

• 论 著 •

肾移植术后早期 Th1/Th2 细胞平衡与 BK 病毒感染及肾功能的关系*

刘跃闻, 何 龙, 李 昕[△], 杨宏伟

北部战区总医院器官移植中心, 辽宁沈阳 110000

摘要:目的 探究肾移植术后早期辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 细胞平衡与 BK 病毒(BKV)感染及肾功能的关系。方法 选择该院器官移植中心 2022 年 3 月至 2024 年 3 月接受肾移植术的 198 例患者为研究对象, 根据术后 3 个月内是否发生 BKV 感染分为 BKV 阴性组($n=162$)和 BKV 阳性组($n=36$)。通过拆分指标对单因素分析差异有统计学意义的指标进行独立相关性分析, 采用水平分层回归模型分析不同临床病理特征与 Th1/Th2 的关系; 限制性立方样条分析 Th1/Th2 与 BKV 阳性的剂量-反应关系, 广义相加模型(GAM)分析 BKV 载量对肾功能的影响, 并分析 Th1/Th2 对 BKV 载量与肾功能关系的影响。结果 与 BKV 阴性组对比, BKV 阳性组肾小球基膜厚度、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素 C(CysC)及肾小管萎缩间质纤维化(IFTA)和急性肾小管间质损伤(ATIL)的比例显著增加($P<0.05$), 动脉纤维素样坏死和管周毛细血管基底膜分层患者显著增加($P<0.05$), Th1/Th2、肾小球滤过率(GFR)水平显著降低($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, Th1/Th2 与 BKV 阳性存在独立相关性($OR=0.64, 95\%CI: 0.55\sim 0.76, P<0.001$)。分层回归分析显示, 肾小球基膜厚度、IFTA、ATIL、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜分层、Scr、BUN、CysC 会对 Th1/Th2 产生负向影响关系($\beta<0.05, P<0.05$), GFR 会对 Th1/Th2 产生正向影响关系($\beta>0.05, P<0.05$)。限制性立方样条分析显示, Th1/Th2 与 BKV 阳性存在非线性关系(非线性检验 $P<0.001$), 特别当 Th1/Th2 $<13.03\%$ 时, BKV 阳性的发生风险随着 Th1/Th2 的降低而升高。GAM 分析结果显示, BKV 载量对 GFR 的正向作用具有统计学意义($P<0.05$), BKV 载量对 Scr、BUN、CysC 的负向作用具有统计学意义($P<0.05$)。在 Th1/Th2 低水平下, BKV 高载量不增加肾功能损害的风险, 而在 Th1/Th2 低水平和高水下, BKV 中载量对肾功能的保护作用不再显著, 中水平-低水平 Th1/Th2 能降低 BKV 高载量对肾功能的危害作用。结论 Th1/Th2 细胞平衡是 BKV 感染的独立影响因素, 能降低 BKV 感染对肾功能的危害作用, 动态监测 Th1/Th2 细胞平衡对尽早发现 BKV 感染具有重要临床意义。

关键词:肾移植术; 辅助性 T 细胞; BK 病毒感染; 肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.007

中图法分类号:R699.2

文章编号:1673-4130(2026)07-0808-09

文献标志码:A

Relationship between early postoperative Th1/Th2 cell balance, BK virus infection, and renal function after kidney transplantation*

LIU Yuewen, HE Long, LI Xin[△], YANG Hongwei

Organ Transplantation Center, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between early postoperative helper T cell (Th)1/Th2 cell balance and BK virus (BKV) infection as well as renal function after kidney transplantation. **Methods** A total of 198 patients who underwent kidney transplantation from March 2022 to March 2024 in organ transplantation department of the hospital were selected as the study objects, and they were divided into BKV-negative group ($n=162$) and BKV-positive group ($n=36$) according to whether BKV infection occurred within 3 months after surgery. The independent correlation analysis of the indicators with statistically significant differences in the univariate analysis was carried out by splitting the indicators. The horizontal stratified regression model was used to analyze the relationship between different clinicopathological features and Th1/Th2. Restricted cubic spline analysis was used to explore the dose-response relationship between Th1/Th2 and BKV positivity. Generalized additive models (GAM) were employed to analyze the impact of BKV load on re-

* 基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2022JH2 101500039)。

作者简介:刘跃闻,男,主治医师,主要从事泌尿外科、肾移植研究。 [△] 通信作者, E-mail:18909882229@qq.com。

nal function. The influence of Th1/Th2 on the relationship between BKV load and renal function was also examined. **Results** Compared with the BKV-negative group, the glomerular basement membrane thickness, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), cystatin C (CysC), and the proportion of tubular atrophic interstitial fibrosis (IFTA) and acute tubulointerstitial injury (ATIL) in the BKV-positive group were significantly increased ($P < 0.05$), the number of patients with arterial fibrinoid necrosis and peridubular capillary basement membrane stratification increased significantly ($P < 0.05$), while Th1/Th2 and glomerular filtration rate (GFR) decreased significantly ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Th1/Th2 was independently associated with BKV positivity ($OR = 0.64, 95\% CI: 0.55 - 0.76, P < 0.001$). The horizontal stratified regression analysis showed that glomerular basement membrane thickness, IFTA, ATIL, arterial fibrinoid necrosis, peritubular capillary basement membrane stratification, Scr, BUN and CysC had negative effects on Th1/Th2 ($\beta < 0.05, P < 0.05$), and GFR had a positive effect on Th1/Th2 ($\beta > 0.05, P < 0.05$). Restricted cubic spline analysis showed that there was a non-linear relationship between Th1/Th2 and positivity of BKV (non-linear test $P < 0.001$), especially when Th1/Th2 $< 13.03\%$, the risk of positivity of BKV increased with the decrease of Th1/Th2. GAM analysis showed that BKV load had a positive effect on GFR ($P < 0.05$), and a negative effect on Scr, BUN and CysC ($P < 0.05$). A high load of BKV at a low level of Th1/Th2 did not increase the risk of renal function damage. However, the protective effect of low and medium load of Th1/Th2 on renal function was no longer significant. Medium to low level of Th1/Th2 could reduce the harmful effect of high load of BKV on renal function. **Conclusion** The cell balance of Th1/Th2 is an independent influencing factor of BKV infection, which can reduce the harmful effects of BKV infection on renal function. Dynamic monitoring of the Th1/Th2 cell balance holds significant clinical importance for early detection of BKV infection.

