

网络出版时间: 网络出版地址:

◇研究简报◇

## 新型冠状病毒肺炎患者肝损的原因分析

宣自学, 张国兵, 叶晓兰, 黄萍

(浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院药学部, 浙江 杭州 310014)

### Cause analysis of liver injury in patients infected by novel coronavirus and suggestion of drug monitoring

XUAN Zi-xue, ZHANG Guo-bing, YE Xiao-lan, HUANG Ping

(Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China)

doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2020.04.003

文献标志码:A 文章编号:1001-1978(2020)04-S19-02

中国图书分类号:R319;R373.1;R373.19;R512.99;R575.025;R563.1;R978.7

关键词:新型冠状病毒;肝损;新型冠状病毒肺炎;药物性肝损;抗病毒药物;洛匹那韦

Key words: SARS-CoV-2; liver injury; COVID-19; drug-induced liver injury; antiviral drug; lopinavir

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



自2019年12月以来,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的肺炎(COVID-19)已对公共卫生造成重大威胁<sup>[1]</sup>。值得关注的是,除呼吸系统外,大量的COVID-19患者还表现出各种程度的肝损伤临床特征<sup>[2,3]</sup>。本文将初步探讨COVID-19患者肝损伤的原因。

### 1 基于文献分析 COVID-19 患者肝损伤原因

Chen N等<sup>[4]</sup>在99名COVID-19患者中,发现有43例患者出现了不同程度的肝功能损伤。目前,多项研究表明COVID-19感染患者的肝损主要是由于全身炎症反应、多器官功能障碍、呼吸窘迫综合征、药物相关性肝损伤等非病毒因素所致的继发性肝损伤。例如,Huang C等<sup>[5]</sup>发现SARS-CoV-2与SARS引起的肝损伤情况不同,COVID-19患者肝损伤以首表现的非常少见,多以继发性肝损伤为主。另有文

献报道,SARS-CoV-2感染可激活人体免疫细胞,造成免疫细胞的过度聚集、促炎细胞因子大量释放,进而导致肺、肝脏、心肌、肾脏等多器官损害<sup>[6]</sup>。因此,细胞因子风暴是COVID-19患者发生肝损伤的重要原因之一。此外,有研究报道呼吸窘迫综合征时缺氧引发氧化应激反应的同时,促使活性氧的不断积累,活性氧及其过氧化产物可激活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诱导肝损伤,提示呼吸窘迫综合征导致的低氧内环境也是COVID-19患者继发性损伤因素之一。Chai等发现SARS-CoV-2的受体ACE2在肝细胞中低表达(2.6%),在胆管细胞中高表达,提示COVID-19有可能会损伤胆管细胞,并推测COVID-19患者的肝损伤可能是由于胆管细胞损伤引起的。

药物性肝损伤可能是COVID-19患者肝功能异常的重要原因之一,需要引起重视。目前常用治疗COVID-19的药物中,莫西沙星与暴发性肝炎风险相关,莫西沙星可导致患者肝功能衰竭而危及生命<sup>[7]</sup>。有研究报道<sup>[8]</sup>并临床证实洛匹那韦确实有效抗击新型冠状病毒,但洛匹那韦/利托那韦主要经肝脏CYP3A代谢,较易引起血清转氨酶水平升高<sup>[9]</sup>。甲泼尼龙也主要经CYP3A4酶代谢,具有轻度肝毒性,与HIV蛋白酶抑制剂(如洛匹那韦)合用时会增加肝损的风险<sup>[10]</sup>。抗病毒药物阿比多尔也有肝损的不良反应,发生率约为6.2%,主要表现包括血清转氨酶增高。曾有文献显示氯喹可引起超敏反应进而导致肝损伤<sup>[11]</sup>。中药和中成药方面,藿香正气胶囊有易致肝损的成分(苍术、半夏);连花清瘟胶囊中大黄会干扰胆红素代谢途径导致黄疸,贯众和麻黄也能引起肝毒性。血必净可引起消化系统方面的不良反应,包括肝功能异常,肝毒性成分可能是丹参。清肺排毒汤中麻黄、泽泻、茯苓、柴胡、黄芩、姜半夏等均可引起肝损伤。综上所述,临床广泛应用的治疗COVID-19的药物中,莫西沙星、洛匹那韦/利托那韦、藿香正气胶囊、连花清瘟胶囊、血必净、甲泼尼龙、阿比多尔,以及清肺排毒汤等均有致肝损伤的可能,临床使用时应注意药物性肝损的可能。

