

中国 HIV 合并 HBV、HCV 感染诊治专家共识

中国性病艾滋病防治协会 HIV 合并肝病专业委员会, 广州医科大学附属市八医院

通信作者: 李凌华, llheliza@126.com (ORCID: 0000-0001-5711-8681)

关键词: HIV; 乙型肝炎病毒; 肝炎病毒属; 同时感染; 共识

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of HIV co-infection with HBV and HCV

Committee on HIV/Liver Diseases, Chinese Association of STD and AIDS Prevention and Control; Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University

Corresponding author: LI Linghua, llheliza@126.com (ORCID: 0000-0001-5711-8681)

Key words: HIV; Hepatitis B virus; Hepacivirus; Coinfection; Consensus

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是 HIV 感染人体后攻击免疫系统引发的全身性疾病。HBV 和 HCV 感染是我国慢性病毒性肝炎、肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及肝病相关死亡的主要病因。临床上 HIV 合并 HBV、HCV 感染较为常见。合并感染不仅加速 AIDS 病程进展,增加肝脏相关终点事件发生风险,还影响联合抗逆转录病毒疗法(combined anti-retroviral therapy, cART)方案的选择,从而影响患者的生存及预后。为了终结 3 种病毒传播,联合国 AIDS 规划署提出了“到 2030 年终结 AIDS 流行的政治宣言”及“3 个 95%”的目标,世界卫生组织也提出了“2030 年消除病毒性肝炎公共卫生危害”的目标。中国性病 AIDS 防治协会 HIV 合并肝病专业委员会组织相关领域专家,基于国内外最新研究和循证医学证据、国内外权威指南及临床经验,针对 HIV 合并 HBV、HCV 感染的筛查、诊断、评估及治疗制定本共识,为临床规范化诊治提供指导,促进上述目标的实现。

1 流行病学

截至 2022 年底,全球有 3 900 万 HIV 感染者,其中 130 万人新发 HIV 感染。在所有 HIV 感染者中,约 76% 正在接受 cART,71% 的病毒载量已得到抑制。尽管如此,当年仍有 63 万人死于 HIV 感染相关疾病^[1]。

HBV 和 HCV 感染呈世界性流行,不同地区流行强度差异很大。据报道^[2],全球约有 2.96 亿慢性 HBV 感染者,每年有 150 万新发感染病例,2019 年约有 82 万人死于 HBV 感染所致的肝硬化或 HCC。全球约有 5 800 万慢性 HCV 感染者,每年有 150 万新发感染病例,2019 年约有 29 万人死于 HCV 感染所致的肝硬化或 HCC^[3]。

由于传播途径相似,HIV 感染者容易合并 HBV、HCV 感染,尤其在静脉吸毒者和男男性接触者中更为常见。全球 HIV 感染者中,约 8.4% 合并 HBV 感染,约 6.2% 合并 HCV 感染^[4-5]。2014 年我国一项调查研究^[6]发现 HIV 合并 HBV 感染的患病率为 8.7%,合并 HCV 感染的患病率为 18.2%,HIV/HBV/HCV 三重感染患病率为 3.3%。我国最近一项研究^[7]显示,HIV 感染者中 HIV/HBV 合并感染率为 11.3%,其中,南部地区的合并感染率为 14.2%,西部地区为 10.7%,北部地区为 6.4%。

2 合并感染的相互影响

2.1 对疾病预后的影响 随着 cART 的推广,HIV/AIDS 患者机会性感染和病死率正逐步下降,长期预后及寿命得到明显改善,而终末期肝病逐渐成为 HIV 合并 HBV、HCV 感染患者发病和死亡的重要原因^[8-9]。相较于 HBV 或 HCV 单一感染,HIV 合并 HBV、HCV 感染患者的肝纤维化进展更快,以肝硬化并发症、HCC、肝病相关死亡为代表的终末期肝病风险更高^[8,10-12]。尽管 HIV/HCV 合并感染患者经直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)

治疗后,肝脏相关终点事件及肝病相关死亡风险有所降低,但全因死亡、非肝脏相关死亡及非肝脏相关肿瘤的发生风险仍然高于HCV单一感染患者^[13]。

2.2 对cART疗效的影响 目前多数研究认为,HIV合并HBV或HCV双重感染的患者接受cART后,HIV RNA抑制率和CD4细胞恢复与HIV单一感染患者无显著差异,提示合并感染不会显著影响cART的病毒学应答或免疫学应答^[14-21]。HIV/HBV合并感染患者接受规范的cART,同样可获得较高的HBV DNA抑制率,部分患者可实现血清学应答^[22-24]。相较于HCV单一感染患者,HIV/HCV合并感染患者接受DAA治疗后,同样可获得较高的持续病毒学应答率(SVR)^[25-29]。有效的抗HCV治疗有助于重建免疫功能^[30-31],减缓肝纤维化进展^[32],减少肝脏相关事件发生风险^[33-35],降低全因死亡率^[36]。

