

李嘉銘博士于1992年加拿大阿尔伯特大学获得医学博士学位，并在完成儿童传染病住院医师培训。目前担任阿尔伯特大学儿科学助理教授和加拿大阿尔伯特省公共卫生实验室儿童传染病和医学病毒学项目主任。研究方向包括肠道病毒、呼吸道病毒、HIV、产前监护和围产期感染等。

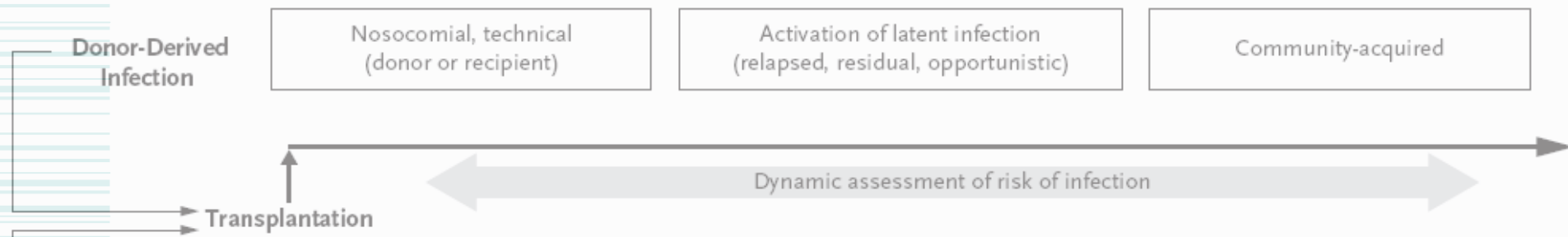


**Dr. Bonita Lee (李嘉銘)**  
加拿大阿尔伯特省公共卫生实验室项目主任

# 实体器官移植受体CMV、EBV、BKV感染 临床实践指南

Bonita E. Lee (李嘉铭)  
M.D., M.Sc.(Epi)

Provincial Public Health Laboratory, Alberta



**Common Infections in Solid-Organ Transplant Recipients**

CMV: 巨细胞病毒  
 BKV: 多瘤病毒BK  
 EBV: EB病毒  
 PTLD: 移植后淋巴增殖异常

	<1 Month	1-6 Months	>6 Months
<b>Donor-Derived Infection</b>	Nosocomial, technical (donor or recipient)	Activation of latent infection (relapsed, residual, opportunistic)	Community-acquired
<b>Recipient-Derived Infection</b>	Infection with antimicrobial-resistant species: MRSA VRE Candida species (non-albicans) Aspiration Catheter infection Wound infection Anastomotic leaks and ischemia Clostridium difficile colitis  Donor-derived infection (uncommon): HSV, LCMV, rhabdovirus (rabies), West Nile virus, HIV, Trypanosoma cruzi  Recipient-derived infection (colonization): Aspergillus, pseudomonas	With PCP and antiviral prophylaxis: (CMV, HBV) Polyomavirus BK infection, nephropathy C. difficile colitis HCV infection Adenovirus infection, influenza Cryptococcus neoformans infection Mycobacterium tuberculosis infection Anastomotic complications  Without prophylaxis: Pneumocystis Infection with herpesviruses (HSV, VZV, CMV, EBV) HBV infection Infection with listeria, nocardia, toxoplasma, strongyloides, leishmania, T. cruzi	Community-acquired pneumonia, urinary tract infection Infection with aspergillus, atypical molds, mucor species Infection with nocardia, rhodococcus species Late viral infections: CMV infection (colitis and retinitis) Hepatitis (HBV, HCV) HSV encephalitis Community-acquired (SARS, West Nile virus infection) JC polyomavirus infection (PML) Skin cancer, lymphoma (PTLD)

