

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220507.1751.004.html\(2022-05-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220507.1751.004.html(2022-05-09))

慢性肾脏疾病与 COVID-19 预后关系的 meta 分析*

亢震,余闫宏,章卓睿,杨峻峰[△]

(云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院泌尿外科,昆明 650000)

[摘要] **目的** 系统评价慢性肾脏疾病(CKD)与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)预后的关系及新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染对肾脏的损伤程度。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Medline、medRxiv、中国知网关于 SARS-CoV-2 感染及 CKD 与 COVID-19 患者预后关系的回顾性研究,文献日期为 2020 年 1 月至 2021 年 3 月。以 OR、WMD 及 95%CI 为效应量衡量 CKD 与 SARS-CoV-2 感染的关联程度。由两名研究人员独立提取数据并行文献质量评价后,对所纳入的病例行 meta 分析。**结果** 共纳入 57 篇相关文献,总计 41 235 例患者。与非 CKD 患者比较,CKD 患者在感染 SARS-CoV-2 后更易进展至危重症阶段($OR=3.36$)或死亡($OR=3.75$),CKD 总体人群预后不良($OR=3.43$)。与 COVID-19 轻症患者比较,COVID-19 重症患者更易发生急性肾损伤(AKI, $OR=11.31$);而肌酐($WMD=3.70$)与尿酸值($WMD=1.42$)在重症患者中也明显高于普通患者($P<0.01$)。**结论** CKD 患者在感染 SARS-CoV-2 后更易发展至危重症阶段或死亡,同时感染 SARS-CoV-2 也更易引起 AKI 和肌酐、尿酸水平升高。

[关键词] 慢性肾脏疾病;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;meta 分析;急性肾损伤

[中图分类号] R692.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2656-08

Meta analysis of relationship between chronic kidney disease and COVID-19 prognosis*

KANG Zhen, YU Yanhong, ZHANG Zhuorui, YANG Junfeng[△]

(Department of Urological Surgery, Yunnan Provincial First People's Hospital/ Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the relationship between chronic kidney disease (CKD) and the prognosis of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) and the damage degree of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection on the kidney. **Methods** The retrospective studies on the relationship between CKD and the prognosis of the patients with COVID-19 were retrieved from the databases of Cochrane Library, PubMed, Medline, medRxiv and CNKI by computer, and the literature dates were from January 2020 to March 2021. The OR, WMD, and 95%CI were used as the effect sizes to measure the degree of association between CKD and SARS-CoV-2 infection. The two researchers independently extracted the data and conducted the literature quality evaluation. Then the meta-analysis was performed on the included cases. **Results** A total of 57 relevant literatures were included, with a total of 41235 patients. Compared with the patients with non-CKD, the patients with CKD were more likely to progress to the critical stage ($OR=3.36$) or die ($OR=3.75$) after SARS-CoV-2 infection, and the overall CKD population had a poor prognosis ($OR=3.43$). Compared with the patients with mild COVID-19, the patients with severe COVID-19 were more prone to acute kidney injury (AKI, $OR=11.31$); whereas the values of creatinine ($WMD=3.70$) and uric acid ($WMD=1.42$) in the critical patients were also significantly higher than those in the ordinary patients ($P<0.01$). **Conclusion** The patients with CKD are more likely to develop into a critical stage or die after SARS-CoV-2 infection, meanwhile the SARS-CoV-2 infection is also more likely to cause AKI and increase of creatinine and uric acid levels.

[Key words] chronic kidney disease; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; corona virus disease 2019; meta-analysis; acute kidney injury

* 基金项目:云南省高层次卫生计划人才培养计划(H-2017046)。 作者简介:亢震(1996-),在读硕士研究生,主要从事肾脏相关疾病

的诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail: kzkust@163.com。

自发现首例新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者以来,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)正在越来越多的国家和地区传播。SARS-CoV-2可诱发肺部和全身性炎症,继而引起急性呼吸衰竭和多器官功能衰竭^[1]。SARS-CoV-2的S蛋白与人体细胞表面的血管紧张素转化酶2(ACE2)膜受体结合后进入人体细胞^[2],参与机体免疫调节,引发细胞因子风暴,最终造成目标脏器衰竭^[3]。ACE2广泛分布于心脏、肾脏、睾丸、胃肠道、大脑和肺内,肾脏作为ACE2高表达脏器,也是SARS-CoV-2的进攻靶器官之一^[4]。在多项慢性肾脏疾病(CKD)临床病例的报道中,均有COVID-19患者病死率和重症率^[5]的相关数据记录。而在感染SARS-CoV-2后,急性肾损伤(AKI)作为并发症在住院患者中也很常见,并与病死率相关,在所有AKI患者中,只有30%的患者在出院时肾功能得以恢复^[6]。本研究基于2019年以来关于COVID-19患者的回顾性研究进行meta分析,探究基础疾病CKD是否会影响COVID-19患者病情发展及预后,以及SARS-CoV-2感染与AKI肌酐和尿酸水平的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索Cochrane Library、PubMed、Medline、medRxiv、中国知网,文献日期为2020年1月至2021年3月。中文检索词:慢性肾脏疾病、新型冠状病毒肺炎、新型冠状病毒、急性肾损伤、病例报道、病例对照研究。英文检索词:chronic kidney disease、corona virus disease 2019、COVID-19、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2、SARS-CoV-2、acute kidney injury、case report、case-control study。本meta分析已在PROSPERO网站行正式注册,注册号为CRD42021232518。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入及排除标准

