

四川地区 30 例重型新型冠状病毒肺炎患者 肝损伤的临床特点及抗病毒药物 对肝功能影响的观察

李天龙¹ 邓超² 杜清² 岳芮名¹ 卢森¹ 陈红² 郭阳¹ 黄晓波¹

¹四川省医学科学院,四川省人民医院,电子科技大学医学院附属医院重症医学中心,成都 610000; ²成都市公共卫生临床医疗中心重症医学科,成都 610000

通信作者:黄晓波, Email: drhuangxb@163.com

【摘要】 目的 分析四川地区重型新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者肝损伤的一般规律及抗病毒药物对肝功能的影响。方法 收集成都市公共卫生临床医疗中心 2020 年 1 月 21 日至 2 月 24 日收治的 31 例重型新冠肺炎患者的临床资料,包括人口学资料、临床表现及入重症监护病房(ICU)1 周内肝功能指标,分析总结重型新冠肺炎患者病程中肝功能指标的变化规律,并进行分组分析。结果 共纳入 30 例临床资料比较完整重型新冠肺炎患者。以老年男性人群的重型新冠肺炎发生率较高,30 例患者中男性占 60.0%;中位年龄 61(47,79)岁,≥80 岁者占 23.3%;主要以发热(96.7%)、咳嗽(80.0%)和呼吸困难(66.7%)等呼吸道症状为主诉;ICU 住院时间为(6.2±2.1)d。30 例患者入 ICU 1 周内丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)及凝血酶原时间(PT)均有不同程度升高,白蛋白(ALB)降低。①根据是否服用洛匹那韦/利托那韦(克力芝)分为两组,结果显示,克力芝组(24 例)患者入 ICU 1 周内肝功能指标异常率较非克力芝组(6 例)普遍升高(7 d 时 ALT 异常率:54% 比 33%,AST 异常率:38% 比 33%,TBil 异常率:8% 比 0%),但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。②根据服用克力芝剂量分为正常剂量组(500 mg、每日 2 次,19 例)和减量组(250 mg、每日 2 次,5 例),结果显示,克力芝减量较正常剂量对患者入 ICU 1 周内肝功能影响更小,其中减量组 ALB、TBil 在入 ICU 第 2 天时明显低于正常剂量组[ALB(g/L):33.3±2.0 比 37.5±4.0, TBil(μmol/L):6.3±3.3 比 11.3±4.8,均 $P < 0.05$]。结论 四川地区重型新冠肺炎患者在病程早期即有明显的肝损伤,且恢复较慢,因此在临床诊治过程中治疗原发病的同时要注意避免应用可加重肝损伤的药物,若无替代药物可考虑适当给予保肝治疗。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 重型; 肝损伤

基金项目:四川省成都市科技项目(2020-YF05-00104-SN)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200513-00656

Clinical characteristics of liver damage in 30 patients with severe coronavirus disease 2019 in Sichuan area

Li Tianlong¹, Deng Chao², Du Qing², Yue Ruiming¹, Lu Sen¹, Chen Hong², Guo Yang¹, Huang Xiaobo¹

¹Department of Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610000, Sichuan, China;

²Department of Critical Care Medicine, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610000, Sichuan, China

