

肾移植受者 BK 病毒血症危险因素荟萃分析

刘炎忠¹, 钱叶勇^{1,2}, 石炳毅², 王振², 柏宏伟², 范宇^{1,2}

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军第 309 医院, 北京 100091

摘要: **目的** 应用荟萃分析系统评价肾移植受者发生 BK 病毒血症 (BKV viremia) 的相关危险因素。**方法** 系统检索中国期刊全文数据库、中国生物医学数据库、PubMed 数据库、西文生物医学数据库 2000 年 1 月 - 2013 年 8 月公开发表的关于肾移植受者 BK 病毒血症相关危险因素的研究论文, 并查阅各个研究中引用的参考文献来补充。观察性研究 (队列研究和病例对照研究) 参照文献关于观察性研究方法学质量评估的建议进行评价; 随机对照研究利用 Jadad 量表进行评价。应用 Stata11.0 软件进行一致性检验, 使用固定效应模型及随机效应模型进行合并, 计算相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% CI。**结果** 纳入 16 篇文献, 共计 925 例肾移植术后 BK 病毒血症患者。BK 病毒血症发生的危险因素为高龄 [1.032(1.017 ~ 1.047), $P=0.000$]、冷缺血时间长 [1.737(1.191 ~ 2.535), $P=0.004$]、人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 错配数 4 个及以上 [1.303(1.103 ~ 1.540), $P=0.002$]、使用抗胸腺细胞球蛋白免疫诱导 [1.230(1.041 ~ 1.453), $P=0.015$]、急性排斥反应 [3.672(2.106 ~ 6.402), $P=0.000$]、移植肾功能恢复延迟 [1.57(1.08 ~ 2.29), $P=0.018$]、使用 FK506+MMF 免疫维持 [1.632(1.329 ~ 2.005), $P=0.000$]、巨细胞病毒感染 [2.182(1.286 ~ 3.700), $P=0.004$]。多种相关危险因素并存时 BK 病毒血症的风险大于单一因素。**结论** 高龄、冷缺血时间长等均是肾移植受者 BK 病毒血症发生的危险因素。

关键词: 肾移植; BK 病毒; 危险因素; Meta 分析

中图分类号: R 692.5 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2014)02-0112-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.02.004

网络出版时间: 2013-11-07 18:08 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20131107.1808.002.html>

Risk factors for BK viremia in kidney transplantation recipients: A meta-analysis

LIU Yan-zhong¹, QIAN Ye-yong^{1,2}, SHI Bing-yi², WANG Zhen², BAI Hong-wei², FAN Yu^{1,2}

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Chinese PLA 309 Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: QIAN Ye-yong. Email: qianyy@medmail.com.cn

Abstract: Objective To assess the risk factors for BKV viremia in kidney transplantation recipients by meta-analysis. **Methods** Papers and their references on the risk factors for BKV viremia in kidney transplantation recipients published from January 2000 to August 2013 were retrieved from CAJD, CBM, PubMed and Foreign Medical Journal Full-Text Database. Cohort and case control studies were assessed according to the quality assessment methodology suggested in the references. Randomized control trials (RCT) were assessed following the Jadad scale. Heterogeneity of RCT was tested using Software Stata 11.0. The risk ratio (RR) and its 95%CI were calculated according to the fixed or random effect model. **Results** Sixteen papers (925 cases of BKV viremia following kidney transplantation) were included in the meta-analysis. Advanced age [1.032(1.017-1.047), $P=0.000$], long cold ischemia [1.737(1.191-2.535), $P=0.004$], ≥ 4 mismatched HLA [1.303(1.103-1.540), $P=0.002$], immune induction using ATG [1.230 (1.041-1.453), $P=0.015$], DGF [1.57(1.08-2.29), $P=0.018$], acute rejection [3.672(2.106-6.402), $P=0.000$], immune maintenance therapy with FK506+MMF [1.632(1.329-2.005), $P=0.000$], and CMV infection [2.182(1.286-3.700), $P=0.004$] were the risk factors for BK viremia. The risk was greater to develop BK viremia in patients with multiple risk factors than in those with a single risk factor. **Conclusion** Advanced age, long cold ischemia, ≥ 4 mismatched HLA, immune induction using ATG, DGF, acute rejection, immune maintenance therapy with FK506+MMF, and CMV infection are the risk factors for BK viremia in kidney transplantation recipients

