

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷 第 9 期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评	1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中 1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强
胃 癌	1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝 1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔 1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田 1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇 1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋 1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉 1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识 1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌 1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆 1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌 1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生 1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平
肝 癌	1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起 1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟 1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强 1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧 1337 经肝动脉注射 5-FU 白芨微球治疗兔 VX ₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健 1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平 1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光 1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁 1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生 1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超 1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明 1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德 1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平
大 肠 癌	1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪 1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历 1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰 1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍 1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青 1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤
基础 研究	1392 牛磺酸对 CCl ₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海锋, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明 1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市双塔西街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: (010)85381892

传真: (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》

荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》

俄罗斯《文摘杂志(PJ)》

中国科技论文统计与分析

中国学术期刊文摘

中国中医药信息服务网

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)》

中国生物医学期刊目次数据库

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)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展

王永刚, 王宇明

王永刚, 王宇明, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所 重庆市沙坪坝区 400038
项目负责人: 王宇明, 400038, 重庆市沙坪坝区, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所. wym417@mail.tmmu.com.cn
电话: 023-68754141 传真: 023-65334998
收稿日期: 2003-01-04 接受日期: 2003-01-18

摘要

目前, 全球约有 3 亿 5 千万人感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 近 50 % 的感染者出现临床症状, 约有 5 % 发展为肝炎肝硬化, 而每年因 HBV 感染而死亡的人数近一百万. 对 HBV 相关的终末期肝病, 根治一直是世界性难题, 近年来, 原位肝移植(OLT)的成功开展无疑为此类患者带来了曙光. 如果不给予一定的预防措施, 其 OLT 后 HBV 再感染率可高达 58-83 %, 最高可达 90 %. 文献资料显示, OLT 后 HBV 再感染发生可能与术前 HBV 复制状态、抗 HBV 药物应用前后病毒变异、免疫抑制剂及糖皮质激素的应用、肝外组织 HBV 存在情况等因素有关. 本文就近年来相关的研究进展作一综述.

王永刚, 王宇明. 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1460-1464
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1460.asp>

0 引言

在乙型肝炎患者 OLT 研究热点中, 手术本身已不是难题, 而肝炎病毒的再感染问题越来越受到广泛关注^[1]. 我国于 1977 年开展首例肝移植, 自 1993 年后, 尤其是最近几年, 肝移植得到了迅速发展^[2,3]. 如果不给予一定的预防措施, 其 OLT 后 HBV 再感染率可高达 58-83 %, 最高可达 90 %^[4]. 目前我国肝移植对象主要是乙型肝炎病毒感染的终末期肝病, 考虑到欧、美、日等国家 HBV 常为成人期感染, 而我国则以母婴传播为主, 前者较易清除病毒, 而后者更易发生免疫耐受, 故我国 OLT 后 HBV 再感染成为我国 OLT 事业的重大挑战. 尽管自 1978 年起乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)以及 1993 年后核苷类似物等抗病毒制剂的推广应用, 由于病毒变异及耐药性逃逸株形成等, HBV 再感染率仍未得到有效控制, 并成为影响乙型肝炎患者 OLT 后长期存活的重要原因之一^[5-7].

1 肝移植后 HBV 再感染

国外文献大多仅将肝移植后患者血清 HBsAg 或 HBV-DNA 阳性作为再感染诊断标准^[8]. 按我国 2001 年中华病

毒性肝炎的防治方案, 肝移植术后 HBV 再感染的诊断, 至少需要具备以下 4 项中的 1 项: (1)血清 HBsAg 阳性; (2)血清 HBV-DNA 阳性; (3)血清 HBcAb-IgM 阳性; (4)肝内 HBsAg 和/或 HBcAg 阳性. 移植肝 HBV 再感染的病理学特征是融合的肝细胞气球样变, 进而出现溶解性坏死, 甚至小叶崩解, 门静脉周围纤维组织增生, 肝细胞内有淤胆现象, 但炎性细胞浸润并不明显, 几乎所有肝细胞免疫组化染色 HBsAg 及 HBcAg 均阳性. 临床症状可表现为迁延型及暴发型肝炎.

