doi:10.11659/jjssx.03E024125

·综 述·

肾移植受者合并新型冠状病毒感染的诊疗进展

吴凯军,陈代晖,李 茂,梁思敏 (重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016)

[摘 要] 自2019年12月新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情爆发以来,不断发生变异的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)给实体器官移植领域带来了前所未有的挑战。而肾移植受者(KTRs)由于常年服用免疫抑制剂及合并多种合并症,是SARS-CoV-2感染后进展为重症的高危人群。本文旨在结合当前新的流行病学背景,对肾移植工作的最新诊疗进展进行综述,为后续新的流行病学背景下KTRs的管理提供参考。

[关键词] 新型冠状病毒;Omicron变异株;肾移植
[中图分类号] R692.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-03-25

Progress in diagnosis and treatment of SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients

WU Kai-jun, CHEN Dai-hui, LI Mao, LIANG Si-min (Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Since the outbreak of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in December 2019, SARS-CoV-2, which is constantly mutating, has brought unprecedented challenges to the field of solid organ transplantation. However, kidney transplant recipients (KTRs) are at high risk of developing severe disease after SARS-CoV-2 infection due to years of immunosuppressants and a variety of complications. This article aims to review the latest diagnosis and treatment progress of kidney transplantation under the current new epidemiological background, so as to provide reference for the subsequent management of KTRs under the new epidemiological background.

Keywords: SARS-CoV-2; Omicron variant; kidney transplantation

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)是一种单股正链RNA病毒,属于β冠状病毒属,可以通过刺突蛋白S结合宿主细胞表面的血管紧张素转化酶2进入并感染靶细胞,极易发生变异,目前已经陆续出现5种在世界范围内流行的主要变异株[1-2]。其中Omicron变异株在毒力和传播力方面达到了一个新的平衡,迅速在全球爆发大流行并成为目前为止全球新冠疫情的主要毒株。目前国内主要流行株为属于Omicron变异株的XBB系列变异株,但OmicronBA.2.86变异株的第二代亚分支JN.1毒株正在国内外快速增长,导致美国、德国、新加坡等地的新冠病例数明显升高,不过由于JN.1变异株仅仅提高了传播性而并没有提高毒性,故住院人数仅出现了轻度升高[3-4]。肾移植受者(kidney transplant recipients,KTRs)属于SARS-CoV-2感染的高危人群,目前该类特殊人群仍缺少SARS-CoV-2感染后公认可靠的诊疗指南。本文就KTRs合并SARS-CoV-2感染最新的诊疗进展进行综述,以期为新的流行病学背景下KTRs的管理提供参考。

[基金项目] 重庆医科大学附属第一医院学科提升培育项目(2-01-02-03-XKTS1160)

[通信作者] 梁思敏,E-mail:102017914@qq.com

1 KTRs合并SARS-CoV-2感染的临床特点

在2020年SARS-CoV-2疫情爆发初期,由于SARS-CoV-2原始毒株毒性强,KTRs长期服用免疫抑制剂,感染SARS-CoV-2原始毒株后症状重,极易发展为重症肺炎,住院率及病死率高。来自50多个移植中心包括318例KTRs合并SARS-CoV-2感染的多中心队列研究显示,疫情初期住院实体器官移植受者病死率约为20.5%[5]。随着SARS-CoV-2毒株的不断变异,最新的Omicron变异株毒性较早期毒株明显下降,来自澳大利亚、西班牙和法国报道的KTRs合并Omicron变异株病死率分别为2.4%、3.3%、4.0%[6],相较于感染原始毒株,KTRs的病死率大幅下降[7-9]。目前在Omicron变异株占优势的流行病学背景下,KTRs感染Omicron变异株后的临床表现和普通人群类似,均以上呼吸道感染为主,主要表现为发热、乏力、头痛、咽痛、咳嗽咳痰、气促、腹泻、味觉和嗅觉下降等,部分重症患者可出现血栓形成、急性肾损伤甚至多器官功能障碍综合征[7]。在实验室检查方面,KTRs感染SARS-CoV-2后容易出现炎症指标(如C反应蛋白、白细胞介素-6、降钙素原)升高,重症患者尤其容易出现总T细胞绝对值、$CD8^+$ T淋巴细胞绝对值、$CD4^+$ T淋巴

