

## BK 病毒与肾移植

刘 航<sup>1</sup>, 史 屹<sup>1</sup>, 李朝阳<sup>2</sup>, 王建立<sup>2</sup>

<sup>1</sup>天津市第一中心医院移植科, 天津 300192

<sup>2</sup>中国人民武装警察总医院移植科, 北京 100039

通信作者: 刘航 电话: 022-23626600, 传真: 022-23626655, 电子邮件: liuhang66@yahoo.com.cn

**摘要:** 人类 BK 病毒 (BKV) 为乳头多瘤空泡病毒科多瘤病毒家族的一种亚型, 在健康人群中的隐性感染很普遍, 一般无明显临床症状, 通常情况下不会损害机体。在免疫抑制状态下, 潜伏在体内的 BKV 可再次激活。肾移植术后患者中 BKV 再次激活的发生率为 10%~68%, 约 1%~7% 的肾移植患者会出现 BKV 相关性肾病 (BKVAN), 其中 50% 会导致移植肾失功。本文总结了 BKV 的激活、危险因素、病理学、诊断及治疗等方面的研究进展。

**关键词:** 肾移植; BK 病毒; 感染

中图分类号: R699.2; R373.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-503X(2009)03-0269-07

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.03.005

## BK Virus and Renal Transplantation

LIU Hang<sup>1</sup>, SHI Yi<sup>1</sup>, LI Chao-yang<sup>2</sup>, WANG Jian-li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Transplantation, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

<sup>2</sup>Department of Transplantation, General People's Armed Force Police Hospital of China, Beijing 100039, China

Corresponding author: LIU Hang Tel: 022-23626600, Fax: 022-23626655, E-mail: liuhang66@yahoo.com.cn

**ABSTRACT:** BK virus (BKV) is a subtype of papovaviridae. The latent and asymptomatic infection of BKV is common among healthy people. The incidence of BKV re-activation in renal transplant recipients ranges 10%-68%. About 1%-7% of renal transplant recipients will suffer from BKV-associated nephropathy (BKVAN), and half of them will experience graft failure. This paper summarizes the re-activation mechanism of BKV as well as the risk factors, pathology, diagnosis, and treatment of BKVAN.

**Key words:** renal transplantation; BK virus; infection

*Acta Acad Med Sin*, 2009, 31(3):269-275

人类 BK 病毒 (BK virus, BKV) 为乳头多瘤空泡病毒科多瘤病毒家族的一种亚型, 在健康人群中的隐性感染很普遍, 一般无明显临床症状, 通常情况下不会损害机体。在免疫抑制状态下, 潜伏在体内的 BKV 可再次激活。近年来, BKV 再激活在肾移植术后患者中引起 BKV 相关性肾病 (BKV associated nephropathy, BKVAN) 从而导致移植肾功能减退乃至移植肾失功已逐渐被人们所关注。本文总结了 BKV 感染, 肾移植术后 BKVAN 发病、病理、诊断和

治疗等方面的最新进展。

### BKV 的生物学特性

BKV 是一种无囊膜的环状双链 DNA 病毒, 与 JC 病毒 (JC virus, JCV)、SV40 病毒同属于多瘤病毒家族, 是多瘤病毒属的一个亚群, 以人为自然宿主。BKV 呈直径为 40.5~45nm 的 20 面体, 其 DNA 包含约 5 300 个碱基对, 在宿主细胞核内复制。

现有研究表明, BKV 的基因组按功能可划分为 3 个区域: (1) 非编码基因调控区 (noncoding control region, NCCR), 包括早期和晚期基因的增强子和复制起始区; (2) 早期区域: 主要编码大 T、小 T 蛋白抗原, 这些抗原在病毒进入细胞后开始转录和表达, 并一直持续, 在病毒转化、复制和基因表达的调节方面发挥作用; (3) 晚期区域: 编码 3 种病毒壳体蛋白 VP1、VP2 和 VP3, 主要在病毒 DNA 复制后才开始大量表达<sup>[1]</sup>。

Low 等<sup>[2]</sup>研究显示, BKV 以神经节苷脂 GD1b 和 GT1b 作为受体, 通过内质网到达细胞核。此外, BKV 易感染于集合管的黏膜上皮、肾盏的移行上皮、肾球囊的壁层上皮及肾盂和尿道的移行上皮。

