

供肾组织病理学病变对肾移植术后BK病毒感染及其进展风险的影响

王慧猛 孙佳佳 罗永胜 李晓虎 李金锋

【摘要】 目的 探讨供肾组织病理学病变对肾移植术后BK病毒(BKV)感染及进展的风险影响。方法 回顾性分析郑州大学第一附属医院肾移植科2019年1月至2020年6月实施的326例公民逝世后器官捐献肾移植供、受者的临床资料。根据受者肾移植术后是否发生BKV感染分为BKV感染组(145例)和BKV未感染组(181例)。分析肾移植供肾零点活组织检查组织病理结果与BKV感染的相关性及其对其风险的影响,以及对BKV感染进展的影响。结果 326例肾移植受者中BKV感染发生率为44.5%(145/326),感染后BKV清除率为82.1%(119/145),进展为BKV血症为17.9%(26/145)。326例合格肾穿刺标本中,肾小管轻度萎缩32例,轻度急性肾小管损伤324例,轻度小动脉玻璃样变27例,中度及重度小动脉玻璃样变10例,轻度间质炎7例,轻度间质纤维化23例,轻度动脉内膜纤维化6例,中度及重度动脉内膜纤维化1例。多因素logistic回归分析显示男性受者、供者年龄、肾小管萎缩均为BKV感染的独立危险因素(均为 $P<0.05$)。肾小管萎缩是BKV尿症进展为BKV血症的独立危险因素($P<0.05$)。结论 供肾组织病理学病变对肾移植术后BKV病毒感染及其进展具有一定影响,尤其是肾小管萎缩程度较重的患者,其在肾移植术后发生BKV感染的风险更高,且更容易进展为BKV血症。

【关键词】 肾移植; 供肾零点活组织检查; BK病毒感染; 肾小管萎缩; 肾小球硬化; 肾间质纤维化; 肾小管上皮细胞; 缺血-再灌注损伤

【中图分类号】 R617, R373 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2025)03-0013-10

Impact of donor kidney histopathological lesions on BK virus infection and its progression risk after kidney transplantation

Wang Huimeng, Sun Jiajia, Luo Yongsheng, Li Xiaohu, Li Jinfeng. Department of Kidney Transplantation, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Li Jinfeng, Email: jinfenglis512@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of donor kidney histopathological lesions on the risk of BK virus (BKV) infection and progression after kidney transplantation. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 326 kidney transplant recipients from deceased donors at the Department of Kidney Transplantation, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, from January 2019 to June 2020. The recipients were divided into two groups based on whether BKV infection occurred after kidney transplantation: the BKV infection group (145 cases) and the non-BKV infection group (181 cases). The correlation between donor kidney histopathological findings from zero-hour biopsy and BKV infection, as well as the impact on the risk and progression of BKV infection, was analyzed.

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025031

基金项目: 国家自然科学基金(82070771、82300858); 郑州大学第一附属医院科学研究与创新团队资助(QNCXTD2023020)

作者单位: 450052 郑州, 郑州大学第一附属医院肾移植科

作者简介: 王慧猛(ORCID 0009-0008-5071-696X), 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为肾移植及其相关并发症、缺血-再灌注损伤、铁死亡, Email: whm981206@163.com

通信作者: 李金锋(ORCID 0009-0000-2365-0709), 博士研究生, 主任医师, 研究方向为肾移植及其相关并发症、缺血-再灌注损伤、铁死亡、急性肾损伤, Email: jinfenglis512@126.com

Results The incidence of BKV infection among the 326 kidney transplant recipients was 44.5% (145/326). The clearance rate of BKV after infection was 82.1% (119/145), while 17.9% (26/145) progressed to BKV viremia. Among the 326 qualified kidney biopsy specimens, 32 cases showed mild tubular atrophy, 324 cases had mild acute tubular injury, 27 cases exhibited mild hyaline arteriosclerosis, 10 cases had moderate to severe hyaline arteriosclerosis, 7 cases showed mild interstitial inflammation, 23 cases had mild interstitial fibrosis, 6 cases exhibited mild arterial intimal fibrosis, and 1 case had moderate to severe arterial intimal fibrosis. Multivariate logistic regression analysis revealed that male recipients, donor age and tubular atrophy were independent risk factors for BKV infection (all $P < 0.05$). Tubular atrophy was also an independent risk factor for the progression from BKV uria to BKV viremia ($P < 0.05$). **Conclusions** Donor kidney histopathological lesions have a certain impact on BKV infection and progression after kidney transplantation. Patients with more severe tubular atrophy in donor kidneys have a higher risk of BKV infection after kidney transplantation and are more likely to progress to BKV viremia.

