

## 临床研究

## 早期干预BK病毒复制有利于维持移植肾功能的稳定

邓伟明<sup>1</sup>, 刘燕娜<sup>1</sup>, 于立新<sup>1</sup>, 邓文锋<sup>1</sup>, 付绍杰<sup>1</sup>, 徐健<sup>1</sup>, 杜传福<sup>1</sup>, 王亦斌<sup>1</sup>, 刘如敏<sup>1</sup>, 叶桂荣<sup>1</sup>, 黄刚<sup>2</sup>, 苗芸<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>南方医科大学南方医院器官移植科, 广东 广州 510515; <sup>2</sup>中山大学附属第一医院器官移植科, 广东 广州 510080

**摘要:**目的 探讨肾移植受者术后BK病毒(BKV)复制的干预时机及转归。方法 回顾性分析2012年4月~2015年4月在我院检测尿液BKV载量 $\geq 1.0 \times 10^4$ /mL肾移植受者的临床资料,选择47例同期接受移植且尿液或血液BKV载量 $< 1.0 \times 10^4$ /mL肾移植受者作为对照。结果 最终入组实验组54例:A组(尿BKV载量 $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^7$ /mL)22例,B组(尿BKV载量 $> 1.0 \times 10^7$ /mL)24例,C组(血BKV载量 $\geq 1.0 \times 10^4$ /mL)8例;对照组47例。经3.2~34.5个月的随访,实验组在干预后尿液、血浆BKV载量均明显降低( $P$ 值均 $< 0.05$ )。进一步比较干预前后估算肾小球滤过率(eGFR)水平,A组:18例(81.82%)eGFR稳定或好转,4例(18.18%)eGFR降低;B组:19例(79.17%)eGFR稳定或好转,5例(20.83%)eGFR降低;C组:4例(50%)eGFR稳定,4例(50%)eGFR降低。截止至末次随访,A组、B组的平均eGFR与对照组比较均无统计学差异( $P$ 值均 $\geq 0.05$ ),C组的平均eGFR较对照组明显降低( $P=0.001$ )。依各组移植肾eGFR变化趋势显示:干预后A组以及对照组随访期间移植效果最好,eGFR稳定,略呈上升状态。结论 在BKV复制早期(尿液BKV $\geq 1.0 \times 10^4$ /mL)就予以干预,进行适度的免疫抑制剂减量,有利于稳定移植肾功能,改善移植肾长期存活。

**关键词:**肾移植;BK病毒复制;干预时机;免疫抑制剂减量

## Early intervention of BK virus replication promotes stabilization of renal graft function

DENG Weiming<sup>1</sup>, LIU Yanna<sup>1</sup>, YU Lixin<sup>1</sup>, DENG Wenfeng<sup>1</sup>, FU Shaojie<sup>1</sup>, XU Jian<sup>1</sup>, DU Chuanfu<sup>1</sup>, WANG Yibin<sup>1</sup>, LIU Rumin<sup>1</sup>, YE Guirong<sup>1</sup>, HUANG Gang<sup>2</sup>, MIAO Yun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Organ Transplantation, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; <sup>2</sup>Department of Organ Transplantation, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