Key words: kidney transplant surgery; helper T cell; BK virus infection; kidney function

肾移植是治疗终末期肾病的有效方法,然而,术后仍面临着诸多问题,影响着移植肾的长期存活和生活质量^[1]。在肾移植受者等免疫抑制人群中, BK 病毒(BKV)可被激活,引发 BKV 相关性肾病,导致移植肾功能下降,是影响肾移植预后的重要因素之一^[2-3]。辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 细胞平衡在维持免疫耐受、调节免疫应答和防止自身免疫反应等方面发挥着重要作用,肾移植术后其水平可能会发生变化,并且其与机体的免疫状态密切相关,可能在 BKV 感染的发生发展以及对肾功能的影响中扮演重要角色^[4]。有研究发现, BKV 感染可导致肾间质炎症、肾小管损伤等,进而影响肾功能,而 Th1/Th2 细胞平衡可能通过调节免疫反应,间接影响 BKV 感染对肾功能的损害程度^[5]。目前对于三者之间的相互关系及具体的分子机制和信号通路等还缺乏系统深入的研究。本研究拟探究肾移植术后早期 Th1/Th2 细胞平衡与 BKV 感染及肾功能的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月于本院器官移植科接受肾移植术的 198 例患者为研究对象,其中男 107 例,女 91 例,年龄 45~60 岁,平均(49.73±5.41)岁。

纳入标准:(1)年龄>18 岁;(2)无感染及肿瘤;(3)手术前 1 个月内无服用其他药物史;(4)首次接受活体或死亡者肾脏移植术;(5)无交流及认知障碍。

排除标准:(1)未能定期复查或死亡的患者;(2)

参与其他临床试验的患者;(3)临床资料缺失的患者。

本研究已获得本院伦理委员会批准(批号:20220201001)。所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 分组标准 术后随访 3 个月,随访截止时间为 2024 年 6 月,于术后 1、2、3 周及术后 1~3 个月每月规律门诊随访,通过实验室检查检查患者病情,监测是否发生急性排斥反应、血液中 BKV DNA 拷贝数。根据术后 3 个月内是否发生 BKV 感染将患者分为 BKV 阴性组($n=162$)和 BKV 阳性组($n=36$)。

1.2.2 基线资料收集 通过医院电子病历系统收集患者性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、供体类型、二次移植、3 个月内急性排斥反应等。

1.2.3 观察指标 所有患者肾移植术后 1、2、3 周及术后 1~3 个月随访时采集全血样本。BKV 阳性组患者选取感染确诊时的指标参数, BKV 阴性组(随访时间未检测到 BKV)患者选取 BKV 阳性患者同一时间点的指标参数。

(1)BKV DNA 载量测定:提取血标本 DNA,采用实时荧光定量 PCR(qPCR)法对血标本进行定量。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。扩增条件为 95 °C 2 min, 95 °C 10 s, 95 °C 10 s, 60 °C 31 s, 进行 40 次循环。利用 OpticonMinitor 软件分析结果, BKV DNA $\geq 1 \times 10^5$ copies/mL 为阳性, BKV 载量采用对数值 Lg10 表示。BKV 引物序列:上游 5'-

CTGTCCCTAAAACCCTGCAA-3'; 下游 5'-GCCTTTCCTTCCATTCAACA-3'。(2) Th1/Th2 检测: 采集患者静脉血, 采用 CoulterEpicsXL 型流式细胞仪(美国 Beckman 公司)检测 Th1、Th2 水平, 并计算 Th1/Th2。(3) 肾功能检测: 采用全自动生化分析仪检测肾功能指标: 肾小球滤过率(GFR)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素 C(CysC)。GFR = 体重 × (140 - 年龄) / 72 × Scr。(4) 肾活检: 常规行免疫荧光、光镜和电镜检查。光镜下观察项目包括微血管瘤、动脉内膜纤维增厚、肾小球数等; 电镜观察管周毛细血管炎、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜分层、肾小球基膜厚度、肾小管萎缩间质纤维化(IF-TA)和急性肾小管间质损伤(ATIL)比例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间若符合正态分布则行独立样本 *t* 检验, 不符合则行非参数检验; 计数资料采用例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2

