

肝移植治疗遗传代谢性肝病

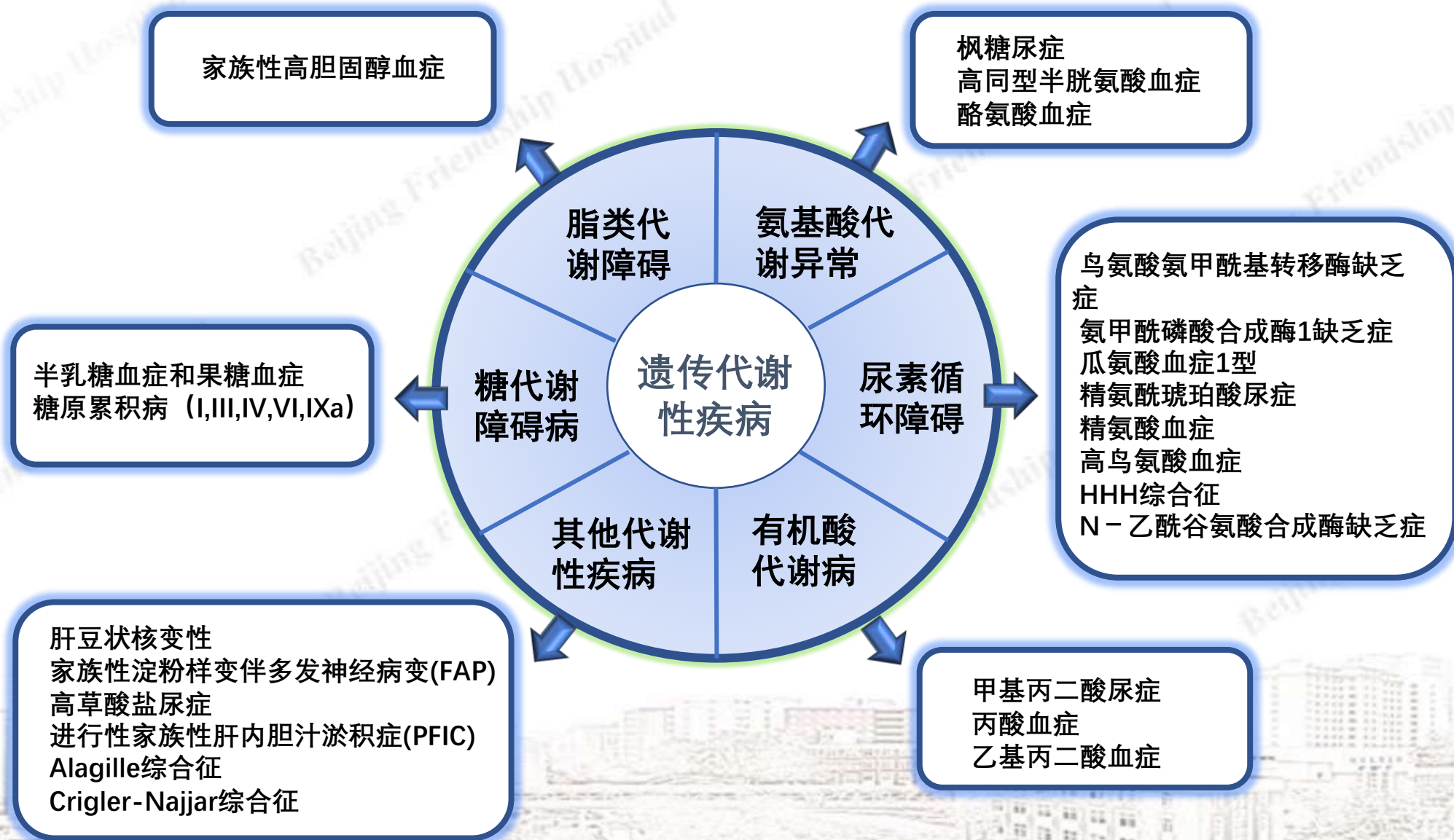
朱志军

首都医科大学附属北京友谊医院肝脏移植中心

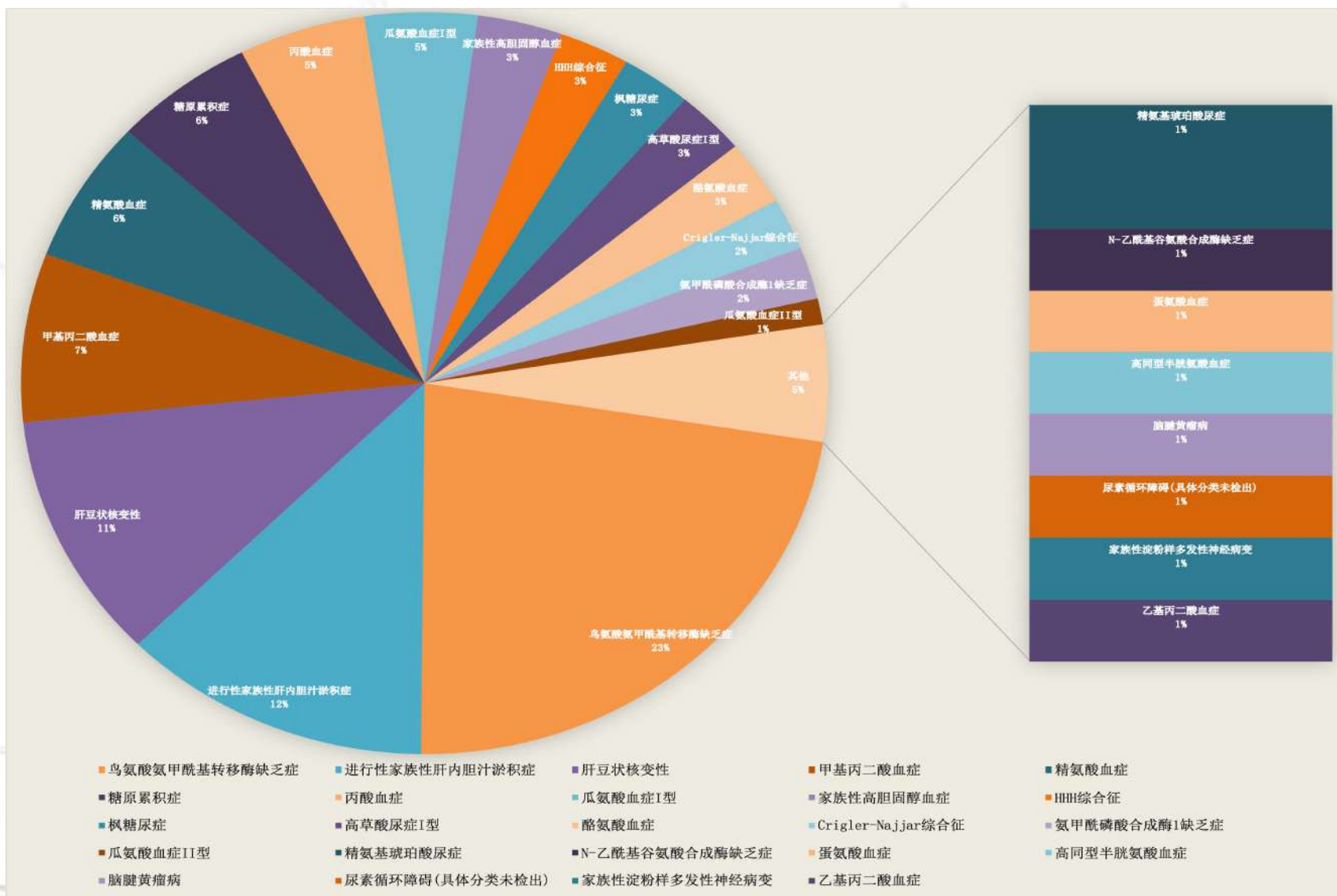
国家消化系统疾病临床医学研究中心

首都医科大学儿童肝移植临床诊疗与研究中心

代谢性肝脏疾病肝移植适应证



肝移植治疗遗传代谢性肝病-北京友谊医院经验



2013年6月至2021年1月
北京友谊医院肝脏移植
中心完成的177例儿童
和成人遗传代谢性肝病
肝移植受者疾病分布

肝移植治疗遗传代谢性肝病

尿素循环障碍：酶缺陷局限于肝脏，肝移植可以**完全纠正**代谢缺陷，**根治**疾病。

有机酸血症：酶缺陷累及全身多器官组织，肝移植可以**纠正**全身大部分的代谢缺陷，**提升**代谢稳定性，**减少或终止**代谢紊乱的发生，**提高**患者生活质量。

