文章编号:1000-5404(2005)11-1181-03

综述

预防肝移植术后乙肝病毒再感染的临床研究进展

Progress of prophylaxis of HBV reinfection after liver transplantation

杨智清 综述,董家鸿 审校 (第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038)

肝移植(liver transplantation, LT)是治疗乙肝病毒(HBV)相关性终末期肝病(HBV-related end-stage liver disease)最有效的方法,但 LT 术后 HBV 再感染是制约患者远期疗效的重要因素。在没有有效的预防措施时,LT 术后 HBV 再感染率高达 85%,而 2 年病死率也达到 50%[1]。此后乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIg)和以拉咪夫定(lamivudine, LMV)为代表的核苷类似物类抗病毒药物陆续应用于临床,LT 术后 HBV 再感染率显著下降。随着 HBV 相关性肝病患者行 LT 术后长期存活人群数目的增加,移植学家们把研究的重点延伸至如何优化 LT 术后预防 HBV 再感染的治疗方案以降低因 HBV 变异导致再感染和减少长期用药、降低治疗费用上来。

1 目前预防 LT 术后 HBV 再感染的主要药物及治疗方案

1.1 大剂量 HBIg 单药预防 HBV 再感染的方案

1991 年,Muller 等[2]首次报道了 LT 术后长期使用大剂量 HBIg 预防 HBV 再感染,将术后 6 个月、12 个月的 HBV 再感染率降至 25% 和 18%。随后的研究表明长期使用 HBIg 可以显著的降低 HBV 再感染率,延长移植肝和患者的生存期,但在术前 HBeAg 和 HBV DNA 阳性的患者中,再感染率仍可高达 30%。通常认为 HBIg 的滴度在 LT 术后 1 个月内应保持在 500 mIU/ml 以上,术后 3 个月保持在 250 mIU/ml 以上,此后应保持滴度大于 100 mIU/ml 方才能有效的预防 HBV 再感染。但 HBIg 价格昂贵,而且过敏反应,汞中毒,以及通过血液制品传播疾病等副作用也限制了它的应用。在长期使用 HBIg 的选择压力下 HBV 会发生变异而耐药,导致 HBV 再感染。HBV 对 HBIg 耐药的机制是位于 S 抗原的"a"决定簇区发生了氨基酸置换,导致 HBV S 抗原与 HBIg 的亲和力降低。

1.2 LMV 在预防 LT 术后 HBV 再感染中的应用及治疗方案

1.2.1 LMV 在 LT 中的使用 LMV 是脱氧胞嘧啶核苷类似物,在细胞内磷酸化形成三磷酸产物,抑制 HBV 复制。单用 LMV 能够将 HBV 的术后 1 年再感染率降低至 10% ~ 32%,而且费用大大低于 HBIg,使用方便。但长期使用 LMV 后同样会选择出 HBV 耐药病毒株,造成预防 LT 术后 HBV 再感染失败。耐 LMV 的 HBV 突变株的发生机制是由于 YMDD(酪氨酸-蛋氨酸-门冬氨酸-门冬氨酸)序列发生变异,从而对 LMV 的作用不敏感。单用 LMV 的疗效也受到 LT 术前病毒复制状态的影响,术前病毒复制活跃的患者 LT 术后 1 年和 3 年再感染率分别可达到 40% 和 60%。

1.2.2 LT 术前开始 LMV 治疗时机 LMV 对降低 HBV 的复制水平有明确疗效,即使是对晚期肝硬化的患者也可改善或稳定肝功能。有研究者对 35 名因感染 HBV 导致失代偿肝硬化患者在采取了超过 6 个月的 LMV 治疗后,23 名(66%)患者的 CTP 评分降低了 2 分多[3]。而在 1 组北美的研究中,37 名患者被纳入到 1 项术前服用 LMV52 周的研究中,结果术后 52 周 32% 的患者出现 HBV 再感染。对等待肝移植的 HBV 高复制患者,短疗程的 LMV 治疗可以降低病毒复制水平,对减少再感染有益。但长期服用 LMV 却会因导致 HBV 对 LMV 耐药,增加 LT 术后 HBV 再感染的风险。

