

肝移植后乙型肝炎复发的危险因素及预后分析

高银杰 张 敏 刘振文 苏海滨 周双男 周 霞 李捍卫

【摘要】目的 探讨乙型肝炎相关性肝移植患者术后在核苷(酸)类似物联合小剂量乙型肝炎免疫球蛋白的预防下乙型肝炎复发的危险因素及预后。方法 253例乙型肝炎相关性肝移植患者术前即开始给予核苷(酸)类似物预防,术中术后均给予核苷(酸)类似物联合乙型肝炎免疫球蛋白处理。结果 在253例肝移植患者中,死亡29例(11.5%),术前基础病为HBV相关性肝癌患者的病死率为21.2%,显著高于非肝癌患者的5.2%($P=0.000$);乙型肝炎复发16例(6.3%),复发后均停用乙型肝炎免疫球蛋白,并调整核苷(酸)类似物,结果患者HBV DNA均 $<500\text{IU/ml}$,肝功能稳定。Log-rank检验显示乙型肝炎复发后及时治疗对患者生存无明显影响。经Logistic多因素回归分析表明,术前HBeAg阳性、HBV DNA $\geq 10^5\text{IU/ml}$ 、HCC和HBV/YMDD变异是乙型肝炎复发的危险因素。结论 肝移植能够有效治疗乙型肝炎相关性终末期肝病,在核苷(酸)类似物联合乙型肝炎免疫球蛋白预防后,仍有乙型肝炎复发,其对生存率的影响有待于观察。

【关键词】 肝移植 乙型肝炎 复发 预后

doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2013.01.016

Influencing factors of hepatitis B recurrence in patients with hepatitis B infection after orthotopic liver transplantation Gao Yinjie Zhang Min Liu Zhenwen et al. Center of Liver Transplantation, 302nd Hospital Beijing 100039, China

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors and prognosis of hepatitis B recurrence in patients with hepatitis B virus (HBV)-related orthotopic liver transplantation (OLT) under the prophylaxis of combined low-dose hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and nucleot(s)ide analogues. Methods 253 patients had OLT for HBV-related liver disease in our medical department. All patients received nucleot(s)ide analogues and low-dose HBIG therapy after liver transplantation. Results 29 patients (11.5%) died in the follow-up after liver transplantation; The fatality rates in patients with underlying hepatocellular carcinoma (HCC) and non-HCC were 21.2% (21/99) and 5.2%, respectively ($P=0.000$); 16 patients (6.3%) had hepatitis B recurrence. HBIG therapy in recurrent patients was terminated and nucleot(s)ide analogues was modulated. All patients with hepatitis B recurrence had serum HBV DNA loss and liver function index returned to normal. Logistic regression analysis showed that risk factors for hepatitis B recurrence were HBeAg positive, high HBV DNA load, HCC and HBV/YMDD mutants.

Conclusions OLT is an effective treatment for the HBV correlated end-stage liver disease. Hepatitis B recurrence is not the main cause of graft loss and death under the prophylaxis of nucleoside analogues and low-dose HBIG.

【Key words】 Liver transplantation Hepatitis B Recurrence Prognosis

我国是HBV感染的高发区,每年约30万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝癌^[1]。原位肝移植(Orthotopic liver transplantation, OLT)已成为目前公认的治疗各种终末期肝病唯一的有效手段。在我国,80%以上的OLT为治疗HBV相关性肝病,在没有

预防措施的情况下,术后乙型肝炎复发率高达80%^[2]。如诊治不及时,多数在2~3年内发展为肝硬化或肝功能衰竭,导致移植肝功能丧失,成为OLT后常见的死亡原因之一^[3]。拉米夫定(Lamivudine, LAM)联合乙型肝炎免疫球蛋白(Hepatitis B immunoglobulin, HBIG)的预防策略使得术后乙型肝炎复发率大大降低至10%以内^[4],但长期应用LAM导致YMDD变异是术后乙型肝炎复发的主要原因。本文回顾性分析了我院253例因HBV相关性肝病行OLT手术患者的临床资

