

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240230

新型冠状病毒感染抗病毒药物引起肝损伤的发生机制

曾 雪, 李福青, 李清清, 王 红

遵义医科大学附属医院消化内科, 贵州 遵义 563000

通信作者: 王红, wanghong89zy@163.com (ORCID: 0000-0001-5411-3041)

摘要: 药物性肝损伤是药物使用过程中因药物本身和/或其代谢产物,或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低所导致。在近三年抗击新型冠状病毒感染(COVID-19)的诊治过程中,抗病毒药物起到了非常重要的作用,但国内外关于抗COVID-19药物引起肝损伤的报道较多,且其导致肝损伤的发生机制尚未明确。本文对COVID-19抗病毒药物的种类及其引起肝损伤机制的相关研究进展作一综述,旨在促进抗病毒药物的合理使用。

关键词: 化学性与药物性肝损伤; 新型冠状病毒; 病理过程

Pathogenesis of liver injury caused by antiviral drugs for coronavirus disease 2019

ZENG Xue, LI Fuqing, LI Qingqing, WANG Hong. (Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

Corresponding author: WANG Hong, wanghong89zy@163.com (ORCID: 0000-0001-5411-3041)

Abstract: Drug-induced liver injury is caused by the drug itself and/or its metabolites during drug use or occurs due to hypersensitivity or reduced tolerance to the drug in a particular body type. In the last three years of the diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19), antiviral drugs have played a very important role, but there are many reports on liver injury caused by anti-COVID-19 drugs in China and globally, with unknown pathogenesis of liver injury caused by such drugs. This article reviews the research advances in the types of antiviral drugs for COVID-19 and their mechanism in inducing liver injury, in order to promote the rational use of antiviral drugs.

Key words: Chemical and Drug Induced Liver Injury; SARS-CoV-2; Pathologic Processes

自2019年12月,世界各地陆续发生新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19),对人类健康造成严重威胁。在近三年抗击COVID-19的诊治过程中,抗COVID-19药物、免疫治疗、呼吸循环支持等发挥着非常重要的作用,但临床中发现不少COVID-19患者出现肝损伤,发生率为14.8%~53%^[1-3],部分患者是由疾病本身所致,部分患者是药物治疗后出现药物相关性肝损伤^[1,4-8],如抗病毒药物、抗生素、中药、解热镇痛药等药物的使用可能引起肝损伤。肝损伤会影响COVID-19患者的预后^[9],肝损伤严重的患者死亡风险高。药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是大多药物的不良反应之一,是临床医师需要处理的最具挑战性的肝脏疾病之一,同时也是临床前研究及药物上市后导致其从市

场撤出的最常见原因之一^[10-11]。药物使用过程中,因药物本身和/或其代谢产物,或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低导致DILI发生^[10],临床上可表现为急性或慢性肝病。

COVID-19的诊疗方案不断更新,主要采用“老药新用”的抗病毒治疗方案^[12]。我国《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[13]中指出可试用蛋白酶抑制剂(如奈玛特韦片/利托那韦片组合包装)、阿兹夫定片、莫诺拉韦胶囊、单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAb)等药物抗病毒治疗,之前的诊疗方案提出可试用抗疟药物(如氯喹)、广谱抗病毒药(如利巴韦林、干扰素)、血凝素抑制剂等抗病毒治疗,但因其副作用明显且针对性不足,目前国家药品监督管理局不继续推荐(单独)使用。

本文拟对 COVID-19 抗病毒药物的种类及其引起肝损伤的发生机制和研究进展作一分析,旨在提高安全用药水平,避免和减少 DILI 的发生,提高临床危重症患者救治率,降低病死率。

1 蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PI)

PI 最开始用于抗 HIV 治疗,可选择性抑制 HIV 蛋白酶,阻止前体蛋白裂解,使病毒不能正常装配,可有效对抗 HIV。已证实 PI 具有抗 SARS-CoV-2 活性,可用于由 SARS-CoV-2 感染所致的 COVID-19^[14],目前应用于临床的 PI 包括奈玛特韦、利托那韦、奈非那韦、雷米西韦等。

