

遗传代谢病患者肝移植及预后的研究进展

丁思 韩连书

上海交通大学医学院附属新华医院 上海市儿科医学研究所 小儿内分泌遗传科, 上海 200092

通信作者: 韩连书, Email: hanlianshu@xinhumed.com.cn

【摘要】 近年来,越来越多的遗传代谢病患者通过肝移植获益,术后患者代谢能力得到改善,生活质量明显提高,但其长期预后尚存在争议。本文就近年来国内外常见需行肝移植治疗的遗传代谢病及其预后的相关研究进行综述,有助于进一步推动和发展遗传代谢病肝移植,以期获得更满意的疗效。

【关键词】 肝移植; 遗传代谢病; 预后

基金项目:上海市卫生健康委员会科研项目(202140346)

近年来,随着肝移植技术的成熟和疗效的不断改善,接受肝移植治疗的遗传代谢性疾病(inherited metabolic disorders, IMD)患儿逐渐增加。IMD成为儿童肝移植中仅次于胆道闭锁的主要适应证,但不同疾病的预后情况有所不同。本文就近年来国内外有关肝移植治疗IMD的研究进行综述,为明确肝移植治疗IMD的指征和疗效提供资料。

一、IMD与肝移植

肝移植被认为是目前治疗IMD的有效方法,治疗效果与代谢缺陷的类型及受累器官的严重程度有关。根据代谢缺陷是否有肝外表达及肝损害,IMD可分为:(1)代谢缺陷位于肝脏,且主要为肝脏损害,如 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、酪氨酸血症、糖原累积症Ia型等,因肝移植可补充缺陷的酶,该类患儿肝移植总体效果较满意;(2)代谢缺陷位于肝外,但以肝脏损害为主,如肝豆状核变性、戈谢病、尼曼-皮克病等;(3)代谢缺陷位于肝脏,但以肝外器官损害为主,如尿素循环障碍、Crigler-Najjar综合征等;(4)代谢缺陷位于肝外并以肝外器官损害为主,如瓜氨酸血症、胱氨酸病、有机酸血症等^[1]。对于代谢缺陷位于肝外或以肝外损害为主的疾病,肝移植治疗无法解决肝外病变,具有一定的局限性。

二、肝移植术式

儿童肝移植的术式主要有器官捐献肝移植、活体肝移植和多米诺肝移植。目前,大部分采用活体肝移植,供肝者多为患儿的父母,因患儿年龄小,仅需部分供肝,故供者较为安全。2021年,我国有研究结果显示,活体肝移植早期移植排斥反应和术后并发症发生率分别为12.5%、23.4%,较器官捐献供肝肝移植显著下降(30.4%、52.2%),提示活体肝

移植将是儿童IMD肝移植更好的治疗选择^[2]。多米诺肝移植是一种创新术式,将肝移植受者所要切除的肝脏,作为供肝移植给其他患者,如同多米诺骨牌,但由于技术复杂,目前应用较少^[3]。2014年,我国朱志军教授提出双多米诺供肝交叉辅助式肝移植治疗IMD的创新理念,实现了不同代谢缺陷的功能互补,在一定程度上丰富了肝源^[4]。

三、常见需肝移植治疗的遗传代谢病及其预后分析

1. I型遗传性高酪氨酸血症(hereditary tyrosinemia type I, HT-I); HT-I是酪氨酸代谢病,患者血酪氨酸及血或尿中琥珀酸丙酮增高,多伴有肝、肾及周围神经病变。饮食控制是HT-I的传统治疗手段。尼替西农可通过降低琥珀酰丙酮治疗HT-I,降低肝细胞癌发病率^[5]。当出现饮食和药物治疗反应差、肝硬化失代偿、肝癌和持续代谢紊乱等情况时,需考虑行肝移植。Armon等^[6]报道125例肝移植治疗的HT-I患者,术后1年和5年生存率分别为90.4%和71.2%。2020年,国内Liu等^[7]报道10例行肝移植治疗的HT-I患者,术后血酪氨酸中值水平从术前401.5 μ mol/L降至正常水平,血和尿中琥珀酸丙酮水平均显著降低($P < 0.001$)。所有患者术后无需饮食控制,代谢紊乱得到纠正,肝肾功能及生活质量明显改善。这些研究提示肝移植是治疗HT-I的有效方式,可获得满意的远期存活率和生活质量。但术后患者仍有肾功能损伤的可能,这可能与肾脏细胞仍然存在酶缺陷及术后需长期服用的免疫抑制剂具有潜在肾毒性有关。因此需密切检测肾功能,必要时可行肝肾联合移植^[7]。

