

· 临床研究 ·

阿德福韦酯联合乙肝免疫球蛋白预防 HBV 相关性终末期肝病肝移植术后复发的临床研究

郭晓东¹ 熊璐¹ 杨坤¹ 丁宁¹ 郝晓刚¹ 吉英杰¹ 田如意¹ 孙婷^{2△}

(1 北京市解放军第 302 医院 北京 100039 2 北京市解放军海军总医院 北京 100048)

摘要 目的 探讨阿德福韦酯(HDV)联合乙肝免疫球蛋白(HBIG)预防 HBV 相关性终末期肝病患者肝移植术后 HBV 复发的临床疗效。方法 回顾性分析 2005 年 6 月~2009 年 6 月北京市解放军第 302 医院因 HBV 相关性终末期肝病接受肝移植的 60 例患者的临床资料。60 例患者根据治疗方法分为治疗组和对照组 治疗组采用 HDV 联合 HBIG 预防肝移植术后 HBV 复发 对照组采用拉米夫定(LAM)联合 HBIG 预防 HBV 复发。结果 两组患者随访期内未出现肾毒性表现。治疗组平均随访时间为(21.67±5.37)月 随访期内无复发。对照组平均随访时间为(21.83±6.02)月 随访期内有 2 例复发。两组术后复发率比较有显著性差异(P<0.05)。结论 HDV 联合 HBIG 预防肝移植术后 HBV 复发近期疗效优于 LAM 联合 HBIG。

关键词 肝移植 HBV 复发 阿德福韦酯 拉米夫定 乙肝免疫球蛋白

中图分类号 R617 R575 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)11-2122-03

Effects of Adefovir Dipivoxil plus Hepatitis B Immunoglobulin in Prevention of HBV Recurrence in Patients with HBV-related End-stage Liver Disease after Liver Transplantation

GUO Xiao-dong¹, XIONG Lu¹, YANG Kun¹, DING Ning¹, JI Ying-jie¹, TIAN Ru-yi¹, SUN Ting^{2△}

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of adefovir dipivoxil (ADV) combined with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) therapeutics on prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence in patients with HBV-related end-stage liver disease after liver transplantation (LT). **Methods:** 60 cases with HBV-related end-stage liver disease of LT were chosen. 60 patients were divided into treatment group and control group according to different therapeutics. The patients of the treatment group was given ADV combined with HBIG therapeutics to prevent HBV recurrence, while the patients of the control group was given lamivudine(LAM) combined with HBIG therapeutics to prevent HBV recurrence. **Results:** The patients of the two groups were no renal toxicity during the follow-up time. The average follow-up time of the treatment group was (21.67 ± 5.37) months, there was no HBV recurrence during the follow-up time. The average follow-up time of the control group was (21.83 ± 6.02) months, there was 2 cases of HBV recurrence during the follow-up time. The HBV recurrence rate of the two groups was significantly different (P < 0.05). **Conclusion:** The ADV combined with HBIG therapeutics was better than LAM combined with HBIG therapeutics to prevent HBV recurrence in patients with HBV-related end-stage liver disease after LT for the near term.

Key words: Liver transplantation; Hepatitis B virus recurrence; Adefovir dipivoxil; Lamivudine; Hepatitis B immunoglobulin

Chinese Library Classification(CLC): R617, R575 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)11-2122-03

前言

乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个全球性健康问题,我国是 HBV 感染高发地区之一,大约有 1.2 亿为 HBV 病毒携带者,其中慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)占 56%^[1]。HBV 可进展为肝硬化、肝衰竭或原发性肝癌。目前对于 HBV 治疗尚缺乏有效的方法,肝移植是治疗终末期肝病的最常用的方法。研究表明,对于乙型肝炎肝硬化失代偿患者采用肝移植术 10 年生存率可达到 75%^[2]。但在没有采取任何防治措施的情况下,远

