

17 例 HBsAg 阳性供肝肝移植患者临床疗效观察

高大明, 伏志, 杨光, 王铁征, 支雨娜, 栗光明

[摘要] 目的 探讨 HBsAg 阳性供肝用于肝移植的临床疗效。方法 回顾性分析北京佑安医院 2006 年 3 月—2021 年 5 月间接受 HBsAg 阳性供肝的 17 例肝移植患者的临床资料, 总结患者术后抗病毒和抗排斥治疗、预后情况以及患者术后 HBV 感染的血清学指标及病毒载量变化。结果 17 例患者中, 15 例为原发性肝癌, 2 例为肝衰竭。患者均在围手术期应用乙型肝炎免疫球蛋白, 术后口服核苷类药物抗 HBV 治疗。1 例肝癌患者因感染性休克于围手术期死亡, 7 例肝癌患者于术后 5~64 个月内因肝癌复发死亡。肝癌患者最长存活时间为 143 个月(本文完稿时仍存活), 肝衰竭患者最长存活时间为 184 个月(本文完稿时仍存活)。所有患者术后均为 HBsAg 阳性状态, 长期存活者肝功能均正常, 未出现 HBV 感染导致的肝硬化或移植物失功。结论 在对供体准确评估及筛选的前提下, 使用 HBsAg 阳性供肝行肝移植, 尤其用于肝衰竭等迫切须要挽救生命的肝移植是安全可行的, 良性肝病患者术后亦可获得长期生存, 但术后须要使用强效高基因屏障抗 HBV 药物及 HBV 监测, 同时进行随访管理, 关注长期生存者的并发症。

[关键词] HBsAg; 阳性; 供体; 边缘供肝; 慢性乙型肝炎; 肝癌; 肝衰竭; 肝移植; 疗效

[中国图书资料分类号] R51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)06-0527-03

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.012

Clinical efficacy observation of 17 patients undergoing liver transplantation with HBsAg positive liver donors

GAO Da-ming, FU Zhi, YANG Guang, WANG Tie-zheng, ZHI Yu-na, LI Guang-ming*

Department of General Surgery, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, 100069, China

*Corresponding author, E-mail: liguangming917@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of HBsAg positive donor liver in liver transplantation. **Methods** Clinical data of 17 patients undergoing liver transplantation with HBsAg positive liver donor in Beijing You'an Hospital from March 2006 to May 2021 were analyzed retrospectively. The postoperative antiviral therapy and anti-rejection therapy, prognosis, serological and viral load changes of postoperative HBV infection were summarized. **Results** Among the 17 patients, 15 cases had primary liver cancer and 2 cases had liver failure. All patients were treated with hepatitis B immunoglobulin during perioperative period and oral nucleoside drugs as anti-HBV therapy after operation. One patient with liver cancer died of septic shock during perioperative period, and 7 patients with liver cancer died of liver cancer recurrence within 5-64 months after operation. The longest survival time of patients with liver cancer was 143 months (still alive until the completion of this paper), and the longest survival time of patients with liver failure was 184 months (still alive until the completion of this paper). All patients were HBsAg positive after operation, long-term survivors had normal liver function, and there was no cirrhosis or graft dysfunction caused by HBV infection. **Conclusions** On the premise of accurate evaluation and screening of donors, it is safe and feasible to use HBsAg positive liver donor for liver transplantation, especially for those with liver failure and other urgent life-threatening events for liver transplantation. Patients with benign liver disease can also obtain long-term survival after operation. However, it is necessary to use potent and high gene barrier anti-HBV drugs, perform HBV monitoring and follow-up management, and closely observe the complications of long-term survivors.

[Key words] HBsAg; positive; donor; marginal donor liver; chronic hepatitis B; liver cancer; liver failure; liver transplantation; curative effect

肝移植是目前终末期肝病的惟一有效治疗手段。近年来肝移植外科手术技术逐渐成熟, 但器官短缺仍旧是肝移植发展的瓶颈。我国自 2010 年起全面推广器官捐献, 至 2015 年器官捐献已成为器官移植的主要供体来源^[1]。扩大供体来源的方法包括活体肝移植, 劈离式肝移植等。边缘供肝, 也称作扩大标准供肝, 是指肝移植后存在原发性移植肝无功能或功能低下以及迟发性移植物失活风险的肝移植供体^[2], 边缘供肝越来越多地应用于肝移植的治疗, 其中 HBsAg 阳性供肝的应用,

