



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23

Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19

Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Агафонова Н. А.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Pathology of the digestive tract and liver with COVID-19

E. P. Yakovenko, A. V. Iakovenko, A. N. Ivanov, N. A. Agafonova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Для цитирования: Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Агафонова Н. А. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 19–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23

For citation: Yakovenko E. P., Iakovenko A. V., Ivanov A. N., Agafonova N. A. Pathology of the digestive tract and liver with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 19–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23

Яковенко Эмилия Прохоровна, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, д.м.н.

Яковенко Андрей Владиславович, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, к.м.н.

Иванов Александр Николаевич, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, к.м.н.

Агафонова Наталья Анатольевна, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, к.м.н.

Emilia P. Yakovenko, professor Department of Gastroenterology and nutrition, doctor of medical sciences

Andrey V. Iakovenko, associate professor department of gastroenterology and nutrition, candidate of medical sciences

Natalia A. Agafonova, associate professor department of gastroenterology and nutrition, candidate of medical sciences

Alexander N. Ivanov, associate professor department of gastroenterology and nutrition, candidate of medical sciences

✉ *Corresponding author:*

Яковенко

Эмилия Прохоровна

Emilia P. Yakovenko

epya_1940@mail.ru

Резюме

Поражение желудочно-кишечного тракта и печени выявляется у более половины пациентов с COVID-19. При этом заболевание может начинаться с гастроэнтерологических проявлений, к которым впоследствии присоединяются респираторные симптомы. Наличие поражений желудочно-кишечного тракта и печени у больных COVID-19 ухудшает прогноз заболевания и повышает риск смертности. Механизмы повреждения пищеварительной системы многообразны: прямой цитолитический эффект вируса на клетки-мишени, на поверхности которых имеются рецепторы для SARS-CoV-2, действие компонентов системного воспаления, иммунологические и лекарственные повреждения. В терапии больных COVID-19 с гастроэнтерологическими расстройствами и нарушением функции печени перспективным направлением является исследование ребамипида и урсodeоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, гастроинтестинальные симптомы при COVID-19, ребамипид, урсodeоксихолевая кислота при COVID-19

Summary

The damage of gastrointestinal tract and liver is detected in more than half of patients with COVID-19. The disease can begin with gastroenterological manifestations, to which respiratory symptoms subsequently join. The presence of gastrointestinal and liver lesions in patients with COVID-19 worsens the disease prognosis and increases the risk of mortality. There are multiple mechanisms of digestive system damages: the direct cytolytic effect of the virus on the target cells with SARS-CoV-2 receptors on their surface, the action of components of systemic inflammation, immunological and drug damages.

The research of the use of rebamipide and ursodeoxycholic acid is a promising area in the treatment of COVID-19 patients with gastroenterological and liver lesions.

Keywords: COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2, gastrointestinal symptoms with COVID-19, rebamipid, ursodeoxycholic acid with COVID-19

В январе 2020 года во время вспышки пневмоний неизвестной этиологии в Ухане (Китай), впервые в качестве возбудителя был выделен коронавирус, который Международным комитетом по таксономии вирусов был назван коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), а заболевание, ассоциированное с данным вирусом, Всемирная Организация здравоохранения предложила назвать коронавирусной болезнью 2019 года – COVID-19 [1, 2].

SARS-CoV-2 имеет сходство последовательностей генома на 82% с вирусом SARS-CoV, вызывающим атипичную пневмонию и на 50% – с вирусом MERS-CoV, являющимся этиологическим фактором ближневосточного респираторного синдрома. Коронавирус SARS-CoV-2 распространяется от человека к человеку при близких контактах, проникая в организм через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, глаз. В последующем с участием рецептор-распознающего белка (spike, S-белок) он прикрепляется к рецептору на поверхности клетки-хозяина. Рецептором для адгезии и вхождения в клетки-мишени коронавируса SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2), расположенный на слизистых оболочках верхних дыхательных путей и легких, а также на эпителиальных клетках полости рта и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После связи рецептор-распознающего белка вируса с клеточным рецептором для адгезии вирус путем эндоцитоза проникает в клетку хозяина и начинает размножаться [3, 4]. Кроме того, был открыт новый путь инвазии SARS-CoV-2, согласно которому вирус может проникать в клетку хозяина, используя локализуемый на ее поверхности рецептор CD147 [5].

