

分类号: R692.9

密 级: 公开

单位代码: 10422

学 号: 201835544



山东大学
SHANDONG UNIVERSITY

硕士学位论文

Thesis for Master Degree
(专业学位)

论文题目: 四联免疫抑制方案治疗
肾移植患者 BK 病毒感染的临床观察

Clinical observation of quadruple immunosuppressive regimen
in the treatment of BK virus infection in renal transplant patients
in Renal Transplant Patients

作者姓名	伊海生
培养单位	临床医学院
专业学位名称	外科学
指导教师	田军 教授
合作导师	

2021 年 5 月 23 日

分类号: R692.9

单位代码: 10422

密 级: 公开

学 号: 201835544



山东大学
SHANDONG UNIVERSITY

硕士学位论文

Thesis for Master Degree

论文题目: 四联免疫抑制方案治疗

肾移植患者 BK 病毒感染的临床观察

Clinical observation of quadruple immunosuppressive regimens
in the treatment of BK virus infection in renal transplant patients

作者姓名	伊海生
培养单位	临床医学院
专业名称	外科学
指导教师	田军 教授
合作导师	

2021年5月23日

原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名：伊海生 日期：2021.05.23

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解山东大学有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权山东大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)

论文作者签名：伊海生 导师签名： 日期：2021.05.23

目 录

中文摘要	1
英文摘要	4
英文缩略词对照表	8
前言	9
一、材料与方法	13
1.1 研究材料	13
1.1.1 入选对象	13
1.1.2 纳入标准	13
1.1.3 排除标准	13
1.2 研究方法	13
1.2.1 研究内容	13
1.2.2 免疫抑制方案及其转换	13
1.2.3 BK 病毒的检测方法	14
1.2.4 定义	14
1.2.5 数据处理	14
二、结果	15
2.1 一般状况	15
2.1.1 性别与年龄	17
2.1.2 身体质量指数	19
2.1.3 HLA 配型错配位点数	19
2.1.4 原发疾病分布	19
2.2 肾移植术后 BK 病毒感染	20
2.2.1 肾移植术后 BK 病毒感染情况	20
2.2.2 肾移植术后 BK 病毒首次出现时间	20
2.2.3 肾移植术后转换免疫抑制方案后 BK 病毒感染的清除状况	20
2.3 随访期间两组患者的一般状况	20
2.3.1 来氟米特组与咪唑立宾组的免疫抑制方案	20
2.3.2 血尿酸及估算肾小球滤过率的变化情况	21

2.3.3 他克莫司血药浓度的变化情况	23
2.3.4 来氟米特组与咪唑立宾组的用药相关副反应	23
三、讨论	24
3.1 肾移植术后 BK 病毒感染	24
3.2 肾移植术后 BK 病毒感染的时间	25
3.3 来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的有效性	25
3.3.1 来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的体外实验有效性	25
3.3.2 来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的临床有效性	26
3.3.3 来氟米特临床副作用评价	26
3.4 咪唑立宾治疗肾移植术后 BK 病毒感染的有效性评价	27
3.4.1 咪唑立宾治疗肾移植术后 BK 病毒感染的体外实验有效性评价	27
3.4.2 咪唑立宾治疗肾移植术后 BK 病毒感染的临床有效性评价	27
3.4.3 咪唑立宾临床副作用评价	27
3.4 局限与不足	28
3.5 小结	28
参考文献	29
综述	34
参考文献	41
作者简介	45
致谢	46

CATALOGUE

Chinese abstract	1
English abstract	4
Sign demonstration	8
Preface	9
1. Materials and Methods	13
1.1 Materials	13
1.1.1 Objects	13
1.1.2 Inclusion criteria	13
1.1.3 Exclusion criteria	13
1.2 Methods	13
1.2.1 Research contents	13
1.2.2 Immunosuppressive protocol and transformation	13
1.2.3 Detection of BK virus	14
1.2.4 Definition	14
1.2.5 Data analysis	14
2. Results	15
2.1 General status	15
2.1.1 Gender & Age	17
2.1.2 Body mass index	19
2.1.3 The number of HLA mismatches	19
2.1.4 Distribution of primary diseases	19
2.2 BK virus infection after renal transplantation	20
2.2.1 General status of BK virus infection after renal transplantation	20
2.2.2 Time of first appearance of BK virus after renal transplantation	20
2.2.3 Clearance of BK virus infection after switching immunosuppressive regimens after renal transplantation	20
2.3 General status of the patients in both groups during follow-up	20
2.3.1 Immunosuppressive regimens in the group Leflunomide versus the group	

Mizoribine group	20
2.3.2 Serum uric acid and estimated glomerular filtration rate	21
2.3.3 The blood concentrations of tacrolimus	23
2.3.4The side effects related medication in the Leflunomide group versus the Mizoribine group	23
3.Disscussion	24
3.1 The BK virus infection after renal transplantation	24
3.2 Time of BK virus infection after renal transplantation	25
3.3 Efficacy of Leflunomide in the treatment of BK virus infection after renal transplantation	25
3.3.1 Efficacy of Leflunomide in the treatment of BK virus infection after renal transplantation in vitro	25
3.3.2 Clinical efficacy of Leflunomide in the treatment of BK virus infection after renal transplantation	26
3.3.3 Evaluation of clinical side effects of Leflunomide	26
3.4 Efficacy of Mizoribine in the treatment of BK virus infection after renal transplantation	27
3.4.1 Efficacy of Mizoribine in the treatment of BK virus infection after renal transplantation in vitro	27
3.4.2 Clinical efficacy of Mizoribine in the treatment of BK virus infection after renal transplantation	27
3.4.3 Evaluation of clinical side effects of Leflunomide	27
3.4 Limitations and inadequacies	28
3.5 Summary	28
References	29
Review	34
References	41
Resume	45
Acknowledgement	46

四联免疫抑制方案治疗 肾移植患者 BK 病毒感染的临床观察

专 业： 外科学（泌尿外科方向）

研究生： 伊海生

导 师： 田军 教授

中文摘要

目的

明确山东大学齐鲁医院器官移植中心肾移植术后病人 BK 病毒感染的现状；与先前应用的以来氟米特为基础的四联免疫抑制方案相比，评估以咪唑立宾为基础的四联免疫抑制方案在治疗肾移植患者 BK 病毒感染中的效果；为临床肾移植术后 BK 病毒感染的免疫抑制方案的合理选择提供一定的指导。

方法

本研究回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在山东大学齐鲁医院器官移植中心实施肾移植手术病人术后 BK 病毒感染的状况。我院肾移植中心自 2016 年起定期检测患者肾移植后血、尿 BK 病毒载量。本中心基本免疫抑制治疗方案包括泼尼松龙（Pred）、肠溶性霉酚酸钠（ES-MPS），以及他克莫司（Tac）或环孢素（CsA）。所有患者均在肾移植后口服他克莫司，剂量为 0.1~0.15mg/kg，每日两次，皮质类固醇 5~10mg/d，肠溶性霉酚酸钠 0.72g/d。一旦尿液或血液样本中出现 BK 病毒，我们即改变免疫抑制方案。一般而言，2016 年 12 月前的病人采取以来氟米特为基础的四联免疫抑制方案（他克莫司/环孢素+激素+霉酚酸钠+来氟米特），其中霉酚酸钠（MPS）的剂量由 0.72g/天减至 0.36g/天，来氟米特（LFN）的剂量为 200mg/bid。2017 年 1 月及以后采用以咪唑立宾为基础的四联免疫抑制方案（他克莫司/环孢素+激素+霉酚酸钠+咪唑立宾），其中霉酚酸钠（MPS）的剂量由 0.72g/天减至 0.36g/天，咪唑立宾（MZR）的剂量为 100mg/qd。病人按照以下方案进行返院随访，以便更好地进行肾移植术后药物浓度的调整与病人健康状况的监测：肾移植术后 3 个月内至少每周随访一次，3 至 6 个月每两周随访一次，6 个月至 1 年每月随访一次，1 年后每两个月随访一次。肾移植术

后，如果患者在任何时候感到不适，如发热、恶心、呕吐等，需要到医院检查身体状况。随访的内容包括：血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、血生化、尿酸、药物浓度（FK506、CsA、MZR）等。以上所有检验均由齐鲁医院临床实验室进行。通过查询病历及门诊问询补充核实，收集以上主要资料。分析转换免疫抑制方案后病毒尿和病毒血症的减少和清除情况。分别评估四联疗法治疗 BK 病毒感染的有效性。数据录入 EXCELL 表格，统计分析采用 SPSS 22.0 进行。

结果

2016 年 1 月至 2019 年 12 月在山东大学齐鲁医院器官移植中心共有 195 名患者接受了肾移植手术。在随访过程中，其中 1 名患者术后 8 个月死于真菌性肺炎，其尿液、血液标本中均检测出 BK 病毒。其中，男性 153 人（占比 78.5%），女性 42 人（占比 21.5%）；病人年龄最小 13 岁，最大年龄 63 岁。其中病人主要分布在 20-52 岁之间，占比达 75.1%。在所有筛查的 195 名肾移植患者中，有 127 名患者尿液、血液标本中未出现 BK 病毒，可排除 BK 病毒感染，占比 65.1%；有 68 名患者尿液中检测到 BK 病毒，尿液中 BK 病毒阳性率为 34.9%，其中有 29 人同时在血液标本中检测出 BK 病毒，血液中 BK 病毒阳性率为 14.9%。

本中心先后用来氟米特和咪唑立宾治疗 BK 病毒。一般来说，来氟米特的治疗方案在 2016 年至 2017 年期间使用，咪唑立宾的治疗方案在 2017 年至 2019 年使用。回顾性分析表明，咪唑立宾对肾移植受者 BK 病毒感染有更好的治疗效果。

最初筛选确定了 195 名患者，其中 27 名符合 BK 病毒尿和病毒血症的纳入标准，其中来氟米特组 8 名，咪唑立宾组 19 名。2 名 BK 病毒尿和病毒血症患者因数据不全被排除。纳入的 27 例患者中，三分之二为男性（18/27）。大多数患者维持由他克莫司、皮质类固醇和霉酚酸钠组成的标准免疫抑制方案。其中两名受试者在咪唑立宾组随访的最后三个月服用了停用他克莫司，改用环磷酰胺。

1 例患者服用来氟米特后出现轻度恶心，不影响服药，仍继续治疗。来氟米特的用药依从性可以从处方判断，表现良好。咪唑立宾从处方判断依从性良好，总体耐受性良好，在我们的研究中没有患者出现明显的不良反应。

来氟米特和咪唑立宾组治疗后 8 例和 19 例患者中，治愈 3 例（37.5%）和 15 例（78.9%），好转 3 例（37.5%）和 4 例（21.1%），无效 2 例（25.0%）和 0

例，总有效率分别为 75%和 100%，总治愈率分别为 37.5%和 78.9%。比较来氟米特组和咪唑立宾组 BK 病毒总清除率，发现两组病毒血症负荷均明显降低。按治疗用药的不同将患者分为两组后，发现咪唑立宾组血液中 BK 病毒的清除率明显高于来氟米特组（Wilcoxon 秩和检验， $W=76.5$ ， $P=0.023<0.05$ ）。我们还比较了转换方案后两组患者的估算肾小球滤过率（eGFR）、血尿酸和血液中他克莫司的药物浓度，没有发现显著统计学差异（ $P<0.05$ ）。两组转换药物治疗方案后尿中 BK 病毒含量差异无统计学意义（ $P<0.05$ ）。

结论

1. 本中心肾移植患者尿液中 BK 病毒阳性率为 34.9%，血液中 BK 病毒阳性率为 14.9%。
2. 四联免疫抑制方案（他克莫司/环孢素+激素+霉酚酸钠+咪唑立宾）在肾移植术后的应用中可以提供适宜的免疫抑制强度，本中心没有发生与用药相关的免疫排斥反应及移植肾功能丢失，病人耐受性良好。
3. 与来氟米特方案相比，咪唑立宾方案（他克莫司/环孢素+激素+霉酚酸钠+咪唑立宾）能够更好的控制肾移植术后 BK 病毒血症的发展，从而更好的控制 BK 病毒相关肾病（BKVN）。本研究推荐以咪唑立宾为基础的四联免疫抑制方案治疗肾移植术后 BK 病毒感染。

关键词：肾移植，咪唑立宾，BK 病毒相关性肾病，四联方案，肾功能

Clinical observation of quadruple immunosuppressive regimens in the treatment of BK virus infection in renal transplant patients

Department: Urology

Postgraduate: Haisheng Yi

Supervisor: Prof. Tian Jun

ABSTRACT

Objective

To clarify the status of BK virus infection in kidney-transplantation patients in Qilu Hospital of Shandong University, evaluate the effect of the quadruple immunosuppression therapy based on Mizoribine in the treatment of BK virus infection in renal transplantation patients compared with Leflunomide and provide some guidance for the reasonable selection of the antiviral treatment for BK virus infection after renal transplantation.

