

洛匹那韦利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎致转氨酶升高 3 例分析

邱新野，朱晓虹

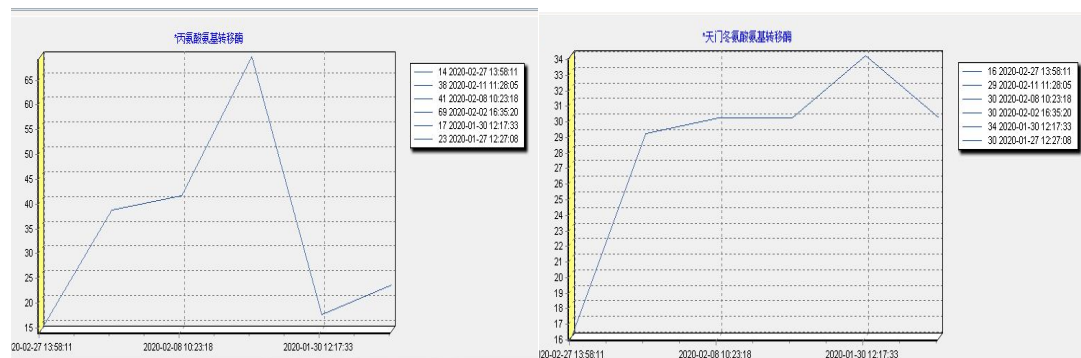
首都医科大学附属北京佑安医院药学部，北京 100069

自 2019 年 12 月首例新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19) 患者在武汉确诊以来，COVID-19 在我国及全世界范围内快速爆发[1]。国家卫生与健康委员会针对疫情防治发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行 第七版》[2]，推荐可试用治疗严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的洛匹那韦/利托那韦 (LPV/r) 用于 COVID-19 的治疗。但临床使用该药治疗 COVID-19 经验及资料非常有限，且存在一定的风险。本文汇总我院 2020 年 1 月至 3 月使用 LPV/r 治疗 COVID-19 发生转氨酶升高不良反应 3 例，并做出分析，提高用药安全。

1 病例资料

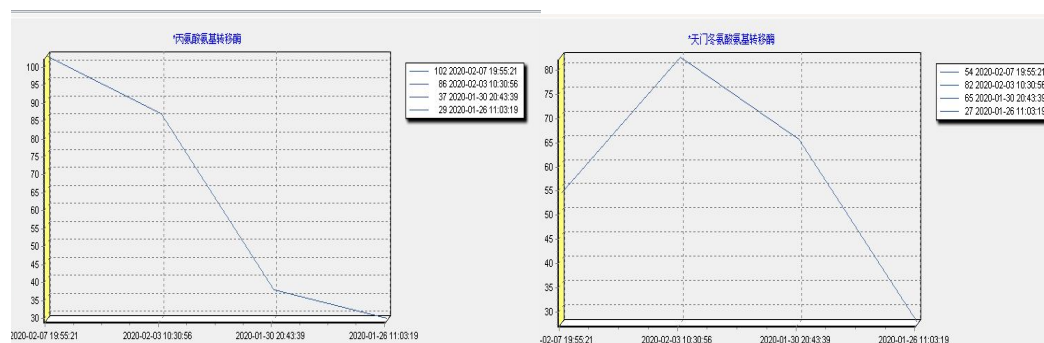
病例 1：男，76 岁。患者儿子 2020-1-10 从武汉返京，与患者密切接触。患者 1-21 出现发热，胸闷，胸部 CT 提示双肺散在斑片状磨玻璃密度影，大兴区 CDC 1-25 痰及咽拭子新型冠状病毒核酸回报阳性，1-26 北京市 CDC 确证阳性。体温：37.7℃，心率：84 次/分，血压 116/69mmHg。诊断：新型冠状病毒肺炎。入院实验室检查：丙氨酸氨基转移酶 (ALT)：23U/L，天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)：30U/L，既往无肝病基础。入院第 2 日 (1-27) 口服洛匹那韦利托那韦片 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 生产；生产批号：1109539) 治疗，每次 2 片，每日 2 次。使用 LPV/r 治疗第 3 日 (1-30)，患者复咳嗽，伴有轻度喘憋，实验室检查：ALT：17U/L，AST：34。使用 LPV/r 治疗第 7 日 (2-3)，患者仍有间断咳嗽，面罩吸氧，自觉无明显憋气。新型冠状病毒糖核酸检测：阳性。实验室检查：ALT：69U/L，AST：30 U/L。患者出现肝功能异常，鉴于患者目前病情平稳，且未联合使用其他药物，高度怀疑为使用

