

Ảnh hưởng của COVID-19 lên diễn tiến bệnh Gan

Theo Miguel Angel Martinez , and Sandra Franco

I Tổng quát :

Hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng do coronavirus-2 (SARS-CoV-2) là một loại coronavirus mới gây ra bệnh do coronavirus 19 (COVID-19), đã lây nhiễm cho hàng triệu người trên toàn thế giới chỉ trong vài tháng. Một số ít, nhưng đáng kể, những người bị nhiễm bệnh cần phải nhập viện và chăm sóc đặc biệt. Ngay từ khi bắt đầu xảy ra đại dịch vì rút mới này, rõ ràng những người béo phì và / hoặc tiểu đường có tiên lượng xấu về sự tiến triển của COVID-19, cho thấy rõ ràng mối liên quan giữa bệnh gan và COVID-19 nghiêm trọng. Bởi vì bệnh gan mãn tính (CLD) có liên quan đến rối loạn điều hòa miễn dịch và viêm, không có gì ngạc nhiên khi bệnh nhân CLD có thể có nguy cơ bị các kết cục bất lợi cao hơn sau khi nhiễm SARS-CoV-2. Dữ liệu COVID-19 ban đầu cũng chỉ ra rằng những người khỏe mạnh bị nhiễm có các xét nghiệm chức năng gan bất thường, cho thấy có thể có tác động trực tiếp của SARS-CoV-2 đến tổn thương gan. Ở đây chúng tôi cho thấy COVID-19 ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của gan và làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở những người mắc bệnh CLD nền. (*Hepatology Communications* 2021; 0: 1-13)

Hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng trong đại dịch coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nhấn mạnh tầm quan trọng của một phản ứng miễn dịch hiệu quả trên vật chủ. ⁽¹⁾ SARS-CoV-2 gây ra bệnh coronavirus 2019 (COVID-19), có thể liên quan đến một số các triệu chứng đa dạng, bao gồm rối loạn điều hòa miễn dịch và cơn bão cytokine. Trong COVID-19, nồng độ cytokine tăng cao có liên quan đến tổn thương phổi và suy đa cơ quan, ⁽²⁾ và cơn bão cytokine nghiêm trọng hơn có thể góp phần gây bệnh sinh COVID-19. ^(3,4) Cytokine tăng cao ở bệnh nhân COVID-19 bao gồm interleukin (IL) -1 β , interleukin-6, interferon (IFN) - γ sản xuất protein 10, yếu tố hoại tử khối u (TNF), IFN- γ , protein viêm đại thực bào 1 α và 1 β , và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. ⁽⁵⁾ Đặc biệt, mức IL-6 cao có liên quan đến mức độ nghiêm trọng và tử vong của COVID-19. ⁽⁶⁾ Mặc dù bệnh nhân mắc COVID-19 có các phản ứng miễn dịch rất thay đổi và các triệu chứng liên quan đến miễn dịch, những người không thể kiểm soát sự sao chép của SARS-CoV-2 có nhiều khả năng bị rối loạn điều hòa miễn dịch liên quan đến bệnh sinh (Hình 1).

Ngoài ra còn có đại dịch béo phì trên toàn thế giới đang diễn ra dẫn đến tình trạng kháng insulin, tiểu đường và bệnh gan mãn tính (CLD), trở thành gánh nặng sức khỏe cộng đồng lớn. ^(7,8) CLD thường gặp nhất do viêm gan B và C mãn tính, bệnh gan liên quan rượu (ALD) và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). CLD có thể tiến triển thành viêm (viêm gan nhiễm mỡ không do rượu [NASH]), xơ hóa, và cuối cùng là xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) như những bệnh ở giai đoạn cuối. Xơ gan, viêm gan siêu vi và HCC gây ra khoảng 2 triệu ca tử vong

mỗi năm trên toàn thế giới. ^(7,8) Tế bào gan, chủ yếu là tế bào gan, tạo thành một nguồn protein chính liên quan đến các phản ứng miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng.

Gan điều chỉnh cân bằng nội môi miễn dịch bằng cách ngăn chặn sự lây lan có hệ thống của các kháng nguyên vi sinh vật và chế độ ăn uống đến từ ruột, và thông qua việc tổng hợp các phân tử hòa tan cần thiết cho các phản ứng miễn dịch hiệu quả. ⁽⁹⁾ Do đó, tổn thương gan có thể dẫn đến khả năng giám sát miễn dịch bị tổn hại do giảm sự tổng hợp tại gan, các protein liên quan đến miễn dịch bẩm sinh và nhận dạng mô hình phân tử liên quan đến mầm bệnh.

Cả CLD và xơ gan đều được đặc trưng bởi rối loạn điều hòa miễn dịch. ⁽¹⁰⁾ CLD gây suy giảm vai trò cân bằng nội môi của gan trong phản ứng miễn dịch toàn thân. Các mô hình phân tử từ các tế bào gan bị tổn thương thúc đẩy các tế bào miễn dịch tuần hoàn gây ra viêm hệ thống, dưới dạng các tế bào miễn dịch tuần hoàn được kích hoạt và tăng nồng độ trong huyết thanh của các cytokine tiền viêm (ví dụ, TNF và IL-6). Quan trọng là, rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến gan có thể làm tăng tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng. Trong bối cảnh này, không có gì ngạc nhiên khi bệnh nhân CLD, đặc biệt là những người bị xơ gan mất bù, có nguy cơ mắc bệnh và tử vong liên quan đến COVID-19 cao hơn. ⁽¹¹⁾ Sự kết hợp giữa nhiễm trùng SARS-CoV-2 và xơ gan dường như là một bộ đôi gây chết người, có thể là do sự kết hợp của các quá trình sinh học được đặc trưng bởi rối loạn điều hòa miễn dịch (Hình 2). Điều quan trọng là, ghép gan phục hồi chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan mất bù, do đó làm giảm nguy cơ tử vong do COVID-19 đối với dân số nói chung. ⁽¹²⁾

Ngoài tác động tiên lượng xấu của CLD ở bệnh nhân COVID-19, nhiễm trùng SARS-CoV-2 cũng có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe gan ở những người khỏe mạnh trước đó. Dữ liệu lâm sàng hiện có chỉ ra rằng những bệnh nhân có COVID-19 thường có các xét nghiệm chức năng gan bất thường, chẳng hạn như aspartate transferase (AST) và alanin transferase (ALT). ⁽¹³⁾ Tuy nhiên, cơ chế tác động của COVID-19 lên chức năng gan là chưa được hiểu đầy đủ và có thể là đa yếu tố, và người ta chưa chứng minh được rõ ràng liệu SARS-CoV-2 có thể lây nhiễm tế bào gan hay không. Bởi vì tổn thương gan cấp tính hoặc ứ mật có thể phát triển trong các trường hợp nghiêm trọng của cơn bão cytokine, ^(1,14) không liên quan đến COVID-19, có thể rối loạn điều hòa miễn dịch có nguồn gốc SARS-CoV-2 có thể đóng một vai trò trong bệnh lý gan liên quan đến COVID-19.