**Abstract: Objective** To investigate the optimal time window for intervention of BK virus (BKV) replication and its effect on the outcomes of kidney transplant recipients (KTRs). **Methods** A retrospective analysis of the clinical data and treatment regimens was conducted among KTRs whose urine BKV load was  $\geq 1.0 \times 10^4$  copies/mL following the operation between April, 2000 and April, 2015. KTRs with urine BKV load  $< 1.0 \times 10^4$  copies/mL matched for transplantation time served as the control group. **Results** A total of 54 recipients positive for urine BKV were included in the analysis. According to urine BKV load, the recipients were divided into 3 groups: group A with urine BKV load of  $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^7$  copies/mL ( $n=22$ ), group B with urine BKV load  $> 1.0 \times 10^7$  copies/mL ( $n=24$ ), and group C with plasma BKV load  $\geq 1.0 \times 10^4$  copies/mL ( $n=8$ ); 47 recipients were included in the control group. During the follow-up for 3.2-34.5 months, the urine and plasma BKV load was obviously lowered after intervention in all the 54 BKV-positive recipients ( $P < 0.05$ ). Eighteen (81.82%) of the recipients in group A and 19 (79.17%) in group B showed stable or improved estimated glomerular filtration rate (eGFR) after the intervention; in group C, 4 recipients (50%) showed stable eGFR after the intervention. In the last follow-up, the recipients in groups A and B showed similar eGFR with the control group ( $P > 0.05$ ), but in group C, eGFR was significantly lower than that of the control group ( $P = 0.001$ ). The recipients in group A and the control group had the best allograft outcome with stable or improved eGFR. **Conclusion** Early intervention of BKV replication (urine BKV load  $\geq 1.0 \times 10^4$  copies/mL) in KTRs with appropriate immunosuppression reduction can be helpful for stabilizing the allograft function and improving the long-term outcomes.

**Keywords:** kidney transplant; BK virus replication; intervention time; immunosuppression reduction

收稿日期:2016-10-08

基金项目:国家自然科学基金(81500573);南方医科大学南方医院院长基金项目(2013B011);南方医科大学南方医院院级教育课题(14NJ-ZL01);南方医科大学大学生创新创业训练项目基金(201612121006)

Supported by National Natural Science Foundation of China (81500573).

作者简介:邓伟明,在读硕士研究生,电话:020-61641786, E-mail: piaoxu445@163.com

通信作者:苗芸,副主任医师,电话:020-61641784, E-mail: miaoyunecho@126.com

多瘤病毒家族成员BK病毒(BKV)广泛存在于正常人群中,初次感染多发生于儿童期;感染后,BKV并未整合入人类基因,机体处于潜伏感染状态,泌尿系统尤其是肾小管和尿路上皮是常见的感染部位<sup>[1-2]</sup>。对于免疫抑制的人群,BKV能被重新激活而再次引发机体感染<sup>[3]</sup>。BKV感染是肾移植术后常见的并发症,文献报道移植术后发生BKV相关性肾病(BKVN)比例达到10%,是造成移植肾失功的主要原因<sup>[4]</sup>。国内近年逐渐

重视BKV感染,研究多集中在BKV血、尿症的诊断及BKVN的治疗,对早期BKV复制的干预及时机鲜有报道。早期BKV复制即可引起BKV尿症,但临床症状不明显,且血肌酐一般在正常水平,因此对早期BKV复制进行干预的意义在于及时阻止BKV继续复制,延缓BKV尿症、血症出现的发生,有利于稳定移植肾功能,改善移植肾长期存活。而目前对肾移植术后BKV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尿液和血液中BK病毒DNA载量是预防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<sup>[5]</sup>。另一方面,BKV复制是一个持续发展的过程,即使是早期干预,也可能因为受者出现排斥征象而无法达到满意的免疫抑制程度,难以有效阻止BKV继续复制,病情可能仍有不同程度的进展。因此,探讨肾移植术后BKV复制早期干预的时机和转归对于移植肾改善治疗的有重要意义。本文回顾性分析2012年4月~2015年4月在南方医科大学南方医院行BK病毒载量监测的肾移植受者临床资料,以探讨肾移植术后BKV复制早期干预的时机和转归,现报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

本文研究对象为2012年4月~2015年4月在南方医科大学南方医院行BK病毒载量检测结果为阳性的肾移植受者,包括:尿BK病毒阳性(连续2次尿液BKV载量为 $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^7/\text{mL}$ )、BKV尿症(连续2次尿液BKV载量 $>1.0 \times 10^7/\text{mL}$ )、BKV血症(连续2次血浆BKV载量 $\geq 1.0 \times 10^4/\text{mL}$ )<sup>[6]</sup>。以上3种类型分别记为A、B、C组,各组患者无交叉,符合两组入选标准时,纳入后一组。另一方面,选取同期接受肾移植、年龄相近( $\Delta \leq 5$ 岁)且尿液BKV载量始终 $<1.0 \times 10^4$  copy/mL的移植受者,记为D组,作为对照组。所有肾移植受者术后常规血糖、血压控制良好。

