

• 论 著 •

肾移植早期 25-羟基维生素 D 水平对 BK 病毒感染风险的影响^{*}王坤英^{1,2}, 王剑茹³, 杨 军⁴, 梁娇霞¹, 尚丽红¹, 陈好雨⁴

1. 山西省第二人民医院肾病实验室, 山西太原 030012; 2. 山西省针灸医院检验科, 山西太原 030000;

3. 山西省第二人民医院医教科, 山西太原 030012; 4. 山西省第二人民医院肾移植中心, 山西太原 030012

摘 要:目的 探讨肾移植早期 25-羟基维生素 D[25(OH)D]水平对 BK 病毒(BKV)感染风险的影响,为肾移植术后 BKV 感染风险评估、早期预测及诊断和预防提供参考依据。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2022 年 3 月该院肾移植受者 573 例,随访移植术后 1 年内 BKV 感染情况,按照相关文献获得肾移植早期 25(OH)D 缺乏或不足的发生率;分析肾移植术后早期 25(OH)D 缺乏或不足与 BKV 感染的相关性及其对其风险的影响,以及肾移植术后早期 25(OH)D 水平对 BKV 感染的早期预测及诊断价值。**结果** (1)该研究 BKV 感染发生率为 56.9%(326 例),其中 BKV 尿症为 56.7%(325 例)、BKV 血症为 7.90%(45 例)、BK 病毒相关性肾病(BKVN)为 0.35%(2 例)。(2)25(OH)D 缺乏或不足发生率为 71.8%(411 例),其中 25(OH)D 缺乏组占比为 37.2%(213 例),不足组占比为 34.6%(198 例)。(3)BKV 未感染、BKV 尿症、BKV 血症中,25(OH)D 缺乏和不足发生率依次逐渐增高,25(OH)D 正常率逐渐减低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(4)多因素 Logistic 回归分析显示,男性、25(OH)D 缺乏或不足是 BKV 感染的独立危险因素($P < 0.05$)。(5)受试者工作特征(ROC)曲线分析表明,肾移植早期 25(OH)D 水平预测及诊断术后 BKV 感染的曲线下面积(AUC)为 0.781(95%CI:0.742~0.819),截断值为 15.45 ng/mL,联合性别后 AUC 为 0.818(95%CI:0.772~0.844)。**结论** 该院肾移植术后 1 年内 BKV 感染发生率较高,移植早期 25(OH)D 缺乏或不足普遍存在,是 BKV 感染的独立危险因素,且 25(OH)D 水平对 BKV 感染有一定早期预测、诊断价值。临床应重视肾移植早期 25(OH)D 水平的监测与补充,从而有效降低 BKV 感染风险。

关键词:肾移植; 25-羟基维生素 D; BK 病毒感染; 危险因素**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.013**中图法分类号:**R699.2**文章编号:**1673-4130(2024)09-1089-07**文献标志码:**AEffect of 25-hydroxyvitamin D level on the risk of BK virus infection in early stage after renal transplantation^{*}WANG Kunying^{1,2}, WANG Jianru³, YANG Jun⁴, LIANG Jiaoxia¹, SHANG Lihong¹, CHEN Haoyu⁴

1. Department of Kidney Disease Laboratory, the Second People's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan, Shanxi 030012, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Acupuncture and Moxibustion Hospital of Shanxi Province, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 3. Department of Medical Education, the Second People's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan, Shanxi 030012, China; 4. Kidney Transplantation Center, the Second People's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] level on the risk of BK virus (BKV) infection in the early stage after renal transplantation, and to provide reference for the risk assessment, early prediction, diagnosis and prevention of BKV infection after renal transplantation. **Methods** A total of 573 renal transplant recipients in the Second People's Hospital of Shanxi Province from January 2017 to March 2022 were selected. The BKV infection within 1 year after transplantation was followed up. According to the related literature, the incidence of 25(OH)D deficiency or insufficiency in renal transplant recipients was obtained. The correlation between 25(OH)D deficiency or insufficiency and BKV infection in the early stage after renal transplantation as well as its impact on the risk were analyzed. The early predictive and diagnostic value of 25(OH)D level for the BKV infection after renal transplantation was analyzed. **Results** Firstly, the incidence of BKV infection in this study was 56.9% (326 cases), including 56.7% (325 cases) of BKV hematuria, 7.90% (45 cases) of BKV viremia and 0.35% (2 cases) of BKV associated nephropathy (BKVN). Secondly, the incidence of 25(OH)D deficiency or insufficiency was 71.8% (411 cases), of which