细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值下降等，且上述指标变化和预后密切相关[8]。但需注意的是，KTRs由于长期服用免疫抑制剂，可能在感染SARS-CoV-2前就存在药物相关的淋巴细胞减少，且目前对长期服用免疫抑制剂能否降低感染SARS-CoV-2后机体产生的炎症风险从而降低危害尚未形成共识，故血淋巴细胞数目作为辅助诊断依据意义较小。此外，鉴于当前Omicron变异株的毒性较弱，带来的急性损害较小，而其导致的慢性损害也越发受到重视。根据世界卫生组织的定义，长新冠，指在SARS-CoV-2感染发病后3个月仍有症状，症状持续至少2个月，且不能用其他诊断来解释的一种综合征，包括疲劳、虚弱等[9]。目前为止规模最大的一项Meta分析报告了约6.2%有症状的SARS-CoV-2感染患者患有长新冠，且女性和感染SARS-CoV-2急性期症状数量多的患者更容易出现长新冠[10]。针对KTRs这一特殊人群，在Omicron变异株出现之前，已经有前瞻性研究表明KTRs长新冠的发病率比普通人群更高，KTRs最常见的长新冠症状是躯体疼痛，约17%的KTRs在感染新冠后3个月无法正常工作[11]。进入Omicron时代后，一项研究表明Omicron变异株导致的长新冠在普通人群中的发病率较以往下降[12]；英国国家统计局报告Omicron变异株导致的长新冠相较Delta时期下降了48%[12]。但在KTRs这一人群中，Omicron变异株导致的长新冠发病率较以往更高，不过感染Omicron变异株后发生的长新冠对KTRs的影响变得更温和，症状更轻，有更多的患者可以重返正常工作[13-14]。总之，对于KTRs人群而言，长期服用免疫抑制剂使其在临床表现上有着其固有的特点，但在目前的Omicron变异株占优势的流行病学背景下，其临床表现总体和普通人群差别较小。

2 KTRs合并SARS-CoV-2感染的预防措施

由于SARS-CoV-2主要通过呼吸道飞沫传播、密切接触传播和气溶胶传播，传染源主要是SARS-CoV-2感染的患者和无症状感染者[15]，故对于KTRs这一易感人群而言，公共场合佩戴口罩，避免前往人群拥挤和聚集的场所，注意手卫生是避免SARS-CoV-2感染的有效手段。

主动接种新型冠状病毒疫苗能降低KTRs人群SARS-CoV-2相关发病和死亡的风险，但由于该类人群普遍接受免疫抑制治疗，KTRs对接种2剂SARS-CoV-2疫苗的反应通常较差，与免疫健全人群相比，该人群的突破性感染率和病死率仍然较高，且即使产生了有效的疫苗应答反应，其能维持有效抗体水平的时间仍然较短。有研究表明，普通人群接种mRNA疫苗后可维持抗体水平稳定6个月，而仅有73%的实体器官移植受者接种mRNA疫苗后6个月能维持稳定的抗体水平[16]。已有多项研究证明，KTRs通过增加mRNA疫苗接种剂次可以增强疫苗血清学反应，增加抗体水平[17-18]。美国移植学会建议KTRs接种第3剂和第4剂疫苗[19]，但仍有一部分KTRs即使接种第4剂疫苗仍无有效的免疫反应。针对此现象，德国一项研究表明在接种疫苗前后短暂停用免疫抑制剂霉酚酸（mycophenolic acid, MPA）类药物可以提高疫苗接种的效果，且短期随访内未发生排斥反应，但为了提高疫苗接种反应而短暂停用MPA类药物是否会带来远期的免疫副作用仍有待研究[20]。

