DOI:10.16016/j.2097-0927.202209114

HIV/AIDS 患者出现肝损伤的预测模型初步建立和验证

文丽娟[1],雷学忠[2],司 果[1],龙 波[1],何易佳[1] 621000 四川绵阳,四川绵阳四〇四医院感染科[1];610044 成都,四川大学华西医院感染性疾病中心[2]

[摘要] **目的** 调查 HIV/AIDS 患者出现肝损伤发生情况,建立其预测模型并进行验证。**方法** 选择 2021 年 1~12 月四川绵阳四〇四医院接诊的 290 例新确诊 HIV/AIDS 患者,以 7∶3分为模型组 203 例与验证组 87 例。收集可能影响 HIV/AIDS 患者肝损伤的因素,根据有无出现肝损伤将患者分为 2 组,比较 2 组患者性别、年龄、BMI 等各因素,采用 LASSO 回归筛选变量后行多因素 Logistic 回归筛选出独立性影响因素,根据 Logistic 回归结果构建列线图模型。**结果** 肝损伤组与无肝损伤组患者饮酒史、$CD4^+$T 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、使用其他类型抗反转录病毒药物、磺胺类药物使用情况、糖尿病、心血管病、营养状况差异均具有统计学意义($P<0.05$)。LASSO 回归模型筛选出 7 个潜在影响因素:饮酒史、$CD4^+$T 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、心血管病、营养状况。多因素 Logistic 回归分析显示:饮酒史、$CD4^+$T 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、心血管病、营养状况是 HIV/AIDS 患者肝损伤的独立影响因素($P<0.05$)。基于上述影响因素构建 HIV/AIDS 患者肝损伤风险预测的列线图模型,模型组列线图模型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的受试者操作曲线下面积(area under the subject curve,AUC)为 0.969(95%*CI*:0.904,0.988);验证组 AUC 为 0.971(95%*CI*:0.905,0.992)。Bootstrap 法重复抽样 1 000 次,并以验证组进行验证,校准曲线结果显示:模型组与验证组预测曲线与标准曲线基本拟合;H-L 拟合优度检验结果显示,该列线图模型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的概率与实际概率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.088$,$P=0.148$)。模型组决策曲线分析结果显示:当该列线图模型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的概率阈值为 0.15~0.95 时,患者的净受益率>0;验证组决策曲线分析结果显示:当该列线图模型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的概率阈值为 0.10~0.95 时,患者的净受益率>0。**结论** 饮酒史、$CD4^+$T 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、心血管病、营养状况是 HIV/AIDS 患者肝损伤的独立影响因素,基于上述因素构建的列线图模型用于 HIV/AIDS 肝损伤风险预测具有较高的准确度。

[关键词] 人类免疫缺陷病毒;艾滋病;肝损伤;多因素分析;列线图模型
[中图法分类号] R195.4;R512.91;R575.06 [文献标志码] A

Establishment and validation of a prediction model for liver injury in HIV/AIDS patients

WEN Lijuan[1], LEI Xuezhong[2], SI Guo[1], LONG Bo[1], HE Yijia[1] [1]Department of Infectious Diseases, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan Province, 621000; [2]Center of Infectious Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province, 610044, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the occurrence of liver injury in HIV/AIDS patients, and establish and verify its prediction model. **Methods** A total of 290 newly-diagnosed HIV/AIDS patients admitted to Mianyang 404 Hospital from January to December 2021 were subjected, and then assigned into a test group ($n=203$) and validation group ($n=87$) at a ratio of 7∶3. The factors that may affect the liver

[基金项目] 国家科技重大专项(2017ZX10202203-008-005);四川省科技计划重点研发项目(2018SZ0137)
[通信作者] 雷学忠;E-mail:18980601317@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

