

· 新型冠状病毒肺炎研究 ·

新型冠状病毒肺炎患者肝损伤临床分析

叶 伟, 刘 娜, 林霏申, 郑以山, 易永祥*

南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)肝硬化治疗中心, 江苏 南京 210003

[摘要] 目的: 总结新型冠状病毒肺炎患者发生肝损伤的临床特点。方法: 回顾性分析南京市公共卫生医疗中心住院治疗的93例确诊新型冠状病毒肺炎患者的临床资料。结果: 93例中, 肝损伤38例(40.9%), 其中男27例, 女11例, 年龄26~87岁, 平均48岁。肝损伤患者中, 肝功能异常表现为总胆红素(total bilirubin, TBIL)及谷氨酸氨基转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)/天门冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)升高, 其中, TBIL异常者9例, ALT/AST异常者25例, TBIL合并ALT/AST异常者4例, TBIL增高均在3倍以内, ALT/AST增高均在5倍以内。19例(50.0%)入院时已有肝损伤, 19例(50.0%)入院后出现肝损伤, 两组TBIL、ALT及AST分别为(16.4±2.0)μmol/L vs. (17.8±2.4)μmol/L ($P=0.43$); (56.3±8.6)U/L vs. (52.02±6.3)U/L ($P=0.69$); (42.8±4.7)U/L vs. (31.92±2.4)U/L ($P=0.04$)。结论: 新型冠状病毒肺炎确诊患者中, 肝损伤的发生比例高, 程度较轻, 大部分可自行恢复, 但肝损伤的机制复杂, 除了病毒本身所致肝损伤还可能合并药物性肝损伤, 在诊治过程中需要注意防治。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 肝损伤

[中图分类号] R512.99

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)05-635-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20200504

Clinical analysis of liver injury in patients with COVID-19

YE Wei, LIU Na, LIN Feishen, ZHEN Yishan, YI Yongxiang*

Department of Liver Disease, the Second Hospital of Nanjing Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210003, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to summarize the clinical characteristics of liver injury in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19). **Methods:** The clinical data of 93 patients with COVID-19 who were hospitalized in Nanjing Public Health Medical Center were retrospectively analyzed. **Results:** Among the 93 patients, 38 (40.9%) had liver injury, including 27 males and 11 females, aged 26-87 years, with an average age of 48. Among these patients with liver injury, the abnormal liver function was manifested as increased total bilirubin (TBIL) and alanine aminotransferase (ALT)/aspartate transaminase (AST), 9 patients with abnormal TBIL, 25 patients with abnormal ALT/AST, and 4 patients with abnormal TBIL combined with ALT/AST. The increase of TBIL was within 3 times and the increase of ALT/AST within 5 times. Among the 38 patients with liver injury, 19 (50%) suffered liver injury when admission, and 19 (50%) suffered liver injury after admission. The value of TBIL, ALT and AST in the two groups were (16.4±2.0) μmol/L vs. (17.8±2.4) μmol/L ($P=0.43$), (56.3±8.6) U/L vs. (52.02±6.3) U/L ($P=0.69$), and (42.8±4.7) U/L vs. (31.92±2.4) U/L ($P=0.047$), respectively. **Conclusion:** Among the patients diagnosed with COVID-19, the incidence of liver injury is high and the severity is relatively mild, and most of them can recover by themselves. However, the mechanism of liver injury is complex, and in addition to the liver injury caused by the virus, it may also be combined with drug-induced liver injury, which should be paid attention to in the process of diagnosis and treatment.

[Key words] COVID-19; liver injury

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05): 635-637]

2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎逐渐发展

[基金项目] 江苏省青年医学人才项目(QNRC2016060)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ian0126@126.com

成为全球的公共卫生问题。截止2020年3月12日24时,国家卫生健康委员会发布,全国累计报告新型冠状病毒肺炎确诊病例80 813例,其中南京市累

计确诊93例。新型冠状病毒可导致全身多器官损害,包括肺脏、肝脏、心脏、肾脏等。本研究收集了在南京市公共卫生医疗中心住院治疗的93例确诊新型冠状病毒肺炎患者的临床资料,分析了存在肝损伤38例患者的临床特征,为新型冠状病毒肺炎的防控及病情评估提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

