

• 器官移植围手术期感染 •

肾移植术后微小病毒 B19 感染 22 例
临床治疗经验

张晓伟 张雷 赵闻雨 隋明星 林凯临 刘喆 曾力
海军军医大学附属长海医院器官移植科, 上海 200433
通信作者: 曾力, Email: zengli111109@163.com

【摘要】 目的 总结肾移植受者术后微小病毒 B19 感染的发病特点及治疗方法。方法 2016 年 3 月至 2019 年 1 月通过定量聚合酶链反应方法(qPCR)确诊了 22 例肾移植术后微小病毒 B19 感染, 现对其发病特点、治疗方法等进行总结分析。结果 肾移植术后微小病毒 B19 感染发病率 2.97%, 确诊中位时间为术后 39 d(15~572 d)。采取静脉应用人免疫球蛋白(IVIG)、转换免疫抑制剂等综合治疗方案, 除 1 例因心血管意外死亡, 其余受者均治愈; 5 例延迟转换和未转换免疫抑制剂受者 IVIG 累积用量为(7.7±3.8)g/kg, 16 例早期转换免疫抑制剂者 IVIG 累积用量为(2.7±1.9)g/kg。受者随访(13.0±9.1)个月, 血红蛋白水平稳定。结论 肾移植术后微小病毒 B19 感染集中于术后早期; 确诊后早期转换免疫抑制剂可减少 IVIG 用量。

【关键词】 肾移植; 病毒; 感染; 贫血

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.002

Parvovirus B19 infection in patients after renal transplantation: a report of 22 cases

Zhang Xiaowei, Zhang Lei, Zhao Wenyu, Sui Mingxing, Lin Kailin, Liu Zhe, Zeng Li

Department of Organ Transplantation, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zeng Li, Email: zengli111109@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the pathogenic characteristics and treatments of parvovirus B19 infection in patients after renal transplantation. **Methods** Twenty-two cases of parvovirus B19 infection after renal transplantation were diagnosed by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) from March 2016 to January 2019. And the pathogenic characteristics and treatments of parvovirus B19 infection after renal transplantation were analyzed. **Results** The overall incidence rate of parvovirus B19 after renal transplantation was 2.97%. The median diagnostic time was 39 (15~572) days. Administration of intravenous immunoglobulin (IVIG), conversion of immunosuppressants and other comprehensive regimens were adopted. Except for 1 patient dying from cardiovascular accident at 4 days post-diagnosis, the remainders were cured. The accumulative dosage of IVIG was (7.7±3.8) g/kg in 5 patients with delayed conversion and un-conversion of immunosuppressants, and (2.7±1.9) g/kg in 16 patients with early conversion of immunosuppressants. During a follow-up period of (13.0±9.1) months, the level of hemoglobin remained stable. **Conclusions** Parvovirus B19 infection after renal is predominant immediately after transplantation. And the dosage of IVIG may be lowered by an early conversion of immunosuppressants after a definite diagnosis.

【Key words】 Kidney transplantation; Virus; Infection; Anemia

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.002

肾移植术后受者由于长期应用免疫抑制剂, 免疫功能低下, 容易伴发各种感染。微小病毒 B19 是 1974 年发现的一种无包膜单链 DNA 病毒^[1], 1986 年首次报道肾移植术后受者感染^[2]。微小病毒 B19 主要感染肾移植术后受者骨髓中的红系祖细胞, 并在其中复制增殖, 最终导致红系祖细胞破坏, 引起纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia,

PRCA), 表现为促红细胞生成素 (EPO) 抵抗的中-重度贫血。

目前, 国内对于肾移植术后微小病毒 B19 感染的报道多为个案, 尚无对其发病特点的总结报道; 对于 IVIG 用量、是否转换免疫抑制剂及转换时机等亦无定论。因此, 我们总结了本中心肾移植术后微小病毒 B19 感染的发病特点及治疗经验, 以期协助

改进临床实践。

资料与方法

一、对象

2016 年 3 月至 2019 年 1 月在我中心接受肾移植手术受者共 740 例,确诊微小病毒 B19 感染 22 例,总结分析其发病特点、治疗方法等。

二、免疫抑制方案

22 例受者中,16 例使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)、6 例使用巴利昔单抗(basiliximab)诱导,用法分别为:ATG 术中 1 mg/kg,术后第 1、3 天各 50 mg(儿童 25 mg);巴利昔单抗术中、术后第 4 天各 20 mg(儿童 10 mg)。术后选择钙调磷酸酶抑制剂(CNI)+霉酚酸类(MPA)药物+糖皮质激素为主的三联免疫抑制方案,感染前 CNI 用药情况分别为:他克莫司(Tac)20 例,血药谷浓度在术后 1 个月内维持在 12~15 ng/ml,2~3 个月维持 8~10 ng/ml,4 个月后维持 6~8 ng/ml;环孢素 A(CsA)2 例,血药谷浓度在术后 1 个月内维持在 250~300 ng/ml,2~3 个月维持 200~250 ng/ml,4~12 个月维持 150~200 ng/ml,12 个月后维持 100~150 ng/ml(表 1)。

