

# 肝移植后他克莫司血药浓度对外周血单个核细胞内HBV DNA的影响\*\*

吕立志, 俞如胜, 张小进, 江 艺

## Effects of FK506 concentration on hepatitis B virus DNA in peripheral blood mononuclear cells after liver transplantation

Lü Li-zhi, Yu Ru-sheng, Zhang Xiao-jin, Jiang Yi

### Abstract

**BACKGROUND:** The long term use of immunosuppressive agents in recipients of liver transplantation would result in decreased immune function and may affect the body's clearance of hepatitis B virus.

**OBJECTIVE:** To analyze the relationship between FK506 concentration and hepatitis B virus (HBV) DNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of the patients who underwent liver transplantation for HBV-related end-stage liver disease.

**METHODS:** Twenty-three patients with HBV-related end-stage liver disease who underwent liver transplantation from January 2009 to December 2009 were divided into FK506-high concentration ( $\geq 10$  ng/mL) group ( $n=9$ ) and FK506-low concentration group ( $< 10$  ng/mL) group ( $n=14$ ) at 12 weeks after liver transplantation. At the same time, the copies of HBV DNA in PBMC and T-cell subsets ( $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD8^+CD28^+$ ,  $CD8^+CD152^+$ ) were determined respectively using real time fluorescent quantitative PCR combined with fluorescein-labelled monoclonal antibodies and flow cytometer.

**RESULTS AND CONCLUSION:** At 12 weeks after liver transplantation, the percentage of  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD8^+CD28^+$  in the FK506-high concentration group was significantly lower, and the percentage of  $CD8^+CD152^+$  was significantly higher, compared with the FK506-low concentration group ( $P < 0.05$ ). HBV DNA in the PBMC was significantly higher in the FK506-high concentration group than in the FK506-low concentration group ( $P < 0.05$ ). Multiple linear regression of correlation of HBV DNA in PBMC and T-lymphocyte subsets after liver transplantation showed that HBV DNA was closely correlated with  $CD8^+CD28^+$ ,  $CD8^+CD152^+$ . HBV DNA was significantly positively correlated with  $CD8^+CD152^+$  and was negatively correlated with  $CD8^+CD28^+$ . Variance of FK506 concentration could suppress the expression of  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD8^+CD28^+$  T-lymphocyte subsets and upregulate the expression of  $CD8^+CD152^+$  T-lymphocyte subsets, which could inhibit cell immunity and affect HBV clearance in PBMC.

Lü LZ, Yu RS, Zhang XJ, Jiang Y. Effects of FK506 concentration on hepatitis B virus DNA in peripheral blood mononuclear cells after liver transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(44): 8179-8182. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

### 摘要

**背景:** 肝移植后他克莫司等免疫抑制剂的长期应用导致机体细胞免疫功能降低, 并有可能影响机体对乙肝病毒的清除。

**目的:** 分析乙肝相关肝移植患者后不同浓度他克莫司对外周血单个核细胞中的 HBV DNA 含量的影响。

**方法:** 纳入乙肝相关终末期肝病肝移植受者 23 例, 根据移植后 12 周清晨空腹他克莫司血药浓度, 分为高浓度组( $\geq 10 \mu\text{g/L}$ ) 9 例和低浓度组( $< 10 \mu\text{g/L}$ ) 14 例, 同时用荧光标记单克隆抗体结合流式细胞技术检测外周血 T 细胞亚群的百分比, 用实时荧光定量 PCR 检测外周血单个核细胞内的 HBV DNA。

**结果与结论:** 用多元线性回归分析外周血单个核细胞内的 HBV DNA 含量与  $CD8^+CD152^+$  呈正相关, 与  $CD8^+CD28^+$  呈负相关。高血药浓度他克莫司的患者外周血单个核细胞内的 HBV DNA 高于低浓度组, 其改变与反映细胞免疫功能的指标  $CD8^+CD152^+$  和  $CD8^+CD28^+$  的变化有关。

**关键词:** 他克莫司; 肝移植; T 细胞亚群; 外周血单个核细胞; 乙型肝炎病毒

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.44.003

吕立志, 俞如胜, 张小进, 江艺. 肝移植后他克莫司血药浓度对外周血单个核细胞内 HBV DNA 的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(44): 8179-8182. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