Corresponding author: Huang Xiaobo, Email: drhuangxb@163.com

【Abstract】 **Objective** To describe the characteristics of liver damage in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Sichuan area and the effect of antiviral drugs on liver function. **Methods** The clinical data of severe COVID-19 patients admitted to Chengdu Public Health Clinical Medical Center from January 21 to February 24, 2020 were retrospectively collected, including demographic data, clinical manifestations and liver function changes within 1 week after admission to intensive care unit (ICU). The changes of liver function during the course of disease in severe COVID-19 patients were analyzed and summarized, and group analysis was performed. **Results** A total of 30 COVID-19 patients with complete clinical data were enrolled. The incidence of severe COVID-19 in elderly men was higher (60.0%), with median age of 61 (47, 79) years old, and those aged 80 or above accounted for 23.3%. The severe COVID-19 patients mainly presented with respiratory symptoms such as fever (96.7%), cough (80.0%) and dyspnea (66.7%). The alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) and prothrombin time (PT) of 30 patients were increased to various degrees within 1 week after ICU admission, and albumin (ALB) was decreased. ① The patients were divided into two groups according to whether to take lopinavir/ritonavir (kaletra). It was shown that the incidence of liver dysfunction in patients taking kaletra was significantly higher than those who did not take kaletra (7-day abnormal rate of ALT was 54% vs. 33%, the abnormal rate of AST was 38% vs. 33%, the abnormal rate of TBil was 8% vs. 0%), but there were no statistical differences (all $P > 0.05$). ② The patients were divided into normal dose group (500 mg, twice a day, $n = 19$) and reduced dose group (250 mg, twice a day, $n = 5$) according to the

dosage of kaletra. It was shown that patients taking low-dose kaletra had a smaller effect on liver function within 1 week after ICU admission than those receiving normal dosage, and ALB, TBil in the reduced dose group were significantly lower than those in the normal dose group on the 2nd day after ICU admission [ALB (g/L): 33.3 ± 2.0 vs. 37.5 ± 4.0 , TBil ($\mu\text{mol/L}$): 6.3 ± 3.3 vs. 11.3 ± 4.8 , both $P < 0.05$]. **Conclusions** Severe COVID-19 patients in Sichuan area suffered obvious liver damage in the early course of the disease and have a slower recovery. It is important to pay attention to avoid using drugs that can aggravate liver damage while treating the disease. If there is no alternative drug, liver protection treatment should be considered appropriately.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Severe; Liver damage

Fund program: Science and Technology Project in Chengdu of Sichuan Province of China (2020-YF05-00104-SN)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200513-00656

冠状病毒一般可引起多种动物的多器官多系统感染,主要靶器官为肺脏(呼吸系统),如严重急性呼吸综合征(SARS)及中东呼吸综合征(MERS)^[1-2]。2019新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者大多数症状轻、预后良好,病程中多伴有肝、肾及凝血功能障碍,但部分重型患者则因出现重症肺炎、重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或多器官功能障碍综合征(MODS)而死亡。Huang等^[3]报道了41例新冠肺炎患者的临床特点,有15例(36.6%)天冬氨酸转氨酶(AST)水平升高,其中重症监护病房(ICU)患者8例[61.5%(8/13)],非ICU患者7例[25.0%(7/28)]。Chen等^[4]回顾了99例新冠肺炎患者的临床特征,发现总体病死率接近11%,其中43例患者出现不同程度的肝功能异常,表现为丙氨酸转氨酶(ALT)或AST升高,1例患者肝功能严重受损(ALT 7590 U/L, AST 1445 U/L)。Xu等^[5]报道了新冠肺炎患者的病理剖特点,在肝活检标本中发现了中度微血管脂肪样变性及轻度肝小叶汇管区活动性炎症,提示该损伤可能由2019新型冠状病毒(2019-nCoV)感染或药物性肝损伤引起。因此,分析重型新冠肺炎患者的肝功能变化规律有一定临床意义,可能对重型患者治疗策略的制定提供一定帮助。成都市公共卫生临床医疗中心作为重型新冠肺炎患者集中收治定点医院,截至2020年2月24日共收治重型新冠肺炎患者31例,本研究中对患者在ICU住院病程中肝功能的变化规律及抗病毒药对肝功能的影响进行分析总结,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:本研究为单中心回顾性研究。收集2020年1月21日至2月24日成都市公共卫生临床医疗中心ICU收治的31例重型新冠肺炎患者的临床资料。按照国家卫生健康委员会发布的诊疗方案,重型新冠肺炎患者定义为有呼吸急促、静息状态下脉搏血氧饱和度(SpO_2) ≤ 0.93 、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)或肺

