

肾移植术后 BK 病毒感染诊疗单中心研究

刘德川 周洪澜 王钢 刘俊彦 朱亚香 于迪 王金国

【摘要】 目的 总结肾移植受者 BK 病毒(BKV)感染各阶段发生情况、治疗和预后。方法 回顾性分析 2015 年 12 月至 2018 年 12 月在吉林大学第一医院接受肾移植手术并规律随访监测 BKV 感染的肾移植受者临床资料,观察 BKV 感染各阶段发生率及治疗效果和转归情况。结果 截至 2019 年 6 月,629 例肾移植受者中位随访时间为 16 个月。BKV 尿症发生率为 24.5%(154/629) 检出时间为术后(5.3±5.0)个月;BKV 血症发生率为 7.5%(47/629) 检出时间为术后(8.2±7.4)个月;BK 病毒性肾病(BKVN)发生率为 4.3%(27/629) 检出时间为术后(14.5±8.4)个月 移植肾失功发生率为 1.9%(12/629)。肾移植术后 12 个月内是 BKV 感染的高发期。154 例肾移植术后 BKV 尿症受者中,30 例低水平 BKV 尿症受者采取严密随访监测方案,124 例高水平 BKV 尿症受者采取免疫抑制剂快速减量方案;35.7%(55/154) 尿液 BKV DNA 载量降至低水平,23.4%(36/154) 尿液 BKV 转阴,24.7%(38/154) 尿液 BKV DNA 载量仍持续高水平,8.4%(13/154) 进展为 BKV 血症,7.8%(12/154) 进展为 BKVN,未发生移植肾失功。47 例肾移植术后 BKV 血症受者中,44 例采取免疫抑制剂转换方案,3 例采取免疫抑制剂快速减量方案;55.3%(26/47) 血清 BKV 转阴,31.9%(15/47) 进展为 BKVN,12.8%(6/47) 血清 BKV 持续阳性。27 例肾移植术后 BKVN 受者全部采取免疫抑制剂转换+抗病毒治疗方案;63.0%(17/27) 血清 BKV 转阴,22.2%(6/27) 血清 BKV 持续阳性,均出现移植肾功能异常,14.8%(4/27) 出现移植肾失功。结论 肾移植术后 1 年内是 BKV 感染高发期,在此期间规律筛查 BKV,对及早发现感染并采取抢先治疗意义重大。

【关键词】 BK 病毒;肾移植;BK 病毒血症;BK 病毒尿症;BK 病毒性肾病

A single-center retrospective analysis of the occurrence and outcome of BK virus infection after renal transplantation Liu Dechuan, Zhou Honglan, Wang Gang, Liu Junyan, Zhu Yaxiang, Yu Di, Wang Jinguo. The Second Department of Urology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

Corresponding author: Wang Jinguo, Email: jinguo@jlu.edu.cn

【Abstract】 Objective To summarize the incidence, treatment and prognosis of BK virus (BKV) infection in renal transplant recipients. **Methods** The clinical data of recipients who underwent renal transplantation in the First Hospital of Jilin University from December 2015 to December 2018 and were regularly followed up and monitored for BKV infection were retrospectively analyzed to observe the incidence of each stage of BKV infection and the therapeutic effect and outcome. **Results** As of June 2019, the median follow-up time of 629 renal transplant recipients was 16 months. The incidence of BK viruria was 24.5% (154/629), and the detection time was (5.3±5.0) months after surgery; the incidence of BK viremia was 7.5% (47/629), and the detection time was (8.2±7.4) months after surgery; the incidence of BK virus nephropathy (BKVN) was 4.3% (27/629), the detection time was (14.5±8.4) months after surgery, and the incidence of renal allograft failure was 1.9% (12/629). The incidence of BKV infection is high within 12 months after renal transplantation. Among the 154 recipients with BK viruria after renal transplantation, 30 recipients with low-level BK viruria were treated with a close follow-up monitoring regimen, and 124 recipients with high-level BKV urination were treated with a rapid dose reduction regimen of immunosuppressive agents; 35.7% (55/154) had a decrease in urine BKV DNA load to a low level, 23.4% (36/154) had a negative urine BKV, 24.7% (38/154) had a persistently high urine BKV DNA load, 8.4% (13/154) progressed to

