

新型冠状病毒感染相关肝损伤的研究进展

孙舟¹ 王文虎¹ 陈丹丹¹ 刘义文¹ 聂志锦¹ 陈波^{2(通讯作者)}

1.荆州市第二人民医院,湖北 荆州 434000

2.宜昌市第二人民医院,湖北 宜昌 443000

摘要: 新型冠状病毒仍在全世界范围内间断流行,是临床医师将长期面临的挑战。众多研究与分析表明,相当比例的新型冠状病毒感染人群会出现不同程度的肝损伤,肝损伤的出现对疾病的疗程、转归、预后造成了影响,尤其对本身有慢性肝病的患者造成的影响不容忽视。本文就新型冠状病毒感染相关的肝损伤机制研究进行综合分析及叙述,旨在为肝病专科医生对新型冠状病毒感染的诊治、患者慢病管理提供理论基础。

关键词: 新型冠状病毒感染;肝损伤;慢性肝病;研究进展

于2019年底首次出现的新型冠状病毒(SARS-COV-2)迅速造成了全球大流行,在2020年1月初始毒株大流行时《柳叶刀》就曾发文报道了99例患者中有43例出现了肝损伤^[1]。本文笔者在2020年对本地区新冠感染患者的肝损伤特点进行了初步的研究与分析,出现肝损伤的患者占患者总数的18.9%,以谷丙转氨酶ALT和谷草转氨酶AST升高为主要特点,且肝损伤的出现导致患者平均住院天数延长了4天^[2]。随着病毒不停变异,其治病特点一直在发生变化,但大量临床研究表明肝损伤一直是新冠病毒感染患者最容易出现的并发症之一,且影响了疾病的整体预后与重症率^[3]。国内曾有普通型新冠肺炎合并重度肝损伤的报道^[4]。目前在国内乃至全球范围仍不停有周期性的新冠病毒感染小高峰出现,临床医师将面临该病毒感染致病的长期挑战。新冠病毒感染易导致肝损伤的特点使得其对身体患有慢性肝炎、肝硬化、肝癌等慢性肝病患者的危害更甚于普通患者,使肝病专科医生对于感染新冠病毒的慢性肝病患者的诊治、慢病管理有了更高的难度,需要谨慎对待。本文将从SARS-COV-2感染导致肝细胞受损的临床特点、流行病学机制、生理病理原理、治疗前景等方面进行综述。

1 SARS-COV-2 感染相关肝损伤的临床特点

COVID-19患者的临床症状与呼吸系统的有关症状相同,但也存在无症状或非特异性症状的可能性,乏力、发热、恶心、呕吐、腹泻等均属于非特异性症状的范畴;与早期肝损伤的症状表现有一定程度的相似,因而目前难以通过上述症状,对COVID-19感染与肝损伤之间的关联程度作出明确^[5]。由相关的研究成果可知,COVID-19患者会出现皮肤色素沉着的临床表现,可能的成因在于肝功能

异常、灭活雌激素能力减弱;患者皮肤颜色越来越深,在一定程度上还受到肝功能异常引发的铁代谢能力减弱、血液所含铁元素增加等因素的影响^[6]。

就患者群体之间的区别比较而言,确诊COVID-19感染的老年患者具有高于其他年龄段患者的肝损伤危险性^[7];对比患者性别,男性患者出现肝损伤的可能性为63.4%,明显高于女患者的36.6%;对比病情严重程度,重型患者、危重型患者的肝损伤发生率高于轻症患者^[8];住院持续的平均时间对比,肝功能异常者的住院时间多于肝功能正常者,且曾有过肝功能异常的患者,在治愈出院之后较长一段时间内仍有肝功能异常的可能性^[9]。

由相关报道可知,有37.2%至76.3%的COVID-19患者在入院时就已经有肝功能异常;有21.5%至45.7%的患者在入院时就已经有肝损伤。大部分患者的临床表现包括谷草转氨酶(AST)上升、谷丙转氨酶(ALT)升高,同时也有总胆红素(TBIL)水平上涨的可能;重症患者与危重症患者呈现更为明显的TBIL上升,但一般情况下不会出现程度明显的黄疸症状。COVID-19患者还有可能出现白蛋白小幅减少的情况,但凝血酶时间基本不变^[10]。患者的谷氨酰转氨酶(GGT)出现21.1%的上升,碱性磷酸酶(ALP)呈现6.1%的上升,其中有58.1%的重症肝损伤患者在住院过程中会出现GGT水平远超正常水平3倍之多的情况^[11],对COVID-19相关死亡构成明显影响的独立危险因素为低白蛋白血症与GGT异常或AST异常^[12]。