部影像学显示24~48 h内病灶明显进展 $>50\%$ 需入住ICU接受重症监护治疗的患者。排除既往有肝胆疾病或肝功能损伤病史及临床资料不完整的患者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会审批(审批号:2020517),所有治疗和检测均按国家卫生健康委员会公布的新冠肺炎诊疗方案实施,并获得过患者的知情同意。

1.3 研究方法:收集并分析入选患者的人口学资料、临床表现、肝功能指标和治疗相关数据,肝功能指标主要包括ALT、AST、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)和凝血酶原时间(PT)。临床结局随访至2020年2月24日。新冠肺炎的实验室确诊由成都市公共卫生临床医疗中心和成都市疾控中心完成。所有患者的咽拭子标本采集及保存液保存均由专门的门诊医师完成,然后通过病毒运输媒介送检进行反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测。同时对标本检测了其他呼吸道病毒,包括甲型流感病毒、乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、腺病毒和疱疹病毒等。入院时对所有患者进行了胸部X线或CT检查。

1.4 统计学分析:使用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。对于连续变量,如符合正态分布则以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,否则以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示;分类变量以频数(%)表示。评估实验室检查结果是否超出正常参考值范围。

2 结果

2.1 人口学资料和基线特征:共纳入了临床资料比较完整的30例重型新冠肺炎患者,其中男性18例,女性12例;年龄33~87岁,中位年龄61(47,79)岁,80岁以上患者较多;96.7%的患者以发热为主诉,其他症状包括咳嗽、呼吸困难、乏力和恶心;14例(46.7%)患者存在基础疾病,包括心脑血管疾病、糖尿病、慢性肾脏病、风湿免疫疾病、呼吸系统疾病、恶性肿瘤和神经系统疾病(表1)。

2.2 预后及用药情况:随访至2020年2月24日,

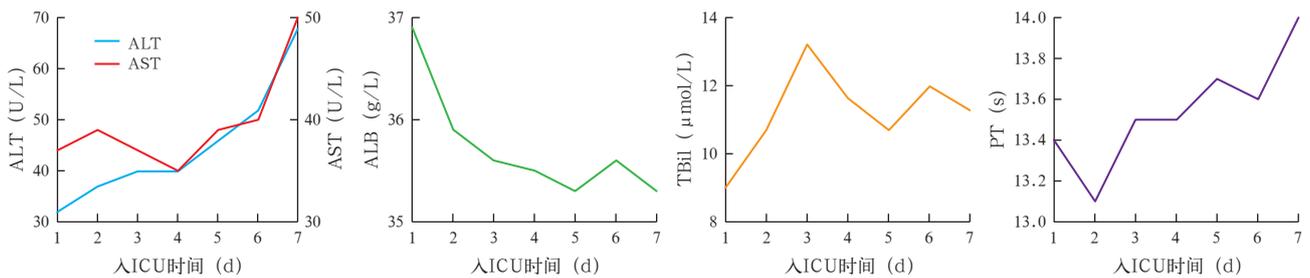
30例患者中死亡2例,仍有8例在ICU治疗,其余20例均已转出ICU,这20例患者的ICU住院时间为(6.2±2.1)d,故选择1周内的实验室指标进行分析。30例患者中有6例未服用洛匹那韦/利托那韦(克力芝)抗病毒治疗;24例接受了不同剂量克力芝治疗,其中5例因恶心明显将剂量减半(250 mg、每日2次),19例服用正常剂量(500 mg、每日2次)。

2.3 肝功能指标(图1):所有患者肝脏酶学指标在入ICU时均处于正常参考值上限,并随ICU住院时间延长呈逐渐升高趋势,TBil、ALB及PT水平波动不大,ALB始终低于正常参考值(40~55 g/L),PT始终高于正常参考值(9.8~12.1 s)。

