

• 论著 •

### 原料血浆人细小病毒 B19 流行情况调查

曾飞翔 何培德 李贻娟 罗萍 张波 杨显书 谈丽君 张燕<sup>△</sup>(成都蓉生药业有限责任公司 四川 成都 610041)

**摘要:**目的 调查原料血浆人细小病毒 B19 流行情况和 B19 IgG 抗体阳性率,评价原料血浆进行 B19 病毒核酸筛查的必要性。方法 采用实时荧光定量 PCR 技术对原料血浆和投料合并血浆以及 B19 DNA 阳性合并血浆对应的成品进行 B19 DNA 检测,采用 ELISA 法进行 IgG 抗体检测,对 B19 DNA 阳性供血浆者进行跟踪分析。结果 从 10 150 份原料血浆筛查出 B19 DNA 阳性样品 3 份,流行率为 0.03%,阳性样品均为低浓度;810 份血浆样品中 367 份为 B19 IgG 抗体阳性,阳性率 45.3%,均值为 9.18 IU/mL;投料合并血浆 B19 DNA 阳性率为 23.7%,不合格率为 3.39% ( $>10^4$  IU/mL);投料合并血浆 IgG 抗体含量均值为 13.51 IU/mL, $>11$  IU/mL 占 88.1%。B19 病毒  $>10^4$  IU/mL 的投料合并血浆生产出的人血白蛋白和免疫球蛋白 B19 DNA 均为阴性。免疫球蛋白 B19 IgG 抗体含量均值为 234 IU/mL。结论 调查的原料血浆中 B19 DNA 流行率及载量均很低,原料血浆、投料合并血浆及免疫球蛋白中 B19 IgG 抗体含量较高,生产人血白蛋白和免疫球蛋白所采用的低温乙醇工艺对 B19 病毒具有良好的去除能力,调查中低温乙醇法生产的人血白蛋白和免疫球蛋白制品具有较高的 B19 病毒安全性。但原料血浆和投料合并血浆是否有必要进行 B19 核酸筛查,尚需更深入的研究。

**关键词:**原料血浆;人细小病毒 B19;核酸筛查;IgG 抗体;流行率

中图分类号:R446 R457.1<sup>4</sup> R515.9 文献标识码:A 文章编号:1004-549X(2015)2-0162-04

**Investigation of the prevalence of human parvovirus B19 DNA in source plasma** ZENG Feixiang , HE Peide , LI Yijuan , LUO Ping , ZHANG Bo , YANG Xianshu , TAN Lijun , ZHANG Yan. Chengdu Rongsheng Pharmaceuticals Co Ltd , Chengdu 610041 , China. Corresponding author: ZHANG Yan.

**Abstract: Objective** To investigate the prevalence of B19 DNA and the positive rate of anti-B19V IgG in source plasma and to evaluate the necessity of NAT test for B19 in source plasma. **Methods** B19 DNA was tested by real-time Q-PCR technology in source plasma and plasma pool for fractionation. The final products were manufactured from the positive plasma pool. Anti-B19V IgG was tested in source plasma and plasma pool by ELISA. The B19 DNA positive donors were traced and analyzed. **Results** The prevalence of B19V DNA in source plasma was 0.03% (3/10 150) and the viral titer of positive donor was very low. The positive rate of anti-B19V IgG in source plasma was 45.3% and the mean content of anti-B19V IgG was approximately 9.18 IU/mL. The positive rate of B19V DNA in pooled plasma for fractionation was 23.7% , with unqualified rate of 3.39% whose viral titer was more than 104 IU/mL. The mean content of anti-B19V IgG in pooled plasma for fractionation was 13.51 IU/mL and 88.1%; the viral titer was more than 11 IU/mL. Human albumin and immunoglobulin manufactured from pooled plasma with more than 104 IU/ml B19V DNA were determined to be negative. The mean content of anti-B19V IgG in immunoglobulin was 234 IU/mL. **Conclusion** The prevalence of B19V DNA in source plasma and the viral titer were very low ,but the content of anti-B19V IgG in source plasma , pooled plasma and immunoglobulin was high . Cold ethanol fractionation process to produce human albumin and immunoglobulin can remove B19 virus effectively. Human albumin and immunoglobulin manufactured by cold ethanol fractionation in this investigation were safe. Whether B19 NAT testing for plasma screening is necessary , further studies are needed.

