

# 慢性肝病患者接种新型冠状病毒疫苗研究进展

王露, 石小枫\*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月28日

## 摘要

慢性肝病患者发生严重新型冠状病毒疾病的风险和相关死亡率高于普通人群。欧洲肝病协会及美国肝病协会建议慢性肝病患者优先接种新型冠状病毒疫苗(以下简称新冠疫苗), 然而, 考虑到这些患者临床试验数据较少, 疫苗的有效性以及疫苗相关不良事件的风险仍存在不确定性。在本综述中, 我们总结了自新冠疫苗问世以来在慢性肝病患者中开展研究的相关结果。

## 关键词

新型冠状病毒疫苗, 慢性肝病, 肝硬化

# Research Progress of Novel Coronavirus Vaccine in Patients with Chronic Liver Disease

Lu Wang, Xiaofeng Shi\*

Department of Infection, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Patients with chronic liver disease have a higher risk of severe novel coronavirus disease and associated mortality than the general population. The European Hepatology Association and the American Hepatology Association recommend that patients with chronic liver disease be given

\*通讯作者。

**priority for the novel coronavirus vaccine (COVID-19 vaccine). However, given the limited clinical trial data for these patients, there is still uncertainty about the effectiveness of the vaccine and the risk of vaccine-related adverse events. In this review, we summarize the results of studies conducted in patients with chronic liver disease since the introduction of COVID-19 vaccines.**

## Keywords

SARS-CoV-2 Vaccine, Liver Diseases, Cirrhosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

新型冠状病毒(COVID-19)严重威胁人类健康。新冠疫苗是有效减缓新冠肺炎患者病重率及病死率的重要举措之一。目前许多研究表明新冠病毒可以通过各种可能的途径损害肝细胞,有慢性肝病基础的患者感染新冠病毒后可能加重肝脏损伤[1] [2] [3]。美国的一项大型研究表明:肝硬化合并新冠感染患者 30 天全因死亡率为 8.9%,而非肝硬化患者为 1.7%,且与非肝硬化患者相比,肝硬化患者住院率更高[4]。因此不少研究及欧洲、美国肝病研究协会推荐慢性肝病患者优先接种新冠疫苗[5] [6] [7]。本文基于现有证据对慢性肝病患者接种新冠疫苗后的应答情况及安全性进行综述。

## 2. 新冠疫苗与慢性乙型病毒性肝炎

在 He 等人的横断面研究中,共纳入 362 例慢性乙型病毒性肝炎患者(试验组)及 87 名健康受试者(对照组),慢性乙型病毒性肝炎中有 99 例非活动性表面抗原携带者(为血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、HBV DNA < 2000 IU/ml, AST、ALT 正常)、73 例 e 抗原阳性患者(接受抗病毒治疗,血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阳性, AST、ALT 正常或升高)、142 例 e 抗原阴性患者(接受抗病毒治疗,血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性, AST、ALT 正常或升高)、48 例肝硬化患者。检测了接种新冠病毒疫苗后抗刺突 IgG、抗 RBD IgG(抗 S-RBD-IgG)和 RBD-ACE2 阻断抗体应答情况,结果显示,在 1、2、3 个月时,试验组(1 月:抗刺突 IgG 97.8%、抗 RBD IgG 98.3%、RBD-ACE2 阻断抗体 72.6%, 2 月:抗刺突 IgG 95.7%、抗 RBD IgG 97.4%、RBD-ACE2 阻断抗体 45.3%, 3 月:抗刺突 IgG 95.5%、抗 RBD IgG 98.5%、RBD-ACE2 阻断抗体 43.9%)及对照组(1 月:抗刺突 IgG 100%、抗 RBD IgG 100%、RBD-ACE2 阻断抗体 77.4%, 2 月:抗刺突 IgG 100%、抗 RBD IgG 95.8%、RBD-ACE2 阻断抗体 45.8%, 3 月:抗刺突 IgG 93.8%、抗 RBD IgG 96.9%、RBD-ACE2 阻断抗体 28.1%)三种抗体血清阳性率无统计学差异,且研究表明在 1、2、3 个月时,非活动性表面抗原携带者、e 抗原阳性患者、e 抗原阴性患者、乙肝肝硬化患者之间三种抗体血清阳性率及抗体滴度无明显差异;与健康对照组相比,慢性乙型病毒性肝炎患者三种抗体滴度下降较慢,主要表现为在 1 月时,慢性乙型病毒性肝炎患者三种抗体滴度均低于健康对照者,在 2 月时两组抗体滴度无差异,而在 3 月时,慢性乙型病毒性肝炎患者三种抗体滴度高于健康对照者[8]。与该研究相似, Xiang 等人检测了 2 剂灭活疫苗完全接种后(接种后的中位时间 33 天,四分位间距为 24~48 天)149 例慢性乙型病毒性肝炎患者的抗 S-RBD-IgG 和中和抗体,发现慢性乙型病毒性肝炎患者在不同感染阶段的血清阳性率及抗体滴度无明显差异(HBeAg 阳性慢性 HBV 感染:抗 S-RBD-IgG 100%、中和抗体 81.8%, HBeAg 阳性 CHB:抗 S-RBD-IgG 94.7%、中和抗体 84.2%, 非活动性 HBsAg 携带状态:抗 S-RBD-IgG 81.4%、中和抗体 65.1%, HBeAg

