·综述·

DOI：10.12449/JCH260126

肝硬化合并新型冠状病毒感染的临床特征和管理

蒋文丽，杨文龙，罗　磊

南昌大学第二附属医院感染性疾病科，南昌 330006

通信作者：杨文龙，wenlooyang@163.com（ORCID：0000-0003-3756-7468）；罗磊，zgll1990@163.com（ORCID：0000-0002-7999-9560）

摘要：肝硬化患者因免疫功能障碍，更易受到各种细菌或病毒感染。近年多项研究显示，与正常人群相比，肝硬化患者感染新型冠状病毒后，肝损伤进展、病死率升高等不良结局的发生率显著升高。接种疫苗能减少肝硬化人群的病毒突破性感染和重症新型冠状病毒感染发生率，但该类人群的免疫应答性较低，需接种加强针巩固免疫应答。本文对肝硬化患者合并新型冠状病毒感染后的临床特征及管理策略进行综述，以期为该类患者的临床诊疗提供参考。

关键词：肝硬化；新型冠状病毒肺炎；COVID-19疫苗；临床管理

基金项目：南昌大学第二附属医院博士启动基金（B2273）；北京肝胆相照公益基金会临床科研专项资助基金（iGandanF-1082024-LG009）；北京肝胆相照公益基金会人工肝专项基金（RGGJJ-2021-028）

Clinical features and management of liver cirrhosis comorbid with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection

JIANG Wenli, *YANG Wenlong*, *LUO Lei*

Department of Infectious Diseases, *The Second Affiliated Hospital of Nanchang University*, *Nanchang 330006*, *China*

Corresponding authors: *YANG Wenlong*, *wenlooyang@163.com* (*ORCID*: *0000-0003-3756-7468*); *LUO Lei*, *zgll1990@163.com* (*ORCID*: *0000-0002-7999-9560*)

Abstract: Patients with liver cirrhosis are more susceptible to various bacterial or viral infections due to immune dysfunction. Recent studies have shown that compared with the general population, individuals with liver cirrhosis show a significant increase in the incidence rate of adverse outcomes after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, including the progression of liver injury and the increase in mortality rate. Vaccination can reduce the incidence rates of breakthrough infections and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with liver cirrhosis, but such patients have low immune response and thus require booster doses to enhance immunity. This article reviews the clinical features of cirrhotic patients with COVID-19 and related management strategies, in order to provide evidence-based guidance for the clinical diagnosis and treatment of such patients.

Key words: Liver Cirrhosis; COVID-19; COVID-19 Vaccines; Clinical Governance

Research funding: Doctoral Start-up Fund of the Second Affiliated Hospital of Nanchang University (B2273); Clinical Research Special Fund of Beijing iGandan Foundation (iGandanF-1082024-LG009); Artificial Liver Special Fund of Beijing iGandan Foundation (RGGJJ-2021-028)

新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19）是由新型冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus-2，SARS-CoV-2）引起的一种传染性疾病。自2019年12月该疾病向全球范围扩散，截止目前，约有7.7亿人次感染，死亡病例约708万[1]。SARS-CoV-2至今仍在不断变异，未被完全消灭。目前全球已发现5种变异株，分别为阿尔法（Alpha）、贝塔（Beta）、伽马（Gamma）、德尔塔（Delta）和奥密克戎（Omicron）[2]，我

国现阶段本土流行的毒株是奥密克戎XDV及JN.1系列变异株[3]。

肝硬化是各种慢性肝病的病理终末期，患者呈现免疫功能偏低的状态，易引起各种感染。在全球范围内，肝硬化常见的病因有代谢相关脂肪性肝病、病毒性肝炎及酒精性肝病等[4]。2019年流行病学数据显示，全球肝硬化患者超过1.22亿，是全球第十一大死亡原因，其中我国肝硬化死亡人数占全球的11%；肝硬化导致的伤残调整寿命年和生命损失年分别占全球负担的1.6%和2.1%，给社会带来了沉重的经济与健康负担[5]。

