

实用器官移植电子杂志



Practical Journal of Organ Transplantation (Electronic Version)

双月刊 2013年1月创刊 2018年第6卷第6期 2018年11月20日出版 微信公众号

主管 国家卫生和计划生育委员会

主办 人民卫生出版社有限公司
(100021,北京市朝阳区潘家园南里19号)

总编辑 郝阳

执行总编辑 杜贤

编辑 《实用器官移植电子杂志》编辑委员会
300192,天津市南开区复康路24号
电话:022-23626212
传真:022-23626212
Email: syqgyz@126.com

名誉主编 黄洁夫 郑树森

主编 沈中阳

主编单位 天津市第一中心医院

编辑部主任 李银平 范存斌

出版 人民卫生电子音像出版社有限公司
(100021,北京市朝阳区潘家园南里19号)

邮购 天津市第一中心医院
《实用器官移植电子杂志》编辑部
300192,天津市南开区复康路24号
电话:022-23626212
传真:022-23626212

国内邮发代号 6-286

海外发行代号 BM9256

光盘定价 每期20元,全年120元

中国标准连续出版物号
ISSN 2095-5332

CN 11-9334/R

新出审字[2012]590号

本刊版权归人民卫生出版社有限公司所有

任何机构或个人欲转发本刊图文,请与本刊联系。凡未经授权而转载、摘编本刊文章者,本刊将保留追究其法律责任的权利

除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表人民卫生出版社有限公司和本刊编委会的观点

目次

遗传代谢性肝病肝移植专题

述评

先天性代谢紊乱肝移植的适应证
.....高伟 419

专家论坛

遗传代谢性肝脏疾病的诊断思维
.....詹江华,熊希倩 421

论著

肝移植治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症的疗效分析
.....沈丛欢,陶一峰,李瑞东,
张全保,张晓飞,王正昕 424

美国 UNOS 小儿肝移植数据分析
.....王振,张海丽,滕大洪,蔡金贞,郑虹,沈中阳 428

儿童肝移植后胰岛移植的观察研究
.....王树森,裴广辉,
王金山,李威,刘尧娟,
张博雅,王智平,郑虹,沈中阳 432

40例儿童肾移植回顾性分析
.....胡善彪,余少杰,彭龙开,
谢续标,彭风华,蓝恭斌,王或,
郭勇,方春华,聂曼华,李玲 435

亲属活体肾移植受者术后并发症的诊治分析
.....王淮林,刘斌,朱海冬,王钢,
王远涛,周洪澜,翟秀宇 440

CHD8蛋白与乙肝相关性肝癌肝移植术后肿瘤复发的
相关性分析.....陈慧娟,王培晓,黄丽虹,
陈新国,张红英,张庆 444

新型双肾常温机械灌注保存装置的应用分析
.....高新谱,张玮晔,史源,
范鹏飞,王清平,沈中阳 448

中学生器官捐献意愿及其影响因素的
调查研究.....曾蕙,吕彦妍,刘瑞华,
刘竹韵,张赞梅,高玲玲 453

血色病合并乙型病毒性肝炎肝移植受者术后早期
新发自身免疫性肝炎1例.....范铁艳,陈虹,邱爽 458

自体肝移植治疗新生儿肝内胆汁淤积型希特林
缺乏症1例.....刘源,夏强,张建军,
薛峰,夏雷,罗毅,邱必军,
封明轩,陈小松,韩龙志 461

人民卫生出版社系列期刊管理委员会

总顾问 陈竺
主任委员 郝阳
副主任委员 王辰 陈孝平 葛均波 李立明
胡大一 杜贤
常务委员 (以姓氏笔画为序)
王深明 方向东 石雄 石汉平 成军
池一凡 李薇 何裕隆 沈琳 沈中阳
张英泽 张建中 陆普选 陈倩 林才经
金讯波 封志纯 段涛 董家鸿 蔡建强
霍勇
委员 (以姓氏笔画为序)
王辰 王深明 方向东 石雄 石汉平
成军 刘兆平 池一凡 孙晓光 孙路明
杜贤 李薇 李立明 李银平 李淑媛
李德爱 何裕隆 沈琳 沈中阳 张瑜
张沂南 张英泽 张建中 张艳平 陆明
陆普选 陈刚 陈倩 陈孝平 陈志元
范存斌 林才经 金讯波 周永进 封志纯
赵宏 郝阳 胡大一 段涛 贾晓巍
高静 常光其 鲁智豪 梁京 葛均波
董家鸿 韩玥 温少芳 蔡世荣 蔡建强
霍勇 魏芳远
秘书长 范存斌
副秘书长 梁京 张瑜 孙晓光
《实用器官移植电子杂志》编辑委员会
顾问 陈实 夏穗生 黎介寿 唐孝达
严律南 王学浩 胡盛寿
名誉主编 黄洁夫 郑树森
主编 沈中阳
副主编 刘永锋 石炳毅 郑虹
编委 (以姓氏笔画为序)
丁义涛 于立新 门同义 王浩 王凯
王颖 王立明 王西墨 王伟林 王春生
王政禄 王树森 王海波 王祥慧 韦中余
孔祥荣 邓永林 邓绍平 卢实春 叶启发
田野 田普训 史宪杰 丛文铭 曲青山
吕毅 朱有华 朱同玉 朱志军 朱继业
刘彤 刘航 刘龙 刘军 刘宏
刘天起 刘宏宇 刘致中 刘增业 刘懿禾
齐忠权 齐海智 江艺 江春平 孙丽莹
孙煦勇 杜冰 杜国盛 杜洪印 李文
李汛 李波 李立 李宁 李玉民
李幼生 李延钧 李秋荣 李银平 杨扬
杨涛 杨广顺 杨占宇 杨家印 肖劲逐
时军 吴健 吴力群 吴亚夫 吴国生
吴忠均 吴春华 何向辉 何晓顺 谷天祥
宋文利 宋红丽 张庆 张峰 张小东
张卫东 张水军 张伟杰 张玮晔 张建军
陆伟 陈光 陈刚 陈虹 陈良万
陈劲松 陈规划 陈忠华 陈知水 陈新国
陈静瑜 武小桐 范昱 明长生 周俭
周江桥 周洪澜 郑哲 孟旭 孟珂伟
赵明 邵恒骏 侯峰忠 姜格宁 洪晶
祝清国 贺强 敖建华 耿小平 莫春柏
栗光明 夏强 钱建民 高志良 高新谱
郭晖 郭文治 唐纓 黄洁 黄孝伦
黄建钊 曹华 睦维国 梁廷波 屠伟峰
彭志海 彭承宏 董念国 董家鸿 景鸿恩
程芮 程颖 傅红兴 傅志仁 傅耀文
温浩 谢岩 窦剑 窦科峰 蔡明
臧运金 廖贵益 谭建明 樊嘉 潘澄
薛武军 霍枫 魏玲玲
海外编委: 田英华(瑞士) 石强(美国)

亲体肝移植联合多米诺辅助肝移植治疗儿童代谢性肝脏疾病
疗效分析.....董冲,高伟,马楠,孙超,张威,
孟醒初,覃虹,吴斌,沈中阳 464
脑死亡器官获取单中心经验探讨
.....马明,李俊杰,田大治,蒋文涛 467

视频之窗

肝移植质量持续改进策略.....霍枫 470

病例报告

尼曼-匹克病1例并文献复习
.....张海涛,郭紫瑶 471

专科护理

空气气压泵肢体循环驱动仪预防DCD肾移植术后
深静脉血栓形成的管理.....李月,何重香,杨志坚,
程楚红,叶启发 473

国外交流见闻

匹兹堡大学Starzl移植研究所学习期间的见闻与思考
.....刘泉,杨木清,代贺龙 477

综述

代谢综合征与肝移植的研究进展
.....包玉娟,左祥荣 479
可行肝肾移植的遗传代谢病之一——甲基丙二酸尿症
.....王洪,张玉琴 483
原发性高草酸盐尿症的诊治进展
.....张骊,潘澄,蒋文涛,
王洪海,陈池义,贺健 486
鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的治疗及管理
.....吴波,张玉琴 489
我国人体器官捐献告知制度建立与实现途径的思考
.....高惊雷,彭志勇,邓澜,
魏诗文,曹峥,肖萌,高光华 493
生物材料在胰岛移植中的研究进展
.....王肖扬,程颖 495

国外医学之窗

缺血亚热碘肝保存中单次和双次灌注的对比研究
.....郑卫萍(编译) 420

本期执行编委 沈中阳 刘永锋 石炳毅 严律南 陆伟 郑虹
杜洪印 王树森 朱志军 刘懿禾 王浩 张玮晔
王颖 李银平 孙丽莹 王政禄 张全胜 郑卫萍
李延钧 宋红丽 杨涛 王靖

本期执行主编 詹江华 高伟
本期责任编辑 郑虹 詹江华 高伟 李银平
文字编辑及责任校对 李娜娜 李爽
本期英文编辑 宋卓伦 李娜娜 李爽
责任排版、制图 焦姣 视频制作 张玮晔 焦姣

Practical Journal of Organ Transplantation

(Electronic Version)

Bimonthly

Established in January 2013

Volume 6, Number 6

November 20, 2018

Administration

National Health and Family Planning
Commission

Sponsor

People's Medical Publishing House Co., LTD
No.19, Pan Jia Yuan Nan Li, Chaoyang
District, Beijing 100021, P.R.China

Editor-in-General

Hao Yang (郝阳)

Executive Editor-in-General

Du Xian (杜贤)

Editing

Editorial Committee of Practical
Journal of Organ Transplantation
(Electronic Version)
24 Fukang Road, Nankai District,
Tianjin 300192, China
Tel : 0086-22-23626212
Fax : 0086-22-23626212
Email : syqgyz@126.com

Honorary Editor-in-Chief

Huang Jiefu (黄洁夫)
Zheng Shusen (郑树森)

Editor-in-Chief

Shen Zhongyang (沈中阳)
Tianjin First Center Hospital

Managing Director

Li Yinping (李银平)
Fan Cunbin (范存斌)

Publishing

People's Medical Electronic &
Auto-visual Publishing House Co., Ltd.
No.19, Pan Jia Yuan Nan Li, Chaoyang
District, Beijing 100021, P.R.China

Subscription

Tianjin First Center Hospital
Editorial Board of Practical
Journal of Organ Transplantation
(Electronic Version)
24 Fukang Road, Nankai District,
Tianjin 300192, China
Tel : 0086-22-23626212
Fax : 0086-22-23626212

CSSN

ISSN 2095-5332

CN 11-9334/R

Copyright © 2018 By People's Medical Publishing House Co., LTD

For any organization or individual willing to reprint
articles or graphics of the journals, please contact with
editorial office. No content published by the journals may
be reproduced or abridged without authorization, and legal
responsibility will be held for any violation.

All articles published represent the opinions of the
authors, do not reflect the official policy of the People's
Medical Publishing House Co., LTD or the Editorial
Board, unless this is clearly specified.

CONTENTS IN BRIEF

Editorial

Indications for congenital metabolic disorders in liver transplantation 419
Gao Wei

Expert Forum

Diagnostic thinking of genetic metabolic liver disease 421
Zhan Jianghua, Xiong Xiqian

Original Articles

Clinical analysis of liver transplantation in progressive familial intrahepatic 424
*Shen Conghuan, Tao Yifeng, Li Ruidong, Zhang Quanbao,
Zhang Xiaofei, Wang Zhengxin*

The data analysis of UNOS pediatric liver transplantation in the United States 428
*Wang Zhen, Zhang Haili, Teng Dahong,
Cai Jinzhen, Zheng Hong, Shen Zhongyang*

Observation of islet transplantation after liver transplantation in children 432
*Wang Shusen, Pei Guanghui, Wang Jinshan, Li Wei, Liu Yaojuan,
Zhang Boya, Wang Zhiping, Zheng Hong, Shen Zhongyang*

A retrospective analysis of 40 cases of pediatric renal transplantation 435
*Hu Shanbiao, Yu Shaojie, Peng Longkai, Xie Xubiao, Peng Fenghua,
Lan Gongbin, Wang Yu, Guo Yong, Fang Chunhua, Nie Manhua, Li Ling*

Diagnosis and treatment of postoperative complications of living
donor kidney transplant recipients 440
*Wang Huailin, Liu Bin, Zhu Haidong, Wang Gang,
Wang Yuantao, Zhou Honglan, Zhai Xiuyu*

Relationship between CHD8 protein and tumor recurrence after liver
transplantation for hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma 444
*Chen Huijuan, Wang Peixiao, Huang Lihong, Chen Xinguo,
Zhang Hongying, Zhang Qing*

Application analysis of a new type of double kidney normal temperature
mechanical perfusion preservation device 448
*Gao Xinpu, Zhang Weiye, Shi Yuan, Fan Pengfei,
Wang Qingping, Shen Zhongyang*

Investigations on the willingness of organ donation and its impact factors
among middle school students 453
*Zeng Hui, Lv Yanyan, Liu Ruihua, Liu Zhuyun,
Zhang Zanmei, Gao Lingling*

De novo autoimmune hepatitis early period in liver transplantation
recipients combined with hemochromatosis and hepatitis B
infection: a case report and review 458
Fan Teyan, Chen Hong, Qiu Shuang

Living donor liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic
cholestasis caused by citrin deficiency 461
*Liu Yuan, Xia Qiang, Zhang Jianjun, Xue Feng, Xia Lei, Luo Yi,
Qiu Bijun, Feng Mingxuan, Chen Xiaosong, Han Longzhi*

Therapeutic effect of parental liver transplantation and domino-assisted
liver transplantation on children with metabolic liver disease 464
*Dong Chong, Gao Wei, Ma Nan, Sun Chao, Zhang Wei,
Meng Xingchu, Qin Hong, Wu Bing, Shen Zhongyang*

The experience on organ procurement after brain death 467
Ma Ming, Li Junjie, Tian Dazhi, Jiang Wentao

Continuous improvement strategy for liver transplantation quality 470
Huo Feng

Progress in research on metabolic syndrome and liver transplantation 479
Bao Yujuan, Zuo Xiangrong

One of the inherited metabolic diseases of liver and kidney
transplantation—methylmalonic aciduria 483
Wang Hong, Zhang Yuqin

The progress in the diagnosis and treatment of primary hyperoxalate urine 486
Zhang Li, Pan Cheng, Jiang Wentao, Wang Honghai, Chen Chiyi, He Jian

The treatment and management of ornithine carbamoyltransferase deficiency 489
Wu Bo, Zhang Yuqin

Thoughts on the establishment and realization of the notification
system of human organ donation in China 493
*Gao Jinglei, Peng Zhiyong, Deng Lan, Wei Shiwen, Cao Zheng,
Xiao Meng, Gao Guanghua*

Research progress of biological materials in islet transplantation 495
Wang Xiaoyang, Cheng Ying

Image and Video Challenge

Continuous improvement strategy for liver transplantation quality 470
Huo Feng

Review Articles

Progress in research on metabolic syndrome and liver transplantation 479
Bao Yujuan, Zuo Xiangrong

One of the inherited metabolic diseases of liver and kidney
transplantation—methylmalonic aciduria 483
Wang Hong, Zhang Yuqin

The progress in the diagnosis and treatment of primary hyperoxalate urine 486
Zhang Li, Pan Cheng, Jiang Wentao, Wang Honghai, Chen Chiyi, He Jian

The treatment and management of ornithine carbamoyltransferase deficiency 489
Wu Bo, Zhang Yuqin

Thoughts on the establishment and realization of the notification
system of human organ donation in China 493
*Gao Jinglei, Peng Zhiyong, Deng Lan, Wei Shiwen, Cao Zheng,
Xiao Meng, Gao Guanghua*

Research progress of biological materials in islet transplantation 495
Wang Xiaoyang, Cheng Ying

本期执行主编

詹江华



医学博士，Pittsburgh 大学博士后，教授，博士研究生导师。入选天津市“131”人才一层次创新型人才，国家留学基金资助人员，享受国务院特殊津贴。

现任亚太小儿外科学会会员（PAPS）；中华小儿外科学会委员；中华医学会小儿肝胆外科学组组长；天津市外科学会委员；天津市外科学会小儿外科学组组长；中国抗癌协会小儿肿瘤专委会会员；天津市抗癌协会小儿肿瘤分会副组长。《临床小儿外科杂志》副主编，《中华小儿外科杂志》《中华器官移植杂志》《天津医药》《中国小儿血液和肿瘤杂志》《天津医科大学学报》编委。

目前主攻胆道闭锁的早期筛查、诊断和治疗问题，从事先天性巨结肠病因学研究。其中胆道闭锁相关肝纤维化研究获得国家自然科学基金及多项天津市卫计委重大攻关项目资助。2008 年作为“神经节和神经胶质细胞在小肠闭锁中的分布研究”项目第一负责人，2014 年作为“胆道闭锁早期筛查及治疗策略”项目第一负责人，均获得天津市科学技术进步三等奖。累积著书 10 部，其中英文 3 部。先后承担国家级及省市级项目 17 项；发表论文 200 余篇，SCI 收入 20 篇。培养博士和硕士研究生近 30 余名。

高 伟



医学博士，主任医师，天津市第一中心医院移植中心小儿肝移植科主任。现任天津市医学会外科学分会小儿外科学组委员，天津市医学会肝病学分会青年委员，中国医师协会器官移植分会活体移植专业委员会副秘书长。《中华小儿外科杂志》《中华器官移植杂志》《肝癌》杂志编委。

1999 年毕业于天津医科大学临床七年制专业，毕业后于天津市第一中心医院移植外科从事肝移植工作，并于 2012 年 12 月—2013 年 5 月赴美国约翰霍普金斯医院学习肝移植，2014 年获医学博士学位，导师沈中阳教授。

从事肝移植的临床和基础研究工作，主要研究方向为小儿肝移植、小儿肝胆疾病的诊治、肝移植术后肿瘤复发的防治、劈离式肝移植。发表文章近 20 篇，参与编写论著 2 部，以项目负责人完成科研及新技术引进 3 项，获得天津市科技进步奖 1 项。

先天性代谢紊乱肝移植的适应证

高伟 (天津市第一中心医院器官移植中心, 天津 300192)

先天性代谢紊乱 (inborn errors of metabolism, IEM) 是一组由于细胞代谢关键通路受损, 从而导致严重的多系统疾病或死亡的疾病^[1]。儿童肝移植的主要适应证包括胆汁淤积性肝病、先天代谢性肝病、儿童肝脏肿瘤及急性肝功能衰竭等^[2]。

肝移植是许多先天性代谢紊乱疾病的有效治疗方法。某些先天性代谢性紊乱患儿经过药物及饮食控制治疗仍有严重临床表现或者有危及生命的失代偿表现。肝移植可以显著改善其生活质量, 有几种类型的 IEM 可能通过肝移植治疗, 包括氨基酸、碳水化合物、金属和脂质代谢的先天性紊乱、线粒体疾病。

这类疾病主要包括: 代谢缺陷位于肝脏且主要造成肝脏损害者, 如 α 1-抗胰蛋白酶缺乏、遗传性高酪氨酸血症、糖原储积症、Wilson 病、新生儿血色病等, 这些疾病直接引起肝脏的结构损害, 导致肝硬化及肝功能衰竭。代谢缺陷位于肝脏, 但首先造成肝外器官损害者, 如尿素循环异常、Crigler-Najjar 综合征、家族性高脂蛋白血症、原发性高草酸盐尿症等, 常见受累器官为心、脑、肾等。

虽然肝移植可以治愈一些先天性代谢紊乱疾病, 但有些疾病不能通过肝移植治愈其所有器官紊乱的 (表 1)。肝移植治疗先天性代谢紊乱疾病的获益程度取决于其肝外表现、肿瘤的累及范围和程度。对于不能治愈的先天性代谢紊乱疾病, 肝移植可以降低其急性代谢失代偿风险, 避免严格的饮食限制, 从而显著提高生活质量。

表 1 肝移植治愈的先天性代谢紊乱疾病

肝移植可以治疗的代谢性疾病	肝移植后需要监测的器官或系统
肝移植可以治愈的疾病	
酪氨酸血症 1 型	肾
Wilson 病	CNS
α 1-胰蛋白酶抑制剂缺乏	肺
急性间歇性卟啉病	肾
枫糖尿病	CNS
尿素循环障碍	CNS
鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	
瓜氨酸血症	
氨甲酰磷酸合酶 I 型缺乏	
精氨(基)琥珀酸裂解酶缺乏症	
精氨酸血症	
糖原贮积病	
Type I a, I b, III, IV	肾, 血/骨髓 (I b), 消化道 (I b)
克里格勒-纳贾尔综合征	CNS
原发性高草酸尿症	肾
进行性家族性肝内胆汁淤积症	肝, 消化道
移植后仍有代谢紊乱的疾病	
家族性高胆固醇	心脏
红细胞生成性卟啉病	肝脏
有机酸血症	CNS, 肾, 心脏
甲基丙二酸血症	
丙酸血症	
线粒体病	CNS, 肾, 心脏

注: CNS 为中枢神经系统

先天性代谢疾病占儿童肝移植适应证的 10% ~ 15%^[3]。肝移植手术方式包括活体肝移植、劈离式肝移植、尸体肝移植、辅助式肝移植、多米诺肝移植等。肝移植治疗先天性代谢紊乱疾病的 10 年生存率超过 82%^[4]。

供体肝脏来源的考虑包括是否使用尸体或活的相关供体肝移植。大多数先天性代谢疾病以常染色体隐性模式遗传, 在这种情况下父母是携带者。相对于具有两个功能基因拷贝的个体, 在受体中观察到酶活性降低表明尸体肝脏是更合适的供体器官, 特别是对于具有显著肝外表现的病症。然而, 不能获得尸体供体的情况下, 可以使用携带有相关基因的活体相关供体, 此类肝移植已获得成功,

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.001

基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(16KG107);天津市器官移植临床研究中心项目(17ZXCLSY00070)

通讯作者:高伟, Email: gao-wei@medmail.com.cn

特别是在亚洲国家, 如在日本^[5]。

许多研究验证了肝细胞移植是可行性, 可以用于治疗^[6]。最常见的可以进行肝细胞移植的疾病包括: 克里格勒-纳甲综合征、家族性高胆固醇血症及 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症等。

肝移植已成为先天性代谢疾病患者的有效治疗方式。尽管出现了新一代药物可以减缓疾病的进展, 但对于一些先天性代谢性疾病, 肝移植仍然是治疗先前被认为是不可治愈的破坏性疾病的最佳选择。如上所述, 每种疾病都具有其自身的生化特性, 因此, 肝移植的风险及预后评估应在肝移植之前, 即使在肝移植后, 也可能需要仔细的疾病特异性监测和管理。

参考文献

[1] Oishi K, Aron R, Wasserstein MP, et al. Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: Considerations for

indications, complications, and perioperative management [J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20 (6): 756-769.

[2] 李姗霓, 马楠, 孙超, 等. 儿童肝移植的主要适应证[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2014, 2 (5): 310-316.

[3] Rela M, Kalliamoorthy I, Reddy MS. Current status of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure [J]. *Liver Transplantation*, 2016, 22 (9): 1265-1274.

[4] Mazariegos G, Shneider B, Burton B, et al. Liver transplantation for pediatric metabolic disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111 (4): 418-427.

[5] 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.

[6] Anderson TN, Zarrinpar A. Hepatocyte transplantation: past efforts, current technology, and future expansion of therapeutic potential [J]. *J Surg Res*, 2018, 226: 48-55.

(收稿日期: 2018-09-25)

高伟. 先天性代谢紊乱肝移植的适应证[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2018, 6 (6): 419-420

· 国外医学之窗 ·

缺血亚热碘肝保存中单次和双次灌注的对比研究

在机器保存期间除门静脉灌注之外的动脉灌注是否改善了肝移植质量, 仍然存在争议, 目前缺乏使用这两种技术的比较研究。本文研究了在循环死亡大鼠肝脏后使用单次或双次机器灌注对肝移植质量的影响。此外, 我们分析了脉动与连续动脉血流的影响。方法: 循环死亡大鼠的肝脏 ($n = 18$) 冷藏保存 6 h, 然后进行 1 h 的常温机器灌注 [20°C , $40/5 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)] 和 2 h 的体外温热再灌注 (37°C , $80/11 \text{ mmHg}$, 9% 全血)。机器保存可通过门静脉灌注 (single portal vein perfusion, SP)、双脉冲 (dual pulsatile, DPP) 或门静脉和肝动脉的双连续灌注 (dual continuous perfusion, DCP) 进行。在 2 h 的温热再灌注期间评估流体动力学、肝功能测试、组织病理学和内皮特异性基因的表达。结果: 在再灌注结束时, 与 DCP 和 SP 移植相比, DPP 肝脏中的动脉血流更高。然而, 这种差异并不显著。没有观察到胆汁产生或丙氨酸氨基转移酶水平的差异。与 DCP 相比, SP 肝脏乳酸水平低, 但不是 DPP 肝脏。各组之间 caspase-3 和肿瘤坏死因子- α 的水平相似。在双重灌注肝脏中, 内皮基因 Krüppel 样因子 2 和内皮型一氧化氮合酶的表达更高, 但没有观察到更好地保留胆管内皮或肝动脉血管系统的组织学证据。结论: 该研究显示在终末缺血亚热量肝脏机器保存期间使用双灌注或单灌注方法后的对比结果。

郑卫萍, 编译自 *Transplant Direct*, 2018, 4 (11): e400.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30534591>

遗传代谢性肝脏疾病的诊断思维

詹江华¹, 熊希倩² (1. 天津市儿童医院普通外科, 天津市儿科研究所, 天津 300134 ;
2. 天津医科大学研究生院, 天津 300070)

遗传代谢性疾病是各种遗传缺陷导致代谢物质合成和分解障碍的一类疾病, 其种类繁多, 目前能确诊的遗传代谢性疾病已有 600 余种。而遗传代谢性肝病通常指由于遗传性的酶缺陷引起的物质中间代谢紊乱所导致的一系列疾病, 目前临床上最常见的有以下几种类型: ① 肝豆状核变性: 又称 Wilson 病; ② 血色病: 又称遗传性血色病; ③ 遗传性高胆红素血症: 即体质性黄疸; ④ α 1-抗胰蛋白酶缺乏症: 常染色体显性遗传; ⑤ 肝性卟啉病: 常染色体显性遗传。该类疾病的单一病种患病率低, 但总体发病率并不低, 有家族聚集的特点^[1]。临床上主要表现肝脏形态结构和(或)功能上病变, 其他任何器官、系统均可同时受累, 若不能得到及时诊疗, 将导致患者早期死亡或终身残疾。

据统计, 30% 以上的遗传代谢性疾病要经过 5 ~ 10 位医生的诊治, 48.3% 的患者被误诊为其他疾病, 误诊时间长达 5 年或更长^[2]。日本最近的研究显示, 遗传代谢性肝脏疾病给家长和患儿的生活造成很多困难, 包括长期求医的经济负担、心理压力及饮食控制等方面^[3]。总之, 诊断这类疾病在临床上存在一定困难, 个人和家族病史及常规的生化检查仅可提供一定的诊断线索, 而确诊需进行异常代谢产物和酶活性的测定, 甚至缺陷基因分析来最终明确诊断, 下面就该类疾病的诊断思路概述如下。

1 病史及临床表现

首先, 临床应注意收集病史, 了解患儿个人及家族的整体发病情况, 这是疾病诊断的基础。肝脏是人体器官中最大的消化腺, 具有分泌胆汁、储存

肝糖原、合成蛋白质、清除内源性或外源性物质等重要功能。遗传代谢性肝脏疾病主要是因为胆汁淤积和代谢产物的蓄积而损伤肝脏, 如果临床上出现震颤、多动症、肌强直等中枢神经系统症状时应考虑 Wilson 病; 再有临床表现为肝硬化、心肌炎、关节炎及皮肤色素沉着时应考虑是否为血色病可能。但多数情况下, 因肝脏对损伤的反应形式非常有限, 所以其临床表现并无特异性, 患儿出现肝损伤、黄疸、肝脾大或出现发育迟缓等表现而又不能用常规疾病解释时, 即应考虑遗传代谢性肝脏疾病的可能, 需进一步检查来明确诊断^[4]。

2 生化检测

对于可疑遗传代谢性肝脏疾病患儿应进行如下检查, 包括血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、血氨、电解质、心肌酶谱、钙、磷、酮体、尿酸、乳酸/丙酮酸、血清铜、铜蓝蛋白、转铁蛋白和血气分析等, 这些生化检测结果可提示某些遗传代谢性疾病, 缩小诊断范围, 为进一步诊断指明方向。如血常规检查是否有贫血, 尿酮体水平, 血生化肝肾功能, 如发现血清铜升高提示肝豆状核变性, 血氨升高提示鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症等。

3 血、尿等相关代谢产物检测

气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)在临床中广泛应用, 并已成为代谢障碍最重要的筛查和诊断方法之一, 有效地提高了小分子遗传代谢性疾病的确诊率^[5-6]。目前, 临床上应用液相串联质谱分析(LC-MS/MS)和GC/MS进行血、尿氨基酸检测、尿有机酸检测、血浆脂肪酸检测和血浆酰基肉碱检测, 在筛查和诊断尿素循环障碍性疾病、有机酸代谢异常及脂质氧化障碍等疾病中扮演了更加重要的角色。尿筛查留取标本方便、无痛、无创, 优势明显。

但尿 GC/MS 只能用于诊断遗传代谢缺陷病中 150 余种疾病,不能涵盖所有疾病,尿液筛查阴性也不能完全排除其他代谢性疾病。

同时有几点问题值得注意:有些异常代谢物是几种不同疾病的相同标志物,疾病所处时期不同,血、尿代谢物浓度不同。同时服用食物和药物会影响代谢产物的检出,所以遗传代谢性疾病的诊断须排除干扰,根据疾病时期的不同及 LC-MS/MS 和 GC-MS 结果进行分析,从而进行相关疾病的诊断或明确诊断。

4 酶学分析

传统的酶活性检测方法可以确诊遗传代谢病,但不能评价疾病的严重程度。有些遗传代谢性肝脏疾病可通过血清、皮肤成纤维细胞或器官组织细胞的特异酶检测来诊断^[7-8]。如呼吸链酶活性检测可测定肝脏中呼吸链酶复合体 I ~ IV 的活性有无异常,在线粒体呼吸链功能缺陷所致的线粒体肝病的筛查和诊断中具有重要的临床价值。溶酶体贮积病的诊断主要依据酶活性测定,酶学分析也是黏多糖贮积病等疾病分型的重要依据;生物素酶活性分析,但目前根据酶学分析确诊的疾病种类较少,而基因分析可以发现代谢性疾病的热点基因突变,克服酶学诊断上的不足。

5 基因检测

遗传代谢性肝脏疾病多数为常染色体隐性遗传,少数为常染色体显性遗传、X 连锁伴性遗传或线粒体遗传等^[9]。随着分子生物学的发展,越来越多的遗传代谢性肝病的基因缺陷被发现,也使通过基因检测确诊这一类疾病成为可能,尤其对于疾病早期生化改变不典型的患者,基因检测具有明显优势。而且基因检测有助于深入了解遗传代谢性肝病的发病机制,为开展新的治疗方法开辟新思路。

代谢性肝病诊断中,过去较为常用的基因检测方法有单核苷酸多态性分析、限制性内切酶酶切及荧光 PCR 等,存在费用较高且检测灵敏度欠佳等缺点^[10]。随着新一代测序技术的应用,对变异分布广泛、基因变异较多的遗传代谢性肝病进行直接测序是最为确切的检测方法。相对于全基因组测

序,全外显子测序能为临床表现极其复杂的遗传代谢性疾病如儿童胆汁淤积型肝炎等疑难代谢性疾病提供基因诊断依据。基因检测被广泛认为是诊断遗传代谢性肝病的“金标准”,但由于代谢性肝病涉及的基因数量大、复杂性高,且具有遗传异质性,分子生物学诊断极具挑战性,尤其是基因检测后的数据分析及与个体的关联分析更具挑战。

6 肝组织活检

组织活检包括皮肤、肌肉、神经以及特殊部位的组织活检,包括受累器官肝脏的活检。遗传代谢性肝脏疾病在光镜下有特异的形态学改变,如糖原累积病在普通光镜下病变特异性高,肝活检则可明确诊断;脂质代谢障碍在电镜下呈高电子密度圆形小体或板层状结构,高度提示脂质沉积^[11-12]。因此肝穿刺活检能明显提高该病检出率,对遗传代谢性肝病的诊断有重要意义。但肝穿也有其局限性,大多数代谢性肝病普通病理表现为非特异的组织形态学改变,不能提示诊断;如所有类型的线粒体肝病都可能出现肝细胞脂肪囊泡、肝细胞变性水肿、胆汁淤积、门管区纤维化和肝硬化等的组织学表现;对于局灶性病变,可能未穿刺到病灶部位;即使弥漫性病变也可能存在局部病变程度不均匀等问题,从而影响诊断的正确性。

综上所述,临床上对于黄疸延迟消退以及胆汁淤积症患者应考虑到遗传代谢性肝病可能,积极做相应的临床检查来明确诊断。生化分析、酶活性检测以及基因分析作为遗传代谢病筛查诊断的主要方法,各有优势以及局限性,应合理应用,组织活检可以对疾病的确诊提供重要价值。不明原因肝病就诊的患儿,出现以下情况须考虑遗传代谢性肝脏疾病可能:①肝损伤、黄疸、肝脾增大,除外常见的获得性肝病;②合并多脏器受损;③合并贫血、低血糖、乳酸性酸中毒、酮血症,病理提示肝脏脂肪变性或无特异的形态学改变等。临床上出现上述情况的患儿,需全面回顾临床资料,仔细询问家族史,并进行特殊生化检查,缩小诊断范围;进一步进行血、尿氨基酸筛查、尿有机酸分析、血浆脂肪酸分析、血浆酰基肉碱分析,必要时进行特异酶学检测,

肝组织活检对于代谢病诊断有辅助作用,全基因组测序或相关的热点基因突变检测可以帮助临床医生明确疾病的最终诊断,从而积极采取合理的治疗方案使得患儿快速恢复健康。

参考文献

- [1] 杨媛,詹江华.肝移植治疗小儿遗传代谢缺陷病的研究进展[J/CD].实用器官移植电子杂志,2017,5(4):287-292.
- [2] 罗小平,王天有.从戈谢病的诊疗现状看我国罕见病的未来之路[J].中华儿科杂志,2015,53(4):254-255.
- [3] Yamaguchi K, Wakimizu R, Kubota M. Difficulties in daily life and associated factors, and QoL of children with inherited metabolic and their parents in Japan: a literature review [J]. JIMD Rep, 2017, 33: 1-10.
- [4] 朱世殊,董漪,徐志强,等.2001--2010年儿童非病毒性肝病疾病谱分析[J].传染病信息,2011,24(5):279-280.
- [5] Körver-Keularts IMLW, Wang P, Waterval HWAH, et al. Fast and accurate quantitative organic acid analysis with LC-QTOF/MS facilitates screening of patients for inborn errors of metabolism [J]. J Inherit Metab Dis, 2018, 41(3): 415-424.
- [6] Blau N, Duran M, Gibson KM, et al. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic disease [M]. Berlin, Springer, 2014.
- [7] 占霞,顾学范,琳娜,等.串联质谱检测干血滤纸片多种溶酶体酶活性方法的建立[J].中华检验医学杂志,2016,39(10):761-765.
- [8] Li D, Lin Y, Huang Y, et al. Early prenatal diagnosis of lysosomal storage disorders by enzymatic and molecular analysis [J]. Prenat Diagn, 2018, 38(10): 779-787.
- [9] Song P, Gao J, Inagaki Y, et al. Intractable and rare diseases research in Asia [J]. Biosci Trends, 2012, 6(2): 48-51.
- [10] Charles RS, William SS, Barton C, et al. The Metabolic and molecular bases of inherited disease [M]. 8th ed. New York: MC-Graw Hill Medical Publishing Division, 2001.
- [11] Waskowicz LR, Zhou J, Landau DJ, et al. Bezafibrate induces autophagy and improves hepatic lipid metabolism in glycogen storage disease type Ia [J]. Hum Mol Genet, 2018, 25: 1-42.
- [12] 王立娟,管小琴,刘琳,等.小儿遗传代谢性肝病的临床病理分析[J].临床儿科杂志,2010,28(6):565-567.

(收稿日期:2018-10-01)

詹江华,熊希倩.遗传代谢性肝脏疾病的诊断思维[J/CD].实用器官移植电子杂志,2018,6(6):421-423.

2019年专题预告

- 2019年第1期:肝移植与肝脏肿瘤
- 2019年第2期:再次器官移植
- 2019年第3期:代谢综合征与器官移植
- 2019年第4期:组织移植与人体资源利用
- 2019年第5期:器官移植病理研究进展
- 2019年第6期:器官移植围术期管理

肝移植治疗进行性家族性肝内胆胆汁淤积症的疗效分析

沈丛欢, 陶一峰, 李瑞东, 张全保, 张晓飞, 王正昕 (复旦大学附属华山医院普外科, 上海 200040)

【摘要】 目的 探讨肝移植术对进行性家族性肝内胆胆汁淤积症 (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) 的临床疗效。方法 回顾性分析 2015 年 10 月—2018 年 4 月在复旦大学附属华山医院接受肝移植术的 5 例 PFIC 患者的临床资料。其中 PFIC II 型患者 3 例, III 型患者 2 例; 男性 3 例, 女性 2 例, 中位年龄为 34 个月 (9 ~ 102 个月); 左外叶活体肝移植术 4 例, 经典原位肝移植术 1 例。分析患者术前基本特征、术中情况、术后管理及预后资料, 评估肝移植疗效。结果 所有手术顺利完成, 患者肝功能恢复正常。术后 1 例患者发生淋巴瘘, 1 例患者出现肝内胆管扩张, 1 例患者感染乙型肝炎病毒、巨细胞病毒及 EB 病毒。经中位时间为 23 个月 (4 ~ 34 个月) 的随访, 所有患者及移植肝正常存活, 黄疸、瘙痒等症状消退。无患者发生明显急、慢性排斥反应及血管并发症。结论 肝移植能改变 PFIC 基因缺陷, 是彻底治愈疾病的有效方法。

【关键词】 进行性家族性肝内胆胆汁淤积症; 肝移植; 儿童; 疗效分析

Clinical analysis of liver transplantation in progressive familial intrahepatic cholestasis

Shen Conghuan, Tao Yifeng, Li Ruidong, Zhang Quanbao, Zhang Xiaofei, Wang Zhengxin. Department of General Surgery, Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China.

Corresponding author: Wang Zhengxin, Email: 778622916@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic benefit of liver transplantation (LT) on progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). **Methods** The clinical data of 5 cases with PFIC who underwent liver transplantation at Huashan Hospital affiliated to Fudan University from October 2015 to April 2018, were analyzed retrospectively. There are PFIC II patients in 3 cases and 2 PFIC III patients in 2 cases; there were 3 cases male and 2 cases female with a median age of 34 months (9 ~ 102 months); living donor liver transplantation with left lateral segment patient in 4 cases and classical orthotopic liver transplantation in 1 case. The clinical data, including pre-operative basic features, surgical situation, postoperative management and outcomes were analyzed to evaluate the curative effect of LT. **Results** All the surgeries achieved success and the liver function recovered smoothly. After the operation, 1 case was complicated with lymphatic leakage and 1 case with intrahepatic bile duct dilation. One case was infected by the hepatitis B virus, cytomegalovirus and EB virus. All the children and grafts were alive after median follow up duration of 23 months (4 ~ 34 months). The clinical manifestations of jaundice and pruritus were gradually vanished. No patient suffered from apparent acute or chronic rejection and vascular complications. **Conclusions** LT is the definitive treatment for PFIC as it could correct the genetic defect.

【Key words】 Progressive familial intrahepatic cholestasis; Liver transplantation; Child; Therapeutic benefit analysis

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.003

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81773089)

通讯作者: 王正昕, Email: 778622916@qq.com

儿童胆汁淤积症是一类严重影响患者健康的消化系统疾病，其发病率高，约占新生儿的1/2 500，且病因复杂，除包括先天性胆道闭锁、α1-抗胰蛋白酶缺乏症及病毒感染外，进行性家族性肝内胆汁淤积症（progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC）也为其中一类^[1-3]。在新生儿胆汁淤积性疾病中，PFIC约占8%~15%^[4-5]，但在较大儿童胆汁淤积群体中，占比可达34%^[6]。PFIC是一组在婴幼儿或儿童早期即发病的异质性常染色体隐性遗传性疾病。目前，对PFIC的主要治疗手段为以熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid, UDCA）为主的药物治疗及胆汁分流术，但当上述治疗无效时，黄疸、瘙痒无法缓解或患者进展至终末期肝病及发生肝癌时，肝移植成为最终的治疗选择^[4-5]。尽管肝移植疗效确切，但目前也无法解决I型肝外症状、II型PFIC复发等问题。本研究回顾性分析了2015年10月—2018年4月在复旦大学附属华山医院肝移植中心行肝移植手术的5例PFIC患者临床资料，并对肝移植疗效及注意事项进行总结，现报道如下：

1 资料和方法

1.1 临床资料：选取2015年10月—2018年4月5例行肝移植术的PFIC患者。根据其临床症状、体征、血清学检查、影像学检查及基因检测结果进行PFIC的诊断与分型。5例患者中，3例男性，2例女性，中位年龄为34个月（9~102个月），中位身高与体重分别为79 cm（66~120 cm）和10 kg（8~24 kg）。3例患者PFIC II型、2例III型、无I型患者。术前4例患者有严重瘙痒。患者均接受UDCA治疗，1例II型患者曾接受胆汁分流术，但效果欠佳。5例患者移植术前均进展为肝硬化失代偿或慢性肝功能衰竭，行肝移植术（表1）。

1.2 手术方式

1.2.1 原位肝移植术（orthotopic liver transplantation, OLT）：1例PFIC II型患者行OLT术，供肝来源于公民死亡捐献并符合相关规定。术中，首先将肝脏整体游离，充分暴露下腔静脉、肝静脉、门静脉等。病肝移除时，先阻断上、下腔静脉及门静脉，离断后将肝脏整体取出。供肝修整后置入腹腔，依次重建肝上、下腔静脉，门静脉，肝动脉，并行胆肠吻合。

1.2.2 活体肝移植术：4例患者行活体肝移植术（living donor liver transplantation, LDLT）。手术均通过华山医院医学伦理委员会审批并符合相关规定，供肝者为患者父母。供者均行左外叶供肝切取术。

表1 患者的临床资料

类别	数值
性别〔例（%）〕	
男	3（60）
女	2（40）
年龄（月）	34（9~102）
身高（cm）	79（66~120）
体重（kg）	10（8~24）
分型〔例（%）〕	
I	0
II	3（60）
III	2（40）
术前PELD评分（分）	21（1~28）
术前治疗〔例（%）〕	
UDCA	5（100）
胆汁分流术	1（20）
手术方式〔例（%）〕	
活体肝移植	4（80）
经典原位肝移植	1（20）
供肝类型〔例（%）〕	
左外叶	4（80）
全肝	1（20）
GRWR（%）	2.82（0.98~5.70）

注：连续性变量以中位数（范围）表示；分类变量以例数（%）表示；GRWR为移植植物与受体质量比

除1人行腹腔镜取肝外，其余均为开腹手术。术中首先切断左外叶周围韧带。游离第一肝门时，需充分暴露肝左动脉、门静脉左支，随后CUSA刀在镰状韧带右侧离断肝实质，并断离左肝管。最后断离左肝动脉、门静脉左支及肝左静脉，取下供肝行门静脉灌注后送至受体手术房间进行供肝植入。

1.3 术后随访及资料收集处理：患者术后常规采用他克莫司+糖皮质激素二联方案抗排异，应答不佳者加用吗替麦考酚酯。出院后患者每周随访1次，3个月后每2周1次，6个月后减少为1个月1次，1年后根据情况调整为1~3个月1次。常规随访内容包括血常规、肝生化、血清免疫抑制剂药物浓度及患者生长发育情况，并定期加查出凝血、巨细胞病毒及EB病毒、乙肝两对半及肝血管全套彩超等。

本研究分析肝移植对5例PFIC患者的疗效。患儿生长发育状况采用Z值评估及： $Z = (\text{患儿身高} / \text{体重} - \text{同龄同性别儿童平均身高} / \text{体重}) \div \text{同龄同性别儿童身高} / \text{体重标准差}$ ^[7]。本研究连续性变量数据以中位数（范围）表示，分类变量数据以例数（%）表示。

2 结果

所有手术均顺利完成, 中位移植体与受体质量比为 2.82% (0.98% ~ 5.70%)。所有活体肝移植供肝者术后无相关并发症。受体术后肝功能顺利恢复, 1 例患者术后发生淋巴瘘, 经调整饮食后逐步好转。1 例患者术后出现胆红素升高, 超声及 CT 等影像学资料提示肝内胆管扩张, 经 PTCD 穿刺引流后治愈。既往有研究显示接受乙型肝炎核心抗体阳性 (HBcAb) 供肝术后乙肝自发感染率升高^[8]。本研究中 1 例患儿术后发生乙肝感染, 可能与供肝 HBcAb 相关, 遂予核苷类药物抗病毒。同时, 该患者尚伴巨细胞病毒及 EB 病毒感染, 予减少他克莫司剂量, 更昔洛韦抗病毒并密切监测病毒 DNA 载量。治疗后, 所有患者并发症均得以顺利解决。

本研究中位随访时间为 23 个月 (4 ~ 34 个月)。截至 2018 年 8 月, 所有患者及移植体均正常存活, 黄疸、瘙痒等术前症状消除。术后患者发育情况改善 (图 1), 其中 1 例患者术后生长发育有了明显提高, 其身高 Z 值由术前 -2.5 提高到术后 24 个月 0.5, 其余患者基本达到同龄儿童生长发育水平。PFIC 随访期间, 无患者发生明显急、慢性排斥反应及血管并发症等情况。

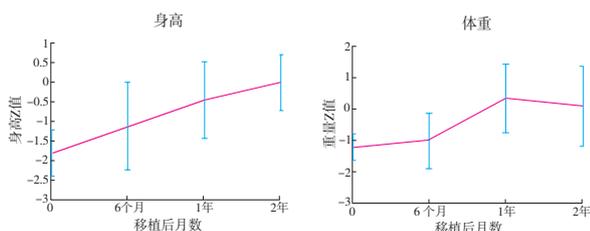


图 1 患儿移植术后身高体重 Z 值变化图

3 讨论

PFIC 主要的致病机制是基因突变导致的肝细胞膜上的膜转运蛋白缺陷, 致使肝细胞内胆汁分泌入毛细胆管障碍。根据基因缺陷不同, PFIC 目前主要分为 3 类 (表 2): I 型患者突变基因为 18 号染色体上的 ATP8B1, 该突变导致 FIC1 蛋白缺陷; II 型由 2 号染色体 ATP8B1 基因突变所致, 该突变影响 BSEP 蛋白, 最终造成胆盐分泌障碍, 胆汁减少; III 型则由 7 号染色体 ABCB4 基因突变所致, 该突变引发 MDR3 蛋白缺陷并影响胆汁中磷脂转运^[4-5]。

PFIC 主要的临床症状为黄疸及瘙痒。临床上, 3 类 PFIC 各有不同特点: I 型与 II 型患者血清 γ -GT 正常或偏低。I 型患者常在婴儿期发病,

且因缺陷 FIC1 蛋白广泛表达于小肠、胰腺及肾脏等器官组织中, I 型患者常具备大量肝外表现, 如水样腹泻、胰腺炎、身材矮小及神经性耳聋等。II 型 PFIC 患者在新生儿期至婴儿早期即可发病, 该型病情进展迅速, 患者常在数年 (大多数 1 年内) 进展为终末期肝病, 且有发生肝脏肿瘤风险, 因此需定期进行甲胎蛋白检测及超声检查。III 型患者血清 γ -GT 值偏高, 起病时间较晚, 常为婴儿后期至成年早期^[4-5]。本研究中, 3 例 II 型患者均在较小月龄 (9 个月、9 个月及 34 个月) 时进展为肝硬化并接受了肝移植手术。2 例 III 型患者接受移植月龄较大, 为 64 个月与 102 个月。

肝移植术是 PFIC 最彻底的治愈手段, 它能改变病肝的基因缺陷并逆转由此带来的各种病症。目前, 移植指征也由传统的终末期肝病、肝癌拓展到生长发育迟滞及皮肤瘙痒等严重影响生活质量的临床症状。据报道, PFIC 患者移植术后 3 ~ 5 年期间, 胆汁淤积及其症状改善率高达 75% ~ 100%^[5]。德国汉堡大学艾本多夫医学中心曾为 33 例 PFIC II 型或 III 型患者行 OLT 术^[9], 其中 10 例移植术前曾行胆汁分流术, 但效果不佳, 术后仍进展为肝硬化或出现严重皮肤瘙痒。与之相比, 移植术后除一人外, 所有患者皮肤瘙痒得到缓解, 8/14 例患者呈现明显追长趋势。术后所有患者均正常存活, 生存率为 100%。在本研究中, 经过中位时间为 23 个月 (4 ~ 34 个月) 随访后, 所有患者及移植体均正常存活, 皮肤瘙痒症状消失, 未发生急慢性排斥反应、血管并发症等情况, 疗效较好。

LDLT 能有效缓解供肝短缺, 是死亡捐献供肝肝移植的重要补充。在中国大陆, 以父母捐肝为主的 LDLT 更成为儿童肝移植的主要形式, 占比超过 70%^[10-11]。但考虑到 PFIC 为常染色体隐性遗传病, 父母为携带致病基因的杂合子, 因此使用父母供肝是否会影响到患者预后也成为了国内外关注的重点。Cuyillo 等^[12]曾将行 LDLT 的 7 对 PFIC 供受体与 7 对胆道闭锁供受体进行对比发现, PFIC 组与胆道闭锁组供受体在术后转氨酶、胆红素及 γ -GT 恢复等方面均无差异。除 1 例 PFIC 在术后 6 个月因严重脓毒血症死亡外, 其余供受体均正常存活。国内仁济医院也曾为 6 例 PFIC 患者行 LDLT 术, 术后患者全部存活且症状得以改善^[13]。因此, 杂合子供肝对 PFIC 患者预后并无明显影响。在本研究中, 共有 4 例患者行亲体捐献 LDLT 术, 亦取得肯定疗效。

尽管肝移植疗效确切,但对于肝移植的选择仍需全面评估与慎重选择,尤其是对于 PFIC I 型患者,肝移植只能解决患者肝脏 ATP8B1 突变,其小肠、胰腺等肝外组织中仍有大量缺陷 PIC1 表达。因此,移植术后,此类患者肝外症状可能无法得到缓解。相反,由于移植后胆汁排泄正常,超出既往身体适应量,小肠内缺陷 PIC1 代偿性高表达,最终加重渗透性腹泻。另外,研究表明,PFIC I 型患者移植术后常会出现严重肝脂肪变性,进而进展为脂肪性肝炎,最终导致肝硬化或肝衰竭。在 Hori 等^[14]的报道中,PFIC 移植术后消化系统症状及肝脂肪变性发生率分别为 90.9% 及 72.7%,54.4% 的患者发生脂肪性肝硬化并有 27.3% 的患者死亡。为此,也有一些中心在移植术中^[15]或术后^[16]实行胆汁内分流术或外分流术以预防或解决此类问题,但目前报道均为个例,尚缺少大规模随机对照研究证实。本研究无 PFIC I 型患者,但本中心对 I 型患者行肝移植治疗仍持谨慎态度,术前需对患者进行仔细全面检查,以评估移植可能带来的风险与受益。

不同于 I 型,PFIC II 型患儿移植术后不发生脂肪变性,预后良好^[14]。但也有报道显示,尽管移植后移植肝正常表达胆盐输出泵,但部分患者血清中会出现大量抗 BSEP 抗体。高滴度抗体能结合肝细胞毛细胆管面的 BSEP 蛋白并抑制其转运功能,最终患者再次出现 PFIC II 型表现:黄疸、瘙痒, γ -GT 正常,病理检查除正常分布的 BSEP 外,其余特征也与 PFIC II 型(对 PFIC II 型病肝行免疫组化实验,常无法检测到 BSEP 蛋白)相似^[17-20]。Siebold 等^[20]人报道,PFIC II 型移植后复发率约为 8%。对于此类患者,加强免疫抑制,血浆置换、免疫吸附等抗 BSEP 抗体去除治疗,及 B 细胞去除治疗(抗 CD20 抗体,利妥昔单抗)可使患者受益。在本研究中,3 例 PFIC II 型患者术后平稳,暂未出现复发表现,但长时间、规律性监测随访不可忽视。

总之,PFIC 是一组因基因缺陷导致的胆汁淤积性疾病,肝移植是治疗 PFIC 的最终治疗方式,但对于 I 型患者,需全面评估移植风险与收益,慎重选择。移植术后需加强监测 II 型患者的疾病复发。

参考文献

[1] Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges [J]. *J Hepatol*, 2016, 65 (3): 631-642.

