

肝脏移植治疗纯合型家族性高胆固醇血症的研究进展

赵量, 温军, 郭远林

(中国医学科学院 北京协和医学院 阜外医院内分泌与心血管代谢中心, 北京市 100037)

[关键词] 纯合型家族性高胆固醇血症; 肝脏移植; 动脉粥样硬化性心血管疾病

[摘要] 家族性高胆固醇血症(FH)是一种常染色体遗传代谢性疾病,患者血清中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著升高,导致早发动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)。未经治疗的纯合型家族性高胆固醇血症(HoFH)患者多因动脉粥样硬化性心血管疾病于30岁前死亡。HoFH的降胆固醇治疗包括治疗性生活方式改变、降脂药物治疗、血脂净化和肝脏移植等。降脂药物对HoFH的治疗效果十分有限,血脂净化费用昂贵、有创、需要每1~2周一次的维持,患者依从性差,难以长期应用。90%以上的FH为低密度脂蛋白受体(LDLR)基因突变所致,LDLR主要位于肝脏细胞,肝脏是代谢低密度脂蛋白(LDL)的主要场所。因此,肝脏移植能够实现对功能异常LDLR的替代,是一种纠正胆固醇代谢异常的有效方法。本文主要就肝脏移植的安全性、有效性和目前存在的挑战,应用肝脏移植治疗HoFH的前景进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of liver transplantation for patients with homozygous familial hypercholesterolemia

ZHAO Liang, WEN Jun, GUO Yuanlin

(Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College & Endocrinology and Cardiovascular Metabolism Center, Fuwai Hospital, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] homozygous familial hypercholesterolemia; liver transplantation; atherosclerotic cardiovascular disease

[ABSTRACT] Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant inherited metabolic disorder, patient with FH has an elevated serum low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and a high incidence of premature atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). If untreated, patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) develop premature death by the age of 30 years, generally from ASCVD. Cholesterol-lowering therapies for HoFH include therapeutic lifestyle changes, lipid-lowering pharmacologic therapy, lipid apheresis and liver transplantation, etc. However, the curative effect of the traditional lipid-lowering drugs is still very limited in HoFH population. It is difficult to carry out lipid apheresis constantly because of its high cost, invasiveness, long-term maintenance at weekly or biweekly interval and poor adherence. Nearly 90% of FH is caused by mutations in the LDL receptor (LDLR) gene. Since LDLR are located mainly in the hepatocytes, liver transplantation achieves the replacement of dysfunctional hepatic LDLR, and it is considered to be the effective way to correct hepatic cholesterol metabolism. This paper mainly review the efficacy and safety of liver transplantation, current challenges and the prospect of liver transplantation for HoFH.

1 纯合型家族性高胆固醇血症概述

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是一种常染色体遗传代谢性疾病,其病因

为编码低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein cholesterol receptor, LDLR)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)、前蛋白转化酶枯草杆菌素9型(proprotein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9)或低密度脂蛋

[收稿日期] 2020-07-03

[修回日期] 2020-12-30

[基金项目] 中国心血管健康联盟“2017 进阶研究基金”(T2018-ZX010)

[作者简介] 赵量, 硕士研究生, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 18724533097@163.com。通信作者郭远林, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 guoyuanlin@sina.com。

