

实体器官移植术后人微小病毒 B19 感染研究进展

涂金鹏*

(天津市第一中心医院 肾移植科,天津 300192)

摘要: 人微小病毒 B19 (human parvovirus B19, HPV-B19) 感染是实体器官移植术后常见的贫血原因, 其临床表现以纯红细胞再生障碍性贫血为主, 其他多不明显或无反应。HPV-B19 的传播途径以呼吸道飞沫传播为主, 其他包括输血传播、实体器官移植、母婴传播等。感染后产生特异性 IgM 抗体, 随后数天内产生保护性 IgG 抗体以清除体内病毒。实体器官移植患者处于免疫抑制状态, 无法完成有效的免疫应答, 病毒持续复制。实体器官移植患者 HPV-B19 感染的诊断主要依靠 HPV-B19 DNA, 若 HPV-B19 DNA 为阴性, 临床仍不能排除 HPV-B19 感染, 可行骨髓穿刺。HPV-B19 感染的治疗无特异性抗病毒药物, 主要依靠静脉应用免疫球蛋白、调整免疫抑制剂等。

关键词: 人微小病毒 B19; 实体器官移植; 纯红细胞再生障碍性贫血; 免疫球蛋白

中图分类号: R617

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2021)02-0015-04

人微小病毒 B19 (human parvovirus B19, HPV-B19) 感染是实体器官移植术后常见的贫血原因。HPV-B19 感染发生率较低, 一定程度上限制了进一步临床研究。目前, 各类实体器官移植术后均有 HPV-B19 感染的报道, 但多以个案报道为主。由于长期服用免疫抑制剂, 器官移植受者临床表现多不典型, 持续的红细胞前体溶解可导致严重的纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA), 并存在网织红细胞降低^[1]。本文就实体器官移植术后 HPV-B19 感染的病原学、流行病学、临床表现、诊断策略、治疗方法及预防等方面进行综述。

1 病原学

HPV-B19 属于微小病毒科, 直径为 25 nm, 无包膜, 由长度约为 5 kb 的单链线性 DNA 组成^[2]。病毒基因组主要编码 3 种蛋白, 包括 1 种非结构蛋白 (NS1) 和 2 种结构蛋白 (VP1 和 VP2)。VP1 存在于病毒壳体外部, 可与抗体相结合; NS1 可通过线粒体途径诱导细胞死亡^[3]。HPV-B19 被分为 3 种不同的基因型: 基因 1 型包括原型 B19V 分离株, 基因 2 型包括 A6、LaLi 及其相关分离株, 而基因 3 型包括 V9-和 V9 相关分离株。基因型与特定的临床表现之间并没有明确的联系, 其中以 1 型在全球人群中最为流行^[4]。

1974 年首次在血清中检测到 HPV-B19, 并发现其与再生障碍性贫血有关^[2]。研究发现, 红系祖细胞表面存在 P 抗原, 可与 HPV-B19 结合, 因此 HPV-B19 具有明显的人红系祖细胞嗜性, P 抗原还广泛存在于红细胞前体细胞、红细胞、胎儿组织及胎盘红细胞^[3]。HPV-B19 感染后, 病毒可与红细胞的 P 抗原结合, 附着于细胞表面, 并随血运至全身各部位^[5]。非红系细胞表面, 病毒可通过内吞作用进入细胞, 引起细胞凋亡或炎症反应, 但 DNA 不可复制^[6]。

2 流行病学

HPV-B19 人群普遍易感, 多发于冬春季节。感染后产生特异性 IgM 抗体, 随后数天内产生保护性 IgG 抗体, 能够与 HPV-B19 病毒结合并清除体内病毒, 该抗体终生存在^[7]。因此, 多数患者无临床症状或很快自愈。而实体器官移植患者长期处于免疫抑制状态, 无法完成有效的免疫应答, 病毒持续复制, 导致 HPV-B19 感染长期存在且易复发^[8]。HPV-B19 潜伏期为 4~14 d, 患者在皮疹发作前可有传染性, 而皮疹发作后则少有传染性^[9]。易感家庭接触者的继发感染率约为 50%, 学校和儿童护理人员的继发感染率分别为 30% 和 20%^[10]。实体器官移植患者中 HPV-B19 感染率为 0~58%^[11,12]。国内有报道, 肾移植术后 HPV-B19 感染发生率为 2.97%, 中位时间为术后 39 d^[13]。一项 Meta 分析报告, 肾移植术后贫血患者 HPV-B19 感染发生率为 27.4%^[14]。

*通信作者: 涂金鹏, E-mail: tjgold@126.com

呼吸道飞沫传播是 HPV-B19 主要传播途径, 其他传播途径包括输血传播、母婴传播等^[15,16]。有证据表明, 移植术后 HPV-B19 可从供体向受体传播, 但移植前 HPV-B19 抗体阳性的受者, 在移植后 HPV-B19 DNA 血症发生率较低^[17]。

