

肾移植与 BK 病毒感染

明英姿 魏伟 刘洪 牛英 庄权 朱毅 余兴国 叶启发

【摘要】 探讨 BK 病毒感染对肾移植受体预后的影响及目前相关研究进展, 以为临床提供有效的诊断和治療措施。肾移植术后 BK 病毒感染率较高, 可导致 BK 病毒相关性肾病 (BKVN), 甚至移植肾功能丢失。BK 病毒感染诊断主要依靠实时荧光定量聚合酶链反应技术检测血液和尿液中 BK 病毒载量, BKVN 诊断则需移植肾穿刺活组织检查。肾移植术后 BK 病毒感染对受者的影响较大, 但目前缺乏有效的治療手段, 所以应在肾移植术后定期、规律检测 BK 病毒, 早期发现、尽早干预, 治療上合理使用免疫抑制剂。

【关键词】 肾移植; BK 病毒; BK 病毒相关性肾病

【中图分类号】 R617, R373 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2016) 06-0003-06



作者简介: 明英姿, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师。现任中南大学湘雅三医院移植中心主任, 主持移植中心工作。本科毕业于同济医科大学临床医学专业德语医学班, 硕士、博士均毕业于同济医院器官移植研究所, 曾留学德国两年余。兼任中国移植透析研究委员会常务委员、中国研究型医院学会移植医学专业委员会常务委员、中国医师协会器官移植医师分会青年委员会副主任委员、中华器官移植专业委员会肝移植学组委员、湖南省器官移植专业委员会候任主任委员、湖南省器官移植质量控制中心委员、湖南省人体器官移植技术临床应用委员会专家、湖南省卫生厅及湖南省红十字会人体器官捐献专家组专家。兼任《器官移植》、《Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International》、《Journal of Organ Donation and Transplantation》、《中华移植杂志 (电子版)》等国内外多家杂志编委。多年来一直从事器官移植的临床、教学及科研工作, 作为

第一手术者能够熟练开展腹部大器官移植, 包括肝移植 (经典式肝移植和背驮式肝移植)、肾移植 (首次肾移植、多次肾移植、亲属活体肾移植) 及肝肾联合移植, 其中二次以上肾移植已完成近百例。先后获得“湘雅名医”、“湖南省高校青年骨干教师”等称号。

BK 病毒隶属于多瘤病毒种属, 于 1971 年首次发现于肾移植术后发生肾衰竭和输尿管狭窄的受者的尿液及输尿管上皮细胞中, 并以患者的姓名首字母的缩写命名^[1], 是一种无包膜的双链环状 DNA 病毒, 有 5 300 个碱基对, 呈 20 面体, 直径为 40 ~ 50 nm, 在宿主细胞核内复制, 并对外部环境有一定的抵抗力^[2]。BK 病毒基因由 3 个结构区域构成, 分别编码 5 种结构蛋白, 分别为: (1) 早期区域, 编码大、小 T 抗原; (2) 晚期区域, 编码病毒衣壳蛋白 1、2、3 (VP1、VP2、VP3); (3) 非编码基因调控区。T 抗原主要参与启动宿主

的细胞周期, 在病毒 DNA 开始复制后, VP1、VP2、VP3 蛋白大量表达, 合成病毒衣壳的结构蛋白^[3-4]。根据 DNA 序列不同, BK 病毒又可以分为 I ~ IV 型, 4 种亚型^[5]。病毒颗粒通过胞吞作用进入宿主细胞内, 并在细胞核内复制、表达、翻译。通常在免疫抑制的情况下, BK 病毒开始活化并复制, 引起肾小管上皮细胞坏死, 尿液中发现 BK 病毒即为病毒尿症。随后, 病毒在组织间隙中大量复制, 并通过管周毛细血管网进入血液, 此即为病毒血症。BK 病毒在血液中持续高载量表达, 进一步破坏移植肾组织导致肾小管萎缩和间质纤维化, 最

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.06.003

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.15070)

作者单位: 410013 长沙, 中南大学湘雅三医院器官移植中心

通讯作者: 余兴国, Email: shexingguo@163.com

终形成 BK 病毒相关性肾病 (BK virus-associated nephropathy, BKVN)^[6]。本文就国内外关于肾移植与 BK 病毒感染的相关研究作一介绍,以提高移植科医师的认识。

