DOI:10.16016/j.1000-5404.202105042

新冠肺炎患者肝肾功能损害的临床特征及其与重症及死亡的相关性分析

高梦圆[1],赵泳冰[1],刘 玺[1,2],胡长江[1],白秀梅[1,3,4],陈 慧[1,2],刘春雨[1,2],吕金莎[1,2],黄进源[1,2],刘永军[1,2],杨仕明[1,3,4],何佳霖[1,3,4],周圆圆[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院消化内科[1];430000 武汉,泰康同济医院[2];430000 武汉,金银潭医院[3];430000 武汉,火神山医院[4]

[摘要] **目的** 描述新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者肝肾功能损害的临床特征及其对重症化和病死率的影响。**方法** 以2020年2月4日至2020年4月16日在火神山医院、金银潭医院、泰康同济医院确诊,且无肝肾基础疾病的3 548例COVID-19患者为分析对象,通过病历提取患者一般资料、临床特征、实验室结果及死亡等信息,采用SPSS 23.0进行数据描述和分析。**结果** 3 548例COVID-19患者纳入研究,重症及以上病例875例(24.7%),死亡91例(2.6%);丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和肌酐(Cr)升高比例分别为14.6%(513/3 548)、3.4%(119/3 548)、2.8%(101/3 548);与ALT、AST、Cr正常的COVID-19患者相比,ALT升高的患者发生重症化和死亡的风险均未显著增加,AST、Cr升高的患者发生重症和死亡的风险均显著升高($P<0.05$);肝或肾功能损伤者和肝肾功能均损伤者发生重症的风险分别是肝肾功能正常者的2.32倍(95%*CI*:1.73-3.10)和11.40倍(95%*CI*:2.36-54.98),发生死亡的风险分别是肝肾功能正常者的5.21倍(95%*CI*:3.10-8.75)和13.53倍(95%*CI*:2.76-66.32);采用Logistic回归筛选出重症及死亡的独立相关因素作为校正因素后发现,肝或肾功能损伤的人群重症及死亡发生的风险分别是肝肾功能正常人群的1.612倍(95%*CI*:1.168-2.224)、2.907倍(95%*CI*:1.612-5.242)。**结论** COVID-19患者若出现肝功能损害和肾功能损害,其重症化倾向和死亡风险明显升高,应进行早期干预。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;丙氨酸氨基转移酶;天门冬氨酸氨基转移酶;肌酐;重症;死亡
[中图法分类号] R195.4;R446.112;R512.99 [文献标志码] A

Clinical characteristics of liver and kidney injuries and correlation with severity and mortality in patients with COVID-19

GAO Mengyuan[1], ZHAO Yongbing[1], LIU Xi[1,2], HU Changjiang[1], BAI Xiumei[1,3,4], CHEN Hui[1,2], LIU Chunyu[1,2], LYU Jinsha[1,2], HUANG Jinyuan[1,2], LIU Yongjun[1,2], YANG Shiming[1,3,4], HE Jialin[1,3,4], ZHOU Yuanyuan[1]
[1]Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037; [2]Taikang Tongji Hospital, Wuhan, Hubei Province, 430000; [3]Jinyintan Hospital, Wuhan, Hubei Province, 430000; [4]Wuhan Huoshenshan Hospital, Wuhan, Hubei Province, 430000, China

[**Abstract**] **Objective** To describe the clinical characteristics of liver and kidney injuries and investigate its effect on the severity and mortality in the COVID-19 patients. **Methods** A total of 3 548 patients diagnosed with COVID-19 but without liver and kidney diseases admitted in the Huoshenshan Hospital, Jinyintan Hospital and Taikang Tongji Hospital from February 4, 2020 to April 16, 2020 were recruited in this study. Their clinical data were extracted from medical database, including general information, clinical features, laboratory results and outcomes such as death were collected and analyzed.

[基金项目] 重庆市科卫联合项目(2020FYYX123)
[通信作者] 周圆圆,E-mail:42587363@qq.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

SPSS statistics 23.0 was used to perform the statistical description and analysis. **Results** Among the 3 548 patients with COVID-19, 875 (24.7%) cases were severe illness and above and 91 (2.6%) died during hospitalization. The proportions of the patients with higher alanine amiotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and creatinine (Cr) were 14.6% (513/3 548), 3.4% (119/3 548) and 2.8% (101/3 548), respectively. Compared with the patients with normal ALT, AST and Cr, the patients with elevated ALT did not have a significantly increased risk of severe illness or death ($P>0.05$), and the risk of severe illness and death was significantly increased in those with elevated AST and Cr ($P<0.05$). The risk of severe disease was 2.32 times (95%*CI*: 1.73-3.10) and 11.40 times (95% CI: 2.36-54.98) for those with single or both liver and kidney injuries, and the risk of death was 5.21 times (95% *CI*: 3.10-8.75) and 13.53 times (95% *CI*: 2.76-66.32) for those with normal liver and kidney function, respectively. Logistic regression analysis indicated that after independent factors related to severe illness and death screened out as correction factors, the risk of severe illness and death was 1.612 times (95% *CI*:1.17-2.22) and 2.907 times (95% *CI*: 1.61-5.24) of patients with liver or kidney injuries when compared with those with normal function, respectively. **Conclusion** The COVID-19 patients with liver and renal injuries have a significantly increased tendency to become severity and mortality, and should undergo early intervention.