3 临床表现

HPV-B19 感染常见的临床表现包括 PRCA、关节病变、皮疹等, 多数患者可无临床症状^[18]。HPV-B19 在红系祖细胞中的复制, 可诱导细胞溶解并下调促红素受体 (erythropoietin receptor, EPO-R) 的表达, 持续的红细胞前体溶解和红细胞钝化可导致严重的 PRCA, 因此, 对于移植术后出现促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 抵抗性伴网织红细胞减低的贫血患者, 应高度警惕 HPV-B19 感染^[19]。由于免疫力低下, 实体器官移植患者特异性抗体产生不足, 抗原-抗体反应偏弱, HPV-B19 感染的其他临床表现多不明显或无反应, 发热、关节病变和皮疹发生率分别为 25%、7% 和 6%^[20]。部分患者可伴有白细胞或血小板的减少, 可能与免疫介导的骨髓抑制有关^[21]。HPV-B19 感染可导致移植肾损伤, 约 10% 患者可出现肌酐升高^[22]。此外, 有 10% 患者可出现器官侵入性疾病 (如心肌炎、肝炎、肺炎、肾小球肾病、血管炎和神经系统疾病)^[23]。

4 诊断策略

HPV-B19 感染可通过血清学检测或其他临床标本 (如血液、骨髓、肝、肺和肾) 进行 DNA 检测^[24]。实体器官移植患者由于抗体介导的免疫应答不足或延迟, HPV-B19 血清学的诊断并不可靠。文献报道, 肾移植术后 HPV-B19 感染患者 IgM、IgG 抗体阳性率分别为 75% 和 7%^[23]。

HPV-B19 DNA 对于实体器官移植患者的阳性预测值很高, 且高病毒复制血症可与临床症状的严重程度相关^[23]。无症状患者在感染 1 年后复查 HPV-B19 DNA 仍可为阳性, 经核酸内切酶处理, DNA 可被降解, 表明这可能是血液中残余的 DNA 片段, 无病毒活性^[25]。因此, HPV-B19 DNA 阳性并不能明确诊断急性感染。

对于血清学和 HPV-B19 DNA 均呈阴性, 临床仍不能排除 HPV-B19 感染的患者, 可行骨髓检查及免疫组化染色。典型的骨髓表现包括巨大的原母细胞, 胞质呈细颗粒状, 透明核内包涵体有一清晰的中央晕 (灯笼细胞), 且常伴有红细胞发育不全^[26]。

5 治疗方法

目前尚无治疗 HPV-B19 感染的特异性抗病毒药物推荐。对于实体器官移植后感染的患者, 静脉应用免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 是首选的治疗方法, 但 IVIG 治疗的最佳剂量方案尚未确定, 通常应用剂量为 400 mg/(kg·d), 连续应用 5 d。如果单一疗程效果不佳或复发, 可给予额外疗程的 IVIG。有研究指出, 给予 IVIG 1 g/(kg·d) 的 2 d 疗程, 与 400 mg/(kg·d) 的 5 d 疗程同样有效, 但每日剂量 ≥ 1 g/kg 可能增加其副反应^[27]。另有文献报道, 28% 的器官移植受者在应用 IVIG 治愈后复发^[28]。IVIG 治疗的副反应包括发热、寒战、肌痛、恶心、高血压、胸痛和肾功能衰竭^[29]。

实体器官移植患者感染 HPV-B19 与免疫力低下有关, 因此调整免疫抑制剂方案, 有助于提高疗效和治愈率, 但这种干预的最佳时机 (即在 IVIG 治疗之前或之后) 仍需进一步研究^[1]。BAEK 等^[30]对肾移植术后 HPV-B19 感染进行多因素回归分析, 发现心脏死亡捐献肾移植、使用他克莫司药物等是肾移植术后 HPV-B19 感染的危险因素。ROSADO-CANTO 等^[31]总结 128 例肾移植术后 HPV-B19 感染患者的治疗方案, 43% 患者单用 IVIG 治疗, 38% 患者采用调整免疫抑制剂加小剂量 IVIG 联合治疗, 9% 患者仅调整免疫抑制剂, 9% 患者行保守治疗, 结果表明, 调整免疫抑制剂联用小剂量 IVIG 与标准剂量 IVIG 疗效差异无统计学意义。

