

# 肾移植受者新型冠状病毒肺炎的流行病学特征： 单中心回顾性研究

卫芬 李宁 王明君 郭晓红

**【摘要】** 目的 探讨肾移植受者新型冠状病毒肺炎（新冠肺炎）的流行病学特征，分析新型冠状病毒（新冠病毒）感染重型/危重型的危险因素及保护因素。方法 回顾性分析感染新冠病毒的468例肾移植受者的临床资料，按感染严重程度分为新冠病毒感染轻型受者（439例）和新冠肺炎组（29例）。将439例新冠病毒感染轻型受者按性别、年龄、移植时间与新冠肺炎组以3:1进行随机配比的87例受者分为新冠病毒感染轻型组。将29例新冠肺炎组受者分为新冠肺炎中型组（21例）及新冠肺炎重型/危重型组（8例）。收集受者一般资料，分析肾移植受者新冠病毒感染的危险因素及保护因素。结果 新冠肺炎组受者合并症种类2~3种的比例高于新冠病毒感染轻型组，新冠肺炎组受者采用他克莫司（Tac）+咪唑立宾+糖皮质激素免疫抑制方案的比例低于新冠病毒感染轻型组，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$ ）。29例新冠肺炎组肾移植受者患新冠肺炎后白细胞、淋巴细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值、总T细胞绝对值、CD4<sup>+</sup>T细胞绝对值、CD8<sup>+</sup>T细胞绝对值及尿酸较患新冠肺炎前明显下降，铁蛋白水平升高，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$ ）。与新冠肺炎中型组比较，重型/危重型组受者低氧血症的比例更高，采用Tac/环孢素（CsA）+霉酚酸酯+糖皮质激素免疫抑制方案的受者比例更高，接种2~3针新型冠状病毒疫苗（新冠疫苗）者比例更少，差异均有统计学意义（均为 $P<0.05$ ）。结论 肾移植受者合并症多、使用含霉酚酸酯的免疫抑制方案是新冠病毒感染的危险因素，接种新冠疫苗、使用含咪唑立宾的免疫抑制方案可能是降低新冠病毒感染率的保护因素，炎症因子水平与新冠肺炎的严重程度相关。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎；肾移植；白细胞；淋巴细胞；熊去氧胆酸；咪唑立宾；霉酚酸酯；西罗莫司；炎症因子；低氧血症

**【中图分类号】** R617, R373.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2023) 05-0010-08

**Epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia in kidney transplant recipients : a single-center retrospective study** Wei Fen, Li Ning, Wang Mingjun, Guo Xiaohong. Department of Kidney Transplantation, the Second People's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: Li Ning, Email: SXTYLining666@126.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia in kidney transplant recipients and analyze the risk and protective factors of severe/critical infection with SARS-CoV-2. **Methods** Clinical data of 468 kidney transplant recipients infected with SARS-CoV-2 were retrospectively analyzed. According to the severity of infection, they were divided into mild SARS-CoV-2 infection recipients ( $n=439$ ) and SARS-CoV-2 pneumonia group ( $n=29$ ). Among the 439 mild SARS-CoV-2 infection recipients, 87 recipients who were randomly

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023098

基金项目: 山西省卫生健康委科研课题 (2023XG036)

作者单位: 030012 太原, 山西省第二人民医院肾移植中心

作者简介: 卫芬 (ORCID: 0009-0008-7389-7273), 医学硕士, 主治医师, 研究方向为移植免疫抑制剂使用、移植感染, Email: wrbs123@163.com

通信作者: 李宁 (ORCID: 0009-0002-8414-9664), 主任医师, 研究方向为移植免疫抑制剂使用、移植感染、移植后代谢性疾病, Email: SXTYLining666@126.com