1.2.3 LT 术前已存在 YMDD 变异 HBV 病毒株感染患者 LT 术后再感染的防治 从现有报道的针对 LT 术前即存在 LMV 耐药的患者的预防性治疗效果来看,结果不尽相同。Yao 等[4]报道在 1 例 YMDD 阳性患者身上使用 LMV 联合早期大剂量、随后肌注小剂量 HBIg 的方法预防 HBV 再感染,随访 10 个月未见复发。Ferretti 等[5]报道尽管使用了 LMV/HBIg 方案,但所治疗的 2 例病人仍然在术后 2、10 周发生 HBV 再感染。阿德弗韦酯(adefovir dipivoxil, ADV),对野生株和 LMV 耐药病毒株的均有较强的抑制作用。有作者对 9 例 LMV 耐药的 HBV 再感染 LT 病人使用 ADV 10 mg/d 治疗 6 个月,结果显示 HBV DNA 明显下降[6]。长期使用 ADV 也可选择出对其耐药的病毒株,其突变位于 HBV DNA 聚合酶 D 区的 N236T 位点(RtN236T)。但 YMDD 序列/RtN236T 位点的复合变异对 HBV 是有害的缺陷,所以这两种变异不可能并存,ADV 对 LMV 耐药的 HBV 病毒株有效,反之亦然。

1.3 LMV/HBIg 的联合用药

HBIg 和 LMV 具有不同的作用机制,联合用药会起到更好的疗效。Han 等[7]对 59 名患者以大剂量 HBIg 联合 LMV 在 LT 后连续使用 15 个月,结果所有患者均未发生 HBV 再感染。但是,大剂量使用 HBIg 是十分昂贵的。因此,最近的研究倾向于小剂量应用 HBIg 以减少治疗费用。以静脉用小剂量 HBIg 联合 LMV 预防 LT 术后 HBV 再感染在持续应用 20 ~ 30 个月不等后,HBV 再感染率为 4% ~ 18%。HBIg 的给药方式对其疗效似乎并无影响,肌注小剂量 HBIg 联合 LMV 方案预防 HBV 再感染也同样有效。Daniele 等[8]对 32 例患者每月肌注 HBIg 从 400 IU 到 800 IU 不等,平均 18 个月,结果 3% 的患者 HBV 再感染。LMV 联合使用小剂量 HBIg 对预防 LT 术后 HBV 再感染是费效

作者简介:杨智清(1977 -),男,云南省大理市人,硕士,医师,主要从事肝移植临床方面的研究。电话:(023)68765811

收稿日期:2005-05-09;修回日期:2005-05-25

比较好的方案。

2 对长期存活患者的改良替代治疗方案

2.1 大剂量 HBIg 单药方案后的 LMV 替代治疗

长期使用大剂量 HBIg 费用昂贵，LMV 费用较低，且使用方便，是替代 HBIg 治疗的良好选择。在匹兹堡移植中心，16 名术前 HBeAg 阴性的患者在使用 HBIg 单药预防 HBV 再感染 3～64 个月后，转换到 LMV 单药方案，平均随访 13 个月，没有患者发生 HBV 再感染[9]。在 Naoumov[10] 的研究中，24 名患者 LT 术后连续使用 HBIg 6 个月后，随机的被分为继续使用 HBIg 或转换为 LMV，结果 3 名患者出现 HBV 再感染(1 名 HBIg 组，2 名 LMV 组)。表明 LT 术后长期应用 HBIg 是不必要的，LMV 单药方案是良好的替代治疗方案。

