

他克莫司代谢率与肾移植后早期BK病毒感染的关系

https://doi.org/10.12307/2022.116

杨志伟¹, 刘君昌^{1, 2}, 高小林¹, 姜泰茂¹

投稿日期: 2020-10-14

送审日期: 2020-10-17

采用日期: 2020-11-19

在线日期: 2021-05-29

中图分类号:

R446; R394; R511

文章编号:

2095-4344(2022)05-00712-05

文献标识码: B

文章快速阅读:

文章特点—

△根据CYP3A5基因型, 分析他克莫司代谢率对于BK病毒感染的影响, 确定易感人群, 有助于早期发现并及早防控。

肾移植前进行CYP3A5基因型检测:
快代谢型: CYP3A5*1/*1、CYP3A5*1/*3
慢代谢型: CYP3A5*3/*3

肾移植后治疗方案: 他克莫司 + 吗替麦考酚酯胶囊 + 泼尼松

监测指标: 他克莫司血药浓度, 血液、尿液BK病毒载量及相关移植肾穿结果, 分析各组BK病毒感染情况

文题释义:

BK病毒: 是多瘤病毒家族亚型之一, 属于DNA小颗粒病毒。健康人群存在BK病毒隐性感染史者较为普遍, 一般无明显临床症状, 但当肾移植受者接受免疫抑制治疗时, 病毒可在体内再激活, 感染率升高现象尤为突出。

CYP3A5: 细胞色素P450酶3A5, 即细胞色素P450基因, 第3家族, A亚家族, 第5多肽链。主要参与内源性和外源性化合物(包括大多数临床药物)的代谢。

摘要

背景: BK病毒是一种易感性多瘤病毒。近年来, 随着新型强效免疫抑制剂的广泛应用, 肾移植后BK病毒感染率不断升高, 由其导致的BK病毒性肾病已成为移植肾失功的重要原因之一, 目前尚缺乏有效的药物预防或治疗BK病毒性肾病。确定肾移植后BK病毒感染的高危人群, 有助于及时发现并早期防控BK病毒性肾病。

目的: 研究他克莫司代谢率与肾移植移植后早期BK病毒感染的关系。

方法: 选择2017年1月至2018年12月在解放军北部战区空军医院接受肾移植的62例受者, 均采用一代基因测序检测患者CYP3A5基因多态性, 然后根据基因检测结果分为快代谢组(CYP3A5*1/*1基因型或*1/*3基因型)(n=28)和慢代谢组(CYP3A5*3/*3基因型)(n=34)。手术均经解放军北部战区空军医院伦理委员会批准。研究经解放军北部战区空军医院伦理委员会批准。

结果与结论: 快代谢组受者移植后1, 3, 6, 12个月的他克莫司代谢率明显低于慢代谢组受者。快代谢组BK病毒血症的发生率高于慢代谢组, 而两组BK病毒尿症和BK病毒性肾病发生率接近。提示CYP3A5*1/*1和*1/*3基因型的肾移植受者移植后早期BK病毒血症发生风险比CYP3A5*3/*3基因型较高。

关键词: 肾移植; 他克莫司; CYP3A5基因多态性; BK病毒

Relationship between tacrolimus metabolic rate and early BK virus infection after kidney transplantation

Yang Zhiwei¹, Liu Junchang^{1, 2}, Gao Xiaolin¹, Jiang Taimao¹

¹Department of Urology, Air Force Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110042, Liaoning Province, China; ²Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Yang Zhiwei, Master, Physician, Department of Urology, Air Force Hospital of PLA Northern Theater Command, Shenyang 110042, Liaoning Province, China

Liu Junchang, Master candidate, Physician, Department of Urology, Air Force Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110042, Liaoning Province, China

Yang Zhiwei and Liu Junchang contributed equally to this work.