1.1 PI 的代表药物 奈玛特韦片/利托那韦片是第二代 PI 奈玛特韦和药理增强剂利托那韦的联合制剂,主要用于治疗轻中度 COVID-19 患者及有进展为重症的高风险患者,如高龄、慢性肾脏疾病、糖尿病、心血管疾病、慢性肺病^[15]。奈玛特韦是 SARS-CoV-2:M^{pro} 主要蛋白酶的拟肽抑制剂,在体外对包括 SARS-CoV-1 和 SARS-CoV-2 在内的部分冠状病毒具有抗病毒活性^[16]。利托那韦可提高联用的其他 PI 的血药浓度,延长半衰期,使得活性抗病毒代谢物的峰值水平更高,达到减少用量的效果^[14]。

1.2 PI 导致肝损伤的机制

1.2.1 直接或间接损伤线粒体及氧化应激 作为肝细胞的主要能量来源,任何损害线粒体功能的过程都可能导致肝损伤。据以往抗 HIV 治疗的报道^[17-18],PI 可直接导致线粒体损伤。肝细胞损伤也可由化学活性中间代谢产物的代谢激活引起,这些代谢产物与大分子(如蛋白质、DNA)共价结合,形成蛋白质加合物新抗原,导致氧化应激、线粒体功能障碍和内质网应激的产生,最终导致细胞死亡^[19]。药物代谢过程中反应性代谢物的产生导致线粒体氧化应激显著增加、活性氧(ROS)的产生增多,ROS 的增加可直接损伤细胞和组织中的遗传物质、蛋白质、酶和脂质,并诱导免疫介导的肝损伤^[19]。此外,损伤肝细胞产生 ROS 增加了整体氧化应激,损伤相关分子模式的释放激活了先天免疫反应,导致凋亡和坏死通路的激活^[20]。

1.2.2 诱导内质网应激 内质网是蛋白质与脂质合成和修饰、药物代谢及调节钙离子稳态的重要场所。内质网应激导致肝损伤的具体机制尚不完全清楚,目前主要有以下 5 个假说。(1)内质网应激导致蛋白质合成效率降低,故而影响酶代谢药物的效率^[21]。(2)洛匹那韦/利托那韦联用可激活肝内的内质网应激通路^[4],诱导肝脏炎症反应和脂质代谢紊乱,激活脂肪细胞的内质网应激并降

低其自噬活性,通过 Caspase 级联反应诱导肝细胞凋亡,加重氧化应激和炎症反应,从而加速肝损伤^[4]。(3)PI 诱导的肝毒性与肝细胞中 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白(CCCAT-enhancer binding protein homologous protein, CHOP)表达上调密切相关^[22]。CHOP 是内质网应激、炎症和肝脂肪毒性的关键分子环节,CHOP 表达增加是导致肝损伤事件的关键因素^[22]。(4)PI 损伤肝细胞的可能机制之一是抑制肝细胞内质网的肌浆网钙泵,使细胞内钙离子稳态失衡,进而引起脂类代谢紊乱和细胞损伤^[23]。内质网应激增加,可触发炎症细胞因子的产生增加以及线粒体的“警报反应”,最终导致巨噬细胞活化和肝脏内的 β 氧化增加。此外,内质网应激可诱导线粒体钙超载增加,促进线粒体膜透化和促凋亡因子的释放^[24],从而导致肝细胞损伤。(5)内质网应激也会导致大量 ROS 的产生,ROS 积累可以诱导固有内质网蛋白的氧化,从而又导致内质网应激,由此形成恶性循环^[24]。