检验。将单因素分析中差异有统计学意义的因素通过拆分指标进行独立相关性分析。采用分层回归模型分析不同临床病理特征与 Th1/Th2 的关系, 采用限制性立方样条分析 Th1/Th2 与 BKV 阳性的剂量-反应关系采用广义相加模型(GAM)分析相关因素对肾功能的影响, 引入修饰效应等评价 Th1/Th2 对 BKV 载量与肾功能关系的影响。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组在性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、供体类型、二次移植、3 个月内急性排斥反应指标上比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 与 BKV 阴性组比较, BKV 阳性组肾小球基膜厚度、Scr、BUN、CysC 及 IFTA、ATIL 的比例显著增加($P < 0.05$), 动脉纤维素样坏死和管周毛细血管基底膜分层患者显著增加($P < 0.05$), Th1/Th2、GFR 水平显著降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	BKV 阴性组 ($n=162$)	BKV 阳性组 ($n=36$)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.028	0.867
男	88(54.32)	19(52.78)		
女	74(45.68)	17(47.22)		
年龄(岁)	49.23 ± 5.26	50.37 ± 5.77	1.155	0.249
BMI(kg/m ²)	26.36 ± 2.93	25.59 ± 3.11	1.410	0.160
吸烟史			0.298	0.585
有	64(39.51)	16(44.44)		
无	98(60.49)	20(55.56)		
饮酒史			0.001	0.973
有	76(46.91)	17(47.22)		
无	86(53.09)	19(52.78)		
高血压			0.263	0.608
有	47(29.01)	12(33.33)		
无	115(70.99)	24(66.67)		
糖尿病			0.346	0.556
有	59(36.42)	15(41.67)		
无	103(63.58)	21(58.33)		
供体类型			0.168	0.682
亲属活体	27(16.67)	5(13.89)		
尸体供肾	135(83.33)	31(86.11)		
二次移植			0.020	0.888
是	10(6.17)	2(5.56)		
否	152(93.83)	34(94.44)		
3 个月内急性排斥反应			0.107	0.744
有	11(6.79)	3(8.33)		
无	151(93.21)	33(91.67)		

续表 1 两组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	BKV 阴性组(n=162)	BKV 阳性组(n=36)	χ^2/t	P
微血管瘤			1.440	0.230
有	95(58.64)	25(69.44)		
无	67(41.36)	11(30.56)		
肾小球基膜厚度(nm)	470.72±110.38	550.21±129.41	3.784	<0.001
肾小球数(个)	17.59±2.40	18.11±2.56	1.162	0.247
动脉内膜纤维增厚			2.342	0.126
有	63(38.89)	19(52.78)		
无	99(61.11)	17(47.22)		
IFTA(%)	7.30±2.54	10.11±2.98	5.812	<0.001
ATIL(%)	6.22±2.03	9.57±2.29	8.746	<0.001
周毛细血管炎			0.028	0.867
有	83(51.23)	19(52.78)		
无	79(48.77)	17(47.22)		
动脉纤维素样坏死			4.350	0.037
有	68(41.98)	22(61.11)		
无	94(58.02)	14(38.89)		
管周毛细血管基底膜分层			3.975	0.046
有	65(40.12)	21(58.33)		
无	97(59.88)	15(41.67)		
Th1/Th2($\bar{x}\pm s$)	1.49±0.34	0.64±0.17	14.579	<0.001
GFR(mL/s)	1.88±0.21	1.52±0.15	9.739	<0.001
Scr($\mu\text{mol/L}$)	118.44±14.87	126.28±18.34	2.737	0.007
BUN(mmol/L)	17.38±2.18	22.35±2.56	11.974	<0.001
CysC(mg/L)	0.93±0.28	1.03±0.21	2.019	0.045

2.2 Th1/Th2 与 BKV 阳性的独立相关性 将单因素分析差异有统计学意义的变量纳入分层回归模型分析,并逐步排除存在共线性的混杂因素,最终校正 Scr、BUN、CysC、GFR、IFTA、ATIL、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜分层等协变量(模型 5)后, Th1/Th2 与 BKV 阳性仍存在独立相关性($OR = 0.64, 95\%CI: 0.55 \sim 0.76, P < 0.001$)。将 Th1/Th2 转化为二分类变量后,与较高 Th1/Th2 比较,较低的 Th1/Th2 与 BKV 阳性存在独立相关性($OR = 0.78, 95\%CI: 0.71 \sim 0.84, P < 0.001$)。与 Th1/Th2 最高的 5 分位数(Q1)组比较,随着 Th1/Th2 逐渐降低(Q2~Q5 组),相关性效应值分别为 $OR = 0.83(95\%CI: 0.75 \sim 0.94)$ 、 $0.78(95\%CI: 0.70 \sim 0.86)$ 、 $0.70(95\%CI: 0.65 \sim 0.81)$ 、 $0.67(95\%CI: 0.56 \sim 0.80)$,趋势性检验差异有统计学意义($P_{趋势} < 0.001$)。见表 2。

2.3 不同临床病理特征 Th1/Th2 分层回归分析 将肾小球基膜厚度、IFTA、ATIL、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜、GFR、Scr、BUN、CysC 分

层作为自变量, Th1/Th2 作为因变量进行分层回归分析。结果可知,肾小球基膜厚度、IFTA、ATIL、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜分层、Scr、BUN、CysC 会对 Th1/Th2 产生负向影响关系($\beta < 0.05, P < 0.05$), GFR 会对 Th1/Th2 产生正向影响关系($\beta > 0.05, P < 0.05$)。见表 3。

2.4 Th1/Th2 与 BKV 阳性的剂量-反应关系 采用限制性立方样条分析 Th1/Th2 与 BKV 阳性的剂量反应关系,结果显示, Th1/Th2 与 BKV 阳性存在非线性关系(非线性检验 $P < 0.001$)。见图 1。进一步采用阈值效应分析显示, Th1/Th2 影响 BKV 阳性的折点是 1.09, Th1/Th2 < 1.09, BKV 阳性的发生风险随着 Th1/Th2 的降低而升高。见表 4。

