DOI:10.16016/j.1000-5404.202004164

新型冠状病毒肺炎患者转氨酶水平的 Meta 分析

刘维高[1],金 生[2] 641100 四川 内江,内江市中医医院 ICU[1];400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院感染与肝病中心[2]

[摘要] **目的** 评价新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者转氨酶[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)]水平。**方法** 检索 PubMed、MedRxiv and bioRxiv、万方期刊数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、中华医学期刊网等,搜集以 COVID-19 为主题的相关研究。检索时限均为建库至 2020 年 4 月 10 日。由两名评价员独立筛选文献、提取资料,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共 18 项研究、2 405 例患者纳入分析,其中非重型组 1 898 例,重型组 507 例。与非重型组比较,重型组发生转氨酶异常/肝损伤的比率显著高于非重型组患者,差异有统计学意义($OR=0.35$,95% CI 为 0.27~0.46,$Z=7.78$, $P<0.000\ 01$;$RR=0.53$,95%CI 为 0.46~0.61,$Z=8.60$,$P<0.000\ 01$);两组间转氨酶水平差异也具有统计学意义(ALT:MD=−0.63 U/L,95%CI 为−1.26~−0.01,$Z=2.00$,$P=0.05$;AST:MD=−0.81 U/L, 95%CI 为−1.45~−0.16,$Z=2.46$,$P=0.01$)。**结论** COVID-19 可合并肝损伤,重型患者转氨酶异常/肝损伤比率较非重型患者高,重型患者转氨酶水平异常更明显。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;肝功能;丙氨酸转氨酶;天冬氨酸转氨酶;Meta 分析
[中图法分类号] R181.23; R446.112; R563.1 [文献标志码] A

Levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in coronavirus disease 2019 patients: a meta-analysis

LIU Weigao[1], JIN Sheng[2] [1]ICU, Neijiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Neijiang, Sichuan Province, 641100; [2]Center for Infection and liver Disease, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **Methods** PubMed, MedRxiv and bioRxiv, WangFang Data, CNKI, VIP, and Chinese Medical Journal Network databases were searched to collect researches for COVID-19 up to April 10, 2020. RevMan 5.3 software was used for meta-analysis. Two evaluators independently screened the literature, extracted the data, and evaluated the risk of bias of relevant studies. **Results** There were 18 studies included. Among the 2 405 patients, 1 898 of them suffered from not severe COVID-19 (non-severe group), and the rest 507 patients from severe COVID-19 (severe group). The severe group had significantly higher proportion of transaminase abnormality/liver injury when compared with the non-severe group ($OR=0.35$, 95%CI: 0.27~0.46, $Z=7.78$, $P<0.000\ 01$; $RR=0.53$, 95%CI: 0.46~0.61, $Z=8.60$, $P<0.000\ 01$). Obvious differences were seen in the transferase levels between the 2 groups (ALT: MD=−0.63 U/L, 95%CI: −1.26~−0.01, Z=2.00, $P=0.05$; AST: MD=−0.81 U/L, 95%CI: −1.45~−0.16, $Z=2.46$, $P=0.01$). **Conclusion** COVID-19 maybe accompanied with liver injury. There are a larger proportion of patients with transaminase abnormality/liver injury in the severe COVID-19 patients, especially in the abnormality.

[**Key words**] coronavirus disease 2019; liver function; alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase; meta-analysis

Corresponding author: JIN Sheng, E-mail: sheng_jin@163.com

[通信作者] 金 生,E-mail: sheng_jin@163.com

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)在世界多国大流行[1]。大量临床研究显示:新型冠状病毒感染引起的肝损伤主要表现为丙氨酸氨转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)异常升高;重症患者肝功能异常发生率高于非重症患者;COVID-19 亚临床期患者转氨酶升高的比例明显低于临床期患者,提示肝脏损伤和 COVID-19 患者重症化之间可能存在一定相关性[2-19]。然而,不同研究机构对 COVID-19 患者合并肝损伤的发生率及转氨酶水平的报告差异较大(16.1%~53.1%)。本研究对截至 2020 年 4 月 10 日发表的 COVID-19 相关文献报道患者的转氨酶水平进行 Meta 分析,旨在探讨 COVID-19 患者的分布特点及其转氨酶水平,以及其与 COVID-19 疾病程度的相关性,以期为进一步研究 COVID-19 相关肝损伤提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:①研究类型,临床随机对照试验,交叉试验的前半部分及描述性研究。所有研究不考虑地区、盲法,不考虑发表年份及发表状态;②研究对象,确诊的 COVID-19 患者,诊断标准参照国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(后称"方案")诊断标准。根据"方案"进行临床分型:轻型、普通型、重型和危重型。其中轻型和普通型为非重型组,重型患者为重型组,鉴于危重型/死亡患者有呼吸衰竭或休克或其他系统器官功能衰竭等,病情复杂,暂不纳入评价;③观测指标,对非重型和重型患者分组进行 ALT 和 AST 检测结果比较。

