

浅析新冠肺炎肝损伤的发病机制

张美玲^{1*}, 王祯芝¹, 熊康¹, 李雄¹, 雷根平², 董盛², 周锋^{2#}

¹陕西中医药大学, 陕西 咸阳

²陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

2019冠状病毒病(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)引起肝脏损伤在临床中并不少见。目前认为新冠肺炎发生肝损伤的原因与病毒、炎症、药物、低氧等密切相关。本文通讯作者通过观察研究武汉、西安等地的气候特点、人群发病特征, 从现代医学角度总结发现慢性心理应激、肠道功能、肾素-血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)、凝血机制也会引发肝损伤; 从传统中医角度认为通过解剖毗邻、经络相通、气血升降、五行克侮、五脏一体观等引发肝损伤。进一步总结发现新冠肝损伤对于认识病毒及其发病机制、提高临床诊治效率具有重要研究意义, 为后续研究新冠肝损伤的机制、治疗、预后提供重要线索。

关键词

新型冠状病毒肺炎, 肝损伤, 发病机制

Analysis of the Pathogenesis of Liver Injury Caused by COVID-19

Meiling Zhang^{1*}, Zhenzhi Wang¹, Kang Xiong¹, Xiong Li¹, Genping Lei², Sheng Dong², Feng Zhou^{2#}

¹Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi

²The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Liver damage caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is not uncommon in the clinic. It is

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张美玲, 王祯芝, 熊康, 李雄, 雷根平, 董盛, 周锋. 浅析新冠肺炎肝损伤的发病机制[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4680-4685. DOI: 10.12677/acm.2022.125677

currently believed that the causes of liver damage caused by COVID-19 are closely related to viruses, inflammation, drugs and hypoxia. In this paper, the corresponding author observed and studied the climate characteristics and population morbidity characteristics in Wuhan and Xi'an, and concluded from the perspective of modern medicine that chronic psychological stress, intestinal function, Renin-Angiotensin System (RAS) and coagulation mechanism can also cause liver injury. From the perspective of traditional Chinese medicine, it is believed that liver injury can be caused by anatomical adjacency, interlinking of channels and collaterals, rising and falling of qi and blood, the five elements and the five visceraorganic whole. In conclusion, it is of great research significance to understand the virus and its pathogenesis, improve the efficiency of clinical diagnosis and treatment, and provide important clues for the follow-up study on the mechanism, treatment and prognosis of liver injury of COVID-19.

Keywords

COVID-19, Liver Injury, Pathogenesis

Copyright © 2022 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

2019 冠状病毒病(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)是由新型冠状病毒引起的一种严重急性呼吸窘迫综合征, 主要表现为发热、咳嗽、周身乏力疼痛、腹泻便秘等症, 其自身及变异体具有强烈的传染性, 现已被国家卫生健康委员会纳入按甲类管理的乙类传染病[1]。新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)会引起呼吸、胃肠道、肝脏和中枢神经等各个系统的疾病[2], 通过自身的 S 蛋白与宿主细胞的血管紧张素转换酶 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2)相互作用, 诱导病毒与细胞膜的融合, 进而感染宿主细胞[3]。ACE2 广泛分布于各器官, 被视为病毒进入细胞的受体[4]。通讯作者在抗疫临床中发现了 COVID-19 与肝损伤的关系, 并对此做了重点研究, 以期可以指导临床安全用药、提高诊治效率、避免药物性肝病及因肝功能受损而使病情恶化。