阴性 CHB: 抗 S-RBD-IgG 84.2%、中和抗体 73.7%), 且该研究发现其中接受核苷酸类似物治疗的患者中和抗体滴度显著高于未接受治疗的患者[9]。

### 3. 新冠疫苗与非酒精性脂肪型肝炎

这些年来, 随着乙肝病毒疫苗的大规模接种, 乙肝病毒感染得到控制, 随着生活质量的改善, 非酒精性脂肪型肝炎人数逐年上升, 非酒精性脂肪型肝炎患者接种新型冠状病毒肺炎后的安全性及有效性受人关注。国内的一项多中心研究通过检测全程接种 2 剂新型冠状病毒灭活疫苗后至少 14 天的中和抗体反应, 364 名非酒精性脂肪型肝炎患者, 中和抗体血清阳性率为 95.5%, 表明非酒精性脂肪型肝炎患者具有良好的免疫原性, 刘等人的研究也有相似的结论[10] [11]。香港大学通过肝纤维化检测将非酒精性脂肪型肝炎患者分为中/重度非酒精性脂肪型肝炎及轻/无非酒精性脂肪型肝炎两组, 发现其接种两剂新冠疫苗 (BNT162b2 或 CoronaVac) 后中和抗体血清阳性率无差异: BNT162b2 (n = 228, 77.3%): 第 21 天 71.7% vs 76.6%, 第 56 天 100% vs 100%; CoronaVac (n = 67, 22.7%): 第 21 天 7.1% vs. 15.1%, 第 56 天 64.3% vs. 83.0% [12]。

### 4. 新冠疫苗与自身免疫性肝病

自身免疫性肝病是一组由免疫介导的肝损伤, 部分患者长期使用免疫抑制剂。目前不少研究表明, 多种使用免疫抑制剂的免疫相关性疾病患者抗体应答欠佳[13]。针对自身免疫性肝病接种新冠疫苗后的应答情况及有效性, 一些研究人员进行观察研究, 德国汉堡大学将接种新冠疫苗(包括 mRNA 疫苗及载体疫苗)的自身免疫性肝炎患者和原发性胆道胆管炎/原发性硬化性胆管炎患者体液和细胞应答情况进行对比, 其研究显示几乎所有患者在接种疫苗后均存在抗体(自身免疫性肝炎抗体血清阳性率 97%、原发性胆道胆管炎/原发性硬化性胆管炎抗体血清阳性率 99%), 但自身免疫性肝炎患者比健康对照人群及原发性胆道胆管炎/原发性硬化性胆管炎患者总体表现出更低的抗体水平, 在 T 细胞反应中自身免疫性肝炎患者表现出峰值特异性 T 细胞应答受损, 研究并未发现肝硬化与低抗体水平存在统计学意义。与维也纳医科大学前瞻性研究结果相同, 在 2 剂疫苗(mRNA 疫苗)接种后所有自身免疫性肝炎/原发性胆管炎患者存在抗体, 与之不同的是, 该研究并未发现其与健康对照人群抗体中位数水平存在统计学差异[14] [15]。Cumali 等人通过回顾接种新冠疫苗的自身免疫性肝炎患者的临床转归, 发现接种至少 1 剂新冠疫苗的患者重症新型冠状病毒肺炎发生及死亡的风险显著降低[16]。

