

肝移植术后乙型肝炎复发的原因及防治

傅海龙,傅志仁(第二军医大学长征医院器官移植中心,上海 200003)

[摘要] 乙肝复发是影响肝移植成功的重要因素,未作预防的乙肝病毒(HBV)感染者移植术后HBV的再感染率在80%以上,居乙型肝炎肝硬化肝移植后死亡原因的首位。近年来,许多新的防治策略明显降低了该类患者术后的乙肝复发率。本文就肝移植术后乙肝复发的原因及防治作一综述。

[关键词] 肝移植; 肝炎,乙型; 复发; 治疗

[中图分类号] R 657.306 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)08-0882-04

The cause and treatment of hepatitis B recurrence after liver transplantation

FU Hai-Long, FU Zhi-Ren* (Center of Organ Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] Hepatitis B recurrence is one of the most frequent complications that will probably result the treat failure of liver transplantation. As many as 80% of patients with HBV are reinfected by this virus after liver transplantation. This has been the most deadly case that threatens patient survival amongst all problems emerging from liver transplantation executed for Hepatitis B related hepatocirrhosis. In recent years a great deal of prophylaxis practices have been adopted, which has greatly reduced the possibility of Hepatitis B recurrence. The present paper reviews the causes and treatment of Hepatitis B recurrence after liver transplantation.

[KEY WORDS] liver transplantation; hepatitis B; recurrence; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(8):882-885]

原位肝移植是目前治疗急慢性肝衰竭的最有效方法。自1963年Starzls实施第1例人类肝移植以来,至今已有60多个国家开展此项手术,每年肝移植病例约10 000余例。近10年来,随着肝移植手术和器官保存方法的不断改进及免疫学的进展,移植术后并发症已下降至10%以下。但因乙肝所致的晚期肝病患者肝移植术后80%以上会发生HBV再感染^[1],移植术后存活率明显低于其他疾病接受肝移植者。因此,积极而有效地防治肝移植术后乙型肝炎的复发已成为手术后面临的关键问题。近年来,围绕该问题开展了一系列研究,取得了令人瞩目的进展。

1 肝移植术后导致乙肝复发的原因及相关因素

在HBV相关性肝病引起肝功能衰竭患者中,如果不采取有效的预防措施,患者在接受肝移植后HBV再感染率极高,多数经历急、慢性肝炎发展为肝硬化,最终肝衰竭,生存率明显下降^[1]。其主要原因包括:(1)血循环中残留的HBV颗粒复制,由病肝释放,在术中或术后感染供肝。(2)由于HBV不仅在肝细胞内复制,还可在肝外细胞如外周血淋巴细胞中复制^[2,3],因此肝移植术后血液中及肝外组织中的病毒仍有可能导致乙肝复发。已证实外周血单核细胞(PMBC)中HBV的复制在移植肝乙肝复发中起重要作用^[4]。(3)供肝及献血员HBV感染可能作为传染源,导致受者新感染HBV而发生肝炎^[5]。必须指出的是,还有部分乙肝相关性肝病患者经过肝移植术后并未出现乙肝复发,目前预测复发的相关

因素包括:(1)肝移植前患者的疾病基础:由HBV所致暴发性肝衰竭患者由于感染肝细胞的大量破坏,使HBV DNA水平明显下降,病毒负荷减小,如能给予足量抗病毒治疗,其术后复发率低于10%;而慢性乙型肝炎肝硬化术后复发率较高;特别是伴有肝癌的患者,肝移植术后乙肝复发率高达85%以上,因此肝癌作为肝移植的手术适应证目前仍存在争议^[6];(2)HBV的复制情况:目前认为移植前乙肝病毒活跃复制(HBsAg、HBeAg和HBV DNA阳性)是最重要的预测因素,术前有活动性HBV复制者复发率(83%)高于阴性者(HBeAg和HBV DNA阴性)的复发率(58%),但术前病毒复制水平与乙肝复发时肝损害的严重程度并无必然联系^[6];(3)HBV基因型:Buti等^[7]观察拉米夫定(lamivudine, LVD)治疗中HBV DNA的动态变化与病毒基因变异的关系,治疗1年后基因变异者和未发生变异者HBV DNA阴转率分别为40%和74%,提示有HBV突变株感染患者复发率高于野毒株;(4)合并感染丁型肝炎病毒(HDV):有报道^[8]表明同时感染HBV与HDV的患者肝移植术后乙肝复发率比单独感染HBV患者低。可能与HDV能抑制HBV复制有关;(5)术前术后免疫抑制剂的使用:大剂量的排异药物的使用严重抑制机体的免疫系统,直接促进了HBV的复制,有研究^[8]表明皮质激素能通过激素反应元件(GRE)结合并扩

