

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.017

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240426.0942.002\(2024-04-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240426.0942.002(2024-04-29))

Omicron 变异株激增时期肾移植受者感染 Omicron 变异株患者临床特征分析

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] **目的** 报道和分析肾移植受者(KTRs)合并新型冠状病毒(SARS-CoV-2)Omicron 变异株感染患者的临床特征并探究影响血肌酐变化的可能因素。**方法** 回顾性观察 2022 年 10 月至 2023 年 12 月于该院行同种异体肾移植术且合并 Omicron 变异株感染的患者,收集并分析其临床资料、基础合并症及预后情况等,分析影响血肌酐变化的可能因素。**结果** 本研究纳入的 114 例 KTRs 合并 Omicron 变异株感染的患者中,居家管理组(A 组)90 例(78.9%)、非重症隔离病房组(B 组)18 例(15.8%)、ICU 组(C 组)6 例(5.3%),出现最多的症状依次是发热(90.4%)、乏力(65.8%)和咳嗽(61.4%),临床表现以上呼吸道感染症状为主,整体病死率为 2.6%(3/114),且死亡患者均为 C 组患者。C 组基础合并症数量较 B 组及 A 组更高($P<0.05$)。患者再分为肌酐升高组(D 组)33 例(28.9%),肌酐不变组(E 组)71 例(62.3%),肌酐下降组(F 组)10 例(8.8%),F 组均为 Omicron 变异株感染轻型和中型的 A 组患者,D 组和 F 组较 E 组都有更大比例的患者停用或减量钙调神经磷酸酶抑制剂类药物。**结论** Omicron 变异株对 KTRs 的危害性较前其他变异株已大幅下降,实现抗感染与抗排斥间的免疫平衡是预防 KTRs 肾功能损害的有效措施。

[关键词] 新型冠状病毒;Omicron 变异株;肾移植;血肌酐;合并症

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)13-2016-07

Analysis on clinical characteristics of kidney transplant recipients with Omicron variant infection

WU Kaijun, CHEN Daihui, LI Mao, LIANG Simin[△]

(Department of Urological Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To report and analyze the clinical characteristics of kidney transplant recipients (KTRs) combined with novel coronavirus Omicron variant strain infection of novel coronavirus (SARS-CoV-2), and to investigate the possible factors affecting the serum creatinine change. **Methods** The patients undergoing allogeneic kidney transplantation and complicating Omicron variant strain infection in this hospital from October 2022 to December 2023 were retrospectively observed. Their clinical data, basic complications and prognosis, etc. were collected and analyzed. The possible factors affecting the serum creatinine change were analyzed. **Results** Among the 114 cases of KTRs combined with Omicron variant strain infection included in this study, there were 90 cases (78.9%) in the home management group (group A), 18 cases (15.8%) in the non-intensive isolation ward group (group B) and 6 cases (5.3%) in the ICU group (group C). The most common symptoms were in turn fever (90.4%), fatigue (65.8%) and cough (61.4%), the clinical manifestations were mainly upper respiratory tract infection symptoms. The overall mortality rate was 2.6% (3/114), moreover the dead patients all were in the group C. The number of basic comorbidities in the group C was higher than that in the group B and group A ($P<0.05$). The patients were re-divided into 33 cases (28.9%) in the creatinine increase group (group D), 71 cases (62.3%) in the creatinine unchange group (group E) and 10 cases (8.8%) in the creatinine decrease group (group F). The patients in the F group were the patients with mild and moderate Omicron variant strain infection in the group A, and a larger proportions of the patients in the group D and group F discontinued or reduced the calcineurin inhibitor (CNI) type drugs than in the group E. **Conclusion** The hazard of Omicron variant strains to KTRs has been greatly reduced compared with previous other variant strains. Realizing the immune balance between anti-infection and anti-rejection is the effective measure for preventing renal function damage in KTRs.

[Key words] SARS-CoV-2; Omicron variant strain; kidney transplant; serum creatinine; complications

[△] 通信作者, E-mail: 102017914@qq.com.

