

中国肝移植乙型肝炎防治指南（2016版）

中华医学会器官移植学分会 中华医学会肝病学分会
通信作者: 沈中阳, 300192 天津, 天津市第一中心医院, Email: zhongyangshen@vip.sina.com
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.002
(注: 本文为《中华肝脏病杂志》与《中华器官移植杂志》联合发表)

【关键词】 肝移植; 肝炎, 乙型; 防治; 指南
The practice guideline on prophylaxis and treatment of hepatitis B for liver transplantation in China (2016 edition) Chinese Society of Organ Transplantation, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association
Corresponding author: Shen Zhongyang, Email: zhongyangshen@vip.sina.com, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China
【Key words】 Liver transplantation; Hepatitis B; Prophylaxis and treatment; Guideline

历经半个多世纪的探索与发展, 肝移植已被公认为治疗终末期肝病的最有效措施。据中国肝移植注册系统 (China Liver Transplant Registry, CLTR) 2015 年统计资料, 肝移植受者中病毒性肝炎相关肝病患者占 74.79%, 其中乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 相关肝病患者占 71.25%。因此, 科学、有效地防治肝移植术后 HBV 感染与复发, 是我国肝移植领域的重要临床问题。

HBV 相关肝移植的初期临床实践证明, 如未采取有效预防措施, 肝移植术后 HBV 再感染率超过 90%^[1-2]。其后, 乙型肝炎免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG)^[3-4] 和拉米夫定 (lamivudine, LAM)^[5-6] 先后被用于肝移植患者, 使移植肝 HBV 再感染率明显降低。

为了有效应对肝移植术后 HBV 再感染问题, 2001 年 7 月我国部分肝病内科和器官移植专家, 在天津制定了《中国肝移植术后乙型肝炎再感染、复发的诊断标准及预防意见》^[7], 首次确定了以拉米夫定联合小剂量 HBIG 为基础的治疗方案, 并在全国范围推广, 使我国肝移植术后 HBV 再感染率降至 10% 以内, 取得了里程碑式的成果^[8-9]。近年, 多种核苷 (酸) 类药物 [nucleos(t)ide analogs, NAs: 恩替卡韦 (entecavir, ETV); 替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF); 替比夫定 (telbivudine, LDT); 阿德福韦酯 (adefovir, ADV)] 的出现, 为防治肝移植术后 HBV

再感染提供了更多选择, 但也导致了多种方案并存和治疗欠规范的问题。此外, 目前我国是 HBV 中等流行区, 肝移植供者潜在感染 HBV 的风险较高, 但在供肝筛查环节中仍缺乏迅速、准确检测肝组织 HBV 感染的方法, 故相关问题也需进一步探讨。因此, 对肝移植术后 HBV 再感染和新发感染的预防、诊断和治疗问题, 亟待形成统一认识。

为此, 中华医学会器官移植学分会与肝病学分会组织相关专家, 在总结 HBV 相关肝移植研究成果及临床实践的基础上, 经多次认真讨论, 最终形成了《中国肝移植乙型肝炎防治指南 (2016 版)》, 以帮助临床医生更好地预防、诊断和治疗肝移植术后 HBV 再感染和新发感染。本指南采用的循证医学证据分级依据 2009 年牛津大学循证医学中心证据分级标准, 推荐意见强度依据 GRADE 系统推荐分级 (表 1, 2)^[10-11]。

表 1 循证医学证据分级标准

级别	定义
1a	同质随机对照研究的系统评价
1b	单个随机对照研究 (可信区间窄)
1c	全或无病案系列
2a	同质队列研究的系统评价
2b	单个队列研究 (包括低质量 RCT, 如随访 < 80%)
2c	结局性研究
3a	同质病例对照研究的系统评价
3b	单个病例对照
4	病例系列研究 (包括低质量队列和病例对照研究)
5	基于经验未经严格论证的专家意见

一、术语

肝移植术后 HBV 再感染 (hepatitis B virus reinfection after liver transplantation); 移植术前存在明确 HBV 感染的患者, 肝移植术后再次出现 HBsAg 和 (或) HBV DNA 持续阳性。

肝移植术后乙型肝炎复发 (hepatitis B recurrence after

表 2 GRADE 系统

强推荐	确定针对特定群体或患者的临床决策或干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐	不能确定临床决策或干预措施的利弊, 采取临床决策或干预措施的利弊相当

liver transplantation): 肝移植术后 HBV 再感染者, 同时出现无其他原因解释的肝功能异常或肝脏病理改变。

肝移植术后新发 HBV 感染 (*de novo* hepatitis B virus infection): 受者肝移植术前不存在 HBV 感染, 肝移植术后出现 HBsAg 和 (或) HBV DNA 阳性。

HBV 隐匿感染 (occult hepatitis B virus infection): 血清 HBsAg 阴性, 而血清和 (或) 肝脏组织 HBV DNA 阳性的临床状态^[12]。

