

## 45例新型冠状病毒肺炎患者肝功能损伤情况的临床分析

欧 渤,姚志广,李宇峰,刘国军,李国斌,茹志成(东莞市第八人民医院,广东东莞 523320)

**摘要:**目的 观察新型冠状病毒肺炎(COVID-19)导致肝功能损伤的临床特征。方法 回顾性分析东莞市第八人民医院收治的45例COVID-19患者的临床资料,对其肝功能指标进行分析,总结肝功能损伤的特点及原因。结果 45例确诊患者中29例(64.4%)出现肝功能异常,21例(46.7%)出现肝功能损伤;重症组出现肝功能损伤的比例明显高于轻症组(100.0% vs 40.0%,  $P<0.05$ );有基础肝病 COVID-19 患者肝损伤发生率高于无基础肝病 COVID-19 患者(87.5% vs 37.8%,  $P<0.05$ );肝功能损伤的发生与患者的性别、年龄无明显关系( $P>0.05$ )。结论 COVID-19 患者出现的肝功能损伤以轻度为主,与疾病严重程度、是否伴有肝脏基础疾病有关。

**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: R 45

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 06-0702-04

### Clinical analysis of liver function injury in 45 patients with novel coronavirus pneumonia

OU Bo, YAO Zhi-guang, LI Yu-feng, LIU Guo-jun, LI Guo-bin, RU Zhi-cheng (Dongguan Eighth People's Hospital, Dongguan 523320, China)

**Abstract:** Objective To observe the clinical characteristics of hepatic function injury in COVID-19. Methods The clinical data of 45 COVID-19 patients admitted to the Dongguan Eighth People's Hospital were retrospectively analyzed. The hepatic function indexes of the patients were analyzed. The characteristics and causes of hepatic injuries were summarized. Results Among 45 patients diagnosed with COVID-19, 29 cases (64.4%) had abnormal hepatic function and 21 cases (46.7%) had hepatic function injury. The Severe Group had the incidence of abnormal hepatic function significantly higher than the Mild Group (100.0% vs 40.0%,  $P<0.05$ ). The COVID-19 patients with basic liver disease had the incidence of hepatic injury higher than the COVID-19 patients with no basic liver disease (87.5% vs 37.8%,  $P<0.05$ ). There was no significant correlation between the incidence of hepatic function injury and the gender and age of patients ( $P>0.05$ ). Conclusion The patients with COVID-19 mainly have mild hepatic function injury, which is related to disease severity and whether there is basic liver disease.

**Key words:** novel coronavirus; COVID-19; hepatic function injury

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全球范围内的流行对人民的健康造成极大威胁。2020年1月20日,该疾病被纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并对其采取甲类传染病预防的控制措施。此次大流行的新型冠状病毒(2019-nCoV)属于β属的冠状病毒,发病前期传染性较强<sup>[1]</sup>。COVID-19最初的表现呼吸系统受累,包括发热、咳嗽、憋气、乏力等<sup>[2]</sup>。许多报告表明超过一半的COVID-19患者尤其是重症患者表现出不同程度的肝脏损伤<sup>[3-4]</sup>。此外,对1例死于COVID-19患者的肝脏标本进行病理学研究,结果显示患者肝脏呈中度微泡性脂肪变性及轻度肝小叶、门脉损害<sup>[5]</sup>。我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》明确指出:COVID-19患者肝细胞变性、

灶性坏死伴中性粒细胞浸润,肝血窦充血,汇管区见淋巴细胞和单核细胞浸润及微血栓形成,胆囊高度充盈,胆囊黏膜上皮脱落,肝脏和胆囊新型冠状病毒核酸检测可见阳性。综上,COVID-19侵袭可能造成一定程度的肝损伤,但肝损伤临床特征尚未明确。本文对我院收治确诊的45例COVID-19患者的临床资料进行分析,总结COVID-19相关肝损伤的临床特征,以期为此类患者的临床管理及决策提供参考依据。

### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

收集2022年2月28日至3月24日我院收治的确诊COVID-19患者45例,其中男24例,女21例;年

收稿日期: 2022-07-24

作者简介: 欧 渤(1981-),男,学士,副主任医师, E-mail: 308176033@qq.com

龄 1~69 岁, 平均 (39.1±19.2) 岁; 住院期间最高体温 (38.5±0.7) °C; 平均住院时间 (10.2±7.5) d; 从发病到就诊时间为 (2.6±1.2) d; 伴有基础疾病 18 例, 其中基础肝病 8 例、冠心病 5 例、糖尿病 3 例、高血压 2 例; 轻型、普通型、重型、危重型分别为 31、9、5、0 例; 首发症状咳嗽 19 例, 发热 17 例, 乏力 3 例, 咳痰、头痛各 2 例, 腹泻、咽喉痛/干、鼻塞流涕各 1 例。

## 1.2 诊断标准

结合流行病学史和临床表现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九版》疑似病例标准, 同时具备病原学或血清学证据: 新型冠状病毒检测为阳性, 对未接种新型冠状病毒疫苗者新型冠状病毒特异性 IGM 和 IGG 抗体均为阳性者<sup>[5]</sup>。排除标准: 其他常见呼吸道病毒检测阳性。

## 1.3 肝功能指标

肝功能异常被定义为血清中以下肝酶升高: 谷丙转氨酶 (ALT) >40 U/L, 谷草转氨酶 (AST) >40 U/L,  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 (GGT) >49 U/L, 碱性磷酸酶 (ALP) >135 U/L, 总胆红素 (TBIL) >17.1 mol/L。我们将 ALT/AST 超过 3×ULN (upper limit unit of normal) 或 ALP/GGT/TBIL 超过 2×ULN 定义为肝功能指标严重升高, 满足其中一项定义为肝损伤<sup>[6-7]</sup>。

## 1.4 临床分型

根据《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九版》定义的轻型、普通型、重型、危重型进行定义。本研究将轻型及普通型归为轻症组, 将重型及危重型归为重症组。

## 1.5 统计学处理

采用 Graphpad prism 9 软件, 计数资料采用  $\chi^2$  或校正  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 COVID-19 患者肝功能变化

45 例患者中 29 例 (64.4%) 出现肝功能异常, 其中 ALT、AST、GGT、ALP、TBIL 升高的患者分别占 57.8%、46.7%、28.9%、24.4%、22.2%; 21 例 (46.7%) 出现肝功能损伤, 其中 ALT、AST、GGT、ALP、TBIL 严重升高的患者分别占 40.0%、44.4%、26.7%、17.8%、15.6%。

### 2.2 COVID-19 患者肝功能与临床分型的关系

45 例患者中轻型、普通型、重型、危重型出现肝功能损伤分别有 10、6、5、0 例。重症组出现肝功能损伤的比例明显高于轻症组 (100.0% vs 40.0%,  $P<0.05$ ), 两组患者肝功能指标 ALT、AST、TBil、ALP 水平差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

### 2.3 COVID-19 患者肝功能与性别的关系

COVID-19 男性患者肝损伤发生率为 50.0%, 女性患者为 42.9%, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 2。

### 2.4 COVID-19 患者肝功能与肝脏基础疾病的关系

45 例患者中 8 例有肝脏基础疾病, 其中乙肝表面抗原阳性 5 例, 酒精性肝硬化 2 例, 丙型肝炎病毒 1 例。有基础肝病 COVID-19 患者肝损伤发生率高于无基础肝病 COVID-19 患者 (87.5% vs 37.8%,  $P<0.05$ ), 见表 3。

### 2.5 COVID-19 患者肝功能与年龄的关系

年龄 <18 岁有 25 例, ≥18 岁 20 例, 二者肝损伤发生率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 4。

### 2.6 肝功能转归

所有患者肝功能各指标随原发疾病的好转逐渐恢复正常。出院时 19 例患者肝功能完全恢复正常, 2 例属于肝功能异常范围。

表 1 COVID-19 患者肝功能与临床分型的关系

(例)

| 临床分型 | <i>n</i> | ALT<br>≥ 3ULN  | AST<br>≥ 3ULN  | GGT<br>≥ 2ULN | TBil<br>≥ 2ULN | ALP<br>≥ 2ULN  | 肝损伤            |
|------|----------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| 轻症组  | 40       | 10             | 13             | 9             | 5              | 12             | 16             |
| 重症组  | 5        | 4 <sup>a</sup> | 5 <sup>a</sup> | 3             | 4 <sup>a</sup> | 5 <sup>a</sup> | 5 <sup>a</sup> |

