

肝移植后乙型肝炎复发☆

核苷类抗乙肝药物联合小剂量乙肝免疫球蛋白可能防治吗?

刘静, 张升宁, 李铸, 李来帮, 冉江华, 李立

Hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: Prevention and cure efficacy of nucleoside anti-hepatitis B medicine combined with low-dose anti-hepatitis B immunoglobulin

Liu Jing, Zhang Sheng-ning, Li Zhu, Li Lai-bang, Ran Jiang-hua, Li Li

Abstract

BACKGROUND: It was reported from home and abroad that the effect of nucleoside anti-hepatitis B medicine and anti-hepatitis B immunoglobulin for prevention and cure of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation with hepatopathy correlation with hepatitis B was good for patients. But the reported dosage of anti-hepatitis B immunoglobulin in and after liver transplantation was different.

OBJECTIVE: To verify and investigate the effect of nucleoside anti-hepatitis B medicine combined with anti-hepatitis B immunoglobulin on prevention and cure of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation.

METHODS: A retrospective analysis was performed on 59 patients with liver transplantation of hepatopathy correlated with hepatitis B who were selected from Liver Transplantation Center, the Ganmay Affiliated Hospital of Kunming Medical College between May 2006 and February 2009. A total of 50 out of 59 cases were diagnosed with posthepatic cirrhosis in decompensatio stage before transplantation, including 15 cases having positive hepatitis B DNA. Before liver transplantation, 5 cases accepted Lamivudine, 1 case accepted Adefovir dipivoxil, and 1 case accepted Entecavir. Treatment time ranged from two weeks to one year. All the patients accepted intramuscular injection of anti-hepatitis B immunoglobulin, 200 U/d; which were adjusted in the light of hepatitis B surface antibody titer. A total of 55 out of 59 cases accepted Lamivudine, 3 cases accepted Adefovir dipivoxil, and 1 case accepted Eetecavir after liver transplantation.

RESULTS AND CONCLUSION: Two patients underwent hepatitis b virus reinfection, but HBV variants (YMDD) reinfection was not determined, one of which occurred in one year after liver transplantation with positive pre-OLT serum hepatitis b virus DNA, another after one year with negative pre-OLT serum hepatitis b virus DNA. The reinfection rate of group with negative or positive pre-OLT serum HBV DNA was 2% and 7%, respectively. It was maybe well prevention and cure of hepatitis B after liver transplantation that patients accepted nucleoside anti-hepatitis B medicine combined with low dose anti-hepatitis B immunoglobulin (200 U/d).

Liu J, Zhang SN, Li Z, Li LB, Ran JH, Li L. Hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: Prevention and cure efficacy of nucleoside anti-hepatitis B medicine combined with low-dose anti-hepatitis B immunoglobulin. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(5): 811-814. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 近年来国内外均报道, 抗乙型肝炎免疫球蛋白和拉米夫定在预防乙型肝炎、肝硬化肝移植后乙型肝炎的复发中取得了良好效果, 但各大中心对于抗乙型肝炎免疫球蛋白使用剂量的报道不尽相同。

目的: 拟验证和探讨核苷类抗乙肝药物联合小剂量乙肝免疫球蛋白预防肝移植后乙型肝炎病毒复发的效果。

方法: 回顾性分析 2006-05/2009-02 昆明市第一人民医院暨昆明医学院附属甘美医院肝移植中心因乙型肝炎相关性肝病行肝移植患者 59 例, 移植前诊断为乙型肝炎后肝硬化失代偿期 50 例, 其中乙型肝炎病毒 DNA 阳性 15 例。移植前 5 例给予拉米夫定治疗, 1 例给予阿德福韦酯治疗, 1 例给予恩替卡韦片治疗, 治疗时间为 2 周~1 年。移植后所有患者术后第 1 天开始肌注 200 U/d 的乙肝免疫球蛋白, 1 个月后根据患者的乙肝两对半的滴度情况进行调整, 55 例患者同时口服拉米夫定, 3 例服用阿德福韦酯, 1 例服用恩替卡韦。

