

天津市首批 430 例不同年龄奥密克戎感染患者的肾脏受累情况分析

滕兰波 孙娜 常文秀

天津市第一中心医院肾内科, 国家卫生健康委员会危重病急救医学重点实验室, 天津 300110

通信作者: 常文秀, Email: changwx@sina.com

【摘要】目的 探讨不同年龄新型冠状病毒奥密克戎变异株感染后患者肾脏受累的发生率及临床特点。**方法** 以 2022 年 1 月 21 日至 3 月 7 日天津市第一中心医院收治的首批 430 例奥密克戎变异株感染恢复期患者为研究对象, 提取患者一般资料、新冠疫苗接种情况及实验室检查信息, 分析不同年龄患者的肾脏受累情况; 采用多因素 Logistic 回归分析判断患者肾脏受累的危险因素。**结果** 430 例患者中, 排除年龄 < 1 岁及既往存在慢性肾脏病病史者, 最终 421 例患者纳入分析, 其中男性 184 例, 女性 237 例; 平均年龄 (36.65 ± 21.28) 岁; 肾脏受累类型主要包括病理管型尿 (28.9%)、蛋白尿 (16.9%)、肾性血尿 (14.7%)、估算的肾小球滤过率 (eGFR) 轻度下降 (9.3%)、肾性糖尿 (0.5%)。将患者根据年龄分为 ≤ 18 岁组 (113 例)、19 ~ 59 岁组 (244 例) 和 ≥ 60 岁组 (64 例) 3 组。3 个年龄组患者肾脏受累发生率存在明显差异, 其中年龄 ≥ 60 岁组患者蛋白尿、病理管型尿及 eGFR 轻度下降发生率均明显高于年龄 ≤ 18 岁组患者 [分别为 28.1% (18/64) 比 8.0% (9/112), 42.2% (27/64) 比 19.6% (22/112), 34.9% (22/63) 比 6.2% (7/113), 均 $P < 0.01$], eGFR 轻度下降发生率明显高于 19 ~ 59 岁组 [34.9% (22/63) 比 4.1% (10/243), $P < 0.01$]。多因素 Logistic 回归分析显示, 以患者一般情况、血清学指标及奥密克戎变异株感染相关指标进行校正后, 年龄与肾脏受累的发生具有显著相关性 [优势比 (OR) = 1.059, 95% 可信区间 (95%CI) 为 1.021 ~ 1.097, $P = 0.002$]; 以 ≤ 18 岁组为对照, ≥ 60 岁组肾脏受累风险明显升高 (OR = 26.245, 95%CI 为 1.357 ~ 507.458, $P = 0.031$), 为奥密克戎变异株感染患者肾脏受累的独立危险因素。**结论** 天津市首批 430 例奥密克戎变异株感染患者虽然重症发生率低, 但仍存在较高的肾脏受累发生率, 高龄为肾脏受累的危险因素, 应加强对高龄奥密克戎感染患者肾脏受累的重视。

【关键词】 奥密克戎; 新型冠状病毒; 肾脏受累; 蛋白尿; 肾性血尿; 年龄

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220328-00303

Analysis of age-based stratified renal involvement in Tianjin first batch of 430 patients with Omicron variant of novel coronavirus infection

Teng Lanbo, Sun Na, Chang Wenxiu

Department of Nephrology, Tianjin First Central Hospital, Key Laboratory of Critical Care Emergency Medicine of National Health Commission, Tianjin 300110, China

