

## BK 病毒感染诊断与治疗的研究现状

张志刚, 曹璐, 王鑫, 赵勤俭

(厦门大学分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心 厦门大学公共卫生学院, 福建 厦门 361102)

**摘要:** BK病毒(BKV)属于人类多瘤病毒中的一个亚型。BKV在普通人群中隐性感染率高达80%。近年来,随着器官移植术的广泛开展以及强效免疫抑制剂的大量使用,在免疫抑制和免疫低下的人群中,由潜伏于体内的BKV重新被激活而引起的BKV相关肾病(BKVAN)、出血性膀胱炎、输尿管狭窄等疾病越来越受到医学界的关注。目前对BKV感染缺乏明确有效的预防措施及抗病毒药物,因此早期监测器官移植术后患者体内的BKV载量、减少免疫抑制剂的使用量、及时调整免疫抑制剂治疗方案并辅助使用其他抗病毒药物对预防BKV相关疾病的发生尤为重要。文章就BKV感染相关的疾病及其临床症状、生物学特征、感染机制以及当前国内外诊断及治疗研究现状进行综述。

**关键词:** BK病毒; BK病毒相关肾病; 病毒检测; 诊断; 治疗

**Status on the diagnosis and treatment of BK virus infection** ZHANG Zhigang, CAO Lu, WANG Xin, ZHAO Qinjian. (State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics/National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases/School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian, China)

**Abstract:** BK virus (BKV) belongs to a subtype of human polyomavirus. Recessive infection rate of BKV in general population is about 80%. With expanded use of organ transplantation in recent years where strong immunosuppression is essential, BKV associated nephropathy (BKVAN), hemorrhagic cystitis, ureterostenosis and other associated diseases due to the reactivation of latent BKV in immunosuppressed or immunocompromised populations are becoming more of a concern in medical community. Since the prevention measures and effective antiviral drugs for BKV are rather limited, the effective means for reducing BK associated morbidity and mortality due to BKV associated diseases are the early monitoring of viral loads, reducing the usage of immunosuppressant, adjusting immunosuppressant treatment regime and using adjuvant therapies. This review describes the clinical symptoms, biology, mechanisms and the advances in the diagnosis and treatment of BKV at home and abroad.

**Key words:** BK virus; BK virus associated nephropathy; Virus detection; Diagnosis; Treatment

BK病毒(BK virus, BKV)是1971年GARDNER等<sup>[1]</sup>在一位肾移植后出现肾功能衰竭伴输尿管狭窄患者的尿液样本中首次分离得到的一种新型的病毒,并以该患者姓名首字母缩写命名。BKV在普通人群中的感染率高达80%<sup>[2]</sup>。近年来,随着器官移植术的广泛开展及强效免疫抑制剂的使用,BKV感染已成为肾脏

移植后功能丧失及骨髓移植后急性肾功能衰竭的重要原因。本文主要就近年来BKV感染的诊断与治疗现状进行综述,为今后临床上BKV感染的检测及治疗方案的选择提供一定的参考。

### 1 BKV感染的相关疾病及其临床症状

BKV原发感染多集中在婴幼儿时期,通常无明显的临床症状,或表现为发热、轻微呼吸

作者简介:张志刚,男,1990年生,硕士,主要从事病毒相关研究及生物大分子药物(疫苗)质量分析工作。

通信作者:赵勤俭,联系电话:0592-2180936。

道感染症状。随后，病毒潜伏于体内多个器官和组织，其中最常见的部位是肾小管和尿道上皮细胞<sup>[3]</sup>。BKV对健康人并不致病，但当机体的免疫力降低或处于免疫抑制状态时，潜伏于体内的BKV可被再次激活，从而引起一系列的临床症状。

在器官移植患者中，肾移植患者术后BKV再次被激活的发生率可达10%~68%，约1%~10%的肾移植患者会出现BKV相关肾病（BK virus associated nephropathy, BKVAN），其中约50%会导致移植肾的功能丧失<sup>[4]</sup>。首都医科大学杨晓勇等<sup>[5]</sup>对接受肾穿刺活检的80例肾移植患者的病理学样本进行回顾性研究，发现BKVAN的发生率为2.5%。输尿管狭窄是一种少见的肾移植术后并发症<sup>[6]</sup>，多发生在移植后2~10个月。由于肾移植受者术后接受免疫抑制治疗，机体免疫功能下降，体内潜伏的BKV被重新激活，侵袭尿道上皮，从而引起局部炎症、溃疡、增生、瘢痕形成，导致尿路管腔狭窄。在骨髓移植术后的患者中，有10%~25%的患者出现出血性膀胱炎<sup>[7]</sup>，通常轻微出血性膀胱炎患者通过对症支持治疗可在2周内痊愈，严重者因持续性出血及血栓形成可导致尿路梗阻、急性肾功能衰竭从而危及生命。此外，有报道指出BKV感染还可引起不同程度的肺炎、视网膜炎及肝脏疾病<sup>[8]</sup>。

