

·院士论坛·消化外科进展·

中国儿童肝移植的现状与挑战

夏强 封明轩

上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科, 上海 200127

通信作者: 夏强, Email: xiaqiang@shsmu.edu.cn

【摘要】 历经20余年的发展, 儿童肝移植在我国已成为一种常规外科技术, 目前年手术量已经位列世界第一。进一步提升肝移植技术水平、提高术后管理工作使肝移植患儿回归正常社会生活是学界需要面临的挑战。当代医学在精准外科、微创技术、大数据信息互联以及人工智能领域的发展也带给研究者新的机遇。笔者从中国儿童肝移植适应证、手术技术、术后管理体系、免疫抑制和免疫耐受、社会人文和伦理5个方面开展深入讨论, 以期推动我国儿童肝移植相关领域的发展。

【关键词】 肝移植; 儿童; 现状; 挑战; 机遇

基金项目: 上海市“科技创新能力计划”医学创新研究专项(22Y21900400)

The current status and challenges of pediatric liver transplantation in China

Xia Qiang, Feng Mingxuan

Department of Liver Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

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

【Abstract】 After more than 20 years of development, pediatric liver transplantation has become a routine surgical practice in China, and currently ranks first in the world in terms of surgery quantity yearly. Further improving of liver transplantation technique and enhancing postoperative management to enable pediatric liver transplantation patients to return to normal social life are challenges for the academic community. The development of precision surgery, minimally invasive technology, big data information interconnection, and artificial intelligence has also brought new opportunities to researchers. The authors discuss the indications, surgical techniques, postoperative management system, immune suppression and tolerance, social humanities and ethics of pediatric liver transplantation in China, in order to promote the development of related fields of pediatric liver transplantation in China.

【Key words】 Liver transplantation; Child; Current status; Challenges; Opportunities

Fund program: Shanghai "Science and Technology Innovation Action Plan" Medical Innovation Research Special Project (22Y21900400)

20世纪50年代以来, 肝移植经历从开始到实践的重大飞跃, 儿童肝移植的发展始终贯穿其中: 1967年首例肝移植、1981年首例减体积肝移植、1988年首例劈离式肝移植以及1990年首例活体肝移植均在儿童中完成^[1-2]。继欧洲国家和美国之后, 以日本为代表的国家和以中国台湾为代表的地区也开始有序开展各种肝移植, 尤其是基于亲体肝

移植的儿童肝移植, 并获得令人鼓舞的结果^[3-4]。中国的儿童肝移植经历早期的失败后直至21世纪之交, 数个移植中心相继报道成功病例, 但始终难以形成体系和规模^[5-6]。之后, 包括笔者所在的上海交通大学医学院附属仁济医院、天津市第一中心医院以及首都医科大学附属北京友谊医院发展为我国最早系统开展儿童肝移植的3大医学中心, 使

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240108-00013

收稿日期 2024-01-08

引用本文: 夏强, 封明轩. 中国儿童肝移植的现状与挑战[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(1): 49-54. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240108-00013.



我国成功度过儿童肝移植 1.0 时代。从历史发展角度而言,我国已经或正在进入儿童肝移植 2.0 时代,目标已不仅是掌握这一代表外科最高水平的技术,而是面向儿童肝移植众多肝病患者群体,为他们提供以移植学为中心的多学科多领域的最优医疗服务,让患儿在移植后最大程度恢复正常生活状态、长大成人并融入社会。

一、中国儿童肝移植的发展现状

目前,中国已发展成为全世界儿童肝移植手术量最多的国家。根据各国各地区移植注册数据,我国目前的年移植手术量>1 000 例,美国为 500~600 例,欧洲国家为 500~700 例^[7-8]。从发展趋势分析,由于起步时间不同,欧洲国家和美国的移植手术量已进入平台期,近 10 年的年移植手术量趋于稳定,且分布于多个移植中心。而我国自 2013 年移植手术量突破 200 例后呈现迅猛发展趋势,不仅手术量增加明显,能稳定开展手术的移植中心也逐步增多。在手术成功率方面,我国成熟的儿童肝移植中心已基本度过学习曲线,达到国际水平。中国、美国、欧洲国家和日本的移植后 1 年生存率分别为 90.5%、88.9%、89.8% 和 88.3%,5 年生存率分别为 83.6%、85.9%、80.9% 和 85.4%。受者术后短期生存率与移植中心的经验密切相关,手术量>200 例移植中心的 1 年、5 年生存率可分别达到 92.4%、85.2%,显著高于手术量较少的移植中心。随着近年来我国肝移植经验的积累和技术规范的推广,儿童肝移植的整体手术成功率势必会进一步提升。