结果与结论: 2 例患者移植后出现乙型肝炎病毒再感染, 未检测是否为 YMDD 变异毒株感染, 移植后 1 年和 1 年以上乙型肝炎病毒再感染率均为 2%。移植前血清乙型肝炎病毒 DNA 阴性者移植后乙型肝炎病毒再感染率为 2%, 乙型肝炎病毒 DNA 阳性者移植后乙型肝炎病毒再感染率为 7%。提示因乙型肝炎相关性肝病而行肝移植患者, 移植后服用核苷类抗乙肝药物, 同时联合 200 U 小剂量乙型肝炎免疫球蛋白可以很好地预防肝移植后乙型肝炎的复发。

关键词: 核苷类抗乙肝药物; 乙肝免疫球蛋白; 肝炎病毒; 乙型; 肝移植; 复发

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.05.013

刘静, 张升宁, 李铸, 李来帮, 冉江华, 李立. 肝移植后乙型肝炎复发: 核苷类抗乙肝药物联合小剂量乙肝免疫球蛋白可能防治吗? [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(5):811-814. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

目前, 乙型肝炎性终末期肝病是中国肝移植的最主要的适应证, 积极、有效地防治肝移植后乙型肝炎复发是移植界面临的一个长期

而关键的问题^[1]。因乙型肝炎性终末期肝病的患者接受肝移植后仍然需要长期的抗病毒治疗^[2-4]; 近年来国内外均报道, 抗乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)和拉米夫定在预防乙型肝炎、肝硬化患者肝移植后乙型肝炎的复发中取得了良好的效果^[5-9]。但是, 各大移植中心对肝移植后

First Department of Hepatobiliary-pancreatic Surgery, Ganmay Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650011, Yunnan Province, China

Liu Jing☆, Studying for doctorate, First Department of Hepatobiliary-pancreatic Surgery, Ganmay Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650011, Yunnan Province, China
lqzkm@163.com

Correspondence to: Ran Jiang-hua, Chief physician, Professor, First Department of Hepatobiliary-pancreatic Surgery, Ganmay Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650011, Yunnan Province, China
rjh2u@163.com

Received:2009-10-13
Accepted:2009-11-26

昆明医学院附属甘美医院肝胆胰一科, 云南省昆明市 650011

刘静☆, 男, 1977年生, 四川省眉山市人, 汉族, 昆明医学院在读博士, 主要从事肝胆胰外科及器官移植研究。
lqzkm@163.com

通讯作者: 冉江华, 主任医师, 教授, 昆明市第一人民医院暨昆明医学院附属甘美医院肝胆胰中心, 云南省昆明市 650011
rjh2u@163.com

中图分类号:R617
文献标识码:A
文章编号:1673-8225
(2010)05-00811-04

收稿日期: 2009-10-13
修回日期: 2009-11-26
(20091013029/GW-H)

乙肝免疫球蛋白的使用剂量和使用的方法不尽相同。本院采用较小剂量的乙肝免疫球蛋白联合核苷类抗乙肝药物预防肝移植后乙型肝炎复发, 收到了一定的临床效果。

1 对象和方法

设计: 病例回顾性分析。

时间及地点: 于2006-05/2009-02在昆明市第一人民医院暨昆明医学院附属甘美医院肝移植中心完成。

对象: 选择2006-05/2009-02在昆明市第一人民医院暨昆明医学院附属甘美医院接受肝移植治疗的乙型肝炎相关肝病患者59例, 男性51例, 女性8例, 年龄27~71岁。59例患者的原发病均为乙型肝炎后肝硬化, 59例乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性, 15例乙型肝炎病毒DNA阳性。患者的纳入标准为同时符合以下3项: ①乙肝后肝硬化。②手术前检查HBsAg阳性, 伴或不伴乙型肝炎病毒-DNA阳性。③首次肝移植。患者被排除的标准为出现以下任何一项者: ①患者同时合并有HCV的感染。②供者乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒或艾滋病病毒之一项为阳性者。③供者肝脏免疫组化检查示HBsAg阳性。④随访时间不足3个月者。医生对患者在治疗过程中出现的问题, 方案的改变, 药物及药物剂量的调整的方面都及时告知于患者及其家属, 患者及其家属在对患者的整个治疗过程中都是完全知情的。