排除标准:①非中、英文文献;②重复发表的文献;③病例报道、综述类、指南/共识类文献;④研究数据不全或无法获取相关数据进行分析的文献。

1.2 文献检索策略及筛选流程

检索数据库:PubMed、MedRxiv and bioRxiv、万方期刊数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、中华医学期刊网等;检索日期截至 2020 年 4 月 10 日;语言限定为英文及中文。中文检索词:新型冠状病毒,新型冠状病毒肺炎,新冠肺炎,临床特征;英文检索词:2019-nCoV, 2019 novel coronavirus, novel coronavirus pneumonia, COVID。同时还检索了摘要、会议文献。最后,手工检索了纳入研究的参考文献。

纳入文献筛选流程:检索 CNKI、万方、VIP、中华医学期刊网及 PubMed,获得 1 567 篇;检索 MedRix,获得 1 388 篇;检索 bioRxiv,获得 315 篇。排除指南/共识、综述讲座、病例报道、评论/通信及不相关文献,获得 78 篇,再排除未纳入转氨酶指标、未进行 COVID-19 轻重程度分组、无法提取相关数据文献,获得 18 篇文献纳入分析。

1.3 文献质量评价与资料提取

由两名研究人员独立进行,若出现争议,则通过共同讨论决定。采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表对纳入文献进行质量评价。设计总分为 10 分,得分超过 5 分即为合格文献,纳入 Meta 分析,否则被排除。

从纳入文献中提取以下数据:第 1 作者姓名,出版年份,患者数量、年龄,基线 ALT、AST 检测结果,是否伴发肝脏疾病。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.3 进行分析。对于二分类变量,分析其优势比(*OR*)和风险比(*RR*);对于连续性变量,分析其均数差(MD)。各效应量均以 95% *CI* 表示。异质性检测用 χ^2 检验和 I^2 检验。当 P 值<0.1 或者 I^2>50%时考虑其有异质性。同时使用随机效应模型及固定效应模型以确保结果的稳定性。当 P<0.1 或者 I^2>50%时,使用随机效应模型;否则使用固定效应模型。当异质性较大时,采用亚组分析进行处理。采用漏斗图评估纳入文献的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

共纳入 18 篇对基线转氨酶水平进行研究的文献[2-19],均为国内学者进行的描述性或病例对照研究报道,共纳入患者 2 405 例,其中非重型组 1 898 例,重型组 507 例,合并肝病患者 16 例,占 0.7%。纳入研究及患者的基本特征见表 1、2。不考虑合并肝病的影响,因各文献中患者存在地区和检测结果的差异,所有纳入文献仍存在高偏倚风险,因此,本 Meta 分析是基于高偏倚风险的研究。

表 1 COVID-19 患者 ALT 水平

纳入研究及年份	非重型组			重型组			合并肝病	*P* 值
	例数	年龄/岁	ALT/U·L^{-1}	例数	年龄/岁	ALT/U·L^{-1}		
陈敏 2020[2]	23	49(4~63.5)	21.4(15.3~41.9)	46	60(41.8~68)	33.3(18.4~47.2)	0	0.299
房晓伟 2020[3]	55	39.9±14.9	20(15~35)	24	56.7±14.4	29(21~43)	非重型组 3 例	0.098
HUANG C L 2020[4]	28	49.0(41.0~57.5)	27.0(19.5~40.0)	13	49.0(41.0~61.0)	49.0(29.0~115.0)	非重型组 1 例	0.038
HUANG H 2020[5]	93	48.2±16.6	16.70(12.40~22.15)	32	59.43±13.47	27.5(19.70~41.25)	0	<0.05
李翠芝 2020[6]	58	35.2±13.8	18.6(14.2,30.2)	24	57.8±12.1	23(19,54.1)	0	0.019
刘川 2020[7]	28	38.50(26.25~45.75)	22.8(16.31~37.25)	4	38.50(26.25~45.75)	60.2(40.88~68.90)	重型组 1 例	0.004
LIU W 2020[8]	67	37(33,57)	18.5(12.5,27.7)	11	66(51,70)	17.4(13.9,43.9)	0	0.776
彭昱东 2020[9]	96	62.0(55.0,67.0)	33(20,53.3)	16	57.5(54.0,63.0)	23.0(17.5,35.0)	0	0.07
方丹 2020[10]	259	56	83.5±63.2	46	65.5	62.5±21.9	N	N
高文 2020[11]	55	44.2±14.9	42.18±41.79	22	61.4±11.4	34.30±16.70	0	N
李丹 2020[12]	63	43.0(3~90)	27.21±11.84	17	64.0(26~80)	40.47±22.49	非重型组 2 例,重型组 1 例	0.030
李丹 2020[13]	20	45±16.06	22.8±12.1	10	45.6±12.38	46.7±20.3	0	N
刘敏 2020[14]	26	N	18±8	4	N	74±33	0	<0.001
向天新 2020[15]	40	40.6±14.3	20.7±11.8	9	53±14	32±11.2	非重型组 6 例	N
熊娟 2020[16]	40	N	23.3±13.5	21	N	21±12.5	1	N
张维 2020[17]	56	48.2±16.6	41.0±41.4	9	52.2±16.9	39.8±20.1	非重型组 1 例	N

