

医学信息速递

Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

肾脏移植受者微小病毒B19感染临床诊疗指南

产品战略&医学与信息部
2024-4



传递最有价值的医学信息

目录

CONTENTS

01 指南简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

02 指南内容

- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容
- 指南小结

03 文献提示





文献基本信息

肾脏移植受者微小病毒B19感染临床 诊疗指南

中华医学会器官移植学分会

发表杂志

《器官移植》

发表时间

2024年4月

执笔作者

张庆, 邱爽, 刘杰, 范阳, 丁晨光

通信作者

金海龙 (解放军总医院第三医学中心)

肾脏移植受者微小病毒B19感染临床诊疗指南

中华医学会器官移植学分会 2024-03-18 16:55 北京

《中国肾脏移植临床诊疗指南》之64

肾脏移植受者微小病毒B19感染临床诊疗指南
中华医学会器官移植学分会

【摘要】人类微小病毒B19 (human parvovirus B19, HPV-B19) 感染可引起多种疾病,是导致肾脏移植术后纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA) 及移植肾脏等多器官病变的重要原因之一, 并且其传染性可引发医源性传播感染。为了进一步规范肾脏移植受者HPV-B19感染的诊断、治疗及防控, 中华医学会器官移植学分会组织相关领域专家, 从HPV-B19病原学、流行病学特点、临床表现、诊断、预防、治疗、存在的问题及展望等方面, 依据循证推荐强度和证据分级, 制订《肾脏移植受者微小病毒B19感染临床诊疗指南》, 以为我国肾脏移植术后HPV-B19感染的临床诊疗提供规范化指导。

【关键词】肾脏移植; 微小病毒B19; 诊断; 治疗; 指南

人类微小病毒B19 (human parvovirus B19, HPV-B19) 作为引起多种人类疾病的病原体已受到广泛重视。B19属于微小病毒科红细胞病毒属, 是目前已知该病毒属中唯一能引起人类疾病的成员。1985年由国际病毒学分类委员会将其归为微小病毒科, 并命名为B19。现已证实, HPV-B19对人体红细胞系祖细胞具有特殊倾向性或嗜性, 可导致贫血, 以纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA) 为多见^[1]。HPV-B19具有传染性, 主要经呼吸道、密切接触、血液制品、胎盘及器官移植等途径传播^[2]。在实体器官移植 (solid organ transplant, SOT) 受者中, 肾脏移植受者是HPV-B19的易感人群^[2]。既往关于肾脏移植术后HPV-B19感染的报道不多, 近年来随着HPV-B19感染的检测技术发展和肾脏移植手术数量的逐年增加, 有关肾脏移植受者HPV-B19感染的报道日益增多。但由于缺乏监测, 肾脏移植术后HPV-B19感染的发生率尚不确定。HPV-B19感染是导致肾脏移植术后PRCA的重要原因之一, 多表现为严重急性或持续性发病过程^[2], 还可引起移植肾脏病变等疾病, 若不能及时的诊断和治疗, 会影响移植肾功能恢复, 甚至导致移植肾损伤或预后不良^[3], 并可能发生传播性的院内感染。



摘要

为了进一步规范肾脏移植受者HPV-B19感染的诊断、治疗及防控，中华医学会器官移植学分会组织相关领域专家，从**HPV-B19病原学、流行病学特点、临床表现、诊断、预防、治疗、存在的问题及展望等方面**，依据循证推荐强度和证据分级，制订《肾脏移植受者微小病毒B19感染临床诊疗指南》，以期为我国肾脏移植术后HPV-B19感染的临床诊疗提供规范化指导。



目录

CONTENTS

01 指南简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

02 指南内容

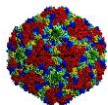
- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容
- 指南小结

03 文献提示



研究背景

• 人类微小病毒B19



- ✓ HPV-B19属于微小病毒科红细胞病毒属，是目前已知该病毒属中唯一能引起人类疾病的成员。
- ✓ 在实体器官移植（SOT）受者中，**肾脏移植受者是HPV-B19的较易感人群。**

肾脏移植受者HPV-B19
感染是肾脏移植术后
PRCA的重要原因之一



引起移植肾脏病变等疾病



影响移植肾功能恢复



导致移植肾损伤或预后不良，并
可能发生传播性的院内感染



英国牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	RCTs的系统评价
	1b	结果可信区间小的RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究（包括低质量的RCT，如失访率>20%者）
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见（即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测）



