

119(7):1412-1416.  
 [8] Doyle PJ, Paxton HD. Combined surgical approach to esthesioneuroepithelioma [J]. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1971, 75(3):526-531.  
 [9] Casiano RR, Numa WA, Falquez AM. Endoscopic resection of es-

thesioneuroblastoma [J]. Am J Rhinol, 2001, 15(4):271-279.  
 [10] 余春华, 李文良, 翟琼莉, 等. 成人嗅神经母细胞瘤的临床策略探讨 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(17):871-875.

(收稿日期: 2017-10-23)

# 咪唑立宾在肾移植后 BK 病毒感染防治中的疗效观察

李 宁 王明君 郭文萍 宁 媛 刘婷婷 任 婷 武小桐

BK 病毒(BKV)感染是肾移植术后常见的并发症, 由于缺少特效的抗病毒药物, 部分肾移植受者可发展为 BKV 相关性肾病(BK virus-associated nephropathy, BKVAN)。随着临床新型免疫抑制剂的广泛应用, 肾移植术后 BKVAN 的发生率越来越高, 该病可以直接影响移植肾功能, 50%的 BKVAN 患者最终会发展为不可逆的移植肾功能衰竭<sup>[1]</sup>, 对免疫抑制剂的研究普遍认为, 他克莫司(tacrolimus, FK506)的危险性显著高于环孢素(cyclosporine, CsA), FK506 和吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)的联合使用会增加 BKV 感染的风险<sup>[2-4]</sup>。

咪唑立宾(mizoribine, MZR)和 MMF 同属抗代谢类免疫抑制剂, 其通过选择性抑制 T、B 细胞增殖而发挥移植术后的抗细胞免疫和体液免疫效应。此外, MZR 由于其化学结构和利巴韦林相似, 可以抑制包含巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)在内的某些病毒 DNA 或 RNA 的复制<sup>[5-7]</sup>, 日本临床报告提示 MZR 可能具有抑制 BKV 的功能<sup>[8]</sup>。我们针对 MZR 具有独特的抗病毒优势、可能抑制 BKV 的特点, 作了此项研究, 主要观察肾移植术后使用包括 MZR 的免疫抑制方案其 BKV 感染的发生情况, 其次评价 BKV 感染后将 MZR 增量或将 MMF 转换为 MZR 等抢先治疗措施的临床效果。

## 1 资料与方法

1.1 入组标准: 将 2014 年 8 月至 2016 年 6 月我院定期进行 BKV 筛查的肾移植受者纳入本次研究观察。满足以下条件: ①年龄>18 岁; ②肾移植术后 1 周内未曾发生急性排斥反应; ③术前监测供者、受者尿、血 BKV-DNA 均为阴性, 且术后 1 个月内受者尿和血 BKV-DNA 显示为阴性; ④定期进行血和尿 BKV 筛查。

1.2 分组及免疫抑制剂用药方案: 根据免疫抑制剂方案不同分为试验组(MZR 组)和对照组(MMF 组), 试验组术后 1 个月内采用 MMF 联合 FK506、糖皮质激素(GC)的免疫抑制方案, 术后 1 个月开始转换为 MZR 联合 FK506、GC 的免疫抑

制方案; 对照组术后长期采用 MMF 联合 FK506、GC 的免疫抑制方案。MZR 用量为 2~3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 分 1~2 次口服; MMF 用量为 1 000~1 500 mg/d, 分 2 次口服; FK506 和 GC 则按照我院常规治疗方案给予用药, 实施为期 12 个月的治疗。

1.3 受者基本资料: 137 例受者纳入本次研究观察, 男性 100 例, 女性 37 例, 平均年龄(38±12)岁。2 组各项一般情况差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 2 组基线临床资料

组别	例数	性别		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	原发病	
		男性	女性		慢性肾小球肾炎	其他
MZR 组	46	34	12	37±13	40	6
MMF 组	91	66	25	38±12	80	11

1.4 血、尿样本 BKV 的病毒学检测: 血浆及尿液标本 BKV 载量的测定采用 DNA Engine Opticon™ 连续荧光检测聚合酶链反应(PCR) 仪扩增(美国, MJ research™ 公司)。标本收集与处理、引物及 TaqMan 探针的设计、外参照标准品的克隆和实时荧光定量 PCR 反应体系、扩增条件参考既往发表文献, 且样本中 BKV DNA  $\geq 3 \log$  拷贝/ml 定为阳性, 即病毒血症与病毒尿症的阳性标准<sup>[9]</sup>。此外, 尿样 BKV DNA > 7 log 拷贝/ml 定义高水平尿症, 血样 BKV DNA > 4 log 拷贝/ml 定义为高水平血症<sup>[10]</sup>。