Corresponding author: Gao Xiaolin, MD, Attending physician, Department of Urology, Air Force Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110042, Liaoning Province, China

Co-corresponding author: Jiang Taimao, MD, Chief physician, Master's supervisor, Department of Urology, Air Force Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110042, Liaoning Province, China

¹解放军北部战区空军医院泌尿外科, 辽宁省沈阳市 110042; ²锦州医科大学研究生院, 辽宁省锦州市 121001

第一作者: 杨志伟, 男, 1992年生, 山东省日照市人, 汉族, 2019年锦州医科大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事泌尿系统疾病及肾移植方向工作。

并列第一作者: 刘君昌, 男, 1993年生, 安徽省阜阳市人, 汉族, 锦州医科大学在读硕士, 医师, 主要从事泌尿系统疾病及肾移植方向工作。

通讯作者: 高小林, 博士, 主治医师, 解放军北部战区空军医院泌尿外科, 辽宁省沈阳市 110042

通讯作者: 姜泰茂, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 解放军北部战区空军医院泌尿外科, 辽宁省沈阳市 110042

https://orcid.org/0000-0002-2022-287X (杨志伟); https://orcid.org/0000-0003-3557-3469 (刘君昌)

基金资助: 辽宁省自然科学基金资助计划(2019-MS-002), 项目负责人: 高小林

引用本文: 杨志伟, 刘君昌, 高小林, 姜泰茂. 他克莫司代谢率与肾移植后早期BK病毒感染的关系[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(5):712-716.



Abstract

BACKGROUND: BK virus is a kind of polyomavirus. In recent years, with the widely application of new powerful immunosuppressants, BK virus infection rate is continuously rising after renal transplantation. Kidney diseases caused by BK virus nephropathy have become one of the important reasons for renal allograft loss. However, there is a lack of effective antiviral drugs to prevent or treat BK virus nephropathy. Identifying the high-risk population of BK virus infection after kidney transplantation will help in the timely detection and early prevention and control of BK virus nephropathy.

OBJECTIVE: To study the relationship between the metabolic rate of tacrolimus and early BK virus infection after kidney transplantation.

METHODS: A total of 62 kidney transplant recipients from January 2017 to December 2018 in Air Force Hospital of PLA Northern Theater Command were selected for detection of CYP3A5 gene polymorphism by gene sequencing, and then were divided into fast metabolites (CYP3A5*1/*1 or *1/*3 genotype; $n=28$) and slow metabolites (CYP3A5*3/*3 genotype; $n=34$), according to the gene detection results. All surgeries were approved by the Ethics Committee of the Air Force Hospital of PLA Northern Theater Command. The study protocol was also approved by the Ethics Committee of Air Force Hospital of Northern Theater Command.

RESULTS AND CONCLUSION: The tacrolimus metabolic rates at 1, 3, 6 and 12 months after surgery were significantly lower in the fast metabolite group than the slow metabolite group, and the incidence rates of BK viremia and BK virus nephropathy were similar between the two groups. These findings suggest that kidney transplant recipients with CYP3A5*1/*1 and *1/*3 genotypes have a higher risk of early BK viremia after kidney transplantation than those with CYP3A5*3/*3 genotypes.

Key words: kidney transplantation; tacrolimus; CYP3A5 genetic polymorphism; BK virus

Funding: the Natural Science Foundation of Liaoning Province, No. 2019-MS-002 (to GXL)

How to cite this article: YANG ZW, LIU JC, GAO XL, JIANG TM. Relationship between tacrolimus metabolic rate and early BK virus infection after kidney transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2022;26(5):712-716.

0 引言 Introduction

近年来,随着临床新型免疫抑制剂的普遍应用,移植肾的存活率出现了明显的提升,患者的急性排斥反应明显减少。但是有研究显示,肾移植后病毒感染发生率不断上升,其中BK病毒感染发生率增长特别明显。由BK病毒引起的BK病毒血症以及BK病毒性肾病已成为影响肾移植长期疗效和功能,甚至导致移植失败的关键因素^[1-2]。肾移植后的BK病毒感染发病率的增加与他克莫司(FK506)等更有效的免疫抑制剂的引入有关^[3]。研究显示,他克莫司是受者肾移植后BK病毒感染的独立危险因素^[4-7]。他克莫司的药物代谢受CYP3A5酶的影响,且携带CYP3A5*1等位基因受者的他克莫司代谢速率较CYP3A5*3纯合子受者更快^[8-10]。此次试验根据CYP3A5基因多态性与他克莫司药物代谢动力学的特点,按照不同基因型将肾移植受者分为快代谢型和慢代谢型,并定期监测受者移植后血液和尿液BK病毒载量,以比较不同基因型受者移植后他克莫司药物代谢的差异以及BK病毒感染相关风险因素,旨在了解肾移植后BK病毒感染的易感人群,进而指导其临床用药以最大程度地提升移植物的存活率。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性单中心研究,单因素方差分析和 χ^2 检验。

