

# 恩替卡韦联合乙肝免疫球蛋白预防肝移植术后乙肝再感染

郑俊福, 韩大康, 李丽, 罗晓岚, 肖默, 卢实春, 闫军

## ■背景资料

目前OLT是治疗HBV相关性终末期肝病非常有效的方法。但移植肝HBV复发,可导致移植肝功能衰竭,甚至受体死亡,因此在LT术前、术中术后进行抗HBV治疗对改善肝移植患者的预后具有关键作用。国内外研究揭示LAM加HBIG的抗病毒方案能有效预防OLT后HBV的复发,但存在长期应用LAM,病毒发生YMDD变异后,引起拉米夫定耐药,乙肝复发,而恩替卡韦有抗病毒活性强,变异率低,对YMDD变异有效的特点。比较ETV加HBIG与LAM加HBIG的疗效,寻找更好的抑制肝移植后预防乙肝复发的方案。

## ■同行评议者

邱双健, 副教授, 复旦大学中山医院肝肿瘤外科; 于颖彦, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院消化外科研究所与器官移植中心

郑俊福, 韩大康, 李丽, 罗晓岚, 肖默, 闫军, 首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤生物治疗科 北京市 100069

卢实春, 首都医科大学附属北京佑安医院外科 北京市 100069

作者贡献分布: 此课题由郑俊福与闫军酝酿及设计; 郑俊福采集和分析数据, 由郑俊福, 李丽及韩大康起草和审阅文章; 卢实春, 李丽, 罗晓岚及肖默指导。

通讯作者: 闫军, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤生物治疗科。

yazlswk@gmail.com

电话: 010-63291028 传真: 010-63291028

收稿日期: 2009-01-09 修回日期: 2009-02-11

接受日期: 2009-02-16 在线出版日期: 2009-03-08

## Intramuscular hepatitis B immunoglobulin combined with entecavir for long-term prophylaxis of hepatitis B re-infection after liver transplantation

Jun-Fu Zheng, Da-Kang Han, Li Li, Xiao-Lan Luo, Mo Xiao, Shi-Chun Lu, Jun Lv

Jun-Fu Zheng, Da-Kang Han, Li Li, Xiao-Lan Luo, Mo Xiao, Jun Lv, Department of Tumor Biological Treatment, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Shi-Chun Lu, Department of Surgery, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to: Dr. Jun Lv, Department of Tumor Biological Treatment, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China. yazlswk@gmail.com

Received: 2008-01-19 Revised: 2009-02-09

Accepted: 2009-02-16 Published online: 2009-03-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate BIG on HBV recurrence after orthotopic liver transplantation (OLT), and to investigate prevention strategies for liver transplantation with YMDD.

**METHODS:** One hundred and twenty four cases who underwent orthotopic liver transplantation and fulfilled the enrollment criteria, were retrospectively analyzed. HBV reinfection was analyzed and compared between long-term intramuscular hepatitis B virus immunoglobulin & entecavir group and intramuscular hepatitis B virus & immunoglobulin and Lamivudine group. The effect of the prophylaxis for HBV

reinfection in patients with YMDD mutants was investigated. HBV markers in serum, HBV DNA and the ratio of HBV reinfection were analyzed.

**RESULTS:** Entecavir group with a follow-up period of  $19.5 \pm 9.4$  mo, showed no HBV reinfection. However, 10 patients had been traced for  $18.1 \pm 6.4$  mo in lamivudine group. The rate of HBV reinfection in entecavir group was significantly lower than lamivudine group (0% vs 11.9%,  $P < 0.05$ ). The patients with YMDD mutants before transplantation in Entecavir group had been traced no postoperative HBV reinfection.

**CONCLUSION:** Entecavir and intramuscular HBIG as the prophylaxis of HBV reinfection is more effective than the lamivudine and intramuscular HBIG, especially for patients with preoperative YMDD mutants.

**Key Words:** Liver transplantation; Hepatitis B virus; Entecavir; Immunoglobulin

Zheng JF, Han DK, Li L, Luo XL, Xiao M, Lu SC, Lv J. Intramuscular hepatitis B immunoglobulin combined with entecavir for long-term prophylaxis of hepatitis B re-infection after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(7): 716-719

## 摘要

**目的:** 评价恩替卡韦联合乙肝免疫球蛋白(HBIG)预防原位肝移植(OLT)术后HBV再感染的效果, 并探讨术前存在YMDD患者的预防策略。

**方法:** 回顾性分析2003-05/2008-01行同种异体原位肝移植术患者, 比较长期使用与拉米夫定+肌注型HBIG预防HBV再感染的效果; 并观察术前出现YMDD患者应用恩替卡韦+肌注型HBIG的疗效; 两组患者观察截止2008-10, 对HBV DNA定量水平、乙肝两对半、HBV再感染率进行统计学分析。

**结果:** 恩替卡韦组40例患者, 随访时间 $19.5 \pm 9.4$  mo, 未发现HBV再感染; 拉米夫定组共84

例患者, 随访时间 $18.1 \pm 6.4$  mo, 其中10例出现了HBV再感染, 再感染率为11.9%, 两组差异有统计学意义. 6例术前出现YMDD患者应用恩替卡韦+肌注型HBIG预防, 无术后乙肝再感染.