纳入标准:(1)研究人群,所有COVID-19患者核酸检测均为阳性,不限制国家和种族。(2)CKD组,①在感染SARS-CoV-2前已确诊CKD;②符合危重症COVID-19患者的肾功能水平。(3)非CKD组,①在感染SARS-CoV-2前未发现CKD;②符合普通COVID-19患者的肾功能水平。(4)结局:①CKD/非CKD患者的危重症或者死亡情况;②危重症/普通患者AKI发生率及其肌酐、尿酸水平。(5)数据报道:患病人数及实验室检查数据。排除标准:(1)不符合纳入标准;(2)重复报道;(3)草稿、评论、定性研究、社论和信函;(4)无肾脏相关疾病报道的研究。

1.2.2 文献筛选与资料提取

由两名研究人员对符合纳入标准文献的标题和摘要进行独立审查。对于符合纳入条件的研究,阅读全文,以确定最终纳入的文献,如存在分歧,通过第三方介入共同协商。对于纳入研究提取的资料包括:文

献作者、研究人群、时间范围、年龄范围、患者人数、表现状态、肌酐和尿酸水平,CKD中的重症/普通型患者例数及重症/普通型患者中AKI的例数。

1.2.3 文献质量评价

由两名研究人员独立完成数据偏倚检查工作,采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)标准评分,以☆代表分值,满分为9分。评价项目主要包括对象选择、可比性、结局(队列研究)或暴露(病例对照)共3个项目,每个项目下设评价条目和相应分数。总分大于等于6分以上为高质量文献。

1.3 统计学处理

数据采用RevMan 5.3软件进行meta分析,以OR及95%CI为效应量表示结果。 χ^2 检验对提取的研究结果进行异质性检验($\alpha=0.1$):当 $P<0.1$, $I^2\geq 50\%$,说明各研究结果间存在异质性,采用随机效应模型(RE)进行meta分析。当 $P>0.1$,且 $I^2<50\%$,说明各研究结果间存在异质性,但在可接受范围内,采用固定效应模型(FE)进行meta分析;行灵敏度分析时,从纳入研究中剔除质量相对较差的文献后重新进行meta分析,比较前后合并效应间有无统计学差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

按照检索策略和资料收集方法,共获得文献7907篇,利用EndNote软件去除重复文献2023篇,通过阅读题名和摘要后排除研究对象与本研究纳入标准不符的文献3954篇,对初筛后符合标准的1930篇文献下载全文,再次经过阅读全文按照纳入标准及数据完整性进行筛选,最终共纳入57篇相关文献报道^[7-63],共计20余个国家和地区41235例患者。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的研究中患者及文献质量评价中位年龄为57岁,共包含CKD患者4051例,危重症患者7820例。依据NOS工具对纳入研究进行评价,在纳入的文献中,评价为5分的文献13篇,评价为6分的文献33篇,7分及以下的文献11篇,最终所有文献的偏倚程度均在可接受范围内。文献特征及文献质量NOS评分见表1。

2.3 meta分析结果

2.3.1 CKD组与非CKD组患者临床结局比较

共有54篇文献^[7-60]明确报道了CKD患者感染SARS-CoV-2后的危重症及死亡人数,研究的异质性显示为 $I^2=68\%$, $P<0.01$,符合RE条件,与非CKD组患者比较,CKD组的患者更易发展至重症(包括死亡)阶段,差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。灵敏度分析显示,所纳入的研究中无明显影响最终效应值OR的数据,结果显示有CKD的COVID-19患者的重症率(包括病死率)与非CKD组相比更高,CKD可成为COVID-19患者病情发展的预后因素之一。

