

肾移植术后高水平BK病毒尿症危险因素分析

熊睿 丁利民 杨华 李新长

【摘要】 目的 分析肾移植术后高水平BK病毒尿症的危险因素及其对预防BK病毒相关性肾病(BKVN)的意义。方法 回顾性分析262例保留规律随访资料的肾移植受者的临床资料。根据受者BK病毒DNA载量分为高水平BK病毒尿症组(35例)和非高水平BK病毒尿症组(227例)。总结肾移植术后高水平BK病毒尿症的发生情况;采用单因素和多因素分析肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的危险因素;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,对受者进行生存分析。结果 262例肾移植受者中,35例发生高水平BK病毒尿症,发生率为13.4%。发生中位时间181(126, 315)d,发生率在移植术后6个月内最高,6个月至2年逐渐降低,2年后有所回升。单因素分析结果提示抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗史、急性排斥反应(AR)、捐献类型及移植物功能延迟恢复(DGF)是肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的危险因素(均为 $P<0.05$)。多因素Cox回归分析结果显示脑-心双死亡器官捐献(DBCD)、AR及DGF是肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的独立危险因素。有ATG治疗史、发生AR、发生DGF以及捐献类型为DBCD的受者的1、3、5年生存率分别低于无ATG治疗史、无发生AR、无发生DGF及其他捐献类型[脑死亡器官捐献(DBD)、心脏死亡器官捐献(DCD)和活体器官捐献]的受者(均为 $P<0.05$)。结论 DBCD、AR及DGF是肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的独立危险因素,加强对此类受者的术后监测并给予早期干预可能是预防BKVN的有效方式。

【关键词】 肾移植; BK病毒; BK病毒尿症; BK病毒血症; BK病毒相关性肾病(BKVN); 急性排斥反应(AR); 移植植物功能延迟恢复(DGF); 脑-心双死亡器官捐献(DBCD)

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2021)03-0010-07

Analysis of risk factors of high-level BK viraemia after renal transplantation Xiong Rui*, Ding Limin, Yang Hua, Li Xinchang.

*Department of Organ Transplantation, Jiangxi Provincial People's Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Li Xinchang, Email: lixinchang001@hotmail.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of high-level BK viraemia after renal transplantation and the significance in preventing BK virus-associated nephropathy (BKVN). **Methods** Clinical data of 262 renal transplant recipients with regular follow-up data were retrospectively analyzed. According to the DNA load of BK virus, all recipients were divided into the high-level BK viraemia group ($n=35$) and non-high-level BK viraemia group ($n=227$). The incidence of high-level BK viraemia after renal transplantation was summarized. The risk factors of high-level BK viraemia after renal transplantation were analyzed by univariate analysis and multivariate analysis. Survival curve was delineated by Kaplan-Meier method, and survival analysis of recipients was performed. **Results** Among 262 renal transplant recipients, 35 cases developed high-level BK viraemia with an incidence of 13.4%. The median time of occurrence of high-level BK viraemia was 181 (126, 315) d. The incidence was the highest within 6 months after renal transplantation, gradually decreased from 6

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.03.010

基金项目: 江西省科技厅重点研发项目基金(20151BBG70069)

作者单位: 330006 南昌大学附属江西省人民医院器官移植科(熊睿、丁利民、杨华、李新长); 南昌大学江西医学院(熊睿)

作者简介: 熊睿,男,1996年生,硕士,住院医师,研究方向为肾移植术后病毒感染, Email: xiongrui55@hotmail.com

通信作者: 李新长,男,1966年生,主任医师,研究方向为肾移植临床与基础, Email: lixinchang001@hotmail.com

months to 2 years, and then increased after 2 years. Univariate analysis showed that the history of antithymocyte globulin (ATG) treatment, acute rejection (AR), donation type and delayed graft function (DGF) were the risk factors of high-level BK viruria after renal transplantation (all $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis demonstrated that donation after brain death followed by cardiac death (DBCD), AR and DGF were the independent risk factors of high-level BK viruria after renal transplantation. The 1-, 3- and 5-year survival rates of recipients with ATG treatment history, AR, DGF and donation type of DBCD were significantly lower than those with non-ATG treatment history, non-AR, non-DGF and other donation types [donation after brain death (DBD), donation after cardiac death (DCD) and living organ donation] respectively (all $P < 0.05$).

