

## • 临床研究 •

# 亲属活体肝移植治疗儿童甲基丙二酸血症 30 例的临床分析

万平 陆晔峰 邱必军 封明轩 薛峰 夏雷 罗毅 陈小松 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@medmail.com.cn

**【摘要】** 目的 探讨亲属活体肝移植治疗儿童甲基丙二酸血症(MMA)的临床疗效。方法 回顾性总结 2016 年 11 月至 2019 年 4 月 30 例 MMA 患儿接受活体肝移植的临床资料以及术后并发症发生情况和中期随访结果,30 例受者中,男性 20 例(66.7%),女性 10 例(33.3%),移植时中位年龄为 2 岁 9 个月(6 个月~12 岁 4 个月),身高和体重中位数分别为 87 cm(61~137 cm)和 11.0 kg(7.0~29.0 kg);术前 Child-Pugh 分级均为 A 级;移植物质量与受者体重比(GRWR)中位数为 2.1%(1.0%~3.2%)。供者均为携带致病基因的杂合子父亲或母亲。**结果** 30 例儿童受者均为维生素 B12 无效型,术后中位随访时间为 18 个月(6~34 个月),均未再发生严重不可耐受的代谢性酸中毒失代偿。与术前相比,术后 3 个月血丙酰肉碱与丙酰肉碱/乙酰肉碱比值均明显下降,尿甲基丙二酸与 3-羟丙酸水平均显著降低。术后发生外科并发症 4 例(13.3%),包括 1 例肝动脉血栓,1 例胆道并发症,1 例肝静脉并发症,以及 1 例肠穿孔。术后患者生存率与移植物生存率分别为 100%与 96.3%。**结论** 使用杂合子父母供肝的亲属活体肝移植治疗 MMA 可显著降低代谢性酸中毒失代偿的发生风险,并明显改善患儿的生存质量。

**【关键词】** 活体供者;肝移植;儿童;甲基丙二酸血症

**基金项目:**上海市青年科技英才扬帆计划项目(18YF1412700);上海市卫计委重中之重临床医学中心(2017ZZ01018);上海市申康三年行动计划(16CR1003A)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.11.008

## Clinical analyses of living donor liver transplantation for methylmalonic acidemia in children

Wan Ping, Lu Yefeng, Qiu Bijun, Feng Mingxuan, Xue Feng, Xia Lei, Luo Yi, Chen Xiaosong, Zhang Jianjun, Xia Qiang

Department of Liver Surgery, Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Xia Qiang, Email: xiaqiang@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical efficacy of living donor liver transplantation (LDLT) for children with methylmalonic acidemia (MMA). **Methods** From November 2016 to April 2019, clinical data, perioperative outcomes, complications and mid-term follow-up data of 30 MMA children receiving LDLT were retrospectively analyzed. **Results** All recipients were vitamin B12-ineffective. There were 20 boys (66.7%) and 10 girls (33.3%) with a median age of 33(6-144) months at transplantation. And the median values of height and body weight were 87(61-137) cm and 11.0(7.0-29.0) kg respectively. The median graft-to-recipient weight ratio was 2.1%(1.0%-3.2%). All of them belonged to Child-Pugh class A. All donors were biological parents as a heterozygous carrier of pathogenic gene. Surgical complications occurred in 4 cases (13.3%), including hepatic artery thrombosis ( $n=1$ ), biliary complications ( $n=1$ ), hepatic vein complications ( $n=1$ ) and intestinal perforation ( $n=1$ ). The median follow-up period was 18(6-34) months. The posttransplant survival rates of patients and grafts were 100% and 96.3% respectively. No severe intolerable decompensated metabolic acidosis occurred after transplantation. Compared with pre-transplantation, the levels of propionylcarnitine and the ratios of propionylcarnitine to acetylcarnitine in blood and levels of methylmalonic acid and 3-hydroxypropionic acid in urine decreased markedly at 3 months post-transplantation. **Conclusions** LDLT using grafts from parental donors as a heterozygous carrier for MMA can significantly reduce the risks of decompensated metabolic acidosis and greatly improve the quality-of-life of children.