2. COVID-19 肝损伤的现代医学认识

肝脏是人体最大的消化腺, 是不可或缺的重要脏器, 参与蛋白质等多种有机化合物的合成, 肝脏功能状态是保证临床所有可用治疗方式的前提条件, 肝功能异常则需要额外的评估和治疗, 增加了住院时长, 死亡率也随之上升了大约 4 倍[5], 无形中增加了个人和医院的经济负担。目前关于肝损伤的主流观点包括: 1) SARS-CoV-2 通过 ACE2 介导, 对胆管细胞的高表达可能是 COVID-19 肝损伤的一条途径, 但碱性磷酸酶处于正常水平, 因此需要进一步探究[6] [7] [8]。2) 炎症反应。病毒侵袭人体后, 免疫系统过度应激, 炎性因子浸润、氧自由基过度产生, 引发的细胞因子风暴可能导致肝损伤[9]。3) 低氧血症。组织细胞由于缺氧, 诱导氧化应激反应, 可能最终导致肝损害[10]。4) 药物影响。如解热镇痛药[11]、抗病毒药[12]、生物制剂[13]以及某些中药[14]等, 或药物相互之间会导致肝脏损伤。但现阶段仍有部分患者的肝损伤无法用以上机制解释, 通讯作者通过临床观察总结、翻阅大量医籍, 发现慢性应激性心理反应、肠道屏障功能紊乱、肾素 - 血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)、凝血机制异常也会导致肝损伤的发生, 因此, 明确新冠肺炎肝损伤的可能机制, 有助于更好的临床决断和进一步优化治疗效果。

2.1. 慢性心理应激

在突如其来的新冠疫情面前，每个人都经受着身体与心理的巨大考验，首先就是心理的恐慌，然后发生一系列神经 - 体液调控。有研究证实[15]，慢性心理应激会破坏下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)系统，导致海马体皮质醇受体损伤，引起糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)反应性增高，影响脂质代谢，诱发肝脏氧化应激和炎症反应，进而使肝脏受到牵连。同时，由于GC增高还可激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶C等通路，引发胰岛素抵抗，干扰体内代谢水平，导致肝酶指标升高，发生肝损伤。也有研究报道[16]，慢性心理应激下，蓝斑、下丘脑等中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)发出的神经信号可使交感神经兴奋，分泌去甲肾上腺素，激动Kuffer细胞上的 α 肾上腺素能受体，调控肝脏炎症的进展，加重肝脏损伤[17]。并且有研究证实[18]，刺激肝脏交感神经会引起血糖升高和减少肝血流量等代谢紊乱症状。慢性心理应激可作为肝脏损伤的独立影响因素和潜在加重因素。

2.2. 肠道屏障功能障碍

研究发现[19]，SARS-CoV-2可通过ACE2受体进入肠道细胞，在肠道中高表达，提示SARS-CoV-2病毒可以感染肠道。肠道被视为人体一道屏障，可抵御外来病原体或有害物质，肠道屏障对维持肠道内环境稳定是必不可少的，当肠道屏障受损时，会导致病理的发展。研究证实[20]，COVID-19患者肠道微生物的细菌种类明显较健康人减少，而条件致病菌较高，如链球菌、罗氏菌属、放线菌属等，说明肠道屏障功能的破损、通透性增加、肠道微生物失调等内稳态屏障破坏的主要后果是细菌或细菌产物(如脂多糖)易位，首先感染固有层，逐渐侵袭肠系膜，最终可能危害到肝脏，并在肝脏中持续暴露，最终导致肝功能障碍[21]，故肠 - 肝轴可能是新冠肺炎肝损伤的一条途径，还需进一步明确。

2.3. 肾素 - 血管紧张素系统(RAS)

肝脏细胞通过ACE2受体被病毒侵袭后，局部RAS系统被异常激活，经典轴ACE-血管紧张素II(angiotensin II, AngII)-1型受体(angiotensin type1 receptor, AT1R)可促进细胞氧化应激、炎症反应、细胞增殖及肝脏组织纤维化，造成肝损伤[22]。动物研究显示，AngII可促进肝脏星形细胞的活化和增殖，使得以胶原蛋白为主的细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)合成和降解失衡，大量ECM沉积，使得肝脏发生纤维化，是肝脏炎症进展的重要影响因素，可见当机体处于病理状态时，RAS系统的激活在肝脏疾病中起着至关重要的作用[23]。

