

肾移植患者术后 BK 病毒感染的检测及危险因素分析

陆明¹, 朱有华^{1*}, 王皓², 韩澍¹, 冀俊峰²

(1. 第二军医大学长征医院器官移植科, 解放军器官移植研究所, 上海 200003; 2. 长征医院实验诊断科, 解放军临床免疫中心)

[摘要] **目的:** 检测肾移植患者术后 BK 病毒(BKV)感染率, 分析 BKV 感染的危险因素。 **方法:** 收集 63 例肾移植患者术后第 1、2、3、4、6 和 8 个月的尿液和血液标本, 实时荧光定量 PCR 方法检测标本中 BKV DNA 含量, 并根据检测结果进行分组: 尿液、血液 BKV DNA 均阳性者为 UV⁺PV⁺ 组, 尿液阳性而血液阴性者为 UV⁺PV⁻ 组, 尿液、血液均阴性者为 UV⁻PV⁻ 组。尿沉渣涂片寻找含有病毒包涵体的脱落尿路上皮细胞(Decoy 细胞), 并对 Decoy 细胞进行细胞免疫学检测; 对临床高度怀疑为 BK 病毒相关性肾病患者(BKVAN)行移植肾活检。比较 3 组患者的年龄、术前冷缺血时间、术前血透时间、免疫抑制方案、群体反应性抗体(PRA)致敏程度、术后是否合并其他病毒感染等临床指标的差异, 应用 Logistic 回归法分析筛选 BKV 感染和 BKVAN 发生的危险因素。 **结果:** UV⁺PV⁻ 组 19 例(30.1%), UV⁺PV⁺ 组患者 9 例(14.3%), UV⁻PV⁻ 组患者 35 例; 前两组首次发现 BKV 的中位时间分别为术后 4 个月和 3 个月。63 例患者 Decoy 细胞检出率为 39.7%, Decoy 细胞免疫染色阳性率为 54.3%。1 例移植肾活检未见 BKVAN 表现。Logistic 回归法发现 BKV DNA 感染与冷缺血时间有显著联系($P=0.048$; $OR=1.151$), 与其他指标无显著相关($P=0.069$)。 **结论:** 实时荧光定量 PCR 能较好地监测术后 BKV 感染, 术后 3~4 个月是 BKV 排泄高峰, 术前冷缺血时间可能是 BKV 感染的危险因素之一, 而术后免疫抑制方案对 BKV 感染可能无明显影响。

[关键词] BK 病毒; 肾移植; Decoy 细胞

[中图分类号] R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)01-0071-06

BK virus infection in renal transplant recipients: diagnosis and risk factors analysis

LU Ming¹, ZHU You-hua^{1*}, WANG Hao², HAN Shu¹, JI Jun-feng² (1. Department of Organ Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Institute of Organ Transplantation of PLA, Shanghai 200003, China; 2. Department of Laboratory Diagnosis, PLA Center of Clinical Immunology, Changzheng Hospital)

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the incidence of BK virus infection in renal transplant recipients and to analyze the risk factors of BKV infection. **Methods:** The urine samples and peripheral blood samples of 63 renal transplant recipients were collected at 1, 2, 3, 4, 6 and 8 months after transplantation. A real-time fluorescent PCR procedure was used to detect BK virus DNA in the samples and the samples were divided into the following 3 groups according to the detection outcomes: UV⁺PV⁺ group (BKV DNA positive in both urine and blood samples), UV⁺PV⁻ group (BKV DNA positive in urine but negative in blood samples), and UV⁻PV⁻ group (BKV DNA negative in both urine and blood samples). Urinary sediment smears of patients were checked for decoy cells and the decoy cells were subjected to cytological immunostaining. Renal graft biopsy was performed when a sample was highly suspected of BKVAN by its clinical manifestations. The age, cold ischemia time, hemodialysis duration, immunosuppressive agents, panel reactive antibody, and other clinical parameters were compared between the 3 groups and a Logistic regression was performed to analyze the risk factors of BK virus infection. **Results:** There were 19 (30.1%) patients in UV⁺PV⁻ group, 9 (14.3%) in UV⁺PV⁺ group, and 35 in UV⁻PV⁻ group. The median time for the first detection of BK virus was 4 months in UV⁺PV⁻ group and 3 months in UV⁺PV⁺ group. Decoy cells were detected in 39.7% of the 63 patients and the positive rate of decoy cell immunostaining was 54.3%. One patient showed no BKVAN manifestation in renal biopsy. Logistic regression found that the cold ischemia time was significantly related to the BKV DNA infection ($P=0.048$; $OR=1.151$), but not to other parameters ($P=0.069$). **Conclusion:** Real-time fluorescent quantitative PCR is a good way for detection of BKV infection after renal transplantation. The peak time for BKV shedding is 3-4 months after transplantation. Cold ischemia time may be one of the risk factors of BKV infection, and immunosuppressive regimen may have no obvious influence on BK virus infection.

