

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201125.1103.004.html\(2020-11-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201125.1103.004.html(2020-11-25))

泸州市 COVID-19 肝损伤特征及治疗效果分析

刘菲, 吴刚[△], 孙长峰, 黄富礼, 陈远芳

(西南医科大学附属第一医院感染病科/结核科/感染与免疫实验室, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者出现不同程度肝功能异常的临床特征,以及异甘草酸镁治疗 COVID-19 肝损伤的疗效分析。**方法** 回顾性分析 2020 年 1—3 月泸州市 COVID-19 定点医院收治的 COVID-19 确诊病例的临床资料及肝功能相关指标,根据肝功能相关指标升高的程度分为肝功能异常轻度、中度、重度组,并分析各组患者的临床特征,以及患者加用异甘草酸镁注射液后丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST), γ -谷氨酰转肽酶(GGT)和总胆红素(TBIL)的变化。**结果** 确诊的 24 例 COVID-19 患者中,20 例(83.33%)患者合并肝功能异常,中、重度组患者的 ALT、AST、GGT 异常率高于轻度组($P < 0.05$),重度组中的重症肺炎患者数高于轻、中度组($P < 0.05$)。患者加用异甘草酸镁注射液治疗后,ALT、AST、GGT 水平有明显下降($P < 0.05$)。**结论** COVID-19 患者肝功能异常率高,异甘草酸镁注射液治疗 COVID-19 相关肝损伤效果较好。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;肝损伤;异甘草酸镁;治疗效果**[中图分类号]** R512.99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1551-04

Analysis of characteristics and therapeutic effect of COVID-19 associated liver injury in Luzhou City

LIU Fei, WU Gang[△], SUN Changfeng, HUANG Fuli, CHEN Yuanfang

(Department of Hospital Infection/Tuberculosis/Infection and Immunity Laboratory, Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 64600, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics of different degrees of liver injury in the patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19), and to analyze the treatment effect after magnesium isoglycyrrhizinate treating the COVID-19 associated liver injury. **Methods** The clinical data and liver function related indicators of confirmed cases of COVID-19 admitted to the designated COVID-19 hospitals in Luzhou City from January to March 2020 were retrospectively analyzed. According to the elevation degree of liver function related indicators, the patients were divided into the mild, moderate and severe groups. The clinical characteristics of each group and changes of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), and total bilirubin (TBIL) after adding magnesium isoglycyrrhizinate injection were analyzed. **Results** Among 24 confirmed cases of COVID-19, 20 cases (83.33%) were complicated with liver function abnormality. The abnormal rate of ALT, AST and GGT in the moderate and severe groups was higher than that in the mild group ($P < 0.05$). Severe pneumonia in the severe group was significantly higher than that in the other two groups ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST and GGT after adding magnesium isoglycyrrhizinate injection were decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** The liver function abnormality rate of the COVID-19 patients is high, magnesium isoglycyrrhizinate injection has better effect in treating COVID-19-related liver injury.

[Key words] COVID-19; novel coronavirus; liver injury; magnesium isoglycyrrhizinate; treatment effect

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)感染引起的一种新发呼吸道传染病^[1]。根据临床实践及文献报道,COVID-19 可导致患者出现不同程度的肝功能异

常^[2-3],且病死率随着丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高而增加^[4]。因此,明确 COVID-19 相关肝损伤的发病机制,了解不同程度肝损伤患者临床特点及保肝药物的治疗效果,对于制订适宜治疗方案具有重要意

义。截至 2020 年 3 月,泸州市传染病定点医院共收治 24 例 COVID-19 确诊患者,20 例出现了不同程度的肝功能相关指标异常。本文根据肝功能损伤的不同程度来描述 COVID-19 患者的临床特征,分析 COVID-19 患者合并肝功能异常的可能原因,并总结加用异甘草酸镁注射液治疗后患者肝功能相关指标的变化,以为 COVID-19 肝损伤的机制研究及治疗提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 1—3 月泸州市 COVID-19 定点医院收治的确诊 COVID-19 患者 24 例,诊断标准及临床分型参考《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[5]。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准。根据肝功能相关指标升高的程度将出现肝功能异常的 20 例 COVID-19 患者分为肝功能异常轻度、中度、重度组。

