

异基因造血干细胞移植后人类细小病毒 B19 感染诊治经验及文献复习*

周小辉¹ 王晓东¹ 王春静¹ 杨春兰¹ 张小玲¹ 余阅¹ 李越¹ 刘四喜¹

[摘要] **目的:**探讨异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后细小病毒 B19(parvovirus B19, PVB19)感染的临床表现、早期识别和诊断,为治疗提供临床经验。**方法:**回顾性分析 2012 年 1 月—2020 年 12 月在我院血液肿瘤科造血干细胞移植中心行 allo-HSCT 的 446 例重型地中海贫血患者的临床资料,其中 2 例患者移植后感染 PVB19(发病率 0.45%),总结这 2 例患者的临床特征、实验室资料、治疗及预后。2 例患者均采用清髓性预处理方案,应用宏基因组测序技术检测外周血病原微生物,通过定量 PCR 监测治疗前后体内病毒载量变化,结合临床评估治疗效果,并分别以 PVB19 感染和(或)骨髓移植和(或)干细胞移植和(或)造血干细胞移植、PVB19 infection and/or bone marrow transplantation and/or stem cell transplantation and/or hematopoietic stem cell transplantation 为关键词检索国内外相关文献并进行复习,总结分析该病的临床特点。**结果:**共获取 18 篇文献 44 例患者(包括我中心 2 例)纳入研究,其中男 30 例,女 13 例,另外 1 例文献未提及性别;中位年龄 32.5(1~59)岁;起病时 PVB19-IgG 阳性 7 例,PVB19-IgM 阳性 2 例,PVB19-DNA PCR 病毒载量阳性 42 例。PVB19 感染多为移植后 0.03~96.00 个月,最主要的临床表现为皮疹和血细胞减少,其他症状包括发热、关节痛、不适、头痛、肌痛和瘙痒。35 例患者经静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)或 IVIG 联合减量免疫抑制剂治疗,24 例患者初始治疗有效。44 例患者中 7 例死亡,其中 4 例合并心脏、肺及肾脏器官衰竭。我中心 2 例患者均为重型地中海贫血造血干细胞移植后感染 PVB19,移植前均采用清髓性预处理方案,临床表现均为贫血、网织红细胞下降,伴皮疹,其中 1 例表现为三系减少,PVB19 血清学均阴性,其中 1 例宏基因组测序提示 PVB19 感染,2 例 IVIG 治疗均有效。**结论:**及时准确的诊断和 IVIG 治疗可治愈 allo-HSCT 后 PVB19 感染,宏基因组测序有助于血清学阴性 PVB19 感染的早期诊断,小剂量持续 IVIG 治疗可能更适宜于造血干细胞移植后感染 PVB19 的患者。

[关键词] 细小病毒 B19;静脉注射免疫球蛋白;造血干细胞移植;宏基因组测序

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.006

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

Diagnosis and treatment of human parvovirus B19 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and literature review

ZHOU Xiaohui WANG Xiaodong WANG Chunjing YANG Chunlan
ZHANG Xiaoling YU Yue LI Yue LIU Sixi

(Department of Hematology and Oncology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, 518000, China)

Corresponding author: LIU Sixi, E-mail: tiger647@126.com

Abstract Objective: To retrospectively analyze the clinical features and early identification and diagnosis of parvovirus B19(PVB19) infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT), and to provide clinical experience for treatment. **Methods:** The clinical data of 446 patients with thalassemia major who received allo-HSCT in the hematopoietic stem cell transplantation center of the hematology and oncology department of our hospital from January 2012 to December 2020 were retrospectively analyzed. Two patients of them infected with PVB19 after transplantation, with an incidence of 0.45%. The clinical features, laboratory data, treatment, and prognosis of these 2 patients were summarized. Both children were treated with a myeloablative conditioning regimen, and metagenomics next-generation sequencing was used to detect pathogenic microorganisms in peripheral blood. Quantitative PCR was used to monitor the changes in viral load in the body before and

*基金项目:广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)(No:SZGSP012);深圳市医学重点学科建设经费资助(No:SZXK034)

¹深圳市儿童医院血液肿瘤科(广东深圳,518000)

通信作者:刘四喜,E-mail:tiger647@126.com

引用本文:周小辉,王晓东,王春静,等.异基因造血干细胞移植后人类细小病毒 B19 感染诊治经验及文献复习[J].临床血液学杂志,2023,36(9):637-642. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.006.