共有 34 篇文献^[7-14,25-32,36-40,42-45,48-51,56-60] 单独以危重症、非重症为临床结局进行报道,显示所有文献的 $I^2 = 19\%$, $P = 0.17$,符合 RE 条件,与非 CKD 组患者比较,CKD 组的患者更易发展至危重症阶段,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。灵敏度分析显示,在所纳入的文献中 ZHAO 等^[60] 的研究数据的异质性较大,在去除此项研究后, $I^2 = 0$, $P < 0.01$, $OR = 3.61$, $95\%CI: 2.82 \sim 4.61$ 。结果显示,CKD 可成为 COVID-19 患者发展为危重症阶段的危险因素。

共有 20 篇文献^[15-24,33-35,40-41,46-47,53-54,60] 单独以患者死亡或存活为临床结局进行报道,所纳入的研究 $I^2 = 79\%$, $P < 0.01$,符合 RE 条件,与非 CKD 组患者比较,CKD 组患者的病死率更高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。灵敏度分析结果显示,在所纳入的研究中 PARANJPE 等^[24] 的数据异质性较大,在去除此项研究后, $I^2 = 70\%$, $P < 0.01$, $OR = 3.42$, $95\%CI: 2.62 \sim 4.46$ 。结果显示有 CKD 的 COVID-19 患者的死亡风险更高。

表 1 纳入文献基本特征及文献质量 NOS 评分

纳入文献	国家	研究类型	中位年龄 (岁)	随访时间	患者 (n)	性别 (男,n)	CKD (n)	危重病例 (n)	临床 结局	NOS 评分(分)
JIN 等 ^[7] 2020	中国	回顾性	58.8	2020.1—2020.2	45	18	2	20	①②③	6
CHADHARY 等 ^[8] 2022	尼泊尔	前瞻性	31.5	2020.6—2020.7	220	181	1	61	①	7
SHEN 等 ^[9] 2020	中国	回顾性	48.2	不详	65	41	1	28	①	6
BENETTI 等 ^[10] 2020	意大利	回顾性	64	2020.4.7—2020.5.7	35	24	9	13	①	5
ZHAO 等 ^[11] 2021	中国	回顾性	65	2020.2.13—2020.2.25	172	82	3	60	①③	6
黄春明等 ^[12] 2020	中国	回顾性	47	2020.1—2020.2	266	123	4	44	①	5
李丹等 ^[13] 2020	中国	回顾性	47.5	2020.1.20—2020.2.27	80	40	1	17	①②	7
WANG 等 ^[14] 2020	中国	回顾性	56	2020.1.1—2020.3.3	138	75	4	36	①④	6
YU 等 ^[15] 2020	中国	回顾性	64	2020.1—2020.3	1 464	736	27	212	⑤	6
INCERTI 等 ^[16] 2020	美国	回顾性	62	2020.2.20—2020.6.5	13 658	7 091	2 833	2 163	⑤	6
SARDINHA 等 ^[17] 2020	巴西	回顾性	53	2020.1.1—2020.8.31	1 207	718	41	470	⑤	6
ZHOU 等 ^[18] 2020	中国	回顾性	56	2020.1—2020.2	191	119	2	137	④⑤	6
LI 等 ^[19] 2020	中国	回顾性	68.5	2020.2.5—2020.3.4	98	31	4	43	④⑤	6
GRASSELLI 等 ^[20] 2020	意大利	回顾性	63	2020.2.20—2020.5.5	1 591	1 304	36	287	⑤	6
SURNDRA 等 ^[21] 2021	雅加达	回顾性	46	2020.3.2—2020.7.31	4 265	2 217	108	497	⑤	6
AKSEL 等 ^[22] 2021	土耳其	回顾性	59.5	2020.4—2020.6	168	90	12	32	⑤	5
BISSO 等 ^[23] 2020	阿根廷	回顾性	67	2020.3—2020.11	168	111	20	30	⑤	6
PARAN JPE 等 ^[24] 2020	美国	回顾性	65	2020.2.27—2020.4.2	2 199	1 293	95	165	⑤	6
ZHANG 等 ^[25] 2020	中国	回顾性	55	2020.1.2—2020.2.10	221	108	6	55	①②③④	7
ZHANG 等 ^[26] 2020	中国	回顾性	55	2020.1.28—2020.2.2	88	45	4	59	①	5
QU 等 ^[27] 2020	中国	回顾性	不详	2020.1—2020.3	246	115	5	20	①	6
ZHANG 等 ^[28] 2020	中国	回顾性	56	2020.2.1—2020.3.15	135	67	1	30	①②③	6
ZHANG 等 ^[29] 2020	中国	回顾性	57	2020.1.16—2020.2.3	140	71	2	58	①	5
ZHOU 等 ^[30] 2021	中国	回顾性	36	2020.1—2020.3	144	77	2	36	①	5
程克斌等 ^[31] 2020	中国	回顾性	51	2020.1.5—2020.2.6	463	244	13	181	①	6
HU 等 ^[32] 2020	中国	回顾性	61	2020.1.8—2020.3.10	323	166	7	146	①④	6
CUMMINS 等 ^[33] 2021	英国	回顾性	42	2020.2.1—2020.6.31	1 781	984	365	400	⑤	7
OMBAJO 等 ^[34] 2020	肯尼亚	回顾性	43	2020.3—2020.11	787	505	24	107	⑤	5
AYED 等 ^[35] 2021	科威特	回顾性	53	2020.3.1—2020.4.30	103	88	4	45	②⑤	5
WANG 等 ^[36] 2020	中国	回顾性	54	2020.1.14—2020.2.1	116	67	5	46	①	7
蔡妙甜等 ^[37] 2021	中国	回顾性	50	2020.1—2020.2	93	40	3	36	①②④	6
陈敏等 ^[38] 2020	中国	回顾性	58.5	2020.1.24—2020.2.8	54	不详	1	25	①④	5
SHABRAWISHI 等 ^[39] 2020	沙特阿拉伯	回顾性	46	2020.3.12—2020.3.31	150	90	10	16	①	8
CHISHINGA 等 ^[40] 2020	美国	回顾性	54	2020.3.2—2020.5.31	1 969	972	139	295	①⑤	6