- [2] Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38 (3): 263-267.
- [3] Dani C, Pratesi S, Raimondi F, et al. Task Force for Hyperbilirubinemia of the Italian Society of Neonatology. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis [J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41: 69.
- [4] Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, et al. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children [J]. *World J Transplant*, 2016, 6 (2): 278-290.
- [5] Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4 (1): 25-36.
- [6] Agarwal S, Lal BB, Rawat D, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in Indian children: clinical spectrum and outcome [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2016, 6 (3): 203-208.
- [7] Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome [J]. *Transplantation*, 2003, 75 (12): 2147-2150.
- [8] Xi ZF, Xia Q, Zhang JJ, et al. De novo hepatitis B virus infection from anti-HBc-positive donors in pediatric living donor liver transplantation [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14 (8): 439-445.
- [9] Englert C, Grabhorn E, Richter A, et al. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *Transplantation*, 2007, 84 (10): 1361-1363.
- [10] Zhou J, Shen Z, He Y, et al. The current status of pediatric liver transplantation in Mainland China [J]. *Pediatr Transplantat*, 2010, 14 (5): 575-582.
- [11] 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.
- [12] Cuttillo L, Najimi M, Smets F, et al. Safety of living-related liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *Pediatr Transplant*, 2006, 10 (5): 570-574.
- [13] 刘源,夏强,张建军,等.活体肝移植治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症[J].*中华小儿外科杂志*, 2015, 36 (10): 758-760.
- [14] Hori T, Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, et al. Living-donor liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *World J Surg*, 2011, 35 (2): 393-402.
- [15] Mali VP, Fukuda A, Shigeta T, et al. Total internal biliary diversion during liver transplantation for type I progressive familial intrahepatic cholestasis: a novel approach [J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20 (7): 981-986.
- [16] Nicastro E, Stephenne X, Smets F, et al. Recovery of graft steatosis and protein-losing enteropathy after biliary diversion in a PFIC I liver transplanted child [J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16 (5): E177-182.
- [17] Kubitz R, Dröge C, Kluge S, et al. High affinity anti-BSEP antibodies after liver transplantation for PFIC-2 - Successful treatment with immunoadsorption and B-cell depletion [J]. *Pediatr Transplantat*, 2016, 20 (7): 987-993.
- [18] Masahata K, Uehara S, Ibuka S, et al. Recurrence of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 phenotype after living-donor liver transplantation: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48 (9): 3156-3162.
- [19] Prusinskas B, Kathemann S, Pilic D, et al. Cholestasis after pediatric liver transplantation-recurrence of a progressive familial intrahepatic cholestasis phenotype as a rare differential diagnosis: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49 (7): 1628-1633.
- [20] Siebold L, Dick AA, Thompson R, et al. Recurrent low gamma-glutamyl Transpeptidase cholestasis following liver transplantation for bile salt export pump (BSEP) disease (posttransplant recurrent BSEP disease) [J]. *Liver Transpl*, 2010, 16 (7): 856-863.

(收稿日期: 2018-09-01)

沈丛欢,陶一峰,李瑞东,张全保,张晓飞,王正昕.肝移植治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症的疗效分析[J/CD].*实用器官移植电子杂志*, 2018, 6 (6): 424-427.

美国 UNOS 小儿肝移植数据分析

王振, 张海丽, 滕大洪, 蔡金贞, 郑虹, 沈中阳 (天津市第一中心医院器官移植中心, 天津 300192)

【摘要】 目的 通过对美国器官资源共享网络公共数据库的研究, 分析了美国近 10 年儿童肝移植的发展状况。方法 数据包括等待名单和移植两部分, 分别从患儿数量变化、年龄构成、性别、血型、种族、术前诊断及移植后生存率等方面进行数据的收集分析。结果 2017 年有 725 例患儿添加到儿童肝脏移植等候名单, 较 2005 年的 826 例患儿有所降低。儿童活体肝移植的数量从 2015 年 79 例的峰值下降到 2017 年的 67 例, 其中大部分来自与受者关系密切的捐赠者。结论 在过去的 10 年中, 在接受尸体供肝和活体供者肝脏的受者中, 移植存活率继续提高。

【关键词】 肝移植; 美国器官资源共享网络

The data analysis of UNOS pediatric liver transplantation in the United States

Wang Zhen, Zhang Haili, Teng Dahong, Cai Jinzhen, Zheng Hong, Shen Zhongyang. Tianjin First Central Hospital Organ Transplantation Center, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Shen Zhongyang, Email: zhongyangshen666@hotmail.com;

Cai Jinzhen, Email: caijinzhen@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the development of liver transplantation for children in the United States in recent ten years through the study of the public database of the United Network for Organ Sharing. **Methods** The data included the waiting list and the transplantation periods, the change of case number, age composition, gender, blood type, ethnicity, preoperative diagnosis and post-transplant survival rate were analyzed. **Results** In 2017, 725 new candidates were added to the pediatric liver transplant waiting list, less than in 2005 (826 candidates). The number of living donor pediatric liver transplants decreased from a peak of 79 in 2015 to 67 in 2017, most of the donors were closely related to the recipients. **Conclusion** Graft survival rate continued to improve over the past decades among recipients receiving deceased and living donor liver transplantations.

【Key words】 Liver transplantation; UNOS

1963 年, Starzl 教授完成人类首例肝移植术。值得注意的是, 接受这一开创性手术的患者是一例 3 岁的胆道闭锁患儿, 因此可以说儿童肝移植的发展先于成人肝移植, 具有更长的历史。目前的儿童肝移植技术已经趋于成熟, 再加上不断进展的器官保存技术、术后监护、新的免疫抑制剂以及全球经

验的积累, 患儿和移植物的长期生存率大大提高, 生活质量明显改善^[1-2]。然而, 目前来看, 儿童肝移植较成人肝移植发展显著落后。儿童与成人相比, 在肝移植手术适应证、手术技术、术后免疫抑制药物使用以及长期生存面临的生长发育等问题, 存在显著差异。对比美国器官资源共享网络 (United Network for Organ Sharing, UNOS) 近十年的相关数据, 可以了解儿童肝移植在美国的发展变化趋势, 从中或可得到一些对我们有益的提示与启发。

1 材料和方法

UNOS^[3] 2007—2017 年总计 10 年的儿童肝移植数据纳入研究分析。患儿年龄在 0 ~ 17 岁之间, 共计 7 876 例患儿被纳入研究。评估肝移植发展趋势的主要指标: ① 候选患儿数; ② 肝移植数量; ③ 供体类型; ④ 病因; ⑤ 移植后生存率; ⑥ 移植费用支付主要来源; ⑦ 移植中心数量。

1 结果

1 等待名单

来自器官获得和移植网 (organ procure ml transplantation network, OPTN) 的数据显示, 2017 年 725 例新的有效候选人被添加到小儿肝移植等候名单中, 无效候选人数为 10 例, 与近 10 年 (2007—2017 年) 数据相比变化不大 (图 1), 其中男性患儿 364 例, 女性患儿 361 例。候选人中终末期肝病模型 (Model for End-Stage Liver Disease, MELD) / 儿童终末期肝病模型 (Pediatric End-stage Liver Disease, PELD) 评分主要集中在 < 15 分, 为 366 例, 占 49.1% (图 2), 较前略有增加 (2016 年为 45.9%, 2007 年为 42%), 其次被列为 1A/1B 状态, 为 146 例, 占 19.8%。35 分以上的患儿变化不大 (2017 年为 3.2%, 2016 年为 3.9%, 2006 年为 4.7%)。近 10 年儿童肝移植在年龄组成上变化不大 (图 3), 2017 年移植等候名单中, 1 ~ 5 岁的年龄组占最大比例为 34.2%, 其次是小于 1 岁和 11 ~ 17 岁的年龄组分别占 29% 和 24%, 6 ~ 10 岁年龄组占 13% (图 4A)。白人候选人构成 2017 年等候名单上最大的种族/族裔群体 (50.3%), 其次是西班牙裔 (22.8%)、黑人 (15.6%) 和亚洲候选人 (6.6%), (图 4B)。56.2% 的候选人等待时间不到 1 年, 15.7% 为 1 ~ 2 年, 10.1% 为 2 ~ 4 年, 9.9% 为 3 ~ 5 年, 8.1% 为 5 年或更长时间。从血型来看, O 型血占比例最大为 57.4%, 其次是 A 型血, 占 26.1%, B 型和 AB 型血分别占 14% 和 2.5%。

2017 年小儿肝移植最主要的候选病因仍是先天性胆道闭锁 (32%), 其次是急性肝坏死 (11.5%) (图 5A)。代谢性疾病的候选人比例从 2007 年的 7.7% 上升到 2017 年的 12%。在 2017 年从候补名单中移除的候选人有 701 例, 70.5% 的人接受了尸体供肝, 9.7% 的患者接受了活体供肝, 4.6%

的患者死亡, 7.0% 的人因为病情好转而被从名单中剔除, 1.7% 的人被认为病重而不能接受移植 (图 5B)。



图 1 2007—2017 年美国肝移植等候名单上每年新增的患儿数量 (蓝色条柱: 候选总人数为当年第一次列入等候名单的患儿数, 包括准备接受二次肝移植的患儿; 橙色条柱: 无效候选人为因肝脏状态差而不适于肝移植的患儿)

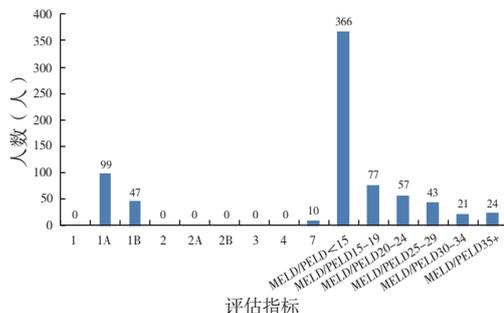


图 2 2017 年美国儿童肝移植候选者的肝脏状况评估



图 3 2007—2017 年美国肝移植等候名单上患儿各年龄阶段的分布情况

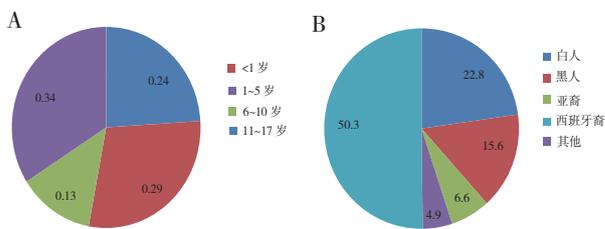


图 4 2017 年美国肝移植等候名单上患儿各年龄阶段所占百分比的情况 (A); 各种族所占百分比的情况 (B)

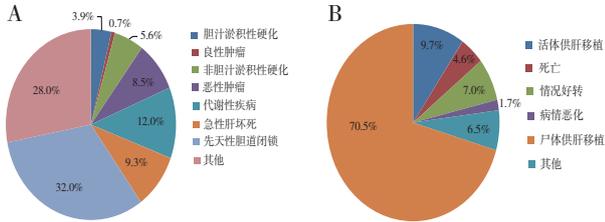


图5 2017年美国肝移植等候名单上患儿的诊断(A); 2017年患儿从候补名单中移除的原因(B)

2 移植

儿童肝移植数量在2008年达到峰值613例, 2017年为599例。小儿肝移植的尸体供肝所占比例较大(均占85%以上), 近10年数据变化不大。小儿活体肝移植数量从2016年的62例上升到2017年的72例^[4], 其中大多数供体与受者密切相关(图6)。年龄在1~5岁的患儿较多, 占41.6%, 其次是年龄小于1岁的患儿, 占22.2%。2017年599例小儿肝移植患儿中, 有541例为乙肝病毒核心抗体阴性, 占90.3%, 而乙肝病毒核心抗体阳性的仅有5例, 占0.8%, 较2007年(11例, 占1.8%)有所下降(图7)。

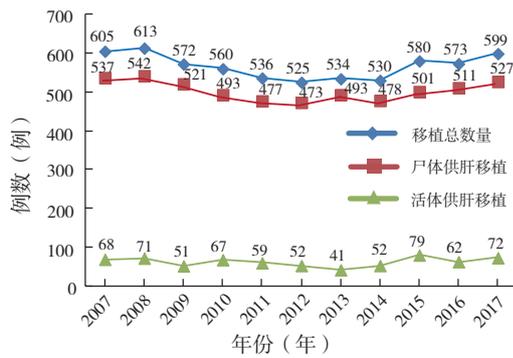


图6 2007—2017年美国儿童肝移植年总数量及各供肝类型的数量

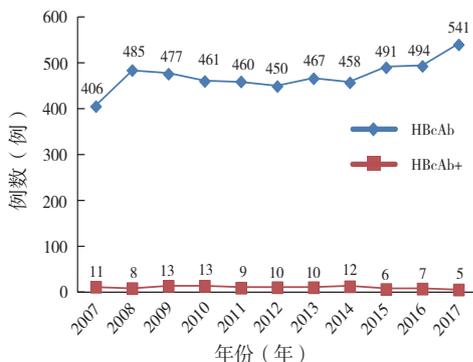


图7 2007—2017年美国接受肝移植儿童的乙肝病毒感染情况

2016年共有50个移植中心开展小儿肝移植手术, 其中CAPC-TX1 Lucile Salter Packard Children's Hospital手术量最多为43例, 其次是TXTC-TX1 TexasChildren's Hospital为42例, 年手术量在5例或5例以下的移植中心有15家。在过去10年的小儿肝移植中, 受者年龄、性别、血型 and 种族分布变化不大(表1)。胆道闭锁仍然是肝功能衰竭的主要原因(29.8%)。关于术前病情, 34.1%的肝移植受者肝脏状态被评为1A/1B, 4.8%的受者在移植时的MELD/PELD评分为小于15, 26.7%的受者MELD/PELD评分为35或更高, 而2007年为9.7%(表2)。在2017年, 40名(占6.7%)患儿接受二次肝移植手术, 比2007年的8.6%有所下降。2017年, 小儿肝移植费用支付主要来源于商业保险(占37.2%)和公共医疗保险(49.9%), 与过去十年相比, 公共医疗保险份额逐渐增大(2007年商业保险占49.4%, 公共医疗保险38.5%)。

表1 2007年与2017年美国接受肝移植患儿的年龄、性别、种族、血型的比较

特征	2017年(例)	2007年(例)
年龄		
< 1岁	133	189
1~5岁	249	219
6~10岁	83	72
11~17岁	134	125
性别		
男	309	315
女	290	290
人种		
白人	296	313
西班牙裔	142	127
黑人	103	108
亚裔	35	37
其他	23	20
血型		
A	200	218
B	95	75
O	287	281
AB	17	31

3 移植后生存率

2008—2015年的统计结果显示, 11~17岁患儿移植后1年的移植物生存率最高为92.7%,

6 ~ 10 岁患儿移植后 5 年的移植物生存率最高为 87.9% (表 3)。其中,先天性胆道闭锁患儿的移植后 1 年生存率最高为 91.3%, 5 年生存率为 85.1%。代谢性疾病的移植后 1 年生存率为 89.2%, 5 年生存率为 79.6%。

表 2 2007 年与 2017 年美国接受肝移植患儿肝脏状态的比较

肝脏状态	2017 年 〔例 (%)〕	2007 年 〔例 (%)〕
无效	0 (0)	3 (0.5)
1A	77 (12.9)	77 (12.7)
1B	133 (22.2)	66 (10.9)
活体捐献	72 (12.0)	65 (10.7)
MELD/PELD < 15	29 (4.8)	59 (9.8)
MELD/PELD 15 ~ 19	13 (2.2)	57 (9.4)
MELD/PELD 20 ~ 24	21 (3.5)	68 (11.2)
MELD/PELD 25 ~ 29	20 (3.3)	34 (5.6)
MELD/PELD 30 ~ 34	74 (12.4)	82 (13.6)
MELD/PELD > 35	160 (26.7)	94 (15.5)

表 3 2008—2015 年美国儿童肝移植移植后生存率

年龄	移植后 (移植物存活数)					
	1 年 (例)	生存率 (%)	3 年 (例)	生存率 (%)	5 年 (例)	生存率 (%)
< 1 岁	476	86.7	494	83.3	520	80.0
1 ~ 5 岁	743	89.0	657	83.8	661	78.9
6 ~ 10 岁	273	92.3	241	86.2	268	87.9
11 ~ 17 岁	429	92.7	393	88.0	319	80.9

4 讨论

通过上述几方面的对比分析,我们发现美国儿童肝移植在手术规模开展、病种构成、术后生

存率等方面,近十年来没有显著变化,提示儿童肝移植技术已经相对固定,长期生存率较为理想,想要获得更加满意的疗效可能需要在减少免疫抑制副作用、提高免疫耐受成功率等方面加强努力。数据显示患儿年龄与手术预后正相关,提示移植术前及时恰当的治疗尤为关键,以尽量使得患儿获得充分生长发育后再接受肝移植治疗。因此,我们仍面临多方面挑战,需要与小儿肝病医生建立广泛联系,通过综合治疗为终末期肝病儿童提供最佳治疗方案。

参考文献

- [1] McDiarmid SV, Anand R, Martz K, et al. A multivariate analysis of pre-, peri-, and post-transplant factors affecting outcome after pediatric liver transplantation [J]. Ann Surg, 2011, 254 (1) : 145-154.
- [2] Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M, et al. SPLIT Research Group. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation [J]. Am J Transplant, 2008, 8 (2) : 396-403.
- [3] The OPTN Web site offers a wealth of information about transplantation. <http://optn.transplant.hrsa.gov>.
- [4] Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2017. Abbreviated citation: OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. HHS/HRSA.

(收稿日期: 2018-10-26)

儿童肝移植后胰岛移植的观察研究

王树森^{1, 2, 3, 4}, 裴广辉¹, 王金山¹, 李威⁵, 刘尧娟², 张博雅¹, 王智平¹, 郑虹¹, 沈中阳^{1, 2, 3}
(1. 天津市第一中心医院移植中心, 天津 300192; 2. 卫生部危重病急救医学重点实验室, 天津 300192; 3. 天津市器官移植临床研究中心, 天津 300192; 4. 药物化学生物学国家重点实验室, 天津 300071; 5. 中国人民解放军总医院第三医学中心器官移植中心, 北京 100039)

【摘要】 目的 探讨肝移植后患儿行经皮经肝门静脉穿刺胰岛细胞移植, 治疗1型糖尿病的安全性与有效性。方法 回顾性分析天津市第一中心医院1例肝移植后进行胰岛细胞移植的1型糖尿病患儿的临床资料。利用胶原酶联合中性蛋白酶消化捐赠者胰腺, 连续密度梯度离心方法纯化胰岛细胞。患儿全麻下行经皮经肝门静脉穿刺胰岛移植术, 将胰岛细胞经门静脉移植到肝脏内。术后监测血糖、胰岛素用量、C肽与肝肾功能。移植后给予防治排斥反应、抗凝、预防感染治疗, 根据患儿血糖酌情给予胰岛素。结果 成功分离高纯度胰岛, 胰岛当量为212 073 IEQ, 活性95%, 葡萄糖刺激指数为1.77, 组织量为1 ml。术后患儿空腹血糖日趋平稳, 每日胰岛素用量逐渐降低, 移植后20 d完全停用外源性胰岛素, 空腹C肽水平显著升高, 肝肾功能稳定, 无胰岛移植并发症。**结论** 儿童肝移植后胰岛细胞移植治疗1型糖尿病疗效良好, 安全性高。

【关键词】 胰岛移植; 肝移植; 1型糖尿病

Observation of islet transplantation after liver transplantation in children

Wang Shusen^{1, 2, 3, 4}, Pei Guanghui¹, Wang Jinshan¹, Li Wei⁵, Liu Yaojuan², Zhang Boya¹, Wang Zhiping¹, Zheng Hong¹, Shen Zhongyang^{1, 2, 3} (1. Tianjin First Central Hospital Transplant Center, Tianjin 300192, China; 2. Key Laboratory of Critical Care Medicine, Ministry of Health, Tianjin 300192, China; 3. Tianjin Clinical Research Center for Organ Transplantation, Tianjin 300192, China; 4. State Key Laboratory of Medicinal Chemistry Biology, Tianjin 300071, China; 5. China Armed Police General Hospital Organ Transplantation Center, Beijing 10003, China)

Corresponding author: Shen Zhongyang, Email: zhangyangshen666@hotmail.com;

Wang Shusen, Email: shusen1976@126.com

【Abstract】 Objective To explore the safety and efficacy of islet cell transplantation through percutaneous trans-hepatic puncture of portal vein for treating type 1 diabetes on pediatric liver transplantation recipients. **Methods** The clinical data of one type 1 diabetic child undergoing islet cell transplantation after liver transplantation in Tianjin First Central Hospital was analyzed retrospectively. The donor pancreas was digested by injecting collagenase solution combined with neutral protease and the islets were purified using continuous density gradients centrifugation. Cultured islets were infused through percutaneous trans-hepatic portal vein puncture to the liver of a pediatric patient with type 1 diabetes after liver transplantation in Tianjin first center hospital. The

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.005

基金项目: 天津市器官移植临床研究中心(15ZXLCYSY00070), 天津市自然科学基金项目(18JCZDJC33100),

国家重点研发计划(2016YFC1305104), 国家自然科学基金(81870535)

通讯作者: 沈中阳, Email: zhangyangshen666@hotmail.com

王树森, Email: shusen1976@126.com

blood glucose, insulin dosage, C-peptide, liver and renal function after transplantation were monitored. After transplantation, the patient was treated with anti-rejection and anticoagulation therapy, the insulin was used according to the blood glucose. **Results** The yield of high purity islet was 212 073 islet equivalents (IEQ). Islet viability was 95% while the glucose stimulation index (GSI) was 1.77. The transplant tissue volume was 1 ml. After islet transplantation, the fasting blood glucose of the child patient became stable gradually, and the daily insulin dosage gradually decreased. Exogenous insulin therapy was completely stopped 20 d post islet transplantation with normal fasting C-peptide levels. The patient's liver and renal function was stable while no complications after islet transplantation was observed. **Conclusion** The islet transplantation is effective and safe for treating children with type 1 diabetes after liver transplantation.

【Key words】 Islet transplantation ; Liver transplantation ; T1DM

随着胰岛制备技术的发展以及胰岛移植免疫抑制方案的优化,近年来的临床研究显示,胰岛移植后5年约60%的患者可脱离胰岛素,提示胰岛移植已经成为治疗1型糖尿病的理想方法之一^[1-3]。目前胰岛移植受者主要为成年患者,罕有儿童胰岛移植的报道。天津市第一中心医院移植中心于2015年6月成功实施了儿童肝移植后胰岛移植,患者在接受胰岛移植后3周脱离胰岛素治疗。

1 资料与方法

1.1 病例资料:患者男性,7岁,30 kg。5年前患者因先天性胆道闭锁疾病行葛西手术治疗,4年前因“多饮、多食”就诊于当地医院,诊断为1型糖尿病,注射胰岛素治疗,约15~20 U/d。2年前因肝功能衰竭接受亲体肝移植手术,术后移植肝功能良好。1型糖尿病治疗应用胰岛素泵,约20 U/d,但血糖控制欠佳,血糖波动在2~25 mmol/L,常出现低血糖发作,空腹C肽<0.01 ng/ml。

1.2 胰岛分离、纯化:胰腺来自于33岁男性捐献者。获取胰腺后转运至胰岛制备GMP实验室,冷缺血时间为5 h。利用胶原酶联合中性蛋白酶消化胰腺,利用连续密度梯度离心方法纯化胰岛。

1.3 胰岛移植手术:患儿在全麻下行经皮经肝门静脉穿刺。穿刺成功后置入5-F管,测门脉压为15 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),门静脉造影显示移植肝内门静脉及分支充盈良好。缓慢滴入高纯度胰岛悬液〔胰岛当量(islet equivalents, IEQ)为212 073,活性95%,葡萄糖刺激指数为(glucose stimulation index, GSI)指数1.77,组织量为1 ml〕,其中加入肝素(70 U/kg),整个胰岛输注过程耗时9 min 30 s。胰岛移植后门脉压为15 mmHg,门脉造影显示肝

内门静脉及分支充盈良好,较移植前无明显变化。移植过程顺利,患者苏醒后送复苏室观察治疗。

1.4 移植后治疗:患者移植后给予抗凝、抗感染治疗,应用他克莫司联合吗替麦考酚酯防治排斥反应。移植后根据患儿血糖酌情给予胰岛素。

1.5 术后监测:术后采用动态血糖监测血糖水平,恢复正常饮食后,根据患儿血糖水平予胰岛素。术后24 h床旁超声监测肝脏和门静脉血流。术后监测空腹C肽、血常规、肝肾功能及免疫抑制剂血药浓度。

2 结果

2.1 患者血糖控制情况:胰岛移植后患儿空腹血糖日趋平稳(图1A),每日胰岛素用量逐渐降低,移植后20 d患儿完全停用外源性胰岛素(图1B),患者空腹C肽水平显著升高(表1)。患儿在接受胰岛移植前糖化血红蛋白为7.1%,移植后1个月降至6.5%。患儿生活质量得到显著提高。

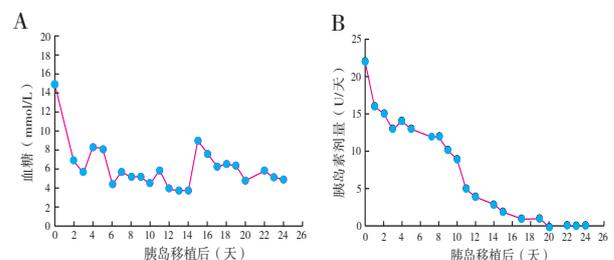


图1 患儿胰岛移植后空腹血糖水平(A); 患儿胰岛移植后胰岛素用量(B)

表1 患儿胰岛移植术后空腹C肽化验结果

化验指标	术后时间(d)				
	0	7	14	21	60
C肽(ng/ml)	< 0.010	1.720	0.891	0.576	0.745

2.2 胰岛移植后肝功能：患儿胰岛移植后，出现短暂肝功能异常，表现为丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）及天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）升高，最高至正常值3倍。给予对症保肝治疗后，ALT、AST水平逐渐下降，直至移植后60 d降至正常范围内（图2）。

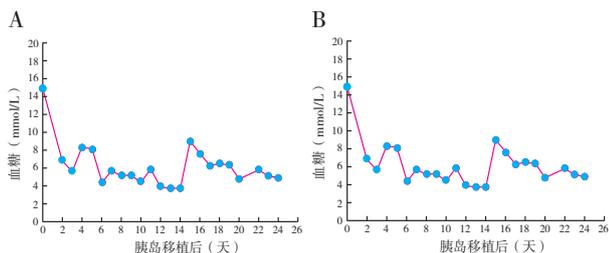


图2 胰岛移植后患儿肝功能情况

3 讨论

虽然目前胰岛移植已经成为治疗1型糖尿病的较为理想临床方案，但对于儿童胰岛移植的临床研究罕有报道。由于目前胰岛移植后患者需要终身服用免疫抑制药物，长期服用这些药物难免出现毒副作用。对于1型糖尿病儿童是否适合接受胰岛移植还存在争论，尤其是随着动态血糖监测及胰岛素泵的不断发展和进步，因此儿童1型糖尿病患者是否适合接受胰岛移植前应综合评价。本例患者胰岛素泵治疗1型糖尿病效果较差，经常出现低血糖发作，并且患儿已经接受了肝移植手术，术后常规服用免疫抑制药物治疗。在综合评价患者的病情的基础上，成功实施了儿童肝移植后胰岛移植手术，术后患者血糖平稳，逐步脱离胰岛素治疗。

门静脉因操作简便、并发症少、吸收较好、所需胰岛细胞少，成为目前临床胰岛移植的常规移植部位。同时，由于肝脏在调节胰岛素水平方面发挥重要作用，胰岛素直接分泌到肝脏能够严格控制血糖^[4]。Rafael等^[5]报道了84例胰岛移植后，超过50%的患者出现肝脏酶学的显著性升高，其中54%患者AST的水平升高至正常的2.5倍，27%的患者AST水平超过正常的5倍。但这种肝脏酶学水平的升高是一过性的，90%患者在4周内肝脏酶学水平恢复正常。本例

患者在接受胰岛移植后，我们观察到患儿出现了短期肝功能异常，ALT和AST水平升高至正常值上限3倍，在给予保肝治疗后肝功能得到改善，ALT和AST水平在2个月内恢复正常。这些研究提示在胰岛移植后应常规给予保肝治疗，预防可能出现的肝功能异常，尤其是针对肝移植后胰岛移植患者，更应严密观察患者肝功能情况并给予预防性治疗。

研究显示，与成人相比，儿童在接受肾移植后更易发生排斥反应，并且一旦发生排斥反应，患儿易出现高致敏状态，不利于后续再进行胰岛移植或接受其他器官移植治疗^[6]。因此，在评估儿童患者是否适合接受胰岛移植治疗时，应充分考虑胰岛移植治疗的风险与收益比。在选择接受胰岛移植的儿童患者时，最佳的适应证应该为已经接受其他器官移植，并且未发生明显排斥反应的患者。在接受胰岛移植后，患者应选择合适的免疫抑制方案，并预防可能出现的胰岛移植相关并发症。肝移植术后胰岛移植的长期临床效果及远期并发症的防治，还有待进一步观察。

参考文献

- [1] Qi M, Kinzer K, Danielson KK, et al. Five-year follow-up of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets: the UIC experience [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51 (5): 833-843.
- [2] Foster ED, Bridges ND, Feurer ID, et al. Improved health-related quality of life in a phase 3 islet transplantation trial in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (5): 1001-1008.
- [3] Ricordi C, Goldstein JS, Balamurugan AN, et al. National institutes of health-sponsored clinical islet transplantation consortium phase 3 trial: manufacture of a complex cellular product at eight processing facilities [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (11): 3418-3428.
- [4] Merani S, Toso C, Emamaullee J, et al. Optimal implantation site for pancreatic islet transplantation [J]. *Br J Surg*, 2008, 95 (12): 1449-1461.
- [5] Rafael E, Ryan EA, Paty BW, et al. Changes in liver enzymes after clinical islet transplantation [J]. *Transplantation*, 2003, 76 (9): 1280.
- [6] 宫念樵, 陈知水. 儿童肾移植现状与展望 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26 (6): 407-409.

(收稿日期: 2018-09-10)

40 例儿童肾移植回顾性分析

胡善彪¹, 余少杰¹, 彭龙开¹, 谢续标¹, 彭风华¹, 蓝恭斌¹, 王彧¹, 郭勇¹, 方春华¹, 聂曼华¹, 李玲² (1.中南大学湘雅二医院泌外器官移植科, 湖南 长沙 410011; 2.中南大学湘雅二医院泌尿外科, 湖南 长沙 410011)

【摘要】 目的 探讨儿童肾移植手术方式、术后免疫抑制方案、并发症等临床特点。方法 回顾性分析 2003 年 4 月—2017 年 2 月中南大学湘雅二医院完成的 40 例儿童肾移植患者的临床资料。42 例次肾移植手术中, 31 例次为单肾移植, 其中 25 例次将供肾动脉与受者的髂内动脉端端吻合, 6 例次将供肾动脉与受者的髂外/髂总动脉端端吻合; 双肾移植中, 2 例次为分离式双肾移植, 9 例次为整块移植。**结果** 本院共 40 例儿童患者完成肾移植 42 例次, 其中 2 例为再次移植。术后随访 1 ~ 168 个月, 2 例分离式双肾移植患者出现单肾栓塞; 4 例患者出现围手术期肺部感染, 其中 2 例死亡, 1 例恢复透析, 1 例治疗后痊愈; 4 例患者出现移植肾功能延迟恢复; 4 例急性排斥反应导致移植肾失功; 2 例患者出现尿漏, 1 例患者术后 4 年确诊为糖尿病; 1 例出现股骨头缺血坏死; 余例均恢复良好。1 年人、肾存活率分别为 94.2%、91.2%。**结论** 虽然儿童肾移植并发症较多, 但近期效果良好, 远期效果仍有待进一步观察。

【关键词】 儿童肾移植; 整块移植

A retrospective analysis of 40 cases of pediatric renal transplantation.

Hu Shanbiao¹, Yu Shaojie¹, Peng Longkai¹, Xie Xubiao¹, Peng Fenghua¹, Lan Gongbin¹, Wang Yu¹, Guo Yong¹, Fang Chunhua¹, Nie Manhua¹, Li Ling². 1. Department of Urological organ transplantation, Second Xiangya Hospital, Central South University, ChangSha 410011, Hunan, China; 2. Department of Urology, Second Xiangya Hospital, Central South University, ChangSha 410011, Hunan, China.

Corresponding author: Peng Longkai, Email: plk3000@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of children's kidney transplantation, surgical method, postoperative immunosuppression and complications. **Methods** The clinical data of 40 cases of pediatric renal transplant patients in April 2003 to February 2017 were retrospectively analysed. There are 42 case-times kidney transplantations, thirty-one case-times were single kidney transplantations, of which 25 case-times were to anastomosis of the renal artery and the end of the internal iliac artery, and 6 case-times were to anastomosis of the renal artery and the recipient's external/temporal artery end; In the double kidney transplantation, two case-times were separated double kidney transplantation, and 9 case-times were whole piece transplantation. **Results** A total of 40 children in the hospital completed 42 case-times kidney transplantations, two of which were re-transplanted. During the follow-up of 1 to 168 months, in these 40 recipients, single renal embolism with isolated double kidney was in 2 cases; perioperative pulmonary infection was in 4 cases, of which 2 were died, one was recovered dialysis and 1 were recovered after treatment; delayed graft function (DGF) was in 4 cases; acute rejection (AR) was in 4 cases; urine leak was in 2 cases; diabetes mellitus was in 1 case; osteonecrosis of femoral head was in 1 case. The rest of the cases were well restored. The 1-year patient and graft survival rate was respectively 94.2% and 91.2%.

respectively. **Conclusion** In spite of its high complications, pediatric renal transplantation is an effective treatment with its satisfactory one-year graft survival rate. Nevertheless, its long-term effect should be further observed.

