

# 2019 新型冠狀病毒感染引起的肝臟病變與臨床照護

張鼎育<sup>1</sup> 陳柏翰<sup>2</sup> 陳俊升<sup>1</sup> 彭彥鈞<sup>2,3,4</sup>

台中榮民總醫院嘉義分院內科部<sup>1</sup> 胸腔科<sup>2</sup> 胃腸肝膽科  
<sup>3</sup> 台中榮民總醫院內科部 胃腸肝膽科  
<sup>4</sup> 陽明交通大學醫學系內科

## 摘 要

2019 冠狀病毒疾病 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) 自 2019 年底起開始快速肆虐全球，這種疾病是由急性嚴重呼吸症候群冠狀病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV2) 引起，主要造成肺部急性且快速廣泛侵犯及損傷，進而造成缺氧與呼吸衰竭。然而除了肺部的影響之外，COVID-19 會引起的全身系統性影響。儘管肝臟非 COVID-19 感染的主要侵犯器官，但研究發現 COVID-19 常合併有肝生化檢驗異常，且與 COVID-19 感染嚴重度有關，可做為重症 COVID-19 的預後因子之一。目前對於 COVID-19 引起的肝受損機轉，除了肝臟組織細胞被病毒感染侵犯，還可能透過全身性發炎反應、全身性缺氧、凝血功能異常、內皮功能缺損、醫源性因素 (例如藥物給予) 影響肝臟機能。台灣是一個慢性肝病流行地區，COVID-19 感染對於肝臟直接傷害與慢性肝病的衝擊，導致的肝臟受損與病程長期的效應，在慢性肝炎病患不容忽視。COVID-19 感染於慢性肝病的病患治療，除抗病毒藥物治療與支持療法，還需注意抗新冠病毒藥物與慢性肝病的抗病毒藥物的交互作用。本文對於 COVID-19 及慢性肝病的處置也進一步探討跟描述。

關鍵詞：肝臟 (Liver)  
肝功能異常 (Abnormal liver function tests)  
新型冠狀病毒感染 (SARS-Cov-2)  
新冠肺炎 (COVID-19 pneumonia)

## 2019 冠狀病毒感染 (COVID-19 infection)

2019 冠狀病毒疾病 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) 是由感染 SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV2) 病毒所引起，SARS-CoV2 是冠狀病毒科的成員，為有包膜的單鏈 RNA 病毒。同科

還包括 SARS 和中東呼吸綜合症 (Middle east respiratory syndrome)。SARS-CoV-2 的生命週期與 SARS-CoV 和其他冠狀病毒類似，病毒粒子表面刺突蛋白 (spiking protein) 與血管張力素結合轉化酶 2 受體 (ACE2 receptor, ACE2 受體) 結合，並通過內噬作用 (endocytosis) 進入宿主細胞，於宿主細胞內藉由轉譯病毒基因組而轉化成多個多蛋白結構及蛋白酶。同時藉由

病毒 RNA dependence RNA polymerase 放大病毒基因組。這些蛋白結構跟病毒基因組被組裝成病毒粒子，通過胞吐作用釋放。值得注意的是，ACE2 receptor 廣泛分佈在身體組織，包括在肺泡上皮細胞、上呼吸道、心肌、胃腸道、肝臟、膽道、腎臟和血管內皮細胞等大多數組織，可解釋 COVID-19 所造成全身系統性的臨床表現<sup>1</sup>。

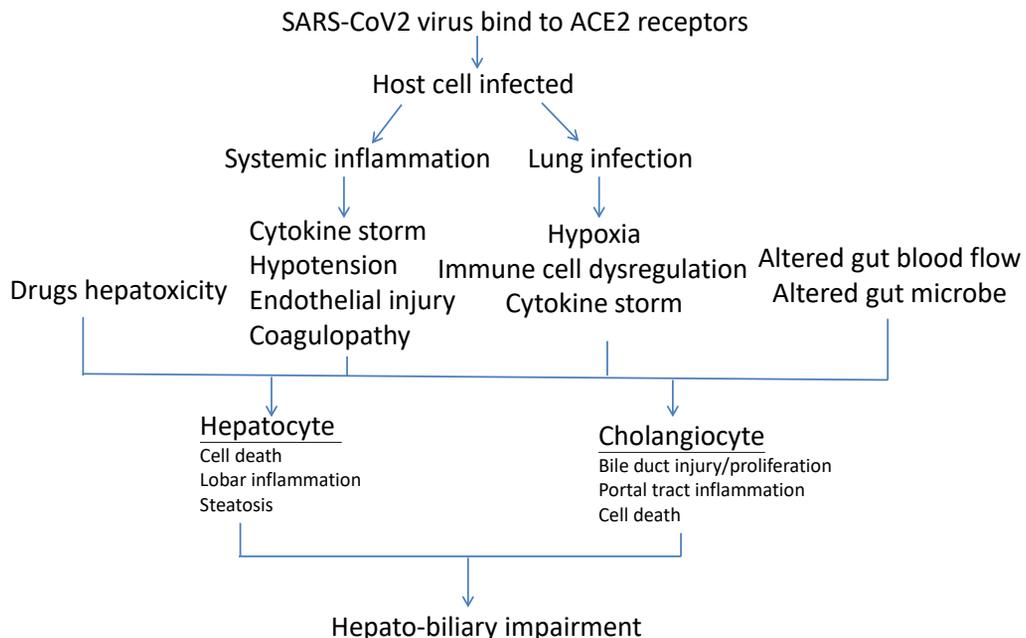
關於 COVID-19 的臨床表現，約有 33% 的 COVID-19 患者為無症狀<sup>2</sup>，有症狀者最常見的初始症狀是咳嗽、發燒、疲勞、頭痛、肌痛和腹瀉<sup>3</sup>。重症 COVID-19 通常在症狀出現後約 1 週開始<sup>4</sup>。呼吸困難是嚴重 COVID-19 最常見的症狀，通常伴有低血氧 (hypoxia)。許多重症 COVID-19 患者在呼吸困難和低血氧不久後出現急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)<sup>5</sup>。大多數重症 COVID-19 患者會出現淋巴細胞減少，有些人還會出現血栓栓塞、中樞或周圍神經系統症狀、心律失常、急性心臟損傷、腎臟損傷、橫紋肌溶解症、凝血障礙和休克<sup>6,7</sup>。這些器官衰竭與全身性發炎反應的臨床症狀和實驗室檢驗數據高度相關，包括高燒、血小板減少、高鐵蛋白血症以及 C 反應蛋白和白細胞介素<sup>7</sup>。

