

肾移植术后病毒感染

郑瑾¹ 郭晖² 薛武军¹

¹西安交通大学第一附属医院肾病医院肾移植科,西安 710061;²华中科技大学附属同济医院器官移植研究所,器官移植教育部重点实验室 国家卫生健康委员会器官移植重点实验室 中国医学科学院器官移植重点实验室,武汉 430030

通信作者:薛武军,Email:xwujun126@mail.xjtu.edu.cn

【摘要】 高效免疫抑制剂的使用使移植受者和移植肾的存活率都有了显著提高,但是感染发病率和感染性并发症死亡率也随之增高。病毒感染一方面引起受者全身症状,另一方面也常常导致移植肾等重要脏器的严重损伤,对移植肾和受者的长期存活造成不利影响。以下内容主要对影响移植肾功能的巨细胞病毒(CMV)、腺病毒(AdV)、Epstein-Barr病毒(EBV)感染和其他病毒感染特征进行阐述。

【关键词】 肾移植; 病毒; 多瘤病毒; 巨细胞病毒; 腺病毒; EB病毒

基金项目:中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(2018PT32018);陕西省自然科学基金基础研究计划(2019JM-169)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200407-01098

肾脏移植通过延长患者生命和提高患者生活质量成为终末期肾病最有效的治疗方法^[1]。尽管目前移植受者和移植肾的存活率都有了显著提高,但这一人群的感染发病率和感染性并发症死亡率仍然很高。在肾移植术后第一年,感染性并发症是肾移植受者入院治疗的第二大常见原因。在没有预防措施的情况下,病毒感染可能在移植后第一个月被激活,包括单纯疱疹病毒(HSV),人类疱疹病毒(HHV),EB病毒(EBV),巨细胞病毒(CMV)和水痘病毒(VZV)。然而,在缺乏足够的病毒监控和预防措施的情况下,EBV、CMV、HSV 1 和 2、HHV-6、HHV-7、人类免疫缺陷病毒(HIV)、B19 及 PyV 等可在 2~6 个月或更长时间内重新激活。多数病毒感染引发宿主全身症状,或者特殊脏器的损伤,本文主要针对导致移植肾损伤的病毒感染进行阐述。

一、PV 感染

PV 是一种双链 DNA 病毒,为 20 面体立体对称结构、直径 45~55nm 的病毒颗粒。不同型别的多瘤病毒可感染 90% 的普通人群。1971 年,英国首次报道了 PV 感染,并将其命名为 BK 病毒(患者姓名首字母);另一种多瘤病毒是从一名患有 HIV 疾病的患者的少突胶质细胞中分离出来的,名为 JC 病毒(患者姓名首字母缩写:J.C.)。BKV 和 JCV 在个体和群体均独立传播。具有 BKV 抗体的个体通常对 JCV 呈血清学阴性,反之亦然。

多项研究数据表明,30%~40% 的器官移植受者被发现为 PV 血症,多达 25% 的肾移植受者,随着病情发展会出现 PV 血症,甚至 PV 相关肾病(PVN),严重影响移植肾脏功能和长期存活^[2]。最近的一项研究报道,短暂的低 PV 血症不会对移植肾纤维化的进展产生影响,而在高载量或持续的

PV 血症后发生严重纤维化的风险较高^[3]。

PVN 的诊断是建立在活检标本诊断的基础上。移植肾组织病理学检查显示,间质性肾炎是 BKV 或 JCV 感染的主要病变,通过对 SV40T 抗原进行染色,可确定组织病理学诊断。组织病理学改变包括肾小管损伤、间质纤维化以及免疫组织化学或原位杂交技术检测 SV40 大 T 抗原阳性^[4]。形态学上,PVN 的特征是因病毒在小管上皮细胞内复制,表现为典型的、不同形态类型的核内病毒包涵体样改变。细胞病变常发生于不同肾单位的一小群肾小管上皮细胞中。在病毒复制扩散到肾皮质之前的早期阶段,肾髓质首先受累,远端肾小管的细胞病变明显^[5]。