### 1.2 估算肾小球滤过率(eGFR)

eGFR由简化的改良肾小球滤过率估算公式计算<sup>[7]</sup>:
$$\text{eGFR} = 175 \times \text{血肌酐}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times 0.79$$
(若女性)。 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,视为eGFR基线水平; $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,视为eGFR减退; $\text{eGFR} < 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,视为肾功能丢失<sup>[8]</sup>。

### 1.3 免疫抑制方案

免疫诱导方案:所有受者在术后第1~3天应用抗胸腺球蛋白,术前评估为高风险的受者(群体反应性抗体阳性,女性多次妊娠史,再次移植,心脏死亡供者肾移植等)在术前2 h及术后第4天加用抗CD25单克隆抗体2剂诱导。甲基强的松龙术后3 d连续以0.5、0.25、0.25 g

静脉给药,后改为甲泼尼龙20 mg/d口服给药,1月内逐渐减量至8 mg/d维持。术后均给予钙调磷酸酶抑制剂(CNI)类药物为主的三联免疫抑制方案:FK506或环孢素(CsA)+霉酚酸酯(MMF)或麦考酚钠肠溶片(EC-MPS)+强的松(Pred),FK506以0.15~0.3 mg/kg、2次/d,CsA以4~5 mg/kg、2次/d起始给药,根据血药浓度调整药物剂量。术后前3个月,FK506和CsA的血药靶浓度分别为8~9 ng/mL、280~300 ng/mL。MMF以0.5 g、2次/d,EC-MPS以0.36 g、2次/d剂量给药并维持。

### 1.4 尿液BKV阳性、BKV尿症、BKV血症的处理方法

尿液BKV阳性时以免疫抑制剂适度减量为主要干预手段:FK506逐渐减量至血药浓度7 ng/mL或CsA逐渐减量至血药浓度220~240 ng/mL;BKV尿症时,FK506逐渐减量至血药浓度5 ng/mL或CsA逐渐减量为血药浓度150~180 ng/mL;BKV血症时,除免疫抑制剂减量外,FK506换用为CsA并维持CsA血药浓度至150 ng/mL,MMF或EC-MPS换用为布累迪宁50~100 mg、1次/d,静注免疫球蛋白,加用来氟米特等。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS22.0统计软件进行数据分析。统计结果中符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示;非正态分布的计量资料以中位数(最大值-最小值)表示。单个样本干预前后的比较采用配对t检验,独立样本间的比较采用独立t检验,率的比较采用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象情况

回顾临床资料,最终纳入本研究的BK病毒阳性的肾移植受者共54例:A、B、C组各22(40.74%)、24(44.44%)、8(14.82%)例;其中,B组有3例是从尿BKV阳性进展而来,C组有2例直接从尿BKV阳性、1例从BKV尿症进展而来;另一方面,同期肾移植受者即对照组47例。入组对象人口学资料总结如表1,各组与对照组D组的统计学比较中,除A组性别分布有差异外,其余指标比较均无统计学差异,各组具有可比性。

### 2.2 尿BKV阳性、BKV尿症、BKV血症首次出现的时间

54例受者在肾移植术后首次出现尿BKV阳性、BKV尿症、BKV血症的时间分布如图1,提示:出现尿BKV阳性、BKV尿症和BKV血症的中位时间分别是移植术后3(1~14)月、6(1~18)月和7(3~12)月。

### 2.3 BKV载量的变化

根据A、B、C组在确诊尿液BKV阳性、BKV尿症、BKV血症和末次随访时的尿液及血浆BKV载量,取其以底数为10的对数,进行干预前后BKV定量的配对t检验。如表2所示,干预后A、B、C组的尿液BKV载量