二、中国儿童肝移植未来的发展方向

(一) 手术适应证

儿童肝移植的手术适应证主要包括终末期肝病、肝脏相关代谢缺陷、急性肝衰竭以及肝脏恶性肿瘤等。根据中国肝移植注册中心数据,我国目前儿童受者以胆汁淤积性肝病为主,近年来遗传代谢性肝病的患儿也有所增加,肝脏恶性肿瘤患儿较少。当前,我国对儿童罕见病日益重视,基因治疗和细胞疗法也渐露曙光,肿瘤基础和转化研究日新月异,这些变化会对不同儿童肝移植手术适应证的选择带来影响。

首先,尽管发病率较低,但我国的人口基数决定,罕见病的病例量仍然较大。根据我国最新发布的《罕见病目录》,符合肝移植手术适应证的罕见病约有 20 种,其中胆道闭锁作为新加入的罕见病,其发病机制仍然不明,但在异常免疫反应促进疾病进

展的机制研究方面取得重要进展,对延缓肝脏病变有重要临床意义^[9]。尽管如此,肝移植目前仍是治愈胆道闭锁的唯一方法。对于大多数的单基因遗传罕见病,基因治疗和器官移植在近年来也取得较大进展,但相对于血液系统疾病治疗的成功,肝脏相关遗传病的治疗仍然存在很多技术瓶颈,距离临床应用尚有距离^[10-12]。移植外科医师需关注相关领域研究进展,使更多患儿获得治疗机会。

儿童急性肝衰竭的病因呈多样化,且因患儿年龄不同而有所差异,临床表现以肝衰竭为核心的系统性损伤为主。我国的儿童急性肝衰竭发生率尚无精准数据,美国的发生率为 5~6 例/百万例^[13]。近年来,我国在儿童急性肝衰竭的肝移植方面积累了部分经验,但围手术期的诊断与治疗对患儿的预后至关重要。术前稳定的全身状态,尤其是预防脑水肿的发生能显著改善肝移植预后,而术后对于原发疾病的控制也需在随访中得到强化。目前,人工肝领域技术与方法的改良以及细胞治疗的发展有助于提升儿童急性肝衰竭的综合治疗水平,其中人工肝已开始应用于儿童,但细胞疗法在我国儿童中的应用需要更多的临床探索^[12]。

我国儿童因肝脏肿瘤行肝移植的占比较低。儿童肝脏肿瘤中,肝母细胞瘤的患儿比例>90%,其中约 20% 需行肝移植。但中国肝移植注册中心数据显示:我国每年行肝移植的患儿数量<20 例,美国的数据为 100 例^[14]。导致上述状况的原因为儿童肿瘤相关学科和移植外科的医师沟通不畅,使得多数患儿失去转诊和行肝移植的机会。此外,供肝的短缺也是多数患儿在等待肝移植期间失去手术机会的原因。因此,笔者认为:需要加强我国儿科相关专业与移植外科的相互交流,构建顺畅的转诊体系;同时,适当提高因肝脏恶性肿瘤等待肝移植患儿的优先度,并积极推动活体肝移植的开展;由于目前关于肝母细胞瘤行肝移植患儿诊断与治疗的循证医学证据十分有限,积极推动移植外科与血液肿瘤科开展相关临床研究,在该领域发出中国声音意义重大。

(二) 手术技术

儿童肝移植手术涉及多方面的外科技术,包括安全获取供肝、供受者之间理想匹配,以及成熟的血管重建方案。近年来,我国已建立具有自身特色的手术技术体系,并通过不断创新突破技术禁区,包括儿童供肝的劈离、双支肝静脉的处理、门静脉

