

小儿肝移植的适应证

高 伟

小儿肝移植显著改善了肝功能衰竭和患有代谢性疾病的婴儿和儿童的预后。小儿肝移植后 1 年生存率约 90%, 15~20 年生存率约 75%, 且具有良好的生活质量^[1]。小儿肝移植适应证包括胆汁淤积性病变、代谢性肝病导致的肝硬化、未发生肝硬化的代谢性肝病、急性肝功能衰竭、急性和慢性肝炎及肝脏肿瘤等。其中胆道闭锁占小儿肝移植的比例在美国约为 50%, 欧洲 74%, 中国台湾达 80%^[1,2]。现介绍小儿肝移植的适应证。

一、胆道闭锁

胆道闭锁若不经治疗, 通常来说是致命性的, 且是导致儿童进行肝移植手术最常见的独立因素^[3]。在出生后 8~10 周左右诊断胆道闭锁及进行肝门肠吻合术是非移植治疗的理想时机。在肝门肠吻合术前, 患儿若合并非维生素 K 依赖性凝血功能障碍、低白蛋白血症、组织学肝硬化晚期、腹水、门脉高压和营养不良的营养状态, 则可能会导致不良的结局。在肝门肠吻合术后 3 个月内, 若血清总胆红素降至 2 mg/dL 以下, 约 70% 的患儿将延长非移植的生存期。有报道称未接受肝移植的合并脾畸形的胆道闭锁患儿预后相对较差^[4]。

肝门肠吻合术后并发症包括: 进行性胆汁淤积、胆管炎、门脉高压伴有或者不伴有静脉曲张出血、体重增加缓慢、脂溶性维生素缺乏、肝肺综合征、门肺高压甚至肝细胞肝癌。当 BA 患儿并发肝门空肠吻合术 (hepatic portoenterostomy, HPE) 后慢性肝病时可推荐肝移植治疗。合并或不合并肝功能受损的反复发作性胆管炎是 BA 肝移植指征^[5]。

二、Alagille 综合征

Alagille 综合征 (AGS) 是常染色体显性、多系统功能障碍的疾病, 累及肝脏、心脏、眼、骨骼、肾脏、脑血管及外周血管系统, 明显的面部特征包括: 三角形面部、较长前凸的前额和突出的下颌。肝脏改变从微小的肝脏异常到胆道硬化。患 AGS 的婴幼儿和

明显的胆汁淤积症在后期可表现为代偿良好无明显症状的肝脏疾病^[6]。

据估计约有 20%~30% 的 AGS 患者需要进行肝移植。受损的合成功能、不可控制的门脉高压和慢性脑病在 AGS 患者少见。长期胆汁淤积、难治性瘙痒、生长受限、严重高胆红素血症和骨营养不良是肝移植的指征^[7]。

三、Wilson 病

Wilson 病 (WD) 是合并许多临床表现的慢性肝脏疾病。临床上, WD 应当与自身免疫性肝病、非酒精性脂肪肝和隐源性肝硬化相区别。最特殊的表现是爆发性 WD, 特别是合并肝性脑病时。5 岁以上儿童发生急性肝衰竭并伴有 Coombs 阴性溶血性贫血以及正常或偏低的碱性磷酸酶, 均提示为 WD。WD 可呈现急性溶血性危象, 提示预后不良; 在螯合作用的血清交换治疗后, 短期内临床症状及生化改善是明显的, 但最后结局各不相同。AASLD 联合成人及儿童肝移植指南推荐此类患者进行肝移植治疗^[8]。

四、急性肝衰竭

儿童急性肝衰竭 (PALF) 是不同于成人急性肝衰竭病因、管理和结局的迅速进展性疾病^[9]。定义儿童肝衰竭始终是一个巨大的挑战, 一项对于诊治 PALF 的研究采用特定的标准定义 PALF, 准入标准包括: ①无已知的慢性肝脏疾病; ②对维生素 K 无反应的肝源性凝血功能异常; ③INR 为 1.5~1.9 合并肝性脑病临床症状和 INR 在 2.0 以上无论是否合并肝性脑病临床症状。

