

肝炎病毒阳性患者肾移植术后肝损害的 临床研究

童 强,姚立欣,羊继平,黄金明,邱 军,刘 军,陈玉石
(解放军第 85 医院泌尿外科,上海 200052)

[摘要] 目的 分析肝炎病毒感染对肾移植术后肝损害的影响,以探讨治疗病毒性肝损害的可行办法。方法 回顾性分析肾移植后发生肝损伤者的临床资料,36 例术前肝炎病毒感染者作为阳性组,同期无病毒感染者 116 例为阴性组。术后均采用三联免疫抑制方案,同时监测肝功能、HBV-DNA、HCV-RNA 及 CsA 药物浓度,对肝功能异常者停用 CsA 改用 FK506,并行保肝治疗,HBV-DNA(+) 者加用拉米夫定抗病毒治疗。结果 不同肝炎病毒感染者术后肝损害发病率均高于无病毒感染者,表明对此类患者肾移植后要注意其肝损害的发生。结论 术前应对肾移植受者的肝脏情况进行严格的综合评估,肝炎病毒携带者接受肾移植后,出现肝功能异常时,应正确区分系药物性肝损害还是病毒性肝损害,及时采取相应处理,并给予护肝治疗,FK506 替代 CsA 治疗肾移植术后肝损害患者副作用小,效果好。

[关键词] 肾移植;肝炎病毒;肝损害

中图分类号: R699.2 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)02-0093-04

Clinical research on the liver damage in the patients with viral hepatitis after renal transplantation

TONG Qiang, YAO Li-xin, YANG Ji-ping, HUANG Jin-ming, QIU Jun, LIU Jun, CHEN Yu-shi
(Department of Urology, the 85th Hospital of PLA, Shanghai 200052, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the influence of hepatic virus infection on the liver damage of recipients with renal allograft, and to explore the treatment for the viral liver damage. **Methods** The clinical data were analyzed retrospectively. 36 cases with the infection of hepatitis virus before operation were divided into positive group, and 116 cases without infection before operation were as negative control. All patients were treated with the similar immunosuppressive agents and liver protective medicine after operation. The liver function test, HBV-DNA, HCV-RNA and the concentration of CsA were monitored. CsA was replaced with FK506 to the patients with abnormal liver function. Lamivudine was added to the treatment for the patients with HBV-DNA positive. **Results** The incidence rate of liver damage in the patients with different hepatitis virus infection was significantly higher than in those without infection. Our data showed that the liver damage of renal allograft patients with virus infection should be paid more attention. **Conclusion** The strict evaluation of liver function should be subjected to renal allograft recipients before operation. The liver damage of patients with virus infection should be diagnosed correctly, and be treated with protective drug for liver. The side effect on treatment for liver damage of renal allograft patients is little when CsA replaced by FK506.

[Key words] Renal transplantation; Hepatic virus; Liver damage

肾移植是终末期肾病最有效的治疗方法,但由于尿毒症患者接受血液透析,病毒性肝炎的发生率很高,同时术后免疫抑制剂治疗,机体免疫力降低,

肝炎病毒感染的机会也增加,肝炎病毒感染导致的肝功能衰竭已成为肾移植患者重要的并发症之一。本文对此类肾移植患者的临床资料作回顾性分析,报告如下。

作者简介:童 强(1966-),男,江苏常熟人,医学硕士,副主任医师,从事泌尿外科和肾移植工作。

1 资料与方法

1.1 一般资料 1994年10月至2007年1月我院泌尿外科行同种异体肾移植术患者152例,男88例,女64例,平均年龄41.27(12~68)岁。原发病:慢性肾小球肾炎、肾功能衰竭97例,糖尿病肾病35例,高血压病肾病20例。将患者分为有肝炎病毒感染的阳性组和无肝炎病毒感染的阴性组。阳性组36例,包括HBV标志物阳性者34例、抗HCV抗体阳性者1例、HBV/HCV重叠感染者1例,阴性组116例,阳性组4例ALT、AST曾不同程度增高,经保肝治疗1~6个月后正常,术前两组患者肝功能均正常。