Methods

In this retrospective study we gathered clinical data from patients who operated renal transplantation in our center of renal transplantation in Qilu Hospital of Shandong University between January 2016 and December 2019. The load of BK virus in plasma and urine of patients was detected periodically after renal transplantation since 2016. Once the BK virus appeared in the sample of plasma or urine, we reduce the dose of EC-MPS (0.72g/day to 0.36 g/day) and add Leflunomide (20 mg/day) or Mizoribine (100 mg/day) in the original immunosuppressive therapy including prednisolone (Pred), enteric-coated mycophenolate sodium (ES-MPS) vast majority of cases tacrolimus (Tac), or alternatively, Cyclosporine A (CsA), respectively. The decrease and clearance of BK viremia and viruria were observed and analyzed from January 2016 to December 2019.

The patients were followed up with routine examination items weekly for the first 3 months after the renal transplantation, biweekly for the third to the sixth months,

monthly for the sixth month to the first year, and bimonthly after the first year. During this period, if patients feel uncomfortable at any time, patients need to check physical condition to the hospital. Our routine examination items include: blood routine examination, urine routine examination, liver function, kidney function, blood glucose, blood lipid, blood biochemistry, uric acid, drug concentration (FK506、CsA、Mizoribine etc). All the tests were processed by the Clinical laboratory in Qilu Hospital of Shandong University.

The results are expressed as the mean \pm standard deviation (SD) or percentages. Student's t-test, Fisher's exact test and the Chi square test were used for statistical analysis based on the distribution of our data. We used the nonparametric Wilcoxon rank sum test for group comparisons in the SPSS program (version 17.0; SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). The threshold of statistical significance was established at $p < 0.05$ for all tests.

Results

In our center, Leflunomide and Mizoribine were used to treat BKV successively. In general, the therapeutic regimen of Leflunomide was applied from 2016 to 2017, and the regimen of Mizoribine was applied after 2017. The comparison between the two groups retrospectively showed that Mizoribine had better effect on treatment for BK virus infection in renal transplant recipients.

The initial search identified 195 patients and 27 of whom met the inclusion criteria with BK viremia and viremia, including 8 in the Leflunomide group and 19 in the Mizoribine group. Two patients with BK viremia and viremia were excluded because of insufficient documentation of the BK load from serum in the medical record in the period after initiation of Mizoribine. 162 patients failed inclusion criteria, as they had no infection of BK virus (127) or only infection of BK virus in the urine (41). Of the 27 patients included, two third were men (18/27) and the basic demographic data of the two groups were not statistically different. Most patients were maintained on a standard immunosuppression regimen made up of tacrolimus, corticosteroids and mycophenolate mofetil. Two of the enrolled subjects were administered Cyclosporine

A at the last three months of the Mizoribine follow-up patients with viremia.

One patient experienced nausea after taking Leflunomide, but continued treatment despite the side effect. Medication compliance for Leflunomide can be judged from the prescription, which is performed well. Mizoribine was generally well tolerated and no patients in our study experienced apparent adverse effects.

After treatment, of the 8 and 19 cases in the Leflunomide and Mizoribine groups, 3 (37.5%) and 15 (78.9%) were cured, 3(37.5%) and 4 (21.1%) experienced improvement, and 2 (25.0%) and 0 were ineffective, with the total improvement rate being 75% and 100% and the total curative rate being 37.5% and 78.9%, respectively. When we compared the total clearance rate of BK virus between the Leflunomide group and Mizoribine group, we found that the load of viremia was significantly lower in the both groups. When we subdivided our total data of clearance rate of BK virus in serum into its two composite categories, we found that the clearance rate of BK virus in the Mizoribine group were significantly decreased compared with Leflunomide group (Wilcoxon Rank Sum test, $W = 76.5$, $P = 0.023$). We also compared estimated glomerular filtration Rate (eGFR), serum uric acid and the concentration of Tacrolimus in serum after the conversion of regime and found no significant differences. We also found no significant statistical difference for BK virus in urine between the two groups after the conversion of regime.

Conclusion

1. The positive rate of BK virus in urine and blood was 34.9% and 14.9% respectively in the kidney transplantation center.
2. The quadruple immunosuppressive regimen (Tacrolimus / Cyclosporine A + Prednisolone + Enteric-coated mycophenolate sodium + Mizoribine) can provide appropriate immunosuppressive intensity after renal transplantation. There is no drug-related rejection in our center of renal transplantation and the patients are well tolerated.
3. Compared with Leflunomide regimen, Mizoribine regimen (Tacrolimus / Cyclosporine A + Prednisolone + Enteric-coated mycophenolate sodium +

Mizoribine) can better control the development of BK viremia after renal transplantation, so as to control BK virus associated nephropathy (BKAVN). This study recommends a quadruple immunosuppressive regimen based on Mizoribine for the treatment of BK virus infection after renal transplantation.

Key words: Kidney transplantation, Mizoribine, BK virus associated nephropathy, Quadruple protocol, Renal function.

英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
ESRD	End stage renal disease	终末期肾病
GFR	Glomerular filtration rate	肾小球滤过率
eGFR	Estimated Glomerular filtration rate	估算肾小球滤过率
CKD	Chronic kidney diseases	慢性肾脏病
BKV	BK virus	BK 病毒
BKVN	BK virus nephropathy	BK 病毒肾病
BKVAN	BKV-associated nephropathy	BK 病毒相关性肾病
LFN	Leflunomide	来氟米特
MZR	Mizoribine	咪唑立宾
CsA	Cyclosporine A	环孢素 A
CNIs	Calcineurin inhibitors	钙调神经磷酸酶抑制剂
MMF	Mycophenolate mofetil	霉酚酸酯
EC-MPS	Enteric-coated mycophenolate sodium	肠溶性霉酚酸酯钠
Tac	Tacrolimus	他克莫司
MPA	Mycophenolic acid	霉酚酸
Pred	Prednisone	泼尼松龙
DCD	Donation after cardiac death	心脏死亡器官捐献
DBD	Donation after brain and cardiac death	脑死亡器官捐献
DBCD	Donation after brain and cardiac death	心脑死亡器官捐献

四联免疫抑制方案治疗 肾移植患者 BK 病毒感染的临床观察

专业： 外科学

研究生： 伊海生

导师： 田军 教授

前言

各种慢性损伤性肾脏疾病，如原发性肾小球肾炎、糖尿病肾脏病变、高血压肾病、多囊性肾疾病、梗阻性肾病、间质性肾病等^[1]，造成的肾脏功能进行性不可逆损害，最终导致体内的代谢废物无法排出的一类肾脏疾病的统称为终末期肾脏疾病（End stage renal disease, ESRD）^[2]。导致终末期肾脏疾病的原因，在欧美发达国家主要是糖尿病肾病与高血压肾病，在我国主要是原发性肾小球肾炎。成人肾小球滤过率（Glomerular filtration rate, GFR）低于 60 ml/min/1.73 m²，或 GFR 高于 60 ml/min/1.73 m²，但存在肾脏结构损伤的证据时，即可诊断为慢性肾脏病（Chronic kidney disease, CKD）^[3]。常见的肾损害的标志物包括血清肌酐、血尿酸、蛋白尿、尿沉渣异常、电解质、肾损伤分子-1（renal injury-1, Kim-1）或其他肾脏影像学异常、结构异常^[4]。世界范围内，ESRD 的发病率约为 10-13%，大多数患者无明显症状，仅在晚期出现肾功能不全，多可采取保守治疗。当 GFR 小于 15 ml/min，患者需要寻求肾脏替代治疗^[5]。临床上主要通过血液透析、腹膜透析及肾移植等手段治疗终末期肾脏病（ESRD），来部分或全部替代病变肾脏的功能，从而排出患者体内的代谢产物，有效地减轻患者的痛苦，减少与 EDRD 相关的并发症，进而改善患者的生活质量，延长患者的预期寿命^[6]。肾脏除生成尿液、维持体内水电解质酸碱平衡及排出代谢产物的功能外，还具有内分泌功能，能产生促红细胞生成素（Erythropoietin, EPO）及活化维生素 D 等生理活性物质^[7]。相较于血液透析、腹膜透析，肾移植能更好的替代病变肾脏的功能，是治愈终末期肾脏病的最理想的方法。

在实体器官移植中，肾移植具有技术相对简单，术后移植肾功能易于监测，便于活体亲属移植等特点。而且 ESRD 患者本身免疫功能处于抑制状态，利于移植肾长期存活。肾移植在所有实体器官移植中，临床应用的最多，效果也较好^[8]。

自 1954 年双胞胎之间首次成功进行器官移植以来^[9], 肾脏移植在过去 60 年中有了相当大的发展。最早期肾移植术后成功应用的预防细胞排斥反应的免疫抑制方案为大剂量皮质类固醇和免疫抑制的抗代谢药物, 如硫唑嘌呤 (Azathioprine)、6-巯基嘌呤 (6-Mercaptopurine) 或环磷酰胺 (Cyclophosphamide)。然而, 急、慢性排斥反应以及大剂量皮质类固醇治疗的并发症的问题很突出。上世纪 80 年代, 随着免疫抑制剂环孢素 (Cyclosporine A, CsA)、钙调神经磷酸酶抑制剂 (Calcineurin inhibitors, CNIs) 和他克莫司 (Tacrolimus) 的临床应用, 极大地提高了肾移植术后患者的存活率, 逐渐形成临床肾移植的标准免疫抑制治疗手段。随后一大批新型免疫抑制剂, 如咪唑立宾 (Mizoribine, MZR)、霉酚酸酯 (Mycophenolate mofetil, MMF, 1995)、西罗莫司 (Sirolimus, 1999)、雷帕霉素 (Rapamycin)、来氟米特 (Leflunomide) 等逐步应用于临床^[10]。如今, 大型移植中心肾移植 1 年存活率接近 100%。制约肾移植发展最大的问题是肾源的短缺。我国已于 2015 年全面禁止应用死刑犯作为器官移植的供体, 肾脏移植的主要来源为公民逝世后的无偿捐献的器官以及亲属间的活体捐献器官, 肾源短缺的问题依然亟待解决。

然后, 肾移植术后有着多种原因, 如慢性排斥反应、慢性移植物失功、肾脏纤维化、BK 病毒感染及 BK 病毒相关性肾病 (BK virus nephropathy, BKVN) 等, 威胁着移植肾的长期存活^[11]。BK 病毒 (BK polyomavirus, BKV) 首次报道于 1970 年^[12], 属于多瘤病毒属, 在人群中广泛存在。绝大部分人一生中都会感染 BK 病毒, 但在免疫功能正常的人体中无明显症状或仅引起轻微症状, 此后 BK 病毒便隐伏在人体内^[13]。当肾移植患者术后应用免疫抑制药物导致人体免疫功能低下时, 潜伏在人肾脏上皮细胞中的 BK 病毒就会被重新激活, 大量复制, 从而出现 BK 病毒尿症及 BK 病毒血症, 损害移植肾功能, 引起 BK 病毒相关性肾病 (BKV-associated nephropathy, BKAVN), 最终导致移植肾功能的丧失^[14]。

世界范围内, 肾移植术后 BK 病毒尿症的发生率在 39.2%-40%左右, BK 病毒血症的发病率在 15.5%-63.6%左右, BK 病毒相关性肾病 (BKVN) 的发生率在 5%-35%左右 (表 1), 肾移植术后 BK 病毒感染是导致移植肾功能丢失的重要原因, 值得引起临床医务人员的高度关注。目前针对肾移植术后 BK 病毒感染没有特异的抗病毒疗法。目前, 预防和治疗 BKVN 的最佳方法是定期筛查血液及尿