患者使用药品:

药品	来源
乙肝免疫球蛋白	四川远大蜀阳药业股份有限公司
拉米夫定	葛兰素史克制药(江苏有限公司)
阿德福韦酯	葛兰素史克制药(天津有限公司)
恩替卡韦片	中美上海施贵宝制药有限公司

手术方式: 53例采用改良背驮式原位肝移植, 2例采用经典式肝移植, 3例采用亲体肝移植, 1例采用劈离式肝移植。

肝移植后免疫抑制剂的方案: 肝移植后3个月内所有的患者均接受他克莫司+酶酚酸酯+激素的三联免疫排斥的方案。激素采用500 mg或者1 000 mg开始冲击治疗的方案, 1周后改为口服剂量20 mg, 并逐渐减量, 3个月后激素完全停用(其中有1例患者肝移植后1个多月又行了肾移植, 其激素的使用按照肾移植的服用方案, 一直服用着激素); 根据患者的具体情况决定是否单用他克莫司或者两者联合使用; 如果不能耐受他克莫司者, 则使用西罗莫司或者环孢素等。

肝移植后预防乙型肝炎的方案:

乙肝免疫球蛋白的使用方案: 全部患者均于术中

无肝期肌注800 U的乙肝免疫球蛋白, 然后从移植后第1天开始每天肌注200 U的乙肝免疫球蛋白, 大约使用1个月, 根据患者的乙肝两对半的滴度情况进行调整, 如果抗体滴度在200 U/L左右时, 将肌注时间改为隔1 d 1次, 维持2个月左右, 这时抗体滴度在100~200 U/L左右时, 将肌注时间改为1次/3 d, 维持大约3个月, 这时抗体滴度仍在100~200 U/L左右时, 将肌注时将改为1次/周, 维持半年, 这时抗体滴度在100 U/L左右时, 将肌注时间改为每2周1次, 维持约半年, 这时抗体滴度仍在100 U/L左右时, 将肌注改为每个月1次, 维持约半年, 这时抗体滴度在50 U/L以上时, 将肌注时间改为每个季度1次。

核苷类药物使用方案: 所有患者从术后第1天开始均接受核苷类抗乙肝药物治疗, 其中55例接受拉米夫定口服治疗, 100 mg/d; 3例接受阿德福韦酯口服治疗 10 mg/d; 1例接受恩替卡韦口服治疗, 0.5 mg/d。核苷类药物的使用原则是: 对于移植前院外没有接受过核苷类抗乙肝治疗或者接受拉米夫定片的时间不足2年的患者, 肝移植后均口服拉米夫定片; 对于移植前已经接受核苷类抗乙肝药物治疗的患者, 如果移植前接受的是阿德福韦酯和恩替卡韦片治疗, 则术后仍然接受阿德福韦酯和恩替卡韦片的治疗; 如果术前接受拉米夫定片治疗时间超过2年者或者检查发现为YMDD基因变异者, 术后最好改为阿德福韦酯或者恩替卡韦片或者两种核苷类抗乙肝药物联合治疗。

对照组: 通过文献检索获得并仔细阅读分析资料, 与文献中数据作为对照^[10-13]。

随访方式: 采用门诊随访。每次随访时都要检查患者的肝脏功能, 乙肝两对半的滴度, 他克莫司的血药浓度以及肝脏的B超; 根据患者的具体情况3~6个月复查1次患者的乙肝DNA拷贝数。并且定期的复查患者的免疫功能或者T细胞亚群, 一般为3个月左右复查一次, 或者根据患者的具体情况决定复查的频率。

肝移植后乙型肝炎复发: 肝移植后血清的HBsAg或者HBV-DNA阳性。或者在患者及其家属知情同意的情况下, 在B超定位下进行肝脏穿刺活检, 标本行苏木精-伊红染色和HBsAg和HbcAg的免疫组织化学染色。