2.3.1 是否服用克力芝两组患者肝功能(图2):根据是否服用克力芝分组,比较两组患者入ICU 1周内肝功能指标的异常情况,结果显示,克力芝组患者

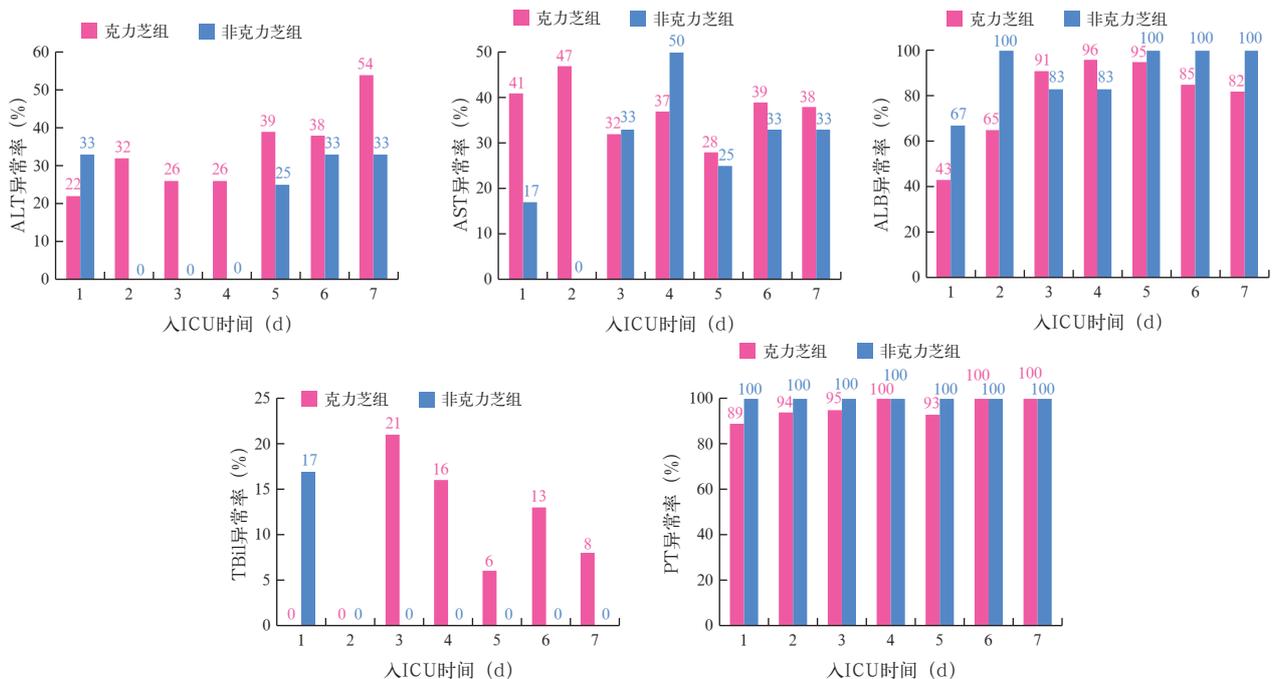
表1 30例重型新型冠状病毒肺炎患者的人口学资料和基线特征			
指标	数值	指标	数值
性别[例(%)]		主要症状[例(%)]	
男性	18(60.0)	发热	29(96.7)
女性	12(40.0)	咳嗽	24(80.0)
中位年龄[岁, M(Q _L , Q _U)]	61(47, 79)	呼吸困难	20(66.7)
年龄分布[例(%)]		乏力	6(20.0)
30~39岁	4(13.3)	恶心	5(16.7)
40~49岁	5(16.7)	基础疾病[例(%)]	
50~59岁	5(16.7)	心脑血管疾病	14(46.7)
60~69岁	6(20.0)	糖尿病	7(23.3)
70~79岁	3(10.0)	慢性肾脏病	3(10.0)
≥80岁	7(23.3)	风湿免疫疾病	1(3.3)
		呼吸系统疾病	2(6.7)
		恶性肿瘤	1(3.3)
		神经系统疾病	1(3.3)