2. 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症(ornithine

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211023-02349

收稿日期 2021-10-23 本文编辑 陈新石

引用本文: 丁思, 韩连书. 遗传代谢病患者肝移植及预后的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(8):

602-604. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211023-02349.



transcarbamylase deficiency, OTCD): OTCD 是尿素循环障碍疾病中最常见的类型, 治疗主要为抗高血氨治疗, 包括限制蛋白质的摄入, 促进合成代谢及氨的清除。建议患儿在满 3 个月龄[和(或)体重满 5 kg]到 1 岁之间、代谢状态稳定且没有严重神经系统损伤的条件下实施肝移植^[8], 但是饮食和药物控制较好的患者无需肝移植。也有学者建议血氨 ≥ 360 mmol/L 时需行肝移植^[9]。日本一项研究结果显示, OTCD 患者肝移植后血氨水平显著下降 ($P < 0.001$), 部分患者胃肠道症状、神经系统症状及造血功能障碍得到一定改善, 部分患者术后无需饮食控制^[10]。国内朱志军等^[11]曾对 4 例行肝移植的 OTCD 患儿进行了随访, 术后患儿肝功能逐渐恢复, 血氨正常且恢复正常饮食。这些研究提示肝移植可以使患儿获得满意的长期生存, 无需饮食控制且生活质量明显改善。但是肝移植可能无法改善已存在的神经系统损伤, 这些患者术后仍需继续饮食和药物控制并长期服用免疫抑制剂治疗^[12-13]。

3. 甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia, MMA): MMA 是最常见的有机酸血症, 常可引起神经系统和多器官损害, 致死率和致残率较高。饮食和药物治疗为首选的治疗措施。肝移植多适用于饮食和药物治疗效果较差、有频繁代谢失代偿表现的患者。有学者建议, 患儿尽早 (1 岁以内) 进行肝移植以减少脏器功能及神经系统的损害^[14]。近年来, 国内外许多文献报道 MMA 患者术后 1 年和 5 年生存率可达 100%, 生活质量明显改善, 如反复住院率下降, 适度放开蛋白质饮食, 生长发育、认知功能、学习能力等方面也得到了提升^[15-16]。Niemi 等^[17]报道 14 例行肝移植或肝肾移植的 MMA 患儿, 患者未再出现高氨血症、酸中毒或代谢失代偿, 存活率为 100%。术后 3 d, 血浆 MMA 水平从移植前 ($1\ 648 \pm 1\ 492$) $\mu\text{mol/L}$ 降到了 (210 ± 154) $\mu\text{mol/L}$ 。Siegel 等^[15]报道了类似的情况, 术后患者血浆 MMA、血浆丙酰肉碱、血浆丙酰肉碱/乙酰肉碱水平显著降低 ($P < 0.001$), 但仍高于正常。这些结果表明成功的肝移植是治疗 MMA 的有效方式, 可有效改善患者的生活质量, 降低患者代谢失代偿的发生率, 提高对蛋白质的耐受量等。但由于 MMA 的代谢缺陷在全身多器官表达, 故肝移植无法治愈疾病, 术后患者仍可能存在代谢控制不完全及器官持续性损伤的风险。因此需定期监测生物化学及代谢指标和病情, 给予饮食及药物控制, 避免代谢紊乱。

4. 枫糖尿病 (maple syrup urine disease, MSUD): MSUD 是因支链氨基酸代谢障碍引起的以神经系统损害为主要表现的疾病。饮食治疗是关键, 部分患儿对维生素 B₆ 有效。但是, 即使严格的饮食控制, 患儿在应激状态下仍可发生代谢危象^[18]。肝移植治疗该病已经得到广泛认可, 特别是对于代谢控制不佳的患者。Díaz 等^[19]报道了 8 例行肝移植治疗的患儿, 平均随访时间 12.2 年, 术后患者支链氨基酸代谢迅速趋于平稳, 在正常饮食情况下, 未再出现过代谢失代偿发作, 患者及供者的生存率分别为 87.5% 和 75.0%。另有研究报道 77 例肝移植的 MSUD 患者, 术后异亮氨酸和亮氨酸

