

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.31.002 [http://www.crter.org]

高银杰, 刘振文, 张敏, 苏海滨, 周双男, 周霞, 张达利, 贺希, 汤汝佳. 恩替卡韦联合人免疫球蛋白预防肝移植后乙肝复发[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(31): 5588-5594.

恩替卡韦联合人免疫球蛋白预防肝移植后乙肝复发

高银杰, 刘振文, 张敏, 苏海滨, 周双男, 周霞, 张达利, 贺希, 汤汝佳(解放军第三二医院肝移植中心, 北京市 100039)

文章亮点:

- 1 由于恩替卡韦上市时间短, 国内外在肝移植后应用的相关文献少见。
- 2 实验结果表明, 复发的 16 例患者中 3 例因肝癌复发死亡, 未见有因乙肝复发导致死亡者, 6 年生存率达 88.54%(224/253), 死亡原因多为肿瘤复发。
- 3 在具有乙肝复发高危因素的人群中, 恩替卡韦较拉米夫定能更有效的预防乙肝复发, 对于出现乙肝复发的患者, 恩替卡韦也能很好的降低病毒载量, 控制病情进展。

关键词:

器官移植; 肝移植; 乙型肝炎; 乙型肝炎病毒相关性; YMDD 变异; 恩替卡韦; 拉米夫定; 核苷(酸); 人免疫球蛋白; 复发

摘要

背景: 长期应用拉米夫定导致 YMDD 变异是肝移植后乙肝复发的主要原因。近年来恩替卡韦等新型强效低耐药抗病毒药物在乙肝相关性肝病中取得的很好的疗效, 但对其在肝移植后预防乙肝复发作用的研究较为少见。

目的: 分析恩替卡韦联合小剂量乙型肝炎人免疫球蛋白在肝移植后预防乙型肝炎复发的作用。

方法: 回顾性分析 253 例乙型肝炎病毒相关性肝移植患者的随访资料。所有患者肝移植前即开始给予核苷(酸)类似物预防, 肝移植中和移植后均给予核苷(酸)类似物联合低剂量乙型肝炎人免疫球蛋白的预防方案。在所有患者和具有乙肝复发危险因素(术前 HBeAg 阳性、乙型肝炎病毒 DNA 阳性、肝癌、YMDD 变异)的患者中分别比较恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白和拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白预防的不同效果。

结果与结论: 共完成 253 例乙型肝炎病毒相关性肝移植, 死亡 29 例。拉米夫定组共 202 例, 有 16 例复发, 26 例死亡, 复发率为 7.92%(16/202); 恩替卡韦组共 51 例, 未发现乙型肝炎病毒复发, 3 例死亡, 两组患者复发率、死亡率差异不明显。恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白与拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白相比, 能有效降低具有乙肝复发危险因素患者的乙肝复发率。复发后均停用乙型肝炎人免疫球蛋白, 并调整核苷(酸)类似物, 经治疗乙型肝炎病毒 DNA 均<500 IU/mL, 肝功能稳定。Log-rank 检验显示乙型肝炎病毒复发后及时治疗对患者长期存活率无明显影响。结果说明, 在核苷(酸)类似物联合乙型肝炎人免疫球蛋白预防方案的预防下, 乙肝复发后及时处理对预后影响不大。恩替卡韦联合乙型肝炎人免疫球蛋白能有效预防乙肝复发。对于具有危险因素的患者, 恩替卡韦联合乙型肝炎人免疫球蛋白较拉米夫定联合乙型肝炎人免疫球蛋白可以更有效地降低肝移植后乙肝复发率。

高银杰, 男, 1978 年生, 山东省高唐县人, 汉族, 2011 解放军军医进修学院毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事肝病及肝移植相关并发症的研究。
gaoyj302@163.com

通讯作者: 刘振文, 硕士, 主任医师, 解放军第三二医院肝移植中心, 北京市 100039
13911395948@163.com

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2013)31-05588-07

收稿日期: 2012-10-16

修回日期: 2013-01-14

(20121016002/W·C)