after treatment, and the treatment effect was evaluated clinically. Related domestic and foreign literature searched respectively with key words PVB19 infection and/or bone marrow transplantation and/or stem cell transplantation and/or hematopoietic stem cell transplantation was reviewed, and the clinical characteristics of the disease were summarized and analyzed. **Results:** A total of 18 articles were obtained and 44 patients (including 2 cases in our center) were included in the study, there were 30 males and 13 females, with a median age was 32.5 years (1-59 years old). Seven cases were PVB19-IgG positive at the onset of PVB19 infection, 2 cases were PVB19-IgM positive and 42 cases were PVB19-DNA PCR viral load positive. PVB19 infection occurred mostly 0.03-96.00 months after transplantation, and the main clinical manifestations were rash and cytopenia, with other symptoms including fever, arthralgia, malaise, headache, myalgia, and pruritus. Thirty-five patients received intravenous immunoglobulin (IVIG) or IVIG combined with reduced-dose immunosuppressive therapy, and 24 patients responded well to the initial treatment. Seven of 44 patients died, including 4 cases complicated with organ failure of the heart, lungs, or kidneys. The 2 patients in our center were infected with PVB19 after thalassemia major hematopoietic stem cell transplantation, and a myeloablative conditioning regimen was used before transplantation. The clinical manifestations in both patients were anemia, reticulocytopenia, and rash, and 1 case showed pancytopenia. Both patients were PVB19-seronegative, and 1 patient was suggested to have PVB19 infection by metagenomics next-generation sequencing. IVIG treatment was effective in both cases. **Conclusion:** Our study shows that timely and accurate diagnosis and IVIG treatment can cure PVB19 infection after allo-HSCT. Metagenomic sequencing is helpful for the early diagnosis of seronegative PVB19 infection, and low-dose continuous IVIG treatment may be more suitable for patients infected with PVB19 after hematopoietic stem cell transplantation.

Key words parvovirus B19; intravenous immunoglobulin; hematopoietic stem cell transplantation; metagenomic next-generation sequencing

移植后血细胞减少是异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后一种常见的并发症, 可导致严重后果, 相关危险因素包括使用骨髓毒性药物、病毒感染、供者年龄、HLA 相合度、供受者 CMV 血清学状态以及干细胞来源等^[1-2]。细小病毒 B19 (parvovirus B19, PVB19) 感染引起的纯红细胞再生障碍性贫血在造血干细胞移植后偶有报道^[3]。然而, 单病种重型地中海贫血造血干细胞移植后 PVB19 感染的病例报道罕见。本文总结分析 2012 年 1 月—2020 年 12 月我院血液肿瘤科造血干细胞移植中心行 allo-HSCT 的 446 例重型地中海贫血患儿的临床特征及移植后 PVB19 感染发生情况并复习国内外相关文献, 旨在探讨 allo-HSCT 后 PVB19 感染的早期识别、临床特点、诊断和治疗, 为临床提供经验。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2012 年 1 月—2020 年 12 月在我院血液肿瘤科造血干细胞移植中心接受 allo-HSCT 的 446 例重型地中海贫血患儿为研究对象, 并分别以 PVB19 感染和(或)骨髓移植和(或)干细胞移植和(或)造血干细胞移植、PVB19 infection and/or bone marrow transplantation and/or stem cell transplantation and /or hematopoietic stem cell transplantation 为关键词检索国内外相关文献, 总结分析 PVB19 感染的临床特点、诊断和治疗并复习相关文献。本研究通过我院医学伦理委员会批

准, 并获得患儿家属知情同意。

1.2 方法

通过阅读电子病历及查阅国内外干细胞移植感染 PVB19 文献, 收集患者的年龄、性别、移植类型、病种、PVB19 感染发生时间、发病时 PVB19 血清学状态、临床症状、受累器官、样本来源、诊治方法、是否复发、预后、直接死亡原因等临床资料。

