

## 丙型病毒性肝炎供者器官在实体器官移植中的应用现状与展望

秦旨文 张武

**【摘要】** 丙型病毒性肝炎供者器官作为一种边缘性器官已经被应用于实体器官移植中，在有效缓解器官短缺现状的同时，也面临着一些挑战，如丙型肝炎病毒（HCV）传播。但随着直接抗病毒药物的出现和应用，丙型肝炎的治愈逐渐成为现实，这也为丙型肝炎患者成为器官移植供者奠定了基础。目前，在抗病毒药物的辅助治疗下，丙型肝炎供者实体器官移植取得了一定的疗效。因此，本文总结丙型肝炎供者肾脏、心脏、肺脏及肝脏等移植的研究现状，就丙型肝炎供者在实体器官移植中的应用情况及抗病毒药物辅助治疗的安全有效性做一综述，探究丙型肝炎供者在实体器官移植中可行性，以期为扩大器官移植供体池提供参考，减少终末期疾病患者器官移植的等待时间。

**【关键词】** 丙型肝炎；丙型肝炎病毒；边缘供者；实体器官移植；直接抗病毒药物；持续病毒学应答；病毒血症；供者短缺

**【中图分类号】** R617, R575.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 03-0009-08

**Application status and prospect of organ from hepatitis C donor in solid organ transplantation** Qin Zhiwen\*, Zhang Wu.

\*Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Zhang Wu, Email: wu.zhang@shulan.com

**【 Abstract 】** As a marginal organ donor, organs from hepatitis C donors have been applied in solid organ transplantation. While effectively alleviating the shortage of organs, it also faces certain challenges, such as the spread of hepatitis C virus (HCV). With the emergence and application of direct-acting antiviral agent, the cure of hepatitis C has gradually become a reality, laying the foundation for hepatitis C patients to become organ transplant donors. At present, with adjuvant treatment using antiviral drugs, certain efficacy has been achieved in solid organ transplantation from hepatitis C donors. In this article, research progress in kidney, heart, lung and liver transplantation from hepatitis C donors, the application of hepatitis C donors in solid organ transplantation and the safety and effectiveness of antiviral drugs were reviewed, and the feasibility of hepatitis C donors in solid organ transplantation was evaluated, aiming to provide reference for expanding the donor pool of organ transplantation and shortening the waiting time for organ transplantation in patients with end-stage diseases.

**【 Key words 】** Hepatitis C; Hepatitis C virus; Marginal donor; Solid organ transplantation; Direct-acting antiviral agent; Sustained virological response; Viremia; Donor shortage

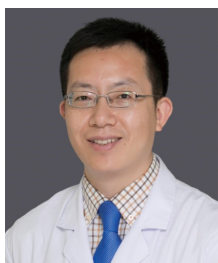
DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023207

基金项目：国家重点研发计划（2023YFC2505900）；济南微生态生物医学省实验室科研项目资助重点项目（JNL-2022015B）

作者单位：310000 杭州，浙江中医药大学（秦旨文）；树兰（杭州）医院肝胆胰外科（秦旨文、张武）

作者简介：秦旨文（ORCID 0009-0000-1573-3440），硕士研究生，Email: qzw19980226@163.com

通信作者：张武（ORCID 0000-0002-2629-5455），Email: wu.zhang@shulan.com



**作者简介:**张武, 医学博士, 主任医师, 浙江大学硕士研究生导师, 香港大学访问学者。现任树兰(杭州)医院器官移植办公室主任、树兰(杭州)医院医务部副主任、树兰(杭州)医院肝胆胰外科副主任、浙江省树兰公益基金会副理事长。研究方向为肝移植基础研究、肝癌发生发展分子机制及其干预。兼任中国医师协会器官移植医师分会委员、中国医师协会器官移植医师分会肝移植专业委员会秘书长、国家人体器官捐献获取质量控制中心专家委员会委员、中华医学会器官移植学分会儿童移植学组委员、中国医院协会器官获取与分配管理工作委员会委员、中华医学会器官移植分会器官捐献学组委员。入选浙江省高层次卫生人才培养计划, 主持并完成国家自然科学基金项目1项、国家重大专项子课题项目1项。

近年来, 器官移植已成为疾病终末期患者改善生活质量、延长生命最直接有效的方式之一。等待心脏、肺脏、肾脏、肝脏等实体器官移植的疾病终末期患者数量不断增加, 同时也有越来越多的患者因等待供者时间过长而死亡。器官供者短缺的现状急需被改善, 于是边缘性器官供者如何合理地应用这一问题开始进入广大学者的视野。随着直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)的出现和逐步应用, 丙型病毒性肝炎(丙肝)的治愈开始成为现实, 这也为丙肝患者成为器官移植供者奠定了基础。本文将讨论丙肝供者在实体器官移植领域中的应用现状及应用DAA后的收益。