可有效增加供体的数量, 挽救更多的生命^[3]。近年来国内外 HBsAg 阳性供体使用的相关报道逐渐增多^[4-5]。本研究对北京佑安医院 2006 年 3 月—2021 年 5 月行 HBsAg 阳性供体肝移植患者临床资料进行回顾分析, 结合文献探讨 HBsAg 阳性供肝在临床应用的经验。

1 对象与方法

1.1 对象 我院于 2006 年 3 月—2021 年 5 月共完成 17 例 HBsAg 阳性供肝肝移植。17 例患者中男 16 例, 女 1 例, 年龄(48.17±11.43)岁。其中原发病为肝衰竭 2 例, 原发性肝癌 15 例。17 例患者术前 MELD 评分中位数为 9.0(4~12)分。术前 HBV DNA 水平为 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^9$ copies/ml 者 3 例,

[基金项目] 北京市医院管理中心重点医学专业发展计划(ZYLX202124)

[作者单位] 100069, 首都医科大学附属北京佑安医院普通外科(高大明、伏志、杨光、王铁征、支雨娜、栗光明)

[通信作者] 栗光明, E-mail: liguangming917@163.com

20 ~ 1×10⁵ copies/ml 者 9 例, < 20 copies/ml 者 3 例 (HBV DNA 检测值下限为 20 copies/ml)。

2 例患者为非乙型肝炎相关性疾病, 所有乙型肝炎患者术前均接受核苷类似物抗病毒治疗。

1.2 术后免疫抑制治疗方案 所有患者术中均应用甲泼尼龙 400 ~ 500 mg, 术后采用他克莫司 + 霉酚酸脂类药物 + 糖皮质激素的三联免疫抑制方案。肝癌患者术后根据肝功能恢复情况, 酌情加用或换用西罗莫司, 并于术后 1 个月内逐步减量至停用糖皮质激素。非肝癌患者术后 3 个月内停用糖皮质激素。

1.3 术后抗 HBV 方案 所有患者均于围手术期应用乙型肝炎免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG), 术后口服核苷类药物抗病毒治疗。术中使用 HBIG 8000 ~ 10 000 IU, 静脉注射, 术后早期 (1 ~ 7 d) 使用 2000 IU 或 2500 IU/d (药品批次剂型不同), 静脉注射, 后改为 800 IU/周, 肌肉注射, 至 HBsAg 检测为阳性则停用。术后 HBV DNA 未检测到后 (< 20 copies/ml) 单药口服核苷类药物抗病毒药物。口服核苷类抗病毒药为拉米夫定者 1 例, 为恩替卡韦者 12 例, 为替诺福韦者 4 例。

1.4 术后随访 所有患者术后定期复查肝功能, 血清 HBsAg、HBV DNA 等指标。肝癌患者定期复查肿瘤标志物。收集患者术后随访资料, 记录患者预后及生存情况; 分析患者术后 HBV 再感染的血清学及病毒定量变化特点。

2 结 果

2.1 预后及生存情况 所有患者均顺利完成手术。1 例肝癌患者于术后 2 d 因感染性休克死亡。其余患者围手术期恢复顺利, 未出现严重感染、血管或胆道并发症, 随访时间 2 ~ 184 个月。7 例肝癌患者于术后 5 ~ 64 个月内因肝癌复发死亡。7 例肝癌患者长期存活, 最长存活时间为 143 个月 (本文完稿时仍存活), 2 例肝衰竭患者均存活, 最长存活时间为 184 个月 (本文完稿时仍存活)。

2.2 HBV 再感染及血清学和病毒载量变化 所有患者均于术后感染或再感染 HBV。6 例患者 (3 例应用恩替卡韦, 3 例应用替诺福韦) 于术后 1 周内未检测到 HBV DNA (< 20 copies/ml), 7 例患者 (1 例应用拉米夫定, 5 例应用恩替卡韦, 1 例应用替诺福韦) 于术后 2 ~ 11 个月内未检测到 HBV DNA, 3 例患者随访期内 HBV DNA 持续阳性。所有患者均未出现 HBsAg 血清学转换。长期存活者肝功能未出现异常。

