

临床诊疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002590

新型冠状病毒肺炎肝损伤特征分析

孔令喜, 田文广, 万克强, 魏晓宇, 周夏裕
(重庆医科大学附属永川医院感染科, 重庆 402160)

【摘要】目的:分析新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者肝功能损伤的特征。**方法:**回顾性分析 2020 年 1 月 21 日至 2 月 20 日重庆医科大学附属永川医院收治确诊的 90 例 COVID-19 患者临床资料, 总结分析 COVID-19 发生肝功能损伤的原因及特征。**结果:**90 例确诊患者共 33 例出现肝功能损伤, 肝功能损伤率为 36.7%, 发生肝功能损伤的平均时间为 (9.0 ± 6.1) d; 轻症组肝功能损伤率为 32.5%, 重症组肝功能损伤率为 61.5%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 轻症组体质指数 (body mass index, BMI) 为 (24.3 ± 2.3) kg/m², 重症组 BMI 为 (22.7 ± 3.6) kg/m², 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 肝功能损伤与性别、年龄、肝脏基础疾病无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:**出现肝功能损伤以轻度损伤为主, 与原发疾病、疾病严重程度、BMI 有关, 药物、肝脏基础疾病可能起了一定促进作用。随着原发病好转, 肝损伤逐渐好转, 预后较好。

【关键词】新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 肝功能损伤

【中图分类号】R511

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-04-03

Characteristics of hepatic damage in patients with coronavirus disease 2019

Kong Lingxi, Tian Wenguang, Wan Keqiang, Wei Xiaoyu, Zhou Xiaqia

(Department of Infectious Diseases, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the characteristics of hepatic damage in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Methods: Clinical data of 90 patients with COVID-19 from January 21, 2020 to February 20, 2020 were analyzed retrospectively. The causes and characteristics of hepatic damage in COVID-19 were analyzed and summarized. **Results:** Among 90 patients, 33 had hepatic damage, with the rate of 36.7%. The average time of hepatic damage was 9.0 ± 6.1 days. The rate of hepatic damage in the mild group was 32.5% and in the severe group was 61.5%, showing a statistical difference ($P < 0.05$). BMI in the mild group was (24.3 ± 2.3) kg/m² and in the severe group was (22.7 ± 3.6) kg/m², with significant difference ($P < 0.05$). There was no statistical difference between hepatic damage and gender, age and the underlying liver disease ($P > 0.05$). **Conclusion:** The hepatic damage in COVID-19 patients is mainly mild, which is related to the primary disease, the severity of the disease and BMI, The drug and the underlying liver disease may play a certain promoting role. With the improvement of the primary disease, the liver injury is gradually improved, with good prognosis.

【Key words】2019 novel coronavirus; coronavirus disease 2019; hepatic damage

2019年底出现的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)已纳入《中华人民共和国传染病防治法》乙类传染病^[1],按甲类传染病管理。重庆医科大学附属永川医院为 COVID-19 重庆市集中救治定点医院。救治中发现部分病例合并肝功能损伤。我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[2]写明,通过尸检病理发现肝脏和胆囊体积增大,肝细胞变性、灶性坏死伴中性粒细胞浸润,肝血窦充血、汇管区淋巴细胞和单核细胞浸润^[3];但引起肝功能损伤的机制不清楚,其临床特征不明确。本文对重庆医科大学附属永川医院

2020 年 1 月 21 日至 2 月 20 日收治的 90 名 COVID-19 患者肝功能损伤情况进行回顾性分析。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2020 年 1 月 21 日至 2 月 20 日重庆医科大学附属永川医院集中收治的 COVID-19 确诊患者 90 例,男性 52 例,女性 38 例;最小 3 岁,最大 89 岁,平均年龄 (48.3 ± 17.7) 岁。平均住院时间 (19.1 ± 8.2) d。轻型、普通型、重型及危重型各 7 例、70 例、9 例、4 例,分别占总数的 7.8%、77.8%、10.0%、4.4%。

