

文章编号:1005-6947(2008)07-0633-03

· 肝移植专题研究 ·

肝移植术后乙型肝炎病毒再感染的防治

张海斌, 李团结, 杨宁, 朱楠, 司马辉, 卢军华, 杨广顺

(第二军医大学东方肝胆外科医院 胆道二科, 上海 200438)

摘要:目的 探讨肝移植术后乙型肝炎病毒(HBV)再感染的预防策略及效果。方法 对120例乙型肝炎相关患者接受原位肝移植术后,使用肌内注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)联合拉米夫定或阿德福韦等治疗HBV再感染患者的临床资料进行回顾性总结。结果 经23~59个月随访,全组4例出现HBV再感染,再感染率为3.3%。4例经治疗后随访19~26个月,均出现HBV-DNA转阴,但未见HBsAg转阴。结论 小剂量HBIG联合拉米夫定或阿德福韦可有效预防肝移植术后HBV的再感染;术前HBV-DNA负荷量与术后HBV再感染可能有关。[中国普通外科杂志,2008,17(7):633-635]

关键词: 肝移植; 肝炎病毒,乙型; 再感染; 乙肝免疫球蛋白

中图分类号:R 617 文献标识码:A

Prevention and treatment of hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation

ZHANG Haibin, LI Tuanjie, YANG Ning, ZHU Nan, SIMA Hui, LU Junhua, YANG Guangshun
(The Second Department of Biliary Tract Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

Abstract: Objective To investigate the strategy and outcome of prevention of hepatitis B virus (HBV) reinfection after orthotopic liver transplantation (OLT). **Methods** A total of 120 patients with chronic fulminant hepatitis B, end-stage of liver cirrhosis and liver carcinoma were given hepatitis B immunoglobulin (HBIG) plus lamivudine or adefovir after OLT to prevent HBV reinfection. The serum HBV and HBV DNA were determined and clinical observation were performed. **Results** Follow-up time ranged from 23 - 59 (median 45.2) months. Four patients had reinfection with positivity of HBsAg, HBeAb and HBcAb, the serum HBV DNA was also positive. All 4 patients became HBV-DNA negative after treatment and followed-up for 19 - 26 months, but HBsAg remained positive. **Conclusions** HBIG plus lamivudine or adefovir can effectively prevent HBV reinfection after OLT. Load level of HBV-DNA before OLT was related with HBV reinfection after operation. [Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(7):633-635]

Key words: Liver Transplantation; Hepatitis B virus; Reinfection; Hepatitis B Immunoglobulin

CLC number: R 617 **Document code:** A

目前我国接受肝移植的患者中90%以上为乙型肝炎病毒(HBV)感染相关性疾病患者。有效预防移植术后HBV再感染是我国肝移植面临的重要课题之一。本文回顾性总结我科2003年1月—2006年1月120例HBV感染相关性患者

肝移植术后采用乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)联合拉米夫定或阿德福韦预防HBV再感染的经验,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

我科3年间共施行原位肝移植手术150例次,包括2例二次肝移植,1例全内脏转位肝移植,3例活体肝移植;其中HBV感染相关患者127例,7例于术后6个月内死亡,死亡原因包括

收稿日期:2008-06-17; 修订日期:2008-06-30。

作者简介:张海斌,男,第二军医大学东方肝胆外科医院博士研究生,主要从事肝移植、肝胆外科方面的研究。

通讯作者:杨广顺 E-mail:gs_yang00@yahoo.com

2例移植植物抗宿主病(GVHD),3例深部真菌感染,2例自发性颅内出血,未列入统计。本组男102例,女18例,平均年龄47.78(21~70)岁。原发病为乙肝后肝硬化失代偿21例,重症乙肝14例,乙肝后肝硬化合并肝癌85例;其中包括13例肝癌术后复发者,7例脾切+贲门周围血管离断术后6个月至3年出现肝功能失代偿或再出血。

1.2 实验室病毒学资料

受体:乙肝表面抗原(HBsAg),乙肝核心抗体(HBcAb)和/或乙肝e抗体(HBeAb)阳性者82例;HBsAg,HBeAg,HBcAb阳性者38例;HBV-DNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/mL者52例,HBV-DNA $< 1 \times 10^5$ 拷贝/mL者68例。术前乙肝病毒出现YMDD变异者7例。供体:所有供体乙肝标志物(包括HBsAg,HBsAb,HBeAg,HBeAb,HBcAb)均为阴性。

1.3 手术方案及免疫抑制方案

原位肝移植手术方式:经典式91例,改良背驮式25例,腔静脉成型式4例;其中肿瘤患者均施行经典式原位肝移植,全内脏转位患者采用逆被切行肝脏位置的原位肝移植术式。术后常规以FK506+激素或FK506+骁悉(MMF)+激素的治疗方案,术后FK506维持浓度5~8 ng/mL。两方案区别在于后者FK506用量及维持浓度偏低。肿瘤患者激素均在1个月内撤除,其他患者术后3~4个月撤除。

