HBsAg 阳性心脏死亡器官捐献供肝的选择性使用 及对肝移植预后的影响

肖 桦 陈新国 朱雄伟 吴凤东 王维伟 窦古枫 牛玉坚

【摘要】目的 探讨乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen , HBsAg) 阳性心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death , DCD) 供肝的选择性使用方法及对肝移植预后的影响。方法 选择 2011-03 至 2017-09 解放军总医院第三医学中心(原武警总医院) 实施的 HBsAg 阳性 DCD 供肝肝移植为研究对象 采用双向性队列研究。全部病例均获取术中零点肝活检标本,对生存期超过 1 年者进行二次肝穿行病理学检查。分析肝移植术后乙肝病毒状况、肝功生化指标、凝血功能及患者生存情况,对比手术前后肝组织纤维化及炎性变化 将供肝零点炎性和纤维化程度与患者术后生存状况进行相关分析。结果 肝移植受者术后 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 86.8%、75.5%和 62.3%。随访期内血清 HBsAg 全为阳性 但 HBV-DNA 均得到良好控制。术后 1 年时存活者肝功能状况良好。与零点肝组织相比 术后随访期肝穿组织炎性程度显著减轻($1.98\pm0.67~vs$ $1.65\pm0.79~P=0.02$) 而纤维化程度无显著变化($0.83\pm0.58~vs$ $0.68\pm0.61~P=0.31$)。零点肝组织炎性程度与术后 1 年时肝功能状况无关而肝组织纤维化程度与术后 1 年时血清总胆红素(Total bilirubin , TBIL)、国际标准化比率(International Normalized Ratio , INR) 和终末期肝病模型评分(Model for end-stage liver disease , MELD score) 呈正相关 相关系数分别为 0.56(P=0.04)、0.59(P=0.02) 和 0.68(P=0.01)。本组病例随访期内死亡 20 例 其中原发性肝无功 3 例 1.50 期者 2 例(1.50 期者 1 例(1.50) 其余死亡原因分别为肿瘤复发 11 例 感染 5 例 消化道出血 1 例。结论 对于 HBsAg 阳性 DCD 供肝 零点肝组织病理学检查对于指导供肝的合理使用具有重要意义 1.50 期和 1.50 期 1.50 期 1.50 期 1.50 期 1.50 期 1.50 期 1.50 别 1.50 和 1.50 和

【关键词】 肝移植; HBsAg 阳性供肝; 选择性使用; 预后

【中国图书分类号】 R617

DOI:10.14010/j.cnki.wjyx.2019.03.016

Selective use of HBsAg-positive DCD donor livers and impact on prognosis of liver transplantation

XIAO Hua , CHEN Xinguo , ZHU Xiongwei , WU Fengdong , WANG Weiwei , DOU Gufeng , and NIU Yujian. Institute of Organ Transplantation , the Third Medical Center of PLA General Hospital , Beijing 100039 , China

(Abstract) Objective To study the selective use of donor livers after cardiac death (DCD) with hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive and its effect on the prognosis of liver transplantation. Methods With informed consent, liver transplantation recipients of HBsAg positive cardiac dead organs donated by our hospital were studied, where bidirectional cohort study was used. Intraoperative zero hepatic biopsy specimens were obtained from each of these cases, and the secondary hepatic biopsy was performed on patients with a lifespan of more than 1 year. The status of hepatitis B virus, liver function biochemical index, coagulation function and patient survival after liver transplantation were analyzed. Liver fibrosis and inflammation changes before and after surgery were compared. Results The 1-year, 3-year and 5-year survival rates of liver transplant recipients were 86.8%, 75.5% and 62.3% respectively. Serum HBsAg of each patient was positive during the follow-up, but HBV-DNA was well controlled, the liver function of the survivors was good at 1 year after operation. The degree of inflammation of the liver perforating tissue was significantly reduced during postoperative follow-up (1.98 \pm 0.67 vs 1.65 \pm 0.79 , P =0.02), while the degree of fibrosis was not significantly changed (0.83 \pm 0.58 vs 0.68 \pm 0.61 , P =0.31). The degree of zero-point liver tissue inflammation was not related to the liver function at 1 year after surgery , while the degree of liver tissue fibrosis was positively correlated with total bilirubin (TBIL), International Normalized Ratio (INR) and Mod-