1.5 BKV 感染临床治疗及随访: MZR 组 BKV 感染受者, 将 FK506 血药浓度维持理想目标范围低限的同时将 MZR 增量, 根据肾小球滤过率将其由 2~3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 调整为 2.5~3.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 并定期监测血、尿 BKV-DNA。

MMF 组 BKV 感染受者, 根据受者的免疫状态采取将 FK506 适度减量或将 MMF 转换为 MZR, 并定期监测血、尿 BKV-DNA。

1.6 统计学处理: 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。对各组计量变量先进行单样本正态分析, 符合正态分布的计量变量用  $\bar{x}\pm s$  表示, 均数的比较采用成组 *t* 检验(方差齐)或校正 *t* 检验(方差不齐), 计数资料用率(%)表示, 率的比较采用  $\chi^2$  检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

DOI: 10.11655/zgywylc.2018.03.040

基金项目: 山西省卫生计生委科研课题(20171109)

作者单位: 030012 太原, 山西省第二人民医院肾移植中心

## 2 结 果

2.1 BKV 感染发生情况: 在为期 12 个月的随访期间, MZR 组发生 BKV 尿症 11 例(24%), MMF 组发生 BKV 尿症 42 例(46%), MZR 组显著低于 MMF 组, 2 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中, 发生高水平 BKV 尿症者, MZR 组 9 例(20%), MMF 组 27 例(30%), MZR 组低于 MMF 组, 但 2 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。MZR 组和 MMF 组平均尿 BKV-DNA 分别为  $(7.7 \pm 2.2) \log$  拷贝/ml,  $(7.2 \pm 2.3) \log$  拷贝/ml,

差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在定期监测 BKV-DNA 及实施抢先治疗措施下, 2 组均未观察到 BKV 血症和 BKVAN。

2.2 BKV 感染对肾功能的影响: 在肾功能各项检验指标中, 2 组中尿 BKV 阳性患者血肌酐均要高于尿 BKV 阴性患者, 肾小球滤过率低于尿 BKV 阴性患者; 并且 MZR 组无论血肌酐还是肾小球滤过率均优于 MMF 组, 但 2 组间及组内比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 2 组肾功能变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )			肾小球滤过率(ml/min)			
		3月	6月	12月	3月	6月	12月	
MZR组	尿 BKV 阳性	11	97±14	95±7	89±20	62±19	67±16	72±22
	尿 BKV 阴性	35	90±29	79±13	77±11	74±15	74±19	81±21
	合计	46	92±25	84±14	81±14	66±18	70±16	75±21
MMF组	尿 BKV 阳性	42	103±26	100±22	99±29	62±15	66±16	68±18
	尿 BKV 阴性	49	98±29	94±22	90±20	65±19	73±19	76±22
	合计	91	101±27	98±21	95±26	64±16	69±18	72±20

2.3 BKV 感染定期监测并抢先治疗的疗效和安全性: 针对 BKV 尿症受者实施前述 BKV 抢先治疗措施。结果: ①MZR 组 11 例 BKV 尿症受者中, 5 例 BKV 尿症转阴, 6 例 BKV 病毒载量下降  $(3.7 \pm 2.0) \log$  拷贝/ml。②MMF 组 42 例 BKV 尿症受者中, 5 例 BKV 尿症受者实施将 MMF 转换为 MZR, 其中 3 例受者 BKV 尿症转阴, 2 例 BK 病毒载量下降  $(3.0 \pm 1.4) \log$  拷贝/ml; 其余 37 例受者实施将 FK506 减量, 16 例受者 BKV 尿转阴, 18 例 BKV 病毒载量下降  $(2.7 \pm 1.6) \log$  拷贝/ml, 3 例 BKV 病毒载量升高  $(1.7 \pm 1.2) \log$  拷贝/ml。该结果亦提示针对 BKV 载量低的受者( $\text{BKV-DNA} \leq 7 \log$  拷贝/ml), 在警惕急性排斥反应发生的基础上实施 FK506 的减量, 能有效地清除或降低绝大部分受者尿样里的 BKV 载量。

既往基础研究显示, MZR 能有效抑制 CMV 的增殖<sup>[5,6]</sup>, MZR 的 CMV 感染发生率显著低于 MMF 亦在临床得到证实<sup>[3]</sup>。此外, 最新研究证实, MZR 还具有抗 HCV 的作用, 可以作为 HCV 受者肾移植后的一线免疫抑制剂<sup>[14]</sup>。