3 KTRs合并SARS-CoV-2感染的治疗措施

3.1 早期使用抗病毒药物

对于轻中度SARS-CoV-2感染患者，目前已有的小分子抗病毒药物如奈玛特韦/利托那韦、阿兹夫定、莫诺拉韦等都有较好的效果。奈玛特韦/利托那韦是一类细胞色素P4503A（CYP3A）强效抑制剂，其可快速显著地升高钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）类药物的血药浓度。目前已有研究证明利托那韦可使CNI类药物的暴露浓度短时间内提高40倍[21-22]，但CNI类药物浓度过高会产生显著的药物性肾损伤，故KTRs合并SARS-CoV-2感染后若要使用奈玛特韦/利托那韦，需调整CNI类药物剂量，密切监测其药物谷浓度。鉴于此，美国移植协会建议，在服用CNI类药物的患者中，奈玛特韦/利托那韦不作为KTRs抗SARS-CoV-2的首选药物[23]。对于阿兹夫定而言，有研究表明，阿兹夫定治疗中度SARS-CoV-2感染的KTRs效果好，安全性高，且其不与常用免疫抑制药物产生相互作用，对KTRs人群安全性较高[24]。对于莫诺拉韦而言，一项前瞻性队列研究表明莫诺拉韦对KTRs合并SARS-CoV-2感染具有较好的临床疗效，且无明显药物不良反应[25]。但目前最新研究发现莫诺拉韦相较于其他推荐的抗SARS-CoV-2药物效果更差，故一般不作为一线推荐用药，不过鉴于其不和常用抗排斥药物发生相互作用且无肾毒性，故对于KTRs人群而言具有一定独特价值[26]。目前大量的临床研究表明小分子抗病毒药物应在确诊SARS-CoV-2阳性后前5 d内使用[27-28]；但也有临床研究发现，对于KTRs而言，即使在发病超过5 d后使用小分子抗病毒药物，仍有较好的效果[29]。Omicron变异株爆发期间中国上海长海医院纳入11例KTRs合并SARS-CoV-2重度感染住院患者，

所有患者均是在确诊新冠阳性8 d后使用奈玛特韦/利托那韦,但均可以看到患者症状好转、SARS-CoV-2复制水平不断下降[30]。总之,对于KTRs这一特殊人群,目前已有的小分子抗病毒药物均有良好的效果,但需要考虑抗病毒药物和免疫抑制药物的相互作用,实现抗病毒和抗排斥的平衡是治疗的关键。

3.2 调整免疫抑制方案

在一项纳入11个队列研究包括1 577例实体器官移植受者合并SARS-CoV-2感染的系统综述中表明,使用他克莫司抗排斥与SARS-CoV-2感染后病死率及重症率的增加无关[31]。巴西一项来自44个移植中心包括1 833例KTRs的回顾性队列研究表明,以MPA类药物为基础的免疫抑制方案与KTRs合并SARS-CoV-2感染的病死率增加有关,使用mTORi类药物与较低的死亡风险相关[32]。故鉴于当前Omicron变异株毒性较弱的特点及现有研究,目前对于KTRs合并SARS-CoV-2轻度感染,我国实体器官移植受者新型冠状病毒感染诊疗专家共识不建议更换原有的免疫抑制方案;而对于SARS-CoV-2中度感染的KTRs,则建议询问专科医生后个性化减量或停用MPA类药物,CNI类和mTORi类药物则可根据病情进展进行个体化调整;至于感染SARS-CoV-2后已经发展为重型或危重型的KTRs,则应停用除激素外所有类型的免疫抑制剂[33]。

3.3 免疫中和抗体治疗

免疫中和抗体治疗包括抗SARS-CoV-2的中和抗体、SARS-CoV-2感染后康复患者血浆、SARS-CoV-2特异性免疫球蛋白等。上述疗法在普通人群中都表现出较好的疗效[34]。但目前国内外仍缺少大规模研究证明上述几种治疗方案在KTRs人群中的安全性及有效性,故对于目前的Omicron变异株毒株,不推荐常规使用免疫中和抗体治疗[35]。

3.4 KTRs长新冠的治疗。

针对长新冠的治疗,尽管美国和欧洲等发达国家已经进行大规模研究,但目前仍没有标准化且有效的治疗方案,绝大部分的长新冠症状都是使用对症处理的治疗方式[36]。鉴于目前新冠的流行病学背景,相较于长新冠的治疗,KTRs人群应更关注长新冠的预防,而接种疫苗是预防长新冠发生的有效方法。英国一项纳入28 000多例受试者的研究证明接种第2剂SARS-CoV-2疫苗后至少67 d内可以降低长新冠的发生率[37]。而来自法国的一项纳入910例患者的研究表明接种SARS-CoV-2疫苗不仅能降低长新冠的发生率,还能减少长新冠的症状数量并减弱严重的长新冠症状[38]。对于KTRs而言,目前暂无大规模的长新冠相关研究,但仍可参考普通人群的相关研究,积极接种SARS-CoV-2疫苗不仅可以预防长新冠的发生及降低严重程度,还能降低多次感染新冠病毒的风险。

