

新型冠状病毒肺炎患者肝功能异常的相关临床分析

陈 赛¹, 刘海艇¹, 李 铁², 桂 嵘¹, 张军华¹

(1. 中南大学湘雅三医院输血科, 长沙 410013; 2. 岳阳市第一人民医院检验科, 湖南岳阳 414000)

摘要: **目的** 探讨新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者肝功能异常的相关性因素。**方法** 回顾性分析湖南省岳阳市第一人民医院 2020 年 1~3 月收治的新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染患者 80 例, 根据肝功能情况分为肝功能异常组 45 例, 对照组 35 例, 对其进行病例对照研究, 选择与肝损伤有关指标进行单因素及多因素分析, 探讨 COVID-19 患者肝功能异常的发生机制。**结果** 研究显示肺炎严重程度是 COVID-19 患者发生肝损伤的主要危险因素 ($P=0.009$, $OR=3.826$, $95\%CI 1.388\sim10.544$), 而基础疾病、炎症因子水平与 COVID-19 患者出现肝损伤无统计学相关性 ($P>0.05$)。**结论** COVID-19 患者发生肝功能损害与病情进展密切相关, 临床医生诊治患者时, 应当遵从早发现、早治疗的原则, 避免造成肝脏进一步损伤, 改善患者预后。

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 肝损伤

中图分类号: R373.19; R446.12 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 05-103-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.026

Clinical Analysis of Abnormal Liver Function in Patients with New Coronavirus Pneumonia

CHEN Sai¹, LIU Hai-ting¹, LI Tie², GUI Rong¹, ZHANG Jun-hua¹

(1. Department of Blood Transfusion, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Yueyang, Hunan Yueyang 414000, China)

Abstract: **Objective** To explore the related factors of abnormal liver function in patients with COVID-19. **Methods** A retrospective analysis of 80 patients with SARS-CoV-2 infection admitted to the First People's Hospital of Yueyang from January 1 to March 30, 2020, was carried out. According to the liver function, 45 cases entered abnormal liver function group and 35 cases entered control group. A case control study was conducted to explore factors related to abnormal liver function in patients with new pneumonia. **Results** This study showed that the severity of pneumonia was a risk factor for liver injury in patients with COVID-19 ($P=0.009$, $OR=3.826$, $95\%CI 1.388 \sim 10.544$), while the basic diseases and inflammatory factors level had no statistical correlation with patients with the liver injury of the patients with COVID-19 ($P>0.05$). **Conclusion** The liver injury in patients with COVID-19 was closely related to the progression of the pneumonia. When treating patients, clinicians should follow the principles of early detection and early treatment to avoid further damage to the liver and to improve patients' prognosis.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; liver injury

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 目前正在全球范围内暴发, 严重威胁着人类的健康和生活质量。COVID-19 由严重急性呼吸道综合征冠状病毒-2 (severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2) 引起, 该病毒属于 β 冠状病毒, 具有潜伏期长 (1~14 天, 平均 6.4 天)、发病期较长、传染性极强的特点, 通过其表面的 S 蛋白与受体血管紧张素转换酶 II (angiotensin converting enzyme II, ACE2) 结合入侵人体^[1-2]。

研究^[3-6]发现, COVID-19 会对感染者的身体

造成较大损伤。随着病情进展, COVID-19 患者会出现不同程度的肝损伤。目前已有关于肝损伤机制的研究报道, 但各方所持观点不一^[7-9]。因此本研究收集湖南地区 80 例 COVID-19 确诊病例的临床资料进行回顾性分析, 探讨 COVID-19 患者发生肝功能异常的相关性因素, 为肝损伤的发生机制提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 1~3 月间在湖南省岳阳市第一人民医院治疗的 COVID-19 患者 80 例。

基金项目: 湖南省自然科学基金 - 青年基金项目 (2019JJ50909)。

作者简介: 陈赛 (1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: chensai@csu.edu.cn。

通讯作者: 桂嵘, 副教授, 主任技师, 博士生导师, E-mail: aguirong@163.com。

张军华, 博士, 主管技师, E-mail: 1754142340@qq.com。

纳入标准:符合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[10] 确诊要求,即:①实时荧光 RT-PCR 检测 SARS-CoV-2 核酸阳性。②病毒基因测序,与已知的 SARS-CoV-2 高度同源。具备以上病原学证据之一即为确诊。在此基础上,根据肝功能情况,将出现肝损伤的患者纳入肝功能异常组,肝功能正常的患者纳入对照组。排除标准:①既往严重肝肾功能不全;②既往严重肝胆系统疾病;③临床资料不全者。