1 肾移植术后 BK 病毒感染的相关流行病学

BK 病毒在正常人群中分布广泛,约 90% 的正常人群在一定时期内血清学检测呈阳性,其初次感染往往发生在 10 岁以内,往往无明显的临床症状^[7]。BK 病毒的传播途径目前尚不完全明确,有研究认为呼吸道、消化道为其重要传播途径^[8]。此外,其他传播途径如经血液、胎盘母婴、血液制品等传播。国外相关流行病学筛查提示,在正常人群中,不同年龄段 BK 病毒抗体血清阳性率有所差别,其在 3 岁儿童为 50%,10 岁儿童为 60%~90%,20 岁成人 80%~90%,在年长的人群中,BK 病毒血清抗体会有所下降^[7,9]。对于肾移植患者而言,相关文献所报道的 BK 病毒尿症、BK 病毒血症、BKVN 及移植肾功能减退的相关数据差别较大。总体来说,肾移植术后 BK 病毒感染率 <30%,在此基础上产生 BK 病毒血症 <30%,BKVN 的发生率 <5%,而由此造成移植肾功能丧失的发生率 <1%^[10-12]。在小儿肾移植方面,Acott 等^[13]相关研究显示,肾移植术后受体发生 BK 病毒尿症的发生率为 18%~50%,病毒血症的发生率为 5%~16%,由 BK 病毒血症而进展为 BKVN 的发生率约为 2%~8%,因 BKVN 造成移植肾丢失的发生率达到 50%。

2 肾移植术后 BK 病毒感染的相关危险因素

BK 病毒感染的危险因素目前尚无统一标准,综合相关文献来看,肾移植术后 BK 病毒感染是多因素共同作用的结果。其中,肾移植术后免疫抑制剂的使用是目前唯一公认的能够增加 BK 病毒感染风险的因素。BK 病毒相关性临床症状仅出现在使用免疫抑制剂的患者中,而随着免疫抑制剂的使用量减低,BK 病毒复制也会显著降低^[14]。

概括而言,肾移植术后 BK 病毒感染的危险因素大体可分为供体因素、受体因素、BK 病毒自身因素^[15-20]。供体因素包括供肾的机械性损伤及缺血-再灌注损伤、尸肾、人类白细胞抗原(HLA)-C7

缺失、供体 BK 病毒血清抗体阳性、供体存在高 BK 病毒血清特异性反应抗体、老年供体(年龄 > 60 岁)、女性供体等。受体因素包括免疫抑制剂的使用、消耗淋巴细胞类药物、包含他克莫司的免疫抑制治疗方案、急性排斥反应、HLA 不符(包括 HLA-B44 和 HLA-DR15 不符)、ABO 血型不符、肾移植术后使用输尿管支架、BK 病毒血清抗体阴性的受体接受 BK 病毒血清反应阳性供体的器官、男性受体、白种人及亚裔、肾移植术后发生巨细胞病毒感染、移植肾功能延迟恢复、甾体类药物的使用、受体患糖尿病等。病毒自身因素为 BK 病毒感染的特异性,如 BK 病毒的非编码去基因突变、VP1 结构蛋白的突变。

3 肾移植受体感染 BK 病毒后的致病机制

肾移植术后 BK 病毒感染可分为 3 个不同时期。在免疫抑制状态下,潜伏在尿路上皮和肾小管上皮中的 BK 病毒开始高水平复制,大量复制的病毒颗粒从尿路中排泄,尿液样本中可检测到 Decoy 细胞和 BK 病毒 DNA,此时即为 BK 病毒尿症。随着病程进展,BK 病毒会进入肾小管上皮细胞细胞核并复制大量子代病毒,引起细胞坏死、松解,使组织发生免疫性炎症性浸润;当肾小管上皮细胞脱落和局部基底膜暴露时,病毒开始破坏肾小管毛细血管进入血液。此时,在血液中能够检测到 BK 病毒 DNA,此即 BK 病毒血症。BK 病毒在血液中持续高载量表达,进一步破坏移植肾组织导致肾小管萎缩和间质纤维化,最终形成 BKVN,导致移植肾功能丧失^[6,13]。