N 及文献[18]、[19]为未报道/无有效数据

表 2 COVID-19 患者 AST 水平

纳入研究	非重型组			重型组			合并肝病	*P* 值
	例数	年龄/岁	AST/U·L^{-1}	例数	年龄/岁	AST/U·L^{-1}		
陈敏 2020[2]	23	49(4~63.5)	32(27~55)	46	60(41.8~68)	40.5(30.6~59.6)	0	0.557
房晓伟 2020[3]	55	39.9±14.9	25(21~35)	24	56.7±14.4	40(23~37)	非重型组 3 例	0.159
HUANG C L 2020[4]	28	49.0(41.0~57.5)	34.0(24.0~40.5)	13	49.0(41.0~61.0)	44.0(30.0~70.0)	非重型组 1 例	0.10
HUANG H 2020[5]	93	48.2±16.6	17.20(13.75~21.00)	32	59.43±13.47	31.50(23.25~37.75)	0	<0.05
李翠芝 2020[6]	58	35.2±13.8	18.7(15.4,25.1)	24	57.8±12.1	22.6(18.3,32.9)		0.069
刘川 2020[7]	28	38.50(26.25~45.75)	23.63(18.71~26.50)	4	38.50(26.25~45.75)	37(20.88~64.45)	重型组 1 例	0.124
LIU W 2020[8]	67	37(33,57)	20(13.9,30.9)	11	66(51,70)	21.6(12.0,45.6)	0	0.788
彭昱东 2020[9]	96	62.0(55.0,67.0)	30(22.5,44.0)	16	57.5(54.0,63.0)	29.5(23.0,37.0)	0	0.95
方丹 2020[10]	259	56	78.6±75.3	46	65.5	62.5±21.2	N	N
高文 2020[11]	55	44.2±14.9	37.56±32.21	22	61.4±11.4	40.70±21.40	0	N
李丹 2020[12]	63	43.0(3~90)	33.27±12.03	17	64.0(26~80)	47.0±21.20	非重型组 2 例,重型组 1 例	0.019
李丹 2020[13]	20	45±16.06	24.12±12.26	10	45.6±12.38	34±15.93	0	N
刘敏 2020[14]	26	N	20±6	4	N	64±20	0	<0.001
向天新 2020[15]	40	40.6±14.3	15.1±10.3	9	53±14	38.1±15.7	非重型组 6 例	N
熊娟 2020[16]	40	N	27.3±12.9	21	N	27.3±14.3	1	N
张维 2020[17]	56	48.2±16.6	37.1±31.2	9	52.2±16.9	39.9±22.7	非重型组 1 例	N

N 及文献[18]、[19]为未报道/无有效数据

2.2　非重型和重型 COVID-19 患者转氨酶异常/肝损伤发生情况

7 项研究对非重型和重型 COVID-19 患者转氨酶异常/肝损伤情况进行了探讨,共纳入患者 1 614 例,其中非重型组 1 319 例,重型组 295 例(表3)。非重型和重型组患者转氨酶异常/肝损伤的发生率差异有统计学意义,提示重型组患者发生转氨酶异常/肝损伤的比率高于非重型患者(OR=0.35,95%CI 为 0.27~0.46,Z=7.78,P<0.000 01,图 1;RR=0.53,95%CI 为 0.46~0.61,Z=8.60,P<0.000 01,图 2)。由于文献可能存在地区和检测偏倚,又进行了敏感性/异质性分析,逐一剔除每 1 个纳入的研究后,再进行效应量合并,结果显示:转氨酶异常/肝损伤的异质性主要来自文献[6]和文献[18],去除该 2 项研究后,I^2=0。为避免发表偏倚,分析时未去除该 2 项研究。