**Key words:** source plasma; human parvovirus B19; NAT; IgG; prevalence

人类细小病毒 B19( human parvovirus ,B19) 属于细小病毒科的细小病毒属,是目前已知惟一对人类致病的细小病毒。1 年 4 季均有感染,但多发生在冬末春初。B19 病毒感染可引起传染性红斑、关节炎、暂时性再生障碍危象,在有免疫缺陷的病人中可引起慢性贫血,还可引起胎儿水肿和胎儿死亡。该病毒主要通过呼吸道、密切接触和垂直传播,输入

受污染的血制品(主要是因子类产品)也是其感染途径<sup>[1-6]</sup>。输入血液制品导致 B19 感染主要归因于混合血浆的多少、B19 急性或隐性感染的比例、处于病毒血症期的供血(浆)者携带高滴度的 B19 病毒(可高达  $10^{12}$  IU/mL)以及 B19 对多数常用病毒灭活/去除步骤不敏感(如 S/D 法和巴氏灭菌法)<sup>[2]</sup>。2005 年 WHO 在“用于血浆蛋白分离的人血浆制备和控制推荐意见”中推荐对原料血浆实施 NAT 筛查,项目包括 HBV、HCV、HIV、HAV、B19<sup>[7]</sup>。2009 年 FDA 发布了“NAT 降低血浆衍生制品传播人细小病毒 B19 风险的指南”,规定投料合并血浆 B19 载量不应  $>10^4$  IU/mL<sup>[8]</sup>。EMA 2011 年

doi: 10. 13303/j. cjbt. issn. 1004-549x. 2015. 02. 017  
△通信作者:张燕(1962.06-),女,研究员,主要从事原料血浆质量控制和安全性研究以及血液制品研发,电话 028-85281083,Email: 981401017@qq.com

发布的“guideline on plasma-derived medicinal products”要求病毒灭活血浆和抗-D 免疫球蛋白需进行 B19 核酸检测<sup>[9]</sup>，欧洲药典要求病毒灭活血浆 B19 含量应 < 10<sup>4</sup> IU/mL<sup>[10]</sup>。而我国关于原料血浆 B19 病毒安全性的报道很少，尚未出台相关国家标准，我们将对原料血浆中的 B19 病毒流行情况进行调查，评估进行 B19 核酸筛查的必要性，现报告如下。

1 材料与方 法

1.1 研究对象 原料血浆 10 150 份，采集时间 2013 年 7-9 月；投料合并血浆 59 批，采集日期为 2011 年 10 月-2013 年 9 月；含较高 B19 浓度的投料合并血浆对应人血白蛋白及静注人免疫球蛋白各 4 批，随机抽取 2013 年人血白蛋白及静注人免疫球蛋白 15 批和 16 批。以上样品均来自成都蓉生药业有限责任公司。

1.2 试剂与仪器 B19 WHO 国际标准品(99/802)，cobas TaqScreen DPX test 试剂(罗氏诊断产品有限公司，批号：S02334，以下简称 DPX 试剂)，细小病毒 B19 IgG 抗体检测试剂盒(德国 virion-serion，批号：SAC.FH)，细小病毒 B19 IgM 抗体检测试剂盒(德国 virion-serion，批号：SKC.DE)，美国 R&D 细小病毒 B19 检测试剂盒(美国 R&D，批号：BPE 3032H，测抗原)，cobas s 201 核酸血液筛查系统(罗氏诊断产品有限公司)，MK3 酶标仪(Thermo Electron Corporation)，洗板机(Thermo Electron Corporation)。

1.3 方 法

1.3.1 核酸检测系统验证 对 cobas s 201 核酸血液筛查系统各设备进行安装确认、运行确认及性能确认，并按照 EP 8.0 对 B19 核酸检测方法验证指南<sup>[11]</sup>要求用 B19 WHO 国际标准品对 cobas TaqScreen DPX test 试剂检测性能进行验证。