Полученные в настоящее время данные показывают, что при COVID-19 ведущими в клинике являются респираторные симптомы, такие как лихорадка, сухой кашель, одышка [6, 7]. В большинстве случаев COVID-19 протекает в легкой форме, но у ряда пациентов отмечается тяжелое течение заболевания с уровнем смертности около 3% [8]. Основной причиной смерти при COVID-19 является альвеолярное повреждение с прогрессирующей дыхательной недостаточностью [9].

Анализ клинической симптоматики у инфицированных SARS-CoV-2 китайских пациентов показал, что 50.5% поступивших в больницу имели гастроинтестинальные симптомы, главными из которых были анорексия (78.6%) и диарея (34%), у двух третей зараженных наблюдалась потеря вкуса и низкое восприятие запахов, в тоже время абдоминальная боль встречалась редко (1.9%). Большинство из этих пациентов не имели сопутствующих заболеваний органов пищеварения [8,10].

При исследовании пациентов с COVID-19 было показано, что заболевание может начинаться с гастроэнтерологических проявлений, к которым

впоследствии присоединяются респираторные симптомы. Примечательно, что первый случай заболевания COVID-19 в Соединенных Штатах дебютировал гастроэнтерологическими симптомами: в течение 2 дней отмечалась тошнота и рвота с последующим развитием респираторных симптомов. При этом РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в крови, в кале и в респираторных образцах данного пациента. Получены доказательства, что РНК данного вируса обнаруживается не только в аспирате из носоглотки, но и в слюне [11, 12].

У пациентов с COVID-19 легкой степени с наличием гастроэнтерологических симптомов РНК COVID-19 значительно чаще выявляется в кале, при этом у них наблюдается более длительная выдержка по сравнению с пациентами только с респираторными симптомами. Длительная выдержка у пациентов с пищеварительными симптомами может быть обусловлена более высокой вирусной нагрузкой у этих пациентов по сравнению с пациентами с только респираторными симптомами. В некоторых случаях гастроэнтерологические симптомы, особенно диарея, могут быть дебютом COVID-19, к которым в последующем присоединяются или нет респираторные симптомы и/или лихорадка. Следовательно, у пациентов с впервые возникшими пищеварительными симптомами особенно после возможного контакта с пациентом с COVID-19 следует подозревать наличие заболевания, даже при отсутствии кашля, одышки, боли в горле или лихорадки [13]. COVID-19 может начинаться с внелегочных проявлений с последующим присоединением респираторных расстройств, что является причиной поздней диагностики заболевания и заражения медицинского персонала и окружающих. Следовательно, пациенты с гастроэнтерологическими жалобами должны быть в зоне особого внимания врача в отношении COVID-19 [14].

Секвенирование РНК SARS-CoV-2 у двух независимых когорт выявили значительное повышение экспрессии рецепторов АПФ 2 на холангиоцитах (59,7% клеток) и в меньшей степени на гепатоцитах (2,6% клеток). Предполагается, что печень является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2, что может привести к прямому повреждению холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков и гепатоцитов [14, 15].

Недавние исследования показали, что повышение уровней АЛТ/АСТ и билирубина наблюдалось от 14,8% до 76.3% пациентов с COVID-19. У 54% пациентов отмечено повышение уровня гаммаглутамилтранспептидазы и у 8% – щелочной фосфатазы – диагностических биомаркеров холестаза (повреждения холангиоцитов). У пациентов с тяжелой формой COVID-19 значительно чаще выявлялись нарушения функциональных проб печени, при этом повышенные уровни

аланинаминотрансферазы, снижение количества тромбоцитов и снижение уровня альбумина были связаны с более высокой смертностью [10, 16, 17]. У пациентов с поражением печени обнаруживались более высокие уровни маркеров системного воспаления, а также наблюдалось снижение количества лимфоцитов и абсолютного количества Т-клеток [8, 10, 18, 19].

