



全文二维码

儿童肝移植发展现状及展望

夏强^{1,2,3} 朱欣烨¹

¹上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科,上海 200127; ²上海市器官移植研究所,上海 200127; ³上海市器官移植与免疫工程技术研究中心,上海 200127

通信作者:夏强,Email:xiaqiang@shsmu.edu.cn

【摘要】 全球首例儿童肝移植的开展距今已近 60 年。随着儿童肝移植技术及术后管理经验的提升,全球范围内儿童肝移植手术例数稳步上升,手术质量逐步提高。发达国家儿童肝移植起步早,积累深,在治疗理念、患儿及移植长期管理等方面更为成熟。中国大陆地区儿童肝移植起步晚,但近年来发展迅速。本文阐述国内外儿童肝移植发展概况及存在的重点问题。

【关键词】 肝移植; 活体供者/分类; 疾病管理; 随访研究; 出院后医疗; 儿童

基金项目:上海申康三年行动计划(SHDC2020CR2003A)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202028-001

Current development and future outlook of pediatric liver transplantation

Xia Qiang^{1,2,3}, Zhu Xinye¹

¹ Department of Liver Surgery, Affiliated Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; ² Shanghai Institute of Organ Transplantation, Shanghai 200127, China; ³ Shanghai Research Center of Organ Transplantation & Immune Engineering Technology, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Xia Qiang, Email: xiaqiang@shsmu.edu.cn

【Abstract】 It has been over 60 years since the first global case of pediatric liver transplantation. With continuous refinements of surgical techniques and post-surgical management of pediatric liver transplantation, the number of surgeries is steadily rising while surgical quality is gradually greater. Such developed countries as Europe, USA, Japan and South Korea have enjoyed an early start and accumulated rich experiences of treatment discipline and long-term management of patients and grafts. Pediatric liver transplantation in Chinese mainland began late but has been rapidly developing in recent years. This review summarized the overall development and focused upon key issues of domestic and foreign pediatric liver transplantations.

【Key words】 Liver Transplantation; Living Donors/CL; Disease Management; Follow-Up Studies; Aftercare; Child

Fund program: Shanghai Municipal Shenkang Three-Year Action Plan (SHDC2020CR2003A)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202028-001

1963 年,Starzl 进行了世界上第一台肝移植手术,治疗对象为 1 例 3 岁胆道闭锁患儿,自此拉开了人类肝移植的序幕^[1]。与成人肝移植受者相比,儿童受者的病因更为多样化,以先天性胆道闭锁、遗传代谢性疾病为多见;患儿起病年龄、病理生理学特点与诊断方法各异,因而从移植手术中获益各不相同,术后管理也存在差异,需要多学科团队的紧密合作。欧美、日韩等国家肝移植起步较早,技术及管理体系较为成熟。1995 年,儿童肝移植研究合作网络(Studies of Pediatric Liver Transplantation, SPLIT)由北美地区 38 个儿童移植中心联合成立,现已逐渐发展成为一个跨地区、跨学科的协作网络,是目前全球最大的儿童肝移植数据库。截至 2021 年 12 月 31 日,美国实施儿童肝移植(年龄<18 岁)已达 18 563 例;欧洲地区 1988 年至 2020 年 6 月已完成 17 117 例。中国大陆地区儿童肝移植起步较晚,但近年来发展迅速,1996 年成功实施首例儿童肝移植手术,2012 年以前每年儿童肝移植例数不超过 50 例,但至 2020 年每年肝移植例数已增加至 1 178 例,中国成为全世界儿童肝移植年开展例数最多的国家。