表 3　非重型和重型 COVID-19 患者转氨酶异常/肝损伤发生情况

纳入研究	非重型组（异常例数/总例数）	重型组（异常例数/总例数）
方丹 2020[10]	88/258	31/46
GUAN W J 2020[19]*	112/615	56/142
HUANG C L 2020[4]	7/28	8/13
李翠芝 2020[6]	17/58	21/24
刘川 2020[7]	7/28	4/4
汪殊惠 2020[18]	106/276	26/57
张维 2020[17]	20/56	3/9

*:ALT 升高超过正常值范围

2.3　COVID 患者转氨酶水平分析

由表 1 可见,纳入研究对患者转氨酶水平报道方式有 3 种:中位数(范围)、均数±标准差、中位数(四分位间距)。以中位数报道转氨酶检测结果研究[2-9]显示:非重型组 ALT 为 12.4~41.9 U/L,中位数为 18.5~33.0 U/L;AST 为 13.75~55.00 U/L,中位数为 18.7~34.0 U/L。重型组 ALT 为 18.4~115.0 U/L,中位数为 17.4~60.2 U/L;AST 为 12.0~70.0 U/L,中位数为 21.6~44.0 U/L。本研究对近似正态分布资料[10-17]中患者转氨酶水平进行连续变量的 Meta 分析,共纳入患者 697 例,其中非重型组 559 例,重型组 138 例;其中 10 例合并肝脏疾病,占 0.1%,分析时未考虑其对结果的影响。结果显示:COVID-19 非重型患者和重型患者 ALT、AST 水平差异均有统计学意义,重型患者转氨酶水平较非重型患者高,AST 水平差异更显著(ALT 水平:MD=−0.63 U/L,95%CI 为−1.26~−0.01,Z=2.00,P=0.05,图 3;AST 水平:MD=−0.81 U/L, 95%CI 为−1.45~−0.16,Z=2.46,P=0.01,图 4)。由于文献可能存在地区和检测偏倚,又进行了敏感性/异质性分析,逐一剔除每 1 项纳入的研究后,再进行效应量合并,结果显示:转氨酶水平的异质性主要来自文献[12-15],去除该 4 项研究后,I^2=0。为避免发表偏倚,分析时未去除该 4 项研究。漏斗图(图 5)不完全对称,提示可能存在潜在的发表偏倚。

