

## 论著·临床研究

## 儿童新型冠状病毒感染合并肾损伤的临床特征\*

刘静<sup>1</sup>, 翟青<sup>1</sup>, 徐京<sup>2</sup>, 梁丽俊<sup>1</sup>, 王一帆<sup>2</sup>, 马金海<sup>1△</sup>

(宁夏医科大学总医院:1. 儿科;2. 放射科, 宁夏银川 750004)

**[摘要]** **目的** 探讨儿童新型冠状病毒感染合并肾损伤的临床特征。**方法** 对 2022 年 12 月至 2023 年 1 月宁夏医科大学总医院儿科重症监护室(PICU)确诊的新型冠状病毒感染患儿临床资料进行回顾性研究。**结果** 确诊新型冠状病毒感染的 41 例患儿中,5 例(12.2%)肾损伤,10 例(24.4%)尿液分析异常[镜下血尿和(或)蛋白尿]。入院时血清尿素、肌酐升高,钠、钾降低及尿液分析异常的患儿,出院时恢复正常。5 例肾损伤患儿中 4 例病情危重死亡,1 例完全康复出院。多因素 logistic 回归分析提示,女性和发热是肾损伤的危险因素[比值比(OR)=1.87,95%可信区间 1.02~3.50,  $P=0.035$ ;OR=2.21,95%CI 1.18~4.30,  $P=0.012$ ]。**结论** 儿童新型冠状病毒感染发生肾损伤风险高,应采取有效措施预防,从而降低该类患儿的死亡率。

**[关键词]** 新型冠状病毒感染; 肾损伤; 儿童; 临床特征

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.23.005

中图法分类号:R725.6

文章编号:1009-5519(2023)23-3982-04

文献标识码:A

## Clinical features of novel coronavirus infection with renal injury in children\*

LIU Jing<sup>1</sup>, ZHAI Qing<sup>1</sup>, XU Jing<sup>2</sup>, LIANG Lijun<sup>1</sup>, WANG Yifan<sup>2</sup>, MA Jinhai<sup>1△</sup>

(1. Department of Pediatric; 2. Department of Radiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical features of novel coronavirus infection complicated with renal injury in children. **Methods** The clinical data of children diagnosed with novel coronavirus infection in the Pediatric Intensive Care Unit(PICU), General Hospital of Ningxia Medical University from December 2022 to January 2023 were retrospectively studied. **Results** Among the 41 children with confirmed novel coronavirus infection, 5 cases(12.2%) had renal injury and 10 cases(24.4%) had abnormal urinalysis(microscopic hematuria and/or proteinuria). Children with elevated serum urea and creatinine, decreased sodium, potassium and abnormal urine analysis on admission returned to normal at discharge. Among the 5 children with renal injury, 4 cases died in critical condition, and one recovered completely and was discharged. Multifactor logistic regression analysis suggested that female and fever were risk factors for renal injury [odds ratio(OR)=1.87, 95% confidence interval(95%CI) 1.02-3.50,  $P=0.035$ ; OR=2.21, 95%CI 1.18-4.30,  $P=0.012$ ]. **Conclusion** Children with novel coronavirus infection have a high risk of renal injury, and effective measures should be taken to prevent it, so as to reduce the mortality of such children.

**[Key words]** Novel coronavirus infection; Renal injury; Children; Clinical features

新型冠状病毒可引起急性呼吸道疾病及多器官功能障碍。对成人新型冠状病毒感染合并肾损伤广泛研究发现,肾损伤是新型冠状病毒感染导致死亡的重要危险因素<sup>[1]</sup>,但对儿童发病情况及危险因素研究尚不充分。本研究旨在了解儿童新型冠状病毒感染合并肾损伤的临床特征,对进一步制定治疗和预防策略提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 对象** 以 2022 年 12 月至 2023 年 1 月宁夏医

科大学总医院儿科重症监护室(PICU)收治确诊的新型冠状病毒感染患儿为研究对象。年龄为 11 个月至 11 岁。

**1.1.2 诊断标准** 新型冠状病毒感染诊断符合国家卫生健康委员会制定的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》<sup>[2]</sup>的诊断依据。对可疑新型冠状病毒感染患儿,按标准操作规程收集咽拭子,送至实验中心进行逆转录聚合酶链反应,将阳性患儿纳入研究。肾损伤的诊断参考文献<sup>[3-4]</sup>。

