

# 肾移植受者人类微小病毒 B19 感染 临床诊疗技术规范（2022 版）

中华医学会器官移植学分会 国家肾脏移植质控中心

**【摘要】** 肾移植受者长期使用免疫抑制剂，导致其免疫功能低下，容易伴发各种病原体感染。近年来随着人类微小病毒 B19（HPV-B19）感染的检测技术发展和肾移植手术的增多，肾移植术后 HPV-B19 的感染率呈逐年上升的趋势，是导致术后纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）的重要原因之一，影响移植肾功能恢复，甚至导致移植肾损伤或预后不良。为了进一步规范肾移植受者 HPV-B19 感染的诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会和国家肾脏移植质控中心组织专家，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，制订肾移植术后 HPV-B19 感染的临床诊疗规范，以期为我国肾移植术后 HPV-B19 感染的规范化防治提供指导。

**【关键词】** 人类微小病毒 B19（HPV-B19）；纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）；促红细胞生成素（EPO）；信号转导和转录激活因子（STAT）；抗人 T 细胞免疫球蛋白（ALG）；静脉注射用人免疫球蛋白（IVIG）；二代测序（NGS）；西多福韦；羧基脲；膦甲酸钠

**【中图分类号】** R617, R373 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2022）02-0001-09

**Technical specification for clinical diagnosis and treatment of human parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients (2022 edition)** Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, National Kidney Transplantation Quality Control Center. The 3th Medical Center of Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100039, China  
Corresponding author: Shi Bingyi, Email: shibingyi@medmail.com.cn

**【Abstract】** Long-term use of immunosuppressant in kidney transplant recipients leads to poor immune function and infection with various pathogens. In recent years, along with the advancement of detection technique of human parvovirus B19 (HPV-B19) infection and the increasing quantity of kidney transplantation, the infection rate of HPV-B19 after kidney transplantation has been elevated year by year, becoming one of the major causes of pure red cell aplasia (PRCA), affecting the recovery of renal allograft function, and even leading to the injury or poor prognosis of renal allograft. To further standardize the diagnosis and treatment of HPV-B19 infection in kidney transplant recipients, Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association and National Kidney Transplantation Quality Control Center jointly organized experts to formulate the clinical diagnosis and treatment specification for HPV-B19 infection after kidney transplantation from the perspectives of etiology, epidemiological characteristics, clinical manifestations, diagnosis, prevention, treatment, existing problems and prospects of HPV-B19, aiming to provide guidance for standardized prevention and treatment of HPV-B19 infection post-kidney transplantation in China.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.02.001

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82070768）

执笔作者单位：100039 北京，中国人民解放军总医院第三医学中心（金海龙、张庆）；西安交通大学第一附属医院（丁晨光）

作者简介：金海龙，男，1972 年生，医学博士，副主任医师，研究方向为肾脏移植、移植免疫、器官捐献，Email: jhl309@sina.com

通信作者：石炳毅，男，1951 年生，医学博士，主任医师，研究方向为器官移植、移植免疫、泌尿外科，Email: shibingyi@medmail.com.cn

com.cn

**【Key words】** Human parvovirus B19 (HPV-B19); Pure red cell aplasia (PRCA); Erythropoietin (EPO); Signal transducer and activator of transcription (STAT); Anti-human T lymphocyte immunoglobulin (ALG); Intravenous immunoglobulin (IVIG); Next generation sequencing (NGS); Cidofovir; Hydroxyurea; Foscarnet sodium

肾移植受者长期使用免疫抑制剂, 导致其免疫功能低下, 容易伴发各种病原体感染。近年来人类微小病毒 B19 (human parvovirus B19, HPV-B19) 作为引起多种人类疾病的重要病原体受到广泛重视。随着 HPV-B19 感染检测技术的发展和肾移植手术的增多, 肾移植术后 HPV-B19 的感染率呈逐年上升的趋势, 是导致术后纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA) 的重要原因之一, 影响移植肾功能恢复, 甚至导致移植肾损伤或预后不良<sup>[1]</sup>。