matched with their counterparts in the SARS-CoV-2 pneumonia group according to sex, age and transplantation time at a ratio of 3 : 1 were allocated into the mild SARS-CoV-2 infection group. Twenty-nine recipients in the SARS-CoV-2 pneumonia group were divided into the moderate SARS-CoV-2 pneumonia group ( $n=21$ ) and severe/critical SARS-CoV-2 pneumonia group ( $n=8$ ). Baseline data of all recipients were collected. The risk and protective factors of SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients were identified. **Results** The proportion of recipients complicated with 2-3 types of complications in the SARS-CoV-2 pneumonia group was higher than that in the mild SARS-CoV-2 infection group, and the proportion of recipients treated with tacrolimus(Tac)+mizoribine+glucocorticoid immunosuppression regimen in the SARS-CoV-2 pneumonia group was lower than that in the mild SARS-CoV-2 infection group, and significant differences were observed (both  $P<0.05$ ). In 29 kidney transplant recipients with SARS-CoV-2 pneumonia in the SARS-CoV-2 pneumonia group, white blood cells, the absolute values of lymphocytes, eosinophils, total T cells, CD4<sup>+</sup>T cells and CD8<sup>+</sup>T cells, and serum uric acid levels were significantly lower, whereas ferritin levels were significantly higher than the values prior to SARS-CoV-2 pneumonia, and significant differences were observed (all  $P<0.05$ ). Compared with the moderate SARS-CoV-2 pneumonia group, the proportion of recipients with hypoxemia was higher, the proportion of recipients treated with Tac/ciclosporin (CsA)+mycophenolate mofetil+glucocorticoid immunosuppression regimen was higher, and the proportion of recipients administered with 2-3 doses of SARS-CoV-2 vaccine was lower in the severe/critical SARS-CoV-2 pneumonia group, and significant differences were observed (all  $P<0.05$ ). **Conclusions** More complications and immunosuppression regimen containing mycophenolate mofetil are the risk factor for SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. Vaccination with SARS-CoV-2 vaccine and immunosuppression regimen containing mizoribine are probably the protective factors for lowering the risk of SARS-CoV-2 infection. The levels of inflammatory cytokines are associated with the severity of SARS-CoV-2 pneumonia.

**【 Key words 】** SARS-CoV-2 pneumonia; Kidney transplantation; White blood cell; Lymphocyte; Ursodeoxycholic acid; Mizoribine; Mycophenolate mofetil; Sirolimus; Inflammatory cytokine; Hypoxemia

2019年12月新型冠状病毒(新冠病毒)感染在全球迅速爆发,成为迄今为止最大的公共卫生事件。据世界卫生组织报道,截止至2022年2月24日,全球新冠病毒感染人数已达4.2亿,死亡人数超过540万,严重威胁人类生命安全。实体器官移植(solid organ transplant, SOT)受者,包括肾移植受者,因其长期使用免疫抑制药及合并其他慢性疾病的特点,被认为是新冠病毒感染的高发生率及高病死率的高危人群<sup>[1-3]</sup>,鉴于研究受者的群体局限性,不同研究中肾移植受者新冠病毒感染的病死率的差异很大,为30%~64%<sup>[4-7]</sup>。

肾移植受者属于新冠病毒感染高危人群,其临床表现、治疗选择和预后因特殊的免疫抑制状态与正常人群不同,因此,对SOT受者新冠病毒感染的管理、预防和治疗亦有异于正常人群<sup>[1]</sup>。在大多数普通人群新冠病毒感染时会观察到淋巴细胞减少,而肾移植受者由于既往存在免疫抑制药相关淋巴细胞减少,以此作为诊断依据意义不明,因此,如何理解新冠病毒感染早期指标变化将对后续临床实践产生深远的指导意义。

本研究旨在通过对山西省第二人民医院肾移植受

者新冠病毒感染的状况进行分析,探讨肾移植受者新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎),尤其是新冠病毒感染重型/危重型的危险因素,从而为肾移植受者新冠肺炎的预测或治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2022年12月至2023年2月在山西省第二人民医院肾移植中心长期随访并感染新冠病毒的468例肾移植受者的临床资料,将在我院住院治疗的29例诊断为新冠肺炎的受者分为新冠肺炎组,将439例新冠病毒感染轻型的受者按性别、年龄、移植时间与新冠肺炎组以3:1进行随机配比的87例受者分为新冠病毒感染轻型组,两组年龄、性别、移植时间差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$ )。将29例新冠肺炎组受者分为新冠肺炎中型组(21例)及新冠肺炎重型/危重型组(8例)。新冠肺炎中型组中,男10例,女11例,年龄( $48\pm 11$ )岁;新冠肺炎重型/危重型组中,男5例,女3例,年龄( $56\pm 10$ )岁,两组受者术前合并症种类、吸烟史、糖尿病史、高血压史及移植时间差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$ )。