收集南京市公共卫生医疗中心2020年1—3月收治的新型冠状病毒肺炎确诊病例93例,回顾性分析其临床资料及检验结果。本研究经南京市第二医院伦理审查委员会批准。

以国家卫生健康委员会办公厅颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》为诊断标准,根据流行病学史、临床表现及病原学证据确诊。

1.2 方法

收集并回顾性分析所有研究对象的临床资料、检验资料、影像检查资料。临床资料包括:患者性别、年龄、临床表现、发病日期、入院时间等。检验资料包括:总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆

红素(direct bilirubin, DBIL)、丙氨酸氨基转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)等。影像检查资料包括:肺部计算机断层扫描(computerized tomography scan, CT)。采用日立7600全自动生化分析仪及配套试剂。

1.3 统计学方法

全部资料用SPSS25.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝损伤发生情况

93例患者中,发生肝损伤者38例(40.9%),其中,男27例,女11例,年龄26~87岁,平均48岁。肝损伤患者中,肝功能异常主要表现为TBIL及ALT/AST升高,其中,TBIL异常者9例,ALT/AST异常者25例,TBIL合并ALT/AST异常者4例,TBIL增高均在3倍以内,ALT/AST增高均在5倍以内(表1)。

表1 新型冠状病毒肺炎肝损伤患者TBIL及ALT/AST异常情况

Table 1 Abnormal TBIL and ALT/AST condition in COVID-19 patients with liver injury [n(%)]

指标	总计(n=38)	TBIL异常(n=9)	ALT/AST异常(n=25)	TBIL合并ALT/AST异常(n=4)
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	13(34.2)	9(100.0)	0	4(100.0)
19~38	12(31.6)	8(88.9)	0	4(100.0)
38~57	1(2.6)	1(11.1)	0	0
ALT(U/L)	25(65.8)	0	23(92.0)	2(50.0)
40~80	16(42.1)	0	15(60.0)	1(25.0)
80~120	7(18.4)	0	6(24.0)	1(25.0)
120~200	2(5.3)	0	2(8.0)	0
AST(U/L)	17(44.7)	0	14(56.0)	3(75.0)
40~80	15(39.5)	0	12(48.0)	3(75.0)
80~120	2(5.3)	0	2(8.0)	0

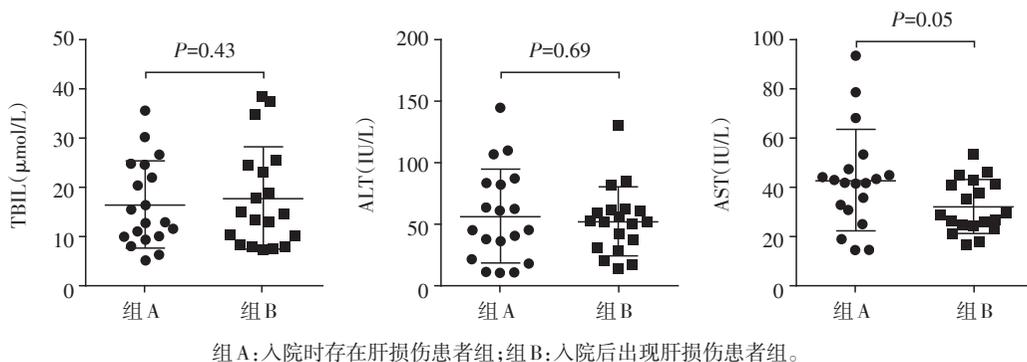
2.2 肝损伤发生的时间分布

38例肝损伤患者中,19例(50.0%)入院时已有肝损伤,19例(50.0%)入院后出现肝损伤,两组TBIL、ALT及AST比较分别为(16.4 ± 2.0) $\mu\text{mol/L}$ vs. (17.8 ± 2.4) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.43$; (56.3 ± 8.6)U/L vs. (52.02 ± 6.3)U/L, $P=0.69$; (42.8 ± 4.7)U/L vs. (31.92 ± 2.4)U/L, $P=0.05$ (图1)。入院后的肝损伤发生于入院后5~17 d,平均9 d,19例中,接受洛匹那韦/利托那韦(克力芝)抗病毒治疗者14例(73.7%),达芦那韦考比司他(普泽

