

肝移植治疗非酒精性脂肪性肝病的研究现状

杨洲 傅斌生

【摘要】 肝移植是治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 导致的相关终末期肝病的最有效手段。但是由于肥胖、代谢综合征等不良因素的影响, 肝移植术后 NAFLD 的复发率很高。近年来, 国内、外对 NAFLD 相关终末期肝病肝移植取得了一定的治疗进展。本文从 NAFLD 及肝移植治疗 NAFLD 等方面的研究进展进行综述。

【关键词】 肝移植; 非酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪肝; 非酒精性脂肪性肝炎; 肥胖; 代谢综合征; 肝硬化; 肝细胞癌

【中图分类号】 R617, R589.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 03-0017-05

Research status of liver transplantation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease Yang Zhou, Fu Binsheng. Department of Hepatic Surgery, Liver Transplantation Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: Fu Binsheng, Email: fubinsh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Liver transplantation is the most effective means to treat the related end-stage liver disease caused by non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). But the recurrence rate of NAFLD after liver transplantation is very high due to the affection of obesity, metabolic syndrome and other adverse factors. In recent years, liver transplantation for NAFLD related end-stage liver disease has made some progress both in China and abroad. This article reviews the research progress of NAFLD and liver transplantation for NAFLD.

【Key words】 Liver transplantation; Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); Non-alcoholic fatty liver; Non-alcoholic steatohepatitis (NASH); Obesity; Metabolic syndrome; Cirrhosis; Hepatocellular carcinoma

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 分为单纯性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), NAFL 是指肝脏出现脂肪变性, NASH 是指肝脏出现小叶炎症和肝细胞肿胀。NAFLD 的发生、发展大多是由于营养过剩及其并发症, 例如中心性肥胖、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良等引起的^[1-2]。代谢综合征等疾病在肝移植受者体内持续存在, 导致肝移植术后 NAFLD 的复发率高达 88%, 其中约 25% 的患者会发展为晚期纤维化^[3]。然而, 对于肝移植术

后 NAFLD 复发、纤维化进展和临床病程仍知之甚少。尽管对 NAFLD 相关终末期肝病患者而言, 肝移植取得了一定的治疗进展, 但是此类患者存在一定的移植风险, 且面临移植前后的诸多挑战, 因此需要重视 NAFLD 以及肝移植在 NAFLD 治疗中的价值和地位。

1 非酒精性脂肪性肝病

1.1 流行病学

NAFLD 的全球发病率约为 25.0%, 亚洲国家

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.03.017

基金项目: “十三五” 国家科技部重大专项 (2017ZX10203205); 广东省自然科学基金科技项目 (2017B030314027); 广东省自然科学基金面上项目 (2016A030313195)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院肝脏外科暨肝移植中心

作者简介: 杨洲, 男, 1993 年生, 硕士研究生, 研究方向为肝移植, Email: 1484439702@qq.com

通信作者: 傅斌生, 男, 1979 年生, 博士, 副主任医师, 研究方向为肝移植、肝癌, Email: fubinsh@mail.sysu.edu.cn

发病率约为 27.4%^[4]。在中国, NAFLD 的发病率逐年增加, 在 2000 年至 2006 年为 18.2%、2007 年至 2009 年为 20.0%、2010 年至 2013 年为 20.9%。虽然我国 NAFLD 的发病率低于发达国家, 但其仍达到了流行病学程度。最近一项荟萃分析显示, 18 岁以上中国人的 NAFLD 发病率为 20.09%, 男性发病率为女性的 2 倍, 并且随着时间的推移呈上升趋势^[5]。随着肥胖等危险因素的增加, 其流行程度也在逐渐增加^[5]。至少 20% 的肥胖成人或儿童以及 5% 的超重人群存在 NAFLD^[4]。

全球的肥胖、2 型糖尿病和代谢综合征患者数量均以惊人的速度增长, 从而导致 NASH 的发病率增加。在 2004 年至 2013 年之间, 美国 NASH 患者数量增加了 170%^[6]。研究发现 NAFLD 是美国和其他发达国家最常见的肝病类型, NASH 发病率在亚洲约为 6.67%, 而在北美约为 29.85%^[7]。一项调查也表明 NAFLD 患者中有 51.3% 是肥胖患者, 而在 NASH 患者中 81.8% 为肥胖患者, 说明肥胖的人更容易患 NASH^[8]。