【 Key words 】 Kidney transplantation; Donor kidney zero-hour biopsy; BK virus infection; Tubular atrophy; Glomerulosclerosis; Renal interstitial fibrosis; Renal tubular epithelial cell; Ischemia-reperfusion injury

BK 病毒 (BK virus, BKV) 感染是肾移植术后最常见的病毒感染, 持续的 BKV 感染可能诱发移植肾间质炎、间质纤维化, 最终导致 BKV 相关肾病 (BKV-associated nephropathy, BKVAN), 50%~70% 的 BKVAN 患者丧失了移植肾功能^[1-3]。目前 BKV 感染尚缺乏有效的治疗手段, 因此早期精准检测、及时调整免疫抑制治疗方案对于肾移植术后 BKV 感染十分重要。

BKV 特异性潜伏于肾小管上皮细胞并终身携带^[4-5], 当个体处于免疫功能低下状态时, 机体潜伏的 BKV 会被重新激活而诱发严重的并发症^[6-7]。相比于肝脏、心脏、胰腺等器官移植, 肾移植术后 BKV 的感染风险更高^[8-11]。此外, 动物实验也表明经历肾脏缺血-再灌注损伤后 BKV DNA 载量明显升高, 基于 BKV 主要定植于肾小管上皮细胞的特性^[12-14], 肾移植术后 BKV 的再激活可能与供肾损伤相关。因此深入了解供肾组织病理学特征对于肾移植术后 BKV 感染风险的影响具有重要意义。本文通过回顾性分析探讨供肾组织病理学病变对于 BKV 感染及其进展风险的影响, 不仅详细地评估了不同供肾组织学病变对 BKV 感染风险方面的影响, 同时发现了肾小管萎缩这一病理学病变在 BKV 感染中具有重要意义, 且在 BKV 尿症进展为 BKV 血症的过程中发挥作用, 这一发现为临床提供了关键预警指标, 为早期识别高风险患者提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

郑州大学第一附属医院肾移植科 2019 年 1 月至

2020 年 6 月对 185 例公民逝世后器官捐献者进行供肾获取, 其中男性 152 例, 女性 33 例。所有供者器官捐献流程均符合《中国心脏死亡器官捐献工作指南 (第 2 版)》^[15], 脑死亡供者评定后按照该指南流程获取供肾。供者死因: 脑卒中 106 例, 创伤 71 例, 缺血缺氧性脑病 6 例, 中毒 2 例。本研究经郑州大学第一附属医院医学伦理委员会批准且豁免签署知情同意书 (批号: 2023-KY-0400-002)。

相应的 370 例肾移植受者中 44 例临床数据缺失, 最终纳入 326 例受者, 其中男性 212 例, 女性 114 例。纳入标准: (1) 年龄为 18~65 岁; (2) 自愿接受尸体供肾; (3) 术前补体依赖淋巴细胞毒性试验阴性; (4) 规律随访 2 年以上; (5) 病例资料完整。排除标准: (1) ABO 血型不相容肾移植受者; (2) 多器官联合移植受者; (3) 发生急性排斥反应者; (4) 移植术后 2 年内移植肾丢失者。免疫抑制方案采用抗胸腺细胞球蛋白诱导治疗, 序贯以他克莫司或环孢素+霉酚酸+糖皮质激素三联免疫抑制方案维持治疗。

1.2 供肾零点活组织检查方法

供肾修整完毕后, 采用 16 G Band 活组织检查 (活检) 针, 于肾下极进针穿刺获取肾组织, 穿刺点采用可吸收缝合线 8 字缝合止血。将样本送急诊病理检查, 经苏木素-伊红、过碘酸-雪夫和 Masson 染色后, 由 2 名肾移植病理学临床医师光学显微镜下诊断肾小球硬化、肾间质纤维化、肾小管萎缩、小动脉内膜纤维化、小动脉玻璃样变和狭窄、肾小球内微血栓及肾小管损伤等病变情况。肾小球数量 ≥ 7 个, 小动脉数量 ≥ 2 支为合格样本, 病理损伤程度采用

Banff 评分^[16]。

1.3 随访与分组

术后随访2年,随访截止时间为2022年6月1日。随访根据美国移植学会传染病实践社区指南(AST-IDCOP)2013年提出的检测策略^[17],在肾移植术后2年内每3个月采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测肾移植受者尿液和外周血中BKV的DNA载量,监测血液和尿液中BKV DNA拷贝数,将尿BKV DNA、血BKV DNA $>1\times 10^3$ copies/mL定义为BKV尿症、BKV血症, BKVAN定义为移植肾穿刺活检组织免疫组织化学染色SV40 T抗原阳性。为了研究供肾组织病理学病变对肾移植术后BKV感染的影响,根据术后24个月内是否发生BKV感染将患者分为BKV未感染组(181例)和BKV感染组(145例)。BKV感染组包含所有BKV尿症患者和26例BKV尿症和BKV血症双阳性患者。为进一步研究供肾组织病理学病变在BKV尿症进展为BKV血症的作用,根据145例BKV感染者转阴或进展为BKV血症,将BKV尿症患者分为BKV清除组119例与BKV进展组26例,其中3例最终进展为BKVAN。BKV感染患者治疗策略根据BKV治疗指南^[18]。其中40例BKV感染患者未经治疗BKV尿症转阴,79例患者通过减少抗代谢药物25%~50%后转为阴性,26例BK病毒尿症合并BK病毒血症,则减少抗代谢药物50%~75%甚至停用抗代谢药物,维持血常规淋巴细胞绝对值维持在 $1.8\times 10^9/L$ 左右。其中3例患者经历调整他克莫司为环孢素后仍发展为BKVAN。