2019 年 Banff 会议的报告中对 PVN 提出了一个新的分级模式,包括三个阶段:PVN 1 级,肾内 PV 载量(pv1)水平 1 分(pv11),伴间质纤维化 0~1 分(ci0-1);PVN 2 级,肾内 PV 载量水平 1 分(pv11)伴间质纤维化 2~3 分(ci2-3),或肾内 PV 载量水平 2 分(pv12)伴间质纤维化 0~3 分(ci0-3),或肾内 PV 载量水平 3 分(pv13)伴间质纤维化 0~1 分(ci0-1);PVN 3 级,肾内 PV 载量水平 3 分(pv13)伴间质纤维化 2~3 分(ci2-3)^[6]。对于发现动脉内膜炎、动脉管壁纤维素样坏死、肾小球炎或管周毛细血管 C4d 沉积,应考虑 PVN 同时伴有急性排斥反应的诊断。间质炎症的程度影响 PVN 受者的短期和长期移植效果。PVN 的分级、病毒载量的降低率和病毒清除率也可作为 PVN 的预后指标^[7]。JCV 可以引起进行性多灶性脑白质病,对移植肾的损伤不多见。但当有 PVN 组织学征象、肾功能下降、血液、尿液和移植植物组织中未能检测到 BKV 时,应考虑 JCV 介导的 PVN^[8]。

对于已确诊的 PVN 受者,首选干预措施为降低免疫抑

制剂剂量,或将他克莫司调整为低剂量环孢素,或将钙神经蛋白抑制剂类药物(CNI)调整为低剂量西罗莫司,或将霉酚酸类药物调整为来氟米特或低剂量西罗莫司。在已经充分降低免疫抑制剂剂量的情况下,血液BKV DNA载量仍持续升高,应考虑加用抗病毒药物。目前临床使用的静脉注射用免疫球蛋白(IVIG)含有高滴度强力的BKV中和抗体,可用于减少免疫抑制剂剂量的受者,通常剂量为 $0.2\sim 2.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。免疫球蛋白不穿入细胞内,但是可以直接中和病毒或间接发挥免疫调理作用,有助于改善疾病的活动状态。氟喹诺酮类抗生素可通过抑制病毒编码大T抗原的解旋酶活性而抑制BKV复制,但选择性较低,而且对已经确诊的PVN治疗未必有效^[9]。

二、CMV感染

CMV属于疱疹病毒家族中的一员。CMV表面具有脂质包膜,为229 kb的双链DNA染色体。CMV是影响肾移植受者最常见的疱疹病毒,发病率很高。50%~75%的肾移植受者在移植后尿液、血液或唾液中可检测到CMV,但只有8%~32%的受者会出现CMV相关症状。影响临床疾病发展的因素包括移植时供者和受者的病毒血清学状况,其中供者+/受者-(D+/R-)的发生症状性疾病的风险最高,D-/R+、D+/R+、D-/R-风险较低。影响CMV症状和疾病发展的其他因素包括抗淋巴细胞抗体诱导、其他活性病毒感染、免疫抑制剂的种类和强度^[10]。抗排斥反应治疗可增加CMV感染的发生率,而CMV感染和CMV治疗中需要减少免疫抑制剂的维持剂量,可使受者更易发生排斥反应和慢性移植物功能障碍^[10]。

CMV感染的症状和体征通常表现为发热、不适、腹泻、血小板减少、中性粒细胞减少和转氨酶升高。受者也可能出现与肺、肝、胃肠、神经、视网膜、肾脏和心脏系统受累相关的症状^[10]。CMV血症的诊断需要使用多种方法来评估外周血病毒载量,如pp65抗原血症检测、CMV DNA或RNA扩增和杂交^[11]。CMV感染移植肾组织病理学表现为肾小管上皮细胞膨胀变圆,胞体及胞核巨大化、核内出现环绕“空晕”状的大型嗜酸性包涵体^[12]。