1.3.2 B19 DNA 筛查 采用 cobas TaqScreen DPX test 试剂按照试剂说明书在 cobas s 201 核酸血液筛查系统上对 10 150 份原料血浆以 90 混的模式进行 B19 核酸筛查，阳性混样进行拆分找出其中单个的阳性样品，对阳性供血浆者的追踪样品进行 B19 病毒核酸、IgG 抗体、IgM 抗体及抗原检测。投料合并血浆样品按单检模式进行 B19 核酸检测。人血白蛋白和静注人免疫球蛋白分别用生理盐水或 pH7.4 磷酸盐缓冲液进行 5 倍稀释后按单检模式进行 B19 核酸检测。

1.3.3 B19 IgG 抗体筛查 采用细小病毒 B19 IgG 抗体检测酶免疫间接法试剂盒按照试剂说明书对 810 份原料血浆和 59 批投料合并血浆及免疫球蛋白成品进行 IgG 抗体检测，按试剂盒说明书进行检测结果判定。

1.4 统计学分析 采用 Excel 2007 软件计算原料血浆和投料合并血浆 B19 IgG 抗体含量并计算其含量均值。

2 结 果

2.1 核酸检测系统验证结果 cobas s 201 核酸血液筛查系统各设备安装确认、运行确认及性能确认均符合要求，DPX 试剂灵敏度、准确性、精密性、耐受性、防交叉污染能力均符合要求。

2.2 原料血浆 B19 DNA 筛查 从 10 150 份原料血浆筛查出 B19 DNA 阳性样品 3 份，阳性率为 0.03%。3 份阳性样品均属低浓度样品，B19 病毒载量分别为 1.2 × 10<sup>3</sup> IU/mL、2.3 × 10<sup>3</sup> IU/mL、< 75 IU/mL。

2.3 B19 DNA 阳性供浆者跟踪分析 对 2 份载量为 10<sup>3</sup> IU/mL 的供血浆者前后 1 个月的样品进行 B19 病毒核酸、B19 IgM 抗体、B19 IgG 抗体和 B19 抗原的追踪检测结果见表 1。

表 1 B19 DNA 阳性供血浆者跟踪分析结果

样品序号	采浆日期	B19 DNA( IU/mL)	抗原	IgM 抗体		IgG 抗体		
				结果	含量( IU/mL)	结果	含量( IU/mL)	
供浆者 A	A-1	2013-5-24	1 925	+	+	24.6	+	83.8
	A-2	2013-6-12	1 452	+	+	28.2	+	93.8
	A-3#	2013-6-26	1 174	0*	+	23.6	+	85.9
	A-4	2013-7-14	700	+	+	21.2	+	84.3
	A-5	2013-7-29	374	0*	+	18.3	+	70.8
供浆者 B	B-1	2013-5-31	1 249	+	0	6.1	+	70.3
	B-2	2013-6-14	1 493	+	0	6.4	+	67.2
	B-3#	2013-6-28	1 753	+	0	6.6	+	76.7
	B-4	2013-7-12	1 356	+	0	6.8	+	68.1
	B-5	2013-7-27	1 042	+	0	7.8	+	87.3

注：IgM 抗体含量 ≥ 17 IU/mL 为阳性，< 13 IU/mL 为阴性，(13-17) IU/mL 为灰区；IgG 抗体含量 ≥ 5 IU/ml 为阳性，< 3 IU/mL 为阴性，3-5 IU/mL 为灰区。#标示的样品为混检阳性样品，其余为追踪样品；2 处\* 标示的样品 B19 抗原检测结果 OD 值与 cutoff 值极为接近

2.4 原料血浆 B19 IgG 抗体调查 采用德国 virion-serion B19 IgG 抗体检测试剂对 810 份原料血浆进行了 IgG 抗体筛查，结果显示 810 份样品中 B19 IgG 抗体阳性 367 份，阳性率 45.3%；阴性 322 份，阴性率 39.8%；灰区样品 121 份(14.9%)。810 份原料血浆样品中 B19 IgG 抗体阳性样品含量均值为 9.17 IU/mL，其中 > 11 IU/mL 占 27.8%。B19 IgG 抗体含量分布见图 1。