[**Key words**] COVID-19; alanine amiotransferase; aspartate aminotransferase; creatinine; severity; mortality

Supported by the Joint Program of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2020FYYX123). Corresponding author: ZHOU Yuanyuan, E-mail: 42587363@qq.com

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)是由"SARS-CoV-2"(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)引起的一种新发的急性呼吸道传染性疾病,截至目前,全球感染者已超过1.7亿,多个国家仍处于紧急状态。COVID-19的主要特点是传播速度快、人群普遍易感性。COVID-19患者以发热、干咳、乏力为主要表现,重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和/或低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等[1-2]。多项研究提示血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)是SARS-CoV-2的功能受体[3-4],在COVID-19患者发病过程中起着至关重要的作用,因为它提供了SARS-COV-2攻击人类细胞的途径。ACE2除了在肺泡上皮细胞高度表达外,在肝肾等其他器官组织中也有表达,因此肝肾等也是SARS-CoV-2攻击的主要靶器官。有部分研究数据提示:14%~53% COVID-19患者合并肝功能损伤[5-8],表现为丙氨酸氨基转氨酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)水平的升高;0.5%~29% COVID-19患者合并肾功能损伤[9-12],表现为血清肌酐(Cr)的升高。文献报道肝肾功能损伤的比例差异较大,推测与各项研究对象来源、特征和是否合并基础病等因素有关,且尚未见COVID-19患者中肝肾功能损伤发生的流行病学特征、肝肾功能损伤的临床特征及其与疾病重症化和死亡风险相关性的研究报道。因此,本研究纳入湖北省武汉市3所收治COVID-19患者的医院,并且排除合并肝肾基础疾病的COVID-19患者,共3 548例COVID-19患者参与研究。本研究全面分析了COVID-19患者中肝肾功能主要指标(ALT、AST、Cr)的分布特征及其与COVID-19患者发生重症化与死亡风险的相关性,以期提高强化临床医师对该类患者的认识和重视,为该类患者的早期防治和预后判断提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经过陆军军医大学第二附属医院伦理委员会批准(2020-研第073-01)。收集2020年2月4日至2020年4月16日在湖北省武汉市的火神山医院、金银潭医院、泰康同济医院确诊并且接受治疗的3 733例COVID-19患者为研究对象。按照世界卫生组织(WHO)临时指南和中国国家卫生与健康委员会发布的指南,通过接触史、临床表现、胸部计算机化X线体层照相术(CT)及咽拭子逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)检测,明确诊断为COVID-19。排除标准:(1)合并肝脏(病毒性肝炎、肝囊肿、肝硬化、肝癌等)和肾脏(急/慢性肾炎、肾功能衰竭、肾占位病变、肾结石、肾囊肿和糖尿病肾病等)相关基础病患者;(2)入院48 h