Fishman JA NEJM 2007

亚型  
合适性  
耐药性

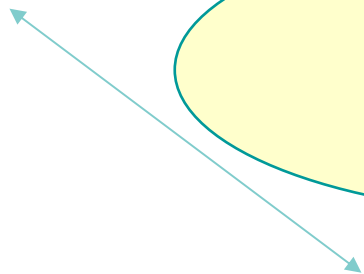
受体状态  
免疫抑制  
预防治疗

病毒

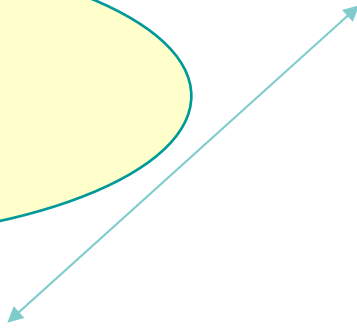


患者

风险修正说明  
时间和范围



移植物



器官类型  
HLA配对  
损伤  
供体状态

Modified from  
Egli A et al Nephrol  
Dial Transplant 2007

# 不进行预防性治疗时各项感染发生率

感染类型	肺 心-肺	肝	肾	心脏	胰腺 胰-肾
细菌	54%	33-68%	47%	21-30%	35%
CMV	39-41%	22-29%	8-32%	9-35%	50%
HSV	10-18%	3-44%	53%	1-42%	6%
VZV	8-15%	5-10%	4-12%	1-12%	9%
假丝酵母	10-16%	1-26%	2%	1-5%	32%
丝状真菌	3-19%	2-4%	1-2%	3-6%	3%
卡氏肺囊虫	15%	4-11%	5-10%	1-8%	

Patel R & Paya CV Clin Micro Review 1997

# CMV病危险因素

- ◆ 供体/受体(D/R)血清学状态
  - D+/R-: 高危 (原发感染)
  - D+/R+ > D-/R+: 中危 (激活或重叠感染)
  - D-/R-: 低危
- ◆ 器官类型
  - 肺 > 肝 > 肾
  - 心-肺 > 心 > 胰腺
  - 小肠
- ◆ 净免疫抑制状态 (**Net state immunosuppression**)，如：ALA
- ◆ 排异
- ◆ 其他免疫调节病毒(如HHV-6)

# 为何要预防实体器官移植受体 CMV感染？

- ◆ 在抗病毒治疗广泛应用之前，CMV是导致移植受体死亡和移植物失功能的重要原因
- ◆ 即使在目前抗病毒治疗的年代，CMV仍是实体器官移植后最常见的感染性并发症之一
- ◆ CMV感染 vs CMV病
  - ‘CMV 综合征’: 疲乏，发热，白细胞减少
  - 组织侵袭性疾病(系统性): 肺炎, 胃肠炎, 肝炎, 中枢神经系统感染, 肾炎, 心肌炎, 胰腺炎等.
- ◆ CMV感染导致的直接作用 vs 间接作用

# 实体器官移植患者CMV感染预防

- ◆ 目前，少数几个以安慰剂进行对照的随机试验和多个非安慰剂对照的随机试验，进行了CMV感染预防性治疗的研究
- ◆ 研究结果解释上存在的困难：
  - 研究终点的不同和定义的不同 (CMV病或CMV感染)
  - 监测手段以及监测频率的不同
  - 免疫抑制方案的不同，不同人群感染风险不一
  - 进行不同器官移植感染风险不一



# 加拿大移植协会对于CMV感染防治的共识

器官/CMV 血清学配对	建议/普遍预防性抗病毒治疗策略时的选择
肺, 心-肺 D+/R-*	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 静脉注射更昔洛韦(5mg/kg/day or 3x week) [BIII]</li><li>◆ 部分中心加用CMV特异性球蛋白</li><li>◆ 部分中心一直持续到移植后6个月</li></ul>
肺, 心-肺 R+†	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 静脉注射更昔洛韦 [BII]</li><li>◆ 口服缬更昔洛韦 [BIII]</li><li>◆ 口服更昔洛韦 [BII]</li><li>◆ 部分中心对高危患者加用CMV特异性球蛋白</li></ul>

\* 对这类高危人群而言, 优先选择普遍预防性抗病毒治疗策略

† 普遍预防性抗病毒治疗策略优于优先治疗策略

Preiksaitis JK et al Am J Transplant 2004

# 加拿大移植协会对于CMV感染防治的共识

器官/CMV 血清学配对	建议/普遍预防性抗病毒治疗策略时的选择
肾,肝,胰腺,心脏 D+/R-	<ul style="list-style-type: none"><li>◆口服更昔洛韦 (3g/day) [A1]</li><li>◆缙更昔洛韦 (900mg/day) [除了肝移植, FDA目前谨慎反对这类人群3个月缙更昔洛韦方案, [A1]</li><li>◆静脉注射更昔洛韦 (5mg/kg/day) –肾 [A1],其他器官 [BII]</li><li>◆肾移植人群可选择使用口服伐昔洛韦 (8g/day) [A1]</li></ul>