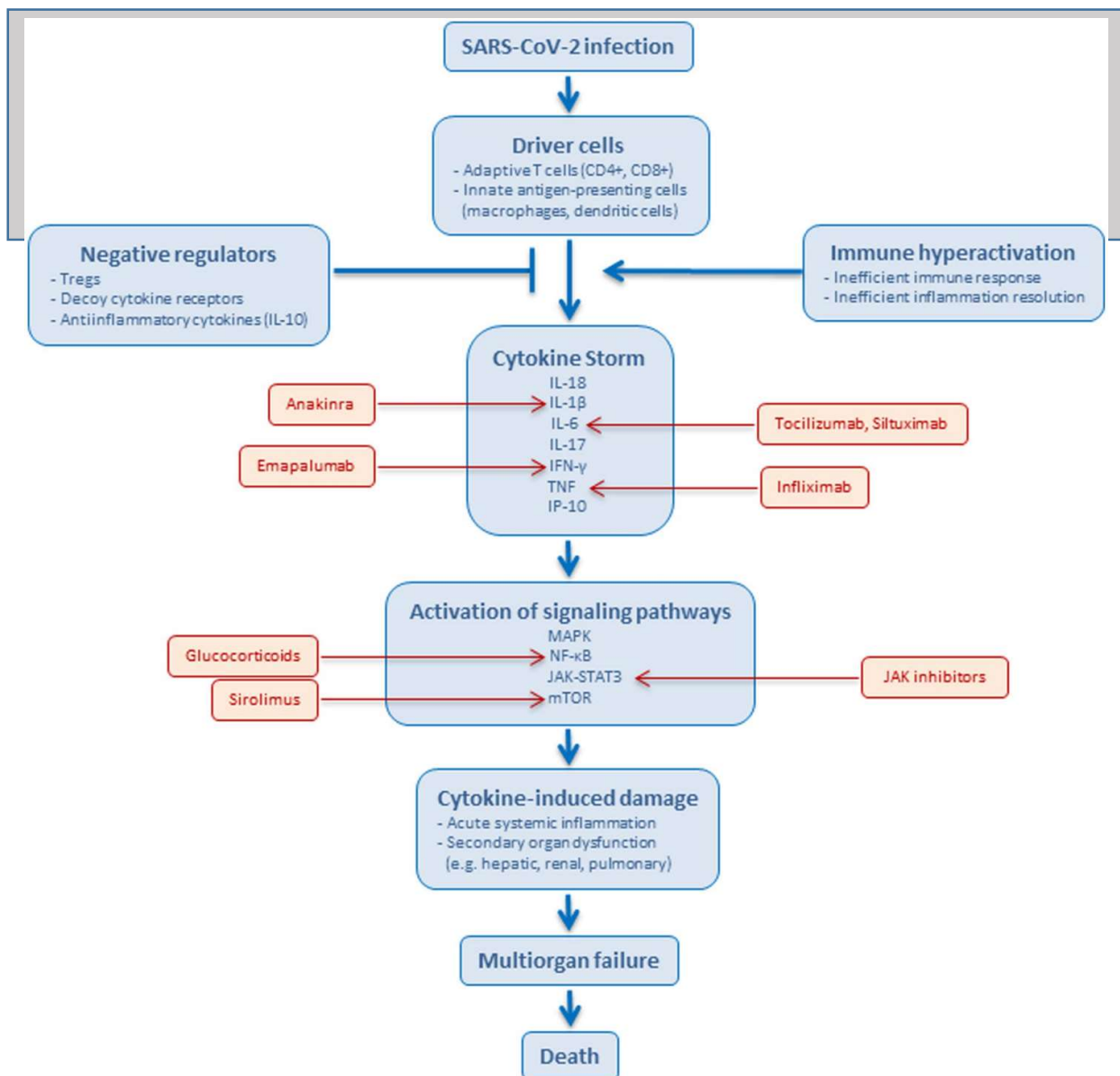
Mục đích của chúng tôi là ở đây để xem xét và thảo luận về tác động của COVID-19 đối với những người có gan khỏe mạnh cũng như những rủi ro của COVID-19 nghiêm trọng ở những bệnh nhân bị bệnh gan nhiễm mỡ, viêm gan virus, xơ gan, HCC, ALD và những người ghép gan. Hiệu quả của các liệu pháp kháng vi-rút và chống viêm COVID-19 đối với gan cũng sẽ được xem xét và xem xét kỹ lưỡng.

II. Tác động của COVID-19 ở những người có gan khỏe mạnh

Như đã đề cập trước đây, bệnh nhân có COVID-19 thường biểu hiện tăng cao các dấu hiệu liên quan đến tổn thương gan, chẳng hạn như AST, ALT, phosphatase kiềm và gamma-glutamyltransferase (GGT).^(13,15-17)

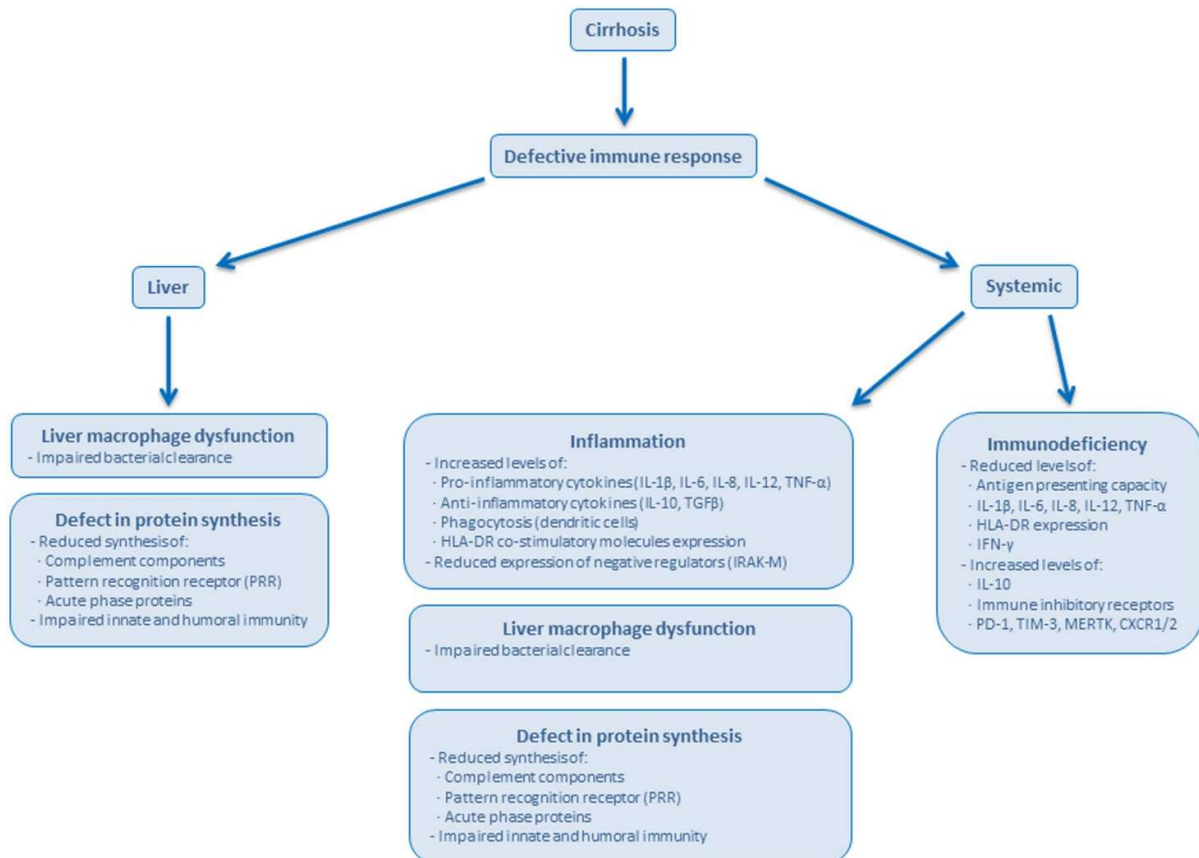
Giá trị tiên lượng của các dấu hiệu tổn thương gan tăng cao ở bệnh nhân COVID-19 vẫn còn gây tranh cãi, như được xem xét bởi Bertolini và cộng sự,⁽¹³⁾ với một số nghiên cứu cho thấy rằng giá trị AST hoặc ALT tăng cao có tương quan với tình trạng tiên lượng xấu, trong khi những người khác không tìm thấy mối liên quan với sự tiến triển hoặc tử vong của COVID-19.

Một cơ chế có thể gây ra tổn thương gan được quan sát thấy ở bệnh nhân COVID-19 là nhiễm trùng gan trực tiếp bởi SARS-CoV-2. Thụ thể tế bào chủ SARS-CoV-2 là men chuyển 2 (ACE2),⁽¹⁸⁾ và sự xâm nhập tế bào SARS-CoV-2 cũng liên quan đến protease serine xuyên màng 2. (TMPRSS2).⁽¹⁸⁾



HÌNH 1. Đặc điểm sinh lý bệnh của nhiễm trùng SARS-CoV-2. Sau khi nhiễm SARS-CoV-2, cơn bão cytokine có thể xảy ra do nhận dạng mầm bệnh không thích hợp hoặc không hiệu quả, với sự lẫn tránh miễn dịch tạo ra phản ứng không thích hợp, bao gồm phản ứng tác động phóng đại, sản xuất cytokine và / hoặc không trở lại cân bằng nội môi. Các con đường được mô tả dựa trên một báo cáo của Fajgenbaum và June. (1) Ví dụ về các loại thuốc có thể ức chế các con đường truyền tín hiệu được hiển thị bằng màu đỏ. Các từ viết tắt: JAK-STAT3: Janus kinase-đầu dò tín hiệu và chất kích hoạt phiên mã 3; MAPK, proteinkinase hoạt hóa mitogen; mTOR, mục tiêu của rapamycin trên động vật có vú; NF-κB, yếu tố hạt nhân kappa B; Treg, tế bào T điều hòa.

