

## 肾脏移植受者微小病毒 B19 感染临床诊疗指南

**【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院内传播感染。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。

**【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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。在实体器官移植 (solid organ transplant, SOT) 受者中,肾脏移植受者是 HPV-B19 的较易感人群<sup>[2]</sup>。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<sup>[2]</sup>,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<sup>[3]</sup>,并可能发生传播性的院内感染。

由于缺乏对 HPV-B19 感染的认识及防控措施,临床尚无安全有效的特异性抗 B19 病毒药物,并且监测 HPV-B19 尚未作为术前筛查及术后随访的常规检查项目,这导致在临床中可能低估了肾脏移植受者 HPV-B19 感染的发生率以及严重程度。目前针对肾脏移植术后 HPV-B19 感染,国内尚无统一、标准的临床诊断、治疗和防控策略。因此,中华医学会器官移植学分会组织了相关领域专家,基于当前可以获得的最佳证据,明确证据质量和推荐强度,并参考《实体器官移植中的人类微小病毒 B19: 美国移植学会的指南 (2019 版)》<sup>[2]</sup>、《肾脏移植受者人类微小病毒 B19 感染临床诊疗技术规范 (2022 版)》<sup>[4]</sup>,以指导临床实践和应用为导向,开

展《肾脏移植受者微小病毒 B19 感染临床诊疗指南》制定工作。

## 一、指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台（Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE）上以中英双语注册（注册号：PREPARE-2023CN822），制定过程遵循 2014 年《世界卫生组织指南制订手册》及 2016 年中华医学会《制订/修订的基本方法及程序》。

临床问题的遴选及确定：成立了多学科指南制定工作组，主要涵盖了器官移植学、病毒学、血液学、检验学、病理学、生殖医学等多学科专家。工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行比对，针对既往指南中没有涉及和有研究进展的内容及临床医生重点关注的内容，经过问卷调查和多轮专家组会议讨论，最终形成 19 个临床问题，主要涉及流行病学特点、临床表现、诊断、治疗和预防等方面。证据检索与筛选：证据评价组按照人群、干预、对照、结局（population, intervention, comparison, outcome, PICO）的原则对纳入的临床问题进行检索。纳入“human parvovirus B 19; Pure red cell aplasia; intravenous immunoglobulin; post-transplant infection; viral infection; solid organ transplantation; Kidney/Renal Transplantation; Antiviral Agents; adverse effects; diagnosis; drug therapy; etiology; prevention”和“人微小病毒 B19; 贫血; 纯红细胞再生障碍性贫血; 静脉注射免疫球蛋白; 实体器官移植; 肾脏移植; 移植后感染; 病毒感染; 诊断; 流行病学; 实验室检测; 病理; 治疗; 预防”等关键词/主题词进行文献检索。

采用系统检索的数据库包括 PubMed、MEDLINE、Cochrane Library、Web of Science、Wiley Online Library、万方知识数据服务平台、中国生物医学文献服务系统和中国知网数据库等，纳入国外相关指南、Meta 分析、系统评价、随机对照试验、观察研究和病例报告等。证据检索截止日期为 2023 年 9 月 30 日。完成证据检索后，每个临床问题均由指南工作组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献，确定纳入符合具体临床问题的文献，完成筛选

后安排两人以上进行核对，如存在分歧，则通过组内共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据分级和推荐强度分级：本指南采用英国牛津大学循证医学中心制定的证据分级和推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行评级（表 1）。

推荐意见的形成：结合相关的国外指南、国内共识和我国肾脏移植术后 HPV-B19 感染现状，以及实验室检测、防治成本及分析利弊等因素后，经过多轮专家意见调研和讨论修改，指南工作组提出了符合我国肾脏移植受者微小病毒 B19 感染临床诊疗的推荐意见 27 条。推荐意

见达成共识后，工作组完成初稿的撰写，经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论，根据其反馈意见对初稿进行修改，最终形成指南终稿。

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)

## 二、病毒学

HPV-B19 属于微小病毒科红细胞病毒属，人是其唯一宿主。该病毒直径约 25 nm，无包膜，由一条单链线性 DNA 和衣壳蛋白组成，其中单链 DNA 长度约为 5.6kb<sup>[1]</sup>。HPV-B19 基因组主要编码非结构蛋白 NS1，结构蛋白 VP1 和 VP2，其中 NS1 是一种 DNA 结合蛋白，参与病毒复制，对宿主细胞具有细胞毒性<sup>[2]</sup>，VP1 存在于病毒外部衣壳，可与抗体结合<sup>[5]</sup>。HPV-B19 分为三种基因型（I 型、II 型和 III 型），我国以 I 型流行为主<sup>[6]</sup>。在普通人群中 HPV-B19 基因型特异性与临床表现之间没有明确关联性<sup>[1]</sup>。目前不同基因型对肾脏移植受体贫血发生的风险和影响尚不清楚。

1974 年，Cossart 首次与健康献血者的血清中检测到 HPV-B19，随后发现其与多种疾病（如 PRCA）有关。现已证实，HPV-B19 对人体红系祖细胞具有特殊倾向性或嗜性。HPV-B19 的受体为红细胞糖苷酯（也称为红细胞 P 抗原），主要存在于人红系祖细胞的细胞表面，其次也表达在胎盘、心肌等组织以及肝细胞、巨核细胞和肾内皮细胞等细胞上，其可与 HPV-B19 结合<sup>[1]</sup>。最近的研究发现酪氨酸蛋白激酶受体 UFO (AXL) 是 B19 病毒感染人红系祖细胞上的共同受体<sup>[7]</sup>。HPV-B19 进入宿主细胞后，在细胞核内复制，形成核内包涵体。由于病毒的直接作用或病毒蛋白介导的细胞毒性反应，可引起感染细胞凋亡或溶解，导致人体红细胞生成减少、贫血以及心、肝和肾等器官损伤<sup>[8]</sup>。有研究发现缺乏红细胞 P 抗原的人群对 HPV-B19 感染具有抵抗力<sup>[9]</sup>。此外，在非红系细胞表面，病毒可通过内吞作用进入细胞，引起细胞凋亡

或炎性反应，但 DNA 不可复制。HPV-B19 DNA 可持续存在于人体许多脏器和组织中，如心、肝、肾、脑、肺、骨髓、滑膜及尿液等<sup>[8]</sup>，但 HPV-B19 可持续存在的具体原因尚不清楚。有研究表明，免疫力低下或有免疫缺陷的患者存在 HPV-B19 持续感染，可能与其不能产生足够水平的病毒特异性 IgG 抗体有关<sup>[10]</sup>。

### 三、流行病学

**临床问题 1：肾脏移植术后 HPV-B19 感染的流行病学特点有哪些？**

**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）**

**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）。**

**推荐意见说明：**

HPV-B19 感染呈全球性，以冬春季常见，每隔几年会爆发感染流行<sup>[1]</sup>。HPV-B19 可感染各年龄组人群，尤其以 5~15 岁儿童高发。多数成人在儿童期已受到 HPV-B19 感染，获得终生免疫。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<sup>[11]</sup>。此外，孕妇、造血功能障碍、免疫力低下或免疫缺陷者易发生 HPV-B19 感染<sup>[1]</sup>。在 SOT 受者中，肾脏移植受者是 HPV-B19 的较易感人群<sup>[2,12]</sup>。近年来肾脏移植受者 HPV-B19 感染的发病率呈升高趋势<sup>[3]</sup>。然而，肾脏移植受者 HPV-B19 感染的流行病学特征仍不十分清楚。据报道，超过 70% 的 HPV-B19 感染发生在肾脏移植术后 3 个月内<sup>[3,13-15]</sup>。此外，一些研究表明肾脏移植术后 1 年以上还会出现 HPV-B19 感染的二次高峰，说明肾脏移植术后远期感染可能为免疫抑制受者的机会性感染，与长期免疫抑制有关<sup>[3]</sup>。据国外的 Meta 分析报道<sup>[16]</sup>，肾脏移植受者术后第 1 年 HPV-B19 感染的总体发病率为 10.3%。国内一项 114 例样本的单中心调查显示肾脏移植术后 HPV-B19 感染发生率为 18.75%，明显高于正常人群对照组（2.24%）<sup>[3]</sup>；另有国内单中心研究显示在 368 例肾脏移植受者中 HPV-B19 感染发生率为 10.60%<sup>[12]</sup>。目前由于国内缺少多中心的大数据统计以及缺乏对肾脏移植受者的监测和筛查，肾脏移植受者中 HPV-B19 感染的确切发病率难以准确统计。

SOT 受者 HPV-B19 感染后易复发。据文献报道，SOT 术后 HPV-B19 感染的复发率为 17.5%~35%<sup>[17-18]</sup>，其中肾脏移植受者 HPV-B19 复发感染的发生率较高<sup>[16-19]</sup>。据报道，肾脏移植受者在

第一次感染发作后的四个月内，高达 30%的受者出现病毒血症阳性复发，且伴有或没有临床症状<sup>[14]</sup>。有研究表明，接受过抗 T 淋巴细胞免疫球蛋白多克隆抗体诱导治疗的肾脏移植受者，HPV-B19 复发性感染的风险更高<sup>[20]</sup>。

此外，据国外研究报道，在伴有贫血的肾脏移植受者中，HPV-B19 感染的发生率为 27.4%，明显高于无贫血的肾脏移植受者<sup>[16]</sup>。一项单中心研究显示 12%伴有严重贫血的肾脏移植受者血中检测到 HPV-B19 DNA<sup>[21]</sup>。国内的研究显示肾脏移植受者在应用免疫抑制方案无统计学差异的情况下，HPV-B19 感染者出现贫血和肾功能异常的发生率显著高于未感染者<sup>[3,22]</sup>。