Спектр сопутствующих заболеваний органов пищеварения и их влияние на исход COVID-19 остается неизвестным. При исследовании 1099 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19, у 23,7% из них выявлялась, по крайней мере, одна сопутствующая патология, причем гипертония, диабет и ишемическая болезнь сердца были наиболее распространенными. В настоящее время остается неизученным течение сопутствующих заболеваний ЖКТ и печени у пациентов COVID-19. Однако, результаты наблюдения за данными пациентами позволяют сделать следующие предположения [10, 20]:

- Хронический вирусный гепатит, по-видимому, не увеличивает риск тяжелого течения COVID-19.
- У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени риск развития тяжелого течения COVID-19 повышают, выявляющиеся при данной патологии компоненты метаболического синдрома, такие как диабет, гипертония и ожирение.
- У пациентов с аутоиммунным заболеванием печени нецелесообразно снижать иммуносупрессивную терапию. Отмена или снижение дозы показано только в особых случаях (например, вызванная медикаментозным лечением лимфопения или бактериальная/грибковая суперинфекция в случае тяжелого COVID-19) после консультации со специалистом. Предполагается, что иммуносупрессивная терапия пациентов после трансплантации печени и, возможно, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени может даже обеспечить некоторую защиту от иммунопатологических реакций, которые, по-видимому, способствует повреждению легких в случаях с более тяжелым течением COVID-19.
- У пациентов с компенсированным циррозом печени следует отсрочить проведение инвазивных диагностических процедур для выявления гепатоцеллюлярной карциномы и варикоза.

Механизмы вовлечения пищеварительной системы в патологический процесс при COVID-19 многообразны и они, в первую очередь, определяются биологическим циклом развития вируса. Данные иммунофлуоресцентных исследований показали, что белок АПФ 2, который является клеточным рецептором для SARS-CoV-2, выявляется в клетках покровного эпителия ротовой полости, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, где он экспрессируется почти в 100 раз выше, чем в слизистой оболочке органов дыхания, способствуя проникновению вируса в клетки ЖКТ хозяина [13]. Это может объяснить тот факт, что у 53% пациентов COVID-19 в кале

выявляется РНК SARS-CoV-2 и почти в четверти из них в респираторном эпителии вирус не обнаруживается [21, 22].

Проникновение SARS-CoV-2 в эпителий слизистой оболочки (СО) ЖКТ может приводить к его гибели с последующим развитием повышенной проницаемости и транслокацией факторов агрессии, включая патогенные микроорганизмы, из просвета полого органа в слизистую оболочку и подслизистый слой, а также за его пределы. В слизистой оболочке формируется воспаление различной степени выраженности. Провоспалительные цитокины, продукты оксидативного стресса, образующиеся в зоне воспаления, связываются с чувствительными и моторными рецепторами энтеральной нервной системы и участвуют в формировании гастроэнтерологических симптомов, таких как диарея, синдром мальабсорбции и других [14]. Таким образом, можно предположить, что вирус может самостоятельно повреждать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, способствуя развитию гастроэнтерологических симптомов, но для подтверждения данного механизма необходимы дальнейшие исследования.

Далее, следует учитывать, что вирус может вызывать повреждение кишечного микробиома с нарушением его основных функций – поддержание колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника к патогенным и условно-патогенным бактериям и предупреждение их транслокации во внутреннюю среду макроорганизма (синтез бактериоцинов), регуляция моторной функции кишечника, синтез витаминов, метаболизм желчных кислот, деградация ксенобиотиков, участие в процессах пищеварения, участие в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также формирование и поддержание нормальных иммунологических реакций, что может влиять на формирование гастроинтестинальных симптомов. Кроме того, необходимо учитывать общность иммунологических расстройств в слизистых оболочках ЖКТ и легких при нарушениях микробиома респираторного тракта – «ось кишка-легкие» [21, 23, 24, 25].

При COVID-19 в качестве механизмов, повреждающих ЖКТ и печень, рассматриваются также системное воспаление с высоким уровнем в крови провоспалительных цитокинов, вирусов, бактерий, гипоксия, обусловленная дыхательной недостаточностью, а также токсический эффект используемых лекарственных средств, особенно прямых противовирусных препаратов – лопинавира / ритонавира [16, 26, 27]. Иммунная дисфункция, включая лимфопению, снижение уровня CD4 + Т-лимфоцитов и высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 может быть решающим фактором, определяющим тяжесть заболевания и смертность, а также в развитии новых и в течение имеющихся заболеваний пищеварительной системы. Однако, несмотря на это, точный механизм повреждения пищеварительного тракта при COVID-19 остается неустановленным.