Các nghiên cứu giải trình tự cho thấy biểu hiện ARN messenger ACE2 (mRNA) trong một quần thể phụ của tế bào mật, nhưng không có hoặc biểu hiện tối thiểu trong tế bào gan và không biểu hiện ở các loại tế bào gan khác.⁽¹⁹⁻²²⁾ Biểu hiện mRNA TMPRSS2 đã được tìm thấy trong một nhóm nhỏ các tế bào gan và tế bào mật.^(23,24) Protein ACE2 không được phát hiện trong tế bào gan.⁽²⁵⁾ Những phát hiện này cho thấy rằng SARS-CoV-2 không trực tiếp gây ra tổn thương tế bào gan. Điều thú vị là SARS-CoV-2 có thể tái tạo trong dòng tế bào HCC Huh-7.⁽²⁶⁾ Ngoài ra, các hạt SARS CoV-2 không có túi bọc màng đã được phát hiện trong tế bào chất của tế bào gan từ 2 bệnh nhân có COVID-19 có các dấu ấn tổn thương gan tăng cao⁽²⁷⁾



Hình. 2. Đặc điểm suy giảm miễn dịch thường thấy ở bệnh nhân xơ gan. Xơ gan phá vỡ cấu trúc gan và tổ chức tế bào, giảm khả năng tổng hợp protein của gan. Xơ gan ảnh hưởng đến chức năng tuần hoàn và đường ruột của các tế bào miễn dịch, dẫn đến một số bất thường ảnh hưởng đến các thành phần tế bào và các chất hòa tan của phản ứng miễn dịch cả ở gan và hệ thống. ⁽¹⁰⁾ Viết tắt: CXCR1 / 2, thụ thể chemokine 1/2 ; HLA-DR, kháng nguyên bạch cầu người-DR; IRAK-M, kinase 3 liên kết với thụ thể interleukin; MERTK, c-mer proto-oncogene tyrosine kinase; PD-1, tế bào chết được lập trình-1; TGF- β , yếu tố tăng trưởng biến đổi β ; TIM-3, globulin miễn dịch tế bào T và miễn mucin- 3.

Tuy nhiên, các mẫu này không được đánh giá về sự hiện diện của RNA virus để loại trừ nguồn gốc khác của các phân tử này. ⁽²⁸⁾ Đáng chú ý, SARSCoV-2 có thể lây nhiễm mô liên quan đến ruột, ^(29,30) và một số bệnh nhân bị COVID-19 (< 15%) biểu hiện RNA virus trong máu của họ. ^(31,32) Do đó, người ta cho rằng vi rút có thể xâm nhập vào hệ thống tuần hoàn của, do đó đến gan, và các tế bào Kupffer có thể cố gắng loại bỏ vi rút và tạo ra viêm cục bộ. ⁽¹³⁾

Gan cũng có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng thiếu oxy và cơn bão cytokine sau nhiễm trùng SARS-CoV-2, có liên quan đến suy đa cơ quan ở một số bệnh nhân bị COVID-19. ^(1,33) Cơn bão cytokine cũng có thể liên quan đến đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) và giảm tiêu cầu, có thể làm trầm trọng thêm các biến chứng DIC, như được quan sát thấy trong COVID-19. ⁽³⁴⁾ Những bệnh nhân COVID-19 có biểu hiện viêm nội mô trong gan, ⁽³⁵⁾ fibrin microthrombi trong xoang gan, ^(36,37) và hoạt hóa hệ thống bổ thể. ⁽³⁸⁾ Một báo cáo đã chứng minh rằng, trái ngược với những bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ, những bệnh nhân bị viêm phổi không phải COVID-19 không cho thấy mức độ tăng của AST, ALT hoặc GGT, ⁽³⁹⁾ cho thấy rằng bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ có thể có các dấu hiệu tổn thương gan tăng cao độc lập với sự hiện diện của viêm.

Mô hình sinh hóa gan bất thường lúc nhập viện và trong quá trình bệnh ở bệnh nhân nhập viện nhiễm COVID-19 được phân tích có liên quan đến tăng men aminotransferase chiếm ưu thế AST. ⁽⁴⁰⁾ Phát hiện này gợi ý một cơ chế tổn thương gan qua trung gian đặc hiệu với virus. Kết quả này trái ngược với kết quả quan sát được ở bệnh viêm gan do vi rút, vốn thường dẫn đến tổn thương gan do ALT chiếm ưu thế. AST được tạo ra trong cơ và những bệnh nhân bị COVID-19 có dấu hiệu của chấn thương cơ. Sự gia tăng chủ yếu AST cũng liên quan đến ALD, thiếu máu cục bộ và xơ gan, cho thấy tác động của COVID-19 đối với gan. Tăng AST và GGT cũng có liên quan đến nhiễm vi-rút cúm và tổn thương qua tế bào liên quan. ⁽⁴¹⁾ Hóa sinh gan có liên quan đến mức độ nghiêm trọng và kết quả lâm sàng của COVID-19. Tuy nhiên, tác động của COVID-19 đối với một lá gan khỏe mạnh dường như không đáng kể và chỉ giới hạn ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng và suy đa cơ quan. ^(42,43)

III.Độc tính trên gan của Liệu pháp chống viêm và kháng vi-rút COVID-19

Một nguồn khác có thể gây tổn thương gan ở bệnh nhân COVID-19 là tổn thương gan do thuốc liên quan đến các liệu pháp COVID-19. Một nghiên cứu báo cáo rằng trong số những bệnh nhân có COVID-19 có dấu hiệu tổn thương gan bình thường khi nhập viện, gần một nửa đã phát triển nồng độ dấu hiệu gan bất thường sau 1 tuần sau khi nhập viện.⁽⁴⁴⁾ Điều trị bằng Lopinavir-ritonavir có liên quan đến mức tăng AST, ALT, và bilirubin⁽⁴⁵⁾; remdesivir được báo cáo là gây tăng cao AST và ALT^(46,47); và acetaminophen và hydroxychloroquine có liên quan đến các dấu hiệu gan bất thường.^(48,49) Độc tính với gan của remdesivir đã được tranh luận rộng rãi. Các thử nghiệm ngẫu nhiên đã chỉ ra rằng sự gia tăng men gan tương đương giữa các nhóm được điều trị bằng remdesivir và nhóm chứng.⁽⁴⁷⁾ Tuy nhiên, cơ sở dữ liệu báo cáo an toàn của WHO chỉ ra một tỷ lệ chênh lệch có ý nghĩa thống kê đối với tổn thương gan khi sử dụng remdesivir.⁽⁵⁰⁾ Các chất ức chế men chuyển cũng đã được khám phá là phương pháp điều trị COVID-19 có thể. Những thuốc cũng làm tăng nồng độ men gan.⁽⁴⁵⁾ Thật không may, các loại thuốc cũ được sử dụng lại dường như không có tác động đến COVID-19.⁽⁵¹⁾ Mặt khác, các chất điều hòa miễn dịch dường như là một chiến lược điều trị hiệu quả hơn để điều trị bệnh tật và tử vong do COVID-19 — với corticosteroid, chẳng hạn như dexamethasone, làm tăng đáng kể tỷ lệ sống sót và giảm tỷ lệ mắc bệnh ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19⁽⁵²⁾ và ở những bệnh nhân bị COVID-19 vừa hoặc nặng.⁽⁵³⁾ Vì corticosteroid có nguồn gốc từ quá trình chuyển hóa cholesterol, có thể can thiệp vào nhiều khía cạnh của cân bằng nội môi glucose, nên cần chú ý đến những ảnh hưởng có thể có của các hợp chất này đối với chuyển hóa gan và nhiễm mỡ gan.⁽⁵²⁾ Thật vậy, điều trị bằng corticosteroid trong COVID-19 nặng có liên quan đến tổn thương gan đáng kể.⁽⁵⁴⁾ Tocilizumab, một kháng thể đơn dòng được nhân tính hóa chống lại thụ thể IL-6, được sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp và hiện được sử dụng nhiều để chống lại tổn thương qua trung gian cytokine trong COVID-19 nghiêm trọng, cũng được biết là gây tăng ALT đáng kể.⁽⁵⁵⁾ Nghiên cứu hồi cứu này báo cáo rằng nhóm tocilizumab có mức tăng ALT cao hơn đáng kể.⁽⁵⁵⁾ Cuối cùng, thuốc kháng sinh, là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của tổn thương gan do thuốc, cũng có thể góp phần gây tổn thương gan ở bệnh nhân COVID-19.

