

· 论著 ·

# 肝移植术后乙肝主动免疫重建受者停用 HBIG 和（或）核苷（酸）类似物的长期安全性和有效性

武凤 段斌炜 欧阳雅博 张静 曹宇 栗光明

**【摘要】** **目的** 探讨乙型肝炎病毒（乙肝）相关疾病肝移植受者接种乙肝疫苗成功后长期停用乙型肝炎免疫球蛋白（HBIG）和（或）核苷（酸）类似物（NAs）预防乙型肝炎病毒（HBV）再感染的安全性及有效性。**方法** 回顾性分析76例接种乙肝疫苗后成功重建乙肝主动免疫的肝移植受者的基本资料，分析疫苗接种及应答情况、应答者停用HBIG和（或）NAs的随访结果、停用HBIG和（或）NAs后HBV再感染情况。**结果** 肝移植术后至开始接种乙肝疫苗的时间间隔为26（20，40）个月。接种疫苗至应答时间为15（8，27）个月。初始76例受者全部停用HBIG，36例受者停用HBIG和NAs。随访期间，76例停用HBIG受者中12例恢复使用HBIG，36例停用HBIG和NAs者中16例恢复使用NAs。HBIG和NAs停用时间分别为135（98，150）个月与133（34，149）个月。16例应答者未接种过加强针，36例应答者定期接种加强针，第1次接种加强针的时间距离停用HBIG的间隔时间为44（11，87）个月，未接种加强针和接种加强针的应答者一般资料比较差异均无统计学意义（均为 $P>0.05$ ）。截至随访日，9例受者失访，5例HBV再感染，3例受者死亡，1例受者移植丢失并进行二次肝移植。5例HBV再感染受者中4例发生病毒变异。再感染者与未感染者是否停用过NAs、移植前乙型肝炎e抗原（HBeAg）是否为阳性差异有统计学意义（均为 $P<0.05$ ）。**结论** 乙肝相关疾病肝移植术后乙肝主动免疫重建成功的受者长期停用HBIG是可行和安全的，但能否同时停用NAs还需要进一步研究。

**【关键词】** 肝移植；乙型肝炎免疫球蛋白；核苷（酸）类似物；主动免疫；免疫重建；疫苗接种；乙型肝炎病毒；再感染

**【中图分类号】** R617,R512.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2024）03-0015-08

**Long-term safety and effectiveness of withdrawal of HBIG and/or nucleos(t)ide analogues in recipients undergoing hepatitis B immune reconstitution after liver transplantation** Wu Feng, Duan Binwei, Ouyang Yabo, Zhang Jing, Cao Yu, Li Guangming. Department of General Surgery Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Li Guangming, Email: liguangming@ccmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the long-term safety and effectiveness of withdrawal of hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and/or nucleos(t)ide analogues (NAs) to prevent hepatitis B virus (HBV) reinfection in liver transplant recipients with hepatitis B-related diseases after successful vaccination. **Methods** Baseline data of 76 liver transplant recipients undergoing hepatitis B immune reconstitution after receiving hepatitis B vaccines were retrospectively analyzed. The vaccination and response, the follow-up results of respondents with HBIG and/or NAs withdrawal, and the reinfection of HBV after withdrawal of HBIG and/or NAs were analyzed. **Results** The time interval from liver transplantation to hepatitis B vaccination was 26 (20, 40) months. The time interval from vaccination to response was 15

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023253

基金项目：北京市自然科学基金（M21006、7222096）；北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金（L202024、L222067）

作者单位：100069 北京，首都医科大学附属北京佑安医院普通外科中心

作者简介：武凤（ORCID 0009-0009-6585-6874），硕士，研究方向为肝移植、肝癌，Email: wufeng@mail.ccmu.edu.cn

通信作者：栗光明（ORCID 0000-0003-3856-5667），硕士，主任医师，研究方向为肝移植、肝癌，Email: liguangming@ccmu.edu.cn

