

# AIDS 患者肝功能异常的原因及预后分析

孙娜, 郜桂菊, 梁洪远, 肖江, 杨涤, 王芳, 倪量, 吴亮, 赵红心

**[摘要]** 目的 探讨 AIDS 患者发生肝功能异常的原因及预后情况。方法 收集 2008 年 4 月—2013 年 3 月北京地坛医院感染一科确诊为 AIDS 并在住院期间诊断肝功能异常的 165 例患者的临床资料, 分析患者的一般情况、合并症、用药情况、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数、HIV 载量、肝脏生化指标、肝损伤持续时间及处理措施、预后转归等。结果 AIDS 合并肝功能异常患者中以男性、性传播病例居多; 主要临床表现为食欲不振、恶心、皮疹、乏力、呕吐、腹泻等; 肝功能转氨酶峰值为 ALT 93.20 (60.05 ~ 135.55) U/L, AST 65.10 (43.60 ~ 113.80) U/L, 肝功能异常程度多为轻度肝损伤; 以磺胺类、抗 HIV 药、抗结核药及抗真菌药为主诱发的药物性肝损伤 (141 例, 85.45%) 为主要病因。132 例 (80.00%) 患者肝功能恢复, 平均恢复时间为 8 (5 ~ 13) d。结论 AIDS 患者用药复杂, 药物性肝损伤多发, 临床须全面了解 AIDS 患者的用药情况, 定期监测肝功变化, 评估肝毒性的发生风险, 保证用药安全。

**[关键词]** 艾滋病; 肝功能异常; 药物性肝损伤; 预后

**[中国图书资料分类号]** R575; R512.91; R978.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2021)01-0071-04

**DOI:** 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.01.013

## Analysis of causes and prognosis of abnormal liver function in AIDS patients

SUN Na, GAO Gui-ju\*, LIANG Hong-yuan, XIAO Jiang, YAND Di, WANG Fang, NI Liang, WU Liang, ZHAO Hong-xin  
Pharmacy Department, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 100015, China

\*Corresponding author, E-mail: guiju.gao@163.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the causes and prognosis of abnormal liver function in AIDS patients. **Methods** Clinical data of 165 patients with confirmed AIDS and abnormal liver function diagnosed during hospitalization in First Infection Department of Beijing Ditan Hospital from April 2008 to March 2013 were collected. The general condition, complications, medication, CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count, HIV viral load, liver biochemical indicators, duration and treatment measures of liver injury, prognosis and turnover of patients were analyzed. **Results** Male and sexual transmission cases were predominant in AIDS patients with abnormal liver function. The main clinical manifestations were anorexia, nausea, skin rash, fatigue, vomiting and diarrhea. The average peak value of liver function transaminase was ALT 93.20 (60.05-135.55) U/L and AST 65.10 (43.60-113.80) U/L, and the severity of abnormal liver function was mostly mild liver injury. The main cause of disease was drug-induced liver injury (141 cases, 85.45%), dominated by sulfonamides, anti-HIV drugs, anti-tuberculosis drugs and antifungal drugs. One hundred and thirty-two patients (80.00%) recovered their liver function. The average recovery time of liver function was 8 (5-13) days. **Conclusions** Drug use in AIDS patients is complicated and drug-induced liver injury occurs frequently. It is necessary to fully understand the medications of AIDS patients, regularly monitor the changes of liver function, assess the risk of hepatotoxicity and ensure the medication safety.

**[Key words]** AIDS; abnormal liver function; drug-induced liver injury; prognosis

AIDS 治疗过程中, 患者常出现肝功能异常的表现。这与 AIDS 患者用药复杂, 机会性感染多见、常合并病毒性肝炎等因素有关。掌握 AIDS 患者肝功能异常的临床表现、发生肝功能异常的原因和特点以及临床转归情况, 对于临床有较强的指导意义。现将本院近年来收治的 AIDS 合并肝功能异常患者的临床资料进行分析, 报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 收集 2008 年 4 月—2013 年 3 月北京地坛医院感染一科收治的确诊为 AIDS 并在住院期间诊断为肝功能异常的患者临床资料。

**[基金项目]** 首都特色项目 (Z171100001017053); “十三五”国家科技重大专项 (2017ZX10202101004); 北京市医管中心项目 (DFL20191802); 北京市医院管理局临床医学发展专项 (ZYLX202126)

