

· 专家论坛 ·

## 遗传代谢性肝病的肝移植治疗

沈丛欢 王正昕

**【摘要】** 遗传代谢性肝病（IMLD）是一类基因异常导致的肝脏代谢性疾病。IMLD发病机制复杂，常见的原因包括特定酶缺陷导致有害代谢底物或产物蓄积以及糖、脂肪等物质代谢异常导致的能量缺陷或异常沉积等。近年来，随着肝移植技术的发展，肝移植在治疗IMLD中发挥着越来越重要的作用。目前，在儿童肝移植中，IMLD已成为继胆道闭锁后的第二大适应证。目前接受肝移植治疗的IMLD患者主要分为两大类：第1类为IMLD合并肝脏病变；第2类患者肝脏结构正常，但相关代谢酶缺陷。肝移植一方面能替换结构和功能异常的肝脏，另一方面能提供患者代谢所需的正常酶，改善患者生活质量，甚至挽救患者生命。本文对常见的可行肝移植治疗的IMLD、肝移植治疗IMLD的预后及手术方式进行综述，旨在为肝移植治疗IMLD提供参考依据。

**【关键词】** 遗传代谢性肝病；酪氨酸血症；糖原贮积症；肝豆状核变性；高草酸尿症；劈离式肝移植；多米诺肝移植；辅助式肝移植

**【中图分类号】** R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 02-0003-07

**Liver transplantation for inherited metabolic liver diseases** Shen Conghuan, Wang Zhengxin. Liver Transplantation Center, General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China  
Corresponding author: Wang Zhengxin, Email: wangzhengxin@huashan.org.cn

**【Abstract】** Inherited metabolic liver disease (IMLD) is a category of liver metabolic diseases caused by genetic disorders. The pathogenesis of IMLD is complex, which primarily comprises the accumulation of harmful metabolic substrates or products caused by specific enzyme defects and energy defects or abnormal deposition caused by abnormal metabolism of glucose, fat and other substances. In recent years, liver transplantation has played an increasingly critical role in the treatment of IMLD with the development of liver transplantation. At present, IMLD has become the second most important indication after biliary atresia in pediatric liver transplantation. Currently, IMLD patients receiving liver transplantation can be divided into two categories: the first category is IMLD complicated with liver disease; Category 2 patients have a normal liver structure but are deficient in related metabolic enzymes. It can not only replace the liver with abnormal structure and function, but also provide normal enzymes required for patients' metabolism, which may improve their quality of life and even save their lives. In this article, common feasible liver transplantation for IMLD, clinical prognosis and surgical procedures of liver transplantation for IMLD were reviewed, aiming to provide reference for liver transplantation for IMLD.

**【Key words】** Inherited metabolic liver disease; Tyrosinemia; Glycogen storage disease; Hepatolenticular degeneration; Hyperoxaluria; Split liver transplantation; Domino liver transplantation; Auxiliary liver transplantation

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023212

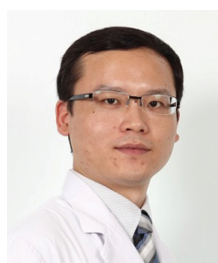
基金项目: 国家自然科学基金(82071797、82241225)

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院普外科肝脏移植中心

作者简介: 沈丛欢 (ORCID 0000-0002-8767-9612), Email: sch46@126.com

通信作者: 王正昕 (ORCID 0000-0002-3191-859X), 博士, 主任医师, 研究方向为肝移植基础研究与临床应用, Email: wangzhengxin@

huashan.org.cn



**作者简介:** 沈丛欢, 复旦大学附属华山医院副主任医师, 普外科肝脏移植中心副主任。参与肝脏移植手术 1 500 余例, 其中成人肝移植 1 000 余例, 儿童肝移植 500 余例。擅长活体肝移植的肝动脉显微重建及胆管重建。兼任中国医疗保健国际交流促进会肝脏移植分会委员、海峡两岸医药卫生交流协会器官移植分会委员、中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会肝脏移植加速康复学组委员、上海市医学会肝病分会遗传代谢肝病学组委员、中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员、上海岩华公益基金会理事。兼任《器官移植》杂志通讯编委。作为第一作者发表核心期刊及 SCI 论文 20 余篇。获 2015 年上海市科技进步奖一等奖和 2021 年上海市医学科技奖二等奖。