在过去的 3 年中,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)在全世界流行导致的疫情对人们生活的各个方面都产生了巨大的影响。除了经济、社会和心理影响外,SARS-CoV-2 严重威胁到人类的健康和生命。由于 SARS-CoV-2 为单股正链 RNA 病毒,极易发生变异,目前已经陆续出现 5 种不同在世界范围内流行的主要变异株,包括阿尔法(Alpha)变异株、贝塔(Beta)变异株、伽马(Gamma)变异株、德尔塔(Delta)变异株及奥密克戎(Omicron)变异株。自 2021 年 9 月 Omicron 变异株在南非首次被发现以来,由于其在毒力和传播力方面达到了一个新的水平,该类变异株迅速在全球暴发大流行。根据中国疾病预防控制中心的报道,国内以 Omicron 变异株的第二代亚分支 JN.1 占据主导地位,但 JN.1 亚分支仍属于 Omicron 变异株,且未见显著的传染力及毒力的增强^[1]。肾移植受者(kidney transplant recipients,KTRs)由于长期口服免疫剂,是当前流行病学背景下感染 Omicron 变异株的高危人群,本研究旨在报道和分析本院单中心 KTRs 合并 Omicron 变异株感染患者的临床特征并探究影响血肌酐变化的可能因素,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集于本院行同种异体肾移植术的 114 例 KTRs 且在 2022 年 10 月至 2023 年 2 月合并 Omicron 变异株感染患者的临床资料。纳入标准:(1)患者在 2022 年 10 月至 2023 年 2 月期间,口/鼻咽拭子抗原或核酸检测提示 Omicron 变异株感染阳性;(2)既往在本院接受同种异体肾移植术;(3)术后接受本院移植团队规律随访;排除标准:(1)失访或者无法完整获取临床数据的患者;(2)肾移植术后移植肾功能失功再次进入长期透析状态患者。本研究已通过本院医学伦理委员会审核通过(审批号:K2024-197-01 号)。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据国家卫健委发布的《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》对全部确诊患者进行分型^[2]和分组,分组方法:(1)根据疾病严重程度对患者进行分组。轻型和中型患者归为居家管理(A 组),重型患者收住非重症隔离病房(B 组),危重症患者符合 ICU 入住标准则入住 ICU(C 组)。(2)根据血肌酐基线水平变化 20%为界限,血肌酐较基线水平升高 20%以上

为肌酐升高组(D 组),血肌酐较基线水平变化在 20%及以上为肌酐不变组(E 组),血肌酐较基线水平下降 20%以上者为肌酐下降组(F 组)。

1.2.2 管理方法

由于国内 Omicron 变异株流行期间医疗资源紧张,移植团队通过问卷星及医院信息系统(hospital information system,HIS)获取患者信息,利用网络和电话等方式与患者取得联系,并对其进行 Omicron 变异株感染后治疗的指导和随访,所有患者一般临床治疗及抗病毒方案均参考《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》。

1.3 收集指标

收集患者的性别、年龄、移植时间、疫苗接种情况、吸烟史、饮酒史、BMI、血型、基础合并症情况、感染前血肌酐水平、感染前免疫抑制药物方案、感染后的临床特征、治疗方案等信息。

1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据统计分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料呈偏态分布,以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验并用 Bonferroni 法进行 P 值校正,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 A、B、C 组患者的基线资料和临床表现比较

114 例患者中,男 87 例(76.3%),女 27 例(23.7%),移植中位时间 4.22 年,SARS-CoV-2 疫苗接种率为 31.6%,症状出现最多的是发热(90.4%),其次是乏力(65.8%)和咳嗽(61.4%),Omicron 变异株感染转阴中位时间为 11 d,整体住院率为 21.1%,病死率为 2.6%。75 例(65.8%)患者合并高血压,28 例(24.6%)患者合并糖尿病,7 例(6.1%)患者合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)。90 例(78.9%)患者纳入 A 组,18 例(15.8%)纳入 B 组,6 例(5.3%)患者纳入 C 组。年龄、性别、移植时间、BMI、疫苗接种、吸烟史、饮酒史、血型及感染前血肌酐水平、免疫抑制药物用药方案等在 3 组间的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。C 组、B 组表现出急性期症状数量较 A 组多,阳性持续时间较 A 组长,出现呼吸困难症状、喘憋,CT 提示肺炎改变及血肌酐升高的患者比例较 A 组高($P<0.05$)。C 组 COPD 患病率(50.0%)及中位合并症数量(3 个)较 A、B 两组更高($P<0.05$),见表 1、2。

表 1 A、B、C 组 KTRs 的基线资料比较

项目	A 组($n=90$)	B 组($n=18$)	C 组($n=6$)	χ^2/H	P
性别[$n(\%)$]					0.833
男	69(76.7)	14(77.8)	4(66.7)		

