DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180377

·论 著·

肝移植患者人类微小病毒B19感染与相关贫血的临床特点分析

蒋 密[1△], 罗楚彬[2△], 战 昊[2], 胡 博[2], 黄晓武[2], 周 俭[2], 樊 嘉[2], 孙绮蛮[2*]

1. 复旦大学附属中山医院输血科,上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院肝外科,上海 200032

[摘要] **目的**:探讨肝移植术后人类微小病毒B19(human parvovirus B19, HPV B19)感染致纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)的诊断和治疗方法。**方法**:描述和分析19例肝移植术后HPV B19感染引起的PRCA病例的临床特点、诊断、治疗及预后。**结果**:19例肝移植受者术后2个月内出现贫血,排除导致贫血的其他原因,经实时定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测HPV B19 DNA诊断为HPV B19感染致PRCA。所有患者给予静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulins, IVIG)等治疗后,贫血症状得到改善。**结论**:对于肝移植术后早期不明原因的PRCA患者,排除其他病因后可考虑HPV B19感染可能。PCR检测HPV B19 DNA是诊断PRCA的主要依据。早期应用IVIG治疗对于治疗肝移植后HPV B19感染相关的PRCA效果良好。

[关键词] 肝移植;人类微小病毒B19;纯红细胞再生障碍性贫血

[中图分类号] R 657.3 [文献标志码] A

Clinical characteristic analysis on anemia associated with human parvovirus B19 infection in liver transplant recipients

JIANG Mi[1△], LUO Chu-bin[2△], ZHAN Hao[2], HU Bo[2], HUANG Xiao-wu[2], ZHOU Jian[2], FAN Jia[2], SUN Qi-man[2*]

1. Department of Blood Transfusion, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[**Abstract**] **Objective**: To detect the diagnosis and therapy of pure red cell aplasia (PRCA) associated with human parvovirus B19 (HPV B19) after liver transplantation operation. **Methods**: The clinical characters, diagnosis, therapy, and prognosis of 19 liver transplant recipients confirmed to have PRCA induced by HPV B19 infection were described and analyzed. **Results**: Nineteen liver transplantation recipients were reported to have anemia within 2 months after surgery. The patients were diagnosed as PRCA by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), and other possible causes for anemia were excluded. All recipients achieved remission after the intravenous immunoglobulins (IVIG) treatment. **Conclusions**: For patients with unexplained PRCA early after liver transplantation, the possibility of HPV B19 infection should be considered after other possible causes are excluded. PCR detection for HPV B19 is the main method for the diagnosis of PRCA. Early treatment with IVIG can achieve a good therapeutic effect on PRCA associated with HPV B19 after liver transplantation.

[**Key Words**] liver transplantation; human parvovirus B19; pure red cell aplasia

HPV B19是一种单链小DNA病毒,与人类多种疾病相关[1]。感染HPV B19后,症状一般且自限。但是,免疫抑制的患者感染HPV B19病毒后,会发生以贫血、发热为主的多种并发症[2]。其中,纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)以骨髓红系造血障碍为特征。目前,肝移植术后HPV B19感染致PRCA在国内很少报道,其治疗也无统一标准。因此,本研究回顾性分析了19例肝移植术后HPV B19感染致PRCA的病例的临床特点、诊断方法、治疗过程和预后。

[收稿日期] 2018-04-12 [接受日期] 2018-05-29

[基金项目] 上海市卫计委科研基金(201540059). Supported by Scientific Research Fund of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (201540059).

[作者简介] 蒋 密,主管技师. E-mail: jiang.mi@zs-hospital.sh.cn

罗楚彬,硕士生. E-mail: drluocb@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: sun.qiman@zs-hospital.sh.cn

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 7 月至 2017 年 3 月在本院行肝移植术后出现重度贫血的 63 例患者的临床资料，均常规接受抗排异治疗。

1.2 纳入标准 (1)临床上出现明显贫血症状；(2)短期内血红蛋白进行性下降，排除失血等因素；(3)实时定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 HPV B19 DNA 阳性。

1.3 治疗方案 对于诊断为 HPV B19 相关 PRCA 的患者，主要治疗方法为早期应用静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulins, IVIG)，同时调节免疫抑制剂方案。具体方案为：(1)予以 IVIG 大剂量冲击治疗，每天 400 mg/kg，连续应用 10 d；(2)根据患者免疫功能、肌酐清除率等调整抗排异药物；(3)给予输血、促红细胞生成、吸氧等支持治疗。

