiving antiretroviral therapy

指标	脂肪肝组(n=28)	非脂肪肝组(n=47)
血尿酸(μmol/L)		
基线	490.7(433.5~532.6)	463.7(436.3~499.8)
治疗36个月	377.4(319.2~432.3)	377.1(322.6~450.6)
Z值	-4.299	-5.191
P值	<0.001	<0.001

表4 两组接受治疗前后高尿酸患者比例的变化

Table 4 Changes in the proportion of patients with high uric acid before and after treatment in the two groups

项目	例数	基线	治疗36个月	χ ² 值	P值
脂肪肝组[例(%)]	42			9.333	0.002
血尿酸>420.0 μmol/L	28(66.7)	14(33.3)			
血尿酸≤420.0 μmol/L	14(33.3)	28(66.7)			
非脂肪肝组[例(%)]	119			7.844	0.005
血尿酸>420.0 μmol/L	47(39.5)	27(22.7)			
血尿酸≤420.0 μmol/L	72(60.5)	92(77.3)			

2.4 非脂肪肝组患者接受36个月3TC/EFV/TDF治疗后新发MAFLD的风险 接受36个月3TC/EFV/TDF治疗后,非脂肪肝组患者HSI较前明显增加(P<0.001),MAFLD高危人群占比亦明显增加(P=0.001)。此外,接受治疗后ZJU指数也有明显增加(P<0.001),计算MAFLD高危人群占比也有明显增加(P=0.017)(表5)。

3 讨论

HIV感染者使用的不同类型抗逆转录病毒药物对血脂影响较为复杂。例如,Sun等^[11]对2 343例HIV感染者随访48周,发现拉替拉韦/考比司他/恩曲他滨/富马酸苯酚替诺福韦酯相比于3TC/EFV/TDF,具有明显增加血脂异常的风险;另一项针对既往未接受整合酶抑制剂的HIV感染者转用拉替拉韦(整合酶抑制剂)治疗的研究发现,转用拉替拉韦治疗后患者的体质量、血脂水平较前无明显差异^[12]。故本研究为简化研究范围,选择抗逆转录病毒治疗中使用最为广泛的用药方案3TC/EFV/TDF,且选择初治HIV感染者为研究人群以避免其他类型抗逆转录病毒药物的干扰。

Wang等^[6]研究显示,无论是接受比克替拉韦/恩曲他滨/丙酚替诺福韦还是3TC/EFV/TDF,HIV感染者在治疗48周后血脂水平较前无明显差异;而Liu等^[13]随访144周的研究发现,HIV感染者接受3TC/EFV/TDF治疗后,TG、TC和HDL-C水平逐渐升高,且高胆固醇血症、高

表5 非脂肪肝组患者接受36个月3TC/EFV/TDF治疗后新发MAFLD的风险

Table 5 Risk of new-onset nonalcoholic fatty liver disease after 36 months of 3TC/EFV/TDF treatment in non-MAFLD patients

项目	基线	治疗36个月	统计值	P值
HSI	27.95(25.47 ~ 30.38)	30.08(27.84 ~ 33.96)	Z=-4.667	<0.001
HSI分类[例(%)]			$\chi^2=10.829$	0.001
≤36	115(96.6)	100(84.0)		
>36	4(3.4)	19(16.0)		
ZJU指数	30.35(28.78 ~ 32.85)	31.31(29.50 ~ 33.92)	Z=-9.467	<0.001
ZJU指数分类[例(%)]			$\chi^2=5.658$	0.017
<38	118(99.2)	111(93.3)		
≥38	1(0.8)	8(6.7)		

低密度脂蛋白胆固醇血症、高甘油三酯血症的人数占比也逐渐增加,与本研究中非脂肪肝组HIV感染者接受治疗后出现TG、TC水平增加的趋势相符,3TC/EFV/TDF对血脂的影响可能需要较长的时间(超过1年)才能表现。

EFV是本研究中抗逆转录病毒药物组合的重要组成部分,其可通过激活孕烷X受体进而诱导高胆固醇血症和脂肪肝变性^[14]。值得注意的是,本研究中3TC/EFV/TDF可明显增加非脂肪肝组HIV感染者TC、TG水平,而在合并MAFLD的HIV感染者中仅增加TC水平,未见TG水平出现明显差异,其具体机制仍有待进一步探究。

