

慢加急性肝衰竭预后评分模型和标志物研究进展

徐心怡, 俞霞, 屠慧烂, 钱潇含, 杨益大, 施毓

浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治全国重点实验室, 杭州 310003

通信作者: 施毓, zjushiyu@zju.edu.cn (ORCID: 0000-0002-9392-7176)

摘要: 慢加急性肝衰竭 (ACLF) 是一种复杂的临床综合征, 早期识别和准确评估预后对于患者的治疗和管理至关重要。近年来, 随着对 ACLF 发病机制的深入研究, 多种预后标志物被提出并应用于临床实践。本文从临床预测模型、免疫标志物、代谢标志物、遗传和表观遗传标志物、微生物相关标志物以及新兴技术如人工智能和多组学等方面, 系统综述了 ACLF 预后标志物的研究进展, 探讨了不同标志物在 ACLF 预后评估中的价值和前景, 并提出了未来的研究方向。旨在为临床医生提供科学、全面的参考依据, 以更好地指导 ACLF 患者的个体化治疗和管理, 最终改善患者的临床转归。

关键词: 慢加急性肝功能衰竭; 预后; 生物标记; 模型; 统计学

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2304500)

Research advances in prognostic score models and biomarkers for acute-on-chronic liver failure

XU Xinyi, YU Xia, TU Huilan, QIAN Xiaohan, YANG Yida, SHI Yu

State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Hangzhou 310003, China

Corresponding author: SHI Yu, zjushiyu@zju.edu.cn (ORCID: 0000-0002-9392-7176)

Abstract: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a complex clinical syndrome, and early identification and accurate prognostic evaluation are of great importance for patient treatment and management. In recent years, with in-depth research on the pathogenesis of ACLF, multiple prognostic biomarkers have been proposed and used in clinical practice. This article systematically reviews the research advances in prognostic biomarkers for ACLF from the aspects of clinical predictive models, immunological biomarkers, metabolic biomarkers, genetic and epigenetic biomarkers, microbiome-related biomarkers, and emerging technologies such as artificial intelligence and multi-omics, and it also discusses the value and application prospects of these biomarkers in the prognostic evaluation of ACLF and proposes future research directions, in order to provide a scientific and comprehensive reference for clinicians, guide individualized treatment and management of ACLF patients, and finally improve the clinical outcomes of patients.

Key words: Acute-On-Chronic Liver Failure; Prognosis; Biomarkers; Models, Statistical

Research funding: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2304500)

慢加急性肝衰竭 (ACLF) 是一种慢性肝病急性加重引起的危重症, 常伴发多器官功能障碍, 其病死率极高。由于东西方在慢性肝病疾病谱上的差异, 对 ACLF 的认识和定义存在显著不同, 这也导致目前尚缺乏一个被广泛认可的通用预后评估体系。近年来, 欧洲肝病学会慢性肝衰竭研究协作组 (European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium, EASL-CLIF)、

亚太肝病学会 ACLF 研究联盟 (APASL-ACLF Research Consortium, AARC) 以及中国重型乙型肝炎研究组 (Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B, COSSH) 等先后提出了多种预后评价模型, 并在临床实践中得到不同程度的应用。此外, 随着对 ACLF 发病机制的深入研究, 微生物与免疫的交互作用、人工智能 (AI) 技术以及多组学技术在 ACLF 预后研究中的应用逐渐成为当前的研究热

点。本文将对 ACLF 预后标志物的研究进展进行综述, 以期为临床诊断和治疗提供参考依据。

1 临床预测模型

临床预测模型是利用临床中易于获取的人口学、实验室和其他临床信息变量构建预测 ACLF 临床结局的评分模型。过去曾应用终末期肝病预测模型如终末期肝病模型 (MELD) 评分、MELD-Na 评分和 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分等预测 ACLF 临床结局^[1], 然而由于这些模型并非 ACLF 特异, 缺乏某些 ACLF 预后的关键信息, 其预测准确性明显不足。近年来, EASL-CLIF、AARC、COSHH 和中国慢(加急)性肝衰竭联盟 (Chinese Acute-on-chronic Liver Failure Consortium, Ch-CLIF-C) 等 ACLF 研究协作组均开发了 ACLF 临床预测模型。

表 1 汇总和分析了这几种 ACLF 临床预测模型的特点。亚太地区 AARC、COSHH 和 Ch-CLIF-C 组织开发的 AARC-ACLF、COSHH-ACLF II 和 CATCH-MELD 评分只纳入胆红素、INR、肝性脑病和肌酐这四个器官功能参数, 强调以肝衰竭为首表现, 在肝衰竭基础上继发其他器官衰竭的 ACLF 疾病特征, 符合亚太地区学者对 ACLF 疾病的理解和相应的诊断标准。欧洲 EASL-CLIF 组织开发的 CLIF-C-ACLF 模型在胆红素、INR、肝性脑病、肌酐基础上, 进一步增加了平均动脉压、氧合指数等反映循环和呼吸系统功能的参数, 突出了肝外器官衰竭的重要

