

肝移植治疗HIV合并HCV阳性患者的研究进展

颜曦婧 杨扬

【摘要】 随着高效抗逆转录病毒治疗（HAART）时代的到来，获得性免疫缺陷综合征（AIDS）已经从不可治愈的绝症逐渐演变为可控型慢性疾病。由于AIDS患者生命周期的延长，慢性肾衰竭和（或）慢性肝衰竭已经成为其主要的死亡原因，而慢性肝衰竭的AIDS患者往往伴有丙型肝炎病毒（HCV）感染。人类免疫缺陷病毒（HIV）感染曾被认为是肝移植的禁忌证，随着医学界认知的不断深入和手术管理经验的提高，HIV阳性肝移植受者的数量日渐上升，并且取得了较好的远期生存率。但是HIV合并HCV阳性受者肝移植术后3、5、10年生存率仍然很低。为此，本文主要总结了近年来HIV阳性患者肝移植手术的开展情况、HIV合并HCV阳性患者的疾病进程及术后丙型肝炎复发的治疗措施。

【关键词】 肝移植；丙型肝炎病毒（HCV）；人类免疫缺陷病毒（HIV）；获得性免疫缺陷综合征（AIDS）；高效抗逆转录病毒治疗；终末期肝病；丙型肝炎复发；直接抗病毒药物

【中图分类号】 R617, R512.91 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 06-0005-08

Research progress on the application of liver transplantation in HIV combined with HCV positive patients Yan Xijing, Yang Yang.
Department of Hepatic Surgery, Liver Transplantation Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Yang Yang, Email: yysysu@163.com

【Abstract】 With the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART), acquired immune deficiency syndrome (AIDS) has gradually evolved from an incurable terminal disease to a controllable chronic disease. Due to the extended survival of AIDS patients, chronic renal failure and (or) chronic liver failure have become the main cause of death, and AIDS patients with chronic liver failure are constantly complicated with hepatitis C virus (HCV) infection. Human immunodeficiency virus (HIV) infection was previously considered as a contraindication for liver transplantation. With the deepening of medical cognition and improvement of surgical management experience, the quantity of HIV positive liver transplantation recipients has been steadily elevated and high long-term survival rate has been achieved. Nevertheless, the 3-, 5-, and 10-year survival rates after liver transplantation of HIV combined with HCV positive patients remain extremely low. In this article, the development of liver transplantation in HIV positive patients, the disease progression of HIV combined with HCV positive patients, and the treatment for the recurrence of viral hepatitis C after the operation were summarized.

【Key words】 Liver transplantation; Hepatitis C virus (HCV); Human immunodeficiency virus (HIV); Acquired immune deficiency syndrome (AIDS); Highly active antiretroviral therapy; End-stage liver disease; Viral hepatitis C recurrence; Direct antiviral agent

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.06.005

基金项目：国家“十三五”重大科技专项（2017ZX10203205-006-001）；国家自然科学基金（81770648）；广东省自然科学基金（2015A030312013）；广东省科技项目（2014B030301041、2017B020209004）；广州市科技项目（201400000001-3）

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院肝胆外科暨肝移植中心

作者简介：颜曦婧，女，1995年生，硕士研究生，研究方向为肝移植，Email: yanxj07@163.com

通信作者：杨扬，男，1971年生，博士，主任医师，研究方向为肝移植，Email: yysysu@163.com

2013 年, 联合国获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 规划署和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 联合提交的报告估计, 2012 年在世界各地约有 3 500 万人感染人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 或出现典型的 AIDS 症状, 230 万人为新诊断的 HIV 携带者, 160 万 HIV 阳性患者于 2011 年死亡。AIDS 已成为严重的全球性公共卫生问题^[1]。

自 1996 年抗逆转录病毒药物的问世至高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的开发, 以及 HIV 阳性患者护理和治疗方案的改善 (包括 HART 联合整合酶抑制剂等治疗方案), AIDS 已逐渐发展为慢性可控型疾病, HIV 阳性患者的预期寿命不断增加^[2-3]。由于持续的 HIV 损伤、机体免疫力下降引起的合并感染以及 HAART 导致的肝、肾损伤, HIV 阳性患者的死亡原因构成已经发生了重大改变, 从原来的机会性感染或继发性肿瘤逐渐转变为慢性肾衰竭和慢性肝衰竭^[3-5]。对于患有终末期肝病的 HIV 阳性患者来说, 肝移植无疑是最适合的治疗手段。