表1 移植受者一般资料

Tab.1 Clinical characteristics of the included recipients

Parameter	Group A (n=22)	Group B (n=24)	Group C (n=8)	Group D (n=47)
Gender				
Male	18	14	5	22
Female	4	10	3	25
BMI (kg/m <sup>2</sup> , Mean±SD)	22.13±3.39	20.98±2.81	21.23±1.41	21.64±2.52
Age (year, Mean±SD)	39.18±9.35	39.79±11.69	46.25±16.65	42.83±10.80
Cause of disease (n)				
Chronic GN	17	21	6	35
IgA nephropathy	2	2	1	5
HTN	2	0	1	5
DM	1	1	0	2
Type of dialysis				
Hemodialysis	14	16	5	39
Peritoneal dialysis	5	4	1	4
Never	3	4	2	4
Duration of dialysis (month, Mean±SD)	16.27±13.39	17.46±15.64	8.78±4.36	14.58±12.48
Retransplant (n)	2	3	0	3
Induction regimen (n)				
ATG	4	14	3	21
ATG+Anti-CD25	18	10	5	26
Immunosuppressive regimen (n)				
Tacrolimus+MMF+Pred	12	14	6	29
Tacrolimus+EC-MPS+Pred	8	7	2	16
CsA+MMF+Pred	1	3	0	1
CsA+EC-MPS+Pred	1	0	0	1
PRA (n)				
Positive	2	2	1	1
Negative	20	22	7	46
AR (n)				
Post-transplant	10	11	4	23
Post-intervention	1	1	2	0
DGF (n)	1	3	0	4

BMI: Body mass index; SD: Standard deviation; GN: Glomerulonephritis; HTN: Hypertension; DM: Diabetes mellitus; ATG: Anti-thymocyte globulin; MMF: Mycophenolate mofetil; Pred: Prednisone; EC-MPS: Enteric-coated mycophenolate sodium; CsA: Cyclosporine A; PRA: Panel-reactive antibody; AR: Acute rejection; DGF: Delayed graft function.

及C组血浆BKV载量均降低。

#### 2.4 干预的结果及转归

所有受者规律随访,中位随访时间 15.3(3.2~34.5)

个月。在诊断时,A、B、C组的平均eGFR与D组比较均无统计学差异( $P=0.073,0.058,0.115$ )。截止至末次随访,A、B组的平均eGFR与D组比较无统计学差异( $P=0.233$ ,

0.122), C组的平均eGFR明显劣于D组(P=0.001)。各组的eGFR变化趋势如图2所示,干预后A组以及D组在随访期间eGFR稳定,略呈上升状态;干预后B组

eGFR稳定,但呈略下降状态;干预后C组eGFR仍明显减退。

A组22例转归:11例(50%)eGFR维持稳定;6例

表2 干预前后BKV数量

Tab.2 BKV viral load in the recipients before and after intervention (after logarithmic conversion)

Group	n	Diagnosis	Last follow-up	Difference	P
A	22	5.66±0.80	4.33±1.10	1.33±1.18	0.000
B	24	8.94±1.60	6.80±2.62	2.14±2.07	0.000
C (Urine)	8	11.23±0.65	9.10±2.22	2.13±2.07	0.030
C (Plasma)	8	5.37±1.01	3.78±0.21	1.60±1.14	0.008