PALF 患儿若出现迅速的临床进展则会导致不可逆性脑损伤或死亡^[10]。婴儿、儿童和青少年的诊断在某些方面是不同的, 如: 单纯疱疹、妊娠期同种免疫性肝病、自身免疫性肝炎、急性扑热息痛中毒和 Wilson 病。预后随病因、年龄和疾病程度而改变。

五、肝脏肿瘤

1. 肝母细胞瘤 (HB): 肝母细胞瘤的标准治疗方法是尽可能切除所有肿瘤并辅以外周化疗^[11]。对不可切除的 HB 进行首次肝移植的患者, 10 年生存期为 82%, 同时, 在切除和化疗 HB 之后进行肝脏移植, 患者 10 年生存期为 30%^[12]。当确定诊断时

已有肺部转移(PM)的患者在肝移植术后无复发的生存期同诊断时无PM相同,前提是化疗后出现下列情况之一:CT未发现肺部转移,或者剩余的PM已被完全切除并明确确定无肿瘤边界^[12]。当化疗无明显反应时应当切除边界清晰的肝脏肿瘤和残存有功能的肝脏肿瘤团块,肝移植的全肝切除已被证明有着满意的长期结局^[13]。

2. 肝细胞肝癌:肝细胞肝癌(HCC)通常发生在原有肝病的基础上,这些肝脏疾病包括慢性病毒性肝炎(乙肝和丙肝)、代谢性肝病(酪氨酸血症、进行性家族性肝内胆汁淤积、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏、Wilson 病、糖原累积性疾病、胆固醇储存性疾病)、胆汁淤积、Alagille 综合征和外周营养性肝病。患儿在3岁以前发生乙肝血清学转换(从乙肝e抗原转换为乙肝e抗体),则发生HCC可能性较高^[14]。对大多数成人患者来说,HCC多发生于肝硬化肝脏,儿童则正好相反,60%~70%的HCC发生于非硬化性肝脏^[15]。HCC极少,通常进展较快,且诊断时通常已失去手术机会。在某些巨大多发肿瘤,合并小血管侵犯或局限性肝外转移的患儿进行肝移植手术也获得了良好的结局^[16]。

3. 血管内皮瘤:婴幼儿血管瘤(IH)是最常见的儿科肿瘤,有如下3个分类:局部病损、多发性病损和弥漫性病损。所有局部和多发性病损是无症状的,并能自发消退。对治疗无反应的血管内皮瘤或出现危及生命的并发症时,血管瘤患儿进行肝移植评估是合适的^[17]。血管内皮瘤患者进行移植手术前应当对甲状腺功能减低进行筛查^[18]。

六、囊性纤维化相关的肝脏疾病

肝脏疾病中有35%为囊性纤维化(CF),仅有5%~10%的患者合并肝硬化^[19]。肝囊性纤维化患者进行肝移植应当根据肝脏合成功能衰竭程度和出现不可控门脉高压的程度^[20]。确定肝囊性纤维化患者进行独立肝移植的理想时机应包括心肺功能及营养状态的仔细评估。

七、尿素循环障碍

尿素循环障碍(UCDs)是尿素循环酶(氨甲酰基磷酸合成酶1(CPS1)、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、精氨琥珀酸合酶(ASS)、精氨琥珀酸裂解酶(ASL)和精氨酸酶1(ARG1))的缺乏造成先天性氨解毒作用和精氨酸合成缺陷的疾病^[21]。严重尿素循环障碍(UCD)患者在第1年就应当考虑肝移植,以防止或最小化不可逆的神经毒性^[22]。

八、克里格勒纳贾尔综合征 I, 克里格勒纳贾

尔综合征(Crigler-Najjar Syndrome, CN I)是由肝脏酶中的尿苷果糖葡萄糖醛酸转化酶(UGT)完全缺乏引起。CNI患者出现脑损伤之前应当考虑肝移植治疗^[23]。应该在确诊后立即行肝移植术^[23]。

九、免疫介导的肝脏疾病

1. 自身免疫性肝炎:自身免疫性肝炎(AIH)是进行性炎症性肝脏异常改变,主要表现为转氨酶增高、血清免疫球蛋白G水平升高、和自身免疫性抗体的出现(包括:抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗肝肾微粒体抗体(anti-LKM),在儿童可能存在潜在的侵袭性疾病发展过程。I型最常见,以ANA和(或)ASMA阳性为特征;II型常伴有爆发性肝衰竭,常表现为抗-LKM阳性。10%~20%的AIH患儿需进行肝移植^[24]。