1.2 仪器与试剂 生化分析采用全自动生化分析仪(BS800,中国迈瑞公司)进行检测,试剂为该仪器配套试剂。

1.3 方法 通过院内电子病例系统获得患者相关临床资料,包括既往史、性别、年龄、住院天数、实验室检查等结果。其中实验室数据主要是肝功能检查、凝血功能检查。

1.3.1 肝功能异常的判断标准:患者入院后在空腹状态下采集外周静脉血 2ml 于普通生化管(红头),经离心机离心,采用全自动生化分析仪进行肝功能检测,检验指标包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)。参考值分别是:7~40U/L, 13~35U/L, 1.7~25 μ mol/L, 7~45U/L 和 45~125U/L,以上指标一项以上超出正常值上限即为肝功能异常。

1.4 统计学分析 由于本研究是在传染病暴发期间进行的,因此,未通过正式假设来估计样本量,并且本研究纳入了符合纳入标准的最大患者数。

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以例数、百分率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。对计量资料进行正态性检验、方差齐性检验,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本的 t 检验,相关性分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料严格按照纳入、排除标准,最终共纳入 80 例 COVID-19 性患者见表 1。男 41 例(51.25%),女 39 例(48.75%);肝功能异常组 45 例,男性 23 例(51.11%),女性 22 例(48.89%),年龄 49.8 ± 17.7 岁;对照组 35 例,男性 18 例(51.43%),女性 17 例(48.57%),年龄 47.9 ± 13.5 岁。两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明两组具有较强可比性。

表 1 肝功能异常组和对照组的一般资料 [n (%)]

类别	肝功能异常组 (n=45)	对照组 (n=35)	χ^2	P
年龄(岁) <5	2 (4.44)	0 (0.0)	2.022	0.717
5~17	1 (2.22)	0 (0.0)		
18~60	31 (68.89)	26 (74.29)		
>60	11 (24.44)	9 (25.71)		
性别			0.001	0.978
男	23 (51.11)	18 (51.43)		
女	22 (48.89)	17 (48.57)		

2.2 基础疾病与 COVID-19 患者肝损伤相关性分析 见表 2。肝功能异常组中并发基础疾病患者 18 例(40%),对照组中并发基础疾病患者 13 例(37.14%),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。基础疾病与 COVID-19 患者肝损伤无明显相关性。

表 2 肝功能异常组和对照组合并基础疾病情况 [n (%)]

基础疾病	肝功能异常组 (n=45)	对照组 (n=35)	χ^2	P
高血压	7(38.89)	2(15.38)	1.051	0.305
糖尿病	2(11.11)	1(7.69)	0.137	0.377
COPD	3(16.67)	2(15.38)	0.031	0.861
其它	6(33.33)	8(61.54)	1.237	0.266

注: COPD: 慢性阻塞性肺疾病。

2.3 肺炎严重程度与 COVID-19 患者肝损伤相关性分析 患者入院时按照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[10],综合临床表现、实验室检查、影像学检查结果分为轻型组、普通型组、重型组、危重型组。肝功能异常组轻/普通型 17 例,重/危重型 28 例,对照组轻/普通型 28 例,重/危重型 7 例。两组肺炎严重程度比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 26.822$, $P < 0.05$)。肺炎严重程度与 COVID-19 患者肝损伤具有相关性。

2.4 炎症因子与 COVID-19 患者肝损伤相关性分析 检验发现,肝功能异常组超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平(35.8 ± 43.6 mg/L)与对照组(20.1 ± 21.7 mg/L)相比较,差异无统计学意义,但两组与 hs-CRP 正常值(0~8mg/L)比较,均明显高于正常值(均 $P < 0.05$)。炎症因子与 COVID-19 患者肝损伤无明显相关性。

2.5 COVID-19 肝功能异常的影响因素 Logistic 回归分析将单因素分析中不同肝功能组中比较差异有统计学意义的指标纳入到 COVID-19 肝功能异常的影响因素 Logistic 回归分析模型中,以患者是否发生肝功能障碍为应变量(正常=0,异常=1),以肺炎严重程度为自变量(轻/普通型=0,重/危重型=1)进行二分类 Logistic 回归分析。结果显示,肺炎严重程度是 COVID-19 患者出现肝功能异常的主要