近年来, 随着抗病毒药物的推广应用, 包括乙型肝炎疫苗、HBIG、干扰素及核苷类似物如拉米夫定(LAM)等单独或联合应用, HBV 再感染已得到不同程度的控制, 但 HBV 再感染仍有发生, 而且发生 HBV 再感染后患者生活质量及生存率明显下降^[9-16]. 但目前对 HBV 再感染率的报道并不一致, 可能与研究对象、围手术期的处理及术后治疗方案等不同有关.

Steinmuller et al^[15]报道, 乙型肝炎肝移植后 5 a 生存率 HBV 再感染组(69 %)及 HCC 组(60 %)较其他组显著降低($P < 0.01$); 而合并 HCV/HDV 感染的肝移植患者, 其生存率却稍好于单纯乙型肝炎感染患者, 但无显著性差异($P > 0.05$); 术前 HBV-DNA 阳性与 HBV-DNA 阴性患者术后 5 a 生存率无显著性差异($P > 0.05$), 但术前 HBeAg 阳性常预示生存率降低($P < 0.05$ vs HBeAg 阴性组). 在无联合抗病毒措施情况下, 再感染所致的移植肝损害很明显; 而加服抗病毒药物后则有所改善, 2 a 生存率从第一时期(1988-1993 年)的 85 % 增加到第三时期(1997-2000 年)的 94 % ($P < 0.05$), 两个时间段 2 a HBV 再感染率分别为 42 % 及 8 % ($P < 0.05$). 而 Seehofer et al^[17]在对 179 例乙型肝炎 OLT 患者进行分析后发现, 虽然所有患者均接受了 HBIG 预防性治疗, 术后 1、3 及 5 a 的 HBV 再感染率分别为 33 %、43 % 及 44 %; 52 % 的未接受抗病毒治疗的再感染患者在再感染后 1 a 内死亡; 肝移植后 HBV 再感染者移植肝 1 a 及 3 a 存活率分别仅有 42 % 及 25 %.

郑树森 et al^[18,19]通过分析 40 例乙型肝炎相关肝病接受 OLT 后存活 2 mo 以上的患者, 术前 HBsAg 均阳性、HBV-DNA 阳性 12 例、HBeAg 阳性 10 例; OLT 术后即开始服用 LAM 100 mg/d. 但仍发现有 6 例(15 %)出现 HBV 再感染率; 其中 6 mo 再感染率为 12.2 %, 12 mo 再感染率为 23.5 %.

最近, Honaker et al^[20]将患有乙型肝炎并接受肝移植的患者分为未接受/曾短期接受 HBIG 组、长期 HBIG

组、LAM/HBIG 联合组, 发现 3 组 HBV 再感染率分别是 100 %、21 % 及 0 ($P < 0.001$), 而随访期间生存率分别为 50 %、71 %、100 % ($P = 0.09$).

2 HBV 再感染的相关因素

2.1 术前 HBV 的复制状态 尽管在肝移植前采取了免疫预防措施, 但多数学者认为术前 HBV DNA 阳性患者术后 HBV 再感染率较高, 建议在术前尽量用药使其阴转^[1, 18]. 另外, 手术前后抗病毒药物的应用亦将直接影响到 HBV 再感染率.

Seehofer et al^[13] 对比了 HBV-DNA 阳性接受肝移植的患者术前抗病毒及术后的预防治疗后再感染情况. 共观察了 74 例 HBV-DNA 阳性并接受肝移植的患者. 术前选用 LAM 或泛昔洛韦治疗, 有 40 例术前未采取任何抗病毒治疗. 术前服用泛昔洛韦(1 500 mg/d)有 17 例, 服用 LAM(150 mg/d)17 例, 术后这 34 例患者均采用 HBIG 被动免疫, 抗体滴度维持在 100 U/L 以上, 并持续应用相应的抗病毒药物. 发现服用泛昔洛韦及 LAM 者 HBV-DNA 术前转阴率分别为 30 % 及 71 %; 术前未服用抗病毒药组 2 a 后 HBV 再感染率为 48 %, 相对于术前服用泛昔洛韦组 55 % 的再感染率并无统计学差异; 而术前 LAM 处理组仅有 18 % 的 HBV 再感染率. 因此认为, 移植前抗病毒药物的应用及移植后联合应用抗病毒药和被动免疫预防, 可使 HBV 再感染率明显下降. 亦有研究认为, 联合 LAM/HBIG 抗病毒治疗后, 术前 HBV-DNA 阳性与阴性者在术后 HBV 再感染率并无显著性差异^[20].

