

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2015.03.024]

· 临床研究 ·

## 肾移植受者 BK 病毒感染的单中心回顾性研究

杨晓勇 任亮 王玮 刘航 胡小鹏 张小东\*

(首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科,北京 100020)

**【摘要】** 目的 通过对肾移植术后受者的血清和尿液中 BK 病毒(BK virus, BKV) DNA 拷贝数量的检测,探讨肾移植受者术后 BK 病毒的发病规律及其与临床转归的关系。方法 对接受同种异体肾移植术的 80 例患者进行血清和尿液中 BK 病毒 DNA 拷贝数量的检测,利用 SV40 大 T 抗原免疫组化染色,对接受移植肾穿刺活检的 80 例病理学标本进行回顾研究,对诊断 BK 病毒相关性肾病(BK virus associated nephropathy, BKAVN)患者进行随访及病史复习。结果 BK 病毒血症发生率为 8.75%,BK 病毒尿症发生率为 37.5%,BKAVN 发生率为 2.5%,术后尿和血 BK 病毒 DNA 拷贝的变化趋势一致,术后 6~12 个月是 BK 病毒感染高峰期。结论 BKV 感染对肾移植的效果有重要的影响,一旦出现 BKVAN 极易导致移植肾功能丧失;对肾移植受者应该进行 BKV 早期监测,减少免疫抑制剂的剂量治疗 BKVAN 的效果较好。

**【关键词】** 肾移植;BK 病毒;BK 病毒相关性肾病;移植肾功能减退

**【中图分类号】** R 617

## Prospective study of BK virus infection in renal transplant recipients in a single-center

Yang Xiaoyong, Ren Liang, Wang Wei, Liu Hang, Hu Xiaopeng, Zhang Xiaodong\*

(Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the incidence and clinical course of BK virus by monitoring of BKV loads in renal transplantation. **Methods** There are 80 cases of renal transplant recipients were undertaken BK virus detection including urine and serum BKV DNA. To demonstrate the BK virus replication. BKVAN was diagnosed by light microscopic examination and a positive immunohistochemistry staining of anti-SV40 large T antibody in a biopsy specimen. Patients diagnosed with BKVAN were followed up and medical case histories were reviewed. **Results** Among the 80 patients, BKV viruria, BKV viremia and BKVAN occurred in 37.5%, 8.75% and 2.5% of kidney transplant recipients, respectively. The BKV DNA level in urine and serum remained constant and the peak time of BKV infection was at the sixth month to twelfth month post renal transplantation. **Conclusion** BKVAN in renal transplant recipients is an important cause of renal transplant dysfunction. Routine BK virus surveillance is effective; It tends to detect BK virus replication early, allowing reduction of immunosuppression, which results in good outcomes with renal preservation.

**【Key words】** kidney transplantation; BK virus; BK virus associated nephropathy; allograft dysfunction

多瘤病毒相关小管间质肾病越来越引起人们的重视,因为 BK 病毒(BK virus, BKV)已经是导致肾移植失败的主要原因之一<sup>[1-4]</sup>。并且,通常来说,一旦 BK 病毒肾病的诊断成立,预后是极差的,由于移植肾 BK 病毒所致,移植肾丢失的发生率为 0%~100%,平均 46.2%<sup>[5]</sup>。尽管研究<sup>[6]</sup>结果显示,BK 病毒在健康人群的潜伏机会相当高,约 70%,但通常只是呈休眠状态,一旦机体免疫力受到抑制,可能会使某些条件致病菌再次激活,如巨细胞病毒和 BK 病毒等。有文献<sup>[7-8]</sup>报道,钙调蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor,

CNI)和霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)类药物在肾移植受者体内隐匿性 BKV 再激活中起十分重要的作用。

本研究通过对肾移植术后 2 年左右受者的血清和尿液中 BK 病毒 DNA 拷贝数量的检测,探讨肾移植受者术后 BK 病毒的发病规律及其与临床转归的关系。同时,对 BKV 血症的患者进行移植肾组织学检查,以评估 BKV 肾病(BK virus associated nephropathy, BKVAN)的发病情况。目的是通过此项研究,认识肾移植受者 BKVAN 的流行病学特征、病理特点以

