

· 临床研究 ·

他克莫司代谢率与肾移植术后早期BK病毒感染的关系

孙忠蔚 范宇 柏宏伟 钱叶勇

【摘要】 目的 探讨他克莫司(FK506)代谢率与肾移植术后早期BK病毒感染的关系。方法 选择解放军第309医院全军器官移植研究所接受同种异体肾移植术的80例受体作为研究对象。对纳入研究的80例受体进行细胞色素P450(CYP)3A5基因多态性检测,根据基因检测结果分为快代谢组(CYP3A5*1/*3基因型和CYP3A5*1/*1基因型,38例)和慢代谢组(CYP3A5*3/*3基因型,42例)。分析80例受体的CYP3A5基因型分布情况;比较两组受体FK506代谢率[浓度/剂量比(C/D值)];比较两组受体术后6个月内BK病毒感染事件[包括BK病毒尿症、BK病毒血症、BK病毒性肾病(BKVN)]的发生率。结果 80例受体中,CYP3A5*1/*1基因型5例(6%),CYP3A5*1/*3基因型33例(41%),CYP3A5*3/*3基因型42例(53%)。在80例受体的160个等位基因中,CYP3A5*3等位基因占117个,即CYP3A5*3等位基因变异率为73.1%。快代谢组受体术后1、3、6个月的C/D值均低于相应时间的慢代谢组,差异均有统计学意义(均为 $P<0.01$)。快代谢组和慢代谢组受体BK病毒尿症发生率分别为37%和29%,BK病毒血症发生率分别为18%和2%,BKVN发生率分别为3%和0,快代谢组BK病毒血症的发生率高于慢代谢组,差异有统计学意义($P=0.02$),两组受体BK病毒尿症和BKVN发生率比较,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。结论 根据CYP3A5基因型学检测结果发现FK506代谢率高的肾移植受体,其术后早期BK病毒血症发生风险高。

【关键词】 BK病毒;肾移植;细胞色素P450(CYP)3A5;基因多态性;他克莫司代谢率;BK病毒血症;BK病毒尿症;BK病毒性肾病(BKVN)

【中图分类号】 R617, R692.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)04-0007-05

Relationship between metabolic rate of tacrolimus and BK virus infection early after renal transplantation Sun Zhongwei*, Fan Yu, Bai Hongwei, Qian Yeyong. *Medical School of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100853, China
Corresponding author: Qian Yeyong, Email: qianyy@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the metabolic rate of tacrolimus (FK506) and BK virus infection early after renal transplantation. **Methods** Eighty recipients undergoing allogeneic renal transplantation in Institute of Organ Transplantation of the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army were recruited in this study. The polymorphism of cytochrome P450 (CYP) 3A5 gene was detected in 80 recipients. All patients were divided into fast metabolism group (CYP3A5*1/*3 and CYP3A5*1/*1 genotypes, $n=38$) and slow metabolism group (CYP3A5*3/*3 genotype, $n=42$) based on the gene detection results. The distribution of CYP3A5 genotypes in 80 recipients was analyzed. The metabolic rate [concentration/dose ratio (C/D value)] of FK506 was statistically compared between two groups. The

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.04.007

基金项目:首都临床特色应用研究与成果推广(Z171100001017184)

作者单位:100853 北京,解放军医学院;解放军第309医院全军器官移植研究所泌尿二科

作者简介:孙忠蔚,男,硕士研究生,研究方向为肾移植及微创泌尿外科,Email:281668478@qq.com

通讯作者:钱叶勇,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为肾移植及微创泌尿外科,Email:qianyy@medmail.com.cn

incidence of BK virus infection events [BK viruria, BK viremia and BK virus nephropathy(BKVN)] within postoperative 6 months were compared between two groups. **Results** Among 80 recipients, 5 cases (6%) were detected with *CYP3A5**1/*1 genotype, 33 (41%) with *CYP3A5**1/*3 genotype, and 42 (53%) with *CYP3A5**3/*3 genotype. Among the 160 alleles in 80 recipients, 117 *CYP3A5**3 allele were identified, suggesting that the mutation rate of *CYP3A5**3 allele was 73.1%. In the fast metabolism group, the C/D values at postoperative 1, 3, and 6 months were significantly lower than those in the slow metabolism group (all $P < 0.01$). The incidence rates of BK viruria in the fast and slow metabolism groups were 37% and 29%, 18% and 2% for BK viremia, and 3% and 0 for BKVN, respectively. In the fast metabolism group, the incidence of BK viremia was significantly higher than that in the slow metabolism group ($P = 0.02$). The incidence of BK viruria and BKVN did not significantly differ between two groups (both $P > 0.05$). **Conclusions** According to the *CYP3A5* genotyping outcomes, the recipients with a high metabolic rate of FK506 have a high risk of BK viremia early after renal transplantation.

