

· 临床研究 ·

尼曼匹克病肝移植术后成功妊娠分娩1例并文献复习

郝庆春 曾强 刘保旺 滕亮 窦剑

【摘要】 目的 总结尼曼匹克病肝移植患者术后妊娠的临床经验。方法 回顾性分析1例尼曼匹克病B型患者接受肝移植后成功妊娠分娩的临床资料。结果 该例患者于2011年7月8日行肝移植术，同时行脾动脉结扎，手术及术后恢复顺利，术后常规抗排斥治疗，后逐渐改为单用他克莫司，剂量2.5 mg/d，血药浓度维持在2 ng/mL。2015年9月该患者成功妊娠，于2016年6月2日行剖宫产分娩一男婴。分娩后短期内少量母乳喂养，产妇及新生儿随访至投稿日，母亲正常，婴儿生长发育正常。结论 尼曼匹克病患者肝移植术后妊娠分娩可取得良好结局。

【关键词】 尼曼匹克病，B型；肝移植；妊娠；他克莫司；血药浓度；母乳喂养；致畸作用

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2017) 04-0010-04

Successful pregnancy and delivery in a patient with Niemaoh-Pick disease after liver transplantation: report of one case and literature review Hao Qingchun, Zeng Qiang, Liu Baowang, Teng Liang, Dou Jian. Department of Hepatobiliary Surgery, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China
Corresponding author: Dou Jian, Email: 2423978344@qq.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical experience of patient diagnosed with Niemaoh-Pick disease being pregnant after liver transplantation. **Methods** Clinical data of one case of type B Niemaoh-Pick disease being pregnant after liver transplantation were retrospectively analyzed. **Results** The patient successfully underwent liver transplantation combined with splenic artery ligation on July 8, 2011. She was well recovered postoperatively. After surgery, she received conventional anti-rejection treatment, and gradually switched to use of tacrolimus at a dosage of 2.5 mg/d. The serum drug concentration was maintained at 2 ng/mL. In September 2015, she was successfully pregnant. On June 2, 2016, she delivered a male infant through cesarean section. She could breastfeed the infant in a low quantity early after delivery. Both the mother and infant were followed up until submission date. The mother was physically stable and the infant grew normally. **Conclusions** Patients diagnosed with Niemaoh-Pick disease can obtain favorable clinical outcomes of pregnancy and delivery after liver transplantation.

【Key words】 Niemaoh-Pick disease, type B; Liver transplantation; Pregnancy; Tacrolimus; Serum drug concentration; Breastfeed; Teratogenesis

尼曼匹克病是一种常染色体隐性遗传病，是由于神经鞘磷脂酶缺乏，引起神经鞘磷脂在细胞和组织中累积，从而引发临床上条件性致病的先天性代谢遗传病^[1]。尼曼匹克病具有5种临床分型，一般无法根治，只能进行对症支持治疗，其中的尼曼匹克病B型，也

称之为内脏型，大多以肝脾肿大、肝功能损害为主要特点，最终导致肝衰竭^[2]。肝移植能从根本上解决尼曼匹克病的肝功能损害问题，是一种有效的治疗手段，国内外均已有关报道。肝移植术后，随着肝功能的恢复，育龄期妇女具有正常的月经周期和生育能力^[3-4]。