期疗效欠佳,肝移植术后复发率高达 80%以上^[3],导致肝移植失败。因此,减少肝移植后 HBV 再感染,提高乙肝患者肝移植后的长期生存率成为研究的热点^[4]。有研究认为在肝移植术中应用抗病毒药物和免疫疗法可以提高远期疗效^[5]。本研究对 HBV 相关终末期肝病肝移植术后应用抗病毒药物阿德福韦酯(HDV)联合乙肝免疫球蛋白(HBIG)预防肝移植术后 HBV 复发进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2004 年 6 月~2008 年 6 月在我院因 HBV 相关性终末期肝病接受肝移植手术治疗的 60 例患者的临床资料。入选患者临床资料完整,术前血肌酐、尿素氮水平在正常范围内,阿德福韦酯使用时间<6 个月,无阿德福韦酯耐药病例。

作者简介 郭晓东(1981-) 主治医师,研究方向 肝病诊断与治疗。
电话:13911161582

△通讯作者 孙婷(1982-) 主管药师,研究方向 药物制剂、药理及实验室方面,电话:13910686878

(收稿日期 2010-12-21 接受日期 2011-01-15)

排除非 HBV 相关终末期肝病行肝移植手术者、合并有丙肝病毒感染和乙肝病毒感染者。60 例患者中,男 54 例,女 16 例,年龄 34~67 岁,平均(49.13± 12.15)岁;乙型肝炎肝硬化失代偿 38 例,乙型肝炎肝硬化合并原发性肝癌 22 例。术前肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 14 例,B 级 25 例,C 级 21 例。术前血清学检测:乙型肝炎表面抗原(HBsAg)(+)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)(+)、HBV-DNA (+)33 例;HBsAg (+)、HBeAg (-)、HBV-DNA (+)19 例;HBsAg (+)、HBeAg (+)、HBV-DNA (-)8 例。所有供体的 HBsAg、HBeAg、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)植入前均为阴性,肝穿刺病理检查排除外病毒颗粒,手术方式均为同种异体原位肝移植术。60 例患者按药物治疗方法分为治疗组和对照组,各 30 例,两组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05),具可比性。

1.2 治疗方法

(1)免疫抑制方案:两组均采用常规的他克莫司(FK506)+骁悉+激素三联疗法。(2)预防 HBV 复发方案:治疗组给予阿德福韦酯(商品名:名正,江苏正大天晴药业,ADV)联合乙肝免疫球蛋白(四川远大蜀阳药业生产,HBIg)预防 HBV 复发,对照组给予拉米夫定(贺普丁,苏州葛兰素威康生产,LAM)联合 HBIg 预防 HBV 复发。阿德福韦酯治疗:治疗组术前 1~2 周单用 HDV 10mg qd,术日暂停,术后第 1d 起胃管内给予 HDV 10mg qd,饮食恢复后改长期口服应用。拉米夫定治疗:对照组术前 1~2 周单用 LAM 100mg qd,术日暂停,术后第 1d 起胃管内给予 LAM 100mg qd,饮食恢复后改长期口服应用。HBIg 治疗:两组患者术中无肝期 HBIg 4000IU 静脉滴注;术后 1000UI/d 静滴,连续 1 周,然后改为 400UI/周,肌注 2 次,连续 3 周,术后 1 个根据 HBIg 滴度调整,使 HBIG 滴度达到以下目标:术后 2~3 个月>500IU/L,术后 3~6 个月>300IU/L,术后 6 个月以上维持量为 100IU/L。所有患者术后常规广谱抗菌素预防细菌感染。

1.3 观察指标

采用全自动生化仪检测肝功能常规指标,采用 ELSIA 法检测血清 HBV 标志物,包括 HBsAg、乙型肝炎表面抗体(HBsAb)、HBeAg、乙型肝炎 e 抗体(HBeAb)和 HBcAb。检测时间