(8,27) months. Initially, 76 recipients withdrew HBIG, and 36 recipients withdrew HBIG and NAs. During the follow-up, 12 of 76 recipients who withdrew HBIG resumed use of HBIG, and 16 of 36 recipients who withdrew HBIG and NAs resumed use of NAs. The withdrawal time of HBIG and NAs was 135 (98,150) and 133 (34,149) months, respectively. Sixteen respondents did not receive booster, and 36 respondents received boosters on a regular basis. The time interval between the first booster and HBIG withdrawal was 44 (11,87) months. No significant differences were observed in baseline data between the respondents with and without boosters (all  $P>0.05$ ). During the follow-up, 9 recipients were lost to follow-up, 5 were re-infected with HBV, 3 died, and 1 recipient developed graft loss and underwent secondary liver transplantation. Among 5 recipients re-infected with HBV, 4 cases had virus mutation. Significant differences were found between re-infected and uninfected patients regarding withdrawal of NAs and hepatitis B e antigen (HBeAg) positive before transplantation (both  $P<0.05$ ). **Conclusions** Long-term withdrawal of HBIG is feasible and safe for recipients with successful hepatitis B immune reconstitution after liver transplantation for hepatitis B-related diseases. Nevertheless, whether antiviral drugs can be simultaneously withdrawn remains to be validated.

**【 Key words 】** Liver transplantation; Hepatitis B immunoglobulin; Nucleos(t)ide analogues; Active immunity; Immune reconstitution; Vaccination; Hepatitis B virus; Reinfection

肝移植是治疗乙型病毒性肝炎（乙肝）相关终末期肝病最有效的方法之一，但术后需要预防乙肝复发<sup>[1]</sup>。一般来说，除非获得充分的特异性免疫反应，否则停止预防性治疗的肝移植受者终身都有乙肝复发的风险。乙型肝炎免疫球蛋白（hepatitis B immunoglobulin, HBIG）和核苷（酸）类似物（nucleos(t)ide analogs, NAs）联合应用可使肝移植术后乙肝复发率下降至 10% 以下<sup>[1-5]</sup>，已经成为目前预防乙肝复发的主要策略，但其需终身使用，经济负担过高，还可能诱导乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）逃逸突变或耐药毒株的出现<sup>[6-10]</sup>。

为乙肝相关疾病肝移植受者接种乙肝疫苗，使其自身能够产生保护性的乙型肝炎表面抗体（hepatitis B surface antibody, 抗-HBs），通过激活受者的免疫系统，建立主动免疫来预防乙肝再感染和复发，可能是一种更好的预防乙肝复发的策略<sup>[11-15]</sup>。《中国肝移植乙型肝炎防治指南（2016 版）》以及《2018 年英国移植学会乙型肝炎与实体器官移植指南（第 1 版）》均推荐采用接种乙肝疫苗的方式预防肝移植术后乙肝复发<sup>[16-17]</sup>。而对于乙肝疫苗应答的肝移植受者，停用 HBIG 和（或）NAs 可能安全有效<sup>[18-20]</sup>，但目前有关长期随访结果较少。为明确肝移植术后乙肝疫苗接种预防乙肝复发的有效性，以及应答者停用 HBIG 和（或）NAs 的安全性，本研究对乙肝疫苗应答者停用 HBIG 和（或）NAs 进行了长期随访，以期对肝移植术后乙肝复发的防治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2005 年 1 月至 2016 年 12 月首都医

科大学附属北京佑安医院 76 例成功接种乙肝疫苗的肝移植受者的相关临床资料。年龄（64±10）岁，男 57 例，女 19 例，原发病包括失代偿期肝硬化 27 例、肝衰竭 14 例、原发性肝癌 35 例。肝移植术前乙型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen, HBsAg）阳性 75 例，未知 1 例，但该受者 HBV DNA 阳性；乙型肝炎 e 抗原（hepatitis B e antigen, HBeAg）阳性 36 例；HBV DNA 阳性 35 例，未检测到 22 例，未知 19 例。

纳入标准：（1）肝移植术后至少 18 个月；（2）肝功能正常或接近正常；（3）判定接种成功前预防性使用 HBIG 和 NAs；（4）按照接种程序进行疫苗接种，并判定为成功者（成功实现乙肝主动免疫重建）。满足以上所有条件者被纳入。排除标准：（1）没有按照接种程序完成接种；（2）完成程序化接种后判定为未成功者（未实现乙肝主动免疫重建）。满足以上任一条件者被排除。

