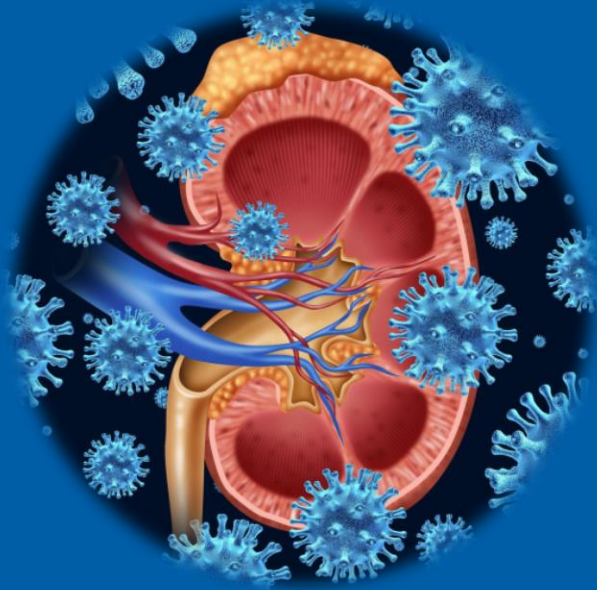




山西省第二人民医院
THE SECOND PEOPLE'S HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE



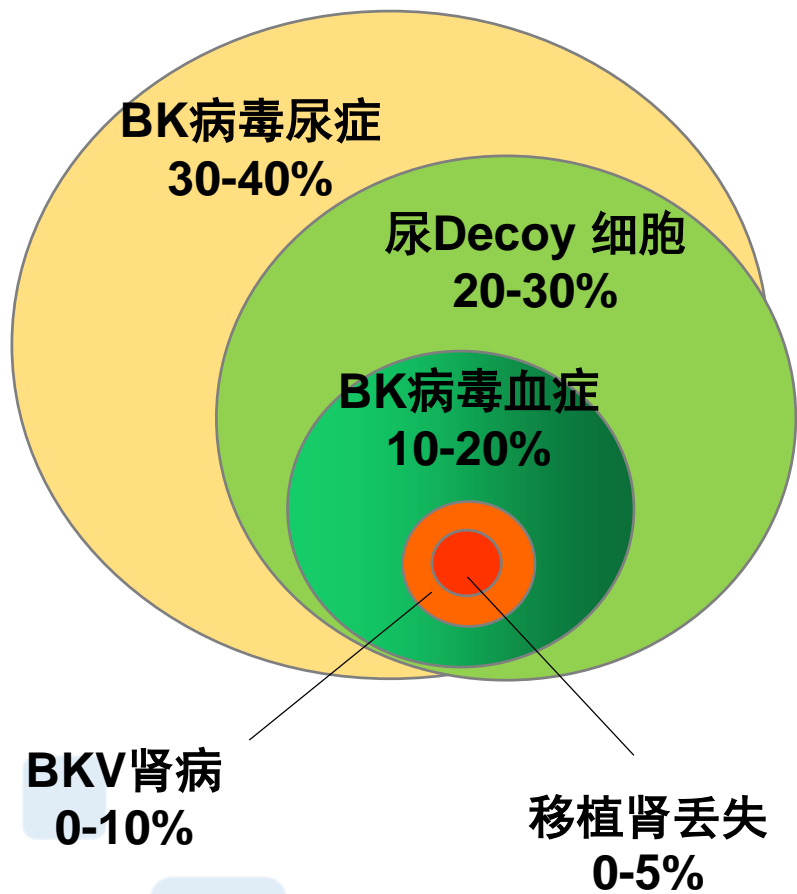
肾移植术后BK病毒感染 感染的防治策略



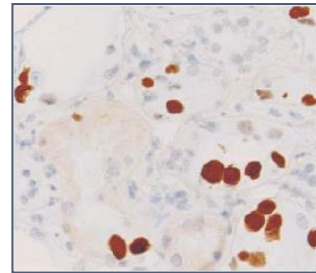
周华

2020年9月19日

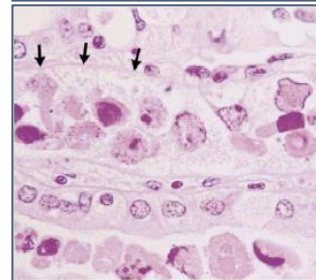
BK病毒感染和BKVN的发病率



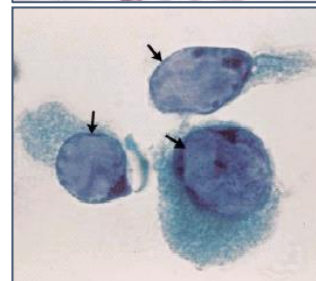
BKV肾病



感染后的小管上皮细胞



尿Decoy 细胞



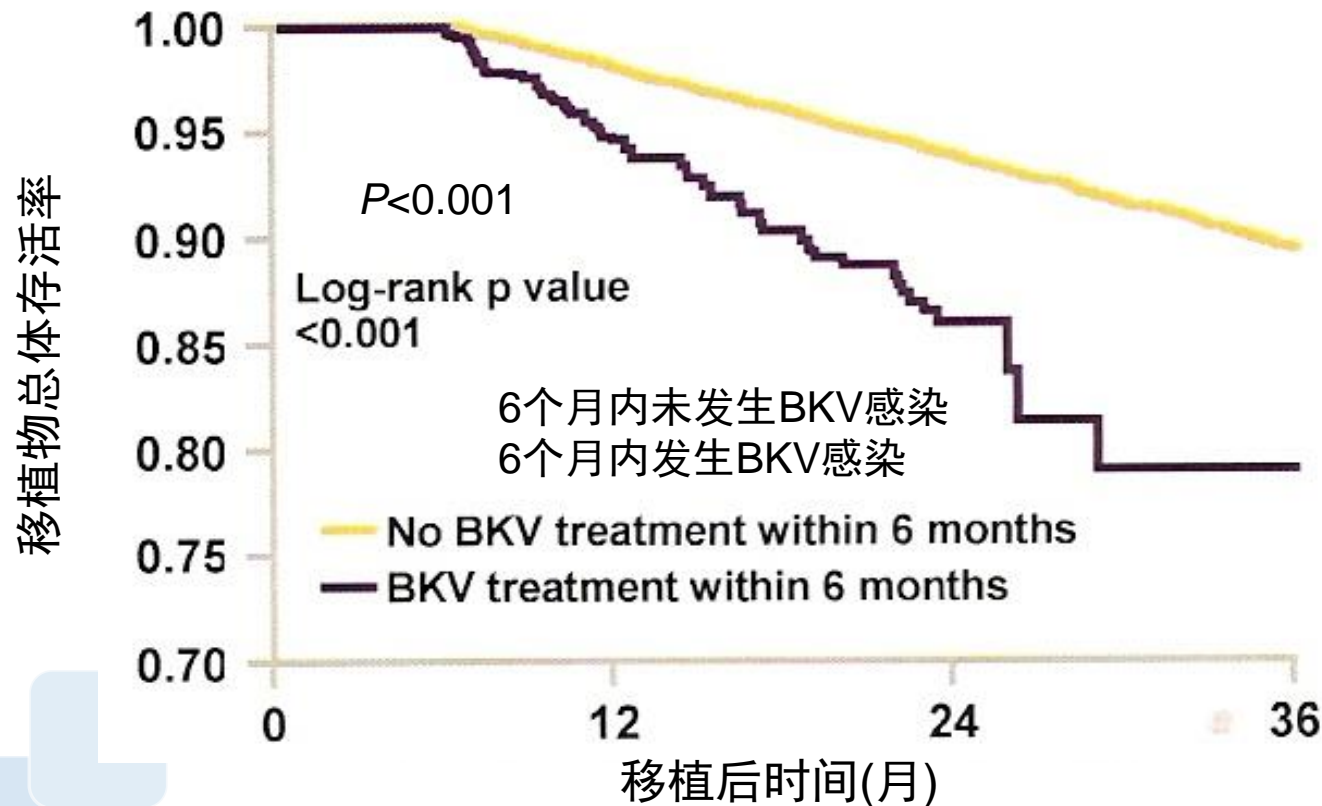
- 肾移植受者 BKVN 的发生率为 **1% ~ 10%**大部分出现在术后 **1年内**
- **50%** 的 BKVN 患者最终会发展为**不可逆的移植肾衰竭**
- BKVN 占有所有移植肾失功原因的 **7%**