国内有学者认为, 术前 HBeAg 状态与术后 HBV 再感染关系不大, 可能因为国外肝移植中心研究中部分是 HCC, 而肝癌患者中整合到肝细胞中的 HBV-DNA 只有 HBsAg 是完整的, 因此很少产生 HBeAg; 另外, HBV-DNA 前 C 区突变, 亦可造成 HBeAg 分泌下降或分泌终止, HBeAg 阴性并不总意味着 HBV 复制的停止, 这些患者 HBV 可能仍存在高复制状态^[18].

2.2 耐药性病毒变异株的产生 多数研究认为, 移植前 YMDD 变异株存在及术后耐药性逃逸株的出现是导致 HBV 再感染的重要原因之一^[21-25]. Rosenau et al^[26] 在其观察的 21 例患者中, 平均术前 16.5 mo 即开始服用 LAM, 2 例出现 YMDD 变异株的患者分别在 OLT 后 13 d 及 75 d 发生了 HBV 再感染, 这可能与 HBV 变异株对 LAM 耐药有关.

Seehofer et al^[8] 报道 34 例肝移植因乙型肝炎复发而接受 LAM 治疗患者, 尽管均持续应用了 HBIG, 但仍发展为 HBV 再感染. 不过发现在用 LAM 前, 21 例患者曾用过泛昔洛韦并产生耐药, 在随访的 12-49 mo 期间, 发现 19 例(56 %)产生了 LAM 耐药株. Fontana et al^[27] 观察了 33 例术前 HBsAg 均阳性的乙型肝炎肝移植后患者, 在术后平均观察 61 wk 后, 有 13 例(40 %)LAM 治疗患者发现病毒水平反跳, 而且证实是由于出现 YMDD 变异株所致. 而 Malkan et al^[28] 在早些时候就发现单独使

用 LAM 后, 有 19 %(6/32) 的患者因 HBV YMDD 变异而致病毒复制反跳.

新近 Papatheodoridis et al^[29] 报道同样认为, LAM 的用于 OLT 后 HBV 再感染仅在一定程度上有效, 一般在术后 6 mo 左右即可出现 LAM 耐药株; 而且单一应用 LAM, HBV 再感染率随时间延长而上升.

HBV S 区变异株与其再感染亦可能有一定关系. Santantonio et al^[30] 对 18 例 OLT 后进行 HBIG 预防性治疗患者观察后, 发现有 3 例(17 %)在治疗期间出现 HBV 再感染及相应的肝炎症状, 优势病毒群体序列分析显示, HBV S 区基因变异在核苷酸的 587 位点 G 变为 A, 相应的氨基酸是甘氨酸(Glycine)变为精氨酸(Arginine)即 G145A; 而 pre-S2 区移植前后则未发现一致性的序列变化. 因此认为, 长期应用多克隆的抗-HBs 免疫预防可对 G145A S 基因突变株有选择作用, 使其成为与移植肝再感染有关的优势病毒株. 而 Rodriguez-Frias et al^[31] 则认为在急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎及肝炎肝硬化患者肝移植前就存在 HBV S 区基因变异株的积累, 由于预防性 HBIG 主要来源于感染 HBV 同源性较高的急性自限性患者, 因此并不能有效预防 HBV 再感染, 这可能亦是乙型肝炎肝移植后 HBV 再感染的原因之一.

