

· 研究报告 ·

亲属活体肝移植治疗儿童 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症一例

张家旭 封明轩 邱必军 万平 夏雷 罗毅 朱建军 陆晔峰 张建军 夏强
上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科 200127
通信作者:夏强, Email: xiaqiang@shsmu.edu.cn

【摘要】 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症是一种常见的常染色体共显性遗传疾病,常累及肺、肝,导致慢性阻塞性肺病、慢性肝炎、肝硬化、肝脏肿瘤等疾病。国际上,肝移植已成为治疗 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症的一种可行性高、预后好的方案。然而,在我国目前尚无相关案例报道。本文报道一例亲属活体肝移植成功治疗儿童 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症,为未来 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症的外科治疗提供了新思路。

【关键词】 肝移植; α 1-抗胰蛋白酶缺乏症

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81602086);上海交通大学医学院临床多中心项目(DLY201606);申康三年重大疾病临床研究(16CR1003A);上海市青年科技英才扬帆计划项目(18YF1412700)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2019. 07. 012

α 1-抗胰蛋白酶缺乏症(alpha-1-antitrypsin deficiency, AATD)是一种常见的常染色体共显性遗传疾病^[1],该疾病在白种人中常见,在我国较为少见。国际上,肝移植已成为治疗 AATD 的一种可行性高、预后好的方案^[1]。然而,在我国目前尚无案例报道肝移植治疗 AATD。本中心于 2018 年 7 月收治 AATD 患儿 1 例,并实施亲属活体肝移植治疗 AATD,取得良好效果,现报道如下。

病例资料

受者,男,13 个月。因发现肝脾肿大,诊断 AATD 于 2018 年 7 月入院。入院前患儿因生长发育受限,前往当地医院检查,腹部 CT 提示肝脾肿大。遂至上海儿童医院就诊,行肝穿刺活检,肝穿刺标本 Reti-Masson 染色提示肝硬化,于肝细胞内发现众多 D-PAS 阳性玻璃小球,提示为 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症(图 1)。入院检查:身高 70 cm,体重 7.6 kg,存在严重生长发育受限。全身皮肤、巩膜无黄染,腹部稍膨隆,肝肋下 3 cm,质硬,脾肋下未触及。实验室检查:Hb 71 g/L, ALB 40.8 g/L, ALT 90 U/L, AST 197 U/L, GGT 167 U/L, TB46.5 μ mol/L, DB 33.5 μ mol/L, 血氨 93.85 μ mol/L; PT 14.8 s, APTT 42.3 s, INR 1.28, TT 26.6 s。术前 Child-Pugh 评分 7 分,分级 B 级。PELD 评分:10.8 分。上腹部 CTA:肝脾肿大,门静脉周围淋巴水肿;肝门区及脾周少许积液。胸部气道重建:两肺散在渗出,局部透亮度不均,怀疑灌注异常或小气道病变;右肺下叶肺气肿。

经过术前评估,选择患儿父亲的左外叶作为供肝,行亲属活体肝移植术(living donor liver transplantation, LDLT)。术中见肝脏 20 cm \times 14 cm \times 6 cm,明显肿胀,质地韧,与周围组织无粘连(图 2),脾脏明显肿大;见黄色腹水 100 ml。供肝重量为 310 g,移植重量与受者体重比(GWRW)为 4.08%,植入后各吻合口满意,有金黄色胆汁分泌,肝动脉显

微重建 1 支,胆道重建方式为胆肠吻合。手术顺利,共用时 290 min。术中出血 100 ml,输悬浮红细胞 1U。术后病理检查:全肝结节性肝硬化,肝细胞有变性,肝细胞内见较多嗜伊红无结构小体,肝内局灶性出血变性,伴多核巨细胞反应(图 3)。术后受者出现一过性感染、腹水,在积极抗感染、对症支持治疗后受者恢复。术后抗排斥方案:他克莫司+吗替麦考酚酯+泼尼松,并根据生化指标及受者 CYP3A5 基因类型(CYP3A5 *1/*3 型,中间代谢型)调整他克莫司剂量。

