

肾移植术后BK病毒感染对移植肾功能影响的临床研究

范宇 石炳毅 钱叶勇 柏宏伟 罗用文

【摘要】 目的 分析肾移植受体术后BK病毒感染导致移植肾功能受损的情况。方法 回顾性分析行同种异体肾移植术并定期规律接受BK病毒监测的210例受体临床资料,总结肾移植术后BK病毒尿症、病毒血症和BK病毒性肾病(BKVN)的发生情况,分析BK病毒感染对移植肾功能的影响及BK病毒清除后移植肾功能转归情况。结果 210例受体中,单纯病毒尿症受体46例,病毒血症合并病毒尿症受体46例,病理学活组织检查证实的BKVN受体7例。移植术后病毒血症受体的血清肌酐(Scr)水平分别与尿液、血液BK病毒载量呈线性相关($r=0.594$ 、 0.672 ,均为 $P<0.01$)。病毒血症受体的血液BK病毒载量初次发现阳性时Scr水平即呈明显升高趋势,持续病毒血症状态时Scr水平会持续升高,经治疗血液病毒载量转阴后Scr水平略下降但仍明显高于病毒感染前水平,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$)。与基础水平比较,单纯病毒尿症受体病毒尿症阳性期间的Scr水平变化差异无统计学意义(均为 $P>0.05$)。结论 肾移植术后发生BK病毒血症时会对移植肾功能造成损伤,定期规律监测病毒感染很有必要,一旦发现血BK病毒阳性时应立即实施以降低免疫抑制强度为首选的临床干预治疗措施。

【关键词】 肾移植;移植肾功能;BK病毒;BK病毒尿症;BK病毒血症;BK病毒性肾病;血清肌酐

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)01-0007-07

Clinical study on the effect of BK virus infection on renal allograft function after renal transplantation Fan Yu, Shi Bingyi, Qian Yeyong, Bai Hongwei, Luo Yongwen. Department of Transplant Surgery, the 309th Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Corresponding author: Shi Bingyi, Email: shibingyi@medmail.com.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the impairment of renal allograft function in renal transplant recipients caused by BK virus infection after renal transplantation. **Methods** Clinical data of 210 recipients who underwent allogeneic renal transplantation and received BK virus monitoring regularly were analyzed retrospectively. The incidence of BK viruria, viremia and BK virus nephropathy (BKVN) after renal transplantation was summarized. The effect of BK virus infection on renal allograft function and prognosis of renal allograft function after the removal of BK virus were analyzed. **Results** Among the 210 recipients, there were 46 cases with pure viruria, 46 cases with viremia complicated with viruria and 7 cases with BKVN confirmed by pathological biopsy. The level of serum creatinine (Scr) in the recipients with viremia after renal transplantation was linearly related to BK viral load in urine and blood ($r=0.594$, 0.672 , both $P<0.01$). The level of Scr increased significantly when BK viral load in blood of the recipients with viremia was found positive for the first time, and increased continuously after viremia sustained. And the level of Scr decreased slightly when blood viral load turned to negative after treatment, but still significantly higher than before virus infection. All the above differences were statistically significant (all $P<0.05$). Compared with the basic level, there was no significant difference in the level

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.007

基金项目:北京市科技计划课题(Z17110000107184)

作者单位:100091 北京,解放军第309医院移植外科

作者简介:范宇,男,1981年生,博士研究生,主治医师,研究方向为肾脏移植,Email: fleas003@163.com

通讯作者:石炳毅,男,1953年生,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为器官移植,Email: shibingyi@medmail.com.cn

of Scr of recipients with pure viruria during positive viruria (all $P>0.05$). **Conclusions** It will impair the renal allograft function when BK viremia occurs after renal transplantation, and it is necessary to monitor viral infection regularly. Once the blood BK virus is found positive, it shall be implemented immediately to reduce the intensity of immunosuppression as the preferred clinical intervention.

