

新型冠状病毒感染相关肝损伤的发病机制及临床诊治

梅雪 袁伟 卢洪洲



(请扫码阅读)

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 肝损伤; 细胞因子风暴

自 2019 年 12 月以来,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的疫情已席卷全球,给全世界人民带来了巨大的生命威胁和经济损失。目前国家卫生健康委员会和世界卫生组织将其病原体命名为新型冠状病毒(SARS-CoV-2),所致肺炎命名为“新型冠状病毒肺炎(COVID-19)”,简称“新冠肺炎”^[1-2]。尽管多数 COVID-19 病例呈急性、自限性发作,但该疾病也可能致命,病死率约为 3%^[3]。目前认为,COVID-19 最主要的靶器官为呼吸系统,但其导致肝损伤亦不罕见。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)》中提到,临床上部分 COVID-19 患者可出现肝酶、乳酸脱氢酶升高^[4],病理特征表现为肝脏体积增大,呈暗红色;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;胆囊肿高度充盈。2020 年 2 月 4 日,武汉市金银潭医院陈南山等^[5]报道了收治的 99 例确诊 COVID-19 患者的临床资料,其中 43 例患者出现不同程度肝损伤,1 例甚至出现转氨酶急剧升高,其 ALT 高达 7 590 U/L,AST 为 1 445 U/L。据统计,60% 以上的严重急性呼吸综合征(SARS)患者存在肝损伤^[6],而非重症 COVID-19 患者中转氨酶异常的比例约为 20%^[3],进展期患者中可高达 53%^[7],由此可见,肝功能损伤在新冠肺炎患者中比较常见,然而其原因并不十分清楚,可能涉及多种机制。因此在疫情救治临床决策中应注意肝功能损伤的早期识别、病因鉴别和及时干预。

一、COVID-19 相关肝损伤的临床特征

COVID-19 患者的临床症状通常以呼吸系统损伤为主要表现,患者多因“发热、胸闷、咳嗽、呼吸困难”等不适就诊,少数可出现乏力、纳差、腹泻、恶心、呕吐等非特异性症状,而肝损伤早期可能亦有类似表现,因此很难评估两者之间的相关性;危重症患者症状更加复杂难辨,但并未见显著黄疸表现者,仅在少数死亡病例中可见黄疸。由于国内各中心 COVID-19 患者的病例数量及重症率并不一致,根据实验室检测数据分析得到的肝功能损伤比例存在很大差异(16.1% ~ 53.1%)^[7],但总体而言,COVID-19 患者早期肝功能损伤不明显且比例不高,多以 ALT、AST 轻度升

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.026

基金项目:上海市公共卫生临床中心新型冠状病毒“2019-nCoV”科研攻关院内专项课题(2020YJKY01);复旦大学一流大学和一流学科建设(IDF162005)

作者单位:201805 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心重症肝病科(梅雪、袁伟),感染与免疫科(卢洪洲);复旦大学附属华山医院感染科(卢洪洲)

通讯作者:卢洪洲,E-mail:luhongzhou@fudan.edu.cn

高为主,碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)升高少见,总胆红素(TBil)及凝血酶原时间(PT)等无显著变化,白蛋白水平轻度下降,而重症患者肝损伤比例明显高于轻症(ICU 中高达 62%),且以 ALT、AST、乳酸脱氢酶(LDH)升高或伴 PT 延长更多见,黄疸少见,低白蛋白血症明显增多,可能与 COVID-19 患者肺部渗出较多白蛋白分布异常有关。偶见 PT 显著延长,多数与患者发生弥散性血管内凝血(DIC),或进行体外膜肺氧合(ECMO)、血液净化治疗(使用大量抗凝剂)相关。目前报道中合并肝脏基础疾病的患者不多,最高为 11%^[7],但大部分重症患者年龄较大,且合并慢性基础疾病比例较高,包括高血压病、糖尿病、冠心病等^[3]。