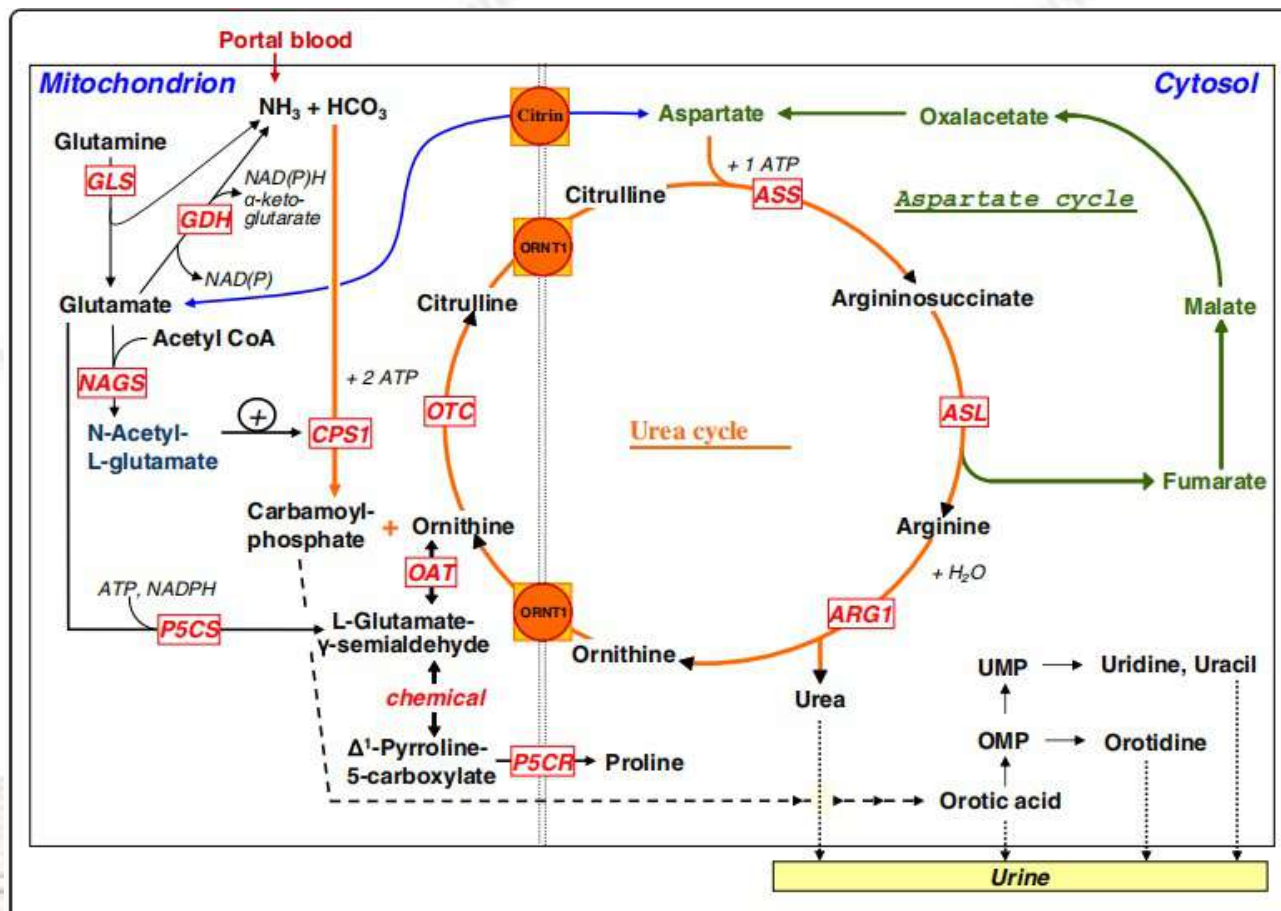
肝移植治疗遗传代谢性肝病

尿素循环障碍：酶缺陷局限于肝脏，肝移植可以**完全纠正**代谢缺陷，**根治**疾病。

尿素循环障碍

尿素循环障碍 (Urea Cycle Defects) 是指尿素循环过程中所需的酶活性降低或缺乏, 导致氨的代谢受阻, 血氨增高引起的疾病, 共涉及8种酶/载体蛋白:

- N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS)
 - 氨甲酰磷酸合成酶 (CPS1)
 - 鸟氨酸氨甲酰转移酶 (OTC)
 - 精氨酸琥珀酸合成酶 (ASS)
 - 精氨酸琥珀酸裂解酶 (ASL)
 - 精氨酸酶-1 (AI)
 - 天冬氨酸/谷氨酸载体蛋白-Citrin
 - 鸟氨酸转移蛋白1 (ORNT1)
- } 线粒体内
 } 细胞质内



尿素循环障碍分类



疾病	酶/载体
N-乙酰谷氨酸血症 (NAGSD)	N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS)
氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 (CPS1D)	氨甲酰磷酸合成酶 (CPS1)
鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 (OTCD)	鸟氨酸氨甲酰转移酶 (OTC)
瓜氨酸血症I型 (CTLN1)	精氨酸琥珀酸合成酶 (ASS)
精氨酸琥珀酰尿症 (ASA)	精氨酸琥珀酸裂解酶 (ASL)
精氨酸血症 (ARGD)	精氨酸酶-1 (ARG1)
高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症 (HHHS)	鸟氨酸转移蛋白1 (ORNT1)
希特林缺乏症	天冬氨酸/谷氨酸载体蛋白-Citrin

尿素循环障碍分类

氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 (CPS1D)

- ✓ 氨甲酰磷酸合成酶 (CPS1) 基因突变
- ✓ 高氨血症1型
- ✓ 常染色体隐性遗传
- ✓ 血氨增高、血谷氨酸浓度增高、瓜氨酸和精氨酸浓度降低；尿乳清酸正常或降低

瓜氨酸血症I型 (CTLN1)

- ✓ 精氨琥珀酸合成酶缺乏症 (ASS) 基因突变
- ✓ 常染色体隐性遗传
- ✓ 瓜氨酸血症、高氨血症、尿乳清酸和尿嘧啶升高

高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症 (HHHS)

- ✓ 鸟氨酸转移蛋白1 (ORNT1) 基因突变
- ✓ 常染色体隐性遗传，发病率极低
- ✓ 高氨血症、高鸟氨酸血症、同型瓜氨酸尿症、尿乳清酸及嘧啶浓度升高

鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 (OTCD)

- ✓ 鸟氨酸氨甲酰转移酶 (OTC) 基因突变
- ✓ 高氨血症2型
- ✓ X连锁不完全显性遗传
- ✓ 血氨增高、低瓜氨酸血症、尿乳清酸排泄增加

精氨酰琥珀酸尿症 (ASA)

- ✓ 精氨酰琥珀酸裂解酶 (ASL) 基因突变
- ✓ 常染色体隐性遗传
- ✓ 血氨升高、血尿精氨酰琥珀酸显著升高

精氨酸血症 (ARGD)

- ✓ 精氨酸酶-1 (ARG1) 基因突变
- ✓ 常染色体隐性遗传
- ✓ 尿素循环障碍中发病率最低的类型之一
- ✓ 高精氨酸血症，乳清酸水平升高

N-乙酰谷氨酸血症 (NAGSD)

- ✓ N-乙酰谷氨酸合成酶 (NAGS) 基因突变
- ✓ 常染色体隐性遗传
- ✓ 血氨升高，谷氨酰胺、丙氨酸升高

希特林蛋白缺乏症

- ✓ 肝型的线粒体内膜钙结合的天冬氨酸/谷氨酸载体蛋白-Citrin缺乏
- ✓ 常染色体隐性遗传
- ✓ 三种临床表型：新生儿肝内胆汁淤积症 (NICCD)、生长发育落后和血脂异常 (FTTDCD) 和成年发作瓜氨酸血症II型 (CTLN2)

尿素循环障碍的肝移植治疗



- 根据美国UNOS数据库显示，2002-2020年期间总共有403名尿素循环障碍患者接受肝移植治疗，其中**鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症占46.2%**，其次为瓜氨酸血症(20.3%)和精氨酸琥珀酸尿症(12.9%)。移植后1年、3年和5年患者存活率分别为 **97.3%、95.9% 和 90.4%**。
- 另据日本一项全国性研究发现，78名尿素循环障碍接受肝移植的患者，包括**46名(59.0%) 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症**、21名氨甲酰磷酸合成酶缺乏症、10 名瓜氨酸血症和1名精氨酸血症患者。
- 研究发现，**移植等待时间与肝移植术后长期的认知发育延迟风险有关**。
- 应考虑对所有尿素循环障碍儿童患者进行**早期肝移植 (early liver transplantation)** 评估，以防止进行性神经系统损伤并获得最理想的认知结局。

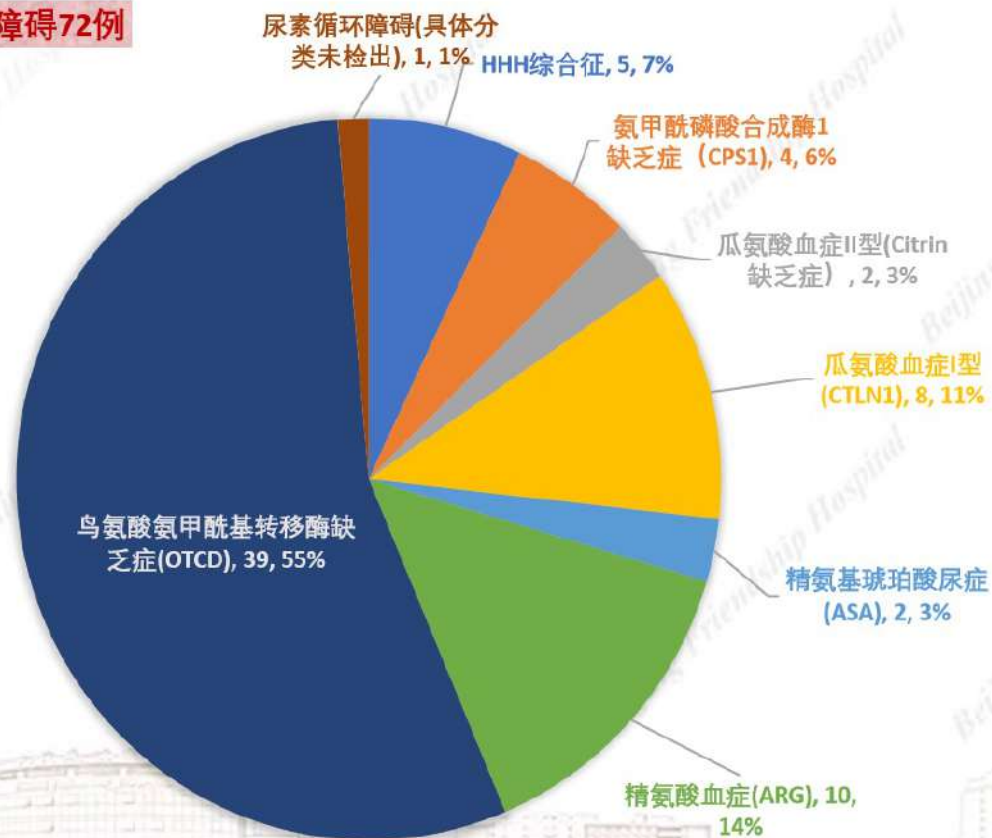
尿素循环障碍的肝移植治疗-北京友谊医院经验



2013年6月至今，北京友谊医院肝脏移植中心完成肝移植治疗尿素循环障碍病人72例，OTCD占半数（38例）、男女比例相近（33：39）

移植年龄	6岁（10月~41岁）
随访时间	35月（1月-7年）
术前血氨	236mmol/L (43-700mmol/L)
术后血氨	42mmol/L (5-85) mmol/L)
预后	1例患者死亡