针对 MZR 具有抑制病毒的特点, 我中心回顾性分析了长期应用 MZR 的肾移植受者 BKV 感染的发生率, 结果表明, 在为期 12 个月的随访期间, MZR 组 BKV 尿症的发生率为 24%, 显著低于 MMF 组 46% ( $P < 0.05$ )。其中, MZR 组 BKV 尿症感染发生率比日本专家报道的 2.2% 要高<sup>[15]</sup>, 相关因素考虑为: ①钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)不同, 本次研究使用 FK506 而上述日本研究采用的 CsA; ②本次研究 MZR 的用量  $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 低于日本研究的  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 提示 MZR 由于用药量较低从而导致其潜在的 BKV 抑制能力较弱。MMF 组 BKV 尿症感染发生率结果则和国内其他报道结果一致<sup>[3]</sup>。此外, MZR 组高水平 BKV 尿症 9 例(20%), MMF 组高水平 BKV 尿症则为 27 例(30%,  $P > 0.05$ ); MZR 组和 MMF 组平均尿 BKV-DNA 拷贝数分别为  $(7.7 \pm 2.2) \log$  拷贝/ml,  $(7.2 \pm 2.3) \log$  拷贝/ml ( $P > 0.05$ )。由于近年来我中心对 BKV 感染高度重视, 采取对肾移植受者的定期监测, 出现 BKV 尿症后及时给予处理, 因此 2 组均未出现 BKV 血症和 BKVAN。

针对 MZR 主要的不良反应为高尿酸血症, 我们对研究对象进行了血尿酸水平的观察, 结果显示 MZR 组血尿酸水平在术后 3 个月、6 个月、12 个月要高于 MMF 组, 但 2 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。137 例研究对象在随访期间均无急性排斥反应发生, 移植受者及移植肾均健康存活。

目前, BKVAN 尚缺乏有效的治疗方法, 对于已确诊的 BKVAN 的肾移植受者, 降低免疫抑制剂量作为首选治疗措施, 既往有研究显示免疫抑制剂减量对 BKVAN 受者的移植肾 5 年存活率并无明显改善<sup>[16]</sup>, 且在减量过程中要警惕急性排斥反应的发生。此外, 有研究表明将 CNI 转化为西罗莫司(SRL) 后能有效降低 BKVAN 患者血清和尿液中 BKV 的 DNA 载量, 并减少移植肾丢失率<sup>[17]</sup>, 但是 SRL 的使用会引起部分患者蛋白尿的发生, 需要引起警惕。西多福韦(cidofovir) 是最早应用于 BKVAN 治疗的抗病毒药物, 但是最近的一项

表 3 2 组血尿酸变化情况( $\bar{x} \pm s$ )  $\mu\text{mol/L}$

组别	例数	$\mu\text{mol/L}$		
		3个月	6个月	12个月
MZR 组	46	366±91	379±97	335±112
MMF 组	91	320±78	366±68	371±101

## 3 讨 论

近年来, 国内外 BKV 感染危险因素荟萃分析均指出, 使用 FK506 联合 MMF 受者的 BKV 感染的风险较高, 该联合用药是肾移植受者术后 BKV 感染发生的危险因素<sup>[3,11]</sup>。

国内研究显示, 和 MMF 相比较 MZR 具有同等的抗排斥疗效, 并且其胃肠道反应、CMV 感染、骨髓抑制等不良反应发生率低, 可作为基础免疫抑制剂长期用于肾移植受者<sup>[12]</sup>。

研究报道免疫抑制剂减量联合西多福韦对病毒清除率和移植肾存活率差异,均无统计学意义<sup>[18]</sup>,同时西多福韦的肾毒性也是限制其临床应用的一大因素。我中心在过去的几年中也出现了数例 BKVAN 的病例,均导致了移植肾功能衰竭,恢复了血液透析,自 2014 年开始,我们采取了对 BKV 的定期监测,并给予抢先治疗,尤其是出现高水平 BKV 尿症时及时采取措施,包括 MZR 组出现 BKV 感染后在 FK506 血药浓度维持目标范围的情况下实施增加 MZR 剂量的方法,MMF 组出现 BKV 感染后部分病例采用了在 FK506 血药浓度维持目标范围的情况下将 MPA 转换为 MZR 的方法,均有效地清除或降低尿液中的 BKV 载量,取得了很好的临床效果,充分体现了 MZR 具有抑制 BKV 的作用,避免了 FK506 减量带来的排斥反应的风险。至今为止,相关报道很少,惟有日本一项小样本本研究通过 MMF 转换为 MZR 得到相似的研究结果<sup>[8]</sup>,同样提示了 MZR 具有对 BKV 的抑制效果。我们的研究还可以看出,采用抢先治疗的方案可有效避免 BKVAN 的发生,相较于减量 FK506 联合 MMF 的方案,采用 MZR 联合 FK506 并保证 FK506 的血药浓度在理想的目标范围之内更为安全。