【Key words】 Pediatric kidney transplantation ; En-bloc transplantation

据美国肾脏病数据系统 (United State Renal Data System, USRDS) 资料统计, 截至 2012 年 12 月 31 日, 儿童患者占有终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 患病人数的 1.2% 左右。2012 年, ESRD 患儿新增 1 163 例, 发病率为 13.1/100 万儿童 (0 ~ 19 岁) [1]。

1960 年美国完成了世界首例儿童肾移植 [2]。当时, 由于外科技术难度相对大且并发症多, 术后管理难度大, 儿童肾移植未得到快速普及。近 20 年来, 随着外科技术的进步、新型免疫抑制药物的不断发明、麻醉及重症监护的发展, 儿童肾移植取得了理想的近 / 远期效果 [3-4], 接受肾移植的 ESRD 患儿 5 年生存率达到 95%, 而血透和腹透患儿 5 年生存率仅为 76% 和 81% [1], 肾脏移植成为治疗儿童 ESRD 的最佳手段。中南大学湘雅二医院器官移植中心自 2003 年 4 月—2017 年 2 月共为 40 例儿童患者行肾移植术, 现总结如下。

1 资料与方法

自 2003 年 4 月—2017 年 2 月, 共 40 例儿童患者完成肾移植 42 例次, 其中 2 例为再次移植。其中 5 例为亲属供肾, 年龄 (44.0 ± 5.7) 岁, 体重 (61 ± 5.6) kg, 均取左肾。另 37 例为尸肾供体, 供体年龄 2 d ~ 58 岁, 平均体重 (35.5 ± 30.4) kg。死亡原因包括脑外伤、脑出血、重症肺炎、先心病等。供体脑死亡后经家属签字同意捐献, 婴幼儿供体经患儿父母同意、患儿心脑死亡后捐献器官。受体年龄 (13.0 ± 4.2) 岁, 平均体重 (38.8 ± 8.8) kg。男性 25 例, 女性 15 例, 术前 12 例患儿接受腹膜透析, 26 例接受血液透析, 2 例未透析。原发疾病包括硬化性肾小球肾炎、遗传性肾病、IgA 肾病、范可尼综合征及肾结石等。供、受者 ABO 血型相同或相容, 术前供、受者淋巴细胞毒交叉配合试验 (compliment dependent cytotoxicity, CDC) 均为阴性, 受者群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA) 均为阴性。

42 例次肾移植手术中, 亲属活体肾移植 5 例, 尸肾移植 37 例; 首次移植 40 例, 再次移植 2 例; 单肾移植 31 例, 双肾移植 11 例 (表 1)。31 例次单肾移植中, 25 例将供肾动脉与受者的髂内动脉

端端吻合, 6 例将供肾动脉与受者的髂外 / 髂总动脉端端吻合。双肾移植中 2 例分离式双肾移植, 9 例整块移植。9 例整块移植中, 术式 A 为 3 例, 术式 B 为 4 例, 术式 C 为 2 例 (图 1)。

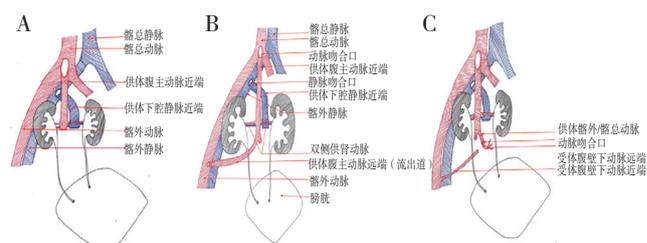


图 1 整块移植的 3 种术式。[IVC 近心端和髂外静脉吻合, AO 近心端和髂总动脉 / 髂外动脉吻合, AO/IVC 远心端关闭 (A); 供体 AO 远心端的髂总动脉与受体髂外动脉侧侧吻合建立流出道 (B); 将供体 AO 远心端的髂总动脉与受体腹壁下动脉远心端端端吻合建立流出道 (C)]

术前给予吗替麦考酚酯 (mycophenolatemofetile, MMF) 1.0 g 口服, 供肾开放血流前给予甲强龙 500 mg 静滴, 给予即复宁 /ATG-f 或巴利昔单抗行免疫诱导, 术后第 1、2 d 再根据患儿体重、恢复情况再给予一定剂量的甲泼尼龙预防排斥反应, 3 d 总量不超过 1.5 g。

2 结果

术后随访 1 ~ 168 个月, 接受肾移植 168 个月的患儿移植前生长发育明显滞后于同龄儿童, 移植后患儿生长发育加速, 肾功能一直保持正常。39 例中有 6 例随访时间少于 1 年, 1 年人、肾存活率分别为 94.2% 和 91.2%。

2 例分离式双肾移植患儿出现单肾栓塞。其中 1 例因捐献者出生仅 47 h, 体重仅 3 kg, 肾血管细小, 修肾时不慎损伤右肾静脉, 导致右肾静脉缩入肾门内, 且静脉壁分层、菲薄, 吻合后出现肾静脉梗阻, 再次手术探查, 切除右肾, 术后患儿肾功能恢复正常。另 1 例患儿在移植肾开放血流后左肾 2/3 的肾实质呈暗红色, 使用肝素、尿激酶等药物后无显著改善, 切除左肾, 术后单肾功能恢复好。

1 例双肾整块移植患儿术中开放血流后, 移植肾颜色可, 移植肾彩超提示移植肾无血彩, 手术探查, 发现供肾腔静脉梗阻, 切除移植肾, 次日再行

表1 10例婴幼儿供肾儿童双肾移植供、受体基本情况表

受体	受体年龄(岁)	供体年龄	供体体重(kg)	死亡原因	手术方式	并发症
刘 X	15	6个月	8.2	重症肺炎	分离式双肾移植	围术期单肾栓塞
王 XX	9	2d	3.5	胎粪吸入综合征	分离式双肾移植	围术期单肾栓塞
陈 XX	12	29d 早产	1.9	肺部感染	整块移植	围术期肺部感染
陈 XX	11	68d	4.2	缺氧缺血性脑病	整块移植	围术期 DGF, 术后1年因急性排斥、重症肺炎导致死亡
鄢 XX	10	12d	2.9	重症肺炎	整块移植	无
任 XX	10	5d	3.8	窒息	整块移植	术后第2d 双侧移植肾栓塞致失功, 次日再次行双肾整块移植, 恢复良好
		132d	7.6	重症肺炎	整块移植	术后4个月感染, 停免疫抑制剂, 出现急性排斥反应导致失功
彭 X	14	40d	58	亲属供肾	单肾移植	术后5个月感染, 停免疫抑制剂, 急性排斥导致失功
		3个月	6.5	重症肺炎	整块移植	术后3个月重症肺炎导致死亡
龚 X	17	29d	3.7	先天喉软骨发育不良	整块移植	无
张 X	13	4个月	7.1	先心病	整块移植	无
喻 X	16	3个月	6.2	手足口病	整块移植	无

双肾整块移植, 患儿二次后恢复良好。

4例患儿出现围手术期肺部感染, 其中2例停用免疫抑制药物7~8d后发生急性排斥反应, 家属拒绝使用甲泼尼龙冲击及生物制剂, 移植肾失功, 1例恢复透析, 1例接受再次肾移植手术, 术后5个月发生肺部感染, 治疗无效死亡。第3例患儿术后1年2个月上呼吸道感染, 免疫抑制药物减量3d后发生急性排斥反应, 在取得患儿家属的知情同意后, 先后使用甲强龙(200mg qd × dd)、ATG(100mg qd × 1d)治疗, 患儿尿量增加, 肌酐下降, 但并发肺部感染, 病情逐渐加重, 治疗无效死亡。第4例患儿经抗感染治疗后痊愈。

术后4例患儿出现移植物功能延迟恢复, 给予规律透析后逐渐恢复。其中1例患儿为本院首例带流出道的整块移植, 其供体为27日龄早产儿, 体重仅为1.9kg, 移植术后尿量1500~1800ml/d, 但出现心衰、肺水肿、缺氧、呼吸困难、肌酐不降等现象, 给予限水、呼吸机辅助无创通气、床旁CRRT等治疗后, 患儿逐渐恢复。

1例患儿接受其母亲活体供肾, 供肾为重复肾, 两根输尿管分别与膀胱顶吻合(Lich-Gregoir法), 患儿依从性差, 导致体内出现新生供体特异性抗体(de-novo donor specificity antibody, dnDSA), 移植术后3年移植肾失功, 恢复血透。1例患儿初次肾移植后4年出现移植肾功能不全, 在外院行移植肾穿刺活检发生大出血, 给予大量输注浓缩红细胞和血浆, 之后在本院要求再次肾移植, 接受再次肾移

植术前查PRA和CDC均为阴性, 但手术台上移植肾开放血流后发生超急排, 移植肾变黑变软, 予切除移植肾, 术后复查PRA阳性率接近100%, 术后长期血透维持。

1例患儿接受其父亲供肾, 术后6年一直保持肾功能稳定, 但患儿父亲新发肾小球肾炎, 在肾内科治疗期间使用大剂量激素治疗后出现重症肺部感染, 经综合抗感染治疗后治愈。

2例患儿术后出现尿痿, 给予保守治疗, 相应措施包括: 重置导尿管、保持膀胱内低压、移植肾周充分引流、预防和缓解膀胱痉挛、延长抗菌药物的使用时间, 做引流液培养和尿培养, 并根据培养结果调整抗菌药物、激素减量至最小维持量、加强静脉和口服营养。两例患儿均通过保守治疗治愈。

1例亲属活体肾移植患儿术后4年确诊为移植术后糖尿病, 将他克莫司替换为CsA后, 无明显好转, 给予胰岛素控制血糖; 1例患儿术后发生股骨头缺血坏死, 停用激素, 并使用骨化三醇、降钙素、阿仑膦酸钠等药物治疗后, 病情未进展, 但患儿跛行症状未得到改善, 激素停用半年后发现dnDSA, 目前患儿肾功能暂维持稳定。

3 讨论

儿童肾移植受者的年龄范围如何界定尚存在争议。国外报道的年龄范围较大, 从几个月至19岁, 甚至达20岁^[5]。国内2015版指南中规定儿童年龄范围为未满18岁^[6]。

成人供肾给儿童, 存在受体的髂内/外动脉管

径与供肾动脉不匹配的问题,移植后易导致移植肾供血不足,出现肾小球硬化、小管萎缩、间质纤维化等类似于肾动脉狭窄所致的病理改变,影响移植物的长期存活,故对于这类移植,合理的做法是将移植肾动脉与受者的髂总动脉进行端侧吻合,若髂总动脉的直径仍显著小于供肾动脉的直径,则需将移植肾动脉与受者的腹主动脉进行吻合。

儿童供肾给儿童,若行单肾移植,手术设计时,要考虑到移植肾随着儿童受体的生长发育而逐渐长大、血运增加的潜在需求,血管吻合口需设计得足够大(带 Carrel Patch 吻合),避免日后限制移植肾生长。

儿童受体若接受双肾移植,供体多为低龄、低体重的新生儿,本中心曾经提出^[7-8]:利用不满足三“5”原则(供体年龄<5个月、供体体重<5kg、供肾长度<5cm)的供肾,不宜行分离式双肾移植。本组中2例不满足三“5”原则的婴幼儿供肾,行分离式双肾移植后均出现了单肾栓塞。由于双肾动脉发自腹主动脉后壁,且供体年龄越低,双侧肾动脉开口距离越近,若劈开主动脉后壁将左、右肾动脉开口分开,则会导致肾动脉开口一侧 Carrel Patch 极少或缺如,大大增加吻合的难度和血栓发生的风险,也可能影响移植肾动脉的生长和移植肾的发育。

利用极低龄、极低体重的新生儿供肾,如何预防血栓形成,是困扰移植外科医生的一大难题。本中心对经典的 En-bloc 术式(图 1A)进行了改进:将供体的一侧髂总动脉保留,与受者髂外动脉行端侧吻合建立流出道(图 1B),确保血液在主动脉腔内快速流动,避免淤滞,降低血栓形成风险;即便局部有小的血栓形成,也有很大几率从流出道内被冲走,进一步降低肾动脉栓塞的风险。利用上述改良术式,本中心完成4例新生儿供肾儿童双肾整块移植,供体体重均低于5kg,术后未行常规抗凝,但未发生一例血栓性并发症。术后1个月内4例受体均行移植肾CTA,发现2例受体流出道不显影,1例受体流出道显影,1例受体流出道部分显影,这一受体流出道显影段末端发现肾下极极支。我们推测流出道不显影的原因在于供体主动脉内压力和受体髂外动脉内压力相等,流出道内的血液失去动力。为建立流出道内合适的压力差,我们又对术式进行了改良:将供体的一侧髂总动脉与受体的腹壁下动脉远心端行端端吻合,建立流出道(图 1C)。利用这一术式,完成8例极低龄、低体重新生儿供

肾成人双肾整块移植,术后仍未预防性抗凝,仍无一例血栓形成,术后CTA提示流出道显影良好^[9]。

婴幼儿供肾移植,术后的超灌注损伤是不可回避的问题,严重的高灌注损伤会导致移植肾小动脉玻璃样变、肾小球硬化、蛋白尿,影响移植物的长期存活。

供体髂总动脉与受体髂外动脉端侧吻合未能起到有效的分流作用,而本院完成的4例这种术式未经预防性抗凝仍无血栓形成,这可能与我们的另一项改进有关,我们提出对移植肾动脉鞘进行保护的重要性:①移植肾动脉壁的血运部分来自于其外包裹的血管鞘,如果将肾动脉骨骼化,可能会导致肾动脉壁缺血、挛缩,这种改变在成人供肾时表现为肾动脉狭窄,在婴幼儿供肾时则表现为肾动脉闭锁、栓塞;②保护肾动脉鞘能有效保护肾动脉壁的血运,也为肾动脉生长、增粗提供更好的物质基础和营养保障;③良好的血运能提高移植血管壁的抗感染能力,增加抗生素到达感染局部的剂量,降低移植术后因血管感染导致血管破裂的发生率;④肾动脉鞘为细小的移植肾动脉提供结构支撑,防止移植肾动脉扭曲、弯折。在早期,本中心完成4例不满足三“5”原则的供肾移植(其中2例儿童肾移植),未对血管鞘加以保护,虽然术后使用低分子肝素、前列地尔、利伐沙班等药物抗凝,但栓塞发生率达75%,自从注重保护血管鞘以后,术后不再进行常规抗凝,栓塞发生率降到了0%。同时期,我们在对成人供肾进行修肾时也对动脉鞘加以保留,随访1年余,100余例受体无一例肾动脉狭窄发生。

儿童供肾输尿管细小,术后出现输尿管并发症的几率较高,主要是由于供肾输尿管血运障碍导致输尿管膀胱吻合口瘘或供肾输尿管坏死。本中心的经验是:①不带膀胱瓣。②保护好输尿管的血运。取肾和修肾时避免钳夹和牵拉输尿管,尽量多保留输尿管周围组织;③血管吻合口的选择应兼顾输尿管吻合,尽量让肾下极靠近膀胱,输尿管保留长度尽量短,降低输尿管缺血的发生率。④选择合适的双J管,对于婴幼儿供肾,建议选用F4号双J管。

与成人肾移植不同,儿童肾移植术后免疫抑制剂的使用除了通常的考量外,还需要额外考虑药物对患儿生长及发育的影响。激素对患儿的生长发育影响最大,且可能导致高脂血症、高血压、骨质疏

松及糖尿病等副作用,因此尝试最小化激素使用甚至撤除激素的研究较多。在1项包括42例肾移植患儿的研究中,与激素维持组相比,激素撤除组患儿的追赶性生长明显增加、血压控制良好、血糖血脂无明显异常,同时急性排斥反应发生率及移植肾功能亦无明显差别^[10],而另一项纳入129例患者的回顾性报道指出,转换为无激素治疗方案时有13%的转换失败率,主要原因是移植肾急性排斥反应有所增加^[11]。国内外采用的激素完全撤除方案都是以术前免疫诱导为基础的,本中心早期未进行常规诱导,故未采用激素完全撤除方案,1例患儿因股骨头坏死撤除激素后出现DSA,对移植肾长期存活造成威胁;虽现有部分患儿进行了免疫诱导,但小剂量激素维持方案一直沿用至今。

儿童患者依从性较差是导致移植肾失功的重要原因,据文献报道,以Tac为基础的免疫抑制方案能显著降低牙龈增生、多毛症、生长迟滞及其他影响治疗依从性的并发症发生率^[12],尤为适合于儿童患者。本中心对于儿童受者术后大多数采用Tac+MMF+Pred的免疫抑制方案,仅有9例使用CsA+MMF+Pred。本组2例女性患儿服用CsA后出现多毛、痤疮,导致其抗拒服药,将CsA换为Tac后好转,上述症状得到明显缓解,患儿依从性显著改善。

儿童患者免疫力强,药物代谢快,肺部感染后的停药或者减药易发生急性排斥反应,本组中有3例患儿出现排斥反应,均是在患者发生感染后将免疫抑制剂减量或者停药后出现,且不同于成人受者的是,儿童受者免疫系统动员快,停药后排斥反应出现时间早,且以耐激素排斥反应为多见,治疗效果不好。故本中心建议,儿童受者发生肺部感染时,应使用强有力的抗感染药物治疗,免疫抑制药物尽量不减量或停用,即便因感染加重需停用免疫抑制药物时,停药时间也不要超过5d,且应动态监测尿量、肾功能和尿蛋白的变化,出现排斥反应的迹象及时处理。

随着外科技术的不断提高,免疫抑制药物的发展,儿童肾移植术后效果越来越理想。尽早移植可

以避免透析引起的患儿生理发育迟滞及心理障碍,显著提高患儿的生存质量,降低死亡率。本组病例显示儿童肾移植近/远期效果好,已成为治疗儿童ESRD的重要手段。

参考文献

- [1] Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66 (1 Suppl 1): S71-S305.
- [2] Jalanko H, Mattila I, Holmberg C. Renal transplantation in infants [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016; 31 (5): 725-735.
- [3] Shapiro R. Living donor kidney transplantation in pediatric recipients [J]. *Pediatr Transplant*, 2006, 10 (7): 844-850.
- [4] Herthelius M, Celsi G, Edström H, et al. Renal transplantation in infants and small children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27 (1): 145-150.
- [5] 简桂花, 蒋金根. 儿童肾移植[J]. *国外医学, 泌尿系统分册*, 1993, (6): 247-250.
- [6] 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, 中国儿童肾移植临床诊疗指南(2015版)[J/CD]. *中华移植杂志(电子版)*, 2016, 1 (10): 12-23.
- [7] 刘凌霄, 余少杰, 彭龙开, 等. 婴幼儿脑死亡后供者器官捐献供肾成人双肾移植23例[J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36 (11): 646-651.
- [8] 胡善彪, 余少杰, 彭龙开, 婴幼儿供肾移植[J]. *临床外科杂志*, 2016, 10 (24): 741-743.
- [9] Dai H, Peng L, Peng F, et al. A novel technique for En Bloc kidney transplantation from infant donors with extremely low body weight by using the distal abdominal aorta as an outflow tract [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18 (9): 2200-2207.
- [10] Hocker B, Weber LT, Feneberg R, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25 (2): 617-624.
- [11] Sutherland S, Li L, Concepcion W, et al. Steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplantation: rationale for and outcomes following conversion to steroid based therapy [J]. *Transplantation*, 2009, 87 (11): 1744-1748.
- [12] Ellis D, Shapiro R, Jordan ML, et al. Comparison of FK-506 and cyclosporine regimens in pediatric renal transplantation [J]. *Pediatr Nephrol*, 1994, 8 (2): 193-200.

(收稿日期: 2018-02-24)

亲属活体肾移植受者术后并发症的诊治分析

王淮林, 刘斌, 朱海冬, 王钢, 王远涛, 周洪澜, 翟秀宇 (吉林大学第一医院泌尿系统疾病诊治中心, 吉林 长春 130021)

【摘要】 目的 总结 235 例亲属活体肾移植受者术后并发症的发生情况, 提高肾移植术后并发症的诊治效果。方法 回顾性分析本院 2012 年 1 月—2017 年 6 月收治的 235 例亲属活体受者的临床资料, 对其术后恢复情况、并发症进行分析。结果 235 例受者出院时血肌酐为 $100.1 \mu\text{mol/L}$, 其中 1 例因呼吸衰竭死亡, 4 例移植肾失功, 余 230 例受者近期复查血肌酐为 $111.8 \mu\text{mol/L}$ 。随访 6 ~ 59 个月, 并发症包括急性排斥反应、肺部感染、尿路感染、切口感染、移植肾动脉感染、带状疱疹、尿瘘、移植肾输尿管梗阻、移植肾功能延迟恢复、移植肾动脉狭窄、移植肾失功、免疫抑制剂中毒、药物性腹泻、骨髓抑制、肝功能不全、移植后糖尿病等。受者和移植肾的 1 年生存率分别为 99.8%、98.7%。术前使用抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte, ATG) 或巴利昔单抗诱导可明显降低术后排斥反应的发生 ($P < 0.05$)。结论 术前充分评估、术中精细操作、术后严密随访和及时治疗术后并发症, 可有效提高移植肾的生存率。

【关键词】 亲属活体受者; 并发症; 诊治

Diagnosis and treatment of postoperative complications of living donor kidney transplant recipients

Wang Huailin, Liu Bin, Zhu Haidong, Wang Gang, Wang Yuantao, Zhou Honglan, Zhai Xiuyu. Diagnosis and Treatment Center of Urinary System Diseases in the First Hospital of JiLin University, Changchun 130021, Jilin, China
Corresponding author: Zhai Xiuyu, Email: wangyuantaobs@163.com

【Abstract】 Objective To summary the incidence of postoperative complications in 235 living donor kidney transplantation recipients, and improve diagnosis and treatment of complications after renal transplantation. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 235 living donor kidney transplantation recipients admitted from January 2012 to June 2017 in the First Hospital of JiLin University, to analyze its postoperative recovery and complications. **Results** The mean serum creatinine was $100.1 \mu\text{mol/L}$ when 235 recipients leaving hospital, with 1 case died of respiratory failure and 4 cases of renal allograft failure, the recent reexamination of serum creatinine was $111.8 \mu\text{mol/L}$ in the remaining 230 patients. Following up for 6 ~ 59 months, complications included acute rejection, pulmonary infection, urinary tract infection, wound infection, renal artery infection, herpes zoster, urinary fistula and ureter obstruction after renal transplantation, delayed graft function, renal artery stenosis, renal allograft failure, immunosuppressant drug poisoning, diarrhea, myelosuppression, hepatic insufficiency, transplantation diabetes. The 1 year survival rates of the recipients and the transplanted kidneys were 99.8% and 98.7%, respectively. Preoperative use of antithymocyte (ATG) or bariximab could significantly reduce the incidence of postoperative rejection ($P < 0.05$). **Conclusion** The survival rates of the transplanted kidney could be improved effectively in some methods, such as preoperative comprehensive assessment, intraoperative detailed operation, regular follow-up and timely intervention of complications after operation.

【Key words】 Living donor kidney transplantation recipients; Complication; Diagnosis and treatment

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.007

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81671574, 81470975)

通讯作者: 翟秀宇, Email: wangyuantaobs@163.com

近年来,由于供肾器官短缺、亲属活体供肾移植优势等因素,我国活体亲属肾移植发展呈明显上升趋势,但术后并发症仍是影响受者及移植肾生存率的重要因素。现回顾性分析本院2012年1月—2017年6月235例亲属受者术后并发症的临床资料,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: ① 所有供者均为自愿捐献,并通过本院医学伦理委员会审核。其中男性92例,女性143例,年龄21~65岁,平均年龄52.3岁。父母供肾74.0%,子女供肾1.7%,兄弟姐妹供肾17.8%,夫妻供肾4.3%,三代以内旁系供肾2.1%。所有供者术前检查均排除高血压、糖尿病、心血管疾病、肿瘤、结核等疾病。供肾的肾小球滤过率平均为59.9 ml/min,193例为左侧供肾,42例为右侧供肾,其中2例为右肾结石供肾,均为单发结石,直径分别为3、5 mm。② 亲属受者中男性175例,女性60例,年龄20~64岁,平均年龄34.7岁。原发疾病包括慢性肾小球肾炎、高血压肾病、糖尿病肾病、IgA肾病、其他(肾病综合征、多囊肾、紫癜性肾炎、乙肝性肾炎)(图1)。供受者血型相同或相容,淋巴细胞毒交叉配合试验阴性,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) A、B、DR六抗原位点错配 ≥ 3 个,受者术前群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)均为阴性。

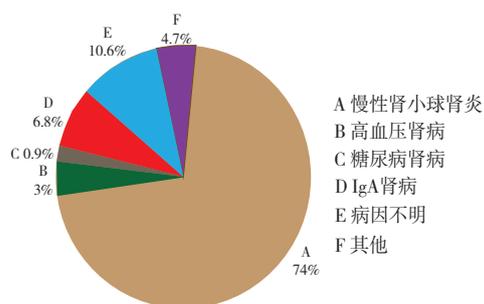


图1 本院235例亲属受者原发疾病构成比

1.2 供肾切取及移植: 确定供肾侧后,均行后腹腔镜供肾切取术,均经腰部切口取出供肾。术中减少对供肾动脉的牵拉及热缺血时间,供肾离体后立即以0~4℃高渗枸橼酸嘌呤溶液灌注,修整肾动脉、肾静脉、输尿管,充分游离并结扎分支血管,

切除肾脏表面脂肪组织,结扎肾门周围淋巴组织。观察肾静脉流出清亮灌注液后停止灌注,低温保存供肾。受者均行下腹部切口,术中探查髂动脉情况后,供肾动脉与髂内动脉或髂外动脉吻合,供肾静脉与髂外静脉吻合,输尿管膀胱吻合,留置输尿管内支架管。

1.3 抗体诱导及免疫抑制剂: 145例受者术前使用抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)或巴利昔单抗诱导,所有受者均于术中、术后第1 d、术后第2 d应用甲强龙500 mg静点。术后免疫抑制方案为他克莫司/环孢素A+吗替麦考酚酯+泼尼松。

1.4 统计学: 采用SPSS 22.0统计学软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受者和移植肾存活情况: 1例术后4个月因重症肺部感染,死于呼吸功能衰竭。4例移植肾失功,其中3例行移植肾切除,1例移植肾感染(病理证实),2例急性排斥反应(病理证实)。受者出院时血肌酐为100.1 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围44~115 $\mu\text{mol/L}$),230例受者近期复查血肌酐为111.8 $\mu\text{mol/L}$ 。通过Kaplan-Meier法计算受者和移植肾的1年生存率分别为99.8%、98.7%(图2、图3)。

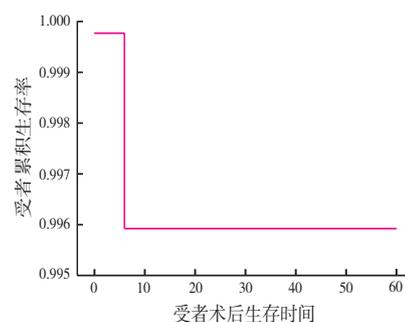


图2 受者累计生存率分析

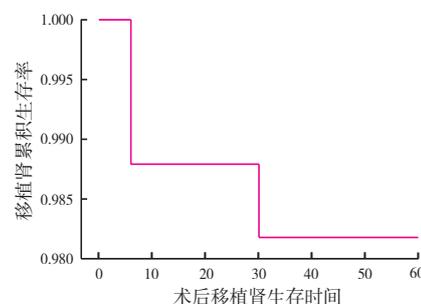


图3 移植肾累计生存率分析

2.2 并发症：235例亲属受者术后并发症发生率如表1所示。

表1 本院235例受者肾移植术后并发症发生率

并发症	发生率 (%)	并发症	发生率 (%)
排斥反应	7.7	移植肾功能延迟恢复	0.4
肺部感染	15.7	移植肾动脉狭窄	0.4
尿路感染	8.9	移植肾失功	1.7
切口感染	1.3	免疫抑制剂中毒	1.7
移植肾动脉感染	0.4	药物性腹泻	2.1
带状疱疹	0.4	骨髓抑制	1.7
尿瘘	0.4	肝功能不全	2.6
移植肾输尿管梗阻	0.9	移植后糖尿病	0.9

2.3 抗体诱导与排斥反应的发生关系 (表2)：术前使用 ATG 或巴利昔单抗诱导可明显降低术后排斥反应的发生 ($P < 0.05$)。

表2 抗体诱导与排斥反应的发生关系

排斥反应	抗体诱导		P 值
	有	无	
有	9	9	0.000
无	136	81	

3 讨论

肾移植手术是治疗尿毒症的最佳手段，近年来亲属活体供肾移植因其供肾质量好、HLA 配型好、供肾缺血时间短、可择期手术等优势，已成为尿毒症患者的选择。据中国肾移植科学登记系统的统计，2015年亲属肾移植供肾接近30%^[1]。我国亲属供肾主要是三代以内的亲属供肾，如本组父母与子女之间、兄弟姐妹之间供肾高达93.5%。受者多为男性，较为年轻，原发病以慢性肾小球肾炎为主，而糖尿病肾病、高血压肾病发病率较低，因糖尿病、原发性高血压需10年左右才能导致明显的肾损害症状^[2-3]。

受者术后发生并发症的原因有：① 供肾热缺血时间较长，供肾发生再灌注损伤。一般认为肾脏热缺血时间与开放血流后再灌注损伤的严重程度呈正相关^[4]。② 可能与术者术中操作有关，如输尿管膀胱吻合口开口较小或吻合过紧导致吻合口狭

窄。③ 供肾术后免疫抑制剂的应用及受者长期透析等原因，致受者免疫力较差，易并发各种感染。④ 受者未形成良好生活习惯，如部分受者夜间未定时排尿，导致泌尿系感染反复发作。⑤ 受者术后未规律随访，两次复查间隔过长，因免疫抑制剂过量导致免疫抑制剂中毒，或因免疫抑制剂不足导致移植肾排斥。

针对术后并发症及时诊断并对症治疗，可改善受者生活质量，同时有助于移植肾的长期存活。约60%的肾移植受者在移植后第1年都会经历至少1次急性排斥反应^[5]，及时治疗急性排斥反应且逆转肾功能对移植肾的长期存活十分有意义^[6]。本组18例发生急性排斥反应，其中2例发生至少2次急性排斥反应。急性排斥反应多表现为尿量减少、血肌酐升高、发热及移植肾区胀痛，目前以移植肾穿刺活检作为诊断标准。确诊后给予甲强龙500mg连续3d静点，若无效则给予ATG治疗。积极治疗后，18例受者中2例行移植肾切除，余均达到临床治愈。

感染是最常见的并发症，除抗感染治疗外，去除病因至关重要。肺部感染多发生于术后半年内，以细菌性肺炎最多见，其他病原体包括病毒、支原体、真菌等^[7]，但本组36例受者中仍有27.8%未查明病因。治疗上应用抗细菌、抗病毒、抗真菌及预防卡氏肺孢子菌的综合治疗方案，间质性肺炎者应给予停用或减量免疫抑制剂，应用小剂量激素预防肺间质纤维化。尿路感染具有高发病率、易复发、病原菌易耐药等特点^[8]，21例受者发生尿路感染，其中7例发生2次以上尿路感染。病原菌多为大肠埃希菌、克雷伯杆菌等革兰阴性菌，革兰阳性菌以肠球菌、葡萄球菌较多见。依据尿培养+药敏结果抗感染治疗，同时给予碱化尿液、增加入液量、保持会阴清洁等对症支持治疗。切口感染发病率较前明显降低，感染部位多为皮下脂肪组织，剪除坏死组织，同时给予双氧水冲洗、纱条引流后均愈合良好。1例受者术后5d时引流管引出大量血性液体，急诊探查，术中发现移植肾动脉病变导致出血，快速病理提示血管感染，病原菌为铜绿假单胞菌，

行移植肾病变肾动脉切除术、大隐静脉代移植肾动脉术,术后肾功能恢复正常。1例带状疱疹,给予更昔洛韦抗病毒治疗,同时给予营养神经、缓解疼痛等对症处理后好转。

1例受者术后2周时尿量减少,引流管引出大量淡黄色液体,引流液肌酐高于血肌酐两倍以上,诊断为尿瘘,留置尿管2周后好转。2例受者术后少尿、血肌酐持续升高,移植肾彩超提示移植肾肾盂分离、输尿管扩张,行经皮移植肾穿刺造瘘缓解移植肾功能,后行经皮移植肾造瘘顺行造影诊断为移植肾输尿管梗阻,其中1例长期留置造瘘管,1例二期行移植肾输尿管-自体输尿管吻合术,术后血肌酐均恢复正常。1例发生移植肾功能延迟恢复,给予透析、免疫抑制剂减量、改善循环、预防感染等治疗后好转。1例受者术后2周出现难治性高血压、血肌酐进行性升高,行移植肾彩超提示动脉狭窄,后行移植肾肾动脉造影及成形术,术后临床症状、肾功能明显缓解。5例受者出现药物性腹泻,免疫抑制剂减量或更换胃肠道刺激弱的免疫抑制剂后,症状明显好转。4例受者出现骨髓移植,血白细胞明显降低,免疫抑制剂减量并连续静推、肌注升白药后,血象改善,此类受者需长期口服升白药。6例受者出现肝功能不全,给予保肝治疗后好转。2例受者出现移植后糖尿病,免疫抑制剂由他克莫司更换为西罗莫司,并应用胰岛素控制空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L,糖化血红蛋白 $< 6.5\%$ 。接受右肾结石供肾的2例受者,术后血肌酐均正常,

无明显临床症状,随访观察。

术前充分评估、术中精细操作、术后严密随访和及时治疗并发症,可有效提高移植肾的生存率。本研究需长期随访,统计并发症发生率,进一步研究受者和移植肾的远期生存率。

参考文献

- [1] 陈江华,王仁定. 亲属肾移植的规范化管理[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(5):450-451.
- [2] Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol,2005, Suppl 1 : S30-33.
- [3] Villar E, Labeeuw M. Relative mortality risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease : the effect of age, sex and diabetes [J]. Nephrol Dial Transplant,2008,23(5):1770-1771.
- [4] 王欣宇,文定军,蒋宏毅,等. 亲属活体肾移植与公民逝世后器官捐献肾移植术后并发症对比分析[J]. 中国医师杂志,2015,17(7):1067-1069.
- [5] 朱有华. 排斥反应的诊断与处理[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [6] 杨华,李恒,王振迪,等. 亲属活体供肾移植86例近期并发症分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2009,24(11):809-811.
- [7] 卢大乔,张红金,陈德昌,等. 肾移植术后重症肺部真菌感染的诊治分析[J]. 中国危重病急救医学,2005,17(6):377-378.
- [8] 王淮林,杨玉轩,朱海冬,等. 98例肾移植术后早期尿路感染的诊断及治疗:单中心经验总结[J/CD]. 实用器官移植电子杂志,2018,6(3):199-202.

(收稿日期:2018-02-22)

王淮林,刘斌,朱海冬,王钢,王远涛,周洪澜,翟秀宇. 亲属活体肾移植受者术后并发症的诊治分析[J/CD]. 实用器官移植电子杂志,2018,6(6):440-443.

CHD8 蛋白与乙肝相关性肝癌肝移植术后肿瘤复发的相关性分析

陈慧娟¹, 王培晓², 黄丽虹¹, 陈新国¹, 张红英¹, 张庆¹ (1. 中国人民解放军总医院第三医学中心, 北京 100039; 2. 河南省儿童医院, 河南 郑州 450018)

【摘要】 目的 探讨染色体结构域解旋酶 DNA 结合蛋白 8 (chromodomain helicase DNA-binding protein 8, CHD8) 与乙肝相关性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的临床病理学特征及术后肿瘤复发的相关性。方法 回顾性分析 2007 年 1 月—2012 年 6 月期间, 解放军总医院第三医学中心收治的 251 例肝移植术的乙肝相关性 HCC 患者的临床病理资料及长期随访资料, 采用免疫组织化学法检测肝癌标本中的 CHD8 蛋白的表达, 分析其与乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg)、术后复发、转移等临床病理指标的相关性。结果 免疫组织化学结果显示 CHD8 在乙肝相关性肝癌组织中的表达低于癌旁组织 ($P = 0.00$), 临床病理特征分析提示 CHD8 的表达与微卫星灶 ($P = 0.00$)、血管侵犯 ($P = 0.00$)、除肝及肺外其他部位转移 ($P = 0.00$) 明显相关, 并与 HBeAg ($P = 0.04$)、术后复发 ($P = 0.01$)、肺转移 ($P = 0.04$) 具有相关性。结论 CHD8 基因的表达与乙肝相关性 HCC 肝移植术后肿瘤复发转移相关, 可能作为肝移植术后肿瘤复发转移的潜在标志物。

【关键词】 CHD8; 肝移植; 乙肝相关性肝癌; 转移; 复发

Correlation between CHD8 protein and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma

Chen Huijuan¹, Wang Peixiao², Huang Lihong¹, Chen Xinguo¹, Zhang Hongying¹, Zhang Qing¹. 1.The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2.Henan Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan, China

Corresponding author: Zhang Qing, Email: zqy6920@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between chromodomain helicase DNA-binding protein 8 (CHD8) and the clinical pathological features as well as postoperative recurrence of hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical pathological data and long-term follow-up after surgery data of 251 patients with hepatitis B related HCC who underwent liver transplantation from January 2007 to June 2012 in the Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital were analyzed retrospectively. The expression of CHD8 protein in liver specimens was detected by immunohistochemistry. The correlation between CHD8 protein and clinical pathological indexes, such as HBeAg, postoperative recurrence and metastasis were analyzed. **Results** The expression of CHD8 protein in tumor tissue was lower than that in adjacent tissues ($P = 0.00$), it was significantly correlated with microsatellite ($P = 0.00$), vascular invasion ($P = 0.00$), metastasis of other parts ($P = 0.00$). The expression of CHD8 protein was also associated with HBeAg ($P = 0.04$), recurrence ($P = 0.01$) and lung metastasis ($P = 0.04$). **Conclusion** The expression of CHD8 protein is associated with metastasis and recurrence after liver transplantation for hepatitis B virus associated HCC, and it maybe a potential marker for tumor recurrence and metastasis.

【Key words】 CHD8; Liver transplantation; Hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma; Metastasis; Recurrence

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.008

基金项目: 国家自然科学基金 (81372595); 国家重大科学研究计划 (973) 项目 (2014CBA02001)

通讯作者: 张庆, Email: zqy6920@sina.com

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的原发性肝癌。2018 年世界将约有 1 810 万新发癌症病例和 960 万癌症死亡病例, 其中约有 84.1 万例新发肝癌, 78.2 万例肝癌死亡, 而中国仍然是肝癌的高危地区^[1]。目前手术切除或肝移植依旧是最好的治愈手段, 但术后肿瘤复发是影响患者生存率的重要因素。因此, 探索肝癌肝移植术后肿瘤复发的相关机制变得尤为重要。

以往研究发现染色质调节因子的异常表达可以引起癌症中染色质结构的改变, 促进肿瘤发生。其中染色体结构域解旋酶 DNA 结合蛋白 8 (chromodomain helicase DNA-binding protein 8, CHD8) 编码的 CHD8 蛋白就是一种 ATP 依赖的含染色质和 SNF2-related helicase /ATPase 结构域的染色质重塑蛋白, 有研究提示该基因可能通过与其他基因的相互作用参与肿瘤的发生发展过程^[2]。目前 CHD8 与肝癌的相关研究尚无报道。

1 材料与方法

1.1 研究对象: 回顾性分析 2007 年 1 月—2012 年 6 月期间, 中国人民解放军总医院第三医学中心收治的 251 例肝移植术的乙肝相关性 HCC 患者的临床及随访资料。所有患者肝移植术前均被检测为乙肝表面抗原阳性, 肝移植后病理均确诊为 HCC, 随机选取 5 例正常供肝组织 (健康供肝者的肝穿标本) 作为对照组, 251 例患者随访截止至 2017 年 12 月。

1.2 材料及标本处理: 术中采集的 251 例病肝标本、邻近癌旁组织及 5 例正常供肝组织标本经固定、包埋后切片。CHD8 蛋白抗体购自北京博奥森生物技术有限公司。山羊抗兔 IgG/HRP 聚合物购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学染色: 石蜡切片脱蜡水化, PBS 缓冲液中洗涤 3 min × 3 次, 采用高温高压法进行组织修复 (2.5 min), PBS 缓冲液洗涤 3 min × 3 次, 放入 3% 的双氧水中 (10 min) 除去内源性过氧化物酶, PBS 洗涤后加一抗, 4℃ 冰箱过夜, PBS 洗涤 3 次, 二抗 37℃ 温育 20 min, PBS 洗涤 3 次, 新配置 DAB 显色, 显微镜下观察, 阳性显色为棕黄色, 自来水冲洗, 苏木素复染, 0.1% 盐酸分化, 自来水冲洗, 氨水返蓝, 梯度乙醇由低到高脱水干燥, 中性树脂封片。

1.3.2 染色结果的判定标准: 阳性染色呈棕黄色颗粒, 强度由弱至强分别记分: 无黄色颗粒样沉淀为

0 分、淡黄色为 1 分、棕黄色为 2 分、深棕黄色为 3 分。阳性细胞百分比对应的值: 阳性的细胞数 < 5% 为 0 分, 5% ~ 25% 为 1 分, 26% ~ 50% 为 2 分, > 50% 为 3 分。染色强度 + 阳性细胞百分比记分: 阴性为 0 分, + 为 1 ~ 2 分, ++ 为 3 ~ 4 分, +++ 为 5 ~ 6 分。

1.4 复发判断指标: 在肝移植术后的随访期间, 肿瘤复发或转移主要通过监测血清甲胎蛋白水平、腹部 B 超、胸部 X 线或 3 ~ 6 个月进行一次腹部 CT 或 MRI 扫描, 以及全身骨扫描来协助诊断。必要时可进行肝脏穿刺活检明确是否复发。

1.5 统计学分析: CHD8 基因的表达强度与 251 例肝癌患者的临床病理指标的相关性分析, 两组比较采用 mann-whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-wallis H 检验相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义, 以上均采用 SPSS 11.0 软件分析。

2 结果

2.1 CHD8 在乙肝相关性肝癌组织中的表达 (表 1): 结果显示, CHD8 在癌组织中表达定位于细胞质, 细胞核和细胞间质未见阳性表达, 阳性染色呈棕黄色颗粒 (图 1)。CHD8 在癌组织中表达的阳性率为 65.3%, 中-强阳性率 (++ ~ +++) 为 47.8%; 在癌旁组织中表达的阳性率为 84.9%, 中-强阳性率为 75.7%。对照组中的表达阳性率 80%。结果显示 CHD8 在肝癌组织的阳性表达率低于临近的癌旁组织, 差异有统计学意义 (P < 0.01)。

表 1 CHD8 在乙肝相关性肝癌组织中的表达

组别	例数 [例 (%)]	CHD8 的表达 [例 (%)]		
		-	+	≥ ++
肝癌组织	251 (100.0)	87 (34.7)	44 (17.5)	120 (47.8)
癌旁组织	251 (100.0)	38 (15.1) ^b	23 (9.2) ^b	190 (75.7) ^b
对照组	5 (100.0)	1 (20.0) ^a	0 (0.0) ^a	4 (80.0) ^a

注: 与对照组相比, ^aP < 0.01; 与癌旁组织相比, ^bP < 0.01

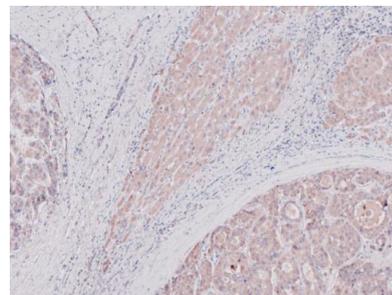


图 1 CHD8 在乙肝相关性 HCC 组织中阳性表达 (200 ×)

2.2 CHD8 在癌组织中表达与肝癌临床病理指标 (表 2): 本研究表明, CHD8 的表达与术前的微卫星灶 (P < 0.01)、血管侵犯 (P < 0.01) 密切相关

关, 与淋巴结转移无关。并且 CHD8 在肝癌中的表达与肝移植术后肿瘤复发 ($P = 0.01$)、肺转移 ($P = 0.04$)、除肝及肺外其他部位 (骨、脑、肾上腺等) 转移 ($P = 0.00$) 具有相关性, 与肝内复发无相关性 ($P > 0.05$)。

表 2 CHD8 在癌组织中的表达与肝癌临床病理指标及术后肿瘤复发的相关性分析

项目	例数 〔例 (%)〕	CHD8 表达 [例 (%)]			P 值
		-	+	≥ ++	
微卫星灶					0.00
无	144 (57.4)	33 (22.9)	17 (11.8)	93 (64.6)	
有	107 (42.6)	13 (12.1)	6 (5.6)	88 (82.2)	
血管侵犯					0.00
无	184 (73.3)	44 (23.9)	17 (9.2)	123 (66.8)	
有	67 (26.7)	3 (4.5)	6 (9.0)	58 (86.6)	
淋巴结侵犯					0.99
无	216 (86.1)	41 (19.0)	19 (8.8)	156 (72.2)	
有	35 (13.9)	6 (17.1)	4 (11.4)	25 (71.4)	
是否复发					0.01
无	150 (59.8)	57 (38.0)	30 (20.0)	63 (42.0)	
有	101 (40.2)	20 (20.2)	12 (11.8)	69 (68.3)	
肝内复发					0.66
无	165 (65.7)	31 (18.8)	13 (7.9)	120 (72.7)	
有	86 (34.3)	16 (18.6)	10 (11.6)	60 (70.0)	
肺转移					0.04
无	171 (68.1)	37 (21.6)	18 (10.5)	116 (67.8)	
有	80 (31.9)	10 (12.5)	6 (7.5)	64 (80.0)	
其他转移					0.00
无	205 (81.7)	38 (18.5)	23 (11.2)	144 (70.2)	
有	46 (18.3)	9 (19.6)	0 (0.0)	37 (80.4)	

2.3 CHD8 在癌组织中的表达与术前乙肝指标的相关性 (表 3): 研究结果表明, 在乙肝相关性的肝癌患者中, 肿瘤中 CHD8 的表达与乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) ($P = 0.04$) 具有相关性, 而与乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) DNA 的水平无关。

表 3 CHD8 在癌组织中的表达与术前乙肝指标的相关性

项目	例数 〔例 (%)〕	CHD8 表达 [例 (%)]			P 值
		-	+	≥ ++	
HBeAg					0.04
阴性	170 (67.7)	37 (21.8)	18 (10.6)	115 (67.6)	
阳性	81 (32.3)	10 (12.3)	6 (7.4)	65 (80.2)	
HBV DNA					0.22
≤ 1	161 (64.1)	33 (20.5)	18 (11.2)	111 (68.9)	
> 1	81 (32.3)	13 (16.0)	6 (7.4)	62 (76.5)	

3 讨论

正常的染色质调节是维持基因组功能的核心, 而异常的染色质调节是癌症发生的驱动因素, 如白血病中染色质调节因子的突变常导致了大量造血干细胞成为白血病干细胞^[3]。CHD8 基因属于染色体结构域解旋酶 DNA 结合蛋白家族成员, 它是孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 中最常见的突变基因之一, 近些年来愈来愈多的研究发现该基因在多种肿瘤存在较高的突变, 如胃癌组织中 CHD8 mRNA 的表达显著降低, 并且降低 CHD8 的表达能促进胃癌细胞的增殖^[4-5], 结直肠癌中 CHD8 的拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 与结直肠癌的发生风险相关, 并且 CHD8 较高的突变率显示出 CHD8 的表达缺失^[6-7]。同时 CHD8 在乳腺癌^[8-9]、前列腺癌母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤^[10]、结节性硬化症相关肾透明细胞癌^[11] 中都存在突变。这些改变可能通过 CHD8 介导的染色质重塑失调而促成癌症的发生与转移。

目前关于 CHD8 与肝癌发生发展的研究国内外尚无报道。本文首次探索了 CHD8 在肝癌组织中表达情况及其临床意义。研究结果显示, CHD8 在肝癌组织中阳性表达定位于细胞质, 在乙肝相关性肝癌中的表达主要与患者术前微卫星灶、血管侵犯等肿瘤病理指标显著相关, 以往研究表明肿瘤血管侵犯和肿瘤肝外侵犯是 HCC 肝移植术后复发的独立危险因素^[12-13]。本研究发现 CHD8 在肝癌组织中的阳性表达还与肝移植术后肺转移及其他远处转移显著相关。因此认为 CHD8 在癌组织中过表达可能与肝癌肝移植术后肿瘤复发、转移相关。此外, 本文研究结果提示 CHD8 的表达与 HBeAg 有相关性, Yamasak 等^[14] 研究发现 HBeAg 阳性导致持续性 HBV 感染中 HCC 发病的风险增加, 而对于肝癌切除术后的患者, 血清 HBeAg 阳性对复发和长期存活均有负面影响^[15]。HBeAg 能引起肝脏炎症反应, 增加肝硬化及肝癌的发生风险^[16], 且 HBeAg 能损害抑癌基因 P53 的活性^[17]。既往文献报道 CHD8 可以调节 P53 与 Wnt 通路的关键因子 β -catenin 蛋白, 而 P53 是一个重要的抑癌和促凋亡基因^[18], 因此 CHD8 的表达可能受 HBV 复制的影响, 与肝癌的发生相关。目前 CHD8 在肝癌中的作用机制尚不明确, Bae 等^[19] 和 Sawada 等^[20] 通过酵母双杂交筛选发现, CHD8 可以与 β -连环蛋白结合, 抑制 β -连环蛋白的转录, 以及对细胞

周期调控中的作用,包括促进参与 G1 / S transition 的 E2F 靶基因的转录^[21],而 CHD8 的消耗能增强 HOXA2 表达,调节染色质修饰酶的募集^[22]。本文推测肝癌组织中的 CHD8 低表达可能引起 P53 的调节下降,导致 P53 对 DNA 修复和促凋亡功能下降,使损伤的 DNA 存活克隆致肿瘤的形成,但需进一步研究证实。

综上,我们的研究初步表明 CHD8 蛋白的表达与肝移植术后,乙肝相关性肝癌的复发、转移相关,可能作为 CTNNB1 及 P53 的调控因子参与了肝癌的复发与转移^[7, 20, 23]。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] Fang M, Ou J, Hutchinson L, et al. The BRAF Oncoprotein Functions through the Transcriptional Repressor MAFK to Mediate the CpG Island Methylator Phenotype [J]. Molecular Cell, 2014, 55 (6): 904-915.
- [3] Shingleton JR, Hemann MT. The chromatin regulator CHD8 is a context-dependent mediator of cell survival in murine hematopoietic malignancies [J]. PLOS ONE, 2015, 10 (11): e0143275.
- [4] Sawada G, Ueo H, Matsumura T, et al. CHD8 is an independent prognostic indicator that regulates Wnt/beta-catenin signaling and the cell cycle in gastric cancer [J]. Oncol Rep, 2013, 30 (3): 1137-1142.
- [5] Kim MS, Chung NG, Kang MR, et al. Genetic and expressional alterations of CHD genes in gastric and colorectal cancers [J]. Histopathology, 2011, 58 (5): 660-668.
- [6] Tahara T, Yamamoto E, Madireddi P, et al. Colorectal carcinomas with CpG island methylator phenotype 1 frequently contain mutations in chromatin regulators [J]. Gastroenterology, 2014, 146 (2): 530-538.
- [7] Thean LF, Low YS, Lo M, et al. Genome-wide association study identified copy number variants associated with sporadic colorectal cancer risk [J]. J Med Genet, 2017, 55 (3): 181-188.
- [8] Li J, Li H, Makunin I, et al. Panel sequencing of 264 candidate susceptibility genes and segregation analysis in a cohort of non-BRCA1, non-BRCA2 breast cancer families [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 166 (3): 937-949.
- [9] Nathan Damaschke, WeiHuang, Chee PaulLin, et al. MP52-03 disruption of CHD8-CTCF chromatin complex in prostate cancer alters DNA methylation patterns [J]. The Journal of Urology, 2014, 191 (4): e581.
- [10] Sapienza MR, Abate F, Melle F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: genomics mark epigenetic dysregulation as a primary therapeutic target [J]. Haematologica, 2018, [2018-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30381297>. [Published online ahead of print Oct 31, 2018]
- [11] Park JH, Lee C, Chang MS, et al. Molecular characterization and putative pathogenic pathways of tuberous sclerosis complex-associated renal cell carcinoma [J]. Transl Oncol, 2018, 11 (4): 962-970.
- [12] 陈凯,杨洪吉,邓小凡,等. 肝癌根治性切除术后早期复发危险因素分析及预测模型构建[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018 (5): 344-348.
- [13] Hong YM, Cho M, Yoon KT, et al. Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma [J]. Tumor Biology, 2017, 39 (10): 101042831772086.
- [14] Yamasaki K, Tanaka J, Kurisu A, et al. Natural course of persistent hepatitis B virus infection in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative cohorts in Japan based on the Markov model [J]. J Med Virol, 2018, 90 (12): 1800-1813.
- [15] Shen J, Liu J, Li C, et al. The prognostic significance of serum HBeAg on the recurrence and long-term survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis [J]. Journal of Viral Hepatitis, 2018, 25 (9): 1057-1065.
- [16] Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HBeAg-positive high viral load chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2018, 25 (5): 552-560.
- [17] Liu D, Cui L, Wang Y, et al. Hepatitis B e antigen and its precursors promote the progress of hepatocellular carcinoma by interacting with NUMB and decreasing p53 activity [J]. Hepatology, 2016, 64 (2): 390-404.
- [18] Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9 (10): 749-758.
- [19] Bae SM, Hong JY. The wnt signaling pathway and related therapeutic drugs in autism spectrum disorder [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2018, 16 (2): 129-135.
- [20] Sawada G, Ueo H, Matsumura T, et al. CHD8 is an independent prognostic indicator that regulates Wnt/beta-catenin signaling and the cell cycle in gastric cancer [J]. Oncol Rep, 2013, 30 (3): 1137-1142.
- [21] Subtil-Rodríguez A, Vázquez-Chávez E, Ceballos-Chávez M, et al. The chromatin remodeller CHD8 is required for E2F-dependent transcription activation of S-phase genes [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42 (4): 2185-2196.
- [22] Yates JA, Menon T, Thompson BA, et al. Regulation of HOXA2 gene expression by the ATP-dependent chromatin remodeling enzyme CHD8 [J]. FEBS Lett, 2010, 584 (4): 689-693.
- [23] Xiong XX, He M, Chen XQ. Progress in autism: de novo mutation and CHD8 function [J]. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2014, 45 (3): 185-189.