^{*} 基金项目: 山西省“四个一批”科技兴医创新计划项目(2023XM027)。

作者简介: 王坤英, 女, 副主任技师, 主要从事肾病免疫学检验及研究。

25(OH)D deficiency group accounted for 37.2%(213 cases) and insufficiency group accounted for 34.6%(198 cases). Thirdly, the incidence of 25(OH)D deficiency and insufficiency in patients with BK non-infection, BKV urine disease and BKV blood disease increased significantly in turn, and the normal rate of 25(OH)D gradually decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Fourthly, multivariate Logistic regression analysis showed that male, 25(OH)D deficiency or insufficiency were independent risk factors for BKV infection ($P<0.05$). Lastly, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of 25(OH)D level in predicting and diagnosing BKV infection after renal transplantation was 0.781(95%CI: 0.742–0.819), and the cut-off value was 15.45 ng/mL. The AUC was 0.818 (95%CI: 0.772–0.844) after combining gender. **Conclusion** The incidence of BKV infection is high within 1 year after renal transplantation in the hospital. The deficiency or insufficiency of 25(OH)D is common in the early stage after transplantation, and it is an independent risk factor for BKV infection. The level of 25(OH)D has certain early predictive and diagnostic value for BKV infection. Clinical attention should be paid to the monitoring and supplementation of 25(OH)D levels in the early stage after renal transplantation, so as to effectively reduce the risk of BKV infection.

Key words: renal transplantation; 25-hydroxyvitamin D; BK virus infection; risk factor

由于肾移植术后长期使用免疫抑制剂, 机会性感染, 尤其是机会性病毒感染已成为肾移植术后最常见的并发症之一, 也是导致移植物失功和移植受者死亡的主要原因之一。BK 病毒(BKV)是肾移植术后常见的机会性感染病毒。目前, BKV 感染缺乏有效的治疗方案, 也尚无临床常规应用的疫苗, 因此, 预防和减少肾移植术后 BKV 感染发生尤为重要。

维生素 D 是人体必需的一种类固醇激素, 25-羟基维生素 D[25(OH)D]是血液中维生素 D 的主要循环形式, 是公认的评价人体维生素 D 营养状况的可靠指标^[1]。有研究发现, 维生素 D 除了与钙一起发挥骨骼健康作用外, 还对骨骼系统以外的多个系统具有重要作用, 其中包括有与感染和一些非感染性疾病发生发展有关的免疫系统^[2-4]。维生素 D 与病毒感染性疾病(如流感、新型冠状病毒感染、艾滋病)及其他免疫系统相关的疾病有密切的联系^[5-7]。另有研究认为, 在肾移植受者中, 维生素 D 缺乏或不足普遍存在, 且在移植后早期更为常见^[8]。国外也有研究认为, 维生素 D 水平与肾移植术后机会感染不同程度相关^[9-10]。本文旨在探讨肾移植早期 25(OH)D 水平对术后 BKV 感染风险的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2022 年 3 月本院 573 例同种异体肾移植受者作为研究对象, 其中男 422 例, 女 151 例, 年龄 30~47 岁, 中位年龄 37.0 岁。纳入标准: (1) 年龄 18~65 岁; (2) 自愿接受尸体供肾或人类白细胞抗原(HLA)错配的亲属供肾; (3) 术前补体依赖细胞毒性试验(CDC)阴性。排除标准: (1) ABO 血型不相容肾移植者; (2) 多器官联合移植者; (3) 发生急性排异反应者; (4) 移植后 6 个月内移植肾丢失者; (5) 临床资料不全者。免疫抑制方案根据风险评估, 采用巴利昔单抗或抗胸腺细胞球蛋白(ATG)诱导治疗, 序贯以他克莫司(Tac)或环孢素(CsA)+

霉酚酸(MPA)+糖皮质激素三联免疫抑制方案维持治疗。本研究经本院医学伦理委员会批准(批件号: 202308)。

1.2 仪器与试剂 BKV-DNA 应用伯乐 CFX CON-NECT 荧光定量聚合酶链反应(qPCR)仪和北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司 BKV 核酸定量检测试剂盒检测; 25(OH)D 应用罗氏 cobas 8000 全自动生化免疫分析仪及配套试剂盒检测。

1.3 方法

1.3.1 研究指标 随访肾移植术后 1 月内 25(OH)D 水平和 1 年内(1、3、6、9、12 月)尿 BKV-DNA、血 BKV-DNA 以及 BK 病毒相关性肾病(BKAVN)结果, 且以阳性为随访终点。

1.3.2 检测方法 25(OH)D 水平采用化学发光免疫法检测, BKV-DNA 定量采用 qPCR 检测; BKVN 确诊采用移植肾组织活检。

1.3.3 样本采集 采集空腹静脉血 2~3 mL, 分离血清检测; 血液 BKV-DNA: EDTA 抗凝静脉血 2 mL, 1 600 r/min 离心 5 min, 分离血浆检测 25(OH)D 水平; 采集晨尿 20 mL, 3 000×g 离心 15 min, 弃去上清, 吸取沉渣液 200 μL 检测尿液 BKV-DNA; 穿刺肾组织取材诊断 BKVN。