术后规律随访,按期复查肝功能指标。受者肝功能于术后 1 个月随访时恢复至正常范围。激素于术后 6 个月停用。目前受者生长发育良好,情况稳定,生活质量高。

讨论

α 1-抗胰蛋白酶(alpha-1-antitrypsin, AAT)是一种受到广泛研究的丝氨酸蛋白酶抑制剂^[2]。AAT 主要由肝细胞合成,少量由肺上皮细胞、肠上皮细胞、中性粒细胞和肺泡巨噬细胞合成^[2-3]。AAT 主要功能是保护正常细胞和组织免受蛋白酶的损伤,抑制炎症反应,维持机体内环境的平衡^[3]。

α 1-抗胰蛋白酶缺乏症第一次作为临床综合征被报道是在 1963 年由 Laurell 和 Eriksson 提出。AATD 是一种在高加索人种中常见的常染色体共显性遗传疾病,世界范围内发病率约为 1/2 500,常累及肺、肝,极少数累及皮肤,导致慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肝炎、肝硬化、肝脏肿瘤、指膜炎等^[4]。

编码 AAT 的基因是位于 14 号染色体长臂的 SERPINA1^[5],目前在 SERPINA1 上发现至少有 100 个等位基因,其分型系统称为 PI(protease inhibitor)系统^[2]。在各型变异中,导致肝脏疾病的主要是存在 PI *Z 变异的纯合子^[6],该变异会导致 AAT 在肝细胞内合成时折叠错误,引起聚合反应,使得肝细胞内质网中 AAT 沉积,无法分泌至循环内,过多的 AAT 在肝细胞内沉积造成肝损伤及肝硬化等肝脏疾病^[7]。



图 1 患儿肝脏 PAS 染色(40×) 图 2 术中肝脏大体观 图 3 患儿肝脏 HE 染色(40×)

目前 AATD 的常见治疗方法为补充治疗,通过静脉注射 AAT 或重组 AAT(rAAT)提高血浆 AAT 浓度,减轻 AAT 不足对肺的影响^[4]。重组腺伴病毒转染正常 AAT 基因、干细胞治疗以及针对肝细胞内 AAT 多聚化的靶向治疗目前还处于研究阶段^[8],为未来 AATD 的治疗提供了新思路。

肝移植是当下治疗 AATD 肝病的唯一方法,有着非常好的效果^[5]。1980 年 Hood 首次报道了 7 例通过原位肝移植治疗终末期肝硬化的 AATD 患儿,纳入研究的 AATD 患儿在肝移植后血浆 AAT 浓度恢复至正常范围,证实了肝移植在治疗 AATD 中的作用。目前通过肝移植治疗 AATD 的儿童 5 年存活率为 76.5%~100%(表 1)。Hughes 等^[9]于 2011 年回顾了过去 46 年内 35 例因 AATD 行肝移植的儿童与 129 例因胆道闭锁行肝移植的儿童的预后,发现 AATD 的受者预后优于胆道闭锁受者,证明了肝移植治疗 AATD 的良好预后。

本例患儿因肝脾肿大收治入院。在入院检查中发现其肝功能异常、严重生长发育受限。根据其临床表现、生化指标及肝穿报告,证明该患儿的 AATD 累及肝脏,且已进入肝硬化失代偿期。AATD 患者的手术指征为持续低蛋白血症、肝硬化腹水、持续黄疸、对维生素 K 没有效果的凝血功能障碍以及静脉曲张出血^[14]。这些临床表现预示着患者近期的不良预后,因此需要尽快行肝移植。由于 AATD 会累及多脏器,若不及时纠正血 AAT 浓度,将会导致肝以外的脏器出现不可逆的损伤,影响患者预后。因此,AATD 患者移植的最佳时机为出现自发性肺动静脉旁路、不可逆性肺气肿及慢性肾脏病变前^[17]。生长发育严重受限也是 AATD 终末期