然而, 肝移植患者术后移植肝的存在、使用免疫抑制剂或发生近期和远期并发症等, 其妊娠分娩与正常人比较有其特殊性。河北医科大学第三医院收治 1 例尼曼匹克病患者, 肝移植后恢复健康, 并顺利妊娠, 足月剖腹产 1 子, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 32 岁。因尼曼匹克病导致肝硬化肝功能失代偿, 表现为黄疸、严重的脾功能亢进、腹腔积液、凝血功能障碍及双下肢水肿。于 2011 年 7 月 8 日行肝移植术, 同时行脾动脉结扎, 手术及术后恢复顺利, 无相关并发症发生。术后早期采用他克莫司 + 吗替麦考酚酯 + 肾上腺皮质激素 (激素) 三联免疫治疗, 半年后停用激素, 1 年后停用吗替麦考酚酯, 单用他克莫司至投稿日, 剂量 2.5 mg/d, 血药浓度维持在 2 ng/mL。患者移植前月经初潮 14 岁, 月经期 5 ~ 7 d, 月经周期 15 d, 移植后 3 个月恢复正常, 月经期 3 ~ 5 d, 月经周期 30 d。此次为首次妊娠, 末次月经为 2015 年 9 月 8 日。妊娠反应较轻, 未出现妊娠期疾病和并发症, 期间持续单用他克莫司 (剂量 2.5 mg/d)。2016 年 6 月 2 日行剖宫产术分娩一男婴, 新生儿体重 3 150 g, 分娩时分别留取母亲静脉血和脐血, 术后 5 d、术后 14 d 留取母亲静脉血和乳汁, 检测他克莫司峰浓度与谷浓度 (表 1)。产后人工喂养, 仅分娩 1 个月前后少量母乳喂养 2 周。产妇及新生儿随访至投稿日, 母亲正常, 婴儿生长发育正常。

表 1 患者 (母亲) 和胎儿各时间点他克莫司浓度
Table 1 Tacrolimus concentrations in the patient and fetus at various time points (ng/mL)

时间点	母亲		胎儿脐血
	静脉血	乳汁	
分娩时	1.2	-	0.6
分娩后 5 d (服药前)	1.4	0.7	-
分娩后 5 d (服药 2 h)	4.1	0.8	-
分娩后 14 d (服药前)	1.2	0.6	-
分娩后 14 d (服药 2 h)	3.8	0.9	-

2 讨论

尼曼匹克病又称为鞘磷脂沉积病, 属先天性糖脂代谢性疾病, 由尼曼和匹克两位学者分别于 1914 年和 1922 年报告, 是一种罕见的常染色体隐性遗传病。

该病是由于神经鞘磷脂酶的先天缺乏致使神经鞘磷脂代谢障碍, 神经鞘磷脂沉积于肝脾等网状内皮系统器官和神经组织细胞中, 组织病理学特征为尼曼匹克细胞 (神经鞘磷脂细胞) 的增殖, 以网状内皮系统及神经组织的改变为主, 亦可侵犯其它脏器^[1-2]。尼曼匹克病可分为 5 个不同类型: A 型 (急性神经型或婴儿型) 为典型的尼曼匹克病, 多在出生后 3 ~ 6 个月内发病, 进行性加重的神经系统症状为主要特点, 伴有黄疸、肝脾肿大、贫血、恶病质, 多因感染于 4 岁以前死亡; B 型 (非神经型或内脏型) 婴幼儿或儿童期发病, 病程进展慢, 肝脾肿大突出, 智力正常, 无神经系统症状, 可存活至成人^[2]; C 型 (幼年型或慢性神经型) 多见儿童期发病, 出生后发育多正常, 少数有早期黄疸, 常首发肝脾肿大, 多数在 5 ~ 7 岁出现神经系统症状, 可存活至 5 ~ 20 岁; D 型 (Nova-scotia 型) 被认为是一种具有加拿大 Nova Scotia 血统的患者类型, 具有 C 型的等位缺陷基因, 临床经过较幼年型缓慢, 有明显黄疸、肝脾肿大和神经症状, 多于学龄期死亡; E 型 (成年型) 成人发病, 智力正常, 无神经症状, 不同程度肝脾肿大, 可长期生存^[5-6]。本例为尼曼匹克 B 型, 临床症状以进行性肝脾肿大及腹胀加重, 伴有腹腔积液, 凝血功能差, 脾功能亢进, 双下肢水肿等肝硬化失代偿为主要表现。对此症临床只能对症支持治疗, 肝移植是唯一可以治愈其肝衰竭的治疗手段, 对于患者的长期生存及生活质量意义重大, 使女性育龄患者肝移植术后能够正常妊娠、生育^[7-9]。早在 1958 年报道了首例器官移植后妊娠, 1978 年报道了世界首例肝移植术后足月妊娠成功分娩的病例。根据美国国家移植术后妊娠登记处 2012 年年报, 1 年中共有 198 例肝移植术后患者的 357 次妊娠, 绝大多数肝移植术后妊娠患者可以取得良好的结局。统计结果表明, 接受原位肝移植手术的病例中女性占 30%, 约 8% 为生育年龄 (18 ~ 49 岁) 的女性, 另外 5% 为女童, 其中有 80% 可以存活至成年并表示会考虑妊娠^[10]。