[作者简介] 傅海龙(1979-),男(汉族),硕士生。

* Corresponding author. E-mail: fuhailong1979@163.com

大 HBV 增强子 I (enhancer I) 的作用直接刺激 HBV 转录;(6)抗病毒治疗的影响:术前术后用乙肝免疫球蛋白等药物预防者复发率下降 20~30%^[6];(7)肝移植次数:再次肝移植者乙肝复发率高于初次感染者。

2 肝移植术后乙肝复发的防治

从乙肝复发的多种因素来看,关键在于开发有效的措施来预防移植再感染。目前用于预防乙肝复发的方法主要可分为被动免疫(HBIG)、抗病毒治疗(干扰素、核苷类似抗病毒药物等)、主动免疫(乙肝疫苗)和联合措施治疗。

2.1 被动免疫(HBIG) HBIG 是利用自然感染 HBV 后产生抗-HBs,或注射乙肝疫苗后产生抗-HBs 的个体之血浆制备而成的针对 HBV 的特异性被动免疫制剂。高浓度时它可中和血液循环中的 HBV,阻止其感染其他肝细胞。有报道^[6]长期接受 HBIG 治疗的患者乙肝的复发减少了 20%~30%,而未接受或短期接受 HFC 治疗的患者的复发率无明显差异。但 HBIG 对移植前处于病毒活跃复制患者预防效果较差,可能与病毒负荷过重,超过 HBIG 的结合力以及病毒突变有关。具体用法临床上各移植中心的意见不一,通常于手术中无肝期静脉注射 HBIG10 000 U,术后第 1 周每日静脉注射 4 000~10 000 U,用高滴度的抗体维持血清中的抗-HBs 滴度,以后每月 1 次长期维持,或根据血清抗-HBs 滴度来调整用量及给药间隔,使术后早期大于 500 U/L,半年后保持在 100 U/L 以上^[9]。鉴于 HBIG 治疗价格昂贵,操作复杂,并有明显不良反应,而长期用药可能造成编码 HBsAg“a”决定簇的基因变异形成免疫逃逸株,导致 20%左右的患者治疗失败^[10],已少有单独使用。

2.2 抗病毒治疗 术前有明确 HBV 复制现仍被许多移植中心列为肝移植禁忌证,因此清除 HBV DNA 的抗病毒治疗是必要的。 α -干扰素可以抑制 HBV 复制,使血中的 HBeAg 含量下降,减轻免疫应答对肝组织的损害,使慢性乙肝患者的 HBV DNA 及 HBeAg 阴转。但对肝移植术后患者很少使用,因为它有可能诱发或增强排斥反应,从而增强免疫抑制剂的用量,间接促进 HBV 的复制^[1]。核苷类药物对乙肝复发有明显预防作用。该类药主要有伐昔洛韦(famcyclovir, FCV)、LVD 和阿德福韦(adefovir, ADV)等,FCV 因作用不持久而较少使用。ADV 对耐 LVD 的 HBV 有很强的抑制作用^[11],常用于耐药株的治疗。LVD 是目前的一线药物。

LVD 是一种较新的核苷类似物,90 年代中后期开始用于肝移植后乙肝复发的预防和治疗。其抗 HBV 机制为抑制 HBV 的反转录酶/DNA 聚合酶活性来阻断 HBV DNA 的复制,并且还可能通过降低病毒负荷来恢复 T 细胞对 HBeAg 的免疫应答。Perrillo 等^[12]报道了治疗前 HBV DNA 阳性率 100%、HBeAg 阳性率 87%的一组患者,肝移植前后长期使用 LVD,结果 HBV DNA 及 HBeAg 的阴转率分别 60%和 31%,71%患者 ALT 恢复正常,6%HBsAg 消失。Fontana 等^[13]近期报道对 33 例肝移植术后有活动性 HBV 复制的患

