

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）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 为了进一步规范中国实体器官移植受者BK病毒（BKV）感染和BKV性肾病（BKVN）的诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家和感染病学专家，在《中国实体器官移植受者BK病毒感染临床诊疗指南（2016版）》的基础上，从概述和流行病学特点、临床表现、诊断、预防、治疗、随访、预后等方面，制订本规范，以帮助器官移植工作者规范和优化BKV感染及相关疾病的诊断和治疗。

【关键词】 器官移植；BK病毒；BK病毒性肾病；BK病毒尿症；BK病毒血症；Decoy细胞；BK病毒DNA载量；来氟米特

【中图分类号】 R617, R692.5, R373 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2019)03-0003-06

BK病毒（BK virus, BKV）是一种人群普遍易感的多瘤病毒。近年来，随着实体器官移植手术的广泛开展，新型强效免疫抑制剂的广泛应用以及检测手段的革新，BKV感染率不断升高。肾移植术后BKV感染率升高尤为突出，由其导致的BKV性肾病（BKV nephropathy, BKVN）已成为移植肾失功的重要原因之一^[1]。

BKVN的临床表现缺乏特异性，容易与移植排斥反应或其他疾病相混淆，尤其是急性排斥反应，后者治疗需要增加免疫抑制强度以降低机体免疫导致的排斥反应，而BKVN恰恰相反，必须降低免疫抑制强度，以期部分恢复机体抗病毒免疫能力。所以在疾病早期若判断错误，采用不恰当的治疗方法，会加速疾病对移植器官的损害，严重者导致移植器官失功。正确诊断和及时干预有助于改善移植受者的预后。

尽管我们对BKV及其相关疾病的认识在不断提高，但由于目前尚缺乏有效的抗病毒治疗手段，对于实体器官移植受者BKVN的早期筛查和诊断非常重要。中华医学会器官移植学分会组织行业专家，以国内外临床证据为基础，并参考2013年美国移植学会

（American Society of Transplantation, AST）《实体器官移植中的BK多瘤病毒》^[2]、2014年欧洲临床微生物与感染性疾病学会（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID）《实体器官移植中人类多瘤病毒感染、复制及相关疾病的欧洲观点》和2009年改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）《KDIGO临床实践指南：肾移植受者的诊治》等文献^[3-4]，在《中国实体器官移植受者BK病毒感染临床诊疗指南（2016版）》的基础上，制定本规范，以帮助器官移植工作者规范和优化BKV感染及相关疾病的诊断和治疗。

1 概述及流行病学

BKV是乳头状多瘤空泡病毒科、多瘤病毒家族的一种亚型，原发感染多在10岁之前，传播机制仍不清楚，可能经由呼吸道或口腔传播^[2]。健康成人中的感染率高达82%^[5]。由于健康成人免疫功能正常，绝大部分终生都不会出现明显的BKV感染症状或体征，但病毒可一直潜伏在泌尿系统上皮细胞中。当机

体免疫力低下,尤其是器官移植后,潜伏在尿路上皮和肾小管上皮中的 BKV 被激活,开始高水平复制,大量复制的病毒颗粒从尿路中排泄,造成 BKV 尿症 (BKV viruria)。在肾移植受者中,随着病程进展,BKV 会进入肾小管上皮细胞细胞核并复制大量子代病毒,引起细胞坏死、松解,使组织发生免疫性、炎症性浸润;当肾小管上皮细胞脱落和局部基底膜暴露时,病毒开始破坏肾小管毛细血管进入血液,形成 BKV 血症 (BKV viremia)。BKV 在血液中持续高载量表达,进一步破坏移植肾组织导致肾小管萎缩和间质纤维化,最终形成 BKVN。其他器官移植受者罕见 BKV 血症和 BKVN^[6]。

肾移植受者 BKVN 的发生率为 1% ~ 10%,大部分出现在术后 1 年内,50% 的 BKVN 患者最终会发展为不可逆的移植肾衰竭^[7]。BKVN 占有移植肾失功原因的 7%^[8]。

BKVN 的发生与供者、受者及移植后其他因素相关,详见表 1。其中,免疫抑制是 BKV 被激活、复制及进展至 BKVN 最主要的危险因素^[2]。

表 1 BKVN 发生的危险因素

Table 1 Risk factors of BKVN

分类	危险因素
供者因素	HLA 错配
	尸体供肾
	女性
受者因素	高龄
	男性
移植后其他因素	手术损伤、冷缺血时间
	输尿管支架、输尿管狭窄
	急性排斥反应和抗排斥反应治疗
	大量糖皮质激素暴露
	抗淋巴细胞抗体
	强效免疫抑制方案
他克莫司联合吗替麦考酚酯	
	因 BKVN 致移植肾失功后再次移植