纳入标准: ①符合重型地中海贫血诊断标准 (需同时符合输血依赖及基因变异); ②行造血干细胞移植患者 (包括自体干细胞移植及 allo-HSCT)。

排除标准: 非造血干细胞移植患者或 PVB19 感染诊断不明确的患者。

1.3 PVB19 感染诊断

所有患者符合 PVB19 感染临床表现: ①血清学阳性; ②PCR 定量检测阳性; ③血清学阴性经宏基因组高通量测序阳性, 后通过 PCR 定量检测病毒载量; ④血清学阴性通过 PCR 定量检测病毒载量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; 计数资料以例表示。

2 结果

2.1 基本情况

在 PubMed 及国内文献数据库检索 1990 年 1 月—2022 年 2 月发表的国内外文献, 共获取 18 篇文献 44 例患者 (包括我中心 2 例) 纳入研究, 其中

国内文献报道 1 篇^[4]。44 例患者中男 30 例,女 13 例,另外 1 例文献未提及性别;移植中位年龄 32.5 (1~59) 岁;allo-HSCT 42 例,自体造血干细胞移植 2 例;血液系统恶性疾病 30 例(慢性粒细胞白血病 8 例、急性髓系白血病 11 例、急性淋巴细胞白血病 8 例、淋巴瘤 3 例),良性疾病及其他非恶性疾病 14 例;移植后 0~3 个月发生 PVB19 感染者 21 例,>3 个月发生 PVB19 感染者 22 例(另外 1 例为移植前 1 天感染 PVB19);发病时 PVB19-IgG 阳性 7 例,阴性 6 例;PVB19-IgM 阳性 2 例,阴性 11 例;PVB19-DNA PCR 病毒载量阳性 42 例。

2.2 临床表现

PVB19 感染的发病时间为移植后 0.03~96.00 个月,最主要的临床表现为皮疹和血细胞减少(28/44 例)^[5-9],其他症状包括发热、关节痛、不适、头痛、肌痛和瘙痒。

2.3 治疗及转归

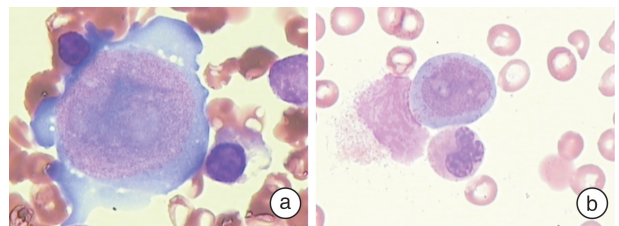
35 例患者经静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)或 IVIG 联合减量免疫抑制剂治疗,其中 24 例初始治疗有效;5 例患者未予治疗;4 例患者未明确是否接受过治疗。44 例患者中生存 37 例,死亡 7 例,其中 4 例合并心脏、肺或肾脏器官衰竭^[10-13]。

2.4 本文 2 例详细情况

病例 1,患儿女,7 岁,因 allo-HSCT 后 4 个月余,发热 3 d 入院。患儿于 6 个月龄左右因面色苍白在外院行基因检查,提示 β -地中海贫血(重型、IVS-II-654 纯合子突变),2019 年 2 月在我院行单倍体+非亲缘脐血辅助 allo-HSCT,预处理方案为:环磷酰胺(Cy)+白消安(Bu)+氟达拉滨(Flu)+噻替哌(TT)+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)。移植抗宿主病预防方案:后置环磷酰胺(PTCY)+他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+短疗程甲氨蝶呤(MTX)。入院前 3 天出现反复发热,最高体温 39.4℃,无其他伴随症状。患儿为第 1 胎第 1 产,足月剖宫产,产时无特殊,出生体重 3.5 kg。父母体健,非近亲婚配,均为 β -地中海贫血基因携带者。

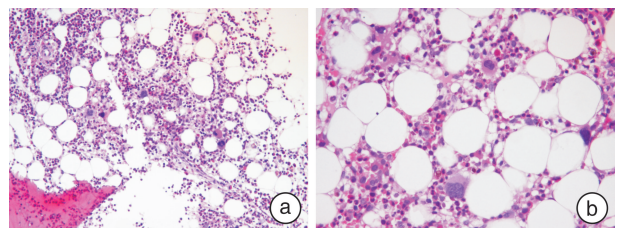
入院体检:T 36.5℃,P 120 次/min,R 22 次/min,BP 107/69 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),WT 14.5 kg;神志清,精神反应可,贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染,无皮疹及出血点,浅表淋巴结无肿大。咽无充血,双侧扁桃体无肿大。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心率 120 次/min,律齐,心音有力,各瓣膜未闻及病理性杂音。腹软,未触及包块,全腹无压痛、反跳痛,肝右肋下 4 cm 可及,质中缘钝,无压痛,脾肋下未及,肠鸣音 4 次/min,神经系统无异常。