## 1 丙肝的诊治现状

根据世界卫生组织在2015年的统计, 全球共有7100万人感染丙肝, 大约占到了总人口的1%, 但只有极少数人能够明确诊断并接受治疗<sup>[1]</sup>。在我国开展的流行病学调查显示, 我国一般人群中的丙肝抗体阳性率为0.43%, 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者约560万, 低于全球平均水平<sup>[2]</sup>。HCV感染后若未经有效治疗, 大多数人并不会出现不适症状, 但肝细胞的破坏、炎症及纤维化仍会继续发展, 一般在20年内会有约20%的HCV感染者发展成肝硬化<sup>[3]</sup>。

丙肝的检测方法主要有2种: (1)检测血清学抗体, 可用于HCV感染的筛查; (2)核酸检测法, 主要用于检测HCV感染者是否存在病毒血症, 为选择合适的DAA治疗方案及评估DAA治疗后是否达到了持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)提供参考<sup>[4]</sup>。与血清学检测相比, 核酸检测法可以更准确地评估丙肝传播的风险。

丙肝的治疗经历了多个阶段, 最早采用干扰素作为免疫系统调节剂, 不良反应大且治愈率低。目前虽

然没有能够有效预防丙肝的疫苗问世, 但经过长期研究, DAA被不断优化, 直至今日, 标准方案可使慢性丙肝治愈率达95%以上, 可以口服且几乎没有不良反应<sup>[5]</sup>。丙肝的治愈被定义为DAA治疗结束后12周仍保持SVR(SVR-12), 在器官移植研究中同样使用这一定义。

由于丙肝存在病毒传播风险, 且会引发一系列不良后果, 如有研究发现患者发生肝细胞癌的风险将在感染HCV后会上升十余倍<sup>[6]</sup>。在DAA面世之前, 将丙肝供者的器官用于非丙肝受者会导致病毒传播, 并降低受者和移植物的存活率, 所以在过去的很长一段时间里都限制丙肝患者捐献实体器官, 针对早期少数使用丙肝供者进行器官移植的病例数据分析表明, 患者的生存率和5年移植物存活率都较低<sup>[7]</sup>。但随着器官移植技术及DAA的发展和成熟, 同时全球器官供者短缺现状日益严峻, 丙肝供者开始被利用起来, 丙肝供者器官移植预后相关的研究也逐渐增多。

## 2 丙肝肝外器官移植

### 2.1 丙肝供肾移植

将丙肝供肾移植到非丙肝受者的可行性最先由美国宾夕法尼亚大学发起的研究进行探索。在该项研究中, 共有10例非丙肝受者移植了丙肝供肾, 术后3d所有受者均检测到病毒血症, 随即开始接受格佐普韦联合依巴司韦的DAA治疗, 最终10例受者全部达到SVR-12, 即HCV感染被治愈<sup>[8]</sup>。在另一项研究中, 10例非丙肝受者在移植前先接受了预防性DAA治疗后进行了丙肝供肾移植, 所有患者均达到SVR-12<sup>[9]</sup>。这些研究证实了移植前和移植后的DAA治疗是安全的, 可以预防丙肝供肾移植受者的慢性HCV感染。

随着早期试验的成功, 更多研究开始关注丙肝供肾移植的预后情况。西班牙一项研究对比了丙肝供

肾与非丙肝供肾的受者预后情况，发现在接受 DAA 治疗 8~12 周的情况下，两组受者的移植物原发性无功能、移植物功能延迟恢复、急性排斥反应发生率、随访结束时肾功能、患者和移植物存活率差异均无统计学意义<sup>[10]</sup>。这一结论在其它研究中也证实<sup>[11-12]</sup>。另外有多项研究发现接受丙肝供肾的非丙肝受者有较大可能会发生多瘤病毒和巨细胞病毒感染，研究人员认为这一现象可以通过早期或术前治疗来避免<sup>[13-14]</sup>。有学者对 2016 年 7 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日 217 个中心 45 827 例供者和 75 905 例肾移植受者进行回顾性队列研究，发现接受丙肝供肾的肾移植受者 5 年平均生存率与非丙肝供肾受者差异无统计学意义<sup>[15]</sup>。