Вопросы лечения как COVID-19, так и заболеваний ЖКТ, имеющих место при данной патологии, находятся в стадии разработки и в основном

используется симптоматическая терапия. В тоже время следует учитывать, что общим патогенетическим механизмом, объединяющим сочетанное поражение дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта является повышенная проницаемость слизистых оболочек не только для SARS-CoV-2, но и для других факторов агрессии и, в первую очередь бактерий, находящихся в просвете пораженного органа. Следовательно, использование цитопротекторов, повышающих факторы защиты слизистых оболочек пораженных органов, может оказать положительный эффект в терапии данной патологии.

В качестве патогенетической терапии следует рассмотреть использование ребамипида (ребагит), который оказывает цитопротективный эффект на все уровни защиты (преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный) всех отделов СО ЖКТ, способен модулировать микробиоту кишечника за счет повышения активности α -дефензина 5 [28, 29]. Кроме того, имеется положительный опыт применения ребамипида при патологии СО верхних и нижних дыхательных путей. Было установлено, что ребамипид улучшает функцию слюнных желез и транзит слюны в дистальный отдел пищевода [30]. Ребамипид ингибирует провоспалительный цитокин ФНО- α , активизирует эпидермальный фактор роста, повышает синтез муцина у пациентов с хроническим бронхитом курильщика [31]. На экспериментальных моделях бронхиальной астмы Ребамипид оказывал положительный эффект по сохранению альвеолярного эпителия и мышечного слоя [32].

При нарушении функциональных проб печени, особенно при вовлечении в патологический процесс

билиарной системы, а также для предупреждения и лечения лекарственных поражений печени в период терапии COVID-19 антибактериальными, противовирусными, жаропонижающими и другими гепатотоксичными препаратами, целесообразно использовать в качестве гепатопротектора урсodeоксихолевую кислоту (УДХК) [33]. Более того, в эксперименте, проведенном в 2019 году, изучали влияние УДХК на отек легких, вызванный бактериальным липополисахаридом (ЛПС) и лежащие в его основе молекулярные механизмы. Оценивали соотношение сухого и влажного легкого (W/D), характеризующего отек, уровни TNF- α /IL-1 β в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, экспрессию белка эпителиального натриевого канала и Na⁺K⁺-АТФазы. Результаты исследования показали, что использование УДХК оказало положительный эффект на бронхо-легочную систему: при гистологическом исследовании отмечено снижение степени ЛПС-индуцированного повреждения легких, уменьшение содержания TNF- α /IL-1 β в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, а так же соотношения сухого и влажного легкого и в результате купирование отека и воспаления легких. Результаты данного экспериментального исследования показали, что УДХК может быть использована не только как гепатопротектор, но и для профилактики и лечения отека легких, вызванного ЛПС. [34]. О положительном влиянии УДХК на дыхательные пути свидетельствуют результаты бельгийских ученых, которые показали, что препарат подавляет эозинофильное воспаление в дыхательных путях путем ингибирования функции дендритных клеток через ядерный фарнезоидный x-рецептор [35].

Заключение

У 50,5% пациентов COVID-19 выявляются гастроэнтерологические симптомы (диарея, анорексия и др.) и большинство из них не имели ранее заболеваний органов пищеварения. При этом COVID-19 может начинаться с гастроэнтерологических проявлений, к которым впоследствии присоединяются респираторные симптомы, что является причиной поздней диагностики заболевания и заражения медицинского персонала и окружающих. Следовательно, у пациентов с гастроэнтерологическими жалобами после возможного контакта с COVID-19 следует подозревать наличие заболевания, даже при отсутствии кашля, одышки, боли в горле и лихорадки. Нарушение функциональных проб печени выявлялись у 76,3% пациентов COVID-19, при этом

повышенные уровни аланинаминотрансферазы, снижение количества тромбоцитов и снижение уровня альбумина были связаны с более высокой смертностью. Механизмы развития патологии органов пищеварения при COVID-19 могут быть связаны с персистенцией вируса в пораженных клетках, цитокиновым и лекарственным поражением, циркуляцией в крови токсических молекул в результате повышенной проницаемости кишечного барьера и др. В терапии пациентов с COVID-19, в том числе и для купирования гастроэнтерологических расстройств и восстановления функции печени, перспективным является дальнейшее исследование возможности использования ребамипида и урсodeоксихолевой кислоты при данном заболевании.

