

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH240206

《2023年欧洲器官移植学会共识声明：肝移植中的生物标志物》摘译

白 易, 李金明, 张雅敏

天津市第一中心医院肝胆胰外科, 天津 300392

通信作者: 张雅敏, 13802122219@163.com (ORCID: 0000-0001-7886-2901)

摘要: 2023年8月, 欧洲器官移植学会在线发表了“2023年欧洲器官移植学会共识声明: 肝移植中的生物标志物”。该共识主要围绕肝移植中的生物标志物、临床适用性和未来需求等方面展开, 通过回顾有关原发性疾病复发、慢性肾脏疾病发展和安全摆脱免疫抑制的文献, 来探索新的生物标志物在预测肝移植预后方面的作用。该共识从肝移植后复发性肝脏疾病、复发性肝细胞癌、摆脱免疫抑制、慢性肾脏疾病进展四个方面展开研究, 强调了生物标志物在预测或检测疾病复发中的重要性, 同时也提出了仍需要更大规模的前瞻性研究以提高证据质量。笔者团队对该共识声明进行摘译, 系统介绍了该共识声明中四个方面的研究以及相关讨论和结论, 以期在肝移植中新生物标志物的发现和探索提供更多循证医学证据。

关键词: 肝移植; 生物标志物; 共识; 欧洲

基金项目: 国家自然科学基金(82372194); 天津市卫生健康科技项目(TJWJ2021ZD002, TJWJ2023MS012)

An excerpt of European Society for Organ Transplantation consensus statement on biomarkers in liver transplantation (2023)

BAI Yi, LI Jinming, ZHANG Yamin. (Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300392, China)

Corresponding author: ZHANG Yamin, 13802122219@163.com (ORCID: 0000-0001-7886-2901)

Abstract: In August 2023, the European Society for Organ Transplantation (ESOT) published the ESOT Consensus Statement on Biomarkers in Liver Transplantation online. The consensus statement focuses on biomarkers in liver transplantation, clinical applicability, and future needs and explores the role of new biomarkers in predicting liver transplantation outcomes by reviewing the literature on primary disease recurrence, development of chronic kidney disease (CKD), and safe weaning of immunosuppression. This consensus statement conducts studies from the four aspects of recurrent liver disease after liver transplantation, recurrent hepatocellular carcinoma, weaning of immunosuppression, and CKD progression, emphasizes the importance of biomarkers in predicting or detecting disease recurrence, and proposes that large-scale prospective studies are still needed to improve the quality of evidence. The author's team gives an excerpt of the consensus statement and systematically introduces the four aspects of the consensus statement and related discussions and conclusions, in order to provide more evidence-based medical evidence for identifying and exploring new biomarkers for liver transplantation.

Key words: Liver Transplantation; Biomarkers; Consensus; Europe

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82372194); Tianjin Health Science and Technology Project (TJWJ2021ZD002, TJWJ2023MS012)

共识确立过程由欧洲器官移植学会(ESOT)及其各部门专门的工作组负责, 工作组确定了与肝移植(liver transplantation, LT)中生物标志物相关的关键问题。生物

标志物被定义为可以客观地测量和评估治疗干预措施在正常生理过程、病理过程或药理学反应中作用的特征性指标。在该共识中, 工作组根据PICO方法(PICO=人群、

干预、比较者和结果)制定具体的临床问题。根据PICO的定义,文献检索由移植证据中心的专家人员进行系统评价,随后由指导委员会专家根据需要进行整合。近年来,在临床和基础科研方面,肝细胞癌(HCC)的生物学标志物研究取得了一些进展,有关LT的生物标志物也逐渐引起了人们的关注。因此,大规模的研究,包括LT术后患者群,对于评估生物标志物的疗效尤为重要。为了更好地指导临床实践,ESOT于2023年8月在*Transplant International*在线发表了《2023年欧洲器官移植学会共识声明:肝移植中的生物标志物》^[1],以期为医务工作者对LT的生物标志物的研究提供重要参考和更为准确的建议。