CMV感染治疗的一线抗病毒药物为静脉滴注更昔洛韦。然而,由于移植术后CMV感染的防治广泛采用更昔洛韦,致使对更昔洛韦耐药的CMV越来越普遍。对于发生CMV耐药的受者治疗包括:降低免疫抑制剂用量,可将CNI药物转换为雷帕霉素,也可将霉酚酸类药物转化为咪唑立宾;加大静脉滴注更昔洛韦剂量或联用其他抗病毒药物;CMV特异性IgG可作为抗病毒治疗的辅助用药^[13]。

CMV感染是移植术后早期常见的并发症。有研究发现CMV对移植物的慢性病变、移植物丢失和受者生存具有重要的影响^[14]。但是,在多因素分析中,CMV血症或疾病并不是导致移植物丢失或受者死亡的重要因素^[14]。BKV-CMV联合感染对移植后1年的肾功能有很大的影响,因此即使在病毒载量较低的情况下,也极有可能对移植物长期功能产生影响。建议对低BKV和(或)CMV病毒血症水平的受者进行病毒监测和后续干预^[15]。

三、AdV感染

AdV是一种无包膜、直径为70~90 nm的双链DNA病毒。通常,在健康成年人中AdV感染是自限性感染,但在免疫缺陷的宿主(如移植受者)中,可导致严重疾病^[16]。在实体器官移植(SOT)后第1年,11%的受者可观察到AdV无症状病毒血症。其可能代表感染复发或原发性感染。AdV感染可能导致移植器官慢性失功能,但确切的相关性尚不清楚。移植受者的临床表现包括肝炎、坏死性肺炎、出血性膀胱炎、肾炎等^[17]。

Veer等^[18]对1974年至2015年的64例肾移植术后AdV感染病例分析发现,肾移植术后AdV感染的平均时间为1年。最常见的临床表现包括急性移植肾损伤、血尿、发热和排尿困难。组织病理学发现肾组织局灶性坏死、慢性间质性炎症、急性肾小管损伤以及较少见的肉芽肿性间质性肾炎。

怀疑AdV感染时,可以结合直接抗原检测、组织病理学、病毒培养或分子生物学等方法辅助诊断。组织病理学是检验AdV感染的金标准,可见由病毒改变细胞结构而形成的“污秽细胞”^[17]。利用免疫组化或原位杂交技术也可以诊断AdV对组织细胞的侵袭。定量或定性PCR可进一步为侵袭性AdV感染的诊断提供支持。系统监测AdV病毒载量的变化趋势,可以帮助确定特定宿主的器官感染、改善或消退情况^[19]。

四、EBV感染

EBV为直径45 nm的双链DNA病毒,是Epstein和Barr于1964年首次在Burkitt非洲儿童淋巴瘤细胞中发现的疱疹病毒,95%的成年人呈血清学阳性。血清学阴性或阳性的肾移植受者在移植后1年中有20%的原发感染或感染复发^[20]。诊断检测包括对病毒DNA进行血浆PCR检测。EBV可引起疲劳、单核细胞样综合征、伯基特淋巴瘤、鼻咽癌等症状,在移植后受者中可引起移植后淋巴组织异常增生(PTLD)。

PTLD是SOT和造血干细胞移植(HSCT)后最严重的并发症,发生在1%~20%的移植受者。其中小肠移植和多器官移植中的发生率最高(5%~20%),其次是肺移植和心脏移植(2%~10%),肾移植和肝移植中的发生率最低(1%~5%)^[20]。根据2008年世界卫生组织(WHO)最新分类,PTLD可分为四种基本组织学类型:早期病变、多形性PTLD(P-PTLD)、单形性PTLD(M-PTLD)以及经典霍奇金淋巴瘤(HL)。M-PTLD被认为起源于早期病变和P-PTLD。此外,在M-PTLD组中,EBV阳性淋巴瘤在移植后出现的时间要早于EBV阴性淋巴瘤^[21]。无论其组织学类型如何,根据在移植后12个月内或之后做出诊断,PTLD也可分别定义为早发或晚发^[22]。