遗传代谢性肝病 (inherited metabolic liver disease, IMLD) 是一类基因缺陷导致肝脏代谢异常的疾病。此类疾病多为罕见病, 发病率低, 但种类繁多, 保守估计超过 500 种, 因此患者总数庞大。IMLD 发病机制复杂, 常见的原因包括特定酶缺陷导致有害代谢底物或产物蓄积以及糖、脂肪等物质代谢异常导致的能量缺陷或异常沉积等。IMLD 临床表现各异, 可急性或隐匿起病, 常见的症状也可从仅有肝酶升高到出现肝衰竭或发生肝恶性肿瘤, 不少病种也可引起肝外器官异常, 如神经毒性 (枫糖尿病等) 或肾衰竭 (高草酸尿症 I 型) [1-3]。

IMLD 发病原因复杂, 因此治疗方式不一, 但随着肝移植相关技术的迅猛发展, 肝移植在 IMLD 治疗中发挥着越来越重要的作用。临床实践证明, 肝移植能治愈某些 IMLD, 且适用的病种也在逐渐扩大。目前, 在儿童肝移植中, IMLD 已成为继胆道闭锁后的第二大适应证 [4]。美国移植受者科学登记系统 (Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR) 数据库数据显示, 在 1987 年 10 月 1 日至 2017 年 6 月 1 日近 30 年间, 共有 5 996 例 IMLD 患者接受了肝移植治疗。其中儿童患者 2 354 例, 占儿童受者总数的 17%。且随着时代的发展, 儿童 IMLD 受者比例增加, 从最初 10 年 (1987 年至 1996 年) 的 15.4% 增加至 19.4% (后 10 年, 2007 年至 2017 年) [5]。欧洲肝移植登记系统 (European Liver Transplant Registry, ELTR) 数据分析发现, 在 <12 岁的儿童肝移植受者中, IMLD 占 13%, 12~17 岁受者中, 该比例更高, 为 25% [6]。

根据是否存在肝脏器质性结构病变, 目前接受肝移植治疗的 IMLD 患者主要分为两大类: 第 1 类为 IMLD 合并肝脏病变, 如急性肝衰竭、慢性肝硬化或肝脏肿瘤等, 此类疾病包括 Wilson 病、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏症及酪氨酸血症等; 第 2 类患者肝脏结构正常, 但相关代谢酶缺陷, 肝移植可提供正常代谢缺

的酶, 纠正患者的代谢异常, 延缓肝外器官受累, 改善患者生活质量, 甚至避免因代谢异常带来的死亡。此类疾病包括尿素循环障碍、I 型 Crigler-Najjar 综合征等 [4, 7-8]。

## 1 常见的可经肝移植治疗的 IMLD

IMLD 是一大类疾病, 各病种均有其特点, 肝移植治疗效果及注意事项均有所不同。笔者总结了目前常见的可经肝移植治疗的 IMLD (表 1) [9-36]。

### 1.1 酪氨酸血症

酪氨酸血症 I 型是延胡索酰乙酰乙酸水解酶 (fumarylacetoacetate hydrolase, FAH) 缺陷的常染

表 1 常见的可经肝移植治疗的 IMLD

Table 1 Common IMLD that can be treated by liver transplantation

分类	常见病种
氨基酸代谢异常	酪氨酸血症 [9-10]
	尿素循环障碍 (鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症等) [11-12]
	甲基丙二酸血症 [13]
	丙酸血症 [14]
	枫糖尿病 [15]
	希特林蛋白缺乏症 [16]
糖类代谢障碍	糖原贮积症 [17-18]
脂质代谢障碍	家族性高胆固醇血症 [19-20]
	戈谢病 [21]
	尼曼-匹克病 [22]
胆红素代谢障碍	Crigler-Najjar 综合征 [23-25]
铜代谢异常	肝豆状核变性 [26-29]
铁代谢异常	新生儿铁贮积症 [30]
	遗传性血色素沉着症 [31]
其他	$\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏症 [32]
	高草酸尿症 I 型 [33-34]
	囊性纤维病 [35]
	线粒体呼吸链缺陷 [36]

染色体隐性遗传病。FAH 是酪氨酸代谢通路的终端酶，该酶缺陷会导致相关代谢产物如琥珀酰丙酮在体内累积，并造成肝脏、肾脏和神经系统等损伤。酪氨酸血症 I 型的肝损伤可表现为急性肝衰竭或肝硬化，甚至发生肝细胞癌（肝癌）。肝外表现包括神经系统危象（患者出现痛觉迟钝、瘫痪、腿部或腹部疼痛、高血压等）和肾损伤。

