

实体器官移植受者感染新冠病毒后免疫抑制方案调整进展

刘越¹ 乔鹏飞¹ 符洋¹ 黄良飞¹ 刘金琦¹ 王洪良¹

(1.中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院, 广西南宁市, 530016)

摘要: 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 自 2019 年 11 月首次被报道于武汉起便肆虐于全球。随着时间的推移, 新冠病毒不断发生突变和重组, 产生了各种新的变异株。尽管目前病毒变异株的致病性和毒力已逐渐降低, 但实体器官移植 (solid organ transplant, SOT) 受者作为新冠病毒感染的易感人群, 重症率、死亡率及再感染率仍较高。本文将通过新冠病毒致病机制综述对于 SOT 受者常见免疫抑制方案调整进展, 以期改善 SOT 受者感染新冠病毒的预后。

关键词: 实体器官移植; 新型冠状病毒; 免疫抑制剂

基金项目: 广西卫生健康委员会自筹课题 (Z-A20231058)

DOI: doi.org/10.70693/cjmsr.v1i3.1533

新型冠状病毒 (以下简称新冠病毒, SARS-CoV-2) 自 2019 年 11 月首次被报道于武汉起便肆虐于全球。实体器官移植 (solid organ transplant, SOT) 受者由于围术期多进行免疫抑制诱导, 并在术后长期使用免疫抑制剂带来的免疫力低下, 且常伴有心脑血管疾病、糖尿病、肝肾功能不全、未全程接种新冠病毒疫苗等高危因素, 是新冠病毒感染的易感人群。即使这类人群已全程接种了新冠病毒疫苗, 由于对疫苗的低免疫应答等原因, 他们的重症率和死亡率较高, 排毒时间较长, 并且再感染率也较高^[1]。据统计^[2], 实体器官移植受者比正常免疫人群更有可能需要住院治疗 (37.2% vs 12.2%, $p < 0.0001$), 同时也更需要重症监护 (6.9% vs 2.3%, $p < 0.0001$) 以及机械辅助通气 (7.9% vs 2.0%, $p < 0.0001$), 并且在 30 天内的死亡率也更高 (11.1% vs 3.8%, $p < 0.0001$)。本文将通过新冠病毒致病机制综述对于 SOT 受者常见免疫抑制方案调整进展, 以维持抗排斥和抗感染之间的免疫平衡, 以期改善 SOT 受者感染新冠病毒的预后。

1. 新型冠状病毒及其致病机制

新冠病毒是一种单股正链 RNA 病毒, 其 RNA 链与其蛋白质外壳组成的核衣壳包含四种结构蛋白, 即刺突蛋白 (spike, S)、包膜蛋白 (envelope, E)、膜蛋白 (membrane, M)、核壳蛋白 (nucleocapsid, N)^[3]。刺突蛋白是病毒表面的重要标志性蛋白, 其三维结构形似帽子, 故称为冠状病毒。随着时间的推移, 新冠病毒不断发生突变和重组, 产生了各种新的变异株。不同毒株的生物学特性导致了其对疫苗的免疫逃逸能力, 并且亚分支之间的交叉保护能力降低, 从而导致感染的突破和再感染的发生^[3]。XBB 变异株是于 2022 年 10 月 22 日在美国首次发现的由 Omicron 两个 BA.2 谱系 (BA.2.10.1 和 BA.2.75) 之间的重组事件产生的新亚变体。它是第一个通过重组而不是替换来增加适应能力的新冠病毒变体^[4]。目前, Omicron XBB 变异株已在我国占据主导地位。截至 2023 年 12 月 31 日, 占比前三位的分别是 XBB.1.9 及其亚分支、XBB.1.16 及其亚分支和 XBB.1.22 及其亚分支^[5]。研究表明, 感染 Omicron XBB 变种导致的疾病严重程度低于之前感染 Delta 毒株及其变异株^[6]。同时, 根据一项关于我国 XBB 感染流行的数学模型的预测, 在没有采取干预措施的情况下, 此次 XBB 感染浪潮预计将导致 8.6 亿人感染, 占我国总人口的 61%, 低于 Omicron BA.5/BF 期间估计的 80-90% 的感染发病率^[7]。这表明目前病毒变异株的致病性和毒力已逐渐降低, 并且由于国家卫生防护措施、疫苗

