



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.011

• 论著 •

乙型肝炎病毒表面抗原阳性的乙型肝炎病毒感染患者行异基因造血干细胞移植的疗效观察

刘金霞 张耀臣 庞宇慧 王荣孝 曹建柱 翟晓冉 张娜 李建英

【摘要】 目的 探讨移植前乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)(+)的乙型肝炎病毒(HBV)感染对异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者粒系和巨核系造血重建、肝功能及HBV免疫标志物的影响。**方法** 将HBV感染且HBsAg(+)乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)(+)并行亲缘allo-HSCT的血液病患者10例作为HBsAg(+)组,将年龄、性别、疾病类型和预处理方案等其他情况与HBsAg(+)组相似,但供者和受者均为HBsAg(-)乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)(-)HBcAb(-)的患者20例作为HBsAg(-)组。收集两组患者造血重建时间及移植前后肝功能并进行比较,观察HBsAg(+)组患者HBV免疫标志物及HBV-DNA变化情况。**结果** 两组患者在行allo-HSCT后均获得造血重建。HBsAg(+)组与HBsAg(-)组患者粒系重建时间、巨核系重建时间、移植前后肝功能异常率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。HBsAg(+)组中,6例患者接受HBsAg(-)HBsAb(+)供者的干细胞后,5例实现了HBsAg转阴、HBsAb转阳的血清学转化;移植前有4例受者HBV-DNA(+),移植后除1例HBsAg(+)乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)(+)HBcAb(+)大三阳患者HBV-DNA持续未转阴,其余9例HBV-DNA均为阴性。**结论** HBV感染不影响粒系和巨核系造血重建时间,对移植后肝功能影响较小,HBsAg(+)患者接受HBsAb(+)供者的干细胞有利于产生针对HBV的保护性抗体,清除HBV,达到乙型病毒性肝炎临床治愈。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒表面抗原

作者单位:050000 石家庄,石家庄平安医院血液科

通讯作者:张耀臣, E-mail: zhang_yaochen@163.com

- Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 1-11. [5] Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(10): 1628-1636.
- [6] 邹万忠, 王海燕, 王素霞, 等. 肾活检病理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009, 213-214.
- [7] 耿毓汕. ANCA相关性血管炎肾损伤的诊疗进展[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(2): 65-71.
- [8] 谢荣华, 吴振彪, 贾俊峰, 等. 84例抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎临床特征分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(12): 1408-1410.
- [9] 常冬元, 陈旻. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎治疗和预后研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2): 86-89.
- [10] Booth AD, Almond MK, Bums A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(4): 776-784.
- [11] Maillet T, Goletto T, Beltramo G, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor [J]. J Autoimmun, 2020, 106: 102338.
- [12] 施嘉, 杜晓刚. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者的临床特征及预后分析[J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(1): 49-56.
- [13] Huang L, Zhong Y, Ooi JD, et al. The effect of pulse methylprednisolone induction therapy in Chinese patients with dialysis-dependent MPO-ANCA associated vasculitis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105883.
- [14] Salama AD. Relapse in Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis [J]. Kidney Int Rep, 2019, 5(1): 7-12.
- [15] 贺巧艳, 刘雪姣, 杨小娟, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎临床病理特征及治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(5): 5-8.
- [16] Chen M, Yu F, Zhang Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in older patients [J]. Medicine (Baltimore), 2008, 87(4): 203-209.
- [17] Daalen E, Neeskens P, Zandbergen M, et al. Podocytes and Proteinuria in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Case-Control Study [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1405.
- [18] Chang DY, Wu LH, Liu G, et al. Re-evaluation of the Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(6): 2343-2349.
- [19] 姚登湖, 陈斌, 丁国华, 等. ANCA相关性小血管炎肾损害的临床病理特征及预后分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(10): 729-737.
- [20] 宋向荣, 屈姗, 张茜, 等. 血管炎的临床特点及预后分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(42): 13-15.
- [21] Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. [J]. Kidney Int, 2018, 94(6): 1177-1188.