三、诊断标准

肾移植术后,出现 EPO 抵抗的中-重度贫血,排

除外科出血、骨髓抑制、血液系统疾病等可能原因,疑似微小病毒 B19 感染者,qPCR 方法检测外周血微小病毒 B19 DNA $>10^3$ 拷贝数/ml 诊断为微小病毒 B19 感染阳性。

四、治疗方案

根据受者病情应用 IVIG,以 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹ × 5 d,累积剂量 2 g/kg 为一疗程,同时予转换免疫抑制剂、输血支持、补充铁剂、叶酸等造血原料物质等综合治疗措施;以血红蛋白稳定升高为治愈标准。

五、统计学处理

应用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理,统计分析数据以 Mean ± SD 或百分比(%)表示,计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

结 果

一、发病情况

2016 年 3 月至 2019 年 1 月在我中心接受异体肾移植术受者 740 例,共确诊微小病毒 B19 感染 22 例,发病率 2.97%,确诊中位时间为术后 39 d(15~572 d);不同性别、移植类型和免疫诱导方案的发病率差异均无统计学意义(表 2)。22 例受者微小病毒 B19 感染的确诊时间分布于全年各月份,未见明显季节性分布。

表 1 22 例受者一般情况

病例	性别	年龄(岁)	供肾类型	诱导方式	确诊时间(术后天数)	术前血红蛋白(g/L)	最低血红蛋白(g/L)	确诊时血红蛋白(g/L)	确诊时 DNA 拷贝(拷贝数/ml)
1	男	9	DD	巴利昔单抗	15	111	58	66	1.6×10^7
2	女	31	DD	巴利昔单抗	15	92	64	73	9.7×10^7
3	男	32	DD	ATG	16	105	58	61	8.1×10^6
4	男	8	DD	巴利昔单抗	17	115	58	69	1.8×10^4
5	女	27	DD	ATG	18	134	64	64	4.5×10^3
6	男	14	DD	巴利昔单抗	22	115	46	66	4.8×10^7
7	男	15	DD	巴利昔单抗	23	109	53	62	1.3×10^5
8	女	16	DD	ATG	28	119	44	71	2.0×10^4
9	男	43	DD	ATG	31	110	41	56	1.5×10^6
10	女	38	DD	ATG	35	88	63	76	9.5×10^7
11	男	48	DD	ATG	38	91	46	60	9.6×10^7
12	男	35	DD	ATG	40	83	50	50	9.6×10^7
13	女	55	DD	ATG	41	161	49	54	9.6×10^7
14	男	32	亲属活体	巴利昔单抗	44	97	55	63	9.6×10^7
15	男	22	DD	ATG	52	83	60	60	9.8×10^7
16	男	32	亲属活体	ATG	52	91	50	60	9.0×10^7
17	女	46	DD	ATG	53	75	52	62	9.6×10^7
18	男	9	DD	ATG	53	118	75	75	4.7×10^4
19	男	17	DD	ATG	60	110	57	57	6.3×10^7
20	男	56	DD	ATG	116	107	81	91	6.4×10^3
21	女	38	DD	ATG	457	99	85	85	2.2×10^4
22	女	62	DD	ATG	572	117	85	87	4.5×10^3

注:DD(死亡后器官捐献);ATG(抗人胸腺细胞球蛋白)

表 2 22 例受者基本情况比较

类别	例数	发病率(%)	P 值
性别			0.854
男	14	3.1	
女	8	2.8	
移植类型			0.824
死亡后器官捐献	20	2.9	
亲属活体移植	2	3.4	
免疫诱导方案			0.266
ATG	16	2.6	
巴利昔单抗	6	4.4	

注:ATG(兔抗人胸腺细胞球蛋白)