在免疫功能缺陷的患者中，潜伏于体内的BKV被重新激活也很常见。TROND等<sup>[9]</sup>在人类免疫缺陷综合征（human immunodeficiency virus, HIV）感染者并发出血性膀胱炎时，其尿液和血液中均检测到BKV的存在。GUPTA等<sup>[10]</sup>发现系统性红斑狼疮患者肾炎的发生也与其体内BKV被重新激活有关。

## 2 BKV的生物学特征

BKV是人类多瘤病毒中的一个亚型，主要通过呼吸道传播，亦可通过粪口途径和器官移植传播。其是一种无包膜、闭合环状双链DNA病毒，含有约5 300个碱基对。病毒外壳是由VP1结构蛋白形成五聚体排列形成的二十面体晶体结构，直径为40~45 nm。其基因组可分为3个不同的功能区（图1）<sup>[11]</sup>，分别为：（1）早期编码区（early region）。编码T抗原（T-Ag）

和t抗原（t-Ag），T抗原在病毒感染过程中起重要作用，其表达先于病毒DNA在体内的复制；（2）晚期编码区（late region）。编码3种结构蛋白（VP1、VP2、VP3）及一种可能在病毒衣壳组装上起作用的未知蛋白（agnoprotein），在病毒DNA复制之后开始大量表达；（3）非编码调控区（non-coding control region）。包含有DNA复制起始点、启动子、增强子。由于编码VP1蛋白基因序列的变异，BKV可以分为4种不同的基因型，其中I型最为常见（约占66.67%），其次为IV型（约占33.3%），II型、III型很少见（<0.1%）<sup>[12]</sup>。I型中的亚型存在一定的地区差异，I/b-2在欧美国家较多见，I/c-2多出现在亚洲国家。

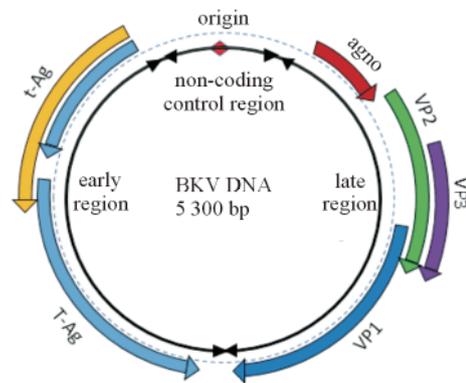


图1 BKV基因组结构示意图

## 3 BKV的感染机制

BKV入侵宿主细胞以及在胞内运输的具体机制还未十分清楚，受体介导的内吞作用可能是其入胞的路径之一。BKV可通过衣壳蛋白上的VP1与宿主细胞上的2类特异性受体 $\alpha(2,3)$ -N-唾液酸、神经节苷脂GT1b/GD1b相结合，从而介导病毒入胞。当BKV与宿主细胞上的受体结合后，宿主细胞膜向内凹陷，并将病毒包裹摄入胞内，入胞后的BKV经过高尔基体和内质网，随后聚集在细胞核周围，病毒DNA经由细胞核上的核孔蛋白进入核内，开始在宿主细胞内高水平复制、表达及组装（图2），最终导致受感染的细胞发生相应的病变、裂解、死亡，同时释放大量病毒及其表达产物。