续表 1 A、B、C 组 KTRs 的基线资料比较					
项目	A 组(<i>n</i> =90)	B 组(<i>n</i> =18)	C 组(<i>n</i> =6)	χ^2/H	<i>P</i>
女	21(23.3)	4(22.2)	2(33.3)		
年龄[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),岁]	47.50(37.25,52.75)	47.50(41.50,54.00)	49.00(43.25,55.50)	0.973	0.615
移植时间[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),年]	4.10(1.95,13.50)	6.97(2.54,13.74)	1.61(1.06,4.01)	3.877	0.144
BMI[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),kg/m ²]	22.81(20.44,24.78)	23.91(21.07,24.89)	23.42(21.90,24.83)	1.070	0.586
疫苗接种[<i>n</i> (%)]					0.858
未接种	61(67.8)	12(66.7)	5(83.3)		
已接种	29(32.2)	6(33.3)	1(16.7)		
吸烟史[<i>n</i> (%)]	15(16.7)	1(5.6)	1(16.7)		0.451
饮酒史[<i>n</i> (%)]	7(7.8)	3(16.7)	2(33.3)		0.074
血型[<i>n</i> (%)]					0.539
A 型	25(27.8)	7(38.9)	3(50.0)		
B 型	22(24.4)	5(27.8)	2(33.3)		
AB 型	15(16.7)	1(5.6)	1(16.7)		
O 型	28(31.1)	5(27.8)	0		
既往合并症情况[<i>n</i> (%)]					
糖尿病	19(21.1)	6(33.3)	3(50.0)		0.148
高血压	56(62.2)	15(83.3)	4(66.7)		0.261
高血脂	18(20.0)	8(44.4)	1(16.7)		0.076
心脏病	7(7.8)	2(11.1)	1(16.7)		0.516
胃炎	13(14.4)	2(11.1)	3(50.0)		0.091
COPD	3(3.3)	1(5.6)	3(50.0) ^a		0.003
消化系统溃疡	5(5.6)	1(5.6)	0		1.000
合并症数量[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),个]	1.00(1.00,2.00)	2.00(1.00,3.00)	3.00(2.25,3.00) ^a	12.392	0.002
血肌酐用药方案[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),μmol/L]	100.00(95.00,120.00)	113.50(105.50,132.25)	87.50(77.50,103.50)	5.783	0.056
感染前免疫抑制药物用药方案[<i>n</i> (%)]					
他克莫司	72(80.0)	12(66.7)	5(83.3)		0.380
环孢素	18(20.0)	6(33.3)	1(16.7)		0.380
MMF	72(80.0)	12(66.7)	6(100.0)		0.256
EC-MPS	13(14.4)	4(22.2)	0		0.587
糖皮质激素	90(100.0)	18(100.0)	6(100.0)		1.000

MMF:吗替麦考酚酯;EC-MPS:麦考酚钠肠溶片;^a:*P*<0.05,与 A 组比较。

表 2 A、B、C 组 KTRs 的临床特征比较					
项目	A 组(<i>n</i> =90)	B 组(<i>n</i> =18)	C 组(<i>n</i> =6)	χ^2/H	<i>P</i>
乏力[<i>n</i> (%)]	57(63.3)	12(66.7)	6(100.0)		0.227
头痛[<i>n</i> (%)]	31(34.4)	11(61.1)	6(100.0) ^a		0.001
肌肉关节疼痛[<i>n</i> (%)]	46(51.1)	8(44.4)	5(83.3)		0.302
咽痛[<i>n</i> (%)]	22(24.4)	7(38.9)	5(83.3) ^a		0.008
鼻塞[<i>n</i> (%)]	25(27.8)	4(22.2)	3(50.0)		0.408
流鼻涕[<i>n</i> (%)]	28(31.1)	5(27.8)	5(83.3)		0.034