二、COVID-19 早期肝损伤

目前认为,COVID-19 患者疾病早期出现的肝损伤可能与 SARS-CoV-2 感染相关。一方面,多项研究证实血管紧张素转化酶 2(ACE2)受体是冠状病毒包括 SARS-CoV-2 侵入细胞的主要受体^[8-9],该受体在人体中广泛分布,包括肝脏。国内樊佳等研究证实,健康肝脏组织中胆管上皮细胞 ACE2 受体高表达,是肝细胞的 20 倍^[10],推测 SARS-CoV-2 可经此受体进入肝脏介导损伤。另一方面,临床约 2% ~ 10% 的 COVID-19 患者出现腹泻症状,研究者在其粪便和血液样本中均检测到 SARS-CoV-2 RNA,提示病毒可通过消化和循环系统侵入肝脏^[11]。然而近期 1 例 COVID-19 患者的肝脏组织病理分析结果显示,其肝脏内未发现病毒包涵体^[12],不同于 SARS 患者的肝脏中曾明确检测到病毒作为其损害肝脏的直接依据^[13],未来可能还需要更多 COVID-19 病例的肝脏组织检测结果才能证实。国内大样本临床研究分析发现,临床中大部分病例早期出现的肝功能异常的生化指标中多以 ALT、AST 升高为主,且程度较轻,ALP、GGT 升高少见,极个别死亡病例出现黄疸,均提示胆管细胞损害并不常见,与 SARS-CoV-2 通过 ACE2 受体感染胆管上皮细胞造成肝损伤的这一基础研究结果不符。有学者认为,SARS-CoV-2 属于包膜病毒,对胆汁极为敏感,可能难以通过 ACE2 感染胆管上皮细胞,但胆管上皮细胞增殖参与肝脏损伤的修复,并导致表达 ACE2 的胆管上皮细胞去分化增殖,成为新的肝细胞,在这一代偿过程中,部分新生肝细胞仍保持了表达 ACE2 的特性,从而可能导致肝细胞对 SARS-CoV-2 易感,造成损伤^[14]。除 ACE2 受体外,既往研究发现,严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)还存在其他的共受体 L-SIGN(CLEC4M)和 DC-SIGN(CD209L)^[15-16],SARS-CoV-2 是否也存在其他受体介导病毒对肝细胞的损伤,尚需进一步证实。

此外,鉴于 SARS 的研究,有学者推测 SARS-CoV-2 还可能通过非 ACE2 受体依赖的方式感染细胞,类似于 SARS-CoV 在患者

体内的抗体依赖性感染增强 (ADE) 现象^[17], 病毒通过其特异性抗体与 Fc 受体和 (或) 补体受体 (CR) 的相互作用, 增强其进入单核细胞、巨噬细胞和粒细胞的能力, 从而在这些细胞中大量复制, 造成更多细胞感染, 导致体内感染加重, 而肝脏中存在大量巨噬细胞, 在此过程中是否加重肝脏损伤尚不明确, 未来还需大量的体外细胞实验及动物实验研究进一步探讨相关机制。

三、COVID-19 进展期肝损伤

目前多项报道显示, 重症 COVID-19 患者肝功能异常的发生率显著高于轻症患者。中日友好医院曹彬教授团队较早分析了 COVID-19 患者的临床特征, 发现重症患者的 ALT、AST、TBil、LDH 和 PT 等肝脏相关指标明显高于非重症患者^[18]; 国内另一项多中心研究也得到相似结果, 发现重型患者中 ALT 和 TBil 高于轻型患者^[19]。钟南山院士团队分析了 1 099 例来自多中心的 COVID-19 患者, 结果也显示肝功能指标异常在重症患者中较常见^[3]。而在疾病进展期, 危重症 COVID-19 患者中的肝脏损伤在临床上并不考虑为病毒直接侵犯所致, 普遍认为继发性损害可能性大, 其中涉及药物不良反应、组织缺氧再灌注及全身炎症反应等多种因素。

1. 药物性肝损伤 (DILI)