## 4 BKV感染的诊断方法

目前，针对BKV感染的检测和诊断方法较多，包括尿液细胞学检测、电子显微镜检测、尿样中VP1 mRNA检测、定量聚合酶链反应

(polymerase chain reaction, PCR) 及病理穿刺组织活检等。各种检测和诊断方法依据其自身

的特点在临床上有着不同的应用。见表1。

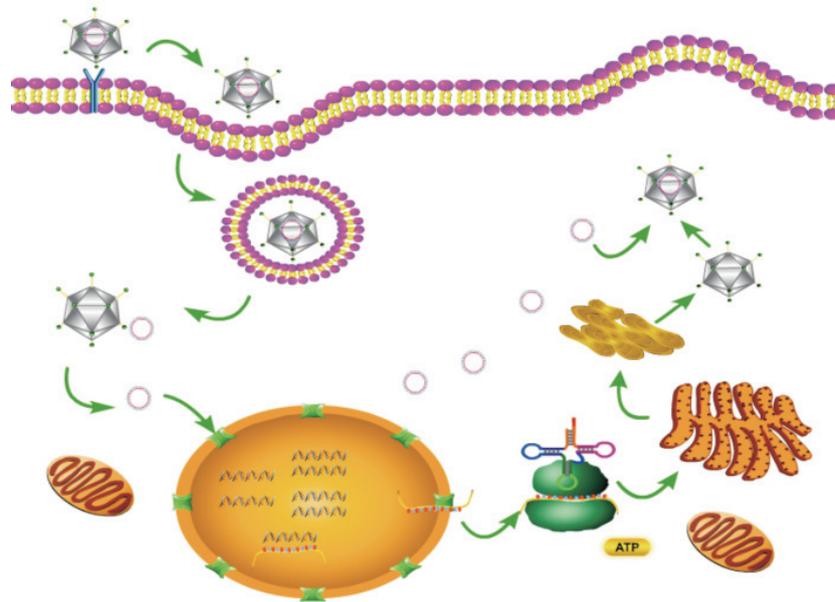


图2 BKV感染宿主细胞过程示意图

表1 BKV感染检测和诊断方法的比较

检测和诊断方法	优点	缺点	临床应用情况
基于尿液Decoy细胞检测	敏感性、阴性预测值均较高 (>99%)	阳性预测值较低 (25% ~ 30%)	用于器官移植后BKV感染的筛查
基于电镜的Haufen检测	阳性预测值、阴性预测值均较高 (>90%)	未经大规模临床试验证实	作为候选的BKVAN非侵入性诊断方法
基于VP1 mRNA的分子检测	敏感性、特异性均高 (>90%)	成本较高, 操作难度大, 样本预处理较难	辅助监测体内BKV复制程度
定量PCR	敏感性100%, 特异性88%~98%	尚无统一的病毒临界载量标准	作为肾移植后BKV监测的首选方法
肾组织活检	阳性预测值100%	有创性检查, 容易出现假阴性的检测结果	作为诊断BKVAN的金标准

#### 4.1 尿液细胞学检测

BKV感染的重要特征之一就是尿液中出现Decoy细胞<sup>[13]</sup>。该细胞来源于被病毒侵犯后发生病变效应脱落的肾小管或尿道上皮细胞, 其胞核内可见病毒包涵体。有研究报道, 尿液Decoy细胞检测的敏感性及阴性预测值均>99%, 但其阳性预测值仅为25%~30%<sup>[14]</sup>。这表明Decoy细胞检测阴性者基本可以排除BKV感染, 但阳性结果并不能作为BKV感染的诊断依据。因此, 尿液Decoy细胞的常规监测可以作为器官移植后筛查BKV感染的一个经济实用的方法。

#### 4.2 电镜负染技术检测

SINGH等<sup>[15]</sup>在电镜下通过负染技术观察到一种三维管状病毒聚合物—Haufen, 目前该聚

合物被认为是BKV感染的特异性标志物。临床单中心研究表明, 经病理组织活检, 在21例肾脏移植者中被确诊患有BKVAN的患者与其尿液中Haufen的存在高度相关 ( $k=0.98$ ), 其阳性预测值及阴性预测值均>90%<sup>[16]</sup>, 但该结果还需经大规模多中心研究进一步证实。Haufen为诊断BKVAN的非侵入性方案的实现提供可能。

#### 4.3 VP1 mRNA 检测

2002年, DING等<sup>[17]</sup>首次于尿液样本中检测到BKV衣壳蛋白VP1的mRNA。该检测方法是确定BKV感染的特异性诊断方法, 其敏感性和特异性均达到90%以上。但ASTEGIANO等<sup>[18]</sup>在后续研究中发现, 尿液中VP1 mRNA的检测对BKVAN的诊断效果并不优于血清中BKV DNA定

量检测。此外,该检测方法成本较高、操作难度较大,并且样本预处理方法对检测结果影响较大,其在临床上的广泛应用具有局限性,但仍被视为监测体内BKV复制程度的一种辅助手段。