Corresponding author: Chang Wenxiu, Email: changwx@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the incidence and clinical characteristics of renal involvement with Omicron coronavirus infection in age-based stratified patients. **Methods** The first batch of 430 convalescent patients with Omicron coronavirus treated in Tianjin First Central Hospital from January 21, 2022 to March 7, 2022 were enrolled in this study. The baseline information, vaccination status and laboratory examination information of patients were extracted in order to analyze the incidence of renal involvement in age-based stratified patients. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to determine the risk factors of renal involvement in different age groups. **Results** Excluding those younger than 1 year old and those with a history of chronic kidney disease, a total of 421 patients were included. There were 184 males and 237 females with an average age of (36.65 ± 21.28) years. The types of renal involvement included pathological tubular urine (28.9%), proteinuria (16.9%), renal hematuria (14.7%), a slight decrease of estimated glomerular filtration rate (eGFR, 9.3%), renal glycosuria (0.5%). According to their age, all patients were divided into three groups: 113 cases of ≤ 18 years old, 244 cases of 19–59 years old and 64 cases of ≥ 60 years old. Significant difference was founded in the incidence of renal involvement among the three groups. The incidence of proteinuria, pathological tubular urine and slight decline of eGFR in the ≥ 60 years old group were significantly higher than those in the ≤ 18 years old group [28.1% (18/64) vs. 8.0% (9/112), 42.2% (27/64) vs. 19.6% (22/112), 34.9% (22/63) vs. 6.2% (7/113), respectively, all $P < 0.01$]. The incidence of slight decline of eGFR was significantly higher than that in 19–59 years old group [34.9% (22/63) vs. 4.1% (10/243), $P < 0.01$]. Multivariate Logistic regression analysis showed that age was significantly correlated with renal involvement after adjusting for the baseline situation, serological indexes and Omicron infection related indexes [odds ratio (OR) = 1.059, 95% confidence interval (95%CI) was 1.021–1.097, $P = 0.002$]. Compared with the group ≤ 18 years old, the risk of renal involvement in the group ≥ 60 years old was significantly increased (OR = 26.245, 95%CI was 1.357–507.458, $P = 0.031$). Age ≥ 60 years old was an independent risk factor for renal involvement with Omicron coronavirus infection. **Conclusions** Although a low incidence of severe cases in Tianjin first batch of 430 patients with Omicron coronavirus infection, there is still a high incidence of renal involvement. Advanced age is the risk factor of renal involvement. We should pay more attention

to the renal involvement of elderly with Omicron coronavirus infection.

【Key words】 Omicron; Novel coronavirus; Renal involvement; Proteinuria; Renal hematuria; Age

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220328-00303

新型冠状病毒(新冠病毒)是一种传染性、致病性超强的呼吸道病毒,除攻击肺脏出现呼吸道症状外,对既往流行株的研究发现,该病毒还会引起急性肾脏受累,表现为蛋白尿、血尿、肾功能异常及肾脏影像学改变。随着新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)世界范围的大流行,新冠病毒变异与传播俨然成为一种常态。自2021年11月起,新冠病毒奥密克戎变异株在多个国家和地区迅速扩散,但全球对奥密克戎变异株感染患者的特点知之甚少,尤其是肾脏受累情况及类型,还需要时间来观察。2022年奥密克戎变异株在天津传播流行,本研究对本院收治的430例奥密克戎变异株感染患者肾脏受累情况进行分析,并比较了不同年龄段患者肾脏受累的发生率及类型,旨在总结奥密克戎变异株感染患者的临床特征,以期进一步探讨奥密克戎变异株感染患者肾脏受累的危险因素,为制定临床诊疗策略以降低患者病情严重程度、改善患者预后提供临床依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象:选择2022年1月21日至3月7日由定点医院转至本院的奥密克戎变异株感染患者430例,所有患者均已渡过感染急性期,病毒核酸检测阴性,距确诊日期为14~30 d。医学观察期间患者继续规律服用平素治疗基础疾病(高血压或糖尿病或心脑血管疾病)的药物,不再使用抗病毒治疗。纳入符合国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》中新冠肺炎的临床诊断标准,新冠病毒核酸检测符合奥密克戎变异株的诊断及研究期间至少存在1次尿常规和血肌酐(serum creatinine, SCr)的检测结果。排除年龄<1岁、既往存在慢性肾脏病史者。本研究符合医学伦理学标准,并经过本院医学伦理委员会批准(审批号:2022N046KY)。

1.2 资料收集:所有患者入院后2 d内早晨空腹取血、留取尿液标本送检。记录患者生命体征、测量血压。住院期间复查实验室检测指标1~2次。从本院电子病例系统提取所有患者的临床信息,包括:①人口学信息及一般情况:性别、年龄、身高、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、体温、心率(heart rate, HR)及高血压、糖尿病、心血管疾病等基础疾病;

②实验室指标:血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、SCr、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血钾、血钙、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、尿常规及尿沉渣镜检结果;③奥密克戎变异株感染及相关指标:新冠肺炎临床分型、新冠疫苗接种次数、疫苗类型及病毒核酸检测是否复阳等。