[KEY WORDS] BK virus; renal transplantation; Decoy cell

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(1): 71-76]

BK 病毒 (BKV) 是多瘤病毒家族 (polyomaviruses) 的一个亚型。近年来人们发现 BKV 感染是导致肾移植术后肾功能不全的重要原

[作者简介] 陆明, 博士, 主治医师。现在南通市第一人民医院泌尿外科, 南通 226001。E-mail: luming1975@sohu.com

* Corresponding author. E-mail: zhuyouhua@126.com

因之一。国外研究^[1,2]表明肾移植患者术后 BKV 感染的发生率为 10%~68%;BKV 相关性肾病(BK virus associated nephropathy, BKVAN)的发生率为 1%~7%,其中约 45%的患者会出现移植肾丢失。然而,目前 BKV 感染及 BKVAN 尚未引起国内学者及临床医生的重视,更缺乏相关的基础及临床研究。为准确评估肾移植患者术后活动性 BKV 感染率,筛选 BKV 激活和导致 BKVAN 的致病因素,明确术后 BKV 检测的必要性,本研究对 63 例肾移植患者术后进行了至少 8 个月(8~10 个月)的初步随访研究,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择 选取 2004 年 9 月至 2005 年 5 月间因终末期肾病在第二军医大学长征医院器官移植科进行同种异体肾移植患者共 63 例,其中男性 51 例,女性 12 例;平均年龄(45.8±9.6)岁(20~74 岁);随访时间 8~10 个月。所有患者均签署知情同意书。

1.2 患者免疫抑制方案 63 例患者中有 12 例术前 24 h 应用抗 CD25 细胞免疫球蛋白制剂赛呢哌(Zenapax)50 mg 预防急性排斥,其余患者术前无特殊处理。术后免疫抑制剂维持方案有 2 种:环孢素 A+霉酚酸酯+泼尼松(CsA+MMF+Pred),共 38 例;他克莫司+霉酚酸酯+泼尼松(FK506+MMF+Pred),共 25 例。CsA 6~8 mg·kg⁻¹·d⁻¹,FK506 0.15~0.18 mg·kg⁻¹·d⁻¹,根据血药浓度调整,维持 CsA 和 FK506 浓度分别在 250~450 ng/ml 和 5~100 ng/ml,MMF 100 mg/d, Pred 80 mg/d,逐日减 10 mg,至 20 mg/d。出现加速性排斥时应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗淋巴细胞球蛋白(ALG) 5~8 d,急性排斥反应时用甲泼尼龙冲击治疗或抗 CD3 单克隆抗体(OKT3)。

1.3 实时荧光定量 PCR 检测患者术后尿液和血液中 BKV DNA 前期的研究^[3]中已经对实时荧光定量 PCR 检测 BKV DNA 进行了可行性论证和方法学评价,具体方法如下。

1.3.1 标本收集和處理 分别于移植术后第 1、2、3、4、6 和 8 个月(对于 6 次里出现过血液 BKV 阳性者,在术后第 10 个月再测 1 次)收集尿液标本(2 ml),使用体液病毒 DNA 小量制备试剂盒按厂家提供的说明抽提 DNA,置-20℃保存。随访过程中,如出现尿液 BKV DNA 阳性,则在以后随访过程中