1.2 方法

收集 24 例确诊为 COVID-19 患者的基本资料及肝功能相关指标:ALT,天门冬氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP), γ -谷氨酰转肽酶(GGT),清蛋白(ALB),总胆红素(TBIL)。上述指标中任一项升高大于正常值上限(ULN)即诊断为 COVID-19 相关肝功能异常。并根据上述相关指标升高的不同程度将合并肝功能异常的 COVID-19 患者分为轻度、中度、重度组:轻度组为 ALT 或 AST $<2\times$ ULN,且 TBIL $<1.5\times$ ULN;中度组为 $2\times$ ULN \leq ALT 或 AST $<3\times$ ULN,和(或) $1.5\times$ ULN \leq TBIL $<2\times$ ULN;重度组为 ALT 或 AST $\geq 3\times$ ULN,和(或) TBIL $\geq 2\times$ ULN。参考值范围根据本院检验科标准:ALT 7~40 U/L、AST 13~35 U/L、ALP 35~125 μ mol/L、GGT 7~50 μ mol/L、ALB 40~55 g/L、TBIL 5.1~28 μ mol/L。所有确诊 COVID-19 的治疗方法均参考《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[5]。病程中出现 ALT 或 AST $\geq 2\times$ ULN,或 TBIL $\geq 1.5\times$ ULN,3 d 后复查上述指标仍无明显下降,且排除心、肾衰竭患者,加用异甘草酸镁注射液(150 mg,静脉滴注,1 次/天)。分析 COVID-19 患者一般特征和出现不同程度肝功能异常的临床特征,以及部分患者加用异甘草酸镁注射液后肝功能生化指标的变化。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,单因素分析中两样本均数比较采用 t 检验,两个以上采用方差分析;非正态分布以中位数描述,采用非参数检验。计数资料以率表示,组间比较采用 fisher 精确检验,以 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床特征

泸州市定点医院共收治 COVID-19 确诊患者 24 例,均有 COVID-19 确诊患者接触史,年龄 5~68 岁,男 13 例(54.17%),女 11 例(45.83%)。临床症状主要为畏寒、发热、咳嗽、咳痰、气促、咽痛、流涕,少数伴有恶心、呕吐、食欲缺乏等消化道症状。重症肺炎 4 例,其余患者均为普通型肺炎。全部患者好转或治愈出院。合并糖尿病、陈旧性肺结核、高血压和(或)慢性乙型病毒性肝炎(CHB)等基础疾病患者 7 例,其中 3 例 CHB 患者均为 HBeAg 阴性患者,乙型肝炎病毒(HBV)DNA $<10^3$ 拷贝/mL,全程未进行抗病毒治疗。24 例 COVID-19 患者病程中出现肝功能相关指标异常的共有 20 例(83.33%),多数患者肝功能相关指标呈轻微异常,可随病情好转自行恢复至正常范围,其中 10 例(41.67%)患者肝功能损伤较明显,满足保肝治疗的标准。在满足保肝治疗的 10 例患者中,1 例重型肺炎患者因治疗过程病情加重,ALT 短时间内从正常升高至大于 $3\times$ ULN,予以机械通气、纠正呼吸衰竭,3 d 后复查 ALT 恢复正常,考虑缺氧性肝炎,未加用任何特异性保肝药物;1 例普通型肺炎患者因口服洛匹那韦/利脱那韦(200 mg,2 次/天)后出现恶心、食欲缺乏等明显消化道症状,TBIL 上升至 60.58 μ mol/L,考虑药物性肝损伤可能,停用抗病毒药物,加用谷胱甘肽注射液(1.2 g,静脉滴注,1 次/天),3 d 后复查 TBIL 降至正常;其余 8 例因 3 d 后复查肝功能无明显好转,加用异甘草酸镁注射液保肝治疗。

2.2 不同程度肝功能异常患者的临床特征

肝功能异常轻度、中度、重度组患者间的性别、年龄及预后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。合并糖尿病患者更易出现重度肝功能异常($P<0.05$),而是否合并高血压、CHB 及肺结核与肝损伤程度无明显相关性。重度组中重症肺炎占 60.00%,明显高于轻、中度组,且与轻度组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。在肝功能生物化学的表现上,中、重度组患者的 ALT、AST、GGT 异常率高于轻度组($P<0.05$),但 3 组患者 TBIL、ALP 升高水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),轻度组更多表现为 TBIL 稍微升高,重度组则多为 ALT、AST 同时升高,并伴 ALB 下降。且重度组的住院时间更长,见表 1。