2.5 BKV 载量与肾功能的 GAM 分析 BKV 载量对肾功能指标的影响均表现为直线关系, BKV 载量对 GFR 的正向作用差异有统计学意义($P < 0.05$), BKV 载量对 Scr、BUN、CysC 的负向作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5、图 2。

表 2 Th1/Th2 与 BKV 阳性的独立相关性[$Q(Q_2 \sim Q_5)$]

变量	未校正模型	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4	模型 5
Th1/Th2(%)	0.42(0.36~0.48)	0.47(0.40~0.54)	0.51(0.44~0.59)	0.55(0.47~0.62)	0.62(0.51~0.70)	0.64(0.55~0.76)
Th1/Th2 二分类						
高水平	1	1	1	1	1	1
低水平	0.56(0.48~0.62)	0.60(0.51~0.68)	0.64(0.58~0.72)	0.68(0.61~0.75)	0.75(0.68~0.80)	0.78(0.71~0.84)
Th1/Th2 五分位数组						
$Q_1 (>16.59)$	1	1	1	1	1	1
$Q_2 (14.29 \sim 16.59)$	0.64(0.55~0.71)	0.69(0.57~0.75)	0.74(0.68~0.81)	0.78(0.70~0.89)	0.80(0.71~0.92)	0.83(0.75~0.94)
$Q_3 (12.52 \sim 14.28)$	0.61(0.51~0.68)	0.64(0.55~0.71)	0.69(0.59~0.75)	0.72(0.66~0.80)	0.75(0.69~0.83)	0.78(0.70~0.86)
$Q_4 (9.28 \sim 12.51)$	0.56(0.47~0.63)	0.58(0.50~0.66)	0.62(0.54~0.70)	0.65(0.58~0.72)	0.68(0.61~0.75)	0.70(0.65~0.81)
$Q_5 (<9.28)$	0.50(0.41~0.58)	0.53(0.45~0.63)	0.59(0.50~0.68)	0.62(0.52~0.71)	0.65(0.55~0.76)	0.67(0.56~0.80)
$P_{趋势}$	0.003	0.001	<0.001	0.001	0.001	<0.001

注:高 Th1/Th2>13.03%;低 Th1/Th2≤13.03%;模型 1 为调整 Scr、BUN、CysC;模型 2 为调整 Scr、BUN、CysC、GFR;模型 3 为调整 Scr、BUN、CysC、GFR、IFTA;模型 4 为调整 Scr、BUN、CysC、GFR、IFTA、ATIL;模型 5 为调整 Scr、BUN、CysC、GFR、IFTA、ATIL、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜分层。

表 3 不同临床病理特征与 Th1/Th2 分层回归分析

模型	项目	非标准化系数		t	P	β
		β	SE			
分层 1	常数	5.161	0.534	18.494	<0.001	—
	肾小球基膜厚度	-0.246	0.132	1.342	0.027	-0.161
分层 2	常数	5.453	0.465	15.261	<0.001	—
	肾小球基膜厚度	-0.259	0.162	1.527	0.026	-0.177
	IFTA	-0.305	0.129	1.366	0.025	-0.233
分层 3	常数	5.846	0.519	14.354	<0.001	—
	肾小球基膜厚度	-0.265	0.133	1.639	0.024	-0.185
	IFTA	-0.337	0.135	1.374	0.021	-0.219
	ATIL	-0.314	0.137	1.385	0.017	-0.165
分层 4	常数	6.137	0.564	14.239	<0.001	—
	肾小球基膜厚度	-0.284	0.132	1.722	0.013	-0.205
	IFTA	-0.287	0.114	1.387	0.015	-0.357
	ATIL	-0.276	0.155	1.702	0.015	-0.215
	动脉纤维素样坏死	-0.233	0.155	1.472	0.026	-0.236
分层 5	常数	6.564	0.496	14.138	<0.001	—
	肾小球基膜厚度	-0.295	0.136	1.824	0.006	-0.216
	IFTA	-0.296	0.135	1.408	0.011	-0.354
	ATIL	-0.332	0.145	1.684	0.012	-0.149
	动脉纤维素样坏死	-0.221	0.147	1.351	0.014	-0.211
	管周毛细血管基底膜分层	-0.317	0.154	1.377	0.015	-0.169
分层 6	常数	6.886	0.511	14.052	<0.001	—
	肾小球基膜厚度	-0.304	0.135	1.963	0.002	-0.234
	IFTA	-0.221	0.133	1.410	0.032	-0.113
	ATIL	-0.254	0.164	1.532	0.008	-0.196
	Scr	-0.285	0.134	1.352	0.004	-0.257
	动脉纤维素样坏死	-0.255	0.115	1.366	0.004	-0.175
	管周毛细血管基底膜分层	-0.295	0.164	1.666	0.021	-0.174
分层 7	GFR	0.146	0.330	1.684	0.013	0.642
	常数	6.923	0.507	14.021	<0.001	—

续表 3 不同临床病理特征与 Th1/Th2 分层回归分析

模型	项目	非标准化系数		t	P	β
		β	SE			
	肾小球基膜厚度	-0.301	0.137	1.962	0.002	-0.233
	IFTA	-0.222	0.132	1.404	0.032	-0.111
	ATIL	-0.244	0.187	1.427	0.010	-0.152
	Scr	-0.285	0.135	1.350	0.004	-0.263
	动脉纤维素样坏死	-0.258	0.110	1.367	0.005	-0.179
	管周毛细血管基底膜分层	-0.295	0.161	1.674	0.021	-0.174
	GFR	0.241	0.133	1.492	0.014	0.113
	BUN	-0.143	0.328	1.683	0.012	-0.633
	CysC	-0.264	0.123	1.529	0.009	-0.133