辅助检查:血常规:WBC $4.36 \times 10^9/L$,NEU $3.0 \times 10^9/L$,Hb 72 g/L,PLT $87 \times 10^9/L$,网织红细胞计数 $6.5 \times 10^9/L$ ($17.0 \times 10^9/L \sim 70.1 \times 10^9/L$),网织红细胞百分比 0.30%(0.43%~1.36%),CRP 1.0 mg/L,PCT 0.01 ng/mL;血生化:ALT 95 IU/L,AST 43 IU/L;肾功能、电解质、心肌酶、血脂基本正常;DIC 七项正常;EBV-DNA、CMV-DNA、甲乙流核酸、支原体、呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒、乙肝两对半+HCV+HIV+TP、Coombs 试验、自身免疫性血细胞减少相关抗原、PVB19-IgM 均阴性。促红细胞生成素明显升高(312.04 mIU/mL;1.48~31.88 mIU/mL),血清叶酸降低(5.2 ng/mL;正常值>10.6 ng/mL),维生素 B12 和铁含量正常。骨髓形态学:骨髓增生活跃,幼红细胞比例偏低,部分幼红细胞可见类巨幼样变,可见巨大原红细胞,成熟红细胞大小轻度不等,部分中心淡染区扩大。外周血涂片:成熟红细胞大小轻度不等,部分中心浅区扩大(图 1)。骨髓活检:造血组织轻度增生低下,造血面积 60%(图 2),免疫组织化学:CD235a(+),CD61(+),溶菌酶(+),MPO(+),PAS(+),EBERs(-)。



a: 病例 1 骨髓形态学原始红细胞;b: 病例 1 骨髓形态学成熟红细胞。粒系和巨核系正常,可见巨大原红细胞,成熟红细胞大小轻度不等,部分中心淡染区扩大。

图 1 骨髓形态学(Wright-Giemsa 染色 ×1000)



a: 苏木精-伊红染色 ×5;b: 苏木精-伊红染色 ×10。

图 2 骨髓活检显示造血组织轻度增生低下

治疗上给予补充叶酸、减量免疫抑制,贫血不能纠正,并逐步出现全血细胞减少,WBC $2.2 \times 10^9/L$,NEU $0.92 \times 10^9/L$,Hb 58 g/L,PLT $42 \times 10^9/L$,嵌合率显示供者完全嵌合,外周血宏基因组测序(mNGS)提示 PVB19 感染(序列数 7 571),后送检定量 PCR 示 PVB19-DNA $> 1 \times 10^8$ copies/

mL, 给予 IVIG 治疗(2.5 g/d×14 d), 治疗 2 周后白细胞和血小板恢复正常, 4 周后复查网织红细胞计数 $97.6 \times 10^9/L$, Hb 91 g/L, PVB19-DNA 拷贝数明显减少(9.6×10^2 copies/mL), 后贫血加重, Hb 降至 75 g/L, 复查 PVB19-DNA 9.7×10^2 copies/mL, 再予以 IVIG(2.5 g/d×14 d), Hb 升至 107 g/L, 复查 PVB19-DNA 载量转阴, 后监测无转阳。

病例 2, 患儿男, 5 岁, 因 allo-HSCT 后 15 个月, 贫血 9 个月入院。患儿 6 个月龄时因面色苍白在外院行基因检查示 β -地中海贫血(CD41-41/IVS-II-654 双重杂合子), 2018 年 10 月在我院行单倍体半相合+无关脐血 allo-HSCT, 预处理方案: Cy+Bu+Flu+TT+ATG; 移植物抗宿主病预防: PTCY+FK506+MMF+短疗程 MTX。移植后合并急性播散性脑脊髓炎、难治性自身免疫性溶血性贫血, 先后予以甲强龙冲击及长期小剂量维持、IVIG、利妥昔单抗、硼替佐米、血浆置换、环孢素、MMF、脾脏切除术等多种治疗, 急性播散性脑脊髓炎痊愈, 自身免疫性溶血性贫血相对稳定, Hb 在 90 g/L 左右。患儿为第 3 胎第 2 产, 足月剖宫产, 产时无特殊, 出生体重 3.55 kg。父母体健, 非近亲婚配, 均为 β -地中海贫血基因携带者。

