



• 学术动态 •

慢性疼痛与新冠病毒感染相关住院率和死亡率： 一项基于英国生物样本库的队列研究

摘要 慢性疼痛病人感染新冠病毒的风险尚不清楚。该研究拟探索自主报告的慢性疼痛是否与新冠病毒感染住院或死亡率存在相关。2006年至2010年间，英国生物样本库招募了502,624名37~73岁的参与者。基线暴露数据包括慢性疼痛(>3个月，7个特定身体部位中的至少1个部位)和慢性广泛性疼痛(>3个月，全身性)，与新冠病毒感染住院或死亡率有关。对慢性疼痛与新冠病毒感染住院之间的相关性进行单因素或多因素泊松回归分析，并对与新冠病毒感染死亡率的相关性进行Cox回归分析。多因素分析序贯校正了社会人口混杂因素、生活方式风险因素和慢性疾病因素。在获取到完整数据的441,403名参与者中，3180人(0.7%)因新冠病毒感染住院，1040人(0.2%)死于新冠病毒感染。即使控制了所有协变量(发病率比1.16; 95% CI 1.08-1.24; $P < 0.001$)，慢性疼痛仍与新冠病毒感染住院存在相关，慢性广泛性疼痛的结果类似(发病率比1.33; 95% CI 1.06-1.66; $P = 0.012$)。有显著证据表明，疼痛部位的数量与新冠病毒感染住院率呈剂量反应性相关(完全校正后整体 $P < 0.001$)。控制所有协变量后，慢性疼痛与新冠病毒感染死亡率之间没有相关性(HR 1.01, 95% CI 0.89-1.15; $P = 0.834$)，但与慢性广泛性疼痛存在弱相关性(HR 1.50, 95% CI 1.04-2.16; $P = 0.032$)。慢性疼痛与新冠病毒感染住院风险增加存在相关性，但与死亡率的关系尚不清楚。未来的研究需要进一步探索上述结论，以明确疼痛是否与长新冠病毒感染相关。

慢性疼痛严重影响人类健康，而慢性腰痛是全球残疾的主要原因。在英国，成人慢性疼痛的患病率在35.0%~51.3%之间。全球范围内，至少1/5的成人遭受慢性疼痛困扰。在新冠病毒感染大流行期间，慢性疼痛引起的疾病负担和对有效疼痛管理的需求可能会增加，急性期和长期的新冠病毒感染病人都会报告关节和肌肉疼痛。此外，已有的肌肉骨骼疼痛可能会因新冠病毒感染而加重。有研究者曾就新冠病毒感染对疼痛管理的影响发表过评论，包括使用远程医疗减少面对面接触并减少新冠病毒传播。尽管已明确新冠病毒感染可能会导致慢性疼痛，但目前尚不清楚慢性疼痛是否会导致更严重的新冠病毒感染或不良预后。

为降低新冠病毒感染的影响，并以公共卫生和临床干预为目标，许多医院和社区性研究都曾尝试确定新冠病毒感染结局的风险因素。在英国，一些社会人口统计学特征(如高龄、社会经济贫困、男性、黑种人和南亚族裔)与新冠病毒感染和死亡的风险增加存在相关。一些慢性疾病(long-term conditions, LTCs)，如心脏病、糖尿病和肥胖，与较高的新冠病毒感染病死率相关。此外，较多合并疾病(2种

或以上LTCs)以及虚弱也与新冠病毒感染的风险增加相关。

亚裔和黑种人以及经济条件差的人群慢性疼痛的发生率更高。尚不清楚慢性疼痛是否与新冠病毒感染或新冠病毒感染死亡率存在相关性。最近的一项研究发现，在镰状细胞病的儿童和成人中，既往因疼痛而经常需要紧急治疗的病人在新冠病毒感染期间的住院治疗率，与无相关病史的病人之间并无差异。然而，尚不清楚这种关系是否存在于普通人群中。该研究探索了英国生物样本库中参与者自我报告的慢性疼痛是否会导致更高的新冠病毒感染相关住院和死亡率。