Department of Hepatobiliary Surgery, PLA Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Lü Li-zhi★, Master, Associate chief physician, Master's supervisor, Department of Hepatobiliary Surgery, PLA Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350025, Fujian Province, China llzhi69@126.com

Correspondence to: Jiang Yi, Doctor, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, PLA Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Supported by: Scientific Research Foundation for Medical Science and Public Health of Nanjing Military Area Command of PLA, No.06Z46\*

Received:2011-05-22 Accepted:2011-07-15

## 0 引言

目前, 肝脏移植已经成为治疗各种终末期肝病的最有效方法<sup>[1-3]</sup>。乙肝相关的各种急、慢性终末期肝病是中国肝移植的主要适应证。据中国肝移植注册2008年度分析报告, 乙型肝炎相关肝病肝移植占总病因的77.8%<sup>[4]</sup>。肝移植后排斥反应和乙肝复发是影响肝移植受者长期存活的两个重要因素<sup>[5-8]</sup>。肝移植后他克莫司等免疫抑制剂的长期应用导致机体细胞免疫功能降

低, 并有可能影响机体对乙肝病毒的清除<sup>[9-10]</sup>。本文探讨乙肝相关终末期肝病肝移植受者他克莫司血药浓度的高低与外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)内 HBV DNA 载量和免疫系统 T 淋巴细胞亚群功能的影响。

## 1 对象和方法

**设计:** 病例回顾、对照分析。

**时间及地点:** 实验于2009-01/12解放军南

解放军南京军区福州总医院肝胆外科, 福建省福州市 350025

吕立志★, 男, 1969年生, 福建省晋江市人, 汉族, 1992年福建医科大学毕业, 硕士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝移植、肝胆腹腔镜外科方面的研究。  
llzhi69@126.com

通讯作者: 江艺, 博士, 教授, 解放军南京军区福州总医院肝胆外科, 福建省福州市 350025  
jiangyi63@126.com

中图分类号: R617  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225 (2010)44-08179-04

收稿日期: 2011-05-22  
修回日期: 2011-07-15  
(20110222016/D · S)

京军区福州总医院肝胆外科完成。

**对象:** 纳入乙肝相关终末期肝病肝移植患者共27例, 排除1例移植后近期死亡, 排除3例移植后发生明确急性排斥反应的患者, 其余23例术后恢复顺利无严重并发症的患者作为研究对象, 男21例, 女2例, 年龄25~73岁, 中位年龄43.5岁。21例患者都采用拉米呋啶(葛兰素康公司)(lamivudine, LAM)+乙肝免疫球蛋白(上海新兴医药股份有限公司)方案预防乙肝复发(从决定等待肝移植即开始口服LAM, 100 mg, 1次/d, 移植后维持此剂量, 乙肝免疫球蛋白术中无肝期肌肉注射800 U, 移植后1周内肌肉注射400 U/d, 移植后3个月内肌肉注射400 U每周2次, 2例已有对LAM耐药的YMDD变异株的患者, 则联合应用LAM, 100 mg, 1次/d, 和阿德福韦(葛兰素康公司)10 mg, 1次/d, 乙肝免疫球蛋白同前。

**诊断标准:** ①HBsAg阳性大于6个月。②HBV-DNA阳性。③HBeAg阴性和/或抗-HBe阳性6个月以上(有人建议12个月更合理)。④丙氨酸转氨酶大于正常值上限1.5倍, 或肝组织学有明确的肝细胞损伤。⑤排除其他引起肝脏损伤的病因。

**纳入标准:** ①23例患者的供肝均为乙肝阴性供肝。②肝移植后均采用他克莫司+激素方案抗排斥反应, 其中激素都在移植后3个月内撤除。③所有患者均自愿参加实验, 并书面签订知情同意书。实验符合医疗机构管理条例的相关规定<sup>[1]</sup>。

**排除标准:** 合并丙型和(或)丁型肝炎病毒感染。

**方法:**

**分组及干预:** 23例患者至移植后12周时, 肝功能均基本正常, 无乙肝复发的临床表现。根据23例患者肝移植后12周清晨空腹他克莫司血药浓度, 分为高浓度组( $\geq 10 \mu\text{g/L}$ )9例和低浓度组( $< 10 \mu\text{g/L}$ )14例。