基金项目: 国家自然科学基金(81450066),原武警总医院课题(WZ20130203; WZ2014016),国家重大科学研究计划课题(2014CBA02001)。

作者简介: 肖 桦 硕士研究生。

作者单位:100039 北京,解放军总医院第三医学中心器官移植研究所

通讯作者: 牛玉坚 E-mail: niuyujian@ aliyun. com

The correlation coefficients were 0.56 (P = 0.04), 0.59 (P = 0.02) and 0.68 (P = 0.01), respectively. In this study, 20 patients died during the follow-up, including 3 patients with primary hepatic reactive power, 2 patients with F2 stage (2/12), 1 patient with F3 stage (1/3), 11 patients with tumor recurrence, 5 patients with infection and 1 patient with gastrointestinal hemorrhage. **Conclusions** For

el for End-Stage Liver Disease (MELD score) at 1 year after surgery.

HBsAg positive DCD donor livers, zero hepatic histopathological examination is of great significance in guiding the rational use of donor livers, F0 stage and F1 stage can be used normally, F2 stage is suitable for patients with mild disease, and F3 stage should not be used. With careful selection of donor receptors and proper anti-hepatitis measures, donor livers can be fully utilized and good prognosis can be obtained.

[Key words] liver transplantation; HBsAg positive donor; selective use; prognosis

随着医药科技的进步 肝移植已成为公认的、治 疗终末期肝病(end-stage liver disease ESLD) 的最佳 选择[12] 而供肝缺乏是影响肝移植实施的最主要 障碍。供需之间的巨大缺口促使人们放宽条件而使 用所谓的"边缘供体",包括病毒感染的供体[3]。据 估计 ,全球乙肝病毒(hepatitis B virus , HBV) 慢性感 染者约有 3.5 亿 / 合理使用 HBV 感染的供体有助于 扩大供体池 缓解供体紧缺状况。抗-HBc 阳性供肝 用于肝移植被认为是安全的[4.5] ,而 HBsAg 阳性供 肝的使用存在争议,因为缺乏足够的安全性数据。 丙肝阳性供体肝移植后纤维化进展较快[67],而 HBsAg 阳性供肝肝移植后的组织病理学变化鲜有 报道。鉴于此 本研究结合肝功能生化指标、病毒学 变化情况以及移植受者生存情况,研究了 HBsAg 阳 性 DCD 供肝手术前后的组织病理学变化 以期建立 可供临床借鉴的安全性参数,为这类供肝的安全使 用提供实践经验和理论指导。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2011-03 至 2017-09 在解放军总 医院第三医学中心接受 HBsAg 阳性 DCD 供肝的移植受者 53 例 符合入选标准和排除标准。男 45 例,女 8 例; 年龄(54 ± 7) 岁; 原发疾病分别为原发性肝癌 30 例 慢性重型乙型肝炎 16 例 失代偿性肝硬化 7 例; 术前血清 HBsAg 滴度 > 250 U/ml 者 28 例,HBsAg 滴度 ≤ 250 U/ml 者 25 例; HBV-DNA 阳性者 19 例; 术前 MELD 评分为(15 ± 5) 分。53 例 HBsAg 阳性供者中 男 31 例 女 22 例; 年龄(42 ± 11) 岁; 死亡原因分别为脑出血 28 例 脑外伤 25 例; 血清 HBsAg 滴度 > 250 U/ml 者 30 例 HBsAg 滴度 ≤ 250 U/ml 者 23 例; HBV-DNA 阳性供者 15 例; 供肝热缺血时间为(12 ± 9) min 冷缺血时间为(241 ± 43) min。

1.2 受者入选标准和排除标准

1.2.1 入选标准 (1) HBsAg阳性; (2) 急性或亚急性重型肝炎急需肝移植挽救生命而短期内无法获得阴性供肝; (3) 肝细胞性肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC) 需要肝移植治疗而等待供体时间超过3个月且无法获得阴性供肝或超加利福尼亚大学