1.2 诊断标准

全部患者的咽拭子或鼻咽拭子采用实时荧光 RT-PCR 检测方法检测新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-

作者简介:孔令喜,Email:1198847029@qq.com,

研究方向:感染性疾病。

通信作者:田文广,Email:twg9366@163.com。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200629.1649.006.html
(2020-07-01)

nCoV)核酸,结果均为阳性,符合中华人民共和国国家卫生健康委员会公布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》确诊标准^[1]。排除标准:甲型流感病毒、乙型流感病毒、常见呼吸道病毒、SARS-CoV 和 MERS-CoV 检测均阴性。

1.3 观察指标

丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)(参考范围:男性 9~50 U/L、女性 7~40 U/L)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)(参考范围:男性 15~40 U/L、女性 13~35 U/L)、总胆红素(total bilirubin, TBil),同时检测心肌酶谱和肾功能、丙肝抗体、乙肝标志物,乙肝表面抗原阳性患者检测乙肝 DNA 病毒载量。发现肝功能损伤患者每 2~3 d 复查,肝功能正常患者每 5~7 d 复查。

1.4 统计学处理

采用统计软件 SPSS 23.0 对数据进行分析,计量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肝功能损伤情况

90 例患者病程中发现肝功能损伤共 33 例,肝功能损伤率为 36.7%,ALT 升高率为 30%,AST 升高率为 27.8%。发生肝功能损伤的平均时间为(9.0 \pm 6.1) d。肝功能转氨酶升高均 <4 倍 ULN, TBil 升高 ≤ 3 倍 ULN,男性 ALT 为(62.8 \pm 41.3) U/L,最高为 181 U/L,AST 为(40.9 \pm 29.1) U/L,最高为 159 U/L, TBil 最高为 51.5 $\mu\text{mol/L}$;女性 ALT 为(37.5 \pm 20.2) U/L,最高为 107 U/L,AST 为(29.3 \pm 11.8) U/L,最高为 65 U/L; TBil 最高为 40.4 $\mu\text{mol/L}$ 。所有肝功能损伤患者肌酐及心酶均未见明显异常。男性与女性肝功能损伤比较结果见表 1。

表 1 性别与肝功能损伤比较

性别	肝功能损伤	ALT升高	AST升高	TBil升高
男(<i>n</i> =52)	19	18	15	49
女(<i>n</i> =38)	14	9	10	1
<i>P</i> 值	0.976	0.264	0.791	0.392

2.2 临床分型与肝功能损伤

将轻型及普通型归为轻症组,将重型、危重型归为重症组,其中轻型、普通型、重型、危重型出现肝功能损伤分别有 1 例、24 例、5 例、3 例,轻症组 25 例、重症组 8 例,各占 14.3%、34.3%、55.6%、75.0%,轻症组 32.5%、重症组 61.5%,见表 2。

表 2 临床分型与肝功能损伤比较

性别	肝功能损伤	ALT升高	AST升高	TBil升高
轻症组(<i>n</i> =77)	25	20	18	3
重症组(<i>n</i> =13)	8	7	7	2
<i>P</i> 值	0.044	0.043	0.023	0.150

2.3 不同年龄组与肝功能损伤

WHO 将年龄分为 5 组^[2],44 岁以下为青年人,45~59 岁为中年人,60~74 岁为年轻老年人,75~89 岁为老年人,90 岁以上为长寿老人。将 60 岁以上归为老年组,对不同年龄段肝功能损伤进行比较,结果见表 3。

表 3 不同年龄组与肝功能损伤比较

组别	肝功能损伤例数	百分比(%)
青年组(≤ 44 岁, <i>n</i> =35)	13	37.1
中年组(45~59岁, <i>n</i> =32)	12	37.5
老年组(≥ 60 岁, <i>n</i> =23)	8	34.8
<i>P</i> ₁ 值(青年组与中年组比较)	0.976	
<i>P</i> ₂ 值(青年组与老年组比较)	0.855	
<i>P</i> ₃ 值(中年组与老年组比较)	0.836	