HPV-B19 具有较高传染性，潜伏期为 4~14 天，其传染性通常发生在潜伏期、病毒血症早期或症状出现前。在 HPV-B19 病毒血症早期，患者血液中病毒含量较高，具有传播性，当患者出现症状后病毒传染性降低。HPV-B19 在易感家庭接触者中的感染率高达 50%<sup>[1]</sup>。

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<sup>[23]</sup>。有研究表明，术后 1 个月内肾脏移植受者感染 HPV-B19 与供者来源感染有关<sup>[24]</sup>。若肾脏移植受者术前为隐性 HPV-B19 感染者，术中诱导治疗和术后免疫抑制剂的应用也可引发受者体内潜伏 B19 病毒的激活导致病毒血症。已有研究显示 HPV-B19 感染与较高的他克莫司血药浓度相关<sup>[25]</sup>。长期服用免疫抑制剂的肾脏移植受者，若不能产生有效的抗病毒免疫应答，则可能发生持续性的 HPV-B19 病毒血症。

现已证实，HPV-B19 可以通过呼吸道、密切接触、输血或血液制品、胎盘以及器官移植等途径感染肾脏移植受者<sup>[2,11,16]</sup>。

1. 经呼吸道传播：通过飞沫或分泌物传播是感染的主要途径之一。
2. 经密切接触传播：HPV-B19 可经破损的皮肤或黏膜而感染。
3. 经输血和血液制品传播：已发现健康献血者外周血中存在 HPV-B19 DNA<sup>[26]</sup>。据统计，约 0.003%~0.6%献血者检测到 HPV-B19 DNA 阳性<sup>[27]</sup>。国内的一项研究采用宏基因组高通量测序技术调查健康献血者的微生物组，从国内不同城市的七个血液中心收集了 10 720 份献血者的血浆样本，结果显示 HPV-B19 阳性的检出率为 0.149%<sup>[28]</sup>。此外，在脐带血捐献者中也可检测到 HPV-B19 DNA<sup>[29]</sup>。据研究报道<sup>[30]</sup>，血浆制品中 HPV-B19 的污染率约为 21%，其中凝血因子 VIII、凝血酶原复合物、纤维蛋白原的污染率可高达 50%。国内一项单中心研究显示输注血液制品是肾脏移植术后近期感染 HPV-B19 的危险因素之一<sup>[12]</sup>。已证实，HPV-B19 可通过健康献血者来源的血液或血液制品感染受者<sup>[2,31-32]</sup>。
4. 器官移植传播：HPV-B19 可由感染供者的移植物通过器官移植传播给受者<sup>[1,2,33]</sup>。HPV-B19 可以在免疫功能正常的供者器官内潜伏，由于移植后受体的免疫抑制状态改变以及供受者的

病毒血清学不一致（HPV-B19 血清学供者阳性/受者阴性：D+/R-），HPV-B19 可在免疫力低下的移植受者体内重新激活，特别是儿童移植受者对 HPV-B19 感染几乎没有免疫力<sup>[34]</sup>。有证据表明<sup>[23]</sup>：儿童肾脏移植（D+/R-）受者移植术后出现 HPV-B19 DNA 阳性与供肾活检组织、保存液或灌洗液中检测到 HPV-B19 DNA 相关。供者 HPV-B19 血清学或 HPV-B19 DNA 阳性是肾脏移植受者术后早期感染的危险因素之一。

5. 经胎盘传播：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。怀孕的肾脏移植受者和医护人员应避免感染 HPV-B19<sup>[35]</sup>。

肾脏移植受者 HPV-B19 感染发生的风险因素与供者、受者及免疫抑制治疗等因素相关<sup>[1-36]</sup>，见（表 2）。

综上，应重视 HPV-B19 感染的发生及其传染性、传播规律和高发人群，有助于早期发现和尽早防控。

分类	风险因素
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
受者因素	术前隐性HPV-B19感染 流行区域的受者 儿童受者 移植术后3月内 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 他克莫司浓度（>8ng/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 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Hb水平下降 全血细胞减少 肾功能异常

**临床问题 2：肾脏移植受者治疗用的血液制品是否需要检测 HPV-B19？**

**推荐意见 3：**鉴于受者通过输注血液制品感染 HPV-B19 的发生率很低，目前不推荐对用于治疗的血制品进行 HPV-B19 检测（推荐强度 C，证据等级 4）。

**推荐意见说明：**

HPV-B19 是血液和血浆来源的药物中常见污染物之一。然而，目前我国尚无监测 HPV-B19 的

相关指南和技术指导规范。尽管 HPV-B19 可通过血液或血液制品进行传播，但关于受者通过输血或血液制品感染 HPV-B19 的病例报道很少<sup>[2]</sup>。国外一项研究对献血者和输血者人群进行 HPV-B19 DNA 筛查，结果显示仅在 11/9 568 个异基因单位（0.1%）中检测到 HPV-B19 DNA，并且在输注 HPV-B19 DNA（+）血液成分的患者中感染病毒的发病率较低，考虑可能是由于供者和/或受者体内存在中和性抗体<sup>[36]</sup>。另一项研究显示来自献血者 HPV-B19 DNA（+）血液成分的传播率约在 0~11.7% 的范围内，这与感染率超过 50% 的其他经输血传播病毒（如 HIV、HCV）相比，B19 病毒经血液传播感染是一种相对罕见的事件；并且 24 名易感受者（HPV-B19 IgG 阴性）输注 HPV-B19 DNA（+）血液成分（HPV-B19 DNA 载量 < 106IU/ml）后未出现传播性感染<sup>[37]</sup>，表明献血者 HPV-B19 DNA 低水平的血液或血液制品较少发生传播感染。此外，研究还显示受者大多在输血后 6~12 个月才被诊断为 HPV-B19 感染性疾病，输血后感染间隔时间较长<sup>[37]</sup>。目前我国尚未在献血人群中开展 HPV-B19 特异性抗体和核酸筛查，肾脏移植受者通过输血或血液制品而感染 HPV-B19 的潜在风险和发生率尚不清楚。

#### 四、临床表现

**临床问题 3：肾脏移植受者 HPV-B19 感染有哪些临床表现？**

**推荐意见 4：受者 HPV-B19 感染的最常见表现是贫血，以纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）多见（推荐强度 A，证据等级 1a），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（推荐强度 B，证据等级 2b）。受者若出现不明原因的贫血、发热、关节或肌肉痛、皮疹或全血细胞减少等症状，建议排查 HPV-B19 感染（推荐强度 B，证据等级 2c）。**

**推荐意见说明：**

HPV-B19 感染可引起人类多种疾病见（表 3）<sup>[38-39]</sup>，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。在普通人群中，HPV-B19 感染具有自限性，预后较好。在免疫功能正常的成人，HPV-B19 感染最常见的症状是躯体网状皮疹和外周关节病，约 20% 的感染者无症状，或仅表现为发热、乏力、头痛等类似感冒样症状，预后良好，多呈自限性。儿童患者常见的症状有发烧、头痛、传染性红斑及贫血。HPV-B19 感染是儿童急性心肌炎最常见的原因之一<sup>[40]</sup>，通常表现为急性心力衰竭或心源性休克<sup>[41]</sup>。在免疫抑制的肾脏移植受者中，HPV-B19 感染的临床表现多不典型，但可导致全身多脏器的慢性或严重疾病<sup>[42]</sup>。这可能与受者长期处于免疫抑制状态，致使抗体介导的免疫反应不足或延迟而无法产生有效的免疫应答，引起病毒持续复制且不易清除有关。此外，有研究显示肾脏移植受者感染 HPV-B19 会对

T 淋巴细胞产生影响，引起辅助性 T 细胞 (Th) 1 和细胞毒性 T 细胞 (Tc) 1 明显减少。HPV-B19 感染的主要临床表现如下：

### 1. 贫血/PRCA

贫血是肾脏移植受者 HPV-B19 感染的最常见表现<sup>[43]</sup>，以持续性或严重 PRCA 多见<sup>[16,37]</sup>。对于血液系统异常的患者可能会出现短暂的再生障碍性危象，可表现为贫血症状恶化。HPV-B19 感染也可导致部分患者全血细胞减少（白细胞减少、血小板减少等）。

### 2. 器官侵袭性疾病

可发生于器官移植受者。HPV-B19 感染可损害人体多种脏器，如肾脏疾病（急性肾小球肾炎、肾病综合征等）、肝脏疾病（急性肝炎、暴发性肝衰竭和纤维化胆汁淤积性肝炎等）、呼吸系统疾病（间质性肺病、肺炎和急性呼吸窘迫综合征等）、心脏疾病（心肌炎、心力衰竭等）及神经系统疾病（脑膜脑炎、血管炎及格林巴利综合征等）等<sup>[13]</sup>。

### 3. 关节病

多见于成年女性患者，肾脏移植受者较少发生。该病表现为急性关节痛、关节炎或肌肉痛，可伴有发热或皮疹。典型的症状多累及手腕、手和膝关节，呈对称性的，类似于类风湿性关节炎。多数患者的症状和体征会在几周内缓解<sup>[5]</sup>。