injury in HIV/AIDS patients were collected. The patients were divided into 2 groups according to the presence or absence of liver injury. Their gender, age, BMI and other factors were compared between the 2 groups. LASSO regression analysis was used to screen variables, then multivariate logistic regression analysis was employed to screen out independent influencing factors, and a nomogram model was constructed according to the logistic regression results. **Results** There were statistical differences between the patients with and without liver injury in history of alcohol drinking, $CD4^+$ T lymphocyte level, use of antifungal drugs, other types of antiretroviral drugs and sulfonamides, complications of tuberculosis, diabetes, cardiovascular disease, and nutritional status ($P<0.05$). LASSO regression model screened out 7 potential influencing factors, including drinking history, $CD4^+$ T lymphocyte level, antifungal drug use, comorbid tuberculosis infection, diabetes, cardiovascular disease, and nutritional status. Multivariate logistic regression analysis showed that drinking history, $CD4^+$ T lymphocyte level, use of antifungal drugs, comorbid tuberculosis, diabetes, cardiovascular disease, and nutritional status were independent influencing factors of liver injury in HIV/AIDS patients ($P<0.05$). Based on the above influencing factors, a nomogram model for predicting the risk of liver injury in HIV/AIDS patients was constructed. The results of ROC curve analysis showed that the area under the subject curve (AUC) of the model group was 0.969 (95%*CI*: 0.904~0.988), and the AUC of the validation group was 0.971 (95%*CI*: 0.905~0.992) for predicting liver injury in HIV/AIDS patients. After Bootstrapping was conducted for repeated sampling 1 000 times, and the verification group was used for verification. The results of the calibration curve indicated that the prediction curve of the model group and the verification group basically fitted the standard curve. The results of the H-L goodness of fit test suggested that the nomogram model predicted the probability of liver injury in HIV/AIDS patients was not significantly different from the actual probability (*Chi*-square=2.088, $P=0.148$). The analysis results of decision curve of model group showed that when the probability threshold of predicting liver injury of HIV/AIDS patients by the nomograph model was 0.15~0.95, the net benefit rate of patients was greater than 0. While, the analysis results of the decision curve of the validation group showed that when the probability threshold of predicting the liver injury of HIV/AIDS patients by the nomograph model was 0.10~0.95, the net benefit rate of the patients was greater than 0. **Conclusion** History of drinking, $CD4^+$ T lymphocyte level, use of antifungal drugs, comorbid tuberculosis infection, diabetes, cardiovascular disease, and nutritional status are independent influencing factors of liver injury in HIV/AIDS patients. Our nomogram model constructed based on the above factors has high accuracy and discrimination for HIV/AIDS liver injury risk prediction.

[**Key words**] human immunodeficiency virus; AIDS; liver injury; multivariate analysis; nomogram model

Supported by the Major National Science and Technology Program (2017ZX10202203-008-005) and the Key Research and Development Project of Sichuan Science and Technology Plan (2018SZ0137). Corresponding author: LEI Xuezhong, E-mail: 18980601317@163.com

艾滋病(acquired immune deficiency syndrome,AIDS)是因人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)所引起的慢性传染性疾病,据报道全球当前已有超过 3 790 万的 HIV 感染者[1-2]。肝损伤是 HIV/AIDS 患者常见并发症之一,患者肝功能状态对于抗病毒方案选择及治疗效果均有重要的影响[3]。因此,有必要建立专门的模型以预测 HIV/AIDS 患者肝损伤风险,以指导临床上治疗方案的制订。过去的文献报道显示 HIV/AIDS 患者中有 8%~23%的患者存在肝损伤且不同地区患者肝损伤程度及病因有所不同,导致早期诊断、预测难度增加[4]。列线图模型为近年常用的可视化预测模型,该模型实现了二元 Logistic 模型的可视化而在临床得到广泛的应用[5]。本研究旨在通过调查我院 2021 年新增 HIV/AIDS 患者肝损伤发生情况,分析其影响因素,并以此建立列线图预测模型,以期为 HIV/AIDS 患者肝损伤风险预测提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 1~12 月四川绵阳四〇四医院接诊的 290 例新确诊 HIV/AIDS 患者,以 7∶3分为模型组 203 例与验证组 87 例。纳入标准:①经疾控中心确诊为 HIV 抗体阳性,诊断标准符合《中国艾滋病诊疗指

南 2018 年版》[5];②在我院接受规范化抗 HIV 治疗;③拟分析的相关资料完整;④在我院定期随访,随访期间定期进行肝功能检测。排除标准:①入院前近 3 个月内有服用明确肝损害药物者;②合并有肝硬化、肝脏恶性肿瘤的患者;③合并有系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的患者;④合并 HBV、HCV、EBV、CMV 感染等可引起肝损伤的感染性疾病者。本研究通过医院伦理委员会审批(202202)。