**【Key words】** Living donor; liver transplantation; Children; Methylmalonic acidemia

**Fund program:** Shanghai Municipal Youth Scientific & Technological Talent Jump-starting Program (18YF1412700); Shanghai Municipal Health & Population Control Commission's Key-in-Key Clinical Medical Center (2017ZZ01018); Shanghai Municipal Shenkang Three-Year Action Plan (16CR1003A)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.11.008

甲基丙二酸血症(MMA)是由于先天遗传因素导致甲基丙二酰辅酶 A 变位酶或其辅酶钴胺素(即维生素 B12 或 Vit B12)代谢缺陷引起的一种有机酸血症,为常染色体隐性遗传,其发病率约为 1:107000 至 1:246000<sup>[1]</sup>,通常在婴幼儿时期诊断,以体内 L-甲基丙二酸不能转变为琥珀酸,尿或血中甲基丙二酸异常升高为特征<sup>[2]</sup>。MMA 导致反复的代谢性酸中毒、生长发育迟缓以及进行性的神经系统损害和肾功能损害等,临床上以喂养困难、嗜睡、呕吐、营养不良、脱水、肌张力低下等非特异性表现为主<sup>[3]</sup>。根据对 Vit B12 治疗的反应可将 MMA 分为 Vit B12 无效型和 Vit B12 有效型,前者由于 MUT 基因突变导致甲基丙二酰辅酶 A 变位酶完全(MUT0)或部分(MUT-)缺陷所致,后者则是由于辅酶钴胺素(VitB12)缺陷所致。Vit B12 无效型患儿对维生素 B12 治疗反应差,临床病情较严重,预后不佳,其中 MUT0 预后最差。肝移植治疗 MMA 在国外仅有少量案例报道<sup>[4-5]</sup>。本研究中我们总结了 30 例 MMA 病例接受亲属活体肝移植治疗的临床效果。现报告如下。

## 资料与方法

### 一、临床资料与评估

2016 年 11 月至 2019 年 4 月 30 例 MMA 患儿在上海交通大学医学院附属仁济医院接受了亲属活体肝移植手术,术前经血串联质谱、尿气相色谱/质谱以及基因诊断明确诊断。患儿首次发病的中位年龄为 37 d(1 d~12 个月),30 例患儿均为 MUT 基因突变的 Vit B12 无效型,同型半胱氨酸水平正常。疾病诊断后经严格饮食控制和口服左旋肉碱等治疗仍出现代谢性酸中毒反复发作或出现不同程度的智力低下、生长迟缓或运动功能受限等表现。

1. 受者资料:30 例儿童受者中,男性 20 例(66.7%),女性 10 例(33.3%),移植时中位年龄为 2 岁 9 个月(6 个月~12 岁 4 个月),其中 1 周岁以内 8 例(26.7%),1~3 周岁 8 例(26.7%),3~5 周岁 10 例(33.3%),5 周岁以上 4 例(13.3%);身高和体重中位数分别为 87 cm(61~137 cm)和 11.0 kg(7.0~29.0 kg);ABO 血型分别为 A 型 9 例、B 型 9 例、O 型 8 例和 AB 型 4 例,供、受者 ABO 血型相同 21 对(70%),血型相容为 7 对(23.3%),血型不相容 2 对(6.7%);术前 Child-Pugh 分级均为 A 级;移植物质量与受者体重比(GRWR)中位数为 2.1%(1.0%~3.2%),其中 7 例 GRWR<1.5%。

2. 供者资料:30 例供者均为受者的父亲或母亲,各 15 例,中位年龄 32 岁(24~44 岁),身高和体重中位数分别为 168 cm(158~185 cm)和 60 kg(43~95 kg),体重指数中位数 21.7 kg/m<sup>2</sup>(16.6~27.8 kg/m<sup>2</sup>)。所有供者均为 MUT 基因杂合子携带者。供肝类型包含左外叶 26 例(86.7%),带肝中静脉的左半肝 3 例(10.0%)以及减体积左外叶 1 例(3.3%),供肝重量中位数为 240 g(159~385 g)。