### BKV 的流行病学特点

BKV 在人群中普遍存在, 全球成人 BKV 血清阳性率约为 60% ~ 100%, 英国 5 ~ 9 岁儿童中的血清阳性率高达 91%, 占全部血清阳性率的 81%<sup>[3]</sup>。

初次感染后, BKV 一般存在于人体泌尿道及外周血白细胞中。约 0.5% ~ 20% 感染者会出现 BKV 激活, 导致病毒复制, 一般不会引起肾功能损害。但在接受免疫抑制治疗的人群中, 特别是肾移植术后患者, BKV 再激活率会明显增高, 并可能导致 BKV 相关性肾病 (BKV associated nephropathy, BKVAN)。

肾脏是健康人 BKV 潜伏感染的主要部位, 10% ~ 60% 肾移植术后患者可在尿液中检测到 BKV, 其中多数患者表现为无症状病毒血症或暂时的移植肾功能异常, 偶可在切除的移植肾标本中发现病毒引起的组织损伤。Randhawa 等<sup>[4]</sup>研究发现, 约 5% 的肾移植受者可发生 BKVAN, 其中约 45% 会出现移植肾失功。BKVAN 多发生在肾移植术后第 1 年, 但其中约有 25% 的患者常常会出现诊断延迟。

### BKV 的感染与激活

BKV 感染途径和最初症状目前尚不十分清楚。Elli 等<sup>[5]</sup>认为, BKV 可能是在婴幼儿时期通过口或呼吸道传播。Vanchiere 等<sup>[6]</sup>则认为粪-口传染很可能是 BKV 广泛传播的另一个重要原因。由于 BKV 主要存在于肾脏中, 因此以往人们认为将血清阳性供体肾脏移植给血清阴性患者可能导致 BKVAN。但 Hirsch 等<sup>[7]</sup>的研究并不支持这种理论, 他们认为

BKVAN 是继发感染, 但也不排除供体 BKV 感染可能。

**潜伏性感染的 BKV 再次激活** 近年研究发现, 初次感染 BKV 后, BKV 常潜伏于肾小管上皮细胞及尿路移行上皮细胞内, 当宿主免疫力下降时, BKV 可再次激活并开始迅速大量复制。肾移植术后患者中 BKV 再激活的发生率约为 10% ~ 68%, 约 1% ~ 7% 的肾移植患者术后会出现 BKVAN<sup>[8]</sup>。

**影响病毒再激活的因素** BKV 再激活导致 BKVAN 的危险因素目前较难确定, 可能是免疫抑制程度、患者体质、移植器官因素及病毒多种危险因素间相互作用导致的最终结果。

**潜伏病毒载量:** 血浆和活检组织中 BKV 高负荷已被证明与 BKVAN 相关, 但 BKVAN 及可导致肾病的 BKV 临床界值迄今尚未确定。尽管目前认为低浓度 BKV 不致病, 但如果持续时间较长, 则有可能是促成慢性移植肾肾病或慢性肾功能不全相关因素。

**宿主的基本影响因素:** Ramos 等<sup>[9]</sup>研究发现, BKVAN 组患者的年龄较大, 且多为男性。

**宿主的免疫抑制状态和免疫抑制药物:** Hodur 等<sup>[10]</sup>认为, 强烈的免疫抑制可能是 BKV 再次激活的主要危险因素, 但目前对个体患者的免疫抑制程度尚缺乏较为客观的评估指标。另有研究表明, 吗替麦考酚酯、他克莫司与 BKV 再度活化关系密切。使用他克莫司-吗替麦考酚酯-醋酸泼尼松三联疗法患者的危险度较高<sup>[11]</sup>。Mengel 等<sup>[12]</sup>研究发现, 当他克莫司浓度 > 8  $\mu\text{g/L}$  时, BKV 激活的危险性增加。Trofe 等<sup>[13]</sup>研究则显示, 当他克莫司浓度降低至 6  $\mu\text{g/L}$ , 且吗替麦考酚酯剂量降低至 1 g/d 时, 有 90% 的 BKVAN 患者病情稳定或得到改善。目前对导致 BKV 激活危险的特定免疫抑制药物浓度的临界值尚无一致意见。Sachdeva 等<sup>[14]</sup>研究显示, 使用环孢素而不使用吗替麦考酚酯患者也存在 BKV 再激活现象。因此目前认为没有特定的免疫抑制剂会导致 BKV 激活。使用抗淋巴细胞制剂与 BKV 病毒血症、病毒尿症或 BKVAN 没有明显相关性<sup>[8-9]</sup>。对于接受以环孢素或他克莫司为基础的三联抗排异治疗患者, 如果将甲泼尼龙尽早撤至低剂量的维持量, 可能会降低 BKVAN 发生率<sup>[15-16]</sup>。此外有研究表明, 先兆排异或甲泼尼龙冲击治疗急性排异时, 可能增加 BKV 再激活率和 BKVAN 发病风险<sup>[8,12]</sup>。