目前已有较多研究表明[6-7]，COVID-19可引起肝损伤，主要表现为转氨酶、胆红素等指标升高，还可加重体内炎症反应，造成肝硬化急性失代偿或导致肝衰竭。大样本研究提示，肝硬化是COVID-19不良结局的独立危险因素，其死亡风险增加2.38倍[8]。我国是肝病高发国家，在SARS-CoV-2持续流行的背景下，深入阐述肝硬化患者合并COVID-19的临床特征及管理策略具有重要意义。

1 肝硬化患者合并COVID-19的临床特征

1.1 肝内外临床表现 SARS-CoV-2通过呼吸道侵入人体，具有较强的传播能力，可引发呼吸道炎症反应，造成肺、肝和肾等靶器官损伤[9]。肝脏是次于肺部的第二大影响器官[10]，20%的COVID-19患者出现肝功能障碍[11]。肝硬化患者合并COVID-19后，更易发生感染后肝功能恶化，其潜在机制包括：一方面，COVID-19引起体内炎症因子活化，进一步损伤肝功能；另一方面，血管紧张素转化酶2受体在肝硬化患者中表达增加，导致肝脏中SARS-CoV-2载量增加，引起肝功能急性失代偿[12]。亚太肝病学会对亚洲13个国家228例确诊COVID-19的慢性肝病患者的研究发现，20%肝硬化合并COVID-19患者出现肝功能损伤加重，11.6%表现为肝衰竭，9%表现为肝硬化急性失代偿[13]。肝硬化失代偿表现为新发或恶化的腹水（28%）、肝性脑病（27%）、自发性细菌性腹膜炎（3%）和静脉曲张出血（3%）[14]。

在肝外表现方面，一项针对肝硬化合并COVID-19患者的研究显示，常见症状包括咳嗽/呼吸急促（78%）、发热（64%）、疲劳（60%）、肌肉酸痛（20%）和腹泻（10%）等[6]。另外一项大型队列研究发现，合并肝硬化患者与未合并慢性肝病的COVID患者，呼吸道症状发生率相似（81% vs 80%），但如腹痛、腹泻、恶心和呕吐等胃肠道症状发生率较高（21% vs 12%）[14]。失代偿性肝硬化患者合并COVID-19后，表现为凝血系统紊乱，有较高的D-二聚体和纤维蛋白降解产物[15]。与未合并慢性肝病的患者相比，合并肝硬化的COVID患者发生肺栓塞概率增加[16]。一项回顾性建模预测研究表明，肝硬化合并COVID-19患者在病毒转阴>4周后，出现抑郁症、焦虑症、发烧、不适与疲劳、头晕和营养不良等长新冠症状风险是正常人的1.43倍（HR=1.43，95%CI：1.29～1.58，P<0.001）[17]。

1.2 死亡风险 肝硬化患者合并COVID-19后易进展为肝衰竭，成为导致死亡的驱动因素之一。此外，COVID-19引起肝硬化患者肝外器官衰竭，如呼吸衰竭、肾脏衰竭和循环衰竭，进一步增加死亡风险[18]。意大利一项多中心回顾性研究纳入2020年3月1日—3月31日感染SARS-CoV-2的50例肝硬化患者，发现肝硬化合并COVID-19患者较非肝硬化患者死亡率升高（18% vs 34%，P=0.035）[6]。Ge等[8]在美国Alpha毒株流行期间进行了一项全国性队列研究，纳入截至2021年7月1日的220 727例患者，发现肝硬化患者合并COVID-19后30 d内病死率为9.7%，单纯肝硬化为4.0%，合并COVID-19后死亡风险增加2.43倍。同时期英国一项前瞻性研究纳入6 952 440例接种过1针或2针疫苗的COVID-19患者，发现肝硬化患者的死亡风险较正常人增加3倍[19]。