3 讨 论

HBsAg 阳性供肝目前被认为是边缘供体的一种。以往经验认为, HBsAg 阳性的肝脏通常能导致难治的 HBV 再感染, 很快导致移植物早期功能衰竭, 因此是肝移植禁忌证^[6]。但随着核苷类抗病毒药物的应用, 使得 HBsAg 阳性供肝的肝移植成为可能^[7]。

选择 HBsAg 阳性供肝的前提是肝功能无明显异常。供体筛选时应应对血清氨基转移酶、碱性磷酸酶等炎症指标及肝纤维化指标做仔细评估, 必要时行肝脏穿刺活检了解肝脏炎症及纤维化情况。对于 G3 或 S2 以上病变的供肝建议慎用或弃用^[8]。本研究中, 1 例供肝病理提示纤维化程度为 S3, 受者术后亦恢复良好, 未出现原发无功或功能恢复延长情况, 但笔者并不推荐常规使用。受体方面倾向于选择合并慢性乙型肝炎的晚期肝癌患者或抢救乙型肝炎肝衰竭患者。本研究 17 例患者中 15 例为 HBsAg 阳性受者, 2 例 HBsAg 阴性受者因其晚期肿瘤且肝功能较差, 移植迫切性较强, 故经充分知情同意后使用了 HBsAg 阳性供肝。目前尚缺乏有关在 HBsAg 阴性受者中使用 HBsAg 阳性供肝的经验^[9]。但随着慢性乙型肝炎患者数量的大幅减少, HBsAg 阴性患者在等待肝移植名单上的比例会逐渐增加, 故应加强积累这种特定情况下的经验总结。

因 HBsAg 阳性供肝本身携带 HBV, 所有的 HBsAg 阳性供肝的肝移植受者术后均存在 HBV 感染。在无法有效抑制病毒的情况下, 有可能使移植肝短时间内发生乙型肝炎复发, 严重者可导致急性肝衰竭^[10]。因此, 术后预防乙型肝炎复发是决定手术效果的关键。对于 HBsAg 阴性供肝的肝移植, 目前普遍应用的预防乙型肝炎复发方案是核苷类似物联合 HBIG。而对于 HBsAg 阳性供肝的肝移植受者是否须要使用 HBIG, 目前尚无统一意见。Fung 等^[11]的研究显示, 在 HBsAg 阴性供者的肝移植中亦可使用恩替卡韦单药预防乙型肝炎复发, 其 1 年和 5 年 HBsAg 血清累积清除率分别为 90% 和 95%, 在 1、3、5 和 8 年时, HBsAg 阴性率分别为 85%、88%、87% 和 92%, HBV DNA 检测阴性率为 95%、99%、100% 和 100%。而对于 HBsAg 阳性供肝移植术后的血液中 HBsAg, 使用常规剂量的 HBIG 无法达到中和抗原的目的。相关研究提示, HBIG 的使用与 HBsAg 阳性移植物的移植后移植物存活率及患者存活率独立相关^[12]。章拔翠等^[13]在对 86 例 HBsAg 阳性供体肝移植术患者的随访中发现, 2 例患者经

抗病毒治疗后 HBsAg 滴度逐渐下降至较低水平，加用大剂量 HBIG 连续静脉滴注 5 d 后，成功实现 HBsAg 血清学转换。而在移植术后早期 HBIG 是否有助于 HBsAg 血清学转换尚无定论。本研究所有的 HBsAg 阳性供肝的肝移植受者术后均使用围手术期 HBIG+ 核苷类似物预防乙型肝炎复发，其中 13 例患者在术后 1 年内 HBV DNA 转阴，目前 9 例存活患者中仅有 1 例 HBV DNA 持续阳性但维持在较低水平 ($< 1 \times 10^2$ copies/ml)，所有患者随访 112 个月，均未出现 HBsAg 血清学转换。据此，笔者认为 HBsAg 阳性供肝的肝移植受者可单用口服核苷类药物抗病毒治疗，这样既简便又可减轻患者经济负担。但须严密监测 HBV DNA。

HBV 感染是肝细胞癌发生的主要危险因素，HBV 感染与原发性肝细胞癌发生的相关性在较早时期就已确立^[14]。与 HBsAg 和 HBeAg 均阴性者相比，HBsAg 阳性者发生肝癌的相对危险度为 9.6^[15]。而且，在免疫抑制下携带 HBV 的移植植物是否会增加接受者发生肝癌的风险尚须进一步观察。本研究中 2 例使用 HBsAg 阳性供肝的非肝癌肝移植患者，术后尚未观察到新发肝癌情况，但由于病例数量较少，无法取得准确结论，须积累病例继续观察。而本研究中肝癌行肝移植患者术后存活期最短为 5 个月，考虑与术前肿瘤分期为晚期有关。但 HBV 再感染是否加速了肝癌的复发尚不得而知，笔者认为 HBsAg 阳性供肝是否适用于早中期肝癌患者肝移植尚值得商榷。