肝脏密切影响凝血因子、白蛋白的合成,肝功能异常可能会直接导致人体内部多器官功能衰竭、凝血功能障碍、ARDS等的多系统不同程度损伤。人体的正常代谢离不开肝脏的正常运作,肝功能一旦受到损伤,无论程度轻重,

都会影响肝脏的代谢能力,难以保障抗病毒药物作用于人体的药效与安全性。因而对 COVID-19 相关肝损伤机制展开具体的探讨具有关键意义。

2 SARS-COV-2 感染相关肝损伤的生理、病理机制

SARS-COV-2 感染已经是一种全身感染性炎症疾病,以呼吸系统症状为主,但越来越多的表现会波及肝、脑、胃肠、心脏、肾、免疫系统等肺外器官及系统^[13]。肝损伤是最常见肺外表现之一,从无症状的酶学指标升高到严重的肝损伤均有相关报道。对于肝病专科医师来说,了解 SARS-COV-2 导致肝损伤的机制有利于进行临床决策,目前对于 SARS-COV-2 所致肝损伤分子层面的病理机制尚无单一定论,将可能的机制阐述如下。

2.1 病毒直接损伤

当下已经明确,ACE2 担当着 SARS-CoV-2 主要受体的角色^[14]。ACE 受体在人体诸多脏器里广泛分布,诸如肝脏、心脏、胃肠、神经系统、肌肉、胰腺等,这也在很大程度上解释了 SARS-CoV-2 感染为何会波及多个器官与系统。基于此,SARS-CoV-2 也很有可能对胆管细胞、Kupffer 细胞、肝实质细胞以及星状细胞等造成直接的炎症损伤。ACE2、肝窦内皮细胞、肝细胞是胆管细胞中表达量前三多的细胞。因而产生于 COVID-19 的部分肝损伤情况,其成因可能是 SARS-CoV-2 与胆管细胞上的受体直接结合,对胆管细胞造成伤害,引发胆管排泄胆汁酸功能障碍。虽然肝脏内部 ACE2 不会有较多的表达量,但其受体分布情况并不对应器官感染分布的情况。Wang 等人^[15]发现由此可知 SARS-CoV-2 具有进入肝细胞、在肝细胞内部实现自我复制的能力;受感染的肝细胞特点包括线粒体肿大、内质网扩张、糖原颗粒数量降低等,依据研究数据可推断,肝脏作为 SARS-CoV-2 潜在靶点的可能性较高。

2.2 缺血缺氧

根据相关研究成果可知,COVID-19 感染伴低氧血症、需要机械通气的患者比重在 40%以上;有 71.1%的重症患者需要氧疗^[16]。人体肝脏在器官系统中发挥着关键作用,是新陈代谢和消化物质的重要器官,机体一旦陷入缺氧状态,肝脏便会产生一系列的炎症反应。COVID-19 患者的缺氧程度不一,程度严重时还有并发全身炎症反应综合征、呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭等,这些情况又会反作用于肝脏,使其缺氧程度急剧升高。ACE2 的调控会受到缺氧情况的密切影响,人体处在缺氧状态时,它在肝细胞、胆管内皮细胞中的表达量将会增多,将有可能带动

SARS-CoV-2 向肝脏内部转移,患者肝损伤的程度将会随之加重。在病理学的视角,缺血性肝损伤以肝小叶中央坏死作为明显标志,以血清转氨酶水平快速上升为常见的临床表现。肝损伤的过程包含了巨噬细胞的参与,凝血功能障碍的部分引发因素可能与其有关,但该过程在 COVID-19 相关肝损伤中一般不会持续太长时间,进展成明显急性肝损伤的可能性极低^[17]。