2.4. 凝血功能障碍

有研究发现[24]，高丙氨酸氨基转移酶(Alanine Transaminase, ALT)的COVID-19患者中，D-二聚体和纤维蛋白降解产物(Fibrinogen Degradation Products, FDP)水平也随之升高，过度活跃的凝血、纤溶系统，增加血栓形成的风险，使得肝内微血管血栓形成，导致血液循环障碍，诱发肝损伤。活检显示不同程度的肝内微血栓和血管网络紊乱也证实了这一理论。既往有研究认为[25]，急、慢性肝病总是与多种原因导致的凝血障碍有关，比如凝血和抑制因子合成减少、活化因子清除减少、定量和定性血小板缺陷、高纤溶、血管内凝血加速等。然而众所周知，凝血和纤溶系统大部分因子的合成和调节在肝脏中完成[26]，基于此，认为肝脏可能与凝血功能异常关系密切。有研究发现[27]，肝脏损伤可导致凝血因子、血浆纤溶酶原激活物抑制剂和组织型纤溶酶原激活物分泌减少，导致出血倾向。因此，我们认为，COVID-2019患者肝损伤可能是由凝血功能紊乱导致血栓形成引发，凝血功能紊乱与肝损伤互为因果。

3. COVID-19 的传统医学认识

国家卫生健康委员会将冠状病毒肺炎归属于“疫病”。《说文解字》中将疫解释为“民皆疾也”；《难经》中说“疫者……乃天地沴疠之气”；《素问》描述其为：“五疫之至，皆相染易，无问大小，病状相似”；《温疫论》：“本气充满，邪不易入，本气适逢亏欠，呼吸之间，外邪因而乘之”。认为疫情是自然气候的异常变化所致，如极寒、温燥、寒湿等，可通过呼吸、接触传播，无论老少，感之即病，正气是抵御邪气、决定病情轻重的重要因素[28]。

依据发病地区的气候特点及临床症状，除了肺系的发热、恶寒、咳嗽、咳痰、气短、胸痛等症，有些患者不乏出现焦虑、抑郁、头痛、眩晕、乏力、黄疸、胆红素升高、肝酶升高、皮疹、凝血机制障碍等肝脏损伤的症状。其原因可能是寒湿疫毒侵犯肺表，肺气郁闭，失于宣降，表现为咳嗽、咳痰、发热、咽痛等肺实上之象，通过气机升降出入、经络相通、五行相生相克、六经传变等相互作用，最终寒湿留于下焦肝肾，致正气不足，病邪易侵袭入里，寒湿伤阳，故损伤肾阳，出现乏力、肢冷等虚寒之症；肝肾同源，加之肺金克木，肺实肾寒、上盛下虚，必然伤肝，出现情绪异常、肝失疏泄、藏血等系列症候。《素问·五藏生成》所说，是“五藏之气现于外，可以指别、可以类推、可以意识、可以目察的象。其象主要有现象、意象、法象三者[29]。

3.1. 现象之观

现象者，直观可阅者也。肝的解剖最早见于《素问》：“腹为阴，阴中之阳，肝也”。《十四经发挥》中记载“肝之为藏，其治在左，其藏在右肋右肾之前，并胃，着脊之第九椎”。《医学入门》中有“肝之系者，自膈下着右肋肋，上贯膈入肺中，与横膈膜相连”这与现代解剖学肝的位置和毗邻基本一致，说明在解剖层面，肺与肝有一定相关性。《内经》中“肝生于左，肺藏于右”并非解剖部位弄混之意，而是肝为少阳，阳主生，肝属木，木主东方，四时应春，故肝生于左；肺为太阴，阴主藏，肺属金，金主西方，四时应秋，故肺藏于右。意在通过阴阳、升降、方位、四时的含义描述肝、肺在生理特性层面的相关性。又如《灵枢·经脉》云：“足厥阴肝经，起于大趾丛毛之际，……其支者，复从肝别贯膈，上注肺”，说明肝、肺在经络循行的密切联系，虽解剖学尚未找到有关经络的循行迹象，但经络学说也是研究脏腑机能的重要途径。