本研究经山西省第二人民医院伦理委员会批准（批准号：202304），参加调研的肾移植受者均知情同意。

## 1.2 观察指标

通过“问卷星”收集新冠病毒感染轻型受者的一般资料，包括姓名、性别、年龄、吸烟史（戒烟 2 年以上归为未吸烟组）、合并症数量、移植时间、是否服用熊去氧胆酸及服用时间、免疫抑制方案、新型冠状病毒疫苗（以下简称“新冠疫苗”）接种情况，同时通过电话随访和线下就诊结合的方式诊断，新冠病毒感染诊断均行抗原或核酸检测明确。

通过问诊及查阅病例资料等方法收集新冠肺炎受者数据，包括上述一般情况、初次就诊时症状（发热：定义为体温 $\geq 37.3$ ℃；消化道症状：包括腹泻、腹痛、恶心及呕吐；呼吸道症状：包括咳嗽及咳痰；低氧血症：吸空气时血氧饱和度 $\leq 93\%$ ）及患新冠肺炎前 2~10 个月内白细胞、淋巴细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值、总 T 细胞绝对值、CD4<sup>+</sup>T 细胞绝对值、CD8<sup>+</sup>T 细胞绝对值、血清肌酐（serum creatinine, Scr）、血尿酸、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）、铁蛋白；患新冠肺炎时白细胞、淋巴细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值、总 T 细胞绝对值、CD4<sup>+</sup>T 细胞绝对值、CD8<sup>+</sup>T 细胞绝对值、Scr、血尿酸、eGFR、铁蛋白、C-反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降率、白细胞介素（interleukin, IL）-6、D-二聚体。数据收集日期截止至 2023 年 3 月。

## 1.3 新冠病毒感染诊疗标准

临床分型按照《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》<sup>[8]</sup>。轻型：以上呼吸道感染为主要表现，包括咽干、咽痛、咳嗽、发热等。中型：持续高热 $>3$  d 和（或）咳嗽、气促等，但呼吸频率 $<30$  次/分、静息状态下吸空气时血氧饱和度 $>93\%$ 。影像学可见特征性新冠肺炎表现。重型：成人符合下列任何一条且不能以新冠病毒感染以外其他原因解释，（1）气促，呼吸频率 $\geq 30$  次/分；（2）静息状态下，吸空气时血氧饱和度 $\leq 93\%$ ；（3）动脉血氧分压（partial arterial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>）/吸入氧浓度（fraction of inspiration O<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>） $\leq 300$  mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），高海拔（海拔超过 1 000 m）地区应根据以下公式对 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 进行校正：PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $\times [760/\text{大气压}(\text{mmHg})]$ ；（4）临床症状进行性加重，肺部影像学显示 24~48 h 内病灶

明显进展 $>50\%$ 。危重型：符合以下情况之一者，（1）出现呼吸衰竭且需要机械通气；（2）出现休克；（3）合并其他器官功能衰竭需重症监护治疗。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示，独立样本间比较用两独立样本 *t* 检验，成对定量数据采用配对 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数（下四分位数，上四分位数）表示，比较用秩和检验；计数资料以率表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 新冠病毒感染轻型组与新冠肺炎组受者一般情况比较

两组受者一般资料比较见表 1。两组受者术前吸烟史、感染前服用熊去氧胆酸史及感染时熊去氧胆酸服用时间、疫苗接种率差异均无统计学意义（均为  $P > 0.05$ ）。新冠肺炎组受者合并症种类 2~3 种的比例高于新冠病毒感染轻型组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。新冠肺炎组受者采用他克莫司（tacrolimus, Tac）+咪唑立宾+糖皮质激素免疫抑制方案的比例低于新冠病毒感染轻型组（17% 比 46%， $P = 0.008$ ）。

### 2.2 患新冠肺炎前后各指标变化

29 例肾移植受者患新冠肺炎前后各指标变化见表 2。患新冠肺炎后白细胞、淋巴细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值、总 T 细胞绝对值、CD4<sup>+</sup>T 细胞绝对值、CD8<sup>+</sup>T 细胞绝对值及血尿酸较患新冠肺炎前下降，铁蛋白水平升高，差异均有统计学意义（均为  $P < 0.05$ ）。

