

拉咪呋啉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

卢实春,严律南,李波,文天夫,赵纪春,程南生,刘冲,刘隽,王晓波,李晓东,秦山,赵连三,雷秉均,张秀辉

卢实春,严律南,李波,文天夫,赵纪春,程南生,刘隽,王晓波,李晓东,四川大学华西医院普外科 四川省成都市 610041
刘冲,秦山,赵连三,雷秉均,四川大学华西医院肝炎研究室 四川省成都市 610041
张秀辉,四川大学华西医院病理教研室 四川省成都市 610041
卢实春,男,1962-03-18生,重庆市垫江县人,汉族,1979年重庆医学院本科毕业,1987年华西医科大学硕士研究生毕业,1994年西德 Freiburg 大学博士研究生毕业,教授,主要从事肝胆胰及肝移植的临床及研究工作。
四川省科技厅资助项目, No. C2005
项目负责人:卢实春,610041,四川省成都市,四川大学华西医院普外科。 shichunl@hotmail.com
电话:028-85422476 传真:028-85423724
收稿日期:2002-04-11 接受日期:2002-07-10

Effect of lamivudine against HBV reinfection after liver transplantation

Shi-Chun Lu, Lu-Nan Yan, Bo Li, Tian-Fu Wen, Ji-Chun Zhao, Nan-Sheng Cheng, Chong Liu, Jun Liu, Xiao-Bo Wang, Xiao-Dong Li, Shan Qin, Lian-Shan Zhao, Bin-Jun Lei, Xiu-Hui Zhang

Shi-Chun Lu, Lu-Nan Yan, Bo Li, Tian-Fu Wen, Ji-Chun Zhao, Nan-Sheng Cheng, Jun Liu, Xiao-Bo Wang, Xiao-Dong Li. Department of Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China
Chong Liu, Shan Qin, Lian-Shan Zhao, Bin-Jun Lei. Viral Hepatitis Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China
Xiu-Hui Zhang, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China
Supported by the Science and Technology Department of Sichuan Province, No. C2005
Correspondence to: Dr. Shi-Chun Lu MD, Department of General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. shichunl@hotmail.com
Received: 2002-04-17 Accepted: 2002-07-10

Abstract

AIM: To assess the prophylactic effect of lamivudine in preventing reinfection of HBV and the dynamic alternations of HBV markers in serum and liver tissue after liver transplantation.

METHODS: Twenty five recipients were non-randomly divided into HBV active replicating group (15 cases) and HBV non-active replicating group (10 cases) and control group (3 cases). Lamivudine 100 mg /day was administered to each patient before and after operation, 3 of 10 cases in non-active replicating group failed to take lamivudine on time and thus was grouped as control. The HBV markers in serum and bioptic liver tissues in 25 recipients were evaluated regularly with enzyme-linked radioimmunoassay, HBV DNA fluorescent quantitative assay, immunohistochemistry stain LSAB and digoxin labeled HBV DNA hybridization *in situ*.

RESULTS: Serum HBV DNA in 80 % cases with active HBV

replication became negative following 2-week periods of lamivudine treatment prior to liver transplantation. HBsAg in all recipients converted to negative after liver transplantation. HBsAb (9/15), HbcAb (13/15) and HBeAb (11/15) appeared within one week postoperatively, and disappeared gradually within 6 months. Serum HBV DNA was negative; Results of *in situ* hybridization in bioptic liver tissue showed that HBsAg, HBeAg as well as HBV DNA remained negative after treatment of lamivudine. 10 of 15 recipients had got to clinical clearance of HBV, HBV markers were undetectable in both serum and liver biopsy samples between 12 to 44 weeks (average 24 weeks), 1-, 2-year survival rate in this group reached 83 %. Two of 15 subjects (13.3 %) developed allograft HBV reinfection or recurrence of hepatitis in 2 years after the prophylactic treatment of lamivudine. In HBV non-active replicating group, the outcome was similar with that in the active group. The HBV antibody was HBsAb (+, 4/7), HBeAb (+, 6/7), HBeAb (+, 2/7), 3 of 7 recipients achieved HBV clinical clearance in both serum and liver bioptic samples, while in control group, all 3 recipients developed allograft HBV reinfection and recurrent hepatitis in 8, 10 and 12 months post-transplantation, respectively, one of three died from fibrosing cholestatic hepatitis, the other 2 cases recovered after the additional therapy of lamivudine. The overall allograft reinfection rate was 9.1% (2/22) and the overall 1-, 2-year accumulative survival rate was 87% in patients received lamivudine.