(收稿日期:2020-05-09)

(本文编辑:余晓曼)

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治愈血液病的重要方法之一,目前尚无治疗药物能彻底清除乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)和肝细胞内HBV-DNA,达到完全治愈乙型病毒性肝炎(简称乙肝)的目的。本研究纳入30例行allo-HSCT的血液病患者,将其分为有HBV感染的HBsAg(+)组与供受者均为HBV免疫标志物阴性的HBsAg(-)组,比较两组患者粒系和巨核系造血重建时间、移植后肝功能,观察HBsAg(+)的HBV感染患者行allo-HSCT后HBV免疫标志物[乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒e抗体(HBeAb)、乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)]的变化。现报道如下。

对象与方法

1. 对象:2016年4月~2019年1月于我科行亲缘allo-HSCT的血液病患者82例,包括异基因全相合20例,异基因半相合62例,将其中10例HBV感染且HBsAg(+)HBsAb(+)者作为HBsAg(+)组,男4例,女6例,年龄21~51岁,平均年龄 (36.30 ± 11.02) 岁,病程8个月~3年11个月;其中急性髓系白血病(AML)4例、急性淋巴细胞白血病(ALL)2例、多发性骨髓瘤(MM)1例、再生障碍性贫血(AA)2例、骨髓增生异常综合征(MDS)1例,3例有乙肝家族史,4例移植前HBV-DNA(+);10例供者中,人类白细胞抗原(HLA)全相合且HBsAb(+)3例,HLA半相合且HBsAb(+)1例,HLA半相合且HBsAb(+)HBcAb(+)1例,HLA全相合且HBsAg(+)2例,HLA半相合且HBsAg(+)1例,HLA半相合且HBsAg(-)HBsAb(-)HBcAb(-)2例。将年龄、性别、疾病类型和预处理方案等其他情况与HBsAg(+)组相似,但供者和受者均为HBsAg(-)HBsAb(-)HBcAb(-)的患者20例作为HBsAg(-)组,其中男8例,女12例,年龄7~60岁,平均年龄 (27.10 ± 15.10) 岁,HLA全相合6例。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)干细胞移植类型:均为亲缘allo-HSCT,采用骨髓+外周血干细胞联合输注。骨髓造血干细胞输注前1天为-1d,骨髓造血干细胞输注当天定义为移植01d,外周血造血干细胞输注当天定义为移植02d,造血干细胞回输后第1天为+1d,以后依次递推,临床随访时间为移植后至患者死亡或截止至2019年1月。

(2)预处理方案:AA:抗人T细胞免疫球蛋白

(ATG)+环磷酰胺(Cy)+氟达拉滨(Flu);MDS:白消安(BU)+Cy+FLu+ATG;标危AML、ALL、MM:全身照射(TBI)+ATG+Cy+阿糖胞苷(Arac)+Flu+司莫司汀(Me-CCNU);高危AML、ALL、MM:在标危方案基础上加用去甲氧柔红霉素(IDA)+羟喜树碱(HCPT);以上方案中药物使用方法为:TBI $500\text{cGy} \times 2\text{d}$;BU $3.2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 1\text{d}$;Cy $50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2\text{d}$ (除AA $\times 4\text{d}$ 、MDS $\times 4\text{d}$ 外);法国兔ATG $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4\text{d}$;Flu $30\text{mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5\text{d}$;Arac $4\text{g} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2\text{d}$;Me-CCNU $250\text{mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2\text{d}$;IDA $8\text{mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2\text{d}$;HCPT $5\text{mg}/\text{d} \times 2\text{d}$ 。

(3)移植物抗宿主病(GVHD)预防:两组患者均进行GVHD预防,方案为他克莫司(FK506)+甲氨蝶呤(MTX)+吗替麦考酚酯(MMF)±巴利昔单抗,具体用法如下:FK506 $0.02\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,待患者能够口服时改为2mg每日2次,高危患者3~4个月停用,标危患者4~6个月停用,AA患者9~12个月停用。HLA全相合患者给予MTX $15\text{mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉推注,+1d, $10\text{mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉推注,+3d、+6d;HLA半相合患者给予MTX $15\text{mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉推注,+1d, $10\text{mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉推注,+3d、+6d、+11d。MMF 0.5g每日2次口服,+28d停药。HLA半相合患者加用巴利昔单抗20mg静脉滴注,+1d、+8d。急性肝脏GVHD诊断和分级采用西雅图诊断标准,慢性肝脏GVHD诊断参照美国国家卫生研究所(NIH)专家共识标准^[1]:血清总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)均>正常参考值范围上限值2倍,AST或ALT均>正常参考值范围上限值2倍,排除由药物反应、肝静脉闭塞症(HVOD)、感染等导致的肝功能损害。GVHD临床症状出现后积极加用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗。

(4)HVOD预防:前列地尔 $0.3\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射,自-1d开始至+28d。

(5)HBV感染防治方案:HBsAg(+)组10例患者中,2例口服拉米夫定100mg/d,7例口服恩替卡韦50mg/d,1例口服拉米夫定100mg/d联合恩替卡韦50mg/d,ALT或AST均≤正常参考值范围上限值2倍后再行allo-HSCT,于-1d、01d、02d均给予乙肝人免疫球蛋白400IU肌注。自预处理开始输注复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱护肝。