续表 2 A、B、C 组 KTRs 的临床特征比较

项目	A 组(<i>n</i> =90)	B 组(<i>n</i> =18)	C 组(<i>n</i> =6)	χ^2/H	<i>P</i>
咳嗽[<i>n</i> (%)]	50(55.6)	14(77.8)	6(100.0)		0.025
味觉改变或减弱[<i>n</i> (%)]	24(26.7)	5(27.8)	3(50.0)		0.482
嗅觉改变或减弱[<i>n</i> (%)]	7(7.8)	0	0		0.728
腹泻[<i>n</i> (%)]	10(11.1)	3(16.7)	4(66.7) ^a		0.004
恶心呕吐[<i>n</i> (%)]	10(11.1)	3(16.7)	1(16.7)		0.446
呼吸困难、喘憋[<i>n</i> (%)]	7(7.8)	13(72.2) ^a	6(100.0) ^a		<0.001
阳性持续时间[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),d]	9.00(7.00,13.75)	23.50(20.00,26.00) ^a	26.50(18.25,30.25) ^a		<0.001
发热[<i>n</i> (%)]	79(87.8)	18(100.0)	6(100.0)		0.197
最高体温≥38.5℃[<i>n</i> (%)]	35(38.9)	11(61.1)	6(100.0) ^a		0.003
急性期症状数量[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),个]	5.00(3.00,6.75)	7.50(5.25,9.00) ^a	10.00(10.00,10.75) ^{ab}	22.730	<0.001
CT 提示肺炎改变[<i>n</i> (%)]	11(12.2)	18(100.0) ^a	6(100.0) ^a		<0.001
感染后血肌酐[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),μmol/L]	106.00(95.00,123.00)	138.50(120.75,167.50) ^a	480.00(295.00,740.00) ^{ab}	22.786	<0.001
血肌酐升高[<i>n</i> (%)]	12(13.3)	15(83.3) ^a	6(100.0) ^a		<0.001

^a:*P*<0.05,与 A 组比较;^b:*P*<0.05,与 B 组比较。

2.2 A、B、C 组患者的治疗和预后比较

所有患者抗病毒药物使用最多的是阿兹夫定(22.8%),且 B、C 两组使用比例高于 A 组(*P*<0.05),C 组所有患者均使用了阿兹夫定进行抗病毒,B 组有 16 例(88.9%)使用阿兹夫定,A 组仅有 4 例(4.3%)患者使用了阿兹夫定。B、C 组中停用或减量钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)类药物的患者比例均大于 A 组(*P*<0.05),所有 B、C 组的患者均停用 MPA 类药物及出现停用或减量 CNI 类药物,A 组有 15 例(16.7%)患者停用 MPA 类药物,7 例(7.8%)患者停用或减量 CNI 类药物。C 组有 3 例(50.0%)发生急性肾功能衰竭,予以透析治疗,而 B 组和 A 组均无患者进行透析。从临床转归结果来看,C 组患者病死率明显高于 A、B 两组(*P*<0.05),C 组有 3 例(50.0%)患者死亡,死亡患者中 2 例为全身炎性反应综合征合并多器官功能衰竭(MODS),1 例为急性肺栓塞,A、B 组均无死亡患者,见表 3。

2.3 D、E、F 3 组患者的基线资料和治疗方式比较

114 例患者中,D 组 33 例(28.9%),E 组 71 例(62.3%),F 组 10 例(8.8%),且 F 组都为 Omicron 变异株感染轻型和中型的 A 组患者,D 组有 63.6%为住院患者,E 组仅 4.2%为住院患者。性别、移植时间、BMI、接种疫苗、吸烟史、饮酒史、血型、感染前血肌酐基线水平及感染前免疫抑制药物用药方案在 D、E、F 组间的分布差异无统计学意义(*P*>0.05)。D 组患者使用阿兹夫定抗病毒药物的患者比例高于 E、F

组。而相较于 E 组,D、F 组都有更大比例的患者停用或减量 CNI 类药物(*P*<0.05)。D 组患者年龄及合并症数量高于 E、F 组,见表 4。

表 3 A、B、C 组 KTRs 的治疗方案和预后比较[*n*(%)]

项目	A 组(<i>n</i> =90)	B 组(<i>n</i> =18)	C 组(<i>n</i> =6)	<i>P</i>
停用或减量 CNI 类药物	7(7.8)	18(100.0) ^a	6(100.0) ^a	<0.001
停用 MPA 类药物	15(16.7)	18(100.0)	6(100.0)	0.756
使用阿兹夫定	4(4.4)	16(88.9) ^a	6(100.0) ^a	<0.001
使用奈玛特韦/利托那韦	2(2.2)	3(16.7)	0	0.049
使用抗生素	39(43.3)	17(94.4) ^a	6(100.0) ^a	<0.001
鼻导管或面罩吸氧	25(27.8)	17(94.4) ^a	6(100.0)	<0.001
低分子肝素抗凝	0	18(100.0) ^a	6(100.0) ^a	<0.001
使用免疫球蛋白	1(1.1)	4(22.2) ^a	6(100.0) ^{ab}	<0.001
呼吸机辅助通气	0	6(33.3) ^a	6(100.0) ^{ab}	<0.001
透析	0	0	3(50.0) ^{ab}	<0.001
MODS	0	0	2(33.3) ^{ab}	0.002
肺栓塞	0	0	1(16.7)	0.053
死亡	0	0	3(50.0) ^{ab}	<0.001