ALT、AST及TBil异常率普遍高于非克力芝组,但差异并无统计学意义(均P>0.05)。



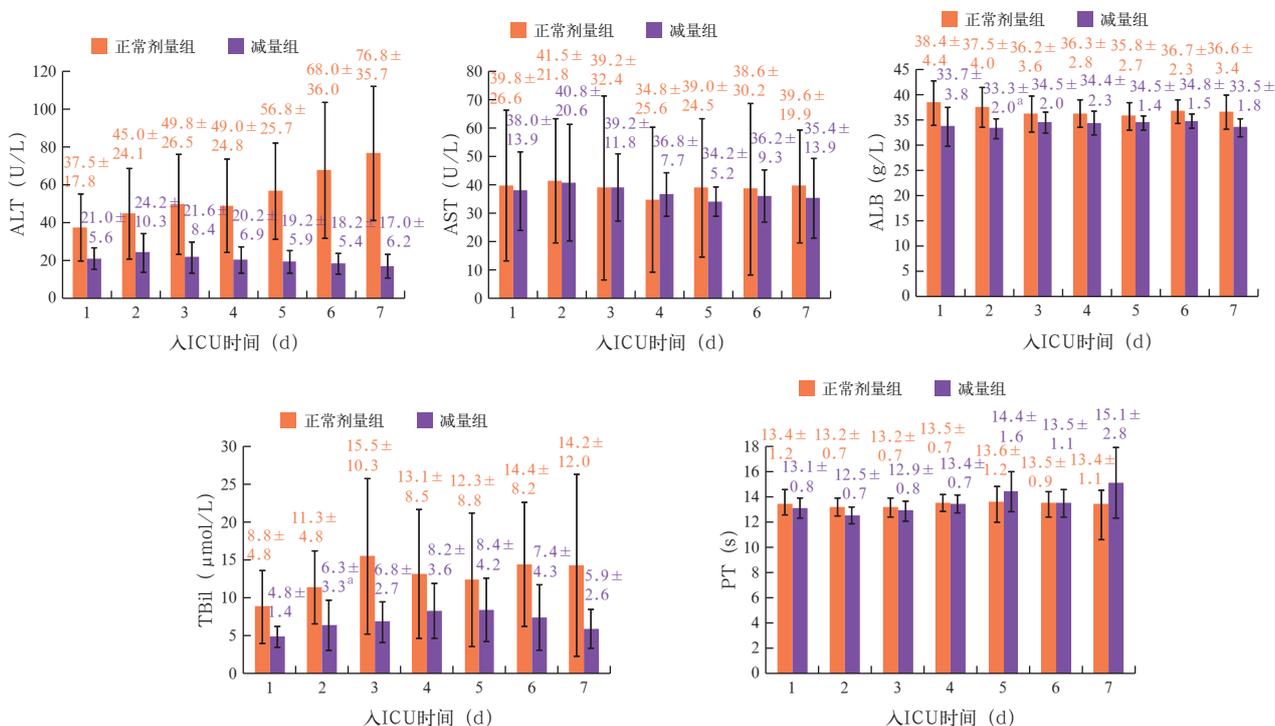
注:ICU为重症监护病房,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,ALB为白蛋白,TBil为总胆红素,PT为凝血酶原时间

图1 30例重型新型冠状病毒肺炎患者入ICU 1周内肝功能指标变化趋势



注:ICU为重症监护病房,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,ALB为白蛋白,TBil为总胆红素,PT为凝血酶原时间

图2 是否服用洛匹那韦/利托那韦(克力芝)两组重型新型冠状病毒肺炎患者入ICU 1周内肝功能指标异常情况比较



注：正常剂量组克力芝为500 mg、每日2次，减量组克力芝为250 mg、每日2次；ICU为重症监护病房，ALT为丙氨酸转氨酶，AST为天冬氨酸转氨酶，ALB为白蛋白，TBil为总胆红素，PT为凝血酶原时间；与正常剂量组比较，^a*P*<0.05