CONCLUSION: Lamivudine can effectively prevent liver allograft from HBV reinfection in HBV related decompensated liver cirrhosis and even in HBV active replicating recipient.

Lu SC, Yan LN, Li B, Wen TF, Zhao JC, Cheng NS, Liu C, Liu J, Wang XB, Li XD, Qin S, Zhao LS, Lei BJ, Zhang XH. Effect of lamivudine against HBV reinfection after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003; 11(2):185-190

摘要

目的: 了解乙肝相关性失代偿肝硬化肝移植术后使用拉咪呋啉预防移植物乙肝再感染的疗效及乙肝标志物在血清及肝组织中的动态变化。

方法: 用酶联免疫法, 血清 HBV DNA 荧光定量法、肝穿组织免疫组化 LSAB 法及 HBV DNA 原位杂交法定期检测 25 例受体血清及肝穿组织, 观察肝移植术后 HBV 标志物在血清及肝组织中的动态变化。本研究设计为前瞻的开放的非随机的临床对照研究。25 例被分为乙肝病毒活跃复制 (15 例) 及非活跃复制组 (10 例) 两组, 皆以拉咪呋啉 100 mg/d 术前后服用预防, 非活跃复制组中有 3 例未能及时服用拉咪呋啉作为对照组。

结果:在 HBV 活跃复制组,术前口服拉咪呋啶平均 2 wk 能使 80 % 以上的患者血清 HBVDNA 阴转;继续口服,术后表面抗原消失,部分血清乙肝病毒抗体(表面抗体 HBsAb 9/15,核心抗体 HBcAb 13/15 及 HBeAb 11/15)可在术后 1-2 wk 出现,至 6 mo 可逐渐消失;血清中 HBVDNA 荧光定量可一直维持阴转的状态;肝穿组织中 HbsAg, HBcAg 及 HBVDNA 原位杂交可长期维持阴性。10 例乙肝病毒活跃复制受体其 HBV 血清标志物在 12-44 wk 之间完全消失;本组中 2 例(2/15, 13.3 %)在 2 a 时发生拉咪呋啶预防失败而致移植物再感染或乙肝复发;在 HBV 非活跃复制组,乙肝病毒抗原抗体表达同活跃复制组:表面抗原术后即消失,乙肝病毒抗体即在 1-2 wk 出现(BsAb 4/7, HBcAb 6/7, HBeAb 2/7),6 mo 左右消失。3 例(43 %, 3/7)在近 2 a 时血清及肝组织中 HBV 标志即完全消失。本组无移植物再感染,乙型肝炎复发及乙肝病毒相关死亡。若血清中重新出现表面抗原或 HBVDNA 荧光定量阳性或肝穿组织免疫组化或 HBVDNA 原位杂交阳性则可诊断为 HBV 再感染。未能及时服用拉咪呋啶的 3 例非活跃复制的乙肝受体分别在术后 8、10、12 mo 移植物感染及复发新肝乙型肝炎,移植物再感染率及乙肝复发率为 100 %,其中 1 例死于纤维淤胆性肝炎,后二者经加用拉咪呋啶治疗为主的综合治疗而缓解。本研究除对照组外,拉咪呋啶预防下移植物总的乙肝再感染率为 9.1 %(2/22),受体 HB 复发率为 4.5 %(1/22),1-2 a 生存率达 87 %。

结论:拉咪呋啶能有效地预防失代偿期乙肝相关性肝脏疾病受体,尤其是乙肝病毒活跃复制受体肝移植术后移植物乙肝病毒的再感染及乙型肝炎复发,甚至使血清中及移植物的乙肝病毒达到临床清除。远期疗效正在进一步的评价中。

卢实春,严律南,李波,文天夫,赵纪春,程南生,刘冲,刘隽,王晓波,李晓东,秦山,赵连三,雷秉均,张秀辉.拉咪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.世界华人消化杂志 2003;11(2):185-190

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/185.htm>

0 引言

肝移植是目前治疗乙肝相关性终末期肝病的惟一有效手段,但因移植后乙型肝炎(HB)复发率高达 70-80 %,复发后 1 a 生存率 68 %,3 a 实际生存率仅为 44 %^[1],使乙肝相关性肝病肝移植术后远期效果难以令人满意。自 1990 年代中末期,我国重新开展肝移植治疗终末期肝病的临床实践以来,肝移植正在全国范围内广泛推广,目前正以每年超过约 300 例(尸肝及亲体供肝)的速度递增,其中 80 % 以上为乙肝相关性肝脏疾病受体,接近半数乙肝病毒活跃复制的受体^[2],随着受体及移植物生存期的延长,乙肝复发正日益突出,必将会成为影响肝移植在我国临床实践的重要因素。近年国际文献报道 lamivudine 或/和乙肝高价免疫球蛋白临床应用于肝移植在预防和治疗乙肝复发方面取得了良好效果^[3-9],但国内尚无系统的相关临床资料报道。1999-02/2001-12 我