近来, 一些研究报道了关于接种新冠疫苗后出现的免疫介导的自身免疫性肝炎病例。大部分病例患者出现症状的时间与接种疫苗之间的时间间隔较短, 表现为发作性的急性自身免疫性肝炎样黄疸, 临床表现以皮肤粘膜黄染为主, 检验指标上存在肝酶升高、IgG 升高、抗核抗体阳性。这些患者予以类固醇治疗, 肝功能测试均有所改善[17] [18] [19] [20]。除接种新冠疫苗后发生自身免疫性肝炎外, 其他自身免疫反应现象也有报道, 例如免疫诱导的免疫性血栓性血小板减少症(VITT)、IgA 血管炎、免疫性血小板减少性紫癜、格林-巴雷综合征等[21]。既往亦有研究表明甲肝病毒、流感病毒等疫苗诱发或加重自身免疫性疾病可能[22] [23]。目前疫苗接种后导致自身免疫现象机制尚不明确, 且由于目前只有观察性文章, 尚未存在接种新冠疫苗后产生自身免疫性肝炎病例结构化收集, 无法明确自身免疫性肝炎是否由疫苗诱导产生。意大利肝脏研究协会(AISF)仍建议自身免疫性肝炎患者接种新冠疫苗[24]。

### 5. 新冠疫苗与肝硬化

Wang 等人的一项前瞻性多中心研究[25]讨论了慢性肝病患者接受新型冠状病毒灭活疫苗后的安全性及免疫应答情况, 其研究纳入完成 2 剂新型冠状病毒灭活疫苗 581 人(437 名慢性肝病患者和 144 名健康志愿者), 其中肝硬化患者 153 例, 代偿期肝硬化 123 例, 失代偿期肝硬化 30 例。研究显示, 慢性肝病

患者(77.3%)新型冠状病毒中和抗体阳性率明显低于健康对照组(90.3%), 非肝硬化慢性肝病(76.8%)、代偿性肝硬化(78.9%)和失代偿性肝硬化(76.7%)患者的阳性率相似。香港的一项 meta 研究亦有相同结果(肝硬化 85%、非肝硬化 85%), 但慢性肝病患者中和抗体阳性率(84%)高于该研究[26]。

## 6. 安全性

许多研究通过观察慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪型肝炎、自身免疫性肝病、肝硬化患者接种新冠疫苗(灭活疫苗、mRNA 疫苗)后的不良反应发生率, 发现, 其不良反应发生率与健康对照人群相似, 其大部分人群的局部及全身不良反应表现为轻度且具有自限性, 最常见不良反应为注射部位疼痛、肌肉疼痛、头痛、疲劳等。仅在 Wang 等人的实验中发现 3 例慢性肝病患者出现明显的氨基转氨酶升高(3 级不良反应), 其中 1 例发生严重不良事件, 但研究表明其均为基线时转氨酶升高[8] [9] [11] [12] [24]。

## 7. 讨论

新型冠状病毒肺炎疫情仍是全球公共卫生紧急事件, 且病毒持续变异, 接种新冠疫苗仍为最安全、最有效的预防措施之一。慢性肝病患者感染重症新型冠状病毒肺炎的风险增加、死亡风险增加, 且目前不少研究表明新型冠状病毒肺炎对肝脏存在直接或间接的损伤, 欧洲肝脏研究协会(EASL)和美国肝病研究协会(AASLD)提倡慢性肝病患者优先接种新冠疫苗进行有效预防[6] [7]。本文通过现有数据发现新冠疫苗在慢性肝病患者中的不良反应轻微, 且具有自限性, 主要以注射部位疼痛、疲劳、发热、头痛等为主。从目前各项研究结果来看, 新冠疫苗对慢性肝病患者具有较好的抗体应答, 即使一些研究发现慢性肝病患者抗体阳性率低于健康人群, 但疫苗在减少病重率及死亡率上发挥着重要的作用, 即使是变种病毒[26]。