续表 1 纳入文献基本特征及文献质量 NOS 评分

纳入文献	国家	研究类型	中位年龄 (岁)	随访时间	患者 (n)	性别 (男,n)	CKD (n)	危重病例 (n)	临床 结局	NOS 评分(分)
SHI 等 ^[41] 2020	中国	回顾性	63	2020.1.1—2020.2.23	671	322	28	62	⑤	6
MO 等 ^[42] 2021	中国	回顾性	54	2020.1.1—2020.2.5	155	86	6	85	①②	7
CAI 等 ^[43] 2020	中国	回顾性	47.5	2020.1.11—2020.2.6	298	145	17	58	①②③	6
YAN 等 ^[44] 2020	中国	回顾性	51	2020.1.22—2020.3.13	168	81	1	36	①②③④	7
YEGOOV 等 ^[45] 2021	哈萨克斯坦	回顾性	36	2020.2.20—2020.5.1	1 072	484	29	388	①	5
CUI 等 ^[46] 2020	中国	回顾性	64	2020.1.14—2020.3.9	836	439	41	137	④⑤	6
SARFAAZ 等 ^[47] 2021	印度	回顾性	57	2020.3.19—2020.6.7	186	148	17	67	④⑤	6
GUAN 等 ^[48] 2020	中国	回顾性	47	2019.12.11—2020.1.29	1 099	637	8	173	①④	6
ZHAO 等 ^[49] 2020	中国	回顾性	52	2020.1.21—2020.2.8	77	193	5	20	①②④	6
房晓伟等 ^[50] 2020	中国	回顾性	45	2020.1.22—2020.2.1	79	45	3	24	①②③	6
MA 等 ^[51] 2020	中国	回顾性	44	2020.1.22—2020.2.2	523	289	5	94	①	6
FENG 等 ^[52] 2020	中国	回顾性	63	2020.1.23—2020.2.2	114	71	6	20	②③④	6
MA 等 ^[53] 2020	中国	回顾性	67	2020.1.12—2020.3.2	262	143	10	128	②③⑤	5
JIANG 等 ^[54] 2020	中国	回顾性	68	2020.1.30—2020.3.8	281	143	10	100	⑤	5
ZHENG 等 ^[55] 2020	中国	回顾性	66	2020.1.22—2020.3.5	34	23	2	15	②③④	6
LIU 等 ^[56] 2020	中国	回顾性	55	2020.1.2—2020.2.12	109	59	10	53	①②③	6
黄亚雄等 ^[57] 2020	中国	回顾性	42	2020.1.30—2020.2.2	121	64	2	29	①	7
LI 等 ^[58] 2020	中国	回顾性	57	2020.1.6—2020.2.21	193	95	10	65	①②③④	7
FENG 等 ^[59] 2020	中国	回顾性	47	2020.1.1—2020.2.28	564	284	3	69	①	6
ZHAO 等 ^[60] 2020	美国	回顾性	77	2020.3.9—2020.4.20	593	358	44	195	①⑤	5
SHI 等 ^[61] 2020	中国	回顾性	46	2020.1.23—2020.3.7	134	65	0	56	②③④	6
WANG 等 ^[62] 2020	中国	回顾性	不详	2020.1.1—2020.3.15	175	90	不详	45	②	6
CHEN 等 ^[63] 2020	中国	回顾性	45.6	2020.1.23—2020.3.1	648	345	不详	31	②③	7