### 4. 皮肤感染

有少数 HPV-B19 感染者会出现表现为皮疹、紫癜、红斑（儿童为脸颊蝶形水肿性红斑）、网状青斑、水肿等症状<sup>[2-3]</sup>。

### 5. 胎儿水肿

肾脏移植受者妊娠期感染 HPV-B19 可穿过胎盘屏障感染胎儿，引起胎儿水肿<sup>[5]</sup>。在胎儿发育过程中，病毒可以感染肝脏和/或骨髓中的红系祖细胞，并诱导红细胞生成受损。妊娠早期感染可导致流产和胎儿死亡，当妊娠中期和晚期感染致胎儿水肿时，胎儿死亡的风险高达 10%<sup>[44-45]</sup>。



疾病类别	常见发病人群
慢性纯红细胞再生障碍性贫血	免疫抑制患者
器官侵袭性疾病	免疫抑制患者
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/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
血栓性微血管病变	儿童或成人

**临床问题 4：肾脏移植受者 HPV-B19 感染是否会导致移植肾脏损害？**

**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，应警惕 HPV-B19 感染相关性移植肾脏疾病（推荐强度 B，证据等级 2a）。**

**推荐意见 6：受者移植肾脏内 HPV-B19 感染可能与抗体介导的排斥反应（ABMR）有关，建议在感染期间监测供体特异性抗体（DSA）（推荐强度 C，证据等级 4）；在 DSA 抗体水平显著升高以及移植肾功能出现异常时，及时进行移植肾脏活检予以鉴别诊断（推荐强度 B，证据等级 3b）。**

**推荐意见说明：**

HPV-B19 感染可导致移植肾脏病变<sup>[13,46-47]</sup>，如局灶性节段性肾小球硬化、塌陷性肾小球病变、毛细血管内增殖性肾小球肾炎等肾小球病以及血栓性微血管病<sup>[14,34]</sup>等。这些病变可发展为慢性移植肾损伤，甚至肾功能障碍。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<sup>[2]</sup>，且感染者的蛋白尿水平显著高于无感染者<sup>[47]</sup>。肾小球损伤通常在 HPV-B19 感染后的几天甚至几周内出现。HPV-B19 是一种对肾内皮细胞具有嗜性的病毒，其引起移植肾脏损害的免疫学机制可能为 B19 病毒介导的免疫复合物损伤以及病毒直接引起对肾血管内皮细胞 P 抗原的特异性损伤<sup>[2,48]</sup>。此外，HPV-B19 的非结构蛋白 NS1 修饰的 dsDNA 可诱导细胞凋亡，并可诱导抗 dsDNA 自身抗体和免疫介导的器官损伤<sup>[49-50]</sup>。

HPV-B19 感染可能与术后排斥反应有关。最近的研究发现儿童受者移植肾脏内 HPV-B19 感染与移植后的抗体介导排斥反应（antibody-mediated rejection, ABMR）有关，推测其发生

原因可能为血管内皮是 HPV-B19 的作用靶点，在感染期间其可以作为抗原呈递细胞，过度暴露于 MHC II 和激活获得性免疫，导致体液反应和供体特异性抗 HLA 抗体的产生，最终引起 ABMR<sup>[34]</sup>。因此，建议在肾脏移植受者 HPV-B19 感染期间监测其体内 HPV-B19 DNA 及供体特异性抗体 (donor specific antibody, DSA)，必要时及时予以移植肾脏穿刺活检，以协助与抗体介导性排斥反应等类型的并发症相鉴别。

**临床问题 5：肾脏移植受者 HPV-B19 感染相关性贫血有哪些特征？**

**推荐意见 7：HPV-B19 感染相关性贫血主要为持续性或严重 PRCA，具有以下特征：**

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 (Hb) 水平进行性下降，且伴有网织红细胞 (RET) 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）。

**推荐意见说明：**

现已证实：肾脏移植受者 HPV-B19 感染以持续性或严重 PRCA 多见<sup>[16,38]</sup>。由于 HPV-B19 的受体 P 抗原主要存在于人红系祖细胞的细胞表面，HPV-B19 感染人红系祖细胞可引起红细胞前体溶解和红细胞生成减弱。除了 P 抗原外，促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 受体也扮演着重要的角色。因为 HPV-B19 DNA 的复制依赖于 pSTAT5，而 EPO 与红系祖细胞表面的 EPO 受体结合后可以激活 JAK2-STAT5 通路，产生磷酸化的 STAT5，开启 HPV-B19 DNA 的复制<sup>[51]</sup>。红系祖细胞中的病毒复制诱导受感染细胞的裂解并可下调 EPO 受体的表达<sup>[2]</sup>。大量研究表明<sup>[1-6,14,16]</sup>：肾脏移植受者 HPV-B19 感染时，多表现为正细胞正色素性持续性或重度急性贫血、血红蛋白 (Hb) 水平呈进行性下降，且伴有网织红细胞 (reticulocyte, RET) 减少症和对 EPO 缺乏反应，需要多次输血纠正贫血。此外，有报道表明免疫抑制剂如他克莫司 (tacrolimus, FK506) 和吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 也是肾脏移植术后导致慢性贫血及 PRCA 的原因之一<sup>[3]</sup>。对于他克莫司等免疫抑制剂减量和/或停药后仍持续贫血的受者也需要排除 HPV-B19 感染。因此，当肾脏移植受者出现以上不明原因的贫血时，应怀疑 HPV-B19 感染。

**临床问题 6：肾脏移植受者 HPV-B19 感染时可能伴有其他病毒感染，是否需要筛查？**

**推荐意见 8：建议对 HPV-B19 感染受者进行巨细胞病毒 (CMV)、EB 病毒 (EBV)、多瘤病毒 (BKV)、人类疱疹病毒 6 型 (HHV-6) 以及支原体/衣原体等病原体感染的排查和监测（推荐**

强度 B，证据等级 2b)。

#### 推荐意见说明：

据研究报道，肾脏移植受者 HPV-B19 感染时免疫力低下，可能会伴随其他病毒感染，如巨细胞病毒 (CMV)、EB 病毒 (EBV)、多瘤病毒 (BKV)、人类疱疹病毒 6 型 (HHV-6) 以及支原体/衣原体感染等，其中以 CMV 感染最为常见<sup>[14,18]</sup>。因此，对确诊 HPV-B19 感染的受者，建议排查和监测 CMV 等病原体。

## 五、诊断标准

### 临床问题 7：如何诊断肾脏移植受者 HPV-B19 感染？

**推荐意见 9：**肾脏移植受者 HPV-B19 感染的诊断需依据风险因素、临床表现和实验室检查进行综合判断。其中实验室检查是确诊的重要依据，主要包括：HPV-B19 血清学、HPV-B19 DNA 载量、骨髓细胞学（推荐强度 B，证据等级 2a），以及宏基因组高通量测序技术 (mNGS) 检测（推荐强度 B，证据等级 3b）。

**推荐意见 10：**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）。

#### 推荐意见说明：

结合感染风险因素，肾脏移植受者 HPV-B19 感染的诊断主要依据临床表现和实验室检查见（表 4），其中实验室检查在诊断中具有重要意义。HPV-B19 的检测方法包括<sup>[2,5]</sup>：①血清学（IgM、IgG）；②病毒核酸（HPV-B19 DNA）；③骨髓细胞学；④宏基因组高通量测序技术。

#### 1. 血清学检测

血清学检测方法主要用来检测 HPV-B19 感染受者体内 IgM 抗体和 IgG 抗体。血清学 HPV-B19 IgM 阳性是近期病毒感染的标志，可持续存在 1 月到数月。若 IgM 阴性、IgG 阳性则提示既往有 HPV-B19 感染，已具有免疫力，而产生的 IgG 抗体可以终生存在。据国外统计，高达 60% 的 6~18 岁儿童以及超过 85% 的老年人体内存在 HPV-B19 IgG 抗体<sup>[52]</sup>。孕龄妇女 HPV-B19 血清学阳性率高达 50%。但是肾脏移植受者由于抗体介导的免疫反应不足或延迟，HPV-B19 血清学诊断可能不可靠，会出现假阴性。据统计，肾脏移植术后 75% 感染受者在发病时可检测到 HPV-B19 IgM 阳性<sup>[5]</sup>；而在 IgM 阴性受者中，仅约 7% 检测到 HPV-B19 IgG 阳性<sup>[9]</sup>。此外，在 HPV-B19 急性感染后检测到高病毒载量的受者中，由于存在免疫抑制或低丙种球蛋白血症等情况，病毒血清学 IgM 和 IgG 检测可能出现假阴性<sup>[53]</sup>。