作者单位 100039 北京市 解放军第302医院肝移植内科
第一作者 高银杰 男,34岁,硕士研究生。主要从事病毒性肝炎和肝移植的基础和临床研究。E-Mail: gaoyj302@163.com
通讯作者 张敏 E-mail: 13911517721@163.com

料,以探讨乙型肝炎复发的危险因素和预后,现报告如下。

资料与方法

一、一般资料 2005年4月至2010年4月在我院接受HBV相关性OLT患者253例,男性231例,女性22例,平均年龄 48.13 ± 9.20 岁。随访12~62月(45.4 ± 12.0 月)。基础疾病为乙型肝炎肝衰竭22例,失代偿期乙型肝炎肝硬化132例,HBV相关性原发性肝癌99例。乙型肝炎复发诊断标准:根据2001年7月中华医学会器官移植分会主办的“肝移植术后预防乙型肝炎复发专题研讨会”制定的HBV再感染标准,即HBV相关性肝病行OLT术后HBsAg未能转阴,或曾经转阴后又出现下列任何一项阳性者,即可诊断为HBV再感染:(1)血清HBsAg阳性;(2)血清HBV DNA阳性;(3)肝组织HBeAg和/或HBsAg阳性;(4)肝组织HBV DNA阳性。或同时存在肝炎症状与体征、肝功能异常、肝活检组织病理学提示病毒性肝炎改变^[9]。

二、手术方式及免疫抑制剂应用方案 采用经典原位肝移植术式,术后采用钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司)+吗替麦考酚酯+皮质激素三联免疫抑制方案。术后3个月停用激素。根据他克莫司血药浓度调整免疫抑制剂剂量,即维持术后3个月内他克莫司谷底浓度为 $8 \sim 13 \text{ ng/ml}$,3~6月为 $7 \sim 10 \text{ ng/ml}$,6~12个月为 $5 \sim 7 \text{ ng/ml}$,12个月后为 $3 \sim 5 \text{ ng/ml}$ 。

三、预防乙型肝炎复发方案 术前至少1周给予LAM或ETV治疗,术后继续应用。术中给予2000IU HBIG静脉输注,术后给予2000 IU HBIG/d,连续7天。根据抗-HBs滴度调整HBIG用量及频次,使抗-HBs $>1000 \text{ IU/ml}$ 。术后3个月内维持抗-HBs $>500 \text{ IU/ml}$,3~6月 $>300 \text{ IU/ml}$,6个月后 $>100 \text{ IU/ml}$ 。

四、术后乙型肝炎病毒感染复发的监测 监测肝肾功能、乙型肝炎病毒血清标志物、HBV DNA、免疫抑制剂血药浓度等临床指标。术后1周内每天监测上述各项指标,2~4周内每周监测一次,1~3个月内每周监测一次,3~6月每月监测一次,6~12个月每2个月监测一次,12个月后每3个月监测一次。当病情变化时,及时复查。当HBsAg或HBV DNA阳性时,则行HBV DNA/YMDD变异检测。采用酶联免疫吸附法检测血清HBV标志物(北京科卫试剂有限公司);采用实时荧光定量PCR法检测血清HBV DNA载量(广东中山大学达安基因股份有限公司,检测下限为 500 IU/ml);采用荧光PCR法检测HBV YMDD氨基酸序列变异(上海克隆生物高科技公司);采用均相酶免疫法检测他克莫司浓度(德国SIEMENS

公司)。

五、统计学分析 应用SPASS 10.0统计学软件,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示。对指标进行单因素变量分析,将具有统计学意义的变量纳入Logistic多因素回归分析,应用Log-rank检验生存率,行Kaplan-Meier生存曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、HBV相关性OLT患者生存情况 随访至2011年4月30日,在本组253例HBV相关性OLT患者中死亡29例(11.5%)。死亡原因中,肝细胞癌(HCC)复发21例(8.3%),原发性肝无功能3例(1.2%),胆道梗阻2例(0.8%),多器官功能衰竭1例(0.4%),脑干出血1例(0.4%)和呼吸衰竭1例(0.4%)。术前基础病为HBV相关性HCC患者99例,其中HCC复发后死亡21例(21.2%);术前为HBV相关性非HCC患者154例,死亡8例(5.19%, $P=0.0001$)。Log-rank检验生存率差异有统计学意义($P=0.000$,表1)。