们在 50 例肝移植(含原位与亲体供肝肝移植)中纳入了 25 例进行系统的单用拉咪呋啶预防及治疗乙肝复发的非随机的临床对照研究并随访,随访时间为 6-36 mo,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 1999-02/2001-12 肝移植 50 例中,HBsAg(乙肝表面抗原)阳性的终末期肝脏疾病受体为 41 例(82 %),22 例(54 %)为乙肝病毒活跃复制的 HBVDNA 或/和 HBeAg 阳性受体,7 例术后早期死亡,死因与乙肝复发无关,故被排除此研究,19 例(46 %)为乙肝表面抗原阳性或病肝免疫组化乙肝标志物阳性的非活跃复制患者,其中 8 例为原发性肝癌,1 例术后早期死于肺部感染未纳入研究,故此组仅 10 例进入研究。总计进入研究 25 例患者,术后随访时间从 6-36 mo(平均 12 mo)(表 1)。纳入研究的肝移植受体术前必须是血清中表面抗原和/或 HBVDNA 阳性或病肝组织免疫组化 HBsAg 和/或 HBcAg 阳性染色的失代偿期肝病患者。丙肝(HCV)抗体阳性,巨细胞包含体 IgG/IgM 抗体阳性或供体核心抗体(HBcAb)阳性的受体排除于此研究,其他需要长期抗病毒治疗且对乙肝病毒活性有影响的患者亦排除在外。所有纳入研究的患者都签署正式的同意,研究获医院伦理委员会同意。

1.2 方法 由于肝移植后乙肝复发目前尚无有效的治疗方法,25 例进入研究的肝移植受体按其进入研究时乙肝病毒复制状态非随机地分为乙肝病毒活跃组(15 例,HBVDNA 定量阳性或/和 HBeAg 阳性)与乙肝病毒非活跃复制组(10 例,HBsAg 阳性,HBVDNA/HBeAg 阴性)二组。后者中有 3 例因施术前后乙肝抗病毒药 lamivudine 未上市故未及时服用(术后 12、10、3 mo 才服用)作为阴性对照。处理因素按拉咪呋啶使用全国指导方案给予,即尽可能的手术前及手术后给两组共 22 例患者每日口服拉咪呋啶 100 mg,术后口服时间暂定为 2 a,定期观察血清及肝穿组织中乙肝标志物的动态变化及 1-2 a 生存率。综合国内外资料^[1,9-12],拟定了以下结果判断标准。治疗及预防成功:血清中 HBV 标志物(含抗体)及肝组织免疫组化染色 HBV 标志物阴性,血清 HBVDNA 荧光定量阴性,肝组织中 HBVDNA 原位杂交阴性为乙肝病毒血清及肝组织的清除(临床清除);仅有血清 HBV 相应抗体(HBeAb,HBcAb,HBsAb)存在为有效;自发性的或接种疫苗后 HBsAb 产生达到 10 IU/L^[12]以上且持续 2 a 以上的为体内乙肝病毒清除。预防失败:血清 HBsAg 阳性或血清 HBVDNA 荧光定量阳性或肝穿组织染色 HBV 标志物持续阳性的为 HBV 受体移植物再感染;合并出现胆红素、转氨酶等生化指标上升或/和临床症状者为乙型肝炎复发;治疗过程中出现 HBeAg 阴性及 HBVDNA 阳性者为 YMDD 变异。

病毒检测用酶联免疫分析法(abbott laboratories, north chicago, IL)测定 HBsAg, HBeAg 以及相应的抗体

(HBsAb, HBeAb, HBcAb), 并作 HBsAb 定量(Roche Elecsys Anti-HBs Immunoassay), 血清 HBVDNA 荧光定量由我校肝炎研究室用荧光定量法测定, 测定下限为 0.05 ng/L (PCR 法为 10^6 HBVDNA 拷贝/L); 用 SLAB 法作系列肝穿组织的染色测定 HBsAg 与 HBcAg (消耗材料购自 BioGenex, San Romon CA 94 583 USA); 用地高辛标记的 HBVDNA 原位杂交法测定肝穿组织的 HBVDNA 状态 (探针标记盒购自 behringer mannoheim gmBH, germany; 地高辛抗体购自 roche diagnostics corperation, indianapolis, USA) 对所有肝移植受体按以下时点切取病肝及供肝标本或植入后的肝穿活检: 病肝, 供肝植入前, 供肝植入后关腹前, 术后 1, 4, 12, 24, 48, 72, 96 和 144 wk 或按需施行。每次肝穿前皆取得患者及亲属的书面同意, 成对的标本由两个对临床资料、患者特征不了解的高年资病理医师评判 HBsAg, HBcAg 过氧化物酶染色程度。