尿素循环障碍72例



尿素循环障碍的肝移植治疗



- ✓ 肝移植能**完全纠正**代谢紊乱，**根治**尿素循环障碍；
- ✓ **早期干预**似乎意味着更好的预后；
- ✓ 神经系统预后与术前状态密切相关，早期诊断的同时也需要**积极考虑肝移植**；
- ✓ 伴随随访问期的延长，免疫抑制剂的减量，住院需求的下降等，费用逐步下降，
长远来看，肝移植似乎是一种**成本效益较高**的治疗方法；

肝移植治疗遗传代谢性肝病

有机酸血症：酶缺陷累及全身多器官组织，肝移植可以**纠正**全身大部分的代谢缺陷，**提升**代谢稳定性，**减少或终止**代谢紊乱的发生，**提高**患者生活质量。



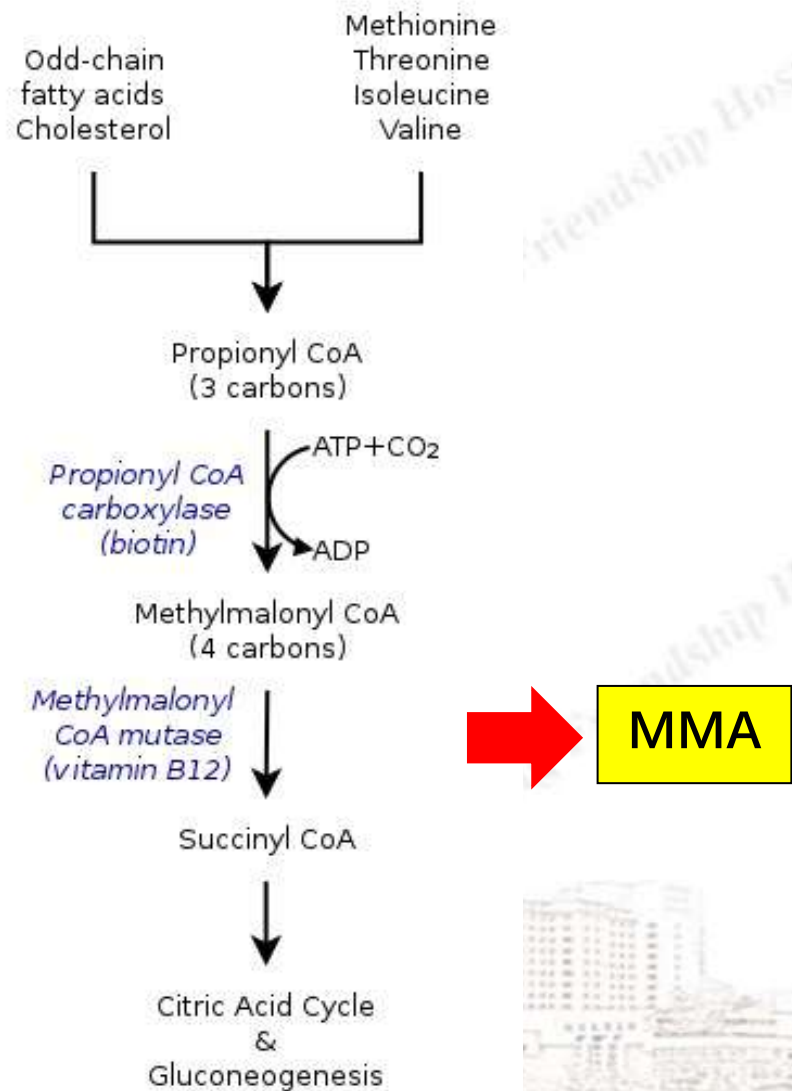
- ✓一类遗传代谢病；
- ✓由于扰乱正常的氨基酸代谢而导致有毒中间代谢物蓄积；
- ✓已报道40余种；
- ✓大多是常染色体隐性遗传；
- ✓通常在婴儿时期被诊断——尿液中各种有机酸的数量或类型异常

Country	Japan	Vietnam	China	India	Others ^a
Number of patients	377	250	216	293	34
OA	184	98	140	166	8
Methylmalonic acidemia	81	12	94	72	2
Propionic acidemia	24	22	12	26	1
MCD	24	2	8	6	0
Glutaric acidemia type I	17	1	10	16	0
MCCD	8	2	0	4	0
3-methylglutaconic aciduria	5	2	1	3	1
HMGL deficiency	5	0	3	2	0
Alkaptonuria	5	0	1	9	0
4-hydroxybutyric acidemia	4	1	2	0	0
2-hydroxyglutaric acidemia	4	0	1	4	1
Isovaleric acidemia	2	6	2	4	2
β-ketothiolase deficiency	2	33	4	14	1
HMGS deficiency	2	0	0	0	0
5-oxoprolinemia	1	19	2	6	0
FAOD	88	29	16	10	5
Glutaric acidemia type II	30	10	8	2	2
VLCAD deficiency	23	5	3	3	0
MCAD deficiency	14	1	3	2	0
Primary carnitine deficiency	13	8	1	1	1
CPT2 deficiency	6	4	1	1	1
TFP/LCHAD deficiency	2	1	0	1	1
AA and UCD	74	101	46	108	11
Phenylketonuria	4	10	18	23	3
Maple syrup urine disease	2	36	5	24	3
Homocystinuria	2	12	3	4	3
Urea cycle disorder	60	34	20	48	1
Citrin deficiency	6	9	0	9	1
Other diseases	31 ^b	20 ^c	14 ^d	9 ^e	10

甲基丙二酸血症



- ✓ 又称甲基丙二酸尿症 (methylmalonic aciduria, MMA)
- ✓ 为常染色体隐性遗传病
- ✓ 即使严格控制蛋白摄入, 任何分解代谢应激状态下仍可能出现危象
- ✓ 发生率: 1:107, 000–246, 000 (日本、中国台湾等地较高)
- ✓ 7岁前死亡率为80%



临床表现

- 非特异，任何年龄，急/慢性症状
- 频繁代谢性酸中毒，神经系统损害，发育迟缓，肾损害，血液系统表现等

Sign/symptom	Frequency
	MMA
Developmental delay	25-65%
Encephalopathy	Frequent during metabolic crises, but no specific data
Hypotonia	No data
Seizures/epilepsy	16-53%
Movement disorder	30-45%
Metabolic stroke like events & basal ganglia lesions	Up to 35%
Optic atrophy	Single cases
Neuropsychiatric symptoms	Rare
Chronic renal failure	28-47%
Cardiomyopathy	Few cases
Prolonged QTc interval	Not reported
Pancreatitis	22 cases
Immunodeficiency	Rare