2.4 肝脏基础疾病与肝功能损伤

90 例患者中共 11 例有肝脏基础疾病,其中乙肝表面抗原阳性 10 例,酒精性肝硬化 1 例,其中 6 例发生肝功能损伤,5 例肝功能正常。所有患者均排除丙肝,对肝功能损伤合并乙肝表面抗原阳性的患者行乙肝 DNA 病毒载量检测,其中一人乙肝病毒载量为 5.9×10^3 IU/mL,其余 4 人乙肝病毒量均小于 10^3 IU/mL。肝脏基础疾病与肝功能损伤比较见表 4。

表 4 肝病基础与肝功能损伤比较

组别	肝功能损伤例数	百分比(%)
合并肝脏基础疾病组(<i>n</i> =11)	6	54.5
无肝脏基础疾病组(<i>n</i> =79)	27	34.1
<i>P</i> 值	0.189	

2.5 药物与肝功能损伤

肝损伤患者中有 20 例在入院时就发现肝功能异常,占肝功能损伤总数的 60.6%,说明 2019-nCoV 可直接对肝脏造成损害;其余 13 例患者(39.4%)在使用药物后出现肝损伤。按照国家诊疗方案对确诊患者进行治疗^[1],均使用了干扰素、洛匹那韦/利托那韦(克力芝)及中药,其中轻症组 10 例,2 例口服阿比多尔,2 例口服羟氯喹,2 例静滴莫西沙星,1 例静滴心血净;重症组 3 例,1 例口服阿比多尔,3 例静滴派拉西林他唑巴坦,2 例静滴莫西沙星,1 例静滴心血净。上述药物存在一定程度的肝损伤,且存在联合用药,药物性肝损伤的诊断是排他性诊断,在治疗过程中出现肝功能损伤,临床上往往很难分辨由病毒感染导致还是药物导致,需进一步行肝穿活检明确诊断。但是,由于其传染性强,无法行肝穿活检以鉴别,药物性肝炎的诊断需满足下列条件之一:ALT $\geq 5 \times$ ULN;ALP $\geq 2 \times$ ULN 伴随 GGT 升高且排除骨骼疾病引起 ALP 水平升高;ALT $\geq 3 \times$ ULN 同时 TBil $\geq 2 \times$ ULN^[3]。而上述 13 例患者只有 1 例符合药物性肝损伤诊断标准,占肝功能损伤总数的 3.0%。

2.6 BMI 与肝功能损伤

2019-nCoV 传染性强,患者腹部彩超等影像学检查受限,故无影像学资料评估是否有脂肪肝,黄倚文^[4]研究指出,

体质指数(body mass index, BMI)与脂肪肝存在一定相关性。本研究对不同组别的 BMI 指数进行对比,轻症组 BMI 为 $(24.3 \pm 2.3) \text{ kg/m}^2$,重症组 BMI 为 $(22.7 \pm 3.6) \text{ kg/m}^2$ 。差异有统计学意义($P=0.000$)。

2.7 肝功能恢复情况

经积极治疗原发病,同时行保肝治疗。随着原发疾病病情好转,肝功能逐渐恢复正常,出院时 18 例患者肝功能完全恢复正常,4 例患者转氨酶仍在 2 倍以上,其余 11 例患者出院时肝功能均下降至 2 倍以下。