统计学处理 所有计数资料均表示为均数 \pm 标准差; 远期生存率用 Kaplan-Meier 生存分析。

2 结果

2.1 乙肝病毒活跃复制组 乙肝病毒活跃复制组(HBVDNA 阳性或/和 HBeAg 阳性组)15 例候选者进入此研究前平均血清 HBVDNA 含量为 9.2×10^9 拷贝/L。术前平均服用拉咪呋啶 2 wk 后 12 例血清中 (80%) HBVDNA 水平降至不能测出的水平, 血清 HBVDNA 荧光定量阳性仅在术前服用拉咪呋啶时间少于 1 wk 的肝移植候选者出现。本组术前后使用拉咪呋啶预防的受体, 血清 HBsAg 及 HBeAg 术后一直维持阴性, 相应的抗体出现最早且在术后 1 wk 内即可出现, 出现的频率为乙肝表面抗体 HBsAb 9/15, 乙肝核心抗体 HBcAb 13/15, 乙肝 E 抗体 HBeAb 11/15, 6 mo 内逐渐消失。术后 1 wk 内在 HBsAb 阳性的受体, 其 HBsAb 定量值平均可 > 300 IU/L, 估计与被输入的血液及血液制品有关^[8]; 血浆 HBVDNA 荧光定量维持至测不出的水平; 血清总胆红素 (bilirubin) 和谷丙转氨酶 (ALT) 至 2 wk 时轻-中度上升, 3 wk 后开始下降, 术后 3 mo 时可达正常范围^[9] (表 1)。术后 1-4 wk 肝穿免疫组化仅在 2 例植入肝 HBsAg 呈微量阳性反应, 1 例 HBcAg 阳性, 3 mo 后肝穿免疫组化全部阴转。所有受体术后肝穿组织中地高辛标记的 HBVDNA 原位杂交持续阴性 (表 2)。在随访的 18-88 wk 期间, 有 10 例肝移植受体血清及肝组织中乙肝标志物消失, 平均消失时间血清中为 (23.7 ± 13.05) wk, 肝组织中约 4 wk。上述乙肝标志物的临床消失似与肝移植前血清 HBVDNA 水平无关。该组病例中有 2 例 1 a 时临床 (阴转) 清除的病例, 1 例其术后 1 wk 时 HBsAb 曾达 764 IU/L, 术后 24 wk 时为 84.5 IU/L, 1 a 时 < 2 IU/L; 另 1 例术后乙肝表面抗体一直阴性。在随访至 2 a 时, 2 例皆出现血清 HBsAg 呈阳性, HBVDNA 荧光定量阳性, HBeAg 呈阴性, 前者无相应的转氨酶及胆红素升高, 后者出

现纤维淤胆性肝炎 (fibrosing cholestatic hepatitis), 实为拉咪呋啶预防失败的病例, 因而本组预防失败率为 13.3 % (2/15)。

2.2 乙肝病毒非活跃复制组乙肝标志物的动态变化 7 例乙肝病毒非活跃复制受体移植前后使用拉咪呋啶预防结果同活跃复制组相似, HBsAg 术后立即消失, 术后 1 wk 之内即可测得相应的抗体 (HBsAb 4/7, HBcAb 6/7, HBeAb 2/7), HBsAb 定量大于 250 IU/L。持续时间约 24 wk。HBcAb 及 HBeAb 持续时间稍长。有 3 例受体 HBV 标志物在 1-2 a 之内消失 (表 3)。肝穿组织 HBV 免疫组化染色术后 6 mo 内皆呈阴性, 6 mo 后虽有 2/7 受体仅在其肝穿组织中一过性测及 HBcAg 或 HBsAg, 无相应生化指标改变, 不能判断为移植物再感染或乙肝复发; HBVDNA 原位杂交持续阴性 (表 3)。