指南重点内容

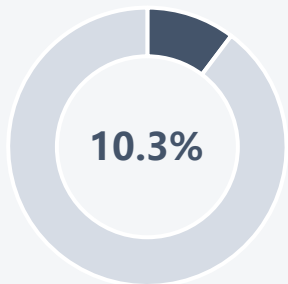


HPV-B19感染趋势

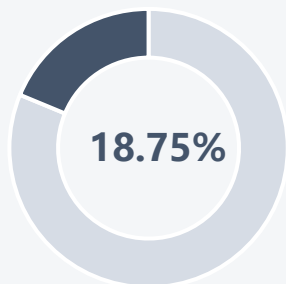


近年来肾移植受者HPV-B19感染率呈升高趋势

■ 肾移植受者术后第1年HPV-B19感染的总体发生率



■ 肾移植术后HPV-B19感染率



Meta分析报道，肾移植受者术后第1年HPV-B19感染的总体发生率为**10.3%**。国内一项研究显示，肾移植术后HPV-B19感染率为**18.75%**，明显高于正常人群对照组（2.24%）。

- 据报道，**超过70%的成年人包括成年肾脏移植受者**，HPV-B19 IgG抗体呈阳性。
- 儿童、孕妇、造血功能障碍者、免疫力低下者或免疫缺陷者是HPV-B19的易感人群。
- SOT受者HPV-B19感染后**易复发**。

推荐意见1

肾脏移植受者是HPV-B19的易感人群，伴有贫血的受者中HPV-B19感染的发病率较高；感染高峰多发生在**肾脏移植术后3个月内**，但术后1年以上仍会发生B19感染。（推荐强度B，证据等级2a）



HPV-B19传播途径



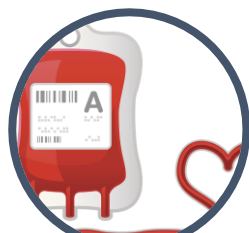
经呼吸道传播

HPV-B19最主要的传播途径，通过飞沫或分泌物传播。



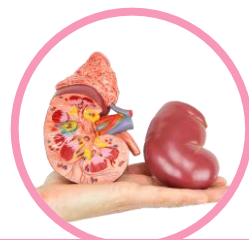
密切接触传播

HPV-B19可经破损的皮肤或黏膜而感染。



血液和血液制品

血浆制品的HPV-B19污染率约21%。



器官移植传播

HPV-B19感染可能在移植手术时由供者传播到受者。**供者HPV-B19血清学或HPV-B19 DNA阳性**是肾移植受者术后早期感染的主要原因之一。



胎盘传播

HPV-B19能通过胎盘宫内垂直传播使胎儿感染，引起流产甚至胎儿死亡。

推荐意见2

HPV-B19感染多呈持续性状态且易复发，其传染性通常发生在潜伏期或病毒血症早期，可经呼吸道分泌物、输血或血液制品、胎盘及器官移植等途径传播。（推荐强度B，证据等级2a）

HPV-B19传染性和传播源

- HPV-B19具有较高传染性，**潜伏期为4~14天**，HPV-B19在易感家庭接触者中的感染率**高达50%**



- 目前认为HPV-B19血清学或HPV-B19 DNA阳性的供者是肾脏移植受者感染的传染源之一。
- 已有研究显示HPV-B19感染**与较高的他克莫司血药浓度相关**。

肾脏移植受者HPV-B19感染主要风险因素

分类	危险因素	
	2023版	与2022版相比
供者因素	HPV-B19血清学或HPV-B19 DNA阳性	-
	流行区域的遗体供肾或心脏死亡器官捐献供者	-
	儿童/高龄供者	新增
受者因素	术前隐性HPV-B19感染	-
	流行区域的受者	新增
	儿童受者	-
	移植术后3月内	新增
	HLA高度不匹配 (≥ 4个不匹配)	-
	激素冲击治疗后免疫力低下状态	新增
	他克莫司浓度 (> 8 ng/mL)	-
	抗T淋巴细胞免疫球蛋白多克隆抗体/巴利昔单抗等诱导治疗	更替
	输血或血液制品 (凝血因子VIII、凝血酶原复合物、纤维蛋白原、冷沉淀等)	-
	贫血, 或发病前3个月内血红蛋白下降水平	-
	全血细胞减少	-
肾功能异常	新增	