随着SARS-CoV-2不断变异，其传染性增强，而致病性下降，肝硬化合并COVID-19患者的整体病死率在整个大流行期间呈下降趋势。Marjot等[14]的一项多国队列研究，纳入2020年3月25日—7月8日的745例感染SARS-CoV-2的慢性肝病患者，发现肝硬化患者的病死率为32%。Kulkarni等[20]的一项研究，纳入印度2022年1月1日—3月1日感染Omicron变异株的73例非肝硬化患者和46例肝硬化患者，肝硬化患者病死率为6.5%。Ge等[21]通过纳入2020年3月—2023年11月的117 811例感染SARS-CoV-2的慢性肝病患者发现，在整个大流行期间，肝硬化患者30 d的病死率呈下降趋势，2020年第2季度（大流行开始时）感染的肝硬化患者病死率平均为12.0%，2023年第3季度病死率平均为4.7%，死亡风险降低为0.35（95%CI：0.18～0.69）。

1.3 预后评估 在肝硬化合并COVID-19的患者中，高龄、肥胖、胆红素升高（>9 mg/dL）、蔡尔德-皮尤评分（Child-Pugh评分）高、天冬氨酸氨基转移酶与丙氨酸氨基转移酶比值>1.4、合并其他慢性基础疾病（高血压、糖尿病、慢性肾脏病等）与不良预后有关[12-13]。一项纳入29个国家729例感染SARS-CoV2患者的大型队列研究显示，感染后肝硬化患者的总体病死率为32%，病死率随着Child-Pugh等级的升高而逐渐增加（无肝硬化的慢性

肝病为8%，Child-Pugh A级为19%，Child-Pugh B级为35%，Child-Pugh C级为51%）[14]。一项前瞻性队列研究纳入2 211例确诊感染SARS-CoV-2的住院患者（肝硬化患者96例、非肝硬化患者2 115例），对不同评分系统预测的患者28 d病死率进行相关性分析，CLIF-C ACLF评分、NACSELD评分、Child-Pugh评分和MELD-Na评分的ROC曲线下面积分别为0.85、0.75、0.69、0.67（P<0.001），其中CLIF-C ACLF评分表现出最优的预测效果[22]。在实际临床应用中，临床医生应结合已有的检验指标和患者病情，谨慎选择适用的评分系统[13]。

2 肝硬化患者接种COVID-19疫苗的免疫应答及接种建议

2.1 *免疫应答* 迄今为止，接种疫苗仍是降低肝硬化合并CIOVID-19重症化最有效的手段[23]。Ge等[24]开展的一项国际性队列研究，对68 048例未接种疫苗和10 441例接种疫苗的肝硬化患者展开分析，结果显示两组中分别有15%和3.7%的患者再次发生SARS-CoV-2感染。此外，与未接种疫苗相比，接种疫苗的肝硬化患者发生突破性感染后全因死亡风险降低66%。John等[25]研究发现，在接种第1针疫苗28 d后，肝硬化患者的COVID-19感染率减少64.8%；接种第2针疫苗7 d后，COVID-19感染率减少78.6%，COVID-19相关住院或死亡减少100%，提示肝硬化患者接种COVID-19疫苗后能明显降低SARS-CoV-2的感染率以及感染后的死亡风险。

针对疫苗接种效果，与正常人相比，肝硬化患者接种COVID-19疫苗后表现出低免疫反应。一项欧洲多中心的前瞻性研究，招募352例慢性肝炎患者及132例健康志愿者，通过对比接种疫苗后产生的抗体水平发现，肝硬化与低抗体水平表达相关（OR=0.28，95%CI：0.15～0.50，P<0.001）[26]。Al-Dury等[27]通过对瑞典48例肝硬化患者和39例健康者展开分析，第1次接种疫苗后68%肝硬化患者未检测到T细胞免疫反应，而健康对照组仅19%（P=0.003）；第2次疫苗接种后该比例为36% vs 6%（P=0.009）。这种低免疫反应具体机制尚不明确，可能与肝硬化患者T细胞反应性减弱有关[27]，导致滤泡辅助性T细胞调节B细胞向浆细胞分化的功能下降，使针对微生物病原体的抗体反应减弱[28]。此外，肝硬化患者接种疫苗后保护性抗体水平随时间急剧降低。重庆医科大学的一项研究表明，肝硬化患者的血清中和抗体阳性率在疫苗接种1个月后为75.5%，2个月后降低至52.6%，3个月后仅为20%[29]。