整形技术、婴幼儿胆道端端吻合技术等^[15-21]。此外,我国在儿童辅助肝移植领域也进行了有益尝试,包括急性肝衰竭的辅助肝移植、多米诺肝移植以及交叉多米诺肝移植^[22]。随着基因治疗领域技术的突破和方案的成熟,可使更多单基因遗传肝病患儿获益。目前因移植后长期并发症引起的移植物失功,需行二次肝移植的情况日益增多。二次肝移植手术风险显著高于初次肝移植,笔者认为:需在手术时机、供肝选择、高难度血管重建、免疫状态监控方面积累新的经验。

移植技术微创化是移植外科未来发展的重要方向。首先,腹腔镜技术已被广泛应用于活体供肝获取,目前我国几个大规模移植中心均已将腹腔镜手术作为获取供肝的常规技术,并于临床实践中融入吲哚菁绿荧光染色技术、单孔腹腔镜技术以及机器人供肝获取技术等^[23-25]。腹腔镜技术可显著降低供者创伤,使供者特别是女性供者的术后切口更具美观性。机器人手术能提供真实的三维立体感受、稳定的手术操作和高难度的术中动作。随着国产手术机器人的普及,手术费用也将显著降低。微创手术的不足在于开展早期有较高的供肝损伤风险,包括增加热缺血时间、血管损伤等,需经历学习曲线阶段。另一方面,受者的微创化手术也经历腹腔镜辅助到完全腹腔镜的探索并初步获得成功^[26-27]。目前,关于受者的腹腔镜手术均在成人领域开展,对于儿童受者,可先在年龄较大的患儿中开展腹腔镜技术,尤其适合于无手术史、腹腔空间较大且供肝体积较小的活体肝移植受者中进行。上述工作在国际上也处于初步尝试阶段,而我国具有较大的移植病例数,需在严格选择合适病例基础上,加强手术器械的开发和国产化,积极推动儿童肝移植微创化进程,降低手术对供、受者的创伤。

(三)术后管理体系

完美的手术操作是移植后获得长期生存的基础,而术后管理则是需要重视并付诸长期努力的工作。术后管理的挑战主要包括围手术期的诊断与治疗、术后长期随访中内外科并发症的及时发现和处理。针对这些挑战需多学科共同协作,包括移植外科、肝病内科、重症医学科、介入科、感染科、儿童血液肿瘤科、病理科及儿童保健科等。

1. 围手术期管理:儿童肝移植围手术期的风险因素主要包括严重的感染和肝脏以外的器官功能障碍。我国多数移植中心设立的移植ICU通常情

况下无法胜任儿童肝移植后严重并发症的处理,尤其是呼吸衰竭、肾衰竭以及感染性休克的维持治疗。因此,常规的移植ICU和专业儿童医院的儿科ICU之间的沟通合作十分重要,开展良性的合作能优化资源使用,如高频呼吸机、连续性肾脏替代治疗等,也能逐步形成学科特色^[28]。同时,移植外科医师需全程参与重症患儿的治疗以确保移植物功能稳定,尤其是患儿从危重转为平稳但易发生未察觉严重排异反应阶段。

2. 外科并发症的诊断和治疗:外科并发症主要包括肝脏各种管道系统的狭窄和扭转,包括门静脉、胆道、流出道。目前的处理方式以腔内介入治疗为主,如门静脉球囊扩张或支架置入、胆道PTCD+球囊扩张,而对于受者胆道端端重建,ERCP也是有效治疗方法,再次开腹手术为备选方案^[29-30]。随着儿童受者日益增多,需培养善于处理长期外科并发症的医师,尤其是介入科医师。可通过建立成熟的转诊体系,在成熟的移植中心率先开展这一工作,尽可能形成规模和专业特色,制订标准后向全国推广。