1.2 时间与地点 于2020年1月在解放军北部战区空军医院完成。

1.3 对象 选择2017年1月至2018年12月在解放军北部战区空军医院接受肾移植的尿毒症患者为研究对象。纳入标准:

①首次同种异体肾移植;②移植后采用他克莫司+霉酚酸酯+泼尼松三联药物免疫抑制治疗方案;③移植前均检测CYP3A5基因型;④移植后定期监测BK病毒载量。排除标准:①随访期间死亡或失访者;②服用或改用环孢素抗排斥治疗者;③合用CYP3A酶诱导剂或抑制剂(如利福平、大环内酯类药物等)者;④服用影响他克莫司血药浓度的药物(如伏立康唑、五酯胶囊等)者;⑤移植后发生肝或胃肠道功能异常者;⑥移植后发生移植肾功能延迟恢复或急性排斥反应等不良反应者。

共有62例患者进入研究,年龄18-59岁,平均(39.11±11.03)岁。根据CYP3A5基因多态性分为快代谢组(CYP3A5*1/*1或*1/*3基因型)($n=28$)和慢代谢组(CYP3A5*3/*3基因型)($n=34$)。2组受者移植前淋巴毒试验和群体反应性抗体检测均为阴性。供者来源为心脏死亡器官捐献或亲属移植共62例。手术均经解放军北部战区空军医院伦理委员会批准。所有受者及受者家属均签署书面知情同意书。

1.4 方法

1.4.1 免疫抑制治疗方案 两组患者均于移植前12 h开始给予他克莫司[安斯泰来制药(中国)有限公司,批准文号:J20150102],起始剂量为0.10 mg/(kg·d),分2次服用,饭后空腹2 h服用,9:00和21:00各服用一次。移植后第4天监测血药他克莫司浓度。吗替麦考酚酯胶囊(上海罗氏制药有限公司,批准文号:H20031240)首次剂量为1.5-2.0 g(体质量≤60 kg时为1.5 g/d,体质量>60 kg时为2.0 g/d),分2次口服;移植后第1天开始1.5 g/d维持。术中常规应用甲泼尼龙琥珀酸钠(辉瑞制药有限公司,批准文号:H20080284)0.5 g静脉滴注行免疫冲击,移植后第1,2,7天静脉滴注0.5 g,第8天时改为口服泼尼松(天津力生制药股份有限公司,批准文号:H12020123)30 mg/d。术中应用巴利昔单抗(商品名舒莱,诺华制药有限公司,批准文号:S20140053)免疫调节,术中20 mg静脉滴注,移植后第4天20 mg静脉滴注一次。

1.4.2 样本采集与检测 他克莫司血药浓度样本采集与检测:于早上服用他克莫司前30-60 min患者空腹时采集上臂静脉血1.0-2.0 mL,置于EDTA-K2抗凝管(中国创赛科技有限公司)中,采用酶联免疫吸附测定方法检测他克莫司的全血浓度(PRO-Trac试剂盒,购自DiaSorin公司)。

受者CYP3A5基因型检测:取受者静脉血2 mL,置于EDTA抗凝管中,提取外周血DNA,采用一代基因测序试剂盒(北京博富瑞基因诊断技术有限公司)检测CYP3A5基因型。CYP3A5的上游引物为5'-CAT GAC TTA GTA GAC AGA TGA C-3',下游引物为5'-GGT CCA AAC AGG GAA GAA ATA-3'。PCR反应的条件为:94 °C预变性5 min,94 °C变性30 s,56 °C退火

30 s、72 °C 延伸 1 min 为 1 个循环，共循环 30 次，再 72 °C 延伸 7 min。取 PCR 产物使用 SBT 行检测基因序列，读取基因序列峰图，并判定基因型。

受者血液和尿液采集以及 BK 病毒的检测：取静脉血液 2 mL，置入 EDTA-K2 抗凝管中，同时无菌管取新鲜中段尿 20 mL。采用 PCR 技术（北京博富瑞基因诊断技术有限公司）检测血液和尿液中 BK 病毒 DNA 含量。BK 病毒基因区特异引物 P1 序列为 5'-AGT GGA TGG GCA GCC TAT GTA-3'，P2 序列为 5'-TCA TAT GGG TCC CCT GGA-3'；TaqMan 探针序列为 5'-AGG TAG AAG AGG TTA GGG TGT TTG ATG GCA CAG-3'，其中 5' 端使用 FAM 标记，3' 端使用 TAMRA 标记。扩增条件为 50 °C 2 min，95 °C 10 s；95 °C 10 s，60 °C 31 s，40 个循环。连续测定荧光强度。

