乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染对肾移植受者存活的影响

石韶华 王振兴 陈花 武政华 马永文 康彦 宿宇坤 武小桐

【摘要】 **目的** 探讨乙型肝炎病毒（HBV）和（或）丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）感染对肾移植受者长期存活的影响及预防措施。**方法** HBV和（或）HCV感染肾移植受者110例（感染组），其中HBV感染受者56例、HCV感染受者52例，HBV与HCV合并感染2例。非HBV与非HCV感染受者694例（非感染组）。感染组受者术前有病毒复制者予积极治疗，研究早期肝功能正常者可接受肾移植，后期均用聚合酶链反应（PCR）检测，要求连续3～6个月HBV脱氧核糖核酸（DNA）0 copy/ml，HCV核糖核酸（RNA）0 copy/ml方可接受肾移植。术后定期检测HBV与HCV，定期检测感染组受者HBV DNA滴度、HCV RNA滴度。发现HBV复制，选用拉米夫定、阿德福韦酯治疗，酌情减少免疫抑制剂用量。分别比较两组术后1、3、5年人、肾存活率，比较两组的肝功能衰竭病死率。**结果** 非感染组人、肾存活率分别为：1年94.2%、91.4%，3年为86.4%、85.2%，5年为82.7%、78.9%；感染组人、肾存活率分别为：1年90.2%、88.1%，3年为88.9%、86.2%，5年为81.5%、76.3%；两组数据比较差异均无统计学意义（均为$P>0.05$）。感染组中14例（12.7%）死于肝功能衰竭，其中10例为HBV感染者，非感染组受者无1例死于肝衰竭。感染组术后肝衰竭病死率明显高于非感染组（12.7%、0，$P<0.05$）。**结论** 受者术前HBV和（或）HCV感染会明显增加肾移植术后肝衰竭死亡危险。患者术前处于病毒复制期应予积极治疗，在肝炎病毒停止复制6个月后再考虑肾移植。长期随访中应定期复查HBV与HCV感染指标，早确诊、早治疗，并及时调整免疫抑制剂剂量。

【关键词】 肾移植；肝炎病毒；乙型肝炎病毒；丙型肝炎病毒；存活率；肝衰竭

【中图分类号】R617 【文献标志码】A 【文章编号】1674-7445（2012）03-0008-04

Influence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection on the survival of renal transplant recipients

SHI Shao-hua, WANG Zhen-xing, CHEN Hua, WU Zheng-hua, MA Yong-wen, KANG Yan, SU Yu-kun, WU Xiao-tong. Renal Transplantation and Dialysis Center, the Second People's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030012, *China*

Corresponding author: SHI Shao-hua, E-mail: 13903434416@163.com

【**Abstract**】 **Objective** To explore the influence of hepatitis B virus (HBV) and (or) hepatitis C virus (HCV) infection on the long range survival of the kidney transplant recipient, and their prevention. **Methods** One hundred and ten renal transplant recipients with HBV and (or) HCV infection were selected as infection group, in which 56 cases were HBV infection, 52 cases were HCV infection and 2 cases were combined HBV and HCV infection. Six hundred and ninty-four recipients without HBV and HCV infection were selected as non-infection group. In infection group, recipients with virus replication were treated aggressively. In the early stage of the study, the recipients with normal liver function received renal transplantation. In the later stage of the study, HBV deoxyribonuleic acid (DNA) and HCV ribonucleic acid (RNA) were detected by polymerase chain reaction (PCR). Those with HBV DNA and HCV RNA 0 copy/ml for 3-6 months received renal transplantation. The postoperative titer of HBV DNA and HCV RNA in infection group were detected regularly. Lamivudine and adefovir dipivoxil were used and the dose of immunosuppressant was decreased in the condition that HBV replication was detected. The person/ kidney survival rates were compared between the