作者简介: 刘越 (1997-), 男, 本科, 研究方向为实体器官移植及围术期管理。

通讯作者: 王洪良 (1986-), 男, 博士, 研究方向为实体器官移植及围术期管理。

接种和抗病毒治疗等干预措施，变异株的感染发病率也有所下降。然而，由于 XBB 亚变体表现出迄今为止最大程度的免疫逃逸，对由先前的 Omicron 变异感染引起的体液免疫具有深刻抗性^[8]。XBB 变异株及其分支引起的感染浪潮将持续构成全球性挑战。

血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 作为一种跨膜蛋白，是新冠病毒的主要靶点。刺突蛋白 S 介导新冠病毒进入宿主细胞后，其位于外侧的 S1 亚基 (RBD 区, receptor binding domain) 与不同器官和组织中的 ACE2 受体结合，内侧的 S2 亚基则介导了膜融合及病毒侵染，从而实现病毒基因的复制和翻译^[9, 10]。任何表达 ACE2 的器官和组织都可能是新冠病毒的目标，根据表达 ACE2 的强弱，肺被列为最高风险，有趣的是，除了 II 型上皮细胞高表达外，来自肾近端小管、膀胱尿路上皮、心肌和回肠上皮的细胞等也被视为潜在的新冠感染的高风险器官^[11]。这也解释了部分患者表现出急性肾损伤、心肌炎、胃肠道反应等非呼吸道症状。新冠病毒感染人体后可引起以肺脏损伤为主的全身多器官损伤。ACE2 表达的抑制导致了 Ang2 含量增加，从而诱导了肺部炎症反应、肺水肿、组织纤维化等^[12]。尽管有报道称肺泡实质中表达 ACE2 的细胞水平非常低，但新冠病毒感染也会直接侵染肺泡 II 型上皮细胞导致严重损伤，这是由于肺泡表面活性物质的减少及上皮细胞和巨噬细胞来源的炎症细胞因子的产生引起^[13]。在一些严重的 COVID-19 病例中，会出现所谓的“细胞因子风暴”，这是一种由于免疫系统过度激活而引起的一系列炎症反应，可能导致急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 等严重并发症^[14]。

综上所述，新冠病毒的发病机制涉及病毒的入侵和复制、宿主的免疫反应、炎症反应、细胞因子风暴以及遗传因素等多个方面。这些机制共同作用，导致了 COVID-19 的临床表现和并发症。未来的研究需要进一步探索这些机制，以便开发更有效的预防和治疗策略。