Entecavir combined with immunoglobulin prevents hepatitis B recurrence after liver transplantation

Gao Yin-jie, Liu Zhen-wen, Zhang Min, Su Hai-bin, Zhou Shuang-nan, Zhou Xia, Zhang Da-li, He Xi, Tang Ru-jia (Liver Transplantation Center, 302nd Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract

BACKGROUND: Prolonged therapy with lamivudine has been associated with tyrosine-methionine-aspartate-aspartate mutation, which results in hepatitis B recurrence. Recently, antiviral agents, such as entecavir, have high efficacy and low resistance rate in hepatitis B-related liver disease. However, the researches on the effect of entecavir in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation are rare.

OBJECTIVE: To investigate the effect of entecavir combined with low-dose hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation.

METHODS: The follow-up data of 253 patients who had liver transplantation for hepatitis B virus related liver disease were retrospectively analyzed. All patients received nucleoside analogues therapy formally before liver transplantation. The effects of entecavir+hepatitis B immunoglobulin and lamivudine+hepatitis B immunoglobulin were compared in all the patients and the patients with hepatitis B recurrence risk factors (positive preoperative HBeAg, DNA-positive hepatitis B virus, hepatoma and tyrosine-methionine-aspartate-aspartate mutation).

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 253 patients received hepatitis B virus-related liver transplantation, and 29 patients died. There were 202 patients in lamivudine group in which 26 patients were dead and 16 patients had hepatitis B virus recurrence, and the recurrence rate was 7.92% (16/202). However, entecavir group had 51 patients without hepatitis B virus recurrence in which three patients were dead. There were significant differences

Gao Yin-jie, Master, Attending physician, Liver Transplantation Center, 302nd Hospital of PLA, Beijing 100039, China
gaoyj302@163.com

Corresponding author: Liu Zhen-wen, Master, Chief physician, Liver Transplantation Center, 302nd Hospital of PLA, Beijing 100039, China
13911395948@163.com

Received: 2012-10-16

Accepted: 2013-01-14

in the mortality rate and recurrence rate between two groups. Compared with the lamivudine+hepatitis B immunoglobulin, entecavir+hepatitis B immunoglobulin could effectively reduce the recurrence rate of the patients with hepatitis B virus-related risk factors. Hepatitis B immunoglobulin was terminated and nucleoside analogues were modulated when recurrence appeared. All patients hepatitis B virus DNA were controlled less than 500 IU/mL and liver function returned to normal level. Log-rank test showed that there was no significant difference in the long-term survival rate after timely treatment of hepatitis B virus recurrence. With the prevention of nucleoside analogues combined with hepatitis B immunoglobulin therapy, timely treatment of hepatitis B recurrence has little influence on the prognosis. Entecavir combined with hepatitis B immunoglobulin can effectively prevent the hepatitis B recurrence. For the patients with hepatitis B virus-related risk factors, entecavir combined with hepatitis B immunoglobulin can better reduce the recurrence rate of hepatitis B than lamivudine+hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation.

Key Words: organ transplantation; liver transplantation; hepatitis B; hepatitis B virus related; tyrosine-methionine-aspartate-aspartate mutation; entecavir; lamivudine; nucleoside; human immunoglobulin; recurrence

Gao YJ, Liu ZW, Zhang M, Su HB, Zhou SN, Zhou X, Zhang DL, He X, Tang RJ. Entecavir combined with immunoglobulin prevents hepatitis B recurrence after liver transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013; 17(31): 5588-5594.