总的来说，将丙肝供肾移植给非丙肝受者似乎是一种安全且具有成本效益的措施，可以扩大供者库并减少器官丢弃。目前已有的临床试验都收获了良好的短期效果。

## 2.2 丙肝供心心脏移植

近年来丙肝供心心脏移植逐步开展。通过美国联合器官共享网络（United Network for Organ Sharing, UNOS）系统的登记研究发现，丙肝供心心脏移植比例显著增加，从 2015 年的 0 增加到 2020 年的 14%，并且丙肝供心的受者 1 年生存结果良好<sup>[16]</sup>。DAA 在丙肝供心心脏移植中也发挥了至关重要的作用，美国一项研究在受者确认将接受丙肝供心进行心脏移植后即开始预防性口服 DAA 治疗，结果所有受者均达到 SVR-12<sup>[17]</sup>。另一项研究在数据库中检索了 398 份 2014 年 DAA 疗法广泛应用后将丙肝病毒血症供心移植到非丙肝受者的数据，虽然丙肝传播率 >97%，但 DAA 治疗的治愈率为 100%<sup>[18]</sup>。

一项纳入了 2015 年至 2020 年 3 月期间美国接受孤立性心脏移植治疗的成年患者数据的研究发现，丙肝供心组术后 30 d 及 1 年病死率与非丙肝供心组相似，两组移植失败率及二次移植率差异均无统计学意义<sup>[19]</sup>。另一项研究也表明非丙肝供心和丙肝供心移植受者 1 年和 3 年生存率差异无统计学意义<sup>[20]</sup>。类似的结果在一项心肾联合移植研究中也证实，使用丙肝供心不会增加 1 年死亡风险，亚组分析结果显示丙肝非病毒血症供心与病毒血症供心也有相似的 1 年生存率<sup>[21]</sup>。针对丙肝病毒血症供心心脏移植的其他研究也支持这一结论，丙肝组与非丙肝组移植术后 1 年总体生存率差异无统计学意义，非病毒血症组与病毒血症组的比较中各方面数据差异也无统计学意义<sup>[22-23]</sup>。

近年来，丙肝供心心脏移植比例增加了 100 多倍。这些经验表明，丙肝供心的受者与非丙肝供心的受者具有相似的预后结果，早期至中期存活率差异无统计学意义。

## 2.3 丙肝供肺移植

一项回顾性研究发现尽管较大比例的丙肝供者有吸毒、吸烟或药物中毒史，但其供肺的质量与非丙肝供肺相似，术后 6 个月及 12 个月移植物和受者生存率接近<sup>[24]</sup>。有研究统计了 2015 年至 2020 年的肺移植受者，将供肺分为丙肝组和非丙肝组，与非丙肝组相比，丙肝组的受者阻塞性疾病较多、肺分配评分较低、等待时间较长，两组急性排斥反应风险类似，移植物失败风险和术后 30 d、1 年、3 年病死率差异均无统计学意义<sup>[25]</sup>。这一结论与其它学者的研究相似<sup>[26-27]</sup>。

丙肝非病毒血症供肺与病毒血症供肺肺移植的结果也在被讨论。研究表明非病毒血症供肺与病毒血症供肺在气道破裂、急性排斥反应和再插管风险及生存率方面相似<sup>[28]</sup>。还有学者探究了除 DAA 治疗外，有助于降低 HCV 载量的方式：在移植前，11 例丙肝供肺单独用体外肺灌注治疗，另外 11 例丙肝供肺用体外肺灌注加紫外线 C 照射治疗，与单独使用体外肺灌注相比，体外肺灌注加紫外线 C 治疗组术后 1 周内受者血液中病毒载量显著降低<sup>[29]</sup>。

美国斯坦福大学建立了一个肺供者预测模型用以估计可利用的丙肝供肺数量，根据模型预测至少有 50% 以上可利用的丙肝供肺被丢弃<sup>[30]</sup>。在全面评估供者和受者的情况以及辅助 DAA 等治疗的帮助下，使用丙肝供肺将会在一定程度上缓解目前供肺短缺的现状。

## 3 丙肝供肝移植

在 DAA 问世之前，由于丙肝传播率高且缺乏有效的治疗方法，以及对肝移植后未知结果的担忧，移植中心对于丙肝供肝的利用犹豫不决。但由于供肝需求不断增加以及丙肝发生率的增高，丙肝供肝逐步引起了关注。在这一时期，丙肝供肝确实可以显著缩短肝移植等待时间，但与非丙肝供肝相比，丙肝供肝移植后并发症更多，生存期更短。这样的结果也导致了更多的丙肝供肝被移植给丙肝受者。

在 DAA 广泛应用后，被利用的丙肝供肝数量显著增加，美国丙肝供肝移植的比例从 1995 年的 2.9% 增加到 2013 年的 9.4%<sup>[31]</sup>，且逐渐将丙肝供肝应用到非丙肝受者肝移植中，仅 2016 年至 2019 年，