注：—表示无数据。

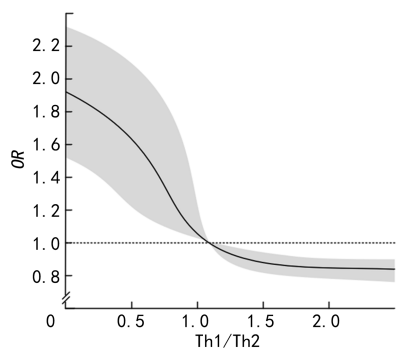


图 1 基于限制性立方样条分析 Th1/Th2 与 BKV 阳性的剂量-反应关系

表 4 Th1/Th2 与 BKV 阳性的剂量-反应关系

模型	OR(95%CI)	P
模型 I		<0.001
标准线性效应	1.080(1.020~1.091)	
模型 II		
Th1/Th2 的拐点	1.09(1.030~1.150)	—
Th1/Th2<1.09	0.997(0.905~1.088)	<0.001
Th1/Th2≥1.09	1.011(1.002~1.024)	0.132
效应差	1.022(1.011~1.034)	<0.001
对数似然比检验	—	<0.001

注：—表示无数据。

表 5 BKV 载量影响肾功能的参数效应

变量	有效自由度	均方	F	P
GFR	1	15.87	7.185	0.007
Scr	1	15.34	7.421	0.006
BUN	1	15.67	7.771	0.003
CysC	1	16.55	8.533	0.001

2.6 Th1/Th2 对 BKV 载量与肾功能关系的影响
 根据 Th1/Th2 的不同分为 3 个亚组,并以 BKV 低载量为参照评估 BKV 中载量、BKV 高载量与肾功能的关联。调整一系列变量后,Th1/Th2 低水平下 BKV 高载量不增加肾功能损害风险,而 Th1/Th2 低水平和高水下 BKV 中载量对肾功能的保护作用差异无统计学意义,中水平-低水平 Th1/Th2 能降低 BKV 高载量对肾功能的危害作用。见表 6~9。

表 6 Th1/Th2 对 BKV 载量与 GFR 关系的影响

BKV 载量	GFR[OR(95%CI)]			Th1/Th2 的修饰效应	
	低 Th1/Th2	中 Th1/Th2	高 Th1/Th2	中水平-低水平	高水平-低水平
BKV 低载量	1.00	1.00	1.00	—	—
BKV 中载量	0.81(0.22~2.50)	0.15(0.05~0.39)*	0.43(0.11~2.98)	1.56(-0.06~3.20)	0.44(-1.77~2.54)
BKV 高载量	7.05(2.58~81.34)*	1.29(0.68~2.76)	2.72(1.67~8.99)*	1.59(0.29~2.88)#	1.01(-0.55~2.59)

注:与 BKV 低载量比较,*P<0.05;与修饰效应比较,#P<0.05;—表示无数据。

表 7 Th1/Th2 对 BKV 载量与 Scr 关系的影响

BKV 载量	Scr[OR(95%CI)]			Th1/Th2 的修饰效应	
	低 Th1/Th2	中 Th1/Th2	高 Th1/Th2	中水平-低水平	高水平-低水平
BKV 低载量	1.00	1.00	1.00	—	—
BKV 中载量	0.82(0.21~2.53)	0.16(0.05~0.37)*	0.40(0.13~2.96)	1.55(-0.07~3.21)	0.42(-1.76~2.54)
BKV 高载量	7.08(2.54~81.31)*	1.25(0.66~2.75)	2.71(1.63~8.97)*	1.55(0.27~2.87)#	1.03(-0.53~2.59)