HIV 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的主要传播途径之一均为血液传播, 导致 HCV 在 HIV 阳性患者中迅速传播。有数据报道, 约 1/3 的 HIV 阳性患者合并 HCV 阳性, 在进展为肝硬化的 HIV 阳性患者中 HCV 阳性率高达 70%^[6]。HIV 阳性患者中, 由于终末期肝病的死亡人数仅次于 HIV 相关并发症, 高达 18%, 其中 66% 为 HCV 阳性, 17% 为乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 阳性, 3% 为抗逆转录病毒药物直接相关性肝损伤^[7]。HIV 合并 HCV 阳性患者肝移植的预后不理想, 术后病死率和移植物丢失的发生率均高于单纯 HCV 阳性患者^[8]。因此对于 HIV 合并 HCV 阳性患者的肝移植手术治疗, 需要进行更深入、更大规模的调查研究。

1 HIV 阳性患者肝移植手术的开展情况

HIV 阳性曾一度被视为移植的禁忌证, 主要由于 HIV 阳性患者免疫系统功能低下, 机体不能承受移植术后的免疫抑制治疗, 导致移植物失功的发生率和短期病死率升高, 最终浪费了来源紧张的供器官。医护人员的职业暴露风险以及缺乏对 HIV 阳性患者的治疗和管理经验等, 导致 HIV 阳性患者的移植手术一直缓步不前。随着 HIV 阳性患者死亡原因逐渐转变

为慢性肝衰竭和肾衰竭, 医学界逐渐重视其终末期肝病和肾病的治疗。在美国和欧洲, 许多移植中心已不再将 HIV 阳性作为移植的禁忌证^[9-10]。

Baccarani 等^[11]总结了目前国际上比较认可的 HIV 阳性患者肝移植的适应证及手术时机, 表明肝移植在 HIV 阳性患者中已经有了较为广泛的开展。文中特别指出, 由于 HIV 合并 HCV 阳性患者常伴有较严重的肝脏失代偿, 在接受肝移植手术前病死率较高, 实际上只有小部分患者可以考虑接受肝移植。研究强调早期诊断和多学科综合治疗的重要性, 以提高合并终末期肝病的 HIV 阳性患者成为肝移植候选受者的概率^[12]。

2018 年的一项研究收集了美国 209 家移植中心的数据, 总结了 HIV 阳性供者供给 HIV 阳性受者 (HIV D+/R+) 移植手术的规划情况^[13]。调查结果显示, 50 个移植中心制定了详细的 HIV D+/R+ 方案 (肾移植 48 例, 肝移植 34 例, 胰腺移植 8 例, 心脏移植 2 例, 肺移植 1 例)。大多数中心支持 HIV D+/R+ 移植手术, 并且策划了 HIV D+/R+ 移植方案的中心对于 HIV D+/R+ 和 HIV 阴性供者供给 HIV 阳性受者 (HIV D-/R+) 移植手术的具体步骤和手术注意事项等均较了解。没有策划 HIV D+/R+ 方案的移植中心认为 HIV 阳性受者很有可能不接受 HIV 阳性供者器官。大多数中心支持 HIV 阳性活体器官捐献。然而, 在具体实施 HIV 器官政策公平性方案 (HIV Organ Policy Equity, HOPE) 上, 各移植中心之间存在差异^[13]。

一项 2019 年的回顾性队列分析收集了 2008 年至 2015 年来自器官资源共享网络 (United Network for Organ Sharing, UNOS)、器官获取和移植联合网络 (Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN) 以及欧洲肝移植注册系统 (European Liver Transplant Registry, ELTR) 中肝移植受者的临床资料, 旨在阐明 HIV 阳性肝移植受者生存相关的趋势和特征^[14]。在 73 206 例肝移植受者中, 658 例为 HIV 阳性。HIV 阳性和 HIV 阴性肝移植受者的移植物 3 年 (2008 年至 2011 年) 累积存活率分别为 64.4% 和 77.3%, 两组受者在 2012 年至 2015 年的移植物累积存活率均有改善, 且 HIV 阳性患者改善幅度更大, 可能得益于抗 HIV 药物与免疫抑制剂的合理应用及手术技术的进步。在 HIV 阳性患者中, 终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分高、体质量指数 <21 kg/m² 以及合并 HCV 感染与

