论 著

2019新型冠状病毒肺炎肝功能损伤的临床特征和影响因素分析

熊 瑜，丁彩红，高绪胜
山东省胸科医院 结核科（济南 2550013）

【摘要】**目的** 分析2019新型冠状病毒肺炎相关肝功能损伤情况及影响因素，为临床治疗提供参考。**方法** 纳入山东省胸科医院收治的2019新型冠状病毒肺炎病例68例，分析肝功能损伤患者的临床特点及影响因素。**结果** 68例确诊病例中，轻型、普通型患者56例，出现肝功能损伤22例；重型、危重型患者12例，出现肝功能损伤11例。肝功能损伤组患者体重指数、乳酸脱氢酶（LDH）、α 羟基丁酸脱氢酶（HBDH）显著高于肝功能正常组（$P < 0.05$），淋巴细胞计数显著低于肝功能正常组（$P < 0.05$）。多因素分析：超重或肥胖、重型、危重型是肝功能损伤的独立危险因素（OR = 0.324，95% *CI*：0.110 ~ 0.956；OR = 0.085，95% *CI*：0.010 ~ 0.731）。**结论** 超重或肥胖、重型、危重型是影响2019新型冠状病毒肺炎相关肝功能损伤的独立危险因素，在治疗过程中应加强对超重或肥胖、重型、危重型者肝功能指标检测、评估和治疗。

【关键词】2019新型冠状病毒肺炎 肝功能损伤 谷丙转氨酶 谷草转氨酶 肥胖
【中图分类号】R512.99 文献标志码 A doi：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.04.010

Clinical features and influencing factors for coronavirus disease 2019-related liver injury

XIONG Yu，DING Cai-hong，GAO Xu-sheng
Department of Tuberculosis，Shandong Chest Hospital，Jinan 250013，China

【**Abstract**】**Objective** To investigate the clinical features and influencing factors for coronavirus disease 2019（COVID-19）-related liver injury，and to provide a reference for clinical treatment. **Methods** A total of 68 patients with COVID-19 who were admitted to Shandong Provincial Chest Hospital were enrolled，and their clinical features and related influencing factors were analyzed. **Results** Among the 68 patients with confirmed COVID-19，56 had mild- or common-type COVID-19（among whom 22 had liver injury）and 12 had severe- or critical-type COVID-19（among whom 11 had liver injury）. Compared with the patients with normal liver function，the patients with liver injury had significantly higher body mass index，lactate dehydrogenase，and α-hydroxybutyrate dehydrogenase（$P < 0.05$）and a significantly lower lymphocyte count（$P < 0.05$）. The multivariate analysis showed that overweight/obesity（odds ratio [OR] = 0.324，95% confidence interval [*CI*]：0.110 ~ 0.956）and severe/critical type（OR = 0.085，95% *CI*：0.010 ~ 0.731）were independent risk factors for liver injury. **Conclusion** Overweight/obesity and severe/critical type are independent risk factors for COVID-19-related liver injury，and it is necessary to strengthen the measurement，evaluation，and treatment of liver function parameters in patients with overweight/obesity and severe/critical-type COVID-19.

【**Key words**】Coronavirus disease 2019 Liver injury Alanine aminotransferase Aspartate aminotransferase Obesity

基金项目：山东省医药卫生科技发展计划项目（2019WS523）
第一作者简介：熊 瑜，硕士。
通信作者：丁彩红，主治医师，硕士。E-mail：dingdding_64@163.com

2019年12月以来全球多地出现大量新型冠状病毒肺炎（novel coronavirus pneumonia，NCP），简称新冠肺炎，世界卫生组织将其命名为“2019新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019，COVID-19）。随后部分新冠肺炎患者出现肝功能损伤，新冠肺炎肝功能损伤是由于2019新型冠状病毒直接导致，还是治疗过程中药物所致，亦或是由新冠肺炎引起的全身炎症反应所致，需进一步探讨。本研究回顾性分析2019新型冠状病毒肺炎相关肝功能损伤情况，初步探讨2019新型冠状病毒肺炎相关肝功能损伤临床特点，为临床治疗提供参考。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

