

· 临床论著 ·

维持性血液透析患者新型冠状病毒感染重症的相关危险因素

董春丽, 宋海涛, 于欣, 李震霄, 王永杰

吉林省人民医院重症医学科, 吉林 长春 130021

摘要: **目的** 分析维持性血液透析患者新型冠状病毒感染 (COVID-19) 重症的危险因素, 为患者的早期风险识别提供参考。**方法** 回顾性收集 2022 年 3 月至 4 月吉林省人民医院收治的 73 例确诊 COVID-19 的维持性血液透析患者的临床资料, 根据患者临床分型分为 MC 组 (轻型及普通型, 61 例) 与 SC 组 (重型及危重型, 12 例), 收集患者基线资料 [年龄、性别、COVID-19 疫苗接种情况、年龄校正 Charlson 合并症指数 (aCCI)、原发性高血压、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤、透析时间]、首发临床症状 (发热、干咳、乏力、咽痛、腹泻、呼吸困难)、入院 24 h 内实验室检查指标 (白细胞总数、中性粒细胞总数、淋巴细胞总数、C 反应蛋白、降钙素原、D-二聚体、白蛋白), 采用多因素 logistic 回归分析维持性血液透析患者 COVID-19 重症的危险因素。**结果** 两组年龄、aCCI、淋巴细胞总数、C 反应蛋白及 D-二聚体差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 多因素 logistic 回归分析显示, 年龄大及 C 反应蛋白水平高为维持性血液透析患者 COVID-19 重症的独立危险因素 ($OR = 1.256$, $95\% CI: 1.016 \sim 1.553$, $P = 0.035$; $OR = 1.021$, $95\% CI: 1.001 \sim 1.041$, $P = 0.041$)。 **结论** 维持性血液透析患者 COVID-19 疫苗接种率低, 整体年龄偏大。年龄大及 C 反应蛋白水平高为维持性血液透析患者 COVID-19 重症的独立危险因素。

关键词: 新型冠状病毒感染; 维持性血液透析; 重症; C 反应蛋白; 年龄

中图分类号: R563.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)01-0075-04

Risk factors associated with severe coronavirus disease 2019 in maintenance hemodialysis patients

DONG Chunli, SONG Haitao, YU Xin, LI Zhenxiao, WANG Yongjie

ICU, Jilin Province People's Hospital, Changchun, Jilin 130021, China

Corresponding author: WANG Yongjie, E-mail: 1479706712@qq.com

Abstract: Objective To analyze the risk factors of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in maintenance hemodialysis patients, and provide reference for early risk identification of the patients. **Methods** The clinical data of 73 maintenance hemodialysis patients diagnosed with COVID-19 admitted to Jilin Province People's Hospital from March to April 2022 were retrospectively collected, and the patients were divided into MC group (mild and ordinary type, $n = 61$) and SC group (severe and critically severe type, $n = 12$) based on clinical classification. The patients' baseline data [age, gender, COVID-19 vaccination status, age adjusted Charlson's complication index (aCCI), primary hypertension, diabetes, coronary heart disease, malignant tumor, dialysis time], first clinical symptoms (fever, dry cough, fatigue, sore throat, diarrhea, dyspnea) and laboratory examination indexes within 24 hours of admission (total number of white blood cells, neutrophils and lymphocytes; C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, albumin) were collected. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the risk factors for severe COVID-19 in maintenance hemodialysis patients. **Results** There were statistically significant differences in age, aCCI, total lymphocyte count, C-reactive protein and D-dimer between the two groups ($P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that older age and higher C-reactive protein level were the independent risk factors for severe COVID-19 in maintenance hemodialysis patients ($OR =$

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.01.016

基金项目: 吉林省卫生健康科技能力提升项目 (2022LC011)

通信作者: 王永杰, E-mail: 1479706712@qq.com

出版日期: 2024-01-20

1.256, 95%CI:1.016–1.553, $P=0.035$; $OR=1.021$, 95%CI: 1.001–1.041, $P=0.041$). **Conclusion** The COVID-19 vaccination rate of maintenance hemodialysis patients is low, the overall age is older. Older age and higher level of C-reactive protein are independent risk factors for severe COVID-19 in maintenance hemodialysis patients.