HPV-B19 是目前已知唯一能引起人类疾病的微小病毒属成员。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。HPV-B19 传染性强, 主要经呼吸道或血液制品传播<sup>[2]</sup>。在实体器官移植中, 肾移植受者是 HPV-B19 易感人群, 感染率相对较高。HPV-B19 感染可引起多种临床疾病征候群。在普通人群中, HPV-B19 感染具有自限性, 预后较好, 但肾移植受者的临床表现、诊治及预后不同于普通人群<sup>[3]</sup>。肾移植受者 HPV-B19 感染表现为严重或慢性持续性发病过程, 可引起慢性或严重的 PRCA 和移植肾病等疾病, 若不能及时诊断和治疗, 会严重影响受者的预后, 并可能发生传播性的院内感染。目前针对肾移植术后 HPV-B19 感染, 国内尚无规范、合理的临床诊断、治疗和预防策略。由于缺乏对 HPV-B19 感染的认识及防控措施, 并且 HPV-B19 监测还未作为术后随访的常规检查项目, 这导致在临床中可能低估了 HPV-B19 感染率以及严重程度。中华医学会器官移植学分会和国家肾脏移植质控中心组织专家, 以国内外临床证据为基础, 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>[3]</sup>, 制订本规范, 以期为我国肾移植术后 HPV-B19 感染的规范化防治提供指导。

## 1 病原学

HPV-B19 属于微小病毒科红细胞病毒属, 人是其唯一宿主。HPV-B19 由一条单链线性 DNA 和衣壳蛋白组成, 该病毒直径约 25 nm, 无包膜, 单链 DNA 长度约为 5.6 kb<sup>[2]</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 对宿主细胞具有细胞毒性<sup>[3]</sup>。HPV-B19 分为三种基因型 (I 型、II 型和 III 型), 但基因型与 HPV-B19 感染的特定临床表现之间没有明确关联性, 我国以 I 型流行为主<sup>[4]</sup>。HPV-B19 是一种容易变异的病毒, 对热稳定。

1974 年, Cossart 在健康献血者的血清中首次观察到 HPV-B19, 随后发现 HPV-B19 感染与多种疾病有关, 尤其是 PRCA。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), 主要存在于红系细胞、红系前体细胞、胎儿心肌等组织以及一些巨核细胞和肾内皮细胞上, 其可与 HPV-B19 结合<sup>[2]</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、贫血以及肝脏和肾脏等器官损伤<sup>[5]</sup>。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 的复制依赖于磷酸化的信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 5, 而 EPO 与红系祖细胞表面的 EPO 受体结合后可以激活 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 2-STAT5 通路, 产生磷酸化的 STAT5, 开启 HPV-B19 DNA 的复制<sup>[6]</sup>。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。此外, 已发现缺乏红细胞 P 抗原的人群对 HPV-B19 感染具有抵抗力, 但非常少见<sup>[7]</sup>。

HPV-B19 DNA 可持续存在于人体许多器官和组织中, 如无症状个体的骨髓、滑膜、尿液、心脏、脑、肝脏、肾脏和肺脏等器官组织及皮肤中均可检测到 HPV-B19 DNA<sup>[5]</sup>, 但其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免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 抗体有关<sup>[8]</sup>。肾移植受者 HPV-B19 感染呈长期持续状态且易复发, 这可能与肾移植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,有研究检测到肾移植受者感染 HPV-B19 会对 T 细胞产生影响<sup>[9]</sup>。

## 2 流行病学和危险因素

HPV-B19 感染呈全球性,以冬春季常见,每隔几年会发生流行性疾病<sup>[10]</sup>。HPV-B19 可感染各年龄组人群,尤其以 5~15 岁儿童和少年高发。多数成人在儿童期已受到 HPV-B19 感染,获得终生免疫。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<sup>[2]</sup>。在实体器官移植受者中,肾移植受者是 HPV-B19 感染的较易感人群。近年来肾移植受者 HPV-B19 感染率呈升高趋势<sup>[3]</sup>。据国外的 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%<sup>[11]</sup>,国内一项 114 例样本的单中心调查显示肾移植术后 HPV-B19 感染率为 18.75%,明显高于正常人群对照组(2.24%)<sup>[1]</sup>。但由于国内缺少多中心的大数据统计以及缺乏对肾移植受者全面筛查,肾移植受者中 HPV-B19 感染的确切发生率尚不清楚,可能被低估。

据文献报道,实体器官移植术后 HPV-B19 感染的复发率为 28%~35%<sup>[12]</sup>。HPV-B19 复发性感染在肾移植受者中的发生率较高<sup>[13]</sup>。有研究表明,接受过抗人 T 细胞免疫球蛋白(anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG)多克隆抗体诱导治疗的肾移植受者,HPV-B19 复发性感染的风险更高<sup>[14]</sup>。

HPV-B19 感染高峰多出现在肾移植术后 3 个月内。与成人相比,儿童受者术后发病时间早。据研究报道,肾移植术后 1 年后还会出现 HPV-B19 感染的二次高峰,说明肾移植术后远期感染与长期免疫抑制有关<sup>[15]</sup>。在伴有贫血的肾移植受者中,HPV-B19 感染率较高,据国外研究报道,伴有贫血的肾移植受者 HPV-B19 感染率为 27.4%,明显高于无贫血的肾移植受者<sup>[16]</sup>。国内研究显示,在肾移植受者服用免疫抑制剂无差异的情况下,HPV-B19 感染者贫血和肾功能异常的发生率显著高于未感染者<sup>[1]</sup>。