①:危重症;②:肌酐;③:尿酸;④:AKI;⑤:死亡。

2.3.2 危重症组(包括死亡)与非危重症组 AKI 发生率及肌酐、尿酸水平比较

共 16 篇文献^[14,18-19,25,32,37-38,44,46-49,52,55,58,61]明确报道了 COVID-19 患者 AKI 发生情况,共 3 959 例患者,发生 AKI 265 例(6.7%),死亡 164 例,病死率为 61.9%(164/265)。文献异质性分析结果为 $I^2 = 8\%$, $P = 0.37$,符合 RE 条件,与非危重症组患者比较,危重症患者更易发生 AKI,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 2。灵敏度分析结果显示,在所纳入的研究中无明显影响最终效应值 OR 的研究,在危重

症 COVID-19 患者中发生 AKI 与非危重症组中发生 AKI 的比值为 11.31,危重症组作为暴露因素,更易引起患者发生 AKI。与非重症组患者比较,危重症组患者的肌酐($WMD = 4.59, 95\%CI: 1.23 \sim 7.96$)及尿酸($WMD = 1.63, 95\%CI: 0.97 \sim 2.30$)水平均明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。灵敏度分析结果显示,MA 等^[53]数据偏倚较大,剔除之后关于两组人群中的肌酐和尿酸水平比较,仍差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 各组患者临床结局相关指标比较

组别	结局指标	$I^2\%$	P	效应模型	OR/WMD(95%CI)	敏感性分析
CKD 组 vs. 非 CKD 组	重症和死亡	68	< 0.01	RE	3.43(2.65~4.46)	无独立明显影响 OR 的研究
	重症	19	0.17	FE	3.36(2.47~4.57)	ZHAO ^[60] 灵敏度高
	死亡	79	< 0.01	RE	3.75(2.79~5.04)	PARANJPE ^[24] 灵敏度高
重症组 vs. 非重症组	AKI	8	0.37	FE	11.31(7.73~17.56)	无独立明显影响 OR 的研究
	肌酐	53	0.003	RE	3.70(0.59~6.81)	MA ^[53] 灵敏度高
	尿酸	69	< 0.01	RE	1.42(0.82~2.02)	MA ^[53] 灵敏度高

3 讨 论

COVID-19 与肾脏功能之间的联系在疫情早期便受到了关注^[5],有研究报道显示,CKD 患者感染了

SARS-CoV-2 后面临着更复杂的病情变化和死亡风险^[64]。此外,AKI 也是 COVID-19 重症患者的一个主要并发症^[65],一些早期的观察研究报道显示,有多

达 2/3 的 COVID-19 患者住院期间出现了肾脏相关并发症。有尸检报道显示,在 COVID-19 患者的肾小管中存在凝血、炎症及 SARS-CoV-2 RNA 的迹象^[66],还有研究在 COVID-19 患者尿液中检测出了 SARS-CoV-2 刺突蛋白^[65],表明 SARS-CoV-2 可能直接攻击了人体的泌尿系统。当然,这些证据仍处于研究阶段,尚不能明确 SARS-CoV-2 对肾脏的影响。

本研究将 CKD 作为分组条件,患者的预后作为观察指标,本研究结果显示,CKD 患者在感染 SARS-CoV-2 后更易发展为危重症阶段或死亡。合并 COVID-19 的 CKD 患者病死率会明显升高。究其原因,ACE2 作为 SARS-CoV-2 的攻击靶点,除了在肺脏中表达活跃外,也在人体肾脏中表达活跃,加速了 COVID-19 患者总体病情进展,本研究分析结果也佐证了这一点。

同时,本文的结果显示,在确诊的重症 COVID-19 患者中,AKI 的发生率要明显高于轻症患者,肌酐、尿酸水平也会明显升高,受限数据报道的全面性,本文未对 COVID-19 并发 AKI 患者的后续肾功能改变进一步分析,但是 AKI 的发生对肾脏功能损伤明显,所以为了预防肾功能恶化,对于 COVID-19 患者康复后持续的肾功能检查非常有必要。除此之外,单纯感染 SARS-CoV-2 与 AKI 的关系,自 2002 年非典开始,已经陆续有报道,表明感染 SARS-CoV-2 后引起的 AKI 为常见症状,且会引发较严重后遗症,主要表现为持续地肾小管损伤。有研究者在 536 例严重急性呼吸道症候群(SARS)病例中发现,AKI 患者占 6.7% (36/536),其病死率高达 91.7% (33/36)^[67]。在中东呼吸综合征(MERS)病例中发现,合并 AKI 患者的病死率为 67%^[68]。本 meta 分析数据显示,COVID-19 的 AKI 发生率为 6.7% (265/3 959),病死率为 61.9% (164/265),总体上 COVID-19 患者 AKI 的发生率与 SARS 和 MERS 相仿,AKI 的确切发生率与病死率仍有待今后更大样本量资料证实,但以上研究都进一步验证了肾脏是 SARS-CoV-2 攻击的靶器官。