同时收集 EDTA 抗凝外周血标本(2 ml),使用血液 DNA 中量抽提试剂盒(杭州维特洁生化有限公司)抽提 DNA,置-20℃保存。

1.3.2 引物和探针 参照 Leung 等^[4]设计的引物,P1(正向):5'-AGT GGA TGG GCA GCC TAT GTA-3';P2(反向):5'-TCA TAT CTG GGT CCC CTG GA-3';TaqMan 探针:5'-AGG TAG AAG AGG TTA GGG TGT TTG ATG GCA CAG-3',5'端使用 FAM 标记,3'端使用 TAMRA 标记,拟扩增区片段为编码病毒 VP1 蛋白的保守区序列,长 95 bp。

1.3.3 外参照标准品 pGMT-BK 的构建 以含有拟扩增区的单链核苷酸片段(104 bp,上海生工生物工程技术有限公司合成)为模板,P1、P2 为引物,将扩增的 PCR 产物电泳胶回收,纯化后与 pGEM-T 载体连接,转化 DH5α 菌株,在含 X-gal, IPTG 的 LB 平板上筛选白色转化子菌落,提取菌液获得质粒 pGMT-BK,经 DNA 测序证实包含拟扩增区片段,经紫外分光光度计测定浓度后配成不同浓度标准品,绘制标准曲线。

1.3.4 反应条件和反应体系 使用 Ex TaqTMPCR 试剂盒(TaKaRa 公司),dNTP 各 200 nmol/L, Mg²⁺ 4 mmol/L, TaqDNA 热启动聚合酶 5 U/100 μl, P1、P2 各 400 nmol/L, TaqMan 探针 50 nmol/L,反应总体积 50 μl, ABI PRISM 7000 荧光定量 PCR 仪扩增。扩增条件为:50℃ 2 min, 95℃ 10 min;95℃ 10 s, 60℃ 30 s, 40 个循环。每次反应均使用空白对照和阴性对照,每个标本测定 2 次,根据 SDS 软件计算分析检测结果。

1.3.5 结果判定和患者分组 样本中 BKV DNA 含量≥1×10³ copies/ml 定为 BKV 感染阳性。根据定量分析结果将患者分为 3 组:尿液 BKV 与血浆 BKV DNA 均阳性者为 UV⁺PV⁺组,尿液 DNA 阳性而血浆 DNA 阴性者为 UV⁺PV⁻组,尿液 DNA、血浆 DNA 均阴性为 UV⁻PV⁻组。

1.4 细胞学研究 参考国外文献^[5],由于巴氏染色法尿沉渣涂片可以较清晰的观察细胞核内的包涵体形态,因此,本研究采用巴氏染色法观察含有病毒包涵体的脱落尿路上皮细胞(Decoy 细胞)。于移植术后第 1、2、3、4、6 和 8 个月收集尿液标本(50 ml),离心后取尿沉渣涂片,巴氏染色后在光学显微镜下寻找细胞核内含有病毒包涵体的脱落尿路上皮细胞

(Decoy 细胞)。对于 Decoy 细胞阳性者应用针对多瘤病毒 T 抗原的鼠源单克隆抗体 (Merck, Germany, Cat. No. DP01) 进行 EnVision 法细胞免疫染色进一步检测, 阳性染色结果为细胞质和胞核着色, 呈棕黄色颗粒。

1.5 肾功能检测与肾脏活组织检查 术后定期检测血肌酐值并进行尿蛋白定量, 评估患者肾功能。如果出现血清肌酐超过基线值 25% 以上, 并且排除肾外因素引起的肌酐增高则进行移植肾活检。活检标本使用针对 T 抗原的鼠源单克隆抗体进行免疫组织化学染色, 免疫组织化学阳性者判定为 BKVAN。

1.6 BKV 感染相关危险因素的分析 Logistic 回归比较 UV⁺PV⁺组、UV⁺PV⁻组和 UV⁻PV⁻组患者的年龄、性别、冷缺血时间、术前血透时间、免疫抑制方案以及呼吸道感染等临床指标的差异, 筛选 BKV 感染和 BKVAN 的危险因素。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 10.0 软件分析统计资料。两组间均数的比较采用 *t* 检验, 率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。患者的临床特征和处理因子应用 Logistic 回归模型来估计 OR 值和 95% 可信区间, 并在 Logistic 回归模型中应用逐步前进和后退法筛选导致 BKV 感染和 BKVAN 的危险因素。