2.3 免疫失衡与细胞因子风暴

由于机体过度免疫反应而致的细胞因子风暴,部分轻症病例的病情可能会在某些时候快速加重并在短时间内引发多器官功能衰竭。这些细胞因子风暴出现在机体受到严重刺激如感染等情况之后出现,免疫系统进入过度激活状态,导致炎症相关细胞因子数量快速增多;患者的肺部、心、肝、肾等器官均会因此受到不同程度的损伤。根据当前相关研究成果可知,COVID-19 患者的病情由轻症发展到重症的关键因素在于细胞因子风暴,这同时也是患者因病死亡的主要因素。

通过检测可观察到 COVID-19 患者体内许多类型的炎症细胞因子如 IL-2、IL-18、IL-10、IP-10、MCP-1 等的数量均有增多,其变化受到病情严重程度的密切影响。因细胞因子风暴的直接作用,免疫细胞可能会发展至死亡阶段,同时引发一系列症状:组织受损、呼吸衰竭等。相关研究成果表明,在一部分 COVID-19 重症患者的体内,可观察到其免疫器官、免疫细胞状态的改变,脾脏萎缩坏死、淋巴结坏死、肾出血、肝肿大、中枢神经系统神经元变性等均是具体表现^[18]。

肝损伤与 COVID-19 患者体内淋巴细胞数量降低也有密切的相互关系,引发严重肝损伤的独立危险因素就在于细胞因子 IL-6 水平与 IL-10 水平均明显上升、CD4+T 淋巴细胞数量明显降低^[19]。这两种细胞数量的变化与患者病情的严重程度、病毒滴度两大方面的指标均成正比,即通过血清学检测,医生能够快速明确容易患上细胞因子风暴综合征的患者,对其情况予以关注,并采取及时的干预措施。

2.4 药物性肝损害

临床治疗 COVID-19 患者所用的药物以解热药、抗病毒药物、免疫制剂、中草药等类型为主,可能会以直接或间接的形式导致患者出现药物性肝损伤(DILI)的情况。原本已有基础肝病、需要长时间维持服药状态的患者,其所用药物与 COVID-19 感染的治疗药物之间可能会发生特定的相互作用,患上肝损伤的危险性也就随之增加。

由欧洲肝脏研究协会在最近一期的报道内容可知,对于 SARS-CoV-2 感染的治疗,洛匹那韦/利托那韦、秋水仙碱、阿奇霉素、羟氯喹、伊维菌素等药物已被排除出推荐药物的范畴;经过有关研究实践^[20],验证了一种用于 HIV 病毒抗治疗的蛋白酶抑制剂——洛匹那韦/利托那韦,具有对 SARS-CoV-2 产生特定抗病毒活性的药效。一项回顾性研究中,研究人员选取 417 名 COVID-19 患者作为探讨对象,将洛匹那韦/利托那韦应用于他们的临床治疗,发现患者出现肝损伤的风险因该药物而上升了 4 倍之多^[21]。相关报道还表明,在具体统计分析入院接受治疗的 COVID-19 患者的用药情况之后,能够总结其中使用率相对较高的三类药物:洛匹那韦/利托那韦、糖皮质激素、胸腺多肽;一般重症 COVID-19 患者在较长一段时间内持续使用皮质激素的剂量为中等或较高(强的松 210mg 或等效剂量)。由此可知,对于 COVID-19 患者的临床用药治疗,需提前评估具有引发肝功能损伤可能性的药物情况,谨慎用药、科学用药。若发现有以肝毒性药物进行治疗的患者出现了肝转氨酶异常,则应当首先明确是否有可能是由治疗药物引起的。

3 小结与展望

就当前而言,聚焦 SARS-CoV-2 治疗药物的研究持续受阻,原因在于病毒不断变异、临床症状属于非典型,且具有强大的传播力和免疫逃避性等。我国是世界上的肝病大国,国内很多原本已有慢性肝病的患者会出现 SARS-CoV-2 的并发感染,应当强化监测,对 COVID-19 患者的肝功能生化指标进行密切观察与有效评估。临床对 COVID-19 患者进行治疗的过程中,为避免患者肝损伤的程度加剧、保障患者预后良好,需注意结合保肝治疗的应用。当前相关领域尚未在 SARS-CoV-2 相关肝损伤、SARS-CoV-2 对慢性肝病影响机制等层面形成较为一致的定论,部分研究成果认为患者肝脏的药物代谢能力与肝脏物质转运系统出现损伤的原因在于 SARS-CoV-2 对肝脏的药物代谢酶、转运体构成了特定影响;也有部分研究总结 COVID-19 患者出现肝损伤的直接成因为 SARS-CoV-2 感染肝脏胆管上皮细胞,对肝脏胆管组织的细胞紧密连接程度发挥作用而使其减弱,并减少胆汁酸转运相关基因表达量。为推进人民群众生命健康及疾病治疗恢复,后续研究探讨应将视角转向 SARS-CoV-2 与肝脏的相互关系上。