(收稿日期: 2018-09-03)

陈慧娟,王培晓,黄丽虹,陈新国,张红英,张庆. CHD8 蛋白与乙肝相关性肝癌肝移植术后肿瘤复发的相关性分析[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2018, 6 (6): 444-447.

新型双肾常温机械灌注保存装置的应用分析

高新谱^{1,2,3}, 张玮晔^{1,2}, 史源², 范鹏飞², 王清平², 沈中阳² (1.天津医科大学, 天津 300070; 2.天津市第一中心医院, 天津 300192; 3.中国人体器官捐献管理中心, 北京 100010)

【摘要】 目的 探讨新型双肾常温机械灌注保存 (normothermic machine perfusion, NMP) 系统对边缘供肾保存质量的意义及相关机制, 为其临床应用奠定理论基础。方法 选取小型猪 10 只随机分为 2 组, 实验组 ($n = 5$): 热缺血 30 min 后切取双侧供肾, 使用 NMP 装置常温保存 7 h 后行自体肾移植术; 对照组 ($n = 5$): 热缺血 30 min 后切取双侧供肾, UW 液低温保存 7 h 后行自体肾移植术。在各时间点比较两组动物术后移植肾血清肌酐水平、炎症因子表达、凋亡、肾皮质微循环血流、术后 7 d 生存率等指标。结果 两组均成功在经过 30 min 热缺血和 7 h 保存后, 进行自体肾移植, 手术成功率均为 100%。NMP 保存过程压力及流量稳定, 尿量逐渐增加。病理提示实验组保存 1 ~ 7 h 空泡变性、水样变性明显减轻, 对照组各时间点供肾损伤逐渐加重, 出现滴状变性、空泡变性及肾小管扩张损害。移植后 24 h, 与对照组相比, 实验组血肌酐水平明显降低, 肾组织 ET-1 及 caspase-3 水平明显降低, 肾皮质血流明显改善 ($P < 0.05$)。两组术后 7 d 存活率无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论 双肾 NMP 保存, 可明显减轻肾保存损伤及缺血/再灌注损伤, 其保护机制涉及降低肾组织 ET-1 表达及改善供肾微循环, 降低 caspase-3 水平减轻缺血/再灌注损伤。

【关键词】 常温机械灌注; 双肾; 肾移植; 缺血/再灌注损伤; 器官捐献; 猪

Application analysis of a new type of double kidney normal temperature mechanical perfusion preservation device

Gao Xinpu^{1,2,3}, Zhang Weiye^{1,2}, Shi Yuan², Fan Pengfei², Wang Qingping², Shen Zhongyang². 1.Tianjin Medical University, Tianjin 300070; 2.Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192; 3.Organ Donation Center of China
Corresponding author: Zhang Weiye, Email: zwy7795@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To discuss the significance and mechanism of normothermic machine perfusion (NMP) for the preservation of marginal donor kidney. **Methods** A total number 10 small pigs were randomly divided into two groups, experimental group ($n = 5$): bilateral donor kidneys were preserved after 30 min of warm ischemia, and autologous kidney transplantation were performed after 7 h preservation with NMP device; control group ($n = 5$): bilateral donor kidneys were preserved after 30 min of warm ischemia, and autologous kidney transplantation were performed after 7 h preservation with UW solution. At each time point, serum creatinine level, renal inflammatory cytokine expression, apoptosis, renal cortical microcirculation changes and survival rate were compared between the two groups. **Results** The kidneys in both groups were preserved and transplanted, and the success rate of surgery was 100%. During the period of kidney preservation, the pressure and blood flow were stable. At 24 h after transplantation, the serum creatinine level in the experimental group was significantly lower than that in the control group. The levels of ET-1 and caspase-3 in the renal tissue were decreased markedly, and the blood

flow in the renal cortex was increased significantly ($P < 0.05$). There was no significant difference in survival rate between two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** NMP preservation could significantly reduce preservation damage and ischemia-reperfusion injury. The protective mechanism may result from reducing the expression of ET-1 in renal tissue and improving the microcirculation of the donor kidney, and reducing the level of caspase-3 to reduce ischemia-reperfusion injury.

【Key words】 NMP; Bilateral kidneys; Kidney transplantation; Ischemia-reperfusion injury; Organ donation; Pig

近年来, 公民逝世后器官捐献 (donated after circulatory death, DCD) 为解决国内器官短缺的主要途径, 由于部分类型的边缘供肾热缺血时间较长, 导致热缺血损伤较重^[1-3], 肾移植术后植入功能不良 (poor graft function, PGF)、延迟性移植植物恢复功能 (delayed graft function, DGF) 等并发症发生率不断增加, 也对传统经典 UW 液静息低温保存技术 (static cold storage, SCS) 提出了新的挑战, SCS 保存技术已无法满足日益增长的临床需求, 因此, 需要研发新型器官保存技术以满足临床实际需求^[4-6]。本研究通过稳定的猪自体肾移植模型, 研究常温机械灌注 (normothermic machine perfusion, NMP) 保存技术对猪 DCD 供肾活力评估、提高供肾保存质量的意义及其相关机制。

1 资料和方法

1.1 选用由蓟县实验动物基地提供得成年雄性小型猪 10 只, 体重 30 ~ 35 kg, 术前禁食 24 h, 禁水 8 h。所有动物处置遵照天津市《实验动物管理条例》。按照保存方式不同随机分为 2 组, 实验组 (NMP 保存组, $n = 5$): 热缺血 30 min 后获取供肾, NMP 保存 7 h 后, 行自体肾移植术; 对照组 (SCS 保存组, $n = 5$): 热缺血 30 min 后获取供肾, 4℃低温环境下, UW 静息保存 7 h 后行自体肾移植术。

1.2 供体手术: 麻醉诱导采用 3% 戊巴比妥钠 1 ml/kg, 气管插管, 呼吸机维持呼吸。正中切口逐层入腹, 游离双肾动脉、肾静脉, 输尿管置管引流。肝素化 (500 U/kg) 10 min 后获取供体血液 200 ml, 存储于血袋备 NMP 保存使用。热缺血 30 min 后获取双侧肾脏, 使用 4℃ UW 液 (2 000 U/L 肝素) 1 000 ml 灌注, 然后根据不同保存方法进行保存。

1.3 保存方法及装置: 对照组采用 500 ml UW 液 4℃低温保存。实验组 NMP 循环保存液包括 200 ml 全血, 300 ml 生理盐水, 300 ml 低分子右旋糖苷-40, 水溶性维生素 10 ml, 5% 碳酸氢钠 20 ml, 地塞米

松 10 ml, 还原性谷胱甘肽 600 mg, 复合氨基酸 30 ml, 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 1.5 g, 12 500 U 肝素, 10 ml 葡萄糖酸钙。根据血气分析结果添加碳酸氢钠。维持灌注压力 40 ~ 70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 氧流量 0.5 L/min, 37℃环境。

1.4 自体肾移植: 在肾脏保存结束后重新麻醉及气管插管, Satinsky 钳阻断下腔静脉及腹主动脉, 采用端-侧缝合分别将肾静脉连续缝合在下腔静脉, 将肾动脉与腹主动脉连续缝合, 静脉推注 500 mg 甲强龙后, 并使用胶体液快速输注, 维持血压在 100 mmHg 以上, 其后开放血流, 供、受体输尿管使用 6 ~ 0 Prolene 线侧-侧连续缝合重建, 逐层关腹, 拔除颈动脉插管, 留置中心静脉导管, 便于术后输液采血。待肌力恢复、自主呼吸后拔除气管插管, 放回饲养笼并持续补液。术后 3 d, 每天给予头孢塞夫 (3 mg/kg)、甲硝唑 500 mg 预防感染。术后每天观察尿量并补液。

1.5 术后标本采集及观察指标: 在各时间点比较两组动物术后移植肾血清肌酐水平、炎症因子表达、凋亡、肾皮质微循环、术后 7 d 生存率等指标。

1.6 统计学方法: 实验结果采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示, 使用 t 检验或方差分析比较各组样本均数, 计数资料采用卡方检验。生存分析采用 K-M 生存曲线。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 认为有显著性差异。

2 结果

2.1 手术基本情况 (表 1): 动物体重、供肾重量、供肾热缺血时间、供肾保存时间、手术时间、血管重建时间等指标, 两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组供肾经历 30 min 热缺血颜色深暗, 表面呈灌注不均花斑状表现 (图 1A), NMP 灌注保存 1 h 后肾脏颜色红润且均匀一致 (图 1B), 对照组供肾始

终为花斑状。移植肾血流开放后，实验组移植肾脏，迅速恢复颜色红润且均匀一致，很快有尿液产生（图1C），对照组移植肾脏恢复较慢，颜色偏暗呈灌注不均状（图1D），少尿或无尿。

表1 两组小型猪自体肾移植的基本情况

组别	例数 (例)	猪体重 (kg)	移植肾重量 (g)	热缺血时间 (min)
实验组	5	32.16 ± 2.20	82.0 ± 7.9	30
对照组	5	31.82 ± 1.93	83.7 ± 10.1	30

组别	例数 (例)	肾脏保存时间 (h)	手术时间 (min)	血管吻合时间 (min)
实验组	5	7	175.12 ± 20.38	32.4 ± 3.8
对照组	5	7	172.18 ± 32.01	35.2 ± 8.7

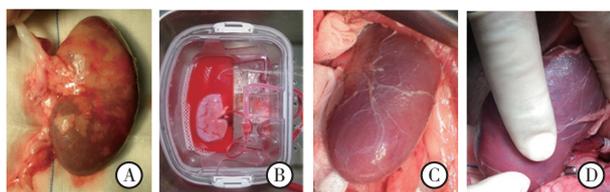


图1 供肾热缺血30分钟(A); NMP保存中(B); 实验组血流开放后(C); 对照组血流开放后(D)

2.2 灌注期间相关指标变化：实验组灌注期间双肾灌注压力稳定（图2），灌注流量稳定（图3），双肾尿量逐渐增加（图4）。

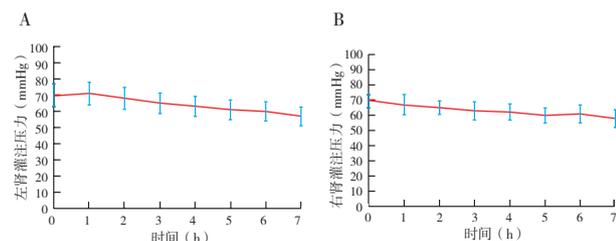


图2 灌注保存期间左肾(A)及右肾(B)动脉灌注压力变化

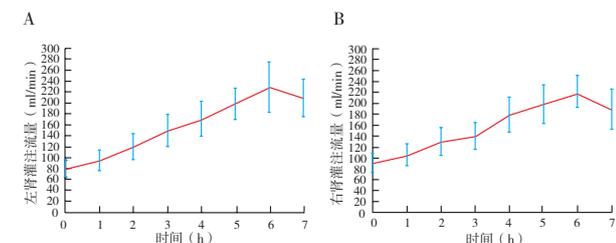


图3 灌注保存期间左肾(A)及右肾(B)动脉灌注流量变化

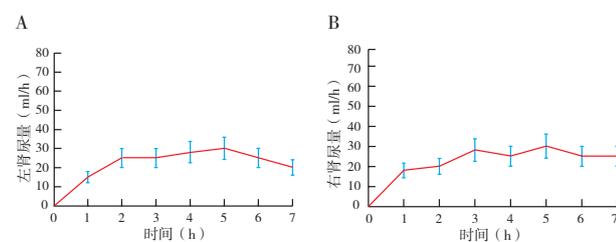


图4 灌注保存期间左肾(A)及右肾(B)尿量变化

2.3 自体肾移植术后血清肌酐检测（表2）：自体肾移植术后1 d，对照组血清肌酐水平较实验组明显升高，术后3、7 d，实验组血清肌酐水平逐渐降低，接近正常，对照组恢复缓慢，两组间比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

表2 自体肾移植术后血清肌酐水平变化

组别	例数 (例)	正常	术后1 d	术后3 d	术后7 d
实验组	5	83.6 ± 7.8	106.8 ± 26.4	91.2 ± 18.0	86.3 ± 19.6
对照组	5	85.1 ± 6.3	283.6 ± 40.5	191.7 ± 36.9	130.9 ± 23.2
P值		0.192	0.012	0.026	0.032

2.4 肾组织常规病理检查：热缺血30 min后，肾小管局灶性凝固性坏死，肾小管呈中度水样变性、空泡变性。实验组保存1 h后空泡变性、水样变性明显减轻，保存2、3、4、5、6、7 h各时间点供肾损伤无明显加重，空泡变性较轻，肾小管无明显损伤。对照组1 h后空泡变性、水样变性明显，损伤较重。3、4、5、6、7 h各时间点供肾损伤逐渐加重，出现弥漫性滴状变性及空泡变性，并出现肾小管扩张损害。

术后24 h实验组及对照组移植肾病理（图5）。实验组移植肾皮质炎症反应较轻，髓质透明管型较少，肾小球形态相对正常，对照组炎症反应重，髓质管型较多，肾小球形态异常。

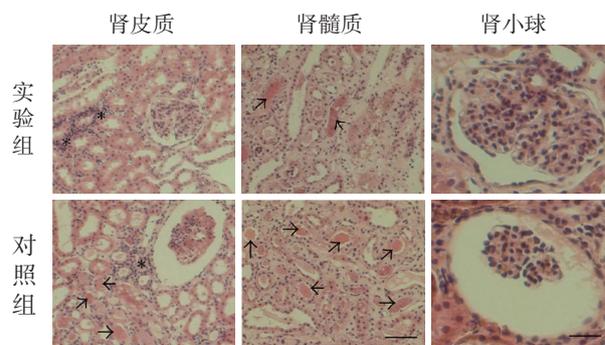


图5 自体肾移植后24 h, 移植肾穿刺活检病理(HE染色, 放大20倍), 炎症反应(如*所示)及透明管型(如箭头所示)

2.5 肾组织免疫组化

2.5.1 肾动脉开放后24 h肾组织ET-1表达（图6）：肾组织ET-1免疫组化，实验组开放后24 h ET-1阳性表达明显低于对照组，半定量评分分别为（ $2.42 ± 0.57$ ）比（ $6.65 ± 1.87$ ）（ $P < 0.05$ ），两组间相比差异具有统计学意义。

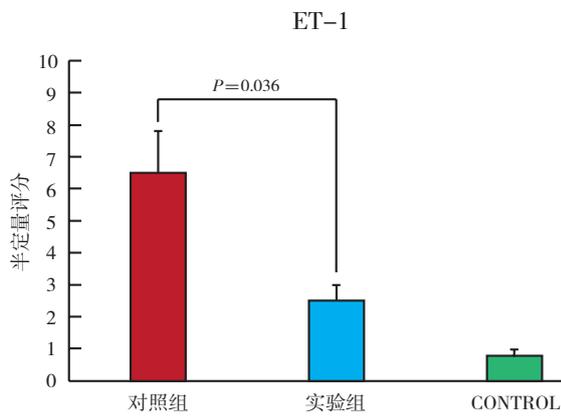


图6 自体肾动脉开放后24h肾组织ET-1表达半定量评分

2.5.2 肾动脉开放后24h肾组织caspase-3表达(图7):自体肾移植术后24h移植肾caspase-3阳性表达明显低于对照组,半定量评分分别为(9.06±2.31)比(16.90±4.25)($P < 0.05$),两组间相比具有统计学差异。

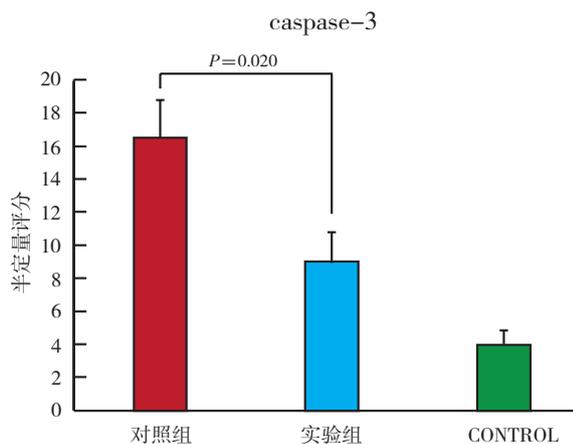


图7 术后24h肾组织caspase-3表达半定量评分

2.6 肾组织TUNEL法凋亡检测:开放后肾组织TUNEL法凋亡定量法检测,实验组开放后24h凋亡细胞阳性率,较对照组明显降低,分别为(9.62±2.59)%比(32.20±5.93)%($P < 0.05$),两组间相比差异有统计学意义。

2.7 肾皮质微循环血流监测(图8):移植后24h实验组单位面积内肾皮质血流明显高于对照组,分别为(2983.83±360.83)比(780.53±143.38)BPU($P < 0.05$),两组间相比亦有统计学差异。

2.8 术后1周生存率比较:5只对照组动物术后1周存活率分别为100%(5/5)。5只实验组动物存活亦超过7d,术后1周存活率为100%(5/5),与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

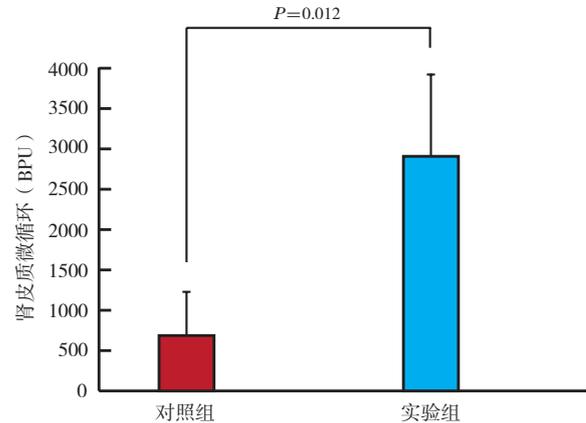


图8 肾动脉开放后24h肾皮质微循环监测

3 讨论

3.1 NMP对DCD供肾的保护作用:在缺血缺氧的低温环境下,代谢底物缺乏。氧供缺乏导致细胞ATP供应由无氧酵解产生,生成丙酮酸、乳酸导致细胞质及线粒体基质pH值降低,ATP耗竭导致钠-钾ATP泵功能异常,破坏细胞膜及线粒体功能,导致线粒体膜通透性转换及细胞色素C释放入细胞质激活凋亡途径^[7],并导致开放后中性粒细胞及血小板聚集于窦状隙,最后导致开放后肝窦微循环血流明显降低,甚至局部完全无血流^[8]。NMP是在生理环境下保存供体器官,彻底改变了传统低温保存的理论^[9],NMP对DCD供肾具有一定修复作用^[10-11]。

本研究结果证实相对与UW液SCS低温保存,NMP对DCD供肾的保存具一定优势,证据如下:自体肾移植术后1d,对照组血清肌酐水平较实验组明显升高,实验组术后3、7d,实验组血清肌酐水平逐渐下降,接近正常,对照组恢复缓慢。热缺血30min后,肾小管局灶性凝固性坏死,肾小管呈中度水样变性、空泡变性。NMP组保存后空泡变性、水样变性明显减轻,UW液组各时间点供肾损伤逐渐加重,出现弥漫性滴状变性及空泡变性,并出现肾小管扩张损害。虽然两组生存率无统计学差异,但是样本量偏少,需要进一步实验证实对移植植物生存率及受体生存率影响。

3.2 NMP对DCD供肾的保护作用具体机制:本研究证实,NMP保存通过降低肾组织ET-1表达改善供肾微循环,减轻微循环紊乱,实验组开放后24hET-1阳性表达明显低于对照组。移植术后24h实验组单位面积内肾皮质血流明显高于对照组。肾微循环障碍与ET-1水平升高有密切关系,ET-1

可以强烈持久的收缩肾小球出、入球动脉,造成时肾皮质微血管强烈收缩,微循环障碍,从而影响肾实质的血液灌注,加上低温、缺血、缺氧共同加重肾脏损伤^[12-15]。

本研究中,NMP保存DCD供肾始终处于生理环境,而且始终保持血管切应力,不仅避免了冷缺血对微循环的影响,通过降低肾组织ET-1表达及改善微循环,改善供肾血供,进而改善术后移植肾脏功能。

本研究还证实NMP通过降低caspase-3水平减少肾实质细胞凋亡,实验组开放后24h caspase-3阳性表达明显低于对照组。开放后肾组织TUNEL法凋亡定量法检测结果,自体肾移植术后24h凋亡细胞阳性率,实验组较对照组明显降低。本实验中NMP保存组移植后24h,实验组不仅肾组织caspase-3阳性表达明显低于对照组,而且肾实质细胞凋亡率明显下降,因此可证实NMP通过降低caspase-3水平减少肾实质细胞凋亡。

3.3 总结及本研究局限性:本研究成功建立双肾NMP保存装置,可明显减轻DCD供肾保存损伤及缺血/再灌注损伤,其保护机制涉及降低肾组织ET-1表达及改善供肾微循环,降低caspase-3水平及凋亡减轻缺血/再灌注损伤。本研究局限性:①样本量较少;②自体模型缺少免疫因素;③观察时间较短;④损伤机制不全面,例如细胞因子释放、炎症细胞浸润、ATP耗竭等;⑤7h保存时间尚需延长;⑥需要和HMP保存技术对比;⑦装置需要进一步优化与工业设计。在未来研究中将克服这些局限及缺陷。

参考文献

[1] 黄洁夫. 器官捐献与移植事业的“中国模式”[J]. 中华器官移植杂志,2017,7(3):129-130.
[2] 脑死亡判定标准与技术规范(成人质控版)[J]. 中国现代神经疾病杂志,2015,12(1):935-939.
[3] 薛武军,项和立,丁晨光,等. 公民逝世后器官捐献供者评估标准的研究[J]. 现代泌尿外科杂志,2016,21(2):99-103.
[4] Hamaoui K, Aftab A, Gowers S, et al. An ex vivo comparison of adenosine and lidocaine solution and University of Wisconsin solution for hypothermic machine perfusion of porcine kidneys:

potential for development [J]. J Surg Res,2017,208:219-229.
[5] Zhang ZB, Gao W, Shi Y, et al. Protective role of normothermic machine perfusion during reduced-size liver transplantation in pigs [J]. Liver Transpl, 2016,22(7):968-978.
[6] Moser MAJ, Ginther N, Luo Y, et al. Early experience with hypothermic machine perfusion of living donor kidneys - a retrospective study [J]. Transpl Int,2017,30(7):706-712.
[7] Barrou B, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2013,18(2):148-153.
[8] Hosgood SA, van Heurn E, Nicholson ML. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? [J]. Transpl Int,2015,28(6):657-664.
[9] Molacek J, Opatrný V, Treska V, et al. Options to improve the quality of kidney grafts from expanded criteria donors experimental study [J]. Rozhl Chir,2018,97(5):193-201.
[10] Hosgood SA, van Heurn E, Nicholson ML. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? [J]. Transpl Int,2015,28(6):657-664.
[11] Dion MS, McGregor TB, McAlister VC, et al. Hypothermic machine perfusion improves Doppler ultrasonography resistive indices and long-term allograft function after renal transplantation: a single-centre analysis [J]. BJU Int, 2015,116(6):932-937.
[12] Gallinat A, Efferz P, Paul A, et al. One or 4 h of "in-house" reconditioning by machine perfusion after cold storage improve reperfusion parameters in porcine kidneys [J]. Transpl Int,2014,27(11):1214-1219.
[13] Van Smaalen TC, Hoogland ER, van Heurn LW. Machine perfusion viability testing [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2013,18(2):168-173.
[14] De Deken J, Kocabayoglu P, Moers C. Hypothermic machine perfusion in kidney transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant,2016,21(3):294-300.
[15] Hoyer DP, Gallinat A, Swoboda S, et al. Subnormothermic machine perfusion for preservation of porcine kidneys in a donation after circulatory death model [J]. Transpl Int,2014,27(10):1097-1106.

(收稿日期:2018-09-03)

中学生器官捐献意愿及其影响因素的调查研究

曾蕙¹, 吕彦妍², 刘瑞华³, 刘竹韵⁴, 张赞梅¹, 高玲玲⁴ (1. 广州市第七中学, 广东 广州 510000; 2. 广州市执信中学, 广东 广州 510000; 3. 广州中山大学附属第一医院, 广东 广州 510100; 4. 广东省中医院, 广东 广州 510000; 5. 中山大学护理学院, 广东 广州 510080)

【摘要】 目的 探讨中学生器官捐献意愿的影响因素以及提高器官捐献意愿的有效措施。方法 采用问卷调查了广州市某中学228名中学生的人口、社会学资料、器官捐献意愿、知识和态度、死亡态度、利他主义行为以及家庭讨论意愿等。采用 Spearman 秩相关分析各变量与器官捐献意愿的相关性, 多因素分析采用多重线性回归模型。结果 中学生的自我器官捐献意愿、家人器官捐献意愿、器官捐献知识和态度的得分分别是(2.29 ± 0.88、3.46 ± 1.11、2.30 ± 1.61、110.11 ± 24.68)分。死亡态度得分最高的维度是自然接受维度(19.28 ± 4.44)分, 利他主义行为得分为(2.98 ± 0.82)分, 家庭讨论意愿得分是(4.28 ± 1.54)分。有献血史且计划定期献血的学生比无献血史的器官捐献意愿得分高($P = 0.004$), 器官捐献态度、利他主义行为、家庭讨论意愿及捐献家属器官意愿等因素与器官捐献意愿呈正相关($P < 0.05$), 死亡态度中趋近接受维度与器官捐献意愿呈负相关($P < 0.05$)。结论 中学生的器官捐献意愿处于中等水平, 器官捐献态度、利他行为是中学生器官捐献意愿的预测因子, 加强宣传教育、鼓励利他主义行为、完善激励补偿措施和相关法律法规等有助于提高器官捐献意愿。

【关键词】 中学生; 器官捐献意愿; 影响因素

Investigations on the willingness of organ donation and its impact factors among middle school students.

Zeng Hui¹, Lv Yanyan², Liu Ruihua³, Liu Zhu Yun⁴, Zhang Zanmei¹, Gao Lingling⁴. 1. Guangzhou No.7 Middle School, Guangzhou 510000, Guangdong, China; 2. Guangzhou Zhixin High School, Guangzhou 510000, Guangdong, China.; 3. First affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China; 4. Guangdong Province Hospital of Traditional Chinese Medical, Guangzhou 510000, Guangdong, China; 5. School of Nursing, Sun Yat-Sen University, Guangzhou Guangzhou 510000, Guangdong, China.

Corresponding author: Gao Lingling, Email: gaoll@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the impact factors of the willingness of organ donation among middle school students and effective measures to raise public awareness and willingness towards organ donation. **Methods** Questionnaires including demographic data, donation willingness, knowledge and attitude, death attitude, altruism behavior and family discussion about organ donation were delivered to 228 middle school students in Guangzhou. The correlation between the variables and the willingness of organ donation was analyzed with Spearman rank correlation, and the multivariate analysis was conducted by multiple linear regression model. **Results** The scores of willingness of self organ donation, willingness of relatives' organ donation, knowledge and attitude toward organ donation among middle school students were 2.29 ± 0.88, 3.46 ± 1.11, 2.30 ± 1.61, 110.11 ± 24.68, respectively. The score on the neutral-acceptance dimension of death attitude was the highest 19.28 ± 4.44. The score of altruism behavior was

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.010

通讯作者: 高玲玲, Email: gaoll@mail.sysu.edu.cn

2.98 ± 0.82. The score of willingness to communication scale was 4.28 ± 1.54. The students with history of blood donation and plan to regularly donate blood had higher willingness to donate organs ($P = 0.004$). Willingness of organ donation was positively correlated with attitude towards organ donation, altruism behavior, willingness to communicate and willingness of relatives' organ donation ($P < 0.05$). Approach acceptance dimension of death attitude was negatively relevant with willingness of organ donation ($P < 0.05$). **Conclusion** The willingness of organ donation among middle school students were on the average level and its predictors were attitude toward organ donation and altruism behavior. Measurement such as reinforcement of propaganda education, incentive of altruism behavior and improvement of compensation and legislation systems may contribute to the enhancement of the public willingness to donate organ.

【Key words】 Middle school students; Organ donation willingness; Influencing factor

器官移植是目前终末期器官衰竭患者的最佳治疗方法^[1]。自20世纪60年代中国器官移植技术开展以来,移植数量逐渐增加,移植技术也发展较快,但目前面临供体器官不足的问题,严重制约了器官移植技术的发展^[1]。自2015年1月1日起,器官捐献已成为我国器官来源的唯一合法途径,然而我国器官捐献尚处于起步阶段,是世界上器官捐献率最低的国家之一,现阶段公民身后器官捐献率仅为0.6/100万人口^[2]。因此,如何提高我国公民器官捐献意识已成为迫切需要解决的问题。加强公民对器官捐献的认知、提高器官捐献意愿,是解决器官缺乏的重要途径之一。目前关于大学生的器官捐献知识、态度和意愿现状的调查较多^[3-5],但关于中学生的器官捐献现状则较少。因此,在本次研究中我们调查分析了广州市某中学在校228名中学生的器官捐献意愿现状及其影响因素,探讨提高器官捐献意愿的有效措施。

1 资料与方法

1.1 研究对象:2018年3月对广州市某中学的228名在校中学生进行问卷调查。男性107人(46.9%),女性116人(50.9%);年龄(16.28 ± 0.972)岁;汉族206人(90.4%),其他民族10人(4.4%);农村24人(10.5%),县城2人(0.9%),城市178人(78.1%);无信仰的学生178人(78.1%);无献血史204人(89.5%),有献血史仅12人(6.2%)。家庭人均月收入 > 6 000元84人(36.8%);亲友签署了器官捐献卡8人(3.5%),亲友是器官捐献者5人(2.2%),亲友进行器官捐献仅3人(1.3%);通过网络了解器官捐献知识181人(79.4%)。

1.2 调查工具

1.2.1 一般资料调查问卷:由研究者自行设计,

包括性别、年龄、民族、籍贯、有无信仰或献血史、家庭人均月收入等。

1.2.2 器官捐献量表:采用史丽珠等^[6]编制的器官捐献量表,该量表分为器官捐献知识、态度及意愿3个部分。器官捐献知识部分有10个条目,答对1题得1分,答错得0分,总分最高为10分,得分越高表示器官捐献知识水平越高。器官捐献态度部分分为认同器官捐献价值、不认同器官捐献价值和阻碍器官捐献价值3个维度,共22个条目,采用Likert 7分制,每个条目得分1~7分,总分22~154分,得分越高表示对器官捐赠的态度越正向。器官捐献意愿部分分为自我器官捐献意愿和家人器官捐献意愿,总分1~5分,得分越高表示器官捐赠意愿越强。该量表Cronbach系数为0.93。

1.2.3 死亡态度描绘量表(修订版)(DAP-R量表):采用朱海玲等^[7]编制的中文版死亡态度描绘量表,该量表包括25个条目,分为死亡恐惧、死亡逃避、逃避接受、自然接受和趋近接受等5个维度。采用Likert 5级评分法,1分代表非常不同意,5分代表非常同意,总分5~25分,得分越高表示越倾向于该死亡态度。各维度重测信度为0.616~0.934,总量表Cronbach α系数为0.848^[8]。

1.2.4 利他主义行为量表(SRA量表):采用Rushton等^[9]编制的SRA量表,选择其中的18个条目。每个条目1~5分,总分18~90分,得分越高代表利他主义行为倾向越强。

1.2.5 家庭讨论意愿量表:该量表包含3个条目,每个条目1~7分,总分为3~21分,得分越高代表家庭讨论意愿越强,Cronbach系数为0.75^[10]。

1.3 统计学方法:采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,

分类资料用频数、百分比表示。组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析, 各个变量与中学生器官捐献意愿的相关分析使用 Spearman 秩相关检验, 采用“stepwise”进行多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 中学生的器官捐献意愿: 228 名中学生的自我器官捐献意愿得分为 (2.29 ± 0.88) 分, 家人器官捐献意愿得分为 (3.46 ± 1.11) 分, 处于中等水平, 具体结果见表 1。

2.2 中学生的器官捐献知识和态度、死亡态度、利他主义行为及家庭讨论意愿: 中学生的器官捐献知识总分为 (2.30 ± 1.61) 分。答对正确率最高的条目为“器官捐献取出手术必须至少在判定脑死亡后方可进行”($n = 142, 62.3\%$), 正确率最低的为“人死后的任何时间都可以进行器官移植手术”($n = 4, 1.8\%$)。中学生的器官捐献态度的总分为 (110.11 ± 24.68) 分, 总量表均分为 (5.01 ± 1.12) 分。其中认同器官捐献价值均分为 (5.47 ± 1.80) 分; 不认同器官捐献价值均分为 (4.09 ± 1.50) 分; 阻碍

器官捐献原因均分为 (5.08 ± 1.46) 分。在中学生的器官捐献态度原因方面排名前 3 位的为: 宗教观念、医疗信用问题和传统习俗。死亡态度得分最高的为自然接受得分 (19.28 ± 4.44) 分, 其后为死亡恐惧 (13.37 ± 4.55) 分、逃避接受 (12.19 ± 5.08) 分、死亡逃避 (11.72 ± 4.47) 分, 最低为趋近接受得分 (11.26 ± 4.77) 分。

利他主义行为均分为 (2.98 ± 0.82) 分, 总分为 (53.56 ± 14.68) 分。家庭讨论意愿得分均分为 (4.28 ± 1.54) 分, 其中得分最高的条目为“我愿意告诉家人我要成为一名器官捐献者的决定”为 (4.39 ± 1.73) 分。

2.3 中学生器官捐献意愿的相关因素: 在中学生的个人特征方面, 仅献血史对器官捐献意愿得分有显著的统计学意义, 有献血史且计划定期献血学生的器官捐献意愿得分比无献血史学生高 $[(4.00 \pm 0.00)$ 比 (2.25 ± 0.86) 分, $P = 0.004$]。

中学生的器官捐献知识与与死亡态度中的自然接受维度呈正相关, 与趋近接受维度呈负相关, 但与器官捐献意愿的相关性无统计学意义, 而中学

表 1 中学生的器官捐献意愿总体情况 ($n = 228$)

变量	频数 (<i>n</i>)	比例 (%)	变量	频数 (<i>n</i>)	比例 (%)
器官捐献意愿			器官捐献讨论对象 (多选)		
不愿意	28	12.3	自己	179	78.5
会想过但尚未决定	141	61.8	家人	181	79.4
会考虑且与家人讨论过	24	10.5	朋友	101	44.3
愿意但没有签署器官捐献同意卡	34	14.9	器官捐献知识需求 (多选)		
愿意且已签署器官捐献同意卡	1	0.4	脑死亡判定	152	66.7
捐献家人器官意愿			组织配对与移植免疫学	131	57.5
不会	17	7.5	法律与伦理议题	99	43.4
也许不会	23	10.1	器官移植用药相关知识	94	41.2
不知道	64	28.1	家属心理社会调适照护	92	40.4
也许会	87	38.2	器官移植病患照护	83	36.4
会	37	16.2	器官捐献病患照顾	73	32.0
捐献器官种类 (多选)			加强捐献意愿举措 (多选)		
整个身体	58	25.4	家属优先享有医疗保障	116	50.9
眼角膜	45	19.7	家属优先获得器官移植	113	49.6
心	16	7.0	抚恤金	90	39.5
肾	16	7.0	减免医药费	84	36.8
肝	15	6.6	没有影响	58	25.4
肺	14	6.1	其他	6	2.6
胰	10	4.4	器官捐献对象 (多选)		
骨骼	8	3.5	家人	207	90.8
皮肤	6	2.6	朋友	181	79.4
尚未考虑	119	52.2	不认识的人	160	70.2

表2 中学生的器官捐献知识、器官捐献态度、死亡态度、利他主义行为与器官捐献的相关性分析 (n = 211)

变量 / 维度	器官捐献意愿	器官捐献知识	器官捐献态度	认同器官捐献价值	不认同器官捐献价值	阻碍器官捐献原因	死亡恐惧	死亡逃避	逃避接受	自然接受	趋近接受	利他主义行为
器官捐献意愿	1.000											
器官捐献知识	0.062	1.000										
器官捐献态度	0.299 ^b	0.091	1.000									
认同器官捐献价值	0.085	0.103	0.562 ^b	1.000								
不认同器官捐献价值	0.220	0.005	0.534 ^b	0.021	1.000							
阻碍器官捐献原因	0.333	0.101	0.905 ^b	0.319 ^b	0.433 ^b	1.000						
死亡恐惧	-0.111	-0.047	-0.185 ^b	-0.180 ^b	-0.110	-0.171 ^b	1.000					
死亡逃避	-0.089	-0.051	-0.180 ^b	-0.145 ^b	-0.075	-0.186 ^b	0.594 ^b	1.000				
逃避接受	-0.121	-0.047	-0.092	-0.088	0.028	-0.121	0.212 ^b	0.178 ^b	1.000			
自然接受	0.011	0.255 ^b	0.133 ^a	0.034	0.037	0.170 ^a	-0.050	-0.110	0.090	1.000		
趋近接受	-0.130 ^a	-0.151 ^a	-0.140 ^a	-0.110	0.000	-0.182 ^b	0.269 ^b	0.331 ^b	0.655 ^b	-0.137 ^a	1.000	
利他主义行为	0.215 ^b	0.077	0.030	0.123	-0.073	0.008	-0.048	-0.030	-0.246 ^b	0.094	-0.119	1.000

注：^aP < 0.05, ^bP < 0.01

表3 中学生的器官捐献意愿与家庭讨论意愿的相关性 (n = 211)

家庭讨论意愿总分 / 条目	捐献器官意愿		捐献家属器官意愿	
	相关系数	P 值	相关系数	P 值
总分	0.156 ^a	0.019	0.229 ^b	< 0.001
1. 与家人谈论起成为器官捐献者, 我会感到自在	0.116	0.079	0.197 ^b	0.003
2. 我知道如何告诉家人我要或不要成为一名器官捐献者的决定	0.128	0.054	0.170 ^a	0.010
3. 我愿意告诉家人我要成为一名器官捐献者的决定	0.178 ^b	0.007	0.278 ^b	< 0.001

注：^aP < 0.05, ^bP < 0.01

生的器官捐献态度 ($r = 0.299, P < 0.01$)、利他主义行为 ($r = 0.215, P < 0.01$) 和家庭讨论意愿 ($r = 0.156, P < 0.05$) 等因素均与器官捐献意愿呈正相关, 中学生的死亡态度则与器官捐献意愿呈负相关 ($r = -0.130, P < 0.05$) (表2、表3)。以器官捐献意愿为因变量进行多重线性回归分析, 结果显示, 器官捐献态度总分 (X_1)、利他行为总分 (X_2) 进入回归方程。经检验, 模型具有统计学意义 ($P < 0.001$), 该回归方程为 $Y = 0.009X_1 + 0.013X_2 + 0.539$ 。

3 讨论

本研究结果显示, 中学生的器官捐献意愿处于中等水平, 与周金莉等^[3]和吕彦妍等^[5]等在本科护生中的研究结果相似, 略高于刘佳琪^[4]等在大学生中的研究结果, 可能与近年来网络技术的快速发展和有关宣传力度加大有关。明确表示愿意器官捐献的高中生有 15.3%, 但其中只有 1 人 (0.4%) 签署了器官捐献同意卡, 比周金莉等^[3]和刘佳琪等^[4]在大学生中的研究结果高, 但比吕彦妍等^[5]在本科护生中的研究结果低。61.8% 的学生想过但

尚未决定是否器官捐献, 同时有 76.4% 的学生对是否会捐献家人器官持犹豫态度, 只有 16.2% 的学生表示会捐献家人器官, 这提示如果采取合适有效的措施, 极有可能可以大幅度地提高愿意捐献器官的人群比例。在器官捐献种类方面, 以捐献整个身体的最多, 其次是眼角膜, 这与史丽珠等^[6]研究结果相同, 而与周金莉等^[3]、刘佳琪等^[4]和吕彦妍等^[5]研究结果不同, 可能与研究对象及样本量有关。在受赠对象方面, 与其他在大学生中的研究结果相似^[3-5], 即中学生最愿意捐赠给家人, 且最倾向于与家人讨论器官捐献内容。另外, 中学生认为最能加强捐献意愿的前 3 项举措分别为: ① 家属优先享有医疗保障; ② 家属优先获得器官移植; ③ 抚恤金。这可能与中华传统孝道文化有关, 学生多自小接受敬亲和奉养等思想熏陶^[11], 因而注重维护家庭的利益。因此, 完善器官捐献者家属的激励补偿机制等措施可能有助于器官捐献参与度的提高。“脑死亡判定”“组织配对与移植免疫学”及“法律与伦理议题”等器官捐献知识需求较多, 建议在中学生中开展相关教育宣传活

动时可以侧重于这方面的内容。

中学生器官捐献知识得分为 (2.30 ± 1.61) 分,明显低于周金莉等^[3]、刘佳琪等^[4]和吕彦妍等^[5]在大学生中的研究结果,这可能与中学生理解能力有限,且学业负担较重,接触器官捐献知识的机会较大学生少有关。其中答对率最高的条目8即“器官取出手术必须至少在判定脑死亡后方可进行”只有62.3%,而答对率最低的条目3小于2%,均明显低于周金莉等^[3-4]的研究结果。中学生的器官捐献知识与死亡态度中的自然接受维度呈正相关,与趋近接受维度呈负相关,因此加强器官捐献知识教育可能有助于中学生树立正确的死亡观。中学生的死亡态度中趋近接受维度与器官捐献意愿呈负相关。只有46.1%的学生对死亡持自然接受的态度,仍有相当部分学生对死亡持恐惧或逃避的态度,这与吕彦妍等^[5]的研究结果相同。这提示有必要在高中生中开展死亡教育和器官捐献相关知识的宣传活动或课程。

中学生的器官捐献态度与器官捐献意愿呈正相关,且器官捐献态度总分进入多元回归分析方程,是器官捐献意愿的预测因子。中学生的器官捐献态度得分明显高于周金莉等^[3]的研究结果,表明中学生的器官捐献态度呈正向态度,其中认同器官捐献价值维度得分为 (5.47 ± 1.80) 分,说明大部分中学生认同器官捐献价值,不认同器官捐献价值维度得分为 (4.09 ± 1.50) 分,表示中学生在此方面呈中立态度;阻碍器官捐献原因维度得分为 (5.08 ± 1.46) 分,表明部分中学生在阻碍器官捐献方面呈正向态度。

利他主义行为也与器官捐献意愿呈正相关,且利他主义行为总分进入多元回归,也是器官捐献意愿的预测因子。本次研究中中学生的利他主义行为得分为 (2.98 ± 0.82) 分,比Steele等^[12]在有献血史人群中的研究结果稍低,可能与本次研究对象的教育水平和研究人群不同有关。因此,鼓励学生参加公益活动和献血活动,开展利他主义、为人民服务等思想教育课程可能有助于提高中学生的器官捐献意愿^[13]。

家庭讨论意愿与器官捐献意愿和捐献家属器官意愿呈正相关,因此在器官捐献过程中取得家属的同意是至关重要的一步。中学生的家庭讨论意愿得分为 (4.28 ± 1.54) 分,处于中等偏上的水平,与吕彦妍等^[5]的研究结果相似。对家庭讨论意愿持

正向态度(> 4 分)的学生不足一半(43.0%),大部分学生家庭讨论器官捐献的意愿不高。这可能与中国传统文化中对死亡的避讳有关。因此在学生家属中倡导理性的死亡观念,促进学生与学生家属在器官捐献方面的交流,可能有助于提高器官捐献意愿。

4 结论

综上所述,本研究调查了广州市某中学中学生的器官捐献意愿现状及其影响因素。本次研究显示中学生的器官捐献知识水平较低,传统观念和医疗信用问题是影响器官捐献态度的主要因素。有定期献血计划的学生比无献血史的器官捐献意愿高;器官捐献态度、家庭讨论意愿和利他主义行为与器官捐献意愿呈正相关,死亡态度与器官捐献意愿呈负相关,其中器官捐献态度和利他主义行为是器官捐献意愿的预测因子。研究结果提示加强相关宣传教育,鼓励公益活动和献血活动等利他主义行为,以及完善激励补偿机制和相关法律法规等措施,有助于提高人们对器官捐献的关注和参与度。

参考文献

- [1] Huang J, Zheng S, Liu Y, et al. China organ donation and transplantation update: the Hangzhou Resolution [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13 (2): 122-124.
- [2] 黄洁夫. 推动我国器官移植事业健康发展的关键性举措——心死亡器官捐献试点工作原则性思考[J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32 (1): 1-4.
- [3] 周金莉, 张颖杰, 刘智华, 等. 本科护生对器官捐赠知识、态度及意愿的现状调查[J]. *护理研究*, 2011, 25 (23): 2088-2089.
- [4] 刘佳琪, 邓三余, 冷冰, 等. 大学生器官捐赠知识、态度及意愿调查[J]. *齐鲁护理杂志*, 2012, 18 (25): 61-63.
- [5] 吕彦妍, 曾蕙, 刘竹韵, 等. 护理本科生器官捐献意愿及其影响因素的调查[J]. *护理学报*, 2018, 7 (3): 89-94.
- [6] 史丽珠, 曾明月, 陈琼瑶, 等. 器官捐赠量表信效度之建立[J]. *长庚护理*, 1998, 9 (4): 11-19.
- [7] 朱海玲, 史宝欣. 中文版死亡态度描绘量表修订版的信效度研究[J]. *中国实用护理杂志*, 2011 (8): 51-53.
- [8] 党雯, 姜贺. 护理学专业学生器官捐献意愿与死亡态度现状的调查分析[J]. *器官移植*, 2017, 8 (6): 460-464.
- [9] Rushton JP, Chrisjohn R D, Fekken C. The altruistic personality and the self-report altruism scale [J]. *Pers Individ Dif*, 1981, 2 (4): 293-302.
- [10] Alden DL, Cheung AH. Organ donation and culture: a comparison of Asian American and European American beliefs, attitudes, and behaviors [J]. *J Appl Soc Psychol*, 2000, 30 (2): 293-314.
- [11] 张文范. 顺应老龄社会的时代要求建构孝道文化新理论[J]. *人口研究*, 2004, 28 (1): 38-42.
- [12] Steele WR, Schreiber GB, Guiltinan A, et al. The role of altruistic behavior, empathetic concern, and social responsibility motivation in blood donation behavior [J]. *Transfusion*, 2007, 48 (1): 43-54.
- [13] 刘畅, 刘世庆, 刘宝林, 等. 医学新生对尸体器官捐献的态度及其影响因素分析[J]. *中国医学伦理学*, 2013, 26 (5): 559-561.