LPV/r 引起转氨酶升高。随即停用 LPV/r，未给予其他特殊处理。停用 LPV/r 第 5 日（2-8），复查患者 ALT：41U/L，AST：30U/L，恢复至正常范围内。停用 LPV/r 第 8 日（2-11），患者间断咳嗽，症状好转，病情平稳，复查 ALT：38U/L，AST：29U/L。新型冠状病毒核酸检测：阴性。经专家讨论，患者符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》出院标准，解除隔离。

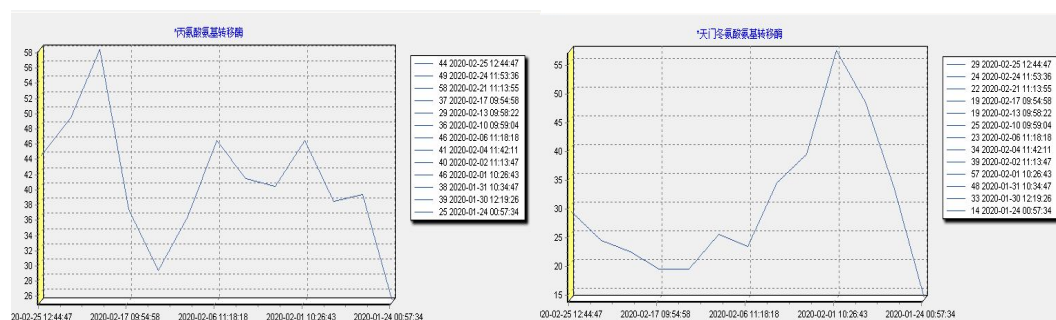


病例 2：男，43 岁。患者 2020-1-20 在湖北鄂州出差，1-22 自武汉天河机场返京。患者于 2020-1-23 出现发热，体温 38.4℃，偶有干咳，无明显气促、呼吸困难等，自服退热药物，连花清瘟颗粒。CT 提示双肺炎症。1-24 北京市 CDC 新型冠状病毒核酸回报阳性。诊断：新型冠状病毒肺炎。既往无肝病基础。入院当日（1-25）口服洛匹那韦利托那韦片（AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 生产；生产批号：1109539）治疗，每次 2 片，每日 2 次，合用连花清瘟颗粒。实验室检查：丙氨酸氨基转移酶（ALT）：29U/L，天门冬氨酸氨基转移酶（AST）：27U/L。使用 LPV/r 治疗第 5 日（1-30），患者间断发热，发热最高 39℃，当日自备布洛芬退热治疗，实验室检查：ALT：37U/L，AST：65U/L。患者出现肝功能异常，怀疑为 LPV/r 引起，随即停用 LPV/r，继续使用连花清瘟颗粒治疗。鉴于患者目前病情平稳，转氨酶仅轻度异常，未给予特殊处理。停用 LPV/r 治疗第 4 日（2-3），肺 CT 复查结果示：双肺内见散在磨玻璃密度灶及斑片状高密度影，部分病灶呈索条样改变。复查患者 ALT：86U/L，AST：82U/L，肝功能异常较前进展，当日给予患者甘草酸二铵肠溶胶囊治疗。患者体温最高 38.3℃，无畏寒寒战。新型冠状病毒核酸检测：阴性。停用 LPV/r 治疗第 8 日（2-7），复查 ALT：102U/L，AST：54U/L，AST 较前轻度降低。患者未再发热，体温正常，无特殊不适。新型冠状病毒核酸检测：阴性。