1.3.4 判定标准和分组 根据 WS/T 677-2020《人群维生素 D 缺乏筛查方法》^[1], 将研究对象分为正常组(≥ 20 ng/mL)、不足组($12\sim<20$ ng/mL)和缺乏组(<12 ng/mL); 将尿 BKV-DNA、血 BKV-DNA $> 1\times 10^3$ copy/mL 定义为 BKV 尿症、BKV 血症; BKVAN 的诊断以移植肾组织活检为金标准; 有 BKV 尿症、BKV 血症及 BKAVN 中任意一项视为 BKV 感染。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料以例数或百分率, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 符合正态分布的计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 25(OH)D 缺乏或不足对 BKV 感染的风险,为避免遗漏有意义的变量,将单因素分析结果 $P < 0.2$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线以及曲线下面积(AUC)评价 25(OH)D 对 BKV 感染的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 573 例肾移植受者血清 25(OH)D 水平基本情况 本次研究 25(OH)D 中位水平为 14.36(10.20~20.89) ng/mL,见图 1。25(OH)D 缺乏或不足发生率为 71.8%(411 例),其中 25(OH)D 缺乏组占比为 37.2%(213 例),不足组占比为 34.6%(198 例),25(OH)D 正常为 28.2%(162 例)。3 组间比较 25(OH)D 水平差异有统计学意义($P < 0.001$),年龄、性别分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 BKV 感染基本情况 本研究 BKV 感染发生率为 56.9%(326 例),其中 BKV 尿症 325 例(56.7%),

中位病毒载量 $5.66 \times 10^5 (1.17 \times 10^4 \sim 5.92 \times 10^7)$ copy/mL,检出时间中位数为 54.0(19.0~132.0)d; BKV 血症 45 例(7.90%),中位病毒载量为 $1.04 \times 10^4 (5.52 \times 10^3 \sim 2.21 \times 10^4)$ copy/mL,检出时间中位数为 109.0(86.0~177.5)d;BKVAN 2 例(0.35%),检出时间分别为 124、349 d。与 BKV 未感染肾移植受者相比,BKV 感染者 25(OH)D 缺乏或不足发生率明显较高($\chi^2 = 34.403, P < 0.001$),见图 2、表 1。

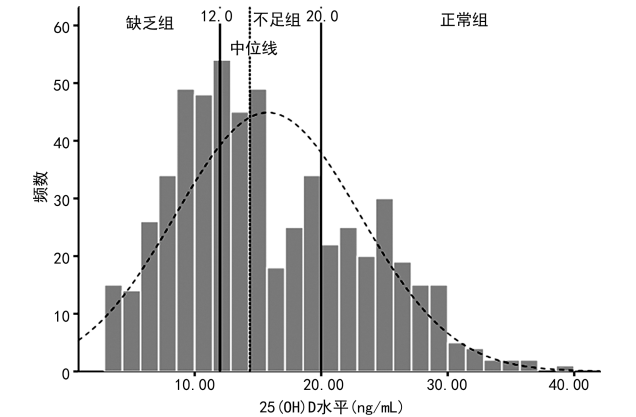
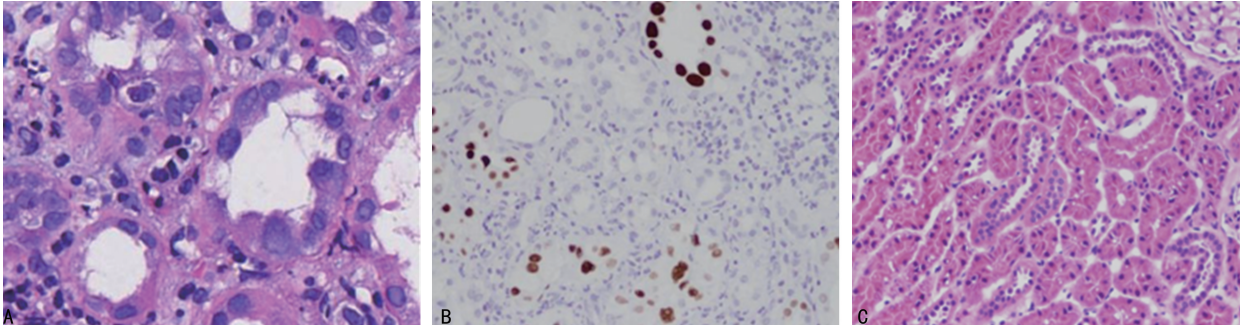