### 2.1 传染源

传染源包括急性、慢性和隐性 HPV-B19 感染者<sup>[17]</sup>。HPV-B19 血清学或 HPV-B19 DNA 阳性的供者是肾移植受者 HPV-B19 感染的传染源之一,有研究表明,肾移植受者术后 1 个月内感染 HPV-B19 与供者来源

性感染有关<sup>[18]</sup>。若肾移植受者术前为隐性 HPV-B19 感染者,术后免疫抑制剂的应用也可引发受者术前内源性潜伏病毒的激活导致病毒血症。已有研究显示,HPV-B19 感染与他克莫司血药浓度较高相关<sup>[19]</sup>。长期服用免疫抑制剂的肾移植受者,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。此外,已发现健康献血者外周血中存在 HPV-B19 DNA<sup>[20]</sup>。据统计,0.003%~0.600% 的献血者检测到 HPV-B19 DNA 阳性<sup>[21]</sup>。

### 2.2 传播途径

HPV-B19 主要通过呼吸道、密切接触、输血或血液制品及感染供者的移植植物等途径感染肾移植受者<sup>[3]</sup>,包括:(1)经呼吸道传播,是 HPV-B19 最主要的传播途径,通过飞沫或分泌物传播。(2)经密切接触传播,HPV-B19 可经破损的皮肤或黏膜而感染。(3)经血液和血液制品传播,血液制品指各种人血浆蛋白制品。据研究报道,血浆制品的 HPV-B19 污染率约 21%,其中凝血因子Ⅷ、凝血酶原复合物、纤维蛋白原的污染率超过 50%<sup>[22]</sup>。接受浓缩凝血因子治疗的患者,很容易受到病毒感染。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,肾移植受者存在通过术前、术中、术后输血或血液制品而感染 HPV-B19 的潜在风险。(4)器官移植传播,目前认为 HPV-B19 感染可能在移植手术时由供者传播到受者。有证据表明,儿童肾移植(血清学 HPV-B19 供者阳性/受者阴性)受者移植后出现 HPV-B19 DNA 阳性与供肾活组织检查(活检)组织、保存液或灌洗液中检测到 HPV-B19 DNA 相关<sup>[23]</sup>。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。

此外,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。怀孕的肾移植受者及医护人员易感染 HPV-B19。

### 2.3 传染性

HPV-B19 具有较高传染性,潜伏期为 4~14 d,其传染性通常发生在潜伏期或症状出现前,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>[2]</sup>。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。据报道,肾移植受者中,慢性 PRCA 患者血中 HPV-B19 DNA 常呈阳性,具有高滴度病毒血症和传染性。

### 2.4 危险因素

肾移植受者 HPV-B19 感染的发生与供者、受者及

免疫抑制治疗等因素相关(表 1)。

表 1 肾移植受者 HPV-B19 感染的主要危险因素

Table 1 Main risk factors of HPV-B19 infection in kidney transplant recipients

分类	危险因素
供者因素	HPV-B19 血清学或 HPV-B19 DNA 阳性
	尸体供肾移植或心脏死亡器官捐献供肾移植
受者因素	术前隐性 HPV-B19 感染
	HLA <sup>①</sup> 高度不匹配(≥4 个不匹配)
	儿童
	他克莫司血药浓度较高(>8 ng/mL)
	ALG 多克隆抗体诱导治疗
	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 个月内血红蛋白下降水平
全血细胞减少	

注: ① HLA 为人类白细胞抗原。

### 3 临床表现

HPV-B19 感染可引起人类多种疾病(表 2)<sup>[24]</sup>, 临床表现多种多样, 与宿主的年龄及免疫状态有关。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、头痛等类似感冒样症状, 预后良好, 多呈自限性。在免疫抑制的肾移植受者中, HPV-B19 感染的临床表现多不典型, 可导致全身系统多种器官的慢性或严重疾病。PRCA 是肾移植受者 HPV-B19 感染的最常见表现, 以持续性 PRCA 多见<sup>[24]</sup>。在肾移植受者中, 持续的红细胞前体溶解和红细胞生成减弱可能导致慢性严重的 PRCA。因此, 当肾移植受者出现不明原因的持续性贫血或重度贫血, 血红蛋白(hemoglobin, Hb)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, 需要多次输血或在减少免疫抑制剂和(或)停药后仍持续贫血, 应警惕 HPV-B19 感染。