3.2. 意象之构

意象者，乃心意营构之象。指的是通过司外揣内、因发而知受、比类感知等，了解疾病发生、发展、传变。人体主要是通过肺脏与自然界相互关联。中医将肺比作“华盖”“娇脏”，肺主气与天气相通，“凡病温者，始于上焦，在手太阴”，自然界瘟疫侵袭人体，首先犯肺，“喘咳逆气，肩背痛……暴病胀胁，不可反侧”，久之可见肺病传肝，致肝损伤。脏腑间相互牵连传变的规律，古人用五行生克系统的阐述，如金虚不能制木，反被刚亢之木所侮，表现有肝火克金，木叩金鸣，引发咳嗽、气短、胸闷等，说明肝、肺病理之间相互影响。

3.3. 法象之效

法象者，效法于天地、自然、阴阳也。人是以五脏为中心，通过经络将六腑、形体、官窍等相互联通，具有结构的联系和功能的统一，相互联系、相互制约，共同维持生命的正常活动。新冠病毒通过肺之呼吸功能侵入人体，首先出现肺系症状，肺主气司呼吸，肺气失宣，表现为咳嗽、气短、发热、咽痛等症；气行不畅，肝失疏泄，气滞则血瘀，肝藏血功能失调，表现出焦虑、抑郁、头痛、乏力、黄疸、肝酶升高、头晕目涩、肢体麻木、皮下瘾疹、出血等肝系之症；还会影响到脾的运化功能而出现脘腹胀

满、不思饮食等；也可影响心神而见烦躁不安、抑郁不乐、胸闷等症。因此，当身体某一部位或脏器发生疾患时，要考虑五脏之间相互影响。

4. 结论

COVID-19 肝损伤的病变规律，不外发病与传变。发病是肝疏泄和藏血功能受各种病因的影响失于正常，比如瘟疫、情志、药毒等，导致肝的生理功能太过或不及的表象。传变则是人体经络、脏腑之间相互影响，可各自相传、表里相传、依经气次第传、依生克次第传等。肝虚则受肺金相克、相侮，肝实则可侮肺金，两者相互影响。沈金傲有云：“肝和则气生，发育万物，为诸脏之生化”说明肝脏在人体中具有重要地位，同样在新冠肺炎治疗过程中的具有重要作用。我们从现代医学和传统医学的角度认识新冠肺炎肝损伤的机制，以期寻找不同途径的信号传递及生物化学方面的作用，为提高临床诊治提供科学、有效的依据。

基金项目

1) 国家自然科学基金面上项目(81873387, 82074552); 2) 国家中医药创新骨干人才项目([2019]128号)。3) 陕西中医药大学培养计划项目(2017SZKY-018); 4) 陕西省咸阳市中青年科技领军人才培育项目(2019k01-52); 5) 陕西省重点研发计划项目，重点产业链(群)——社会发展领域，新冠肺炎疫情防控科研攻关应急专项(S2022-YF-ZDCXL-ZDLSF-0298)。

参考文献

- [1] Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) COVID-19 Pathophysiology: A Review. *Clinical Immunology*, **215**, Article ID: 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- [2] Araf, Y., Faruqui, N.A., Anwar, S., et al. (2021) SARS-CoV-2: A New Dimension to Our Understanding of Coronaviruses. *International Microbiology*, **24**, 19-24. <https://doi.org/10.1007/s10123-020-00152-y>
- [3] Li, S.R., Tang, Z.J., Li, Z.H., et al. (2020) Searching Therapeutic Strategy of New Coronavirus Pneumonia from Angiotensin-Converting Enzyme 2: The Target of COVID-19 and SARS-CoV. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **39**, 1021-1026. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>
- [4] Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., et al. (2020) The COVID-19 Pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **57**, 365-388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
- [5] Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D. and Zheng, X. (2020) Liver Injury during Highly Pathogenic Human Coronavirus infections. *Liver International*, **40**, 998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
- [6] Chai, X., Hu, L., Zhang, Y., et al. (2020) Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage after 2019-nCoV Infection. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
- [7] Lei, F., Liu, Y.M., Zhou, F., et al. (2020) Longitudinal Association between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*, **72**, 389-398. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>
- [8] 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>
- [9] Fan, Z., Chen, L., Li, J., et al. (2020) Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 1561-1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
- [10] Feng, G., Zheng, K.I., Yan, Q.Q., et al. (2020) COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **8**, 18-24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>
- [11] Gao, R.Y., Wang, M., Liu, Q., et al. (2020) Hypoxia-Inducible Factor-2 α Reprograms Liver Macrophages to Protect Against Acute Liver Injury through the Production of Interleukin-6. *Hepatology*, **71**, 2105-2117. <https://doi.org/10.1002/hep.30954>
- [12] Cai, Q., Huang, D., Yu, H., et al. (2020) COVID-19: Abnormal Liver Function Tests. *Journal of Hepatology*, **73**, 566-574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
- [13] Ali, N. (2020) Relationship between COVID-19 Infection and Liver Injury: A Review of Recent Data. *Frontiers in*