水平显著下降 (均 $P < 0.05$), 未受饮食控制下, 患者代谢稳定并可维持 3 年以上, 未出现代谢危象^[20]。但也有研究指出, 术后患者可能存在手术相关并发症, 免疫抑制相关感染或其他恶性并发症, 且肝移植前的神经系统损伤并没有得到改善, 这可能与长期的代谢控制和围手术期的管理有关^[18]。

5. 糖原累积症 (glycogen storage disease, GSD): 目前, 肝移植主要用于 GSD I、III 和 IV 的治疗。在 GSD I 患者中, 肝移植的适应症主要为代谢控制不良、生长迟缓或肝肿瘤, 而 GSD III 或 GSD IV 患者常因失代偿肝硬化及肝功能衰竭而行肝移植。Boers 等^[21]报道 80 例肝移植 GSD I 型患者, 术后 5 例死亡, 其余患者在随访期间 (8 个月~11.2 年) 恢复良好, 代谢得到控制且无需控制饮食, 肝移植在 1 年内恢复正常。近年来, 关于 III 和 IV 型 GSD 患者成功肝移植的报道不断增多。但是, 肝移植对于肝外病变的治疗有限, 术后患者的肝外病变可能持续存在, 如 GSD I a 型患者常合并肾功能衰竭, I b 型患者可能持续出现粒细胞异常伴反复感染和炎症性肠病等并发症^[22], III 和 IV 型患者常合并骨髓肌或心脏病变^[23]。

6. 肝豆状核变性 (Wilson's disease, WD): WD 是由于铜代谢障碍引起的疾病。大多数患者对铜络合剂或锌剂联合低铜饮食治疗通常有效。肝移植可改善铜代谢, 适用于经保守治疗无效或出现暴发性肝衰竭、失代偿性肝硬化的患者。有研究报道 121 例肝移植 WD 患者, 术后 1 年生存率为 89%, 术后 5、10、15、20 年生存率均为 87%, 与 Garoufalia 等^[24]的报道 290 例患者术后 1 年和 5 年生存率分别为 91.9% 和 88.2% 近似, 提示肝移植是治疗 WD 的有效方法。针对暴发性肝功能衰竭, 目前大多数移植中心采用校正后的 WD 预后指数 (表 1) 进行评估, 指数 ≥ 11 时, 需紧急行肝移植。终末期肝病标准现已逐步取代 Child-Turcotte-Pugh 分级, 广泛用于评估终末期肝病的严重程度及预测肝移植患者的预后。此外, 关于存在明显神经精神症状的 WD 患者的肝移植治疗, 目前尚存在争议。法国一项研究报道 18 例肝移植治疗神经型 WD 患者, 术后患者改良 Rankin 评分量表、统一的肝豆状核变性评分量表及脑磁共振成像评分均显著改善 ($P < 0.000\ 1$ 、 $P = 0.000\ 3$ 和 $P = 0.000\ 7$), 5 年累计生存率可达 72.2%^[25]。然而, 也有研究报道 7 例肝移植神经型 WD 患者, 术后 5 年生存率为 51%, 较其他 114 例肝损害患者显著下降 (89%) 且未见神经系统症状改善, 这也说明了 WD 肝移植的评估体系还有待于进一步完善。

表 1 校正后的肝豆状核变性预后指数

指标	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	100~150	150~200	201~300	>300
谷氨酸氨基转移酶 (U/L)	100~150	151~300	301~400	>400
国际标准化比值	1.3~1.6	1.7~1.9	2.0~2.4	>2.4
白细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	6.8~8.3	8.4~10.3	10.4~15.3	>15.3
人血白蛋白 (g/L)	34~44	25~33	21~24	<21