Keywords: Coronavirus disease 2019; Maintenance hemodialysis; Severe illness; C-reactive protein; Age

Fund program: Jilin Province Health Science and Technology Capability Enhancement Project (2022LC011)

新型冠状病毒感染 (coronavirus disease 2019, COVID-19)是由新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的急性呼吸道传染病,以传染性强和致病力高为主要特征^[1-3]。研究显示,年龄是 COVID-19 患者死亡的重要驱动因素^[4-5]。此外,糖尿病、高血压、慢性肾脏疾病等基础疾病也被证实与 COVID-19 的进展和死亡相关^[6]。研究显示,合并慢性肾脏疾病的 COVID-19 患者预后较差,全因死亡率、住院率增加以及住院时间延长^[7]。本研究采用病例对照研究的方法,分析 COVID-19 维持性血液透析患者重症的相关危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2022 年 3 月至 4 月吉林省人民医院收治的 73 例确诊 COVID-19 的维持性血液透析患者为研究对象。所有患者均根据国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗指南(试行第九版)》进行临床分型,分为轻型、普通型、重型及危重型。由于部分轻型患者被分流至其他定点医院治疗,本中心轻型患者占比较少,而危重型仅 2 例,因此将轻型、普通型患者合并为 MC 组,重型、危重型患者合并为 SC 组进行分析。

1.2 研究方法 采用回顾性研究方法,收集患者基线资料[年龄、性别、疫苗接种情况、年龄校正 Charlson 合并症指数(aCCI)、原发性高血压、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤、透析时间]、首发临床症状(发热、干咳、乏力、咽痛、腹泻、呼吸困难)、入院 24 h 内实验室检查(白细胞总数、中性粒细胞总数、淋巴细胞总数、C 反应蛋白、降钙素原、D-二聚体、白蛋白)等资料进行分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。对正态或近似正态分布的连续性定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用多因素 logistic 回归模型分析维持性血液透析患者 COVID-19 重症的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 SC 组年龄、aCCI 评分高于 MC 组,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组整体 COVID-19 疫苗接种率均比较低,MC 组有 7 例患者接种,占 11.47%,SC 组均未接种,但两组疫苗接种率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 首发症状 两组患者首发症状均以乏力为主,其次为干咳及咽痛,但两组所有首发症状占比的差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 入院 24 h 内实验室指标 SC 组 C 反应蛋白、D-二聚体高于 MC 组,淋巴细胞总数低于 MC 组,差异有统计学意义($P<0.01$);两组白细胞总数、中性粒细胞总数、降钙素原及白蛋白比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 重症相关因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标(年龄、aCCI、淋巴细胞总数、C 反应蛋白及 D-二聚体)纳入多因素 logistic 回归方程。结果显示,年龄大、C 反应蛋白水平高是维持性血液透析患者 COVID-19 重症的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between two groups

项目	MC 组($n=61$)	SC 组($n=12$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	58.79 \pm 11.58	73.58 \pm 5.82	7.49	<0.001
男[例(%)]	22(36.07)	8(66.67)	3.04	0.081
疫苗接种史[例(%)]	7(11.47)	0	0.49	0.485
aCCI(分, $\bar{x}\pm s$)	4.39 \pm 1.71	7.25 \pm 1.66	5.33	<0.001
原发性高血压[例(%)]	51(83.60)	9(75.00)	0.09	0.764
糖尿病[例(%)]	21(34.43)	6(50.00)	0.48	0.487
冠心病[例(%)]	12(19.67)	6(50.00)	3.47	0.063
恶性肿瘤[例(%)]	2(3.28)	2(16.67)		0.124 ^a
透析时间(月, $\bar{x}\pm s$)	44.67 \pm 42.30	32.08 \pm 21.69	1.40	0.171

注:^a 为 Fisher 确切概率法。

表 2 两组患者首发临床症状比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of first clinical symptoms between two groups [case(%)]

首发症状	MC 组($n=61$)	SC 组($n=12$)	χ^2 值	P 值
发热	9(14.75)	3(25.00)	0.20	0.653
乏力	35(57.38)	6(50.00)	0.22	0.638
干咳	32(52.46)	4(33.33)	1.47	0.226
咽痛	24(39.34)	4(33.33)	0.01	0.947
腹泻	3(4.92)	1(8.33)		1.000 ^a
呼吸困难	2(3.28)	2(16.67)		0.191 ^a

注:^a 为 Fisher 确切概率法。

表3 两组患者入院24 h内实验室检查指标比较

Tab. 3 Comparison of laboratory examination indexes within 24 hours after admission between two groups