移植物丢失相关。

上述研究表明,对于合并终末期肝病的HIV阳性患者,肝移植手术是最佳的治疗方法。在美国和欧洲,HIV阳性不再是肝移植的禁忌证,如果患者符合适应证和伦理要求,应及时进行肝移植手术治疗。随着医疗水平的进步,HIV阳性肝移植受者的生存率逐步改善。但是对于HIV合并HCV阳性的患者,肝移植术后并发症更为复杂和难以控制,且HIV阳性患者终末期肝病的最主要原因是合并HCV阳性,肝移植手术时机的选择和术后药物综合治疗是关键所在。

2 HIV合并HCV阳性患者的疾病进程

2.1 HIV合并HCV阳性患者的可能发病机制

研究证实,HIV阳性患者肝衰竭多由HBV和(或)HCV感染引起^[15-16]。HIV合并HBV或HCV阳性患者终末期肝病的发生率分别为23%~33%或9%^[17-18],此类患者肝硬化进展迅速,中位生存期仅为13个月^[19],且死亡原因大多为终末期肝病^[10]。

近年来的研究表明HIV很可能直接作用于肝细胞,而HIV合并HCV阳性会加速肝损伤和纤维化进程。与单纯HCV阳性患者比较,HIV合并HCV阳性患者的肝脏失代偿进程更快,从失代偿开始至死亡的时间明显缩短^[20-22]。其机制可能包括:(1)HIV阳性患者对HCV感染的适应性免疫反应减弱,CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞数量及活性下降导致内源性干扰素(interferon, IFN)- γ 减少,最终可能造成HCV持续损伤肝细胞^[23]。(2)持续的肝损伤会激活肝星状细胞并产生I型胶原,而肝星状细胞的活化与增殖被认为是肝纤维化的中心环节^[24],肝星状细胞持续激活可促进炎症反应的发生和促肝纤维化因子的生成^[25]。(3)HIV感染后,CD4⁺T细胞的减少速度远快于CD8⁺T细胞,CD8⁺T细胞比CD4⁺T细胞更容易导致纤维化^[26],所以这种失调会加速肝损伤^[27]。

(4)根据表达转录因子及分泌细胞因子的差异可将CD4⁺T细胞分为多个亚群,包括辅助性T细胞(helper T cell, Th)1、Th2、Th17、Th22、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等,各亚群主要通过分泌细胞因子发挥作用。其中Th1在白细胞介素(interleukin, IL)-12作用下分泌IFN- γ 、IL-10等细胞因子,通过调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)与金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)的平衡来发挥抗肝纤维

化的作用^[28],而HIV阳性患者CD4⁺T细胞的水平较低,导致肝细胞抗纤维化的能力下降。(5)HCV感染与胰岛素抵抗相关^[29],而胰岛素抵抗是肝纤维化进展的重要预测因素^[30]。(6)几乎所有HIV阳性患者均服用HAART药物,混合药物中的脱氧核苷类物质会导致肝脂肪变性,进而加剧纤维化^[31]。

近年来,一些研究结果表明HIV可以通过直接或间接的方式作用于肝细胞,在丙型肝炎(丙肝)发展过程中起着重要作用^[32]。HIV利用其外包膜蛋白gp120与肝细胞、枯否细胞和星状细胞表面的CC趋化因子受体(CC chemokine receptor, CCR)5和CXC趋化因子受体(CXC chemokine receptor, CXCR)4结合,启动下游的一系列信号通路^[33-34],从而进入肝细胞及其他细胞加速肝脏炎症反应。HIV还可以通过多种通路诱导肝细胞凋亡^[35]。Munshi等^[36]发现,单独的HCV包膜蛋白E2或HIV包膜糖蛋白gp120不能诱发肝细胞凋亡,当两者共同存在时,可发挥协同作用,触发下游反应,包括上调Fas配体的表达水平以及促进抗凋亡分子蛋白激酶(protein kinase, Akt)的去磷酸化,引起肝细胞发生凋亡反应;而阻断CXCR4可抑制凋亡。与单纯HCV阳性患者相比,HIV合并HCV阳性患者肝细胞表达Fas受体的水平更高,不可逆性肝细胞凋亡更严重,而HIV阳性患者的CD4⁺T细胞绝对值与肝细胞Fas的表达增加及凋亡密切相关^[37]。CD4⁺T细胞绝对值减少,导致抗HCV的免疫应答能力减弱,而HCV活跃复制可促进肝细胞的凋亡。HIV还可以通过gp120直接激活肝星状细胞,导致单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1的表达增加,MCP-1是重要的炎症因子前体,还可促进I型胶原产生^[38]。微生物易位是AIDS临床表现和疾病进展的重要决定因素^[39]。HIV阳性患者肠道上皮细胞屏障被破坏,导致肠管内微生物及其产物通过扩大的上皮间隙易位进入门静脉和全身循环^[40]。肠道微生物易位导致肝损伤的机制为肝内细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平升高,从而引起严重的炎症反应。IL28B基因(编码IFN- λ 3)周围的单核苷酸多态性与HCV感染的治疗效果密切相关。HIV合并HCV(基因型1型和4型)阳性患者具有rs12979860多态性,尤其是CC基因型的患者,持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)的发生率较高^[41-42]。