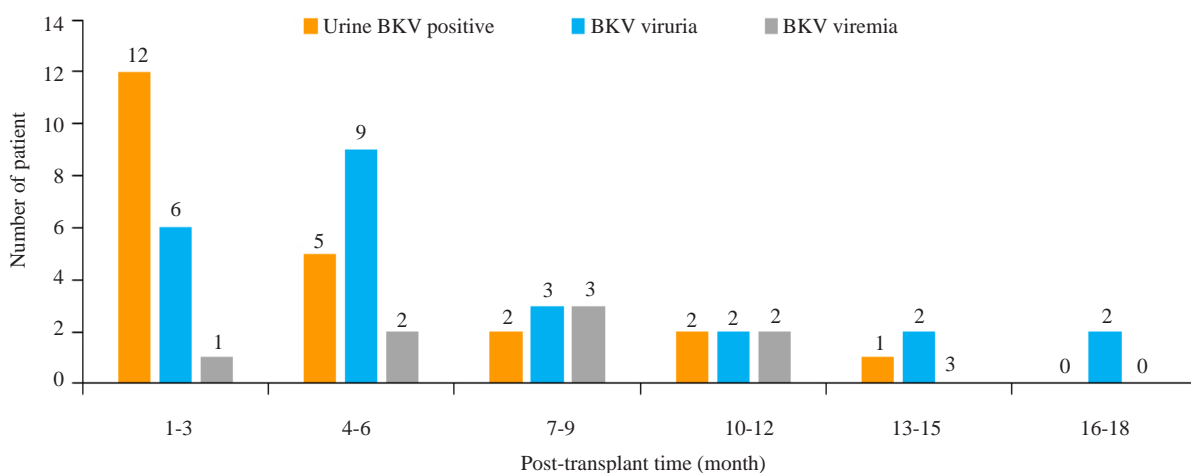


图1 BKV复制程度-时间分布图

Fig.1 Time interval from transplant to occurrence of urine BKV positivity, BKV viruria and BKV viremia.

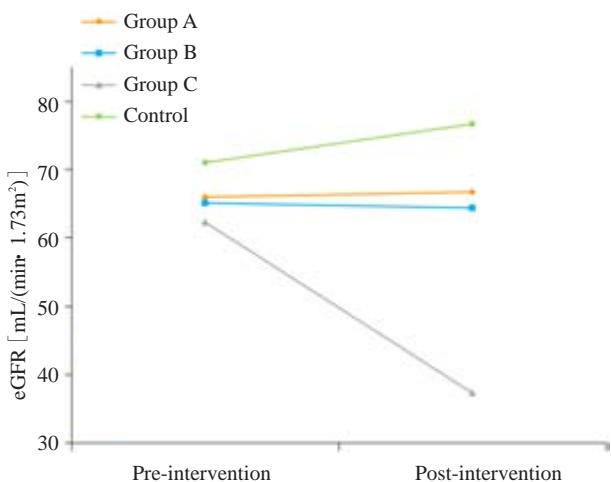


图2 各组干预前后eGFR变化趋势图

Fig.2 Changes of eGFR after intervention in groups A, B, C and the control group.

(27.27%)eGFR好转;1例(4.55%)在减少FK506剂量后出现急性排斥(AR),抗排斥反应治疗后加用来氟米特,

eGFR好转但仍低于基线水平;4例(18.18%)eGFR减退。

B组24例转归:11例(45.83%)eGFR维持稳定;8例(33.34%)eGFR好转;3例(12.49%)eGFR减退;1例(4.17%)肾失功;1例(4.17%)在减少FK506剂量2个月

后出现AR,抗排斥反应治疗后增加FK506的剂量,加用来氟米特,eGFR减退。  
C组8例转归:(1)4例(50%)除减少FK506的剂量外,同时减少MMF或EC-MPS的剂量,2例(50%)eGFR稳定,2例(50%)移植肾失功。(2)1例(12.5%)以CsA替换FK506,eGFR稳定。(3)1例(12.5%)减少FK506剂量2个月

后出现AR,抗排斥反应治疗后,调整免疫抑制方案为FK506+布累迪宁,eGFR稳定。(4)1例(12.5%)以CsA替换FK506,静脉注射免疫球蛋白,eGFR减退。(5)1例(12.5%)同样以CsA替换FK506,静脉注射免疫球蛋白,但在调整药物1个月

后出现AR,抗排斥反应治疗后,调整免疫抑制方案为FK506+布累迪宁,eGFR减退。  
D组47例受者,截止至末次随访,42例(89.36%)eGFR稳定或好转,3例(6.39%)eGFR减退,2例(4.25%)