指标	MC组(n=61)	SC组(n=12)	t/Z值	P值
白细胞总数($\times 10^9/L$) ^a	5.58±2.71	5.83±3.08	0.29	0.774
中性粒细胞总数($\times 10^9/L$) ^a	4.01±2.57	4.52±2.56	0.62	0.537
淋巴细胞总数($\times 10^9/L$) ^a	1.02±0.48	0.63±0.27	2.67	0.009
降钙素原($\mu g/mL$) ^b	0.64(0.36,1.23)	1.36(0.74,2.23)	1.61	0.108
C反应蛋白(mg/L) ^b	10.00(5.28,17.35)	54.50(33.24,161.80)	4.41	<0.001
D-二聚体($\mu g/L$) ^b	0.52(0.33,0.84)	1.48(0.83,2.90)	4.03	<0.001
白蛋白(g/L) ^a	37.63±5.08	36.69±4.08	0.60	0.549

注:^a以 $\bar{x}\pm s$ 表示;^b以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。

表4 维持性血液透析患者COVID-19重症高危因素的logistic回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis of severe COVID-19 risk factors in maintenance hemodialysis patients

项目	β	SE	Wald	P值	OR	95%CI
年龄	0.23	0.11	4.49	0.035	1.256	1.016~1.553
aCCI	0.09	0.46	0.04	0.848	1.092	0.444~2.684
淋巴细胞总数	-1.96	1.89	1.07	0.302	0.142	0.003~5.794
C反应蛋白	0.02	0.01	4.17	0.041	1.021	1.001~1.041
D-二聚体	0.01	0.01	2.90	0.089	1.002	1.000~1.003

3 讨论

维持性血液透析患者因年龄大、基础疾病多、免疫力低下等因素,成为COVID-19感染的高危人群^[8-9]。本研究结果表明,维持性血液透析患者整体年龄偏大、合并多种基础疾病且疫苗接种率极低,与MC组比较,SC组患者年龄更大,aCCI高,淋巴细胞总数低,而C反应蛋白及D-二聚体明显升高,最终logistic回归分析显示,年龄大及C反应蛋白水平高为轻症转重症的独立危险因素。

SARS-CoV-2可感染所有年龄段的患者,有基础疾病的患者,如维持性血液透析、糖尿病、恶性肿瘤、心脏病和慢性阻塞性肺疾病,感染风险更高,年龄和基础病也影响感染后疾病的严重程度和死亡率^[10]。本研究中,MC组患者年龄(58.79±11.58)岁,SC组患者年龄(73.58±5.82)岁,年龄较大的透析患者更易发展为重症,这与高龄导致基础免疫功能低下、基础器官功能不全,病毒快速复制有密切关系。合并糖尿病、原发性高血压及冠心病的患者,由于长期处于疾病状态,机体免疫力低下,可能出现血管内皮损伤,因此发展为重症的比例更高^[11-12]。本研究中,所有透析患者均至少合并1种基础疾病,其中,居前三位的基础病分别为高血压、糖尿病及冠心病,虽然单因素分析提示两组患者aCCI差异有统计学意义,但最终多因素分析结果尚不能证明aCCI为重症的独立危险因素。

我国学者通过回顾性荟萃分析发现,COVID-19的

男性患者疾病程度更严重^[13-14]。具体原因可能与遗传、基础免疫以及激素水平等有关。Takahashi等^[15]发现先天免疫存在性别差异,男性先天体内存在较高水平的IL-8和IL-18促炎细胞因子,而这两种促炎细胞因子与COVID-19疾病进展密切相关;女性先天存在更为强劲的T细胞活化能力,而男性T细胞的活化能力与年龄增长呈负相关,这明显不利于病毒清除。Mohamed等^[16]研究发现,SARS-CoV-2病毒刺突蛋白通过TMPRSS2进入宿主细胞,而雄激素受体是TMPRSS2的转录启动子,可以促进SARS-CoV-2的进入。但本研究中,MC组男性占比36.07%,而SC组男性占比增加至66.67%,但差异无统计学意义。

在钟南山团队的报道中,COVID-19最常见的首发症状是发热(87.9%)、咳嗽(66.7%)^[17];而在Wang等^[11]研究中,以发热和咳嗽咳痰为首发症状的比例占98.6%和59.4%。奥密克戎变异株导致的COVID-19以发热、干咳、乏力为主要表现。既往的研究发现,透析并发SARS患者的临床症状往往不典型^[18-19],难以与尿毒症症状区分。本研究中,维持性血液透析患者COVID-19居前三位的首发临床症状分别是乏力、干咳和咽痛,存在乏力的患者比例高达56.16%(41/73)。SC组患者中,发热及呼吸困难比例高于MC患者,提示可能存在继发感染,但两组患者所有首发症状比例均无统计学差异。