2.2 HIV 合并 HCV 阳性患者肝移植术后的生存情况

单纯 HIV 阳性受者与 HIV 阴性受者肝移植术后 5、10 年生存率的差异无统计学意义；而 HIV 合并 HCV 阳性受者的生存率明显低于单纯 HCV 阳性受者，可能由于 HIV 合并 HCV 阳性受者术后丙肝复发率高，导致移植物失功和受者死亡^[43-44]。美国、法国和西班牙的队列研究结果显示，HIV 合并 HCV 阳性肝移植受者的 5 年生存率仅为 50%~55%^[45-47]。因此，医学界对于这类患者是否应该进行肝移植一直存在争议。有研究表明，导致不良结果的原因可能有以下几个方面：（1）供者年龄偏大或 HIV 阳性；（2）肝肾联合移植；（3）受者体质量指数过低；（4）手术经验不足。然而，影响移植术后长期生存的最重要因素是能否及时控制丙肝复发。丙肝复发受者经过有效药物控制之后，生存率可达 80%^[48]。

为了更好地评估 HIV 阳性肝移植受者术后长期生存情况，一项大范围、持续 10 年以上的回顾性队列研究随访了美国可查范围内所有接受肝移植的 HIV 阳性受者，比较了单纯 HIV 阳性受者和合并其他感染（HBV、HCV 等）受者长期生存率和移植物存活率的差异；同时收集了在移植受者科学注册系统（Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR）中登记的所有 HIV 阳性受者的资料，与同期匹配的接受肝移植的 HIV 阴性受者进行对比^[49-50]。2002 年至 2011 年间，分别有首次接受肝移植的 180 例 HIV 阳性和 34 020 例 HIV 阴性受者。研究结果提示，HIV 阳性肝移植受者术后的长期生存率及移植物存活率都有很大的改善，且 10 年间，HIV 阳性受者的生存率和移植物存活率与 HIV 阴性受者相当。但 HIV 合并 HCV 阳性受者术后长期生存率和移植物存活率均不理想。因此，对于 HIV 合并 HCV 阳性肝移植受者术后长期生存情况，还需进一步研究。

3 HIV 合并 HCV 阳性患者肝移植术后丙肝复发的治疗措施

3.1 传统药物方案治疗肝移植术后丙肝复发

HIV 合并 HCV 阳性患者肝移植术后的主要死因为丙肝复发^[17-19]。肝移植术前未接受抗 HCV 治疗或治疗失败的 HCV 阳性患者，在术后可能出现丙肝快速复发并引起严重的移植后并发症^[51]。此外，肝移植术后丙肝复发（或再感染）可导致肝病快速进展，出现肝纤维化、移植肝功能紊乱、纤维性胆汁淤积性