HLA 为人类白细胞抗原

国内一项对肾移植术后 1 年受者进行的前瞻性研究显示,发生 BKV 尿症、BKV 血症和 BKVN 的比例分别为 45.6%、22.2% 和 5.6%,与国际数据基本一致^[9]。另一项国内研究证实,肾移植术后 BKV 尿症发生的中位时间是术后 2 个月,BKV 血症发生的中位时间是术后 3 个月,而 BKVN 的确诊时间是术后

3~10 个月^[10]。国际研究证实 BKV 激活大多发生在肾移植术后 3 个月内,从 BKV 尿症发展成 BKVN 是一个逐步进展的过程,BKV 尿症对 BKVN 的阳性预测值为 27.3%,BKV 血症则为 54.5%^[11]。国内研究证实,BKV 血症特别是呈持续性时,发展为 BKVN 的风险明显增加^[10]。早期诊断和干预是防止病情恶化的一个重要契机。

2 临床表现

有些免疫功能正常的人群在 BKV 原发感染时会出现“流感样”症状,如上呼吸道症状、发热等。10%~68% 的肾移植受者在 BKV 活化、复制时通常没有临床症状。BKVN 的临床症状也不典型,且与移植肾功能不全密切相关。血清肌酐可为正常水平 (BKVN A 期) 或升高 (BKVN B 期或 C 期)。有些患者会出现膀胱炎、尿路梗阻、淋巴管瘤、肾盂积水、尿道感染,这些虽然不是 BKVN 的特征性表现,但可能提示了病毒复制、局部损害、炎症及病毒血症。从一过性移植肾失功进展至无法逆转的肾衰竭,移植肾功能的持续降低提示病程进展^[6]。有研究显示,在移植后 9~12 个月时,BKV 阳性者的平均肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 显著低于阴性对照组^[12]。

3 诊断

3.1 尿细胞学检查

尿液中出现“诱饵细胞” (decoy cells) 是 BKV 感染的特点之一。BKV 感染的脱落尿路上皮和肾小管上皮细胞在光学显微镜下最具特征性的表现是细胞核内出现包涵体,这种细胞被称为 decoy 细胞。检测方法主要是尿沉渣细胞学涂片,可通过巴氏染色或相差显微镜等方法观察寻找阳性细胞。decoy 细胞可作为 BKV 感染早期或治疗后的一种筛查方法,其阴性不能排除 BKV 感染^[13],而其阳性时往往尿 BKV DNA 呈中高水平。

3.2 定量聚合酶链反应

由于 BKVN 早期表现为 BKV 尿症和 BKV 血症,定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法检测肾移植受者尿液、外周血中 BKV DNA 载量成为临床早期监测疾病变化的重要方法。BKVN 与尿液、血液中 BKV DNA 载量有密切关系,当尿液 BKV DNA 载量 $>1.0 \times 10^7$ copies/mL 且血液 BKV

DNA 载量 $>1.0 \times 10^4$ copies/mL 时, 病变发展成为 BKVN 的风险极高。国内数据也证实, 血液 BKV DNA 载量 $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/mL 作为预测 BKVN 发生的阳性指标, 其阳性预测值高达 83.3%^[13]。因此, 血液 BKV DNA 载量越高, 发生 BKVN 的风险越大; 而对于血液检测阴性但尿液 BKV DNA 载量高的患者, 也需定期复查并警惕病情恶化^[2]。