2.3 抗病毒药物的选择 近年来, HBIG、泛昔洛韦、LAM 及联合用药后, HBV 再感染率有明显下降. 总的看来, 未进行预防性用药的乙型肝炎相关性肝病患者, 肝移植后 HBV 再感染率最高; 单独应用 HBIG 或 LAM 仍有 20-60 % 患者预防再感染失败, 而联合应用组 HBV 再感染率则明显较低^[14, 20, 32].

早期有报道单独使用泛昔洛韦的预防效果较差, 袁桂玉 et al^[33] 总结 19 例 HBV 相关肝病患者, OLT 后泛昔洛韦治疗组 4 例全部发生再感染, LAM 组 13 例中 7 例再感染, HBV 抗原/HBV DNA 阳性者达 11 例. Berenguer et al^[14] 共对 6 例肝移植后乙型肝炎感染患者(血清 HBsAg 及 HBV-DNA 阳性, 其中的 4 例 HBeAg 亦阳性)给予泛昔洛韦(500 mg, 3 次/d)治疗, 观察 12 mo, 未发现患者血清学抗-HBs 或抗-HBe 转为阳性, 仅 2 例患者病毒载量有所下降, 3 例患者 HBV-DNA 水平甚至高于治疗前, 因此认为单独使用泛昔洛韦在肝移植后抗 HBV 感染方面其作用有限. 不过, 亦有学者曾提出泛昔洛韦预防性治疗效果不错, 泛昔洛韦与 LAM 联合用药同样可使 HBV 再感染率明显下降^[34].

Petry et al^[35] 报道了 1 例因暴发性乙型肝炎而接受紧急肝移植的 45 岁女性患者, 术前 HBV-DNA 阳性而 HBsAg 阴性, 术后第 1 天证实合并 HIV 感染, 治疗途中因 HIV 病毒血症明显而终止 LAM 应用, 后导致患者 HBV 的复制而致严重的肝失功. 新近有研究发现, 虽然长期 HBIG 与 LAM/HBIG 联合预防性治疗时 HBIG 维持的平均滴度均一样, 但 HBV 再感染率并不相同, 采取联合 LAM 预防性治疗后可使 HBV 再感染率显著降低^[20].

2.4 免疫抑制剂 OLT 后患者均长期服用免疫抑制剂,

目前免疫抑制剂主要有四类: (1)皮质类固醇如强的松; (2)抗代谢药物如硫唑嘌呤及MMF; (3)神经钙蛋白抑制剂如环孢霉素及FK506等; (4)抗淋巴细胞制剂如胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)及抗CD3单克隆抗体(OKT3)等。有研究认为, 免疫抑制剂的应用可增加病毒的复制, HBV基因组中存在糖皮质激素反应元件, 可与激素受体结合, 增强HBV基因的转录水平, 以致病毒复制增强, 加速移植肝HBV再感染进程^[36, 37]。而且有学者认为, 皮质类固醇可刺激肝外组织释放HBV, 释放出的HBV在低水平被重新激活而再次表达^[38, 39]。

Gonzalez et al^[40]观察了乙型肝炎肝移植患者给予糖皮质激素及OKT3治疗急性排斥反应后的HBV-DNA及HBsAg水平变化, 发现所有观察病例肝移植后巨噬细胞、B细胞及CD₄⁺和CD₈⁺T细胞内均存在HBV-DNA, 而且在急性排斥反应发作者应用OKT3后HBV-DNA及HBsAg水平可迅速增加。然而, 在皮质类固醇组其水平却相对较低, 这一现象在未应用相应药物的患者未发现, 病毒水平增加则促成了移植肝HBV再感染。因此提出, 应用OKT3及皮质类固醇等免疫抑制剂可能促进乙型肝炎肝移植后HBV再感染, 在急性排斥反应时应用OKT3类药物要慎重。

2.5 供体肝来源及质量 由于严格的筛选检查, 供体肝带有HBV的可能性已经不大, 除非在需要紧急肝移植或供体来源严重不足的情况下。Shapira et al^[10]首次报告了1例5岁男性患儿因甲型肝炎病毒所致FHF而接受其血清抗-HBc阳性的母亲部分亲体肝移植。移植后未采取免疫预防, 在移植18mo后发现HBV感染。