HLA: 人类白细胞抗原



传递最有价值的医学信息

指南重点内容



肾脏移植受者HPV-B19感染临床表现

HPV-B19感染可引起人类多种疾病见，临床表现多种多样，与宿主的年龄、血液学状态及免疫状态有关。

HPV-B19感染相关的几种疾病

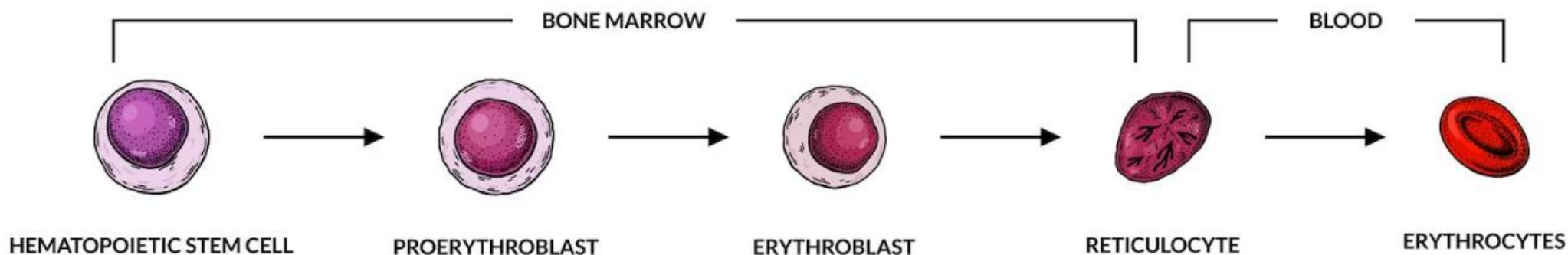
疾病类别	常见发病人群
慢性PRCA	免疫抑制患者
器官侵袭性疾病	免疫抑制患者
【新增】 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症	免疫抑制患者
关节病	免疫力正常成人
感染性红斑	免疫力正常儿童
心肌炎	免疫力正常儿童
胎儿水肿或胎儿死亡	胎儿/妊娠期女性
短暂再生障碍性贫血危象	溶血性贫血患者
特发性血小板减少性紫癜	免疫力正常儿童
血管性紫癜	儿童或成人
血管炎	儿童或成人
【新增】 血栓性微血管病变	儿童或成人

- **推荐意见4:** 受者HPV-B19感染的**最常见表现是贫血，以PRCA多见**。其次是发热、关节病变、皮疹等，还可导致全身多脏器的慢性或严重疾病。
- **推荐意见5:** HPV-B19感染可引起移植肾功能异常，**导致移植肾脏病变或功能障碍**。
- 研究报道，肾脏移植术后HPV-B19感染者中约10%受者会出现肌酐升高，且感染者的蛋白尿水平显著高于无感染者。



肾脏移植受者HPV-B19感染相关性贫血的特征

ERYTHROPOIESIS



推荐
意见7:

1

不明原因的严重或持续性正细胞正色素性贫血(推荐强度A, 证据等级1a)

2

血红蛋白水平进行性下降, 且伴有网织红细胞减少症, 伴或不伴有全血细胞减少症 (推荐强度A, 证据等级1b)

3

对促红细胞生成素(EPO) 缺乏反应, 需要多次输血纠正贫血 (推荐强度B, 证据等级2a)

4

在他克莫司、霉酚酸类等免疫抑制剂减量和/或停药后仍持续贫血 (推荐强度B, 证据等级3a)



指南重点内容



肾脏移植受者HPV-B19感染的诊断标准

推荐意见9&10

- 实验室检查是确诊的重要依据，包括HPV-B19的检测方法包括：血清学（IgM、IgG）；病毒核酸（HPV-B19 DNA）；骨髓细胞学；宏基因组高通量测序技术。（推荐强度B，证据等级3b）
- 联合使用不同的检测技术优于单一的检测方法，建议首选HPV-B19血清学和HPV-B19 DNA载量同时检测，若两者均为阴性，可以联合骨髓细胞学和/或mNGS检测。（推荐强度B，证据等级2a）