4 小结与展望

在当前新型冠状病毒Omicron变异株占主要优势的流行病学背景下,KTRs由于长期服用免疫抑制剂,使得其SARS-CoV-2抗体水平不断下降,KTRs再次感染SARS-CoV-2的风险不断升高,做好预防措施如加强SARS-CoV-2疫苗接种是KTRs避免再次感染、降低感染后长新冠发病率的有效措施。而KTRs感染SARS-CoV-2后早期合理的诊治,维持抗排斥和抗病毒的免疫平衡是降低不良事件发生率的重要手段,在当前SARS-CoV-2无法彻底消灭的基础上,KTRs合并SARS-CoV-2感染的研究未来仍将以研发高效抗病毒药物及疫苗为重点。

[参考文献]

[1] Yao H, Song Y, Chen Y, et al. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus [J]. Cell, 2020, 183(3): 730-738. e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.018.

[2] Ke Z, Oton J, Qu K, et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions: 7838 [J]. Nature, 2020, 588(7838): 498-502. doi: 10.1038/s41586-020-2665-2.

[3] Yang S, Yu Y, Xu Y, et al. Fast evolution of SARS-CoV-2 BA.2.86 to JN.1 under heavy immune pressure [J]. Lancet Infect Dis, 2024, 24(2): e70-e72. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00744-2.

[4] Rubin R. As COVID-19 cases surge, here's what to know about JN.1, the latest SARS-CoV-2 "variant of interest" [J]. JAMA, 2024, 331(5): 382-383. doi: 10.1001/jama.2023.27841.

[5] 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.

[6] Bertrand D, Laurent C, Lemée V, et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody prophylaxis and vaccination on the omicron variant of COVID-19 in kidney transplant recipients [J]. Kidney Int, 2022, 102(2): 440-442. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.007.

[7] 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]. Transplantation Rev (Orlando), 2021, 35(1): 100588. doi: 10.1016/j.trre.2020.100588.

[8] 卫 芬,李 宁,王明君,等. 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[J]. 器官移植,2023,14(5):700-707. doi:10.3969/j.issn.1674-7445.2023098.

[9] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a delphi consensus [J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

[10] Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021 [J]. JAMA, 2022, 328(16): 1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931.

[11] Amorim CEN, Gomes VLT, Cristelli MP, et al. High prevalence of long-COVID among kidney transplant recipients: a longitudinal cohort study[J]. Transplantation, 2022, 106(12): 2408-2415. doi: 10.1097/TP.0000000000004359.

[12] Antonelli M, Penfold RS, Canas LDS, et al. SARS-CoV-2 infection following booster vaccination: illness and symptom profile in a prospective, observational community-based case-control study[J]. J Infect, 2023, 87(6): 506-515. doi: 10.1016/j.jinf.2023.08.009.

[13] Amorim CEN, Cazetta GS, Cristelli MP, et al. Long COVID among kidney transplant recipients appears to be attenuated during the omicron predominance[J]. Transplantation, 2024, 108(4): 963-969. doi: 10.1097/TP.0000000000004858.

[14] Berto CG, Kotton CN. The other pandemic from the pandemic: a higher frequency of long COVID after omicron in kidney transplant recipients [J]. Transplantation, 2024, 108 (4): 841-842. doi: 10.1097/TP.0000000000004859.

[15] 中华医学会呼吸病学分会,中国医师协会呼吸医师分会. 中国成人2019冠状病毒病的诊治与防控指南[J]. 中华医学杂志,2021, 101(18): 1293-1356. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210112-00090.

[16] Suresh L. Six-month longitudinal antibody kinetics of mRNA COVID-19 vaccines[J]. Rheumatol Autoimmun, 2021, 1(1): 52-53. doi: 10.1002/rai2.12005.

[17] Hod T, Ben-David A, Mor E, et al. Humoral response to the fourth bnt162b2 vaccination and link between the fourth dose, omicron infection, and disease severity in renal transplant recipients [J]. Transplantation, 2023, 107(1): 192-203. doi: 10.1097/TP.0000000000004383.

[18] Kuniduzi Y, Chen B, Zeng J, et al. Efficacy and safety of a fourth dose of the COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. Transpl Immunol, 2023, 79: 101864. doi: 10.1016/j.trim.2023.101864.