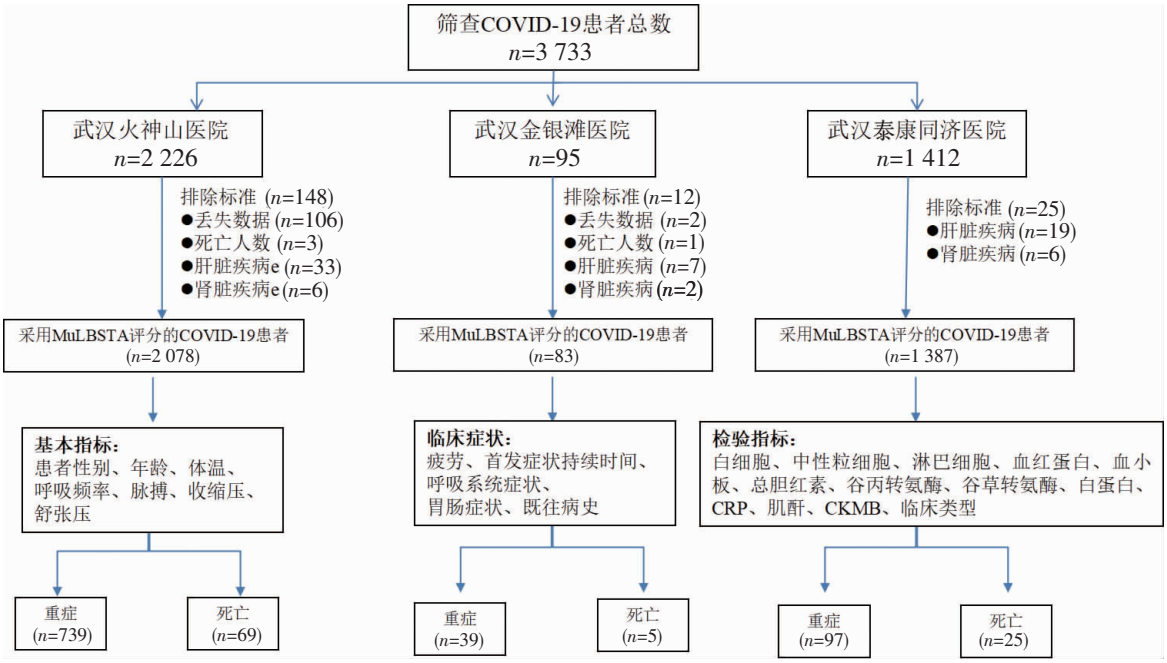


图 1 纳入排除流程图

死亡及相关实验室检查指标缺失者。最终 3 548 例 COVID-19 患者纳入分析,见图 1。

1.2 指标及其采集方法

经过批准,由专人通过电子病历进行信息提取并填写自行设计的病例信息提取表,主要提取信息包括:(1)患者一般人口学特征,姓名、住院号(ID)、年龄、性别等;(2)基础病史,慢性阻塞性肺疾病、2 型糖尿病(T2DM)、高血压、冠心病、脑血管疾病、慢性肝病、慢性肾病等;(3)临床症状,发热、咳嗽、咯血、疲劳、胸闷、呼吸困难、呕吐、腹痛、腹泻、食欲减退等;(4)实验室检查,白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(HGB)、肝功、肾功、凝血功能、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、降钙素原、肌酸肌酶同工酶(creatine kinase-MB,CKMB)、白细胞介素-6(IL-6)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)等;(5)诊断分型和住院期间是否死亡。

1.3 指标异常标准

临床实验室指标是否异常,按照病例来源医院(火神山医院、金银潭医院、泰康同济医院)执行标准进行判断,以血清中 ALT > 50 U/L、AST > 60 U/L 和 Cr > 111 μmol/L 判断为升高。将 AST 和 Cr 指标均正常的患者定义为肝肾功能正常者,AST 和 Cr 指标中任一升高的患者定义为肝或肾功能损伤者,而 AST 和 Cr 指标均升高者定义为肝肾功能同时损伤者。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。连续变量以中位数(四分位数范围)或 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类变量以 n(%)表示。呈正态分布的连续变量,组间比较采用 t 检验,非正态分布则采用 Mann-Whitney U 检验;分类变量的组间比较采用 χ^2 检验,若 $n<5$,则采用 Fisher 精确检验。采用 Logistic 回归筛选并逐步校正相关因素,以比值比(OR)及 95%可信区间(CI)表示其发生重症及死亡的风险。$P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 COVID-19 患者的基本特征

2020 年 2 月 4 日至 2020 年 4 月 16 日,在火神山医院、金银潭医院、泰康同济医院确诊且接受治疗共 3 733 例 COVID-19 患者,其中符合纳入排除标准的有 3 548 例,男性和女性分别为 1 724 例(48.59%)、1 824 例(51.41%);年龄(59.34±14.76)岁,中位年龄 61.0 岁,最小 4 岁,最大 99 岁;>60 岁以上患者 1 864 例(52.54%);ALT、AST、Cr 升高的比例分别为 14.6%(513/3 548)、3.4%(119/3 548)、2.8%(101/3 548);AST 和 Cr 指标中任一升高(肝或肾功能损伤)的患者比例为 5.7%(202/3 548);AST 和 Cr 均升高(肝功和肾功均损伤)患者的比例为 0.25%(9/3 548)。

2.2 COVID-19 患者中 ALT、AST、Cr 检测值分布特征

3 548 例 COVID-19 患者中,ALT、AST、Cr 检测值均呈非正态分布(P<0.01),具体分布情况见表 1。

2.3 ALT、AST、Cr 升高与 COVID-19 患者重症及死亡发生的风险关系

与 ALT 正常的 COVID-19 患者相比,ALT 升高的患者发生重症和死亡的风险均未显著增加;与 AST 正常的 COVID-19 患者相比,AST 升高的患者发生重症[OR(95%CI):2.88(1.57-3.32)]和死亡[OR(95%CI):4.76(2.52-8.99)]的风险均显著升高;与 Cr 正常的 COVID-19 患者相比,Cr 升高的患者发生重症[OR(95%CI):2.87(1.93-4.27)]和死亡[OR(95%CI):5.75 (3.02-1 093)]的风险也均显著升高。

肝或肾功能损伤者和肝肾功能均损伤者发生重症的风险分别是肝肾功能正常者的 2.32 倍(95%CI:1.73-3.10)和 11.40 倍(95%CI:2.36-54.98),发生死亡的风险分别是肝肾功能正常者的 5.21 倍(95%CI:3.10-8.75)和 13.53 倍(95%CI:2.76-66.32),见表 2。

2.4 不同特征 COVID-19 患者中肝肾功能损伤的发生情况

根据 AST 和 Cr 是否升高将 COVID-19 患者分为肝肾功能正常、肝或肾功能损伤和肝肾功能均损伤 3 组,不同特征人群中肝肾功能损伤发生情况存在一定的差异,其中男性、年龄>60 岁、合并高血压、合并肺部疾病、CRP 升高和 CKMB 升高等特征患者中的肝肾功能发生损伤的比例显著高于肝肾功能正常的患者(P<0.05),见表 3。