体外实验表明, 西多福韦可通过抑制 DNA 多聚酶, 阻断 HPV-B19 的合成, 从而抑制病毒复制, 但尚无进一步临床试验评价其有效性和安全性^[32]。

6 预防

在实体器官移植人群中, 目前尚无明确有效的预防策略。美国移植学会推荐, 感染者应进行飞沫隔离, 并建议病房工作人员加强洗手^[1]。一项研究显示, 筛查供、受者 HPV-B19 以及肾组织中 HPV-B19 DNA, 有助于预测移植后感染的风险, 但这种诊断在移植受者中相对罕见, 且成本偏高, 不建议常规检查^[17]。目前, 没有数据支持实体器官移植患者应进行 IVIG 预防。有症状的 HPV-B19 感染发生率偏低, IVIG 治疗成本偏高且存在肾毒性, 不建议预防性应用^[1]。重组 HPV-B19 疫苗的开发可能有助于优化预防策略, 目前仍需要进一步的研究^[33]。

参考文献:

- [1] ALBERT J EID, MONICA I Ardura. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice [J]. *Clinl Transplant*, 2019,33(9):1-7.
- [2] PATTISON JR, JONES SE, HODGSON J, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis insickle-cell anaemia [J]. *Lancet*, 1981,1(822):664-665.
- [3] QIU J, SÖDERLUND-VENERMO M, YOUNG NS. Human Parvoviruses [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017,30(1):43-113.
- [4] JAIN A, KANT R. Genotypes of erythrovirus B19, their geographical distribution & circulation in cases with various clinical manifestations [J]. *Ind J Med Res*, 2018,147(3):239-247.
- [5] QIU YH, ZHAO ZH, QIU JM. Sequences of Seven Complete Genomes of Human Parvovirus B19 [J]. *Microbiol Resour Announc*, 2018,7(11):e00885-18.
- [6] GANAIE SS, QIU J. Recent Advances in Replication and Infection of Human Parvovirus B19 [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018,8:166.
- [7] ANDERSON LJ, TSOU C, PARKER RA, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay [J]. *J Clin Microbiol*, 1986,24(4):522-526.
- [8] 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.
- [9] BELL LM, NAIDES SJ, STOFFMAN P, et al. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients [J]. *N Engl J Med*, 1989,321(8):485-491.
- [10] GILLESPIE SM, CARTTER ML, ASCH S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum [J]. *JAMA*, 1990,263(15):2061-2065.
- [11] PORIGNAUX B, 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.
- [12] 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. [J]. *Transpl Int*, 2010,22(4):455-462.
- [13] 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.
- [14] THONGPRAYOON C, KHOURY N, 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.
- [15] ANDERSON MJ, HIGGINS PG, DAVIS LR, et al. Experimental Parvoviral Infection in Humans [J]. *J Infect Dis*, 1985,152(2):257-265.
- [16] 杨帆,倪兆慧.肾移植患者细小病毒B19感染的诊治进展[J].*中华肾病研究电子杂志*,2021,10(2):109-112.
- [17] 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.
- [18] 张陆阳,郭晔,竺晓凡.细小病毒B19感染临床表现的多样性[J].*国际输血及血液学杂志*,2020,43(6):500-505.
- [19] BRODIN-SARTORIUS A, MEKKI Y, BLOQUEL B, et al. Infection par le Parvovirus B19 après transplantation rénale Parvovirus B19 infection after kidney transplantation [J]. *Néphrol Thér*, 2012,8(1):5-12.
- [20] 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.
- [21] MENDE M, SOCKEL K. Parvovirus B19 Infection [J]. *N Engl J Med*, 2018,379(24):2361.
- [22] PICHON M, LABOIS C, Tardy G, et al. Optimized nested PCR enhances biological diagnosis and phylogenetic analysis of human parvovirus B19 infections [J]. *Arch Virol*, 2019,164(11):2775-2781.
- [23] 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 [J]. *Pediatr Cardiol*, 2016,37(2):399-404.
- [24] EID AJ, CHEN SF. Human Parvovirus B19 in Solid Organ Transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2013,13(s4):201-205.
- [25] MOLENAAR-DEBACKER MW, RUSSCHER A, KROES AC, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in blood: Virus or DNA remnants [J]. *J Clin Virol*, 2016,84:19-23.
- [26] 胡娜娜,许书添,董建华,等.肾移植术后细小病毒B19感染[J].*肾脏病与透析肾移植杂志*,2018,27(6):589-593.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] VO AA, CAM V, TOYODA M, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single-center experience [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006,1(4):844-852.
- [30] 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. doi: 10.1111/tid.12754.
- [31] ROSADO-CANTOR, CARRILLO-PÉREZDL, JIMÉNEZ JV, et al. Treatment strategies and outcome of parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: a series and literature review of 128 patients [J]. *Rev Invest Clin*, 2019, 71(4):265-274.
- [32] MANARESI E, GALLINELLA G. Advances in the Development of Antiviral Strategies Against Parvovirus B19 [J]. *Viruses*, 2019,11(7):659.
- [33] DAS P, CHATTERJEE K, CHATTOPADHYAY NR, et al. Evolutionary aspects of parvovirus B-19 associated diseases and their pathogenesis patterns with an emphasis on vaccine development [J]. *Virus Disease*, 2019,30(1):32-42.