注: ^a 为分数; 谷氨酸氨基转移酶正常上限为 20 U/ml; 分数 ≥ 11 分时若不行肝移植则病死率高

四、结语和展望

综上所述,肝移植已经成为部分 IMD 有效的治疗措施,其治疗效果除与代谢缺陷的类型和受累器官的损伤程度有关,还取决于手术的时机及围手术期的管理水平,因此术前需对患者进行全面的评估,进一步规范肝移植的适应证,选择最佳治疗时机并重视围手术期的监测和治疗,以期获得更满意的疗效。其远期效果还需长期大样本的进一步研究,以给临床提供更多经验。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mazariegos G, Shneider B, Burton B, et al. Liver transplantation for pediatric metabolic disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(4): 418-427. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.006.
- [2] Song W, Chen C, Huang Y, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disease vs. deceased donation [J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(4): 629-635. DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.11.016.
- [3] Roda KMO, Vincenzi R, Fonseca EA, et al. Domino liver transplant in maple syrup urine disease: technical details of cases in which the first surgery involved a living donor [J]. *Transplantation*, 2019, 103(3): 536-543. DOI: 10.1097/tp.0000000000002300.
- [4] 朱志军,魏林,孙丽莹,等.肝移植新术式——双多米诺供肝交叉辅助式肝移植治疗代谢性肝脏疾病[J].*中华器官移植杂志*, 2014, 35(9): 515-518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.09.002.
- [5] Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I : a US and Canadian consensus group review and recommendations [J]. *Genet Med*, 2017, 19(12). DOI: 10.1038/gim.2017.101.
- [6] Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I : analysis of the UNOS database [J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(4): 400-405. DOI: 10.1111/j. 1399-3046.2011.01497.x.
- [7] Liu Y, Luo Y, Xia L, et al. Living-donor liver transplantation for children with tyrosinemia type I [J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(3): 189-194. DOI: 10.1111/1751-2980.12846.
- [8] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(6): 1192-1230. DOI: 10.1002/jimd.12100.
- [9] Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, et al. Early liver transplantation in neonatal-onset and moderate urea cycle disorders may lead to normal neurodevelopment [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(5): 1517-1523. DOI: 10.1007/s11011-018-0259-6.
- [10] Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021. DOI: 10.1002/jimd.12415.
- [11] 朱志军,孙丽莹,魏林,等.肝移植治疗尿素循环障碍导致的高氨血症四例[J].*中华儿科杂志*, 2015, 53(2):136-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.02.014.
- [12] Stepien KM, Geberhiwot T, Hendriksz CJ, et al. Challenges in diagnosing and managing adult patients with urea cycle disorders [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(6): 1136-1146. DOI: 10.1002/jimd.12096.
- [13] Sood V, Squires JE, Mazariegos GV, et al. Living related liver transplantation for metabolic liver diseases in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 72(1): 11-17. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002952.
- [14] Spada M, Calvo PL, Brunati A, et al. Liver transplantation in severe methylmalonic acidemia: The sooner, the better [J]. *J Pediatr*, 2015, 167(5): 1173. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.022.
- [15] Siegel C, Arnon R, Florman S, et al. Nutritional management and biochemical outcomes during the immediate phase after liver transplant for methylmalonic acidemia [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10). DOI: 10.3390/nu12102976.
- [16] Pillai NR, Stroup BM, Poliner A, et al. Liver transplantation in propionic and methylmalonic acidemia: A single center study with literature review [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128(4): 431-443. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.11.001.
- [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.e1451. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.051.
- [18] Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): treatment, biomarkers, and outcomes [J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 129(3): 193-206. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.01.006.
- [19] Díaz VM, Camarena C, de la Vega Á, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(5): 636-639. DOI: 10.1097/mpg.0000000000000469.
- [20] Ewing CB, Soltys KA, Strauss KA, et al. Metabolic control and "Ideal" outcomes in liver transplantation for maple syrup urine disease [J]. *J Pediatr*, 2021, 237: 59-64.e51. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.028.
- [21] Boers SJ, Visser G, Smit PG, et al. Liver transplantation in glycogen storage disease type I [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 47. DOI: 10.1186/1750-1172-9-47.
- [22] Shimizu S, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Longterm outcomes of living donor liver transplantation for glycogen storage disease type 1b [J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(1):57-67. DOI: 10.1002/lt.25649.
- [23] Liu M, Sun LY. Liver transplantation for glycogen storage disease type IV [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 633822. DOI: 10.3389/fped.2021.633822.
- [24] Garoufalia Z, Prodromidou A, Machairas N, et al. Liver Transplantation for Wilson's Disease in Non-adult Patients: A Systematic Review [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(2): 443-445. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.017.
- [25] Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease [J]. *Neurology*, 2020, 94(21): e2189-e2202. DOI: 10.1212/wnl.0000000000009474.