液中 BK 病毒载量并减少免疫抑制剂的剂量。也有相关文章报道了联合静脉注射免疫球蛋白，西多福韦，来氟米特或咪唑立宾等来治疗肾移植患者的 BK 病毒感染，但具体疗效并不一致^[15-18]。2016 版中华医学会器官移植学分会出版的中国肾移植受者免疫抑制治疗指南推荐：当肾移植术后患者出现 BK 病毒(BKV) 感染等情况时，推荐免疫抑制剂减量或停用 MPA 类药物或转换应用二线抗增殖类药物，如咪唑立宾(2B)^[19]。然而免疫抑制剂的减量，会影响机体的免疫状态，免疫抑制强度的减弱导致的移植肾排斥，最终加速移植肾功能的丢失。已有证据表明，他克莫司 (Tacrolimus, Tac) 和霉酚酸类药物 (mycophenolic acid, MPA) 的联合应用与肾移植患者 BK 病毒的活化与增殖密切相关^[20-21]。

在山东大学齐鲁医院肾移植中心免疫抑制方案为：泼尼松龙 (Prednisone, Pred)、肠溶性霉酚酸酯钠 (Enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS)，以及他克莫司 (Tacrolimus, Tac) 或环孢素 (Cyclosporine A, CsA)。当肾移植患者出现 BK 病毒感染后，在原先的免疫抑制方案的基础上，我们减少霉酚酸类药物 (MPA) 的剂量同时先后采用加用来氟米特或咪唑立宾的两种治疗方案，在长期治疗肾移植术后 BK 病毒感染的临床实践中，取得了良好的疗效。本文就 2016 年 1 月-2019 年 12 月在山东大学齐鲁医院进行肾移植及随访的病人进行了临床资料的收集整理。分析肾移植患者 BK 病毒感染的治疗情况以及并发症的情况，从而为临床肾移植术后患者 BK 病毒感染的防治提供一定的指导意义。

表 1.世界上肾移植术后 BK 病毒感染的发病率

Table I: Incidence of BK virus in renal transplant recipients in the world

Country	Year	Number of cases	BK viruria	BK viremia	BKVN	Reference
USA	2010	92	-	22%	7.0%	Transplantation Proceeding 2010,42,4083-7. ^[22]
USA	2012	240	39.2%	25.4%	-	Transplantation Proceeding 2012,93,291-6. ^[23]
USA	2013	600	-	15.5%	-	Transpl infect Dis 2013,15,202-207. ^[24]
South Korea	2013	88	-	63.6%	35%	Transplantation Proceedings, 45, 2013, 2975-2979. ^[25]
France	2013	240	40%	20%	7%	Transplantation 2013,95,1498-1505. ^[26]
Hong Kong	2020	139	-	20.9%	5.0%	Microbial Pathogenesis 142 (2020) 104036 ^[27]
Overview	2010-2020	88-600	39.2%-40%	15.5%-63.6%	5%-35%	-
Our center	2016-2019	195	34.9%	14.9%	0	-

一、材料与方法

1.1 研究材料:

1.1.1 入选对象

收集 2016 年 1 月到 2019 年 12 月在山东大学齐鲁医院进行肾移植及随访的病人的信息及临床资料, 经过筛选后收集到 195 人的临床资料。

1.1.2 纳入标准

肾移植术后病人尿液、血液标本中出现 BK 病毒; 患者在服用咪唑立宾/来氟米特开始治疗后 1, 3, 6, 9 和 12 个月内尿液、血液标本中有 BK 病毒载量记录。

1.1.3 排除标准

患者在开始采用咪唑立宾/来氟米特治疗后的一段时间内, 尿液、血液标本中没有 BK 病毒载量记录或数据不足; 病人发生了与抗病毒治疗无关的严重的并发症导致死亡。

1.2 研究方法

1.2.1 研究内容

经山东大学齐鲁医院医学伦理委员会批准后, 在山东大学齐鲁医院回顾性收集、分析 2016 年 1 月至 2019 年 12 月进行肾移植及随访的病人的信息及临床资料, 并于患者在门诊复查时核实、补充病史及临床资料, 收集的主要信息有以下内容:

1. 患者一般基本信息: 住院号、姓名、年龄、性别、血型、联系电话、身份证号、居住地址等;
2. 病例信息: 原发疾病的种类、伴随疾病(如高血压、糖尿病等)、肾移植前透析时间、肾移植时间、肾移植供者与受者错配位点数等;
3. BK 病毒感染信息: BK 病毒首次出现在尿液、血液标本中的时间, BK 病毒首次出现在尿液、血液标本中及 1、3、6、9、12 个月后相应的病毒载量等;
4. 肾移植术后监测指标: 肌酐、估算肾小球滤过率(eGFR)、他克莫司及咪唑立宾的血药浓度, 病人服药期间有无恶心、呕吐及其他不适等。

1.2.2 免疫抑制方案及其转换

山东大学齐鲁医院肾移植中心肾移植术后的通用免疫抑制方案为: 泼尼松龙

(Prednisone, Pred)、肠溶性霉酚酸酯钠 (Enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS), 以及他克莫司 (Tacrolimus, Tac) 或环孢素 (Cyclosporine A, CsA)。所有患者均在肾移植后口服他克莫司, 剂量为 0.1~0.15mg/kg, 每日两次, 根据血药浓度调整具体剂量; 皮质类固醇 5~10mg/d; 肠溶性霉酚酸酯钠 0.72g/d。一旦尿液样本中出现 BK 病毒, 我们将麦考酚酸酯钠 (EC-MPS) 的剂量由 0.72g/天减至 0.36g/天, 并在原免疫抑制方案中加入来氟米特 (LFN) 20mg/天或咪唑立宾 (MZR) 100mg/天。依据转换治疗方案后的免疫抑制方案的不同, 分为来氟米特组: 泼尼松龙 (Pred) + 肠溶性霉酚酸酯钠 (EC-MPS) + 他克莫司 (Tac) 或环孢素 (CsA) + 来氟米特 (LFN); 和咪唑立宾组: 泼尼松龙 (Pred) + 肠溶性霉酚酸酯钠 (EC-MPS) + 他克莫司 (Tac) 或环孢素 (CsA) + 咪唑立宾 (MZR)。

1.2.3 BK 病毒的检测方法

BK 病毒的检测由山东大学齐鲁医院临床实验室执行。尿液或血清 BK 病毒载量用 PCR-荧光探针法检测 (*BK 病毒核酸检测试剂盒, 北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司, 电话: 010-67817816, 国械准注: 20163402071*)。尿液或血清中 BK 病毒载量以 BKV 基因组 copies/mL 表达。该试剂盒的最低检出限为 2×10^3 copies/mL。

1.2.4 定义

BK 病毒尿阳性定义为连续两个或多个阳性尿液样本中 BKV-DNA > 0 拷贝/mL; BK 病毒血阳性定义为连续两个或多个阳性血液样本中 BKV-DNA > 0 拷贝/mL。BK 病毒尿症定义为尿液样本中 BKV-DNA > 10^7 拷贝/mL; BK 病毒血症定义为血液样本中 BKV-DNA > 10^4 拷贝/mL。免疫抑制方案改变后, 如果 BK 病毒在患者血浆中至少检测不到两次, 则定义为治愈, BK 病毒载量在血液中呈下降趋势定义为好转, 血液中 BK 病毒载量没有显著变化定义为无效。

1.2.5 数据处理

本研究使用统计软件 SPSS 17.0 (*version 17.0; SPSS, Inc, Chicago, IL, USA*) 进行统计分析。根据数据的分布情况, 数值变量结果表示为平均值 ± 标准差 (SD) 或百分比; 计量资料符合正态分布的比较采用 Student t 检验; 独立样本率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 使用非参数 Wilcoxon 秩和检验进行组间疗效的比较。所有试验的统计显著性阈值均为 $p < 0.05$ 。

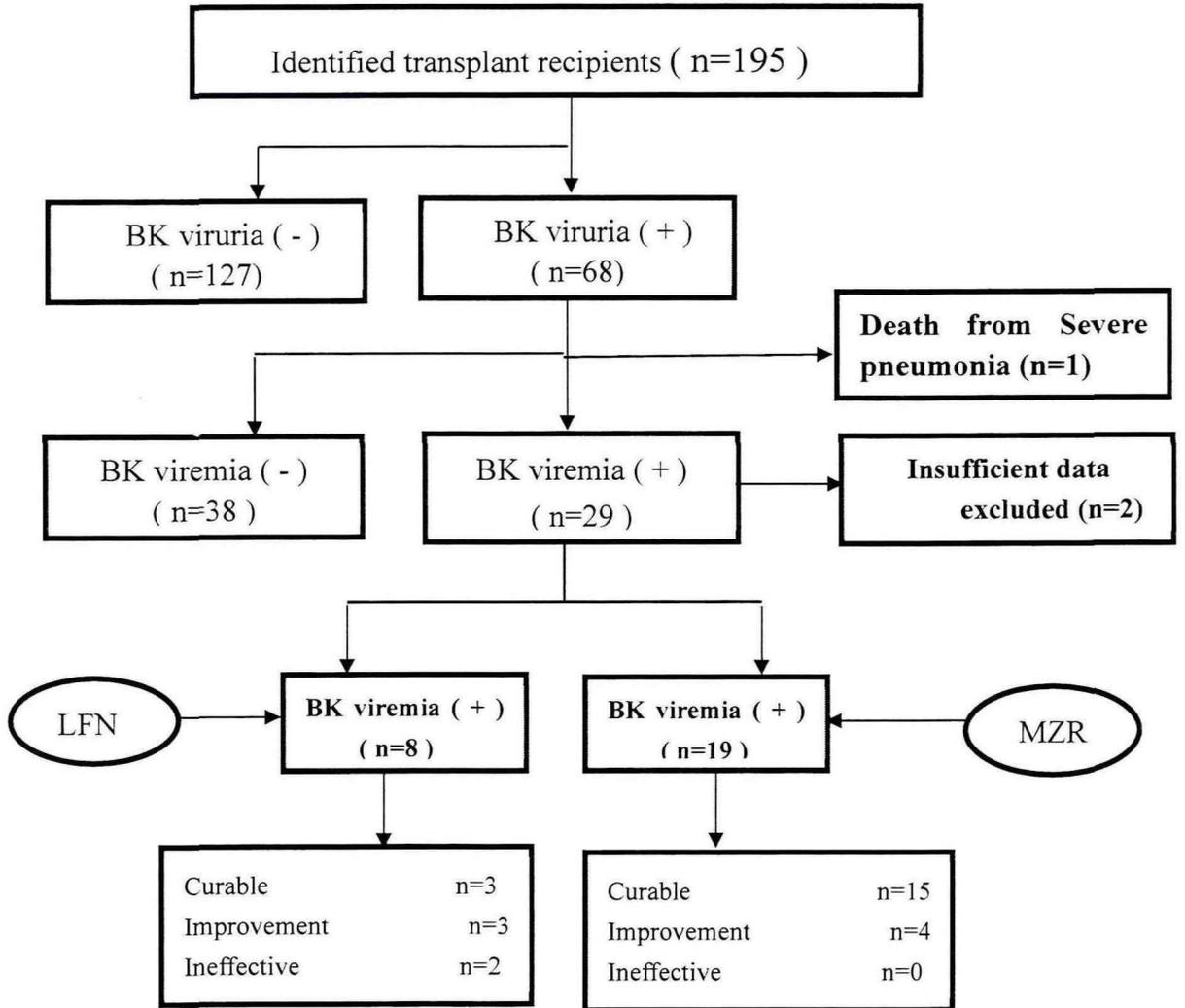
二 结果

2.1 一般状况

通过病历数据检索与患者筛查，2016年1月至2019年12月在山东大学齐鲁医院器官移植中心共有195名患者接受了肾移植手术。在随访过程中，其中1名患者术后8个月死于真菌性肺炎。其中，男性153人（占比78.5%），女性42人（占比21.5%）；病人年龄最小13岁，最大年龄63岁。其中病人主要分布在20-52岁之间，占比达75.1%。有68名患者（占比34.9%）尿液中检测出BK病毒，29名患者（占比17.6%）血液中检测出BK病毒。其中，咪唑立宾组入选19人，来氟米特组入选8人。

图 1. 数据筛选流程图

Figure I. Retrospective flow diagram of the study



2.1.1 性别与年龄分布

来氟米特组的 8 名患者中，有 6 名男性和 2 名女性；咪唑立宾组的 19 名患者中，有 12 名男性和 7 名女性。Fisher 确切概率法检验， $P=0.676>0.05$ ，两组患者性别构成比无显著差异。