1.2 方法 阳性组中12例包括4例曾有肝功能异常患者术后采用他克莫司(FK506)+霉酚酸酯(MMF)+泼尼松(Pred)的治疗方案。阳性组中另24例及阴性组患者术后采用环孢素A(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+泼尼松(Pred)的治疗方案。两组术后均常规口服联苯双酯或肝泰乐保肝治疗。术后监测肝功能,主要指标为血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)。肝功能异常表现为TBil和ALT异常升高,其中ALT增高达正常1~3倍,TBil达正常1~5倍。同时监测HBV-DNA滴度及HCV-RNA检查,对有术后肝功能损害者,将CsA减量或改用FK506。当ALT>100 U/L时,可静滴甘利欣或泰特(还原型谷胱甘肽)、门冬氨酸钾镁、极化液(10%葡萄糖+胰岛素+氯化钾)及多种维生素进行保肝治疗。若以TBil、GGT升高为主,则加用苦黄、阿拓莫兰等。术后肝功能异常经调整免疫抑制药物等综合治疗后

ALT等仍持续增高,且HBV-DNA阳性者按急性肝炎处理,在保肝的同时,加用拉米夫丁0.1 g/d进行抗病毒治疗。药物性肝损害与病毒性肝损害可通过下列几个方法鉴别:(1)药物性肝损害:一般出现在术前肝功能正常,术后早期免疫抑制药物浓度较高,血药浓度过高,并有ALT、胆红素、GGT中一项指标缓慢升高,减少药量或改用肝毒性较小的药物后异常的肝功能迅速回落致基本正常。(2)病毒性肝损害:术前一般有HBV、HCV病毒标志物阳性,肝功能正常,术后出现肝功能异常,HBV-DNA(+)和(或)HCV-RNA(+),经调整免疫抑制药物或减少药量后ALT、TBil、GGT仍持续升高,按急性肝炎治疗后肝功能方可好转。

1.3 统计学处理 所得数据以均数±标准差表示,采用 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 肝炎病毒感染者术后肝损害的出现时间 术后发生肝功能异常多在移植后1年内。本组药物性肝损害出现较早,相对集中在术后2周左右,且阳性组药物性肝损害高峰时间较阴性组有所提前。而病毒性肝炎的肝损害常发生于术后3个月以后,其高峰期在术后6~9个月。阳性组术后肝损害者16例(44.44%)与阴性组14例(12.07%),差异非常显著($\chi^2=16.13, P<0.01$),见表1。其中阳性患者中术后FK506组(12例)3例患者(25%)发生肝功能损害,CsA组(24例)13例(54.17%)发生肝功能损害,两组相比,差异有统计学意义($\chi^2=15.25, P<0.01$)。30例均同时给予护肝药物治疗。

表1 术后肝损害患者肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	肝损害分类	例数	ALT(U/L)	TBil(μ mmol/L)	GGT(U/L)
阳性组	药物性	7	90.3±16.6	23.6±11.5	82.0±20.6
	病毒性	9	118.3±16.1*	49.3±11.3**	217.8±86.6**
阴性组	药物性	14	89.4±18.3	21.2±10.2	79.2±18.6

注:与阴性组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

CsA组的13例在发生肝功能损害后,有7例将CsA转换为FK506,6例仍维持原方案不变。药物转换前后1周ALT、AST和TBil的变化情况见表2。

从表2可见,转换药物者的ALT、AST和TBil均显著低于未转换者。

表2 CsA转换为FK506前后ALT、AST和TBil的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBil(μ mmol/L)	
		治疗前	治疗后1周	治疗前	治疗后1周	治疗前	治疗后1周
转换者	7	109.2±14.4	44.2±6.3**	118.2±11.2	46.7±14.4**	37.3±11.3	18.6±3.5*
未转换者	6	107.4±13.1	65.6±11.0	113.6±14.3	71.2±15.4	36.2±10.9	26.1±4.2

注:与未转换者比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 肾移植术后肝损害的转归 药物性肝损害者经调整药物及保肝治疗,肝功能均恢复正常。乙型病毒性肝损害者,早期应用拉米夫定(术后6个月)肝功能恢复,1例HBV、HCV重叠感染者积极抗病毒治疗1个月仍无效,最终死于肝功能衰竭。