Gần đây, một nghiên cứu hồi cứu khác bao gồm 1.040 bệnh nhân mắc COVID-19 đã phát hiện thấy mức ALT / AST tăng cao ở 22,6% số người tham gia nghiên cứu.⁽⁵⁶⁾ Trong nhóm này, việc sử dụng lopinavir – ritonavir, có hoặc không có ribavirin, IFN- β và / hoặc corticosteroid, có liên quan độc lập với tăng ALT / AST. Thuốc kháng virus SARS-CoV-2 đặc hiệu mới hiện đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng 3 (ví dụ: molnupiravir),⁽⁵⁷⁾ và chúng có thể sớm đưa vào phòng khám. Các nghiên cứu trong tương lai sẽ có giá trị tiên hành xác định những ảnh hưởng có thể có của các loại thuốc SARS-CoV-2 mới đối với chức năng gan ở bệnh nhân COVID-19. Cụ thể, các cá nhân bị CLD có thể được đưa vào các nghiên cứu này. Favipiravir là một chất ức chế phổ rộng đường uống của RNA polymerase phụ thuộc vào RNA của virus được phê duyệt để điều trị bệnh cúm ở Nhật Bản và cho thấy một tác dụng khiêm tốn đối với COVID-19.⁽⁵⁸⁾ Favipiravir dường như được dung nạp tốt.⁽⁵⁸⁾ Tuy nhiên,

một trường hợp tổn thương gan do ứ mật gây ra bởi favipiravir đã được mô tả ở một cá nhân bị tổn thương gan trước đó do ALD. Báo cáo trường hợp favipiravir này cho thấy sự liên quan của CLD cơ sở đối với các liệu pháp kháng vi-rút trong tương lai.

IV. Tiến triển gan nhiễm mỡ và COVID-19

Tỷ lệ phổ biến NAFLD và NASH trên toàn thế giới cao, ảnh hưởng đến khoảng 25% dân số toàn cầu, khiến NAFLD / NASH trùng lặp với COVID-19 là điều không thể tránh khỏi. NAFLD có liên quan đến béo phì và các rối loạn chuyển hóa liên quan đến lối sống khác (ví dụ, bệnh tiểu đường loại 2). Kể từ khi bắt đầu đại dịch COVID-19, béo phì và tiểu đường có liên quan đến tiên lượng bệnh xấu. ^(17,59) Mức độ tăng của men gan AST / ALT ($\geq 2 \times$ giới hạn trên của bình thường [tức là 80 U / L]) là phổ biến và có liên quan độc lập với kết quả lâm sàng bất lợi ở những bệnh nhân bị COVID-19. ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ Trong một nghiên cứu, tăng AST / ALT được quan sát thấy ở 235 bệnh nhân được phân loại là có COVID-19 nặng. ⁽⁵⁶⁾ Một nghiên cứu khác bao gồm 31.461 người lớn mắc COVID-19, và phát hiện ra rằng bệnh gan vừa / nặng có liên quan đáng kể đến tử vong (tỷ lệ chênh lệch [OR], 2,62; khoảng tin cậy 95% [CI], 1,53 đến 4,47). ⁽⁶³⁾ Trong một cuộc điều tra tương tự trên 2.780 bệnh nhân mắc COVID-19, bệnh gan lại có liên quan đáng kể đến tỷ lệ tử vong (OR, 2,8 ; KTC 95%, 1,9 đến 4,0). ⁽⁶⁴⁾ So với bệnh nhân không có NAFLD, bệnh nhân NAFLD được báo cáo có nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn (6,6% so với 44,7%), khả năng chức năng gan bất thường cao hơn từ khi nhập viện đến khi xuất viện (70% so với 11,1%) và lâu hơn thời gian phát tán của virus ($17,5 \pm 5,2$ ngày so với $12,1 \pm 4,4$ ngày). ⁽⁶⁵⁾ Như vậy, tỷ lệ nhiễm NAFLD cao trên toàn cầu cho thấy một phần lớn dân số có nguy cơ mắc COVID-19 nặng.

Bởi vì tiên lượng của NAFLD được xác định dựa trên mức độ nghiêm trọng của xơ hóa gan, người ta đã xem xét rằng bệnh nhân NAFLD có điểm xơ hóa gan không xâm lấn cao hơn có thể có nguy cơ mắc COVID-19 nặng hơn. Thật vậy, nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân NAFLD đã được chẩn đoán nhiễm mỡ gan dựa trên chụp cắt lớp vi tính (OR, 4,32; KTC 95%, 1,94 đến 9,59) hoặc bị xơ hóa trung gian hoặc cao-4 (Chỉ số FIB-4) (OR, 5,73; KTC 95%, 1,84 đến 17,9), bất kể bệnh kèm theo chuyển hóa. ^(66,67) So với bệnh nhân NAFLD có điểm FIB-4 thấp hoặc cá nhân không có NAFLD, bệnh nhân NAFLD có trung gian hoặc điểm FIB-4 cao có nhiều khả năng là người già và béo phì; mắc bệnh tiểu đường, men gan cao hơn và CRP cao hơn; và thể hiện mức độ thấp hơn của tế bào lympho, tiểu cầu, chất béo trung tính, và cholesterol lipoprotein mật độ cao. ^(7,8) Hơn nữa, ở những bệnh nhân có COVID-19, nhu cầu thở máy có liên quan độc lập với béo phì (OR 4,5), đái tháo đường (OR 2,55) và FIB-4 $\geq 2,67$ (OR 3,09), và FIB-4 $\geq 2,67$ cũng liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong trong 30 ngày (OR, 8,4; KTC 95%, 2,23 đến 31,7). ⁽⁶⁸⁾

Mối liên quan giữa NAFLD / NASH và một đợt COVID-19 nghiêm trọng cho thấy khả năng điểm số nguy cơ di truyền cho NAFLD, dựa trên tác động có trọng số của các biến thể nguy cơ trong PNPLA3 (miền phospholipase giống patatin - 3) - TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) –MBOAT7 (protein chứa miền O-acyltransferase 7 liên kết màng) –GCKR (chất điều hòa glucokinase) trên chất béo gan trong dân số nói chung, ⁽⁶⁹⁾ có thể ảnh hưởng đến nguy cơ COVID-19. ⁽⁷⁰⁾ Trong một phân tích 1.460 cá nhân, trong đó 526 người dương tính và 934 người âm tính với SARS-CoV-2, điểm số nguy cơ di truyền cho NAFLD không liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc COVID-19. Tuy nhiên, cuộc điều tra này cho thấy xu hướng bảo vệ chống lại COVID-19 được tạo ra bởi đa hình nucleotide rs738409, mã hóa biến thể p.I148M PNPLA3, biểu hiện gan cao hơn của các thụ thể SARS-CoV-2 ACE2 và TMPRSS2, ^(71,72) điều này có thể giải thích diễn biến lâm sàng tồi tệ hơn của những bệnh nhân này. Một nghiên cứu cho thấy NAFLD / NASH không ảnh hưởng đến biểu hiện gan của gen ACE2 và TMPRSS2. COVID-19. ⁽⁷³⁾ Hệ vi sinh vật đường ruột và các sản phẩm oxy hóa axit béo không hoàn toàn cũng liên quan đến NAFLD / NASH và COVID-19 nghiêm trọng, ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ có thể bằng cách điều chỉnh phản ứng miễn dịch của vật chủ. ⁽⁷⁷⁾

Trong bối cảnh của COVID-19, nó đã được chứng minh rõ ràng rằng sự hiện diện của NAFLD / NASH khiến bệnh nhân có tỷ lệ mắc và tử vong do COVID-19 nghiêm trọng. Bởi vì không có các liệu pháp đã được phê duyệt cho NAFLD / NASH, nhiều thử nghiệm đang được tiến hành trong lĩnh vực nghiên cứu lâm sàng này. Tuy nhiên, nhiều cuộc thử nghiệm như vậy đã bị gián đoạn do đại dịch COVID-19. Mức độ phổ biến cao trên toàn cầu của CLD đảm bảo sự tiếp tục của các thử nghiệm NAFLD / NASH đang diễn ra. ⁽⁷⁸⁾

V. Bệnh gan liên quan đến rượu

ALD có liên quan độc lập với nguy cơ tử vong tăng 1,8 lần ở bệnh nhân COVID-19.