注：仅有极少数BKV肾病不伴有BK病毒血症，仅有极少数BK病毒血症不伴有BK病毒尿症

BKV感染是导致移植物丢失的重要因素

对2004-2006年间美国SRTR数据库中42,838例肾移植患者数据进行分析

BKV治疗6个月后的移植物总体存活率

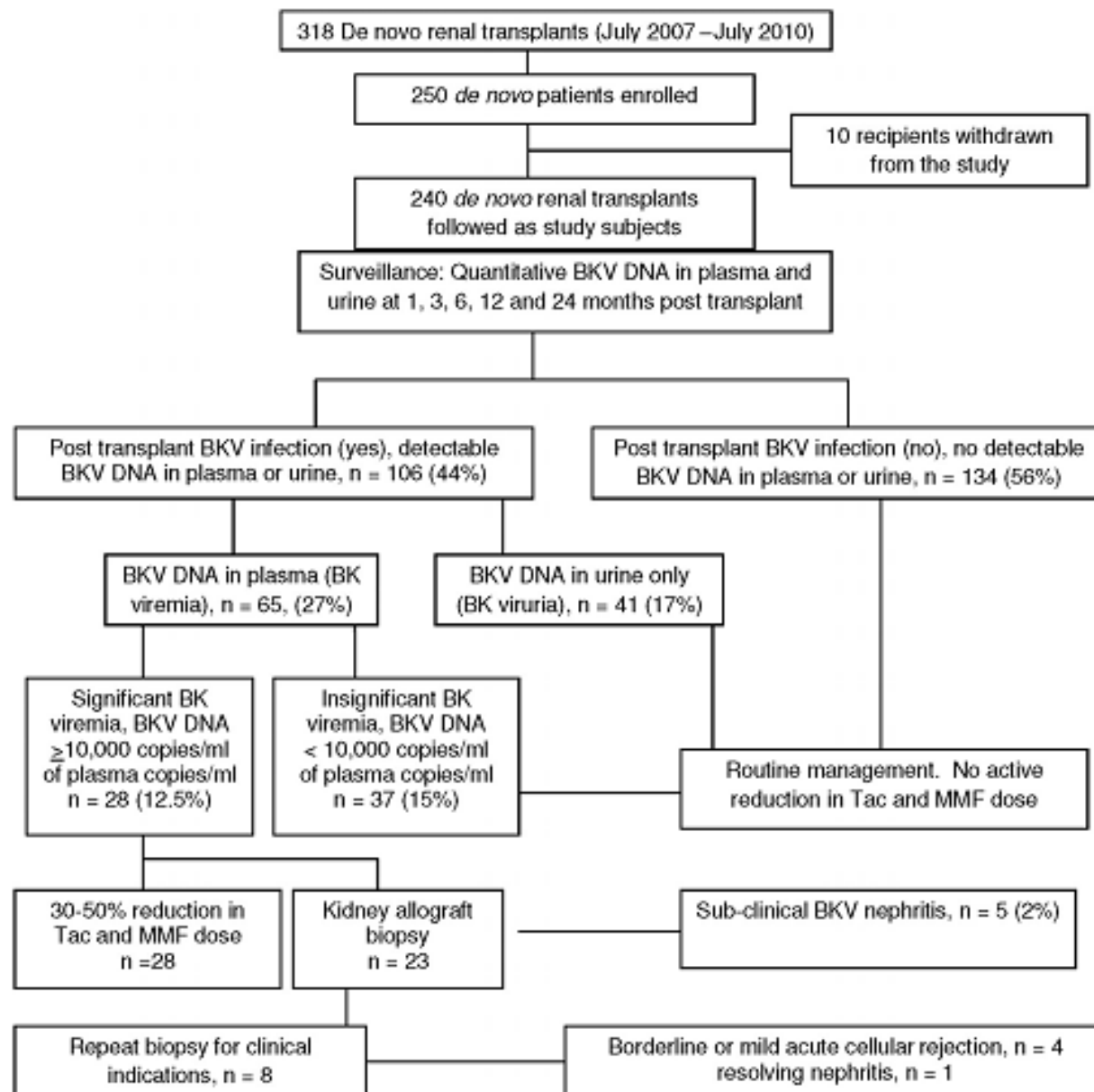


- 3年时，移植物总体存活率具有显著性差异
- 未感染BKV患者的移植物总体生存率为90%
 - 感染BKV患者的移植物总体生存率为79% ($P < 0.001$)