新生儿发病的MMA最常见的误诊是脓毒症

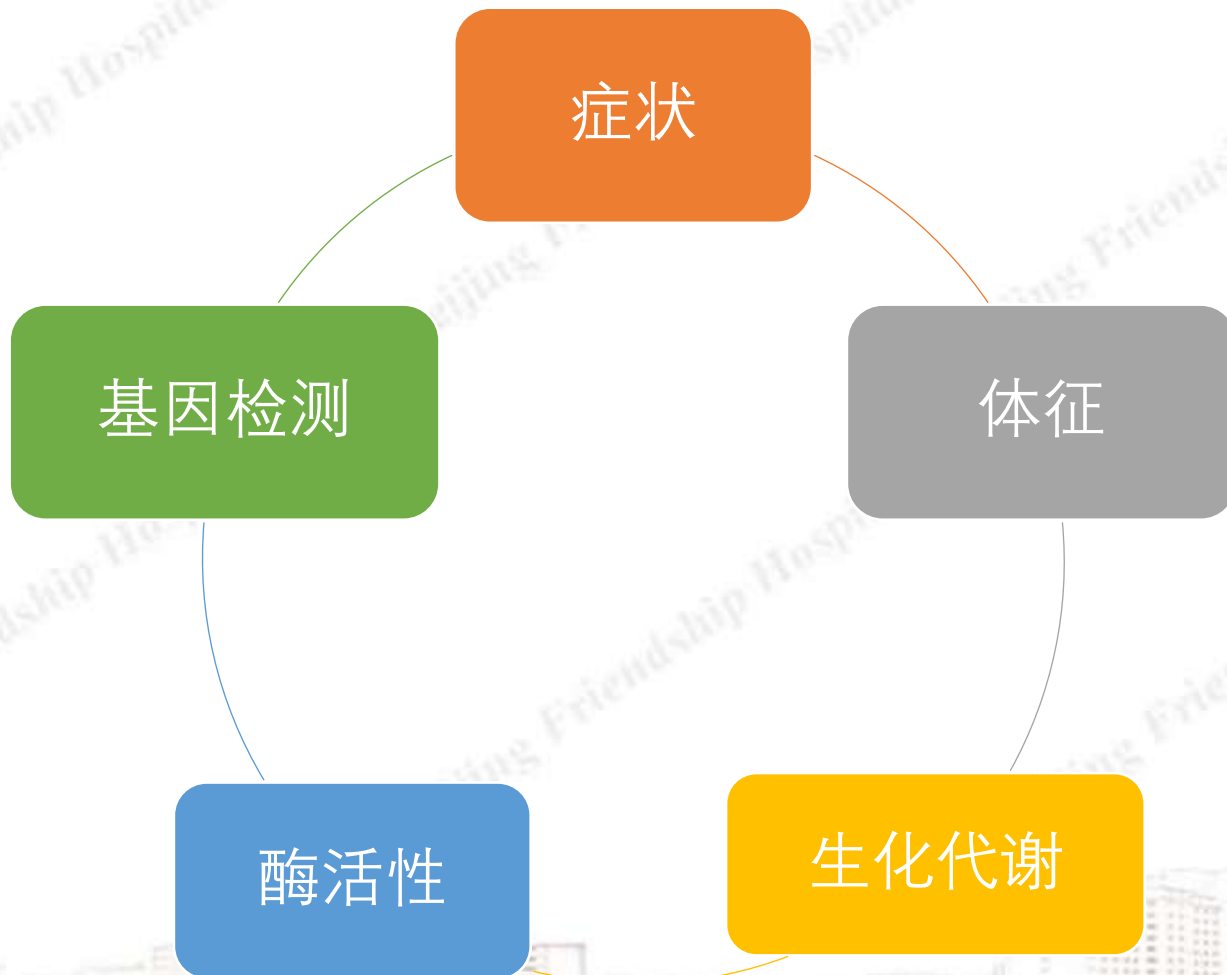
以急性脑病为表现的先天性代谢性疾病的鉴别诊断

Parameter	Condition								
	UCD	MMA/PA	β-Keto-thiolase deficiency	MSUD	β-oxidation defects	HMG CoA lyase deficiency	HIHA	Mitochondrial/PC deficiency ^e	PDH deficiency
↑ NH ₃	++	+	-	-	+/-	+	+	+/-	-
Acidosis	+/-	+	++	-	+/-	+	-	+	+
Ketonuria ^a	-	++/+++	+++	+ / ++	-	-	-	+ / ++	-
Hypoglycemia ^b	-	+/-	-	-	+	+	++	+/-	-
↑ Lactic acid ^c	-	+	+	-	+/-	+	-	++	++
↑ AST & ALT	(+)	+/-	-	-	++	+/-	-	+/-	-
↑ CPK	-	-	-	-	++	-	-	+/-	-
↑ Uric acid	-	+	+	+	+	+	-	+/-	+/-
↓ WBC/RBC/Plt	-	+	-	-	-	-	-	+/-	-
Weight loss	-	+ ^d	+	+/-	-	-	-	+	-

Non-standard abbreviations include: MSUD, maple syrup urine disease; HMG-CoA lyase, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase; HIHA, Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome; PC, pyruvate carboxylase; PDH, pyruvate dehydrogenase.

^aKetonuria (++ - +++) suggests OA in neonates.

- 个体差异大
- 综合性



• 急性期:

静脉补液 (适当热量)

限制蛋白质摄入

补充特殊配方奶粉

静脉葡萄糖

降血氨

左卡尼汀

维生素B12

血液滤过 透析

• 维持期/长期:

低蛋白饮食 特殊配方奶粉

左卡尼汀: 推荐量100-300 mg/kg/d

维生素B12 (反应型 肌注)

抗生素 (减少肠道菌群)

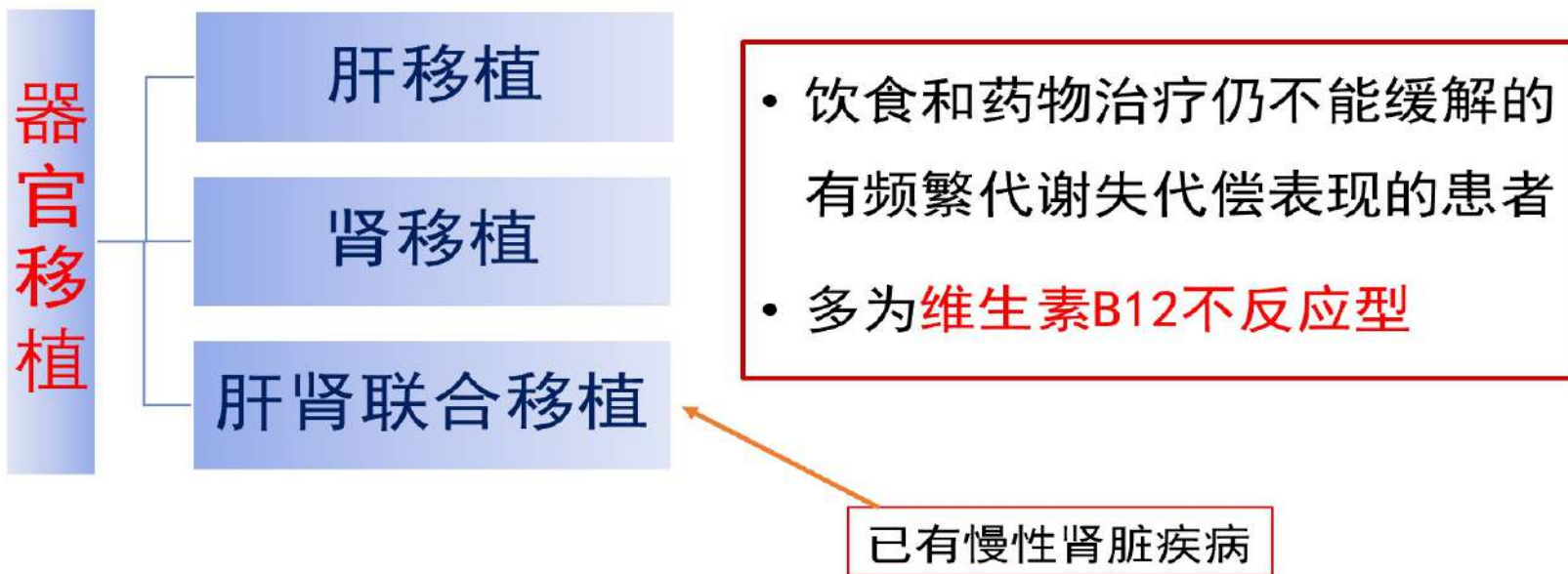
生长激素

其他对症治疗……

甲基丙二酸血症的肝移植治疗



- ✓ 器官移植可治疗该疾病已被广泛认可。
- ✓ 特别针对代谢控制不佳，生活质量差的单纯型MMA患儿。
- ✓ 肝移植可以**稳定**代谢脆弱的患者，最大程度**降低**再次失代偿的风险，**提高**生活质量。

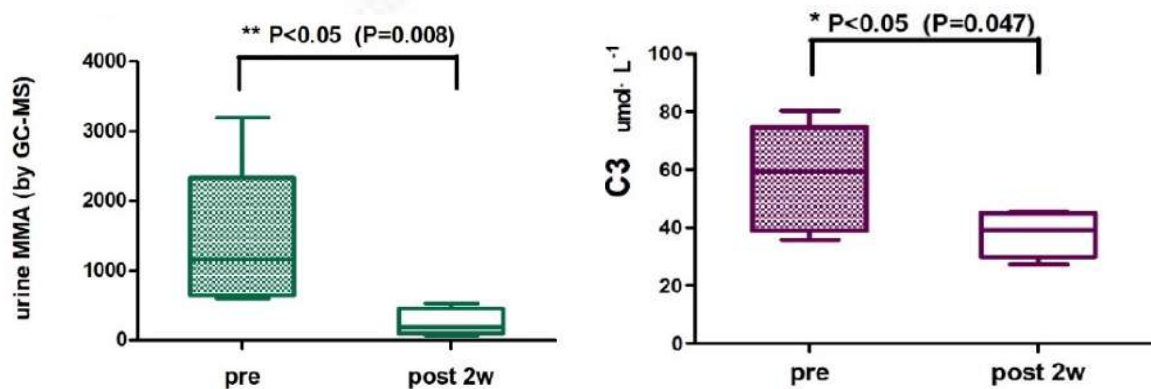


我中心——甲基丙二酸血症儿童的肝移植（n=13）

截止2020. 8. 31

	性别	年龄	发病时间	主要临床表现	手术年龄	移植类型	结局
1	女	13. 6	5d	厌食 呕吐胃内容物 昏迷	8. 0y	原位肝移植	存活
2	女	5. 7	8d	纳差 嗜睡 反复呕吐	2. 5y	活体肝移植	存活
3	男	14. 1	6m	惊厥 呕吐胃内容物及胆汁 偶伴腹痛腹胀 昏迷	11. 0y	原位肝移植	存活
4	男	10. 0	8m	无诱因高热 恶心呕吐	7. 0y	原位肝移植	存活
5	男	5. 1	6m	呕吐胃内容物 四肢无力 反复发作代酸 昏迷	2. 1y	原位肝移植	存活
6	男	8. 7	3d	间断呕吐胃内容物 嗜睡	5. 9y	活体肝移植	存活
7	女	6. 6	3d	精神意识差 昏迷	3. 9y	活体肝移植	存活
8	男	3. 9	1d	呼吸急促 酸中毒	1. 5y	活体肝移植	存活
9	男	5. 2	18d	呼吸急促 酸中毒	2. 9y	活体肝移植	存活
10	男	9. 1	7d	饮食不佳 间断呕吐 嗜睡	6. 8y	活体肝移植	存活
11	男	2. 6	3d	纳差 反应差 肌张力高	0. 4y	原位肝移植	存活
12	男	4. 7	18m	上呼吸道感染 酸中毒	3. 7y	活体肝移植	存活
13	男	2. 6	6m	间断呕吐胃内容物 嗜睡 酸中毒	1. 8y	活体肝移植	存活