2.5 肝肾功能检测指标异常与重症 COVID-19 患者的相关性

3 548 例 COVID-19 患者中,重症及以上病例 875 例(24.7%),以重症为因变量,采用单因素 Logistic 回归筛选出重症独立的相关因素(包括年龄、肺部疾病、呼吸困难、胸闷、高血压、WBC 异常、中性粒细胞绝对值异常、淋巴细胞绝对值异常、胆红素异常、HGB 降低、白蛋白异常、CRP 升高、CKMB 升高等)作为校正因素,逐步进行校正,以分析肝或/和肾损伤与重症发生的相关性。

由表 4 可见,逐步校正年龄、基础疾病、临床表现及实验室监测指标后(Model 3),肝或肾功能损伤的人群重症发生的风险是肝肾功能正常人群的 1.612 倍(95%CI:1.168-2.224),但未发现肝肾功能均损伤患者重症发生风险显著升高(P=0.484),估计与该组样本量较小有关。

表 1 COVID-19 患者中 AST、ALT、Cr 的分布情况

指标	$\bar{x}\pm s$	最小值	百分位数(%)													最大值
			5	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90	95	
ALT/U·L^{-1}	35.05±96.24	0.6	8.80	10.80	13.60	15.00	16.60	20.00	24.20	28.90	35.70	36.30	41.40	61.71	86.76	5 150.8
AST/U·L^{-1}	28.67±39.67	3.4	12.60	13.90	16.02	17.00	17.80	19.84	22.50	26.00	33.40	37.35	37.35	38.01	51.08	1 731.0
Cr/μmol·L^{-1}	68.20±45.25	1.5	39.43	44.09	49.80	52.00	54.20	57.83	62.40	67.10	72.50	75.74	79.40	94.01	97.87	945.6

表 2 AST、ALT 和 Cr 升高与 COVID-19 患者重症及死亡发生的风险关系

指标	分类	n	死亡					重症				
			否	是	χ^2	P 值	OR(95%CI)	普通	重症	χ^2	P 值	OR(95%CI)
ALT/U·L^{-1}	≤50	3 035	2 960	75	0.737	0.391	1	2 288	747	0.027	0.869	1
	>50	513	497	16			1.27(0.73-2.20)	385	128			1.02(0.82-1.26)
AST/U·L^{-1}	≤60	3 429	3 350	79	27.857	<0.001	1	2 604	825	19.961	<0.001	1
	>60	119	107	12			4.76(2.52-8.99)	69	50			2.88(1.57-3.32)
Cr/μmol·L^{-1}	≤111	3 447	3 368	79	36.106	<0.001	1	2 620	827	29.248	<0.001	1
	>111	101	89	12			5.75(3.02-1093)	53	48			2.87(1.93-4.27)
肝肾功能正常		3 337	3 268	69	60.719	<0.001	1	2 553	784	47.249	<0.001	1
肝或肾功能损伤		202	182	20			5.21(3.10-8.75)	118	84			2.32(1.73-3.10)
肝肾功能均损伤		9	7	2			13.53(2.76-66.32)	2	7			11.40(2.36-54.98)