\* Corresponding author, E-mail: zxd581@263.net

网络出版时间:2015-06-10 21:35 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3662.r.20150610.2135.017.html>

及找出肾移植受者的BK病毒感染的高危因素。

## 1 材料和方法

### 1.1 临床资料

研究对象选择2009年5月至2010年11月在北京首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科接受肾移植的80例受者,这些病例均为医院门诊随访患者。本研究方案得到首都医科大学附属北京朝阳医院医学伦理委员会通过,受检者签署知情同意书。

收集的80例受者,平均年龄(40.61±11.83)岁,其中男性58例,平均年龄(39.98±12.38)岁,女性22例,平均年龄(42.00±10.71)岁,男性受者的年龄明显低于女性受者的年龄。移植时间平均为(10.06±6.24)个月,其中,男性平均为(9.40±6.23)个月,女性平均为(10.75±5.18)个月,移植时间男女间差异无统计学意义。受者原肾衰竭原因包括,慢性肾小球肾炎41例、IgA肾病8例、多囊性肾病6例、原发性高血压17例、糖尿病6例,其余2例病因不清;活体供肾56例,占本研究的70%;人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)配型中的错配情况,1点7例、2点29例、3点34例、4点6例、5点2例、6点2例;群体反应抗体(panel reactive antibodies, PRA) < 5%;淋巴毒检测(complement dependent cytotoxicity, CDC)均为阴性。受者免疫抑制方案是以CNI为主的三联用药,即环孢素(CSA)或他克莫司(FK506)+霉酚酸酯(MMF)+激素,此外,另有61.25%的受者接受抗淋巴细胞抗体或IL-2受体拮抗剂。

### 1.2 检测方法和分析项目

1)标本收集和处理:分别采集上述80例肾移植术后受者的外周血2 mL,存于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中;同时无菌管取新鲜中段尿20 mL,用病毒抽提试剂盒(上海生工公司)提取30 μL BKV DNA,置-20℃保存待测。

尿和血中BK病毒DNA定量检测采用实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法。引物(P1、P2)为BKV VP1基因区特异引物,拟扩增该区片段长95 bp, P1: 5'-AGTGGATGGCAGCCTATGTA-3'; P2: 5'-TCATATGGGTCCCCTGGA-3'。TaqMan探针: 5'-AGGTAGAAGAGGTTAGGTTGTTGATGGCACAG-3', 5'-端使用FAM标记, 3'-端使用TAMRA标记。以上引物和探针用Primer Express软件设计,并参考了Leung等<sup>[9]</sup>的研究,经BLAST校对

后证实为BK病毒特异性序列,并为BK病毒各型所共有,由大连宝生物公司合成。使用Premix Ex Taq™ PCR试剂盒(大连宝生物公司),在反应管中加入PCR反应液20 μL,其中P1、P2各200 nmol/L, TaqMan探针50 nmol/L,待测样品提取液或系列浓度质粒标准品pMD-BK 4 μL,低速离心后,置于DNA Engine Opticon™连续荧光检测PCR仪扩增(美国MJ research™公司)。扩增条件为:50℃ 2 min, 95℃ 10 s; 95℃ 10 s, 60℃ 31 s, 40个循环。连续测定荧光强度,利用Opticon Monitor™软件分析检测结果。每次检测均以103~108拷贝/mL系列梯度浓度的标准品pMD-BK构建标准曲线。样本中BKV DNA ≥ 10拷贝/mL定为阳性。