入院体检: T 36.5℃, P 123 次/min, R 20 次/min; BP 100/65 mmHg, WT 18 kg; 神志清, 精神反应可, 库欣貌, 全身皮肤黏膜无黄染, 浅表淋巴结无肿大。咽无充血, 双侧扁桃体无肿大。呼吸音稍粗, 未闻及干湿性啰音。心率 123 次/min, 律齐, 心音有力, 各瓣膜未闻及病理性杂音。腹软, 未触及包块, 全腹无压痛、反跳痛, 肝右肋下约 4 cm 可及, 质中、缘钝, 无压痛, 脾肋下未及, 肠鸣音 5 次/min, 神经系统无异常。

辅助检查: 血常规 WBC $12.59 \times 10^9/L$, NEU $3.65 \times 10^9/L$, Hb 72 g/L, PLT $81 \times 10^9/L$, 网织红细胞绝对计数 $8.7 \times 10^9/L$ ($17.0 \times 10^9/L \sim 70.1 \times 10^9/L$), 网织红百分比 0.3%(0.43%~1.36%)、CRP < 0.5 mg/L; 血生化: ALT 69 IU/L, AST 60 IU/L; 肾功能、电解质、心肌酶、凝血功能正常; EBV-DNA、CMV-DNA、甲乙流核酸、乙肝两对半+HCV+HIV+TP、PVB19-IgM 阴性。Coombs 试验: 直抗(+++)、间抗(+++)。住院期间监测血常规示单纯红系减少, Hb 51 g/L, 总胆红素、间接胆红素无升高, 病程中伴颜面、躯干、四肢多形性脱屑样皮疹, 定量 PCR 示 PVB19-DNA $> 1 \times 10^8$ copies/mL。

治疗上减量免疫抑制剂、IVIG 治疗(2.5 g/d×42 d), 6 周后复查网织红细胞绝对计数 $35 \times 10^9/L$, 网织红细胞百分比 7%, Hb 110 g/L, 期间监测

PVB19-DNA 载量, 从 $> 1 \times 10^8$ copies/mL 持续降低至转阴且无复发。

3 讨论

PVB19 属细小病毒科, 是一种小型无包膜病毒, 直径 23~26 nm, 包含 5.6 kb 线性单链 DNA 基因组, 两侧为 2 个相同的末端发夹结构。PVB19 感染可引起多种疾病, 如传染性红斑(第五病)、免疫功能低下患者持续性贫血、再生障碍性贫血危象、胎儿水肿、心肌病及关节病。免疫功能低下的患者更易感染 PVB19, 包括造血干细胞移植患儿。为更深了解 PVB19 感染的病因、发病机制及造血干细胞移植患儿 PVB19 感染诊疗规范, 我们检索了 1990 年 1 月—2022 年 2 月国内外相关文献, 共检索到 18 篇文献 44 例患者(包括本文 2 例), 其中国内文献 1 篇、9 例患者。皮疹和血细胞减少是最主要的临床表现(28/44 例), 其他症状包括关节痛、不适、头痛、肌痛和瘙痒, 4 例患者合并心脏、肺或肾脏器官衰竭。

PVB19 感染起病多在造血干细胞移植后 0.03~96.00 个月, 血细胞减少多发生在造血干细胞移植后 3 个月, 本研究 2 例患儿的临床表现主要为贫血、伴皮疹, 无其他明显阳性体征, 病例 1 患儿后期进展为三系减少。PVB19 感染的诊断主要根据临床症状和实验室检查, 后者包括 PVB19 IgG、IgM 及 PVB19-DNA PCR, 由于移植后使用免疫抑制剂可导致免疫功能恢复延迟, 因此血清学阳性率可能会受到影响, 与血清学检查不同, PCR 几乎可用于检测所有感染样本, 且敏感性高于血清学。文献报道在实体器官和骨髓移植患者移植后第 1 年 PVB19 感染总发病率为 0.21%~2.00%^[14-15]。我中心 PVB19 发病率为 0.45%, 与既往文献报道相符。由于移植后 PVB19 感染发病率低, 且我中心 2 例患者阳性体征不典型, 发病时血清学检查均阴性, 因此病例 1 在诊断时首选了 mNGS 检测, 也为病例 2 提供了诊治经验, 单用 PVB19-DNA 病毒定量即获得准确诊断与及时治疗。