HPV-B19 感染还可导致移植肾病变<sup>[1, 25]</sup>, 如肾小球疾病、血栓性微血管病等, 这些病变可发展为慢性移植肾损伤。据研究报道, 肾移植术后 HPV-B19 感染者中约 10% 的患者会出现肌酐升高<sup>[1]</sup>, HPV-B19 感染者的蛋白尿水平显著高于无感染者<sup>[26]</sup>。HPV-B19 引起肾损害的免疫学机制可能为 HPV-B19 病毒介导的免疫

复合物损伤以及 HPV-B19 直接引起对肾血管内皮细胞 P 抗原的特异性损伤<sup>[1]</sup>。此外, 在肾移植受者中, 少数 HPV-B19 感染者还可出现发热、关节或肌肉痛、皮疹、全血细胞减少(白细胞减少、血小板减少)等症状, 以及肝炎、心肌炎、肺炎及无菌性脑炎等疾病<sup>[3]</sup>。

表 2 HPV-B19 感染相关的几种疾病

Table 2 Several diseases related to HPV-B19 infection

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
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	胎儿或妊娠期女性
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

HPV-B19 感染相关的几种主要疾病包括: (1) 慢性 PRCA, 常见于肾移植受者。该病是骨髓生产红细胞减少造成的, 指各种原因影响骨髓红系祖细胞增殖分化, 导致骨髓红系细胞造血衰竭, 但粒系和巨核系并未受明显影响的综合征。临床表现为逐渐加重的贫血症状, 如皮肤苍白、心率增快、活动耐量下降。血常规检查提示红细胞、Hb、RET 显著减少, 白细胞和血小板数目正常。HPV-B19 感染也可导致部分患者全血细胞减少。骨髓检查提示粒细胞和巨核细胞增生正常, 但幼红细胞数目明显减少, 甚至找不到。(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器官, 如心脏、肝脏、肾脏、肺脏和脑等, 导致心肌炎、肝损伤、肾小球疾病、肺炎及神经系统疾病等。(3) 关节病, 肾移植受者中较少发生。该病表现为急性关节痛和关节炎, 可伴有皮疹。典型的关节炎多累及腕、手和膝关节, 呈对称性。

### 4 诊断方法

肾移植术后 HPV-B19 感染的诊断需依据临床表现和实验室检查进行综合判断(表 3), 其中实验室检查在诊断中具有重要意义。HPV-B19 的检测主要包括血清学(IgM、IgG)检测、病毒核酸(DNA)检测、骨髓细胞学检测和宏基因组高通量测序技术。

#### 4.1 血清学检测

血清学检测方法主要有放射免疫法、酶免疫法、

免疫荧光法及免疫印迹法等。放射免疫法主要用来检测 IgM 抗体，而 IgG 抗体通常通过间接酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA) 检测。HPV-B19 感染者体内会出现特异性的 IgM 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 个月到数月。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。孕龄妇女 HPV-B19 血清学阳性率高达 50%。但是肾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，肾移植术后 75% 的感染者在发病时可检测到 HPV-B19 IgM 阳性；而在 IgM 阴性受者中，仅约 7% 检测到 HPV-B19 IgG 阳性<sup>[7]</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>[27]</sup>。

#### 4.2 病毒核酸检测

采用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 进行病毒核酸检测是一种非常有效的方法，主要包括：单步 PCR、巢式 PCR、PCR-ELISA 以及实时定量逆转录-PCR (quantitative reverse transcription-PCR, qRT-PCR) 等。PCR 检测方法可直接在血液、骨髓和其他器官 (如肾脏、肝脏和肺脏) 的临床标本中进行 HPV-B19 DNA 的定性或定量检测，显著提高了 HPV-B19 的检出率，适用于免疫力低下或免疫缺陷患者，可为肾移植受者 HPV-B19 感染的诊断提供可靠依据<sup>[3]</sup>。其中，qRT-PCR 检测对于伴有 PRCA 的肾移植受者具有较高的感染预测价值。HPV-B19 高病毒载量可能与感染及临床症状的严重程度有关。此外，HPV-B19 DNA 阳性并不能明确诊断急性感染。有研究表明，无症状患者在急性感染 1 年后复查仍可检测到 HPV-B19 DNA 阳性<sup>[15]</sup>。因此，HPV-B19 DNA 定性检测的临床价值要低于定量检测。然而，值得注意，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。

#### 4.3 骨髓细胞学检测

结合临床表现，在排除药物或其他因素导致的 PRCA 时，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，建议进一步行骨髓穿刺活检。骨髓的细胞学检测可以明确贫血原因

系纯红细胞再生障碍所致。骨髓穿刺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。HPV-B19 相关 PRCA 的骨髓特点包括：红系成熟障碍，幼红细胞数目明显减少，甚至找不到，而粒系、巨核系正常，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>[28]</sup>。