BK viremia, 7.8% (12/154) progressed to BKVN, and no renal allograft failure occurred. Among the 47 recipients with BK viremia after renal transplantation, 44 were treated with immunosuppressant conversion regimen and 3 with immunosuppressant rapid dose reduction regimen; 55.3% (26/47) had negative serum BKV, 31.9% (15/47) progressed to BKVN, and 12.8% (6/47) had persistently positive serum BKV. All 27 BKVN recipients after renal transplantation were treated with immunosuppressant conversion+antiviral treatment therapy; 63.0% (17/27) had negative serum BKV, 22.2% (6/27) had persistently positive serum BKV, all had abnormal renal allograft function, and 14.8% (4/27) had renal allograft failure. **Conclusions** The incidence of BKV infection is high at 1-year after renal transplantation. Regular screening of BKV during this period is of great significance for early detection of infection and preemptive treatment.

【Key words】 BK virus; Renal transplantation; BK viremia; BK viruria; BK virus nephropathy

肾移植是终末期肾病患者的首选治疗方法。BK病毒(BK virus, BKV)是肾移植受者术后常见的病毒感染之一,当其进展至BK病毒性肾病(BK virus nephropathy, BKVN)时,将严重影响移植肾功能,甚至导致移植肾失功。1978年, Mackenzie等^[1]报道了首例肾移植术后BKVN。随着器官移植技术的发展和更强效免疫抑制剂的研制,肾移植术后BKV感染发生率也逐年上升,已成为导致移植肾失功的重要危险因素^[2]。

目前,对于肾移植术后BKV感染的治疗方案和时机,国内外各中心尚不统一。肾移植术后早期筛查并调整免疫抑制方案是目前防治BKV感染的主要方法,但其有效性和安全性仍有待证实^[3]。吉林大学第一医院对肾移植术后BKV感染筛查工作已开展数年,本研究回顾性分析本院肾移植术后BKV感染的受者临床资料,观察BKV感染各阶段免疫抑制方案调整、治疗时间及预后等情况,探讨肾移植术后BKV感染发生、发展规律及治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月至2018年12月在本院泌尿外科接受同种异体肾移植的受者。纳入标准:(1)年龄>18周岁;(2)首次肾移植;(3)术后在本院门诊规律随访并筛查BKV感染。排除标准:(1)围手术期死亡;(2)围手术期移植肾失功;(3)术后未坚持规律随访。最终纳入629例受者。本研究经医院伦理委员会审核通过,受者均签署知情同意书。

1.2 免疫抑制方案

免疫诱导方案:术前至术后第2天连续予甲泼尼龙500 mg/d静脉滴注;同时,亲属活体肾移植术前及术后第4天予巴利昔单抗20 mg/d,公民逝世后器官捐献肾移植术前及术后连续4 d予抗胸腺细胞免疫球蛋白200 mg/d。免疫抑制维持方案为他

克莫司/环孢素+霉酚酸+糖皮质激素。

1.3 BKV感染监测方案

感染前常规监测方案:(1)肾移植术后3个月内,每月检测1次尿液BKV DNA载量;(2)肾移植术后3~6个月,每月检测1次尿液和血液BKV DNA载量;(3)肾移植术后7~12个月,每3个月检测1次尿液和血液BKV DNA载量,直至术后2年。