3.3 活组织检查

取材要求: BKV 在肾髓质中出现较为普遍, 因此建议穿刺取材至少要有 2 条活组织检查(活检)组织标本, 其中 1 条应深达髓质, 以降低假阴性率。

移植肾组织活检是特异性诊断 BKVN 的金标准, 其病理特征性表现是上皮细胞核内出现嗜碱性病毒包涵体, 但需免疫组织化学检测确认, 有时无包涵体的病例也可出现免疫组织化学检测阳性。较常见的免疫组织化学法是 SV40 或 LT 抗原染色。移植肾组织活检结果联合是否存在肾小管间质肾炎表现或是否合并血清肌酐升高等证据可确诊 BKVN^[2]。根据组织学分化的表现, 可将 BKVN 分为 3 期^[6]: (1) A 期, 仅在细胞核内发现病毒包涵体, 皮、髓质交界处细胞核内免疫组织化学或原位杂交阳性, 无或轻微的间质性炎症反应、肾小管萎缩和间质纤维化, 一般无肾功能改变。(2) B 期, 较 A 期炎症反应明显加重, 肾小管基底膜剥落和间质水肿, 轻度至中度肾小管萎缩和间质纤维化; 按照炎症和损伤程度又可分为 B1 期(病变范围 $<25\%$)、B2 期(病变范围 $26\% \sim 50\%$)、B3 期(病变范围 $>50\%$); B 期已出现移植肾功能下降, 但经积极治疗后部分患者可转为 A 期。(3) C 期, 病理表现为不可逆的肾小管萎缩和间质纤维化, 病变程度 $>50\%$, 伴严重的移植肾衰竭。

由于 BKVN 的病变部位多随机分布, 往往会因穿刺部位与病变部位出现偏差而导致假阴性的结果。如果病理结果阴性, 临床仍高度可疑, 就需要重复进行组织活检以得到合理的结论^[2-3]。

3.4 辅助检查

还可采用流式细胞术检测肾移植受者血液中激活的 CD3⁺ T 淋巴细胞百分比, 并分析其与尿液 BKV DNA 载量和血清肌酐之间的关系以鉴别 BKVN 和急性排斥反应, 以及利用质谱仪检测肾移植受者尿液 BKV DNA 载量并区分病毒亚型等辅助检查手段。

3.5 BKV 感染及 BKV 疾病诊断分类

为指导预防和治疗, 根据诊断结果, 参考 2013 年

AST 的推荐^[2], 可将 BKVN 分为 3 类: 可能(possible)、拟诊(presumptive)及确诊(proven)。可疑患者仅有“高水平病毒尿症”(decoy 细胞阳性、BKV DNA 载量 $>1.0 \times 10^7$ copies/mL、聚集型多瘤病毒颗粒); 拟诊患者有“高水平病毒尿症”和“病毒血症”; 确诊患者既有“高水平病毒尿症”、“病毒血症”, 组织病理检查证实存在“肾病”。拟诊和确诊患者需要干预和治疗。

4 预防

4.1 选择合适的供者

肾移植术前应对供者和受者进行 BKV 血清学检测, 对于血清 BKV 阴性受者, 尽可能不选择血清 BKV 阳性供者的器官^[2]。

4.2 移植肾 BKV 感染监测和筛查

根据 KDIGO 2009 年提出的建议^[4], 对于所有肾移植受者, 建议至少按以下频率通过血液 BKV 核酸定量检测筛查 BKV DNA 载量: (1) 肾移植术后 3~6 个月, 每月检测 1 次血液 BKV DNA 载量; (2) 肾移植术后 7~12 个月, 每 3 个月检测 1 次血液 BKV DNA 载量; (3) 当出现不明原因的血清肌酐升高时或急性排斥反应治疗后。

AST 2013 年提出的监测策略是肾移植术后 2 年内每 3 个月检测 1 次 BKV DNA 载量, 之后每年 1 次, 直至第 5 年。这样, 至少 80%~90% 具有发生 BKVN 风险的受者可以在移植物失功前得到早期诊断和及时治疗。

在所有成人和儿童肾移植受者中应定期按照以下策略对 BKV 复制情况进行筛查, 以达到 BKVN 早期诊断和及时治疗的目标^[2]: (1) 在移植后 3 个月内, 检测尿液 decoy 细胞每 2 周 1 次, 3~6 个月每月 1 次, 7~24 个月每 3 个月 1 次; (2) 如出现阳性结果, 再接受 BKV 血症的检查, 或 6 个月内每月 1 次血液 BKV DNA 载量检查, 7~24 个月每 3 个月 1 次。

4.3 减少免疫抑制剂的使用量

当血液 BKV DNA 载量持续阳性 ($>1.0 \times 10^4$ copies/mL) 或者尿液 BKV DNA 载量持续升高时, 建议减少免疫抑制剂的剂量^[4]。常用方案包括: (1) 首先将钙神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI) 剂量降低 25%~50%, 之后抗增殖药物剂量降低 50%, 并逐渐停止; (2) 首先将抗增殖药物剂量降低 50%, 之后 CNI 剂量降低 25%~50%。

这两种方案对儿童和成人受者均安全有效, 同时还需将每日口服泼尼松的剂量减至 10 mg 或更少。这些减量方案应根据血清肌酐水平进行调整。在调整过程中, 检测血清肌酐水平每 1~2 周 1 次, BKV DNA 载量 2~4 周 1 次^[2]。