1 LT后肝脏疾病的复发

自身免疫性疾病,如原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)和自身免疫性肝炎(AIH),约占LT适应证的8%。疾病复发是移植物存活受限的主要原因,因PSC移植的患者复发率为8.6%~27%,因PBC移植的患者复发率为10.9%~42.3%,因AIH移植的患者复发率为7%~42%。复发性疾病的诊断是基于临床、生物学和组织学标准的结合,因此常常具有挑战性。

一些基于组织学,甚至推荐进行肝活检的研究提出可以在没有生化和免疫异常的情况下对疾病复发出作出诊断。对于复发性PBC(rPBC),其诊断金标准是组织学指标,包括上皮样肉芽肿导致的胆管破坏、淋巴细胞胆管炎、导管增生、淋巴细胞聚集和胆管缺陷。而碱性磷酸酶和抗线粒体抗体水平升高是不可靠的诊断指标。对于复发性PSC(rpSC),在轻度胆汁淤积的情况下,观察到胆管造影成像和肝活检结果与PSC相似时,可以作出诊断。LT前免疫球蛋白G水平、高转氨酶水平、严重的炎症活动或移除肝浆细胞浸润、伴随自身免疫性疾病、受体年龄<42岁、供体-受体性别不匹配与AIH复发(rAIH)的高风险相关。移植后自身抗体,如抗核抗体、抗平滑肌抗体和高滴度抗肝肾微粒体抗体,也可预测

rAIH,尽管它们也出现在64%的非自身免疫性肝病移植患者中,但不是特异性指标。

代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)是美国和欧洲最常见的肝脏疾病之一,其患病率在代谢功能障碍相关脂肪性肝病中占7%~30%。在美国,MASH已成为继酒精性脂肪性肝病(ASH)之后的第二大LT适应证,目前在欧洲占LT适应证的8.4%。移植预后方面,与非MASH患者相似,MASH的10年移植存活率为62%。而另一项来自美国的研究表明,MASH与PSC、PBC和AIH相比,LT后的患者生存率明显较低。移植前因素,如代谢综合征、胰岛素抵抗和动脉高血压,不是疾病复发的可靠预测因素。然而,LT前和LT后的高BMI和LT后甘油三酯水平升高是重要的预测因子。与自身免疫性肝病类似,肝活检仍然是评估LT后复发MASH(rMASH)的最可靠方法。

对于上述所有疾病,肝活检仍然是诊断原发性疾病复发的金标准。因此,迫切需要发现更可靠的生物标志物。

1.1 方法及结果 使用Medline和Embase数据库检索相关文献。LT复发性疾病关键问题的证据见表1。

1.2 建议 在发布任何关于应用生物标志物可靠地预测和诊断LT后疾病复发的建议之前,还需要进行更多的研究(证据质量:极低;推荐等级:强)。

1.3 未来研究方向 LT后初始疾病复发过程在表现和严重程度上是不同的。鉴于其对长期预后的影响,确定新的生物标志物用于早期诊断是非常重要的。

总之,解决这一问题的研究数量较少,而且均为回顾性观察,患者数量较少,纳入标准和结果不一致,使得在某些情况下数据集不完整,因此对于使用特异性生物标志物检测LT后原发性肝病复发不能给出强有力的建议。必须进行大规模的前瞻性研究,以确定生物标志物在预测和诊断方面中的作用。

2 LT后HCC的复发

HCC是世界范围内最常见的癌症之一,预计未来几十年发病率将增加。并且与HCC相关的死亡率也很高。

表1 LT后复发性疾病生物标志物的证据总结

Table 1 Summary of evidence for biomarkers in recurrent diseases after LT

指标测试	研究数量			患者数量(例)	可能降低证据确定性的因素				证据质量	
	RCT	比较观察	非比较观察		偏倚风险	间接性	不一致性	不精确性		发表偏倚
AIH复发	0	0	3	133	高	中等	中等	高	可能有	极低
PBC复发	0	4	0	502	高	高	极高	高	可能有	极低
PSC复发	0	1	1	116	高	高	高	高	可能有	极低
MASH复发	0	0	2	274	高	高	极高	高	可能有	极低