## COVID-19 感染的肝損傷

COVID-19 相關肝損傷的定義為由 SARS-CoV 2 病毒感染或相關治療引起的肝臟受損。COVID-19 相關肝損傷的發生率為 2%~50%，重症 COVID-19 感染患者比輕症 COVID-19 更常出現肝損傷<sup>8</sup>。在男性跟低淋巴細胞數量者也較容易發生肝損傷<sup>9</sup>。臨床觀察顯示大多數肝功能異常為短暫表現，通常無需特殊治療即可恢復正常。因此，基於臨床照護的方向將肝功能異常分為兩種類型。第一種為輕度肝功能檢查異常，被認為是 COVID-19 引起的全身發炎性非特異性反應，通常不需臨床治療介入。第二種被認為是真正的肝損傷，其丙氨酸氨基轉移酶 (alanine Aminotransferase, ALT) 或天門冬氨酸轉胺酶 ((aspartate aminotransferase, AST) 通常是正常上限 (ULN) 的三倍以上，或總膽紅素 (total bilirubin) 為正常值上限 (ULN) 的兩倍以上<sup>10,11</sup>。

## COVID-19 感染肝損傷致病機轉

在 COVID-19 病毒的肝細胞感染侵犯方面，儘管 COVID-19 病毒是呼吸道病毒，但也會在肝臟引起病變。目前對於 COVID-19 引起



圖一：2019 冠狀病毒疾病 (COVID-19) 肝膽病變機轉。

的肝損傷機轉有幾種機轉，除了肝細胞被病毒感染侵犯，還透過非直接的肝細胞凋亡跟纖維化、全身性發炎反應、全身性缺氧、凝血功能異常、內皮功能缺損、醫源性因素、腸胃道微生物叢改變。

COVID-19 病毒通過結合 ACE2 受體進入細胞。如前所述，ACE2 受體存在於身體各組織器官中，包括肺、胃、小腸、大腸、肝、膽道、心臟、腎和血管。但這些組織器官的 ACE2 受體因器官組織而異，意味 COVID-19 病毒感染對各器官系統影響程度不同，對於 ACE2 受體高表達的組織可視為高風險器官。根據這一理論，呼吸道、肺、心臟、迴腸、食道、腎臟和膀胱被分類為高風險類別。而由於肝臟的 ACE2 表達細胞比例較低，因此肝臟組織被認為感染 COVID-19 的風險較低。而膽管上皮細胞（膽管細胞表達 ACE2 受體比例為 57.7%）中 ACE2 受體的表達則明顯高於肝細胞（肝細胞表達 ACE2 受體比例為 2.6%），因此 COVID-19 病毒更容易侵入膽管上皮細胞內複製，推測肝損傷可能繼發於膽管細胞損傷。<sup>12-15</sup>

儘管肝細胞表面原生的 ACE2 受體濃度較低，ACE2 受體表達還受其他因素影響使肝細胞表面的 ACE2 受體表達或 ACE2 受體作用提高。潛在的慢性肝病、細胞缺氧、藥物肝損傷和全身發炎反應會增加 ACE2 受體表達，並反過來增強病毒誘導的細胞毒性。體外研究發現，用 trypsin 預處理 ACE2 受體可增加 COVID-19 病毒刺突蛋白的結合親和力。肝上皮細胞表達較多的 trypsin，也可能有助於病毒進入。另一方面，COVID-19 病毒的刺突蛋白具有 furin-like proteolytic site。由於 furin 主要在肝臟中表現，它可能導致病毒進入。研究發現，病毒進入細胞也可能依賴於 PIKfyve-TCP2 內噬途徑，PIKfyve-TCP2 在肝臟跟膽道的表現與肺相當<sup>16</sup>。

目前對於肝臟影響有許多機轉提出，除了 SARS-CoV2 病毒的直接細胞毒殺，仍有需多其他因素導致肝損傷，例如 COVID-19 感染引起的非直接細胞凋亡或肝纖維化病變、誘發全身炎症反應、激化免疫反應、微血管血栓形成、

肝充血、藥物毒性。

SARS-CoV2 病毒可通過不同方式導致肝細胞凋亡。SARS-CoV2 病毒特異性 7a 蛋白可誘導位於許多器官（如肺、腎和肝）的半胱天冬酶依賴性細胞凋亡路徑（caspase-dependent apoptosis pathway），引起細胞凋亡。另外 SARS-CoV2 病毒可通過干擾脂肪合成導致肝脂肪變性（hepatic steatosis）<sup>16</sup>。腎素-血管張力素系統（renin angiotensin system, RAS）在肝臟炎症、組織重塑和纖維化起主要作用。ACE2（angiotensin-converting enzyme 2）是 RAS 的負向調節酶，通過減少 ACE2 和血管張力素（angiotensin）的產生來限制纖維化的形成。ACE2 receptor 與 SARS-CoV2 病毒結合後，ACE2 受體將被內噬，因此肝組織細胞表面的表現減少，進一步惡化纖維化的產生<sup>11,17</sup>。

COVID-19 感染會造成全身性嚴重炎症反應，導致淋巴細胞活化、中性粒細胞增加、發炎細胞因子濃度（IL-1、IL-6、TNF-alpha、GM-CSF）上升、趨化因子濃度（chemokine）上升。少部分 COVID-19 患者可因此表現出類似於流感或 SARS 的細胞激素風暴（cytokine storm）。此外這些發炎因子的血中濃度升高與不良預後相關。病毒誘導的細胞毒性 T 細胞（CD8）也是嚴重感染的另一個重要發病機制<sup>11,12,18,19</sup>。

繼發於感染的全身炎症反應進一步導致全身性低血壓、細胞缺氧、凝血功能異常、微血栓和內皮功能障礙，加劇肝損傷。COVID-19 患者的解剖報告亦發現血管擴張、血栓形成和管腔增厚等血管變化，顯示內皮功能障礙、血栓跟血管病變<sup>11,20</sup>。

肝臟病變的另一個重要原因是肝缺氧。即使給予 COVID-19 患者氧氣治療，仍可能出現缺氧性肝損傷。推測來自於微血管血栓跟續發於心肺損傷的氣體交換障礙。另外，胃腸道缺血病變引起的腸道內毒素血症，缺氧引起的交感神經和腎上腺皮質系統的活化，皆可進一步導致肝損傷<sup>11,16</sup>。

