

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.17.031

55例肾移植术后感染新型冠状病毒患者的特点及治疗分析*

张纱纱^{1,2}, 王茜¹, 谢晓慧², 张蕊², 蒋刚^{1,2,Δ}

(1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省肿瘤医院药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨肾移植术后感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)患者的临床特点及治疗措施。方法 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed等数据库,收集自建库起至2020年7月10日报道肾移植术后感染SARS-CoV-2的文献。结果 共纳入文献38篇,收集55例患者,移植中位年限4年;SARS-CoV-2感染初期常见症状有发烧、咳嗽、呼吸急促等;治疗期间出现的严重进展表现为急性肾损伤、代谢性酸中毒等。治疗方案为入院后减少钙调磷酸酶抑制剂和吗替麦考酚酯剂量或停止使用,维持糖皮质激素或增加剂量,启动抗病毒治疗方案等。55例患者中,36例好转出院;8例仍在住院治疗;11例死亡,其中超过60岁患者死亡7例,低于60岁患者死亡4例。结论 肾移植术后患者与非移植患者感染SARS-CoV-2的临床症状相似,治疗时应避免抗病毒药物与免疫抑制剂间的相互作用,并根据肾功能调整药物剂量。

关键词:新型冠状病毒;肾移植;免疫抑制剂;抗病毒治疗

中图分类号:R969;R978.7

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)17-0115-05

Features and Treatment Measures of 55 Patients Infected with SARS-CoV-2 After Kidney Transplantation

ZHANG Shasha^{1,2}, WANG Xi¹, XIE Xiaohui², ZHANG Rui², JIANG Gang^{1,2}

(1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610054; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the clinical features and treatment measures of patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) after kidney transplantation. **Methods** The studies on patients infected with SARS-CoV-2 after kidney transplantation was searched from the CNKI, Wanfang, VIP and PubMed databases from the inception to July 10th, 2020. **Results** A total of 38 studies with 55 patients were included, with a median transplant age of four years. At the initial stage of SARS-CoV-2 infection, the common symptoms were fever, cough, shortness of breath and so on. The severe progress during treatment was acute renal injury, metabolic acidosis and so on. The treatment plan was to reduce the dose of calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil or stop them, maintain or increase the dose of glucocorticoids, and start antiviral treatment. Among the 55 patients, 36 cases were discharged after improvement, eight cases were still hospitalized and 11 cases died (seven cases aged more than 60 years old and four cases aged less than 60 years old died). **Conclusion** The clinical symptoms of patients infected with SARS-CoV-2 after renal transplantation are similar to those of non-transplant patients. During the treatment, the drug-drug interaction between antiviral drugs and immunosuppressants should be avoided, and the drug dose should be adjusted according to the patient's renal function.

Key words: SARS-CoV-2; renal transplantation; immunosuppressants; antiviral therapy

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)是一种被包裹的β冠状病毒,其表面的I型膜尖峰糖蛋白不仅可与上下呼吸道的血管紧张素转换酶2(ACE-2)受体结合,还可与胃肠道的ACE-2受体结合,促进病毒进入细胞进行复制增殖,导致呼吸系统及消化系统不同的病理反应^[1]。SARS-CoV-2侵入肺部后可引起肺部感染,导致发热、咳嗽、呼吸困难等症状,轻度感染人群若免疫功能正常,一般自身能将病毒清除;免疫功能低下的人群若不能及时清除病毒,引起系列严重症状,故免疫功能低下患者常进展为危重症高危人群。肾移植患者由于长期服用免疫抑制剂,处于慢性免疫抑制状态,机会性

感染增加。目前,大多肾移植术后感染SARS-CoV-2的病例为个案报道,且其最佳治疗管理方案尚不明确。本研究中总结了肾移植术后感染SARS-CoV-2患者的特点及相关治疗,为制订最优治疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索中国知网、万方、维普及PubMed数据库,以“肾移植”“新冠病毒”为中文关键词以“Kidney transplant”“SARS-CoV-2”为英文关键词,收集自建库起至2020年7月10日国内外发表的肾移植术后感染新冠

*基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题[20PJ110]。

第一作者:张纱纱,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)1685799676@qq.com。

Δ通信作者:蒋刚,男,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理学,(电子信箱)jiang379@139.com。

病毒的病例报道。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:患者性别、年龄;肾移植年限;合并疾病;明确感染新冠病毒;用药情况、临床表现、结局等。