Conclusions DBCD, AR and DGF are the independent risk factors of high-level BK viruria after renal transplantation. Strengthening the postoperative monitoring of these recipients and delivering early intervention may effectively prevent BKVAN.

【Key words】 Renal transplantation; BK virus; BK viruria; BK viremia; BK virus-associated nephropathy (BKVAN); Acute rejection (AR); Delayed graft function (DGF); Donation after brain death followed by cardiac death (DBCD)

BK 病毒感染被证实与多种疾病有关, 包括 BK 病毒相关性肾病 (BK virus-associated nephropathy, BKVAN)、输尿管狭窄、出血性膀胱炎、脑膜炎、泌尿系统肿瘤等^[1]。BKVAN 是 BK 病毒感染或再激活后导致的严重肾病, 在肾移植受者中更为常见, 可严重损害移植植物功能, 降低肾移植受者和移植肾的远期存活率^[2-3]。感染的进程通常由 BK 病毒尿症开始, 进展为 BK 病毒血症, 在没有进行有效的干预下最后导致 BKVAN 的发生。5%~10% 肾移植受者术后会发生 BKVAN, BK 病毒感染在术后 3~6 个月到达高峰, BKVAN 在术后的 5~13 个月发生率最高^[4-5]。由于缺乏特异性的抗病毒治疗措施, 因此早期预防尤为重要。国际指南推荐在 BK 病毒血症阶段开始进行干预, 也有少数研究表明在 BK 病毒尿症阶段开始治疗具有更大优势^[6-7]。目前关于肾移植术后 BK 病毒感染的危险因素通常是单中心研究报道, 且主要集中在 BK 病毒血症的分析, 结果差异较大, 尚无统一论。

本研究回顾性分析同种异体肾移植受者的临床资料, 总结单中心高水平 BK 病毒尿症的发生情况, 分析其危险因素, 以期为高危受者早期的临床干预提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

收集南昌大学附属江西省人民医院器官移植科 2015 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日接受同种异体肾移植术并保留规律术后随访资料的 262 例受者的临床资料。本研究通过南昌大学附属江西省人民医院医学伦理委员会审核。

术后采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time

fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 监测受者尿液 BK 病毒 DNA 载量并根据结果 (首次尿液 BK 病毒 DNA 载量 $>10^7$ copies/mL 与否) 分为高水平 BK 病毒尿症组 (35 例) 和非高水平 BK 病毒尿症组 (227 例)。高水平 BK 病毒尿症组, 年龄 (39 ± 9) 岁, 男 22 例, 女 13 例, 原发病为慢性肾病 20 例、IgA 肾病 8 例、多囊肾 3 例、糖尿病肾病 1 例、高血压肾病 2 例、孤立肾梗死失功 1 例; 非高水平 BK 病毒尿症组, 年龄 (39 ± 10) 岁, 男 167 例, 女 60 例, 原发病为慢性肾病 187 例、IgA 肾病 23 例、多囊肾 8 例、高血压肾病 5 例、其他疾病 4 例。排除标准: (1) 诊断合并 BK 病毒血症; (2) 术后未规律随访; (3) 观察期间受者死亡或移植植物丢失。

1.2 BK 病毒监测方案

相比国际指南的推荐, 本中心选择了一种更为频繁的监测方案。对肾移植受者术后进行规律 BK 病毒监测, 监测频率为术后 1~9 个月每个月 1 次、9 个月至 2 年每 3 个月 1 次、2~5 年每年 1 次。当尿液中 BK 病毒 DNA 载量 $>10^7$ copies/mL 时, 检测血浆中 BK 病毒 DNA 载量。