2.3 对照病例乙肝标志物的动态变化 3 例术前术后未及时服用拉咪呋啶的肝移植受体, 术后 HBsAg、HBcAg 可立即消失, HBsAb, HBcAb 与 HBeAb 在 1 wk 内出现并可持续 6 mo, HBsAb 定量甚至可 > 100 IU/L; 肝穿免疫组化 HBsAg 最早可在术后 12 wk 呈阳性, 至 6 mo 时 HBsAg 与 HBcAg 均可探及 (3/3), 8-12 mo 时血清 HBVDNA 呈阳性伴转氨酶及胆红素升高 (HB 复发), HBVDNA 原位杂交阳性; 1 例死亡, 肝穿组织具有纤维淤胆性肝炎的特征, 2 例加用拉咪呋啶为主的综合治疗, HBVDNA 阴转, 胆红素及转氨酶下降, 目前属临床治疗有效 (表 4)。本研究纳入病例 HBV 移植物再感染率、HB 复发率及生存率分述如下: 随访期间, 活跃复制组死亡 2 例, 1 例死于与 HB 复发无关的脑溢血, 另 1 例死于 HB 复发的纤维淤胆性肝炎 (fibrosing cholestatic hepatitis), 非活跃复制组无移植物 HBV 再感染, 无 HB 复发及以此相关的死亡。对照组 3 例皆发生移植物 HBV 再感染及复发乙肝, 1 例死于 HB 复发 (纤维淤胆性肝炎)。按前述定义, 拉咪呋啶预防组共 22 例 HBV 临床清除率至少为 59 % (13/22 例), 移植物 HBV 再感染为 9.1 % (2/22), 乙肝复发死亡 1 例 (4.5 %, 1/22), 活跃复制组预防失败率为 13.3 % (2/15)。对照组 HBV 临床清除率为 0 (0/3) HBV 再感染率及 HB 复发率均为 100 % (3/3), 1 a 时死亡 1 例 (33 %), 死亡率为 33 % (1/3)。拉咪呋啶预防组 22 例总体 1-2 a 生存率为 87 % (Kaplan-Meier 生存分析)。

表 1 25 例研究对象进入研究时的资料

年龄 (岁)	39 (25-58)
男 / 女	22 (88 %) / 3 (12 %)
肝移植后平均时间 (mo)	12 (6-36)
血清 HBsAg 阳性 (%)	25 (100 %)
HBeAg 阳性 (%)	13 (52 %)
免疫组化染色 HBsAg (+)	20 (80 %)
HBcAg (+)	10 (40 %)
HBV DNA 原位杂交阳性	15 (75 %)
荧光定量阳性	9.2×10^9 拷贝/L
谷丙转氨酶	60 IU/L
血胆红素水平	120 μ mol/L
白蛋白水平	35 (25-47) g/L

表2 HBV DNA 阳性活跃复制受体在拉咪呋啶预防下血清及肝组织中乙肝标志物的变化(15例,wk)

HBV 标志物	术前	术毕	1 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	24 wk	48 wk	60 wk	72 wk	96
血清标志物												
HBsAg	15/15			1/15	0/15	0/15	0/15	0/13	0/5	0/4	0/4	1/2
HbeAg	6/15			0/15	0/15	0/15	0/15	0/13	0/5	0/4	0/4	0/2
Anti-HBs	0/15			9/15	10/15	5/15	2/15	1/13	0/5	0/4	0/4	0/2
Anti-HBc	15/15			13/15	15/15	9/15	5/15	3/13	0/5	0/4	0/4	1/2
Anti-HBe	3/15			11/15	10/15	7/15	3/15	1/13	0/5	0/4	0/4	1/2
HBV DNA	9.2×10 ⁹			阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	0/2
胆红素水平(μmol/L)	37.71±10			157.15±30	70±9	50±20	38±6	< 28	< 28	< 28	< 28	< 28
谷丙转氨酶(IU/L)	40±10			150±50	100±10	60±20	50±8	30±10	30±10	30±10	30±10	
肝组织标志物												
HBsAg	10/15	0/15	2/15		2/15		0/15	0/13	0/5	0/4	0/4	0/2
HbcAg	10/15	0/15	0/15		1/15		0/15	0/13	0/5	0/4	0/4	0/2
HBV DNA												
原位杂交	10/15	0/15	0/15		0/15		0/15	0/13	0/5	0/4	0/4	0/2

表3 HBV 乙肝非活跃复制肝移植受体在拉咪呋啶预防下血清及肝组织中乙肝标志物的动态变化(7例,wk)