为:术后 7d 每日监测 1 次,1 月每周监测 1 次,2~6 月每月监测 1 次,7 个月以后每 3 个月监测 1 次。对于术后 HBV 复发患者不定期行肝组织病理学检查,SP 免疫组化法检测肝组织中 HBsAg、HBcAg。

1.4 HBV 复发的诊断标准

肝移植术后符合以下 4 项中的一项即可诊断为 HBV 复发: (1)血清 HBsAg(+) (2)血清 HBV-DNA(+) (3)血清 HBcAb-IgM(+) (4)肝内 HBsAg 和(或)HBcAb(+)[6]。

1.5 统计学方法

所有计量资料采用均数± 标准差表示($\bar{x} \pm s$),数据分析采用 SPSS13.0 统计分析软件,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组术前 HBsAg (+)、HBeAg(+),HBV-DNA(+),17 例;HBsAg (+)、HBeAg (-),HBV-DNA (+),8 例;HBsAg(+),HBeAg(+),HBV-DNA(-),5 例,术后 1 个月肝功能基本正常,肝活检免疫组化 HBsA(-),g\HBcAg(-),术后无复发。对照组术前 HBsAg (+)、HBeAg(+),HBV-DNA(+),16 例;HBsAg(+),HBeAg (-),HBV-DNA (+),11 例;HBsAg (+),HBeAg (+),HBV-DNA(-),3 例,术后 1 个月肝功能基本正常,肝活检免疫组化 HBsA(-),g\HBcAg(-),术后有 2 例复发,复发率为 6.67%,其中有 1 例于术后 7 个月血清 HBV 标志物为 HBsAg (+),HBeAg (-),HBV-DNA (-);肝活检免疫组化 HBsAg (+),HBV-DNA (+),未提示肝组织排斥反应,加用阿德福韦酯 10mg qd 后于术后 10 个月 HBV-DNA (-),但 HBeAg 仍为阳性。另外 1 例于术后 9 个月血清 HBV 标志物为 HBsAg (+),HBeAg (+),HBV-DNA (-);肝活检免疫组化 HBsAg(+),HBV-DNA (+),未提示肝组织排斥反应,加用阿德福韦酯 10mg qd 后于术后 16 个月 HBV-DNA (-),但 HBeAg 仍为阳性。两组患者随访期内未出现肾毒性表现。治疗组平均随访时间为(21.67± 5.37)月,随访期内无复发。对照组平均随访时间为(21.83± 6.02)月,随访期内有 2 例复发。两组术后复发率比较有显著性差异(P<0.05)。结果见表 1。

表 1 两组肝移植术后复发结果比较(例,%)

Table 1 The comparison of liver transplantation recurrence between treatment group and control (n,%)

组别 Group	n	术前 HBV-DNA Preoperative HBV-DNA		术后 HBV-DNA Postoperative HBV-DNA		HBV 复发率(%) The HBV recurrence rate (%)
		(+)	(-)	(+)	(-)	
对照组 Control group	30	25	5	1	29	6.67(2/100)
治疗组 Treatment group	30	27	3	0	30	0*

注:与对照组比较 *P<0.05 Compared with control group, *P<0.05

3 讨论

我国是 HBV 感染高发地区之一,大约 10%乙肝表面抗原阳性者,患者多因乙肝病毒相关性终末期肝病,如乙型肝炎肝硬化、原发性肝癌和乙型肝炎肝硬化背景下急慢性肝功能衰竭等行肝移植治疗[7]。但由于肝移植手术对病肝的切除只是降低了病毒的绝对负荷量,而体内还存在少量病毒,肝移植术中及

术后大剂量和长期的激素和免疫移植剂的应用使机体的免疫功能受到抑制,使病毒的复制能力增强,加速移植肝病毒的复发,特别是肾上腺皮质激素可直接促进 HBV-DNA 的复制[8-9]。因此,因此在肝移植术前、术中和术后进行抗 HBV 治疗对预防 HBV 的复发具有关键作用。