肝肾功能正常:AST 和 Cr 指标均正常者;肝或肾功能损伤:AST 和 Cr 指标中任一升高者;肝肾功能均损伤:AST 和 Cr 指标均升高者

表 3 不同特征 COVID-19 患者中肝和肾功能损伤的发生情况［*n*(%)］

指标		合计 (*n*=3 548)	正常 (*n*=3 337)	肝肾任一损伤 (*n*=202)	肝和肾均损伤 (*n*=9)	χ^2	*P* 值
性别	女	1 824(51.41)	1 749(95.89)	72(3.95)	3(0.16)	22.621	0.000
	男	1 724(48.59)	1 588(92.11)	130(7.54)	6(0.35)		
年龄/岁	≤60	1 684(47.46)	1 597(94.83)	86(5.11)	1(0.06)	6.914	0.032
	>60	1 864(52.54)	1 740(93.35)	116(6.22)	8(0.43)		
乏力	无	1 789(50.42)	1 677(93.74)	105(5.87)	7(0.39)	2.928	0.231
	有	1 759(49.58)	1 660(94.37)	97(5.51)	2(0.11)		
体温/℃	≤37	1 276(35.96)	1 202(94.20)	71(5.56)	3(0.24)	0.090	0.956
	>37	2 272(64.04)	2 135(93.97)	131(5.77)	6(0.26)		
高血压/mmHg	无	2 637(74.32)	2 502(94.88)	128(4.85)	7(0.27)	13.531	0.001
	有	911(25.68)	835(91.66)	74(8.12)	2(0.22)		
糖尿病	无	3 225(90.89)	3 041(94.29)	175(5.43)	9(0.28)	5.557	0.062
	有	323(9.10)	296(91.64)	27(8.36)	0(0)		
冠心病	无	3 417(96.31)	3 218(94.18)	190(5.56)	9(0.26)	3.366	0.186
	有	131(3.69)	119(90.84)	12(9.16)	0(0)		
肺部疾病	无	3 390(95.55)	3 195(94.25)	188(5.55)	7(0.21)	9.900	0.007
	有	158(4.45)	142(89.87)	14(8.86)	2(1.27)		
咳嗽	无	1 242(35.01)	1 155(92.99)	82(6.60)	5(0.40)	4.671	0.097
	有	2 306(64.99)	2 182(94.62)	120(5.20)	4(0.17)		
咳痰	无	3 106(87.54)	2 921(94.04)	177(5.70)	8(0.26)	0.016	0.992
	有	442(12.46)	416(94.12)	25(5.66)	1(0.23)		
呼吸困难	无	2 710(76.38)	2 568(94.76)	138(5.09)	4(0.15)	12.980	0.002
	有	838(23.62)	769(91.77)	64(7.64)	5(0.60)		
胸闷	无	2 829(79.74)	2 664(94.17)	159(5.62)	6(0.21)	1.101	0.557
	有	719(20.26)	673(93.60)	43(5.98)	3(0.42)		
咯血	无	3 539(99.75)	3 328(94.04)	202(5.71)	9(0.25)	0.571	0.752
	有	9(0.25)	9(100.00)	0(0)	0(0)		
呕吐	无	3 469(97.77)	3 262(94.03)	198(5.71)	9(0.26)	0.268	0.875
	有	79(2.23)	75(94.94)	4(5.06)	0(0)		
腹痛	无	3 511(98.96)	3 302(94.05)	200(5.70)	9(0.26)	0.101	0.951
	有	37(1.04)	35(94.59)	2(5.41)	0(0)		
腹泻	无	3 359(94.67)	3 159(94.05)	191(5.69)	9(0.27)	0.512	0.774
	有	189(5.33)	178(94.18)	11(5.82)	0(0)		
食欲减退	无	2 601(73.31)	2 447(94.08)	149(5.73)	5(0.19)	1.472	0.479
	有	947(26.69)	890(93.98)	53(5.60)	4(0.42)		
WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	3.6~9.5	3 159(89.04)	2 983(94.43)	174(5.51)	2(0.06)	83.446	<0.001
	<3.6	162(4.57)	155(95.68)	7(4.32)	0(0)		
	>9.5	227(6.40)	199(87.67)	21(9.25)	7(3.08)		
中性粒细胞绝对值异常(%)	1.8~6.3	3 025(85.26)	2 872(94.94)	151(4.99)	2(0.07)	71.745	<0.001
	<1.8	183(5.16)	170(92.90)	13(7.10)	0(0)		
	>6.3	340(9.58)	295(86.76)	38(11.18)	7(2.06)		
淋巴细胞绝对值异常(%)	1.1~3.2	2 679(75.51)	2 559(95.52)	117(4.37)	3(0.11)	46.595	<0.001
	<1.1	825(23.25)	737(89.33)	82(9.94)	6(0.73)		
	>3.2	44(1.24)	41(93.18)	3(6.82)	0(0)		
HGB/$g\cdot L^{-1}$	135~175	1 145(32.27)	1 088(95.02)	56(4.89)	1(0.09)	3.925	0.141
	<135	2 403(67.73)	2 249(93.59)	146(6.08)	8(0.33)		
PLT/$10^9\cdot L^{-1}$	125~135	3 113(87.74)	2 938(94.38)	169(5.43)	6(0.19)	35.646	<0.001
	<125	177(4.99)	151(85.31)	23(12.99)	3(1.69)		
	>135	258(7.27)	248(96.12)	10(3.88)	0(0)		
胆红素/$\mu mol\cdot L^{-1}$	≤26	3 471(97.83)	3 277(94.41)	188(5.42)	6(0.17)	64.905	<0.001
	>26	77(2.17)	60(77.92)	14(18.18)	3(3.90)		
CRP/$mg\cdot L^{-1}$	≤4	2 216(62.46)	2 138(96.48)	78(3.52)	0(0)	67.648	<0.001
	>4	1 332(37.54)	1 199(90.02)	124(9.31)	9(0.68)		
CKMB/$U\cdot L^{-1}$	≤24	3 226(90.92)	3 049(94.51)	172(5.33)	5(0.15)	22.611	<0.001
	>24	322(9.08)	288(89.44)	30(9.32)	4(1.24)		

2.6 肝肾功能损伤与 COVID-19 患者死亡的相关性

3 548 例 COVID-19 患者中,住院期间死亡 91 例(2.6%)。以住院期间死亡为因变量,采用单因素 Logistic 回归筛选出死亡的独立相关因素(包括年龄、肺部疾病、呼吸困难、食欲减退、中性粒细胞绝对值异常、淋巴细胞绝对值异常、胆红素异常、CRP 升高等)为校正因素,逐步进行校正,以分析肝或/和肾损伤与死亡发生的相关性。

