

乙肝病毒携带者肺移植术后肝功能变化分析 1例

邵丰 许栋生 苏宜江 邹卫 杨如松 王科平 曹晖

【摘要】目的 探讨乙型肝炎病毒携带者肺移植术后肝功能变化及可能对长期生存的影响。方法 对本院1名患COPD及陈旧性肺结核的乙肝病毒携带者肺移植术后的肺功能及肝功能变化进行观察分析。结果 术后2年8个月患者肺功能良好,但在保肝治疗下仍出现病毒性肝炎活动,且肝功能随着患者治疗措施的改变而有所恶化。结论 乙肝病毒引发病毒性肝炎可能加重肺移植患者肝功能恶化,环孢素A代替FK506及抗结核药物等治疗可加重肝脏损伤。

【关键词】乙肝病毒;肺移植;肝功能;免疫抑制剂;结核

Liver function analysis of the HBV positive man after the right lung transplantation SHAO Feng XU Dong-sheng SU Yi-jiang et al Department of Thoracic Surgery Nanjing Chest Hospital Nanjing 210029 China

【Abstract】Objective To study the effects of HBV on the patients liver function and survival. Methods The HBsAg positive COPD and lung tuberculosis patient received right lung transplantation was followed up to observe the changes of lung function and liver function. Results The patient's lung function was good while his liver function deteriorated and viral hepatitis was detected after the transplantation. Conclusion HBV initiates viral hepatitis and enhances deterioration of patients liver function. CSA not FK506 and anti-tuberculosis therapy can aggravate liver damage.

【Key words】HBV; Lung transplantation; Liver function; immunosuppressant; tuberculosis

2004年7月我院为1名慢性阻塞性肺病(COPD)合并陈旧性肺结核的乙肝病毒携带患者成功实施右肺移植同期左肺减容术,现已经生存2年8个月,但近来患者肝功能出现了逐步损害,结合文献分析如下。

临床资料

患者男性,45岁,间断咳嗽、喘息4年,加重1年,术前诊断为慢性阻塞性肺病(COPD)合并左上肺结核,术前乙肝病毒免疫学检测 HbsAg(+), HbeAb(+), HbcAb(+), 供者乙肝病毒免疫学检测全部阴性。患者于2004年7月26日在全麻下行右肺移植同期左肺减容术。患者术后常规予免疫抑制剂抗排斥,同时行抗感染、保肝等支持治疗,术后免疫抑制剂采用他克莫司(FK506)、骁悉、泼尼松等药物,控制血FK506谷值浓度维持在 $12 \sim 15 \mu\text{g/L}$,至2005年以来将他克莫司(FK506)改成新山地明(环孢素A CSA)继续抗排斥治疗,控制血环孢素A谷浓度维持在 $100 \sim 200 \mu\text{g/L}$ 。长期动态观察患者术后2年多以来的肺功能以及肝功能(胆红素,丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶)变化情况。于2005年8月出现明显肝功能损害,表现为转氨酶升高,查HBV-DNA为 $1.47 \times 10^7 \text{ copy/mL}$ 予以拉米夫定抗病毒治疗以及其他保肝治疗后肝功能降至正常。术后1个月患者因痰检抗酸杆菌呈阳性,考虑肺结核病变有活动,予以异烟肼、利福平抗结核治疗两个月,复查痰检抗酸杆菌阴性后停药;2006年8月患者出现低热症状,血中检出结核抗体(TB-Ab)呈阳性,但痰检抗酸杆菌3次均为阴性,抗结核治疗1月后效果不佳,因为肝损而停药。

结 果

一、肺功能改变情况

患者在移植后胸闷气急、喘息等症状明显改观,与移植前肺功能(FEV_1 : 实测值/预计值 = $0.47/3.3$ MV_L; 实测值/预

计值 = $13.98/122.23$)相比,移植后患者肺功能(FEV_1 : 实测值/预计值 = $1.97/3.34$ MV_L; 实测值/预计值 = $79.24/123.36$)有了明显的改善($P < 0.05$),而且移植后两年来肺功能情况良好,呈现平稳状态,没有明显的下降趋势,患者生活自理,活动自如,并参加了全国器官移植病人运动会,取得了好成绩。