在来氟米特组的 8 名患者中，病人最小年龄为 22 岁，最大年龄为 51 岁。1 名患者年龄在 20-29 岁，2 名患者年龄在 30-39 岁，4 名患者年龄在 40-49 岁，1 名患者年龄在 50-59 岁。40-49 岁患者数最多，占 50%。在咪唑立宾组的 19 名患者中，病人最小年龄为 19 岁，最大年龄为 59 岁，1 名患者年龄在 10-19 岁，2 名患者年龄在 20-29 岁，7 名患者年龄在 30-39 岁，1 名患者年龄在 40-49 岁，8 名患者年龄在 50-59 岁。其中，病人主要分布在 30-39 岁，50-59 岁两个年龄段，分别占比 36.8%，42.1%。（详见表 2、图 2）

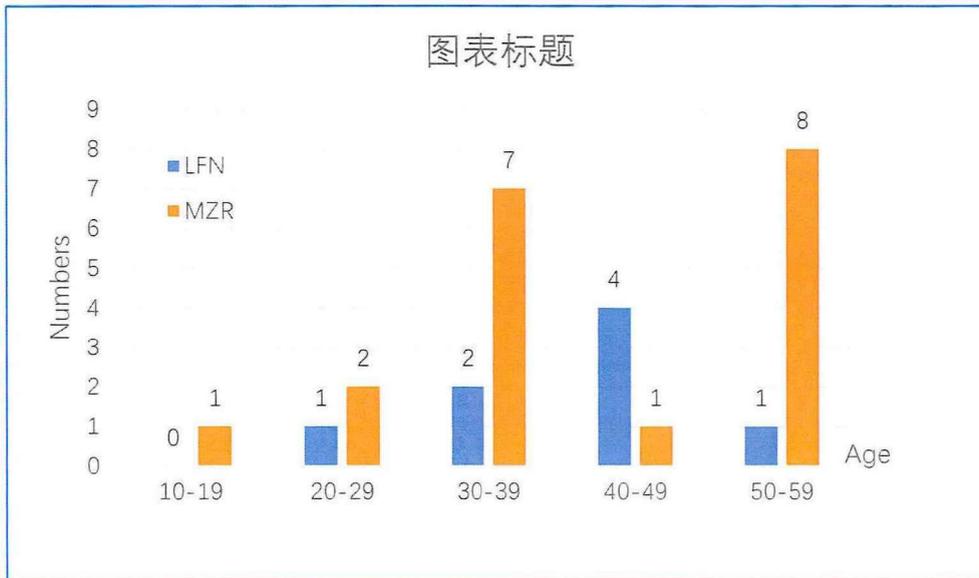
表 2. 来氟米特组与咪唑立宾组患者的年龄构成

Table II. Age composition of patients in the group LFN versus MZR

	LFN	MZR
10-19 years	0	1 (5.3%)
20-29 years	1 (12.5%)	2 (10.5%)
30-39 years	2 (25.0%)	7 (36.8%)
40-49 years	4 (50.0%)	1 (5.3%)
50-59 years	1 (12.5%)	8 (42.1%)

图 2. 来氟米特组与咪唑立宾组患者的年龄构成

Figure II. Age composition of patients in the group LFN versus MZR



2.1.2 身体质量指数

来氟米特组的 8 名患者中，身体质量指数（Body Mass Index, BMI）为 $23.2 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ ；咪唑立宾组的 19 名患者中，BMI 为 $25.2 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ 。t 检验， $P=0.136 > 0.05$ ，两组患者 BMI 无显著差异。

2.1.3 HLA 配型错配位点数

来氟米特组的 8 名患者中，HLA 配型错配位点数为 3.1 ± 1.1 ；咪唑立宾组的 19 名患者中，HLA 配型错配位点数为 2.8 ± 1.3 。t 检验， $P=0.534 > 0.05$ ，两组患者 HLA 配型错配位点数无显著差异。

2.1.4 原发疾病的分布

在入组的 27 位因终末期肾脏疾病（ESRD）行肾移植患者的原发疾病中，慢性肾小球肾炎患者有 14 名，占比 51.9%；其中来氟米特组 4 名，占比 50.0%；咪唑立宾组 14 名，占比 52.6%。其他导致 ESRD 需行肾移植患者的原发疾病还包括糖尿病肾病、高血压肾病、多囊肾疾病等。还有 6（22.2%）名患者的原发疾病未找到相关记录，原因不明。（详见表 3）

表 3. 来氟米特组与咪唑立宾组患者的原发疾病分布

Table III. Cause of end-stage renal disease in the group LFN versus MZR

	LFN	MZR	SUM
Chronic glomerulonephritis	4 (50.0%)	14 (52.6%)	14 (51.9%)
Diabetic nephropathy	1 (12.5%)	3 (15.8%)	4 (14.8%)
Hypertensive nephropathy	1 (12.5%)	1 (5.3%)	2 (7.4%)
Polycystic kidney disease	0	1 (5.3%)	1 (3.7%)
Uncertain	2 (25.0%)	4 (21.0%)	6 (22.2%)

2.2 肾移植术后 BK 病毒感染

2.2.1 肾移植术后 BK 病毒感染情况

在所有筛查的 195 名肾移植患者中,有 127 名患者尿液、血液标本中未出现 BK 病毒,可排除 BK 病毒感染;有 68 名患者尿液中检测到 BK 病毒,尿液中 BK 病毒阳性率为 34.9%,其中有 29 人同时在血液标本中检测出 BK 病毒,血液中 BK 病毒阳性率为 14.9%。该结果与全球其他移植中心的 BK 病毒感染情况基本一致。

(见表 1)

2.2.2 肾移植术后 BK 病毒首次出现时间

在所有筛查的 195 名肾移植患者中,有 29 名患者尿液、血液标本中均出现 BK 病毒,其中 2 名患者数据不足,予以排除。有 1 人术后 8 个月死于重症肺炎,予以排除。27 名尿液、血液样本中均出现 BK 病毒感染的患者中,BK 病毒在尿液中首次出现时间为肾移植术后 3.9 ± 1.7 个月,BK 病毒在血液中首次出现时间为肾移植术后 5.9 ± 3.4 个月,BK 病毒在尿液样本中首次出现的时间比血液样本中首次出现的时间提前 2.0 ± 2.4 个月。

2.2.3 肾移植术后转换免疫抑制方案后 BK 病毒感染的清除状况

肾移植术后患者出现 BK 病毒感染,转换治疗方案后,每月随访一次,随访一年。在来氟米特组的 8 例患者中,4 名患者血液中 BK 病毒转阴,连续复查 3 个月血液中 BK 病毒呈阴性,病毒血症治愈。有 2 名患者血液中 BK 病毒的载量呈下降趋势,但并未转阴,病毒血症好转。有 2 名患者血液中 BK 病毒载量无明显变化,治疗无效。在咪唑立宾组的 19 例患者中,有 15 名患者血液中 BK 病毒转阴,连续复查 3 个月血液中 BK 病毒呈阴性,病毒血症治愈。有 4 名患者血液中 BK 病毒的载量呈下降趋势,但并未转阴,病毒血症好转。采用 Wilcoxon 秩和检验结果显示: $W = 76.5, P = 0.023 < 0.05$, 两组患者的治疗结果有统计学差异,可以得出咪唑立宾组治疗 BK 病毒血症的效果优于来氟米特组。随访期间发现,两组患者的尿液标本中 BK 病毒的病毒载量无明显变化。

2.3 随访期间两组患者的一般状况

2.3.1 来氟米特组与咪唑立宾组的免疫抑制方案

来氟米特组转换治疗方案后,8 名患者均采用的是:泼尼松龙 (Pred) + 肠溶性霉酚酸酯钠 (EC-MPS) + 他克莫司 (Tac) + 来氟米特 (LFN) 方案。咪唑立宾

组转换治疗方案后，17名患者均采用的是：泼尼松龙（Pred）+肠溶性霉酚酸酯钠（EC-MPS）+他克莫司（Tac）+咪唑立宾（MZR）方案。有2名患者在随访期间的前9个月免疫抑制方案为：泼尼松龙（Pred）+肠溶性霉酚酸酯钠（EC-MPS）+他克莫司（Tac）+咪唑立宾（MZR），后3个月的免疫抑制方案为：泼尼松龙（Pred）+肠溶性霉酚酸酯钠（EC-MPS）+他克莫司（Tac）或环孢素（CsA）+咪唑立宾（MZR）。

2.3.2 血尿酸及估算肾小球滤过率的变化情况

转换治疗方案后，每个月监测患者血尿酸（Serum uric acid）及估算肾小球滤过率（Estimated Glomerular filtration rate, eGFR）。其中eGFR采用简化MDRD公式估算。随访一年后发现：患者转换治疗方案后，在随后的1年内与用药之前尿酸及估算肾小球滤过率无明显变化。

表 4. 转换治疗方案后来氟米特组与咪唑立宾组患者的血尿酸变化

Table IV. Changes of Serum Uric Acid in group LFN and MZR after switching treatment

Serum Uric Acid (umol/L)	LFN	MZR	Value of P
Initiation of regime	335.8(112.4)	317.1(118.8)	0.709
1 month	341.3(68.0)	350.1(65.7)	0.755
3 month	319.4(100.0)	318.5(57.4)	0.977
6 month	314.0(115.4)	309.0(98.8)	0.910
9 month	342.4(74.8)	316.3(75.8)	0.420
12 month	323.5(35.9)	350.3(57.2)	0.234

表 5. 转换治疗方案后来氟米特组与咪唑立宾组患者的估算肾小球滤过率变化

Table V. Changes of eGFR in Group LFN and MZR after switching treatment

eGFR(ml/min)	LFN	MZR	Value of P
Initiation of regime	70.5(22.7)	81.1(22.7)	0.277
1 month	75.0(24.3)	66.9(21.3)	0.395
3 month	74.6(29.9)	70.3(19.8)	0.662
6 month	78.3(29.5)	70.7(23.3)	0.476
9 month	71.2(28.4)	69.8(22.5)	0.889
12 month	71.2(24.0)	68.9(20.8)	0.802

2.3.3 他克莫司血药浓度的变化情况

肾移植患者术后常规监测他克莫司的血药浓度,以便使肾移植患者保持适当的免疫抑制强度。从随访期间的他克莫司的血药浓度数据来看:患者转换治疗方案后,在随后的1年内与用药之前相比他克莫司的血药浓度无明显变化。

表 6. 转换治疗方案后来氟米特组与咪唑立宾组患者的他克莫司血药浓度的变化

Table VI. Changes of Tacrolimus blood concentration in group LFN and MZR after switching treatment

Tacrolimus (ng/ml)	LFN	MZR	Value of P
Initiation of regime	7.1(1.5)	8.8(2.4)	0.068
1 month	8.8(2.5)	8.1(2.5)	0.548
3 month	7.1(0.8)	8.1(2.0)	0.161
6 month	7.1(0.9)	6.6(1.4)	0.389
9 month	7.2(1.1)	7.1(2.0)	0.904
12 month	7.8(1.7)	7.0(2.0)	0.311

2.3.4 来氟米特组与咪唑立宾组的用药相关副反应

来氟米特组 8 例患者中有 1 例患者出现轻微恶心,未影响继续服用药物治疗。咪唑立宾组化患者耐受性良好,19 例患者均未出现用药相关的副反应。

三 讨论

肾移植患者术后为防止发生急慢性排斥反应,常规应用免疫抑制药物抑制机体免疫功能,使机体免疫功能处于低下状态,减少移植肾免疫排斥的发生。人体机能的正常运转离不开正常菌群,通过营养竞争、代谢产物等因素人体与正常菌群相互依存、制约,形成良好的生理平衡。正常菌群大多数情况下是不致病的,当机体免疫功能处于低下状态时,原有的生理平衡被打破,许多机会性致病病原体重新激活、大量繁殖,导致机体感染,引起临床症状而致病,威胁移植肾的长期存活^[1]。再者,移植肾解剖结构明显不同于正常肾脏,肾移植术后输尿管支架的置入易致膀胱输尿管反流,均使肾移植术后感染很常见^[2]。2017年法国的一项研究^[3]分析了2008年至2013年期间593例年龄小于20岁的肾移植患者,其中260例患者中有660例感染相关住院。住院的主要原因是尿路感染(16.6/100人/年),其次是病毒感染(15.6/100人/年)。肾移植感染的危险因素包括:移植时年龄小,HLA错配率高,首次钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)治疗使用的是环孢素而不是他克莫司。危险因素因感染类型而异,女性性别、泌尿系统疾病、冷缺血时间和环孢素与UTI的风险增加相关,而只有移植时的年龄与病毒相关的住院呈负相关。所有感染的瞬时风险随着时间的推移而降低,但巨细胞病毒(CMV)感染在移植后6个月出现高峰。与感染有关的住院总费用为1600千欧元(933欧元/人*年)。肾移植术后感染所需的医疗费用俨然成为肾移植患者沉重的经济负担,而肾移植术后感染也增加了移植肾失功的风险。