移植肾失功。

### 3 讨论

#### 3.1 流行病学

BK病毒是乳头状多瘤空泡病毒科多瘤病毒家族的一种亚型,1971年从肾移植受者尿液中分离得到,并以该病人名字的首字母而命名<sup>[9]</sup>。BKV在人群中普遍感染,成人BKV血清阳性率高达80%~90%<sup>[10]</sup>。由于人体免疫功能正常,大部分人终生都不会出现明显的BKV感染症状或体征,BKV可以一直潜伏在泌尿系统上皮细胞中<sup>[11]</sup>。当机体免疫力低下或服用免疫抑制剂时,BKV可能会激活复制。早期可引起BKV尿症,但临床症状不明显,血肌酐一般在正常水平。中期BKV复制到一定的数量,侵入血液,则发展为BKV血症。晚期出现不同程度的移植肾功能减退,引起急性肾小管上皮细胞坏死和出血性膀胱炎,进展为BKV相关性肾病,伴随发热、蛋白尿、尿路狭窄等症状<sup>[12-13]</sup>,BKVN导致移植肾失功率高达20%<sup>[14-15]</sup>。国内文献报道肾移植术后BKV尿症、BKV血症和BKVN的发生率分别是45.6%、22.2%和5.6%<sup>[16]</sup>;国外也有流行病学研究调查估计肾移植术后16周、23周、28周,BK尿症、BK血症或BKVN发病率分别为30%、13%和8%<sup>[17-18]</sup>。本研究肾移植受者中BKV尿症及BKV血症发生率分别是12.90%、3.23%。与之相比,BKV尿症、血症的发生率均有一定程度的降低,这可能与我中心在BKV复制早期即开始干预有关。

#### 3.2 BKV复制程度的进展

据国外的文献报道,肾移植术后BKV尿症主要发生在术后的1~3月,从尿症进展至血症及移植肾损伤有4~12周的窗口期<sup>[19]</sup>。国内黄刚等的报道BKV尿症、血症分别发生在术后2月、3月<sup>[16]</sup>。本中心的研究提示BKV尿症、血症分别发生在术后6月、7月。相对国内外的文献报道,本中心肾移植受者BKV尿症、BKV血症出现的时间相对晚一些。我们认为,BKV在大部分人群中普遍存在,是人体的一种“常居”病毒,病毒激活、复制的时机与病情进展的速度都取决于宿主的免疫抑制状态。移植术后早期,免疫抑制程度控制得不至于太低,或及时发现、早期干预,可能会使BKV尿症、血症出现的时间会相对晚一些。BKV复制是一个持续发展的过程,即使是早期干预,也可能因为受者出现排斥征象而无法达到满意的免疫抑制程度,难以有效阻止BKV继续复制,病情可能仍有不同程度的进展。如本研究在尿BKV阳性即开始干预,但仍有3例进展为BKV尿症、1例直接进展为BKV血症;BKV尿症诊断后进一步干预,仍有1例进展为BKV血症。因此,在抗排斥与抗感染之间的平衡掌握与精准治疗,仍然是移植医生所面临的一个重要课题。