性, 强调了 ACLF 并不一定以肝衰竭为首表现。CLIF-C-ACLF 模型符合西方以酒精性肝硬化为基础, 感染作为常见诱因的 ACLF 疾病特征。此外, 年龄被广泛认为是与 ACLF 死亡相关的重要危险因素, 因为年龄较大通常与合并症发生率较高、基础疾病持续时间较长、器官对急性损伤的耐受性下降以及肝脏的再生能力较差有关。因此, 大部分模型均加入年龄作为一个新参数。另外, 值得注意的是, CLIF-C-ACLF、COSHH-ACLF II 和 CATCH-MELD 均加入反映系统性炎症的临床标志物, 如白细胞计数、中性粒细胞计数等, 反映了系统性炎症在 ACLF 病理生理机制中的关键作用。

但上述临床预测模型均存在准确性的局限。研究表明, 在无肝移植 1 年死亡风险预测中 COSHH-ACLF II 评分的受试者操作特征曲线 (ROC 曲线) 下面积 (AUC) 为 0.849, 而 CLIF-C-ACLF 评分的 AUC 为 0.795^[2]。这种局限性一方面是因为不同 ACLF 定义差异可能导致模型适用性受限, 尤其在肝硬化患者中^[3]。既往研究显示, 相较于非肝硬化相关 ACLF 患者, 肝硬化相关 ACLF 患者应用现有临床预测模型预测 30 天/90 天病死率时, 模型区分度和校准度均显著下降, 这可能与肝硬化复杂的病理生理机制 (如门静脉高压、凝血功能障碍、肠道菌群紊乱等多重并发症) 导致的风险特征异质性密切相关^[4]。另一方面, 前期多项研究证实, TBil 和 INR 等均为 ACLF 短期预后的强力预测因子^[5]。然而, TBil 和 INR 的界值

表 1 根据 ACLF 诊断标准制定的 ACLF 特异性评分模型

Table 1 ACLF-specific prognostic scoring model developed based on diagnostic criteria

评分模型	提出时间	慢性肝病	病因	观测指标	优点	缺点
CLIF-C-ACLF	2014 年	失代偿期肝硬化	酒精性肝病 (54.7%); 丙型肝炎 (14.9%); 酒精性肝病+丙型肝炎 (10.8%)	肝性脑病分级、TBil、肌酐、INR、平均动脉压、氧合指数、年龄、白细胞计数	基于西方 ACLF 病因构建成建立; 全面评估患者器官衰竭严重程度	计算繁琐, 但研究仅针对 EASL 标准的失代偿期肝硬化患者
AARC-ACLF	2016 年	非肝硬化慢性肝病+代偿期肝硬化	酒精性肝病 (59.5%); 乙型肝炎 (15.8%); 丙型肝炎 (2.0%)	肝性脑病分级、TBil、INR、肌酐、乳酸	基于东方 ACLF 病因构成的大规模人群研究, 更适合亚洲人群; 计算简单, 指标易获取	应用时间较短, 临床价值仍需更多研究证实
COSHH-ACLF II	2021 年	非肝硬化慢性肝病+肝硬化	乙型肝炎 (100%)	肝性脑病分级、INR、年龄、TBil、血清尿素、中性粒细胞计数	相较于 COSHH-ACLF 计算更加简单	研究仅针对 HBV-ACLF 患者, 需要在其他病因所致的 ACLF 队列中进行验证
CATCH-MELD	2024 年	非肝硬化慢性肝病+肝硬化	乙型肝炎 (100%)	年龄、肝性脑病分级、中性粒细胞计数、MELD 评分	模型采用三步开发方法, 包括高循证的荟萃分析和两个高数据质量的大规模、前瞻性队列, 以最大限度地减少候选变量的选择偏倚并确保模型的有效性; 指标易获取	队列主要研究人群为乙型肝炎相关的 ACLF, 需要在非乙型肝炎相关的 ACLF 人群中展开大规模验证; 缺乏国际大样本多中心队列进行验证

存在争议:在亚太地区,APASL将TBil>5 mg/dL和INR>1.5且有28天内出现的肝性脑病或腹水定义为ACLF^[6]。EASL-CLIF将TBil>12 mg/dL和INR>2.5作为肝衰竭和凝血功能衰竭的指标,但ACLF的诊断尚需患者存在肾功能损伤或者肝性脑病^[7]。根据我国的指南,将TBil>10 mg/dL和INR>1.5作为ACLF的诊断标准,此外浙江大学医学院附属第一医院感染科牵头的COSSH研究将TBil>12 mg/dL和INR>1.5作为乙型肝炎ACLF的诊断标准^[8]。近期CATCH-LIFE多中心前瞻性队列(探索队列2 600例,验证队列1 370例)首次通过大数据分析揭示:在肝硬化及进展期肝纤维化人群中,TBil>18 mg/L且INR>2.1时,28天死亡风险独立贡献率达15%。据此提出新阈值标准:TBil>18 mg/L且INR>2.0可作为肝功能衰竭的诊断节点^[9-10]。造成TBil和INR在ACLF诊断中界值差异的原因主要是:(1)地域病因学特征,西方国家以酒精相关肝病为主,亚太地区以HBV感染为首要病因;(2)ACLF定义分歧,东方学者认可非肝硬化基础ACLF(占比15%~25%),西方学者限定为肝硬化急性失代偿;(3)证据等级局限,现行标准多来源于专家共识而非循证医学证据。