基因耐药 (genotypic resistance): 肝移植术前、术后, HBV 基因突变导致的 NAs 耐药。

原发性无应答 (primary nonresponse): NAs 治疗 12 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $< 1 \log_{10}$ IU/ml 或 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $< 2 \log_{10}$ IU/ml。

应答不佳或部分病毒学应答 (suboptimal or partial virological response): NAs 治疗 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $> 2 \log_{10}$ IU/ml, 但仍然可以检测到。

二、肝移植术后 HBV 再感染 / 新发感染的危险因素

肝移植术后 HBV 再感染 / 新发 HBV 感染的发生机制复杂, 目前尚未完全阐明。既往临床证据表明, 供受者的 HBV 感染状态及围术期处理等因素可增加肝移植术后 HBV 再感染 / 新发感染的风险。总结概括为: HBV 隐匿感染的供者, 肝细胞内可长期存在 cccDNA, 增加受者感染 HBV 的风险^[13]; 受者体内未被清除的 HBV 可直接感染移植肝脏^[14]; 多种肝外细胞可受到 HBV 感染^[15], 并可持久携带 HBV cccDNA 等遗传物质, 导致受者持续存在 HBV 再感染风险^[14]; HBV 感染的肝细胞癌可转移至肝外组织, 成为受者 HBV 再感染的潜在病毒来源^[16-19]; HBV 基因突变可影响 NAs 或 HBIG 的治疗效果, 增加 HBV 再感染 / 新发感染的风险; 肝移植术中、术后, 输注血及血制品存在 HBV 感染风险; 肝移植术后使用免疫抑制剂, 降低受者免疫功能, 削弱抗 HBV 感染能力, 易导致 HBV 再感染 / 新发感染; NAs 基因屏障低、剂量低和抗-HBs 滴度不足, 增加 HBV 再感染 / 新发感染的风险; 患者用药依从性不佳, 亦可导致 HBV 再感染 / 新发感染。

推荐意见

1. 肝移植术后 HBV 再感染 / 新发感染的风险评估要点:

(1) 供者肝脏携带 HBV 的风险; (2) 受者肝移植术前血液中的 HBV 载量; (3) HBV 相关肝癌的肝外转移; (4) HBV 基因耐药和 HBsAg 变异; (5) 输血及血液制品; (6) 肝移植受者的免疫抑制程度; (7) NAs 的用药方案, 药物吸收和代谢的影响因素, 抗-HBs 滴度; (8) 患者对 HBV 相关治疗的依从性。(2b, 强推荐)

三、HBV 相关肝移植的实验室与病理学检查

(一) HBV 相关肝移植的实验室检查

肝移植术后需常规监测肝损伤和肝功能相关的实验室指标, 这些指标也是判断 HBV 感染导致肝脏损伤的依据, 主要包括: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyltransferase, GGT)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、白蛋白、血细胞计数和

血浆凝血酶原时间等。

HBV 病毒学标志物^[20]对 HBV 相关肝移植的临床实践有重要指导价值, 主要包括: HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 和 HBV DNA。血清 HBsAg 是 HBV 感染的依据, 可用于判定肝移植术前和术后的 HBV 感染状态; 血清抗-HBs 可用于判断肝移植受者抗 HBV 感染的能力, 并用于评价与监测接种乙型肝炎疫苗后机体的主动免疫状况, 定量检测血清抗-HBs (抗-HBs 滴度) 有助于指导 HBIG 的临床用药和乙型肝炎疫苗的强化免疫; 抗-HBc 可用于评估供肝携带 HBV 的风险。HBV DNA 是 HBV 病毒血症的诊断指标之一, 可定量反映 HBV 复制状况, 常采用实时定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, Real-time PCR) 方法检测其血液水平。肝移植受者术前血清 HBV DNA 水平可用于预测肝移植术后 HBV 再感染风险、监测肝移植术后 HBV 临床 / 亚临床感染状况和评估 HBV 再感染后的治疗效果。

血清 HBV 耐药突变基因检测是肝移植前后更有针对性选择 NAs 的依据, 主要采用基因序列测定方法或线性探针反向杂交方法。

(二) HBV 相关肝移植的病理学检查

肝移植受者处于免疫抑制状态, HBV 再感染 / 新发感染者的病理学表现与非移植 HBV 感染者类似, 但肝实质炎症细胞浸润程度和 (或) 类型可有别于非移植患者, 肝细胞损伤程度较重, 纤维化进展较快^[21]。HBV 感染的组织学活动程度分级和纤维化分期, 可采用 METAVIR 和 Laennec 评分系统^[22]。肝组织坏死、纤维化可借助网状纤维和 Masson 三色染色评估^[23]。肝组织内的 HBV 可通过 HBsAg、HBcAg 免疫组织化学染色或 HBV DNA 原位杂交检测^[24]。