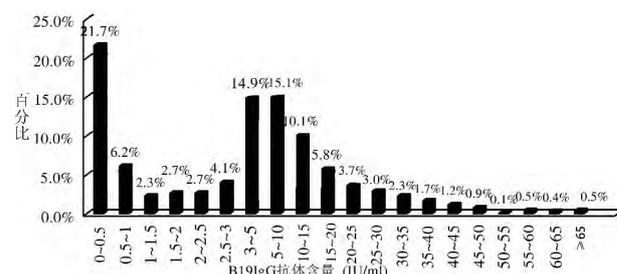


图 1 原料血(B19)浆 IgG 抗体含量分布

2.5 投料合并血浆 B19 DNA 检测结果 从 59 批生产投料合并血浆中检出 B19 DNA 阳性 14 批(阳性率为 23.7%) ,其中 2 批(3.39%) B19 载量 >10<sup>4</sup> IU/mL(分别为 10<sup>6</sup> IU/mL 和 10<sup>5</sup> IU/mL 2 个数量级) ,另有 2 批为 10<sup>3</sup> IU/mL ,其余 10 批为 10<sup>2</sup> IU/mL 或 <75 IU/mL(75 IU/mL 为检测试剂定量下限) 。14 批阳性投料合并血浆检测结果详见表 2。

表 2 投料合并血浆 B19 DNA 检测结果

		比例(%)
B19 DNA 载量 (IU/mL)	≥10 <sup>6</sup>	1/59(1.70)
	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>6</sup>	1/59(1.70)
	10 <sup>3</sup> - 10 <sup>4</sup>	2/59(3.39)
	10 <sup>2</sup> - 10 <sup>3</sup>	3/59(5.08)
	<75	7/59(11.86)
TND		45/59(76.27)

注: TND 表示 target not detected ,即为非反应性

2.6 投料合并血浆 B19 IgG 抗体检测 59 批投料合并血浆 B19 IgG 抗体含量均值 13.51 IU/mL [(9.02 - 19.47) IU/mL] ,≥11 IU/mL 的占 88.1% (52/59) ,其中(11 - 15) IU/mL 占 78.9% (41/52) ,(15 - 20) IU/mL 占 21.1% (11/52) 。B19 DNA >10<sup>3</sup> IU/mL 投料合并血浆的 IgG 抗体均 >11 IU/mL (表 3)。

表 3 B19 DNA 载量 >10<sup>3</sup> IU/mL 投料合并血浆 B19 DNA 及 IgG 检测结果

投料合并血浆批号	B19 DNA 载量(IU/mL)	B19 IgG 含量(IU/mL)
Lot-1	8.49 × 10 <sup>6</sup>	18.82
Lot-2	3.34 × 10 <sup>3</sup>	12.12
Lot-3	1.25 × 10 <sup>3</sup>	17.26
Lot-4	5.35 × 10 <sup>5</sup>	14.10

2.7 成品 B19 DNA 及 IgG 抗体检测结果 表 2 中 >10<sup>3</sup> IU/mL 的投料合并血浆共 4 批 ,该 4 批血浆生产的人血白蛋白及静注人免疫球蛋白以及随机挑选的 15 批人血白蛋白和 16 批静注人免疫球蛋白均为 B19 DNA 非反应性。20 批静注人免疫球蛋白 B19 IgG 抗体含量均值为 234 IU/mL [范围(125 - 376) IU/mL]。

### 3 讨论

cobas s 201 核酸血液筛查系统及 DPX 试剂的验证结果表明 DPX 试剂适用于低温乙醇法生产人血白蛋白及球蛋白的生产过程样品及原料血浆的 B19 病毒检测。DPX 试剂 B19 检测灵敏度为 11.48 IU/mL<sup>[12]</sup> ,本研究中采用 90 混的模式进行 B19 核酸筛查不会导致 >10<sup>4</sup> IU/mL 的样品漏检。在试剂耐受性确认中 ,发现高蛋白浓度及低 pH 值对检测结果有所影响 ,在检测白蛋白及球蛋白时需对样品进行处理使其具有血浆样品同等的蛋白浓度和 pH 值。