旧金山分校(University of California at San Francisco, UCSF)标准但没有肝外转移; (4)失代偿性肝硬化伴有严重的进行性肝性中枢神经损伤而短期内无法获得阴性供肝。

- 1.2.2 排除标准 (1)合并有甲、丙、戊型肝炎病毒或 HIV 感染; (2)合并有严重的肺动脉高压(术前平均肺动脉压大于>35 mmHg,通过治疗仍不能下降者); (3)需进行肝肾联合移植者。
- 1.3 HBsAg 阳性 DCD 供肝选用的解放军总医院第三医学中心标准 (1)供者为心脏死亡器官捐献; (2)年龄 18~60岁; (3)无全身感染征象; (4)无恶性肿瘤; (5)无中毒情况; (6)实验室检查 ,血清 HBsAg 阳性 ,甲、丙、戊型肝炎抗体阴性 ,HIV 抗体阴性 梅毒抗体阴性 ,丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase , ALT) 0~80 U/L ,天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate transaminase , AST) 0~80 U/L ,总胆红素 0~51.2 μmol/L; (7) 肝脏影像学检查无异常且弹性超声示肝脏弹性在正常范围内或有轻度异常; (8) 肉眼观察:灌注良好 ,细腻光亮 ,红褐或微黄 ,各叶比例协调; 手触检查: 质地柔韧而有弹性 ,指压有痕而很快复原 ,无结节和硬化^[7]。
- 1.4 HBsAg 阳性供肝肝移植围术期抗乙肝用药的武警方案^[8] 受者术前开始使用高耐药基因屏障的强效抗乙肝药(恩替卡韦 0.5 mg/d; HBV-DNA > 103 U/ml 者用量为 1 mg/d) ,如果发生耐药变异则联合使用恩替卡韦和阿德福韦酯(10 mg/d) 。术后待血流动力学稳定即开始经胃管注入或口服给药,长期使用。
- 1.5 抗排斥用药 术中常规经静脉给予 20 mg 巴利昔单抗和甲泼尼龙(5~10 mg/kg 体重) 进行免疫诱导。术后常规应用钙调磷酸酶抑制药、霉酚酸酯和激素三联抗排异治疗。激素用量逐渐递减,术后1个月时停用。超米兰标准的 HCC 患者于术后1 个月开始将他克莫司分步转换为西罗莫司。
- 1.6 随访管理 肝移植受者得到严密随访,中位随访时长45.7(13.6~77.8)个月。53 例患者中生存期超过1年者46 例,其中45 例接受了术后肝穿活检,术后肝穿距手术的中位时长为39.4(12.3~

- 65.5) 个月。ELISA 法测定血清 HBsAg、anti-HBs、HBeAg 和 anti-HBc ,PCR 法测定 HBV-DNA。依据病情 ,每 1~2 个月行一次移植肝超声检查。如有肿瘤复发迹象 ,则行 CT 或 MRI 等检查。记录不良事件、死亡时间及死亡原因。
- 1.7 组织病理学检查 采用 HE 及 Masson 染色,肝组织常规石蜡包埋固定 进行脱蜡、染色、透明、封固后 由两位病理学专家进行盲式阅片 结果不一致时送外院专家审阅。病理学评分按照 Ishak 分期系统进行。每个标本给出一个炎性级别(G,0~18分)和一个纤维程度级别(F,0~6分)。
- 1.9 伦理审查 本组病例的供肝来源和分配均符合中国人体器官管理条例(2007版)和中国心脏死亡器官捐献指南^[9,10]要求,所有供肝均为 DCD 供肝。每例手术均获得解放军总医院第三医学中心医学伦理委员会审核通过。

2 结 果

2.1 HBsAg 阳性 DCD 供肝肝移植术后生存率 本组 53 例术后 1、3、5 年生存率分别为 86.8%、75.5% 和 62.3%。生存曲线见图 1。

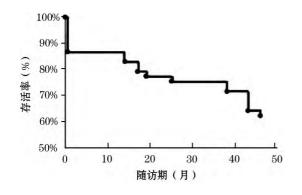
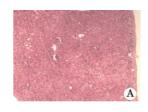


