

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.14.011

新型冠状病毒肺炎患者中医药治疗与肝损伤发生相关性的回顾性分析

刘遥, 江宇泳, 王宪波✉

首都医科大学附属北京地坛医院, 北京市朝阳区京顺东街8号, 100015



[摘要] **目的** 分析新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者发生肝损伤的影响因素,并进一步分析是否接受中医药治疗的患者在肝损伤方面存在的差异。**方法** 回顾性纳入入院时肝功能指标正常的390例新冠肺炎患者,收集患者基线特征指标,包括年龄、性别、基础肝病、合并症、中药治疗情况、免疫和炎症相关指标、血常规、肾小球滤过率及凝血、肝功能等指标,判断住院期间患者的药物性肝损伤情况,采用Cox回归分析确定患者肝损伤相关的危险因素。再将入组患者根据用药情况分为中药治疗组(288例)及非中药治疗组(102例)。分别于入院时(治疗0天)和治疗3、7、10、14天检测患者的肝功能指标,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)和白蛋白(ALB)水平。**结果** 住院期间有179例患者发生肝损伤。Cox回归分析显示,年龄($P=0.001$)、CD4⁺T细胞计数($P=0.009$)和血清淀粉样蛋白A($P=0.014$)是影响新冠肺炎患者肝损伤发生的独立影响因素,而中药治疗与肝损伤发生无相关性($P=0.287$)。中药治疗组及非中药治疗组患者基线数据比较,乳酸、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数和血小板平均分布宽度的差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),故将上述存在统计学差异的6个变量纳入1:1倾向评分匹配(89对,共178例),匹配后两组患者基线数据差异无统计学意义。经倾向评分匹配后,两组肝功能指标ALT、TBIL和ALB差异均无统计学意义($P>0.05$),而治疗3天时中药治疗组AST水平明显低于非中药治疗组($P=0.036$)。ALT、AST、TBIL及ALB在不同时间组内差异均有统计学意义($P<0.001$)。倾向匹配前后两组患者相比,ALT、AST和TBIL异常的人数差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 年龄、CD4⁺T细胞计数和血清淀粉样蛋白A是影响新冠肺炎患者发生肝损伤的潜在独立影响因素,并未发现中医治疗可增加新冠肺炎患者肝损伤的发生。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;肝损伤;肝功能;影响因素;中医药疗法

新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)疫情发生后,中西医结合治疗成为我国主要救治策略,并取得了良好的临床疗效^[1-2]。既往临床观察^[3-4]表明,新冠肺炎患者有一定比例的肝损伤发生,而中医药治疗与肝损伤发生有无关系,成为大家关注的问题。有研究^[5]表明,中西医结合治疗前后肝功能各项指标差异无统计学意义,但没有与未用中药的患者进行肝损伤情况的比较。因此,本研究旨在分析新冠肺炎患者发生肝损伤的影响因素及服用中药后肝功能的动态演变,进一步明确中医药的应用是否与新冠肺炎肝损伤相关。本研究方案经由首

都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审批,批号:京地伦科字(2020)第(020)-01号。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从北京地坛医院病案数据库回顾性收集2020年1月29日至2020年7月5日收治的新冠肺炎确诊病例,由两名临床主治医师完成病例筛选及复核。

1.2 纳入标准

符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[6]中新冠肺炎诊断标准;鼻、咽拭子新型冠状病毒核酸检测两次均为阳性;入院时肝功能指标正常,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT) <40 U/L、

✉ 通讯作者:wangxianbo638@163.com

门冬氨酸氨基转移酶 (AST) <35 U/L、总胆红素 (TBIL) <18.8 $\mu\text{mol/L}$ 及白蛋白 (ALB) >40 g/L。

1.3 排除标准

合并流感病毒感染者; 基线数据不全者。

1.4 分组及干预方法

根据患者是否应用中药治疗分为中药治疗组和非中药治疗组。非中药治疗组应用西医标准治疗^[1,6], 方法包括卧床休息、氧疗、抗病毒治疗 (包括洛匹那韦+利托纳韦、磷酸氯喹、法维拉韦等), 病情较重者予抗生素、维持电解质及酸碱平衡等对症支持处理。中药治疗组在西医标准治疗的基础上加上中药汤剂治疗, 根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第四版)》^[6] 中医治疗辨证处方用药, 每味药用量按照药典的常规剂量, 每天 1 剂, 应用 7~28 天。