Joya-Vazquez et al^[41]通过对血清抗-HBc阳性供体肝在肝炎肝硬化患者肝移植中的应用后, 研究认为抗-HBc阳性供体肝的应用并不影响移植植物与患者的存活, 但这些受体发生HBV再感染的机会要高出2.5倍, 而且再感染时间也相对较早, 不过LAM与HBIG联合应用可以使HBV再感染下降40%。

2.6 组织配型差异 最近Neumann et al^[42]分析了84例肝炎肝硬化接受肝移植的患者, 随访1-110mo(平均55.6mo), 移植后即持续用HBIG行免疫预防。发现1a及5a生存率分别是90.5%、80.4%。因HBV再感染, 使得20例再感染者有15例(占75%)移植肝失功, 但发现在HLA-A与HLA-B相容性的移植肝HBV再感染率明显偏低($P < 0.05$)。另外, 相对于HLA-B完全不相容的乙型肝炎再感染患者, HLA-B 1或2相容性移植肝存活时间明显较长($P = 0.02$)。在终末期乙型肝炎行肝移植的患者, 似乎HLA-A、HLA-B相容性越高移植植物存活越好。但关于组织相容性与HBV再感染的关系早期亦有反面结论。

2.7 肝外组织HBV的存在 如前所述, 术前血清HBV DNA阳性似乎在OLT后HBV再感染率较高。但在实际工作中, 即使术前HBV DNA阴性, 亦不能完全避免HBV再感染^[13, 18, 28]。早期研究发现外周血单个核细胞

(PBMC)内可检测到HBV DNA, 并认为与HBV感染的慢性化有关^[43-45]。有研究发现, HBV感染可以通过接受HBV血清学阴性的供体获得^[46]。新近Yue et al^[47]研究认为, 胎儿期HBV侵入PBMC是其垂直传播免疫预防失败的重要原因之一。但目前PBMC中是否存在HBV复制仍有争议。

2.8 再次肝移植 多数学者认为, 再次OLT后移植肝HBV再感染率高于首次OLT^[3]。Roche et al^[48]报道了10例OLT后因HBV再感染致肝失功而接受了再次OLT, 虽然术后给予HBIG、阿糖腺苷及更昔洛韦等抗病毒治疗, 但最后大部分患者(6例)仍发生了二次移植肝HBV再感染以致肝失功而死亡。

另外, 国内有学者研究还认为, OLT术中与术后输血量可置换受体被HBV感染的血液, 降低循环血中HBV水平; 而且输入的新鲜血中各种杀伤细胞以及可能存在抗-HBs能够进一步清除残存的HBV, 加之肝移植除去了HBV赖以复制生存的大本营, 术后HBV再感染的可能性将减少^[49, 50]。

总之, 乙型肝炎肝移植后HBV再感染依然是围绕各肝移植中心的一大难题。最近, Dahmen et al^[51]用土拨鼠(woodchuck)首次建立起了肝移植乙型肝炎再感染模型; 土拨鼠肝炎病毒(woodchuck hepatitis virus, WHV)阴性鼠为供体, 而病毒慢性携带鼠(3例)为肝移植受体。最后认为, 土拨鼠是研究肝移植HBV再感染较为合适的动物模型, 而且能很好的耐受手术; 病毒在移植植物出现的首要标志是WHsAg, 可在肝窦内检出, 而再感染的证实有赖于大多数肝细胞内WHsAg和WHcAg染色阳性及移植肝内检出病毒DNA与RNA。由此, 随着对HBV再感染因素及其机制的深入研究, 供体肝来源与质量的不断优化, 以及新的抗病毒药物研制及其应用的不断发展^[52, 53], 肝移植后HBV再感染将有望进一步得到控制, OLT的应用将会得到进一步拓宽。