2 结果

2.1 荧光定量 PCR 检测结果 本研究共收集 63 例患者 386 份尿液标本和 112 份血浆标本, 19 例 (30.1%) 患者至少有 1 次测定结果为尿液 BKV DNA 阳性而血浆 DNA 始终阴性 (UV⁺PV⁻组), 9 例 (14.3%) 尿液与血浆同时检测到 BKV DNA (UV⁺PV⁺组), 其余 35 例 (55.6%) 尿液 BKV DNA 检测结果为阴性 (UV⁻PV⁻组)。

UV⁺PV⁻组患者首次发现尿液 BKV 阳性的中位数时间为术后 4 个月 (2~8 个月), UV⁺PV⁺组患者首次发现尿液 BKV 中位数时间为术后 3 个月, 较 UV⁺PV⁻组出现时间早 ($P < 0.05$)。随访期间 UV⁺PV⁻组共收集 114 份尿液标本, 有 63 份尿液标本 BKV 阳性 (阳性率 55.2%), 病毒负荷量中位数为 2.87×10^3 copies/ml ($0.92 \times 10^3 \sim 1.52 \times 10^6$ copies/ml); 而 UV⁺PV⁺组 9 例患者术后检测 7 次共收集 63 份标本, 有 45 份尿液标本 BKV 阳性 (阳

性率 71.4%), 病毒负荷中位数为 7.25×10^4 copies/ml ($2.75 \times 10^3 \sim 2.12 \times 10^8$ copies/ml)。观察 UV⁺PV⁺组和 UV⁺PV⁻组术后病毒定量对数均值变化 (图 1), 可见两组尿液最高负荷值均出现于术后 4 个月, UV⁺PV⁺组每月尿液病毒负荷值均高于 UV⁺PV⁻组 ($P < 0.05$)。

2.2 尿沉渣涂片及细胞免疫学检查 63 例肾移植患者术后 372 份尿沉渣涂片中, 共 25 例 (39.7%, 25/63) 患者 60 份标本 (16.1%, 60/372) 检出 Decoy 细胞, 均为 UV⁺PV⁻组和 UV⁺PV⁺组患者, 两组检出 Decoy 细胞的中位时间均为术后 4 个月; UV⁻PV⁻组患者均未检测到 Decoy 细胞。对 22 例患者 2 批次共 35 份 Decoy 细胞阳性标本进行了细胞免疫染色, 其中 19 份染色阳性 (图 2), 阳性率为 54.3%。

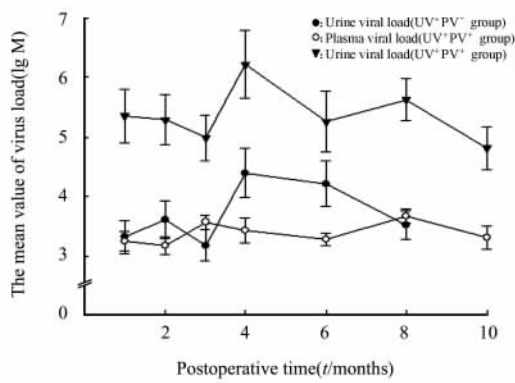


图 1 UV⁺PV⁺组和 UV⁺PV⁻组术后病毒定量对数均值变化趋势图

Fig 1 Changes of mean viral quantity in UV⁺PV⁺ group and UV⁺PV⁻ group

UV⁺PV⁺ group: $n=9, \bar{x} \pm s$; UV⁺PV⁻ group: $n=9, \bar{x} \pm s$

2.3 肾组织活检 UV⁺PV⁺组中 1 例患者随访过程中肌酐从 $95 \mu\text{mol/L}$ (术后第 1 个月) 升高至 $312 \mu\text{mol/L}$ (术后第 6 个月), 对此例患者进行移植肾活检并进行免疫组织化学染色, 活检标本形态学观察无 BKVAN 典型表现, 免疫组织化学染色为阴性 (图 3)。

2.4 肾移植患者术后 BKV 感染的相关因素分析 63 例患者随访中临床详细资料见表 1。UV⁺PV⁻组、UV⁺PV⁺组患者与 UV⁻PV⁻组患者在年龄、性别、术前血液透析时间、PRA 阳性比例、是否使用诱导治疗、呼吸道感染率、合并 CMV 感染情况方面无统计学差异。UV⁻PV⁻组冷缺血时间