图 1 573 例肾移植受者血清 25(OH)D 水平分布

表 1 25(OH)D 不同分组 BKV 感染情况[$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	缺乏组	不足组	正常组	χ^2	P
中位年龄(岁)	37.0(30.5~49.0)	37.0(29.8~47.3)	37.0(31.0~46.0)	0.665	0.717
性别				2.723	0.256
男	158(37.4)	152(36.1)	112(26.5)		
女	55(36.4)	46(30.5)	50(33.1)		
25(OH)D 水平(ng/mL)	9.18(7.03~10.67)	15.09(13.74~17.61)	24.77(22.50~27.48)	506.100	<0.001
BKV 感染	147(45.1)	116(35.6)	63(19.3)	34.403	<0.001
BKV 未感染	66(26.7)	82(33.2)	99(40.1)		
BKV 尿症	147(45.2)	115(35.4)	63(19.4)	34.246	<0.001
BKV 血症	23(51.1)	18(40.0)	4(8.9)	9.461	<0.001
BKVAN	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0.795	0.672

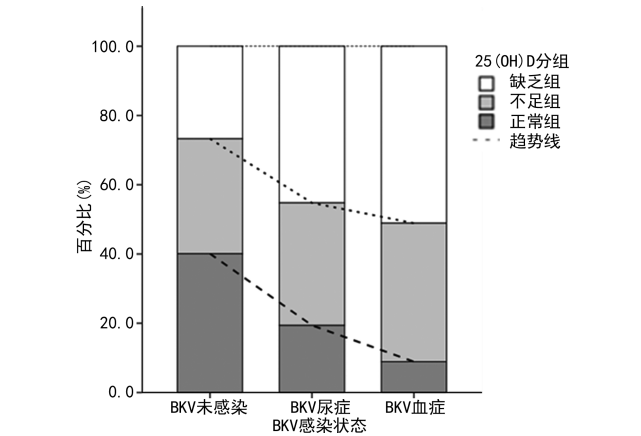


注:A 为 BKVAN 患者,肾小管上皮细胞空泡变性,可见细胞核明显增大,毛玻璃样改变的病毒包涵体;肾间质多灶状炎细胞浸润伴纤维化;B 为 BKVAN 患者,SV40 抗原免疫组化染色阳性;C 为对照,可见正常肾小管细胞。

图 2 BKVAN 与 BKV 未感染肾移植受者移植肾组织活检病理图($\times 400$)

2.3 BKV 不同感染状态 25(OH)D 缺乏和不足发生率比较 本次研究发现,BKV 未感染、BKV 尿症、BKV 血症 25(OH)D 缺乏和不足发生率依次逐渐增高,25(OH)D 正常率逐渐减低(图 3),且差异有统计

学意义($\chi^2=43.432, P<0.05$),见表 1。



注: BKV 未感染、BKV 尿症、BKV 血症 25(OH)D 缺乏发生率分别为 26.7%、45.2% 和 51.1%, 不足发生率分别为 33.2%、35.4% 和 40.0%, 正常率分别为 40.1%、19.4% 和 8.9%。

图 3 BKV 感染不同状态 25(OH)D 缺乏或不足发生率比较

2.4 25(OH)D 缺乏或不足对 BKV 感染风险影响的

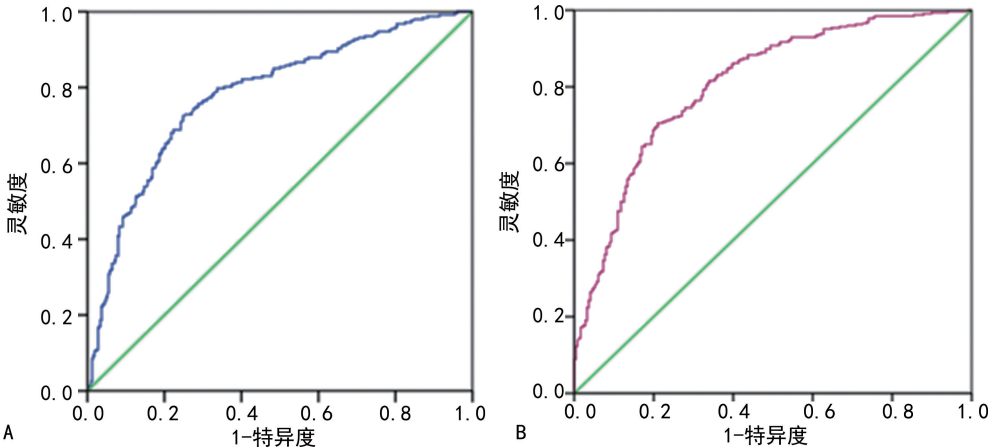
多因素 Logistic 回归分析 对 BKV 感染相关变量的单因素分析提示,性别($P=0.005$)、25(OH)D 分组($P<0.001$)对 BKV 感染有显著风险,此外,透析类型也存在较大风险($P=0.112$)。而年龄、BMI、肾脏原发病、透析类型、供体肾来源、冷缺血时间、免疫抑制剂方案、移植次数、免疫诱导方案、群体反应性抗体(PRA)、人白细胞抗原(HLA)错配则与 BKV 感染无相关性($P>0.2$),见表 2。进一步多因素 Logistic 回归分析显示,男性、25(OH)D 缺乏或不足是 BKV 感染的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.5 肾移植早期 25(OH)D 水平对术后 BKV 感染的预测、诊断价值 绘制 ROC 曲线分析表明,肾移植早期 25(OH)D 水平预测及诊断术后 BKV 感染的 AUC 为 0.781(95%CI: 0.742~0.819),截断值为 15.45 ng/mL,特异度为 75.2%、灵敏度为 73.5%;25(OH)D 水平联合性别 AUC 为 0.818(95%CI: 0.772~0.844),特异度为 78.9%、灵敏度为 72.6%,见图 4。