#### 4.4 定量PCR检测

BKVN患者早期会出现不同程度的病毒尿症及病毒血症,其尿液及血液中BKV定量PCR检测成为临床监测的首选。定量PCR具有高敏感性及高特异性,其敏感性可达到100%,特异性尿液检测可达78%,血清检测可达88%<sup>[19]</sup>。改善全球肾脏病预后组织(the Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南推荐:肾脏移植患者均应采用定量PCR测定血清中BKV载量,检测时间为自移植日起到移植后3~6个月,每月检测1次;随后每3个月检测1次直到第1年末<sup>[20]</sup>。此外,当患者出现不明原因的血清肌酸、肌酐升高或急性排斥反应治疗后均应使用PCR检查BKV载量。目前,有些检测中心把发现病毒最低临界值定为 $10^3$ 拷贝/mL血液;把BKVN临界载量定为 $10^4$ 拷贝/mL血液或 $10^7$ 拷贝/mL尿液<sup>[21]</sup>。当前该方法最大的问题在于不同实验室设定的临界载量范围不同,导致来自不同实验室检测的BKV载量不具备可比性,因此确定一个标准化的PCR检测方法及病毒载量范围成为当前的首要工作。

#### 4.5 肾组织活检

移植肾组织活检是诊断BKVN的金标准,其病理特征是上皮细胞核内出现嗜碱性病毒包涵体。根据组织学分化的表现,可将BKVN分为3期:A期,仅在细胞核内发现病毒包涵体;B期,出现急性炎症反应伴有轻微的慢性纤维化表现;C期,不可逆的肾小管萎缩和间质纤维化伴严重的移植肾功能衰竭。由于BKVN的病变部位多随机分布,往往会因为穿刺部位与病变部位出现偏差而导致假阴性检测结果。因此,当病理检测结果为阴性,而临床上高度怀疑为BKVN时需要重复进行组织活检,从而得出合理的结论。

### 5 BKV感染的防治策略

目前,国际上尚无针对BKV感染特效的预防及治疗手段,多为感染后常规检测尿液及血液中病毒载量来监测BKVN的发生。治疗方案

主要包括:降低免疫抑制剂的使用量、调整免疫抑制剂方案、辅助使用一些抗病毒药物和静脉注射丙种免疫球蛋白。

#### 5.1 减少免疫抑制剂的使用

目前,公认的治疗BKVN的首选方案是降低对器官移植患者的免疫抑制。一些移植中心建议在初次检测到血清BKV DNA时即可开始实施免疫抑制药物减量方案,但暂无统一且具体的减量方案指南。方案间的差别主要在于他克莫司、环孢霉素及霉酚酸酯减量的先后顺序及每次减少的剂量。KDIGO指南推荐,无论采用何种减量方案,在保证不发生急性排斥反应的前提下,减量后免疫抑制药物浓度应维持在他克莫司 $<6$  ng/mL或环孢霉素在 $100 \sim 150$  ng/mL<sup>[22]</sup>。HARDINGER等<sup>[23]</sup>对194例患者进行5年的随访研究表明,感染BKV的肾移植受者在减少免疫抑制剂后,其存活率较未感染者没有显著差异。但目前尚缺乏前瞻性研究和长期随访来确定减少免疫抑制剂的长期影响。同时,在免疫抑制药物减量的过程中需注意急性排斥反应的发生。

#### 5.2 调整免疫抑制剂方案

KDIGO指南建议,经病理组织活检确诊BKVN伴肾功能恶化,就需要调整免疫抑制方案<sup>[22]</sup>。常见的免疫抑制剂转换方案是将他克莫司调整为环孢霉素,或停用抗代谢类免疫抑制剂。此外,西罗莫司的应用也越来越受到重视。SCHWARZ等<sup>[24]</sup>认为把钙调神经磷酸酶抑制剂替换为西罗莫司能有效降低BKVN患者血清和尿液中BKV DNA载量,并能降低移植肾丢失率。

#### 5.3 辅助使用其他抗病毒药物

##### 5.3.1 来氟米特

来氟米特在体内的活性代谢产物A77 1726(简称M1)可抑制二氢乳酸脱氢酶的活性,具有免疫抑制和抗病毒特性。有学者对13例BKVN患者应用来氟米特和低剂量钙调神经磷酸酶抑制剂联合治疗,其中12例患者成功清除了血清BKV DNA并且移植肾功能较正常,仅有1例患者因发生排斥反应导致移植肾功能丢失<sup>[25]</sup>。但KRISL等<sup>[26]</sup>研究发现,M1的浓度与BKV载量没有明显的关联,来氟米特并没有显示出清除BKV的作用。当然,这仍需要前瞻性病例对照研究进一步证实。此外,来氟米特有一定的肝脏毒性,使用时应定期监测肝功能