1.4 HBV再感染的防治方案

移植前常规口服核苷类抗病毒药物,无病毒变异者口服拉米夫定,病毒变异者口服阿德福韦(其中3例因药物无法获得,仍口服拉米夫定)。术中无肝期开始后予以HBIG 4 000 IU肌内注射,无病毒变异者术后接受HBIG+拉米夫定治疗;病毒YMDD变异者7例,其中4例接受HBIG+阿德福韦治疗,另3例仍接受HBIG+拉米夫定治疗。术后2个月内HBIG浓度维持在 > 500 U/L,2个月至1年内维持在 > 300 U/L,1年后 > 100 U/L;85%的患者1年后HBIG用量为400 U/2周。

1.5 观察指标及诊断方法

(1)肝功能:术后1周每日监测,术后1个月内每周监测1次,术后半年内每2周监测1次,术后7个月至1年内每1个月监测1次,术后1年以后每2个月监测1次。遇有病情变化按需要调整检查频次。(2)血清HBV标志物包括HBsAg,HBsAb,HBeAg,HBeAb和HBcAb,监测频次同肝功能。(3)HBV-DNA,采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)法,监测频次同肝功能。(4)HBV再感染的诊断标

准:血清HBsAg(+)及HBV-DNA(+),即采用荧光定量PCR法检测结果HBV-DNA $> 10^2$ 拷贝/mL。

1.6 统计学处理

所有数据均采用SAS 6.12软件,组间差异用卡方检验方法计算。

2 结果

120例患者经23~59(平均45.2)个月的随访,其中4例患者分别于术后5,11,22,34个月发生HBV再感染,再感染率为3.3%。平均再感染时间为术后18个月。术前HBV-DNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/mL者52例,HBV再感染率为7.7%(4/52),HBV-DNA $< 1 \times 10^5$ 拷贝/mL者68例,HBV再感染率为0%(0/68),两组差异有显著性($\chi^2 = 50.9697, P < 0.0001$)。

术前HBV病毒变异者7例,术后再感染2例,HBV再感染率为28.6%,无病毒变异者113例,再感染2例,HBV再感染率为1.8%,两组差异有显著性($\chi^2 = 105.1416, P < 0.0001$)。4例再感染患者中,2例术前既有病毒YMDD变异,其中3例再感染时乙肝表面抗体滴度为35~68 U/L,1例为阴性。

本组中再感染患者发生HBV再感染时均出现HBsAg,HBeAg,HBcAb阳性,且HBV-DNA均 $> 10^5$ 拷贝/mL,其中最高达 2.3×10^9 拷贝/mL。同时伴有不同程度肝功能异常,包括胆红素和转氨酶的显著升高等。治疗方法:4例患者均立即降低免疫抑制剂用量。3例证实存在乙肝病毒YMDD变异者接受拉米夫定+阿德福韦+大剂量HBIG治疗,另1例予以拉米夫定+大剂量HBIG治疗。平均治疗2个月后DNA阴转,但无1例出现HBsAg转阴。目前该4例已随访19~26个月,肝功能正常,影像学检查未出现肝硬化、炎症等明显异常。

所有患者未出现HBIG和核苷类抗病毒药物相关的副作用,均能耐受HBIG肌内注射这一治疗方法。

3 讨论

目前我国肝移植的数量仅次于美国。HBV感染相关性疾病患者肝移植术后移植肝再感染HBV的原因可能与血循环及肝外组织中的HBV,HBV隐匿性感染或HBV病毒变异等因素有关;同时移植术中及术后大剂量长期应用激素等免疫抑制剂能使病毒的复制能力增强,加速移植肝病毒的再感染。因此在肝移植术前、术中和术后进行抗病毒治疗对预防HBV再感染具有关键作用^[1-3]。

在不具备有效预防措施的情况下,HBV 相关性肝病肝移植术后的乙肝再感染率高达 80%,这种再感染可导致急性肝衰竭、纤维性胆汁淤积性肝炎、肝硬化,2 年病死率可高达 50%^[1]。拉米夫定有口服方便、耐受性好、费用较低等优势,但存在病毒变异和耐药性的缺点。多项研究报道,单用拉米夫定可使 HBV 再感染率降到 20%~50%。HBIG 的缺点是费用昂贵、使用不便。欧洲的多中心研究报道,单用 HBIG 后 HBV 再感染率约为 33%^[2]。大宗文献报道,HBIG 和拉米夫定的联合应用,可以显著降低 HBV 再感染率,再感染率约为 5~10%^[3-6]。理论上 HBIG 使用的抗体滴度越大,可能的预防作用越强。但由于其价格昂贵,故我中心选用小剂量 HBIG 联合拉米夫定预防乙肝再感染,肝移植术后 HBV 再感染率为 3.3%,与文献报道相近。