4 肾移植受体感染 BK 病毒相关的实验室检测

对于 BK 病毒的检测主要通过实时荧光定量聚合酶链反应(real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)技术检测肾移植受体尿液及血液中 BK 病毒载量。其他检测还包括观察患者尿液标本中 Decoy 细胞或 BK 病毒颗粒聚集体(Haufen)。

qRT-PCR 技术使用荧光探针和扩增子将 BK 病毒的特异性序列扩增并能够被检测出来。目前主要利用 qRT-PCR 技术检测血液及尿液中的 BK 病毒载量,对于 BK 病毒血症、BK 病毒尿症有一定预

测意义。尿液中的 Decoy 细胞被认为是尿道上皮细胞被 BK 病毒侵犯后发生病变并脱落, 其内可见病毒包涵体。Decoy 细胞镜下特点为脱落的肾小管上皮细胞的细胞核显著增大, 细胞外形不规则, 肿大的细胞核由嗜碱性包涵体组成。Nickelait 等^[21] 根据包涵体的形态特点, 将其分为 4 种类型: I 型为无定形嗜碱性毛玻璃样物或凝胶样; II 型为嗜伊红颗粒, 外周有一不完整的晕似泉眼; III 型为无光晕的光滑颗粒; IV 型为囊状物伴有细胞核显著增大、染色质浓集不规则, 检测尿中 Decoy 细胞对于 BK 病毒尿症具有诊断意义。Haufen 是利用负染色技术在电子显微镜下观察到的管状的三维病毒聚合物, 该聚合物为 BK 病毒感染的特异性标志, 对于 BKVN 具有较高的预测价值^[22]。以上检测方法的临床意义见表 1^[21-24]。

5 肾移植受体感染 BK 病毒的相关诊断

采用 qRT-PCR 技术检测血清中 BK 病毒载量是诊断 BK 病毒血症的唯一方法。目前普遍接受 Hirsch 等^[25] 2006 年公布的指标, 认为血中 BK 病毒载量 $> 10^4$ copies/ml 即可诊断为 BK 病毒血症, 同时其对 BKVN 具有较高的预测意义。采用 qRT-PCR 技术检测尿液中 BK 病毒载量, 当尿液中 BK 病毒载量 $> 10^7$ copies/ml 或者在尿液中发现 Decoy 细胞即可诊断为 BK 病毒尿症, 二者对于 BKVN 的预测意义相似, 均低于血液 BK 病毒检测。需要指出的是, 由于各中心存在检测方法、检测技术等方面的差异, 该数值在各中心之间并不具备可比性。

移植肾穿刺活组织检查 (活检) 是诊断 BKVN 的金标准。BK 病毒常发现于肾髓质中, 且呈现局灶性特点, 因此穿刺部位首选肾髓质部。其镜下特点主要是肾小管上皮细胞或肾小球壁细胞核内发现病毒包涵体, 肾小管上皮细胞及肾小球壁细胞中的

BK 病毒包涵体决定了 BKVN 的组织学特点, 往往存在上皮细胞的损伤和急性小管坏死。这些病变常局限于数个肾单位, 伴随着不同程度的炎症细胞浸润、小管萎缩和纤维化。病毒性细胞改变往往伴随着上皮细胞的坏死和肾小管基底膜的剥脱。BK 病毒诱导的肾小管损伤被认为是肾移植功能受损的主要病理原因, 亦是导致移植肾功能障碍的主要形态学改变。但在感染早期, 出现的病理改变可能并不典型甚至是假阴性结果, 且由于 BK 病毒感染的局限性特点及可能存在的抽样误差率达 10% ~ 30%^[6], 穿刺结果阴性也并不能明确排除早期的 BKVN。在高度怀疑 BKVN 但穿刺结果阴性时, 可考虑再次穿刺活检。