2 结 果

2.1 一般资料 63 例患者中，19 例(30.16%)诊断为 HPV B19 感染相关的 PRCA；其他 44 例患者 HPV B19 DNA 阴性，结合临床表现考虑为失血、缺铁等原因引起的贫血。19 例 HPV B19 感染致 PRCA 患者中，男性 17 例，女性 2 例，年龄 19～64 岁，平均年龄(48.11±11.67)岁；除 1 例患者外，所有患者在移植后 2 个月内诊断为 PRCA。19 例患者的一般资料见表 1。

表 1 患者的一般资料

编号	年龄/岁	性别	术前疾病	术后贫血发生时间 t/d
1	54	男	肝细胞肝癌	41
2	53	男	肝细胞肝癌	33
3	42	男	乙型肝炎肝硬化	39
4	46	男	肝细胞肝癌	51
5	53	男	乙型肝炎肝硬化	16
6	45	男	乙型肝炎肝硬化	4
7	19	女	先天性肝内胆管扩张症	22
8	51	男	多囊肝	43
9	64	男	肝细胞肝癌	17
10	24	男	乙型肝炎肝硬化	4
11	60	男	肝细胞肝癌	10
12	47	男	肝细胞肝癌	26
13	40	男	乙型肝炎肝硬化	30
14	60	女	乙型肝炎肝硬化	36
15	50	男	乙型肝炎肝硬化	30
16	45	男	胆管细胞癌	96
17	64	男	肝细胞肝癌	16
18	46	男	肝细胞肝癌	18
19	51	男	肝细胞肝癌	3

2.2 临床特点 19 例患者的血红蛋白水平下降为 34～78 g/L，平均(59.21±13.52)g/L；白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(blood platelet, PLT)水平接近正常(表 2)；排除失血、缺铁等引起贫血的常见病因。PCR 检测患者 HPV B19 DNA 阳性，HPV B19 感染致 PRCA 诊断成立。

表 2 患者 PRCA 治疗前后 Hb、WBC 和 PLT 的变化

编号	治疗前			治疗后		
	Hb ρ_B/(g·L^{-1})	WBC/(×10^9/L)	PLT/(×10^{12}/L)	Hb ρ_B/(g·L^{-1})	WBC/(×10^9/L)	PLT/(×10^{12}/L)
1	36	1.45	107	110	2.78	84
2	34	2.38	77	63	21.54	99
3	52	7.44	77	79	4.21	19
4	40	1.56	76	63	3.26	72
5	49	12.38	114	80	6.25	10
6	78	3.99	43	98	7.11	75
7	60	2.51	123	101	3.86	183
8	76	3.4	197	85	8.17	291
9	56	12.42	254	83	2.68	143
10	72	3.27	33	104	1.4	74
11	64	5.69	147	82	4.45	179
12	52	8.06	163	80	8.98	133
13	56	6.03	55	61	1.81	27
14	72	2.82	29	111	7.45	190
15	51	2.71	137	86	4.15	110
16	69	4.68	141	98	3.49	242
17	63	5.3	48	80	1.94	88
18	72	5.32	132	100	9.69	157
19	73	12.21	11	102	10.96	108

Hb：血红蛋白；WBC：白细胞；PLT：血小板

2.3 治疗过程和预后 19例HPV B19感染致PRCA患者经IVIG治疗、调整免疫抑制剂(表3)、输血等支持治疗后,贫血症状得到改善,Hb水平升高为61～110 g/L,平均(87.68±15.46)g/L。