1.2.3 产生肝毒性中间代谢物 PI 可抑制细胞色素 P450(CYP)系统和肝脏相关转运蛋白,导致肝毒性中间代谢物产生。CYP 是参与许多药物生物转化的重要代谢酶。PI 主要经 CYP 代谢,可与抑制该酶活性的药物发生相互作用^[25]。由 CYP3A4 代谢的利托那韦或其他药物会产生毒性中间体,从而导致肝损伤。此外,洛匹那韦/利托那韦是 CYP3A4 抑制剂,也可抑制 CYP2D6^[20],抑制 CYP3A4 会影响肝脏内的药物代谢,导致肝损伤。有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)和有机阴离子转运多肽 1B3(OATP1B3)是肝脏中的有机阴离子摄取转运蛋白,参与了血液中各种药物和有毒化合物的摄取及清除。八聚体结合转录因子 1 重组蛋白(OCT1 蛋白)是肝脏中高表达的有机阳离子摄取转运体,其允许营养物质进入细胞,并介导药物的摄取。OCT1 的表达水平与许多药物反应相关。低微摩尔浓度的洛匹那韦和利托那韦抑制 OATP1B1/OATP1B3 摄取转运蛋白。利托那韦具有类似的抑制模式可抑制 OCT1,从而影响有毒化合物的清除,导致肝损伤。

1.2.4 间接药物引起的肝损伤 间接药物引起的肝损伤即药物作用所致,而非其固有的肝毒性或免疫原性,表现为原有肝病的诱发或加重。如洛匹那韦抗逆转录酶病毒治疗可能导致乙型肝炎或丙型肝炎恶化,甚至导致急性肝衰竭或是进行性终末期肝病。根据以往 PI 治疗 HIV 的报道^[26],患有某些病毒感染(如 HCV 和 HIV 感染)的患者更容易发生 DILI,尤其是与高活性抗逆转录病毒治疗相关的患者。在 HIV 和 HCV 或 HBV 共感染的

患者中,启动高活性抗逆转录病毒治疗可能与潜在慢性肝炎的发作有关,这可能是免疫系统重建、病毒相互作用或药物对肝炎病毒直接影响的结果^[17,27]。

1.2.5 药物的相互作用 肝损伤的发生和程度取决于许多因素,如药物剂量和患者特征。研究^[28]发现非酒精性脂肪性肝病患者在COVID-19期间发生DILI的风险更高;患有肝脂肪变性和代谢综合征的患者在COVID-19后更容易发生DILI。利托那韦是药物代谢关键酶CYP3A4强抑制剂,可与众多治疗心律失常、糖尿病、神经系统疾病等药物发生相互作用,导致治疗基础疾病的药物安全风险增加^[29]。合用经肝药酶CYP3A代谢的药物,或者合用该酶的抑制剂/诱导剂,就可能出现药物相互作用,导致此药或其他合用药物作用的增强或减弱,临床治疗中会出现减效、增效或毒性反应^[30]。

2 核苷酸和核苷类似物抑制剂(nucleotide and nucleoside analogue inhibitors, NIs)

NIs是嘌呤和嘧啶的化学合成类似物,可干扰RNA合成^[31]。目前主要用于治疗慢性和急性病毒感染,NIs作为核苷酸或核苷前体或前药给药,一旦进入细胞内,其被宿主或病毒激酶代谢为活性三磷酸。已证实具有抗COVID-19病毒活性且应用于临床的NIs有阿兹夫定、瑞德西韦、索非布韦、法匹拉韦等。

2.1 NIs的代表药物

2.1.1 阿兹夫定 阿兹夫定为广谱RNA病毒抑制剂,在细胞内代谢成具有活性的5'-三磷酸盐代谢物(阿兹夫定三磷酸盐),特异性作用于SARS-CoV-2 RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp),在SARS-CoV-2 RNA合成过程中嵌入其中,从而有效阻断或终止SARS-CoV-2复制,实现治疗COVID-19的目的^[32]。此外,磷酸化的阿兹夫定可以有效清除胸腺的冠状病毒,进而保护机体T淋巴细胞免疫,发挥后续免疫系统介导的抗COVID-19作用,这就是阿兹夫定标本兼治[抗病毒(标)+免疫保护(本)]的双机制抗病毒模式^[33]。

2.1.2 瑞德西韦 瑞德西韦为腺苷类似物的核苷酸前药,能够与病毒RdRp结合,并通过提前终止RNA转录来抑制病毒复制,是美国首个正式获批的COVID-19治疗药物^[34]。

2.1.3 法匹拉韦 法匹拉韦磷酸核糖基化后可与RdRp结合,从而抑制RdRp活性,导致病毒蛋白合成终止;也可被整合至病毒RNA链中,阻止进一步延伸,故法匹拉韦可成为治疗轻中度COVID-19的药物^[35]。部分