2. 原发性硬化性胆管炎:原发性硬化性胆管炎(PSC)的特征为肝内外胆道系统的慢性炎症和闭塞性纤维化,导致胆汁淤积和肝硬化。有胆道症状的PSC患者可能为独立胆道疾病或提前或同时具有组织学特征,或同时具有I型AIH的组织学和生化特征。PSC占等待肝移植患儿的3.5%,占移植手术的2.6%^[25,26]。对原发性胆管炎患者肝移植术前及术后均应用全结肠镜活检来监测炎症性肠病。肝移植是PSC终末期肝病的有效治疗方案^[27]。

十、其他代谢性或先天性异常

1. 进行性家族性肝内胆汁淤积:进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC)是一组常染色体隐性胆汁淤积症状。对此类症状的命名是由潜在的基因缺陷和受累蛋白质演变而来。诊断应当根据临床表现、肝脏组织学和遗传学测试,同时进行特异性测试以排除其他来源的儿童胆汁淤积。

家族性肝内胆汁淤积-1(FIC1),称为PFIC-1,是由于ATP8B1基因突变引起,是一系列引起微粒体结构和功能完整性的系统性紊乱。FIC1的典型表现是出生第1年即合并严重的胆汁淤积和正常血清水平的 γ 谷氨酰转氨酶(GGT)。维生素D缺乏性佝偻病和维生素K缺乏引起的颅内出血可为FIC1的临床表现。在肝硬化出现之前,部分胆红素经胆道外引流(PEBD)和回肠排出(IE)能明显减缓疾病进程,并改善FIC1患者胆汁淤积、瘙痒、生长发育和生化、症状及组织学表现。对不能进行PEBD和IE的进展性FIC1肝病患者可进行肝移植手术。由于ATP8B1在肝外器官中表达,包括小肠和胰腺,身材矮小和腹泻在肝移植术后可能发生或加重,这将会影响生存质量。在肝移植术后同种异体肝脏的

进行性脂肪肝将会导致肝硬化^[28]。

胆盐排泄泵疾病(BSEP),称为 PFIC-2,是由于 ABCB11 基因突变引起编码 ATP 依赖 BSEP 的位于肝细胞小管膜上的主要胆酸转化蛋白的改变。类似于 FIC1 疾病,BSEP 表现为 GGT 胆汁淤积伴长期脂溶性维生素缺乏。对胆盐排泄泵障碍疾病(BSEP)患者应监测是否有原发性肝癌。行肝移植治疗者应强调移植术后可能复发^[29]。

多药抗药蛋白-3(MDR-3),称为 PFIC-3,是由于 ABCB4 基因突变引起编码 MDR3 糖蛋白。熊去氧胆酸治疗无效的多药耐药蛋白-3 患者是肝移植的适应对象^[30]。

2. α -1-抗胰蛋白酶缺乏: α -1-抗胰蛋白酶缺乏(A-1ATD)的肝脏疾病在儿童有多种表现方式。仅 7% 的 PIZZ 相关的 α -1-抗胰蛋白酶缺乏可能在早期几个月内会有长期的梗阻性黄疸,高达 80% 的儿童直到 18 岁之前都不会有慢性肝脏疾病的表现^[31]。A-1ATD 很少会有迅速进展、造成生命危险的疾病进程以致在生命最初几个月需进行肝移植手术。病例报告研究显示大部分患儿将会出现缓慢进展的疾病进程或持续发展成为失代偿性肝病。合并 A-1ATD 的肝硬化儿童可能出现肝细胞肝癌。

3. 胆酸合成障碍:新生儿胆酸合成障碍(BASD)通常表现为新生儿胆汁淤积和新生儿肝炎,在年长儿童表现为慢性肝病。这类疾病的特点为胆酸合成障碍和特有的胆酸和胆酸中间产物聚集。早期诊断后能用可下调内源性胆汁酸合成的胆酸或鹅去氧胆酸获得有效治疗,在明显肝脏疾病症状出现之前启动治疗可获得临床、生化及组织学症状的改善。肝移植是进展为终末期肝病的适应证^[32]。