经典的 DILI 学说认为药物及其代谢产物可直接引起细胞应激, 并抑制细胞内线粒体功能或活化机体特异性的免疫反应, 引起线粒体膜通透性改变, 最终导致肝细胞凋亡或坏死^[20]。目前我国普通人群中每年 DILI 的发生率至少为 23.8/10 万人, 高于欧美国家^[21], 而住院患者的 DILI 发病率更高, 接近 50%。在本次疫情中, 多位学者发现 COVID-19 患者的肝损伤也与药物密切相关。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》推荐临床可试用的洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林 (建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用)、磷酸氯喹、阿比多尔等抗病毒药物, 均存在一定程度肝脏不良反应^[22]和药物之间的相互作用。一项纳入 138 例 COVID-19 患者的研究报道显示, 其中使用抗病毒药物的患者比例高达 89.9%^[23], 而危重症患者更易继发感染, 多联合使用抗菌药物、解热镇痛类药物, 且中成药也在疫情控制中应用广泛, 以上药物均可能导致肝损伤。

洛匹那韦/利托那韦为细胞色素 P450 3A (CYP3A) 抑制剂, 其与经 CYP3A 代谢的药物, 如二氢吡啶、钙通道阻滞剂、羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂、免疫抑制剂和 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂等同时使用可导致合用药物的血浆浓度升高, 增强或延长合用药物的疗效和不良反应^[24]。该药既往主要用于艾滋病患者的抗病毒治疗, 不良反应报道较多。据我院收治 COVID-19 患者的数据统计发现, 在肝功能异常的患者中, 洛匹那韦/利托那韦使用率较高^[25], 且患者常出现恶心、腹泻等消化道症状, 临床使用时需警惕其不良反应。中药在此次疫情临床救治中也体现了一定的治疗效果, 但近年来中草药已成为我国 DILI 的主要原因 (26.8%), 仅次于病毒性肝炎和脂肪性肝病^[21], 目前关于 COVID-19 患者使用中药情况和不良反应尚无相关报道。此外, 许多重症患者年龄较大, 合并多种基础疾病^[7], 药物使用种类纷繁复杂, 增加了 DILI 的风险。近日王福生院士团队在 The Lancet 公布的重症 COVID-19 患者解剖数据也证实, 肝脏组织表现为中度微血管脂肪变性和轻度小叶活动性炎症, 考虑其肝损伤可能为药物所致^[26]。

2. 组织缺血缺氧与再灌注损伤

COVID-19 患者多伴有肺部炎症, 严重者可并发呼吸衰竭, 甚至急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)^[27]。一项纳入 52 例 COVID-19 重症病例的单中心研究发现, 67% 的患者出现 ARDS, 71% 需要行机械通气^[28]。而长时间的缺氧和再灌注损伤是导致肝损伤的原因之一^[29]。肝脏代谢旺盛, 在人体内的血供特殊, 为高需氧组织器官, 存在氧分压梯度代谢现象, 对缺氧极其敏感。肝窦内皮细胞是缺氧损伤靶点之一, 受损后可导致肝脏微循环障碍, 继而加重肝细胞的损伤, 同时肝窦内皮细胞可释放和表达多种生物活性分子, 进一步损伤肝细胞。众多研究发现, 缺血缺氧及再灌注损伤还可诱导大量的线粒体凋亡, 局部的代谢废物、门静脉内毒素血症等直接造成细胞损伤和坏死。肝脏缺血缺氧再灌注损伤机制非常复杂, 涉及线粒体功能障碍、活性氧 (ROS) 过度生成、钙超载、凋亡激酶、蛋白酶和磷脂酶的激活等多种不同的机制^[30]。活化 B 细胞的核因子- κ 轻链增强子 (NF- κ B) 信号通路和许多炎症过程也参与其中^[31-32]。