**标本采集:** 所有患者肝移植后第12周清晨空腹外周静脉采集11 mL K2-EDTA抗凝新鲜全血, 3 mL进行他克莫司血药浓度的检测; 3 mL进行流式细胞仪(美国COULTER公司)检测T细胞亚群CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>的百分比, 5 mL分离PBMC。

**他克莫司血药浓度检测:** 采用ABBOTT IMX分析仪(美国)和Tacrolimus II试剂盒。

**流式细胞仪检测试剂(购于美国COULTER公司):** CD3-PE 克隆号: UCHT1 (IgG1型, 小鼠

源性)、CD4-FITC克隆号: 13B8.2 (IgG1型, 小鼠源性)、CD8-FITC 克隆号: B9.11 (IgG1型, 小鼠源性)、CD28-PE 克隆号: CD28.2 (IgG1型, 小鼠源性)、CD152-PE 克隆号: BNI3 (IgG2a型, 小鼠源性)、同型对照: IgG1-FITC IgG1-PE IgG2a-PE。

**PBMC的分离方法:** 5 mL抗凝新鲜全血, 用淋巴细胞分离液, 分离出外周血单个核细胞, 用PBS洗涤3次, 12 000 r/min离心4 min, 共洗涤3次, 取末次洗涤液行HBVDNA检测。用0.5 mL PBS悬浮洗涤过3次PBMC显微计数, 计数后配细胞浓度 $1.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。

**PBMC HBV DNA的提取:** 提取试剂盒为TIANamp 病毒基因组DNA/RNA提取试剂盒DP-315(Tiagen 天根生化科技(北京)有限公司), 按说明书操作。

**PBMC内HBV DNA的实时荧光定量PCR检测:** HBV DNA定量检测仪为ABI Prism 7300 Real-Time PCR仪, 试剂为Acon(艾康)生物技术有限公司的乙型肝炎病毒DNA荧光定量PCR检测试剂盒, 按说明书操作。

**主要观察指标:** 肝移植受者移植后12周他克莫司血药浓度与T细胞亚群水平及肝移植后他克莫司浓度对PBMC内的HBV DNA含量的影响。

**统计学分析:** 由第一作者用SPSS13.0分析软件进行分析。肝移植受者后12周他克莫司血药浓度、T细胞亚群CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>的数据进行正态分布检验, 符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 两组数据间的比较采用t检验进行分析比较, 以 $P < 0.05$ 描述差异有显著性意义。肝移植后T细胞亚群与PBMC内的HBV DNA的关系采用多元线性回归相关性分析。

## 2 结果

**2.1 纳入患者数量分析** 27例肝移植患者全部获得随访至移植后3个月, 无失访病例, 其中1例由于严重感染并发多器官功能衰竭术后24 d死亡, 3例患者在移植后10~25 d出现急性排斥反应, 经肝穿刺活检证实, 给予了甲基强的松龙冲击治疗, 2例还加用了吗替麦考酚酯治疗, 为了避免其他免疫抑制剂对实验观察结果的影响, 将这3例患者排除至本实验之外, 未采用意向性分析。最后参与分组和检测的23例患者在移植后3个月内均无乙肝复发。

2.2 肝移植后他克莫司血药浓度对外周血T细胞亚群水平的影响 肝移植后12周他克莫司高浓度组和低浓度组的 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>差异均有显著性意义( $P < 0.05$ ), 见表1。

表1 肝移植受者移植后12周他克莫司浓度与T细胞亚群水平的比较  
Table 1 Comparisons of FK506 concentration and level of T cell subsets in liver transplant recipients at 12 weeks postoperatively ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

| Group                                   | < 10 $\mu\text{g/L}$ (n=14) | $\geq 10 \mu\text{g/L}$ (n=9) | P      |
|---|-----------------------------|-------------------------------|--------|
| FK506 ( $\mu\text{g/L}$ )               | 6.34 $\pm$ 1.00             | 11.67 $\pm$ 1.63              |        |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%)   | 31.46 $\pm$ 3.24            | 23.24 $\pm$ 7.29              | < 0.01 |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%)   | 35.21 $\pm$ 3.67            | 30.88 $\pm$ 4.16              | < 0.05 |
| CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> (%)  | 22.84 $\pm$ 3.08            | 7.55 $\pm$ 5.33               | < 0.01 |
| CD8 <sup>+</sup> CD152 <sup>+</sup> (%) | 0.95 $\pm$ 0.45             | 1.97 $\pm$ 0.85               | < 0.01 |