依据国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》中新冠肺炎临床分型标准,将所有患者分为无症状感染、轻型、普通型和重型。基于慢性肾脏病流行病学协作组(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)推荐的估算公式计算成人估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR), ≤ 18 岁儿童eGFR的计算根据Schwartz-Lyon公式^[1-3]。肾脏受累类型包括:①肾性血尿:需排除泌尿系感染、泌尿系结石等,尿沉渣检查结果符合尿红细胞计数男性 >13.1 个/ μL 或女性 >30.7 个/ μL ,尿相差镜检提示肾性红细胞;②蛋白尿:定义为尿白蛋白定性 \pm 及以上;③病理管型尿:尿沉渣检查见到粗颗粒管型、脂肪管型、细胞管型和蜡样管型,不包含透明管型及细颗粒管型;④肾性糖尿:除外糖尿病患者及使用钠葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂患者的尿糖阳性;⑤eGFR轻度下降:儿童及成人均以eGFR <90 mL/min定义为肾功能轻度下降^[4-5];急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的诊断和分期采用改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)的AKI临床实践指南^[6]。所有患者根据年龄分为 ≤ 18 岁组、19~59岁组和 ≥ 60 岁组。

1.3 统计学方法:所有统计分析使用SPSS 22.0软件进行。正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,3组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK Tamhane T_2 检验;非正态分布的连续变量以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用非参数检验Kruskal-Wallis H 检验。分类变量以频率和百分比表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用多因素Logistic回归分析判断不同年龄分层患者肾脏受累的危险因素。

$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料(表1):430例患者中,排除1例年龄 <1 岁者及8例既往有慢性肾脏疾病史者,最终共421例患者纳入分析。其中,男性184例,女性237例;年龄3个月~90岁,平均 (36.65 ± 21.28) 岁;按照年龄分层, ≤ 18 岁113例(占26.8%)、19~59岁244例(占58.0%)、 ≥ 60 岁64例(占15.2%);基础疾病比例分别为高血压19.5%、糖尿病8.3%、心脑血管疾病5.5%。轻型和普通型占比最大(48.2%、49.9%),无症状感染者及重型占比分别为1.4%和0.5%,无危重型患者及死亡病例。全部患者中总体疫苗接种率为91.7%;疫苗接种类型以北京生物和科兴为主,多剂次接种为同种类型疫苗者北京生物占47.4%,科兴占37.6%,其他(腺病毒载体疫苗、重组蛋白亚单位疫苗及混合接种不同类型疫苗)占比15.0%。住院期间肾脏受累情况为肾性血尿14.7%、蛋白尿16.9%、病理管型尿28.9%、肾性糖尿0.5%。全部患者中SCr平均值为 (54.66 ± 15.65) $\mu\text{mol/L}$, eGFR最低值为55.2 mL/min, eGFR轻度下降发生率为9.3%,未观察到AKI的发生。

2.2 不同年龄分层患者一般情况比较(表1):3组患者体质量指数(body mass index, BMI)及合并高血压、糖尿病、心脑血管疾病比例和SBP、DBP、HR比较差异均有统计学意义;组间两两比较结果显示, ≤ 18 岁组患者BMI及基础疾病比例均明显低于19~59岁组和 ≥ 60 岁组(均 $P < 0.05$)。

2.3 不同年龄分层患者血液学指标比较(表1):3组患者的Hb、ALB、BUN、SCr、ALT、血钾、血钙水平比较差异均有统计学意义;组间两两比较结果显示, ≥ 60 岁组患者Hb、ALB、血钙水平更低,BUN、SCr水平更高(均 $P < 0.05$)。

2.4 不同年龄分层患者奥密克戎变异株临床分型及接种疫苗情况比较(表1):3组间疫苗接种次数比较差异有统计学意义,其中19~59岁组疫苗接种率最高, ≥ 60 岁组接种率最低; ≤ 18 岁组2剂疫苗接种率达到84.1%,明显高于其他两组;19~59岁组3剂疫苗接种率最高,达53.3%。 ≤ 18 岁组接种疫苗类型以北京生物疫苗为主,其他两组均以科兴疫苗为主。3组间新冠肺炎临床分型比较差异亦存在统计学意义, ≤ 18 岁组轻型患者达到83.2%,无重型患者; ≥ 60 岁组则以普通型为主,达到82.8%;19~59岁组轻型和普通型比例分别为40.6%、58.6%。