0 引言

肝移植已经成为目前治疗各种终末期肝病的唯一有效的手段。在中国80%以上的肝移植为乙型肝炎病毒相关性,在没有预防措施的情况下,术后乙型肝炎复发率高达80%^[1],如诊治不及时多数在两三年内发展为肝硬化、肝功能衰竭,成为影响肝移植后长期生存率的重要因素^[2]。

目前,拉米夫定联合乙型肝炎人免疫球蛋白的预防策略使得术后乙肝复发率显著降低至10%以内^[3],成为目前国内外各器官移植中心常用的预防措施,但长期应用拉米夫定导致YMDD变异是术后乙肝复发的主要原因。近年来恩替卡韦等新型强效低耐药抗病毒药物在乙肝相关性肝病中取得的很好的疗效,但在肝移植后预防乙肝复发的作用较为少见。

文章回顾性分析解放军第三二医院2005年4月至2010年4月253例因乙型肝炎病毒相关性肝病行肝移植患者的临床资料,比较恩替卡韦与拉米夫定预防乙肝复发的不同疗效。

1 对象和方法

设计:病例分析。

时间及地点:病例来源于2005年4月至2010年4月解放军第三二医院收治的患者。

对象:选择同期解放军第三二医院因乙型肝炎病毒相关性终末期行肝移植的253例患者,男231例,女22例,平均年龄(48.13±9.20)岁,随访时间12-62个月。其中乙型重型肝炎22例,失代偿期乙型肝炎肝硬化132例,乙型肝炎病毒相关性原发性肝癌99例。肝移植后均规律应用核苷(酸)类似物+乙型肝炎人免疫球蛋白预防乙肝复发。

诊断标准:符合2010版中国慢性乙型肝炎防治指南

的诊断标准^[4]。

纳入标准:肝移植前因乙型肝炎相关性肝病行同种异体肝移植的患者。肝移植后规律应用核苷(酸)类似物+乙型肝炎人免疫球蛋白预防乙肝复发。肝移植后规律随访者。

排除标准:合并有其他病毒感染者。肝移植后未规律应用核苷(酸)类似物+乙型肝炎人免疫球蛋白的预防方案者。

恩替卡韦联合人免疫球蛋白预防肝移植后乙肝复发研究所用药品:

药品	来源
拉米夫定	葛兰素史克制药(天津)有限公司
恩替卡韦	中美上海施贵宝制药有限公司
他克莫司	安斯泰来制药(中国)有限公司
吗替麦考酚酯	杭州中美华东制药有限公司
阿德福韦酯	葛兰素史克制药(天津)有限公司
乙型肝炎人免疫球蛋白	四川远大蜀阳药业有限公司

方法:

抗排斥方案:所有患者均接受经典式原位肝移植,免疫抑制剂采用钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司)+吗替麦考酚酯+激素的方案。移植后维持他克莫司谷底浓度:3个月内8-13 μg/L,3-6个月7-10 μg/L,6-12个月5-7 μg/L,12个月以上3-5 μg/L。移植后3个月停用激素。

预防乙肝复发方案:所有患者术前即给予拉米夫定或恩替卡韦抗病毒1周以上,移植后继续应用核苷(酸)类似物;移植中予2000 IU乙型肝炎人免疫球蛋白静脉输注;移植后维持抗-HBsAb浓度:1周内>1000 IU/mL,1周-3个月>500 IU/mL,3-6个月>300 IU/mL,6个月后>100 IU/mL。移植后定期监测乙型肝炎血清标志物、乙型肝炎病毒DNA:1个月内每周监测1次,1-3个月每周1次,3-6个月每月1次,6-12个月每2个月1次,12个月以上每3个月1次。若出现乙型肝炎病毒病毒标记物(HBsAg)或乙型肝炎病毒DNA阳性则行YMDD变异检

测。

乙肝复发诊断标准：乙型肝炎病毒相关性肝病行肝移植后HBsAg未能转阴，或曾经转阴后又出现下列任何一项阳性，即可诊断为乙型肝炎病毒再感染：血清HBsAg阳性。血清乙型肝炎病毒DNA阳性。肝组织HBeAg 和/或HBsAg阳性。肝组织乙型肝炎病毒DNA阳性。若同时存在肝炎症状与体征、肝功能化验异常、肝活检组织病理学提示病毒性肝炎改变可诊断为乙肝复发^[5]。