酪氨酸 I 型目前的治疗主要是尼替西农联合饮食控制。早期应用可阻止肝肾损伤，避免后续肝移植。但当患者出现肝癌、肝硬化失代偿、肝衰竭或对尼替西农治疗无应答时，需考虑肝移植手术。然而，尽管肝移植后患者尿液和血浆中的琥珀酰丙酮含量有所下降，但不能完全抑制，患儿肾功能仍有不能完全恢复正常的可能性，加之钙调磷酸酶抑制剂对肾功能的损伤，肝移植术后患儿肾功能的监测管理变得尤为重要<sup>[9-10]</sup>。

### 1.2 糖原贮积症

糖原贮积症是一大类糖原合成或分解障碍性疾病，主要累及肝脏及肌肉组织。累及肝脏的糖原贮积症主要为 I 型、III 型、IV 型、VI 型、IX 型和 0 型。目前报道的能经肝移植治疗的糖原贮积症包括 I 型、III 型和 IV 型。I 型糖原贮积症缺陷酶为葡萄糖-6-磷酸酶，患者临床表现为严重低血糖发作、肝肿大、身材矮小、高甘油三酯、高尿酸等症状。此类患儿较少发展至肝硬化，但容易发生肝脏腺瘤，且有恶变风险。肝移植能提供正常的葡萄糖-6-磷酸酶，纠正糖原代谢异常，改善患者生活质量，使患者追赶上正常的生长发育速度，也能消除潜在恶性肿瘤发生的风险。III 型糖原贮积症缺陷酶为脱支酶，症状与 I 型类似但不及 I 型严重，同时也可能累及肌肉及心肌组织。IV 型糖原贮积症则为分支酶缺陷，此类患儿较易进展至肝硬化<sup>[17-18]</sup>。2022 年，Beyzaei 等<sup>[17]</sup>报道了该中心 8 例接受肝移植治疗的糖原贮积症患者。经过 6.3（0.8~8.3）年的随访，所有受者均存活，且肝脏、肌肉及肾脏功能良好。随访过程中，无受者发生急、慢性排斥反应或移植后淋巴组织增生性疾病等并发症<sup>[17]</sup>。

### 1.3 家族性高胆固醇血症

家族性高胆固醇血症是低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）受体数量或功能异常的常染色体显性遗传病，其致病基因为 LDLR、APOB、PSCK9 等。患儿表现出高胆固醇血症（主要为 LDL-C），并由此引发一系列临床症

状，如脂质沉积（在跟腱、皮肤等处形成黄色瘤）、早发冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌梗死等。

肝移植能纠正病肝 LDL-C 受体的缺陷，因此术后患者胆固醇水平可显著下降，皮肤黄色瘤也能在一定程度上消退。但对改善心血管疾病的影响目前尚不明确，部分患者移植术后症状消退或稳定，但也有进展的报道。因此，有学者认为在心血管未发生结构性改变之前行肝移植术可使患者获得最大收益。而一旦患者出现心脏严重受累时，可能需要联合心脏移植治疗<sup>[19-20]</sup>。

### 1.4 Crigler-Najjar 综合征

Crigler-Najjar 综合征是一种发病率较低的常染色体隐性遗传病，其缺陷酶为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1）。UGT1A1 介导肝细胞内胆红素代谢，其缺陷将导致胆红素代谢障碍，出现非结合性高胆红素血症。Crigler-Najjar 综合征分为 I 型和 II 型，I 型 Crigler-Najjar 综合征 UGT1A1 完全缺失，患者病情较重，胆红素更高，且易出现胆红素脑病，造成神经系统损伤。II 型 Crigler-Najjar 综合征 UGT1A1 活性部分降低，因此病情稍轻。除胆红素脑病造成神经损伤外，目前也有报道称有超过 45% 的 Crigler-Najjar 综合征患者在移植时出现肝脏组织学上的纤维化改变<sup>[24]</sup>。肝移植能提供正常代谢所需 UGT1A1，因此成为治愈该病的有效方法<sup>[23-25]</sup>。2020 年，Schröder 等<sup>[24]</sup>报道了该中心 13 例经肝移植治疗的 Crigler-Najjar 综合征患者，经 10（1，16）年的随访后，所有患儿均存活。在术前 3 例出现胆红素脑病的患者中，2 例神经系统症状得到缓解，1 例术前语言能力严重下降和耳聋的患儿术后也得到改善。然而，该队列中移植肝存活率较低，仅有 61.5%，5 例患者需再次移植，其中 1 例患者还需要第 3 次移植。而移植丢失的原因包括慢性排斥反应（4 例），原发性移植无功能（1 例）和低灌注（1 例）。