注:RCT,随机对照试验。

事实上,治疗策略只对早期肿瘤有效。其中,根据米兰标准,LT被认为是治疗BCLC A期患者的最佳选择。尽管米兰标准的应用使复发率显著降低,但一些符合标准的患者仍然会出现复发,更重要的是,忽略了很大一部分尽管不在米兰标准范围内但可能通过LT治愈的患者。已经提出的几种扩大HCC的纳入标准的模型,通常基于形态学特征、简单的生物标志物(如甲胎蛋白)、移除肝病理和对局部治疗的反应。这些模型已被证明可以充分预测复发风险,但其仍然缺乏反映HCC生物学复杂性的分子因素,在这方面只能部分预测。

事实上,HCC肿瘤中发生了许多已知的基因突变和其他分子改变,并且多项研究报告了分子生物标志物与肝癌患者LT预后之间的关联。已在人体组织中评估的生物标志物可能有助于将HCC分类为指示疾病侵袭性和预后的亚类。此外,依赖于组织的分子分析是侵入性的,通常需要对移除肝进行评估,这严重限制了其在LT前患者的分类和选择以及优化同种异体LT的使用。在这方面,液体活检是一个很有前途的工具,它代表了一种无需组织就能分析肿瘤成分(细胞或肿瘤细胞释放的DNA、RNA或其他分子的小碎片)的微创方法。液体活检是动态的,可以在LT前后的不同时间点进行评估。

2.1 方法及结果 使用Medline和Embase数据库检索相关文献。解决HCC关键问题的证据见表2。

2.2 建议 综上所述,基于证据质量较低,针对“生物标志物能否用于预测LT术后HCC复发”的问题,提出以下建议:虽然研究初步表明液体活检中测量的生物标志物在预测HCC复发中的作用,但无论是选择作为LT患者的预测因素还是指导移植后管理,在将其应用于临床实践之前,需要进行更多的研究(证据质量:低;推荐强度:弱)。

2.3 未来研究方向 HCC是LT最常见的适应证之一。尽管使用米兰标准进行了谨慎的选择,但HCC仍会在一些符合标准的患者中复发,而其他可能从这种治疗中获益的患者则被排除在外。目前,有一些模型主要基于临床变量和传统生物标志物来预测HCC复发,从而帮助甄选移植患者。目前已知HCC有许多遗传变异,其中一些

与移植后预后有关,因此旨在确定新的生物标志物在预测HCC复发中的作用。本文的目的是评估发现新的生物标志物的证据,并确定它们在甄选患者和复发监测中的潜在作用。本研究结果表明,虽然有可能更好地甄选HCC患者,但证据质量仍然很低。因此,在收集到更多证据之前,这些生物标志物不能在临床实践中推荐。

HCC分子生物标志物不仅可以作为LT前选择候选者的明确标准,还可以指导LT后的患者管理。然而,在LT后随访期间进行的连续液体活检可能会造成一种复杂的情况,即可能检测到HCC复发,但横断面成像却无法显示。这种情况是否会经常出现,遇到这种情况时该如何采取最佳治疗方案,选择观察等待还是无根据地进行系统治疗,仍不确定。但需要注意的是,这两种方法都会给患者和医生带来一定的麻烦。

3 LT中摆脱免疫抑制(immunosuppression, IS)

在过去的三十年中,免疫抑制剂的使用使LT的预后有了显著改善。然而,长期IS治疗与严重并发症的发生相关,并增加了毒性反应、机会性感染和恶性肿瘤的发生率。例如,使用钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI)会增加LT受者慢性肾脏疾病(CKD)的发生率。因此,建立长期的移植耐受性而不需要持续的IS是移植的主要目标。然而,目前缺乏必要的工具来识别可能从IS最小化和停药中受益的患者,甚至包括那些在IS减少后存在急性排斥风险的患者。最近的文献描述了来自外周血和同种异体移植物的各种分子、细胞和组织学标志物,这些标志物可能有助于预测LT后患者能否成功脱离IS或在IS减少后可能存在急性排斥反应风险。