如表 5 所示,逐步校正年龄、基础疾病、临床表现及实验室监测指标后(Model 3),肝或肾功能损伤的人群发生住院期间死亡的风险是肝肾功能正常人群的 2.907 倍(95%*CI*:1.612-5.242),但未发现肝肾功能均损伤患者发生住院期间死亡风险显著升高[$P=0.555$,*OR*(95%*CI*):0.552(0.077-3.967)],估计与该组样本量较小有关。

3 讨论

本研究是一个样本量较大的,系统回顾 COVID-19 患者中肝肾功能损害(ALT、AST、Cr)的临床特征,并分析相关指标特征与 COVID-19 患者重症化、住院期间死亡相关性风险的研究。结果显示,ALT 升高的 COVID-19 患者发生重症和死亡的风险与 ALT 正常的患者相比无明显升高;而 AST、Cr 升高的 COVID-19 患者与 AST、Cr 正常患者相比,发生重症和死亡的风险均显著升高($P<0.05$);肝或肾损伤的 COVID-19 患者中男性、年龄>60岁、合并高血压、肺部疾病、CRP

表 4 肝或肾损伤是重症发生的独立相关因素($n=3\ 548$)

校正模型		*B*	*S.E*	*Wals*	*Sig.*	*Exp*(*B*)	*OR* 的 95%*CI*	
							下限	上限
未校正因素	正常			40.777	<0.001			
	肝或肾损伤	0.841	0.148	32.062	<0.001	2.318	1.733	3.101
	肝和肾损伤	2.433	0.803	9.187	0.002	11.397	2.363	54.975
Model 1	正常			35.996	<0.001			
	肝或肾损伤	0.834	0.154	29.492	<0.001	2.303	1.704	3.112
	肝和肾损伤	2.139	0.815	6.886	0.009	8.492	1.718	41.969
Model 2	正常			27.909	<0.001			
	肝或肾损伤	0.746	0.157	22.647	<0.001	2.109	1.551	2.869
	肝和肾损伤	1.950	0.825	5.583	0.018	7.027	1.394	35.418
Model 3	正常			8.841	0.012			
	肝或肾损伤	0.477	0.164	8.449	0.004	1.612	1.168	2.224
	肝和肾损伤	0.598	0.855	0.489	0.484	1.819	0.340	9.727

Model 1:校正年龄(>60 岁);Model 2:Model 1+高血压、肺部疾病+呼吸困难、胸闷;Model 3:Model 2 +白细胞(WBC)异常+中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血红蛋白(HGB)、胆红素、白蛋白降低,CRP、CKMB 升高

表 5 肝或肾损伤是死亡的独立相关因素($n=3\ 548$)

校正模型		*B*	*S.E*	*Wals*	*Sig.*	*Exp*(*B*)	*OR* 的 95%*CI*	
							下限	上限
未校正因素	正常			46.498	<0.001			
	肝或肾损伤	1.650	0.265	38.710	<0.001	5.205	3.095	8.751
	肝和肾损伤	2.605	0.811	10.319	0.001	13.532	2.761	66.322
Model 1	正常			41.275	<0.001			
	肝或肾损伤	1.613	0.269	35.899	<0.001	5.017	2.960	8.503
	肝和肾损伤	2.228	0.819	7.395	0.007	9.286	1.863	46.275
Model 2	正常			33.037	<0.001			
	肝或肾损伤	1.551	0.278	31.149	<0.001	4.717	2.736	8.134
	肝和肾损伤	1.510	0.887	2.896	0.089	4.527	0.795	25.766
Model 3	正常			13.290	0.001			
	肝或肾损伤	1.067	0.301	12.576	<0.001	2.907	1.612	5.242
	肝和肾损伤	-0.595	1.007	0.349	0.555	0.552	0.077	3.967

Model 1:校正年龄(>60 岁);Model 2:Model 1+肺部疾病+呼吸困难、食欲减退;Model 3:Model 2 +中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、胆红素、CRP

升高和 CKMB 升高等发生的比例也显著高于肝肾功能正常的患者($P<0.05$),表明肝或肾损伤的 COVID-19 患者更易发生多器官功能损伤。而多器官功能损害会增加 COVID-19 患者的重症化风险及病死率,通过早期的干预可以预防 COVID-19 患者的重症化,降低其病死率,并提高这类患者的治愈率。

在 3 548 例 COVID-19 患者中,重症及以上患者有 875 例(24.7%),住院期间死亡患者有 91 例(2.6%),本研究分别以重症、死亡为因变量,采用单因素 Logistic 回归模型筛选出重症、死亡独立的相关因素作为校正因素,结果发现,肝或肾功能损伤的人群中重症及住院期间死亡发生的风险均较肝肾功能正常人群高($P<0.05$),预示着肝或肾功能损伤在 COVID-19 患者中发生重症及死亡的风险增加。