3.1 肾移植术后BK病毒感染

BK病毒(BKV)属多瘤病毒属,多数情况下不致病,正常人群感染BKV后多以潜伏状态存在。当人体免疫功能低下时BKV重新激活,进行大量复制。在肾移植患者中,BK病毒的激活及大量复制会引起肾脏组织损伤,最终导致BKV相关性肾病(BKV associated nephropathy, BKVAN)。BKVAN在实体器官移植中很常见,在非实体器官移植中很罕见。有病例报道一58岁男性慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者双侧序贯肺移植术后9个月甲基强的松龙治疗急性排斥反应后肾功能恶化,尿液镜检、培养及肾脏超声正常,但尿液和血液中BK病毒呈PCR高水平阳性,随后肾活检证实BKVAN^[4]。表明BKVAN的发生发展与移植术后免疫抑制剂的应用有关。

3.2 肾移植术后 BK 病毒感染的时间

BK 病毒感染在肾移植术后 3-12 个月发生率最高^[5]。2017 年邓伟明等报道了 54 例受者在肾移植术后首次出现尿 BKV 阳性、BKV 尿症、BKV 血症的时间中位数分别是肾移植术后 3 (1~14) 月、6 (1~18) 月和 7 (3~12) 月^[6]。本研究中 27 名肾移植患者首次出现尿 BKV 阳性、血 BKV 阳性的时间分别为肾移植术后 3.9 ± 1.7 个月、 5.9 ± 3.4 个月。BK 病毒是一种机会性致病病原体，其在肾移植术后激活的时间与免疫抑制强度相关。在保持良好移植肾功能的情况下，尽可能降低机体免疫抑制的强度，有助于预防 BK 病的激活、感染^[7]。

3.3 来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的有效性

3.3.1 来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的体外实验有效性

来氟米特(LFN)是一种具有抗增殖活性的合成新型异恶唑衍生物，能直接抑制 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞增殖，与钙调神经磷酸酶抑制剂 (CNI) 具有协同作用。LFN 作为一种二氢叶酸脱氢酶抑制剂，1998 年被批准用于治疗类风湿关节炎^[32]。在随后的体外实验中，发现 LFN 具有抗病毒作用。来氟米特可以治疗巨细胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 感染，与其他抗病毒药物相比，来氟米特发挥抗病毒作用不是通过抑制病毒 DNA 的合成，而是干扰病毒颗粒的组装：在大鼠模型中，来氟米特可以降低大鼠体内的 CMV 病毒载量^[8]。在体外唾液腺细胞中，来氟米特能够抑制 BK 病毒 DNA 复制和基因表达，LFN 能显著抑制 HIV 相关唾液腺疾病 (HIV-associated salivary gland disease, HIV-SGD) 患者唾液腺细胞分离株释放 BK 病毒子代^[9]。来氟米特可能具有广谱的抗病毒活性，在内皮细胞或 Vero 细胞中接种 I 型疱疹病毒 (Herpes simplex virus type 1, HSV-1) 进行斑块试验，结果表明 HSV-1 产量呈剂量依赖性减少^[10]。体外接种试验中还证明来氟米特对于呼吸道合胞病毒 (Respiratory syncytial virus, RSV) 具有抗病毒活性，能够抑制其合胞体的形成，且呈剂量依赖性^[11]。陆续还发现来氟米特对艾滋病病毒 (HIV) 有抗病毒活性。来氟米特体外活性适中，然而其抗 BK 病毒选择性指数较低，很有必要开发更有效、毒性更小的抗 BK 病毒药物用于临床^[8]。然而有研究发现，与来氟米特对上诉病毒等抑制作用不同，来氟米特可以增强乙型肝炎病毒 (HBV) 的复制^[12]。最近一项体外实验研究表明，LFN 在体外可以直接上调乙肝病毒的复制和表达，而不是通过免疫抑制间接上调 HBV 的复制和表

达^[13]。来氟米特的应用，可能会增加移植患者乙型肝炎病毒感染的几率，需要引起临床医生的足够重视并加强监测。

3.3.2 来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的临床有效性

体外实验中，来氟米特具有广谱的抗病毒活性，在后续的临床应用中，许多临床医生将其应用于肾移植术后 BK 病毒感染的治疗。对于来氟米特，我们的研究结果与之前关于来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染系统评价一致^[14]，其结论是来氟米特在治疗肾移植术后 BK 病毒感染中的确切作用尚不清楚，但进一步的研究似乎是合理的。该系统评价包括 9 个回顾性研究和 3 个前瞻性研究，其中 5 个回顾性研究得出结论，来氟米特在治疗肾移植术后 BK 病毒感染中的作用尚不清楚，而其他 4 个回顾性研得出来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染是有效的。同样，前瞻性研究也得出了类似的结论，2 项前瞻性研究得出来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染是有效的，有 1 项研究得出结论：来氟米特在得出来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的疗效有限。在一篇最新的病例系列报道中^[15]，来氟米特治疗 4 例患者肾移植术后 BK 病毒感染的结果表明，在 BK 病毒相关肾病（BKVN）的活动期联合来氟米特和依维莫司对治疗 BKVN 有效。

在本研究来氟米特组的 8 例患者中，4 名患者血液中 BK 病毒转阴；有 2 名患者血液中 BK 病毒的载量呈下降趋势，但并未转阴；有 2 名患者血液中 BK 病毒载量无明显变化，治疗无效。总体来看，本中心来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的总有效率为 75%，治愈率为 50%，效果较差。在之前的研究中，大多数患者每天至少需要 60 毫克来氟米特来达到肾移植术后 BK 病毒感染的治疗水平并清除病毒^[16]。在我们的研究中，来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的效果较差的原因可能是来氟米特的给药剂量（20mg/天）不足。而大剂量使用来氟米特，其副作用如胃肠道反应，皮疹，疲乏无力，白细胞减低和肝功能损害等会增加^[17]。关于来氟米特治疗肾移植术后 BK 病毒感染的合适剂量及临床效果，需要进一步的大规模前瞻性随机对照研究来进一步证实。

3.3.3 来氟米特临床副作用评价

临床上来氟米特最主要应用于类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis, RA）的治疗。其常见的不良反应为食欲下降、恶心、呕吐、腹泻、肝脏毒性、血细胞异常、头晕、乏力、皮疹等^[18]。在治疗肾移植术后 BK 病毒感染的临床实践中，

有贫血、血小板减少等副作用被报道^[19]。在我们的研究中，有 1 例患者服用来氟米特后出现轻度恶心，不影响服药，仍继续治疗。其余患者未出现明显不良反应，人耐受性良好。

3.4 咪唑立宾治疗肾移植术后 BK 病毒感染的有效性评价

3.4.1 咪唑立宾治疗肾移植术后 BK 病毒感染的体外实验有效性评价

咪唑立宾是一种咪唑核苷类抗代谢药，最早于日本发现，被用作治疗白色念珠菌的抗生素。在随后的研究中，发现其具有免疫抑制与抗病毒活性，被用于肾移植术后免疫抑制的维持及抗病毒治疗。有研究发现，咪唑立宾对 IBRS-2 细胞中的口蹄疫病毒（Foot-and-mouth disease virus, FMDV）复制具有强大的抗病毒活性，咪唑立宾在体内对口蹄疫病毒也有抗病毒作用^[20]。有研究发现咪唑立宾对于山羊疱疹病毒（Caprine herpesvirus 1, CpHV-1）具有抗病毒活性^[21]。还发现咪唑立宾对于人疱疹病毒 II 型（Herpesvirus 2 in humans, HHV-2）有很强的抑制作用^[22]。咪唑立宾具有免疫抑制与抗病毒活性，在临床实践中，被应用移植术后病毒感染的治疗中，取得了良好的效果。

3.4.2 咪唑立宾治疗肾移植术后 BK 病毒感染的临床有效性评价

咪唑立宾是与霉酚酸酯（Mycophenolate mofetil, MMF）类似，一种安全、耐受性良好的免疫抑制剂，可以为肾移植患者提供合适的免疫抑制强度^[23]。在随后的临床应用中，发现咪唑立宾作为一种免疫抑制剂可以抑制 CMV 在体内的复制，控制移植受者的 CMV 感染^[24]。在本研究中，咪唑立宾组的 19 例患者中，有 15 名患者血液中 BK 病毒转阴，有 4 名患者血液中 BK 病毒的载量呈下降趋势，病毒血症好转，显示咪唑立宾在治疗肾移植术后 BK 病毒感染有满意的效果，可清除肾移植患者血液循环中的 BK 病毒。与我们的研究相类似，最近一项研究表明包括标准剂量他克莫司、标准剂量咪唑立宾和皮质类固醇在内的三联疗法与持续高水平 BK 病毒尿的肾移植受者 BK 病毒尿减少和 BK 病毒血症清除相关^[18]。

3.4.3 咪唑立宾临床副作用评价

咪唑立宾常见的不良反应包括：腹痛、食欲不振、血细胞异常、肝功能异常、高尿酸血症、皮疹的等^[25]。在本研究期间，所有病人耐受性良好，在整个治疗期间，几乎没有副作用或停药记录。

3.5 局限与不足

本研究有几个局限性。由于临床医生知道患者正在服用来氟米特或咪唑立宾，因此本研究存在潜在的确认偏倚^[54]。再者，虽然我们从一个大容量的移植中心取样，但由于 BK 病毒肾移植术后感染率相对较低，我们只有足够的数据来分析 27 例病人。需要多中心合作进行更大规模的前瞻性研究来证实这些发现。

3.6 小结

肾移植术后 BK 病毒感染的发生率很高。BK 病毒大量复制可引起肾脏组织损伤，最终导致 BKV 相关性肾病 (BKVN)，严重影响移植肾的长期存活。当肾移植术后患者出现 BK 病毒感染等情况时，目前常规的主流做法是免疫抑制剂减量或停用 MPA 类药物或转换应用二线抗增殖类药物，也有报道联合静脉注射免疫球蛋白，西多福韦，来氟米特或咪唑立宾等来治疗肾移植患者的 BK 病毒感染，取得了一定的疗效。本研究先后采用减量 MPA 类药物的同时联合来氟米特或咪唑立宾来治疗肾移植术后 BK 病毒感染，取得了很好的疗效。我们发现标准剂量他克莫司 (Tac)、低剂量霉酚酸酯肠溶钠 (EC-MPS)、低剂量来氟米特或咪唑立宾和皮质类固醇四联方案对肾移植术后患者的病毒感染有效。肾移植术后患者血清 BK 病毒清除率，咪唑立宾组优于来氟米特组。我们推荐标准剂量他克莫司 (Tac)、低剂量霉酚酸酯肠溶钠 (EC-MPS)、皮质类固醇、咪唑立宾 (MZR) 等四联方案作为肾移植术后 BK 病毒感染的治疗方案，以预防 BKAVN，保护移植肾功能。

参考文献

- [1]杜罕. 终末期肾脏疾病患者的病因分析[J].中国实用医药,2016,11(24): 52-53.
- [2]Agarwal Rajiv. Defining end-stage renal disease in clinical trials: a framework for adjudication[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2016, 31(6): 864-867.
- [3]Luyckx Valerie A., Cherney David Z. I., et al.Preventing CKD in Developed Countries [J]. Kidney international reports,2020,5(3): 263-277..
- [4]Zuk Anna, Bonventre Joseph V.Acute Kidney Injury[J].Annual Review of Medicine,2016,67(1): 293-307
- [5]Long Brit, Koyfman Alex, et al.Emergency medicine evaluation and management of the end stage renal disease patient[J].The American Journal of Emergency Medicine,2017,35(12): 1946-1955.
- [6]徐飒, 张奕琳, 等.终末期肾脏病患者社会参与的研究进展及对我国的启示 [J].中国全科医学,2015,18(20): 2381-2384.
- [7]Shih Hong-Mou, Wu Chih-Jen, et al.Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells[J].Journal of the Formosan Medical Association,2018,117(11): 955-963.
- [8]王汕珊, 高宝山等.老年肾移植的临床进展[J].中国老年学杂志,2019,39(2): 479-484.
- [9]Haberal Mehmet , Fatih Boyvat, et al. Surgical Complications After Kidney Transplantation.[J]. Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 2016, 14(6) : 587-595.
- [10]Jasiak Natalia M., Park Jeong M.Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation[J].Critical Care Nursing Quarterly,2016,39(3): 227-240.
- [11]邓伟明, 刘燕娜, 等.早期干预 BK 病毒复制有利于维持移植肾功能的稳定 [J].南方医科大学学报,2017,37(8): 1110-1115.
- [12]Hirsch Hans H., Randhawa Parmjeet S. BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J].Clinical Transplantation , 2019,33(9)