1.3 研究方法

根据既往学者提出的观点^[8-12], 结合本中心的经验, 分析肾移植术后高水平 BK 病毒尿症的发生情况, 对可能引起高水平 BK 病毒尿症的因素进行单因素分析, 包括供者因素 [性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、捐献类型、获取前血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、供肾位置], 受者因素 [性别、年龄、BMI、术前透析方式、抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 治疗史, 有否急性排斥反应 (acute rejection, AR)、移植植物功能延迟恢复 (delayed graft

function, DGF)、术后30 d内感染史]和免疫因素[免疫抑制维持方案、移植次数、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)错配点数、冷缺血时间、热缺血时间]。采用Cox回归分析肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的独立危险因素。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,对受者进行生存分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析结果中 $P<0.1$ 的变量纳入Cox回归分析,采用前进法LR进行变量的筛选,剔除无意义变量。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线以及log-rank检验进行肾移植受者的生存分析比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾移植术后高水平BK病毒尿症的发生情况

262例受者中共35例发生高水平BK病毒尿症,发生率为13.4%。发生中位时间181(126, 315)d,

发生率在肾移植术后6个月最高(16例),6个月至2年逐渐降低(6~12个月内12例,12~18个月3例,18~24个月1例),2年后有所回升(3例)。

2.2 肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的单因素分析

所有受者术前群体反应性抗体、淋巴细胞交叉试验以及术前当日的血清BK病毒核酸检测均为阴性。单因素分析结果提示ATG治疗史、AR、DGF以及捐献类型是肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的危险因素,差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$,表1)。

2.3 肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的多因素分析

将单因素分析结果中 $P<0.1$ 的变量ATG治疗史、AR、DGF以及捐献类型纳入多因素Cox回归分析,结果显示脑-心双死亡器官捐献(donation after brain death followed by cardiac death, DBCD)[风险比(hazard ratio, HR)4.359, 95%可信区间(confidence interval, CI)1.456~13.053, $P=0.009$]、AR(HR 4.460, 95%CI 1.525~13.043, $P=0.006$)及DGF(HR 5.535, 95%CI 2.283~12.554, $P<0.001$)为肾移植术后发生高水平BK病毒尿症的独立危险因素。

2.4 肾移植受者的生存分析

以高水平BK病毒感染为生存状态,分别对有否ATG治疗史、有否发生AR、有否发生DGF以及不

表1 肾移植术后发生高水平BK病毒尿症危险因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of the risk factors for high level BK viraemia after renal transplantation

变量	高水平BK病毒尿症组 (n=35)	非高水平BK病毒尿症组 (n=227)	统计值	P值
供者因素				
性别[n(%)]			0.543	0.461
男	28(80)	169(74)		
女	7(20)	58(26)		
年龄[n(%)]			0.589	0.745
<18岁	3(9)	24(11)		
18~59岁	32(91)	200(88)		
≥60岁	0	3(1)		
BMI[n(%)]			0.886	0.829
<18.0 kg/m ²	3(9)	24(11)		
18.0~23.9 kg/m ²	24(69)	137(60)		
24.0~27.9 kg/m ²	7(20)	57(25)		
≥28.0 kg/m ²	1(3)	9(4)		
捐献类型[n(%)]			26.160	<0.001
活体器官捐献	4(11)	36(16)		
DBD ^①	1(3)	11(5)		
DCD ^②	9(26)	129(57)		
DBCD ^③	21(60)	51(22)		
获取前Scr[M(Q ₂₅ , Q ₇₅), μmol/L]	77(53, 136)	77(60, 116)	-0.328	0.743