目前认为, 缺氧性肝炎 (又称缺血性肝炎) 有典型的临床表现。呼吸衰竭、心力衰竭或休克患者突然出现血清转氨酶水平急剧但短暂地升高至正常上限的 20 倍以上, 并排除导致其他潜在原因如病毒性肝炎或 DILI^[33], 即可诊断为缺氧性肝炎。尽管其典型的组织病理学表现为肝小叶中心细胞坏死, 但临床上此类患者往往不适合行肝脏组织活检^[34]。既往临床试验和动物模型研究较多的为急性循环衰竭、脓毒症、出血性休克、肝移植等因素造成的缺氧性肝损伤, 而对于呼吸系统疾病导致低氧血症引起肝损伤的研究尚不多见。Ucgun 等^[35]进行的一项纳入 445 例呼吸重症监护病房 (RICU) 患者的前瞻性临床研究发现, 低氧血症是患者发生缺氧性肝炎的独立危险因素, 其中 7.4% 患者发生缺氧性肝炎的主要原因为呼吸衰竭。有学者还观察到低氧血症严重程度与血清转氨酶升高密切相关, 出现缺氧性肝炎患者的死亡风险明显增加^[36-37]。而 COVID-19 危重症患者不仅合并严重的低氧血症, 还伴有循环障碍, 少部分患者甚至需使用 ECMO, 更易出现缺血缺氧打击, 增加了缺氧性肝炎的发生。

3. 炎症因子所致肝损伤

相关研究表明, SARS、中东呼吸综合征 (MERS)、H7N9 型禽流感等病毒感染均存在肝损伤, 重症病例多出现“细胞因子风暴”, 是疾病重症化和致死的主要因素^[38-39]。与之类似, 本次疫情中, 众多一线抗疫专家发现患者感染 SARS-CoV-2 后, 机体全身炎症因子风暴激活, 并与感染者病情严重程度和死亡密切相关^[18], 其中白细胞介素 (IL)-6 更是被作为预测病情进展的指标之一^[4]。2020 年 1 月 25 日 The Lancet 在线发表的两篇论文均提到大量重症感染者出现细胞因子风暴, 其中如肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、 γ -干扰素 (IFN- γ)、IL-1、IL-6 等炎症因子水平均明显升高^[5, 18], 诱导免疫系统过度激活, 导致患者迅速出现呼吸衰竭及多脏器功能损伤, 肝脏损伤往往也在其列。

众多研究认为, 炎症亦是肝损伤的病理基础, 是许多急慢性肝脏疾病发展成肝实质损伤、肝纤维化、肝癌甚至肝衰竭的关键因素^[40]。其中炎症因子风暴与肝衰竭的发生机制密切相关。经典的肝衰竭二次损伤学说认为, 特异性毒性 T 淋巴细胞造成大量的肝细胞溶解和凋亡, 导致原发性肝损伤, 进一步引起肠源性内毒素血症, 通过激活肝脏库普弗 (Kupffer) 细胞释放多种细胞

因子,从而启动一系列级联反应,产生大量细胞因子。介导肝脏损伤的同时还募集大量非特异性炎症细胞作用于肝脏,对肝脏造成更为严重的二次打击,甚至导致肝衰竭^[41]。其中 Kupffer 细胞在整个炎症风暴发生中较为关键,其实质为居于肝血窦内的巨噬细胞,机体内所有的微生物包括病毒、毒素经门静脉到达肝脏,首先需经过 Kupffer 细胞这道防线。病毒感染本身及其继发的严重感染均是有效的诱导物,可导致 Kupffer 细胞过度活化并分泌多种细胞因子,包括 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6,从而介导免疫反应,造成肝脏损伤^[42]。相关研究发现,肝衰竭患者血清中 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6 等水平显著高于健康人群,且其中 TNF- α 、IL-6 水平随疾病严重程度的增加而升高。TNF- α 可以介导肝细胞的凋亡和坏死,其水平与肝细胞凋亡程度成正比,是造成肝细胞损伤的主要因子,与肝衰竭患者的死亡风险直接相关^[43]。IL-6 受体在肝细胞中高表达,许多肝衰竭患者和动物模型中均证实其血清 IL-6 水平极度升高,在肝细胞坏死区内表达明显增强。多项研究报道在 COVID-19 中也有类似现象,重症患者体内 TNF- α 、IL-6 水平明显升高,其与肝损伤的炎症通路可能存在一定的关联。因此,COVID-19 患者体内病毒感染可激活大量的免疫细胞,启动炎症因子风暴,在一定程度上助推了肝脏炎症的发生^[7]。