1.4 研究内容

收集供者及受者一般临床资料,包括年龄、性别、体质量指数、术前血清肌酐、肾脏原发病等。收集供肾零点穿刺结果,分析不同供肾病理组织学评分(包括肾小管萎缩、急性肾小管损伤、小动脉玻璃样变、间质炎、间质纤维化、动脉内膜纤维化等)对肾移植术后BKV感染的影响及其危险因素,以及不同供肾病理组织学评分对肾移植术后BKV尿症进展为BKV血症的影响及其危险因素。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行分析,计数资料以率表示,无序分类资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,有序分类资料比较采用Mann-

Whitney秩和检验。计量资料以均数 \pm 标准差或中位数(下四分位数,上四分位数)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney秩和检验;为避免遗漏相关变量,将 $P<0.15$ 的变量纳入多因素logistic回归模型中分析供肾损伤程度对BKV感染风险的影响, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受者及供者一般临床资料比较

BKV感染发生率为44.5%(145/326),中位病毒载量为 1.75×10^7 (1.34×10^5 , 3.24×10^8) copies/mL,检出中位时间为102(86, 302)d。受者与供者一般临床资料如表1,两组间受者性别、受者术后1个月他克莫司血药浓度、供者年龄及供肾冷缺血时间差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$),而两组间受者体质量指数、受者肾脏原发病、受者透析方式、受者免疫抑制方案等指标差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。

2.2 供肾病理组织学评分与肾移植术后BKV感染分布

326例供肾中,肾小管无明显萎缩294例,肾小管轻度萎缩32例;无明显急性肾小管损伤2例,轻度急性肾小管损伤324例;无明显小动脉玻璃样变289例,轻度小动脉玻璃样变27例,中度及重度小动脉玻璃样变10例;无明显间质炎319例,轻度间质炎7例;无明显间质纤维化303例,轻度间质纤维化23例;无明显动脉内膜纤维化319例,轻度动脉内膜纤维化6例,中度及重度动脉内膜纤维化1例;所有病例均未见肾小球血栓。其中两组间肾小球硬化率、肾小管萎缩、间质纤维化差异均具统计学意义(均为 $P<0.05$,表2)。

2.3 肾移植术后发生BKV感染的多因素logistic回归分析

为了评估供肾组织学病变是否影响肾移植术后2年内BKV感染,我们进一步作多因素logistic回归分析。图1显示供者年龄[比值比(odds ratio, OR)=1.03, 95%可信区间(confidence interval, CI)1.01~1.05, $P=0.011$]、男性受者(OR=1.88, 95% CI 1.08~3.27, $P=0.025$)、肾小管轻度萎缩(OR=8.91, 95% CI 2.37~33.57, $P=0.001$)均为BKV感染的独立危险因素。

表 1 受者与供者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general information of donors and recipients

指标	BKV未感染组 (n=181)	BKV感染组 (n=145)	统计值	P值
受者资料				
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	37±10	36±9	0.720	0.472
性别[n (%)]			5.145	0.023
女	73 (40.3)	41 (28.3)		
男	108 (59.7)	104 (71.7)		
体质指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	21.4±2.5	21.5±2.4	-0.371	0.711
术前血清肌酐 ($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	821±262	878±259	-1.956	0.051
血型[n (%)]			0.744	0.863
O	61 (33.7)	49 (33.8)		
A	49 (27.1)	39 (26.9)		
B	58 (32.0)	43 (29.7)		
AB	13 (7.2)	14 (9.6)		
免疫抑制方案[n (%)]			1.045	0.173
CsA ^① +MMF ^②	7 (3.9)	2 (1.4)		
Tac ^③ +MMF	174 (96.1)	143 (98.6)		
移植物功能延迟恢复[n (%)]			0.214	0.644
否	158 (87.3)	129 (89.0)		
是	23 (12.7)	16 (11.0)		
透析方式[n (%)]			1.393	0.760
无	6 (3.3)	2 (1.4)		
腹膜透析	35 (19.4)	30 (20.7)		
血液透析	138 (76.2)	111 (76.6)		
腹膜透析+血液透析	2 (1.1)	2 (1.4)		
肾脏原发病[n (%)]			4.839	0.244
慢性肾小球肾炎	148 (81.8)	130 (89.7)		
糖尿病	1 (0.6)	0		
IgA肾病	27 (14.9)	14 (9.7)		
多囊肾	3 (1.7)	1 (0.6)		
过敏性紫癜肾炎	2 (1.0)	0		
热缺血时间[M (P ₂₅ , P ₇₅), min]	5 (5, 10)	5 (5, 6)	-0.933	0.351
糖尿病[n (%)]			0.011	0.917
否	132 (72.9)	105 (72.4)		
是	49 (27.1)	40 (27.6)		
高血压[n (%)]			0.028	0.868
否	109 (60.2)	86 (59.3)		
是	72 (39.8)	59 (40.7)		
Tac血药浓度 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)				
术后1周	10.8±4.2	11.1±3.4	-0.674	0.501
术后1个月	9.6±3.5	10.8±3.2	-2.934	0.004
术后3个月	7.3±2.1	7.4±1.8	1.262	0.208
供者资料				
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	45±12	48±11	-2.526	0.012
性别[n (%)]			2.087	0.150
女	20 (11.0)	24 (16.6)		
男	161 (89.0)	121 (83.4)		
体质指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.3±3.1	24.6±2.7	-1.407	0.160
冷缺血时间 ($\bar{x}\pm s$, h)	12.5±2.9	13.2±2.9	-2.224	0.027