- [13]Jia Linpei, Fu Wenjing, et al. Identification of potential key protein interaction networks of BK virus nephropathy in patients receiving kidney transplantation[J]. Scientific Reports,2018,8(1)
- [14]Costa J. S., Ferreira E., et al. Polyomavirus Nephropathy: Ten-Year Experience[J]. Transplantation Proceedings,2017,49(4): 803-808.
- [15] Benotmane Ilies et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV - associated nephropathy in kidney transplant recipients—Results from a proof - of - concept study[J]. American Journal of Transplantation, 2020, 21(1) : 329-337.
- [16]Mühlbacher Thomas, Beck Robert, et al. Low - dose cidofovir and conversion to mTOR - based immunosuppression in polyomavirus - associated nephropathy[J]. Transplant Infectious Disease,2020,22(2)
- [17]Schneidewind Laila, Neumann Thomas, et al. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients – A systematic review[J]. Transplantation Reviews,2020,34(4): 100565.
- [18]Yuan X., Chen C., et al. Conversion From Mycophenolates to Mizoribine Is Associated With Lower BK Virus Load in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Study[J]. Transplantation Proceedings,2018,50(10): 3356-3360.
- [19]石炳毅, 范宇. 中国实体器官移植受者 BK 病毒感染临床诊疗指南(2016 版)[J]. 中华移植杂志(电子版),2017,11(02): 65-69.
- [20]Suwelack Barbara, Malyar Viola, et al. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen[J]. Transplantation Reviews,2012,26(3): 201-211.
- [21]Skulratanasak P., Mahamongkhonsawata J., et al. BK Virus Infection in Thai Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience[J]. Transplantation Proceedings,2018,50(4): 1077-1079.
- [22]Renoult E., Coutlée F., et al. Evaluation of a Preemptive Strategy for BK Polyomavirus-Associated Nephropathy Based on Prospective Monitoring of BK Viremia: A Kidney Transplantation Center Experience[J]. Transplantation Proceedings,2010,42(10): 4083-4087.

- [23]Sood Puneet, Senanayake Shamila, et al.Lower Prevalence of BK Virus Infection in African American Renal Transplant Recipients[J]. *Transplantation*,2012,93(3): 291-296.
- [24]Kayler L., Zendejas I., et al.Ureteral stent placement and BK viremia in kidney transplant recipients[J].*Transplant Infectious Disease*,2013,15(2): 202-207.
- [25]Kim H., Yang W. S., et al.Clinical Courses of Renal Transplant Recipients with High BK Viremia[J].*Transplantation Proceedings*,2013,45(8): 2975-2979.
- [26]Borni-Duval Claire, Caillard Sophie, et al.Risk Factors for BK Virus Infection in the Era of Therapeutic Drug Monitoring[J].*Transplantation Journal*,2013,95(12): 1498-1505.
- [27]Chan Brandon Dow, Wong Gabriella, et al.Longitudinal study of BK Polyomavirus outcomes, risk factors, and kinetics in renal transplantation patients[J].*Microbial Pathogenesis*,2020,142: 104036.
- [28]Dandamudi Raja, Smith Jodi, et al.Renal transplantation and predisposition to opportunistic infections[J].*Current Opinion in Pediatrics*,2019,31(2): 226-231.
- [29]Yahav Dafna, Green Hefziba, et al.Early double J stent removal in renal transplant patients to prevent urinary tract infection – systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*,2018,37(4): 773-778.
- [30]Hogan Julien, Pietrement Christine, et al.Infection-related hospitalizations after kidney transplantation in children: incidence, risk factors, and cost[J].*Pediatric Nephrology*,2017,32(12): 2331-2341.
- [31]Crowhurst Thomas, Nolan James, et al.BK virus-associated nephropathy in a lung transplant patient: case report and literature review[J].*BMC Infectious Diseases*,2020,20(1)
- [32] 刘纯,李代红.肾移植术后 BK 病毒感染的研究进展[J].*中华实验和临床病毒学杂志*,2020,34(03):333-336.
- [33]邓伟明, 刘燕娜, 等.早期干预 BK 病毒复制有利于维持移植肾功能的稳定 [J].*南方医科大学学报*,2017,37(8): 1110-1115.

- [34] George R. Ambalathingal et al. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017, 30(2) : 503-528.
- [35] Farasati Noush Afarin, Shapiro Ron, et al. Effect of Leflunomide and Cidofovir on Replication of BK Virus in an In Vitro Culture System[J]. *Transplantation*, 2005, 79(1): 116-118.
- [36] Jeffers-Francis Liesl K., Burger-Calderon Raquel, et al. Effect of Leflunomide, Cidofovir and Ciprofloxacin on replication of BKPyV in a salivary gland in vitro culture system[J]. *Antiviral Research*, 2015, 118: 46-55.
- [37] Knight Deborah A., Hejmanowski Ashley Quintin, et al. Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide [J]. *Transplantation*, 2001, 71(1): 170-174.
- [38] Dunn Melinda C. Cox, Knight Deborah A., et al. Inhibition of respiratory syncytial virus in vitro and in vivo by the immunosuppressive agent leflunomide [J]. *Antiviral Therapy*, 2011, 16(3): 309-317.
- [39] Hoppe-Seyler Karin, Sauer Peter, et al. The inhibitors of nucleotide biosynthesis leflunomide, FK778, and mycophenolic acid activate hepatitis B virus replication in vitro[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1): 9-16.
- [40] Ruan Jie, Sun Shuo, et al. Mitomycin, 5-fluorouracil, leflunomide, and mycophenolic acid directly promote hepatitis B virus replication and expression in vitro[J]. *Virology Journal*, 2020, 17(1)
- [41] Schneidewind Laila, Neumann Thomas, et al. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients – A systematic review[J]. *Transplantation Reviews*, 2020, 34(4): 100565.
- [42] Use of Leflunomide as an Antiviral Agent with Everolimus for BK Virus Nephropathy Patients After Kidney Transplantation: A Case Series[J]. *The American journal of case reports*, 2020, 21: e927367-e927367.
- [43] Nesselhauf Nicole, Strutt Jaclyn, et al. Evaluation of leflunomide for the treatment of BK viremia and biopsy proven BK nephropathy; a single center experience[J]. *Journal of Nephropathology*, 2016, 5(1): 34-37.

- [44] van Riel Peit L C M et al. Leflunomide: a manageable safety profile.[J]. The Journal of rheumatology. Supplement, 2004, 71 : 21-4.
- [45]Koller Greg, Cusnir Ina, et al.Reversible alopecia areata: a little known side effect of leflunomide[J].Clinical Rheumatology,2019,38(7): 2015-2016.
- [46] Stanislas Faguer et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK - associated nephropathy after kidney transplantation[J]. Transplant International, 2007, 20(11) : 962-969.
- [47]Li Shi-Fang, Gong Mei-Jiao, et al.In Vitro and in Vivo Antiviral Activity of Mizoribine Against Foot-And-Mouth Disease Virus[J].Molecules,2019,24(9): 1723.
- [48]Elia G., Camero M., et al.In vitro inhibition of caprine herpesvirus 1 by acyclovir and mizoribine[J].Research in Veterinary Science,2015,99: 208-211.
- [49]Camero Michele, Buonavoglia Domenico, et al.Enhancement of the antiviral activity against caprine herpesvirus type 1 of Acyclovir in association with Mizoribine[J].Research in Veterinary Science,2017,111: 120-123.
- [50]Zhang Xin, Fu Shangxi, et al.The argument for the use of mizoribine in renal transplantation: A meta-analysis and systemic review[J].Transplant Immunology,2013,28(2-3): 106-111.
- [51]Kuramoto Takashi, Daikoku Tohru, et al.Novel Anticytomegalovirus Activity of Immunosuppressant Mizoribine and Its Synergism with Ganciclovir[J].Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2010,333(3): 816-821.
- [52]Shiraishi Kazushige.Mizoribine is as Effective as Methotrexate for the Treatment of Polymyalgia Rheumatica: A Retrospective Case Series Analysis[J].Archives of Rheumatology,2018,33(3): 302-308.
- [53]Nakamura N., Mikami H., et al.Experiences of High-Dose Mizoribine as Antimetabolite Immunosuppressants for Kidney Transplantation[J].Transplantation Proceedings,2012,44(1): 150-153.
- [54]Elston Dirk M.Confirmation bias in medical decision-making[J].Journal of the American Academy of Dermatology,2020,82(3): 572.

综述：肾移植术后 BK 病毒感染的防治

摘要：肾移植是治愈终末期肾脏疾病最理想的方法。肾移植术后常规应用免疫抑制药物，机体免疫功能低下，使多种机会性病原体激活并产生感染。其中，肾移植术后 BK 病毒的再激活，在肾小管上皮中大量复制，破坏移植肾结构，导致 BK 病毒相关肾病的发生，最终导致移植肾功能丢失。

关键词：肾移植，BK 病毒，BK 病毒相关性肾病

自 1954 年双胞胎之间首次成功进行器官移植以来，肾脏移植在过去 70 年中有了相当大的发展^[1]。尤其是上世纪 90 年代，随着免疫抑制剂环孢素的临床应用，极大地提高了肾移植术后患者的存活率。如今，大型移植中心肾移植一年存活率接近 100%，但肾移植术后远期存活率的提高有限^[2]。肾移植术后 BK 病毒的再激活及感染，严重威胁移植肾功能的长期存活。本文就目前肾移植术后 BK 病毒感染的防治情况进行综述。

1. BK 病毒的生物学特征

BK 病毒 (BKV) 属于乳头状多瘤空泡病毒科 (Papovaviridae) 多瘤病毒属 (polyomavirus)，广泛存在于自然界并具有种属特异性，能够感染人类，猴子，老鼠，牛，兔子和鸟等多种生物^[3]。BK 病毒最初于 1971 年从一名肾移植并输尿管狭窄的患者的尿液中首次分离出，而 BK 病毒则以该患者名字的缩写“B.K.”命名^[4]。BKV 是一种无包膜的双链环状 DNA 病毒，由外壳和内部的遗传物质 DNA 组成^[5]。外壳为直径约 40.5-45nm 由三种结构病毒颗粒蛋白 (virus protein, VP) VP1、VP2 和 VP3 组成的二十面体。DNA 由约 5300 个碱基 (base pair) 对构成 (NCBI 参考序列: NC_001538.1)。BKV 的基因组按功能分为 3 个区域：

(1) 早期区域 (early region): 编码大 T 抗原 (large tumor antigen, Tag) 和小 T 抗原 (small tumor antigen, Sag)，调节控制病毒的转化、复制及表达等；(2) 晚期区域 (late region): 编码 3 种病毒衣壳蛋白 VP1、VP2、VP3 及一种调节蛋白 (agnoprotein)；(3) 非编码控制区 (the noncoding control region, NCCR): 不编码蛋白质，控制基因的表达和强弱^[6]。

2. BK 病毒的相关性肾病流行病学情况

BKV 主要经过呼吸道传播,侵入人体后在局部繁殖,然后主要潜伏在人肾小管上皮、尿路上皮中^[7]。BKV 属于常见的机会性感染病原体,人体免疫功能正常时,BKV 感染通常不引起症状;当人体免疫功能缺陷或处于免疫抑制状态时,BKV 大量复制,破坏人体正常组织、细胞,导致机体一系列病理生理改变及临床症状。在健康人群中 BK 病毒感染的很常见,世界范围内超过 90%的人在儿童期感染 BK 病毒,并可引起一些轻微的呼吸道症状^[8]。当人体处于营养不良、反复感染、获得性免疫缺陷综合征(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、应用免疫抑制药物、化疗及怀孕等状态时,潜伏在人体内的 BKV 可被激活并活化,大量增殖。肾移植术后,由于免疫抑制药物的应用,潜伏在人肾小管上皮、尿路上皮中的 BKV 被激活并活化,大量复制,病毒由尿液排出成为 BK 病毒尿症(Viruria),病毒入血可在血液中检测到 BKV,成为 BK 病毒血症(Virmia)^[9]。BKV 在肾脏中大量复制,导致肾小管间质肾炎、肾功能受损,血肌酐进行性升高,成为 BK 病毒相关性肾病(BK virus associated nephropathy, BKVN)^[10]。世界范围内,BKV 感染很常见。经文献回顾得出^[11-16],2010-2020 年间,BK 病毒尿症的发病率为 39.2%-40%,BK 病毒血症的发病率为 15.5%-63.6%,BKVN 的发病率为 5%-35%。