虽有一些研究报道了关于接种新冠疫苗后出现的免疫介导的自身免疫性肝炎病例, 基于目前尚未有证据表明这些病例是由接种疫苗后直接导致, 且根据目前已发表的对比性数据, 接受免疫抑制治疗的自身免疫性肝炎(伴或不伴肝硬化)患者在感染时是发展为重症新型冠状病毒肺炎的高危人群[27] [28], 因此, 考虑接种新冠疫苗的好处大于自身免疫性肝炎疾病加重的潜在风险, 仍建议自身免疫性肝炎患者接种新冠疫苗[24]。

综上所述, 新型冠状病毒在慢性肝病患者中是安全的, 收益大于风险, 应减少慢性肝病患者对疫苗接种的犹豫。未来的研究应着眼于每种疫苗类型的不良事件, 并认真研究接种后严重不良事件的机制, 加强对临床结果的充分报告。

## 参考文献

- [1] Wang, Y., Liu, S., Liu, H., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 Infection of the Liver Directly Contributes to Hepatic Impairment in Patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*, **73**, 807-816. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>
- [2] Lagana, S.M., Kudose, S., Iuga, A.C., *et al.* (2020) Hepatic Pathology in Patients Dying of COVID-19: A Series of 40 Cases including Clinical, Histologic, and Virologic Data. *Modern Pathology*, **33**, 2147-2155. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00649-x>
- [3] Sonzogni, A., Previtali, G., Seghezzi, M., *et al.* (2020) Liver Histopathology in Severe COVID 19 Respiratory Failure Is Suggestive of Vascular Alterations. *Liver International*, **40**, 2110-2116. <https://doi.org/10.1111/liv.14601>
- [4] Marjot, T., Moon, A.M., Cook, J.A., *et al.* (2021) Outcomes Following SARS-CoV-2 Infection in Patients with Chronic Liver Disease: An International Registry Study. *Journal of Hepatology*, **74**, 567-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>
- [5] Ekpanyapong, S., Bunchorntavakul, C. and Reddy, K.R. (2022) COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, a Year Later. *Journal of Viral Hepatitis*, **29**, 4-20. <https://doi.org/10.1111/jvh.13590>
- [6] Cornberg, M., Buti, M., Eberhardt, C.S., *et al.* (2021) EASL Position Paper on the Use of COVID-19 Vaccines in Patients with Chronic Liver Diseases, Hepatobiliary Cancer and Liver Transplant Recipients. *Journal of Hepatology*, **74**, 944-951. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.032>
- [7] Fix, O.K., Blumberg, E.A., Chang, K.M., *et al.* (2021) American Association for the Study of Liver Diseases Expert



- Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent Coronavirus Disease 2019 Infection in Patients with Liver Disease. *Hepatology*, **74**, 1049-1064. <https://doi.org/10.1002/hep.31751>
- [8] He, T., Zhou, Y., Xu, P., *et al.* (2022) Safety and Antibody Response to Inactivated COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Liver International*, **42**, 1287-1296. <https://doi.org/10.1111/liv.15173>
- [9] Xiang, T., Liang, B., Wang, H., *et al.* (2021) Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 2679-2681. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00795-5>
- [10] 刘星, 吴威, 张晓明, 等. 非酒精性脂肪性肝病及原发性肝细胞癌患者接种新型冠状病毒灭活疫苗的安全性及免疫原性[J]. 新发传染病电子杂志, 2022, 7(3): 50.
- [11] Wang, J., Hou, Z., Liu, J., *et al.* (2021) Safety and Immunogenicity of COVID-19 Vaccination in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (CHESS2101): A Multicenter Study. *Journal of Hepatology*, **75**, 439-441. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.026>
- [12] Cheung, K.S., Lam L.K., Hui, R.W.H., *et al.* (2022) Effect of Moderate-to-Severe Hepatic Steatosis on Neutralising Antibody Response among BNT162b2 and CoronaVac Recipients. *Clinical and Molecular Hepatology*, **28**, 553. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0082>
- [13] Kearns, P., Siebert, S., Gaskell, C., *et al.* (2021) Examining the Immunological Effects of COVID-19 Vaccination in Patients with Conditions Potentially Leading to Diminished Immune Response Capacity—The OCTAVE Trial. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3910058>
- [14] Duengelhof, P., Hartl, J., R  ther, D., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Vaccination Response in Patients with Autoimmune Hepatitis and Autoimmune Cholestatic Liver Disease. *United European Gastroenterology Journal*, **10**, 319-329. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12218>
- [15] Schneider, L., Schubert, L., Winkler, F., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Vaccine Response in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 2145-2147.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.006>
- [16] Efe, C., Ta  cilar, K., Gerussi, A., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Vaccination and Risk of Severe COVID-19 Outcomes in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Journal of Autoimmunity*, **132**, Article ID: 102906. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102906>
- [17] Garrido, I., Lopes, S., Sim  es, M.S., *et al.* (2021) Autoimmune Hepatitis after COVID-19 Vaccine—More than a Coincidence. *Journal of Autoimmunity*, **125**, Article ID: 102741. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102741>
- [18] Bril, F., Al Diffalha, S., Dean, M., *et al.* (2021) Autoimmune Hepatitis Developing after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine: Causality or Casualty? *Journal of Hepatology*, **75**, 222-224. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.003>
- [19] McShane, C., Kiat, C., Rigby, J., *et al.* (2021) The mRNA COVID-19 Vaccine—A Rare Trigger of Autoimmune Hepatitis? *Journal of Hepatology*, **75**, 1252-1254. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.044>
- [20] Avci, E. and Abasiyanik, F. (2021) Autoimmune Hepatitis after SARS-CoV-2 Vaccine: New-Onset or Flare-Up? *Journal of Autoimmunity*, **125**, Article ID: 102745. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102745>
- [21] Chen, Y., Xu, Z., Wang, P., *et al.* (2022) New-Onset Autoimmune Phenomena Post-COVID-19 Vaccination. *Immunology*, **165**, 386-401. <https://doi.org/10.1111/imm.13443>
- [22] Perumalswami, P., Peng, L. and Odin, J.A. (2009) Vaccination as a Triggering Event for Autoimmune Hepatitis. *Seminars in Liver Disease*, **29**, 331-334. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1233537>
- [23] Sasaki, T., Suzuki, Y., Ishida, K., *et al.* (2018) Autoimmune Hepatitis Following Influenza Virus Vaccination: Two Case Reports. *Medicine*, **97**, e11621. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011621>
- [24] Lleo, A., Cazzagon, N., Rigamonti, C., *et al.* (2022) Clinical Update on Risks and Efficacy of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines in Patients with Autoimmune Hepatitis and Summary of Reports on Post-Vaccination Liver Injury. *Digestive and Liver Disease*, **54**, 722-726. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.03.014>
- [25] Wang, J., Zhang, Q., Ai, J., *et al.* (2022) Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccines in Chinese Patients with Cirrhosis: A Prospective Multicenter Study. *Hepatology International*, **16**, 691-701. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10332-9>
- [26] Cheung, K.S., Mok, C.H., Mao, X., *et al.* (2022) COVID-19 Vaccine Immunogenicity among Chronic Liver Disease Patients and Liver Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **28**, 890-911. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0087>
- [27] Gupta, R.K. (2021) Will SARS-CoV-2 Variants of Concern Affect the Promise of Vaccines? *Nature Reviews Immunology*, **21**, 340-341. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00556-5>
- [28] Efe, C., Lammert, C., Ta  cilar, K., *et al.* (2022) Effects of Immunosuppressive Drugs on COVID-19 Severity in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Liver International*, **42**, 607-614. <https://doi.org/10.1111/liv.15121>