2.2 LMV/HBIg 方案后的序贯替代治疗

虽然 LMV/HBIg 方案预防 LT 术后 HBV 再感染的有效性已得到证实，但部分研究者仍开始尝试以其他方案替代 LMV/HBIg 方案序贯治疗。有作者对术前 HBV DNA 阴性的患者术后以 LMV/大剂量 HBIg 方案治疗 6 个月，随后转为 LMV 单药方案治疗，随访 13.8 个月，没有患者发生 HBV 再感染。除了 LMV 的替代治疗方案，也有作者进行了 HBIg 单药方案的尝试。Peter 等[11] 对 8 名术前 HBV 低复制的患者，在使用 LMV/HBIg 方案治疗 12 个月后，停用 LMV，定期使用 HBIg 以维持血清 anti-HBs 滴度高于 200 mIU/ml，平均随访 17.5 个月，没有患者发生 HBV 再感染。这些研究表明，长期联合使用 LMV/HBIg 是没有必要的，以 LMV 或小剂量 HBIg 方案替代治疗是更加经济且同样有效的方法。但在治疗方案转换时应检测 YMDD 序列是否发生变异。

2.3 主动免疫

欧洲的几位研究者有选择的对部分患者使用重组 HBV 疫苗，从而替代 LT 术后长期使用 HBIg。有作者在对术前 HBV DNA 为阴性的 17 名患者使用了 1～2 剂重组 HBV 疫苗(40 μg)，其中 14 名患者的 anti-HBs 抗体滴度超过 10 mIU/ml。在其后平均 14 个月的随访中，这 14 名患者均未发生 HBV 再感染[12]。而来自巴塞罗那的研究表明[13]，在对 22 名患者注射 HBV 疫苗后，64% 的患者有反应，随访 41 个月，没有患者发生 HBV 再感染。相比较而言，Bienzle 等[14] 的方法似乎效果更佳，他把重组 HBV 疫苗与作为佐剂的单磷酸类酯 A 联用于 10 名患者，同时使用 HBIg，当 anti-HBs 滴度达到 500 mIU/ml 时停用 HBIg。50% 的患者产生了主动免疫。这些研究显示在部分经过筛选的患者中，主动免疫可以替代长期使用 HBIg。重组 HBV 疫苗所包含成分的不同和使用方法可能会造成研究结果的差异，同时免疫抑制治疗也使主动免疫的效果受限。

3 过继免疫

对 HBV 的体液免疫在供、受者之间的过继转移现象最初是在骨髓移植(BMT)的患者中被发现的。最近的 1 组在 BMT 患者中开展的临床研究表明：在接受 anti-HBs 阳性供者的骨髓后，受者体内对 HBV 有效的过继免疫可持续到移植术后 4 年。基于这一现象，移植学家们开始研究过继免疫在 LT 患者中的情况。香港的 Lo 等[15] 报道了在 1 组 50 名乙肝相关性肝病患者 LT 术后单独以 LMV 预防 HBV 再感染研究中，21 人术后血清中发现了 anti-HBs，anti-HBs 在术后 8 d 开始出现，3 个月达到高峰。这些患者体内 anti-HBs 的产生与随供肝进入患者体内的供者的淋巴细胞增生有关。随着计划免疫的开展，我国接受 HBV 疫苗的人群将逐步增多，接受 anti-HBs 阳性供肝的患者也会越来越多，深入研究过继免疫，将会为我们预防 LT 术后 HBV 再感染提供新的思路。

4 免疫抑制剂在 LT 术后 HBV 再感染中的作用

目前使用的免疫抑制剂在非特异的抑制机体细胞免疫应答的同时，不可避免的也影响了机体对 HBV 的清除，从而在 HBV 再感染的发生、发展中起到重要的作用。糖皮质激素是最早被证实与 HBV 再感染有关的免疫抑制剂，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。同时糖皮质激素还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。在对包括新山地明(CsA)、他克莫司(FK506)等神经钙蛋白抑制剂(CNI)类药物的体外实验表明：CNI 不会增加 HBV 的复制，但通过非特异性的抑制了细胞免疫，可间接促进 HBV 的复制。而利用土拨鼠感染土拨鼠肝炎病毒(WHV)模型证明 CsA 可增加血清 WHV 的表达，并易使感染后的病程慢性化。霉酚酸酯(Mycophenolate Mofetil)在体外细胞实验中证实对 HBV 复制有抑制作用，这种抑制作用可能与 MMF 能减少细胞内与 HBV DNA 合成有关的 5′-三磷酸鸟苷和 5′-三磷酸 d-鸟苷的含量，发挥抗病毒潜能有关。对 MMF 在预防 HBV 再感染中的作用尚待进一步的研究。

