

# 新型冠状病毒肺炎相关肝损伤：病因分析及治疗策略

胡利琳<sup>1</sup> 王玮珺<sup>1</sup> 朱清静<sup>2</sup> 杨玲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科, 武汉 430022; <sup>2</sup>武汉市金银潭医院  
中西医结合肝病科 430023

通信作者: 杨玲, Email: hepayang@163.com

**【摘要】** 2019 新型冠状病毒感染导致的新型冠状病毒肺炎 (NCP) 在武汉暴发已成为国际关注的突发公共卫生事件。部分患者除了呼吸道症状外伴有不同程度的肝损伤。现分析 NCP 相关肝损伤的临床特征、易感人群、导致肝损伤的相关因素及治疗策略, 以供临床决策参考。

**【关键词】** 肝损伤; 新型冠状病毒肺炎; 血管紧张素转换酶 2; 2019 新型冠状病毒  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.001

**Novel coronavirus pneumonia-related liver injury: etiological analysis and treatment strategy** Hu Lilin<sup>1</sup>, Wang Weijun<sup>1</sup>, Zhu Qingjing<sup>2</sup>, Yang Ling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; <sup>2</sup>Department of Traditional and Western Medical Hepatology, Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan 430023, China

Corresponding author: Yang Ling, Email: hepayang@163.com

**【Abstract】** The outbreak of pneumonia caused by 2019 novel coronavirus infection in Wuhan has become a public health emergency of international concern. However, some patients are accompanied by varying degrees of liver injury in addition to respiratory symptoms. This paper analyzes the clinical characteristics, susceptible population, related factors and treatment strategies to provide a reference for clinical decision making in novel coronavirus pneumonia-related liver injury.

**【Key words】** Liver injury; Novel coronavirus pneumonia; Angiotensin converting enzyme2; 2019 novel coronavirus  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.001

自 2019 年 12 月底至今, 湖北省武汉市陆续发现了多例由一种新的  $\beta$  冠状病毒感染引起的新型冠状病毒肺炎 (novel coronavirus pneumonia, NCP), 2019 新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 传染性强, 所致的肺部感染已被世界卫生组织正式命名为冠状病毒感染疾病 2019 (corona virus infective disease 2019, COVID-19)。根据国家卫生健康委员会的数据<sup>[1]</sup>, 截止到 2020 年 2 月 16 日累计报告确诊病例 70 548 例, 累计死亡病例 1 770 例, 该疫情被世界卫生组织列为“国际关注的突发公共卫生事件”。虽然 NCP 的致死率不及严重急性呼吸综合征 (sever acute respiratory syndrome, SARS), 但其发病率更高, 传染性更强, 因此有效控制疫情显

得尤为迫切。随着病例的增加以及相关研究的深入, 发现 NCP 患者除发热、胸闷、咳嗽等呼吸系统症状外, 还表现出不同程度的肝损伤, 近日, Chen 等<sup>[2]</sup>在 *Lancet* 报道了武汉金银潭医院的 99 例 NCP 患者中, 有 43 例出现了不同程度的肝功能损伤, 其中 1 例表现为严重肝损害。近日针对 NCP 相关肝损伤的问题也引起了广泛讨论和关注, 在临床救治中我们需要关注以下问题。

## 一、NCP 相关肝损伤的临床特征

Huang 等<sup>[2]</sup>最早报道 NCP 重症监护病房患者的肝功能指标丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、凝血酶原时间 (prothrombin

time, PT) 明显高于非重症监护病房患者, Wang 等<sup>[4]</sup>也进一步证实上述结论。而 Guan 等<sup>[5]</sup>在来自多中心的 1 099 例患者也发现 ALT、AST 升高也主要见于重症患者。从上述文献报道和临床实践来看, NCP 以肝损伤为首发表现非常少见, 而继发性肝损伤更多见。继发性肝损伤主要见于 NCP 危重症患者, 此类患者主要表现为多器官功能衰竭, 肝脏作为受损器官之一, 也常常会累及。临床特征上轻症患者肝功能损伤不明显, 重症患者以 ALT、AST、LDH 轻度升高为主, 黄疸少见, 低白蛋白血症较多, 或伴有 PT 延长, 仅在死亡的少部分病例中可见黄疸。在 NCP 患者中胆管损伤的标志物碱性磷酸酶 (ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 升高幅度不大。

## 二、NCP 相关肝损伤的易感人群特征

从已发表的临床资料看, 目前主要是伴有糖尿病、高血压的 NCP 危重症患者中容易出现继发性肝损伤<sup>[2-5]</sup>, 这类患者感染 2019-nCoV 后发生转氨酶异常的比例相对高, 也容易重症化。而在 NCP 轻症患者, 即使有基础肝病 (如脂肪肝、病毒性肝炎等), 但很少出现肝功能异常或加重<sup>[5]</sup>。