## 2. 核酸检测

采用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术进行病毒核酸检测是一种常见的方法。PCR 检测方法可直接在体液 (血液、脑脊液、肺泡灌洗液等)、骨髓和其他器官 (如心、肾、肝和肺) 的临床标本中进行 HPV-B19 DNA 的定性或定量检测。该方法适用于免疫力低下或免疫缺陷患者, 尤其对于血清学 IgM 出现假阴性的受者, 显著提高了 HPV-B19 的检出率, 可为肾脏移植受者 HPV-B19 感染的诊断提供可靠依据<sup>[5,15]</sup>。PCR 方法也适用于对移植供体的检测。据报道, 高龄供体 HPV-B19 DNA 检测的阳性率较高<sup>[3,14]</sup>。HPV-B19 DNA 的定量检测主要采用实时荧光定量 PCR 方法, 该方法对于 HPV-B19 感染患者具有较高的诊断价值。研究表明, HPV-B19 高病毒载量水平可能与急性感染及其症状的严重程度有关<sup>[2,54]</sup>。采用 HPV-B19 DNA 定量检测出现假阴性的报道较少<sup>[55]</sup>。国内一项 194 例样本的临床研究表明 HPV-B19 DNA 高病毒载量水平有助于诊断和制定更合理的治疗策略<sup>[18]</sup>。然而, HPV-B19 DNA 定性检测的阳性结果并不能确诊为急性感染。此外, 在无症状感染者体内也可以检测到 HPV-B19 DNA 阳性, 并且在急性感染 1 年后复查仍可检测到 HPV-B19 DNA 阳性<sup>[13]</sup>。对于急性期后病情缓解三年的患者也同样可检测到 HPV-B19 DNA 阳性<sup>[5]</sup>。有研究表明, 急性感染早期可检测到致病性 B19 病毒, 感染后期检测到的可能为 B19 残余病毒 DNA 片段, 而非致病性病毒, 其可以在组织中保留数十年甚至终生<sup>[56-57]</sup>。因此, HPV-B19 DNA 定量检测的临床价值要高于定性检测。但值得注意的是在感染后期受者血中的 HPV-B19 DNA 低载量水平可能没有临床意义<sup>[57]</sup>。目前 PCR 方法多针对基因型 I 型, 无法同时检测 HPV-B19 的基因型 II 型和 III 型。PCR 检测方法作为 HPV-B19 活动性感染或评估治疗方案效果的临床监测价值尚有局限性。

## 3. 骨髓细胞学

骨髓细胞学检测有助于诊断 PRCA。HPV-B19 相关 PRCA 的骨髓特点: 红系成熟障碍, 幼红细胞数目明显减少, 甚至找不到, 而粒细胞系、巨核细胞系正常, 同时可见巨大原始红细胞及其胞内的病毒包涵体。骨髓中的巨大前体细胞, 胞质细颗粒状, 核内玻璃状包涵体, 中央有清晰透明的光晕 (灯笼细胞), 没有或几乎没有来自正常骨髓的红细胞 (骨髓中有 <1% 的红细胞) 等表现有助于 HPV-B19 感染的诊断<sup>[5,58-59]</sup>。

## 4. 宏基因组高通量测序技术

宏基因组高通量测序技术 (metagenome next-generation sequencing technology, mNGS) 通过对临床样本的 DNA 或 RNA 进行鸟枪法测序, 可以无偏倚地检测多种病原微生物<sup>[60]</sup>, 已用于临床检测患者体液或组织中 HPV-B19<sup>[28,61-62]</sup>。据报道 mNGS 用于肾脏移植受者血液中 HPV B19 病毒载量的病因诊断和动态半定量监测。同时通过动态监测 HPV-B19 载量可以协助评估

治疗效果。有研究显示，mNGS 读数的减少与患者血红蛋白水平和网织红细胞计数的改善相关<sup>[63]</sup>。mNGS 检测技术具有高敏感性、病原全覆盖及快速同步分析等优点，但检测成本较高，限制了其作为普查手段的可能性。

此外，最近有研究发现血清补体（C3、C4 和 CH50）消耗可能是早期诊断 HPV-B19 感染的生物标志物<sup>[64]</sup>，但其有效性还需进一步临床验证。

总之，采用单一检测技术尚不能对 HPV B19 感染进行精确诊断，建议联合使用不同检测技术，以提高 HPV B19 检测结果的准确性。

**临床问题 8：什么情况下需要行骨髓穿刺活检诊断受者 HPV-B19 感染？**

**推荐意见 11：对于临床贫血表现怀疑为 HPV-B19 感染相关性 PRCA，血清学 HPV-B19 IgM 和 HPV-B19 DNA 均为阴性的受者，建议行骨髓穿刺活检，采用骨髓细胞学、原位杂交或免疫组织化学染色技术协助诊断 HPV-B19 活动性感染（推荐强度 B，证据等级 3a）。**

**推荐意见说明：**

骨髓细胞学检测可以明确诊断 PRCA<sup>[58]</sup>。现已证实，骨髓穿刺活检及原位杂交或免疫组织化学染色检查有助于诊断 HPV-B19 活动性感染<sup>[2,5]</sup>。研究表明，4%~5% HPV-B19 感染受者的 IgM 血清学和 HPV-B19 DNA 均呈阴性<sup>[15]</sup>。因此，结合临床表现，排除药物或其他因素导致的贫血，即使病毒血清学和 HPV-B19 DNA 均呈阴性，临床上仍不能排除 HPV-B19 感染导致的贫血或 PRCA 时，建议进一步行骨髓穿刺活检协助诊断。

---

## 诊断依据

---

### 1. 怀疑 HPV-B19 感染的临床表现：符合表中（1） + （2） + （3），伴或不伴（4）

（1）贫血：持续性或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、全血细胞减少等

（2）排除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等因素）

（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

（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

### 2. 疑似 HPV-B19 感染的初步检查：

（1）HPV-B19 血清学（IgG 和 IgM）：HPV-B19 IgM 阳性

（2）血清/全血定量 PCR：HPV-B19 DNA 阳性

（3）高通量测序技术（mNGS）：检出高序列数的 HPV-B19

### 3. 当高度怀疑 HPV-B19 感染，血清学和 PCR 呈阴性时：

（1）进行骨髓穿刺活检及原位杂交或免疫组织化学染色

（2）骨髓表现：符合 HPV-B19 相关 PRCA 的特点

---

## 六、治疗

### 临床问题 9：肾脏移植受者 HPV-B19 感染有哪些干预措施？

**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）。

#### 推荐意见说明：

目前尚无有效治疗 HPV-B19 感染的抗病毒药物。研究证实，静脉注射用人免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）可有效治疗受者 HPV-B19 感染<sup>[2, 43, 65]</sup>，其作用机制可能与其含有特异性 HPV-B19 抗体有关<sup>[15]</sup>。IVIG 治疗对低丙种球蛋白血症患者尤其有益，其目的是产生抗 HPV-B19 的被动免疫<sup>[4]</sup>。调整免疫抑制剂方案，主要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。肾脏移植受者 HPV-B19 感染与其免疫抑制状态有关，降低免疫抑制强度可有效干预 HPV-B19 感染<sup>[2, 43]</sup>。在监测免疫状态控制移植物排斥反应的情况下，减少免疫抑制强度的治疗是合理的。一些研究显示，在 HPV-B19 感染相关 PRCA 的治疗中仅单用 IVIG 的疗效不理想，治疗后易复发，但在随后的治疗中采取 IVIG 联合调整免疫抑制剂方案后，可达到临床症状长期缓解<sup>[63, 66]</sup>。因此，采用 IVIG 联合调整免疫抑制治疗强度

的疗效优于单一的 IVIG 方案<sup>[3,18]</sup>，该联合干预措施可有效治疗肾脏移植受者 HPV-B19 感染<sup>[2,5]</sup>。

**临床问题 10：IVIG 用于受者 HPV-B19 初次感染和复发性感染的治疗方案？**

**推荐意见 13：IVIG 用于 HPV-B19 初次感染的治疗方案：**

1. 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 2a）；若一个疗程未达到目标疗效，可以补加疗程，继续应用初始剂量或酌情增加每日剂量（推荐强度 B，证据等级 2a），但不建议 IVIG 每日剂量 $\geq$ 1g/kg（推荐强度 B，证据等级 3a）；
2. 对于移植肾功能不全者，可酌情降低 IVIG 的每日常规剂量，增加治疗持续时间或疗程（推荐强度 D，证据等级 5）。

**推荐意见 14：IVIG 用于 HPV-B19 复发性感染的治疗建议采用初次感染的治疗方案或者酌情增加 IVIG 每日剂量，并补加疗程，直至达到目标疗效（推荐强度 B，证据等级 3b）。**

**推荐意见说明：**

应用 IVIG 是目前治疗肾脏移植受者 HPV-B19 初次感染和复发性感染的首选干预手段<sup>[2,5,16,18]</sup>。

结合文献、国外指南和临床实践经验，IVIG 治疗的给药方案如下：

#### 1. 初次感染的治疗

IVIG 给药剂量：200~400mg/ (kg·d)，连续应用 5~10d 为一个疗程，总剂量达到 2g/kg 左右<sup>[2,67]</sup>。有研究表明，IVIG 总剂量为 2g/kg，每日高剂量的较短疗程（连续 2~4d）与 400mg/ (kg·d) 连续 5 d 的疗效相当<sup>[3,65,68]</sup>。但考虑到每日高剂量 IVIG 方案的不良反应，不建议 IVIG 每日剂量 $\geq$ 1g/kg，需谨慎采用。对于移植肾功能不全者，可适当降低每日 IVIG 给药剂量、增加治疗持续时间或疗程。对于 HPV-B19 感染相关移植肾病伴 DSA 阳性的受者，即使在缺乏移植肾脏活检病理诊断 ABMR 的情况下，也应进行 IVIG 治疗。

若 IVIG 治疗一个疗程未达到目标疗效，可给予补加疗程，继续应用相同剂量 IVIG 或酌情增加 IVIG 的每日剂量<sup>[2,3,5]</sup>。IVIG 经静脉注射后，血浆中 IgG 水平迅速达到峰值（15 分钟），半衰期 3~4 周。此外，建议根据患者 HPV-B19 DNA 载量、Hb 水平和对 IVIG 的应答效果决定治疗的持续时间。