1.2 *方法*

1.2.1 收集可能影响 HIV/AIDS 患者肝损伤的因素 包括性别、年龄、BMI 指数、静脉吸毒史、吸烟史、饮酒史、疾病所处阶段、$CD4^+T$ 淋巴细胞水平、抗反转录病毒药物类型、抗真菌药物使用情况、磺胺类药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、高血压病、心血管病、营养状况。吸烟指每日吸烟≥20 支或相当量的烟草;心血管疾病指因高血脂、动脉硬化等原因所致的心脏及周围血管发生缺血或出血性疾病,如冠状动脉粥样硬化性心脏病、心包炎、心肌病等;营养不良指血红蛋白<110 g/L;目前国际上共有 6 大类 30 多种药物,分别为核苷类反转录酶抑制剂(nucleotide reverse transcriptase inhibitors,NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors,NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(protease inhibitors,PIs)、整合酶抑制剂(integrase strand transfer inhibitors,INSTIs)、融合免疫制剂(fusion inhibitors,FIs)及 CCR5 抑制剂。国内抗反转录病毒的治疗药物有 NRTIs、NNRTIs、PIs、INSTIs 及 FIs 五大类(包括复合制剂)。NRTIs 包括拉米夫定、齐多夫定、恩曲他滨、替诺福韦、司他夫定、阿巴卡韦等;NNRTIs 包括奈韦拉平、依非韦伦、依曲韦林、利匹韦林、多拉韦林等;PIs 包括达芦那韦、阿扎那韦、洛匹那韦、利托那韦等;INSTIs 包括多替拉韦、拉替拉韦等;FIs 包括艾博卫泰。

1.2.2 肝损伤诊断标准 既往无肝炎病史,急性起病,在确诊 HIV/AIDS 后使用抗反转录病毒治疗(antiretroviral therapy,ART),治疗后出现乏力、食欲不振、黄疸等表现,并符合《药物性肝损伤诊治指南》[6]的相关诊断:ALT≥5 ULN;ALP≥2 ULN,尤其是伴有 5'-核苷酸酶或 GGT 升高且排除骨病引起的 ALP 升高;ALT≥3 ULN 且 Tbil≥2 ULN。根据有无出现肝损伤将患者分为 2 组,比较 2 组患者性别、年龄、BMI 指数等各因素,采用 LASSO 回归筛选变量后行多因素 Logistic 回归筛选出独立性影响因素,根据 Logistic 回归结果构建列线图模型。

1.3 *统计学方法*

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以频次(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 R 4.1.3 语言"glmnet"包进行 LASSO 回归分析以筛选协变量,在此基础上以多因素 Logistic 回归模型分析 HIV/AIDS 患者肝损伤的影响因素。用"rms"包构 HIV/AIDS 患者肝损伤的列线图模型,绘制 ROC 曲线以评价该列线图模型的区分度,采用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次以进行内部验证,并以验证组进行外部验证;以 H-L 拟合优度检验、校准曲线对该列线图模型进行评价和校准,绘制决策曲线以评价该列线图模型的临床有效性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *两组 HIV/AIDS 患者各指标比较*

肝损伤组与无肝损伤组患者饮酒史、$CD4^+T$ 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、使用其他抗反转录病毒药物、磺胺类药物使用情况、糖尿病、心血管病、营养状况差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 HIV/AIDS 患者各指标比较[例(%)]

因素	肝损伤组($n=28$)	无肝损伤组($n=175$)	χ^2	P
性别				
男	17(60.71)	109(62.29)	0.025	0.874
女	11(39.29)	66(37.71)		
年龄/岁				
<60	21(75.00)	124(70.86)	0.203	0.652
≥60	7(25.00)	51(29.14)		
BMI /kg·m^{-2}				
<25	19(67.86)	116(66.29)	0.027	0.870
≥25	9(32.14)	59(33.71)		
静脉吸毒史				
无	26(92.86)	166(94.86)	0.188	0.664
有	2(7.14)	9(5.14)		
吸烟史				
无	10(35.71)	73(41.71)	0.360	0.549
有	18(64.29)	102(58.29)		
饮酒史				
无	11(39.29)	123(70.29)	10.339	0.002
有	17(60.71)	52(29.71)		
疾病所处阶段				
HIV 感染期	16(57.14)	106(60.57)	0.118	0.731
AIDS 期	12(42.86)	69(39.43)		
$CD4^+T$ 淋巴细胞水平/个·μL^{-1}				
<200	22(78.57)	82(46.86)	9.717	0.002
≥200	6(21.43)	93(53.14)		
抗反转录病毒药物类型				
NRTIs	28(100.00)	175(100.00)	0.000	1.000
NNRTIs	22(78.57)	105(60.00)	3.554	0.059
其他	8(28.57)	88(50.29)	4.566	0.033