丙肝供肝移植给非丙肝受者就从 8 例增加到 280 例<sup>[32]</sup>, 随后越来越多丙肝供肝移植的研究出现。

有研究首先着眼于丙肝非病毒血症供肝, 将非病毒血症供肝移植给非丙肝受者, 约 9% 的受者发生了 HCV 传播, 相较于非丙肝供肝, 非病毒血症供肝移植后移植物功能差异无统计学意义<sup>[33]</sup>。在收获了良好的短期效果后, 许多学者开始将丙肝病毒血症供肝应用在肝移植中。笔者总结的有关丙肝病毒血症供肝受者预后情况的相关研究见表 1<sup>[34-44]</sup>。类似的结果也在不同移植中心的研究中被证实, 在 DAA 治疗的帮助下, 病毒血症供肝和非病毒血症供肝移植后的生存率、移植物原发性无功能发生率、住院时间、胆道或血管并发症及巨细胞病毒血症等差异均无统计学意义。在这些良好结果出现的同时, 也有学者指出非丙肝受者接受病毒血症供肝的生存率较丙肝受者降低<sup>[45]</sup>。有研究得出了与之相悖的结论, 与非丙肝供肝相比, 丙肝供肝受者的 1 年移植物存活率显著提高, 可能是由于丙肝供肝的受者终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分较低, 且丙肝供肝的供者更年轻, 共同患病率较低<sup>[46]</sup>。

目前 DAA 的一线用药方案主要为索磷布韦/维帕他韦和格卡瑞韦/哌仑他韦<sup>[47]</sup>, 在丙肝供肝移植的治疗中具有较高的治愈率。在 DAA 时代, 丙肝供肝的利用有所增加, 包括将病毒血症供肝用于非丙肝受者, 且早期移植结果与非丙肝供肝相似<sup>[48]</sup>。有研究调查了 2008 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日美国初次成人、单器官、非暴发性肝移植受者的资料, 发现所有肝移植受者及移植物存活率较 DAA 前时代均有所改善, 而丙肝受者接受丙肝供肝移植 3 年移植物存活率几乎增长到原先的 4 倍, 达到了与非丙肝受者相似的水平<sup>[49]</sup>。绝大部分研究都表明在丙肝供肝移植后使用 12 周 DAA 治疗几乎可以使 100% 受者安全有效地达到 SVR-12。但并非所有患者在初次治疗后都能被治愈, 有 4 例丙肝供肝移植受者接受 12 周一线 DAA 治疗未获成功, 重新接受二线 DAA 治疗后达到 SVR-12 的案例被报道, 虽然很难确定治疗失败的确切原因, 但有一些基线特征已被确定为 DAA 治疗效果不佳的预测因素, 包括治疗前高 HCV 载量、药物间的相互作用、胃肠道大手术史、病毒基因型和与 DAA 失败相关的基因突变<sup>[50]</sup>。可能还有其他因素, 包括 DAA 启动的时间和诱导免疫抑制, 例如质子泵抑制剂与维帕他韦有严重的相互作用, 由于胃

pH 值升高时溶解度降低, 使曲线下面积浓度降低 26%~55%; 病毒基因 3 型与较高的 DAA 治疗失败发生率相关, Y93H 突变与患者对索非布韦/维帕他韦的 SVR 率降低有关。

大部分有关丙肝供肝移植的研究都得到了良好的短期效果, DAA 治愈率也接近 100%, 证明丙肝可以被更多利用在肝移植中。但长期结果仍然缺乏, 需要更大规模更长期的随访来评估丙肝供肝移植及 DAA 治疗的安全性和有效性。

#### 4 小结与展望

从最初只针对丙肝受者应用丙肝供者实体器官移植, 到如今在 DAA 的辅助治疗下, 丙肝供者器官的利用逐步扩展至非丙肝受者, 且收获了良好的短期效果, 已取得了重大的进展。这一成果已经扩大了实体器官移植的供者库, 一定程度上缓解了供者短缺的难题。但截至目前, 针对丙肝供者实体器官移植的研究仍较少, 且缺乏长期结果的研究, 仍然面临着一些挑战。

首先, 有研究收集了 2015 年至 2019 年来自 UNOS 的移植数据, 发现丙肝病毒血症供肝移植后的显著肝纤维化发生率明显高于非病毒血症供肝和非丙肝供肝<sup>[51]</sup>。目前暂没有证据表明, 在 DAA 治疗实现丙肝临床治愈后能够预防纤维化进展或肝硬化, 其中的机制还有待进一步探究。其次, 有研究表明 MELD 评分  $\geq 20$  分的患者接受丙肝供肝移植将会受益<sup>[52]</sup>。在这些患者中, 与潜在的丙肝供肝移植感染相关的风险增加被尽早进行肝移植的益处所抵消。当患者在 MELD 评分为 28 分时接受丙肝供肝将获得受益最大化。所以如何从各个角度综合匹配合适的患者接受丙肝供者进行实体器官移植这个问题需要被讨论解决。另外, 由于 HCV 是一种快速进化的 RNA 病毒, 接触 DAA 治疗后会引发强烈的药物选择, 有利于对它们产生部分耐药性的突变体, 使用 DAA 实现高 SVR 率仍然面临耐药相关突变的挑战。DAA 治疗的应用范围及开始时间也应该被进一步明确: 部分中心将 DAA 治疗应用于全部丙肝供者的移植受者, 部分中心则仅针对病毒血症供者开展移植后 DAA 治疗, 而非病毒血症供者根据在移植术后定期检测是否发生病毒血症确定是否需要应用 DAA 治疗; 部分研究从受者确认将要接受丙肝供者移植手术后就进行 DAA 治疗, 其余研究则从术后当日或数周开始应用。根据目前的研究来说, 这些关于 DAA 治疗的细