学者^[35-36]推荐短期使用法匹拉韦,认为其在总不良事件和严重不良事件方面表现出良好的安全性。

2.2 NIs肝损伤的可能机制

2.2.1 线粒体损伤与氧化应激 NIs可通过多种机制导致肝损伤。一方面,可直接导致线粒体毒性^[18];另一方面可能通过抑制线粒体DNA聚合酶 γ 或NIs与线粒体DNA聚合酶 γ 结合,从而降低各种组织中的线粒体DNA(mtDNA)水平^[24]或阻断mtDNA合成,干扰细胞核DNA修复和mtDNA合成和修复,导致氧化应激^[37]和随后的线粒体功能障碍^[38]、线粒体毒性^[37]、线粒体耗竭或功能降低^[14]。其中线粒体DNA聚合酶 γ 结合NIs被认为是NIs在治疗中出现毒副作用的主要原因^[39]。故也有学者^[38]提出NIs会导致不同程度的时间依赖性线粒体功能障碍,NIs被线粒体DNA聚合酶 γ 结合或阻断mtDNA合成,从而导致线粒体合成能量下降,造成氧化应激的相关事件,这可能导致mtDNA受损,最终导致线粒体基因组突变。NIs可以通过产生氧化损伤来诱导肝mtDNA损伤和耗竭^[38]。

2.2.2 药物的相互作用 体外研究^[34]中发现瑞德西韦不仅是CYP3A4的次要底物、OATP1B1和P-糖蛋白的底物,亦是CYP3A4、OATP1B1、OATP1B3和多药与毒素挤压蛋白的抑制剂,因此NIs可能容易与抑制或诱导这些酶和转运体的药物发生药物相互作用^[14]。但相关研究较少。有报道1例68岁COVID-19患者联合使用瑞德西韦和胺碘酮后出现转氨酶升高,分析其原因可能是胺碘酮抑制肝转运蛋白P-糖蛋白,改变瑞德西韦的药物动力学,诱导瑞德西韦相关的肝损伤^[40]。

3 广谱抗病毒药物

广谱抗病毒药物包括两大类,一类是靶向病毒感染和复制所必需的宿主细胞机制的药物家族,另一类是直接靶向病毒的药物家族^[41]。

3.1 广谱抗病毒药物的代表药物 干扰素(IFN)是病毒感染机体时,宿主细胞通过抗病毒应答产生的一组结构类似、功能相近的低分子糖蛋白,是机体抗病毒感染机制中最重要的一种免疫因子,具有抗病毒、抗肿瘤及调节免疫作用^[42]。IFN能够诱导宿主细胞产生抗病毒蛋白,间接地发挥抗病毒效应,目前已被广泛应用于临床治疗多种病毒感染性疾病,对动物和人类健康起重要作用^[43]。IFN具有广谱抗病毒效应,其抗病毒作用可能是多环节的,从抑制病毒吸附细胞、脱壳、病毒核酸的转录,到激活机体免疫系统杀灭病毒。

3.2 导致肝损伤的可能机制 IFN引起的肝损伤大多为轻微的,甚至无症状^[44],例如无症状血清酶升高可能与剂量有关;伴有急性黄疸的病例有时与自身免疫特征有关,可能提示与激发潜在的自身免疫机制有关。IFN抗病毒导致严重肝损伤的机理与以下3个方面有关^[45]。(1)产生或启动某些细胞因子:IFN可启动细胞因子IFN α 和IFN γ 的产生,从而作用于表面抗原阳性的肝细胞,破坏肝细胞,当存在大量表面抗原阳性的肝细胞时,可导致广泛的肝细胞坏死而表现为严重的肝损伤。(2)优化病毒抗原:IFN可优化病毒抗原在肝细胞表面的展现,吸引已被病毒抗原激活的特异性细胞毒性T淋巴细胞汇集于肝内,溶解感染的肝细胞,从而导致肝细胞坏死。(3)激活自然杀伤(NK)细胞:IFN是NK细胞强大的激活剂,可增强NK细胞的杀伤活性,使NK细胞对被病毒感染细胞的破坏大大增强,NK细胞本身又可产生IFN,形成对NK细胞活性的正反馈调节,从而扩大NK细胞的杀伤功能。

