DOI：10.14188/j.1671-8852.2017.06.013
文章编号 1671-8852(2017)06-0916-04

肾移植术后巨细胞病毒感染的预防

王 垒[1] 黄 康[1] 彭贵主[1] 叶启发[1,2]
[1]武汉大学中南医院/武汉大学肝胆疾病研究院/武汉大学移植医学中心/移植医学技术湖北省重点实验室 湖北 武汉 430071
[2]中南大学湘雅三医院/卫生部移植医学工程技术研究中心 湖南 长沙 410013

摘要 巨细胞病毒(CMV)感染是肾移植术后常见的并发症之一，可直接影响移植肾/人的生存。CMV 感染一旦发生，治疗难度大，因此预防是关键。本文针对肾移植术后 CMV 感染的危险因素、抗病毒药物分类以及预防方案的研究进展作一综述。

关键词 肾移植；巨细胞病毒感染；危险因素；抗病毒药物；预防
中图分类号 R699.2 **文献标识码** A

Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection Post Kidney Transplantation

WANG Lei[1], HUANG Kang[1], PENG Guizhu[1], YE Qifa[1,2]
[1]*Zhongnan Hospital of Wuhan University, Institute of Hepatobiliary Diseases of Wuhan University, Transplant Center of Wuhan University, & Hubei Key Laboratory of Medical Technology on Transplantation, Wuhan 430071, China*
[2]*The 3rd Xiangya Hospital of Central South University & Research Center of National Health Ministry on Transplantation Medicine Engineering and Technology, Changsha 410013, China*

Abstract

Cytomegalovirus(CMV) infection is one of the most common complications after kidney transplantation(KT), which affects the survival of both graft and recipient. The key to treat CMV infection is prophylaxis, because it will be much more difficult once CMV infection occurs. In this review, we will summarize the risk factors of CMV infection, classification of antiviral drugs and progress of prophylaxis.

Key Words Kidney Transplantation; Cytomegalovirus Infection; Risk Factor; Antiviral Drug; Prophylaxis

近年来，随着精准外科的发展及新型免疫抑制剂的研究，肾移植术后人/肾存活率大大提高。但是，巨细胞病毒(cytomegalovirus，CMV)感染仍然是肾移植术后常见的并发症之一[1]。CMV 感染不仅可以对移植肾受体产生直接影响如 CMV 病，还往往合并其他病原菌感染或急性排斥反应造成移植肾功能损耗、肾脏移植肾失功等[2,3]。因此，肾移植术后 CMV 的预防至关重要。

1 肾移植术后 CMV 感染的危险因素

肾移植术后 CMV 感染的危险因素包括术前供受者 CMV 抗体血清学状态、免疫诱导方案中免疫

作者简介：王垒，男，1986-，医学硕士生，主要从事器官移植的临床研究，E-mail：wangleiyool@sina.com
通讯作者：彭贵主，男，1961-，医学硕士，主任医师，主要从事器官移植及肝癌的临床研究，E-mail：pengguizhu@139.com

诱导剂的不同、免疫抑制维持治疗中是否使用吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）、高龄供者等[2，4]。其中，根据肾移植术前供受者血清学状态，将肾移植受者分为高危（D^+/R^-）、中危（D^+/R^+、D^-/R^+）和低危（D^-/R^-）病人。另外，其他如急性排斥反应[5]、移植后肾功能延迟恢复、移植前透析时间、HLA 配型[6]等都是 CMV 感染的危险因素。

2　肾移植术后 CMV 抗病毒药物

肾移植术后 CMV 抗病毒药物可分为 5 种：①阿昔洛韦（acyclovir，ACV），该药是病毒 DNA 多聚酶活性的强力抑制剂，需要在病毒胸腺嘧啶核苷激酶的作用下通过磷酸化过程才能转化为有活性的药物，但是人类 CMV 缺乏这种激酶。因此，目前 ACV 已不再应用于临床抗 CMV 治疗；②更昔洛韦（ganciclovir，GCV），该药是鸟嘌呤核苷的类似物，化学性质与 ACV 相似，抗病毒作用比 ACV 强 50 倍。GCV 的主要缺点是耐药，研究发现其发生可能与转磷酸酶（UL97）和 DNA 多聚酶（UL54）开放阅读框架的特异性突变有关[7]；③伐昔洛韦（valaciclovir，VCV），是 ACV 前体的 L-缬氨酰酯，也是 ACV 的生物活性成分，CMV 预防效果与 GCV 相当[8，9]，缺点是需要较大剂量；④缬更昔洛韦（valganciclovir，VGC），是 GCV 的缬氨酸替代制剂，生物利用度接近 70%，CMV 预防效果大大强于 GCV[10，11] 和 VCV[12，13]，但是价格更贵；⑤膦甲酸钠（foscarnet）为无机焦磷酸盐类似剂，不需要经过体内磷酸化就能抑制病毒 DNA 聚合酶及病毒转录酶的活性，一般作为 GCV 无效或耐药的替代药[14]，肾毒性较大。