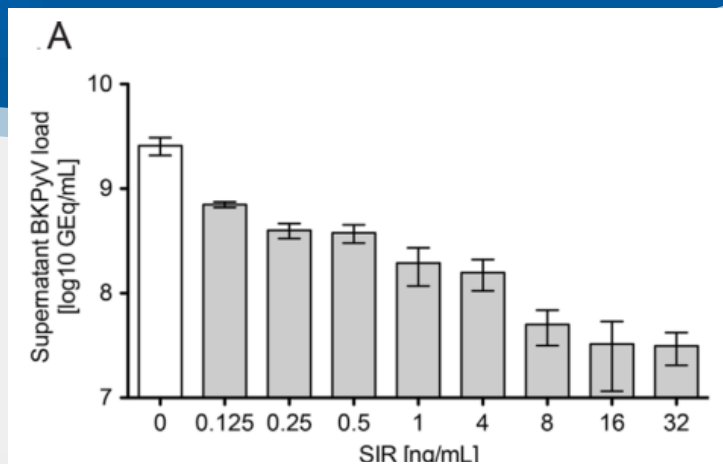
降低免疫抑制剂可以减少BKV血症的发生

一项前瞻性单中心研究, 2012年(米尔瓦基, 美国)

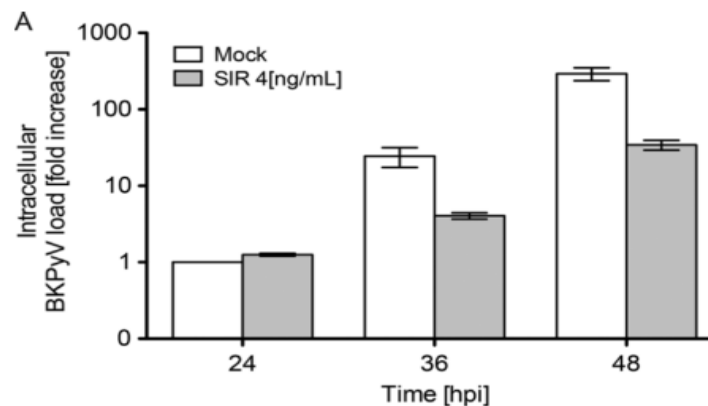
- 65名患者(27%)出现BK病毒血症;其中28人(12%)有明显的病毒血症
- 在接受活检的23例(28例)患者中, 共有5例(21%)表现为亚临床BKV肾炎
- 在病毒血症高峰后1年, 平均血浆BKV DNA下降98%(范围76% - 100%)
- 28例患者中有4例(14%)出现急性细胞排斥反应。从移植后1个月到病毒血症高峰后1年, 估计的肾小球滤过率没有随时间下降
- **结论:单纯降低免疫抑制可成功解决病毒血症, 保护肾功能, 预防临床BKV肾炎及移植物丢失。**