根据最新 COVID-19 患者有限的尸检和局部活检结果显示,SARS-CoV-2 可累及肺、心脏、肝脏、肾脏、脑组织等多个器官[13-16]。此外在 COVID-19 患者中,会出现 ALT 和 AST 的异常升高,并且在重症患者中 ALT 和 AST 升高更为明显[7]。对 1 名死于 COVID-19 患者肝脏病变标本的病理研究结果显示:中度微泡脂肪变性,轻度小叶和门静脉活动性炎,提示 SARS-CoV-2 可导致肝脏损害进而引起转氨酶升高[17]。此外,还有药物原因,患者治疗过程中使用的各种药物会潜在地损伤肝脏[18-19];COVID-19 患者重要的临床表现之一是低氧状态,这会影响到肝细胞的氧供应,肝细胞缺氧损伤后也会引起转氨酶升高[20];另外,一些 COVID-19 患者本身有基础的肝脏疾病[21],合并 COVID-19 后也会加重肝组织损伤。

相关研究表明血管紧张素转换酶 2(ACE2)是 SARS-CoV-2 的主要功能受体[3],因此富含 ACE2 的器官就成为 SARS-CoV-2 攻击人类细胞的主要场所。SARS-CoV-2 感染后继发的多器官损伤机制包括病毒的直接毒性、内皮细胞损伤和血栓炎症、免疫反应失调以及肾素血管紧张素醛固酮系统(renin-angiolensin-aldosterone,RAAS)失调[22]。尽管这些机制在 COVID-19 病理生理学中的相对重要性目前尚不完全清楚,但其中 ACE2 介导的病毒入侵和组织损伤,以及 RAAS 失调,可能是 COVID-19 所独有的。ACE2 在肺泡上皮Ⅱ型细胞、鼻杯状分泌细胞、胆管细胞、结肠细胞、食管角质形成细胞、胃肠道上皮细胞、胰腺 β 细胞、肾近端小管和足细胞中表达[23-25]。研究发现,SARS-CoV-2 可与胆管细胞上的 ACE2 结合,导致胆管细胞功能障碍,引发全身炎症反应,导致肝脏损伤从而引起转氨酶升高[26]。

既然 ACE2 是 SARS-CoV-2 的主要功能受体,而 ACE2 又在肾脏组织中高表达,提示肾脏也是病毒侵犯的重要靶器官[27]。WRAPP 等[28]解析了 SARS-CoV-2 的刺突(Spike,S)糖蛋白结构,该研究提供了 SARS-CoV-2 与 ACE2 具有更高亲和力的生物物理和结构的证据。SARS-CoV-2 是利用高度糖基化的同源三聚体 S 糖蛋白进入宿主细胞,且 ACE2 与 SARS-CoV-2 的 S 糖蛋白的亲和力是 SARS 冠状病毒的 10~20 倍,提示 SARS-CoV-2 传染性更强,更容易发生肾脏损伤[29]。此外,身体的血液均需要通过肾脏过滤,血液中的 SARS-CoV-2 可通过 ACE2 感染肾脏,除了增加肾脏的 SARS-CoV-2 载量外,内皮细胞及肾小管上皮细胞的 ACE2 与病毒结合,使内皮细胞被病原体标记,使其成为宿主免疫系统识别和攻击的目标,最终也导致肾脏损伤。尽管 SARS-CoV-2 感染涉及肾脏的确切发病机制尚不清楚,但 SARS-CoV-2 引起的急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)伴发的脓毒症、多器官衰竭和休克等相关并发症仍是 COVID-19 患者预后不良的重要原因[30]。

为预防 COVID-19 患者的重症化及降低病死率,我们需要早期识别与 COVID-19 患者疾病严重程度和预后不良相关的风险因素,因为合并器官功能损害的 COVID-19 患者重症化和病死的风险会增加,所以按照世卫组织筛查和分诊指南,准确评估 COVID-19 患者预后不良的危险因素是早期干预并改善患者预后的关键。与此同时,识别有重症化倾向的患者,可以帮助医护工作者及时对患者分类,转运至有救治设备及能力的单位(ICU)。

而从本研究结果来看,COVID-19 患者的 AST、Cr 异常人群与患者的重症化及病死率有显著的关联,是预测 COVID-19 患者预后的重要因素;本研究对象来自多个中心,全部符合纳入排除标准,具有较好的代表性。研究显示与肝肾功能检查正常的 COVID-19 患者相比,AST、Cr 异常的患者发生重症化及死亡的风险明显更高,多器官功能损伤会增加患者的病死率,并且在 COVID-19 患者中尤为明显,对于此类高风险患者,应在救治过程中密切关注 AST、Cr 指标的动态演变过程,密切观察病情、生命体征及各个靶器官功能变化,早期的干预可以预防 COVID-19 患者重症化,降低其病死率,并提高这类患者的救治成功率。

但本研究仍存在一定的局限性,个别病例并没有足够的病史,而 COVID-19 患者出现临床症状时会有不同的潜伏期,我们采用的数据是患者入院时的数据,对于住院期间的肝肾功能变化情况不甚了解。早期的研究中,降钙素原和血小板计数是疾病严重程度[31-32]的潜在预测因子,但是,本研究表明 COVID-19 患者合

并肝肾功能异常指标的动态变化及其合并因素仍可为COVID-19患者的重症化和死亡风险提供预测依据,这些异常参数需在病程中密切监测,在后续的研究中仍需进一步被验证。

参考文献:

[1] WU Z Y, MCGOOGAN J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China[J]. JAMA, 2020, 323(13): 1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

[2] WIERSINGA W J, RHODES A, CHENG A C, *et al*. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review[J]. JAMA, 2020, 324(8): 782-793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

[3] YAN R H, ZHANG Y Y, LI Y N, *et al*. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2[J]. Science, 2020, 367(6485): 1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.