一、儿童肝移植的主要适应证

儿童肝移植的适应证包括五大类:胆汁淤积性疾病、遗传代谢性疾病、急性肝功能衰竭、肝脏肿瘤及其他疾病^[1]。从发达国家与地区的经验来看,以先天性胆道闭锁为代表的胆汁淤积性疾病以其发病率高而成为儿童肝移植最常见的适应证,约占所有适应病例的60%~70%^[2-3]。胆道闭锁是指先天性肝内与肝外胆管闭塞,患儿出生后早期即出现病理性黄疸、白陶土样大便等表现,3月龄内可行肝门空肠吻合术(即葛西手术),但大多数患儿并不能通过葛西手术获得长期根治性疗效,肝移植是其最终治疗手段。遗传代谢性疾病是儿童肝移植的第二大适应证,占有适应病例的10%~13%;该类疾病多为罕见病,但种类多,其绝对数量并不少;通常是由于基因突变导致功能蛋白缺失引起局部或全身代谢异常而发病。根据肝脏受累程度,接受肝移植治疗的代谢性疾病主要分为两大类:第一类是合并肝脏器质性损伤的代谢性疾病,如Wilson's病、酪氨酸血症等,肝移植不仅能够治疗患儿的肝功能不全,也能纠正其代谢异常;第二类是不伴有肝脏器质性损伤的代谢性疾病,如尿素循环障碍、高尿酸血症等,这类患儿肝脏结构基本正常,但全身性代谢紊乱(如高氨血症、酸中毒等)严重,反复的代谢危象及发育滞后成为患儿接受肝移植的主要原因。急性肝功能衰竭和肝脏肿瘤也是儿童肝移植的常见适应证;前者主要包括已知或未知原因导致的急性肝衰竭,患儿经保守治疗无效时,应考虑紧急肝移植以挽救生命;后者主要包括无肝外脏器受累但不可手术切除的肝脏占位性疾病,儿童以肝母细胞瘤最为常见。此外,儿童肝移植受者还包括一些无法归类的疾病,例如布加综合征、自身免疫性肝炎肝硬化、先天性肝纤维化等^[4]。在中国大陆地区,儿童受体在早期以患有Wilson's病的大龄儿童为主,儿童肝移植手术量仅占全国肝移植总数的1%~4%。近年来,随着外科学技术的逐渐成熟、低龄儿童围手术期管理经验的积累、移植科与儿科医生合作的加强以及多学科诊疗团队逐步建立,中国大陆地区儿童肝移植的开展数量显著上升,以胆道闭锁、遗传代谢性疾病为主的3岁以下婴幼儿逐渐成为儿童肝移植最主要的受者群体,肝移植的适应证分布也与欧美、日韩等发达国家相似^[5]。

二、儿童肝移植的供体类型

由于不同地区文化的差异,日本、韩国两国,以及中国的香港、台湾等地区的儿童肝移植供肝类型以活体供肝为主,占80%以上^[6]。同样,亲属来源的活体肝移植也是中国大陆地区儿童肝移植的主要选择。活体肝移植的优势很明显,一是不受制于公共分配系统,大幅缩短了患儿等待供肝的时间,而尽早行肝移植可有效避免多脏器损伤,降低等待肝移植期间的病死率;二是活体肝移植多为择期手术,有充足的时间调整患儿和供体的生理及心理状态,减少并发症;三是热缺血时间近乎为零,冷缺血时间亦大大缩短,供肝质量好^[7]。由于儿童受体以6月龄至3岁婴幼儿为主,故左外叶移植是目前最主要的供肝类型。健康成人捐献左外叶通常可保留胆囊,且手术安全性高、并发症少。然而,对于体重较小的婴儿甚至新生儿,需采用单段移植或超减体积等技术切取与受者体型匹配的移植肝;目前在经验丰富的移植中心已有开展^[8]。另一方面,自体门静脉补片、门静脉支架、肝静脉搭桥、左肝静脉双支吻合等技术的应用有效解决了儿童受者门静脉纤细、血流反向或供肝血管变异等的挑战,很大程度上降低了术后血管并发症的发生率^[9]。近年来,随着公民逝世后尸体器官捐献政策在中国大陆地区的推行,儿童尸体肝移植例数明显增加,2020年中国大陆地区儿童尸体肝移植的例数已达每年362例,在同年儿童肝移植中占30.7%,很大程度上缓解了儿童肝移植供体紧缺的局面。