纤维化淤胆型肝炎 (fibrosing cholestatic hepatitis, FCH) 是由 TH2 型非特异性免疫反应所致的特殊类型肝炎^[25], 常发生于免疫低下的患者, 其病程凶险、预后不佳^[26-27], 占肝移植术后 HBV 再感染者的 2% ~ 10%, HBV 新发感染者同样存在 FCH 的发病风险。FCH 病理学特点包括: 肝板排列紊乱, 肝细胞广泛水样、气球样及毛玻璃样变性, 肝细胞和毛细胆管淤胆; 肝实质内多以嗜中性粒细胞浸润为主, 肝窦壁细胞增生伴纤维化; 汇管区扩大、纤维组织及小胆管增生伴程度不等的嗜中性粒细胞及单个核细胞浸润。肝组织 HBV 检测发现存在大量 HBV 抗原或 DNA。

推荐意见

2. 肝移植术后 HBV 再感染 / 新发感染时, 肝组织病理学检查有助于明确诊断、判定病变程度, 可作为评估 NAs 治疗效果和确定再次移植指征的依据。(4, 强推荐)

3. 肝组织 HBsAg、HBcAg 的免疫组织化学染色或 HBV DNA 原位杂交检测, 可用于肝移植术后 HBV 感染的判定。(4, 强推荐)

四、肝移植术后 HBV 再感染 / 新发感染的预防

(一) 供者的 HBV 感染评估和供肝的利用

供者的 HBV 感染史及 HBV 病毒学检测, 是供肝安全性评估和合理利用的依据。HBV 血清标志物 (HBsAg、

抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc)和HBV DNA是判断供肝HBV感染状态的最主要指标。供者的上述指标均阴性或仅抗-HBs阳性时,供肝携带HBV的风险低;其他标志物阳性时,不同程度地增加术后受者感染HBV的风险。供者HBsAg阴性而抗-HBc阳性时,供肝携带HBV的潜在可能性增加^[28],可分配给存在HBV感染的受者,术后应采用抗HBV药物(NAs联合HBIG)预防HBV感染^[29-33]。

推荐意见

4. 供者HBV感染的风险评估应包括血清HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc和HBV DNA检测。(2b, 强推荐)

5. 供者血清HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc和HBV DNA均阴性时,供肝携带HBV的风险低。供者血清HBsAg阴性、抗-HBc阳性时,供肝携带HBV的潜在可能性增加,无论受者是否存在HBV感染,接受抗-HBc阳性供肝时,均应采用抗HBV药物治疗。(2b, 强推荐)

(二) HBV相关肝移植的抗HBV预防方案

符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 最新版)》^[22]抗HBV治疗适应证的HBV相关肝病患者,移植术前应继续抗HBV治疗。不符合治疗适应证但HBV DNA阳性的患者,在决定接受肝移植后,应立即开始服用高耐药基因屏障NAs药物(ETV或TDF)^[34];如患者HBV DNA阴性,宜于肝移植术前1至2周内开始服用高耐药基因屏障NAs药物(ETV或TDF)。肝移植术前血清HBV DNA阳性^[35-37]增加术后HBV再感染风险,故应在术前尽可能地使HBV DNA不可检出^[38]或最大限度降低HBV DNA水平^[39]。

HBV相关肝移植术中,采用HBIG充分中和HBsAg是阻止HBV感染移植肝脏的关键措施。HBV DNA阴性受者,术中静脉注射HBIG剂量不低于2 000 IU;HBV DNA阳性受者,术中静脉注射HBIG剂量不低于4 000 IU。如术中静脉注射HBIG后受者失血量较大,可适当增加剂量。

HBV相关肝移植术后,宜采用“NAs联合低剂量HBIG”方案。美国肝病学会和移植学会2012年实践指南^[40]指出:使用抗HBV药物和低剂量HBIG,可防止90%的肝移植受者出现HBV再感染^[40-41];对于术前HBV DNA低水平或阴性的患者,无其他HBV再感染高危因素时,术后可停用HBIG,采用单药或联合NAs治疗。由于中国为HBV中等流行区、供者潜在感染的风险较高、HBV相关肝癌的受者比例较高以及各医疗单位检测HBV DNA方法不一致等实际情况,术后免用HBIG方案仍需我国大样本的临床研究进一步证实,本指南暂不推荐。Meta分析显示:肝移植术后采用高耐药基因屏障NAs(ETV或TDF)联合HBIG作为预防方案时,HBV再感染率仅为1.0%,故高耐药基因屏障NAs联合HBIG预防方案更为有效^[42]。在临床实践中,无HBV耐药突变高危因素和证据的HBV相关肝移植受者,术后亦可沿用术前已经使用的NAs并联合HBIG预防。

HBV相关肝移植术后6个月内,宜较为密集地检测HBsAg、HBV DNA及抗-HBs滴度,监测HBV复制及再感染情况,确定HBIG的使用剂量和频率。肝移植术后抗-HBs

滴度谷值:1周内升至1 000 IU/L;3个月内不低于500 IU/L;3至6个月不低于200 IU/L;6个月以上不低于100 IU/L。肝移植6个月后,每3个月检测抗-HBs滴度、HBsAg和HBV DNA。随访中,受者的抗-HBs滴度突然降低或难以维持,常预示HBV再感染,应调整治疗方案。HBV相关肝移植受者的抗病毒治疗,目前尚无停药指征。