**1.1.3 排除标准** 没有充分证据的新型冠状病毒感

\* 基金项目:宁夏自然科学基金项目(2023AAC03626);宁夏医科大学校级科研项目(XM2021067)。

作者简介:刘静(1982—),硕士研究生,主治医师,从事儿童肾脏疾病方面的研究。△ 通信作者,E-mail:makhcn@163.com。

染患儿,新型冠状病毒核酸检测均阴性。既往有肾脏疾病伴持续性血尿蛋白尿或血清肌酐异常、泌尿道感染及发育异常。

**1.2 资料收集** 通过医院电子病案系统收集确诊为新型冠状病毒感染患儿的临床资料,主要内容包括性别、年龄、流行病学史、基础疾病史、临床表现、实验室资料(白细胞,淋巴细胞,血红蛋白,血小板,肌酐,尿素,降钙素原,C 反应蛋白,钠、钾、钙、尿液分析,咽拭子新型冠状病毒核酸)、胸部影像结果及治疗与转归情况。儿童不同年龄段血常规和部分生化指标的的正常值参照国家卫生健康委员会在 2021 年 10 月 1 日实施的卫生行业标准《WS/T 779-2021 儿童血细胞分析参考区间》<sup>[5]</sup>和《WS/T 780-2021 儿童临床常用生化检验项目参考区间》<sup>[6]</sup>。本研究通过本院医学伦理委员会批准。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS22.0 软件进行数据分析。通过 Kolmogorov-Smirnov 检验分析数据的正态性,非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,并使用 Mann-Whitney  $U$  检验比较 2 组数据。计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验。肾损伤的独立预测因子用 logistic 回归分析进行检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 新型冠状病毒感染患儿的肾功能变化** 41 例确诊新型冠状病毒感染的患儿中,入院时和出院时患儿尿素、肌酐、钠、钾、钙水平及肾小球滤过率(GFR)具体数据见表 1。入院时,16.7%(6/36)患儿血清尿素水平升高,14.6%(6/41)和 7.3%(3/41)的患儿分别低钠(低于 130 mmol/L)和低钾(低于 3.5 mmol/L),除 5 例肾损伤患儿外,其余患儿在出院时恢复到正常范围。所有患儿在入院和出院时钙水平均正常。入院时,24.4%(10/41)患儿尿液分析异常,在 3~5 d 进行第 2 次尿液分析时并没有持续性血尿或蛋白尿。

**2.2 肾损伤与非肾损伤患儿的临床与实验室指标比较** 与非肾损伤患儿比较,肾损伤患儿中女性、发热、血红蛋白降低及纤维蛋白原升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。在 logistic 回归分析中,女性和发热是肾损伤的独立预测因子[比值比(OR) = 1.87,95%可信区间(95%CI) 1.02~3.50;OR = 2.21,95%CI 1.18~4.30, $P = 0.012$ ]。见表 2。

**2.3 新型冠状病毒感染合并肾损伤患儿的临床特征** 在研究期间,5 例肾损伤患儿经呼吸机机械通气,

经验性使用抗生素、抗病毒药物、糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白治疗。其中 4 例患儿入院后病情危重,24 h 内死亡,其中 2 例存在心源性休克,2 例感染性休克。1 例经治疗,住院 15 d 后康复出院。见表 3。

**2.4 胸部影像学检查** 2 例患儿胸部 CT 扫描分别显示斑片状实变影和双肺弥漫性磨玻璃样阴影,见图 1。

表 1 41 例新型冠状病毒感染患儿的肾功能指标变化 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

指标	入院时	出院时
尿素(mmol/L)	6.8(4.3~11.0)	6.2(3.1~9.0)
肌酐( $\mu$ mol/L)	61(53.0~80.0)	56(50.0~64.0)
钠(mmol/L)	133.0(129.0~136.6)	134.0(131.7~136.9)
钾(mmol/L)	3.89(3.37~4.20)	4.19(3.60~4.66)
钙(mmol/L)	2.25(2.17~2.50)	2.19(2.11~2.50)
GFR [ $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$ ]	176.97 (162.41~188.18)	184.86 (163.53~199.63)

