

拉米夫定在肝移植患者抗病毒治疗中的应用

白桂芹, 成军, 刘妍, 黄燕萍, 杨媛, 张树林

白桂芹, 成军, 刘妍, 黄燕萍, 杨媛, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室
北京市 100039
张树林, 西安交通大学第一医院传染科 陕西省西安市 710061
国家自然科学基金攻关项目, No. C03011402, No. C30070689
军队“九、五”科技攻关项目, No. 98D063
军队回国留学人员启动基金项目, No. 98H038
军队“十、五”科技攻关青年基金项目, No. 01Q138
军队“十、五”科技攻关面上项目, No. 01MB135
项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2004-02-14 接受日期: 2004-06-11

摘要

肝移植是目前治疗终末期乙型肝炎病毒(HBV)相关肝脏疾病的有效方法. 拉米夫定在肝移植患者防治术后HBV再感染的疗效是肯定的, 他在移植器官短缺时为肝移植提供时间, 但只有更深入探讨用药策略才能提高肝移植的成功率, 提高HBV相关疾病的远期治疗效果.

白桂芹, 成军, 刘妍, 黄燕萍, 杨媛, 张树林. 拉米夫定在肝移植患者抗病毒治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2432-2434
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2432.asp>

0 引言

肝移植是目前治疗终末期乙型肝炎病毒(HBV)相关肝脏疾病有效的治疗方法, 尤其对暴发性乙型肝炎更为首选. 然而, 在不采取积极病毒防治措施情况下, 术后HBV再感染率高达80%以上^[1-4], 且多数经历急、慢性肝炎而发展成为肝硬化、肝功能衰竭, 对合并肝癌的患者, 术后容易复发和转移. 以及随之而来的移植物丧失功能和死亡, 从而导致肝移植失败, 须行再移植手术. 而拉米夫定能有效地预防和治疗移植术后HBV再感染, 为HBV感染相关终末期肝病患者接受肝移植治疗带来了福音. 美国的FDA在1998年批准拉米夫定用于临床. 我们就国内外的研究进展进行简要的综述.

1 拉米夫定的药理作用

肝移植手术病肝切除后, 只是降低了病毒的绝对负荷量, 此时体内还存在少量病毒, 肝移植术后大剂量抗排异药的应用严重抑制了机体的免疫功能, 特别是肾上腺皮质激素可直接促进HBV DNA的复制. 另外, 目前还不能完全排除供体肝及血液携带乙肝病毒. 术后在没有预防措施的情况下, 乙肝相关肝移植术后在6 mo内HBV再感染率高达约40%, 2 a内再感染率高达约

60%, Samuel *et al*的资料也表明HBV再感染的平均时间在术后3.2 mo^[2]. 一旦发生HBV再感染或复发, 平均2 a左右即可形成肝硬化、肝功能衰竭, 从而导致移植失败, 远期疗效不佳^[5]. 因此抗病毒治疗防止再感染是肝移植成功与否的关键.

拉米夫定是核苷类抗病毒药, 可在HBV感染细胞和代谢生成拉米夫定三磷酸盐, 是拉米夫定的活性形式, 既是HBV聚合酶的抑制剂, 亦是此聚合酶的底物. 拉米夫定三磷酸盐渗入到病毒DNA链中、阻断病毒DNA的合成. 拉米夫定对线粒体的结构、DNA含量及功能无明显的毒性. 拉米夫定能迅速抑制HBV复制, 其抑制作用持续于整个治疗过程, 同时使血清氨基转移酶降至正常. 拉米夫定口服吸收迅速, 成人口服拉米夫定0.1 g约1 h左右达血药峰浓度, 生物利用度为80-85%, 拉米夫定主要以药物原型经肾脏排泄, 机体耐受性良好, 费用适中, 术后最长随访1 a, 均无明显对该药明显不适的表现.

