

新型冠状病毒对慢性乙型肝炎病毒感染者的影响

马强 王彪猛 洪金鹏

联勤保障部队第九四〇医院消化科,兰州 730050

通信作者:王彪猛,Email:wangbm1972@163.com

【摘要】 感染 SARS-CoV-2 引起慢性 HBV 感染者的肝损伤、HBV 再激活等问题逐渐引起关注。本文总结了 SARS-CoV-2 感染对慢性 HBV 感染者肝功能及预后的影响、SARS-CoV-2 感染期间 HBV 再激活的风险、慢性 HBV 感染者接种 COVID-19 疫苗的安全性及有效性评价,旨在为此类患者的早期风险识别和管理提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒;乙型肝炎病毒;新型冠状病毒感染;肝损伤;HBV 再激活;疫苗

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220907-00185

The impact of SARS-CoV-2 on patients with chronic hepatitis B virus infection

Ma Qiang, Wang Biaomeng, Hong Jinpeng

Department of Gastroenterology, 940 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Wang Biaomeng, Email: wangbm1972@163.com

【Abstract】 Liver injury and HBV reactivation caused by SARS-CoV-2 infection in chronic HBV-infected patients have been attracting attention. The effects of SARS-CoV-2 infection on liver function and prognosis of patients with chronic HBV infection, the risk of HBV reactivation during SARS-CoV-2 infection, and the evaluation of the safety and efficacy of COVID-19 vaccination in patients with chronic HBV infection are summarized in this paper, aiming to provide a reference for early risk identification and management of these patients.

【Key words】 SARS-CoV-2; Hepatitis B virus; COVID-19; Liver injury; HBV reactivation; Vaccines

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220907-00185

COVID-19 流行期间,有 14.8%~53% 的患者出现肝功能异常,从无症状的肝酶异常到罕见的急性肝衰竭^[1]。HBV 是引起慢性乙型肝炎、肝硬化和肝细胞癌的主要原因。虽然 SARS-CoV-2 和 HBV 都可引起肝损伤,但两者的相互作用仍不清楚,包括 SARS-CoV-2 是否加重慢性 HBV 感染者肝损伤及预后,SARS-CoV-2 感染及相关治疗是否导致 HBV 再激活,接种 COVID-19 疫苗是否对 HBV 感染患者安全有影响等问题。本文综述了 SARS-CoV-2 对慢性 HBV 感染者的影响,并为此类患者的早期风险分层和后续管理提供参考。

一、COVID-19 患者中 HBV 感染现状

全球范围内 HBsAg 的流行率约为 3.9%,中国是 HBV 感染高流行地区,一般人群 HBV 感染率为 5%~6%,慢性 HBV 感染者约 7 000 万^[2]。有关 COVID-19 患者中 HBV 感染的报告大多数来自中国。Guan 等^[3]对武汉 1 099 例 COVID-19 住院患者进行了研究,发现约 2.1% 的患者合并 HBV 感染。上海公共卫生临床中心研究显示,在 326 例确诊 COVID-19 病

例中,20 例(6.1%)合并 HBV 感染^[4]。Liu 等^[5]报道了 347 例 COVID-19 患者中 21 例(6.4%)合并 HBV 感染。武汉单中心回顾性研究显示,在 123 例 COVID-19 患者中,12.2% 合并 HBV 感染^[6]。美国一项大型研究表明,只有 0.1%(8/5 700)的 COVID-19 住院患者合并 HBV 感染^[7]。韩国一项队列研究表明,19 160 例 COVID-19 患者中 675 例(3.5%)有慢性 HBV 感染^[8]。可见,COVID-19 患者中 HBV 的患病率从 0.1% 到 12.2% 不等,整体处于低水平状态。我国 COVID-19 患者中 HBV 感染率相对高,可能与一般人群中 HBV 感染率高有关。