肝炎等^[52]。

肝移植术后传统抗丙肝复发的治疗药物是聚乙二醇干扰素（polyethylene glycol IFN, PegIFN）联合利巴韦林。有研究表明，HCV 基因型 1 型患者的 SVR 为 20%~30%，基因型 3 型患者的 SVR 为 40%~50%^[53]。2011 年，法国的一项队列研究结果显示，59 例 HIV 合并 HCV 阳性患者接受肝移植手术治疗，术后平均随访 3 年，36 例受者发生丙肝复发，随后接受抗 HCV 治疗（PegIFN 联合利巴韦林，平均持续 7.5 个月），6 例（16.7%）受者获得 SVR，24 例（66.7%）受者无应答^[54]。这些结果之后被美国和西班牙的研究证实，HCV 基因型 1 型受者 SVR 仅为 10%，基因型 2 型和 3 型受者 SVR 为 59%，基因型 4 型受者 SVR 仅为 7%^[55-56]。因此，大多数受者对 PegIFN 和利巴韦林的耐受性较差，治疗肝移植术后丙肝复发的效果不理想。

3.2 直接抗病毒药物治疗肝移植术后丙肝复发

对于移植等待名单上的 HCV 阳性患者和肝移植术后 HCV 阳性患者，临床应用无 IFN 的直接抗病毒药物（direct antiviral agent, DAA）疗法较多，其耐受性较好，可成功控制丙肝复发^[20]。

Pellicelli 等^[57]应用达卡他韦联合索非布韦联合或不联合利巴韦林的方案治疗肝移植术后进展性复发性丙肝，结果提示 9 例受者均出现治疗反应，4 例出现 SVR。研究表明，达卡他韦联合索非布韦与钙调磷酸酶抑制剂或 HAART 方案中多种药物的相互作用较小^[58]。因此，这些药物适合 HIV 合并 HCV 阳性患者。由于肝移植术后受者需要长时间使用免疫抑制剂，因此易出现丙肝复发，加速肝纤维化进展，甚至出现移植肝衰竭或快速肝硬化^[59]。对于肝移植术后丙肝复发，应当早期考虑使用 DAA 治疗（通常在肝移植术后 3 个月且患者病情稳定），对于存在快速进展肝病（纤维化或移植肝衰竭）的受者则应当立即使用 DAA 治疗^[60]。最新的欧洲肝脏研究学会（European Association for the Study of the Liver, EASL）指南推荐索非布韦 + 雷迪帕韦（用于 HCV 基因型 1、4、5、6 型）或索非布韦 + 维帕他韦（用于所有基因型），其他关于 DAA 方案疗效及安全性的临床研究也有一些新进展^[61-63]。在 HIV 合并 HCV 阳性时，特别是在肝纤维化晚期前，以 DAA 为基础的抗病毒治疗方案可明显延缓患者的肝纤维化进程，其 SVR 与 HCV 阳性患者的差异无统计学意义^[64-66]。

就目前研究数据来看, HIV 合并 HCV 阳性对治疗的 SVR 无明显影响, 但缺少远期预后的研究数据, 是否将这类患者继续作为特殊人群来治疗有待商榷^[67]。

DAA 方案的应用与不断完善, 提升了 HCV 阳性患者的治疗效果。目前针对 HIV 合并 HCV 阳性肝移植受者术后丙肝复发的治疗尚在进一步研究中, 但多项研究数据均提示 DAA 方案治疗移植术后丙肝复发的疗效较早期含 IFN 的治疗方案要好, 是目前的主流治疗方案。

4 小 结

目前, 许多国家均开展了 HIV 阳性患者的肝移植手术, 结果发现单纯 HIV 阳性患者肝移植手术效果非常可观。HIV 合并 HCV 阳性患者的病情、手术适应证及术后治疗等情况相对复杂, 国际上尚无通用指南, 仍在持续探索中。HIV 合并 HCV 阳性患者肝移植术后最常见及难控制的并发症为丙肝复发, 目前 DAA 药物的疗效较好, 并且可以根据病情制定不同的治疗方案, 但这也为治疗带来了许多不确定性。总之, 肝移植是治疗 HIV 合并 HCV 阳性终末期肝病患者的最佳手段, 但由于临床实践的时间较短, 仍然有许多问题亟待解决。

参考文献 :