#### 2. 复发性感染的治疗

据研究报道，对于 HPV-B19 感染治疗后复发的肾脏移植受者，继续给予 IVIG 初次治疗剂量或增加每日剂量，并延长/增加治疗疗程，可以达到临床治愈<sup>[1,17,69]</sup>。当病毒血症严重时，可以给予相比初次治疗的更高剂量 IVIG 和更长的治疗持续时间<sup>[14]</sup>。此外，一些研究表明对复

发性感染受者每月给予 IVIG 一个疗程，经重复多次治疗后受者 Hb 水平可恢复正常，血清 HPV-B19 DNA 载量水平下降，且未再复发<sup>[17,70]</sup>。因此，适当延长 IVIG 治疗疗程可能有助于临床治愈，避免再次复发。然而，目前对于 HPV-B19 复发性感染受者的治疗剂量和持续时间还没有标准化方案。

**临床问题 11：采用 IVIG 治疗 HPV-B19 感染会出现移植肾损伤等不良反应吗？**

**推荐意见 15：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）。**

**推荐意见 16：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）。**

**推荐意见说明：**

在 IVIG 的应用中应警惕其不良反应<sup>[71]</sup>。常见和轻微副作用包括：发热、头痛、寒战、胸闷、恶心、呕吐、腹泻、荨麻疹、高血压、疲劳、关节痛和肌痛等，但严重且可能致命的副作用包括：过敏反应、无菌性脑膜炎、急性肾功能衰竭、中风、心肌梗死和其他血栓性并发症<sup>[65,72-73]</sup>。使用 IVIG 产品的剂量和浓度越高，发生输液相关不良反应的发生率较高。据报道，IVIG 每日剂量  $\geq 1\text{g/kg}$  可能增加其不良反应，其中肾毒性发生率较高<sup>[74-75]</sup>。但是在血液透析期间输注高剂量 IVIG 是安全的<sup>[76]</sup>。IVIG 相关的肾损伤主要发生在肾小管近端，具有典型的肾小管病变<sup>[71,77]</sup>。此外，据研究表明：各种 IVIG 产品相关的不良事件与其渗透压、pH 值及辅料（糖和钠）含量的不同有关（表 5）<sup>[76,78]</sup>。其中辅料的差异是发生不良反应最主要的原因。有研究显示，大约 90% 接受 IVIG 治疗出现肾功能障碍的受者采用了含有蔗糖作为稳定剂的 IVIG 产品<sup>[71]</sup>。已证实，静脉注射蔗糖可导致肾脏损害<sup>[79]</sup>，其发生机制可能是由于蔗糖的高渗负荷导致肾小管细胞肿胀及空泡化<sup>[73,78]</sup>。含有蔗糖基的 IVIG 会引起急性肾损伤，甚至急性肾功能衰竭<sup>[76-77]</sup>，虽然少见，但很严重。因此，在肾脏移植受者中应避免使用，建议对肾脏移植受者采用含有非蔗糖基的 IVIG 产品进行治疗。



类型	浓度	糖含量	钠含量	渗透压	PH	报告不良反应事件			
						渗透性肾病	头痛	血栓并发病	溶血
<b>Cytogam®</b> 液体		蔗糖	1-1.5 mEq/50mL	206-222mOsm/kg	5.5	有	有	无	无
<b>Carimune®</b> <b>NF</b> 冻干	3%, 6%, 9%, 12%	蔗糖, 每克蛋白质 含1.67g	每克蛋白质 <20mg	mOsm/kg: 无菌水: 576(9%),768(12%) 在0.9% NaCl: 882(9%), 1074 (12%) 在5%葡萄糖: 828(9%), 1020 (12%)	6.6±0.2	有	有	无	无
<b>Flebogamma®</b> 液体	5%	D-山梨醇, 50mg/mL	<3.2mEq/L (<0.02%)	240-350mOsm/L	5-6	无	有	无	无
<b>Gammagard®</b> 液体	10%	甘氨酸	无	240-300 mOsm/kg	4.6-5.1	无	有	无	有
<b>Gammagard®</b> <b>S/D</b> 冻干	5% 或 10%	或葡萄糖: 20mg/mL(5 %浓度)	8.5mg/mL	5% 636mOsm/L 10% 1250mOsm/L	6.8±0.4(5% 浓 度)	无	有	有	无
<b>Gamunex®</b> 液体	10%	甘氨酸	查出	258mOsm/kg	4.0-4.3	无	有	无	有
<b>Octagam®</b> 液体	5%	麦芽糖, 100mg/mL	≤30mmol/L	310-380mOsm/kg	5.1-6.0	无	有	无	无
<b>Privigen®</b> 液体	10%	脯氨酸	查出	240-440mOsm/kg	4.6-5.0	无	有	无	有

据研究表明, IVIG 导致肾功能障碍的风险因素主要有患者治疗前的肾功能不全状态、糖尿病或高龄(大于 65 岁)患者等<sup>[71]</sup>。IVIG 相关性肾损伤多发生于 IVIG 输注开始后几天内, 并可持续至 1~2 周<sup>[77]</sup>, 建议高风险患者在给予 IVIG 治疗期间及治疗后应定期监测血清肌酐水平。

此外, 有研究报道, IVIG 治疗一个疗程后, 移植受者可能会产生抗 HLA 抗体<sup>[80-81]</sup>。在减少免疫抑制强度的治疗期间, 发生排斥反应的风险增加。建议在 IVIG 治疗后及时检测抗 HLA 抗体。

**临床问题 12: 对于确诊 HPV-B19 感染的受者, 何时进行调整免疫抑制治疗方案?**

**推荐意见 17: 调整免疫抑制治疗强度的时机: 一旦确诊 HPV-B19 感染, 酌情减少免疫抑制强度, 同时联合 IVIG 治疗(推荐强度 C, 证据等级 4)。**

**推荐意见说明:**

对于明确诊断 HPV-B19 感染的肾脏移植受者, 尤其当 HPV-B19 载量水平增加时, 早期调整免

疫抑制治疗有助于防止贫血恶化和复发，但关于调整免疫抑制治疗的时机目前尚未明确。据研究报告，对 HPV-B19 感染的肾脏移植受者单用调整免疫抑制治疗强度方案，受者的临床症状改善不佳且易复发，随后给予 IVIG 治疗同时减少其免疫抑制强度，受者的 Hb 水平等血液学指标恢复正常，并未再复发<sup>[82-83]</sup>。此外，国内有研究表明，对 HPV-B19 感染的肾脏移植受者采取早期转换免疫抑制剂治疗，其应用 IVIG 的总剂量低于延迟转换免疫抑制剂的 IVIG 总剂量，故建议应用 IVIG 治疗时，宜尽早减量或转换免疫抑制剂，不仅有助于提高 IVIG 疗效，还可减少 IVIG 用量，减轻受者经济负担<sup>[84]</sup>。

**临床问题 13：对于 HPV-B19 感染的受者，如何调整免疫抑制治疗方案？**

**推荐意见 18：调整免疫抑制治疗强度的方案主要包括：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）。**

1. **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（推荐强度 B，证据等级 2a）。**
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）转换为咪唑立宾等抗增殖类药物（推荐强度 B，证据等级 3b）。**

**推荐意见说明：**

器官移植受者使用免疫抑制剂会增加机会性感染的发生。肾脏移植受者由于使用了较强的免疫抑制药物，如他克莫司、霉酚酸酯和抗胸腺细胞球蛋白等抗排斥治疗，会导致 HPV-B19 等感染的发生<sup>[85-86]</sup>。已证实，减少免疫抑制强度可能有助于控制感染、提高疗效和治愈率<sup>[2,5,87]</sup>。调整免疫抑制剂方案主要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。

1. **减少免疫抑制剂的剂量**

建议首选减量霉酚酸类药物（MMF 或麦考酚钠），根据病情可以将霉酚酸类剂量减少至 50% 或以上<sup>[14]</sup>。若病情允许，根据免疫风险可酌情减量钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）类药物，注意监测 CNI 类药物的血药浓度及淋巴细胞亚群等指标。据文献报道，对 HPV-B19 感染的受者必须根据免疫风险给予治疗，FK506 谷浓度可降低至 5mg/ml，如果 HPV-B19 病毒血症持续存在，可考虑将 FK506 谷浓度降至 3~4mg/ml 左右<sup>[14]</sup>。

2. **转换为低强度的免疫抑制剂**

建议首选将他克莫司转换为环孢素（cyclosporin A, CsA），和/或 mTOR 抑制剂；其次，可选择将霉酚酸类药物转换为咪唑立宾等抗增殖类药物。有研究表明，CsA 是治疗 PRCA 最有效的免疫抑制剂<sup>[88-89]</sup>。因此，在 HPV-B19 感染受者的治疗中，调整免疫抑制剂的最佳方案是

用 CsA 代替他克莫司，并减少或停用 MMF。一些研究显示，对肾脏移植术后 PRCA 患者将他克莫司置换为 CsA 后，可长期维持正常的 Hb 水平和移植肾功能的稳定性<sup>[90]</sup>。对于采用依维莫司治疗的患者，有报道因其不良事件导致停药率高，可以考虑采用个体化方案。

但值得注意的是，在降低免疫抑制强度的过程中，会增加排斥反应风险。因此，在降低免疫抑制治疗强度期间，需密切监测免疫抑制剂的药物浓度及移植物功能状态，防止移植物的排斥反应和功能障碍。

**临床问题 14：如何判断肾脏移植受者 HPV-B19 感染相关 PRCA 的治疗效果？**

**推荐意见 19：建议监测患者外周血中 Hb 和 RET 水平来评估治疗效果（推荐强度 B，证据等级 2a）；但当 PRCA 复发或 Hb 水平下降时，建议监测 HPV-B19 DNA 载量水平评价疗效（推荐强度 B，证据等级 3b）。**