回顾性收集了山东省胸科医院收治的2019新型冠状病毒肺炎确诊病例68例。纳入标准符合国家卫生健康委员会发布的新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）：有或无明确流行病学病史的，符合新冠肺炎临床表现特征，并具备病原学证据的2019新型冠状病毒肺炎确诊病例。临床分型分为轻型、普通型、重型和危重型。肝功能损伤：参照WHO标准[1]：谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、总胆红素（TBiL）任意一项大于参考值上限1.25倍（参考范围ALT：0 ~ 40 U/L，AST：0 ~ 45 U/L，TBiL：1.7 ~ 17.1 μmol/L）为肝功能损伤。排除标准：既往有肝炎、自身免疫性肝病等肝病病史患者。

1.2 收集资料

对患者临床资料进行回顾性收集，经山东省胸科医院伦理委员会批准（2020 XKYYEC-27），并获得患者的知情同意。收集患者入院前病史情况，临床症状、合并症、实验室检查等临床资料。

1.3 数据分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析，正态分布计量资料用$\bar{x} \pm s$描述，两样本均数比较采用t检验；非正态分布计量资料采用中位数M（四分位数间距$Q_{25\sim75}$）表示，组间比较采用秩和检验；对理论频数$T < 5$但$T \geq 1$采用连续性较正的卡方进行检验，对理论烦数$T < 1$，采用确切概率法进行检验；影响因素分析选取单因素分析有意义的危险因素进行多因素logistic回归分析；$P < 0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 新冠肺炎肝功能损害的临床特征

2.1.1 基本情况 研究回顾性纳入了山东省胸科医院自2020年1月23日至2月22日连续收治且符合纳排标准的68例确诊病例。其中男46例（67.6 %），女22例（32.4 %），平均年龄为50.79 ± 16.58岁（19岁 ~ 90岁）。其中轻型、普通型新冠肺炎56例（82.4 %），重型、危重型新冠肺炎12例（17.6 %），治愈65例（95.6 %），死亡3例（4.4 %），既往均无肝病病史。

2.1.2 临床特征 33例肝功能损伤患者中重型、危重型新冠肺炎11例（33.3 %），发热27例（81.8%），咳嗽25例（75.8%），胸闷、气短14（42.4 %），咽痛9例（27.3 %），较少见肌肉酸痛、胸痛、咯血等。有9例（27.3 %）合并有1种或多种基础性疾病，主要为心脑血管疾病和糖尿病。细胞免疫功能异常31例（93.9 %），超重或肥胖22例（66.7 %）。肝功能损伤在重型、危重型中更常见，肝功能损伤组超重或肥胖人数明显高于肝功能正常组（$P < 0.05$），见表1。

表1 新冠肺炎的临床特征在肝功能正常组和肝功能损伤组中的分布

临床特征	肝功能正常组（35例）	肝功能损伤组（33例）	χ^2	P
	n(%)	n(%)		
发热	25(71.4)	27(81.8)	1.019	0.313
头痛	1(2.9)	5(15.2)	1.846	0.174
咳嗽	20(57.1)	25(75.8)	2.629	0.105
咽痛	7(20.0)	9(27.3)	0.499	0.480
肌肉酸痛	4(11.4)	1(3.0)	3.207	0.073
胸闷、气短	11(31.4)	14(42.4)	0.883	0.347
胸痛	0(0)	2(6.1)	0.232	0.232[a]
乏力	9(25.7)	8(24.2)	0.020	0.889
咯血	1(2.9)	1(3.0)	0.000	1.000
腹泻	2(5.7)	7(21.2)	2.331	0.127
流涕	4(11.4)	2(6.1)	0.124	0.725
恶心	3(8.6)	0(0)	0.239	0.131[a]
纳差	3(8.6)	4(12.1)	0.007	0.934
超重或肥胖	11(31.4)	22(66.7)	8.444	0.004
伴有合并症	9(25.7)	9(27.3)	0.884	0.884
细胞免疫异常	31(88.6)	31(93.9)	0.608	0.435
重型、危重型	1(2.9)	11(33.3)	8.860	0.003

注：a采用fisher检验。

2.1.3 肝功能及相关指标情况 33例肝功能损伤患者中，转氨酶升高25例（36.8 %），胆红素升高35例（51.5 %），ALT、AST、TBil、直接胆红素（DBil）、间接胆红素（IBil）分别为54.00（20.00 ~ 96.00）U/L、35.00（18.00 ~ 68.00）U/L、21.80（11.00 ~ 27.10）umol/L、7.00（3.30 ~ 10.00）umol/L、12.71（7.77 ~ 16.00）umol/L。淋巴细胞计数为（1.23 ± 0.62）×10^9/L，