我中心——甲基丙二酸血症儿童的肝移植（n=13） 截止2020. 8. 31



尿MMA水平：术后2周降至 260.4 ± 191.9 ,

降幅81.7%;

血C3水平：术后同样显著下降

- ✓ 患儿平均移植年龄：4.4y，8/13为活体肝移植；
- ✓ 平均随访时间2.7y（0.8–5.7y），患者及移植物存活率100%；
- ✓ 术后继续口服小剂量左卡尼汀治疗；
- ✓ 无代谢失代偿发作或代谢危象发生；
- ✓ 大部分患者术后蛋白饮食完全放开；

肝移植治疗甲基丙二酸血症-世界经验



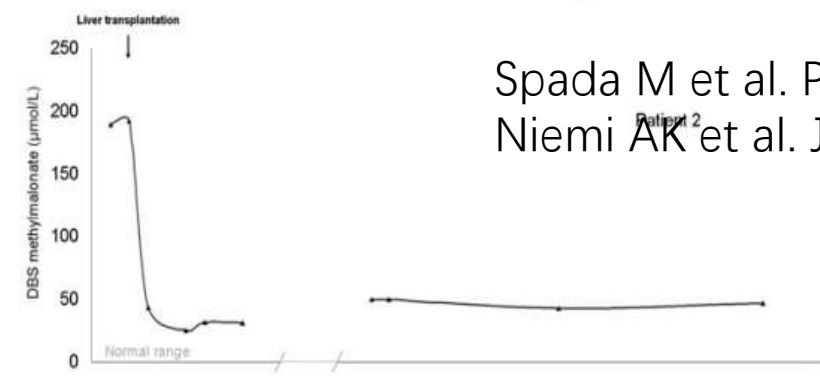
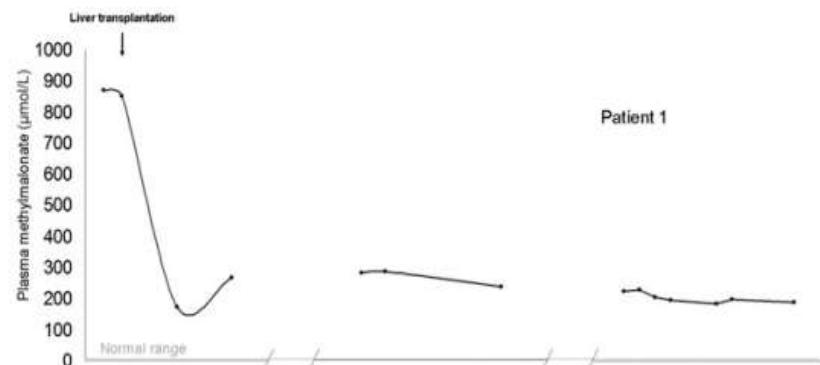
截至2019年：世界范围内报道**109**例肝/肝肾联合移植治疗甲基丙二酸血症

- 移植年龄：0.4-28岁
- 基因型：98 MMUT, 5 MMAB (6 未知)
- 73/109 (67.0%) 单独肝移植
- 随访> 1年：53人, > 3年：26人, > 5年：13人

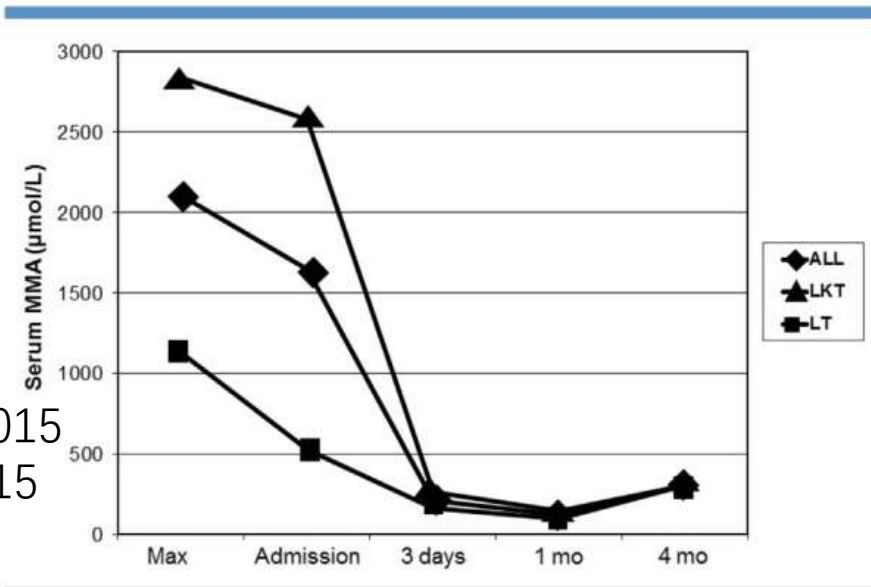
结局

- 9人死亡 (6人：败血症/脓毒症；1人：酸中毒；1人肺出血；1人：意外)
- 8/9人均在术后前5个月内死亡，远期预后可
- 胆道并发症：8/81；血管并发症：14/81；排斥反应：23/82

肝移植治疗甲基丙二酸血症-世界经验



Spada M et al. Pediatrics. 2015
Niemi AK et al. J Pediatr 2015



术后血及尿液中的MMA水平显著降低

- ✓ 仅有2人术后发生过代谢失代偿
- ✓ 17/27肝肾联合移植后肾功能恢复正常；4人在单独肝移植后肾功能恶化
- ✓ 肾功能及神经系统恢复情况需长期随访

肝移植治疗甲基丙二酸血症

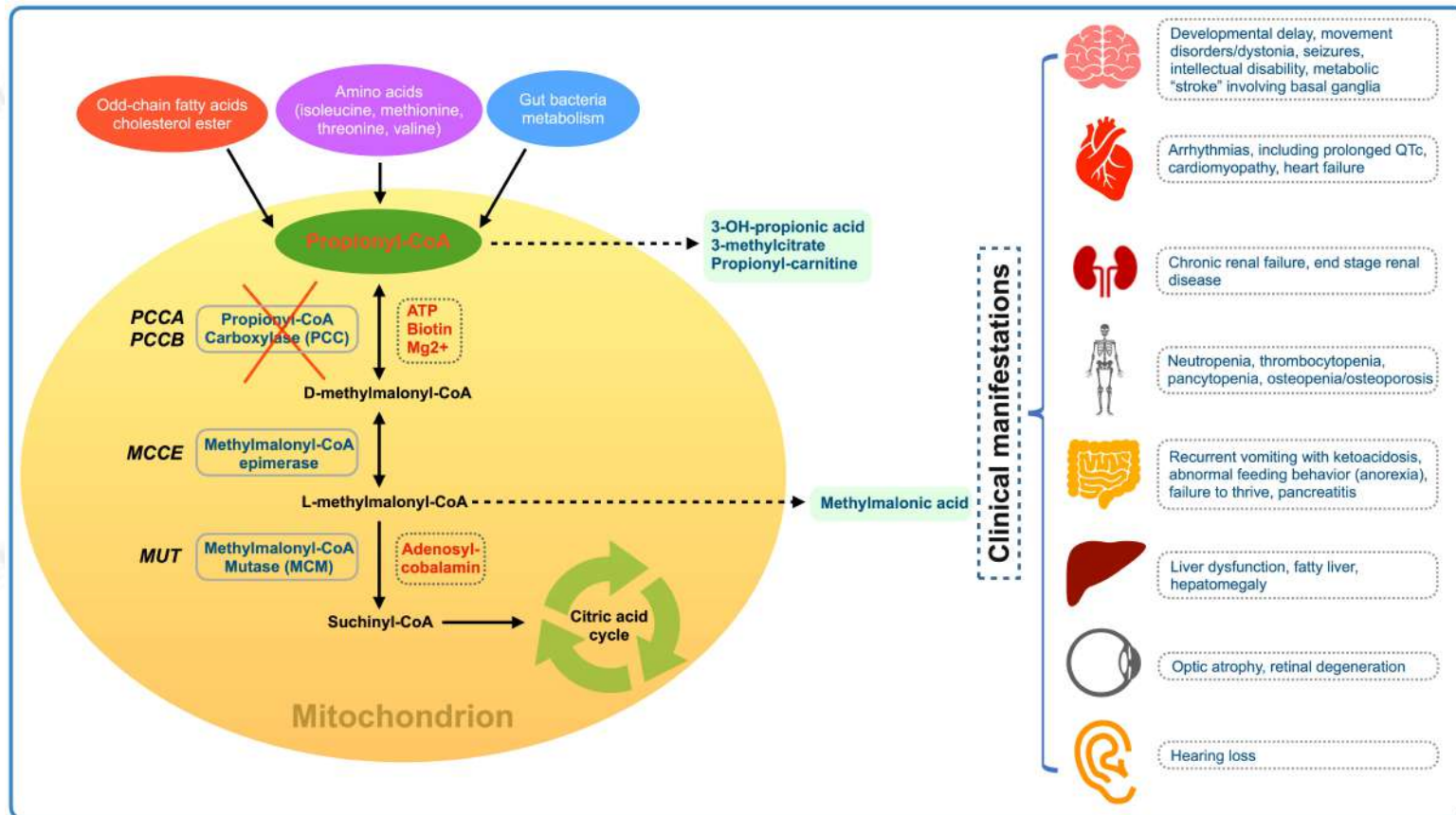


- ✓ **纠正**大部分代谢缺陷，**减少或终止**代谢失代偿/危象的发生；
- ✓ **减少或停止**蛋白摄入限制，**提高**生活质量；
- ✓ 最好在婴幼儿期行手术治疗，以最大程度减少不可逆的神经系统损害风险；
- ✓ 术后要根据代谢指标决定是否需继续配合饮食或药物治疗；
- ✓ 需要**终身密切随访**，关注神经、肝脏、肾脏等多器官系统功能；
- ✓ 需要代谢、肝病、移植、神经内科、康复等多学科团队合作；