### 1.5 肝豆状核变性（Wilson 病）

Wilson 病是一种常染色体隐性遗传病，其缺陷基因为三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）7B。ATP7B 编码铜转运 ATP 酶，该酶缺陷将导致胆汁排铜障碍，铜离子异常沉积在人体肝脏及肝外中枢神经系统和眼睛等器官中。Wilson 病发病率约为 1/30 000，人群中杂合携带的概率较高，约为 1/90。Wilson 病患者肝损害症状临床表现各异，有研究显

示 25.4% 的患者诊断时可无肝脏症状, 21.8% 的患者表现为急性爆发性肝衰竭, 另有 52.8% 的患者表现为慢性肝损伤。肝外器官中, 神经系统损伤最为突出, 常表现为震颤、肌张力障碍及神经系统病变导致的语言障碍等<sup>[27-28]</sup>。

肝移植目前已成为治疗 Wilson 病安全且有效的手段。2014 年 Guillaud 等<sup>[29]</sup>报道了 121 例经肝移植治疗的患者, 其中爆发性/亚爆发性肝炎占 53%, 肝硬化失代偿占 41%, 还有 6% 的患者表现为严重的神经系统症状。肝移植受者预后良好, 术后 5 年、10 年、15 年生存率均为 87%。在神经系统症状方面, 肝移植亦有所帮助, 部分患者移植后神经系统症状得到完全或部分改善<sup>[29]</sup>。

### 1.6 高草酸尿症 I 型

高草酸尿症 I 型是一种常染色体隐性遗传病。该病的缺陷酶为肝脏中表达的丙氨酸乙醛酸氨基转移酶。该酶缺陷会导致体内草酸盐产生过多。尿液中草酸盐升高将导致患者反复发生肾脏结石, 并导致肾损伤, 最终出现肾衰竭。而随着肾损伤进展, 草酸盐也会沉积在诸如心脏、骨等肾外器官中并引发相应症状。

早期有中心对此类肾衰竭患者行单纯肾移植治疗, 但因患者肝脏酶缺陷未纠正, 术后仍会因高草酸尿导致移植肾衰竭。目前, 单纯肾移植仅应用于对吡哆醇治疗敏感的患者中, 其余患者需考虑肝移植治疗。对于肾功能较好 [如肾小球滤过率  $>60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 患者, 可优先单纯行肝移植治疗, 这样也可能阻断或延缓肾衰竭的进程。对于已经发生或者即将发生肾衰竭的患者, 需行肝肾联合移植, 可采用同时移植或序贯移植方式<sup>[33-34]</sup>。Horoub 等<sup>[33]</sup>的研究也证实肝肾同时移植和序贯移植在患者病死率、排斥反应发生率和血液透析等方面差异无统计学意义。

## 2 肝移植治疗 IMLD 的预后

总体而言, 肝移植治疗 IMLD 的预后较为乐观, 如韩国首尔峨山医院经肝移植治疗的 IMLD 患者术后 1 年、5 年和 10 年的生存率分别为 90.7%、87.5% 和 87.5%, 移植物存活率分别为 88.8%、85.5% 和 85.5%<sup>[37]</sup>。SRTR 的数据则显示, 2007 年至 2017 年, 儿童 IMLD 患者行肝移植治疗 1 年和 5 年生存率分别为 97.0% 和 94.5%, 成人患者生存率稍低, 分别为 91.2% 和 81.5%。长期生存率方面, 儿童和成人 25 年生存率分别达到了 73.4% 和 30.1%<sup>[5]</sup>。我国儿童肝移

植起步较晚, 但对于 IMLD 的肝移植治疗也能取得相似的预后结果。如北京友谊医院报道的 42 例接受肝移植治疗的 IMLD 患者术后 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 97.7%、93.6% 和 93.6%, 移植物的存活率分别为 95.3%、91.4% 和 91.4%<sup>[38]</sup>。