者使用 LVD,平均治疗 16 周后所有患者 HBV DNA 转阴,9%患者 HBeAg 转阴。卢实春等^[14]对 22 例乙肝肝硬化患者术前使用 LVD,术后平均治疗 12 个月有 1 例乙肝复发,10 例术前有 HBV 活跃复制受体其血清乙肝标志物在术后平均治疗 12~44 周之间完全消失,患者血清及肝组织 HBV 标志物完全转阴。以上的报道充分肯定了 LVD 对乙肝复发的预防作用。此外,LVD 还有费用相对低廉、无疾病传播风险、机体免疫状态不影响药物病毒抑制作用及不良反应发生率低等优点。但长期应用会出现病毒变异(保守的 HBV DNA 聚合酶基因 YMDD 基序出现一个或多个突变),降低病毒对 LVD 的敏感性。Fontana 等^[13]的研究发现平均治疗 63 周后病毒变异率达到 30%以上。近期有研究^[15,16]表明术后单用 LVD 预防的失败率在 30%~50%,这些患者均发生了病毒的 YMDD 变异,且有部分患者出现严重的临床反应。有研究^[17]发现用药 1 年 YMDD 变异率高达 40%~50%,给治疗带来一定困难,因此建议单独使用 LVD 不宜超过 6 个月。目前认为变异的发生可能与病毒复制基础水平、免疫抑制剂的使用及病毒负荷的大小有关^[12,18]。但也有人提出突变后的病毒有复制能力缺陷,且突变后的病程相对较为良性,建议突变后可继续用 LVD 治疗或联用其他抗病毒药物^[7,19]。

2.3 主动免疫(乙肝疫苗) 这是控制慢性 HBV 感染的一种新手段。Sanchez-Fueyo 等^[20]报道为肝移植后的患者接种 EngerixB 乙肝疫苗,取得很好的效果,17 例中 14 例产生抗体,平均滴度 50U/L,1 年内无明显下降,17 例 5 年无复发。但前提条件是移植前无乙肝活跃复制、接种前应长期使用 HBIG、接种时无 HBV 感染及肝功能正常或轻度受损,且机体因处于低免疫抑制状态。Young 等^[21]观察到一种新型的三联重组疫苗 Hepacare(包含有 Pre-S1、Pre-S2 和 S 抗原)接种后各时期的抗体滴度都高于其他重组疫苗,认为其能产生更为广泛的免疫应答。近来基因疫苗正在研制中,若成功必将大大提高疫苗接种的成功率。

2.4 联合措施 鉴于 HBIG 和 LVD 长期单独使用均存在问题,而乙肝疫苗接种率又低,目前有人提出联合使用相同或不同作用机制的药物预防乙肝的方法。有报道^[22]小剂量 HBIG 合并 LVD 长期应用防治乙肝复发有效率可达到 90%以上。Marzano 等^[23]报道 26 例患者术前用 LVD,在术时,HBV DNA 均转阴,术后患者均给予 HBIG 和 LVD 联合且平均 31 个月治疗后仅 1 例复发。Rosenau 等^[24]运用同样方案治疗后报道 21 例患者复发 2 例,提出该方案的抗病毒机制可能为 LVD 降低了病毒负荷致 HBIG 消耗减少,所以应用小剂量的 HBIG 即可达到较高的血清浓度从而起到保护作用,但仍有可能导致病毒 YMDD 变异。因此术前应用 LVD 的时间最好不超过 6 个月。袁桂玉等^[25]报道 13 例肝移植患者给予单一 LVD 平均治疗 10 个月后 1 例乙肝复发,2 例给予小剂量 HBIG 与 LVD 联合治疗尚未出现复发。目前亚太地区肝病专家的推荐方案为:对于 HBV 引起的急慢性肝衰竭患者于肝移植术前 6 个月以内给予 LVD 100 mg 每

目1次口服,术后继续长期服用,以抑制病毒复制;肝移植术后第1周每天给HBIG 400~800 U肌肉注射,然后每周1次共1个月,以后每2周或4周1次共2~6个月,最后每月1次长期维持,使血清中抗HBs滴度至少维持在100 U/L以上。我院对40例乙肝相关疾病行肝移植的患者应用类似的方案(无肝期使用2 000~4 000 U静滴,术后第1周每天静滴1 000 U,以后同上述)在术后早期使患者血清HBIG浓度达到500 U/L以上,目前仅1例乙肝复发。对于长期使用HBIG预防的患者的停药问题,尚在研究中。Naoumov等^[26]设计了一项试验,选择一批术前病毒负荷较低(肝移植时HBV DNA检测阴性)、肝移植术后已使用HBIG预防6个月而无HBV再感染的患者,将他们分成2组,分别单独给予HBIG和LVD继续治疗,比较其HBV再感染率。在1年内无明显差异,其中HBIG组12人有1人乙肝复发,LVD组12人中复发2人。认为对此类患者用LVD代替HBIG继续治疗是安全的。Sanchez-Fueyo等^[20]报道了在长期使用HBIG并免疫抑制剂处于低水平的基础上对肝移植后的患者进行HBV疫苗接种,17例中14例产生抗-HBs抗体,部分病例观察5年无乙肝复发,避免了长期使用HBIG。

