

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH251206

中国成人人类免疫缺陷病毒(HIV)感染合并代谢相关脂肪性肝病的管理专家共识

江苏省医学会感染病学分会艾滋病学组, 南京市第二医院(南京中医药大学附属南京医院), 中国性病艾滋病防治协会 HIV 合并肝病专业委员会

通信作者: 魏洪霞, njyy019@njucm.edu.cn; 蔡卫平, gz8hcwp@126.com

摘要: 随着抗病毒治疗的普及, 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者的寿命明显延长, 代谢相关脂肪性肝病(MASLD)成为该群体常见且严重的健康负担。AIDS合并MASLD具有独特的病理生理特征, cART药物使用进一步增加了疾病管理的复杂性。现有MASLD指南未充分考虑HIV/AIDS患者的特殊性。本共识针对AIDS合并MASLD的诊疗制定标准化建议, 强调早期筛查、高危人群识别、个体化风险评估以及多学科协作管理, 旨在改善HIV/AIDS患者长期预后, 减少肝病进展及相关并发症风险。

关键词: 艾滋病病毒感染者/艾滋病患者; 代谢相关脂肪性肝病; 脂肪性肝病; 抗逆转录病毒治疗

基金项目: 江苏省传染病医学创新中心(CXZX202232); 江苏省卫健委课题面上项目(M2022030); 南京市医学重点科技发展项目(ZKX22040)

Consensus on the management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease among Chinese adults with HIV infection

HIV/AIDS Group of Infectious Diseases Branch of Jiangsu Medical Association; The Second Hospital of Nanjing (Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine); Specialty Committee on HIV and Liver Diseases, Chinese Association of STD&AIDS Prevention and Control

Corresponding authors: WEI Hongxia, njyy019@njucm.edu.cn; CAI Weiping, gz8hcwp@126.com

Abstract: Life expectancy of people living with HIV (PLWH) has markedly increased due to the widespread use of combination antiretroviral therapy (cART). However, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a prevalent and severe comorbidity in this population. PLWH with MASLD exhibit distinct pathophysiological features, and disease management is further complicated by the long-term exposure to cART. Existing MASLD guidelines have not fully addressed the unique characteristics of PLWH. This expert consensus aims to provide standardized recommendations for the screening, diagnosis, and management of MASLD in PLWH, with an emphasis on early detection, identification of high-risk populations, individualized risk assessment, and multidisciplinary care to improve long-term outcomes and reduce the risk of liver disease progression and associated complications.

Key words: HIV/AIDS; Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Steatotic Liver Disease; Combination Antiretroviral Therapy

Research funding: Supported by Jiangsu Provincial Center for Infectious Disease Medicine Innovation (CXZX202232); General Project of Jiangsu Provincial Health Commission (M2022030); Nanjing Medical Key Science and Technology Development Project (ZKX22040)

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染及其导致的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是全球范围内严重威胁人类健康的重大公共卫生和社会问题。根据联合国艾滋病规划署(Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS)的最新数据,截至2024年,全球约有4 080万HIV感染者,其中2024年新增感染人数约130万^[1]。随着联合抗逆转录病毒治疗(combination antiretroviral therapy, cART)的广泛应用,HIV/AIDS患者的生存期显著延长,慢性非艾滋病定义性疾病逐渐成为其主要健康负担^[2-4]。值得关注的是,肝病已成为HIV/AIDS患者的主要死因之一,在某些地区甚至超过心血管疾病^[5]。代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD),过去称为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),已超越病毒性肝炎,成为HIV/AIDS患者中最常见的慢性肝病类型之一^[6]。MASLD不仅影响HIV/AIDS患者的肝脏健康,还显著增加心血管疾病、慢性肾病、恶性肿瘤及全因死亡的风险^[7-9]。

近期,国内已更新MASLD的防治指南^[7],为MASLD的诊疗提供了规范化依据。然而,现有指南主要面向一般人群,尚未充分考虑HIV/AIDS患者特有病理生理特征和治疗背景,在实际临床应用中存在一定局限性。具体而言,MASLD在HIV/AIDS患者中的临床认知仍显不足,相关的早期筛查、风险分层、评估工具与干预路径尚未形成标准化流程。此外,传统用于普通人群的无创诊断方法(如肝纤维化评分模型、瞬时弹性成像等),在HIV/AIDS患者人群中是否具有同等准确性和适用性,仍缺乏高质量证据支持。cART药物可能影响代谢状态与肝脂质积聚,进一步增加了MASLD在HIV/AIDS患者人群中表现的异质性和管理的复杂性。

在此背景下,《中国成人人类免疫缺陷病毒(HIV)感染合并代谢相关脂肪性肝病的管理专家共识》(以下简称《共识》)聚焦HIV/AIDS患者合并MASLD的全程管理,旨在构建以循证医学为基础、兼顾HIV感染特殊性的诊疗框架。通过明确高危人群识别策略、规范多模态评估技术、制定个体化综合干预方案(涵盖cART方案调整、代谢共病管理及肝病靶向治疗),并推动感染科、肝病科、内分泌科等多学科协作,最终实现降低肝病进展风险、改善患者长期预后的核心目标。《共识》中提及的证据和推荐意见基本按照GRADE(grading of recommendations, assessment, development, and evaluation)系统进行(表1)。

表1 改良的推荐意见的证据质量和推荐强度
Table 1 Evidence quality and recommendation strength for the modified recommendations

证据	概念
证据质量	
A(高质量)	进一步研究不可能改变对该诊断或疗效评估结果的可信度
B(中等质量)	对观察值有中等程度信心,真实值有可能接近观察值,但仍存在两者不同的可能性
C(低质量)	对观察值的确信程度有限,真实值可能与观察值不同
推荐强度	
1(强推荐)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
2(弱推荐)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