**推荐意见说明：**

大量研究表明，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<sup>[5,17,38]</sup>。根据感染受者 IVIG 治疗过程中监测的 Hb 水平、HPV-B19 DNA 载量水平的变化以及受者临床症状的缓解情况进行综合评估，有助于制定和调整治疗方案及治疗疗程<sup>[14-16]</sup>。不建议采用监测 HPV-B19 DNA 载量水平进行疗效评价。因为在持续低水平 HPV-B19 DNA 血症时，PCR 检测对 IVIG 治疗反应的监测价值尚不确定，并且在 HPV-B19 感染后期或恢复期受者血中的 HPV-B19 DNA 多呈低载量水平，可能没有临床评价意义<sup>[55]</sup>。但是如果出现 PRCA 复发或 Hb 水平下降时，可以采用监测 HPV-B19 DNA 来评估 IVIG 的治疗效果<sup>[91]</sup>。此外，在 HPV-B19 感染治疗期间，应重视初次感染治疗后受者免疫抑制状态的监测。国内一项单中心研究显示肾脏移植受者 HPV-B19 感染治疗后 IFN- $\gamma$ +CD4+T 淋巴细胞的百分比显著增高，IFN- $\gamma$  分泌水平的增加可显著预测复发性感染，认为对于 HPV-B19 急性感染及其复发的高危受者应进行基于 IFN- $\gamma$  分泌的免疫监测<sup>[92]</sup>。

**临床问题 15：目前是否有治疗 HPV-B19 感染的抗病毒药物？**

**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）。**

**推荐意见说明：**

目前尚无批准用于治疗 HPV-B19 感染的特定抗病毒药物，而开发具有抗 HPV-B19 感染的药物尚处于临床探索阶段。西多福韦（cidofovir, CDV）是一种具有抗巨细胞病毒活性的无环核苷酸衍生物。据体外实验表明，西多福韦可能抑制 HPV-B19 病毒复制和病毒感染性<sup>[93]</sup>。但也发现西多福韦只有在高浓度和长时间暴露下的细胞环境中才对 HPV-B19 具有明显的抑

制作用，并且其可引起相应的肾毒性等副作用，因而还需要进一步研究评估其临床疗效和安全性。羟基脲是唯一被批准用于镰状细胞疾病的药物，主要抑制细胞增殖，包括参与 HPV-B19 感染发病机制的造血细胞。有研究表明，羟基脲可能抑制 HPV-B19 的复制活性，但临床疗效不确切<sup>[94]</sup>。此外，有个别病案报道，膦甲酸钠作为非核苷类广谱抗病毒药物在 HPV-B19 感染治疗中有一定疗效，可能机制为膦甲酸钠可直接抑制病毒特异性 DNA 多聚酶和逆转录酶<sup>[19]</sup>，但其疗效尚无临床大样本的验证，并且其肾毒性值得注意。

**临床问题 16：肾脏移植受者症状相关的 HPV-B19 感染有哪些辅助治疗？**

**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）。**

**推荐意见说明：**

肾脏移植受者 HPV-B19 感染的辅助治疗主要包括：

1. 输血：对于有严重贫血或 PRCA 的 HPV-B19 感染受者，建议输血治疗纠正贫血<sup>[95]</sup>。由于对 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<sup>[5,38,68]</sup>。在 HPV-B19 的致病机制中，已发现 EPO 在 HPV-B19 病毒复制过程中起重要作用，促进红细胞前体溶解<sup>[51]</sup>；并且 EPO 的应用会起 IVIG 抵抗<sup>[2,96]</sup>。
2. 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；关节穿刺术也可以有效减轻成人关节炎引起的疼痛<sup>[5]</sup>，但其对儿童患者的有效性需要进一步研究。此外，妊娠期 HPV-B19 感染引起的胎儿水肿可进行宫内输血<sup>[44]</sup>。

## 七、预防

**临床问题 17：肾脏移植受者术前是否需要进行 HPV-B19 的常规筛查？肾脏移植术后应对哪些高危人群进行筛查或检测？**

**推荐意见 22：不建议肾脏移植术前对受者及移植物保存液或灌注液进行常规筛查 HPV-B19（推荐强度 B，证据等级 3a）。**

**推荐意见 23：建议对具有感染高风险的受者可以在肾脏移植术后早期进行 HPV-B19 监测（推荐强度 B，证据等级 3b）。**

**推荐意见 24：建议对肾脏移植术后伴发持续性贫血，且 RET 计数下降或对 EPO 无效的受者进行筛查或检测（推荐强度 B，证据等级 2a）。**

### 推荐意见说明：

目前尚无针对实体器官移植后 HPV-B19 感染的有效预防策略<sup>[2]</sup>。尽管有研究报道，筛查移植肾脏组织、保存液或灌注液中的 HPV-B19 DNA 有助于预测肾脏移植术后 HPV-B19 病毒血症的风险<sup>[23]</sup>。但一项大样本研究通过对 823 例活体和 1225 例遗体供肾肾脏移植中发生供体来源 HPV-B19 感染的调查显示：活体肾脏移植和遗体肾脏移植受者 HPV-B19 感染的发生率分别为 0.4% 和 1.5%，提出术前对供体进行常规筛查似乎没有必要<sup>[24]</sup>。由于供体来源 HPV-B19 感染的发生率较低，HPV-B19 DNA 检测成本偏高，术前进行核酸筛查难以推广；因此，目前不建议对肾脏移植受者术前进行 HPV-B19 血清学或 DNA 载量的常规筛查<sup>[2]</sup>。但是对具有感染高风险因素的受者，如供者阳性/受者阴性 (D+/R-)、贫血、儿童、过度免疫抑制治疗或 HPV-B19 流行区域的受者等，可以考虑在肾脏移植术后早期行 HPV-B19 监测或筛查。其中，伴有持续性或严重贫血的肾脏移植受者是 HPV-B19 感染的高发人群。HPV-B19 感染可导致慢性或复发性贫血伴网织红细胞减少症<sup>[2,14]</sup>。此外，一项对 212 名肾脏移植受者的前瞻性研究显示，在伴有贫血 (Hb<10 mg/dl) 且对 EPO 无效的受者中，HPV-B19 感染的发生率高达 38%，建议对这一人群进行前瞻性风险分层及 PCR 检测<sup>[97]</sup>。

### 临床问题 18：HPV-B19 感染的防控措施有哪些？

**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（推荐强度 A，证据等级 1a）。**

**推荐意见 26：HPV-B19 感染的防控措施主要包括：采取飞沫隔离等防护措施，加强手卫生和消毒及通风（推荐强度 A，证据等级 1a）。**

### 推荐意见说明：

当肾脏移植受者出现 HPV-B19 活动性感染时，应对感染者实施标准化的感染控制措施<sup>[2]</sup>，加强感染源管理，以防止医院内感染传播。HPV-B19 感染的控制措施包括：

1. 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<sup>[98]</sup>。
2. 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。
3. 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，可用于病房地面和设施表面的消毒。研究发现 HPV-B19 可能通过空气传播附着于环

境表面<sup>[99]</sup>，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。

**临床问题 19：IVIG 能否预防肾脏移植受者 HPV-B19 感染？**

**推荐意见 27：不推荐采用 IVIG 预防肾脏移植受者 HPV-B19 感染（推荐强度 B，证据等级 3a）。**

**推荐意见说明：**

目前仅有较少的研究报道采用 IVIG 可以预防肾脏移植受者 HPV-B19 感染<sup>[77]</sup>，但是由于症状性的 HPV-B19 感染发生率相对较低，IVIG 的高成本及其潜在的毒副作用，因此目前不推荐 IVIG 的预防性应用<sup>[2]</sup>。

## 八、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，但是仍存在局限性和不足，有待进一步深入研究。例如：基于大样本评估肾脏移植受者中 HPV-B19 发病率的研究是必要的；由于缺乏多中心、前瞻性及随机对照研究，使用 IVIG 与调整免疫抑制剂的合理治疗方案尚无统一标准，如首次感染治疗或复发性感染治疗采用 IVIG 的最佳用药剂量、持续时间和疗程以及如何安全合理的调整免疫抑制剂等。未来的研究应旨在确定具有成本效益的监测和治疗策略，确定对具有风险因素的肾脏移植供者和受者行 HPV-B19 筛查或监测对预防术后感染的临床价值，开发高灵敏度、高特异性及低成本的早期诊断试剂盒，以及制定具有成本效益比的抗 HPV-B19 感染治疗策略等。此外，还需要更多的研究来开发安全和有效的 HPV-B19 疫苗及抗病毒药物。重组 HPV-B19 疫苗的开发可能有助于优化预防策略<sup>[100]</sup>。一些 HPV-B19 候选疫苗已在研发，但其安全性、有效性及在肾脏移植人群中的应用价值有待进一步的研究和验证。