【Key words】 BK virus; Renal transplantation; Cytochrome P450 (CYP) 3A5; Gene polymorphism; Metabolic rate of tacrolimus; BK viremia; BK viruria; BK virus nephropathy (BKVN)

肾移植术后BK病毒感染所导致的BK病毒性肾病(BK virus nephropathy, BKVN)是移植肾失功的重要原因之一。他克莫司(FK506)是肾移植术后BK病毒感染的独立危险因素^[1-3]。FK506的代谢与细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)3A5密切相关,根据*CYP3A5*基因型检测结果可将FK506药代动力学分为快代谢型和慢代谢型^[4]。本研究结合药物基因组学测定与定期BK病毒DNA载量监测两项技术,利用*CYP3A5*基因型检测结果分析移植受体术后他克莫司药代动力学特点并预测BK病毒进展性感染的风险,希望能够通过此方法辨别肾移植术后BK病毒感染的高危人群,进一步指导肾移植术后BK病毒感染的预防,提高移植肾存活率。

1 资料与方法

1.1 病例选择和筛选标准

选择2017年3月至8月期间在解放军第309医院全军器官移植研究所移植外科接受同种异体肾移植术的患者为研究对象,根据纳入和排除标准选择合适病例。

纳入标准:(1)因慢性肾功能不全尿毒症期在我中心接受同种异体肾移植手术的受体,年龄16~65岁,性别不限。(2)愿意接受有人类白细胞抗原(HLA)错配的亲属供肾或心脏死亡器官捐献(DCD)供肾。(3)术后常规选择他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+泼尼松(prednisone, Pred)三联免疫抑制方案。(4)所有入选对象均在术前签署知情同意书,自愿参加随访研究的全过程。

排除标准:(1)随访期间死亡或失访。(2)肾移植术后6个月内除BKVN以外的各种原因导致移植肾丢失并重新透析。(3)随访期间因各种原因将FK506替换为环孢素。(4)患有严重肝脏疾病导致肝功能异常影响FK506药物代谢的患者。(5)随访期间长期服用影响FK506血药浓度的药物,包括氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑、钙通道阻滞药(硝苯地平、氨氯地平、非洛地平、尼莫地平、维拉帕米等)、红霉素、西咪替丁、环丙沙星、黄连素、五酯胶囊、利福平、苯妥英钠、卡马西平、炔雌醇等。

1.2 分组

根据纳入和排除标准共入选研究对象80例。对纳入病例进行*CYP3A5*基因多态性检测,根据基因检测结果分为快代谢组(*CYP3A5**1/*3基因型和*CYP3A5**1/*1基因型)和慢代谢组(*CYP3A5**3/*3基因型)。快代谢组38例,其中男30例,女8例,年龄(43 ± 11)岁,体质量(65 ± 11)kg;慢代谢组42例,其中男32例,女10例,年龄(41 ± 12)岁,体质量(68 ± 13)kg。两组受体在年龄、性别、体质量、体质量指数(BMI)、供肾类型和免疫诱导方案方面,差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。

1.3 *CYP3A5*基因多态性测定

取受体150 μ L混匀全血加入离心管,加入1.2 mL NH_4Cl 预处理液裂解红细胞,室温1000 $\times g$ 离心5 min后,吸净上层液体留下管底富集的白细胞。向*CYP3A5*检测专用核酸纯化剂中加入1.5 μ L处理后的白细胞样本,将样本放入荧光检测仪并运行荧光染色原位杂交及染色体核型分析系统软件,利用数字荧光

分子杂交 (digital fluorescence molecule hybridization, DFMH) 技术测定 CYP3A5 基因多态性。

1.4 免疫诱导与免疫抑制方案

1.4.1 免疫诱导方案 肾移植术前顿服 MMF 1 000 mg, 术中分两次静脉应用甲泼尼龙各 0.5 g, 共计 1.0 g。术后第 1~3 日静脉滴注甲泼尼龙 0.5 g/d。下述两种免疫诱导方案选择其中一种。巴利昔单抗诱导方案: 巴利昔单抗, 20 mg, 静脉滴注, 手术当日及术后第 4 日各 1 次; 抗人 T 细胞免疫球蛋白 (ALG) 诱导方案: ALG, 500 mg, 静脉滴注, 手术当日及术后第 1~4 日各 1 次。静脉滴注前应用苯海拉明及地塞米松预防过敏反应。