相较于亚洲地区,欧美国家的供肝类型以脑死亡患者捐献尸体供肝为主。尸体供肝包括全肝移植、劈离式供肝和减体积供肝。美国以全肝移植为主,约占儿童肝移植的60%;而欧洲地区则以劈离式肝移植最为常见,在儿童尸体肝移植中占比超过50%。劈离式肝移植将一完整供肝根据解剖学结构在体内或体外劈离成为两个部分,分别移植给两位不同的患者;此技术对于供肝的使用率较高;因而有效降低了终末期肝病患儿的等待期病死率,是扩展儿童肝移植器官池的有效方法^[10]。此外,近年来欧洲国家儿童活体肝移植比例逐年上升,欧洲地区活体肝移植占比从22.7%(2000—2010年)上升到了39.3%(2010—2020年);在欧洲地区6岁以下的患儿中,活体肝移植已占主体地位,占比达43.9%,略高于劈离式肝移植的31.1%^[11-12]。

目前全球范围内肝源的供需矛盾仍然凸显,急需进一步扩大肝移植供体池。西方发达国家近年来在边缘供肝的选择及管理上积累了较为丰富的经验,包括肝炎病毒性供体、脂肪肝、高龄人群(大于65岁)供

体、劈离供肝、心脏死亡后供体、良性肝肿瘤供体等^[13]。肝炎病毒感染后的边缘供肝包括 HIV、HBV、HCV 感染者供肝,其中 HIV 及 HBV 感染者的肝只能移植给相应病毒的感染者,而 HCV 感染的肝可移植给 HCV 阴性患儿^[14]。在脂肪肝供体中,微脂肪浸润的肝脏可被安全使用,移植物 1 年生存率与非边缘肝相当;而供肝气球样变细胞超过 30% 是术后早期胆道并发症和术后 1 年内移植物功能丧失的独立危险因素,因此不建议使用此类供肝^[13]。此外,多米诺肝移植、辅助性肝移植也为终末期肝病患儿提供了更多选项。多米诺肝移植是指将已决定进行肝移植的患儿(多称为第一受体)被切除的病肝移植给另一位肝病患儿(多称为第二受体),以挽救其生命。多米诺肝移植的供肝,即第一受体被切除的病肝,必须无结构性病变,多来自于未出现器质性改变的遗传代谢性疾病患儿;多米诺肝移植的受体,即第二受体,通常为无合适供肝来源而急需行肝移植治疗的终末期肝病患儿,且在移植前应考虑到存在罹患第一受体相应代谢病的风险。目前已应用于多米诺肝移植的病肝来自家族性淀粉样多神经病(familial amyloid polyneuropathy, FAP)、枫糖尿症、纯合子家族性高胆固醇血症患者等^[15-16]。

三、儿童肝移植的术后管理和长期随访

近 60 年来,随着外科技术、麻醉支持、免疫抑制治疗以及多学科合作等多方面技术与管理经验的积累和发展,肝移植患儿的术后生存率及长期生存质量得到了显著改善。截至 2021 年,美国器官共享网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)的统计数据显示,北美地区肝移植患儿的 5 年生存率达 90.9%;韩国两大器官移植数据库统计了共 775 例儿童肝移植患儿的 5 年生存率,达 87.5%;中国大陆地区肝移植患儿 5 年生存率为 83.6%,为亚洲前列。2017 年,儿童肝移植远期移植物损伤随访观察小组(Graft Injury Group Observing Long-Term Outcomes, GIGOLO)成立,旨在探索儿童肝移植术后慢性移植物损伤的危险因素及预防策略。随着国内互联网医院建设及三级诊疗系统的建立健全,肝移植患儿的术后随访从人员流动随访转变为“云随访”,因而增加了患儿术后规律随访的依从性,有利于患儿及移植物的长期生存。