HBV 标志物	术前	术毕	1wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	24 wk	48 wk	96 wk	144 wk
血清标志物											
HBsAg	5/7			0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	1/6	0/4	0/1
HbeAg	0/7			0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/6	0/4	0/1
Anti-HBs	0/7			0/7	4/7	4/7	3/7	4/7	1/6	2/4	1/1
Anti-HBc	7/7			4/7	6/7	6/7	5/7	5/7	2/6	0/4	0/1
Anti-HBe	2/7			6/7	2/7	2/7	2/7	2/7	2/6	0/4	0/1
HBV DNA											
By PCR	阴性			阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
血胆红素水平	轻度升高			阴性	近正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
谷丙转氨酶	轻度升高			升高	近正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
肝组织 HBV 标志物											
HBsAg	7/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	2/7	2/7	0/4	0/1
HBcAg	7/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	2/7	1/7	0/4	0/1
HBV DNA原	0/7	阴性	阴性		阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
位杂交	阴性										

表4 乙肝非活跃复制受体未用拉咪呋啶预防其血清及肝组织中乙肝标志物的动态变化(3例,wk)

HBV 标志物	术前	术毕	1 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	24 wk	48 wk	96 wk	144 wk
血清标志物											
HBsAg	3/3			0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	1/2	0/1
HBeAg	0/3			0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/2	0/1
Anti-HBs	0/3			3/3	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/1
Anti-HBc	3/3			3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	2/2	1/1
Anti-HBE	2/3			3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	2/2	1/1
HBVDNA by PCR	阴性			阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	5.6 × 10 ⁸	阴性	阴性
Bilirubin	轻度升高			升高	升高	升高	升高	近正常	升高	正常	正常
ALT	轻度升高			升高	升高	升高	升高	正常	轻度升高	轻度升高	轻度升高
肝组织标志物											
HBsAg	3/3	0/3	0/3		0/3		1/3	3/3	2/3	1/2	0/1
HBcAg	3/3	0/3	0/3		0/3		0/3	3/3	3/3	1/2	0/1
HBVDNA 原位杂交	阴性	阴性	阴性		阴性		阴性	阴性	阳性	阴性	阴性

3 讨论

Samuel报告乙肝病毒活跃复制肝移植受体乙型肝炎复发率高达90-100%^[1],乙肝高价免疫球蛋白曾被用于预防乙肝相关性肝病肝移植术后HB的复发,虽然可使乙肝复发率降低至36%,但对HBVDNA阳性的受体预防效果并不令人满意^[1,9].因而乙肝病毒活跃复制状态被列为肝移植的绝对反指征.Greillier于1996年报告10例HBVDNA阳性受体肝移植术后用拉咪呋啶预防乙肝复发.随访18-90 wk,9例在24 wk时HBsAg阴转,1例HBVDNA持续阳性,72 wk时复发HB(复发率10%)自此始拉咪呋啶被广泛用于乙肝相关性肝病肝移植后移植物再感染及HB复发的预防,乙肝相关性肝病又被重新列为肝移植的适应证^[13-18],在我国及亚洲地区由于是乙肝高发区尤显意义重大^[19].

本研究显示15例HBVDNA阳性肝移植候选者术前2 wk始服用拉咪呋啶,能使12例(80%)受体术前血清HBVDNA降至测不出的水平,少于7 d者血清中HBVDNA极难阴转,此结果似较非肝移植活跃复制者服用拉咪呋啶的效果为优^[20].其原因可能为术前使用拉咪呋啶降低了肝移植时受体血循环中的HBV病毒颗粒含量,有人认为可减少达97%^[20],进而减少了乙肝病毒颗粒再侵入新肝的危险性.乙肝病毒活跃复制受体术前尽可能服用2 wk拉咪呋啶以预防术后乙肝复发的建议亦为我们的结果所证实^[2].本组正规服用拉咪呋啶预防方案的HBVDNA阳性受体其血清标志物变化显著,术后血清中HBsAg, HBeAg完全消失,1 wk内即可出现相应的抗体(HBsAb 9/15, HBeAb 11/15, HBcAb 13/15),持续时间约24 wk, HBcAb持续时间稍长.3种抗体中以HBsAb抗体出现意义较大,出现率为60%以上.我们另题研究表明可能系术中术后输入血液及血液制品被动带入的HBsAb所致^[21],术后1 wk其血清浓度平均可高达160 IU/L以上,已达保护水平^[1,13],以后逐渐减低,虽维持时间有限,但临床意义积极.超过86%的受体定期的血清学、肝穿免疫组化及HBVDNA原位杂交无乙肝标志物的出现,说明植入物及受体得到了有效的保护.极少受体及植入物肝穿免疫组化显示微量的HBsAg与HBcAg的存在,但呈一过性,如排除实验误差,说明受体此时可能存在自动清除机制.综上所述,我们推断有4种可能的保护性机制构成了对本研究的受体及移植物的保护:(1)术前2 wk口服拉咪呋啶已使血清中HBVDNA颗粒数大为减少,且其复制亦受到了抑制;(2)随着病肝的切除,乙肝病毒的发源地亦得以清除,减少了HBV来源;(3)由于术中大量输血输液亦使血循环中病毒浓度得以降低甚至洗脱;(4)超过60%的个体被动无意识的接受了献血员乙肝表面抗体的输入,对中和病毒意义较大.我们把此期暂称为在拉咪呋啶(某种程度的HBIG联合预防)预防下肝移植术后移植物对HBV再感染的安全期.本研究拉咪呋啶预防处理组在6 mo内无1例HB复发且有超过59%的病例HBV达临床清除即证明了这一结论.而处理组术后超过2 a的乙肝再感染则涉及