Key words: kidney transplantation; BK virus; risk factor; meta-analysis

多瘤病毒 BK (BK virus, BKV) 存在于大多数人群体内, 在机体免疫力正常人群中可隐性感染^[1]。但在肾移植受者人群中 BKV 可再激活, 导致患者

出现以下情况: BK 病毒相关性肾病 (BK virus nephropathy, BKVN)、输尿管狭窄; 其中 BKVN 是影响肾移植受者移植肾成功与否的重要因素之一^[1]。血及尿 PCR 定量分析已经普遍用于肾移植受者 BKV 感染的检测, BK 病毒尿症可出现于 7% 的正常人中, 而 BK 病毒血症在正常人中则不会出现。因此, BK 病毒血症可以作为 BK 病毒再激活的指标^[2]。目前国内外对于肾移植受者发生 BK 病毒血症危险因素的研究很多^[3-18], 但对于 BK 病毒再激活的危险因素仍无定论。本研究通过荟萃分析, 系统分

收稿日期: 2013-09-02

基金项目: 首都临床特色应用研究 (Z13110700220000)

Supported by the Clinical Characteristic Program of Beijing (Z13110700220000)

作者简介: 刘炎忠, 男, 硕士, 医师。研究方向: 肾移植术后 BK 病毒感染。Email: liuyanzhong69@gmail.com

通信作者: 钱叶勇, 男, 主任医师, 硕士生导师。Email: qianyy@medmail.com.cn

析肾移植受者 BK 病毒血症的相关危险因素。

资料和方法

1 资料来源 以“renal transplant”、“kidney transplant”、“renal replacement”、“kidney replacement”、“bkv”、“bk virus”、“risk factor”为关键词系统检索 PubMed 数据库、西文生物医学数据库中 2000 年 1 月 - 2013 年 8 月发表的所有关于肾移植受者 BKV 感染的随机对照研究、队列研究和病例对照研究,同时以相应的中文检索词(肾移植、BK 病毒或 BKV、危险因素)检索中国全文期刊数据库、中国生物医学数据库。并通过查阅各个研究引用的参考文献等方法对资料进行补充。

2 纳入和排除标准 纳入标准:1) 研究设计为随机对照研究、队列研究和病例对照研究的中英文文献;2) 研究对象为通过血 PCR 定量分析检测 BK 病毒再激活的肾移植人群;3) 能够提供或计算暴露因素的相对危险度 (relative risk, RR) 值及其 95%CI;4) 随访时间在 3 个月以上。排除标准:1) 文献资料不完整;2) 动物实验或体外试验;3) 重复发表的文献;4) 研究对象为儿童肾移植受者。

3 资料的合理性和质量评估 由 2 位研究者独立检索文献并证实是否符合纳入标准,再独立对符合标准的文献提取资料。参考文献^[19-21]关于观察

性研究(队列研究和病例对照研究)方法质量评估建议对患者的选择、BK 病毒血症组与无 BK 病毒血症组的可比性、临床结果(BK 病毒血症)评价 3 部分进行评分。研究质量评价最终得分为 3 部分之和:1 级 0~5 分,为低质量;2 级 6~9 分,为高质量。随机对照研究利用 Jadad 量表评价,得分 1~2 分者为低质量,3~5 分者为高质量。

4 统计学方法 分析采用 Stata11.0 软件。以 RR 值及其 95%CI 为效应量。分析各纳入研究的临床异质性,采用 Q 检验分析其统计学异质性。 $P \geq 0.10$ 为多个同类研究间具有同质性,选用固定效应模型; $P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,分析异质性产生原因,并做亚组分析;选用随机效应模型及混杂效应模型控制混杂因素,降低异质性程度;若异质性过大,则放弃 Meta 分析,只进行描述性分析。