乙型肝炎病毒复发的治疗：所有患者发现HBsAg阳性时均给予乙型肝炎人免疫球蛋白2 000 IU静滴，1次/d，维持1周，同时每日监测乙肝血清标志物、乙型肝炎病毒DNA、YMDD和肝功能变化，确定乙型肝炎病毒复发后停用乙型肝炎人免疫球蛋白。发现YMDD变异的患者停拉米夫定，换用恩替卡韦+阿德福韦酯，对于无YMDD变异的复发患者停拉米夫定，换用恩替卡韦。

主要观察指标：乙型肝炎病毒相关性肝移植患者生存分析。拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白与恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白预防乙肝复发的疗效比较。乙肝复发的治疗及预后。

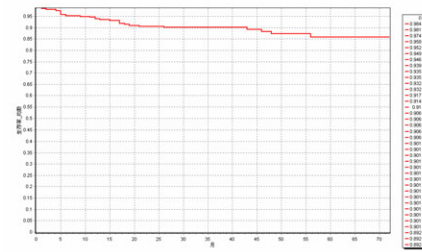
统计学分析：采用SPASS 10.0统计学软件处理，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，对两组间的复发率行卡方检验。Log-rank检验不同组别的生存率，行Kaplan-Meier生存曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入患者253例，按意向性处理分析，全部进入结果分析。

2.2 乙型肝炎病毒相关性肝移植患者生存分析 253例乙型肝炎病毒相关性肝移植患者共死亡29例，死亡率为11.46%(29/253)。肝移植后6个月内死亡13例，12个月内死亡17例，24个月内死亡24例，36个月内死亡25例，48个月内死亡28例，60个月内29例。死亡原因中肝癌复发21例，原发性肝无功能3例，胆道并发症2例，多器官功能衰竭1例，脑干出血1例，呼吸系统衰竭1例。6年生存曲线见图1。

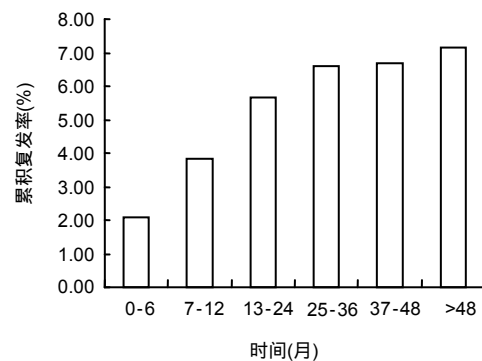
2.3 拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白与恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白预防乙肝复发的疗效比较 253例患者中应用拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白预防组202例，平均年龄(48.04±8.72)岁，平均随访(61.8±18.3)个月，有16例复发，16例复发患者复发时资料见表1。复发时间为(14.625±14.778)个月，复发率为7.92% (16/202)，平均复发时间(18.42±17.04)个月，死亡26例。肝移植后各时相点乙型肝炎病毒累积复发率为见图2。



注：6年生存率达88.54%(224/253)。

图1 乙型肝炎病毒相关性患者253例肝移植后6年生存率曲线图

Figure 1 Curve of survival rates of 253 patients with hepatitis B virus-related liver disease after liver transplantation in 6 yr



注：恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白较拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白肝移植后乙肝复发率显著较少。

图2 乙型肝炎病毒相关性肝移植患者乙型肝炎病毒累积复发率

Figure 2 Cumulative rate of hepatitis B recurrence after liver transplantation

肝移植后半年复发率为2.08%(5/240)，肝移植后1年为3.81%(9/236)，肝移植后2年为5.68%(13/229)，肝移植后3年为6.58%(15/228)，肝移植后4年为6.67%(15/225)，肝移植后5年为7.14%(16/224)。恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白组51例，平均年龄(46.96±6.64)岁，平均随访时间(57.1±15.9)个月，未见复发，死亡3例。二者复发率($P=0.079$)、生存率($P=0.248$)比较差异均无显著性意义，说明恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白与拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白相比，均能有效预防肝移植后乙肝复发。