**[作者单位]** 100015, 首都医科大学附属北京地坛医院药理学 (孙娜), 感染中心 (郜桂菊、梁洪远、肖江、杨涤、王芳、倪量、吴亮、赵红心)

**[通信作者]** 郜桂菊, E-mail: guiju.gao@163.com

**1.2 方法** 记录所有纳入患者的性别、年龄、体质量、感染途径、过敏史、饮酒史、用药情况、合并症情况、CD4<sup>+</sup> T 细胞计数、HIV 载量、嗜酸性粒细胞计数、肝脏生化指标、肝损伤持续时间及处理措施、预后转归等。并对药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 患者进行临床分型及分级。

2015 年《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[1]</sup> 中将 DILI 分为 3 型: ①肝细胞损伤型。ALT  $\geq 3$  正常值上限 (upper limit of normal, ULN), 且 R  $\geq 5$ 。②胆汁淤积型。ALP  $\geq 2$  ULN, 且 R  $\leq 2$ 。③混合型。ALT  $\geq 3$  ULN, ALP  $\geq 2$  ULN, 且  $2 < R < 5$ 。若 ALT 和 ALP 达不到上述标准, 则称为“肝脏生化学检查异常”, 其中 R = (ALT 实测值 / ALT ULN) / (ALP 实测值 / ALP ULN)。同时将 DILI 严重程度分为 5 级: ① 0 级 (无肝损伤)。患者对暴露药物可耐受, 无肝毒性反应。② 1 级 (轻度肝损伤)。血清 ALT 和 / 或 ALP 呈可恢复性升高, TBIL  $< 2.5$  ULN (2.5 mg/dl 或 42.75  $\mu$ mol/L),

且国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) < 1.5。多数患者可适应。可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状。③ 2级 (中度肝损伤)。血清 ALT 和 / 或 ALP 升高, TBIL  $\geq 2.5$  ULN, 或虽无 TBIL 升高但 INR  $\geq 1.5$ , 上述症状可有加重。④ 3级 (重度肝损伤)。血清 ALT 和 / 或 ALP 升高, TBIL  $\geq 5$  ULN (5 mg/dl 或 85.5  $\mu\text{mol/L}$ ), 伴或不伴 INR  $\geq 1.5$ 。患者症状进一步加重, 需要住院治疗, 或住院时间延长。⑤ 4级 (急性肝衰竭)。血清 ALT 和 / 或 ALP 水平升高, TBIL  $\geq 10$  ULN (10 mg/dl 或 171  $\mu\text{mol/L}$ ) 或每日上升  $\geq 1.0$  mg/dl (17.1  $\mu\text{mol/L}$ ), INR  $\geq 2.0$  或凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA) < 40%, 可同时出现腹水或肝性脑病; 或与 DILI 相关的其他器官功能衰竭。⑥ 5级 (致命)。因 DILI 死亡, 或须接受肝移植才能存活。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。相对数用百分比 (%) 描述; 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料符合正态分布者采用  $\bar{x} \pm s$  描述, 使用  $t$  检验; 不符合正态分布者采用中位数和四分位数 [ $M (P_{25} \sim P_{75})$ ] 描述, 比较使用秩和检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** AIDS 合并肝功能异常的患者共 165 例, 其中男性 145 例 (90.62%), 女性 20 例 (9.38%), 平均年龄 (37.52 $\pm$ 0.92) 岁; 性传播途径感染 84 例 (50.91%), 血液传播途径感染 16 例 (9.70%), 母婴传播途径感染 3 例 (1.82%), 传播途径不详者 62 例 (37.58%); 40 例 (24.24%) 患者既往存在食物、药物过敏史; 43 例 (26.06%) 患者既往有饮酒史; 既往有 HBV 感染者 6 例 (3.64%), 有 HCV 感染者 6 例 (3.64%)。

根据 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平不同, 将患者分为 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数  $\geq 200$  个 / $\mu\text{l}$  组和 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 200 个 / $\mu\text{l}$  组, 2 组在合并感染方面有明显差异 (见表 1)。其中 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 200 个 / $\mu\text{l}$  组合并肺部细菌感染 (非分枝杆菌) 80 例, 肺孢子菌肺炎 (pneumocystiscariniipneumonia, PCP) 51 例,

口腔念珠菌感染 37 例, 结核分枝杆菌感染 29 例, 巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染 27 例, 深部真菌感染 22 例, 往往是多种感染混合存在; CD4<sup>+</sup> T 细胞计数  $\geq 200$  个 / $\mu\text{l}$  组合并肺部感染 4 例, 其余为胆囊炎、腹腔感染、隐孢子虫肠炎、口腔真菌感染、中耳炎、胃肠炎等; 另有 12 例患者 (7.27%) 未查到 CD4<sup>+</sup> T 细胞资料, 未纳入分组。