结果

1 文献检索结果 初步检索到英文文献 147 篇、中文文献 17 篇,剔除不符合标准者,最终纳入 16 篇文献^[3-18],英文文献 11 篇、中文文献 5 篇。

2 纳入研究特征 纳入的 16 个独立研究中,有 15 项前瞻性队列研究、1 项病例对照研究,共 18 类研究因素(表 1)。所有纳入研究的病例组(暴露

表 1 纳入文献的特征

Tab. 1 Parameters of included papers

Study	Year of publication	Type of study	The number of cases(BKV+)	Follow-up time(month)	Study population	Risk factors	Quality score
[3]	2005	PC	104(30)	12	RTR	C、J	4
[4]	2007	PC	63(9)	9	RTR	C	6
[5]	2008	PC	90(20)	12	RTR	J	4
[6]	2008	PC	129(20)	14	RTR	A、B、C、I、J、K	7
[7]	2008	PC	120(37)	6	RTR	L	6
[8]	2009	PC	121(30)	12	RTR	A、C、L	5
[9]	2009	PC	113(6)	12	RTR	A、C、D、H、I、M	6
[10]	2009	CCS	99(33)	None	RTR	N	5
[11]	2009	PC	6 737(175)	12	RTR	A、B、E、F、G、J、O、P、Q	7
[12]	2011	PC	183(7)	6	RTR	I	6
[13]	2012	PC	240(61)	5	RTR	A、C、D、E、F、G	6
[14]	2013	PC	240(48)	10	RTR	C、E、G、H、I、K	6
[15]	2013	PC	369(57)	22	RTR	A、D	7
[16]	2013	PC	564(77)	6	RTR	A、B、F、I、J、O	8
[16]	2013	PC	487(42)	12	RTR	A、B、F、I、J、O	8
[17]	2013	PC	666(80)	24	RTR	A、B、D、F、H、K	6
[18]	2013	PC	600(93)	12	RTR	A、R	5

PC: prospective cohort study; CCS: case-control study; RTR: renal transplantation recipients; A: age; B: gender; C: cold ischemia time; D: donor kidney source (cadaveric kidney / relatives); E: panel reactive antibodies(PRA); F: number of mismatched HLA; G: immune induction regimen (ATG/IL-2R antagonist); H: acute rejection; I: delayed graft function; J: immunosuppressant(FK506+MMF /CsA+MMF); K: cytomegalovirus infection; L: anti-rejection therapy; M: immunity induced; N: dose of immunosuppressant(FK506, MMF, prednisone); O: preoperative diabetes; P: retransplantation; Q: body mass index greater than 30 kg/m²; R: rearterial stent

组)与对照组在年龄、性别等因素上具有可比性,且均采用多元 Logistic 回归模型估计各因素的 OR 或 RR 值,达到控制混杂因素的目的。

3 文献质量评价 16 项观察性研究中 5 项评分为 4~5 分,其余 11 项观察性研究得分均在 6 分以上,可信度较高(见表 1)。

4 异质性检验和 Meta 分析 通过异质性检验,显示“年龄”、“供肾来源”、“HLA 错配数”、“免疫诱导方案”、“急性排斥反应”、“移植肾功能延迟恢复”、“免疫抑制剂方案”、“巨细胞病毒感染”各因素同质,采用固定效应模型进行合并分析;其他因素存在异质性,采用随机效应模型进行合并分析(表 2)。合并效应量的结果表明“年龄”、“冷缺血时间”、“HLA 错配数”、“免疫诱导方案”、“急性排斥反应”、“移植肾功能延迟恢复”、“免疫抑制剂方案”、“巨细胞病毒感染”是肾移植受者发生 BK 病毒血症的危险因素;“性别”、“供肾来源”、“群体抗体群体反应性抗体”则与 BK 病毒血症无关联。

5 敏感性分析 依次将各研究因素中大样本或结果差异较大的研究剔除后再次进行 Meta 分析,除了研究因素“性别”的结果有变化外,其余研究因素结果无变化,说明除外研究因素“性别”后,本研究稳定性较好,结果可信。