肝移植患儿的移植物生存率与原发病有密切关系。慢性胆汁淤积性疾病、遗传代谢性疾病等良性疾病的移植物生存率较好。在经验丰富的肝移植中心,例如日本国立成育医疗研究中心(National Center for Child Health and Development, NCCHD),单中心报道胆道闭锁术后 5 年移植物存活率达 95.2%,尿素循环障碍的术后 5 年移植物存活率达 95.3%,而线粒体 DNA 缺失性疾病、二次肝移植和急性肝功能衰竭的移植物 5 年存活率显著低于其他病种,分别为 30%、55% 和 70%^[2,17]。此类患儿的移植物功能丧失多发生在术后 1 年内。

儿童肝移植的术后管理目标绝不局限于提高患儿长期生存率与移植物生存率。随着全球肝移植患儿术后随访时间的延长,儿童肝移植术后的社会-心理问题在国际上受到越来越多的关注。肝移植术后患儿健康相关生活质量显著低于健康同龄人,青春期时认知功能与学校表现较差,其原因包括原发病累及中枢神经系统、幼年期长时间脱离正常学习和社交、自卑心理等^[18]。研究表明,肝移植治疗可以有效改善患儿的神经精神发育及生活质量,胆道闭锁患儿肝移植术后心理发育指数(mental development index, MDI)及心理动力学发展指数(psychomotor development index, PDI)显著改善,而术前血氨及胆红素水平是 MDI 和 PDI 的独立影响因素^[18]。早期肝移植治疗也能有效降低尿素循环障碍、甲基丙二酸血症、枫糖尿症等遗传代谢性疾病发生神经系统并发症的风险^[19]。此外,创伤后应激障碍、抑郁、注意力缺陷等精神异常是术后需要重点关注的问题。对于青春期儿童,应注意随访的核心内容正从儿童关怀逐渐转化为成人关怀,这一过程可能伴随免疫抑制治疗方案的调整以及用药依从性从监护人向患儿本人转换^[20]。

目前发达国家经历数十年的经验积累,已形成了较为完善的儿童肝移植随访体系。然而,中国大陆 2012 年以前儿童肝移植术的移植物 5 年生存率仅 59.3%。2015 年中国医师协会器官移植医师分会儿童器官移植专委会成立并发布了首部《中国儿童肝移植临床诊疗指南》,使儿童肝移植由曾经的移植外科主导逐步转为多学科诊疗模式,术后生存率显著提高,2021 年儿童肝移植术后 5 年生存率已上升至 83.6%,与欧美、日韩等发达国家水平持平。尽管如此,儿童肝移植术后 15 年以上的长期管理和随访仍然是我们面临的重要挑战。

四、小结

发达国家儿童肝移植起步早,积累深,在治疗理念、移植物管理等方面值得我们学习。儿童肝移植在我

国起步尚晚,但近年来发展速度快。随着病例数的积累和外科技术的成熟,患儿和移植物存活率显著提高,但长期管理还面临挑战。多学科领域的合作与交流将促进儿童肝移植的发展,我国儿童肝移植事业必将走向更加光明的未来。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 观点梳理、文献检索为朱欣烨、夏强,论文撰写为朱欣烨