2 生物标志物

2.1 免疫生物标志物 系统性炎症被认为是ACLF进展的主要驱动因素。这种高炎症状态是由各种炎症介质(如细胞因子、趋化因子、生长因子和生物活性脂质介质)大量释放而产生的^[11]。高炎症状态会导致免疫介导的组织损伤,并触发固有免疫细胞的活化,使其黏附并迁移到组织中,进一步释放各种介质(例如白三烯、蛋白酶、细胞毒性细胞因子、前列腺素、氧化因子等),从而加剧组织损伤。系统性炎症的级别与ACLF肝外器官衰竭的发生和临床结局密切相关^[12]。

既往研究表明,白细胞计数、中性粒细胞计数、外周循环中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)^[13]、C反应蛋白(CRP)等系统性炎症标志物是ACLF短期预后的强力预测因子。此外,循环可溶性巨噬细胞活化标志物(sCD163)和可溶性甘露糖受体(sMR)作为巨噬细胞激活标志物,随ACLF疾病严重程度呈梯度增加,能预测短期病死率^[14]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是脂质运载蛋白-2基因的产物。在716例因肝硬化并发症住院的患者中,ACLF患者的NGAL水平明显高于无ACLF的急性失代偿期肝硬化患者;且ACLF病情改善的患者基线NGAL水平低于病情稳定或恶化的患者。对于入院时无ACLF的患者,NGAL是住院期间发生ACLF的独立预测因素^[15]。但这些标志物还不足以全面反映ACLF系统性炎症的内型特征,不

能精确衡量系统性炎症的严重程度,不能满足未来开展免疫调节药物在ACLF患者应用的临床试验需求。为此,近期Trebićka团队^[16]利用大规模失代偿期肝硬化和ACLF患者的外周血单个核细胞转录组学数据,开发了基于PYCARD、CD163、LTBR、ZNF608等28个基因的慢性肝衰竭-系统性炎症基因(CLIF-SIG)评分,能够准确评估ACLF患者的系统性炎症强度、临床病程严重程度和预后。然而,另一个值得注意的问题是ACLF患者的免疫状态会随疾病进展发生动态变化。

随着ACLF病程的进展,炎症介质的释放,天平会逐渐向免疫麻痹倾斜。免疫麻痹使患者细菌/真菌感染风险增加,并且使ACLF的临床过程更加复杂化^[17]。目前尚缺乏反映免疫麻痹的免疫学标志物,单核细胞人类白细胞抗原DR位点(HLA-DR)可能是一个潜在的标志物。有研究表明急性肝衰竭患者单核细胞HLA-DR表达显著降低且与免疫抑制相关^[18]。

需要注意的是,目前在ACLF病程中,早期和晚期并未有一个明确的界限,因此,促炎和抗炎更像是天平的两端,如何在疾病动态发展过程中精准选择标志物,可能是未来研究需要重点关注的问题。

2.2 代谢生物标志物 ACLF患者存在严重的代谢紊乱,其特征代谢物上调与肝功能严重程度、全身炎症强度和不良临床结局相关^[19]。一方面,肝脏是人体代谢的核心器官,肝功能的严重障碍导致代谢途径的广泛受损。另一方面,持续的系统性炎症反应竞争维持机体基础稳态物质代谢需要的能量^[20]。

近年来的研究揭示了ACLF患者在线粒体能量、氨基酸、葡萄糖、脂质等代谢途径的严重失衡。反映线粒体功能障碍的代谢标志物如不饱和脂肪酸己酰肉碱、半乳糖醛酸等在ACLF患者外周显著升高,且与ACLF患者28天生存独立相关^[21]。乳酸、戊糖磷酸等糖代谢产物在ACLF死亡患者中异常升高,表明ACLF患者细胞内葡萄糖通过不同的线粒体外途径重新分布^[22]。在氨基酸代谢方面,ACLF患者血液中蛋氨酸、赖氨酸等20余种氨基酸及其衍生物显著升高^[22],这种氨基酸的代谢重编程既源于骨骼肌动员或三羧酸循环中间产物,也支持炎症相关蛋白合成需求^[19]。色氨酸-犬尿氨酸途径代谢物(犬尿氨酸、喹啉酸)的血液浓度与IL-6、TNF- α 等促炎因子水平呈正相关^[23],且其水平变化可提前7天预测器官衰竭进展^[19]。此外,除亮氨酸外的生酮氨基酸及其代谢产物在ACLF患者血液中显著升高,但未检测到 β -羟基丁酸,提示ACLF患者可能存在生酮障碍^[19]。亚精胺作为多胺类代谢物的关键成员,在死亡患者中显著降低,可能反映细胞保护机制的衰竭^[19]。ACLF患者的脂质代