1 相关术语

脂肪性肝病(steatotic liver disease, SLD)是指影像学表现为弥漫性脂肪肝,或病理学表现为以大泡或大泡为主的显著肝细胞脂肪变性为主要特征的、多因素复杂作用所致的高度异质性疾病。MASLD、酒精性肝病(alcohol-related liver disease, ALD)、以及代谢与酒精相关性肝病(metabolic alcohol-associated liver disease, MetALD)是SLD最常见的病因。MASLD定义为肝脂肪变性(肝细胞内脂肪蓄积 $\geq 5\%$),同时合并至少1项代谢风险因素(表2),且排除其他明确致病因素^[7-9]。MASLD病谱包括以下4个逐渐进展的临床分型:(1)代谢相关脂肪肝(metabolic dysfunction-associated steatotic liver, MASL): MASLD的早期阶段,影像学或肝活检病理学证实肝脂肪变性累及 $\geq 5\%$ 的肝组织;(2)代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH): 在肝脂肪变性基础上,病理学证实存在小叶内炎症和肝细胞气球样变性;(3)代谢相关脂肪性肝纤维化: MASLD患者出现F2~F3级肝纤维化;(4)代谢相关脂肪性肝硬化: MASLD患者进展至肝硬化阶段^[7-9]。

ALD是指长期饮酒导致的SLD,其诊断标准为女性每周酒精摄入量超过140 g,男性超过210 g。MetALD是新提出的临床亚型,指在满足MASLD诊断标准的基础上,酒精摄入量介于女性每日20~50 g、男性每日30~60 g之间,但尚未达到ALD的诊断标准。尽管MetALD与MASLD具有相似的心血管代谢风险因素患病率,但研究表明,MetALD患者的全因死亡风险更高,提示其为预后较差的独立疾病亚型。因此,MASLD的诊疗建议并不能直接适用于MetALD人群^[10]。除了ALD和MetALD,其他因素如某些药物(包括糖皮质激素、他莫昔芬和胺碘酮

表2 MASLD定义中的心血管代谢风险因素^[7]
Table 2 Cardiometabolic Risk Factors in the MASLD Definition^[7]

术语	定义
超重或肥胖	体重指数: $\geq 24.0 \text{ kg/m}^2$, 或腰围: $\geq 90 \text{ cm}$ (男性) 和 85 cm (女性), 或体脂肪含量和体脂百分比超标
糖尿病前期或2型糖尿病	糖尿病前期: 空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$, 或糖负荷后2 h血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$, 或HbA1c $\geq 5.7\%$, 或糖尿病: 空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$, 或糖负荷后2 h血糖 $\geq 11.0 \text{ mmol/L}$, 或HbA1c $\geq 6.5\%$, 或确诊2型糖尿病并接受降糖治疗
高甘油三酯血症	空腹血清甘油三酯: $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$, 或正在接受降脂治疗
低高密度脂蛋白胆固醇血症	血清高密度脂蛋白: $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ (男性) 和 1.3 mmol/L (女性), 或正在接受降脂治疗
高血压病	动脉血压: $\geq 130/85 \text{ mmHg}$, 或 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 正在接受降压治疗

等)、基因3型HCV感染、肝豆状核变性、脂肪代谢紊乱(如cART药物引起的脂肪重分布)、妊娠及营养不良等,也可能导致脂肪肝的发生。值得注意的是,正如其他肝脏疾病一样,SLD的多重病因可同时存在于同一个体,且这些因素可能会影响病程的发展和反应。特别是,MASLD可能加速ALD和慢性乙型肝炎患者肝病的进展,并协同诱导肝硬化或肝细胞癌的发生^[7-11]。

2 流行病学

流行病学调查数据显示,超过95%的NAFLD患者也符合MASLD诊断标准,因此关于NAFLD的流行病学数据亦适用于MASLD^[12]。营养过剩及运动过少导致肥胖、代谢综合征、以及2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),是MASLD的主要传统风险因素^[13]。一项荟萃分析结果表明,HIV/AIDS患者汇总的NAFLD患病率为33.9%,显著肝纤维化为12%。在有肝活检的研究中,非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的患病率为48.77%,显著肝纤维化的患病率为23.34%^[14]。美国一项横断面研究发现,约50%的HIV/AIDS患者合并脂肪肝,其中NAFLD占90%。不过,在该项研究中NAFLD更多的传统风险因素[如T2DM和体重指数(body mass index, BMI)]有关,而与cART和CD4细胞计数无关^[15]。欧洲HIV/AIDS患者队列中,约2/3的HIV/AIDS患者合并NAFLD,约10%合并进展性肝纤维化。该队列共发现了高CD4细胞计数、低高密度脂蛋白以及高甘油三酯血症等7个NAFLD的风险因素^[16]。最近一项来自覆盖中、低收入国家的横断面研究发现脂肪肝和肝纤维化的患病率分别为28.4%和7.6%。该研究中脂肪肝的风险因素除了包括超重/肥胖、T2DM以及血脂异常等传统风险因素外,也包括cART药物如司他夫定的长期暴露^[17]。来自荷兰的HIV/AIDS患者队列数据表明,脂肪肝的总体患病率为37.7%,在“瘦人”和超重/肥胖的HIV/AIDS患者人群中的患病率分别为19.7%和54.0%;肝纤维化的总体患病率

为9.0%,在“瘦人”和超重/肥胖的HIV/AIDS患者人群中的患病率分别为5.9%和12.0%。在“瘦人”中,脂肪肝主要与HIV相关因素(如CD4细胞和CD8细胞计数,具体的cART药物)有关,然而在超重/肥胖的HIV/AIDS患者中,未观察到这些关联^[18]。