IMLD 是一大类疾病, 不同疾病具有不同性质, 因此肝移植治疗效果亦有差异。临床上选择肝移植治疗时需慎重考虑疾病特点。如 C 型尼曼-匹克病, 这是一种溶酶体内胆固醇沉积性疾病, 肝、脾和中枢神经系统均会累及。患儿常出现急性肝衰竭表现, 然而, 尽管接受肝移植治疗能暂时解决肝衰竭问题, 但不能阻止患儿神经系统功能的退化, 且原发病可能在移植肝上复发。因此, C 型尼曼-匹克病肝移植效果较差, 利用肝移植治疗 C 型尼曼-匹克病目前仍有争议<sup>[39]</sup>。在《中国儿童肝移植临床诊疗指南 (2015 版)》中, 该病也明确被列为儿童肝移植的禁忌证<sup>[40]</sup>。相反, B 型尼曼-匹克病患者接受肝移植效果较好<sup>[22]</sup>。

## 3 肝移植治疗 IMLD 的手术方式

因 IMLD 患者多为儿童, 完整供肝数量较少, 因此全肝移植目前并非 IMLD 的主流术式。为此, 多家中心积极开展诸如劈离式肝移植、活体肝移植、辅助式肝移植及多米诺肝移植以拓宽供肝来源。其中, 活体肝移植供肝来源稳定, 手术时机可控, 且冷缺血时间短, 成为我国 IMLD 治疗的主要术式。临床实践证明, 使用活体供肝治疗 IMLD 患儿术后 1 年生存率与使用公民逝世后捐献供肝患儿相当, 且活体肝移植具有更低的并发症发生率<sup>[41]</sup>。然而, 对于常染色体隐性遗传病而言, 患儿父母为携带致病基因的杂合子, 使用此类杂合子供肝是否会导致患儿术后仍存在代谢缺陷值得商榷。目前来看, 大部分疾病使用杂合子供肝安全可靠。如 2009 年, Yoshitoshi 等<sup>[26]</sup>报道称, 在该中心经活体肝移植治疗的 32 例 Wilson 病患者中有 29 例接受了父母杂合子捐献的肝脏, 患者术后铜代谢得以改善, 未见原发病复发, 预后未见异常。Kasahara 等<sup>[42]</sup>的研究亦证实对于常染色体隐性遗传病, 大部分接受杂合子供肝患儿术后代谢改善, 预后较好。然而, 也有一些疾病被证实可能会造成患儿术后代谢再次紊乱或出现某些并发症, 如蛋白 C 缺乏症患者术后血栓发生风险升高<sup>[43]</sup>。Al-Shamsi 等<sup>[44]</sup>亦报道 1 例 20 月龄枫糖尿患儿在接受杂合子供肝之

后发生急性代谢危象案例。患儿在接受肝移植 5 个月 后,因肠胃炎脱水再次入院,入院补液治疗后好转出 院。3 d 后,患儿开始出现精神萎靡、嗜睡、抽搐等 症状。亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸等显著上升,亦可 检测到别异亮氨酸。因此,对于杂合子供肝,如有必 要,可通过外周血或肝穿刺组织测定相应酶活性,以 确保移植肝代谢活性,维护受者代谢稳态。另外,对 于 X 连锁显性遗传的鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 (ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD),使 用临床表现正常的患儿母亲供肝亦需谨慎考虑。由于 女性 X 染色体的随机失活,女性供肝不同肝叶、肝 段甚至肝细胞氨酸氨甲酰基转移酶活性均不同。有报 道称患儿接受母亲供肝后仍存在高氨血症<sup>[43]</sup>。