二、临床表现

22 例受者均发生不同程度贫血,血红蛋白最低值为(58.8±12.8)g/L;1 例受者有腰椎关节痛,其余受者无关节病表现;所有受者均未见皮肤红斑等表现。

三、治疗效果

除 1 例受者在确诊 4 d 后因心血管意外死亡,其余受者均治愈。其中 16 例受者早期转换免疫抑制剂,将 Tac 转换为 CsA(14 例受者确诊后立即转换,2 例受者在确诊前已应用 CsA 维持免疫抑制治疗),MPA 转换为咪唑立宾(MZR);3 例受者延迟转换免疫抑制剂,应用多个疗程 IVIG 治疗无效,其中 2 例分别在确诊后 3 个月和 5 个月后将 Tac 转换为 CsA,1 例在确诊后 5 个

月后停用 MPA,最终治愈;另有 2 例受者未转换免疫抑制剂。所有受者均应用 IVIG 治疗,IVIG 累积用量为(3.9±3.2)g/kg,其中 16 例早期转换免疫抑制剂者 IVIG 累积用量为(2.7±1.9)g/kg;5 例延迟转换或未转换免疫抑制剂者 IVIG 累积用量为(7.7±3.8)g/kg。22 例受者中有 13 例接受了输血治疗,平均输注红细胞悬液(538±320)ml。21 例受者随访(13.0±9.1)个月,末次随访时血红蛋白为(127.3±18.9)g/L;11 例(52.4%)受者微小病毒 B19 DNA 转阴,其余 10 例受者微小病毒 B19 DNA 仍以较低拷贝数存在,但血红蛋白水平稳定。(表 3)

讨论

各类实体器官移植术后均见有微小病毒 B19 感染的报道。肾移植术后微小病毒 B19 感染率约 1%~12%,发生感染的中位时间为移植后 1.25~2 个月^[3-6]。本研究统计发病率为 2.97%,确诊的中位时间为移植后 39 d,与文献报道相仿。肾移植术后微小病毒 B19 感染多集中于移植后早期,可能与术中应用免疫诱导治疗、术后早期免疫抑制强度较大等因素有关。

本研究中 22 例受者肾移植术后微小病毒 B19 感

表 3 22 例受者治疗情况

病例	免疫抑制剂		免疫抑制剂转换时间	IVIG 累积用量(g/kg)	输血(ml)	血红蛋白(g/L)		最新 Hb(g/L)	最新 DNA 拷贝数/ml	随访(个月)
	确诊前	确诊后				确定方案后 1 个月	确定方案后 3 个月			
1	CsA + EC-MPS	CsA + EC-MPS	早期	8	200	91	107	125	2.15×10 ⁴	6
2	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	2.5	800	101	未	137	9.0×10 ³	2
3	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	1	800	105	127	127	0	3
4	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	3	600	109	106	102	0	6
5	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	2	200	103	134	142	1.94×10 ⁴	6
6	Tac + EC-MPS	CsA + MZR	延迟	6	0	63	115	115	0	12
7	Tac + EC-MPS	Tac + Pred	延迟	11.5	200	83	119	148	0	28
8	Tac + EC-MPS	CsA	延迟	12	1200	62	108	105	0	10
9	Tac + MMF + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	3	800	74	144	136	0	21
10	Tac + EC-MPS	Tac + MZR	早期	3	0	74	149	160	2.64×10 ³	20
11	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	6	200	69	125	134	6.62×10 ³	21
12	Tac + MZR + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	1	0	68	115	114	6.77×10 ³	11
13	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + MZR	早期	1.75	400	66	107	90	0	31
14	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + MZR	早期	2	400	95	146	160	3.91×10 ⁴	5
15	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + Pred	早期	1	0	87	126	156	2.01×10 ⁴	17
16	Tac + MMF + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	1	800	114	121	125	0	12
17	Tac + EC-MPS + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	3	0	97	123	126	2.98×10 ³	28
18	Tac + EC-MPS	Tac + EC-MPS	未转换	4	0	107	118	125	0	20
19	Tac + MZR + Pred	CsA + MZR	早期	2	400	71	98	118	3.84×10 ⁴	4
20	CsA + MZR	CsA + MZR	早期	0.5	0	死亡				
21	Tac + EC-MPS + Pred	Tac + EC-MPS + Pred	未转换	5	0	89	100	114	0	6
22	Tac + MMF + Pred	CsA + MZR + Pred	早期	2.5	0	112	111	115	0	4

注:Tac(他克莫司);EC-MPS(麦考酚钠肠溶片);MMF(吗替麦考酚酯分散片);CsA(环孢素 A);MZR(咪唑立宾);Pred(醋酸泼尼松)