值得注意的是,有研究^[6]报道HIV/HBV/HCV三重感染患者cART期间出现HIV病毒学失败及全因死亡的比例更高,随访依从性更差,提示该人群需要更加密切地监测随访。迄今为止,HIV合并HBV、HCV感染患者的预后相关报道仍然相对较少,尤其是亚洲人群。在新一代cART和DAA药物广泛应用的时代背景下,HIV合并HBV、HCV感染对病毒学和免疫学应答、免疫功能重建以及长期临床结局的影响,仍需进一步观察和研究。

3 筛查、诊断和评估

3.1 HIV/HBV合并感染 建议所有新确诊的HIV感染患者都应接受HBV感染筛查,乙型肝炎患者在启动核苷(酸)类似物抗病毒治疗前也应检测HIV抗体以排除HIV感染^[37]。

建议HIV/HBV合并感染患者每3~6个月检测1次ALT、AST、TBil、血清白蛋白、HBsAg定量、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、血清HBV DNA定量、肝脏超声以及肝纤维化无创检查等项目以评估病情^[37]。对于既往抗-HBs和抗-HBc阳性的HIV感染患者,应定期进行HBV血清学及病毒学检测,因为当CD4细胞计数明显降低时,可能会发生血清学逆转,出现HBV再激活^[38]。个别患者启动cART后可出现肝功能Flare现象,建议给予密切监测随访。

建议HIV/HBV合并感染患者每3~6个月进行1次HCC筛查,包括肝脏超声和甲胎蛋白(AFP)检查,必要时行增强CT或增强MRI以早期发现HCC^[37]。可考虑应用多伦多HCC风险指数(Toronto HCC risk index, THRI)、aMAP评分等预测模型对HIV/HBV合并感染患者进行HCC风险分层和个体化管理,以提高早期肝癌诊断率和成本效益^[39-41]。

3.2 HIV/HCV合并感染 建议所有感染HIV的患者都接受HCV感染筛查,每年1次。启动抗HCV治疗前需评估肝脏疾病的严重程度、肾功能、HCV RNA定量检测、HBsAg、合并疾病以及合并用药等情况,必要时可行HCV基因型检测^[42]。采用泛基因型DAA方案的感染者,且当地基因3b型流行率<5%的情况下,可以不检测基因型。

建议HIV/HCV合并感染患者每年常规检测ALT、AST、TBil、血清白蛋白、血清HCV RNA定量、肝脏超声以及肝纤维化无创检查等项目以评估病情。需要注意的是,即使HCV感染被治愈,仍需要定期监测随访和HCC筛查,尤其是肝硬化患者。

持续低CD4细胞计数可能与肝纤维化进展、肝硬化并发症、HCC等肝脏终点事件发生风险有关^[43]。瞬时弹性成像检查可以作为无创诊断肝纤维化简便可靠的手段^[44],AST、血小板比率指数(APRI)和肝纤维化4因子指数(FIB-4)对肝纤维化程度具有一定诊断价值^[45-46]。对于低CD4细胞计数的患者,建议积极利用无创诊断手段对患者肝纤维化程度进行动态评估。

4 抗病毒治疗

4.1 HIV/HBV合并感染患者抗病毒治疗

4.1.1 抗病毒时机和方案选择 一旦确诊HIV感染,无论CD4细胞计数高低,只要无暂缓抗HIV治疗指征,均建议立即启动cART。在治疗开始前,一定要取得患者的配合和同意,教育患者提高服药依从性,有条件的患者可考虑快速启动cART或确诊当天启动cART。

HIV/HBV合并感染患者应同时治疗2种病毒感染。cART方案应包含2种抗HBV活性的核苷类逆转录酶抑制剂,包括替诺福韦(TDF)、丙酚替诺福韦(TAF)、拉米夫定和恩曲他滨(FTC),初治患者推荐方案为TDF(或TAF)+拉米夫定(或FTC)联合第三类药物^[47]。TDF+FTC、TDF+拉米夫定、TAF+FTC均为合剂剂型,但TAF所致肾毒性和骨质疏松的发生率低于TDF^[48]。最近研究^[23]显示,HIV/HBV合并感染患者使用TAF+FTC较TDF+FTC有相对更高的HBeAg和HBsAg阴转率,该发现有待进一步验证和探索潜在机制。第三类药物可以为非核苷类逆转录酶抑制剂或者增强型的蛋白酶抑制剂(含利托那韦或考比司他)或者整合酶抑制剂。整合酶抑制剂的肝脏安全性较高,而依非易伦(EFV)、奈韦拉平(NVP)和洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)等易引起肝损伤,在肝功能受损的感染者中应慎用^[49]。