分类	诊断依据
怀疑HPV-B19感染的临床表现：符合表中（1）+（2）+（3），伴或不伴（4）	<p>（1）贫血：持续性霍严重正色素性正细胞性贫血（Hb<60g/L），且伴网织红细胞减少症和对促红细胞生成素缺乏反应；可伴或不伴发热、关节痛、皮疹、全血细胞间稍等</p> <p>（2）排斥免疫抑制剂等药物性因素或其他原因导致的贫血（如骨髓抑制、失血、肿瘤、营养缺乏、肾功能不全或其他病毒感染）</p> <p>（3）实验室检查：Hb呈进行性下降、红细胞明显减少，网织红细胞显著减少（RET%<0.5%），部分患者可伴有白细胞减少和血小板减少</p> <p>（4）器官侵袭性疾病：如移植肾功能损伤或障碍（肾小球疾病等）、肝炎、心肌炎、肺炎、血管炎及神经系统疾病等，且排除其他原因导致这些疾病的因素</p>
疑似HPV-B19感染的初步检查	<p>（1）HPV-B19血清学（IgG和IgM）：HPV-B19IgM阳性</p> <p>（2）血清 / 全血定量PCR：HPV-B19 DNA 阳性</p> <p>（3）高通量测序技术（mNGS）：检出高序列数的HPV-B19</p>
当高度怀疑HPV-B19感染，血清学和PCR呈阴性时	<p>（1）进行骨髓穿刺活检及原位杂交或免疫组织化学染色</p> <p>（2）骨髓表现：符合HPV-B19相关PRCA的特点</p>



指南重点内容



HPV-B19感染的治疗措施

目前尚无有效治疗HPV-B19感染的抗病毒药物

- 1 静脉注射用人免疫球蛋白
- 2 调整免疫抑制剂方案
 - 减少免疫抑制剂的剂量
 - 转换为低强度的免疫抑制剂

推荐意见12

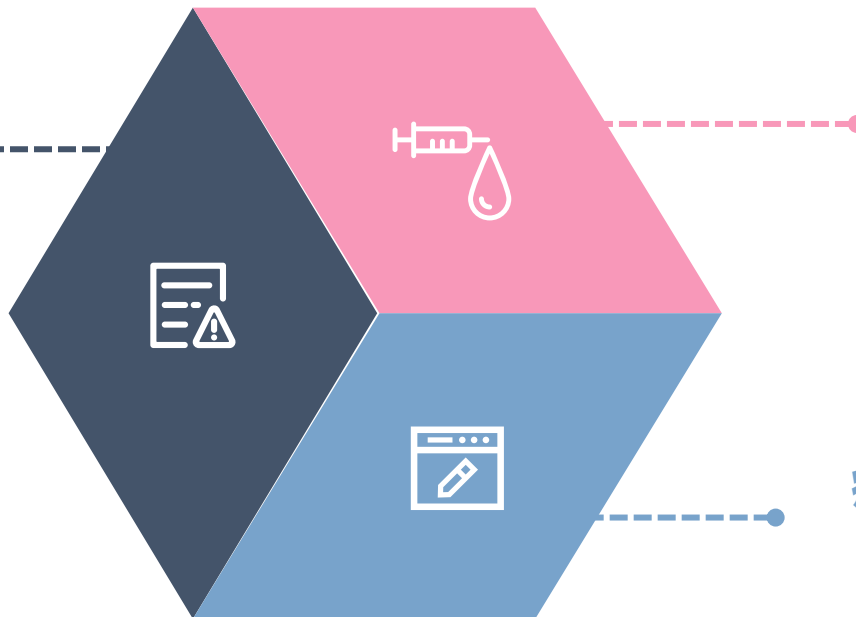
受者HPV-B19感染的主要干预措施是采用IVIG**联合调整**免疫抑制强度治疗（减量免疫抑制剂或转换免疫抑制剂），**联合疗效优于单用IVIG方案。**（推荐强度B，证据等级2a）



HPV-B19感染的治疗措施——静脉注射用人免疫球蛋白 (IVIg)

不良反应 (推荐意见15&16)

- 采用较高剂量的IVIg治疗会增加肾毒性的发生风险，可导致移植肾功能不全或衰竭。
(推荐强度B, 证据等级2a)
- 含有蔗糖成分的IVIg会导致急性肾功能不全甚至衰竭，HPV-B19感染的肾脏移植受者应避免使用。
(推荐强度B, 证据等级2a)



给药方案 (推荐意见13)

- 初次感染剂量：200 ~ 400mg/(kg·d)，连续应用，每个疗程总剂量达到2g/kg左右。
(推荐强度B, 证据等级3a)

疗效评估 (推荐意见19)

- 研究表明，通过监测患者外周血中RET和Hb水平可以评估PRCA的治疗效果或是否存在PRCA复发。
(推荐强度B, 证据等级2a)