2.5 不同年龄分层患者各种肾脏受累类型发生率及炎症介质水平比较(表1):3组肾性血尿、蛋白尿、病理管型尿和eGFR轻度下降的发生率比较差异均存在统计学意义;进一步组间两两比较结果显示, ≤ 18 岁组患者肾性血尿、蛋白尿、病理管型尿发生率均明显低于19~59岁组和 ≥ 60 岁组,eGFR轻度下降发生率明显低于 ≥ 60 岁组(均 $P < 0.05$)。 ≥ 60 岁组患者蛋白尿、eGFR轻度下降发生率分别为28.1%、34.9%,高于其他两组($P > 0.05$)。3组间肾性糖尿发生率比较差异无统计学意义。3组间CRP、IL-6水平比较差异有统计学意义,组间两两比较结果显示, ≥ 60 岁组二者水平明显高于 ≤ 18 岁组和19~59岁组(均 $P < 0.05$)。

2.6 不同年龄分层患者发生肾脏受累相关危险因素分析(表2):分别以年龄作为连续变量、3组年龄分层作为分类变量,对奥密克戎变异株感染患者肾脏受累的危险因素进行单因素和多因素Logistic回归分析。多因素分析模型中以疫苗接种次数、疫苗类型、临床分型、是否复阳、CRP、IL-6、性别、BMI、是否合并高血压、是否合并糖尿病、是否合并心脑血管疾病、Hb及ALB进行了校正。结果显示,年龄与肾脏受累的发生具有相关性,年龄升高则肾脏受累风险升高[优势比(odds ratio, OR)=1.059, 95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为1.021~1.097, $P=0.002$]。以 ≤ 18 岁组作为对照, ≥ 60 岁组肾脏受累风险明显升高(OR=26.245, 95%CI为1.357~507.458, $P=0.031$)。

3 讨论

肾脏尤其是肾小管高表达血管紧张素转换酶2,因而成为肺脏之外新冠病毒最易侵犯的重要靶器官之一^[7]。自新冠肺炎疫情暴发以来,涌现出大量关于新冠肺炎相关AKI的报道。之所以关注AKI,是因为AKI在新冠肺炎流行早期有较高的发生率,容易发展为重症,需要肾脏替代治疗的概率大,并且与急性期病死率增加密切相关^[8-12]。随着新冠疫苗接种免疫屏障扩大、新冠病毒的不断变异及病毒学家对其认识的不断深入、各国医疗机构诊疗手段的不断提升,临床观察到AKI的发生率在逐渐降低,而包括镜下肾性血尿、蛋白尿、管型尿及eGFR下降在内的其他形式肾脏受累的报道逐渐增多。奥密克戎是新冠病毒的最新变异毒株,具有更高的传播力,但其致病性却下降,感染者常表现为轻型,住院率下降,住院时间缩短,发展为重症的比例低。即使是与