⁽¹¹⁾ Hơn nữa, bệnh nhân mắc cả ALD và COVID-19 dường như có biểu hiện tổn thương gan nặng hơn, vì tỷ lệ bệnh nhân không bị xơ gan chỉ là 6% ở bệnh nhân ALD so với 62% ở những người bị NAFLD. ⁽¹¹⁾ Một báo cáo trường hợp mô tả 2 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm trùng COVID-19 tại bệnh viện và viêm phổi COVID-19 nặng khi nhập viện trong thời gian điều trị ALD. ⁽⁷⁹⁾ Cả hai bệnh nhân đều phát triển suy đa phủ tạng và tử vong trong một thời gian ngắn. Một nghiên cứu bổ sung chỉ ra rằng nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng có liên quan đáng kể đến tổn thương gan do rượu (OR, 7,05; KTC 95%, 6,30-7,88) và xơ gan do rượu (OR, 7,00; KTC 95%, 6,15 đến 7,97). ⁽⁸⁰⁾ Tuy nhiên, rất ít nghiên cứu đã khám phá tác động của rượu trong đại dịch COVID-19, cũng như các cơ chế mà qua đó uống rượu và ALD có thể ảnh hưởng đến cơ chế bệnh sinh COVID-19. ⁽⁸¹⁾

Uống quá nhiều rượu có thể có tác dụng điều hòa miễn dịch và khiến người bệnh dễ mắc các bệnh nhiễm trùng do vi rút và vi khuẩn. ^(82,83) Người ta ước tính rằng rượu gây ra 3,3 triệu ca tử vong hàng năm. ⁽⁸⁴⁾ Nhiều bệnh lý có liên quan đến uống

rượu, với CLD và xơ gan là những vấn đề sức khỏe chính liên quan đến rượu. Thật không may, mức tiêu thụ rượu đang cho thấy sự gia tăng hàng năm gần như trên toàn thế giới. ⁽⁸⁴⁾ Hơn nữa, các biện pháp ngăn cách và ngăn cản xã hội dẫn đến việc lạm dụng rượu gia tăng, làm trầm trọng thêm bệnh CLD liên quan đến rượu và tổn thương gan. ⁽⁸⁵⁾

VI.COVID-19 ở bệnh nhân xơ gan và bệnh nhân ung thư gan

Xơ gan là giai đoạn cuối của quá trình xơ hóa gan, nguyên nhân chủ yếu do NAFLD / NASH, ALD và viêm gan virus. Như đã thảo luận trước đây, xơ gan có liên quan đến rối loạn chức năng miễn dịch ⁽¹⁰⁾ (Hình 2), có liên quan đến tiên lượng xấu về COVID-19. ⁽¹⁾ Ở những bệnh nhân xơ gan mất bù nặng, rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến xơ gan có thể chuyển từ chủ yếu là viêm ⁽¹⁰⁾ Viêm hệ thống có thể ảnh hưởng đến chức năng của tế bào somatic mô và làm thay đổi biểu hiện lâm sàng của bệnh xơ gan. ⁽¹⁰⁾ Một phân tích trên 745 bệnh nhân CLD nhiễm SARS-CoV-2 từ 29 quốc gia cho thấy xơ gan rất nặng. liên quan đến tử vong (OR, 9,32; KTC 95%, 4,80 đến 18,08). ⁽¹¹⁾ Trong số 745 bệnh nhân, 150 (20%) tử vong, trong đó 123 người bị xơ gan. Điều quan trọng, nguyên nhân chính của cái chết là do chấn thương phổi, với chỉ 19% bệnh nhân tử vong do các biến chứng liên quan đến xơ gan.

Phát hiện này cho thấy rõ ràng rằng xơ gan là động lực thúc đẩy sự phát triển tổn thương phổi và mối liên hệ này có thể là do rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến xơ gan.(1)Xơ gan có liên quan đến phản ứng suy giảm với vắc-xin phế cầu và vi-rút viêm gan B (HBV)^(86, 87) cho thấy khả năng đáp ứng kém đối với tiêm chủng SARS-CoV-2. Các cơ chế tiềm ẩn của bệnh liên kết xơ gan với COVID-19 nghiêm trọng là tăng viêm hệ thống, rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến xơ gan, rối loạn đông máu và rối loạn vi khuẩn đường ruột. ⁽⁸⁸⁾ Vì thành phần hệ vi sinh vật đường ruột đóng vai trò điều chỉnh mức độ nghiêm trọng của COVID-19, có thể điều chỉnh phản ứng miễn dịch của vật chủ và xơ gan được đặc trưng bởi những thay đổi trong thành phần hệ vi sinh vật đường ruột, chúng ta cũng có thể suy đoán về mối liên hệ giữa hệ vi sinh vật, xơ gan và mức độ nghiêm trọng của COVID-19. Một khía cạnh thú vị của nghiên cứu trước đây là bệnh nhân xơ gan ít có khả năng nhận được liệu pháp kháng vi-rút nhắm mục tiêu do lo ngại về tính an toàn, làm nổi bật tầm quan trọng của việc đánh giá độc tính với gan trong các thử nghiệm lâm sàng COVID-19 và cho phép bệnh nhân xơ gan tham gia các nghiên cứu này.

Điều thú vị là bệnh nhân xơ gan có giảm nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2. ⁽⁸⁹⁾ Phân tích 88.747 người dương tính với COVID-19 cho thấy bệnh nhân xơ gan có ít khả năng xét nghiệm dương tính hơn bệnh nhân không xơ gan (8,5% so với 11,5 %; OR, 0,83; KTC 95%, 0,69 đến 0,99). ⁽⁸⁹⁾ Như đã mô tả trước đây, bệnh nhân xơ gan có biểu hiện tăng tỷ lệ tử vong và thông khí trong 30 ngày (tương ứng là 17,1% và 13,0%), có nguy cơ mắc bệnh cao hơn 4,1 lần. phải thở máy và 3,5 khả năng tử vong. Trong một nghiên cứu hồi cứu khác, bệnh nhân xơ gan và nhiễm SARS-CoV-2 có tỷ lệ tử

vong trong 30 ngày là 34%. (91-74).⁽⁹¹⁾ Nghiên cứu này cho thấy mức độ nghiêm trọng của các bệnh phổi và gan dự đoán tỷ lệ tử vong một cách độc lập, và bệnh nhân xơ gan và COVID-19 có nguy cơ tử vong cao hơn đáng kể so với những người nhập viện do nhiễm vi khuẩn.

HCC là bệnh ung thư phổ biến thứ sáu trên thế giới, chiếm gần 6% tổng số ca ung thư.⁽⁹²⁾ Dựa trên rối loạn chức năng miễn dịch do nhiễm SARS-CoV-2, nó có thể giả thuyết rằng bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan có thể dễ bị ảnh hưởng của COVID-19 hơn so với những bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác.⁽⁹³⁾ Nhìn chung, bệnh nhân ung thư với nhiễm COVID-19 có nguy cơ phải thông khí xâm lấn hoặc tử vong cao hơn (39%) so với bệnh nhân COVID-19 không bị ung thư (8%).⁽⁹⁴⁾ Hơn nữa, điều trị ung thư có liên quan đến nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ COVID-19 cao hơn (tỷ lệ nguy cơ = 4,1).⁽⁹⁵⁾ HCC không được trình bày đầy đủ trong các nghiên cứu hiện có về ung thư và COVID-19, nên rất khó để đưa ra kết luận chắc chắn về tác động của COVID-19 đối với bệnh nhân HCC. Tuy nhiên, dữ liệu thu được từ bệnh nhân xơ gan cho thấy COVID-19 có thể gây ảnh hưởng lớn đến bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Một khía cạnh quan trọng liên quan đến bệnh nhân HCC là quản lý của họ trong đại dịch hiện nay. Dự kiến tỷ lệ bệnh nhân sẽ bị ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển cao hơn do hậu quả của việc gián đoạn các chương trình giám sát ở bệnh nhân xơ gan và bệnh nhân có nguy cơ cao. (93)