鉴于前期研究发现肝硬化对疫苗接种低应答产生显著影响，因此，肝硬化的严重程度是否会影响疫苗效果值得进行深入研究。Simão等[26]研究发现，将肝硬化患者分为Child-Pugh A级与Child-Pugh B+C级，接种第1针疫苗6个月后（P=0.13）及第2针疫苗2周后（P=0.08）产生的抗体滴度未见统计学差异。我国一项多中心前瞻性研究纳入437例慢性肝病患者（其中肝硬化代偿期123例、肝硬化失代偿期30例），发现代偿期与失代偿期肝硬化患者接种2剂疫苗后抗体阳性率无显著差异（78.9% vs 76.7%，P=0.894）[23]。

2.2 *建议* 肝硬化患者疫苗接种的有效性随时间逐渐减弱，因此需要额外接种疫苗的加强剂量[30]。美国疾病控制中心于2024年7月更新的疫苗接种指南建议，肝硬化患者应接种第3针加强疫苗，且与第2针最佳间隔时间为8周，可以减少心肌炎等疫苗不良反应[31]。然而，对于失代偿期肝硬化患者是否接种疫苗，各国专家共识存在差异。2022年10月美国肝病学会发表的专家共识指出，鉴于COVID-19疫苗接种相关前瞻性研究表现出良好的安全性，收益远高于潜在风险，建议肝硬化患者（代偿期和失代偿期）接受疫苗接种[7]。相比之下，我国对于失代偿性肝硬化人群的疫苗接种较为谨慎。上海市预防医学会2023年发布的《特殊健康状况成人新型冠状病毒疫苗接种专家建议》[32]提出，肝硬化患者应在病情稳定时接种疫苗；若处于失代偿期、合并肝衰竭或近期有感染及发热等情况，不推荐接种疫苗。目前仍需要更多的临床数据，以评估不同肝脏储备的肝硬化患者接种疫苗后的安全性，为更准确指导疫苗接种提供依据。对COVID-19疫苗成分有严重不良反应史或对疫苗反应不佳的肝硬化患者，可考虑暴露前预防使用长效中和抗体替沙格韦/西加韦单抗，剂量推荐为替沙格韦300 mg/西加韦单抗300 mg（肌内注射），每6个月重复1次，能降低50.5%进展为重症COVID-19或死亡的风险[33]。

3 肝硬化患者合并COVID-19的管理

3.1 *预防* 肝硬化患者感染COVID-19之后易发展为重症，因此做好有效的预防工作对此类高危人群具有重要意义。戴口罩、保持社交距离和注意手部卫生是肝硬化患者预防COVID-19感染的常规措施，疫苗接种是预防肝硬化患者感染SARS-CoV-2的最重要措施，推荐肝硬化患者接种3针疫苗，其中包括加强疫苗。同时，建议其家庭成员和相关医护人员同样接种新冠疫苗，从而减少暴露风险。

3.2 治疗

肝硬化合并COVID-19的治疗应以早期抗病毒治疗和免疫调节治疗为核心，辅以抗凝及对症支持治疗，还需兼顾肝硬化基础治疗[33]。

3.2.1 抗病毒治疗

推荐肝硬化合并COVID-19患者使用小分子药物抗SARS-CoV-2治疗，尽早达到病毒转阴，减少重症及死亡风险[33]。其中，小分子药物分为冠状病毒3-糜蛋白酶样（3C-like protease inhibitor，3CLpro）蛋白酶抑制剂和RNA聚合酶抑制剂两大类。

奈玛特韦/利托那韦（Paxlovid，2022年2月获批）是首个获批的3CLpro蛋白酶抑制剂，其真实世界研究表明，该药物可显著降低肝硬化患者的住院率及病死率[34]。然而，由于利托那韦属于细胞色素P450酶抑制剂，有药物蓄积和毒性的风险，不建议用于Child-Pugh C级肝硬化患者。我国自主研发的先诺特韦/利托那韦（2023年1月获批）和Paxlovid类似，同样不建议用于Child-Pugh C级肝硬化患者。来瑞特韦（2023年3月获批）属于单3CLpro蛋白酶抑制剂，不包含利托那韦，其Ⅲ期临床试验结果显示，该药能显著减少病毒转阴时间[35]，在Child-Pugh A级及Child-Pugh B级人群的临床试验中安全性良好[36]。但目前该药临床病例较其他药物略少，且针对Child-Pugh C级肝硬化患者的安全性尚未明确，需临床医师评估后谨慎使用该药。