3.1 方法及结果 使用Medline和Embase数据库检索相关文献。解决IS最小化和停药关键问题的证据总结见表3~5。

3.2 建议 基于现有证据的质量中等,提出以下建议:生物标志物检测可能通过监测肝损伤来帮助指导摆脱IS。使用非侵入性标志物进行纵向评估可能会对摆脱IS的患者进行更准确的分层(证据质量:中等;推荐强度:弱)。

表2 LT后HCC中生物标志物的证据总结

Table 2 Summary of evidence for biomarkers in HCC after LT

指标测试	研究数量			患者数量(例)	可能降低证据确定性的因素					证据质量
	RCT	比较观察	非比较观察		偏倚风险	间接性	不一致性	不精确性	发表偏倚	
HCC复发率	0	4	10(回顾性)	1 018	高	高	高	高	可能有	极低
移植后监测的费用	0	0	0							极低
HCC未复发生存率	0	2	6(回顾性)	353	高	高	高	高	可能有	极低
移植术后患者的生存率	0	0	3(回顾性)	194	高	高	极高	高	可能有	极低

表3 基于GRADE的IS解除后手术耐受性或损伤风险的证据总结

Table 3 GRADE approach-based summary of the quality of evidence for the development of operational tolerance or risk of injury upon weaning of immunosuppression

指标测试	研究数量			患者数量 (例)	可能降低证据确定性的因素					证据质量
	RCT	比较观察	非比较观察		偏倚风险	间接性	不一致性	不精确性	发表偏倚	
非病毒性患者摆脱IS和LT之间的时间	0	3	0	163	中等	中等	高 ¹⁾	中等	无	低
移植时联合无创PBMC GEX:FGL2/IFNG比值和有创基线肝内FOXP3/IFNG比值	0	0	1	14	高 ²⁾	中等	中等	中等	无	极低
IS最小化期间的dnDSA	0	2	0	130	中等	中等	高 ³⁾	中等	无	极低
hsa-miR-483-3p和hsa-miR-885-5p的血清miRNA图谱	0	1	0	64	中等	中等	中等	中等	无	低
HCC门静脉浸润与摆脱IS后经过的时间之间的关系	0	0	1	18	高 ²⁾	高 ⁴⁾	中等	中等	无	极低
肝内特定基因 ⁵⁾ 的GEX与摆脱IS后时间的相关性	0	0	1	18	高 ²⁾	高 ⁴⁾	中等	中等	无	极低
PBMC在体外产生细胞因子	0	1	0	24	高 ²⁾	高 ⁶⁾	中等	中等	无	极低
外周血Vδ1/Vδ2 T淋巴细胞比值定量	0	2	0	34	高 ²⁾	中等	中等	中等	无	低
性别	0	1	0	98	高 ²⁾	中等	中等	中等	无	低
肝内基因表达 ⁷⁾	0	1	0	75	高 ²⁾	高 ⁸⁾	中等	中等	无	低
血清肝素和铁蛋白	0	1	0	80	高 ²⁾	中等	中等	中等	无	低
IFN-γ的T淋巴细胞生成	0	1	0	24	高 ²⁾	中等	中等	中等	无	低