通过定量PCR的方法可以检测EBV DNA水平。第四届白血病感染欧洲会议(ECIL)建议高危移植受者在移植后每周监测EBV DNA定量,持续至少3个月。Liu等^[23]开发了一种基于病毒载量持续时间和趋势的EBV病毒血症监测和预防治疗方案。此方案除了预测EBV病毒血症进展到

PTLD 的病毒载量和已确定的危险因素外,还发现从 EBV DNA 血症进展到 EBV 相关疾病的时间非常短(范围为 0~17 d,中位时间为 7 d)。治疗 PTLT 的策略包括减少免疫抑制、化疗和利妥昔单抗,以及考虑以西罗莫司为基础的免疫抑制方案。对于体积大、播散性强或顽固性肿瘤,应行放射治疗或手术治疗。

五、B19 病毒感染

B19 病毒是一种小型非包膜单链 DNA(ssDNA)病毒,直径 23 nm,对骨髓内红血球祖细胞有特殊的亲和力^[24]。B19 病毒是儿科常见的出疹性疾病——传染性红斑(又称第五病, Erythema infection, EI)的病因。除了轻型自限性感染外, B19 病毒还可使慢性溶血性疾病的患者发生再障危象及急性多关节病。在免疫缺陷患者中可造成持续性感染。如果妊娠期受 B19 病毒感染,可致流产、死胎和胎儿水肿症的发生^[25]。

1986 年报道了首例肾移植受者感染 B19 病毒的病例。B19 病毒感染可引起肾移植受者难治性贫血、全血细胞减少和血栓性微血管病变(TMA)^[26]。通过血清学检测(IgM 和 IgG)、血液和(或)骨髓 PCR 以及骨髓活检发现典型的巨大原红细胞可辅助诊断 B19 病毒感染。治疗可采用静脉注射用免疫球蛋白和暂时停用霉酚酸酯。常规检查 B19 病毒有助于监测可能复发的情况^[26]。

六、HIV 感染

HIV 是造成人类免疫系统缺陷的一种病毒。1981 年, HIV 在中美洲首次发现。它是一种感染人类免疫系统细胞的慢病毒,属逆转录病毒的一种。HIV 直径约 120 nm,大致呈球形。病毒外膜是类脂包膜,来自宿主细胞,并嵌有毒素的蛋白 gp120 与 gp41。

HIV 阳性(HIV⁺)患者由于其预后不良,一直被认为不适合 SOT。然而,对于利用现有的抗逆转录病毒治疗方案获得良好免疫病毒学控制的 HIV⁺患者,与持续透析相比,肾移植对 HIV 感染者的生活质量更好^[27]。尽管如此, HIV⁺患者肾脏移植术后仍有许多问题需要解决,主要包括急性排斥反应发生率升高,患者生存率和移植物存活率降低,继发性肾小球疾病以及免疫抑制剂和抗逆转录病毒(ARV)药物相互作用造成的障碍^[28]。

七、HSV 感染

HSV 是人类疱疹病毒亚科,单纯疱疹病毒属。HSV-1 是 125~240 kb 的双链 DNA 病毒。HSV-2 的基因组在 154kb 左右。成人人群中 HSV 的血清阳性率为 60%,而肾移植受者中 HSV 的感染发生率约 53%^[29]。HSV 经常在 SOT 后免疫抑制的环境中重新激活。口腔或生殖器黏膜疾病是 HSV 疾病最常见的临床表现,诊断主要基于病史和临床表现。移植受者感染可能更严重、侵袭性更强、时间更长,易于发生致命性的多脏器 HSV 感染^[30]。