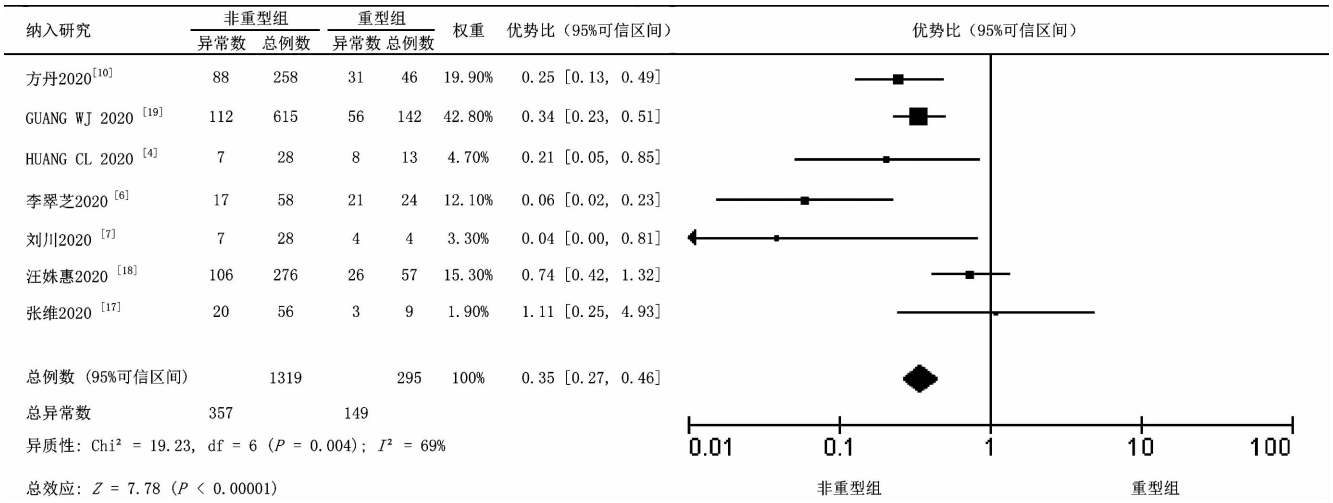


图 1　非重型和重型 COVID-19 患者转氨酶异常/肝损伤发生的优势比

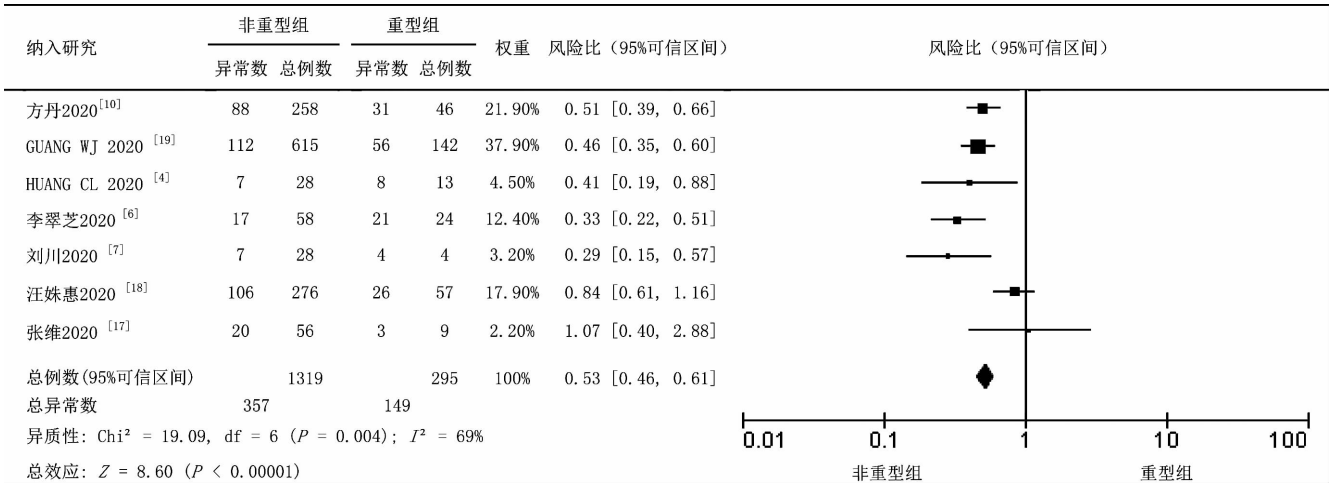


图 2　非重型和重型 COVID-19 患者转氨酶异常/肝损伤发生的相对危险度

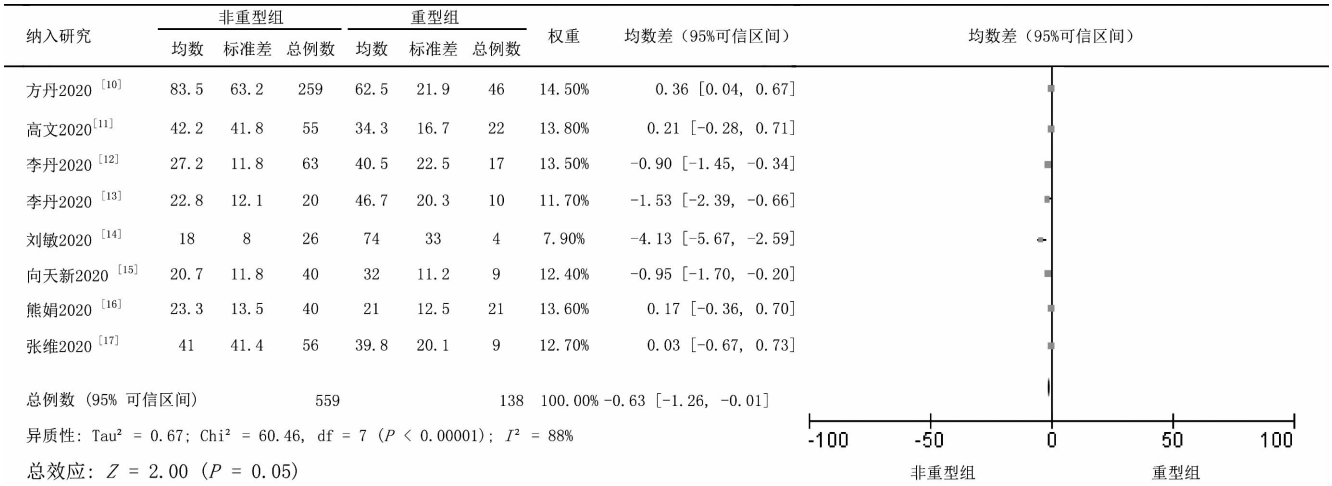


图 3　非重型和重型 COVID-19 患者 ALT 水平比较

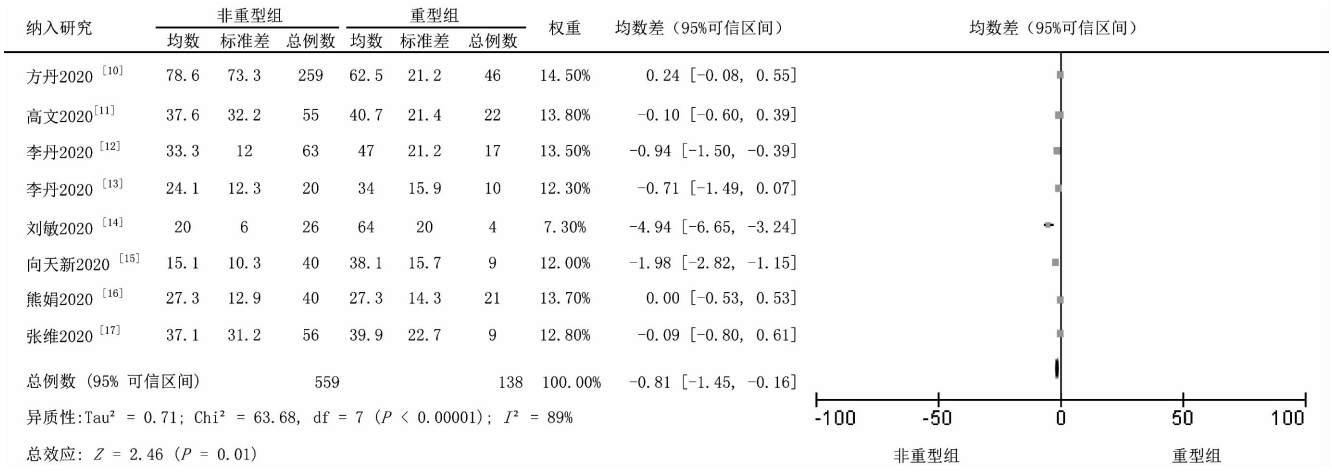


图 4　非重型和重型 COVID-19 患者 AST 水平比较

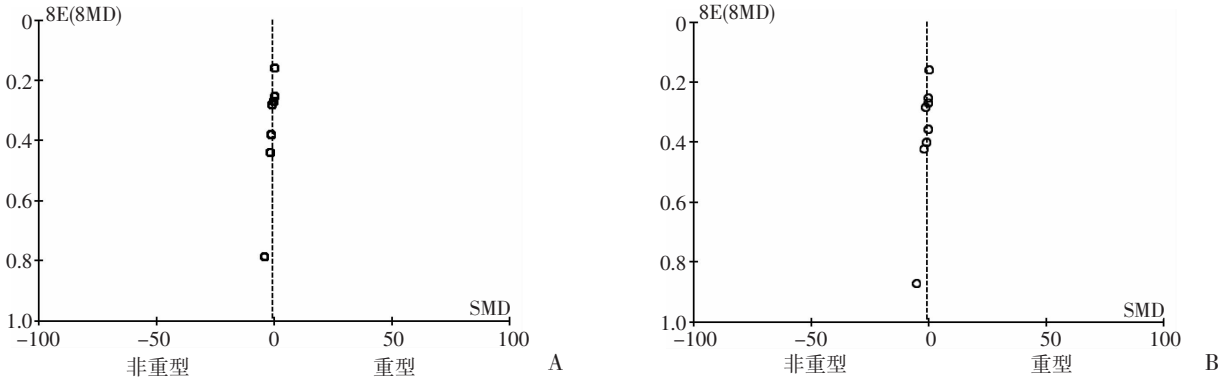


图 5 非重型和重型 COVID-19 患者 ALT(A)和 AST(B)水平比较漏斗图

3 讨论

2019-nCov 为多形性球形冠状病毒,有包膜,属 Sarbecovirus 亚属。目前研究结果提示其主要的靶器官为呼吸系统,病毒通过 S- 蛋白与人呼吸道上皮细胞血管紧张素转换酶 2 受体和细胞蛋白酶 TMPRSS2 结合,然后感染人体细胞[20-21]。呼吸道飞沫和接触传播是其主要的传播途径,COVID-19 与 SARS 和中东呼吸综合征(Middle-East respiratory syndrome,MERS)相比,病死率较低,粗病死率估计为 2.3%[22]。2019-nCov 主要侵犯呼吸道黏膜上皮细胞,多数人感染 2019-nCov 后症状轻微甚或无症状,仅有 10%~20%的患者会出现肺炎、急性呼吸窘迫综合征及其他重症表现,严重者则可能死亡[23]。多项临床研究结果显示:相当部分 COVID-19 患者有不同程度的肝功能损害,转氨酶水平异常升高,特别是重型患者,转氨酶水平升高更明显[19,24]。首例 COVID-19 患者的活体组织病理学检查结果显示,除了严重的肺损伤外,还显示其有中度微血管脂肪变性以及轻度肝小叶活动[25]。