[4] BEYERSTEDT S, CASARO E B, RANGEL É B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(5): 905-919. DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6.

[5] CHEN N S, ZHOU M, DONG X, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

[6] 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.

[7] 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. DOI: 10.1056/nejmoa2002032.

[8] 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.

[9] DIAO B, WANG C H, WANG R S, *et al*. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1.

[10] ZHOU F, YU T, DU R H, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

[11] CHEN T, WU D, CHEN H L, *et al*. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J]. BMJ, 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1091.

[12] YANG X B, YU Y, XU J Q, *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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

[13] WICHMANN D, SPERHAKE J P, LÜTGEHETMANN M, *et al*. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(4): 268-277. DOI: 10.7326/M20-2003.

[14] CALABRESE F, PEZZUTO F, FORTAREZZA F, *et al*. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European pulmonary pathologists[J]. Virchows Arch, 2020, 477(3): 359-372. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6.

[15] FALASCA L,NARDACCI R, COLOMBO D, *et al*. Postmortem findings in Italian patients with COVID-19: a descriptive full autopsy study of cases with and without comorbidities[J]. J Infect Dis, 2020, 222(11): 1807-1815. DOI: 10.1093/infdis/jiaa578.

[16] DUARTE-NETO A N, MONTEIRO R A A, DA SILVA L F F, *et al*. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy[J]. Histopathology, 2020, 77(2): 186-197. DOI: 10.1111/his.14160.

[17] 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.

[18] 宣自学, 张国兵, 叶晓兰, 等. 新型冠状病毒肺炎患者肝损的原因分析[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 591-592.
XUAN Z X, ZHANG G B, YE X L, *et al*. Cause analysis of liver injury in patients infected by novel coronavirus and suggestion of drug monitoring[J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(4): 591-592.

[19] 郭伟锋, 梁彦彦. 中药治疗病毒性肝炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(31): 184-185. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2011.31.060.
GUO W F, LIANG Y Y. Clinical effect of traditional Chinese medicine in treatment of viral hepatitis[J]. Guide China Med, 2011, 9(31): 184-185. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2011.31.060.

[20] 雷偲艺, 彭虹, 罗新华. 新型冠状病毒肺炎引起肝损伤的致病机制及病毒性肝炎肝硬化患者的防护策略[J].

临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1619-1622.
LEI S Y, PENG H, LUO X H. Pathogenic mechanism of liver injury caused by coronavirus disease 2019 and protective strategies for patients with viral hepatitis cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(7): 1619-1622.

[21] ZHANG C, SHI L, WANG F S. Liver injury in COVID-19: management and challenges[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(5): 428-430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.

[22] GUPTA A, MADHAVANM V, SEHGAL K, *et al*. Extrapulmonary manifestations of COVID-19[J]. Nat Med, 2020, 26(7): 1017-1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.

[23] ZHAO Y, ZHAO Z X, WANG Y J, *et al*. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(5): 756-759. DOI: 10.1164/rccm.202001-0179LE.

[24] DING Y Q, HE L, ZHANG Q L, *et al*. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways[J]. J Pathol, 2004, 203(2): 622-630. DOI: 10.1002/path.1560.

[25] HAMMINGI, TIMENS W, BULTHUIS M L, *et al*. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. J Pathol, 2004, 203(2): 631-637. DOI: 10.1002/path.1570.

[26] ZHAO B, NI C, GAO R, *et al*. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids[J]. Protein Cell, 2020, 11(10): 771-775. DOI: 10.1007/s13238-020-00718-6.

[27] AHMADIAN E, HOSSEINIYAN KHATIBI S M, RAZI SOOFIYANI S, *et al*. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms[J]. Rev Med Virol, 2021, 31(3): e2176. DOI: 10.1002/rmv.2176.

[28] WRAPP D, WANG N, CORBETT K S, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.

[29] HATMALM M, ALSHAER W, AL-HATAMLEH M A I, *et al*. Comprehensive structural and molecular comparison of spike proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and their interactions with ACE2[J]. Cells, 2020, 9(12): E2638. DOI: 10.3390/cells9122638.

[30] BEZERRA R, TELES F, MENDONCA P B, *et al*. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury in COVID-19 infection: an observational study[J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 911-918. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1933530.

[31] LIPPI G, PLEBANI M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2020, 505: 190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004.

[32] LIPPI G, PLEBANI M, HENRYB M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2020, 506: 145-148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

(收稿:2021-05-11;修回:2021-07-04)
(编辑 邓强庭)