**执笔作者：**张庆（解放军总医院第三医学中心），邱爽（解放军总医院第三医学中心），刘杰（解放军总医院第三医学中心），范阳（解放军总医院第三医学中心），丁晨光（西安交通大学第一附属医院）

**通信作者：**金海龙（解放军总医院第三医学中心），Email: jhl309@sina.com

**主审专家：**薛武军（西安交通大学第一附属医院），门同义（内蒙古医科大学附属医院），朱有华（海军军医大学附属长海医院），陈刚（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

**审稿专家(按姓氏笔画排序):** 于涛(解放军总医院第三医学中心), 丰贵文(郑州大学第一附属医院), 王长希(中山大学附属第一医院), 王立明(大连医科大学附属第二医院), 王祥慧(上海市交通大学医学院附属瑞金医院), 卢义(解放军军事科学院军事医学研究院), 戎瑞明(复旦大学附属中山医院), 孙启全(广东省人民医院), 杨怡卓(解放军总医院第一医学中心), 杨晓莉(解放军总医院第三医学中心), 肖漓(解放军总医院第八医学中心), 张雷(海军军医大学附属长海医院), 陈莉萍(解放军总医院第八医学中心), 苗芸(南方医科大学南方医院), 周江桥(武汉大学人民医院), 郭晖(华中科技大学同济医学院附属同济医院), 韩永(解放军总医院第八医学中心), 路保赛(河北医科大学第二医院), 窦立萍(解放军总医院第一医学中心)

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

#### 参考文献

- [1] EID AJ, CHEN SF. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 2013, 13(4): 201-205.
- [2] EID AJ, ARDURA MI. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13535.
- [3] XIAO C, WANG CX, LIU LS, et al. Clinical Investigation of Human Parvovirus B19 Infection After Renal Transplantation in China. *Transplant Proc*, 2013, 45(4): 1593-1599.
- [4] 金海龙, 张庆, 丁晨光. 肾脏移植受者人类微小病毒 B19 感染临床诊疗技术规范(2022 版). *器官移植*, 2022, 13(2): 135-143.
- [5] MA Y, MAN J, NIU J, et al. Progress of research on human parvovirus B19 infection after renal transplantation. *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)*, 2022, 36(4): 100730.
- [6] 涂金鹏. 实体器官移植术后人微小病毒 B19 感染研究进展. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2021, 2:15-18.
- [7] NING K, ZOU W, XU P, et al. Identification of AXL as a co-receptor for human parvovirus B19 infection of human erythroid progenitors. *Science Advances*, 2023,

9(2): eade0869.

[8] 邵惠训. 人类微小病毒 B19 感染的最新研究进展. 医学综述, 2011, 17(20): 3063-3066.

[9] BROWN KE, HIBBS JR, GALLINELLA G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med*, 1994, 330: 1192 - 1196.

[10] SIMPSON KE, STORCH GA, LEE CK, et al. High Frequency of detection by PCR of viral nucleic acid in the blood of infants presenting with clinical myocarditis. *Pediatr Cardiol*, 2016, 37(2): 399-404.

[11] RAZONABLE RR. Not the usual viral suspects: parvovirus B19, west nile virus, and human T-Cell lymphotropic virus infections after kidney transplantation. *Seminars in Nephrology*, 2016, 36(5): 428-434.

[12] 代林睿, 王晓辉, 陈松, 等. 肾脏移植受者术后人类微小病毒 B19 感染 39 例的流行病学分析及防控. *中华器官移植杂志*, 2022, 43(10): 603-610.

[13] PORIGNAUX B, VUIBLET V, BARBE C, et al. Frequent occurrence of parvovirus B19 DNAemia in the first year after kidney transplantation. *J Med Virol*, 2013, 85(6): 1115-1121.

[14] BENTATA Y. Parvovirus B19 in kidney transplantation: key points and essential pitfalls to know. *Infectious Diseases*, 2021, 53(6): 404-408.

[15] EID AJ, BROWN RA, PATEL R, et al. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(1): 40 - 48.

[16] THONGPRAYOON C, KHOURY N, BATHINI T, et al. Epidemiology of parvovirus B19 and anemia among kidney transplant recipients: A meta-analysis. *Urol Ann*, 2020, 12(3): 241-247.

[17] GOSSET C, VIGLIETTI D, HUE K, et al. How many times can parvovirus B19-related anemia recur in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(5): E64-E70.

[18] ZHONG Q, ZENG J, LIN T, et al. The detection, treatment of parvovirus B19 infection induced anemia in solid organ transplants: A case series and literature review of 194 patients. *Transfus Clin Biol*, 2022, 29(2): 168-174.



- [19] 张欢, 肖霞, 李玉明, 等. 实体器官移植后细小病毒 B19 感染导致单纯红细胞再生障碍性贫血 3 例并文献复习. *中华实验和临床病毒学志*, 2020, 34(5): 543-546.
- [20] BECKHOFF A, STEFFEN I, SANDOZ P, et al. Relapsing severe anaemia due to primary parvovirus B19 infection after renal transplantation: a case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 3660-3663.
- [21] KI C S, KIM I S, KIM J W, et al. Incidence and clinical significance of human parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*, 2005, 19: 751 - 755.
- [22] HUANG Q, WANG Y, CHEN R, et al. Parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: A prospective study in a teaching hospital in Shanghai, China. *Transplant Immunology*, 2022, 74: 101667.
- [23] BARZON L, MURER L, PACENTI M, et al. Detection of viral DNA in kidney graft preservation and washing solutions is predictive of posttransplant infections in pediatric recipients. *J Infect Dis*, 2009, 200: 1425 - 1433.
- [24] YU Y, WEI C, LYU J, et al. Donor-derived human parvovirus B19 infection in kidney transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 753970.
- [25] BAEK CH, KIM H, YANG WS, et al. Risk factors and long-term outcomes of parvovirus B19 infection in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(5).
- [26] KOOISTRA K, MESMAN HL, DE WAAL M, et al. Epidemiology of high-level parvovirus B19 viraemia among Dutch blood donors, 2003 - 2009. *Vox Sang*, 2011, 100: 261 - 266.
- [27] 耿彦生, 张印法. 血液、血制品与人类微小病毒 B19 的传播. *疾病控制杂志*, 2007, 5: 516-519.
- [28] MENGYI Z, YUHUI L, ZHAN G, et al. Plasma metagenomics reveals regional variations of emerging and re-emerging pathogens in Chinese blood donors with an emphasis on human parvovirus B19. *One Health (Amsterdam, Netherlands)*, 2023, 17: 100602.
- [29] RAMEZANY H, KHEIRANDISH M, SAMIEE S, et al. Investigation of human parvovirus

B19 prevalence in a large healthy umbilical cord blood donors. *Iranian Journal of Microbiology*, 2022, 14(1): 119-124.

[30] ZHANG W, KE L, CHANGQING L, et al. Parvovirus B19V DNA contamination in Chinese plasma and plasma derivatives. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 194-201.

[31] SUN P, JIANG P, LIU Q, et al. Parvovirus B19 DNA and antibodies in Chinese plasma donors, plasma pools and plasma derivatives. *Peer J*, 2023, 11: e15698.

[32] PARSYAN A, CANDOTTI D. Human erythrovirus B19 and blood transfusion—an update. *Transfus Med*, 2007, 17: 263 - 278.

[33] MORTIMER PP, LUBAN NL, KELLEHER JF, et al. Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet*, 1983, 2(8348): 482 - 484.

[34] BERTAZZA PN, NEGRISOLO S, CARRARO A, et al. Pre-existing intrarenal parvovirus B19 infection may relate to antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant patients. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11).

[35] AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Practice bulletin No. 151: cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(1): 1510-1525.

[36] JORDAN J, TIANGCO B, KISS J, et al. Human parvovirus B19: Prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang*, 1998 , 75: 97102.

[37] KLEINMAN SH, GLYNN SA, LEE TH, et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *BLOOD*, 2009, 114(17): 3677-3683.

[38] 熊睿, 丁利民, 柳祝菁, 等. 肾脏移植后细小病毒 B19 感染所致贫血的诊疗策略. *实用器官移植电子杂志*, 2021, 9(3): 249-252.

[39] ARDALAN MR, SHOJA MM, TUBBS RS, et al. Postrenal transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis and thrombotic microangiopathy associated with parvovirus b19 infection. *Am J Transplant*, 2008, 8:13404.

[40] MOULIK M, BREINHOLT JP, DREYER WJ, et al. Viral endomyocardial infection is an independent predictor and potentially treatable risk factor for graft loss and coronary vasculopathy in pediatric cardiac transplant recipients. *Journal of*

the American College of Cardiology, 2010 Aug 10, 56(7): 582–592.

[41] ESMEL-VILOMARA R, DOLADER P, LZQUIERDO-BLASCO J, et al. Parvovirus B19 myocarditis in children: a diagnostic and therapeutic approach. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(5): 2045–2053.

[42] KRISHNAN P, RAMADAS P, RAJENDRAN PP, et al. Effects of parvovirus B19 infection in renal transplant recipients: A retrospective review of three cases. *Int J Angiol*, 2015, 24:8792.

[43] LANDRY ML. Parvovirus B19. *Microbiology Spectrum*, 2016, 4(3).

[44] GIGI CE, ANUMBA DOC. Parvovirus B19 infection in pregnancy – a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 264: 358 – 362.

[45] BONVICINI F, BUA G, GALLINELLA G. Parvovirus B19 infection in pregnancy-awareness and opportunities. *Curr Opin Virol*, 2017, 27:8 – 14.

[46] DIAZ F, COLLAZOS J. Glomerulonephritis and Henoch-Schoenlein purpura associated with acute parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol*, 2000, 53(3): 237 – 238.

[47] BARZON L, MURER L, PACENTI M, et al. Investigation of intrarenal viral infections in kidney transplant recipients unveils an association between parvovirus B19 and chronic allograft injury. *J Infect Dis*, 2009, 199: 372 – 380.