### 2.2 临床表现及生化指标异常

**2.2.1 临床表现** 165 例 AIDS 合并肝功能异常患者中 95 例 (57.58%) 出现异常临床表现。包括恶心、呕吐、乏力、食欲不振、腹泻、腹胀、皮肤瘙痒、皮疹、发热等 (见表 2)。

**2.2.2 生化指标** 肝功能方面, 165 例患者中 ALT 异常者 141 例 (85.45%), AST 异常者 134 例 (81.21%), TBIL 异常者 14 例 (8.48%); DBIL 异常者 25 例 (15.15%); ALB 异常者 134 例 (81.21%); 75 例检查了 INR 的患者中 9 例 (12.00%) 存在异常。血常规方面, 165 例患者中 42 例 (25.45%) 出现嗜酸性粒细胞百分比或计数升高; 5 例 (3.03%) 出现骨髓抑制 (WBC 计数减少 2 例; 粒细胞计数及百分比减少 2 例, PLT 计数减少 1 例)。所有患者的肝功能及血常规指标情况见表 3。

**2.3 肝功能异常原因** 165 例病例中 141 例 (85.45%) 怀疑为 DILI, 16 例 (9.70%) 怀疑为感染引起, 2 例 (1.21%) 合并慢性乙型肝炎, 1 例 (0.61%) 合并 HCV 感染, 1 例 (0.61%) 怀疑为非霍奇金淋巴瘤引起, 1 例 (0.61%) 怀疑为剧烈运动引起横纹肌溶解后伴发了肝损伤, 另有 3 例 (1.82%) 肝功异常原因不详。

**2.4 DILI 病例分析** 141 例 DILI 病例中, 9 例为肝细胞型, 5 例为胆汁淤积型, 2 例为混合型, 105 例肝脏生化学检查异常, 另有 20 例因未复查 ALP 无法分型; DILI 严重程度分级方面, 55 例为 1 级, 4 例为 2 级, 其余 106 例患者因未检查 INR 值无法分级。本研究的 DILI 病例中由磺胺类药物引起 37 例 (26.24%), 抗真菌药物引起 15 例 (10.64%), 高效抗反转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 药物引起 14 例 (9.93%), 抗结核药物引起 14 例 (9.93%), 抗细菌药物引起 9 例 (6.38%), 多种药物联合引起 48 例 (34.04%)。引起 DILI 的具体用药方案见表 4。

表 1 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平与合并感染情况  
Table 1 CD4<sup>+</sup> T cell level and co-infection

CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数	例数	HIV 载量 (IU/ml)	合并感染情况 (例)		
			未合并其他感染	合并一种感染	合并多种感染
$\geq 200$ 个 / $\mu\text{l}$	14	147 731.50(0 ~ 231 301.00)	5	5	4
< 200 个 / $\mu\text{l}$	139	126 614.50(4800.00 ~ 492 898.25)	3	23	113
Z/ $\chi^2$ 值		-1.579		34.567 <sup>#</sup>	
P 值		0.121		0.000	

注: #.  $\chi^2$  值

表2 AIDS合并肝功能异常患者的临床表现

Table 2 Clinical manifestations of AIDS patients with abnormal liver function

临床表现	例数	临床表现	例数
食欲不振	45	皮肤瘙痒	3
恶心	26	便秘	2
皮疹	24	腹痛	1
乏力	21	胃痛	1
呕吐	21	头晕	1
腹泻	18	皮肤巩膜黄染	1
精神不振	6	肝掌	1
发热	6	手足麻木	1
腹胀	5	双下肢疼痛	1
呃逆	3		

表3 主要生化指标

Table 3 Main biochemical indicators

指标	总病例数	指标统计值
ALT(U/L)	165	93.20(60.05 ~ 135.55)
AST(U/L)	165	65.10(43.60 ~ 113.80)
TBIL(μmol/L)	165	6.40(4.70 ~ 9.50)
DBIL(μmol/L)	165	2.50(1.60 ~ 4.75)
ALB(g/L)	165	34.39±0.49
INR	75	1.05(0.82 ~ 1.13)
嗜酸性粒细胞百分比 (%)	165	1.48(0.30 ~ 5.56)
嗜酸性粒细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	165	0.06(0.01 ~ 0.16)

DILI病例与非DILI相关病例在主要肝脏生化指标以及预后方面, 差异均无统计学意义 (P

均 < 0.05), 详见表5。

2.5 肝功能异常的转归情况 132例 (80.00%) 患者肝功能恢复, 15例 (9.09%) 患者至出院时未好转, 另有18例 (10.01%) 患者因未复查无法评估。在132例好转患者中, 100例 (75.76%) 患者仅给予保肝药物治疗, 31例 (23.48%) 患者给予保肝药治疗的同时停用或减量了可疑药物, 1例 (0.76%) 患者未做特殊处理; 平均肝功能恢复时间为8 (5 ~ 13) d。