莫诺拉韦（国内2022年12月获批）是全世界首个获批的RNA聚合酶抑制剂，虽然暂无治疗肝硬化人群的真实世界研究数据，但考虑莫诺拉韦治疗过程中的肝脏不良事件发生率极低，目前各大指南均推荐[7,33]。Child-Pugh C级的肝硬化患者可使用莫诺拉韦进行抗病毒治疗，无需调整剂量。阿兹夫定（2022年7月获批）和氢溴酸氘瑞米德韦片（VV116，2023年1月获批）均存在肝损伤的可能（阿兹夫定为1.7%，VV116为11.6%）[37-38]，因此暂不推荐将这两种药物作为肝硬化患者抗病毒治疗的首选。

截至目前，仅有Paxlovid治疗肝硬化合并COVID-19的真实世界数据，仍需开展更多的临床研究验证肝硬化患者口服抗病毒药物的有效性和安全性。此外，由于小分子药物可能引起药物性肝损伤，因此在使用过程中应密切监测肝功能。

3.2.2 免疫调节治疗

免疫调节治疗可以降低COVID-19细胞因子风暴的发生风险。欧洲肝病学会2022年7月更新的指南建议[33]，对于有吸氧需求的肝硬化合并COVID-19的患者，推荐基础药物是皮质类固醇（例如地塞米松），给药方式为口服或静脉注射地塞米松（6 mg，1次/d），疗程10 d。针对已经接受皮质类固醇治疗后病情恶化的危重症患者，可使用Janus激酶/信号转导与转录激活因子通路抑制剂（如巴瑞替尼）和白细胞介素-6受体阻断剂（如托珠单抗）中的一种。需要注意的是，使用免疫调节治疗后可能增加继发感染的风险，因此，在用药期间需密切监测有无二重感染，给药前需检测乙型肝炎病毒表面抗原和乙型肝炎病毒核心抗体，必要时进行预防性治疗。

3.2.3 抗凝及对症支持治疗

在COVID-19的早期阶段，D-二聚体和纤维蛋白原浓度增加[39]，会进一步增加肝硬化患者发生血栓的风险。在没有禁忌证的情况下，建议COVID-19住院患者使用低分子量或普通肝素进行血栓预防。其他对症治疗：发热是大多数患者感染COVID-19后的症状，短时间大量使用非甾体抗炎药，易诱发急性肝衰竭。在用药剂型方面，口服非甾体抗炎药（对乙酰氨基、布洛芬、阿司匹林）需经过肝肾代谢，但在肝硬化患者体内代谢较慢，易造成药物蓄积，增加不良反应发生的风险，建议使用退热栓剂直肠给药（如吲哚美辛栓），不经过肝脏吸收代谢，减轻、避免口服退热药给肝脏带来的二次损伤[40]。

3.2.4 肝硬化治疗

肝硬化治疗主要是病因治疗和防止肝功能恶化。全球肝硬化最常见的病因与病毒性肝炎、酒精和代谢相关脂肪性肝病有关[4]。依据美国肝病学会建议，若患者正在进行乙型肝炎、丙型肝炎、自身免疫性肝炎或原发性胆汁性胆管炎相关治疗，应当维持当前治疗[7]。自行停用核苷（酸）类似物或者直接抗病毒药物，会导致患者肝功能恶化、病情加重，诱发肝性脑病、腹水等并发症[40]。欧洲肝病学会建议未开始治疗的丙型肝炎患者，计划的DAA治疗可以推迟到COVID-19转阴后[33]。长期使用熊去氧胆酸或者免疫抑制剂治疗原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝病、肝功能异常的非酒精性脂肪性肝病患者，应维持用药，以免病情反弹，增加肝功能恶化的风险[40]。