对于具有乙肝复发危险因素(移植前HBeAg阳性、乙型肝炎病毒DNA阳性、肝癌、YMDD变异)的患者^[6-10]，经统计学分析，恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白较拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白肝移植后乙肝复发率显著较少，差异有显著性意义，见表2。

表 1 肝移植后乙型肝炎病毒复发患者的基本资料

Table 1 General information of the patients with hepatitis B recurrence after liver transplantation

序号	术前疾病	性别	年龄(岁)	复发时间(月)	复发时乙肝标志物		术后 HCC 情况		预后
					HBeAg	乙型肝炎病毒 DNA	复发时间(月)	是否化疗	
1	LC+HCC	男	43	25	+	3.14×10^5	27	是	死亡
2	LC+HCC	男	53	12	-	<500	8	是	死亡
3	LC	女	34	2	-	7.34×10^3	无	无	良好
4	LC+HCC	男	65	9	-	<500	无	无	良好
5	LC+HCC	女	47	28	-	3.4×10^3	无	无	良好
6	LC+HCC	女	50	21	+	5.77×10^8	24	无	良好
7	LC+HCC	男	60	17	-	1.93×10^2	无	无	良好
8	LC	男	46	10	+	9.86×10^7	无	无	良好
9	LC+HCC	男	44	13	-	<500	17	是	良好
10	LC	男	41	9	+	2.883×10^7	无	无	良好
11	LC	男	36	52	+	6.49×10^8	无	无	良好
12	LC+HCC	男	43	19	-	<500	12	是	良好
13	LC+HCC	男	49	5	-	<500	无	无	良好
14	LC	男	50	5	-	<500	无	无	良好
15	LC	男	39	4	-	<500	无	无	良好
16	LC+HCC	男	57	5	-	<500	17	是	死亡

注: LC: 肝硬化; HCC: 原发性肝癌。

表 2 具有复发危险因素患者应用不同核苷(酸)类似物移植后乙肝复发的比较

Table 2 Comparison of hepatitis B recurrence of the patients with recurrence-related risk factors after transplanted with different nucleoside analogues (n)

组别	乙型肝炎病毒 DNA 阳性		HBeAg 阳性		肝癌		YMDD 变异	
	拉米夫定	恩替卡韦	拉米夫定	恩替卡韦	拉米夫定	恩替卡韦	拉米夫定	恩替卡韦
乙肝复发	11	0	10	0	10	0	4	0
未复发	66	35	41	24	56	33	0	6
P	0.0442		0.0493		0.0450		0.0048	

注: 说明恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白与拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白相比, 能有效降低具有乙肝复发危险因素患者的乙肝复发率。

表 3 肝移植后乙肝复发和未复发患者 log-rank 检验生存率比较

Table 3 Comparison of survival rates of the patients with or without hepatitis B recurrence after liver transplantation by log-rank analysis

组别	总例数	删失数	实际发生	理论发生
未复发	237	211	26	27.25
复发	16	13	3	1.75

注: log-rank 检验显示乙肝复发对长期生存率无影响(QPH = 0.958, 自由度=1, P=0.327 7)。

2.4 乙肝复发的治疗及预后 确诊乙肝复发后即停用乙型肝炎人免疫球蛋白。移植前或移植后检测到YMDD变异的患者停拉米夫定, 换用恩替卡韦+阿德福韦, 未检测到YMDD变异的患者停拉米夫定, 换用恩替卡韦。3例因死于肝癌复发, 死亡率18.75%(3/16), 余患者未次随访谷丙转氨酶(30.4±11.3)U/L, 乙型肝炎病毒DNA均阴转。log-rank检验显示乙肝复发对长期生存率无影响, 见表3。乙肝复发后的治疗及预后, 见表4。

3 讨论

肝移植的外科学手术发展已经相对成熟, 移植后患者的生存率和生存质量受到越来越多的关注。国内接受肝移植手术的患者大多为乙肝相关性疾病, 肝移植后乙肝复发的主要原因是血液循环或其他脏器残存的病毒颗粒或外周血单个核细胞中复制的HBVDNA在术后感染供肝, 术中、术后经血液制品也可造成外源性乙肝复发^[11-12]。