四、合并肝脏基础疾病肝损伤

现有数据表明,我国约有 3 亿人患有肝脏疾病,随着乙型肝炎病毒(HBV)疫苗接种的普及和各种抗病毒药物的问世,乙型肝炎病毒性肝炎患病率正逐年下降。然而,由于人口老龄化,经济条件的改善,中老年人中不少患者合并肝脏基础疾病,包括慢性乙型肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝病。据报道,COVID-19 患者中 2%~11% 合并肝脏基础疾病^[7]。既往关于 SARS 的部分研究发现,慢性 HBV 感染是病情严重程度的一个重要独立危险因素,患有糖尿病或免疫功能受损的慢性肝炎等共病的 SARS 患者多有不良的疾病结局^[44]。

尽管目前在 COVID-19 患者中尚无相关研究,但合并肝脏基础疾病的 COVID-19 患者往往免疫力相对低下,尤其肝硬化患者粒细胞、淋巴细胞水平明显低于健康人群,可能面临感染及治疗药物造成的继发性损伤,出现原有肝脏基础疾病的诱发甚至恶化。目前关于感染 SARS-CoV-2 对这些患者原发肝脏疾病的严重性、死亡率及并发症(继发感染、肝性脑病、上消化道出血、肝衰竭等)的影响尚不清楚,有待大样本多中心的临床队列进一步研究。

五、COVID-19 合并肝损伤的治疗

目前临床应用中尚未证实有针对 COVID-19 治疗的特异性抗病毒药物,治疗手段仍以对症治疗及器官支持为主。轻症的 COVID-19 患者肝损伤通常可逆,往往无需特殊治疗;而重症患者的肝功能异常可进展迅速,通常以继发性损伤为主,多种病因交织,鉴别存在一定的难度,诊断上需留意患者出现肝脏损伤的时期,关注病因的判断,包括 SARS-CoV-2 引起的全身炎症反应、组织缺氧等因素,关注药物性肝损伤^[7,14],警惕原有肝脏基础疾病的恶化。因此,COVID-19 合并肝损伤的诊疗需注意以下几项:

1. DILI 属于排除性诊断,其临床表现因损伤部位不同而表现不一。一旦怀疑 DILI,出现以下情况应立即停用可疑药物^[45-46]: (1)ALT 或 AST $>8 \times$ 正常值上限(ULN);(2)ALT 或 AST $>5 \times$ ULN,

持续 2 周;(3)ALT 或 AST $>3 \times$ ULN,且 Tbil $>2 \times$ ULN 或国际标准化比值(INR) >1.5 ;(4)ALT 或 AST $>3 \times$ ULN,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹等症状,和(或)嗜酸性粒细胞增多 $>5\%$ 。不推荐预防性使用保肝药减少肝损伤,辅助药物可酌情选用甘草酸制剂抑制肝脏炎症、多烯磷脂酰胆碱类稳定肝细胞膜、还原型谷胱甘肽抗氧化、腺苷蛋氨酸改善胆汁淤积等治疗,特殊药物如对乙酰氨基酚所致肝损伤,可给予乙酰半胱氨酸解毒治疗^[47];但所有保肝药物不建议过多使用。

2. 对于炎症反应明显或有肝衰竭趋势的患者,我国李兰娟院士团队基于既往 H7N9 型禽流感的治疗经验,建议重型、危重型新冠肺炎患者早中期的救治可采取血浆置换等人工肝血液净化治疗方式清除大量细胞因子和炎症介质,改善机体免疫反应损伤,这在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中也有明确说明;既往在 SARS、MERS 疫情中曾使用大剂量糖皮质激素抑制炎症风暴,尽管可抑制肺部炎症,但也抑制了机体的免疫反应和免疫系统对病毒的清除。目前尚无临床数据证实其对 SARS 的治疗有益,同时皮质类固醇治疗还可能带来继发感染、代谢紊乱和股骨头坏死等风险。因此,在目前国家卫生健康委员会更新的几版指南中均不建议长期大剂量使用皮质类固醇,临床实践时还需衡量利弊得失,重症患者可酌情短期使用。此外,指南中提到对于机体炎症反应过度激活状态的患者可使用必净静脉治疗,其在肝衰竭早期治疗中也有应用。其他药物如乌司他定对于控制炎症风暴和免疫调节有一定的疗效,既往曾广泛用于胰腺炎、急性循环衰竭及脓毒症休克、肝衰竭等危重症的救治,多位一线抗疫专家也证实其可用于救治重症新冠肺炎患者。比较特殊的是,中国科学技术大学的研究者发现 COVID-19 患者中 IL-6 是诱发炎症风暴的重要通路^[48],在此基础上采用免疫抑制剂人源化 IL-6 受体拮抗剂-托珠单抗阻断 COVID-19 患者体内炎症风暴,已取得初步临床效果^[4],然而其有效性和对于肝脏及其他脏器的安全性尚有待在后续的多中心临床试验中证实。