3 讨论

COVID-19 是一种新发传染病,重症患者可多器官功能衰竭,尸检发现除对肺有明确损害,还对肝脏、胆囊、心脏、肾脏等多个组织有损害,出现不同程度变性、坏死^[1]。目前研究表明,一方面,2019-nCoV 可能直接与 ACE2 阳性胆管细胞结合,引起胆管细胞功能障碍,胆管细胞损伤后导致肝脏的损伤^[5]。另一方面,COVID-19 患者普遍存在外周血淋巴细胞下降。钟南山院士团队研究表明,82.1%的患者出现淋巴细胞减少,重症患者更是高达 95.5%,显著高于非重症患者^[6]。王福生院士团队发现 CD4 及 CD8 T 淋巴细胞数量虽然降低,但 T 淋巴细胞的状态却被显著激活^[7],激活的 T 淋巴细胞对感染的细胞进行消灭,导致受感染细胞凋亡、坏死,同时 T 淋巴细胞耗竭,感染得不到控制,导致巨噬细胞活化、中性粒细胞募集,释放大炎症细胞因子,从而引起肺、肝脏、心肌、肾脏等多器官损害。因此“炎症风暴”也是 COVID-19 患者发生肝损伤的重要原因之一。此外,2019-nCoV 所致呼吸窘迫综合征、低氧血症、多器官功能障碍综合征等并发症引发的缺氧、休克可导致肝脏缺血缺氧再灌注损伤^[8]。

本研究表明 COVID-19 患者肝功能损伤率为 36.7%,ALT、AST 升高率分别为 30.0%、27.8%,男性与女性肝功能损伤率分别为 36.5%、36.8%,差异无统计学意义;轻症组肝功能损伤率为 32.5%,ALT 升高率为 26.0%,AST 升高率为 23.4%,TBil 升高率为 3.9%;重症组肝功能损伤率为 61.5%,ALT 升高率为 53.8%,AST 升高率为 53.8%,TBil 升高率为 15.4%;重症组肝功能损伤率明显大于轻症组,差异具有统计学意义。与 Chen 等^[9]报道一致。同时,本研究发现 COVID-19 患者中肝损伤在各年龄段均有发生,各年龄段与肝损伤不具有统计学差异;COVID-19 患者中有肝脏基础疾病 11 例,出现肝功能损伤 6 例,占比 54.5%,79 例无肝脏基础疾病,出现肝功能损伤 27 例,占 34.1%,差异无统计学意义,说明 COVID-19 患者发生肝功能损伤与肝脏基础疾病无明显关系,但合并肝脏基础疾病发生肝功能损伤比例大于无肝脏基础疾病,肝脏基础

疾病可能对肝损伤起了一定促进作用。COVID-19 中轻症组 BMI 为 $(24.3 \pm 2.3) \text{ kg/m}^2$,重症组 BMI 为 $(22.7 \pm 3.6) \text{ kg/m}^2$,2 组 BMI 差异具有统计学意义。COVID-19 中出现药物性肝损伤仅 1 例,占肝损伤的比例为 3%。由于存在联合用药,且无法行肝穿活检以进一步明确诊断,故无法判断具体是病毒感染本身导致的还是用药导致的。药物可能会增加肝损伤风险,因此在临床工作中仍需重视和警惕。

4 结论

COVID-19 出现肝功能损伤,以轻度损伤为主,较少出现肝功能重度损伤。肝功能损伤与原发疾病、疾病严重程度、BMI 有关,药物、肝脏基础疾病可能起了一定促进作用。积极治疗原发疾病,同时予以保肝治疗。随着原发疾病的好转,肝损伤逐渐好转,预后较好。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》的通知[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-04-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, et al. Age standardization of rates: a new WHO standard[EB/OL]. (2020-3-28)[2020-04-01]. <http://www.doc88.com/p-9075148081958.html>.
- [3] 雷晓红, 李 静, 唐洁婷, 等. EASL 临床实践指南简介: 药物性肝损伤[J]. 肝脏, 2019, 24(4): 339-348.
- [4] 黄倚文. 脂肪肝与高血脂、高血糖、BMI 之间的关系研究[J]. 黑龙江医药, 2019, 32(4): 897-898.
- [5] Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection[J]. bioRxiv, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
- [6] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.
- [7] Xu Z, Shi L, Wang YJ, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 420-422.
- [8] 胡利琳, 王玮珺, 朱清静, 等. 新型冠状病毒肺炎相关肝损伤: 病因分析及治疗策略[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 97-99.
- [9] 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[J]. Lancet, 2020, 395(10222): 391-393.

(责任编辑:周一青)