**结论:** 恩替卡韦联合HBIG与拉米夫定联合HBIG相比, 有效地降低了肝移植术后HBV再感染率, 对术前存在YMDD变异的患者的有效.

**关键词:** 肝移植; 乙型肝炎病毒; 恩替卡韦; 免疫球蛋白

郑俊福, 韩大康, 李丽, 罗晓岚, 肖默, 卢实春, 闫军. 恩替卡韦联合乙肝免疫球蛋白预防肝移植术后乙肝再感染. 世界华人消化杂志 2009; 17(7): 716-719  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/716.asp>

## 0 引言

肝移植已成为目前治疗终末期肝病的最有效的方法, 如果乙肝患者在肝移植后不加任何防治乙肝复发的措施, 其乙肝复发率高达80%-100%, 可导致移植肝功能衰竭, 需要再移植, 甚至受体死亡<sup>[1]</sup>. 肝移植术后HBV再感染和肝炎复发是影响移植存活和肝移植长期疗效的重要因素. 目前使用拉米夫定(lamivudine, LAM)联合乙肝免疫球蛋白预防肝移植术后HBV在感染取得良好效果<sup>[2]</sup>. 但对于不同抗病毒药物和拉米夫定变异的患者疗效仍有待评价. 国内外研究表明, LAM治疗期间, 病毒DNA编码的DNA聚合酶基因序列发生了变异, 这种变异在YMDD序列及其附近, 因而称为YMDD变异. 30%的患者在服药1年时发生了YMDD变异, 服药时间延长到2年时, 病毒变异率达到58%. 发生YMDD变异的病毒株对LAM有耐药性, 变异病毒对肝脏有明显损伤作用. 目前常用的核苷类抗病毒药物用法为: 在肝移植前只要存在HBV DNA复制均需应用抗病毒药物包括LAM、阿德福韦(adeфовir, ADV)和恩替卡韦(entecavir, ETV), 通常建议应用抗病毒药物时间超过3 wk以上, 以保证在移植时HBV DNA定量阴性, 肝移植后, 无论HBV DNA及乙肝病毒检测指标如何, 均需持续口服抗病毒药物加肌注小剂量乙肝免疫球蛋白预防乙肝复发, 如长期应用LAM, 出现YMDD变异, 则应加用ADV, 或换用ETV 1.0 g/d. 抗病毒药物中ETV抗病毒作用最强, 起效迅速且变异率低<sup>[3]</sup>. 现将我院2003-05/2008-01因乙肝相关的终末期肝病接受肝移植病例的随访

资料分析, 比较ETV与LAM联合乙肝免疫球蛋白预防肝移植术后乙肝复发的效果.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 佑安医院2003-05/2008-01因乙肝相关的终末期肝病或合并肝细胞癌接受肝移植手术者164例, 40例随访过程中脱落, 共124例作为本次研究的对象. LAM联合小剂量乙肝免疫球蛋白(对照组)84例, 男63例, 女21例, 平均年龄 $48.1 \pm 9.3$ 岁, 其中肝细胞癌37例, 肝硬化或重型肝炎47例, 无LAM耐药病例, 术前HBeAg(+) 24例, 术前HBV DNA阳性45例, 随访时间 $18.1 \pm 6.4$  mo. ETV联合小剂量乙肝免疫球蛋白40例, 男31例, 女9例, 平均年龄 $46.3 \pm 8.6$ 岁, 其中肝细胞癌16例, 肝硬化或重型肝炎24例, LAM耐药病例6例, 术前HBeAg(+) 16例, 术前HBV DNA阳性23例, 随访时间 $19.5 \pm 9.4$  mo. 两组患者在年龄、性别、术前HBeAg(+), 术前HBV DNA阳性(HBV DNA $>1 \times 10^6$ 拷贝/L)、随访时间等方面差异无统计学差异, 但对于术前LAM耐药存在差异.