表 4 肝移植后乙肝复发的治疗及预后

Table 4 Treatment and prognosis of hepatitis B recurrence after liver transplantation

序号	移植前 YMDD 变异情况	复发后治疗情况	谷丙转氨酶(U/L)		乙型肝炎病毒 DNA (IU/mL)	
			复发时	治疗 1 个月后	复发时	治疗 1 个月后
1	YMDD	拉米夫定-恩替卡韦+阿德福韦酯	248	47	3.14×10^5	1.028×10^4
2	无	拉米夫定-恩替卡韦	136	54	< 500	< 500
3	无	拉米夫定-恩替卡韦	208	136	7.34×10^3	< 500
4	无	拉米夫定-恩替卡韦	17	17	< 500	< 500
5	无	拉米夫定-恩替卡韦	10	34	3.4×10^3	< 500
6	无	拉米夫定-恩替卡韦+阿德福韦酯	395	108	5.77×10^8	3.746×10^5
7	无	拉米夫定-恩替卡韦	65	26	1.93×10^2	< 500
8	YMDD	拉米夫定-恩替卡韦+阿德福韦酯	104	259	9.86×10^7	< 500
9	无	拉米夫定-恩替卡韦	8	26	< 500	< 500
10	YMDD	拉米夫定-恩替卡韦+阿德福韦酯	324	96	2.883×10^7	2.69×10^3
11	YMDD	拉米夫定-恩替卡韦+阿德福韦酯	296	89	6.49×10^8	< 500
12	无	拉米夫定-恩替卡韦	97	52	< 500	< 500
13	无	拉米夫定-恩替卡韦	224	58	7.18×10^3	< 500
14	无	拉米夫定-恩替卡韦	113	42	6.04×10^3	< 500
15	无	拉米夫定-恩替卡韦	174	31	5.79×10^4	< 500
16	无	拉米夫定-替卡韦	132	25	2.83×10^4	< 500

另外有报道, 抗-HBc阳性供肝的受者术后乙型肝炎再感染率是阴性者的2.5倍^[13], 国外报道4个临床中心有关接受抗-HBc阳性而HBsAg阴性供者移植物的23例患者中有18例(78%)发生乙肝感染^[14], 这提示了抗-HBc阳性供肝的潜在危险性, 因此有必要对此类患者进行更加严密的乙型肝炎病毒监测及更加积极的抗病毒治疗。乙肝复发是影响移植后长期生存的重要因素, 移植后需终身应用抗病毒以降低乙肝复发的风险^[15]。

目前拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白预防肝移植后乙肝复发已成为国内外各器官移植中心常用的有效措施, 但由于拉米夫定的广泛长期应用而导致的YMDD变异以及具有乙肝复发危险因素(肝移植前HBeAg阳性、乙型肝炎病毒DNA阳性、肝癌)的患者仍是复发的高危人群。有文献指出当患者伴有免疫抑制时, 其1年LAM耐药率可进一步升高(45%比15%)^[16], 复发率高达10%-32%^[17], 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^[18-19]。

恩替卡韦作为新型的强效、低耐药核苷酸(类)似物, 是2005年3月美药食品与药品管理局(FDA)批准上市的鸟嘌呤核苷类似物抗病毒药, 在改善病毒学、组织学和生化指标方面显著优于拉米夫定, 起效迅速、耐药率低。由于进入临床应用时间较短, 恩替卡韦在肝移植术后应用的相关报道少见, 但是在非移植乙肝患者中取得了良好的疗效, 成为目前多个指南的一线抗病毒药物^[20-21]。但由于进入临床时间较短, 其在肝移植后应用的相关报道少见, 尤其是与预防效果获得认可的拉米夫定的比较。