4 mAb药物

mAb是由单个细胞谱系开发的免疫系统蛋白^[46],对其靶细胞具有高亲和力,一直作为各种肿瘤、自身免疫、移植后免疫抑制和传染病的靶向疗法。在许多抗病毒疾病中,mAb作为中和抗体可实现被动免疫抗病毒,也有助于预防或调节许多病毒性疾病。

4.1 mAb的代表药物 安巴韦单抗和罗米司韦单抗是两种人源mAb^[47],可以靶向结合SARS-CoV-2刺突蛋白RBD的不同部位,在结合SARS-CoV-2的RBD表位上具有互补性。然而,mAb用作抗病毒药物时,容易因病毒基因组的改变产生耐药性,由此可能会改变病毒的致病潜力,导致病毒逃逸突变体的出现,使病毒对特定的mAb产生耐药性^[46,48]。为了对抗这种病毒逃逸现象,有学者^[48]提出了一种mAb组合,通常称为“抗体混合物”,其原理是将两种互补的特异性mAb组合,可以通过靶向多个病毒表位来防止中和抗体逃逸。中和抗体由于生产成本过高,尚不具备普及推广的条件,目前多用于特殊的人群,如免疫力低下的人群、有基础疾病的老年人,或是突破性感染,或是暴露前的预防性治疗等。最适合mAb治疗的人群是有特殊风险的人群^[49],如老年人和患有糖尿病、高血压及肥胖症等严重慢性疾病的人群,包括患有心血管疾病的患者。

4.2 导致肝损伤的可能机制 由于发表文献有限,mAb的不良反应在很大程度上尚未明确。mAb相关肝损伤

通常归因于自身免疫的诱导或乙型肝炎的免疫调节和再激活^[14]。在许多情况下,肝不良事件的原因往往不清楚,在临床医学使用的mAb中,只有少数与药物诱导的肝损伤有关。mAb通常具有良好的耐受性^[14],因为mAb本身是蛋白质,可被细胞蛋白酶分解成小肽和氨基酸,可以用来合成其他蛋白质。蛋白质的代谢不会产生毒性中间体,故mAb不太可能通过产生毒性代谢产物来诱导DILI。值得一提的是,通过外源性给药的蛋白质代谢产生的肽可作为外源表位呈现并产生免疫反应。此外,mAb可能产生免疫或其他反应,从而导致免疫介导的肝损伤。抑制免疫系统的mAb可能会导致潜在感染的重新激活,包括结核病、单纯疱疹、水痘-带状疱疹和乙型肝炎。虽然mAb一般耐受性良好,但给药后仍有发生免疫介导反应的风险,包括过敏性休克、血清病和抗体生成。除了这些免疫介导的反应外,mAb的不良反应也与其特定靶点有关^[50]。

5 小结

抗COVID-19药物的使用是把“双刃剑”,其副作用不可避免,研究的最终目标是减轻其不良影响,必要时从根源上作出干预,保护重要脏器。总体而言,抗COVID-19药物引起肝损伤的可能发生机制包括:药物直接或产生毒性代谢产物损伤肝细胞,直接或间接的线粒体损伤及氧化应激、内质网应激,抑制肝内氧化还原酶或转运蛋白,或是药物间的相互作用从而导致肝细胞直接或间接损伤。目前在抗COVID-19药物的使用中发现奈玛特韦片/利托那韦片、阿兹夫定的肝毒性比较明显。在应用COVID-19抗病毒药物时需关注肝功能,谨慎使用肝毒性药物;同时,对伴有基础肝病的患者,不仅要注意原有基础肝病的病情变化,还需结合COVID-19带来的病理生理改变,仔细甄别肝损伤的病因,在积极治疗原发病的同时,选择合理措施护肝治疗,减少肝损伤。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 曾雪负责拟定写作思路,查找文献,分析资料,撰写文章;李福青、李清清参与收集资料,修改论文;王红负责选题,指导撰写文章,提供修改意见并最终定稿。

参考文献:

- [1] KAYAASLAN B, GUNER R. COVID-19 and the liver: A brief and core review[J]. World J Hepatol, 2021, 13(12): 2013-2023. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.2013.
- [2] CICHÓŻ-LACH H, MICHALAK A. Liver injury in the era of COVID-19

- [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(5): 377-390. DOI: 10.3748/wjg.v27.i5.377.
- [3] CAI QX, HUANG DL, YU H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 566-574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
- [4] XIE YB, WANG SY, ZHANG C, et al. Research progress on the clinical features and mechanisms of COVID-19 combined with liver injury[J]. *Chin J Hepatol*, 2020, 28(6): 523-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200416-00190.
- 谢云波, 王嗣予, 张超, 等. 新型冠状病毒肺炎合并肝损伤的临床特征及其机制研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(6): 523-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200416-00190.
- [5] TANG HL, ZHOU LY, LI XT, et al. Drug-induced liver injury associated with lopinavir-ritonavir in patients with COVID-19: A disproportionality analysis of U.S. food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) data[J]. *Int J Clin Pharm*, 2021, 43(4): 1116-1122. DOI: 10.1007/s11096-021-01311-5.
- [6] SAVIANO A, WRENSCH F, GHANY MG, et al. Liver disease and coronavirus disease 2019: From pathogenesis to clinical care[J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 1088-1100. DOI: 10.1002/hep.31684.
- [7] OLRY A, MEUNIER L, DÉLIRE B, et al. Drug-induced liver injury and COVID-19 infection: The rules remain the same[J]. *Drug Saf*, 2020, 43(7): 615-617. DOI: 10.1007/s40264-020-00954-z.
- [8] SAHA L, VIJ S, RAWAT K. Liver injury induced by COVID 19 treatment - what do we know?[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(45): 6314-6327. DOI: 10.3748/wjg.v28.i45.6314.
- [9] LEI F, LIU YM, ZHOU F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 389-398. DOI: 10.1002/hep.31301.
- [10] Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association, Gastroenterology Branch of Chinese Medical Association, et al. Guideline for primary care of drug-induced liver injury (2019) [J]. *Chin J Gen Pract*, 2020, 19(10): 868-875. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00900.
- 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(10): 868-875. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00900.
- [11] LAI RT, XIE Q. Clinical features of drug-induced liver failure and related diagnosis and treatment strategies[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(11): 2534-2538. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.006.
- 赖荣陶, 谢青. 药物性肝衰竭的临床特点及诊治策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(11): 2534-2538. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.006.
- [12] ASHOUR NA, ABO ELMAATY A, SARHAN AA, et al. A systematic review of the global intervention for SARS-CoV-2 combating: From drugs repurposing to molnupiravir approval[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 685-715. DOI: 10.2147/DDDT.S354841.
- [13] Department of Health, Chinese Medicine Bureau. Notice on the issuance of the new coronavirus infection diagnosis and treatment program (Trial 10th edition) [Z]. 2023.
- 中医药局综合司卫. 关于印发新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)的通知[Z]. 2023.
- [14] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury[EB/OL]. [2023-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
- [15] The State Food and Drug Administration approved the import registration of the combined packaging of Pfizer Covid-19 therapeutic drug Nirmatvir tablets and Ritonavir tablets with emergency conditions[J]. *China Health Nutrition*, 2022, 32(5): Insert 5.
- 国家药监局应急附条件批准辉瑞公司新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片组合包装进口注册[J]. *中国保健营养*, 2022, 32(5): 前插5.
- [16] KANG CK, SEONG MW, CHOI SJ, et al. In vitro activity of lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 at concentrations achievable by usual doses [J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(4): 782-787. DOI: 10.3904/kjim.2020.157.