**移植肾自身的易感性:** BKVAN 特发于移植肾, 非肾脏实体器官移植后可查见病毒血症或尿中可见

病毒,但对肾功能影响轻微,也没有非移植患者出现 BKV 间质性肾炎的报道,移植物细胞受损是 BKVAN 的一个决定性因素。

其他危险因素:同时感染 SV40 或 JC 病毒可能会加重 BKV 感染的严重程度。有资料表明,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)错配数目较多者患 BKVAN 的几率较高<sup>[8,12,17]</sup>。但受者术前是否感染 BKV、冷缺血时间、尸体供肾、性别错配、是否感染巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)与 BKVAN 并无明显相关<sup>[8]</sup>。也有报道称使用输尿管支架可能会导致 BKV 复制增加<sup>[11]</sup>。BKV 的基因型虽然与 BKVAN 无关,但 BKV VP1 蛋白免疫相关抗原表位的改变可导致免疫逃避<sup>[18]</sup>,非编码控制区的序列改变可影响病毒基因的表达或复制<sup>[19]</sup>。

### BKV 感染的发病机制

肾移植术后的免疫抑制剂治疗可使 BKV 发生较高水平的复制,造成受感染细胞出现松解和破坏,并发生组织炎性细胞浸润,导致肾脏组织结构破坏,最终影响其功能。病毒感染过程包括相互关联的两个方面:细胞核周围病毒颗粒的聚集及随之而来的细胞松解、坏死。

**病毒受体** BKV 受体包括:(1)  $\alpha$  (2, 3) -N-唾液酸;(2) 两种神经节糖苷 GT1b 和 GD1b。两类受体可同时也可单独存在介导 BKV 感染,其中受体  $\alpha$  (2, 3) -N-唾液酸主要与 BKV 包壳蛋白 VP1 上的 BC1 与 BC2 间裂隙相结合<sup>[20]</sup>。BKV 感染可发生于同一种或不同种类型的细胞<sup>[21]</sup>。

**细胞内吞作用** BKV 与其受体相结合后,必须通过一定的细胞内摄过程侵入宿主细胞。研究表明, BKV 细胞内摄过程相对较慢,大约需要 4 h 才能完成<sup>[22]</sup>。由于 BKV 无包壳,不能与宿主细胞膜发生融合,故需要通过其他途径,即细胞膜穴样凹陷,网状蛋白依赖及新型非网状蛋白,非细胞膜穴样凹陷胞吞途径<sup>[23]</sup>。移植肾病理电镜观察结果显示, BKV 体沿细胞膜呈光滑表面包被,烧瓶样凹陷,与细胞膜穴样凹陷结构一致。在细胞膜穴样凹陷结构中病毒需要经过酸化而感染细胞。酪氨酸磷酸化信号是 BKV 感染所必需的<sup>[24]</sup>。

**细胞内运输** BKV 在细胞内运输至细胞核的过程目前尚不完全清楚。一般认为 BKV 在感染后 4~6 h 可通过高尔基体运输至内质网,也有人认为 BKV 与

SV40 相似可绕过高尔基体而聚集于内质网。对超微结构的研究表明,包含 BKV 的囊泡与内质网或高尔基体结合聚集于细胞核周围区域,肌动蛋白和微丝结构等细胞骨架结构在病毒颗粒内吞过程中发挥作用<sup>[25]</sup>。

### BKV 感染的病理表现

BKVAN 的确诊主要依赖于病理活检,其典型形态学标志是上皮细胞核内的包涵体和肾小管细胞的局灶性坏死。

**细胞核内的病毒包涵体** Nickeleit 等<sup>[26]</sup>根据核内包涵体形态将其分为 4 型:(1) I 型:无定形嗜碱性毛玻璃样物,最常见;(2) II 型:嗜伊红颗粒,外周有一不完整的晕;(3) III 型:无光晕的光滑颗粒;(4) IV 型:囊状物伴有细胞核显著增大、染色质浓集不规则,与肿瘤细胞相似,有时只能通过免疫杂交方法确定 BKV 存在。