显著低于肝功能正常组（$P < 0.05$）。LDH、HBDH分别258.00（187.00 ~ 309.00）U/L和205.00（128.00 ~ 404.40）U/L，明显高于肝功能正常组（$P < 0.05$）。体重指数为25.10 ± 3.71，明显高于肝功能正常组（$P < 0.05$），见表2、表3。

表2 肝功能及相关指标在肝功能正常组和肝功能损伤组中的分布

指标	肝功能正常组（n = 35例）	肝功能损伤组（n = 33例）	t/z	P
ALT（U/L）	22.50（18.00 ~ 26.50）	54.00（20.00 ~ 96.00）	3.974	< 0.001
AST（U/L）	22.00（18.00 ~ 28.5）	35.00（18.00 ~ 68.00）	2.476	0.013
TBil（umol/L）	12.10（6.68 ~ 16.25）	21.80（11.00 ~ 27.10）	3.473	0.001
DBil（umol/L）	2.93（1.42 ~ 7.00）	7.00（3.30 ~ 10.00）	3.327	0.001
IBil（umol/L）	8.31（5.17 ~ 10.77）	12.71（7.77 ~ 16.00）	3.369	0.001
淋巴细胞计数（$\times 10^9$/L）	1.56 ± 0.60	1.23 ± 0.62	2.188	0.032
CRP（mg/L）	5.00（5.00 ~ 11.30）	5.00（5.00 ~ 29.20）	1.313	0.189
LDH （U/L）	178.00（149.50 ~ 222.50）	258.00（187.00 ~ 309.00）	−4.259	< 0.001
HBDH（U/L）	153.00（112.50 ~ 195.25）	205.00（128.00 ~ 404.40）	−3.541	0.003

2.2 新冠肺炎肝功能损害的影响因素

2.2.1 单因素分析 单因素分析结果显示：重型、危重型新冠肺炎超重或肥胖是影响患者发生肝功能损伤的相关因素（$P < 0.05$）；性别、年龄、用药品种多少、免疫功能异常、伴有合并症、饮酒史、发病到确诊时间等不是影响患者发生肝功能损伤的相关因素（$P > 0.05$），见表3。

表3 型冠状病毒肺炎患者肝功能损伤影响因素的单因素分析

影响因素		肝功能正常组（35例）	肝功能损伤组（33例）	χ^2	P
		n（%）	n（%）		
性别	男	21（60.0%）	25（75.8%）	1.927	0.165
	女	14（40.0%）	8（24.2%）		
年龄	青年	11（31.4%）	14（42.4%）		
	中年	13（37.1%）	10（30.3%）	0.893	0.640
	老年	11（31.4%）	9（27.2%）		
新冠肺炎类型	轻型、普通型	34（97.1%）	22（66.7%）	10.852	0.001
	重型、危重型	1（2.9%）	11（33.3%）		
超重或肥胖		11（31.4%）	22（66.7%）	8.444	0.004
伴有合并症		9（25.7%）	9（27.3%）	0.884	0.884
细胞免疫异常		31（88.6%）	31（93.9%）	0.608	0.435
饮酒史		3（8.6%）	8（24.2%）	3.076	0.079
用药品种8种及以上		14（40.0%）	15（45.5%）	0.207	0.064
白蛋白（g/L）		38.91 ± 4.54	39.79 ± 4.12	−0.829	0.410
发病到确诊时间（d）		13.5（5 ~ 19）	8（5 ~ 10）	−1.637	0.102

2.2.2 多因素分析 以肝功能是否异常为因变量，在上述分析中有统计学意义的，患者超重或肥胖、重型、危重型指标为自变量，变量赋值见表4，进行二元 logistic 回归分析，结果显示：超重或肥胖和重型、危重型是影响肝功能损伤的独立危险因素，见表5。

表4 变量赋值表

影响因素	值
超重或肥胖	
有	1
无	0
新冠病毒肺炎类型	
重型、危重型	1
轻型、普通型	0

表5 新型冠状病毒肺炎患者肝功能损害影响因素的logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Wald	*P*	OR	OR的95%置信区间	
						下限	上限
超重或肥胖	−1.128	0.553	4.165	0.041	0.324	0.110	0.956
重型、危重型	−2.470	1.101	5.037	0.025	0.085	0.010	0.731