白受体衔接蛋白 1 (low density lipoprotein receptor adaptor protein 1, LDLRAP1) 的基因位点突变, 导致低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 代谢清除障碍, 血浆中 LDLC 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 显著升高, 临床上以体表部位黄色瘤、早发动脉粥样硬化性心血管疾病为主要特征^[1]。FH 根据突变位点数目可分为纯合型 FH (homozygous FH, HoFH) 和杂合型 FH (heterozygous FH, HeFH)。哥本哈根人群研究显示, HeFH (DLCN 评分 > 5) 的患病率为 1/217^[2]。HoFH 更为少见, 据估计在欧洲人群中患病率为 1/(16 ~ 30) 万^[3]。HoFH 患者胆固醇水平显著增高, LDLC 通常 > 13 mmol/L。未经治疗的 HoFH 患者在 20 岁前发展为动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), 通常于 30 岁前死亡^[4]。鉴于心血管事件的风险与胆固醇的水平和累计暴露时间有关^[5], 因此早期识别、诊断和启动有效地降胆固醇治疗极为重要。尽早启动治疗降低 LDLC 治疗, 从而降低 ASCVD 的风险。目前治疗方法主要包括治疗性生活方式改变、降脂药物治疗和血脂净化。欧洲动脉硬化学会专家共识推荐儿童和成人 HoFH 患者血清 LDLC 水平应分别控制在 3.5 mmol/L 和 2.5 mmol/L 以下, 已发生冠心病的患者血清 LDLC 水平应控制在 1.8 mmol/L 以下^[4]。

2 降脂药物与血脂净化在 HoFH 治疗中的地位

他汀类药物通过抑制胆固醇合成的限速酶 HMG-CoA 还原酶, 减少胆固醇合成, 继而上调细胞表面 LDLR, 加速低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 代谢。一项纳入了 50 位 HoFH 患者的研究表明, HoFH 患者单独使用阿托伐他汀或辛伐他汀 80 mg/d 治疗 12 周后 LDLC 仅降低 6.7%, 联合使用胆固醇吸收抑制剂依折麦布后 LDLC 进一步降低 15% ~ 20%^[6]。

PCSK9 是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶, 与 LDLR 结合后进入肝细胞使其降解, 从而减少 LDLR 对血清 LDLC 的清除。PCSK9 抑制剂可阻止 LDLR 降解, 促进 LDLC 清除。一项纳入了 50 位 HoFH 患者的多中心随机对照试验中, 未经血脂净化的 HoFH 患者在强化他汀治疗的基础上, 与安慰剂对照相比, 应用 PCSK9 抑制剂 Evolocumab, LDLC 进一步降低 30%^[7]。TAUSSIG 研究纳入了 104 名 HoFH 患者, 其中 34 名患者接受血脂净化治疗, 研究显示

应用 Evolocumab 可使 LDLC 降低 20.6%^[8]。然而, PCSK9 抑制剂的降脂效果依赖于 LDLR 的残余活性, 对于 LDLR 缺失型或残余活性极低的 HoFH 患者, PCSK9 抑制剂无效^[9]。

洛美他派 (Lomitapide) 通过抑制微粒体甘油三酯转移酶, 减少极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 的装配, 降低 LDLC 水平。一项研究显示 HoFH 患者给予洛美他派 1.0 mg/(kg · d), 分别使 LDLC 和 ApoB 较基线水平降低 50.9% 和 55.6%^[10], 但该药不良反应发生率较高, 其常见的不良反应包括肝脏转氨酶升高和肝脏脂肪蓄积增加, 目前尚未获批用于 18 岁以下 HoFH 儿童。米泊美生 (Mipomersen) 是一种反义寡核苷酸, 其作用机制是与编码 ApoB 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 结合, 抑制 ApoB 的合成。一项多中心随机双盲对照研究显示, 治疗组 28 位 HoFH 患者 (年龄 > 12 岁) 在常规降脂治疗基础上, 联合应用米泊美生可进一步降低 LDLC 约 25%, 其最常见的不良反应是注射部位反应, 主要安全性问题是肝脏转氨酶升高, 目前该药物尚未获批用于 12 岁以下儿童^[11]。