此外,一项公开研究发现 3p21.31 基因簇(SLC6B0、LZTFL1、CCR9、FYCO1、CXCR6 和 XCR1)是 COVID-19 合并呼吸衰竭患者的遗传易感基因座^[69],其中 CXCR6 已经证实在各种肾损伤动物模型、人类肾脏疾病和肾脏病患者的生物液中表达活跃,中和抗 CXCL16 抗体或 CXCL16 靶向基因可以明显改善肾病^[70],更进一步佐证了 CKD 患者与 SARS-CoV-2 间存在的潜在联系。

本研究存在的局限性:(1)部分文献未对肌酐和尿酸水平明确报道,本研究采用发邮件、二次计算的方式收集这部分缺失数据,可能会对结果造成一定的偏倚。(2)随着 SARS-CoV-2 的不断变异可能会出现新的攻击靶点或侵袭力的改变,本研究纳入文献中多为 2020.1—2021.3 的患者,存在滞后性。(3)本研究

主要讨论肾脏与 SARS-CoV-2 感染预后的关系,未纳入其他器官功能变化对患者临床结局可能造成的影响,缺乏对照。

综上所述,本研究认为,CKD 患者并发 COVID-19 后容易发展为重症或是死亡,而 COVID-19 患者又容易并发 AKI,非 CKD 患者并发 AKI 后又可能引发 CKD,这些结果都说明了肾脏和 SARS-CoV-2 感染的关系值得持续关注。

参考文献

- [1] CHEN T, WU D, CHEN H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [J]. *BMJ*, 2020, 368:ml295.
- [2] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579 (7798):270-273.
- [3] CHEN L, LIU Y, WU J, et al. Lung adenocarcinoma patients have higher risk of SARS-CoV-2 infection [J]. *Aging*, 2021, 13(2):1620-1632.
- [4] DIAO B, WANG C, WANG R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2506.
- [5] BERLIN D A, GULICK R M, MARTINEZ F J. Severe covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (25):2451-2460.
- [6] CHAN L, CHAUDHARY K, SAHA A, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(1):151-160.
- [7] JIN A, YAN B, HUA W, et al. Clinical characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in Beijing [J]. *Biosaf Health*, 2020, 2(2):104-111.
- [8] CHAUDHARY A, SINGH U N, PAUDEL P, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized adults with COVID-19 in Nepal: a multi-center, prospective cohort study [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2022, 16(3):469-477.
- [9] SHEN B, YI X, SUN Y, et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera [J]. *Cell*, 2020, 182(1):59-72.
- [10] BENETTI E, GILIBERTI A, EMILIOZZI A, et al. Clinical and molecular characterization of COVID-19 hospitalized patients [J]. *PLoS One*, 2020, 15(11):e0242534.
- [11] ZHAO C, BAI Y, WANG C, et al. Risk factors