3 讨论

本文分析了本院68例2019新型冠状病毒肺炎相关肝功能损伤情况，出现肝功能损伤33例（48.5％），其中重型、危重型患者共12例，出现肝功能损伤11例，肝功能损伤患者在重型及危重型中更常见，研究显示重型及危重型是肝功能损伤的独立风险因素。Huang等[2]报道武汉2019年新冠病毒感染患者临床特征中41例（37%）患者中出现ALT升高，其中ICU患者中8例（62%）升高。Wang等[3]报道武汉138例2019年新冠肺炎患者中ICU患者较非ICU患者肝损伤患者多，而Guan等[4]在来自多中心的1 099例患者也发现ALT、AST升高也主要见于重症患者，与本文研究结果一致。目前2019年新型冠状病毒肺炎相关肝功能损伤机制尚不明确，原因考虑如下。

肥胖与药物：本文研究显示肝功能损伤组超重或肥胖人数明显多于肝功能正常组，体重指数明显高于肝功能正常组，超重或肥胖是影响肝功能损伤的危险因素。研究表明[5]肥胖可使GSH水平的降低，使细胞色素P450(CYPs)（如CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6和CYP2E1）的活性增高，导致线粒体功能障碍和细胞溶解，导致肝损伤，此外在肥胖患者中，某些药物（糖皮质激素、对乙酰氨基酚、奥美拉唑、哌拉西林等）可能导致更严重和更频繁的肝损伤或非酒精性脂肪性肝炎，加重肝脂质积聚、坏死和纤维化。在新冠肺炎部分患者尤其是重症及危重型患者使用了糖皮质激素、对乙酰氨基酚、质子泵抑制剂、抗病毒药物、抗生素以及中药等，可能会导致或加重肝功能损伤。Van等[6]研究报告，在使用对乙酰氨基酚治疗剂量下，肥胖患者血浆转氨酶（ALT和AST）显著升高。Young等[7]研究发现新加坡新冠病毒感染患者在接受洛匹那韦-利托那韦治疗的5名患者中，3名患者出现肝功能异常。但本研究显示用药种类不是影响肝功能损伤的危险因素，超重或肥胖是新冠肺炎肝功能损伤的危险因素，药物可能促进或加重肝功能损伤。

2019新型冠状病毒（2019-nCoV）直接导致肝损伤：研究证实[8-9]2019-nCoV主要通过人血管紧张素转化酶2（angiotensin converting enzyme 2，ACE2）进入细胞导致机体损伤，人类蛋白质图谱[10]数据库中的RNA序列数据显示ACE2在肺、肝、心肌和肠道中均有表达，在肝脏中表达较低，而Chai等[11]研究发现ACE2在胆管细胞有高特异性表达，比肝细胞高20倍，其表达水平与肺泡2型细胞相当，提示2019-nCoV感染可能会导致胆管上皮细胞损伤，而胆管细胞是多功能的，在肝脏再生和免疫反应中起着关键作用[12]，因此胆管细胞的潜在损伤可能导致肝功能损伤。相关研究还发现[13]ACE2 mRNA和蛋白水平在肝损伤时表达上调，表明2019-nCoV可以通过与ACE2受体结合导致新冠肺炎患者的肝功能损害。

全身炎症反应：本文研究发现肝损伤组淋巴细胞计数降低人数明显多于肝功能正常组。2019新型冠状病毒（2019-nCoV）可能主要作用于淋巴细胞，与SARS冠状病毒（SARS-CoV）一样，感染细胞后，激活人体免疫系统，引起外周血白细胞和淋巴细胞等免疫细胞的变化，尤其是在重型及危重型患者体内诱发细胞因子风暴，产生一系列免疫反应，进而导致急性呼吸窘迫综合征、全身炎症反应，诱发机体缺氧，导致更多细胞损伤、坏死，不仅导致肺损伤，也可引起肝脏、心肌、肾脏等多器官损伤，因此全身炎症反应可能导致新型冠状病毒肺炎相关性肝损伤。胡利琳等[14]报道考虑“炎症风暴”是新冠肺炎患者发生肝损伤的重要原因之一。

缺血缺氧再灌注损伤：新冠肺炎所致呼吸窘迫综合征、全身炎症综合征、多器官功能障碍等并发症引发的缺氧、休克可导致肝脏缺血缺氧再灌注损伤。缺血期间肝细胞中花生四烯酸-12-脂加氧酶显著上调，促进12羟二十碳四烯酸（12-HETE）的积累，12-HETE直接与G蛋白偶联受体31结合，激活下游核因子-κB和丝裂原活化蛋白激酶级联，促进促炎细胞因子和趋化因子的产生，以及白细胞的募集和激活，加剧肝损伤[15]。缺氧会影响肝脏有毒代谢产物的排出，从而造成新冠肺炎患者肝脏损伤[16-18]，缺血缺氧再灌注可能导致新冠状肺炎肝损伤的因素之一。