本研究中 B19 DNA 阳性率仅为 0.03% ,显著低于侯继峰等报道我国原料血浆单人份血浆 B19 DNA 阳性率为 0.092% 以及韩国 0.1% 的流行率 ,更低于美国 0.88% 的流行率以及德国和奥地利 0.27% 的流行率<sup>[13-16]</sup> 。近年来有多家关于献血者 B19 DNA 阳性率调查报告 ,如山东临沂 6.64%<sup>[17]</sup> ,江苏 2.67%<sup>[18]</sup> ,肇庆 5.08%<sup>[19]</sup> ,山东鲁西地区 6.33%<sup>[20]</sup> ,Ling 等<sup>[21]</sup> 报道的中国 4 个血液中心献血员的感染率为 0.58% 。本研究供血浆者阳性率显著低于多家报道

的普通献血者 ,其原因可能与检测试剂和方法的差异以及供血浆者大多为固定供血浆者有关。此外 ,本研究的样品量较小(10 150 份) ,且采集时间不在 B19 感染的高发季节(采集时间为 7 - 9 月 ,暴发流行多发生在冬末春初) ,这 2 者也可能是阳性率较低的原因。

对本研究中检出的 2 份相对较高浓度的供浆者的追踪结果显示 2 名供浆者体内 B19 病毒在 2 个月内的变化较小或趋于稳定 ,且 B19 病毒载量较低 [(10<sup>2</sup> - 10<sup>3</sup>) IU/mL] ; IgG 抗体含量 [(67 - 93) IU/mL] 低于 Juhl 等<sup>[22]</sup> 报道 [B19 DNA 滴度为 (10<sup>3</sup> - 10<sup>4</sup>) IU/mL 的阳性献血者 IgG 抗体含量均值为 205 IU/mL ,95% CI: (181 - 230) IU/mL] ,可能因为 Juhl 等的数据具有较大的样本量(n = 154) ,而本研究中的数据仅来自 2 名供浆员 ,属于个案; IgM 抗体 2 名供浆者 1 阴 1 阳。

供血浆者 B19 IgG 抗体水平除无反应性样品占 21.7% 外 ,其余呈近似正态分布 ,B19 IgG 抗体阳性样品(≥5 IU/mL) 含量以(5 - 15) IU/mL 居多(25.2%) ,810 份原料血浆样品中 B19 IgG 抗体阳性样品含量均值为 9.17 IU/mL ,远低于 Juhl 等<sup>[22]</sup> 报道 B19 DNA 阳性献血者 IgG 抗体 [(30 - 205) IU/mL] 推测与本研究中原料血浆 B19 DNA 阳性率极低有关。但 59 批投料合并血浆 B19 IgG 抗体含量均值 13.51 IU/mL [(9.02 - 19.47) IU/mL] 与 Zhang 等<sup>[23]</sup> 报道的中国 2 家血液制品厂其中 1 家的 B19 DNA >10<sup>4</sup> geq/mL 的投料合并血浆 IgG 抗体含量相当 [(12.9 - 21) IU/mL] 。Mordorf 等<sup>[24]</sup> 研究报道 11 IU/mL B19 IgG 抗体能中和 4.6Log 的 1 型 B19 病毒以及 >3.9Log 的 2 型 B19 病毒 ,本研究中有 27.8% 的供血浆者 B19 IgG 抗体 ≥11 IU/mL ,88.1% 59 的投料合并血浆中(52/59) B19 IgG 抗体 ≥11 IU/mL ,由此可见原料血浆和投料合并血浆 B19 IgG 抗体含量较高 ,推测对 B19 病毒具有较强的中和作用。