3. 对于伴有低氧血症、合并缺氧性肝病的患者要及时给予氧疗,动态评估其低氧状态是否得到缓解。在高流量鼻导管氧疗或无创通气基础上,短时间(1~2 小时内)病情无改善应及时给予气管插管和有创机械通气^[4]。对于无法纠正的低氧血症还应注意患者是否合并严重感染、代谢性酸中毒及循环衰竭等其他病因,尽早给予病因治疗也非常关键。

4. 合并肝脏基础疾病的 COVID-19 患者,需注意既往肝病史的问诊,观察肝病相关临床表现,动态监测包括血小板计数、肝功能、凝血功能等常规实验室检查及肝脏影像学改变,了解其基础肝病情况和肝功能变化。必要时可采用终末期肝病模型(MELD)和慢性肝病序贯器官衰竭评分(CLF-SOFA)进行动态评估,早期发现肝功能损伤进展趋势。综合评估 COVID-19 病情的严重程度及基础肝病情况进行合理简化用药,必要时多学科合作管理,优化诊疗策略。对于轻度肝功能异常的患者应权衡利弊,选择性使用肝毒性较小的抗病毒药物,而合并肝硬化、肝癌的患者需避免应用蛋白酶抑制剂(洛匹那韦/利托那韦)、非甾体抗炎药。其中,HBV 感染患者应用糖皮质激素时需密切监测 HBV-DNA 复制情况,警惕 HBV 激活,根据激素使用剂量和疗程决定 HBV 抗病毒药物的使用。