#### 4.4 宏基因组高通量测序技术

高通量测序技术又称二代测序 (next generation sequencing, NGS) 技术，可对临床样本中 HPV-B19 等致病微生物的核酸序列进行分析及鉴定，目前已开始试用于临床检测患者血液或组织中的 HPV-B19。该技术具有高敏感性、病原全覆盖及快速同步分析等优点，但检测成本较高。

表 3 肾移植受者 HPV-B19 感染的临床诊断

Table 3 Clinical diagnosis of HPV-B19 infection in kidney transplant recipients

分类	诊断依据
怀疑 HPV-B19 感染的临床表现：符合表中 (1)+(2)+ (3)，和 (或) (4)	(1) 贫血：持续性或严重贫血 (Hb < 60 g/L)，且伴 RET 减少症和对 EPO 缺乏反应；可伴或不伴发热、关节痛、皮疹、白细胞减少及血小板减少等 (2) 排除药物因素或其他原因导致的贫血，如骨髓抑制、失血、肿瘤或营养缺乏等因素 (3) 实验室检查：Hb 呈进行性下降，红细胞明显减少，RET 显著减少 (RET% < 0.5%)，部分患者可伴有全血细胞减少 (4) 器官侵袭性疾病：如肾小球疾病、肝炎、心肌炎、肺炎、血管炎及神经系统疾病等，且排除其他导致这些疾病的因素
疑似 HPV-B19 感染的初步检查	(1) HPV-B19 的血清学 (IgG 和 IgM)：HPV-B19 IgM 阳性 (2) 血清或全血 qRT-PCR：HPV-B19 DNA 阳性 (3) NGS 技术：检出高序列数的 HPV-B19
当强烈怀疑 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

## 5 预防

目前尚无针对实体器官移植术后 HPV-B19 感染

的有效预防策略。尽管有研究报道, 筛查移植肾组织、保存液或灌注液中的 HPV-B19 DNA 有助于预测肾移植术后 HPV-B19 病毒血症的风险<sup>[18]</sup>, 但由于 HPV-B19 DNA 检测成本偏高, 术前进行核酸筛查难以推广, 不建议对供者和受者术前进行 HPV-B19 血清学的常规筛查。

当肾移植受者出现 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>[3]</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染控制标准进行消毒或妥善处理, 避免院内交叉感染。若患者在住院期间检测出 HPV-B19 感染, 则同病房其他患者也应该隔离, 并进行 HPV-B19 感染的排查。

(2) 加强洗手, 应在感染者家中和医院住院期间实施。病房的医护人员因接触 HPV-B19 感染者, 感染风险增加, 需要加强洗手。(3) 对于怀孕的肾移植受者和医护人员, 如果发生与 HPV-B19 感染者接触, 建议孕妇进行 HPV-B19 血清学检测, 以确定对 HPV-B19 感染的易感性, 并咨询产科医师。

目前尚无证据支持静脉注射用人免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 可以预防肾移植受者 HPV-B19 感染, 并且由于 IVIG 的高成本及其潜在的不良反应, 因此不推荐预防性应用 IVIG。

重组 HPV-B19 疫苗的开发可能有助于优化预防策略<sup>[29]</sup>。一些 HPV-B19 候选疫苗已在研发, 但其安全性、有效性及在肾移植人群中的应用价值有待进一步的研究和验证。

## 6 治疗

目前尚无有效治疗 HPV-B19 感染的抗病毒药物。肾移植术后 HPV-B19 感染的有效干预策略, 一是应用 IVIG, 二是调整免疫抑制治疗强度 (转换免疫抑制剂或减量免疫抑制剂)。

### 6.1 静脉注射用人免疫球蛋白

对于肾移植受者, 应用 IVIG 是目前治疗 HPV-B19 感染的首选干预手段, 且对治疗后复发的患者仍然有效。IVIG 的作用机制可能与其含有特异性 HPV-B19 抗体有关。

6.1.1 IVIG 治疗的给药方案 IVIG 给药剂量为 200~400 mg/(kg·d), 连续应用 5~10 d 为一个疗程,

总剂量不超过 2 g/kg<sup>[3,30]</sup>。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。有研究表明, IVIG 总剂量为 2 g/kg, 每日高剂量的较短疗程 (连续 2~4 d) 与 400 mg/(kg·d) 连续 5 d 的疗效相当<sup>[31]</sup>, 但考虑到每日高剂量 IVIG 方案的不良反应, 需谨慎采用。若 IVIG 治疗 1 个疗程无反应或未达到目标疗效, 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>[1,3]</sup>。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。