普遍预防性抗病毒治疗策略明显优于优先治疗策略,尤其是在没有基础免疫而病毒载量迅速上升的情况下,优先治疗策略显然存在逻辑上的困难。

Preiksaitis JK et al Am J Transplant 2004

# 加拿大移植协会对于CMV感染防治的共识

器官/CMV 血清学配对	建议/普遍预防性抗病毒治疗策略时的选择
肾,肝,胰腺,心脏 R+	<ul style="list-style-type: none"><li>◆口服更昔洛韦 (3g/day) [A1]</li><li>◆缙更昔洛韦(除了肝移植) [BII]</li><li>◆伐昔洛韦 (肾移植) [AI]</li><li>◆静脉注射更昔洛韦(心脏移植, 可能需要4周疗程) [AI]</li></ul>

不管是普遍预防性抗病毒策略，还是优先治疗策略，都是可以接受的。一些中心可能对低危患者（如D-/R+,且没有接受免疫诱导或抗排异治疗的患者）选择进行临床观察而并不急于进行预防。

Preiksaitis JK et al Am J Transplant 2004

# 病毒载量动态变化和CMV病

- ◆ 外周血CMV病毒载量监测可以作为促进CMV激活、复制的因素和机体针对CMV免疫反应之间平衡程度的一个监测标志
- ◆ 移植前CMV病毒载量和病毒载量上升速度是发生CMV病的独立危险因素

