

细胞游离DNA监测排斥反应引起的移植肝损伤研究进展

张志伟¹, 于高¹, 苗文涛¹, 冉林蔚¹, 冯世颖¹, 史志勇² (1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院 肝胆外科及肝脏移植中心, 山西 太原 030001)

摘要: 目前肝移植已经成为治疗终末期肝病的重要手段和方法, 但肝移植术后排斥反应所造成的移植肝损伤仍然是肝移植受者术后的突出并发症之一, 因此减少移植损伤有赖于肝移植术后排斥反应的早期诊断及治疗。细胞游离DNA (cell-free DNA, cfDNA) 是存在于细胞中碎片化、降解的DNA片段, 通过分析肝移植受体体液中的cfDNA, 可先于穿刺病理活检数天至数周监测到免疫排斥反应的发生。供体来源的细胞游离DNA (donor-derived cell free DNA, dd-cfDNA) 作为一种新兴生物标志物, 对于监测同种异体移植损伤具有较高的准确性和特异性。通过精确分析循环体液中的dd-cfDNA可及早发现移植损伤, 进而及时干预, 提高移植存活率, 改善患者预后。本文就cfDNA在监测移植肝损伤中的研究进展进行综述和展望, 以为肝移植相关研究热点和临床应用提供参考依据。

关键词: 细胞游离DNA; 肝移植; 供者来源性细胞游离DNA; 肝损伤; 排斥反应

Progress on cell-free DNA in monitoring rejection-induced transplantation liver injury

Zhang Zhiwei¹, Yu Gao¹, Miao Wentao¹, Ran Linwei¹, Feng Shiyong¹, Shi Zhiyong²
(1. Shanxi Medical University, First Clinical Medical College, Shanxi Taiyuan 030001, China;
2. Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Center, First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Taiyuan 030001, China)

Abstract: Liver transplantation has now become an important means and method for the treatment of end-stage liver disease, however, graft liver injury caused by rejection after liver transplantation is still one of the prominent postoperative complications in liver transplant recipients. The reduction of graft injury relies heavily on the early diagnosis and treatment of rejection after liver transplantation. Cell-free DNA (cfDNA) is a fragmented, degraded fragment of DNA present in cells. By analyzing cfDNA in the body fluids of liver transplant recipients, the occurrence of immune rejection can be detected days to weeks earlier than through percutaneous pathological biopsy. Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA), as an emerging biomarker, exhibited high accuracy and specificity for monitoring allograft injury. By precisely analyzing dd-cfDNA in circulating body fluids, graft injury can be detected early, enabling timely intervention to improve graft survival rate and patient prognosis. The research progress of cfDNA in monitoring liver graft injury was reviewed and prospected, aiming to provide a reference for research hotspots and clinical applications related to liver transplantation.

Keywords: Cell free DNA; Liver transplantation; Donor-derived cell free DNA; Liver injury; Rejection

我国乙型肝炎相关肝衰竭、晚期肝细胞癌、药物性肝损伤等导致的终末期肝病短期病死率极高,常缺乏有效的干预措施^[1]。目前肝移植已成为治疗上述终末期肝病的唯一有效手段^[2]。肝移植术后的移植物损伤,尤其是免疫排斥反应,不仅会导致移植物功能障碍,还会降低受者的总体生存率,影响肝移植在临床中的应用^[3]。临床监测移植物排斥反应通常需结合患者的临床症状、实验室指标、影像学检查和病理学检查等综合判断^[4]。虽然病理活检仍是诊断移植术后排斥反应引起器官损伤的金标准,但与非侵入性血液检测相比,穿刺活检存在致残率高、取样误差及患者依从性差等不足^[5]。目前应用于监测排斥反应相关移植物损伤的技术尚存在一定弊端,敏感度较低且具有一定延迟效应^[6],且尚无特异的可用于指导肝移植临床决策的非侵入性生物学标志物,因此,寻找这一有效的生物标志物对肝移植领域具有重要意义。研究发现,供体来源的细胞游离DNA(donor-derived cell free DNA, dd-cfDNA)是一种具有高度特异性的生物标志物,准确度高、灵敏性强,且具有检测周期短和非侵入性的特点^[7]。通过精确分析循环体液中的dd-cfDNA可及早发现移植物损伤,尽早采取药物干预等治疗手段,提高患者的长期生存率和移植成功率,减少不良反应的发生,改善患者预后。