近年来，新型抗病毒药物的研发如火如荼。如 CMV 抑制剂 AIC246 通过靶向 CMV DNA 末端酶复合体，阻断 CMV 颗粒的形成和释放，尤其适用于抗病毒药物耐受的 CMV 感染患者[15]；CMV 单克隆抗体 RG7667 已经在最新的一项临床Ⅱ期试验中被证实可以显著降低高危病人 CMV 感染发生的风险[16]。

3　肾移植术后 CMV 预防方案的演进

症状性治疗，也叫显性治疗或延迟性治疗。原则是，立即减量甚至停用免疫抑制剂，同时积极予“高剂量、足疗程”抗病毒药物治疗。常规治疗方案为静脉注射 GCV 5 mg/kg 或口服 VGC 900 mg，持续 2-4 周。同时，加强抗其他病原菌如细菌、真菌等的混合感染，并予以营养支持等。CMV 病一旦发生，治疗难度极大。因此，临床上已经基本弃用症状性治疗。

普遍预防，即肾移植术后无论是否存在 CMV 感染的风险，对所有的受者都预防性应用抗病毒药物。研究发现，普遍预防确实能降低肾移植术后近期 CMV 发生的风险[17]。然而，普遍预防一方面增加了病人的负担，另一方面却只是延迟了 CMV 的发生而非阻止[3，4]。因此，有人主张“选择性预防”，即只针对高危患者采用普遍预防，并适当延长疗程[18，19]。

抢先治疗，即术后定期动态监测 CMV 感染指标包括 CMV IgM 滴度或 CMV-pp65 抗原等，一旦出现阳性立即行抗 CMV 治疗，阻断无症状的 CMV 感染进展为显性 CMV 病。研究发现，抢先治疗能大大降低肾移植术后迟发型 CMV 感染的发生[20，21]。但是，目前抢先治疗存在以下问题：①CMV 感染包括 CMV 抗原血症、CMV DNA 血症等，尚缺乏统一的诊断标准[22，23]；②抢先治疗的起始剂量尚待确定；③病毒血症消失能否作为疗程的终点[24]；④抢先治疗的关键是及时发现 CMV 感染，定期、规律的检测势必增加检测费用；⑤抢先治疗中 CMV 病毒血症的阈值尚缺乏统一的标准。

序贯治疗，即普遍预防和抢先治疗“双管齐下”，病人术后先进行 3 个月的普遍预防，再对 CMV 感染进行抢先治疗。研究发现，序贯治疗较抢先治疗能显著降低高危病人 CMV 感染的风险[25]，但对 R^+ 病人预防效果有限[26]。

CMV 疫苗，包括减毒活疫苗、DNA 疫苗、亚单位疫苗以及重组病毒疫苗等，可以激发机体的主动抗病毒机制，是最有前景的 CMV 预防方案。目前大部分的 CMV 疫苗仍处于试验阶段，对其疗效我们将拭目以待。

4　肾移植术后 CMV 预防方案的挑战

普遍预防和抢先治疗是目前临床上预防肾移植术后 CMV 感染广泛采用的方案。然而，研究发现不管是普遍预防还是抢先治疗对移植肾或受者的影响不大[20]。甚至不必要的抗病毒预防不仅会增加病人的负担，还会增加其他病原菌感染感染的风险而导致严重的后果[4]。并且，普遍预防和抢先治疗都各自存在不同的挑战：对普遍预防而言，最大的挑战是如何降低停药后病毒复燃或者迟发型 CMV 感

染的发生;对抢先治疗来说,最大的挑战是如何在控制感染的同时降低其他诸如混合感染和急性排斥等的发生。

与抢先治疗相比,普遍预防是一种"无的放矢",没有严格的停药指征。目前,临床上普遍预防的疗程普遍为3个月,Mcgee等[27]认为适当延长预防用药时间可以使CMV感染高危病人的生存受益。研究发现,适当延长预防用药时间(6个月或1年)是安全的并不会增加抗病毒副反应的发生[19],并且从长期生存来讲并不会增加病人的经济负担[28]。但是,延长预防用药时间能否降低CMV总的感染率,各家报道莫衷一是[18, 19, 29]。免疫调节因子IL-10可以作为迟发型CMV病的预测因子[30],因此Limaye等[31]提出血清IL-10可以作为抗病毒药物停药的指标。