表 1 不同年龄分层各组新冠病毒奥密克戎变异株感染患者一般情况比较

指标	全体 (n=421)	≤18岁组 (n=113)	19~59岁组 (n=244)	≥60岁组 (n=64)	χ ² /F/ H值	P值
男性[例(%)]	184(43.7)	56(49.6)	103(42.2)	25(39.1)	2.354	0.308
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	36.65 ± 21.28	9.19 ± 3.42	41.05 ± 11.27 ^a	68.36 ± 7.77 ^{ac}	895.691	<0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.56 ± 5.44	19.04 ± 4.77	25.17 ± 4.88 ^a	25.40 ± 3.83 ^a	71.501	<0.001
基础疾病[例(%)]						
高血压	82(19.5)	1(0.9)	44(18.0) ^a	37(57.8) ^{ac}	85.199	<0.001
糖尿病	35(8.3)	0(0)	22(9.0) ^a	13(20.3) ^{ad}	22.493	<0.001
心脑血管疾病	23(5.5)	0(0)	7(2.9)	16(25.0) ^{ac}	57.008	<0.001
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	125.89 ± 18.83	111.50 ± 14.36	128.50 ± 16.31 ^a	141.33 ± 18.19 ^{ac}	77.564	<0.001
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	84.17 ± 11.93	74.60 ± 11.71	87.41 ± 9.50 ^a	88.69 ± 11.44 ^a	65.207	<0.001
体温(°C, $\bar{x} \pm s$)	36.37 ± 0.38	36.44 ± 0.38	36.34 ± 0.37	36.38 ± 0.38	2.841	0.060
HR(次/min, $\bar{x} \pm s$)	90.81 ± 15.09	98.17 ± 14.85	88.35 ± 14.63 ^a	87.23 ± 12.94 ^a	20.154	<0.001
血液学指标						
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	128.06 ± 17.80(421)	126.99 ± 10.88(113)	130.42 ± 17.85(244)	120.94 ± 24.42(64) ^d	7.719	0.001
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	41.97 ± 4.17(103)	44.41 ± 3.70(9)	42.51 ± 3.71(71)	39.36 ± 4.62(23) ^{bd}	7.474	0.001
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.10 ± 1.27(421)	3.91 ± 1.16(113)	3.93 ± 1.07(244)	5.06 ± 1.67(64) ^{ac}	24.228	<0.001
SCr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	54.66 ± 15.65(419)	40.02 ± 9.73(113)	59.88 ± 14.17(243) ^a	60.76 ± 12.71(63) ^a	99.769	<0.001
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	47.69 ± 64.19(421)	17.70 ± 12.99(113)	61.21 ± 78.13(244) ^a	49.05 ± 36.07(64) ^a	19.303	<0.001
血钾(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.16 ± 0.42(421)	4.30 ± 0.36(113)	4.12 ± 0.34(244) ^a	4.03 ± 0.66(64) ^b	11.036	<0.001
血钙(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.20 ± 0.14(83)	2.30 ± 0.13(7)	2.22 ± 0.12(55)	2.13 ± 0.14(21) ^{bd}	5.802	0.004
临床分型[例(%)]					106.358	<0.001
无症状	6(1.4)	5(4.4)	1(0.4)	0(0)		
轻型	203(48.2)	94(83.2)	99(40.6)	10(15.6)		
普通型	210(49.9)	14(12.4)	143(58.6)	53(82.8)		
重型	2(0.5)	0(0)	1(0.4)	1(1.6)		
疫苗接种次数[例(%)]					102.878	<0.001
未接种	35(8.3)	12(10.6)	12(4.9)	11(17.2)		
1剂	21(5.0)	4(3.5)	13(5.3)	4(6.2)		
2剂	211(50.1)	95(84.1)	89(36.5)	27(42.2)		
3剂	154(36.6)	2(1.8)	130(53.3)	22(34.4)		
疫苗类型[例(%)]					84.380	<0.001
科兴	145(37.6)	11(10.9)	105(45.3)	29(54.7)		
北京生物	183(47.4)	87(86.1)	80(34.4)	16(30.2)		
其他	58(15.0)	3(3.0)	47(20.3)	8(15.1)		
肾脏受累发生率[% (例/例)]						
肾性血尿	14.7(60/409)	5.4(6/112)	19.7(46/233) ^a	12.5(8/64)	12.790	0.002
蛋白尿	16.9(69/409)	8.0(9/112)	18.0(42/233) ^b	28.1(18/64) ^a	12.235	0.002
病理管型尿	28.9(118/409)	19.6(22/112)	29.6(69/233)	42.2(27/64) ^a	10.238	0.006
肾性糖尿	0.5(2/409)	0(0/112)	0.4(1/233)	1.6(1/64)	2.083	0.353
eGFR轻度下降	9.3(39/419)	6.2(7/113)	4.1(10/243)	34.9(22/63) ^{ac}	58.018	<0.001
CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.68(0.25, 1.62)	0.25(0, 0.52)	0.78(0.32, 1.53) ^a	1.76(1.00, 4.83) ^{ac}	85.953	<0.001
IL-6[ng/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0(0, 2.02)	0(0, 0)	0(0, 1.84)	0(0, 5.12) ^{ac}	17.844	<0.001

注: BMI为体质指数, SBP为收缩压, DBP为舒张压, HR为心率, Hb为血红蛋白, ALB为白蛋白, BUN为血尿素氮, SCr为血肌酐, ALT为丙氨酸转氨酶, eGFR为估算的肾小球滤过率, CRP为C-反应蛋白, IL-6为白细胞介素-6; 与≤18岁组比较, ^aP<0.01, ^bP<0.05; 与19~59岁组比较, ^cP<0.01, ^dP<0.05; 1 mmHg≈0.133 kPa; 括号内为检测病例数, 部分患者未进行所有血液学检查