1 肝移植术后排斥反应引起肝损伤的传统监测手段

由于器官移植技术的提高、新型免疫抑制药物的研发与应用以及术后护理手段的提升,肝移植术后排斥反应的发生率呈递减趋势,但相关调查显示肝移植术后排斥反应仍是术后肝损伤的重要因素^[8]。传统方法通过评估肝移植受者的临床症状、肝功能、免疫抑制水平和影像学特征来评估肝脏总体情况,但这些方法在明确诊断肝损伤方面的作用有限^[9]。尽管穿刺活检的组织病理学分析被认为是诊断移植物排斥反应的临床金标准,但其应用受多种因素制约,且因肝脏体积较大,解剖结构复杂,属于免疫豁免器官,部分活检结果的代表性不足,监测时效存在一定滞后性^[6,7,10]。因此上述传统监测手段无法准确反映排斥反应引起肝损伤程度,严重限制了其临床实用性。

2 cfDNA 的概述与应用

释放到细胞外的微小内源性和异源性DNA片段被称为细胞游离DNA(cell free DNA, cfDNA),cfDNA包括游离于细胞质的DNA和存在于线粒体内的DNA,其存在形式分为两种:与蛋白质结合和完全游离片段^[11]。1947年,Mandel和Metais首次报道

与妊娠和恶性肿瘤相关的cfDNA在血液中的含量存在明显差异^[12]。cfDNA于人体中广泛存在,在健康人群体内水平较低,而在肿瘤患者、术后患者、发生炎症和组织损伤的患者体内水平则明显升高,且cfDNA长度短于健康人群血浆中cfDNA长度(通常为185~200 bp)^[13]。存在于肿瘤细胞的cfDNA片段通常以DNA蛋白质复合物形式存在,这种形式有助于保护DNA片段免受降解,使cfDNA片段的长度变化很大,这种高变异性可能与肿瘤细胞不稳定性和异质性有关^[14]。目前,cfDNA可于人体血液、尿液中检测到,多项研究也在其他体液中分离和分析了cfDNA,如唾液、脑脊液、肠道分泌物、胸腔积液和腹水等^[15]。cfDNA的具体产生机制尚有待研究。一般认为其主要来源于细胞凋亡、细胞坏死以及网捕死亡(NETosis)过程,不同于细胞凋亡和细胞坏死,NETosis是一种由基因编辑的特殊细胞程序性死亡方式,是一种炎症相关的细胞程序,NET是中性粒细胞产生的网状纤维(neutrophil extracellular trap),主要由DNA和蛋白质成分(组蛋白、颗粒酶和短肽)组成,具有捕获和杀灭微生物的作用,同时也参与免疫调节和炎症过程^[16]。器官移植术后dd-cfDNA会随自身细胞的更新,经代谢后不断排入血液、尿液等体液中。相关研究发现,cfDNA可通过肾脏进行滤过和排泄,表明肾脏在cfDNA的清除过程中扮演重要角色^[15],dd-cfDNA已被广泛研究并作为肾移植受者排斥反应的生物标志物^[6]。此外,肝脏网状内皮系统参与了cfDNA的清除过程,且有研究表明肝脏中cfDNA是人体cfDNA的主要来源^[17]。cfDNA半衰期为16 min~2.5 h^[18],极短的半衰期可使其作为监测移植物免疫状态的早期生物标志物,有助于研究者及时发现和监测排斥反应,及早干预移植免疫的治疗,制定个性化的免疫抑制方案。但cfDNA监测肝移植术后排斥反应引发肝损伤的有效阈值尚待研究,仍需大量前瞻性研究证实上述观点^[19]。