2 拉米夫定能防治肝移植患者HBV再感染的发生

国内外研究表明拉米夫定预防肝移植疗效是肯定的, 有学者对7例乙型肝炎病毒感染相关终末期肝病患者行同种肝移植, 5例于肝移植前后予拉米夫定预防乙型肝炎病毒再感染, 2例予普通抗病毒药物阿昔洛韦治疗. 比较后提示拉米夫定能有效地预防肝移植术后乙型肝炎病毒再感染^[6]. 在动物模型和临床实验中拉米夫定能快速抑制病毒复制, 在原位肝移植患者他体现了完全的持续的病毒抑制作用^[7]. 因此对肝移植术后近期乙肝复发有较好的作用, 肝移植术前即开始服用效果更好^[8]. Mutimer *et al*^[9]报道11例肝移植术前应用拉米夫定预防HBV再感染, 术后均无再感染. 卢实春 *et al*研究HBV活跃复制(HBV DNA阳性)肝移植受体, 术前口服拉米夫定约2 wk能使80%的受体HBV DNA阴转, 便于安全地接受肝移植手术. 对于术后乙肝复发者, 继续使用拉米夫定、泛昔洛韦、苦参素等治疗仍然有效^[10]. Perrillo *et al*^[11]也报道了3例术后HBV再感染患者, 经拉米夫定治疗6 wk后, 血清HBV DNA消失. Perrillo *et al*^[12]及 Grellier *et al*^[13]报道, 术前、术后给予拉米夫定能有效预防和治疗肝移植术后乙型肝炎的复发.

小剂量乙肝免疫球蛋白(HBIG)加拉米夫定的联合用药方案, 是一更有效的抗病毒方法^[14-15]. 有报道^[16]13例患者肝移植后联合用药1 a均无复发. 郑树森 *et al*^[17]对18例患者肝移植术后联合使用小剂量HBIG和拉米夫

定治疗, 其中17例无HBV再感染^[17]. 朱建平 *et al*^[18]对5例患者于术前开始服用拉米夫定, 术后联合使用HBIG, 结果术后出现了较高的HBsAb滴度, 也说明术前开始服用拉米夫定和术后联合预防效果将更好. 有学者研究表明拉米夫定和小剂量HBIG联合应用阻止移植后HBV复发的有效性达100%^[19]. 肝移植术后没有用HBIG的受者中, 术后早期体内出现不同滴度的HBsAb, 随访后发现血清HBsAb均逐渐消失. 只有联合使用HBIG, 血清HBsAb才能被长期保持. 高剂量无限制性HBIG单一治疗能阻止65–80%患者复发, 但是由于HBIG价格昂贵, 且国内供应的HBIG仅供皮内或肌肉注射, 没有静脉注射. 并且长期应用HBIG带来的免疫压力会造成基因变异, 出现免疫逃逸现象, 导致预防失败^[20–22], 使HBIG用于预防HBV再感染受到很大的限制. 但是移植前患者出现拉米夫定抵抗可导致HBV活跃复制, 增加移植后病毒血症的危险, 从而发展为HBV感染复发^[23–24]. HBIG可能是惟一的治疗选择.

值得注意的是新肝术后早期可免于HBV再感染, 亦称新肝的“安全期”, 其主要原因为: (1)术前用拉米夫定使病毒量减少; (2)切除病肝致大量HBV清除; (3)术中大量输液输血进一步稀释了受体体内减少的病毒含量; (4)术后部分病例早期(9/15)出现的抗-HBs被动免疫亦为新肝免于病毒侵入的主要原因之一, 并且患者在切除病肝后已经最大程度地减少了HBV病毒的负荷量, 病毒的复制和蛋白质转录等都处于相对较低的水平, 如果术后立即应用抗病毒药物, 可以收到更好的效果.

3 肝移植患者拉米夫定的治疗方案

拉米夫定应用改变了HBV DNA阳性的活跃复制受体为手术禁忌的传统看法. 如果受体表现HBV DNA阳性, 现在倾向于术前应用拉米夫定等使HBV DNA转阴^[25], 抑制HBV DNA使患者临床状态改善在器官短缺时增加原位肝移植的机会^[26]. 如果供体和受体HBV DNA均为阴性, 在给和不给预防措施的选择依据是HBsAg和抗-HBs的出现与否^[27]. 在拉米夫定预防的基础上, 术后HBV再感染可以产生YMDD区变异, 此时应继续使用拉米夫定, 并可加大剂量为150 mg/d, 或加用泛昔洛韦、更昔洛韦等其他抗病毒药物^[9].

1.1 预防性术前用药 在决定进行肝移植后立即给药, 尽量满足2 wk以上、6 mo以内. (1)HBs(+)、HBeAg(+), 患者, 给予拉米夫定100 mg/d. (2)HBsAg(+), HBeAg(-), HBV DNA(+), 患者, 给予拉米夫定100 mg. (3)HBs(+), HBeAg(-), HBV DNA(-)患者, 术前可不用拉米夫定.