### 1.2 治疗方案

接种者分别于 0、1、2、6 个月接种 20 μg 商业疫苗，包括重组乙型肝炎疫苗（Engerix-B，英国葛兰素史克公司）和二价疫苗（Twinrix，英国葛兰素史克公司），接种期间保持 HBIG 和 NAs 的使用。成功判定标准为抗-HBs 滴度高于基线浓度 1 倍及以上，并维持 3 个月以上；或抗体滴度没有达到基线浓度的 1 倍及以上，但抗体滴度一直维持较高水平，并维持 3 个月以上。一旦判定为应答者，停止外源性 HBIG 给药<sup>[21]</sup>。HBIG 大多采用肌肉注射，极少部分受者采用大剂量静脉注射，接种频次和剂量依据受者自身情况而定，大多数受者在抗-HBs 降至 100 IU/L 左右时补充 HBIG。

肝移植术后抗病毒治疗方案包括拉米夫定 27 例、恩替卡韦 32 例、阿德福韦酯 17 例。免疫抑制方案包括他克莫司 31 例、他克莫司+吗替麦考酚酯 31 例、他克莫司+西罗莫司 10 例、他克莫司+吗替麦考酚酯+西罗莫司 2 例、环孢素 1 例、环孢素+吗替麦考酚酯 1 例。本研究方案经首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会批准(批号:京佑伦京【2006】01号),所有接受者均自愿参加该项目并提供书面知情同意书。

### 1.3 研究内容

通过查阅电子病历、门诊及电话咨询随访等方式获取应答者相关信息。以成功接种乙肝疫苗为起点,对 76 例停用 HBIG 和(或)NAs 的乙肝疫苗应答者进行长期随访,随访时间截至 2023 年 10 月。统计临床基本资料、抗-HBs 滴度、HBV DNA 水平、HBIG 和 NAs 的使用情况、是否接种加强针、加强针的接种剂次、HBV 再感染、免疫抑制药使用、移植物流失、受者死亡情况等,分析疫苗接种和应答情况及应答者停用 HBIG 和(或)NAs 的随访结果,分析 HBV 再感染情况。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,符合正态分布计量资料以均数±标准差的形式表示,比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,比较采用秩和检验;计数资料以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疫苗接受及应答情况

肝移植术后至开始接种乙肝疫苗的时间间隔为 26(20, 40)个月。接种疫苗至应答时间为 15(8, 27)个月。所有受者在成功接种后都停用 HBIG,其中 36 例同时停用 NAs,停用 HBIG 到停用 NAs 间隔时间为 5(3, 9)个月。停用 HBIG 时抗-HBs 滴度为 242(170, 421) IU/L,停用 NAs 时抗-HBs 滴度为 268(160, 432) IU/L。

### 2.2 应答者停用 HBIG 和(或)NAs 的随访结果

截至 2023 年 10 月,失访 9 例、HBV 再感染 5 例、死亡 3 例(1 例因肝移植后胆道并发症死亡,2 例因肝癌复发死亡)、因移植后慢性排斥反应胆道梗阻导致移植物流失行二次肝移植 1 例。

随访期间,76 例停用 HBIG 的应答者中,12 例恢复使用,其中 6 例因抗-HBs 滴度下降并未接种加强针、5 例因乙肝复发、1 例因二次移植后恢复初始状态;36 例停用 NAs 的应答者中 16 例恢复使用,其中 5 例因 HBV 再感染,11 例在随访过程中经被告知停用 NAs 的风险性后逐渐恢复使用。HBIG 和 NAs 停药持续时间分别为 135(98, 150)个月和 133(34, 149)个月,停用 HBIG 和 NAs 的最长时间超过 15 年。