### 2.3 新冠肺炎中型与重型/危重型组各指标比较

新冠肺炎中型组与重型/危重型组各指标比较结果见表 3。中型组与重型/危重型组受者初次就诊时症状均以呼吸道症状（76% 比 3/4）、高热（67% 比 8/8）为主，两组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。与中型组比较，重型/危重型组受者低氧血症的比例更高（0 比 7/8， $P < 0.01$ ），采用 Tac/环孢素（ciclosporin, CsA）+霉酚酸酯+糖皮质激素免疫抑制方案的受者比例更高（52% 比 8/8， $P = 0.01$ ）。与中型组比较，重型/危重型组接种 2~3 针新冠疫苗者比例更少（67% 比 1/4， $P < 0.01$ ）。与中型组比较，

表1 两组受者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between recipients of two groups

变量	新冠病毒感染轻型组 (n=87)	新冠肺炎组 (n=29)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
术前吸烟史[n (%)]			0.59	0.440
否	66 (76)	24 (83)		
是	21 (24)	5 (17)		
合并症数量 <sup>①</sup> [n (%)]			8.90	0.030
无	24 (28)	5 (17)		
1种	37 (43)	9 (31)		
2~3种	26 (30)	15 (52)		
免疫抑制方案 [n (%)]				
Tac+霉酚酸酯+糖皮质激素	35 (40)	17 (59)	2.97	0.130
Tac+咪唑立宾+糖皮质激素	40 (46)	5 (17)	7.56	0.008
Tac+霉酚酸酯+西罗莫司	3 (3)	2 (7)	0.07	0.790
Tac+咪唑立宾+西罗莫司	3 (3)	2 (7)	0.07	0.790
西罗莫司+咪唑立宾	1 (1)	1 (3)	0	1.000
环孢素+霉酚酸酯	5 (6)	2 (7)	0	1.000
感染前服用熊去氧胆酸史[n (%)]	44 (51)	12 (41)	0.74	0.520
感染时熊去氧胆酸服用时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	0 (0, 6.5)	0 (0, 12.0)	-1.06	0.290
疫苗接种[n (%)]				
0~1针	31 (36)	13 (45)	0.86	0.350
2~3针	56 (64)	16 (55)	0	1.000

注: ①合并症包括糖尿病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、恶性肿瘤史及肺部其他疾病。

表2 肾移植受者患新冠肺炎前后各指标变化

Table 2 Changes of indicators of kidney transplant recipients before and after SARS-CoV-2 pneumonia

变量	发病前 (n=29)	发病后 (n=29)	t/Z值	P值
白细胞 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	7.7 $\pm$ 2.3	5.7 $\pm$ 2.4	3.236	0.002
淋巴细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\times 10^9/L$ ]	2.2 (1.6, 2.9)	0.7 (0.4, 1.1)	-5.669	<0.001
嗜酸性粒细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\times 10^9/L$ ]	0.05 (0.03, 0.08)	0 (0, 0.01)	-5.503	<0.001
总T细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), / $\mu L$ ]	1 406 (967, 1 934)	391 (245, 569)	-5.858	<0.001
CD4 <sup>+</sup> T细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), / $\mu L$ ]	737 (373, 1 063)	160 (94, 291)	-5.651	<0.001
CD8 <sup>+</sup> T细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), / $\mu L$ ]	577 (432, 905)	229 (160, 276)	-5.036	<0.001
铁蛋白[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\mu g/L$ ]	208 (121, 228)	609 (474, 961)	-4.871	<0.001
Scr[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\mu mol/L$ ]	109 (86, 144)	125 (92, 184)	-1.151	0.250
尿酸 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu mol/L$ )	340 $\pm$ 64	291 $\pm$ 87	2.432	0.018
eGFR[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mL/min]	55 (38, 79)	47 (34, 79)	0.250	0.460

表 3 新冠肺炎中型组与重型/危重型组受者各指标比较

Table 3 Comparison of indicators of recipients between the moderate and the severe/critical SARS-CoV-2 pneumonia group