复杂的复发机制^[1].而继往的资料显示^[1,9]乙肝复发常在6 mo之内.术后12-44 wk期间(平均24 wk时)本组15例HBVDNA阳性受体中10例(66.7%)血清及肝穿组织中乙肝标志物完全阴转(10/15),已达到了临床清除的目的,但临床清除并不意味着HBV在体内的彻底清除,由于HB复发机制还不清楚且本组观察时间平均约1 a,故尚需进一步的观察.本组中我们也发现了2例使用拉咪呋啶已达2 a的移植物HBV再感染(9.1%,2/22)受体,我们的资料说明其1例早期应为拉咪呋啶与HBIG的联合作用,但仍有复发,说明远期病毒变异危险确实存在.因而在临床清除病例中,如何激活受体对HBV疫苗产生主动免疫反应而具备终生对乙肝病毒入侵的保护应是一个努力的方向^[12].在术后2 wk前后,无论用否拉咪呋啶,受体血清总胆红素及转氨酶都将呈轻、中度甚至重度升高,此种升高与使用拉咪呋啶预防乙肝复发无关,其升高常在术后4-8 wk逐渐恢复正常.其发生与多种因素有关,我们另有专题讨论^[22].

Todo报告乙肝相关性肝病肝移植后1 a复发率高达70-80%,2 a实际生存率54%^[1].非活跃复制乙肝相关性肝脏疾病受体(HBsAg+),HBVDBA(-)在免疫抑制状态下乙肝病毒亦可被激活,亦被建议使用拉咪呋啶预防^[14],如本研究对照组3例未及时服用拉咪呋啶的非乙肝病毒活跃复制受体分别于术后8,10,12 mo移植物再感染及乙肝复发,血清HBVDNA呈阳性,血清中HBsAg, HBeAg呈阳性,肝穿组织HBsAg, HBcAg呈阳性为其特征.而使用拉咪呋啶预防的7例无1例移植物再感染及HB复发,且有3例HBV标志物达临床清除,随访1 a以上无1例移植物HBV再感染及HB复发,说明用拉咪呋啶预防乙肝病毒非活跃复制受体术后移植物HBV再感染及HB的复发亦是合理的和必须的.本研究拉咪呋啶预防组患者共22例,平均随访1 a无乙型肝炎复发,发生移植物HBV再感染或乙肝复发仅2例(2/22,9.1%)活跃复制组受体拉咪呋啶预防失败及移植物HBV再感染率为13.3%(2/15)HB复发率为6.7%(1/15),较Lai et al^[20]报告的14%为低.1-2 a生存率达87%以上,而对照组HBV移植物再感染率,HB复发率均为100%,死亡率>33%(1/3),上述实验说明拉咪呋啶预防肝移植术后近期HBV移植物再感染及HB复发的疗效是令人满意的.而同时出现又与香港资料^[19]相一致的表面抗体的临床意义尚在进一步的评价之中^[7].