剂量问题是普遍预防和抢先治疗中共同存在的问题:①抗病毒药物的长期使用往往会引起白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、贫血甚至中枢神经系统症状,严重者需要立即停药、对症治疗;②CMV感染与急性排斥往往互为因果,相互影响,因此抗病毒药物的使用中不得不考虑免疫抑制剂的种类与剂量;③抗病毒药物如VGC往往价格昂贵。Heldenbrand等[32]发现在普遍预防中VGC减半使用并不会增加CMV感染的风险,这一点在多个研究中得到证实[33, 34]。因此,低剂量长疗程可能是CMV预防中一个不错的选择。但是,研究发现低剂量长疗程预防用药依然不会降低迟发型CMV感染的风险[35]。目前抗病毒药物的剂量多根据病人肾功能状况如肾小球滤过率、血肌酐水平等进行调节,但这往往是不够的,尤其是对于肥胖病人[36]或者小儿肾移植[37]来讲。

肾移植术后CMV感染发病率高,严重影响移植肾/受者的生存。并且一旦发病,治疗难度大。因此,针对CMV感染,预防是关键。对于选择何种预防方案,各个移植中心应因地制宜、因时制宜:对CMV高危病人,可采用普遍预防,必要时适当延长预防用药疗程;对随访管理规范、CMV检测完善的中心可采用抢先治疗。

参考文献

[1] Puttarajappa C, Bhattarai M, Mour G, et al. Cytomegalovirus infection in high-risk kidney transplant recipients receiving thymoglobulin induction-a single-center experience[J]. Clin Transplant, 2016, 30(9): 1 159-1 164.

[2] Aguado JM, Gil VS. Prophylaxis of cytomegalovirus infection in renal transplantation[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2011, 29 Suppl 6: 38-41.

[3] Stern M, Hirsch H, Cusini A, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment[J]. Transplantation, 2014, 98(9): 1 013-1 018.

[4] Santos CA, Brennan DC, Saeed MJ, et al. Pharmacoepidemiology of cytomegalovirus prophylaxis in a large retrospective cohort of kidney transplant recipients with Medicare Part D coverage[J]. Clin Transplant, 2016, 30(4): 435-444.

[5] Prichard MN, Kern ER. The search for new therapies for Human Cytomegalovirus Infections[J]. Virus Research, 2011, 157(2): 212-221.

[6] Jin ZK, Xu CX, Tian PX, et al. Impact of HLA-G 14-bp polymorphism on acute rejection and cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients from northwestern China[J]. Transplant Immunology, 2012, 27(2-3): 69-74.

[7] Requião-Moura LR, deMatos AC, Pacheco-Silva A. Cytomegalovirus infection in renal transplantation: clinical aspects, management and the perspectives[J]. Einstein, 2015, 13(1): 142-148.

[8] Reischig T, Opatrny JK, Treska V, et al. Prospective comparison of valacyclovir and oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients[J]. Kidney Blood Press Res, 2005, 28(4): 218-225.

[9] Pavlopoulou ID, Syriopoulou VP, Chelioti H, et al. A comparative randomised study of valacyclovir *vs.* oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(9): 736-743.

[10] 杨典东, 张智宇, 吴吉涛, et al. 缬更昔洛韦与更昔洛韦在肾移植后预防和减少巨细胞病毒感染发生率的比较[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(8): 507-508.
Yang DD, Zhang ZY, Wu JT, et al. Comparison between valganciclovir and ganciclovir in the prevention and decreasing of cytomegalovirus infection incidence rate after renal transplantation[J]. Chin J Organ Transplant, 2014,35(8): 507-508.

[11] Said T, Nampoory MR, Pacsa AS, et al. Oral valgancyclovir versus intravenous gancyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients[J]. Transplant Proc,2007, 39(4): 997-999.

[12] Kacer M, Kielberger L, Bouda M, et al. Valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus: an economic perspective[J]. Transpl Infect Dis, 2015, 17(3): 334-341.

[13] Reischig T, Kacer M, Jindra P, et al. Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(2): 294-304.