谢重编程表现为脂肪分解产物游离脂肪酸升高而 β -氧化产物减少,同时促炎介质喹啉酸、前列腺素类物质(如花生四烯酸等)积累以及抗炎脂质介质LXA5的显著耗竭^[24]。其中,促炎性脂质如亚油酸自氧化产物EKODE的水平升高与凝血功能障碍和死亡率密切相关^[24]。ACLF患者的葡萄糖代谢主要通过戊糖磷酸途径和葡萄糖醛酸途径重新分配,以支持先天免疫细胞的合成代谢和防御反应^[22]。近期的研究还发现交感神经系统的异常激活与ACLF疾病进展存在关联。代谢组学分析发现,4-羟基-3-甲氧基苯基乙二醇硫酸盐(去甲肾上腺素代谢终产物)水平与ACLF全身炎症标志物(如IL-6、CRP等)同步升高,提示交感神经过度激活加剧分解代谢^[21]。

ACLF患者严重的代谢紊乱及其与疾病进展的关联表明,特定的代谢标志物可能用于ACLF临床结局的预测。欧洲的一项研究纳入了两个前瞻性多中心大型队列:CANONIC队列和PREDICT队列,建立了基于4-羟基-3-甲氧基苯基甘醇硫酸盐、半乳糖醛酸和己酰肉碱的CLIF-C MET模型,其在预测入院后7、14和28天病死率方面优于MELD-Na^[21]。另一项我国的大型队列研究,纳入了1 024例乙型肝炎相关慢性肝病急性加重患者(包括367例ACLF和657例非ACLF),对其血浆样本进行了代谢组学分析,基于哌可酸、N-乙酰天冬氨酸谷氨酸和3-脲基丙酸三种代谢标志物开发了预测ACLF患者90天病死率的算法,AUC在测试集和验证集中分别达到0.87和0.83^[25]。

2.3 遗传及表观遗传标志物 一项关于HBV-ACLF全基因组关联研究发现,HLA-DR的基因变异与HBV-ACLF的发生风险密切相关,特别是rs3129859位点和HLA-DRB1*12:02等位基因是ACLF的主要易感变异,提示HLA-II类限制的CD4⁺T细胞通路在HBV-ACLF免疫发病机制中的重要性。同时,rs3129859有可能作为预测HBV-ACLF发生、严重程度和生存率的预后标志物^[26]。此外,宿主CXCL10^[27]、IL-10^[28]、HLA-DR^[26]、CXCL16^[29]等基因上的遗传变异也发现与HBV感染相关ACLF发生密切相关。而在以酒精性肝硬化为主要群体的欧洲失代偿期肝硬化患者中发现,先天免疫相关基因,如IL-1基因簇(IL-1 β 和IL-1ra)、NOD2、MBL和MASP2等基因多态性与ACLF发生相关^[30]。

表观遗传标志物在预测ACLF预后方面也发挥着重要作用,主要包括循环miRNA、DNA甲基化以及组蛋白修饰。血清miRNA^[31](如miR-122-3p、miR-125b-5p、miR-122、miR-25-3p和miR-6840-3p-jade2)表达谱的变化,血清外泌体的异常表达[如长链非编码RNA核富集转录本1(lncRNA NEAT1)],谷胱甘肽-S-转移酶P1(GSTP1)启动子、泛素结合酶E2Q1(UBE2Q1)启动子、半乳糖凝集素-3

(galectin-3)启动子^[32]和雌激素受体1(ER1)启动子^[33]的异常甲基化,以及组蛋白H3K27me3水平的变化^[34]都被报道是预测ACLF患者疾病严重程度和短期预后的生物标志物。

2.4 细胞死亡标志物 如前所述,ACLF患者存在肝细胞大量坏死,其细胞死亡方式多种多样,包括细胞凋亡、坏死性凋亡、焦亡等。Cao等^[35]通过评估M30-抗原(凋亡细胞标志物)、M65-抗原(总死亡标志物)和HMGB1的预后价值发现,HBV-ACLF患者外周循环中上述三项指标均显著上升,其中M30、M65-抗原是3个月短期病死率的独立预测因子。这与Adebayo等^[36]的研究发现以M30/M65比值定义的凋亡指数在ACLF患者中显著增高相一致。

2.5 微生态失衡标志物 肝脏通过胆道、门静脉和体循环与肠道相通。由宿主和肠道微生物组代谢的内源性(胆汁酸和氨基酸)和外源性(饮食和药物)底物在穿过肠道上皮屏障后,通过门静脉循环直接进入肝脏^[37]。肠道炎症和肠道菌群失调会增加肠道通透性^[38]。肠道菌群成分易位是诱导系统性炎症进而导致失代偿期肝硬化和ACLF的重要驱动因素^[39],因此,肠道微生物组有潜力作为ACLF的预后标志物。