血脂净化通过选择性清除患者血清中含有 ApoB 成分的脂蛋白, 从而降低 LDLC, 此外血脂净化还能够清除血浆炎症因子和黏附分子, 改善内皮功能^[12]。既往研究提示, 在调脂药物治疗的基础上, 联合血脂净化可使 HoFH 患者 LDLC 降低 57% ~ 75%^[13]。有研究表明长期应用血脂净化可以减少 FH 患者不良心血管事件的发生, 改善预后^[14]。尽管血脂净化可使血脂水平即刻显著下降, 但由于是有创治疗, 费用昂贵, 且需每 1 ~ 2 周净化 1 次维持治疗, 导致患者依从性差, 故限制了其疗效和普及应用。

综上所述, HoFH 患者对传统的降脂药物反应有限, 胆固醇水平很难达到靶目标值。新型调脂药物 PCSK9 抑制剂对于 LDLR 缺失的 HoFH 无效。微粒体甘油三酯转移酶抑制剂洛美他派因存在肝脏安全性问题, 目前仅被批准用于成人 HoFH 的治疗。反义寡核苷酸米泊美生对 HoFH 患儿有一定疗效, 但尚未获批用于 12 岁以下儿童, 且远期安全性尚缺乏数据。血脂净化由于是有创治疗且费用昂贵, 需每 1 ~ 2 周净化 1 次维持治疗, HoFH 患者常难以长期坚持, 限制了其疗效和普及应用。

3 肝脏移植治疗 HoFH 的安全性与疗效

如前所述, 目前降脂药物、血脂净化均难以将 HoFH 患者 LDLC 水平降至理想水平, 且血脂净化在

应用上存在诸多局限性。基于大约 75% 的 LDLR 位于肝脏,通过移植携带正常 LDLR 的供体肝脏替代原有 LDLR 结构和/或数量缺陷的异常肝脏,可有效纠正 LDL 代谢异常^[15]。因此肝脏移植被认为是一种治愈性的治疗措施。Starzl 等^[16]于 1984 年首次报道应用心肝联合移植治疗 HoFH 患者,此患者为 6 岁儿童,由于反复发生心绞痛和心力衰竭需要冠状动脉旁路移植治疗,同年接受心肝联合移植,术前血浆胆固醇含量 >26 mmol/L,术后 10 周降低至 7 mmol/L,血脂异常得到显著和持续改善。

在 Gulsoy 等^[17]回顾分析研究中,8 例 HoFH 患者肝脏移植治疗后中位生存期为 5 年(2~12 年),其中 5 例患者术前有心血管疾病及介入手术病史,术后心血管疾病均无进一步进展。另有 1 例 HoFH 患者在接受心肝联合移植术后,随访 20 年中,心脏和肝脏功能正常,也未出免疫排斥反应^[18]。

据报道,所有肝脏移植后的 HoFH 患者血脂水平平均较术前大幅度降低,临床症状改善,黄色瘤减退至消失^[19],部分已发表的病例报告整理于表 1

(由于部分病例报告缺乏完整的患者参数信息未纳入表中)。其中 3 例患者由于长期高水平的胆固醇导致严重的心脏结构异常,接受了心肝联合移植^[16,18,20]。3 例患者移植了其 HeFH 父/母的肝脏,术后联合应用以他汀为基础的降脂治疗,血脂水平较移植前大幅度下降^[21-22]。术后并发症方面,1 例患者在术后 10 个月发生慢性免疫排斥反应,接受了二次肝脏移植^[23];1 例术后发生内出血,行腹腔探查术后恢复正常^[24];1 例患者术后出现急性免疫排斥反应,经过调整免疫抑制剂的使用方案后肝脏功能恢复正常^[20]。

这些成功经验为 HoFH 患者通过肝脏移植治疗改善心血管功能带来了新希望,然而,由于 HoFH 为罕见病,目前应用肝脏移植治疗 HoFH 的临床证据主要基于已发表的病例报告。欧洲肝脏移植注册研究的数据显示,自 1988 年至 2009 年在欧洲有 21 例 HoFH 患者接受肝脏移植治疗^[25]。因此,尚缺乏肝脏移植治疗 HoFH 的远期并发症以及预后、生活质量方面的较大样本的研究数据。