Литература | References

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. JAMA. 2020;323(8):709–710.
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. Lancet. 2020; Mar 21;395(10228):949–950.
3. Markus Hoffmann et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020; 181, 1–10.
4. Hao Xu1, Liang Zhong1, Jiaxin Deng et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. International Journal of Oral Science. 2020; 12:8.

5. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; Mar;579(7798):270–273.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13.
8. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. <https://www.naturalnews.com/files/Clinical-characteristics-of-2019-novel-coronavirus-infection-in-China.pdf>.
9. Wang F-S, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? *Lancet* 2020; 395: 391–93.
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
11. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020; Mar 5;382(10):929–936.
12. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva [published on February 12, 2020]. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 12: ciaa149.
13. Han, C., Duan C., Zhang S. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients with Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID19_Han_et_al_AJG_Preproof.pdf.
14. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission, *Gastroenterology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
15. Chai X, Hu L, Zhang Y et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv* 2020 February 4. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
16. Cai Q, Huang D, Yu H. et al. Characteristics of liver tests in COVID-19 patients, *Journal of Hepatology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
17. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *MedRxiv* 2020 February 28. doi: 10.1101/2020.02.26.20026971. [Epub ahead of print].
18. Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020 March 14. doi: 10.1111/liv.14435. [Epub ahead of print].
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–1062.
20. Boettler T, Newsome P.N., Mondelli M. U. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID Position Paper. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
21. Xiao F, Tang M, Zheng X et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2, *Gastroenterology* (2020), <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
22. Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-n Cov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. Posted. online January 30, 2020. *bioRxiv* 927806. doi: 10.1101/2020.01.30.927806.
23. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:55–63.
24. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43:81–95.
25. Li M, Wang B, Zhang M, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2117–22.
26. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; published online March 4. https://www.researchgate.net/publication/339783197_Liver_injury_in_COVID-19_management_and_challenges.
27. Liu Q, Wang R, Qu G et al. Macroscopic autopsy findings in a patient with COVID-19. *J Forensic Med* 2020; 36: 1–3 (in Chinese).
28. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci*. 2005; 50(1): S3-S11. doi:10.1007/s10620-005-2800-9.
29. Genta R. M. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 8–13.
30. Urita, Yoshihisa & Watanabe, et al. Rebamipide Improves Salivary Gland Function and Saliva Transit to the Distal Esophagus: 48. *American Journal of Gastroenterology*. 2007. 102. S135. doi:10.14309/0000434-200709002-00048.
31. Lee SY et al. The inhibitory effects of rebamipide on cigarette smoke-induced airway mucin production. *Respir Med*. 2006 Mar;100(3):503–11.
32. Gohil P et al. Preliminary studies on the effect of rebamipide against the trypsin and egg-albumin induced experimental model of asthma. *Acta Pharm*. 2011 Dec;61(4):427–33.
33. Ling Xu Jia Liu Mengji Lu et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections *Liver International*. 2020;00:1–7. doi.org/10.1111/liv.14435.
34. Fangfang Niu et al. Ursodeoxycholic Acid Stimulates Alveolar Fluid Clearance in LPS-induced Pulmonary Edema via ALX/cAMP/PI3K Pathway *J Cell Physiol*. 2019 Nov;234(11):20057–20065.
35. Willart MA van Nimwegen M, Grefhorst A, et al. Ursodeoxycholic acid suppresses eosinophilic airway inflammation by inhibiting the function of dendritic cells through the nuclear farnesoid X receptor. *Allergy*. 2012 Dec;67(12):1501–10. doi: 10.1111/all.12019. Epub 2012 Sep 25.