

# 劈离式多米诺供肝辅助性肝移植的临床价值

张文杰 徐庆祥 李国强 余德才 岳杨 朱新华 刘巧玉 崔恒 孙倍成

南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆胰中心,南京 210008

通信作者:孙倍成,Email:sunbc@nju.edu.cn

**【摘要】 目的** 探讨劈离式多米诺供肝辅助性肝移植的临床价值。**方法** 采用回顾性描述性研究方法。收集南京大学医学院附属鼓楼医院2018年9月收治的3例、外院收治的1例肝移植受者的临床病理资料。病例1,男,22岁,诊断为Ⅱ型瓜氨酸血症(CTLN2);病例2(外院收治),男,59岁,诊断为酒精性肝硬化失代偿期;病例3,女,52岁,诊断为肝右叶肝细胞癌;病例4,女,51岁,诊断为肝右叶肝细胞癌。1例脑-心死亡供器官肝脏获取后离体劈离分成左半肝和右半肝(不含肝中静脉),分别行改良背驮式肝移植和经典原位肝移植植入病例1和病例2。病例1的肝脏在体原位劈离为左半肝和右半肝。病例3和病例4均行扩大右半肝切除术后。病例3将病例1的左半肝行背驮式辅助肝移植,病例4将病例1右半肝行背驮式辅助肝移植。观察指标:(1)术中情况。(2)随访情况。采用门诊和电话方式进行随访,了解受者肝功能、肝脏影像学检查表现、并发症、生存情况。随访时间截至2021年10月。**结果** (1)术中情况:病例1、病例3、病例4均顺利完成手术,手术时间分别为400、370、390 min,术中出血量分别为600、1 300、1 600 mL,供肝冷缺血时间分别为230、152、135 min,移植物受者体重比率为1.2%、0.8%、1.1%。(2)随访情况:3例受者肝移植术后经B超检查均提示血流正常且痊愈出院,均获得术后1、6、12个月随访。病例1、病例3、病例4肝移植后1周肝功能良好且血氨、瓜氨酸浓度正常。病例1和病例3术后肝脏影像学检查均正常,病例4肝脏影像学检查结果示门静脉盗血致移植肝萎缩。①病例1肝移植术前、术后1 d、术后2 d、术后3 d、术后7 d、术后10 d、术后6个月、术后1年丙氨酸氨基转移酶(ALT)分别为22.8、404.1、355.5、289.6、31.0、23.1、42.1、25.8 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)分别为31.5、517.7、327.6、172.9、15.9、21.4、47.5、29.7 U/L,总胆红素(TBil)分别为3.8、92.1、87.4、79.7、90.1、130.6、33.8、25.4  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素(DBil)分别为2.3、47.0、44.1、47.1、57.4、70.9、24.7、9.7  $\mu\text{mol/L}$ 。术前瓜氨酸为999.0  $\mu\text{mol/L}$ 、血氨为196.0  $\mu\text{mol/L}$ ,术后瓜氨酸为14.6  $\mu\text{mol/L}$ 、血氨为9.0  $\mu\text{mol/L}$ 。病例1术后未发生肝移植相关并发症,已随访3年,仍生存。②病例3肝移植术前、术后1 d、术后2 d、术后3 d、术后7 d、术后10 d、术后6个月、术后1年ALT分别为21.3、143.9、182.0、132.0、17.2、10.1、17.6、16.8 U/L,AST分别为20.0、291.0、227.5、106.4、15.8、10.8、17.1、19.4 U/L, TBil 分别为6.8、50.9、45.0、34.0、32.4、22.3、12.8、14.9  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 分别为2.5、18.4、17.2、14.9、14.8、12.1、3.6、4.4  $\mu\text{mol/L}$ 。术后瓜氨酸为24.9  $\mu\text{mol/L}$ 、血氨为16.0  $\mu\text{mol/L}$ 。病例3术后未发生肝移植相关并发症,已随访3年,仍生存。③病例4肝移植术前、术后1 d、术后2 d、术后3 d、术后7 d、术后10 d、术后6个月、术后1年的ALT分别为35.0、268.7、682.0、425.8、57.5、34.0、29.4、18.1 U/L,AST分别为37.0、419.1、436.2、139.5、35.2、32.4、54.7、32.8 U/L, TBil 分别为7.1、64.2、41.4、17.6、34.2、48.7、14.1、21.8  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 分别为2.8、18.9、16.1、6.0、14.6、26.7、3.9、11.8  $\mu\text{mol/L}$ 。术后瓜氨酸为8.4  $\mu\text{mol/L}$ 、血氨为47.0  $\mu\text{mol/L}$ 。病例4肝右叶移植术后1周由于门静脉右支盗血而出现萎缩,B超检查提示肝动脉和肝静脉回流均通畅,术后3个月停用免疫抑制剂,随访期间未发生排斥反应、胆汁漏、胆道狭窄、血栓形成、血管狭窄等并发症,术后19个月因肺转移死亡。**结论** 劈离式多米诺供肝辅助性肝移植可用于治疗代谢性肝病和晚期肝细胞癌。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211230-00694

收稿日期 2021-12-30

引用本文:张文杰,徐庆祥,李国强,等.劈离式多米诺供肝辅助性肝移植的临床价值[J].中华消化外科杂志,2022,21(2):287-294. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211230-00694.