Người ta đã lo ngại rằng những bệnh nhân được ghép gan có thể tăng nguy cơ mắc các kết cục bất lợi sau khi nhiễm SARS-CoV-2. Tuy nhiên, trong một nhóm thuần tập quốc tế gồm 151 người lớn được ghép tạng với COVID-19, ghép gan không liên quan độc lập với tử vong.⁽¹²⁾ Mặt khác, một nghiên cứu khác cho thấy tổn thương gan khi nhiễm COVID-19 ở những người ghép gan có liên quan đáng kể đến tỷ lệ tử vong (OR, 6,91; KTC 95%, 1,68 đến 28,48).⁽⁹⁶⁾ Quan trọng là, việc giảm ức chế miễn dịch trong COVID-19 ở những người ghép gan này không làm tăng nguy cơ tử vong hoặc thất bại ghép.⁽⁹⁶⁾ Điều quan trọng là, việc giảm ức chế miễn dịch trong COVID-19 ở những người ghép gan này không làm tăng nguy cơ tử vong hoặc thất bại ghép.⁽⁹⁶⁾ Không may ở một số quốc gia, đại dịch COVID-19 đã làm giảm (từ 25% xuống 80%) việc hiến tạng và ghép gan.⁽⁹⁷⁾

VII. Thay đổi chuyển hóa lipid do nhiễm SARS-CoV-2

Lipid như các thành phần màng tế bào và exosome, và các yếu tố dự trữ năng lượng, có liên quan chặt chẽ đến vòng đời của virus. Nhiễm virus thường ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid tế bào và lipid tuần hoàn. Virus điều khiển quá trình chuyển hóa lipid để có lợi cho sự sao chép của chúng, bao gồm cả sự biểu hiện và hoạt động của các enzym thiết yếu trong sinh tổng hợp lipid. Sự thay đổi chuyển hóa lipid cũng có thể là do phản ứng của vật chủ đối với nhiễm trùng. SARS CoV-2 không phải là một ngoại lệ, và nhiễm trùng sau tạo ra những thay đổi quan trọng trong chuyển hóa lipid.⁽⁹⁸⁾ Đặc biệt, nhiễm trùng SARS-CoV-2 gây ra sự điều hòa tổng thể của hơn 100 lipid

huyết thanh, bao gồm sphingolipid, glycerophospholipid và axit béo. ⁽⁹⁸⁾ Lipid không chỉ bị thay đổi trong COVID -19 nhưng cũng liên quan đến sinh bệnh học và tiến triển của bệnh.

Sự điều hòa giảm lipid quan sát được sau khi nhiễm SARS-CoV-2 có liên quan đến tổn thương gan, được hỗ trợ bởi những thay đổi trong bilirubin và axit mật. Nhiều sự thay đổi lipid và lipoprotein được quan sát thấy trong COVID-19 có liên quan đến chức năng gan. ^(99,100) Phân tích lipidomic trong huyết tương đã được nghiên cứu trong quá trình COVID-19. và monosialodihexosyl gangliosides, và giảm lượng diacylglycerol. Mức tăng của monosialodihexosyl gangliosides tương quan thuận với mức độ nghiêm trọng của bệnh. Một lần nữa, viêm và nhiễm trùng có thể liên quan đến việc phá vỡ cấu trúc lipid bình thường lưu thông. Một cơn bão cytokine có thể gây ra sự giải phóng các axit béo không bão hòa như một cơ chế bảo vệ. Lipid chống viêm và chất trung gian lipid có thể điều chỉnh phản ứng miễn dịch trong bệnh COVID-19. ⁽⁹⁸⁾

COVID-19 cũng được đặc trưng bởi sự giảm cholesterol toàn phần trong huyết thanh. Những người mắc các bệnh viêm nhiễm, bao gồm cả nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng đường hô hấp dưới, cho thấy lượng cholesterol lipoprotein mật độ cao (HDL) giảm đáng kể và tăng nồng độ triglyceride trong huyết thanh. ^(102,103) Tương tự, bệnh nhân COVID-19 có biểu hiện giảm lipid máu liên quan đến sự tiến triển và mức độ nghiêm trọng của bệnh. ^(104,105) So với nhóm chứng khỏe mạnh, bệnh nhân COVID-19 có giảm nồng độ cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol và LDL cholesterol lipoprotein. Giảm cholesterol HDL trong huyết thanh có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của nhiễm COVID-19. ^(104,105) Cơ chế phân tử giải thích vai trò chức năng của lipid trong quá trình nhiễm SARS-CoV-2 vẫn chưa được biết rõ. Nghiên cứu trước đây đã mô tả cholesterol HDL là một phần thiết yếu trong phản ứng bảo vệ vật chủ và chống viêm. ^(98,106) Đáng chú ý, HDL cholesterol đã được đề xuất như một dấu hiệu dự báo về sự gia tăng nguy cơ nhiễm trùng do nhập viện ^(107,108) Một phát hiện thú vị là bệnh nhân dùng statin có liệu trình COVID-19 tốt hơn. ⁽¹⁰⁹⁾ Có thể giả thuyết rằng việc giảm cholesterol liên kết màng có thể ảnh hưởng đến sự tương tác của ACE2 và protein tăng đột biến của virus. Các liệu pháp hạ lipid máu như statin đã được đề xuất như một phương pháp điều trị khả thi để giảm các biến chứng lâm sàng của COVID-19. ⁽¹¹⁰⁾

VIII.Ảnh hưởng của COVID-19 đối với bệnh viêm gan siêu vi

HBV và virus viêm gan C (HCV) gây ra bệnh và nhiễm trùng gan mãn tính, và là hai trong số những nguồn chính gây bệnh gan, lần lượt lây nhiễm cho 300 triệu và 70 triệu người trên toàn thế giới. ^(111,112) HBV và HCV tương ứng, chiếm gần 12 % và 11% nguyên nhân cơ bản của CLD. Người ta vẫn chưa rõ liệu HBV và / hoặc HCV có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với SARS-CoV-2 hay không. ⁽¹¹³⁾ Có vẻ như HBV và HCV cho thấy tỷ lệ lưu hành thấp ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 ^(11,17); tuy nhiên, một số nghiên cứu đã phân tích tỷ lệ mắc bệnh viêm gan

do vi rút. Tương tự như vậy, sự khan hiếm của dữ liệu có sẵn làm cho việc ước tính ảnh hưởng của nhiễm HBV và / hoặc HCV đối với mức độ nghiêm trọng của COVID-19 trở nên khó khăn. Tình trạng xơ hóa gan và tổn thương gan hiện là những tiên lượng tốt nhất các yếu tố đối với người nhiễm SARS-CoV-2 với bệnh viêm gan vi rút.

Một nghiên cứu của Trung Quốc đã phát hiện nhiễm HBV ở 12,2% (15 trong số 123) bệnh nhân mắc COVID-19 và thấy rằng nhiễm HBV có liên quan đến diễn biến nặng hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn (13,3% so với 2,8%).⁽¹¹⁴⁾ Tuy nhiên, hai nghiên cứu hồi cứu khác từ Trung Quốc (nơi có tỷ lệ nhiễm HBV cao) không tìm thấy bằng chứng cho thấy đồng nhiễm SARS-CoV-2 / HBV có thể làm nặng thêm tổn thương gan hoặc kéo dài thời gian nằm viện.^(115,116) Chứng bạch huyết do SARS-CoV gây ra. -2 hoặc bằng cách sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch (ví dụ, corticosteroid) có thể gây nguy cơ cho bệnh nhân nhiễm HBV đang hoạt động hoặc trong quá khứ. Một nghiên cứu thuần tập tiền cứu báo cáo nguy cơ tái hoạt động của HBV thấp ở những bệnh nhân nhiễm COVID-19 nặng và nhiễm HBV đã giải quyết đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Viêm gan vi rút là một ví dụ về ảnh hưởng của đại dịch SARS-CoV-2 vượt ra ngoài tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trực tiếp liên quan đến tiếp xúc và nhiễm trùng. Sự gián đoạn đối với chương trình viêm gan trong quá trình chăm sóc liên tục đã được ghi nhận. Đại dịch SARS-CoV-2 có thể có những ảnh hưởng sâu sắc và bất ngờ trong ngắn hạn và dài hạn đối với tỷ lệ tử vong do bệnh gan, thông qua việc hạn chế khả năng tiếp cận các dịch vụ chăm sóc sức khỏe để điều trị HCV. Các mô hình toán học ước tính rằng việc trì hoãn điều trị HCV 1 năm sẽ dẫn đến tỷ lệ tử vong vượt quá 44.800 đối với HCC và 72.300 đối với các trường hợp tử vong liên quan đến gan.⁽¹¹⁸⁾ Các mô hình này nhấn mạnh sự cần thiết của việc giảm thiểu tác động của COVID-19 đối với chương trình viêm gan vi rút và điều trị.