2.3 异甘草酸镁注射液治疗前后肝功能比较

8 例患者加用异甘草酸镁注射液(150 mg 静脉滴注,每天 1 次)保肝治疗,疗程为 5~14 d。8 例患者治疗后,ALT、AST、GGT 水平均明显下降($P<0.05$);TBIL 水平治疗后稍有改善,但治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 不同程度肝损伤特征分析

项目	轻度组(n=10)	中度组(n=5)	重度组(n=5)
性别[n(%)]			
男	5(50.00)	3(60.00)	2(40.00)
女	5(50.00)	2(40.00)	3(60.00)
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	50(34.75,52.25)	28(25.50,36.50)	50(44.00,61.00)
重症肺炎[n(%)]	0	1(20.00)	3(60.00) ^a
基础疾病[n(%)]			
高血压	2(20.00)	0	1(20.00)
糖尿病	0	0	3(60.00) ^{ab}
CHB	1(10.00)	0	2(40.00)
肺结核	1(10.00)	1(20.00)	1(20.00)
肝功能相关指标[n(%)]			
ALT 升高	1(10.00)	4(80.00) ^a	5(100.00) ^a
AST 升高	1(10.00)	3(60.00) ^a	5(100.00) ^a
TBIL 升高	3(30.00)	1(20.00)	3(60.00)
ALP 升高	0	0	0
GGT 升高	2(20.00)	4(80.00) ^a	4(80.00) ^a
ALB 降低	6(60.00)	4(80.00)	5(100.00)
ALT、AST、TBIL 均升高	0	0	3(60.00) ^{ab}
ALT、AST 升高,ALB 下降	0	4(80.00)	5(100.00) ^a
住院时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	16(12.00,21.00)	19(15.00,20.50)	27(18.50,31.00) ^a
临床结局[n(%)]			
痊愈	10(100.00)	4(80.00)	2(40.00) ^a
好转	0	1(20.00)	3(60.00)

^a:P<0.05,与轻度组比较;^b:P<0.05,与中度组比较。

表 2 患者治疗前后肝功能相关指标比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

项目	治疗前	治疗后	t	P
ALT(U/L)	127.70±43.72	41.10±11.61	5.64	0.00
AST(U/L)	45.46±14.45	22.83±4.18	4.15	0.00
GGT(U/L)	77.25±45.10	41.76±38.43	3.76	0.01
TBIL(μmol/L)	17.45±13.09	13.61±7.11	0.782	0.46

3 讨 论

SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 及中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒感染的病理特征类似,均通过血管紧张素转换酶 2(ACE2)受体感染人体细胞^[6],ACE2 属于 ACE 家族的二肽基羧基二肽酶,广泛表达于动脉、静脉的内皮细胞,平滑肌细胞及胆管上皮细胞。HAMMING 等^[7]研究发现,ACE2 蛋白在肺泡上皮及小肠上皮组织表达最为丰富。因此,SARS-CoV-2 主要造成肺损伤,大多患者有咳嗽、咳痰、呼吸困难等典型的呼吸系统症状,8.0%~12.9%的患者会有腹泻表现^[6],粪便中也可检测到 SARS-CoV-2 RNA,同时也会累及肝、心、肾等器官。根据现有的临床数据,COVID-19 患者病程中的肝功能异常率为 14.0%~55.0%^[4],首例 COVID-19 患者肝脏活检结果显示,肝细胞呈中度微血管脂肪变性、灶性坏死伴中性粒细

胞浸润,肝血窦充血,汇管区见淋巴细胞和单核细胞浸润,微血栓形成,胆囊高度充盈^[8]。但其潜在机制尚未明确,目前认为病毒直接作用、全身炎症反应、缺血缺氧再灌注损伤、药物作用均是可能原因^[9]。此外,COVID-19 患者 CD4 T 细胞中高度促炎性趋化因子受体(CCR)4、CCR6、辅助性 T 细胞 17(Th17)水平升高,以及 CD8 T 细胞中高水平的细胞毒性颗粒,提示 T 细胞处于过度激活状态^[8],这说明免疫损伤也可能是造成肝功能异常不可忽略的因素^[10]。临床资料显示,COVID-19 相关的肝损伤主要表现为 ALT 和(或)AST 的轻度升高,而反映胆管损伤的 ALP 及 GGT 无明显异常^[11-12],因此,关于病毒通过 ACE2 阳性的胆管上皮细胞直接损伤肝脏的机制尚存在一定的争议。但本研究中,患者出现 TBIL 和 GGT 的异常率较高,因此,本研究更倾向于 SARS-CoV-2 可直接损伤肝脏胆管上皮细胞,但毒性作用轻微。此外,也可能与 SARS-CoV-2 感染的非特异性炎症相关。