续表 1

变量	高水平 BK 病毒尿症组 (n=35)	非高水平 BK 病毒尿症组 (n=227)	统计值	P 值
供肾位置			0.001	0.980
左肾	19 (54)	122 (54)		
右肾	16 (46)	105 (46)		
受者因素				
性别 [n (%)]			1.593	0.207
男	22 (63)	167 (74)		
女	13 (37)	60 (26)		
年龄 [n (%)]			0.390	0.823
<18 岁	0	2 (1)		
18~59 岁	34 (97)	220 (97)		
≥60 岁	1 (3)	5 (2)		
BMI [n (%)]			3.282	0.350
<18.0 kg/m ²	3 (9)	33 (15)		
18.0~23.9 kg/m ²	28 (80)	159 (70)		
24.0~27.9 kg/m ²	3 (9)	33 (15)		
≥28.0 kg/m ²	1 (3)	2 (1)		
术前透析方式 [n (%)]			2.572	0.276
血液透析	25 (71)	184 (81)		
腹膜透析	10 (29)	41 (18)		
其它	0	2 (1)		
ATG 治疗史 [n (%)]			4.374	0.036
有	17 (49)	69 (30)		
否	18 (51)	158 (70)		
AR [n (%)]			8.819	0.003
有	12 (34)	33 (15)		
否	23 (66)	194 (85)		
DGF [n (%)]			23.073	<0.001
有	16 (46)	31 (14)		
否	19 (54)	196 (86)		
术后 30 d 内感染史 [n (%)]			4.024	0.134
肺部感染	3 (9)	11 (5)		
泌尿系统感染	4 (11)	10 (4)		
其它	28 (80)	205 (90)		
免疫因素				
免疫抑制维持方案 [n (%)]			0.628	0.428
Tac+MMF+Pred ^④	34 (97)	225 (99)		
其它	1 (3)	2 (1)		
移植次数 [n (%)]			0.565	0.754
首次	35 (100)	223 (98)		
二次	0	4 (2)		
HLA 错配点数 ($\bar{x} \pm s$, 个)	1.9 ± 1.2	2.0 ± 1.0	6.805	0.236
冷缺血时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	10 ± 4	10 ± 5	0.555	0.576
热缺血时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	4.8 ± 1.2	4.5 ± 1.3	-1.466	0.149

注：① DBD 为脑死亡器官捐献。

② DCD 为心脏死亡器官捐献。

③ DBCD 为脑 - 心双死亡器官捐献。

④ Tac+MMF+Pred 为他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 泼尼松。

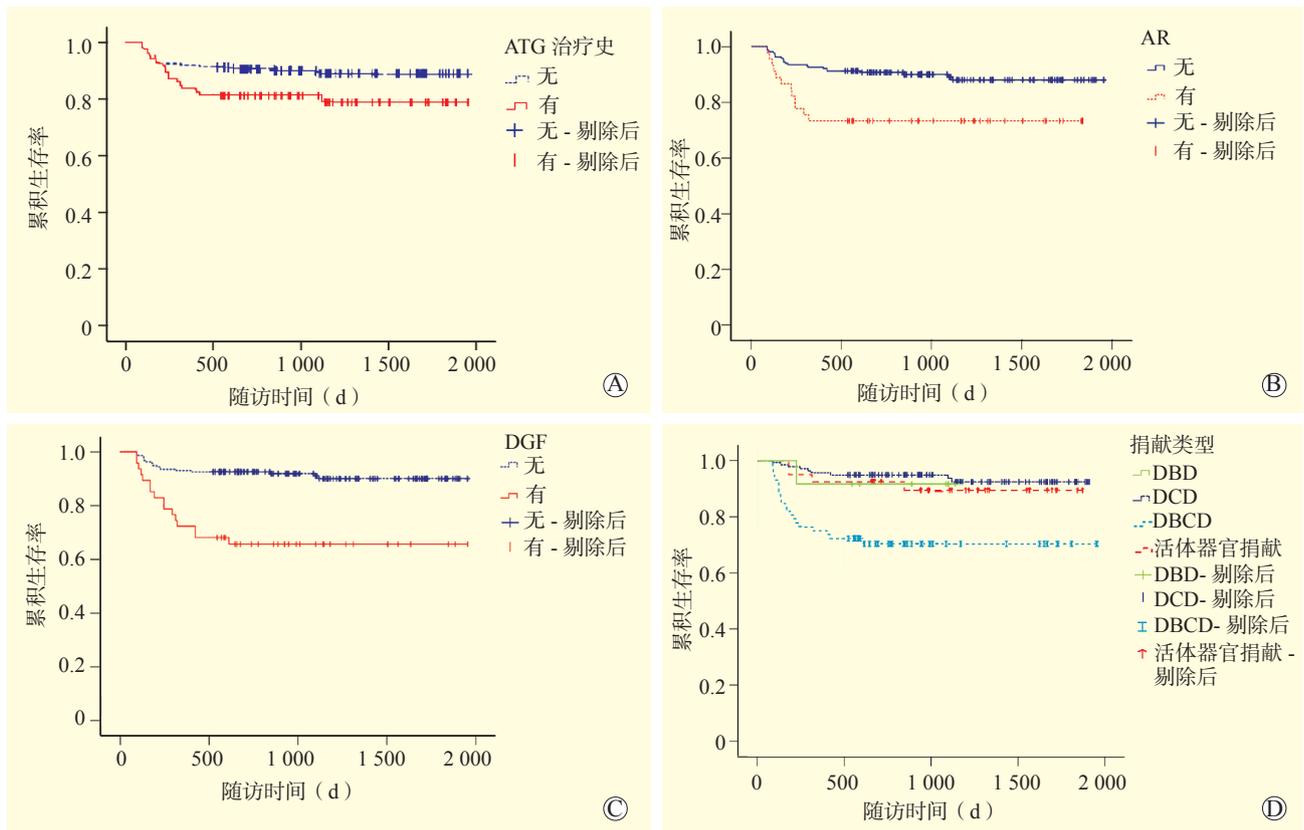
同捐献类型的肾移植受者绘制生存曲线, 结果见图 1。受者的随访中位时间为 947 (646, 1 447) d。有 ATG 治疗史受者的 1、3、5 年生存率分别为 83.7%、81.4%、78.9%, 低于无 ATG 治疗史受者的 92.0%、88.8%、88.8%; 术后发生 AR 受者的 1、3、5 年生存率分别为 73.3%、73.3%、73.3%, 低于无发生 AR 受者的 92.6%、89.1%、88.1%; 术后发生 DGF 受者的 1、3、5 年生存率分别为 72.3%、65.7%、65.7%, 低于无发生 DGF 受者的 93.0%、91.0%、90.0%; DBCD 受者的 1、3、5 年生存率分别为 75.0%、70.3%、70.3%, 低于脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 受者的 91.7%、91.7%、91.7%, 亦低于心脏死亡器官捐献 (donation after cardiac death, DCD) 受者的 95.7%、93.6%、92.4%, 及活体器官捐献受者的 92.5%、89.4%、89.4% (均为 $P < 0.05$)。

