

新型冠状病毒肺炎与肝胆胰疾病

28例亳州市新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的特征分析

李光明¹, 潘昕²

1 亳州市中医院 感染二科, 安徽 亳州 236800; 2 亳州市人民医院 急诊外科, 安徽 亳州 236800

摘要:目的 探讨不同人群 2019 冠状病毒病 (COVID-2019) 患者肝损伤情况, 进一步了解 COVID-2019 的致病特点。方法 纳入 2020 年 2 月 1 日-2 月 12 日亳州市 COVID-2019 定点收治医院确诊为 COVID-2019 伴有肝损伤的 28 例患者。按照性别和年龄分为男性组 ($n=15$) 和女性组 ($n=13$)、青年组 ($n=10$) 和中老年组 ($n=17$), 检测入院时患者 ALT、AST、GGT、ALP 和乳酸脱氢酶 (LDH) 的水平。计量资料两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料两组间比较采用 Fisher 确切检验。结果 28 例患者出现不同程度的肝损伤, ALT、AST、GGT、ALP 和 LDH 水平在男性组和女性组、青年组和中老年组间差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05)。男性组与女性组的 ALT、AST、GGT 和 LDH 指标异常率差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05); 青年组和中老年组的 ALT、AST、GGT 指标异常率差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05), 但 LDH 指标异常率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 COVID-2019 患者随着病情的发展会出现不同程度的肝损伤, 在轻型及普通型患者中肝损伤与性别及年龄无明显相关性。因此, 对 COVID-2019 患者应注意监测肝功能的变化, 慎重选择治疗方法以防肝损伤。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 肝损伤; 对比研究

中图分类号: R575 文献标志码: A 文章编号: 1001-5256(2020)04-0772-03

Features of liver injury in patients with coronavirus disease 2019 in Bozhou, China

LI Guangming, PAN Xin. (Second Department of Infectious Diseases, Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bozhou, Anhui 236800, China)

Abstract: Objective To investigate the condition of liver injury in different populations of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-2019), and to further understand the pathogenic characteristics of COVID-2019. **Methods** A total of 28 patients with COVID-2019 and liver injury who were admitted to the designated hospitals for COVID-2019 in Bozhou, China from February 1 to 12, 2020 were enrolled, and they were divided into male group ($n=15$) and female group ($n=13$) according to sex or young group ($n=10$) and middle-aged and elderly group ($n=17$) according to age. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), and lactate dehydrogenase (LDH) were measured on admission. The Wilcoxon rank-sum test was used for comparison of continuous data between two groups, the Fisher exact test was used for comparison of categorical data between two groups. **Results** Varying degrees of liver injury were observed in the 28 patients. There were no significant differences in the levels of ALT, AST, GGT, ALP, and LDH between the male group and the female group and between the young group and the middle-aged and elderly group (all $P > 0.05$). There was no significant difference in abnormal rate of ALT, AST, GGT and LDH between male group and female group (all $P > 0.05$); There was no significant difference in abnormal rate of ALT, AST, GGT between the young group and the middle-aged and elderly group (all $P > 0.05$); there was a significant difference in abnormal rate of LDH between the young group and the middle-aged and elderly group ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with COVID-2019 may experience different degrees of liver injury with the development of the disease, middle-aged and elderly patients tend to develop liver injury. There was no significant correlation with gender and age in mild and general patients. Therefore, liver function should be monitored in patients with COVID-2019, and the treatment method should be selected carefully to prevent liver injury.

Key words: coronavirus disease 2019; liver injury; comparative study

自 2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市陆续发现了多例 2019 冠状病毒病 (corona virus disease 2019, COVID-2019) 患者, 随着疫情的蔓延, 我国其他地区及境外也相

继发现了此类病例。COVID-2019 是一种新型传染病, 由新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染导致的肺部炎症。人群普遍易感, 具备人传人的能力。潜伏期 1~14 d, 多为 3~7 d。临床表现以发热、乏力、干咳为主, 一部分患者无任何症状; 部分患者出现肝酶、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酶的升高。多数患者预后良好, 少数病情危重。老年人及伴有慢性基础疾病者预后较差^[1]。截止到 2020 年 2 月 12 日亳州市 COVID-2019 确诊病例 97 例, 重症 4