对于HIV/HBV合并感染患者,不建议选择仅含有1种对HBV有活性的非核苷类逆转录酶抑制剂[TDF、拉米

夫定、恩替卡韦(ETV)、替比夫定、阿德福韦]方案治疗乙型肝炎,以避免诱导 HIV 对此类药物的耐药突变发生。与 HBV 单一感染者有停药指征不同,HIV/HBV 合并感染患者需长期维持抗病毒治疗。

抗病毒治疗过程中需对 HBV 相关指标,如血清 HBV DNA 定量、肝生化学指标、AFP 以及肝脏影像学等进行定期监测。治疗过程中如果出现 HBV 反弹,需排除依从性不佳,可考虑完善 HBV 耐药检查,必要时检测药物的血药浓度以排除药物吸收不良的原因。

4.1.2 HIV 合并 HBV 耐药监测和挽救 耐药是导致 HIV/HBV 合并感染患者出现抗 HBV 治疗失败的主要原因。不合理的 cART 方案可能会诱发 HBV 对方案中有抗 HBV 活性核苷类逆转录酶抑制剂的耐药。如果 cART 方案中仅包含拉米夫定这一种具有抗 HBV 活性的核苷类逆转录酶抑制剂,出现拉米夫定耐药的 HBV 感染者的比例在 4 年内可达到 90%^[50]。TDF 和 TAF 的 HBV 耐药屏障高,国内外指南推荐三联 cART 方案中应包含的 2 种抗 HBV 活性核苷类逆转录酶抑制剂骨干之一需为 TDF 或 TAF。由于对拉米夫定耐药的 HBV 同时对替比夫定、FTC 和 ETV 存在不同程度的交叉耐药,因此若 HBV 感染者出现拉米夫定耐药,不可使用前述药物,但可于 cART 方案中加入 TAF 或 TDF^[51]。建议 HIV 耐药后选择新的 cART 方案时同样需要保留 2 个抗 HBV 活性药物,并检测 HBV 是否也发生耐药。

4.1.3 特殊人群的抗病毒治疗

4.1.3.1 妊娠期妇女 对于 HIV/HBV 合并感染的妊娠期妇女,无论 CD4 细胞水平高低,应尽早启动 cART,方案应包含 2 种抗 HBV 活性药物。首选方案为 TDF/FTC(或 TDF+拉米夫定)+拉替拉韦(或多替拉韦),替代方案为 TDF/FTC(或 TDF+拉米夫定,或 TAF/FTC)+EFV[或利匹韦林(RPV),或 LPV/r]^[47]。LPV/r 临床用药经验多,但消化道反应可能较为明显,且有增加早产或低体重儿的风险。部分研究显示 TAF 应用于妊娠期妇女的有效性和安全性良好^[52]。如果怀孕前已经开始 cART 并且 HIV 和 HBV 控制良好,可以继续使用原方案治疗。

4.1.3.2 儿童 对于 HIV/HBV 合并感染的儿童,无论 CD4 细胞水平高低,建议应尽早启动 cART,并且同时行抗 HBV 治疗,方案选择原则与成年患者相同,具体参考《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》^[47]。需要注意的是,不同年龄段抗 HBV 药物适用性不同,TDF 和 TAF 均适用于 12 岁及以上的儿童,考虑到影响骨骼发育和肾脏毒性的潜在风险,在获批且可获得 TAF 的地区,建议在所有年龄的人群中优先使用 TAF 而非 TDF,但 12 岁以下

患儿的使用剂量尚无共识。TAF 作为某些固定剂量组合产品的一部分,可用于年龄≥6 岁、体质量≥25 kg 的儿童和青少年。因此,HIV/HBV 合并感染儿童在启动 cART 时,应充分考虑年龄、HBV 感染阶段、药物适用性、药物耐药等多方面因素后作出方案选择。

4.1.3.3 肾功能不全患者 肾功能不全患者如出现肾小球滤过率估算值($eGFR$) $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$,不能选择 TDF 或应调整 TDF 剂量;如 $30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}<eGFR<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$,可考虑选择包含 TAF/FTC(或 TAF+拉米夫定)的方案。TAF 尚未批准应用于 $eGFR<15\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 且未接受血液透析的患者。不能使用 TDF 或 TAF 时,建议在 cART 方案的基础上加上 ETV,并且加强 HBV 相关指标监测。

4.1.4 药物相互作用 含增效剂的蛋白酶抑制剂或整合酶抑制剂与 TDF 联用时可增加血浆 TDF 浓度,此时 TDF 剂量无需调整,但应密切监测肾脏及骨骼不良事件的发生。当含增效剂的蛋白酶抑制剂或整合酶抑制剂与 TAF 联用时,TAF 推荐剂量调整为 10 mg。