1.5 观察指标

1) 收集患者基线特征指标, 包括年龄、性别、体重指数 (BMI)、饮酒史、发病到入院时间、基础肝病、合并症 (糖尿病、高血压病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病)、免疫和炎症相关指标、血常规、肾小球滤过率及凝血指标。2) 分别于入院时 (干预 0 天) 和干预 3、7、10、14 天检测患者的肝功能 ALT、AST、TBIL 和 ALB 水平。3) 观察患者的药物性肝损伤情况, 本项目基于临床及文献^[7] 将肝损伤定义为肝功能检测中至少 1 次出现大于 2 倍正常值上限, 即 ALT $\geq$ 80 U/L、AST $\geq$ 70 U/L 及 TBIL $\geq$ 37.6 $\mu\text{mol/L}$ 中的任何一项或多项。

1.6 统计学方法

计数资料采用例数 (百分比) 进行统计描述, 采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 描述, 非正态分布的计量资料采用中位数 (上四分位数, 下四分位数) [$M (Q_1, Q_3)$] 进行统计学描述。使用倾向评分匹配 (PSM) 法对病例资料进行 1:1 匹配, 匹配方法选择最紧邻匹配法, 卡钳值 (Caliper) 选择 0.02。肝功能的时间因子 (治疗 0、3、7、10 和 14 天共 5 个时间点) 分析采用 Scheirer-Ray-Hare 检验; 肝功能的组间因子 (非中药治疗和中药治疗) 分析采用 t 检验 (符合正态分布的计量资料) 或 Mann-Whitney U 检验 (非正态分布的计量资料)。应用单因素和多因素 Cox 回归分析, 以确定肝损伤发生的独立危险因素。倾向评分匹配及 Scheirer-Ray-Hare 检验采用 R 3.6.3 软件进行分析, 其他分析采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

共 390 例患者纳入本研究, 其中有 179 例患者住院期间发生肝损伤, 211 例住院期间肝功能持续正常的患者中有 2 例发展为危重型、无发展为重型; 而 179 例住院期间出现肝损伤的患者中有 2 例发展为危重型、7 例发展为重型。

2.2 肝损伤独立影响因素回归分析结果

对 390 例患者进行单因素 Cox 回归分析, 表 1 示, 年龄、冠心病、CD4⁺T 细胞计数、C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A、淋巴细胞计数、血小板计数、血小板压积、肾小球滤过率及纤维蛋白原定量是肝损伤发生的影响因素 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。再进行多因素 Cox 回归分析, 表 2 示, 年龄、CD4⁺T 细胞计数和血清淀粉样蛋白 A 水平是影响新冠肺炎患者肝损伤发生的独立影响因素 ($P<0.01$), 其中年龄和血清淀粉样蛋白 A 水平是危险因素, CD4⁺T 细胞计数是保护因素。中药治疗与肝损伤无明显相关性 ($P=0.287$)。

2.3 中药治疗组和非中药治疗组基线特征比较

将 390 例患者根据用药情况分为中药治疗组 (288 例, 73.8%) 及非中药治疗组 (102 例, 26.2%), 两组患者基线数据比较, 乳酸 ($P=0.039$)、中性粒细胞计数 ($P=0.035$)、淋巴细胞计数 ($P=0.001$)、单核细胞计数 ($P=0.001$)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数 ($P<0.001$) 和血小板平均分布宽度 ($P=0.027$) 的差异具有统计学意义。将上述存在统计学差异的 6 个变量纳入的 1:1 倾向评分匹配 (89 对, 共 178 例), 匹配后两组患者基线数据差异无统计学意义 (详见附表, 请扫描本文二维码获取)。

2.4 中药治疗组和非中药治疗组患者治疗后不同时间肝功能指标比较

组间因子分析: 倾向评分匹配后, 治疗 3 天时中药治疗组的 AST 明显低于非中药治疗组, 差异具有统计学意义 ($P=0.036$), 其他时间点肝功能指标在两组间的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 3。

Scheirer-Ray-Hare 检验结果显示, 倾向评分匹配后, 在时间因素下, 中药治疗组及非中药治疗组各组内随着时间的推移 ALT、AST、TBIL 及 ALB 差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。说明随着病情进