设计、实施、评估者: 实验的设计、实施、资料的搜集和分析评估都由本文作者完成, 主要由第一作者负责。

统计学分析: 数据采用SPSS 11.5统计软件进行统计学分析, 由本文第一作者完成, 与文献[10-13]的分别比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 随访结果 59例患者接受了3~36个月的门诊随

访, 其中随访3~6个月16例, 6个月~1年15例, 一两年13例, 两三年15例。

2.2 核苷类抗乙肝药物联合小剂量乙肝免疫球蛋白防治肝移植后乙肝复发结果 58例患者的HBsAg、HBe转阴, 并出现抗-HBs阳性, 绝大部分患者抗-HBe阳性, 绝大部分患者仍保持抗HBc阳性。在59例患者中, 仅1例移植前乙型肝炎病毒DNA阳性患者于移植后2周复查时发现出现HBsAg阳性, 但是乙型肝炎病毒DNA是阴性, 且无肝功能异常的表现, 现仍在积极随访观察中。有1例移植前乙型肝炎病毒DNA阴性患者移植后2年复查时发现HBsAg阳性, 乙型肝炎病毒DNA阳性, 后经过调整用药后约2周将血清中的乙型肝炎病毒DNA转为阴性, 现仍在积极随访和观察中。2例移植后出现乙型肝炎病毒再感染的患者未检测是否为YMDD变异毒株感染, 移植后1年内和1年以上的乙型肝炎病毒再感染率分别为2% (1/59)、2% (1/59)。移植前血清乙型肝炎病毒DNA阴性者移植后乙型肝炎病毒再感染率2% (1/44), 乙型肝炎病毒DNA阳性者移植后乙型肝炎病毒再感染率(7%, 1/15)。与文献的比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)^[10-11], 也就是说, 文献使用大剂量的乙肝免疫球蛋白和本实验小剂量乙肝免疫球蛋白的预防肝移植后乙肝复发的效果是相当的。与文献的比较差异有显著性意义($P < 0.05$)^[12-13]。

2.3 肝移植后乙肝复发后的处理 复发患者1例将拉米夫定更改为阿德福韦酯, 1例在拉米夫定的基础上加用阿德福韦酯, 2周后乙型肝炎病毒DNA(-); 患者的肝功能正常, B超的影像学没有改变; 患者拒绝接受YMDD基因检测, 因而无法判断是否为该基因的变异以及变异的位点等; 至今仍在随访之中。

2.4 药物不良反应 59例患者服用核苷类抗乙肝病毒药物后, 未发生过敏反应, 3例在服药的初期出现轻微的恶心和腹泻症状, 后自行缓解。

3 讨论

乙肝后性肝硬化, 尤其是体内有乙肝病毒复制时, 曾经被认为是肝移植的手术相对禁忌证之一^[14]。但随着核苷类抗乙肝病毒药物的出现和不断的更新, 再加上肝移植后联合用药方案的使用^[15-18], 乙型肝炎相关性终末期肝病患者接受肝移植后的乙肝复发率明显降低^[19]。核苷类抗乙肝药物竞争性抑制乙型肝炎病毒的反转录过程, 从而减低病毒和抗原的数量, 同时还可促进长期处于对乙型肝炎病毒低反应状态的T淋巴细胞功能的恢复, 从而加强机体对乙型肝炎病毒的清除。核苷类抗乙肝药物和抗乙型肝炎免疫球蛋白通过不同的方式和机制作用于乙型肝炎病毒, 其协同联合使用的效果更好^[20]。目前认为, 肝移植后乙型肝炎的复发与以