**局部肾小管坏死** 病毒复制常造成肾小管上皮细胞坏死伴基底膜侵蚀,以远端小管和收集管最常见。典型征象为受感染的肾小管细胞肿胀变形,从上皮层被挤入管腔内。因此在低倍镜下肾小管腔内出现受累细胞往往提示基底膜损害,有时可为诊断提供线索。这些改变在 BKV 感染中很典型,却非 BKVAN 病理特异性改变。

**间质炎性反应** BKV 感染可导致移植物间质炎症,对两者关系的解释目前尚存在争议,焦点在于怎样区别 BKV 导致的炎症与细胞性排异反应。Hirsch 等<sup>[27]</sup>研究发现,54% 的 BKVAN 活检标本中出现了细胞性排异证据:大量小管炎和移植物动脉内膜炎,其中较典型的征象是在病毒包涵体较少的区域出现单核细胞浸润和小管炎,提示由 BKV 引起间质性肾炎的可能性极小。他们还比较了 BKVAN 和非 BKVAN 组的急性排斥反应发生率,结果显示两者间没有明显差异。肾小管上皮细胞的 *HLA2DR* 和 *ICAM* 基因上调是细胞性排异的典型表现,可作为鉴别诊断的工具。此外,急性排异时可以在小管周围毛细血管中检测到活化的 C4 补体分子降解产物 C4d,但在 BKVAN 时不会出现。

**免疫组织化学研究** 免疫组织化学染色可以测得 BKV T 抗原表达阳性,虽然 BKV 的 T 抗原与 SV40 病毒的 T 抗原存在交叉反应,但 SV40 极少感染人类,因此,应用针对 SV40 病毒的 T 抗原单克隆

或多克隆抗体进行免疫染色,可诊断 BKV 性肾病。

**病理分期** Hirsch 等<sup>[27]</sup>将 BKVAN 的病理过程划分为 3 期。

**A 期** (早期表现,一般不出现明显的肾功能损害): (1) 病毒在皮质或髓质激活,病毒包涵体阳性,有免疫组织化学或原位杂交信号。(2) 无或极少出现小管上皮细胞坏死松解。(3) 无小管基底膜剥脱。(4) 无或极少出现小管萎缩及间质纤维化 ( $\leq 10\%$ )。

**B 期** (广泛、多灶性变化): (1) 肾皮质及肾髓质标志病毒激活。(2) 病毒导致的小管上皮坏死松解及小管基底膜剥脱。(3) 肾间质炎细胞浸润,浸润的炎症细胞包括多形核细胞、单核细胞和浆细胞。(4) 间质纤维化的初步征象及小管萎缩: B1 期: 活检标本病变  $\leq 25\%$ ; B2 期: 活检标本病变为  $26\% \sim 50\%$ ; B3 期: 活检标本病变  $\geq 50\%$ 。

**C 期** (硬化性变化): (1) 皮髓质病毒激活。(2) 活检中间质纤维化及小管萎缩  $> 50\%$ 。(3) 小管上皮坏死松解及小管基底膜剥脱。(4) 肾间质炎细胞浸润。此时 BKV 感染的细胞较前一期少见。

一项大型序贯活检报告显示,80% 的 BKVAN 患者可从 A 期进展至 B/C 期,30% 以上的患者可从 B 期进展至 C 期。不到 10% 的 B 期患者可体内清除 BKV,但 30% 以上的 A 期患者可以清除 BKV<sup>[8]</sup>。因此,早期诊断和处理十分必要。

## 肾移植术后患者 BKV 激活的临床表现

**无症状性病毒血(尿)症** 仅通过实验室检查检测到 BKV,临床上无其他生化指标异常或病理学异常。

**非特异性表现** 移植肾功能呈进行性减退,患者可无明显自觉症状,主要表现为血清肌酐值持续上升,少数患者可有低热不适、呕吐、呼吸道症状、心包炎、一过性肝功能损害和一过性膀胱炎等临床表现。

**输尿管狭窄和梗阻** 在一部分 BKV 感染患者中出现(但并非 BKVAN 特征),通常认为是 BKV 侵犯尿路上皮细胞导致输尿管溃疡、坏死所致<sup>[1]</sup>。

**镜下血尿和出血性膀胱炎** 骨髓移植患者较肾移植患者多见,出血性膀胱炎发作则与体内 BKV 含量高峰有关。

**罕见的临床表现** 陈南华等<sup>[28]</sup>报道 1 例肾移植

术后患者出现全身性血管病变。Ison 等<sup>[29]</sup>报道 1 例胰移植后患者出现自体肾 BKVAN。Geetha 等<sup>[30]</sup>发现 1 例肝肾联合移植患者术后出现了膀胱癌合并远处转移,认为与 BKV 有关,因为在原发和转移病灶中发现了 BKV T 抗原高水平表达,而在正常尿路上皮中未见上述改变。