表 2 肾损伤与非肾损伤患儿的临床与实验室指标比较

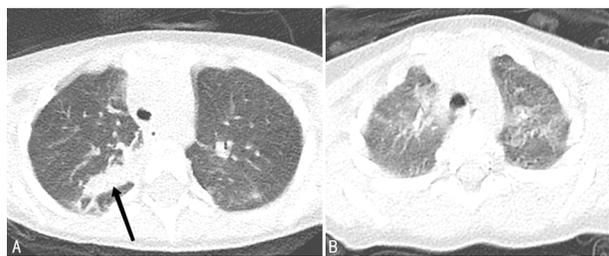
项目	肾损伤( $n=5$ )	非肾损伤( $n=36$ )	$P$
年龄 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 岁]	6.9(1.8, 11.4)	7.9(1.9, 13.8)	0.923
女性 [ $n(\%)$ ]	4(80.0)	18(50.0)	0.018
症状 [ $n(\%)$ ]			
发热	4(80.0)	16(44.4)	0.009
呕吐	1(20.0)	11(30.0)	0.932
白细胞 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9 \text{L}^{-1}$ ]	6.4(4.1, 10.5)	6.5(3.8, 10.9)	0.621
淋巴细胞绝对值 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9 \text{L}^{-1}$ ]	2.1(1.3, 2.9)	2.1(1.4, 3.0)	0.877
血红蛋白 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , g/L]	128(122, 132)	138(125, 155)	0.012
血小板 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9 \text{L}^{-1}$ ]	244(221, 269)	252(204, 310)	0.800
降钙素原升高 [ $n(\%)$ ]	5(100.0)	18(30.0)	0.537
C 反应蛋白升高 [ $n(\%)$ ]	2(40.0)	8(22.2)	0.779
纤维蛋白原 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , g/L]	3.01(2.30, 3.65)	2.51(2.21, 3.81)	0.031
D-二聚体 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg/L]	0.28(0.21, 0.46)	0.30(0.23, 0.49)	0.291

表 3 5 例新型冠状病毒感染合并肾损伤患儿的临床特征

项目	编号 1	编号 2	编号 3	编号 4	编号 5
年龄	11 岁	4 岁	4 岁	11 个月	1 岁
性别	女	男	女	女	女
从发病到入院时间(d)	2	1	3	1	5
主诉	精神差、抽搐	发热、抽搐	发热、呕吐	发热、抽搐	发热、精神差

续表 3 5 例新型冠状病毒感染合并肾损伤患儿的临床特征

项目	编号 1	编号 2	编号 3	编号 4	编号 5
住院时间	18 h	6 h	6 h	11 h	15 d
白细胞( $\times 10^9 L^{-1}$ )	17.30	23.14	16.60	3.04	2.49
淋巴细胞( $\times 10^9 L^{-1}$ )	2.89	12.04	7.36	1.51	1.56
血红蛋白(g/L)	43	135	132	114	89
血小板计数( $\times 10^9 L^{-1}$ )	230	202	498	99	278
降钙素原(ng/mL)	7.00	0.19	0.42	>100.00	8.10
C 反应蛋白(mg/L)	31.4	10.0	6.9	24.8	1.5
尿素( $\mu\text{mol/L}$ )	38.00	4.46	15.07	25.37	28.80
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	425.0	145.5	89.5	128.0	356.0
GFR[mL/(min $\cdot$ 1.73 m $^2$ )]	12.9	66.0	89.5	59.0	17.0
蛋白尿	阴性	阴性	阴性	2+	1+
血尿	阴性	阴性	阴性	3+	阴性
肺部影像学特征	双肺纹理增多	未做	未做	双肺斑片状实变影	双肺弥漫性磨玻璃样阴影
治疗					
机械通气	使用	使用	使用	使用	未用
抗生素	头孢他啶	未用	头孢曲松	头孢他啶+美罗培南	阿莫西林/克拉维酸钾
抗病毒	未用	未用	未用	未用	更昔洛韦
糖皮质激素	未用	使用	使用	未用	未用
免疫球蛋白	未用	使用	使用	未用	未用
血液净化	未用	未用	未用	未用	未用
结果	死亡	死亡	死亡	死亡	恢复



注:A. 患儿 4 右肺上叶实变影(箭头);B. 患儿 5 双肺弥漫性磨玻璃样阴影。

图 1 2 例新型冠状病毒感染合并肾损伤患儿胸部轴位 CT 平扫

### 3 讨 论

新型冠状病毒感染可导致呼吸系统、胃肠道等多器官功能障碍,随着全球越来越多的病例被报道,肾损伤已经被认为是儿童新型冠状病毒感染的并发症之一。在早期的研究报道中新型冠状病毒感染患儿肾损伤患病率为 0.5%,在后来的一项研究中患病率上升到 19%<sup>[7]</sup>。有研究报道,新型冠状病毒引起患儿的肾损伤比严重急性呼吸综合征更常见<sup>[8]</sup>。在本院收住 PICU 的 85 例患儿中,41 例(48.2%)为新型冠状病毒感染阳性病例。入院时,12.2% 发生肾损伤,24.4% 患儿出现镜下血尿和(或)蛋白尿。据报道,成人新型冠状病毒感染患者入院时蛋白尿的患病率为

19%,血尿的患病率在成人中约为 35%<sup>[9]</sup>。有研究报道,新型冠状病毒感染患儿的血尿患病率为 15.8%,蛋白尿为 6%,血清肌酐升高为 3%。肾损伤在整个队列中的发病率为 23.2%,肾损伤是儿童新型冠状病毒感染的常见并发症之一<sup>[10]</sup>,这与本研究结果基本一致。