下因素有关: 术前病毒复制状态; 或体内残余的乙肝病毒; 抗病毒治疗; 是否术前、术后应用, 以及是否长期应用等; 免疫抑制治疗; 是否同时合并丙、丁型肝炎病毒感染; 供者肝脏内携带的乙肝病毒; 是否合并有肝细胞肝癌等^[21-23]。赵辉等^[24]认为肝移植后乙型肝炎病毒再感染可能最重要的是患者体内肝脏组织外的病毒, 如循环中存在的病毒颗粒, 肝外病毒储存池(HBV DNA), 术中或术后血制品的大量使用, 供体中潜在的乙型肝炎病毒, 术后与他人接触感染等, 肝移植前病毒负荷和复制状态可能是肝移植后乙型肝炎复发的重要因素之一, 因此, 肝移植前有效控制病毒的复制, 降低病毒负荷, 会明显减少移植后肝炎的复发, 尤其是对于乙型肝炎病毒DNA阳性的患者。但是本组资料亦显示, 59例患者均为HBsAg(+), 其中有15例同时合并乙型肝炎病毒DNA(+), 但是, 术后仅有2例患者出现乙肝复发, 1例是HBsAg(+)、HBV DNA(+), 1例仅为HBsAg(+)、HBV DNA(-), 因而复发率均较低, 肝移植前HBV DNA阳性与否与肝移植后乙肝复发是有着密切的联系有待进一步的临床研究。郑树森等^[25]认为, 肝移植后乙型肝炎病毒的复发多发生在术后0.5~1.0年的时间内; 夏念信等^[6]研究表明, 其4例复发的肝移植患者中有3例发生在肝移植后半年以内。而本中心的病例报道肝移植后乙型肝炎复发2例, 1例发生在1年以内, 1例发生在1年以上。这些结果差异较大的原因可能是由于样本数量较少, 缺乏长期大样本的随访观察结果。

拉米夫定是治疗乙肝和肝移植后防治乙肝复发的最常用的一线药物, 但是拉米夫定治疗时间越长, 其出现聚酶反转录酶区YMDD基因变异耐药的机率就会越高^[26]。阿德福韦酯是一种单磷酸腺苷的无环核苷类抗乙肝病毒药物, 是目前公认的耐拉米夫定患者的首选药物^[27], 现在已经证实拉米夫定治疗后出现HBV DNA P区rM204I/V位点的变异, 而阿德福韦酯的变异位点是rtA181V和rtN236T; 阿德福韦酯和拉米夫定并未交叉耐药的现像^[28], 对YMDD变异的乙肝病毒有抑制作用^[29]。因而, 一旦出现rM204I/V的拉米夫定治疗后的变异位点时, 拉米夫定和阿德福韦酯同时服用可能更好, 或者直接更改为恩替卡韦片, 因为变异的YMDD乙肝病毒很容易会对阿德福韦酯耐药^[30], 其耐药率比较高, 国内外有研究表明, 拉米夫定和阿德福韦酯联合应用能够降低变异的YMDD乙肝病毒对阿德福韦酯的耐药率。恩替卡韦是环戊基鸟嘌呤核苷类抗乙肝病毒药物, 具有较快、较强的抑制HBV DNA复制的作用, 而且耐药率较低, 但由于其价格较贵, 限制其临床的应用。

本院因乙型肝炎相关性终末期肝病行肝移植后肝炎复发率仅为3.39% (2/59), 所有患者移植前的HBsAg(+), 有15例HBV DNA(+), 但据有关文献报道,

术前HBsAg(+)者肝移植后乙肝复发率高达70%~80%, 复发后1年的实际生存率仅为68%, 3年生存率为44%, 5年生存率17%。而且, 本院防治乙肝复发的方案采用的是核苷类抗乙肝药物+小剂量的抗乙型肝炎免疫球蛋白, 抗乙型肝炎免疫球蛋白采用术中无肝期肌注800 U, 术后每天肌注200 U开始, 后根据患者血清HBsAb的值进行肌注周期的调整, 其量要比其他文献报道的抗乙型肝炎免疫球蛋白的量要小^[10-13], 但是在防治肝移植后乙肝复发中有较好的效果, 其乙肝复发率较低。因而可以尽量地减少肝移植患者的经济负担, 但同时又能够达到较好的预防乙肝复发的效果, 所以患者的生存率均较高。