(收稿日期: 2018-09-19)

曾蕙, 吕彦妍, 刘瑞华, 刘竹韵, 张赞梅, 高玲玲. 中学生器官捐献意愿及其影响因素的调查研究[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2018, 6 (6): 453-457.

血色病合并乙型病毒性肝炎肝移植受者术后早期新发自身免疫性肝炎 1 例

范铁艳, 陈虹, 邱爽 (中国人民解放军总医院第三医学中心器官移植研究所, 北京 100039)

【摘要】 目的 回顾性分析血色病合并乙型病毒性肝炎肝移植受者术后早期新发自身免疫性肝炎患者的临床特征、诊疗及预后。方法 入选本院近 10 年来血色病合并乙型病毒性肝炎肝移植受者术后早期新发自身免疫性肝炎 1 例。新发自身免疫性肝炎诊断标准: 血清总 IgG 升高; 自身免疫抗体阳性; 慢性肝炎的组织学特征; 无病毒性肝炎。根据具体的标准进行评分, 6 ~ 7 分者可能为自身免疫性肝炎, ≥ 7 分者可确诊。结果 1 例女性患者 γ 球蛋白 29.4%, IgG 27.5 g/L, 自身抗体谱正常。新发自身免疫性肝炎发生时间为肝移植术后 1 个月。加用甲泼尼龙 12 mg/d 治疗 1 个月后转氨酶恢复正常。结论 肝移植术后早期合并新发自身免疫性肝炎患者较为少见。早期诊断与合理治疗方案是改善预后的关键。

【关键词】 新发自身免疫性肝炎; 肝移植术后

De novo autoimmune hepatitis in early period in liver transplantation recipients combined with hemochromatosis and hepatitis B infection: a case report and review

Fan Tiejian, Chen Hong, Qiu Shuang. Organ Transplantation Institute, The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Chen Hong, Email: ch61520@163.com

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the clinical and prognostic features, and the diagnosis and treatment strategies of de novo autoimmune hepatitis in patients combined with hepatitis B infection and hemochromatosis after liver transplantation in the early postoperative period. **Methods** In the past 10 years, 1 patient with hemochromatosis combined with hepatitis B who received liver transplantation in our hospital was diagnosed with autoimmune hepatitis in the early postoperative period. New diagnostic criteria of de novo autoimmune hepatitis: elevated serum IgG; positive autoimmune antibody; histological features of chronic hepatitis; non-hepatitis. According to the specific criteria, 6 ~ 7 points may be suspected with, more than 7 points can be diagnosed with autoimmune hepatitis. **Results** Only one female patient was diagnosed with autoimmune hepatitis in 1 month after liver transplantation. γ globulin was 29.4%. IgG was 27.5 g/L. But autoantibody spectrum was normal. Transaminase was normal under the treatment of 12 mg/d of methylprednisolone after one month. **Conclusion** De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in the early postoperative period is rare. Early diagnosis and rational treatment are keys for improving its prognosis.

【Key words】 De novo autoimmune hepatitis; Liver transplantation

肝移植受体在肝移植术后合并新发自身免疫性肝炎病例较少, 且发病时间一般晚于术后 6 个月。

现中国人民解放军总医院第三医学中心收治 1 例继发性血色病肝移植受体肝移植术后早期合并新发自身免疫性肝炎 1 例, 现报告如下。

1 病例资料

患者女性, 42 岁, 1987 年因皮肤、巩膜黄染

就诊于当地医院，诊断为“黄疸性肝炎”，口服中药治疗。1991年6月化验肝炎五项：乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) -V+、乙肝表面抗体 (hepatitis B surface antibody, HBsAb) -V-、乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) -V+、乙型肝炎 e 抗体 (hepatitis B e antibody, HBeAb) V-、乙肝核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb) -V+，诊断为乙型病毒性肝炎，给予口服中药治疗。

1995年3月常规体检超声提示肝硬化、脾大。1996年7月因脾功能亢进行脾脏切除术。2009年6月当地医院复查乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) -DNA (-)，腹部超声显示肝硬化，给予口服恩替卡韦。2014年4月21日出现短暂意识丧失，理解力及计算力降低，就诊于四川省人民医院，血氨 175 $\mu\text{mol/L}$ 。肝炎五项：HBsAg-V 2.206 U/ml、抗 HBs-V 0.92、HBeAg-V 0.204、抗 HBe-V 0.588、抗 HBc-V 2.437；HBV-DNA (-)。腹部核磁共振提示肝脏萎缩，肝硬化表现，肝脏信号改变，不排除铁沉积。肝左、右叶见结节样异常信号灶，性质较难肯定。

进一步复查血清铁蛋白 872 $\mu\text{g/L}$ 、血清铁 36 $\mu\text{mol/L}$ 、总铁结合力 52.08 $\mu\text{mol/L}$ 、转铁蛋白饱和度 74%。肝脏病理：肝结节性肝硬化伴不典型增生结节形成，大部分结节较小，结节的肝细胞内见大量铁颗粒沉积 (图 1)，间隔小胆管上皮内亦见沉积，铁染色阳性 (图 2)。

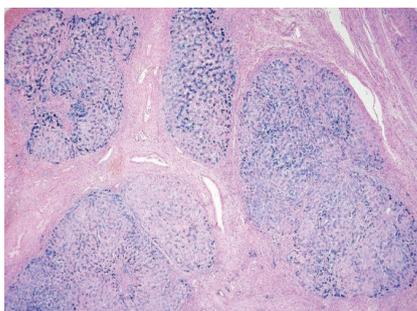


图 1 肝硬化内肝细胞内铁染色阳性

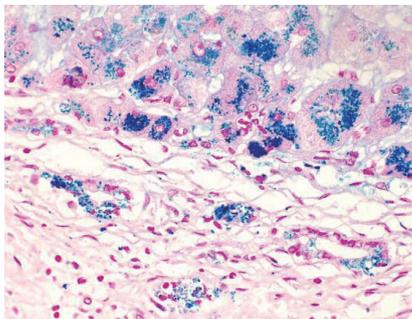


图 2 小胆管上皮内铁染色阳性

进一步行基因检测：*HFE*、*HJV*、*SLC40A1*、*TFR2*、*HAMP* 基因无突变。诊断：① 血色病；② 肝硬化失代偿；③ 肝性脑病；④ 乙型病毒性肝炎。给予保肝、降酶、退黄、降氨等对症处理后 2014年5月11日转入本院。复查 HBsAg-V 0 U/ml、抗 HBs-V 191 mU/ml。腹部 CT 示肝硬化。既往：无糖尿病、无心脏病、无骨关节病。2014年5月13日行原位肝移植术。手术顺利。术后常规服用他克莫司、吗替麦考酚酯及泼尼松龙抗排异反应，泼尼松龙 1 个月后停用。术后肝功等各项指标逐渐趋于稳定。至 2014年6月16日前复查转氨酶均正常。2014年6月16日复查肝功：丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 41 U/L，天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 64 U/L，白蛋白 (albumin, ALB) 45.4 g/L，总胆红素 (total bilirubin, TBiL) 8.9 $\mu\text{mol/L}$ ，结合胆红素 (direct bilirubin, DBiL) 4.3 $\mu\text{mol/L}$ ，碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 280 U/L，未予特殊处置。后肝功出现波动 (ALT 41 ~ 120 U/L、AST 40 ~ 132 U/L、ALP 130 ~ 150 U/L、 γ -谷氨酰转肽酶 80 ~ 109 U/L)。2014年7月8日再次入院复查他莫克司 8.6 ng/ml。CD4 计数 493×10^6 。 γ 球蛋白 29.4%。IgG 27.5 g/L。另外检测自身抗体谱正常。病毒全项及巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) -PP65、CMV-DNA 正常。肝穿结果：浆细胞性肝炎，胆管消失综合征 (图 3)。拟诊自身免疫性肝炎 (评分为 6 分)，将抗排异方案调整由他克莫司 3 mg/d + 吗替麦考酚酯每天 4 粒调整为：他克莫司 1.5 mg/d，吗替麦考酚酯每天 6 粒，加用美卓乐 12 mg/d。半个月后复查转氨酶降至正常，1 个月后肝功完全恢复正常。

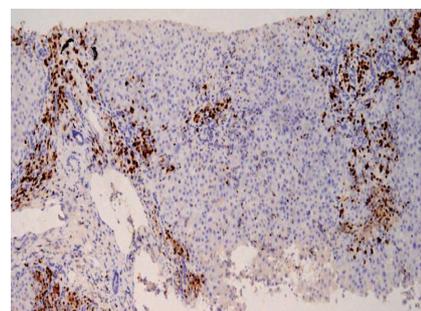


图 3 Mum-1 染色示浆细胞数所占比例超过 30%

2 讨论

肝移植术后新发自身免疫性肝炎 1998 年由 Kerkar 等^[1]提出，是指非自身免疫性肝炎患者接受肝移植后新发生的自身免疫性肝炎，其发病

机制尚不明确。有报告显示自身抗体阳性、反复发生细胞排斥、与环孢素相比,应用他克莫司更容易发生自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)^[2-3]。然而,新发AIH是否代表一个特定类型的排异反应仍然是有争议。新发AIH发病时间较晚,一般在移植术后6个月后发病,儿童受者的发病率较成人受者高^[4-6]。新发AIH的临床症状不明显,常在肝功能检查或程序性肝组织活检时发现。新发自免肝的诊断标准包括以下4个方面:①血清总IgG升高;②自身免疫抗体阳性;③慢性肝炎的组织学特征;④无病毒性肝炎。根据具体的标准进行评分,6~7分者可能为自身免疫性肝炎,≥7分者可确诊^[7]。然而有些病例在某些情况下,血清免疫球蛋白或自身抗体可以正常^[8],因此这种差异使新发AIH诊断亦充满挑战。

新发自免肝的治疗策略应与治疗原发性AIH相似。治疗药物主要有激素、硫唑嘌呤、霉芬酸酯、环孢素等^[9-11]。美国肝脏病学会AIH诊治指南建议,新发AIH的首选治疗方案是使用激素。若原已停用激素,应考虑再次使用。若处于激素维持阶段,则应该加大激素用量。对于激素耐药或为减少激素副作用的患者主张首先联合硫唑嘌呤。对于36例自身免疫性肝炎患者进行回顾性研究,硫唑嘌呤的缓解率在43%左右。霉芬酸酯的缓解率略低于硫唑嘌呤^[12]。因此对于标准免疫抑制未能诱导缓解的患者来说,霉芬酸酯、环孢素可用于治疗难治性AIH^[13]。英夫利昔单抗、美罗华也有用于难治性AIH的报告,但增加了严重感染的风险^[14-15]。

本病例诊治体会:①对于原发病的诊治需全面,可影响预后。该例患者即是在乙肝背景下继发血色病^[16],由于血色病肝移植后5年生存率在70%左右^[17],如果肝移植手术后铁继续沉积在在肝脏和肝外器官,预后较差,并且增加感染和心衰及血色病复发的风险^[18-19]。因此指导患者在饮食方面需给予足够的认识,密切监测相关检查指标,从而提高患者生存质量,延长患者及移植物的生存期。②新发AIH虽发生较晚,本例患者术后1个月左右即出现肝功波动,且本例患者术后长期使用霉芬酸酯,发生AIH的可能性更小,但临床上的

病例具有特殊性。应给予充分全面的考虑。

参考文献

- [1] Kerkar N, Hadzić N, Davies ET, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation [J]. Lancet, 1998, 351 (9100): 409-413.
- [2] Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57 (9): 2248-2266.
- [3] Aguilera I, Sousa JM, Praena JM, et al. Choice of calcineurin inhibitor may influence the development of de novo immune hepatitis associated with anti-GSTT1 antibodies after liver transplantation [J]. Clin Transplant, 2011, 25 (2): 207-212.
- [4] Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, et al. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation [J]. Transplantation, 2004, 78 (1): 128-135.
- [5] Venick RS, McDiarmid SV, Farmer DG, et al. Rejection and steroid dependence: unique risk factors in the development of pediatric posttransplant de novo autoimmune hepatitis [J]. Am J Transplant, 2007, 7 (4): 955-963.
- [6] Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. De novo autoimmune hepatitis after living donor liver transplantation is unlikely to be related to immunoglobulin subtype 4-related immune disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23 (Pt2): e165-169.
- [7] Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenic, clinico-laboratory and histological characteristics [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (1): 60-83.
- [8] Cho JM, Kim KM, Oh SH, et al. De novo autoimmune hepatitis in Korean children after liver transplantation: A single institution's experience [J]. Transplant Proc, 2011, 43 (6): 2394-2396.
- [9] Salcedo M, Vaquero J, Bañares R, et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation [J]. Hepatology, 2002, 35 (2): 349-356.
- [10] Tomohiro Tanaka, Yasuhiko Sugawara, et al. Liver transplantation and autoimmune hepatitis [J]. Intractable Rare Dis Res, 2015, 4 (1): 33-38.
- [11] Parker R, Oo YH, Adams DH. Management of patients with difficult autoimmune hepatitis [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2012, 5 (6): 421-437.
- [12] Hennes EM, Oo YH, Schramm C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103 (12): 3063-3070.
- [13] Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12 (4): 607-613.
- [14] Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, et al. Infliximab as a rescue-treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis [J]. J Hepatol, 2013, 58 (3): 529-534.
- [15] Efe C, Purnak T, Ozaşlan E, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor alpha agents [J]. Hepatology, 2010, 52 (6): 2246-2247.
- [16] 金晶兰, 赵旭, 李光明, 等. 美国肝病学会血色病诊治指南要点 [J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29 (5): 3-5.
- [17] Jermyn R, Soe E, D'Alessandro D, et al. Cardiac failure after liver transplantation requiring a biventricular assist device [J]. Case Rep Transplant, 2014, 2014: 946-961.
- [18] Ulvik RJ. The liver in haemochromatosis [J]. J Trace Elem Med Biol, 2015, 31: 219-224.
- [19] El-Masry M, Puig CA, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation [J]. Liver Int, 2011, 31 (3): 291-302.

(收稿日期: 2018-09-26)

亲体肝移植治疗新生儿肝内胆汁淤积型 希特林缺乏症 1 例

刘源, 夏强, 张建军, 薛峰, 夏雷, 罗毅, 邱必军, 封明轩, 陈小松, 韩龙志 (上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科, 上海 200127)

【摘要】 目的 探讨杂合子亲体肝移植治疗新生儿肝内胆汁淤积型 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) 希特林缺乏症的疗效。方法 1例诊断为NICCD的8个月的患儿予以合理治疗后, 在本院接受杂合子母亲供肝的亲体肝移植术。结果 术后受体和供体均恢复顺利并存活至今。患儿肝功能在术后一周恢复到正常功能, 并在随访期间保持稳定。术后病理提示胆道闭锁合并脂肪肝。患儿术后氨基酸代谢及血氨恢复正常, 双羧酸尿消失, 并且恢复正常饮食。结论 对于合并终末期肝病的NICCD患儿, 肝移植可以有效的治疗患儿的肝功能异常及原有的代谢疾病。同时, 经过积极内科治疗仍存在严重肝功能异常的NICCD患儿, 需要考虑是否合并其他先天性胆汁淤积性肝病。

【关键词】 肝内胆汁淤积型; 希特林缺乏症; 亲体肝移植; 杂合子; 胆道闭锁

Living donor liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

Liu Yuan, Xia Qiang, Zhang Jianjun, Xue Feng, Xia Lei, Luo Yi, Qiu Bijun, Feng Mingxuan, Chen Xiaosong, Han Longzhi. Department of Liver Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

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

【Abstract】 Objective To report the prognosis of living donor liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). **Methods** A 8-month-old boy was diagnosed as NICCD and received appropriate treatment after diagnosis. This patient received living donor liver transplantation donated by his heterozygous mother. **Results** The recipient and donor had an uneventful recovery after operation. Liver function returned to normal one week after transplantation and maintained normal during the 4-month follow-up. Liver biopsy after transplantation indicated biliary atresia with fatty liver. The metabolism of amino acid and ammonia returned to normal after transplantation and dicarboxylic aciduria was not detected. This patient is now receiving normal diet. **Conclusion** For children diagnosed with NICCD accompanied with end-stage liver disease, liver transplantation is an effective treatment. Meanwhile, for NICCD patients who developed end-stage liver disease after appropriate treatment, other accompanied congenital liver disease should be considered.

【Key words】 Intrahepatic cholestasis; Citrin deficiency; Parental liver transplantation; Heterozygous; Biliary atresia

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.012

基金项目: 申康三年行动计划项目 (16CR1003A); 医学院多中心临床研究项目 (DLY201606); 上海市科委多中心临床研究项目 (15411950401)

通讯作者: 夏强, Email: xiaqiang@medmail.com.cn

希特林蛋白缺乏症是由 SLC25A13 突变导致的一种常染色体隐性遗传病。希特林蛋白 (citrin) 是一种线粒体内的钙结合天冬氨酸 / 谷氨酸载体 (calcium-stimulated aspartate/ glutamate carrier, AGC) 蛋白, 在尿素循环及其他代谢过程中发挥重要作用。希特林蛋白缺乏症有 3 种临床表型: citrin 缺乏所致新生儿肝内胆汁淤积症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD), 成年发作 II 型瓜氨酸血症 (adult onset type II citrullinemia, CTLN2) 以及介于两者之间的 citrin 缺乏所致发育异常及血脂异常 (failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency, FTTDCD) [1]。

NICCD 患者通常在出生后 1 岁内发病, 临床以肝内胆汁淤积、肝功能及凝血功能异常、低血糖、脂肪肝和血氨基酸浓度异常为主要表现。患者经过饮食治疗和密切随访其临床症状大部分可得以缓解, 少数患者会发展为肝衰竭或者肝硬化, 此时肝移植成为了唯一且有效的治疗方案 [2-3]。本文介绍 1 例 NICCD 患儿接受杂合子亲体肝移植治疗的病例。

1 资料与方法

1 例 8 个月的患儿通过基因检测及血清串联质谱分析结果诊断为 NICCD。患儿生后 1 个月起出现反复黄疸伴高瓜氨酸血症、高氨血症和双羧酸尿, 予以合理治疗后氨基酸代谢恢复正常, 但肝功能持续恶化并发展为终末期肝病, 在本院接受杂合子母亲供肝的亲体肝移植术。

2 结果

患儿, 男, 2017 年 8 月 6 日出生 (孕 37 周)。患儿出生后 1 个月出现无明显诱因的黄疸, 伴有喂养困难, 轻度肝酶升高, 凝血功能异常, 无陶土便, 予以保肝退黄疗效不佳。出生后 2 个月行基因检测提示 SLC25A13 复合杂合子突变 (c.852_855del TATG, c.775C > T), 串联质谱分析提示血浆瓜氨酸 (Cit 330.34 $\mu\text{mol/L}$)、精氨酸 (Arg 111.7 $\mu\text{mol/L}$)、酪氨酸 (Tyr 394.8 $\mu\text{mol/L}$)、甲硫氨酸 (Met 107.1 $\mu\text{mol/L}$) 和苏氨酸 (Thr 182.8 $\mu\text{mol/L}$) 均明显升高, 尿液串联质谱提示双羧酸尿, 肝酶升高, 肝内胆汁淤积 (图 1A) 和高氨血症 (图 1B), 诊断为 NICCD 型希特林蛋白缺乏症。予以限制饮食 (无乳糖), 加强中链甘油三脂营养方案, 补充脂溶性维生素及维生素 K₁, 熊去氧胆酸退黄, 苯巴比妥钠预防高氨血症等对症处理, 患儿接受治疗 2 个月后复查提

示血浆氨基酸基本恢复正常 (Cit 29.1 $\mu\text{mol/L}$, Arg 24.2 $\mu\text{mol/L}$, Tyr 84.8 $\mu\text{mol/L}$, Met 61.8 $\mu\text{mol/L}$, Thr 91 $\mu\text{mol/L}$), 双羧酸尿症消失, 高氨血症明显改善 (图 1B)。然而患儿黄疸持续升高 (图 1A), 伴有腹水、腹壁静脉曲张等肝硬化失代偿表现。患儿出生后 7 个月行腹腔镜探查术提示存在胆道闭锁。出生后 8 个月到上海交通大学医学院附属仁济医院就诊拟行肝移植术。术前评估提示患儿存在肝硬化失代偿合并脾亢, 并伴有凝血功能异常 (凝血酶原时间为 22 秒, 国际标准化比值为 1.99), Child-pugh C 级, 发育正常 (身高 67 cm, Z = -1.0, 体重 8.3 kg, Z = -1.3)。患儿父母基因型检查均为 SLC25A13 突变基因携带者, 但无 CTLN2 表现, 肝功能均正常。

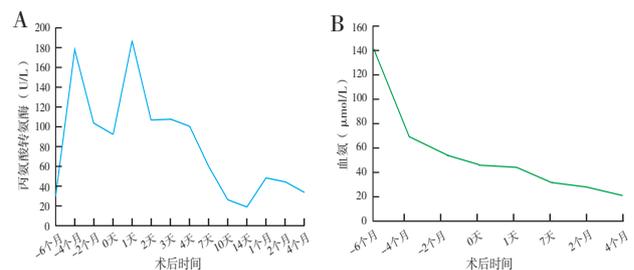


图 1 患儿术前术后血清丙氨酸转氨酶变化 (A); 患儿术前术后血氨变化 (B)

患儿于 2018 年 4 月 19 日行同血型亲体肝移植术, 供体为患儿母亲, 切取左外叶作为供肝, 质量 180 g (移植受体的体重比为 1.7%), 手术顺利, 术后予以激素 + 他克莫司的二联抗免疫排斥方案。患儿术后第 4 d 从重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 转入普通病房, 术后第 18 d 出院。术后 1 周患儿肝功能及黄疸下降到正常水平 (图 2), 凝血功能恢复正常 (凝血酶原时间为 14 s, 国际标准化比值为 1.19), 他克莫司血药浓度维持在正常水平, 并在此后的随访中维持稳定。病肝病理提示胆道闭锁样表现, 伴轻度脂肪肝。术后串联质谱分析提示血浆氨基酸浓度均恢复正常, 患儿目前无饮食限制, 生长发育正常 (身高 80 cm, Z = -1.0, 体重 9.5 kg, Z = -0.5)。患儿术后第 6 d 出现黏连性肠梗阻, 予以禁食、胃肠减压和肠胃营养等支持治疗, 肠梗阻缓解, 随访至今无其他并发症。供体术后恢复顺利, 术后第 5 d 出院, 并在随访期间无并发症发生。

3 讨论

希特林蛋白是主要存在于肝脏中的一种天冬氨酸 / 谷氨酸载体蛋白, 其主要功能为将线粒体中的

天冬氨酸转运到细胞质中与瓜氨酸合成为精氨琥珀酸。因此,希特林蛋白的功能异常可以导致尿素循环过程中精氨琥珀酸合成障碍,从而导致患者出现高瓜氨酸血症和高氨血症^[4]。

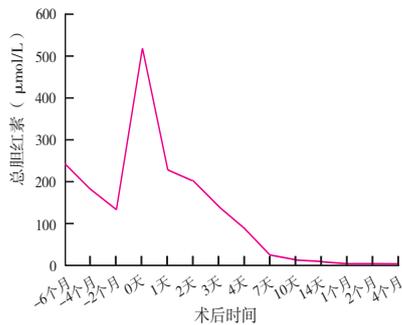


图2 患儿术前术后血清总胆红素的变化

NICCD 主要在患儿出生后几个月内发病,患儿出生时常伴随低体重或者发育障碍,随后出现肝内胆淤积、肝大、弥漫性脂肪肝、肝功能异常、低蛋白血症、凝血功能异常、溶血性贫血及低血糖血症等表现。这类患儿通过适当的治疗,如补充脂溶性维生素、限制乳糖摄入和加强中链甘油三酯饮食,绝大多数患儿的临床症状在1岁后会得以改善。部分患儿在10~20岁进展为CTLN2^[5-6]。少数患儿饮食治疗效果不佳,甚至发展为肝硬化和肝衰竭^[2]。本例患儿在出生后2个月确诊为NICCD,予以适当的饮食治疗方案,患儿氨基酸代谢基本恢复正常,高瓜氨酸血症及其他异常氨基酸代谢都得以控制,双羧酸尿症缓解,但是患儿黄疸持续增高,肝功能及凝血功能持续恶化,逐渐发展为终末期肝病,肝移植成为唯一有效的治疗手段。肝移植术后患儿黄疸消失,肝功能及凝血功能均恢复正常并在随访期间保持稳定,患儿术后无需特殊饮食控制,氨基酸代谢保持正常,患儿生活质量得到了明显提高。

由于NICCD是常染色隐性遗传病,因此患儿的父母均为突变基因的携带者。由于通常正常人体仅需30%左右正常活性的希特林蛋白即可维持正常的天冬氨酸代谢,因此大部分突变基因携带者无临床表现^[7-8]。本文病例中患儿父母均为SLC25A13突变基因携带者,但术前评估提示肝功能及氨基酸代谢均正常。患儿母亲左外叶作为供肝移植到患儿体内后,患儿黄疸及肝功能均恢复正常,术后开始正常饮食,其氨基酸代谢仍保持正常。

因此,对于肝功能及氨基酸代谢正常的SLC25A13突变基因携带者可以作为亲体肝移植供体,纠正NICCD受体原有的代谢异常。

NICCD患儿通常单独发病,也可合并其他代谢性疾病。Tamamori等^[3]报道NICCD合并酪氨酸血症的患儿接受肝移植治疗的疗效。本例患儿术前行腹腔镜探查提示胆道闭锁,术后病理再次确诊NICCD合并胆道闭锁的诊断。NICCD患儿本身容易在发病初期出现黄疸及肝功能异常,但是多经过相应的治疗得以改善。本例患儿经过恰当的内科治疗后虽然氨基酸及三羧酸循环(TCA)代谢恢复正常,但是黄疸及肝功能异常持续存在,并发展为终末期肝病。NICCD少数患儿经过恰当治疗仍会发展为肝衰竭,但是既往未见NICCD合并胆道闭锁的报道。对于经过治疗后肝功能持续恶化的NICCD患儿,需要考虑合并其他先天性或代谢性肝病,并予以相应的治疗。

总之,对于合并终末期肝病的NICCD患儿,肝移植可以有效的治疗患儿的肝功能异常及既有的代谢性疾病。对于经过积极治疗仍存在严重肝功能异常的NICCD患儿,需要考虑是否合并其他先天性胆汁淤积性肝病。

参考文献

- [1] Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) [J]. J Inherit Metab Dis, 2007, 30 (2): 139-144.
- [2] Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, et al. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living donor [J]. Pediatr Transplant, 2010, 14 (7): E86-88.
- [3] Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation [J]. Eur J Pediatr, 2002, 161 (11): 609-613.
- [4] Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD) [J]. J Hum Genet, 2002, 47 (7): 333-341.
- [5] Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al. Metabolic derangements in deficiency of citrin, a liver-type mitochondrial aspartate-glutamate carrier [J]. Hepatol Res, 2005, 33 (2): 181-184.
- [6] Zhang ZH, Lin WX, Deng M, et al. Clinical, molecular and functional investigation on an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) [J]. PloS one, 2014, 9 (2): 89267.
- [7] Hirai I, Kimura W, Suto K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55 (88): 2211-2216.
- [8] Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor [J]. Transplantation, 2001, 71 (1): 157-159.

(收稿日期: 2018-08-22)

亲体肝移植联合多米诺辅助肝移植治疗儿童代谢性肝脏疾病疗效分析

董冲, 高伟, 马楠, 孙超, 张威, 孟醒初, 覃虹, 吴斌, 沈中阳 (天津市第一中心医院器官移植中心, 天津 300192)

【摘要】 目的 探讨亲体肝移植加多米诺辅助肝移植治疗儿童代谢性肝病的疗效。方法 多米诺供肝受者为鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏 (ornithine aminotransferase deficiency, OTCD) 患者, 接受亲属活体肝移植 (左外叶供肝), 切取的右半肝病肝用于多米诺辅助供肝肝移植。同期接受多米诺辅助供肝肝移植受者为 I 型 Crigler-Najjar 综合征, 其切除带肝中静脉的右半肝, 留取左半肝。多米诺供肝进行修整后进行血管及胆道重建。结果 接受亲体肝移植的受者肝功能恢复正常且持续稳定, 血氨恢复正常及接受多米诺辅助肝移植受者胆红素及血氨恢复正常。术后 1 年随访腹部 CT 检查提示多米诺辅助肝移植受者肝脏形态及血流未见异常。结论 对于非硬化性代谢性肝脏疾病可通过肝移植治疗, 其病肝可以作为多米诺供肝, 并可成功应用于不同代谢性肝脏疾病的辅助肝移植, 从而为代谢性肝脏疾病患者扩大供肝来源提供新的思路。

【关键词】 亲体肝移植; 辅助肝移植; 多米诺供肝; 代谢性肝脏疾病

Therapeutic effect of parental liver transplantation and domino-assisted liver transplantation on children with metabolic liver disease

Dong Chong, Gao Wei, Ma Nan, Sun Chao, Zhang Wei, Meng Xingchu, Qin Hong, Wu Bing, Shen Zhongyang. First Central Hospital of Tianjin, Tianjing 300192, China.

Corresponding author: Gao Wei, E-mail: gao-wei@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effect of living donor liver transplantation plus domino auxiliary liver transplantation in the treatment of metabolic liver disease in children. **Methods** The first patient with ornithine aminotransferase deficiency (OTCD) received living donor liver transplantation (left lateral liver) and the patient's right lobe was procured for domino auxiliary donor liver transplantation. At the same time, the recipient of domino auxiliary liver transplantation was type I crigler-najjar syndrome. The right half of the liver with the middle hepatic vein was resected, The domino liver was retained for vascular and biliary reconstruction. **Results** Recipient who received living donor liver transplantation had normal and sustained liver function and normal blood ammonia, the patient who received domino auxiliary liver transplantation had normal bilirubin and blood ammonia, Abdominal CT examination followed up one year after the transplantation was normal. **Conclusion** Non-sclerosing metabolic liver diseases can be treated by liver transplantation, and their livers can be used as domino donor livers, this type of liver graft can be successfully applied to auxiliary liver transplantation of different metabolic liver diseases, thus it provides new ideas for patients with metabolic liver diseases to expand the source of donor livers.

【Key words】 Parental liver transplantation; Auxiliary liver transplantation; Domino donor liver; Metabolic liver disease

随着肝移植技术的发展, 供肝短缺成为限制肝移植发展的关键因素, 劈离式肝移植及活体肝移植的发展在一定程度上缓解了器官短缺的问题, 而20世纪90年代开始活体肝移植或者劈离式肝移植治疗代谢性肝脏疾病取得了不错的效果^[1]。随着移植技术的进步, 辅助肝移植技术部分应用于治疗自身肝脏存在再生可能的暴发性及亚急性肝衰竭患者, 进一步发展辅助性肝移植被应用于非肝硬化性代谢肝病中使用, 如Crigler-Najjar综合征I型或鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(ornithine transcarboxylase deficiency, OTCD)^[2-3]。辅助性部分原位肝移植(auxiliary partial orthotopic liver transplantation, APOLT)的优点是持续存在的原生肝可在发生血管并发症或严重排斥反应时维持患者生命。APOLT的另一个优点是它在基因治疗方面的应用潜力。

对于非肝硬化性代谢性肝脏疾病, 其肝脏可以用来进行多米诺肝移植, 1995年葡萄牙首次报道了多米诺肝移植^[4], 一个家族性淀粉样蛋白多神经病(familial amyloid polyneuropathy, FAP)患者的肝脏被用于非FAP患者, 其被认为是解决目前器官短缺的一项策略。常用来进行多米诺肝移植的代谢性肝病还包括原发性高草酸尿症(primary hyperoxaluria, PH)、急性间歇性卟啉症(acute intermittent porphyria, AIP)、枫糖尿症(maple syrup urine disease, MSUD)和纯合子家族高胆固醇血症。接受这些供肝的受者数年后会出现相关疾病带来的不良影响。

虽然Crigler-Najjar综合征I型或OTCD均可进行辅助肝移植, 但应用此类供肝进行多米诺辅助肝移植报道罕见。本文探讨1例OTCD患者, 其接受亲体肝移植, 其病肝作为多米诺供肝应用于Crigler-Najjar综合征I型受者的辅助肝移植的手术方式及疗效。

1 资料与方法

1.1 供、受者资料:活体肝移植供者为女性, 29岁, 血型A型, 身高155 cm, 体重46 kg, 供体评估未见明显异常, 门静脉、肝动脉、胆管分型均为I型, 左外叶供肝肝静脉包括肝左静脉及左缘支, 术前测量左外叶供肝体积280 g。

患者1为活体肝移植受者: 女性, 6岁, 身高105 cm, 体重20 kg, 血型A型, 主因“间断出现意识障碍2年余, 间断恶心、呕吐2年”入院。

患者2为接受多米诺供肝辅助肝移植受者: 男性, 2岁, 体重11 kg, 血型A型, 主因“黄疸18个月, 间断抽搐5个月”入院。

1.2 手术方式及过程:三台手术同期进行, 活体肝移植供者手术获取左外叶供肝, 供肝为210 g, 肝动脉为肝左动脉和肝中动脉, 门静脉为门静脉左支, 肝静脉为肝左静脉及左缘支, 在体外灌注后肝静脉进行成型。

2 结果

2.1 患者治疗过程:患者1术前诊断为OTCD, 术前生化及影像学检查显示肝功能及肝脏形态学正常, 测量肝脏总体积581.835 g, 左外叶116.07 g, 左半肝166 g, 血氨124 $\mu\text{mol/L}$ 。切取左半肝用于多米诺供肝。患者2术前诊断为Crigler-Najjar综合征I型, 患者术前肝功能结果显示: 总胆红素287.94 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素11.01 $\mu\text{mol/L}$, 其他正常, 血氨50 $\mu\text{mol/L}$, 影像学显示肝脏形态学未见明显异常。经天津市第一中心医院伦理委员会审查通过, 2017年5月完成亲体肝移植+多米诺辅助肝移植。

2.2 患者手术过程:患者1在体内获取左外叶供肝后切除全部病肝, 左外叶供肝肝动脉留取肝固有动脉, 门静脉为门静脉左支, 肝静脉为肝左静脉左缘支静脉, 灌注后, 肝静脉进行修整成型。活体供肝的植入采用背驮式肝移植, 供肝静脉与受体肝左、肝中静脉与下腔静脉成型的开口进行吻合, 供肝肝左动脉与受体肝固有动脉进行吻合, 供肝门静脉左支与受体门静脉右支与主干成型口进行吻合, 胆管采用胆管-胆管端端吻合。手术时间7 h 37 min, 术中失血量400 ml, 输血浆400 ml, 红细胞2 U, 获取的左外叶供肝180 g。

患者2切除左半肝, 留取肝左静脉及肝中静脉剪开成型, 门静脉左支及肝左动脉与植入的左外叶供肝静脉、门静脉、肝动脉分别吻合, 供肝胆管吻合采用胆肠Roux-en-Y吻合。手术时间8 h 50 min, 术中失血量200 ml, 输血浆400 ml, 红细胞2 U, 术中切除的左左半肝重量100 g。

2.3 术后情况及随访:受者术后应用他克莫司+皮质激素的免疫抑制方案, 术后给予肝素+华法林的序贯抗凝治疗及预防感染治疗。术后检测受者肝功能及血氨情况及应用腹部B型超声检查受者肝脏血流情况, 2例患者肝功能及血氨水平均在术后1周内恢复正常, 术后随访1年余未出现肝功能异常, 严重感染等并发症, 影像学检查显示患者肝脏

血流及肝脏形态学均正常。

3 讨论

代谢性肝脏疾病主要涉及肝代谢途径,但其影响是系统性的。其中 Wilson 病、酪氨酸血症、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症等代谢性肝脏疾病均导致肝脏结构和肝功能损害,包括肝硬化。在这些患者中,全肝置换是首选的治疗方法,因为长期存活的肝硬化残体可能存在恶性肿瘤的风险。通过肝脏移植不仅纠正了代谢缺陷,而且解决了肝硬化带来的问题。然而,有一些代谢性肝脏疾病并不会造成肝脏的结构损伤,但会导致严重或危及生命的肝外并发症。这种代谢性肝脏疾病其存在的酶或受体缺陷仅仅需要部分肝脏就可以解决问题,在肝移植时可以不切除病肝或者切除部分病肝,可以进行辅助肝移植^[5]。

OTCD 为 X 连锁不完全显性遗传病,是由于鸟氨酸氨甲酰基转移酶 (ornithine transcarboxylase, OTC) 缺陷所致,OTC 基因定位于 Xp21.1 (NM_000531),OTC 是体内尿素循环的关键酶之一,可催化鸟氨酸和氨基甲酰磷酸生成瓜氨酸,促进体内氨最终代谢为尿素而排出体外,此为体内氨代谢的唯一途径。由于 OTC 缺乏,瓜氨酸合成障碍,尿素循环中断,导致体内血氨增高,血瓜氨酸、精氨酸降低,而尿液中乳清酸和尿嘧啶排泄增加,最终以高血氨引起的中枢神经系统功能障碍及血、尿中多种有机酸代谢异常为主要表现。其肝脏结构并无明显异常,可以通过辅助肝移植进行治疗,而其作为多米诺供肝的报道较少。

Crigler-Najjar 综合征 I 型是由于肝脏微粒体胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, B-UGT) 基因缺陷,导致该酶失去活性,肝细胞内未酯化的非结合胆红素转化为酯化型结合胆红素障碍,从而引起血清非结合胆红素增高。血清胆红素水平高达 340 ~ 685 μ mol/L 或更高,对苯巴比妥诱导治疗无反应。患者多于幼年死于核黄疸。该疾病可以通过肝移植或者辅助肝移植进行治疗^[6]。

在本例亲体加多米诺辅助肝移植案例中,应用的多米诺供肝为 OTCD 患者其与受者 Crigler-Najjar 综合征两者间缺乏的酶并不一样,因此辅助肝移植

的肝脏与原肝脏可以互相补充酶的缺失,发挥相应的代谢功能,但是辅助肝移植存在的关键问题在于血管的并发症以及和血流相关的一些并发症,包括流出道问题及动脉吻合问题,特别是门静脉盗血综合征是辅助肝移植面临的关键问题之一^[7]。

为了解决肝静脉流出道通畅问题,在本例中多米诺受体切除左半肝,应用肝左静脉与肝中静脉的共祥进行修整后与供肝肝左静脉进行吻合,肝动脉为了吻合安全供肝动脉选择肝固有动脉,而受体由于肝左动脉直径与供肝动脉匹配而直接选择肝左动脉,为了解决门静脉盗血综合征,除了在门静脉吻合时注意供肝与原肝之间门静脉压力相匹配以外,在该例中两个肝脏体积相类似在一定程度上也避免了竞争生长的问题。

总的来说,对于非肝硬化性代谢性肝病来说,可以通过原位肝移植、亲体以及劈离式肝移植来进行治疗,而可以通过辅助肝移植进行治疗,而应用不同酶缺陷的肝脏进行多米诺辅助肝移植在目前供体短缺的情况下是增加供体来源的新途径,但是需要注意辅助肝移植盗血综合征以及血管并发症的风险,而且其长期疗效仍需要继续观察。

参考文献

- [1] Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5 (11): 2754-2763.
- [2] Shanmugam NP, Perumalla R, Gopinath R, et al. Auxiliary liver transplantation: a form of gene therapy in selective metabolic disorders [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2011, 1 (2): 18-20.
- [3] Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University [J]. *Liver Transpl*, 2005, 11 (11): 1332-1342.
- [4] Tincaï G, Hoti E, Andreani P, et al. Operative risks of domino liver transplantation for the familial amyloid polyneuropathy liver donor and recipient: A double analysis [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11 (4): 759-766.
- [5] Rela M, Muiesan P, Heaton ND, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatic-based metabolic disorders [J]. *Transpl Int*, 1995, 8 (1): 41-44.
- [6] Machado MC, Fonseca GM, Jukemura J. Late-onset ornithine carbamoyltransferase deficiency accompanying acute pancreatitis and hyperammonemia [J]. *Case Rep Med*, 2013, 2013: 903546.
- [7] Dieter C, Broering JW, et al. Overcoming the portal steal phenomenon in auxiliary partial orthotopic liver transplantation by modulation of the venous outflow of the native liver [J]. *Liver Transpl*, 2005, 11 (9): 1140-1143.

(收稿日期: 2018-09-15)

脑死亡器官获取单中心经验探讨

马明, 李俊杰, 田大治, 蒋文涛 (天津市第一中心医院移植外科, 天津 300192)

【摘要】 目的 探讨脑死亡器官捐献供体肝脏、肾脏获取的临床经验。方法 回顾性分析2016年5月—2018年3月天津市第一中心医院12例脑死亡器官捐献供体肝脏、肾脏获取的临床资料, 分析总结其临床经验。结果 根据国家卫生和计划生育委员会脑损伤质控评价中心制定的脑死亡判定标准, 12例供体均在脑死亡状态下进行器官捐献肝脏获取, 采用天津市第一中心医院自制灌注管路髂总动脉插管、门静脉和腹主动脉灌注、胸主动脉阻断的方法。手术时间为40~60 min, 共成功获取12个供肝、24个供肾, 所获取肝、肾均成功应用于临床肝、肾移植, 受者均未发生移植肝或移植肾原发性无功能。结论 在脑死亡器官捐献供体中成功进行肝脏、肾脏获取的关键在于及时进行脑死亡判定、严格谨慎的器官维护措施和获取技术的改良。

【关键词】 公民逝世后器官捐献; 脑死亡器官捐献; 器官获取; 重症监护

The experience on organ procurement after brain death

Ma Ming, Li Junjie, Tian Dazhi, Jiang Wentao. Tianjin First Central Hospital Transplant Surgery, Tianjin 300192, China
Corresponding author: Jiang Wentao, Email: jiang-wentao@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To discuss the clinical experience of liver and kidney procurement from donation after brain death (DBD) donors. **Methods** The clinical data of 12 DBD donors undergoing liver and kidney procurement in Tianjin First Central Hospital from May 2016 to March 2018 were analyzed retrospectively. The clinical experience was summarized. **Results** According to the diagnostic criteria for brain death established by Brain Injury Evaluation Quality Control Center of National Health and Family Planning Commission, the livers and kidneys of 12 DBD donors were procured after brain death. Modified liver and kidney perfusion was performed by arterial and portal vein intubation using the catheter made in Tianjin First Central Hospital. The operation time was 40 ~ 60 min. A total of 12 liver grafts and 24 renal grafts were harvested, those organs were successfully applied in clinical liver and renal transplantation. No primary nonfunction was observed in the liver or renal grafts. **Conclusion** Timely assessment of brain death, rigorous and cautious measurement for organ maintenance and modified techniques for combined liver and kidney procurement play a key roles in the success of liver and kidney procurement from DBD organ donation donors.

【Key words】 Donation after citizen's death; Donation after brain death; Organ procurement; Intensive care unit.