【关键词】 肝肿瘤； 成人瓜氨酸血症Ⅱ型； 多米诺肝移植； 劈离肝移植； 辅助肝移植； 临床应用

基金项目：国家自然科学基金(81930086、82171737)；国际(地区)合作与交流项目(82120108012)；国家重点研发计划精准医学重点专项(2016YFC0905900)；南京鼓楼医院临床研究专项资金(2021-LCYJ-PY-28)

### Clinical value of split domino donor auxiliary liver transplantation

Zhang Wenjie, Xu Qingxiang, Li Guoqiang, Yu Decai, Yue Yang, Zhu Xinhua, Liu Qiaoyu, Cui Heng, Sun Beicheng

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Sun Beicheng, Email: sunbc@nju.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical value of split domino donor auxiliary liver transplantation. **Methods** The retrospective and descriptive study was conducted. The clinicopathological data of 3 liver transplantation recipients who were admitted to Nanjing Drum Tower Hospital affiliated to Nanjing University Medical School and 1 liver transplantation recipient who was admitted to external hospital in September 2018 were collected. The first case was male, aged 22 years, who was diagnosed as type II citrullinemia (CTLN2). The second case undergoing liver transplantation in external hospital was male, aged 59 years, who was diagnosed as decompensated alcoholic cirrhosis. The third case was female, aged 52 years, who was diagnosed as hepatocellular carcinoma of right lobe of liver. The fourth case was female, aged 51 years, who was diagnosed as hepatocellular carcinoma of right lobe of liver. The donor liver from a brain and cardiac death donor was split in vitro into the left liver and the right liver, in which the right liver without middle hepatic vein, and the modified piggyback liver transplantation using the left liver and the classical orthotopic liver transplantation using the right liver was conducted on the first and the second case, respectively. The original liver of the first case was split in vivo into the left liver and the right liver, and the piggyback auxiliary liver transplantation using the left liver and the piggyback auxiliary liver transplantation using the right liver was conducted on the third and the fourth case who underwent extended right hemihepatectomy, respectively. Observation indicators: (1) intraoperative situations; (2) follow-up. Follow-up was conducted using outpatient examination and telephone interview to detect liver function, liver imaging, complication and survival of recipients up to October 2021.

**Results** (1) Intraoperative situations. Liver transplantation was conducted successfully on the first, third and fourth case, with the operation time, the volume of intraoperative blood loss, the donor liver cold ischemia time, the graft-to-recipient weight ratio were 400 minutes, 370 minutes, 390 minutes, 600 mL, 1 300 mL, 1 600 mL, 230 minutes, 152 minutes, 135 minutes, 1.2%, 0.8%, 1.1%. (2) Follow-up. B-ultrasound examination of the first, third and fourth case after liver transplantation showed that the blood flow was normal, and all the 3 cases discharged and were followed up at postoperative 1, 6 and 12 month. The liver function, the level of blood ammonia and citrulline were normal of the first, third and fourth case at postoperative 1 week. Imaging examination showed normal liver morphology of the first and third case, and a transplanted liver atrophy caused by portal vein steal of the fourth case. ① The level of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil) of the first case before liver transplantation, at postoperative 1 day, 2 day, 3 day, 7 day, 10 day, 6 month and 1 year were 22.8 U/L, 404.1 U/L, 355.5 U/L, 289.6 U/L, 31.0 U/L, 23.1 U/L, 42.1 U/L and 25.8 U/L, 31.5 U/L, 517.7 U/L, 327.6 U/L, 172.9 U/L, 15.9 U/L, 21.4 U/L, 47.5 U/L and 29.7 U/L, 3.8 μmol/L, 92.1 μmol/L, 87.4 μmol/L, 79.7 μmol/L, 90.1 μmol/L, 130.6 μmol/L, 33.8 μmol/L and 25.4 μmol/L, 2.3 μmol/L, 47.0 μmol/L, 44.1 μmol/L, 47.1 μmol/L, 57.4 μmol/L, 70.9 μmol/L, 24.7 μmol/L and 9.7 μmol/L, respectively. The level of citrulline and blood ammonia of the first case before and after liver transplantation were 999.0 μmol/L, 196.0 μmol/L and 14.6 μmol/L, 9.0 μmol/L, respectively. The first case was followed up for 3 years and survived without any liver transplantation related complication. ② The level of ALT, AST, TBil, DBil of the third case before liver transplantation, at postoperative 1 day, 2 day, 3 day, 7 day, 10 day, 6 month and 1 year were 21.3 U/L, 143.9 U/L, 182.0 U/L, 132.0 U/L, 17.2 U/L, 10.1 U/L, 17.6 U/L and 16.8 U/L, 20.0 U/L, 291.0 U/L, 227.5 U/L, 106.4 U/L, 15.8 U/L, 10.8 U/L, 17.1 U/L and 19.4 U/L, 6.8 μmol/L, 50.9 μmol/L, 45.0 μmol/L, 34.0 μmol/L,