BK 病毒相关性肾病(BKVN)的危险因素可分为,供者因素包括:供者血清 BKV 阳性,供者缺乏人类白细胞抗原 HLA-C7(human leukocyte antigen-C7, HLA-C7);移植因素包括:HLA 不匹配、ABO 血型不合、排斥反应和缺血/再灌注损伤,术后置入输尿管支架;受者因素包括:年龄、BKV 血清阴性状态、糖尿病、免疫抑制过度和缺乏 HLA C7^[17-20]。这些危险因素相互作用,共同促进 BKVN 的发生与发展。在正常人群中及其他实体器官移植(solid organ transplant, SOT)虽然也存在 BKV 的感染,但很少发生 BKVN,这提示 BKVN 是一种移植肾相关疾病。对 BKVN 的发病机制,有一种“二次打击假说”^[21],即 BKVN 的发生需要由缺血/缺血再灌注损伤/药物/免疫损伤引起的宿主肾细胞损伤和由于免疫抑制导致肾小管上皮细胞中的 BKV 大量复制,这两者共同促进了 BKVN 的发生。

3. BK 病毒的相关性肾病的诊断标准

BK 病毒在肾小管上皮中大量复制,病变的细胞核内会出现 BK 病毒包涵体,这样的细胞被称为“诱饵细胞”(Decoy 细胞)^[22]。光学显微镜下计数 Decoy 细胞可以很好地提示 BKVAN,在肾移植受者中诊断 BKVAN 总体阳性预测值(positive-predictive value, PPV)约为 25%,而阴性预测值(negative-predictive value, NPV)为 100%^[23]。

移植肾活检病理检查是诊断 BK 病毒相关性肾病(BKVAN)的金标准^[24]。BKVAN 根据病理可分为三期^[25]:细胞病变期(A 期)、炎症期(B 期)和肾小管萎缩及间质纤维化期(C 期)。免疫组化 SV40 染色可识别细胞核内病毒包涵体,有助于 BKVN 的诊断^[26]。由于病变倾向于肾髓质且斑片状分布, BKVN 易与急性排斥反应相混淆,因此活检取病理时至少活检两个部位。急性细胞排斥反应(acute cellular rejection, ACR)与 BKVN 的鉴别很困难,因为两者有可能共存,均表现为 B 淋巴细胞和浆细胞浸润。

移植肾活检是 BKVN 的金标准,但其为有创检查,寻求 BKVN 的无创诊断方法一直备受人们关注。肾移植术后常规筛查检测尿液、血液中 BKV 的含量,有助于提示、诊断 BKVN^[27-28]。尿液中 VP1 信使 RNA 的含量可能代表 BKV 的复制活跃程度,可以联合 BK 病毒尿症及血症,来预测 BKVN 的发生与发展^[29]。炎症损伤会激活纤溶酶原,引起的纤维蛋白降解,纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator-inhibitor, PAI)被认为是 BKV 诱导的肾小管损伤的一种可能的非侵袭性标志物,可用来预测 BKVN^[30]。

4. BKVN 的预防

4.1 BKVN 的预防策略

针对 BKVN 的危险因素,术前常规对供受者进行 BK 病毒血清学检测, BK 病毒血清阴性的受者尽可能不采用 BK 病毒血清阳性供者的器官;移植供、受者尽可能做到 HLA 匹配、ABO 血型相合,预防排斥反应的发生,提高手术技术、减少及防治缺血/再灌注损伤;术后尽量不常规放置输尿管支架,即使放置,也该术后尽早取出。肾移植术后患者常规进行尿液及血液 BK 病毒筛查。

4.2 BKVN 筛查方法

肾移植术后筛查 BKVN 临床上应用最广的方式为用 PCR (Polymerase chain

reaction) 法定期检测尿液及血液标本中 BKV 的含量。肾移植术后 1 年为 BKV 激活再感染的高峰期, 建议至少每个月检测一次; 之后每 3 个月检测一次。相较于 BK 病毒尿症, BK 病毒血症有更高的阳性预测值 (PPV); 当血浆中 BKV 的含量为 $0\sim 10^4$ 时, 建议密切监测 BKV 含量变化, 至少每个月检测一次, 同时可减少免疫抑制剂的剂量; 当血浆中 BKV 的含量 $> 10^4$ 时, 建议行移植肾穿刺活检, 明确有无 BKVN 的发生^[31]。

5. BKVN 的治疗

5.1 降低免疫抑制剂剂量

中国实体器官移植受者 BK 病毒感染临床诊疗指南 (2016 版) 推荐^[31]: 对于诊断明确的 BKVN, 应该减少免疫抑制剂的剂量: 降低免疫抑制剂的血药谷浓度或者将他克莫司转换为低剂量环孢素, 或将钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 转换为低剂量西罗莫司, 或将吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 转换为来氟米特或低剂量西罗莫司。

5.2 抗病毒治疗

当充分降低免疫抑制剂剂量, BK 病毒血症水平仍继续升高, 可以考虑加用抗病毒药物。目前已有多种疗法用来治疗 BK 病毒感染, 但目前缺乏大型、前瞻、随机对照临床研究以证实其疗效及安全性。

5.2.1 来氟米特

来氟米特 (LFN) 是一种二氢叶酸脱氢酶抑制剂, 1998 年被批准用于治疗类风湿关节炎^[32]。它是一种合成的新型异恶唑衍生物, 可抑制 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞功能, 与钙调神经磷酸酶抑制剂 (CNI) 协同作用具有抗增殖活性。对巨细胞病毒 (CMV)、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 和疱疹病毒等具有抗病毒特性^[33]。来氟米特具有免疫抑制和抗病毒作用, 可用于肾移植术后 BK 病毒感染的治疗。2020 年 Laila Schneidewind 等人系统评价了来氟米特治疗 BKVN 的疗效^[34], 结果总计包括 9 个回顾性病例系列和 3 个前瞻性观察性研究, 其中 5 个回顾性研究得出结论, 来氟米特在 BKVAN 治疗中的作用尚不清楚, 而其他 4 个回顾性病例研究表明来氟米特对 BKVN 有积极的治疗作用。同样, 2 项前瞻性研究也得出来氟米特的对 BKVN 有积极的治疗作用, 而有 1 项前瞻性研究得出表明来氟米特在 BKVAN 治疗中的疗效有限。在之前的研究中, 大多数患者需要至少服用 60

mg/天来氟米特以达到治疗 BKVN 水平并清除病毒。然而大剂量应用来氟米特发生药物相关不良反应会明显增多,如皮肤瘙痒、皮炎、脱发、转氨酶升高及厌食、恶心、腹痛、腹胀等,这也限制了来氟米特治疗 BKVN 在临床中的进一步应用。

5.2.2 西多福韦

西多福韦 (Cidofovir) 是一种抑制病毒 DNA 聚合酶的非环状核苷酸类似物,对人巨细胞病毒 (CMV) 具有很强的抑制作用,对其他疱疹病毒如 I 型和 II 型单纯疱疹病毒 (HSV-I、HSV-II)、水痘-带状疱疹病毒 (VZV)、E-B 病毒、疱疹 6 型病毒 (HHV-6)、腺病毒及人乳头瘤状病(HPV)亦有很强的抑制作用^[35]。西多福韦在细胞内酶磷酸化为其活性形式,由于其代谢物在细胞内的半衰期较长,西多福韦可在诱导期间每周给药,在维持治疗期间每隔一周给药一次。2016 版中国实体器官移植受者 BK 病毒感染临床诊疗指南推荐:西多福韦治疗 BK 病毒相关性肾病的静脉给药推荐剂量为 0.25 ~1.00 mg/kg,1 ~ 3 周的间隔期。西多福韦的主要副作用为肾毒性,导致患者血肌酐浓度、尿蛋白浓度增高,由于肾移植术后应慎用肾毒性药物,限制了其在临床中的应用。2014 年 S.A. Kuten 等人的一项回顾性研究表明^[36],75 名肾移植术后 BK 病毒感染患者应用西多福韦后,有 53 名患者 (71%) 在中位数为 4.2 个月 (四分位间距为 2.1-9.3 个月) 时清除了 BK 病毒感染。但缺乏大规模随机对照试验来确定西多福韦在 BK 病毒感染中的确切作用。

5.2.3 静脉输注免疫球蛋白

静脉注射免疫球蛋白 (Intravenous immunoglobulin, IVIG) 是从数千名健康献血者中提取获得的正常 IgG 的混合制剂^[37],有免疫替代和免疫调节的双重作用,能提高人体免疫力,可用于治疗先天性丙种球蛋白缺乏症,也可用于治疗重症细菌、病毒感染^[38]。IVIG 含有众多非特异性抗体,可以在细胞外中和 BKVAN 患者血浆中大量存在的 BK 病毒,可迅速降低血液循环中的病毒载量,改善 BKVAN 预后。2015 年 D. Vu 等研究表明,IVIG 治疗 BKVN 是安全有效的^[39]。对于降低免疫抑制剂剂量和联合来氟米特治疗无效的 BKVN 患者,IVIG 可以防止移植肾功能的丢失。中国实体器官移植受者 BK 病毒感染临床诊疗指南 (2016 版) 推荐应用剂量为 0.2 ~2.0 g/kg。

5.2.4 氟喹诺酮类抗生素

氟喹诺酮类抗生素 (Fluoroquinolones) 是 20 世纪 60 年代发现的抗疟药物氯喹的衍生物, 属化学合成类抗生素, 作用靶点为细菌脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA), 抑制 DNA 回旋酶, 阻碍 DNA 复制、转录及重组, 从而发挥抗菌作用^[40]。临床主要应用于治疗泌尿道、消化道感染。1988 年 Portolani 等人在 Vero 细胞培养中发现萘啶酸 (Nalidixic acid) 和恶喹酸 (Oxolinic acid) 可抑制 BKV 的复制^[41]。随后陆续有人将氟喹诺酮类抗生素应用到临床治疗 BKVN, 但结果却并不一致, 缺乏随机对照研究表明氟喹诺酮类药物对 BKV 感染有效。

5.2.5 咪唑立宾

咪唑立宾 (Mizoribine, MZB) 于 1971 年首次从日本东京一个岛上 (Hachijo Island, Tokyo, Japan) 土壤中采集的子囊菌 (Eupicillium brefeldianum) 中提取的出来, 最早被用作治疗白色念珠菌的抗生素^[42]。咪唑立宾是一种咪唑核苷类抗代谢药, 它可以通过选择性抑制淋巴细胞增殖来抑制肿瘤细胞免疫, 在 1984 年被日本政府批准作为肾移植的免疫抑制剂^[43]。据报道, 咪唑立宾可降低肾移植患者巨细胞病毒感染率^[44]。咪唑立宾是一种安全、耐受性好、有效的免疫抑制剂, 可为肾移植术后提供良好的免疫抑制强度。近年来有学者将咪唑立宾应用到肾移植术后 BK 病的感染的防治中, 取得了很好的疗效。2018 年 X. Yuan 等一个单中心回顾性研究表明, 在常规免疫抑制方案中, 将霉酚酸酯 (MMF) 转换为咪唑立宾 (MZR), 可以使 BK 病毒尿症、血症转阴^[45]。

6. BKVN 的随访

由于肾移植患者需要终身服用免疫抑制药物, BKVAN 经过治疗后治愈, 其后仍需密切监测以防 BKVN 的复发。定期监测肾移植术后患者用药的血药浓度、血肌酐及估算肾小球滤过率等, 确保患者拥有适宜的免疫抑制强度及良好的移植肾功能; 定期检测血、尿 BK 病的的载量, 预防 BKVN 的复发。

7. 展望

肾移植为终末期肾脏疾病患者提供了良好的治愈方法, 但肾源短缺限制了肾移植技术临床的广泛应用, 解决器官短缺问题, 是 21 世纪一个重大的医学课题。肾移植术后需要终生服用免疫抑制剂, 造成机体继发性免疫功能缺陷, 导致许多