推荐意见

6. HBV相关肝移植术前选用高耐药基因屏障NAs,旨在最大限度降低HBV DNA水平;对于原发无应答或应答不佳者,建议换用或加用另一种抗病毒活性更强且无交叉耐药性的药物;患者等待肝移植期间,建议接受每月一次的HBV病毒学评估。(2b, 强推荐)

7. HBV相关肝移植术中无肝期静脉注射HBIG,以中和受者血液中的HBsAg。HBIG推荐剂量:术前HBV DNA阴性受者,不低于2 000 IU;术前HBV DNA阳性的受者,不低于4 000 IU。如术中输入HBIG后受者失血量较大,可适当增加剂量。(2a, 强推荐)

8. HBV相关肝移植术后,选用高耐药基因屏障药物联合静脉注射或肌内注射HBIG,预防肝移植术后HBV再感染;无HBV耐药突变高危因素及HBV耐药突变证据的HBV相关肝移植受者,术后可沿用术前已经开始使用的NAs并联合HBIG进行预防,建议长期应用。(2a, 强推荐)

9. HBV相关肝移植术后6个月内,宜较为密集地检测HBsAg、HBV DNA及抗-HBs滴度,监测HBV复制及再感染情况,以确定HBIG的使用剂量和频率。术后抗-HBs滴度谷值:1周内升至1 000 IU/L;3个月内不低于500 IU/L;3至6个月不低于200 IU/L;6个月以上不低于100 IU/L。肝移植6个月后,每3个月检测抗-HBs滴度、HBsAg和HBV DNA。(4, 强推荐)

10. 随访中,受者的抗-HBs滴度突然降低或难以维持,常预示HBV再感染,应调整治疗方案。(3b, 弱推荐)

(三) HBV隐匿感染相关肝移植的抗HBV预防

肝移植术前有HBV隐匿感染(血清HBsAg阴性但肝脏HBV DNA阳性)的患者,如不采用抗HBV药物[NAs和(或)HBIG]预防,术后新发HBV感染率可达38.9%^[13]。此外,供者也存在HBV隐匿感染的风险^[43]。供者和受者肝移植术前存在HBV隐匿感染风险时,也需使用NAs和HBIG预防肝移植术后HBV再感染/新发感染。

推荐意见

11. 肝移植受者术前血清抗-HBs阴性时,如果供者或受者存在抗-HBc等HBV隐匿感染风险因素,建议使用高耐药基因屏障NAs和HBIG预防肝移植术后HBV再感染/新发感染。(2b, 强推荐)

五、肝移植术后HBV再感染/新发感染的治疗

肝移植术后HBV再感染/新发感染病情进展相对迅速,可导致移植肝功能衰竭甚至患者死亡,需尽快进行针对性的评估和治疗,旨在短期内迅速抑制HBV复制,避免出现严重肝损伤。

HBV再感染/新发感染出现后,应停用HBIG,同时

加强 NAs 抗 HBV 治疗。美国肝病学会和移植学会 2012 年实践指南^[40]推荐:肝移植术后 HBV 再感染病例需终身抗病毒治疗;在重新制定预防或治疗方案后,HBV 再感染者可接受再次肝移植^[40, 44]。在免疫抑制背景下,HBV 可能对 NAs 治疗无应答或应答不佳,造成用药选择复杂;HBV 再感染/新发感染后,需检测 HBV 耐药突变基因并调整用药。密集监测 HBV DNA 水平和肝损伤指标,肝损伤指标异常时,可行肝脏组织病理学检查,综合判定肝损伤程度及疾病进展情况,以确定是否行再次肝移植评估。

推荐意见

12. 肝移植术后 HBV 再感染/新发感染时,应采用高耐药基因屏障 NAs 治疗,并检测 HBV 耐药突变基因及调整用药。(4, 强推荐)

13. 肝移植术后 HBV 再感染/新发感染时,应动态检测 HBV DNA 和肝损伤指标,肝损伤指标异常时,可行肝脏组织病理学检查,综合判定肝损伤程度及疾病进展情况。(4, 强推荐)

14. 肝移植术后 HBV 再感染/新发感染时,患者病情进展迅速或组织学证实肝脏严重受损,应尽快进行再次肝移植评估。(4, 强推荐)

六、特殊临床问题

(一) 肝移植合并肾功能不全的 NAs 选择

肝移植受者受术前疾病、术中血流动力学变化及术后肾毒性药物使用等因素的影响,更易发生肾功能不全;这些受者接受抗 HBV 治疗时,应动态监测肾脏功能,并根据肌酐清除率调整用药;核苷酸类似物(TDF^[45-46]、ADV^[22])经肾脏代谢,应尽可能避免使用。临床实践中,需综合评估药物对肾功能的不利影响与治疗获益,确定治疗方案。

推荐意见

15. 肝移植合并肾功能不全时,可根据肌酐清除率调整 NAs 的剂量与用药间隔,尽可能避免使用 TDF 和 ADV。(5, 弱推荐)