1.2 危险因素

营养过剩和胰岛素抵抗是 NAFLD 发生的主要危险因素, 其次还有遗传因素、代谢综合征、肠道菌群等^[2]。在过去的 20 年中, 许多亚洲国家由于城市化, 人民的生活方式发生变化, 形成了久坐的生活方式进而导致了营养过剩。世界卫生组织 2014 年全球卫生观察站数据显示 NAFLD 发病率与既定的体质量指数 (body mass index, BMI) 之间有很强的相关性, 随着 BMI 增加而增加^[4]。NAFLD 患者的 BMI 较高, 增加了肝移植与临床失代偿的风险, 同时患者体内的体液滞留和脂肪分布的可变性降低了 BMI 作为确定肝移植候选资格的权重^[9]。代谢综合征被认为是一种胰岛素抵抗综合征, 包括葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、中心性肥胖、血脂异常和高血压。一项关于代谢综合征与 NAFLD 的研究发现, NAFLD 患者的代谢综合征发生率较高, 并且高脂血症和高血糖显示出与 NAFLD 很强的正相关^[10]。

1.3 诊断

肝脏活组织检查 (活检) 仍是诊断 NAFLD 的金标准, 由于其具有侵入性, 因此该技术不太被患者接受^[1]。同时因为仅采集少量的肝脏标本, 不能代表整个肝脏的实际状况, 使其结果存在较大偏差, 因此时常出现低估患者病情的情况^[11]。可疑 NAFLD

患者的血清丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 持续升高, 并且超声或 CT 检查会显示脂肪变性。同时, 还可以使用影像学技术检测肝脏, 根据未增强的腹部 CT 计算肝/脾 CT 值, 且肝 CT 值 <40 Hu 或肝/脾 CT 值比 <0.9 表示存在肝脂肪变性^[12]。

2 肝移植治疗非酒精性脂肪性肝病

肝移植增长最快的病因是 NAFLD。随着全球乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 疫苗接种覆盖率的不断提高, 以及有效控制或根除慢性病毒性肝炎的有效疗法的出现, 使得乙型肝炎 (乙肝) 的发病率逐渐降低。在导致肝硬化、肝细胞癌 (肝癌) 等疾病病因中, NAFLD 的比例则不断增加。尤其是在美国, 因 NAFLD 继发肝癌肝移植的患者人数增加了近 4 倍, 占肝癌肝移植的 13.5%^[8]。一项研究表明, 到 2025 年估计将有 2 500 万美国人患有 NAFLD, 其中 20% 预计会发展为肝硬化或肝癌, 同时因为抗病毒药用于治疗丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 患者, 由慢性肝炎发展为肝癌的发生率将下降, 届时, NAFLD 将会成为肝移植的主要适应证^[6]。由于肥胖、代谢综合征等危险因素增加, 导致 NAFLD 的发病率上升, 预计到 2030 年, 失代偿性肝硬化和肝癌的发病率将分别增加 168% 和 137%, 死亡人数将增加 178%, 因此 NAFLD 及所致的终末期肝病患者需要进行肝移植的数量逐渐增加^[13]。

一项单中心肝移植数据库分析发现, NASH 患者的晚期肝癌发生率比酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)、HCV 和其他疾病患者均较高, NASH 患者的肝癌发生率高达 53.7%, 而 ALD、HCV 和其他疾病导致肝癌发生率分别为 31.2%、47.7% 和 34.5%, 因此 NASH 患者的肝癌发生率更高, 进展更快。与非 NASH 队列相比, 患者的总体生存率没有差异, 这显示肝移植仍然是 NASH 最可行的治疗选择^[14]。一项使用美国国家数据库的研究也发现, 与其他原因导致的肝癌相比, NASH 相关肝癌具有较少的高危肿瘤特征, 因此肝移植是治疗 NASH 的有效方法^[15-17]。2017 年亚太 NAFLD 工作指南准则指出, NASH 肝硬化肝移植的适应证与其他终末期肝病相同。