最近針對腸道微生物群的研究顯示腸道微生物組成的改變可導致不同的免疫調節炎症反應，此外胃腸道血液通過門靜脈流向肝臟。因

此，腸道微生物群的改變與腸道黏膜 - 血管屏障的破壞，這些也可能導致肝損傷<sup>11</sup>。

## 治療 COVID-19 藥物所引起的肝臟損傷

抗病毒藥瑞德西韋 (Remdesivir)、Tocilizumab、乙醯氨基酚 (Acetaminophen)、抗凝血劑、抗生素及其他藥物等皆可導致肝損傷。多種藥物使用及其交互作用可進一步引起肝毒性。對於肝受損的患者，肝毒性藥物需優先排除。抗病毒藥物瑞德西韋 (Remdesivir) 可引起 10% 至 50% 總膽紅素、AST 跟 ALT 的輕微升高，亦有報導顯示高達 9% 的患者出現超過 5 倍上限值的升高，但這些肝生化檢查異常表現，感染病患可能無臨床明顯症狀，且隨著停藥而改善。隨著瑞德西韋 (Remdesivir) 在 COVID-19 患者中的廣泛使用，也有 ALT 明顯升高並伴有黃疸的病例。類固醇是重症 COVID-19 患者最常用的抗發炎藥物。但長期大劑量使用，可能導致 HBV 肝炎的再活化。Tocilizumab 則不應用於失代償肝硬化，此外使用 Tocilizumab 也可能導致肝功能異常和膽紅素輕度升高，其比例約在 10-30%，但這些升高通常是短暫且無症狀，約 1% 到 2% 可超過上限值的 5 倍以上，通常停止藥物後的 8 週內可回復正常。另外，Tocilizumab 有可能導致 HBV 肝炎的再活化。

## COVID-19 肝損傷與 COVID-19 感染的預後

對於肝功能的評估，AST、ALT、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、丙麩胺醯氨轉酸酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT)、乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、總膽紅素 (total bilirubin)、凝血酶原時間 (prothrombin Time, PT) 和白蛋白 (albumin) 是目前臨床針對肝臟受損的實驗室檢查。如下述說明，這些肝臟生化檢查的異常皆與 COVID-19 預後相關，可以作為 COVID-19 臨床照護病人的參考。

在 COVID-19 感染的患者中，ALT 和 AST 異常的比率為 2.5%-60.0%。重症 COVID-19 異常 AST 或 ALT 比例更高，統合分析發現重

症 COVID-19 有異常 AST 和 ALT 的比例 (49% 和 19%) 高於非重症 COVID-19 患者 (39% 和 24%)，且以 AST 異常為主<sup>13,21</sup>。此外，重症 COVID-19 患者的異常肝功能也相對嚴重，研究發現重症 COVID-19 患者的血中 AST 和 ALT 上升程度高於非重症 COVID-19 患者<sup>13,22</sup>，AST 的異常上升與死亡率相關。儘管 ALT 對肝臟更具特异性，但較高的 AST 上升的意義是與其他器官系統的損傷或粒線體 (mitochondria) 損傷有關<sup>23</sup>。

約 13.71% COVID-19 患者的總膽紅素 (total bilirubin) 升高。嚴重 COVID-19 患者的高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia) 比例於非嚴重 COVID-19 (18.80% V.S. 9.24%)<sup>21</sup>。重症 COVID-19 患者的總膽紅素也明顯較高，且與較差的預後相關<sup>22</sup>。一項住院患者肝指數的連續縱向追蹤發現，肝指數異常在 COVID-19 感染初期是肝細胞型表現 (AST/ALT 上升)，在疾病的較後期則是膽汁淤積型 (ALP/GGT 上升)，這可能解釋總膽紅素升高來自肝損傷和膽道上皮受損<sup>24</sup>，除了總膽紅素濃度升高外，在嚴重 COVID-19 患者中觀察到結合膽紅素 (conjugated bilirubin, CB) 跟 CB/UCB ratio (conjugated bilirubin 結合膽紅素 / unconjugated bilirubin 非結合膽紅素之比率) 較高。游離膽紅素 (free bilirubin) 來源於血紅素的分解代謝，游離膽紅素迅速與白蛋白結合，形成非結合膽紅素 (unconjugated bilirubin 非結合膽紅素, UCB)。然後，非結合膽紅素 (unconjugated bilirubin 非結合膽紅素, UCB) 隨血流進入肝臟，並通過一系列反應在肝細胞中轉化為結合膽紅素 (conjugated bilirubin, CB)，結合膽紅素 (conjugated bilirubin, CB) 被排泄到膽管中。由於膽紅素的代謝途徑，溶血性疾病中常見非結合膽紅素升高，而結合膽紅素升高通常與肝細胞損傷有關，故結合與非結合膽紅素之比率升高提示肝細胞損傷。因此，血清總膽紅素濃度、結合膽紅素濃度和 CB/UCB ratio (結合 / 非結合膽紅素比率) 升高與疾病進展和預後相關是可以解釋的。如前所述，肝細胞表達 ACE2 受體的濃度僅為膽管上皮細胞的二十分之一。這些發現顯示，除了 SARS-CoV-2

(COVID-19 病毒) 直接感染肝細胞外，膽管上皮細胞損傷可能代表肝組織損傷的另一種機制<sup>25</sup>。

研究顯示 COVID-19 患者出現 ALP 跟 GGT 升高的比例分別為 7.48% 及 27.94%<sup>21</sup>，此外 ALP (11.33% vs 4%) 和 GGT 升高 (46.90% vs 18.66%) 與 COVID-19 嚴重度相關。研究結果發現升高的 GGT 比例高於 ALP，表示大多數患者僅單獨 GGT 上升，推測 GGT 升高不僅來自於膽道阻塞，尚有其他原因 (例如藥物毒性或是肝細胞受損等)。另一篇研究也指出相同的結果，GGT 升高的病患比例高於 ALP 升高的病患<sup>26</sup>。

低白蛋白血症 (hypoalbuminemia, serum albumin <3.5g/dL) 可見於 61.27% 的 COVID-19 感染患者。低白蛋白血症與 COVID-19 疾病嚴重程度相關<sup>22</sup>。且嚴重 COVID-19 患者的低白蛋白血症的比例更高 (75.91% V.S. 31.04%)。較低的白蛋白血症與較差的預後相關 (嚴重肺炎、較長住院時間和較高死亡率)<sup>22,24,27</sup>。低白蛋白血症可能是由於病毒對肝臟的直接影響或嚴重 COVID-19 的全身炎症，導致肝臟停止生產白蛋白、分解代謝增加或蛋白質無法經由胃腸道吸收。因此，低白蛋白水平不應被視為肝功能降低直接標誌，而是身體的整個影響。由於組織學切片未顯示嚴重肝損傷，因此低白蛋白不太可能來自於肝功能障礙引起。