3 参考文献

- 1 Bramhall SR, Minford E, Gunson B, Buckels JA. Liver transplantation in the UK. *World J Gastroenterol* 2001;7:602-611
- 2 郑树森, 梁廷波, 徐晓, 王伟林, 沈岩, 张珉, 黄东胜. 肝脏移植10 a 120例经验回顾. *中华普外科杂志* 2003;18:71-73
- 3 庄辉. 减少肝炎复发, 提高肝移植存活率. *中华肝脏病杂志* 2002;10:5-6
- 4 Karliova M, Malago M, Trippler M, Valentin-Gamazo C, Rothaar T, Broelsch CE, Gerken G, Treichel U. Seroconversion in patients with acute hepatitis B reinfection after liver transplantation with a combined treatment of lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Transplant Proc* 2002;34:3319-3322
- 5 Steinhilber 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
- 6 Ben-Ari Z, Daudif N, Kleinf A, Sulkes J, Papo O, Mor E, Samra Z, Gadba R, Shouval D, Tur-Kaspa R. Genotypic and phenotypic resistance: longitudinal and sequential analysis of hepatitis B virus polymerase mutations in patients with lamivudine resistance after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:151-159
- 7 徐晓刚, 陆志檬. 肝移植与肝炎病毒再感染. *中华肝脏病杂志* 2002;10:75-76