5 小结

在缺乏有效的防治措施时，LT 术后 HBV 再感染是很普遍的，常常导致移植物丧失甚至病人死亡。HBIg 和 LMV 的使用显著的降低了 HBV 再感染率，但是在长期药物作用的选择压力下，HBV 耐药株被选择了出来，使药物的效果下降。ADV 的问世为对 LMV 耐药的 HBV 感染患者带来了希望。LMV 序贯于 HBIg 或 LMV/HBIg 方案的替代治疗方法以及重组 HBV 疫苗在 LT 术后患者中的使用为避免终身使用 HBIg 提供了选择。过继免疫现象有其特殊性，其在临床工作中的作用和意义尚待研究。LT 术后常规的免疫抑制治疗在 HBV 再感染的发生、发展中也起到重要作用。多数免疫抑制剂通过非特异性的抑制细胞免疫，会抑制机体对 HBV 的清除作用。随着对 HBV 再感染机制研究的深入，以及新的抗病毒药物研发及其应用的不断发展，针对 HBV 感染患者优化的免疫抑制治疗方案的使用，LT 术后 HBV 再感染将有望进一步得到控制。

关键词：肝移植；HBV；预防感染

中图法分类号：R657.3；R512.62 **文献标识码**：A

参考文献：

[1] Samuel D, Muller R, Alexander G, *et al*. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen[J]. N Engl J Med, 1993, 329(25): 1842－1847.

[2] Muller R, Gubernatis G, Farle M, *et al*. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers. Prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunization[J]. J Hepatol, 1991, 13(1): 90 - 96.

[3] Schmilovitz Weiss H, Ben Ari Z, Sikuler E, *et al*. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study[J]. Liver Int, 2004, 24(6): 547 - 551.

[4] Yao F Y, Terrault N A, Freise C, *et al*. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort[J]. Hepatology 2001, 34(2): 411 - 416.

[5] Ferretti G, Merli M, Ginanni Corradini S, *et al*. Low-dose intramuscular hepatitis B immune globulin and lamivudine for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2004, 36(3): 535 - 538.

[6] Herreros de Tejada Echanojauregui A, Moreno Planas J M, Rubio Gonzalez E, *et al*. Adefovir dipivoxil therapy in liver transplant recipients with lamivudine-resistant hepatitis B virus[J]. Transplant Proc, 2005, 37(3): 1507 - 1508.

[7] Kim W R, Poterucha J J, Kremers W K, *et al*. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States[J]. Liver Transpl, 2004, 10(8): 968 - 974.

[8] Di Paolo D, Tisone G, Piccolo P, *et al*. Low-dose hepatitis B immunoglobulin given "on demand" in combination with lamivudine: a highly cost-effective approach to prevent recurrent hepatitis B virus infection in the long-term follow-up after liver transplantation[J]. Transplantation, 2004, 77(8): 1203 - 1208.

[9] Neff G W, O'Brien CB, Nery J, *et al*. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade[J]. Liver Transpl, 2004, 10(11): 1372 - 1378.

[10] Naoumov N V, Lopes A R, Burra P, *et al*. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. J Hepatol, 2001, 34(6): 888 - 894.

[11] Starkel P, Cicarelli O, Lerut J, *et al*. Limited lamivudine and long-term hepatitis B immunoglobulin immunoprophylaxis for prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. Transplantation, 2002, 74(3): 408 - 410.

[12] Karasu Z, Ozacar T, Akarca U, *et al*. HBV vaccination in liver transplant recipients: not an effective strategy in the prophylaxis of HBV recurrence[J]. J Viral Hepat, 2005, 12(2): 212 - 215.