续表 1

因素	肝损伤组(n=28)	无肝损伤组(n=175)	χ^2	P
抗真菌药物使用情况				
无	15(53.57)	134(76.57)	6.540	0.010
有	13(46.43)	41(23.43)		
合并结核感染				
无	12(42.86)	155(88.57)	34.576	0.000
有	16(57.14)	20(11.43)		
磺胺类药物使用情况				
无	19(67.86)	79(45.14)	4.987	0.026
有	9(32.14)	96(54.86)		
糖尿病				
无	10(35.71)	154(88.00)	42.516	0.000
有	18(64.29)	21(12.00)		
高血压病				
无	17(60.71)	111(63.43)	0.076	0.782
有	11(39.29)	64(36.57)		
心血管病				
无	12(42.86)	147(84.00)	24.068	0.000
有	16(57.14)	31(16.00)		
营养状况				
不良	22(78.57)	48(27.43)	27.946	0.000
良好	6(21.43)	130(72.57)		

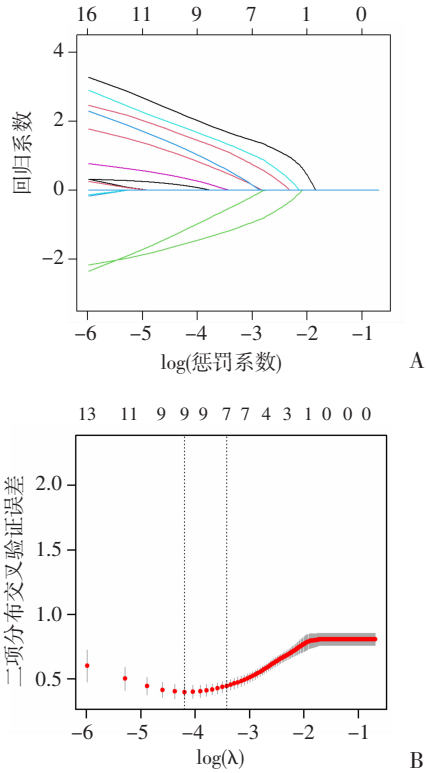


图 1 HIV/AIDS 患者肝损伤影响因素的筛选 LASSO 回归的系数路径(A)与交叉验证结果(B)

2.2 HIV/AIDS 患者肝损伤影响因素的筛选

将 HIV/AIDS 患者肝损伤发生情况作为因变量,将各临床、病理指标作为自变量,通过 LASSO 回归模型的三折交叉验证确定最佳惩罚项系数 λ,最终筛选出 7 个潜在的影响因素,分别为饮酒史、$CD4^+$T 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、心血管病、营养状况,见图 1。

2.3 HIV/AIDS 患者肝损伤的多因素分析

将 HIV/AIDS 患者肝损伤发生情况(赋值:无=0,有=1)作为因变量,将 LASSO 回归筛选出的影响因素作为自变量,经多因素 Logistic 回归分析显示:饮酒史、$CD4^+$T 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、心血管病、营养状况是 HIV/AIDS 患者肝损伤的独立影响因素($P<0.05$,表 2)。

表 2 HIV/AIDS 患者肝损伤的多因素分析

变量	β	S.E	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
饮酒史	2.164	0.836	6.695	0.010	8.706	1.690	44.845
$CD4^+$T 淋巴细胞水平	−2.905	1.118	6.756	0.009	0.055	0.006	0.489
抗真菌药物使用情况	2.773	0.980	7.999	0.005	16.008	2.343	109.371
合并结核感染	3.265	0.997	10.728	0.001	26.189	3.711	184.806
糖尿病	3.923	1.092	12.905	0.000	50.555	5.946	429.861
心血管病	3.031	0.986	9.453	0.002	20.716	3.001	143.024
营养状况	−2.550	0.824	9.567	0.002	0.078	0.016	0.393
常量	−5.792	1.354	18.301	0.000	0.003		

各因素赋值情况:饮酒史、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、心血管病:无=0,有=1;$CD4^+$T 淋巴细胞水平(个/μL):<200=0,≥200=1;营养状况:不良=0,良好=1