1.2 术中术后用药 (1)手术日晨常规清洁灌肠后拉米夫定100 mg口服或胃管注入. 术后拉米夫定100 mg/d胃管注入或口服, 持续时间6 mo以上. 超过6 mo, 改100 mg/d为75 mg/d, 以后每3 mo减量25 mg/d, 至25 mg/d维持. 自术后6 mo, 逐渐减量处理, 减量梯度每3 mo为25 mg,

至25 mg维持. 减量给药是否会引起病毒再感染, 有待作进一步的观察. (2)HBIG的使用: 术中无肝期HBIG肌注2 000 IU(避免血肿, 分多点注射), 如遇大出血, 止血后再补注射1次, 术后1–7 d给予HBIG肌注1 000 IU, 1次/d, 使抗HBs \geq 500 U/L; 术后第2 wk, HBIG肌注1 000 IU, 2次/wk; 第3–4 wk, HBIG肌注1 000 IU, 1次/wk; 第5 wk起, HBIG肌注1 000 IU, 每2 wk注射1次; 3 mo后, HBIG肌注1 000 IU, 每3–4 wk注射1次; 6 mo后, HBIG肌注400–800 IU, 1次/mo. 术后用药达到以下治疗窗: (1)术后3 mo内, 血清抗HBs \geq 500 U/L; (2)术后3–6 mo, 血清抗HBs \geq 300 U/L; (3)术后6 mo以上, 血清抗HBs \geq 100 U/L(长期保持). 在每次注射前定量测定血清抗-HBs水平, 由此来调整HBIG的用量及时间间隔. 为检测抗病毒治疗的效果并及时发现可能出现的YMDD变异, 应每月化验肝功能指标.

4 影响拉米夫定疗效的因素

主要的影响因素有: (1)用拉米夫定治疗HBV感染复发所发生的拉米夫定抵抗的肝移植患者似乎主要被D基因型感染. (2)在拉米夫定治疗过程中, 野生型重现发生. (3)基因型抵抗先于表型抵抗, 尽管表型抵抗不总是发生于基因型抵抗^[28]. (4)拉米夫定与YMDD: 预防乙肝病毒复发国内外均有单纯使用拉米夫定导致HBV DNA聚合酶活性区基因突变(YMDD变异)的报告, YMDD编码区的突变, 可导致编码蛋白M转换为I(M552I)或V(M552V), 该区为病毒编码的DNA聚合酶的核苷酸结合位点, 其变异会导致病毒对拉米夫定治疗的敏感性下降. 郑树森 *et al*^[17]研究发现肝移植3例变异的患者均发生第743位核苷酸G→T点突变, 均在拉米夫定应用后7 mo左右导致YMDD的发生, 其变异发生时间要比拉米夫定治疗的肝硬化患者早. 有人推测这可能是因为肝移植患者中使用糖皮质激素. 激素的应用可以增强HBV的复制, 增加了病毒变异的可能性. YMDD变异多于长期应用抗病毒药物期间发生, 并且其耐药性随着时间的延长发生率逐渐增高. 也有人认为在应用抗病毒药物的治疗前就已存在, 当予抗病毒治疗后野生型病毒复制能力下降, 而变异株复制数量增加, 致使血液中的可检测出变异的病毒株. YMDD变异株最早可产生于抗病毒治疗后第6 mo, 其发生率各家报道不一. 香港玛丽医院42例肝移植术后存活的病例长期予拉米夫定治疗, 仅有2例发现YMDD变异体, 发生率为5%. 英国伊丽莎白女皇医院报道了19例接受拉米夫定治疗的肝移植受体, 术前应用拉米夫定预防, 术后长期服用拉米夫定, 结果有4例发生了YMDD变异, 发生率21%^[9]. 美国多中心研究资料显示, 52例接受肝移植术后长期使用拉米夫定的患者中, 14例发生了YMDD变异, 发生率为27%^[11]. 而国内陈长宏 *et al*^[6]研究表明3例肝移植患者尚无YMDD变异发生. 郑树森 *et al*^[17]研究证实4例患者中3例出现YMDD区基因变异(YMDD→YIDD). 因

此目前多不主张单纯用拉米夫定预防乙肝感染的复发,联合应用不同的抗病毒药也许可以降低突变的发生^[29]。

总之,拉米夫定在肝移植患者防治术后HBV再感染的疗效是肯定的,他在移植器官短缺时为肝移植提供时间,只有更深入探讨用药策略才能提高肝移植的成功率,提高HBV相关疾病的远期治疗效果。