表 1. 肝脏移植治疗家族性高胆固醇血症病例报告
Table 1. Case reports of liver transplantation for familial hypercholesterolemia

年龄/岁	联合移植	供体类型	移植前		术后并发症	移植后		文献
			TC/ (mmol/L)	LDLC/ (mmol/L)		TC/ (mmol/L)	LDLC/ (mmol/L)	
6	心脏	DD	>26	NA		7	NA	[16]
NA		LD	22.5	18.6		7.4	4.7	[21]
2		LD	25.3	18.4		7.5	4.7	[21]
13		LD	23.4	22.2		4.9	3.6	[26]
14		LD	22.1	21		3.5	1.8	[26]
9	心脏	LD	24.2	23.1		3.9	2.4	[26]
46		DD	7.3	5.3	术后 1 周免疫排斥	4.7	2	[20]
3		DD	28.3	22.3		4.4	NA	[27]
4		LD	24	NA		6	NA	[22]
7		LD	19.3	21		4.7	3.3	[28]
10		DD	20.8	19.2		5.6	3.9	[23]
15		DD	25.6	24.2	慢性免疫排斥,二次移植	5.6	3.6	[23]
11		DD	24.1	22.9		5.7	3.6	[23]
15		DD	14.2	NA	术后出血	4.1	NA	[24]
11		LD	23.2	NA		3.8	NA	[24]
16	心脏	DD	20.2	19.1		5.1	3.5	[29]
4		NA	25.7	21.2		3.3	1.7	[30]
33		DD	23	21		3.4	2.1	[18]
27		DD	14.9	13.8		4.6	2.2	[31]

注:DD 为已故捐献者,LD 为活体捐献者,NA 为 not available,表示文献中未明确描述。

4 肝移植治疗 HoFH 存在的问题与挑战

应用肝脏移植治疗 HoFH 的时机对患者预后至关重要,目前认为应在心脏并发症发生之前进行,以减少心肝联合移植以及手术风险。Martinez 等^[32]报道了 8 例 HoFH 儿童在接受肝脏移植 1 个月后,TC 和 LDLC 平均水平分别下降至 5.1 mmol/L 和 2.8 mmol/L, Lp(a), ApoB/ApoA1 均下降至正常范围。在 2~6 年的随访中,4 例患有主动脉瓣狭窄的患者中,2 例患者移植术后主动脉瓣狭窄病情继续发展。有人报道了 8 例 HoFH 患者肝脏移植术后,其中 2 例在移植前均存在冠状动脉造影证实的血管病变,分别于术后 2 个月和 18 个月由于心脏骤停而死亡^[33]。尽管有报道证实肝脏移植后,冠状动脉造影提示冠状动脉狭窄程度有所减轻^[30],但另一项研究显示移植术后主动脉瓣以及瓣上狭窄仍有进展^[32],提示应在心脏发生结构性改变前尽早进行肝脏移植的获益有可能更大。有报道,1 例 HeFH 患者由于严重的冠状动脉粥样硬化性心脏病需要心脏移植,接受了心肝联合移植^[34],提示对于某些临床表型严重的 HeFH 患者,也可考虑进行肝脏或心肝联合移植。

目前应用肝脏移植治疗 HoFH 主要面临以下几个挑战:供体数量短缺、围术期死亡与术后并发症,免疫排斥反应和长期应用免疫抑制剂导致的副作用。针对供体数量有限,活体部分移植成为一种选择,研究显示接受活体供肝移植的患者 5 年生存率高于遗体供肝移植^[34]。来自于欧洲肝脏移植注册研究的数据显示,总体上移植术后 5 年存活率为 69%,儿童优于成人。在儿童群体中,活体移植的移植肝存活率明显高于遗体捐献移植^[25]。