## BKV 感染的诊断

BKV 感染可通过肾穿刺做免疫病理学检查和检测尿中诱饵细胞来达到诊断目的。血和尿中的病毒载量定量 PCR 检测被认为是一种敏感性更高的非侵入性检查。

**细胞学检查-尿中诱饵细胞检测** BKV 感染的一个重要特点就是尿中出现诱饵细胞,该细胞来自 BKV 感染脱落的肾小管(特别是远曲小管和集合管)细胞和尿道上皮细胞(尤其是浅层细胞)。关于尿中诱饵细胞数目与 BKVAN 的关系目前尚存在争议。一般认为诱饵细胞越多,患者发展成 BKVAN 的可能性就越大。除诱饵细胞外,尿中还可存在多量炎性细胞<sup>[31]</sup>。尿中诱饵细胞的检测方法有多种,如巴氏染色、免疫组织化学及电子显微镜等。巴氏染色后的诱饵细胞表现为细胞核肿大,由嗜碱性包涵体组成,包涵体周围围绕毛玻璃或胶冻样染色质。在位相显微镜下,诱饵细胞与肾小管细胞和移行细胞的区别在于其肿大的细胞核有毛玻璃样或泡状外观,核仁增大,有晕圈,有时可看到胞质空泡。

**电子显微镜检查** 与光镜下细胞核内的包涵体相对应,电镜下表现为细胞核内稠密的、呈晶体状排列的病毒颗粒,表明病毒处于复制期。

**病理穿刺活检** 穿刺活检是诊断 BKVAN 的金标准。BKVAN 的组织学特征包括肾小管上皮细胞核内病毒包涵体、肾小管上皮细胞灶性坏死大量炎性细胞浸润,常含有大量浆细胞。病毒包涵体有 4 种类型: (1) 无定形,嗜碱性毛玻璃样,最常见; (2) 嗜酸性颗粒,周围围绕着晕环,大多数是不完整的晕环,与 CMV 感染的病毒包涵体有点相似; (3) 没有晕环的细小颗粒; (4) 含有明显肿大细胞核和成簇不规则染色质的囊泡型。这 4 种类型通常在远曲小管和集合管中最易观察到。除了通过这些特征性病理变化来诊断 BKVAN 外,采用免疫组织化学和特异的 BKV DNA 探针也可以从肾活检标本中检出 BKV。

穿刺活检的最大难点就是 BKV 引起的间质性肾炎和细胞排斥的鉴别诊断, 因为这两者有时很相似, 而诊断结果又十分重要, 直接关系到治疗方案, 前者是减少免疫抑制剂用量, 后者是增加剂量。

**定量 PCR 检测** 近年来人们推崇无创性检测方法, 即采用 PCR 检测血中病毒 DNA 做为筛选, 经活检确诊的 BKVAN 患者血中均检出病毒 DNA。一项采用 PCR 技术检测 BKV 的研究显示, 33% 的肾移植受者中发现有 BKV 病毒尿症。BKV 病毒血症出现的原因可能有以下几种: (1) 肾小管上皮细胞的 BKV 激活后通过小管周的毛细血管进入血循环中; (2) 血症和尿症是 BKV 在尿上皮细胞和外周单核细胞各自激活的结果, 两者相互伴随发生; (3) BKV 病毒尿症至少在一定程度上是血症的一个反映, 血症中的病毒经过肾代谢进入尿中 BKVAN。

Toyoda 等<sup>[32]</sup> 研究显示, 尿 BKV 阳性出现在血 BKV 阳性前, 尿 BKV 阴性患者中未发现血 BKV 阳性; 当血 BKV 阳性, 特别是血 BKV  $> 1 \times 10^6$  copies/L 时, 与活检证实为 BKVAN 且肾功能受损有关。Hirsch 等<sup>[27]</sup> 研究结果也显示, 当血 BKV  $> 7.7 \times 10^6$  copies/L 时, 与 BKVAN 高度相关。Leung 等<sup>[33]</sup> 研究认为, BKV 定量 PCR 测定对于检测 BKV 感染的发病过程非常有效, 并建议联系临床现象和活检所见判断结果。