肝病肝移植的指征之一,Khorsandi 等^[18]曾报道 1 例以生长发育严重受限、胆汁淤积为主要症状的 AATD 终末期肝病患儿接受肝移植的案例。考虑到本例患儿已出现腹水,表现为肝硬化失代偿期,且在手术前其体重处于 3 个百分点以下,处于严重生长发育受限。因此在其他系统出现不可逆并发症前为其行肝移植是合理的治疗方案。

由于 AATD 是一种基因相关疾病,因此一般认为肝移植的供肝首选器官捐献供肝。然而,亲属活体供肝有着缺血再灌注损伤小、急性细胞性排斥反应(acute cellular rejection, ACR)、慢性排斥反应发生率低,移植物远期生存率高等优点^[19],因此也被广泛用于 AATD。但有报道提示亲属活体供肝可能会产生潜在风险,在 Khorsandi 等^[18]报道的 1 例 LDLT 治疗 AATD 肝病的受者中,AATD 患儿在移植后出现大量腹水,患儿在术后第 16 天因心搏骤停死亡,无法排除其死亡是否与 PI*Z 杂合子供肝有关,但在本中心的案例中,患儿并没有出现相关的并发症,结合其他使用杂合子供肝成功案例,笔者团队认为使用 LDLT 治疗 AATD 肝病是安全的。

受者术后免疫抑制剂及随访方案与一般受者无异。目前受者术后半年余,术后定期随访示各项肝功能已恢复至正常水平,AATD 肝病得到治愈。随着 AATD 肝病的治愈,受者生长发育得到改善,表现为追赶性生长。根据世界卫生组织(WHO)发布的 0~2 岁儿童生长发育曲线,受者体重从生长迟缓恢复至正常范围(图 4)。随访过程中,受者未再出现呼吸道症状,同时受者肝功能的恢复以及生长发育的追赶证实了肝移植在治疗 AATD 肝病中的作用,极大地改善了受者的预后及生活质量。

表 1 肝移植治疗 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症患者的预后

研究者	手术年份	受者数量	存活率
Hughes 等 ^[9]	1964~2006	44 例(儿童 35 例)	1 年存活率 82.7%,5 年存活率 76.5%,10 年存活率 76.5%
Esquivel 等 ^[10]	1980~1986	39 例(儿童 29 例)	儿童 1 年存活率 83%,5 年存活率 83%;成人 1 年存活率 60%,5 年存活率 60%
Vennarecci 等 ^[11]	1984~1994	35 例(儿童 13 例)	儿童 1 年存活率 87.5%,成人 1 年存活率 73%
Filipponi 等 ^[12]	1986~1990	16 例(均为儿童)	3 年存活率 94%
Carey 等 ^[13]	1987~2012	123 例	1 年存活率 90%,5 年存活率 85%,10 年存活率 78%
Prachalias 等 ^[14]	1989~1998	97 例(均为儿童)	1 年存活率 96%,5 年存活率 92%
Kemmer 等 ^[15]	1995~2004	567 例(儿童 161 例)	儿童 1 年存活率 84%,5 年存活率 78%;成人 1 年存活率 83%,5 年存活率 77%。
Bakula 等 ^[16]	1982~2015	20 例(均为儿童)	5 年存活率 100%,10 年存活率 90%