凝血酶原時間延長 (prolonged prothrombin Time, PT prolong, PT 延長) 在肝硬化病人代表肝臟所能提供的凝血因子不足，PT 延長跟 COVID-19 嚴重度相關。具有 PT 延長的 COVID-19 患者的存活率顯著降低且加護病房滯留天數顯著延長。這些表現可能代表來自於全身發炎反應引起的凝血障礙，而不僅是是肝功能障礙<sup>11</sup>。

肝功能異常可持續至出院，一項對 253 名 COVID-19 患者追蹤顯示，肝功能在出院 7 天後仍呈現異常<sup>11</sup>，在一項對 144 名 COVID-19 患者進行一年肝功能追蹤 ((ALT, AST, ALP, GGT and total bilirubin)，顯示肝功能異常可持續到一年，肝功能異常在入院、出院、出院的兩周跟出院後一年的肝功能異常比例為 32.2%、

45.8%、54.8%、28.8%。提示肝功能持續追蹤的重要性<sup>28</sup>。

## COVID-19 肝臟影響相關臨床檢驗與檢查

肝臟相關檢查包括肝功能生化和腹部影像學檢查。對於所有患者應於入院時進行相關生化檢查，對疑似慢性肝病患者或已知慢性肝病的患者更應如此。目前尚無肝功能生化的追蹤頻率共識，對於使用肝毒性藥物的患者，可考慮每周至少監測兩次肝功能檢測，而對於入院肝功能異常患者或慢性肝病的患者更應頻繁監測。

如同上述，臨床照護將肝功能異常分為兩種類型。第一種為輕度肝功能生化異常且為短暫表現，出現於大多數 COVID-19 患者，無需特殊治療即可恢復正常，被認為是 COVID-19 引起的全身發炎性非特異性反應，此種患者只要密切追蹤即可。第二種被認為是真正的肝損傷，其 ALT 或 AST 為正常上限 (ULN) 的三倍以上，或總膽紅素為正常上限 (ULN) 的兩倍以上，需要特別治療。<sup>10,11</sup> 對於異常肝功能判讀要特別小心，其異常可能來自於眾多因素，對於 AST 和 LDH 升高但 ALT 正常者，應考慮其他診斷，例如骨骼肌或心肌損傷。最後，COVID-19 感染時的肝功能異常也可能來自於其他慢性肝病。對於感染後 2-3 個月仍持續肝功能異常者，應考慮其他慢性肝病。

腹部影像包括腹部超音波和電腦斷層掃描或是核磁共振掃描。然而 COVID-19 肝損傷的影像學表現並無特異性，其電腦斷層掃描表現為肝臟均質或異質的低密度變化或膽囊周圍脂肪異變，對於 COVID-19 肝損傷之診斷幫助有限。此外，此種異常影像表現也僅出現在部分異常肝功能生化患者<sup>29</sup>。

## COVID-19 引起肝損傷的藥物治療

受到 COVID-19 感染的病患且具有肝損傷的病患，其治療方多半還是針對於病毒本身是用抗病毒藥治療與對於全身性系統的支持療法。如缺氧者適用氧氣治療與營養支持等。

大多數輕微 COVID-19 患者無需特殊治療即可康復，輕重症 COVID-19 或高風險患者須針對 COVID-19 給予治療 (表一)。COVID-19 的藥物包括抗病毒藥 (Remdesivir, Molnupiravir, lopinavir/ritonavir)、免疫調節藥物 (dDexamethasone、Tocilizumab、Baricitinib)、單株抗體 (Bebtelovimab)，症狀緩和藥物 (Acetaminophen) (表二)。某些治療 COVID-19 的藥物可能導致藥物交互作用、肝毒性、慢性病毒性肝炎的再活化。此外一些藥物目前為緊急授權通過，並無大規模臨床試驗及完整的肝毒性報告。因此，對於 COVID-19 的慢性肝炎患者，治療過程中要監測肝功能並且避免多種藥物使用<sup>30</sup>。

### 一、COVID-19 抗病毒藥物及單株抗體

Remdesivir (Veklury) 是 SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) 的抑制劑，RdRp 對病毒複製至關重要。在健康者以及 COVID-19 患者中，約 9% 使用 Remdesivir 的受試者可觀察到輕度至中度 (1 至 2 級) AST/ALT 異常，升高幅度很少超過 10 倍，並且很少導致治療中止。目前尚不清楚 AST/ALT 異常是藥物相關還是與 COVID-19 相關。COVID-19 治療期間的大多數 AST/ALT 異常是可逆，並且與黃疸無關；黃疸病例很少發生，且通常發生在含有其他肝毒性危險因素的患者。過去臨床試驗排除了 ALT>5 倍 ULN 患者，故 ALT>5 倍 ULN 患者須小心監測肝功能。治療期間如 ALT > 5-10 倍 ULN 且無症狀、ALT 升高合併有肝炎的表徵，考慮停用 Remdesivir<sup>31</sup>。

Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid) 中的 Nirmatrelvir 可阻斷 SARS-CoV-2-3CL 蛋白酶的活性 (C3-like protease of SARS-CoV-2，一種病毒

複製所需的酶)，與 Ritonavir 合用可減緩 Nirmatrelvir 的代謝，使其在體內保持更長時間和更高濃度的活性。是高風險之輕微 COVID-19 患者的首選方案。然而 Nirmatrelvir-Ritonavir 肝臟中主要通過 CYP 3A4 代謝，因此晚期肝硬化 (Child-Pugh B) 患者需要謹慎使用，對於 Child-Pugh C 肝硬化患者不建議使用。另一方面，Nirmatrelvir-Ritonavir 為 CYP3A 酶抑制劑，對於高度依賴 CYP3A 清除的藥物，併用 Nirmatrelvir-ritonavir 可導致藥物濃度升高。另外，也不可與 CYP3A 誘導劑的藥物併用，因可降低 Nirmatrelvir 濃度，導致抗病毒功效喪失。在慢性病毒性肝炎用藥中，Nirmatrelvir-ritonavir 提高 HBV 用藥 Tenofovir 的血清濃度及 HCV 用藥 Glecaprevir/pibrentasvir 血清濃度，故避免同時使用。在使用 Nirmatrelvir-Ritonavir 的患者可能出現 AST/ALT 升高、肝炎臨床症狀和黃疸。但是通常輕微且可逆<sup>31</sup>。