国内上海地区一项主要针对接受cART的HIV/AIDS患者的流行病学调查显示,该人群MASLD患病率达34.9%。主要风险因素包括:转氨酶水平升高、总胆固醇增高以及腰围-身高比超标等代谢指标异常^[19]。北京协和医院的HIV/AIDS患者队列中,MAFLD的患病率超过50%;高CD4细胞计数、转氨酶水平升高以及超重/肥胖与MAFLD相关^[20]。南京地区的一项流行病学调查发现,HIV感染初治人群MASLD的患病率为29.8%;甘油三酯升高、高密度脂蛋白胆固醇降低以及肝脂肪变性指数评分增加是MASLD主要风险因素^[21]。国内一项多中心前瞻性队列研究显示,未经抗病毒治疗的HIV感染者代谢综合征患病率为16.9%。研究发现合并代谢综合征的患者更易出现多器官代谢异常,主要表现为肝酶异常和肾功能损害等,这一结果不仅证实了HIV/AIDS患者人群代谢紊乱的高发生率,更揭示了代谢综合征与MASLD之间的密切关联,为临床综合管理提供了重要依据^[22]。

推荐意见1: MASLD是HIV/AIDS患者常见的慢性进展性肝病,应加强筛查和防治(B1)。

推荐意见2: HIV/AIDS患者合并MASLD的风险评估需同时关注肥胖、T2DM、代谢综合征组分等传统代谢因素和cART相关因素(B1)。

推荐意见3: HIV/AIDS患者合并肥胖、T2DM、代谢综合征组分、转氨酶增高等高风险因素,需筛查MASLD(B1)。

3 HIV/AIDS患者人群合并MASLD预后

当前关于HIV/AIDS患者合并MASLD的预后数据有限,主要证据来源于非HIV感染者。MASLD与心血管

代谢因素相互影响,共同促进全身多系统器官代谢相关疾病的发病。MASLD的预后主要与心血管事件和非肝恶性肿瘤有关,合并进展期纤维化时肝脏相关事件(肝失代偿、肝细胞癌、肝移植或肝脏相关病死)显著增多^[7]。MASLD患者的非致死性心血管疾病[风险比(HR)=1.40]、冠心病[比值比(OR)=1.33]、心力衰竭(OR =1.5)、慢性肾病(HR =1.43)、T2DM(HR =2.19)及其相关糖尿病周围多发性神经病变(HR =2.48)以及阻塞性睡眠呼吸暂停(HR =2.22)的发病风险显著升高^[8]。相反,存在多种心血管代谢风险因素会显著增加肝损伤进展和发生重大不良肝脏结局的风险^[23-24]。在未通过肝活检诊断的NAFLD队列中,全因死亡率为12.60/1 000人年[95%置信区间(95% CI):6.68/1 000人年~23.67/1 000人年];心脏原因特异性死亡率为4.20/1 000人年(95% CI :1.34/1 000人年~7.05/1 000人年);肝外癌症特异性死亡率为2.83/1 000人年(95% CI :0.78/1 000人年~4.88/1 000人年);肝脏特异性死亡率为0.92/1 000人年(95% CI :0.00/1 000人年~2.21/1 000人年)^[25]。当存在NASH时,肝脏相关死亡率和总体死亡率分别为15.44(11.72~20.34)/1 000人年和25.6(6.3~103.8)/1 000人年^[26]。

推荐意见4: HIV/AIDS患者合并MASLD时,需要同时监测肝脏相关并发症(如进展性肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌)以及代谢相关并发症(如T2DM、心血管疾病、以及慢性肾脏疾病等)的发生发展情况(C1)。

4 诊断与评估

诊断MASLD需要排除过量饮酒(每周乙醇摄入量男性 ≥ 210 g,女性 ≥ 140 g)、基因3型HCV感染、以及肝豆状核变性等其他原因导致的脂肪肝,且需要至少合并1项心血管代谢风险因素(表2)。肝脂肪变性可通过组织病理学或影像学方法进行诊断,其中病理学诊断标准为 $\geq 5\%$ 肝细胞呈现大泡性或大泡为主性脂肪变,若同时存在肝细胞气球样变及小叶炎症则定义为MASH^[7]。尽管肝活检仍是MAFLD诊断和分期的金标准,能够准确评估肝细胞脂肪变性、气球样变、炎症程度和纤维化分期等重要病理特征,但其临床应用受到侵入性操作风险、较高成本和资源限制等因素的影响。因此,肝活检主要适用于特定临床场景:一是MASLD新药研发和无创检测技术的临床验证研究;二是当多种无创检测结果不一致或与临床表现不符时的鉴别诊断;三是合并多种肝损伤因素或存在不典型表现(如自身抗体阳性、持续肝酶异常等)的疑难病例评估;四是减重代谢手术前的综合评估。临床实践中

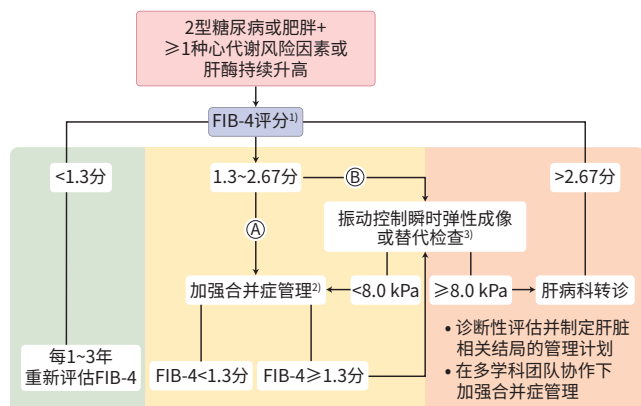
需谨慎权衡肝活检的风险与获益,合理选择适应证^[7]。

目前已开发出多种影像学技术用于评估肝组织的脂肪变性,主要包括B超检查、基于振动控制瞬时弹性成像(transient elastography, TE)的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)(FibroScan检测系统)和磁共振技术质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction, MRI-PDFF)^[27]。腹部B超检查因其成本低廉且普及性高,目前是诊断肝脂肪变性的一线影像学手段。尽管B超检查在临床实践中应用广泛,但其对轻度脂肪变性的敏感性不足(尤其合并肥胖症患者),且仅能对脂肪变性严重程度进行半定量主观评估^[27]。CAP可以作为一个连续性反映肝脂肪变性的参数来评估和监测肝脂肪变性程度,其诊断轻(S1)、中(S2)和重度(S3)肝脂肪变性的最佳界值分别为248 dB/m、268 dB/m和294 dB/m^[7, 28]。FibroTouch系统的超声衰减参数(ultrasound attenuation parameter, UAP)与FibroScan的CAP值相近,UAP诊断S1、S2和S3的界值分别为244 dB/m、269 dB/m和296 dB/m^[29]。MRI-PDFF诊断脂肪肝的敏感性高于B超和CAP,然而其检测成本高、可及性低等缺点限制其推广应用^[30-31]。