由于cfDNA广泛存在于人体,因此通过静脉采血等常规检验手段即可检测人体血浆中的cfDNA含量。自1998年,Lo和Tein等^[20]发现dd-cfDNA存在于肾脏和肝脏移植受者血浆后,cfDNA与免疫排斥反应引发移植物损伤的相关研究屡见不鲜,截至目前,cfDNA已广泛应用于器官移植领域,如肝移植^[6]、肾移植^[21]、肺移植^[22]、胰腺移植^[23]和心脏移植^[24]。在肝移植领域,cfDNA变化与肝功能指标变化存在良好的相关性,cfDNA含量和长度会随机体免疫状态的变化而变化,有研究表明在器官移植术后免疫排斥反应期间甚至之前,cfDNA含量

就有不同程度升高, 100~250 bp cfDNA片段比例更高(发生急性排斥反应68.0%, 未发生急性排斥反应57.9%, $P = 0.02$), 较天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)的预测价值更高^[25,26]。因此, 采用cfDNA协助诊断移植术后排斥反应导致的肝功能损伤可减少患者肝脏活检次数, 减轻患者生理和经济负担^[27]。相关报道和发现为cfDNA应用于肝移植领域奠定了基础, 为cfDNA作为新型标志物监测肝移植术后排斥反应所引起的肝损伤提供了可能。

3 cfDNA和dd-cfDNA在监测、评估移植肝损伤和排斥反应中的应用

3.1 cfDNA在不同肝脏损伤中的表现 cfDNA在诊断肝移植相关肝损伤中发挥了重要作用。在急性肝损伤模型小鼠血浆和急性肝损伤患者的血浆中, 来自肝细胞的cfDNA含量和浓度显著高于正常值, 且cfDNA会随药物治疗等干预手段发生改变, 该指标的敏感性优于常规血清生物化学指标^[25]。cfDNA对于肝硬化的早期预测和早期诊断也具有一定价值, 一项研究对49例不同肝脏疾病患者进行血浆cfDNA含量分析发现, 肝硬化患者总cfDNA水平和编码cfDNA水平显著低于非肝硬化患者, 且肝硬化的发生发展与总cfDNA和编码cfDNA水平降低间存在独立相关性^[28]。相较于肝移植术后恢复良好的患者, 发生急性排斥反应患者的cfDNA出现时间更早, 且含量更高, 敏感度和特异度高达90.3%和92.9%^[29]。Zhu等^[30]通过分析急性排斥反应导致的移植肝功能不全患者和移植肝功能稳定患者的外周血单核细胞DNA甲基化谱发现, 发生急性排斥反应患者的DNA有更多的高甲基化位点, 这些位点与mTOR信号通路基因相关。此外, 在小鼠急性排斥反应模型中, 研究者通过使用DNA甲基转移酶抑制剂的去甲基化作用调节Th1、Th2、Th17、调节性T细胞免疫应答, 抑制了mTOR通路活性, 最终改善了移植相关的炎症损伤^[31]。提示DNA甲基化在鉴别排斥反应相关的移植肝损伤中发挥关键作用。

3.2 dd-cfDNA在排斥反应引发的移植肝损伤中的应用 人体体液中dd-cfDNA浓度升高不仅有助于早期判断移植肝损伤的发生, 还可帮助明确移植肝的功能下降是否为排斥反应导致^[26]。此外, 当与供体特异性抗体(donor-specific antibody, DSA)结合使用时, dd-cfDNA增加了活检前检出抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, ABMR)的概率^[32]。在肝移植术后45 d内发生排斥反应患者体内的dd-

