

HCV阳性供体肝移植在阴性受体中的研究进展

刘东丽, 韩东冬

青海大学附属医院肝胆胰二外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月14日

摘要

肝移植(LT)是治疗终末期肝病和急性肝衰竭的唯一有效方法。目前全球肝移植患者的需求持续并远大于肝脏器官捐赠的供应。由于阿片类药物的广泛使用, 感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的捐献者比例不断上升且不断年轻化, 在器官短缺的情况下, 必须充分利用所有可移植器官。目前, 高效且耐受性良好的直接作用抗病毒(DAA)疗法可用于治疗HCV感染, 并可在95%以上的病例中消除同种异体移植中的HCV。该文结合国内外最新研究报告对HCV阳性供体肝移植在阴性受体术后安全性和疗效性等方面进行了综述。

关键词

肝移植, SRV, DAA, FCH, ARC, GVHD

Research Progress of HCV Positive Donor Liver Transplantation in Negative Recipients

Dongli Liu, Dongdong Han

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 11th, 2022; accepted: Jul. 3rd, 2022; published: Jul. 14th, 2022

Abstract

Liver transplantation (LT) is the only effective treatment for end-stage liver disease and acute liver failure. The global demand for liver transplant patients continues and far outstrips the supply of liver donors. Due to the widespread use of opioids, the proportion of donors infected with hepatitis C virus (hepatitis C virus, HCV) is rising and getting younger, making it imperative to fully utilize all transplantable organs in a shortage of organs. Currently, highly effective and well tolerated direct action antiviral (DAA) therapies are available to treat HCV infection and eliminate HCV in

allografts in more than 95% of cases. This article reviews the safety and efficacy of HCV positive donor liver transplantation in patients with negative recipients.

Keywords

Liver Transplantation, SRV, DAA, FCH, ARC, GVHD

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

当肝脏疾病进展到肝细胞癌和肝功能衰竭在内的终末期后,唯一有效方法就是 LT [1]。目前 DAA 治疗已经改变了丙型肝炎病毒(HCV)管理的格局。此前, HCV 的供肝通常被丢弃或用于已感染 HCV 的患者。以往缺乏有效的抗病毒方案导致 HCV 器官利用不足,据估计, HCV 病毒血症供体的同种异体移植被丢弃的可能性是无病毒同种异体移植物的 2.9 倍。近年来阿片类药物的流行,从 2003 年到 2014 年,因为药物过量导致的死亡人数估计相对增加了 350%,死亡年龄的中位数为 31 岁[2],很大一部分死亡患者是 HCV 阳性。从 2012 年至 2016 年, HCV 捐赠者的中位年龄从 47 岁下降到 35 岁[3]。HCV 血清阳性/病毒感染性肝脏捐赠的比例从 2015 年的 6%增加到 2019 年的 10% (UNOS 数据库) [4]。HCV 器官捐赠者年龄逐渐年轻化,且多死于车祸,脑死亡等原因,肝脏供体评分较高,可以缓解器官储池紧张状况。以往 HCV 阳性的抗体仅应用于 HCV 阳性受体[5],近些年移植界争议点在 HCV 阳性供体是否应用至 HCV 阴性的患者。已有报导证明 Mavyret 在治疗后 12 周(SVR12)对所有主要 HCV 基因型均表现出了卓越的持续病毒学应答(SVR), SVR12 发生率达到 95% 以上[6],而且移植后早期使用优先 HCV 治疗被证明是安全和经济有效的[7]。目前美国和欧洲的多个研究中心对于 HCV 阳性供体肝移植阴性受体的实验数据仅限于小数据和短期观察,关于其安全性和疗效性仍存在一定的争议,这篇综述讲述了 HCV 阳性供体肝移植在阴性受体方面的短期安全性和疗效性。