6 肾移植受体感染 BK 病毒的预防及治疗

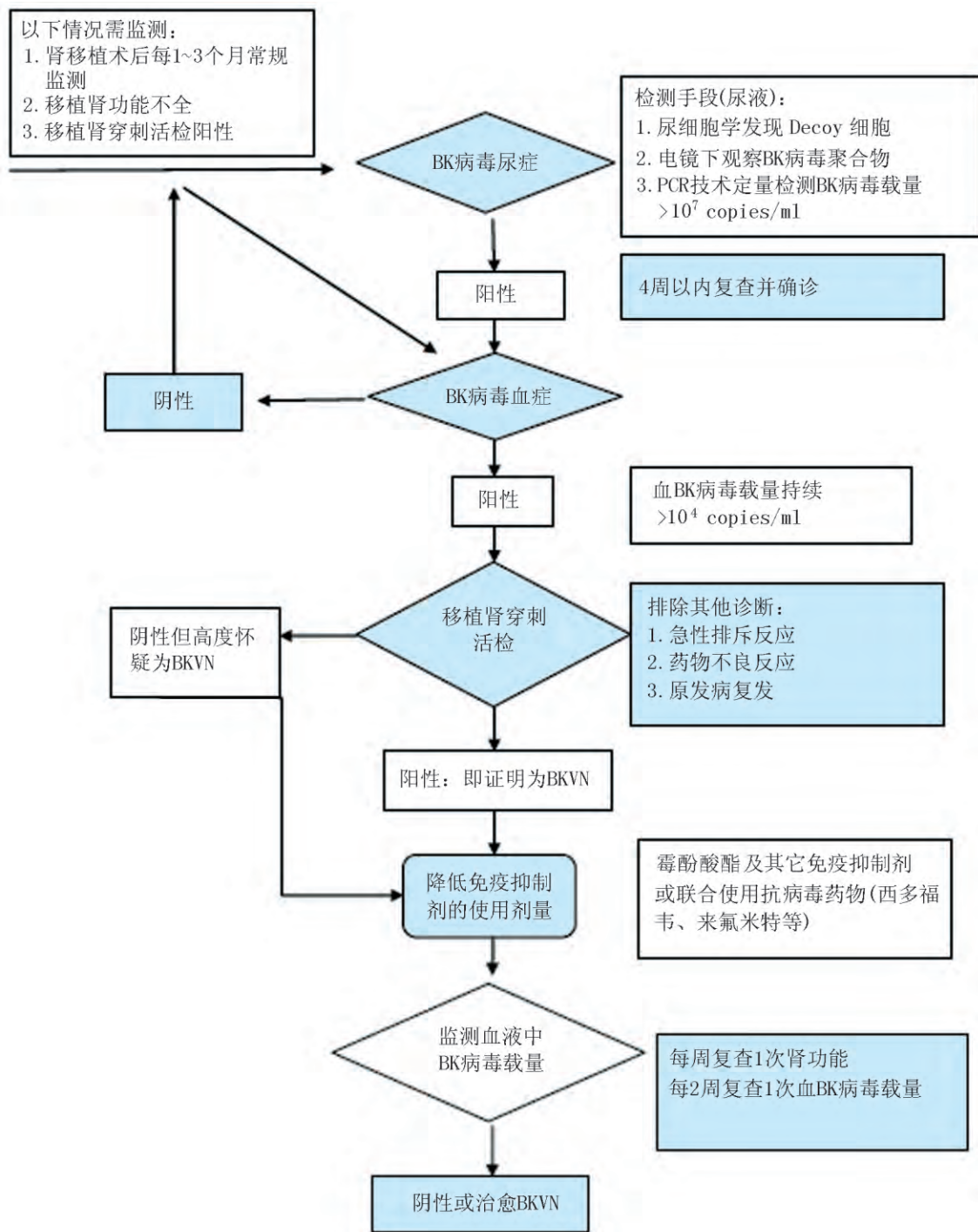
目前对于肾移植术后 BK 病毒感染及其导致的 BKVN 缺乏特异性的治疗手段, 肾移植术后常规监测受者血液、尿液中 BK 病毒 DNA 是预防 BKVN 的重要手段, 早期发现并采取干预措施对移植肾的预后起着积极的作用。