在既往的研究中,成人新型冠状病毒感染患者肾损伤的总发病率为 5.1%~29.0%,具体取决于病例的队列和严重程度<sup>[11]</sup>。一项多中心研究报道,在中国 20 个中心的 101 836 例儿科住院患者中,肾损伤的发病率为 25%<sup>[12]</sup>。在本研究的病例中,新型冠状病毒感染患儿肾损伤的发病率为 12.2%,肾损伤是新型冠状病毒感染危重症患儿的严重并发症,死亡率远远超过其他病因<sup>[13]</sup>。有报道显示,该院住院患儿的肾损伤发病率在 19%,在危重症患儿中高达 44%,高于成人<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,在 logistic 回归分析中,肾损伤患儿女性、发热是肾脏受累的独立预测因子( $P < 0.05$ )。而肺部病变与 GFR 降低之间鲜见相关性。目前,尚缺乏关于儿童肺部病变与 GFR 降低之间关系的研究。本研究中的患儿在入院后进行呼吸机辅助通气、抗感染、抗病毒、糖皮质激素及免疫球蛋白等治疗,还对肾脏受累患儿进行了液体疗法及支持性治

疗。5 例肾损伤患儿中,4 例入院后不足 24 h,因病情危重死亡。1 例患儿经液体疗法,监测尿量、血流动力学变化,肾功能逐渐恢复,15 d 后完全康复出院。此外,本研究还发现大约一半患儿在入院时尿比重增高,可能与低血容量或灌注不足有关。一方面,不仅住院期间的血流动力学改变导致肾损伤发生,入院前的液体管理都可能影响肾损伤的发生及其严重程度;另一方面,在本研究中,很少使用有创血流动力学监测,无法对血管内容量状态进行评估。故积极液体疗法,避免使用肾毒性药物以保护肾功能尤为重要。来自一项 50 名儿童的临床研究建议,败血症相关的肾损伤早期使用腹膜透析治疗效果更好,严密监测血流动力学变化,是保护肾脏的重要措施。目前治疗肾损伤患儿,在起始的生命支持、液体疗法、抗感染及免疫调节治疗,包括糖皮质激素、托珠单抗和血浆置换仍然是经验性治疗。细胞因子释放综合征已被确认作为新型冠状病毒感染肾损伤的一个特征<sup>[15-16]</sup>。有动物模型显示,透析液尿素、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的有效清除可降低死亡率。肾损伤患者及时开始腹膜透析治疗可能有助于减少多系统炎症反应和全身并发症。这还需要大量的队列临床试验证实<sup>[17]</sup>。

总之,儿童新型冠状病毒感染发生肾损伤风险高,应采取有效措施预防,从而降低该类患儿的死亡率。

## 参考文献

- [1] GUPTA A, MADHAVAN M V, SEHGAL K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7):1017-1032.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 中华人民共和国国家中医药管理局办公室, 中华人民共和国国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. *中国医药*, 2022, 17(4):481-487.
- [3] 易著文. 儿童急性肾损伤的概念与诊断[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(5):321-323.
- [4] SCHWARTZ G J, MUÑOZ A, SCHNEIDER M F, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3):629-637.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童血细胞分析参考区间, WS/T 779-2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童临床常用生化检验项目参考区间, WS/T 780-2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [7] NADIM M K, FORNI L G, MEHTA R L, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(12):747-764.
- [8] PERICO L, BENIGNI A, REMUZZI G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade[J]. *Nephron*, 2020, 144(5):213-221.
- [9] STEWART D J, HARTLEY J C, JOHNSON M, et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020, 4(8):e28-e29.
- [10] SORKHI H, ESMAEILI DOOKI M, NIKPOUR M, et al. COVID-19 and renal involvement in children: A retrospective study[J]. *Caspian J Intern Med*, 2022, 13(Suppl 3):193-198.
- [11] CHENG Y C, 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.
- [12] XU X, NIE S, ZHANG A H, et al. Acute kidney injury among hospitalized children in China[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(12):1791-1800.
- [13] PERICO L, BENIGNI A, CASIRAGHI F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(1):46-64.
- [14] ALI H, DAOUD A, MOHAMED M M, et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1):393-397.
- [15] MARTIN S M, MENI B L, BEAUDOIN M L, et al. Course of renal involvement in the short term in children with coronavirus disease 2019[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2021, 119(6):414-420.
- [16] AĞBAŞ A, AKKOÇ G, KIZILIRMAK C, et al. Kidney involvement in pediatric COVID-19 cases: A single-center experience[J]. *Turk Arch Pediatr*, 2022, 57(5):558-562.
- [17] WANG X W, CHEN X F, TANG F, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(1):163-169.

(收稿日期:2023-04-04 修回日期:2023-09-12)