2) BKVAN的组织学诊断:组织学诊断方法参照Nickeleit等<sup>[10]</sup>的报告。常规肾组织病理染色,包括HE、PAS、MASSON、PASM染色,及针对鼠单克隆抗体SV40 L T抗原(麻省剑桥癌基因研究所)的免疫组织化学染色。具体步骤:石蜡切片脱蜡复水后,10 mmol/L柠檬酸盐缓冲液(pH=6.0)高压2 min对样本进行抗原修复。一抗为SV-40 large TAg,经稀释1 000倍后,4℃孵育过夜, PBS洗3次。二抗稀释1 500倍后,室温下孵育30 min, PBS洗3次, DAB显色,显微镜下观察,合适时终止。苏木素复染1 min,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封片。免疫组织化学阳性者判定为BKVAN。组织检查可见肾单位上皮细胞有核内病毒包涵体。远曲小管和集合小管细胞增大、坏死。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 13.0软件分析统计资料。两组间均数的比较采用 $t$ 检验,率的比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BK病毒感染的危险因素分析

通过回顾性分析80例患者的年龄、性别、免疫抑制方案、透析类型、肾脏原发病、移植次数、免疫诱导、移植后感染、移植肾功能延迟恢复、移植后恶性肿瘤等主要相关因素。根据BK病毒的检测结果将患者分为4组:UV(-)SV(-), UV(+ )SV(-), UV(-)SV(+), UV(+ )SV(+ )。sv:病毒血症,uv:病毒尿症。利用Logistic回归模型筛选BK病毒感染的危险因素,发现FK506+MMF组是术后BK病毒感染的高危因素,而与其他因素无关,详见表1。

表1 80例肾移植患者病历资料  
Tab.1 The information of 80 renal transplant recipients

Characteristics	SV(-)UV(-)	SV(+)UV(-)	SV(-)UV(+)	SV(+)UV(+)	P
Number	40	7	30	3	
Age/a	43.6	42.5	41.3	41.5	0.151
Gender					0.134
Male	30	5	20	2	
Female	10	2	10	1	
Median time after RTx	11.6	13.3	12.3	12.8	
Immunosuppressive agents					
CSA + MMF + Pred	29	5	19	2	
Fk506 + MMF + Pred	11	2	11	1	0.015
Primary disease					0.762
Glomerular nephritis	21	3	15	2	
Hypertension	7	2	8	0	
Polycystic kidney	4	0	2	0	
IgA nephropathy	4	1	2	1	
Diabetes	3	1	2	0	
Others	1	0	1	0	
Dialysis					0.864
Hemodialysis	37	5	25	2	
Peritoneal dialysis	3	0	2	0	
Transplant times					0.782
1	37	6	26	2	
2	3	1	4	1	
Donor					0.675
Living related	27	5	22	2	
Cadaver	13	2	8	1	
Immune Induction	23	4	20	2	0.624
Acute rejection	8	2	5	1	0.084
Infection	5	2	4	1	0.096
CNI intoxication	2	0	1	0	0.083
Delayed graft function	3	1	2	0	0.125
Tumor complication	1	0	1	0	0.226

CSA, cyclosporin; MMF, mycophenolate mofetil; Pred, prednisone; FK506, tacrolimus; SV, serum virus; UV, urine virus; CNI, calcineurin inhibitor.

## 2.2 术后BK病毒尿症与BK病毒血症的发生情况

本研究将血液BK病毒DNA载量 $10^5$ 拷贝/mL为阳性,尿液BK病毒DNA载量 $10^7$ 拷贝/mL为阳性。结果显示,BK病毒血症阳性者为7例,发生率为8.75%,BK病毒尿症阳性者为30例,发生率为37.5%,2例经肾移植活检证实为BKVAN,发生率为2.5%。

## 2.3 术后BK病毒尿症与BK病毒血症发生时间的变化

术后BK病毒尿症与BK病毒血症的发生率均呈现先升高,术后6~12个月时达到高峰,然后再逐渐下降(图1)。在BK病毒血症受者中,随着尿BK病毒DNA载量的增加,血BK病毒DNA载量也相应增加,两者的变化趋势基本一致,进行对数转换后,血BK病毒

DNA载量为 $(2.49 \pm 0.37) \log_{10}$ 拷贝/mL,尿BK病毒DNA载量为 $(6.06 \pm 0.68) \log_{10}$ 拷贝/mL,两者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),即尿BK病毒DNA载量比血BK病毒DNA载量平均高100倍左右(图2)。