DOI：10.3969/j.issn.1674-7445.2012.03.008

作者单位：030012 太原，山西省第二人民医院肾移植透析中心

通讯作者：石韶华，E-mail：13903434416@163.com

two groups at 1-, 3-, 5-year after transplantation. And the mortality of liver failure were also compared. **Results** In non-infection group, the postoperative person/ kidney survival rates were 94.2% and 91.4% for 1 year, 86.4% and 85.2% for 3 years, 82.7% and 78.9% for 5 years, respectively. In infection group, the person/ kidney survival rates were 90.2% and 88.1% for 1 year, 88.9% and 86.2% for 3 years, 81.5% and 76.3% for 5 years. There was no significant difference between the 2 groups (all in $P>0.05$). In infection group, 14 recipients (12.7%) died of liver failure, in whom 10 cases were HBV infection. In non-infection group, no recipient died of liver failure. The mortality of liver failure in the infection group was significantly higher than that in non-infected group (12.7%, 0, $P<0.05$). **Conclusions** Renal transplant candidate with HBV and (or) HCV infection would increase the risk of death for liver failure after transplantation. Preoperative aggressive treatment should be given to the recipients with virus replication. Renal transplantation should be considered 6 months after the replication ceased. In the long-term follow-up, HBV DNA and HCV RNA should be regularly examined for early final diagnosis, early treatment of the infection and adjustment of immunosuppressant doses.

【**Key words**】 Renal transplantation; Hepatitis virus; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; Survival rate; Liver failure

尿毒症患者长期接受血液透析及综合治疗，其乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）感染率极高。据我院病历资料统计，长期血液透析患者的HBV感染率约11%，HCV感染率为8%。随着尿毒症患者肾移植手术成功率显著提高，HBV与HCV感染对人和移植肾存活率的影响已引起移植科医师的广泛关注[1]。为总结经验，笔者分析了HBV和或HCV感染的肾移植受者术后存活情况，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

HBV感染的诊断标准：乙型肝炎表面抗原（HBsAg）阳性或HBV脱氧核糖核酸（DNA）阳性。HCV感染的诊断标准：HCV核糖核酸（RNA）阳性，或抗－HCV阳性。

1.2 一般资料

1996年5月至2008年12月在我移植中心行肾移植的804例受者。术前发生HBV和（或）HCV感染共110例（感染组），其中HBV感染受者56例，男38例，女18例，平均年龄37岁；HCV感染受者52例，男30例，女22例，平均年龄47岁，其余2例为HBV与HCV合并感染受者，男女各1例，分别为24岁与27岁。非HBV与HCV感染受者694例（非感染组），男451例，女243例，平均年龄48.2岁。

感染组受者术前有病毒复制者予积极治疗。接受肾移植的标准：2003年前肝功能正常者可接受移植，2003年后感染组患者均用聚合酶链反应（PCR）检测，要求连续3～6个月HBV DNA 0 copy/ml，HCV RNA 0 copy/ml方可接受肾移植。

1.3 术后治疗

术后均采用三联免疫抑制治疗方案。2000年以前多选择下述两种方案：（1）环孢素（CsA）＋硫唑嘌呤＋泼尼松方案，CsA起始量为8 mg/（kg·d），硫唑嘌呤75～100 mg/d；（2）CsA＋麦考酚吗乙酯（MMF）＋泼尼松方案，CsA起始量为6 mg/（kg·d），MMF 1.5 g/d。2000年以后，HBV感染受者选用他克莫司（FK506）＋MMF＋泼尼松方案，FK506起始量为1.5 mg/（kg·d），MMF 1.5 g/d，后改为1.0 g/d维持；HCV感染受者仍选用CsA＋MMF＋泼尼松方案，CsA起始量为6 mg/（kg·d），MMF 1.5 g/d，后改为1.0 g/d维持。

术后定期检测HBV与HCV，肝炎病毒阳性者应定期检测HBV DNA滴度、HCV RNA滴度。发现HBV复制，选用拉米夫定、阿德福韦酯治疗；如无效使用恩替卡韦。本文研究对象未发现耐药者。建议受者终身服用核苷类如拉米夫定、恩替卡韦等，酌情减少免疫抑制剂用量。

1.4 研究方法

收集两组病例的临床资料及随访结果。分别比较两组术后1、3、5年人、肾存活率，比较两组的肝衰竭病死率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件。计数资料比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

两组受者的术后 1、3、5 年人、肾存活率见表1。两组数据比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。感染组中 14 例死于肝衰竭（12.7%），其中10 例为 HBsAg 阳性者，6 例死于急性呼吸窘迫综合征（ARDS），3 例死于肿瘤，3 例死于心脑血管疾病，余1 例死于自杀。非感染组受者无1 例死于肝衰竭。感染组术后肝衰竭病死率明显高于非感染组（12.7%、0，$P<0.05$）。