参考文献:

[1]Chen N,Zhou M,Dong X,et al.Epidemiological and

clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan,China:a descriptive study[J]. The Lancet,2020(395):391-393.

[2]孙舟,王文虎,黄顺东等.新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的临床研究[J].肝脏,2020,25(4),350-352.

[3]Al-Aly Z,Xie Y,Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID[J]. Nature,2021,594(7862):259-264.

[4]詹潇潇,裴晓华,唐金模等.新型冠状病毒肺炎(普通型)合并急性重度肝损伤 1 例[J].中西医结合肝病杂志,2023,33(12):1138-1139.

[5]Wang D,Hu B, HuC,et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J].JAMA,2020,323(11):1061-1069.

[6]Zhong P,XuJ,YangD,et al.COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: Clinical features and potential mechanisms[J]. Signal Trans duct Target Ther,2020,5(1):256.

[7]Yadav k,Singh A,Zhang Q,et al. Involvement of liver in COVID-19:Systematic review and meta-analysis[J].Gut,2021,70(4):807-809.

[8]Fan Z,Chen L,Li J,et al.Clinical features of COVID-19-Related liver functional abnormality[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2020,18(7):1561-1566.

[9]Zhu X,Wang J,DuJ,et al. Changes in serum liver function for patients with COVID-19:A1-Year Follow-Up Study [J].Infect Drug Resist,2022(15):1857-1870.

[10]Lei P,Zhang L, Han P, et al. Liver injury in patients with COVID-19:Clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury [J]. Hepatol Int,2020,14(5):733-742.

[11]Cai Q,Huang D,YuH,et al.COVID-19:Abnormal liver function tests[J]. J Hepatol,2020,73(3):566-574.

[12]Weber S,Hellmuth JC,Scherer C,et al.Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study[J].Gut,2021,70(10):1925-1932.

[13]JOTHIMANI D,VENUGOPALR,ABEDIN MF,et al. COviD19 and the liver[J].U Hepatol,2020,73(5):1231-1240.

[14]ZHOU P, YANG XL, WANG XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat

- origin[J].Nature,2020,579(7798):270-273.
- [15]Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19[J].J Hepatol,2020,73(4):807-816.
- [16]张立会;周东梅;朴颖等.肝损伤与新型冠状病毒感染的关联性研究进展[J].延边大学医学学报,2022,38(1):123-128.
- [17]Portincasa P,Krawczyk M,Machill A,et al. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting?[J].Eur J Intern Med,2020(77):18-24.
- [18]郑立婷;刘珊山;解有成等.新型冠状病毒肺炎肝损伤的机制研究进展.海南医学院学报,2022,29(1):1-7.
- [19]Zhan K,Liao S,Li J,et al. Risk factors in patients with COVID-19 developing severe liver injury during hospitalisation[J].Gut,2021,70(3):628-629.
- [20]Marjot T, Eberhardt CS, Boettler T, et al.Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease,hepatobiliary cancer,and liver transplantation: An updated EASL position papery[J]. J Hepatol,2022,77(4):1161-1197.
- [21]Zhan K,Liao S,Li J,et al. Risk factors in patients with COVID-19 developing severe liver injury during hospitalisation [J].Gut,2021,70(3):628-629.
- [22]Hyrich KL,Machado PM.Rheumatic disease and COVID-19:Epidemiology and outcomes[J].Nat Rev Rheumatol,2021,17(2):71-72.
- 作者简介:** 孙舟 (1988-), 男, 汉族, 硕士研究生, 中西医结合治疗肝胆疾病。通讯作者: 陈波 (1989-), 男, 汉族, 硕士研究生, 中西医结合治疗肝胆疾病。
- 基金项目:** 荆州市 2023 年医疗卫生科技计划项目 (2023HC53)。