5 参考文献

- 1 Terrault NA, Vyas G. Hepatitis B immune globulin preparation and use in liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003;7: 537-550
- 2 Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Eng J Med* 1993;329:1842-1847
- 3 VanThiel DH, Wright HI, Faginoli S. Liver transplantation for hepatitis B virus associated cirrhosis: a progress report. *Hepatology* 1994;20:S20-S23
- 4 Dodson SF, Issa S, Bonham A. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79:131-145
- 5 Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999; 30:567-572
- 6 陈长宏,董家鸿,王曙光.拉米夫定预防肝移植术后乙型肝炎病毒再感染的研究. *解放军医学杂志* 2001;26:531-532
- 7 Gutfreund KS, Fischer KP, Tipples G. Lamivudine results in a complete and sustained suppression of hepatitis B virus replication in patients requiring orthotopic liver transplantation for cirrhosis secondary to hepatitis B. *Hepatology* 1995;22:328A
- 8 朱建平,张同琳,袁炯.肝移植术后乙型肝炎病毒再感染的防治. *中华器官移植杂志* 2003;24:788-791
- 9 Mutimer D, Pillay D, Shields P, Cane P, Ratcliffe D, Martin B, Buchan S, Boxall L, O'Donnell K, Shaw J, Hubscher S, Elias E. Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus infection in the liver transplant recipient. *Gut* 2000;46:107-117
- 10 Benari Z, Shmueli D, Mor E. Beneficial effect of Lamivudine in recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Transplantation* 1997;63:393-396
- 11 Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, Caldwell S, Schiff E, Gish R, Villeneuve JP, Farr G, Anschuetz G, Crowther L, Brown N. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1581-1587
- 12 Perrillo R, Rakela J, Martin P. Lamivudine for suppression and prevention of hepatitis B when given pre-post liver transplantation (OLT). *Hepatology* 1997;26:260A
- 13 Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, McMaster P, Beranek P, Kennedy F, Kibbler H, McPhillips P, Elias E, Dusheiko G. Lamivudine prophylaxis against refection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;344:1212-1215
- 14 Ben-Ari Z, Mor E, Tur-Kaspa R. Experience with lamivudine therapy for hepatitis B virus infection before and after liver transplantation, and review of the literature. *J Intern Med* 2003;253:544-552
- 15 Terrault NA. Treatment of recurrent hepatitis B infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8(10 Suppl 1): S74-81
- 16 卢实春,李波,严律南. 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. *中华肝脏学杂志* 2002;7:76-78
- 17 郑树森,吴健,王伟林,卢安卫.拉米夫定预防肝移植术后乙型肝炎病毒再感染的作用. *中华医学杂志* 2002;82:445-448
- 18 朱建平,张同琳,袁炯.肝移植术后乙型肝炎病毒再感染的防治. *中华器官移植杂志* 2003;24:78-79
- 19 Albeniz Arbizu E, Barcena Marugan R, Oton Nieto E, Mateo Lindeman M, Garcia Gonzalez M, de Vicente Lopez E, Moraleda Garcia G. Use of combined treatment of hepatitis B immune globulin and lamivudine as prevention of hepatitis B virus recurrence in liver allograft. *Transplant Proc* 2003;35: 1844-1845
- 20 Sawyer RG, McGory RW, Gaffey MJ, McCullough CC, Shephard BL, Houlgrave CW, Ryan TS, Kuhns M, McNamara A, Caldwell SH, Abdulkareem A, Pruett TL. Improved clinical outcomes with liver transplantation for hepatitis B induced chronic liver failure using passive immunization. *Ann Surg* 1998;227:841-850
- 21 Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, Goss JA, Schmidt P, Pakrasi A, Artinian L, Murray NG, Imagawa DK, Holt C, Goldstein LI, Stribling R, Busuttil RW. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1998;28:585-589
- 22 Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A, Doganci T, Kansu A, Tosun S, Arslan N, Kasirga E, Bosnak M, Haspolat K, Buyukgebiz B, Aydogdu S, Girgin N, Yagci RV. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: A multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:127-133
- 23 Terrault NA, Vyas G. Hepatitis B immune globulin preparations and use in liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003;7: 537-550
- 24 Kim KH, Lee KH, Chang HY. Evolution of hepatitis B virus sequence from a liver transplant recipient with rapid breakthrough despite hepatitis B immune globulin prophylaxis and lamivudine therapy. *J Med Virol* 2003;71:367-375
- 25 卢实春,李波,严律南. 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
- 26 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
- 27 Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, Nishida S, Madariaga J, Kato T, Ruiz P, Schiff E, Tzakis AG. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75:1179-1186
- 28 Ben-Ari Z, Daudi N, Klein 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
- 29 Khan TS, Rizvi F. Hepatitis B seropositivity among chronic liver disease patients in Hazara division Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2003;15:54-55