注：①CsA为环孢素；②MMF为霉酚酸酯；③Tac为他克莫司。

表2 不同供肾病理组织学评分与肾移植术后BKV感染分布情况

Table 2 The distribution of BKV infection after kidney transplantation in relation to different pathological histological scores of donor kidneys

指标	BKV未感染组 (n=181)	BKV感染组 (n=145)	统计值	P值
肾小球数量[M (P ₂₅ , P ₇₅), 个]	11 (7, 17)	11 (7, 15)	-0.952	0.341
球性硬化肾小球数量[M (P ₂₅ , P ₇₅), 个]	0	1 (0, 2)	-1.911	0.056
肾小球硬化率[M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	0	5.0 (0, 14.3)	-2.077	0.038
肾小管萎缩[n (%)]			-4.810	< 0.001
无	173 (95.6)	121 (83.4)		
轻度	8 (4.4)	24 (16.6)		
中度及重度	0	0		
动脉内膜纤维化[n (%)]			-0.701	0.483
无	176 (97.2)	143 (98.6)		
轻度	4 (2.2)	2 (1.4)		
中度及重度	1 (0.6)	0		
小动脉玻璃样变[n (%)]			-1.637	0.102
无	169 (93.4)	120 (82.8)		
轻度	8 (4.4)	19 (13.1)		
中度及重度	4 (2.2)	6 (4.1)		
间质纤维化[n (%)]			-3.716	0.001
无	176 (97.2)	127 (87.6)		
轻度	5 (2.8)	18 (12.4)		
中度及重度	0	0		
间质炎[n (%)]			-0.853	0.394
无	177 (97.8)	142 (97.9)		
轻度	4 (2.2)	3 (2.1)		
中度及重度	0	0		
急性肾小管损伤[n (%)]			-1.191	0.234
无	2 (1.1)	0		
轻度	179 (98.9)	145 (100)		
中度及重度	0	0		
肾小球血栓[n (%)]			0	1
无	181 (100)	145 (100)		
轻度	0	0		
中度及重度	0	0		

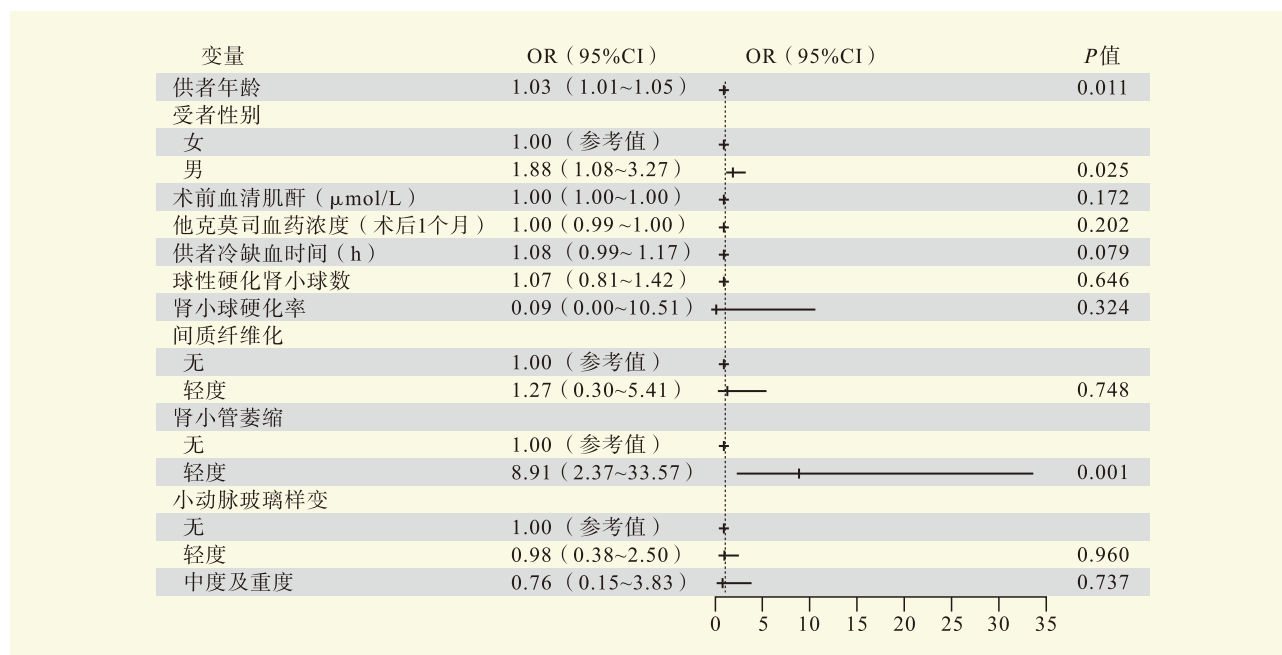


图 1 肾移植术后 BKV 感染相关变量的多因素 logistic 分析

Figure 1 Multivariate logistic analysis of variables related to BKV infection after kidney transplantation

2.4 不同供肾病理组织学评分与肾移植术后 BKV 进展分布情况

在 145 例 BKV 感染患者中，BKV 清除率为 82.1% (119/145)，进展为 BKV 血症发生率为 17.9% (26/145)，两组间肾小管萎缩和间质炎差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$ ，表 3)。