移植肾穿刺：穿刺前患者血压控制在 160/95 mmHg 以下，凝血功能正常。患者取仰卧位，常规消毒，以彩色多普勒超声仪（上海医疗设备有限公司）确定穿刺位置，利多卡因（山东华鲁制药有限公司，批准文号：H37022147）局部麻醉拟穿刺位置，调整自动活检枪弹射深度至 2 mm，在彩超引导下应用 16 号穿刺针于移植肾上极实质穿刺行病理检验。

病理检测：将移植肾脏组织迅速置于甲醛溶液内，将组织分 2 部分：一部分固定后做电镜检查；另一部分常规石蜡包埋、切片后行苏木精-伊红染色、碘酸雪夫染色及 Masson 三色染色及同时行 IgG、IgA、IgM、Clq 和 C4d 免疫组化检测，光镜下观察移植肾病理改变。

1.4.3 受者移植后随访及检测 移植后 6 个月内每周随访 1 次，6-12 个月时每月随访 1 次。检测项目为体质量、24 h 尿量、抗排斥药物方案及剂量、肝肾功能、离子（钠、钾、氯等）、他克莫司血药浓度以及 BK 病毒感染情况（BK 病毒尿症、BK 病毒血症、BK 病毒性肾病）。

记录肾移植受者移植后 1，3，6 和 12 个月时的他克莫司血药浓度及他克莫司剂量。计算受者的他克莫司代谢率，他克莫司代谢率 = 他克莫司血药浓度 / 他克莫司剂量^[11]。BK 病毒尿症设定为 BK 病毒 DNA 检测超过诊断阈值 5×10^6 copies/L，而当尿 BK 病毒 DNA 载量 $> 5 \times 10^{10}$ copies/L 时为高水平 BK 病毒尿症；BK 病毒血症为血浆 BK 病毒载量超过 1×10^6 copies/L，而当血浆 BK 病毒载量 $> 1 \times 10^7$ copies/L 时为高度 BK 病毒血症^[9]。移植肾穿刺活检是诊断 BK 病毒性肾病的金标准，需在肾实质内见明确 BK 病毒包涵体，而患者表现为间质肾炎和不同程度的萎缩和纤维化或血肌酐异常升高^[12]。

1.5 主要观察指标 肾移植受者的体质量、24 h 尿量、抗排斥药物方案及剂量、肝肾功能、离子水平、他克莫司血药浓度以及血液和尿液 BK 病毒载量。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 25.0 版行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料以率 (%) 表示。患者年龄和性别比采用卡方检验比较。两组间比较采用两独立样本 t 检验或单因素方差分析。计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法分析。P < 0.05 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 研究对象数量分析 62 例肾移植受者，无人员脱失。试验流程见图 1。

2.2 受者基线信息 两组肾移植受者的性别、年龄、体质量、血肌酐以及血红蛋白差异无显著性意义 (P > 0.05)，具有可比性。受者基本信息见表 1。

表 1 | 两组肾移植受者的基本资料
Table 1 | Basic data of the two groups of recipients

项目	快代谢组 (n=28)	慢代谢组 (n=34)
性别 (男/女, n)	22/6	20/14
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	39.75 ± 12.09	39.00 ± 11.15
体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	67.54 ± 13.80	67.63 ± 14.78
移植前血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	959.18 ± 256.71	938.82 ± 234.56
移植前血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	117.25 ± 14.92	114.94 ± 16.17

2.3 肾移植受者 CYP3A5 基因型结果分布 62 例肾移植受者 CYP3A5 基因型分别为 CYP3A5*1/*1 型 (野生纯合子) 3 例 (5%, 3/62)、CYP3A5*1/*3 型 (突变型杂合子) 25 例 (40%, 25/62) 以及 CYP3A5*3*3 型 (突变型纯合子) 34 例 (55%, 34/62)。其中 CYP3A5*1 等位基因总发生频率 25.00% (31/124)，CYP3A5*3 等位基因总发生频率 75.00% (93/124)，见图 2。结果显示，CYP3A5 等位基因分布和出现频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。