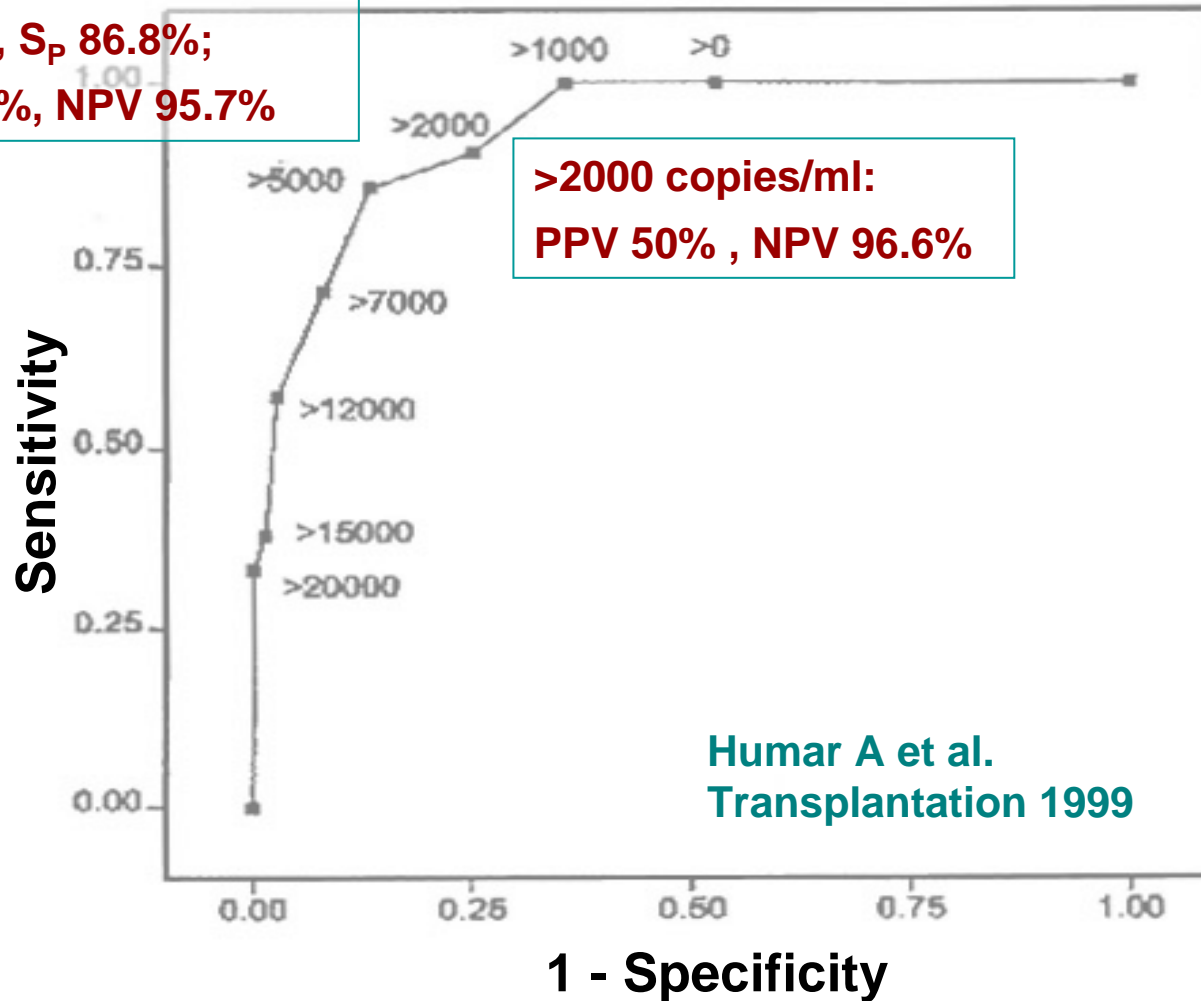
Emery VC et al Lancet 2000

# CMV DNA定量PCR的ROC曲线

>5000 copies/ml:

$S_E$  85.7%,  $S_P$  86.8%;