- [1] MORABITO V, GROSSI P, LOMBARDINI L, et al. Solid organ transplantation in HIV⁺ recipients: Italian experience[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(2):424-430. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.049.
- [2] HIV in the United States and Dependent Areas[EB/OL]. [2020-06-10]. <https://www.cdc.gov/hiv/statistics/overview/ataglance.html>.
- [3] LOCKE JE, DURAND C, REED RD, et al. Long-term outcomes after liver transplantation among human immunodeficiency virus-infected recipients[J]. *Transplantation*, 2016, 100(1):141-146. DOI: 10.1097/TP.0000000000000829.
- [4] BLUMBERG EA, STOCK P, AST Infectious Diseases Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 4): S131-S135. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02903.x.
- [5] STOCK PG, ROLAND ME. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient[J]. *Transplantation*, 2007, 84(5):563-571. DOI: 10.1097/01.tp.0000279190.96029.77.
- [6] LACOMBE K, ROCKSTROH J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges[J]. *Gut*, 2012, 61(Suppl 1):i47-i58. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302062.
- [7] WEBER R, SABIN CA, FRIIS-MØLLER N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(15):1632-1641. DOI: 10.1001/archinte.166.15.1632.
- [8] COOPER C, ROLLET-KURHAJEC KC, YOUNG J, et al. HIV virological rebounds but not blips predict liver fibrosis progression in antiretroviral-treated HIV/hepatitis C virus-coinfected patients[J]. *HIV Med*, 2015, 16(1):24-31. DOI:10.1111/hiv.12168.
- [9] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics - 2020 fact sheet[EB/OL]. [2020-05-05]. <http://unaids.mio.guru/en/resources/fact-sheet>.
- [10] WERBEL WA, DURAND CM. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: history, progress, and frontiers[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2019, 16(3):191-203. DOI:10.1007/s11904-019-00440-x.
- [11] BACCARANI U, RIGHI E, ADANI GL, et al. Pros and cons of liver transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18):5353-5362. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5353.
- [12] MURILLAS J, RIMOLAA, LAGUNO M, et al. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study[J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(9):1133-1141. DOI:10.1002/lt.21735.
- [13] VAN PILSUM RASMUSSEN SE, BOWRING MG, SHAFFER AA, et al. Knowledge, attitudes, and planned practice of HIV-positive to HIV-positive transplantation in US transplant centers[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(10):e13365. DOI: 10.1111/ctr.13365.
- [14] CAMPOS-VARELA I, DODGE JL, BERENQUER M, et al. Temporal trends and outcomes in liver transplantation for recipients with HIV infection in Europe and United States[J]. *Transplantation*, 2020, 104(10):2078-2086. DOI: 10.1097/TP.0000000000003107.
- [15] SORIANO V, PUOTI M, PETERS M, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-hepatitis B virus international panel[J]. *AIDS*, 2008, 22(12):1399-1410. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f8b46f.
- [16] SULKOWSKI MS. Management of hepatic complications in HIV-infected persons[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(Suppl 3):S279-S293. DOI:10.1086/533414.
- [17] OCKENGA J, TILLMANN HL, TRAUTWEIN C, et al.