1.4.2 免疫抑制方案 采用 FK506+MMF+Pred 三联免疫抑制维持方案。FK506 于术后第 1 日开始给药, 起始剂量为 0.075~0.150 mg/(kg·d)^[5]。术后第 3 日起监测 FK506 血药谷浓度, 此后根据目标血药浓度 (术后 3 个月内 7~12 ng/mL, 术后 3~6 个月 5~9 ng/mL) 调整 FK506 剂量。MMF 的起始口服剂量为 1 g/d。术后第 4 日起口服 Pred 50 mg/d, 每 5~7 d 减量 10 mg, 减量至 10 mg/d 后长期维持。

1.5 术后随访及监测项目

术后 6 个月内每月随访 1 次, 记录项目: (1) 人口学资料包括性别、年龄、身高、体质量、血型、供肾类型、ABO 血型不相合供肾、免疫诱导方案。(2) 随访指标包括肝功能 (转氨酶)、肾功能 (血清肌酐)、FK506 血药浓度、BK 病毒感染相关事件 (BK 病毒尿症、BK 病毒血症、BKVN)。

记录所有研究对象肾移植术后 1、3、6 个月的 FK506 血药谷浓度及当日他克莫司日剂量。计算两组受体的 FK506 代谢率 [浓度 / 剂量比 (C/D 值)], 公式为 C/D 值 [ng/(mL·mg)] = FK506 血药谷浓度 (ng/mL) / FK506 日剂量 (mg)^[6]。

BK 病毒感染的诊断根据实时荧光定量聚合酶链反应 (PCR) 技术测定血液和尿液中的 BK 病毒 DNA 的阳性结果确诊 BK 病毒血症和 BK 病毒尿症。BKVN 的确诊依据移植肾的病理学检查, 须满足 BK 病毒出现在肾实质中, 同时伴有肾小管间质性肾炎或血清肌酐升高^[7]。当患者出现发热、血清肌酐升高等现象时及时复查。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 比较采用

两独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (全距) 表示, 比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 Pearson χ^2 检验, 不满足 Pearson χ^2 检验条件者, 采用 Fisher 确切概率法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象 CYP3A5 基因型分布情况

根据纳入和排除标准共入选研究对象 80 例。所有受体均行 CYP3A5 基因型检测, 结果显示 CYP3A5*1/*1 基因型 5 例 (6%), CYP3A5*1/*3 基因型 33 例 (41%), CYP3A5*3/*3 基因型 42 例 (53%)。在 80 例受体的 160 个等位基因中, CYP3A5*3 等位基因占 117 个, 即 CYP3A5*3 等位基因变异率为 73.1%, 该数据与既往报道的国内汉族人群 CYP3A5*3 等位基因变异率 72.7% 相近^[8]。

2.2 两组受体 FK506 代谢率的比较

两组受体肾移植术后不同时间 FK506 代谢率的比较见表 1。快代谢组受体术后 1、3、6 个月的 C/D 值分别为 1.3 (0.5~2.8)、1.2 (0.7~2.2)、1.0 (0.6~3.9) ng/(mL·mg), 慢代谢组则分别为 2.1 (0.8~6.7)、2.0 (1.0~5.4)、2.1 (0.6~7.0) ng/(mL·mg), 两组受体肾移植术后 1、3、6 个月的 FK506 代谢率 (C/D 值) 比较, 差异均有统计学意义 (均为 P<0.01)。

2.3 两组受体 BK 病毒感染事件比较

本研究所有受体中共发生 BK 病毒尿症 26 例 (33%), BK 病毒血症 8 例 (10%), BKVN 1 例 (1%)。所有 BK 病毒感染受体均遵循 BK 病毒尿症→BK 病毒血症→BKVN 的发病进程。两组受体 BK 病毒尿症、病毒血症及 BKVN 发生情况的比较见表 2。快代谢组和慢代谢组受体 BK 病毒尿症发生率分别为 37% 和 29%, BK 病毒血症发生率分别为 18% 和 2%, BKVN

表 1 两组受体肾移植术后不同时间 FK506 代谢率的比较

Table 1 Comparison of metabolic rate of FK506 of recipients between the two groups at different time after renal transplantation [M (R), ng/(mL·mg)]