4.2 HIV/HCV 合并感染患者抗病毒治疗

4.2.1 抗病毒治疗时机和方案选择 HIV/HCV 合并感染患者均应进行抗 HIV 及抗 HCV 治疗。如果整合酶抑制剂不可及,为减少两类抗病毒药物之间的相互作用,对于 CD4 细胞数 $<350\text{ 个}/\mu\text{L}$ 者,推荐先启动 cART,待耐受后即可开始抗 HCV 治疗;对于 CD4 细胞数 $\geq 350\text{ 个}/\mu\text{L}$ 且未合并其他 AIDS 相关疾病者,可以考虑先使用 DAA 方案抗 HCV 治疗,疗程结束后再启动 cART。如果整合酶抑制剂可及,任何 CD4 细胞数水平都应该优先启动抗 HIV 治疗,耐受后尽快使用 DAA 抗 HCV 治疗。

HIV/HCV 合并感染患者的 cART 方案可参考单纯 HIV 感染者,建议选择肝脏毒性较小的药物,有条件者可考虑首选含有整合酶抑制剂或融合抑制剂的方案;抗 HCV 治疗方案和疗程与单纯 HCV 感染者相同,总体疗效相当,推荐使用 DAA 方案^[42,47,53-54]。有失代偿期肝硬化病史者,不推荐使用含 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的方案^[42]。

国内目前主要的泛基因型药物方案包括:(1)索磷布韦/维帕他韦(SOF/VEL);(2)可洛派韦(CLP)+SOF;(3)SOF/VEL/伏西瑞韦(VOX)。主要的基因型特异性药物方案包括:(1)艾尔巴韦/格拉瑞韦(EBR/GZR);(2)来迪派韦(LDV)/SOF;(3)拉维达韦(RDV)+达诺瑞韦(DNV);(4)依米他韦(EMV)+SOF,剂量及用法见表 1。尽管 DAA 种类繁多,建议优先选择泛基因型药物,具体方案可参考中国《丙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[42]。

SOF/VEL 可用于治疗 HCV 基因 1~6 型初治或者聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林(RBV)或 SOF 经治患者,

表1 目前我国主要的DAA方案

Table 1 Current major direct antiviral drug therapeutic regimens in China

类别	药品	规格	使用剂量
泛基因型方案			
NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂/NS5A 抑制剂	SOF/VEL	400 mg SOF 和 100 mg VEL, 复合片剂	1 片, 1 次/d
NS5A 抑制剂+NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂	CLP+SOF	60 mg CLP, 胶囊 400 mg SOF, 片剂	CLP 1 粒, 1 次/d SOF 1 片, 1 次/d
NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂/NS5A 抑制剂/ NS3/4A 蛋白酶抑制剂	SOF/VEL/VOX	400 mg SOF、100 mg VEL、 100 mg VOX, 复合片剂	1 片, 1 次/d
基因型特异性方案			
NS3/4A 蛋白酶抑制剂/NS5A 抑制剂	EBR/GZR: 适用于基因 1b、4 型	50 mg EBR 和 100 mg GZR, 复合片剂	1 片, 1 次/d
NS5A 抑制剂/NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂	LDV/SOF: 适用于基因 1、 2、4、5、6 型	90 mg LDV 和 400 mg SOF, 复合片剂	1 片, 1 次/d
NS5A 抑制剂+NS3/4A 蛋白酶抑制剂	RDV+DNV: 适用于基因 1b 型	200 mg RDV, 片剂 100 mg DNV, 片剂	RDV 1 片, 1 次/d DNV 1 片, 2 次/d
NS5A 抑制剂+NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂	EMV+SOF: 适用于基因 1b 型	100 mg EMV, 胶囊 400 mg SOF, 片剂	EMV 1 粒, 1 次/d SOF 1 片, 1 次/d

无肝硬化或代偿期肝硬化患者疗程为 12 周^[53]。在不能进行基因型、肝硬度检测的基层医院,大多数患者仍然适用该方案,但基线 FIB-4>3.25 的患者病毒复发风险可能会增加^[25]。

在启动抗 HCV 治疗时,尤其要注意 DAA 与抗 HIV 治疗药物如 EFV、NVP 和 LPV/r 等之间的相互作用。对于 cART 后 HIV 得到有效抑制的患者,尽量不调整治疗方案。为了避免药物相互作用,可考虑短期更换为 TAF+拉米夫定(或 TAF/FTC)+整合酶抑制剂或者拉米夫定+多替拉韦(合并 HBV 感染患者除外)的方案。为避免部分长半衰期药物的相互作用,建议在更改 cART 方案后推迟 2 周启动抗 HCV 治疗,结束抗 HCV 治疗后,如需重新换回原 cART 方案,也应推迟 2 周更换;因 HCV 治疗原因更改原 cART 方案时,建议更换后 2~8 周监测 HIV RNA,以评估新的治疗是否能够有效抑制 HIV^[47]。