Molnupiravir 是一種核苷類似物，可抑制 SARS-CoV-2 的複製，無需根據腎或肝功能調整劑量。迄今為止，沒有關於肝硬化患者使用 Molnupiravir 的疑慮報導，也無 Molnupiravir 相關的藥物交互作用資料<sup>31</sup>。

Bebtelovimab 為緊急授權核可的抗 SARS CoV-2 單株抗體，於治療 COVID-19，可將低症狀持續時間 (八天減少為六天)。對於輕微肝損傷患者可以繼續使用而不用調整劑量。目前無中重度肝損傷的劑量相關資料。此藥使用需要靜脈注射超過一個小時，且要注意過敏反應<sup>31</sup>。

### 二、COVID-19 免疫調節藥物

Dexamethasone 用於缺氧性的 COVID-19 感

表一：COVID-19 治療

無流量氧氣但有合併症	低流量氧氣	高流量氧氣或 NIV	侵襲性呼吸器或 ECMO
Remdesivir or Nirmatrelvir/ritonavir or Molnupiravir or Bebtelovimab	Dexamethasone with Remdesivir	Dexamethasone With or without Remdesivir	Dexamethasone
	Tocilizumab or Baricitinib if rapid progression	Tocilizumab or Baricitinib if <2 days of onset of ICU level care	Tocilizumab or Baricitinib if <2 days of onset of ICU level care

染患者。使用 Dexamethasone 較少引起的藥物肝炎，且皮質類固醇還是治療嚴重藥物肝炎的藥物。然而類固醇治療會導致一些不良事件，最常見的是高血糖和次發性感染。另外，類固醇使用可能導致 HBsAg 陽性的 HBV 病毒肝炎再活化。即使只使用幾天，這種風險仍存在，風險隨著類固醇劑量和使用時間而增加。如再加上額外的 COVID-19 免疫調節藥物，進一步

免疫抑制，則 HBsAg 陰性 / 抗 HBc 陽性個體也存在 HBV 病毒性肝炎再活化風險。因此，對於使用類固醇及免疫調節用藥的患者，建議監測 HBV 相關抗原 / 抗體，並根據患者的個別風險狀況考慮預防性治療<sup>30,31</sup>。

Tocilizumab 用於嚴重 COVID-19 肺炎患者。嚴重的 COVID-19 患者通常會有強烈發炎反應和升高的促發炎因子 (包括 IL-6)，阻斷發炎

表二：COVID-19 藥物治療

Remdesivir (Veklury) 第 1 天 200mg，第 2 天和第 3 天 100mg (靜脈注射)	高風險之輕微 COVID-19 患者以預防嚴重 COVID-19 (症狀出現後 7 天內)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 監測肝功能跟 eGFR。</li> <li>* 多數試驗排除 ALT &gt; 5 ULN。</li> <li>* ALT &gt; 10 ULN 停用。</li> <li>* 僅當益處大於風險時，才可在 eGFR &lt; 30mL/min 患者使用。</li> <li>* 無明顯藥物相互作用。</li> </ul>
第 1 天 200mg，然後每天 100mg，持續 5 天。根據臨床反應可 10 天 (靜脈注射)	氧氣使用之 COVID-19 (COVID-19 症狀盡快啟動)	
Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) 300mg (2 片) / 100mg (1 片) 每天兩次，持續 5 天 (口服)	高風險之輕微 COVID-19 患者以預防嚴重 COVID-19 (症狀出現後 5 天內)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 監測肝估能和 eGFR。</li> <li>* eGFR30~59mL/min 減劑量。</li> <li>* eGFR&lt;30mL/min 不建議使用。</li> <li>* 不建議用於晚期肝硬化。</li> <li>* 有明顯藥物相互作用。如 (Tenofovir 或 Glecaprevir/pibrentasvir)。</li> </ul>
Molnupiravir (Lagevrio) 800mg (4 片) 每天兩次，持續 5 天 (口服)	高風險之輕微 COVID-19 患者以預防嚴重 COVID-19 (症狀出現後 5 天內)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 監測肝功能跟 eGFR。</li> <li>* 無腎或肝功能調整劑量。</li> <li>* 無明顯藥物相互作用。</li> </ul>
Bebtelovimab 單次 175mg (靜脈注射)	用於無其他可得藥物的高風險之輕微 COVID-19 患者 (症狀出現 <7 天內)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 無須腎功能藥物調整。</li> <li>* 可用於輕度肝損傷，無中 / 重度肝損傷之劑量研究。</li> <li>* 監測過敏反應。</li> </ul>
Dexamethasone 6mg，持續 10 天 (口服或靜脈注射)	氧氣使用之 COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 監測肝功能跟血糖。</li> <li>* HBsAg/anti-HBc 檢測，HBsAg 陽性患者考慮預防性用藥。</li> </ul>
IL-6 受體拮抗劑 Tocilizumab (Actemra) 單次 8mg/kg (<65 kg = 400 mg，~90 kg = 600mg，>90 kg = 800mg (靜脈注射)	用於使用高流量氧氣、NIV 或呼吸器之 COVID-19。且併用 Dexamethasone	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 監測肝功能。</li> <li>* HBsAg/anti-HBc 檢測，HBsAg 陽性患者考慮預防性用藥。</li> <li>* 不與 JAKI 聯合使用。</li> <li>* 謹慎使用於 ANC&lt;2000/mm<sup>3</sup>，platelets &lt;100,000/mm<sup>3</sup>、AST/ALT&gt;5-10X、活動性肺結核、腸胃穿孔高風險者。</li> </ul>
Janus kinase 1/2 抑制劑 Baricitinib (Olmiant) 每天 4mg，持續 14 天 (口服)	用於使用高流量氧氣、NIV 或呼吸器之 COVID-19。且併用 Dexamethasone	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 監測 eGFR、肝功能。</li> <li>* eGFR&lt;60mL/min 減劑量。</li> <li>* eGFR&lt;15mL/min 不建議使用。</li> <li>* HBsAg/anti-HBc 檢測，HBsAg 陽性患者考慮預防性用藥。</li> <li>* 不與 anti-IL-6 聯合使用。</li> <li>* 謹慎使用於 ANC&lt;500/mm<sup>3</sup>，lymphocyte &lt;200/mm<sup>3</sup></li> </ul>

反應可防止嚴重 COVID-19 進展。Tocilizumab 主要副作用為副作用是免疫抑制及肝毒性。約 10-50% 患者可見到 AST/ALT 濃度升高，此為藥物劑量依賴性，但 AST/ALT 上升通常輕度和短暫的。AST/ALT 上升超過五倍需要停止治療。由於免疫抑制的副作用，亦可能引起 HBsAg 陽性 HBV 病毒性肝炎再活化，合併其他免疫抑制藥物亦可能有 HBsAg 陰性 / 抗 HBc 陽性患者的 HBV 病毒性肝炎再活化風險，考慮 HBV 預防用藥。另外，禁止使用於活動性肺結核及絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於 2,000/mm<sup>3</sup> 患者。<sup>31</sup>