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及给药:** 所有病例常规应用HBIG肌肉注射给药, 术中无肝期肌肉注射800 U, 术后1 wk内肌肉注射400 U/d, 术后3 mo内血清持HBsAb目标滴度保持在400 U/L以上, 术后3-6 mo保持在300 U/L以上, 6 mo之后保持在100 U/L以上, 并根据应用抗病毒预防方案的不同分为两组: (1)LAM组84例, 术前接受口服抗病毒治疗, 术后继续口服LAM抗病毒治疗, 若在肝移植术后治疗过程中出现对LAM耐药的YMDD变异株的患者, 则联合应用LAM和ADV(ADF)或改用ETV 1.0 g/d; (2)ETV组: 术前存在LAM变异 $po$  ETV 1.0 g/d, 无LAM变异 $po$  ETV 0.5 g/d, 术后继续口服抗病毒药.

**1.2.2 抗排斥方案:** 采用FK506+骁悉+激素或新山地明+骁悉+激素三联疗法, 激素于术后6 mo内停药, 临床或肝穿提示急性排斥予以调整治疗方案后无效者予以激素冲击治疗.

**1.2.3 血清学HBV标志物检测:** 乙型肝炎病毒检测指标: 包括HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb和HBcAb水平, 术后1 mo内每周复查1次, 之后每个月复查1次, 连续3 mo, 若无并发症3 mo后复查1次. 采用ELISA法.

**1.2.4 肝功能检测:** 肝功能术后1 wk内每天检查1次, 术后2-4 wk内每周检查3次, 之后每周检查1次, 连续3 mo, 若无并发症1 mo检查1次.

## ■ 研发前沿

恩替卡韦具有抗乙肝病毒活性强, 变异率低, 对LAM耐药的病毒株有效的特点, 在乙肝患者的治疗中取得良好效果, 但对于在肝移植术后的患者中的疗效仍有待评价, 特别是与LAM加HBIG的疗效的比较.

## ■ 创新盘点

本文通过对124例HBV相关性终末期肝病肝移植的临床资料分析, 揭示低剂量乙肝免疫球蛋白(HBIG)联用恩替卡韦(ETV)可以有效预防OLT后HBV再感染, 对术前存在YMDD变异的患者的有效. 恩替卡韦联合HBIG与拉米夫定联合HBIG相比, 有效地降低了肝移植术后HBV再感染率, 是目前理想的控制OLT后HBV复发的治疗措施, 但更长期的临床预防效果仍需要观察.

### ■名词解释

YMDD变异: 拉米夫定治疗期间, 病毒DNA编码的DNA聚合酶基因序列发生了变异, 这种变异在YMDD序列及其附近, 因而称为YMDD变异。

1.2.5 HBV DNA定性和定量测定及YMDD变异: 若HBsAg(+), 采用PCR法定性测定HBV DNA; 若HBV DNA(+), 则定量检测, 其敏感度 $<1 \times 10^6$  拷贝/L, 扩增病毒DNA编码的DNA聚合酶基因序列, 进一步检测酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(YMDD)变异, 最常见的变异是M(酪氨酸)被V(缬氨酸)或I(异亮氨酸)取代。

1.2.6 肝组织活检及免疫组化染色检查: 主要为HBsAg和HBcAg, Envision法, 全套免疫组化试剂。肝穿刺活检在出现临床症状, 临床怀疑HBV再感染或复发时进行。

1.2.7 HBV再感染及乙肝复发标准: 根据2001年7月中华医学会器官移植分会主办的“肝脏移植术后预防乙肝复发专题研讨会”制定的标准, HBV再感染: 血清HBsAg(+); 血清HBV DNA(+); 肝组织HBsAg和(或)HBcAg(+); 肝组织HBV DNA(+). 必须符合以下标准才可诊断为肝移植术后乙肝复发: 有以上HBV再感染的证据; 肝功能化验异常, 并可排除其他原因; 肝活检组织病理学符合病毒性肝炎改变。

统计学处理 运用SPSS11.5统计软件行检验。

## 2 结果

124例肝移植患者随访时间为6-36 mo, 平均 $18 \pm 2.17$  mo. 在随访期内, LAM组有4例和ETV组有2例患者因为肿瘤复发在1年内死亡, 至死亡时无HBV再感染, 其余患者均存活至随访结束。