讨 论

BK 病毒是一种无囊膜的环状双链 DNA 病毒,与 JC 病毒、SV40 病毒同属于多瘤病毒家族,是多瘤病毒属的一个亚群,以人为自然宿主。文献报道 BK 病毒在人群中普遍存在, BK 病毒 IgG 抗

体在正常人中的阳性率约 82%^[21]。本研究共纳入 10 925 例肾移植受者,其中 925 例出现 BK 病毒血症, BK 病毒血症在肾移植人群中发生率约为 8.467%(925/10 925)。

本研究通过荟萃分析结果显示肾移植受者 BK 病毒血症发生的相关危险因素主要有高龄、冷缺血时间长、HLA 错配数 4 个及以上、使用抗胸腺细胞免疫球蛋白免疫诱导、急性排斥反应、移植肾功能延迟恢复、使用他克莫司+吗替麦考酚酯免疫维持、巨细胞病毒感染;而性别、群体抗体群体反应性抗体及供体来源与 BK 病毒血症无关。

目前,关于肾移植受者 BK 病毒血症发生危险因素争议较大的是免疫维持药物的剂量还是药物的种类。Mengel 等^[22]研究发现,当他克莫司浓度 > 8 μ g/L 时, BKV 激活的危险性增加。Trofe 等^[23]研究则显示,当他克莫司浓度降低至 6 μ g/L,吗替麦考酚酯剂量降低至 1 g/d 时,90% 的 BKVN 患者病情稳定或得到改善;但对导致 BKV 激活危险的特定免疫抑制药物浓度的临界值尚无一致意见,鉴于目前此方面的研究较少,无法进行系统评价。另外,研究表明,他克莫司、吗替麦考酚酯与 BKV 再度活化关系密切;使用他克莫司+吗替麦考酚酯+糖皮质激素三联疗法患者的危险度较高^[24];而 Sachdeva 等^[25]研究显示,使用环孢素而不使用吗替麦考酚酯的患者也存在 BKV 再激活现象。因此目前认为没有特定的免疫抑制剂会导致 BKV 激活。本研究通过荟萃分析对比他克莫司+吗替麦考酚酯方案与环孢素+吗替麦考酚酯方案,发现前者发生 BK 病毒血症发生的风险是后者的 1.632 倍。

本系统评价虽然广泛和全面地搜索了国内外

表 2 危险因素荟萃分析结果
Tab. 2 Meta-analysis showing risk factors

Risk factor	Study	Heterogeneity test		Stratification of risk factors	RR(95%CI)	P
		P	I ² (%)			
Age	[6, 8-9, 11, 13, 15-18]	0.068	43.5	Old/young	1.032(1.017-1.047)	0.000
Gender	[6, 11, 16-17]	0.037	60.9	Male/female	1.235(0.784-1.947)	0.363
CIT	[3-4, 6, 8-9, 13-14]	80.000	85.0	Long/short	1.737(1.191-2.535)	0.004
DKS	[9, 13, 15, 17]	0.138	45.6	Cadaveric/relative	1.475(0.906-2.401)	0.118
PRA	[11, 13-14]	0.050	61.5	More/less	1.066(0.808-1.405)	0.653
NOH	[11, 13, 16-17]	0.935	0.0	> 4 / ≤ 4	1.303(1.103-1.540)	0.002
IIR	[11, 13-14]	0.289	19.4	ATG/IL-2	1.230(1.041-1.453)	0.015
AR	[9, 14, 17]	0.453	0.0	Yes/no	3.672(2.106-6.402)	0.000
DGF	[6, 9, 12, 14, 16]	0.330	13.2	Yes/no	1.570(1.08-2.29)	0.018
IS	[3, 5-6, 11, 16]	0.105	45.0	FK506/CsA	1.632(1.329-2.005)	0.000
CMV	[6, 14, 17]	0.512	0.0	Yea/no	2.182(1.286-3.700)	0.004