2.3 肝移植后他克莫司血药浓度对PBMC内的HBV DNA含量的影响 肝移植后12周他克莫司高浓度组的PBMC内的HBV DNA均明显高于低浓度组, 差异有显著性意义, 而肝移植前两组间HBV DNA拷贝数差异无显著性意义, 见表2。

表2 肝移植受者移植后12周他克莫司血药浓度与PBMC内的HBV DNA的比较  
Table 2 Comparisons of FK506 concentration and HBV DNA of PBMC in liver transplant recipients at 12 weeks postoperatively ( $\bar{x} \pm s, \text{copies/mL}$ )

| Group                   | n  | HBV DNA before operation | HBV DNA after operation |
|-------------------------|----|--------------------------|-------------------------|
| < 10 $\mu\text{g/L}$    | 14 | 3.96 $\pm$ 0.69          | 2.67 $\pm$ 0.26         |
| $\geq 10 \mu\text{g/L}$ | 9  | 3.75 $\pm$ 0.58          | 3.10 $\pm$ 0.34         |
| P                       |    | 0.241                    | 0.016                   |

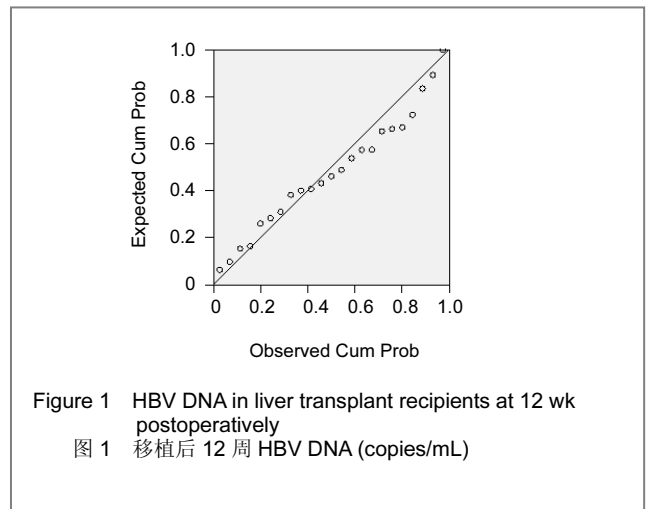
2.4 肝移植后T细胞亚群水平变化与PBMC内HBV DNA含量的相关性分析 HBV DNA与T细胞亚群的直线相关检验发现HBV DNA与CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>呈负相关, 与CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>呈正相关, 见表3。

表3 移植后HBV DNA与T细胞亚群的直线相关检验(Pearson 检验)  
Table 3 The linear correlation test of HBV DNA and T cell subsets after liver transplantation (Pearson's test)

|           | CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> | CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> | CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> | CD8 <sup>+</sup> CD152 <sup>+</sup> |
|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| HBV DNA r | -0.672                            | -0.749                            | -0.795                             | 0.820                               |
| P         | < 0.01                            | < 0.01                            | < 0.01                             | < 0.01                              |

由于各T细胞亚群之间可能产生相互影响。因此, 用逐步多元线性回归分析HBV DNA与CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>相关性的密切程度。即在每一步中, 一个小于设定值的最小F概率( $P \leq 0.05$ )的变量将引入回归方程, 若已经引入回归方程的变量的F概率大于设定值( $P \geq 0.10$ ), 则将被剔除

出回归方程, 当无变量被引入或被剔除时则终止回归方程。结果发现, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>两个变量符合引入标准, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>两个变量被剔除。当逐步引入CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>时, 其偏回归系数逐渐变小, 对偏回归系数进行t检验,  $P$ 均 < 0.01, 差异有显著性意义。可建立回归方程:  $Y = 1\ 319.12 - 44.97X_1 + 334.57X_2$ 。根据回归方程的残差作P-P图进行正态性检验, 可知回归方程的残差呈正态性分布, 说明所求得的回归方程模型符合多元线性回归模型的条件, 见图1。