32.4  $\mu\text{mol/L}$ , 22.3  $\mu\text{mol/L}$ , 12.8  $\mu\text{mol/L}$  and 14.9  $\mu\text{mol/L}$ , 2.5  $\mu\text{mol/L}$ , 18.4  $\mu\text{mol/L}$ , 17.2  $\mu\text{mol/L}$ , 14.9  $\mu\text{mol/L}$ , 14.8  $\mu\text{mol/L}$ , 12.1  $\mu\text{mol/L}$ , 3.6  $\mu\text{mol/L}$  and 4.4  $\mu\text{mol/L}$ . The level of citrulline and blood ammonia of the third case after liver transplantation were 24.9  $\mu\text{mol/L}$  and 16.0  $\mu\text{mol/L}$ . The third case was followed up for 3 years and survived without any liver transplantation related complication. ③ The level of ALT, AST, TBil, DBil of the fourth case before liver transplantation, at postoperative 1 day, 2 day, 3 day, 7 day, 10 day, 6 month and 1 year were 35.0 U/L, 268.7 U/L, 682.0 U/L, 425.8 U/L, 57.5 U/L, 34.0 U/L, 29.4 U/L and 18.1 U/L, 37.0 U/L, 419.1 U/L, 436.2 U/L, 139.5 U/L, 35.2 U/L, 32.4 U/L, 54.7 U/L and 32.8 U/L, 7.1  $\mu\text{mol/L}$ , 64.2  $\mu\text{mol/L}$ , 41.4  $\mu\text{mol/L}$ , 17.6  $\mu\text{mol/L}$ , 34.2  $\mu\text{mol/L}$ , 48.7  $\mu\text{mol/L}$ , 14.1  $\mu\text{mol/L}$  and 21.8  $\mu\text{mol/L}$ , 2.8  $\mu\text{mol/L}$ , 18.9  $\mu\text{mol/L}$ , 16.1  $\mu\text{mol/L}$ , 6.0  $\mu\text{mol/L}$ , 14.6  $\mu\text{mol/L}$ , 26.7  $\mu\text{mol/L}$ , 3.9  $\mu\text{mol/L}$ , 11.8  $\mu\text{mol/L}$ . The level of citrulline and blood ammonia of the fourth case after liver transplantation were 8.4  $\mu\text{mol/L}$  and 47.0  $\mu\text{mol/L}$ . One week after surgery, the transplanted right liver of the fourth case occurred atrophy due to blood stealing from the right branch of the portal vein. B-ultrasound examination showed that the reflux of the hepatic artery and hepatic vein was unobstructed. Immunosuppressants were discontinued 3 months after operation on the fourth case and there was no complication such as rejection, bile leakage, biliary stricture, thrombosis and vascular stricture during follow-up. The fourth case died of lung metastasis 19 months after operation. **Conclusion** Split domino donor auxiliary liver transplantation can be used for the treatment of metabolic liver disease and advanced hepatocellular carcinoma.

**[ Key words ]** Liver neoplasms; Adult-onset type II citrullinemia; Domino liver transplantation; Split liver transplantation; Auxiliary liver transplantation; Clinical application

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81930086, 82171737); Foundation of International Cooperation and Exchange (82120108012); National Key Research and Development Program of China (2016YFC0905900); Clinical Trials from Nanjing Drum Tower Hospital (2021-LCYJ-PY-28)

Ⅱ型瓜氨酸血症(Adult-onset type II citrullinemia, CTLN2)是一种罕见的尿素循环代谢紊乱,其特征是瓜氨酸和高氨血症。成人CTLN2是由于缺乏Citrin蛋白引起,属于常染色体隐性遗传病。CTLN2是由于溶质载体蛋白25家族13成员(SLC25A13)基因突变引起,表现为肝功能损害、高氨血症、肝脏特异性精氨酸琥珀酸合成酶活性降低。过量的碳水化合物摄入可加重CTLN2患者的病情,而低碳水化合物饮食和L-精氨酸的使用可改善症状。但保守治疗的CTLN2患者预后较差。肝移植是目前能逆转代谢异常CTLN2的唯一治疗方法<sup>[1-2]</sup>。

多米诺肝移植(Domino liver transplantation, DLT)是指肝移植受者切除肝脏作为供肝移植给其他受者,可将代谢性疾病患者肝脏移植给终末期肝病和代谢性肝病<sup>[3]</sup>。肝细胞癌患者争取根治性切除可获得满意疗效,但是对于剩余肝脏体积不足的巨大肝细胞癌患者,只能予以新辅助治疗降期或综合治疗。我国64%的肝癌患者在初诊时已为中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)Ⅱ期和Ⅲ期,失去手术机会<sup>[4-5]</sup>。辅助肝移植可以为这类患者争取根治性切除机会,同时避免小肝综合征的发生。

本研究回顾性分析2018年9月我科收治的3例、外院收治的1例肝移植受者的临床病理资料,探讨劈离式多米诺供肝辅助性肝移植的临床价值。

## 资料与方法

### 一、一般资料

采用回顾性描述性研究方法。

病例1:男,22岁,诊断为CTLN2,伴有高氨血症和SLC25A13基因突变,终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分为10分。患者身高为166.0 cm,体质量为33.0 kg, BMI为11.6 kg/m<sup>2</sup>。患者因上肢震颤和意识障碍在外院就诊,入院血氨为107  $\mu\text{mol/L}$ 。头颅MRI检查结果示双侧脑白质散在高信号斑点。患者诊断为肝性脑病待查,使用支链氨基酸同时限制蛋白质饮食。1个月后,患者因出现严重高氨血症(237  $\mu\text{mol/L}$ )而转诊至我院。患者肝脏活组织病理学检查结果示肝脏慢性炎症和疑似线粒体细胞病变,全外显子测序显示SLC25A13基因突变,确诊为CTLN2。ICG R15为1.7%。

病例2(外院收治):男,59岁,诊断为酒精性肝硬化失代偿期, MELD评分为18分。患者身高为



167.0 cm, 体质量为 60 kg, BMI 为 21.5 kg/m<sup>2</sup>。患者因反复自觉劳累、腹胀, 伴巩膜和尿液黄染入院 1 个月。患者有 30 余年饮酒史, 无肝炎病史。患者 CT 检查结果示肝硬化失代偿期。ICG R15 为 6.5%。

病例 3: 女, 52 岁, 诊断为肝右叶肝细胞癌, MELD 评分为 7 分。患者身高为 155.0 cm, 体质量为 56.00 kg, BMI 为 23.3 kg/m<sup>2</sup>。患者因肝右叶占位性病变入院, 有慢性乙型病毒性肝炎病史, 在当地医院行 1 次 TACE 治疗后肿瘤未缩小。患者 CT 检查结果示肝肿瘤长径为 15 cm, 位于肝右叶, 侵犯肝中静脉, 血清 AFP>1 000 μg/L, ICG R15 为 26%。