所有肾移植受者均应定期规律监测 BKV 复制情况, 以筛查出会发生 BKVN 的高危受者, 术后早期 (1 年内) 的移植受者应尤为重视。当肾移植受者出现 BKV 血症持续阳性或尿液 BKV DNA 载量持续升高时, 应减少免疫抑制剂的使用量。

5 治疗

5.1 降低免疫抑制剂剂量

对于已确诊的 BKVN 受者, 应将降低免疫抑制剂剂量作为首选干预措施: (1) 降低免疫抑制剂血药谷浓度和剂量, 血药谷浓度他克莫司 <6 ng/mL、环孢素 <150 ng/mL、西罗莫司 <6 ng/mL, 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 剂量 ≤ 1 000 mg/d; (2) 将他克莫司调整为低剂量环孢素, 或将 CNI 调整为低剂量西罗莫司, 或将 MMF 调整为来氟米特或低剂量西罗莫司。在明确 BKVN 诊断后 1 个月内即进行干预治疗的受者, 其 1 年移植存活率高于未进行干预治疗或治疗时间延迟的受者^[14]。

5.2 抗病毒药物

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。但这些抗病毒药物尚需大型、前瞻、随机对照临床研究以证实其疗效及安全性^[2-3]。

5.2.1 来氟米特 来氟米特是一种停用 MMF 后替代治疗的口服药物, 国外推荐负荷用量为 100 mg/d 持续 5 d, 后改为 40 mg/d 维持, 但国内推荐剂量应予以减少。建议所有使用来氟米特的受者常规检查血细胞计数和肝功能, 每月 1 次。血液 BKV DNA 载量检测, 每 2 周 1 次。

5.2.2 西多福韦 西多福韦是一种核苷类似物, 被美国食品与药品监督管理局批准用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎。西多福韦治疗 BKVN 静脉给药推荐剂量为 0.25~1.00 mg/kg, 每 1~3 周 1 次。使用期间应密切随访, 持续监测血清肌酐水平、白细胞计数、眼部症状和视野以及每 2 周检测 1 次血液 BKV DNA 载量。在 12%~35% 的患者中可观察到前葡萄膜炎。用药后应特别注意监测肾功能。

5.2.3 静脉注射用免疫球蛋白 目前临床使用的静脉注射用免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, 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 0.2~2.0 g/(kg·d)。免疫球蛋白不穿入细胞内, 但是可以直接中和或间接发挥免疫调理作用, 有助于改善疾病的活动状态。

5.2.4 氟喹诺酮类抗生素 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, 而且对已经确诊的多瘤病毒相关性肾病治疗未必有效。

6 随访

已确诊的 BKVN 受者经过治疗后痊愈, 最终 BKV DNA 载量转为阴性, 仍需接受随访: 血清肌酐每周 1 次; 血浆 BKV DNA 载量每 1~2 周 1 次。目前对于随访期间是否应进行组织活检以及何时增加免疫抑制剂剂量尚无定论, 但 BKVN 受者仍需严密监测复发风险^[2]。

7 预后

参考 2013 年 AST 指南^[2], 结合 BKVN 分型、病理表现、病变程度和范围、移植器官功能, BKVN 受者发生移植器官功能衰竭的风险详见表 2。

执笔作者: 石炳毅 范宇

主审专家: 石炳毅 孙丽莹

审稿专家:

敖建华 中国人民解放军总医院第一医学中心

蔡明 中国人民解放军总医院第八医学中心

陈刚 华中科技大学附属同济医院

陈正 广州医科大学附属第二医院

陈静瑜 无锡市人民医院

陈忠华 华中科技大学附属同济医院

丰贵文 郑州大学第一附属医院

付绍杰 南方医科大学南方医院

傅耀文 吉林大学第一医院

宫念樵 华中科技大学附属同济医院

郭晖 华中科技大学附属同济医院

黄洁 中国医学科学院阜外医院

黄赤兵 陆军军医大学新桥医院

霍枫 中国人民解放军南部战区总医院

表 2 BKVN 分型及预后情况
Table 2 Classification and prognosis of BKVN

BKVN 分型	病理学表现	病变程度	病变范围	移植物功能	移植器官功能衰竭风险
A 型	病毒导致的细胞病理学改变	轻微	≤25%	大多在基线	<10%
	间质炎症	较轻	≤10%		
	肾小管萎缩	较轻	≤10%		
	间质纤维化	较轻	≤10%		
B 型	病毒导致的细胞病理学改变	多样	11%~50%	大多有受损	50%
	间质炎症	明显	11%~50%		
	肾小管萎缩	中等	<50%		
	间质纤维化	中等	<50%		
B1 型	间质炎症	中等	11%~25%	略高于基线	25%
B2 型	间质炎症	明显	26%~50%	明显受损	50%
B3 型	间质炎症	广泛	>50%	明显受损	50%
C 型	病毒导致的细胞病理学改变	多样	多样	明显受损, 进展至功能衰竭	>80%
	间质炎症	多样	多样		
	肾小管萎缩	广泛	>50%		
	间质纤维化	广泛	>50%		