表3 患者PRCA治疗前后免疫抑制剂的调节及输血治疗

编号	调整前	输血/U	调整后
1	FK 8 mg/d; MMF 1.5 g/d; MP 4 mg/d	8	FK 6 mg/d;
2	FK 11 mg/d; MMF 2 g/d; MP 16 mg/d	8	FK 11 mg/d
3	FK 4 mg/d; MMF 2 g/d; MP 16 mg/d	30	FK 4 mg/d
4	FK 8 mg/d; MMF 2 g/d; MP 16 mg/d	0	FK 8 mg/d
5	FK 2 mg/d; EC-MPS 1.44 mg/d; MP 16 mg/d	8	FK 6 mg/d; RPM 2 mg/d
6	FK 3 mg/d; MMF 1.5 g/d; MP 16 mg/d	4	FK 5 mg/d; MMF 1.5 g/d; MP 12 mg/d
7	FK 4 mg/d; MMF 1 g/d; MP 16 mg/d	3	FK 4 mg/d; MMF 1 g/d; MP 16 mg/d
8	FK 2 mg/d; MMF 2 g/d; MP 16 mg/d	7	FK 6 mg/d; MMF 2 g/d; MP 8 mg/d
9	FK 4 mg/d; MMF 1 g/d; MP 12 mg/d	6	FK 4 mg/d; MMF 1 g/d; MP 12 mg/d
10	FK 3 mg/d; MMF 1.5 g/d; MP 16 mg/d	1	FK 6 mg/d; MMF 1.5 g/d; MP 8 mg/d
11	FK 4 mg/d; EC-MPS 1.44g/d; MP 16 mg/d	2	FK 4 mg/d
12	FK 6 mg/d; EC-MPS 1.44 g/d; MP 12 mg/d	5	FK 6 mg/d
13	FK 8 mg/d; EC-MPS 1.08 g/d; MP 8 mg/d	2	FK 8 mg/d
14	CsA 150 mg/d; MMF 0.5 g/d; MP 16 mg/d	0	RPM 2 mg/d; MMF 0.5 g/d; MP 12 mg/d
15	FK 3 mg/d; MMF 0.5 g/d; MP 16 mg/d	2	FK 3 mg/d
16	RPM 2 mg/d; MMF 0.5 g/d; MP 16 mg/d	0	RPM 2 mg/d
17	FK 5 mg/d; MMF 0.5 g/d; MP 16 mg/d	2	FK 5 mg/d
18	FK 4 mg/d; MMF 0.5 g/d; MP 16 mg/d	2	FK 4 mg/d
19	FK 6 mg/d; MMF 0.5 g/d; MP 16 mg/d	0	FK 6 mg/d

FK:他克莫司;MMF:吗替麦考酚酯;MP:甲泼尼龙;EC-MPS:麦考酚钠;RPM:雷帕霉素;CsA:环孢素

3 讨 论

HPV B19属于细小病毒科的单链DNA病毒,与人类多种疾病相关。HPV B19感染引起的临床表现与宿主的年龄和免疫状态有关[3]。HPV B19感染最常见的症状是PRCA,也有发热、关节痛和皮疹等症状[2]。PRCA按病因分类可分为原发性和继发性。其中原发性PRCA病因不明确;继发性PRCA的病因较多,常见的有自身免疫疾病、肿瘤、感染、药物、毒素和造血干细胞移植等[4]。其中,HPV B19感染和抗排异治疗是导致器官移植患者发生继发性PRCA的主要原因。免疫功能正常的人感染HPV B19后能产生特异性的IgM抗体,随后几天产生IgG抗体,从而能够清除体内的HPV B19病毒,因此一般无临床症状或仅有轻微非特异性感染症状。但是,接受免疫抑制剂治疗的器官移植术后患者,由于免疫功能缺陷或低下,不能产生有效的免疫应答,使HPV B19在体内持续性复制导致感染。HPV B19具有嗜红细胞特性,其在祖母红细胞内持续性复制能导致祖母红细胞裂解、骨髓红系增殖受抑制,最终导致PRCA[5]。目前对于肝移植术后HPV B19感染引起的PRCA的报道很少。研究[6-7]认为,器官移植术HPV B19感染的发生率约为2%。该病的较低发病率一定程度上限制了关于HPV B19感染的大规模、前瞻性的临床研究的开展。

器官移植术后患者常规接受抗排异治疗,免疫功能严重低下,此时易感染HPV B19,引起贫血、发热等症状,并且多在移植术后2个月左右出现。本研究中,所有患者均出现Hb偏低。对于确立HPV B19感染引起的PRCA诊断,首先需要排除出血、缺铁等引起贫血的常见病因。Hb下降是移植术后患者感染HPV B19的主要表现,尤其是患者Hb进行性下降且常规纠正贫血疗效不佳时,临床医师应考虑HPV B19感染的可能性。对于免疫功能正常的患者,可通过检测血清抗体诊断病毒感染[8]。但是免疫抑制患者体液免疫功能低下,体内不能产生足够抗体,因此不适合使用血清学检测诊断病毒感染。对于这类患者,可使用PCR方法检测病毒DNA协助诊断。PCR方法检测病毒DNA诊断HPV B19感染灵敏度、特异度高,有利于早期诊断[9]。一项研究发现在Hb<70 g/L的肾移植患

者，PCR 检测病毒 DNA 的阳性预测值为84.6%、阴性预测值为 96.2%[10]。当患者出现不明原因的 Hb 水平迅速下降，排除其他导致贫血的原因后，若 PCR 检测病毒 DNA 滴度阳性，HPV B19 感染致 PRCA 诊断则成立。当 PCR 检测阴性，但是临床高度怀疑为 HPV B19 感染致 PRCA 时，骨髓细胞学检查有助于诊断。HPV B19 感染致 PRCA 的特异性骨髓象为胞内含有嗜酸性包涵体、染色质边缘化的巨大原始红细胞，红细胞系受抑制[11]。