【Key words】 Renal transplantation; Renal allograft function; BK virus; BK viruria; BK viremia; BK virus nephropathy; Serum creatinine

BK 病毒感染常见于接受常规免疫抑制剂治疗的肾移植受体, 由其所致的 BK 病毒性肾病 (BK virus nephropathy, BKVN) 是术后严重影响移植肾功能的并发症之一, 其发生率大约为 3%~5%, 绝大部分在移植术后 1 年内发生^[1-3]。病毒感染快速进展时移植受体除了血清肌酐 (Scr) 升高以外往往没有任何临床表现, 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (PCR) 技术检测尿液和血液中 BK 病毒载量迅速升高, 往往提示发生 BKVN^[4-5]。目前尚缺乏有效的抗病毒药物预防或治疗 BKVN, 积极监测 BK 病毒感染, 及时发现并早期防控 BKVN 是保护移植肾功能的公认策略^[6-7]。

本研究回顾性分析解放军第 309 医院器官移植研究所近年来对肾移植受体 BK 病毒感染监测的研究数据, 以期阐明移植肾功能在 BK 病毒尿症和 BK 病毒血症时期受影响程度, 确立对 BK 病毒感染采取防控措施的最佳时机。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 6 月至 2015 年 6 月在我研究所进行同种异体肾移植术并定期规律接受 BK 病毒监测的 323 例受体资料。

入选标准: (1) 术后常规应用钙神经蛋白抑制剂 (CNI)+抗代谢类药物+肾上腺皮质激素(激素)为主的免疫抑制方案。(2) 按照既定方案规律定期进行 BK 病毒载量监测的受体。

排除标准: (1) 术后 3 个月内发生移植物功能延迟恢复 (DGF)、排斥反应、重症肺炎等并发症频繁调整、更换或者增减免疫抑制方案的受体。

(2) 术后 1 年内非 BK 病毒感染原因造成移植肾功能衰竭且恢复透析者。(3) 术后未常规定期进行移植肾功能、血药浓度和 BK 病毒监测, 脱落 3 次及以上复查记录者。

符合入选标准的移植受体 210 例, 其中男 146 例, 女 64 例, 年龄 (41 ± 12) 岁。术前供、受体 ABO 血型均相同, 所有受体群体反应性抗体 (PRA) <10%。受体原发病分别为慢性肾小球肾炎 179 例, 多囊肾 10 例, 糖尿病肾病 6 例, 其他病因 15 例。术前血液透析 184 例, 腹膜透析 22 例, 未接受透析 4 例。术后随访时间 (14.3 ± 2.8) 个月。

1.2 BK 病毒感染的监测

BK 病毒规律监测方案为术后第 1、3、6、9、12、15 个月时间收集研究对象的尿液和外周血标本进行相应实时荧光定量 PCR 检测。采用我研究所自主研发的 BK 病毒载量检测试剂盒(专利号: 201110211891.1) 检测尿液和血液标本中 BK 病毒载量^[8]。病毒尿症和病毒血症的阳性标准为实时荧光定量 PCR 检测尿液和血液标本中 BK 病毒载量 $>2 \times 10^3$ copies/mL。对于移植术后任何时期出现持续性不明原因的 Scr 水平升高受体行肾活组织检查(活检), 对移植肾进行病理学诊断, 采用小鼠抗 SV40 BK 病毒 T 抗原原免疫组织化学染色法明确诊断 BKVN。

1.3 移植肾功能的评价

肾功能评价主要根据 Scr 水平判断, 正常人参考值 $<105 \mu\text{mol/L}$ 。移植受体基础 Scr 水平为移植术后 Scr 水平降至稳定状态 (Scr $<176 \mu\text{mol/L}$) 后到发现 BK 病毒载量阳性之前的 Scr 平均值 (检测频率为每 2 周 1 次)。收集移植受体在首次发现病毒尿症和病毒血症以及病毒感染持续状态下 Scr 水平最高值作为病毒影响移植肾功能的评价指标。在检测尿液和血液病毒载量转阴后 3、6、9 个月收集 Scr 水平资料, 用来评估病毒载量转阴后对移植肾功能的中短期影响。

1.4 BK 病毒感染的治疗方案

对于已确诊为 BKVN 和明确由 BK 病毒感染所致肾功能受损的受体, 以降低免疫抑制剂剂量作为首选干预措施^[9], 其方案是立即停用吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤, 同时将 CNI 类 (环孢素或他克莫司) 剂量降