丙酸血症



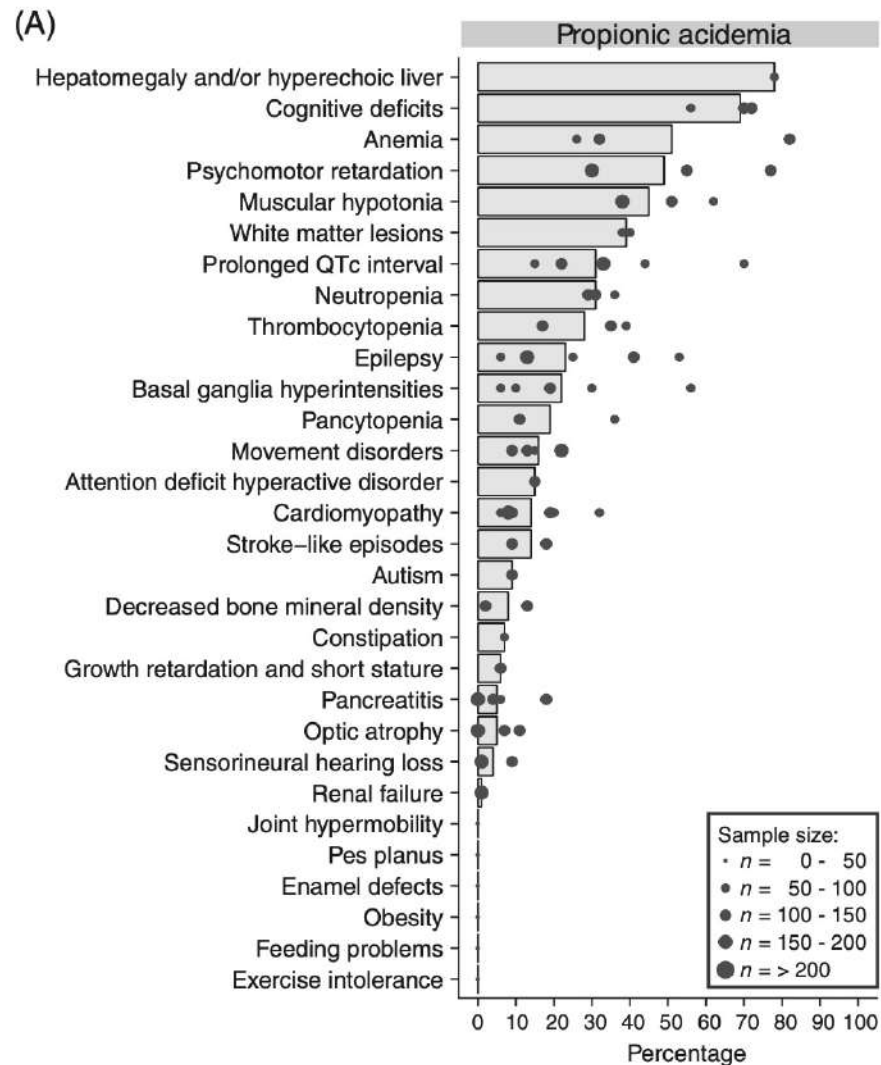
- ✓ 常染色体隐性遗传病
- ✓ 丙酰辅酶A羧化酶缺陷
- ✓ 支链氨基酸和奇数链脂肪酸代谢障碍
- ✓ 在亚太地区、欧洲地区、北美地区以及中东和北非地区的患病率分别为0.29: 100,000、0.33: 100,000、0.33: 100,000和4.24: 100,000
- ✓ 我国浙江省和上海市发病率分别约为1: 310,200和1: 200,000



临床表现



- ✓ 无特异性，可在新生儿至成年发病
- ✓ 按照发病年龄分为早发型（ ≤ 3 个月）和晚发型（ > 3 个月）；
- ✓ 出生后几小时至几天出现急性代谢失代偿，表现为喂养困难、呕吐、肌张力低下、烦躁、嗜睡等症状；
- ✓ 实验室检查：代谢性酸中毒伴阴离子间隙增高、乳酸酸中毒、低血糖、高氨血症、血细胞减少等；
- ✓ 远期并发症包括神经系统损害、心肌病、胰腺炎、贫血等；



- ✓ 血液氨基酸和酯酰肉碱：丙酰肉碱 (C3)、C3/游离肉碱比值 (C3/C0)、C3/乙酰肉碱比值 (C3/C2)、甘氨酸
- ✓ 尿有机酸谱：3-羟基丙酸、甲基枸橼酸、丙酰甘氨酸
- ✓ 酶活性分析：皮肤成纤维细胞或外周淋巴细胞的丙酰辅酶 A 羧化酶活性
(有创—国内很少开展)
- ✓ 基因检测：PCCA (13号染色体q32) 或PCCB (2号染色体q12.3-q22) 基因的双等位基因致病性突变

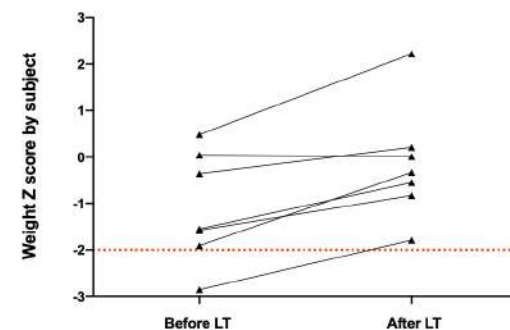
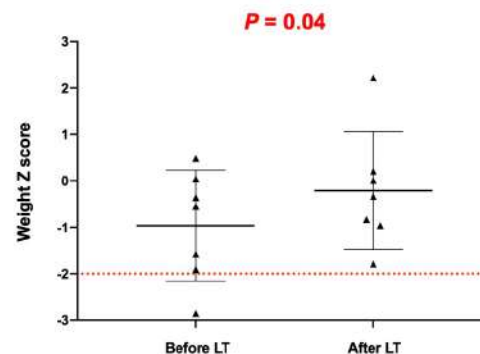
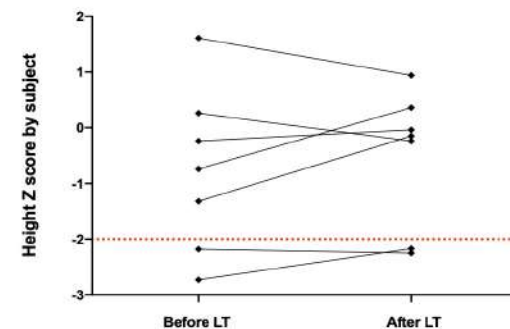
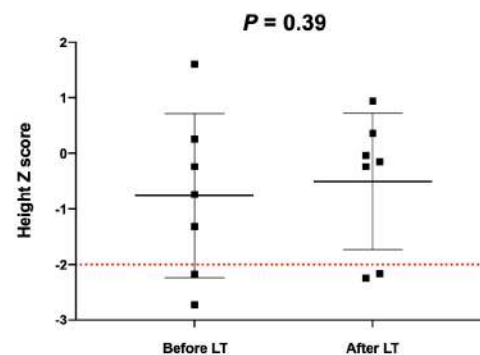
- ✓ 急性期治疗：应以生命支持为主，补液、纠正酸中毒及电解质紊乱，限制蛋白质摄入，对症治疗；
- ✓ 稳定期治疗：饮食治疗：低蛋白饮食，限制异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸摄入；药物治疗：口服左卡尼汀、甲硝唑、苯甲酸钠或苯丁酸钠；
- ✓ 肝移植：对于经饮食和药物联合治疗效果不佳、仍反复发生严重代谢失代偿或合并心肌病的患者，可以考虑进行肝移植；

我中心——丙酸血症儿童的肝移植（n=7） 截止2020. 08. 31



	性别	发病时间	诊断时间	基因诊断	临床表现	移植年龄	移植适应症	供者	移植物	术后并发症	结局
1	女	3d	5m	c. 839dupT, c. 996_998del in <i>PCCA</i>	喂养困难、频繁 呕吐、嗜睡	1. 7	频繁代谢失代偿	母亲	左外侧叶	巨病毒血症, EB 病毒血症	存活
2	女	6m	7m	c. 30_39del10, c. 331C>T in <i>PCCB</i>	喂养困难、嗜睡	2. 1	频繁代谢失代偿	父亲	左外侧叶	巨病毒血症, EB 病毒血症, 胆漏	存活
3	男	6m	7m	c. 733G>A in <i>PCCB</i>	喂养困难、嗜睡、 肌张力低下	5. 8	频繁代谢失代偿	母亲	左外侧叶	EB病毒血症	存活
4	男	3m	4m	c. 1207C>T, c. 319G>A in <i>PCCB</i>	喂养困难、频繁 呕吐、嗜睡	1. 3	频繁代谢失代偿	父亲	左外侧叶	EB病毒血症	存活
5	女	10d	8m	c. 2002G>A (homozygous) in <i>PCCA</i>	喂养困难、频繁 呕吐	2. 7	频繁代谢失代偿合 并轻度心肌病	母亲	左外侧叶	巨病毒血症	存活
6	男	6m	8m	c. 331C>T, c. 493C>T in <i>PCCB</i>	神经发育迟缓	4. 5	预防性治疗	父亲	左外侧叶	巨病毒血症	存活
7	男	21d	1. 5m	c. 1283C>T, c. 839delT in <i>PCCB</i>	喂养困难、频繁 呕吐、嗜睡	1. 1	频繁代谢失代偿	父亲	左外侧叶	巨病毒血症	存活

- ✓ 平均随访时间21.9（7.9 - 34.2）月，患者及移植物存活率**100%**；
- ✓ **无**代谢失代偿发作；
- ✓ **无**严重移植相关并发症；
- ✓ 所有患者蛋白质饮食**均**放开；
- ✓ 术后平均身高Z评分、体重Z评分**升高**；
- ✓ 继续口服**小剂量**左卡尼汀；