二、SARS-CoV-2 合并 HBV 感染对患者肝脏的影响

COVID-19 患者主要表现为肺部症状,但高达 50% 的感染者有肝脏表现,轻则为无症状的肝功能异常,重则为急性肝衰竭^[9]。多数患者 ALT 和 AST 轻微升高,严重的肝损伤少见,且与 COVID-19 的严重程度有关^[10],随着病情好转,肝功能逐渐恢复正常。目前认为 SARS-CoV-2 感染引起肝损伤的可能机制包括:(1)SARS-CoV-2 通过血管紧张素转化酶 2

(ACE2)受体与胆管细胞结合,直接导致胆管细胞损伤;(2)肝脏炎症激活固有免疫系统并释放 C 反应蛋白(CRP)、白细胞和细胞因子导致肝损伤;(3)药物性肝损伤;(4)原有肝病的再激活^[11-12]。

关于慢性 HBV 感染者合并 SARS-CoV-2 感染是否会加重肝损伤,Chen 等^[14]和 Liu 等^[9]回顾比较了合并 HBV 感染与未感染 HBV 的 COVID-19 患者,两者肝功能水平无明显差异。Li 等^[13]观察了慢性 HBV 感染和乙型肝炎肝硬化的 COVID-19 患者,住院期间 ALT 和 AST 峰值分别为 51 U/L 和 44 U/L,表明慢性 HBV 感染者 COVID-19 相关的肝损伤并不严重。Zou 等^[14]观察了 105 例 COVID-19 合并慢性 HBV 感染者,其中 14 例(13.33%)患者有肝损伤,这与单纯 COVID-19 患者的发病率类似。Lin 等^[15]对住院的 116 例 HBsAg 阴性的 COVID-19 患者和 17 例合并非活动性 HBV 携带的 COVID-19 患者进行了研究,结果表明 COVID-19 合并 HBV 感染者的 TBil 水平显著高于非 HBV 感染的 COVID-19 患者,血清 ALT 和 AST 水平远高于 COVID-19 组,而两组间的血清 ALP 和 γ -GT 水平没有显著差异。总之,合并 SARS-CoV-2 感染的慢性 HBV 感染患者的肝损伤模式和程度与单独感染 SARS-CoV-2 的患者相似^[16-17]。肝损伤的特征主要为 ALT (2.5%~50.0%)、AST(2.5%~61.1%)、GGT 和 TBil(0~35.3%)不同程度升高,重症患者可有白蛋白降低,与单独感染 COVID-19 患者相比,肝损伤程度没有显著差异^[4-5,12]。

三、SARS-CoV-2 合并 HBV 感染对患者预后的影响

SARS-CoV-2 感染影响慢性 HBV 感染者临床预后方面,武汉进行的一项多中心大型回顾性队列研究表明,异常 AST ($HR=1.39$)和 DBil($HR=1.66$)水平分别为 COVID-19 患者死亡的独立危险因素^[8]。Yang 等^[9]进行的一项包括 2 899 例 COVID-19 患者的多中心研究显示,与无慢性乙型肝炎(CHB)的患者相比,HBsAg 阳性 CHB 患者入住 ICU 的 HR 为 1.86、死亡 HR 为 3.19,提示部分 HBsAg 阳性 CHB 合并 COVID-19 患者因肝功能异常导致死亡和 ICU 入院风险增加。Zou 等^[14]对 14 例 COVID-19 合并 HBV 感染者回顾性研究发现,大多数患者在 1 周内发生肝损伤,几天后恢复正常;4 例慢性 HBV 感染患者在 SARS-CoV-2 合并感染后病情迅速恶化,伴有黄疸、凝血功能障碍和腹水,最终因多器官衰竭死亡,提示 SARS-CoV-2 合并慢性 HBV 感染患者肝损伤的严重程度与不良预后相关。Chen 等^[6]对 15 例 CHB 合并 COVID-19 患者的研究发现,与未感染 HBV 患者相比,HBV 感染者病情更严重,死亡率更高(13.3% vs 2.8%),表明 HBV 共同感染可能促进肝损伤的发展,病毒的直接攻击、药物毒性、全身炎症反应等均可造成预后不良。