2. DAA 治疗

在 2013 年 11 月开始提供新的无干扰素直接作用抗病毒方案之前,将 HCV 阳性的肝脏移植到 HCV 阴性的受体中会导致诸多不良结果。随着在非肝硬化患者中引入有效 DAA 药物, SVR12 率在 92% 至 98% 之间的,在 HCV 阳性移植物的实体器官移植到 HCV 阴性受体后治疗丙型肝炎的可能性得到了吸引,并且越来越多的研究显示了 DAA 治疗对肾、肝、心和肺移植的优异结果[8] [9] [10]。Thomas G [7] 等人进行 SRTR 分析从肝 DNAT+ 进行肝移植后 1 年和 2 年的移植物存活率与在肝 DNAT- 受者中观察到的相似。并且与 DNAT- 肝相比, DNAT+ 肝移植失败的原因或预测因素没有差异。从众多短期研究结果看, HCV 阳性器官用于 HCV 阴性受者的移植的方法具有可行性。

2.1. HCV 传染性和 HCV D+/R- 肝移植后病毒清除

HCV 阳性受体中的 HCV 阴性移植物或移植 HCV NAT+ 肝脏后的 HCV 阴性受体的感染几乎是普遍的[11]。例如在 2 项前瞻性试验中, 80 名患者 HCVAb+/NAT- 移植后 HCV 阴性受体,所有病例中均在移植后 3 个月内出现病毒血症[12] [13]。在 Bohorquez 研究中[14], 98.3% 的患者在移植后 2 周内出现病毒血症。不过 HCV D+/R- 移植后丙型肝炎治疗有较好的结果,在已发表的 LT 的 16 份肝移植的随访记录:

报告显示, 182 名患者中有 181 名接受 NAT1 移植, 273 名患者中有 221 名(移植物 NAT+或 Ab+ NAT-) 的 HCV D-患者感染后的前几个月, 接受 DAAs 治疗中, 99.5% 的患者出现 SVR12 [13] [15]。其中有 12 项研究的患者从手术中恢复后通常开始治疗, 平均开始治疗时间为术后第 28 天至 67 天。Bohorquez 团队 [14] 在使用索福斯布韦/维帕他韦(SOF/VEL)治疗后出现治疗失败, 患者在使用索福斯布韦/维帕他韦/伏西瑞韦(SOF/VEL/VOX)治疗 12 周后也达到了 SVR12。在 Keith [13] 研究中, 53 例患者在 3 个月时进行了 HCV-PCR 检测, 其中 8 例(14.5%)发生移植物丢失, 7 例(12.7%)受者死亡。其中 2 例死亡是在常规重复 HCV 检测的 90 天点之前, 这 2 名患者的死亡原因为原发性肝移植无功能和脓毒症。上述实验没有一项研究报告因疑似副作用而停止治疗。

2.2. 并发症

现在术后纤维化胆汁淤积性肝炎(Fibrosing cholestatic hepatitis, FCH)和急性细胞排斥反应(acute cellular rejection, ACR)在器官移植术后的发生机理仍不清楚。在移植后和 DAA 药物治疗, 肝脏检测到典型的 HCV 感染炎症指标变化, 其临床意义仍不确定[16] [17]。HCV 阳性供体可能为乙型肝炎阳性, 如一项关于 32 例 HCV D+/R-的研究所示, 其中 60% 的供体同时呈 HBV 核酸试验(NAT)阳性或 HBcAb 阳性[18]。Kyle R 研究病例表明, 实施 NAT 后每单位输血的 HBV 的残留传播风险约为百万分之一, 风险增加的供体可能在肝脏中患有(隐匿性) HBV 感染, 当 HBV 血清学阴性和非常低的病毒血症, 高敏感 NAT 有可能无法检测到[4], HCV 阳性器官的使用不能忽视乙肝疾病的传播可能。其次 HCV 感染与急性或慢性肾小球肾炎有关[19], 虽然总体上很少见, 但关于移植 HCV D+/R-后的发生的频率尚不清楚。