3 讨论

本研究中, 35 例受者 (13.4%) 在中位时间 181 d

发生高水平 BK 病毒尿症。有研究报道, 亚洲地区免疫缺陷人群 (主要是肾移植受者) BK 病毒尿症的发病率为 5.9%~86.9%^[13]。各中心的诊疗标准、实验室条件等差异, 导致 BK 病毒尿症的发生情况不同^[14]。Antonsson 等^[15]报道, 在澳大利亚 25~60 岁的人群中, BK 病毒血清学抗体阳性率为 99%。Gossai 等^[16]在分析美国地区多瘤病毒感染流行情况后, 发现 BK 病毒血清学抗体阳性率为 87.6%。BK 病毒感染的流行病学特点存在时空差异, 肾移植术后 6 个月内是发生感染的高峰期^[17]。

有学者报道了关于 BK 病毒尿症导致 Scr 升高的情况, 早期识别高水平 BK 病毒尿症至关重要^[18-19]。国际上针对肾移植术后 BK 病毒感染的危险因素分析主要集中在感染的检出阶段、高水平 BK 病毒血症阶段以及 BKVAN 阶段。尽管在感染的初始阶段可以收集大量的病例, 但大多数 BK 病毒感染患者不需要临床干预, 其危险模型对指导治疗的价值有限。而识别 BKVAN 的高危患者对指导早期干预最为可靠, 但



注: A 图为有否 ATG 治疗史的肾移植受者的生存曲线; B 图为有否发生 AR 的肾移植受者的生存曲线; C 图为有否发生 DGF 的肾移植受者的生存曲线; D 图为不同捐献类型的肾移植受者的生存曲线。

图 1 肾移植受者的生存曲线

Figure 1 Survival curves of renal transplant recipients

BKVAN 患者极少且病情复杂限制了其可行性。已有大量针对高水平 BK 病毒血症的危险因素评估, 但 BK 病毒血症会对移植功能造成不利影响, 因此学者开始思考 BK 病毒尿症的抢先治疗时机^[20]。许多中心已采取 BK 病毒尿症阶段的抢先干预, 并取得了满意的效果^[5-6, 21]。