IMLD 为代谢异常性疾病,原则上提供正常代谢 酶即可纠正病因,因此植入部分正常肝脏的辅助式肝 移植成为了解决 IMLD 的有效方案。辅助式肝移植是 一种特殊的肝移植术式,它在植入新肝的同时也保留 了受者原有部分或全部肝脏。通过辅助式肝移植,新 肝能提供患儿代谢所需正常酶,原有肝脏也能提供肝 脏其余功能,确保不会因新肝过小导致小肝综合征, 目前已应用于多项 IMLD 的治疗中<sup>[45]</sup>。另外,不同 于其他慢性肝病,很多 IMLD 肝脏结构正常,因此亦 可用作多米诺肝移植供肝拯救其他终末期肝病或肝癌 患者的生命。张文杰等<sup>[46]</sup>报道,该中心将一劈离左 半肝采取改良背驮式肝移植植入 1 例 22 岁瓜氨酸血 症患者体内,随后将该瓜氨酸血症病肝劈离为左右半 肝分别采用背驮式辅助肝移植植入 2 例肝右叶肝细胞 癌患者体内。术后 3 例患者恢复良好,2 例患者随访 3 年仍存活,1 例患者 19 个月后因肿瘤发生肺转移死 亡。另外,还可将一种代谢病供肝通过多米诺辅助肝 移植手段移植到另一种代谢病患者体内,受者原肝与 新肝各自替代补充缺陷酶,亦能满足患者代谢需求, 获得良好的治疗效果,该术式称之为交叉辅助式肝移 植。如将 OTCD 患者的供肝移植到 Crigler-Najjar 综 合症患者体内,或将 Crigler-Najjar 综合征患者供肝 移植到 OTCD 患者体内<sup>[47]</sup>。多米诺肝移植的尝试大 大拓宽了供肝池,成为治疗 IMLD 的另一安全有效的 治疗方式。然而,对于这些特殊术式,仍有一些特殊 问题需要考虑。如在辅助式肝移植中如何处理自体残 余肝。如果患者自体肝脏没有硬化,不会产生有毒有 害的代谢产物且无肝外器官受累,自体残余肝可保留 在体内,与移植肝共存。但如果残余肝有硬化,甚至

有发生肝癌的风险,或会产生有毒有害代谢产物,累 及肝外器官,则当移植肝生长至能满足机体代谢需要 后,需尽早切除自体残余肝。另外,门静脉血流的调 控也十分重要,对于辅助式肝移植,自体肝和移植肝 存在门静脉血流的竞争性抑制,对于优势血流侧,肝 脏将出现显著增生,而劣势侧肝脏将逐渐萎缩。因 此,对于原位辅助肝移植,如果自体肝一侧门静脉血 流较强,缺陷肝脏过度增生,移植肝萎缩,将导致移 植效果欠佳,甚至移植失败,患者再次回到代谢障碍 状态。对此,有学者提出可缩窄自体残余肝侧门静脉 以保证对侧移植肝血流。而对于交叉辅助式肝移植, 无论哪侧肝脏门静脉血流欠佳,都将导致该侧肝脏萎 缩,出现代谢缺陷。因此,监测和平衡双方血流尤为 重要<sup>[45,48]</sup>。

## 4 小 结

总的来说,IMLD 发病机制复杂,总体患者数量 巨大。肝移植一方面能解决肝硬化、肝衰竭、肝脏肿 瘤等肝脏病变,另一方面也能提供正常代谢所需要的 酶,因此目前已成为治疗 IMLD 的重要手段。但每种 疾病有其自身特点,因此,肝移植手术时机,肝移植 术前、术中及术后注意事项均有所不同,移植科医师 需根据患者自身情况加以分析与选择,以确保患者最 大获益。且随着活体肝移植、辅助式肝移植、多米诺 肝移植等术式的开展,供肝短缺也将在部分程度上得 以缓解,越来越多的 IMLD 患者将从中获益。

### 参考文献:

- [1] DE BOER L, CAMBI A, VERHAGEN LM, et al. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. XII. immunological defects[J]. *Mol Genet Metab*, 2023, 139(1): 107582. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107582.
- [2] DUNLEA E, CRUSHELL E, COTTER M, et al. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic disease. XVI. hematological abnormalities[J]. *Mol Genet Metab*, 2023, 140(4): 107735. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107735.
- [3] 库尔班江·阿布都西库尔,王建设. 遗传代谢性疾病与肝移植[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3): 166-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.002. KUERBANJIANG ABDXKE, WANG JS. Inherited metabolic diseases and liver transplantation[J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27(3): 166-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.002.
- [4] 夏强,朱欣焯. 儿童肝移植发展现状及展望[J]. *临床小 儿外科杂志*, 2022, 21(5): 401-404. DOI: 10.3760/cma.j.