随着器官捐献工作的逐步推广, 全国器官捐献数量不断增长, 获取功能良好、轻微机械损伤的供肝是临床肝移植成功的关键。供肝的切取通常有标准切取法和快速切取法两种。快速切取法是针对心脏刚停跳的新鲜尸体或血流动力学不稳定的脑死亡供体施行的取肝技术。标准切取法是针对脑死亡供者施行的取肝技术。自2016年5月—2018年3月,

天津市第一中心医院器官获取组织 (organ procurement organization, OPO) 完成脑死亡器官捐献 (donation after brain death, DBD) 12例, 成功获取肝、肾, 并用于临床器官移植, 现将其获取的经验总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 12例脑死亡供体均来自天津市第一中心医院 OPO 辖区内的医院, 其中女性3例, 男性9例, 中位年龄45 (35~55) 岁。身高160~180 cm, 中位体质量80 (60~100) kg。原发病包

括严重颅脑外伤脑疝2例,颅脑肿瘤术后脑疝4例,溺水2例,外伤脑出血4例。

1.2 器官捐献流程:经所有成年家庭成员同意在脑死亡状态下进行器官捐献与器官获取后,12例脑死亡供体转入天津市第一中心医院重症监护室(intensive care unit, ICU)。经过严格的医学检查及脑死亡评估,经国家卫生和计划生育委员会委托机构培训认证的脑死亡专家明确判定为脑死亡,同时获得案例所在医院和相关领导部门的同意和支持后,进入器官捐献环节。流程符合中国标准一类(C-I类)。常规完善血型、传染病、肝功能、肾功能、电解质、血常规、凝血功能、病原学等实验室检查,以及肝胆、泌尿系统彩色多普勒超声与X线胸片等影像学检查。对捐献器官进行评估后,进入器官维护工作,包括严格按照补液原则进行补液,避免使用肝、肾损害药物,对溺水供体给予抗感染治疗等^[1]。

1.3 肝脏、肾脏获取方法:经家属签字同意后,供体被送进手术室,常规消毒,取腹部大“十”字切口,观察供肝和供肾颜色、质地、形态及大小,初评肝脏和肾脏是否适宜肝、肾移植。使用3 mg/kg肝素钠静脉注射使供体全身肝素化,分离显露腹主动脉、髂外动脉至结肠下动脉处,分离显露下腔静脉、门静脉、胸主动脉,采用腹主动脉插入动脉灌注管深度约5 cm,开始腹主动脉灌注,同时迅速结扎阻断胸主动脉。剪开膈肌及心包,剪断肝上下腔静脉汇入右心房处,应用吸引器吸引血液及灌注液。打开胃结肠韧带,于胰颈部下方找出系膜上静脉主干,远端阻断,近端剪开,插入门静脉灌注管深度约4~6 cm,开始门静脉灌注。应用适量无菌冰屑置于肝周、肾窝。腹主动脉及门静脉灌注系统建立后再次观察供肝和供肾颜色、质地及温度改变,以保证灌注确实可靠。腹主动脉和门静脉先分别灌注4℃灌注液各3 000 ml,然后门静脉再灌注4℃ UW液1 000 ml。剪开胆囊底部,将胆汁排尽,4℃生理盐水加压冲洗胆囊,至胆总管断端无胆汁样液体流出。游离全部结肠、小肠并置于腹腔外,游离十二指肠,离断胰头及肠系膜根部,紧贴十二指肠上缘离断胆总管,此处注意不要损伤到可能的副肝右动脉。应用250 ml 4℃生理盐水灌注胆总管,冲洗肝内及肝外胆道至流出液体澄清。游离胃小弯及食管,注意保护可能有的副肝左动脉,寻找两侧输尿管,靠近输尿管进入膀胱处切断输尿管,将两侧输尿管及两侧肾脏提起,紧贴脊柱及腰大肌

将两侧肾脏向上游离,剪开肾周后腹膜组织及腰大肌,紧贴脊柱向上游离,剪开肝周后腹膜组织及膈肌,于膈肌处横行剪断腹主动脉,将肝、肾联合切取,连同UW液冰上保存,纵向剪开腹主动脉后正中壁,分别于两侧肾动脉上方剪断腹主动脉,于双侧肾静脉下腔静脉入口上方横行剪断下腔静脉,将两侧肾脏及肝脏分离,肝脏置入保存盆内继续自门静脉再灌注4℃ UW液2 000 ml,肾脏分离后置入保存盆内再左右肾动脉分别灌注4℃肾脏保存液500 ml。

2 结果

2.1 DBD供体肝脏、肾脏获取结果:12例供体器官捐献前均未发现乙型病毒性肝炎等传染病,肝、肾功能结果均在正常范围内,术前彩超未发现肝肾器质性病变。自外院ICU转入本院时,均使用去甲肾上腺素或多巴胺维持循环稳定,转入后均给予加强抗感染治疗,维持外周循环系统的稳定,ICU停留时间为24~48 h。共成功获取12个供肝、24个供肾,手术时间40~60 min,所有供体肉眼均未发现脂肪肝等病变,器官获取过程中未发生灌注不良或肝、肾的医源性损伤。其中8例供肝在本院分配给成人肝硬化患者进行肝移植,其余4例供肝通过中国器官分配与共享系统分配到国内其它肝移植中心,供肾有16例在本院分配给尿毒症患者行肾移植术,其余8例均通过中国器官分配与共享系统分配到国内其他肾移植中心进行肾移植。

2.2 接受DBD供体的患者预后:经追踪随访,接受脑死亡器官捐献供体的肝移植受体及肾移植受体移植手术成功,均无发生原发性移植物无功能,也未发生移植术后血栓形成等并发症。

3 讨论

3.1 脑死亡判定标准:2003年卫生部颁布了我国脑死亡判定标准(成人)和脑死亡判定技术规范,为我国脑死亡无偿器官捐献的工作奠定了初步理论基础。脑死亡标准的实行,使DBD工作逐渐在我国开展。与心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)相比,DBD供体器官可在心脏不停跳的情况下获取,几乎没有热缺血性损害,DBD供体为移植手术的理想供体,极大提高了移植手术的成功率。根据国家卫生和计划生育委员会脑损伤质控评价中心提供的脑死亡判定标准与技术规范(成人质控版)。

判定的先决条件^[2]:①昏迷原因明确。②排除了各种原因的可逆性昏迷。

临床判定：①深昏迷。②脑干反射消失。③无自主呼吸，靠呼吸机维持通气，自主呼吸激发试验证实无自主呼吸。以上3项临床判定必须全部具备。

确认试验：①短潜伏期体感诱发电位(short latencysomato-sensoryevoked potential, SLSEP)正中神经SLSEP显示双侧N9和(或)N13存在，P14、N18和N20消失。②脑电图：脑电图显示电静息。③经颅多普勒超声(transcranial doppler, TCD)：TCD显示颅内前循环和后循环血流呈振荡波、尖小收缩波或血流信号消失。以上3项确认试验至少具备2项。

判定时间：临床判定和确认试验结果均符合脑死亡判定标准者可首次判定为脑死亡。首次判定12h后再次复查，结果仍符合脑死亡判定标准者，方可最终确认为脑死亡。

天津市第一中心医院开展的所有DBD均符合上述标准。本院脑死亡判定分为以下3个步骤：①进行脑死亡临床判定，符合判定标准(深昏迷、脑干反射消失、无自主呼吸)的进入下一步。②进行脑死亡确认试验，至少2项符合脑死亡判定标准的进入下一步。③进行脑死亡自主呼吸激发试验，验证无自主呼吸。上述3个步骤均符合脑死亡判定标准时，确认为脑死亡^[3]。

3.2 供体状态评估：脑死亡作为一个严重复杂的病理过程，对机体的各个器官均有严重的损害。本院对脑死亡患者作为理想供体器官来源时的评价应达到“4个100”的原则，即动脉收缩压、血氧分压、血红蛋白和尿量分别达到100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)、100 mmHg、100 g/L和100 ml/h。必要时可考虑使用体外循环技术维持移植器官功能。国内有中心报道对脑死亡供肝的选择原则：①供体血流动力学稳定(包括使用循环药物)，平均动脉压>100 mmHg；②供者病毒检查阴性；③供肝大体外观上未见异常；④丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶和总胆红素轻度到中度异常；⑤病理改变轻微；⑥肝活检示仅有少许肝细胞轻度变性肿胀，胞浆淡染、颗粒变；⑦胆管上皮无或轻度自溶。术前进行移植器官组织零点活检有助于预测移植器官的远期功能^[4]。

3.3 DCD供体获取步骤：DCD供体在器官获取过程中存在血浆儿茶酚胺水平、血压变化等应激反应，这种血流动力学的不稳定性会导致器官在获取过程中受到不同程度的损害，虽然脑死亡阶段意识消失，对疼痛的主观反应已不存在，但生物反应仍然存在

在，因此在获取器官期间适当镇痛、麻醉、肌松治疗可能减轻这种应激反应，避免供体器官功能损害。由于约有67%的供肝肝动脉属正常解剖结构，14%的供肝左肝动脉发自胃左动脉，10%的供肝右肝动脉发自肠系膜上动脉，4%的供肝左肝动脉发自胃左动脉而右肝动脉发自肠系膜上动脉，2%的供肝肝总动脉发自肠系膜上动脉，余3%为其他解剖异常。且DBD供体血液循环稳定，在实施切取脏器前可先行评估可能存在的副肝动脉，在肝胃韧带处探查是否有副肝左动脉，在肝、十二指肠韧带处探查是否存在副肝右动脉或替代肝右动脉。对于变异动脉，可在切取前适当游离，避免损伤。获取器官时采用腹主动脉插管，注意插管深度避免插管时损伤到肾动脉。脑死亡状态下，一般先拟插管段腹主动脉及门静脉、下腔静脉、胸主动脉的充分游离，为插管至开始灌注节省时间。腹主动脉灌注前应确切结扎胸主动脉，避免灌注液迅速流失导致肝脏、肾脏灌注不良。灌注时应散布冰沙于肝、肾周围，使肝、肾迅速降温，维护器官功能。腹主动脉及门静脉的压力不宜过大。分离及切取肝、肾过程中操作宜轻柔，对存在的粘连应小心分离，避免操作过程中对肝实质造成撕裂或对血管造成损伤。腹主动脉插管成功后均切开肝上下腔静脉，让灌注液尽量流出，减少灌注对肝、肾的损伤^[5]。

4 总结

本研究12例供体均在脑死亡后成功完成肝、肾获取，未发现灌注不良及医源性损伤。严格遵循脑死亡判定标准及操作技术规范，充分的器官维护措施，快速的器官获取手术操作是供体器官捐献成功的保证。器官捐献与器官获取的成功经验可为今后推广脑死亡器官捐献工作和制定操作规范提供参考。

参考文献

- [1] 中华医学会器官移植学分会. 中国心脏死亡器官捐献工作指南[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(7): 436-437.
- [2] 王光策, 王锁刚, 张翥, 等. 脑死亡器官捐献移植过程中的问题[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(18): 3280-3283.
- [3] 张玮晔, 蔡金贞, 侯建存, 等. 采用心脏死亡供者无偿捐献的供肝进行原位肝移植七例观察[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(11): 665-667.
- [4] Wijndicks EFM. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria [J]. Neurology, 2002, 58: 20-25.
- [5] 陈忠华. 25年磨一剑——环球性器官短缺与移植危机中的中国新(心)路历程[J/CD]. 中华器官移植杂志(电子版), 2010, 4(4): 265-272.

(收稿日期: 2018-07-22)

肝移植质量持续改进策略

霍枫 (中国人民解放军南部战区总医院肝胆外科, 广东 广州 510010)



- 中国人民解放军南部战区总医院肝胆外科、肝脏移植中心主任、主任医师
- 国家人体器官捐献与移植委员会委员
- 中国器官移植发展基金会理事
- 中国医院协会器官获取与分配管理工作委员会副主任委员
- 中国研究型医院学会移植医学专业委员会副主任委员
- 中国医师协会器官捐献专业委员会副主任委员
- 全军肝胆外科专业委员会副主任委员
- 中国医师协会器官移植医师分会常委
- 中华医学会胆道外科学组委员
- 广东省医学会肝胆胰外科学分会前任主任委员
- 第十届中国医师奖获得者 (2016)

1 影响公民逝世后器官捐献 (donation after citizen death, DCD) 肝移植质量的因素

影响 DCD 肝移植质量的因素包括 5 个方面: 供肝质量、围术期管理、移植技术、免疫抑制方案和中长期移植健康管理等。其中围术期管理、移植技术和免疫抑制方案等有了很大的进步, 但供肝质量由于开展 DCD 经验有限, 还存在较大的不确定性。改善供肝质量和中长期健康管理, 可能极大地改善我国肝移植疗效。

2 持续提高 DCD 供肝质量策略

2.1 加强潜在供体与供肝的评估: 推荐一种简单易记的方法, 即 ABC-HOME 评估方法。

2.2 在体机械灌注: 体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 用于潜在供体支持和供体器官保护。供体支持: ① 潜在供体循环不稳定, 尤其是使用 2 种以上血管活性药物仍不能稳定血流动力学; ② 潜在供体存在低氧血症; ③ 潜在供体血流动力学不稳定且需要转运; ④ 无法进行脑死亡判定。供体器官保护: ① 保护心死亡供体或脑心双死亡供体器官; ② 减少或避免器官获取过程热缺血损伤。

2.3 离体肝脏机械灌注: 离体肝脏常规静态冷保存是目前临床上最常用的器官保存方式, 但保存时间有限, 且无法在保存过程进一步评估甚至改善供肝

质量。近年来, 国际上采用机械灌注方式对供肝进行保存研究。离体肝脏机械灌注分为低温、亚常温、常温等 3 种类型。本中心通过多领域合作, 也研发出了国产离体肝脏机械灌注系统, 动物实验和废弃人供肝实验结果令人满意。

3 提高中长期健康管理的思考

研究表明移植受者健康管理关乎远期预后。① 移植受者预后很大程度上取决于受者对自我管理的依从性; ② 免疫抑制不依从会导致移植失败风险增加 7 倍; ③ 肾移植受者药物不依从率预计超过 40%, 而儿童移植受者高达 50% ~ 65%; ④ 良好的受者健康管理可以预防或发现并发症。美国匹兹堡大学研究表明采用 APP 数据管理方式, 可以显著提高移植受者对健康数据的关注度, 显著提高移植受者中长期存活率。我们在中国器官移植发展基金会的主导下, 开发并上线了“移路同行”移植受者健康管理 APP, 希望能改进我国器官移植受者健康管理的模式和方法。

4 结语

加强供体器官评估、采用 ECMO 进行供体器官维护、对离体肝脏进行机械灌注、改进移植受者中长期健康管理等是器官移植质量持续改进的重要举措。

(收稿日期: 2018-09-27)

· 病例报告 ·

尼曼 - 皮克病 1 例并文献复习

张海涛, 郭紫瑶 (哈尔滨医科大学附属第二医院儿内科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

尼曼 - 皮克病 (Niemann-Pick disease, NPD) 为先天性糖脂代谢紊乱性疾病^[1], 是一组由于鞘磷脂沉积导致的溶酶体脂质贮积病, 为罕见的常染色体隐性遗传病。现报道 1 例本院诊治的尼曼 - 皮克病患者的临床病例, 并进行相关的文献复习。

1 病历资料

患者男性, 5 岁, 因“发现腹部膨隆 2 年”于 2018 年 4 月 10 日来哈尔滨医科大学附属第二医院就诊。患者家长于 2 年前开始发现患儿腹部膨隆, 无其他不适, 未予以重视, 近期患儿体检时发现肝脾大。为求进一步明确诊治来本院就诊。既往体健, 父母非近亲结婚, 无家族遗传病史。查体: 一般状态良好, 身高 108 cm, 体重 16 kg, 发育正常, 营养中等, 智力正常, 周身皮肤无皮疹及出血点, 巩膜无黄染, 结膜无苍白, 口唇红润, 双侧颈部可触及数枚黄豆粒大小淋巴结, 活动度良好。双肺呼吸音清晰, 心音有力, 节律整齐, 未闻及杂音。腹部膨隆, 触诊肝肋下 3 cm, 质韧, 无触痛, 脾脏第 I 线 8 cm, 第 II 线 11.5 cm, 第 III 线 +3 cm, 质韧, 无压痛。肛门及外生殖器未见异常。四肢肌力、肌张力正常, 病理反射阴性。辅助检查: 血常规: 白细胞 $4.6 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞数 $1.8 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 107 g/L、血小板计数 $315 \times 10^9/L$ 。生化全项、生长激素、同型半胱氨酸、维生素 D、胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor-1, IGF-1)、凝血功能及铜蓝蛋白检测正常, EB 病毒 DNA、巨细胞病毒 DNA 阴性, 血、尿有机酸氨基酸分析正常。染色体核型 (46,XY)。胸片显示: 双肺纹理增强, 心脏超声及垂体核磁正常。腹部彩超提示肝轻度肿大, 脾重度肿大声像图。骨髓像分析: 骨髓增生活跃, 可见泡沫细胞、NPD 基因检测结果: SMPD1 外显子 1 和外显子 2 分别发现 C.4-7delC 和 C.995C>A (Pro332His) 改变。临床确定诊断为 NPD, 建议患者直系家属进行 SMPD1 基因检测, 明确发病

风险, 家长拒绝, 自动出院。

2 讨论

NPD 属于常染色体隐性遗传病, 是由于鞘磷脂酶基因突变引起溶酶体内神经鞘磷脂异常贮积在单核 - 巨噬细胞系统和其他系统所导致的一种罕见疾病。临床表现多样, 以进行性肝脾肿大, 中枢神经系统退行性变多见。

NPD 由 Niemann 于 1914 年报道, 1922 年 Pick 详细描述了其组织病理形态。1958 年, Croker 根据发病年龄及组织器官中鞘磷脂的贮积水平, 将 NPD 分为四型, 发病率为 (0.5 ~ 1.0) / 10 万, 多见于中东、西欧、北美等地区。亚洲人发病率低, 近些年随着基因诊断技术的广泛开展, 报道病例逐渐增多^[2]。既往将该病分为五型, 即 A、B、C、D、E 型。A 型又称婴儿型, 最常见, 该型发病早, 起病急, 患儿多于婴幼儿期死亡, 主要表现为精神、运动发育迟缓, 大量鞘磷脂沉积于神经系统和内脏, 因此又称为急性神经型。B 型又称内脏型, 多于生后 3 年起病, 表现为缓慢进行性肝脾肿大、肝功能损伤, 最终可导致肝脏衰竭, 但无神经系统受累, 且患儿智力可正常, 病情明显轻于 A 型。C 型又称慢性神经型或幼年型, 婴幼儿期即出现肝脾肿大, 6 岁左右开始出现神经系统表现, 呈慢性退行性改变, 垂直性核上性眼肌麻痹是本型的特征性改变。D 型又称 Nova-Scotia 型, 与 C 型具有等位的基因缺陷, 但病程较 C 型缓慢, 被认为是一种具有加拿大 Nova-Scotia 血统的患者类型。E 型又称成人非神经型, 此型极少见, 隐匿起病且症状轻, 以肝脾肿大为首发症状, 不伴有神经系统症状。现根据致病基因及发生机制不同, 分为 A、B、C 型: SMPD1 基因突变导致酸性鞘磷脂酶缺陷, 引起 A、B 及中间型表现。NPC1 和 NPC2 基因突变导致胆固醇转运及吞噬障碍, 引起 C 型表现。D 型 (Nova Scotia 型) 被证实为 NPC1 突变导致的一类亚型, 不再作为一独立类型命名^[3]。

在临床表现上, A 型表现相对严重且比较一致, 早期即可出现中枢神经系统退行性改变。病情进展

迅速,除肝脾极度增大外,神经系统症状出现亦较早,6个月龄时便可出现精神运动发育衰退征象,并可见眼底黄斑部位樱红斑,最终极度消瘦呈恶病质状态,大多在3岁左右死亡。B型进展缓慢,发病较A型稍晚,内脏受累严重,累及中枢神经系统者较少见,脾脏增大常见,然后出现肝脏增大,肝功能受损情况较少见。患儿可出现身材矮小,并且易发生感染,但一般不影响寿命。中间型临床表现介于A、B型之间。C型临床表现差异很大,目前研究及报道最多,多表现为广泛内脏受累的非特异性症状,可出现黄疸消退时间延长、肝脾肿大、间质性肺病或伴有肌张力减低和精神运动发育迟滞^[4]。

儿童NPD的诊断主要依据第7版《诸福堂实用儿科学》提供的诊断标准,包括:①肝脾肿大;②有或无神经系统损害;③其他系统表现:眼底樱桃红斑,外周围血淋巴细胞和单核细胞浆有空泡,胸部X线可见肺部呈粟粒样或网状浸润;④骨髓检查可找到泡沫细胞;⑤基因检测;⑥条件准许可做神经鞘磷脂酶活性测定,尿神经鞘磷脂排泄量、肝、脾或淋巴结活检证实^[3]。其中骨髓检查、肝脾或淋巴结活检,神经鞘磷脂酶测定是NPD主要的诊断方法^[5]。近年来,随着基因检测的普及,基因检测已成为诊断A、B和C型NPD的金标准^[6-12]。

NPD患者以腹部膨隆为主要表现,无神经系统受损表现,体检及超声提示肝脾肿大,尤以脾肿大更明显。因本院实验室条件有限,不能进行神经鞘磷脂酶活性测定,但骨髓像分析可见泡沫细胞,高度提示NPD。故进一步完善相关基因检测,SMPD1外显子1C.4-7delC编码突变,外显子2C.995C>A(Pro332His)错义突变,结合患者病史及体征,最终确诊为B型NPD。

目前对于NPD除对症治疗外,尚无特殊治疗方法。脾切除适用于非神经型NPD有脾功亢进者,可使血象改变,但不能缓解疾病进展。对于继发引起肝衰竭的成人患者,有报道可以改善其临床症状及生活质量。造血干细胞移植治疗NPD亦有成功的报道,减缓了疾病进展,肝脾回缩,但鼠NPD模型研究提示造血干细胞移植对神经系统症状改变不明显^[13]。近年来,已开始应用美格鲁特改善

儿童及成人尼曼-匹克C型患者的神经功能^[14]。针对B型NPD的治疗方法正在探索中。

参考文献

- [1] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等. 临床血液病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:1157-1159.
- [2] Simonaro CM, Park JH, Eliyahu E, et al. Imprinting at the SMPD-1 locus: implication for acid sphingomyelinase deficient Niemann-Pick disease [J]. Am J Hum Genet, 2006, 78(5): 865-870.
- [3] 胡亚美,江载芳. 诸福堂实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2002:2154-2156.
- [4] 王伟娟,刘清池,姜琪,等. 尼曼-匹克病(神经鞘磷脂病) B型1例[J]. 临床血液学杂志,2003,16(3): 143.
- [5] 邹华新,张宏伟,曹慧,等. B型尼曼-匹克病一例[J]. 中华小儿外科杂志,2012,33(6): 476-477.
- [6] Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(2): 237-247.
- [7] Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, et al. SMPD1 mutation update: database and comprehensive analysis of published and novel variants [J]. Hum Mutat, 2016, 37(2): 139-147.
- [8] Zhang H, Wang Y, Gong Z, et al. Identification of a distinct mutation spectrum in the SMPD1 gene of Chinese patients with acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease [J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 15.
- [9] Di Rocco M, Dardis A, Madeo A, et al. Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C [J]. Pediatr Neurol, 2012, 47(1): 40-43.
- [10] Jiang X, Sidhu R, Porter FD, et al. A sensitive and specific Lc-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma [J]. J Lipid Res, 2011, 52(7): 1435-1445.
- [11] 张瑞南. 尼曼-匹克病c型一家系基因突变分析及产前基因诊断[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(12): 750-754.
- [12] 邓小鹿. C型尼曼-匹克病4例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(3): 207-209.
- [13] Alobaidy H. Recent advances in the diagnosis and treatment of niemann-pick disease type C in children: a guide to early diagnosis for the general pediatrician [J]. Int J Pediatr, 2015, 2015: 816593.
- [14] Fernandez-Valero EM, Ballart A, Iturriaga C, et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations [J]. Clin Genet, 2005, 68(3): 245-254.

(收稿日期: 2018-09-06)

空气气压泵肢体循环驱动仪预防肾移植术后深静脉血栓形成的管理

李月¹, 何重香¹, 杨志坚¹, 程楚红¹, 叶启发^{1,2} (1 武汉大学中南医院, 武汉大学肝胆疾病研究院, 武汉大学移植医学中心, 移植医学技术湖北省重点实验室, 湖北武汉 430071; 2 中南大学湘雅三医院, 卫生部移植医学工程技术研究中心, 湖南长沙 410013)

【摘要】 目的 探讨肾移植术后早期应用空气气压泵肢体循环驱动仪对预防和减少肾移植术后患者下肢深静脉血栓 (deep venous thrombosis in the lower extremity, LDVT) 形成的管理。方法 将 80 例肾移植术后患者随机分为治疗组和对照组, 各组 40 例。对照组仅行常规住院治疗和管理, 对症处理; 治疗组在对照组的基础上加用空气气压泵肢体循环驱动加压治疗, 根据患者病情及耐受能力, 遵医嘱每日 2 次, 每次 30 min, 7 d 为一个疗程。对两组患者均于术后 3、7、14 d 行移植肾及双下肢深静脉彩色超声多普勒检查, 观察 LDVT 发生情况, 同时测量股静脉血流的速度, 所得数据予以统计学分析。结果 治疗组 40 例, 无一例 LDVT 形成。对照组 40 例, LDVT 发生 4 例, 均发生在移植肾术侧, 肾静脉血栓 3 例, 大隐静脉血栓 1 例。两组 LDVT 发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 空气气压泵肢体循环驱动仪能够预防和减少 LDVT 的发生, 提高肾移植术后患者的恢复质量, 方法操作简单, 安全有效。

【关键词】 气压泵; 肾移植; 深静脉血栓; 管理

The prevention management of deep vein thrombosis after renal transplantation by air pressure pump limb circulation driver

Li Yue¹, He Chongxiang¹, Yang Zhijian¹, Cheng Chuhong¹, Ye Qifa^{1,2}. 1.Zhongnan Hospital of WuHan University, Institute of Hepatobiliary Diseases, Wuhan University, Transplant Center of Wuhan university, Hubei Provincial Key Laboratory of Transplant Medicine Technology, Wuhan 430071, Hubei, China; 2.The Third Xiangya Hospital of Central South University, Center of Transplant Medicine Engineering and Technology of Ministry of Health of The People's Republic of China, Changsha 410013, Hunan, China.

Corresponding author: Ye Qifa, Email: yqf_china@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of early use of pneumatic circulator on airway pressure in renal transplant recipients to prevent and reduce the formation of deep venous thrombosis in the lower extremity (LDVT) after renal transplantation. **Methods** A total number of 80 cases of renal transplantation patients were randomly divided into treatment group and control group, 40 cases in each group. In the control group, the patient received only routine hospitalization and nursing, symptomatic treatment; in the treatment group, the patient received based on the control group plus air pressure pump limb circulation driven compression therapy, according to the patient's condition and tolerance, as directed by the doctor twice daily, each 30 min, 7 d for a course of treatment. Two groups of patients underwent color Doppler ultrasound examination of the grafts and deep veins of both lower extremities at

3 d, 7 d and 14 d after operation to observe the incidence of LDVT and to measure the velocity of femoral vein blood flow, and the data were statistically analyzed analysis. **Results** The observation group of 40 cases, no case of LDVT formation. The control group of 40 cases, LDVT occurred in 4 cases, all occurred in the renal transplantation side, 3 cases of renal vein thrombosis, saphenous vein thrombosis in 1 case. The incidence of LDVT between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$) **Conclusion** It is safe and effective to use air circulator to prevent and reduce the incidence of LDVT and improve the nursing quality of patients.

【Key words】 Pressure pump ; Kidney transplantation ; Deep venous thrombosis ; Nursing

近年来,肾移植术作为改善肾功能衰竭患者生活质量的最佳治疗方式取得了巨大成功,但仍有部分患者死于肾移植术后的各种并发症。其中,肾移植术后血栓形成的严重程度是仅次于感染的一种远期并发症。一旦发生血栓,不仅增加患者的痛苦和经济负担,甚至会因血栓脱落导致肺血栓栓塞症而危及生命。下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis in the lower extremity, LDVT)形成是肾移植术后常见并发症之一^[1],公民逝世后器官捐献(donation after citizen's death, DCD)肾移植患者存在引发下肢深静脉血栓的诸多危险因素,轻者表现为小腿肿胀、下肢皮肤变硬有紧张感及肢体沉重,重者栓子脱落导致肺栓塞,发生急性呼吸衰竭、循环障碍危及生命^[2]。如何有效降低肾移植术后该并发症的发生,并做出及时诊断、正确处理,对临床有重要的指导意义。近年来,空气气压泵肢体循环驱动仪无创辅助疗法已成为当前临床辅助治疗的研究热点之一。

本移植中心对肾移植术后患者,在常规术后管理的基础上给予了空气气压泵肢体循环驱动仪治疗,取得较理想的临床效果,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取移植中心于2016年6月—2017年12月收治的肾移植患者80例,随机分为治疗组和对照组,每组40例。治疗组男性31例,女性9例,年龄(41 ± 16)岁。对照组男性28例,女性12例,年龄(45 ± 18)岁,两者在性别、年龄等资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。所有患者治疗前常规采取彩色多普勒超声检查,均证实既往无LDVT形成。

1.2 方法

1.2.1 两组患者均实施常规预防管理,如下:

① 临床指导:促进下肢血液循环,加强下肢的活动:术后6 h抬高床头,2 h变换1次体位,在医务人员指导下定时按摩下肢,指导患者做跖屈和背屈运动、内外翻运动及足踝的环转运动,加强下肢静脉血液回流。给予抬高双下肢,避免膝下垫硬物及患肢过度屈曲压迫移植肾影响血流。病情允许下,术后第2 d协助患者下床称体重,每天1次,督促患者做深呼吸吹气球。避免在下肢建立静脉通道,尤其是患侧下肢且减少同一静脉处进行反复穿刺。② 药物指导:对有血栓形成倾向患者,术后可遵医嘱合理使用抗凝药物如肠溶阿司匹林、低分子肝素、华法林等。③ 饮食指导:增加营养,低盐低脂饮食,多吃水果和富含纤维素蔬菜,多饮水,减少血液黏稠度升高的风险。保持大小便通畅,减少腹内压增高而致下肢静脉回流受阻。④ 加强健康教育:对患者及家属讲解疾病相关知识,告知术后发生深静脉血栓的病因发生机制、危险因素、常见并发症及疾病后果,让患者及家属了解引起重视,知晓术后早期活动的重要性^[3]。

1.2.2 气压泵治疗的管理:治疗组在常规预防管理的基础上采用空气气压泵肢体循环驱动仪治疗,压力设定在一档,先后产生40、35、30 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)的梯度压力变化,根据医嘱及患者的耐受能力进行调节,每次30 min,每日2次,7 d为一个疗程或者根据患者病情缩短或延长治疗时间。治疗前向患者及家属介绍治疗的原理和注意事项,告知患者在治疗过程中的感受以及治疗过程中可能出现的不适和解决办法,消除患者的

恐惧,并征得患者及家属的同意,正确积极配合治疗。

1.3 观察指标:两组患者均于术后治疗3、7、14 d行彩色超声多普勒超声检查移植肾及双下肢深静脉血流情况,观察患者是否有静脉栓子形成以及记录静脉栓子直径。通过对患者肢体疼痛、肿胀及舒适度等方面进行观察。治疗效果评价标准,优良:彩色多普勒观察管腔内无血液反流及充盈缺损情况,频谱多普勒观察彩色血流充填,下肢静脉血管腔内无实性回声现象,肾脏血流指数正常,患者下肢无疼痛、肿胀感觉;较好:彩色多普勒观察管腔无血液反流及充盈缺损情况,频谱多普勒观察彩色血流充填,下肢静脉血管腔内无实性回声现象,肾脏血流指数正常,患者一侧或双侧酸胀、隐痛感,腓肠肌实验阴性;较差:彩色多普勒观察管腔内存在血液反流及充盈缺损情况,血流阻力指数高,显示静脉血管内彩色血流信号和频谱信号不可见,患者一侧或双侧下肢出现疼痛、肿胀感,下地困难或直立后疼痛加剧伴有不同程度红肿热痛,腓肠肌实验阳性。

1.4 统计学处理:采用SPSS 19.0统计软件分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者静脉栓子检出率及栓子直径比较(表1):对照组与治疗组静脉栓子检出率为45.0%比15.0%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组栓子直径主要集中于0.1~0.3 cm,以自行吸收栓子为主。

表1 两组患者治疗后静脉栓子检出率及栓子直径比较情况

组别	例数 (例)	检出栓子 [例(%)]	栓子直径(cm)		
			0.1	0.3	0.5
对照组	40	18 (45.0)	9 (22.5)	6 (15.0)	3 (7.5)
治疗组	40	6 (15.0)	5 (12.5)	1 (2.5)	0 (0.0)
χ^2 值		4.678		2.286	
P值		< 0.05		> 0.05	

2.2 两组治疗效果比较(表2):本结果显示,治疗前只有少数患者检出静脉栓子,且直径均较小,两组病人双下肢均无LDVT发生,对照组与治疗

组疗效为85.0%比92.5%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 两组患者治疗效果对比

组别	例数 (例)	优良	较好	较差
		[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]
对照组	40	34 (85.0) ^a	2 (5.0)	4 (10.0)
治疗组	40	37 (92.5)	3 (7.5)	0 (0.0)

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$

3 讨论

肾移植术后深静脉血栓发病机制复杂。血管内壁损伤、血流速度异常和血液成分改变是深静脉血栓形成的三大重要因素。①尿毒症患者大部分都合并高血压、糖尿病、动脉硬化等危险因素。此外,长期的静脉用药,也加重了血管壁的损伤,内膜及胶原暴露,导致血小板聚集,诱发血栓形成;②术前血液透析的原因,导致血液浓缩,血液黏稠度增高,凝血功能异常,有出血倾向或易并发血栓形成,是患者术后LDVT形成的高危因素^[4];③手术创伤易造成血液高凝状态,患者在麻醉状态下,下肢静脉壁处于松弛状态,静脉内淤血加重,术后使用镇静剂以及一些有创操作极易出现深静脉血栓。手术中髂外/髂内静脉血流阻断,下肢血流淤滞;④术中输注库存血中高血小板Ⅲ因子和Ⅳ因子将促进血栓形成^[5];⑤肾移植患者术后大多处于卧床或静坐状态,移植患侧制动,腹部伤口及肾周引流均导致患者活动受限,缺乏早期活动,肌肉处于松弛状态,血流滞缓,为血栓形成创造了条件;⑥抗排斥药物环孢素A可引起内皮功能异常,增强血小板的聚集,导致血流动力学改变,诱发血栓^[6-7];⑦肾移植术后需大量利尿,持续补液,血管活性药等等的使用,如果术后水电解质平衡维持不好,易导致血液浓缩;⑧红细胞增多症和巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染也是肾移植术后静脉血栓的诱发因素。因此肾移植术后如何避免深静脉血栓的形成对于肾移植患者的康复尤为重要。

本研究使用空气气压泵肢体循环驱动仪间歇式充气压力泵,通过对肢体套充气,先后均匀缓慢加

压于肢体,再均匀缓慢地排气。空气气压泵肢体循环驱动仪作用原理如下:①提高静脉的血流速度,增加静脉血液循环功能,防止静脉血液瘀积,促进静脉血液与淋巴的回流,能使下肢静脉排水量增加23%,血流速度增加到 $(77 \pm 35)\%$ ^[8];②增强纤维蛋白溶解的活性,加快纤维蛋白的溶解,减少血浆凝块的形成;③间隙性加强使血液通过静脉瓣时发生湍流,防止血液瘀滞,保证静脉瓣的调节功能。④促进血管内皮活性物质释放,抑制血小板的聚集,降低血栓形成。该仪器操作简便,患者耐受好,但操作需遵医嘱严格按照操作标准流程执行,操作者必须掌握气压泵的基本原理与操作注意事项,与患者及家属做好有效沟通。操作前,检查仪器完好处于备用状态,根据患者的身高、体重选择适合型号的肢体套,并注意肢体套的松紧度,防止过紧引起肢体末梢循环血流不畅。操作中,密切观察气压泵肢体循环驱动仪充气压力运行正常,有无机器报警、肢体套安全扣松脱,充气管路松脱弯曲打折等异常,患者有无胸闷、呼吸困难及发绀,肢体有无麻木刺痛等不适症状,末梢循环皮肤温度颜色,双下肢动脉搏动的观察,发现异常及时处理或立即停止操作。

目前常见的预防深静脉血栓措施有抗凝药物和穿弹力袜、主动按摩护理等。空气泵疗法是非介入性复合物理疗法的一种,在临床上广泛应用于外周循环障碍疾病及深静脉血栓预防,取得了良好的辅助治疗效果。空气气压泵式肢体循环驱动仪通过间歇性地均速充气及排气,提高血液流速,增加静脉血液循环功能,保证血液快速而稳定的单向流动,利于脉动流形成,使血管内血液排空最大化,防止静脉血液淤滞,脉冲式血流预防凝血因子的聚集,减少凝血因子对血管内膜黏附,提高纤溶系统的活性,改善神经血液灌注及氧合的功能,达到预防DVT的目的^[9]。临床上一般使用彩色多普勒超声对深静脉血栓进行诊断,其具有高敏感度、高特异度,能够观察血栓情况的变化^[10-11]。本研究结果

显示,治疗组栓子检出率小于对照组,差异具有统计学意义,说明气压泵治疗可有效降低深静脉血栓的发生率;治疗组下肢静脉血栓治疗效果优于对照组,差异具有统计学意义;治疗组栓子直径与对照组差异无统计学意义。气压泵相较于手法按摩力度均匀,且与人体流速同步,患者感觉更为舒适^[12]。综上所述,气压泵治疗能够有效降低深静脉血栓的发生率,操作简单、耐受性好、对患者无损伤并减轻护士工作量,适合在临床广泛开展。

参考文献

- [1] 李川江,于立新,邓文锋.肾移植术后下肢深静脉血栓38例分析[J].实用医学杂志,2005,21(18):2072-2073.
- [2] Dennis M, Graham C, Forbes J, et al. Does intermittent pneumatic compression reduce the risk of post stroke deep vein thrombosis The CLOTS 3 trial: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*,2012,13:26.
- [3] 陈似霞,莫新少.下肢深静脉血栓形成的预防与护理进展[J].护理实践与研究,2010,7(11):101-102.
- [4] Abbott KC, Cruess DF, Agodoa LY, et al. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(1):120-130.
- [5] Modig J, Malmberg P. Pulmonary and circulatory reactions during total hip replacement surgery [J]. *Acta Anesthesiol Scand*, 1975,19(3):219-237.
- [6] Brown Z, Neild GH, Willoughby JJ, et al. Increased factor VIII as an index of vascular injury in cyclosporine nephrotoxicity [J]. *Transplantation*,1986,42(2):150-153.
- [7] Carlesen E, Prydz H. Enhancement of procoagulant activity instimulated mononuclear blood cells and monocytes by cyclosporine [J]. *Transplantation*,1987,43(4):543-548.
- [8] Wecht JM, de Meersman R E, Weir JP, et al. Effects of autonomic disruption and inactivity on venous vascular function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiology*,2000,278(2):H515-520.
- [9] 冯娟,韩轶梅.骨科大手术后下肢深静脉血栓形成的循证护理[J].家庭护士,2007,5(11C):48-49.
- [10] 朱晔,程晓玲,王素梅.下肢深静脉血栓形成的彩色多普勒超声诊断[J].哈尔滨医科大学学报,2011,45(3):291.
- [11] Landefeld CS. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis [J]. *JAMA*,2008,300(14):1696-1697.
- [12] 刘春霞,申丽曼,孟翠巧,等.间歇气压疗法的临床应用进展[J].中国实用护理杂志,2010,26(10):38.

(收稿日期:2018-07-01)

· 国外交流见闻 ·

匹兹堡大学 Starzl 移植研究所学习期间的 见闻与思考

刘泉¹, 杨木清², 代贺龙³ (1. 南方科技大学医学院, 广东 深圳 518055; 2. 同济大学附属上海第十人民医院普通外科, 上海 200072; 3. 中南大学湘雅二医院泌外器官移植科, 湖南 长沙 410011)

匹兹堡大学医学院 Thomas E. Starzl 移植研究所 (Thomas E. Starzl Transplantation Institute, STI) 的前身为匹兹堡大学移植研究所 (University of Pittsburgh Transplantation Institute), 建于 1985 年, 1996 年为纪念“现代器官移植之父” Thomas E. Starzl 更名为 STI。建所 33 年来, STI 以临床移植的巨大成就和基础研究的领先水平闻名于世。应《实用器官移植电子杂志》的邀请, 我们不揣浅陋, 将我们在 STI 学习期间的见闻与思考呈现给读者, 并结合我国的实际情况加以探讨, 以期对我国移植相关基础研究有所裨益, 不妥之处还望同行斧正。

1 社会捐赠的意义

对于科学实验的开展来说, 最重要的莫过于科研经费; 对于科学探索的热情和水平而言, 学术思想的自由和学术环境的宽松则至关重要。但是, 科研经费申请的压力通常会催生论文发表的压力, 进而挤压学术思想的空间, 导致很多科学家特别是年轻科学家挣扎在“活下去”的边缘, 这种情况在世界各国均不少见。科研人员为了获得资助, 每年要耗费几个月的时间撰写各级各类标书, 几乎是“国际惯例”。在美国, 为了解决这个突出的矛盾, 个人或者企业以捐赠的形式资助建立了很多非营利性研究所, 例如在生物医学界享有盛名的霍华德·休斯医学研究所 (Howard Hughes Medical Institute, HHMI)。STI 的创立同样得益于企业和个人的捐赠。社会的捐赠不但为研究所基础设施建设提供资助,

搭建了高水平的科研平台, 而且在很大程度上解决了研究所的生存问题, 为自由的学术思想和宽松的学术环境提供了经济基础, 让科学家得以轻装上阵。

2 STI 的特点

我们认为 STI 在基础研究方面最大的特点和长处在于各类资源的有效整合。其中最主要的就是将一批造诣高深、阅历丰富的移植学家聚集在一起, 形成了一个学术社区。在这个社区里, 人们可以很容易共享到丰富资源, 包括学术思想、研究经验、人力资源、试剂耗材和 24 小时开放的研究平台等。甚至在餐厅或休息室, 人们也可以开放交流。每个人都会在这样的一个社区里找到自己的定位, 发挥自己的作用, 满足自己的需求。需要注意的是, STI 是一个实质性的机构, 它的科研所长 (Scientific Director) 有人事权和财权。所内有教授、副教授和助理教授 10 余人, 每年在 STI 工作均超过 10 个月。他们均是经历过艰苦科研训练的、对科研有真知灼见的并且有能力指导学生的专家。他们有人擅长移植患者的研究, 有人擅长动物实验; 有人擅长同种移植的研究, 有人擅长异种移植的研究; 有人擅长免疫, 有人擅长病理, 有人擅长分子生物; 有人擅长流式分析和分选, 有人擅长活体内成像; 有人侧重基础机制的探索, 有人侧重调节性免疫细胞治疗的转化研究。STI 具备完善的人才培养体系, 住院医师不仅需要完成临床培训内容, 还需要经过 2 年左右的科研训练。对于转化医学的培养模式采用双导师制, 一个导师为临床教授, 另一个导师为专职科研教授。

此外, STI 建立了多层次、全方位、常态化、制度化的学术会议, 有实验室例会、联合实验室例会、研究进展研讨会和移植研究文献抄读等 STI 内部的学术会议, 这些会议均有 STI 的教授(们)出席, 是学生们汇报、交流、学习、锻炼、成长必不可少的平台。其中移植大查房、移植生物学研讨会以及每年一度的 STI Scientific Retreat, 将外请移植领域的专家到 STI 进行学术交流。还有设立于 1996 年的 Thomas E. Starzl 外科学和免疫学奖, 每年的颁奖仪式暨获奖者演讲业已成为匹兹堡大学的一道独特风景和一次学术盛宴。Starzl Prize 的获奖者均为在移植和免疫学领域做出过重大贡献的科学家, 如诺贝尔医学奖获得者 Dr. Ralph Steinman。综上所述, STI 的成功诠释了人才在科技创新中的核心作用, 体现了科研环境、科研文化和科研制度的重要意义。

3 STI 努力攀登新高峰

STI 久负盛名, 但 STI 的同仁们还在努力攀登新的高峰。目前看, STI 的上升空间主要包括: ① 在移植领域更好地反映出基础学科的发展, 甚至作出引领基础学科的发展; ② 通过异种移植的研究, 突破供体器官短缺这个移植领域最大的瓶颈; ③ 通过干细胞及转化研究, 着力解决组织的再生和修复。

4 关于移植免疫学研究的思考

在 STI 研究移植免疫和其它免疫相关课题的过程中, 我们体会到移植免疫学近年来的进展虽然较快, 但是水平不高。在基础研究方面, 移植免疫研究大都是在跟随基础免疫学和细胞生物学的进展, 尽管通过套用移植模型而具有鲜明特色, 但未能在

生物医学和生物技术等更高层面作出引领性的贡献。目前, 越来越多的研究者把研究的眼光转向了临床诊疗方面, 如生物标记物的寻找和新药的应用, 这也从另一个角度说明移植免疫基础研究的低迷和无奈。当前, 世界正处在科技创新突破和科技革命的前夜。我国的移植相关科研人员, 应该紧密结合国家战略意图, 审时度势, 充分发挥自身的学术背景和特长, 转换思维、超前思维, 在突破核心技术、抢占科技制高点的战役中有所建树。中国学者不仅在显微操作方面具有绝对优势, 科研能力更是有目共睹。近 5 年来, STI 发表的高影响力论文中(影响因子 >10), 中国学者作为第一作者的超过了一半, 便是明证。因此, 我们应当以 STI 的长处为师, 建立、完善、提高中国的移植科研平台, 精心培养中国的移植医学科学家, 满怀自信的开展来自于中国的移植原创研究。

中美两国体制不同, 文化各异, 自然不能将美国的经验和规律不加区分的照搬到中国。但在构建人类命运共同体和我国加快建设创新型国家的大背景下, 我们也应当积极汲取和借鉴国外的先进经验, 结合我国的实际情况, 慎思之, 笃行之。在中国共产党第十九次全国代表大会上, 习近平总书记指出: “创新是引领发展的第一动力”; 在基础研究方面要“实现前瞻性基础研究、引领性原创成果重大突破”; 在应用基础研究方面要“突出关键共性技术、前沿引领技术、现代工程技术、颠覆性技术创新”。作为科技工作者, 我们要立足本职岗位, 在创新的能力、水平和质量等方面下功夫, 为提升我国科技实力贡献自己的力量。

(收稿日期: 2018-04-17)

· 综述 ·

代谢综合征与肝移植的研究进展

包玉娟, 左祥荣 (南京医科大学第一附属医院重症医学科, 江苏 南京 210029)

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 为一组复杂的代谢紊乱症候群, 是导致糖尿病与心脑血管疾病的重要危险因素, 在普通人群中的发病率逐年升高, 目前已成为临床医师关注的热点。既往 MS 对肝移植的影响并没有得到重视, 然而, 随着外科技术水平的提高及麻醉、重症监护、免疫抑制剂的进步, 肝移植受体的适应人群不断扩大, 移植后生存率不断提高, 无论是肝移植术前 MS 还是肝移植术后代谢综合征 (post liver transplantation metabolic syndrome, PTMS) 发生率均明显增加, 而且都对肝移植受体的生存质量具有重要影响, 因而逐渐受到临床医生的重视。本文就此进行综述, 以期对临床肝移植的优化管理提供参考。

1 MS 的定义与危害

MS 是肥胖、高血压、糖和血脂代谢异常等多种危险因素在个体内共同作用的结果。自 1998 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 对 MS 首次定义以来, MS 的诊断标准已修订多次, 但几十年来一直没有统一标准。临床最常用的 MS 诊断标准是由 2001 年美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南 (NCEP-ATP III) 提出的, 该诊断标准简单且易于记忆和运用。2005 年国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 颁布了第一个全球统一定义, 强调了中心性肥胖在 MS 中的核心地位。为了便于研究和学术交流, 2009 年 IDF 和国际心肺血液研究所 (National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI)、美国心脏病协会 (American Heart Association, AHA) 等六家学术机构联合发布了相对统一的 MS 诊断标准, 使得世界范围内对代谢综合征的定义达成了新的共识。

MS 是一种全球性健康问题, 据估计全球发病

率约为 25% 并且有逐渐增加的趋势^[1]。在美国的发病率则高达 33%^[2]。MS 是全世界公认的导致心血管事件和心血管疾病相关死亡的危险因素之一, 而且 MS 也显著增加心脏和非心脏手术患者围术期间的心血管、肺部、肾脏不良事件以及切口感染等并发症, 导致患者医疗费用增加, 住院时间延长^[3]。因此, 临床医师需要充分认识 MS, 做好 MS 的管理。