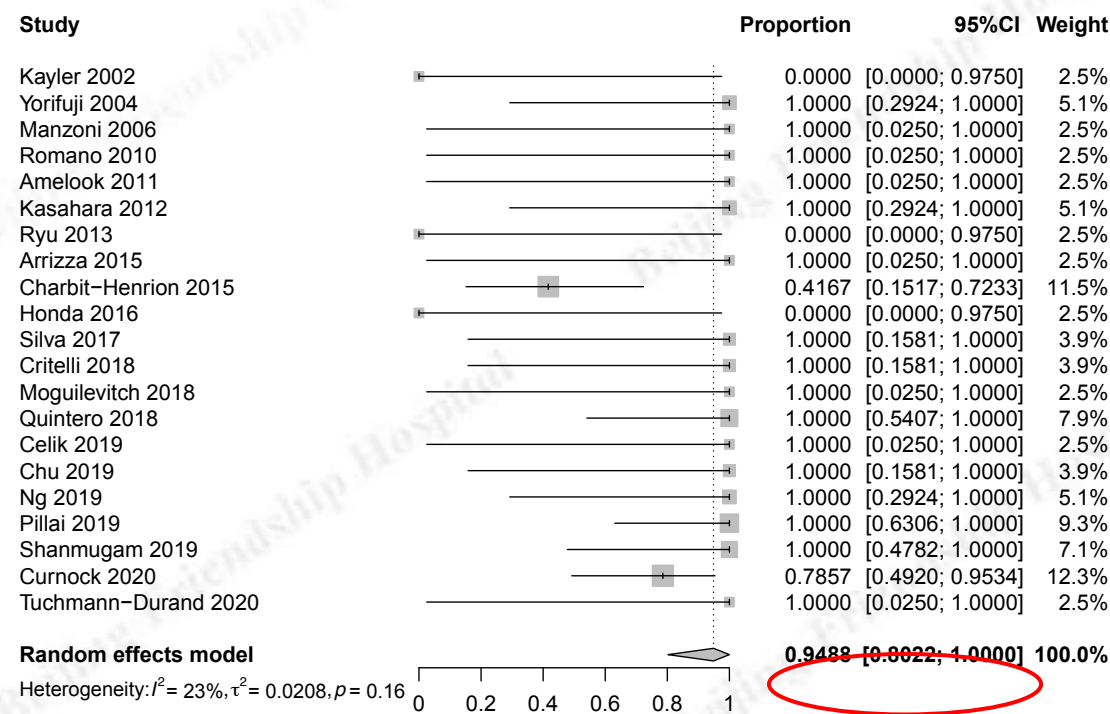
截至2020年2月：世界范围内报道**67**例肝移植治疗丙酸血症

- 移植年龄：0.4–22y；
- 45人因频繁代谢失代偿，12人因心肌病接受肝移植
- 10人接受预防性肝移植治疗
- 18例活体肝移植；49例尸体肝移植
- 随访时间：0.01–22.3年

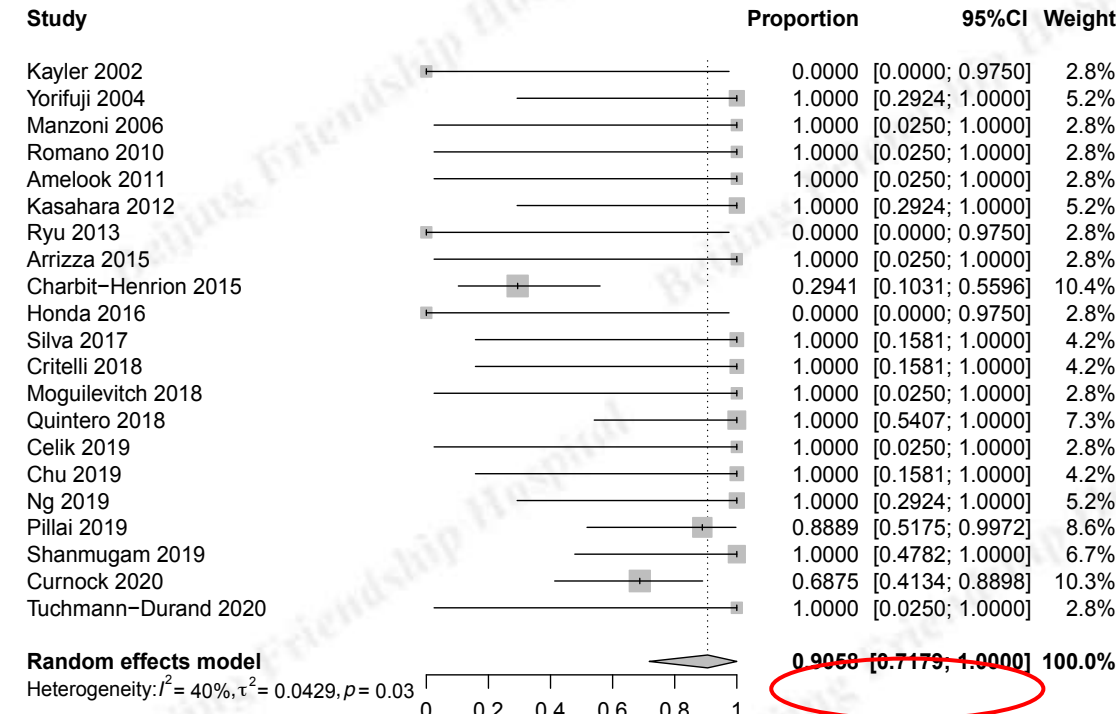
结局-受者和移植植物生存率



受者生存率

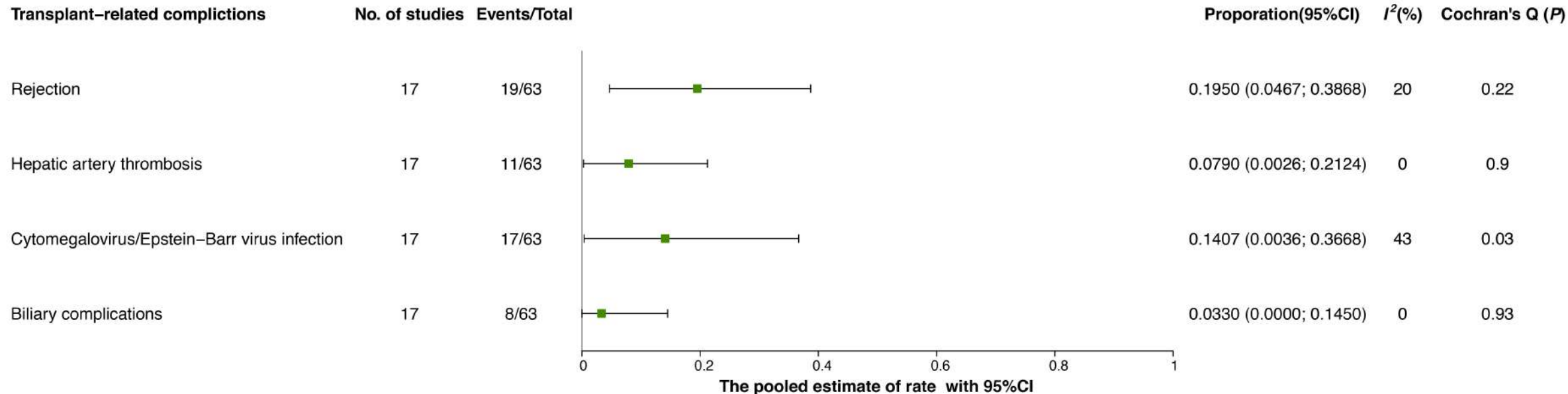


移植植物生存率



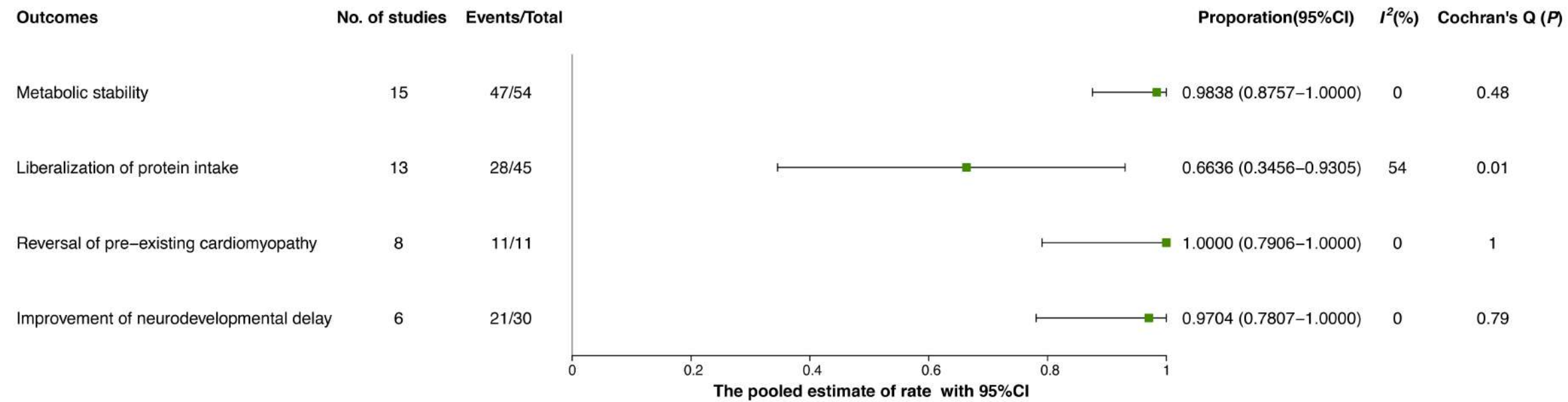
- 13人死亡（6人：移植肝衰竭；5人：多器官衰竭；2人：呼吸衰竭）
- 9人术后1月内死亡；
- 8人接受再移植；