## 2.4 BK病毒感染对移植肾功能的影响

本研究以小于 $120 \mu\text{mol/L}$ 作为血肌酐的正常范围,比较了各组患者的移植肾功能情况。发现尿液BKV-DNA阳性组中肾功能异常的患者比例略高于BKV-DNA阴性组(44% vs 34.9%),但两组间差异无统计学意义( $P = 0.056$ ,图3)。而在7例血浆BKV-DNA阳性的患者中,有5例患者出现肾功能异常,与血DNA阴性组相比(71.4% vs 17.7%),差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,图4)。

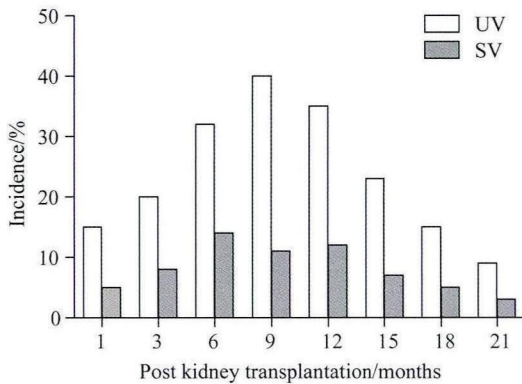


图1 肾移植 UV 和 SV 发生率的变化趋势  
Fig.1 Timing of UV and SV post kidney transplantation  
UV:urine virus;SV:serum virus.

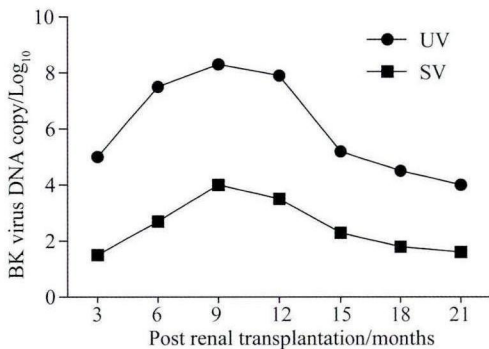


图2 UV, SV 术后变化趋势  
Fig.2 Trend of UV and SV post renal transplantation  
UV:urine virus;SV:serum virus.

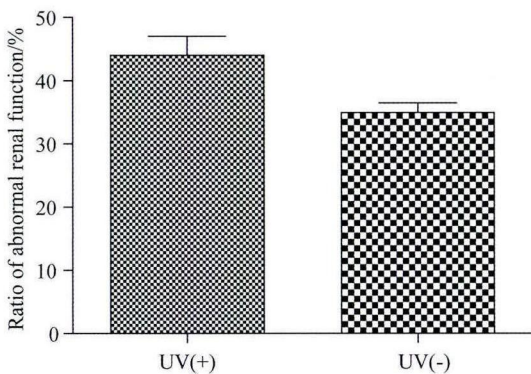


图3 肾移植术后 UV(+)和 UV(-)肾功  
能异常的比例  
Fig.3 Ratio of abnormal renal function post kidney  
transplantation  
UV:urine virus.

2.5 术后受者 BKVAN 的发病情况

所有 BKV 血症患者接受了移植肾组织学检查,结果显示 BKVAN 2 例, 占所有检测患者的 2.5%, 占 BKV

血症患者的 28.57%。其典型表现为肾小管上皮细胞核内出现病毒包涵体,受感染的肾小管细胞核明显增大,肾小管上皮细胞内 T 抗原呈强阳性表达(图 5)。

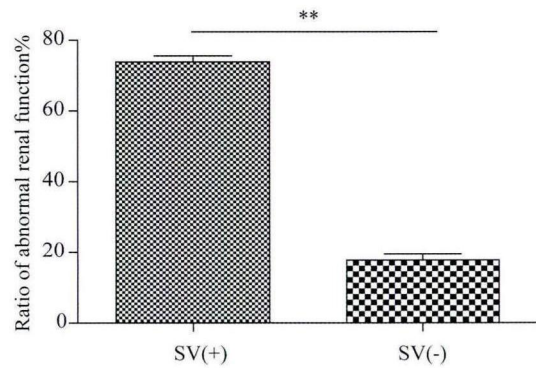


图4 肾移植术后 SV(+)和 SV(-)肾功  
能异常的比例  
Fig.4 The ratio of abnormal renal function of  
SV(+) and SV(-) post renal transplantation  
\*\* P < 0.01; SV:serum virus.