IX.Kết Luận

Tổn thương gan và CLD có liên quan đến mức độ nghiêm trọng và tử vong của COVID-19, chẳng hạn như việc loại bỏ các chỉ số của bệnh gan — bao gồm men gan, xơ gan và nhiễm mỡ gan — có thể được ưu tiên làm dấu hiệu tiên lượng mức độ nghiêm trọng của COVID-19. Tình trạng viêm miễn dịch của những người bị bệnh gan đặc biệt là do hậu quả của các bệnh truyền nhiễm khác. Điều này đặc biệt phù hợp khi xem xét các đại dịch NAFLD / NASH và COVID-19 đang đồng xảy ra trên toàn thế giới hiện nay. Cũng phải chú ý đặc biệt đến việc sàng lọc và điều trị những người mắc bệnh CLD (HCC, viêm gan siêu vi, NAFLD / NASH và ALD). Bệnh nhân CLD, đặc biệt là những người bị xơ gan hoặc tổn thương gan tiến triển, nên được ưu tiên tiêm vắc xin SARS-CoV-2. Theo dõi những bệnh nhân được tiêm vắc xin CLD có thể tiết lộ thêm manh mối liên quan đến phản ứng miễn dịch bị suy giảm của những người này. Trong đại dịch COVID-19, việc quản lý bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 đã giảm bớt và hoãn các dịch vụ đối với các bệnh lý nội khoa khác. Những chính sách như vậy chắc chắn sẽ có những tác động phụ đối với bệnh nhân CLD. Những tác động phụ này bao gồm chẩn đoán và điều trị chậm trễ các bệnh gan

đa dạng có thể làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến CLD. Đại dịch COVID-19 đã dẫn đến sự suy giảm đáng kể trong việc hiến tạng và ghép gan. COVID-19 cũng đang tác động đến nỗ lực xóa sổ bệnh viêm gan vì rút trên toàn thế giới. Ngoài tác động tiêu cực của đại dịch đối với các dịch vụ gan, các hành vi không lành mạnh của bệnh nhân có thể làm tăng gánh nặng toàn cầu về bệnh gan trong tương lai gần. Mặt khác, có vẻ như tổn thương gan trực tiếp gây ra bởi nhiễm SARS-CoV-2 ở những người có gan khỏe mạnh là hạn chế. Tuy nhiên, tác động lâu dài đến gan của COVID-19 không được bỏ qua và cần được điều tra thêm.

Viết tắt: ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; ALD, alcohol-associated liver disease; ALT, alanine transferase; AST, aspartate transferase; CI, confidence interval; CLD, chronic liver disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; FIB-4, fibrosis-4; GGT, gamma-glutamyltransferase; HCC, hepatocellular carcinoma; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDL, high-density lipoprotein; IFN, interferon; IL, interleukin; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; OR, odds ratio; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TIM-3, T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing 3; TMPRSS2, transmembrane serine protease 2; TNF, tumor necrosis factor.

REFERENCES

- 1) Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-2273.
- 2) Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020;180:1152-1154.
- 3) . Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19— preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
- 4) Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-474.
- 5) **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu YI**, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet* 2020;395:497-506.
- 6) **Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH**, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26:1636-1643.
- 7) Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:245-266.
- 8) Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-171.
- 9) Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006;43:S54-S62.
- 10) Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385-1396.
- 11) **Marjot T, Moon AM**, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol* 2020;74:567-577.
- 12) **Webb GJ, Marjot T**, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1008-1016.

- 13) Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology* 2020;72:1864-1872.
- 14) Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (Stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-938.
- 15) **Phipps MM, Barraza LH**, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large U.S. cohort. *Hepatology* 2020;72:807-817.
- 16) Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372-2374.
- 17) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-2059.
- 18) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:e8.
- 19) **De Smet V, Verhulst S**, van Grunsven LA. Single cell RNA sequencing analysis did not predict hepatocyte infection by SARSCoV-2. *J Hepatol* 2020;73:993-995.
- 20) **Zou X, Chen K, Zou J**, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNAseq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14:185-192.
- 21) Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;526:135-140.
- 22) Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 20;2020.02.03.931766.
- 23) Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-637.
- 24) Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020;16:e9610.
- 25) Pirola CJ, Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. *Liver Int* 2020;40:2038-2040.
- 26) **Chu H, Chan J-W, Yuen T-T, Shuai H**, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe* 2020;1:e14-e23.
- 27) **Wang Y, Liu S, Liu H, Li W**, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:807-816.
- 28) Philips CA, Ahamed R, Augustine P. SARS-CoV-2 related liver impairment—perception may not be the reality. *J Hepatol* 2020;73:991-992.
- 29) Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020;159:765-767.e2.
- 30) **Lamers MM, Beumer J, Van Der VJ**, Knoop K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020;369:50-54.
- 31) Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;323:1843-1844.

- 32) Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:386-389.
- 33) Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med* 2008;26:711-715.
- 34) Sahu KK, Cerny J. A review on how to do hematology consults during COVID-19 pandemic. *Blood Rev* 2021;47:100777.
- 35) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-1418.
- 36) Hooper JE, Padera RF, Dolnikoff M, da Silva LFF, Duarte-Neto AN, Kapp ME, et al. A postmortem portrait of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a large multi-institutional autopsy survey study. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145:529-535.
- 37) Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, Silva LFF, Malheiros DMAC, Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology* 2020;77:186-197.
- 38) Wang X, Sahu KK, Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020;15:1-6.
- 39) Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clin Infect Dis* 2020;71:756-761.
- 40) Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, Daidone M, Gustafson J, Kim AY, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology* 2020;73:890-900.
- 41) Papic N, Pangeric A, Vargovic M, Barsic B, Vince A, Kurman I. Liver involvement during influenza infection: perspective on the 2009 influenza pandemic. *Influenza Other Respir Viruses* 2012;6:e2-e5.
- 42) Cabibbo G, Rizzo GEM, Stormello C, Craxi A. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepat* 2021;28:4-11.
- 43) Pawlowsky JM. COVID-19 and the liver-related deaths to come. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:523-525.
- 44) Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1561-1566.
- 45) Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73:566-574.
- 46) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-1837.
- 47) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-1826.
- 48) Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med* 2020;173:287-296.
- 49) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Acetaminophen; Livertox. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
- 50) Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2835-2836.
- 51) Martinez MA. Clinical trials of repurposed antivirals for SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e11101-e1120.
- 52) Alessi J, De Oliveira GB, Schaan BD, Telo GH. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:80.
- 53) Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:1307-1316.
- 54) Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2020;130:6417-6428.
- 55) Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e474-e484.
- 56) Yip T-F, Lui G-Y, Wong V-S, Chow V-Y, Ho T-Y, Li T-M, et al. Liver injury is independently associated with adverse clinical outcomes in patients with COVID-19. *Gut* 2020;70:733-742.
- 57) Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* 2021;591:451-457.
- 58) Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu YU, Hirose M, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e1897-e1920.
- 59) Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
- 60) Higuera-de la Tijera F, Servin-Caamaño A, Reyes-Herrera D, Flores-López A, Robiou-Vivero EJA, Martínez-Rivera F, et al. Impact of liver enzymes on SARS-CoV-2 infection and the severity of clinical course of COVID-19. *Liver Res* 2021;5:21-27.
- 61) Khan A, Bilal M, Morrow V, Cooper G, Thakkar S, Singh S, et al. Impact of COVID-19 pandemic on gastrointestinal procedures and cancers in the United States. A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology* 2021;S0016-5085(21)00460-1.
- 62) Shehab M, Alrashed F, Shuaibi S, Alajmi D, Barkun A. Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with COVID-19, prevalence, mortality by country, and intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8:e000571.
- 63) Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003321.
- 64) 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:e3.
- 65) Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020;73:451-453.
- 66) Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang X-B, Yan H-D, Sun Q-F, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut* 2020;69:1545-1547.
- 67) Davidov-Derevyanko Y, Ben Yakov G, Wieder A, Segal G, Naveh L, Orlova N, et al. The liver in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021 Feb 26. <https://doi.org/10.1097/MEG.00000000000002048>.
- 68) Sterling RK, Oakes T, Gal TS, Stevens MP, deWit M, Sanyal AJ. The fibrosis-4 index is associated with need for mechanical ventilation and 30-day mortality in patients admitted with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222:1794-1797.