建议患者继续住院接受保肝治疗，患者拒绝，经专家讨论，患者符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》出院标准，解除隔离，出院后继续服用甘草酸二铵肠溶胶囊治疗，1个月后复查肝功能。



病例 3：男，65 岁。患者 2020-1-21 从武汉探亲后乘飞机回北京后，出现发热，最高体温 37.8℃，伴有咳嗽，咳痰，无畏寒寒颤，无心悸胸闷。1-24 就诊我院检查新型冠状病毒核酸阳性，确诊新型冠状病毒肺炎。入院当日（1-24）口服洛匹那韦利托那韦片（AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 生产；生产批号：1109539）治疗，每次 2 片，每日 2 次，合用连花清瘟颗粒、厄贝沙坦片。实验室检查：丙氨酸氨基转移酶（ALT）：14U/L，天门冬氨酸氨基转移酶（AST）：25U/L。使用 LPV/r 治疗第 7 日（2-1），患者体温 38.6℃，仍有喘憋，实验室检查：ALT：46U/L，AST：51U/L。患者出现肝功能异常，怀疑为药物引起，患者目前使用连花清瘟颗粒、厄贝沙坦片及 LPV/r 治疗，考虑为 LPV/r 引起转氨酶升高可能性大，当日停用 LPV/r，继续使用连花清瘟颗粒、厄贝沙坦片治疗。停用 LPV/r 治疗第 4 日（2-4），复查患者 ALT：41U/L，AST：34U/L，较前轻度降低。停用 LPV/r 治疗第 13 日（2-13），复查 ALT：29U/L，AST：19U/L，恢复至正常水平，患者未再发热。经专家讨论，患者符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》出院标准，解除隔离。



2 讨论

LPV/r 是治疗 HIV 感染的一线药物，在 2003 年爆发的重症急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS）疫情中，HKU/UCH SARS 研究组的研究显示，利巴韦林和洛匹那韦在体外显示了抑制 SARS 冠状病毒（SARS-CoV）的作用[3]。SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 都属于 β 冠状病毒[4]，SARS-CoV-2 属于 2B 亚组，这与 SARS-CoV 不同[5,6]。全基因组测序的结果显示，SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 虽然不属于相同的冠状病毒家族，但两者 80%左右的核酸是相同的[6,7]，因此，研究者推测对 SARS-CoV 的核衣壳的蛋白的抗体很有可能也会识别 SARS-CoV-2[5]。2020 年 1 月 23 日，被确诊 COVID-19 的北京大学第一医院呼吸和危重症医学科主任王广发接受媒体采访时表示，LPV/r 对他有效，服用后一天体温就好转。2020 年 2 月 3 日，泰国 Rajavith 医院 Kriangsak Atipornwanic 医生对媒体表示使用 LPV/r 合并磷酸奥司他韦改善了多名住院 COVID-19 患者的临床症状[8]。

目前诊疗方案中推荐 LPV/r 一次 400/100mg，一天 2 次。该方案为说明书中推荐用于治疗艾滋病的首选药物之一。从安全性角度分析，药品说明书中明确 HIV 感染者和健康人之间的药动学无明显差异，但 COVID-19 患者药动学是否会发生变化，尚无数据。洛匹那韦是一种 HIV-1 和 HIV-2 的蛋白酶的抑制剂，接近全部由肝脏 CYP3A 代谢。利托那韦抑制肝脏 CYP3A 减少洛匹那韦的代谢，提高洛匹那韦的血药浓度，达到有效的抗病毒作用。由于肝脏是代谢和消除洛匹那韦的主要器官。在轻、中度肝功能不全患者中洛匹那韦浓度会有 30%的增加，可能会增加肝脏不良反应发生风险，因此需谨慎使用 LPV/r，在使用前应进行肝功能检测，并在使用期间加强监测肝功能各项指标。在严重肝功能不全患者使用的数据尚缺乏，因此不建议用于严重肝功能不全的患者[9]。尤其目前 LPV/r 缺乏用于 COVID-19 的安全性经验。因此，对于使用该药的 COVID-19 患者，应密切监测其用药安全性。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行 第六版》中同样建议注意监测洛匹那韦利托那韦的不良反应，如恶心、呕吐及肝功能异常等。