2.5 肾移植术后 BKV 感染进展为 BKV 血症的多因素 logistic 回归分析

为了评估供肾组织学病变是否影响肾移植术后 2 年内 BKV 感染患者的 BKV 清除与进展，本文采用了二元多因素 logistic 回归模型，该模型用于分析组织学病变是否影响 BKV 感染及其进展。对 BKV 感染相关变量的多因素 logistic 回归分析显示，肾小管轻度萎缩对 BKV 感染患者进展为 BKV 血症具有一定风险 ($P < 0.05$ ，图 2)。

3 讨论

BKV 感染是肾移植术后常见的并发症，肾移植术后免疫抑制药的应用导致潜伏在尿路上皮和肾小管上皮中的 BKV 再次激活，造成 BKV 感染^[19-21]。不同研究表明肾移植术后 BKV 感染率为 30%~60%^[7, 22]，本研究结果表明 BKV 感染率为 44.5%，其中进展为 BKV 血症为 8.0%，BKV 检出中位时间为 102 d，这与既往文献报道基本一致^[23-25]。说明肾移植术后

BKV 感染风险较高，因此对于肾移植术后早期识别 BKV 感染的危险因素具有重要的临床意义。

BKV 主要发生在肾移植受者中，而很少发生在其他实体器官移植受者中，尽管他们也都接受了免疫抑制治疗^[17]，也有研究表明成年裸鼠的肾脏不会发生 BKV 复制，表明抑制宿主抗病毒免疫不会直接导致 BKV 感染^[26]，这提示免疫抑制可能并不是促进多瘤病毒复制的唯一因素。既往的研究主要着重于免疫抑制对于肾移植术后 BKV 感染风险的影响，多项研究已经表明使用他克莫司的受者相较于环孢素更易发生 BKV 感染^[27-28]，此外淋巴细胞计数减少、他克莫司血药浓度下降等都与肾移植术后 BKV 感染密切相关^[29-31]。然而这并不能完全解释肾移植术后相较于其他实体器官移植更易发生 BKV 感染的原因。目前对于供肾质量对肾移植术后的 BKV 感染风险及其进展的研究仍然匮乏。最近一系列研究表明经历了损伤的肾脏细胞更利于 BKV 的激活，急性肾损伤本身可能是 BKV 再激活的危险因素，因为在急性肾损伤患者中检测到 BKV 异常复制，这尤其在急性肾损伤 III 期患者中更加明显^[32]。同时动物实验也表明，肾脏缺血-再灌注损伤增加了 BKV 感染的风险^[12]，在经历肾缺血-再灌注损伤后损伤的肾脏细胞以及受损的 DNA 更有利于 BKV 的复制激活^[12, 33]。

我们通过分析供肾零点穿刺组织病理学表现与肾

表3 供肾病理组织学评分与肾移植术后BKV进展情况

Table 3 Pathological histological score of donor kidneys and BKV progression after kidney transplantation

指标	BKV清除组 (n=119)	BKV进展组 (n=26)	统计值	P值
肾小球数[M (P ₂₅ , P ₇₅), 个]	11 (7, 15)	11 (7, 14)	-0.325	0.745
球性硬化肾小球数[M (P ₂₅ , P ₇₅), 个]	1 (0, 1)	1 (0, 2)	-0.754	0.451
肾小球硬化率[M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	4.2 (0, 14.3)	7.1 (0, 15.4)	-0.955	0.340
肾小管萎缩[n (%)]			-2.726	0.006
无	104 (87.4)	17 (65.4)		
轻度	15 (12.6)	9 (34.6)		
中度及重度	0	0		
动脉内膜纤维化[n (%)]			-0.663	0.507
无	117 (98.3)	26 (100)		
轻度	2 (1.6)	0		
中度及重度	0	0		
小动脉玻璃样变[n (%)]			-0.276	0.783
无	98 (82.4)	22 (84.6)		
轻度	21 (17.6)	4 (15.4)		
中度及重度	0	0		
间质纤维化[n (%)]			-1.814	0.070
无	107 (89.9)	20 (76.9)		
轻度	12 (10.1)	6 (23.1)		
中度及重度	0	0		
间质炎[n (%)]			-3.732	<0.001
无	119 (100)	23 (88.5)		
轻度	0	3 (11.5)		
中度及重度	0	0		
急性肾小管损伤[n (%)]			0	1
无	0	0		
轻度	119 (100)	26 (100)		
中度及重度	0	0		
肾小球血栓[n (%)]			0	1
无	119 (100)	26 (100)		
轻度	0	0		
中度及重度	0	0		

移植术后BKV感染风险的关系来探讨肾脏损伤程度对于肾移植术后BKV感染的影响。本研究结果表明肾小球硬化率、肾小管萎缩、间质纤维化在两组患者

中差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)，受者性别、受者术后1个月他克莫司血药浓度、供者年龄及供肾冷缺血时间的差异亦均具统计学意义(均为