病例 4: 女, 51 岁, 诊断为肝右叶肝细胞癌, MELD 评分为 9 分。患者身高为 156.0 cm, 体质量为 50 kg, BMI 为 20.5 kg/m<sup>2</sup>。患者因肝右叶占位性病变入院, 有慢性乙型病毒性肝炎病史。患者 CT 检查结果示肝肿瘤长径为 15 cm, 位于肝右叶, 侵犯肝中静脉, 血清 AFP>1 000 μg/L, ICG R15 为 28%。

本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求。患者及家属均签署知情同意书。脑死亡捐献者按国家规定进行脑死亡判定并签署捐献协议。

## 二、纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 终末期肝病行肝移植。(2) 肝肿瘤手术外科学可切除。(3) 无邻近脏器侵犯, 无肝门淋巴结或远处转移。(4) 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状态评分≤2 分。

排除标准: (1) 严重心、脑、肺、肾等器质性病变不能耐受手术。(2) 肿瘤无法根治性切除或已发生远处转移。

## 三、手术方式

1 例脑-心死亡供器官 (donation after brain plus cardiac death, DBCD) 供者肝脏获取后离体劈离分成左半肝和右半肝 (不含肝中静脉)。含肝中静脉

的左半肝采用改良背驮式肝移植植入病例 1。见图 1。参照笔者团队前期研究方法<sup>[6-9]</sup>。不含肝中静脉的右半肝采用环状聚四氟乙烯制成直径为 6 mm 或 8 mm 人工血管架桥至肝后下腔静脉, 通过经典原位肝移植植入病例 2 (因该病例为外院收治, 本研究结果不分析相关指标)。

病例 1 的肝脏在体原位劈离为左半肝和右半肝。病例 3 和病例 4 均行扩大右半肝切除术。病例 3 行扩大右半肝切除术后, 将病例 1 左半肝翻转, 替代肝右叶行背驮式辅助肝移植, 此时胆道和动脉位于门静脉后方, 吻合的次序需要调整。病例 4 行扩大右半肝切除术后, 将病例 1 含肝中静脉的右半肝行背驮式辅助肝移植。见图 2, 3。

血管重建方式: (1) 病例 1 门静脉吻合: DBCD 门静脉左支与病例 1 门静脉主干行端端吻合。动脉吻合: DBCD 肝总动脉与病例 1 肝动脉-胃十二指肠分叉处血管端端吻合。(2) 病例 2 为 DBCD 右半肝人工血管重建肝中静脉 V5、V8 架桥至肝后下腔静脉, 肝静脉后以经典原位肝移植植入。门静脉吻合: DBCD 门静脉主干与病例 2 门静脉主干行端端吻合。动脉吻合: DBCD 右半肝动脉与病例 2 肝固有动脉行端端吻合。(3) 病例 3 门静脉吻合: 病例 1 门静脉左支与病例 3 的门静脉右支残端行端端吻合。动脉吻合: 病例 1 肝左动脉与病例 3 肝右动脉残端行端端吻合。(4) 病例 4 将病例 1 右半肝的肝中静脉和肝右静脉以背驮式肝移植植入。门静脉吻合: 病例 1 门静脉右支与病例 4 的门静脉右支残端行端端吻合。动脉吻合: 病例 1 肝右动脉与病例 3 肝右动脉残端行端端吻合。

胆管重建方式包括病例 1: DBCD 左肝管与病例 1 肝总管行端端吻合。病例 2: DBCD 肝总管与病例 2 肝总管行端端吻合。病例 3: 病例 1 左肝管与

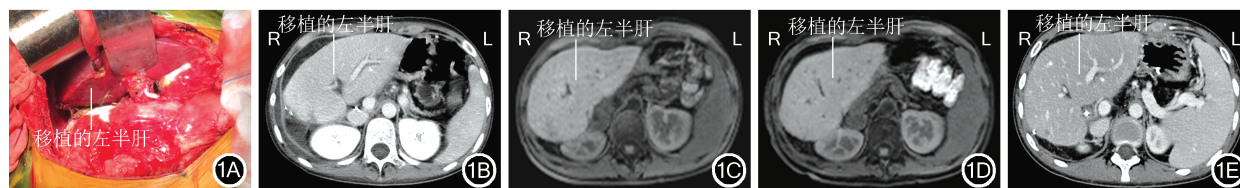


图 1 病例 1 肝移植术中 and 术后肝脏影像学检查情况 1A: 病例 1 肝移植术中移植的供者左半肝; 1B: 病例 1 术后 1 周复查 CT 示移植的左半肝情况良好; 1C: 病例 1 术后 6 个月复查磁共振成像示移植的左半肝情况良好; 1D: 病例 1 术后 1 年复查磁共振成像示移植的左半肝情况良好; 1E: 病例 1 术后 3 年复查 CT 示移植的左半肝情况良好

**Figure 1** The intraoperative situation of the first case and the liver imaging after liver transplantation 1A: The left donor liver for the first case during liver transplantation; 1B: CT scanning showed normal condition of the left donor liver in the first case at postoperative 1 week; 1C: Magnetic resonance imaging showed normal condition of the left donor liver in the first case at postoperative 6 month; 1D: Magnetic resonance imaging showed normal condition of the left donor liver in the first case at postoperative 1 year; 1E: CT scanning showed normal condition of the left donor liver in the first case at postoperative 3 year