Baricitinib 是一種 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑，用於治療類風濕性關節炎。除了免疫調節作用外，它還被認為可阻止 SARS-CoV-2 病毒進入而有抗病毒效果。肝毒性的副作用少見，只有不到 1% 的患者出現 AST/ALT 膽紅素上升，且通常為輕微短暫上升。對於慢性 HBV 病毒性肝炎患者，仍有報導於 HBsAg 陽性或是 HBsAg 陰性 / 抗 HBc 陽性患者中，使用 baricitinib 引起慢性 HBV 再活化的病例<sup>31,32</sup>。

## 無潛在慢性肝病的處置

在入院和住院期間應進行肝功能監測。肝功能異常並不是 COVID-19 治療的禁忌症。儘管如此，對於使用潛在肝毒性的抗病毒藥物和其他藥物時，仍應密切監測肝功能檢查。如果出現中度至重度肝損傷，應停用已知的肝毒性藥物，如 Acetaminophen、NSAID、Remdesivir、Lopinavir-ritonavir 和 Tocilizumab。使用全身性免疫抑制藥物使用超過 7 天 (如皮質類固醇和 Tocilizumab)，考慮進行 HBV 及 HCV 檢測<sup>11</sup>。

## 有慢性肝病的 COVID-19 影響及處置

COVID-19 感染可通過多種途徑導致慢性肝病患者的肝儲備能力進一步受損。此外，抗病毒藥、NSAID、Acetaminophen 和抗生素皆有肝毒性。COVID-19 的免疫抑制藥物亦可能導致病毒性肝炎的再活化。故對於慢性肝病患者、老

年人、酒精性成癮、肥胖患者應密切追蹤肝功能。

儘管慢性肝病患者感染 COVID-19 風險與一般大眾相似<sup>8</sup>，但患有慢性肝疾病的患者感染 COVID-19 有較高的死亡率 (RR=2.8; 95% CI: 1.9-4.0; P < 0.001)，尤其是肝硬化的相對風險明顯最高 (RR=4.6; 95% CI: 2.6-8.3; P < 0.001)<sup>33</sup>，另外，慢性肝疾病的嚴重度和也與 COVID-19 感染的預後相關<sup>34</sup>，因此，慢性肝炎的患者應接受 COVID-19 疫苗的注射，降低 COVID-19 感染的嚴重度。目前台灣的疫苗包括 mRNA 疫苗、重組蛋白疫苗和腺病毒載體疫苗，這些疫苗對慢性肝病患者是安全的。但對於慢性肝病患者，尤其是肝臟移植或失償性肝硬化，抗體反應 (Immunogenicity) 較健康人差，且抗體濃度下降較快，這些數據說明慢性肝病患者需要額外疫苗劑 (booster) 施打<sup>35-38</sup>。

### 一、肝硬化

肝硬化是導致嚴重 COVID-19 感染和 COVID-19 感染死亡率的危險因子<sup>33</sup>。由於肝細胞跟膽管細胞中 ACE2 受體表達和炎症的過度反應，COVID-19 感染可導致肝硬化患者發生急性肝衰竭和死亡。研究指出肝硬化患者在 COVID-19 感染期間發展為急性或慢性肝功能衰竭的風險增加，肝臟衰竭更可進一步導致細菌感染<sup>8</sup>。肝硬化的嚴重等級與 COVID-19 疾病的死亡率相關，肝硬化的 COVID-19 死亡率在 Child-Pugh A、B、C 分別為 24%、43% 和 63%<sup>34</sup>。

由於嚴重肝硬化有較高的 COVID-19 死亡率，對於這類患者應強調預防 COVID-19 感染，以避免接觸人群的醫療措施為主，可考慮居家醫療或遠程醫療。對於嚴重肝硬化患者，應提早進入肝移植等候名單。

對於需要治療處置或預防性治療處置的晚期或失代償肝硬化患者，應進行風險評估，除了緊急或危及生命的情況外，不應在 COVID-19 大流行期間進行非緊急或選擇性治療處置，但應定期複查，以確保患者的病情保持穩定<sup>39</sup>。

## 二、慢性病毒性肝炎

目前無證據顯示 HBV (hepatitis B) 或 HCV (hepatitis C) 治療會增加感染 COVID-19 的風險，對於非 COVID-19 患者於流行期間仍可繼續治療。對於患有 HBV 或 HCV 的 COVID-19 患者，HBV 或 HCV 的抗病毒治療並非禁忌症。在無藥物交互作用的前提下，可繼續服用 HBV 口服藥物 (如 Tenofovir 或 Eentecavir) 或 HCV DAA (HCV direct-acting antivirals) 口服藥物，以防止病毒復發。但 HCV 的干擾素治療需要暫停，因為干擾素是一種強效的細胞因子，並且與 COVID-19 嚴重度或病毒誘導的細胞因子風暴 (cytokine storm) 相關。儘管沒有證據顯示 HBV 或 HCV 口服抗病毒藥物對正在感染 COVID-19 的病毒性肝炎患者有額外副作用，然而尚未接受口服 DAA 的 HCV 感染患者或口服抗病毒藥物的 HBV 感染患者，如果沒有晚期肝病，可考慮將治療推遲到 COVID-19 疾病恢復後，以減少治療複雜性<sup>39</sup>。

在 COVID-19 中使用類固醇及 IL-6 拮抗劑 (如 Tocilizumab) 可能會增加慢性 HBV 肝炎的病毒再活化風險。因此，對於 HBV 肝炎患者應謹慎使用這些藥物，如使用上述藥物應密切監測。對於使用 IL-6 拮抗劑 (如 Tocilizumab) 患者，可以考慮給予抗病毒藥物以預防 HBV 重新活化<sup>39</sup>。

為患有慢性肝病的 COVID-19 患者開處方時，需考慮藥物相互作用。例如使用 Lopinavir-ritonavir (Paxlovid) 的 COVID-19 患者，避免給予 HBV 口服抗病毒藥物 Tenofovir 或 HCV DAA 口服藥物 Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret FC)。Lopinavir-ritonavir (Paxlovid) 可增加 Tenofovir 及 Glecaprevir/pibrentasvir 血清濃度。在這種情況下，考慮使用合適的替代品<sup>11</sup>。