- Hepatitis B and C in HIV-infected patients. prevalence and prognostic value[J]. *J Hepatol*, 1997, 27(1):18-24. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80274-7.
- [18] STAPLES CT JR, RIMLAND D, DUDAS D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival[J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29(1):150-154. DOI: 10.1086/520144.
- [19] SORIANO V, GARCÍA-SAMANIEGO J, BRAVO R, et al. Morbidity and mortality associated with chronic viral hepatopathy in patients infected with the human immunodeficiency virus[J]. *Med Clin (Barc)*, 1995, 104(17):641-644.
- [20] BENHAMOU Y, BOCHET M, DI MARTINO V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. the multivirc group[J]. *Hepatology*, 1999, 30(4):1054-1058. DOI: 10.1002/hep.510300409.
- [21] PINEDA JA, ROMERO-GÓMEZ M, DÍAZ-GARCÍA F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2005, 41(4):779-789. DOI: 10.1002/hep.20626.
- [22] PINEDA JA, GARCÍA-GARCÍA JA, AGUILAR-GUISADO M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3):622-630. DOI: 10.1002/hep.21757.
- [23] GARBA ML, PILCHER CD, BINGHAM AL, et al. HIV antigens can induce TGF-beta(1)-producing immunoregulatory CD8⁺ T cells[J]. *J Immunol*, 2002, 168(5):2247-2254. DOI: 10.4049/jimmunol.168.5.2247.
- [24] 隋国德, 程广, 袁俊俊, 等. IL-13 PGE2 PGI2 通过 PKC 通路活化肝星形细胞参与肝脏纤维化作用研究[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(17):2591-2595. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2017.17.005.
- SUI GD, CHENG G, YUAN JJ, et al. Role of IL-13, PGE2 and PGI2 for participating in hepatic fibrosis by activating hepatic stellate cells through PKC pathway[J]. *J Mod Med Health*, 2017, 33(17):2591-2595. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2017.17.005.
- [25] 王甘露, 邵圣文, 徐伯赢, 等. 丙型肝炎病毒 F 蛋白上调肝星形细胞胶原表达[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17(12):1258-1260.
- WANG GL, SHAO SW, XU BY, et al. Up-regulation of collagen expression in hepatic stellate cells by F protein of hepatitis C virus[J]. *Chin J Base Clin General Sur*, 2010, 17(12):1258-1260.
- [26] SAFADI R, OHTA M, ALVAREZ CE, et al. Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(3):870-882. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.062.
- [27] 王思奇. 肝脏免疫微环境与肝纤维化的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(5):727-734. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2018.05.021.
- WANG SQ. Research progress in liver immune microenvironment and liver fibrosis[J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2018, 45(5):727-734. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2018.05.021.
- [28] WEN J, ZHOU Y, WANG J, et al. Interactions between Th1 cells and Tregs affect regulation of hepatic fibrosis in biliary atresia through the IFN- γ /STAT1 pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(6):997-1006. DOI: 10.1038/cdd.2017.31.
- [29] HSU YC, LIN JT, HO HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4):1293-1302. DOI: 10.1002/hep.26892.
- [30] CARVALHO RF, ATTA AM, DE OLIVEIRA IS, et al. Adiponectin levels and insulin resistance among patients with chronic hepatitis C[J]. *Acta Trop*, 2018, 178:258-263. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.12.004.
- [31] BLANCO F, BARREIRO P, RYAN P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(1):11-16. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01261.x.
- [32] GANESAN M, POLUEKTOVA LY, KHARBANDA KK, et al. Liver as a target of human immunodeficiency virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(42):4728-4737. DOI: 10.3748/wjg.v24.i42.4728.
- [33] MORENO A, CERVERA C, FORTÚN J, et al. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting liver transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(1):70-81. DOI: 10.1002/lt.22431.
- [34] HONG F, SAIMAN Y, SI C, et al. X4 human immunodeficiency virus type 1 gp120 promotes human hepatic stellate cell activation and collagen I expression through interactions with CXCR4[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33659. DOI: 10.1371/journal.pone.0033659.
- [35] DAGUR RS, WANG W, CHENG Y, et al. Human hepatocyte depletion in the presence of HIV-1 infection in