(6)观察指标:移植前10d内常规检测供者和受者血常规、HBV免疫标志物、HBV-DNA及肝功能(ALT、AST、TBIL),移植后平均每周二、周五随访患者血常规、ALT、AST、TBIL至移植后6个月,每4~6周检测1次HBV免疫标志物和HBV-DNA,直至移植后3个月,

以后每 3~6 个月检查 1 次。采用速率法检测 ALT 和 AST,正常参考值范围分别为 9~50 U/L、15~40 U/L,采用终点比色法检测 TBIL,正常参考值范围为 5.1~20.1 $\mu\text{mol/L}$ 。采用化学发光法检测 HBV 免疫标志物;使用聚合酶链反应(PCR)试剂盒定量检测 HBV-DNA,最低检测敏感度为 5×10^2 copies/ml。造血重建判断标准:脱离 PLT 输注后连续 7 d 的 PLT 计数均 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 为巨核系造血重建;连续 3 d 中性粒细胞计数绝对值均 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为粒系造血重建。通过检测患者移植后供体嵌合率评估供者细胞在受者体内的嵌合状态进一步获得供体细胞植入程度的实验室证据。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者的造血重建时间比较:两组患者在进行 allo-HSCT 后均获得造血重建。HBsAg(+) 组与 HBsAg(-) 组患者粒系重建时间[(12.55 \pm 0.93) d 比 (13.75 \pm 2.34) d, $t = 1.55$, $P = 0.13$]、巨核系重建时间[(18.30 \pm 4.62) d 比 (26.35 \pm 20.15) d, $t = 1.24$, $P = 0.23$]比较差异均无统计学意义。

2. 两组患者移植前后肝功能比较:HBsAg(+) 组移植前 4 例患者肝功能异常,其中 ALT 升高 2 例(分别为 46 U/L、54 U/L),TBIL 升高 2 例(分别为 47.0 $\mu\text{mol/L}$ 、43.1 $\mu\text{mol/L}$);移植后 8 例患者肝功能异常,ALT 和 TBIL 均升高,其中 6 例为药物性肝损害,2 例为急性肝脏 GVHD;1 例为女性 ALL 患者病情复发化疗后未缓解,发生 GVHD III 度,给予甲泼尼龙 20 mg/d 治疗 2 周后 GVHD 缓解;1 例患者为 GVHD IV 度,给予甲泼尼龙 40 mg/d 治疗 4 周后 GVHD 缓解。未发生 HVD、肝衰竭、病毒性肝炎爆发等严重并发症。HBsAg(+) 组患者 ALT 峰值为 87.10 (60.83, 448.48) U/L,峰值发生时间为 + (22.25 \pm 13.85) d, ALT 均一过性升高, TBIL 峰值为 58.00 (47.83, 98.25) mmol/L,峰值发生时间为 + (24.38 \pm 13.2) d,此后对 HBsAb 转阳的受者追踪观察 (16.20 \pm 9.68) 个月,HBsAb 均高滴度存在, ALT、AST、TBIL 等指标均正常。HBsAg(-) 组移植前 9 例患者肝功能异常,ALT 升高 4 例(分别为 40.9 U/L、50.2 U/L、59.9 U/L、64.2 U/L),TBIL 升高 3 例(分别为 31.0 $\mu\text{mol/L}$ 、37.0 $\mu\text{mol/L}$ 、40.9 $\mu\text{mol/L}$), ALT 和 TBIL 均升高 2 例,分别为 61.2 U/L、52.3 U/L 和

42.3 $\mu\text{mol/L}$ 、37.2 $\mu\text{mol/L}$;移植后 14 例患者肝功能异常,其中 ALT 升高 1 例,ALT 和 TBIL 均升高 13 例, ALT 峰值为 89.20 (72.13, 226.40) U/L,峰值发生时间为 + (24.38 \pm 13.20) d, TBIL 峰值为 43.00 (28.00, 63.43) mmol/L,峰值发生时间为 + (29.35 \pm 15.61) d,其中 10 例为药物性肝损害,3 例为肝脏 GVHD I 度,1 例为肝脏 GVHD III 度,治疗后均缓解。HBsAg(+) 组和 HBsAg(-) 组患者移植前后肝功能异常率比较差异均无统计学意义 (40.0% 比 42.5%, $\chi^2 = 0.02$, $P = 0.90$; 80.0% 比 70.0%, $\chi^2 = 0.02$, $P = 0.88$)。