PPV 64.3%, NPV 95.7%

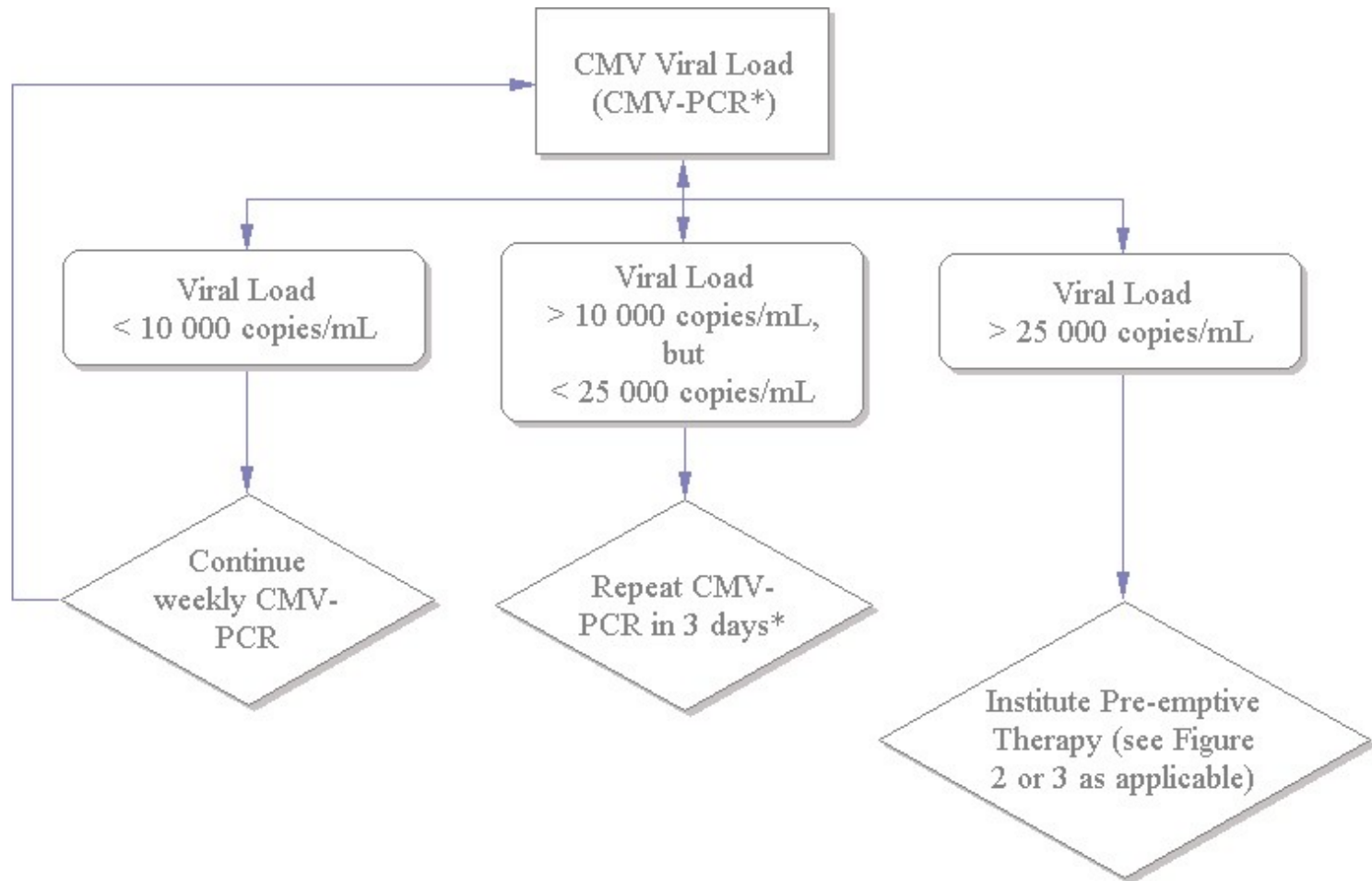


Humar A et al.  
Transplantation 1999

# Alberta大学的CMV感染防治指南

- ◆ 高危人群的普遍预防性治疗(缙更昔洛韦)：
  - D+/R-, 不管移植器官类型
  - 肺,心-肺,小肠
    - D+/R- (6 m)和R+ (3 m)
- ◆ 中危人群的优先治疗方案：
  - 肾,胰腺,肝,心
    - D+/R+ (实验室) - CMV-PCR 每周一次, 2-12w
    - 应用抗淋巴细胞抗体 (ALA) 诱导或抗排异治疗的D-/R+ (临床)
    - 普遍预防性治疗后或CMV病治疗后每周进行一次CMV-PCR, 持续8周

# 优先治疗的Cut-offs值



Evaluation of impact of change to PCR and clinical algorithm - 2006

# 如何确定普遍预防性治疗后发生CMV病的高危人群？

- ◆ 在危险最高的（D+/R-）肺移植受体中，普遍性预防治疗后3个月仍有80%会发生CMV感染；实体器官移植受体不管尽管进行3个月的预防性抗病毒治疗，仍有 5-25% 会发生CMV病。
- ◆ 体液免疫？：血清学转换(day 100)并不是CMV病/病毒血症的预测因子；在移植后6个月时IgG阳性患者，移植后6-12月时发生CMV病的几率在1.3%，而阴性者为10% ( $p=0.002$ )
- ◆ CMV UL55基因的基因型?:gB基因多样性和以下情况有一定相关:高病毒载量,CMV病发病率,排异的发生



# CMV 病处理

## ◆ 治疗

- 更昔洛韦：5mg/kg iv Q12H，持续到PCR/抗原血症转阴，症状缓解（14-21天）；
- 20-25% 复发率 (危险因素: D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>, 侵袭器官, 高病毒载量, 清除时间, 剂量/免疫抑制类型, 移植器官类型)