表1 HBV相关性HCC与非HCC患者OLT术后生存率比较

	例数	删失数	实际发生	理论发生
非HCC	154	148	6	18.29
HCC	99	76	23	10.71

Log-Rank 检验, $Q_{PH}=22.367$, 自由度=1, $P=0.0000$

二、HBV相关性OLT后乙型肝炎复发危险因素的单因素分析 253例患者术后乙型肝炎复发16例(6.3%),复发时间为1~56个月(18.4 ± 17.0 月)。乙型肝炎复发与未复发患者在年龄、性别和核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analog, NA]应用方面比较,差异无统计学意义,而在术前HBeAg阳性、HCC和HBV DNA/YMDD变异方面比较,差异有统计学意义(表2)。术前HBV DNA $\geq 1 \times 10^5 \text{ IU/ml}$ 较HBV DNA $< 1 \times 10^5 \text{ IU/ml}$ 组术后乙型肝炎复发率显著增高,但差异无统计学意义(表3)。

表2 OLT后乙型肝炎复发单因素分析

危险因素	复发(n=16)	未复发(n=237)	P
年龄(岁)	47.1 ± 17.8	48.0 ± 9.6	0.988
NA			
LAM	16	0	0.079
ETV	0	51	
性别			
男	13	218	0.310
女	3	19	
HBeAg 阳性	10	65	0.007
YMDD 变异	4	6	0.002
术前疾病 HCC	10	89	0.048

与相应对照组比, $P<0.05$

表3 术前 HBV DNA 不同载量组术后乙型肝炎复发(%)的比较

例数	术前 HBV DNA(IU/ml)					
	<10 ³	≥10 ³	<10 ⁴	≥10 ⁴	<10 ⁵	≥10 ⁵
复发	16	3(19)	13(81)	4(25)	12(75)	5(31)
未复发	237	75(32)	162(68)	104(44)	133(56)	136(57)

① $P<0.05$

三、HBV 相关性 OLT 后乙型肝炎复发的 Logistic 多因素回归分析 将上述有统计学意义的单因素经 Logistic 多因素回归分析后发现, 术前 HBeAg 阳性、HBV DNA $\geq 10^5$ IU/ml、HCC 和 YMDD 变异患者术后乙型肝炎复发率增高, 差异有统计学意义(表 4), 它们是乙型肝炎复发的危险因素。

表4 OLT 后乙型肝炎复发的 Logistic 多因素回归分析

危险因素	回归系数	标准误	P 值	OR 值	95%可信区间
常数项	-5.395	0.849	0.000		
HBV DNA	1.503	0.684	0.028	4.49	1.18~17.17
HCC	1.798	0.633	0.005	6.04	1.75~20.88
YMDD 变异	1.914	0.858	0.026	6.78	1.26~36.49
HBeAg	1.330	0.592	0.025	3.78	1.19~12.05

四、乙型肝炎复发的治疗及预后 本组乙型肝炎复发时 ALT 为 159.0 ± 132.6 U/L, HBV DNA 为 $1 \times 10^2 \sim 10^8$ IU/ml。复发后均停用 HBIG。对于存在 YMDD 变异的患者停 LAM, 换用 ETV 联合 ADV; 对于无 YMDD 变异的患者停 LAM, 换用 ETV。3 例(18.8%)患者死于 HCC 复发, 其余患者末次随访时 ALT 为 30.4 ± 11.3 U/L, HBV DNA 均阴转。Log-rank 检验显示, 在目前观察到的患者中乙型肝炎复发对长期生存率无影响(表 5)。