我院目前使用 LPV/r 治疗 COVID-19 的患者共 11 例，3 例患者发生转氨酶升高，不良反应发生率高达 27.27%，与黄晓婕等[10]报道的 LPV/r 在 HIV 感染患者中肝功能异常发生率有一定差异，但也考虑到目前使用 LPV/r 治疗 COVID-19 患者较少引起数据偏移。COVID-19 患者使用 LPV/r 肝功能异常发生率较高可能与 SARS-CoV-2 治病机制相关，2020 年 2 月 3 日，复旦大学生物医学研究院蓝斐、樊嘉等教授在 bioRxiv 在线发文[11]，SARS-CoV-2 可直接与血管紧张素转换酶 2（ACE2）阳性胆管细胞结合，引起患者肝功能异常。我院全部 COVID-19 患者进行统计，在排除肝病基础患者的前提下，因 COVID-19 引起肝功能异常的发生率约为 48%。与 Chan[12]等关于 2003 年非典型性肺炎（Severe acute respiratory syndrome，SARS）患者发生肝功能异常的研究结果相似。COVID-19 患者本身为发生肝功能异常的高危人群，因此，联合使用 LPV/r 肝功能异常的发生率明显高于 HIV 感染患者。我院使用 LPV/r 发生转氨酶升高的患者，全部为使用该药治疗 1 周后出现，所有患者均为转氨酶轻度异常，停药后未给予患者特殊处理，部分患者转氨酶也可恢复至正常。由于 3 例患者无基础肝病，且入院治疗期间合并用药简单，因此肝功能恢复较为理想。在更新的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行 第六版》中，也建议 LPV/r 治疗疗程不超过 10 天，COVID-19 患者短疗程较治疗可明显减少 LPV/r 相关不良反应的发生。

对于合并用药较复杂的患者，由于 LPV/r 经 CYP3A 代谢及影响其酶活性的药物种类繁多，因此在使用时，应格外关注与其他药物的潜在相互作用，必要时可采用血药浓度检测进行剂量调整，减少药物不良反应的发生，尤其是对于重型、危重型 COVID-19 患者，老年人及肝肾功能不全 COVID-19 患者，更应给予特别关注。

参考文献

- [1] Liu Shao HG-f, DU Jie, Wang Dong. Pharmaceutical emergency guarantee difficulties and countermeasures for the prevention and control of outbreak of Novel

- Coronavirus Pneumonia (NCP) [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40 (3) : 243-49.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Protocol for the diagnosis and treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (7th edition) (新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行第七版) . 2020. 03. 03
- [3] Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*.2004, 59(3):252–256.
- [4] Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J] [published online ahead of print, 2020 Jan 14]. *Int J Infect Dis*. 2020:91:264–266.
- [5] Yong-Zhen Zhang. Novel 2019 Coronavirus Genome. *Virological.org*.2020.01.10
- [6] Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV [J]. *Viruses*. 2020:12 (2):E135. Published 2020 Jan 24.
- [7] Rambaut A. Preliminary phylogenetic analysis of 11 nCoV-2019 Genomes, *Virological.org* .2020-01-19.
- [8] Offord C. Combining the medications improved conditions in patients with severe 2019-nCoV infections, say doctors in Thailand. *The Scientist*. 2020.02.03
- [9] Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [EB/OL]. 2016. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Recommendations.pdf
- [10]黄晓婕, 杨小东, 周怡宏,等. 洛匹那韦/利托那韦在艾滋病成人经治病人中的临床应用进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2017(09):99-102+110.
- [11] Chai x, Hu L. Zhang Y.et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection [J]. *bioRxiv*, (2020-02-15) [2020-01-13] . <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1.full.pdf>
- [12] Chan HL, Kwan AC, To KF, et al. Clinical significance of hepatic derangement in severe acute respiratory syndrome [J]. *World J Gastroenterol*. 2005, 11 (14):2148–2153.