危险因素($P=0.009$, $OR=3.836$, $95\%CI\ 1.388\sim10.544$)。

3 讨论

COVID-19 是一种由 SARS-CoV-2 感染所致的新型疾病。由于尚无特效药, 全球范围内 COVID-19 感染、死亡人数持续上升。目前 COVID-19 导致肝损伤的机制尚不明确。主流观点认为, COVID-19 患者发生肝损伤是患者自身并发基础疾病、炎症因子风暴^[11-14]、药物性肝损伤^[13, 15-17]、应激性肝损伤等多方因素综合导致。本研究将基础疾病、炎症反应、疾病严重程度纳入到肝损伤的相关因素分析。由于 COVID-19 患者治疗用药, 如洛匹那韦利托那韦、奥司他韦, 在个体之间没有差异, 用量也无法查询, 因此药物性损伤机制在本研究中未被包含。

在基础疾病方面, 纳入研究的患者主要是并发高血压、糖尿病。理论上, 糖尿病患者会发生微血管病变、微循环障碍等, 累及肝脏发生损伤。此外, 服用降糖药、降压药, 药物本身和药物之间的相互作用也会导致肝损伤^[18-19]。因此, 本身具有基础疾病的人感染 SARS-CoV-2 后, 肝脏损伤可能会进一步加重。然而就本研究所收集的临床资料进行分析, 发现 COVID-19 患者并发基础疾病情况与发生肝损伤在统计学上没有联系, 即并发基础疾病与否同肝损伤无关。由于纳入的病例并发基础疾病患者数量少, 且对基础疾病的严重程度无法查证, 基础疾病与肝损伤的单因素分析在统计学上可能存在较大偏差。

有研究发现, 机体在感染 SARS-CoV-2 后, 会发生细胞因子风暴^[20], 这很有可能是造成肝损伤的重要原因^[8, 21]。细胞因子是一种具有调节免疫反应功能的分子, 机体遭受病毒入侵后, 免疫系统会迅速反应保护人体不被感染, 然而免疫反应被过度激活后反而会伤害自身器官系统。SARS-CoV-2 过于强大以至于轻微的免疫反应无法将其杀灭, 因此免疫细胞会大量分泌、释放炎症介质、氧自由基、溶酶体酶等, 这会引起免疫细胞与细胞因子调节机制失控, 在机体内引发全身性炎症反应, 这就是“细胞因子风暴”^[22]。本研究发现同样可以反映炎症反应的指标 hs-CRP^[23-24] 在两组比较中差异无统计学意义, 但都远高出正常值。这可能意味着炎症反应与病情进展无相关性, 即轻型患者体内也有可能产生细胞因子风暴, 造成肝损伤。

纳入的患者在入院时按照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[10] 进行临床分型, 本研究发现肺炎严重程度在两组间的差异有统计学意义, 进一步做 logistic 回归分析发现肺炎严重程度是肝损伤的危险因素, 这说明重/危重型患者相比于轻/普通型患者而言, 发生肝损伤的风险更大。

综上所述, 肺炎患者出现肝功能异常与病情严

重程度密切相关。结合目前的疾病临床诊治情况可以发现, 若是治疗不及时会导致患者病情加重, 会进一步引发肝脏严重损伤。因此, 对于 COVID-19 早诊断、早治疗是非常必要的。由于本研究观察对象有限, 关于 COVID-19 肝损伤机制的研究还需要临床扩大观察量以进行深入研究。

参考文献:

- [1] WAN Yushun, SHANG Jian, GRAHAM R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus[J]. Journal of virology, 2020, 94(7):e00127-20.
- [2] TORTORICI M A, VEESLER D. Structural insights into coronavirus entry[J]. Advances in Virus Research, 2019, 105:93-106.
- [3] CHEN Nanshan, ZHOU Min, DONG Xuan, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. The Lancet, 2020, 395(1223): 507-513.
- [4] YANG Xiaobo, YU Yuan, XU Jiqian, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2020, 8(5): 475-481.
- [5] TANG Ning, LI Dengju, WANG Xiong, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020, 18(4): 844-847.
- [6] WANG Yixuan, WANG Yuyi, CHEN Yan, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID - 19) implicate special control measures[J]. Journal of Medical Virology, 2020, 92(6): 568-576.
- [7] CHAI Xiaoqiang, HU Longfei, ZHANG Yan, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes May cause liver damage after 2019-nCoV infection[J]. BioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766
- [8] 孙超, 范建高. 加强新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(2): 153-155.
- [9] SUN Chao, FAN Jiangao. Strengthen clinical research on liver injury in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. Journal of Practical Hepatology, 2020, 23(2): 153-155.
- [10] 汪姝惠, 田德安, 晏维. 新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的发生机制[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(3): 262-264.
- [11] WANG Shuhui, TIAN De'an, YAN Wei. Mechanism of liver function injury in patients with corona virus disease 2019[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29(3): 262-264.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会(国卫办医函[2020]184号): 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

(下转第 117 页)