表 2 不同年龄分层各组新冠病毒奥密克戎变异株感染患者肾脏受累危险因素分析

影响因素	模型 1			模型 2			模型 3		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
年龄	1.031	1.020 ~ 1.041	<0.001	1.038	1.025 ~ 1.051	<0.001	1.059	1.021 ~ 1.097	0.002
不同年龄分层									
≤18岁	参照			参照			参照		
19~59岁	1.957	1.214 ~ 3.156	0.006	2.512	1.438 ~ 4.389	0.001	1.588	0.226 ~ 11.147	0.642
≥60岁	6.195	3.141 ~ 12.219	<0.001	7.708	3.456 ~ 17.191	<0.001	26.245	1.357 ~ 507.458	0.031

注: 模型1为单因素分析; 模型2为以疫苗接种次数、疫苗类型、临床分型、是否复阳、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)进行校正; 模型3为以疫苗接种次数、疫苗类型、临床分型、是否复阳、CRP、IL-6、性别、体质指数(BMI)、是否合并高血压、是否合并糖尿病、是否合并心脑血管疾病、血红蛋白(Hb)和白蛋白(ALB)进行校正; OR为优势比, 95%CI为95%可信区间; 空白代表无此项

德尔塔变异株相比,奥密克戎变异株感染患者也具有更好的住院结局和更高的生存率^[13],但其对肾脏的影响尚无报道。

天津市第一中心医院接管了天津市首批奥密克戎变异株感染后康复治疗患者,历经14~30 d的随访,结果显示,421例患者中,蛋白尿、肾性血尿的发生率分别为16.9%、14.7%,而Hirsch等^[10]报道新冠肺炎患者蛋白尿+、++、+++的发生率分别达31.9%、30.0%、12.1%,血尿+、++、+++的发生率分别达17.7%、27.3%、18.8%;Cheng等^[14]在对710例新冠肺炎患者的研究中发现,44%存在蛋白尿,26.9%存在血尿。相较于之前新冠肺炎的文献报道,本研究中奥密克戎变异株感染患者蛋白尿、血尿的发生率明显偏低。病理管型尿在既往的文献中少有报道,沙特的一项研究显示,有53.9%和22.3%的新冠肺炎患者出现蛋白尿及血尿,有33.7%和12.4%的患者存在脓尿及棕色颗粒管型^[15]。已经证实,粗颗粒管型、脂肪管型、细胞管型和蜡样管型常见于肾小管损伤性疾病,而新冠肺炎导致肾脏损害最常见的病理类型即为急性肾小管损伤和(或)坏死^[16-18],故本研究将病理管型尿列为肾脏受累的表现之一,并且发现其发生率超过了血尿和蛋白尿,提示病理管型尿对于反映奥密克戎变异株感染后肾脏受累敏感性更高。临床观察中发现,无论是否合并AKI,大多数新冠病毒感染患者存在近端肾小管特异性功能障碍的证据^[19-20]。一项比利时纳入49例住院患者的队列研究显示,不同程度的低分子量蛋白尿、中性氨基酸尿、尿酸尿和磷酸盐尿,以及尿 β_2 微球蛋白水平升高^[19],这些均是近端肾小管功能受损的证据。本研究中拟以肾性糖尿作为反映肾小管损伤的一项指标,但肾性糖尿发生率仅为0.5%,提示后续应该选择更为敏感的肾小管损伤标志物。

肾脏受累的发生机制与多方面因素有关。根据既往新冠肺炎的研究结果,包括低血压和低氧血症引起的肾脏缺血性损伤、异常的免疫反应、补体及凝血系统的激活、炎症反应、内皮功能障碍、血管紧张素II途径的激活和失调,甚至是药物和基础疾病的影响均可导致肾脏受累^[21-23]。通常认为少量至中等量蛋白尿、血尿继发于内皮功能障碍或肾小管损伤,而大量蛋白尿则可能与免疫反应引起的直接的足细胞损伤有关。