- [17] ZAONGO SD, OUYANG J, CHEN YL, et al. HIV infection predisposes to increased chances of HBV infection: Current understanding of the mechanisms favoring HBV infection at each clinical stage of HIV infection[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 853346. DOI: 10.3389/fimmu.2022.853346.
- [18] KASPAR MB, STERLING RK. Mechanisms of liver disease in patients infected with HIV[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2017, 4(1): e000166. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000166.
- [19] VILLANUEVA-PAZ M, MORÁN L, LÓPEZ-ALCÁNTARA N, et al. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): From mechanisms to biomarkers for use in clinical practice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3): 390. DOI: 10.3390/antiox10030390.
- [20] LI XC, WANG WT, YAN SY, et al. Drug-induced liver injury in COVID-19 treatment: Incidence, mechanisms and clinical management[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1019487. DOI: 10.3389/fphar.2022.1019487.
- [21] KAO E, SHINOHARA M, FENG M, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors modulate Ca^{2+} homeostasis and potentiate alcoholic stress and injury in mice and primary mouse and human hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 594-604. DOI: 10.1002/hep.25702.
- [22] ZHANG R, WU YN, HAN XX, et al. Research of anti-HIV drug-related liver injury[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 30(5): 490-495. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.05.003.
- 张瑞, 吴苑妮, 韩晓旭, 等. 抗艾滋病病毒药物相关性肝损伤的研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30(5): 490-495. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.05.003.
- [23] HU DH, LIU LM, XIA HM. Study on the damage of human immunodeficiency virus protease inhibitor to human hepatocytes and the mechanism of intracellular calcium homeostasis regulation[J]. *Chin J Infect Dis*, 2014, 32(9): 559-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.09.014.
- 胡东辉, 刘黎明, 夏红梅. 人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂对人肝细胞损伤及细胞内钙离子稳态调节机制研究[J]. *中华传染病杂志*, 2014, 32(9): 559-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.09.014.
- [24] FOUFFELLE F, FROMENTY B. Role of endoplasmic reticulum stress in drug-induced toxicity[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(1): e00211. DOI: 10.1002/prp2.211.
- [25] NÚÑEZ M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(1 Suppl): S132-S139. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.11.027.
- [26] NAIDOO K, HASSAN-MOOSA R, MLOTSHWA P, et al. High rates of drug-induced liver injury in people living with HIV coinfecting with tuberculosis (TB) irrespective of antiretroviral therapy timing during antituberculosis treatment: Results from the starting antiretroviral therapy at three points in TB trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(12): 2675-2682. DOI: 10.1093/cid/ciz732.
- [27] YU YC, CHEN CW. Pathogenesis of drug-induced liver injury: Current understanding and future needs[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(11): 2515-2524. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.003.
- 于乐成, 陈成伟. 药物性肝损伤的发生机制: 当前认识和未来需求[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(11): 2515-2524. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.003.
- [28] BOECKMANS J, RODRIGUES RM, DEMUYSER T, et al. COVID-19 and drug-induced liver injury: A problem of plenty or a petty point? [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(4): 1367-1369. DOI: 10.1007/s00204-020-02734-1.
- [29] DROŻDŻAL S, ROSIK J, LECHOWICZ K, et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 59: 100794. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100794.
- [30] WANG Z, LIU HS, WANG XY. Drug interaction and clinical medication guidance of nirmatrelvir/ritonavir tablets[J]. *Clin Med J*, 2023, 21(1): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.004.