本研究为一项单中心回顾性研究,随访时间 12 个月,具有一定的局限性,但是通过临床观察,我们可以看出 MZR 能有效地降低肾移植受者 BKV 感染的发生率,同时通过采用 MZR 增量或转换 MZR 的抢先治疗方案,受者 BKV 载量能得到有效的清除或降低。在 BKVAN 尚没有有效的治疗手段的现状下,本研究结果对临床提供了一种有效的方法,具有一定的新颖性和临床意义。

#### 参考文献

- [1] Balba GP,Javaid B,Timpone JJ. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient [J]. Infect Dis Clin North Am, 2013,27(2): 271-283.
- [2] 吴蓓颖,蔡刚,林佳菲,等. 移植患者 BK 病毒监测的临床意义[J]. 检验医学,2014,29(5):493-497.
- [3] 杨晓勇,任亮,王玮,等. 肾移植受者 BK 病毒感染的单中心回顾性研究[J]. 首都医科大学学报,2015,36(3):459-464.
- [4] 季曙明,吴迪,文吉秋,等. 肾移植后多瘤病毒相关性肾病[J]. 中国组织工程研究,2012,16(40):7411-7416.
- [5] Shiraki K,Ishibashi M,Okuno T,et al. Effects of cyclosporine, azathioprine,mizoribine,and prednisolone on replication of human cytomegalovirus[J]. Transplant Proc,1990,22:1682-1685.
- [6] Kuramoto T,Daikoku T,Yoshida Y,et al. Novel anti-cytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir[J]. J Pharmacol Exp Ther,2010,333:816-821.
- [7] Naka K,Ikeda M,Abe K,et al. Mizoribine inhibits hepatitis C virus RNA replication;effect of combination with interferon-alpha[J]. Biochem Biophys Res Commun,2005,330: 871-879.
- [8] Funahashi Y,Hattori R,Kinukawa T,et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine for patients with positive polyomavirus type BK in urine[J]. Transplant Proc,2008,40:2268-2270.
- [9] 黄刚,巫林伟,罗小菁,等. 抢先治疗肾移植受者 BK 病毒感染效果与预后分析 [J]. 中国实用内科杂志,2015,35 (9):762-766.
- [10] Huang G,Chen WF,Wang CX,et al. Noninvasive tool for the diagnosis of polyomavirus BK associated nephropathy in renal transplant recipients[J]. Diagn Microbi Infect Dis,2013,75:292-297.
- [11] 李纪岗,钱叶勇,石炳毅,等. 活体肾移植术后 BK 病毒感染情况及危险因素分析[J].解放军医学杂志,2014,39(9):736-740.
- [12] 李宁,武小桐,王明君,等. 肾移植术后长期使用咪唑立宾的疗效和安全性[J].中国器官移植杂志,2014,10(35):580-583.
- [13] Yoshimura N,Ushigome H,Akioka K,et al. The beneficial effect of high-dose mizoribine combined with cyclosporine,basiliximab, and corticosteroids on CMV infection in renal transplant recipients[J]. Clin Exp Nephrol,2013,17:127-133.
- [14] 刘铁石,李笑弓,赵晓智,等. 环孢素治疗丙型肝炎病毒 RNA 阳性肾移植患者的抗病毒复制效应 [J]. 中国组织工程研究,2012,16(40):7426-7432.
- [15] Nishimura K,Uchida K,Yuzawa K,et al. Excellent results with high-dose mizoribine combined with cyclosporine,corticosteroid, and basiliximab in renal transplant recipients;multicenter study in Japan[J]. Transplant Proc,2012,44:147-149.
- [16] Hardinger KL,Koch MJ,Bohl DJ,et al. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results [J]. Am J Transplant,2010,10(2): 407-415.
- [17] Schwarz A,Linnenweber-Held S,Heim A,et al. Factors influencing viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation [J]. Transplantation,2012,94(4): 396-402.
- [18] Kuten SA,Patel SJ,Knight RJ,et al. Observations on the use of cidofovir for BK virus infection in renal transplantation [J]. Transpl Infect Dis,2014,16(6): 975-983.

(收稿日期:2017-09-28)