## ◆ 诱导治疗后，几个注意点：

- 复发风险小可以到此为止
- 系统进行PCR/抗原血症监测
- 第二次预防 - 考虑到可能发生耐药

# 耐更昔洛韦的CMV感染

## ◆ 机制 – 突变

- UL97 – 水平低,无交叉耐药
- UL54 – 水平高,具有交叉耐药, 西多弗韦 > 膦甲酸钠

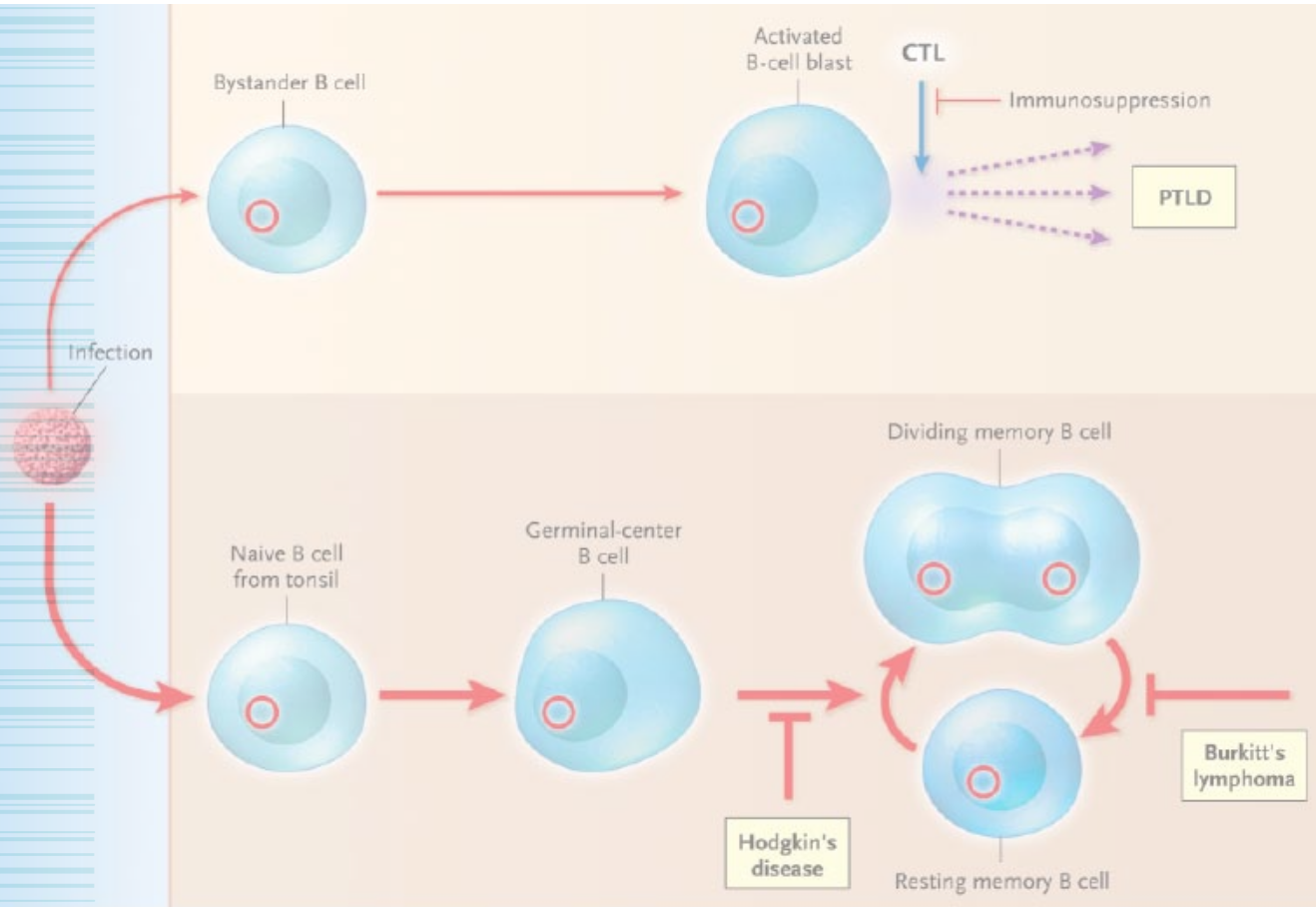
## ◆ 实验室诊断

- 表型 – 需一定时间和精力
- 基因型 – 快,已知突变更敏感

## ◆ 危险因素

- 高病毒载量, D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>,持续应用更昔洛韦,更昔洛韦剂量低于治疗剂量,免疫抑制程度,器官类型(肺,肾-胰腺)

# EBV & PTLD



EBV 潜伏在B细胞，可导致多克隆细胞增生。特异克隆的增生不良可以导致单克隆/多克隆增生，在免疫抑制情况下可进一步进展为PTLD。

Thorley-Lawson DA NEJM 2004  
Preiksaitis JK Clin Infect Dis 2004

# 实体器官移植受体发生PTLD的危险因素

- ◆ EBV不配对(D+/R-)的原发感染受体,由于细胞毒性淋巴细胞反应延迟,中和抗体缺乏,发生早期PTLD(移植后12个月内)的风险最高
- ◆ 多脏器移植 > 心肺联合移植>肺>心>肝>肾
- ◆ 免疫抑制治疗,如: ATG
- ◆ 年龄
- ◆ 其他病毒感染: CMV, HCV
- ◆ 来源于B细胞生发中心和后生发中心的PTLD病例预后较来源与幼稚B细胞的更差

# PTLD病理学分类

1. 早期损伤:  
刺激浆细胞增生  
类似感染后单核细胞增多症
2. 多克隆PTLD
3. 单克隆PTLD  
(分类参照淋巴瘤分类)

## EBV阴性 PTLD

移植后较晚才发生  
单克隆的机会更高  
预后差？

### B-cell neoplasms

Diffuse large B-cell lymphoma  
(immunoblastic, centroblastic,  
anaplastic)

Burkitt/Burkitt-like lymphoma

Plasma cell myeloma

Plasmacytoma-like lesions

Maltoma

### T-cell neoplasms

Peripheral T-cell lymphoma,  
unspecified type (usually large cell)  
Anaplastic large cell lymphoma (T or  
null cell)

Hepatosplenic gamma-delta T-cell  
lymphoma

Other (e.g., T-NK)

4. Hodgkin淋巴瘤 (HL)和Hodgkin淋巴瘤样PTLD

Jaffe et al. WHO classification of tumours 2001 IARC Press  
Nalesnik MA et al. Transplant Inf Dis 2001