对于诊断MASLD的患者,需要进一步评估纤维化的程度。用于评估肝纤维化程度的非侵入性方法主要基于血液成分的检测或影像学检查,而后者多反映的是组织的力学特性。相较于单一肝酶指标,将血液检测结果与人体测量学数据相结合,能更准确地预测肝纤维化的程度。目前已开发出多种无创非侵入性评分工具,例如FIB-4评分^[32]、NAFLD纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS)^[33]、天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)^[34]等,其中FIB-4评分是被验证最多、应用最广泛的一种,在识别低风险晚期纤维化患者方面优于其他评分方法。根据FIB-4界值(<1.3 ; >2.67)可以初步评估NAFLD患者进展期纤维化的低、中、高风险。FIB-4风险等级的变化(如从低风险 <1.3 上升至中风险 $1.3 \sim 2.67$,再进一步至高风险 >2.67)也可用于动态评估疾病的临床进展^[7, 35-36]。基于TE的肝硬度检测(liver stiffness measurement, LSM)准确性优于FIB-4评分,但易收到非空腹状态、重度肥胖、血清谷丙转氨酶显著升高等因素的影响,LSM <8.0 可初步排除进展性肝纤维化^[7, 35-36]。

研究表明,LSM和FIB-4诊断进展期纤维化的受试者操作特征曲线下面积(area under the receiver operating

curve, AUC)分别为0.85和0.76。采用双重临界值的标志物序贯检测策略可减少肝活检的需求。采用FIB-4分界值(<1.3 ; ≥ 2.67)联合LSM分界值(<8.0 ; ≥ 10.0 kPa)以排除或确认进展性肝纤维化的策略,其敏感度和特异度分别为66%和86%,约有33%的患者仍需依赖肝活检以明确最终诊断。而采用FIB-4分界值(<1.3 ; ≥ 3.48)联合LSM分界值(<8.0 ; ≥ 20.0 kPa)用于排除进展性肝纤维化或诊断肝硬化时,敏感度为38%,特异度为90%,仅有19%的患者需行肝活检^[37]。目前国内外指南推荐基于FIB-4和LSM对MASLD进行分级管理(图1)。



注:1)FIB-4阈值适用于年龄 ≤ 65 岁者(年龄 >65 岁:FIB-4下限值为2.0分);2)例如生活方式干预、合并症治疗(如胰高血糖素样肽-1受体激动剂)、减重手术;3)例如磁共振弹性成像、剪切波弹性成像、增强肝纤维化检测。①和②为可选方案,具体选择取决于患者病史、临床背景及当地医疗资源。

图1 进展性肝纤维化和肝脏结局风险的无创评估策略^[8]

Figure 1 Non-invasive assessment strategies for the risk of progressive liver fibrosis and liver outcomes^[8]

推荐意见5:诊断MASLD基于以下3个标准:(1)影像学诊断脂肪肝和/或肝活检发现至少5%肝细胞大泡性脂肪变性;(2)存在1项及以上心血管代谢风险因素;(3)排除过量饮酒、营养不良、肝豆状核变性等可能导致脂肪肝的其他原因(B1)。

推荐意见6:超声显像是影像学诊断脂肪肝的首选方法(B1)。

推荐意见7:基于TE的CAP/UAP和LSM可以用脂肪肝和肝纤维化的无创诊断与评估(B1)。

推荐意见8:推荐联合FIB-4和TE对MASLD进行分级管理。采用FIB-4指数进行初筛;若存在纤维化疑虑或判定为高风险人群,则建议进一步采用TE进一步明确纤维化分期(B1)。

推荐意见9:FIB-4 >2.67 或LSM ≥ 8.0 kPa的患者需要肝病专科和AIDS专科共同管理(B1)。

5 治疗

AIDS合并MASLD的管理需强调多学科协作,有效的管理依赖于感染科、肝病科、内分泌科、心血管内科、营养科及临床药学等多学科团队的深度协作。理想治疗方案不仅需有效改善肝脂肪沉积及损伤,更应同步干预与MASLD密切相关的代谢紊乱和心血管风险,同时需特别关注cART的代谢安全性优化。基于此,以饮食结构调整、体重控制及科学设计的运动方案为核心的生活方式干预始终是疾病管理的基石,且需同步优化cART方案,避免加剧胰岛素抵抗或脂质代谢紊乱的药物。这种多靶点干预模式通过改善胰岛素抵抗、调控脂质代谢稳态、减轻全身性炎症反应及精准cART药物选择,对肝内病理进程、HIV控制与肝外代谢-心血管结局产生协同获益。

5.1 综合生活方式干预

生活方式干预及减重能够以剂量依赖的方式减少肝脂肪含量、缓解脂肪性肝炎、逆转肝纤维化,并有效提高患者的生活质量,减重幅度越大,获益越显著。一项采用组织学终点的严格干预性研究表明,体重降低5%以上可有效减少肝脂肪含量;降低7%~10%可显著改善肝脏炎症;而要实现肝纤维化的逆转,则通常需要减重达到或超过10%^[38]。MASLD患者即使是BMI正常也需适当减重。一项随机对照试验表明,一半的非肥胖的MASLD患者体重降低3%~5%即可实现MAFLD的缓解。在瘦型MASLD患者中,体重减轻与脂肪肝缓解之间同样存在剂量依赖关系^[39-40]。