(二) 儿童肝移植 HBV 感染的预防

儿童是肝移植术后 HBV 新发感染的特殊人群。美国肝病学会和移植学会 2013 年儿童肝移植指南推荐,儿童在肝移植术前常规接种乙型肝炎疫苗^[47]。不建议对长期服用免疫抑制剂的儿童接种减毒活疫苗,应选择灭活疫苗和基因重组疫苗^[48-49]。有研究显示,移植术前接种过乙型肝炎疫苗的儿童,术后部分受者仍出现 HBV 新发感染,其中包括术前抗-HBs 阳性的病例^[50]。此外,对接受抗-HBc 阳性供肝的儿童,可于术后接种乙型肝炎疫苗,以建立或强化主动免疫^[51-52]。美国食品药品监督管理局(FDA)批准,核苷类似物(LAM 和 ETV)适用于 2~17 岁儿童,核苷酸类似物(ADV 和 TDF)适用于 12~17 岁儿童。目前尚未证实 NAs 对婴幼儿受者的安全性,在使用抗-HBc 阳性供肝^[53]等特殊情况下,应权衡 HBV 感染风险与用药安全利弊,可在充分知情同意下,酌情使用 LAM^[54]或 ETV,但需密切监测药物不良反应。

推荐意见

16. 建议肝移植术前对 HBsAg 和抗-HBs 阴性的患儿接

种基因重组乙型肝炎疫苗,如果病情允许,宜在抗-HBs 阳性后行肝移植。(5, 弱推荐)

17. 抗-HBs 阴性患儿接受抗-HBc 阳性供肝时,可在监护人充分知情同意后,采用 LAM 或 ETV 预防,并注意根据体质量和年龄调整剂量。(3b, 强推荐)

(三) 成人肝移植受者主动免疫的构建

肝移植受者术后接种乙型肝炎疫苗,可有一定比率的患者产生具有保护作用的抗-HBs^[55-57]。研究显示:肝移植受者术后接种乙型肝炎疫苗者,53.7%产生主动免疫应答,14.9%需进行周期性疫苗强化^[58]。然而,与单独 HBIG 治疗存在相似问题,HBV 基因变异可逃避疫苗接种产生的抗体,即使在乙型肝炎疫苗诱导人体产生大量抗体的情况下,停用抗 HBV 药物仍可导致 HBV 再感染^[55, 59]。年轻受者接种 2 倍剂量乙型肝炎疫苗,可提高应答率^[58, 60-61]。临床实践中,在肝移植术后,对肝功能稳定、HBV DNA 阴性和免疫抑制剂用量较小的受者,可接种乙型肝炎疫苗以期建立对 HBV 的主动免疫。

HBV 相关肝移植受者,即使术后接种足量乙型肝炎疫苗,许多患者仍难以建立主动免疫^[62-66]。HBsAg 特异性细胞免疫功能低下,可能是疫苗接种失败的原因;而采用基因重组乙型肝炎疫苗及加入佐剂(MPL)可提高乙型肝炎疫苗的应答率^[67-69]。乙型肝炎疫苗更适用于非 HBV 感染受者,此类受者也可于肝移植术前接种乙型肝炎疫苗^[70]。

推荐意见

18. 建议肝移植术前对 HBsAg 和抗-HBs 均阴性的受者接种基因重组乙型肝炎疫苗。(4, 弱推荐)

19. HBV 相关肝移植术后,对肝功能稳定、HBV DNA 阴性和免疫抑制剂用量较小的受者,可尝试接种基因重组乙型肝炎疫苗,其使用剂量可增至常规用量的 2 倍。(4, 强推荐)

20. 已建立主动免疫的 HBV 相关肝移植受者,可停用 HBIG,继续使用 NAs;但需密切监测抗-HBs 滴度,必要时给予基因重组乙型肝炎疫苗强化。(4, 强推荐)

《中国肝移植乙型肝炎防治指南(2016 版)》编审委员会成员名单

审定专家组成员(按姓氏拼音排序):

蔡明	陈刚	陈江华	陈劲松	陈忠华	程颖
邓绍平	董家鸿	窦剑	傅耀文	郭文治	黄赤兵
黄建钊	景鸿恩	李波	李立	李宁	李玉民
廖贵益	刘宏	刘军	刘龙	刘致中	门同义
明长生	齐海智	曲青山	石炳毅	时军	宋文利
眭维国	谭建明	田野	田普训	王伟林	王祥慧
温浩	吴春华	吴亚夫	吴忠均	武小桐	肖劲逐
徐骁	薛武军	杨扬	叶啟发	于立新	臧运金
张峰	张水军	张伟杰	张小东	赵明	郑树森
周江桥	朱继业	朱同玉	朱有华	祝清国	

执笔专家组成员(按姓氏拼音排序):

陈规划	陈新国	陈知水	窦科峰	窦晓光	段钟平
傅志仁	何晓顺	侯金林	贾继东	李伯安	刘永峰
卢实春	陆伦根	陆伟	南月敏	牛俊奇	彭志海
任红	尚佳	沈中阳	宋红丽	王福生	魏来
夏强	严律南	阎明	杨积明	杨家印	袁桂玉