随访期间,16 例应答者未接种过加强针,其中 3 例抗体仍保持 1 000 IU/L 以上(抗-HBs 检测上限为 1 000 IU/L),并且持续 10 年以上。36 例应答者定期接种加强针,接种剂次不等(1~3 次,间隔半年 1 次),第 1 次加强针的接种时间距离停用 HBIG 的时间为 44(11, 87)个月,其中 4 例应答者截至随访日的抗体水平仍维持在 1 000 IU/L 以上。未接种加强针和接种加强针的应答者临床资料比较差异均无统计学意义(均为  $P>0.05$ ,表 1)。

### 2.3 HBV 再感染情况

停用 HBIG 和(或)NAs 后,应答者 HBV 再感染率为 8%(5/63)。再感染者与未感染者是否停用过 NAs、肝移植前 HBeAg 是否为阳性,差异有统计学意义(均为  $P<0.05$ ,表 2)。

5 例受者在确认 HBV 再感染后,立即静脉注射 HBIG 2 000 IU,恢复抗 HBV 治疗。1 例受者没有 HBV 变异病毒,在使用 HBIG 和抗病毒治疗后实现 HBsAg 血清转换;4 例在 HBV 聚合体和 HBV S 基因区域发现 HBsAg 逃逸突变,其中 2 例在 HBV PreS/S 基因区域也有逃逸突变。所有 HBV 再感染的受者,在最后 1 次随访中没有检测到 HBV DNA,但 2 例受者仍为 HBsAg 阳性(表 3)。

## 3 讨论

在肝移植受者中,通过建立主动免疫重建产生足够的抗-HBs 以防止 HBV 再次感染,理论上产生抗体的应答者停止联合预防措施(包括 NAs)是完全可行的<sup>[22-23]</sup>。此前,有研究已经证实,应答者在产生足够滴度的抗-HBs 后,退出长期注射 HBIG 是可行和安全的,所有应答者在接种后平均 12~14 个月停止注射 HBIG,随访期内未发现 HBV 重新激活<sup>[24-29]</sup>。然而,目前仍然缺乏免疫重建后停用 HBIG 的长期结果。本研究对应答者进行了长期随访,应答者停用

表 1 未接种加强针和接种加强针的应答者临床资料比较

Table 1 Comparison of the clinical data between respondents who did and did not receive boosters

指标	未接种加强针 (n=16)	接种加强针 (n=36)	P值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	62±10	61±10	0.785
性别男[n (%)]	9 (56)	27 (75)	0.176
原发病[n (%)]			0.109
失代偿期肝硬化	7 (44)	13 (36)	
肝衰竭	6 (38)	6 (17)	
原发性肝癌	3 (19)	17 (47)	
肝移植到疫苗接种时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 月]	25 (18, 37)	26 (20, 44)	0.918
停用HBIG到停用NAs间隔时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 月]	5.7 (3.3, 9.8)	2.8 (1.0, 6.5)	0.871
HBIG停药持续时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 月]	141 (125, 144)	145 (122, 166)	0.159
NAs停药持续时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 月]	130 (33, 136)	153 (59, 169)	0.279
抗-HBs滴度 <sup>①</sup> [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), IU/L]	179 (128, 911)	184 (116, 291)	0.300
抗病毒药 <sup>①</sup> [n (%)]			0.350
替比夫定	1 (6)	1 (3)	
恩替卡韦	3 (19)	14 (39)	
替诺福韦	6 (38)	8 (22)	
恩替卡韦+替诺福韦	0	1 (3)	
恩替卡韦+替比夫定	0	1 (3)	
免疫抑制方案 <sup>①</sup> [n (%)]			0.416
他克莫司	6 (38)	18 (50)	
他克莫司+吗替麦考酚酯	5 (31)	11 (31)	
他克莫司+西罗莫司	2 (13)	2 (6)	
吗替麦考酚酯	3 (19)	1 (3)	
他克莫司+吗替麦考酚酯+西罗莫司	0	1 (3)	
吗替麦考酚酯+西罗莫司	0	1 (3)	
环孢素	0	1 (3)	
停用过NAs[n (%)]	8 (50)	18 (50)	0.618