cfDNA含量明显高于未发生排斥反应患者(0.81%比0.30%, $P = 0.031$), 提示dd-cfDNA可区分肝移植45 d内的移植肝排斥和非排斥状态^[23]。Levitsky等^[6]研究发现, dd-cfDNA升高趋势可先于ALT, 连续监测dd-cfDNA对移植肝损伤和排斥反应的早期诊断优于AST和ALT。最近一项多中心研究表明, 血浆中dd-cfDNA可较传统肝功能指标更早、更灵敏地判断术后排斥反应的发展趋势。dd-cfDNA的升高甚至可早于急性排斥反应1~2周, 可作为早期移植肝损伤的高度敏感标志物^[26]; dd-cfDNA水平通常在排斥治疗开始后迅速下降, 也可作为治疗效果的评价指标, 用于指导患者个性化免疫抑制方案的制定^[9]。低dd-cfDNA水平提示移植后应适当减少或停用皮质类固醇, 高dd-cfDNA水平则提示应加强免疫抑制剂的使用, 防止发生显著的急性排斥反应。

4 cfDNA在肝移植术后监测中的限制

4.1 cfDNA的固有缺陷 cfDNA半衰期极短, 仅有16 min~2.5 h, 主要来源于造血细胞, 只有少量来源于肝脏, 人体血样中cfDNA浓度极低且易降解, 易受正常细胞产生的cfDNA干扰, 限制了其在肝移植术后监测中的应用^[33]。也有人认为, 肝脏体积相对较大, 且作为免疫豁免器官, 具有一定再生能力, 肝脏在发生免疫排斥反应造成移植肝损伤时所产生的cfDNA含量相对其他移植器官较多, 但无循证医学证据支持^[6]。同时, 有研究表明dd-cfDNA有促进炎症发生的作用, 进而增加对移植物的损伤, 这也是Dholakia等^[34]将dd-cfDNA视为连续监测指标而非绝对阈值的原因。肝源性cfDNA浓度与肝损伤标志物、AST和ALT间相关性的研究表明, 与肝脏来源的cfDNA相比, AST和ALT作为肝损伤指标的特异性较低, 肝脏cfDNA和肝酶联合测定的性能高于基于肝脏cfDNA的单独测定^[35]。因此, 可能dd-cfDNA单独作为移植后肝损伤的诊断效能欠佳。至于cfDNA是否需要结合其他生物标志物和血清学指标来综合判断移植物的免疫状态和肝损伤, 为临床进行免疫干预治疗提供可靠依据, 提高其诊断价值, 还需进一步大规模的临床研究证实。同时cfDNA的结构特征也未完全阐明, 阻碍了cfDNA在器官移植领域的临床应用^[36]。在肺移植领域, dd-cfDNA可用于区分肺同种异体移植排斥反应和肺部感染, 但dd-cfDNA是否可区分肝移植排斥反应和肝脏感染鲜有报道^[37]。此外, cfDNA测定可检测亚临床器官损伤, 从而优化免疫抑制治疗, 减少移植后感染和恶性肿瘤的发生, 但仍需进一步研究来确定dd-cfDNA检测是否可区分急性排斥反应亚型(体液

排斥反应和细胞排斥反应)并评估各种临床应用的长期结果^[38]。对于上述问题,研究人员今后可通过高通量DNA测序仪对cfDNA的表观遗传进行标记,进而区分急性排斥反应、感染和移植物损伤,抑或是临床亚型的鉴别和器官损伤的来源。此外,还应进行进一步大规模队列研究,以优化其在鉴别各种肝移植术后病因方面的应用^[9]。

4.2 cfDNA在临床应用中的限制 限制cfDNA在临床工作中应用与推广的主要原因在于相关技术实施困难,结果分析能力有限。相较于临床应用的肝脏穿刺病理学活检等有创检查和基于血清的非侵入性诊断指标,cfDNA在判断感染、炎症、移植物损伤方面具有诸多优势,但在技术实施过程中的精准性是否可把控,可检验性是否充分以及能否广泛应用于临床实践仍有待研究^[39]。dd-cfDNA的检测在技术和方法上存在差异,尚无统一的标准化测定流程,也没有制定相关指标指导临床应用。因此在评估适用性前,每种新检测方法都需要进行临床验证,进行详细标准化设计并严格实行^[40]。具体采用哪种测序技术分析cfDNA,怎样选取合适的参考指标,如何对测量结果进行合理解读,能否优化临床模型等问题不仅涉及临床医学专业知识,还需要其他学科的协同合作,跨学科交叉分析技能可能会成为cfDNA检测的必要条件^[41]。