表1 390例新型冠状病毒肺炎患者发生肝损伤的单因素Cox回归分析结果

变量	肝损伤组 (179例)	肝功正常组 (211例)	回归 系数	风险率	95%置信 区间	P值
年龄/岁, $M(Q_1, Q_3)$	40 (28, 49)	33 (22, 45)	0.021	1.021	1.011~1.031	<0.001
性别(男)/例	72	96	0.130	1.139	0.844~1.535	0.395
体重指数/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, $M(Q_1, Q_3)$	24.2 (22.0, 26.7)	23.2 (20.8, 26.0)	0.038	1.038	0.997~1.081	0.069
饮酒史/例(%)	14 (7.8)	20 (9.5)	-0.149	0.864	0.501~1.492	0.601
发病到入院时间/天, $M(Q_1, Q_3)$	2 (1, 5)	3 (1, 6)	-0.024	0.976	0.941~1.013	0.198
基础肝病/例(%)	19 (10.6)	14 (6.7)	0.407	1.503	0.934~2.419	0.093
合并症/例(%)						
糖尿病	7 (3.9)	7 (3.3)	0.178	1.195	0.561~2.544	0.644
高血压病	16 (8.9)	23 (11)	-0.055	0.947	0.566~1.582	0.835
冠心病	88 (49.2)	78 (37.1)	0.385	1.470	1.097~1.971	0.010
慢性阻塞性肺病	0	1 (0.5)	-3.005	1.164	0.701~2.022	0.602
免疫炎症指标						
CD4 ⁺ T细胞计数/ $\text{cells}\cdot\mu\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	604.0 (436.5, 790.0)	702.0 (542.0, 892.5)	-0.001	0.999	0.998~1.000	0.001
C反应蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	2.8 (1.0, 8.1)	1.5 (0.5, 6.5)	0.012	1.012	1.004~1.020	0.005
血清淀粉样蛋白A/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	21.1 (4.3, 58.7)	6.0 (2.5, 35.0)	0.002	1.002	1.000~1.004	0.026
动态红细胞沉降率/ $\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	12.0 (7.0, 19.5)	10.0 (6.0, 18.0)	0.002	1.002	0.991~1.013	0.726
血常规						
白细胞计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	5.0 (3.9, 6.0)	5.2 (4.1, 6.5)	-0.077	0.926	0.849~1.010	0.081
中性粒细胞计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	2.9 (2.1, 3.8)	2.9 (2.0, 4.0)	-0.048	0.953	0.861~1.055	0.351
淋巴细胞计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	1.5 (1.1, 1.9)	1.7 (1.3, 2.1)	-0.314	0.731	0.584~0.913	0.006
单核细胞计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	0.4 (0.3, 0.5)	0.3 (0.3, 0.5)	0.339	1.404	0.656~3.005	0.383
中性粒细胞计数/淋巴细胞计数/ $M(Q_1, Q_3)$	1.8 (1.3, 2.6)	1.7 (1.2, 2.5)	0.019	1.019	0.931~1.115	0.685
血小板计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	197.0 (160.0, 246.0)	222.5 (182.3, 261.3)	-0.003	0.997	0.995~1.000	0.021
大血小板比率/%, $M(Q_1, Q_3)$	29.1 (23.4, 34.6)	28.6 (22.8, 33.8)	0.008	1.008	0.990~1.027	0.394
血小板平均体积/ fL , $M(Q_1, Q_3)$	10.5 (9.9, 11.2)	10.4 (9.8, 11.1)	-0.011	0.989	0.953~1.026	0.546
血小板压积/%, $M(Q_1, Q_3)$	0.2 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.3)	-3.179	0.042	0.003~0.522	0.014
肾小球滤过率/ $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$, $M(Q_1, Q_3)$	110.1 (99.2, 119.7)	115.9 (102.7, 126.5)	-0.014	0.986	0.979~0.993	<0.001
凝血指标						
凝血酶原时间/s, $M(Q_1, Q_3)$	11.9 (11.2, 12.4)	11.8 (11.3, 12.3)	-0.009	0.991	0.852~1.153	0.907
活化部分凝血活酶时间/s, $M(Q_1, Q_3)$	31.8 (29.2, 33.7)	31.9 (30.0, 34.0)	-0.021	0.980	0.953~1.007	0.150
纤维蛋白原定量/ $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	286.0 (247.0, 334.0)	260.0 (222.0, 325.0)	0.002	1.002	1.000~1.004	0.014
D-二聚体/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$	0.3 (0.2, 0.4)	0.2 (0.1, 0.3)	0.011	1.012	0.982~1.042	0.448
中药治疗/例(%)	137 (76.5)	150 (71.4)	0.188	1.206	0.854~1.705	0.287