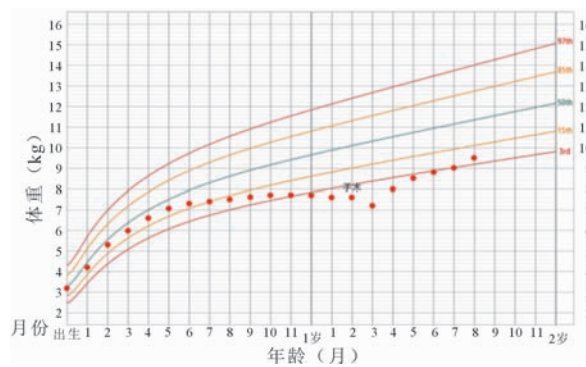


图 4 患儿出生至术后 6 个月体重变化图

综上所述,本例亲属活体肝移植明显改善了 AATD 患儿的肝功能异常以及肺部并发症,恢复 AATD 患儿的 AAT 分泌,并极大程度地改善了患儿的生活质量。目前该患儿随访时间仍较短,需要进一步随访,观察其长期预后状况,为未来 AATD 的外科治疗提供了新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, et al. α 1-Antitrypsin deficiency[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16051. DOI: 10.1038/nrdp.2016.51.
- [2] Hazari YM, Bashir A, Habib M, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions[J]. Mutat Res, 2017, 773: 14-25. DOI: 10.1016/j.mrrrev.2017.03.001.
- [3] 宋帅,杨广民. α 1-抗胰蛋白酶最新研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1356-1360.
- [4] 刘宇良,杨笃才,匡青芬. α 1-抗胰蛋白酶缺乏症的诊断与治疗[J]. 实用临床医学, 2017, 18(2): 104-107. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2017.02.042.
- [5] Clark VC. Liver transplantation in alpha-1 antitrypsin deficiency[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(2): 355-365. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.008.
- [6] Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants[J]. N Engl J Med, 1976, 294 (24): 1316-1321. DOI: 10.1056/NEJM197606102942404.
- [7] Lomas DA, Evans DL, Finch JT, et al. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver[J]. Nature, 1992, 357(6379): 605-607. DOI: 10.1038/357605a0.
- [8] Lomas DA, Hurst JR, Goopu B. Update on alpha-1 antitrypsin deficiency: new therapies[J]. J Hepatol, 2016, 65 (2): 413-424. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.010.
- [9] Hughes MG, Khan KM, Gruessner AC, et al. Long-term outcome in 42 pediatric liver transplant patients with alpha 1-antitrypsin deficiency: a single-center experience [J]. Clin Transplant, 2011, 25 (5): 731-736. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01371.x.
- [10] Esquivel CO, Vicente E, Van Thiel D, et al. Orthotopic liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency: an experience in 29 children and ten adults[J]. Transplant Proc, 1987, 19(5): 3798-3802.
- [11] Vennarecci G, Gunson BK, Ismail T, et al. Transplantation for end stage liver disease related to alpha 1 antitrypsin[J]. Transplantation, 1996, 61(10): 1488-1495. DOI: 10.1097/00007890-199605270-00014.
- [12] Filipponi F, Soubrane O, Labrousse F, et al. Liver transplantation for end-stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in children: pretransplant natural history, timing and results of transplantation[J]. J Hepatol, 1994, 20(1): 72-78. DOI: 10.1016/S0168-8278(05)80469-6.
- [13] Carey EJ, Iyer VN, Nelson DR, et al. Outcomes for recipients of liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency-related cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2013, 19(12): 1370-1376. DOI: 10.1002/lt.23744.
- [14] Prachalias AA, Kalife M, Francavilla R, et al. Liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency in children [J]. Transpl Int, 2000, 13(3): 207-210. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2000.tb01068.x.
- [15] Kemmer N, Kaiser T, Zacharias V, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: outcomes after liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2008, 40(5): 1492-1494. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.075.
- [16] Bakula A, Pawlowska J, Niewiadomska O, et al. Liver transplantation in polish children with α 1-antitrypsin deficiency: a single-center experience [J]. Transplant Proc, 2016, 48 (10): 3323-3327. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.08.047.
- [17] 杨媛,詹江华. 肝移植治疗小儿遗传代谢缺陷病的研究进展 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(04): 287-292. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.04.013.
- [18] Khorsandi SE, Thompson R, Vilca-Melendez H, et al. Massive ascites and the heterozygous alpha 1 antitrypsin (α 1 AT) living related donor liver in the homozygous child [J]. Pediatr Transplant, 2018, 22 (1): e13075. DOI: 10.1111/ptr.13075.
- [19] Przybyszewski EM, Verna EC, Lobritto SJ, et al. Durable clinical and immunologic advantage of living donor liver transplantation in children [J]. Transplantation, 2018, 102 (6): 953-960. DOI: 10.1097/tp.0000000000002110.

(收稿日期: 2019-03-30)