4. 遗传性高酪氨酸血症 1 型:遗传性高酪氨酸血症 1 型(HT)是在婴儿时期出现的伴随长期凝血异常的多系统异常,伴有正常或升高的血清转氨酶水平。年长儿童和成人患者可表现为慢性肝脏疾病。用 NTBC 进行治疗能迅速获得临床和生化症状的改善^[33],表现为 24 h 内尿中琥珀酰丙酮水平不可测出,能减少早期并发症,降低需要肝移植手术的可能。

5. 糖原储存性疾病:现在有 11 种糖原储存性疾病(GSD),其中许多还分为亚型^[34]。GSDs 可表现为肝脏、肌肉、心脏、神经系统、免疫系统或者混合的临床表现,通过先进的代谢或者遗传性检测技术可对 GSD 进行分类。GSD 肝外表现程度会发生显

著变化,因为每位患者糖原代谢的必须酶类在许多组织中均可发现。在 GSD 疾病系列中,肝移植通常在 GSD I 型、III 型和 IV 型中实施较多^[35]。

在以下情形应当考虑肝移植治疗:在合适剂量并对 NTBC 有良好顺应性的情况下仍出现进展性肝病,使用 NTBC 时 AFP 升高,肝脏影像学表现发现肝脏单个结节直径超过 10 mm 或肝结节直径或数目增加以及 NTBC 或者饮食治疗并不能有效维持时^[35]。GSD 患者进行肝移植是替代肝脏的酶缺陷,能明显提高代谢状况。

6. 脂肪酸氧化障碍: β 脂肪酸氧化是保证高能需求器官(如:心脏和骨骼肌)能量内环境平衡的重要途径,在长时间饥饿时提供主要的能量代谢。脂肪酸氧化障碍(FAOD)是严重的危及生命的遗传性代谢性疾病,症状主要有:低酮体低血糖症、急性脑病、心肌疾病、横纹肌溶解症、代谢性酸中毒和肝功能障碍。肝移植可作为药物和饮食治疗无效的爆发性肝衰竭 FAOD 患者合适的治疗选择^[36]。

7. 原发性高草酸尿症 1 型:原发性高草酸尿症 1 型(PH1)是常染色体隐性的乙醛酸代谢障碍,是由肝脏特异性过氧化物酶-丙氨酸乙二醛氨基转移酶(AGT)缺乏引起的。可出现反复发作的肾石病、肾钙质沉积和终末期肾病。患者会有进行性肾功能减低和终末期肾病导致的死亡。草酸钙可沉积于血管、视网膜、心脏、外周神经、骨骼、骨髓、皮下组织和滑膜液中^[37]。

因仅有肝脏能解毒乙二醛,肝移植能停止过度的草酸盐产生并阻止对肾脏等其他器官的更进一步损伤。肝肾联合移植(CLKT)被推荐用于合并明显原发性肾脏损伤的患者^[38]。序贯进行的透析后独立肝移植,然后为减轻体循环草酸盐负担进行肾移植,这样的方案可用于终末期肾病的患者。

8. 有机酸血症:有机酸血症即通常所说的有机酸尿症,是一组以尿中过度分泌有机酸为特征的异常改变。总的来说,此类疾病可分为五类:支链有机酸血症、多发性羧酶缺乏症、戊二酸尿症、脂肪酸氧化缺陷和能量代谢障碍。有机酸血症肝移植适应证包括:频繁发作的代谢性失代偿、无法控制的高氨血症、限制性生长发育和常规药物治疗带来严重损害^[39]。肝移植并不能完全纠正代谢性缺陷。

9. 家族性高胆固醇血症:家族性高胆固醇血症是一种常染色体显性、由编码低密度脂蛋白受体基因突变引起的异常改变。严重的高胆固醇血症、动脉粥样硬化和缺血性心脏病在儿童组也有描述。