注:1)有4项研究报告了LT和摆脱IS开始之间较长时间的好处,但一些研究在患者队列中没有发现显著差异。此外,其中2项研究使用了相同的患者群体。2)仅纳入一项样本量较低的研究。3)DSA MFI的截止点还没有真正的定义,不同的研究使用了不同的MFI截止点,这取决于不匹配的HLA位点的可变性。4)已识别的生物标志物和摆脱IS后活检作为移植接受指标的侵袭性并不是与摆脱IS相关移植损伤的有效生物标志物。5)有关的基因:FOXP3、CXCL10、CXCL9、UBD、IRF1、STAT1、IL32、CD52、CD68、STAT1、GPNMB、S1PR1、RGS5、ENPP2、MSL3、OPN3、PAK2、CDH5、SELP。6)虽然该研究表明细胞因子的产生增加,但体外分离和培养将增加其复杂性,是器官移植的一个间接指标。7)5-基因(CDHR2、MIF、PEBP1、SOCS1、TFRC)特征和铁代谢基因、HAMP和TFRC(FDR=0,FC>|2|)、FTHL12和FTHL8。8)侵入性生物标志物,也是排斥反应的间接指标。

表4 基于GRADE的IS期间亚临床移植损伤和急性损伤标志物的证据总结

Table 4 GRADE approach-based summary of the quality of evidence for the identification of subclinical graft injury and acute injury markers during IS

指标检验	研究数量			患者数量 (例)	可能降低证据确定性的因素					证据质量
	RCT	比较观察	非比较观察		偏倚风险	间接性	不一致性	不精确性	发表偏倚	
肝内11基因标记可能发生TCMR	0	1	0	341	中等	中等	中等	中等	无	低
ALT联合肝硬度测量或DSA	0	0	1	185	高 ¹⁾	高 ²⁾	中等	中等	无	极低
ALT与II类DSA的组合	0	0	1	157	高 ¹⁾	高 ²⁾	中等	中等	无	极低
hsa-miR-483-3p和hsa-miR-885-5p的血清miRNA图谱	0	1	0	130	中等	中等	中等	中等	无	低
半乳糖凝集素-1	0	1	0	45	高 ¹⁾	中等	中等 ³⁾	中等	无	极低

注:1)只纳入了一项样本量较低的研究;2)研究表明了中至中度损伤患者的间接分层;3)原始文章中数据的表示与组的命名和样本大小的关系略为复杂。

表5 基于GRADE的LT后急性损伤后基因组标志物的证据总结

Table 5 GRADE approach-based summary of the quality of evidence for the genomic markers of acute injury post-liver transplantation

指数测试	研究数量			患者数量 (例)	可能降低证据确定性的因素					证据质量
	RCT	比较观察	非比较观察		偏倚风险	间接性	不一致性	不精确性	发表偏倚	
使用下一代测序法检测dd-cfDNA	0	1	0	219	中等	中等	中等	中等	无	中等
使用ddPCR检测dd-cfDNA中预先鉴定的供体DNA多态性	0	2	0	185	中等	高 ¹⁾	中等	中等	无	低
miR-122和miR-210的血清诊断特征	0	1	0	30	高 ²⁾	中等	中等	中等	无	低
miR-181a-5p的血浆特征	0	1	0	145	中等	中等	中等	中等	无	低
肝细胞特异性甲基化PTK2B作为dd-cfDNA的标志物	0	1	0	51	高 ²⁾	中等	中等	中等	无	低

注:1)这两项研究使用了不同的截断值,从而降低了潜在的分析适应性;2)仅纳入一项样本量较低的研究。

3.3 未来研究方向 在LT中,侵入性和非侵入性生物标志物在优化IS和评估移植损伤方面的预后及诊断价值已被广泛探讨。然而,目前仍没有可用于临床实践的LT生物标志物。大型多中心临床试验已经在各种分子水平上产生了大量的数据和信息,为细胞游离生物标志物引入临床治疗提供了大好机会。由于样本量小,缺乏适当的对照组或独立验证,研究结果尚未转化为常规临床应用。

4 LT受者CKD

据估计,40%的LT受者会发展为3期CKD,约18%会在LT后5年内发展为终末期肾脏疾病,移植后肾功能恶化的原因之一是CNI。虽然移植后1年内早期CNI的减少与长期肾功能的改善有关,但CNI剂量的减少也与较高的急性排斥反应发生率相关。因此,确定预测LT受者CKD的生物标志物将有助于选择进行早期CNI剂量减少和其他肾保护干预措施的患者。