肝病已成为HIV感染者死亡的重要原因^[15],而MAFLD与慢性肝病关系密切。本研究纳入的初治HIV感染者MAFLD发病率达26.1%(42/161),与既往研究报道的初治HIV感染者中MAFLD的患病率25.2%~29.8%相近^[4-5],表明代谢性疾病已经成为HIV感染者所面临的重要问题。MAFLD与HIV感染者的代谢紊乱有密切关系。相比于未合并MAFLD的HIV感染者,合并MAFLD的HIV感染者BMI、血压、空腹血糖及血脂水平更高^[16]。更重要的是,这些代谢紊乱与多种慢性疾病相关,影响HIV感染者长期生存。Yendewa等^[17]研究发现,783例HIV感染者中,有14.6%的患者同时合并MAFLD,其中1/3有肝纤维化表现。另一项大型回顾性研究中,相较于未合并MAFLD的HIV感染者,合并MAFLD的HIV感染者具有更高的不良心血管事件和脑血管疾病发生风险^[3]。本研究中合并MAFLD的HIV感染者接受治疗后,TC水平明显增加,提示更高的不良心血管事件和脑血管疾病发生风险。

Meng等^[18]研究指出,高水平BMI、年龄和血脂异常是预测MAFLD的独立危险因素。本研究中,非脂肪肝组接受3TC/EFV/TDF治疗后BMI、TC、TG均明显增加,提示HIV感染者接受抗逆转录病毒治疗后出现的代谢紊乱可能增加新发MAFLD的风险。

此外,本研究通过HSI和ZJU指数评估初治非脂肪肝组HIV感染者新发MAFLD的风险,发现两种模型筛选出的高风险新发MAFLD患者人数占比在接受治疗36个月均明显增加。Navarro等^[19]研究对4798例HIV感染者进行评估,发现1461例(30.5%)HSI>36; Chew等^[20]研究纳入662例HIV感染者,其中HSI>36者382例(58%),均明显高于本研究初治HIV感染者的MAFLD患病率。故笔者建议,HIV感染者接受3TC/EFV/TDF治疗后,至少36个月内行1次腹部彩超排查有无新发MAFLD,特别是BMI、血脂异常的HIV感染人群。

尿酸代谢方面,本研究发现无论是否合并MAFLD,接受36个月3TC/EFV/TDF治疗后,患者尿酸水平及尿酸>420 μmol/L的人数占比均较前明显下降,包括在基线时尿酸水平>420 μmol/L的患者,此结果与既往Liu等^[13]研究不一致,其研究结果显示,接受3TC/EFV/TDF治疗后的高尿酸血症人群百分比下降不显著。原因可能是该研究的样本人群局限于男性患者,且样本量较小(n=61)。此外, Lee等^[21]研究认为,使用TDF可显著增加近端肾小管功能障碍的风险,进而引起低尿酸血症。值得注意的是,NSS(NAFL Screening Score)模型使用尿酸等指标预测脂肪性肝病发病风险^[22],故应用此模型评估HIV感染者可能会受到TDF降低血尿酸效应的干扰。

本研究仍存在一定的局限性。首先,缺乏患者治疗后复查腹部彩超的相关资料。其次,本研究样本量较小,且未涉及其他类型用药方案。因此,未来需要纳入更多的抗逆转录病毒药物方案,并扩大样本量进一步研究。

伦理学声明: 本研究方案于2023年11月29日经由武汉大学中南医院伦理委员会审批,批号:临研伦2023266K,所纳入患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 朱顶负责文章的构思和设计, 数据统计学分析, 查阅文献, 撰写论文, 修订论文; 朱顶、李瑞雪负责收集资料; 柯亨宁负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] BEKKER LG, BEYRER C, MGODI N, et al. HIV infection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9: 42. DOI: 10.1038/s41572-023-00452-3.

[2] GAWRIEH S, LAKE JE, DEBROY P, et al. Burden of fatty liver and hepatic fibrosis in persons with HIV: A diverse cross-sectional US multicenter study[J]. *Hepatology*, 2023, 78(2): 578-591. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000313.

[3] KRISHNAN A, SIMS OT, SURAPANENI PK, et al. Risk of adverse cardiovascular outcomes among people with HIV and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *AIDS*, 2023, 37(8): 1209-1216. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003537.

[4] YU NW, LI MQ, CHEN C, et al. Prevalence and influencing factors of non-alcoholic fatty liver disease in naïve patients with HIV/AIDS from 2022 to 2023[J]. *Chin J AIDS STD*, 2024, 30(6): 607-611. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2024.06.09.
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(6): 607-611. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2024.06.09.