2.4　列线图模型构建及验证

基于上述影响因素构建 HIV/AIDS 患者肝损伤风险预测的列线图模型(图 2)。ROC 曲线分析结果显示,模型组列线图模型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的 AUC 为 0.969(95%*CI*:0.904~0.988);验证组 AUC 为 0.971(95%*CI*:0.905~0.992,图 3)。Bootstrap 法重复抽样 1 000 次,并以验证组进行验证,校准曲线结果显示:模型组与验证组预测曲线与标准曲线基本拟合,提示模型预测准确度较高(图 4)。H-L 拟合优度检验结果显示,该列线图模型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的概率与实际概率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.088$,$P=0.148$),见图 4A。

2.5　列线图模型的临床有效性

模型组决策曲线分析结果显示:当该列线图模型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的概率阈值为 0.15~0.95 时,患者的净受益率>0;验证组决策曲线分析结果显示:当该列线图模型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的概率阈值为 0.10~0.95 时,患者的净受益率>0(图 5)。

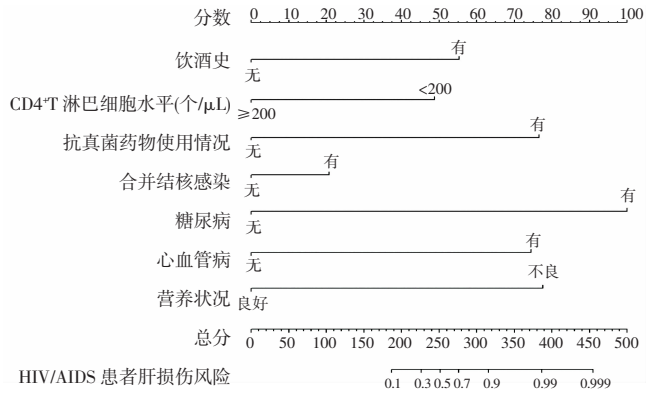


图 2　HIV/AIDS 患者肝损伤风险预测的列线图模型

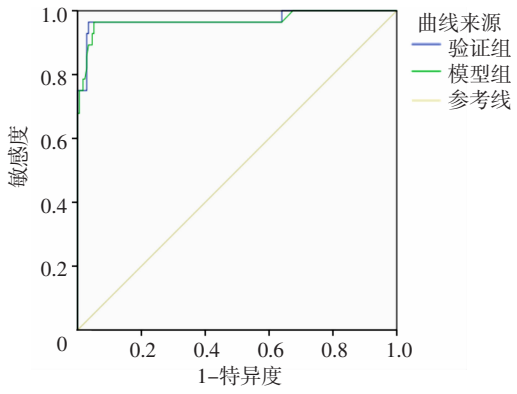


图 3　HIV/AIDS 患者肝损伤风险预测的 ROC 分析

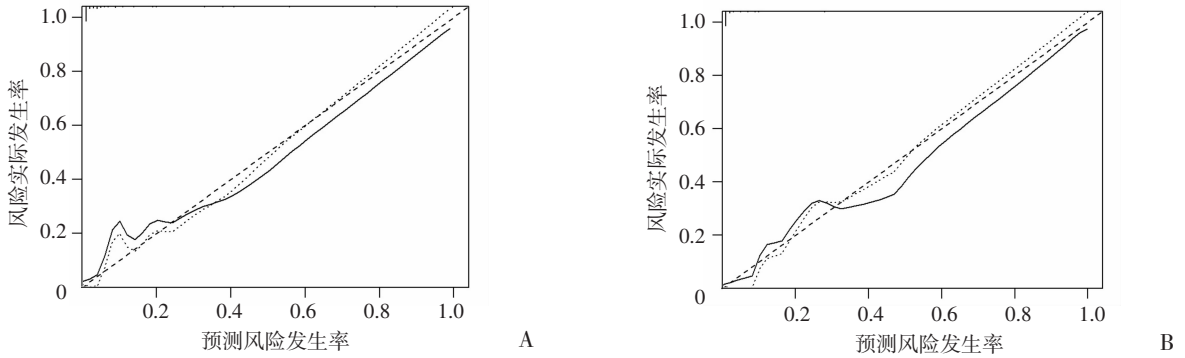


图 4　HIV/AIDS 患者肝损伤模型组校准曲线(A)与验证组校准曲线(B)