CNI 类药物:钙调神经磷酸酶抑制剂,包括他克莫司和环孢素;MPA 类药物:霉酚酸类药物,包括吗替麦考酚酯和麦考酚钠肠溶片;^a:*P*<0.05,与 A 组比较;^b:*P*<0.05,与 B 组比较。

表 4 D、E、F 组 KTRs 的基线资料和治疗方案比较					
项目	D 组(<i>n</i> =33)	E 组(<i>n</i> =71)	F 组(<i>n</i> =10)	χ^2/H	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]					
男	23(69.7)	56(78.9)	8(80.0)		0.552
女	10(30.3)	15(21.1)	2(20.0)		
年龄[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),岁]	51.00(45.00,55.00) ^{ab}	45.00(36.50,52.00)	43.00(38.50,49.00)	7.788	0.020
移植时间[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),年]	4.71(1.91,13.78)	3.89(1.72,13.43)	3.84(2.57,7.75)	0.305	0.858
BMI[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),kg/m ²]	22.60(20.45,24.39)	23.19(20.64,24.93)	21.95(20.97,24.85)	0.824	0.662
疫苗接种[<i>n</i> (%)]					
未接种	22(66.7)	49(69.0)	7(70.0)		0.951
已接种	11(33.3)	22(31.0)	3(30.0)		
吸烟史[<i>n</i> (%)]	4(12.1)	10(14.1)	3(30.0)		0.361
饮酒史[<i>n</i> (%)]	5(15.2)	7(9.9)	0		0.452
血型[<i>n</i> (%)]					
A 型	13(39.4)	19(26.8)	3(30.0)		0.571
B 型	7(21.2)	20(28.2)	2(20.0)		
AB 型	2(6.1)	13(18.3)	2(20.0)		
O 型	11(33.3)	19(26.8)	3(30.0)		
既往合并症情况[<i>n</i> (%)]					
糖尿病	12(36.4)	15(21.1)	1(10.0)		0.180
高血压	26(78.8)	42(59.2)	7(70.0)		0.134
心脏病	4(12.1)	5(7.0)	1(10.0)		0.507
胃炎	9(27.3)	7(9.9)	2(20.0)		0.054
COPD	5(15.2)	2(2.8)	0		0.053
消化性溃疡	3(9.1)	1(1.4)	2(20.0)		0.023
合并症数量[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),个]	2.00(1.00,3.00) ^{ab}	1.00(0,2.00)	1.00(1.00,1.75)	17.682	<0.001
感染前免疫抑制药物用药方案[<i>n</i> (%)]					
他克莫司	26(78.8)	58(81.7)	5(50.0)		0.100
环孢素	7(21.2)	13(18.3)	5(50.0)		0.100
MMF	26(78.8)	56(78.9)	8(80.0)		1.000
EC-MPS	4(12.1)	11(15.5)	2(20.0)		0.713
糖皮质激素	33(100.0)	71(100.0)	10(100.0)		1.000
感染前血肌酐水平[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃), μmol/L]	108.00(90.00,130.00)	100.00(95.00,120.00)	107.50(101.00,111.50)	0.023	0.989
管理方式[<i>n</i> (%)]					
居家管理	12(36.4) ^{ab}	68(95.8)	10(100.0)		<0.001
非重症隔离病房	15(45.5) ^{ab}	3(4.2)	0		<0.001
ICU	6(18.1) ^{ab}	0	0		<0.001
治疗方式[<i>n</i> (%)]					
停用或减量 CNI 类药物	22(66.7) ^a	4(5.6)	5(50.0) ^a		<0.001
停用 MPA 类药物	22(66.7)	10(14.1)	7(70.0)		0.609
使用阿兹夫定	21(63.6) ^{ab}	5(7.0)	0		<0.001
使用奈玛特韦/利托那韦	3(9.1)	2(2.8)	0		0.448