2.1 术前治疗

生活方式 (包括饮食习惯和体育锻炼等) 改

变是治疗 NAFLD 的基石, 体质量减轻 $\geq 10\%$ 可以使 NAFLD 消退, 并且可以改善肝纤维化。最适合 NAFLD 的饮食方式是低脂肪、低碳水化合物或地中海饮食, 特别是地中海饮食, 由于食物所含热量减少, 并能为患者很好吸收, 因此即使不减轻体质量也可以减少肝脏中的脂肪^[18]。Gelli 等^[19]研究发现, 接受饮食干预(基于地中海饮食), 脂肪变性等级 ≥ 2 级的患者明显好转。一项随机对照试验也发现, 在 NAFLD 中, 长期的生活方式干预可产生抗肥胖作用, 并减轻肝功能异常和脂肪变性^[20]。

肥胖是 NAFLD 的主要危险因素, 日益影响着肝移植的结果^[21]。2019 年关于 NASH 相关终末期肝病的国际肝移植共识声明指出, 仅 1~3 级肥胖症不构成肝移植的禁忌证。但在存在合并症的情况下, 尤其是糖尿病合并症时, 强烈建议对患者进行严格的筛选, 必要时需进行减肥手术。尽管病态肥胖患者的减肥术后并发症发生率较高, 但减肥手术在病态肥胖患者中是可行和有效的, 目前袖胃切除术是首选方法^[22]。一项研究发现, 术后 12 个月 100% 的患者逆转或减少了脂肪变性或脂肪性肝炎的分期, 证明腹腔镜袖胃切除术可用于 NAFLD, 以防止其发展为肝硬化^[23]。由于 NASH 患者通常年龄较大, 并且常存在肥胖和糖尿病等代谢性危险因素, 导致更易患脑血管疾病(cerebrovascular diseases, CVD)和慢性肾病, 肝移植术中、术后病死率升高, 因此对于 NASH 肝硬化患者, 在肝移植术前必须进行详细的心血管评估^[17]。

2.2 预后

NASH 肝移植受者的生存率与其他病因肝移植受者相似^[16], NASH 肝移植受者总的病死率为 31%, 而肝移植术后 5、10、15 年的生存率分别为 86%、71%、51%^[24]。一项关于青年 NASH 患者肝移植的研究发现, 尽管术后 1、3、5 年生存率良好, 但该人群的长期预后欠佳, 只有 58.2% (192/330) 的患者在首次肝移植术后随访终点仍存活, 同时还有 11.5% 的年轻患者需要进行再次肝移植, 其中 1/3 是由于 NASH 复发^[25]。但一项研究表明, 在多变量 Cox 比例风险模型中, NASH 患者比 HCV 患者的移植后生存率更高^[22]。

NAFLD 患者的死亡原因主要是心血管疾病、代谢综合征等并发症。一旦代谢综合征和心血管疾病发展恶化, 患者预后变差, 并可能发展为肝癌^[3]。NASH 肝移植后, 代谢综合征和相关的肝外合并症

仍会在受者体内持续存在。因此, NAFLD 肝移植受者仍有 NAFLD 复发的风险^[24]。一项研究发现肝移植术后 NAFLD 复发与代谢综合征密切相关, 同时会伴有胰岛素抵抗。在术后 1~5 年的随访期内, NAFLD 肝移植受者的复发率为 30%~60%。同时一项对 27 例肝移植术后的 NASH 或隐源性肝硬化受者的研究报道显示, 肝移植术后 5 年 NAFLD 复发率为 100%^[10]。一项对 NASH 相关性肝硬化肝移植受者长期结果的研究中发现, NAFLD 的复发率为 88.2%, 且 NASH 的复发率达 41.2%。大多数患者有 1 级脂肪变性, 而少数患者有 2 级和 3 级脂肪变性。大多数患者没有纤维化, 但 20.6% 的患者有桥接纤维化^[10]。一项单中心研究发现, 肝移植受者的病态肥胖对肝脏移植和受者长期存活率产生不良影响^[21]。一项关于肥胖对肝移植生存影响的荟萃分析显示, BMI 不会影响受者的生存, 但是, 在对相似病因的肥胖和非肥胖肝移植受者分析, 发现肥胖受者的生存期较差, 且具有 NASH 病史合并代谢综合征的患者体质量都有增加的趋势^[26]。