4.2.2 经治患者的治疗策略 经过规范抗 HCV 治疗仍不能获得 SVR 的患者称为经治患者,通常分为两大类:(1)长效干扰素联合 RBV 或 SOF(PRS)经治和(2)DAA 经治。PRS 经治定义为既往经过规范的聚乙二醇干扰素 α 联合 RBV 抗病毒治疗,或者再同时联合 SOF 治疗,或者 SOF 联合 RBV 治疗,但是治疗失败。DAA 经治定义为既往经过规范的 DAA 抗病毒治疗,但是治疗失败,包括含 NS5A 抑制剂的 DAA 经治和不含 NS5A 抑制剂的 DAA 经治。PRS 经治患者的 DAA 治疗方案与初治患者类似。DAA 经治的无肝硬化或代偿期肝硬化患者,可给予 SOF/VEL/VOX 联合治疗 12 周。DAA 经治失败 2 次的患者,可予 SOF/VEL/VOX 加用 RBV 治疗 12 周。DAA 经治的失代偿期肝硬化患者,禁用蛋白酶抑制剂,应再次

予 SOF/VEL,同时加用 RBV 治疗 24 周^[42]。注意监测 RBV 对红细胞、血红蛋白的影响。

4.2.3 特殊人群的抗病毒治疗

4.2.3.1 妊娠期妇女 对于 HIV/HCV 合并感染的妊娠期妇女,无论 CD4 细胞水平高低,应尽早启动 cART,方案参照《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》^[47]。HIV/HCV 合并感染的妊娠期妇女抗 HCV 治疗应在分娩哺乳期结束后进行,建议使用 DAA 治疗,方案参照普通人群。

4.2.3.2 儿童 对于 HIV/HCV 合并感染的儿童,无论 CD4 细胞水平高低,应尽早启动 cART,方案参照《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》^[47]。目前针对儿童抗 HCV 治疗的时机尚无一致判断,药物的适用性和可及性是决定是否行抗 HCV 治疗的重要因素。以干扰素为基础的方案不再推荐用于儿童及青少年患者^[42, 53],DAA 缺乏在 3 岁以下儿童中应用的数据,因此目前 DAA 仅适用于 3 岁以上儿童和青少年的治疗。HIV/HCV 合并感染的儿童启动抗 HCV 治疗时,应综合年龄、药物的适用性以及药物相互作用等多方面因素选择相应的 DAA 方案和剂量,具体可参考《丙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[42]。

4.2.3.3 肾功能不全患者 HIV 和 HCV 感染均是发生慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)的独立危险因素,HIV 或 HCV 感染人群中 CKD 发生率均要高于普通人群^[55-56]。对于诊断 CKD 的 HIV/HCV 合并感染患者,建议尽早行 cART 和抗 HCV 治疗。推荐选择无干扰素、主要经肝脏代谢途径的 DAA 方案如 NS3/4A 蛋白酶抑制剂、NS5A 抑制剂和 NS5B 非核苷聚合酶抑制剂,具体可参考《丙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[42]。

4.2.3.4 静脉药瘾者 静脉药瘾往往加速 HIV/HCV 合并感染患者肝脏疾病的进展,容易出现再感染,导致双

重的免疫抑制。静脉药瘾者应定期自愿检测抗-HCV 和 HCV RNA。建议静脉药瘾者都应立即接受抗病毒治疗,具体方案同普通患者,注意治疗时的药物相互作用问题。仍有持续高危行为的静脉药瘾者应在 SVR 后监测 HCV 再次感染,至少每年 1 次 HCV RNA 评估。SVR 后随访中 HCV 再次感染者应再次予抗 HCV 治疗。

4.2.3.5 HIV/HBV/HCV 三重感染患者 HCV/HIV 合并感染患者应用 DAA 治疗前应常规进行 HBV 标志物筛查。对于 HIV/HBV/HCV 三重感染患者,在 DAA 药物治疗过程中有诱发 HBV 活动进而导致肝衰竭的报道,因此,三重感染患者必须在包含抗 HBV 活性药物的 cART 方案治疗稳定后再开始抗 HCV 的 DAA 治疗^[47]。

4.2.4 药物相互作用 常见的 cART 药物如 EFV、NVP 和 LPV/r 与多数的 DAA 存在相互作用,启动 DAA 治疗时抗 HIV 方案应避免包含上述药物(表 2)^[57]。整合酶抑制剂与现有的 DAA 相互作用少,国内已有使用艾考恩丙替抗 HIV 同时使用 SOF/VEL 行抗 HCV 治疗的全国多中心大型队列研究^[25],显示出良好的疗效及安全性,可作为 HIV/HCV 共感染人群治疗方案。临床中要密切关注患者合并用药情况,并参考其他相关指南或药物说明书及时调整药物方案或调整药物剂量。由于相互作用的详细信息经常更新,临床医生可以在处方前登录利物浦大学关于肝炎药物相互作用的网页(<https://www.hep-druginteractions.org>),该网站包括与处方药和非处方药的相互作用。