同时,也有与上述结论相反的研究报道。Wu 等^[20]对 70 例共感染病例进行一项多中心研究发现,COVID-19 合并 HBV 感染患者重症/危重患者的比例高于非 HBV 感染组,但所有合并 HBV 感染的患者均已出院,住院时间和核酸检测阴性均与非 HBV 感染者一致。Zhang 等^[21]研究提示大多数合并 HBV 的 COVID-19 患者不会进展为严重或危重型,虽然 26%的患者在入院时肝功能异常,其中 19%进展为严重或危重,但与 HBV 感染无关。Liu 等^[22]对 50 例 SARS-CoV-2 合并 HBV 感染者、56 例 SARS-CoV-2 单独感染者、57 例 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者和 57 例健康对照组进行研究,结果表明,在 COVID-19 恢复后各项指标可逆转恢复,提示 SARS-CoV-2 不会使慢性 HBV 感染者产生更严重的后果。韩国学者观察了 19 169 例 COVID-19 患者,在调整年龄、性别和包括肝硬化和肝细胞癌在内的共病后,未感染 HBV 和合并感染 HBV 患者的死亡率、ICU 入院和脏器衰竭无显著差异,SARS-CoV-2 感染不影响 HBV 感染者的临床预后^[8]。

总体上可见,大部分情况下,SARS-CoV-2 感染不会增加慢性 HBV 感染者病情的严重程度和转归。鉴于慢性 HBV 感染者的分期不明确(免疫耐受或低病毒复制),这些结论需要在进一步的研究中得到证实。

四、SARS-CoV-2 感染后 HBV 再激活

HBV 再激活是指各种原因引起的 HBV 与宿主免疫功能之间的平衡被打破,HBV 复制水平较基线快速显著增加。不少研究发现合并 HBV 感染的重症 COVID-19 患者,存在 HBV 再激活的风险。Aldhalei 等^[23]报告了 1 例 COVID-19 患者出现了急性 HBV 感染,检查结果显示,该患者 SARS-CoV-2 PCR 阳性,AST 为 4 933 U/L、ALT 为 4 758 U/L、总胆红素为 183.9 mmol/L、HBsAg 阳性、抗-HBc 阳性、HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性和 HBV DNA 病毒载量为 2 490 IU/mL,免疫学证据证实 HBV 再激活导致患者意识改变,但潜在发病机制尚不清楚。Liu 等^[9]发现在 SARS-CoV-2 合并 HBV 感染的 19 例患者中有 3 例出现 HBV 再激活,表现为 HBV-DNA 病毒载量从检测不到迅速增加到高水平。此外,SARS-CoV-2 感染者还会因过度免疫反应而采用免疫抑制疗法,如糖皮质激素或免疫抑制治疗,对活动性或既往 HBV 感染的患者构成风险^[24]。Wu 等^[25]评估了 1 例 45 岁的 COVID-19 合并乙型肝炎患者长期使用阿德福韦酯和恩替卡韦进行治疗,在使用甲基强的松龙治疗(甲基强的松龙 40 mg/d)6 d 后,HBV DNA 从阴性增至到 1.11×10^3 IU/mL,提示 HBV 再激活,认为 COVID-19 或治疗相关免疫抑制可能触发 HBV 再激活。