## 三、导致 NCP 相关肝损伤的因素

1. 免疫损伤: 2019-nCoV 是否直接导致肝损伤是广泛被关注的问题。研究证实 2019-nCoV 主要通过人血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme2, ACE2) 进入细胞。肺泡 2 型细胞高表达 ACE2, 因此肺成为 2019-nCoV 主要靶向器官。Chai 等<sup>[6]</sup>发现胆管上皮细胞特异表达 ACE2, 比肝细胞高 20 倍, 提示 2019-nCoV 感染可能会导致胆管上皮细胞损伤。但来自 NCP 患者的临床资料显示, 代表胆管损伤的生物化学标志物 ALP、GGT 并无显著升高。NCP 患者的肝活组织检查标本进一步证实肝细胞与胆管细胞未见明显损伤<sup>[7]</sup>。结合这类危重症患者伴有心肺功能不全、肾功能损伤以及凝血功能障碍等其他并发症, 我们考虑 NCP 患者的肝功能指标异常更主要是由于药物、全身炎症反应以及多器官功能障碍所致的继发性肝损伤, 而非病毒本身导致的肝损伤。

2. 药物因素: NCP 起病以发热为主要表现, 在病程中不少患者有使用退热药物的病史, 这类药物大多含有对乙酰氨基酚, 是公认的引起肝损伤的常见药物, 不少治疗感冒的中成药中也含有该成分, 因此药物性肝损伤也可能是 NCP 患者肝功能异常的重要原因之一。近期来自 NCP 死亡病例的微创病理检查显示患者肝组织可见中度的微血管脂肪样变性以及轻度的肝小叶汇管区活动性炎症, 也提示肝损伤可能由 2019-nCoV 感染或药物性肝损伤引起的<sup>[7]</sup>。尽管 NCP 目前没有明确有效的抗病毒治疗药物, 但临床实际中不少患者都试用了奥司他韦、阿比多尔、洛匹那韦、利托那韦等抗病毒药物, 而这类药物说明书都标明了存在肝功能损害等不良反应, 提示在

应用抗病毒药物治疗 NCP 危重症过程中, 药物性肝损伤亦需要引起高度重视。但对于 NCP 轻症患者, 肝功能损伤较少, 如在使用上述药物后出现肝功能异常, 考虑药物相关性肝功能损伤可能性大。

3. 全身炎症反应: 此外, 在临床上还可见到一些 NCP 患者, 早期发病并不凶险, 但是后期会突然出现恶化, 很快进入多器官功能衰竭状态。目前大多数专家考虑与重症患者体内突然启动了炎症风暴有关。所谓“炎症风暴”, 即全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 这与病毒感染激活了机体天然免疫与细胞免疫密切相关, 一方面病毒可直接导致 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 等炎症信号与杀伤性 T 淋巴细胞活化, 尤其是 T 淋巴细胞会对受感染的机体细胞进行消灭, 导致受感染细胞凋亡、坏死及 T 淋巴细胞耗竭, 死亡的受感染细胞释放的损伤相关模式分子 (DAMPs), 如细胞 DNA 片段、活性氧、高迁移率族蛋白 B1、脂质代谢产物等, 进一步活化 TLRs 等炎症信号, 同时 T 淋巴细胞耗竭后不能控制病毒与细菌感染, 进一步大量激活 TLRs 等炎症信号通路, 导致巨噬细胞活化、中性粒细胞募集等继发炎症反应, 释放大量炎症细胞因子, 如肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 -6 (IL-6)、白介素 -18 (IL-18) 等, 导致急性呼吸窘迫综合征、SIRS, 诱发机体缺氧, 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。因此“炎症风暴”也是 NCP 患者发生肝损伤的重要原因之一。

4. 缺血缺氧再灌注损伤: NCP 所致呼吸窘迫综合征、SIRS、多器官功能障碍等并发症引发的缺氧、休克可导致肝脏缺血缺氧再灌注损伤。我们前期的研究发现在肝移植标本、肝缺血缺氧的体内与体外模型中都可见缺血缺氧导致的肝细胞死亡与炎症细胞浸润<sup>[8]</sup>。提示在休克、缺氧条件下肝细胞内氧剥夺、脂质聚集、糖原消耗与三磷酸腺苷耗竭, 细胞生存信号被抑制, 均可快速导致肝细胞死亡。随着活性氧的不断增加, 活性氧及其过氧化产物作为第二信使, 启动和激活了对氧化还原敏感的转录因子, 进一步启动多种促炎因子的释放继而导致肝脏损伤<sup>[9]</sup>。这提示呼吸窘迫综合征、SIRS 等导致的低氧内环境也是 NCP 患者继发性损伤因素之一。