3. HBsAg(+) 组患者 HBV 免疫标志物及 HBV-DNA 变化情况:HBsAg(+) 组中,6 例患者接受 HBsAg(-) HBsAb(+) 供者的干细胞后,5 例实现了 HBsAg 转阴、HBsAb 转阳的血清学转化,其中 3 例 HBsAg(+) HBeAg(+) HBcAb(+) 大三阳患者[2 例供者 HBcAb(+)、1 例供者 HBcAb(-)]移植后 HBeAg 均转阴,2 例 HBsAg(+) HBeAb(+) HBcAb(+) 小三阳患者[其中 1 例有乙肝家族史患者接受了 HBcAb(-) 供者的干细胞]移植后 HBeAb 均转阴。3 例发生 HBV 血清学转化的大三阳患者中,移植前 2 例 HBV-DNA(+),移植后 HBV-DNA 转阴时间分别为 +35 d、+60 d,此 3 例患者分别于 +60 d、+90 d、+45 d 出现 HBsAb,分别于 +60 d、+120 d、+90 d HBsAg 消失,分别于 +60 d、+120 d、+75 d HBeAg 消失。移植前 4 例受者 HBV-DNA(+),移植后仅 1 例大三阳患者 HBV-DNA 持续未转阴,其余 9 例 HBV-DNA 均为阴性。

讨 论

造血干细胞移植是对患者进行 TBI、化疗和免疫抑制处理后,将正常供体或自体的造血细胞输入患者体内,使之重建正常造血和免疫功能以治愈疾病^[2]。随着单倍体移植技术的开展,allo-HSCT 目前已成为治疗血液病、部分实体肿瘤、风湿免疫性疾病、儿科代谢性疾病的有效方法。但造血干细胞易受多种病毒的感染和影响。我们对 HBsAg(+) 的 10 例 HBV 感染者 allo-HSCT 前后均给予抗病毒治疗,allo-HSCT 后造血干细胞均顺利植活,植活时间与对照组比较差异无统计学意义,提示 HBV 慢性感染不影响造血干细胞植入,与费新红等^[3]报道一致,该研究对伴有 HBV 感染的血液病患者造血干细胞移植前进行有效抗病毒治疗及造血重建后服用拉米夫定和(或)阿德福韦/恩替卡韦治疗,发现进行 allo-HSCT 是安全的,不影响患者造血重建。其机制可能与 HBV 慢性感染者已形成免疫耐受,不能对感染 HBV 的细胞(包括肝细胞、造血干细胞、外周血单个核细胞等)形成有效的免疫应答有关。

造血干细胞移植后患者易出现肝细胞受损,表现为肝功能异常,常见原因包括 HBV 感染、肝脏 GVHD、药物性肝损害,尤其是携带 HBV 的血液病患者应用化疗或免疫抑制剂治疗后可诱发 HBV 激活,发生急性肝脏炎症甚至进展为肝硬化或肝功能衰竭。既往有免疫抑制剂致 HBV 再激活导致患者死亡的报道^[4]。张仁忠等^[5]的研究结果显示,HBV 感染的恶性肿瘤患者在接受化疗时会出现 HBV 激活的情况,HBV 激活患者的肝功能损害更为严重,糖皮质激素类和蒽环类药物是影响 HBV 激活的高危因素。本研究中,HBV 感染患者在回输造血干细胞前均需要大剂量化疗甚至放疗预处理,allo-HSCT 前有 4 例患者存在轻度肝功能异常,allo-HSCT 后有 8 例患者出现不同程度的肝功能受损。在抗 HBV 前提下行 allo-HSCT,有 2 例患者发生肝脏 GVHD,但未发生肝衰竭及因肝脏并发症死亡情况,提示在使用免疫抑制剂前或同时给予抗 HBV 治疗可减少 HBV 激活、肝脏损伤及肝衰竭的发生,降低移植后死亡率^[6]。对于移植前肝功能受损严重、HBV-DNA 载量高但给予抗病毒和保肝药物治疗后肝功能改善、HBV-DNA 载量下降及移植前轻度肝功能受损、HBV-DNA(-)的 HBV 感染患者,可耐受化疗预处理进行造血干细胞移植。