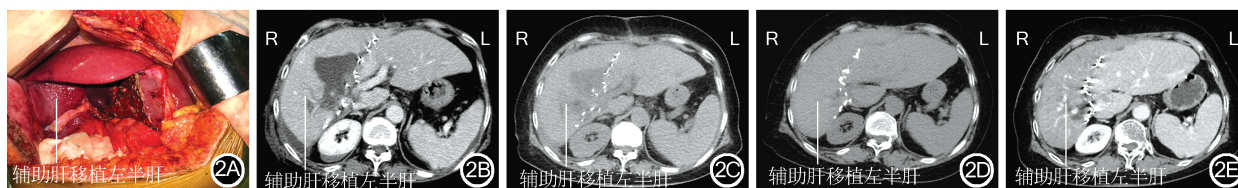


图2 病例3肝移植术中术后肝脏影像学检查情况 2A:病例3肝移植术中左半肝辅助肝移植;2B:病例3术后1周复查CT示左半肝辅助肝移植的情况良好;2C:病例3术后6个月复查CT示左半肝辅助肝移植情况良好;2D:病例3术后1年复查CT示左半肝辅助肝移植情况良好;2E:病例3术后3年复查CT示左半肝辅助肝移植情况良好

**Figure 2** The intraoperative situation of the third case and the liver imaging after liver transplantation 2A: The left donor liver for the third case during auxiliary liver transplantation; 2B: CT scanning showed normal condition of the left donor liver in the third case at postoperative 1 week; 2C: CT scanning showed normal condition of the left donor liver in the third case at postoperative 6 month; 2D: CT scanning showed normal condition of the left donor liver in the third case at postoperative 1 year; 2E: CT scanning showed normal condition of the left donor liver in the third case at postoperative 3 year

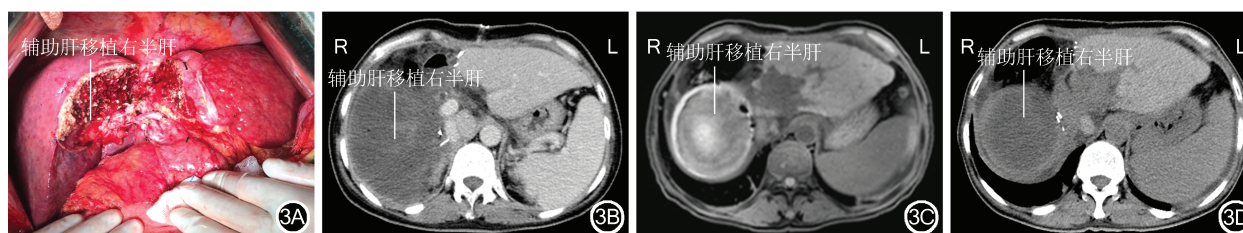


图3 病例4肝移植术中术后肝脏影像学检查情况 3A:病例4肝移植术中右半肝辅助肝移植;3B:病例4术后1周复查CT示辅助右半肝出现门静脉右支盗血;3C:病例4术后6个月复查CT示辅助的右半肝萎缩;3D:病例4术后1年复查CT示辅助的右半肝萎缩

**Figure 3** The intraoperative situation of the fourth case and the liver imaging after liver transplantation 3A: The right donor liver for the fourth case during auxiliary liver transplantation; 3B: CT scanning showed blood stealing from the right branch of the portal vein in the right donor liver of the fourth case at postoperative 1 week; 3C: CT scanning showed atrophy right donor of the fourth case at postoperative 6 month; 3D: CT scanning showed atrophy right donor of the fourth case at postoperative 1 year

病例3右肝管行端端吻合。病例4:病例1右肝管与病例4右肝管行端端吻合。

4例受者免疫抑制治疗包括术中诱导:琥珀酸甲基泼尼松龙500 mg。术后维持治疗:术后使用无激素方案,予以巴利昔单抗克隆抗体+他克莫司+吗替麦考酚酯片免疫抑制方案。免疫抑制剂剂量根据他克莫司血药浓度和肝功能情况进行调整。

#### 四、观察指标

(1)术中情况包括手术时间、术中出血量、肝脏冷缺血时间、移植物受者体重比率。(2)随访情况:受者获得随访情况,肝功能指标(ALT、AST、TBil、DBil)的变化情况,瓜氨酸和血氨水平,肝脏影像学检查表现,并发症,生存情况。

#### 五、随访

采用门诊和电话方式进行随访,了解受者肝功能、肝脏影像学检查表现、并发症、生存情况。随访时间截至2021年10月。

### 结 果

#### 一、术中情况

病例1、病例3、病例4均顺利完成手术,手术时

间分别为400、370、390 min,术中出血量分别为600、1 300、1 600 mL,供肝冷缺血时间分别为230、152、135 min,移植物受者体重比率分别为1.2%、0.8%、1.1%。

#### 二、随访情况

3例受者肝移植术后经B超检查均提示血流正常且痊愈出院,均获得术后1、6、12个月随访。病例1、病例3、病例4肝移植后1周肝功能良好且血氨、瓜氨酸浓度正常。病例1和病例3术后肝脏影像学检查均正常,病例4肝脏影像学检查结果示门静脉盗血致移植肝萎缩。见图1~3。

①病例1肝移植术前、术后1 d、术后2 d、术后3 d、术后7 d、术后10 d、术后6个月、术后1年的ALT分别为22.8、404.1、355.5、289.6、31.0、23.1、42.1、25.8 U/L,AST分别为31.5、517.7、327.6、172.9、15.9、21.4、47.5、29.7 U/L,TBil分别为3.8、92.1、87.4、79.7、90.1、130.6、33.8、25.4  $\mu\text{mol/L}$ ,DBil分别为2.3、47.0、44.1、47.1、57.4、70.9、24.7、9.7  $\mu\text{mol/L}$ 。术前瓜氨酸为999.0  $\mu\text{mol/L}$ 、血氨为196.0  $\mu\text{mol/L}$ ,术后瓜氨酸为14.6  $\mu\text{mol/L}$ 、血氨为9.0  $\mu\text{mol/L}$ 。病例1术后未发生肝移植相关并发症,已随访3年,仍