目前尚无文献报道 HBsAg 阳性供肝肝移植会增加感染、排斥反应、血管及胆道并发症机会，本研究也未观察到相关事件。良性肝病移植后长期生存的患者，其乙型肝炎管理应得到重视。当长期使用抗病毒药物时，耐药性的发生率会增加。终生使用免疫抑制剂，也被认为会诱发单一耐药株。因此有学者认为术后应同慢性乙型肝炎治疗一样，采用核苷酸类似物和核苷类似物联合抗病毒治疗^[16]。我院长期存活病例均为单一应用核苷类药物，笔者认为，只要病毒载量低于检测值下限，无须联合抗病毒治疗。

所有长期存活患者随访中肝功能均正常，目前生活状况良好。考虑到 HBsAg 阳性供肝肝移植的患者数量较少，HBsAg 阳性供肝是否会影响移植植物的寿命，仍须要进一步观察。

综上所述，我们认为在对供体准确评估及筛选的前提下，使用 HBsAg 阳性供肝行肝移植，尤

其是用于肝衰竭等迫切须要挽救生命的肝移植患者是安全可行的，良性肝病患者术后亦可获得长期生存，但术后须要加强抗病毒治疗及 HBV 监测，参照慢性乙型肝炎患者管理方法进行随访管理，并关注患者长期生存的并发症。

【参考文献】

- [1] 沈中阳. 中国肝移植的发展与创新 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11):2377-2385.
- [2] Pezzati D, Ghinolfi D, De Simone P, *et al.* Strategies to optimize the use of marginal donors in liver transplantation [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(26):2636-2647.
- [3] 陈栋, 张伟杰. 边缘供肝的评估和应用 [J]. 临床外科杂志, 2018, 26(12):893-895.
- [4] Jiao Z, Zhang Y, Han L, *et al.* Four-year follow-up of two chronic hepatitis B recipients of hepatitis B surface antigen positive cadaveric liver grafts from asymptomatic carriers [J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(9):846-852.
- [5] Choi Y, Choi JY, Yi NJ, *et al.* Liver transplantation for HBsAg-positive recipients using grafts from HBsAg-positive deceased donors [J]. *Transpl Int*, 2013, 26(12):1173-1183.
- [6] Curry MP. Hepatitis B and hepatitis C viruses in liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2004, 78(7):955-963.
- [7] Fung J, Wong T, Chok K, *et al.* Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: results up to 8 years [J]. *Hepatology*, 2017, 66(4):1036-1044.
- [8] Ballarin R, Cucchetti A, Russo FP, *et al.* Long term follow-up and outcome of liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(12):2095-2105.
- [9] Loggi E, Conti F, Cucchetti A, *et al.* Liver grafts from hepatitis B surface antigen-positive donors: a review of the literature [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(35):8010-8016.
- [10] Afonso RC, Hidalgo R, Paes AT, *et al.* Impact of cumulative risk factors for expanded criteria donors on early survival after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(3):800-801.
- [11] Fung J, Wong T, Chok K, *et al.* Long term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: results up to 8 years [J]. *Hepatology*, 2017, 66(4):1036-1044.
- [12] Li Z, Hu Z, Xiang J, *et al.* Use of hepatitis B surface antigen-positive grafts in liver transplantation: a matched analysis of the US National database [J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(1):35-45.
- [13] 章拔翠, 陈虹, 沈中阳, 等. HBsAg 阳性供肝在 HBV 相关性肝病肝移植中的应用 [J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(10):783-785.
- [14] Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, *et al.* Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan [J]. *Lancet*, 1981, 2(8256):1129-1133.
- [15] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, *et al.* Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(3):168-174.
- [16] Lee WC, Chou HS, Lee CS, *et al.* Viral activity and outcome of hepatitis B surface antigen-positive grafts in deceased liver transplantation [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(7):874-877.

(2021-09-10 收稿 2021-10-30 修回)

(本文编辑 张云辉)