参 考 文 献

- [1] 万平,夏强. 小儿肝移植的进展与前沿[J]. 实用器官移植电子杂志,2017,5(1):7. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.01.003. Wang P, Xia Q. Recent advances and cutting edges of pediatric liver transplantation [J]. Practical Journal of Organ Transplantation (Electronic Version), 2017, 5(1):7. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.01.003.
- [2] Kasahara M, Umeshita K, Eguchi S, et al. Outcomes of pediatric liver transplantation in japan; a report from the registry of the Japanese liver transplantation society[J]. Transplantation, 2021, 105(12):2587-2595. DOI:10.1097/TP.0000000000003610.
- [3] Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation[J]. Transpl Int, 2018, 31(12):1293-1317. DOI:10.1111/tri.13358.
- [4] 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.
- [5] Wan P, Xu D, Zhang J, et al. Liver transplantation for biliary atresia: A nationwide investigation from 1996 to 2013 in mainland China[J]. Pediatr Transplant, 2016, 20(8):1051-1059. DOI:10.1111/petr.12750.
- [6] Kim JM, Kim KM, Yi NJ, et al. Pediatric liver transplantation outcomes in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(1):42-47. DOI:10.3346/jkms.2013.28.1.42.
- [7] Miller CM, Quintini C, Dhawan A, et al. The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline[J]. Transplantation, 2017, 101(5):938-944. DOI:10.1097/TP.0000000000001571.
- [8] Chaubal G, Nanavati AJ, Biradar V, et al. Monosegment liver allografts for liver transplantation in infants weighing less than 6 kg: an initial indian experience[J]. Transplant Proc, 2021, 53(5):1670-1673. DOI:10.1016/j.transproceed.2021.01.005.
- [9] Wan P, Li Q, Zhang J, et al. Right lobe split liver transplantation versus whole liver transplantation in adult recipients: A systematic review and meta-analysis[J]. Liver Transpl, 2015, 21(7):928-943. DOI:10.1002/lt.24135.
- [10] Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, et al. Split liver transplantation: current developments[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(47):5312-5321. DOI:10.3748/wjg.v24.i47.5312.
- [11] Wanis KN, Sarvet A, Ruffolo LI, et al. Estimating the effect of increasing utilization of living donor liver transplantation using observational data[J]. Transpl Int, 2021, 34(4):648-656. DOI:10.1111/tri.13835.
- [12] Suarez-Pierre A, Choudhury R, Carroll AM, et al. Measuring the effect of the COVID-19 pandemic on solid organ transplantation[J]. Am J Surg, 2021, S0002-9610(21)00784-4. DOI:10.1016/j.amjsurg.2021.12.036.
- [13] Muhammad H, Zaffar D, Tehreem A, et al. An update on usage of high-risk donors in liver transplantation[J]. J Clin Med, 2021, 11(1):215. DOI:10.3390/jcm11010215.
- [14] Da BL, Ezaz G, Kushner T, et al. Donor characteristics and regional differences in the utilization of HCV-positive donors in liver transplantation[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(12):e2027551. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.27551.
- [15] Herlenius G, Larsson M, Ericzon BG. FAP World Transplant Register and domino/sequential register update[J]. Transplant Proc, 2001, 33(1-2):1367. DOI:10.1016/s0041-1345(00)02513-6.
- [16] Geyer ED, Burrier C, Tumin D, et al. Outcomes of domino liver transplantation compared to deceased donor liver transplantation: a propensity-matching approach[J]. Transpl Int, 2018, 31(11):1200-1206. DOI:10.1111/tri.13291.
- [17] Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A. Pediatric living-donor liver transplantation[J]. Semin Pediatr Surg, 2017, 26(4):224-232. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2017.07.008.
- [18] Sun Y, Jia L, Yu H, et al. The effect of pediatric living donor liver transplantation on neurocognitive outcomes in children[J]. Ann Transplant, 2019, 24:446-453. DOI:10.12659/AOT.914164.
- [19] Molema F, Martinelli D, Hörster F, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data[J]. J Inher Metab Dis, 2021, 44(3):593-605. DOI:10.1002/jimd.12318.
- [20] Van Arendonk KJ, King EA, Orandi BJ, et al. Loss of pediatric kidney grafts during the “high-risk age window”: insights from pediatric liver and simultaneous liver-kidney recipients[J]. Am J Transplant, 2015, 15(2):445-452. DOI:10.1111/ajt.12985.

(收稿日期:2022-01-21)

本文引用格式: 本文引用格式: 夏强, 朱欣烨. 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.

Citing this article as: Xia Q, Zhu XY. Current development and future outlook of pediatric liver transplantation [J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(5):401-404. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202028-001.