5.1.1 饮食 目前已有多种饮食方式被证实可帮助减重并改善MASLD相关代谢异常。低碳水化合物饮食与低脂饮食均有利于减少肝脂肪含量及改善相关生化指标^[41-42]。荟萃分析发现低碳水化合物饮食在改善肝脂肪含量方面优于低脂饮食^[43]。能量限制程度与患者体重下降和肝功能改善之间有量效关系。每天减少500~1000 kcal能量有助于体重的逐渐下降以及肝脂肪变性的改善^[7]。地中海饮食因富含多不饱和脂肪酸、膳食纤维及抗氧化物质,不仅有助于降低肝脂肪含量,同时对心血管代谢健康具有额外益处^[44-45]。时间限制饮食(又称间歇性禁食)是一种新兴饮食干预方式,强调在特定时间窗口内摄入全部日常热量。一项荟萃分析表明,间歇性禁食可降低MASLD患者的体重,并改善其转氨酶水平、肝脂肪变性和肝纤维化程度^[46]。为了便于实施和长期坚持,制定饮食干预策略时应充分考虑患者的个体偏好、临床情况、文化背景及经济条件。

5.1.2 运动干预 久坐行为已被证实是MASLD的独立风险因素^[47]。即使不伴随饮食干预或明显体重减轻,单纯通过运动也可有效减少MASLD患者的肝脂肪堆积^[48-49]。尽管高强度间歇训练所需的时间和能量投入通常更少,其在减少肝脂肪方面的效果与中等强度持续性运动相当^[50]。研究发现,阻力训练相比有氧训练更有利于减轻肝脂肪含量,但最优方式可能为二者的结合^[43,51]。每周150 min快走持续3个月以上可使MASLD患者肝脂肪含量降低30%以上^[48]。

5.1.3 行为干预 建议HIV/AIDS患者避免吸烟、饮酒、熬夜、不规律进食、夜间进餐以及久坐等不良生活习惯。鼓励适量饮用咖啡以降低进展期肝病及肝细胞癌风险^[7]。此外,建议借助心理咨询师、康复师和数字健康平台协助患者持续改善生活方式。

推荐意见 10:调整生活方式和降低体重是AIDS合并MASLD患者治疗的基石(B1)。

推荐意见 11:对于合并MASLD的HIV/AIDS患者,建议优先选择地中海饮食模式,严格限制超加工食品(如高糖、高脂食品)及含糖饮料的摄入(B1)。

推荐意见 12:AIDS合并MASLD患者,应避免吸烟、饮酒以及久坐等不良行为(C1)。

推荐意见 13:AIDS并MASLD患者,应该尽可能增加体力活动,建议每周进行150~200 min中等强度的有氧运动,分为3~5次完成。个性化运动处方可以增加体育锻炼的安全性和治疗效果(B1)。

5.2 肝病的管理 目前针对MASH的药物仍旧是非常有限的。Resmetirom是一种口服活性、肝脏靶向的甲状腺激素受体激动剂,对 $\beta 1$ 受体具有高度选择性。一项针对非肝硬化性MASH的注册性Ⅲ期临床试验的结果证实Resmetirom治疗52周后肝脏炎症和纤维化得到改善^[52]。美国食品药品监督管理局已批准Resmetirom治疗合并显著纤维化的NASH。维生素E是一种脂溶性维生素,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡特性。补充维生素E的应用能够改善肝脏的生化指标和组织病理学指标,但长期补充维生素E的风险(比如前列腺癌)仍有待评估^[53-54]。熊去氧胆酸是一种天然胆汁酸,具有广泛的肝脏保护作用,但其缺乏改善组织学炎症的证据^[55]。奥贝胆酸是一种口服合成的鹅去氧胆酸类似物,其作为法尼醇X受体激动剂的效力强于天然胆汁酸。尽管在临床实验中证实奥贝胆酸可以逆转纤维化,但瘙痒等不良反应发生率偏高,限制其在临床中的推广应用^[56]。临床常用的肝脏保护药物(如多烯磷脂酰胆碱、甘草酸类制剂、水飞蓟素、双环醇及还原型谷胱甘肽等)在改善NAFLD

患者血清转氨酶等生化指标方面显示出一定疗效,但都无肝组织学获益的足够证据^[7]。

5.3 合并症的管理 MASLD患者常合并多种全身性代谢紊乱和心血管并发症,需通过多学科团队协作综合管理体重、血压、血脂及血糖等风险因素。管理这些合并症时,可以优先选择有潜在肝脏获益的药物;其中,T2DM治疗药物在这一领域的疗效证据正在快速积累。无论是否合并T2DM,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂吡格列酮均可改善MASLD患者的胰岛素抵抗、肝生化和组织学指标,但目前仍缺乏大样本随机对照试验的循证支持^[57]。多项研究报道了达格列净、恩格列净和卡格列净等钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)在降低肝脂肪含量、改善血清转氨酶水平以及无创性纤维化评分方面的获益^[58-60]。然而,但此类药物对肝脏炎症和纤维化的组织学改善作用仍缺乏充分证据。伊格列净(ipragliflozin)与托格列净(tofogliflozin)能够改善MASLD的肝脏病理学表现。然而,由于受试者数量有限,这一结论的可靠性仍需更大规模研究验证。小样本和非对照临床研究提示二甲双胍可改善肝生化指标和胰岛素抵抗,目前仍缺乏二甲双胍直接改善MASH患者肝组织学指标的证据^[61]。回顾性研究发现二甲双胍的长期使用可降低MASLD患者的全因死亡以及肝细胞癌发生率^[62-63]。

胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)类药物的问世是T2DM管理的重大突破。在降低血糖的同时,GLP-1RA(代表性药物司美格鲁肽、利拉鲁肽)可以降低心血管事件风险、慢性肾脏疾病进展、减轻体重以及改善胰岛素抵抗^[64]。一项Ⅱ期随机对照试验表明,司美格鲁肽可以缓解MASH患者的肝脏炎症,但不能改善肝纤维化^[65]。最近一项在HIV/AIDS患者中开展的小样本、单臂、开放标签的临床研究证实,司美格鲁肽具有良好疗效和耐受性,能有效减少肝脂肪含量并改善代谢指标^[66]。司美格鲁肽也能降低HIV/AIDS患者的炎症指标^[67]。替尔泊肽是一种新型葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)/GLP-1RA双重激动剂。在近期一项针对合并中度或重度肝纤维化的MASH患者开展的Ⅱ期临床试验中,52周的替尔泊肽治疗显著促进了MASH的缓解^[68]。双受体激动剂司伏鲁肽(survodutide)的2期临床试验中同样发现该类物质可以有效缓解MASH^[69]。

最后,也可以通过手术来控制体重。减重与代谢手术的机制是通过缩小胃容积和/或缩短小肠有效长度,以

达到限制摄食量和/或减少营养吸收,从而减轻体重,此类手术同时可有效改善甚至缓解肥胖症相关疾病^[70]。对于18~70周岁的成年人,国内肥胖症诊疗指南推荐的手术适应证包括:(1)BMI ≥ 32.5 kg/m²,或者BMI ≥ 27.5 kg/m²合并T2DM(无论T2DM内科治疗是否有效);(2)BMI ≥ 27.5 kg/m²且 < 32.5 kg/m²,内科减重无效,或者合并肥胖症相关其他疾病,内科治疗无效;(3)BMI ≥ 25.0 kg/m²且 < 27.5 kg/m²,且合并T2DM,内科强化治疗血糖控制不能达标,如进行手术治疗探索,需经伦理委员会正式批准研究方案,并充分知情同意^[70]。最近一项开放标签、多中心、随机对照试验发现,减重与代谢手术在治疗NASH方面比生活方式干预和优化药物治疗更有效^[71]。需注意的是,手术导致的胃容积减小、胃酸改变、胃肠动力变化、肠肝循环重构及胆汁酸代谢异常等系列生理改变,可能影响cART药物的药代动力学参数^[72]。一项小样本回顾性队列研究提示,对于接受稳定cART的HIV/AIDS患者,减重及代谢手术是一种有效的体重管理和血脂控制策略,且未发现其与不良病毒学结局存在明确关联^[73]。

推荐意见 14: 针对AIDS合并MASLD患者常见的并发症,包括肥胖症、2型糖尿病、血脂异常、高血压及心血管疾病,建议由相关专科医师或全科医师规范管理(C1)。

推荐意见 15: AIDS合并MASLD患者中,T2DM的治疗优先选择GLP-1RA(或GIP/GLP-1RA双重激动)、SGLT-2抑制剂、吡格列酮、以及二甲双胍等对肝脏有潜在获益的药物(B1)。

推荐意见 16: AIDS合并MASLD患者中,若生活方式干预后BMI仍 ≥ 24.0 kg/m²,可选择GLP-1RA(或GIP/GLP-1RA双重激动)来控制体重(B1)。

推荐意见 17: 符合减重与代谢手术标准的AIDS合并MASLD患者可以考虑应用代谢手术治疗MASH和纤维化(B2)。

5.4 cART方案优化 AIDS合并MASLD患者的cART需兼顾病毒学抑制、肝脏安全性及代谢优化。

第一代核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)如扎西他滨、去羟肌苷、司他夫定和齐多夫定因线粒体毒性已停用,这类药物可导致乳酸堆积、脂质氧化障碍并促进肝脂肪变性^[74-75]。拉米夫定和恩曲他滨代谢影响较小,而替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)在血脂和体重控制方面可能优于替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide, TAF),但需权衡骨肾安全性^[76-79]。第一代非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI),如奈韦拉平和依非韦伦与肝损伤和代

谢紊乱相关,其中依非韦伦可导致肝细胞脂质积累^[80-81]。临床研究显示,依非韦伦相关的体重增加幅度小于整合酶链转移抑制剂(integrase strand transfer inhibitor, INSTI),提示其对脂肪肝的影响较复杂^[82-83]。新一代NNRTI(利匹韦林、多拉韦林、艾诺韦林)代谢安全性更优。利匹韦林在实验研究中表现出抗炎和肝保护作用,临床上也显示其对血脂的不良影响小于依非韦伦^[84-85]。多拉韦林和艾诺韦林在随机对照研究中均证实能改善血脂谱,提示其在MASLD患者中的潜在优势^[86-90]。蛋白酶抑制剂类药物则普遍伴随血脂异常和脂肪沉积风险,虽新一代蛋白酶抑制剂类有所改善,但利托那韦仍显著增加代谢负担。临床数据表明,达芦那韦的代谢安全性优于洛匹那韦,但劣于新一代NNRTI^[91-95]。

多项研究报道了使用INSTI(尤其是多替拉韦和比克替拉韦)和/或TAF后可能出现体重增加的现象^[96-99]。也有数据支撑,启动INSTI或TAF后的体重增加现象可能源于对TDF体重抑制效应的解除,而非药物直接作用^[100-102]。需要注意的是,新近研究提示INSTI相关的体重增长呈现性别差异。女性HIV/AIDS患者在接受含INSTI方案治疗后体重增幅显著高于男性^[103],女性患者启动含INSTI的cART方案1年其脂肪肝的风险增加。此外,以INSTI为基础的治疗也增加T2DM的风险(即便校正了BMI和其他变量)^[104]。这些研究结果提示,虽然INSTI的代谢影响可能受到合并用药及既往cART方案的影响,临床医师仍需警惕该类药物治疗可能导致的体重增加、糖代谢异常及肝脂肪变性等不良反应。