来判断是否需要停药。

**5.3.2 西多福韦** 西多福韦是一种抗病毒药物，其作用机制主要是通过抑制病毒的DNA聚合酶或逆转录酶活性，使病毒DNA失去稳定性，从而抑制病毒的复制。有研究表明，在降低免疫抑制的基础上加用西多福韦能有效清除血清BKV DNA并且能提高移植肾存活率<sup>[27]</sup>。然而JOHNSTON等<sup>[28]</sup>在一项研究中发现，免疫抑制剂减量联合西多福韦治疗组与单纯免疫抑制剂减量治疗组相比，其病毒清除率及移植肾存活率没有明显差异。此外，西多福韦的肾毒性也限制了其在临床中的应用<sup>[29]</sup>。

**5.3.3 喹诺酮类药物** 喹诺酮类药物具有抑制DNA回旋酶的作用，在体内能抑制病毒DNA的复制。KNOLL等<sup>[30]</sup>研究发现，环丙沙星治疗的肾移植受者在术后3个月内表现出较低BKV感染率，但在12个月时2组感染率差异无统计学意义。HUMAR等<sup>[31]</sup>通过试验研究发现，肾脏移植后，经3个月的诺氟沙星治疗并没有阻止BKV尿症的发生，而且还提高了其副作用的风险。因此，喹诺酮类药物的远期疗效有待进一步研究。

**5.3.4 静脉注射丙种球蛋白** 丙种球蛋白内含有多数抗外源性抗原、细菌和病毒的抗体，目前被广泛应用于各种病毒、细菌的感染后治疗。ANYAEGBU等<sup>[32]</sup>对4例血清BKV DNA持续阳性的患者在免疫抑制剂减量的基础上给予静脉注射丙种球蛋白治疗，结果显示4例患者血清BKV DNA全部转阴并获得稳定的移植肾功能。虽有研究指出静脉注射丙种球蛋白的治疗作用不够稳定和强效，其远期治疗效果仍需进一步证实，但其仍可视作为一种有价值、有前景的BKV治疗手段。

## 6 小结

综上所述，BKVAN、出血性膀胱炎已分别成为BKV感染后肾脏和骨髓移植的严重并发症。目前针对BKV感染尚无特效的抗病毒药物，虽然采用尿液细胞学检测、定量PCR等方法对防止病程进一步恶化起到一定作用，但上述诊断治疗方法均存在一定的局限性，从而限制了这些方法在临床上的广泛应用。基于目前对BKV感染机制的相关研究，MBIANDA等<sup>[33]</sup>提出可通过阻断BKV颗粒与宿主细胞膜上的受体结

合、干扰细胞膜穴样凹陷介导的内吞作用来预防BKV的感染，这在一定程度上为BKV感染的预防和治疗提供了潜在的研究方向。因此，今后的研究方向一方面要深入开展BKV感染机制研究，阐述病毒入侵宿主细胞的机制及病毒在体内持续存在、重新被激活的机制，从而发现BKV感染的相关危险因素，对高危患者进行筛选，监测其体内病毒载量；另一方面也要积极探索针对BKV有效、实用、廉价的诊断方法及抗BKV特效药物的研发。

## 参考文献

- [1] GARDNER S D, FIELD A M, COLEMAN D V, et al. New human popovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation[J]. Lancet, 1971, 1 (7712): 1253-1257.
- [2] STOLT A, SASNAUSKAS K, KOSKELA P, et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses[J]. J Gen Virol, 2003, 84 (Pt 6): 1499-1504.
- [3] 吴蓓颖, 蔡刚, 林佳菲, 等. 移植患者BK病毒监测的临床意义[J]. 检验医学, 2014, 29(5): 493-497.
- [4] BALBA G P, JAVAID B, TIMPONE JG Jr. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient[J]. Infect Dis Clin North Am, 2013, 27(2): 271-283.
- [5] 杨晓勇, 任亮, 王玮, 等. 肾移植受者BK病毒感染的单中心回顾性研究[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(3): 459-464.
- [6] 屠国伟, 朱同玉. 肾移植术后BK病毒感染的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2008, 28(1): 40-44.
- [7] HIRSCH H H, RANDHAWA P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK virus in solid organ transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009, 9 (Suppl 4): S136-S146.
- [8] GONZALEZ S, ESCOBAR-SERNA D P, SUAREZ O, et al. BK virus nephropathy in kidney transplantation: an approach proposal and update on risk factors, diagnosis, and treatment[J]. Transplant Proc, 2015, 47(6): 1777-1785.
- [9] TROND F, HENRIK P, ANNE H, et al. BK virus infection in patients with AIDS[J]. Scandinavian J Infect Dis, 2015, 20(2): 145-150.
- [10] GUPTA N, LAWRENCE R M, NGUYEN C, et al. Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2015, 13: 34.
- [11] HENDRIX K M. BK virus in recipients of kidney