感染后强化监测方案:首次出现BKV感染阳性结果后开始强化监测,感染后1、2周以及1、2、3、6和12个月检测血液和尿液BKV DNA载量。

在随访过程中,当受者出现不明原因的血清肌酐升高或急性排斥反应治疗后血清肌酐持续升高时,检测1次尿液和血液BKV DNA载量,同时进行移植肾穿刺活检。

1.4 BKV检测方法及其结果判定

收集受者尿液和血液标本,采用BKV核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法,北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司)检测BKV DNA载量。(1)BKV尿症:尿液中BKV DNA载量 $>1.0 \times 10^3$ copies/mL,血液阴性;BKV DNA载量 $<1.0 \times 10^7$ copies/mL定义为低水平BKV尿症, $\geq 1.0 \times 10^7$ copies/mL定义为高水平BKV尿症。(2)BKV血症:血清BKV DNA载量 $>1.0 \times 10^3$ copies/mL,尿液为任何值;早期BKV血症定义为移植术后 <180 d或短暂性出现(持续时间 <3 周),晚期BKV血症定义为移植术后 ≥ 180 d或持续性出现(持续时间 ≥ 3 周)。(3)BKVN:移植肾穿刺活检见BKVN病理特征性表现^[4],血液和尿液BKV DNA为任何值。

对于移植术后任何时期出现持续性BKV血症及不明原因血清肌酐水平升高的受者,需行移植肾穿刺活检,并采用小鼠抗SV40 BKV T抗原行免疫组织化学染色明确诊断。

1.5 BKV感染的治疗

(1)低水平BKV尿症:采取严密随访方案。(2)高水平BKV尿症/早期BKV血症:采取免疫抑

制剂快速减量方案,首先将CNI剂量减少25%~50%,2~4周内将抗增殖药物剂量减少50%,降低免疫抑制剂血药浓度。(3)晚期BKV血症及BKVN:采取免疫抑制剂转化方案,将他克莫司调整为低剂量环孢素(维持环孢素血药浓度谷值<150 ng/mL),同时将霉酚酸调整为咪唑立宾;或仅将霉酚酸调整为咪唑立宾;起始剂量为100~150 mg/d,分2次口服。(4)BKV血症及BKVN伴血清肌酐进行性升高:采取免疫抑制剂转化方案联合抗病毒治疗,予氟喹诺酮类抗生素和静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG),IVIG剂量为0.2~2.0 g·kg⁻¹·d⁻¹[4]。

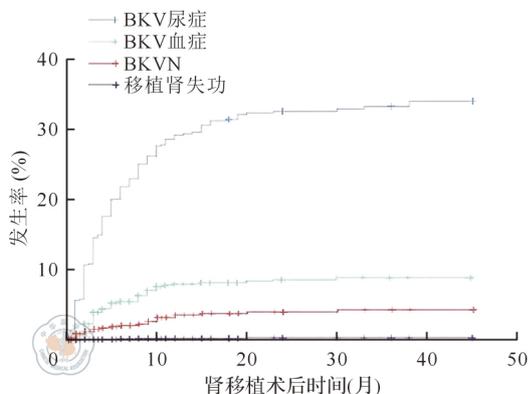
1.6 统计学方法

采用SPSS 24.0统计软件进行数据处理,图形绘制采用GraphPad Prism 5软件。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数(全距)表示。计数资料以例(%)表示。

2 结果

2.1 肾移植术后BKV感染情况

截至2019年6月,629例肾移植受者中位随访时间为16个月(12~49个月)。BKV尿症发生率为24.5%(154/629) 检出时间为术后(5.3±5.0)个月(1~12个月);BKV血症发生率为7.5%(47/629) 检出时间为术后(8.2±7.4)个月(3~15个月);BKVN发生率为4.3%(27/629) 检出时间为术后(14.5±8.4)个月 移植肾失功发生率为1.9%(12/629)。肾移植术后12个月内是BKV感染高发期,BKV尿症、血症及BKVN发生率在此期间急剧上升,术后12个月后BKV感染各阶段发生率趋于稳定(见图1)。