生存。

②病例3肝移植术前、术后1 d、术后2 d、术后3 d、术后7 d、术后10 d、术后6个月、术后1年ALT分别为21.3、143.9、182.0、132.0、17.2、10.1、17.6、16.8 U/L, AST分别为20.0、291.0、227.5、106.4、15.8、10.8、17.1、19.4 U/L, TBil分别为6.8、50.9、45.0、34.0、32.4、22.3、12.8、14.9  $\mu\text{mol/L}$ , DBil分别为2.5、18.4、17.2、14.9、14.8、12.1、3.6、4.4  $\mu\text{mol/L}$ 。术后瓜氨酸为24.9  $\mu\text{mol/L}$ 、血氨为16.0  $\mu\text{mol/L}$ 。病例3术后未发生肝移植相关并发症,已随访3年,仍生存。

③病例4肝移植术前、术后1 d、术后2 d、术后3 d、术后7 d、术后10 d、术后6个月、术后1年的ALT分别为35.0、268.7、682.0、425.8、57.5、34.0、29.4、18.1 U/L。AST分别为37.0、419.1、436.2、139.5、35.2、32.4、54.7、32.8 U/L, TBil分别为7.1、64.2、41.4、17.6、34.2、48.7、14.1、21.8  $\mu\text{mol/L}$ , DBil分别为2.8、18.9、16.1、6.0、14.6、26.7、3.9、11.8  $\mu\text{mol/L}$ 。术后瓜氨酸为8.4  $\mu\text{mol/L}$ 、血氨为47.0  $\mu\text{mol/L}$ 。病例4肝右叶移植术后1周由于门静脉右支盗血而出现萎缩,B超检查提示肝动脉和肝静脉回流均通畅,术后3个月停用免疫抑制剂,随访期间未发生排斥反应、胆汁漏、胆道狭窄、血栓形成、血管狭窄等并发症,术后19个月因肺转移死亡。

## 讨 论

瓜氨酸血症由Miyakashi在1962年首先报道。该病发病较迟(11~79岁),故称为成人CTLN2,属于常染色体隐性遗传病<sup>[1,10]</sup>。CTLN2由SLC25A13基因突变导致Citrin缺陷,临床主要有突发性意识障碍、精神错乱等肝性脑病表现,实验室检查有肝功能损害及高氨血症,肝脏特异性精氨酸琥珀酸合成酶活性下降<sup>[10-14]</sup>。尽管有部分CTLN2患者可以从低碳水化合物饮食和L-精氨酸治疗等保守治疗中受益,但是保守治疗的CTLN2患者远期预后不理想。肝移植是治疗CTLN2最有效的治疗方法,可从根本上改善CTLN2的代谢紊乱<sup>[2,15-17]</sup>。DLT是为了解决器官短缺和扩大器官来源而进行的改良措施<sup>[3,18-20]</sup>。Furtado等<sup>[21]</sup>完成世界首例DLT。天津市第一中心医院在国内率先开展该手术,移植效果满意,起到良好的示范作用<sup>[2,22]</sup>。目前多米诺供肝的主要来源为家族性淀粉样多发性神经病(familial amyloid polyneuropathy, FAP)等遗传性、代谢性疾病<sup>[23-27]</sup>。有研究结果显示:双多米诺供肝交叉辅助

式肝移植,2个代谢性肝脏疾病患者的部分肝脏作为多米诺供肝,两者肝脏代谢互补,共植入FAP受者体内<sup>[12,28]</sup>。辅助性肝移植指在保留患者全部或部分肝脏的情况下,将供肝异位或原位植入受者<sup>[29-33]</sup>。1965年Absolon等<sup>[34]</sup>报道辅助性肝移植的研究。该手术方式可以避免小肝综合征的发生,近年来该技术还扩展用于治疗代谢性肝病和肝癌<sup>[35]</sup>。2020年国内学者结合多年肝移植经验对辅助肝移植的技术进行总结思考,值得借鉴<sup>[36]</sup>。

本研究中采用劈离式多米诺供肝辅助性肝移植策略,达到1肝4受(1例DBCD供者,4例受者完成肝移植手术)的效果。因考虑病例1为CTLN2患者体质量仅33.0 kg,含肝中静脉的肝左叶移植,可保证足够的供肝体积/受者标准肝脏体积比和移植物受者体重比率。此外,通过环状聚四氟乙烯制成人工血管重建肝中静脉属支保证肝V5、V8段的血液回流<sup>[6,8-9]</sup>。病例3和病例4患者的肿瘤均位于肝右叶且侵犯肝中静脉,由于肝脏储备功能差不能行根治性肝切除术。为了更好地运用代谢性疾病肝脏,笔者团队采用辅助肝移植达到根治性切除目的,同时又避免术后小肝综合征和肝衰竭的发生。辅助肝移植的肝脏可以和受者剩余肝脏互相补充酶缺失,避免代谢紊乱<sup>[31,37-40]</sup>。受者术后血氨浓度和瓜氨酸浓度均正常。超出移植标准的肝癌患者,由于肝功能不全以及肝脏储备功能差,缺乏根治性切除机会。虽然肝右叶巨大肝癌侵犯肝中静脉通常作为肝移植的禁忌证,但运用存在代谢缺陷的多米诺肝脏仍可作为一种尝试。辅助肝移植可以提供根治性手术机会,同时避免术后小肝综合征和肝衰竭的发生。如受者保留的部分肝脏存在严重肝硬化则血流阻力增加,辅助性肝移植的移植物将承担主要的肝脏功能,自体肝脏由于血流阻力大,再生潜能不足,最终萎缩,患者可能会发生遗传性疾病<sup>[36]</sup>。此外,保留的部分肝脏可能导致肝癌肝内转移复发风险明显增加。因此,笔者认为:术前精准评估和术后综合治疗尤为重要。本研究中该类型肝移植受者术后瓜氨酸和血氨水平正常,但是对于肝纤维化患者进行辅助肝移植应更谨慎。