反复血浆置换和抑制性药物治疗能降低胆固醇水平并预防心血管并发症。早期肝移植能为改善管理策略提供机会和减少心血管疾病的风险^[40]。

10. 线粒体肝病和系统性线粒体疾病：由于呼吸链(RC)功能异常导致细胞 ATP 缺乏引起的线粒体能量代谢异常会增加活性氧自由基和毒性代谢产物的产生,并可能导致细胞死亡。核内或者线粒体 DNA 的突变会导致线粒体能量代谢异常,可为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和母系遗传。呼吸链缺陷患者肝移植术后结局是复杂的,目前可获得报道随访也有限。若病变局限于肝脏则预后较好,即使不累及肝外的情况较难,特别是急性肝衰竭时。即使移植术前常规对肝外疾病进行了全面的评估,移植术后神经功能的恶化也是可能的^[41]。

十一、其他纤维化及肝硬化情况

1. 胆管床畸形：在儿童,对合并常染色体隐性的多囊肾疾病(ARPKD)、卡洛里氏病和独立先天性肝脏纤维化的胆道床畸形(DPM)进行肝移植手术并不常见^[42]。移植方案的选择包括:独立肝移植(iLT)、肝肾联合移植(CLKT)和独立肾移植(iKT)。

2. 肠外营养相关性肝病：肠外营养相关性肝病患者(PNALD)肝移植有以下 3 种情形：①联合小肠和多脏器的移植；②合并肠功能衰竭并未获得肠道内自主功能的独立肝移植；③肠道自主功能恢复但终末期肝病持续存在并影响寿命的独立肝移植^[43]。

3. 隐源性肝硬化：在儿童,隐源性肝硬化导致的终末期肝脏疾病相当少见。

4. VII 因子缺乏：VII 因子缺乏可以用新鲜冰冻血浆、血浆提取的浓缩因子或者重组 VIIa 因子治疗。肝移植应用于最严重患者,在术中和术后 1~3 d 需进行因子替代治疗^[44]。

5. 蛋白 C 缺乏症：新生儿期暴发性紫癜是蛋白 C 缺乏症最严重的临床表现。在新生儿期后临床表现多种多样,但均有发生血管栓塞的风险。肝移植治疗有效,常因肠系膜栓塞或肾静脉栓塞引起急腹症而进行多脏器移植^[45]。

6. 布加综合征：布加综合征(BCS)是排除心脏疾病外,无论任何机制导致的肝静脉流出道梗阻症状。在成人 BCS 中潜在栓塞的风险高达 87%^[46]。经颈静脉肝内门体静脉分流(TIPS)对药物治疗无反应的患者可考虑采用,应用于儿童患者取得了成功。BCS 相关进行性慢性肝病和急性肝衰竭的患者能从肝移植中获益并有较长良好术后生存期。因

可能出现移植物血管内血栓复发,表现为阵发性睡眠性血红蛋白尿的 BCS 是肝移植的禁忌症。

十二、非肝硬化性门脉高压

非肝硬化性门脉高压(NCPH)按血管阻塞水平可分为肝上性、肝内性和肝前性,是由感染、药物、中毒、免疫紊乱或血栓形成引起的闭塞性血管疾病。非肝硬化性门脉高压患者合并心肺并发症时应当考虑肝移植治疗^[47]。

十三、镰状细胞性贫血

肝移植已成功应用于伴随镰状细胞性贫血的少数儿童及成人进展性肝病患者,但仍常发生血管栓塞性疾病,如移植物血栓、中风、肺栓塞以及感染。移植术后可出现血管闭塞性危象^[48]。仔细挑选患者和对镰状细胞性贫血的治疗管理(包括交叉输血)是此类疾病患者成功进行肝移植手术的保证。

十四、门脉高压的并发症

1. 肝肺综合征：肝肺综合征(HPS)是在门脉高压门体分流时发生肺内血管扩张(IPVD)的征象。HPS 的存在会增加发病率和死亡率,但在移植术后通常可逆转且不是进行移植手术的禁忌症。HPS 患者可从氧疗中获益,特别是在运动量增加时。肝移植对合并慢性肝病的 HPS 儿童是合适的选择,而且也适于非肝硬化性的 HPS 患者。

2. 门肺高压：门肺高压(PPH)是少见、隐匿和毁灭性的引起门体静脉分流的并发症。临床症状包括:呼吸困难、咳嗽和晕厥,也可能存在这些心肺症状的缺失。药物治疗能稳定和改善儿童 PPH,使肝移植获得成功,PPH 也随之消退。对药物治疗无反应的肺动脉高压应当作为肝移植的禁忌证^[49]。