# 病理学研究:PTLD分类

- ◆ 细胞表型和谱系 (基因序列分析或免疫组化测定谱系标记)
- ◆ 克隆性
- ◆ 是否感染EBV (EBER原位杂交)
- ◆ 原癌基因或抑癌基因的不平衡或改变
- ◆ 供体来源还是受体来源
- ◆ 按照免疫标记进行治疗 (CD20表达 (利妥昔单抗), CTL的抗原表位)

# EBV病毒载量测定对PTLD预防和诊断的作用?

总体而言:

- ◆ 儿童实体器官移植受体的监测研究显示,高病毒载量是PTLD敏感但不特异的预测因子
- ◆ 成人实体器官移植受体中,高病毒载量特异性较高,但缺乏敏感性

*注意:即使是儿童患者,在移植后早期,也有低EBV病毒载量甚至测不到病毒载量的EBV相关PTLD病例报道*

# 普遍预防方案:抗病毒药物还是免疫球蛋白?

- ◆ 接受更昔洛韦和/或阿昔洛韦预防性治疗的患者仍有发生PTLD;
- ◆ 更昔洛韦进行预防治疗的历史对照或病例对照研究显示,不管是移植后立即开始,还是进行淋巴细胞抗体治疗时开始,预防性抗病毒对降低PTLD发生率可能有一定好处;
- ◆ 抗病毒药物和免疫球蛋白比较并未显示那种方案更优越

Keay S et al. Clin Infect Dis 1998  
Davis CL et al. Clin Transplant 1995  
Darenkov IA et al. Transplantation 1997  
Funch DP et al. Am J Transplant 2005  
Green M et al. Am J Transplant 2006  
Humar A et al. Transplantation 2006



# PTLD预防: AlbertA的优先治疗方案

D+/R (-或年龄小于18月不能明确是否从母体得到抗体)

缬更昔洛韦或更昔洛韦  
预防14周

EBV病毒载量监测: 基线、  
移植后第四周到20周, 每周一次  
移植后6-12月每月一次

EBV病毒载量 > 1000

降低免疫抑制程度  
抗病毒治疗  
继续监测病毒

Recipient EBV seronegative  
OR  
Recipient < 18 months (unreliable EBV status due to maternal antibodies)  
AND  
Donor EBV seropositive

14 weeks of prophylaxis:  
Valganciclovir or IV ganciclovir  
ENV viral load monitoring:  
Baseline (first weekdat following transplant)  
Weekly from week 4 to week 20 post-transplant  
Monthly from month 6 to month 12

EBV viral load > 1000

Unsymptomatic

- Decrease Immunosuppression
- Increase/Add-on antiviral (unproven efficacy)
- Continue monitoring viral load trend

Symptomatic

- Decrease Immunosuppression
- Increase/Add-on antiviral (unproven efficacy)
- Consult Infection Disease with multidisciplinary approach with diagnosed PTLD

确认高危人群

其他研究: EBV细胞特异性T淋巴细胞监测能否提供帮助进行预测?