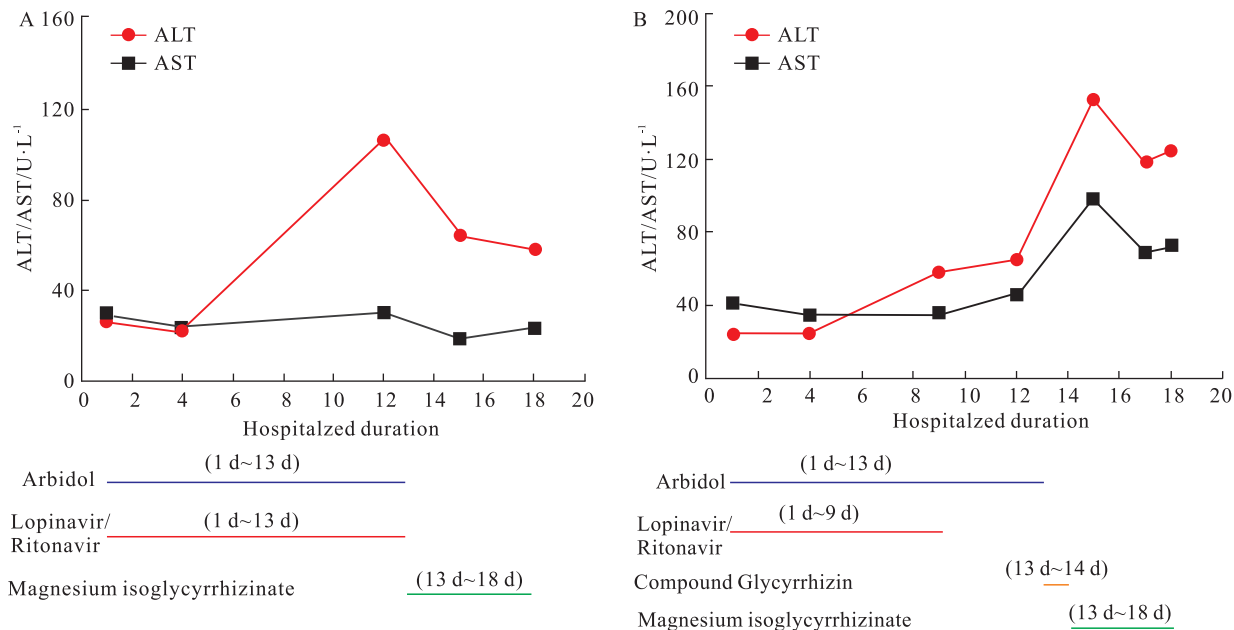
### 2 典型临床病例分析

本文观察了两个可疑药物性肝损的COVID-19临床病例(轻症),A患者为70岁男性,治疗d12发现肝功能异常(ALT 107 U·L<sup>-1</sup>,AST无异常)。此时患者核酸已转阴性,且怀疑患者肝损由抗病毒药物引起,所以停阿比多尔颗粒和洛匹那韦/利托那韦片,并且给予异甘草酸镁针护肝治疗,随后该患者ALT值呈逐渐下降趋势。B患者为63岁女性,入院给予阿比多尔颗粒和洛匹那韦/利托那韦片抗病毒治疗后,在第9天发现ALT升高(58 U·L<sup>-1</sup>),当天停洛匹那韦/

收稿日期:2020-2-20,修回日期:2020-2-22

基金项目:浙江省中医药管理局项目(No 2019ZA001)

作者简介:宣自学(1988-),男,硕士,主管药师,研究方向:临床药学与药理学,E-mail: xuanzixue0222@163.com;  
黄萍(1973-),女,博士,主任药师,研究方向:临床药学与药理学,通讯作者,E-mail: huangping1841@zjcc.org.cn



**Fig 1 The changes of ALT and AST in two COVID-19 patients** A: patient 1; B: patient 2

利托那韦片, d 12 ALT 仍然异常 ( $65 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 此时患者核酸已转阴性。d 13 停阿比多尔颗粒, 且先后给予复方甘草酸苷胶囊 (d 13 ~ 14)、异甘草酸镁针 (d 15 ~ 18) 进行护肝治疗, 患者在 d 15 ALT 达最高值 ( $152 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 随后有下降趋势。这两个案例均提示, 患者入院时 ALT 均正常, 抗病毒治疗 (阿比多尔、洛匹那韦/利托那韦) 过程中 ALT 异常升高, 停抗病毒药物并进行护肝 (异甘草酸镁) 治疗后, 患者肝功能异常情况能明显改善。查阅文献发现, 血清 ALT 的上升较 AST 对诊断药物性肝损意义可能更大, 且敏感性较高。COVID-19 患者的肝损也以 ALT 升高为主, 提示药物性肝损的可能性较大。

### 3 讨论

综上所述, COVID-19 患者的肝功能异常可能是由多种非病毒因素所致的继发性肝损伤, 其中药物性肝损伤的可能性较大。目前尚无确切证据表明预防性应用抗炎保肝药物可减少药物性肝损的发生, 但临床应了解哪些药物有潜在肝毒性, 并在使用这些药物时加强肝功能检测, 及时发现肝损伤并给予合理的治疗。

### 参考文献:

- [1] Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China [J]. *Eur Radiol*, 2020. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x.
- [2] Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia [J]. *Radiology*, 2020;200370. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
- [3] Du Z, Wang L, Cauchemez S, et al. Risk for transportation of 2019 Novel Coronavirus Disease from Wuhan to other cities in China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, **26**(5). doi: 10.3201/eid2605.

200146.

- [4] 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. pii: S0140-6736(20)30211-7.
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020. pii: S0140-6736(20)30183-5.
- [6] Xu X W, Wu X X, Jiang X G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series [J]. *BMJ*, 2020, **368**:m6006.
- [7] Chalasani N, Bonkovsky H L, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIIN prospective study [J]. *Gastroenterology*, 2015, **148**(7):1340-52. e7.
- [8] 陈丹龙, 杨芳, 罗志英, 等. 全球抗新型冠状病毒药物研发现状和瓶颈 [J]. *中国药理学通报*, 2020, **36**(4):1-11.
- [8] Chen D L, Yang F, Luo Z Y, et al. Current status and bottlenecks of global pharmaceutical developments against COVID-19 [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, **36**(4):1-11.
- [9] Lan N T, Thu N T, Barrail-Tran A, et al. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(1):e84866.
- [10] Cottin J, Pierre S, Pizzoglio V, et al. Methylprednisolone-related liver injury: A descriptive study using the French pharmacovigilance database [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, pii: S2210-7401(19)30270-0.
- [11] Giner Galvañ V, Oltra MR, Rueda D, et al. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, **26**:971-2.