低 25%~50%。对于严重 BKVN 合并肾功能明显受损的受体，必要时应用静脉注射人免疫球蛋白治疗。

1.5 研究方法

总结肾移植术后发病（BK 病毒尿症、病毒血症和 BKVN）情况，分析 BK 病毒感染对移植肾功能的影响及 BK 病毒清除后移植肾功能转归情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析，图形绘制采用 GraphPad Prism 5 软件。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示，比较采用方差分析或 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数（全距）表示，比较采用非参数检验；Scr 水平与尿液、血液 BK 病毒载量的关系采用线性相关分析；病毒尿症和病毒血症转阴率采用 Kaplan-Meier 生存分析法并绘制 Kaplan-Meier 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾移植术后发病情况

肾移植受体术后 BK 病毒感染的监测结果显示，210 例受体中，尿液 BK 病毒载量阳性者（病毒尿症）92 例，占 43.8%，尿液 BK 病毒载量为 4.32×10^5 ($5.73 \times 10^3 \sim 9.44 \times 10^9$) copies/mL；血液 BK 病毒载量阳性者（病毒血症）46 例，占 21.9%，血液 BK 病毒载量为 5.55×10^3 ($3.28 \times 10^3 \sim 11.38 \times 10^6$) copies/mL。所有病毒血症受体均同时发现病毒尿症，因此将合并病毒尿症的病毒血症受体数据统一归纳至病毒血症受

体（46 例），仅尿液病毒载量阳性受体称为单纯病毒尿症受体（46 例），病理学活检证实 BKVN 者 7 例，占 3.3%（63 例 Scr 异常变化的受体接受病理学活检，其中包含病毒血症受体 36 例），所有 BKVN 受体均同时合并病毒尿症和病毒血症。

2.2 BK 病毒感染对移植肾功能的影响

相关性分析结果显示，移植术后病毒血症受体的 Scr 水平分别与尿液、血液 BK 病毒载量呈线性相关 ($r=0.594$ 、 0.672 ，均为 $P < 0.01$)。说明病毒血症受体的 Scr 水平变化与病毒在体内复制的活跃程度有关，且 Scr 水平与血液 BK 病毒载量的相关性高于尿液 BK 病毒载量（图 1）。

单纯病毒尿症受体的基础 Scr 水平为 (100 ± 19) $\mu\text{mol/L}$ ，首次发现病毒尿症时的 Scr 水平为 (109 ± 19) $\mu\text{mol/L}$ ，病毒尿症持续状态时 Scr 水平最高值为 (111 ± 22) $\mu\text{mol/L}$ ，三者间两两比较，差异无统计学意义 ($P=0.4615$ ，图 2A)。

病毒血症受体的基础 Scr 水平为 (102 ± 26) $\mu\text{mol/L}$ ，发现病毒血症时的 Scr 水平为 (127 ± 29) $\mu\text{mol/L}$ ，病毒血症阳性时 Scr 水平最高升至 (198 ± 87) $\mu\text{mol/L}$ ，三者间两两比较，差异有统计学意义 ($P < 0.0001$)。说明发生病毒血症时 Scr 水平明显升高，且病毒血症呈持续状态时 Scr 水平仍会继续升高（图 2B）。