续表 4 D、E、F 组 KTRs 的基线资料和治疗方案比较

项目	D 组(<i>n</i> =33)	E 组(<i>n</i> =71)	F 组(<i>n</i> =10)	χ^2/H	<i>P</i>
使用免疫球蛋白	10(30.3) ^a	1(1.4)	0		<0.001
使用抗生素	26(78.8) ^a	32(45.1)	4(40.0)		0.003
呼吸机辅助通气	11(33.3) ^a	1(1.4)	0		<0.001
透析	3(9.1)	0	0		0.065

MMF:吗替麦考酚酯;EC-MPS:麦考酚钠肠片;^a:*P*<0.05;与 E 组比较;^b:*P*<0.05,与 F 组比较。

3 讨 论

3.1 KTRs 合并 Omicron 变异株感染的临床特征和预后

KTRs 因长期使用免疫抑制剂,是 Omicron 变异株感染后发展为重症的高危人群^[3],对 KTRs 感染 Omicron 变异株后的特点进行报道和分析有助于指导患者更好地及时治疗和管理。本研究中,KTRs 合并 Omicron 变异株感染整体临床表现和普通人群类似,缺乏特异性的临床表现,A 组 KTRs 主要表现为发热、乏力、咳嗽等上呼吸道感染症状,而 B 组和 C 组患者以呼吸困难、喘憋,体温超过 38.5℃,血肌酐升高,头痛等症状为主。SARS-CoV-2 感染初期报道显示,KTRs 合并 SARS-CoV-2 感染死亡率很高,且合并有较多的慢性合并症是这类人群预后较差的因素之一^[4],本研究中 C 组患者合并症数量和既往合并 COPD 较 A 组多,且 C 组患者死亡率高达 50.0%,对于 KTRs 合并 Omicron 变异株感染患者,若既往合并 COPD 或合并症数量多,则应尽早诊治,以减少不良事件的发生。

在 SARS-CoV-2 感染初期,有报道肾移植术后 60 d 内发生 SARS-CoV-2 感染的患者中病死率高达 46%^[5],而随着 SARS-CoV-2 的不断变异,Omicron 变异株具有毒性减弱、传染性增强、突变位点多等特点,西班牙一项研究发现 KTRs 合并 SARS-CoV-2 感染的患者病死率由 Delta 变异株流行时代的 29.6%下降到了 Omicron 变异株流行时代的 3.3%^[6],法国和澳大利亚报道的 Omicron 变异株流行时代 KTRs 病死率分别为 4.0%^[7]和 2.4%^[8],而普通人群感染 Omicron 变异株的病死率分别为 0.9%^[6]和 0.5%^[9]。本研究中 KTRs 合并 Omicron 变异株感染病死率为 2.63%(3/114),和既往文献报道结果接近,且死亡患者全属于 C 组。表明 Omicron 变异株对 KTRs 的危害性较前已大幅下降,大部分 KTRs 合并 Omicron 变异株感染后表现为普通的上呼吸道感染症状,但 KTRs 这一人群感染 Omicron 变异株后病死率仍较普通人群高很多,需要更及时地诊治干预。