2.4 CYP3A5 基因多态性与肾移植受者他克莫司代谢率的关系 快代谢组受者在肾移植后 1-12 个月时的他克莫司代谢率明显低于慢代谢组 (P < 0.05)，见表 2。

表 2 | 两组受者移植后不同时间的他克莫司的代谢率变化
[$\bar{x} \pm s$, ng·kg·d/(mL·mg)]
Table 2 | Changes in the metabolic rate of tacrolimus in the two groups at different time after transplantation

移植后时间 (月)	快代谢组 (n=28)	慢代谢组 (n=34)	P 值
1	83.62 ± 28.32	167.65 ± 85.47	< 0.01
3	87.99 ± 33.98	189.28 ± 92.06	< 0.05
6	104.24 ± 42.98	205.98 ± 102.94	< 0.01
12	113.69 ± 49.17	216.58 ± 134.68	< 0.01

2.5 不同 CYP3A5 基因受者 BK 病毒的感染情况 两组共 62 例受者中，BK 病毒尿症 19 例 (31%)、BK 病毒血症 7 例 (11%)、BK 病毒性肾病 3 例 (5%)，见表 3 及图 3。快代谢组 BK 病毒血症感染率高于慢代谢组 (P = 0.039 < 0.05)，但两组 BK 病毒尿症和 BK 病毒性肾病感染率差异无显著性意义 (P = 0.18, P = 0.087)。表明他克莫司快代谢受者相较于慢代谢受者更容易出现 BK 病毒血症。

表 3 | 两组肾移植受者 BK 病毒尿症、病毒血症及 BK 病毒性肾病发生情况比较
[n(%)]
Table 3 | Comparison of incidences of BK viruria, viremia and BK virus nephropathy in kidney transplant recipients between the two groups

类型	快代谢组 (n=28)	慢代谢组 (n=34)	P 值
BK 病毒尿症	11(39)	8(24)	0.180
BK 病毒血症	6(21)	1(3)	0.039
BK 病毒性肾病	3(11)	0	0.087

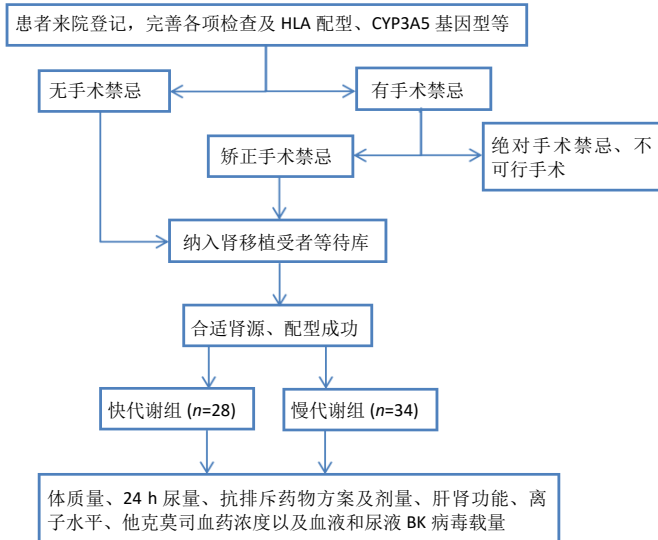
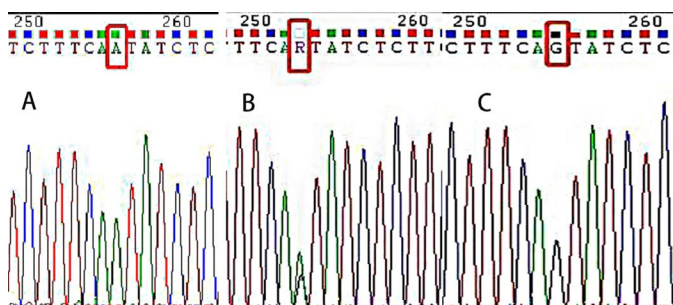