4 参考文献

- [1] Liu J,Wu GC,Zhang ZT,et al.Zhonghua Waike Zazhi.2005; 43(15): 976-979.
刘建, 吴国聪, 张忠涛, 等. 肝移植术后乙型肝炎复发的预防和治疗[J]. 中华外科杂志, 2005, 43(15): 976-979.
- [2] Yilmaz N, Shiffman ML, Todd Stravitz R, et al. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years.Liver Int.2008; 28(1): 72-78.
- [3] Zhang YM,Zhu ZJ,Zheng H,et al.Zhonghua Gan Dan Waike Zazhi. 2006; 12(5):313-315.
张雅敏, 朱志军, 郑虹, 等.阿德福韦在预防肝移植后乙肝复发中的应用[J].中华肝胆外科杂志, 2006, 12(5): 313-315.
- [4] Karademir S, Astarcioglu H, Akarsu M, et al. Prophylactic use of low-dose, on-demand, intramuscular hepatitis B immunoglobulin and lamivudine after liver transplantation.Transplantation Proc. 2006; 38(2):579-583.
- [5] Lee PH, Hu RH, Tsai MK, et al. Liver transplantation for patients with hepatitis B: prevention of hepatitis B recurrence by intravenous antihepatitis B immunoglobulin and Lamivudine. Transplant Proc.2000; 32(7):2245-2247.
- [6] Xia NX,Fu ZR,Qiu BA,et al.Shijie Huaren Xiaohua Zazhi.2006; 14(13): 1288-1293.
夏念信, 傅志仁, 邱宝安, 等. 低剂量乙肝免疫球蛋白与拉米夫定长期联用预防肝移植后HBV复发[J].世界华人消化杂志, 2006, 14(13): 1288-1293.
- [7] Wu LW,He XS,Zhu XF,et al.Redai Yixue Zazhi.2006; 6(7):788-790.
巫林伟, 何晓顺, 朱晓峰, 等. 乙肝免疫球蛋白预防肝移植术后乙肝复发[J].热带医学杂志, 2006, 6(7): 788-790.
- [8] Xi ZF,Xia Q,Zhang JJ,et al.Gan Dan Waike Zazhi.2007;15(5): 350-354.
奚志峰, 夏强, 张建军, 等.肝移植术后乙肝复发的预防与处理[J].肝胆外科杂志, 2007, 15(5): 350-354.
- [9] Zhang XL,Zhu XF,Shi HJ,et al.Guangdong Yiyao.2008;29(1): 115-117.
张相良, 朱晓峰, 石慧娟, 等.肝移植术后乙肝复发的预防和治疗[J].广东医药, 2008, 29(1): 115-117.
- [10] Liu Y,Lu Y,Liu C,et al.Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu.2007;11(25): 4871-4873.
刘阳, 吕毅, 刘昌, 等.应用拉米夫定联合肌肉注射乙肝免疫球蛋白预防肝移植术后乙型肝炎再感染: 35例分析[J].中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(25): 4871-4873.
- [11] Feng ZY,Fu WL,Xi LG,et al. Zhonghua Gan Dan Waike Zazhi. 2006; 12(12):857-858.
冯众一, 付维利, 席力罡, 等.小剂量乙肝免疫球蛋白(HBIG)联合拉米夫定(LAM)防治肝移植术后乙肝复发的应用研究[J].中华肝胆外科杂志, 2006, 12(12): 857-858.
- [12] Sun YP,Wu CZ,Yu GF,et al.Gan Dan Yi Waike Zazhi.2008;20(4): 243-247.
孙运鹏, 吴存造, 虞冠锋, 等. 联合应用拉米夫定和乙肝免疫球蛋白预防肝移植术后乙肝复发的疗效观察[J].肝胆外科杂志, 2008, 20(4): 243-247.
- [13] Huang SP,Cai WH,Ling YW,et al.Shiyong Ganzangbing Zazhi. 2006; 9(6): 361-363.
黄松平, 蔡卫华, 凌勇武, 等.拉米夫定联合小剂量乙肝免疫球蛋白防止肝移植术后HBV感染的疗效分析[J].实用肝脏病杂志, 2006, 9(6): 361-363.
- [14] Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. Liver Transpl. 2005; 11(4): 402-409.
- [15] Marzano A, Salizzoni J, Deernardi-venon W, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. J Hepatol.2001; 34(6):903-910.