综上,劈离式多米诺供肝辅助性肝移植可用于治疗代谢性肝病和晚期肝细胞癌。应用该策略为代谢性疾病肝脏的利用提供了一种新途径,拓展了供肝来源,让原本不可切除的肝细胞癌患者得到根治性切除机会。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突



作者贡献声明 张文杰、孙倍成: 论文撰写; 崔恒: 术后随访; 张文杰、徐庆祥、李国强: 数据整理; 孙倍成: 研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, et al. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2[J]. *Mol Genet Metab*, 2019,127(3):175-183. DOI:10.1016/j.ymgme.2019.06.004.
- [2] Hayasaka K, Numakura C. Adult-onset type II citrullinemia: current insights and therapy[J]. *Appl Clin Genet*, 2018, 11:163-170. DOI:10.2147/TACG.S162084.
- [3] Marques HP, Barros I, Li J, et al. Current update in domino liver transplantation[J]. *Int J Surg*, 2020,82S:163-168. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.03.017.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020,36(2): 277-292. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007.
- [5] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 等. 基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J/CD]. *肝癌电子杂志*, 2021,8(2):6-15. DOI:10.3969/j.issn.2095-7815.2021.02.004.
- [6] 孙倍成, 李国强, 黄新立, 等. 人造血管重建下腔静脉活体肝移植治疗超米兰标准肝癌的临床应用价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018,40(3):211-215. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.010.
- [7] 母小新, 吴琛, 黄新立, 等. 带有血管瘤的肝切除标本在肝移植中的应用[J/CD]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2017,6(3):203-206. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2017.03.012.
- [8] Sun B, Mu X, Wang X. Successful adult-to-adult liver transplantation of an otherwise discarded partial liver allograft with a cavernous hemangioma: new strategy for expanding liver donor pool[J]. *Transpl Int*, 2013,26(9):e79-e80. DOI:10.1111/tri.12119.
- [9] Mu X, Wu C, Li G, et al. Liver transplantation using right lobe graft with focal nodular hyperplasia: report of 2 cases [J]. *Transplant Proc*, 2019,51(10):3347-3350. DOI:10.1016/j.transproceed.2019.08.028.
- [10] Eriguchi Y, Yamasue H, Doi N, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia with comorbid epilepsy even after liver transplantation[J]. *Epilepsia*, 2010,51(12):2484-2487. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02760.x.
- [11] Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K, et al. Identification of two novel mutations in the SLC25A13 gene and detection of seven mutations in 102 patients with adult-onset type II citrullinemia[J]. *Hum Genet*, 2000,107(6):537-545. DOI:10.1007/s004390000430.
- [12] Okano Y, Okamoto M, Yazaki M, et al. Analysis of daily energy, protein, fat, and carbohydrate intake in citrin-deficient patients: towards prevention of adult-onset type II citrullinemia[J]. *Mol Genet Metab*, 2021,133(1):63-70. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.03.004.
- [13] Hayasaka K. Metabolic basis and treatment of citrin deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 2021,44(1):110-117. DOI:10.1002/jimd.12294.
- [14] Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Wada Y, et al. Hypoglycemic attacks and growth failure are the most common manifestations of citrin deficiency after 1 year of age[J]. *J Inher Metab Dis*, 2021,44(4):838-846. DOI:10.1002/jimd.12390.
- [15] Kimura N, Kubo N, Narumi S, et al. Liver transplantation versus conservative treatment for adult-onset type II citrullinemia: our experience and a review of the literature [J]. *Transplant Proc*, 2013,45(9):3432-3437. DOI:10.1016/j.transproceed.2013.06.016.
- [16] Maharaj R, Kota V, Singh B, et al. Living donor liver transplantation in a paediatric patient with citrullinaemia type 2[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2020,10(5):525-528. DOI:10.1016/j.jceh.2019.12.006.
- [17] Chen P, Gao X, Chen B, et al. Adult-onset citrullinaemia type II with liver cirrhosis: a rare cause of hyperammonaemia[J]. *Open Med (Wars)*, 2021,16(1):455-458. DOI:10.1515/med-2021-0235.
- [18] Kitchens WH. Domino liver transplantation: indications, techniques, and outcomes[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2011,25(4):167-177. DOI:10.1016/j.trre.2011.04.002.
- [19] 曹顺琪, 郑虹. 多米诺肝移植的临床研究进展[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2017,5(4):298-303. DOI:10.3969/j.issn.2095-5332.2017.04.015.
- [20] Marques HP, Ribeiro V, Almeida T, et al. Long-term results of domino liver transplantation for hepatocellular carcinoma using the "double piggy-back" technique: a 13-year experience[J]. *Ann Surg*, 2015,262(5):749-756. DOI:10.1097/SLA.0000000000001446.
- [21] Furtado A, Tomé L, Oliveira FJ, et al. Sequential liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 1997,29(1/2):467-468. DOI: 10.1016/s0041-1345(96)00206-0.
- [22] 沈中阳, 谷川, 郑虹, 等. 临床肝脏移植 20 年回顾[J]. *中华危重病急救医学*, 2019,31(3):269-280. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.004.
- [23] 孙丽莹, 朱志军, 魏林, 等. 肝移植治疗儿童遗传代谢性疾病 42 例[J]. *中华器官移植杂志*, 2017,38(6):337-342. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.06.004.
- [24] 蔡金贞, 沈中阳. 肝移植治疗肝脏相关罕见病的探究与思考[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2019,31(7):392-394. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2019.07.002.
- [25] 关兆杰, 臧运金, 李威, 等. 接受纯合子家族性高胆固醇血症供肝的多米诺肝移植 6 年随访研究[J]. *中华肝病杂志*, 2012,20(11):863-864. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.011.014.
- [26] Yamamoto H, Sambomatsu Y, Ishii M, et al. Surgical outcomes of domino liver transplantation using grafts from living donors with familial amyloid polyneuropathy[J]. *Liver Transpl*, 2022[2022-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34989109/>. DOI: 10.1002/lt.26401. [Epub ahead of print].
- [27] Shimizu S, Sakamoto S, Fukuda A, et al. Surgical technique and the long-term outcomes of pediatric living donor domino liver transplantation from patients with maple syrup urine disease[J]. *Pediatr Transplant*, 2022,26(2): e14174. DOI:10.1111/petr.14174.
- [28] 朱志军, 魏林, 孙丽莹, 等. 肝移植新术式——双多米诺供肝交叉辅助式肝移植治疗代谢性肝病[J]. *中华器官移植杂志*, 2014,35(9):515-518. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.06.004.
- [29] Qu W, Zhu ZJ, Wei L, et al. Reconstruction of the outflow tract in cross-auxiliary double-domino donor liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2016,48(8):2738-2741. DOI:10.1016/j.transproceed.2016.07.031.
- [30] Zhu ZJ, Wei L, Qu W, et al. First case of cross-auxiliary double domino donor liver transplantation[J]. *World J*