mNGS 是新兴的病原检测技术手段, 对常见病原微生物检验阴性、经验治疗失败、不明原因危重感染的病原学诊断及发现突发传染病的病原体具有独特价值^[16], 不仅能从各类样本检测 PVB19, 同时具有高灵敏度和特异度。临床应用时仍建议从可疑感染部位采集样本并进行检测, PCR 对某些病原检测灵敏度降低, 是因为使用的引物可能与病原微生物不匹配, 可能会漏掉一种罕见病原体^[17]。mNGS 的主要优势在于直接针对样本中所有核酸进行无偏性测序, 可广泛识别已知和未知病原, 可得到病原微生物的定量或半定量数据^[18-19], 甚至发现新病原^[20]; 另一优势可提供病原菌进化

追踪、菌株鉴定和预测耐药性等信息^[21-24]。因此,对移植后疑似 PVB19 感染而血清学阴性的患者,早期应用 mNGS 对早期诊断和精准治疗可提供有效的临床指导。

PVB19 的治疗目前无特异有效抗病毒药物, IVIG 是首选治疗方法,既往报道 IVIG 传统剂量 1 g/kg/d×2 d 或 400~500 mg/kg/d×4~5 d,治疗无效或复发率在 40%左右,实体器官移植复发率在 60%左右甚至更高。本文总结 44 例造血干细胞移植患者(24 例采用传统 IVIG 剂量,11 例采用小剂量 IVIG,合计 35 例),24 例采用传统 IVIG 治疗剂量患者中 9 例无效,无效率为 37.5%(9/24),与既往文献报道基本相符。另外 11 例患儿采用小剂量持续治疗[包括我中心 2 例 2.5 g/d×(28~42)d 以及张陆阳等^[4] 研究报道的 9 例患者中位剂量 300(90~400)mg/kg/d,中位治疗时间 18(9~35)d],其中 2 例复发,复发率 18.2%(2/11),复发率低于传统剂量,原因可能与大剂量 IVIG 可抑制免疫系统的部分功能,包括抑制树突状细胞的成熟和功能,降低 T 淋巴细胞的增殖有关^[25]。另外 IVIG 治疗时,如条件允许建议酌情减量免疫抑制剂,但减量免疫抑制剂需警惕移植物抗宿主病。

对 PVB19 持续感染和 IVIG 初始治疗疗效不佳的患者,可考虑重复使用,部分患者 IVIG 依然有效。一项早期研究表明,用由 VP1 蛋白组成的病毒空衣壳免疫兔子能产生抗血清,可用于治疗 PVB19 感染导致的贫血,因此含 VP1 蛋白重组的空衣壳或许可作为预防 PVB19 感染的疫苗^[26-27]。此外,羟基脲、西多福韦及布林西多福韦等体外试验亦可抑制 PVB19 活性^[28]。

综上所述,造血干细胞移植后 PVB19 感染少见,可导致危及生命的并发症,主要发生于免疫缺陷的患者。移植后出现贫血的患者应仔细评估并排除 PVB19 感染,对于血清学抗体阴性不典型的 PVB19 感染患者,诊断可考虑包括使用 NGS 在内的多种方法以提高 PVB19 检测的准确性,及时和足疗程小剂量持续 IVIG 治疗可能更适宜于造血干细胞移植后感染 PVB19 的患者,但仍需要大样本数据进行观察研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Nakamae H, Storer B, Sandmaier BM, et al. Cytopenias after day 28 in allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of recipient/donor factors, transplant conditions and myelotoxic drugs[J]. *Haematologica*, 2011, 96(12):1838-1845.

[2] 戴文露, 李春雨, 高艳林, 等. 供者 CMV 和 EBV 血清学状态对异基因造血干细胞移植患者临床预后的影

响[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 32(7):479-485.

[3] Karrasch M, Schmidt V, Hammer A, et al. Chronic persistent parvovirus B19 bone marrow infection resulting in transfusion-dependent pure red cell aplasia in multiple myeloma after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and severe graft versus host disease[J]. *Hematology*, 2017, 22(2):93-98.