### 3 讨论

本研究中 AIDS 合并肝功能异常患者以中青年男性为主, 传播途径以性传播为主, 该特点与北京地区 AIDS 群体流行病学特点一致 [2]。

本研究中绝大多数病例 (84.24%) CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 200 个/μl, 此类患者免疫功能极其低下, 常合并包括细菌性肺炎、PCP、结核、CMV 和真菌感染等在内的多种机会性感染。常规治疗中常联合使用头孢类抗菌药、复方磺胺甲噁唑、利福霉素类药物、异烟肼、抗病毒药以及三唑类抗真菌药等。因合并用药多, 且多种药物存在明确肝毒性, 肝组织负担加重, 肝损伤发生率也随之上升。

临床表现方面, 本研究病例主要表现为食欲

表4 引起DILI的用药方案

Table 4 Therapeutic regimens causing DILI

DILI 用药方案	例数	DILI 用药方案	例数
磺胺类		氯雷他定	1
复方磺胺甲噁唑	37	多药联合方案	
抗真菌药		复方磺胺甲噁唑 + 氟康唑	12
氟康唑	13	复方磺胺甲噁唑 + 奈韦拉平	7
先后使用氟康唑及两性霉素 B	1	复方磺胺甲噁唑 + 利福平 + 异烟肼	4
卡泊芬净	1	复方磺胺甲噁唑 + 利福平 + 异烟肼 + 氟康唑	2
HAART 药物		复方磺胺甲噁唑 + 伊曲康唑	2
奈韦拉平	8	利福平 + 异烟肼 + 氟康唑	2
依非韦伦	5	利福布丁 + 异烟肼 + 依非韦伦	2
先后使用奈韦拉平及依非韦伦	1	复方磺胺甲噁唑 + 奈韦拉平 + 氟康唑	1
抗结核药物		复方磺胺甲噁唑 + 奈韦拉平 + 利福平 + 异烟肼	1
利福平 + 异烟肼	12	复方磺胺甲噁唑 + 依非韦伦	1
利福喷丁 + 异烟肼	2	依非韦伦 + 利福平 + 异烟肼	1
抗细菌药		依非韦伦 + 利福平 + 异烟肼 + 复方磺胺甲噁唑	1
阿奇霉素	1	复方磺胺甲噁唑 + 利福平 + 异烟肼 + 伊曲康唑	1
克林霉素	1	复方磺胺甲噁唑 + 氟康唑 + 伏立康唑	1
青霉素	1	复方磺胺甲噁唑 + 利福平 + 异烟肼 + 克林霉素	1
头孢类 (具体不详)	1	复方磺胺甲噁唑 + 对氨基水杨酸异烟肼	1
头孢哌酮舒巴坦	1	复方磺胺甲噁唑 + 氟康唑 + 伊曲康唑	1
哌拉西林他唑巴坦	1	复方磺胺甲噁唑 + 利福平 + 氟康唑	1
左氧氟沙星	1	复方磺胺甲噁唑 + 头孢西丁	1
美洛西林舒巴坦 + 头孢哌酮舒巴坦 (序贯)	1	奈韦拉平 + 克拉霉素	1
哌拉西林 + 阿莫西林 (序贯)	1	利福平 + 异烟肼 + 阿米卡星	1
其他药物		甲氨蝶呤 + 吡柔比星	1
丙戊酸钠	1	氟康唑 + 异烟肼	1
酚氨咖敏	1	更昔洛韦 + 头孢替安	1
卡马西平	1		

表5 DILI与非DILI相关病例的主要生化指标及预后比较

Table 5 Comparison of main biochemical indicators and prognosis between cases with DILI and without DILI

指标	DILI 病例 (n=141)	非 DILI 相关病例 (n=24)	Z/t/ $\chi^2$ 值	P 值
肝脏生化指标				
ALT(U/L)	88.50(58.60 ~ 134.00)	102.15(62.08 ~ 1683.85)	-1.024	0.306
AST(U/L)	64.70(43.45 ~ 102.75)	81.15(43.78 ~ 125.53)	-1.005	0.315
TBIL( $\mu$ mol/L)	6.30(4.60 ~ 9.25)	7.70(4.98 ~ 15.95)	-1.685	0.092
ALP(U/L)	89.00(69.65 ~ 133.90)	111.40(74.70 ~ 159.70)	-1.805	0.071
ALB(g/L)	33.95±0.50	36.96±1.61	-1.784*	0.085
预后 (例)	(13 例未复查)	(5 例未复查)	0.002#	0.960
好转	115	17		
未好转	13	2		