## 三、酒精性肝病變

對於每天飲酒超過 40-60g 酒精濃度的受試者，90% 會發生肝臟脂肪變性，20-40% 會發生與酒精相關的脂肪性肝炎，8-20% 會發生酒精性相關性肝硬化<sup>40</sup>。由於 COVID-19 流行期間社會風氣改變及社交隔離。酗酒人數激增，中

國針對 COVID-19 流行進行的一項研究表明，有害飲酒的比例從 4.4% 大幅上升至 11.1%。加州的研究發現，COVID-19 流行期間，酒精性肝病相關的住院率跟嚴重度皆有上升<sup>41</sup>。酒精引起的免疫問題可增加嚴重 COVID-19 感染的風險。此外酒精性肝病變的患者的常見慢性疾病，包括伴有代謝症候群、肥胖和慢性腎病，也會影響 COVID-19 的預後<sup>42</sup>。

目前酒癮治療藥物分兩大類，一類為治療急性酒精戒斷症狀，以 Benzodiazepines 為主；另一類為長期酒精戒治，包括 Disulfiram、Naltrexone 及 Acamprosate。除了酒癮治療藥物外，酒癮患者可有精神合併症相關的藥物。以上藥物與 COVID-19 的治療藥物可有交互作用，例如 Lopinavir-ritonavir 不可與合併使用 Disulfiram，另外，使用 Lopinavir-ritonavir 患者也要注意 Benzodiazepines 的交互作用<sup>40</sup>。

## 四、非酒精性脂肪肝炎

非酒精性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者常有 AST/ALT 升高，尤其是 ALT。此外，NASH 患者常有較多共病症，尤其是肥胖。肥胖即為重症 COVID-19 的風險因子。因此，NASH 患者面臨嚴重 COVID-19 的感染風險，在亞洲韓國的統計，有 NASH 的患者，增加 11-23% COVID-19 感染及 35-41% 嚴重 COVID-19 感染風險<sup>43</sup>。儘管 NASH 患者中存在嚴重 COVID-19 感染的潛在疾病，例如肥胖、高血壓、糖尿病、慢性心臟病、慢性肺病 (氣喘、慢性肺阻塞疾病)，經過這些潛在疾病的校正，NASH 本身仍是嚴重 COVID-19 的高風險因子<sup>44</sup>。

目前尚未完全釐清 NASH 引起嚴重 COVID-19 的機轉，NASH 患者可能有炎症反應和炎症抑制之間的不平衡，表現在巨噬細胞 (M1 和 M2) 之間的不平衡。NASH 的潛在疾病也可導致長期的低程度發炎反應及較高的循環內毒素，這些反應跟嚴重 COVID-19 感染有關。此外，在 NASH 患者中，ACE2 表達增加，COVID-19 感染引起的細胞因子也因此上升<sup>18,43,45</sup>。

由於 NASH 有嚴重 COVID-19 的風險，對於這類患者應強調預防措施以避免 COVID-19。此外，生活習慣調整是 NASH 的主要治療方式，體重減輕 7-10% 是治療的終點。研究也指出運動是改善 NASH 肝功能和肝外功能的有效策略，並可防止出現嚴重 COVID-19 感染<sup>46</sup>。

## 五、自體免疫性肝炎

儘管自體免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 患者使用免疫抑制藥物，但研究發現自體免疫性肝炎患者使用免疫抑制劑而感染 COVID-19 並未增加，且減少或停止免疫抑制劑可能導致 AIH 患者復發風險上升<sup>47</sup>。因此不建議為了預防 COVID-19 感染而減少免疫抑制劑劑量。

對於是否使用免疫抑制劑會增加 COVID-19 嚴重度，目前證據不一，一篇文獻回顧 70 位患者<sup>48</sup>，顯示 AIH 對於 COVID-19 的嚴重度跟肝硬化、年紀有關，但跟免疫抑制劑無關，且降低或停止免疫抑制劑有較高比例的肝臟受損或 AIH 復發<sup>49</sup>。但其他研究指出使用大劑量類固醇 (Prednisolone>10mg/day)、MMF、Thiopurine 與嚴重 COVID-19 感染有關<sup>47,50</sup>。

對於 AIH 合併 COVID-19，應根據 COVID 感染的嚴重程度、合併症、肝受損嚴重程度和現有的藥物治療方案進行個別化處理。其藥物調整的目標是於病毒複製期間減少免疫抑制，降低 COVID-19 相關併發症，同時平衡 AIH 復發風險。對於無症狀或輕度 COVID-19 的患者 (例如，門診患者、無肺炎等併發症)，可不調整免疫抑制劑。對於中重度 COVID-19 患者，須根據過去 AIH 復發次數和復發嚴重度 (例如肝硬化患者的肝失代償風險可能較高) 作個別化調整。例如減少 25-50% 免疫抑制劑劑量 (如 Azathioprine)。

## 結論

在 COVID-19 患者的臨床照護中常可見到肝功能異常，且肝功能異常跟 COVID-19 感染預後有關，可以作為預後或是判斷重症與否的參考，肝功能異常的原因包括病毒直接作用、免疫反應、低血氧的全身變化、血管或凝血功

能相關問題、或是藥物副作用等。肝功能的異常可持續至出院後，可能也是長新冠的重要議題，密切且連續追蹤是需要的，特別是有慢性肝炎盛行的台灣。對於慢性肝病患者，感染 COVID-19 的表現比無慢性肝病患者嚴重，特別是肝硬化患者。對於這慢性肝病患者的肝功能追蹤及藥物調整需個別化處理，COVID-19 治療也不可耽誤。

## 贊助

本文未接受任何來源之贊助以及利益衝突。

## 參考文獻

1. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, et al. COVID-19 for the cardiologist: Basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5(5):518-36.
2. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 Infections that are asymptomatic. *Ann Intern Med* 2021;174(9):1344-5.
3. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med* 2021;29(1):20-36.
4. Cohen PA, Hall LE, John JN, AB. R. The early natural history of SARS-CoV-2 Infection: Clinical observations from an Urban, ambulatory COVID-19 clinic. *Mayo Clin Proc* 2020;95(6):1124-6.
5. Gosangi B, Rubinowitz AN, Irugu D, Gange C, Bader A, Cortopassi I. COVID-19 ARDS: A review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg Radiol* 2022;29(1):23-34.
6. 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. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475-81.
7. Long B, Carius BM, Chavez S, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med* 2022;54:46-57.
8. Ozkurt Z, Cinar Tanriverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases* 2022;10(4):1140-63.
9. Harapan H, Fajar JK, Supriono S, et al. The prevalence, predictors and outcomes of acute liver injury among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022;32(3):e2304.
10. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol* 2020;92(9):1491-4.
11. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Abeysuriya V, Riza R, Senevi-