排除标准:重复病例;综述。

1.3 方法

采用 Excel 软件,提取文献数据,对患者基本情况、SARS-CoV-2 感染初始症状、治疗期间进展、基线免疫抑制治疗及药物调整、抗病毒治疗等进行分析与讨论。

2 结果

2.1 患者基本情况

经筛选,最终纳入文献 38 篇,全部为英文文献,未检索到中文文献,共 55 例病例。其中,男 38 例,女 17 例;年龄 < 60 岁 39 例,≥60 岁 16 例,平均年龄 52 岁(四分位点内距 48~62 岁);中国 11 例,其他国家 44 例;移植中位年限 4 年(IQR 1.5~10)55 例;合并高血压 35 例(63.64%),糖尿病 19 例(34.55%),心血管疾病 12 例(21.82%),呼吸系统疾病 6 例(10.91%)。

2.2 肾移植术后感染 SARS-CoV-2 特点

分析 SARS-CoV-2 感染初期症状,发烧只伴呼吸道症状如咳嗽、呼吸急促 30 例;发烧只伴胃肠道症状如恶心呕吐、腹痛、腹泻、食欲不振 4 例;发烧伴多种症状如咳嗽、腹痛、肌痛、少尿、疲倦、胸闷 14 例;仅有呼吸道症状 2 例;未出现发烧 5 例;发烧 24 h 后出现昏迷 1 例。最初的胸部 X 线摄片,显示双侧浸润 50 例(90.91%),显示单侧浸润 3 例(5.45%),无放射学表现 2 例(3.64%);治疗期间出现急性肾损伤(AKI)22 例(40.00%),急性呼吸窘迫综合征(ARDS)15 例(27.27%),严重代谢性酸中毒 6 例(10.91%),血栓栓塞事件 5 例(9.09%),低钠血症 5 例(9.09%),多器官衰竭 2 例(3.64%)。

2.3 相关治疗

55 例病例中,基线免疫抑制治疗均以钙调磷酸酶抑制剂(CNI)为基础的三联免疫抑制方案,即 CNI+吗替麦考酚酯(MMF)+糖皮质激素(GCS)为主,联用蛋白酶抑制剂(mToRi)5 例(9.09%),硫唑嘌呤 4 例(7.27%)等。常用的抗 SARS-CoV-2 病毒药物有洛匹那韦利托那韦“400 mg/100 mg、bid”(14 例),氯喹/羟氯喹“第 1 天口服 400 mg、bid,第 2 天开始 200 mg、bid,持续 3 d 单药治疗”(17 例),其他还有奥司他韦单药“30~75 mg、bid 或联合氯喹/羟氯喹”(5 例)、利巴韦林“500 mg、bid”(2 例)、法匹拉韦“第 1 天口服 1 600 mg、bid,600 mg、bid,持续 5 d”。其中,3 例单独使用洛匹那韦利托那韦治疗 3 d 后,考虑到该药与免疫抑制剂之间相互作用,换用氯喹/羟氯喹;有 1 例未及时使用抗病毒药物,病情恶化出现 AKI 后才开始使用氯喹治疗。

由于抗病毒药物的启用和患者自身免疫状态有关,大多数患者都对免疫抑制治疗进行了调整。CNI 剂量调整:27 例入院停用 CNI;15 例剂量减半,监测肾功能,及时调整剂量,其中 1 例剂量减半,CNI 谷浓度为 28.9 ng/mL,发生 AKI;6 例 CNI 剂量保持不变,多数是在合用洛匹那韦利托那韦抗病毒的情况下;1 例 CNI 剂量保持不变而减少洛匹那韦利托那韦剂量。MMF 剂量调整:21 例入院后立即停用,5 例出现淋巴细胞减少后停用,5 例始终未改变用法用量。GCS 剂量调整:3 例入院后停止使用;40 例剂量保持不变;12 例增加剂量,初始剂量为 5~10 mg,每日 1 次(qd),增加到 20~40 mg、qd,维持 3~12 d,病情稳定后恢复维持剂量 5~10 mg、qd。