变量	中型组 (n=21)	重型/危重型组 (n=8)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
高热[n (%) ]	14 (67)	8 (8/8)	1.93	0.16
呼吸道症状[n (%) ]	16 (76)	6 (3/4)	0	1.00
低氧血症[n (%) ]	0	7 (7/8)	19.70	<0.01
消化道症状[n (%) ]	4 (19)	2 (1/4)	0	1.00
感染至出现肺炎的时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , d]	10 (8, 13)	10 (8, 15)	-0.47	0.64
服用免疫抑制剂类型[n (%) ]				
Tac/CsA+霉酚酸酯+糖皮质激素	11 (52)	8 (8/8)	9.19	0.01
Tac+咪唑立宾+糖皮质激素	5 (24)	0	0.94	0.33
Tac+霉酚酸酯+西罗莫司	2 (10)	0	0.01	0.93
Tac+咪唑立宾+西罗莫司	2 (10)	0	0.01	0.93
西罗莫司+咪唑立宾+糖皮质激素	1 (5)	0	0	1.00
Tac+西罗莫司+糖皮质激素	0	0	0	1.00
服用熊去氧胆酸[n (%) ]	10 (48)	2 (1/4)	0.47	0.49
疫苗接种[n (%) ]			8.51	<0.01
0~1针	7 (33)	6 (3/4)		
2~3针	14 (67)	2 (1/4)		
白细胞[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , ×10 <sup>9</sup> /L]	8 (7, 9)	7 (5, 9)	-1.22	0.22
淋巴细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , ×10 <sup>9</sup> /L]	2.2 (1.7, 2.9)	2.1 (0.9, 3.2)	-0.51	0.61
总T细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , /μL]	1 426 (1 093, 2 100)	994 (620, 1 628)	-1.46	0.15
CD4 <sup>+</sup> T细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , /μL]	822 (453, 1 107)	404 (283, 857)	-1.67	0.09
CD8 <sup>+</sup> T细胞绝对值[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , /μL]	618 (467, 992)	513 (304, 567)	-1.78	0.07
铁蛋白[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , μg/L]	179 (110, 240)	220 (108, 266)	-0.27	0.79
C-反应蛋白[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , mg/L]	18 (15, 51)	23 (8, 41)	-0.54	0.59
降钙素原[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , ng/L]	4 (4, 5)	5 (4, 11)	-0.98	0.33
红细胞沉降率[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , mm/h]	52 (25, 63)	58 (35, 76)	-0.88	0.33
IL-6 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , ng/L]	3.3 (2.3, 4.5)	3.8 (2.3, 6.2)	-0.32	0.75
D-二聚体[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) , mg/L]	0.30 (0.23, 0.54)	0.41 (0.27, 0.64)	-1.12	0.26

重型/危重型组受者总 T 细胞绝对值、CD4<sup>+</sup> T 细胞绝对值、CD8<sup>+</sup> T 细胞绝对值、白细胞、淋巴细胞绝对值较低, 铁蛋白、C-反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降率、IL-6 及 D-二聚体较高, 但两组差异均无统计学意义 (均为  $P>0.05$ )。

### 3 讨论

SOT 受者为新冠肺炎易感人群, 并且临床表

现、治疗选择和预后与一般人群不同。对肾移植受者进行精确监测及早发现感染至关重要。本研究主要关注影响新冠病毒感染发生的危险因素、保护因素及感染后炎症相关因子的变化。

SOT 受者新冠病毒感染的症状与一般人群相似, 主要表现为发热、乏力和肌痛, 还有一些表现为咽痛、咳嗽、呼吸短促、腹痛、腹泻等症状<sup>[1]</sup>。在本研究中, 在进展为新冠肺炎时, 主要症状以体温超

过 38 ℃、咳嗽、咳痰、低氧血症为主。

在大多数研究中, 年龄和移植时间是新冠肺炎病死率高的一个重要的风险因素<sup>[9-10]</sup>。多项研究提示, SOT 受者合并症情况与新冠肺炎的严重程度有关, 包括肥胖、糖尿病、心血管疾病、慢性肺部疾病等<sup>[11-15]</sup>, 且多种合并症受者死亡风险及重症率均升高<sup>[11-12, 15-16]</sup>。本研究经校正年龄、性别、移植时间后, 显示合并症多是新冠肺炎发生的危险因素。

SOT 受者因长期接受免疫抑制治疗而被确定为新冠肺炎的高风险人群。相比之下, 尚不清楚这些药物是否可以通过降低细胞因子风暴的严重程度和(或)减少病毒复制而有益<sup>[17-18]</sup>。研究提示钙调磷酸酶抑制剂联合霉酚酸酯的免疫抑制方案与 90 d 内较高的死亡风险独立相关<sup>[19]</sup>, 而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂方案与病死率降低相关<sup>[15, 20]</sup>。本研究中, 新冠肺炎组采用 Tac+咪唑立宾+糖皮质激素方案的受者比例低于新冠病毒感染轻型组, 新冠肺炎重型/危重型组受者均采用 Tac/CsA+霉酚酸酯+糖皮质激素方案, 新冠病毒感染受者均未采用 Tac+西罗莫司+糖皮质激素方案, 这提示含有咪唑立宾和西罗莫司的免疫抑制方案可能对于新冠肺炎有保护作用。