HPV B19 感染致 PRCA 是一种免疫性疾病，抗病毒药物不适合用于该病的治疗。目前最有效的治疗方法是 IVIG 疗法，IVIG 含有能够中和 HPV B19 病毒的 IgG 抗体。大剂量 IVIG 有助于治疗 HPV B19 感染致 PRCA[12]，但是其最佳给药剂量和给药持续时间尚未确定。现有治疗方案仅根据小规模的回顾性病例分析和患者对治疗的反应。HPV B19 感染致 PRCA 中，IVIG 目前常用剂量为 400 mg/kg，连续使用 10 d。部分患者在接受 IVIG 治疗出现 PRCA 复发，重复使用 IVIG 后症状能够得到改善[13]。本研究给患者予 IVIG 治疗后，患者反应良好，贫血得到纠正，临床症状改善；其中 5 例患者予 IVIG 治疗后，HPV B19 DNA 滴度明显下降，HPV B19 感染得到控制。

调整免疫抑制剂方案也有助于移植术后 HPV B19 感染治疗，例如在肾移植后患者将他克莫司改为环孢素 A 能提高患者的免疫能力，有助于治疗 HPV B19 感染[6,14]。但是，目前关于免疫抑制剂调整的时机以及具体免疫抑制剂调整的方案还未明确，这需要开展前瞻性的临床研究。

综上所述，本研究表明，对于肝移植术后或出现不明原因的贫血患者，应考虑 HPV B19 感染致 PRCA 可能。PCR 检测 HPV B19 DNA 是诊断 HPV B19 感染致 PRCA 主要依据。该病以大剂量 IVIG 冲击治疗治疗为主，当 PRCA 复发时，可复用 IVIG。早期、及时诊断和治疗 HPV B19 感染致 PRCA，患者一般能获得良好预后。

参考文献

[1] KAUFMANN B, SIMPSON A A, ROSSMANN M G. The structure of human parvovirus B19[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004,101(32):11628-11633.

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

[3] EID A J, POSFAY-BARBE K M; AST Infectious Diseases Community of Practice. Parvovirus B19 in solid organ transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009,9 Suppl 4: S147-S150.

[4] DJALDETTI M, BLAY A, BERGMAN M, et al. Pure red cell aplasia--a rare disease with multiple causes[J]. Biomed Pharmacother, 2003,57(8):326-332.

[5] ABDOLLAHI A, SHOAR S, SHEIKHBAHAEI S, et al. Status of immunity against PVB19 in HIV-infected patients according to CD4(+) cell count, and antiretroviral therapy regimen groups[J]. Niger Med J, 2014,55(1):20-23.

[6] ZOLNOURIAN Z R, CURRAN M D, RIMA B K, et al. Parvovirus B19 in kidney transplant patients [J]. Transplantation, 2000,69(10):2198-2202.

[7] KI C S, KIM I S, KIM J W, et al. Incidence and clinical significance of human parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2005, 19(6): 751-755.

[8] DOYLE S, KERR S, O'KEEFFE G, et al. Detection of parvovirus B19 IgM by antibody capture enzyme immunoassay: receiver operating characteristic analysis[J]. J Virol Methods, 2000,90(2):143-152.

[9] MANARESI E, GALLINELLA G, ZUFFI E, et al. Diagnosis and quantitative evaluation of parvovirus B19 infections by real-time PCR in the clinical laboratory[J]. J Med Virol, 2002,67(2):275-281.

[10] PARK J B, KIM D J, WOO S Y, et al. Clinical implications of quantitative real time-polymerase chain reaction of parvovirus B19 in kidney transplant recipients - a prospective study[J]. Transpl Int, 2009,22(4):455-462.

[11] EGBUNA O, ZAND M S, ARBINI A, et al. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature[J]. Am J Transplant, 2006,6(1):225-231.

[12] MOUTHON L, GUILLEVIN L, TELLIER Z. Intravenous immunoglobulins in autoimmune- or parvovirus B19-mediated pure red-cell aplasia[J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(5): 264-269.

[13] KUMAR J, SHAVER M J, 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[J]. Transpl Infect Dis, 2005,7(1):30-33.

[14] WONG T Y, CHAN P K, LEUNG C B, et al. Parvovirus B19 infection causing red cell aplasia in renal transplantation on tacrolimus [J]. Am J Kidney Dis, 1999, 34(6): 1132-1136.

[本文编辑] 廖晓瑜，姬静芳