- ratne SL. Involvement of the liver in COVID-19: A systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2022;106(4):1026-41.
12. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: A chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol* 2020;10(9):200160.
  13. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):428-30.
  14. Kumar P, Sharma M, Kulkarni A, Rao PN. Pathogenesis of liver injury in coronavirus disease 2019. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10(6):641-2.
  15. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185-92.
  16. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 2021;41(1):20-32.
  17. Osterreicher CH, Taura K, De Minicis S, et al. Angiotensin-converting-enzyme 2 inhibits liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2009;50(3):929-38.
  18. Zheng KI, Gao F, Wang XB, et al. Letter to the editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020;108:154244.
  19. Shi H, Wang W, Yin J, et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8(+) T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia. *Cell Death Dis* 2020;11(6):429.
  20. Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: A series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* 2020; 33(11):2147-55.
  21. Kumar MP, Mishra S, Jha DK, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14(5):711-22.
  22. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res* 2020;50(8):924-35.
  23. Lei F, Liu YM, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in china. *Hepatology* 2020;72(2):389-98.
  24. Bernal-Monterde V, Casas-Deza D, Letona-Gimenez L, et al. SARS-CoV-2 infection induces a dual response in liver function tests: Association with mortality during hospitalization. *Biomedicines* 2020;8(9):328.
  25. Liu Z, Li J, Long W, et al. Bilirubin levels as potential indicators of disease severity in coronavirus disease patients: A retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)* 2020;7: 598870.
  26. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73(3):566-74.
  27. Metawea MI, Yousif WI, Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. *Dig Liver Dis* 2021;53(2):146-52.
  28. Zhu X, Wang J, Du J, et al. Changes in serum liver function for patients with COVID-19: A 1-year follow-up study. *Infect Drug Resist* 2022;15:1857-70.
  29. Lei P, Zhang L, Han P, et al. Liver injury in patients with COVID-19: Clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol Int* 2020;14(5):733-42.
  30. Gabrielli M, Franza L, Esperide A, et al. Liver injury in patients hospitalized for COVID-19: Possible role of therapy. *Vaccines (Basel)* 2022;10(2).
  31. Marjot T, Eberhardt CS, Boettler T, et al. Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper. *J Hepatol* 2022;77(4):1161-97.
  32. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2020;6(1).
  33. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 among patients with preexisting liver disease in the United States: A multicenter research network study. *Gastroenterology* 2020;159(2):768-71.e3.
  34. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020;73(3):705-8.
  35. Bakasis AD, Bitzogli K, Mouziouras D, et al. Antibody responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with liver diseases. *Viruses* 2022;14(2):207.
  36. Luo D, Chen X, Du J, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in chronic liver disease patients and liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2022:Online ahead of print.
  37. 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 Hepatol* 2021;75(6):1434-9.
  38. Willuweit K, Frey A, Passenberg M, et al. Patients with liver cirrhosis show high immunogenicity upon COVID-19 vaccination but develop premature deterioration of antibody titers. *Vaccines (Basel)* 2022;10(3):377.
  39. Hamid S, Alvares da Silva MR, Burak KW, et al. WGO guidance for the care of patients with COVID-19 and liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2021;55(1):1-11.
  40. Testino G, Vignoli T, Patussi V, et al. Alcohol-related liver disease in the COVID-19 era: Position paper of the Italian society on alcohol (SIA). *Dig Dis Sci* 2022;67(6):1975-86.
  41. Gonzalez HC, Zhou Y, Nimri FM, Rupp LB, Trudeau S, Gordon SC. Alcohol-related hepatitis admissions increased 50% in the first months of the COVID-19 pandemic in the USA. *Liver Int* 2022;42(4):762-4.
  42. Hu X, Sun L, Guo Z, Wu C, Yu X, Li J. Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants. *Ann Hepatol* 2022;27(1):100653.
  43. Yoo HW, Jin HY, Yon DK, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19 susceptibility and outcomes: A Korean nationwide cohort. *J Korean Med Sci* 2021;36(41): e291.
  44. Mahamid M, Nseir W, Khoury T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with COVID-19 severity indepen-

- dently of metabolic syndrome: A retrospective case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33(12):1578-81.
45. Sohrabi Y, Reinecke H, Godfrey R. Altered cholesterol and lipid synthesis mediates hyperinflammation in COVID-19. *trends Endocrinol Metab* 2021;32(3):132-4.
46. O’Gorman P, Norris S. Exercising in the COVID-19 era: Implications in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1):e000568.
47. Floreani A, De Martin S. COVID-19 and autoimmune liver diseases. *J Clin Med* 2022;11(10):2681.
48. Marjot T, Buescher G, Sebode M, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2021; 74(6):1335-43.
49. Efe C, Dhanasekaran R, Lammert C, et al. Outcome of COVID-19 in patients with autoimmune hepatitis: An international multicenter study. *Hepatology* 2021;73(6):2099-109.
50. Efe C, Lammert C, Taşçılar K, et al. Effects of immunosuppressive drugs on COVID-19 severity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2022;42(3):607-14.

## Hepatic Involvement and Care of COVID-19 Infection

Ding-Yu Chang<sup>1</sup>, Po-Han Chen<sup>2</sup>, Chun-Sheng Chen<sup>1</sup>, and Yen-Chun Peng<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>*Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,*

<sup>2</sup>*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital Chiayi Branch;*

<sup>3</sup>*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital;*

<sup>4</sup>*National Yang Ming Chiao Tung University*

In these 3 years, coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread throughout the world. Although the primary infection sites of COVID-19 infection are airway and lung, plenty of case series had showed there was various organs involvement. As for hepato-biliary system, accumulative studies have revealed abnormal liver functions were frequently found in patient with COVID-19. Besides, those abnormalities were more in patient with severe COVID-19. This finding suggested that abnormal liver function might be one of the poor prognostic factors. The hepatic injury in patient with COVID-19 might be caused by direct virus invasion, systemic inflammatory reaction, systemic hypoxia, abnormal coagulation, injured endothelium, and iatrogenic cause. Taiwan is a chronic liver disease endemic area, and the impact of hepatic injury of COVID-19 should not be ignored. In this article, we also describe the correlation between abnormal liver function and the severity of COVID-19. The mechanism of hepatic injury and the management of chronic liver disease in patient with COVID-19 are also mentioned. (*J Intern Med Taiwan* 2022; 33: 436-447)