结局-术后肝移植相关并发症情况



- 排斥反应：19/63
- 肝动脉血栓形成：11/63
- 巨细胞/EB病毒血症：17/63
- 胆道并发症：8/63

结局-术后疾病相关改善或并发症情况

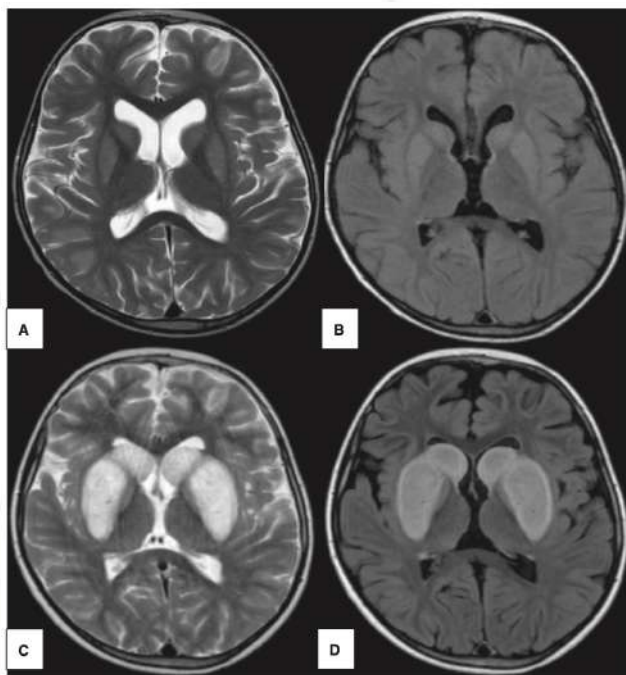


- 代谢失代偿改善：47/54
 - 蛋白饮食无限制：28/45
 - 心肌病改善：100% (11/11)
 - 神经发育迟缓改善：21/30
- 新发代谢失代偿：8人
 - 新发心肌病：4人

CASE REPORT

Fatal metabolic stroke in a child with propionic acidemia 11 years post liver transplant

Siyamini Sivananthan¹ | Nedim Hadžić² | Anil Dhawan² | Nigel D. Heaton² |
Roshni Vara^{1,2} 



- 肝移植术后11年出现致命的代谢性中风，但血氨、乳酸、血气、血酮等代谢失代偿相关指标均正常；
- 丙酸血症患者肝移植术后仍有疾病相关并发症发生风险；
- 需对接受肝移植的丙酸血症患者进行**终身密切监测**；
- 移植医生和代谢医生等多学科医生之间的合作至关重要；

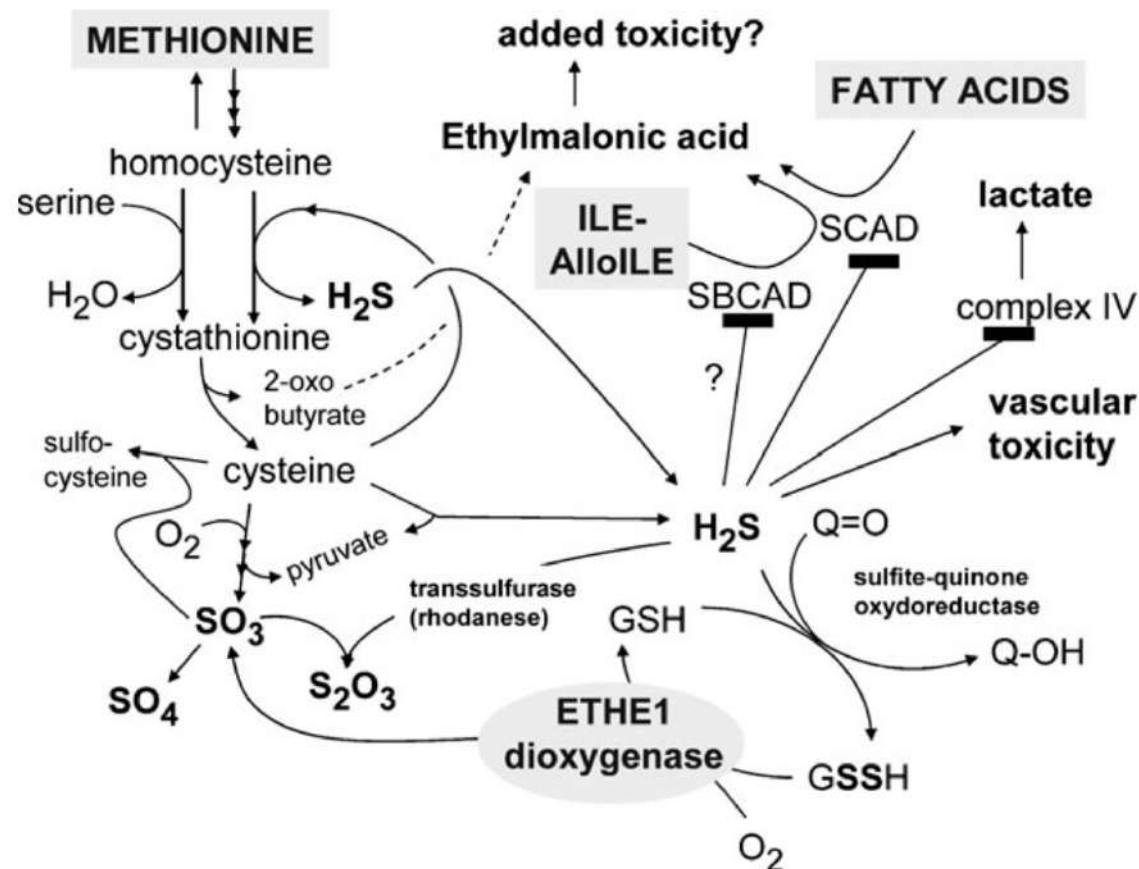
适应症：经饮食和药物联合治疗效果不佳、仍反复发生严重代谢失代偿或合并心肌病

- ✓ **纠正**大部分代谢缺陷，**提升**代谢稳定性，**减少或终止**频繁代谢失代偿的发生；
- ✓ **解除**严格蛋白饮食限制，**提高**生活质量；
- ✓ 可以**纠正**合并存在的心肌病；
- 术后要根据代谢指标决定是否需继续配合饮食或药物治疗；
- 需要**终身密切随访**，关注神经、肝脏、肾脏、心脏等多器官系统功能；
- 需要代谢、肝病、移植、神经内科、康复等多学科团队合作；

乙基丙二酸脑病



- ✓ 常染色体隐性遗传病
- ✓ 国内外仅有100余例报道
- ✓ 以持续性乙基丙二酸尿症、智力运动落后、顽固性腹泻、瘀点瘀斑、直立性手足发绀及大脑灰质损害为主要特征
- ✓ 治疗上以蛋氨酸和异亮氨酸限制饮食，结合使用甲硝唑和N-乙酰半胱氨酸为主



肝移植治疗乙基丙二酸脑病



参考文献	性别	诊断年龄	术前饮食限制	术前药物治疗	移植月龄	移植类型	术后饮食限制	术后药物治疗	随访时间(月)	神经系统结局
Dionisi-Vici et al 2016	女	7月	N/A	甲硝唑、 N-乙酰半胱氨酸	9	活体肝移植	N/A	左卡尼汀、 甲硝唑	12	显著改善
Tam et al 2019	女	13月	N/A	甲硝唑、 N-乙酰半胱氨酸	19	原位肝移植	N/A	左卡尼汀、 甲硝唑、 N-乙酰半胱氨酸	9	社会互动和语言能力显著改善
	男	8周	N/A	甲硝唑、 N-乙酰半胱氨酸	13	原位肝移植	N/A	甲硝唑、 N-乙酰半胱氨酸	22	没有其他脑病发作，发育改善缓慢
Zhou et al 2020	男	9月	从15月龄开始	甲硝唑、 N-乙酰半胱氨酸	18	活体肝移植	否	左卡尼汀、 甲硝唑（术后2月自行停用）	20	无明显改善

肝移植治疗乙基丙二酸脑病



- ✓ 一定程度上可以**改善**神经功能及精神运动发育；
- ✓ **改善**腹泻、皮肤淤点瘀斑等症状；**改善**血尿代谢指标；
- ✓ **减少或停止**蛋白摄入限制，**提高**生活质量；
- ✓ 全世界仅**4例**报道，仍需更多病例和更长时间随访；
- 术后要根据代谢指标决定是否需继续配合饮食或药物治疗；
- 需要**终身密切随访**，关注神经、肝脏、肾脏、心脏等多器官系统功能；
- 需要代谢、肝病、移植、神经内科、康复等多学科团队合作；

肝移植适应症：药物和饮食干预等内科保守治疗无效

- ✓ **提升**代谢稳定性，**减少或终止**代谢失代偿的发生，**提高**生活质量；
- ✓ 术后要根据代谢指标决定是否需继续配合饮食或药物治疗；
- ✓ 需要代谢、肝病、移植、神经内科、康复等多学科团队合作；
- ✓ 需要终身密切随访，关注肝脏、肾脏、心脏等多器官系统功能；

肝移植治疗遗传代谢性肝病

酶缺陷局限于肝脏（如尿素循环障碍、肝豆状核变性、进行性家族性肝内胆汁淤积症等）：**肝移植可以完全纠正代谢缺陷，根治疾病。**

酶缺陷累及全身多器官组织（如有机酸血症、家族性高胆固醇血症等）：**肝移植可以纠正大部分代谢缺陷，提升代谢稳定性，改善症状，提高患者生活质量。**



谢谢!