有关肝移植术 HBV 复发一直是国内外研究的热点。国外大规模的研究认为,肝移植术后采用大剂量 HBIg 预防 HVB

复发效果良好。但 HBIg 的用药剂量、用药时间、持续时间以及维持血中 HBsAb 的水平一直存在争议。此外,由于 HBIg 价格昂贵和患者的耐受性较差而限制了大剂量 HBIg 的临床推广应用^[10]。LAM 是核苷类抗病毒药,通过抑制 HBV DNA 聚合酶和逆转录酶活性来抑制肝移植后 HBV 的复发,而且具有服用方便、费用少等优势, LAM 在欧美国家已经成为治疗乙型肝炎,预防 HBV 复发的一线用药,单独应用 LAM 能够预防 HBV 的复发,但是长期应用易形成药物耐受,仍有一定比例的患者移植术后复发乙型肝炎病毒^[11]。从理论上讲, LAM 通过降低病毒负荷减少 HBIg 的消耗, LAM 与小剂量 HBIg 同时应用可以提高两药单独使用的疗效,将更有效地预防肝移植术后 HBV 复发^[12]。然而研究显示, LAM 联合小剂量 HBIg 长期应用,肝移植术后 HBV 复发率高达 10%左右^[13]。本文的结果也显示,在平均随访时间为(21.83±6.02)月内,肝移植术后 HBV 复发率为 6.67%,因此,进一步证实了 LAM 联合 HBIg 长期应用预防肝移植术后 HBV 复发率较高。

ADV 是一种单磷酸腺苷的无环核苷类似物,在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物,一是通过与自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争来抑制 HBV DNA 聚合酶,二是通过整合到病毒 DNA 后引起 DNA 链延长终止来抑制 HBV DNA 聚合酶^[14]。阿德福韦酯对于 HBV 的野生株及变异株的复制均有明显的抑制效果,ADV 对 LAM 耐药患者补救治疗的有效药^[15]。本研究结果显示对照组有 2 例患者术前、术后长期应用 LAM 的复发患者,复发后加用 ADV 治疗均取得了显著的效果。

国外研究发现,使用 ADV 治疗超过 1 年,HBV-DNA 聚合酶 RT 区序列可出现 rtN236T 和 rtA181V 突变,对 ADV 的敏感性降低,ADV 使用 1 年、2 年、3 年病毒变异的概率分别为 0%、3.0%和 5.9%^[16]。但由于受试人群、个体差异等原因的影响,结果可能存在差异,本研究的结果显示治疗组长期使用 ADV 未出现病毒变异,无耐药产生,无 HBV 复发。表明 ADV 较 LAM 有更低的耐药率以及更好的抗病毒效果。本研究使用 ADV 的 30 例患者均未出现血肌酐、尿素氮升高等肾功能受损表现,随访期内未出现肾毒性表现,证实使用常规剂量 ADV 对于肾功能影响较小。

综上所述,ADV 联合 HBIg 预防肝移植术后 HBV 复发近期效果优于 LAM 联合 HBIg。使用常规剂量 ADV 对于肾功能影响较小,无明显肾毒性。因此,我们认为,肝移植术后尽量选用高耐药屏障的 ADV 抗病毒药物以减少 HBV 复发。

参考文献(References)

- [1] Marzano A, Gasia SGhisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence [J]. Liver Transpl, 2005, 11(4): 402-409
- [2] 卢实春, 严律南. 肝移植术后预防移植后 HBV 再感染的系列研究 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(2): 78-79
Lu Shi-chun, Yan Liu-nan. The systemic study on the prophylaxis of the transplant re-infecting HBV after liver transplantation [J]. Chinese journal of hepatobiliary surgery, 2007, 13(2): 78-79
- [3] 方清, 赵连三, 卢实春, 等. 乙型肝炎病毒感染患者肝移植后再感染及其机制 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(3): 225-227
Fang Qing, Zhao Lian-san, Lu Shi-chun, et al. The re-infection and pathogenesis of liver transplantation patients with HBV [J]. Chinese journal of hepatology, 2005, 13(3): 225-227
- [4] Yataco M, Bonatti H, Machicao V, et al. Long term survival and com-