注:与 BKV 低载量比较,*P<0.05;与修饰效应比较,#P<0.05;—表示无数据。

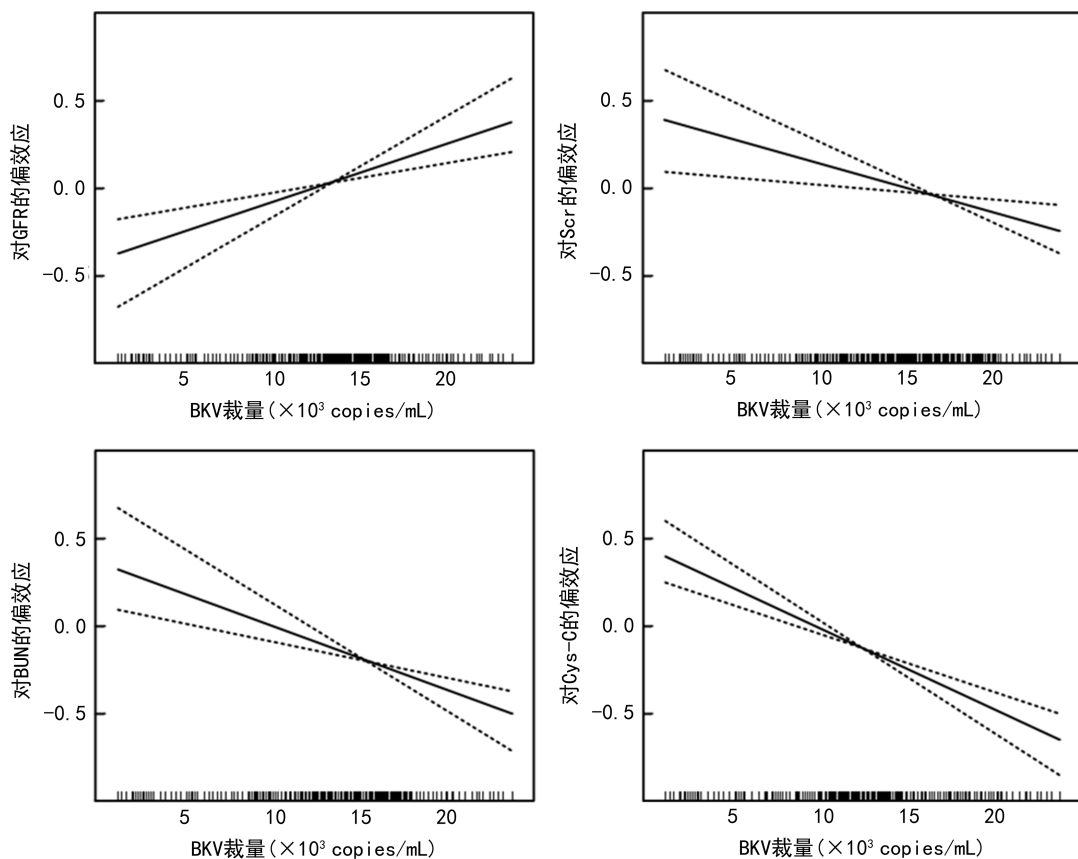


图 2 BKV 载量影响肾功能的 GAM 分析

表 8 Th1/Th2 对 BKV 载量与 BUN 关系的影响

BKV 载量	BUN[OR(95%CI)]			Th1/Th2 的修饰效应	
	低 Th1/Th2	中 Th1/Th2	高 Th1/Th2	中水平-低水平	高水平-低水平
BKV 低载量	1.00	1.00	1.00	—	—
BKV 中载量	0.85(0.27~2.55)	0.14(0.07~0.41)*	0.45(0.13~2.96)	1.53(-0.08~3.25)	0.43(-1.73~2.58)
BKV 高载量	7.01(2.53~81.33)*	1.29(0.63~2.79)	2.77(1.62~8.98)*	1.57(0.28~2.89)#	1.03(-0.50~2.56)

注:与 BKV 低载量比较, * $P < 0.05$; 与修饰效应比较, # $P < 0.05$; — 表示无数据。

表 9 Th1/Th2 对 BKV 载量与 CysC 关系的影响

BKV 载量	CysC[OR(95%CI)]			Th1/Th2 的修饰效应	
	低 Th1/Th2	中 Th1/Th2	高 Th1/Th2	中水平-低水平	高水平-低水平
BKV 低载量	1.00	1.00	1.00	—	—
BKV 中载量	0.85(0.21~2.53)	0.16(0.05~0.37)*	0.45(0.13~2.96)	1.55(-0.03~3.27)	0.43(-1.71~2.58)
BKV 高载量	7.03(2.53~81.36)*	1.24(0.69~2.78)	2.70(1.65~8.97)*	1.58(0.26~2.89)#	1.08(-0.59~2.54)

注:与 BKV 低载量比较, * $P < 0.05$; 与修饰效应比较, # $P < 0.05$; — 表示无数据。

3 讨 论

肾移植术后长期使用免疫抑制剂易激活体内潜伏的 BKV^[6]。分析原因可能是免疫抑制剂导致患者免疫功能低下,与抗 BKV 的特异性 T 细胞功能被抑制有关^[7]。BKV 感染是肾移植术后早期最常见的并发症,由于目前临床缺乏有效的抗病毒药物,BKV 感染成为使移植肾丧失该有的生理功能的重要元凶。查阅相关文献,现有的研究大多针对 BKV 肾病方面,而肾移植术后早期 BKV 感染还鲜有学者研究^[8]。相关报道称,BKV 感染通常在肾移植术后早期高发^[9]。

因此,临床尽早识别早期 BKV 感染对患者的治疗及预后具有重要意义。

本研究与 BKV 阴性组对比,BKV 阳性组肾小球基膜厚度、Scr、BUN、CysC 及 IFTA 和 ATIL 的比例显著增加,动脉纤维素样坏死和管周毛细血管基底膜分层患者显著增加。BKV 感染可能引发肾脏的炎症反应或免疫反应,刺激肾小球基膜细胞外基质的合成与沉积,或影响基膜的代谢平衡,使得基膜增厚,影响肾小球的滤过功能,导致滤过屏障异常,可能使蛋白质等大分子物质更容易通过基膜进入尿液,同时也会