注：①为随访截止日情况。

HBIG 中位时间为 135 个月，最长时间达 15 年以上。

在成功建立主动免疫后，健康人是否需要接种加强疫苗受到质疑<sup>[30-31]</sup>。然而，在免疫抑制人群中可能受益于常规的加强疫苗以维持保护性滴度<sup>[32-33]</sup>。本研究中，36 例应答者在疫苗加强免疫后可产生实质性的抗体反应，表现出足够的免疫能力，疫苗加强免疫产生了令人满意的反应，如果在抗-HBs 滴度低于保

护水平（100 IU/L）之前接种加强疫苗，患者可能永远不需要恢复 HBIG 来预防再感染。可能由于样本量不足，本研究未发现可以预测是否需要接种加强针的相关指标。

值得注意的是，在同时停用 HBIG 和 NAs 的患者中，5 例出现 HBV 再感染，并出现 HBsAg 重现和 HBV DNA 阳性。本研究表明，是否停用过 NAs 以及

表2 HBV再感染者与未感染者的资料对比

Table 2 Comparison of data of responders with and without HBV reinfection

指标	再感染 (n=5) <sup>①</sup>	未感染 (n=58)	P值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	67±7	63±10	0.345
性别男[n (%)]	5	41 (71)	0.312 <sup>b</sup>
原发病[n (%)]			0.188 <sup>b</sup>
失代偿期肝硬化	1	23 (40)	
肝衰竭	3	9 (16)	
原发性肝癌	1	26 (45)	
肝移植前HBeAg阳性[n (%)]	5	24 (41)	0.017 <sup>b</sup>
接种期间免疫抑制剂方案[n (%)]			0.498 <sup>b</sup>
他克莫司	4	22 (38)	
他克莫司+吗替麦考酚酯	1	24 (41)	
他克莫司+西罗莫司	0	9 (16)	
他克莫司+吗替麦考酚酯+西罗莫司	0	2 (4)	
环孢素	0	1 (2)	
肝移植后抗病毒药[n (%)]			0.761 <sup>b</sup>
拉米夫定	1	21 (36)	
恩替卡韦	2	23 (40)	
阿德福韦酯	2	12 (21)	
替比夫定	0	2 (4)	
肝移植到接种疫苗时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 月]	22 (20, 53)	26 (19, 38)	0.889
接种疫苗到判定成功时间[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 月]	21 (13, 45)	14 (6, 23)	0.127
停用过NAs[n (%)]	5	26 (45)	0.024 <sup>b</sup>
停用HBIG时抗-HBs滴度[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), IU/L]	421 (305, 478)	228 (170, 423)	0.109
停用NAs时抗-HBs滴度[M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), IU/L]	421 (182, 779)	440 (150, 644)	0.946

注: ①因为合计例数较少, 不统计百分率。

<sup>b</sup>为Fisher精确检验。

移植前 HBeAg 是否阳性在 HBV 再感染和未感染的应答者中是有差异的, 但由于病例数较少, 相关证据不足, 不能进一步证实两者之间是否为因果关系。在既往研究中, 8 例应答者中 3 例在停止 NAs 治疗后出现逃逸突变, 包括 G145R、T131P、D144A 或 S143T<sup>[34]</sup>。基于此, 本研究在随访期间通知所有应答者恢复 NAs 使用, 未恢复使用者已嘱定期监测乙肝复发的相关指标。在肝移植受者中, 与逃逸突变相关的危险因素仍然不确定。另一方面, 在肝移植受者中, 很难完全清除肝内外的 HBV DNA 和共价闭合环状

DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA), 这是潜在的再感染源<sup>[35-37]</sup>。有研究证实, 即使在乙肝疫苗成功应答的受者中, 也可以在外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 和 (或) 肝脏中检测到 HBV DNA 和 cccDNA<sup>[38]</sup>。然而, 由于本研究没有标准的 PCR 检测程序, 在停用 HBIG 和 NAs 之前, 没有在 PBMC 或肝脏中检测 HBV DNA 和 cccDNA。因此, 确定应答者停止 NAs 治疗的标准仍然需要进一步的研究, 建议在停止 NAs 之前, 应对 PBMC 和肝脏样本进行 HBV

表 3 5 例应答者停用 HBIG 及 NAs 后 HBV 再感染特点

Table 3 Characteristics of HBV reinfection after HBIG and NAs withdraw in 5 responders