图 1 HBsAg 阳性 DCD 供肝肝移植受者生存率

2.2 肝移植术后病毒学变化 本组 53 例中 46 例 生存期超过 1 年 ,随访期内血清 HBsAg 全为阳性。但 15 例 HBV-DNA 阳性的供肝受者术后不同时间 发生了转阴 ,具体为术后 3 个月 9 例 ,6 个月 4 例 ,

- 9 个月和 12 个月各 1 例。
- 2.3 肝移植术后 1 年时肝功能状况 46 例术后生存时间超过 1 年的 HBsAg 阳性供肝肝移植 ,其术后 1 年时的 ALT、AST 和 TBIL 中位数(四分差)分别为 38(47) U/L、21(29) U/L 和 18.3(10.7) $\mu mol/L$,术后 1 年时 ALB、INR、MELD 评分均数分别为(45.8 ± 3.4)g/L、(1.2 ± 0.1)和(7.9 ± 1.6)分。



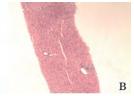


图 2 供肝活检组织病理学比较 A. 零点肝活检; B. 移植术后肝活检

2.5 供肝零点肝组织病理状况与术后 1 年时移植物功能的相关分析 术后生存超过 1 年的 46 例 HBsAg 阳性供肝肝移植受者,术中供肝零点的炎性程度与术后肝功能指标无关,而纤维化程度与部分肝功能指标相关:与 TBIL、TRNA 和 TBLD 评分的相关系数分别为 TBIL0. TBIL0.

表 1 HBsAg 阳性 DCD 供肝术中零点肝活检与 术后 1 年时肝功能指标相关分析

————— 肝功能	炎性等级			纤维化等级		
肝功能	r	P		r	P	
ALT	0.21	0.34		0.43	0.09	
AST	0.17	0.56		0.33	0.32	
TBIL	0.78	0.34		0.56	0.04	
ALB	-0.23	0.67		-0.22	0.70	
INR	0.32	0.25		0.59	0.02	
MELD 评分	0.26	0.39		0.68	0.01	

2.6 供肝零点肝纤维化分级与术后生存分析 按照 Ishak 评分系统将肝组织纤维化程度分为 0 ~ 6 级。F0 级者 9 例,于术后 19 个月和 42 个月因肿瘤复发各死亡 1 例 7 例获长期存活; F1 级者29 例,1 例于术后 3 d 死于上消化道出血,1 例于术后43 个月死于肺部感染,7 例分别于术后不同时间死于肿瘤复发 20 例获长期生存; F2 级者 12 例,其中 3 例分别于术后 7、11 d 和 43 个月死于肺部感染 2 例于术后 10 d 和 14 d 死于原发性肝无功 2 例分别于术后 14 个月和 17 个月死于肿瘤复发 5 例获长期存活; F3 级者 3 例,1 例于术后 7 d 死于原发性肝无功,1 例于术后 9 d 死于肺部感染,1 例获长期存活; 没有使用 F4 级及以上级别供肝。见表 2。

表 2 HBsAg 阳性 DCD 供肝零点肝纤维化不同分级下 患者术后生存情况 (n; %)

				, ,
纤维化分级	例数	1年	3 年	5 年
F0	9	9(100. 0)	8(88.9)	7(77.8)
F1	29	28(96.6)	25(86.2)	20(69.0)
F2	12	8(66.7)	6(50.0)	5(41.7)
F3	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
合计	53	46(86.8)	40(75.5)	33(62.3)