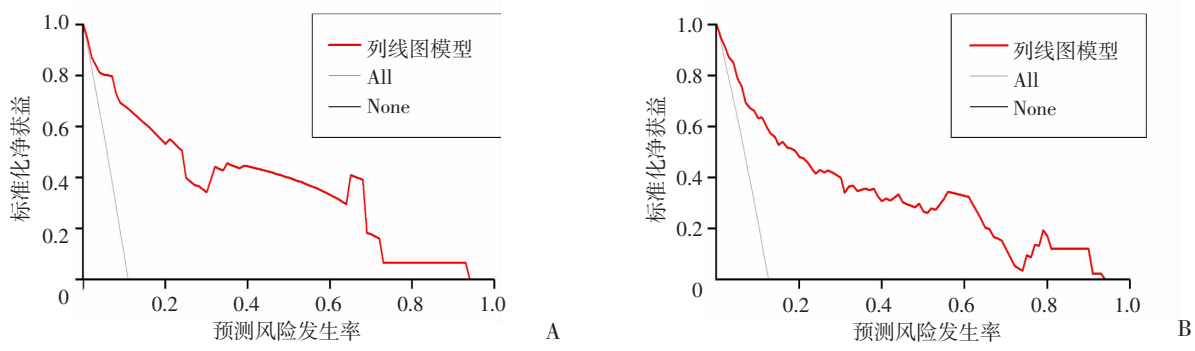


图 5　模型组(A)与验证组(B)决策曲线

3 讨论

3.1 HIV/AIDS 患者药物性肝损伤研究的重要性

肝脏为机体代谢的主要脏器,也是药物损害发生的主要场所,ART 为 HIV/AIDS 的主要疗法,药物性肝损伤的出现不仅可对患者身体机能造成严重影响,还可影响 ART 疗效,导致治疗失败[7-8]。因此有必要建立专门的模型以预测 HIV/AIDS 肝损伤风险,并指导临床采取针对性措施以降低肝损伤风险。与过去在单因素分析基础上行多因素 Logistic 分析不同,本研究在 LASSO 回归筛选变量后行多因素 Logistic 分析,LASSO 回归是一种基于惩罚函数的模型,可有效压缩回归系数,保留子集收缩的优点,该模型能有效解决复共线性数据的有偏估计问题[9]。本研究采用 LASSO 回归筛选出 HIV/AIDS 患者肝损伤的 7 个影响因素,并进一步进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:饮酒史、$CD4^+T$ 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、心血管病、营养状况是 HIV/AIDS 患者肝损伤的独立影响因素。

3.2 饮酒史对 HIV/AIDS 患者药物性肝损伤的影响

关于饮酒对 HIV/AIDS 患者肝损伤的影响已被多项研究结果所证实,目前普遍认为主要与以下两方面因素有关[10-11]:①酒精可加速 HIV 介导的肝损伤,并可促进肝损伤进展为晚期纤维化、肝硬化。②酒精可影响抗反转录病毒药物的代谢,酒精与抗反转录病毒均是通过肝脏中 CYP450 酶系统而代谢,长期过量饮酒可影响上述酶系统的功能而增加抗反转录药物肝损伤的风险。另外抗反转录病毒还可导致内质网应激而影响 CYP4502E1 的功能而延缓酒精降解,长期酒精暴露可引起氧化应激反应及高同型半胱氨酸血症而加剧抗反转录病毒所引起内质网应激而形成恶性循环。

3.3 免疫功能、真菌感染及结核对 HIV/AIDS 患者药物性肝损伤的影响

本研究结果显示肝损伤组患者 $CD4^+T$ 淋巴细胞水平<200 个/μL 者占比更高,与相关研究结果相一致[12],这可能与药物及其代谢产物在体内可作为半抗原及内源性蛋白质共价结合后形成免疫复合物,导致机体产生抗体并引起免疫反应,$CD4^+T$ 淋巴细胞水平主要反映机体免疫功能,其水平下降意味着细胞免疫功能下降,体液免疫相对增强,肝损伤的风险增加[13]。真菌感染及结核均为 HIV/AIDS 患者常见的机会性感染类型,真菌感染及结核患者病情多迁延难愈,需要长期使用药物治疗,目前临床常用的抗真菌药物主要有真菌抗生素、烯丙胺类、唑类、氟胞嘧啶类等,抗结核药物则主要有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等,上述药物长期使用可导致 ALT 升高等肝损伤的表现,严重者甚至可引起肝衰竭而对患者造成生命威胁[14-15]。