[19] American Society of Transplantation. COVID-19: vaccine faq sheet [EB/OL]. https://www.myast.org/COVID-19-vaccine-faq-sheet, [2020-12-08].

[20] Kühn T, Speer C, Morath C, et al. Immune response to COVID-19 mrna vaccination in previous nonresponder kidney transplant recipients after short-term withdrawal of mycophenolic acid 1 and 3 months after an additional vaccine dose[J]. Transplantation, 2023, 107(5): 1139-1150. doi: 10.1097/TP.0000000000004516.

[21] Tang Y, Li Y, Song T. Optimizing the use of nirmatrelvir/ritonavir in solid organ transplant recipients with COVID-19: a review of immunosuppressant adjustment strategies[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1150341. doi: 10.3389/fimmu.2023.1150341.

[22] Lemaitre F, Grégoire M, Monchaud C, et al. Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for COVID-19: guidelines from the french society of pharmacology and therapeutics (sfpt) [J]. Therapie, 2022, 77 (5): 509-521. doi: 10.1016/j.therap.2022.03.005.

[23] Dhand A, Okumura K, Ohira S, et al. Molnupiravir for treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients [J]. Transplantation, 2023, 107(6): e182-e183. doi: 10.1097/TP.0000000000004588.

[24] 杨 猛,赵洪雯,徐泽良,等. 阿兹夫定治疗肾移植受者中型新型冠状病毒感染的疗效及安全性分析[J]. 中国临床新医学,2023, 16(10): 1011-1015. doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.06.

[25] Villamarín M, Márquez-Algaba E, Esperalba J, et al. Preliminary clinical experience of molnupiravir to prevent progression of COVID-19 in kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 2022, 106(11): 2200-2204. doi: 10.1097/TP.0000000000004306.

[26] Jayk Bernal A, Gomes Da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients [J]. N Engl J M, 2022, 386(6): 509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.

[27] Chen Z, Tian F. Efficacy and safety of azvudine in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. Heliyon, 2023, 9(9): e20153. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20153.

[28] Zhang JL, Li YH, Wang LL, et al. Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1): 414. doi: 10.1038/s41392-021-00835-6.

[29] 巨春蓉,徐 鑫,薛武军. 实体器官移植受者感染新型冠状病毒的诊疗策略[J]. 器官移植,2023,14(2): 183-193. doi: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.002.

[30] 陈慧俊,付嘉钊,隋明星,等. 肾移植术后新型冠状病毒重症感染11例诊治报告[J]. 中华器官移植杂志,2023,44(11): 694-697. doi: 10.3760/cma.j.cn421203-20230530-00117.

[31] Yin S, Wang X, Song T. Tacrolimus use and COVID-19 infection in patients after solid organ transplantation[J]. Gastroenterology, 2021, 161(2): 728-730. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.223.

[32] Requião-Moura LR, Modelli De Andrade LG, De Sandes-Freitas TV, et al. The mycophenolate-based immunosuppressive regimen is associated with increased mortality in kidney transplant patients with COVID-19 [J]. Transplantation, 2022, 106 (10): e441-e451. doi: 10.1097/TP.0000000000004251.

[33] 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.

[34] 国家卫生健康委,国家中医药局. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 传染病信息,2023,36(1): 18-25. doi: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.02.

[35] 巨春蓉,王梅英,袁 静,等. 免疫缺陷人群新型冠状病毒感染诊治策略中国专家共识(2023.v2版)[J]. 中国感染控制杂志,2023, 22(12): 1411-1424. doi: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234364

[36] Ledford H. Long COVID is a double curse in low-income nations-here's why [J]. Nature, 2024, 625 (7993): 20-22. doi: 10.1038/d41586-023-04088-x.

[37] Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, et al. Trajectory of long COVID symptoms after COVID-19 vaccination: community based cohort study[J]. BMJ, 2022, 377: e069676. doi: 10.1136/bmj-2021-069676.

[38] Tran VT, Perrodeau E, Saldanha J, et al. Efficacy of COVID-19 vaccination on the symptoms of patients with long COVID: a target trial emulation using data from the compare e-cohort in franc[Z/OL]. https://europepmc.org/article/PPR/PPR418609, (2021)[2024-03-02]. doi: 10.2139/ssrn.3932953.

(编辑:贺绍梅)