表5 HBV 相关性 OLT 术后乙型肝炎复发与未复发患者

Log-rank 检验生存率比较				
	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

Log-Rank 检验 $QPH = 0.958$, 自由度 = 1, $P = 0.3277$

讨论

肝移植的外科学手术发展已经相对成熟, 因而术后患者的生存率和生存质量受到越来越多的关注。我中心开展 HBV 相关性 OLT 治疗患者 6 年生存率为 88.5%(224/253), 死亡原因多为肿瘤复发。对 HCC 患者行 OLT 术后病死率达 21.2%(21/99), 而良性终末期肝病在 OLT 术后病死率仅为 5.2%(8/154), 且主要集中在围手术期。因此, 对 HCC 患者应评估术后 HCC 复发的风险。目前, 国内外多采用米兰标准^[6]评判 HCC 患者的手术选择问题。对于已经有门静脉癌栓、远处转移、多发肝癌、巨大块肝癌患者, 可考虑采用以介入

或内科治疗为主。对 HBV 感染良性终末期肝病患者, 应掌握好手术时机, 避免出现肝性脑病、肝肾综合征等难治性并发症才手术。提高供肝的切取与保存技术, 最大限度地缩短冷缺血时间, 可有效地减少原发性肝无功能等围手术期并发症^[7]。

目前, 对于 OLT 后乙型肝炎复发较为肯定的危险因素是 HBeAg 阳性、HBV DNA 高水平 and HBV YMDD 变异。我中心对核苷(酸)类似物联合 HBIG 预防 HBV 相关性 OLT 患者乙型肝炎复发的危险因素进行了研究, 结果表明术前 HBeAg 阳性、HBV DNA $\geq 10^5$ IU/ml、HCC 和 YMDD 变异是乙型肝炎复发的危险因素, 而 HBV DNA $\geq 10^5$ IU/ml 是术后乙型肝炎复发的独立危险因素。因此, 对于术前 HBV DNA $\geq 10^5$ IU/ml 的患者应选择强效、快速抑制 HBV DNA 的药物予以干预。长期应用 LAM 出现的 YMDD 变异也是术后乙型肝炎复发的危险因素。因此, 我们建议在服用 LAM 后等待供体的时间不易过长, 最好 2~4 周, 不超过 6 个月^[8]。目前, 关于 HCC 与乙型肝炎复发关系的报道尚无一致结论。Jiao^[9]等认为两者无显著相关, 而本研究发现 HCC 是 OLT 后乙型肝炎复发的危险因素, 与 Kiyici^[9]等报道一致。我们认为一方面原因是 HCC 患者免疫功能较肝硬化或慢性肝炎患者更弱^[10], 较低的免疫状态降低了机体对残余 HBV 的清除能力, 并且免疫抑制剂和化疗药物的使用影响了宿主免疫屏障, 与乙型肝炎复发显著相关^[11]; 另一方面, HBV 的共价闭合环状 DNA(cccDNA)可整合到肝癌细胞中^[12], 也为复发埋下了种子。术前以微小转移灶的形式残留在体内的肝癌细胞具有与成熟肝细胞相似的细胞结构和生物学功能, 术后在一定条件下可增殖形成肝癌复发或转移灶。随着感染 HBV 的肝癌细胞不断倍增, HBV DNA 也随之倍增, 导致病毒大量复制^[13]。有研究显示, 具有干细胞性质的致瘤性细胞亚群可能是引起肝移植术后肿瘤复发的主要原因^[14]。残存在骨髓、脾脏、淋巴结等组织的病毒颗粒在干细胞向肝癌细胞分化和增殖的过程中伴随 HBV 的复制增加。