术前 HBV-DNA 阳性者,由于血循环中 HBV 含量增加,术后乙肝复发率也会相应增高^[1,7]。本组 4 例 HBV 再感染者均为 HBV-DNA 高滴度者。而术前有病毒 YMDD 变异者,术后再感染率高达 28.6%。因此,对于拟接受肝移植患者,术前抗病毒治疗非常必要,目的是降低 HBV-DNA 滴度,以减少术后 HBV 再感染。但抗病毒时间不宜过长,以避免出现病毒变异,后者反而加大术后 HBV 再感染几率。对于术前出现 HBV 病毒变异者,阿德福韦具有良好的治疗效果,术前应加用阿德福韦抗病毒治疗,术后予以阿德福韦替代拉米夫定。

文献报道肝移植术后 HBV 的再感染多发生在术后半年至 1 年内,在本组再感染的 4 例中,1 例发生在术后半年,1 例发生在术后 1 年后,2 例于术后 2 年后再感染,平均再感染时间为 18 个月。可能的原因是术后 1 年后,部分患者放松警惕,HBIG 滴度偏低,其中 1 例自行停用拉米夫定,因此认为,术后长期使用 HBIG 非常必要。对于术后病毒再感染的高危人群,术前病毒滴度 $>10^5$ 拷贝/mL,或术前有病毒 YMDD 变异的患者,抗病毒类药物的应用时间有必要适当延长。对于长期随访患者,术后何时可以停用核苷类药物或 HBIG,目前文献报道不一。大部分学者认为 HBIG + 拉米夫定或阿德福韦仍是目前最有效的预防策略,而长期使用单一药物仍然会增加 HBV 再感染率^[8-9]。新近的研究开始关注乙肝疫苗用于术后长期存活患者后期预防 HBV 再感染,目前文献报道乙肝疫苗接种后应答率不高,尚有待于进一步研究^[10]。

HBV 再感染后,虽经积极治疗,HBsAg 仍很难转阴。但 Han 等^[7]报道 23 例肝移植后 HBV 再感

染的患者,经 HBIG + 拉米夫定治疗,血清转阴率为 26%,单用 HBIG 组无 1 例血清转阴。王正昕等^[11]报道 4 例移植后 HBV 再感染,经 HBIG + 拉米夫定 + 阿德福韦治疗 2 个月后 HBsAg 转阴,随访 1 年未出现再感染,此结果为乙肝再感染后的治疗提供了良好的前景。本组 4 例患者经治疗后均出现 HBV-DNA 转阴,而 HBsAg 未见转阴。但我科除上述患者以外,另有 1 例胆源性肝硬化患者,术前 6 个月内多次因上消化道出血而接受输血,移植前乙肝标志物均为阴性,术后 6 个月出现 HBV 感染,肝功能受损,考虑输血导致 HBV 新感染可能,经拉米夫定 + 小剂量 HBIG 治疗 3 个月后,HBV-DNA 和 HBsAg 均转阴;目前已随访 9 个月,未出现再感染。考虑该例效果可能与 HBV 新感染、所行治疗方法得当有关。目前关于 HBV 再感染后治疗,仍需进一步探索。

参考文献:

- [1] Roche B, Samuel D. Treatment of hepatitis B and C after liver transplantation. Part 1, hepatitis B [J]. *Transpl Int*, 2005, 17(12):746-758.
- [2] Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen [J]. *New Engl J Med*, 1993, 329(25):1842-1847.
- [3] Lok AS. Prevent of recurrent hepatitis B post-liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(10 Suppl 1):S67-S73.
- [4] Oldakowska-Jedynak U, Paczek L, Foroniewicz B, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine and hepatitis B immune globulin [J]. *Ann Transplant*, 2007, 12(1):28-32.
- [5] Rizzeto M, Marzano A. Posttransplantation prevention and treatment of recurrent hepatitis B [J]. *Liver Transpl*, 2000, 6(6 Suppl 2):S47-S51.
- [6] Karademir S, Astarcioğlu H, Akarsu M, et al. Prophylactic use of low-dose, on-demand, intramuscular hepatitis B immunoglobulin and lamivudine after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(2):579-583.
- [7] Han YS, Lee SK, Joh JW, et al. Outcomes of hepatitis B virus recurrence after transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(7):2123-2124.
- [8] Buti M, Mas A, Prieto M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2003, 38(6):811-817.
- [9] Buti M, Mas A, Prieto M, et al. Adherence to lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence [J]. *Transplantation*, 2007, 84(5):650-654.
- [10] 孙强,朱晓峰.乙型肝炎疫苗在预防肝移植术后乙型肝炎再感染中的作用 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15(1):66-68.
- [11] 王正昕,傅志仁,丁国善,等.肝移植术后预防乙型肝炎病毒再感染 281 例的分析 [J]. *消化外科*, 2006, 1(1):26-29.