HBV 感染的治愈标准是 HBsAg 转阴、HBV-DNA 持续检测不到、HBeAg 转阴伴或不伴 HBsAb 转阳,目前所有的抗 HBV 药物均可抑制 HBV 复制,但难以彻底清除 HBV 以治愈乙肝。本研究中有 5 例供者为 HBsAb(+) 的受者均实现了 HBsAg 转阴,而供者为 HBsAb(-) 的受者均未出现 HBsAg 转阴、HBsAb 转阳,可见供者 HBsAb(+) 是受者 HBsAg 转阴的重要因素,可能与供者主动或被动获得的细胞免疫及体液免疫过继给受者有关。HBeAg 是 HBV 感染和复制的标志之一,因其可诱导 T 淋巴细胞对感染的免疫耐受性,使 HBV 逃避人体免疫系统对其进行清除,导致 HBV 持续感染。既往研究报道,ALT 水平间接反映机体免疫应答的强弱,而免疫应答是清除 HBeAg 的关键;肝脏炎症反应越重,表明免疫应答越强,越有利于清除 HBeAg;基线 AST 与 PLT 比值指数(APRI)评分及 TBIL 水平较高的 HBeAg(+) 慢性乙肝患者可获得较高的 HBeAg 转阴率^[7]。亦有多项研究报道,基线 ALT 水平与血清学 HBeAg 转阴率相关,且基线 ALT 水平联合 24 周 HBV-DNA 水平可预测后期 HBeAg 血清学转换率^[8-10]。本研究中有 3 例 HBsAg(+) HBeAg(+) HBcAb(+) 大三阳受者移植后发生 HBsAg 转阴、HBsAb 转阳,移植后均有不同程度 ALT 水平异常,2 例移植后 HBV-DNA 转阴者均发生在 HBeAg 转阴之前。但本研

究中有 2 例供者为 HBsAb(+) HBcAb(-) 的受者也实现了 HBsAg 转阴,与既往报道不同:Lau 等^[11]的研究中,7 例供者均为 HBsAb(+) HBcAb(+),而受者均为 HBV 携带者,移植后 4 例 HBsAg 转阴,而供者为 HBsAb 一项阳性的受者均未出现 HBsAg 转阴,并证明了接受 HBsAb(+) HBcAb(+) 供者干细胞移植后发生 HBV 清除是供者 T 淋巴细胞所致。因此,输注多种 HBV 抗原疫苗激活 HLA 相匹配的供者淋巴细胞可能是一种有效的过继免疫治疗乙肝的方法。受者在输注供者骨髓及外周血干细胞时也会将大量白细胞、红细胞、血小板输入体内,类似于换血疗法,多次换血疗法即多次放血后输注同血型 HBsAb(+) 供者的全血能否实现 HBsAg(-) HBsAb(+) 值得临床探索。

综上所述,HBV 感染对 allo-HSCT 后粒系和巨核系造血重建时间无明显影响,对移植后肝功能影响较小,移植前或同时给予抗病毒及保肝治疗可以安全进行造血干细胞移植,尤其是 HBV 感染受者接受 HBsAb(+) 供者的造血干细胞有助于实现 HBsAg 转阴并产生 HBsAb,但对于 HBsAg(+) 受者接受 HBsAb(+) 供者的造血干细胞后,HBsAg 转阴机制尚待进一步研究,转阴机制一旦明确,相信对于慢性乙肝患者的治愈方法会有新的突破。

参 考 文 献

- [1] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(12): 945-956.
- [2] 庞宇慧, 张少飞, 王荣孝, 等. 单倍体造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(6): 428-430.
- [3] 费新红, 吴彤, 赵艳丽, 等. 乙型肝炎病毒感染患者进行异基因造血干细胞移植的安全性评价[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(9): 523-525.
- [4] 廖献花, 马博, 林菁华, 等. 糖皮质激素致乙型肝炎病毒再激活死亡 1 例报道[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(3): 268-270.
- [5] 张仁忠. 恶性肿瘤化疗与乙型肝炎病毒再激活以及相关高危因素进行的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(63): 103-104.
- [6] 廖成成. 免疫抑制治疗患者乙型肝炎病毒再激活防治进展[J]. 中国药业, 2017, 26(18): 1-3.
- [7] 丁道海, 王巧合, 胡鹏, 等. 影响慢乙型肝炎初治抗病毒 HBeAg 阴转的因素分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(23): 3279-3281.
- [8] Liu F, Zou F, Wang XW, et al. A model with combined viral and metabolic factors effectively predicts HBeAg status under long term entecavir therapy: a prospective cohort study[J]. Virol J, 2015, 12: 179.
- [9] European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [10] Lv GC, Ma WJ, Ying LJ, et al. Efficacy of telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high baseline ALT levels[J]. World Gastroenterol, 2010, 16(32): 4095-4099.
- [11] Lau GK, Liang R, Lee CK, et al. Clearance of persistent hepatitis B virus infection in Chinese bone marrow transplant recipients whose donors were anti-hepatitis B core and anti-hepatitis B surface antibody positive[J]. J Infect Dis, 1998, 178: 1585-1591.

(收稿日期: 2019-07-30)

(本文编辑: 周三凤)