注: BKV. BK病毒; BKVN. BK病毒性肾病

图1 肾移植术后BKV感染各阶段发生率随术后时间变化情况

2.2 BKV感染后免疫抑制方案及转归情况

BKV感染各阶段治疗方案及临床转归详见表1。

表1 BKV感染各阶段治疗方案及临床转归(例)

治疗方案及转归	BKV尿症 (n=154)	BKV血症 (n=47)	BKVN (n=27)
治疗方案			
严密随访	30	-	-
免疫抑制剂快速减量	124	3	-
免疫抑制剂转换	-	44	-
免疫抑制剂转换+抗病毒治疗	-	-	27
治疗效果			
尿液BKV转阴	36	3	3
尿液BKV DNA载量 <1×10 ⁷ copies/mL	55	14	9
尿液BKV DNA载量 ≥1×10 ⁷ copies/mL	38	9	5
血清BKV转阴	-	26	17
血清BKV持续阳性	-	6	6
进展为BKV血症	13	-	-
进展为BKVN	12	15	-
移植肾失功	0	0	4
排斥反应	8	9	5

注: -, 无数据; BKV. BK病毒; BKVN. BK病毒性肾病

2.2.1 BKV尿症

154例肾移植术后BKV尿症受者中,30例低水平BKV尿症受者采取严密随访监测方案,124例高水平BKV尿症受者采取免疫抑制剂快速减量方案。35.7%(55/154)尿液BKV DNA载量降至低水平,23.4%(36/154)尿液BKV转阴,24.7%(38/154)尿液BKV DNA载量仍持续高水平,8.4%(13/154)进展为BKV血症,7.8%(12/154)进展为BKVN,未发生移植肾失功。在维持最低免疫抑制强度过程中,8例出现急性排斥反应,其中5例经治疗后移植肾功能恢复正常,3例未恢复正常或进入移植肾功能不全期。

2.2.2 BKV血症

47例肾移植术后BKV血症受者中,44例采取免疫抑制剂转换方案,3例采取免疫抑制剂快速减量方案。55.3%(26/47)血清BKV转阴,31.9%(15/47)进展为BKVN,12.8%(6/47)血清BKV持续阳性。免疫抑制剂方案转换过程中9例出现急性排斥反应,其中4例经治疗后移植肾功能恢复正常,5例未恢复正常或进入移植肾功能不全期。

2.2.3 BKVN

27例肾移植术后BKVN受者全部采取免疫抑制剂转换+抗病毒治疗方案。63.0%(17/27)血清

BKV 转阴 22.2%(6/27) 血清 BKV 持续阳性且均出现移植肾功能异常, 14.8%(4/27) 出现移植肾失功。在治疗过程中, 5 例出现急性排斥反应, 经治疗后 4 例移植肾功能恢复正常。此外, 3 例受者第 2 次移植肾穿刺活检病理结果仍为 BKVN, 再次予抗病毒治疗, 均发生移植肾失功。

3 讨论

BKV 感染是一个进展过程, 肾移植受者 BKV 尿症、BKV 血症和 BKVN 发生率分别为 35%~40%、11%~13% 和 1%~10%^[1,3]。多数 BKVN 发生前都会经历无症状的 BKV 尿症, 然后是 BKV 血症, 在检测到血清肌酐水平升高前数周甚至数月, BKV 尿症和 BKV 血症可能已被检测到, 提示常规筛查和抢先治疗可能是防治移植受者 BKV 感染的有效策略^[5]。移植后 9~12 个月为 BKV 感染高峰期, 但有报道最早在移植后 7 d 即可发现 BKV 尿症^[6]。国内一项前瞻性研究对 90 例肾移植受者进行 BKV 监测, 结果显示术后 1 年内发生 BKV 尿症、BKV 血症和 BKVN 的受者比例分别为 45.6%、22.2% 和 5.6%^[7]。本研究 BKV 尿症、BKV 血症和 BKVN 发生率分别为 24.5%、7.5% 和 4.3%, BKV 尿症及 BKV 血症发生率均低于国内外研究数据。BKV 感染的危险因素众多, 国内外各移植中心在免疫抑制方案、供受者选择、手术技术及移植后管理等方面均有差异, 使 BKV 感染发生率不同^[8-9]。此外, 各中心在 BKV 检测方法和试剂选择以及仪器等方面也存在差异, 对无症状 BKV 尿症的监测, PCR 敏感度是尿液细胞学的 4 倍, 以核酸为基础的尿液和血液 BKV 载量的定量检测正广泛应用于 BKV 感染筛查^[10-12]。