3 讨 论

3.1 HBsAg 阳性 DCD 供肝肝移植的抗乙肝措施 对于乙肝相关性肝病肝移植受者,如果接受的是 HBsAg 阴性供肝 那么标准的抗乙肝方案是联合使 用 NAs 与 HBIG[11] 而对于 HBsAg 阳性供肝肝移植 受者,术后抗乙肝方案尚未达成共识。有研究报道, 联合使用 HBIG 与 NAs 能够提高移植物和移植受者 生存率[12]。而另有研究报道,尽管长期联合使用 HBIG 与 NAs ,血清 HBsAg 也不能转阴; 联合使用 HBIG 与 NAs 并不比单用 NAs 有更多收益[13]; 即便 是单用 NAs ,比阴性供肝肝移植的预后也不差[14]。 本研究的抗乙肝方案只给予了高耐药基因屏障药物 (恩替卡韦) 不用 HBIG 如果发生耐药变异则联合 使用恩替卡韦与阿德福韦。结果显示,尽管随访期 内血清 HBsAg 全部为阳性 但术后没有因为病毒复 制而致肝功能异常者,所有病例的 HBV-DNA 都得 到了良好控制,印证了作者前期的研究报道[8]。这 不仅获得良好的抗病毒效果,还节省了一大笔医药 费用。因此,建议对于 HBsAg 阳性 DCD 供肝肝移

植受者,只用高耐药屏障的抗病毒药(恩替卡韦或新近上市的替诺福韦)即可,无需联合使用 HBIG,但要监测肝功能和病毒学指标变化情况。

3.2 HBsAg 阳性 DCD 供肝的选择性使用及对移植物功能和移植受者生存的影响 关于 HBsAg 阳性供肝的使用安全性,美国移植受体注册系统(SR-TR)数据库的回顾性分析报告显示: 1987—2010 年,共实施了78 例 HBsAg 阳性供肝肝移植,在术前等待紧急状态、供受体性别、年龄、MELD 评分、热缺血时间等指标匹配相同的条件下,HBsAg 阳性供肝与阴性供肝的5 年生存率无统计学差异,提示采用HBsAg 阳性供肝不会降低移植患者存活率[15]。课题组前期研究结果显示,HBsAg 阳性供肝选择性用于超加利福尼亚大学旧金山分校(UCSF)标准肝癌肝移植,能在一定程度上延长患者生命、改善患者生活质量[19]。余松峰等[16]认为 HBsAg 阳性供肝可以作为一种安全有效的边缘供肝。

关于 HBsAg 阳性供肝的选择方法,在弹性超声应用之前,多依据供者的血液生化检查、供肝影像学特征及开腹后对供肝的直接视觉和触觉检查^[7,17,18],而这些方法容易受主观因素影响而难以准确反映肝脏的真实功能状况。弹性超声在临床应用之后,使得评估精确度有所提高^[19,20],但仍不能满足临床的精准需要。所以,有学者在术前进行肝穿病理检查以期更精确知晓供肝情况,但鲜有供肝术中零点组织病理与术后随访期肝穿病理对比的追踪观察报道。

本课题组在自己制定的供肝选用标准的基础 上 对零点肝组织病理与术后移植物和移植受者生 存的关系进行了分析,结果显示:与零点肝组织相 比 随访期肝组织炎症显著减轻而纤维化程度没有 显著变化; 供肝零点炎性程度与术后肝功能指标无 关 而零点纤维化程度与部分肝功能指标显著相关。 本组资料的 HBsAg 阳性供肝是用于紧急情况下的 肝移植治疗 多数是 MELD 评分较高或进展期肝癌 患者 这可能是生存率较低的主要原因。本组病例 随访期内死亡 20 例 其中原发性肝无功 3 例 F2 期 者2例(2/12) F3 期者1例(1/3) 这可能与供肝质 量有关; 其余死亡原因分别为肿瘤复发 11 例、感染 5 例、消化道出血1 例 作者认为这些死亡与供肝质 量无直接关系。故我们建议,供肝选择应在传统经 典选择标准基础上增加零点肝活检 FO 期和 F1 期 者可放心使用 F2 期者要选择性用于病情较轻的受 者 F3 期者最好不用。

综上所述,对于 HBsAg 阳性 DCD 供肝,零点肝组织病理学检查对于指导供肝的合理使用具有重要意义,FO 期和 F1 期者可正常使用,F2 期者选择性用于病情较轻的受者为宜,F3 期者最好不用。通过科学选择供受体,并给予合理抗乙肝措施,能使供肝得到充分利用并获得良好预后。