- plications after liver transplantation in patients with chronic hepatitis B [J]. Ann Transplant, 2010, 15(2): 27-34
- [5] Joya VPP, Dodson FS, Dvorchik I, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis [J]. Transplantation, 2002, 27, 73(10): 1598-1602
 - [6] David M, Hie-Won LH, Maria B, et al. Significant clinical improvement following the addition of adefovir dipivoxil to lamivudine in decompensated patients with YMDD variant HBV and a reduced response to lamivudine [J]. Hepatology, 2002, 36(6): 625-630
 - [7] Tian X, Zhao C, Zhu H, et al. Hepatitis B virus (HBV) surface antigen interacts with and promotes cyclophilin A secretion: possible link to pathogenesis of HBV infection [J]. J Virol, 2010, 84(7): 3373-3381
 - [8] 杨明, 王惠, 陈佐江, 等. 乙型肝炎相关性肝病肝移植术后乙型肝炎再感染的防治 [J]. 消化外科, 2004, 3(3): 157-159
Yang Min, Wang Hui, Chen Zuo-jing, et al. Prevention of the HBV re-infection after liver transplantation with the HBV-relative liver disease [J]. Digestive surgery, 2004, 3(3): 157-159
 - [9] 秦艳丽, 张继明, 黄五仙, 等. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的耐药率及耐药株进化情况 [J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(1): 4-7
Qin Yan-li, Zhang Ji-ming, Huang Wu-xian, et al. The study on resistance rate and the evolution of the persister in the chronic HBV infected patients of the lamivudine resistance using adefovir dipivoxil [J]. Chinese journal of hepatology, 2007, 15(1): 4-7
 - [10] Pauwelyn K, Cassiman D, Laleman W, et al. Outcomes of long-term administration of intravenous hepatitis B immunoglobulins for the prevention of recurrent hepatitis B after liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2010, 42(10): 4399-4402
 - [11] 周光文, 肖卫东, 吴伟顶, 等. 拉米夫定联合小剂量乙型肝炎免疫球蛋白预防肝移植术后乙型肝炎病毒复发 [J]. 外科理论与实践, 2005, 10(4): 353-355
Zhou Guang-wen, Xiao Wei-dong, Wu Wei-ding, et al. The prophylaxis of HBV recurrence after liver transplantation with lamivudine and low dose hepatitis B immune globulin [J]. Surgery theory and practice, 2005, 10(4): 353-355
 - [12] 陆德云, 赵连三. 影响拉米夫定相关乙型肝炎 YMDD 变异的因素 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(8): 2243-2245
Lu De-yun, Zhao Lian-san. The influencing factors of the HBV YMDD variation correlated with lamivudine [J]. World Chinese journal of digestology, 2005, 13(8): 2243-2245
 - [13] Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy [J]. Hepatology, 2006, 43(12): 1385-1391
 - [14] Yeon JE, Yoo W, Hong SP, et al. Resistance to adefovir dipivoxil (ADV) in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with ADV [J]. Gut, 2006, 55(9): 1488-1495
 - [15] Pellicelli AM, Barbaro G, Francavilla R, et al. Adefovir and lamivudine in combination compared with adefovir monotherapy in HBeAg-negative adults with chronic hepatitis B virus infection and clinical or virologic resistance to lamivudine: a retrospective, multicenter, nonrandomized, open-label study [J]. Clin Ther, 2008, 30(2): 317-323
 - [16] Chen CH, Wang JH, Li CM, et al. Virological response and incidence of adefovir resistance in lamivudine-resistant patients treated with adefovir dipivoxil [J]. Antiviral Ther, 2006, 11(9): 771-778