5 结语

AIDS 和病毒性肝炎是全球重要的公共卫生问题,在新一代药物广泛应用的时代背景下,合并感染患者的生存质量及长期预后仍然面临诸多挑战。本共识旨在提高一线医务人员对 HIV 合并 HBV、HCV 感染的筛查和诊断意识,以期及时发现合并感染患者,制订合理的治疗

和监测方案,为临床规范化诊治提供指导,促进终结 3 种病毒对公共卫生的威胁。

撰写组成员(以姓氏笔画为序):马萍(天津市第二人民医院),王敏(长沙市第一医院),韦颖华(广西医科大学一附院),毛青(陆军军医大学西南医院),关家龙(广州医科大学附属市八医院),许利军(浙江大学医学院附属第一医院),阮连国(武汉市金银潭医院),孙永涛(第四军医大学唐都医院),阳辉(衡阳市第三人民医院),李凌华(广州医科大学附属市八医院),何盛华(成都市公共卫生临床医疗中心),何耀祖(广州医科大学附属市八医院),张仁芳(上海市公共卫生临床中心),张建波(大理市第二人民医院),陈立宇(四川大学华西医院),陈雅红(福建医科大学孟超肝胆医院),林伟寅(广州医科大学附属市八医院),罗玲(中国医学科学院北京协和医院),孟玉(广州医科大学附属市八医院),胡凤玉(广州医科大学附属市八医院),郜桂菊(首都医科大学附属北京地坛医院),姜太一(首都医科大学附属北京佑安医院),洪仲思(中山大学附属第五医院),殷思纯(东莞市人民医院),高勇(中国科学技术大学附属第一医院),唐红(四川大学华西医院),黄湛铤(中山大学附属第三医院),康文(空军军医大学第二附属医院传染科),彭劼(南方医科大学南方医院),蒋忠胜(广西壮族自治区柳州市人民医院),覃善芳(广西壮族自治区胸科医院),焦艳梅(解放军总医院第五医学中心),蔡卫平(广州医科大学附属市八医院),蔡庆贤(深圳市第三人民医院),黎彦君(南宁市第四人民医院),魏洪霞(南京市第二医院)

执笔:林伟寅

顾问:蔡卫平

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

表 2 部分 DAA 与 cART 药物的相互作用

Table 2 Interactions between some of the direct antiviral drugs and combined antiretroviral drugs

药物名称	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	FTR	LEN	MVC	BIC	CAB/ RPV	DTG	EVG/c	RAL	TAF	TDF
SOF																				
SOF/VEL																				
SOF/VEL/VOX																				
EBR/GZR																				
LDV/SOF																				

注:绿色代表预计无临床意义的相互作用;红色代表不应当联合用药;橙色代表潜在临床意义上的相互作用,可能需要额外监测、改变药物剂量或安排管理时间;黄色代表潜在的相互作用,可能会弱化强度,不需要额外的监测或剂量调整。ATV/c,阿扎那韦/考比司他;ATV/r,阿扎那韦/利托那韦;DRV/c,达芦那韦/考比司他;DRV/r,达芦那韦/利托那韦;DOR,多拉韦林;FTR,fostemsavir;LEN,lenacapavir;MVC,马拉韦罗;BIC,比克替拉韦;CAB,卡替拉韦;DTG,多替拉韦;EVG/c,艾维雷韦/考比司他;RAL,拉替拉韦。

参考文献:

- [1] World Health Organization. HIV/AIDS [EB/OL]. (2023-07-13) [2023-11-01]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] World Health Organization. Hepatitis B [EB/OL]. (2023-07-18) [2023-11-01]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [3] World Health Organization. Hepatitis C [EB/OL]. (2023-07-18) [2023-11-01]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] ZHANG FJ, ZHU H, WU YS, et al. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010-12: A retrospective observational cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1065-1072. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70946-6.
- [7] CAO Y, ZHOU MH, ZHAI XJ. Prevalence of HBV co-infection in HIV-positive population in China: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(2): 327-334. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200727-00987.
曹阳, 周明浩, 翟祥军. 我国 HIV 感染者合并感染 HBV 现状[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(2): 327-334. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200727-00987.
- [8] SMITH CJ, RYOM L, WEBER R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration[J]. *Lancet*, 2014, 384(9939): 241-248. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.
- [9] GUO P(L/Y), CAI WP, CHEN XJ, et al. Research on the causes of death associated with combined effects of HBV and HCV infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26(7): 495-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.003.
郭朋乐, 蔡卫平, 陈诸捷, 等. 合并 HBV、HCV 感染对获得性免疫缺陷综合征患者死亡原因影响的研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(7): 495-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.003.
- [10] BENHAMOU Y, BOCHET M, di MARTINO V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group[J]. *Hepatology*, 1999, 30(4): 1054-1058. DOI: 10.1002/hep.510300409.
- [11] GRAHAM CS, BADEN LR, YU E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(4): 562-569. DOI: 10.1086/321909.
- [12] MACÍAS J, BERENGUER J, JAPÓN MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus[J]. *Hepatology*, 2009, 50(4): 1056-1063. DOI: 10.1002/hep.23136.
- [13] CHALOUNI M, POL S, SOGNI P, et al. Increased mortality in HIV/HCV-coinfecting compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1): 37-47. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.008.
- [14] GREUB G, LEDERGERBER B, BATTEGAY M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: The Swiss HIV Cohort Study[J]. *Lancet*, 2000, 356(9244): 1800-1805. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03232-3.
- [15] SULKOWSKI MS, MOORE RD, MEHTA SH, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease[J]. *JAMA*, 2002, 288(2): 199-206. DOI: 10.1001/jama.288.2.199.
- [16] ANDERSON KB, GUEST JL, RIMLAND D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: Data from the HIV Atlanta VA Cohort Study[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(10): 1507-1513. DOI: 10.1086/425360.
- [17] SHENG WH, CHEN MY, HSIEH SM, et al. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(10): 1471-1477. DOI: 10.1086/420744.
- [18] KONOPNICKI D, MOCROFT A, WIT SD, 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.
- [19] ZHOU JL, DORE GJ, ZHANG FJ, et al. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(9): 1510-1518. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05062.x.
- [20] WEIS N, LINDHARDT BO, KRONBORG G, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: A nationwide cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(10): 1481-1487. DOI: 10.1086/503569.
- [21] WANG HL, LI YJ, ZHANG CD, et al. Immunological and virological responses to combined antiretroviral therapy in HIV/hepatitis B virus-coinfecting patients from a multicenter cohort[J]. *AIDS*, 2012, 26(14): 1755-1763. DOI: 10.1097/qad.0b013e328355ced2.
- [22] YOSHIKAWA S, YOSHIO S, YOSHIDA Y, et al. Impact of immune reconstitution-induced hepatic flare on hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B virus/human immunodeficiency virus-1 coinfecting patients[J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(12): 2080-2089. DOI: 10.1093/infdis/jiaa662.
- [23] AVIHINGSANON A, LU HZ, LEONG CL, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 and hepatitis B coinfection (ALLIANCE): A double-blind, multicentre, randomised controlled, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet HIV*, 2023, 10(10): e640-e652. DOI: 10.1016/S2352-3018(23)00151-0.
- [24] HE YZ, LIN WY, LI H, et al. Incidence and factors associated with hepatitis B surface antigen seroclearance in patients co-infected with HBV/HIV during antiretroviral therapy in Guangdong, China[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(22): 2686-2693. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002886.
- [25] LIN WY, WANG XC, ZHANG JB, et al. A simple, feasible, efficient and safe treatment strategy of sofosbuvir/velpatasvir for chronic HCV/HIV-1 coinfecting patients regardless of HCV genotypes: A multicenter, open-label study in China[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 36: 100749. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100749.
- [26] NAGGIE S, COOPER C, SAAG M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(8): 705-713. DOI: 10.1056/NEJMoa1501315.
- [27] OSINUSI A, TOWNSEND K, KOHLI A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection[J]. *JAMA*, 2015, 313(12): 1232-1239. DOI: 10.1001/jama.2015.1373.
- [28] WYLES D, BRÄU N, KOTTILIL S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: An open-label, phase 3 study[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(1): 6-12. DOI: 10.1093/cid/cix260.
- [29] LIU CH, SUN HY, LIU CJ, et al. Generic velpatasvir plus sofosbuvir for hepatitis C virus infection in patients with or without human immunodeficiency virus coinfection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12): 1690-1698. DOI: 10.1111/apt.14647.
- [30] PES F, ONALI S, BALESTRIERI C, et al. HCV treatment in Sardinian HIV-HCV coinfecting patients: A real-life perspective study on safety, efficacy, and immune reconstitution[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, 20(11): 1509-1516. DOI: 10.1080/14787210.2022.2130893.
- [31] AKHTAR A, FATIMA S, SAEED H, et al. HIV-HCV coinfection: Prevalence and treatment outcomes in Malaysia[J]. *Intervirology*, 2022, 65(2): 87-93. DOI: 10.1159/000518836.
- [32] KRONFLI N, YOUNG J, WANG SA, et al. Liver fibrosis in human immunodeficiency virus (HIV)-hepatitis C virus (HCV) coinfection before and after sustained virologic response: What is the best noninvasive marker for monitoring regression?[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(3): 468-477. DOI: 10.1093/cid/ciaa702.
- [33] MOCROFT A, LUNDGREN J, GERSTOFT J, et al. Clinical outcomes in persons coinfecting with HIV and HCV: Impact of HCV treatment[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(10): 2131-2140. DOI: 10.1093/cid/ciz601.