- cn101785-202202028-001.  
XIA Q, ZHU XY. Current development and future outlook of pediatric liver transplantation[J]. *J Clin Pediatr Surg*, 2022, 21(5): 401-404. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202028-001.
- [5] MCKIERNAN PJ, GANOZA A, SQUIRES JE, et al. Evolving trends in liver transplant for metabolic liver disease in the United States[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(6): 911-921. DOI: 10.1002/lt.25433.
- [6] DE VILLE DE GOYET J, BAUMANN U, KARAM V, et al. European Liver Transplant Registry: donor and transplant surgery aspects of 16, 641 liver transplantations in children[J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 634-645. DOI: 10.1002/hep.32223.
- [7] SMITH SK, MILOH T. Pediatric liver transplantation[J]. *Clin Liver Dis*, 2022, 26(3): 521-535. DOI: 10.1016/j.cld.2022.03.010.
- [8] TESTINO G, PELLICANO R. Corrected and republished from: metabolic associated liver disease[J]. *Panminerva Med*, 2023, 65(3): 391-399. DOI: 10.23736/S0031-0808.23.04850-4.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] GARCÍA VEGA M, ANDRADE JD, MORAIS A, et al. Urea cycle disorders and indications for liver transplantation[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1103757. DOI: 10.3389/fped.2023.1103757.
- [12] 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 Inher Metab Dis*, 2021, 44: 1311-1322. DOI: 10.1002/jimd.12415.
- [13] JIANG YZ, ZHOU GP, WU SS, et al. Safety and efficacy of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplant Rev*, 2021, 35(1): 100592. DOI: 10.1016/j.trre.2020.100592.
- [14] CURNOCK R, HEATON ND, VILCA-MELENDZ H, et al. Liver transplantation in children with propionic acidemia: medium-term outcomes[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(3): 419-430. DOI: 10.1002/lt.25679.
- [15] ARAS A, AVANAZ A, INAN AYDEMIR N, et al. Long-term results of liver transplantation for maple syrup urine disease: a single-center experience in Turkey[J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(3): e14464. DOI: 10.1111/ptr.14464.
- [16] KIDO J, HÄBERLE J, SUGAWARA K, et al. Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: report from a nationwide study in Japan[J]. *J Inher Metab Dis*, 2022, 45(3): 431-444. DOI: 10.1002/jimd.12483.
- [17] BEYZAEI Z, SHAMSAEEFAR A, KAZEMI K, et al. Liver transplantation in glycogen storage disease: a single-center experience[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 127. DOI: 10.1186/s13023-022-02284-y.
- [18] WRIGHT TLF, UMAÑA LA, RAMIREZ CM. Update on glycogen storage disease: primary hepatic involvement[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2022, 34(5): 496-502. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001158.
- [19] 张磊, 宋少华, 傅志仁. 肝移植治疗家族性高胆固醇血症的临床研究进展[J]. *中华器官移植杂志*, 2023, 44(2): 112-116. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20220727-00186.
- ZHANG L, SONG SH, FU ZR. Clinical research advances of liver transplantation for patients with familial hypercholesterolemia[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2023, 44(2): 112-116. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20220727-00186.
- [20] GULSOY KIRNAP N, KIRNAP M, BASCIL TUTUNCU N, et al. The curative treatment of familial hypercholesterolemia: liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(12): e13730. DOI: 10.1111/ctr.13730.
- [21] AYTO RM, HUGHES DA, JEEVARATNAM P, et al. Long-term outcomes of liver transplantation in type 1 Gaucher disease[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(8): 1934-1939. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03168.x.
- [22] LIU Y, LUO Y, XIA L, et al. The effects of liver transplantation in children with Niemann-Pick disease type B[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(8): 1233-1240. DOI: 10.1002/lt.25457.
- [23] ARONSON SJ, JUNGE N, TRABELSI M, et al. Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: report of a world registry[J]. *Liver Int*, 2022, 42(7): 1593-1604. DOI: 10.1111/liv.15239.
- [24] SCHRÖDER H, JUNGE N, HERDEN U, et al. Outcome of liver transplantation and prevalence of liver fibrosis in Crigler-Najjar syndrome[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(4): e14219. DOI: 10.1111/ctr.14219.
- [25] 张文艳, 邓国宏. Crigler-Najjar 综合征的治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 974-979. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.035.
- ZHANG WY, DENG GH. Research advances in the treatment of Crigler-Najjar syndrome[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 974-979. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.035.
- [26] YOSHITOSHI EY, TAKADA Y, OIKE F, et al. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2009, 87(2): 261-267. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181919984.
- [27] BANDMANN O, WEISS KH, KALER SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
- [28] POUJOIS A, WOIMANT F. Wilson's disease: a 2017 update[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(6):