复发性感染的治疗: 对于 HPV-B19 感染治疗后复发的肾移植受者, 继续给予相同剂量或增加 IVIG 剂量的补加疗程治疗, 仍可达到临床治愈。

6.1.2 IVIG 治疗的不良反应 在 IVIG 的应用中需警惕不良反应的发生, 主要包括发热、寒战、肌痛、恶心、高血压、胸痛、深静脉血栓和肾功能不全或肾衰竭等<sup>[32]</sup>。据报道, IVIG 每日剂量  $\geq 1$  g/kg 可能增加其不良反应, 其中肾毒性发生率较高<sup>[33]</sup>。含有蔗糖基的 IVIG 可能会引起急性肾损伤, 在肾移植受者中应避免使用。

6.1.3 IVIG 治疗的疗效评估 主要通过监测肾移植受者外周血中 RET 和 Hb 水平来评估治疗效果或是否存在 PRCA 复发。不建议采用 PCR 检测方法监测 HPV-B19 DNA 载量进行疗效评价。因为在持续低水平 HPV-B19 DNA 载量时, PCR 检测对 IVIG 治疗反应的监测价值尚不确定。但是若出现 PRCA 复发或 Hb 水平下降时, 建议采用监测 HPV-B19 DNA 来评估 IVIG 的治疗效果。

### 6.2 调整免疫抑制治疗强度

采用调整免疫抑制治疗强度联合 IVIG 的治疗方案可有效治疗肾移植受者 HPV-B19 感染, 疗效优于单用 IVIG 方案<sup>[1,3]</sup>。近年研究报道, 免疫抑制剂如他克莫司和吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF), 也是肾移植术后导致 PRCA 的原因之一<sup>[1]</sup>。

对于明确诊断 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。国内有研究表明, 对 HPV-B19 感染的肾移植受者采取早期转换免疫抑制剂治疗, 其应用 IVIG 的累积量低于延迟转换免疫抑制剂的 IVIG 累积量, 故应用 IVIG 治疗时, 宜尽早转换或减量免疫抑制剂, 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>[34]</sup>。

调整免疫抑制治疗的方案主要包括:(1)转换为低强度免疫抑制剂,建议首选将他克莫司转换为环孢素。其次,可选择停用MMF或麦考酚钠,转换为来氟米特或咪唑立宾等抗增殖药物。(2)减少免疫抑制剂的剂量,建议首选减量MMF或麦考酚钠。监测钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)的血药浓度,若病情允许,可酌情减量CNI。但值得注意的是,在降低免疫抑制强度的过程中,会增加排斥反应发生风险。已有研究报道,因HPV-B19感染给予减少免疫抑制剂后,急性排斥反应的发生率增加,可导致移植肾功能不全,甚至移植肾失功等严重并发症。因此,在降低免疫抑制治疗强度期间,需密切监测血药浓度及移植肾功能状态。

### 6.3 抗病毒药物

目前尚无用于治疗HPV-B19感染的特定抗病毒药物。西多福韦(cidofovir)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复制和感染性<sup>[35]</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不良反应,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>[36]</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,但尚无临床大样本的研究验证,并且其肾毒性值得注意。

### 6.4 其他治疗

6.4.1 输血 对于严重贫血、PRCA患者,建议输血治疗纠正贫血。值得注意,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。在HPV-B19的致病机制中,已发现EPO在HPV-B19复制过程中起重要作用,其可促进红细胞前体溶解<sup>[6]</sup>;并且EPO的应用会引起IVIG抵抗<sup>[37]</sup>。

6.4.2 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。

## 7 存在的问题及展望

肾移植受者HPV-B19感染的预防、诊断及有效

治疗策略方面仍存在不足。尽管应用IVIG联合调整免疫抑制强度的治疗方案可有效干预HPV-B19感染,但因缺乏多中心、大样本的随机对照研究证据,使用IVIG与调整免疫抑制的最佳治疗方案尚不确定,如首次感染治疗或复发性感染治疗采用IVIG的用药剂量、持续时间和疗程以及如何安全合理地调整免疫抑制剂等。未来的研究应旨在确定肾移植术后进行HPV-B19监测对于预防感染的临床价值,开发高灵敏度、高特异度及低成本的早期诊断试剂盒,以及具有成本效益的抗HPV-B19感染治疗策略。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。

执笔作者:金海龙 张庆 丁晨光

主审专家:石炳毅 薛武军 朱有华

审稿专家(按姓氏拼音排序):