图 1 | 试验流程

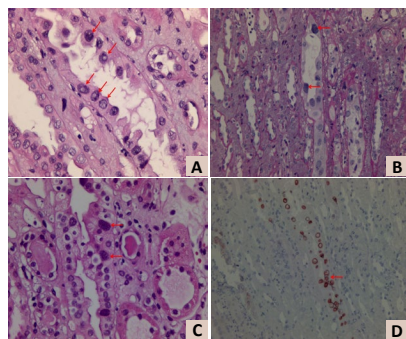
Figure 1 | Trial flow chart



图注：图中 A-C 分别为 CYP3A5*1/*1、CYP3A5*1/*3 和 CYP3A5*3/*3 基因型。红框指示差异碱基位置

图 2 | 两组肾移植受者的 CYP3A5 基因型基因测序结果

Figure 2 | CYP3A5 genotype sequencing results of two groups of kidney transplant recipients



图注：图中 A、C 为苏木精-伊红染色 (x400)，B 为碘酸雪夫染色 (x200)。A-C 显示肾小管上皮空泡变性，易见核大、污秽的肾小管上皮细胞，有明确病毒包涵体形成，肾间质小灶少量淋巴细胞、巨噬细胞浸润，局部伴较多中性粒细胞。D 为免疫组化染色 (x200)，显示部分肾小管上皮细胞阳性。红色箭头指示病毒包涵体

图 3 | BK 病毒性肾病的病理检验

Figure 3 | Pathological examination for BK virus nephropathy

3 讨论 Discussion

BK 病毒属多瘤病毒家族成员，一般存在于人体泌尿道及外周血白细胞中，常见于肾脏和尿路上皮细胞。BK 病毒一般不会引起肾功能损害，但是可以通过供体传染给受者。当移植受者移植后接受规律免疫抑制的情况下，病毒可在受者体内再激活，在肾小管上皮细胞的细胞核内不断复制，其免疫抑制的程度似乎与器官特异性有关。肾移植可能有较高的 BK 病毒感染率。而肝移植受者的 BK 病毒血症发生率较低。

研究显示，受者肾移植后 BK 病毒尿症、B 病毒血症和 BK 病毒性肾病的发生率分别为 30%–60%、10%–20% 和 5%–10%，其 BK 病毒性肾病通常发生在肾移植后第 1 年，平均发生率为 4.91%，其中约 45% 的受者会丧失移植肾功能^[13-15]。

他克莫司是一种新型免疫抑制剂，其免疫活性较强，能够有效降低移植肾急性排斥反应的发生，其在器官移植移植后抗排斥反应方面的应用越来越广泛^[16]。由于移植后受者需要规律使用免疫抑制药物来抗排斥治疗，以保证移植物的存活率，因此使得受者自身免疫能力降低，从而增加病毒感染的风险；且病毒感染的风险与免疫抑制剂使用量呈正相关，免疫抑制程度越强，感染风险就越高。他克莫司是 BK 病毒感染的独立风险因素，以他克莫司为基础免疫治疗的受者 BK 病毒感染率高于环孢素治疗者^[4-7]，其原因可能为环孢素联合霉酚酸酯可抑制 BK 病毒复制，而他克莫司则通过肾小管上皮细胞内的结合蛋白 12 促进 BK 病毒的激活与复制。他克莫司可增加霉酚酸酯药物暴露，导致过度免疫^[5]。DEMEY 等^[4]认为他克莫司免疫抑制方案可在不同程度上增加 BK 病毒血症的风险，而他克莫司和急性排斥反应发作也与高 BK 病毒性肾病发生率有关。KIZILBASH 等^[17]发现他克莫司免疫治疗的肾移植受者移植后 1 年 BK 病毒血症感染率明显高于应用环孢素的受者。LIU 等^[18]在一项为期 2 年的前瞻性研究中，发现采用他克莫司免疫治疗的肾移植受者移植后 BK 病毒血症感染率明显高于环孢素治疗者。携带 CYP3A5*1 等位基因的肾移植受者表达较高含量的 CYP3A5 酶，而 CYP3A5*3/*3 纯合子基因型的受者的 CYP3A5 含量较低。携带 CYP3A5*1 等位基因的肾移植受者的他克莫司代谢速率比 CYP3A5*3/*3 纯合子基因型的受者要高^[17, 19-20]。考虑到他克莫司免疫治疗可增加 BK 病毒感染率，并且其代谢速率又受到 CYP3A5 基因多态性的影响，而 CYP3A5 酶又可在肾脏肾小管上皮表达，BK 病毒也是在肾小管上皮细胞核内复制，两者之间是否存在相关性则需要进行分析。