表 2 肾移植术后 BKV 感染相关变量的多因素 Logistic 分析[$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $n(\%)$]					
项目	BKV 未感染($n=247$)	BKV 感染($n=326$)	χ^2	P	OR(95%CI)
年龄(岁)	38.0(30.0~48.0)	36.0(30.0~47.0)	0.454	0.501	0.995(0.980~1.010)
性别			8.068	0.005	0.581(0.400~0.845)
男	167(39.6)	255(60.4)			
女	80(53.0)	71(47.0)			
26(OH)D 分组			32.203	<0.001	0.537(0.433~0.666)
缺乏	66(26.7)	147(45.1)			
不足	82(33.2)	116(35.6)			
正常	99(40.1)	63(19.3)			
BMI(kg/m ²)	22.6(20.2~24.8)	21.8(19.9~24.8)	0.810	0.368	0.979(0.934~1.026)
原发病			1.532	0.216	0.929(0.827~1.044)
慢性肾小球肾炎	121(41.2)	173(58.8)			
高血压	48(40.3)	71(59.7)			
糖尿病	19(55.9)	15(44.1)			
IgA 肾病	44(48.9)	46(51.1)			
多囊肾	5(29.4)	12(70.6)			
过敏性紫癜肾炎	10(52.6)	9(47.4)			
透析类型			2.532	0.112	1.397(0.925~2.108)
血液透析	223(44.4)	279(55.6)			
腹膜透析	19(33.9)	37(66.1)			
未透析	5(33.3)	10(66.7)			
供体肾来源			0.393	0.531	1.190(0.691~2.047)
尸体	123(29.9)	289(70.1)			
亲属	24(6.6)	337(93.4)			
冷缺血时间(h)	6.0(5.0~6.0)	6.0(4.0~6.0)	1.449	0.229	0.954(0.883~1.030)
免疫抑制方案			0.078	0.781	0.756(0.106~5.406)
FK506+MMF	245(43.1)	324(56.9)			
CSA+MMF	2(50.0)	2(50.0)			
移植次数			0.117	0.733	1.218(0.393~3.769)
1 次	242(43.2)	318(56.8)			
2 次	5(38.5)	8(61.5)			
免疫诱导方案			0.179	0.672	1.073(0.776~1.483)

续表 2 肾移植术后 BKV 感染相关变量的多因素 Logistic 分析[$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	BKV 未感染($n=247$)	BKV 感染($n=326$)	χ^2	P	OR(95%CI)
巴利昔单抗	130(44.2)	164(55.8)			
抗胸腺细胞球蛋白	115(41.7)	161(58.3)			
未诱导	2(66.7)	1(33.3)			
PRA			0.284	0.594	0.899(0.609~1.329)
阴性	187(42.5)	253(57.5)			
阳性	60(45.1)	73(54.9)			
HLA 错配			0.174	0.677	0.929(0.655~1.315)
0~3	83(41.9)	115(58.1)			
4~6	164(43.7)	211(56.3)			



注:A 为 25(OH)D 水平诊断 BKV 感染 ROC 曲线;B 为 25(OH)D 水平联合性别诊断 BKV 感染 ROC 曲线。

图 4 肾移植早期 25(OH)D 水平诊断术后 BKV 感染的 ROC 曲线

表 3 25(OH)D 缺乏或不足对 BKV 感染的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	P	Wald	OR(95%CI)
男性	0.506	0.198	0.010	6.549	1.659(1.126~2.445)
25(OH)D 缺乏	1.233	0.221	<0.001	31.116	3.431(2.225~5.291)
25(OH)D 不足	0.793	0.219	<0.001	13.129	2.221(1.439~3.396)
透析类型	0.202	0.222	0.362	0.831	1.224(0.792~1.891)