鉴于新一代INSTI具有较高的耐药屏障、良好的患者依从性和耐受性特征,但仅基于体重增加这一单一因素而更换为其他类型cART药物的临床依据尚不充分。尽管TDF在代谢参数和体重控制方面较TAF展现出一定优势,但临床决策时仍需审慎评估其潜在的骨密度降低和肾功能损害风险^[105]。然而,对于合并MASLD的患者,若经临床医师综合评估认为其肝脏疾病进展、心血管事件及代谢相关并发症风险较高时,可在充分权衡获益与风险的基础上,考虑转换为对体重及代谢影响更为优化的cART方案。以TDF联合新一代NNRTI(如多拉韦林、艾诺韦林)为基础的方案可作为这类患者的潜在治疗选择^[86-90],但其确切的临床获益仍需通过严格的随机对照研究进一步验证。

推荐意见 18: 对于HIV/AIDS合并MASLD患者,若BMI ≥ 28 kg/m²或启动cART后体重增加超过10%,可考虑将方案调整为以TDF联合新一代NNRTI为基础的cART。调整后,需要定期监测TDF相关肾毒性和骨毒性(C2)。

6 疗效评估和定期随访

MASLD的治疗目标不仅限于改善肝脏病变本身,更重要的是降低心血管疾病、代谢综合征、恶性肿瘤以及肝脏相关并发症的发生风险,同时提升患者的主观健康感受和生活质量。接受cART的HIV/AIDS患者,需要密切监测cART的有效性和不良反应。

疗效的综合评估应包括:人体测量学指标(如体重、腰围)、血液生化参数(如肝酶、血脂、血糖)、CD4细胞计数、CD4/CD8比值、血浆HIV病毒载量、肝脂肪变性、炎症与纤维化的程度、药物依从性和不良反应的发生情况,以及患者对生活方式干预与整体治疗效果的满意度^[7, 106]。通过多维度指标的动态评估,可为临床优化个体化治疗策略提供依据,从而实现持续提升治疗效果与患者生活质量的目标。尚无证据提示合并MASLD时,HIV/AIDS患者需要更改CD4细胞计数和血浆HIV病毒载量的监测频率。

目前尚无关于如何最有效监测MASLD患者及其对药物治疗反应的统一共识,亚太肝病学会推荐根据患者的肝脏疾病的严重情况来调整监测的频率:(1)对于无肝纤维化的患者,若合并的代谢风险因素未见恶化,建议每2~3年进行1次随访监测;(2)对于存在肝纤维化或合并代谢风险因素未得到控制的患者,建议每年进行1次随访监测,尤其是在有新药出现的背景下更应加强管理;(3)对于部分具有肝纤维化进展高风险的患者,监测过程中可考虑进行基线肝穿刺活检评估;但如果患者已确诊为肝硬化,则应采用终末期肝病模型评分进行评估;(4)对于已发生肝硬化的患者,建议每6个月进行1次随访监测,其中应包括肝细胞癌筛查以及临床显著性门静脉高压的评估^[107]。国内MASLD防治指南提及临床实践中通常每3~6个月检查肝肾功能、血脂、血糖等生化指标,每6~12个月检查全血细胞计数以及上腹部和颈动脉超声显像。对于BMI正常的患者每年通过人体成分测定仪检测体脂和骨骼肌质量。此外,每年应至少评估1次FIB-4,且进行1次TE。FIB-4评分和LSM增加预示肝病进展及肝脏相关事件风险增加。然而,国内指南并未针对随访频率给出具体推荐意见。本共识参考国内外关于MASLD的指南要点,并结合HIV/AIDS患者接受cART后的随访管理需求,提出以下推荐意见。**推荐意见 19:** AIDS合并MASLD患者应随访了解生活方式和体重变化,定期监测血液生化指标、脂肪肝和纤维化程度、心血管疾病等肝外并发症,以及CD4细胞计数和血浆HIV病毒载量指标(C1)。

推荐意见 20: HIV/AIDS患者在启动cART后,其CD4细胞计数和血浆HIV病毒载量的监测频率不因合并MASLD而调整(C1)。

推荐意见 21: AIDS合并MASLD患者需动态监测FIB-4评分和LSM。二者逐渐升高提示肝病可能进展,且肝脏相关不良事件的风险增加。(B1)。

推荐意见 22: AIDS合并MASLD患者,建议根据肝脏疾病的严重程度,合理调整肝生化指标及影像学检查的监测频率。若合并肝硬化,应至少每6个月监测1次,并同步评估门静脉高压及肝细胞癌风险(C1)。

7 问题与展望

AIDS合并MASLD的研究领域面临多重挑战与机遇。首先,尽管HIV/AIDS患者因cART毒性、慢性炎症及代谢异常等因素,额外增加了MASLD患病风险,但其病理机制与自然史仍不明确。许多研究确实观察到使用INSTI和TAF体重增加,而TDF则表现出抑制体重效应,但具体药物对肝脂肪变性和纤维化的影响机制尚未完全阐明,尤其是不同cART方案组合的长期代谢效应仍需深入探索。其次,HIV/AIDS患者长期被排除在MASLD及其进展型MASH的临床试验之外,导致该群体缺乏针对性治疗证据。例如,非侵入性肝纤维化评估工具(如FIB-4评分、TE)在HIV/AIDS患者中的准确性尚未充分验证,且资源有限地区缺乏简易筛查手段,进一步加剧了诊断与管理的滞后。此外,社会健康决定因素如社会经济地位低下、医疗资源分配不均、系统性歧视及性别差异,不仅增加HIV/AIDS患者患MASLD的风险,还阻碍其获得早期筛查与规范治疗。