- 8 Seehofer D, Rayes N, Steinmuller T, Muller AR, Settmacher U, Neuhaus R, Radke C, 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
- 9 Anselmo DM, Ghobrial RM, Jung LC, Weaver M, Cao C, Saab S, Kunder G, Chen PW, Farmer DG, Yersiz H, Baquerizo A, Geevarghese S, Han SH, Goldstein L, Holt CD, Gornbein JA, Busuttil RW. New era of liver transplantation for hepatitis B: a 17-year single-center experience. *Ann Surg* 2002;235:611-619
- 10 Shapira R, Daudi N, Klein A, Shouval D, Mor E, Tur-Kaspa R, Dinari G, Ben Ari Z. Seroconversion after the addition of famciclovir therapy in a child with hepatitis B virus infection after liver transplantation who developed lamivudine resistance. *Transplantation* 2002;73:820-822
- 11 Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, Lionetti R, Casciani CU, Tisone G. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:176-181
- 12 Mutimer D, Feraz-Neto BH, Harrison R, O'Donnell K, Shaw J, Cane P, Pillay D. Acute liver graft failure due to emergence of lamivudine resistant hepatitis B virus: rapid resolution during treatment with adefovir. *Gut* 2001;49:860-863
- 13 Seehofer D, Rayes N, Naumann U, Neuhaus R, Muller AR, Tullius SG, Berg T, Steinmuller T, Bechstein WO, Neuhaus P. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV-DNA positive patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:1381-1385
- 14 Berenguer M, Prieto M, Rayon M, Bustamante M, Carrasco D, Moya A, Pastor MA, Gobernado M, Mir J, Berenguer J. Famciclovir treatment in transplant recipients with HBV-related liver disease: disappointing results. *Am J Gastroenterol* 2001;96:526-533
- 15 Seehofer D, Rayes N, Neuhaus R, Berg T, Muller AR, Bechstein WO, Neuhaus P. Antiviral combination therapy for lamivudine-resistant hepatitis B reinfection after liver transplantation. *Transpl Int* 2000;13(Suppl 1): S359-S362
- 16 Seehofer D, Rayes N, Berg T, Neuhaus R, Hopf U, Muller AR, Bechstein WO, Neuhaus P. Additional interferon alpha for lamivudine resistant hepatitis B infection after liver transplantation: a preliminary report. *Transplantation* 2000; 69:1739-1742
- 17 Seehofer D, Rayes N, Bechstein WO, Naumann U, Neuhaus R, Berg T, Hopf U, Langrehr JM, Steinmuller T, Platz KP, Muller AR, Neuhaus P. Therapy of recurrent hepatitis B infection after liver transplantation. A retrospective analysis of 200 liver transplantations based on hepatitis B associated liver diseases. *Z Gastroenterol* 2000;38:773-783
- 18 Zheng SS, Wu J, Wang W, Huang D, Liang T, Lu A. Lamivudine as prophylaxis against hepatitis B virus reinfection following orthotopic liver transplantation. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2002; 82:445-448
- 19 Zheng SS, Huang D, Wang W, Liang T, Zhang M, Shen Y, Wu J, Xu X, Lu AW, Liao SY. Orthotopic liver transplantation for end-stage liver diseases in 71 cases. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2002;10:7-9
- 20 Honaker MR, Shokouh-Amiri MH, Vera SR, Alloway RR, Grewal HP, Hardinger KL, Kizilisik AT, Bagous T, Trofe J, Stratta RJ, Egidi MF, Gaber AO. Evolving experience of hepatitis B virus prophylaxis in liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2002;4:137-143
- 21 Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplant* 2000;14(Suppl 2):39-43
- 22 Cooreman MP, Leroux-Roels G, Paulij WP. Vaccine- and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. *J Biomed Sci* 2001;8:237-247
- 23 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
- 24 Gutfreund KS, Williams M, George R, Bain VG, Ma MM, Yoshida EM, Villeneuve JP, Fischer KP, Tyrrel DL. Genotypic succession of mutations of the hepatitis B virus polymerase associated with lamivudine resistance. *J Hepatol* 2000; 33: 469-475
- 25 Seta T, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Saisho H. Emergence of YMDD motif mutants of hepatitis B virus during lamivudine treatment of immunocompetent type B hepatitis patients. *J Med Virol* 2000;60:8-16
- 26 Rosenau J, Bahr MJ, 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
- 27 Fontana RJ, Hann HW, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, Riely C, Anschuetz G, Riker-Hopkins M, Brown N. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7: 504-510
- 28 Malkan G, Cattral MS, Humar A, Al Asghar H, Greig PD, Hemming AW, Levy GA, Lilly LB. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2000; 69:1403-1407
- 29 Papatheodoridis GV, Sevastianov V, Burroughs AK. Prevention of and treatment for hepatitis B virus infection after liver transplantation in the nucleoside analogues era. *Am J Transplant* 2003; 3:250-258
- 30 Santantonio T, Gunther S, Sterneck M, Rendina M, Messner M, Launois B, Francavilla A, Pastore G, Will H. Liver graft infection by HBV S-gene mutants in transplant patients receiving long-term HBIg prophylaxis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:1848-1854
- 31 Rodriguez-Frias F, Buti M, Jardi R, Vargas V, Quer J, Cotrina M, Martell M, Esteban R, Guardia J. Genetic alterations in the S gene of hepatitis B virus in patients with acute hepatitis B, chronic hepatitis B and hepatitis B liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Liver* 1999;19:177-182
- 32 Rosenau J, Tillmann HL, Bahr 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. *Transplant Proc* 2001;33:3637-3638
- 33 Yuan GY, Duan Y, Wang F, Liang S Sr, Zhu L. Prevention and treatment of HBV reinfection following liver transplantation. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2002;10:14-16
- 34 Rayes N, Neuhaus R, Naumann U, Hopf U, Haller GW, Bechstein WO, Neuhaus P. Treatment of hepatitis B-reinfection or de novo-infection after liver transplantation with famciclovir-how effective is it? *Transplant Proc* 1999; 31:481-482
- 35 Petry W, Adams O, Haussinger D. Fatal hepatitis B reinfection after orthotopic liver transplantation in an HBsAg negative patient following withdrawal of lamivudine. *J Hepatol* 2000;33:514-515
- 36 Shiota G, Harada K, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, Tsutsumi A, Noguchi N, Kishimoto Y, Horie Y, Suou T, Kawasaki H. Severe exacerbation of hepatitis after short-term corticosteroid therapy in a patients with "latent" chronic hepatitis B. *Liver* 2000;20:415-420
- 37 Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:14-20
- 38 Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2925-2930
- 39 Tsou PL, Lee HS, Jeng YM, Huang TS. Submassive liver necrosis in a hepatitis B carrier with Cushing's syndrome. *J Formos Med Assoc* 2002;101:156-158
- 40 Gonzalez RA, de la MM, de la Torre J, Mino G, Pera C, Pena J, Munoz E. Levels of HBV-DNA and HBsAg after acute liver