本研究对 7 项研究、1 614 例非重型和重型 COVID-19 患者转氨酶异常/肝损伤情况进行了分析,结果显示:重型组患者发生转氨酶异常/肝损伤的比率高于非重型患者($OR=0.35$,$P<0.000\ 01$;$RR=0.53$,$P<0.000\ 01$)。由于文献可能存在地区和检测偏倚,我们进行了敏感性/异质性分析,逐一剔除每 1 个纳入的研究后,再进行效应量合并,结果显示转氨酶异常/肝损伤的异质性主要来自文献[6]和文献[18]。为避免发表偏倚,分析时未去除该 2 项研究。

本研究对 8 项以中位数报道转氨酶检测结果研究[2-9]进行分析,结果提示重型组转氨酶水平变异范围更大。对 8 篇文献[10-17]报道的 697 例患者分为非重型组和重型组,对其转氨酶水平进行连续变量的 Meta 分析,结果显示两组 ALT 和 AST 水平差异均有统计学意义。由于文献可能存在地区和检测偏倚,我们进行了敏感性/异质性分析,逐一剔除每 1 项纳入的研究后,再进行效应量合并,结果显示转氨酶水平的异质性主要来自文献[12-15]。为避免发表偏倚,分析时未去除该 4 项研究。

本研究结果提示:从现有文献报道看,COVID-19 患者多为轻度转氨酶升高,少有超过 3 倍正常值上限者,仅极少数存在显著转氨酶水平升高者。非重型组和重型组 AST 水平差异显著,但重型患者缺氧严重,心肌和骨骼肌常受累,也可能对 AST 水平产生影响。此外,重症患者本身转氨酶水平可能也会发生变化。因此,对 COVID-19 患者肝损害的原因尚需进一步研究确诊。

对于 COVID-19 患者转氨酶升高的发生机制尚不明确。多数学者认为细胞因子风暴综合征和药物性肝损伤可能是肝损伤转氨酶升高的主要机制。综合分析 COVID-19 患者的肝损伤情况及其发生的可能机制,病毒受体血管紧张素转换酶 2 在肝组织中的表达上调也可能是 2019-nCov 感染造成肝组织损伤的机制[26]。现有研究中尚缺乏肝损伤发生与用药关系的证据,COVID-19 肝损伤机制仍需进一步研究。

由于隔离病房的检测条件受限,文献中报道的检测结果可能存在异质性;本研究纳入的患者来自不同地区,感染的病毒株可能有差异;本研究未纳入危重症患者的研究资料,且病例分布存在偏倚。作为新发传染病,COVID-19 合并肝损伤的定义及诊断标准、病因及病理生理机制、临床特点以及预后转归均有待开展

临床研究,探索有效的治疗方法,为改善患者预后提供高等级临床循证医学证据。

参考文献:

[1] 李力, 李琦, 程金波, 等. 新型冠状病毒肺炎患者分层治疗与中医辅助治疗方案[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(4): 427-430. DOI: 10.16016/j.1000-5404.20200204.
LI L, LI Q, CHENG J B, *et al*. Stratified therapy and adjuvant therapy with Chinese medicine for pneumonia patients with novel coronavirus infection[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(4): 427-430. DOI: 10.16016/j.1000-5404.20200204.

[2] 陈敏, 安薇, 夏飞, 等. COVID-19 不同临床分型患者病例资料回顾性分析[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 459-464. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.04.007.
CHEN M, AN W, XIA F, *et al*. Retrospective analysis of COVID-19 patients with different clinical subtypes[J]. Her Med, 2020, 39(4): 459-464. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.04.007.

[3] 房晓伟, 梅清, 杨田军, 等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 453-459. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.
FANG X W, MEI Q, YANG T J, *et al*. Clinical characteristics and treatment strategies of 79 patients with COVID-19[J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(4): 453-459. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.

[4] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[5] HUANG H, CAI S J, LI Y P, *et al*. Prognostic factors for COVID-1 19 pneumonia progression to severe symptom based on the earlier clinical features: a retrospective analysis[J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.28.20045989.

[6] 李翠芝, 李美瑜, 甘露, 等. 新型冠状病毒肺炎患者合并心脏和肝脏损害的临床分析[J]. 广东医学, 2020, 41(9): 874-877. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20200814.
LI C Z, LI M Y, GAN L, *et al*. Heart and liver damage in coronavirus disease-2019[J]. Guangdong Med J, 2020, 41(9): 874-877. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200814.

[7] 刘川, 江自成, 邵初晓, 等. 新型冠状病毒肺炎与肝功能损伤的关系初探:一项多中心研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 107-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.002.
LIU C, JIANG Z C, SHAO C X, *et al*. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(2): 107-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.002.