#### 定量测定尿液标本中 BKV VP1 蛋白的 mRNA

Toyoda 等<sup>[32]</sup> 研究认为, 该方法是确定 BKV 显著感染较为特异性的诊断方法, 因为只有 BKV DNA 开始复制后, 才会有 VP1 蛋白表达。但检测 mRNA 的标本预处理方法对检测结果影响较大, 其诊断标准有待确立。

## BKVAN 的治疗

BKVAN 的处理较为困难, 目前对 BKVAN 的治疗方法主要有以下几种。

#### 谨慎减少免疫抑制剂用量或更换免疫抑制剂

可将他克莫司更换为环孢素或减少他克莫司、吗替麦考酚酯用量<sup>[9,13,34-35]</sup>。如果采用三联免疫抑制方案, 通常撤掉吗替麦考酚酯<sup>[36]</sup>。对于术后第 1 年内出现 BKVAN 和有急性排异危险的患者, 多采用更换或降低免疫抑制剂用量的方法; 对于术后第 2 年诊断为 BKVAN、排异危险性较低或无排异历史者, 可将三联用药中的他克莫司或吗替麦考酚酯撤去, 改

为两联用药或更换为西罗莫司。对于诊断有急性排异共存的患者, 可在抗排斥冲击治疗后适当降低免疫抑制剂维持量<sup>[37]</sup>, 但对是否使用抗淋巴细胞制剂进行抗排异治疗还存在争议, 因为其可能会导致更广泛的免疫功能抑制, 使 BKVAN 进展, 甚至造成器官丢失<sup>[37-38]</sup>。

**抗病毒治疗** BKV 活性药物主要有来氟米特和西多福韦。来氟米特为抗增殖活性的异唑类药物, 既有免疫抑制作用, 又有一定抗病毒功能。西多福韦是阿糖胞苷类似物, 起初用于治疗巨细胞病毒感染的艾滋病患者, 在体外有一些抗多瘤病毒效应。但西多福韦有一定肾毒性, 可以与降低免疫抑制剂浓度的措施同时采用。

**BKVAN 后移植物丢失的再次移植** Ramos 等<sup>[39]</sup> 认为, 再次移植仍是 BKVAN 后移植物丢失的治疗选择之一。再次移植患者中的 BKVAN 发生率约为 15%, 初次移植者仅为 5%。目前一致认为, BKVAN 导致的移植肾丢失并非再次移植的禁忌证, 但在再次移植前应该明确无明显 BKV 活动迹象。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Low JA, Magnuson B, Tsai B, et al. Identification of gangliosides GD1b and GT1b as receptors for BK virus [J]. J Virol, 2006, 80(3):1361-1366.
- [3] Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JC virus and the simian polyomavirus SV40 [J]. J Med Virol, 2003, 71(1):115-123.
- [4] Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK [J]. N Eng J Med, 2000, 342(18):1361-1363.
- [5] Elli A, Banfi G, Fogazzi GB, et al. BK polyomavirus interstitial nephritis in a renal transplant patient with no previous acute rejection episodes [J]. J Nephrol, 2002, 15(3):313-316.
- [6] Vanchiere JA, Nicome RK, Greer JM, et al. Frequent detection of polyomaviruses in stool samples from hospitalized children [J]. J Infect Dis, 2005, 192(4):658-664.
- [7] Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephrop-