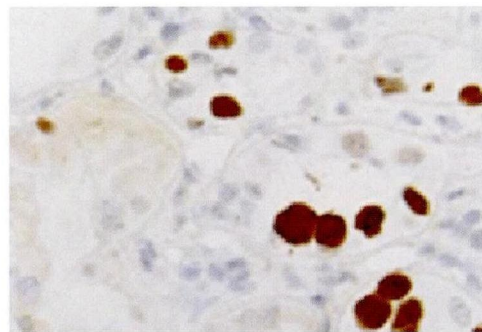


图5 BKVAN 免疫组化染色  
Fig.5 Immunohistochemistry of BKVAN (400 ×)  
Tubular epithelial cells with nuclear enlargement, typical viral intranuclear inclusions and positive large T antigen; BKVAN: BK virus associated nephropathy.

3 讨论

人类多瘤病毒如 BK 病毒与 JC 病毒均为无包被病毒,其病毒直径 45nm,呈环状双股螺旋,含有 5 300 bp 的基因组<sup>[11]</sup>。两种病毒以及 SV40 病毒等均有 70% 的同源性。BK 病毒或 JC 病毒的初次感染通常在儿童时代,但并不产生特殊症状。两种病毒的传播彼此独立,口腔或呼吸道是主要传播途径。初次感染后,多瘤病毒潜伏在泌尿生殖道<sup>[12]</sup>。病毒的无症状激活和间歇性的尿液排出在免疫力正常的个体中很少发生,然而,在免疫力低下的个体中却常有发生<sup>[13]</sup>。Hasegawa 等<sup>[14-15]</sup> 的研究提示,服用 Tac 或 MMF 患者移植肾中多瘤病毒的持续复制是移植肾功

能减退或功能丧失的重要原因之一。

本组患者为肾移植术后(单纯肾移植)2年之内,参考国际标准[16],本研究设定BKV拷贝 $\geq 10^5$ /mL为阳性,BKV血症的发生率为8.75%,BKV尿症37.5%,结果与文献报告<sup>[17]</sup>相近。本研究发现,所有BKVAN受者尿液和血液BKV检测均为阳性,而所有病毒血症受者的尿液BKV也均为阳性,因此可以将BK病毒感染分为BK病毒尿症、BK病毒血症和BKVAN由轻到重3个阶段。BK病毒血症会由严重的BK病毒尿症发展而来,而发展为BK病毒血症则是最终发生BKVAN的必然过程<sup>[18]</sup>。本研究还显示,BK病毒尿症和BK病毒血症的发生高峰期均在术后6~12个月范围内,而有些学者<sup>[19]</sup>发现,术后BK病毒尿症首次出现中位数为16个月(2~69个月),本研究出现时间要早一些,这可能与早期免疫抑制剂浓度保持在较高范围内,受者容易发生BK病毒感染,当1年后免疫抑制剂逐渐减量后,BK病毒尿症和病毒血症发生率呈下降趋势。由此可以早期发现病毒尿症或病毒血症并及时采取干预措施,减少受者发展为BKVAN的概率。

对本组的BKV血症阳性者进一步做组织学检查,结果发现,2例BKVAN得到证实。这2例BKVAN的特点为:不仅BKV血症阳性,还有BKV尿症阳性;均出现了移植肾功能减退的表现,其中1例还有蛋白尿。本研究对这些患者的BKV血症发生的危险因素进行分析,发现与年龄、性别、透析类型、肾脏原发病、移植次数、免疫诱导、移植后感染、移植肾功能延迟恢复、移植后恶性肿瘤等无关,而FK506+MMF组是术后BK病毒感染的高危因素。有3例病毒血症阳性的患者,把FK506转换为环孢素后,肾功能有所改善。还有1例在围术期出现肺曲霉菌感染,经抗感染治疗1个月治愈;另外1例同时具有BKV血症和尿症,但患者术后经过一直平稳,并且移植肾组织学检查亦无BKVAN证据。