- [34] SALMON-CERON D, NAHON P, LAYESE R, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HCV) co-infected patients with cirrhosis are no longer at higher risk for hepatocellular carcinoma or end-stage liver disease as compared to HCV mono-infected patients [J]. *Hepatology*, 2019, 70(3): 939-954. DOI: 10.1002/hep.30400.
- [35] CORMA-GÓMEZ A, MACÍAS J, LACALLE-REMIGIO JR, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response to direct-acting antivirals in hepatitis C infected patients with advanced fibrosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7): e2109-e2116. DOI: 10.1093/cid/ciaa1111.
- [36] BRESKIN A, WESTREICH D, HURT CB, et al. The effects of hepatitis C treatment eligibility criteria on all-cause mortality among people with human immunodeficiency virus [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(9): 1613-1620. DOI: 10.1093/cid/ciz008.
- [37] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050. 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
- [38] FASANO M, POLISENO MC, FIORE JR, et al. Management of chronic hepatitis B in HIV-coinfected patients [J]. *Viruses*, 2022, 14(9): 2022. DOI: 10.3390/v14092022.
- [39] SHARMA SA, KOWGIER M, HANSEN BE, et al. Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2017; S0168-S8278(17)32248-1. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.033.
- [40] FAN R, PAPATHEODORIDIS G, SUN J, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1368-1378. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.025.
- [41] FAN R, CHEN L, ZHAO SR, et al. Novel, high accuracy models for hepatocellular carcinoma prediction based on longitudinal data and cell-free DNA signatures [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 933-944. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.039.
- [42] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guide to the prevention and treatment of hepatitis C: a 2022 update [J]. *Clin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045. 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南 (2022 年版) [J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045.
- [43] LIN WY, ZHONG HL, WEN CY, et al. Persistently low CD4 cell counts are associated with hepatic events in HCV/HIV coinfecting patients: Data from the national free antiretroviral treatment program of China [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(22): 2699-2705. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002502.
- [44] Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control, Chinese Society of Infectious Disease and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association Liver Disease Committee of Chinese Research Hospital Association. Consensus on clinical application of transient elastography detecting liver fibrosis: A 2018 update [J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004. 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识 (2018 年更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
- [45] WAI CT, GREENSON JK, FONTANA RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2003, 38(2): 518-526. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
- [46] STERLING RK, LISSEN E, CLUMECK N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection [J]. *Hepatology*, 2006, 43(6): 1317-1325. DOI: 10.1002/hep.21178.
- [47] AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for AIDS diagnosis and treatment in China (2021 edition) [J]. *Chin J AIDS STD*, 2021, 27(11): 1182-1201. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.11.02. 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 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. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.11.02.
- [48] SURIAL B, BÉGUELIN C, CHAVE JP, et al. Brief report: Switching from TDF to TAF in HIV/HBV-coinfecting individuals with renal dysfunction—a prospective cohort study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2020, 85(2): 227-232. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002429.
- [49] EACS. EACS Guidelines version 11.1, October 2022 [EB/OL]. (2022-10-01) [2023-11-01]. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf.
- [50] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [EB/OL]. (2022-09-01) [2023-11-01]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
- [51] Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [EB/OL]. (2022-04-12) [2023-11-01]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>.
- [52] EKE AC, BROOKS KM, GEBREYOHANNES RD, et al. Tenofovir alafenamide use in pregnant and lactating women living with HIV [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(4): 333-342. DOI: 10.1080/17425255.2020.1738384.
- [53] WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [EB/OL]. (2018-07-01) [2023-11-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550345>.
- [54] SIKAVI C, CHEN PH, LEE AD, et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population [J]. *Hepatology*, 2018, 67(3): 847-857. DOI: 10.1002/hep.29642.
- [55] SCHERZER R, SHLIPAK MG. Individual assessment of CKD risk in HIV-positive patients [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11: 392-393. DOI: 10.1038/nrneph.2015.75.
- [56] GORDON CE, BERENGUER MC, DOSS W, et al. Prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C virus infection in chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2018 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(7): 496-504. DOI: 10.7326/M19-1539.
- [57] EACS. EACS Guidelines version 12.0, October 2023 [EB/OL]. (2023-10-01) [2023-11-01]. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>.

收稿日期: 2024-04-27; 录用日期: 2024-05-17

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: Committee on HIV/Liver Diseases, Chinese Association of STD and AIDS Prevention and Control; Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of HIV co-infection with HBV and HCV [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(6): 1107-1113. 中国性病艾滋病防治协会 HIV 合并肝病专业委员会, 广州医科大学附属市八医院. 中国 HIV 合并 HBV、HCV 感染诊治专家共识 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(6): 1107-1113.