1. 方法

(1) 受试者：英国生物样本库是一项前瞻性队列研究。2006年至2010年间，该项目在英格兰、苏格兰和威尔士招募了502,624名37~73岁的参与者。在基线状态时，通过触屏式问卷和护士随访的方式，采用标准化方案收集人口学、健康、环境和生活方式数据，并记录生物测量结果。研究获得了西北多中心研究伦理委员会的伦理批准(REC批准号：16/NW/0274)。所有参与者均书面同意数据收集、分析和记录链接。



(2) 定义: 英国生物样本库的基线数据前瞻性和回顾性地与医院住院数据相关联, 包括英格兰的医院情景统计 (hospital episode statistics, HES) 住院病人护理数据和苏格兰的苏格兰发病率记录 (SMR01) 数据。基线数据评估中心位于威尔士的潜在参与者将被排除, 因为威尔士医院的住院数据在大流行期间没有进行更新。

研究的主要结局是新冠病毒感染住院率, ICD 代码 U071 (检测到病毒)。次要结局是新冠病毒感染死亡率, ICD 代码为 U071 或 U072 (可能、疑似或临床流行病学诊断新冠病毒感染), 并记录为主要死亡原因。医院数据包括入院日期和新冠病毒感染确诊时间。对于确诊新冠病毒感染的病人, 可获取到 2019 年 8 月 15 日至 2021 年 3 月 26 日期间的入院数据。数据与英格兰和苏格兰的死亡登记数据相关联 (可获取到 2020 年 3 月 5 日至 2021 年 3 月 17 日)。所有新冠病毒感染死亡病例均纳入研究, 无论其发生在何处 (社区、住院期间或出院后)。

通过触摸屏问卷评估基线状态的自主报告慢性疼痛, 其定义是在以下一个或多个部位疼痛至少 3 个月: 头部、面部、颈部/肩部、背部、腹部、髋部和膝部。慢性疼痛分为“是”或“否”两种结局。慢性疼痛部位总数分为 0 (无慢性疼痛)、1、2~3 或 4~7。慢性广泛性疼痛定义为自主报告的全身疼痛, 且持续至少 3 个月。将慢性广泛性疼痛作为独立暴露因素进行分析, 并对慢性广泛性疼痛参与者和无慢性疼痛的参与者进行比较。参与者自主报告种族分为白种人、黑种人、南亚人、华人、混血或其他。当前年龄是指评估时的年龄加上评估日期与死亡或回访日期之间的年限。当前年龄作为连续变量进行数据分析。体重指数 (BMI) 是指体重 (kg)/身高 (m^2), 并分为低体重 ($18.5 kg/m^2$)、正常体重 ($18.5 \sim 24.9 kg/m^2$)、超重 ($25 \sim 29.9 kg/m^2$)、肥胖 ($30 \sim 34.9 kg/m^2$) 和病态肥胖 ($35 kg/m^2$)。应用汤森剥夺指数 (Townsend deprivation index) 对地区层面的社会经济剥夺情况进行评估 (包括失业率、汽车拥有率、住房拥有率和家庭拥挤度), 得分越高, 其社会经济匮乏程度越高; 该研究样本中, 得分被分为五档。吸烟状况、饮酒频率和体力活动情况均由受试者自主报告。吸烟状态分为从未吸烟、当前吸烟或曾吸烟。饮酒情况分为从不饮酒或特殊场合饮酒、每月 1~3 次、每周 1~4 次、每天或几乎每天。体力活动情况通过代谢当量指数 (metabolic equivalent task, MET) 进行评估, 分为无、低、中或高。

LTCs 数量定义为在既往英国生物样本库多重

发病研究中使用的 43 种自主报告疾病的数量。慢性疼痛作为一个二分类和连续变量, “疼痛状况”分组仅包括三叉神经痛、带状疱疹后疼痛和头痛。对于慢性广泛性疼痛, “疼痛状况”分组还纳入背痛、坐骨神经痛/椎间盘/神经疾病、足腱筋膜炎、腕管综合征和无其他症状的关节骨性疾病/脊柱关节炎/脊柱炎/关节炎。LTC 数量以 0、1、2 至 3 和 4 五个分类进行数据输入。