### 3 讨论

实验发现, 乙肝相关终末期肝病患者肝移植后3个月PBMC内仍存在HBV DNA, 且其数量的变化与他克莫司的浓度高低有关。在移植后12周他克莫司高浓度组(他克莫司血药浓度 $\geq 10 \mu\text{g/L}$ )PBMC内的HBV DNA拷贝数均明显大于他克莫司低浓度组(他克莫司 $< 10 \mu\text{g/L}$ )。他克莫司高浓度组外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>均明显低于低浓度组; 而CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>则明显高于低浓度组, 用多元线性回归分析PBMC内的HBV DNA含量与CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>呈正相关, 与CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>呈负相关。结果提示, 高浓度他克莫司血药浓度下, PBMC内HBV DNA拷贝数更高, 可能预示乙肝复发或再感染的风险增加。

在慢性乙型肝炎患者中, 机体的免疫状态和HBV复制活跃程度密切相关<sup>[12]</sup>。Liu等<sup>[13]</sup>研究发现慢性乙肝患者T细胞亚群变化与HBV感染PBMC有关, 而且认为这种变化可能是PBMC中HBV持续感染的原因之一。Yang等<sup>[14]</sup>研究报道乙肝相关肝病肝移植患者, 使用他克莫司为基础免疫抑制方案, 同时采用恩替卡韦联合乙肝免疫球蛋白抗病毒治疗, 结果发现PBMC内HBVDNA在移植后长期维持在相对稳定状态。Riediger等<sup>[15]</sup>研究发现PBMC中的HBV与肝移植后乙肝复发密切相关。因此,

本研究以肝移植后患者PBMC中的HBV DNA拷贝数和T细胞亚群作为观测指标。

他克莫司在体内淋巴细胞浆内的他克莫司结合蛋白(FK506 Binding Protein, FKBP)结合, 他克莫司-FKBP复合体抑制钙神经素的磷酸酶活性, 从而抑制了T细胞活化核因子(NF-AT)在胞浆内的脱磷酸化, 并进入细胞核内与NF-AT结合, 抑制了T细胞信号转导中的多种细胞因子(主要是白细胞介素2)等基因转录。他克莫司对CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>的影响可能通过抑制CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞内的白细胞介素2等细胞因子的基因表达, 使CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞活化受到抑制, 白细胞介素2等细胞因子的减少, 从而进一步抑制CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T细胞的活化和增殖而发挥免疫抑制效应<sup>[16-17]</sup>。CD28和CD152是T淋巴细胞的一对重要的互相拮抗的共刺激分子对, 在结构上高度同源, 而且CD152与APC表面表达的B7分子的亲和力比CD28高20倍。当CD152与APC表面的B7分子结合时, 启动T细胞活化的抑制性信号, 降低T细胞对抗原的刺激敏感性, 发挥免疫抑制效应。有研究发现, 他克莫司在抑制CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>的同时能上调CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>分子的表达, 抑制了CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>效应T细胞的活化<sup>[18]</sup>。作者的研究也发现他克莫司高浓度组外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>均明显下降, 而CD8<sup>+</sup>CD152<sup>+</sup>显著升高。

乙肝相关肝移植后, PBMC内HBV DNA仍然可能处于较高的拷贝, 同时患者并无乙肝复发或再感染表现, 分析其原因主要是: ①患者肝移植后免疫抑制剂的持续应用导致机体细胞免疫功能下降, 对PBMC内残存的HBV DNA清除能力下降<sup>[19]</sup>。②部分HBV DNA与宿主染色体发生整合, 从而干扰细胞免疫活性, 影响核苷类似物的疗效。③在强大的抗乙肝病毒作用下, PBMC内HBV DNA的致病性、复制能力均有一定程度的下降, 成为选择性保留的优势病毒株, 它们与机体免疫系统及抗病毒药物之间形成一个相对平衡的稳定状态, 机体难以测定清除PBMC内的HBV, 而这些HBV也不能在肝脏和血液中快速复制导致患者肝炎的复发<sup>[20]</sup>。然而这种PBMC内HBV DNA在移植术后的拷贝数的持续增高可能预示乙肝的复发风险。