随着肝脏移植技术的完善和经验的积累,术后并发症目前已不是主要问题,儿童肝脏移植术后生存率显著改善,Ng 等^[35]对一项儿童肝脏移植进行回顾性分析,儿童肝移植术后 1 年和 5 年存活率分别为 89.8% 和 84.8%。在一项纳入了 36 例接受肝脏移植的 HoFH 患者的研究中,移植后 1 年和 5 年生存率分别为 94% 和 91%^[36]。Kasahara 等^[37]对 2 224 名接受活体供肝移植的儿童进行回顾分析,移植后 1 年、5 年、10 年和 20 年的生存率分别为 88.3%、85.4%、82.5% 和 79.6%。Kasahara 等^[38]的另一项研究显示,2 085 名胆道闭锁患者接受活体供肝移植后 1 年、5 年、10 年和 20 年生存率分别为 90.4%、87.9%、84.6% 和 79.9%。2006 年至 2016 年瑞金医院和华山医院 544 例小儿肝脏移植的数据显

示,术后 30 天、90 天、1 年和 2 年的生存率分别为 95.22%、93.38%、91.36% 和 89.34%^[39]。

术后急性免疫排斥可以通过调整免疫抑制剂使用剂量得以控制,但长期应用免疫抑制剂的安全性尚待观察。有研究报道了 30 例儿童肝脏移植术后(其中 1 例为 FH)长期随访的观察研究结果,发现接受肝脏移植的儿童成年后心血管疾病,慢性肾脏疾病以及高尿酸血症的发生率增高,目前认为与长期使用免疫抑制剂有关^[40]。HoFH 患者移植术后远期可能发生上述疾病。尽管如此,肝脏移植对于 HoFH 患者仍然是非常有效的治疗措施,对于上述可能发生的相关并发症大部分是可以纠正改善的,通过早期识别和干预,降低相关危险因素。随着免疫抑制剂的深入研究,未来的免疫治疗可能会减少与免疫抑制相关的并发症,诱导免疫耐受^[34,41]。

5 总结与展望

综上所述,肝脏移植治疗 HoFH 安全且效果显著。即便供体为 HeFH 患者(父/母),术后应用他汀药物治疗的反应性显著提高,血脂水平较移植前大幅度降低。肝脏移植不能逆转已经发生的心脏器质性病变尤其是主动脉瓣病变,因此应在发生心血管并发症前尽早进行移植。对于肝脏移植围术期死亡风险和长期应用免疫抑制剂的不良反应,随着手术技术的成熟和免疫抑制剂的进展已得到很大改善。针对 HoFH 人群在肝脏移植的远期并发症以及预后、生活质量等方面数据的缺乏,有待建立相关的注册研究以进一步完善。随着科学研究与分子生物学技术的发展,基于新的基因编辑技术如 CRISPR/Cas9 进行靶向肝细胞治疗有望获得与肝脏移植类似的疗效,将为从改善肝脏代谢途径治疗 HoFH 提供新的选择。

[参考文献]

- [1] Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, et al. Genetics of familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(4): 491.
- [2] Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(17): 1384-1394.
- [3] Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous auto-