- athy in renal transplant recipients [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7):488-496.
- [8] Prince O, Savic S, Dickenmann M, *et al.* Risk factors for polyoma virus nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3):1024-1033.
- [9] Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, *et al.* Clinical course of polyomavirus nephropathy in 67 renal transplant patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(8):21-45.
- [10] Hodur DM, Mandelbrot D. Immunosuppression and BKV nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7):2079-2080.
- [11] Brennan DC, Agha I, Bohl DI, *et al.* Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(4):582-594.
- [12] Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, *et al.* Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(6):1190-1196.
- [13] Trofe J, Cavallo T, First M, *et al.* Polyomavirus in kidney and kidney pancreas transplantation: a defined protocol for immunosuppression reduction and histologic monitoring [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(5):1788-1789.
- [14] Sachdeva MS, Nada R, Jha V, *et al.* The high incidence of BK polyomavirus infection among renal transplant recipients in India [J]. *Transplantation*, 2004, 77(3):429-431.
- [15] Trofe J, Roy-Chaudhury P, Goron J, *et al.* Basic and clinical research in polyomavirus nephropathy [J]. *Exp Clin Transplant*, 2004, 2(1):162-173.
- [16] Dadhania D, Muthukumar T, Snopkowski C, *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] Chen Y, Trofe J, Gordon J, *et al.* Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy [J]. *J Virol*, 2006, 80(7):3495-3505.
- [18] Sharma PM, Gupta G, Randhawa P, *et al.* Phylogenetic analysis of polyomavirus BK sequences [J]. *J Virol*, 2006, 80(18):8869-8879.
- [19] Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, *et al.* Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge *in vivo* in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(4):841-852.
- [20] Low JA, Imperiale MJ. BKV-host cell interactions [M] // Kahlilik K. Third international conference: polyomaviruses and human disease: basic and clinical perspectives, Vol 11. Providence, RI: Taylor & Francis, 2005: 26.
- [21] Dugan AS, Gasparovic ML, Tsomaia N, *et al.* Identification of amino acid residues in BK virus VP1 that are critical for viability and growth [J]. *J Virol*, 2007, 81(21):11798-11808.
- [22] Moriyama T, Sorokin A. Intracellular trafficking pathway of BK virus in human renal proximal tubular epithelial cells [J]. *Virology*, 2008, 371(2):336-349.
- [23] Pelkmans L, Helenius A. Insider information: what viruses tell us about endocytosis [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(4):414-422.
- [24] Leca N, Muczynski KA, Jefferson JA, *et al.* Higher levels of leflunomide are associated with hemolysis and are not superior to lower levels for BK virus clearance in renal transplant patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(3):829-835.
- [25] Medina-Kauwe LK. "Alternative" endocytic mechanisms exploited by pathogens: new avenues for therapeutic delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(8):798-809.
- [26] Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, *et al.* Testing for polyomavirus type BKVNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18):1309-1315.
- [27] Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: a (re)emerging complication in renal transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(1):25-30.
- [28] 陈南华, 黄卡特. 肾移植后多瘤病毒性血管病1例分析 [J]. *井冈山医学学报*, 2002, 9(5):73-75.
- [29] Ison MG, Parker M, Stosor V, *et al.* Development of BK nephropathy in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2009, 87(4):525-530.
- [30] Geetha D, Tong BC, Racusen L, *et al.* Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent [J]. *Transplantation*, 2002, 73(12):1933-1936.
- [31] Randhawa P, Vats A, Shapiro R. Monitoring for polyomavirus BK and JC in urine: comparison of quantitative polymerase chain reaction with urine cytology [J]. *Transplantation*, 2005, 79(8):984-986.
- [32] Toyoda M, Puliyaanda DP, Amet N, *et al.* Co-infection of polyomavirus BK and cytomegalovirus in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2005, 80(2):198-205.
- [33] Leung AY, Chan M, Tang SC, *et al.* Real-time quantitative analysis of polyoma BK viremia and viruria in renal allograft recipients [J]. *J Virol Methods*, 2002, 3(1):51-

- 56.
- [34] Ding R, Medeiros M, Dadhania D, *et al.* Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine [J]. *Transplantation*, 2002, 74(7):987-994.
- [35] Barri YM, Ahmad I, Ketel BL, *et al.* Polyomaviral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy [J]. *Clin Transplant*, 2001, 15(4):240-246.
- [36] Li RM, Mannon RB, Kleiner D, *et al.* BK virus and SV40 co-infection in polyomavirus nephropathy [J]. *Transplantation*, 2002, 74(11):1497-1504.
- [37] Sung H, Choi BH, Pyo YJ, *et al.* Quantitation of BK virus DNA for diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients [J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(5):814-818.
- [38] Mischitelli M, Bellizzi A, Anzivino E, *et al.* Complications post renal transplantation: literature focus on BK virus nephropathy and diagnostic tools actually available [J]. *Virology*, 2008, 5:38.
- [39] Ramos E, Vincenti F, Lu WX, *et al.* Retransplantation in patients with graft loss caused by polyomavirus nephropathy [J]. *Transplantation*, 2004, 77(1):131-133.

(2009-02-12 收稿)