蔡明 浙江大学医学院附属第二医院

陈莉萍 中国人民解放军总医院第八医学中心

陈正 广州医科大学附属第二医院

陈知水 华中科技大学同济医学院附属同济医院

董震 青岛大学附属医院

丰贵文 郑州大学第一附属医院

顾民 南京医科大学第二附属医院

李响 中国人民解放军总医院第八医学中心

林涛 四川大学华西医院

路保赛 河北医科大学第二医院

门同义 山东省第一医科大学第一附属医院

苗芸 南方医科大学南方医院

欧彤文 首都医科大学宣武医院

彭龙开 中南大学湘雅二医院

孙煦勇 广西医科大学第二附属医院

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

王强 首都医科大学附属北京友谊医院

于涛 中国人民解放军总医院第三医学中心

张雷 海军军医大学附属长海医院

周华 山西省第二人民医院

周江桥 武汉大学人民医院

### 参考文献:

- [1] LOBBES H, MAHÉVAS M, ALVISET S, et al. Pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus, a nationwide

- retrospective cohort and review of the literature[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61(1):355-366. DOI: 10.1093/rheumatology/keab363.
- [2] REZAHOSSEINI O, EKENBERG C, MØLLER DL, et al. Incidence and impact of parvovirus B19 infection in seronegative solid organ transplant recipients[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(5):865-869. DOI: 10.1093/infdis/jiab024.
- [3] EID AJ, ARDURA MI, AST Infectious Diseases Community of Practice. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9):e13535. DOI: 10.1111/ctr.13535.
- [4] 涂金鹏. 实体器官移植术后人微小病毒 B19 感染研究进展 [J/CD]. *泌尿外科杂志 (电子版)*, 2021, 13(2):15-18. DOI:10.3969/j.issn.1674-7410.2021.02.004.
- TU JP. Research progress on human parvovirus B19 infection after solid organ transplantation [J/CD]. *J Urol Clin(Electr Vers)*, 2021, 13(2):15-18. DOI:10.3969/j.issn.1674-7410.2021.02.004.
- [5] GARCIA RCNC, LEON LA. Human parvovirus B19: a review of clinical and epidemiological aspects in Brazil[J]. *Future Microbiol*, 2021, 16(1):37-50. DOI: 10.2217/fmb-2020-0123.
- [6] GANAIE SS, QIU J. Recent advances in replication and infection of human parvovirus B19[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8:166. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00166.
- [7] BROWN KE, HIBBS JR, GALLINELLA G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen) [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(17):1192-1196. DOI: 10.1056/NEJM199404283301704.
- [8] NOURI M, KAMAKIFAR P, KHODABANDEHLOU N, et al. Association between parvovirus B19 and anemia in HIV-infected patients[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2019, 33:137. DOI: 10.34171/mjiri.33.137.
- [9] 段继惠, 穆红, 唐志琴, 等. 肾移植受者感染人类微小病毒 B19 后对 T 淋巴细胞的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(4):902. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2014.04.083.
- DUAN JH, MU H, TANG ZQ, et al. Effect of renal transplant recipients infected with human parvovirus B19 on T lymphocytes[J]. *Chin J Exp Surg*, 2014, 31(4):902. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2014.04.083.
- [10] SIM JY, CHANG LY, CHEN JM, et al. Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(4):534-541. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.05.009.
- [11] 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.
- [12] GOSSET C, VIGLIETTI D, HUE K, et al. How many times can parvovirus B19-related anemia recur in solid organ transplant recipients? [J]. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(5):E64-E70. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2012.00773.x.
- [13] 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 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2020, 34(5):543-546. DOI:10.3760/cma.j.cn112866-20191230-00210.
- ZHANG H, XIAO X, LI YM, et al. Three cases of pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 infection after solid organ transplantation and literature review[J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2020, 34(5):543-546. DOI:10.3760/cma.j.cn112866-20191230-00210.
- [14] ALTHEABY A, ALOTAIBI M, ALAJLAN N, et al. Parvovirus B19 infection due to over immunosuppression in kidney transplant recipients: case reports and literature review[J]. *Case Rep Transplant*, 2021:7651488. DOI: 10.1155/2021/7651488.
- [15] PORIGNAUX R, VUIBLET V, BARBE C, et al. Frequent occurrence of parvovirus B19 DNAemia in the first year after kidney transplantation[J]. *J Med Virol*, 2013, 85(6):1115-1121. DOI: 10.1002/jmv.23557.
- [16] THONGPRAYOON C, KHOURY NJ, BATHINI T, et al. Epidemiology of parvovirus B19 and anemia among kidney transplant recipients: a Meta-analysis[J]. *Urol Ann*, 2020, 12(3):241-247. DOI: 10.4103/UA.UA\_89\_19.
- [17] MENDE M, SOCKEL K. Parvovirus B19 infection[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24):2361. DOI: 10.1056/NEJMicm1807156.
- [18] YU Y, WEI C, LYU J, et al. Donor-derived human parvovirus B19 infection in kidney transplantation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:753970. DOI: 10.3389/fcimb.2021.753970.
- [19] 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.
- [20] KOOISTRA K, MESMAN HJ, DE WAAL M, et al. Epidemiology of high-level parvovirus B19 viraemia among Dutch blood donors, 2003-2009[J]. *Vox Sang*, 2011, 100(3):261-266. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2010.01423.x.
- [21] 耿彦生, 张印法. 血液、血制品与人类微小病毒 B19 的传播 [J]. *疾病控制杂志*, 2007, 11(5):516-519. DOI:10.3969/j.issn.1674-3679.2007.05.022.
- GEN YS, ZHANG YF. Human parvovirus B19 and the