[8] LIU W, TAO Z W, WANG L, *et al*. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease[J]. Chin Med J, 2020, 133(9):1032-1038. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775.

[9] 彭昱东, 孟凯, 官红权, 等. 心血管病患者感染新型冠状病毒肺炎 112 例临床特点及转归[J/OL]. 中华心血管病杂志, 2020, 48. (2020-03-02). http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183314.htm. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
PENG Y D, MENG K, GUAN H Q, *et al*. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV[J/OL]. Chin J Cardiol, 2020, 48. (2020-03-02). http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183314.htm. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.

[10] 方丹, 马敬东, 官佳轮, 等. 武汉地区新型冠状病毒肺炎住院患者消化系统表现的单中心描述性研究[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(3): 151-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.003.
FANG D, MA J D, GUAN J L, *et al*. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study[J]. Chin J Dig, 2020, 40(3): 151-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.003.

[11] 高文, 杨雪, 郑小勤, 等. 北京地区 90 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析[J]. 解放军医学院学报, 2020, 4(3): 208-211. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.03.002.
GAO W, YANG X, ZHENG X Q, *et al*. Clinical characteristic of 90 patients with COVID-19 hospitalized in a Grade-A hospital in Beijing[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 4(3): 208-211. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.03.002.

[12] 李丹,龙云铸,黄彭,等. 株洲地区 80 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(3): 227-233. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206514.
LI D, LONG Y Z, HUANG P, *et al*. Clinical characteristics of 80 patients with COVID-19 in Zhuzhou City[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(3): 227-233. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206514.

[13] 李丹, 刘洪艳, 王妍, 等. 新型冠状病毒肺炎 30 例临床特征分析[J/OL]. 中华传染病杂志, 2020, 38. (2020-

03-05). http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183767.htm. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200218-00076.
LI D, LIU H Y, WANG Y, *et al*. Clinical features of 30 cases with novel coronavirus pneumonia[J/OL]. Chin J Infect Dis, 2020, 38. (2020-03-05). http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183767.htm. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200218-00076.

[14] 刘敏, 贺鹏, 刘辉国, 等. 30例医务人员新型冠状病毒肺炎的临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 209-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.014.
LIU M, HE P, LIU H G, *et al*. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43(3): 209-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.014.

[15] 向天新, 刘家明, 许飞, 等. 江西地区49例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(2): 154-160. DOI: 10.7507/1671-6205.202002070.
XIANG T X, LIU J M, XU F, *et al*. Analysis of clinical characteristics of 49 patients with coronavirus disease 2019 in Jiangxi[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2020, 19(2): 154-160. DOI: 10.7507/1671-6205.202002070.

[16] 熊娟, 江万里, 周倩, 等. 新型冠状病毒肺炎89例临床特征、治疗及预后分析[J/OL]. 武汉大学学报(医学版), 2020: 1-5. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0103.
XIONG J, JIANG W L, ZHOU Q, *et al*. Clinical characteristics, treatment, and prognosis in 89 cases of COVID-19[J/OL]. Med J Wuhan Univ, 2020: 1-5. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0103.

[17] 张维, 侯维, 李侗曾, 等. 74例新型冠状病毒肺炎临床特征分析[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(2): 161-167. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2020.02.003.
ZHANG W, HOU W, LI T Z, *et al*. Clinical characteristics of 74 hospitalized patients with COVID-19[J]. J Cap Med Univ, 2020, 41(2): 161-167. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2020.02.003.

[18] 汪姝惠, 韩平, 肖芳, 等. 新型冠状病毒肺炎住院患者333例的肝损伤表现[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(3): 157-161. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.004.
WANG S H, HAN P, XIAO F, *et al*. Manifestation of liver injury in 333 hospitalized patients with coronavirus disease 2019[J]. Chin J Dig, 2020, 40(3): 157-161. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.004.

[19] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, *et al*. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.

[20] CHAI X, HU L, ZHANG Y, *et al*. Specific ACE2 expression incholangiocytes may cause liver damage after 2019-ncov infection[J]. bioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.

[21] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, KRÜGER N, *et al*. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells[J]. bioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042.

[22] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.

[23] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733. DOI: 10.1056/nejmoa2001017.

[24] WANG D W, HU B, HU C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

[25] XU Z, SHI L, WANG Y J, *et al*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

[26] 关贵文, 高林, 王建文, 等. 新型冠状病毒感染肺炎患者肝酶异常的机制探究[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 100-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.002.
GUAN G W, GAO L, WANG J W, *et al*. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(2): 100-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.002.

(**收稿**:2020-04-16;**修回**:2020-05-28)
(编辑 王 红)