#### 3.3 BKV复制的早期干预

2013年版《实体器官移植感染疾病诊疗指南》指出:若出现持续的血浆BKV载量 $\geq 1.0 \times 10^4$ 拷贝/mL时,才建议降低免疫抑制强度<sup>[6]</sup>。2009年版《KDIGO临床实践指南》指出:当血浆BKV载量持续 $\geq 1.0 \times 10^7$ 拷贝/mL时,建议减少免疫抑制剂的剂量<sup>[20]</sup>。我们认为,干预时机应当较之提早。本研究中,BKV血症组经干预后,平均eGFR继续下降,改善并不明显,移植效果明显劣于对照组。而尿BKV阳性组和BKV尿症组经干预后,平均eGFR维持稳定,与对照组无差异。3组eGFR变化趋势中(如图2所示),尿BKV阳性组平均eGFR稳定,略呈上升状态,移植效果最好。因此,为了改善移植肾长期存活,我们建议:(1)肾移植受者BKV早期复制,当尿液BKV阳性时,即开始干预,进行适度的免疫抑制剂减量。干预的手段并非固定,因人而异,原则是免疫抑制程度的降低。(2)当尿液BKV阳性时,FK506或CsA逐渐减少至血药浓度7 ng/mL、220~240 ng/mL;当进展至BKV尿症时,FK506或CsA逐渐减少至血药浓度5 ng/mL、150~180 ng/mL,合并血症则考虑以CsA替换FK506、MMF或EC-MPS换用为布累迪宁、加用来氟米特,病情严重者静注免疫球蛋白等。(3)免疫抑制程度降低时,要尽量在抗排斥和抗感染之间维持平衡,同时参考移植肾功能及移植肾超声检查,因此建议医师根据患者的具体情况,进行个体化治疗。(4)BKV在人群中普遍易感,是人体的“常居”病毒,对于移植受者,在移植肾功能稳定的前提下,体内BKV载量保持在 $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^7$ 拷贝/mL之间仍然是一个相对安全、稳定的范围,因此干预与治疗的目的并非是完全清除病毒,而是以维持稳定的移植肾功能为目的,可以与病毒“和睦”共存。(5)术后在监测患者移植肾功能的同时,要始终重视监测尿液和血浆BKV载量,以便早期诊断,及时干预。当然,本研究为单中心回顾性研究,得出的结论还需要大样本的研究证实。

#### 参考文献:

- [1] Mitterhofer AP, Tinti F, Pietropaolo V, et al. Role of BK virus infection in end-stage renal disease patients waiting for kidney transplantation--viral replication dynamics from pre- to post-transplant[J]. Clin Transpl, 2014, 28(3): 299-306.
- [2] Jamboti JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients[J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21(8): 647-54.
- [3] Kenan DJ, Mieczkowski PA, Latulippe E, et al. BK polyomavirus genomic integration and large T antigen expression: evolving paradigms in human oncogenesis [J]. Am J Transplant, 2017, 17(6): 1674-80.
- [4] Elfadawy N, Flechner SM, Liu X, et al. The impact of surveillance and rapid reduction in immunosuppression to control BK virus-related graft injury in kidney transplantation[J]. Transpl Int, 2013, 26(8): 822-32.

- [5] 明英姿, 魏伟, 刘洪, 等. 肾移植与BK病毒感染[J]. 器官移植, 2016, 7(6): 427-32.
- [6] Hirsch HH, Randhawa P, AST Infect Dis Community Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(4, SI): 179-88.
- [7] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2937-44.
- [8] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-30.
- [9] Hendrix KM. BK virus in recipients of kidney transplants [J]. *Nephrol Nurs J*, 2015, 41(6): 593-601; quiz 602.
- [10] Nankivell BJ, Renthawa J, Sharma RN, et al. BK virus nephropathy: histological evolution by sequential pathology [J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(8): 2065-77.
- [11] Funahashi Y, Kato M, Fujita T, et al. Prevalence of polyomavirus positivity in urine after renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(2): 564-6.
- [12] Johnston O, Jaswal D, Gill JS, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review [J]. *Transplantation*, 2010, 89(9): 1057-70.
- [13] 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): 567-9.
- [14] Cannon RM, Ouseph R, Jones CM, et al. BK viral disease in renal transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(6): 576-9.
- [15] Dogan SE, Celebi ZK, Akturk S, et al. Prevalence and risk factors of BK viremia in patients with kidney transplantation: a Single-Center experience from Turkey [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(3): 532-6.
- [16] Huang G, Chen LZ, Qiu J, et al. Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single-center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course [J]. *Clin Transplant*, 2010, 24(5): 599-609.
- [17] Theodoropoulos N, Wang E, Penugonda S, et al. BK virus replication and nephropathy after alemtuzumab-induced kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(1): 197-206.
- [18] 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): 488-96.
- [19] Thamboo TP, Jeffery KJ, Friend PJ, et al. Urine cytology screening for polyoma virus infection following renal transplantation: the Oxford experience [J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60(8): 927-30.
- [20] Bia M, Adey DB, Bloom RD, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9( Suppl 3): S1-155.

(编辑:吴锦雅)