综上所述, NCP 感染患者的肝功能异常可能是由于免疫损伤、药物、全身炎症反应、呼吸窘迫综合征所致的低氧、多器官功能障碍等非病毒因素导致的继发性肝损伤。NCP 危重症患者一旦发生严重的继发性肝损伤, 通常也提示预后较差。

## 四、NCP 相关肝损伤的治疗

关于 NCP 的治疗, 由于没有明确有效的抗病毒药物, 针对病因治疗在现阶段还是难以企及。因此目前的治疗以改善肺通气功能、抑制炎症风暴等对症、

支持治疗为主。其核心措施还是以纠正原发病 NCP 的低氧血症、抑制炎症反应、防止炎症因子风暴为关键。在治疗中如果患者伴有显著的肝损伤，可针对性选择保肝、抗炎、降黄疸类护肝药物，但护肝治疗只是一种辅助治疗措施，不必过分强调。我们临床常用的保肝药物主要有甘草酸制剂、多烯磷脂酰胆碱、S-腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸等，主张在危重症患者可根据肝功能损伤情况选择 1~2 种，不建议使用种类过多。NCP 以免疫损伤为主，在此过程中如果患者 ALT、AST 升高显著，提示细胞坏死、凋亡明显，可选择甘草酸制剂及多烯磷脂酰胆碱类药物。甘草酸制剂具有类固醇样作用，有抑制炎症反应、抗细胞凋亡坏死作用，但是如果患者伴有严重低钾血症、高钠血症、高血压、心力衰竭、肾功能衰竭则要禁用；多烯磷脂酰胆碱具有稳定细胞膜，维持膜流动性，改善和恢复线粒体、内质网和高尔基体等细胞器功能作用。如果患者以胆汁淤积、黄疸为主可选择 S-腺苷蛋氨酸或熊去氧胆酸。S-腺苷蛋氨酸能为细胞代谢过程提供甲基，促进细胞生理功能的维持；熊去氧胆酸能降低有害胆汁酸浓度，促进胆汁酸分泌，改善胆汁淤积状态。如果患者伴有胆道梗阻，则不适宜使用 S-腺苷蛋氨酸或熊去氧胆酸<sup>[10-13]</sup>。

总的来说，一线医务人员需要关注 NCP 患者的肝功能，对伴有基础肝病的患者，一方面要注意原有基础肝病的病情变化，另一方面又要结合 NCP 带来的病理生理改变，仔细甄别肝损伤的病因，在积极治疗原发病的基础上，同时选择合理措施进行护肝治疗，减少肝损伤。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 胡利琳，王伟珺：撰写初稿；朱清静：提供临床资料；杨玲：收集、分析临床资料，撰写、修改、审校论文

## 参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至 2 月 16 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/18546da875d74445bb537ab014e7a1c6.shtml>. National Health and Health Commission. Up to 24 February 16th novel coronavirus pneumonia epidemic situation [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/18546da875d74445bb537ab014e7a1c6.shtml>.
- [2] 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]. Lancet, 2020, in press. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, in press. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [4] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, in press. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [5] Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.
- [6] Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection[J]. BioRxiv, 2020, in press. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
- [7] Xu Z, Shi L, Wang YJ, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2020, in press. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- [8] Yang L, Wang W, Wang X, et al. Creg in hepatocytes ameliorates liver is chemia/reperfusion injury in a TAK1-dependent manner in mice[J]. Hepatology, 2019, 69(1): 294-313. DOI: 10.1002/hep.30203.
- [9] Zhang XJ, Cheng X, Yan ZZ, et al. An ALOX12-12-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Nat Med, 2018, 24(1): 73-83. DOI: 10.1038/nm.4451.
- [10] 中华医学会感染病学分会，肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. 中华肝病杂志, 2014, 22(2): 94-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006. Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Expert Committee for Prevention and Management of liver inflammation. Consensus statement by the expert committee for prevention and management of liver inflammation in China[J]. Chin J Hepatol, 2014, 22(2): 94-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006.
- [11] 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]. 中华肝病杂志, 2015, 23(11): 810-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004. The Workshop on Drug Induced Liver Disease of Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(11): 810-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
- [12] 中国研究型医院学会肝病专业委员会，中国医师协会脂肪性肝病专家委员会，中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学组，等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议 (2019 年修订版) [J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(10): 748-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.10.003. Committee of Hepatology, Chinese Research Hospital Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Association; National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, et al. Expert recommendations on standardized diagnosis and treatment for fatty liver disease( 2019 revised edition) [J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(10): 748-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.10.003.
- [13] 中华医学会肝病学会，中华医学会消化病学会，中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识 (2015) [J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(12): 924-933. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.004. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and treatment of cholestasis liver diseases (2015) [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(12): 924-933. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.004.

(收稿日期：2020-02-16)

(本文编辑：彭智)