感染BKV的组织学特点表现为,病毒广泛复制,肾小管或集合管细胞坏死,同时,伴有程度不同的间质炎性反应。组织活检是确诊BKVAN的主要方法,尿中Decoy细胞检查可以作为初筛的手段,但其阳性预期值不足20%。因此,尿液Decoy细胞不作为本研究的手段之一。血清学阳性供者可以导致BKVAN<sup>[20]</sup>。目前,尚无BKV特异性治疗的方案,但免疫抑制水平的减低或许能够抑制BKV的复制,同时,也面临排斥的危险。本组2例BKVAN,分别采用减少用药和转换药物的方

案,遗憾的是2例患者的移植肾均以功能丧失为结果,BKVAN致移植肾功能丧失100%。

移植后确诊BKVAN的中位时间为9.5个月,但从BKVAN到移植肾功能丧失仅仅需要4个月<sup>[21]</sup>。BKVAN的组织学比较复杂,其包括一系列病理学变化,从肾小管间质损害,到广泛的实质损害,并伴有炎性反应细胞浸润,酷似急性排斥反应。对于确诊病例的治疗,免疫抑制剂减量是首选方案,继而可选一些抗病毒药物,如西多福韦、啶诺酮类及来氟米特等。然而,一些研究<sup>[22-23]</sup>报道约有四分之一的病例可能在免疫抑制剂减药后,患者出现活检证实的急性排斥。也有报道<sup>[24-25]</sup>肾移植术后3个月,转换为西罗莫司,可减少BK病毒血症发生率。到目前为止,BKVAN缺乏有效的抗病毒治疗,只有依靠对肾移植受者进行早期BKV监测,能够有效阻止BKVAN。最近有研究<sup>[26]</sup>发现,在感染肾移植患者血液中,能够监测到BK病毒编码microRNAs,并且和BKV DNA具有高度相关性,这有助于活动性病毒复制的诊断。也有报道<sup>[27]</sup>可以应用非侵入性方法确诊BKVAN,即检测尿中病毒衣壳蛋白-1(viral capsid protein, VP-1)、粒酶B(granzyme B, GB)和蛋白酶抑制剂(proteinase inhibition 9, PI-9)mRNA,BKVAN时上述标志物明显升高。但也有研究<sup>[28]</sup>发现,即使早期进行监测,同时减少免疫抑制剂量,BK病毒阳性患者发生移植肾功能丧失危险性仍然很高,将来研究重点应该着眼于如何预防BK病毒血症。综合诸多报告和本研究,BKV感染的发生率较高,移植受者的免疫抑制是宿主体内BKV再次激活的重要因素,并且,一旦出现BKV血症,很可能出现BKVAN。尽管现在BKVAN致移植肾功能丧失的发生率有所降低,但其发生率>30%。

本研究的缺陷在于是一项回顾性研究,没有在术前得到患者的BK病毒感染状态,但从病例入选条件和本病毒在健康人群的存在概率,已经对偏差有所考虑和减小。综合上述研究,本研究认为,BKV感染对肾移植的效果有重要的影响,一旦出现BKVAN极易导致移植肾功能丧失。如果能够对肾移植受者进行BKV监测,甚至监测放在术前和供体,也许会收到一定的效果<sup>[29]</sup>。

#### 4 参考文献

- [1] Hirsch H H. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-) emerging complication in renal transplantation[J]. Am J Trans