- related to the severity of COVID-19 in Wuhan [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(1):120-127.
- [12] 黄春明, 詹远京, 郭家伟, 等. 103 例伴消化道症状新型冠状病毒肺炎患者的临床特征[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2020, 29(4):429-433.
- [13] 李丹, 龙云铸, 黄彭, 等. 株洲地区 80 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(3):227-233.
- [14] 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.
- [15] YU C, LEI Q, LI W, et al. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China [J]. *Am J Prev Med*, 2020, 59(2):168-175.
- [16] INCERT D, RIZZO S, LI X, et al. Risk factors for mortality among hospitalized patients with COVID-19 [J/OL]. (2020-09-22) [2021-07-18]. https://www.researchgate.net/publication/344501197_Risk_factors_for_mortality_among_hospitalized_patients_with_COVID-19.
- [17] SARDINHA D M, BATISTA LIMA K V, DA SILVA FERREIRA A L, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome by COVID-19 in indigenous of Brazil [J/OL]. (2020-10-24) [2021-07-18]. https://www.researchgate.net/publication/346443028_Clinical_and_spatial_characteristics_of_Severe_Acute_Respiratory_Syndrome_by_COVID-19_in_Indigenous_of_Brazil
- [18] ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [19] LI F, CAI Y, GAO C, et al. Clinical course and risk factors for in-hospital death in critical COVID-19 in Wuhan, China [J/CD]. (2020-09-26) [2021-07-19]. https://www.researchgate.net/publication/345893065_Clinical_Course_And_Risk_Factors_For_In-hospital_Death_In_Critical_COVID-19_In_Wuhan_China.
- [20] GRASSELLI G, ZANGRILLO A, ZANELLA A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the lombardy region, Italy [J]. *JAMA*, 2020, 323(16):1574-1581.
- [21] SURENDRA H, ELYAZAR I R F, DJAAFARA B A, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: a hospital-based retrospective cohort study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 9:100108.
- [22] AKSEL G, ÍSLAM M M, ALGIN A, et al. Early predictors of mortality for moderate to severely ill patients with Covid-19 [J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 45:290-296.
- [23] BISSO I C, HUESPE I, LOCKHART C, et al. Clinical characteristics of critically ill patients with COVID-19 [J/OL]. (2020-12-09) [2021-07-19]. https://www.researchgate.net/publication/346953341_Clinical_characteristics_of_critically_ill_patients_with_COVID-19.
- [24] PARANJPE I, RUSSAK A J, DE FREITAS J K, et al. Retrospective cohort study of clinical characteristics of 2199 hospitalised patients with COVID-19 in New York City [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(11):e040736.
- [25] ZHANG G, HU C, LUO L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. *J Clin Virol*, 2020, 127:104364.
- [26] ZHANG H, CAO X, KONG M, et al. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19 [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(6):780-787.
- [27] QU J, CHANG L K, TANG X, et al. Clinical characteristics of COVID-19 and its comparison with influenza pneumonia [J]. *Acta Clin Belg*, 2020, 75(5):348-356.
- [28] ZHANG J, DING D, CAO C, et al. Myocardial characteristics as the prognosis for COVID-19 patients [J/OL]. (2020-05-06) [2021-07-19]. https://www.researchgate.net/publication/341274237_Myocardial_characteristics_as_the_prognosis_for_COVID-19_patients.
- [29] ZHANG J J, DONG X, CAO Y Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. *Allergy*, 2020, 75(7):1730-1741.
- [30] ZHOU K, SUN Y, LI L, et al. Eleven routine clinical features predict COVID-19 severity uncovered by machine learning of longitudinal measurements [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19:3640-3649.
- [31] 程克斌, 魏明, 沈虹, 等. 普通型和重型新型冠状病毒

- 病毒肺炎康复患者 463 例临床特征分析[J]. 上海医学, 2020, 43(4): 224-232.
- [32] HU L, CHEN S, FU Y, et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized patients in Wuhan, China[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(16): 2089-2098.
- [33] CUMMINS L, EBYARIMPA I, CHEETHAM N, et al. Factors associated with COVID-19 related hospitalisation, critical care admission and mortality using linked primary and secondary care data[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021, 15(5): 577-588.
- [34] OMBAJO L A, MUTONO N, SUDI P, et al. Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 patients in kenya[J/CD]. (2020-11-09)[2021-07-19]. https://www.researchgate.net/publication/346863526_EPIDEMIOLOGICAL_AND_CLINICAL_CHARACTERISTICS_OF_COVID-19_PATIENTS_IN_KENYA.
- [35] AYED M, BORAHMAH A A, YAZDANI A, et al. Assessment of Clinical Characteristics and Mortality-Associated Factors in COVID-19 Critical Cases in Kuwait[J]. *Med Princ Pract*, 2021, 30(2): 185-192.
- [36] WANG L, LI X, CHEN H, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(5): 343-348.
- [37] 蔡妙甜, 李侗曾, 张龙玉, 等. 93 例成人新型冠状病毒肺炎患者临床特征及预后危险因素的回溯性分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(2): 196-204.
- [38] 陈敏, 安徽, 夏飞, 等. COVID-19 不同临床分型患者病例资料回顾性分析[J]. *医药导报*, 2020, 39(4): 459-464.
- [39] SHABRAWISHI M, AL-GETHAMY M M, NASER A Y, et al. Clinical, radiological and therapeutic characteristics of patients with COVID-19 in Saudi Arabia[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0237130.
- [40] CHISHINGA N, GANDHI N R, ONWUBIKO U N, et al. Characteristics and risk factors for hospitalization and mortality among persons with COVID-19 in Atlanta metropolitan area[J]. *Med Rxiv*, 2020, 16: 2020. 12. 15. 20248214.
- [41] SHI S, QIN M, CAI Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019 [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(22): 2070-2079.
- [42] MO P, XING Y, XIAO Y, et al. Clinical characteristics of refractory coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11): e4208-4213.
- [43] CAI Q, HUANG D, OU P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China [J]. *Allergy*, 2020, 75(7): 1742-1752.
- [44] YAN S, SONG X, LIN F, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Hainan, China[J/OL]. (2020-03-19)[2021-07-19]. https://www.researchgate.net/publication/340112955_Clinical_Characteristics_of_Coronavirus_Disease_2019_in_Hainan_China.
- [45] YEGOROV S, GOREMYKINA M, IVANOVA R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19 patients in Kazakhstan: a nation-wide retrospective cohort study[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2021, 4: 100096.
- [46] CUI N, YAN R, QIN C, et al. Clinical characteristics and immune responses of 137 deceased patients with COVID-19: a retrospective study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 595333.
- [47] SARFARAZ S, SHAIKH Q, SALEEM S G, et al. Determinants of in-hospital mortality in COVID-19; a prospective cohort study from Pakistan[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251754.
- [48] GUAN W J, NI Z, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720.
- [49] ZHAO W, YU S, ZHA X, et al. Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study[J/OL]. (2020-03-13)[2021-07-19]. https://www.researchgate.net/publication/340003273_Clinical_Characteristics_and_Durations_of_Hospitalized_Patients_With_COVID-19_in_Beijing_A_Retrospective_Cohort_Study.
- [50] 房晓伟, 梅清, 杨田军, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 79 例临床特征及治疗分析[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4): 453-459.
- [51] MA X, WANG H, HUANG J, et al. A nomogram model based on clinical and laboratory parameters at admission for predicting the survival of COVID-19 patients [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 899.