### 二、伦理评估及手术过程

所有供者均完成了系统的术前评估,并通过医院伦理委员会审查和心理评估及签署知情同意书<sup>[6]</sup>。供者手术时,使用超声吸引刀劈离肝实质,供肝从供者腹腔分离并取出后,立即放入 4℃生理盐水中进行门静脉左支插管,然后在操作台上经门静脉左支灌注 4℃的 UW 保存液。受者病肝切除后,采用背驮式技术将供肝植入受者腹腔。肝静脉吻合采用 5-0 PDS 线连续缝合,门静脉吻合采用 6-0 PDS 线连续缝合,肝动脉在外科显微镜下采用 9-0 Prolene 线端端间断缝合。如移植物胆管为单个开口,且受者肝总管条件满意,则采用 7-0 Maxon 线端端间断吻合供者左肝管与受者肝总管,否则新建 Roux-en-Y 肠祥行胆肠吻合。门静脉开放后及关腹前分别进行彩色多普勒超声检查,以确定肝内血流情况。手术耗时中位数为 270 min(230~310 min),术中出血量中位数为 100 ml(50~600 ml)。

### 三、术后管理及免疫抑制剂方案

所有患儿由移植外科与遗传代谢专科医师共同随访。术后初始免疫抑制方案为他克莫司(0.15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)联合甲泼尼龙琥珀酸钠(4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。对于 CYP3A5 为快代谢型且他克莫司无法达到目标浓度的患儿,则考虑将他克莫司切换为环孢素 A,必要时额外加用吗替麦考酚酯。甲泼尼龙琥珀酸钠从术后第 1 天起逐渐减量,直至术后 1 周左右改为口服泼尼松,通常在术后 3 个月内撤除激素<sup>[7]</sup>。术后继续服用左卡尼丁,50~100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,蛋白质摄入量较术前可有所增加但少于正常非限制饮食的蛋白摄入量,若术后血、尿代谢物的水平接近其移植前的基线水平,则不增加蛋白质摄入量,甚至根据情况进一步减少蛋白摄入。

### 四、统计学分析

采用 SPSS(16.0 版)软件进行统计处理。计量资料采用中位数(最小值-最大值)描述其集中和离散趋势,计数资料采用例数和百分比值进行统计描

述。采用 Kaplan-Meier 法计算受者和移植物的累积存活率。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、围手术期情况及术后并发症

受者术后住院时间中位数为 20 d(13~74 d)。4 例(13.3%)受者术后发生外科并发症,包括 1 例肝动脉血栓形成继发缺血性胆道并发症于术后 9 个月行二次肝移植,1 例胆道端端吻合后胆道狭窄再次手术行胆肠吻合,1 例 S3 段肝静脉分支狭窄,以及 1 例术后肠穿孔再次手术行穿孔修补术。本组受者中位随访时间为 18 个月(6~34 个月),受者存活率为 100%(30/30),移植物存活率为 96.3%(29/30)。

### 二、代谢指标变化

随访期间所有受者情况稳定,均未再发生严重不可耐受的代谢性酸中毒失代偿。术后 3 个月时,血丙酰肉碱(C3)/乙酰肉碱(C2)比值、C3 水平较术前均明显下降( $P < 0.05$ );尿甲基丙二酸、3-羟基丙酸水平较术前均明显降低( $P < 0.05$ );尿甲基丙二酸的排泄量虽未降至正常水平,但较术前水平显著减少( $P < 0.05$ ,表 1)。

表 1 肝移植前后受者各相关代谢指标的变化与比较  
[中位数(最小值~最大值)]