3.4 糖尿病、心血管疾病及营养不良对 HIV/AIDS 患者药物性肝损伤的影响

肝脏为机体的代谢器官,除药物、酒精、蛋白质外,糖代谢也是在肝脏中进行。糖尿病为临床常见的慢性代谢性疾病,大部分的糖尿病患者除糖代谢异常外,还伴有脂质代谢异常,可对患者肝功能造成一定损伤,另外糖尿病患者还多伴有丙氨酸氨基转移酶的异常升高,因此 HIV/AIDS 患者合并糖尿病时可导致肝损伤风险升高[16]。另外本研究结果显示:心血管疾病的发生对于 HIV/AIDS 患者肝损伤也有重要的影响,这可能与心血管疾病的发生可导致患者的心输出量和/或血液循环出现异常而致药物吸收、分布、代谢、排泄等过程出现异常而致药物毒性增加,肝损害的风险升高[17]。营养不良也是导致 HIV/AIDS 患者肝损伤风险增加的一个重要原因,这可能与营养不良可导致患者肝脏中 CYP450 酶等药物代谢相关蛋白合成下降而影响药物代谢,增加肝损害风险有关[18]。

3.5 抗反转录病毒药物类型对 HIV/AIDS 患者药物性肝损伤的影响

本研究结果显示抗反转录病毒药物类型对 HIV/AIDS 肝损伤无显著影响,这可能与本研究所纳入的患者均在我院接受治疗、使用的抗反转录病毒药物类型差异较小有关,这并不意味着抗反转录病毒药物肝损伤风险小。抗反转录病毒药物引起肝损伤的机制尚不明确,大部分的抗反转录病毒药物均具有肝毒性且其毒性仅次于病原体,是导致患者出现肝损伤的主要原因,目前认为抗反转录病毒药物肝损伤的机制可能主要有直接毒性、线粒体损伤、超敏反应、免疫介导的损伤、药物代谢异常等[19]。

3.6 列线图模型对 HIV/AIDS 患者药物性肝损伤的预测价值

列线图模型为近年来常用的临床预测模型,已被用于多种疾病的临床预测。该模型与传统的 Logistic 回归模型相比,最大优势在于可视化、计算方便,还可方便地对患者个性化进行预测,实现对患者个体化医疗的追求。本研究在 LASSO 回归基础上行多因素 Logistic 回归分析,并以此建立列线图预测模型,经 ROC 分析、校准曲线等检验证实具有较高的准确度与区分度,模型组决策曲线分析结果显示:当该列线图模

型预测 HIV/AIDS 患者肝损伤的概率阈值为 0.15~0.95 时,患者的净受益率>0,若预测概率在此范围内可针对影响因素进行个性化干预。该模型可为 HIV/AIDS 患者的个体化咨询及个性化治疗方案的制订提供临床建议,同时该模型具有可视化的优点,医护人员可将其用于患者的健康教育,使患者充分了解自身病情,提高治疗依从性,降低肝损伤风险[20]。

综上所述,饮酒史、$CD4^+T$ 淋巴细胞水平、抗真菌药物使用情况、合并结核感染、糖尿病、心血管病、营养状况是 HIV/AIDS 患者肝损伤的独立影响因素,基于上述因素构建的列线图模型用于 HIV/AIDS 肝损伤风险预测具有较高的准确度与区分度。但因本研究为单中心研究,样本量有限、所选择的指标也较少,取得的结果可能存在一定的偏倚;同时本研究未采用其他中心的数据进行验证也可能影响验证的准确性,在后续的研究中将采取增加样本量、增加中心、扩充指标的方法以进一步丰富预测模型,并采取前瞻性数据对模型进行验证以进一步证实模型的诊断效能。

参考文献:

[1] CAMPOS-VARELA I, DODGE J L, TERRAULT N A, *et al*. Nonviral liver disease is the leading indication for liver transplant in the United States in persons living with human immunodeficiency virus[J]. Am J Transplant, 2021, 21(9): 3148-3156. DOI: 10.1111/ajt.16569.

[2] CERVO A, MILIC J, MAZZOLA G, *et al*. Prevalence, predictors, and severity of lean nonalcoholic fatty liver disease in patients living with human immunodeficiency virus[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(10): e694-e701. DOI: 10.1093/cid/ciaa430.

[3] 陈婧怡, 徐立然, 马秀霞, 等. HIV/TB 相关肝损伤中西医认识[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(10): 1162-1165. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.10.29.
CHEN J Y, XU L R, MA X X, *et al*. Understanding of related liver injury by HIV/TB co-infection between traditional Chinese medicine and western medicine[J]. Chin J AIDS STD, 2021, 27(10): 1162-1165. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2021.10.29.