FCH 是一种严重的免疫抑制复发性疾病, 通常在 DAA 前移植后 1~2 年内导致肝衰竭和移植物丢失 [20]。移植后至少 1 个月发生率被用作诊断标准, 大多数病例在移植后 6 个月内发生[21]。在涉及 1347 名患者的 5 项研究中, 与丙型肝炎相关的肝硬化患者 LT 后的发生率为 3.1% (42 名患者) [22]。在涉及 218 名 HCV D+/R-患者的 15 项研究中未报告 FCH 病例。DAAs 已成功用于 23 名患者的研究, 部分患者在 LT 治疗丙型肝炎后出现 FCH [20], 还未有文献详细报道分析 HCV 阳性器官移植后 FCH 发生机制。HCV 阳性患者病毒清除速度比一般人群慢, 治疗可延长至 48 周时 SVR12 均达到。虽然 SVR 前纤维化形成的程度尚不清楚, 长期结果尚不清楚, 但 DAA 治疗后的 FCH 治疗效果优于以往的结局。

LT 中 HCV D+/R-移植后的 220 例患者中有 21 例(9.5%)发生 ACR [23]。Bohorquez [14]和 Anwar [18] 进行的两项大规模临床研究, 其中 ACR 发生率较高。目前, 第一个月内丙型肝炎相关并发症, 即肝炎、FCH 和肾小球肾炎, 似乎并不常见, 其数量与在移植后感染消退后第一周内的死亡人数相似。Kwong [10] 的队列中, 没有一例患者发生 ACR 或 AMR (抗体介导排斥反应), 虽然研究样本中的排斥反应发作与 HCV 或 HCV 治疗没有明显的关系, 但他们仍强调在这一人群中对移植后并发症和潜在药物相互作用应持续警惕。

Terrault [24]的第三项研究为 13 名接受 NAT1 肝移植的患者。所有患者均在 3 天内出现病毒血症, DAA 治疗平均在 POD7 开始。所有患者均达到 SVR12。本研究报告了先前研究中未报告的并发症。第一名患者出现了 Ab 介导的排斥反应, 在服用免疫球蛋白后, 排斥反应得以缓解。第二名患者在术后 6 天开始治疗, 从第 31 天开始出现肝内胆管硬化(Intra-hepatic bile duct sclerosis, IBS)。第三名患者出现移植物抗宿主病(GVHD), 导致多器官衰竭。患者虽然实现 SVR, 但在 152 天后死于多器官衰竭。GVHD 是 LT 的一种罕见并发症, 但不限于 HCV 阳性供体[25]。Terrault 观察到的并发症 IBS 和 GVHD, 是否与丙型肝炎治疗有关尚不清楚。因此在患者稳定后, LiT 后开始 DAA 治疗的最佳时间可能在第一个月内。以上作为移植后典型并发症的死亡和严重不良事件发生率, 说明直接 DAA 疗法的应用让治愈 HCV 感染取得里程碑式进展。

2.3. DAA 与移植后 HCC 复发的关系

Cheung [26]研究支持 HCC 患者在肝移植前尝试根除 HCV 的策略, 研究中总共有 5 例在肝移植中接受 DAA 的患者复发了 HCC, 2 年复发率为 20%, HCC 复发风险没有明显增加。这项研究又证实了一个更大的研究结果, 说明 DAA 对在移植等待名单上的失代偿性肝硬化患者有效。使得根除 HCV 可能会使一些在等待名单上患者无需进行肝移植治疗, 这与其他大型研究[27]的结果相同。Tis 研究表明, DAA 治疗不会导致更高的肿瘤进展退市率, 即使是高危患者也不会影响 HCC 复发[28], DAA 药物的临床应用不仅改变了移植后 HCV 感染治疗格局, 术前的应用更是极大的扭转了失代偿性肝硬化患者的生存处境。