注: \*.t 值; #.  $\chi^2$  值

不振、恶心、皮疹、乏力、呕吐、腹泻等,多数均为肝功异常相关的常见临床表现。但其中 24 例患者出现了皮疹,说明肝损伤可能同时伴发了皮肤过敏反应。

在本研究中,导致 AIDS 患者肝功异常的主要原因为 DILI (85.45%),与既往研究结果一致<sup>[3]</sup>;而有研究显示,HBV 和/或 HCV 感染是 HIV 感染者肝功能损伤的独立危险因素<sup>[4]</sup>,但本研究中疑似由 HBV/HCV 感染引起的肝损伤仅 3 例。还有研究认为 HAART 会抑制 HIV 复制,使患者免疫得到重建,导致肝细胞中接触 HBV 或 HCV 抗原的免疫反应恢复甚至增强,从而诱发转氨酶升高,甚至出现伴有消化道症状的肝炎<sup>[3]</sup>。然而免疫重建作为肝脏损伤机制仍有争议,HBV/HCV 合并感染对 AIDS 患者肝损伤的影响,尚需进一步研究。

对所有 141 例 DILI 患者的用药方案进行分析发现,导致肝毒性的首位药物为复方磺胺甲噁唑,其次是三唑类抗真菌药物、以奈韦拉平和依非韦伦为主的 HART 药物以及抗结核药物等;此外由于 AIDS 患者常合并多种机会性感染,上述几类肝毒性药物常常联合使用,本研究中 34.04% 的 DILI 病例是由此类联合用药引起的;该结论与既往研究结果基本一致<sup>[5-7]</sup>。本研究的 DILI 患者中,仅有 16 例能够进行临床分型,其余均为肝脏生化学检查异常。这 16 例患者中,肝细胞损伤型的比例最高,这可能是因为在肝脏中经过代谢的药物具有细胞杀伤作用,一些药物可能直接激活细胞凋亡途径;同时药物本身或其代谢产物影响肝细胞代谢和胆汁分泌的某些环节,也会引起肝细胞损伤或胆汁分泌障碍;因此肝细胞损伤型是 DILI 患者的常见临床分型<sup>[8]</sup>。

转归及预后方面,大多数患者肝功能恢复良

好,平均肝功恢复时间为 8 (5 ~ 13) d。未好转病例主要以自动出院和死亡病例为主。

综上所述,造成 AIDS 患者肝功能异常的原因有很多,DILI 仍是主要原因。由于 AIDS 患者免疫力低下,常合并多种机会性感染,用药复杂,以磺胺类、HAART 药、抗结核药和抗真菌药为主的肝毒性药物联合使用,难以避免肝损伤。临床医师须全面了解 AIDS 患者的用药情况,定期监测肝功能变化,评估肝毒性的发生风险,才能保证用药安全。目前国内外相关研究样本量均较小,各种危险因素与肝损伤严重程度的相关性,尚须进一步进行大样本研究来全面评估,以帮助临床尽可能减少 AIDS 患者肝损伤的发生。

#### 【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2):1-XVIII.
- [2] 贺淑芳, 王娟, 李洋, 等. 北京市 2010-2016 年艾滋病病例报告样本来源分析 [J]. 国际病毒学杂志, 2019, 26(4):250-253.
- [3] Tomich LG, Núñez M, Mendes-Correa MC. Drug-induced liver injury in hospitalized HIV patients: high incidence and association with drugs for tuberculosis [J]. Ann Hepatol, 2015, 14(6):888-894.
- [4] 陈谐捷, 蔡卫平, 张坚生, 等. 230 例 HIV/AIDS 患者肝脏损害的临床研究 [J]. 中国艾滋病性病, 2006, 12(5):406-408.
- [5] 杨君洋, 齐唐凯, 张仁芳, 等. 119 例艾滋病患者并发药物性肝损伤的临床特点及预后分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 33(8):1537-1542.
- [6] 汪亚玲, 祁燕伟, 白劲松, 等. AIDS/HIV 药物性肝损伤的临床分析 [J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(3):129-132.
- [7] 毛霖, 汪习成, 杨欣平, 等. AIDS 患者药物性肝损伤 98 例临床分析 [J]. 皮肤病与性病, 2015, 37(2):95-96.
- [8] Fernández-Villar A, Sopena B, Vázquez R, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(3):293-298.

(2019-10-11 收稿 2020-11-18 修回)

(本文编辑 赵雅琳)