触发点 - EBV病毒载量并不一定可测

降低免疫抑制程度

抗病毒治疗

对已诊断的PTLD病例多学科结合处理感染问题

# 基于病毒载量进行免疫抑制程度调节 是否能影响PTLD的发生?

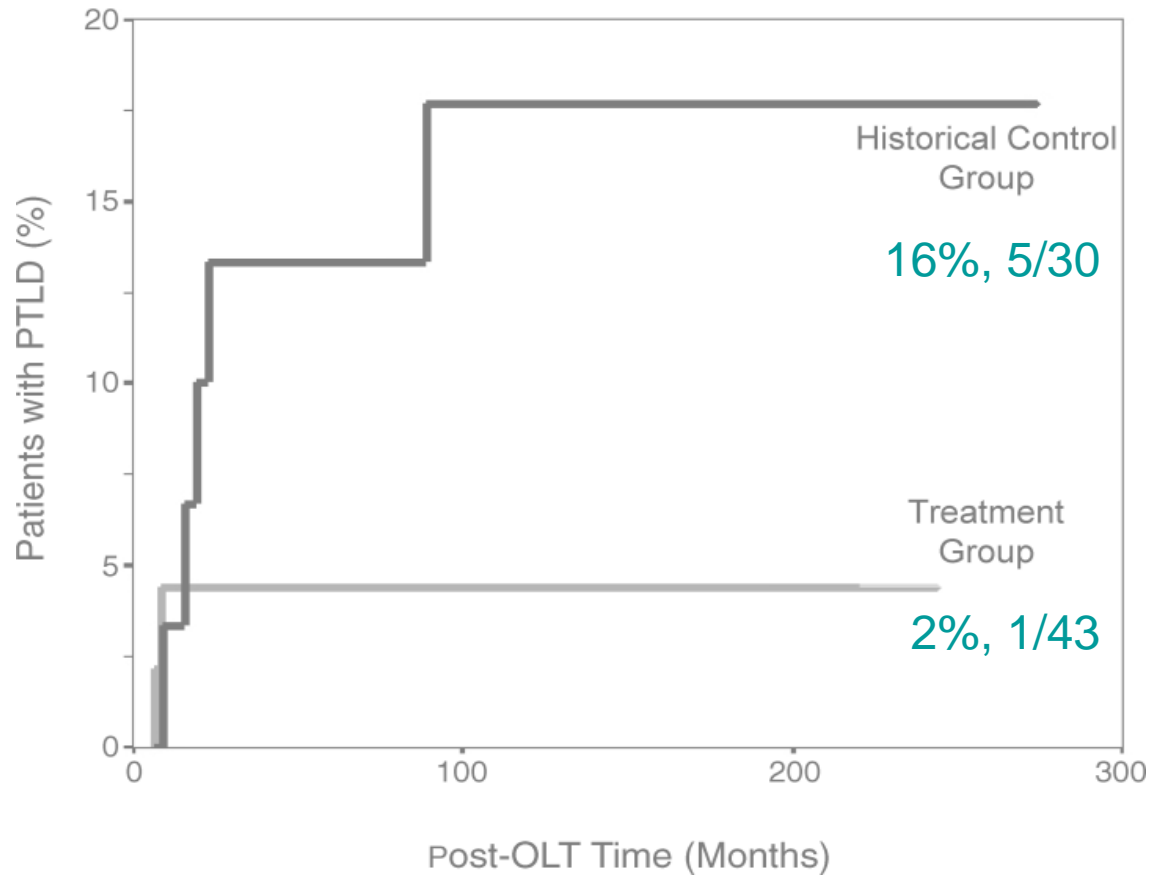


图3: Kaplan-Meier  
曲线:历史对照和治疗组  
发展为PTLD的时间比  
较 ( $p= 0.11$ )

Lee TC et al Am J Transplant 2005

# EBV不配对实体器官移植受体临床特征 (n=113)

	<b>Group 1 (surveillance) n=33</b>	<b>Group 2 (Pre-surveillance) n=80</b>
平均年龄 (SD) yrs	15.5 (18.3)	23.3 (22.2)
性别 (n, %男性)	21 (63.6)	52 (65)
肾	12	23
肝	12	31
心	5	17
肺	3	8
心/肾	1	0
肾/胰腺	0	1
儿童	20	38
成人	13	42
<b>PTLD (n, %)</b>	<b>1 (3.0)*</b>	<b>11 (13.8)*</b>

\* P=0.18

# BKV

- ◆ 除了儿童，潜伏在供体器官的BKV是重要来源之一
- ◆ 肾移植受体人群尿液中BKV的分泌率达到10%-60%，1-10%会进展为BKV肾病，其中50%-80%继而移植肾失功能
- ◆ 据报道的危险因子：供体为死者, CMV, 年龄, 男性, 高加索人 , 糖尿病, 免疫抑制
- ◆ 活检是诊断BKV肾病的金标准，活检是否可以作为预测并能得到预防么？

# BKV 激活和BKV肾病的预测标志

- ◆ 尿液检查:含有病毒包涵体的脱落尿路上皮细胞(Decoy细胞) , 病毒颗粒检测已被更敏感和特异的病毒载量定量 (qVL) 所取代
- ◆ 由于已经有报道发现尿液中高BKV 和高病毒血症均和肾病相关,需进一步获取临床数据以确定最佳监测频率和期限 Pang XL et al J Clin Micro 2007
- ◆ 目前在Alberta大学,在移植后前6个月每月监测一次病毒载量, 6-12月每两个月监测一次

# BKV 肾病的处理

- ◆ 调节免疫抑制程度— 平衡
  - 来氟米特
- ◆ ? 抗病毒治疗, 西多夫韦, 氟喹诺酮类 (fluoroquinolones)
- ◆ ? 因BKV肾病而导致移植肾失功能后再次移植

Hirsch HH et al Transplantation 2005

Blanckaert K & De Vriese AS Nephrol Dial Transplant 2006

Randhawa P & Brennan DC Am J Transplant 2006

Bonvoisin C et al Transplantation 2008