3 讨 论

肾移植术后,机体免疫力低下,潜伏在尿路上皮和肾小管上皮中的 BKV 被激活,大量复制造成 BKV 尿症,随着病程进展,进一步形成 BKV 血症。BKV 持续高载量表达,破坏移植肾组织,最终形成 BKVAN。肾移植受者 BKVN 的发生率为 1.0%~10.0%, 占有移植肾失功原因的 7.0%,大部分出现在术后 1 年内。50.0%的 BKVN 患者最终会发展为不可逆的移植肾衰竭^[11]。不同研究报道,肾移植术后尿 BKV 阳性率为 15.0%~60.0%^[12-13,16],国内一项国内研究证实,BKV 尿症、BKV 血症发生的中位时间分别是术后 2 个月、术后 3 个月^[14]。同时,另一项前瞻性研究显示,BKV 尿症、BKV 血症和 BKVAN 发生率分别为 45.6%、22.2%和 5.6%^[15]。本研究结果提示,BKV 尿症发生率较高为 56.7%,但 BKV 血症发生率(7.9%)及 BKVAN(2 例)较上述报道少,可能与本研

究对象已排除急性排异反应患者和移植肾丢失者有关。BKV 尿症、BKV 血症发生的中位时间分别为 54 d 和 109 d,与报道基本一致。

由于多种因素的影响,维生素 D 不足或缺乏在肾移植受者中普遍存在。HOLICK 等^[17]报道,肾移植受者的维生素 D 不足或缺乏的发生率分别为 59.5%和 19.8%。另一项研究则报道^[18]肾移植术后早期约 75.5%的患者存在维生素 D 不足[25-(OH)D3<30 ng/mL],而其中 1/3 的患者处于维生素 D 缺乏。在上述报道中,多数按照《维生素 D 缺乏的评价、预防及治疗——内分泌学会临床实践指南》^[17],采用血清 25(OH)D 水平评估维生素 D 状态,定义 25(OH)D <20 ng/mL(50 nmol/L)为缺乏;25(OH)D 21~29 ng/mL(52.5~72.5 nmol/L)为不足。本研究考虑到种族、营养等因素的差异,根据 WS/T677-2020《人群维生素 D 缺乏筛查方法》^[1],25(OH)D ≥12~<20 ng/mL 为不足,25(OH)D <12 ng/mL 为缺乏,以 25(OH)D 水平评价我国肾移植受者人群移植早期维生素 D 状态。结果显示,肾移植受者 25(OH)D 缺乏或不足发生率较高(71.8%),25(OH)D 缺乏发生率为 37.2%,与报道^[18]基本一致,报道还认为其原因可能是:移植前受慢性肾功能不全、血液透析等因素影响;移植后为了减少皮肤癌发生,日照减少,维生素 D 合成不足;大量服用免疫抑制剂及糖皮质激素,造

成 25(OH)D 分解代谢为无活性代谢物[24, 25(OH)D₂]; 肾移植受者术后饮食摄入不足; 肾移植后移植物功能再次恶化造成维生素 D 合成不足。

近年来, 已有不少研究认为, 肾移植术后维生素 D 水平与 BKV 等机会病毒感染相关。KALLURI 等^[9]对 573 例肾移植受者回顾性队列研究发现, 移植后任意时间点维生素 D 充足与维生素 D 检测±90 d 内的感染率(包括 BKV 感染)降低显著相关; 移植前 30 天内维生素 D 水平与移植后第 1 年内感染发生率(包括 BKV 感染)和感染风险降低相关。RECH 等^[10]认为, 维生素 D 充足组 BKV 感染率(4%)显著低于维生素 D 不足组(22%), 男性和维生素 D 不足是机会病毒感染(包括 BKV 感染)的独立危险因素。FERNÁNDEZ-RUIZ 等^[11]对 246 例西班牙肾移植受者前瞻性队列研究发现, 移植早期(移植后 1 月内)25(OH)D 缺乏或不足与机会感染风险增加相关, 是机会感染(包含 BKV 感染)的独立危险因素。LUCIANO 等^[12]对 360 例意大利肾移植受者回顾性分析发现, 1, 25(OH)2-D₃ 缺乏对 BKV 感染的风险比为 2.41。与上述研究发现不同, LEE 等^[13]调查了纽约 351 例肾移植受者, 结果表明血清 25(OH)D 水平缺乏在女性受者中更为常见, 在 25(OH)D 充足组和 25(OH)D 缺乏组间 BK 病毒血症的发生率未见显著差异(分别为 18.6% 和 13.1%), 维生素 D 缺乏与 BKVAN 无相关性。而在国内, 目前尚无维生素 D 与肾移植术后 BK 病毒感染的相关临床研究, 仅有少量综述^[19-20]探讨了维生素 D 与肾移植术后感染的相关性。其认为, 活性维生素 D 主要通过维生素 D 受体(VDR)结合而发挥生物学效应。VDR 广泛存在于包括效应 T 细胞在内的众多细胞和组织中, 因此, 维生素 D 除了参与钙磷代谢, 促进成骨外, 尚具有潜在的免疫调节和抗感染功能。具有免疫调节功能的树突状细胞(DC 细胞)、T 细胞、单核巨噬细胞、髓源性抑制细胞以及调节性 B 细胞是维持移植术后受者免疫抑制与诱导免疫耐受的重要细胞亚群, 维生素 D₃ 及其代谢产物等可以通过 VDR 等通路诱导调节性细胞产生, 从而发挥负向免疫调节作用。