3. 感染的预防和治疗:免疫抑制过度引起的各种病原体感染及其严重并发症是导致患儿移植后5年内死亡的重要原因,需多学科协作处理。以EB病毒感染这一儿童肝移植后最棘手的感染为例,既往无感染史婴幼儿的慢性感染率>80%,少数患儿会进展至有症状的EB病毒血症,如消瘦、淋巴结增生以及低蛋白血症,严重者发生移植后淋巴组织增生症。目前移植外科随访时采取降低免疫抑制药物剂量是一线处理方法,如仍无效果需采用靶向CD20的利妥昔单抗克隆抗体。对于发生移植后淋巴组织增生症的患儿需根据其病理学类型由血液肿瘤科给予规范化治疗,而极少数难治性患儿可选择嵌合抗原受体T细胞免疫疗法^[31-32]。

此外,儿童肝移植后的感染还涉及细菌、真菌以及其他病毒等各种病原体,需建立综合预防和治疗规范,包括推进移植前疫苗的接种,并探索移植后疫苗补接种的安全性和有效性^[33]。移植外科和感染科可通过协作早期发现并处理移植后感染。对于难治性患儿可积极引入新疗法,如分子靶向药物和免疫细胞疗法并开展临床研究。

4. 慢性肝损伤和纤维化预防和治疗:儿童肝移植后的慢性肝损伤最早可从移植后1年开始并贯穿其一生。除去少数有明确原因如手术并发症的

后遗症、病毒性肝炎或自身免疫性肝炎等,多数儿童肝损伤无法明确原因。目前的研究结果认为:T 细胞介导的慢性排异性损伤,以及新发供肝特异性抗体介导的排异反应发挥重要作用,这提示免疫抑制相对不足可能是此类慢性肝纤维化的重要原因^[34]。临床上,肝功能长期稳定患儿发生肝脏纤维化的情况并不少见,因此,推荐对移植后长期生存患儿行常规程序性肝脏穿刺活组织病理学检查、超声弹性测定,并及时调整免疫抑制强度。值得重视的是病理学检查是鉴别肝损伤程度和原因的重要手段,目前我国移植病理学已具备一定工作基础,但儿童肝移植专业还处于初级阶段,尤其是移植后长期肝损伤的病理学诊断缺乏共识和标准,提高诊断水平并寻找新的标志物是未来工作的重要方向^[35]。

5. 随访系统的构建和维护:儿童肝移植后的管理涉及范围较广,需要兼顾的问题较多,因患儿分布于全国不同地区和城市。因此,建立随访体系需全国范围内多学科共同协作。依托互联网信息和大数据平台建立儿童肝移植随访网络,纳入各相关专业医师的同时可辅以专科护士进行协调和沟通工作,进而可成立专业学会制订工作指南以指导工作的开展。美国肝病研究学会和移植学会于 2013 年共同发布儿童肝移植术后长期医疗指南,对我国开展相关工作形成参考和借鉴^[36]。2015 年,我国发布《中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015 版)》^[37]。笔者认为:未来可加强移植学会与其他学会之间的合作,进一步完善我国儿童肝移植的临床诊断与治疗工作并推进随访工作的发展。

(四)免疫抑制和免疫耐受

免疫系统的调节和平衡始终是器官移植领域最重要的主题,其贯穿围手术期管理直至受者的终身。

1. 儿童免疫抑制的优化:肝移植的进展实质上是免疫抑制药物的进展,环孢素的出现使肝移植成为真正可行且预后可期的治疗方式。目前,儿童肝移植免疫抑制方案仍然以钙调磷酸酶抑制剂他克莫司和环孢素为支柱,其他可选药物包括抗代谢类如吗替麦考酚酯、mTOR 抑制剂西罗莫司、单克隆抗体和激素。新型免疫抑制剂的研发仍在进行中,一些小分子药物如托法替尼、贝拉西普显示出一定前景,但应用于儿童肝移植还需要较长时间的研究和探索。儿童免疫抑制治疗需关注原发病以及长

期并发症如肾脏毒性、神经毒性、代谢异常以及感染风险,需根据具体情况调整药物组合和剂量,如有机酸代谢障碍或先天性肝纤维化患儿需减少钙调磷酸酶抑制剂、增加吗替麦考酚酯类药物,以降低肾脏损伤。而对于肝脏肿瘤患儿可加用 mTOR 抑制剂。此外,药物剂型的优化也是儿童肝移植的重要研究方向,如他克莫司颗粒可以进行 0.2 mg 的精确调整,而缓释剂型则能明显降低药物毒性,提高服药依从性。这部分研究我国已进入临床试验评估阶段,相信不久的将来能更多应用于儿童肝移植。