目前关于肾移植术后高水平 BK 病毒尿症危险因素的报道较少。Dadhania 等^[22]认为糖皮质激素维持治疗方案以及 ATG 诱导治疗与肾移植受者发生高水平 BK 病毒尿症相关; 费爽等^[23]报道了他克莫司 (tacrolimus, Tac) + 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) + 泼尼松 (prednisone, Pred) 方案、术后 3 个月糖皮质激素用量与 BK 病毒尿症的联系。本研究纳入 19 项可能与肾移植术后发生高水平 BK 病毒尿症相关的变量进行了单因素及多因素分析后发现, 其中 3 项为独立危险因素。以往的研究认为免疫抑制在 BK 病毒感染中具有重要作用, 在临床上诊断 AR、DGF 后, 不可避免地应用更高强度的免疫抑制剂, 这可能是导致 BK 病毒尿症的可能因素之一^[24]。有研究报道, DCD 供肾与肾移植术后感染密切相关^[25-26]。本研究结果显示 DBCD 供肾是肾移植术后发生高水平 BK 病毒尿症的独立危险因素。DBCD 供肾是我国为应对器官短缺而创新的一类捐献形式, 类似于 Maastrich IV 类, 目前国际上缺乏 DBCD 供肾与 BK 病毒感染相关性的研究报道, 所以我们也无法得知是否是由于单中心样本量限制造成的结果偏倚, 这需要后续的研究证实这一观点。

由于目前国际指南并不推荐对供者进行常规的 BK 病毒监测, 所以本中心缺乏对供者来源性感染分析的数据。本中心的初始免疫抑制治疗均以 Tac+MMF+Pred 常规三联方案为主, 本研究中 34 例 (97%) 高水平 BK 病毒尿症患者采用 Tac+MMF+Pred 方案, 所以无法界定不同免疫抑制剂对高水平 BK 病毒尿症发生的影响。

综上所述, DBCD 供肾、AR、DGF 是肾移植术后发生高水平 BK 病毒尿症的独立危险因素。在肾移植术后 6 个月内, 应加强对 DBCD 供肾肾移植、发生 AR 及 DGF 受者 BK 病毒感染的监测。目前抢先治疗高水平 BK 病毒尿症的策略得到多数中心的认可, 尽早识别高水平 BK 病毒尿症可及时予以抢先治疗, 可能是预防 BKVAN 的最佳选择。而免疫抑制剂对 BK 病毒感染的影响仍存在争议, 未来需要通过更

大范围的多中心研究来验证。

参考文献:

- [1] AMBALATHINGAL GR, FRANCIS RS, SMYTH MJ, et al. BK polyomavirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies[J]. Clin Microbiol Rev, 2017,30(2):503-528. DOI: 10.1128/CMR.00074-16.
- [2] SCADDEN JR, SHARIF A, SKORDILIS K, et al. Polyoma virus nephropathy in kidney transplantation[J]. World J Transplant, 2017,7(6):329-338. DOI: 10.5500/wjt.v7.i6.329.
- [3] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者 BK 病毒感染和 BK 病毒性肾病临床诊疗规范 (2019 版) [J]. 器官移植, 2019,10(3):237-242. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.003.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for BK virus infection and BK viral nephropathy in organ transplant recipients in China (2019 edition) [J]. Organ Transplant, 2019,10(3):237-242. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.003.
- [4] 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. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04320.x.
- [5] 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.
- [6] YUAN X, CHEN C, ZHENG Y, et al. Conversion from mycophenolates to mizoribine is associated with lower BK virus load in kidney transplant recipients: a prospective study[J]. Transplant Proc, 2018,50(10):3356-3360. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.01.059.
- [7] BROEDERS EN, HAMADE A, EL MOUNTAHI F, et al. Preemptive reduction of immunosuppression upon high urinary polyomavirus loads improves patient survival without affecting kidney graft function[J]. Transpl Infect Dis, 2016,18(6):872-880. DOI: 10.1111/tid.12603.
- [8] BORN-DUVAL C, CAILLARD S, OLAGNE J, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring[J]. Transplantation, 2013,95(12):1498-1505. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182921995.
- [9] 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. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01000.x.
- [10] SCHOLD JD, REHMAN S, KAYLE LK, et al. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States[J]. *Transpl Int*, 2009,22(6):626-634. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00842.x.
- [11] AWADALLA Y, RANDHAWA P, RUPPERT K, et al. HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2004,4(10):1691-1696. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00563.x.
- [12] PAI D, MANN DM, MALIK A, et al. Risk factors for the development of BK virus nephropathy in renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2015,47(8):2465-2469. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.08.006.
- [13] HUSSAIN I, TASNEEM F, GILANI US, et al. Human BK and JC polyomaviruses: molecular insights and prevalence in Asia[J]. *Virus Res*, 2020,278:197860. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.197860.
- [14] HAYDEN RT, YAN X, WICK MT, et al. Factors contributing to variability of quantitative viral PCR results in proficiency testing samples: a multivariate analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2012,50(2):337-345. DOI: 10.1128/JCM.01287-11.
- [15] ANTONSSON A, GREEN AC, MALLITT KA, et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians[J]. *J Gen Virol*, 2010,91(Pt 7):1849-1853. DOI: 10.1099/vir.0.020115-0.
- [16] GOSSAI A, WATERBOER T, NELSON HH, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses in a US population[J]. *Am J Epidemiol*, 2016,183(1):61-69. DOI: 10.1093/aje/kwv155.
- [17] DALIANIS T, ERIKSSON BM, FELLIDIN M, et al. Management of BK-virus infection - Swedish recommendations[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2019,51(7):479-484. DOI: 10.1080/23744235.2019.1595130.
- [18] ONUIGBO MA, AGBASI N. A Mayo Clinic 13-year investigation of the syndrome of rapid onset ESRD among renal transplant recipients: an analysis of the implications of renal allograft biopsy results[J]. *Hemodial Int*, 2017, 21(Suppl 2):S33-S40. DOI: 10.1111/hdi.12597.
- [19] ZAKARIA ZE, ELOKELY AM, GHORAB AA, et al. Screening for BK viremia/viruria and the impact of management of BK virus nephropathy in renal transplant recipients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2019,17(Suppl 1):83-91. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O17.
- [20] REISCHIG T, KACER M, HES O, et al. Viral load and duration of BK polyomavirus viraemia determine renal graft fibrosis progression: histologic evaluation of late protocol biopsies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019,34(11):1970-1978. DOI: 10.1093/ndt/gfz061.
- [21] FUNAHASHI Y, HATTORI R, KINUKAWA T, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine for patients with positive polyomavirus type BK in urine[J]. *Transplant Proc*, 2008,40(7):2268-2270. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.07.069.
- [22] DADHANIA D, SNOBKOWSKI 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. DOI: 10.1097/TP.0b013e31817c6447.
- [23] 费爽, 黄正楷, 周万里, 等. 肾移植受者BK病毒感染及其危险因素的单中心研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017,37(5):588-592. DOI:10.7655/NYDXBNS20170514.
- FEI S, HUANG ZK, ZHOU WL, et al. A single-center epidemiological study of BK virus infection incidence and analysis of risk factors in renal transplantation recipients[J]. *Acta Univ Med Nanjing (Nat Sci)*, 2017,37(5):588-592. DOI:10.7655/NYDXBNS20170514.
- [24] KOTLA SK, KADAMBI PV, HENDRICKS AR, et al. BK polyomavirus-pathogen, paradigm and puzzle[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019:gfz273. DOI: 10.1093/ndt/gfz273.
- [25] DEMEY B, TINEZ C, FRANÇOIS C, et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: a systematic review[J]. *J Clin Virol*, 2018,109:6-12. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.10.002.
- [26] HIRSCH HH, RANDHAWA PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019,33(9):e13528. DOI: 10.1111/ctr.13528.

(收稿日期: 2021-01-23)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)