- transplants[J]. *Nephrol Nurs J*, 2014, 41 ( 6 ) : 593-601.
- [12] KRAUTKRÄMER E, KLEIN T M, SOMMERER C, et al. Mutations in the BC-loop of the BKV VP1 region do not influence viral load in renal transplant patients[J]. *J Med Virol*, 2009, 81 ( 1 ) : 75-81.
- [13] HUANG J, DANOVITCH G, PHAM P T, et al. Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy[J]. *J Nephrol*, 2015, 28 ( 6 ) : 773-777.
- [14] YEO F E, YUAN C M, SWANSON S J, et al. The prevalence of BK polyomavirus infection in outpatient kidney transplant recipients followed in a single center[J]. *Clin Transplant*, 2008, 22 ( 5 ) : 532-541.
- [15] SINGH H K, ANDREONI K A, MADDEN V, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 ( 2 ) : 416-427.
- [16] SAWINSKI D, GORAL S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 ( 2 ) : 209-217.
- [17] DING R, MEDEIROS M, DADHANIA D, et al. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine[J]. *Transplantation*, 2002, 74 ( 7 ) : 987-994.
- [18] ASTEGIANO S, BERGALLO M, TERLIZZI M E, et al. Combined measurement of serum DNA and urine VP1 messenger RNA in monitoring BK virus replication in kidney graft recipients[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 ( 4 ) : 1052-1054.
- [19] NICKELEIT 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 ( 18 ) : 1309-1315.
- [20] BUCSA C, STEFAN G, TACU G, et al. Does the KDIGO CKD risk stratification based on GFR and proteinuria predict kidney graft failure? [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46 ( 9 ) : 1857-1865.
- [21] FERREIRA-GONZALEZ A, SIDIQI R. BK virus in the transplant patient[J]. *Clin Microbiol Newslett*, 2007, 29 ( 16 ) : 121-128.
- [22] 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.
- [23] HARDINGER K L, KOCH M J, BOHL D J, et al. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10 ( 2 ) : 407-415.
- [24] SCHWARZ A, LINNENWEBER-HELD S, HEIM A, et al. Factors influence viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2012, 94 ( 4 ) : 396-402.
- [25] TESCHNER S, GERKE P, GEYER M, et al. Leflunomide therapy for polyomavirus-induced allograft nephropathy: efficient BK virus elimination without increased risk of rejection[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41 ( 6 ) : 2533-2538.
- [26] KRISL J C, TABER D J, PILCH N, et al. Leflunomide efficacy and pharmacodynamics for the treatment of BK viral infection[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7 ( 6 ) : 1003-1009.
- [27] REISMAN L, HABIB S, MCCLURE G B, et al. Treatment of BK virus-associated nephropathy with CMX001 after kidney transplantation in a young child[J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18 ( 7 ) : E227-E231.
- [28] JOHNSTON O, JASWAL D, GILL J S, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review[J]. *Transplantation*, 2010, 89 ( 9 ) : 1057-1070.
- [29] LEE S S, AHN J S, JUNG S H, et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30 ( 2 ) : 212-218.
- [30] KNOLL G A, HUMAR A, FERGUSSON D, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312 ( 20 ) : 2106-2114.
- [31] HUMAR A, GILL J, JOHNSTON O, et al. Quinolone prophylaxis for the prevention of BK virus infection in kidney transplantation; study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14: 185.
- [32] ANYAEGBU E L, ALMOND P S, MILLIGAN T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16 ( 1 ) : E19-E24.
- [33] MBIANDA D, EL-MEANAWY A, SOROKIN A. Mechanisms of BK virus infection of renal cells and therapeutic implications[J]. *J Clin Virol*, 2015, 71: 59-62.

( 收稿日期: 2016-06-27 )

( 本文编辑: 姜 敏 )