文章编号:1000-5404(2006)10-1101-03

论著

术前巨细胞病毒感染对肾移植的影响

梁思敏,苟 欣 (重庆医科大学附属第一医院肾移植中心,重庆 400016)

提 要:目的 探讨术前巨细胞病毒(cytomegalovirus infection, CMV)感染对肾移植术后急性排斥反应(acute rejection, AR)的影响及术前预防性抗病毒治疗的意义。**方法** 回顾性分析了 116 例肾移植受体的术前 CMV 感染和预防性抗病毒治疗情况,根据术前有无 CMV 感染分为感染组和非感染组,将 CMV 感染组肾移植受体根据有无预防性抗病毒治疗分为治疗组和非治疗组。同时检测 35 例正常健康者 CMV 结果。采用检测 CMV-PP65 抗原诊断 CMV 感染。**结果** 术前 CMV 感染率肾移植受体为 63.8%(74/116)高于正常健康者 14.3%(5/35)。术后发生 CMV 感染或 CMV 病非治疗组为 5 例(15.6%)高于治疗组 1 例(2.4%)。发生急性排斥反应的术前 CMV 感染组为 14 例(18.9%)高于非感染组 2 例(4.8%)。术后发生 AR 治疗组为 4 例(9.5%)低于非治疗组 10 例(31.3%)。**结论** 肾移植受体术前 CMV 感染发生率高于正常健康人群。预防性抗病毒治疗可以降低术后 CMV 感染或 CMV 病的发生率。术前 CMV 感染的肾移植受体术后 AR 发生率高于非感染者。对术前 CMV 感染患者采取预防性抗病毒治疗可以降低术后 AR 的发生率。

关键词:巨细胞病毒;肾移植;AR
中图法分类号:R373;R617;R699.2 **文献标识码**:A

Impact of preemptive cytomegalovirus infection on renal transplantation

LIANG Si-min, GOU Xin (Renal Transplantation Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of preemptive cytomegalovirus infection(CMV) on acute rejection (AR) and assess the value of preemptive prophylactic antivirus therapy. **Methods** Retrospective study of 116 transplant recipients from September 2001 to February 2005 was made. The CMV infection was diagnosed by CMV-PP65 antigen tests. According to the result of CMV-PP65 antigen, 116 transplant recipients were divided into preemptive CMV infected group and non-infected group. The preemptive CMV infected recipients were subdivided into valacyclovir-treated group and non-valacyclovir-treated group. The impact of preemptive cytomegalovirus infection on acute rejection was analyzed. At the same time, CMV-PP65 antigen in 35 healthy subjects was detected. **Results** Seventy-four recipients had preemptive CMV infection, and the infection rate of renal transplant recipients was higher than healthy subjects (63.8% *vs* 14.3%, $P<0.01$). After operation, five recipients had CMV infection or CMV disease among the non-treatment group, which was significantly higher than that in the treatment group (15.6% *vs* 2.4%, $P<0.01$). Fourteen recipients had AR among the preemptive CMV infected group, which was significantly higher than that in the noninfected group (18.9% *vs* 4.8%, $P<0.01$). After operation, 4 recipients had AR among the valacyclovir-treated group, which was significantly lower than that in the non-valacyclovir-treated group (9.5% *vs* 31.3%, $P<0.01$). **Conclusion** The CMV infection rate in renal transplant recipients is higher than that in healthy subjects. Prophylactic antivirus therapy can reduce the rate of CMV infection or CMV disease postoperatively. The rate of AR in the preemptive CMV infected group is higher than that in the noninfected group. Preemptive prophylactic antiviral treatment can reduce the rate of AR after operation.

Key words: cytomegalovirus; renal transplantation; acute rejection

作者简介:梁思敏(1968-),男,重庆市人,主治医师,主要从事泌尿外科肾移植方面的研究。电话:13808324811,E-mail: lsmgj@163.com
收稿日期:2006-01-10;**修回日期**:2006-03-24

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是肾移植术后患者最主要的并发症和死亡原因[1]。本研究回顾性分析2001年9月至2005年2月我院施行的116例同种异体肾移植受体术前CMV感染和预防性抗病毒治疗情况,并探讨术前CMV感染对肾移植术后AR(acute rejection, AR)的影响及术前预防性抗病毒治疗的意义,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者116例,其中男性66例,女性50例,平均年龄(32.4±8.3)岁。病程6~48个月,全部为首次肾移植。术前及术后1个月每周检测CMV-PP65抗原。供体同时检测CMV-PP65抗原均为阴性,对接受CMV-PP65抗原阳性供体的受者未纳入本研究。35例正常健康者(本院临床医学生),其中男性20例,女性15例,平均年龄(34.4±9.7)岁,检测CMV-PP65抗原情况。术后常规用甲基强的松龙0.5 g/d冲击治疗3 d,采用三联免疫抑制剂治疗(环孢素A+骁悉+强的松或环孢素A+硫唑嘌呤+强的松或FK506+骁悉+强的松)。发生AR后,采用甲基强的松龙0.5 g/d冲击治疗3 d,无效换用FK506治疗。根据术前受体CMV-PP65抗原结果分CMV感染组74例和非感染组42例。CMV感染组与非感染组在年龄、性别、冷缺血时间、HLA错配和群体反应抗体比较无显著性差异($P>0.05$)。见表1。