HPV-B19感染的治疗措施——调整免疫抑制治疗方案

01

减少免疫抑制剂的剂量

- 首选减量霉酚酸类药物（MMF或麦考酚钠），或者根据受者病情及免疫风险酌情减量钙调磷酸酶抑制剂（CNI）类药物。

02

转换为低强度免疫抑制剂

- 首选他克莫司转换为环孢素（CsA）和/或m-TOR抑制剂（西罗莫司），或**将霉酚酸类药物（MMF或麦考酚钠）转换为咪唑立宾等抗增殖类药物。**

推荐意见18

调整免疫抑制治疗强度的方案包括：减少免疫抑制剂的剂量和转换为低强度的免疫抑制剂（推荐强度B，证据等级2a）



治疗HPV-B19感染的抗病毒药物

西多福韦

高浓度和长时间暴露下的细胞环境中对HPV-B19具有明显的抑制作用，但可引起相应的肾毒性等不良反应，需要进一步研究评估其临床疗效和安全性。

羟基脲

羟基脲可能抑制HPV-B19的复制活性，但临床疗效不确切。

磷甲酸钠

在HPV-B19感染治疗中有一定疗效，但尚无临床大样本的研究验证，且具有肾毒性。

推荐意见20

目前尚无被批准用于治疗HPV-B19感染的抗病毒药物。 (推荐强度B, 证据等级2a)



其他辅助治疗



- **严重贫血、PRCA患者**：建议输血治疗纠正贫血。
- 对HPV-B19感染者采用EPO或罗沙司他治疗会导致贫血加重，应避免使用。

输血

对症治疗



- **发热患者**：给予降温处理；
- **关节或肌肉痛者**：限制活动，可适当服用布洛芬等非甾体消炎药，减轻症状。

推荐意见21

受者HPV-B19感染一旦确诊，在感染治疗期间避免采用EPO或罗沙司他治疗贫血（推荐强度B，证据等级2a）；当出现严重贫血和PRCA时，建议输血治疗纠正贫血。（推荐强度B，证据等级3a）



指南重点内容

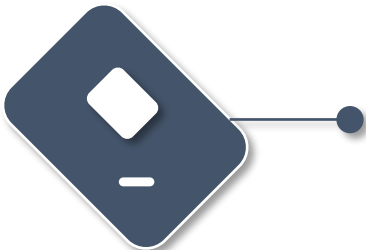


HPV-B19感染的防控措施



采取标准化的飞沫隔离等防护措施

建议佩戴口罩防护，所在移植病区应安排单间病房隔离，患者的呼吸道分泌物和排泄物应按照感控标准作消毒或妥善处理，避免院内交叉感染。若患者在住院期间检测出HPV-B19感染，则与其同病房的患者也应安排隔离，并进行HPV-B19感染的排查。



加强手卫生

感染的移植受者应在居家和住院期间勤洗手。病房的医务人员因接触HPV-B19感染患者，感染风险增加，需要加强洗手。



消毒及通风

可有效防止社区/医院内的HPV-B19感染扩散。HPV-B19对卤素敏感，如氯释放剂，可用于病房地板和设施表面的消毒。研究发现HPV-B19可能通过空气传播附着于环境表面[99]，层流系统装置无法完全净化空气，需要等离子空气消毒机清除病毒。

推荐意见25

应重视预防HPV-B19感染的医院内传播，建议对感染受者按照医院感染源管理措施进行防控，防止院内交叉感染。



小结

本文从HPV-B19病原学、流行病学特点、临床表现、诊断、预防、治疗等方面，依据牛津循证分级与推荐强度，为肾脏移植受者HPV-B19感染的规范化临床诊疗提供理论指导。

对于HPV-B19感染的受者，指南推荐调整免疫抑制治疗强度的方案主要包括：

1. 减少免疫抑制剂的剂量；
2. 转换为低强度的免疫抑制剂：首选他克莫司转换为环孢素（CsA）和/或m- TOR抑制剂（西罗莫司），或**将霉酚酸类药物（MMF或麦考酚钠）转换为咪唑立宾。**



目录

CONTENTS

01 指南简介

- 文献基本信息
- 文献摘要

02 指南内容

- 研究背景
- 指南形成方法
- 指南重点内容
- 指南小结

03 文献提示



文献提示

咪唑立宾是肾移植受者HPV-B19感染替代治疗方案和理想选择

肾移植术后HPV-B19的感染率呈逐年上升的趋势。HPV-B19感染与多种疾病有关，尤其是PRCA。

免疫抑制剂如他克莫司和吗替麦考酚酯（MMF），也是肾移植术后导致PRCA的原因之一。

明确诊断HPV-B19感染的肾移植受者，建议采用IVIG治疗的同时，**尽早给予调整免疫抑制剂方案**。HPV-B19感染的肾移植受者可选择停用MMF或麦考酚钠，**转换为咪唑立宾等抗增殖药物**。



谢谢关注!

thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息