指标	例数	术前	术后 3 个月	P 值
血液				
C0( $\mu\text{mol/L}$ )	30	61.3(8.4~179.0)	59.8(18.1~100.5)	NS
C2( $\mu\text{mol/L}$ )	30	39.1(12.8~152.0)	37.4(16.8~69.2)	NS
C3( $\mu\text{mol/L}$ )	30	28.7(12.5~80.5)	22.9(11.2~49.0)	<0.05
C3/C2	30	0.96(0.50~1.74)	0.68(0.43~1.05)	<0.05
尿液				
甲基丙二酸	30	352.9(100.2~1184.8)	180.6(3.03~542.0)	<0.05
3-羟基丙酸	30	12.6(0.41~69.3)	2.4(0~23.8)	<0.05
甲基枸橼酸	30	8.7(1.3~13.1)	6.8(1.6~14.5)	NS

注:C0 为游离肉碱,C2 为乙酰肉碱,C3 为丙酰肉碱;NS 为差异无统计学意义

## 讨 论

我国大多数 MMA 为合并高同型半胱氨酸血症的 Vit B12 有效型,约占 60%~80%<sup>[8]</sup>。限制天然蛋白质,补充去除蛋氨酸、缬氨酸、苏氨酸、丝氨酸的特殊奶粉或氨基酸粉的饮食是在肝移植前治疗 Vit B12 无效型的主要手段,但效果不尽人意,甚至仍然出现多器官功能损害<sup>[8-9]</sup>。肝脏是体内最大的实体器官,肝移植意味着将缺乏甲基丙二酰辅酶 A 变位酶的病肝替换为具有正常酶学功能的移植肝。文献报道,肝移植可稳定反复发作的酸中毒患儿,有

效降低患儿进一步的酸中毒失代偿风险,减少器官损害,减少蛋白限量,明显提高患儿的生存质量<sup>[4-5,10]</sup>。尽管如此,MMA 累积全身多个器官,肝移植不能完全治愈疾病,且移植术后外科并发症及长期使用免疫抑制剂相关的药物毒性、感染、排斥反应风险仍然是临床医生需要面对的问题。因此,临床医生应依据不同情况对此类患儿的肝移植指证进行仔细的个体化评估。根据遗传代谢原发病、药物治疗反应、生活质量和机体状态 4 个方面可以将患儿评定为肝移植的绝对指证、相对指证、谨慎指证和反指证<sup>[11]</sup>,临床医生可以此作为参照使患儿最大程度获益于肝移植手术。

丙二酸二甲酯对肾小管上皮细胞产生肾毒性,因此 MMA 患者也可能发展为进行性肾功能损害,在青少年期甚至发展为终末期肾功能衰竭,这尤其在甲基丙二酰辅酶 A 变位酶完全缺乏的患者中最为明显<sup>[12]</sup>。早期报道单纯肾移植可以治疗 MMA<sup>[13-14]</sup>,肾移植可纠正肾功能衰竭,降低尿中甲基丙二酸,使移植肾中变位酶活性正常。移植肾仅能提供正常肝脏 18%的变位酶活性,故肾移植后仍存在代谢失代偿发生风险<sup>[15]</sup>。在肾功能受损的病例中,肝肾联合移植不仅能恢复正常的肾功能,同时可有效增加机体内含有正常变位酶的移植组织负荷,可更有效地降低血甲基丙二酸水平和酸中毒发生风险<sup>[16-18]</sup>。Brassier 等<sup>[18]</sup>近期报道了 2006 年至 2017 年在法国随访的肾移植、肝移植或肝肾联合移植的 18 例 MMA 儿童受者,结果显示,虽然肝肾联合移植(8 例)早期并发症发生较为多见,但可显著改善合并肾功能衰竭患儿的生存质量。

由于 MMA 是常染色体隐性遗传,根据孟德尔遗传定律,患儿的父母均为致病基因的杂合子携带者。本研究中所有供者均为受者的父亲或母亲,且均在术后 1 周以内正常恢复出院,提示使用杂合子亲属供肝的活体肝移植治疗 MMA 可获得满意的治疗效果,且对供、受者均不产生其他负面影响,这与既往国外的报道结果相似<sup>[4,10]</sup>。另一方面,本组受者中 GRWR 最小仅为 1.0%,其中有 7 例受者 GRWR < 1.5%,此类受者由于肝脏无器质性损害,故对供肝 GRWR 的需求明显低于胆道闭锁等肝硬化患儿,左外叶移植通常可满足绝大多数 MMA 患儿的供肝需求。据此,亲属活体肝移植在治疗儿童 MMA 中具有显著优势,对于供者而言左外叶切取手术风险较小,对于受者亦可选择合适的手术时机降低围手术期代谢性酸中毒失代偿发生风险。本