- Gastroenterol, 2017, 23(44): 7939-7944. DOI: 10.3748/wjg.v23.i44.7939.
- [31] Qu W, Wei L, Zhu ZJ, et al. Considerations for use of domino cross-auxiliary liver transplantation in metabolic liver diseases: a review of case studies[J]. Transplantation, 2019, 103(9): 1916-1920. DOI: 10.1097/TP.0000000000002602.
- [32] 吕子成, 张子杰, 乔子耘, 等. 辅助肝移植技术创新与展望[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(9): 1073-1077. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.09.16.
- [33] 周景师, 窦科峰. 辅助性肝移植的理论与实践[J/CD]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2012, 1(1): 8-13. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2012.01.003.
- [34] Absolon KB, Hagihara PF, Griffen WO, et al. Experimental and clinical heterotopic liver homotransplantation[J]. Rev Int Hepatol, 1965, 15(8): 1481-1490.
- [35] Dokmak S, Elkrief L, Belghiti J. Auxiliary liver transplantation with a small deceased liver graft for cirrhotic liver complicated by hepatocellular carcinoma[J]. Transpl Int, 2013, 26(11): e102-e104. DOI: 10.1111/tri.12173.
- [36] 朱志军. 辅助性肝移植的技术思考[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8(6): 433-435. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.06.005.
- [37] Brunner SM, Brennfleck FW, Junger H, et al. Successful auxiliary two-staged partial resection liver transplantation (ASPIRE-LTx) for end-stage liver disease to avoid small-for-size situations[J]. BMC Surg, 2021, 21(1): 166. DOI: 10.1186/s12893-021-01167-6.
- [38] Dong C, Song Z, Meng X, et al. Successful living donor liver transplantation plus domino-auxiliary partial orthotopic liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders[J]. Pediatr Surg Int, 2020, 36(12): 1443-1450. DOI: 10.1007/s00383-020-04756-3.
- [39] Menon J, Vij M, Sachan D, et al. Pediatric metabolic liver diseases: evolving role of liver transplantation[J]. World J Transplant, 2021, 11(6): 161-179. DOI: 10.5500/wjt.v11.i6.161.
- [40] Li J, Tian DZ, Jiang WT, et al. Clinical progress of auxiliary liver transplantation[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(1): 4-8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001751.

## 读者·作者·编者

### 容易混淆的词语

箭头后为正确用字：

疤痕→瘢痕  
报导→报道  
成份→成分  
发烧→发热  
烦躁→烦躁  
幅射→辐射  
腹泄→腹泻  
海棉→海绵  
横隔→横膈  
机理→机制  
机能→功能  
肌肝→肌酐  
连结→连接  
硫基→巯基  
瘰道→瘰管  
偶联→耦联  
其它→其他  
石腊→石蜡  
食道→食管  
书藉→书籍  
水份→水分  
淤血→瘀血  
愈后→预后  
松驰→松弛

探索→探查  
图象→图像  
惟一→唯一  
无须→无需  
形像→形象  
血象→血常规  
指证→指征  
细胞浆→细胞质  
纵膈→纵隔  
阿酶素→阿霉素  
饱和度→饱和度  
地卡因→丁卡因  
肝昏迷→肝性脑病  
环胞素→环孢素  
记数法→计数法  
抗菌素→抗生素  
克隆病→克罗恩病  
排它性→排他性  
适应症→适应证  
禁忌症→禁忌证  
苔盼蓝→锥虫蓝  
提肛肌→肛提肌  
同功酶→同工酶  
退性性→退行性

转酞酶→转肽酶  
综合症→综合征  
总胆管→胆总管  
1% 饿酸→1% 尿酸  
5-羟色氨→5-羟色胺  
阿斯匹林→阿司匹林  
枸橼酸钠→枸橼酸钠  
何杰金病→霍奇金病  
化验检查→实验室检查  
基因片断→基因片段  
甲氨喋呤→甲氨蝶呤  
雷帕霉素→西罗莫司  
丝裂酶素→丝裂霉素  
尿生殖隔→尿生殖膈  
异性蛋白→异种蛋白  
秩和检验→秩和检验  
节段性肠炎→局限性肠炎  
考马斯亮兰→考马斯亮蓝  
免疫印记法→免疫印迹法  
应急性溃疡→应激性溃疡  
直肠阴道膈→直肠阴道隔  
毛细血管嵌压→毛细血管楔压