- dual reconstituted humanized mice[J]. *Biol Open*, 2018, 7(2):bio029785. DOI: 10.1242/bio.029785.
- [36] MUNSHI N, BALASUBRAMANIAN A, KOZIEL M, et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism[J]. *J Infect Dis*, 2003, 188(8):1192-1204. DOI: 10.1086/378643.
- [37] JANG JY, SHAO RX, LIN W, et al. HIV infection increases HCV-induced hepatocyte apoptosis[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4):612-620. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.042.
- [38] BRUNO R, GALASTRI S, SACCHI P, et al. gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis[J]. *Gut*, 2010, 59(4):513-520. DOI: 10.1136/gut.2008.163287.
- [39] VALI B, YUE FY, JONES RB, et al. HIV-specific T-cells accumulate in the liver in HCV/HIV co-infection[J]. *PLoS One*, 2008, 3(10):e3454. DOI:10.1371/journal.pone.0003454.
- [40] SANDLER NG, DOUEK DC. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(9):655-666. DOI: 10.1038/nrmicro2848.
- [41] GE D, FELLAY J, THOMPSON AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J]. *Nature*, 2009, 461(7262):399-401. DOI: 10.1038/nature08309.
- [42] RALLÓN NI, NAGGIE S, BENITO JM, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients[J]. *AIDS*, 2010, 24(8):F23-F29. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283391d6d.
- [43] MANZARDO C, LONDOÑO MC, CASTELLS L, et al. Direct-acting antivirals are effective and safe in HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients who experience recurrence of hepatitis C: a prospective nationwide cohort study[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(10):2513-2522. DOI: 10.1111/ajt.14996.
- [44] TANAKA T, AKAMATSU N, KANEKO J, et al. Daclatasvir and asunaprevir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation with HIV co-infection[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(8):829-832. DOI: 10.1111/hepr.12614.
- [45] DUCLOS-VALLÉE JC, FÉRAY C, SEBAGH M, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus[J]. *Hepatology*, 2008, 47(2):407-417. DOI:10.1002/hep.21990.
- [46] MIRO JM, MONTEJO M, CASTELLS L, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(7):1866-1876. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04028.x.
- [47] TERRAULT NA, ROLAND ME, SCHIANO T, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(6):716-726. DOI: 10.1002/lt.23411.
- [48] MIRO JM, STOCK P, TEICHER E, et al. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. a 2015 update[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3):701-711. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.032.
- [49] KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2):464-470. DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
- [50] SULKOWSKI MS. Viral hepatitis and HIV coinfection[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(2):353-367. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.009.
- [51] FERRARESE A, ZANETTO A, GAMBATO M, et al. Liver transplantation for viral hepatitis in 2015[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(4):1570-1581. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1570.
- [52] TE HS. Recurrent hepatitis C: the bane of transplant hepatology[J]. *Hepatology*, 2014, 59(1):21-23. DOI: 10.1002/hep.26591.
- [53] BERENGUER M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(2):274-287. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.05.002.
- [54] DUCLOS-VALLEE JC, TATEO M, TEICHER E, et al. Results of liver transplantation in a large cohort of more than 100 HIV infected patients - a monocentric experience[J]. *Hepatology*, 2011, 54(suppl 4):361A.
- [55] TERRAULT N, REDDY KR, POORDAD F, et al. Peginterferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C disease in HCV-HIV coinfecting liver transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(5):1129-1135. DOI: 10.1111/ajt.12668.
- [56] CASTELLS L, RIMOLA A, MANZARDO C, et al. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a prospective cohort study[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1):92-100. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.034.
- [57] PELLICELLI AM, MONTALBANO M, LIONETTI R, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: potent antiviral activity but

- no clinical benefit if treatment is given late[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(10):923-927. DOI: 10.1016/j.dld.2014.06.004.
- [58] ANTONINI TM, FURLAN V, TEICHER E, et al. Therapy with boceprevir or telaprevir in HIV/hepatitis C virus co-infected patients to treat recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation[J]. *AIDS*, 2015, 29(1):53-58. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000516.
- [59] 李俊利, 尚佳, 宁会彬. 直接抗病毒药物时代特殊人群 HCV 感染的管理和治疗 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(2):242-245. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.005.
- LI JL, SHANG J, NING HB. Management and treatment of special populations with hepatitis C virus infection in the era of direct-acting antiviral agents[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(2):242-245. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.005.
- [60] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- [61] HOUSSEL-DEBRY P, COILLY A, FOUGEROU-LEURENT C, et al. 12 weeks of a ribavirin-free sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitor regimen is enough to treat recurrence of hepatitis C after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4):1277-1287. DOI: 10.1002/hep.29918.
- [62] SALCEDO M, PRIETO M, CASTELLS L, et al. Efficacy and safety of daclatasvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. role of cirrhosis and genotype 3. a multicenter cohort study[J]. *Transpl Int*, 2017, 30(10):1041-1050. DOI: 10.1111/tri.12999.
- [63] REAU N, KWO PY, RHEE S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir treatment in liver or kidney transplant patients with hepatitis C virus infection[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4):1298-1307. DOI: 10.1002/hep.30046.
- [64] CHEN JY, FEENEY ER, CHUNG RT. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(6):362-371. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.17.
- [65] BULTEEL N, LEEN C. Editorial: direct-acting anti-virals-not the be-all and end-all in HIV/HCV co-infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(4):569-570. DOI: 10.1111/apt.13884.
- [66] SCHLABE S, ROCKSTROH JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(1):49-64. DOI: 10.1080/14656566.2017.1419185.
- [67] 李雯彬, 张文杰, 张晓瑛, 等. 直接抗病毒药物时代下丙型肝炎的研究现状 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(10):886-891. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.10.19.
- LI WB, ZHANG WJ, ZHANG XY, et al. Research status of hepatitis C virus in the era of liver direct antiviral drugs[J]. *Chin J Integr Trad West Med Dig*, 2018, 26(10):886-891. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.10.19.

(收稿日期: 2020-07-20)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)