SOT 受者接种新冠疫苗是目前防控和阻断新冠病毒蔓延的重要手段<sup>[21]</sup>, 可降低其感染新冠病毒重症化的风险。在肝移植受者中灭活疫苗对奥密克戎感染的保护率为 2.59%<sup>[22]</sup>, 接种新冠疫苗可降低肾移植受者的住院率、缩短住院时间以及降低长新冠的发生风险<sup>[23-24]</sup>。由于肾移植受者较健康个体免疫力低下, 疫苗应答率较低, 且灭活疫苗在功效上与信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)疫苗有一定差距, 因此, 本研究观察到疫苗接种对肾移植受者新冠病毒感染的保护作用弱。然而新冠肺炎重型/危重型组接种 2~3 针疫苗受者的比例低于中型组, 提示疫苗接种可能降低新冠肺炎重症化的风险。

2022 年发表于《Nature》的研究提示熊去氧胆酸通过降低血管紧张素转换酶 2 的表达来预防新冠病毒感染<sup>[25]</sup>, 可作为疫苗接种的补充手段。在新冠疫情全面开放后, 笔者所在中心预防性地给予未感染的肾移植受者口服熊去氧胆酸胶囊预防新冠病毒感染, 使用本预防方案的比例接近 50%, 结果提示, 新冠病毒感染轻型组与新冠肺炎组或新冠肺炎中型组与重型/危重型组服用该药受者的比例差异并无统计学意义, 受限于用药时间短, 本研究并不能明确熊去氧胆酸是否

可预防新冠病毒感染, 有待于进一步研究以明确。

很多研究指出炎症反应与新冠病毒感染的严重程度相关, 新冠病毒感染的严重程度与细胞因子和趋化因子水平升高直接相关, 如 IL-6、IL-2R、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等<sup>[26-29]</sup>, 且 IL-6 水平升高和 CD8<sup>+</sup>T 细胞减少在重型/危重型患者中更为明显<sup>[27, 30]</sup>。在本研究中, 新冠肺炎肾移植受者的总 T 细胞绝对值、CD4<sup>+</sup>T 细胞绝对值、CD8<sup>+</sup>T 细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值和白细胞较感染前明显下降, 铁蛋白明显升高, 在亚组分析中也观察到这种趋势, 提示这些指标的改变与病情的严重程度和预后相关, 需给予更有效的治疗措施。

肾脏是受新冠病毒感染严重影响的器官之一。来自于我国的 2 项研究显示, 75.4% 的新冠病毒感染患者有肾脏受累, 伴有蛋白尿、血尿或急性肾损伤, 且入院时 Scr、血尿素氮升高, eGFR 下降<sup>[31-32]</sup>。在不同的研究中, 结果均显示新冠病毒感染重型/危重型患者发生急性肾损伤的风险更高<sup>[33-35]</sup>。本研究结果显示, 新冠肺炎肾移植受者 Scr 水平有升高趋势, 感染后血尿酸明显下降, 这在既往的研究中并未提及, 考虑可能为感染后饮食受限所致。

综上所述, 肾移植受者合并症多、含霉酚酸酯的免疫抑制方案是新冠病毒感染的危险因素, 而疫苗接种、含咪唑立宾或西罗莫司的免疫抑制方案可能是降低新冠病毒感染率的保护因素, 炎症因子水平与新冠病毒感染的严重程度相关。

本研究的不足之处在于新冠肺炎的样本例数偏少, 试验的受试对象均为移植肾功能长期稳定的肾移植受者, 因此, 本研究结果不适用于肾移植早期受者。同样, 本研究按性别、年龄进行配比, 无法判断年龄、性别对于新冠肺炎的影响。随着多中心数据的不断收集, 可以得出一个更为全面的结果。