国内有报道40例应用恩替卡韦的肝移植患者乙型肝炎再感染和复发率均为0例^[22]; 蔡常结等^[23]也报道38例具有肝移植后乙型肝炎病毒再感染高危因素的患者, 应用恩替卡韦较拉米夫定能更有效地预防乙型肝炎病毒感染, 并且对于YMDD变异的患者仍然有效。国外也有类似报道, Samuelson等^[24]回顾性的报道了68例乙肝相关性肝移植后接受拉米夫定和恩替卡韦预防乙肝复发的患者的长期随访研究, 发现术后平均随访10个月(4-18个月), 相比较拉米夫定, 恩替卡韦有更低的耐药率(0%, 12.9%, $P=0.26$)。

本中心对恩替卡韦在肝移植后的乙肝复发的防治中的作用进行了回顾性分析。研究发现, 202例应用拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白预防的患者, 16例出现乙复发, 复发率为7.92%, 复发时间为(14.625±14.778)个月, 与其他文献报道的复发率基本一致^[25]。恩替卡韦组在其预防的51例患者中, 无一例出现乙肝复发, 复发率为0, 未发现YMDD变异, 疗效令人满意, 其与拉米夫定在复发率和生存率差异无显著性意义, 这说明恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白与拉米夫定+乙型肝炎人免疫球蛋白一样, 均能有效的预防肝移植后乙肝复发。但对于具有乙肝复发危险因素(肝移植前HBeAg阳性、乙型肝炎病毒DNA阳性、肝癌、YMDD变异)的患者, 两组间的预防效果差异有显著性意义, 恩替卡韦较拉米夫定能更有效地降低这部分人群的乙肝复发率, 这和恩替卡韦可通过在乙型肝炎病毒多聚酶的启动、前基因组mRNA反转录酶形成和乙型肝炎病毒DNA正链合成等多个环节中快速、强效抑制乙型肝炎病毒多聚酶活性且

变异率低有关^[26-29], 从而进一步优化了肝移植后预防乙肝复发的策略。目前国内外的恩替卡韦联合乙型肝炎人免疫球蛋白预防肝移植后乙型肝炎复发的多中心临床研究正在进行中。全面的循证医学证据有待进一步积累。

对于因YMDD变异而出现乙肝复发的患者停拉米夫定, 换用恩替卡韦+阿德福韦酯^[30-31], 一方面, 恩替卡韦可以快速抑制病毒复制, 另一方面, 阿德福韦酯与拉米夫定无交叉耐药位点, 对拉米夫定诱发的YMDD变异株有较强的抗病毒活性^[32-34]。但阿德福韦酯具有肾毒性, 5年肾功能损害患者达3%^[4], 与抗排斥药物联合应用更加密切观测患者肾功能变化。对于无YMDD变异的复发患者停拉米夫定, 换用恩替卡韦, 乙型肝炎病毒DNA、肝功均可长期保持稳定, 预后良好。

实验复发的16例患者中3例因肝癌复发死亡, 未见有因乙肝复发导致死亡者, 6年生存率达88.54% (224/253), 死亡原因多为肿瘤复发, 因此只要及时发现乙肝复发, 新型核苷(酸)类似物可有效控制乙肝复发的进程, 乙肝复发对预后影响不大。

总之, 恩替卡韦+乙型肝炎人免疫球蛋白能有效的预防肝移植后乙肝复发, 尤其能有效的预防具有危险因素患者的复发率。及时发现乙肝复发并调整抗病毒药物, 乙肝复发对预后影响不大, 肝移植是治疗乙型肝炎病毒相关性良性终末期肝病的有效手段。

作者贡献: 文章为回顾性实验设计, 不涉及盲法, 实验结果的评估为第一作者。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 参与实验的患病个体均自愿参加, 对治疗过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”; 干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。

学术术语: YMDD 变异-原来乙型肝炎病毒和其他病毒一样, 在复制过程中可产生多种变异, 它的变异是在慢性感染过程中为适应生存环境而自然发生的, 也可于发生在应用药物或接种疫苗后。国内外研究表明, 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。YMDD 变异既有在拉米夫定应用后出现的, 也有患者未用过拉米夫定却出现了 YMDD 变异。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

[1] Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology*. 1991; 13(4):619-626.