未来研究需优先填补以下关键空白:其一,建立HIV/AIDS患者专属的MASLD流行病学数据库,开展多中心前瞻性研究以识别疾病进展的关键预测因子(如cART方案、肠道菌群紊乱、慢性免疫激活),并据此构建适用于该人群的风险分层模型;同时推进以肝脏结局(脂肪变性、纤维化进展、肝相关事件)为核心终点的随机对照试验与前瞻性队列研究,评估不同cART方案对MASLD发生与进展的因果影响,为临床用药选择提供可操作的证据。其二,推动HIV/AIDS患者纳入MASLD/MASH临床试验,尤其是评估新型代谢调节药物(如GLP-1受体激动剂、SGLT2抑制剂)与ART的相互作用及疗效,同时探索针对慢性炎症和线粒体功能障碍的靶向治疗策略。其三,优化非侵入性诊断工具的适用性,并验证TE在不同HIV/AIDS患者中的诊断阈值。其四,深入解析社会健康决定因素对疾病负担的影响机制,例如

通过政策干预改善食品不安全、减少酒精滥用及提升医疗可及性,从而打破HIV与MASLD的协同恶性循环。其五,制定跨学科管理指南,整合肝病、感染病及内分泌专科资源,建立从社区筛查到三级转诊的连贯照护体系,并纳入患者报告结局以全面评估治疗对生活质量的改善效果。

实现上述目标需全球合作:学术界应主导针对HIV/AIDS合并MASLD的病理机制研究,药企需优先将HIV/AIDS患者纳入药物开发管线,公共卫生机构则需推动政策改革以减少健康不平等。最终,通过科学证据积累与多层次干预,有望显著降低HIV/AIDS患者MASLD发病率和死亡率,实现从“疾病管理”到“健康促进”的范式转变。与此同时,应积极推动多学科照护模式的建立与完善,整合感染、肝病、内分泌、心血管及营养等专科资源,为AIDS合并MASLD患者提供全病程、连续性的综合管理。需要强调的是,MASLD本质上是代谢综合征在肝脏的表现。HIV/AIDS患者常伴多种共病并长期接受多药治疗,在此背景下,cART药物的代谢不良反应及其与其他药物的相互作用,是该人群管理中不可忽视的专属性问题。

执笔人:胡志亮(南京市第二医院感染科)、陆莲凤(南京市第二医院感染科)、魏洪霞(南京市第二医院感染科)

编写成员(以姓氏笔画为序):马萍(天津市第二人民医院感染二科)、龙海(贵阳市公共卫生救治中心)、成骢(南京市第二医院感染科)、池云(南京市第二医院感染科)、吕玮(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科)、刘水青(贵州医科大学附属医院感染科)、孙永涛(空军军医大学唐都医院感染科)、孙丽琴(深圳市第三人民医院感染与免疫科)、何云(深圳市第三人民医院感染与免疫科)、李侠(云南省传染病医院感染科)、李凌华(广州医科大学附属市八医院感染病中心)、陆兴(扬州市第三人民医院感染科)、陆莲凤(南京市第二医院感染科)、陈亚玲(南京市第二医院感染科)、陈晨(南京市第二医院感染科)、陈耀凯(重庆市公共卫生医疗救治中心感染科)、陈雅红(福建医科大学孟超肝胆医院感染科)、沈银忠[上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心感染与免疫科]、张彤(首都医科大学附属北京佑安医院感染性疾病临床研究中心)、邹美银(南通市第三人民医院感染科)、曹玮(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科)、赵红心(首都医科大学附属北京地坛医院艾滋病临床中心)、赵清霞[郑州大学附属传染病医院(河南省传染病医院)感染科]、胡志亮(南京市第二医院感染科)、顾青青(连云港第四人民医院感染二科)、程健(南京市第二医院感染科)、喻剑华(浙江中医药大学附属杭州西溪医院)、蔡卫平(广州医科大学附属

市八医院感染病中心)、蔡仁田(南京市第二医院感染科)、魏洪霞(南京市第二医院感染科)

审稿成员(以姓氏笔画为序):丁明东(泰州市人民医院感染科)、马兴(扬州市第三人民医院感染科)、乔飞(江苏省中医院感染科)、成娟(盐城市第七人民医院感染科)、严友德(宿迁市第一人民医院感染病科)、严晓敏(南京市鼓楼医院感染科)、吴东刚(连云港第四人民医院感染二科)、吴翠松(镇江市第三医院感染科)、张艳(盐城市第一人民医院感染科)、张凤池(徐州市传染病医院感染科)、陈仁芳(无锡市第五人民医院感染科)、陈国春(常州市第三人民医院感染科)、李春杨(徐州医科大学附属医院感染科)、汪朝晖(中国人民解放军第八一医院传染科/全军肝病中心)、邱源旺(无锡市第五人民医院)、钱峰(苏州市第五人民医院感染一科)、郭春辉(江阴市人民医院感染科)、黄燕(苏州大学附属第一医院感染病科)、傅更锋(江苏省疾病预防控制中心性病所)、董莉(江苏省人民医院感染科)、戴善梅(连云港市东方医院传染科)

顾问:李太生(北京协和医院感染内科)、卢洪洲(深圳市第三人民医院)、张福杰(首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心)、吴昊(首都医科大学附属北京佑安医院感染科)、杨永峰(南京市第二医院肝病科)

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。



参考文献详见二维码

收稿日期: 2025-11-10; 录用日期: 2025-11-21

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: HIV/AIDS Group of Infectious Diseases Branch of Jiangsu Medical Association; The Second Hospital of Nanjing (Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine); Specialty Committee on HIV and Liver Diseases, Chinese Association of STD&AIDS Prevention and Control. Consensus on the management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease among Chinese adults with HIV infection[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(12): 2474-2482.

江苏省医学会感染病学分会艾滋病学组,南京市第二医院(南京中医药大学附属南京医院),中国性病艾滋病防治协会HIV合并肝病专业委员会. 中国成人人类免疫缺陷病毒(HIV)感染合并代谢相关脂肪性肝病的管理专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(12): 2474-2482.