此外,有报道^[27]使用皮质激素及OKT3等抗排斥药物会增加乙肝病毒的复制,促使乙肝复发。因此,调整免疫抑制剂的用量、特别是大幅度缩短激素的应用时间可能减少乙肝的复发。还有人提出术中术后大量输血减少受体血液中HBsAg滴度,提高抗-HBs的滴度以刺激机体特异性免疫的诱导,从而预防乙肝复发^[28]。

对于已经发生的HBV再感染的治疗,目前只有LVD可用,对曾应用LVD而出现YMDD变异患者可使用ADV,临床研究^[11]表明它对耐LVD的HBV有很强的抑制作用。

3 展 望

目前肝移植术后乙肝复发仍是影响预后的重要因素,合理的免疫抑制剂应用和抗病毒治疗至关重要。LVD与HBIG的联用可基本控制HBV复发,但长期使用还存在病毒变异的可能,阿德福韦可能对此有所帮助。进一步值得关注的问题是药物治疗是否能使患者体内HBV被彻底清除,有报道50%乙肝相关疾病的肝移植患者移植术后10年仍可在血清、肝脏及PBMC中检测到低水平的HBV DNA^[9],如何使患者真正脱离乙肝的威胁以及预防性药物的停药时机将成为今后所面临的重要课题。

[参 考 文 献]

- [1] Samuel D, Feray C, Bismuth H. Hepatitis viruses and liver transplantation[J]. *J Gastro Hepat*, 1997, 12(Suppl): 335-341.
- [2] Segovia R, Sanchez-Fueyo A, Rimola A, et al. Evidence of serious graft damage induced by de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation[J]. *Liver transpl*, 2001, 7(2): 106-112.
- [3] Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there[J]. *J Hepatol*, 2001, 34(6): 943-945.
- [4] Petit MA, Buffello-Le-Guillou D, Roche B, et al. Residual hepatitis B virus particles in liver transplant recipients receiving lamivudine; PCR quantitation of HBV DNA and ELISA of preS1 antigen[J]. *J Med Virol*, 2001, 65(3): 493-504.
- [5] Horlander JC, Boyle N, Manam R, et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation[J]. *Am J Med Sci*, 1999, 318(5): 304-307.
- [6] Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent HBV graft reinfection following liver transplantation: a concise review[J]. *Hepatology*, 2000, 32(6): 1189-1195.
- [7] Buti M, Sanchez F, Cotrina M, et al. Quantitative hepatitis B virus DNA testing for the early prediction of the maintenance of response during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(8): 1277-1280.
- [8] McMaster P, Gunson B, Min X, et al. Liver transplantation; changing goals in immunosuppression [J]. *Transpl Proc*, 1998, 30(5): 1819-1821.
- [9] Sawyer RG, McGory RW, Gaffey MJ, et al. Improved clinical outcomes with liver transplantation for hepatitis B-induced chronic liver failure using passive immunization[J]. *Ann Surg*, 1998, 227(6): 841-850.
- [10] Carman WF, Owsianka A, Wallace LA, et al. Antigenic characterization of pre- and post-liver transplant hepatitis B surface antigen sequences from patients treated with hepatitis B immune globulin[J]. *J Hepatol*, 1999, 31(2): 195-201.
- [11] Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants [J]. *Hepatology*, 2000, 32(1): 129-134.
- [12] Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation [J]. *Hepatology*, 1999, 29(5): 1581-1586.
- [13] Fontana RJ, Hann HW, Wright T, et al. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(6): 504-510.
- [14] 卢实春, 严律南, 李波, 等. 拉米呋啶预防乙肝相关性肝硬化肝移植术后乙肝再感染的临床对照研究[J]. *世界华人消化杂志*, 2003, 11(2): 185-190.
Lu SC, Yan LN, Li B, et al. Effect of lamivudine against HBV reinfection after liver transplantation[J]. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi (World Chin J Digestol)*, 2003, 11(2): 185-190.
- [15] Mutimer D, Pillay D, Shields P, et al. Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus infection in the liver transplant recipient[J]. *Gut*, 2000, 46(1): 107-113.
- [16] Mutimer D, Pillay D, Dragon E, et al. High pre-treatment serum hepatitis B virus titer predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 1999, 30(4): 715-721.
- [17] Perrillo R, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after transplantation for chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 424-432.