值得关注的是,本组奥密克戎变异株感染患者虽然临床表现较轻,也未观察到AKI的发生,但蛋

白尿、肾性血尿、病理管型尿及eGFR轻度下降仍反映出肾脏受累的存在,明显高于我国一般人群中10.8%的慢性肾脏病发病率^[24],提示奥密克戎变异株感染可导致近一半的患者出现不同形式的肾脏受累。通常认为蛋白尿和血尿在AKI中更加突出,任何程度的蛋白尿、血尿都与AKI和死亡风险增加有关,是疾病严重程度的独立预测因素之一^[14, 25-27]。一项前瞻性队列跨国登记研究显示,62.4%的新冠肺炎患者在入院时即出现蛋白尿,37.5%的患者在住院期间出现蛋白尿;新发蛋白尿患者虽然SCr水平接近正常,但总体预后不良,支持蛋白尿对预后具有预测作用^[28]。有研究证实,即使是轻症患者,远期肾损害的风险仍然是增加的^[29];并且有研究显示,新冠病毒感染后诱导肾脏细胞上调促纤维化信号通路,是促进AKI向慢性肾脏病转归的关键环节^[30]。本组奥密克戎变异株感染患者蛋白尿、血尿、eGFR轻度下降发生率虽然不高,但其所代表的肾脏受累很可能成为远期肾脏不良转归的起点。因此,强调在整个临床过程中应监测蛋白尿,并且必须强化后期的随访及监控。

多项研究表明,年龄是新冠肺炎患者发生AKI和住院死亡的主要决定因素,尤其是年龄>65岁的患者^[31-34]。但Bjornstad等^[35]的研究则显示,新冠肺炎患者AKI的发生按年龄呈双峰分布,峰值出现在老年(≥ 60 岁)和儿童中期(5~15岁),已知风险因素或混杂因素无法完全解释这一分布。对于没有发展为AKI的患者,年龄因素对其肾脏受累的影响尚无相关报道。本研究依据年龄将患者分为儿童、中青年和老年3组。结果显示,儿童的临床分型以轻型为主;老年人则病情偏重,以普通型为主,炎症指标升高明显。从肾脏受累发生情况来看,儿童的镜下血尿、蛋白尿、病理管型尿发生率均明显低于中青年,eGFR轻度下降发生率明显低于中青年和老年,提示儿童组肾脏受累程度相对较轻。相比之下,老年人患者肾脏受累发生率及严重程度则明显高于其他两组,表现为蛋白尿和病理管型尿的发生率高,肾功能轻度下降的患者也主要分布在老年人;同时,老年人疫苗接种比例也略低于其他两组。传统观念认为,老年人明显的肾脏损害可能与免疫系统功能降低、慢性疾病合并症较多有关,但是否与奥密克戎变异株感染及没有接种疫苗等因素有关还不清楚。本研究进一步根据年龄分层、以年龄作为连续变量,对肾脏受累风险进行多因素校正的

Logistic 回归分析,结果显示,虽然中青年和老年人在合并症、炎症指标、疫苗接种次数、疫苗接种类型等情况差异,但即使经多因素回归分析校正后,年龄仍与肾脏受累具有相关性,高龄为肾脏受累的独立危险因素。因此,高龄患者应被视为奥密克戎变异株感染者中需要重点关注的对象。