2. 常见的免疫抑制剂的调整建议

SOT 受者需长期口服免疫抑制剂以减少移植植物急性和慢性排斥反应的发生。然而，由此带来的免疫抑制状态也增加了新冠病毒感染的风险。综上所述，新冠病毒的发病机制涉及病毒的入侵和复制、宿主的免疫反应、炎症反应、细胞因子风暴以及遗传因素等多个方面。这些机制共同作用，导致了 COVID-19 的临床表现和并发症。未来的研究需要进一步探索这些机制，以便开发更有效的预防和治疗策略^[15]。如何平衡抗感染和抗排斥反应之间的免疫状态是改善 SOT 受者感染新冠病毒预后的关键。已有证据表明^[16]，即使在免疫抑制的情况下，也可以通过免疫抑制方案的调整来管理新冠病毒感染。对于感染严重或存在继发感染风险、免疫功能低下的 SOT 受者，如果主管医师认为有必要减少甚至停用免疫抑制剂，建议通过多学科综合诊疗 (multi-disciplinary team, MDT)，并咨询资深的移植专科医师。目前，常用的 SOT 受者术后免疫抑制剂有以下四种类型：(1) 钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI)，如环孢素 A 和他克莫司；(2) 抗细胞增殖类药物，如麦考酚钠肠溶片、吗替麦考酚酯和咪唑立宾；(3) 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTORi)，如西罗莫司 (雷帕霉素) 和依维莫司；(4) 糖皮质激素。不同器官移植受者的免疫抑制方案可能不同，但通常均为 2-4 联用药。根据我国专家共识，对于感染轻型的 SOT 受者，建议维持原有的免疫抑制方案；对于感染中型的 SOT 受者，建议优先减少或停用 MPA 类药物，必要时可使用咪唑立宾替代该类药物，并根据患者情况个体化调整 CNI 和 mTORi 的剂量；对于发展为重型或危重型的 SOT 受者，建议完全停用非激素类免疫抑制剂，并综合评估移植器官功能和新冠病毒感染情况，制定个体化治疗方案^[17]。完全停止免疫抑制剂对患者没有任何好处^[18]。研究表明^[19]，即使在免疫抑制状态下，SOT 受者也能产生针对新冠病毒的抗病毒 CD4+ T 细胞反应，但这种反应的强度和持续时间可能与正常人群类似。以下将分别对于常见的免疫抑制剂调整进展进行综述。

2.1 钙调磷酸酶抑制剂

他克莫司 (Tacrolimus, FK506) 及环孢素 A (Cyclosporin A, CsA) 等钙调磷酸酶抑制剂 (CNI) 通过抑制 T 细胞活化和白介素类细胞因子的基因表达发挥作用。一项荟萃分析研究纳入了 60456 名 SOT 受者，发现他克莫司和环孢素 A 分别与肝移植和心脏移植受者感染新冠病毒后住院风险降低相关 (肝移植患者相对风险降低 23%，心脏移植患者相对风险降低 33%)^[20]。对于肝移植受者，他克莫司对感染新冠病毒的生存率有积极影响^[21]。据报道^[22, 23]，SOT 受者，尤其是肾移植受者在新冠病毒感染期间

及恢复早期的他克莫司浓度出现升高。这可能与疾病导致的发热、纳差、腹泻等症状所引起的血容量减少、胃肠功能紊乱有关，此外，诸如 IL-6 等趋化因子的表达增加已在体外被证明可降低细胞色素 P4503A4 (CYP3A4) 同工酶代谢由此影响他克莫司浓度^[23]。他克莫司免疫抑制方案更有利于提高新冠病毒感染 SOT 受者的生存率^[24]，故对于无明显影像学表现及氧饱和度正常的轻型患者，一般不建议立即停用他克莫司。对于中型及以上患者，建议根据免疫功能进行调整：T 淋巴细胞计数小于 300 cells/mL 时停用免疫抑制剂；T 淋巴细胞计数在 300-800 cells/mL 之间适当减量；T 淋巴细胞计数大于 800 cells/mL 时可以正常视病情继续使用免疫抑制剂^[25]。建议恢复期血药浓度谷值控制目标为他克莫司 4~6 μg/L、环孢素 50~80 μg/L。值得注意的是，对于我国目前可及的抗新冠病毒药物中，奈玛特韦/利托那韦和先诺特韦/利托那韦与 CNI 类药物和 mTORi 具有重要的药物相互作用，使用后将显著提高后者的血药浓度，甚至导致血药浓度中毒。我国专家共识建议在利托那韦治疗的第 1 天（一般总疗程共 5 天），给予他克莫司常规日剂量的 1/8，然后停药；第 6 天给予 1/2 日剂量；第 7 天给予 3/4 日剂量；第 8 天重启常规日剂量。环孢素则建议每日给予常规日剂量的 1/5；第 6 天给予 1/2 日剂量；第 7 天给予 3/4 日剂量；第 8 天重启常规日剂量^[17]。期间需规律监测受者 CNI 浓度，根据患者免疫状态个体化调整剂量。