目前普遍认为肾移植术后应该常规监测 BK 病毒, 但是对于何时监测以及采用什么手段监测尚存争议。大多数观点认为, 移植术后应当至少每 1 ~ 3 个月监测 1 次移植受者尿液中 BK 病毒的复制情况, 不论是采用 qRT-PCR 技术监测尿液中 BK 病毒 DNA 或 VP1 信使核糖核酸 (mRNA)、尿液中 Decoy 细胞, 其对于 BKVN 的预测价值均能够达到 95% 以上^[26-28]。其中, Hirsch 等^[26] 制定了较为详细的策略 (图 1)。肾移植术后 2 年内每 1 ~ 3 个月检测 1 次, 2 ~ 5 年期间每年至少检测 1 次。此外, 部分学者认为应当直接筛查 BK 病毒血症, 每 3 个月筛查 1 次病毒血症对于 BKVN 的预测意义要高于病毒尿症^[29]。

表 1 各项 BK 病毒检测方法的临床意义

Table 1 Clinical significance of the detection methods of BK virus

| 检测方法 | 阳性意义 | | 阴性意义 | 灵敏度 | 特异度 |
|----------------------------------|-----------|-----------|------|------|------|
| | 假阳性 | 假阴性 | | | |
| Decoy 细胞 ^[23] | 29% | 71% | 100% | 0.25 | 0.84 |
| Haufen ^[22] | 97% | 3% | 100% | 1.00 | 0.99 |
| 尿液中 BK 病毒 ^[21, 23-24] | 40% | 60% | 100% | 1.00 | 0.78 |
| 血液中 BK 病毒 ^[21, 23-24] | 50% ~ 60% | 40% ~ 50% | 100% | 1.00 | 0.88 |



注：本图引自 Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations [J]. Transplantation, 2005, 79 (10): 1277-1286.

图 1 肾移植术后 BK 病毒感染的筛查及治疗

Figure 1 Screening and treatment of BK virus infection after renal transplantation

对于已经确诊为 BKVN 的患者，减少免疫抑制剂用量是公认的首选干预措施^[30]。具体措施是将免疫抑制剂剂量降低 25% ~ 50%，同时将吗替麦考酚酯剂量减低至 50% 或者停用，口服肾上腺皮质激素（激素）降至每日 10 mg 以下^[31-32]。对

于免疫抑制剂血药浓度来说，他克莫司（FK506）谷浓度应降至 < 6 ng/ml，环孢素谷浓度应降至 < 150 ng/ml，西罗莫司谷浓度 < 6 ng/ml，吗替麦考酚酯每日使用剂量 ≤ 1 000 mg^[33]。更换免疫抑制剂的做法也较为常见，如将 FK506 更换为环孢

素^[34]。Schaub等^[35]通过对194例肾移植术后5年内病例的随访发现,感染BK病毒的患者,通过降低免疫抑制剂剂量等措施干预后,和对照组即未感染BK病毒的病例一样,92%的患者没有出现移植肾功能障碍。一些抗病毒药物如西多福韦、更昔洛韦、来氟米特等也得到重视,但其临床疗效仍不确切,目前仍存在较大争议。除此之外,FK778是来氟米特的活性代谢产物的衍生物,其通过抑制嘧啶碱的合成来抑制淋巴细胞增殖。Guasch等^[36]的研究表明,FK778的确能够降低BK病毒血症及尿症的出现,但急性排斥反应的发生率明显高于未使用FK778的患者。