LAM组84例患者中, 术后1 wk内77例患者HBsAg转阴, 其余2 mo内转阴; 45例患者1 wk内出现HBsAb, 其余3 wk内出现HBsAb. 据诊断标准, 在随访期内共有10例患者发现有HBV再感染, 再感染率11.9%; 其中6例证实有乙肝复发, 复发时间平均为 $8.2 \pm 4.3$  mo, 复发率为7.14%, 5例检测到YMDD变异株, 发现时间平均为术后9.1 mo. ETV组40例患者, 术后1 wk内37例患者HBsAg转阴, 其余2 wk内转阴; 32例患者术后1 wk内出现HBsAb, 其余3 wk内出现HBsAb. 患者随访期内并未出现HBV再感染. 两组疗效比较见表1。

使用SPSS11.5软件, 进行Fisher校正的 $\chi^2$ 检验, 再感染率两组间差异具有统计学意义( $P = 0.034$ ), 其余指标两组间无明显统计学差异。

## 3 讨论

肝移植术是各种终末期肝病的有效治疗手段, 国内接受肝移植术的患者大多为乙肝相关性疾

表 1 LAM组与ETV组疗效的比较  $n(\%)$

分组	<i>n</i>	术后1 wk内 HbsAg转阴率	再感 染率	复发率	YMDD 变异
LAM	84	77(91.7)	10(11.9)	6(7.14)	5(5.9)
ETV	40	37(92.5)	0	0	0
<i>P</i>		0.974	0.033	0.176	0.323

病, 术后须长期进行抗病毒治疗以预防HBV再感染和肝炎复发<sup>[5-9]</sup>. 目前常用的, 预防效果获得认可的预防肝移植术后乙肝复发的治疗方法为LAM联合小剂量乙肝免疫球蛋白<sup>[9,13,21-25]</sup>. 但是仍面临由YMDD变异引起LAM耐药的问题. ETV可通过在HBV多聚酶的启动、前基因组mRNA逆转录酶形成和HBV DNA正链合成等多个环节中的作用抑制HBV多聚酶活性, 变异率低<sup>[3]</sup>. 多个体外和临床研究已证实ETV具有强大的抗病毒作用, 且起效最为迅速, 并且HBV发生变异后耐药仍有效。

本研究比较了LAM及ETV联合乙肝免疫球蛋白预防乙肝复发的疗效, 拉米夫定联合乙肝免疫球蛋白组84例患者, 10例出现乙肝再感染, 再感染率为11.9%, 其中6例出现复发, 复发率为7.14%, 与国内其他文献报道的复发率基本一致. 再感染病例均为术前HBV DNA阳性患者, 考虑术后再感染与乙肝病毒复制未能完全控制有明显相关. ETV能更有效的控制乙肝病毒复制, 在其治疗的40例患者中, 无1例出现乙肝再感染, 再感染率及复发率为0, 未发现YMDD变异, 疗效令人满意. 与LAM组对比, 在乙肝再感染率上明显优于对方, 但在复发率上差异不明显, 可能是因为LAM联合乙肝免疫球蛋白复发率已较低, 因此应增加病例数可能出现差异. ETV组有6例术前出现YMDD变异的, 应用ETV治疗后, 平均随访时间达 $18 \pm 2.17$  mo, 未出现HBV再感染, 这充分说明对YMDD变异的, ETV仍能有效地预防HBV再感染。

在LAM组乙肝复发6患者中, 4例加用ETV1.0抗病毒治疗, 3例肝功能稳定, 病毒定量转阴, 1例肝功能恶化, 再次肝移植. 2例加用ADV治疗, 肝功能稳定. 使用LAM联合乙肝免疫球蛋白预防HBV再感染失败的患者, 治疗效果仍不理想。