与轻症组比较: <sup>a</sup> $P<0.05$

表 2 COVID-19 患者肝功能与性别的关系

(例)

| 性别 | <i>n</i> | ALT<br>≥ 3ULN | AST<br>≥ 3ULN | GGT<br>≥ 2ULN | TBil<br>≥ 2ULN | ALP<br>≥ 2ULN | 肝损伤 |
|----|----------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|-----|
| 男  | 24       | 7             | 10            | 7             | 5              | 9             | 12  |
| 女  | 21       | 7             | 8             | 5             | 4              | 8             | 9   |

两组比较均  $P>0.05$

表3 COVID-19 患者肝功能与有/无基础肝病的关系

(例)

| 组别    | <i>n</i> | ALT<br>≥ 3ULN  | AST<br>≥ 3ULN | GGT<br>≥ 2ULN  | TBil<br>≥ 2ULN | ALP<br>≥ 2ULN | 肝损伤            |
|-------|----------|----------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| 有基础肝病 | 8        | 6 <sup>a</sup> | 6             | 5 <sup>a</sup> | 5 <sup>a</sup> | 5             | 7 <sup>a</sup> |
| 无基础肝病 | 37       | 8              | 12            | 7              | 4              | 12            | 14             |

与无基础肝病者比较: <sup>a</sup>*P*<0.05

表4 COVID-19 患者肝功能与年龄的关系

| 年龄     | <i>n</i> | ALT<br>≥ 3ULN | AST<br>≥ 3ULN | GGT<br>≥ 2ULN | TBil<br>≥ 2ULN | ALP<br>≥ 2ULN | 肝损伤 |
|--------|----------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|-----|
| <18 岁  | 25       | 8             | 9             | 7             | 5              | 9             | 10  |
| ≥ 18 岁 | 20       | 6             | 9             | 5             | 4              | 8             | 11  |

两组比较均*P*>0.05

### 3 讨论

COVID-19 患者的主要临床表现为发热、干咳、乏力,其中部分患者以鼻塞、流涕、咽痛、嗅觉味觉减退或丧失、结膜炎、肌痛和腹泻等为主要表现。据报道 COVID-19 患者损伤可累及肺脏、脾脏、肺门淋巴结、骨髓、心血管、肝胆、肾脏等多处器官。COVID-19 相关肝损伤是指在疾病进展和治疗过程中无论患者是否患有肝病而发生的任何肝脏损害<sup>[8]</sup>。国内最大的 COVID-19 相关肝损伤队列研究包含 1 099 例 COVID-19 患者,发现部分患者出现肝功能异常,具体表现为 21.3% 患者 ALT 升高和 22.2% 患者 AST 升高<sup>[9]</sup>。另一项研究对深圳 417 例 COVID-19 患者进行分析,发现入院时患者肝功能检查异常和肝功能损伤发生率分别为 41.0% 和 5.0%;在进行规范治疗后,随访发现肝功能异常和肝损伤患者的比例均较前增加,进一步表明 COVID-19 会导致疾病相关性肝损伤<sup>[10]</sup>。国外一项研究发现,5 700 例 COVID-19 患者 AST 异常比例为 58.4%,ALT 异常的比例为 39.0%<sup>[11]</sup>。肝功能不全与 COVID-19 患者的预后密切相关,据相关统计 COVID-19 大流行中,14%~53% 患者出现肝功能不全,危重症患者发生 COVID-19 相关性肝损伤的病死率较高<sup>[12]</sup>。Huang 等<sup>[13]</sup>研究表明,在重症监护病房的 13 例 COVID-19 患者中 8 例 AST 升高;而在普通病房 28 例患者中 7 例 AST 升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

COVID-19 相关性肝损伤可能是由肝细胞的病毒感染直接引起的,约 2%~10% COVID-19 患者出现腹泻,粪便和血液样本中检测到 SARS-CoV-2 RNA,这一证据表明肝脏中存在病毒的可能性<sup>[14]</sup>。有学者根据病理活检结果表明 SARS-CoV 在靶细胞中复制并随后感染上呼吸道,同时病毒通过诱导肝细胞凋亡这一途径导致肝脏受损<sup>[15-16]</sup>。有研究表明抗病毒类药