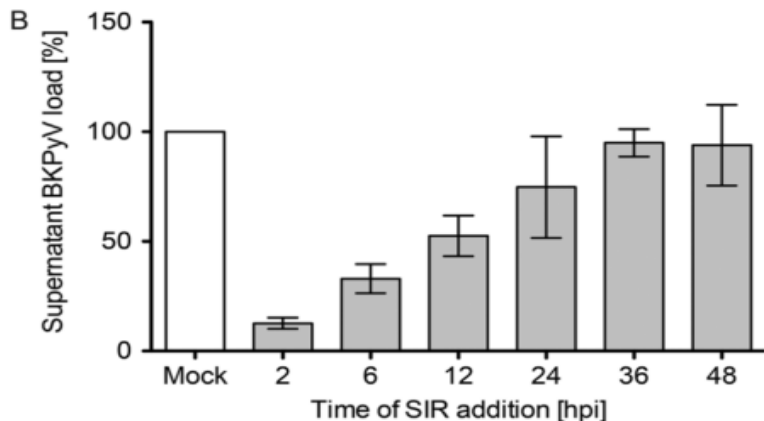
西罗莫司对BK病毒复制的早期阶段作用明显¹



- 西罗莫司的90%有效抑制浓度为4ng/ml



- 西罗莫司的胞内抑制作用可持续48小时以上



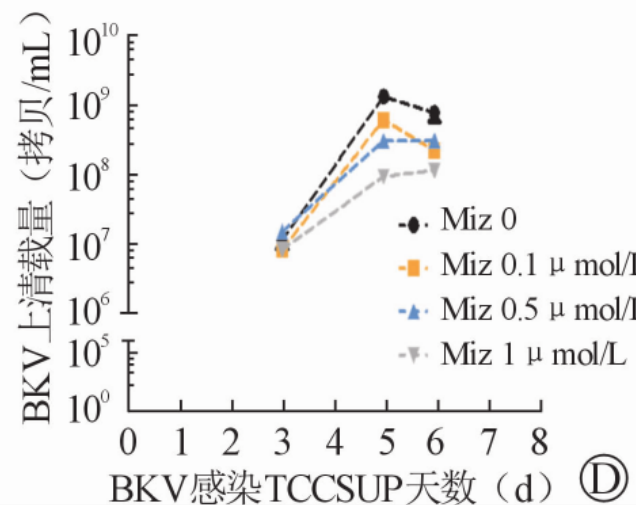
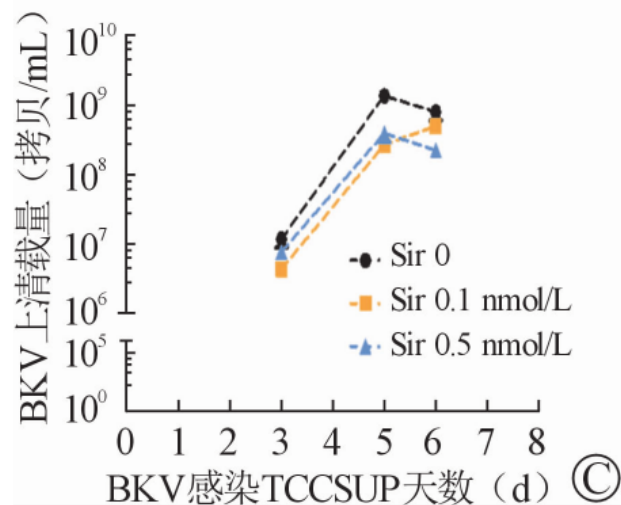
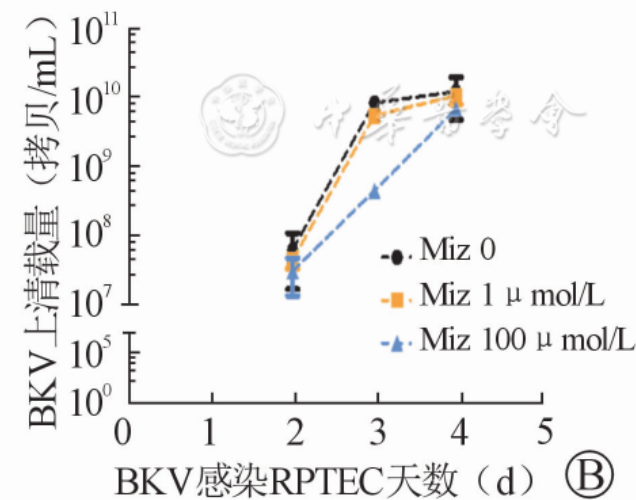
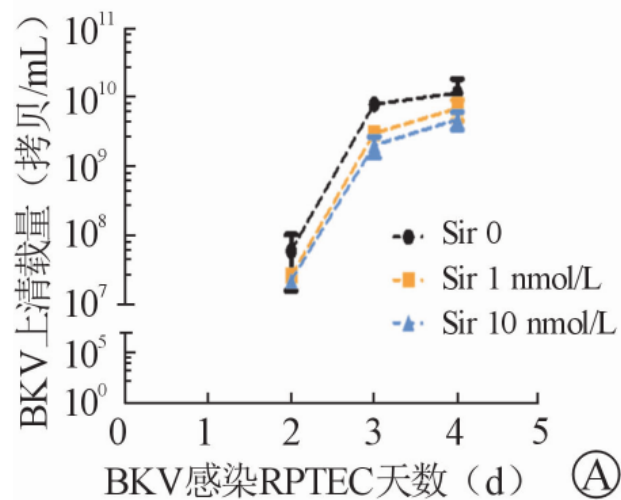
- 有学者认为²，早期的针对BK病毒复制的抑制治疗对PVAN（多瘤病毒相关肾病）的预防有重要作用，所以即使患者的BK病毒负荷较低时，也应该及早做mTOR抑制剂的转换治疗。