2.2 抗细胞增殖类药物

霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物能抑制 T、B 细胞中嘌呤的从头合成，导致 DNA 合成受阻，使细胞停留于 S 期而不能增殖分化。研究发现，使用含有 MPA 的免疫抑制方案是 SOT 受者感染新冠病毒的独立危险因素，特别是剂量高于 1000 毫克/天时^[18]，使肾移植、肝移植、心脏移植受者的住院风险提高^[20]，且与新冠病毒感染重型或危重型的发生有关，减少或停用 MPA 类药物有助于预防重型的发生^[17]。故对于新冠感染中型及以上、继发各种机会性感染风险大的 SOT 受者，建议优先减少或停用 MPA 类药物。咪唑立宾 (Mizoribine, Mzr) 同样作为抑制核酸的嘌呤合成途径的抗代谢物现已广泛应用于临床，研究表明，在肺部感染的不良反应方面，Mzr 优于 MPA 类药物，这可能与其免疫抑制作用较 MPA 弱有关^[26]。研究提示钙调磷酸酶抑制剂联合霉酚酸酯的免疫抑制方案与 90 d 内较高的死亡风险独立相关^[27]，故对于排斥风险较高的新冠病毒肺炎 SOT 受者，建议考虑使用 Mzr 替 MPA 类药物。若病情可稳定持续 2 周左右，则再恢复霉酚酸类药物的正常使用。

2.3 激素类

糖皮质激素是临床使用最早的免疫抑制剂，其通过抑制淋巴细胞的活性和抗原提呈细胞的功能来达到抑制排斥反应以及炎性反应的作用。对于新冠病毒感染的 SOT 受者中，糖皮质激素的使用可以缓解患者全身炎症反应，减少肺部间质渗出和控制体温。然而，过度使用糖皮质激素可能进一步降低患者的免疫力，不利于肺部炎症的恢复，并增加了 SOT 受者感染新冠病毒后的住院风险^[20]。对于抗排斥方案中含有糖皮质激素的新冠感染受者，不建议停用口服激素，因停用可能导致肾上腺功能不全等不良反应。英国一项随机对照试验显示^[28]，接受小剂量地塞米松 (6mg, qd, 持续 10 天) 治疗的患者与仅接受常规治疗的对照组相比，其中正在接受氧疗或有创辅助呼吸的患者中，糖皮质激素的使用能显著降低 28 天内的死亡率 (29.0% vs 40.7%，RR 0.65; P<0.001)，但在未接受呼吸支持的患者中并未减少死亡率 (17.0% vs 13.2%，RR 1.22; P=0.14)。对于新冠病毒感染重型及危重型的 SOT 受者，可酌情短期内 (不超过 10 天) 使用糖皮质激素，建议使用地塞米松 5mg/日或甲泼尼龙 40mg/日。

2.4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

西罗莫司 (Sirolimus, SRL) 结构上与 FK506 相似，其进入细胞后与 FK506 蛋白 (FKBP) -12 结合形成复合物，再进一步与哺乳动物西罗莫司作用靶蛋白 (mTOR) 这一多功能激酶结合，从而阻断 T 淋巴细胞及其他细胞由 G1 期至 S 期的进程发挥抗排斥作用。研究发现^[29]，使用 mTORi 的移植受者与未使用 mTORi 的群体之间新冠病毒感染率的差异并无统计学意义，但前者中重度感染的发生率明显较低，同时据报道，使用 mTORi 的肾移植受者因新冠病毒造成的死亡风险较低^[30]。这可能与 PI3K/Akt/mTOR 通路有关，研究表明新冠病毒感染会增加 mTORC1 活性^[31]，而其则介导了病毒的内吞作用，由此可见通过抑制此通路可达到抑制 SARS-CoV-2 病毒进入细胞内的作用，mTORi 对新冠