- allograft rejection treatment by corticoids and OKT3. *Clin Transplant* 2000;14:208-211
- 41 Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, Shakil O, Fung JJ, Vargas HE. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002;73:1598-1602
- 42 Neumann UP, Langrehr JM, Naumann U, Lang M, Rayes N, Steinmuller T, Radtke C, Neuhaus P. Impact of HLA-compatibilities in patients undergoing liver transplantation for HBV-cirrhosis. *Clin Transplant* 2002;16:122-129
- 43 Cabrerizo M, Bartolom inverted question marke J, Caramelo C, Barril G, Carreno V. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology* 2000;32:116-123
- 44 Tai DI, Chung ZJ, Chen CL, Eng HL. Reappearance of HBsAg with compartmentalized different HBV strains in allograft versus PBMC of the recipient. *J Gastroenterol* 2001;36:200-205
- 45 Trippler M, Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G. HBV viral load within subpopulations of peripheral blood mononuclear cells in HBV infection using limiting dilution PCR. *J Virol Methods* 1999;78:129-147
- 46 Cabrerizo M, Bartolome J, Carreno V. In vitro infection of human peripheral blood mononuclear cells by a defective hepatitis B virus with a deletion in the PreS1 region of the viral genome. *J Viral Hepat* 2002;9:265-271
- 47 Yue Y, Meng J, Zhang S. Mechanism of peripheral blood mononuclear cell invasion by HBV on artificial immunization in newborns. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:1380-1382
- 48 Roche B, Samuel D, Feray C, Majno P, Gigou M, Reynes M, Bismuth H. Retransplantation of the liver for recurrent hepatitis B virus infection: the Paul Brousse experience. *Liver Transpl Surg* 1999;5:166-174
- 49 陈大志, 韩明子, 杨致富, 单世光. 肝移植后乙型肝炎的复发和防治. *中华器官移植杂志* 2000;21:278-280
- 50 卢实春, 李波, 严律南, 文天夫, 赵纪春, 王晓波, 刘冲, 马玉奎, 张秀辉. HBV 活跃复制肝移植受体在拉米夫定预防下 HBV 标志物动态变化的研究. *肝脏* 2002;7:76-78
- 51 Dahmen U, Li J, Dirsch O, Fiedler M, Lu M, Roggendorf M, Broelsch CE. A new model of hepatitis B virus reinfection: liver transplantation in the woodchuck1. *Transplantation* 2002;74:373-380
- 52 Chen XS, Wang GJ, Cai X, Yu HY, Hu YP. Inhibition of hepatitis B virus by oxymatrine in vivo. *World J Gastroenterol* 2001;7:49-52
- 53 Song YH, Lin JS, Liu NZ, Kong XJ, Xie N, Wang NX, Jin YX, Liang KH. Anti-HBV hairpin ribozyme-mediated cleavage of target RNA in vitro. *World J Gastroenterol* 2002;8:91-94

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

• 消 息 •

世界胃肠病学杂志英文版获得 2003 - 2004 年 国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助

本刊讯 世界胃肠病学杂志英文版(*World Journal of Gastroenterology*)申报的2002年度国家自然科学基金重点学术期刊专项基金项目,经专家评审,国家自然科学基金委员会务会议审定,予以批准资助(项目批准号: 30224801).资助期限2年,2003 - 2004年,资助强度每年8万元.

2002 年度重点学术期刊专项基金资助 30 本学术期刊,分别为天体物理学报(英),计算数学(英),理论物理通讯(英)中国物理快报(英),力学学报(英),分析化学,高等学校化学学报,化学学报,化学通报,中国化学工程学报(英),世界胃肠病学杂志(英),作物学报,中国农业科学,中国中西医结合杂志,中国药理学报(英),生物化学与生物物理学报,细胞研究(英),植物学报(英),大气科学进展(英),地球物理学报,地质学报(英),金属学报,稀土学报(英),材料科学技术(英),稀有金属材料与工程,电力系统自动化,计算机科学技术学报(英),管理科学学报,中国科学(中、英),科学通报(中、英).

(世界胃肠病学杂志社2002-10-18)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