3. 治疗方案

美国无肝硬化丙型肝炎患者的一线 DAA 方案为格列卡普利/匹布伦他韦(GLE/PIB), 持续 8 至 16 周, 具体取决于基因型和之前是否存在治疗失败; SOF 水平 12 周; 利巴韦/索福斯布韦(LDV/SOF)治疗 12 周, 如果病毒载量小于 600 万 IU/mL, 则治疗 8 周; 厄尔巴西韦/格拉佐普韦(EBR/GZR)为 12 周, DAA 失败后, SOF/VEL/VOX 为 12 周。GLE/PIB、SOF/VEL 和 SOF/VEL/VOX 是泛基因型, 具有很高的抗性屏障。大多数患者接受了泛基因型方案 SOF/VEL 或 GLE/PIB。少数患者接受了其他含索非布韦的方案治疗。索非布韦尚未被批准用于所有慢性肾病(Chronic kidney disease, CKD)阶段, 因为 GLE/PIB 通过肝脏排泄, 不推荐用于高胆红素血症的肝功能障碍。药丸可以被压碎并置于悬浮液中, 必要时可以通过鼻胃管或口胃管喂食。在 AASLD (美国肝病研究协会)和 IDSA (美国传染病协会)指南中对肝移植后 HCV 患者的建议, DAA 治疗的类型和持续时间取决于受者新获得的基因型[29]。而且在选择 DAA 方案之前, 应考虑进行治疗前的 RAS 检测, 尽管其临床相关性尚不清楚[30]。

DAA 用药时间

Hori [31]研究发现在肝移植前根除 HCV, 可以完全预防 FCH 的毁灭性并发症, 据以往报道的观察性研究, 在 HCV+肝移植受者中 FCH 可有高达 10% 的发生率。Emily [32]在移植后 5 天内立即开始给予 DAA 治疗。这种治疗方法显示出良好的疗效, 并允许实现早期病毒抑制和成功根除。该方案耐受性良好, 无重大的相关不良事件或过早停止治疗。肝移植前根除 HCV 可以对肝移植后的排斥反应进行积极治疗, 且无需担心在皮质类固醇使用时加速 HCV 复发的自然史或诱发 FCH [28]。移植前 DAA 治疗可改善患者肝功能及临床状态, 降低移植等待过程中的死亡率, 甚至可将非合并 HCC 的失代偿期肝硬化患者从移植名单中除名。最近的一份报告显示[33], 建议在使用 HCV 传播高危供者的器官时, 可以采用一个简短的抗病毒治疗作为一种预防措施。不过先发制人治疗与较短的 DAA 治疗疗程, 需要患者具备一定的经济条件, 以确保患者在移植前或移植后获得治疗时不受损[34]。

目前研究存在病例数较少的局限性, 将来还需要更多的证据来探讨最佳用药时间, 现在 DAA 用药时间未有明确指南。对于用药的时机, 现有的专家共识更倾向于综合考虑患者 MELD 评分、移植等待时间、经济承受能力、捐献的 HCV 器官使用等多方面因素[35], 患者移植名单上的顺序会参考 MELD 评分, 但评分高的患者受免疫抑制和机体机能的影响较大, 部分专家建议移植等待时间较长的患者可在移植前服用 DAA, 改善患者身体耐受情况, 捐献者的脏器评估也会影响用药时机, 所以不同情况的患者采用个体化治疗。

4. 受益人群

放宽 HCV 阳性供体的使用更有利于长时间排队等待移植的 HCV 阴性患者, 例如肝细胞癌的中位终末期肝病(Median end-stage liver disease, MELD)评分较高的患者[36], 与其长时间等待相比, 接受 HCV 阳

性供体缓解病情,降低等候的死亡率。Chhatwal 等人[37]报道了一项建模研究,目的评估哪些 HCV 阴性患者(基于他们的 MELD 评分)将从接受 HCV 病毒感染器官中获益。他们发现,当 MELD20 时,接受任何肝脏与只接受 HCV 阴性肝脏都能增加预期寿命,且在 MELD28 时获益最高。HCV 阳性供体的使用随着治疗方案不断的进步,受益群众不断增加。

5. 总结和展望

回顾以往的研究报道,对于 HCV 阳性器官移植的使用总体共识是总体利大于弊,即在 HCV 非病毒血症受者中,也应常规考虑使用 HCV 抗体+nat+器官。DAA 药物的使用,效果安全并肯定。但有部分问题尚未解决,例如:HCV 阳性器官移植后患者长期的生存率和相关并发症;针对不同病情的患者 DAA 最佳治疗时间,结合临床病毒检验指标提示,使得患者整体获益最佳;影响移植后 HCC 复发的因素有哪些;移植后是否会有其他恶性肿瘤的发生尚不明确。HCV 阳性的器官的使用能够缓解器官移植中供体与受体的紧张形势,为挽救更多患者的生命提供可能,未来不同的研究中心提供更多的证据,攻克 HCV 阳性肝移植手术方案中发生的各种问题和困难。