张欣欣 郑虹

执笔人: 沈中阳 陆伟

参 考 文 献

- [1] Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(25): 1842-1847. DOI: 10.1056/NEJM199312163292503.
- [2] Katz LH, Tur-Kaspa R, Guy DG, et al. Lamivudine or adefovir dipivoxil alone or combined with immunoglobulin for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (7): CD006005. DOI: 10.1002/14651858.CD006005.pub2.
- [3] Rosenau J, Kreutz T, Kujawa M, et al. HBsAg level at time of liver transplantation determines HBsAg decrease and anti-HBs increase and affects HBV DNA decrease during early immunoglobulin administration[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(4): 635-644. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.11.022.
- [4] Chu CJ, Fontana RJ, Moore C, et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis B: report of a single center's experience[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(8): 724-731. DOI: 10.1053/jlts.2001.26062.
- [5] Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2001, 34(6): 888-894.
- [6] Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 424-432. DOI: 10.1053/jhep.2001.21554.
- [7] 顾长海, 王宇明. 肝功能衰竭[M]. 人民卫生出版社, 2002: 753-754. Gu CH, Wang YM. Liver failure[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 753-754.
- [8] 沈中阳, 朱志军, 邓永林, 等. 小剂量 HBIG 联合核苷类似物预防肝移植术后乙肝复发 1506 例回顾性分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2011, 17(5): 364-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2001.005.005.
Shen ZY, Zhu ZJ, Deng YL, et al. Combination of low-dose HBIG and nucleoside analogues to prevent recurrent hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis of 1506 cases[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2011, 17(5): 364-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2001.005.005.
- [9] Wang ZF, Zhu ZJ, Shen ZY. Advances in prophylaxis and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4(4): 509-514.
- [10] Oxford Centre for Evidence-based Medicine—Levels of Evidence (March 2009)[EB/OL]. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- [11] Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies[J]. *Allergy*, 2009, 64(8): 1109-1116. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02083.x.
- [12] Tandoi F, Caviglia GP, Pittaluga F, et al. Prediction of occult hepatitis B virus infection in liver transplant donors through hepatitis B virus blood markers[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(11): 1020-1024. DOI: 10.1016/j.dld.2014.07.172.
- [13] Xie M, Rao W, Yang T, et al. Occult hepatitis B virus infection predicts de novo hepatitis B infection in patients with alcoholic cirrhosis after liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2015, 35(3): 897-904. DOI: 10.1111/liv.12567.
- [14] Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, et al. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(8): 1137-1144. DOI: 10.1002/lt.21179.
- [15] Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, Peters MG, et al. Molecular characterization of intrahepatic and extrahepatic hepatitis B virus (HBV) reservoirs in patients on suppressive antiviral therapy[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(6): 415-423. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01321.x.
- [16] Chun J, Kim W, Kim BG, et al. High viremia, prolonged lamivudine therapy and recurrent hepatocellular carcinoma predict posttransplant hepatitis B recurrence[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(7): 1649-1659. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03162.x.
- [17] Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(7): 1890-1899; quiz 2155. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.064.
- [18] 滕大洪, 朱志军, 郑虹, 等. 与乙型肝炎病毒相关的原发性肝细胞癌肝移植术后的临床观察[J]. *中华器官移植杂志*, 2007, 28(12): 719-721. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2007.12.005.
Teng DH, Zhu ZJ, Zheng H, et al. Clinical analysis of the recurrence of Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma after the orthotopic liver transplantation[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2007, 28(12): 719-721. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2007.12.005.
- [19] 李敏如, 易述红, 蔡常洁, 等. 肝移植术后原发性肝癌复发与乙型肝炎病毒再感染的关系[J]. *中华肝病杂志*, 2011, 19(4): 271-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.04.010.
Li MR, Yi SH, Cai CJ, et al. The relationship between hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus recurrence after liver transplantation[J]. *Chin J Hepatol*, 2011, 19(4): 271-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.04.010.
- [20] Sarri G, Westby M, Bermingham S, et al. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2013, 346: f3893. DOI: 10.1136/bmj.f3893.
- [21] 高银杰, 李捍卫, 赵景民, 等. 肝移植后乙型肝炎病毒性肝炎复发的临床病理研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(8): 477-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.08.008.
Gao YJ, Li HW, Zhao JM, et al. Clinicopathological analysis of HBV recurrence in post-liver transplantation patients[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2011, 32(8): 477-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.08.008.
- [22] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华肝病杂志*, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.