- 512-520. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.03.007.
- [29] GUILLAUD O, DUMORTIER J, SOBESKY R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(3): 579-589. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.025.
- [30] SHEFLIN-FINDLING S, ANNUNZIATO RA, CHU J, et al. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis: analysis of the UNOS database[J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(2): 164-169. DOI: 10.1111/ptr.12418.
- [31] DAR FS, FARAJ W, ZAMAN MB, et al. Outcome of liver transplantation in hereditary hemochromatosis[J]. *Transpl Int*, 2009, 22(7): 717-724. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00863.x.
- [32] GREENE CM, MARCINIAK SJ, TECKMAN J, et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16051. DOI: 10.1038/nrdp.2016.51.
- [33] HOROUB R, SHAMSAEFFAR A, DEHGhani M, et al. Liver transplant for primary hyperoxaluria type 1: results of sequential, combined liver and kidney, and preemptive liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2021, 19(5): 445-449. DOI: 10.6002/ect.2019.0150.
- [34] GUPTA A, SOMERS MJG, BAUM MA. Treatment of primary hyperoxaluria type 1[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(Supplement\_1): i9-i13. DOI: 10.1093/ckj/sfab232.
- [35] DANA J, DEBRAY D, BEAUFRÈRE A, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(2): 420-434. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.042.
- [36] UCHIDA H, SAKAMOTO S, SHIMIZU S, et al. Outcomes of liver transplantation for mitochondrial respiratory chain disorder in children[J]. *Pediatr Transplant*, 2021, 25(8): e14091. DOI: 10.1111/ptr.14091.
- [37] KIM JS, KIM KM, OH SH, et al. Liver transplantation for metabolic liver disease: experience at a living donor dominant liver transplantation center[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2015, 18(1): 48-54. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.1.48.
- [38] 孙丽莹, 朱志军, 魏林, 等. 肝移植治疗儿童遗传代谢性疾病 42 例[J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38(6): 337-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.06.004. SUN LY, ZHU ZJ, WEI L, et al. Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease: report of 42 cases[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2017, 38(6): 337-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.06.004.
- [39] YAMADA N, INUI A, SANADA Y, et al. Pediatric liver transplantation for neonatal-onset Niemann-Pick disease type C: Japanese multicenter experience[J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(5): e13462. DOI: 10.1111/ptr.13462.
- [40] 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. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Clinical guidelines for pediatric liver transplantation in China(2015)[J]. *J Clin Hepatol*, 2016, 32(7): 1235-1244. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.07.001.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] KASAHARA M, SAKAMOTO S, FUKUDA A, et al. Marginal parental donors for pediatric living donor liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2022, 27(4): 346-350. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000990.
- [44] AL-SHAMSI A, BAKER A, DHAWAN A, et al. Acute metabolic crises in maple syrup urine disease after liver transplantation from a related heterozygous living donor[J]. *JIMD Rep*, 2016, 30: 59-62. DOI: 10.1007/8904\_2016\_532.
- [45] LIM C, TURCO C, BALCI D, et al. Auxiliary liver transplantation for cirrhosis: from APOLT to RAPID: a scoping review[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(3): 551-559. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005336.
- [46] 张文杰, 徐庆祥, 李国强, 等. 劈离式多米诺供肝辅助性肝移植的临床价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 287-294. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211230-00694. ZHANG WJ, XU QX, LI GQ, et al. Clinical value of split domino donor auxiliary liver transplantation[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(2): 287-294. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211230-00694.
- [47] DONG C, SONG Z, MENG X, et al. Successful living donor liver transplantation plus domino-auxiliary partial orthotopic liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders[J]. *Pediatr Surg Int*, 2020, 36(12): 1443-1450. DOI: 10.1007/s00383-020-04756-3.
- [48] ZHOU GP, QU W, ZENG ZG, et al. Successful simultaneous subtotal splenectomy during left lobe auxiliary liver transplantation for portal inflow modulation and severe hypersplenism correction: a case report[J]. *Front Med*, 2022, 8: 818825. DOI: 10.3389/fmed.2021.818825.

(收稿日期: 2023-11-15)

(本文编辑: 林佳美 鄢加佳)