既往只以治愈疾病为目的而进行肝移植手术,现在对于部分为改善生活质量的病例也进行肝移植手术。对于那些还没有进展为肝硬化的代谢性疾病患儿施行肝移植还需要仔细评估。对于通过肝移植能治愈的肝病应该施行肝移植手术,对于那些能够明显改善肝外症状的病人也要实施肝移植手术。

参考文献

- 1 Deirdre A. Kelly, John C. Bucuvalas, Estella M. Alonso, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. Liver Transplantation, 2013, 19: 798-825. DOI: 10.1002/lt.23697.
- 2 Chena CL, Concejroa A, Wanga CC, et al. Living donor

- liver transplantation for biliary atresia; a single-center experience with first 100 cases [J]. *American Journal of Transplantation*, 2006, 6: 2672–2679. DOI: 10. 1111/j. 1600–6143. 2006. 01528. x.
- 3 Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia [J]. *Lancet*, 2009, 374: 1704–1713. DOI: 10. 1016/S0140–6736 (09) 60946–6.
- 4 Davenport M, Puricelli V, Farrant P, et al. The outcome of elder (≥ 100 days) infant with biliary atresia [J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39: 575–581.
- 5 Inoue Y, Kato Y, Tamura T, et al. Prognostic implications of bile lakes after surgery for biliary atresia [J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43: 2165–2168.
- 6 Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N. Alagille syndrome and liver transplantation [J]. *J Pediatr Gastroenter Nutr*, 2010, 50: 11–1.
- 7 Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, et al. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients [J]. *Gut*, 2001, 49: 431–435.
- 8 Verma N, Pai G, Hari P, Plasma exchange for hemolytic crisis and acute liver failure in Wilson disease [J]. *Indian J Pediatr*, 2013 [Epub ahead of print].
- 9 Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with non-acetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial [J]. *Hepatology*, 2013, 57: 1542–1549. DOI: 10. 1002/hep. 26001.
- 10 Navaneethan U, Lancaster E, Venkatesh PG, Herpes simplex virus hepatitis-it's high time we consider empiric treatment [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2011, 20: 93–96.
- 11 Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Krailo M, et al. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 1717–1723. DOI: 10. 2741/492.
- 12 Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1245–1252.
- 13 Ismail H, Broniszczak D, Kalicinski P, et al. Changing treatment and outcome of children with hepatoblastoma: a analysis of a single center experience over the last 20 years [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47: 1331–1339. [http://dx. doi. org/10. 1016/j. jpedisurg. 2011. 11. 073](http://dx.doi.org/10. 1016/j. jpedisurg. 2011. 11. 073).
- 14 Ismail H, Broniszczak D, Kalicinski P, et al. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma. Do Milan criteria apply to pediatric patients? [J]. *Pediatr Transpl*, 2009, 13: 682–692. DOI: 10. 1111/j. 1399–3046. 2009. 01062. x.
- 15 Yu SB, Kim HY, Eo H, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg*, 2006, 30: 43–50. DOI: 10. 1007/s00268–005–7965–z
- 16 Meyers RL, Tiao GM, Dunn SP, et al. Liver transplantation in the management of unresectable hepatoblastoma in children [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 1293–1302. DOI: 10. 2741/460
- 17 Taki M, Ohi C, Yamashita A, et al. Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach–Merriitt syndrome [J]. *Pediatr Int*, 2006, 48: 82–84. DOI: 10. 1111/j. 1442–200X. 2006. 02162. x
- 18 Kuroda T, Kumagai M, Nosaka S, et al. Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group [J]. *J Pediatr Surg* 2011, 46: 2239–2243. DOI: 10. 1016/j. jpedisurg. 2011. 09. 007.
- 19 Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic ? brosis: A prospective study on incidence, risk factors and outcome [J]. *Hepatology*, 2002, 36: 1374–1382. DOI: 10. 1053/jhep. 2002. 37136.
- 20 Horslen S, Sweet S, Gish RG, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for cystic fibrosis [J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(12 Suppl 3): S98–99.
- 21 Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy [J]. *Advances in pediatrics*, 1996, 43: 127–170.
- 22 Morioka D, Takada Y, Kasahara M, et al. Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: impact of the use of heterozygous donors [J]. *Transplantation*, 2005, 80: 623–628.
- 23 Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? [J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29: 297–306.
- 24 Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study [J]. *Hepatology*, 2001, 33: 544–553.
- 25 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51: 660–678. DOI: 10. 1002/hep. 23294.
- 26 Bjornsson E, Angulo P. Cholangiocarcinoma in young individuals with and without primary sclerosing cholangitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 1677–1682. DOI: 10. 1111/j. 1572–0241. 2007. 01220. x
- 27 Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangi-