在北美的一项前瞻性研究中,入院时粪便肠道微生物组组成与ACLF的发展、单个器官衰竭以及病死率有关。这项研究表明,预后不良的患者肠道菌群中变形菌门占比较高^[40],这可能是因为变形菌门(如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌)是肝硬化患者发生感染的重要原因^[41]。此外,与次级胆汁酸和短链脂肪酸形成相关的毛螺菌科和梭状芽孢杆菌等本地类群数量减少^[42],而致病性微生物群(如肠球菌科和链球菌科)的增加与病死率高度相关^[40]。另一项对HBV-ACLF患者的研究表明,虽然粪便肠杆菌科、变形菌门和梭杆菌门的丰度在肝硬化或HBV-ACLF患者的循环中没有显著变化,但普雷沃菌科的增加是28天病死率的重要危险因素^[43]。

ACLF患者除了存在肠道微生态紊乱之外,也存在其他部位的微生态失衡。ACLF患者循环16S细菌DNA水平较肝硬化患者显著升高,莫拉克斯菌科、硫卵菌属等条件致病菌优势富集,而放线菌门、 α -变形菌纲等有益菌群显著减少。伯克霍尔德菌科与IP-10正相关,普雷沃氏菌科丰度高则与生存相关^[44]。ACLF患者的口腔和肠道微生物群落的多样性显著降低,致病菌增多、共生菌减少,且二者重叠度上升。此外,致病型富含毒力因子,肠道和口腔微生物组携带大量抗菌耐药基因^[45]。

3 影像学标志物

随着高通量计算技术的发展,研究发现可以从影像

图像中提取出大量的定量特征,通过以上定量的方式可以反映生物医学图像潜在的病理生理信息。目前使用比较多的影像图像主要是计算机断层扫描(CT)、磁共振(MRI)和超声(US)图像。基于CT扫描的肝脏体积^[46]和第三腰椎骨骼肌指数^[47]测定被证实是 ACLF 预后的独立预测因子。并且, Wackenthaler 等^[48]研究发现肝移植术前腹部增强 CT 对 ACLF 3 级肝移植受者的选择及术后 1 年生存率的预测具有重要意义。肝脏 MRI T2 成像能较准确地反映肝功能状态,与某些生化指标具有较好的相关性,对 HBV-ACLF 具有较好的诊断效能^[49]。此外,不同的显影剂增强 MRI 也可用于预测 ACLF 患者的不良结果,例如 Gd-BOPTA 增强 MRI^[50]和 Gd-DTPA 增强 MRI^[51]。2D 剪切波弹性成像是超声成像中较为常用的成像方式。多项研究发现 2D 剪切波弹性成像是 HBV-ACLF 独立的预后因素,将其与其他独立预后因素相结合,可以显著提高 ACLF 预后的预测性能^[52]。

作为一个新兴的研究领域,从医学图像中获取高通量的定量指标,显示出在疾病预后预测方面的潜力。然而,目前大多数研究都是基于回顾性、单中心的设计,因此需要进行更多的前瞻性、多中心的研究来验证其在临床实践中的可用性。同时,还需要建立标准化的数据获取、处理和分析流程,以确保数据的可靠性。通过不断完善和解决数据质量、算法开发和临床实际应用等方面的问题,推动影像组学的发展。

4 未来研究方向

4.1 AI 动态预测 ACLF 预后 在过去的几年里, AI 领域已经从理论研究转向现实世界的应用。AI 因其具有强大的处理异构和非结构化数据以及学习复杂模式和进行预后预测的能力而备受 ACLF 研究者的关注。作为 AI 的一个重要分支,机器学习可以自动学习捕捉复杂的模式,根据数据做出智能决策并提高认知过程的准确性^[53]。根据标记数据的可用性,机器学习方法可以大致分为两类:监督学习和无监督学习。以机器学习为框架,研究者们已经进行了多次尝试,使用不同类型的组学和临床数据集来提高对 ACLF 机制和预后的理解。当前,在 ACLF 研究中, AI 方法已广泛应用于基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学^[22]等领域。近年来, AI 在 ACLF 的其他新兴组学领域也取得了前所未有的成功,包括微生物组学和临床组学^[54]。最近的一项研究提供了证据,表明机器学习可用于改善基于临床大数据的 ACLF 患者预后评估^[55]。研究人员对来自亚太地区 50 个中心的 2 481 例患者开发了一个 AI 模型(AARC-AI Model),用于预测 30 天病死率。该模型的 AUC 为 0.878,显著优