[14] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation[J]. Trans-

plantation, 2010, 89(7): 779-795.
[15] Kaul DR, Stoelben S, Cober E, et al. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246[J]. Am J Transplant, 2011, 11(5): 1 079-1 084.
[16] Ishida JH, Patel A, Mehta AK, et al. Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of RG7667, a Combination Monoclonal Antibody, for Prevention of Cytomegalovirus Infection in High-Risk Kidney Transplant Recipients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2): e01794-e01716.
[17] Tu PT, Shu KH, Cheng CH, et al. Universal valganciclovir prophylaxis significantly reduces episodes of first-year cytomegalovirus disease and biopsy-proven acute rejection in kidney transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2014, 46(2): 574-577.
[18] Camacho-Gonzalez AF, Gutman J, Hymes LC, et al. 24 weeks of valganciclovir prophylaxis in children after renal transplantation: a 4-year experience[J]. Transplantation, 2011, 91(2): 245-250.
[19] Hashim F, Gregg JA, Dharnidharka VR. Efficacy of Extended Valganciclovir Prophylaxis in Preventing Cytomegalovirus Infection in Pediatric Kidney Transplantation[J]. Open Urol Nephrol J, 2014, 7(Suppl 2 M7): 152-157.
[20] Kir O, Zeytinoğlu A, Arda B, et al. Impact of Prophylaxis vs Pre-emptive Approach for Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients[J]. Transplant Proc, 2017, 49(3): 537-540.
[21] Reischig T, Hribova P, Jindra P, et al. Long-term outcomes of pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(9): 1 588-1 597.
[22] **王垒. 肾移植术后巨细胞病毒感染的早期诊断[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志**, 2016, 25(3): 286-290.
Wang L. Early diagnostics of cytomegalovirus infection after kidney transplantation[J]. Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation, 2016, 25(3):286-290.
[23] Eshraghi H, Hekmat R. Which CMV viral load threshold should be defined as CMV infection in kidney transplant patients[J]?Transplant Proc,2015, 47(4): 1 136-1 139.
[24] Humar A, Snydman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009, 9 Suppl 4: S78-S86.
[25] van der Beek MT, Berger SP, Vossen AC, et al. Preemptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison of treatment failure and antiviral resistance[J]. Transplantation, 2010, 89(3): 320-326.
[26] Boillat BN, Pascual M, Venetz JP, et al. Impact of a preemptive strategy after 3 months of valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 2011, 91(2): 251-255.
[27] Mcgee J, Mave V, Yau CL, et al. Cytomegalovirus disease in African-American kidney transplant patients[J]. Transpl Infect Dis, 2012, 14(6): 604-610.
[28] Kawalec P, Holko P, Szkultecka-Debek M, et al. [The evaluation of cost-effectiveness and cost-utility of valganciclovir for the prophylaxis of cytomegalovirus disease to 200 days after kidney transplantation][J]. Pol Merkur Lekarski, 2013, 34(204): 332-338.
[29] Kawalec P, Szkultecka-Debek M, Maks J, et al. Clinical efficacy and safety of prolonged use of the valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in patients after kidney transplantation[J]. Pol Merkur Lekarski, 2013, 35(205): 10-13.
[30] Krishnan A, Zhou W, Lacey SF, et al. Programmed death-1 receptor and interleukin-10 in liver transplant recipients at high risk for late cytomegalovirus disease[J]. Transpl Infect Dis, 2010, 12(4): 363-370.
[31] Limaye AP, La Rosa C, Longmate J, et al. Plasma IL-10 Levels to Guide Antiviral Prophylaxis Prevention of Late-Onset Cytomegalovirus Disease, in High Risk Solid Kidney and Liver Transplant Recipients[J]. Transplantation, 2016, 100(1): 210-216.
[32] Heldenbrand S, Li C, Cross RP, et al. Multicenter evaluation of efficacy and safety of low-dose versus high-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in donor and recipient positive (D+/R+) renal transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2016, 18(6): 904-912.
[33] Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, et al. Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis[J]. Transpl Infect Dis, 2015, 17(2): 163-173.
[34] Gabardi S, Asipenko N, Fleming J, et al. Evaluation of Low-Versus High-dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in High-risk Renal Transplant Recipients[J]. Transplantation, 2015, 99(7): 1 499-1 505.
[35] Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Impact of cytomegalovirus disease in D+/R-kidney transplant patients receiving 6 months low-dose valganciclovir prophylaxis[J]. Am J Transplant, 2011, 11(9): 1 936-1 942.
[36] Posadas SM, Taber DJ, Chua E, et al. Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation[J]. Transpl Infect Dis, 2013, 15(6): 551-558.
[37] Villeneuve D, Brothers A, Harvey E, et al. Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients[J]. Pediatr Transplant, 2013, 17(1): 80-85.

(2017-06-06 **收稿**)
编辑　孙孝云