二、肝功能改变情况

术后2年3个月以来持续药物保肝治疗,但患者肝功能仍然有明显波动,且呈现出一定程度的恶化趋势。患者于2005年出现丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶的明显升高(ALT 132 IU/L , AST 82 IU/L),复查血液乙肝病毒DNA(HBV-DNA)值为 $1.47 \times 10^7 \text{ copy/mL}$ 使用拉米夫定行抗病毒治疗后,转氨酶逐渐下降,肝功能得到改善。患者术后半年以来因为经济条件等原因,以CSA代替FK506作为免疫抑制剂,同时观察患者应用CSA以来的肝功能情况,与之前使用FK506的肝功能相比损害明显,胆红素以及转氨酶均有不同程度的升高,但以胆红素升高为主($85.8 \sim 119.6 \mu\text{mol/L}$)。

讨 论

研究表明尽管药物肝毒性及其他病毒感染等许多原因均可造成肝脏损害,但肝炎病毒(HBV、HCV)被认为是引起移植后肝病的主要原因^[1]。在移植前肝功能正常的乙肝病毒携带者,移植术后当患者出现肝功能异常时,应正确分析引起肝功能异常的原因,最常见的为药物性肝损害与病毒性肝损害^[2]。药物性肝损害常见于免疫抑制等药物用量较大、血药浓度较高时,并有胆红素以及转氨酶等项指标升高,减小药物剂量或改用肝毒性较小的药物后,异常的肝功能逐渐恢复至基本正常。病毒性肝损害患者术前往往有血清HBV及HCV标志物阳性,术后出现肝功能异常时,肝炎病毒基因学检查见HBV DNA阳性和/或HCV RNA阳性,调整免疫抑制药物用

的病因诊断及指导治疗均有重要意义。拉米夫定对免疫抑制患者乙型肝炎发作具有一定的预防和治疗作用,并可延长生存期。较早应用特别是预防性应用其疗效可能更好。本例肺移植患者移植前乙肝病毒免疫学检测 HbsAg(+)、HbeAb(+), HbcAb(+), 肝功能正常,而器官供者乙肝免疫学检测阴性,移植后出现的一过性转氨酶急剧升高,且 HBV-DNA 为 1.47×10^7 copy/ml,由于供者导致患者罹患乙肝的可能性可以排除,在使用拉米夫定后,复查转氨酶下降,肝功能得到明显改善。

CsA或 FK506是目前临床常用的三联免疫抑制疗法中的两种基础免疫抑制剂,两种药物作用机制相似,但 CsA的肝毒性较为明确^[3],CsA主要在肝内代谢,肝功能好坏直接关系到CsA的代谢及排泄,CsA的肝毒性,可导致肝细胞内胆汁淤积,影响CsA的代谢与排泄,使其血药浓度显著升高,较高的CsA血浓度又加重了其肝毒性。特别对于肝炎病毒携带者,小剂量的CsA即可引起肝功能异常^[4]。作为CsA替代品,FK506的优势不仅在于免疫抑制作用明确,甚至超过CsA^[5],而且肝毒性极其轻微。近来研究表明,既往有肝炎病史的患者和肝炎病毒携带者肾移植术后免疫抑制剂应首选FK506^[6]。本例肺移植患者,由于经济条件等限制,在改用CsA抗排斥后,其肝功能较之前应用FK506损害明显,主要表现为胆红素的升高,但转氨酶升高不显著,这与CsA在肝脏代谢途径相关。所以,对于既往有肝炎病史的患者或肝炎病毒携带者,若条件许可,肺移植术后免疫抑制剂应当首选免疫抑制作用较强、肝脏毒性相对较低的FK506