2. 免疫耐受研究的探索:免疫耐受的获得能使患儿免于服用免疫抑制剂,是移植免疫领域重要研究方向。儿童肝移植受者相对于成人更易实现免疫耐受。目前,探索儿童肝移植后免疫耐受的规律和机制,发现特异性标志物,建立诱导免疫耐受的规范化流程是国内外研究的重点。肝移植中的免疫耐受包括严重感染引发的被动耐受、基于稳定状态的操作性耐受以及通过外源途径如细胞因子诱发的诱导性耐受。

在操作耐受性方面,Feng 等^[38]于 2012 年发表的研究成果证实儿童肝移植受者中,>50% 的受者能于停用免疫抑制剂的情况下保持移植肝功能稳定持续>1 年。之后的 1 项多中心研究通过更长时间的随访发现约 37.5% 的儿童肝移植受者能达到操作性耐受^[39]。在诱导性耐受领域,调节性免疫细胞被认为是重要的诱导靶点,目前国外众多研究者尝试输注调节性 T 细胞、IL-2、调节性树突状细胞以及间充质干细胞以增加免疫调节作用,并显示出初步疗效,但长期安全性和有效性仍需进一步观察^[40]。随着我国儿童肝移植后长期生存患儿的数量不断增加,需积极开展免疫耐受临床研究,其中操作性耐受研究主要为观察性,可快速确定筛选标准并入组合适的队列,同时,融入组学研究等,探索特异性标志物,建立适合我国儿童肝移植的操作性耐受规范。诱导性耐受由于涉及外源途径细胞因子或细胞的输注,在我国需更为严格的伦理审核,因此需从国家法律法规层面获得更多支持,也有待更多国外研究的安全性和有效性数据作为借鉴。

(五)关注社会人文和伦理

目前我国儿童肝移植的随访时间多数在 10 年左右,未来如何让这一批患儿健康成长并获得和正常人一样的生命质量,进而融入社会仍存在挑战。

根据欧洲国家和美国的随访数据,肝移植患儿在生长发育、认知功能等生命质量方面总体上低于正常儿童^[41-43]。对于肝移植患儿,尽管今后的婚育是安全的,但也会受到一定程度的影响,需接受专业学科的支持^[44]。此外,肝移植患儿于 18~24 岁在移植领域被称为转化期,其随访和管理将转为成人模式,由相应的专业医师执行。但这一阶段患儿易表现出对自身移植后状态的抗拒和逆反,导致无法进行正常随访,继而严重影响移植肝的存活率^[45]。面对上述困难,需借助多方面的力量。目前国外的移植中心在随访系统中纳入临床精神科医师和社会护工人员,与患儿家长一起共同努力帮助其安全度过转化期,进而结婚生育并融入社会。笔者认为:我国可尝试于移植外科专业内设立新的亚专科“移植内科”,可于专职管理受者长期医学问题的同时扮演医院和社区的桥梁,及时解决肝移植患儿在社会生活中的困难,帮助其安全度过转化期;国家层面也可建立大数据系统,记录肝移植患儿长期生命质量和生育状况,供相关专业人员了解我国肝移植患儿的生存状态并发现潜在问题和制订解决方案。

三、结语

随着我国儿童肝移植稳步发展,未来会有越来越多的肝病患者通过肝移植获得新生。儿童肝移植也将由一门外科技术发展为新兴学科。基于这一理念和笔者提及我国儿童肝移植未来的 5 大发展方向进行探索,整合各相关交叉学科和社会资源,积极引入互联网信息和大数据平台,建立并完善儿童肝移植管理体系,开展高质量临床研究。笔者相信:上述工作将促使肝移植患儿良好恢复正常生活并融入社会,同时推动儿童肝移植相关专业学科的高速发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Vilarinho S, Lifton RP. Liver transplantation: from inception to clinical practice[J]. *Cell*, 2012, 150(6):1096-1099. DOI:10.1016/j.cell.2012.08.030.
- [2] Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(7):434-440. DOI:10.1038/nrgastro.2013.88.
- [3] Chen CL, Concejro A, Wang CC, et al. Living donor liver transplantation for biliary atresia: a single-center experience with first 100 cases[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(11): 2672-2679. DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01528.x.
- [4] Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, et al. Long-term out-