- plant, 2002, 2(1): 25-30.
- [2] Randhawa P S, Demetris A J. Nephropathy due to polyomavirus type BK [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1361-1363.
- [3] Harza M, Tacu D, Mitroi G, et al. Polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation: a single-center retrospective analysis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2014, 55(1): 123-128.
- [4] Johnston O, Jaswal D, Gill J S, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review [J]. *Transplantation*, 2010, 89(9): 1057-1070.
- [5] Hirsch H H, Brennan D C, Drachenberg C B, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations [J]. *Transplantation*, 2005, 79(10): 1277-1286.
- [6] Moon H H, Kim T S, Lee S, et al. Monitoring and treatment for BK virus after kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(8): 2980-2983.
- [7] Yoon S H, Cho J H, Jung H Y, et al. Clinical impact of BK virus surveillance on outcomes in kidney transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(3): 660-665.
- [8] Hirsch H H, Vincenti F, Friman S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(1): 136-145.
- [9] Leung A Y, Chan M, Tang S C, et al. Real-time quantitative analysis of polyoma BK viremia and viruria in renal allograft recipients [J]. *J Virol Methods*, 2002, 103(1): 51-56.
- [10] Nickenleit V, Hirsch H H, Binet I F, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(5): 1080-1089.
- [11] Ahsan N, Shah K V. Polyomaviruses and human diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2006, 577: 1-18.
- [12] Chesters P M, Heritage J, McCance D J. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues [J]. *J Infect Dis*, 1983, 147(4): 676-684.
- [13] 王建平, 聂小鑫, 郑华川. 多瘤病毒 T 抗原致癌基因制备转基因动物模型的研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(19): 1516-1520.
- [14] Hasegawa M, Ito T, Saigo K, et al. Association of DNA amplification with progress of BK polyomavirus infection and nephropathy in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(2): 556-559.
- [15] Huang C, Zhang L, Liang X, et al. Risk factors for BK virus infection and BK virus-associated nephropathy under the impact of intensive monitoring and pre-emptive immunosuppression reduction [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(10): 3448-3454.
- [16] Hassan S, Mittal C, Amer S, et al. Currently recommended BK virus (BKV) plasma viral load cutoff > 4 log<sub>10</sub>/mL underestimates the diagnosis of BKV-associated nephropathy: a single transplant center experience [J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(1): 55-60.
- [17] Pham P T, Schaenman J, Pham P C. BK virus infection following kidney transplantation: an overview of risk factors, screening strategies and therapeutic interventions [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19(4): 401-412.
- [18] Funahashi Y, Kato M, Fujita T, et al. Correlation between urine and serum BK virus levels after renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(2): 567-569.
- [19] Hirsch H H, Steiger J. Polyomavirus BK [J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(10): 611-623.
- [20] Nankivell B J, Renthawa J, Jeffreys N, et al. Clinical utility of urinary cytology to detect BK viral nephropathy [J]. *Transplantation*, 2015, 3(12): 52-58.
- [21] Alm eras C, Vetromile F, Garrigue V, et al. Monthly screening for BK viremia is an ineffective strategy to prevent BK virus nephropathy in renal transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13(2): 101-108.
- [22] Tanabe T, Shimizu T, Sai K, et al. BK polyomavirus nephropathy complicated with acute T-cell-mediated rejection in a kidney transplant recipient: a case report [J]. *Clin Transplant*, 2011, 25 Suppl 23: 39-43.
- [23] Kim Y J, Jeong J C, Koo T Y, et al. Impact of combined acute rejection on BK virus-associated nephropathy in kidney transplantation [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(12): 1711-1715.
- [24] Tohme F A, Kalil R S, Thomas C P. Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(1): 66-72.
- [25] Moscarelli L, Caroti L, Antognoli G, et al. Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: a single-center experience [J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4): 546-554.
- [26] LI J Y, McNicholas K, Yong T Y, et al. BK virus encoded microRNAs are present in blood of renal transplant recipients with BK viral nephropathy [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(5): 1183-1190.
- [27] Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, et al. Validation of noninvasive diagnosis of BK virus nephropathy and identification of prognostic biomarkers [J]. *Transplantation*, 2010, 90(2): 189-197.
- [28] Knight R J, Gaber L W, Patel S J, et al. Screening for BK viremia reduces but does not eliminate the risk of BK nephropathy [J]. *Transplantation*, 2013, 96(7): e51.
- [29] 马路. 肾脏病学科新进展与发展设想 [J]. *解放军医药杂志*, 2013, 25(3): 1-5.

(收稿日期: 2015-02-08)

编辑 陈瑞芳