- [23] 王政禄, 李卉, 张淑英, 等. 肝移植术后常见并发症的病理学特点[J]. 中华器官移植杂志, 2008, 29(7): 417-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2008.07.011.
- Wang ZL, Li H, Zhang SY, et al. The histologic patterns of common complications following liver transplantation[J]. Chin J Organ Transplant, 2008, 29(7): 417-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2008.07.011.
- [24] Roche B, Feray C, Gigou M, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis[J]. Hepatology, 2003, 38(1): 86-95. DOI: 10.1053/jhep.2003.50294.
- [25] Pessoa MG, Bzowej N, Berenguer M, et al. Evolution of hepatitis C virus quasispecies in patients with severe cholestatic hepatitis after liver transplantation[J]. Hepatology, 1999, 30(6): 1513-1520. DOI: 10.1002/hep.510300610.
- [26] 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.
- [27] Benner KG, Lee RG, Keefe EB, et al. Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation[J]. Gastroenterology, 1992, 103(4): 1307-1312.
- [28] 张闻辉, 邓永林, 郑虹, 等. 肝移植术后新发乙型肝炎病毒感染的临床分析[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(5): 295-298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2012.05.010.
- Zhang WH, Deng YL, Zheng H, et al. Clinical analysis of de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation[J]. Chin J Organ Transplant, 2012, 33(5): 295-298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2012.05.010.
- [29] Suehiro T, Shimada M, Kishikawa K, et al. Prevention of hepatitis B virus infection from hepatitis B core antibody-positive donor graft using hepatitis B immune globulin and lamivudine in living donor liver transplantation[J]. Liver Int, 2005, 25(6): 1169-1174. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01165.x.
- [30] MacConmara MP, Vachharajani N, Wellen JR, et al. Utilization of hepatitis B core antibody-positive donor liver grafts[J]. HPB (Oxford), 2012, 14(1): 42-48. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00399.x.
- [31] Fábrega E, García-Suarez C, Guerra A, et al. Liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody-positive donors: a new approach[J]. Liver Transpl, 2003, 9(9): 916-920. DOI: 10.1053/jlts.2003.50190.
- [32] Holt D, Thomas R, Van Thiel D, et al. Use of hepatitis B core antibody-positive donors in orthotopic liver transplantation[J]. Arch Surg, 2002, 137(5): 572-575; discussion 575-576. DOI: 10.1001/archsurg.137.5.572.
- [33] Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy[J]. Liver Transpl, 2001, 7(6): 513-517. DOI: 10.1053/jlts.2001.23911.
- [34] 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会外科学分会移植学组, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2014版)[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(7): 497-501. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1673-9752.2014.07.001.
- Chinese Society of Organ Transplantation; Section of Organ Transplantation, Chinese Society of Surgery; Chinese College of Transplant Doctors. The Chinese clinical practice guideline on liver transplantation for hepatocellular carcinoma(2014 edition)[J]. Chin J Dig Surg, 2014, 13(7): 497-501. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.07.001.
- [35] Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 1144-1165. DOI: 10.1002/hep.26972.
- [36] Dickson RC, Terrault NA, Ishitani M, et al. Protective antibody levels and dose requirements for IV 5% Nabi Hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in liver transplantation for hepatitis B-induced end stage liver disease[J]. Liver Transpl, 2006, 12(1): 124-133. DOI: 10.1002/lt.20582.
- [37] Wang K, Zhu ZJ, Zheng H, et al. Protective hepatitis B surface antibodies in blood and ascites fluid in the early stage after liver transplantation for hepatitis B diseases[J]. Hepatol Res, 2012, 42(3): 280-287. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00926.x.
- [38] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007, 45(2): 507-539. DOI: 10.1002/hep.21513.
- [39] Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence[J]. Liver Transpl, 2005, 11(4): 402-409. DOI: 10.1002/lt.20402.
- [40] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. Liver Transpl, 2013, 19(1): 3-26. DOI: 10.1002/lt.23566.
- [41] Wang PJ, Tam N, Wang H, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104480. DOI: 10.1371/journal.pone.0104480.
- [42] Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review[J]. Am J Transplant, 2013, 13(2): 353-362. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04315.x.
- [43] Niu Y, Chen X, Feng L, et al. Anti-HBc-positive/HBsAg-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. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.03.016.
- [44] 张海明, 孙丽莹, 郑虹, 等. 病毒性肝炎复发患者再次肝移植的预后[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(9): 606-610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.09.006.
- Zhang HM, Sun LY, Zheng H, et al. Prognosis of liver retransplantation in patients with viral hepatitis recurrence[J]. Chin J Dig, 2013, 33(9): 606-610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.09.006.
- [45] Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(1): 95.e1-7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.035.
- [46] Pradat P, Le Pogam MA, Okon JB, et al. Evolution of glomerular filtration rate in HIV-infected, HIV-HBV-coinfected and HBV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(9): 650-657. DOI: 10.1111/jvh.12088.
- [47] Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, et al. Long-term medical