2 肝移植术前代谢综合征

2.1 肝移植术前 MS 的发生率: 过去认为终末期肝病患者常常处于严重营养不良状态, MS 发生率很低, 加上术前准确诊断 MS 比较困难, 所以没有引起足够重视。2011 年, Laish 等^[4]报道从 1991 年 1 月—2007 年 12 月, 252 例肝移植前受体, 采用 ATP III 诊断标准, MS 发病率为 5.4%。Iadevaia 等^[5]发现从 1990—2010 年, MS 在术前肝移植受体中的发生率仅为 6%。但事实上, 肝移植受体移植前 MS 发生率逐年增加, Fussner 等^[6]研究发现, 从 1999—2004 年, 肝移植受体 MS 的发生率从 8% 增加到 22%。近年来, 多项研究发现 MS 在肝移植受体移植术前的发生率为 14.7 ~ 16.7%^[7]。而最新来自美国加州大学洛杉矶分校的数据表明, MS 在肝移植受体移植前的发病率可高达 29.4%^[8], 不仅欧美国家 MS 的发生率高, 而且亚洲地区的发生率也明显升高。新加坡地区报道 MS 在亚洲肝移植受体术前的发生率高达 18.9%^[9]。

肝移植受体移植前 MS 发生率增加的原因主要与以下因素有关: ① MS 在普通人群中发病率增加; ② 随着移植技术水平的不断提高, 肝移植适应人群和适应证不断扩大, 越来越多的老年患者能够接受肝脏移植术, 而老年患者容易合并高血压、糖尿病等慢性疾病, MS 的发生率高; ③ 非酒精性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 发病率增加, 越来越多的 NAFLD 患者接受肝移植, 而 NAFLD 是 MS 在肝脏的表现^[10]。

2.2 移植前代谢综合征对肝移植受体的影响: MS 增加非移植患者心血管相关病死率和全因病死

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.019

基金项目: 江苏省“青年医学人才”项目 (QNRC2016557); 江苏省政府出国留学基金项目 (JS-2015-89)

通讯作者: 左祥荣, Email: 13913979197@139.com

率^[11]。而心血管事件也是肝移植术后尤其是围术期常见的并发症,大多数心血管事件(70%)发生在围术期,并且在移植受体总体病死率中有50%与心血管事件发生有关^[12],尽管导致肝移植受体发生心血管事件的原因很多,但是受体术前的基础状况尤其是慢性合并症与围术期心血管事件的发生密切相关。研究人员通过对美国加州大学洛杉矶分校医学中心842例首次接受肝移植的成人受体的多因素回顾性分析发现,移植前MS是肝移植受体围术期间新发心房颤动的独立危险因素^[8]。PTMS是肝移植术后常见的并发症,与心血管事件密切相关^[5]。研究表明移植前合并MS及其代谢组分(高血压、糖尿病)和移植后应用免疫抑制剂是PTMS发生的独立危险因素^[9]。因此,应当提高对肝移植前MS的认识,加强管理,预防和减少相关并发症。

3 PTMS

3.1 PTMS的发生率:PTMS在肝移植术后早期的发生具有时效性。Lunati等^[13]对84例肝移植受体随访1年发现,移植前MS的发生率为16.6%,移植术后3、6、12个月的发生率分别为32.1%、35.7%、39.5%。Fussner等^[6]研究发现PTMS在移植后1年的发生率为38.8%,移植后3~5年发生率为44%~45%。Iadevaia等^[5]研究证实移植后1年为PTMS发病的高峰期。从这些研究中不难发现PTMS移植后12个月的发生率仅略低于移植后5年的发生率,这充分说明PTMS的发生率随移植生存时间延长逐步增长,3~5年后趋于稳定。

3.2 PTMS发生的影响因素

3.2.1 术前的影响因素

3.2.1.1 年龄:年龄是PTMS发生的独立危险因素^[14]。随着年龄增长,胰岛细胞功能逐渐退化,糖代谢异常的发生率也逐渐增加。有研究显示移植时年龄>45岁的受体发生肝移植术后糖尿病(post liver transplantation diabetes mellitus, PTDM)的风险是年龄≤45岁受体的2.528倍,受体年龄每增加10岁,发生PTDM的风险就增加1倍以上^[15]。高龄也是肝移植术后高血压发生的独立危险因素^[14]。

3.2.1.2 移植前的代谢异常:术前糖尿病和肥胖是预测PTMS发生的主要代谢因素。移植前空腹血糖每增加0.56 mmol/L,PTDM的风险增加1倍^[16]。多项研究表明体重指数>30 kg/m²显著增加了肝移植术后高血压风险^[17]。研究发现,超重或者肥胖

的受体移植后仍超重或肥胖^[18]。术前中心型肥胖比周围型肥胖受体术后更易发展为MS和心血管系统疾病(cardiovascular disease, CVD)^[18]。术前存在任一MS的组成部分均与PTMS的发展独立相关。**3.2.1.3 移植前的其他影响因素:**PTMS发生的术前影响因素还包括移植前丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的感染、基因及遗传的多态性、肝移植受体的移植适应证(包括酒精性或隐源性肝硬化)、种族、糖尿病家族史等。多项研究发现酒精性肝硬化、隐源性肝硬化、丙型肝炎肝硬化与PTMS的发生密切相关^[4]。种族与PTMS的发展也密切相关,西班牙裔更易发生PTMS^[19],而中国人PTMS发生率相对较低^[9]。Anastasio等^[20]研究发现糖尿病家族史与PTMS的发生独立相关。

3.2.2 术后影响因素

3.2.2.1 免疫抑制药物:类固醇激素是PTDM发生的高风险因素,其主要通过促进糖原增生、减少葡萄糖消耗、增加胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等多方面机制升高血糖。类固醇激素提高乙酰辅酶A羧化酶活性,导致脂肪酸合成增多,从而导致高脂血症发生。类固醇激素主要通过引起肾脏血管收缩引起移植后高血压。

钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)主要通过减少胰岛素的合成、增加IR来诱导PTDM的发生、发展。First等^[21]研究指出他克莫司和环孢素对移植受体糖代谢均有显著影响,而他克莫司影响更大。CNIs通过诱发全身动脉血管的收缩来促进肝移植术后高血压的发生。Jain等^[22]比较了肝移植术后使用他克莫司和环孢素的受体高血压的发病情况,发现肝移植术后1个月环孢素组高血压发生率为60%,他克莫司组为17%,两组之间有显著差异,术后6年,环孢素组高血压发病率为21%,他克莫司组为4%,两组之间的差别具有统计学意义。免疫抑制剂的使用也是肝移植术后高脂血症发生的重要危险因素。相关研究显示,肝移植术后环孢素组高脂血症和高甘油三酯血症的发生率明显高于他克莫司组,分别为14%比5%、49%比17%^[23]。

3.2.2.2 其他影响因素:最近一项Meta分析发现无论移植前或移植后体重增加都是PTMS发生的重要危险因素,移植后血清肌酐和血红蛋白的变化对PTMS的发生无明显影响,移植时间的长短也不是

引起 PTMS 发病的影响因素^[11]。

3.3 PTMS 对肝移植受体的影响

3.3.1 CVD : PTMS 虽然不能直接导致肝移植受体病死率的增加,但可增加肝移植术后 CVD 等并发症的发生率,从而影响肝移植受体的生存率。Neal 等^[24]报道肝移植前 CVD 在肝移植受体中的发生率为 6.9%,在肝移植后 1 年上升到 11.5%。所有 MS 的组成部分都被认为是 CVD 发生的危险因素。糖尿病、高血压是肝移植术后 CVD 发病最重要的危险因素^[12]。Laryea 等^[25]的研究证明存在 PTMS 的肝移植受体 CVD 发生率为 30%,不存在 PTMS 的肝移植受体 CVD 发生率为 8%。

3.3.2 NAFLD : NAFLD 和非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 被认为是 MS 在肝脏的表现^[10]。随着糖尿病、肥胖、MS 在普通人群中发生率不断增加,NAFLD 成为美国第二大肝移植适应证^[26]。肝移植后 NAFLD 的发生率为 18% ~ 40%,NASH 的发生率为 9% ~ 13%^[10]。肝移植术后 NAFLD 的新发和复发与 PTMS 及其组分密切相关,且对肝移植受体的生存有显著影响^[10]。NAFLD 是肝移植术后 CVD 发生的独立危险因素^[27]。PTMS 还可通过促进 NAFLD 的发生影响移植植物存活。肝移植术后 NAFLD 复发可能进展为终末期肝病并且需要再次移植^[28]。60% 的 NASH 患者在肝移植后 1 年内出现疾病复发,其主要危险因素是 MS^[29]。

3.3.3 复发性丙型肝炎 : 有研究发现 IR 和 PTDM 是肝移植后丙型肝炎患者肝脏发生纤维化的危险因素,因为 IR 影响抗病毒药物的病毒清除率^[30]。然而有研究证实 HCV 是糖尿病发病的独立危险因素,而糖尿病又可作为 HCV 患者治疗失败的预测指标^[31]。越来越多观点认为 HCV 感染是一种代谢性疾病而非简单的病毒感染。

3.3.4 慢性肾功能不全 : MS 在许多方面与肾功能的联系错综复杂。高血压可以认为是肾功能不全所引起,反之高血压又可引起肾功能不全,无论普通人群还是肝移植受体糖尿病都是发生肾功能不全的独立危险因素^[32]。

3.4 肝移植受体 MS 的治疗进展 : 控制 MS 有助于减少肝移植受体围术期并发症,改善其长期生存质量。因此,对肝移植受体无论是术前 MS 还是 PTMS 都需要提高认识,尽可能做到早预防、早诊断、早治疗。对于肝移植受体高血压和糖尿病的治疗目

前已相当成熟,而对于肝移植受体高脂血症和肥胖的治疗尚需不断探索。对于胆固醇和甘油三酯水平升高的肝移植受体,首选他汀类药物^[30]。因为他汀类药物还有抗氧化、抗炎、抑制血小板聚集、稳定斑块、抗血栓等作用^[33]。安全性是临床医生对肝移植受体使用他汀类药物最大的担心。一项回顾性研究显示,肝移植术后使用他汀类药物,90% 可达到目标血脂水平,对肝功能无明显影响^[34]。胆固醇水平正常,存在高甘油三酯血症的肝移植受体,首选鱼油,因为鱼油对高甘油三酯血症治疗效果好,且副作用及药物相互作用较少^[35]。鱼油也被证明具有抗炎、抗增殖特性以及具有改善肝脂肪变性作用^[36]。对于肥胖的肝移植受体采取节食联合低强度体育锻炼等生活方式的干预可达到有效减重效果。而失代偿期肝硬化肥胖的肝移植受体大部分存在肌肉萎缩和营养不良,应以改善营养状况和肌肉质量为主,摄入高蛋白、高营养低热量食物更为有益,不可一味强调减重^[37]。对于 III 度肥胖及以上的肝移植受体生活方式的干预往往不能有效减重,而进行胃减容术一般可帮助这部分受体达到理想体重。有研究对 20 例在肝移植术前行腹腔镜袖状胃切除术的肝移植受体进行随访,发现术后 12 个月患者平均减重 50%,所有患者 BMI 均 < 35 kg/m²,其中 7 例在术后平均 17 个月进行肝移植,并未增加手术相关病死率^[38]。但是对于失代偿期肝硬化的肝移植受体,胃减容术的死亡风险明显增加。一项回顾性研究发现进行胃减容术的 3 888 例肝硬化代偿期的患者与 68 例肝硬化失代偿期肝移植患者,失代偿期肝硬化患者术后病死率为 16.9%,明显高于代偿期肝硬化患者为 0.9% ($P < 0.05$)^[39]。此外术后根据肝移植受体具体情况制定个体化免疫抑制方案对预防 MS 也起至关重要的作用。

4 小结

总之,MS 在肝移植受体中极其常见。移植前 MS 增加肝移植受体围术期的心血管事件,并且增加移植后 PTMS 的发生,而 PTMS 不仅可以增加受体 CVD 的发生从而影响其生存外,还会增加移植术后的 NAFLD、NASH、复发性丙型肝炎、慢性肾功能不全等疾病的发生,从而严重影响受体的生活质量和预后。因此,对于肝移植受体中的 MS,要提高认识,及早预防和诊治,加强管理,从而改善肝移植受体的生存质量。

参考文献

- [1] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [J]. *Circulation*, 2009, 120 (16) : 1640–1645.
- [2] Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012 [J]. *JAMA*, 2015, 313 (19) : 1973–1974.
- [3] Tzimas P, Petrou A, Laou E, et al. Impact of metabolic syndrome in surgical patients : should we bother? [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115 (2) : 194–202.
- [4] Laish I, Braun M, Mor E, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients : prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17 (1) : 15–22.
- [5] Iadevaia M, Giusto M, Giannelli V, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation : a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44 (7) : 2005–2006.
- [6] Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation : when, what, and who is at risk [J]. *Liver Transpl*, 2015, 21 (7) : 889–896.
- [7] Chang AL, Cortez AR, Bondoc A, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation : A preoperative and postoperative concern [J]. *Surgery*, 2016, 160 (4) : 1111–1117.
- [8] 巫林伟, 何晓顺, 邵强, 等. 激素最小化免疫抑制方案在肝移植术后的应用 [J]. *中华外科杂志*, 2010, 48 (7) : 492–495.
- [9] Tan HL, Lim KB, Iyer SG, et al. Metabolic syndrome after a liver transplantation in an Asian population [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17 (8) : 713–722.
- [10] Mikolasevic I, Orlic L, Hrstic I, et al. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease after liver or kidney transplantation [J]. *Hepato Res*, 2016, 46 (9) : 841–852.
- [11] Thoenner LB, Rostved AA, Pommergaard HC, et al. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation : A systematic review and meta-analysis [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2018, 32 (1) : 69–77.
- [12] Vanwagner LB, Bhave M, Te HS, et al. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events [J]. *Hepatology*, 2012, 56 (5) : 1741–1750.
- [13] Lunati ME, Grancini V, Agnelli F, et al. Metabolic syndrome after liver transplantation : short-term prevalence and pre- and post-operative risk factors [J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45 (10) : 833–839.
- [14] Zheng J, Wang WL. Risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14 (6) : 582–587.
- [15] 余爱荣, 范星, 辛华雯, 等. 肾移植术后糖尿病发病率与危险因素 [J]. *药物流行病学杂志*, 2011, 20 (4) : 169–172.
- [16] Carey E J, Aql B A, Byrne T J, et al. Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation [J]. *J Transplant*, 2012, 2012 : 614781.
- [17] Hryniewiecka E, Zegarska J, Paczek L. Arterial hypertension in liver transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (8) : 3029–3034.
- [18] Jimenez-Perez M, Gonzalez-Grande R, Omonte Guzman E, et al. Metabolic complications in liver transplant recipients [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (28) : 6416–6423.
- [19] Couto CA, Gelape CL, Doycheva IB, et al. Ethnicity predicts metabolic syndrome after liver transplant [J]. *Hepato Int*, 2013, 7 (2) : 741–748.
- [20] Anastacio LR, Diniz KG, Ribeiro HS, et al. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients [J]. *Liver Int*, 2014, 34 (7) : 1094–1101.
- [21] First MR, Dhadda S, Croy R, et al. New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials [J]. *Transplantation*, 2013, 96 (1) : 58–64.
- [22] Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, et al. Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2000, 70 (4) : 617–625.
- [23] Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, et al. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients [J]. *Liver Transpl*, 2001, 7 (2) : 93–99.
- [24] Neal DA, Tom BD, Luan J, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? [J]. *Transplantation*, 2004, 77 (1) : 93–99.
- [25] Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients : prevalence and association with major vascular events [J]. *Liver Transpl*, 2007, 13 (8) : 1109–1114.
- [26] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148 (3) : 547–555.
- [27] 陈天萌. 接受肝移植的非酒精性脂肪肝患者术后发生心血管事件危险性升高 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2013, 1 (1) : 7.
- [28] Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, et al. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease : new challenges and new opportunities [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (18) : 5320–5330.
- [29] El Atrache MM, Abouljoud MS, Divine G, et al. Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis following orthotopic liver transplantation in the context of the metabolic syndrome [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26 (5) : E505–512.
- [30] Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation : a review and guide to management [J]. *J Hepatol*, 2010, 53 (1) : 199–206.
- [31] Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population [J]. *J Hepatol*, 1994, 21 (6) : 1135–1139.
- [32] Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9 (7) : 741–747.
- [33] 秦峰, 蔡辉. 汀类药物多效性研究进展 [J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 30 (1) : 76–78.
- [34] Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients [J]. *Clin Transplant*, 2008, 22 (1) : 113–119.
- [35] McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27 (5) : 715–728.
- [36] Lee S, Gura KM, Puder M. Omega-3 fatty acids and liver disease [J]. *Hepatology*, 2007, 45 (4) : 841–845.
- [37] Spengler E, O'Leary J, Te H, et al. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient [J]. *Transplantation*, 2017, 101 (10) : 2288–2296.
- [38] Lin MY, Tavakol MM, Sarin A, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2013, 9 (5) : 653–658.
- [39] Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9 (10) : 897–901.

(收稿日期: 2018-03-17)

可行肝肾移植的遗传代谢病之一—— 甲基丙二酸尿症

王洪, 张玉琴 (天津市儿童医院, 天津 300074)

甲基丙二酸血症 (methylmalonic academia, MMA), 又称甲基丙二酸尿症, 是先天性有机酸代谢异常中最常见的一种疾患, 属于常染色体隐性遗传病。1976年被首次报道, 2000年中国首次报道^[1]。发病率中国大陆地区约为 1/26 000, 美国约 1/48 000, 德国约 1/169 000, 日本约 1/50 000。

1 病因及发病机制

根据酶缺陷类型分为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶 (methylmalonyl CoA mutase apoenzyme) 缺陷及钴胺素代谢缺陷两大类, 共分为 7 个亚型。甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷分为完全缺陷 (complete mutase deficiency, mut0) 及变位酶部分缺陷 (partial mutase deficiency, mut-), 两者基因定位于 6p12.3; 两种腺苷钴胺素合成缺陷, 即线粒体钴胺素还原酶 (mitochondrial Cbl reductase, cblA) 缺乏和线粒体钴胺素腺苷转移酶 (mitochondrial cobalamin adenosyltransferase, cblB) 缺乏, 基因分别定位于 4q31.1-q31.2 和 12q24^[2-3]。其余 3 种是由于胞浆和溶酶体钴胺素代谢异常引起的腺苷钴胺素和甲基钴胺素 (MeCbl) 合成缺陷 (cblC、cblD、cblF), cblC 定位于 1p34.1^[4-9], cblD 定位于 2q22.1-2q23.3^[4, 10], cblF 定位于 6q13^[5]。此外还有 cblJ 也被确定, 由编码溶酶体膜蛋白的基因 *ABCD4* 突变引起, *ABCD4* 基因位于 14q24.3^[5]。目前国内报告检出了 7 种基因缺陷: MUT、MMACHC、MMAA、MMAB、HCFC1、SUCLG1、SUCLA2。其中转录辅助调节因子 *HCFC1* 基因变异导致的 CblX 型^[11], 属于合并性的一种; *SUCLG1*、*SUCLA2* 基因变异为线粒体 DNA 耗竭综合征, 症状严重而生化表现为轻度单纯型 MMA, *SUCLG1* 较 *SUCLA2* 更为多见^[12]。国内首例 *cblD* 基因缺陷为 MMADHC, 将于近期报道。

由于食物摄入的异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸经由一系列的生化反应, L- 甲基丙二酰辅酶 A 需经甲基丙二酰辅酶 A 变位酶及腺苷钴胺素的作用下转化为琥珀酰辅酶 A 进而参与三羧酸循环。因此当甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷时, 导致单纯 MMA; 腺苷钴胺素代谢异常时, 线粒体钴胺素还原酶缺乏和线粒体钴胺素腺苷转移酶缺乏导致单纯 MMA; 由于胞浆和溶酶体钴胺素代谢异常引起的腺苷钴胺素和 MeCbl 合成缺陷 (cblC、cblD、cblF), 导致 MMA 合并同型胱氨酸尿症。甲基丙二酰辅酶 A、甲基丙二酸、丙酸等有机酸蓄积体内。肌体清除甲基丙二酸过程中消耗游离肉碱, 致使继发性肉碱缺乏, 线粒体能量代谢障碍。一系列代谢紊乱导致一系列神经系统、血液系统、循环系统、肾脏损害等多系统损害, 严重时引起代谢性酸中毒、血糖异常、高氨血症等生化异常。

2 分类

2.1 MMA 根据酶缺陷分为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷及钴胺素代谢缺陷两大类。

2.2 根据起病年龄可以早至新生儿期, 晚至成人起病, 由起病早晚可以分为 1 岁内起病的早发型、1~4 岁起病的中间型及 4 岁及以后起病的晚发型。

2.3 根据是否合并同型半胱氨酸血症可以分为单纯型 MMA 及合并型 MMA。前者包括甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷的两个类型和钴胺素代谢缺陷中的 cblA 和 cblB 缺乏, 后者包括由于胞浆和溶酶体钴胺素代谢异常引起的腺苷钴胺素和 MeCbl 合成缺陷 (cblC、cblD、cblF) 3 个亚型。

2.4 根据患者对维生素 B₁₂ 治疗的反应可以分为维生素 B₁₂ 治疗反应型和维生素 B₁₂ 治疗无反应型。甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷的两个类型属于后者。

3 临床表现

MMA 临床表现不同, 从筛查中可发现一些发育

良好、无临床症状的 MMA, 而一些严重者可于新生儿期死亡。存在临床症状的 MMA 患者存在多系统脏器的损害, 因此多数患者就诊曲折, 国内有报道从发病至确诊的平均时间为 4 个月, 可被误诊为缺氧缺血性脑病、脑瘫、癫痫、孤独症、贫血、肾炎、高血压、心肌病、溶血尿毒综合征等多种疾病^[12-14]。

各系统可能出现的临床表现如下。消化系统: 喂养困难、呕吐、腹泻、便秘、黄疸、体重不增等; 神经系统: 意识障碍、惊厥、精神行为异常、瘫痪、周围神经损害^[15]、肌张力异常、视力损害、精神运动发育落后、脑积水等症状, 单纯型 MMA 以基底节损害常见, 合并型 MMA 患者以脑白质损害、脑萎缩、脑积水更为常见^[12]; 血液系统: 贫血、甚至全血细胞减少; 泌尿系统: 溶血尿毒综合征、肾功能不全^[16]; 循环系统: 肺动脉高压、高血压、心肌损害^[17]; 代谢紊乱: 酸中毒、低血糖、高血糖、高氨血症、肝肾功能损害、肌酶升高等; 其他: 呼吸暂停、皮肤大理石样花纹及不规则色素沉着等表现^[18-20]。

4 实验室检查

血液生化无特异表现, 可表现为酸中毒、乳酸升高、电解质紊乱、全血细胞减少、血糖降低、血氨升高、肝肾功能异常等。尿酮体、尿酸升高。气相色谱质谱串联分析法 GC/MS 测定尿中甲基丙二酸显著升高, 一般大于 270 mmol / (mol · cr)。液相串联质谱分析法 MS/MS 测定血丙酰肉碱升高, 游离肉碱下降, 血丙酰肉碱 / 游离肉碱升高, 血丙酰肉碱 / 乙酰肉碱升高。合并型伴有血同型半胱氨酸升高。可测定维生素 B₁₂ 水平及酶学检查。基因突变分析是 MMA 分型最可靠的依据。MMA 患者头 CT 及核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 常见对称性基底节损害, MRI 显示双侧苍白球信号异常, 还可表现为脑白质髓鞘样改变、软化、脑萎缩及脑积水等。脑电图可有慢波背景、高峰节律紊乱、痫性放电等表现。病理活检可见脑组织萎缩、弥漫性胶质细胞增生、星形细胞变性、脑出血、苍白球坏死、髓鞘化延迟、丘脑及内囊细胞水肿、空泡形成等。

5 诊断和鉴别诊断

患者临床表现、生化指标、头部影像学及脑电图差异巨大, 出现不明原因的喂养困难、呕吐、腹泻、体重不增、代谢紊乱、精神运动发育落后等时要

注意 MMA 的可能。尿有机酸代谢筛查可以确诊 MMA, 血有机酸代谢筛查及血同型半胱氨酸测定可以辅助诊断。基因检测可以帮助临床分型, 指导治疗, 估计预后, 并为遗传咨询提供证据。

鉴别诊断中需要注意继发性 MMA, 尿液甲基丙二酸可轻度升高。慢性胃炎及肝胆疾病、长期素食、母亲长期维生素 B₁₂ 摄入不足、特殊药物治疗等导致维生素 B₁₂ 缺乏, 从而继发性 MMA, 无需终身治疗。

6 治疗

6.1 急性期治疗: ① 维生素 B₁₂ 治疗, 羟钴胺或氰钴胺, 首选羟钴胺, 1 mg/d, 肌肉注射; ② 肉碱治疗: 200 ~ 300 mg / (kg · d) 静脉注射, 左旋肉碱 100 ~ 150 mg / (kg · d) 口服; ③ 合并同型半胱氨酸可补充甜菜碱 1 ~ 3 g/d; ④ 当出现严重代谢性酸中毒或高氨血症时, 一般治疗不能改善, 可行血液透析和持续过滤透析^[21]; ⑤ 严重贫血或中性粒细胞减少时可输血或给予重组人粒细胞集落刺激因子治疗; ⑥ 输液治疗, 应用高张葡萄糖保证热卡 334.87 ~ 502.30 kJ / (kg · d), 出现高血糖时可以并用胰岛素 0.05 U / (kg · h) 开始, 纠正酸中毒, 补充氨基酸, 不能进食者, 给予氨基酸起始量 0.5 g / (kg · d), 在无代谢性酸中毒和高氨血症情况下逐渐增量, 最高可到 0.8 ~ 1.0 g / (kg · d)。

6.2 长期治疗: 口服维生素 B₁₂ 10 ~ 20 mg/d 或肌注维生素 B₁₂ 1 mg/d, 隔日 1 次至每两周 1 次, 左旋肉碱 50 ~ 150 mg / (kg · d), 合并同型半胱氨酸者补充甜菜碱 1 ~ 3 g/d, 贫血患者补充叶酸, 为了抑制肠道细菌和原虫分解产生丙酸, 可口服灭滴灵 10 mg / (kg · d), 可以服 4 d 停 3 d。对于维生素 B₁₂ 有效患者, 可以不严格控制蛋白质摄入, 但要避免大量蛋白质摄入, 对于维生素 B₁₂ 部分有效患者, 限制天然蛋白质摄入。补充去除蛋氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、缬氨酸的特殊营养粉, 限制蛋氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、缬氨酸的摄入, 保证充分的热卡, 对于维生素 B₁₂ 无效患者, 严格限制天然蛋白质摄入, 可使用去除蛋氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、缬氨酸的特殊营养粉, 总蛋白质的摄入量婴儿为 1.7 ~ 2.5 g / (kg · d), 1 ~ 4 岁为 1.5 ~ 2.5 g / (kg · d), 4 ~ 7 岁为 1.2 ~ 2.0 g / (kg · d), 大于 7 岁的儿童为 1.0 ~ 1.6 g / (kg · d)^[22]。患儿出现发热、呕吐、腹泻等症状可能导致致命性代谢性酸中毒, 需及时

就诊。合并精神运动发育落后需康复治疗，合并癫痫需对症治疗。

6.3 肝肾移植：MMA患者肾功能损害逐渐加重，给予保守治疗、透析治疗及肾移植治疗。对于饮食及药物治疗效果差的单纯型MMA患者应进行肝移植评估，符合肝移植指征时肝移植越早越好^[23-24]。

7 产前诊断

对于MMA患者父母需进行遗传咨询，再次妊娠者进行胎儿产前诊断，抽取羊水检测代谢物，测定甲基丙二酸、丙酰肉碱和同型半胱氨酸，提取羊水细胞DNA，进行胎儿基因诊断^[25]。

8 预后

MMA患者的预后与酶缺陷类型、确诊早晚及是否及时治疗密切相关。总的来说维生素B₁₂有效型预后较好，70%健康生存，mut0型预后最差，病死率高达60%，存活者均遗留重症神经系统损害。

9 结语

MMA是先天性有机酸代谢障碍中最常见的一种疾患，绝大多数的MMA患者可以通过治疗及疾病管理改善生活质量。早期筛查可以尽早发现及确诊MMA，基因检查对于确定MMA类型及日后的治疗有重要的临床指导意义，良好的治疗指导以及长期的疾病管理为MMA患者提高生活质量提供了巨大的帮助，进行遗传咨询及产前诊断为减少MMA发病提供了可能。所以我们要做好早期疾病筛查、基因检测和治疗管理，提高MMA患者生存质量，并加强遗传咨询及产前诊断工作，减少MMA发病。

志谢：天津市儿童医院（舒剑波）

参考文献

- [1] 杨艳玲,张月华,姜玉武. 甲基丙二酸尿症一例[J]. 中华儿科杂志,2000,38(7):450.
- [2] 刘玉鹏,丁圆,李溪远,等. 单纯型甲基丙二酸尿症126例的临床表型与基因型研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,(20):1538-1541.
- [3] 刘玉鹏,王海军,吴桐菲,等. 甲基丙二酸尿症 cblB 型 1 例及其 MMAB 基因新突变[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(2):172-175.
- [4] 王斐,韩连书,胡宇慧,等. 甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症患儿基因突变分析[J]. 中华儿科杂志,2009,47(3):189-193.
- [5] 刘桥刚,汪旭,杨国防,等. 甲钴胺代谢遗传缺陷与基因组稳定性的研究进展[J]. 超星,2017,29(6):479-482.
- [6] Froese DS, Kopec J, Fitzpatrick F, et al. Structural insights into the MMACHC-MMADHC protein complex involved in vitamin

- B12 trafficking [J]. J Biol Chem,2015,290(49):29167-29177.
- [7] Plesa M, Kim J, Paquette SG, et al. Interaction between MMACHC and MMADHC, two human proteins participating in intracellular vitamin B12 metabolism [J]. Mol Genet Metab, 2011,102(2):139-148.
- [8] Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management [J]. J Inher Metab Dis,2012,35(1):91-102.
- [9] Zong Y, Liu N, Zhao Z, et al. Prenatal diagnosis using genetic sequencing and identification of a novel mutation in MMACHC [J]. BMC Med Genet,2015,16(1):1-6.
- [10] Parini R, Furlan F, Brambilla A, et al. Severe neonatal metabolic decompensation in ethylmalonic acidemia caused by CblD defect [J]. JIMD Rep,2013,11:133-137.
- [11] 李东晓,刘玉鹏,丁圆,等. 转录辅助调节因子 HCFC1 突变致罕见 X 连锁甲基丙二酸尿症 CblX 型一家系报告[J]. 临床儿科杂志,2016,34(3):212-216.
- [12] 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.
- [13] 李凡,乔俊英,赵建闯,等. 甲基丙二酸血症 21 例临床分析[J]. 临床儿科杂志,2017,35(5):359-362.
- [14] 赵英,张月华,杨艳玲,等. 甲基丙二酸血症合并癫痫 27 例临床特点及预后分析[J]. 中国实用儿科杂志,2011,26(1):37-40.
- [15] 季涛云,张月华,李飞天,等. 以周围神经损伤为主要表现的甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症 1 例[J]. 北京大学学报(医学版),2013,45(2):303-306.
- [16] 孙佳鹏,肖慧捷,丁洁,等. 同型半胱氨酸:心肾损伤的共同标志之一[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1355-1357.
- [17] 齐艳华,齐建光,刘玉鹏,等. 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症心血管系统受累 10 例临床分析及随访[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(9):965-970.
- [18] 韦新平,张玉琴,于晓莉,等. 甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症患儿的皮肤损害[C]. 中华医学会第十八次全国儿科学术会议论文集.2013:641-641.
- [19] 刘玉鹏,宋金青,马艳艳,等. 营养不良导致甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症患儿皮肤损害[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(3):233-234.
- [20] Karamifar H, Shakibazad N, Saki F, et al. Skin manifestation of methylmalonic acidemia: case report and review of the literature [J]. G Ital Dermatol Venereol, 2015, 150(6):741-744.
- [21] 肖昕,郝虎. 有机酸血(尿)症及其临床处理[J]. 中国小儿急救医学,2014,21(6):351-353.
- [22] 杨艳玲,韩连书,张尧,等. 单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识[J]. 中国实用儿科杂志,2018,33(7):481-486.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 罗小平,吴薇. 重视和加强新生儿遗传代谢病的筛查[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(3):168-171.

(收稿日期:2018-08-17)

原发性高草酸盐尿症的诊治进展

张骊, 潘澄, 蒋文涛, 王洪海, 陈池义, 贺健 (天津市第一中心医院肝移植科, 卫生部危重病急救医学重点实验室, 天津市器官移植重点实验室, 天津市器官移植临床医学研究中心, 中国医学科学院移植医学重点实验室, 天津 300192)

原发性高草酸尿症 (primary hyperoxaluria, PH) 是少见的以乙醛酸盐代谢障碍引起的内源性草酸过量为特点的常染色体隐性遗传病, 其最重要的临床表现是反复发作的尿路结石、进行性加重的肾钙质沉着症及系统性草酸累积症^[1]。近年来随着对本病认识的深入, 在诊断方法和治疗手段 (特别是器官移植技术的发展) 上都有了明显改进。

PH 的早期诊断较为困难, 临床上容易误诊或漏诊, 临床常规治疗预后差。根据缺陷酶的种类和疾病分 3 型, 其中 1 型较多见, 3 种类型的共同特点是产生过量的内源性草酸。1 型 (PH 1) 是由 *AGXT* 基因突变引起, 突变造成维生素 B₆ 依赖的肝脏特异的丙氨酸乙醛酸氨基转移酶 (alanine glyoxylate aminotransferase, AGT) 缺失或功能异常。2 型 (PH 2) 是由 *GRHPR* 基因突变引起, 肝脏的乙醛酸 / 羟基丙酮酸还原酶功能缺陷。3 型 (PH 3) 是 *HOGAI* 基因突变引起, 患者体内线粒体 4- 羧基 -2- 酮戊二酸醛缩酶功能异常^[1-4]。各类 PH 均可造成肾脏草酸钙结石病, 其中 PH 1 最为常见, 约占 PH 的 80%^[2]。国外文献报道的 PH 的人群患病率为 1.05/100 万, 年发病率为 0.12/100 万, 近亲结婚较多的中东和北非地区的发病率更高, 可达 5.5/100 万, 13% 的患儿终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 是由 PH 1 造成的^[5-6]。

1 临床表现

PH 1 患者肝脏缺乏 AGT, 正常情况下 AGT 催化乙醛酸转化为甘氨酸, 当 AGT 失去活性时, 乙醛酸盐转化为草酸盐, 形成不可溶的草酸钙晶体, 沉积于肾脏、骨髓等器官中。PH 1 患者主要表现为反复发作性尿路结石 (在肾盂 / 尿道中沉积草酸

钙)、肾钙质沉着症 (草酸钙沉积在肾实质中) 或 ESRD。发病年龄从婴儿期到 60 岁, 大约 10% 患者在婴幼儿期发病, 表现为肾钙质沉着症, 或不伴尿路结石, 最终造成肾功能衰竭。大多数 PH 1 患者在儿童期或青春期早期发病, 通常伴有症状性尿路结石, 肾功能可正常或降低。其余患者在成年期出现反复发作性尿路结石和轻到中度肾功能减退。未经治疗的 PH 1 表现为肾组织中的草酸钙沉积和肾结石导致并发症, 肾功能逐渐下降, 50% 患者最终发展为 ESRD^[7-11]。泌尿系统外草酸盐沉积, 也会出现相应症状: 骨骼 (骨痛、骨钙化、骨关节畸形、病理性骨折, 累及骨髓时导致贫血, 促红细胞生成素治疗无效); 心脏 (心肌病、传导阻滞); 血管 (弥漫 / 闭塞性血管病灶、肢体坏疽、内瘘栓塞); 神经系统 (周围神经病变、单神经炎、多神经炎); 皮肤 (皮肤溃烂、网状青斑、及视网膜病变等); 还有肝脾增大、睾丸增大和淋巴结增大等。

PH 2 的病程较 PH 1 轻, 但这两种亚型很难区分。PH 3 的病情是最轻的, 可表现为顽固的高草酸尿, 而肾钙质沉着症、慢性肾功能衰竭较少见, 迄今为止其多系统损害未见报道^[12-13]。

2 诊断

PH 为罕见病, 任何年龄均可发病。高度疑似的患者应尽早接受必要的检查, 避免延误诊断。故此类疾病多在儿科首诊, 故所有儿童肾结石或肾钙化都应进行评估: 测量尿中钠、钙、磷、镁、尿酸、草酸和柠檬酸, 以及尿 pH 值、氨基酸和尿液体积。成年人复发性草酸钙肾结石也应进行评估, 图 1 所示为简单诊断流程^[14]。

辅助检查: ① 尿草酸测定: 在疾病早期, 尿草酸排出增加, 患者无临床症状。典型的 PH 1 患者尿草酸浓度超过 $1 \text{ mmol} / (1.73 \text{ m}^2 \cdot \text{d})$ (正常 $< 0.5 \text{ mmol} / (1.73 \text{ m}^2 \cdot \text{d})$)。随机尿草酸 / 肌酐测定与年龄相关, 对儿童患者无诊断意义, 而对成年

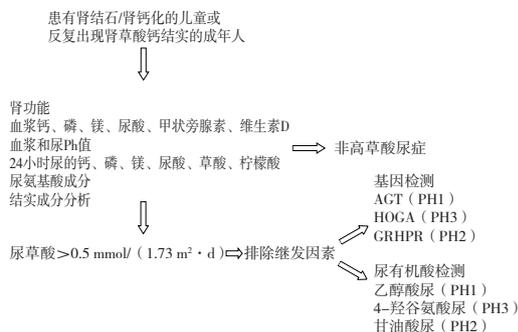


图1 诊断流程

人有较高诊断价值，一般正常值 < 0.08 。尿甘油酸升高提示 PH 2，4-羟谷氨酸升高提示 PH 3^[14]。

② 血浆草酸测定：疾病早期肾功能正常时，血浆草酸浓度不升高，当肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时，血浆草酸浓度开始升高，GFR $< 40 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时，血浆草酸浓度可迅速升至 $> 30 \mu\text{mol/L}$ (正常为 $1 \sim 6 \mu\text{mol/L}$)^[15]；尿中草酸浓度升高对 PH 1 早期诊断有价值，但应排除胃肠疾病所引起的血、尿草酸水平上升，如克隆氏病、溃疡性结肠炎等^[2, 16-17]。

③ 结石成份分析：PH 1 患儿的尿路结石中 95% 为单水草酸钙，PH 3 患儿的结石成份则包括单水草酸钙和脱水草酸钙，结石成份分析有重要的诊断价值，操作简单。

④ 影像学检查：腹部 CT、X 线平片和 B 超均对肾结石做出，CT 还可诊断肾髓质钙沉着症^[1, 10-11]，而 X 线平片和 B 超则不能^[12, 18]。

⑤ AGXT 基因分析：AGXT 基因含有 11 个外显子，位于常染色体 2q37.3 (GenBank NT_005416)，编码 AGT 蛋白，由 392 个氨基酸构成。目前为止，发现了 150 多种致病 AGXT 基因突变，包括无义突变、错义突变、框移突变和剪切突变等，AGXT 基因的 11 外显子均可发生突变，以往仅对 1、4 和 7 外显子进行基因分析，只能发现 70% 肝脏病理证实的 PH 1 的 AGXT 基因突变，因此将 AGXT 基因编码区及其剪切区所有序列进行分析可提高基因诊断的敏感性。AGXT 基因检测出致病的纯合或杂合突变即可确诊 PH 1^[14, 19]，GRHPR 和 HOGA 突变则分别提示 PH 2 和 PH 3。

⑥ 肝脏穿刺活检：可作 AGT 活性分析、AGXT 基因的 mRNA 和蛋白表达水平检测。肝穿刺是有创检查，已逐渐被 AGXT 基因分析所取代，目前仅用于未发现致病性突变基因的 PH 患者 (未分型高草酸尿症)^[19]。

3 治疗

3.1 支持治疗：疑诊 PH 患者应该及时接受支持

保护治疗，可保护肾功能并且延缓 ESRD 的发生发展。支持治疗主要包括降低血中草酸钙浓度与减少草酸生物。降低草酸钙过饱和措施有：① 大量饮水和适当使用利尿剂：研究表明大量饮水 $[2 \sim 3 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h})]$ 可稀释草酸钙，避免过饱和，对于预防尿路草酸结石形成有积极的意义，同时应注意及时对腹泻、呕吐、发热的患者补充丢失的体液，呋塞米与氢氯噻嗪联合使用可帮助草酸排出。② 限制摄入高草酸的食物，如肉类、菠菜、茶和巧克力等，口服钙可结合肠道内的草酸，每餐补充钙 300 mg，可显著降低尿草酸钙含量。③ 柠檬酸钾 $0.1 \sim 0.15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 分 3 次口服或者服用中性正磷酸盐 $20 \sim 60 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 可碱化尿液，增加草酸盐溶解度，抑制结晶成石和与钙形成络合物。④ 减少草酸生物合成的措施主要是服用大剂量维生素 B₆，它是 AGT 的辅因子，有助于 PH 1 的治疗 (对于 PH 2 和 PH 3 没有作用)。使用维生素 B₆ 可以减少患者尿中 20% ~ 30% 的草酸量。起始剂量为 $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，每 6 周递增 $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，直至 $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 为止。⑤ 多发性尿路结石及因其引起的感染和尿道梗阻则需要外科的治疗，可考虑经皮肾镜取石，不建议使用体外震波碎石和开放性手术取石^[17-18]。

3.2 透析治疗：透析可以替代肾功能且清除由肝脏产生的草酸。常规血液透析和腹膜透析难以充分清除体内草酸，应实施强化透析，既每天应透析 6 ~ 8 h，或夜间透析，甚至血液透析与夜间腹膜透析联合，目的是将透析前血草酸水平控制到 $30 \sim 45 \mu\text{mol/L}$ ^[20]。

3.3 器官移植：当患者出现肾功能衰竭，无论是血液透析、腹膜透析还是两者联合都不能有效的清除草酸以阻止系统性草酸过多症的发生时，器官移植则成为治疗这一疾病的有效手段。

3.3.1 单独肾移植：以往肾移植治疗 PH 1 的效果始终不理想。1990 年欧洲透析与移植登记系统报告了 PH 患者肾移植 3 年情况，仅 23% 的活体移植肾和 17% 的尸体移植肾仍有功能，26% 受者于 3 年后死亡，移植后 5 年和 10 年生存率为 10% ~ 50%^[20]。移植丢失的主要原因是由于草酸在移植肾脏沉积，因此单独肾移植仅适用于那些对维生素 B₆ 治疗敏感且病程进展较缓慢的患者。故该移植方案不作为首选，逐渐被肝肾同期联合移植及肝肾序贯移植所取代。

3.3.2 肝肾同期联合移植：其合理性在于功能正常的移植肝替换了代谢异常肝脏，可以纠正代谢紊乱，

避免了草酸进一步累积并损伤其他器官,同时又可使用组织中沉积的草酸钙溶解、析出,经移植肾排泄,进而逆转系统性草酸盐沉积症。在欧洲,同期移植的结果良好,据PH 1欧洲移植登记系统报告,单独肾移植,其移植肾1年和5年存活率分别为40%和10%。而肝肾同期移植患者5年和10年存活率分别达80%和70%。而且,存活病人肾功稳定,肾小球滤过率维持在40~60 ml/(min·1.73 m²),肾外并发症明显减少^[14]。

同期移植后,因体内贮存的草酸盐大量释放,移植肾会再次受损。应采取降低体内草酸负荷措施,包括大量饮水并辅以利尿剂和结晶抑制剂,必要时行血液透析清除草酸^[15]。大多数患者移植手术同时应切除原来的肾脏,即可减少体内草酸储存也可避免它们发生感染和梗阻^[20]。肝移植后,AGT酶活性恢复正常,再使用维生素B₆是不恰当的。

3.3.3 序贯性肝肾联合移植:其在欧美国家开展较多,主要原因是器官短缺造成患者同时获得合适的肝肾供体十分困难,从代谢角度讲,先行肝移植可纠正代谢酶缺陷,术后辅以透析治疗可减少体内草酸蓄积,改善高草酸血症,从而减少循环中的草酸盐在随后移植肾中的沉积^[21]。

器官移植多用于PH 1患者,PH 2患者也有少量报道,至今为止未见PH 3患者接受器官移植报道。

4 治疗展望

进行某些实验性治疗新生儿肝细胞移植,可暂时降低血浆草酸水平,而自身肝脏仍不断产生草酸盐,造成体内草酸盐累积,故此方法仅可作为肝移植前的过渡性治疗^[20]。有学者在PH 1小鼠模型中以腺病毒载体转染AGXT基因,恢复了肝脏AGT活性,有效降低草酸尿浓度至正常水平,但人类的相关研究尚未完成^[21]。

参考文献

[1] Behnam JT, Williams EL, Brink S, et al. Reconstruction of human hepatocyte glyoxylate metabolic pathways in stably transformed Chinese hamster ovary cells [J]. *Biochem J*, 2006, 394 (Pt 2): 409-416.

[2] Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, et al. Mutations in DHDPSSL are responsible for primary hyperoxaluria type III [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87 (3): 392-399.

[3] Cregeen DP, Williams EL, Huhon SA, et al. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2 [J]. *Hum Mutat*, 2003, 22 (6): 497.

[4] Belhaj R, Hayder N, Gargueh T, et al. Biochemical and molecular diagnosis of primary hyperoxaluria type 1: Tunisian study about

15 cases [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2011, 59 (4): e97-102.

[5] Saner FH, Treckmann J, Pratschke J, et al. Early renal failure after domino liver transplantation using organs from donors with primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Transplantation*, 2010, 90 (7): 782-785.

[6] Van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 27 (10): 3855-3862.

[7] Harambat J, Van Stralen KJ, Espinosa L, et al. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7 (3): 458-465.

[8] Rao NM, Yallapragada A, Winden KD, et al. Stroke in primary hyperoxaluria type I [J]. *J Neuroimaging*, 2013, 24 (4): 411-413.

[9] Naderi G, Latif A, Tabassomi F, et al. Failure of isolated kidney transplantation in a pediatric patient with primary hyperoxaluria type 2 [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18 (3): E69-73.

[10] Al-Abadi E, Hulton SA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of stones in children with oxalosis—still the first choice? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28 (7): 1085-1089.

[11] Monico GC, Rossetti S, Belostotsky R, et al. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHDPSSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6 (9): 2289-2295.