[13] Angelico M, Di Paolo D, Trinito M O, *et al*. Failure of reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis[J]. Hepatology, 2002, 35(1): 176 - 181.

[14] Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R, *et al*. Successful hepatitis B vaccination in patients who underwent transplantation for hepatitis B virus-related cirrhosis: preliminary results[J]. Liver Transpl, 2002, 8(6): 562 - 564.

[15] Lo C M, Fung J T, Lau G K, *et al*. Development of antibody to hepatitis B surface antigen after liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2003, 37(1): 36 - 43.

（编辑　周　芳）

（上接 1178 页）

3　讨论

无论平时训练，还是战时，手外伤肌腱损伤是常见病多发伤，其中手伸指肌腱损伤断裂、松弛或缺损非常多见，现行的治疗方法是行清创重建肌腱，常采用"八"字缝合、"十"字缝合法，术后局部常出现隆起结节外观影响美观，加上粘连，使手部活动时受限，影响功能，常需要两次手术治疗。肌腱损伤是处理得当与否，直接关系到功能恢复，而肌腱损伤或手术后的粘连始终是手外科的难点。目前多数学者认为，肌腱的愈合由外源性和内源性两种方式共同作用来完成，对于肌腱移植后的肌腱了愈合，外源性愈合占主导地位，而粘连的形成又与外源性愈合密切相关[1]。在促进肌腱愈合的同时减少粘连的发生，是手外科追求的目标。而减少粘连的关键在于术后的早期功能锻炼。本研究以被动练习为主，每于换药时或间隔 5～7 d 被动屈伸活动患指 2～4 次，在防止肌腱粘连中起到重要的作用。

抗张力强度不足的缝合方法，在早期功能锻炼时，容易在断端形成间隙甚至断裂。多年来，学者们一直在探索能够允许术后早期活动的肌腱缝合方法。随着我国显微外科的迅速发展，我国学者在肌腱的修复方面，尤其是屈指肌腱的修复上做了大量的工作，发明和改进了很多肌腱缝合的方法，但关于伸指肌腱损伤的研究很少。采用显微外科技术进行手术，明显减少创伤，减少线结，减少术后瘢痕形成和粘连。

伸指肌腱外形扁平且位于皮下，行传统的缝合术治疗，术中难以缝合，勉强缝合后难免发生结合节样隆起，影响美观和肌腱滑动。腱交指样编织缝合法，因多束呈交指样编织缝合、缝合点分散，基本上保持腱扁平外形，术后肌腱外形良好无结节，无隆起，不影响运动，另外，多束交织可增加断腱接触面积而利于愈合[2]。

国内有学者通过实验对比研究证明应用玻璃酸钠实验组肌腱愈合好，腱周有假膜鞘形成，粘连减少，肌腱滑移功能良好，未应用玻璃酸钠对照组形成广泛粘连，肌腱滑动功能差，一致认为玻璃酸钠具有防止肌腱粘连作用[3]。本者通过临床应用亦证明玻璃酸钠喷涂于缝合肌腱的周围，包埋所有的裸露腱纤维，对防止肌腱粘连发生起到重要的作用。术中应严格缝合腱周膜防止玻璃酸钠外漏，以及术后适时的主被动锻炼可防止粘连发生。

关键词：手伸指肌腱火器性损伤；交指样显微编织缝合术；玻璃酸钠防粘连

中图法分类号：R686.1　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 黄孝英，梁　斌，韦建勋，等. 玻璃酸钠在肌腱损伤修复中应用的临床体会[J]. 广西医学，2003，25(12)：2504.

[2] 贾个章，高吉昌，吴兴杰，等. 应用显微外科技术行交指样编织缝合术治疗伸指肌腱松弛症[J]. 中华显微外科杂志，2002，25(4)：257.

[3] 杨　志，赵劲民，韦庆军，等. 玻璃酸钠预防肌腱修复术后粘连的实验研究[J]. 广西医科大学学报，2000，17(5)：831 - 832.

（编辑　张大春）