Medicine, 7, Article No. 458. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00458>

- [14] 李晓骄阳, 李雅静, 葛俊德, 吴恺懌, 孙蓉. 注重新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗中药物性肝损伤的预警与保护[J]. 中草药, 2020, 51(4): 851-859.
- [15] 穆杰, 纪文婷, 任北大, 连雅君, 杜欣, 王雪茜, 等. 肝气郁结在神经-代谢层面引起肝损伤的病理机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1194-1198.
- [16] 李果. 交感神经 β 肾上腺素能受体途径调控急性肝损伤的研究[D]: [硕士学位论文]. 第三军医大学, 2012.
- [17] 钱令嘉. 应激生理学-生命维护和疾病控制的重要领域[J]. 生理科学进展, 2013, 44(5): 321-322
- [18] 宦宏波, 夏锋, 吴林, 吴黎雳, 邓翔, 马宽生, 等. 肝脏去交感神经状态对大鼠脂类和激素代谢的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(9): 1-5.
- [19] Lei, H.Y., Ding, Y.H., Nie, K., *et al.* (2021) Potential Effects of SARS-CoV-2 on the Gastrointestinal Tract and Liver. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article ID: 111064. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064>
- [20] Sharma, L. and Riva, A. (2020) Intestinal Barrier Function in Health and Disease—Any Role of Sars-Cov-2? *Microorganisms*, **8**, Article No. 1744. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111744>
- [21] Ghosh, S.S., Wang, J., Yannie, P.J., *et al.* (2020) Intestinal Barrier Function and Metabolic/Liver Diseases. *Liver Research*, **4**, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2020.03.002>
- [22] 刘颖, 王凯, 纪晓霞, 等. 肾素血管紧张素系统(RAS)两条轴相互负向调节与大鼠非酒精性脂肪肝病(NAFLD)肝损伤的关系研究[J]. 畜牧与兽医, 2019, 51(5): 48-54.
- [23] Santos, R.A.S., Sampaio, W.O., Alzamora, A.C., *et al.* (2018) The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, **98**, 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- [24] Tsutsumi, T., Saito, M., Nagai, H., *et al.* (2021) Association of Coagulopathy with Liver Dysfunction in Patients with COVID-19. *Hepatology Research*, **51**, 227-232. <https://doi.org/10.1111/hepr.13577>
- [25] Amitrano, L., Guardascione, M.A., Brancaccio, V., *et al.* (2002) Coagulation Disorders in Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, **22**, 83-96. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23205>
- [26] Mammen, E.F. (1994) Coagulation Defects in Liver Disease. *Medical Clinics of North America*, **78**, 545-554. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30146-8](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30146-8)
- [27] Chen, S., Liu, H., Li, T., *et al.* (2020) Correlation Analysis of Coagulation Dysfunction and Liver Damage in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia: A Single-Center, Retrospective, Observational Study. *Upsala Journal of Medical Sciences*, **125**, 293-296. <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1822960>
- [28] 姜慧, 齐向华, 滕晶. 吴又可《瘟疫论》理论辨析新型冠状病毒肺炎[J]. 四川中医, 2020, 38(3): 12-14.
- [29] 姚荷生, 潘佛巖, 廖家兴. 脏象学说与诊断应用的文献探讨-脾脏、肝脏、肺脏[M]. 北京: 人民卫生电子音像出版社, 2014: 28.