其他还有预防性使用广谱抗菌药物如头孢类、莫西沙星、阿奇霉素抗感染治疗等,在病情较严重时使用托珠单抗和静脉注射免疫球蛋白等治疗。

2.4 患者结局

55 例患者中,36 例好转出院;8 例仍在住院治疗;死亡 11 例,其中,超过 60 岁患者死亡 7 例,低于 60 岁死亡 4 例。

3 讨论

3.1 患者特点分析

SARS-CoV-2 感染被认为是全球公共卫生突发事件,其诊断主要依靠接触史、临床特征、实验室检查和放射学检查。免疫功能低下患者感染初期症状可能与普通人群不同,这可能延误新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的诊断和治疗。55 例肾移植术后感染 SARS-CoV-2 患者大部分初期症状为发热、咳嗽、呼吸急促,少部分伴有肌肉酸痛、乏力等,这些临床症状和非移植病例无明显差异,特别要注意如侵犯胃肠道引起的腹泻等症状不典型病例,以免误诊,而延误最佳治疗时机。大部分患者合并基础疾病,超过 60 岁患者死亡率明显高于低于 60 岁患者。有研究强调,合并基础疾病如高血压、糖尿病、心血管疾病和年龄与 COVID-19 死亡风险增加有关^[2]。本研究中,1 例患者 5 次 SARS-CoV-2 检测阴性后,第 6 次(约 60 d 后)出现了阳性,而 COVID-19 普通人群中病毒脱落的平均持续时间为 20 d^[3],表明免疫低下的 SARS-CoV-2 感染患者病毒脱落时间可能更长。已有研究表明,SARS-CoV-2 可能通过肾脏上皮细胞表面的 ACE-2 受体直接对肾脏造成损伤,或通过肺部损伤介导的缺氧和休克间接损害肾脏^[4]。1 项 701 例的大型前瞻性队列研究表明,COVID-19 患者的肾脏疾病患病率很高,5.1% 的患者发生 AKI^[5]。分析发现,40% 肾移植感染 SARS-CoV-2 患者发生了 AKI,其 AKI 发生率远高于非移植患者。因此,要特别关注肾移植术后感染 SARS-CoV-2 患者的肾功能,尽可能频

监测其血清肌酐,避免造成移植肾的严重损伤。

3.2 相关治疗分析

目前的研究认为,COVID-19死亡的主要原因为细胞因子的过度激活造成ARDS,其治疗药物一般是基于抑制SARS-CoV-2增殖的抗病毒药物和减轻ARDS的抗炎药物。对于肾移植术后感染SARS-CoV-2的患者在使用免疫抑制剂的同时,选择抗病毒药物需要考虑更多因素,且应随时根据肾功能的变化调整药物剂量,特别需要注意的是免疫抑制剂和抗病毒药物之间发生的相互作用,应合理调整免疫抑制剂的使用。

洛匹那韦利托那韦和CNI:目前,抗病毒药物洛匹那韦利托那韦已被广泛用于治疗COVID-19,CNI如他克莫司和环孢素作为移植患者免疫维持治疗方案的基线药物也普遍使用,但需注意两类药物之间的相互作用。洛匹那韦利托那韦不可逆抑制CYP3A酶,而CNI主要经CYP3A代谢,两药合用导致CNI血药浓度升高,故调整CNI剂量十分必要。如以洛匹那韦利托那韦为主的药物治疗计划仅为5~7d,他克莫司应全部停用,并在洛匹那韦利托那韦停药后24~48h内重新启用;较长时间(2周)的洛匹那韦利托那韦治疗,应每天监测他克莫司血药浓度,仅在血药浓度降至所需下限($<5\text{ ng/mL}$)后,才可口服他克莫司 0.5 mg/d 。^[6]

氯喹/羟氯喹:既往用于抗疟治疗,细胞培养中可抑制各种病毒(包括SARS-CoV等),体内试验显示出抗病毒活性^[7]。氯喹/羟氯喹在抑制肺炎恶化、改善肺部影像学表现、促进病毒转阴方面优于对照组^[8]。CORTEGIANI等^[9]系统性回顾了氯喹/羟氯喹在治疗SARS-CoV-2感染肺炎患者中的疗效和安全性,疗效较好。氯喹/羟氯喹治疗窗窄,且不良反应严重,易导致QT间期延长引起致命性室性心动过速,潜在风险还有低血糖、神经毒性、特异性超敏反应等^[10],氯喹/羟氯喹治疗COVID-19的安全性还不确定。未发现氯喹/羟氯喹引起的心律失常及其他不良反应,但大多数病例在治疗开始前就评估QT间期,治疗后每隔2~3d进行监测,如QT间期延长,根据具体情况减少或停止氯喹/羟氯喹。当肌酐清除率(CCR) $<30\text{ mL/min}$ 时无需调整剂量,建议肾功能衰竭患者谨慎使用。