3.2 KTRs 感染 Omicron 变异株的血肌酐变化

既往已有国内外多个研究表明 SARS-CoV-2 原始毒株本身对肾脏存在直接或间接的多种机制的损

伤,包括病毒直接作用、免疫紊乱和炎症风暴等^[10-11],从而导致 KTRs 血肌酐的升高甚至出现急性肾损伤(AKI),疫情初期有国外报道 KTRs 合并 SARS-CoV-2 原始毒株感染后有高达 50%的患者出现急性肾功能衰竭进而需要透析^[4],本研究中 28.9%的患者出现血肌酐升高(33/114),且仅有 2.63%的患者(3/114)需要透析治疗,表明 KTRs 合并 Omicron 变异株感染后对 KTRs 仍具有不可忽视的肾毒性作用,但其毒性较前已大幅减弱。本研究还发现有 8.8%(10/114)的 KTRs 合并 Omicron 变异株感染后出现了血肌酐下降,且肌酐下降患者均为 Omicron 感染轻中型患者,针对该肌酐变化现象进行了初步的统计分析发现,与 E 组比较,F 组和 D 组停用或减量 CNI 类药物患者比例更高,而 CNI 类药物作为肾移植术后常用的免疫抑制剂,由于其治疗窗狭窄,容易出现药物浓度过高的肾功能损伤,导致血肌酐增高,肾小球滤过率下降等^[12],故部分居家管理患者自行停用或减量 CNI 类药物,导致血药浓度下降,无形中减弱了 CNI 类药物带来的剂量相关肾毒性可能是该部分患者血肌酐下降的原因之一,但由于 Omicron 变异株在我国暴发期间由于医疗资源的挤兑,许多患者无法及时于医院就诊,CNI 类药物谷浓度难以获取,需要后续更深入的研究。除此之外,国外有研究提示在感染 SARS-CoV-2 原始毒株后,KTRs 表现出明显的他克莫司代谢紊乱^[13],也有研究发现突发公共卫生事件发生期间 KTRs 他克莫司门诊患者服药依从性及对疾病自我管理的意识明显下降^[14],故对于感染 Omicron 变异株的 KTRs,加强对其服药依从性的宣教是预防不良事件发生的重要举措。综上所述,在 Omicron 变异株毒性下降的疫情背景下,KTRs 合并 Omicron 变异株感染患者血肌酐变化的主要原因在于 Omicron 变异株自身的毒性及抗排斥药物浓度波动带来的肾功能损害。鉴于此,结合国内外文献及本中心治疗经验,提出以下几点防治措施:(1)在 Omicron 变异株毒性下降的背景下,KTRs 感染后大多表现为轻症,在未出现重症而需要住院治疗前,尽量不要随意停用或减量抗排斥药,尤其是对移植术后时间较短的患者,其免疫风险更高^[15],更需要加强对其抗排斥药物浓度的监测,及时调整血药浓度。(2)对于明确为 Omicron

变异株感染严重程度中型及以上的 KTRs,建议早期合理使用小分子抗病毒药物,以预防 Omicron 变异株感染重症化带来的移植肾功能损害。且对 KTRs 人群而言,抗病毒药物首选阿兹夫定,目前已有多项研究表明阿兹夫定对于 KTRs 合并 Omicron 变异株感染患者治疗效果良好,且不存在和 CNI 类药物的相互作用而影响其血药浓度^[16-18],而对于奈玛特韦/利托那韦这类细胞色素 P4503A(CYP3A)强效抑制剂而言,其与 CNI 类药物有十分强烈的相互作用,目前已经证实利托那韦可使得他克莫司的暴露浓度短时间内提高 40 倍,导致 CNI 类药物浓度过高而产生明显的药物性肾损伤^[19-20],故使用奈玛特韦/利托那韦前需提前减量或停用 CNI 类药物,并密切监测 CNI 类药物血药浓度,以降低药物相互作用和免疫紊乱带来的肾功能损伤。总之,KTRs 合并 Omicron 变异株感染后出现血肌酐的变化受多种因素影响,早期合理地使用抗病毒药物,严格把握停用抗排斥药物指征,密切监测抗排斥药物浓度,实现抗感染与抗排斥之间的免疫平衡是预防 KTRs 肾功能损害的有效措施。

Omicron 变异株对 KTRs 的危害性较前已大幅下降,临床表现以上呼吸道感染症状为主,但病死率仍高于普通人群,部分 KTRs 出现血肌酐波动可能和 Omicron 变异株毒性减弱及 CNI 类药物的停用或减量等多种因素有关,实现抗感染与抗排斥间的免疫平衡是预防 KTRs 肾功能损害的有效措施。本研究的不足之处在于本研究为小样本量单中心研究,且鉴于疫情期间医疗资源的难以获取,临床数据较少,随着大样本量多中心研究的报道,可以得到更加可靠的结果。