慢性肝病的育龄妇女常伴有性功能减退、停经、不规则阴道出血等, 往往不能正常妊娠。而肝移植手术后, 绝大多数的育龄女性会在 7 个月内恢复正常的月经周期和生育功能^[9,11], 非酒精性肝病接受肝移植术后 8 周左右可恢复正常的月经周期^[8]。一般认为最佳生育年龄中, 移植手术与妊娠间隔时间越长, 孕期产科和移植植物相关的并发症发生率越低^[12-13]。多数移植中心认为至少应于肝移植术后 1 ~ 2 年后考虑

妊娠^[14]，因为这段时间免疫抑制剂使用较低剂量且能维持稳定的血药浓度，并建立了稳定的移植物功能，此时移植物功能多为理想状态，妊娠分娩不易引发急性排斥反应及妊娠和胎儿的并发症，妊娠结局满意^[12-14]。

移植后用药是否会引起胎儿畸形和其他缺陷是我们要考虑的另一个问题。在正常分娩的胎儿中，畸形发生率为 3% ~ 5%，其中有 2% ~ 3% 的畸形是受妊娠过程中环境或药物影响所致^[15]。一项对 468 例移植术后妊娠患者的调查表明，肝移植术后妊娠胎儿的畸形发生率为 3.5%，与正常人群的无显著差异^[10]。他克莫司是目前肝移植术后一种强效且应用最广泛的免疫抑制剂。美国食品与药品监督管理局（FDA）曾对移植术后常用药物的致畸性进行过分类。他克莫司属于 C 类（不能排除对人类妊娠有害）。人类临床试验时，在 27 例新生儿中有 9 例出生后出现了一过性高钾血症和肾功能异常，研究者认为这主要是由于他克莫司对母体醛固酮和肾素水平的影响造成的^[16]。一项关于 37 例肝移植术后女性受者 49 次妊娠的单中心研究中证实他克莫司在实质器官移植术后妊娠受者应用的安全性，现有的报告也已证实使用正常剂量的他克莫司并不增加出现胎儿早产和低体质量的发生率，并未对胎儿畸形造成影响^[16-19]。

胎盘维持着母亲和胎儿间物质交换，这种交换受到胎盘屏障的限制。胎盘能够减少，但不能阻止药物进入胎儿体内。理论上他克莫司是脂溶性物质，分子量小于 1 000 U，所以胎盘对此不会构成屏障。Jain 等^[16]研究了 37 例使用他克莫司作为免疫抑制剂的肝移植术后患者资料，发现与环孢素相比，他克莫司可以更好地控制排斥反应，减少高血压、子痫前期及其他母体并发症的发生率，并且对妊娠期胎儿及产后新生儿的生长发育没有影响。另有研究表明肝移植受者的静脉血和脐血之间，他克莫司的浓度存在明显梯度（低于 50%）^[16]。本研究也发现，母亲静脉血和脐血中还是存在着明显的浓度梯度，脐带血中的他克莫司浓度明显低于母亲的血药浓度，约相差 50%，下降明显；新生儿没有出现先天畸形。

关于分娩后的哺乳问题，现有大多数学者考虑到安全性问题，药物能通过代谢排泄到乳汁中，不推荐患者使用母乳喂养。国外一项关于 6 例肝移植术后妊娠案例研究中，所有乳汁样品中，他克莫司的浓度几乎是母亲血浆中的一半^[20]。本例患者 4 份乳汁样本中他克莫司的浓度与同时段母体血浆血药浓度的比较