2.3 复发治疗

肝移植受者术后易复发 NAFLD, 占有患者的 88%^[3]。在 2019 年国际肝移植协会 NASH 共识会议上指出: (1) 应避免体质量增加, 并促进体质量减轻, 这是控制代谢综合征的首要干预措施; (2) 应将免疫抑制作用降至最低, 在某些情况下应改为对特定代谢综合征影响较小的药物; (3) 选择用于治疗代谢综合征的药物时应考虑药物间相互作用和肾功能不全。同时指出肝移植术后代谢综合征的治疗应始终从预防开始, 如果饮食和生活方式干预失败, 则可以寻求医学或外科手术干预^[27-28]。胃肠细菌的平衡破坏是 NASH 的危险因素, 通过微生态药物可抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和增强脂联素来改善 NAFLD 患者的肠道微生态系统, 可调节血糖、脂质代谢和保护肝脏免受 NAFLD 损害^[25]。同时发现 NAFLD 患者口服含有 omega-3 脂肪酸的多菌株活性益生菌混合物, 每日 1 次, 连续服用 8 周, 可以减少肝脏脂肪、改善血脂及代谢状况并减少慢性全身性炎症状态^[18]。

3 展望

肝移植是治疗 NAFLD 相关终末期肝病最有效的方法。由于肥胖、代谢综合征等不良因素的影响, 肝

移植术后 NAFLD 的复发率很高。经过数十年的研究,对解决 NAFLD 肝移植相关问题有了显著进展,这为减少肝移植术后 NAFLD 复发、减缓纤维化进展提供了希望。目前营养过剩、胰岛素抵抗及久坐的生活方式是 NAFLD 发生发展及复发的主要影响因素。保持良好的饮食习惯和坚持体育锻炼,将在一定程度上减少肥胖的流行,降低 NAFLD 的发病率,同时对降低肝移植术后 NAFLD 复发率、减缓纤维化进展具有重要作用。

参考文献:

- [1] DRESCHER HK, WEISKIRCHEN S, WEISKIRCHEN R. Current status in testing for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Cells*, 2019,8(8): E845. DOI: 10.3390/cells8080845.
- [2] WONG VW, CHAN WK, CHITTURI S, et al. Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018,33(1):70-85. DOI: 10.1111/jgh.13857.
- [3] BHATI C, IDOWU MO, SANYAL AJ, et al. Long-term outcomes in patients undergoing liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis[J]. *Transplantation*, 2017,101(8):1867-1874. DOI: 10.1097/TP.0000000000001709.
- [4] FAN JG, KIM SU, WONG VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. *J Hepatol*, 2017,67(4):862-873. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.003.
- [5] LI Z, XUE J, CHEN P, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a Meta-analysis of published studies[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014,29(1):42-51. DOI: 10.1111/jgh.12428.
- [6] CARTER D, DIETERICH DT, CHANG C. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in liver transplantation[J]. *Clin Liver Dis*, 2018,22(1):213-227. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.015.
- [7] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016,64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- [8] LIU K, MCCAUGHAN GW. Epidemiology and etiologic associations of non-alcoholic fatty liver disease and associated HCC[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018,1061:3-18. DOI: 10.1007/978-981-10-8684-7_2.
- [9] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018,67(1):328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
- [10] LEE SW, LEE TY, YANG SS, et al. The association of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in a Chinese population[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017,16(2):176-180.
- [11] BEDOSSA P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2017,37 (Suppl 1):85-89. DOI: 10.1111/liv.13301.
- [12] TANAKA N, KIMURA T, FUJIMORI N, et al. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research[J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(2):163-177. DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.163.
- [13] BZOWEJ NH. Nonalcoholic steatohepatitis: the new frontier for liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2018,23(2):169-174. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000502.
- [14] KERN B, FEURSTEIN B, FRITZ J, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma and postoperative complications in patients with nonalcoholic steatohepatitis as a primary indication for deceased liver transplantation[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019,31(2):205-210. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001270.
- [15] LEWIN SM, MEHTA N, KELLEY RK, et al. Liver transplantation recipients with nonalcoholic steatohepatitis have lower risk hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2017,23(8):1015-1022. DOI: 10.1002/lt.24764.
- [16] YOUNOSSI ZM, LOOMBA R, RINELLA ME, et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2018,68(1):361-371. DOI: 10.1002/hep.29724.
- [17] CHITTURI S, WONG VW, CHAN WK, et al. The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 2: management and special groups[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018,33(1):86-98. DOI: 10.1111/jgh.13856.
- [18] ROMERO-GÓMEZ M, ZELBER-SAGI S, TRENELL M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise[J]. *J Hepatol*, 2017,67(4):829-846. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
- [19] GELLI C, TAROCCHI M, ABENAVOLI L, et al. Effect of a counseling-supported treatment with the mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23(17):3150-3162. DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3150.
- [20] DONG F, ZHANG Y, HUANG Y, et al. Long-term