然而,Yu 等^[26]研究分析 HBV 和 SARS-CoV-2 相关标记物的相关性后发现,在 SARS-CoV-2 感染的急性期,HBV 复

制没有大幅度波动,SARS-CoV-2 的病毒脱落周期或潜伏期没有延长,SARS-CoV-2 对慢性 HBV 感染动力学的影响似乎不明显,提示 SARS-CoV-2 感染不是 HBV 再激活的原因。一项纳入 61 例 HBV 感染已消除的重症 COVID-19 患者前瞻性研究,比较了接受和不接受恩替卡韦预防性治疗的患者组间 HBV 再激活情况,结果显示随访至少 1 个月的后,两组的主要基线特征相似,抗-HBs 均为阴性,且未伴有 ALT 升高,说明尽管感染 SARS-CoV-2,HBV 再激活的总体风险较低^[27]。但鉴于重症 COVID-19 或免疫抑制药物及皮质类固醇治疗 COVID-19 可能会增加 HBV 再激活的风险和病情的严重性,建议维持 COVID-19 患者的核苷类似物用药^[28]。Chen 等^[29]报道有 2 例 CHB 合并 COVID-19 的患者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)治疗,效果良好,同时发现 TDF 治疗可能对 COVID-19 的快速恢复有积极影响。该结果间接反映出核苷类似物对抵抗 SARS-CoV-2 具有积极作用,可能的机制包括 TDF 与 SARS-CoV RNA 复合物 RNA 聚合酶(通常称为 RdRp)紧密结合,并终止 SARS-CoV-2 RdRp 催化的 RNA 合成。TDF 药物可以通过恢复 T 细胞和 NK 细胞的活性水平、诱导 IFN- λ 3 的产生、抑制 IL-10 的分泌和诱导 IL-12 的产生来改善免疫功能,从而抑制 SARS-CoV-2 引起的细胞因子风暴^[29]。关于 HBV 治疗药物是否作为一种有效的治疗 COVID-19 新药,相关研究正在进行中^[30]。美国肝病研究协会指南强烈建议,一旦诊断为 COVID-19,应开始或继续抗 HBV 治疗,同时,密切监测 HBV 病毒学指标和肝损伤相关指标^[31]。

五、COVID-19 疫苗对慢性 HBV 感染者的影响

HBV 感染者接种 COVID-19 疫苗相关安全性和免疫原性的信息较少。Wang 等^[32]报道灭活 COVID-19 疫苗在非酒精性脂肪肝患者中是安全的,具有良好的免疫原性。He 等^[33]对 362 例成年 CHB 患者(包括 48 例肝硬化患者)和 87 名健康成年人进行了研究,结果表明接种灭活疫苗后所有不良事件均为轻度和自限性,CHB 患者和健康对照组的发生率相似,CHB 患者体内产生有效的 SARS-CoV-2 抗体应答,说明 COVID-19 疫苗对 CHB 患者具有保护效应。而 Thuluvath 等^[34]研究表明,24%的慢性肝病患者在接种 COVID-19 疫苗 4 周后抗体反应较差,提示有些慢性肝病患者中存在免疫功能低下,可能无法产生足够的抗体反应。目前尚不清楚 mRNA 疫苗或疫苗加强剂量是否可能改善抗体反应,不清楚低抗体水平与 SARS-CoV-2 感染易感性或其严重程度之间是否存在相关性,由于没有发现严重的安全隐患,因此建议继续对这类患者进行疫苗接种。

六、结语

在 COVID-19 流行的背景下,慢性 HBV 感染患者的管理

受到关注。建议在整个疾病过程中,监测 HBV 感染人群的肝功能、HBV 相关指标及 HBV DNA 水平。未接受抗 HBV 治疗的慢性 HBV 患者在使用免疫抑制剂和皮质类固醇治疗 COVID-19 时需谨慎,建议使用核苷类似物进行预防性治疗,以降低 HBV 再激活风险。HBV 感染人群接种 COVID-19 疫苗安全且具有良好的免疫原性,不失为一种有效的预防策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Reddy KR. SARS-CoV-2 and the liver: considerations in hepatitis B and hepatitis C infections[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2020, 15(5):191-194. DOI: 10.1002/cld.970.
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019,46(6):423-446.DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.06.001.
- [3] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [4] Chen L, Huang S, Yang J, et al. Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(12):1504-1507. DOI: 10.1111/jvh.13362.
- [5] Liu J, Wang T, Cai Q, et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatol Res, 2020, 50(11): 1211-1221. DOI: 10.1111/hepr.13553.
- [6] Chen X, Jiang Q, Ma Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 and hepatitis B virus co-infection[J]. Virol Sin, 2020,35(6):842-845. DOI: 10.1007/s12250-020-00276-5.
- [7] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area[J]. JAMA, 2020, 323(20): 2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
- [8] Choe JW, Jung YK, Yim HJ, et al. Clinical effect of hepatitis B virus on COVID-19 infected patients: a nationwide population-based study using the health insurance review & assessment service database[J]. J Korean Med Sci, 2022, 37(4): e29. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e29.
- [9] Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(6): 529-530. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
- [10] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [11] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020,181(2):271-280.