肺移植患者由于长期应用免疫抑制剂,免疫功能较差,容易引起肺部感染,尤其是既往有结核菌感染病史的患者,可诱发移植肺以及健侧肺的结核。由于抗结核治疗疗程长,且抗结核药物的肝毒性明显。本例肺移植患者既往有左上肺结核病史,患者移植后两次行抗结核治疗,第一次因结核菌痰检阳性而行抗结核治疗,同时予以保肝支持治疗,后复查痰检阴性

后停药,没有造成明显肝损。患者第二次因低热,血结核抗体(TB-Ab)阳性,但痰检三次均为阴性,怀疑其左上肺结核复发而再次予以抗结核治疗,但这次治疗效果并不理想,最终由于肝损较重而停药。因此,对于既往有肝炎病史的患者或肝炎病毒携带者肺移植患者,术前以及术后的抗结核治疗应持慎重态度,患者若有明显结核感染证据如结核菌痰检阳性可以使用,而且抗结核时间要尽量缩短,复查痰菌阴性后即可停药,同时加强保肝治疗,减轻因结核化疗引起的药物性肝损。

对于此类乙肝病毒携带肺移植患者,术后一定要建立严格的随访制度,对患者加强指导,密切注意肝功能的变化,注意区别肝损原因,改用肝损较轻的FK506,尽量避免使用诸如抗结核等肝毒性强的药物,并定期检查病毒基因学改变,有助于了解病毒复制情况,及时作出正确诊断及给予相应处理。

参考文献

- 1 Perrier BJ, Wright TL, Schmidt CH, et al. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation*. 1995; 60: 799—805
- 2 祝清国,赵亚昆,孙宁等.肝炎病毒携带者肾移植后的处理. *中华器官移植杂志* 2006; 27: 16—17
- 3 Chan HK, Zhang Y, Lees S, et al. The effects of liver transplantation and cyclosporine on bile formation and lipid composition: an experimental study in the rat. *J Hepatol*. 1998; 28: 329—336
- 4 Horita H, Wimsbecker GH, Kemmer L, et al. Increased susceptibility for CsA-induced hepatotoxicity in kidney graft recipients with chronic viral hepatitis C. *Transplantation*. 1993; 56: 1091—1094
- 5 Pirsch JD, Miller J, Delehoim H, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1997; 63: 977—983
- 6 邱实,刘龙,向军,等.肝炎病毒携带者肾移植术后他克莫司的应用体会. *中华器官移植杂志* 2002; 23: 362—363

[收稿日期: 2007—06—21]

· 医技 ·

马铃薯巧治链霉素肌肉注射致臀部硬结的效果观察

周红琴 金霞云

链霉素肌肉注射是肺结核涂阳者常用的治疗方法之一,由于链霉素肌肉注射时间长,多次注射后对局部肌肉刺激,引起吸收不良,药物蓄积而导致臀部注射部位酸痛肿胀,最后出现硬结。这不仅影响患者饮食、睡眠、行走,还因为再次注射药液容易从针眼溢出,影响药物正常疗效。为探讨治疗臀部硬结的方法,2006年1~6月笔者对20位应用马铃薯局部外敷治疗链霉素肌肉注射后致臀部硬结的患者进行观察,取得满意效果,报告如下。

20例肺结核患者,女性11例,男性9例,年龄41~62岁,每天肌肉注射链霉素0.75g臀部不同程度形成硬结。

治疗方法:采用新鲜马铃薯洗净后切成薄片盖于硬结处,

覆盖塑料膜,再用胶布固定,每天更换5~6次,持续1周。

结 果

20例患者使用该方法后,局部疼痛感均有减轻,14例臀部硬结变松软,疼痛感消除。马铃薯主要成分为胡萝卜素、维生素B和维生素C及茄定茄碱,其性味甘,具有和胃调中、益气健脾、强身益肾、消炎活血、消肿止痛等功能,通过局部外敷可有效改善局部血液循环,促进药物吸收,消除肿胀,缓解疼痛,疗效显著。该方法取材方便简单,便于操作,经济实用,无不良反应,患者易于接受。

[收稿日期: 2007—07—07]