5 小结

目前cfDNA在器官移植领域的研究与应用愈发成熟,为深入探讨cfDNA在肝移植领域的可行性与实用性,本文对cfDNA在肝移植术后监测排斥反应引起的移植肝损伤进行了综述,以期为肝移植的相关研究热点和临床应用提供参考。随着非侵入性技术在临床中不断得到验证,今后还需要开展更多的肝移植受体临床研究,综合分析cfDNA和临床常规血生物化学指标,提高诊断肝移植术后移植物损伤的精准度和可靠性。此外,仍需进行大量前瞻性研究,结合真实数据和反馈,明确cfDNA的预测效能并测定cfDNA的有效阈值和参考值范围,辅助肝移植术后排斥反应的诊断,指导免疫抑制剂用量调整,帮助临床医生治疗肝移植术后相关并发症,进而提高肝移植术后移植物存活率。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理。

参考文献

[1] 张斌,迪丽胡玛尔·扎依尔,张诗雨,等.乙型肝炎相关慢加急

性肝衰竭发病机制及治疗进展[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(1):28-33.

- [2] VASAVADA B. Living-donor liver transplant for patients with end-stage liver disease[J]. JAMA Surg,2023,158(4):427.
- [3] LI X, LI S, WU B, et al. Landscape of immune cells heterogeneity in liver transplantation by single-cell rna sequencing analysis[J]. Front Immunol,2022,13:890019.
- [4] KATARIA A, KUMAR D, GUPTA G. Donor-derived cell-free DNA in solid-organ transplant diagnostics: indications, limitations, and future directions[J]. Transplantation,2021,105(6):1203-1211.
- [5] LIU Z, YANG S, CHEN X, et al. Nomogram development and validation to predict Ki-67 expression of hepatocellular carcinoma derived from Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI combined with T1 mapping[J]. Front Oncol,2022,12:954445.
- [6] LEVITSKY J, KANDPAL M, GUO K, et al. Donor-derived cell-free DNA levels predict graft injury in liver transplant recipients[J]. Am J Transplant,2022,22(2):532-540.
- [7] BARDHI E, MCDANIELS J, ROUSSELLE T, et al. Nucleic acid biomarkers to assess graft injury after liver transplantation[J]. JHEP Rep,2022,4(3):100439.
- [8] LI S P, LI X Q, CHEN X J, et al. Characterization and proteomic analyses of proinflammatory cytokines in a mouse model of liver transplant rejection[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:5188584.
- [9] KANAMORI H, YAMADA Y, ITO Y, et al. Noninvasive graft monitoring using donor-derived cell-free DNA in Japanese liver transplantation[J]. Hepatol Res,2024,54(3):300-314.
- [10] LEE J S, LEE H W, KIM B K, et al. Comparison of FibroScan-aspartate aminotransferase (FAST) score and other non-invasive surrogates in predicting high-risk non-alcoholic steatohepatitis criteria[J]. Front Med (Lausanne),2022,9:869190.
- [11] WU X, ZHANG Y, HU T, et al. A novel cell-free DNA methylation-based model improves the early detection of colorectal cancer[J]. Mol Oncol,2021,15(10):2702-2714.
- [12] MANDEL P, METAIS P. Nuclear acids in human blood plasma[J]. C R Seances Soc Biol Fil,1948,142(3-4):241-243.
- [13] 李国印,李金莹,庄康敏,等.循环肿瘤DNA在肝细胞癌早期诊断中的研究进展[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2020,12(3):6-11.
- [14] TSUJI N, AGBOR-ENOH S. Cell-free DNA beyond a biomarker for rejection: Biological trigger of tissue injury and potential therapeutics[J]. J Heart Lung Transplant,2021,40(6):405-413.
- [15] LV W, PAN X, HAN P, et al. Circle-Seq reveals genomic and disease-specific hallmarks in urinary cell-free extrachromosomal circular DNAs[J]. Clin Transl Med,2022,12(4):e817.
- [16] SINGHAL A, YADAV S, CHANDRA T, et al. An imaging and computational algorithm for efficient identification and quantification of neutrophil extracellular traps[J]. Cells,2022,11(2):191.
- [17] CHEN P, QIAO L, ZHANG S, et al. The Effect of elevated alanine transaminase on non-invasive prenatal screening failures[J]. Front Med (Lausanne),2022,9:875588.
- [18] HIGUERA M, VARGAS-ACCARINO E, TORRENS M, et al. Ultra deep sequencing of circulating cell-free DNA as a potential tool for hepatocellular carcinoma management[J]. Cancers,2022,14(16):3875.
- [19] GOH S K, DO H, TESTRO A, et al. The measurement of donor-specific cell-free DNA identifies recipients with biopsy-proven acute rejection requiring treatment after liver transplantation[J]. Transplant Direct,2019,5(7):e462.