例性 序列	年龄 (岁)	肝移植 前乙肝 标记物	肝移植前 HBV DNA (IU/L)	接种疫苗后 抗-HBs (IU/L)	HBV再 感染时 乙肝标 记物	HBV再 感染时 HBV DNA (IU/L)	HBV再 感染时 ALT <sup>②</sup> (U/L)	HBV再 感染时 AST <sup>③</sup> (U/L)	停药至 HBV再 感染复发 时间 (月)	HBV再感 染后NAs	HBsAg 基因型	HBsAg 逃逸 突变	血清学 转换
1 男	60	1,3,5 <sup>①</sup> 阳性	2.97×10 <sup>9</sup>	133 (50, 1 000)	1,2,3,4,5 阳性	2.92×10 <sup>3</sup>	36	23	23	恩替卡 韦+富马 酸替诺 福韦	B2	G145R	是
2 男	75	1,3,5 阳性	未知	359 (132, 1 000)	1,2,3,5 阳性	5.23×10 <sup>6</sup>	18	24	24	阿德福韦 酯+恩替 卡韦	C1	P120LP QR, G145R, P120PQ, M133 MT	否
3 男	72	1,3,5 阳性	1.00×10 <sup>4</sup>	199 (105, 1 000)	1,2,4,5 阳性	1.59×10 <sup>2</sup>	59	33	6	恩替卡韦	C2	无	是
4 男	60	1,3,5 阳性	2.00×10 <sup>7</sup>	196 (103, 782)	1,2,3,5 阳性	2.00×10 <sup>2</sup>	28	24	16	恩替卡韦	B2	N236T, Q129R, G145R	是
5 男	65	1,3,5 阳性	4.27×10 <sup>5</sup>	214 (80, 568)	1,2,3,5 阳性	8.60×10 <sup>4</sup>	35	28	71	恩替卡 韦+富马 酸替诺 福韦	未知	G145R	否

注：①1为HBsAg, 2为抗-HBs, 3为HBeAg, 4为乙型肝炎e抗体（抗-HBe），5为乙型肝炎核心抗体（抗-HBc）。

②ALT为丙氨酸转氨酶。

③AST为天冬氨酸转氨酶。

DNA 和 cccDNA 的检测。

总之，对于肝移植受者来说，乙肝疫苗接种可能是一种有效替代 HBIG 和 NAs 联合预防的策略。应答者长期停用 HBIG 是安全、有效、经济和方便的，但停用 NAs 有一定风险，需要谨慎地筛选可以停用 NAs 的应答者群体。其次，应答者可受益于加强疫苗以维持保护性滴度，可能不再需要恢复 HBIG 来预防 HBV 再感染。另外，未来的关注点还应集中在如何提高疫苗应答率，探讨影响乙肝主动免疫重建的关键因素，并进一步建立肝移植术后乙肝疫苗接种规范，为更多肝移植受者减轻经济负担和心理负担，为社会节省更多医疗资源。

参考文献:

[1] ZHANG D, FENG D, REN M, et al. Preoperative serum hepatitis B virus DNA was a risk factor for

hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 2213-2221. DOI: 10.1080/07853890.2022.2107233.

[2] SHENG LP, ZHANG JC, ZHONG ZQ, et al. High-potency nucleos(t)ide analogues alone or plus immunoglobulin for HBV prophylaxis after liver transplantation: a meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2023, 17(5): 1113-1124. DOI: 10.1007/s12072-022-10466-w.

[3] ROCHE B, BAUHOFER A, GOMEZ BRAVO MÃ, et al. Long-term effectiveness, safety, and patient-reported outcomes of self-administered subcutaneous hepatitis B immunoglobulin in liver post-transplant hepatitis B prophylaxis: a prospective non-interventional study[J]. Ann Transplant, 2022, 27: e936162. DOI: 10.12659/AOT.936162.

[4] PAPTAEODORIDIS GV, LEKAKIS V, VOULGARIS T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: a systematic review, meta-analysis, and expert opinion[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1670-1689. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.003.