治疗：对出现肝功能损伤患者，可选择性使用一种或两种保肝药物予以保肝、抗炎、降黄疸等治疗，

如果患者ALT、AST升高显著，提示是肝细胞损伤型，可选择甘草酸制剂、多烯磷脂酰胆碱类药物、双环醇及水飞蓟素等，抑制炎症反应、抗细胞凋亡坏死，稳定细胞膜，改善和恢复线粒体等功能，促进受损肝细胞恢复功能。如果患者以胆汁淤积、黄疸为主可选择S-腺苷蛋氨酸或熊去氧胆酸，促进细胞生理功能的维持，改善胆汁淤积状态[19-20]。

4 结论

2019新型冠状病毒肺炎相关肝功能损伤在重型、危重型、超重或肥胖患者中多见，可能是由于病毒本身、全身炎症反应、缺血缺氧再灌注损伤、超重或肥胖等多种因素导致，其中超重或肥胖、重型、危重型是影响肝功能损伤的独立危险因素，在治疗期间应当加强超重或肥胖、重症、危重患者的肝功能指标检测、评估和治疗。本研究为单中心回顾性研究，样本量较小，可能影响分析结果，后续仍需进一步分析其他影响肝功能损伤的因素，为COVID-19相关肝功能损伤机制及指导治疗提供资料。

参 考 文 献

[1] 王万敏，韩一平. 预防性抗病毒治疗对乙肝表面抗原阳性肺癌患者肝功能损伤及乙型肝炎病毒再激活的影响研究[J]. 中国全科医学，2019，22(6)：683-686.

[2] Huang CL，Wang YM，Li XW，*et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan，China[J]. Lancet，2020，395(10223)：497-506.

[3] Wang DW，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.

[4] Guan WJ，Ni ZY，Hu Y，*et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med，2020，382(18)：1708-1720.

[5] Allard J，Le Guillou D，Begriche K，*et al*. Drug-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Adv Pharmacol，2019，85：75-107.

[6] Van Rongen A，Välitalo PAJ，Peeters MYM，*et al*. Morbidly obese patients exhibit increased CYP2E1-mediated oxidation of acetaminophen[J]. Clin Pharmacokinet，2016，55(7)：833-847.

[7] Young BE，Ong SWX，Kalimuddin S，*et al*. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore[J]. JAMA，2020，323(15)：1488-1494.

[8] Hoffmann M，Kleine-Weber H，Schroeder S，*et al*. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell，2020，181(2)：271-280.e8.

[9] Li WH，Michael JM，Vasilieva N，*et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. Nature，2003，426(6965)：450-454.

[10] Yang L，Wang WJ，Wang XZ，*et al*. Creg in hepatocytes ameliorates liver ischemia/reperfusion injury in a TAK1-dependent manner in mice[J]. Hepatology，2019，69(1)：294-313.

[11] Chai XQ，Hu LF，Zhang Y，*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. Epub ahead of print.

[12] Banales JM，Huebert RC，Karlsen T，*et al*. Cholangiocyte pathobiology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2019，16(5)：269-281.

[13] Huang ML，Li X，Meng Y，*et al*. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol，2010，37(1)：e1-e6.

[14] 胡利琳，王玮珺，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.

[15] Brenner C，Galluzzi L，Kepp O，*et al*. Decoding cell death signals in liver inflammation[J]. J Hepatol，2013，59(3)：583-594.

[16] Zhang C，Shi L，Wang FS. Liver injury in COVID-19：management and challenges[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2020，5(5)：428-430.

[17] Liu X，Wu F，Du TT，*et al*. 4-phenylbutyric acid attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and protects the hepatocytes from intermittent hypoxia-induced injury[J]. Sleep Breath，2019，23(2)：711-717.

[18] 中华医学会消化病学分会. 新型冠状病毒肺炎消化系统诊疗专家共识[J]. 中华医学杂志，2020，100(16)：1212-1216.

[19] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏，2015，20(10)：750-767.

[20] 中国研究型医院学会肝病专业委员会，中国医师协会脂肪性肝病专家委员会，中华医学会肝病学分会脂肪肝与酒精性肝病学组，等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志，2019，27(10)：748-753.

(2020-08-04 收稿)