- [16] Xu C,Yang Y,Lu MQ,et al. Redai Yixue Zazhi.2006; 6(11): 1164-1166.
许赤, 杨扬, 陆敏强, 等. 肝移植术后长期联合应用拉米夫定和小剂量乙肝免疫球蛋白预防乙型肝炎复发的疗效[J].热带医学杂志, 2006, 6(11): 1164-1166.
- [17] Prakoso E, Strasser SL, Koorey DJ, et al. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. Clin Transplant. 2006; 20(3):369-373.
- [18] Yan ML, Yan LN, Li B, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int.2006; 5(3):360-363.
- [19] Angus PW, Mccaughan G, Gane EJ, et al. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. Liver Transpl.2000; 6(4):429-433.
- [20] Anderson RD, Chinnakotla S, Guo L, et al. Intramuscular hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and nucleosides for prevention of recurrent hepatitis B following liver transplantation: comparison with other HBIG regimens. Clin Transplant.2007; 21(4): 510-517.
- [21] Todo S, Daemtris AJ, Van Thiel D, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. Hepatology. 1991;13(4): 619-626.
- [22] O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. J Hepatol.1992; 14(1): 104-111.
- [23] Wang FS.Zhongguo Shiyong Neike Zazhi.2005; 25(9):789-792.
王凤水. 肝移植术后肝炎复发的防治[J].中国实用内科杂志, 2005, 25(9): 789-792.
- [24] Zhao H,Lu MQ,Cai CJ,et al.Xiaohua Waike.2006; 5(4): 250-253.
赵辉, 陆敏强, 蔡常洁, 等. 肝移植术后HBV再感染的危险因素分析及对策[J].消化外科, 2006, 5(4): 250-253.
- [25] Zheng SS,Wu J,Liang TB,et al.Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi. 2000; 21(6): 366-368.
郑树森, 吴健, 梁廷波, 等. 肝移植患者乙型肝炎病毒再感染的防治[J]. 中华器官移植杂志, 2000, 21(6): 366-368.
- [26] Qiu YW,Chen SB,Yang Q,et al.Linchuang Gan Dan Bing Zazhi. 2007; 23(6): 421-423.
邱源旺, 陈仕彬, 杨茜, 等.YMDD变异后HBeAg(+)患者病情进展及处理的临床研究[J].临床肝胆病杂志, 2007, 23(6): 421-423.
- [27] Liu G. Zhongxiyi Jiehe Ganbing Zazhi. 2006;16(5):303-305.
刘刚.阿德福韦酯基础与临床研究[J].中西医结合肝病杂志, 2006, 16(5): 303-305.
- [28] Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. Hepatology.2005; 41(6):1391-1398.
- [29] Wang YM,Chen YK,Zhang DZ,et al.Zhonghua Ganzangbing Zazhi.2006; 14(11): 803-805.
王宇明, 陈耀凯, 张大志, 等.阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床研究[J].中华肝病杂志, 2006, 14(11): 803-805.
- [30] Bartholomeusz A,Locamini S,Ayres A, et al. Mechanistic basis for hepatitis B virus resistance to acyclic phosphonate analogues adefovir and tenofovir. (Abatract1011)Hepatology.2005; 42:594A.

来自本文课题的更多信息——

文章的偏倚或不足: 本文采用了病例回顾性分析方法, 把查阅到有关数据资料作为对照组进行分析。但数据收集及分析过于简单, 未能提供丰富且有参考价值的信息。

提供临床借鉴的意义: 本文主要阐述了核苷类抗乙肝药物联合小剂量的乙肝免疫球蛋白在防治肝移植后乙型肝炎复发的效果分析, 其中本中心使用的乙肝免疫球蛋白的剂量在所以查阅资料中的剂量相比是最小剂量, 术中无肝期肌注800 U, 术后每天肌注200 U, 后根据血清HBsAb数值进行调整用药, 临床的效果较为良好, 具有一定的临床指导和应用价值。