3 讨论

3.1 肝炎病毒对肾移植术后肝功能的影响 目前,肾移植已成为肾功能衰竭的常规治疗手段,疗效明显。但肾移植后的慢性排斥导致的移植肾功能丧失以及一些并发症会影响患者的生存时间和质量。其中,肾移植术后肝功能异常为比较严重的并发症,严重时可危及患者的生命。美国 and 欧洲仍各有22%和9%的移植中心将HBV阳性患者列为肾移植的禁忌证^[1-2]。在我国,HBV和HCV感染是引起患者移植后肝损害的主要原因。肾移植者术前在血液透析治疗中感染乙型或丙型肝炎的概率大大增高,移植术后机体长期处于免疫抑制状况,肝炎病毒易被活化,肝脏的病理损伤进展加速。对于术前就携带乙型肝炎病毒的受者,术后出现肝功能损害可能性及损害程度都明显增加^[3]。研究表明,泼尼松和硫唑嘌呤可分别增加细胞内病毒DNA和RNA 2倍和4倍;三联免疫抑制方案可使病毒DNA/RNA表达增加8倍,表明可能存在协同效应^[4]。而霉酚酸酯则无明显增加HBV病毒复制的作用^[5]。相对于CsA等药物肝毒性反应及其他病毒感染等造成的肝脏损害,肝炎病毒仍然被认为是引起移植后肝病的主要原因,术前肝炎病毒感染使术后患者因肝功能不良和肝功能衰竭而死亡的危险性增加。因此,对于HBV DNA和(或)HCV RNA阳性者,特别是伴肝功能异常者,要暂缓移植手术,对单纯肝功能异常者,术前要应用护肝药物,在肝功能恢复正常的基础上可考虑行肾移植术。

3.2 肾移植术后肝损害研究现状 肾移植术后肝功能异常可发生在术后任何时期,但常见于移植后的半年内^[6]。一般认为药物性肝损害多数发生在术后2周左右,而病毒性肝损害的发生时间则稍晚。同时两者肝损害的程度也有不同,合并肝炎病毒感染者肾移植后肝功能损害的程度尤其严重,本组表1结果也证实该结论。对于肾移植术后出现药物性肝损害患者,大部分可应用常规保肝药物治疗使受损肝功能恢复正常,另外可通过减少CsA用量和保肝治疗使肝功能恢复正常,另有一部分可通过调整应用对肝功能影响小的抗排斥药物达到减少或者治疗

肝功能的损害。研究表明,HBV、HCV感染者及术前肝功能曾异常者其肝损害时间相对提前且发病率明显增高。原因是尿毒症患者需维持性血液透析,部分还需输血治疗,使其成为获得性肝炎病毒感染的高危人群,而在术后严重免疫抑制状态下患者自身清除病毒颗粒的能力下降,病毒与肝细胞DNA整合,在其表面继续表达病毒抗原,进而造成持续性肝细胞免疫损伤^[7]。一部分患者术前虽肝功能正常,但其肝脏往往已发生病理改变,机体对肝毒性药物的耐受力也降低,早期大剂量应用抗排斥药物时更易发生肝损害。而长期的免疫抑制作用则进一步激活肝炎病毒,病毒大量复制并过量表达病毒抗原而造成大量肝细胞变性、坏死,肝功能严重受损,因而,病毒性肝损害较药物肝毒性更为严重。由于受病毒免疫损伤后肝细胞对药物的代谢能力明显降低,药物蓄积毒性也加重了肝功能损伤。因此,肝炎病毒感染者其肾移植术后发生肝功能衰竭的危险性大大加强,尤其是到病程后期肝功能损伤伴有黄疸者和弥漫性肝损害时,预后较差^[8]。