影响肾脏对其他代谢废物的滤过和排泄^[10]。BKV 阳性组 Scr 显著增加,说明 BKV 感染导致了肾小球滤过功能下降,肌酐不能被有效排出体外,在血液中蓄积,提示肾脏功能受到损害;BUN 升高是由于 GFR 下降,BUN 排泄减少,且可能因为感染引起机体代谢紊乱,蛋白质分解增加,产生更多的 BUN,进一步加重了肾脏的代谢负担;而 CysC 是更敏感地反映 GFR 变化的指标,其水平显著增加,表明在 BKV 感染早期,肾脏的滤过功能已经受到影响^[11]。IFTA 和 ATIL 的比例增加说明 BKV 感染不仅影响了肾小球,还对肾小管和肾间质造成了损害,病毒感染可能引发了免疫反应,导致肾小管上皮细胞受损、凋亡,进而引起肾小管萎缩;同时炎症刺激促使纤维组织增生,导致间质纤维化,进一步破坏了肾脏的正常结构和功能,使肾脏的整体功能下降^[12-13]。同时 BKV 感染可能导致肾脏血管的病变,引起动脉纤维素样坏死和管周毛细血管基底膜分层,这是因为病毒感染引发了免疫复合物的沉积或炎症介质的释放,损伤血管内皮细胞,增加血管壁通透性、纤维蛋白原等物质渗出并沉积,进而出现纤维素样坏死;同时,炎症反应也影响了管周毛细血管基底膜的结构和功能,使其发生分层,影响了肾脏的血液供应和物质交换,进一步加重了肾脏的损伤^[14]。本研究与 BKV 阴性组对比,BKV 阳性组 Th1/Th2、GFR 水平显著降低。Th1 细胞介导细胞免疫,是抗病毒的关键效应细胞,Th2 细胞促进体液免疫,抑制 Th1 型炎症,过度活化可能削弱抗病毒能力。在正常病毒清除中,Th1/Th2 平衡偏向 Th1 优势;而免疫抑制状态下,Th2 极化可能主导,影响病毒控制,导致机体免疫失衡,进一步加重了肾脏的炎症损伤和组织破坏^[15]。GFR 是评估肾脏功能的关键指标,BKV 阳性组 GFR 显著降低,综合前面的各项指标变化,表明 BKV 感染对肾脏的结构和功能造成了严重损害,肾小球、肾小管、肾间质及肾脏血管等多个部位都受到影响,导致整体的滤过功能下降,影响了机体的内环境稳定^[16]。

本研究分层回归分析显示,肾小球基膜厚度、IFTA、ATIL、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜分层、Scr、BUN、CysC 会对 Th1/Th2 产生负向影响,GFR 会对 Th1/Th2 产生正向影响。这是因为肾小球基膜厚度增加、IFTA、ATIL、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜分层这些肾脏结构的病变,会引发炎症、缺氧等微环境改变,干扰免疫调节,抑制 Th1 的产生或促进其凋亡,导致其水平降低;Scr、BUN、CysC 升高代表肾功能受损,体内代谢废物蓄积,会改变内环境,产生细胞毒性,对 Th1 细胞的生存和功能造成不利影响,使其水平下降;而 GFR 代表肾脏滤过功能,GFR 水平高意味着肾脏能维持良好内环境,为 Th1 的增殖、分化和存活提供适宜条件,有利于其保持正常或较高水平^[17]。本研究进一步多因素 Logis-

tic 回归分析结果显示,Th1/Th2 与 BKV 阳性存在独立相关性,当 Th1/Th2 < 13.03%,BKV 阳性的发生风险随着 Th1/Th2 的降低而升高。结果提示 Th1/Th2 是影响 BKV 感染发生和发展的一个关键因素,有可能作为一个潜在的生物标志物,用于预测 BKV 感染的发生风险。分析其原因,Th1 细胞因子可激活巨噬细胞和 CD8⁺ T 细胞的抗病毒活性,其不足直接导致 BKV 清除能力下降;Th2 细胞因子可抑制 Th1 反应和 NK 细胞活性,削弱抗病毒免疫,还可能通过诱导肾小管上皮细胞纤维化,参与 BKV 感染的病理进程^[18]。

本研究分析 BKV 载量对肾功能的影响,结果显示,BKV 载量对 GFR 具有正向作用,对 Scr、BUN、CysC 具有负向作用。这是因为 BKV 载量增加,机体的免疫系统会被激活,可能会释放一些细胞因子和免疫介质,改善肾小球的通透性,从而使得 GFR 升高,表现出 BKV 载量对 GFR 的正向作用;BKV 载量增加时,机体的免疫反应增强,肾脏的代谢和排泄功能可能会在一定程度上得到改善,即肾脏对 Scr、BUN 等代谢废物的清除能力提高,使得血液中 Scr、BUN、CysC 的水平下降,从而表现出 BKV 载量对它们的负向作用^[19]。本研究还发现,Th1/Th2 低水平下 BKV 高载量不增加肾功能损害风险,而 Th1/Th2 低水平和高水下 BKV 中载量对肾功能的保护作用不再显著,中水平-低水平 Th1/Th2 能降低 BKV 高载量对肾功能的危害作用。结果提示在免疫抑制的极端情况下,高病毒载量对肾脏的威胁因免疫活性不足而被削弱。Th1/Th2 高水平时,免疫系统过度活跃,可能会对 BKV 感染产生过度反应,干扰了原本可能存在的保护机制;低水平时,免疫监视和防御能力不足,无法利用 BKV 中载量可能带来的适度免疫刺激来保护肾功能,说明 Th1/Th2 过高或过低,都会破坏 BKV 中载量与肾功能之间可能的平衡关系;而中水平范围的 Th1/Th2 既能适度激活免疫系统,对 BKV 感染做出反应,又不会引发过度的免疫攻击,从而在一定程度上减轻了 BKV 高载量对肾脏的损害,这种适度的免疫调节,在病毒高载量的压力下,维持了肾功能的相对稳定^[20-21]。

综上所述,Th1/Th2 细胞平衡是 BKV 感染的独立影响因素,能降低 BKV 感染对肾功能的危害作用,术后早期动态监测 Th1/Th2 细胞平衡对尽早发现 BKV 感染具有重要临床意义。本研究存在如下局限性:其一,本研究仅针对住院期间患者的临床资料展开研究,存在选择偏倚性及信息偏差;其二,本研究对影响因素的分析深度不够。这些问题都需要在后续的研究中作进一步探讨。