病毒感染的抑制作用也在体外试验中得以证实。故对于中型及以上新冠感染且长期采用CNI+mTORi+MPA+激素四联方案的受者，我们建议mTORi减量顺序可晚于CNI类药物。值得注意的是，与使用其他免疫抑制剂的心脏移植受者相比，接受西罗莫司治疗的心脏移植受者感染新冠病毒导致的住院治疗风险更高^[20]，其中机制尚不清楚，但针对心脏移植受者建议根据个人情况及时调整西罗莫司剂量。由于利托那韦与mTORi之间也存在重要的药物相互作用，建议在使用利托那韦前12小时停用mTORi。利托那韦治疗结束后第2天mTORi以原始剂量的20%重新使用，每日增加20%，并根据检测的血药谷浓度调整剂量。

2.5 中药有效成分

百令胶囊、雷公藤制剂、五酯片等中成药虽然不是主要的免疫抑制剂，但也作为辅助用药长期应用于实体器官移植受者中。百令胶囊是经生物工程方法精制成的发酵虫草菌粉制剂，其化学成分及药理作用与天然虫草相似，对抗体形成细胞有抑制作用，具有有效的抗慢性排斥反应作用，且能降低感染发生率，这可能与其提高血清中的IgG抗体水平有关。另有研究认为，百令胶囊能够使CD4+水平升高并降低CD8+水平，升高CD4+/CD8+比值，提高T细胞免疫，预防感染的发生。针对于新冠病毒感染恢复期出现肺肾不足证建议可口服百令胶囊、金水宝胶囊等^[32, 33]。雷公藤制剂成分复杂，目前国内已分离出30余种成分。雷公藤总苷具有更好的临床疗效及更少的毒副作用。在细胞免疫方面，研究发现其能抑制IL-2的分泌，且可能抑制了T细胞增殖早期IL-2受体的表达。体液免疫方面，通过小鼠实验则证实了其能抑制IgM及IgG抗体生成。也能作为序贯治疗肾移植后蛋白尿的常用维持药物，减轻炎症损伤和纤维化。研究发现，对于大多数风湿免疫病稳定期患者，新冠病毒感染期间宜暂缓使用雷公藤制剂^[34]。目前尚缺乏对于实体器官移植受者新冠感染期间雷公藤、百令胶囊等中成药物调整与疾病预后关系的研究，但根据我中心收治经验，建议可暂停雷公藤制剂，继续服用百令胶囊，并根据血药浓度监测情况动态调整五酯片剂量。

3.讨论

目前Omicron XBB变异株及其亚分支已占据我国主导地位，并表现出了迄今为止最大程度的免疫逃逸能力^[8]。2023年8月9日世界卫生组织（WHO）新增EG.5与XBB.1.16、XBB.1.5共同标注为需要留意的变异株（Variant of Interest, VOIs）。据报道EG.5已经是美国多个地区增长最快的变异株，其感染率可能超过XBB.1.16和XBB.1.5^[35]。由此可见，由新冠病毒引起的感染浪潮将持续对社会造成威胁，尤其给免疫缺陷人群敲响了警钟。SOT受者感染新冠病毒的预后与多种因素有关，包括年龄、移植物类型、免疫抑制剂的种类和剂量，以及是否出现并发症等。SOT受者感染新冠病毒后常见并发症有死亡、再感染、二次感染、移植器官功能障碍、心血管事件等。一项研究报道^[36]，117名SOT受者新冠感染住院治疗期间，有94名存活下来，其中有9名（9.57%）在新冠感染后的一年内死亡，14名（14.9%）在两年内死亡。此外，有21名（22.3%）出现了至少一次的器官排斥反应，21名（22.3%）出现了移植器官功能衰竭。在这些患者中，有11名（9.4%）在初次感染新冠病毒的603天内发生了再感染，其中2名（18.2%）需要住院治疗，但症状较轻。43名（45.7%）出现了二次感染，其中18名（19.1%）继发感染了多重耐药菌。32名（34.0%）发展为新的慢性肾脏疾病或终末期肾脏疾病，25名（26.6%）出现了新的心血管疾病，8名（8.51%）在感染后需要长期氧疗。综上所述，对于长期使用免疫抑制剂的SOT受者，根据其新冠病毒感染程度、免疫抑制方案及移植器官的不同，及时个体化地调整受者免疫抑制剂是改善新冠病毒感染预后的关键。