- 王钊, 刘鹤松, 王秀云. 奈玛特韦片/利托那韦片药物相互作用与用药指导[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(1): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.004.
- [31] PRUIJSSERS AJ, DENISON MR. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections[J]. Curr Opin Virol, 2019, 35: 57-62. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.04.002.
- [32] Expert group of "Expert consensus on the application of azvudine tablets in the treatment of novel coronavirus infection". Expert consensus on the application of azvudine tablets in the treatment of novel coronavirus infection[J]. China Pharm, 2023, 32(3): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.001.
- 《阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识》专家组. 阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识[J]. 中国药业, 2023, 32(3): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.001.
- [33] JIANG JD. Study on azvudine, a new anti-covid-19 drug[J]. Chin J Med Guide, 2022, 24(10): 947-948. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2022.10.001.
- 蒋建东. 抗新冠病毒新药阿兹夫定研究[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(10): 947-948. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2022.10.001.
- [34] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines [EB/OL]. (2021-04-21) [2022-09-26]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
- [35] AGRAWAL U, RAJU R, UDWADIA ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19[J]. Med J Armed Forces India, 2020, 76(4): 370-376. DOI: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004.
- [36] PILKINGTON V, PEPPERRELL T, HILL A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic?[J]. J Virus Erad, 2020, 6(2): 45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9.
- [37] LIANG Q, ZENG J, WU J, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors induced hepatocellular mitochondrial DNA lesions and compensatory enhancement of mitochondrial function and DNA repair[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(3): 385-392. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.017.
- [38] ZHANG YL, WANG BS, LIANG Q, et al. Mitochondrial DNA D-loop AG/TC transition mutation in cortical neurons of mice after long-term exposure to nucleoside analogues[J]. J Neurovirol, 2015, 21(5): 500-507. DOI: 10.1007/s13365-015-0347-x.
- [39] LEE H, HANES J, JOHNSON KA. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase[J]. Biochemistry, 2003, 42(50): 14711-14719. DOI: 10.1021/bi035596s.
- [40] CAROTHERS C, BIRRE K, VO M. Acetylcysteine for the treatment of suspected remdesivir-associated acute liver failure in COVID-19: A case series[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(11): 1166-1171. DOI: 10.1002/phar.2464.
- [41] GERAGHTY RJ, ALIOTA MT, BONNAC LF. Broad-spectrum antiviral strategies and nucleoside analogues[J]. Viruses, 2021, 13(4): 667. DOI: 10.3390/v13040667.
- [42] WANG BX, FISH EN. Global virus outbreaks: Interferons as 1st responders[J]. Semin Immunol, 2019, 43: 101300. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101300.
- [43] YANG YZ, YIN JZ, ZHU WY. Research progress on the interaction between interferon and virus[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2014, 28(1): 79-80, Cover 3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2014.01.027.
- 杨蕴芝, 殷建忠, 朱武洋. 干扰素与病毒相互作用的研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2014, 28(1): 79-80, 封3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2014.01.027.
- [44] ZHANG RZ, WANG Q, YANG JS. Impact of liver functions by repurposed drugs for COVID-19 treatment[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(4): 748-756. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00368.
- [45] YANG P, XU KJ, KONG LM, et al. Liver injury caused by antiviral agents for COVID-19[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2020, 13(2): 102-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.02.004.
- 阳平, 徐凯进, 孔丽敏, 等. 新型冠状病毒肺炎治疗中抗病毒药物引起的肝损伤[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(2): 102-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.02.004.
- [46] WOOD DA, ALEEM A, DAVIS D. Providing access to monoclonal antibody treatment of coronavirus (COVID-19) patients in rural and underserved areas[EB/OL]. (2023-01-25) [2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574538>.
- [47] SHAN SS, WANG RK, ZHANG Q, et al. China's first approved novel neutralizing antibody combination therapy against SARS-cov-2—BRIL-196/BRIL-198[J]. Chin J Med Guide, 2022, 24(1): 2-8. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2022.01.001.
- 单思思, 王若珂, 张琦, 等. 安巴韦单抗注射液(BRIL-196)及罗米司韦单抗注射液(BRIL-198)——中国首个自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(1): 2-8. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2022.01.001.
- [48] ALEEM A, VAQAR S. Monoclonal antibody therapy for high-risk coronavirus (COVID 19) patients with mild to moderate disease presentations[EB/OL]. (2023-02-05) [2023-02-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570603/>
- [49] CONTI P, PREGLIASCO FE, CALVISI V, et al. Monoclonal antibody therapy in COVID-19[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2021, 35(2): 423-427. DOI: 10.23812/Conti_Edit_35_2_1.
- [50] ALEEM A, OLAREWAJU O, POZUN A. Evaluating and referring patients for outpatient monoclonal antibody therapy for coronavirus (COVID-19) in the emergency department[EB/OL]. (2023-01-25) [2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574561/>.

收稿日期: 2023-06-16; 录用日期: 2023-07-14

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZENG X, LI FQ, LI QQ, et al. Pathogenesis of liver injury caused by antiviral drugs for coronavirus disease 2019 [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(2): 402-407.

曾雪, 李福青, 李清清, 等. 新型冠状病毒感染抗病毒药物引起肝损伤的发生机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 402-407.