4.1 方法及结果 维持IS的成人LT接受者是文献检索的重点。表6总结了稳定LT受者中CKD预测的证据。

4.2 建议 基于可获得的证据质量非常低,提出以下建议:生物标志物检测可能有助于预测LT后的CKD(证据质量:极低;推荐强度:弱)。

4.3 未来研究方向 鉴于肾移植后患者CKD的高患病率,早期识别有CKD风险的患者对于有针对性地干预以

预防肾脏恶化至关重要。生物标志物如uGAL、 β 2微球蛋白、CD40抗原等可能有助于早期识别易发展为CKD的LT患者。然而,现有的数据不足以推荐使用生物标志物指导LT后患者肾保护干预的具体临床方案。评估LT后CKD生物标志物的研究数量有限,大多采用小型单中心队列,缺少独立验证队列,导致这些研究发现难以推广到更广泛的LT人群。与使用单一生物标志物相比,多种生物标志物和临床变量的结合可能是预测LT后CKD的最佳策略。未来需要进一步的研究来验证CKD生物标志物的有效性,然后将其纳入LT后的患者临床管理。

5 总结

虽然手术并发症和感染通常发生在LT后早期,但大多数的长期并发症多与疾病复发和持续IS治疗的不良反应(特别是癌症、心血管疾病和CKD)有关。传统上,需要进行非特异性监测,有时还需要进行侵入性监测,以检测复发或新发疾病过程,并指导干预措施。然而,近年来,移植界的重点已经转移到识别更多的非侵入性生物标志物,以便客观地预测移植受者不良事件的出现。在未来,需要进行更大规模的研究,以验证在初步临床试验中发现的与LT相关的生物标志物的效用。表7总结了该工作组关于在LT后患者预后中使用生物标志物的研究问题和建议。

表6 关于预测CKD的证据总结

Table 6 Summary of the evidence addressing the prediction of CKD

论文	总结	证据质量
Levitsky 2020	分析方法:利用发现队列对LT后收集的样本中的16个蛋白建立GFR恶化预测模型;使用验证队列验证预测模型 结果:使用 β 2微球蛋白和CD40抗原等蛋白建立预测模型;模型发现队列的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为0.814,验证队列第一年GFR恶化限制为0.801 局限性:单样本采集时间点;预测模型中包含HCV感染状态(非生物标志物)	中等
Cullaro 2018	分析方法:用于确定尿中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(uNGAL)界限的受试者工作特征曲线,使敏感度/特异度最大化 结果:LT后24h、24h的uNGAL肾功能、初始CNI使用和年龄是CKD的独立预测因素;CKD 4年24h uNGAL的AUC为0.65;当上述所有变量合并后在LT后4年的AUC为0.84 局限性:单中心;无验证队列;将非生物标志物纳入预测模型(即年龄、CNI使用等)	低
Levitsky 2011	分析方法:回顾性识别LT后患者与CKD相关的临床特征;在两个独立队列(检测和验证)中的蛋白质组学检测 结果:年龄、环孢霉素使用和LT前GFR与新发CKD独立相关;在蛋白质组学评估中输入连续变量时,有10种与新CKD相关的蛋白:Cyc、 α 1微球蛋白、 β 2微球蛋白、TFF3、FABP、因子VII、载脂蛋白H、载脂蛋白CIII、嗜铬粒蛋白A和CD40(其中NGAL与CKD无关) 局限性:非前瞻性研究;单样本采集时间点;单中心	低
Milongo 2015	分析方法:前瞻性研究;收集移植前尿液样本进行肽群分析,并观察在LT后6个月与GFR<60 mL/min的相关性 结果:6个月时尿肽中没有与CKD相关的肽;病毒性肝炎是CKD的唯一独立预测因子 局限性:小样本、单中心、单样本采集时间点	极低