- management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(8): 798-825. DOI: 10.1002/lt.23697.
- [48] Danzinger-Isakov L, Kumar D; Practice ASTIDCo. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 Suppl 4: S258-262. DOI: 10.1111/j.166-6143.2009.02917.x.
- [49] Allen U, Green M. Prevention and treatment of infectious complications after solid organ transplantation in children[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2010, 57(2): 459-479, table of contents. DOI: 10.1016/j.pcl.2010.01.005.
- [50] Su WJ, Ho MC, Ni YH, et al. Clinical course of de novo hepatitis B infection after pediatric liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(2): 215-221. DOI: 10.1002/lt.21980.
- [51] Chang SH, Suh KS, Yi NJ, et al. Active immunization against de novo hepatitis B virus infection in pediatric patients after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1329-1334. DOI: 10.1053/jhep.2003.50227.
- [52] Ni YH, Ho MC, Wu JF, et al. Response to booster hepatitis B vaccines in liver-transplanted children primarily vaccinated in infancy[J]. *Transplantation*, 2008, 86(11): 1531-1535. DOI: 10.1097/TP.0b013e318189064c.
- [53] 董冲, 高伟, 马楠, 等. 乙型肝炎核心抗体阳性亲属活体供肝应用于儿童受者的风险及治疗方案 [J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(2): 92-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.02.007.
- Dong C, Gao W, Ma N, et al. De novo hepatitis B virus infection from anti-HBc-positive donors in pediatric living donor liver transplantation and the treatment[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2015, 36(2): 92-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.02.007.
- [54] Lee YJ, Oh SH, Kim KM, et al. De novo hepatitis B virus infection after pediatric liver transplantations with hepatitis B core antibody-positive donors: a single-center 20-yr experience[J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(3): 267-272. DOI: 10.1111/ptr.12432.
- [55] Ishigami M, Honda T, Ishizu Y, et al. Frequent incidence of escape mutants after successful hepatitis B vaccine response and stopping of nucleos(t)ide analogues in liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(10): 1211-1220. DOI: 10.1002/lt.23935.
- [56] Günther M, Neuhaus R, Bauer T, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine in liver transplant recipients: Antibody decline and booster vaccination with conventional vaccine[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(2): 316-319. DOI: 10.1002/lt.20674.
- [57] Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2000, 31(2): 496-501. DOI: 10.1002/hep.510310233.
- [58] Yoshizawa A, Yamashiki N, Ueda Y, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination as post-transplant prophylaxis in hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive recipients and HBsAg negative recipients of anti-hepatitis B core positive grafts[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(6): 541-551. DOI: 10.1111/hepr.12586.
- [59] Lu SC, Jiang T, Lai W, et al. Reestablishment of active immunity against HBV graft reinfection after liver transplantation for HBV-related end stage liver disease[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 764234. DOI: 10.1155/2014/764234.
- [60] Lo CM, Lau GK, Chan SC, et al. Efficacy of a pre-S containing vaccine in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(2): 434-439.
- [61] Feng L, Niu Y, Chen H, et al. Immunogenicity of different hepatitis B virus vaccination schedules in liver transplant recipients[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(5): 495-501. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01102.x.
- [62] Ishigami M, Kamei H, Nakamura T, et al. Different effect of HBV vaccine after liver transplantation between chronic HBV carriers and non-HBV patients who received HBcAb-positive grafts[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(3): 367-377. DOI: 10.1007/s00535-010-0313-6.
- [63] Rosenau J, Hooman N, Hadem J, et al. Failure of hepatitis B vaccination with conventional HBsAg vaccine in patients with continuous HBIG prophylaxis after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(3): 367-373. DOI: 10.1002/lt.21003.
- [64] Di Paolo D, Lenci I, Trinito MO, et al. Extended double-dosage HBV vaccination after liver transplantation is ineffective, in the absence of lamivudine and prior wash-out of human Hepatitis B immunoglobulins[J]. *Dig Liver Dis*, 2006, 38(10): 749-754. DOI: 10.1016/j.dld.2006.06.011.
- [65] Karasu Z, Ozacar T, Akarca U, et al. HBV vaccination in liver transplant recipients: Not an effective strategy in the prophylaxis of HBV recurrence[J]. *J Viral Hepat*, 2005, 12(2): 212-215. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00585.x.
- [66] Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(1): 176-181. DOI: 10.1053/jhep.2002.30278.
- [67] Bauer T, Günther M, Bienzle U, et al. Vaccination against hepatitis B in liver transplant recipients: pilot analysis of cellular immune response shows evidence of HBsAg-specific regulatory T cells[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(3): 434-442. DOI: 10.1002/lt.21061.
- [68] Nevens F, Zuckerman JN, Burroughs AK, et al. Immunogenicity and safety of an experimental adjuvanted hepatitis B candidate vaccine in liver transplant patients[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(10): 1489-1495. DOI: 10.1002/lt.20836.
- [69] Stärkel P, Stoffel M, Lerut J, et al. Response to an experimental HBV vaccine permits withdrawal of HBIG prophylaxis in fulminant and selected chronic HBV-infected liver graft recipients[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(10): 1228-1234. DOI: 10.1002/lt.20464.
- [70] Lin CC, Chen CL, Concejero A, et al. Active immunization to prevent de novo hepatitis B virus infection in pediatric live donor liver recipients[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(1): 195-200. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01618.x.

(收稿日期: 2016-11-18)

(本文编辑: 金生)