HSV 感染诊断可借助从水疱病变中直接检测病毒包涵体和血清或脑脊液中检测到 HSV 抗体,或采用 PCR 技术从脑脊液或内脏组织样本中检测到病毒 DNA。治疗通常根据

疾病的严重程度,采取包括口服或静脉注射抗病毒治疗。阿昔洛韦治疗 HSV 感染已被证明是有效的。肾移植受者黏膜皮肤 HSV 感染应使用口服阿昔洛韦治疗,而播散性或深部 HSV 感染应采用静脉注射阿昔洛韦治疗^[30]。

八、新型冠状病毒

新型冠状病毒属于冠状病毒 β 属,为 RNA 病毒^[31]。电镜下呈直径 60~140 nm 的圆形、椭圆形或多角形的病毒颗粒,表面具有均匀分布的刺突蛋白(S 蛋白),病毒包膜有双层脂质和膜蛋白组成,内部由对称双螺旋结构的正链 RNA 和衣壳蛋白结合而成。

目前大量的临床研究和少量的病理学研究已经明确新型冠状病毒主要引起肺炎,同时也可以引起脾脏及淋巴结等免疫器官和心肌组织的损害。Su 等^[32]报道的 26 例新型冠状病毒肺炎患者死后尸检的肾脏组织病理学分析中,光镜下可见弥漫性近端肾小管损伤,甚至可见坏死,毛细血管腔内有明显的红细胞聚集物,未见血小板或纤维蛋白样物质。无血管炎、间质炎或出血迹象。电镜检查显示,在肾小管上皮细胞和足突细胞中有簇状的冠状病毒样颗粒。Zhu 等^[33]分别报道了肾移植受者感染新型冠状病毒的治疗转归,肾移植受者比普通人群有更严重的新型冠状病毒肺炎,但主要通过减少免疫抑制剂用量和低剂量甲基强的松龙治疗,配合抗病毒和对症治疗,多数受者移植肾功能稳定,但未进行移植肾活检病理学观察。因此新型冠状病毒肺炎患者肾损害,尤其是肾移植受者的移植肾感染损害的致病机制、病理组织学特点等仍有待更大例数和更细致的研究。