(3) 统计分析: 慢性疼痛与新冠病毒感染患病率 (住院) 之间的相关性采用单因素泊松回归分析。慢性疼痛和新冠病毒感染肺炎死亡率 (整体样本的死亡情况) 之间, 以及慢性疼痛和新冠病毒感染肺炎病例死亡率 (新冠病毒感染住院病人中的死亡人数) 之间的相关性采用 Cox 比例风险回归进行分析。模型也纳入时间-时间数据进行分析 (死亡或末次随访时间)。通过 Stata v.14 进行数据分析。

2. 结果

初筛后, 英国生物样本库中 502,503 名参与者中, 28,806 人因在新冠病毒感染首次入院前死亡而被排除。另有 19,438 人参加了威尔士评估中心的项目而被排除。剩余 441,403 名参与者获取了慢性疼痛和协变量的完整数据。其中, 3180 例 (0.7%) 确诊新冠病毒感染, 1040 例 (0.2%) 因新冠病毒感染死亡。1724 名 (54%) 因新冠病毒感染住院的病人和 539 名 (52%) 与新冠病毒感染相关死亡的病人有慢性疼痛病史。

在医院接受新冠病毒感染检测呈阳性的参与者中, 54% 的参与者在基线评估时存在至少有 1 个部位自主报告的慢性疼痛, 而没有接受阳性检测的参与者中只有 43%。慢性疼痛与 SARS-CoV-2 感染呈单因素相关 (IRR 1.57, 95% CI 1.46-1.68; $P < 0.001$); 校正潜在混杂因素后, 相关性有所降低 (校正后 IRR 1.25, 95% CI 1.17-1.35; $P < 0.001$), 尽管校正后 LTCs 相关性进一步下降, 但仍具有显著性 (完全校正后 IRR 1.16, 95% CI 1.08-1.24; $P < 0.01$)。

当慢性疼痛作为有序变量分析时, 疼痛部位数量与新冠病毒感染存在剂量反应性正相关: 与无疼痛相比, 1 个部位的 IRR 为 1.21, 95% CI 1.10-1.32; 2~3 个部位 IRR 1.74, 95% CI 1.59-1.91; 4~7 个部位 IRR 2.83, 95% CI 2.45-3.28; 整体 $P < 0.001$)。对潜在混杂因素和 LTCs 进行校正后其关联度有所减弱 (与无疼痛相比, 1 个位点 IRR 1.02, 95% CI 0.93-1.12; 2~3 个位点 IRR 1.23, 95% CI 1.12-1.35; 4~7 个位点 IRR 1.49, 95% CI 1.28-1.74; 整体 $P < 0.001$)。



慢性广泛性疼痛与新冠病毒感染呈单因素相关 (IRR 3.07, 95% CI 2.50-3.77; $P < 0.001$); 校正潜在混杂因素后, 相关性减弱 (校正后 IRR 1.68, 95% CI 1.36-2.08; $P < 0.001$), 校正 LTCs 后尽管相关性进一步下降, 但仍具有显著性 (完全校正后 IRR 1.33, 95% CI 1.06-1.66; $P = 0.012$)。

疼痛与新冠病毒感染死亡率之间存在单因素相关 (HR 1.40, 95% CI 1.24-1.59; $P < 0.001$), 但在校正混杂因素和 LTCs 后, 相关性消失 (校正后的 HR 1.01, 95% CI 0.89-1.15; $P = 0.834$)。当慢性疼痛作为有序变量分析时, 结果类似 (未校正前, 与无疼痛相比, 1 个部位 HR 1.15, 95% CI 0.99-1.34; 2~3 个部位 HR 1.45, 95% CI 1.23-1.70; 4~7 个部位 HR 2.40, 95% CI 1.84-3.13; 整体 $P < 0.001$)。校正混杂因素后, 相关性仍然存在, 整体 P 值具有显著性 (校正后, 与无疼痛相比, 1 个部位 HR 0.980, 95% CI 0.84-1.15; 2~3 个部位 HR 1.08, 95% CI 0.92-1.28; 4~7 个部位 HR 1.51, 95% CI 1.15-1.99; 整体 $P = 0.019$)。校正 LTC 后, 结果发生变化 (整体 $P = 0.200$)。慢性广泛性疼痛与新冠病毒感染相关死亡率呈单因素相关 (HR 3.14, 95% CI 2.24-4.41; $P < 0.001$)。然而, 校正混杂因素后, 相关性下降 (HR 1.84, 95% CI 1.29-2.62, $P = 0.001$), 校正 LTCs 后, 相关性进一步减弱 (HR 1.50, 95% CI 1.04-2.16; $P = 0.032$)。上述分析均符合比例风险模型假设。