于 MELD 评分和经典 AARC 模型。

可以预见的是,由于 ACLF 存在高病死率、早期可逆性及移植窗口期短等特点,行之有效的机器学习预后预测模型不仅会影响其等待肝移植患者的排队顺序,并且根据预后预测模型结果早期对患者进行分层管理,开展针对性治疗,有望降低 ACLF 患者病死率及其经济负担,提高患者生活质量。然而,机器学习在 ACLF 预后预测应用中仍处于探索阶段。并且,由于 AI 技术需要网络应用程序来预测患者预后,这使得 AI 模型的计算成本都很高。因此,迫切需要一种更好的方法来实现 AI 实时预测。通过自然语言处理和高级的深度学习,从原始的电子健康病例记录中捕获数据,并进行实时预测是未来 AI 发展的方向^[56]。同时,医疗保健人员、信息技术人员、政府和决策者之间需要实行多方合作,以开发和部署 AI 模型在医疗保健中的应用。最后,还需要充分考虑 AI 数据共享存在的伦理问题,包括数据隐私,个人或者机构对健康相关数据获取的权利限定。因此,在 AI 广泛应用于医学之前,监管机构需要谨慎地解决这些问题。

4.2 多组学整合预测 ACLF 预后 组学分析越来越多地在 ACLF 的背景下进行,并为 ACLF 发展过程中的遗传易感性、基因组表达谱以及蛋白质和代谢物水平的变化提供了定性和定量的见解。当前的组学技术主要包括基因组学、转录组学、单细胞 RNA 测序、空间转录组学、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学。

随着高通量技术的不断改进, ACLF 组学数据生成以惊人的速度和范围发展,但其在临床实践和精准医学中的应用仍然存在相当大的挑战。主要包括以下几个问题^[57]:(1)组学数据的质量对结果有相当大的影响;(2)组学方法和分析方案的异质性、缺失数据的处理、有限的可访问性和数据可重复性导致批次间的差异;(3)近年来对 ACLF 的组学研究主要集中在单一的组学水平和特定的组学类型,这可能难以系统和全面地分析 ACLF 复杂生理过程的调节机制;(4)组学的发现如何在临床实践中发挥作用,并对 ACLF 患者的精确治疗提供帮助。

尽管当前 ACLF 的组学研究仍然存在许多挑战,但在未来,随着技术的进步和数据处理能力的提升,包括多组学技术的突破、新兴组学技术的诞生、AI 技术的发展、跨尺度建模的推进、数据共享和标准化的提升、临床应用的拓展、跨学科团队的协作,以及精准医疗的推动,多组学技术在 ACLF 预后预测领域中的应用前景仍然十分广阔。

4.3 精准医学与个体化预后评估 精准医学是一种以个体化医疗为基础的新兴医学模式,其核心在于通过整合多组学数据、临床数据以及环境因素,实现对疾病的精准诊断、治疗和预后预测^[58]。个体化预后评估是精准医

学的重要组成部分,旨在通过综合分析患者的个体特征和生物标志物,预测疾病的发展趋势、严重程度和治疗反应。与传统的预后评估方法相比,个体化预后评估能够提供更精准的风险分层和预后信息,从而帮助临床医生制定更具针对性的治疗策略。如前所述的多组学数据整合、生物标志物的精准应用、AI与机器学习的辅助均可以应用于 ACLF,通过精准医学与个体化预后评估的结合,有望为肝衰竭患者提供更精准的诊断、治疗和预后管理方案,从而显著改善患者的预后和生活质量。