目前, 尚无专门针对 BKV 的抗病毒治疗, 推荐免疫抑制剂减量或转换, 通过细胞免疫实现抗病毒^[13]。本中心根据 BKV 感染的不同阶段采取不同的治疗方案。本研究中 30 例低水平 BKV 尿症的肾移植受者采取严密随访监测方案, 均未继续进展; 对于高水平 BKV 尿症受者, 及时快速减少免疫抑制剂剂量, 疗效显著, 提示免疫抑制强度降低对控制 BKV 感染有效; 但值得注意的是, 有 3 例受者在这一过程中发生排斥反应。

当 BKV 尿症进展为 BKV 血症时, 移植后早期免疫抑制剂剂量最小化会增加排斥反应发生风险, 当 BKV 再活化时, 出现新生供者特异性抗体 (*de novo* donor-specific antibodies, dnDSA) 的风险可能更高^[14-16]。有研究表明, 快速急剧地免疫抑制剂减量

治疗 BKV 血症是产生 dnDSA 的独立危险因素, 而 dnDSA 对同种异体肾移植术后受者长期存活具有负面影响^[15,17-18]。因此, 免疫抑制剂快速减量并不是 BKV 血症理想的治疗方案。国外单中心回顾性研究和前瞻性随机临床试验结果显示, 他克莫司比环孢素具有更高的 BKV 再活化风险^[15,17]。将他克莫司转换为低剂量环孢素联合霉酚酸后, 整体免疫抑制强度降低, 但环孢素的病毒清除及抗病毒效果更强^[16]。然而, 既往研究仅证实上述治疗方案有效, 但其选择时机尚无相关临床数据^[19-20]。本研究显示, 对于肾移植术后 BKV 血症受者, 免疫抑制剂转换方案获得理想效果, 47 例 BKV 血症受者中 26 例血清 BKV 转阴。咪唑立宾药物作用机制与霉酚酸相似, 但其化学结构与利巴韦林类似, 因此在免疫抑制的同时具有抗病毒作用^[18]。将霉酚酸转换为咪唑立宾, 既可以保证免疫抑制强度, 又能抑制病毒, 成为各移植中心优先考虑的免疫抑制剂转换方案。国内一项研究表明, 肾移植受者感染 BKV 后, 采用咪唑立宾转换方案可获得理想疗效^[21]。本研究中 27 例肾移植术后 BKVN 患者接受该方案, 63.0%(17/27) 血清 BKV 转阴。

在转换免疫抑制剂后, 患者血清 BKV DNA 载量仍持续升高甚至进展为 BKVN 时, 应考虑加用来氟米特、西多福韦等抗病毒药物, 以及 IVIG 和氟喹诺酮类抗生素^[20]。目前尚无评价西多福韦、来氟米特或 IVIG 辅助治疗 BKV 血症和 BKVN 的随机对照临床试验, 联用左氧氟沙星治疗和预防 BKV 感染的随机对照临床试验也未能达到其主要观察终点^[22]。抗病毒药物剂量和方案各中心缺乏一致性, 均与免疫抑制剂减量方案联合使用, 且缺乏与抗病毒治疗相关的不良事件报道。