表7 研究问题和建议的总结

Table 7 Summary of research questions and recommendations

主题	研究问题	建议	证据质量	等级
复发性疾病	生物标志物是否可以用于诊断LT后的复发性肝病	在提出关于应用生物标志物来可靠地预测和诊断LT后疾病复发的建议之前,还需要进行更多的研究	极低	强
复发性 HCC	生物标志物是否可以用于预测HCC的复发	虽然初步研究表明分子生物标志物在液体活检中的作用,但在预测LT受者HCC复发和指导LT后管理方面,在提出其在临床实践中的应用之前,需要进行更多的研究	低	弱
摆脱 IS	生物标志物是否可以用于安全地摆脱 IS	生物标志物检测可能通过监测肝损伤来指导摆脱 IS。使用非侵入性标志物的纵向评估可能会对患者进行更准确分层	中等	弱
CKD	生物标志物是否可以用于预测LT受者的CKD	生物标志物分析可能有助于预测LT后的CKD	极低	弱

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

收稿日期: 2023-11-30; 录用日期: 2023-12-04

作者贡献声明: 白易、李金明负责文章翻译; 张雅敏负责文章审校。

本文编辑: 林姣

参考文献:

- [1] BERENQUER M, de MARTIN E, HESSHEIMER AJ, et al. European Society for Organ Transplantation consensus statement on biomarkers in liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 2023, 36: 11358. DOI: 10.3389/ti.2023.11358.

引证本文: BAI Y, LI JM, ZHANG YM. An excerpt of European Society for Organ Transplantation consensus statement on biomarkers in liver transplantation (2023) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(2): 252-257.
白易, 李金明, 张雅敏. 《2023年欧洲器官移植学会共识声明: 肝移植中的生物标志物》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 252-257.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | 代谢生物标志物显著增强了对HBV相关慢加急性肝衰竭发生和结果的预测

慢加急性肝衰竭(ACLF)是一种与慢性肝病患者高短期病死率相关的临床综合征。慢性乙型肝炎是中国和亚洲其他国家ACLF(HBV-ACLF)的主要病因。为了提高ACLF患者的疾病管理和生存率,来自上海交通大学的张艳等进行了一项多中心前瞻性研究,旨在发现新的生物标志物,以增强对HBV-ACLF的诊断和预测。

该研究对1024份血浆样本进行了代谢组学分析,这些样本来自入院时出现急性加重的HBV相关慢性肝病患者(367份ACLF和657份非ACLF)。将样本随机分为相等的两份,作为发现集和验证集。使用统计分析和机器学习确定ACLF组中与90天病死率相关的代谢物,以及非ACLF组(pre-ACLF)中与28天内进展为ACLF相关的代谢物。同时在发现集中开发了诊断算法,并使用这些算法来评估验证集中的结果。研究结果显示,ACLF患者的血浆代谢组发生了显著改变,特别是在膜脂代谢、类固醇激素、氧化应激途径和能量代谢方面。在ACLF组和/或非ACLF组中,许多代谢产物与患者90天病死率显著相关。该研究开发了预测ACLF患者90天病死率的算法(发现集和验证集的AUC别为0.87和0.83)以及pre-ACLF的诊断算法(发现集和验证集的AUC分别为0.94和0.88)。为了将该结果转化为实际的临床测试,故使用液相色谱-质谱法(LC-MS)开发了靶向分析。

综上,该研究基于代谢产物生物标志物和临床数据的结合,建立了HBV-ACLF患者预后和ACLF前期的诊断模型,还为临床实验室开发了基于LC-MS的靶向测定法。这些测试明显优于目前的方法,并可能改善ACLF的预防和治疗。

摘译自 ZHANG Y, TAN W, WANG X, et al. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1159-1171. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.011.

(吉林大学第一医院感染病与病原生物学中心肝胆胰内科 冯悦 高沿航 报道)