5 结论

ACLF 预后标志物的研究取得了显著进展,但仍面临诸多挑战。未来,随着多组学技术的不断发展和精准医学理念的深入推广,预后标志物的研究将更加系统和精准。通过多学科合作和大规模临床研究,有望发现更多特异性高、敏感性强的预后标志物,并将其转化为临床实践,进一步提升 ACLF 预后模型的准确性,为改善 ACLF 患者的预后提供有力支持。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 徐心怡负责设计论文框架,起草论文;俞霞、屠慧烂负责查找资料,绘制图表;施毓、钱潇含、杨益大负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] MALINCHOC M, KAMATH PS, GORDON FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4): 864-871. DOI: 10.1053/he.2000.5852.
- [2] LI P, LIANG X, LUO JJ, et al. Predicting the survival benefit of liver transplantation in HBV-related acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 32: 100638. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100638.
- [3] KULKARNI AV, SARIN SK. Acute-on-chronic liver failure-steps towards harmonization of the definition! [J]. *J Hepatol*, 2024, 81(2): 360-366. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.036.
- [4] YU X, LI H, TAN WT, et al. Prognosis prediction performs better in patients with non-cirrhosis hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure than those with cirrhosis[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1013439. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1013439.
- [5] LI JQ, LIANG X, YOU SL, et al. Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(5): 1104-1115. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.026.
- [6] SARIN SK, CHOUDHURY A, SHARMA MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): An update[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(4): 353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [7] MOREAU R, JALAN R, GINES P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1426-1437, 1437. e1-1437. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [8] WU TZ, LI J, SHAO L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2181-2191. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.
- [9] QIAO L, TAN WT, WANG XB, et al. Different effects of total bilirubin on 90-day mortality in hospitalized patients with cirrhosis and advanced fibrosis: A quantitative analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 704452. DOI: 10.3389/fmed.2021.704452.
- [10] WANG Y, DONG FC, SUN SN, et al. Increased INR values predict accelerating deterioration and high short-term mortality among patients hospitalized with cirrhosis or advanced fibrosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 762291. DOI: 10.3389/fmed.2021.762291.
- [11] ARROYO V, ANGELI P, MOREAU R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(3): 670-685. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.048.
- [12] MOREAU R, TONON M, KRAG A, et al. EASL clinical practice guidelines on acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 461-491. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.
- [13] GAO FY, LI XS, GENG MF, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio: An independent predictor of survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(11): e639. DOI: 10.1097/MD.0000000000000639.
- [14] NIELSEN MC, HVIDBJERG GANTZEL R, CLÀRIA J, et al. Macrophage activation markers, CD163 and CD206, in acute-on-chronic liver failure[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1175. DOI: 10.3390/cells9051175.
- [15] ARIZA X, GRAUPERA I, COLL M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 57-65. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.002.
- [16] TREBICKA J, AGUILAR F, FARIAS AQ, et al. Gene score to quantify systemic inflammation in patients with acutely decompensated cirrhosis[J]. *Gut*, 2025. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333876. [Online ahead of print]
- [17] O'BRIEN AJ, FULLERTON JN, MASSEY KA, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 518-523. DOI: 10.1038/nm.3516.
- [18] ANTONIADES CG, BERRY PA, DAVIES ET, et al. Reduced monocyte HLA-DR expression: A novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2006, 44(1): 34-43. DOI: 10.1002/hep.21240.
- [19] ZACCHERINI G, AGUILAR F, CARACENI P, et al. Assessing the role of amino acids in systemic inflammation and organ failure in patients with ACLF[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1117-1131. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.035.
- [20] LI ZW, TU S, YU X, et al. Hepatic and extrahepatic metabolic modulation in hbv-related decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure[J]. *Virulence*, 2024, 15(1): 2404953. DOI: 10.1080/21505594.2024.2404953.
- [21] WEISS E, de la PEÑA-RAMIREZ C, AGUILAR F, et al. Sympathetic nervous activation, mitochondrial dysfunction and outcome in acutely decompensated cirrhosis: The metabolomic prognostic models (CLIF-C MET) [J]. *Gut*, 2023, 72(8): 1581-1591. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328708.
- [22] MOREAU R, CLÀRIA J, AGUILAR F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4): 688-701. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.009.
- [23] CLÀRIA X, MOREAU R, FENAILLE F, et al. Orchestration of tryptophan-kynurenine pathway, acute decompensation, and acute-on-chronic liver failure in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1686-1701. DOI: 10.1002/hep.30363.
- [24] LÓPEZ-VICARIO C, CHECA A, URDANGARIN A, et al. Targeted lipidomics reveals extensive changes in circulating lipid mediators in patients with acutely decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 817-828. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.046.
- [25] ZHANG Y, TAN WT, WANG XB, 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.
- [26] TAN WT, XIA J, DAN YJ, et al. Genome-wide association study identi-