图3 接受不同剂量洛匹那韦/利托那韦(克力芝)两组重型新型冠状病毒肺炎患者入ICU 1周内肝功能指标变化比较

2.3.2 不同剂量克力芝两组患者肝功能(图3)：根据接受克力芝抗病毒治疗的不同剂量分为正常剂量组(500 mg、每日2次, 19例)和减量组(250 mg、每日2次, 5例),比较两组患者入ICU 1周内肝功能指标,结果显示,减量组患者ALT、AST、ALB、TBil的变化较小,其中ALB、TBil在入ICU第2天明显低于正常剂量组(均*P*<0.05)。

3 讨论

本研究结果显示,发热是重型新冠肺炎患者最常见的症状,且男性患者占60.0%,与其他研究报道一致^[3-4, 6-7];但本研究中患者年龄比以往研究中患者年龄总体偏大,尤其是80岁以上人群^[3-4, 6-7]。说明年龄较大的男性患者更容易发生重型新冠肺炎,原因尚不明确。治疗上目前尚无针对新冠肺炎的确切特效药物及相关证据支持,本研究中大部分患者接受了克力芝抗病毒治疗,但由于样本量小,无法分析克力芝对重型新冠肺炎患者的疗效。

根据以往研究报道的结果,新冠肺炎患者大多数症状轻、预后良好,而重型患者病程中可伴有多器官功能损伤,主要累及肺脏、肾脏、肝脏和心脏^[8]。2019-nCoV与SARS冠状病毒(SARS-CoV)和MERS冠状病毒(MERS-CoV)均同属冠状病毒,发生感染时可造成不同程度的肝损伤^[3, 9-10]。赵龙凤等^[11]

研究表明,SARS-CoV感染患者的肝功能异常发生情况因地域及病情严重程度而存在差异,异常率波动在21.0%~66.9%;同时发现在疾病早期患者就有不同程度肝功能异常,表现为AST、ALT升高及血清ALB降低。本研究中30例重型新冠肺炎患者既往均无肝脏基础疾病,但在ICU治疗期间均有不同程度的肝损伤,表现为ALB下降和AST、ALT、TBil、PT升高。

血清ALB是由肝脏合成的蛋白质,是反映肝脏损伤的一项重要指标。在本研究收集的病例中,多数患者入ICU当天即出现ALB降低,并伴随整个病程。提示在新冠肺炎急性期,病毒可能对肝细胞直接造成损伤,导致肝脏合成功能迅速下降;在新冠肺炎后期,血清ALB持续降低的可能原因是2019-nCoV直接损伤肝细胞的后续效应、疾病本身的消耗、低血压、低氧及治疗过程中使用克力芝等药物造成的肝损伤。其具体机制目前尚不明确,关贵文等^[12]基于动物模型的研究结果显示,2019-nCoV感染肝脏的胆管内皮细胞,病毒受体血管紧张素转换酶2(ACE2)在肝组织中表达上调,这可能是造成肝脏炎症损伤的机制,间接导致ALB合成减少,引起低蛋白血症,这在老年患者中尤为明显。因此,在临床诊疗中需重视老年新冠肺炎患者的ALB水平。