染确诊时间差异较大(15~572 d),提示其可能存在多种感染途径。其中 2 例儿童受者,移植肾为同一供者来源,住院期间未住同一病房,均在术后 1 周内发生顽固性贫血,排除外科出血、骨髓抑制等可能原因后行微小病毒 B19 DNA 检测,均确诊微小病毒 B19 感染,虽缺乏移植肾供者病毒筛查资料,仍疑为供者来源感染可能。Alves 和 Sharif 等^[7-8]分别报道透析受者血微小病毒 B19 DNA 阳性率为 8.3% 和 10.8%,提示部分肾移植受者在接受移植手术时存在不同程度的病毒血症,在肾移植术后较强的免疫抑制状态下可能发病。本研究中 19 例受者(86.36%)在移植后 2 个月内确诊,可能存在既往感染病毒再燃的情况。另外,实践中多次观察到,非同期手术的肾移植受者,术后先后住同一病房,住院时间有重叠,先后确诊微小病毒 B19 感染,呈小范围集中发病倾向,提示可能存在病房内的传播,但难以证实。微小病毒 B19 易通过呼吸道飞沫传播^[9],免疫正常人群仅在感染后 1~2 周内症状出现前有较强的传染性;但在肾移植受者,因不能产生足够的中和抗体及时清除病毒,其传染期可能较长。

在免疫正常人群,儿童微小病毒 B19 感染主要表现为传染性红斑,成人主要表现为关节病,这些表现与免疫复合物引起的 III 型变态反应有关;正常人群感染微小病毒 B19 极少有贫血表现,可能由于机体在病毒感染后 2 周内即可产生特异性抗体中和病毒,而红细胞寿命长达 120 d,可掩盖短暂的造血功能障碍。而在免疫抑制受者,因不能产生足够强度的抗原-抗体反应,缺乏免疫复合物引起的表现,且不能产生足够特异性抗体中和病毒,病毒血症持续存在,进而发生 PRCA^[10]。本研究中仅 1 例受者有关节病表现,所有受者均未见皮肤红斑等;所有受者均有贫血表现,血红蛋白最低值达(58.8±12.8)g/L,其中 13 例需输血支持治疗。

免疫正常人群感染微小病毒 B19 后可产生特异性 IgM、IgG 抗体,可通过血清学检测确诊;而免疫抑制受者特异性抗体产生不足或延迟,其诊断主要依靠病毒 DNA 检测^[11]。本研究中 22 例受者均通过 qPCR 方法确诊。

在免疫正常人群,微小病毒 B19 感染病程呈自限性,多无需治疗;而在免疫抑制受者,因自身不能产生足够抗体以中和病毒,需临床干预。目前尚无特异性抗微小病毒 B19 药物,治疗方法主要包括输注 IVIG、转换免疫抑制剂、严重贫血者输血支持等。因多数成人血清中均存在微小病毒 B19 特异性抗

体,人血来源的 IVIG 中含有丰富的微小病毒 B19 抗体,通常将 IVIG 作为基本治疗方法,多推荐 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续应用 5~10 d^[12]。同时予转换免疫抑制剂,降低免疫抑制强度以期促进中和抗体产生^[5, 13],包括将 Tac 转换为 CsA、MPA 减量等,目前国内外多将 Tac 转换为 CsA 作为治疗方案之一^[14],Baek 等^[4]报道,Tac 可能是肾移植术后微小病毒 B19 感染的危险因素;因 MZR 有一定的抗病毒作用且与 MPA 相比不增加感染风险,可将 MPA 转换为 MZR。本研究发现,单纯应用 IVIG 治疗,效果并不理想。本研究中 3 例儿童受者,确诊微小病毒 B19 感染后未立即转换免疫抑制剂,仅应用 IVIG 治疗,每疗程 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d,连续应用 3~5 疗程,期间微小病毒 B19 DNA 均持续高拷贝数,血红蛋白均持续低水平,其中 2 例分别在 3 个月和 5 个月后将 Tac 转换为 CsA,1 例在 5 个月后停用 MPA,病毒 DNA 拷贝数逐渐下降,血红蛋白逐渐升高。笔者认为,肾移植术后微小病毒 B19 感染受者,应用 IVIG 治疗的同时,宜尽早转换免疫抑制剂,将 Tac 转换为 CsA,并减少 MPA 用量或将 MPA 转换为 MZR,可取得满意效果。本研究中 16 例受者早期转换免疫抑制剂,IVIG 累积用量为(2.7±1.9)g/kg;5 例延迟转换或未转换免疫抑制剂,IVIG 累积用量达(7.7±3.8)g/kg,提示早期转换免疫抑制剂还可减少 IVIG 用量,减轻受者经济负担。