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.04.012

收稿日期: 2020-02-21; 修回日期: 2020-03-25。

作者简介: 李光明 (1989-), 男, 主治医师, 主要从事肝胆胰疾病、感染性疾病研究。

通信作者: 李光明, 电子信箱: ligm56789160@163.com。

例。为进一步了解此病,对伴有肝损伤的 COVID-2019 进行回顾性分析,探讨不同性别、不同年龄段肝损伤的特点及可能因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2020年2月1日-2月12日亳州市 COVID-2019 定点收治医院确诊为 COVID-2019 的患者。诊断均符合国家卫生健康委员会制定的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[1] 轻型、普通型诊断标准。轻型:临床症状轻微,影像学未见肺炎表现;普通型:具有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现。入组患者均已排除既往心、肺、肝、肾等慢性病史。肝损伤诊断标准:若 ALT > 40 U/L、AST > 40 U/L、GGT > 45 U/L、ALP(1~15岁 > 500 U/L,15岁以上 > 150 U/L)任一指标异常,则记为肝功能异常。

1.2 研究方法 对于符合入组标准的患者,记录其年龄、性别、主诉症状、实验室肝功能检测(ALT、AST、GGT、ALP、LDH等)。分为男性组和女性组、青年组和中老年组比较肝损伤情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,计量资料中符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布的以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计量资料两组间比较采用 Fisher 确切检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征 符合诊断标准的患者共 28 例,年

龄 8~74 岁,平均 (42.2 ± 14.9) 岁。男性组 15 例(53.6%),年龄 8~63 岁,平均 (39.2 ± 14.4) 岁;女性组 13 例(46.4%),年龄 18~74 岁,平均 (45.6 ± 15.4) 岁。剔除 1 例儿童共 27 例,按年龄段分为青年组 10 例(37.0%),男 6 例,女 4 例,年龄 22~38 岁,平均 (29.6 ± 6.5) 岁;中老年组 17 例(63.0%),男 8 例,女 9 例,年龄 40~74 岁,平均 (51.6 ± 9.3) 岁。主诉症状:发热 23 例(82.1%)、咳嗽 5 例(17.9%)、咽痛 2 例(7.1%)、无症状 2 例(7.1%)。肝功能异常情况:ALT 升高 23 例(82.1%)、AST 升高 14 例(50.0%)、GGT 升高 23 例(82.1%)、LDH 升高 23 例(82.1%)。其中 1 例 8 岁儿童肝功能明显异常,ALT 639.3 U/L,AST 360.4 U/L。

2.2 不同性别和年龄组患者肝功能指标比较 男性组和女性组以及青年组和中老年组的 ALT、AST、GGT、ALP 和 LDH 水平比较,差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05) (表 1)。

2.3 不同性别和年龄组患者肝功能指标异常率比较 男性组和女性组的 ALT、AST、GGT、LDH 指标异常率比较,差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05);青年组和中老年组的 ALT、AST、GGT 指标异常率比较,差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05),LDH 指标异常率差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 2)。

2.4 COVID-2019 患者黄疸情况 28 例中 2 例(7.1%)胆红素升高,最高 $28.7 \mu\text{mol/L}$ 。以非结合胆红素升高为主,无明显皮肤、巩膜黄染及尿黄,无皮肤瘙痒、恶心、呕吐等消化道症状。

表 1 不同性别和年龄组 COVID-2019 患者肝功能指标比较

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	LDH(U/L)
性别						
男	15	57.6(44.1~102.3)	40.7(29.2~73.7)	57.5(48.1~62.0)	75.8(69.3~96.1)	297.9(260.2~411.8)
女	13	51.6(42.2~81.0)	38.1(30.4~58.9)	57.3(50.0~98.1)	77.1(41.7~134.2)	278.5(258.4~319.0)
Z 值		-0.594	-0.454	-0.664	-0.245	-1.153
P 值		0.552	0.650	0.507	0.807	0.249
年龄						
青年	10	66.2(44.9~90.8)	38.1(29.2~56.8)	59.0(54.7~62.3)	71.6(41.4~87.3)	258.3(198.2~295.8)
中老年	17	51.6(37.1~79.7)	40.7(30.4~6.6)	52.5(44.1~77.4)	77.1(67.5~107.1)	297.9(275.8~343.2)
Z 值		-1.580	-0.153	-1.275	-1.274	-1.376
P 值		0.114	0.114	0.202	0.203	0.165

表 2 不同性别和年龄组 COVID-2019 患者肝功能指标异常率比较

组别	例数	ALT 异常率	AST 异常率	GGT 异常率	LDH 异常率
性别					
男	15	13(86.7)	8(53.3)	14(93.3)	12(80.0)
女	13	10(76.9)	6(46.2)	9(69.2)	11(84.6)
P 值		0.639	1.000	0.153	1.000
年龄					
青年	10	10(100.0)	4(40.0)	7(70.0)	6(60.0)
中老年	17	12(70.6)	9(52.9)	15(88.2)	16(94.1)
P 值		0.124	0.695	0.326	0.047