本研究中投料合并血浆包含每个月份采集的血浆(采集日期为 2011 · 10 - 2013 · 9) ,其 B19 DNA 阳性率为 23.7% ,远低于侯继峰等<sup>[13]</sup> 报道的 82.4% 的阳性率和 Schmidt 等<sup>[25]</sup> 报道的 59.7% (222/372) 的阳性率; 与 Zhang 等<sup>[23]</sup> 报道的中国 2 家血液制品厂其中 1 家的投料合并血浆 B19 DNA 阳性率相当(30%) ,远低于另 1 家 85.5% 的阳性率。投料合并血浆的 B19 DNA 阳性率较低可能与所采用的原料血浆本身 B19 DNA 阳性率极低(0.03%) 有关。按照 2009 年 FDA 发布了“NAT 降低血浆衍生制品传播人细小病毒 B19 风险的指南”中规定的投料投料合并血浆 B19 载量不应 >10<sup>4</sup> IU/mL 的标准 ,有 2 批投料合并血浆不符合要求(>10<sup>4</sup> IU/mL) ,但制成的人血白蛋白及免疫球蛋白成品均为阴性。来自血浆蛋白治疗协会(PPTA) 的数据显示低温乙醇工艺能去除白蛋白和球蛋白中至少 4Log 的 B19 病毒<sup>[26]</sup> 。本研究调查的人血白蛋白及免疫球蛋白成品均为阴性也显示出该工艺能去除 B19 病毒。从血液制品分级分离工艺来分析 ,B19 病毒有可能进入冷沉淀组分 ,下一步拟通过生产过程各组分病毒含量检测 ,分析病毒去向及工艺去除病毒的能力。

Wu 等<sup>[2]</sup> 报道输入含 2 × 10<sup>4</sup> IU B19 病毒的凝血因子 VIII 引起患者感染 B19 病毒 ,而 Kleinman 等<sup>[27]</sup> 研究数据表明含 B19 特异性抗体的成分血在 B19 DNA <10<sup>6</sup> IU/mL 时不会导

致感染 B19 病毒。本研究中的 14 批投料合并血浆虽 B19 DNA 检测为阳性 最高浓度  $>10^6$  IU/mL 阳性投料合并血浆生产的人血白蛋白及免疫球蛋白均为 B19 DNA 阴性 ,且免疫球蛋白 B19 IgG 抗体较高( 均值: 234 IU/mL) ,理论上上述产品不具有 B19 感染力。目前虽未见因输入人血白蛋白及免疫球蛋白产品而感染 B19 病毒报道 然而上述样品仅来自 1 家公司 ,尚不能代表我国人血白蛋白及免疫球蛋白产品的普遍状况。

综上 ,调查的原料血浆中 B19 DNA 流行率及载量均很低 ,原料血浆、投料合并血浆及免疫球蛋白中 B19 IgG 抗体含量较高 ,生产人血白蛋白和免疫球蛋白所采用的低温乙醇工艺对 B19 病毒具有良好的去除能力 ,调查中低温乙醇法生产的人血白蛋白和免疫球蛋白制品具有较高的 B19 病毒安全性。但是 ,为保证血液制品 B19 病毒安全性 ,原料血浆和投料合并血浆是否有必要进行 B19 核酸筛查 ,尚需扩大样本量和样本来源范围进行更深入的研究。