表 1 丙肝病毒血症供肝移植相关研究

Table 1 Related studies on liver transplantation of liver donors with HCV viremia

研究者	研究时间	入组病例	移植后病毒血症	DAA治疗效果	预后
Elbeshbeshy H, et al <sup>[34]</sup>	2019年1月至2022年7月	12例, 8例病毒血症	— <sup>①</sup>	11例达到SVR-12, 1例复发后继续治疗后治愈	术后1年受者生存率100%
Ting PS, et al <sup>[35]</sup>	2017年1月1日至2019年8月31日	26例, 20例病毒血症	病毒血症供肝受者术后全部出现病毒血症, 6例非病毒血症供肝受者术后2例出现病毒血症	在完成DAA治疗并进行足够随访的12例全部达到了SVR-12; 其他受者仍在接受DAA治疗, 但病毒载量无法检测	在中位随访时间8个月时, 25例正常存活, 1例因移植前病情过重 (MELD评分40分) 死亡
Alghamdi W, et al <sup>[36]</sup>	2018年1月1日至2020年3月31日	5例, 3例病毒血症	病毒血症供肝受者全部出现病毒血症, 非病毒血症供肝受者没有发生病毒血症	完成治疗的受者全部达到SVR-12	没有出现与DAA治疗相关的重大不良事件; 1例受者因脓毒症反复发作, 最终死于侵袭性肺曲霉病
Hudson MR, et al <sup>[37]</sup>	2019年4月1日至2020年5月27日	18例病毒血症	全部受者发生病毒血症	完成治疗的受者均实现HCV清除	1例受者因吻合口并发症死亡, 1例受者在DAA治疗过程中出现胃肠道不良反应, 其余受者均收获良好结局
Sobotka LA, et al <sup>[38]</sup>	2017年11月至2020年5月	42例, 21例病毒血症	20例病毒血症供肝受者术后确诊病毒血症, 2例非病毒血症供肝受者术后出现病毒血症	完成治疗的受者均达到SVR-12	1例在开始DAA治疗前死于术后并发症, 病毒血症组与非病毒血症组病死率、并发症发生率差异无统计学意义
Aqel B, et al <sup>[39]</sup>	2018年1月至2019年9月	34例, 20例病毒血症	病毒血症供肝受者全部出现病毒血症, 非病毒血症供肝受者没有发生病毒血症	完成治疗的受者均达到SVR-12	1例受者发展出丙肝相关的急性膜性肾病, 导致终末期肾病, 尽管在治疗后实现了病毒清除, 仍死于感染性休克; 另1例受者在术后610 d死于急性心肌梗死
Anwar N, et al <sup>[40]</sup>	2018年6月至2019年10月	64例, 32例病毒血症	—	19例受者达到SVR-12, 其余受者仍在接受治疗, 1例尚未开始治疗; 未发现治疗失败	病毒血症组与非病毒血症组术后30 d和1年生存率、住院时间、胆道或血管并发症、巨细胞病毒血症差异均无统计学意义
Bohorquez H, et al <sup>[41]</sup>	2018年6月至2019年12月	292例, 61例病毒血症	—	56例受者接受了DAA治疗, 51例受者完成DAA治疗, 均达到SVR-12	病毒血症组与非病毒血症组术后1年受者和移植物存活率相似
Terrault NA, et al <sup>[42]</sup>	2018年7月13日至2019年12月21日	13例病毒血症	全部受者发生病毒血症	在治疗的第4周, 10例受者检测不到病毒, 所有受者均达到SVR-12	—
Bethea E, et al <sup>[43]</sup>	2018年7月至2019年9月	14例, 9例病毒血症	9例病毒血症供肝受者和1例非病毒血症供肝受者发生病毒血症	9例病毒血症供肝受者全部达到SVR-12	在中位随访时间46周时, 受者生存率为100%
Bova S, et al <sup>[44]</sup>	2017年6月至2019年12月	25例病毒血症	全部受者发生病毒血症	完成治疗的所有受者均达到治愈	1例受者在HCV清除前死亡, 原因与丙肝供肝无关