【参考文献】

- [1] 郑树森,俞 军,张 武. 肝移植在中国的发展现状 [J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(1): 2-4.
- [2] 王 颖,陈新国,王文妍 *等*.3次原位肝移植术后7年再次行同种异体肾移植术后的健康教育1例[J]. 武警医学,2016,27(1):103-105.
- [3] 刘荣强,张英才,姚 嘉,等. 乙型肝炎表面抗原阳性供肝肝移植的临床疗效分析[J]. 器官移植, 2017,8(6):450-454.
- [4] 解 曼,饶 伟. 乙型肝炎核心抗体阳性供者在肝 移植中的研究进展[J]. 中华器官移植杂志,2014, 35(9):570-573.
- [5] Niu Y , Chen X , Feng L , et al. Anti-HBc-positive/HB-sAg-negative liver donors pose a higher risk of occult HBV infection but do not cause severe histological damage in liver grafts [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol , 2014 , 38(4):475-480.
- [6] Lai J C, O' Leary J G, Trotter J, et al. Risk of advanced fibrosis with grafts from hepatitis C antibody-positive donors: a multicenter cohort study [J]. Liver Transpl, 2012, 18(5): 532-538.
- [7] Wang W, Niu Y, Yue Y, et al. Selection of liver graft from HCV-positive donor and prognosis of liver transplant recipients [J]. Int J ClinExp Pathol, 2016, 9 (10):10817-10823.
- [8] 陈新国,沈中阳,牛玉坚,等. HBsAg 阳性供者供肝用于乙型肝炎合并超 UCSF 标准肝癌肝移植 20 例[J]. 中华器官移植杂志,2013,34(9): 528-531.
- [9] 中华人民共和国国务院. 人体器官移植条例[J]. 中华移植杂志(电子版),2007,1(1):61-63.
- [10] China Organ Donation Committee. China guide of dona-

- tion after cardiac death [J]. China Organ Transplant, 2010, 31(7): 436-437.
- [11] 王乐天,沈中阳,牛玉坚,等. 核苷类似物联合乙肝 免疫球蛋白预防肝移植后乙肝病毒再感染的远期效果[J]. 武警医学,2010,21(11):939-940.
- [12] Li Z , Hu Z , Xiang J , et al. Use of hepatitis B surface antigen-positive grafts in liver transplantation: a matched analysis of the US National database [J]. Liver Transpl , 2014 , 20(1): 35-45.
- [13] Jiao Z , Zhang Y , Han L , et al. Four-year follow-up of two chronic hepatitis B recipients of hepatitis B surface antigen-positive cadaveric liver grafts from asymptomatic carriers [J]. Hepatol Res , 2011 , 41(3): 846-852.
- [14] Jeng L B , Thorat A , Yang H R , et al. Successful use of hepatitis B surface antigen-positive liver grafts an effective source for donor organs in endemic areas: a singlecenter experience [J]. Ann Transplant , 2015 , 20 (23): 103-111.
- [15] Li Zhiwei , Hu Zhenhua. Use of hepatitis B surface anti-gen-positiveGrafts in liver transplantation: a matched analysis of the US national database [J]. Liver Transpl , 2014 , 20(1): 35-45
- [16] 余松峰,俞 军,张 微,等. HBsAg 阳性供肝在肝移植中应用的单中心经验总结[C]. //2015 浙江省肿瘤外科学术年会暨首届钱江国际肿瘤外科高峰论坛论文集. 浙江大学医学院附属第一医院/浙江省第一医院,2015: 79-80.
- [17] 唐 缨,牛宁宁. 肝移植超声新技术应用进展[J]. 器官移植,2015,6(1):19-21.
- [18] 孟海鹏,雷建勇. 活体肝移植供体安全性的研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志,2015,22(12): 1428-1433.
- [19] 高永艳,梁 萍. 肝纤维化程度无创技术评估进展 [J]. 武警医学,2016,27(5):513-516.
- [20] 沈中阳. 中国肝移植乙型肝炎防治指南(2016版) [J]. 临床肝胆杂,2017,33(2):213-220.

(2018-12-02 收稿 2018-01-14 修回) (责任编辑 刘冬妍)