组 别	n	术后 FK506 C/D 值		
		1 个月	3 个月	6 个月
快代谢组	38	1.3(0.5~2.8)	1.2(0.7~2.2)	1.0(0.6~3.9)
慢代谢组	42	2.1(0.8~6.7)	2.0(1.0~5.4)	2.1(0.6~7.0)
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

发生率分别为3%和0, 快代谢组BK病毒血症的发生率高于慢代谢组, 差异有统计学意义($P=0.02$), 两组受体BK病毒尿症和BKVN发生率比较, 差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。结果显示, FK506快代谢组($CYP3A5^*1/*1$ 和 $CYP3A5^*1/*3$)受体比慢代谢组($CYP3A5^*3/*3$)受体更易发生BK病毒血症。

表2 两组受体BK病毒尿症、病毒血症及BKVN发生情况的比较

Table 2 Comparison of incidences of BK viruria, viremia and BKVN in recipients between two groups [n (%)]

组别	n	BK病毒感染事件		
		BK病毒尿症	BK病毒血症	BKVN
快代谢组	38	14 (37)	7 (18)	1 (3)
慢代谢组	42	12 (29)	1 (2)	0
P值		0.43	0.02	0.48

3 讨论

目前已发现的人类多瘤病毒成员主要包括BK病毒、JC病毒、WU病毒、KI病毒、Merkel细胞多瘤病毒等^[9], 其中BK病毒与肾移植的关系最为密切。据统计, 肾移植术后受体BK病毒尿症、病毒血症和BKVN的发生率分别为30%、13%和8%^[10]。45%的BKVN患者最终会面临移植失功^[11]。FK506是肾移植术后BK病毒感染重要的独立危险因素, 且FK506的药物代谢与肝脏细胞色素氧化酶CYP3A5密切相关。张鑫等^[12]对我国118例肾移植受体的研究中发现, 在服用同等剂量FK506的条件下, 携带 $CYP3A5^*1$ 等位基因($CYP3A5^*1/*1$ 和 $CYP3A5^*1/*3$)的受体, 其FK506血药浓度明显低于 $CYP3A5^*3/*3$ 的受体。Lin等^[13]研究发现, $CYP3A5^*1/*3$ 人群编码CYP3A5蛋白的mRNA表达量是 $CYP3A5^*3/*3$ 人群的4倍。Han等^[14]的研究也显示, $CYP3A5^*3/*3$ 人群的FK506代谢率比 $CYP3A5^*1$ 人群低18.4%。因此, 临床上根据CYP3A5基因多态性测定结果可将人群分为快代谢型($CYP3A5^*1/*1$ 和 $CYP3A5^*1/*3$)和慢代谢型($CYP3A5^*3/*3$)。

探讨不同FK506代谢率同肾移植术后BK病毒感染是否相关, 能否根据FK506代谢率预测肾移植术后BK病毒感染的感染风险是本研究关注的主要问题。结果显示, 快代谢组受体的BK病毒尿症发生率为37%, 高于慢代谢组受体的29%, 但差异无统计学意

义($P=0.43$), 提示肾移植受体病毒尿症发生率不受FK506代谢率的影响。然而, 在BK病毒血症方面, 快代谢组有7例(18%)受体进展为病毒血症, 慢代谢组仅有1例(2%)受体进展为病毒血症, 且差异有统计学意义($P=0.02$), 提示快代谢组受体术后进展为BK病毒血症的风险高于慢代谢组。Thölking等^[15]针对BK病毒血症的病例对照研究也发现类似的结果。

我中心既往研究发现约有20%的移植受体在病毒血症时就已出现了血清肌酐异常升高, 此时行病理活组织检查却未证实发生BKVN^[16]。这种情况提示BK病毒在血液中高度复制时即已造成了移植肾功能损伤。因此, 防控肾移植术后因BK病毒感染造成移植肾功能损伤的有效时机应提前至BK病毒血症发生早期, 定期监测、尽早发现并且及时治疗BK病毒血症是防治BKVN的关键措施。同时, 本中心既往研究也发现, BK病毒血症受体的尿液和血液BK病毒载量与血清肌酐水平均存在线性相关^[16], 提示BK病毒血症受体尿液和血液内的病毒复制越活跃, 对移植肾功能的影响越大, 而单纯BK病毒尿症对移植肾功能的变化影响不大。Ginevri等^[17]也报道了类似的结果, 即BK病毒血症患者的血清肌酐水平较阴性患者明显增高, 且BK病毒载量与移植肾损伤程度呈正相关。