表2 390例新型冠状病毒肺炎患者发生肝损伤的多因素Cox回归分析结果

变量	回归系数	风险率	95%置信区间	P值
年龄	0.022	1.022	1.010~1.036	0.001
CD4 ⁺ T细胞计数	-0.001	0.999	0.998~1.000	0.009
血清淀粉样蛋白A	0.002	1.002	1.001~1.004	0.014

展, ALT、AST和TBIL具有先升高后下降的趋势, ALB具有先下降再升高的趋势(见图1)。

2.5 匹配前后中药治疗组和非中药治疗组肝损伤人数比较

根据肝功能指标(ALT、AST及TBIL)高于2

倍正常值上限具有临床意义, 分析治疗3天、7天、10天及14天时, 肝功能ALT、AST及TBIL大于2倍正常值上限(ALT>80 U/L、AST>35 U/L和TBIL>37.6 $\mu\text{mol/L}$)的各组人数。表4示, 倾向匹配前后, 中药治疗组与非中药治疗组患者相比, 肝功ALT、AST和TBIL异常的人数差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

新冠肺炎患者的肝损伤可能与严重急性呼吸综合征冠状病毒2号(SARS-coronavirus-2)感染有关。血管紧张素转换酶2受体是包括SARS-coronavirus-2

表 3 倾向评分匹配后非中药治疗组与中药治疗组新型冠状病毒肺炎患者治疗后不同时间肝功能指标比较 $[\bar{x}\pm s/M(Q_1, Q_3)]$

肝功能指标	治疗时间	非中药治疗组 (89 例)	中药治疗组 (89 例)	P 值
ALT/U·L ⁻¹	治疗 3 天	21.5 (14.1, 30.5)	22.2 (13.5, 33.7)	0.867
	治疗 7 天	23.8 (15.0, 34.2)	32.5 (17.1, 36.7)	0.118
	治疗 10 天	34.0 (18.4, 34.0)	34.0 (21.9, 36.5)	0.209
	治疗 14 天	32.5±11.6	36.0±15.1	0.085
AST/U·L ⁻¹	治疗 3 天	21.3 (17.4, 24.8)	18.9 (15.4, 23.8)	0.036
	治疗 7 天	20.7 (16.7, 23.9)	21.0 (17.0, 24.3)	0.766
	治疗 10 天	23.2 (17.9, 23.2)	23.0 (17.9, 23.2)	0.849
	治疗 14 天	23.3 (20.9, 23.3)	23.3 (23.1, 23.3)	0.146
TBIL/μmol·L ⁻¹	治疗 3 天	9.8 (7.2, 11.5)	9.3 (7.2, 11.2)	0.966
	治疗 7 天	10.1±3.4	9.8±3.6	0.682
	治疗 10 天	9.7±2.5	10.3±3.8	0.215
	治疗 14 天	10.2±2.4	10.4±2.2	0.469
ALB/g·L ⁻¹	治疗 3 天	42.4 (40.7, 44.6)	42.4 (41.5, 44.4)	0.545
	治疗 7 天	41.5±2.9	41.8±3.0	0.594
	治疗 10 天	41.8±2.5	42.3±2.7	0.215
	治疗 14 天	42.2±1.9	42.3±1.8	0.803

注：ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，门冬氨酸氨基转移酶；TBIL，总胆红素；ALB，白蛋白。