3.3 肾移植术后肝损害的防治对策 临床上由于免疫抑制剂的应用,起病隐匿,不易被发现,有时仅在定期的肝功能检查时发现ALT增高,因此在临床上要减少此类患者的肝功能衰竭及病死率,必须做到早期发现,早期治疗。肝活检是判断这类患者肝脏病变最可靠的指标,但目前开展有一定的难度,临床上目前采用比较多的办法是定期的肝胆彩超检查,监测HBV-DNA滴度或HCV-RNA定性检查,综合ALT、AST、TBil、GGT等来评估肝脏功能的变化。无论是否有肝功能的损害,常规应用保肝药物。拉米夫定可通过抑制乙肝病毒DNA的复制而有效地抑制病毒DNA。故一旦发现病毒活动可应用拉米夫定抗病毒治疗,患者的预后将可能获得改善^[9]。Mosconi等^[10]认为由于应用拉米夫定治疗一段时间后,可能会出现对其耐药的HBV,因此认为不主张预防性应用拉米夫定。尽管如此,我们还是建议在发现肝功能损害的早期,足量应用拉米夫定以抑制HBV在肝细胞之间的播散。在治疗期间应该定期检查HBV-DNA防止出现耐药病毒复制。而对于HCV-RNA阳性者目前的抗病毒治疗效果较差,临床上目前常用干扰素作针对性治疗,但治疗的同时也存在着移植受排斥的风险。对于CsA的肝毒性,本组13例患者发生肝功能异常时,其血CsA浓度超出正常治疗窗。一旦在将CsA转变为FK506后,肝功能都可获得不同程度的恢复。FK506作为

免疫抑制剂,其作用不仅远强于CsA,而且肝毒性小,在治疗肝功能异常的肾移植患者时已逐步替代了CsA^[11-13]。本组表2中7例转变后1周的肝功能与未转换者相比,改善明显。同时,对于有肝功能损害的患者,及时地予以口服拉米夫定、静滴甘利欣或泰特(还原型谷胱甘肽)、门冬氨酸钾镁、极化液及多种维生素等保肝治疗,其肝功能损害一般能得到有效地控制。本组中因术前HCV阳性例数少,故未将其术后药物性肝损害与HCV阳性者作进一步比较。

综合分析本组资料,肾移植术后发生肝功能异常是多因素的,而肝炎病毒的影响无疑是最主要的因素。因此术前应对肾移植受者的肝功能情况进行严格综合的评估,一旦术后出现肝功能损害要及时采取调整免疫抑制药物等相应的处理措施,并予以保肝治疗,以取得较好的疗效。

参考文献

- [1] Fritsche L, Vanrenterghem Y, Nordal KP, et al. Practice variations in the evaluation of adult candidates for cadaveric kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2000, 70 (10): 1492-1497.
- [2] Ramos EL, Kasiske BL, Alexander SR, et al. The evaluation of candidates for renal transplantation—the current practice of U. S. transplant centers [J]. *Transplantation*, 1994, 57 (4): 490-497.
- [3] Jung YO, Lee YS, Yang WS, et al. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 1998, 66 (6): 733-737.
- [4] Davis-Neto E, Da Fonseca JA, De Paula FJ, et al. The impact of azathioprine on chronic viral hepatitis in renal transplantation; a long-term, single center, prospective study on azathioprine withdrawal [J]. *Transplantation*, 1999, 68 (7): 976-980.
- [5] Ying C, De Clercq E, Neyts J. Ribavirin and mycophenolic acid potentiate the activity of guanine and diaminopurine-based nucleoside analogues against hepatitis B virus [J]. *Antiviral Res*, 2001, 48 (2): 117-123.
- [6] 苏泽轩, 于立新, 黄结夫. 现代移植学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 423-424.
- [7] Boletis J, Delladetsima J, Psimenou E, et al. Liver biopsy is essential in anti-HCV renal transplant patients irrespective of liver function tests and serology for HCV [J]. *Transplant Proc*, 1995, 27 (1): 945-949.
- [8] 夏穗生. 临床移植医学 [M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1999: 273.
- [9] Kletzmayr J, Watschinger B, Muller C, et al. Twelve months of lamivudine treatment for chronic hepatitis B virus infection in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2000, 70 (9): 1404-1407.
- [10] Mosconi G, Scolari C, Manna C, et al. Lamivudine in recurrent hepatitis B after renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33 (1-2): 1873-1874.
- [11] 明爱民, 林民专, 赵明, 等. 他克莫司替代环孢素A在肾移植术后肝功能损害患者中的应用 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2003, 18 (5): 259-260.
- [12] Miller J, Mendez R, Pirsch JD, et al. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2000, 69 (5): 875-880.
- [13] Dhar DK, Nagasue N, Kimoto T, et al. The salutary effect of FK506 in ischemia-reperfusion injury of the canine liver [J]. *Transplantation*, 1992, 54 (4): 583-588.

(收稿日期: 2007-12-26; 修回日期: 2008-02-18)

(本文编辑 黄攸生)