#### 参考文献:

- [1] 国家传染病医学中心, 中华医学会器官移植学分会, 中国康复医学会器官移植康复专业委员会, 等. 实体器官移植受者新型冠状病毒感染诊疗专家共识(2023 年版) [J]. 器官移植, 2023, 14(2): 163-182. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.001.  
National Medical Center for Infectious Diseases, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Organ Transplant Rehabilitation Committee

- of China Association Rehabilitation Medicine, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of SARS-CoV-2 infection in solid organ transplant recipients (2023 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(2): 163-182. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.001).
- [2] AKALIN E, AZZI Y, BARTASH R, et al. COVID-19 and kidney transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2475-2477. DOI: [10.1056/NEJMc2011117](https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117).
- [3] MAHALINGASIVAM V, SU G, IWAGAMI M, et al. COVID-19 and kidney disease: insights from epidemiology to inform clinical practice[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(8): 485-498. DOI: [10.1038/s41581-022-00570-3](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00570-3).
- [4] DUARSA GWK, SUGIANTO R, YUSARI IGAAA, et al. Method for determining predictor factor for worse outcomes in kidney transplant recipients infected with coronavirus disease 2019 in a systematic review and meta-analysis research[J]. *MethodsX*, 2023, 11: 102250. DOI: [10.1016/j.mex.2023.102250](https://doi.org/10.1016/j.mex.2023.102250).
- [5] PEREIRA MR, MOHAN S, COHEN DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(7): 1800-1808. DOI: [10.1111/ajt.15941](https://doi.org/10.1111/ajt.15941).
- [6] BOSSINI N, ALBERICI F, DELBARBA E, et al. Kidney transplant patients with SARS-CoV-2 infection: the Brescia Renal COVID task force experience[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(11): 3019-3029. DOI: [10.1111/ajt.16176](https://doi.org/10.1111/ajt.16176).
- [7] WILLICOMBE M, GLEESON S, CLARKE C, et al. Identification of patient characteristics associated with SARS-CoV-2 infection and outcome in kidney transplant patients using serological screening[J]. *Transplantation*, 2021, 105(1): 151-157. DOI: [10.1097/TP.0000000000003526](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003526).
- [8] 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综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. *中国医药*, 2023, 18(2): 161-166. DOI: [10.3760/j.issn.1673-4777.2023.02.001](https://doi.org/10.3760/j.issn.1673-4777.2023.02.001).  
General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration of Traditional Chinese Medicine General Department of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment plan for COVID-19 (the tenth trial edition) [J]. *China Med*, 2023, 18(2): 161-166. DOI: [10.3760/j.issn.1673-4777.2023.02.001](https://doi.org/10.3760/j.issn.1673-4777.2023.02.001).
- [9] HILBRANDS LB, DUIVENVOORDEN R, VART P, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(11): 1973-1983. DOI: [10.1093/ndt/gfaa261](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa261).
- [10] VILLANEGO F, MAZUECOS A, PÉREZ-FLORES IM, et al. Predictors of severe COVID-19 in kidney transplant recipients in the different epidemic waves: analysis of the Spanish Registry [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(7): 2573-2582. DOI: [10.1111/ajt.16579](https://doi.org/10.1111/ajt.16579).
- [11] HELDMAN MR, KATES OS, SAFA K, et al. COVID-19 in hospitalized lung and non-lung solid organ transplant recipients: a comparative analysis from a multicenter study [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(8): 2774-2784. DOI: [10.1111/ajt.16692](https://doi.org/10.1111/ajt.16692).
- [12] CRISTELLI MP, VIANA LA, DANTAS MTC, et al. The full spectrum of COVID-19 development and recovery among kidney transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2021, 105(7): 1433-1444. DOI: [10.1097/TP.0000000000003751](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003751).
- [13] FISHER AM, SCHLAUCH D, MULLOY M, et al. Outcomes of COVID-19 in hospitalized solid organ transplant recipients compared to a matched cohort of non-transplant patients at a national healthcare system in the United States[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(4): e14216. DOI: [10.1111/ctr.14216](https://doi.org/10.1111/ctr.14216).
- [14] CAILLARD S, CHAVAROT N, FRANCOIS H, et al. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? [J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(3): 1295-1303. DOI: [10.1111/ajt.16424](https://doi.org/10.1111/ajt.16424).
- [15] KATES OS, HAYDEL BM, FLORMAN SS, et al. Coronavirus disease 2019 in solid organ transplant: a multicenter cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11): e4090-e4099. DOI: [10.1093/cid/ciaa1097](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097).
- [16] COLMENERO J, RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, SALCEDO M, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1): 148-155. DOI: [10.1016/j.jhep.2020.07.040](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.040).
- [17] ANGELICO R, BLASI F, MANZIA TM, et al. The management of immunosuppression in kidney transplant recipients with COVID-19 disease: an update and systematic review of the literature[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(5): 435. DOI: [10.3390/medicina57050435](https://doi.org/10.3390/medicina57050435).
- [18] RAJA MA, MENDOZA MA, VILLAVICENCIO A, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2021, 35(1): 100588. DOI: [10.1016/j.trre.2020.100588](https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100588).