2.3 BK 病毒清除后移植肾功能转归情况

单纯病毒尿症受体的尿液 BK 病毒载量转阴的

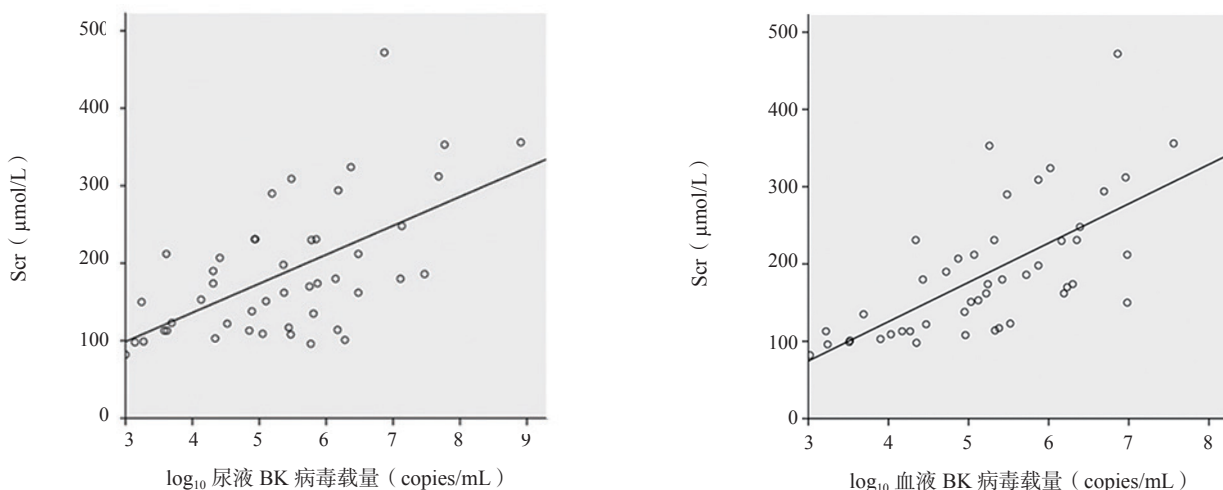


图 1 肾移植术后 BK 病毒血症受体 Scr 水平与尿液和血液 BK 病毒载量的线性相关图

Figure 1 The linear correlation between Scr level and BK virus load in urine and blood of recipients with BK viremia after renal transplantation

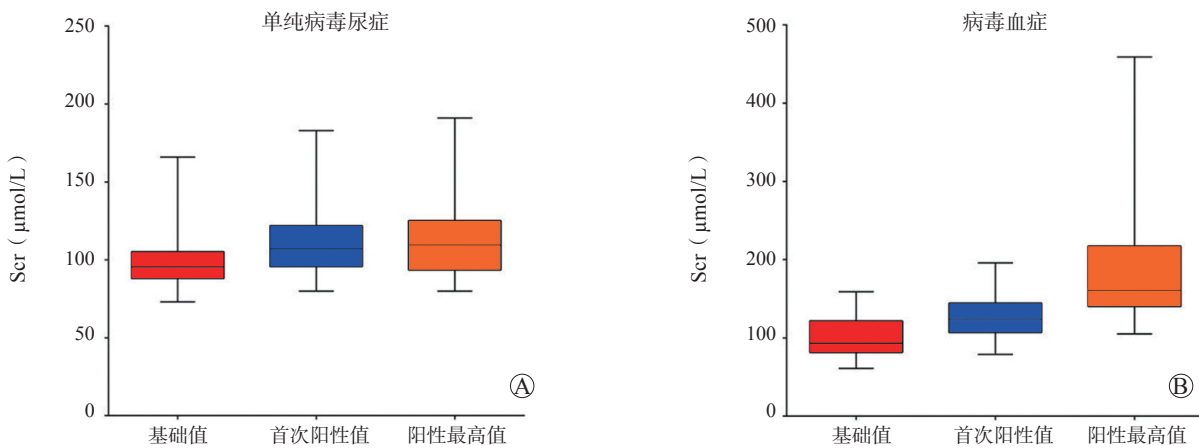


图 2 单纯病毒尿症受体和病毒血症受体 BK 病毒感染时的 Scr 水平变化

Figure 2 Changes of Scr levels in recipients with simple viruria or with viremia after BK virus infection

中位时间为 8.4 (4.0~10.0) 个月, 病毒血症受体的血液 BK 病毒载量转阴的中位时间为 8.4 (2.0~12.0) 个月, 病毒血症受体尿液 BK 病毒载量转阴的中位时间为 9.8 (6.0~20.0) 个月, 截止实验数据采集终止, 仍有 4 例病毒血症转阴受体的尿液病毒载量呈阳性。单纯病毒尿症受体的尿液病毒载量转阴时间与病毒血症受体的血液病毒载量转阴时间, 两者比较差异无统计学意义 ($P=0.0671$), 而前两者与病毒血症受体的尿液病毒载量转阴时间比较, 差异均有统计学意义 ($P=0.0008$ 、 0.0092 , 图 3)。说明病毒血症受体的尿液 BK 病毒载量转阴时间明显延长。

