

新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的研究进展及保肝治疗对策

李全志, 杨烁, 饶晶晶, 张威, 甄健存*

北京积水潭医院 药剂科, 北京 100035

【摘要】 近期发现新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者常合并肝损伤,延长了患者的住院时间,增加了治疗的难度。为了解COVID-19患者出现肝损伤的临床特点、发病机制及治疗对策,本文通过检索COVID-19患者肝损伤的最新文献,发现COVID-19患者的肝损伤主要表现为丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶升高,可能与病毒对肝细胞的直接攻击、COVID-19引起的炎症综合征、患者的基础肝脏疾病及治疗药物导致的肝损伤有关。治疗上应根据COVID-19患者肝损伤的严重程度调整其药物治疗方案,并结合患者个体情况,依据最新的肝病指南选择合适的保肝药物。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;严重急性呼吸综合征冠状病毒2;肝损伤;保肝治疗

【中图分类号】 R563.1;R575

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)09-0010-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.003

Research progress on liver injury in patients with corona virus disease 2019 and countermeasures for liver protection

LI Quan-zhi, YANG Shuo, RAO Jing-jing, ZHANG Wei, ZHEN Jian-cun*

Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

2019年12月以来,陆续出现严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染,引发了新型冠状病毒肺炎(世界卫生组织将其命名为corona virus disease 2019, COVID-19)。随着疫情的扩散,病例数迅速增加。暴发早期观察到COVID-19患者以肺部症状为主要表现。但随着临床实践经验的积累,发现越来越多的患者伴随肝功能异常。本文通过检索最新发表的文献及相关指南,总结关于COVID-19患者肝脏损伤的特点,分析肝损伤原因,并尝试探讨应对COVID-19患者肝脏损伤的治疗思路,为临床治疗提供参考。

1 COVID-19患者肝损伤的研究进展

1.1 病例研究

王福生团队^[1]汇总了7个COVID-19相关病例

报告研究。数据表明,14%~53%的病例在疾病进展过程中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平异常,且病情严重的COVID-19患者有更高的肝功能障碍比例。

武汉人民医院团队^[2](以下简称武汉团队)发表了1篇回顾性病例研究,报告了82例单中心COVID-19患者死亡病例的临床特征。这些病例入院时多为重症患者,中位年龄为72.5岁。大多数患者(75.6%)在感染SARS-CoV-2后有3个或3个以上的器官或系统受损,其中肝脏损害的比例为78.0%。研究还发现,AST($P=0.002$)和ALT($P=0.037$)水平与初始症状出现至死亡的时间之间存在显著的相关性。

复旦大学联合同济大学团队^[3](以下简称复旦-同济联合团队)发表了1篇148例患者的回顾性病例研究,其中75例(50.7%)患者入院时即存在肝功能

*通信作者:甄健存, E-mail: zhenjiancun@163.com

异常。所有患者乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、AST、ALT、谷氨酰转移酶(glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高的发生率分别为35.1%、21.6%、18.2%、17.6%、6.1%、4.1%。虽然有报道胆管细胞中也存在SARS-CoV-2的结合受体,但在这些患者中与胆管损伤相关的ALP升高并不明显^[4]。

汪姝惠等^[5]报道了333例COVID-19住院患者的病例,132例(39.6%)患者出现肝损伤,其中以ALT、AST水平升高为主要表现。入院后首次肝功能检查显示,ALT水平为(42.25±32.21)U/L,AST水平为(47.18±34.32)U/L;住院期间复查显示,ALT水平为(60.28±50.44)U/L,AST水平为(38.61±23.90)U/L,患者住院期间复查ALT水平高于入院后首次检查,差异有统计学意义($t=-3.230, P<0.05$)。

1.2 病理结果

国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[6](以下简称第七版)中新增的“病理改变”部分也报告了COVID-19患者尸检的肝脏病理观察结果:COVID-19患者肝脏体积增大,暗红色;肝细胞变性、灶性坏死伴中性粒细胞浸润;肝血窦充血,汇管区见淋巴细胞和单核细胞浸润,微血栓形成。

2 COVID-19患者出现肝损伤的可能机制

2.1 SARS-CoV-2对肝细胞的攻击

血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)是SARS-CoV-2的结合受体,主要表达于2型肺泡上皮细胞中。但有研究^[7]发现,ACE2在肝脏等组织中也有表达。Wang等^[8]对2例转氨酶升高的患者进行了死后肝脏组织检查发现,其肝细胞胞浆中可观察到大量SARS-CoV-2颗粒,大多数病毒颗粒均带有冠状突起的完整包膜,这表明SARS-CoV-2不仅能够进入肝细胞,而且还能在肝细胞中复制。Zhao等^[9]将SARS-CoV-2接种到人类肝导管细胞上进行培养,结果在细胞中很容易检测到SARS-CoV-2核衣壳蛋白,表明细胞内的病毒载量显著增加。这说明人类肝导管细胞易受SARS-CoV-2感染,并支持病