- [19] REQUIÃO-MOURA LR, SANDES-FREITAS TV, VIANA LA, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: results from the Brazilian multicenter cohort study[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254822. DOI: [10.1371/journal.pone.0254822](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254822).
- [20] BELLI LS, FONDEVILA C, CORTESI PA, et al. Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with COVID-19: results from the ELITA/ELTR multi-center european study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1151-1163. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.11.045](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.045).
- [21] 刘琪星, 李月红. 肾移植受者接种新型冠状病毒疫苗的最新进展[J]. *器官移植*, 2023, 14(1): 135-141. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2023.01.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2023.01.018).  
LIU QX, LI YH. The latest progress on novel coronavirus vaccination in kidney transplant recipients[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(1): 135-141. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2023.01.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2023.01.018).
- [22] MA E, AI J, ZHANG Y, et al. Omicron infections profile and vaccination status among 1881 liver transplant recipients: a multi-centre retrospective cohort[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 2636-2644. DOI: [10.1080/22221751.2022.2136535](https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2136535).
- [23] DEMIR E, DHEIR H, SAFAK S, et al. Differences in clinical outcomes of COVID-19 among vaccinated and unvaccinated kidney transplant recipients[J]. *Vaccine*, 2022, 40(24): 3313-3319. DOI: [10.1016/j.vaccine.2022.04.066](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.066).
- [24] GAO P, LIU J, LIU M. Effect of COVID-19 vaccines on reducing the risk of long COVID in the real world: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(19): 12422. DOI: [10.3390/ijerph191912422](https://doi.org/10.3390/ijerph191912422).
- [25] BREVINI T, MAES M, WEBB GJ, et al. FXR inhibition may protect from SARS-CoV-2 infection by reducing ACE2[J]. *Nature*, 2023, 615(7950): 134-142. DOI: [10.1038/s41586-022-05594-0](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05594-0).
- [26] GONG J, DONG H, XIA QS, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 963. DOI: [10.1186/s12879-020-05681-5](https://doi.org/10.1186/s12879-020-05681-5).
- [27] LIU J, LI S, LIU J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients[J]. *EBioMedicine*, 2020, 55: 102763. DOI: [10.1016/j.ebiom.2020.102763](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763).
- [28] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- [29] POSTOVSKAYA A, VUJKOVIC A, DE BLOCK T, et al. Leveraging T-cell receptor - epitope recognition models to disentangle unique and cross-reactive T-cell response to SARS-CoV-2 during COVID-19 progression/resolution[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1130876. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1130876](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1130876).
- [30] MCGONAGLE D, SHARIF K, O'REGAN A, et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(6): 102537. DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102537](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537).
- [31] PEI G, ZHANG Z, PENG J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(6): 1157-1165. DOI: [10.1681/ASN.2020030276](https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276).
- [32] CHENG Y, 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. DOI: [10.1016/j.kint.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005).
- [33] BROGAN M, ROSS MJ. COVID-19 and kidney disease[J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 1-13. DOI: [10.1146/annurev-med-042420-104753](https://doi.org/10.1146/annurev-med-042420-104753).
- [34] BITENCOURT L, PEDROSA AL, DE BRITO SBCS, et al. COVID-19 and renal diseases: an update[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(1): 52-67. DOI: [10.2174/1389450121999201013151300](https://doi.org/10.2174/1389450121999201013151300).
- [35] ZHANG J, PANG Q, ZHOU T, et al. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2170809. DOI: [10.1080/0886022X.2023.2170809](https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2170809).

(收稿日期: 2023-05-06)

(本文编辑: 林佳美 吴秋玲)