- safety of blood and blood-derived products[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2007, 11(5):516-519. DOI:10.3969/j.issn.1674-3679.2007.05.022.
- [22] ZHANG W, KE L, CHANGQING L, et al. Parvovirus B19V DNA contamination in Chinese plasma and plasma derivatives[J]. *J Transl Med*, 2012, 10:194. DOI: 10.1186/1479-5876-10-194.
- [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]. *J Infect Dis*, 2009, 200(9):1425-1433. DOI: 10.1086/644504.
- [24] 熊睿, 丁利民, 柳祝菁, 等. 肾移植后细小病毒 B19 感染所致贫血的诊疗策略 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2021, 9(3):249-252. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2021.03.019.
- XIONG R, DING LM, LIU ZJ, et al. Diagnosis and treatment strategies for anemia caused by parvovirus B19 infection after kidney transplantation [J/CD]. *Pract J Organ Transplant(Electr Vers)*, 2021, 9(3):249-252. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2021.03.019.
- [25] KAUFFMANN M, BOBOT M, DANIEL L, et al. Parvovirus B19 infection and kidney injury: report of 4 cases and analysis of immunization and viremia in an adult cohort of 100 patients undergoing a kidney biopsy[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):260. DOI: 10.1186/s12882-020-01911-9.
- [26] 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]. *J Infect Dis*, 2009, 199(3):372-380. DOI: 10.1086/596053.
- [27] ABDELRAHMAN D, AL-SADEQ DW, SMATTI MK, et al. Prevalence and phylogenetic analysis of parvovirus (B19V) among blood donors with different nationalities residing in Qatar[J]. *Viruses*, 2021, 13(4):540. DOI: 10.3390/v13040540.
- [28] 胡娜娜, 许书添, 董建华, 等. 肾移植术后人细小病毒 B19 感染 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(6):589-593. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2018.06.020.
- HU NN, XU ST, DONG JH, et al. Human parvovirus B19 infection after renal transplantation[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant*, 2018, 27(6):589-593. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2018.06.020.
- [29] 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[J]. *Virusdisease*, 2019, 30(1): 32-42. DOI: 10.1007/s13337-019-00525-6.
- [30] ROSADO-CANTO R, CARRILLO-PÉREZ DL, JIMÉNEZ JV, et al. Treatment strategies and outcome of parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: a case series and literature review of 128 patients[J]. *Rev Invest Clin*, 2019, 71(4):265-274. DOI: 10.24875/RIC.19002921.
- [31] HAZEBROEK MR, HENKENS MTHM, RAAFS AG, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with idiopathic chronic cardiomyopathy and cardiac parvovirus B19 persistence: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(2):302-309. DOI: 10.1002/ehf.2082.
- [32] WASSERMAN RL. Immunoglobulin replacement for primary immunodeficiency: indications for initiating and continuing treatment[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2021, 42(6):489-494. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210082.
- [33] 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[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(7):968-977. DOI: 10.1093/cid/cis1046.
- [34] 张晓伟, 张雷, 赵闻雨, 等. 肾移植术后微小病毒 B19 感染 22 例临床治疗经验 [J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(6):323-327. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.002.
- ZHANG XW, ZHANG L, ZHAO WY, et al. Parvovirus B19 infection in patients after renal transplantation: a report of 22 cases[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2019, 40(6):323-327. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.002.
- [35] BUA G, CONTI I, MANARESI E, et al. Antiviral activity of brincidofovir on parvovirus B19[J]. *Antiviral Res*, 2019, 162:22-29. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.12.003.
- [36] MANARESI E, GALLINELLA G. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19[J]. *Viruses*, 2019, 11(7):659. DOI: 10.3390/v11070659.
- [37] BARAL A, POUDEL B, AGRAWAL RK, et al. Pure red cell aplasia caused by parvo B19 virus in a kidney transplant recipient[J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2012, 52(186):75-78.

(收稿日期: 2022-01-02)

(本文编辑: 林佳美 郭加佳)