单纯病毒尿症受体的病毒载量转阴后 3、6、9 个月的 Scr 水平分别为 (112 ± 23)、(106 ± 21)、

(111 ± 20) $\mu\text{mol/L}$, 三者与病毒尿症 Scr 水平最高值 [$(111 \pm 22) \mu\text{mol/L}$] 比较, 差异无统计学意义 ($P=0.5823$, 图 4A)。说明单纯病毒尿症阳性及转阴状态对 Scr 水平影响不大。

病毒血症受体的病毒载量转阴后 3、6、9 个月的 Scr 水平分别为 (170 ± 65)、(160 ± 83)、(152 ± 52) $\mu\text{mol/L}$, 三者间两两比较, 差异无统计学意义 ($P=0.4058$, 图 4B)。其中术后 3 个月 Scr 水平与病毒血症持续阳性 Scr 水平最高值 [$(198 \pm 87) \mu\text{mol/L}$] 比较, 差异无统计学意义 ($P=0.0933$), 术后 6、9 个月 Scr 水平与病毒血症持续阳性 Scr 水平最高值比较, 差异均有统计学意义 ($P=0.0223$ 、 0.0054)。说明当病毒血症转阴后 Scr 水平呈明显下降趋势, 即肾功能好转, 但此过程是一个较为缓慢的过程, 往往要在病毒血症转阴后 6 个月以上才有明显的变化。

单纯病毒尿症受体的基础 Scr 水平 [$(100 \pm 19) \mu\text{mol/L}$] 与病毒载量转阴后 9 个月 Scr 水平比较, 差异无统计学意义 ($P=0.1430$), 病毒血症受体病毒转阴后 9 个月 Scr 水平较基础 Scr 水平 [$(102 \pm 26) \mu\text{mol/L}$] 明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

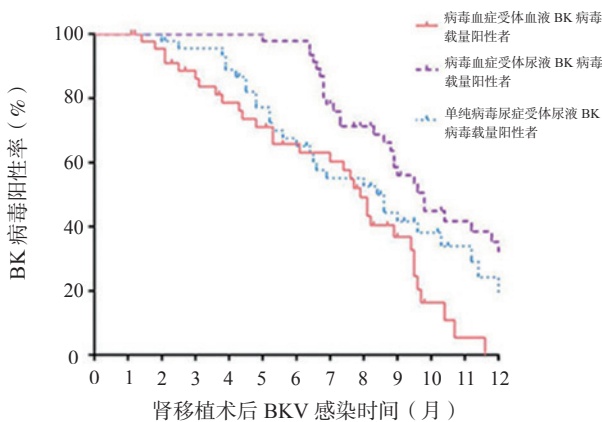


图 3 肾移植术后 BK 病毒感染受体病毒尿症和病毒血症阳性率的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 3 Kaplan-Meier curve of BK viruria and viremia positive ratio in recipients with BK virus infection after renal transplantation

3 讨论

BK 病毒最早由英国医师 Gardner 等^[10]于 1971 年报道, 他们在 1 例肾移植术后发生肾衰竭和输尿管狭窄受体的尿液和输尿管上皮细胞中分离出一种新型病毒, 因此用该患者的姓名首字母缩写命名为 BK 病毒, 此后不断有学者报道 BK 病毒会对肾功能造成损伤^[11-12]。而到上世纪 90 年代, 随着肾移植手术的广泛开