综上所述,本研究观察了奥密克戎变异株感染患者的临床特征,分析了不同年龄分层患者肾脏受累情况和相关危险因素。虽然大部分患者临床表现较轻,也没有发生 AKI,但仍有部分患者发生了不同类型的肾脏受累。儿童患者肾脏受累的发生率低于中青年,而老年患者无论是临床分型还是肾脏受累的发生率均较儿童和中青年患者更加严重。高龄为肾脏受累的独立危险因素,因而应加强对高龄奥密克戎变异株感染患者肾脏损害的重视。本研究为短期随访观察,后续应设置规范、长期的随访策略,严密观察患者远期的肾脏结局。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Selistre L, De Souza V, Cochat P, et al. GFR estimation in adolescents and young adults [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23 (6): 989–996. DOI: 10.1681/ASN.2011070705.
- [2] Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, et al. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2021, 99 (4): 948–956. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.047.
- [3] 李玲玲, 许诺. 儿童慢性肾脏疾病的 KDIGO 指南诊治标准解读 [J]. *儿科药科学杂志*, 2015, 21 (6): 54–57. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2015.06.019.
- [4] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease' [J]. *Kidney Int*, 2013, 84 (3): 622–623. DOI: 10.1038/ki.2013.243.
- [5] 付倩, 刘小荣, 陈植, 等. 单中心 371 例儿童慢性肾脏病 2~5 期回顾性研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (5): 338–343. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20190430-00369.
- [6] McCullough PA, Shaw AD, Haase M, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 182: 13–29. DOI: 10.1159/000349963.
- [7] Zhang F, Liang YM. Potential risk of the kidney vulnerable to novel coronavirus 2019 infection [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318 (5): F1136–F1137. DOI: 10.1152/ajprenal.00085.2020.
- [8] Zhou F, Yu T, Du RH, 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.
- [9] 张嘉皓, 李娟, 苏连久, 等. 新型冠状病毒肺炎相关性急性肾损伤的临床特点及危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (4): 407–411. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200302-00198.
- [10] Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 98 (1): 209–218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
- [11] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10239): 1763–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
- [12] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5 700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area [J]. *JAMA*, 2020, 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
- [13] Bouzid D, Visseaux B, Kassasaya C, et al. Comparison of patients infected with delta versus omicron COVID-19 variants presenting to Paris emergency departments: a retrospective cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2022: M22–0308. DOI: 10.7326/M22–0308.
- [14] Cheng YC, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- [15] Allemaille KS, Almatroudi A, Khan AA, et al. Manifestations of renal system involvement in hospitalized patients with COVID-19 in Saudi Arabia [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (7): e0253036. DOI: 10.1371/journal.pone.0253036.
- [16] Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, et al. Histopathologic and ultrastructural findings in postmortem kidney biopsy material in 12 patients with AKI and COVID-19 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31 (9): 1944–1947. DOI: 10.1681/ASN.2020050683.
- [17] Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021: gfab042. DOI: 10.1093/ndt/gfab042.
- [18] Wu HJ, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 high-risk genotype [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31 (8): 1688–1695. DOI: 10.1681/ASN.2020050558.
- [19] Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule [J]. *Kidney Int*, 2020, 98 (5): 1296–1307. DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.019.
- [20] Kormann R, Jacquot A, Alla A, et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury [J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13 (3): 362–370. DOI: 10.1093/ckj/sfaa109.
- [21] Macor P, Durigutto P, Mangogna A, et al. Multiple-organ complement deposition on vascular endothelium in COVID-19 patients [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (8): 1003. DOI: 10.3390/biomedicines9081003.
- [22] Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31 (7): 1380–1383. DOI: 10.1681/ASN.2020040419.
- [23] 方奕鹏, 郭喆, 柴彦, 等. 2019 新型冠状病毒和肾素-血管紧张素系统失衡与新型冠状病毒肺炎 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (5): 613–617. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200312-00159.
- [24] Zhang LX, Long JY, Jiang WS, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (9): 905–906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [25] Husain-Syed F, Wilhelm J, Kassoumeh S, et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35 (7): 1271–1274. DOI: 10.1093/ndt/gfaa162.
- [26] Caceres PS, Savickas G, Murray SL, et al. High SARS-CoV-2 viral load in urine sediment correlates with acute kidney injury and poor COVID-19 outcome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32 (10): 2517–2528. DOI: 10.1681/ASN.2021010059.
- [27] McAdams MC, Li M, Xu P, et al. Using dipstick urinalysis to predict development of acute kidney injury in patients with COVID-19 [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23 (1): 50. DOI: 10.1186/s12882-022-02677-y.
- [28] Lombardi R, Ferreira A, Ponce D, et al. Latin American registry of renal involvement in COVID-19 disease. The relevance of assessing proteinuria throughout the clinical course [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (1): e0261764. DOI: 10.1371/journal.pone.0261764.
- [29] Bowe B, Xie Y, Xu E, et al. Kidney outcomes in long COVID [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32 (11): 2851–2862. DOI: 10.1681/ASN.2021060734.
- [30] Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29 (2): 217–231. e8. DOI: 10.1016/j.stem.2021.12.010.
- [31] Yildirim M, Halacli B, Pektezel MY, et al. Comparison of critically ill COVID-19 and influenza patients with acute respiratory failure [J]. *Acute Crit Care*, 2022: 00920. DOI: 10.4266/acc.2021.00920.
- [32] Henkens MTHM, Raafs AG, Verdonschot JAJ, et al. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study [J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22 (1): 184. DOI: 10.1186/s12877-021-02673-1.
- [33] Roberge J, Anderson WE, Gutnik B, et al. Association of race and acute kidney injury among patients admitted with coronavirus disease of 2019 (COVID-19) [J]. *Clin Nephrol*, 2022, 97 (3): 150–156. DOI: 10.5414/CN110568.
- [34] Cohen K, Ren S, Heath K, et al. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study [J]. *BMJ*, 2022, 376: e068414. DOI: 10.1136/bmj-2021-068414.
- [35] Bjornstad EC, Cutter G, Guru P, et al. SARS-CoV-2 infection increases risk of acute kidney injury in a bimodal age distribution [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23 (1): 63. DOI: 10.1186/s12882-022-02681-2.