LAM 联合 HBIG 预防 OLT 后乙型肝炎复发已成为国内外各器官移植中心常用的有效措施。但随着 LAM 的广泛应用, YMDD 变异逐渐成为 HBV 相关性 OLT 后乙型肝炎复发的主要原因。ETV 是近年来新型强效低耐药抗病毒药物, 在非移植乙型肝炎患者中取得了良好的疗效。对于因 YMDD 变异而出现乙型肝炎复发的患者在停 LAM 后可换用 ETV 联合 ADV^[15]。但 ADV 具有肾毒性, 5 年肾功能损害发生率 3%^[1], 与抗排斥药物联合应用应更加密切观察患者肾功能变化。对于无 YMDD 变异的肝炎复发患者在停 LAM 后换用 ETV 治疗, 其 HBV DNA 和肝功能均可长期保持

稳定。在本组肝炎复发 16 例患者中因肝癌复发死亡 3 例,未见有因乙型肝炎复发导致的死亡者。因此,只要及时发现乙型肝炎复发,给予新型核苷(酸)类似物可有效控制乙型肝炎复发的进程。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 实用肝脏病杂志 2011,14(2):81-89.
- [2] 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.
- [3] 黄洁夫. 中国肝脏移植. 北京:人民卫生出版社 2008:676-678.
- [4] 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.
- [5] 沈中阳. 肝脏移植术后乙型肝炎复发的综合防治. 中国医学科学院报 2005,27(4):431-434.
- [6] Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, et al. Expand criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the international registry of hepatic tumors in liver transplantation. Liver Transpl 2007,13(3):391-399.
- [7] 刘树荣, 刘永峰, 张佳林, 等. 供肝切取与保存技术中几个关键环节的探讨. 消化外科 2006,5(1):39-41.
- [8] Jiao ZY, Yan LN, Li B et al. Prophylaxis of recurrent hepatitis B in Chinese patients after liver transplantation using lamivudine combined with hepatitis B immune globulin according to

the titer of antibody to hepatitis B surface antigen. Transplant Proc 2007,9:1533-1536.

- [9] 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.
- [10] 孔丽, 姚树坤, 刘金星, 等. 原发性肝癌患者细胞免疫功能变化及其与转归的关系. 中华肝脏病杂志 2005,13:194-197.
- [11] Yi NJ, Suh KS, Cho JY et al. Recurrence of hepatitis B is associated with cumulative corticosteroid dose and chemotherapy against hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. Liver Transpl 2007,13(3):451-458.
- [12] Markovic S, Drozina G, Novk M et al. 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.
- [13] 滕大红, 朱志军, 郑虹, 等. 与乙型肝炎病毒相关的原发性肝癌肝移植术后的临床观察. 中华器官移植杂志 2007,28(12):719-721.
- [14] Wu XZ, Chen D. Origin of hepatocellular carcinoma: role of stem cells. J Gastroenterol Hepatol 2006,21:1093-1098.
- [15] 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. Hepatology 2002,36 Suppl 1:6-7.

(收稿:2012-10-18)

(校对:陈从新)

·消息·

2012 年版中国科技核心期刊《实用肝脏病杂志》引证报告摘录

一、2011 年中国科技核心期刊《实用肝脏病杂志》被引用指标统计的结果

刊名	核心总被引频次	核心影响因子	核心即年指标	核心他引率	核心引用刊数	核心扩散因子	核心权威因子	核心被引半衰期
实用肝脏病杂志	692	0.719	0.126	0.76	203	29.34	377.73	4.1

二、2011 年中国科技核心期刊《实用肝脏病杂志》来源指标统计的结果

刊名	来源文献量	文献选出率	参考文献量	平均引文数	平均作者数	地区分布数	机构分部数	海外论文比	基金论文比	引用半衰期
实用肝脏病杂志	198	0.88	2588	13.07	4.02	28	131	0	0.23	5.6

本刊核心影响因子为 0.719, 1998 种核心期刊平均值为 0.454, 在 1998 种核心期刊中排名第 296 位, 52 种内科类期刊平均值为 0.490, 排名第 13 位。综合评价总分为 37.4, 在 1998 种核心期刊中排名第 836 位, 在 52 种内科类期刊中排名第 19 位。核心影响因子和综合评价总分在肝病类期刊中仅次于中华肝病杂志而名列第二。

本刊扩展影响因子为 0.906。

本刊编辑部