综上所述, 本实验认为乙肝相关终末期肝病肝移植术后患者乙肝复发可能与他克莫司浓度有关。他克莫司作为目前肝移植首选的抗排斥免疫抑制剂需长期使用。因此, 通过在核苷类药物和乙肝免疫球蛋白进行抗病毒治疗的同时, 尽可能把他克莫司控制在不起排斥反应的最小他克莫司浓度窗, 以增强机体免疫系统对PBMC内的HBV DNA的清除能力, 从而减少乙肝的复发机率, 有重要的意义。但是, 如何把握他克莫司的浓度窗的问题, 还有待于进一步研究。

#### 4 参考文献

- Ganier DR, Colón JE. Orthotopic liver transplantation in a pediatric patient with progressive intrahepatic cholestasis: a coordinated perioperative subspecialty approach. *Ochsner J.* 2011 Spring;11(1):89-91.
- Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(3):281-288.
- Testino G, Ferro C. Hepatorenal syndrome: a review. *Hepatology.* 2010;57(102-103):1279-1284.
- International Liver Transplantation Society "Advances in Liver Transplantation 2008: A Western and Eastern Perspective" [DB/OL]. HongKong: China Liver Transplantation Registry, 2008. [2009-2-20]
- Yaprak O, Dayangac M, Balci D, et al. Hepatitis B prophylaxis in living donor liver transplantation: single center experience. *Hepatology.* 2010;57(102-103):1178-1182.
- 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. *Transplant Proc.* 2010; 42(10):4399-402.
- Roche B, Samuel D. Hepatitis: viral load predicts HBV recurrence after liver transplant. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(12): 657-658.
- Liu J, Zhang SN, Li Z, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(5):811-814. 刘静, 张升宁, 李铸, 等. 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.
- Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Republished paper: Managing HBV in patients with impaired immunity. *Postgrad Med J.* 2011;87(1025):223-238.
- Wang X, Zhang Y, Zhou LF, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(31):6121-6124. 王旭, 张颖, 周立夫, 等. 肝移植后乙肝再感染的因素分析及其防治 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(31):6121-6124.
- State Council of the People's Republic of China. Administrative Regulations on Medical Institution. 1994-09-01 中华人民共和国国务院. 医疗机构管理条例. 1994-09-01
- Marjoleine L, Rekha S, Mark H. et al. Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: a possible immune escape mechanism of hepatitis B virus. *Immunology.* 2009;126: 280-289.
- Liu YX, Hu GL, He SY, et al. Effect of hepatitis virus infection of peripheral blood mononuclear cells on T cells subpopulation in patients with chronic hepatitis B. *China Journal of Modern Medicine.* 2002;12(8):70-72.
- Yang Y, Xu QH, Jiang H, et al. Inhibition effect of Entecavir on hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells of posttransplant patients. *Chin Transplant.* 2009;3:19-23.
- Riediger C, Berberat PO, Sauer P, et al. Prophylaxis and treatment of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 8:viii37-viii46.
- Hu CH, Xu XD. Zhongguo Shiyuan Zhenduanxue. 2008;12 (12): 1562-1566. 胡翠华, 许晓东. 他克莫司对肝移植受者外周血T淋巴细胞亚群的影响及临床意义 [J]. 中国实验诊断学 [J]. 2008, 12 (12):1562-1566.
- Bai YJ, Wang LL, Cai B, et al. Regulatory function of tacrolimus and CsA on CD4/CD8 T lymphocyte subgroups and costimulators on them in allo-liver recipients. [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2008;24(10):989-992.
- Li J, Bai Y, Wang L, et al. Regulatory effect of FK506 on CD152 and PD-1 in the liver allorecipients. *Transplant Proc.* 2008;40(5): 1495-1497.
- 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.
- Zheng SS, Chen YM, Liang TB, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl.* 2006;12(2):253-258.

#### 来自本文课题的更多信息——

**基金资助:** 南京军区医药卫生科研基金重点项目资助 (06Z46) 课题名称: 树鼩乙型肝炎肝移植模型的建立有移植后乙型肝炎病毒动力学研究。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。