- [18] Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, *et al.* Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy[J]. *Hepatology*, 1999, 30(2):567-572.
- [19] Leung N. Liver disease—significant improvement with lamivudine[J]. *J Med Virol*, 2000, 61(3):380-385.
- [20] Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, *et al.* Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation [J]. *Hepatology*, 2000, 31(2):496-501.
- [21] Young MD, Schneider DL, Zuckerman AJ, *et al.* Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine[J]. *Hepatology*, 2001, 34(2):372-376.
- [22] Sponseller CA, Ramrakhiani S. Treatment of hepatitis B and C following liver transplantation [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2002, 4(1):52-62.
- [23] Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, *et al.* Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis[J]. *J Hepatol*, 2001, 34(6):903-910.
- [24] Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL, *et al.* Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection[J]. *J Hepatol*, 2001, 34(6):895-902.
- [25] 袁桂玉, 段毅利, 王风水, 等. 肝移植后乙型肝炎病毒再感染的预防与治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(1):14-16.
- Yuan GY, Duan YL, Wang FS, *et al.* Prevention and treatment of HBV reinfection following liver transplantation [J]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi (Chin J Hepatol)*, 2002, 10(1):14-16.
- [26] Naoumov NY, Ross Lopes A, Burra P, *et al.* Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2001, 34(6):888-894.
- [27] Gonzalez RA, de la Mata M, de la Torre J, *et al.* Levels of HBV-DNA and HBsAg after acute liver allograft rejection treatment by corticoids and OKT3[J]. *Clin Transplant*, 2000, 14(3):208-211.
- [28] 邵升, 陈大志, 孙文英, 等. HBV-DNA 阳性患者肝移植后 HBV 再感染的预防和治疗体会[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(7):71-72.
- Tai S, Chen DZ, Sun WY, *et al.* Prevention and therapy of HBV reinfection after HBV-DNA positive patients liver transplantation [J]. *Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi (China J Mod Med)*, 2001, 11(7):71-72.
- [收稿日期] 2003-12-06 [修回日期] 2004-04-10
[本文编辑] 曹 静

(上接第 871 页)

导管插入 BMW 导丝,在常规位置寻找右冠开口,均失败;遂放弃介入治疗。患者术中无不适,术中用多巴胺维持血压在收缩压 120 mmHg。固定好临时起搏电极,返回病房。给予补液、升压、抗凝处理。

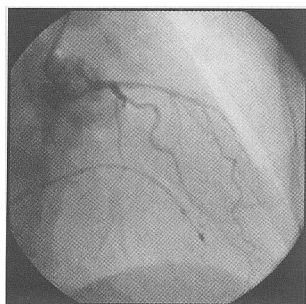


图 1 左冠状动脉造影提示前降支、回旋支无明显狭窄

2 讨论

冠状动脉不稳定斑块破裂引起血管内急性血栓形成是心肌梗死的主要原因。根据患者的临床表现,下壁、右室心肌梗死诊断明确。下壁心肌梗死多见于右冠或左回旋支病变。AIMI 易合并右室或后壁心肌梗死。本例从冠状动脉造影结果分析,左前降支、回旋支既无明显狭窄,也未供应心室下壁,不支持病变位于回旋支或左冠状动脉主干,我们曾考虑

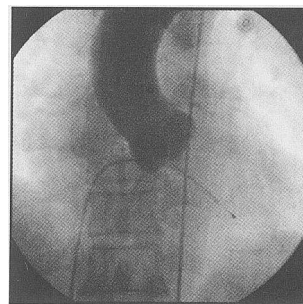


图 2 主动脉根部造影提示右冠未显影

右冠状动脉起源异常。本例患者主动脉根部造影未发现供应右心室及下壁的血管影像,不支持右冠起源于左冠状动脉窦。右冠缺如则不能解释下壁、右室心肌梗死。因此我们考虑右冠开口完全闭塞而发生下壁、右室心肌梗死。这种情况比较少见。由于右冠开口完全闭塞,而右冠起源部位变异又较多,不像左冠状动脉开口部位比较固定,容易定位,因而增加了介入治疗的难度。本例患者因右冠未显影而放弃了介入治疗,给予抗凝、升压、安置临时心脏起搏器等处理。择期再行冠状动脉造影,如果右冠开口内血栓部分溶解,可行 PTCA 或支架置入术。用血管内超声进行定位可能是一个有益的尝试。

[收稿日期] 2003-11-31 [修回日期] 2004-03-08
[本文编辑] 曹 静