参考文献

- [1] Stepanova, M., Sayiner, M., de Avila, L., Younoszai, Z., Racila, A. and Younossi, Z.M. (2016) Long-Term Outcomes of Liver Transplantation in Patients with Hepatitis C Infection Are Not Affected by HCV Positivity of a Donor. *BMC Gastroenterology*, **16**, 137. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0551-z>
- [2] Goldberg, D.S., Blumberg, E., McCauley, M., Abt, P. and Levine, M. (2016) Improving Organ Utilization to Help Overcome the Tragedies of the Opioid Epidemic. *American Journal of Transplantation*, **16**, 2836-2841. <https://doi.org/10.1111/ajt.13971>
- [3] Gonzalez, S.A. and Trotter, J.F. (2018) The Rise of the Opioid Epidemic and Hepatitis C-Positive Organs: A New Era in Liver Transplantation. *Hepatology*, **67**, 1600-1608. <https://doi.org/10.1002/hep.29572>
- [4] Kreitman, K.R., Kothadia, J.P., Nair, S.P. and Maliakkal, B.J. (2021) Unexpected Hepatitis B Virus Transmission after Liver Transplant from Nucleic Acid Testing- and Serology-Negative Liver Donors Who Are Hepatitis C Viremic. *Hepatology Research*, **51**, 1242-1246. <https://doi.org/10.1111/hepr.13680>
- [5] Kim, W.R., Lake, J.R., Smith, J.M., et al. (2018) OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *American Journal of Transplantation*, **18**, 172-253. <https://doi.org/10.1111/ajt.14559>
- [6] Kwo, P.Y. and Badshah, M.B. (2015) New Hepatitis C Virus Therapies: Drug Classes and Metabolism, Drug Interactions Relevant in the Transplant Settings, Drug Options in Decompensated Cirrhosis, and Drug Options in End-Stage Renal Disease. *Current Opinion in Organ Transplantation*, **20**, 235-241. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000198>
- [7] Cotter, T.G., Paul, S., Sandikci, B., et al. (2019) Increasing Utilization and Excellent Initial Outcomes Following Liver Transplant of Hepatitis C Virus (HCV)-Viremic Donors into HCV-Negative Recipients: Outcomes Following Liver Transplant of HCV-Viremic Donors. *Hepatology*, **69**, 2381-2395. <https://doi.org/10.1002/hep.30540>
- [8] Aslam, S., Grossi, P., Schlendorf, K.H., et al. (2020) Utilization of hepatitis C Virus-Infected Organ Donors in Cardiothoracic Transplantation: An ISHLT Expert Consensus Statement. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **39**, 418-432. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.004>
- [9] Durand, C.M., Bowring, M.G., Thomas, A.G., et al. (2018) The Drug Overdose Epidemic and Deceased-Donor Transplantation in the United States: A National Registry Study. *Annals of Internal Medicine*, **168**, 702-711. <https://doi.org/10.7326/M17-2451>
- [10] Kwong, A.J., Wall, A., Melcher, M., et al. (2019) Liver Transplantation for Hepatitis C Virus (HCV) Non-Viremic Recipients with HCV Viremic Donors. *American Journal of Transplantation*, **19**, 1380-1387. <https://doi.org/10.1111/ajt.15162>
- [11] Bunchorntavakul, C. and Reddy, K.R. (2016) Treat Chronic Hepatitis C Virus Infection in Decompensated Cirrhosis—Pre- or Post-Liver Transplantation? The Ironic Conundrum in the Era of Effective and Well-Tolerated Therapy. *Journal of Viral Hepatitis*, **23**, 408-418. <https://doi.org/10.1111/jvh.12534>
- [12] Bari, K., Lockett, K., Kaiser, T., et al. (2018) Hepatitis C Transmission from Seropositive, Nonviremic Donors to Non-Hepatitis C Liver Transplant Recipients. *Hepatology*, **67**, 1673-1682. <https://doi.org/10.1002/hep.29704>