[5] PANG XL, ZENG YQ, WANG D, et al. Investigation on metabolic levels of antiretroviral-naïve HIV-infected patients[J]. *Infect Dis Inf*, 2021, 34(1): 63-66, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.01.011.
逢晓莉, 曾永秦, 汪笛, 等. 初治HIV感染者代谢水平的调查研究[J]. *传染病信息*, 2021, 34(1): 63-66, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.01.011.

[6] WANG X, LIU A, LI ZC, et al. Changes in blood lipid levels and influencing factors among treatment-naïve adult male HIV/AIDS patients following BIC/FTC/TAF vs. 3TC+EFV+TDF[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(12): 1447-1452. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003147.

[7] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024) [J]. *J Prac Hepatol*, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

[8] LEE JH, KIM D, KIM HJ, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(7): 503-508. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.002.

[9] WANG JH, XU CF, XUN YH, et al. ZJU index: A novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16494. DOI: 10.1038/srep16494.

[10] CHEN J, MAO XY, DENG MM, et al. Validation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) related steatosis indices in metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and comparison of the diagnostic accuracy between NAFLD and MAFLD[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(4): 394-401. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002497.

[11] SUN LQ, HE Y, XU LM, et al. Higher risk of dyslipidemia with coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide than efavirenz, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate among antiretroviral-naïve people living with HIV in China[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2022, 91(S1): S8-S15. DOI: 10.1097/QAI.00000000000003040.

[12] SHENGIR M, LÉBOUCHE B, ELGRETLI W, et al. Switch to a raltegravir-based antiretroviral regimen in people with HIV and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial[J]. *HIV Med*, 2024, 25(1): 135-142. DOI: 10.1111/hiv.13531.

[13] LIU DF, ZHANG XY, KANG J, et al. Gradual increasing dyslipidemia in treatment-naïve male patients with human immunodeficiency virus and treated with tenofovir plus lamivudine plus efavirenz for 3 years[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 135. DOI: 10.1186/s13098-021-00756-y.

[14] GWAG T, MENG ZJ, SUI YP, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz activates PXR to induce hypercholesterolemia and hepatic steatosis[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5): 930-940. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.038.

[15] KALLIGEROS M, VASSILOPOULOS A, SHEHADEH F, et al. Prevalence and characteristics of nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis in people living with HIV monoinfection: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(7): 1708-1722. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.001.

[16] PRAMUKTI H, YUNIHASTUTI E, GANI RA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease among people living with HIV on long-term antiretroviral therapy in Indonesia: Prevalence and related factors[J]. *SAGE Open Med*, 2024, 12: 20503121241292678. DOI: 10.1177/20503121241292678.

[17] YENDEWA GA, KHAZAN A, JACOBSON JM. Risk stratification of advanced fibrosis in patients with human immunodeficiency virus and hepatic steatosis using the fibrosis-4, nonalcoholic fatty liver disease fibrosis, and BARD scores[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2024, 11(2): ofae014. DOI: 10.1093/ofid/ofae014.

[18] MENG R, WANG H, SI ZK, et al. Analysis of factors affecting nonalcoholic fatty liver disease in Chinese steel workers and risk assessment studies[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 123. DOI: 10.1186/s12944-023-01886-0.

[19] NAVARRO J, CURRAN A, RAVENTÓS B, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in a multicentre cohort of people living with HIV in Spain[J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 110: 54-61. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.01.028.

[20] 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.

[21] LEE JH, PARK JY, YANG SJ, et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir with hepatitis B immunoglobulin in liver transplant patients[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(8): 818-825. DOI: 10.1111/jvh.13291.

[22] ZHOU YJ, ZHOU YF, ZHENG JN, et al. NAFL screening score: A basic score identifying ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475: 44-50. DOI: 10.1016/j.cca.2017.09.020.

收稿日期: 2025-05-14; 录用日期: 2025-06-16

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHU D, LI RX, KE HN. Changes in metabolic markers and the risk of new-onset metabolic associated fatty liver disease in previously untreated patients with HIV infection after lamivudine/efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate treatment [J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2294-2299.
朱顶, 李瑞雪, 柯亨宁. 初治HIV感染者接受拉米夫定/依非韦仑/替诺福韦治疗后的代谢相关指标变化及新发代谢相关脂肪性肝病风险评估[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2294-2299.