- China National Accreditation Service for Conformity Assessment.CNAS-GL039: Guidance on thePerformance Verification for Molecular Diagnostic Procedures [S]. Beijing: China Standard Press, 2019.
- [8] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒检测产品. 2版.[EB/OL].(2020-03-01). <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2056/375197.html>.
- National Medical Products Administration. Novel coronavirus test products were subject to emergency approval by the state food and drug administration[EB/OL].(2020-03-01). <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2056/375197.html>.
- [9] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南. 2版 [EB/OL].<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/c67cfe29ecf1470e8c7fc47d3b751e88.shtml>
- National Medical Products Administration. The technical guidelines for laboratory testing of novel coronavirus pneumonia. second version [EB/OL].<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/c67cfe29ecf1470e8c7fc47d3b751e88.shtml>.
- [10] 郭元元,王昆,张宇,等. 6种国产新型冠状病毒核酸检测试剂检测性能比较与分析[J/OL]. 重庆医学,2020,49(2020-02-28).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182786.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.9999-998X.2020.0023.
- GUO Yuanyuan, WANG Kun, ZHANG Yu, et al. Comparison and analysis of the detection performance of six new coronavirus nucleic acid detection reagents [J]. Chongqing Medicine, 2020,49(2020-02-28).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182786.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.9999-998X.2020.0023.

收稿日期: 2020-05-20 修回日期: 2020-06-05

(上接第105页)

- National Health Commission of the People's Republic of China (Medical Letter of the State Health Office [2020] No. 184): Notification on the issuance of COVID-19 medical program (trial seventh edition) [EB/OL].(2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [11] HUANG Chaolin, WANG Yeming, LI Xingwang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,China[J]. The Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [12] PAN Xiaoqi, ZHOU Jie, CHEN Yan,et al. Classification, hepatotoxic mechanisms, and targets of the risk ingredients in traditional Chinese medicine-induced liver injury[J]. Toxicology Letters,2020,323: 48-56.
- [13] LU Hongzhou. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV).[J]. Bioscience Trends,2020,14(1): 69-71.
- [14] YE Qing, WANG Bili, MAO Jianhua. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19[J]. Journal of Infection, 2020, 80(6): 607-613.
- [15] RIZZO P, VIECELI DALLA S F, FORTINI F, et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm [J]. Basic research in cardiology,2020,115(3): 31.
- [16] CHOUSTERMANN B G, SWIRSKI F K, WEBER G F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. Seminars in Immunopathology, 2017, 39(5): 517-528.
- [17] BOECKMANS J, RODRIGUES R M, DEMUYSER T, et al. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point [J]. Archives of Toxicology,2020,94(4): 1367-1369.
- [18] 王全华,付辛芳,魏艳宁,等. 药物性肝损伤患者用药情况及临床特征分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24): 3623-3626.
- WANG Quanhua, FU Xinfang, GUO Yanning, et al. Medication situation and characteristics of patients with drug-induced liver injury [J]. Laboratory Medicine and Clinic,2019,16(24):3623-3626.
- [19] 母义明,纪立农,宁光,等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(3): 161-173.
- MU Yiming, JI Linong, NING Guang, et al. Chinese experts consensus statement on Metformin in the clinical practice:2018 updated[J]. Chinese Journal of Diabetes,2019,27(3):161-173.
- [20] 张竞文,胡欣,金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J/OL]. 中国药理学杂志, 2020, [2020-02-25]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20200225.1052.002.html>.
- ZHANG Jingwen, HU Xin, JIN Pengfei. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 and the drug therapy[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2020, [2020-02-25]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20200225.1052.002.html>.
- [21] 胡利琳,王玮璐,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.
- HU Lilin, WANG Weijun, ZHU Qingjing, et al. Novel coronavirus pneumonia-related liver injury: Etiological analysis and treatment strategy[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(2): 97-99.
- [22] WANG Dawei, HU Bo, HU Chang, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.
- [23] 徐祖龙,董苏荣,张亚明. WBC,CRP和ESR联合检测在肺炎支原体肺炎中的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 153-155, 158.
- XU Zulong, DONG Surong, ZHANG Yaming. Significance of combining with WBC,CRP and ESR detection in patients with *Mycoplasma Pneumoniae* pneumonia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2015,30(01):153-155, 158.
- [24] 黄允,李艳,彭锐,等. HBV感染致肝损伤患者CRP,hsCRP和SAA临床价值的探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 49-52.
- HUANG Yun, LI Yan, PENG Rui, et al. Clinical Significance of SAA,CRP and hsCRP in HBV hepatopathy patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2017,32(2):49-52.

收稿日期: 2020-05-15 修回日期: 2020-06-27