- [5] LI J, MA M, WANG X, et al. Prevention and treatment of new hepatitis B after living donor liver transplantation in children[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(6): 1610-1617. DOI: 10.21037/tp-20-485.
- [6] FERENCI P, REIBERGER T, STADLBAUER V, et al. Transplantation of hepatitis D virus patients: lifelong hepatitis B immunoglobulins?[J]. *Liver Int*, 2023, 43(Suppl 1): 96-100. DOI: 10.1111/liv.15352.
- [7] LAI Q, MENNINI G, GIOVANARDI F, et al. Immunoglobulin, nucleos(t)ide analogues and hepatitis B virus recurrence after liver transplant: a meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(8): e13575. DOI: 10.1111/eci.13575.
- [8] MUT SURMELI D, TURAN I, AKAY S, et al. Significance of detectable hepatitis B virus DNA in liver allograft tissue in long-term follow-up of liver transplant recipients[J]. *Hepatol Forum*, 2021, 2(2): 43-48. DOI: 10.14744/hf.2021.2021.0003.
- [9] WANG G, DUAN Z. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(5): 769-791. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00209.
- [10] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华肝病杂志*, 2022, 30(12): 1309-1331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607. Branch of Hepatology of Chinese Medical Association, Branch of Infectious Diseases of Chinese of Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(12): 1309-1331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607.
- [11] 张静娴. 乙肝疫苗免疫规划对降低乙肝病毒感染的效果[J]. *中国医药指南*, 2023, 21(25): 111-113,117. ZHANG JX. Effect of hepatitis B vaccine immunization program on reducing hepatitis B virus infection[J]. *Guide China Med*, 2023, 21(25): 111-113,117.
- [12] YANG A, GUO Z, REN Q, et al. Active immunization in patients transplanted for hepatitis B virus related liver diseases: a prospective study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188190. DOI: 10.1371/journal.pone.0188190.
- [13] BALLESTER MP, JALAN R, MEHTA G. Vaccination in liver diseases and liver transplantation: recommendations, implications and opportunities in the post-COVID era[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(8): 100776. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100776.
- [14] KRAMVIS A, CHANG KM, DANDRI M, et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(11): 727-745. DOI: 10.1038/s41575-022-00649-z.
- [15] VALOUR F, CONRAD A, ADER F, et al. Vaccination in adult liver transplantation candidates and recipients[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(2): 126-134. DOI: 10.1016/j.clinre.2019.08.007.
- [16] 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会肝病学会. 中国肝移植乙型肝炎防治指南(2016版)[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5(4): 241-248. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.04.001. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Hepatology of Chinese Medical Association. Chinese liver transplantation Hepatitis B prevention and treatment guidelines (2016 Edit) [J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2017, 5(4): 241-248. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.04.001.
- [17] 郑卫萍. 《2018年英国移植学会乙型肝炎与实体器官移植指南(第1版)》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(8): 1649-1653. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.08.011. ZHENG WP. An excerpt of 2018 BTS guidelines for hepatitis B & solid organ transplantation (first edition)[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(8): 1649-1653. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.08.011.
- [18] 段斌炜, 卢实春, 武聚山, 等. 肝移植术后乙肝主动免疫重建受体停用乙肝免疫球蛋白和(或)抗病毒药物的可行性[J]. *北京医学*, 2015, 37(12): 1139-1141. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.12.003. DUAN BW, LU SC, WU JS, et al. The feasibility of HBIG and (or) antiviral agents withdrawing in liver transplant recipients with hepatitis B immune reconstitution[J]. *Beijing Med J*, 2015, 37(12): 1139-1141. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.12.003.
- [19] LENCI I, TARICIOTTI L, ANGELICO R, et al. Successful clinical and virological outcomes of liver transplantation for HDV/HBV-related disease after long-term discontinuation of hepatitis B immunoglobulins[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(6): e14971. DOI: 10.1111/ctr.14971.
- [20] ROLAK S, SAID A, GERMAN R, et al. Optimizing immunization strategies in adult patients with chronic liver disease and liver transplant recipients[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2022, 18(4): 196-206.