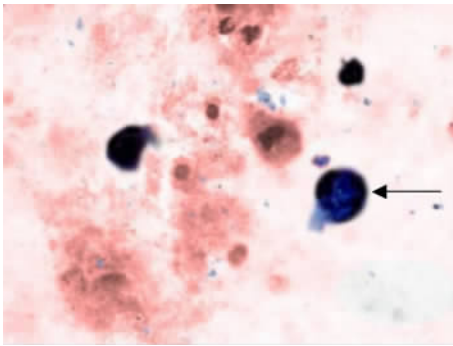


图2 细胞免疫化学染色 T 抗原阳性的 Decoy 细胞

Fig 2 Cytological immunostaining of T antigen in Decoy cells(×400)

The nuclei and membrane of decoy cells were red brown (arrow)

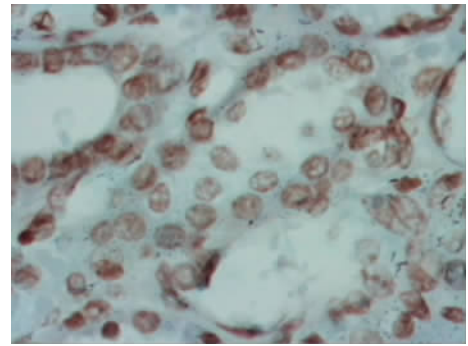


图3 移植肾穿刺活检 T 抗原免疫组织化学染色图

Fig 3 Immunohistochemical staining of T antigen in a renal allograft needle biopsy specimen(×400)

表1 63例肾移植患者术后随访资料

Tab 1 Clinic characteristics of 63 renal transplant recipients

Clinic characteristics	UV ⁻ PV ⁻ group (N=35)	UV ⁺ PV ⁻ group (N=19)	UV ⁺ PV ⁺ group (N=9)
Sex(Male/Female)	28/7	16/3	7/2
Age(year)	46.3±7.5	42.8±12.2	48.5±4.9
Hematodialysis duration(t/month)	15.8±7.3	12.9±8.5	15.6±6.8
PRA conditions			
Negative[n(%)]	29(82.9)	16(84.2)	6(66.7)
Slightly sensitized[n(%)]	6 (17.1)	2 (10.5)	3(33.3)
Moderately sensitized[n(%)]	0	1 (5.3)	0
Cold ischemia duration(t/h)	10.8±3.6	12.4±4.3	13.8±4.2
Induction therapy[n(%)]	7 (20)	3 (15.8)	2(22.2)
Maintenance therapy[n(%)]			
CsA+MMF+Pred	23(65.7)	12(63.1)	3(33.3)
FK506+MMF+Pred	12(34.3)	7 (36.9)	6(66.7)
Acute rejection[n(%)]	4 (11.4)	1 (5.3)	0
Respiratory infection[n(%)]	10(28.6)	4 (21.1)	3(33.3)
Severe pulmonary infection[n(%)]	3 (8.6)	0	1(11.1)
CMV positive[n(%)]	3 (8.57)	1 (5.3)	1(11.1)
Decoy cell positive[n(%)]	0	16(84.2)	9(100)
Serum creatinine(c _B /μmol·L ⁻¹)			
1 month PT	117.2±35.6	125.8±55.0	122.4±47.6
2 months PT	122.3±47.6	131.9±38.9	126.5±39.4
3 months PT	135.1±49.3	118.2±42.4	136.0±53.7
4 months PT	122.9±38.5	127.3±48.2	132.5±67.1
6 months PT	135.2±62.7	132.4±55.4	138.5±32.0
9 months PT	129.8±45.4	124.6±82.9	145.7±72.6
Renal graft survival rate(%)	100	100	100

PT: Post-transplantation

与 UV⁺ PV⁻ 组无统计学差异 ($P = 0.146$), 但与 UV⁺ PV⁺ 组间有显著差异 ($P = 0.034$)。5 例急性排斥患者仅有 1 例在应用甲泼尼龙冲击治疗疗程结束后第 25 天出现 BKV 感染(尿液标本阳性, 尿液负荷量为 2.43×10^4 copies/ml), 其他 4 例患者均未发