[12] Oppici E, Montioli R, Cellini B. Liver peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase and the effects of mutations associated with primary hyperoxaluria type I: an overview [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1854 (9): 1212-1219.

[13] Robijn S, Vervaeke BA, Hoppe B, et al. Lanthanum carbonate inhibits intestinal oxalate absorption and prevents nephrocalcinosis after oxalate loading in rats [J]. *J Urol*, 2013, 189 (5): 1960-1966.

[14] Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30 (10): 1781-1791.

[15] Filler G, Hoppe B. Combined liver-kidney transplantation for hyperoxaluria type II [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18 (3): 237-239.

[16] Hoppe B, Dittlich K, Fehrenbach H, et al. Reduction of plasma oxalate levels by oral application of *Oxalobacter formigenes* in 2 patients with infantile oxalosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58 (3): 453-455.

[17] Naderi G, Latif A, Tabassomi F, et al. Failure of isolated kidney transplantation in a pediatric patient with primary hyperoxaluria type 2 [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18 (3): E69-73.

[18] Knight J, Holmes RP, Cramer SD, et al. Hydroxyproline metabolism in mouse models of primary hyperoxaluria [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302 (6): F688-693.

[19] Villani V, Gupta N, Elias N, et al. Bilateral native nephrectomy reduces systemic oxalate level after combined liver-kidney transplant: a case report [J]. *Pediatric Transplantation*, 2017, 21 (3): 1-5.

[20] Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma [J]. *World J Nephrol*, 2015, 4 (2): 235-244.

[21] Khorsandi SE, Samyn M, Hassan A, et al. An institutional experience of pre-emptive liver transplantation for pediatric primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20 (4): 523-529.

(收稿日期: 2018-08-29)

张骊, 潘澄, 蒋文涛, 王洪海, 陈池义, 贺健. 原发性高草酸盐尿症的诊治进展 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2018, 6 (6):

鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的治疗及管理

吴波, 张玉琴 (天津市儿童医院, 天津 300074)

鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 (ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD) 是尿素循环障碍疾病中最常见的类型^[1-2]。OTCD是由Xp21.1的鸟氨酸氨甲酰基转移酶 (ornithine transcarbamylase, OTC) 基因有害突变而引起的一种X-连锁隐性遗传病, 其特点是具有高度的分子异质性, 已经发现了大约435个突变, 其发病率约为1/14 000, 报道的病例发病年龄从新生儿至67岁^[3]。发病早晚及严重程度依赖于OTCD的分子生物学基础及应激情况, 最初发病可能造成诊断及治疗上的困难。一旦发生高氨血症或其持续时间长、反复发作, 都会导致预后不良, 甚至死亡。因此对此病的筛查、监测、标准化治疗前提下依据病情的个体化干预以及对家庭中其他成员的管理意义重大。

1 病理生理

OTCD相关的高氨血症由肝细胞线粒体内尿素循环功能障碍所致, OTC参与鸟氨酸和氨甲酰磷酸形成瓜氨酸。因此, OTC缺乏导致瓜氨酸产量减少, 尿素循环中断, 过量的氨甲酰磷酸堆积, 生成过多的乳清酸及尿嘧啶, 最终导致无法排出过量的氨造成高氨血症。谷氨酰胺合成酶催化脑星形胶质细胞中氨和谷氨酸形成谷氨酰胺, 导致细胞内渗透压增加, 造成损伤并细胞因子释放增加, 氧化应激导致细胞毒性脑水肿。高氨血症发生会导致神经功能异常, 如脑病、精神病和谵妄, 进而导致昏迷和死亡。

2 OTCD 临床表现

临床症状和严重程度受OTC基因突变及酶活性的影响。OTC基因突变表型是由多种因素决定

的, 包括突变类型、基因表达、性别、染色体失活、其他基因情况及环境等。根据症状发生的阶段分为早发型和迟发型。早发型OTCD患者多为半合子男性, 患者没有残留酶活性, 导致新生儿期致命性高氨昏迷。通常发生在蛋白喂养后, 表现为呕吐、嗜睡发展到癫痫发作、呼吸困难, 最终昏迷和死亡。所有患者急性症状表现的临床过程相似, 从胃肠症状和/或意识受损开始, 发病数天内迅速演变为精神状态恶化和昏迷。迟发型患者系新生儿后期发病, 以杂合子的女性多见, 其病情的严重程度取决于肝脏中致病的OTC等位基因的失活情况和OTC活性。

患者的病程一般是从无到反复发作, 最终高氨昏迷, 只有少数患者在成年期急性发作之前基本没有症状, 那些病情较轻的患者有限制蛋白质摄入或偏好蔬菜的饮食习惯。患者可能出现发育倒退、复发性共济失调、消化道不适、肝病、慢性头痛或精神病样表现, 个别病患表现为癫痫、卒中样表现或急性局灶性神经功能障碍^[4-5], 患者可能存在营养不良、身高矮小^[6]。通常如果患者因高蛋白负荷引起的急性高氨血症发作就诊, 可能发生于新生儿后期的任何年龄段, 如果不能及时诊断和治疗的话, 死亡的风险极大。对于所有患者, 典型的神经心理功能障碍包括发育迟缓、学习障碍、智力低下、注意力缺陷多动障碍和执行功能障碍等, 即使是无症状携带者, 他们在认知能力测试任务中仍表现出轻微缺陷^[6]。部分OTCD患者以肝衰竭及凝血功能异常为首发症状^[7-8], 因此, 对于任何未确定病因出现肝衰竭和/或凝血功能障碍的儿童或成人, 应考虑OTCD。

3 OTCD 的诊断及疾病监测

3.1 OTCD 的诊断: 对任何年龄和性别中与高氨血症相关的突发性神经功能障碍均应鉴别OTCD。

OTCD 的确诊依赖于分子生物学或酶学检验。高氨血症发作期, 血浆精氨酸、瓜氨酸降低, 尿乳清酸增高, 谷氨酰胺增高以及呼吸性碱中毒是 OTCD 的典型生化改变。患者出现以上生化改变时, 应高度怀疑 OTCD, 需要尽快送检血基因分析。通过基因检测对典型患者、非典型患者及家系进行诊断, 对患者的预后以及遗传风险进行评估。患者的致病基因很可能是新发突变, 并不一定来源于父母亲。约 10% ~ 20% 的患者未能检出致病突变。对于不能确定致病突变的男性患者, 可以考虑肝脏 OTC 酶活性测定; 但对于女性患者, 由于存在 X 染色体失活的情况, 肝脏活检中酶的活性可能不能代表实际的总 OTC 活性。

3.2 肝功能的检测: 肝脏损伤是 OTCD 患者最常见的表现, 表现为血浆丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高和凝血酶原时间延长, 国际标准化比率 (international normalized ratio, INR) 增加^[9-10]。Laemmle 等^[11] 的回顾性研究中显示, 50% 的 OTCD 患者在病程中至少有一次急性肝衰竭, 其潜在机制是高氨抑制肝蛋白合成, 肝转氨酶范围从正常到高度升高, 即使肝脏严重受累, 肝转氨酶水平仍可以正常, INR 值监测与高氨血症更为相关。肝功能监测是选择肝移植治疗的重要依据。

3.3 OTCD 的神经影像学: 新生儿 OTCD 的影像学表现类似于缺氧缺血性脑病, 基底节及白质区域首先受累。晚发性 OTCD 急性高氨脑病期间可能表现为脑水肿, 慢性改变可能显示为脑室扩大、脑萎缩或脑白质改变, 也有个例报告类似缺血性脑梗死改变^[12]。磁共振波谱成像可显示谷氨酰胺增高、肌醇及胆碱下降。功能磁共振研究显示 OTCD 脑损伤可能影响工作记忆过程, 白质的组织结构和功能连接也发生了改变^[13]。

4 OTCD 的治疗及管理

4.1 急性期高氨血症治疗: 急性高氨血症的治疗不能延迟, 高氨血症长时间持续可能造成永久性神经损伤和死亡。即使对 OTCD 的诊断尚不明确, 也要立即开始治疗。高氨血症的应急处理主要集中在 3 个方面: 限制摄入蛋白质、促进合成代谢及氨的

清除和监测。在急性失代偿期, 应完全停止蛋白质摄入。静脉补充 10% 的葡萄糖加脂肪乳, 提供高热量饮食, 防止分解代谢, 立即纠正脱水, 维持胰岛素静脉点滴。随着患者临床症状的改善, 不能过长时间停止蛋白质摄入, 应逐渐引入口服或肠内营养, 以免内源性蛋白质动员分解。另一方面采用紧急静脉滴注氨清除剂, 精氨酸 250 ~ 500 mg / (kg · d)、苯乙酸钠 250 ~ 500 mg / (kg · d)、苯甲酸钠 250 ~ 500 mg / (kg · d) 和肉毒碱 100 mg / (kg · d) 以促进血氨排泄。对于出现脑病的患者, 应转诊重症监护病房进行血液透析。如果血浆氨水平超过 500 μmol/L 或者其他措施未能降低氨浓度, 血液透析或血液滤过是目前最有效的氨解毒方法。

其他治疗还包括控制潜在的感染、通便。此外, 低温治疗可以消除氨的许多影响, 如自由基的产生、星形胶质细胞的肿胀和炎症, 其可能通过全面减缓新陈代谢来减少氨生成, 并有助于减缓蛋白质的分解代谢^[14]。同时, 需要密切监测氨水平和血清钠, 适时的监测血清氨基酸水平, 同时避免渗透压变化造成脑水肿, 一直持续到神经系统情况稳定。

4.2 慢性期治疗

4.2.1 慢性期治疗 包括限制蛋白质和高热量摄入、氨清除剂、补充瓜氨酸和 / 或精氨酸预防高氨血症, 并应该采取一切可能的手段来防止分解代谢。儿童非发作期建议蛋白质控制量 0.5 ~ 1.5 g / (kg · d), 成年人建议每天摄入 30 ~ 40 g 蛋白质。部分患者应每天定时补充热量摄入。建议蛋白总量的 30% ~ 50% 为必需氨基酸, 这对于预防慢性蛋白质营养不良很重要。

氨清除剂包括苯甲酸钠、苯乙酸钠及苯丁酸钠。苯甲酸钠结合甘氨酸形成马尿酸, 苯乙酸钠与谷氨酰胺结合形成苯乙酸谷氨酰胺, 均在尿液中排泄, 苯丁酸在肝脏中氧化成为苯乙酸。苯乙酸钠具有令人不快的气味, 不适合慢性口服使用。苯丁酸钠的耐受性更好。苯甲酸钠 250 mg / (kg · d) 至最高 500 mg / (kg · d), 苯丁酸钠 250 mg / (kg · d) 至 600 mg / (kg · d)。

补充精氨酸、瓜氨酸可以改善尿素循环。精氨

酸 100 ~ 150 mg / (kg · d), 重症患者需要补充氨酸 100 ~ 200 mg / (kg · d)。患者的药物用量将根据基线情况进行调整。建议饮食富含纤维素, 必要时给予乳果糖防治便秘。定期补充 B 族维生素复合物、矿物质和微量元素, 弥补饮食限制造成的不足。定期评估空腹血氨水平有利于严格控制血氨水平及降低高氨危机发生的风险^[15]。定期行氨基酸分析、肝功能、谷氨酰胺检测来调整治疗方案、评估病情。

4.2.2 应激因素: OTCD 患者急性高氨脑病是遗传因素和环境因素共同作用的结果。暴露在新的环境或压力下, 可能会引起不同以往的氨负荷或分解代谢显著增加, 这可能会迅速影响患者的稳态, 干扰残余的 OTC 活性, 使其不足以去除越来越多的氨。对于晚发性 OTCD 患者的病史回顾, 揭示了各种潜在的环境触发因素。最常见的诱发因素是感染, 空腹和手术通常被认为是 OTCD 患者的危险条件, 因为它们均会导致代谢压力, 并伴有能量产生减少和内源性蛋白的分解代谢增加。对女性患者而言, 怀孕、产后应该使用 10% 葡萄糖电解质, 适当的补充脂肪, 以满足热量需求以防止分解代谢^[16-18]。高蛋白饮食或肠外营养, 由于所提供的蛋白质比患者通常所消耗的蛋白质要多, 容易诱发高氨血症^[19]。高剂量的糖皮质激素会提高蛋白质周转率, OTCD 成人及儿童患者均有在类固醇治疗后出现急性高氨昏迷的报道^[20-21]。一些药物比如丙戊酸钠也可能导致肝毒性, 同时损伤了肝脏中已经不堪重负的 OTC 活性^[22]。化疗也会导致肝毒性和蛋白质分解代谢增加, 对口腔消化道的副作用导致了饮食蛋白的吸收减少, 从而加速了内源性蛋白降解。患者如果发烧或呕吐, 应该减少 50% 的蛋白质摄入量并保持足够的热卡摄入。如果临床症状持续存在或一般情况恶化, 患者应及时就诊。

4.2.3 肝移植及其他: 在严重病例中, 尤其是存在高氨血症复发高风险的患者, 应建议早期肝移植。早期肝移植可以使患者的神经发育缺陷最小化。早发型患者由于体积小等限制, 紧急肝移植通常不可行, 多于 6 个月左右行肝移植。但是由于年龄太

小, 肝移植的风险也非常大。在某些严重的情况下, OTCD 合并急性肝衰竭可能需要紧急肝移植。杂合的女性由于 X 染色体的随机失活, 肝脏 OTC 酶活性范围从完全缺乏到几乎正常, 甚至在突变相同的同一家族中有不同程度的表现, 不同肝段的肝内 OTC 活性也不同, 因此应谨慎考虑杂合载体作为供体。有症状的杂合女性不应被视为潜在的供体候选者。

在最近的一项日本研究中, 48 例 OTCD 患者中有 19 例 (39.6%) 接受了母体移植, 未观察到与使用杂合子载体有关的发病或病死率^[23]。肝移植也受限于肝器官短缺、短期和长期并发症、终身免疫抑制治疗等因素。肝移植并不能纠正术前神经损伤^[23]。随着肝移植的增多, 这些患者的长期预后需要进一步观察。肝细胞移植也应用于临床, 由于手术侵入性比肝移植小, 可以重复进行, 被作为肝移植的过渡, 能暂时性改善生化异常^[24]。基因治疗为 OTCD 替代治疗提供了新的希望, 基因治疗的目标是在患者的肝细胞或肝外组织中获得高水平的治疗基因转移和表达, 纠正疾病表型, 目前尚处于在临床前期研究或临床试验阶段^[25-26]。

5 家族成员的管理

所有亲属都必须接受基因咨询, 当怀疑 OTCD 时, 建议及时测定血浆氨、氨基酸、尿嘧啶和乳酸水平等, 以便尽快的清楚他们的疾病状态, 给予适当的治疗及监测。

6 小结

OTCD 的诊断可能是困难的, 因为患者临床表现是非特异性的, 而且常常是偶发性、突发的, 在急性期之外的实验室检查也可能完全正常。因此对在任何年龄和性别中与高氨血症相关的突发性神经系统和行为障碍要进行 OTCD 的鉴别。只有早期认识和积极的管理才能带来良好的神经学预后。OTCD 先证者早期诊断对于预防其他家庭成员的临床爆发至关重要。基因分析是确定诊断、发现高危家庭成员的疾病状态以及提供遗传咨询和产前诊断的方法。在 OTCD 的诊疗过程中, 来自儿科、重症监护、神经内科、营养、遗传以及移植科等部门的

共同合作对病患的预后有关键作用。

参考文献

- [1] Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113 (1-2): 127-130.
- [2] Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, et al. Urea cycle disorders in Spain : an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9 : 187.
- [3] Bijvoet GP, van der Sijs-Bos CJ, Wienders JP, et al. Fatal hyperammonaemia due to late-onset ornithine transcarbamylase deficiency [J]. *Neth J Med*, 2016, 74 (1): 36-39.
- [4] Brassier A, Gobin S, Armoux JB, et al. Long-term outcomes in ornithine transcarbamylase deficiency : a series of 90 patients [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10 : 58.
- [5] Prasun P, Altinok D, Misra VK. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with acute reversible cortical blindness [J]. *J Child Neurol*, 2015, 30 (6): 782-785.
- [6] Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, et al. Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan [J]. *J Hum Genet*, 2016, 61 (7): 613-616.
- [7] Krivitzky LS, Walsh KS, Fisher EL, et al. Executive functioning profiles from the BRIEF across pediatric medical disorders : Age and diagnosis factors [J]. *Child Neuropsychol*, 2016, 22 (7): 870-888.
- [8] Rajabi F, Rodan LH, Jonas MM, et al. Liver failure as the presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a 13-month-old female [J]. *JIMD Rep*, 2018, 40 : 17-22.
- [9] Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, et al. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children : King's College Hospital experience [J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174 (10): 1387-1392.
- [10] Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, et al. Genotype-phenotype correlations in ornithine transcarbamylase deficiency : A mutation update [J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42 (5): 181-94.
- [11] Laemmle A, Gallagher RC, Keogh A, et al. Frequency and pathophysiology of acute liver failure in ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD) [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153358.
- [12] Pacheco-Colón I, Fricke S, VanMeter J, et al. Advances in urea cycle neuroimaging : proceedings from the 4th International Symposium on urea cycle disorders, Barcelona, Spain, September 2013 [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113 (1-2): 118-126.
- [13] Waisbren SE, Gropman AL, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC), et al. Improving long term outcomes in urea cycle disorders-report from the Urea Cycle Disorders Consortium [J]. *J Inher Metab Dis*, 2016, 39 (4): 573-584.
- [14] Bergmann KR, McCabe J, Smith TR, et al. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency : treatment and outcome of hyperammonemic crisis [J]. *Pediatrics*, 2014, 133 (4): e1072-1076.
- [15] Lee B, Diaz GA, Rhead W, et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder [J]. *Genet Med*, 2015, 17 (7): 561-568.
- [16] Weiss N, Mochel F, Rudler M, et al. Peak hyperammonemia and atypical acute liver failure : The eruption of an urea cycle disorder during hyperemesis gravidarum [J]. *J Hepatol*, 2017, [2017-12-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939132>. [published online ahead of Sep 20, 2017]
- [17] Nakajima H, Sasaki Y, Maeda T, et al. Antepartum ornithine transcarbamylase deficiency. *Case Rep Gastroenterol* [J]. 2014, 8 (3): 337-345.
- [18] Blair NF, Cremer PD, Tchan MC. Urea cycle disorders : a life-threatening yet treatable cause of metabolic encephalopathy in adults [J]. *Pract Neurol*, 2015, 15 (1): 45-48.
- [19] Wood GE, McNicholas J. Coma query cause [J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015.
- [20] Herráiz GG, Jiménez OE, Blasco PMJ, et al. Ornithine carbamoyltransferase deficiency. A clinical case [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2015, 113 (2): e94-97.
- [21] Gascon-Bayarri J, Campdelacreu J, Estela J, et al. Severe hyperammonemia in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency triggered by steroid administration [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2015, 2015 : 453752.
- [22] Mehta S, Tayabali S, Lachmann R. Valproate-induced hyperammonemia - uncovering an underlying inherited metabolic disorder : a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12 (1): 134.
- [23] Wakiya T, Sanada Y, Mizuta K, et al. Living donor liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency [J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15 (4): 390-395.
- [24] Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, et al. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency : a novel source of hepatocytes [J]. *Format : Abstract Send to Liver Transpl*, 2014, 20 (3): 391-393.
- [25] Wang L, Bell P, Morizono H, et al. AAV gene therapy corrects OTC deficiency and prevents liver fibrosis in aged OTC-knock out heterozygous mice [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120 (4): 299-305.
- [26] Schneller JL, Lee CM, Bao G, et al. Genome editing for inborn errors of metabolism : advancing towards the clinic [J]. *BMC Med*, 2017, 15 (1): 43.

(收稿日期 : 2018-08-19)

我国人体器官捐献告知制度建立与实现途径的思考

高惊雷, 彭志勇, 邓澜, 魏诗文, 曹峥, 肖萌, 高光华 (武汉大学中南医院重症医学科, 湖北 武汉 430071)

经过近7年的努力与探索,我国公民逝世后器官捐献已进入快速发展阶段,特别是自2015年1月1日起,中国全面停止使用死囚器官,公民自愿捐献成为器官移植供体的唯一合法来源,黄洁夫教授表示,为了满足器官移植患者的需求,未来五年内,国内有器官移植资质的医院将从现在的169家增至300家^[1-2]。我国现行器官捐献与移植体系中,必须建立符合我国国情的人体器官捐献告知制度。目前,我国器官捐献案例中,95%以上主要由中国人体器官捐献协调员主动挖掘和协调从而促成捐献。在潜在捐献者中因无人向潜在者家属告知我国现有器官捐献政策而死亡人数占潜在捐献者80%以上。

为保证器官捐献工作的健康、可持续发展,建立一个符合我国国情的器官捐献告知义务体系,形成自愿、无偿的捐献告知制度体系长效工作机制,在当前我国器官捐献与移植工作中极具迫切性、现实性。

1 器官捐献告知制度的性质及特点

器官捐献是一种奉献行为,应给予潜在捐献者家属选择大爱行为的机会。国际上普遍在器官捐献体系中推行告知制度。自2015年1月1日起,中国全面停止死囚器官的使用,公民自愿捐献成为器官移植供体的唯一合法来源,标志着我国移植器官来

源正式与国际接轨。我国每年因脑血管意外或交通意外逝世者约有6万~10万人^[2]。近年来我国器官捐献案例逐年迅速上升,2016年我国器官捐献案例为4080例,而因器官短缺,致使大部分患者在等待器官移植的过程中死亡。鉴于如此多的潜在捐献者在无人告知器官捐献政策的情况下而离去,在临床医院中推行器官捐献告知制度是非常有必要的。

2 当前器官捐献告知制度推行中存在的问题

2.1 器官捐献告知制度缺少相关法律、法规的保障

美国联邦法律规定,所有临床医院必须按要求向当地的器官获取组织(organ procurement organization, OPO)报告死亡病例,并协助OPO与潜在捐献者家属谈话,提供潜在捐献者病例及进行获取器官手术等^[3]。

法律法规是行为约束和制度实行的强制性力量。目前器官捐献告知制度在我国还未有明文条款,重症监护室等主要科室对器官捐献的大爱精神非常认可,缺少一种全国性、有约束力的“器官捐献告知制度”,导致在器官捐献协调过程中无法可依,使得器官捐献协调过程较为脆弱,在告知制度不健全时极易出现风险。我国每年因器官功能衰竭等候器官移植的患者约有30万人,2016年我国器官捐献案例为4080例,每年因脑血管意外或交通意外逝世者约有6万~10万,每年有如此大的潜在群体白白流失^[4]。因此,各级政府和组织必须尽快将符合我国国情的器官捐献告知义务上升到制度和法律层面。有力法律和法规的依托,必定能挖掘更多捐献案例,挽救更多终末期器官衰竭患者。

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2018.06.023

基金项目:湖北省卫计委重点支撑项目(WJ2017Z008)

通讯作者:邓澜, Email: 592735957@qq.com

彭志勇, Email: pengzy5@hotmail.com

2.2 器官捐献告知制度应合理掌握告知的时机：告知时机至关重要，应在家属充分理解并接受病情时，将我国器官捐献基本政策以告知书的形式呈现给家属，并让家属表明意愿并签字。当患者没有动脉大出血、插呼吸机可以维持呼吸并满足以下任一条件时，主管医师需在1 h内将向家属履行告知制度：**① 瞳孔放大至5度或以下；② 神经受到损伤（脑血管意外、交通意外、缺氧等）；③ 出现脑死亡的征兆或即将证明脑死亡；④ 已向家属说明无法抢救。**

2.3 告知制度实施效果缺少反馈监管机制：美国要求所有加入美国医疗保险的医院患者死亡需向OPO进行报告，50个州和特区有要求驾驶员在申领驾照时表明器官捐献意愿的规定^[5]。各地OPO定期将临床医院告知制度数据及其转介率定期向所属卫计委部门报告，卫计委对临床医院提出批评，如仍不及时执行告知制度，将会取消该医院当年评优评先资格。

3 建立健全我国器官捐献告知制度体系的几点构想

3.1 临床医院重点科室设立责任人制度：国家倡导是推动器官捐献工作的关键，临床医院重点科室的支持是器官捐献的重中之重。器官捐献工作离不开临床医院的支持。临床医院重点科室主任应为告知制度实施的责任人，应积极主动配合告知制度的实施，对告知制度的实施负责。只有这样，才能建立起健康、可持续、积极有效的器官捐献告知制度体系，体现国家对器官捐献与移植的重视。

3.2 临床医院重点科室设立专人与所属OPO组织对接：没有捐献就没有移植，而发现潜在捐献者是捐献的前提。医疗机构每一位医务工作者都有责任、有义务宣传人体器官捐献，帮助捐献人或其亲属完成器官捐献愿望。临床医院重点相关科室要指定一名固定的兼职信息员，与所属OPO协调员对接，协商潜在器官捐献者告知制度、信息上报及收集工作。

3.3 积极推动器官捐献告知制度立法：近7年来，我国器官捐献与移植取得巨大成绩，不断刷新的器官捐献数据和正能量的感人事迹充分说明，长期以来影响我国器官捐献的并非文化和传统，而是缺少相关法律法规。在当前普遍缺乏信任的社会大环境下，为更好地推动公民去世后器官捐献工作，离不开相关法律法规的支持。因此，各级政府和组织必须尽快将符合我国国情的器官捐献告知制度上升到法律层面。有了法律、法规的依托，必定能发现、挖掘更多潜在器官捐献者，造福更多终末期器官衰竭患者。

3.4 告知制度实施效果考评与监管制度：各级卫生计生行政部门和医疗机构要高度重视，积极支持、宣传和参与人体器官捐献工作，并协调器官捐献的相关工作。将告知制度实施数据纳入医疗机构、科室和个人的工作业绩进行考核，与评优评先挂钩。各OPO要定期总结上报所对应服务相关医疗机构的告知制度实施数据及效果。

4 结 语

现行的器官捐献与移植工作体系中，还缺少独立的器官捐献告知制度，而器官捐献告知制度是器官捐献工作体系的重要环节。为保证我国器官移植事业的健康、可持续发展，同时，也为了体现国家对器官移植事业的重视，挽救更多终末期器官衰竭病人，长远来看，必须出台“器官捐献告知制度”，以法律形式确定长效救助机制。

参考文献

- [1] 黄洁夫. 创建符合中国国情的器官捐献与移植体系[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(1): 1-3.
- [2] 黄洁夫. 推动我国器官移植事业健康发展的关键性举措[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(1): 1-4.
- [3] 李则. OPO归属待解[J]. 中国医院院长, 2013(15): 46-47.
- [4] 邓永林, 沈中阳. 我国心脏死亡器官捐献的现状极其影响因素[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(8): 637-674.
- [5] 侯峰忠. 美国器官捐献与移植管理体系简介[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2011, 5(4): 330-336.

(收稿日期: 2018-09-29)

生物材料在胰岛移植中的研究进展

王肖扬, 程颖 (中国医科大学第一附属医院肝胆外科, 辽宁 沈阳 110000)

糖尿病是当前威胁人类健康的最重要的代谢性疾病之一。1型糖尿病是由胰岛 β 细胞被破坏而引起的自身免疫性疾病^[1]。目前尚无有效的药物治愈糖尿病,而对于某些患者,同种异体胰岛移植被认为是一种可行的治疗方法。随着埃德蒙顿方案的发展已经取得了显著的改善,但由于大多数受者最终逆转为胰岛素替代治疗,长期胰岛素独立仍有待深入研究^[2-3]。胰岛移植缺乏长期的治疗效果,主要是由于移植后功能性胰岛早期耗竭,继而使得胰岛功能和活力逐渐下降。其主要原因可能是^[4]:

① 胰岛暴露于门静脉,会引发立即血液介导的炎症反应,循环血液中产生自身抗体;② 肝脏中胰岛移植部位的缺血和纤维化;③ 患者需终身使用免疫抑制剂。近年来,如何减轻胰岛损伤,提高胰岛移植效果是目前研究的重点。胰岛损伤最主要原因是缺血缺氧以及炎症反应。改善血氧环境及免疫隔离是有效的办法。而随着生物材料与医学研究越来越紧密,将生物材料应用到胰岛移植具有不错的前景。主要体现在两个方面:① 隔离,制造免疫隔离区;② 支架,创造出适宜的生理环境。隔离主要包括微囊化及保形涂层。目前研究较多且较成熟的胶囊胰岛封装技术解决了免疫排斥的问题。海藻酸盐是胰岛包裹最常用的生物材料,生成海藻酸盐-胰岛微胶囊,平均外径为400~800 μm 。但治疗效果并不理想,因为它超过了氧气的生理扩散距离。有报道称使用藻酸盐包裹的胰岛移植的临床试验不理想,患者接受输注藻酸盐包裹的胰岛均未能实现胰岛素独立性,这归因于藻酸盐的化学不稳定性,炎症相关的纤维化和血管形成不足导致胰岛死亡^[5]。保形涂层几乎不改变胰岛体积。已报道胰岛的聚乙二醇化、四氟乙

烯或硅膜纳米囊封显示胰岛细胞存活时间延长^[5]。另一种方法使用工程化的聚合物支架来创建人工定制的胰岛移植位点。生物材料可以包裹细胞,人为制造出天然微环境,以生理方式释放治疗药物、通过递呈物质引导细胞定向生长和增殖^[6]。在移植早期,胰岛的存活率依赖再血管化的时间和程度,所以提前对多孔支架进行再血管化处理对胰岛移植的帮助不容小觑。可以利用多孔支架在胰岛内重建血管系统。本文主要介绍生物材料在胰岛移植的应用以及对其前景进行展望。

1 胰岛隔离

胰岛隔离主要包括微囊化以及保形涂层。但近年来微囊化的处理效果并不理想,临床实验结果也表明胰岛长期独立性是不可能的。与微囊相比,保形涂层效果相对良好,它几乎不改变胰岛体积,肝素星形聚乙二醇保形涂层就是其中之一。聚乙二醇无毒,无刺激性,具有良好的亲水性,生物相容性和控缓释性能,其作为生物材料应用到保形涂层上很合适。由星形聚乙二醇组成的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)具有良好的生物相容性和多功能性,可以用来模拟纳米薄膜。此外,肝素也因其抗炎、抗凝血特性和通过招募促血管生长因子促进胰岛血管化的能力而被纳入到星形聚乙二醇纳米薄膜中,肝素通过N-羟基琥珀酰亚胺基与胰岛表面膜的胺基共价结合。肝素星形聚乙二醇纳米涂层对培养的胰岛体积产生极小的改变^[7]。通过评估包被胰岛的活力和功能来评价肝素星形聚乙二醇纳米涂层的稳定性和功效。实验结果表明肝素星形聚乙二醇包裹的胰岛表现出强大的胰岛细胞活力,功能不受影响。更重要的是,肝素使纳米涂层还减少即时血液介导的炎症反应,同时促进胰岛在促炎环境中的存活,两者都有利于改善临床细胞治

疗的治疗效果^[7]。炎症反应和氧气供应是胰岛死亡的主要原因,而保形涂层在这两方面效果不错,临床效果良好。肝素星形聚乙二醇纳米膜代表了用于细胞表面工程的可行方法,这将改善细胞治疗的临床结果。

2 支架

支架胰岛定植移植技术主要是通过高分子材料制作3D多孔支架为胰岛创造一个适宜的生理环境。聚合物支架作为胰岛移植理想载体应该具备以下特点^[8]:①不干扰胰岛的功能和活力;②支持快速的血运重建;③只触发轻微的甚至不触发免疫系统激活;④具有与机体组织和外科植入操作相适应的机械性能等。

在植入胰岛前一般会对支架做再血管化处理,有效的提高胰岛存活。由于每个胰岛细胞的平均直径为100~150 μm,支架孔径大小将影响胰岛细胞再血管化及存活情况,但普通高分子材料支架并不能精确控制孔径大小,因此,随着3D打印技术的兴起以及精度的提高,把3D打印应用到胰岛定植移植效果值得深入研究。

胰岛虽然只占总胰腺质量的2%~3%,但其需要胰腺10%~20%的血液供应,有利于氧气、营养素、胰岛激素及其他细胞效应物的快速交换。在临床胰岛移植前的分离过程中,维持胰岛血管化和神经支配所必需的ECM常常由于酶消化而受损,导致胰岛微血管被破坏,胰岛功能和存活受损^[9-10]。大孔支架已被广泛用作细胞治疗的临时人工ECM,通过为细胞容纳、随后的增殖和分化提供一个最佳的位点。由于3D和高度多孔结构,其促进营养物质交换、细胞浸润和体内血运重建^[9-10]。同时在移植早期,胰岛的存活率依赖于再血管化的时间和程度。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种与血管生长有关的特异性细胞因子,在胰岛移植的部位造成局部的高VEGF环境,诱导移植胰岛再血管化,改善微循环,降低移植胰岛的早期病死率。VEGF也称血管通透因子(vascular permeability factor, VPF)或促血管因子,是目前最有效、直接作用的血管生成素蛋白,是一

种可扩散的内皮细胞特异性有丝分裂素和血管生长因子。在病理和生理的血管生成中都是必不可少的诱导因子,具有特异性强、作用确切的特点。可高效特异地作用于血管内皮细胞,有强烈的促分裂和趋化作用,并可增强微血管通透性,促进血浆纤维蛋白外渗,为血管形成过程中多种细胞迁移提供一个纤维网络^[11]。可以通过内皮细胞上的两个特殊受体flt和flk(KDR)作用,直接刺激内皮细胞增殖,并产生纤维蛋白溶酶原激活剂和胶原酶,促进内皮细胞移动和血管生成^[12]。组织受到缺血、缺氧刺激时,内源性VEGF表达会增加,但内皮细胞的完整性不能迅速恢复。这在移植胰岛中也得到了证明^[13]。因此需要额外加入外源性VEGF来促进再血管化。实验利用基因转染技术,以VEGF为目的基以血管内皮细胞作为“中介细胞”,使移植局部形成高浓度的VEGF,为新生血管的形成创造良好的微环境,诱导移植组织再血管化^[14]。本实验表明,单纯接受胰岛移植的大鼠,虽然术后血糖有所下降,但未降到正常水平,证明移植的胰岛存在死亡现象。病理学观察也证实在胰岛中心的β细胞已经被大量结缔组织代替,仅有少量细胞残留,被抗胰岛素抗体染成棕黄色。经转染的大鼠血管内皮细胞于移植后14d内局部仍能表达较高浓度的VEGF,同时CD34免疫组织化学染色显示,实验组移植胰岛的内皮细胞明显增多,出现明显的血窦,且移植胰岛的功能及胰岛素分泌水平恢复正常,说明因为缺血、缺氧而导致移植胰岛早期死亡的现象得到改善,死亡数量减少,从而使供胰需求量明显减少。ECM是由蛋白质和多糖组成的动态结构支架,现在已被公认其对于胰岛功能和存活至关重要,其在分离过程中被破坏受损,将对血运重建和移植后功能不良产生重要影响。肝素是一种高度硫酸化的糖胺聚糖,存在于ECM中,有抗凝血特性和通过募集促血管生成生长因子促进胰岛血管形成的能力^[15-17],可通过稳定VEGF和其他生长因子来增强胰岛血管生成^[16],同时抑制局部炎症反应^[17]。我们可以将其应用到高分子材料上来进行再血管化处理。因此将VEGF、肝素与支架结合做再血管化

处理能进一步改善胰岛缺血缺氧环境。

支架材料目前主要有天然高分子材料支架、人工高分子材料支架、人工-天然复合材料支架及 3D 生物打印支架等。本文重点介绍天然高分子材料支架和 3D 打印支架。

2.1 天然高分子材料支架：天然的高分子材料及其降解产物因具有良好的生物相容性和低免疫原性，可用做制作多孔支架。丝素蛋白 (silk fibroin, SF) 是来源于家蚕的一种天然结构蛋白，具有生物降解性及低免疫原性，在组织工程的各个方面，优于常规合成和其他天然生物材料^[18-22]。事实上，据报道，通过基于 SF 的水凝胶将胰岛与间质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 和 ECM 的两种成分 (层粘连蛋白和胶原蛋白 IV) 共包封，在体外观察胰岛存活时间延长且功能增强^[23]。此外，掺入内皮细胞结合基序的 SF 基质也被证明可以促进 MIN6 b 细胞或人类内分泌细胞的假胰岛形成^[24]。之前也提到了肝素对胰岛再血管化的作用，把肝素和 SF 支架结合起来可能效果会更好。Mao 等^[25]研究了丝素蛋白大孔支架在糖尿病小鼠同种胰岛移植中的治疗潜力。肝素释放 SF 支架 (H-SF) 的性能优于 SF 支架，这种优越的移植结果归因于 H-SF 促进胰岛血管化和细胞增殖，伴随 VEGF 上调，胰岛内血管重建也更明显。此外，当 H-SF 与从 VEGFR2-luc 转基因小鼠体内提取的胰岛共移植时，收集对应于 VEGFR2 表达的生物发光信号持续升高，暗示肝素激活内源性 VEGF/VEGFR2 通路，促进胰岛血运重建和细胞增殖。虽然肝素丝素蛋白支架还鲜有运用到临床上，但其前景还是不容小觑。而且肝素和丝素蛋白都有应用到临床的例子。

2.2 3D 打印支架：随着 3D 打印技术的兴起以及精度的提高，把 3D 打印应用到胰岛移植的前景良好。3D 打印技术 (three-dimensional printing, 3DP)，又名快速成型、实体自由成型、增材制造等，是基于离散堆积原理，在计算机辅助下通过层层堆积形成三维实体，有别于传统减材制造的先进制造方法^[26]。因高精度、个性化制造及复杂形状构建上的独特显著优势，3D 打印渗入了各行各业并引领

创新，引发全球制造业产生革命性变革^[27-30]。它涵盖了一系列自动化技术，能够对包含活细胞、生物材料和生物活性分子的结构进行空间组装。生物打印机和生物墨水是生物打印的两大关键要素。3D 打印的材料往往具有支撑细胞和三维组织结构的作用。针对特定的组织类型，从皮肤、肌肉、软骨、硬骨，材料打印必须具有不同的力学强度和微结构，尤其是材料的孔径。比如丙交酯是生产聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 的原料，是一种生物来源的化学品。而 PLA 是一种半结晶型聚合物，具有优异的可加工性能，可用于熔融沉积 3D 打印技术。另外，PLA 具有可降解性能和生物相容性，并且 PLA 的生物毒性较低，能够用于组织工程、医疗器械等 3D 打印产品的生产。唐通鸣等^[31]制备了一种 PLA 材料，并对其性能进行了测试，测试结果表明，PLA 材料的熔点为 130.65℃，熔体流动速率为 9.58 g/(10 min)，拉伸强度为 63.2 MPa。由于该 PLA 材料的流动性能和力学性能均较为优异，所以将其应用于熔融沉积 3D 打印技术时，材料易成丝并且打印过程中不易发生断丝现象。由于每个胰岛细胞的平均直径为 100 ~ 150 μm，支架孔径大小将影响胰岛细胞再血管化及存活情况。生物打印的胰岛支架通过将胰岛营养因子纳入墨水以使先前不适宜的位点支持胰岛生长，开发胰岛移植新替代位点的潜力。将缓释化合物掺入印刷油墨配方中为促进胰岛存活和植入提供了潜在的新途径。这些方法包括促血管生成因子的局部表达，例如 VEGF 和肝细胞生长因子^[32-33]和抗凋亡因子，如胰岛素样生长因子 - II^[34-35]可以在墨水里专门提供。最后，可以用免疫抑制或免疫调节因子修饰墨水以防止排斥。有实验使用 PLA 作为 3D 打印材料，结合 VEGF 设计的 3D 打印支架，通过对支架预血管化处理后移植于裸鼠皮下，再对支架的再血管化和胰岛活性检测，结果表明皮下植入 3D 支架能迅速产生且足量的移植物血管。

3 总结与展望

目前胰岛分离技术，胰岛移植位点的选择和免疫调节方式还在不断地发展。生物材料科学、

干细胞生物学和3D生物打印的发展趋势正在融合,以提供前所未有的探索基础科学的能力,并为当前的临床治疗提供重大改进。结合生物材料及3D打印技术,可能会是解决供体来源不足,胰岛移植位点选择以及长期有效性的好办法。

参考文献

- [1] Leete P, Willcox A, Krogvold L, et al. Differential insulinitic profiles determine the extent of β -Cell destruction and the age at onset of type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (5): 1362-1369.
- [2] Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343 (4): 230-238.
- [3] Shapiro AM. Strategies toward single-donor islets of Langerhans transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011, 16 (6): 627-631.
- [4] Phelps EA, Templeman KL, Thulé PM, et al. Engineered VEGF-releasing PEG-MAL hydrogel for pancreatic islet vascularization [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2015, 5 (2): 125-136.
- [5] Köllmer M, Appel AA, Somo SI, et al. Long-Term function of alginate-encapsulated islets [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015. [2018-09-15], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414084>. [published online ahead of print Oct 15, 2015]
- [6] Yang EY, Kronenfeld JP, Stabler CL. Engineering biomimetic materials for islet transplantation [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2015, 11 (3): 163-169.
- [7] Lou S, Zhang X, Zhang J, et al. Pancreatic islet surface bioengineering with a heparin-incorporated starPEG nanofilm [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 24-31.
- [8] Selection of polymers for application in scaffolds applicable for human pancreatic islet transplantation [J]. *Biomed Mater*, 2016, 11 (3): 035006.
- [9] Cheng JY, Raghunath M, Whitelock J, et al. Matrix components and scaffolds for sustained islet function [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2011, 17 (4): 235-247.
- [10] Stendahl JC, Kaufman DB, Stupp SI. Extracellular matrix in pancreatic islets: relevance to scaffold design and transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2009, 18 (1): 1-12.
- [11] Brown LF, Detmar M, Claffey K, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine [J]. *EXS*, 1997, 79: 233-269.
- [12] Sugihara T, Wadhwa R, Kaul SC, et al. A novel alternatively spliced form of murine vascular endothelial growth factor, VEGF 115 [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273 (5): 3033-3038.
- [13] Sigrist S, Mechine-Neuville A, Mandes K, et al. Influence of VEGF on the viability of encapsulated pancreatic rat islets after transplantation in diabetic mice [J]. *Cell Transplant*, 2003, 12 (6): 627-635.
- [14] 程颖, 刘永锋, 张佳林, 等. 血管内皮生长因子促进大鼠的移植胰岛再血管化并提高其存活率[J]. *中华器官移植杂志*, 2007, 28 (6): 332-335.
- [15] Farney AC, Sutherland DE, Opara EC. Evolution of islet transplantation for the last 30 years [J]. *Pancreas*, 2016, 45 (1): 8-20.
- [16] Cabric S, Sanchez J, Johansson U, et al. Anchoring of vascular endothelial growth factor to surface-immobilized heparin on pancreatic islets: implications for stimulating islet angiogenesis [J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16 (3): 961-970.
- [17] Cabric S, Sanchez J, Lundgren T, et al. Islet surface heparinization prevents the instant blood-mediated inflammatory reaction in islet transplantation [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (8): 2008-2015.
- [18] Altman GH, Horan RL, Lu HH, et al. Silk matrix for tissue engineered anterior cruciate ligaments [J]. *Biomaterials*, 2002, 23 (20): 4131-4141.
- [19] Wang Y, Blasioli DJ, Kim HJ, et al. Cartilage tissue engineering with silk scaffolds and human articular chondrocytes [J]. *Biomaterials*, 2006, 27 (25): 4434-4442.
- [20] Zhang X, Baughman CB, Kaplan DL. In vitro evaluation of electrospun silk fibroin scaffolds for vascular cell growth [J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (14): 2217-2227.
- [21] Meinel L, Karageorgiou V, Hofmann S, et al. Engineering bone-like tissue in vitro using human bone marrow stem cells and silk scaffolds [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2004, 71 (1): 25-34.
- [22] Wharram SE, Zhang X, Kaplan DL, et al. Electrospun silk material systems for wound healing [J]. *Macromol Biosci*, 2010, 10 (3): 246-257.
- [23] Davis NE, Beenken-Rothkopf LN, Mirsoian A, et al. Enhanced function of pancreatic islets co-encapsulated with ECM proteins and mesenchymal stromal cells in a silk hydrogel [J]. *Biomaterials*, 2012, 33 (28): 6691-6697.
- [24] Shalaly ND, Ria M, Johansson U, et al. Silk matrices promote formation of insulin-secreting islet-like clusters [J]. *Biomaterials*, 2016, 90: 50-61.
- [25] Mao D, Zhu M, Zhang X, et al. A macroporous heparin-releasing silk fibroin scaffold improves islet transplantation outcome by promoting islet revascularisation and survival [J]. *Acta Biomater*, 2017, 59: 210-220.
- [26] Peltola SM, Melchels FP, Grijpma DW, et al. A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes [J]. *Ann Med*, 2008, 40 (4): 268-280.
- [27] 周长春, 王科峰, 谢鹏飞, 等. 生物三维打印技术的研究现状及发展趋势[J]. *科技与企业*, 2014, (13): 381-382.
- [28] 王雪莹. 3D打印技术与产业的发展及前景分析[J]. *中国高新技术企业*, 2012, (9): 3-5.
- [29] 黄健, 姜山. 3D打印技术将掀起“第三次工业革命”? [J]. *新材料产业*, 2013, (1): 62-67.
- [30] 唐通鸣, 陆燕, 聂富强, 等. 环境友好型3D打印材料聚乳酸的制备及性能[J]. *合成树脂及塑料*, 2015, (6): 21-23.
- [31] Tillmar L, Welsh N. In vitro cultured rat islets express genes that both prevent and promote angiogenesis [J]. *JOP*, 2004, 5 (2): 81-91.
- [32] Chae HY, Lee BW, Oh SH, et al. Effective glycemic control achieved by transplanting non-viral cationic liposome-mediated VEGF-transfected islets in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Exp Mol Med*, 2005, 37 (6): 513-523.
- [33] Hughes A, Mohanasundaram D, Kireta S, et al. Insulin-Like growth factor-II (IGF-II) prevents proinflammatory cytokine-induced apoptosis and significantly improves islet survival after transplantation [J]. *Transplantation*, 2013, 95 (5): 671-678.
- [34] Hughes A, Rojas-Canales D, Drogemuller C, et al. IGF2: an endocrine hormone to improve islet transplant survival [J]. *J Endocrinol*, 2014, 221 (2): R41-R48.
- [35] Farina M, Ballerini A, Fraga DW, et al. 3D Printed vascularized device for subcutaneous transplantation of human islets [J]. *Biotechnol J*, 2017, 12 (9): 1700268.

(收稿日期: 2018-11-06)