21 例受者治疗后血红蛋白稳定升高,贫血症状缓解,其中 10 例受者外周血仍存在较低拷贝数的微小病毒 B19 DNA,但血红蛋白水平稳定,提示对肾移植术后微小病毒 B19 感染的治疗应以血红蛋白稳步回升、贫血症状缓解为目标,而非追求病毒 DNA 的完全转阴。同时加强随访监测,尤其血红蛋白急剧下降、网织红细胞比例减低者,应注意病毒复发可能。Brodin-Sartorius 等^[15]报道,肾移植术后微小病毒 B19 感染复发率约 30%。本研究中 21 例受者随访(13.0±9.1)个月,血红蛋白水平稳定,未见复发,考虑可能与免疫抑制剂调整,受者自身保护性中和抗体产生有关。

总之,肾移植术后微小病毒 B19 感染多集中于术后早期;与成人相比,儿童受者发病率高且发病时间早;可能存在供者来源感染、既往病毒感染再燃、病房内传播等多种感染途径;确诊微小病毒 B19 感染后在应用 IVIG 的基础上早期转换免疫抑制剂可减少 IVIG 用量;其治疗应以血红蛋白稳定升高、贫

血症状缓解为目标,而非追求病毒 DNA 完全转阴;术后感染者隔离治疗,可能有助于减少潜在的病房内传播。

目前,肾移植术后微小病毒 B19 感染的流行病学特点和相关危险因素尚缺乏深入认识和研究,且无标准预防和诊疗方案,对长期预后的影响亦有待进一步临床研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cossart YE, Field AM, Cant B, et al. Parvovirus-like particles in human sera[J]. *Lancet*, 1975, 1(7898): 72-73. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)91074-0.
- [2] Neild G, Anderson M, Hawes S, et al. Parvovirus infection after renal transplant[J]. *Lancet*, 1986, 2(8517): 1226-1227. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)92245-2.
- [3] Ki CS, Kim IS, Kim JW, et al. Incidence and clinical significance of human parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2005, 19(6): 751-755. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00415.x.
- [4] Baek CH, Kim H, Yang WS, et al. Risk factors and long-term outcomes of parvovirus B19 infection in kidney transplant patients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(5). DOI: 10.1111/tid.12754.
- [5] Eid AJ, Brown RA, Patel R, et al. Parvovirus B19 infection after transplantation; a review of 98 cases[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(1): 40-48. DOI: 10.1086/504812.
- [6] Broliden K. Parvovirus B19 infection in pediatric solid-organ and bone marrow transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2001, 5(5): 320-330. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2001.00035.x.
- [7] Alves MT, Vilaça SS, Godoi LC, et al. Parvovirus B19 (B19) and cytomegalovirus (CMV) infections and anti-erythropoietin (anti-EPO) antibodies in patients on dialysis hypo-responsive to erythropoietin therapy[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431: 52-57. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.039.
- [8] Sharif A, Aghakhani A, Velayati AA, et al. Frequency and genotype of human parvovirus B19 among Iranian hemodialysis and peritoneal dialysis patients[J]. *Intervirology*, 2016, 59(3): 179-185. DOI: 10.1159/000455124.
- [9] Slavov SN, Kashima S, Rocha-Junior MC, et al. Frequent human parvovirus B19 DNA occurrence and high seroprevalence in haemophilic patients from a non-metropolitan blood centre, Brazil[J]. *Transfus Med*, 2014, 24(2): 130-132. DOI: 10.1111/tme.12113.
- [10] Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, et al. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia[J]. *Rev Med Virol*, 2003, 13(6): 347-359. DOI: 10.1002/rmv.395.
- [11] Gallinella G. The clinical use of parvovirus B19 assays; recent advances[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(9): 821-832. DOI: 10.1080/14737159.2018.1503537.
- [12] Young NS, Brown KE. Parvovirus B19[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(6): 586-597. DOI: 10.1056/NEJMra030840.
- [13] Wong TY, Chan PK, Leung CB, et al. Parvovirus B19 infection causing red cell aplasia in renal transplantation on tacrolimus[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 34(6): 1132-1136. DOI: 10.1016/S0272-6386(99)70021-1.
- [14] Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(Suppl 1): S47-56. DOI: 10.2215/CJN.01060307.
- [15] Brodin-Sartorius A, Mekki Y, Bloquel B, et al. Parvovirus B19 infection after kidney transplantation[J]. *Nephrol Ther*, 2012, 8(1): 5-12. DOI: 10.1016/j.nephro.2011.06.001.

(收稿日期:2019-2-18)

中华医学学会