- comes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(7):1830-1839. DOI:10.1111/ajt.12276.
- [5] 李开宗, 窦科峰, 管文贤, 等. 活体肝移植成功 1 例[J]. *人民军医*, 1998, 41(9):516-518.
 - [6] 山东省人民医院肝移植小组. 同种异体原位肝移植术[J]. *中华小儿外科杂志*, 1980, 1(3):135-136.
 - [7] Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: liver[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(Suppl 2): 208-315. DOI:10.1111/ajt.16494.
 - [8] Baumann U, Karam V, Adam R, et al. Prognosis of children undergoing liver transplantation: a 30-year European study[J]. *Pediatrics*, 2022, 150(4):e2022057424. DOI: 10.1542/peds.2022-057424.
 - [9] Wang J, Xu Y, Chen Z, et al. Liver immune profiling reveals pathogenesis and therapeutics for biliary atresia[J]. *Cell*, 2020, 183(7):1867-1883.e26. DOI:10.1016/j.cell.2020.10.048.
 - [10] Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153:113324. DOI:10.1016/j.biopha.2022.113324.
 - [11] Maestro S, Weber ND, Zabaleta N, et al. Novel vectors and approaches for gene therapy in liver diseases[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(4):100300. DOI:10.1016/j.jhepr.2021.100300.
 - [12] Iansante V, Mitry RR, Filippi C, et al. Human hepatocyte transplantation for liver disease: current status and future perspectives[J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(1/2):232-240. DOI: 10.1038/pr.2017.284.
 - [13] Berardi G, Tuckfield L, DelVecchio MT, et al. Differential diagnosis of acute liver failure in children: a systematic review[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2020, 23(6):501-510. DOI:10.5223/pghn.2020.23.6.501.
 - [14] Sindhi R, Rohan V, Bukowinski A, et al. Liver transplantation for pediatric liver cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):720. DOI:10.3390/cancers12030720.
 - [15] 封明轩, 夏强. 儿童活体肝移植的关键技术与预后[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(8):909-911. DOI:10.7507/1007-9424.201807061.
 - [16] Wang Z, Gao W, Dong C, et al. Outcome of split-liver transplantation from pediatric donors weighing 25 kg or less[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(1):58-66. DOI:10.1002/lt.26530.
 - [17] Gao W, Song Z, Ma N, et al. Application of pediatric donors in split liver transplantation: is there an age limit?[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(3):817-824. DOI:10.1111/ajt.15641.
 - [18] Hou Y, Wan P, Feng M, et al. Modified dual hepatic vein anastomosis in pediatric living-donor liver transplantation using left lateral segment grafts with two wide orifices[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:685956. DOI:10.3389/fped.2021.685956.
 - [19] Sun C, Song Z, Dong C, et al. Outflow reconstruction of left lateral graft with two widely spaced hepatic veins in pediatric living donor liver transplantation[J]. *Surgery*, 2022, 172(1):391-396. DOI:10.1016/j.surg.2022.01.026.
 - [20] Feng M, Wan P, Qiu B, et al. Improved portal vein venoplasty with an autogenous patch in pediatric living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(8):1084-1090.