Liu等^[20]发现,C反应蛋白与COVID-19的严重程度相关,C反应蛋白升高者,转为重症的可能性较大。多项研究表明,COVID-19患者淋巴细胞计数下降程度与疾病严重程度相关^[21-22]。Huang等^[23]研究表明,COVID-19患者D-二聚体升高提示病情恶化。本研究中单因素分析显示,两组淋巴细胞计数及D-二聚体存在统计学差异,但多因素分析结果尚不能证明二者为轻症转重症的独立危险因素。

维持性血液透析患者免疫力下降,疫苗接种率低,整体年龄偏大,合并高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病比例较高,病情易进展至重症/危重症^[24-26]。为减少COVID-19对维持性血液透析患者的影响,改善此类弱势患者的健康状况,建议透析患者加强疫苗接种,医疗机构优化透析患者的临床管理,降低感染风险。本研究最终多因素分析证明年龄大及C反应蛋白水平高为轻症转重症的独立危险因素;因此对于有此特点的维持性血液透析的COVID-19患者,应加强临床监管。

本研究存在一定的局限性。首先,吉林省人民医院作为COVID-19定点救治医院,主要收治普通型、

重型及危重型患者,轻型患者较少,大多数被分流至其他医院,因此重型/危重型患者占比可能偏高。其次,由于来自单中心的病例数量有限,因此影响多因素 logistic 回归方程危重症相关因素分析的结果。多中心队列研究可减少临床分型不均衡的情况,有助于进一步明确危重症相关因素。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] The Lancet. Emerging understandings of 2019-nCoV[J]. *Lancet*, 2020, 395(10221): 311.
- [3] 蔡成,余章斌,李芳,等.新生儿新型冠状病毒感染的诊断与治疗专家共识[J].*中华全科医学*,2023,21(5):726-731.
Chai C, Yu ZB, Li F, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in neonates[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2023, 21(5): 726-731.
- [4] Wu ZY, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention[J]. *JAMA*, 2020, 323(13): 1239-1242.
- [5] Frederick KH, Fanny P, Gray Stuart R, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470 034 participants[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241824.
- [6] 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.
- [7] Li JH, Xu G. Lessons from the experience in Wuhan to reduce risk of COVID-19 infection in patients undergoing long-term hemodialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(5): 717-719.
- [8] Tang Y, Xin Y, Deng F. Prevention and management of COVID-19 in hemodialysis centers[J]. *Am J Manag Care*, 2020, 26(8): e237-e238.
- [9] Liu SQ, Luo HY, Wang YC, et al. Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu Province, China: a retrospective multicentre cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 584.
- [10] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组.新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J].*中国病毒病杂志*,2020,10(2):86-92.
Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [J]. *Chin J Viral Dis*, 2020, 10(2): 86-92.
- [11] 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.
- [12] Fang XY, Li S, Yu H, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *Aging*, 2020, 12(13): 12493-12503.
- [13] Yang XB, Yu Y, Xu JQ, 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.
- [14] Chen NS, 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.
- [15] Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes[J]. *Nature*, 2020, 588(7837): 315-320.
- [16] Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression[J]. *Endocrine*, 2021, 71(1): 3-8.
- [17] Guan WJ, Ni ZY, Hu YH, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1708-1720.
- [18] Wong PN, Mak SK, Lo KY, et al. Clinical presentation and outcome of severe acute respiratory syndrome in dialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(5): 1075-1081.
- [19] Tang HL, Cheuk A, Chu KH, et al. Severe acute respiratory syndrome in haemodialysis patients: a report of two cases[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(10): 2178-2181.
- [20] Liu F, Li L, Xu MD, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19[J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104370.
- [21] Li RQ, Tian JG, Yang F, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China[J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104363.
- [22] Yun H, Sun ZR, Wu J, et al. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2 510 patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507: 94-97.
- [23] 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.
- [24] Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(1): 8-15.
- [25] Betjes MGH. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(5): 255-265.
- [26] 张敏,邸丽改,马卫国,等.重症新型冠状病毒肺炎与 2 型糖尿病的相关性研究[J].*热带医学杂志*, 2022, 22(6):827-831.
Zhang M, Di LG, Ma WG, et al. Correlation between severe COVID-19 and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Trop Med*, 2022, 22(6): 827-831.

收稿日期: 2023-04-09 修回日期: 2023-06-11 编辑: 李方