慢性疼痛与新冠病毒感染病死率之间没有明确的关联。慢性疼痛状态和疼痛部位数量的危险比均接近 1。而慢性广泛性疼痛有可能增加病死率, 但 95% CI 非常宽 (完全校正后 HR 1.34, 95% CI 0.90-1.99; $P = 0.150$)。这提示该结果可能存在偶然性。

3. 讨论

该研究首次研究慢性疼痛与新冠病毒感染住院率和普通人群死亡率之间的相关性。单部位和广泛性的慢性疼痛与新冠病毒感染住院相关, 与潜在的混杂因素 (包括 LTC) 无关, 并且与疼痛部位的数量存在明显的剂量反应相关。疼痛与新冠病毒感染死亡率之间不存在明确相关性, 这表明疼痛增加了严重疾病的风险, 但并不一定增加后续并发症的风险。

当前数据表明, 人群水平的新冠病毒感染住院风险可能略有增加。数据提示与无慢性疼痛的病人相比, 其风险仅增加 8%。然而, 与无疼痛的病人相比, 存在 4~7 个部位疼痛的病人感染新冠病毒的可能性为 28%~74% 之间。慢性疼痛与新冠病毒

感染住院之间的关系目前尚不清楚。可能的解释之一是, 慢性疼痛是未发现危险因素或未确诊疾病的间接反映。疼痛与各种病理生理学改变有关, 包括情绪、认知、睡眠、心血管风险、生活质量和一般功能等, 引起某些慢性疼痛的炎症机制也可能导致个体更容易发生严重的新冠病毒感染而需要住院治疗。此外, 慢性疼痛引起机体功能衰退也可能导致更易出现新冠病毒感染并发症。

尽管如此, 与所有观察性研究一样存在未知或未测量混杂因素导致的残余混杂的可能性 (如不同的评估机构或住院机会)。英国生物样本库并不能完全代表普通人群 (应答率 5.5%), 但与更具针对性的人群中获取的数据相比, 其预估的效应值仍然具有更高的普遍性。与轻度 LTC 相比, 重度 LTC 病人发生新冠病毒感染不良后果的风险更高, 所以对 LTC 严重程度的校正或许会导致最终的估计模型得出不同结论。

由于慢性疼痛数据是在新冠病毒感染大流行之前收集的, 这有助于排除反向作用的可能性。在该研究中假设大多数在基线评估时报告慢性疼痛的参与者, 在随后的中长期内继续经历持续疼痛, 尽管其强度和干扰因素均可能存在波动。尽管事实上, 疼痛状态可能在干预期间发生了变化, 但这一般不会导致系统性误差。慢性疼痛持续时间的研究表明, 至少在中期, 慢性疼痛持续 5~7 年。个体报告的疼痛部位 (特别是慢性疼痛) 的数量在 14 年内保持稳定; 从英国生物样本库基线评估到新冠病毒感染大流行的间隔时间类似 (10~14 年)。因此, 随着时间的推移, 疼痛状态的任何变化都可能导致新发疼痛数据的丢失, 进而导致对实际相应的低估。

4. 结论

对英国生物样本库的数据分析表明, 特定部位或全身性慢性疼痛与新冠病毒感染住院之间存在相关性, 独立于已知的 LTC, 并且有明确证据表明与疼痛部位数量存在剂量反应性正相关。疼痛可能是某些未确诊的潜在身体或心理健康疾病的一个替代指标。未来需要更多研究来进行证实, 并探索潜在机制和明确已经存在的疼痛是否也是长新冠病毒感染的独立危险因素。

(Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, *et al.* Chronic pain and COVID-19 hospitalisation and mortality: a UK Biobank cohort study. *Pain*, 2023, 164(1):84-90. 北京大学第三医院疼痛医学中心, 赵自芳 译, 李水清 校)