[48] HAI AN HP, DIEM HT, CUONG NT. Parvovirus B19-associated anemia in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc*, 2019, 51(8): 2693 – 2696.

[49] PUTTARAKSA K, PIRTINEN H, KARVONEN K, et al. Parvovirus B19V nonstructural protein NS1 induces double-stranded deoxyribonucleic acid autoantibodies and end-organ damage in nonautoimmune mice. *J Infect Dis*, 2019, 219: 1418 – 29.

[50] KIVOVICH V, GILBERT L, VUENTO M, et al. Parvovirus B19 genotype specific amino acid substitution in NS1 reduces the protein's cytotoxicity in culture. *Int J Med Sci*, 2010, 7:110 – 9.

[51] GANAIE S, AFDER S, JIANMING QIU. Recent advances in replication and infection of human parvovirus B19. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8:166.

[52] 刘晨薇, 汤永民. 血液肿瘤儿童微小病毒B19感染的研究. *医学信息*, 2021, 34(19):

47-50.

[53] BREDEL S, PLENTZ A, WENZEL J J, et al. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *J Clin Virol*, 2011, 51(2): 115-120.

[54] PARK JB, KIM DJ, WOO SY, et al. Clinical implications of quantitative real time-polymerase chain reaction of parvovirus B19 in kidney transplant recipients -a prospective study. *Transplant International*, 2009, 22(4): 455-462.

[55] GRABARCZYK P, KALINSKA A, SULKOWSKA E, et al. False negative results in high viremia parvovirus B19 - samples tested with real - time PCR. *Pol J Microbiol*, 2010, 59:129 - 132.

[56] JIANG H, QIU Q, ZHOU Y, et al. The epidemiological and genetic characteristics of human parvovirus B19 in patients with febrile rash illnesses in China. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15913.

[57] RUSSCHER A, MOLENNAR-DE BACKER M, DE BROUWER C, et al. Transient parvovirus B19 DNAemia after kidney transplantation: a 2-sided story. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(3): ofad079.

[58] MEANS RT JR. Pure red cell aplasia. *Blood*, 2016, 128(21): 2504-2509.

[59] ALVES A, LANGELLA BB, LIMA M, et al. Evaluation of molecular test for the discrimination of "naked" DNA from infectious parvovirus B19 particles in serum and bone marrow samples. *Viruses*, 2022, 14(4).

[60] 王辉. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(2): 107-119.

[61] HASTON JC, ROSTAD CA, JERRIS RC, et al. Prospective cohort study of next-generation sequencing as a diagnostic modality for unexplained encephalitis in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2020, 9(3): 326-333.

[62] SOMASEKAR S, LEE D, RULE J, et al. Viral surveillance in serum samples from patients with acute liver failure by metagenomic next-generation sequencing. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, 65(9): 1477-1485.

[63] WANG H, FU YX, SONG WL, et al. Human parvovirus B19-associated early postoperative acquired pure red cell aplasia in simultaneous pancreas-kidney

- transplantation: A case report. *World J Clin Cases*, 2021, 9(8): 1968–1975.
- [64] HASHIZUME H, KAGEYAMA R. Hypocomplementemia is a diagnostic clue for parvovirus B19 infection in adults. *J Dermatol*, 2017, 44(3):e27.
- [65] CRABOL Y, TERRIER B, ROZENBERG F, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(7):968–977.
- [66] INOUE D, ODA T, IWAMA S, et al. Development of pure red cell aplasia by transmission and persistent infection of parvovirus B19 through a kidney allograft. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(1): e13462.
- [67] ROSADO-CANTO R, CARRILLO-PÉREZ D L, JIMÉNEZ J V, et al. Treatment strategies and outcome of parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: A case series and literature review of 128 patients. *Rev Invest Cli*, 2019, 71(4):265–274.
- [68] EGBUNA O, ZAND MS, ARBINI A, et al. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *American Journal of Transplantation*, 2006, 6(1): 225–31.
- [69] Koduri PR, Kumapley R, Khokha NDKODURI PR, KUMAPLEY R, KHOKHA ND, et al. Red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of i.v. immunoglobulin. *Annals of Hematology*, 1997, 75(1-2): 67–68.
- [70] SHEN Q, XU H, CAO Q, et al. Long-term remission of recurrent severe anemia as a result of parvovirus B19 infection in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatric Transplantation*, 2011, 15(4): E76–9.
- [71] HAMROCK DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *International Immunopharmacology*, 2006, 6(4): 535–42.
- [72] VO AA, CAM V, TOYODA M, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single-center experience. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(4): 844–852.
- [73] ORBACH H, KATZ U, SHERER Y, et al. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2005,

29(3): 173–84.

[74] GRABOL Y, TERRIER B, ROZENBERG F, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2013, 56: 968 - 977.

[75] BOLLÉ G, ANGLICHEAU D, LOUPY A, et al. High-dosage intravenous immunoglobulin-associated macrovacuoles are associated with chronic tubulointerstitial lesion worsening in renal transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, 3(5): 1461–8.

[76] Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji JJORDAN SC, TOYODA M, KAHWAJI J, et al. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 2011 Feb, 11(2): 196–202.

[77] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JPCAYCO AV, PERAZELLA MA, HAYSLETT JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1997, 8(11): 1788–94.

[78] Serra A, Marzo N, Pons BSERRA A, MARZO N, PONS B, et al. Characterization of antibodies in human immunoglobulin products from different regions worldwide. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, 104: 610–616.

[79] ANDERSON W, BETHEA W. Renal lesions following administration of hypertonic solutions of sucrose. *JAMA*, 1940, 114:1983–7.

[80] LOCKE JE, ZACHARY AA, WARREN DS, et al. Proinflammatory events are associated with significant increases in breadth and strength of HLA-specific antibody. *Am J Transplant*, 2009, 9(9): 2136–2139.

[81] RAVINDRANATH MH, TRRASAKI PI, PHAM T, et al. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti-HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. *Blood*, 2013, 121(11): 2013–2028.

[82] ALTHEABY A, ALOTAIBI M, ALAJLAN N, et al. Parvovirus B19 Infection due to over Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients: Case Reports and Literature Review. *Case Rep Transplant*, 2021: 7651488.

- [83] PABISIAK K, STĘPNIEWSKA J, CIECHANOWSKI K. Pure red cell aplasia after kidney transplantation: parvovirus B19 culprit or coincidence. *Annals of Transplantation*, 2019, 24: 123-131.
- [84] 张晓伟, 张雷, 赵闻雨, 等. 肾脏移植术后微小病毒 B19 感染 22 例临床治疗经验. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(6): 323-327.
- [85] VINOD PB, SHARMA RK. Opportunistic infections (non-cytomegalovirus) in live related renal transplant recipients. *Indian Journal of Urology*, 2009, 25(2): 161-168.
- [86] LOBBES H, MAH'EVAS M, ALVISET S, et al. Pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus, a nationwide retrospective cohort and review of the literature, *Rheumatology (Oxford)* 2021, 61: 355-66.
- [87] KUMAR J, SHAVER MJ, ABUL-EZZ S. Long-term remission of recurrent parvovirus-B associated anemia in a renal transplant recipient induced by treatment with immunoglobulin and positive seroconversion, *Transpl Infect Dis*, 2005, 7(1): 30-33.
- [88] MEANS R T. Pure red-cell aplasia. *Blood*, 2016, 128 (21): 2504-2509.
- [89] YILDIRIM R, BILEN Y, KELES M, et al. Treatment of pure red-cell aplasia with cyclosporine in a renal transplant patient. *Experimental and Clinical Transplantation*, 2013, 11(1): 63-65.
- [90] PATIL MR, CHOUDHURY AR, CHOHWANGLIM M, et al. Post renal transplant pure red cell aplasia-is tacrolimus a culprit? *Clin Kidney J*, 2016, 9:603-5.
- [91] CAVALLO R, MERLINO C, RE D, et al. B19 virus infection in renal transplant recipients. *J Clin Virol*, 2003, 26(3): 361-368.
- [92] ZHANG QQ, ZHANG WJ, WANG F, et al. Clinical utility of immune function based on IFN- $\gamma$  monitoring of lymphocyte subsets for parvovirus B19 infection in renal recipients. *Infection Genetics and Evolution*, 2022, 103: 105307.
- [93] BONVICINI F, BUA G, MANARESI E, et al. Antiviral effect of cidofovir on parvovirus B19 replication. *Antiviral Res*, 2015, 113:11-18.
- [94] ELISABETTA MANARESI AND GIORFIO GALLINELLA. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19. *Viruses*, 2019, 11(7): 659.

- [95] MENDE M, SOCKEL K. Parvovirus B19 infection. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2361.
- [96] BARAL A, POUDEL B, K AGRAWAL R, et al. Pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in a kidney transplant recipient. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2012, 52(186): 75-78.
- [97] EGBUNA O, ZAND MS, ARBINI A, et al. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *Am J Transplant*, 2006, 6: 2253.
- [98] BELL L M, NAIDES S J, STOFFMAN P, et al. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med*, 1989, 321(8): 485-491.
- [99] WANG F, ZHAN Q. Environmental monitoring of parvovirus B19 in the kidney transplantation ward of a Chinese teaching hospital. *Infection and Drug Resistance*, 2022, 15:19031910.
- [100] DAS P, CHATTERJEE K, CHATTOPADHYAY NR, et al. Evolutionary aspects of parvovirus B-19V associated diseases and their pathogenesis patterns with an emphasis on vaccine development. *Virus Disease*, 2019, 30(1): 32-42.