组受者术后存活率为 100%，并发症发生率低，仅 1 例受者术后因肝动脉血栓相关缺血性胆道并发症接受二次肝移植，但术后顺利恢复出院。

随着国内儿童亲属活体肝移植技术及管理水平日益成熟，其疗效不断改善。近年来，越来越多 MMA 及其他遗传代谢病患儿接受肝移植治疗。本研究是迄今国际上肝移植治疗 MMA 的最大宗病例的单中心报道，但研究结果仍存在一些不足之处。首先，中位随访时间仅 18 个月，肝移植远期疗效还有待长期观察与评估；其次，受者术后追赶生长、认知功能发育等问题需设计前瞻性研究进一步系统性评估。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2018, 16: 5-10. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.05.003.
- [2] Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28 (6): 682-693. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000422.
- [3] 王斐, 韩连书. 甲基丙二酸血症诊治研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(8): 724-726. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2008.08.023.
- [4] Morioka D, Kasahara M, Horikawa R, et al. Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(12): 2782-2787. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01986.x.
- [5] Critelli K, McKiernan P, Vockley J, et al. Liver Transplantation for Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia: Perioperative Management and Clinical Outcomes [J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(9): 1260-1270. DOI: 10.1002/lt.25304.
- [6] 万平, 夏强, 张建军, 等. 活体肝移植治疗原发性肝癌的中长期随访[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2013, 1(6): 333-338. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2013.06.002.
- [7] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015 版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(7): 1235-1244. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.07.001.
- [8] 刘怡, 刘玉鹏, 张尧, 等. 中国 1003 例甲基丙二酸血症的复杂临床表型、基因型及防治情况分析[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(6): 414-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.06.003.
- [9] 刘玉鹏, 马艳艳, 吴桐菲, 等. 早发型甲基丙二酸尿症 160 例新生儿期异常表现[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 410-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.06.003.
- [10] Sakamoto R, Nakamura K, Kido J, et al. Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant [J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20(8): 1081-1086. DOI: 10.1111/ptr.12804.
- [11] Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(1): 6-15. DOI: 10.1111/ptr.12196.
- [12] Hoster F, Hoffmann GF. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria-recent advances and new challenges[J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(10): 1071-1074. DOI: 10.1007/s00467-004-1572-3.
- [13] Vancalcar SC, Harding CO, Lyne P, et al. Renal transplantation in a patient with methylmalonic acidemia[J]. *J Inher Metab Dis*, 1998, 21(7): 729-737. DOI: 10.1023/A:1005493015489.
- [14] Lubarno R, Scoppi P, Barsotti P, et al. Kidney transplantation in a girl with methylmalonic acidemia and end stage renal failure[J]. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16(11): 848-851. DOI: 10.1007/s004670100688.
- [15] Kasahara M, Horikawa R, Tagawa M, et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature[J]. *Pediatr Transplant*, 2006, 10(8): 943-947. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00585.x.
- [16] McGuire PJ, Lim-Melia E, Diaz GA, et al. Combined liver-kidney transplant for the management of methylmalonic aciduria: a case report and review of the literature[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 93: 22-29. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.08.119.
- [17] Niemi AK, Kim IK, Krueger CE, et al. Treatment of methylmalonic acidemia by liver or combined liver-kidney transplantation[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(6): 1455-1461. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.051.
- [18] Brassier A, Krug P, Lacaille F, et al. Long-term outcome of methylmalonic aciduria after kidney, liver or combined liver-kidney transplantation: the French experience [J]. *J Inher Metab Dis*, 2019. doi: 10.1002/jimd.12174.

(收稿日期: 2019-09-25)