- fies HLA-DR variants conferring risk of HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut*, 2018, 67(4): 757-766. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313035.
- [27] DENG GH, ZHOU GQ, ZHANG R, et al. Regulatory polymorphisms in the promoter of CXCL10 gene and disease progression in male hepatitis B virus carriers[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3): 716-726. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.044.
- [28] YAN Z, TAN W, ZHAO W, et al. Regulatory polymorphisms in the IL-10 gene promoter and HBV-related acute liver failure in the Chinese population[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(11): 775-783. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01139.x.
- [29] AJMERA V, HUANG HL, DAO D, et al. Host genetic variant in CXCL16 may be associated with hepatitis B virus-related acute liver failure[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(2): 477-479. e4. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.09.018.
- [30] ALCARAZ-QUILES J, TITOS E, CASULLERAS M, et al. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster influence systemic inflammation in patients at risk for acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 202-216. DOI: 10.1002/hep.28896.
- [31] WEN Y, PENG SF, FU L, et al. Serum levels of miRNA in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(2): 126-132. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.03.004.
- [32] ZHAO J, FAN YC, LIU XY, et al. Hypermethylation of the galectin-3 promoter is associated with poor prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(6): 664-671. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.158.
- [33] FAN XP, DOU CY, FAN YC, et al. Methylation status of the estrogen receptor 1 promoter predicts poor prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2017, 109(12): 818-827. DOI: 10.17235/reed.2017.4426/2016.
- [34] ZHOU TH, SUN Y, LI M, et al. Enhancer of zeste homolog 2-catalysed H3K27 trimethylation plays a key role in acute-on-chronic liver failure via TNF-mediated pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 590. DOI: 10.1038/s41419-018-0670-2.
- [35] CAO ZJ, LI FD, XIANG XG, et al. Circulating cell death biomarker: Good candidates of prognostic indicator for patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14240. DOI: 10.1038/srep14240.
- [36] ADEBAYO D, MORABITO V, ANDREOLA F, et al. Mechanism of cell death in acute-on-chronic liver failure: A clinico-pathologic-biomarker study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(12): 2564-2574. DOI: 10.1111/liv.12850.
- [37] STÄRKEL P, SCHNABL B. Bidirectional communication between liver and gut during alcoholic liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(4): 331-339. DOI: 10.1055/s-0036-1593882.
- [38] LECLERCQ S, CANI PD, NEYRINCK AM, et al. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(6): 911-918. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.04.001.
- [39] CHEN YF, GUO J, QIAN GR, et al. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(9): 1429-1437. DOI: 10.1111/jgh.12932.
- [40] BAJAJ JS, O'LEARY JG, REDDY KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: The North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2328-2335. DOI: 10.1002/hep.25947.
- [41] LLORENTE C, JEPSEN P, INAMINE T, et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 837. DOI: 10.1038/s41467-017-00796-x.
- [42] TREBICKA J, FERNANDEZ J, PAPP M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 842-854. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013.
- [43] RIDLON JM, HARRIS SC, BHOWMIK S, et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(1): 22-39. DOI: 10.1080/19490976.2015.1127483.
- [44] ZHANG Y, ZHAO RH, SHI D, et al. Characterization of the circulating microbiome in acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2019, 39(7): 1207-1216. DOI: 10.1111/liv.14097.
- [45] LEE S, AREFAINE B, BEGUM N, et al. Oral-gut microbiome interactions in advanced cirrhosis: Characterisation of pathogenic enterotypes and salivatypes, virulence factors and antimicrobial resistance[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(4): 622-633. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.046.
- [46] HU CH, JIANG N, ZHENG J, et al. Liver volume based prediction model for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2022, 29(12): 1253-1263. DOI: 10.1002/jhbp.1112.
- [47] LI TZ, XU MM, KONG M, et al. Use of skeletal muscle index as a predictor of short-term mortality in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12593. DOI: 10.1038/s41598-021-92087-1.
- [48] WACKENTHALER A, MOLIÈRE S, ARTZNER T, et al. Pre-operative CT scan helps predict outcome after liver transplantation for acute-on-chronic grade 3 liver failure[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(1): 12-21. DOI: 10.1007/s00330-021-08131-1.
- [49] LAN LJ, LU XF, SHU J. T₂ values for diagnosing acute-on-chronic liver failure in hepatitis B patients[J]. *Curr Med Imaging*, 2021, 17(1): 129-135. DOI: 10.2174/1573405616666200625152357.
- [50] LIU CX, SHEN ZJ, MA H, et al. Gd-BOPTA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging can predict the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(5): 3006-3015. DOI: 10.1007/s00330-021-08440-5.
- [51] DU YN, GUAN CS, LV ZB, et al. T2-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced imaging in predicting the prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 285. DOI: 10.1186/s12876-023-02920-2.
- [52] JIN JY, ZHENG YB, ZHENG J, et al. 2D shear wave elastography combined with MELD improved prognostic accuracy in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(10): 4465-4474. DOI: 10.1007/s00330-018-5336-z.
- [53] TONON M, MOREAU R. Using machine learning for predicting outcomes in ACLF[J]. *Liver Int*, 2022, 42(11): 2354-2355. DOI: 10.1111/liv.15399.
- [54] TREBICKA J, BORK P, KRAG A, et al. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 167-180. DOI: 10.1038/s41575-020-00376-3.
- [55] VERMA N, CHOUDHURY A, SINGH V, et al. APASL-ACLF Research Consortium-Artificial Intelligence (AARC-AI) model precisely predicts outcomes in acute-on-chronic liver failure patients[J]. *Liver Int*, 2023, 43(2): 442-451. DOI: 10.1111/liv.15361.
- [56] BRUYNSEELS K, SANTONI DE SIO F, van den HOVEN J. Digital twins in health care: Ethical implications of an emerging engineering paradigm[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 31. DOI: 10.3389/fgene.2018.00031.
- [57] LI P, LIANG X, LUO JJ, et al. Omics in acute-on-chronic liver failure[J]. *Liver Int*, 2025, 45(3): e15634. DOI: 10.1111/liv.15634.
- [58] JOHANSSON Å, ANDREASSEN OA, BRUNAK S, et al. Precision medicine in complex diseases-Molecular subgrouping for improved prediction and treatment stratification[J]. *J Intern Med*, 2023, 294(4): 378-396. DOI: 10.1111/joim.13640.

收稿日期: 2025-03-26; 录用日期: 2025-04-22

本文编辑: 朱晶

引证本文: XU XY, YU X, TU HL, et al. Research advances in prognostic score models and biomarkers for acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(6): 1030-1036.

徐心怡, 俞霞, 屠慧烂, 等. 慢加急性肝衰竭预后评分模型和标志物研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(6): 1030-1036.