CIT: cold ischemia time; DKS: donor kidney source; NOH: number of mismatched HLA; PRA: panel reactive antibodies; IIR: immune induction regimen; AR: acute rejection; DGF: delayed graph function; IS: immunosuppressant; CMV: cytomegalovirus infection

的文献,但符合标准的研究较少,且纳入的研究均为观察性研究。同时由于文献过少,尚未进行发表、选择等偏倚分析,这些均使本研究的论证强度受到影响。所以本系统评价有一定的局限性,尚需更多大样本、多中心、高质量随机对照试验进一步提供证据。

参考文献

- van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, et al. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response [J]. *Neth J Med*, 2012, 70 (4): 172-183.
- 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.
- Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5 (8): 1926-1933.
- 陆明,朱有华,王皓,等.肾移植患者术后BK病毒感染的检测及危险因素分析[J].*第二军医大学学报*, 2007, 28 (1): 71-76.
- 陈立中,黄刚,王长希,等.影响肾移植受者BK病毒感染的危险因素分析[J].*中华泌尿外科杂志*, 2008, 29 (z1): 52-56.
- 付迎欣,宋文利,莫春柏,等.肾移植术后BK病毒感染的危险因素分析[J].*中华泌尿外科杂志*, 2009, 30 (12): 809-812.
- Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication [J]. *Transplantation*, 2008, 86 (4): 521-528.
- 张磊,田野.肾移植后受者BK病毒血症的高危因素分析[J].*中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13 (31): 6023-6026.
- 刘路鹏.肾移植受者BK病毒的检测及感染危险因素分析[D].北京:军医进修学院, 2009: 1-62.
- Manitpisitkul W, Drachenberg C, Ramos E, et al. Maintenance immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: a case-control study [J]. *Transplantation*, 2009, 88 (1): 83-88.
- Schold JD, Rehman S, Kayle LK, et al. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States [J]. *Transpl Int*, 2009, 22 (6): 626-634.
- Mindlova M, Boucek P, Saudek F, et al. Prevalence and risk factors of polyomavirus BK replication in simultaneous pancreas/kidney transplant recipients from a single transplant center [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26 (2): 267-274.
- Sood P, Senanayake S, Sujeet K, et al. Lower prevalence of BK virus infection in African American renal transplant recipients: a prospective study [J]. *Transplantation*, 2012, 93 (3): 291-296.
- Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring [J]. *Transplantation*, 2013, 95 (12): 1498-1505.
- 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.
- 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.
- Theodoropoulos N, Wang E, Penugonda S, et al. BK virus replication and nephropathy after alemtuzumab-induced kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 (1): 197-206.
- Kayler L, Zendejas I, Schain D, et al. Ureteral stent placement and BK viremia in kidney transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15 (2): 202-207.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. *JAMA*, 2000, 283 (15): 2008-2012.
- Panesar SS, Athanasiou T, Nair S, et al. Early outcomes in the elderly: a meta-analysis of 4921 patients undergoing coronary artery bypass grafting—comparison between off-pump and on-pump techniques [J]. *Heart*, 2006, 92 (12): 1808-1816.
- Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Kumar P, et al. Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77 (2): 745-753.
- 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 (6): 1190-1196.
- Trofe J, Cavallo T, First MR, et al. Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplantation: a defined protocol for immunosuppression reduction and histologic monitoring [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34 (5): 1788-1789.
- Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5 (3): 582-594.
- Sachdeva MS, Nada R, Jha V, et al. The high incidence of BK polyoma virus infection among renal transplant recipients in India [J]. *Transplantation*, 2004, 77 (3): 429-431.

本刊对来稿中统计学符号书写要求

本刊常用统计学符号书写要求如下:

样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ,不用大写 \bar{X} ,也不用Mean,标准差用英文小写 s ,不用SD。标准误用英文小写 $S_{\bar{x}}$,不用 $S_{\bar{e}}$ 也不用standard error。 t 检验用英文小写 t 。 F 检验用英文大写 F 。卡方检验用希腊文小写 χ^2 。相关系数用英文小写 r 。样本数用英文小写 n 。概率用英文大写 P 。