鞠卫强 中山大学附属第一医院
 巨春蓉 广州医科大学附属第一医院
 李 钢 中国人民解放军总医院第八医学中心
 李 宁 山西省第二人民医院
 李新长 江西省人民医院
 林 涛 四川大学华西医院
 刘 龙 中国人民解放军北部战区总医院
 马麟麟 首都医科大学附属北京友谊医院
 门同义 山东大学附属千佛山医院
 明长生 华中科技大学附属同济医院
 彭龙开 中南大学湘雅二医院
 齐海智 中南大学湘雅二医院
 曲青山 郑州人民医院
 石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心
 眭维国 中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院
 孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院
 孙启全 中山大学附属第三医院
 孙煦勇 中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院
 田普训 西安交通大学第一附属医院
 王 钢 吉林大学第一医院
 王 莉 四川大学华西医院
 王 毅 南华大学附属第二医院
 王洪伟 山东大学第二医院
 王彦峰 武汉大学中南医院

王长希 中山大学附属第一医院
 吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
 武小桐 山西省第二人民医院
 薛武军 西安交通大学第一附属医院
 张伟杰 华中科技大学附属同济医院
 药 晨 中国人民解放军总医院第八医学中心
 张小东 首都医科大学附属北京朝阳医院
 赵 明 南方医科大学珠江医院
 郑 瑾 西安交通大学第一附属医院
 周江桥 武汉大学人民医院

参考文献:

[1] SAWINSKI D, GORAL S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(2):209-217. DOI: 10.1093/ndt/gfu023.
 [2] HIRSCH HH, RANDHAWA P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13 (Suppl 4): 179-188. DOI: 10.1111/ajt.12110.
 [3] HIRSCH HH, BABEL N, COMOLI P, et al. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 (Suppl 7): 74-88. DOI: 10.1111/1469-0691.12538.
 [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice

- guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 3): S1-S155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [5] EGLI A, INFANTI L, DUMOULIN A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors[J]. *J Infect Dis*, 2009, 199(6): 837-846.
- [6] HIRSCH HH, STEIGER J. Polyomavirus BK[J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(10):611-623.
- [7] CANNON RM, OUSEPH R, JONES CM, et al. BK viral disease in renal transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16(6): 576-579. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32834cd666.
- [8] SELLARÉS J, DE FREITAS DG, MENGEL M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(2):388-399. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
- [9] HUANG G, CHEN LZ, QIU J, et al. Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single-center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course[J]. *Clin Transplant*, 2010, 24(5): 599-609. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01141.x.
- [10] 王新颖, 范宇, 韩永, 等. BK 病毒活化对移植肾功能的影响 [J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34(7):404-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.07.006.
- WANG XY, FAN Y, HAN Y, et al. Influence of BK virus activation on the renal allograft function[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2013, 34(7):404-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.07.006.
- [11] WISEMAN AC. Polyomavirus nephropathy: a current perspective and clinical considerations[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(1):131-142. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.01.271.
- [12] KNIGHT RJ, GABER LW, PATEL SJ, et al. Screening for BK viremia reduces but does not eliminate the risk of BK nephropathy: a single-center retrospective analysis[J]. *Transplantation*, 2013, 95(7):949-954. DOI: 10.1097/TP.0b013e31828423cd.
- [13] 范宇, 石炳毅, 钱叶勇, 等. 尿液与血液病毒载量在肾移植受者 BK 病毒性肾病诊断中的应用 [J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34(10): 595-599. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.10.005.
- FAN Y, SHI BY, QIAN YY, et al. The cut-off value of BK virus DNA load in urine or plasma for diagnosis of BKVN in renal transplantation recipients[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2013, 34(10): 595-599. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.10.005.
- [14] JOHNSTON O, JASWAL D, GILL JS, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review[J]. *Transplantation*, 2010, 89(9):1057-1070. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181d0e15e.

(收稿日期: 2019-01-13)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)