九、小结

尽管肾移植术后只有少部分病毒感染引起移植肾病变,却严重影响了移植肾长期存活和受者的生活质量。移植受者终生服用免疫抑制剂以预防排斥反应,因此监测、预防和治疗移植后的病毒感染则成为保障移植肾和受者长期存活的重要工作。目前对移植肾病毒感染还缺乏有效的治疗方案,针对移植受者的、个体精准的免疫抑制治疗,调整受者的免疫状态达到良好地预防排斥反应和预防感染的最佳平衡状态,以及抗病毒疫苗的研制是目前临床研究的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(23): 1725-1730. DOI: 10.1056/NEJM199912023412303.
- [2] Castro T, MCD F, Figueiredo M, et al. Polyomavirus BK and JC in individuals with chronic kidney failure, kidney transplantation, and healthy controls[J]. *J Clin Virol*, 2017, 89: 5-9. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.02.003.
- [3] 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.
- [4] Chong S, Antoni M, Macdonald A, et al. BK virus: current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation[J]. *Rev Med Virol*, 2019, 29(4): e2044. DOI: 10.1002/rmv.2044.
- [5] Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1361-1363. DOI: 10.1056/NEJM200005043421809.
- [6] Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): updates on and clarification of criteria for T cell-and antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2020,20(9):2318-2331. DOI: 10.1111/ajt.15898.
- [7] Huang G, Wu LW, Yang SC, et al. Factors influencing graft outcomes following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy after renal transplantation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0142460. DOI: 10.1371/journal.pone.0142460.
- [8] Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC, et al. Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation[J]. *Transplantation*, 2007, 84(3): 323-330. DOI: 10.1097 / 01.tp.0000269706.59977.a5.
- [9] 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.
- [10] Bataille S, Moal V, Gaudart J, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression[J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12(6): 480-488. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00533.x.
- [11] Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, et al. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(2): 218-227. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00692.x.
- [12] 朱有华, 曾力. 肾移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 675-678.
- [13] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(2): 142-148. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.02.005.
- [14] Erdbrügger U, Scheffner I, Mengel M, et al. Long-term impact of CMV infection on allografts and on patient survival in renal transplant patients with protocol biopsies[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(11): F925-F932. DOI: 10.1152 / ajprenal.00317.2015.
- [15] Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, et al. BKV, CMV, and EBV interactions and their effect on graft function one year post-renal transplantation: results from a large multi-centre study[J]. *EBioMedicine*, 2018, 34: 113-121. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.07.017.
- [16] Dawood US, Nelson A, Wu D, et al. Disseminated adenovirus infection in kidney transplant recipient[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2014, 19 Suppl 1 : 10-13. DOI: 10.1111/nep.12192.
- [17] Florescu DF, Hoffman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 Suppl 4: 206-211. DOI: 10.1111/ajt.12112.
- [18] Veer M, Abdulmassih R, Como J, et al. Adenoviral nephritis in a renal transplant recipient: case report and literature review[J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(4)DOI: 10.1111 / tid.12716.
- [19] Watcharananan SP, Avery R, Ingsathit A, et al. Adenovirus disease after kidney transplantation: course of infection and outcome in relation to blood viral load and immune recovery [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(6): 1308-1314. DOI: 10.1111 / j.1600-6143.2011.03479.x.
- [20] Khameneh ZR, Soin J, Durlik M, et al. Factors affecting reactivation of Epstein-Barr virus infection after kidney allograft transplantation[J]. *Ann Transplant*, 1999, 4(2):18-22.
- [21] Smets F, Sokal EM. Prevention and treatment for Epstein-Barr virus infection and related cancers[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2014, 193: 173-190. DOI: 10.1007 / 978-3-642-38965-8_10.
- [22] Izadi M, Taheri S. Features, predictors and prognosis of lymphoproliferative disorders post-liver transplantation regarding disease presentation time: report from the PTLD.Int. survey[J]. *Ann Transplant*, 2011, 16(1):39-47.
- [23] Liu Q, Xuan L, Liu H, et al. Molecular monitoring and stepwise preemptive therapy for Epstein-Barr virus viremia after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(7):550-555. DOI: 10.1002/ajh.23452.
- [24] Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, et al. Human parvovirus B19: a review[J]. *Acta Virol*, 2014, 58(3): 199-213. DOI: 10.4149/av_2014_03_199.
- [25] Bonvicini F, Bua G, Gallinella G. Parvovirus B19 infection in pregnancy-awareness and opportunities[J]. *Curr Opin Virol*, 2017, 27:8-14. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.10.003.
- [26] Baek CH, Kim H, Yang WS, et al. Risk factors and long-term outcomes of parvovirus B19 infection in kidney transplant patients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(5). DOI: 10.1111/tid.12754.
- [27] Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY, et al. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(6): 1633-1639. DOI: 10.1097/01.asn.0000127987.19470.3a.
- [28] Zheng X, Gong L, Xue W, et al. Kidney transplant outcomes in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS Res Ther*, 2019, 16(1): 37. DOI: 10.1186/s12981-019-0253-z.
- [29] Cowan FM, Copas A, Johnson AM, et al. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence?[J]. *Sex Transm Infect*, 2002, 78(5):346-348. DOI: 10.1136/sti.78.5.346.
- [30] Abad CL, Razonable RR. α herpes virus infections among renal transplant recipients[J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(5): 344-350. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.011.
- [31] Ghebreyesus TA. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020[C/OL]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [32] Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1): 219-227. DOI: 10.1016 / j. kint. 2020.04.003.
- [33] Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(7): 1859-1863. DOI: 10.1111/ajt.15869.

(收稿日期:2020-04-07)

(本文编辑:周阳)