3 讨论

COVID-2019 是一种新发传染病,人体对其无特异性免疫,除引起肺部炎症性损伤外,对肝脏也有不同程度的损伤。由于目前对 COVID-2019 的认知有限,COVID-2019 伴有肝损伤的原因及机制目前尚不明确。复旦大学附属中山医院肝癌研究所^[2]研究表明,2019-nCoV 感染的肺炎患者肝功能异常可能不是由于病毒与肝细胞结合,而是与胆管细胞结合导致胆管细胞功能障碍。目前已证明 2019-nCoV 进入人体细胞的受体是血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2)。胆管细胞中受体 ACE2 和 2019-nCoV 表达水平与肺泡 2 型细胞相当(肺泡 2 型细胞是 2019-nCoV 在肺中主要的靶向细胞)。而肝细胞的 ACE2 表达水平却很低,只有胆管细胞群体的 1/20。由于 GGT 主要由肝内胆管细胞合成及分泌,本研究入组的 28 例患者中 GGT 异常占比约 82%,这可能说明了 2019-nCoV 与胆管细胞中受体 ACE2 高表达是导致肝损伤的因素之一。最新发表的 1 例新型冠状病毒肺炎死亡的病例报告中,免疫组化结果显示高度促炎性的 CCR4⁺ CCR6⁺ 辅助性 T 淋巴细胞 17 增加,这就解释了 2019-nCoV 感染后存在严重的免疫损伤^[3]。肝脏是人体最大的免疫器官,当机体被病毒感染产生了失控的过激反应时,过度的免疫反应导致炎性细胞在病灶部位大量积聚,分泌大量炎症因子导致免疫应答过度继续放大引起肝损伤。

本研究 28 例 COVID-2019 伴肝损伤的患者中有 10 例在治疗过程中使用了非甾体抗炎药“布洛芬”。非甾体抗炎药所致肝损伤的机制主要是肝脏毒性和特异体质反应^[4],在治疗剂量下,非甾体抗炎药能导致 10% 的患者出现轻度肝损伤^[5]。COVID-2019 诊疗方案中推荐可试用的药物利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦也有可能引起肝损伤的发生,纳入患者中有 2 例使用了洛匹那韦/利托那韦并出现了肝损伤。王福生院士团队发表于《Lancet Respir Med》的病例报告中,2019-nCoV 患者的肝活检病理显示中度的微血管脂肪样变性以及轻度的肝小叶汇管区活动性炎症,提示该损伤可能由病毒感染或药物性肝损伤引起^[3]。所以要重视药物对肝脏的损伤。

COVID-2019 伴肝损伤目前无统一的诊治标准,近期武汉大学药学院丁虹教授基于病毒感染过程中产生大量的炎症因子、氧自由基的发病机制,提出了针对新型冠状病毒肺炎“甘草酸二铵+维生素 C+曲克芦丁”的“防御型鸡尾酒疗法”。甘草酸制剂是临床上常用的保肝药物,这种治疗方案或许对 COVID-2019 合并肝损伤有一定的益处,目前已进入临床试验,有效性及安全性需进一步验证。总之,COVID-2019 导致的肝损伤应引起重视,当出现明显的肝功能异常时,应积极寻找可能的原因,并及时评估患者的肝功能情况,给予适当的保肝抗炎治疗,并在出院后动态监测肝功能的变化,加以随访。

参考文献:

- [1] State Administration of Traditional Chinese Medicine, National Health Commission. Diagnostic and therapeutic protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 6) [S/OL]. [2020-02-18]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml?from=timeline>. (in Chinese)
国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[S/OL]. [2020-02-18]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml?from=timeline>.
- [2] CHAI XQ, HU LF, ZHANG Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection[J]. bioRxiv, 2020. [Epub ahead of print]
- [3] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020. [Epub ahead of print]
- [4] CHEN M, BORLAK J, TONG W. Predicting idiosyncratic drug-induced liver injury: Some recent advances[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 8(7): 721-723.
- [5] IMANI F, MOTAVAF M, SAFARI S, et al. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: A literature review and evidence-based recommendations[J]. Hepat Mon, 2014, 14(10): e23539.

引证本文:LI GM, PAN X. Features of liver injury in patients with coronavirus disease 2019 in Bozhou, China[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(4): 772-774. (in Chinese)

李光明,潘昕. 28 例亳州市新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 772-774.

(本文编辑:王莹)