表1 肾移植受体一般资料

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	冷缺血时间(min)	HLA错配	群体反应抗体(%)
CMV感染组	74	41/33	31.7±8.5	305.4±87.6	3.85±1.35	14.5
非感染组	42	25/17	33.4±7.2	310.3±92.4	3.80±1.25	14.0

将CMV感染组根据是否采取预防性抗病毒治疗分为治疗组42例和非治疗组32例。术前预防性抗病毒治疗药物为万乃洛韦(valaciclovir)0.9 g/d分3次口服,疗程30~90 min,CMV-PP65抗原阴性后停药。术后继续应用万乃洛韦0.9 g/d分3次口服,CMV-PP65抗原转阴后停药。

1.2 CMV感染或CMV病诊断标准

CMV感染:CMV-PP65抗原阳性,无任何临床感染症状。CMV病:CMV-PP65抗原阳性,临床表现发热、无痰性咳嗽、全身肌肉关节酸痛、呼吸困难、唇面发绀及低氧血症。

1.3 AR诊断标准

根据临床表现肌酐升高超过基础值25%,并根据Banff 97病理诊断标准活检确诊。

1.4 CMV-PP65抗原检测

采用免疫过氧化物酶法测定[2]。CMV-PP65抗原阳性细胞数≥5个/5万WBC为阳性,CMV-PP65抗原阳性细胞数<5个/5万WBC为阴性。

1.5 统计学分析

用SPSS 10.0统计学软件,采用χ^2检验和校正t检验。

2 结果

2.1 肾移植患者与正常健康者术前CMV感染情况比较

肾移植患者116例,74例患者术前有CMV感染,感染率63.8%;35例正常健康者,有5例CMV-PP65抗原阳性,感染率14.3%,二者之间有显著性差异($P<0.01$)。

2.2 术后发生CMV感染或CMV病情况

74例术前有CMV感染患者,非治疗组术后有5例发生CMV感染或CMV病高于治疗组1例(15.6%与2.4%,$P<0.01$)。42例术前无CMV感染患者,术后有1例发生CMV感染或CMV病,其发生率低于术前有CMV感染患者(2.4%与8.1%,$P<0.05$)。

2.3 术后发生AR情况

116例患者,术前有CMV感染组发生AR 14例高于非CMV感染组2例(18.9%与4.8%,$P<0.01$)。应用预防性抗病毒药物治疗组发生AR 4例低于非治疗组10例(9.5%与31.3%,$P<0.01$)。治疗组和非治疗组比较,患者年龄、性别、冷缺血时间、HLA错配和PRA水平无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨论

CMV是一种疱疹病毒,可以在上皮细胞、内皮细胞、淋巴细胞、单核细胞以及其他各种细胞中复制,并引发体内的一系列反应,如间质性肺炎、急性病毒感染综合征、白细胞减少、转氨酶增高、脑膜炎等,其中对患者危害最大的是间质性肺炎。

CMV感染多呈亚临床不显性感染或潜伏感染,文献[3]报道CMV感染率在肾移植受体中为50%~75%,其中10%~30%为有症状的CMV感染。检测CMV-PP65抗原诊断CMV感染的敏感性和特异性分别为83%~100%和93%~100%[4]。本研究表明肾移植受体术前CMV感染率高于正常健康人群,其原因可能与患者血液制品的输入及长期血液透析有关,但由于部分术前资料缺失,因而这有待于在今后的研究中证实。文献[5,6]报道术前CMV感染与患者社会经济背景及大量血液制品的输入有关。而获得性CMV感染的风险明显增高,术前最简单减少CMV感染风险的方法是,在CMV-PP65阴性的移植受体中,确保使用CMV感染阴性的血液制品,并通过白细胞过滤的方法,除去了隐藏有CMV病毒白细胞的血液制品,这将有效的减少血源性的传染。本研究表明对术前CMV感染的肾移植受体采取预防性抗病毒药物万

乃洛韦治疗后，术后 CMV 感染或 CMV 病的发生率低于未治疗患者，我们认为口服万乃洛韦治疗术前 CMV 感染的肾移植受体可以显著降低术后 CMV 感染或 CMV 病的发生率。Reischig 等[7]对万乃洛韦的治疗作用曾有相同报道。术前无 CMV 感染受体术后 CMV 感染或 CMV 病的发生率低于术前 CMV 感染的肾移植受体，其原因是避免了将 CMV-PP65 抗原阳性供体移植给 CMV-PP65 抗原阴性受体[2,6]。