力)抗病毒治疗者5例(26.3%),接受利巴韦林抗病毒治疗者1例(5.3%)。

3 讨论

新型冠状病毒属于 β 属的冠状病毒,其与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)冠状病毒有82%的基因同源性,与中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)冠状病毒有50%的基因同源性。这3种冠状病毒均



组 A:入院时存在肝损伤患者组;组 B:入院后出现肝损伤患者组。

图1 两组新型冠状病毒肺炎肝损伤患者肝功能比较

Figure 1 Comparison of liver function of COVID-19 patients with liver injury in two groups

可以导致严重的呼吸症状。SARS 患者中高达 60%会出现肝损伤, MERS 患者亦可出现肝损伤^[1]。新型冠状病毒所致肝损伤亦有报道并逐渐引起重视^[2]。

Zhang 等^[1]报道 56 例新型冠状病毒肺炎患者中, 16 例(28.6%)有肝功能异常, 多表现为疾病进展过程中 ALT 及 AST 升高。重症患者中肝损伤的比例更高, 有研究报道入住重症监护室的 13 例中 8 例(62%)出现 AST 升高, 而非重症监护室 25 例中有 7 例(25%)AST 升高^[3]。另一项包含 1 099 例新型冠状病毒肺炎患者的大规模研究亦提示重症患者中肝功能异常的比例高于非重症患者^[4]。本研究发现, 新型冠状病毒肺炎患者中肝损伤的比例高达 40.9%, 其中, 有 65.8%的患者表现为 ALT 或者 AST 的升高, 10.5%的患者合并 TBIL 升高, 23.7%患者仅表现为 TBIL 上升。患者肝损伤程度不重, TBIL 的升高均在 3 倍以内, ALT 及 AST 升高均在 5 倍以内, 大部分患者可自行恢复, 其余患者经过处理后亦恢复。

新型冠状病毒患者的肝脏病理可见肝脏体积增大, 肝细胞变性、灶性坏死伴中性粒细胞浸润, 汇管区见淋巴细胞和单核细胞浸润, 微血栓形成, 提示肝细胞受到损伤^[1]。新型冠状病毒感染导致肝损伤的机制可能包括: ①病毒直接感染肝细胞, 导致肝细胞损伤; ②病毒感染血管紧张素转换酶 2 受体阳性的胆管细胞, 致肝功能异常; ③免疫介导的炎症反应如细胞因子风暴、肺炎相关组织缺氧导致的肝损伤^[2]。本研究中, 50.0%患者的肝功能异常出现于入院时, 50.0%患者的肝功能异常出现于入院治疗后 5~17 d, 并且两组之间比较前者的 AST 高于后者。入院时存在肝功能异常者, 多为病毒感染所致, AST 较高, 入院治疗后出现肝功能异常者, 除了病毒感染所致肝损伤, 还存在药物性肝损伤可能。

新型冠状病毒肺炎患者入院后往往接受包括抗病毒药、中医药、抗生素等多种药物的综合治疗, 尤其是洛匹那韦/利托那韦、达芦那韦考比司他等抗病毒药均有明确致肝损伤风险。入院治疗后出现肝损伤者肝功能异常程度亦较轻, 原因可能为在诊治过程中注意药物性肝损伤的防范, 及时监测患者生化指标的变化, 一旦出现肝功能异常, 除了使用护肝药物外, 当 ALT/AST>80 IU/L 时即考虑停用可能的致肝损伤药物, 肝功能往往可以较快恢复。由于新型冠状病毒肺炎患者肝损伤难以确定是否由药物单一因素所致, 本研究未对可能的药物性肝损伤者进一步分型^[5]。

综上所述, 新型冠状病毒肺炎确诊患者中, 肝损伤的发生比例高, 程度较轻, 大部分可自行恢复, 但肝损伤的机制复杂, 除了病毒本身所致肝损伤还可能合并药物性肝损伤, 在诊治过程中需要注意防治。

[参考文献]

- [1] ZHANG C, SHI L, WANG F S. Liver injury in COVID-19: management and challenges [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5): 428-430
- [2] 中国医师协会消化医师分会, 中华医学会肝病学会. 新型冠状病毒肺炎合并肝脏损伤的预防及诊疗方案 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(4): 754-757
- [3] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10233): 497-506
- [4] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720
- [5] 王若飞, 郝坤艳, 于乐成. 江苏地区药物性肝损伤回顾性分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(11): 1554-1557

[收稿日期] 2020-03-17