参考文献

- [1] 王有娜,曹霞,黄毅,等.实体器官移植受者感染新型冠状病毒临床治疗及管理的研究进展[J].武汉大学学报(医学版),2023,44(12):1435-1440.
- [2] Ranabothu S, Kanduri S R, Nalleballe K, et al. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplants[J]. Cureus, 2020,12(11):e11344.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [J].

中国合理用药探索, 2023,20(01):1-11.

[4] 马思旻, 赖晓全, 谭昆. 新型冠状病毒 XBB 变异株研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2024(02):304-309.

[5] 中 国 疾 病 预 防 控 制 中 心 [EB/OL]. [2024-02-13]. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202401/t20240110_271902.html.

[6] Ngiam J N, Al-Mubaarak A, Maurer-Stroh S, et al. Does the COVID-19 XBB Omicron subvariant signal the beginning of the end of the pandemic?[J]. Singapore Med J, 2022.

[7] Liu H, Xu X, Deng X, et al. Counterfactual analysis of the 2023 Omicron XBB wave in China[J]. Infect Dis Model, 2024,9(1):195-203.

[8] Tan C Y, Chiew C J, Pang D, et al. Protective immunity of SARS-CoV-2 infection and vaccines against medically attended symptomatic omicron BA.4, BA.5, and XBB reinfections in Singapore: a national cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2023,23(7):799-805.

[9] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor[J]. Cell, 2020,181(2):271-280.

[10] Dejnirattisai W, Zhou D, Ginn H M, et al. The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain[J]. Cell, 2021,184(8):2183-2200.

[11] Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection[J]. Front Med, 2020,14(2):185-192.

[12] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2[J]. J Mol Med (Berl), 2006,84(10):814-820.

[13] 王潇, 张静. 新型冠状病毒感染引起的免疫功能变化[J]. 中国实用内科杂志, 2023,43(09):709-713.

[14] Shafqat A, Shafqat S, Salameh S A, et al. Mechanistic Insights Into the Immune Pathophysiology of COVID-19; An In-Depth Review[J]. Front Immunol, 2022,13:835104.

[15] Schoot T S, Kerckhoffs A, Hilbrands L B, et al. Immunosuppressive Drugs and COVID-19: A Review[J]. Front Pharmacol, 2020,11:1333.

[16] Sharma A, Bhatt N S, Hijano D R. Clinical experience of coronavirus disease 2019 in hematopoietic cell transplant and chimeric antigen receptor T-cell recipients[J]. Curr Opin Hematol, 2021,28(6):394-400.

[17] 艾静文, 陈文慧, 顾言阁, 等. 实体器官移植受者新型冠状病毒感染诊疗专家共识(2023年版) [J]. 器官移植, 2023,14(02):163-182.

[18] Colmenero J, Rodriguez-Peralvarez M, Salcedo M, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients[J]. J Hepatol, 2021,74(1):148-155.

[19] Thieme C J, Anft M, Paniskaki K, et al. The Magnitude and Functionality of SARS-CoV-2 Reactive Cellular and Humoral Immunity in Transplant Population Is Similar to the General Population Despite Immunosuppression[J]. Transplantation, 2021,105(10):2156-2164.

[20] Kolla E, Weill A, Zaidan M, et al. COVID-19 Hospitalization in Solid Organ Transplant Recipients on Immunosuppressive Therapy[J]. JAMA Netw Open, 2023,6(11):e2342006.