ALT、AST 是肝细胞损伤的主要标志物^[13],本研究通过对肝功能异常程度进行分层分析发现,轻度组的患者 ALT、AST、GGT 异常率不高,且可以随着 COVID-19 的好转而自行恢复,而中、重度组的患者更多表现为 ALT、AST、GGT 等多项肝生物化学指标异常,这提示后者可能存在真正的肝损伤,需要密切监

测肝功能相关指标变化,及时予以保肝治疗。COVID-19 重症患者与肝损伤关系密切^[10,14-15]。一项大样本队列研究,通过分析 1 099 例中国 COVID-19 确诊病例发现,病程中 ALT、AST 升高大于 ULN 的总发生率分别为 21.32%、22.20%,而重症患者 ALT、AST 升高的发生率上升至 28.15%、39.43%^[11]。本研究从肝生物化学异常程度的角度分析,发现随着肝功能异常程度的增加,重症肺炎的比例也在上升。目前认为重度肝功能异常多是继发于重症肺炎所致,因此,对于这部分患者,治疗上应重点关注原发疾病的处理,在纠正缺氧、抑制炎症风暴、调节免疫的基础上,合理加用保肝药物。

异甘草酸镁注射液是临床常用的甘草酸制剂,主要成分 18 α 异构体草酸,是一种肝细胞保护剂,具有抗炎、保护肝细胞膜、调节免疫的作用^[16]。对于以肝细胞损伤为主的 COVID-19 相关肝损伤,异甘草酸镁注射液理论上具有良好的效果。本研究中 8 例肝损伤明显的患者均以 ALT、AST、GGT 升高为主,加用异甘草酸镁注射液保肝治疗后,ALT、AST、GGT 均有明显改善,提示该药物对 COVID-19 肝损伤有较好的效果。因此,对无禁忌证的 COVID-19 患者,病程中出现以 ALT、AST、GGT 升高为主要表现的中、重度肝功能异常,可加用异甘草酸镁注射液保肝治疗。

综上所述,COVID-19 合并肝损伤发生率较高,病因是多方面的,因此,应根据患者的一般情况及出现肝功能异常的程度,个体化地给予干预。根据本研究的结果推断,异甘草酸镁注射液对于中、重度 COVID-19 相关的肝功能异常有较好的降酶效果。但本研究样本量较小,且为单中心研究,存在一定的局限性,还需要进一步研究证实。

参考文献

- [1] HUI D S, I AZHAR E, MADANI T A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 91(91): 264-266.
- [2] ALQAHTANI S A, SCHATTENBERG J M. Liver injury in COVID-19: the current evidence[J]. *United European Gastroenterol*, 2020, 8(5): 509-519.
- [3] YANG R, GUI X, ZHANG Y, et al. The role of essential organ-based comorbidities in the prognosis of COVID-19 infection patients[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(8): 835-838.
- [4] LI Y, XIAO S Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9): 1491-1494.
- [5] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. *传染病信息*, 2020, 33(1): 1-6.
- [6] ZHANG H, LI H B, LYU J R, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96: 19-24.
- [7] HAMMING I, 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]. *Pathol*, 2004, 203(2): 631-637.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] BANGASH M N, PATEL J, PAREKH D. COVID-19 and the liver: little cause for concern[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(6): 529-530.
- [11] 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.
- [12] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 497-506.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 姚娜, 王素娜, 连建奇, 等. 陕西地区新型冠状病毒肺炎合并肝损伤患者的临床特征与影响因素[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(3): 234-239.
- [16] 姜娜, 常青燕, 李学海. 异甘草酸镁注射液治疗慢性乙型肝炎患者的效果评估[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(33): 109-111.