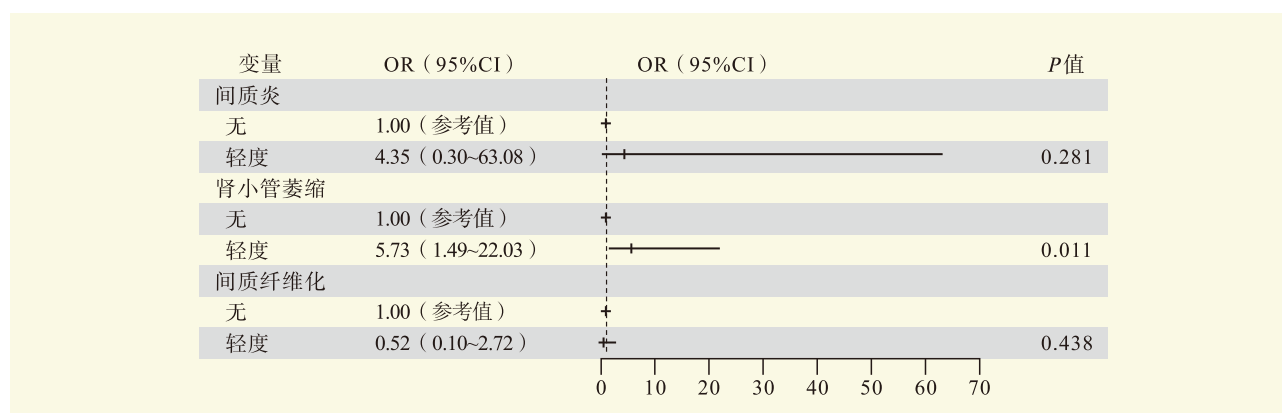


图 2 供肾组织病理学损伤与肾移植术后 BKV 进展的多因素 logistic 分析

Figure 2 Multivariate logistic analysis of donor kidneys histopathological injury and BKV progression after kidney transplantation

$P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果表明男性受者、供者年龄和肾小管轻度萎缩均为肾移植术后 BKV 感染的独立危险因素,此外供肾冷缺血时间长也具有较高的风险。肾小管萎缩在肾移植术后 BKV 感染风险增加 7.91 倍 (OR=8.91),这也证明了经历了肾移植缺血-再灌注损伤更容易激活 BKV。同时有研究指出 BKV 可能“劫持”肾脏修复和再生机制,以促进自身复制,肾脏缺血-再灌注损伤启动细胞再生,从而为多瘤病毒复制创造更有利的微环境^[34],本研究为此提供了可靠的临床依据。此外本研究还验证供者年龄和男性受者是肾移植术后的独立危险因素 (OR=1.03 和 1.88),这与既往的研究报道基本一致^[23, 35-38]。

我们进一步分析供肾零点穿刺组织病理学表现与肾移植术后 BKV 患者进展是否相关,结果发现肾小管萎缩是肾移植术后进展为 BKV 血症的独立危险因素,肾小管萎缩在肾移植术后进展为 BKV 血症的风险增加 4.73 倍 (OR=5.73)。因此在今后的研究中可以进一步探究肾小管萎缩联合免疫功能抑制相关指标对肾移植术后 BKV 进展为血症的预测诊断价值,从而为肾移植术后 BKV 感染患者预防及治疗给予更加精准的参考依据。但本研究为单中心回顾性研究,随访数据有限,还需后续多中心、大样本及前瞻性研究明确供肾病理学病变对 BKV 再激活的影响;其次,由于亲属活体供肾很少在术前进行零点穿刺活检,我们研究存在的另一个潜在局限性是仅研究了组织病理学病变对于公民逝世后器官捐献供肾受者的 BKV 感染及进展情况,但是相较于亲属活体供肾,遗体供肾组织病理学病变往往更重,基于之前的研究,亲属活体供肾术后 BKV 感染风险往往更低^[18, 39],我们的结

果在一定程度上也解释了这一现象。

综上所述,本研究表明肾小管萎缩是肾移植术后 BKV 感染及其进展为 BKV 血症的独立危险因素,同时也从临床角度验证了肾小管上皮细胞损伤能够促进肾移植术后 BKV 激活和复制。

参考文献:

- [1] DEKEYSER M, DE GOËR DE HERVE M G, HENDEL-CHAVEZ H, et al. Allogeneic CD4 T cells sustain effective BK polyomavirus-specific CD8 T cell response in kidney transplant recipients[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(8): 2498-2513. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.04.070.
- [2] VIGIL D, KONSTANTINOV N K, BARRY M, et al. BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants: clinical spectrum of BK infection[J]. *World J Transplant*, 2016, 6(3): 472-504. DOI: 10.5500/wjt.v6.i3.472.
- [3] SHENAGARI M, MONFARED A, EGHTEDARI H, et al. BK virus replication in renal transplant recipients: analysis of potential risk factors may contribute in reactivation[J]. *J Clin Virol*, 2017, 96: 7-11. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.09.004.
- [4] BIZHANI S, AFSHARI A, YAGHOBI R. BK polyomavirus and acute kidney injury in transplant recipients: signaling pathways and molecular mechanisms[J]. *Virol J*, 2025, 22(1): 2. DOI: 10.1186/s12985-024-02620-7.
- [5] SAHRAGARD I, YAGHOBI R, MOHAMMADI A, et al. Impact of BK polyomavirus NCCR variations in post kidney transplant outcomes[J]. *Gene*, 2024, 913: 148376. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148376.
- [6] HERRERA S, BERNAL-MAURANDI J, COFAN F, et al. BK virus and cytomegalovirus coinfections in kidney transplantation and their impact on allograft loss[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17): 3779. DOI: 10.3390/jcm10173779.
- [7] HILLENBRAND C A, BANI D A, FOLLONIER O, et al. BK polyomavirus serotype-specific antibody responses