奥司他韦:可通过竞争性抑制甲型和乙型流感病毒表面的神经氨酸酶发挥抗病毒活性。冠状病毒无神经氨酸酶,故奥司他韦对冠状病毒并无抑制作用^[11],CCR $<60\text{ mL/min}$ 时需调整剂量,CCR $<10\text{ mL/min}$ 时不推荐使用^[12]。本研究中有5例使用奥司他韦抗病毒治疗效果较好,但可能是多种药物共同作用的结果。故奥司他韦可能不适用于肾移植术后伴COVID-19患者。

利巴韦林:可通过干扰聚合酶和直接抑制肌苷单磷

酸脱氢酶等抑制病毒复制,在COVID-19的治疗中效果较好^[13]。其最主要的不良反应为溶血性贫血,已有报道肾移植患者使用利巴韦林后出现严重贫血,且12%~17%的患者在治疗时需要输血^[14]。2例患者用药期间未发生严重贫血反应,但SARS-CoV-2感染本身也可引起贫血,故应定期进行血常规检查。此外,利巴韦林清除率与CCR相关,并可能引起急性排斥反应,应谨慎用于肾移植术后伴COVID-19的患者。

法匹拉韦:是一种抑制RNA聚合酶的广谱抗病毒药物,无需根据肾功能调整剂量,主要通过醛氧化酶在肝脏中代谢,其与CNI的相互作用小于洛匹那韦/利托那韦^[15]。最近的1项研究显示,在非移植COVID-19患者中,法匹拉韦比洛匹那韦利托那韦具有更短的病毒清除时间,且腹泻和氨基转移酶升高等副作用更少^[16]。1例患者由于细胞因子风暴导致多器官功能衰竭死亡,但该药在肾移植术后感染SARS-CoV-2的患者中可能仍具有较好的使用前景。

MMF:抑制鸟嘌呤核苷酸合成,选择性阻止T淋巴细胞和B淋巴细胞的增殖和活化^[17]。YANG等^[18]研究表明,80%以上的COVID-19危重患者出现淋巴细胞减少特征,淋巴细胞减少会影响COVID-19患者的预后。本研究中有56%的患者出现了淋巴细胞减少,但是一部分患者仍未调整MMF的使用剂量。对于肾移植术后感染SARS-CoV-2的患者,入院立即停用MMF,可能是避免淋巴细胞持续减少而引起病情恶化的最佳选择。

GCS:为了避免急性排斥反应和降低病毒引起的“炎症风暴”,大多数患者在停用了CNI和MMF及其他免疫抑制剂后,仅保留了GCS单药治疗,典型治疗就是静脉注射甲基强的松龙。GCS在SARS-CoV-1和MERS-CoV暴发期间被广泛使用,但用于COVID-19的治疗一直都存在争议。GCS被证实可抑制肺部炎症,改善早期发热症状,促进肺炎吸收,有助于预防肺部进一步损伤^[19-20]。GCS的使用可能使感染性休克患者受益,COVID-19引起的是低氧性休克,故GCS治疗对COVID-19引起的休克可能无益处^[21]。本研究中,12例患者加大了GCS剂量后大部分患者肺炎愈合较好,治疗期间发生急性排斥反应的概率比完全停用免疫抑制剂更低,表明GCS对肾移植术后感染SARS-CoV-2的患者可能有益。但长时间和过量服用GCS可能会由于免疫功能持续抑制而不利于病情恢复,还可能引起GCS相关的其他副作用,故肾移植术后感染SARS-CoV-2的患者应谨慎选择GCS的给药剂量和给药持续时间。

托珠单抗:有研究认为,SARS-CoV-2引起的ARDS与白细胞介素6(IL-6)水平有关。IL-6是感染诱导的细胞因子风暴的关键因子^[22],故靶向IL-6治疗

用于控制 ARDS 是一个较好的方案。托珠单抗是目前最流行的靶向 IL-6 治疗药物,且其体内清除不受肾功能的影响。本研究中,14 例患者在肺部状况恶化且 IL-6 水平明显升高的情况下使用托珠单抗,大多数患者在给药几天后潮气量、动脉氧分压均明显改善,肺部炎症明显减少。目前,美国食品药品监督管理局已批准其用于治疗 ARDS,对于轻、中度肾功能不全患者无需调整剂量^[23],但是要特别注意其引起的严重感染、中性粒细胞减少等风险。