### 参 考 文 献

- [1] Blümel J ,Schmidt I ,Effenberger W ,et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion* 2002 , 42( 11) : 1473-1481.
- [2] Wu CG ,Mason B ,Jong J ,et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion* 2005 , 45( 6) : 1003-1010.
- [3] Geng Y ,Wu CG ,Bhattacharyya SP ,et al. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion* 2007 , 47( 5) : 883-889.
- [4] Rollag H ,Patou G ,Pattison JR ,et al. Prevalence of antibodies against parvovirus B19 in Norwegians with congenital coagulation factor defects treated with plasma products from small donor pools. *Scand J Infect Dis* ,1991 23( 6) : 675-679.
- [5] Hourfar MK ,Mayr-Wohlfart U ,Themann A ,et al. Recipients potentially infected with parvovirus B19 by red blood cell products. *Transfusion* 2011 , 51( 1) : 129-136.
- [6] Satake M ,Hoshi Y ,Taira R ,et al. Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion* 2011 , 51( 9) : 1887-1895.
- [7] Recommendations for the production ,control and regulation of human plasma for fractionation. WHO Technical Report Series No 941 2007.
- [8] FDA. Guidance for industry: nucleic acid testing ( NAT) to reduce the possible risk of human parvovirus B19 transmission by plasma-derived products , 2009. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm078510.pdf>.
- [9] Guideline on plasma-derived medicinal products. EMA/CHMP/ BWP/706271/2010 2011.
- [10] Human Plasma ( Pooled and Treated for Virus Inactivation) . European Pharmacopoeia 8. 0 07/2013: 1646: 2426-2428.
- [11] Validation of nucleic acid amplification techniques( NAT) for the quantification of B19 virus( B19V) DNA in plasma pools: guidelines. European Pharmacopoeia 8. 0; 07/2010: 20621 207-209.
- [12] Roche Molecular Systems ,Inc. IFU cobas TaqScreen DPX test for use on the cobas s 201 system ,version 1. 0. Branchburg ( NJ) : Roche Molecular Systems 2010.
- [13] 侯继锋 ,王敏 ,马秋平 . 原料血浆及血液制品中人细小病毒 B19 DNA 的检测 . 中国生物制品学杂志 ,2012 ,25( 8) : 1043-1048.
- [14] Deok Ja Oh ,MD ,Yoo La Lee ,et al. Investigation of the Prevalence of Human Parvovirus B19 DNA in Korean Plasmapheresis Donors. *Korean J Lab Med* 2010 , 30( 1) : 58-64.
- [15] Kleinman SH ,Glynn SA ,Lee TH ,et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion* 2007 , 47( 10) : 1756-1764.
- [16] Schmidt M ,Themann A ,Drexler C ,et al. Blood donor screening for parvovirus B19 in Germany and Austria. *Transfusion* ,2007 , 47( 10) : 1775-1782.
- [17] 李宝栋 ,谢圣高 ,宁勇 . 临沂市献血人员人细小病毒 B19 感染情况的调查 . 医学检验与临床 2010 21( 1) : 58-60.
- [18] 王锐 ,吴敏慧 ,薛敏 ,等 . PCR 筛检献血员人细小病毒 B19 的结果分析 . 江苏卫生保健 2002 4( 1) : 14-15.
- [19] 蔡定邦 ,郭亮 ,洗炳培 ,等 . 中心血站献血员细小病毒 B19 感染状况 . 广东医学 ,1999 20( 9) : 661-662.
- [20] 张念华 ,杜振兰 ,赵英会 ,等 . 山东鲁西地区部分献血员人细小病毒 B19 流行病学调查 . 现代预防医学 2009 36( 1) : 17-18.
- [21] Ke L ,He M ,Li CQ ,et al. The prevalence of human parvovirus B19 DNA and antibodies in blood donors from four Chinese blood centers. *Transfusion* 2011 , 51( 9) : 1909-1918.
- [22] Juhl D ,Steppat D ,Görg S ,et al. Parvovirus B19 infections and blood counts in blood donors. *Transfus Med Hemother* ,2014 , 41( 1) : 52-59.
- [23] Zhang W ,Ke L ,Li CQ. Parvovirus B19V DNA contamination in Chinese plasma and plasma derivatives. *J Transl Med* ,2012 , 17( 10) : 194.
- [24] Modrof J ,Berting A ,Tille B ,et al. Neutralization of human parvovirus B19 by plasma and intravenous immunoglobulins. *Transfusion* 2008 , 48( 1) : 178-186.
- [25] Schmidt I ,Blümel J ,Seitz H ,et al. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sang* 2001 , 81( 4) : 228-235.
- [26] Dichtelmüller HO ,Biesert L ,Fabbri F ,et al. Contribution to safety of immunoglobulin and albumin from virus partitioning and inactivation by cold ethanol fractionation: a data collection from Plasma Protein Therapeutics Association member companies. *Transfusion* , 2011 , 51( 7) : 1414-1430.
- [27] Kleinman SH ,Glynn SA ,Lee TH ,et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood* 2009 , 114( 17) : 3677-3683.

( 2014-06-06 收稿 ,11-16 修回)

本文编辑: 闻欣