与上述报道类似, 本研究中随着病程由 BKV 未感染到 BKV 尿症、再到 BKV 血症进展, 25(OH)D 缺乏和不足发生率逐渐显著增高, 25(OH)D 正常占比却逐渐显著减低($P < 0.05$)。为了进一步探究 25(OH)D 状态与 BKV 感染的关系, 本研究对 25(OH)D 状态及 BKV 感染相关因素^[15, 21-22]进行多因素 Logistic 回归分析, 结果表明, 男性和 25(OH)D 缺乏或不足是肾移植术后 BKV 感染的独立危险因素。与 25(OH)D 正常者相比, 肾移植早期 25(OH)D 缺乏受者术后 BKV 感染的风险增加 2.431 倍($OR = 3.431$); 25(OH)D 不足受者术后 BKV 感染的风险将增加 1.221 倍($OR = 2.221$)。

此外, 本研究还证实男性受者更易发生 BKV 感染($OR = 1.659$), 是女性受者 BKV 感染风险的 1.659 倍, 这与报道[10, 22]一致, 这可能由于男女尿道解剖学上的差异, 男性受者更易发生高水平的 BKV 尿症。另外, 有研究提出男性更容易受到严重的病毒感染, 如流感、EBV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒及新型冠状病毒感染等, 可能与 X 染色体数量的差异有关^[22-24]。

除此之外, 本研究还进一步探究了 25(OH)D 水平对 BKV 感染的预测及诊断价值。有研究发现, 肾移植早期 25(OH)D 水平对术后 BKV 感染有一定的预测价值($AUC = 0.781$), 临界值为 15.45 ng/mL, 且联合诊断价值更高($AUC = 0.818$)。提示移植早期 25(OH)D 水平低于 15.45 ng/mL 时对术后 BKV 感染有一定早期预警作用, 尤其是男性受者。国内已有研究对他克莫司浓度、淋巴细胞计数、肌酐、胱抑素 C、尿素氮等 BKV 感染影响因素 ROC 曲线分析^[15], 结果表明临床可根据其评估 BKV 感染情况(AUC 分别为 0.685、0.694、0.800、0.722、0.754)。同时, 张倩倩等^[25]认为淋巴细胞亚群绝对值联合其干扰素- γ 分泌功能($AUC = 0.900$)对于免疫状态低下的受者病毒感染的诊断价值显著高于单用淋巴细胞亚群绝对值($AUC = 0.770$)。肾移植术后早期淋巴细胞亚群绝对值及干扰素 γ 对病毒感染(包括 BKV)的预测、诊断和指导用药具有重要参考价值。因此, 在以后的研究中, 可进一步探究 25(OH)D 水平联合免疫功能相关指标对术后 BKV 感染的预测诊断价值, 从而为移植术后 BKV 感染的早期预警和个体化治疗、预防提供更精准的参考依据。

本研究表明, 按照我国维生素 D 评价标准, 本院肾移植受者移植早期 25(OH)D 缺乏或不足普遍存在, 且是移植术后 1 年 BKV 感染的独立危险因素。25(OH)D 水平对 BKV 感染有一定早期预测、诊断价值。临床应重视肾移植早期 25(OH)D 水平的监测与补充, 从而有助于早期评估和降低 BKV 感染风险。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生行业标准. 人群维生素 D 缺乏筛查方法: WS/T 677-2020[S]. 北京: 中国标准出版社, 2020.
- [2] 陈燕媚, 周继昌. 维生素 D 对免疫系统作用机制的研究进展[J]. 营养学报, 2020, 42(3): 301-307.
- [3] ISMAILOVA A, WHITE J H. Vitamin D, infections and immunity[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2022, 23(2): 265-277.
- [4] SILVA I C J, LAZARETTI-CASTRO M. Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update[J]. Arch Endocrinol Metab, 2022, 66(5): 748-755.
- [5] GRANT W B, LAHORE H, MCDONNELL S L, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths[J].