- somal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands; prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(9): 560-565.
- [4] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia; new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(32): 2146-2157.
- [5] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472.
- [6] Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2002, 105(21): 2469-2475.
- [7] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 341-350.
- [8] Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(4): 280-290.
- [9] Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2013, 128(19): 2113-2120.
- [10] Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 148-156.
- [11] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9719): 998-1006.
- [12] Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, et al. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein apheresis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(8): 679-687.
- [13] Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7): e003294.
- [14] Sampietro T. The incidence of cardiovascular events is largely reduced in patients with maximally tolerated drug therapy and lipoprotein apheresis, *Atheroscler Suppl*. 2015; 268-272.
- [15] Bilheimer, WD, Goldstein JL, Grundy SM, et al. Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(26): 1658-1664.
- [16] Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT, et al. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolaemia [J]. *Lancet*, 1984, 1(8391): 1382-1383.
- [17] Gulsoy KN, Kirnap M, Bascil TN, et al. The curative treatment of familial hypercholesterolemia; Liver transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(12): e13730.
- [18] Ibrahim M, El-Hamamsy I, Barbir M, et al. Translational lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia 20 years post-operatively [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5(3): 351-358.
- [19] Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(2): 121-127.
- [20] Offstad J, Schrumpf E, Geiran O, et al. Plasma exchange and heart-liver transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Clin Transplant*, 2001, 15(6): 432-436.
- [21] Kawagishi N, Satoh K, Akamatsu Y, et al. Long-term outcome after living donor liver transplantation for two cases of homozygous familial hypercholesterolemia from a heterozygous donor [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2007, 14(2): 94-98.
- [22] Khalifeh M, Faraj W, Heaton N, et al. Successful living-related liver transplantation for familial hypercholesterolemia in the Middle East [J]. *Transpl Int*, 2005, 17(11): 735-739.
- [23] Revell SP, Noble-Jamieson G, Johnston P, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolaemia [J]. *Arch Dis Child*, 1995, 73(5): 456-458.
- [24] Kakaei F, Nikeghbalian S, Kazemi K, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia: two case reports [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(7): 2939-2941.
- [25] Adam, R. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3): 675-688.
- [26] Küçükartallar T, Yankol Y, Kanmaz T, et al. Liver

- transplantation as a treatment option for three siblings with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(3): 281-284.
- [27] Moyle M, Tate B. Homozygous familial hypercholesterolaemia presenting with cutaneous xanthomas; response to liver transplantation[J]. *Australas J Dermatol*, 2004, 45(4): 226-228.
- [28] Maiorana A, Nobili V, Calandra S, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia[J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(2): E25-E29.
- [29] Schmidt, HH. Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous pW577R LDL-receptor gene mutation[J]. *Clin Transplant*, 2008, 22(2): 180-184.
- [30] Cephus CE, Qureshi AM, Sexson Tejtel SK, et al. Coronary artery disease in a child with homozygous familial hypercholesterolemia; regression after liver transplantation [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(6): 880-886.
- [31] Page MM, Ekinci EI, Jones RM, et al. Liver transplantation for the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia in an era of emerging lipid-lowering therapies [J]. *Intern Med J*, 2014, 44(6): 601-604.
- [32] Martinez M, Brodlie S, Griesemer A, et al. Effects of liver transplantation on lipids and cardiovascular disease in children with homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(4): 504-510.
- [33] Alim A, Tokat Y, Erdogan Y, et al. Liver transplantation for homozygote familial hypercholesterolemia; the only curative treatment [J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20(8): 1060-1064.
- [34] Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, et al. Current developments in pediatric liver transplantation[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(11): 1509-1520.
- [35] Ng VL, Fecteau A, Shepherd R, et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation; report on 461 children from a North American multicenter registry [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(6): e1128-e1135.
- [36] Mansoorian M, Kazemi K, Nikeghbalian S, et al. Liver transplantation as a definitive treatment for familial hypercholesterolemia; a series of 36 cases[J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(6): 605-611.
- [37] Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, et al. Long-term outcomes 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.
- [38] Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, et al. Living donor liver transplantation for biliary atresia; an analysis of 2 085 cases in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(3): 659-668.
- [39] Pan ZY, Ye F, Wang XQ, et al. Pediatric living donor liver transplantation decade progress in Shanghai; characteristics and risks factors of mortality[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(12): 1352-1364.
- [40] De La Fuente S, Citores MJ, Baños I, et al. Long-term survivors after pediatric liver transplantation are at increased risk for development of cardiovascular disease events; analysis of 30 cases [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(9): 3111-3113.
- [41] Kamath BM, Olthoff KM. Liver transplantation in children; update 2010[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2010, 57(2): 401-414.
- (此文编辑 秦旭平)