[21] Belli L S, Fondevila C, Cortesi P A, et al. Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in Liver Transplant Recipients With Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multi-center European Study[J]. Gastroenterology, 2021,160(4):1151-1163.

[22] 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).

- [23] Salerno D M, Kovac D, Corbo H, et al. SARS-CoV-2 infection increases tacrolimus concentrations in solid-organ transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2021,35(3):e14193.
- [24] 巨春蓉, 王梅英, 袁静, 等. 免疫缺陷人群新型冠状病毒感染诊治策略中国专家共识(2023.V2版)[J]. *中国感染控制杂志*, 2023,22(12):1411-1424.
- [25] 吴基华, 文宁, 马茜华, 等. 实体器官移植受者围术期新型冠状病毒感染诊疗广西方案[J]. *广西医科大学学报*, 2023,40(04):702-708.
- [26] 李纳, 汤姝, 朱振峰, 等. 肾移植术后应用咪唑立宾和吗替麦考酚酯的有效性和安全性Meta分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2018,38(10):1102-1109.
- [27] 卫芬, 李宁, 王明君, 等. 肾移植受者新型冠状病毒肺炎的流行病学特征: 单中心回顾性研究[J]. *器官移植*, 2023,14(05):700-707.
- [28] Horby P, Lim W S, Emberson J R, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021,384(8):693-704.
- [29] Pinchera B, Spirito L, Buonomo A R, et al. mTOR Inhibitor Use Is Associated With a Favorable Outcome of COVID-19 in Patients of Kidney Transplant: Results of a Retrospective Study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:852973.
- [30] 张帆, 邢益平. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂降低肾移植受者人巨细胞病毒感染的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2020,19(07):666-670.
- [31] Mullen P J, Garcia G J, Purkayastha A, et al. SARS-CoV-2 infection rewires host cell metabolism and is potentially susceptible to mTORC1 inhibition[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):1876.
- [32] 李秀惠, 刘清泉, 齐文升, 等. 北京市新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(试行第六版)[J]. *北京中医药*, 2022,41(05):509-511.
- [33] 王成祥, 冯淬灵, 于会勇, 等. 新型冠状病毒感染恢复期中医药综合干预方案(试行第二版)[J]. *北京中医药*, 2023,42(01):40-43.
- [34] 北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗建议多学科专家组. 北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗建议(2023)[J]. *协和医学杂志*, 2023,14(01):60-74.
- [35] Abbasi J. What to Know About EG.5, the Latest SARS-CoV-2 "Variant of Interest"[J]. *JAMA*, 2023,330(10):900-901.
- [36] Burack D, Pereira M R, Tsapepas D S, et al. Prevalence and predictors of SARS-CoV-2 antibodies among solid organ transplant recipients with confirmed infection[J]. *Am J Transplant*, 2021,21(6):2254-2261.

Progress in adjustment of immunosuppressive regimens in solid organ transplant recipients infected with SARS-CoV-2

Liu Yue¹, Qiao Fengfeng¹, Fu Yang¹, Huang Liangfei¹, Liu Jinqi¹, Wang Hongliang¹

¹The 923th Hospital of the Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army

Abstract: Since SARS-CoV-2 was first reported in Wuhan in November 2019, it has wreathed the world. With the passage of time, SARS-CoV-2 has continuously mutated and recombined, producing a variety of new variants. Although the pathogenicity and virulence of viral variants have gradually decreased, solid organ transplant (SOT) recipients, who are susceptible to SARS-CoV-2 infection, still have high rates of severe disease, mortality and reinfection. This article reviews the progress in the adjustment of common immunosuppressive regimens for SOT recipients through the pathogenic mechanism of SARS-CoV-2, in order to improve the prognosis of SOT recipients infected with SARS-CoV-2.

Keywords: solid organ transplantation; SARS-CoV-2; immunosuppression;