4 小结与展望

自COVID-19发生以来，病毒毒株仍在不断变异，越来越多的证据提示，COVID-19将长期与人类共存，需要做好常态化应对的准备[41]。肝硬化作为全球第十一大死亡病因，合并COVID-19患者的肝功能异常发生率高及病死率高，临床医生需高度重视，并采取兼顾COVID-19及肝硬化相关病因的全方位治疗。在预防方面，接种新冠疫苗可降低肝硬化患者感染SARS-CoV-2风险，减少

COVID-19相关住院或病死率。因肝硬化患者对疫苗的低应答反应，推荐肝硬化患者接种第3针加强疫苗[31]。但对于失代偿期或肝衰竭患者，仍需要更多的临床数据评估疫苗安全性。在治疗方面，既往大量研究提示，小分子抗新冠病毒药物治疗能缩短病毒转阴时间，从而减少重症COVID-19及死亡风险[33]。但由于小分子药物存在潜在的肝损伤，尤其是利托那韦类药物，目前仅推荐使用莫诺拉韦和来瑞特韦，且暂缺乏肝硬化合并COVID-19患者小分子抗病毒药物治疗的Ⅲ期临床研究。期待未来可以研发出应答率更高的疫苗[42]，开展更多的抗病毒药物临床试验及真实世界研究，从而为更好地管理肝硬化合并COVID-19提供依据。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：蒋文丽负责论文构思、设计及撰写；罗磊负责论文修订、指导、质量控制及审校；杨文龙负责指导撰写文章以及文章审阅。

参考文献：

[1] COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard[EB/OL]. (2024-11-23)[2025-02-25]. https://data.who.int/dashboards/covid19/cases.

[2] ALKHATIB M, SALPINI R, CARIOTI L, et al. Update on SARS-CoV-2 *Omicron* variant of concern and its peculiar mutational profile[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e02732-21. DOI: 10.1128/spectrum.02732-21.

[3] Chinese Center for Disease Control and Prevention. National COVID-19 infection situation (January 2025)[EB/OL]. (2025-02-13)[2025-02-25]. https: //www. chinacdc. cn/jksj/xgbdyq/202502/t20250213_304257.html.
中国疾病预防控制中心. 全国新型冠状病毒感染疫情情况(2025年1月)[EB/OL]. (2025-02-13)[2025-02-25]. https: //www. chinacdc. cn/jksj/xgbdyq/202502/t20250213_304257.html.

[4] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.

[5] ASRANI SK, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.

[6] IAVARONE M, D'AMBROSIO R, SORIA A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19[J]. J Hepatol, 2020, 73(5): 1063-1071. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.001.

[7] American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD expert panel consensus statement: COVID-19 clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers[EB/OL]. (2022-10-06)[2025-02-25]. https: //www. aasld. org/sites/default/files/2022-10/AASLD%20COVID-19%20Guidance%20Document%2010.06.2022F.pdf

[8] GE J, PLETCHER MJ, LAI JC. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease and cirrhosis: A national COVID cohort collaborative study[J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1487-1501. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.010.

[9] RABAAN AA, SMAJLOVIĆ S, TOMBULOGLU H, et al. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review[J]. Biomol Biomed, 2023, 23(1): 37-52. DOI: 10.17305/bjbms.2022.7762.

[10] KUKLA M, SKONIECZNA-ŻYDECKA K, KOTFIS K, et al. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury-systematic review of the existing literature[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1420. DOI: 10.3390/jcm9-051420.

[11] PAZGAN-SIMON M, SERAFIŃSKA S, KUKLA M, et al. Liver injury in patients with COVID-19 without underlying liver disease[J]. J Clin Med, 2022, 11(2): 308. DOI: 10.3390/jcm11020308.

[12] LUXENBURGER H, THIMME R. SARS-CoV-2 and the liver: Clinical and immunological features in chronic liver disease[J]. Gut, 2023, 72(9): 1783-1794. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329623.

[13] SARIN SK, CHOUDHURY A, LAU GK, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study)[J]. Hepatol Int, 2020, 14(5): 690-700. DOI: 10.1007/s12072-020-10072-8.

[14] MARJOT T, MOON AM, COOK JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study[J]. J Hepatol, 2021, 74(3): 567-577. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024.