- tis in a United States community [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125:1364–1369.
- 28 Colombo C, Vajro P, Degiorgio D, et al. Clinical features and genotype–phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations [J]. *J Pediatr Gastroenter Nutr*, 2011, 52: 73–83. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f50363
 - 29 Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47:501–505.
 - 30 Hori T, Egawa H, Takada Y, et al. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current understanding and future therapy [J]. *COPD*, 2013, 10 (Suppl 1):35–43.
 - 31 Volpert D, Molleston JP, Perlmuter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease progresses slowly in some children [J]. *J Pediatr Gastroenter Nutr*, 2000, 31:258–263.
 - 32 Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database [J]. *Pediatr Transpl*, 2011, 15:400–405. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x.
 - 33 De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type I [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8:8. doi: 10.1186/1750-1172-8-8.
 - 34 Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6:27. 289. doi: 10.1186/1750-1172-6-27.
 - 35 Lerut JP, Ciccarelli O, Sempoux C, et al. Glycogenosis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: an indication for liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2003, 16:879–884.
 - 36 Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias [J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28:152–162. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2008.01.008
 - 37 Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment [J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2012, 27:1729–1736. DOI: 10.1093/ndt/gfs078
 - 38 Kemper MJ. The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type I [J]. *Urol Res*, 2005, 33:376–379. DOI: 10.1007/s00240-005-0495-1
 - 39 Chen PW, Hwu WL, Ho MC, et al. Stabilization of blood methylmalonic acid level in methylmalonic acidemia after liver transplantation [J]. *Pediatr Transpl*, 2010, 14:337–341.
 - 40 Dubern B, Broue P, Dubuisson C, et al. Orthotopic liver transplantation for mitochondrial respiratory chain disorders: a study of 5 children [J]. *Transplantation*, 2001, 71:633–637.
 - 41 Munnich A, Rustin P. Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders [J]. *Am J Med Genet*, 2001, 106:4–17.
 - 42 Chapal M, Debout A, Dufay A, et al. Kidney and liver transplantation in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease: a multicentric study [J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2012, 27:2083–2088.
 - 43 Taha AM, Sharif K, Johnson T, et al. Long-term outcomes of isolated liver transplantation for short bowel syndrome and intestinal failure-associated liver disease [J]. *J Pediatr Gastroenter Nutr*, 2012, 54:547–551.
 - 44 de Kort EH, Vrancken SL, van Heijst AF, et al. Long-term subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency [J]. *Pediatrics*, 2011, 127:e1338–1342. DOI: 10.1542/peds.2009-2913
 - 45 DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. American Association for the Study Liver D. Vascular disorders of the liver [J]. *Hepatology*, 2009, 49:1729–1764. DOI: 10.1002/hep.22772.
 - 46 Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135:808–815.
 - 47 Hurtova M, Bachir D, Lee K, et al. Transplantation for liver failure in patients with sickle cell disease: challenging but feasible [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17:381–392.
 - 48 Al-Hussaini A, Taylor RM, Samyn M, et al. Long-term outcome and management of hepatopulmonary syndrome in children [J]. *Pediatr Transpl*, 2010, 14:276–282. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01218.x. Epub 2009 Aug 3.
 - 49 Ahmed A, Keefe EB. Current indications and contraindications for liver transplantation [J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11:227–247. DOI: 10.1016/j.cld.2007.04.008

(收稿日期:2017-01-01)

(本文编辑:王爱莲 仇 君)

本刊引文格式: 高伟. 小儿肝移植的适应证 [J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(2):121–126. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.005

Citing this article as: Gao W. Indications of pediatric liver transplantation [J]. *J Clin Ped Sur*, 2017, 16(2):121–126. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.005