在BK病毒对细胞感染2小时后加入西罗莫司，细胞内的病毒复制抑制作用一直存在。感染后的不同时间加入西罗莫司，**24小时以后**再加入西罗莫司，病毒复制抑制作用与对照组无差异，提示西罗莫司对病毒感染复制**早期的抑制作用明显**。

咪唑立宾的体外抗BK病毒作用研究

咪唑立宾在细胞水平上具有抗BKV活性

已有研究表明西罗莫司在RPTEC中能抑制BKV复制，因此在本研究中将其作为咪唑立宾的阳性对照。结果显示：在原代肾小管上皮细胞RPTEC和膀胱癌细胞TCCSUP中，咪唑立宾在BKV复制曲线的不同时间点均呈现剂量依赖性的病毒释放抑制作用，且与西罗莫司效果类似。



治疗原则

减少或停用免疫抑制药是
治疗无并发AR的关键

降低免疫抑制剂剂量

- ▶ 他克莫司谷浓度通常 < 5 纳克/毫升
- ▶ 环孢素的谷浓度 < 150 纳克/毫升
- ▶ 西罗莫司谷浓度 < 6 纳克/毫升
- ▶ 霉酚酸酯每日剂量 ≤ 1000 毫克

- ① 来氟米特
- ② 西多福韦
- ③ 静脉注射用免疫球蛋白
- ④ 氟喹诺酮类抗生素

抗病毒药物

其他方法:

低剂量FK \rightarrow CSA
 \rightarrow RaPa
MPA \rightarrow LEF

我中心临床经验

671例受者术后3-12个月检测结果

205例 30.55%



BK病毒尿症

58例 8.6%



BK病毒血症

7例 1.04%

BK病毒肾病
(活检证实)

	病毒载量 (copies/ml)	中位时间 (月)
BK病毒 尿症	$1.15 \times 10^3 \sim 6.00 \times 10^{11}$	4.9
BK病毒 血症	$1.3 \times 10^3 \sim 6.06 \times 10^5$	6.1

防治措施

- 围手术期常规使用抗体诱导，CNI+MMF+Pred，应用IVIG
- 术后一月内MMF转换MZR，或小剂量CNI+mTOR+小剂量MMF+Pred
- 出现高水平BK病毒尿症后（抢先治疗）
 - 停用MMF，加大MZR剂量+IVIG
 - 没有MMF方案者，减少CNI剂量+mTOR/MZR
 - 抗病毒药物：来氟米特、西多福韦

讨论与体会

- 肾移植术后BK病毒感染的发生率是较高的，一旦成BK病毒肾病将是移植肾失功能的重要危险因素，因此预防是重要的
- 在抗体免疫诱导时代，一旦术后肾功能恢复稳定，就要积极降低免疫强度，**替换MMF，小剂量CNI联合mTOR或MZR应用**
- 对于出现BK病毒尿症，尤其是高载量尿症者($>10^7$ copies/ml)，一定要**积极抢先治疗**，防止转化为BK病毒血症，通过**早期MZR替换MMF**和严密监控，可有效降低BK病毒血症和BK病毒肾病的发生