此次研究旨在分析不同他克莫司代谢速率与移植后早期 BK 病毒感染是否有关联，其切入点是不同 CYP3A5 基因型的他克莫司代谢速率，结果表明快代谢组受者的 BK 病毒尿症感染率高于慢代谢组但差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。其原因可能由于 BK 病毒本身就潜伏于泌尿系统，尽管在接受免疫抑制治疗后，BK 病毒再复制引起 BK 病毒尿症的发生。但是，快代谢组有 6 例 (21%) 受者由 BK 病毒尿症发展为 BK 病毒血症，慢代谢组仅有 1 例 (3%)，表明快代谢组受者移植后由 BK 病毒尿症发展为 BK 病毒血症的风险要明显高于慢代谢组受者，既往研究也有类似的结果^[21-22]。快代谢组有 3 例 (11%) 发展为 BK 病毒性肾病，而慢代谢组无患者发展为 BK 病毒性肾病。此次研究也发现有受者在发生 BK 病毒血症后出现了血肌酐升高等肾功能损害现象，但是活检未见进展为 BK 病毒性肾病。表明 BK 病毒在血液中高度复制时，虽然没有进展为 BK 病毒性肾病，但已经对移植肾功能造成损害，这与范宇等^[23]研究的结果一致。研究显示，BK 病毒血症阳

性受者的血清肌酐水平较阴性受者会明显升高，且BK病毒DNA载量与移植肾功能的损伤程度呈正相关^[24]。另外，BK病毒血症的高DNA病毒载量肾移植受者更易发生急性细胞排斥反应，且会对肾移植受者及移植肾功能转归造成影响^[25]。BK病毒在肾移植中仍然是一个重要的挑战。对BK病毒感染更深入地了解应该能够更好地进行风险分层，并有可能制定个体化免疫抑制方案，尽量减少对移植肾的损害。因此，为有效预防肾移植移植后因BK病毒感染造成移植肾功能损伤，应定期监测。对于低水平BK病毒尿症患者，建议采取密切随访方案，如每1-3个月检测一次BK病毒DNA载量，可动态监测BK病毒感染程度；而高水平BK病毒尿症患者，需采取降低免疫抑制剂减量方案如他克莫司降低25%-50%，他克莫司浓度保持 $<6\ \mu\text{g/L}$ ，吗替麦考酚酯胶囊降低50%，剂量 $\leq 1\ 000\ \text{mg/d}$ ，以降低免疫抑制强度，继而降低BK病毒血症的发生。对于BK病毒血症，或是伴有肌酐升高者，则需要进行免疫抑制转换，可将他克莫司转换为环孢素，并根据患者肌酐等情况调整环孢素的浓度。一旦发现进展为BK病毒性肾病，影响移植肾功能时，给予免疫抑制剂转换的同时应使用人免疫球蛋白辅助治疗，并根据实际情况调整免疫抑制剂剂量以及加大抗病毒药物的剂量。作者在此次研究中对BK病毒血症伴有肌酐升高者，早期尝试使用来氟米特联合羟苯磺酸钙治疗，可有效降低患者肌酐水平，同时延缓BK病毒性肾病的发展。这也印证了赵磊等^[26]的研究结果。

由于此次试验为回顾性单中心研究，病例数相对较少，难以证明其确切的效果，未来有必要扩大样本量或者多中心的联合研究，以得到更加充分准确的结论。而且在BK病毒性肾病治疗过程中是否因减少免疫抑制剂用量导致移植肾慢性失去功能则需要更长时间随访的前瞻性研究来验证。

综上所述，他克莫司快代谢型受者BK病毒感染后更容易进展为BK病毒血症，因此是BK病毒血症感染的易感人群。

致谢：感谢中国人民解放军北部战区空军医院泌尿外科OPO办公室及医院伦理委员会为研究提供的帮助。

作者贡献：临床研究设计、资料收集及文章撰写为第一作者及并列第一作者共同完成，通讯作者及并列通讯作者完成论文修改及稿件审核。

基金支持：该文章接受了“辽宁省自然科学基金资助计划(2019-MS-002)”的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题：该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和解放军北部战区空军医院对研究的相关伦理要求。实施手术的医生及医疗机构符合器官移植的资质要求。