- DOI:10.1002/lt.25011.
- [21] Feng MX, Wan P, Luo Y, et al. Outcomes of duct-to-duct biliary anastomosis in pediatric liver transplantation using left sided graft[J]. *Transplantation*, 2022, 106(9S):S204.
 - [22] Zhou GP, Sun LY, Zhu ZJ. The concept of "domino" in liver and hepatocyte transplantation[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13:1756284820968755. DOI: 10.1177/1756284820968755.
 - [23] He K, Pan Y, Wang H, et al. Pure laparoscopic living donor hepatectomy with/without fluorescence-assisted technology and conventional open procedure: a retrospective study in mainland China[J]. *Front Surg*, 2021, 8:771250. DOI:10.3389/fsurg.2021.771250.
 - [24] Li HY, Wei L, Zeng ZG, et al. Laparoscopic left lateral sectionectomy in pediatric living donor liver transplantation by single-port approach: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(23):6103-6109. DOI:10.12998/wjcc.v8.i23.6103.
 - [25] Liao MH, Yang JY, Wu H, et al. Robot-assisted living-donor left lateral sectionectomy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(7):874-876. DOI:10.4103/0366-6999.202745.
 - [26] Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, et al. Elective living donor liver transplantation by hybrid hand-assisted laparoscopic surgery and short upper midline laparotomy[J]. *Surgery*, 2011, 150(5):1002-1005. DOI:10.1016/j.surg.2011.06.021.
 - [27] Suh KS, Hong SK, Lee S, et al. Pure laparoscopic living donor liver transplantation: dreams come true[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(1):260-265. DOI:10.1111/ajt.16782.
 - [28] Qian J, Zhou T, Qiu BJ, et al. Postoperative risk factors and outcome of patients with liver transplantation who were admitted to pediatric intensive care unit: a 10-year single-center review in China[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(11):1241-1249. DOI:10.1177/0885066619849558.
 - [29] Gao H, Wang H, Chen G, et al. Intervention therapy for portal vein stenosis/occlusion after pediatric liver transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2017, 22:222-229. DOI:10.12659/aot.902239.
 - [30] Lin AN, Ou HY, Huang TL, et al. Management of biliary stricture in pediatric living donor liver transplantation recipients[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(6):1844-1848. DOI:10.1016/j.transproceed.2020.02.132.
 - [31] Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disorder[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(Suppl 3):41-54. DOI:10.1111/ajt.12004.
 - [32] Wang T, Feng M, Luo C, et al. Successful treatment of pediatric refractory burkitt lymphoma PTLT after liver transplantation using anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Cell Transplant*, 2021, 30:963689721996649. DOI:10.1177/0963689721996649.
 - [33] 张家旭, 封明轩, 邱必军, 等. 儿童肝移植受者疫苗接种的研究进展[J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(5):312-316. DOI:10.3760/cma.j.cn421203-20201106-00379.
 - [34] Kelly D, Verkade HJ, Rajanayagam J, et al. Late graft hepatitis and fibrosis in pediatric liver allograft recipients: current concepts and future developments[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(11):1593-1602. DOI:10.1002/lt.24616.
 - [35] 全国肝胆肿瘤及移植病理协作组. 肝移植术后常见病变的病理诊断与分级指南(Ⅱ)[J]. *中华器官移植杂志*, 2009, 30(10):626-628. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2009.10.013.
 - [36] Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(8):798-825. DOI:10.1002/lt.23697.
 - [37] 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. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015版)[J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2016, 10(1):2-11. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.01.002.
 - [38] Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants[J]. *JAMA*, 2012, 307(3):283-293. DOI:10.1001/jama.2011.2014.
 - [39] Feng S, Bucuvalas JC, Mazariegos GV, et al. Efficacy and safety of immunosuppression withdrawal in pediatric liver transplant recipients: moving toward personalized management[J]. *Hepatology*, 2021, 73(5):1985-2004. DOI:10.1002/hep.31520.
 - [40] Dai H, Zheng Y, Thomson AW, et al. Transplant tolerance induction: insights from the liver[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1044. DOI:10.3389/fimmu.2020.01044.
 - [41] Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience[J]. *J Pediatr*, 2012, 160(5):820-826.e3. DOI:10.1016/j.jpeds.2011.10.038.
 - [42] Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, et al. Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(2):303-311. DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03363.x.
 - [43] Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, et al. Health status in young adults two decades after pediatric liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(6):1486-1495. DOI:10.1111/j.1600-6143.2012.04080.x.
 - [44] Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(6):621-629. DOI:10.1002/lt.23416.
 - [45] Fredericks EM, Dore-Stites D, Well A, et al. Assessment of transition readiness skills and adherence in pediatric liver transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(8):944-953. DOI:10.1111/j.1399-3046.2010.01349.x.