注: ①—为无数据

节并不会影响总体的良好结果,但规范用药模式依然至关重要。

总之,丙肝供者实体器官移植的前景机遇与挑战并存,随着更多临床试验及基础研究的开展,丙肝供者的广泛应用将会在缩短移植等待时间的同时改善生存效果。在适当的治疗和检测下,患者势必可以安全地接受丙肝供者进行实体器官移植,并在遵循 DAA 治疗方案后过上充实美好的生活。

#### 参考文献:

- [1] World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017 [EB/OL]. [2023-10-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1332-1348. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221220-00605.  
Branch of Hepatology of Chinese Medical Association, Branch of Infectious Diseases of Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of hepatitis C (2022 version)[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(12): 1332-1348. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221220-00605.
- [3] 亢倩, 刘建湘, 谭宁, 等. 新型肝纤维化标志物评估慢性丙型肝炎患者肝硬化的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(1): 56-64. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220329-00149.  
KANG Q, LIU JX, TAN N, et al. Diagnostic value of novel hepatic fibrosis markers in assessing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(1): 56-64. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220329-00149.
- [4] 中华预防医学会医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中华预防医学会感染性疾病防控分会. 中国丙型肝炎病毒医院感染防控指南(2021年版)[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(6): 487-493. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216197.  
Branch of Healthcare-associated Infection Control of Chinese Preventive Medicine Association, Branch of Infectious Disease of Chinese Preventive Medicine Association, Branch of Infectious Disease Prevention and Control of Chinese Preventive Medicine Association. Chinese guideline for the prevention and control of hepatitis C virus healthcare-associated infection (2021 edition)[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(6): 487-493. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20216197.
- [5] 饶慧琪. 《美国肝病学会/美国感染病学学会丙型肝炎指导意见: HCV 感染的检测、管理和治疗(2023年更新)》意见要点[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12): 2798-2803. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.008.  
RAO HY. Key points in hepatitis C guidance 2023 update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(12): 2798-2803. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.008.
- [6] 张绍丽, 曹毛毛, 杨帆, 等. 1990—2019 年中国人群肝癌各病因疾病负担变化趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(1): 122-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221112-00687.  
ZHANG SL, CAO MM, YANG F, et al. Analysis of the change trend of etiological burden of disease of liver cancer in the Chinese population from 1990 to 2019[J]. Chin J Dig Surg, 2023, 22(1): 122-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221112-00687.
- [7] GUPTA G, KANG L, YU JW, et al. Long-term outcomes and transmission rates in hepatitis C virus-positive donor to hepatitis C virus-negative kidney transplant recipients: analysis of United States national data[J]. Clin Transplant, 2017, 31(10). DOI: 10.1111/ctr.13055.
- [8] GOLDBERG DS, ABT PL, BLUMBERG EA, et al. Trial of transplantation of HCV-infected kidneys into uninfected recipients[J]. N Engl J Med, 2017, 376(24): 2394-2395. DOI: 10.1056/NEJMc1705221.
- [9] DURAND CM, BOWRING MG, BROWN DM, et al. Direct-acting antiviral prophylaxis in kidney transplantation from hepatitis C virus-infected donors to noninfected recipients: an open-label nonrandomized trial[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(8): 533-540. DOI: 10.7326/M17-2871.
- [10] FRANCO A, MORESO F, SOLÀ-PORTA E, et al. Outcome of kidney transplants from viremic and non-viremic hepatitis C virus positive donors into negative recipients: results of the Spanish Registry[J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 1773. DOI: 10.3390/jcm12051773.
- [11] EL HELOU G, JAY C, NUNEZ M. Hepatitis C virus and kidney transplantation: recent trends and paradigm shifts[J]. Transplant Rev (Orlando), 2022, 36(1): 100677. DOI: 10.1016/j.tre.2021.100677.
- [12] MOLNAR MZ, AZHAR A, TSUJITA M, et al. Transplantation of kidneys from hepatitis C virus-infected donors to hepatitis C virus-negative recipients: one-year kidney allograft outcomes[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(5): 739-747. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.017.
- [13] SISE ME, GOLDBERG DS, SCHAUBEL DE, et al. One-year outcomes of the multi-center study to transplant hepatitis C-infected kidneys (MYTHIC) trial[J]. Kidney Int Rep, 2021, 7(2): 241-250. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.11.022.
- [14] DALOUL R, SCHNELLE K, VON STEIN L, et al. Kidney transplant from hepatitis C viremic donors into aviremic recipients and risk for post-transplant BK and cytomegalovirus infection[J]. Transpl Infect Dis, 2022, 24(4): e13887. DOI: 10.1111/tid.13887.
- [15] SCHAUBEL DE, TRAN AH, ABT PL, et al. Five-year allograft survival for recipients of kidney transplants from hepatitis C virus infected vs uninfected deceased donors in the direct-acting antiviral therapy era[J]. JAMA, 2022, 328(11): 1102-1104. DOI: 10.1001/jama.