免疫球蛋白:静脉注射免疫球蛋白可上调抗炎因子,从而减轻炎症,同时通过抑制病毒复制,减少对肺实质和上皮气道的损伤^[24],常用于肾移植术后 COVID-19 病情恶化的患者,有一定疗效。目前提出从 COVID-19 痊愈的患者中采集免疫球蛋白 G(IgG)抗体并用于新诊断 COVID-19 患者,该抗体可能通过增强新感染患者的免疫应答来改善 COVID-19 症状^[25],故 IgG 抗体与抗病毒药物联用治疗 COVID-19 可能是有效方案。

3.3 注意事项

肾移植术后患者与非移植患者感染 SARS-CoV-2 的临床症状相似,特别需注意不典型症状,避免误诊而延误最佳治疗时机。目前肾移植术后感染 SARS-CoV-2 患者的最佳治疗方案尚未确定,应在治疗时注意以下几方面。避免抗病毒药物与免疫抑制剂药物的相互作用;减少入院 CNI 剂量,停止使用 MMF,增加 GCS 剂量,并根据肾功能及时调整药物剂量;对于 ARDS 症状严重者加用托珠单抗和免疫球蛋白。

参考文献

- [1] MÖNKEMÜLLER K, FRY L, RICKES S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2020, 112(5):383-388.
- [2] DENG GT, YIN MZ, CHEN X, et al. Clinical determinants for fatality of 44, 672 patients with COVID-19[J]. Critical Care, 2020, 24(1):179.
- [3] ZHOU F, YU T, DU RH, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. The Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [4] LI Z, WU M, YAO JW, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients[EB/OL]. (2020-02-08)[2020-07-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2>.
- [5] CHENG YC, 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.
- [6] MAGGIORE U, ABRAMOWICZ D, CRESPO M, et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19 An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(6):899-904.
- [7] SAVARINO A, BOELAERT JR, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?[J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(11):722-727.
- [8] GAO JJ, TIAN ZX, YANG X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies[J]. Biosci Trends, 2020, 14(1):72-73.
- [9] CORTEGIANI A, INGOGLIA G, IPPOLITO M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19[J]. J Crit Care, 2020, 57:279-283.
- [10] 陈丽坪, 吴燕, 金澄滔, 等. 新型冠状病毒肺炎患者抗病毒治疗的药学监护:基于试行第七版诊疗方案[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5):549-554.
- [11] 戴辰程, 梁云婷, 韩玲. 新型冠状病毒肺炎抗病毒药物与心律失常的关系[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(4):381-383.
- [12] 新冠肺炎诊疗方案治疗药物信息汇编(第二版)[J/OL]. 中南药学, 2020, 18(4). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1408.R.20200423.0902.002.html>.
- [13] KHALILI JS, ZHU H, MAK NSA, et al. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19[J]. J Med Virol, 2020, 92(7):740-746.
- [14] YOSHIDA T, TAKAMURA M, GOTO R, et al. Efficacy and safety of ribavirin therapy for chronic hepatitis E after kidney transplantation[J]. Hepatol Res, 2019, 49(10):1244-1248.
- [15] THAMMATHIWAT T, TUNGSANGA S, TIANKANON K, et al. A case of successful treatment of severe COVID-19 pneumonia with favipiravir and tocilizumab in post-kidney transplant recipient[J]. Transpl Infect Dis, 2020, 23(1):e13388.
- [16] CAI QX, YANG MH, LIU DJ, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study[J]. Engineering, 2020, 6(10):1192-1198.
- [17] CHEN D, YANG B, ZHANG Y, et al. Withdrawing mycophenolate mofetil in treating a young kidney transplant recipient with COVID-19: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(24):e20481.
- [18] YANG XB, YU Y, XU JQ, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(5):475-481.
- [19] WANG DW, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.
- [20] LANSBURY L, RODRIGO C, LEONARDI-BEE J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 2(2):CD010406.
- [21] RUSSELL CD, MILLAR JE, BAILLIE JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. The Lancet, 2020, 395(10223):473-475.
- [22] CONTI P, RONCONI G, CARAFFA A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2):