参考文献

[1] KIM P Y, SHOGHI A, FANANAPAZIR G. Renal trans-

- plantation; immediate and late complications[J]. *Radiol Clin North Am*, 2023, 61(5):809-820.
- [2] WEI A, JING Y, ZHU G, et al. Analysis of BK virus infection in children after hematopoietic cell transplantation; a retrospective single-center study[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2024, 46(7):e487-e492.
- [3] LIM J H, SHIN SW, KIM M S, et al. Recurrent C3 glomerulonephritis along with BK-virus-associated nephropathy after kidney transplantation; a case report[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(7):1308.
- [4] 吴艳, 宋亚佩, 黄白艳, 等. 肾移植术后患者外周血 T 淋巴细胞水平改变与 BK 病毒感染关系[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(1):120-123.
- [5] 王晓亮, 谭鹏, 孔维信. 黄芪甲苷 IV 通过抑制 TIM-1 信号通路增加 Th1/Th2 细胞比率减轻 IgA 肾病小鼠肾损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2024, 40(6):501-507.
- [6] 徐峰, 曾彩虹. 移植肾 IgA 肾病合并慢性钙调蛋白抑制剂肾毒性[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2023, 32(1):90-94.
- [7] GOLE E, MITSIONI A, DAREMA M, et al. Effect of leflunomide on treatment of pediatric renal transplant recipients with BK virus infection[J]. *Exp Clin Transplant*, 2023, 21(10):826-830.
- [8] NAKAMURA Y, CHIKARAISHI T, MARUI Y, et al. BK virus nephropathy after kidney transplantation and its diagnosis using urinary micro RNA[J]. *Transplant Proc*, 2024, 56(9):1967-1975.
- [9] HAMED R, ALMAGHRABI M, KASEM M F, et al. Screening for polyomavirus nephropathy and viremia in children with renal transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(3):e14479.
- [10] JUNG C Y, LEE S J, KIM M K, et al. Anti-glomerular basement membrane disease associated with thin basement membrane nephropathy; a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(20):e26095.
- [11] LIAO S, CHEN Y, WANG S, et al. Shenkang injection for the treatment of acute kidney injury; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1):2338566.
- [12] 杜小红, 张家庆, 李健, 等. 尿酸与原发 IgAN 患者肾小管萎缩/间质纤维化的关系[J]. *安徽医学*, 2023, 44(7):803-808.
- [13] 印媛君, 郭焱, 唐比强, 等. SIRT1/SIRT3 轴在糖尿病肾病肾小管-间质损伤中的作用研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(5):460-466.
- [14] 刘海鹏, 刘小微, 赵英荣, 等. 狼疮性肾炎伴血栓性微血管病变的临床和病理特征及预后分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2024, 39(3):203-208.
- [15] REDONDO N, VALVERDE-MANSO A, RUIZ-MERLO T, et al. Human cytomegalovirus infection induces long-term changes in the cytokine milieu of kidney transplant recipients[J]. *J Med Virol*, 2025, 97(1):70178.
- [16] HAINS D S, STARR M C, SCHWADERER A L. Glomerular filtration rate changes following UTI in children with vesicoureteral reflux[J]. *JAMA Pediatr*, 2024, 178(12):1366-1368.
- [17] 陈琪, 马欣, 毛楠, 等. 调节性 T 细胞与慢性肾脏疾病关系的研究进展[J]. *成都医学院学报*, 2022, 17(2):267-272.
- [18] KIM J Y, JEON K, HONG J J, et al. Heterologous vaccination utilizing viral vector and protein platforms confers complete protection against SFTSV[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):8189.
- [19] CIEŚLIK A, BURBAN A, GNIEWKIEWICZ M, et al. The importance of 1-year protocol biopsy in the long-term prognosis of kidney transplants-5-years follow-up[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(9):2053-2057.
- [20] BREDEWOLD O W, MOEST W T, DE FIJTER J W, et al. Attenuation of Torque teno viral load over time in kidney transplantation recipients treated with calcineurin inhibitors is mitigated after conversion to belatacept[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(9):e29905.
- [21] SOLIS M, BENOTMANE I, GALLAIS F, et al. Torque teno virus viral load predicts SARS-CoV-2 vaccine response in kidney transplant recipients[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(7):e28936.

(收稿日期:2025-08-03 修回日期:2025-11-22)

(上接第 807 页)

- [14] WANG Z, RAO Z, WANG X, et al. circPnc3 sponging microRNA 93 3p is involved in the regulation of chondrocyte function by mechanical instability in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(1):1-13.
- [15] LI HL, DUAN Y A, ZHAO N. MiR-34a-5p directly targeting TRIM44 affects the biological behavior of ovarian cancer cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3):1250-1260.
- [16] 袁礼波, 谭洪波, 施荣茂, 等. LncRNA HOTAIR 靶向 miR-34a-5p 调节类风湿关节炎滑膜细胞凋亡的机制研究[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(2):240-245.
- [17] TIAN F, WANG J, ZHANG Z, et al. LncRNA SNHG7/miR-34a-5p/SYVN1 axis plays a vital role in proliferation, apoptosis and autophagy in osteoarthritis[J]. *Biol Res*, 2020, 53(1):9-20.
- [18] ZHANG W, HSU P, ZHONG B, et al. MiR-34a Enhances chondrocyte apoptosis, senescence and facilitates development of osteoarthritis by targeting DLL1 and regulating PI3K/AKT pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3):1304-1316.
- [19] SONG A F, KANG L, WANG Y F, et al. MiR-34a-5p inhibits fibroblast like synoviocytes proliferation via XBP1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(22):11675-11682.

(收稿日期:2025-08-02 修回日期:2025-11-29)