- [13] Luckett, K., Kaiser, T.E., Bari, K., *et al.* (2019) Use of Hepatitis C Virus Antibody-Positive Donor Livers in Hepatitis C Nonviremic Liver Transplant Recipients. *Journal of the American College of Surgeons*, **228**, 560-567. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.004>
- [14] Bohorquez, H., Bugeaud, E., Bzowej, N., *et al.* (2021) Liver Transplantation Using Hepatitis C Virus-Viremic Donors Into Hepatitis C Virus-Aviremic Recipients as Standard of Care. *Liver Transplantation*, **27**, 548-557. <https://doi.org/10.1002/lt.25925>
- [15] Kuntzen, C. and Bagha, Z. (2022) The Use of Hepatitis C Virus-Positive Organs in Hepatitis C Virus-Negative Recipients. *Clinical Liver Disease*, **26**, 291-312. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.01.012>
- [16] Nair, S.P., Marella, H.K., Maliakkal, B., *et al.* (2021) Transplantation of Liver from Hepatitis C-Infected Donors to Hepatitis C RNA-Negative Recipients: Histological and Virologic Outcome. *Clinical Transplantation*, **35**, e14281. <https://doi.org/10.1111/ctr.14281>
- [17] Whitcomb, E., Choi, W.T., Jerome, K.R., *et al.* (2017) Biopsy Specimens from Allograft Liver Contain Histologic Features of Hepatitis C Virus Infection after Virus Eradication. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 1279-1285. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.041>
- [18] Anwar, N., Kaiser, T.E., Bari, K., *et al.* (2020) Use of Hepatitis C Nucleic Acid Test-Positive Liver Allografts in Hepatitis C Virus Seronegative Recipients. *Liver Transplantation*, **26**, 673-680. <https://doi.org/10.1002/lt.25741>
- [19] Barsoum, R.S., William, E.A. and Khalil, S.S. (2017) Hepatitis C and Kidney Disease: A Narrative Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 113-130. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.07.004>
- [20] Narang, T.K., Ahrens, W. and Russo, M.W. (2010) Post-Liver Transplant Cholestatic Hepatitis C: A Systematic Review of Clinical and Pathological Findings and Application of Consensus Criteria. *Liver Transplantation*, **16**, 1228-1235. <https://doi.org/10.1002/lt.22175>
- [21] Verna, E.C., Abdelmessih, R., Salomao, M.A., Lefkowitz, J., Moreira, R.K. and Brown, R.S. (2013) Cholestatic Hepatitis C Following Liver Transplantation: An Outcome-Based Histological Definition, Clinical Predictors, and Prognosis. *Liver Transplantation*, **19**, 78-88. <https://doi.org/10.1002/lt.23559>
- [22] Satapathy, S.K., Sclair, S., Fiel, M.I., Del Rio Martin, J. and Schiano, T. (2011) Clinical Characterization of Patients Developing Histologically-Proven Fibrosing Cholestatic Hepatitis C Post-Liver Transplantation. *Hepatology Research*, **41**, 328-339. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00781.x>
- [23] Ting, P.S., Hamilton, J.P., Gurakar, A., *et al.* (2019) Hepatitis C-Positive Donor Liver Transplantation for Hepatitis C Seronegative Recipients. *Transplant Infectious Disease*, **21**, e13194. <https://doi.org/10.1111/tid.13194>
- [24] Terrault, N.A., Burton, J., Ghobrial, M., *et al.* (2021) Prospective Multicenter Study of Early Antiviral Therapy in Liver and Kidney Transplant Recipients of HCV-Viremic Donors. *Hepatology*, **73**, 2110-2123. <https://doi.org/10.1002/hep.31551>
- [25] Murali, A.R., Chandra, S., Stewart, Z., *et al.* (2016) Graft Versus Host Disease after Liver Transplantation in Adults: A Case Series, Review of Literature, and an Approach to Management. *Transplantation*, **100**, 2661-2670. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001406>
- [26] Cheung, M., Walker, A.J., Hudson, B.E., *et al.* (2016) Outcomes after Successful Direct-Acting Antiviral Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C and Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **65**, 741-747. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.019>
- [27] Belli, L.S., Berenguer, M., Cortesi, P.A., *et al.* (2016) Delisting of Liver Transplant Candidates with Chronic Hepatitis C after Viral Eradication: A European Study. *Journal of Hepatology*, **65**, 524-531. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.010>
- [28] Emamaullee, J.A., Bral, M., Meeberg, G., *et al.* (2019) HCV Eradication with Direct-Acting Antivirals Does Not Impact HCC Progression on the Waiting List or HCC Recurrence after Liver Transplantation. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2019**, Article ID: 2509059. <https://doi.org/10.1155/2019/2509059>
- [29] Saberi, B., Hamilton, J.P., Durand, C.M., *et al.* (2018) Utilization of Hepatitis C Virus RNA-Positive Donor Liver for Transplant to Hepatitis C Virus RNA-Negative Recipient. *Liver Transplantation*, **24**, 140-143. <https://doi.org/10.1002/lt.24838>
- [30] Selzner, N. and Berenguer, M. (2018) Should Organs from Hepatitis C-Positive Donors Be Used in Hepatitis C-Negative Recipients for Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, **24**, 831-840. <https://doi.org/10.1002/lt.25072>
- [31] Hori, T., Onishi, Y., Kamei, H., *et al.* (2016) Fibrosing Cholestatic Hepatitis C in Post-Transplant Adult Recipients of Liver Transplantation. *Annals of Gastroenterology*, **29**, 454-459. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0069>
- [32] Bethea, E., Arvind, A., Gustafson, J., *et al.* (2020) Immediate Administration of Antiviral Therapy after Transplantation of Hepatitis C-Infected Livers into Uninfected Recipients: Implications for Therapeutic Planning. *American Journal of Transplantation*, **20**, 1619-1628. <https://doi.org/10.1111/ajt.15768>
- [33] Levitsky, J., Verna, E.C., *et al.* (2016) Perioperative Ledipasvir-Sofosbuvir for HCV in Liver-Transplant Recipients.