现 BKV 感染征象(排斥后至少随访 9 周)。在术后免疫抑制剂应用方面, UV⁻ PV⁻ 组、UV⁺ PV⁻ 组和 UV⁺ PV⁺ 组患者采用各种免疫抑制方案(CsA+MMF+Pred 方案或 FK506+MMF+Pred 方案)的比例无显著差异 ($P = 0.328$)。随访期间 3 组血清

肌酐水平无明显差异,与尿液和血液BKV负荷强度亦无相关性。

应用多变量 Logistic 回归模型进行BKV感染的危险因素分析发现,冷缺血时间与患者术后BKV感染率及病毒复制程度有显著相关性($P=0.048$; $OR=1.151$,95%CI 1.001~1.323),免疫抑制方案及其他临床指标对BKV感染率无明显影响($P=0.069$)。

3 讨论

3.1 肾移植患者术后BKV的监测

3.1.1 荧光定量PCR测定BKV DNA 前期研究^[3]表明实时荧光定量PCR检测BKV感染的灵敏度高、特异性强、可重复性好,将其应用于临床取得一定的效果。国外文献^[6-8]报道BKV病毒尿症发生率为8.5%~50.6%;本研究应用荧光定量PCR方法测定发现BK病毒尿症与BK病毒血症在术后8个月内的发生率分别为44.4%。BKV感染率的检测结果可能与采样的时间和次数有关,本研究在术后8~10个月内共采样6~7次,可能会提高BKV检出的阳性率。本研究中1例合并有严重肺部感染的BKV阳性患者,因治疗肺部感染需要,停用2周霉酚酸酯,其后随访BKV提示血浆BKV转阴,尿液BKV从 2.61×10^6 copies/ml降至 4.78×10^3 copies/ml。这间接证实本研究采用的实时荧光定量PCR检测BKV感染效果较好。

本研究观察到,术后1个月尿液中即可检出BKV DNA,起初2个月内首次发现的BKV复制比例占整个随访期发现的BKV阳性人群的25%(7/28);而术后第3~4个月尿液标本中新发现的BKV阳性例数达16例,占整个随访期阳性人群的61.5%;术后6~8个月则有5例新发阳性者。据此可以认为肾移植术后BKV DNA复制的高峰可能在出现术后3~4个月。血液中BKV较相应尿液BKV发现晚一些(中位数为术后4个月)。Hirsch等^[2]一项前瞻性研究报道BKV病毒血症首次发现的中位数时间为术后23周,要晚于本研究,但其随访研究开始于术后第3个月。28例尿液BKV阳性病例中,有4例呈现间歇性特点,而且所有患者每次测定病毒负荷量的变动均较大,可能是病毒呈间歇性排出或是尿液量生理波动所致;而血液病毒负荷也可呈间歇性存在,但每次测定值的波动幅度较尿

液负荷小。

3.1.2 尿沉渣涂片、细胞免疫学检查及肾组织活检 本研究中尿沉渣涂片Decoy细胞的首次发现时间晚于相应尿液BKV DNA首次检出时间,其敏感度低于荧光定量PCR,但通过延长随访时间可以提高该方法的灵敏度。本研究8个月随访期中共随访6次,总敏感度上升至89.2%。在无法进行实时荧光定量PCR检测BKV的情况下,尿沉渣Decoy细胞的筛查可以部分代替荧光定量PCR测定作为BKV感染诊断手段,但存在延误诊断BKVAN的风险,具体有待于进一步研究的评估。

本研究中Decoy细胞免疫学染色检查阳性率为54.3%,相应尿液BKV DNA负荷中位数为 4.12×10^5 copies/ml($8.24 \times 10^4 \sim 2.12 \times 10^8$ copies/ml),其灵敏度较差,仅适用于疑难病例的判断。本研究中1例患者移植肾穿刺活检病理免疫组织化学染色提示为阴性,考虑可能是由于病灶呈局限性导致的抽样误差或由于病灶在光镜下的特征不典型所致,有待于今后收集更多活检标本进一步进行病理学研究。

3.2 肾移植术后BKV感染率及相关危险因素的分析 本研究对肾移植术后BKV病毒尿症和病毒血症的相关性进行分析,发现尿液中病毒负荷较高者血浆BKV阳性危险较大,而后者被认为是预测BKVAN的独立危险因素^[2]。国外研究^[5]认为这是由于肾小管上皮细胞受感染破坏后,游离BKV进入肾小管周围的血液循环导致BKVAN。但由于本研究样本量较小和尿液病毒负荷量波动幅度较大,未能界定导致血液BKV阳性的尿液BKV负荷阈值,有待进一步研究。