- 2022.12868.
- [16] MADAN S, PATEL SR, VLISMAS P, et al. Increasing multiorgan heart transplantation with hepatitis C virus donors in the current-era[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(11): 1382-1386. DOI: 10.1016/j.healun.2021.05.018.
- [17] BETHEA ED, GAJ K, GUSTAFSON JL, et al. Pre-emptive pangenotypic direct acting antiviral therapy in donor HCV-positive to recipient HCV-negative heart transplantation: an open-label study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(10): 771-780. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30240-7.
- [18] VILLEGAS-GALAVIZ J, ANDERSON E, GUGLIN M. Clinical outcomes of heart transplantation using hepatitis C-viremic donors: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(4): 538-549. DOI: 10.1016/j.healun.2022.01.010.
- [19] DOULAMIS IP, TZANI A, MOUSTAKIDIS S, et al. Effect of hepatitis C donor status on heart transplantation outcomes in the United States[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(4): e14220. DOI: 10.1111/ctr.14220.
- [20] KWON JH, HILL MA, PATEL R, et al. Outcomes of over 1000 heart transplants using hepatitis C-positive donors in the modern era[J]. *Ann Thorac Surg*, 2023, 115(2): 493-500. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.11.002.
- [21] DIAZ-CASTRILLON CE, HUCKABY LV, WITER L, et al. National trends and outcomes of heart-kidney transplantation using hepatitis C positive donors[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(4): e14581. DOI: 10.1111/ctr.14581.
- [22] LAMPERT BC, KISSLING K. Approaches and strategies to manage the hepatitis C virus-positive heart donor[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2022, 27(3): 229-234. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000984.
- [23] PATEL P, PATEL N, AHMED F, et al. Review of heart transplantation from hepatitis C-positive donors[J]. *World J Transplant*, 2022, 12(12): 394-404. DOI: 10.5500/wjt.v12.i12.394.
- [24] WOOLLEY AE, PIECHURA LM, GOLDBERG HJ, et al. The impact of hepatitis C viremic donor lung allograft characteristics on post-transplantation outcomes[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2020, 9(1): 42-48. DOI: 10.21037/acs.2020.01.03.
- [25] RUCK JM, ZEISER LB, ZHOU AL, et al. Trends in use and three-year outcomes of hepatitis C virus-viremic donor lung transplants for hepatitis C virus-seronegative recipients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(4): 1587-1595. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.08.019.
- [26] LEWIS TC, LESKO M, RUDYM D, et al. One-year immunologic outcomes of lung transplantation utilizing hepatitis C-viremic donors[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(8): e14749. DOI: 10.1111/ctr.14749.
- [27] REESE PP, DIAMOND JM, GOLDBERG DS, et al. The SHELTER trial of transplanting hepatitis C virus-infected lungs into uninfected recipients[J]. *Transplant Direct*, 2023, 9(7): e1504. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001504.
- [28] LI SS, OSHO A, MOONSAMY P, et al. Outcomes of lung transplantation from hepatitis C viremic donors[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 113(5): 1598-1607. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.05.010.
- [29] CYPEL M, FELD JJ, GALASSO M, et al. Prevention of viral transmission during lung transplantation with hepatitis C-viraemic donors: an open-label, single-centre, pilot trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(2): 192-201. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30268-1.
- [30] MOONEY JJ, PURINGTON N, MOHABIR P, et al. Estimated impact of hepatitis C-positive lung donor utilization on US donor lung supply[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(1): 289-297. DOI: 10.1111/ajt.15558.
- [31] STEPANOVA M, SAYINER M, DE AVILA L, et al. Long-term outcomes of liver transplantation in patients with hepatitis C infection are not affected by HCV positivity of a donor[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1): 137. DOI: 10.1186/s12876-016-0551-z.
- [32] COTTER TG, ARONSOHN A, REDDY KG, et al. Liver transplantation of HCV-viremic donors into HCV-negative recipients in the United States: increasing frequency with profound geographic variation[J]. *Transplantation*, 2021, 105(6): 1285-1290. DOI: 10.1097/TP.0000000000003382.
- [33] LUCKETT K, KAISER TE, BARI K, et al. Use of hepatitis C virus antibody-positive donor livers in hepatitis C nonviremic liver transplant recipients[J]. *J Am Coll Surg*, 2019, 228(4): 560-567. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.004.
- [34] ELBESHESHY H, MODI N, PATEL T, et al. Outcomes of kidney, liver, and simultaneous liver and kidney transplants from hepatitis C infected donors to hepatitis C naïve recipients: a large single center experience[J]. *Clin Transplant*, 2024, 38(1): e15161. DOI: 10.1111/ctr.15161.
- [35] TING PS, HAMILTON JP, GURAKAR A, et al. Hepatitis C-positive donor liver transplantation for hepatitis C seronegative recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(6): e13194. DOI: 10.1111/tid.13194.
- [36] ALGHAMDI W, LOTFY K, WEERNINK C, et al. Hepatitis C positive organ transplantation to negative recipients at a multiorgan Canadian transplant centre: ready for prime time[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 34. DOI: 10.1186/s12876-022-02107-1.
- [37] HUDSON MR, WEBB AR, LOGAN AT, et al. Outcomes of hepatitis C virus nucleic acid testing positive donors in aviremic recipients with delayed direct-acting antiviral initiation[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(8): e14386. DOI: 10.1111/ctr.14386.
- [38] SOBOTKA LA, MUMTAZ K, WELLNER MR, et al. Outcomes of hepatitis C virus seropositive donors to hepatitis C virus seronegative liver recipients: a large single center analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2021, 24: 100318. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100318.
- [39] AQEL B, WIJARNPREECHA K, PUNGPAONG S, et al. Outcomes following liver transplantation from HCV-