- lifestyle interventions in middle-aged and elderly men with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2016,6:36783. DOI: 10.1038/srep36783.
- [21] CONZEN KD, VACHHARAJANI N, COLLINS KM, et al. Morbid obesity in liver transplant recipients adversely affects longterm graft and patient survival in a single-institution analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2015,17(3):251-257. DOI: 10.1111/hpb.12340.
- [22] TSOCHATZIS E, COILLY A, NADALIN S, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2019,103(1):45-56. DOI: 10.1097/TP.0000000000002433.
- [23] ESQUIVEL CM, GARCIA M, ARMANDO L, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy resolves NAFLD: another formal indication for bariatric surgery?[J]. *Obes Surg*, 2018,28(12):4022-4033. DOI: 10.1007/s11695-018-3466-7.
- [24] PAIS R, BARRITT AS 4TH, CALMUS Y, et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges[J]. *J Hepatol*, 2016,65(6):1245-1257. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.033.
- [25] ALKHOURI N, HANOUNEH IA, ZEIN NN, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in young patients[J]. *Transpl Int*, 2016,29(4):418-424. DOI: 10.1111/tri.12694.
- [26] SAAB S, LALEZARI D, PRUTHI P, et al. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: a Meta-analysis[J]. *Liver Int*, 2015,35(1):164-170. DOI: 10.1111/liv.12431.
- [27] GERMANI G, LARYEA M, RUBBIA-BRANDT L, et al. Management of recurrent and de novo NAFLD/NASH after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2019,103(1):57-67. DOI: 10.1097/TP.0000000000002485.
- [28] PATEL YA, BERG CL, MOYLAN CA. Nonalcoholic fatty liver disease: key considerations before and after liver transplantation[J]. *Dig Dis Sci*, 2016,61(5):1406-1416. DOI: 10.1007/s10620-016-4035-3.
- (收稿日期: 2020-01-28)
(本文编辑: 王维苹 吴秋玲)

(上接 394 页 from page 394)

- [17] SHEN Y, LIU J, ZHONG L, et al. Clinical phenotypes and genotypic spectrum of cystic fibrosis in Chinese children[J]. *J Pediatr*, 2016, 171:269-276. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.12.025.
- [18] SAVANT AP, MCCOLLEY SA. Cystic fibrosis year in review 2018, part 1[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(8):1117-1128. DOI: 10.1002/ppul.24361.
- [19] MARTINIANO SL, TOPRAK D, ONG T, et al. Highlights from the 2017 North American Cystic Fibrosis Conference[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(7):979-986. DOI: 10.1002/ppul.24000.
- [20] RAFEEQ MM, MURAD HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):84. DOI: 10.1186/s12967-017-1193-9.
- [21] STRUG LJ, STEPHENSON AL, PANJWANI N, et al. Recent advances in developing therapeutics for cystic fibrosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(R2):R173-R186. DOI: 10.1093/hmg/ddy188.
- [22] CHAMBERS DC, CHERIKH WS, GOLDFARB SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; focus theme: multiorgan transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(10):1169-1183. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.020.
- [23] RAMOS KJ, QUON BS, HELTSHE SL, et al. Heterogeneity in survival in adult patients with cystic fibrosis with FEV₁ < 30% of predicted in the United States[J]. *Chest*, 2017, 151(6):1320-1328. DOI: 10.1016/j.chest.2017.01.019.
- [24] WEILL D, BENDEN C, CORRIS PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(1):1-15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
- [25] HIRCHE TO, KNOOP C, HEBESTREIT H, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis[J]. *Pulm Med*, 2014:621342. DOI: 10.1155/2014/621342.
- [26] SNELL G, REED A, STERN M, et al. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: a 2017 update[J]. *J Cyst Fibros*, 2017, 16(5):553-564. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.008.
- (收稿日期: 2020-01-27)
(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)