4 参考文献

- 1 Samuel D, Bismuth H, Marcellin P, Benhamou JP. Liver transplantation in the management of chronic viral hepatitis in: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. *Viral Hepatitis*, 2nd Edition. Churchill Living stone. Harcourt Asia 2001:237-244
- 2 卢实春,严律南,李波,文天夫,赵纪春,王晓波,刘冲,马玉奎,张秀辉.乙肝病毒活跃复制肝移植受体在拉咪呋啶预防下乙肝病毒标志物动态变化的研究. *肝脏* 2002;7:76-78
- 3 Seehofer D, Rayes N, Neuman U, Neuhaus R, Nüller AR, Tullius SG, Berg T, Steinmüller T, Bechstein WO, Neuhaus P. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV-DNA positive patients undergoing liver transplantation. *Trans-*

- plantation 2001;72:1381-1385
- 4 Lee KW, Lee SK, Joh JW, Kim SJ, Park JH, Chan SE, Choi SH, Heo JS, Paik SW, Koh KW, Lee JH, Choi MS, Kim YI, Lee BB. Comparison of the efficacy in preventing of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation between HBIG and lamivudine. *Transpl Proc* 2001; 33:3643-3644
 - 5 Rosenau J, Tillmann HL, Hahr MJ, Trautwein C, Boeker KH, Nashan B, Klempnauer J, Manns MP. Successful hepatitis B reinfection prophylaxis with lamivudine and hepatitis B immune globulin in patients with positive HBV-DNA at time of liver transplantation. *Transpl Proc* 2001; 33:3637-3638
 - 6 Marzan A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, Gentilecore E, Piantino P, Barbui AM, David E, Negro F, Rizzetto M. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001; 34: 903-910
 - 7 Rosenau J, Bahr UJ, Tillmann HL, Trautwein C, Klempnauer J, Manns MP, Boker KHW. 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 Hepatol* 2001; 34:895-902
 - 8 Fontana RJ, Hann HW, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, Ridy C, Anshuetz G, Riker-Hopkins M, Brown N. Mammivudine compassionate use study group. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:504-510
 - 9 Han SH, Ofman J, Holt C, King K, Kunder G, Chen P, Dawson S, Goldstein L, Yersiz H, Farmer DG, Ghobrial RM, Busuttil RW, Martin P. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl* 2000; 6:741-748
 - 10 Seehofer D, Rayes N, Steinmuller T, Muller AR, Settmacher U, Neuhaus R, Radke D, Berg T, Hopf U, Neuhaus P. Occurrence and clinical outcome of lamivudine-resistant hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:976-982
 - 11 Segovia R, Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Bruguera M, Costa J, Soguero C, Uriz J. Evidence of serious graft damage induced by de novo hepatitis B Virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:106-112
 - 12 Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Costa J, Mos A, Navasa M, Cirera I, Sanchez-Tapias JM, Rodes J. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31:496-500
 - 13 Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, Muller AR, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus R, Berg T, Hopf U, Neuhaus P. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002; 35:1528-1535
 - 14 Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, Temmolo RM, de Man RA, Basseudine M, O'Grady JG, Portmann BG, Anshuetz G, Barrett CA, Williams R, Atkins M. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34:888-894
 - 15 Ben-Ari Z, Mor E, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Long-term experience with lamivudine therapy for hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:113-117
 - 16 Perrillo RP, Wright T, Rakala J, Levy G, Schiff E, Gish R, Martin P, Dienstag J, Adams P, Dickson R, Anshuetz G, Bell S, Condreay L, Brown N. A multicenter united states-canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33:424-432
 - 17 Macedo G, Maia JC, Gomes A, Beleza M, Teixeira AS, Ribeiro A. Lamivudine: a new strategy to suppress HBV replication in the pretransplant setting. *Transplant Proc* 2002; 32:2642
 - 18 Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001; 34:411-416
 - 19 Lo MC, Cheung ST, Lai CL, Liu CL, Ng IO, Yuan MF, Fan ST, Wong J. Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using Lamivudine prophylaxis. *Ann Surg* 2001; 233:276-281
 - 20 Lai CL, Chien RN, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339:61-68

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅 2003 度世界华人消化杂志®

本刊讯 世界华人消化杂志®被美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志》收录。国内被以下检索系统收录,分别为中国科技论文统计与分析(科技部遴选为中国科技论文统计源期刊之一),中国学术期刊文摘,中国生物医学文献光盘数据库,中文科技资料目录医药卫生,解放军医学图书馆CMCC系统,世界消化学网数据库,中国医学文摘外科学分册(英文版),中国医学文摘内科学分册(英文版),国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊。世界华人消化杂志®(原刊名新消化病学杂志)1995年度,1998年度,1999年度,2000年度2001年度,分别被评为山西省一级期刊。中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告:2001年度世界华人消化杂志®总被引频次6468,影响因子3.733,即年指标0.747,他引总引比0.2,海外作者论文比0.012,地区分布数29,基金和资助论文比例0.176,指标综合加权评分76.96。世界华人消化杂志®大16开,128页,月刊,定价24.00元/期,邮发代号82-262。E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

(世界胃肠病学杂志社 2002-11-08)