ALT 和 AST 是常用的反映肝功能的指标,一般病毒性传染病所致肝损伤主要表现为肝脏酶学指标升高,之后恢复,呈自限性。目前尚无 2019-nCoV 导致肝损伤的直接病理证据,Xu 等^[5]报道了新冠肺炎患者的病理解剖特点,在新冠肺炎患者的肝活检标本中发现了中度微血管脂肪样变性及轻度肝小叶汇管区活动性炎症,提示该损伤可能由 2019-nCoV 感染或药物性肝损伤引起。本研究中 30 例重型新冠肺炎患者肝脏 ALT 和 AST 均在入 ICU 时已经出现血清活性升高,且随着病情的进展逐渐升高。由于在重型新冠肺炎患者的治疗过程中使用克力芝等药物可能造成肝损伤^[13],故本研究中比较了未服用克力芝患者与服用克力芝患者入 ICU 1 周内肝功能指标的异常情况,结果显示,克力芝组患者 ALT、AST、TBil 及 PT 异常率普遍高于非克力芝组,证明药物确实加重了重型新冠肺炎患者的肝损伤,但差异并无统计学意义,可能与样本量较小有关。克力芝主要经肝脏 CYP3A 代谢,本身较易引起血清转氨酶水平升高^[14]。提示在治疗新冠肺炎患者时可以联合应用一些护肝药物^[15]。本研究中进一步根据接受克力芝抗病毒治疗的不同剂量分为正常剂量组及减量组,发现克力芝减量组 ALT、AST、ALB 和 TBil 变化较小,其中 ALB、TBil 在入 ICU 第 2 天与正常剂量组差异有统计学意义,进一步说明药物对肝损伤的影响存在剂量依赖效应,但减量后药物的药效动力学、药代动力学以及是否对疾病预后有影响尚不明确。

本研究有一定局限性:① 本研究中只纳入了 30 例重型新冠肺炎患者,无法对预后进行对比和分析,结论也不能证实某一假设。希望本研究结果能鼓励同行进行更大样本的研究或多中心随机对照试验。② 本研究仅选择利用肝功能及凝血功能检查结果中的部分指标作为肝功能损伤的诊断标准,此标准的适用性、有效性尚待进一步验证。尽管本研究是一项回顾性研究,但研究中的数据可以对重型新冠肺炎患者的临床治疗进行初步指导。

综上所述,重型新冠肺炎患者在病程早期即有明显的肝功能损伤,且恢复较慢。在重型新冠肺炎患者临床诊治过程中,应注意观察肝功能变化,一旦发现肝功能异常,应及时分析肝损伤的原因及程度,在治疗原发病的同时注意避免应用可能加重肝损伤的药物,若无替代药物,可考虑适当给予保肝治疗。动态监测重型新冠肺炎患者病程中肝功能,对疾病诊断、肝损伤程度及预后判断具有重要的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia [J]. *Respirology*, 2018, 23 (2): 130-137. DOI: 10.1111/resp.13196.
- [2] Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (20): 1967-1976. DOI: 10.1056/NEJMoa030747.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [4] Chen N, 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.
- [5] Xu Z, Shi L, Wang Y, 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.
- [6] Wang D, 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.
- [7] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J/OL]. *Allergy*, 2020 [2020-04-20]. [published online ahead of print February 27, 2020].
- [8] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [9] Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (5): 407-416. DOI: 10.1056/NEJMoa1306742.
- [10] Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (9): 752-761. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
- [11] 赵龙凤, 邢卉春, 徐丽萍. SARS 病毒对患者外周血象及肝功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2004, 16 (11): 660-663. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2004.11.006.
- [12] 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.
- [13] 吴彦其, 高代秀, 沈锋, 等. 贵州省首例新型冠状病毒肺炎患者成功救治体会 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (2): 221-223. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.023.
- [14] Wu YQ, Gao DX, Shen F, et al. Successful treatment for the first confirmed corona virus disease 2019 in Guizhou Province [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (2): 221-223. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.023.
- [15] Lan NT, Thu NT, Barrail-Tran A, et al. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e84866. DOI: 10.1371/journal.pone.0084866.
- [16] 罗纯, 谭颖, 艾香英, 等. 广州地区轻型和普通型新型冠状病毒肺炎的肝功能表现与临床特点 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2020, 25 (2): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2020.02.002.
- [17] Luo C, Tan Y, Ai XY, et al. Liver function manifestation and clinical features in light and normal type of new coronavirus pneumonia in Guangzhou [J]. *Lingnan J Emerg Med*, 2020, 25 (2): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2020.02.002.

(收稿日期: 2020-05-13)