[4] KHALILI M, KING W C, KLEINER D E, *et al*. Fatty liver disease in a prospective North American cohort of adults with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus coinfection[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): e3275-e3285. DOI: 10.1093/cid/ciaa1303.

[5] 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(2018 年版)[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 867-884.
AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2018)[J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(12): 867-884.

[6] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
YU Y C, MAO Y M, CHEN C W. Guidelines for the management of drug-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(11): 1752-1769.

[7] 黄志忠, 吕建楠, 覃江龙, 等. HIV/AIDS 患者伴发肝损伤的肝脏病理学分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(4): 285-288. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2021.04.004.
HUANG Z Z, LYU J N, QIN J L, *et al*. Liver pathological analysis in human immunodeficiency virus or acquired immune deficiency syndrome patients with liver damage[J]. Electron J Emerg Infect Dis, 2021, 6(4): 285-288. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2021.04.004.

[8] DANDACHI D, GEIGER G, MONTGOMERY M W, *et al*. Characteristics, comorbidities, and outcomes in a multicenter registry of patients with human immunodeficiency virus and coronavirus disease 2019[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(7): e1964-e1972. DOI: 10.1093/cid/ciaa1339.

[9] PILLAYE J N, MARAKALALA M J, 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.

[10] KIRKEGAARD-KLITBO D M, FUCHS A, STENDER S, *et al*. Prevalence and risk factors of moderate-to-severe hepatic steatosis in human immunodeficiency virus infection: the Copenhagen co-morbidity liver study[J]. J Infect Dis, 2020, 222(8): 1353-1362. DOI: 10.1093/infdis/jiaa246.

[11] MOCROFT A, LUNDGREN J, GERSTOFT J, *et al*. Clinical outcomes in persons coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: impact of hepatitis C virus treatment[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(10): 2131-2140. DOI: 10.1093/cid/ciz601.

[12] GRAVIER-HERNÁNDEZ R, GIL-DEL VALLE L, VALDES-ALONSO L, *et al*. Oxidative stress in hepatitis C virus-human immunodeficiency virus co-infected patients[J]. Ann Hepatol, 2020, 19(1): 92-98. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.05.009.

[13] MODI A R, KOVAL C E, TAEGE A J, *et al*. Coronavirus disease 2019 in an orthotopic liver transplant recipient living with human immunodeficiency virus[J]. Transpl Infect Dis,

2020, 22(5): e13351. DOI: 10.1111/tid.13351.

[14] MAKI Y, KIMIZUKA Y, SASAKI H, *et al*. Hepatitis A virus-associated fulminant hepatitis with human immunodeficiency virus coinfection[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(2): 282-285. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.08.010.

[15] COLLINS L F, SHETH A N, MEHTA C C, *et al*. The prevalence and burden of non-AIDS comorbidities among women living with or at risk for human immunodeficiency virus infection in the United States[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(8): 1301-1311. DOI: 10.1093/cid/ciaa204.

[16] GERETTI A M, STOCKDALE A J, KELLY S H, *et al*. Outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) related hospitalization among people with human immunodeficiency virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) clinical characterization protocol (UK): a prospective observational study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(7): e2095-e2106. DOI: 10.1093/cid/ciaa1605.

[17] ISHIZAKA A, KOGA M, MIZUTANI T, *et al*. Prolonged gut dysbiosis and fecal excretion of hepatitis A virus in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. Viruses, 2021, 13(10): 2101. DOI: 10.3390/v13102101.

[18] MOED S, SUPRENANT M, ODJIDJA E N, *et al*. Economic evaluation of screening interventions for drug-induced liver injury[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11): e3959-e3965. DOI: 10.1093/cid/ciaa1347.

[19] 张瑞, 吴苑妮, 韩晓旭, 等. 抗艾滋病病毒药物相关性肝损伤的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(5): 490-495. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.05.003.

ZHANG R, WU Y N, HAN X X, *et al*. Research of anti-HIV drug-related liver injury[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2021, 30(5): 490-495. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.05.003.

[20] AKKINA R, BARBER D L, BILITY M T, *et al*. Small animal models for human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B, and tuberculosis: proceedings of an NIAID workshop[J]. Curr HIV Res, 2020, 18(1): 19-28. DOI: 10.2174/1570162X18666191223114019.

(**收稿**:2022-09-13;**修回**:2022-11-06)

(编辑　刘秋池)