知情同意问题：参与手术的患病个体及其家属为自愿参加，所有供者、受者均对手术及治疗过程完全知情同意，在充分了解治疗方案的前提下签署了“知情同意书”。

写作指南：该研究遵守《非随机对照临床试验研究报告指南》(TREND声明)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明：文章统计学方法已经解放军北部战区空军医院生物统计学专家审核。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容进行编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] SAWINSKI D, GORAL S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):209-217.
- [2] PARK WY, KANG SS, JIN K, et al. Long-term prognosis of BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2018; 37(2):167-173.
- [3] AHLENSTIEL-GRUNOW T, PAPE L. Immunosuppression, BK polyomavirus infections, and BK polyomavirus-specific T cells after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(4):625-631.
- [4] DEMEY B, TINEZ C, FRANÇOIS C, et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol*. 2018;109:6-12.
- [5] HIRSCH HH, VINCENZI F, FRIMAN S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013;13(1): 136-145.
- [6] SHENAGARI M, MONFARED A, EGHTEDARI H, et al. BK virus replication in renal transplant recipients: Analysis of potential risk factors may contribute in reactivation. *J Clin Virol*. 2017;96:7-11.
- [7] 李平, 程东瑞, 季曙明, 等. 肾移植术后BK病毒感染及危险因素分析[J]. *医学研究生学报*, 2017,30(5):525-529.
- [8] LARGEAU B, GUELLEC CB, LONGUET H, et al. Comparison of Tacrolimus Starting Doses Based on CYP3A5 Phenotype or Genotype in Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant*. 2019;29(4):300-308.
- [9] CHEN L, PRASAD GVR. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018;11:23-33.
- [10] BURK O, KOCH I, RAUCY J, et al. The induction of cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) in the human liver and intestine is mediated by the xenobiotic sensors pregnane X receptor (PXR) and constitutively activated receptor (CAR). *J Biol Chem*. 2004;279(37):38379-38385.
- [11] THÖLCKING G, FORTMANN C, KOCH R, et al. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS One*. 2014; 9(10):e111128.
- [12] 谢轲楠, 陈劲松. 移植肾BK病毒肾病发病机制及治疗[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2016,25(5):484-488.
- [13] BALBA GP, JAVAI D, TIMPONE JG JR. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(2):271-283.
- [14] HIRSCH HH, KNOWLES W, DICKENMANN M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347(7):488-496.
- [15] NICKLEIT V, HIRSCH HH, ZEILER M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(3):324-332.
- [16] ZHANG X, LIU ZH, ZHENG JM, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19(5):638-643.
- [17] KIZILBASH SJ, RHEAULT MN, BANGDIWALA A, et al. Infection rates in tacrolimus versus cyclosporine-treated pediatric kidney transplant recipients on a rapid discontinuation of prednisone protocol: 1-year analysis. *Pediatr Transplant*. 2017;21(4):10.
- [18] LIU LS, LI J, CHEN XT, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporin A in CYP3A5 expressing Chinese de novo kidney transplant recipients: a 2-year prospective study. *Int J Clin Pract Suppl*. 2015;(183):43-52.
- [19] LIN YS, DOWLING AL, QUIGLEY SD, et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol*. 2002;62(1):162-172.
- [20] HAN N, HA S, YUN HY, et al. Population pharmacokinetic-pharmacogenetic model of tacrolimus in the early period after kidney transplantation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(5):400-406.
- [21] THÖLCKING G, SCHMIDT C, KOCH R, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on BKV infection after kidney transplantation. *Sci Rep*. 2016;6:32273.
- [22] 孙忠蔚, 范宇, 柏宏伟, 等. 他克莫司代谢率与肾移植术后早期BK病毒感染关系[J]. *器官移植*, 2018,9(4):278-282.
- [23] 范宇, 石炳毅, 钱叶勇, 等. 肾移植术后BK病毒感染对移植肾功能影响的临床研究[J]. *器官移植*, 2018,9(1):51-57.
- [24] GINEVRI F, DE SANTIS R, COMOLI P, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation*. 2003;75(8):1266-1270.
- [25] 潘国政, 李势辉, 戴帅, 等. BK病毒血症对肾移植术后受者和移植肾功能影响临床研究[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2020,14(2):96-100.
- [26] 赵磊, 张洪宪, 侯小飞, 等. 来氟米特联合羟苯磺酸钙治疗肾移植术后BK病毒相关性肾病[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020,52(2):385-389.

(责任编辑: YJ, ZN, SX)