表1　两组受者的术后 1、3、5 年人、肾存活率比较

Table 1　Compare of 1-, 3-, 5-year person and graft survival rates of recipients in two groups　%

分　组	n	人存活率	移植肾存活率
感染组	110		
术后 1 年		90.2	88.1
术后 3 年		88.9	86.2
术后 5 年		81.5	76.3
非感染组	694		
术后 1 年		94.2	91.4
术后 3 年		86.4	85.2
术后 5 年		82.7	78.9

3　讨　论

HBV 感染对肾移植受者存活率和移植肾存活率的影响大小报道不一，早年的报道预后较差，肝脏相关并发症病死率可增加 5～10 倍[2]。最近，KLiem 等[3]报道德国 HBV 和 HCV 阳性的肾移植受者术后 5 年肾功能和肝功能与 HBV 和 HCV，两种病毒均为阴性的受者比较无明显差异。本组研究的感染组受者与非感染组受者术后 1、3、5 年人、肾存活率相当。两组受者死亡原因分析，感染组术后肝衰竭病死率明显高于非感染组（12.7%、0，$P<0.05$），且本文资料显示，肝衰竭受者中HBsAg 阳性者占 71%。说明肝炎病毒特别是 HBV 的感染严重威胁肾移植受者的长期存活[4-5]。

HBV 和 HCV 阳性不是肾移植手术的禁忌证[6-7]。目前我院对所有肝炎病毒阳性患者均用 PCR 法检测，要求连续 3～6 个月 HBV DNA 0 copy/ml，HCV RNA 0 copy/ml 方可接受肾移植。术后发现乙肝病毒复制，选用拉米夫定、阿德福韦酯治疗，如无效使用恩替卡韦，目前未发现耐药患者。建议终身服用核苷类如拉米夫定、恩替卡韦等，酌情减少免疫抑制剂用量。术后发现 HCV 复制者酌情减少免疫抑制剂用量。普通的 HCV 复制可用干扰素治疗，但该药可增加移植肾排斥风险[8]，因此，肾移植术后是否使用干扰素尚存争议[9-10]。部分文献报道，术后随着时间延长，免疫抑制剂逐渐减量，免疫功能恢复，HCV 抗体与 HBsAg 的阳性率会逐渐下降[11]。由此可见，适当减少免疫抑制剂用量有利于受者的免疫功能恢复，以减少 HBV 和（或）HCV 感染引发的肝衰竭，有助于提高人、肾的长期存活率[12]。

综上所述，受者术前 HBV 和（或）HCV 感染会明显增加肾移植术后肝衰竭死亡危险[13-14]。术前病毒复制期应予积极治疗，在肝炎病毒停止复制 6 个月后再考虑肾移植。长期随访中应定期复查 HBV 与 HCV 感染相关实验室检查，早发现、早治疗，并及时调整免疫抑制剂量。

参考文献：

[1] Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, et al. Transplantation of kidneys from HCV-positive donors: a safe strategy? [J]. J Nephrol, 2003, 16 (5): 617-625.

[2] Harnett JD, Zeldis JB, Parfrey PS, et al. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies [J]. Transplantation, 1987, 44 (3): 369-376.

[3] Kliem V, Burg M, Haller H, et al. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data [J]. Transplant Proc, 2008, 40 (4): 909-914.

[4] Gong ZY, Zhang MZ, Cheng K. Xiandai Yiyao Weisheng, 2005, 21 (10): 1190-1191.
龚朝阳，张懋祖，成柯．肾移植术后合并重型肝炎临床探讨[J]．现代医药卫生，2005，21（10）：1190-1191.

[5] Lan TB, Ren XF, Pen J. Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Shenbing Zazhi, 2011, 12 (9): 785-787.
兰天飙，任显峰，彭隽．乙、丙型肝炎病毒感染的肾移植受者肝损害临床观察[J]．中国中西医结合肾病杂志，2011，12（9）：785-787.

[6] Hong LQ, Ouyang B, Huang ZY, et al. Qiguan Yizhi, 2010, 1 (2): 88-90.
洪良庆，欧阳斌，黄正宇，等．乙型肝炎病毒感染患

者肾移植术后的治疗和预后分析[J]. 器官移植, 2010, 1 (2): 88 -90.