均未超过 50%，因此乳汁中的他克莫司浓度低于脐血。从我们观察结果来看，母乳中他克莫司浓度含量极低。因此我们认为，可以考虑适量母乳喂养。

总之，尼曼匹克病患者肝移植术后妊娠分娩可取得良好结局，婴儿生长发育正常，可采用他克莫司进行免疫抑制治疗，致畸率较低，且新生儿期可考虑适当母乳喂养。

参考文献：

- [1] Vanier MT. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. I. majorsphingolipids of liver and spleen[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 750(1): 178-184.
- [2] Müssig K, Harzer K, Mayrhofer H, et al. Clinical findings in Niemann-Pick disease type B [J]. *Intern Med J*, 2006, 36(2): 135-136. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2005.01013.x.
- [3] Jabiry-Zienjewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, et al. Menstrual cycle and sex hormone profile in perimenopausal women after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(9): 2909-2912. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.08.114.
- [4] Spearman CW, Goddard E, McCulloch MI, et al. Pregnancy following liver transplantation during childhood and adolescence[J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(7): 712-717. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01554.x.
- [5] Castañón Martínez R, Fernández-Velilla Peña M, González Montaña MV, et al. Lung affection in an adult patient with Niemann-Pick disease, type B [J]. *Arch Bronconeumol*, 2012, 48(6): 213-215. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.07.009.
- [6] Simpson WL Jr, Mendelson D, Wasserstein MP, et al. Imaging manifestations of Niemann-Pick disease type B [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(1): W12-W19. DOI: 10.2214/AJR.09.2871.
- [7] Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation[J]. *Clin Transpl*, 2009: 103-122.
- [8] Jabiry-Zieniewicz Z, Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, et al. Pregnancy outcomes among female recipients after liver transplantation: further experience[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(8): 3043-3047. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.08.070.
- [9] Revaux A, Bernuau J, Ceccaldi PF, et al. Liver transplantation and pregnancy[J]. *Presse Med*, 2010, 39(11): 1143-1149. DOI: 10.1016/j.lpm.2010.05.001.
- [10] Kim WR, Stock PG, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: liver[J]. *Am J Transplant*, 2013,

- 13(Suppl 1): 73-102. DOI: 10.1111/ajt.12021.
- [11] Alvaro E, Jimenez LC, Palomo I, et al. Pregnancy and orthotopic liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(5): 1966-1968. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.01.013.
- [12] Jabiry-Zieniewicz Z, Dabrowski FA, Pietrzak B, et al. Pregnancy complications after liver transplantation[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 128(1): 27-29. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.07.032.
- [13] Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. Pregnancy following liver transplantation: review of outcomes and recommendations for management[J]. *Can J Gastroenterol*, 2012, 26(9): 621-626.
- [14] López-Cepero R, de la Vega A, Lynch L. Pregnancy after liver transplantation[J]. *Bol Asoc Med P R*, 2013, 105(1): 9-13.
- [15] Finnell RH. Teratology: general considerations and principles[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103(2 Pt 2):S337-S342.
- [16] Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus[J]. *Transplantation*, 1997, 64(4): 559-565.
- [17] Jain AB, Reyes J, Marcos A, et al. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years[J]. *Transplantation*, 2003, 76(5): 827-832. DOI: 10.1097/01.TP.0000084823.89528.89.
- [18] Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, et al. Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treated systemically with tacrolimus[J]. *Transpl Int*, 2000, 13(Suppl 1): S299-S300.
- [19] Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus[J]. *Transplantation*, 2006, 82(12): 1698-1702. DOI: 10.1097/01.tp.0000252683.74584.29.
- [20] Zheng S, Easterling TR, Hays K, et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(6): 988-996. DOI: 10.1111/bcp.12122.

(收稿日期: 2017-04-28)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)