毒的强劲复制。研究者还发现,病毒感染通过调控参与紧密连接形成和胆汁酸运输的基因,破坏了胆管细胞的屏障和胆汁酸运输功能,这可以解释患者胆汁酸的积累和随后的肝脏损伤。

2.2 COVID-19引起的炎症综合征

肝脏细胞的损伤还可能是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)介导的组织损伤。相关研究^[10]表明,COVID-19患者的血浆中含有高水平的白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、 γ -干扰素诱导蛋白10、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等细胞因子,可导致辅助T细胞1的激活。武汉团队^[2]报告在82例COVID-19患者中均检测到了高水平的IL-6和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP),即使在患者去世前的24 h也依然存在。这说明,无论是肺部还是其他靶器官的病毒感染和随后的组织损伤,均会诱发免疫细胞产生促炎细胞因子,导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和急性呼吸窘迫综合征,诱发机体缺氧,进一步导致更多细胞损伤、坏死,如此恶性循环,不仅导致肺损伤,也可引起肝脏、心肌、肾脏等多器官损伤^[4]。

2.3 COVID-19患者合并的肝脏疾病

复旦-同济联合团队^[3]的研究中,148例COVID-19患者中有8例患有慢性乙型或丙型肝炎。钟南山团队^[11]报道的回顾性病例报道中,1099例COVID-19患者中有23例乙型肝炎患者。石和水等^[12]在《柳叶刀》发表的病例报告显示,81例COVID-19患者中有7例存在肝炎或肝硬化。因此,患者合并的病毒性肝炎等慢性疾病也可能对肝功能异常产生一定影响。但有学者认为,从临床资料看,目前主要是在伴有糖尿病、高血压的COVID-19危重症患者中容易出现继发性肝损伤^[13]。而在COVID-19轻症患者中,即使有基础肝病(如脂肪肝、乙型肝炎),也很少出现肝功能异常或加重。合并的肝脏疾病可能不是COVID-19患者肝损伤的主要影响因素。

2.4 药物性肝损伤

由于尚未发现针对COVID-19的特效抗病毒药物,因此对症和支持性药物治疗相当重要,许多患者均会使用抗病毒和解热药物。但许多抗病毒药物和解热药物均有药物性肝损伤(drug-induced liver in-

jury, DILI)的不良反应。对乙酰氨基酚是引起肝损伤的常见药物。临床药理学研究表明,洛匹那韦/利托那韦联用可增加乙型肝炎合并丙型肝炎患者的肝功能损伤。注射干扰素可导致肝功能轻度或中度异常。长时间服用利巴韦林治疗丙型肝炎感染可能出现严重的药物肝毒性反应^[14]。

姚娜等^[15]研究发现,40例COVID-19患者中,有22例出现肝损害。与肝功能正常组的18例患者相比,肝损害患者组使用3种及以上药物的比例更高(50% vs. 6%, $P=0.002$),考虑使用药物种类多可能与肝损害有关。Cai等^[16]对417例经实验室确诊的COVID-19患者进行病例回顾。结果显示,药物的使用尤其是洛匹那韦/利托那韦是入院后肝损害最重要的危险因素。通过多变量回归模型分析发现,洛匹那韦/利托那韦的使用使肝损伤的几率增加了4倍,抗菌药物也与SARS-CoV-2感染患者的肝损伤有关。

在复旦-同济联合团队^[3]的研究中,入院前所有患者的用药包括抗菌药物(左氧氟沙星、阿奇霉素、头孢菌素)、抗病毒药物(阿比多尔、奥司他韦、阿昔洛韦)和传统的解热镇痛药(布洛芬)。肝功能异常组和肝功能正常组患者的院前药物治疗差异无统计学意义。但73例肝功能正常患者在入院后,有41例(56.16%)患者出现了肝功能异常,比较这41例患者与其他32例患者入院后的用药情况,使用抗菌药物(左氧氟沙星、美罗培南、莫西沙星、头孢菌素)和干扰素治疗差异无统计学意义,但41例患者使用洛匹那韦/利托那韦的比例更高(56.1% vs. 25%, $P=0.009$),提示洛匹那韦/利托那韦可能与肝损伤有关。