The New England Journal of Medicine, **375**, 2106-2108. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1611829>

- [34] Kapila, N., Menon, K., Al-Khalloufi, K., *et al.* (2020) Hepatitis C Virus NAT-Positive Solid Organ Allografts Transplanted Into Hepatitis C Virus-Negative Recipients: A Real-World Experience. *Hepatology*, **72**, 32-41. <https://doi.org/10.1002/hep.31011>
- [35] 朱倩, 张明媛, 牛俊奇. 直接抗病毒药物治疗 HCV 相关肝细胞癌肝移植受者的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2444-2447.
- [36] Cotter, T.G., Aronsohn, A., Reddy, K.G. and Charlton, M. (2021) Liver Transplantation of HCV-Viremic Donors into HCV-Negative Recipients in the United States: Increasing Frequency with Profound Geographic Variation. *Transplantation*, **105**, 1285-1290. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003382>
- [37] Chhatwal, J., Samur, S., Bethea, E.D., *et al.* (2018) Transplanting Hepatitis C Virus-Positive Livers into Hepatitis C Virus-Negative Patients with Preemptive Antiviral Treatment: A Modeling Study. *Hepatology*, **67**, 2085-2095. <https://doi.org/10.1002/hep.29723>

名词注释

LT, 肝移植;

HCV, 丙型肝炎病毒;

DAA, 直接作用抗病毒疗法;

SVR, 持续病毒学应答;

NAT, 核酸试验;

FCH, 纤维化胆汁淤积性肝炎;

ACR, 急性细胞排斥反应;

IBS, 肝内胆管硬化;

GVHD, 抗宿主病;

CKD, 慢性肾病;

MELD, 终末期肝病。