- [2] 黄洁夫. 中国肝脏移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 676-678.
- [3] Takaki A, Yagi T, Iwasaki Y, et al. Short-term high-dose followed by long-term low-dose hepatitis B immunoglobulin and lamivudine therapy prevented recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(2): 231-233.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(1): - .
- [5] 沈中阳. 肝移植术后乙肝复发的综合防治[J]. *中国医学科学院学报*, 2005, 27(4): 431-434.
- [6] Rosenaul J, Matn as J, Hans L, 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. *Hepatology*. 2001; 34: 895-902.
- [7] Kiyici M, Yilmaz M, Akyildiz M, et al. Association between hepatitis B and hepatocellular carcinoma recurrence in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40: 1511-1517.
- [8] Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32: 1189-1195.
- [9] Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1842-1847.
- [10] Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl*. 2005; 11: 716-732.
- [11] Omata M. Significance of extra hepatic replication of hepatitis B virus. *Hepatology*. 1990; 12 (2): 364-366.
- [12] Fang Q, Zhao LS, Zhou TY, et al. Reinfection of HBV and its possible mechanism in patients with liver transplantation. *Chin J Hepatol*. 2005; 13 (3): 225-227.
- [13] Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, et al. Impact of anti-hepatitis B c-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation*. 2002; 73: 1598-1602.
- [14] Dason SF, Issa S, Araya V, et al. Infectivity of hepatitis allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation*. 1997; 11: 1582-1584.
- [15] Murray KF, Carithers RL, Jr, AASLD. Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *Hepatology*. 2005; 41(6): 1407-1432.
- [16] Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001; 120(7): 1828-1853.
- [17] Saab S, Kim M, Wright TL, et al. Successful orthotopic liver transplantation for lamivudine-associated YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2000; 119(5): 1382-1384.
- [18] Wong SN, Chu CJ, Wai CT, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B Immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleoside analogue therapy. *Liver Transpl*. 2007; 13(3): 374-381.
- [19] Seehofer D. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV DNA positive patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001; 72: 1381-1385.
- [20] European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50: 227-242.

- [21] Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology*. 2008;2:263-283.
- [22] 郑俊福, 韩大康, 李丽, 等. 恩替卡韦联合乙型肝炎免疫球蛋白预防肝移植术后乙型肝炎再感染[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(7): 716-719.
- [23] 蔡常结, 赵辉, 郭怡, 等. 恩替卡韦预防肝移植术后乙型肝炎病毒再感染的临床研究[J]. *中华普通外科文献: 电子版*, 2008, 2(5): 385-389.
- [24] Samuelson A, Morgan M, Reynolds J. The use of entecavir following liver transplantation: pilot safety and tolerability data. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:S160.
- [25] Samuel D, Fornis X, Berenguer M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *Hepatology*. 2006;45: 127-143.
- [26] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1001-1010.
- [27] Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*. 2002;123: 1831-1838.
- [28] Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3498-3507.
- [29] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49:1503-1514.
- [30] Fontana RJ, Hann HW, Wright T, et al. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7:504-510.
- [31] Mutimer D, Feraz-Neto BH, Harrison R, et al. Acute liver graft failure due to emergence of lamivudine resistant hepatitis B virus: rapid resolution during treatment with adefovir. *Gut*. 2001;49:860-863.
- [32] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1011- 1020.
- [33] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354: 1001-1010.
- [34] Marion P, Hann HW, Paul M, et al. Adefovir Dipivoxil (ADV) Alone And In Combination With Lamivudine (LAM) Suppresses YMDD Mutant Hepatitis B Virus Replication: 48 Week Preliminary Analysis. Abstract 845. 53rd AASLD. 2002. Boston, MA. *Hepatology*. 2002;36(Sup 1):6-7.