- [52] FENG X, LI P, MA L, et al. Clinical characteristics and Short-Term outcomes of severe patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:491.
- [53] MA X, LI A, JIAO M, et al. Characteristic of 523 COVID-19 in Henan Province and a death prediction model [J]. *Front Public Health*, 2020, 8:475.
- [54] JIANG Y, ABUDUREXITI S, AN M M, et al. Risk factors associated with 28-day all-cause mortality in older severe COVID-19 patients in Wuhan, China: a retrospective observational study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):22369.
- [55] ZHENG Y, SUN L J, XU M, et al. Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(5):378-387.
- [56] LIU Y, SUN W, LI J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019 [J/OL]. (2020-02-17) [2021-07-18]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.20024166v2>.
- [57] 黄亚雄, 谢君, 臧婧蕾, 等. 新型冠状病毒肺炎出院病例 121 例分析 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(10):1282-1285.
- [58] LI Z, WU M, YAO J, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients [J/OL]. (2020-02-08) [2021-07-18]. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3559601.
- [59] FENG Z, LI J, YAO S, et al. The use of adjuvant therapy in preventing progression to severe pneumonia in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter data analysis [J/OL]. (2020-04-08) [2021-07-18]. https://www.researchgate.net/publication/340571371_The_Use_of_Adjuvant_Therapy_in_Preventing_Progression_to_Severe_Pneumonia_in_Patients_with_Coronavirus_Disease_2019_A_Multicenter_Data_Analysis.
- [60] ZHAO Z, CHEN A, HOU W, et al. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19 [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7):e0236618.
- [61] SHI P Y, RENG X, YANG J, et al. Clinical characteristics of imported and second-generation coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in Shaanxi outside Wuhan, China: a multi-centre retrospective study [J]. *Epidemiol Infect*, 2020, 148:e238.
- [62] WANG G, ZHANG Q, WU C, et al. Clinical characteristics of adult fevered COVID-19 patients and predictors for developing severe events [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7(3):324.
- [63] CHEN J, HAN T, HUANG M, et al. Clinical characteristics of asymptomatic carriers of novel coronavirus disease 2019: a multi-center study in Jiangsu Province [J]. *Virulence*, 2020, 11(1):1557-1568.
- [64] AZINHERIA NOBRAGA CRUZ N, GONCALVES DE OLIVEIRA L C, TEDESCO SILVA JUNIOR H, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 in the pathogenesis of renal abnormalities observed in COVID-19 patients [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:700220.
- [65] SAMPATHKUMAR, HANUMAI AH H, RAJIV A, et al. Incidence, risk factors and outcome of COVID-19 associated AKI- a study from South India [J]. *J Assoc Physicians India*, 2021, 69(6):11-12.
- [66] DANICS K, PESTI A, TÖRÖ K, et al. A COVID-19-association-dependent categorization of death causes in 100 autopsy cases [J]. *Geroscience*, 2021, 43(5):2265-2287.
- [67] 陈德珠, 曾繁琨, 钟建, 等. 危重症脓毒症并发急性肾损伤进展至慢性肾脏病危险因素分析 [J]. *天津医药*, 2021, 49(2):165-168.
- [68] ECKERLE I, MÜLLER M A, KALLIES S, et al. In-vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus infection [J]. *Virol J*, 2013, 10:359.
- [69] ELLINGHAUS D, DEGENHARDT F, BUJANDA L, et al. Genomewide association study of severe covid-19 with respiratory failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16):1522-1534.
- [70] IZQUIERDO M C, MARTIN-CLEARY C, FERNANDEZ-FERNANDEZ B, et al. CXCL16 in kidney and cardiovascular injury [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(3):317-325.