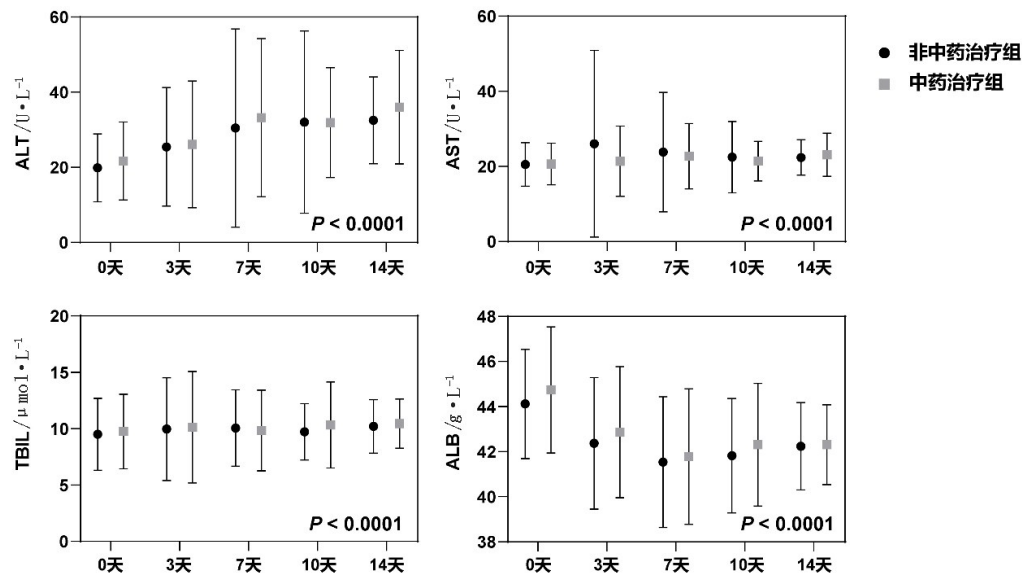


图 1 倾向匹配后中药治疗组及非中药治疗组新型冠状病毒肺炎患者肝功能指标动态变化

在内的冠状病毒的主要受体，广泛分布于人体，包括肝脏^[8-9]。本研究为了探究中药治疗与新冠肺炎肝损伤的相关性，排除入院前用药对肝功能的影响，将 390 例基线肝功能正常的新冠肺炎患者纳入研究。结果显示，有 179 例患者住院期间出现了肝损伤，肝损伤发生率 46%，与既往文献^[4]报道基本一致。通过 Cox 多因素回归分析，筛选出了肝损伤的独立危险因素，包括年龄、基线 CD4⁺T 细胞计数和血清淀粉样蛋白 A 水平，而中药治疗与肝损伤无相关性，表明新冠肺炎肝损伤的发生可能主要与患者的基础免疫状态及炎症水平相关。

另外，进一步分析中药治疗组和非中药治疗组患者的基线数据，发现中药治疗组患者的乳酸、淋巴细胞计数水平显著低于对照组，而中性粒细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数和血小板平均分布宽度明显高于对照组。因本研究为回顾性队列研究，存在选择偏倚问题，故而经倾向性评分匹配进行比较分析。将上述两组差异有统计学意义的变量纳入 1：1 倾向评分匹配分析，配对出的 89 对患者基线数据差异无统计学意义，对该 89 对匹配患者进行深入分析，以最大程度降低混杂因素的干扰。

表 4 倾向性评分前后中药治疗组和非中药治疗组新型冠状病毒肺炎患者肝损伤人数比较 [例 (%)]

指标	时间	倾向匹配前 (390 例)			倾向匹配后 (178 例)		
		中药治疗组 (288 例)	非中药治疗组 (102 例)	P 值	中药治疗组 (89 例)	非中药治疗组 (89 例)	P 值
ALT	治疗 0 天	1 (0.3)	0	0.551	0	0	—
	治疗 3 天	7 (2.4)	1 (1.0)	0.375	0	0	—
	治疗 7 天	7 (2.4)	3 (2.9)	0.779	0	3 (3.4)	0.081
	治疗 10 天	8 (2.8)	3 (2.9)	0.932	0	3 (3.4)	0.081
	治疗 14 天	7 (2.4)	0	0.112	0	0	—
AST	治疗 0 天	1 (0.3)	1 (1.0)	0.442	0	0	—
	治疗 3 天	2 (0.7)	3 (2.9)	0.083	0	3 (3.4)	0.081
	治疗 7 天	2 (0.7)	2 (2.0)	0.275	0	2 (2.2)	0.155
	治疗 10 天	3 (1.0)	1 (1.0)	0.958	0	1 (1.1)	0.316
	治疗 14 天	1 (0.3)	0	0.551	0	0	—
TBIL	治疗 0 天	0	0	—	0	0	—
	治疗 3 天	1 (0.3)	0	0.551	1 (1.1)	0	0.316
	治疗 7 天	0	0	—	0	0	—
	治疗 10 天	0	0	—	0	0	—
	治疗 14 天	0	0	—	0	0	—

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; TBIL, 总胆红素; ALB, 白蛋白。

倾向评分匹配后, 发现治疗 3 天时中药治疗组的 AST 明显低于非中药治疗组, 其他时间点及肝功能指标在两组间的差异均无统计学意义, 这可能与中药治疗 3 天后发挥了抑制肺部炎症因子释放的作用相关, 从而可能对肝脏的炎症具有间接抑制作用, 但是随着病情的进展, 新冠病毒的直接肝损伤等因素凸显, 从而会加重肝损伤。在时间因素下, ALT、AST、TBIL 和 ALB 的差异均有统计学意义。此外分析不同时间点肝功能指标大于 2 倍正常值上限的人数, 结果表明, 两组患者的人数差异无统计学意义。上述分析结果表明, 中医药治疗并未发现可明显增加新冠肺炎患者肝损伤的发生率, ALT、AST 和 TBIL 具有先升高后下降的趋势, ALB 具有先下降再升高的趋势, 这与新冠肺炎病毒导致直接肝损伤、缺氧和炎症级联反应的作用相符。随着病情的进展, 呼吸道症状、肺部炎症渗出、肝功能出现先进展后逐渐恢复的过程。