- 69) Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina RM, Cespiati A, Petta S, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med* 2018;283:356-370.
- 70) Valenti L, Jamilahmadi O, Romeo S. Lack of genetic evidence that fatty liver disease predisposes to COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:709-711.
- 71) Meijnikman AS, Bruin S, Groen AK, Nieuwdorp M, Herrema H. Increased expression of key SARS-CoV-2 entry points in multiple tissues in individuals with NAFLD. *J Hepatol* 2021;74:748-749.
- 72) Biquard L, Valla D, Rautou PE. No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic-associated fatty liver disease. *J Hepatol* 2020;73:717-718.
- 73) Fondevila MF, Mercado-Gómez M, Rodríguez A, Gonzalez-Rellan MJ, Inzunheta P, Valenti V, et al. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points. *J Hepatol* 2021;74:469-471.
- 74) Qi X, Yang M, Stenberg J, Dey R, Fogwe L, Alam MS, et al. Gut microbiota mediated molecular events and therapy in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2020;26:7603-7618.
- 75) Wu J, Zhao M, Li C, Zhang Y, Wang DW. The SARS-CoV-2 induced targeted amino acid profiling in patients at hospitalized and convalescent stage. *Biosci Rep* 2021;41:BSR20204201.
- 76) Zulhendri F, Ravalia M, Kripal K, Chandrasekaran K, Fearnley J, Perera CO. Propolis in metabolic syndrome and its associated chronic diseases: a narrative review. *Antioxidants* 2021;10:348.
- 77) Yeoh YK, Zuo T, Lui G-Y, Zhang F, Liu Q, Li AYL, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021;70:698-706.
- 78) Alkhouli N, Kohli A, Loomba R, Harrison SA. Maintaining patient safety and data integrity of nonalcoholic steatohepatitis clinical trials during the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 pandemic. *Hepatology* 2020;72:1509-1513.
- 79) Wiśniewska H, Skowron M, Bander D, Hornung M, Jurczyk K, Karpińska E, et al. Nosocomial COVID-19 infection and severe covid-19 pneumonia in patients hospitalized for alcoholic liver disease: a case report. *Am J Case Rep* 2020;21:1-8.
- 80) Wang QQ, Davis PB, Xu R. COVID-19 risk, disparities and outcomes in patients with chronic liver disease in the United States. *EClinicalMedicine* 2021;31:100688.
- 81) Poyndar T, Deckmyn O, Rutler M, Peta V, Ngo Y, Vautier M, et al. Performance of serum apolipoprotein-A1 as a sentinel of Covid-19. *PLoS One* 2020;15:e0242306.
- 82) Pasala S, Barr T, Messaoudi I. Impact of alcohol abuse on the adaptive immune system. *Alcohol Res* 2015;37:185-197.
- 83) Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res Curr Rev* 2015;37:159-170.
- 84) WHO. GLOBAL status report on noncommunicable diseases [cited December 24, 2020]. https://scholar.google.es/scholar?q=WHO.+GLOBAL+STATUS+REPORT+on+noncommunicable+diseases+2014.+n.d.&hl=es&as_sdt=08cas_vis=180&scholar. Accessed 2014.
- 85) Da BL, Im GY, Schiano TD. Coronavirus disease 2019 hang-over: a rising tide of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Hepatology* 2020;72:1102-1108.
- 86) Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol* 2017;27:e1942.
- 87) McCashland TM, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis* 2000;181:757-760.
- 88) Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;10:1-17.
- 89) Ioannou GN, Liang PS, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, et al. Cirrhosis and SARS-CoV-2 infection in US Veterans: risk of infection, hospitalization, ventilation and mortality. *Hepatology* 2020 Nov 21. <https://doi.org/10.1002/hep.31649>.
- 90) Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:1063-1071.
- 91) Medhat MA, El Kassas M. Letter regarding "High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19". *J Hepatol* 2020;73:1569-1570.
- 92) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
- 93) Chan SL, Kudo M. Impacts of COVID-19 on liver cancers: during and after the pandemic. *Liver Cancer* 2020;9:491-502.
- 94) Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu KE, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-337.
- 95) Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan. *China Ann Oncol* 2020;31:894-901.
- 96) Rahiiee A, Sadowski B, Adeniji N, Perumalswami PV, Nguyen V, Moghe A, et al. Liver injury in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): U.S. multicenter experience. *Hepatology* 2020;72:1900-1911.
- 97) Reddy MS, Hakeem AR, Klair T, Marcon F, Mathur A, Samstein B, et al. Trinalational study exploring the early impact of the COVID-19 pandemic on organ donation and liver transplantation at national and unit levels. *Transplantation* 2020;104:2234-2243.
- 98) Casari I, Manfredi M, Metharom P, Falasca M. Dissecting lipid metabolism alterations in SARS-CoV-2. *Prog Lipid Res* 2021;82:101092.
- 99) Wu Z, Shon JC, Liu K-H. Mass spectrometry-based lipidomics and its application to biomedical research. *J Lifestyle Med* 2014;4:17-33.
- 100) Bruzzzone C, Bizkarguenaga M, Gil-Redondo R, Diercks T, Arana E, Garcia de Vicuña A, et al. SARS-CoV-2 infection dysregulates the metabolomic and lipidomic profiles of serum. *iScience* 2020;23:101645.
- 101) Song J-W, Lam SM, Fan X, Cao W-J, Wang S-Y, Tian HE, et al. Omics-driven systems in interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. *Cell Metab* 2020;32:188-202.e5.
- 102) Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR, Boyd JH. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care* 2017;38:289-294.
- 103) Gruber M, Christ-Crain M, Stolz D, Keller U, Müller C, Bingisser R, et al. Prognostic impact of plasma lipids in patients with lower respiratory tract infections—an observational study. *Swiss Med Wkly* 2009;139:166-172.
- 104) Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol* 2020;14:297-304.
- 105) Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Chim Acta* 2020;510:105-110.
- 106) Sumbria D, Berber E, Mathayan M, Rouse BT. Virus infections and host metabolism—can we manage the interactions? *Front Immunol* 2020;11:594963.
- 107) Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J* 2018;39:1181-1190.

- 108) Trinder M, Walley KR, Boyd JH, Brunham LR. Causal inference for genetically determined levels of high-density lipoprotein cholesterol and risk of infectious disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:267-278.
- 109) Zhang X-J, Qin J-J, Cheng XU, Shen L, Zhao Y-C, Yuan Y, et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab* 2020;32:176-187.e4.
- 110) Morawietz H, Julius U, Bornstein SR. Cardiovascular diseases, lipid-lowering therapies and European registries in the Covid-19 pandemic. *Cardiovasc Res* 2020;116:E122-E125.
- 111) Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016;64:S4-S16.
- 112) World Health Organization. Global Hepatitis Report. 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>. Accessed 2017.
- 113) Lens S, Miquel M, Mateos-Muñoz B, García-Samaniego J, Forés X. SARS-CoV-2 in patients on antiviral HBV and HCV therapy in Spain. *J Hepatol* 2020;73:1262-1263.
- 114) Chen X, Jiang Q, Ma Z, Ling J, Hu W, Cao Q, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 and hepatitis B virus co-infection. *Viral Sin* 2020;35:842-845.
- 115) Liu R, Zhao LI, Cheng X, Han H, Li C, Li D, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection—a retrospective study. *Liver Int* 2021;41:720-730.
- 116) Chen L, Huang S, Yang J, Cheng X, Shang Z, Lu H, et al. Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection. *J Viral Hepat* 2020;27:1504-1507.
- 117) Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, López-Suñé E, Laguno M, Pocurull A, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat* 2021;28:89-94.
- 118) Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, Estes C, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021;74:31-36.

Author names in bold designate shared co-first authorship.