结合本研究结果, 肾移植术后FK506快代谢型($CYP3A5^*1$ 携带者)受体感染BK病毒后更容易发展为BK病毒血症, 为BK病毒感染进行性发展的高危人群。因此, 对于肾移植术后服用FK506的受体, 当CYP3A5基因学检测结果为 $CYP3A5^*1/*1$ 和 $CYP3A5^*1/*3$ 时, 在积极保证血药浓度稳定的同时, 更应严密监测BK病毒的感染进展, 积极尽早预防BK病毒血症的发生, 避免其对移植肾功能造成不可逆的损伤。除BK病毒感染以外, 区分FK506快、慢代谢人群还可能有助于预估肾移植术后肾小球滤过率(GFR)和钙神经蛋白抑制剂类药物的肾毒性^[17]。

综上所述, 在监测移植术后BK病毒感染的同时, 还应该密切监测FK506剂量和血药浓度, 根据CYP3A5基因型学检测结果预测术后FK506药代动力学规律, 并据此制定更为个体化的用药方案, 调整药物剂量以达到有效药物暴露的同时, 最大限度减轻药物不良反应。我们未来的研究将会根据不同个体CYP3A5基因型结果, 指导制定精确的肾移植术后BK病毒感染个体化防控方案, 最大程度地防止病毒

血症以及 BKVN 的发生, 避免因 BK 病毒感染造成的移植肾功能损伤。

参考文献:

- [1] HIRSCH HH, VINCENTI F, FRIMAN S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(1): 136-145. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04320.x.
- [2] SHENAGARI M, MONFARED A, EGHTEHARI 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.
- [3] GARD L, VAN DOESUM W, NIESTERS HGM, et al. A delicate balance between rejection and BK polyomavirus associated nephropathy; a retrospective cohort study in renal transplant recipients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178801. DOI: 10.1371/journal.pone.0178801.
- [4] CHEN L, PRASAD GVR. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2018, 11:23-33. DOI: 10.2147/PGPM.S107710.
- [5] HAUFROID V, WALLEMACQ P, VANKERCKHOVE V, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(11): 2706-2713.
- [6] THÖLKING G, FORTMANN C, KOCH R, et al. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111128. DOI: 10.1371/journal.pone.0111128.
- [7] HUMAR A, MICHAELS M, AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(2): 262-274.
- [8] LI D, ZHANG GL, LOU YQ, et al. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A5 and MDR1 haplotype in mainland Chinese Han, Uygur and Kazakh ethnic groups[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(1): 89-95.
- [9] DALIANIS T, RAMQVIST T, ANDREASSON K, et al. KI, WU and Merkel cell polyomaviruses: a new era for human polyomavirus research[J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(4): 270-275. DOI: 10.1016/j.semcancer.2009.04.001.
- [10] HIRSCH HH, 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(7): 488-496.
- [11] NICKELEIT V, HIRSCH HH, 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(3): 324-332.
- [12] 张鑫, 刘志红, 郑敬民, 等. 细胞色素 P450 3A5 和多药耐药基因 1 基因多态性在肾移植患者他克莫司血药浓度监测中的应用 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2004, 13(4): 313-317. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2004.04.003.
- [13] ZHANG X, LIU ZH, ZHENG JM, et al. CYP 3A 5 and MDR1 gene polymorphisms is associated with pharmacokinetic variation of tacrolimus in renal transplant patients[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant*, 2004, 13(4): 313-317. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2004.04.003.
- [14] LIN YS, DOWLING AL, QUIGLEY SD, et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(1): 162-172.
- [15] HAN N, HA S, YUN HY, et al. Population pharmacokinetic-pharmacogenetic model of tacrolimus in the early period after kidney transplantation[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(5): 400-406. DOI: 10.1111/bcpt.12176.
- [16] THÖLKING G, SCHMIDT C, KOCH R, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on BKV infection after kidney transplantation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:32273. DOI: 10.1038/srep32273.
- [17] 范宇, 石炳毅, 钱叶勇, 等. 肾移植术后 BK 病毒感染对移植肾功能影响的临床研究 [J]. *器官移植*, 2018, 9(1): 51-57. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.007.
- [18] FAN Y, SHI BY, QIAN YY, et al. Clinical study on the effect of BK virus infection on renal allograft function after renal transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2018, 9(1): 51-57. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.007.
- [19] GINEVRI F, DE SANTIS R, COMOLI P, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches[J]. *Transplantation*, 2003, 75(8): 1266-1270.

(收稿日期: 2018-04-10)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)