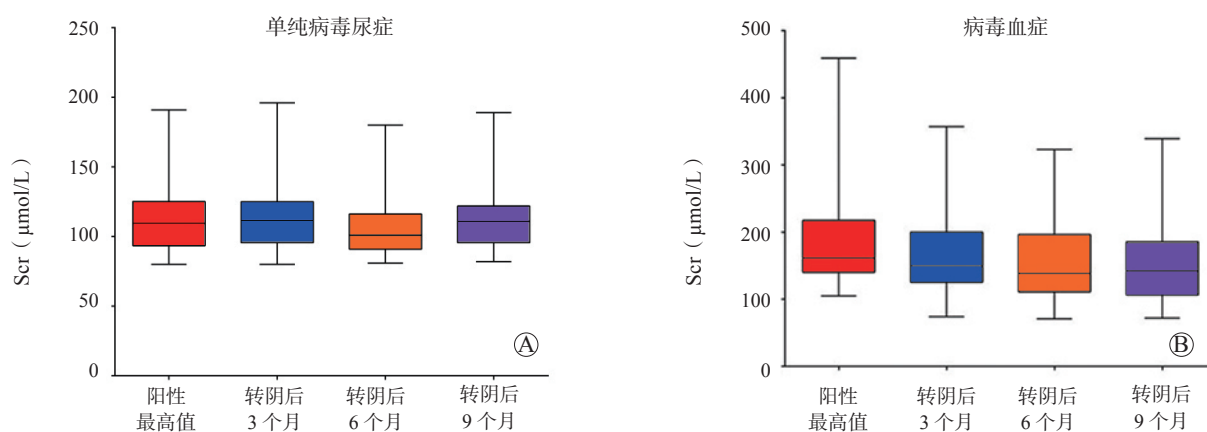


图 4 肾移植术后 BK 病毒感染受体病毒载量转阴后 Scr 水平的变化

Figure 4 Changes of Scr levels in recipients with BK virus infection after renal transplantation with negative viral load

展, 由 BK 病毒感染导致移植物功能受损, 严重者发展为 BKVN 而导致移植物功能丧失的病例报道显著增多^[13-15]。

BK 病毒最初感染一般发生于儿童时期, 常表现为无症状或微弱的上呼吸道症状, 随后潜伏并持续存在于尿路上皮细胞中^[16]。约 80% 以上的正常健康个体可发现 BK 病毒血清学阳性反应, 但并不致病^[17]。在免疫抑制状态等因素作用下, BK 病毒能够从亚临床复制的潜伏状态发生再活化, 激活后的病毒进入持续高度复制状态。当高度复制的 BK 病毒出现在尿液中并被检测出来即为 BK 病毒尿症, 出现在血液中为病毒血症, 病毒感染进一步引起移植肾间质损伤时, 则称为 BKVN。多项国内外研究表明, 肾移植术后患者中 BK 病毒尿症、病毒血症和 BKVN 发生率分别为 30%~60%、10%~25%、0~10%, 一旦发生 BKVN 则有近 45% 的受体会发生移植肾失功^[6,18-19]。

本研究发现 BK 病毒血症受体的尿液和血液 BK 病毒载量与 Scr 水平均存在线性相关关系, 提示病毒血症受体尿液和血液内的病毒复制越活跃, Scr 水平的变化越剧烈, 即对移植肾功能的影响越大, 而单纯 BK 病毒尿症对移植肾功能的变化影响不大。在初次发现血液 BK 病毒载量阳性时, 受体 Scr 水平明显升高, 至病毒复制最活跃时期, Scr 水平持续升高, 因此可以认为移植肾功能在发生病毒血症时即会受到损伤, 如果病毒血症持续存在, 肾功能损伤会持续加重。本研究中的受体在首次发现血 BK 病毒载量阳性时虽未全部即刻进行肾穿刺活检, 但大部分受体在持续病毒血症状态下进行了肾穿刺活检, 最终病理学活检证

实的 BKVN 也仅 7 例, 说明 BK 病毒不一定发展到 BKVN 才会损伤移植肾功能。与我们研究结果相类似的是, Ginevri 等^[20]报道了 BK 病毒血症患者的 Scr 水平较阴性患者显著增加, 而且 BK 病毒载量与移植肾的损伤程度呈正相关。