移植术后人/肾存活率与 AR 关系密切。我们发现术前 CMV 感染的肾移植受体术后 AR 发生率显著高于术前无 CMV 感染受体。文献报道术后 AR 与术前 CMV 感染显著相关，且术前 CMV 感染是影响术后人/肾存活率的独立危险因素[8-10]。但 Cainelli 等[11]报道术前 CMV 感染与术后 AR 的因果关系有争议。Helantera 等[12]认为术前 CMV 感染受体在移植后强效免疫抑制的作用下，导致病毒复制，引起早期移植物炎症反应，使炎性细胞因子和细胞黏附因子及 MHC-Ⅱ类分子表达上调，促进 T 细胞的浸润而导致 AR。通过术前应用预防性抗病毒药物治疗，我们发现治疗组术后 AR 发生率显著低于未治疗组，我们认为对术前 CMV 感染的治疗可以降低术后 AR 发生。文献[8-10]报道移植前的抗病毒治疗不仅可以减少 72% 的术后 CMV 感染或 CMV 病发生率，而且还能显著降低术后 AR 发生。Kalil 等[13]总结了术前抗病毒治疗组 144 例患者和未治疗组 141 例患者，治疗组 AR 发生率 13.9%(20/144)，未治疗组 AR 发生率 22.7%(32/141)，两组比较差异显著。文献[14]报道术前抗病毒治疗并不能减少术后 AR 的发生，分析可能的原因是治疗疗程不够。对移植术前 CMV 感染的预防性抗病毒药物治疗，Sagedal 等[10]报道更昔洛韦可以降低术后 CMV 感染或 CMV 病发生率，但常发生 CMV 病毒的 UL97、UL54 等基因突变而耐药，故需要其他抗病毒方法以对付耐药病毒。最近的研究[7]表明口服大剂量万乃洛韦 3 g/d 明显降低了术后 AR 发生率及 CMV 发病率。

肾移植受体术前 CMV 感染率高于正常健康人群，由于术前 CMV 感染肾移植受体，其术后 AR 发生率高于非感染者受体，故术前积极采取预防性抗病毒治疗不仅可以降低术后 CMV 感染或 CMV 病的发生，而且可以降低 AR 发生率，从而有效提高移植术后的人/肾存活率。

参考文献：

[1] SAGEDAL S, NORDAL K P, HARTMANN A, *et al*. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients[J]. Transplantation, 2000, 70(8): 1166-1174.

[2] 梁思敏，吴小候，苟　欣，等. 肾移植围手术期检测 CMV-PP65 抗原的意义[J]. 第三军医大学学报，2005，27(18)：1865-1867.

[3] RIZVI S A, NAQVI S A, HUSSAIN Z, *et al*. Renal transplantation in developing countries[J]. Kidney Int Suppl, 2003, (83): S96-S100.

[4] OLDENBURG N, LAM K M, KHAN M A, *et al*. Evaluation of human cytomegalovirus gene expression in thoracic organ transplant recipients using nucleic acid sequence-based amplification[J]. Transplantation, 2000, 70(8): 1209-1215.

[5] LANDOLFO S, GARIGLIO M, GRIBAUDO G, *et al*. The human cytomegalovirus[J]. Pharmacol Ther, 2003, 98(3): 269-297.

[6] 陈春球，尹　路. 器官移植术后预防人巨细胞病毒感染研究进展[J]. 国外医学：外科学分册，2005，32(4)：304-307.

[7] REISCHIG T, JINDRA P, MARES J, *et al*. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection[J]. Transplantation, 2005, 79(3): 317-324.

[8] FITZGERALD J T, GALLAY B, TARANTO S E, *et al*. Pretransplant recipient cytomegalovirus seropositivity and hemodialysis are associated with decreased renal allograft and patient survival[J]. Transplantation, 2004, 77(9): 1405-1411.

[9] SAGEDAL S, HARTMANN A, ROLLAG H. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(7): 518-530.

[10] SAGEDAL S, NORDAL K P, HARTMANN A, *et al*. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(9): 1899-1908.

[11] CAINELLI F, VENTO S. Infections and solid organ transplant rejection: a cause-and-effect relationship?[J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(9): 539-549.

[12] HELANTERA I, KOSKINEN P, TORNROTH T, *et al*. The impact of cytomegalovirus infections and acute rejection episodes on the development of vascular changes in 6-month protocol biopsy specimens of cadaveric kidney allograft recipients[J]. Transplantation, 2003, 75(11): 1858-1864.

[13] KALIL A C, LEVITSKY J, LYDEN E, *et al*. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients[J]. Ann Intern Med, 2005, 143(12): 870-880.

[14] CHEN J H, MAO Y Y, HE Q, *et al*. The impact of pretransplant cytomegalovirus infection on acute renal allograft rejection[J]. Transplant Proc, 2005, 37(10): 4203-4207.

（编辑　薛国文）