综上所述, 肾移植术后 BKV 感染普遍存在, 术后 1 年内是其感染高发期, 在此期间规律筛查 BKV 对早期发现感染并采取抢先治疗和移植肾长期存活意义重大。

参 考 文 献

- 1 Mackenzie EF, Poulding JM, Harrison PR, et al. Human polyoma virus (HPV) -a significant pathogen in renal transplantation [J]. Proc Eur Dial Transplant Assoc, 1978, 15: 352-360.
- 2 Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses [J]. PLoS Pathog, 2009, 5(3): e1000363.
- 3 Xue JL, Ma JZ, Louis TA, et al. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010 [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(12): 2753-2758.
- 4 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者 BK 病毒感染和 BK

- 病毒性肾病临床诊疗规范(2019版) [J]. 器官移植, 2019, 10(3): 237-242.
- 5 Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, et al. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs [J]. *Transplantation*, 2009, 87(5): 621-630.
 - 6 de Bruyn G, Limaye AP. BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients [J]. *Rev Med Virol*, 2004, 14(3): 193-205.
 - 7 Huang G, Chen LZ, Qiu J, et al. Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course [J]. *Clin Transplant*, 2010, 24(5): 599-609.
 - 8 Zakaria ZE, Elokely AM, Ghorab AA, et al. Screening for BK viremia/viruria and the impact of management of BK virus nephropathy in renal transplant recipients [J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(Suppl 1): 83-91.
 - 9 Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, et al. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best [J]. *Transplantation*, 2013, 96(10): 885-889.
 - 10 Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 488-496.
 - 11 Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, et al. The Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: morphologic definitions and clinical correlations [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2): 680-693.
 - 12 范宇, 石炳毅, 钱叶勇, 等. 尿液与血液病毒载量在肾移植受者BK病毒性肾病诊断中的应用 [J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34(10): 595-599.
 - 13 Stervbo U, Nienen M, Weist BJD, et al. BKV clearance time correlates with exhaustion state and T-cell receptor repertoire shape of BKV-specific T-cells in renal transplant patients [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 767.
 - 14 Devresse A, Tinel C, Vermorel A, et al. No clinical benefit of rapid versus gradual tapering of immunosuppression to treat sustained BK virus viremia after kidney transplantation: a single-center experience [J]. *Transpl Int*, 2019, 32(5): 481-492.
 - 15 Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(13): 1215-1226.
 - 16 Sood P, Senanayake S, Sajeet K, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study [J]. *Transplantation*, 2012, 94(8): 814-821.
 - 17 Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al. Incidence and impact of *de novo* donor-specific alloantibody in primary renal allografts [J]. *Transplantation*, 2013, 95(3): 410-417.
 - 18 Gatault P, Kamar N, Büchler M, et al. Reduction of extended-release tacrolimus dose in low-immunological-risk kidney transplant recipients increases risk of rejection and appearance of donor-specific antibodies: A randomized study [J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(5): 1370-1379.
 - 19 Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, et al. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(2): 407-415.
 - 20 Santeusano AD, Lukens BE, Eun J, et al. Antiviral treatment of BK virus viremia after kidney transplantation [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(24): 2037-2045.
 - 21 Yuan X, Chen C, Zheng Y, et al. Conversion from mycophenolates to mizoribine is associated with lower BK virus load in kidney transplant recipients: A prospective study [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 3356-3360.
 - 22 Shiraki K, Ishibashi M, Okuno T, et al. Effects of cyclosporine, azathioprine, mizoribine, and prednisolone on replication of human cytomegalovirus [J]. *Transplant Proc*, 1990, 22(4): 1682-1685.

(收稿日期: 2020-09-26)

(本文编辑: 鲍夏茜)

刘德川, 周洪澜, 王钢, 等. 肾移植术后BK病毒感染诊疗单中心研究 [J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2021, 15(2): 81-85.