7 小 结

BK病毒在正常人群中分布广泛。在肾移植受者使用免疫抑制剂后,免疫功能受到抑制,BK病毒开始激活、复制并出现相关症状,严重者导致移植肾功能受损甚至功能丧失。对于BKVN的治疗,现阶段治疗措施有限,移植后定期检测,早期诊断、干预仍是主要措施。对于明确诊断的肾移植术后BKVN患者,降低免疫抑制剂用量,结合抗病毒药物、免疫球蛋白等药物被认为是有效的治疗措施。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Bofill-Mas S, Formiga-Cruz M, Clemente-Casares P, et al. Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA [J]. *J Virol*, 2001, 75 (21): 10290-10299.
- [3] Cole CN, Conzen SD. Polyomaviridae the viruses and their replication [M]//Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*, Vol II. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 2141-2157.
- [4] Tremolada S, Akan S, Otte J, et al. Rare subtypes of BK virus are viable and frequently detected in renal transplant recipients with BK virus-associated nephropathy [J]. *Virology*, 2010, 404 (2): 312-318.
- [5] Takasaka T, Goya N, Tokumoto T, et al. Subtypes of BK virus prevalent in Japan and variation in their transcriptional control region [J]. *J Gen Virol*, 2004, 85 (Pt 10): 2821-2827.
- [6] Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (12): 2082-2092.
- [7] Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors [J]. *J Infect Dis*, 2009, 199 (6): 837-846.
- [8] Brown DW, Gardner SD, Gibson PE, et al. BK virus specific IgM responses in cord sera, young children and healthy adults detected by RIA [J]. *Arch Virol*, 1984, 82 (3/4): 149-160.
- [9] 邓伟明, 苗芸. 肾移植术后BK病毒相关性肾病的临床诊治研究进展 [J]. *器官移植*, 2015, 6 (2): 120-123, 130.
Deng WM, Miao Y. Clinical research progress on diagnosis and treatment of BK virus-associated nephropathy after renal transplantation [J]. *Organ Transplant*, 2015, 6 (2): 120-123, 130.
- [10] Alm eras C, Vetromile F, Garrigue V, et al. Monthly screening for BK viremia is an effective strategy to prevent BK virus nephropathy in renal transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2011, 13 (2): 101-108.
- [11] Sood P, Senanayake S, Sujeet K, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study [J]. *Transplantation*, 2012, 94 (8): 814-821.
- [12] Hirsch HH, 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.
- [13] Acott PD, Hirsch HH. BK virus infection, replication, and diseases in pediatric kidney transplantation [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22 (9): 1243-1250.
- [14] Pham PT, Reddy UG. Transplantation: immunosuppression and risk of polyomavirus BK replication [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9 (3): 135-136.
- [15] Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5 (9): 2213-2221.
- [16] Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk

- factors for BK virus replication [J]. *Transplantation*, 2008, 86 (4): 521-528.
- [17] Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7 (8): 1320-1327.
- [18] Saundh BK, Baker R, Harris M, et al. Early BK polyomavirus (BKV) reactivation in donor kidney is a risk factor for development of BKV-associated nephropathy [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207 (1): 137-141.
- [19] Masutani K, Ninomiya T, Randhawa P. HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28 (12): 3119-3126.
- [20] Hässig A, Roos M, Etter A, et al. Association of BK viremia with human leukocyte antigen mismatches and acute rejection, but not with type of calcineurin inhibitor [J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16 (1): 44-54.
- [21] 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.
- [22] Singh HK, Andreoni KA, Madden V, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 (2): 416-427.
- [23] 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.
- [24] Kuppachi S, Thomas B, Kokko KE. BK virus in the kidney transplant patient [J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345 (6): 482-488.
- [25] Hirsch HH, Drachenberg CB, Steiger J, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: critical issues of screening and management [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2006, 577: 160-173.
- [26] Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations [J]. *Transplantation*, 2005, 79 (10): 1277-1286.
- [27] Viscount HB, Eid AJ, Espy MJ, et al. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy [J]. *Transplantation*, 2007, 84 (3): 340-345.
- [28] Yeo FE, Yuan CM, Swanson SJ, et al. The prevalence of BK polyomavirus infection in outpatient kidney transplant recipients followed in a single center [J]. *Clin Transplant*, 2008, 22 (5): 532-541.
- [29] Boothpur R, Brennan DC. Human polyoma viruses and disease with emphasis on clinical BK and JC [J]. *J Clin Virol*, 2010, 47 (4): 306-312.
- [30] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 3): S1-S155.
- [31] Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, et al. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients [J]. *Kidney Int*, 2005, 68 (4): 1834-1839.
- [32] Wali RK, Drachenberg CB, Hirsch HH, et al. Intensive versus routine care screening for polyoma viral replication (cluster randomization) and a road map for stepwise modification of immunosuppression therapy (Abstract) [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8 (Supl 2): 283.
- [33] Egli A, Köhli S, Dickenmann M, et al. Inhibition of polyomavirus BK-specific T-cell responses by immunosuppressive drugs [J]. *Transplantation*, 2009, 88 (10): 1161-1168.
- [34] 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.
- [35] Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10 (12): 2615-2623.
- [36] Guasch A, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, et al. Assessment of efficacy and safety of FK778 in comparison with standard care in renal transplant recipients with untreated BK nephropathy [J]. *Transplantation*, 2010, 90 (8): 891-897.

(收稿日期: 2016-08-15)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)