2.5 COVID-19 患者肝损伤过程分析

根据上述机制分析,COVID-19患者在起病初期,可能由于COVID-19引起肝损伤,而患者在院外服用的解热药也有可能引起肝损伤。患者入院治疗后,可能由于COVID-19病情进展导致肝损伤,也可能由于多种药物联合使用,特别是抗菌药物和抗病毒药物的使用引起肝损伤。

3 COVID-19 患者出现肝损伤时抗病毒药物的使用

目前第七版中给出的COVID-19治疗药物主要

包括:α-干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔^[6]。各药品说明书中对于肝功能异常时药物的使用建议具体如下。说明书中的肝功能评价均使用轻、中、重度肝功能不全分级,对应的是Child-Pugh分级标准(简称Child评分)的A、B、C级。

3.1 α-干扰素

说明书规定严重肝功能不全者禁用本品。对于Child评分A、B级患者,缺乏数据,应谨慎用药。Child评分C级患者,禁用本品。但第七版中推荐的干扰素用法为吸入,吸入时全身吸收量未知,故应结合患者肝功能变化和COVID-19严重程度决定用药。

3.2 洛匹那韦/利托那韦

说明书规定重度肝功能不全患者禁用本品。Child评分C级患者禁用本品。有文献^[17]报道,洛匹那韦/利托那韦对SARS-CoV-2的转阴率没有影响。复旦-同济联合团队^[3]研究发现,入院后出现肝功能异常的患者使用洛匹那韦/利托那韦的比例更高,且入院后肝损伤患者的住院时间明显长于肝功能正常患者,因此,该团队倾向于不推荐洛匹那韦/利托那韦作为COVID-19常用的临床治疗药物,即使对于肝功能正常的轻症患者也是如此。

3.3 利巴韦林

说明书规定严重肝功能异常者慎用本品。Child评分C级患者应慎用本品。

3.4 磷酸氯喹

说明书规定肝功能不全患者慎用本品。Child评分A~C级患者慎用本品。

3.5 阿比多尔

说明书缺乏肝功能不全患者的使用数据。但本药常引起血清转氨酶升高的不良反应。

4 COVID-19 相关肝损伤的治疗

COVID-19相关肝损伤的病因较复杂,SARS-CoV-2对肝细胞的直接攻击、CRS和DILI可能是主要的原因。但目前尚缺乏针对COVID-19的特效药物,故肝损伤主要以对症治疗为主。王福生团队^[1]认为,轻型COVID-19患者的肝损伤大多是暂时性的,无需任何特殊治疗即可恢复正常。但当发生严重肝损伤时,通常会给患者使用保肝药物。患者可能在感染

COVID-19时已合并其他肝脏疾病,如病毒性肝炎、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝,还有可能在COVID-19的治疗过程中出现DILI,故选择保肝治疗方案时可结合患者的具体情况进行个体化选择。下面就根据相关指南介绍目前保肝治疗的循证推荐。

4.1 合并基础性肝脏疾病的患者

COVID-19患者入院前可能已患有基础性肝脏疾病,常见的有乙型肝炎、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝。合并这些疾病的患者,如果住院期间出现肝损伤,可根据具体疾病类型选择针对性的保肝药物。但以上3种肝病相关最新指南均未对不同的保肝药物给出具体的证据级别和推荐等级,仅建议可选择以下药物,如甘草酸制剂、水飞蓟素制剂、多不饱和卵磷脂制剂、S-腺苷蛋氨酸和还原型谷胱甘肽等,且均强调不宜联合使用^[18-20]。

4.2 合并药物性肝损伤的患者

多篇文献^[3,15-16]报道,COVID-19患者入院后出现肝损伤与药物有关。根据中华医学会肝病学分会药物性肝病学组《2015中国药物性肝损伤诊治指南》^[21],DILI的诊断属排他性诊断。故当患者出现肝损伤时,应重点考虑DILI,但需要排除其他肝病,再通过因果关系评估来确定肝损伤与可疑药物的相关程度。当确定是DILI时,首先应及时停用可疑肝损伤药物(1A),再根据DILI的临床类型选择适当的药物治疗。

4.2.1 停用可疑药物 停用可疑药物是治疗DILI的第一选择。美国食品药品监督管理局于2013年制定了药物临床试验中出现DILI的停药原则。出现下列情况之一应考虑停用肝损伤药物:①血清ALT或AST>8倍正常值上限(upper limit of normal, ULN);②ALT或AST>5倍ULN,持续2周;③ALT或AST>3倍ULN,且TBIL>2倍ULN或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)>1.5;④ALT或AST>3倍ULN,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹疼痛或压痛、发热、皮疹和(或)嗜酸性粒细胞增多(>5%)(1B)。对固有型DILI,在原发疾病必须治疗而无其他替代治疗手段时可酌情减少剂量(1A)^[21]。