BKVAN临床预后较差,也无特效治疗方案,因此有必要了解其感染的相关危险因素,以便临床上对其感染进行预防。本研究应用Logistic回归模型筛选导致BKV激活的危险因素,结果发现术前冷缺血时间与BKV激活有关,提示移植损伤和BKV激活关系密切。免疫抑制剂方案对BKV感染的影响目前有很多争议^[5,9-11]。国外有研究^[12]认为,应用大剂量皮质激素冲击治疗肾移植术后急性排斥反应会导致BKV激活,本研究结果未能证实上述观点,可能是研究样本太小所致。本研究发现,尽管应用FK506+MMF+Pred方案的BKV阳性患者尿液病毒负荷明显高于应用环孢素A的BKV阳性患者

($P=0.041$),但应用两种方案的患者 BKV 感染率无显著差别,Logistic 模型的析因分析也提示免疫抑制剂方案的差别并非导致 BKV 感染的危险因素($P=0.069$)。

总之,本研究初步证实尿液 BKV 和血液 BKV 的时间和量的一定相关性,术前冷缺血时间与 BKV 激活有关,但由于随访样本量较小,随访时间比较短,加上 BKVAN 本身的低阳性率,要确定导致 BKV 感染和 BKVAN 的危险因素尚有待今后大样本的长期前瞻性研究。

[参考文献]

[1] Hirsch H H. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2002, 2: 25-30.

[2] Hirsch H H, 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: 488-496.

[3] 陆明,朱有华,王皓,等. 实时荧光定量 PCR 检测肾移植患者术后 BK 病毒感染[J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27: 672-675.

[4] Leung A Y, Chan M, Tang S C, et al. Real-time quantitative analysis of polyoma BK viremia and viruria in renal allograft recipients [J]. *J Virol Methods*, 2002, 103: 51-56.

[5] Nickenleit V, Hirsch H H, Zeiler M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game [J]. *Nephrol Dial*

Transplant, 2000, 15: 324-332.

[6] Si-Mohamed A, Goff J L, Desire N, et al. Detection and quantitation of BK virus DNA by real-time polymerase chain reaction in the LT-ag gene in adult renal transplant recipients [J]. *J Virol Methods*, 2006, 131: 21-27.

[7] Randhawa P S, Vats A, Zygmunt D, et al. Quantitation of viral DNA in renal allograft tissue from patients with BK virus nephropathy [J]. *Transplantation*, 2002, 74: 485-488.

[8] Nickenleit V, Klimkait T, Binet I F, 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: 1309-1315.

[9] Randhawa P, Ho A, Shapiro R, et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients [J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42: 1176-1180.

[10] Ramos E, Drachenberg C B, Papadimitriou J C, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 2145-2151.

[11] 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: 1190-1196.

[12] Baksh F K, Finkelstein S D, Swalsky P A, et al. Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38: 354-365.

[收稿日期] 2006-05-23

[修回日期] 2006-11-27

[本文编辑] 贾泽军

中华医学会第九届全国骨肿瘤学术会议征文通知

为促进我国骨科肿瘤领域的学术交流与发展,由中华医学会骨科学分会主办、第二军医大学长海医院承办的第九届全国骨肿瘤学术会议定于 2007 年 10 月 19~21 日在上海召开。

全国骨肿瘤学术会议为我国骨科肿瘤界最大规模的学术盛会。届时将展示近年来我国骨科肿瘤专业的各项新进展和新成果,介绍第 14 届国际保肢大会(ISOLS 会议)会议重要内容并邀请国内外骨肿瘤领域的知名专家学者做专题报告。

本次会议为国家级继续教育项目,会后授予每位注册会员 I 类学分。欢迎国内广大同道踊跃投稿、参会(来稿请注明第九届全国骨肿瘤学术会议投稿。大会截稿日期定为 2007 年 8 月 15 日)。

秘书处联系方式:上海市杨浦区长海路 174 号长海医院骨科。邮编:200433。

秘书处电话:021-25070583,13901755317

联系人:李巍,蔡郑东

电子信箱:aeroli@vip.sina.com; czd856@vip.sohu.com