[15] KUMAR P, SHARMA M, SULTHANA SF, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Exp Hepatol, 2021, 11(3): 404-406. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.12.007.

[16] MARJOT T, WEBB GJ, BARRITT AS 4th, et al. COVID-19 and liver disease: Mechanistic and clinical perspectives[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(5): 348-364. DOI: 10.1038/s41575-021-00426-4.

[17] ZANG CX, HOU Y, SCHENCK EJ, et al. Identification of risk factors of Long COVID and predictive modeling in the RECOVER EHR cohorts[J]. Commun Med (Lond), 2024, 4(1): 130. DOI: 10.1038/s43856-024-00549-0.

[18] SATAPATHY SK, ROTH NC, KVASNOVSKY C, et al. Risk factors and outcomes for acute-on-chronic liver failure in COVID-19: A large multicenter observational cohort study[J]. Hepatol Int, 2021, 15(3): 766-779. DOI: 10.1007/s12072-021-10181-y.

[19] HIPPISLEY-COX J, COUPLAND CA, MEHTA N, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: National prospective cohort study[J]. BMJ, 2021, 374: n2244. DOI: 10.1136/bmj.n2244.

[20] KULKARNI AV, METAGE CS, GORA BA, et al. SARS-CoV-2 *Omicron* variant infection was associated with higher morbidity in patients with cirrhosis[J]. Gut, 2023, 72(10): 1995-1996. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328451.

[21] GE J, FAR AT, DIGITALE JC, et al. Decreasing case fatality rates for patients with cirrhosis infected with SARS-CoV-2: A national COVID cohort collaborative study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2025, 23(4): 591-601. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.028.

[22] MENDIZABAL M, RIDRUEJO E, PIÑERO F, et al. Comparison of different prognostic scores for patients with cirrhosis hospitalized with SARS-CoV-2 infection[J]. Ann Hepatol, 2021, 25: 100350. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100350.

[23] AI JW, WANG JT, LIU DX, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in patients with chronic liver diseases (CHESS-NMCID 2101): A multicenter study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(7): 1516-1524. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.022.

[24] GE J, DIGITALE JC, PLETCHER MJ, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infection outcomes in vaccinated patients with chronic liver disease and cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative study[J]. Hepatology, 2023, 77(3): 834-850. DOI: 10.1002/hep.32780.

[25] JOHN BV, DENG YY, SCHEINBERG A, et al. Association of BNT162b2 mRNA and mRNA-1273 vaccines with COVID-19 infection and hospitalization among patients with cirrhosis[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181(10): 1306-1314. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4325.

[26] SIMÃO AL, SANTOS PALMA C, IZQUIERDO-SANCHEZ L, et al. Cirrhosis is associated with lower serological responses to COVID-19 vaccines in patients with chronic liver disease[J]. JHEP Rep, 2023, 5(5): 100697. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100697.

[27] AL-DURY S, WAERN J, WALDENSTRÖM J, et al. Impaired SARS-CoV-2-specific T-cell reactivity in patients with cirrhosis following