本研究具有一些局限性。首先, 本研究未监测碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶的变化情况, 其药物性肝损伤的临床特征尚无法全面评估。其次, 对患者出院后肝功能变化情况没有进行随访, 对个别可能引起“迟发性”肝损伤药物而言观察时间不够充分。此外, 本课题为单中心回顾性队列研究, 不能排除诸如联合用药或主观倾向等某些偏倚因素的影响; 选择研究对象时, 难以避免选择性偏倚; 获取既往病例资料时, 难以避免回忆性偏倚。因此, 需

要进一步多中心的随机对照临床研究进行验证。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会.《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》[EB/OL]. (2020-03-04)[2022-02-16]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [2] 中国中西医结合学会. 新型冠状病毒肺炎中西医结合防治专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(12):1413-1423.
- [3] ZHANG C, SHI L, WANG FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges [J]. Lancet Gastroenterol, 2020, 5(5):428-430.
- [4] XU L, LIU J, LU M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections [J]. Liver Int, 2020, 40(5):998-1004.
- [5] 夏露, 吴欢, 刘平, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 100 例疗效及肝损伤情况分析[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(7):23-28.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL]. (2020-1-27)[2022-02-16]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/content_5472673.htm.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会全科医学分会, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会, 消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10):868-875.

[8]ZHOU P, YANG XL, WANG XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798):270-273.

[9]LEI H, DING Y, NIE K, et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133:111064.

Retrospective Analysis of Correlation between Traditional Chinese Medicine Treatment and Liver Injury in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

LIU Yao, JIANG Yuyong, WANG Xianbo

Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100015

ABSTRACT Objective To identify the factors that influence liver injury in patients with the coronavirus disease 2019 (COVID-19) and to further analyze the correlation between traditional Chinese medicine (TCM) treatment and liver injury. **Methods** Clinical data of 390 COVID-19 patients with normal liver function at admission were retrospectively collected including baseline characteristics such as age, gender, underlying liver disease and comorbidities, TCM treatment, immune and inflammation-related indicators, blood routine, glomerular filtration rate and coagulation, liver function and other indicators. The drug-induced liver injury during hospitalization was assessed, and Cox regression analysis was used to determine the risk factors related to liver injury. Participants were assigned into the TCM (288 cases) and non-TCM (102 cases) groups. The liver function indicators including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), and albumin (ALB) were detected at admission (day 0 during treatment) and after 3-, 7-, 10-, and 14-day treatment. **Results** There were 179 cases of liver injury during hospitalization. Cox regression analysis showed that age ($P = 0.001$), CD4⁺T cells ($P = 0.009$) and serum amyloid A ($P = 0.014$) were independently associated with the occurrence of liver injury in COVID-19 patients, while the use of TCM treatment was not ($P = 0.287$). Regarding the baseline data, there were significant differences in lactate, neutrophil count, lymphocyte count, monocyte count, ratio of neutrophil count and lymphocyte count, and platelet mean distribution width between TCM group and non-TCM group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Therefore, the above six variables with statistical differences were matched with a 1 : 1 ratio using propensity score matching (PSM, 89 pairs, 178 cases), and no significant difference was found after matching ($P > 0.05$). After PSM, liver function indexes including ALT, TBIL and ALB were not significant different between TCM group and non-TCM group after 3-, 7-, 10-, and 14-day treatment ($P > 0.05$). However, The AST level of the TCM group was significantly lower than that of the non-TCM group after 3-day treatment ($P = 0.036$). There was no significant difference in the number of patients with abnormal ALT, AST and TBIL after 3-, 7-, 10-, and 14-day treatment ($P < 0.001$). **Conclusion** Age, CD4⁺T cells and serum amyloid A are independently associated with the occurrence of liver injury in COVID-19 patients. TCM treatment has not yet been found to increase the incidence of liver injury in patients with COVID-19.

Keywords coronavirus disease 2019; liver injury; liver function; risk factors; traditional Chinese medicine therapy

(收稿日期: 2021-06-18; 修回日期: 2022-04-30)

[编辑: 柴倩云]