当 BK 病毒感染发展到病理学活检证实的 BKVN 时, 移植肾组织会发生相应的病理性损伤, 绝大多数的损伤是不可逆的, 即使体内病毒载量转阴, 由病毒造成的肾细胞损伤亦不可恢复, 这种病理学变化已得到公认^[21]。由前文所述, 当病毒血症发生时即发生移植肾功能损伤, 而此时相当多数受体病理学活检并不能证实 BKVN 或肾细胞特异性损伤, 其对肾功能的损伤是一过性的还是不可逆性的尚无定论。此外, 对病毒尿症和病毒血症受体积极实施以降低免疫抑制剂剂量为主的治疗措施使体内病毒载量彻底转阴后, 受体的 Scr 水平能否下降, 肾功能是否发生不可逆的改变也同样令人关注。本研究发现坚持积极控制免疫抑制剂剂量的治疗可在发生感染后 1 年内控制并清除 BK 病毒。病毒血症受体尿液 BK 病毒载量转阴的时间要长于单纯病毒尿症受体, 且在血液 BK 病毒载量转阴后维持很长一段时间尿液才会转阴, 这与本研究所和国内外研究机构早期报道的结果一致^[22-23]。此现象再一次说明了病毒血症的感染级别高于病毒尿症, 两者在体内出现及消失的顺序符合 BK 病毒感染进展的规律。

本研究发现单纯病毒尿症受体 Scr 水平在病毒载量阳性最高时及病毒转阴后 3、6、9 个月时略有波动, 但变化不大, 说明 BK 病毒仅在尿液中复制不会对移

植肾功能产生影响。在病毒血症受体中可以发现,病毒转阴后 6、9 个月的 Scr 水平分别与载量阳性最高时比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),说明病毒血症受体在血液病毒载量转阴后 6 个月肾功能得到明显改善,随后则趋于平稳。由此可见,BK 病毒感染的肾移植受体在降低免疫抑制剂剂量后,大多数患者的病毒血症成功得到缓解,随后移植肾功能保持较稳定的状态,进一步也可以肯定减量或停用免疫抑制剂能有效阻止 BKVN 进一步发展的观点是成立的。而病毒血症受体即使病毒转阴达 9 个月以后,Scr 水平仍未恢复到病毒感染前的基础状态,说明病毒在血液中的高度复制对移植肾组织造成了不可逆性损伤,这种损伤在病毒复制活跃时进行病理学活检并未发现明显组织病理学变化。

肾移植术后 BK 病毒感染始于病毒尿症,严重者会进展至病毒血症甚至 BKVN,若不及时进行临床干预措施,最终会发生严重不可逆性肾损伤和移植物功能衰竭。本研究表明,不可逆性移植肾功能损伤在病毒血症时期即已发生,而此时的病理学活检却不能证实 BKVN 发生,此种情况可以有两种解释:其一是病毒本身在血液中的高度活跃复制会对移植肾组织和细胞造成直接伤害,此时病毒复制确实仅限于血液循环内并未进入肾细胞内;其二可能是由于穿刺活检的部位及深度所限未获及病毒受累的肾组织,得到未发生 BKVN 的假阴性结果。但无论上述何种情况,在临床实践中,血液 BK 病毒载量检测在标本获取、检测实施、监测筛查以及经济角度上的易用性和便捷性均优于穿刺活检病理学诊断。

最近一项国外研究对肾移植术后 BK 病毒血症受体进行长期随访,该报道认为持续 BK 病毒血症没有负面影响患者或移植物存活^[24]。尽管减少免疫抑制治疗 BK 病毒血症的策略有效,却有部分患者在病毒清除的过程中诱发了供体特异性抗体 (donor specific antibody, DSA) 的生成,其确切的机制尚不清楚。因此,对于 BK 病毒血症未来的治疗策略应着眼于关注清除病毒的同时,如何预防 DSA 的产生,从而减少移植肾功能受损。

综上所述,对于肾移植术后 BK 病毒感染受体,一旦其发生 BK 病毒血症表明移植肾功能已受损,应立刻开始给予必要的临床干预措施,而不能等待病理学活检证实 BKVN 后才予以干预。BK 病毒感染早期预防和及时治疗能够尽最大限度地防止移植肾功能损伤。

参考文献:

- [1] HIRSCH HH, KNOWLES W, DICKENMANN M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients[J]. N Engl J Med, 2002, 347(7): 488-496. DOI: 10.1056/NEJMoa020439.
- [2] HIRSCH HH, RANDHAWA P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK virus in solid organ transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009, 12(9): S136-S146. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02904.x.
- [3] GOLDBERG RJ, WENG FL, Kandula P. Acute and chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients[J]. Med Clin North Am, 2016, 100(3): 487-503. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.01.002.
- [4] HAMMARIN AL, ÖQVIST B, WAHLGREN J, et al. Systematic screening of BK virus by real-time PCR prevents BK virus associated nephropathy in renal transplant recipients[J]. J Med Virol, 2011, 83(11): 1959-1965. DOI: 10.1002/jmv.22196.
- [5] HASAN MR, TAN R, AL-RAWAHI G, et al. Comparative evaluation of laboratory developed real-time PCR assays and RealStar® BKV PCR Kit for quantitative detection of BK polyomavirus[J]. J Virol Methods, 2016, 234: 80-86. DOI: 10.1016/j.jviromet.2016.04.009.
- [6] SAWINSKI D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(2):209-217. DOI: 10.1093/ndt/gfu023.
- [7] WRIGHT AJ, GILL JS. Strategies to prevent BK virus infection in kidney transplant recipients[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(4): 353-358. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000278.
- [8] 解俊杰, 石炳毅, 钱叶勇, 等. 肾移植后 BK 病毒感染者实时荧光定量 PCR 检测 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5): 797-800. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.009.
XIE JJ, SHI BY, QIAN YY, et al. BK virus infection detected by real-time fluorescent quantitative PCR method after renal transplantation[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2012, 16(5): 797-800. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.009.
- [9] JOHNSTON O, JASWAL D, GILL JS, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review[J]. Transplantation, 2010, 89(9): 1057-1070. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181d0e15e.
- [10] GARDNER SD, FIELD AM, COLEMAN DV, et al. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation[J]. Lancet, 1971, 1(7712): 1253-1257. DOI:10.1016/S0140-6736(71)90562-9.

- [11] PURIGHALLA R, SHAPIRO R, MCCAULEY J, et al. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy[J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26(4): 671-673. DOI: 10.1016/0272-6386(95)90608-8.
- [12] RANDHAWA PS, FINKELSTEIN S, SCANTLEBURY V, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney[J]. *Transplantation*, 1999, 67(67): 103-109. DOI: 10.1097/00007890-199901150-00018.
- [13] DHARNIDHARKA VR, CHERIKH WS, ABBOTT KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States[J]. *Transplantation*, 2009, 87(7): 1019-1026. DOI: 10.1097/TP.0b013e31819cc383.
- [14] GIRMANOVA E, BRABCOVA I, BANDUR S, et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 120 Czech renal transplant recipients[J]. *J Med Virol*, 2011, 83(8): 1395-1400. DOI: 10.1002/jmv.22106.
- [15] SCHWARZ A, LINNENWEBER-HELD S, HEIM A, et al. Viral origin, clinical course, and renal outcomes in patients with BK virus infection after living-donor renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2016, 100(4): 844-853. DOI: 10.1097/TP.0000000000001066.
- [16] HIRSCH HH. BK virus: opportunity makes a pathogen[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(3): 354-360. DOI: 10.1086/431488.
- [17] HARIHARAN S. BK virus nephritis after renal transplantation[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(4): 655-662. DOI: 10.1038/sj.ki.5000040.
- [18] HIRSCH HH, STEIGER J. Polyomavirus BK[J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(10): 611-623. DOI: 10.1016/S1473-3099(03)00770-9.
- [19] JAMBOTI JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(8): 647-654. DOI: 10.1111/nep.12728.
- [20] 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[J]. *Transplantation*, 2003, 75(8): 1266-1270. DOI: 10.1097/01.TP.0000061767.32870.72.
- [21] MASUTANI, K, SHAPIRO R, BASU A, et al. The Banff 2009 working proposal for polyomavirus nephropathy: a critical evaluation of its utility as a determinant of clinical outcome[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(4): 907-918. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.03993.x.
- [22] NICKELEIT V, KLIMKAIT T, BINET IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1309-1315. DOI: 10.1056/NEJM200005043421802.
- [23] EL ANSARY M, ABD ELHAMID S, SAADI G, et al. Prevalence of polyoma BK virus infection among living-donor renal transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(4): 529-537. DOI: 10.1111/tid.12557.
- [24] SAWINSKI D, FORDE KA, TROFE-CLARK J, et al. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(4): 966-975. DOI: 10.1681/ASN.2014010119.

(收稿日期: 2017-09-15)
(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)