4.2.2 药物治疗 上述指南^[21]对DILI的药物治疗推荐如下。①异甘草酸镁:可用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞型或混合型DILI(1A);②糖皮质激素:

宜用于治疗免疫机制介导的DILI(1B);③双环醇和甘草酸制剂(甘草酸二铵肠溶胶囊或复方甘草酸苷等):可用于轻、中度肝细胞损伤型和混合型DILI,炎症较重者(2B);④水飞蓟素:可用于轻、中度肝细胞损伤型和混合型DILI,炎症较轻者(2B);⑤熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸:可用于胆汁淤积型DILI(2B);⑥不推荐2种以上保肝抗炎药物联合应用,也不推荐预防性用药来减少DILI的发生(2B)。

4.3 COVID-19相关肝损伤患者的保肝药物选择

多部肝病指南中均推荐了甘草酸制剂用于肝损伤的治疗。多项研究报道COVID-19患者入院后出现肝损伤与药物有关,而上述指南^[21]中推荐级别最高的是异甘草酸镁(1A)。由于甘草酸还具有抗炎的功效,可能对缓解CRS有作用,相关研究也推荐使用甘草酸制剂治疗COVID-19伴肝损伤患者。近期有研究^[22-23]报道,通过计算机分子对接模型的模拟预测发现,甘草酸具有能够与ACE2的分子结合从而抑制SARS-CoV和SARS-CoV-2入侵细胞的潜能,推测甘草酸可能具有抗SARS-CoV-2从而治疗COVID-19的潜能和作用^[24]。因此,对COVID-19患者进行保肝治疗时可优先考虑异甘草酸镁等甘草酸制剂。

综上所述,COVID-19患者可能存在肝损伤,重症患者出现肝损伤比例更高,临床实践中应重视监测患者肝功能。洛匹那韦/利托那韦可能与肝损伤有关,应谨慎使用。应根据COVID-19患者肝损伤的严重程度调整药物治疗方案,并结合患者个体情况,依据最新的肝病指南选择合适的保肝药物。

【参考文献】

- [1] Zhang C, Shi L, Wang F S. Liver injury in COVID-19: management and challenges [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5):428-430.
- [2] Zhang B C, Zhou X Y, Qiu Y R, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19 [EB/OL]. (2020-02-25) [2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.20025239v1>.
- [3] Fan Z Y, Chen L P, Li J, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage [EB/OL]. (2020-02-25) [2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20026971v2>.
- [4] Chai X Q, Hu L F, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [EB/OL]. (2020-02-25) [2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766>.

- [5] 汪姝惠, 韩平, 肖芳. 新型冠状病毒肺炎住院患者333例的肝损伤表现[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(3):157-161.
- [6] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). [EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-04]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f-930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.
- [7] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krueger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells[EB/OL]. (2020-01-31)[2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042>.
- [8] Wang Y J, Liu S H, Liu H Y, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19[J]. J Hepatol, 2020(20): 30294.
- [9] Zhao B, Ni C, Gao R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and 2 cholangiocyte damage with human liver organoids[EB/OL]. (2020-03-17)[2020-03-18]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.990317>.
- [10] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- [11] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18):1708-1720.
- [12] Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(4):425-434.
- [13] 王玮珺, 胡利琳, 朱清静, 等. COVID-19相关性肝损伤[J]. 肝脏, 2020, 25(2): 103-104.
- [14] 李晓骄阳, 李雅静, 葛俊德, 等. 注重新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗中药物性肝损伤的预警与保护[J]. 中草药, 2020, 51(4):851-859.
- [15] 姚娜, 王素娜, 连建奇, 等. 陕西地区新型冠状病毒肺炎合并肝损伤患者的临床特征与影响因素[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 3:234-239.
- [16] Cai Q X, Huang D L, Yu H, et al. COVID-19: abnormal liver function tests[J]. J Hepatol, 2020(20):30218.
- [17] Chen J, L Y, Xi X H, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia [J]. Chin J Infect Dis, 2020, 38: E008.
- [18] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(6):441-465.
- [19] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2):170-176.
- [20] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 现代医药卫生, 2019, 27(10): 748-753.
- [21] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 2015 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11):1752-1769.
- [22] 李光明, 潘昕. 28例亳州市新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4):772-774.
- [23] Xu L, Liu Jia, Lu M J, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections[J]. Liver Int, 2020, 40(5): 998-1004.
- [24] 尉秀清, 吴晓瑛. 新型冠状病毒肺炎及在适宜患者中试用甘草甜素治疗的建议[J]. 新医学, 2020, 51(3):168-172.

收稿日期:2020-03-19 本文编辑:任洁