物及抗生素均可能会导致肝损伤<sup>[17]</sup>,但患者大部分治疗是联合用药,本研究很难探明肝损伤是否由药物导致。慢性肝病在全球范围内发病率居高不下,包括慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝和酒精相关肝病在内的肝病影响着中国约 3 亿人。鉴于此,需要仔细评估不同基础肝脏状况对 COVID-19 患者伴随的肝损伤的影响<sup>[18]</sup>。本研究 45 例患者中,8 例有肝脏基础疾病,其中 6 例发生肝功能损伤,肝损伤发生率为 87.5%,无基础肝脏疾病患者肝损伤发生率为 37.8%,有基础肝病 COVID-19 患者肝损伤发生率高于无基础肝病 COVID-19 患者(*P*<0.05),说明肝脏基础情况差的 COVID-19 患者更容易发生肝损伤。推测其原因可能是慢性肝病患者的全身免疫功能低下,与 SARS-CoV-2 共同感染后造成持续性肝损伤<sup>[3]</sup>。另外也有相关研究证明 COVID-19 患者在肺部受损后导致缺氧性肝损伤的产生,其损伤程度与疾病严重程度相关<sup>[19-20]</sup>。本研究 45 例患者中轻型、普通型、重型、危重型患者出现肝功能损伤分别有 10、6、5、0 例,重症组出现肝功能损伤的比例明显高于轻症组(*P*<0.05),ALT、AST、TBIL、ALP 指标亦高于轻症组(*P*<0.05)。本研究也对不同性别和年龄段的 COVID-19 患者肝损伤情况进行比较,未发现有明显差异。

综上,COVID-19 患者肝功能损伤可能与原发疾病严重程度、伴有的肝脏基础疾病有关,为研究 COVID-19 造成多器官损伤提供了一定依据。在疾病进展中积极治疗原发疾病,同时予以合理保肝治疗,肝损伤随着原发疾病的好转可逐渐恢复。

### 参考文献:

- [1] ZHOU P, YANG X, WANG X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.

- [2] 崔浩, 梁静, 向慧玲. 新型冠状病毒肺炎相关肝损伤研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 931-935.
- [3] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Res Med, 2020, 8(4): 250-253.
- [4] TIAN S, HU N, LOU J, et al. Characteristics of COVID-19 Infection In Beijing [J]. J Infect, 2020, 80(4): 401-406.
- [5] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版) [J]. 传染病信息, 2022, 35(2): 10.
- [6] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.
- [7] CAI Q, HUANG D, YU H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests [J]. J Hepatol, 2020, 73(3): 566-574.
- [8] SUN J, AGHEMO A, FORNER A, et al. COVID-19 and liver disease [J]. Liver Int, 2020, 40(6): 1278-1281.
- [9] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. J Int Med, 2020, 382(19): 1861-1862.
- [10] ROSS E A. Abnormal liver function tests [J]. BMJ, 2021, 362(8141): 250-253.
- [11] RICHARDSON S, HIRSCH J, NARASIMHAN M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5 700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area [J]. JAMA, 2020, 323(20): 2052-2059.
- [12] ZHANG C, SHI L, WANG F S. Liver injury in COVID-19: Management and challenges [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(5): 450-453.
- [13] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [14] YEO C, SANGHVI K, YEO D. Enteric involvement of coronaviruses: Is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(4): 451-453.
- [15] CHAU T N, LEE K C, YAO H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: Report of three cases [J]. Hepatology, 2004, 9(2): 302-310.
- [16] JOTHIMANI D, VENUGOPAL R, ABEDIN M F, et al. COVID-19 and liver [J]. J Hepatol, 2020, 8(5): 145-149.
- [17] YANG Z, XU M. Clinical characteristics and mechanism of liver damage in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(1): 60-63.
- [18] LIU J, LI S, LIU J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J]. EBioMedicine, 2020, 55(2): 102-105.
- [19] SHAHRBAF M, TABARY M, KHAHESHI I. The right ventricle in COVID-19 patients [J]. Eur Heart J, 2021, 42(6): 559-560.
- [20] YANG X, YU Y, XU J, 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]. Lancet Respir Med, 2020, 8(5): 475-481.