[7] Yao YC, Min ZL, Zhu YH. Zhonghua Waike Zazhi, 2000, 38 (8): 585 -588.
姚亚成, 闵志廉, 朱有华. 肾移植患者丙型肝炎病毒感染的研究[J]. 中华外科杂志, 2000, 38 (8): 585 -588.

[8] Tang XP, Zhao HW, Yu RJ, et al. Disan Junyi Daxue Xuebao, 2008, 30 (2): 117 -119.
唐晓鹏, 赵洪雯, 余荣杰, 等. 小剂量干扰素 α 联合利巴韦林治疗肾移植术后继发丙型病毒性肝炎患者的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30 (2): 117 -119.

[9] Fan Y, Wang NS. Zhongguo Xueye Jinghua, 2008, 7 (3): 159 -162.
范瑛, 汪年松. 丙型肝炎病毒感染与肾移植的研究进展[J]. 中国血液净化, 2008, 7 (3): 159 -162.

[10] Rostaing L, Modesto A, Baron E, et al. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C [J]. Nephron, 1996, 74 (3): 512 -516.

[11] Roth D, Fernandez JA, Burke GW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant recipients [J]. Transplantation, 1991, 51 (2): 396 -400.

[12] Tong Q, Yao LX, Yang JP, et al. Dongnan Guofang Yixue, 2008, 10 (2): 93 -96.
童强, 姚立欣, 羊继平, 等. 肝炎病毒阳性患者肾移植术后肝损害的临床研究[J]. 东南国防医学, 2008, 10 (2): 93 -96.

[13] Xia SS. Hangzhou: Zhejiang Science and Technology Publishing House, 1999: 273.
夏穗生. 临床移植医学[M]. 杭州: 浙江科技出版社, 1999: 273.

(收稿日期: 2012 -02 -23)
(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)

(上接第 158 页 from page 158)

[10] Rela M, Vougas V, Muiesan P, et al. Split liver transplantation: King's College Hospital experience [J]. Ann Surg, 1998, 227 (2): 282 -288.

[11] Oniscu GC, Wigmore SJ. Increasing donor body weight to prevent small-for-size syndrome in living donor liver transplantation [J]. World J Surg, 2010, 34 (10): 2409 -2410.

[12] Strong RW, Lynch SV, Ong TH, et al. Successful liver transplantation from a living donor to her son [J]. N Engl J Med, 1990, 322 (21): 1505 -1507.

[13] Yang LN. Zhongguo Puwai yu Linchuang Zazhi, 2008, 15 (3): 151 -154.
严律南. 成人间活体肝移植的外科技术与创新[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2008, 15 (3): 151 -154.

[14] Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease [J]. Liver Transpl, 2001, 7 (11): 948 -953.

[15] Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, et al. Living related liver transplantation in adults [J]. Ann Surg, 1998, 227 (2): 269 -274.

[16] Egawa H, Tanaka K, Inomata Y, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation from a living related donor: a report of two cases [J]. Transplant Proc, 1996, 28 (2): 1071 -1072.

[17] Madoff DC, Denys A, Wallace MJ, et al. Splenic arterial interventions: anatomy, indications, technical considerations, and potential complications [J]. Radiographics, 2005, 25 (Suppl 1): S191 -S211.

[18] Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, et al. Preoperative proximal splenic artery embolization: a safe and efficacious portal decompression technique that improves the outcome of live donor liver transplantation [J]. Transpl Int, 2007, 20 (11): 947 -955.

[19] Yamada T, Tanaka K, Uryuhara K, et al. Selective hemi-portocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation [J]. Am J Transplant, 2008, 8 (4): 847 -853.

[20] Botha JF, Langnas AN, Campos BD, et al. Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantion: small grafts and hemiportocaval shunts in the prevention of small-for-size syndrome [J]. Liver Transpl, 2010, 16 (5): 649 -657.

[21] Huang JW, Yan LN, Chen ZY, et al. Hemi-portocaval shunt: a simple salvage maneuver for small-for-size graft during living donor liver transplantation: a case report [J]. Chin Med J, 2011, 124 (14): 2231 -2233.

(收稿日期: 2012 -03 -05)
(本文编辑: 朱佩玲)