- seropositive donors to HCV-seronegative recipients[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(4): 873-880. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.005.
- [40] ANWAR N, KAISER TE, BARI K, et al. Use of hepatitis C nucleic acid test-positive liver allografts in hepatitis C virus seronegative recipients[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(5): 673-680. DOI: 10.1002/lt.25741.
- [41] BOHORQUEZ H, BUGEAUD E, BZOWEJ N, et al. Liver transplantation using hepatitis C virus-viremic donors into hepatitis C virus-aviremic recipients as standard of care[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(4): 548-557. DOI: 10.1002/lt.25925.
- [42] TERRAULT NA, BURTON J, GHOBRIAL M, et al. Prospective multicenter study of early antiviral therapy in liver and kidney transplant recipients of HCV-viremic donors[J]. *Hepatology*, 2021, 73(6): 2110-2123. DOI: 10.1002/hep.31551.
- [43] BETHEA E, ARVIND A, GUSTAFSON J, et al. Immediate administration of antiviral therapy after transplantation of hepatitis C-infected livers into uninfected recipients: implications for therapeutic planning[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(6): 1619-1628. DOI: 10.1111/ajt.15768.
- [44] BOVA S, CAMERON A, DURAND C, et al. Access to direct-acting antivirals for hepatitis C-negative transplant recipients receiving organs from hepatitis C-viremic donors[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2022, 79(3): 173-178. DOI: 10.1093/ajhp/zxab207.
- [45] THULUVATH PJ, BRUNO DA, ALUKAL J, et al. Use of HCV-positive livers in HCV-negative recipients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(7): 1045-1054. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000583.
- [46] NAIR SP, MARELLA HK, MALIAKKAL B, et al. Transplantation of liver from hepatitis C-infected donors to hepatitis C RNA-negative recipients: histological and virologic outcome[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(5): e14281. DOI: 10.1111/ctr.14281.
- [47] 仇丽霞, 于海滨, 林伟, 等. 一项索磷布韦维帕他韦治疗中国北方某县 HCV 感染者有效性和安全性的真实世界研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 395-401. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200729-00430.
- QIU LX, YU HB, LIN W, et al. A real-world study of the efficacy and safety of sofosbuvir and velpatasvir in the treatment of HCV-infected patients in a county in northern China[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(4): 395-401. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200729-00430.
- [48] SNYDER HS, WIEGEL JJ, KHALIL K, et al. A systematic review of direct acting antiviral therapies in hepatitis C virus-negative liver transplant recipients of hepatitis C-viremic donors[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(12): 905-920. DOI: 10.1002/phar.2742.
- [49] COTTER TG, PAUL S, SANDIKÇI B, et al. Improved graft survival after liver transplantation for recipients with hepatitis C virus in the direct-acting antiviral era[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(4): 598-609. DOI: 10.1002/lt.25424.
- [50] STEINBRINK JM, NARAYANASAMY S, WOLFE CR, et al. Antiviral treatment failures after transplantation of organs from donors with hepatitis C infection: a report of 4 cases[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 82(3): 368-372. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.12.006.
- [51] MYERS B, BEKKI Y, KOZATO A, et al. DCD hepatitis C virus-positive donor livers can achieve favorable outcomes with liver transplantation and are underutilized[J]. *Transplantation*, 2023, 107(3): 670-679. DOI: 10.1097/TP.0000000000004401.
- [52] CHHATWAL J, SAMUR S, BETHEA ED, et al. Transplanting hepatitis C virus-positive livers into hepatitis C virus-negative patients with preemptive antiviral treatment: a modeling study[J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2085-2095. DOI: 10.1002/hep.29723.

(收稿日期: 2023-12-16)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)