机会致病病原体在体内大量繁殖，导致出现器官功能障碍。BK 病毒的再激活、感染主要发生在肾移植术后 1 年内，如不进行干预，BK 病毒大量复制，破坏移植肾细胞、组织及功能，进一步发展成为 BK 病毒相关性肾病（BKVAN），严重威胁移植肾的长期存活。目前预防、治疗 BKVAN 的主要方法是减少免疫抑制剂的剂量。但减少免疫抑制剂剂量，会导致机体免疫抑制强度的减弱。不充分的免疫抑制可导致移植肾排斥反应的发生，也会导致移植肾功能的丢失。

理想的治疗 BKVAN 的方法是：既能保持机体合适的免疫抑制强度，也能清除 BK 病毒的感染。目前临床上可见加用抗病毒药物的治疗方式，如来氟米特、西多福韦、咪唑立宾、静脉输注免疫球蛋白及氟喹诺酮类抗生素等。然而各移植中心此类疗法的安全性及有效性并不一致，需要大规模、多中心、随机对照的临床试验来指导临床的进一步应用。

治疗器官移植术后机会性感染还有一种思路，诱导机体产生良好的免疫耐受，即机体既能将移植的器官识别为“自我”，不发生免疫排斥；又能保持适当的免疫强度，将机会性病原体识别为“非我”而拥有正常的免疫机能。器官移植是现代医学领域最具有里程碑意义的伟大成就之一，有“医学皇冠上最耀眼的明珠”之称^[46]，经过一代又一代器官移植人的不懈努力，其在二十一世纪必然会焕发出别样的光彩。

参考文献

- [1] Haberal Mehmet et al. Surgical Complications After Kidney Transplantation.[J]. Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 2016, 14(6) : 587-595.
- [2] Lamb K E and Lodhi S and Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal.[J]. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2011, 11(3) : 450-62.
- [3]Pinto Michelle, Dobson Simon.BK and JC virus: A review[J].Journal of Infection,2014,68: S2-S8.
- [4]Sawinski D., Goral S.BK virus infection: an update on diagnosis and treatment[J].Nephrology Dialysis Transplantation,2015,30(2): 209-217.
- [5] [刘纯,李代红.肾移植术后 BK 病毒感染的研究进展[J].中华实验和临床病毒学杂志,2020,34(03):333-336.
- [6]刘航,史屹,等.BK 病毒与肾移植[J].中国医学科学院学报,2009,31(03): 269-275.
- [7] George R. Ambalathingal et al. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2017, 30(2) : 503-528.
- [8]Pakfetrat M., Yaghobi R., et al.Frequency of Polyomavirus BK Infection in Kidney Transplant Patients Suspected to Nephropathy[J].International journal of organ transplantation medicine,2015,6(2): 77-84.
- [9]Skulratanasak P., Mahamongkhonsawata J., et al.BK Virus Infection in Thai Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience[J].Transplantation Proceedings,2018,50(4): 1077-1079.
- [10]Chen Xu-Tao, Yang Shi-Cong, et al.Prognosis of BK polyomavirus nephropathy[J].Chinese Medical Journal,2019,132(4): 388-394.
- [11]Renoult E., Coullée F., et al.Evaluation of a Preemptive Strategy for BK Polyomavirus-Associated Nephropathy Based on Prospective Monitoring of BK Viremia: A Kidney Transplantation Center Experience[J].Transplantation

- Proceedings,2010,42(10): 4083-4087.
- [12]Sood Puneet, Senanayake Shamila, et al.Lower Prevalence of BK Virus Infection in African American Renal Transplant Recipients[J]. Transplantation, 2012, 93(3): 291-296.
- [13]Borni-Duval Claire, Caillard Sophie, et al.Risk Factors for BK Virus Infection in the Era of Therapeutic Drug Monitoring[J].Transplantation Journal,2013,95(12): 1498-1505.
- [14]Kim H., Yang W. S., et al.Clinical Courses of Renal Transplant Recipients with High BK Viremia[J].Transplantation Proceedings,2013,45(8): 2975-2979.
- [15]Kayler L., Zendejas I., et al.Ureteral stent placement and BK viremia in kidney transplant recipients[J].Transplant Infectious Disease,2013,15(2): 202-207.
- [16]Chan Brandon Dow, Wong Gabriella, et al.Longitudinal study of BK Polyomavirus outcomes, risk factors, and kinetics in renal transplantation patients[J].Microbial Pathogenesis,2020,142: 104036.
- [17]Patel Het, Rodig Nancy, et al.Incidence and risk factors of kidney allograft loss due to BK nephropathy in the pediatric population: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database[J].Pediatric Transplantation,2020,
- [18]Pai D., Mann D. M., et al.Risk Factors for the Development of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients[J].Transplantation Proceedings, 2015,47(8): 2465-2469.
- [19]Costa J. S., Ferreira E., et al.Polyomavirus Nephropathy: Ten-Year Experience[J]. Transplantation Proceedings,2017,49(4): 803-808.
- [20]张涛, 周鑫, 等.肾移植受者术后 BK 病毒激活危险因素的荟萃分析[J].中华移植杂志(电子版),2020,14(03): 188-192.
- [21]范宇, 石炳毅, 等.肾移植术后 BK 病毒感染研究进展[J].医学综述,2014,20(24): 4424-4428.
- [22]Kroth L. V., Henkin C. S., et al.Prevalence of Urinary Decoy Cells and Associated Risk Factors in a Brazilian Kidney, Pancreas, and Kidney–Pancreas Transplant Population[J].Transplantation Proceedings,2012,44(8): 2394-2396.
- [23] Jamboti Jagadish S. BK virus nephropathy in renal transplant recipients.[J].

Nephrology (Carlton, Vic.), 2016, 21(8) : 647-54.

- [24]郑冰冰, 祝清国.BK 病毒感染与肾移植研究[J].医学信息,2020,33(05): 49-52.
- [25] Hans H Hirsch, Jürg Steiger, et al, Polyomavirus BK, Lancet Infect Dis 2003; 3: 611–23
- [26]Morace R., Kumar T., et al.Feasibility of BK Virus Real-Time PCR Testing in Renal Graft Biopsies With Negative SV40 Staining[J].Transplantation Proceedings, 2017, 49(6): 1294-1300.
- [27]Nankivell B. J., Renthawa J., et al.BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology[J].American Journal of Transplantation,2017,17(8): 2065-2077.
- [28]王怡翀, 陈耀铭, 等.血、尿 BK 病毒 DNA 检测对 BK 病毒相关性肾病的诊断价值[J].热带医学杂志,2020,20(12): 1553-1555+1572.
- [29]Astegiano S., Bergallo M., et al.Combined Measurement of Serum DNA and Urine VP1 Messenger RNA in Monitoring BK Virus Replication in Kidney Graft Recipients[J].Transplantation Proceedings,2011,43(4): 1052-1054.
- [30]Dadhania Darshana, Snopkowski Catherine, et al.Noninvasive Prognostication of Polyomavirus BK Virus–Associated Nephropathy[J].Transplantation,2013,96(2): 131-138.
- [31]石炳毅, 范宇.中国实体器官移植受者 BK 病毒感染临床诊疗指南(2016 版)[J].中华移植杂志(电子版),2017,11(02): 65-69.
- [32]Teschner Sven, Burst Volker.Leflunomide: a drug with a potential beyond rheumatology[J].Immunotherapy,2010,2(5): 637-650.
- [33]Ng Joan C. Y., Leung Marianna, et al.Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Leflunomide in Renal Transplant Recipients with BK Virus Reactivation: A Review of the Literature[J].Clinical Pharmacokinetics,2017,56(9): 1015-1031.
- [34]Schneidewind Laila, Neumann Thomas, et al.Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients – A systematic review[J].Transplantation Reviews,2020,34(4): 100565.
- [35] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney

- Diseases; 2012-. Cidofovir. [Updated 2017 Oct 10].
- [36]Kuten S. A., Patel S. J., et al.Observations on the use of cidofovir for BK virus infection in renal transplantation[J].Transplant infectious disease,2014,16(6): 975-
- [37]Lunemann J. D., Nimmerjahn F., et al.Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy[J].Nat Rev Neurol,2015,11(2): 80-9.
- [38]Chaigne Benjamin, Mouthon Luc.Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin[J].Transfusion and Apheresis Science,2017,56(1): 45-49.
- [39]Vu D., Shah T., et al.Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Persistent BK Viremia and BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients[J].Transplantation Proceedings,2015,47(2): 394-398.
- [40]Ezelarab Hend A. A., Abbas Samar H., et al.Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents[J].Archiv der Pharmazie,2018,351(9): 1800141.
- [41]Portolani M., Pietrosemoli P., et al.Suppression of BK virus replication and cytopathic effect by inhibitors of prokaryotic DNA gyrase[J].Antiviral Res,1988,9(3): 205-18.
- [42]Kawasaki Yukihiro.Mizoribine: A New Approach in the Treatment of Renal Disease[J].Clinical and Developmental Immunology,2009,2009: 1-10.
- [43]Takahara Shiro, Takahashi Kota, et al.Randomized comparative trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for living donor renal transplantation[J].Clinical and Experimental Nephrology,2013,17(6): 899-904.
- [44]Nishioka Tsukasa, Yoshimura Norio, et al.High-dose mizoribine combined with calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus), basiliximab and corticosteroids for renal transplantation: A Japanese multicenter study[J].International Journal of Urology,2018,25(2): 141-145.
- [45]Yuan X., Chen C., et al.Conversion From Mycophenolates to Mizoribine Is Associated With Lower BK Virus Load in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Study[J].Transplantation Proceedings,2018,50(10): 3356-3360.
- [46]何晓顺, 鞠卫强, 等. “无缺血”器官移植时代的来临与展望[J].中华普通外科学文献(电子版),2018,12(02): 73-75.

作者简介

作者简介:

姓 名: 伊海生 性 别: 男

籍 贯: 山西省灵丘县 民 族: 汉族

出生日期: 1994 年 08 月 10 日

教育背景:

2018 年 07 月-2021 年 06 月 山东大学 外科学 硕士

2013 年 08 月-2018 年 07 月 中山大学 临床医学 学士

致谢

研究生三年转瞬即逝，回首三年的点点滴滴，历历在目，感慨良多。研究生生涯使我在学业上更进一步，为我以后的工作学习打下了坚实的基础，令我收获良多。

感谢山东大学提供的良好的学习环境及氛围，这里有着厚重的历史积淀与文化遗产，在这里能够与优秀的老师、同学们共同学习、进步，攀登知识的高峰。山东大学“为天下储人才，为国家图富强”，我则希望自己可以成为一个对国家、社会有用的人，为祖国的繁荣富强贡献一份自己的力量。

感谢田军老师三年来亦师亦友的辛勤栽培辅导。田军老师和蔼可亲、循循善诱，以丰富的专业知识与高超的专业技术，辛勤的教导，使我在临床与科研等方面进步飞快，使我顺利完成硕士研究生阶段的学业。感谢田老师给予本论文选题与撰写等方面的指导，感谢田老师三年来给予的学习、生活中的帮助与指导。

感谢彭志国师兄、郭宁师兄及11B的老师们在临床与工作学习中的帮助指导。感谢徐世豪师兄、陆赛师兄给予的临床与科研方面的指导，使我快速适应研究生生活。感谢王泽华师兄的实验指导，加速我临床科研技能的入门与掌握。感谢潘中健、蔡铖峰、高兴哲、岳栋等师兄弟的相互帮助，相互鼓励。

感谢山东大学齐鲁医院检验科工作人员给予本文数据的大力支持，使本文数据得到完善、补充。

感谢家人的理解与支持。

感谢所有帮助过我的人。

最后，真诚的感谢现场参与答辩的各位专家教授！

学位论文评阅及答辩情况表

论文评阅人	姓名		专业技术 职 务	是否博导 (硕导)	所 在 单 位		总体评价※	
		郭丰富	主任医师	硕导	临沂市人民医院		A	
		鲜万华	副主任医师	否	山东大学齐鲁医院		A	
答辩委员会成员	姓名		专业技术 职 务	是否博导 (硕导)	所 在 单 位			
	主席	牛海涛	主任医师	博导	青岛大学附属医院			
	委 员		宋飞	主任医师	硕导	山东中医药大学附属第二医院		
			范医东	主任医师	博导	山东大学齐鲁医院		
			阎磊	主任医师	硕导	山东大学齐鲁医院		
			俞能旺	主任医师	硕导	山东大学齐鲁医院		
答辩委员会对论文的 总体评价※		B	答辩秘书	邢乃栋	答辩日期	2011.05.23		
备注								

※优秀为“A”；良好为“B”；合格为“C”；不合格为“D”。