mRNA COVID-19 vaccination[J]. JHEP Rep, 2022, 4(7): 100496. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100496.
[28] BASHO K, ZOLDAN K, SCHULTHEISS M, et al. IL-2 contributes to cirrhosis-associated immune dysfunction by impairing follicular T helper cells in advanced cirrhosis[J]. J Hepatol, 2021, 74(3): 649-660. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.012.
[29] CHEN ZW, ZHANG YZ, SONG R, et al. Waning humoral immune responses to inactivated SARS-CoV-2 vaccines in patients with severe liver disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 174. DOI: 10.1038/s41392-022-01032-9.
[30] JOHN BV, BASTAICH DR, FERREIRA RD, et al. COVID-19 vaccine effectiveness and community prevalence of Alpha, Delta and *Omicron* variants in patients with cirrhosis[J]. Gut, 2023, 72(9): 1800-1802. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327799.
[31] CDC. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines in the United States[EB/OL]. (2024-07-28)[2025-02-25]. https: //www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html.
[32] Experts' recommendations on vaccination against novel coronavirus in adults with special health conditions. Advice from novel coronavirus vaccination experts for adults with special health conditions[J]. Shanghai Med J, 2023, 46(6): 345-358. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2023.06.001.
特殊健康状况成人新型冠状病毒疫苗接种专家建议编写组. 特殊健康状况成人新型冠状病毒疫苗接种专家建议[J]. 上海医学, 2023, 46(6): 345-358. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2023.06.001.
[33] 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]. J Hepatol, 2022, 77(4): 1161-1197. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.008.
[34] HSU WH, SHIAU BW, LIU TH, et al. Clinical effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir in the treatment of COVID-19 in patients with cirrhosis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2023, 21(10): 1143-1151. DOI: 10.1080/14787210.2023.2267846.
[35] ZHAN YQ, LIN ZS, LIANG JY, et al. Leritrelvir for the treatment of mild or moderate COVID-19 without co-administered ritonavir: A multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. EClinicalMedicine, 2023, 67: 102359. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102359.
[36] LI CY, MAI JJ, WU M, et al. Single-dose tolerability and pharmacokinetics of leritrelvir in Chinese patients with hepatic impairment and healthy matched controls[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2025, 69(2): e0137724. DOI: 10.1128/aac.01377-24.
[37] HUANG HP, CHEN QX, YU T, et al. Safety analysis of azivudine tablets in the treatment of coronavirus disease 2019[J]. Adverse Drug React J, 2023, 25(1): 17-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220928-00881.
黄红萍, 陈清心, 于阗, 等. 阿兹夫定片治疗新型冠状病毒感染的安全性分析[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(1): 17-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220928-00881.
[38] SHEN YZ, AI JW, LIN N, et al. An open, prospective cohort study of VV116 in Chinese participants infected with SARS-CoV-2 *Omicron* variants[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 1518-1523. DOI: 10.1080/22221751.2022.2078230.
[39] ERICKSON R, HUANG C, ALLEN C, et al. SARS-CoV-2 infection of human lung epithelial cells induces TMPRSS-mediated acute fibrin deposition[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6380. DOI: 10.1038/s41467-023-42140-6.
[40] LI Z, GAO FB, WU YY, et al. An excerpt of WGO guidance for the care of patients with COVID-19 and liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(3): 554-555. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.010.
李喆, 高方博, 吴艳艳, 等.《世界胃肠病组织指导意见: COVID-19和肝病患者的照护》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 554-555. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.010.
[41] MORENS DM, TAUBENBERGER JK, FAUCI AS. Universal coronavirus vaccines: An urgent need[J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 297-299. DOI: 10.1056/nejmp2118468.
[42] ZHAO CY, CAI GN, JIANG S, et al. Broad-spectrum coronavirus neutralization induced by hetero RBD-Fc protein vaccine[J]. J Med Virol, 2024, 96(9): e29917. DOI: 10.1002/jmv.29917.

收稿日期：2025-04-01；**录用日期：**2025-05-13
本文编辑：王莹

引证本文：JIANG WL, YANG WL, LUO L. Clinical features and management of liver cirrhosis comorbid with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 203-208.
蒋文丽, 杨文龙, 罗磊. 肝硬化合并新型冠状病毒感染的临床特征和管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 203-208.

·致谢·

本期审稿专家
Current reviewers

丁 红　于红卫　王贞彪　王春妍　王晓东　王晓明　毛德文　孔媛媛　邓宝成　叶卫江　申丽娟
付 娜　丛 敏　宁 波　朱方石　朱 萱　任志刚　向晓星　刘 丽　刘序友　刘 峰　池晓玲
祁兴顺　许翠萍　孙长宇　孙克伟　苏海滨　李文辉　李忠廉　李建军　李 威　李 海　李 萍
李婉玉　李 越　李 璐　杨长青　杨志云　杨 辉　何 松　辛永宁　张 亮　陆忠华　陈延平
林潮双　罗 燕　罗薛峰　郑素军　赵 鸿　胡爱荣　钟伏弟　钟碧慧　姜天俊　姚定康　秦建平
徐洪雨　高沿航　韩红梅　鲁玉辉　谢琴秀　福军亮　谭善忠　霍继荣　魏红山