六、小结

目前认为 COVID-19 患者的肝损伤较为普遍,尤其在危重症患者中的发生率更高。SARS-CoV-2 造成肝损伤的机制尚不明确,可能与病毒感染相关,但继发性损伤更为常见,未来还有待大样本临床数据、COVID-19 病理研究及体外细胞实验和动物模型证实。治疗上仍以对症支持为主,同时避免使用肝毒性药物,警惕药物之间的相互作用,仔细鉴别不同病程中肝损伤的病因,根据患者 COVID-19 的严重程度,结合原有肝病的特点,充分权衡获益和风险后决定治疗策略。对于重症及合并肝脏基础疾病的患者,需密切监测肝功能变化,有条件者可进行多学科合作管理,针对不同患者制定个体化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):727-733.
- [2] Wu Y, Ho W, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus [J]. *Lancet*, 2020. [Epub ahead of print]
- [3] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print]
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [S]. 国卫办医函[2020]184号.
- [5] 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, 395(10223):507-513.
- [6] Chau TN, Lee KC, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases [J]. *Hepatology*, 2004, 39(2):302-310.
- [7] Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020. [Epub ahead of print]
- [8] 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.
- [9] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Kruger N, et al. The novel coronavirus 2019-nCoV uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells [J]. *BioRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]
- [10] Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [J]. *BioRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]
- [11] Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020. [Epub ahead of print]
- [12] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020. [Epub ahead of print]
- [13] Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways [J]. *Pathol*, 2004, 203(2):622-630.
- [14] 关贵文, 高林, 王建华, 等. 新型冠状病毒感染肺炎患者肝酶异常的机制探究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(2):100-106.
- [15] Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(44):15748-15753.
- [16] Marzi A, Gramberg T, Simmons G, et al. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Virol*, 2004, 78(21):12090-12095.
- [17] Tirado SM, Yoon KJ. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease [J]. *Viral Immunol*, 2003, 16(1):69-86.
- [18] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [19] 刘川, 江自成, 邵初晓, 等. 新型冠状病毒肺炎与肝功能损伤的关系初探: 一项多中心研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(1):148-152.
- [20] Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury [J]. *Hepatology*, 2010, 52(2):748-761.
- [21] Shen T, Liu Y, Shang J. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8):2230-2241. e11.
- [22] 陈军, 凌云, 席秀红, 等. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(00):E008-E008.
- [23] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalised patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020. [Epub ahead of print]
- [24] Piscitelli SC, Galliciano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infection [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(13):984-996.
- [25] Fan ZY, Chen LP, Li J, et al. Clinical Features of COVID-19 Related Liver Damage [J/OL]. *medRxiv*, (2020-02-28). [2020-03-03]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>.
- [26] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020. [Epub ahead of print]
- [27] Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? [J]. *Lancet*, 2020, 395(10222):391-393.
- [28] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J/OL]. *Lancet Respir Med*, (2020-02-21). [2020-03-03]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- [29] Zhang XJ, Cheng X, Yan ZZ, et al. An ALOX12012-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Nat Med*, 2018, 24(1):73-83.
- [30] Ma Z, Xin Z, DiW, et al. Melatonin and mitochondrial function during ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(21):3989-3998.
- [31] Zhang M, Carroll MC. Natural IgM-mediated innate autoimmunity: A new target for early intervention of ischemia-reperfusion injury [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2007, 7(10):1575-1582.
- [32] Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A. Original research: Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers [J]. *Int J Surg*, 2016, 33 Suppl 1:S57-S70.
- [33] Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(6):392-406.
- [34] Gibson PR, Dudley F. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis [J]. *Aust N Z J Med*, 1984, 14(6):822-825.
- [35] Ucgun I, Ozakyol A, Metintas M, et al. Relationship between hypoxic hepatitis and cor pulmonale in patients treated in the respiratory ICU [J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(11):1295-1300.
- [36] Yin DP, Sankary HN, Chong AS, et al. Protective effect of ischemic preconditioning on liver preservation-reperfusion injury in rats [J]. *Transplantation*, 1998, 66(2):152-157.
- [37] Yoshizumi T, Yanaga K, Soejima Y, et al. Amelioration of liver injury by ischemic preconditioning [J]. *Br J Surg*, 1998, 85(12):1636-1640.
- [38] 饶冬梅. 病原体感染引发细胞因子风暴的相关研究进展 [J]. *医学信息*, 2014, 27(2):480-481.
- [39] 陈倩, 王瑶, 焦方舟, 等. 新型冠状病毒肺炎“炎症风暴”的发生机制及干预策略探讨 [J/OL]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(2020-02-26). [2020-03-03]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182703.htm>.
- [40] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识(2014年) [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(2):152-162.
- [41] 陈智, 朱海红, 杨英. 细胞因子风暴与肝衰竭 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(10):981-983.
- [42] Yang Q, Shi Y, HE J, et al. The evolving story of macrophages in acute liver failure [J]. *Immunol Lett*, 2012, 147(1-2):1-9.
- [43] Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes [J]. *Cell*, 2003, 114(2):181-190.
- [44] Chan JW, Ng CK, Chan YH, et al. Short-term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *Thorax*, 2003, 58(8):689-699.
- [45] Ford R, Schwartz L, Dancey J, et al. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury-Premarketing Clinical Evaluation [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):268-274.
- [46] 茅益民, 刘晓林, 陈成伟. 2013年美国FDA药物性肝损伤指南介绍 [J]. *肝脏*, 2013, 18(5):325-330.
- [47] 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]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11):1752-1760.
- [48] Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients [J/OL]. *Natl Sci Rev*, (2020-3-13). [2020-03-16]. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.

(收稿日期:2020-03-03)

(本文编辑:张一冰)