- [21] 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: 764234. DOI: 10.1155/2014/764234.
- [22] SINTUSEK P, BURANAPRADITKUN S, WANAWONGSAWAD P, et al. Safety and immunogenicity of standard and double doses of hepatitis B vaccine in children after liver transplantation: an open-label, randomised controlled trial[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(1): 92. DOI: 10.3390/vaccines10010092.
- [23] SONG Z, DONG C, MENG X, et al. Prophylactic strategy against de novo hepatitis B virus infection for pediatric recipients who receive hepatitis B core antibody-positive liver grafts[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(1): 96-105. DOI: 10.1002/lt.25813.
- [24] 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.
- [25] WONG TC, FUNG JY, LO CM. Prevention of recurrent hepatitis B infection after liver transplantation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(5): 465-472. DOI: 10.1016/s1499-3872(13)60074-0.
- [26] 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.
- [27] 颜丙玉, 吕静静, 刘甲野, 等. 成年人乙型肝炎疫苗低应答者加强免疫后 24 个月免疫持久性研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(12): 1043-1047. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.12.005.  
YAN BY, LYU JJ, LIU JY, et al. Antibody persistence following booster vaccination with three doses of hepatitis B vaccines among low-response adults: 24-month of follow-up[J]. *Chin J Prevent Med*, 2014, 48(12): 1043-1047. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.12.005.
- [28] SINTUSEK P, BURANAPRADITKUN S, KHUNSRI S, et al. Safety and efficacy of a third dose of the BNT162b2 vaccine in liver-transplanted and healthy adolescents[J]. *JPGN Rep*, 2023, 4(4): e373. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000373.
- [29] CHAI Y, TANG J, SU Y, et al. Hepatitis B antibody levels after different doses of hepatitis B vaccination: a retrospective study based on hospitalized children[J]. *Epidemiol Infect*, 2023, 151: e186. DOI: 10.1017/S0950268823001747.
- [30] 朱晓霞, 李彦蓉, 徐俊涵. 预防接种管理模式在乙肝疫苗接种中的管理效果及对接种成功率的影响研究[J]. *中国卫生产业*, 2023, 20(4): 209-212. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2023.04.209.  
ZHU XX, LI YR, XU JH. A study on the management effectiveness of preventive vaccination management model in hepatitis B vaccine vaccination and its impact on vaccination success rate[J]. *China Health Ind*, 2023, 20(4): 209-212. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2023.04.209.
- [31] MAKAN N, SONG E, KINGE CW, et al. Hepatitis B virus immunity prior to and after administration of a 'booster' dose of vaccine among health-care students at a South African university[J]. *Vaccine X*, 2023, 14: 100284. DOI: 10.1016/j.jvacx.2023.100284.
- [32] RANGEL MC, CORONADO VG, EULER GL, et al. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics[J]. *Semin Dial*, 2000, 13(2): 101-107. DOI: 10.1046/j.1525-139x.2000.00029.x.
- [33] CONTRERAS GA, RODRIGUEZ G, DEL BIANCO G, et al. Durability of cellular and humoral immunity after primary and booster hepatitis B vaccination of individuals living with perinatally acquired HIV[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(2): ofad070. DOI: 10.1093/ofid/ofad070.
- [34] 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.
- [35] VILLERET F, LEBOSSE F, RADENNE S, et al. Early intrahepatic recurrence of HBV infection in liver transplant recipients despite antiviral prophylaxis[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(6): 100728. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100728.
- [36] WONG GLH, GANE E, LOK ASF. How to achieve functional cure of HBV: stopping NUCs, adding interferon or new drug development?[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6): 1249-1262. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.024.
- [37] BAE SK, ARITA J, AKAMATSU N, et al. The impact of the covalently closed circular DNA level on recurrence of hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy: an analysis of patients with resolved hepatitis B virus infection[J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(10): 1780-1788. DOI: 10.1016/j.hpb.2022.06.013.
- [38] DUAN BW, LU SC, LAI W, et al. The detection of (total and ccc) HBV DNA in liver transplant recipients with hepatitis B vaccine against HBV reinfection[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(10): 2490-2494. DOI: 10.1080/21645515.2015.1063755.

(收稿日期: 2023-12-18)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)