- in blood donors and kidney transplant recipients with and without new-onset BK polyomavirus-DNAemia: a Swiss Transplant Cohort Study[J]. *Am J Transplant*, 2024, DOI: 10.1016/j.ajt.2024.11.019 [Epub ahead of print].
- [8] GUPTA S, GEA-BANACLOCHE J, ME H M, et al. Infections following rejection therapies in kidney and liver transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2022, 24(6): e13981. DOI: 10.1111/tid.13981.
- [9] YETMAR Z A, KUDVA Y C, SEVILLE M T, et al. BK polyomavirus DNAemia in pancreas transplant recipients compared to pancreas-kidney recipients[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(11): e15135. DOI: 10.1111/ctr.15135.
- [10] MALLAVARAPU R K, SANOFF S L, HOWELL D N, et al. BK virus nephropathy in non-renal solid organ transplant recipients: are we looking hard enough?[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(5): e14265. DOI: 10.1111/ctr.14265.
- [11] DUBE G K, BATAL I, SHAH L, et al. BK DNAemia and native kidney polyomavirus nephropathy following lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(2): 284-290. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.11.007.
- [12] CHEN X T, HUANG Y, WANG J, et al. Ischemia-reperfusion injury and immunosuppressants promote polyomavirus replication through common molecular mechanisms[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835584. DOI: 10.3389/fimmu.2022.835584.
- [13] ZHOU X, ZHU C, LI H. BK polyomavirus: latency, reactivation, diseases and tumorigenesis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1263983. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1263983.
- [14] AN P, ROBLES M T S, CANTALUPO P G, et al. Cultured renal proximal tubular epithelial cells resemble a stressed/damaged kidney while supporting BK virus infection[J]. *J Virol*, 2023, 97(5): e0034323. DOI: 10.1128/jvi.00343-23.
- [15] 刘永锋. 中国心脏死亡器官捐献工作指南(第2版)[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2012, 6(3): 221-224. DOI: 10.3877/cma. J. issn. 1647-3903. 2012. 03. 011. LIU Y F. Guidelines for organ donation in cardiac death in China (2nd edition)[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Vers)*, 2012, 6(3): 221-224. DOI: 10.3877/cma. J. issn. 1647-3903. 2012. 03. 011.
- [16] 郭晖, 陈刚. Banff 移植病理学诊断标准与移植病理学[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2023, 11(5): 393-399. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.05.002. GUO H, CHEN G. Diagnostic criteria and transplant pathology of Banff transplantation[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2023, 11(5): 393-399. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.05.002.
- [17] HIRSCH H H, RANDHAWA P, Infectious Diseases Community of Practice A S T. BK polyomavirus in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(Suppl 4): 179-188. DOI: 10.1111/ajt.12110.
- [18] 中华医学会器官移植学分会. 中国肾脏移植受者BK多瘤病毒感染临床诊疗指南(2023版)[J]. *中华器官移植杂志*, 2024, 45(6): 343-359. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20240321-00062. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Clinical diagnosis and treatment guidelines for BK polyomavirus infection in Chinese kidney transplantation recipients(2023 edition)[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2024, 45(6): 343-359. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20240321-00062.
- [19] 杨青彦, 刘君毅, 殷正伟, 等. 肾移植术患者BK病毒感染DNA载量与肾功能损伤程度的关系[J]. *广东医学*, 2025, 46(1): 72-76. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20242355. YANG Q Y, LIU J Y, YIN Z W, et al. Study on the correlation between BKV DNA load and renal function impairment in kidney transplant patients[J]. *Guangdong Med J*, 2025, 46(1): 72-76. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20242355.
- [20] FICHTNER A, GAUCHÉ L, SÜSAL C, et al. Incidence, risk factors, management strategies, and outcomes of antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant recipients—a multicenter analysis of the Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN)[J]. *Pediatr Nephrol*, 2025, 40(2): 491-503. DOI: 10.1007/s00467-024-06487-2.
- [21] LORENTZEN E M, HENRIKSEN S, RINALDO C H. Massive entry of BK polyomavirus induces transient cytoplasmic vacuolization of human renal proximal tubule epithelial cells[J]. *PLoS Pathog*, 2024, 20(11): e1012681. DOI: 10.1371/journal.ppat.1012681.
- [22] 路静, 刘君君, 张莹. 肾移植术后BK病毒感染对肾功能影响的研究[J]. *医学检验与临床*, 2024, 35(7): 38-41. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2024.07.009. LU J, LIU J J, ZHANG Y. Effects of BK virus infection on renal function in patients after kidney transplantation[J]. *Med Lab Sci Clin*, 2024, 35(7): 38-41. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2024.07.009.
- [23] 王坤英, 王剑茹, 杨军, 等. 肾移植早期25-羟基维生素D水平对BK病毒感染风险的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(9): 1089-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.013. WANG K Y, WANG J R, YANG J, et al. Effect of 25-hydroxyvitamin D level on the risk of BK virus infection in early stage after renal transplantation[J]. *Int J Lab Med*, 2024, 45(9): 1089-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.013.
- [24] 吴周庭, 王於尘, 曾文利, 等. 疫情常态化防控期间不规律随访对肾移植术后BK病毒再激活时的病毒载量及受者预后影响[J]. *器官移植*, 2024, 15(3): 429-434. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023231. WU Z T, WANG Y C, ZENG W L, et al. Effect of irregular follow-up during epidemic normalization prevention and control on viral load and prognosis of BK virus reactivation after renal transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2024, 15(3): 429-434. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023231.
- [25] LORANT C, ZIGMANTAVICIUTE J, ALI N, et al. The risk factors associated with post-transplantation BKPyV nephropathy and BKPyV DNAemia: a prospective study in kidney transplant recipients[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 245. DOI: 10.1186/s12879-024-09093-7.
- [26] DEMENGEOT J, JACQUEMIER J, TORRENTE M, et al. Pattern of polyomavirus replication from infection until tumor formation in the organs of athymic nu/nu mice[J]. *J Virol*, 1990, 64(11): 5633-5639. DOI: 10.1128/JVI.64.11.5633-5639.1990.