- Nutrients, 2020, 12: 998, 1017.
- [6] QURBAN R, SAEED S, KANWAL W, et al. Potential immune modulatory effect of vitamin D in HIV infection: a review[J]. Clin Nutr ESPEN, 2022, 47: 1-8.
 - [7] 李慧敏, 徐欢, 周湧. 类风湿关节炎患者血清维生素 D 水平与 IL-10、IL-37、IL-6 和 IL-17 的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13): 1612-1615.
 - [8] BATTAGLIA Y, COJOCARU E, FIORINI F, et al. Vitamin D in kidney transplant recipients[J]. Clin Nephrol, 2020, 93(2): 57-64.
 - [9] KALLURI H V, SACHA L M, INGEMI A I, et al. Low vitamin D exposure is associated with higher risk of infection in renal transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2017, 31(5): 12955.
 - [10] RECH M A, FLEMING J N, MOORE C L. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant[J]. Exp Clin Transplant, 2014, 12(2): 95-100.
 - [11] FERNÁNDEZ-RUIZ M, CORBELLA L, MORALES-CARTAGENA A, et al. Vitamin D deficiency and infection risk in kidney transplant recipients: a single-center cohort study[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(6): e12988.
 - [12] LUCIANO M, GIULIA A, ELISA B, et al. 1, 25-dihydroxy vitamin D circulating levels, calcitriol administration, and incidence of acute rejection, CMV infection, and polyoma virus infection in renal transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2016, 30(10): 1347-1359.
 - [13] LEE JOHN R, DADHANIA D, AUGUST P, et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and acute cellular rejection in kidney allograft recipients[J]. Transplantation, 2014, 98(3): 292-299.
 - [14] 石炳毅, 范宇. 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)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 237-242.
 - [15] 马媛, 李冰玉, 马宁, 等. 同种异体肾移植术后 BK 病毒感染的危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2687-2691.
 - [16] SHARMA R, ZACHARIAH M. BK virus nephropathy: prevalence, impact and management strategies[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2020, 7(13): 187-192.
 - [17] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCH OFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
 - [18] TIMALSINA S, SIGDEL M R, BANIYA S, et al. Status of vitamin D and parameters of calcium homeostasis in renal transplant recipients in Nepal: a cross-sectional study[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 290.
 - [19] 潘刚, 王谨涵, 席春生, 等. 维生素 D 在肾移植中应用的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(4): 376-379.
 - [20] 夏征, 周林. 维生素 D₃ 在移植免疫中的应用进展[J]. 器官移植, 2023, 14(2): 313-318.
 - [21] LIU Y, KONG C, HU H, et al. Risk factors for BK virus infection in DCD donor kidney transplant recipients[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 12(10): 1181743.
 - [22] 张泽华, 王钰雄, 刘斌, 等. 肾移植术后 BK 病毒感染危险因素分析[J]. 中华器官移植杂志, 2022, 43(9): 519-524.
 - [23] PIVONELLO R, AURIEMMA R S, PIVONELLO C, et al. Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: are men weaker or women stronger? [J]. Neuroendocrinology, 2021, 111(11): 1066-1085.
 - [24] FORSYTH K S, ANGUERA M C. Time to get ill: the intersection of viral infections, sex and the X chromosome [J]. Curr Opin Physiol, 2021, 19: 62-72.
 - [25] 张倩倩, 谢亚龙, 汪峰, 等. 外周血淋巴细胞亚群绝对值和功能的动态监测在肾移植术后早期病毒感染风险预测中的价值[J]. 器官移植, 2022, 13(1): 80-87.

(收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2023-12-28)

(上接第 1088 页)

- [15] RIDDLE D L, PERERA R A. The WOMAC pain scale and crosstalk from co-occurring pain sites in people with knee pain: a causal modeling study[J]. Phys Ther, 2020, 100(10): 1872-1881.
- [16] 王汉, 符林雄, 李儒琳. 膝关节炎患者血清细胞因子样蛋白 1 水平变化及临床意义[J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 62(6): 42-48.
- [17] 李金明, 王辉, 张志毅. 骨关节炎诊断生物标记物研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(9): 631-634.
- [18] 史添立, 罗贞, 焦石. 组蛋白去乙酰化酶 3、TGFβ1 在狼疮肾炎组织病理中的表达及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 606-609.
- [19] ZHAO H, PAN S, DUAN J, et al. Integrative analysis of m6A regulator-mediated RNA methylation modification patterns and immune characteristics in lupus nephritis [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 724837.
- [20] MENG F, LI Z, ZHANG Z, et al. MicroRNA-193b-3p regulates chondrogenesis and chondrocyte metabolism by targeting HDAC3[J]. Theranostics, 2018, 8(10): 2862-2883.
- [21] CHEN S, YE J, CHEN X, et al. Valproic acid attenuates traumatic spinal cord injury-induced inflammation via STAT1 and NF-κB pathway dependent of HDAC3[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15: 1-14.
- [22] 张赫. HDAC3 在运动治疗骨性关节炎中的作用和机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [23] 陈景涛, 陈有, 李玉静, 等. 关节滑液中白细胞介素-18 水平与膝关节炎病情的相关性分析[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(3): 24-28.

(收稿日期: 2023-09-22 修回日期: 2023-12-30)