[4] 张陆阳, 刘芳, 陈霞, 等. 儿童异基因造血干细胞移植后人类细小病毒 B19 感染的血液学表现[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8):654-659.

[5] Katoh D, Ochi Y, Hiramoto N, et al. Parvovirus B19 infection in adult patients after allogeneic stem cell transplantation: our experience of five cases and literature review[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(3):653-656.

[6] Tsigiotis P, Girkas K, Economopoulou C, et al. Pure Red Cell Aplasia due to B19 Parvovirus Infection after Autologous Stem Cell Transplantation[J]. *Case Rep Transplant*, 2011, 2011:251930.

[7] Muetherig A, Christopeit M, Muller LP, et al. Human parvovirus B19 infection with GvHD-like erythema in two allogeneic stem cell transplant recipients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(5):315-316.

[8] Plentz A, Hahn J, Holler E, et al. Long-term parvovirus B19 viraemia associated with pure red cell aplasia after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *J Clin Virol*, 2004, 31(1):16-19.

[9] Schleuning M, Jager G, Holler E, et al. Human parvovirus B19-associated disease in bone marrow transplantation[J]. *Infection*, 1999, 27(2):114-117.

[10] Katoh D, Ochi Y, Hiramoto N, et al. Parvovirus B19 infection in adult patients after allogeneic stem cell transplantation: our experience of five cases and literature review[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(3):653-656.

[11] Beske F, Modrow S, Sorensen J, et al. Parvovirus B19 pneumonia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(1):89-91.

[12] Hayes-Lattin B, Seipel TJ, Gatter K, et al. Pure red cell aplasia associated with parvovirus B19 infection occurring late after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2004, 75(3):142-145.

[13] Weiland HT, Salimans MM, Fibbe WE, et al. Prolonged parvovirus B19 infection with severe anaemia in a bone marrow transplant patient[J]. *Br J Haematol*, 1989, 71(2):300.

[14] Reza Hosseini O, Ekenberg C, Moller 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.

[15] Broliden K. Parvovirus B19 infection in pediatric solid organ and bone marrow transplantation[J]. *Pediatr*

- Transplant, 2001, 5(5):320-330.
- [16] 中华医学会检验医学分会. 高通量宏基因组测序技术检测病原微生物的临床应用规范化专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(12):1181-1195.
- [17] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (25): 2408-2417.
- [18] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection [J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14:319-338.
- [19] Salipante SJ, Sengupta DJ, Cummings LA, et al. Application of whole-genome sequencing for bacterial strain typing in molecular epidemiology[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(4):1072-1079.
- [20] Chiu CY. Viral pathogen discovery[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(4):468-478.
- [21] Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak[J]. *Science*, 2014, 345 (6202):1369-1372.
- [22] Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA, et al. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention[J]. *J Biotechnol*, 2017, 243:16-24.
- [23] Salipante SJ, Hoogstraat DR, Abbott AN, et al. Coinfection of *Fusobacterium nucleatum* and *Actinomyces israelii* in mastoiditis diagnosed by next-generation DNA sequencing[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52 (5): 1789-1792.
- [24] Sahoo MK, Lefterova MI, Yamamoto F, et al. Detection of cytomegalovirus drug resistance mutations by next-generation sequencing [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(11):3700-3710.
- [25] Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(6):306-310.
- [26] Bansal GP, Hatfield JA, Dunn FE, et al. Candidate recombinant vaccine for human B19 parvovirus[J]. *J Infect Dis*, 1993, 167(5):1034-1044.
- [27] Kajigaya S, Fujii H, Field A, et al. Self-assembled B19 parvovirus capsids, produced in a baculovirus system, are antigenically and immunogenically similar to native virions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88 (11):4646-4650.
- [28] Manaresi E, Gallinella G. Advances in the Development of Antiviral Strategies against Parvovirus B19 [J]. *Viruses*, 2019, 11(7):659.
(收稿日期:2022-05-27 修回日期:2023-04-11)

(上接第 636 页)

- [17] Schroeder T, Rautenberg C, Haas R, et al. Hypomethylating agents for treatment and prevention of relapse after allogeneic blood stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(2):138-150.
- [18] Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an openlabel, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12):1668-1679.
- [19] Guillaume T, Malard F, Magro L, et al. Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(11):1815-1826.
(收稿日期:2023-04-18)