- [27] ROSTAING L, JOUVE T, TERREC F, et al. Adverse drug events after kidney transplantation[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(12): 1706. DOI: 10.3390/jpm13121706.
- [28] 熊睿, 丁利民, 杨华, 等. 肾移植术后高水平 BK 病毒尿症危险因素分析[J]. *器官移植*, 2021, 12(3): 317-323. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.03.010.
XIONG R, DING L M, YANG H, et al. Analysis of risk factors of high-level BK viruria after renal transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2021, 12(3): 317-323. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.03.010.
- [29] 乔良伟, 王凯, 李明, 等. 肾移植术后 BK 病毒感染患者血清、尿液 BK 病毒 DNA 载量与肾功能、免疫功能的相关性[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2023, 42(5): 718-723. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2023.05.010.
QIAO L W, WANG K, LI M, et al. Correlation of serum and urine BK virus DNA load with renal function and immune function in patients with BK virus infection after kidney transplantation[J]. *J Southeast Univ (Med Sci Edit)*, 2023, 42(5): 718-723. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2023.05.010.
- [30] 杨志伟, 刘君昌, 高小林, 等. 他克莫司代谢率与肾移植后早期 BK 病毒感染的关系[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(5): 712-716. DOI: 10.12307/2022.116.
YANG Z W, LIU J C, GAO X L, et al. Relationship between tacrolimus metabolic rate and early BK virus infection after kidney transplantation[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(5): 712-716. DOI: 10.12307/2022.116.
- [31] SALINAS T, LI C, SNOPOKOWSKI C, et al. Urinary cell mRNA profiling of kidney allograft recipients: development of a portable protocol for noninvasive diagnosis of T cell mediated rejection and BK virus nephropathy[J]. *J Immunol Methods*, 2023, 512: 113402. DOI: 10.1016/j.jim.2022.113402.
- [32] PAJENDA S, GERGES D A, FREIRE R, et al. Acute kidney injury and BK polyomavirus in urine sediment cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17511. DOI: 10.3390/ijms242417511.
- [33] HAINLEY L E, HUGHSON M S, NARENDRA A, et al. Chk1 and the host cell DNA damage response as a potential antiviral target in BK polyomavirus infection[J]. *Viruses*, 2021, 13(7): 1353. DOI: 10.3390/v13071353.
- [34] MAYBERRY C L, MAGINNIS M S. Taking the scenic route: polyomaviruses utilize multiple pathways to reach the same destination[J]. *Viruses*, 2020, 12(10): 1168. DOI: 10.3390/v12101168.
- [35] LIU Y, KONG C, HU H, et al. Risk factors for BK virus infection in DCD donor kidney transplant recipients[J]. *Front Med*, 2023, 10: 1181743. DOI: 10.3389/fmed.2023.1181743.
- [36] BARBOSA A C S, MAURONER L G, KUMAR J, et al. Delayed graft function post renal transplantation: a review on animal models and therapeutics[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2023, 325(6): F817-F825. DOI: 10.1152/ajprenal.00146.2023.
- [37] RANAWAKA R, DAYASIRI K, SANDAMALI E, et al. Management strategies for common viral infections in pediatric renal transplant recipients[J]. *World J Transplant*, 2024, 14(1): 89978. DOI: 10.5500/wjt.v14.i1.89978.
- [38] 王军祥, 王志强, 尚文俊, 等. 肾移植受体术后早期 BK 病毒感染的影响因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(6): 573-577. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.06.008.
WANG J X, WANG Z Q, SHANG W J, et al. Influencing factors of early BK virus infection in recipients after kidney transplantation[J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2022, 36(6): 573-577. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.06.008.
- [39] BAE H, JUNG S, CHUNG B H, et al. Pretransplant BKV-IgG serostatus and BKV-specific ELISPOT assays to predict BKV infection after kidney transplantation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1243912. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1243912.

(收稿日期: 2025-01-02)

(本文编辑: 谢诗韵 吴秋玲)