- e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [12] APASL Covid-19 Task Force, Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations[J]. *Hepatology*, 2020,14(4):415-428. DOI: 10.1007/s12072-020-10054-w.
- [13] Li Y, Li C, Wang J, et al. A case series of COVID-19 patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(11): 2785-2791. DOI: 10.1002/jmv.26201.
- [14] Zou X, Fang M, Li S, et al. Characteristics of liver function in patients with SARS-CoV-2 and chronic HBV coinfection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(3): 597-603. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.017.
- [15] Lin Y, Yuan J, Long Q, et al. Patients with SARS-CoV-2 and HBV co-infection are at risk of greater liver injury[J]. *Genes Dis*, 2021, 8(4): 484-492. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.11.005.
- [16] Xie H, Zhao J, Lian N, et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study[J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1321-1326. DOI: 10.1111/liv.14449.
- [17] Huang H, Chen S, Li H, et al. The association between markers of liver injury and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Wuhan[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(6): 1051-1059. DOI: 10.1111/apt.15962.
- [18] Ding ZY, Li GX, Shu C, et al. Reply to: Comments on "Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19"[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 742-744. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.027.
- [19] Yang S, Wang S, Du M, et al. Patients with COVID-19 and HBV coinfection are at risk of poor prognosis[J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11(3):1229-1242. DOI: 10.1007/s40121-022-00638-4.
- [20] Wu J, Yu J, Shi X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases of coronavirus disease and concomitant hepatitis B virus infection: a multicentre descriptive study[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(1): 80-88. DOI: 10.1111/jvh.13404.
- [21] Zhang B, Huang W, Zhang S. Clinical features and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11): 2633-2637. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.011.
- [22] Liu R, Zhao L, Cheng X, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection-a retrospective study [J]. *Liver Int*, 2021, 41(4): 720-730. DOI: 10.1111/liv.14774.
- [23] Aldhaleei WA, Alnuaimi A, Bhagavathula AS. COVID-19 induced hepatitis B virus reactivation: a novel case from the United Arab Emirates[J]. *Cureus*, 2020, 12(6): e8645. DOI: 10.7759/cureus.8645.
- [24] Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation[J]. *BMJ*, 2020, 370: m2200. DOI: 10.1136/bmj.m2200.
- [25] Wu YF, Yu WJ, Jiang YH, et al. COVID-19 or treatment associated immunosuppression may trigger hepatitis B virus reactivation: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(19): 5266-5269. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i19.5266.
- [26] Yu R, Tan S, Dan Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 coinfection was not apparent on the dynamics of chronic hepatitis B infection[J]. *Virology*, 2021, 553: 131-134. DOI: 10.1016/j.virol.2020.11.012.
- [27] Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(1): 89-94. DOI: 10.1111/jvh.13410.
- [28] Sun J, Aghemo A, Forner A, et al. COVID-19 and liver disease[J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1278-1281. DOI: 10.1111/liv.14470.
- [29] Chen X, Liu D, Yang D, et al. Rapid recovery in COVID-19 patients with chronic hepatitis B virus infection treated with tenofovir disoproxil fumarate[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(2):269-273. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00129.
- [30] Malik S, Gupta A, Zhong X, et al. Emerging therapeutic modalities against COVID-19[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(8): 188. DOI: 10.3390/ph13080188.
- [31] Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy [J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(1):89-94. DOI: 10.1111/jvh.13410.
- [32] Wang J, Hou Z, Liu J, et al. Safety and immunogenicity of COVID-19 vaccination in patients with non-alcoholic fatty liver disease (CHES2101): a multicenter study[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 439-441. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.026.
- [33] He T, Zhou Y, Xu P, et al. Safety and antibody response to inactivated COVID-19 vaccine in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Liver Int*, 2022,42(6):1287-1296. DOI: 10.1111/liv.15173.
- [34] Thuluvath PJ, Robarts P, Chauhan M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2021,75(6): 1434-1439. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.008.

(收稿日期:2022-09-07)