总之, ETV联合乙肝免疫球蛋白能有效预防肝移植术后HBV再感染, 对术前存在YMDD变异的, 患者有效. ETV联合HBIG与LAM联合HBIG

相比, 有效地降低了肝移植术后HBV再感染率。

#### 4 参考文献

- Samuel D, Feray C, Bismuth H. Hepatitis viruses and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: S335-S341
- 赵辉, 陆敏强, 蔡常洁, 杨扬, 陈规划. 肝移植术后HBV再感染的危险因素分析及对策. *消化外科* 2006; 5: 250-253
- Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010
- 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
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonna R, Fernandes L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-1020
- Yilmaz N, Shiffman ML, Todd Stravitz R, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, Maluf D, Cotterell A, Posner MP, Fisher RA. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years. *Liver Int* 2008; 28: 72-78
- Karademir S, Astarcioglu H, Akarsu M, Ozkardesler S, Ozzeybek D, Sayiner A, Akan M, Tankurt E, Astarcioglu I. Prophylactic use of low-dose, on-demand, intramuscular hepatitis B immunoglobulin and lamivudine after liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 579-583
- 张雅敏, 朱志军, 郑虹, 邓永林, 蒋文涛, 蔡金贞, 沈中阳. 阿德福韦在预防肝移植后乙肝复发的应用. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 313-315
- 夏念信, 傅志仁, 邱宝安, 王正昕, 李先兴, 白刚, 杨英祥, 王昆. 低剂量乙肝免疫球蛋白与拉米夫定长期联合预防肝移植后HBV复发. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1288-1293
- 王笑梅, 兰孟东, 段英, 志军, 高岚, 马烈, 王凤水, 成军. 肝移植后乙型肝炎复发的临床表现与预后. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 55-85
- Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Kato H, Suzuki T, Hashimoto T, Manabe T, Ueda R, Mizokami M. Liver transplantation-associated de novo hepatitis B virus infection: application of molecular evolutionary analysis. *Intervirology* 2002; 45: 6-10
- 毕颖, 陈规划, 何晓顺, 胡瑞德, 文剑明. 肝移植术后免疫抑制剂引起肝损害的病理学改变(附26例肝活检报告). *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 306-308
- 巫林伟, 何晓顺, 朱晓峰, 马毅, 王东平, 钱世鹏, 鞠卫强, 黄洁夫. 乙肝免疫球蛋白预防肝移植后乙肝复发. *热带医学杂志* 2006; 6: 788-790
- 刘爱兵, 李玲, 郝钦芳, 王海燕. 肝移植临床化学指标实验诊断价值. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1156-1159
- 施晓雷, 丁义涛, 吴亚夫, 吴星宇, 仇毓东, 周建新, 江春平, 张炜炜. 肝移植后慢性移植肝失功的病因诊断和治疗18例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2669-2672
- 许赤, 杨扬, 陆敏强, 蔡常洁, 赵辉, 李华, 易述红, 汪根树, 姜华, 陈规划. 肝移植术后长期联合应用拉米夫定和小剂量乙肝免疫球蛋白预防乙型肝炎复发的疗效. *热带医学杂志* 2006; 6: 1164-1166
- Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carenzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, Alessandria C, Franchello A, Salizzoni M, Rizzetto M. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11: 402-409
- Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81-90
- Toniutto P, Fumo E, Caldato M, Apollonio L, Perin A, Pirisi M. Favourable outcome of adefovir-dipivoxil treatment in acute de novo hepatitis B after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 472-473
- 蒋力, 穆毅, 黄容泽, 赵凤林, 李传胜, 鲁岩, 赫荣, 毛羽. 肝移植术后乙肝复发的临床特点分析. *肝胆外科杂志* 2006; 14: 663-863
- 王风水. 肝移植后肝炎复发的防治. *中国实用内科杂志* 2005; 9: 789-792
- 秦红波, 曹浩强. 肝移植术后乙肝复发的预防. *肝胆外科杂志* 2006; 14: 76-78
- Chan HL, Chui AK, Lau WY, Chan FK, Hui AY, Rao AR, Wong J, Lai EC, Sung JJ. Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus mutant post-liver transplantation on lamivudine monophylaxis. *Clin Transplant* 2004; 18: 295-300
- 张相良, 朱晓峰, 石慧娟, 崔书中, 唐云强, 王嘉康, 赵宏宇, 麦聪. 肝移植术后乙肝复发的预防和治疗. *广州医学* 2008; 29: 115-117
- 奚志峰, 夏强, 张建军, 陈小松, 张明, 李齐根, 徐宁, 薛峰, 宋玉, 韩龙志, 王鑫, 沈从欢, 罗毅, 邢天宇. 肝移植术后乙肝复发的预防与处理. *肝胆外科杂志* 2007; 15: 350-354
- 沈中阳. 肝移植术后乙肝复发的综合防治. *中国医学科学院学报* 2005; 27: 431-434
- Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, Wulfsohn M, Lama N, Gibbs CS, Miller MD, Fry J, Brosgart CL, Schiff ER, Xiong S. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses in patients. *J Viral Hepat* 2005; 12: 67-73
- Yi NJ, Suh KS, Cho JY, Kwon CH, Lee KW, Joh JW, Lee SK, Kim SI, Lee KU. Recurrence of hepatitis B is associated with cumulative corticosteroid dose and chemotherapy against hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 451-458
- Seehofer D, Berg T. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S120-S124
- Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann H, Samuel D, Zeuzem S, Villeneuve JP, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Brosgart C, Chuck S. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007; 13: 349-360
- 朱志军. 肝移植术后乙型肝炎复发的防治. *外科理论与实践* 2008; 13: 313-315

#### 同行评价

本文病例数较多, 研究设计合理, 结果可靠, 对于正在开展肝移植的单位以及肝病研究单位有参考价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