参考文献

- [1] 中国疾病预防控制中心. 全国新型冠状病毒感染疫情情况[EB/OL]. (2024-06-11)[2024-06-18]. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202406/t20240611_283576.html.
- [2] 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.
- [3] NIMMO A,GARDINER D,USHIRO-LUMB I,et al. The global impact of COVID-19 on solid organ transplantation:two years into a pandemic [J]. Transplantation,2022,106(7):1312-1329.
- [4] CRAVEDI P,MOTHI S S,AZZI Y,et al. COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO international transplant consortium[J]. Am J Transplant, 2020, 20(11): 3140-3148.
- [5] KREMER D,PIETERS T T,VERHAAR M C, et al. A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: lessons to be learned[J]. Am J Transplant,2021, 21(12):3936-3945.
- [6] VILLANEGO F,VIGARA L A,ALONSO M, et al. Trends in COVID-19 outcomes in kidney transplant recipients during the period of omicron variant predominance [J]. Transplantation,2022,106(6):e304.
- [7] 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.
- [8] WONG G,ROWLANDSON M,SABANAYAGAM D,et al. COVID-19 infection with the omicron sars-cov-2 variant in a cohort of kidney and kidney pancreas transplant recipients:clinical features, risk factors, and outcomes [J]. Transplantation,2022,106(9):1860.
- [9] CRISTELLI M P,RISSONI R A P,VIANA L A,et al. How did the omicron surge affect kidney transplant recipients compared with a cohort from the general population? [J]. Transplantation,2022,106(8):e382.
- [10] SU H,YANG M,WAN C,et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China[J]. Kidney Int,2020,98(1):219-227.
- [11] CAO X. COVID-19:immunopathology and its implications for therapy[J]. Nat Rev Immunol, 2020,20(5):269-270.
- [12] 田普训,敖建华,李宁,等. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019,10(3):213-226.
- [13] KOLONKO A,KUCZAJ A A,MUSIALIK J,et al. Clinical insights into the role of immunosuppression in solid organ transplant recipients with COVID-19[J]. Pol Arch Intern Med, 2022, 132(2):16139.
- [14] 陈艳,郑萍,苗芸,等. 新型冠状病毒肺炎疫情对肾移植门诊患者他克莫司血药浓度的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(21):2541-2544.
- [15] BAMOULID J,STAECK O,(下转第 2027 页)

KA E,et al. Multimodal analgesia after thyroid or parathyroid surgery;a randomized controlled trial[J]. Surgery,2021,169(3):508-512.

[9] JADON A,AMIR M,SINHA N,et al. Quadratus lumborum or transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after cesarean;a double-blinded randomized trial[J]. Braz J Anesthesiol,2022,72(4):472-478.

[10] RAJAGOPALAN V,CHOUHAN R S,PANDIA M P,et al. Effect of stellate ganglion block on intraoperative propofol and fentanyl consumption in patients with complex regional pain syndrome undergoing surgical repair of brachial plexus injury;a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Neurol India,2020,68(3):617-623.

[11] PARK J H,MIN Y S,CHUN S M,et al. Effects of stellate ganglion block on breast cancer-related lymphedema;comparison of various injectates[J]. Pain Physician,2015,18(1):93-99.

[12] SHAN H H,CHEN H F,NI Y,et al. Effects of stellate ganglion block through different approaches under guidance of ultrasound[J]. Front Surg, 2022,8:797793.

[13] 周海鹏,张颖,蒋再新,等. 星状神经节阻滞术治疗心律失常患者临床疗效分析[J]. 临床军医杂志,2024,52(6):564-567.

[14] NAROUZE S. Ultrasound-guided stellate gan-

glion block:safety and efficacy[J]. Curr Pain Headache Rep,2014,18(6):424.

[15] WANG Z,YU J,NIU T,et al. Effect of stellate ganglion block combined with lidocaine at different concentrations for preemptive analgesia on postoperative pain relief and adverse reactions of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. Comput Math Methods Med, 2022,2022:6027093.

[16] PENG K,ZHANG J,CHEN W R,et al. Ultrasound-guided stellate ganglion block improves gastrointestinal function after thoracolumbar spinal surgery [J]. Clin Ther, 2017, 39 (11): 2322-2330.

[17] LEE J H,CHOI B M,JUNG Y R,et al. Evaluation of surgical pleth index and analgesia nociception index as surrogate pain measures in conscious postoperative patients: an observational study[J]. J Clin Monit Comput,2020,34 (5):1087-1093.

[18] OH S K,WON Y J,LIM B G. Surgical pleth index monitoring in perioperative pain management;usefulness and limitations[J]. Korean J Anesthesiol,2024,77(1):31-45.

(收稿日期:2023-10-17 修回日期:2024-03-28)
(编辑:唐 璞)

(上接第 222 页)

HALLECK F,et al. Immunosuppression and results in renal transplantation[J]. Eur Urol Suppl,2016,15(9):415-429.

[16] 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.

[17] SU P,YANG C X,WANG X G. Azvudine versus paxlovid for oral treatment of COVID-19 in Chinese patients[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24 (1):44.

[18] 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.

[19] 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.

[20] 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.

(收稿日期:2023-11-23 修回日期:2024-03-27)
(编辑:姚 雪)