- [20] LO Y M, TEIN M S, PANG C C, et al. Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver-transplant recipients[J]. *Lancet*, 1998,351(9112):1329-1330.
- [21] CUCCHIARI D, CUADRADO-PAYAN E, GONZALEZ-ROCA E, et al. Early kinetics of donor-derived cell-free DNA after transplantation predicts renal graft recovery and long-term function[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2023,39(1):114-121.
- [22] LI Y, LIANG B. Circulating donor-derived cell-free DNA as a marker for rejection after lung transplantation[J]. *Front Immunol*,2023,14:1263389.
- [23] VENTURA-AGUIAR P, RAMIREZ-BAJO M J, ROVIRA J, et al. Donor-derived cell-free DNA shows high sensitivity for the diagnosis of pancreas graft rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. *Transplantation*,2022,106(8):1690-1697.
- [24] GOLDBERG J F, TRUBY L K, AGBOR-ENOH S, et al. Selection and interpretation of molecular diagnostics in heart transplantation[J]. *Circulation*,2023,148(8):679-694.
- [25] LUBOTZKY A, ZEMMOUR H, NEIMAN D, et al. Liquid biopsy reveals collateral tissue damage in cancer[J]. *JCI Insight*,2022,7(2): e153559.
- [26] FERNÁNDEZ-GALÁN E, BADENAS C, FONDEVILA C, et al. Monitoring of donor-derived cell-free DNA by short tandem repeats: concentration of total cell-free DNA and fragment size for acute rejection risk assessment in liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2022,28(2):257-268.
- [27] DANG D K, PARK B H. Circulating tumor DNA: current challenges for clinical utility[J]. *J Clin Invest*,2022,132(12):e154941.
- [28] CHRYSAVGIS L, PAPTAEODORIDI A, CHOLONGITAS E, et al. Significance of circulating cell-free DNA species in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(16):8849.
- [29] BACIU C, GHOSH S, NAIMIMOHASSES S, et al. Harnessing metabolites as serum biomarkers for liver graft pathology prediction using machine learning[J]. *Metabolites*,2024,14(5):254.
- [30] ZHU C, XIANG W, LI B, et al. DNA methylation modulates allograft survival and acute rejection after renal transplantation by regulating the mTOR pathway[J]. *Am J Transplant*,2021,21(2):567-581.
- [31] NINGAPPA M, SHAO X, ASHOKKUMAR C, et al. The role of dynamic DNA methylation in liver transplant rejection in children[J]. *Transplant Direct*,2022,8(11):e1394.
- [32] OBRIŠČÁ B, BUTIU M, SIBULESKY L, et al. Combining donor-derived cell-free DNA and donor specific antibody testing as non-invasive biomarkers for rejection in kidney transplantation[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):15061.
- [33] RASZEJA-WYSZOMIRSKA J, MACECH M, KOLANOWSKA M, et al. Free-circulating nucleic acids as biomarkers in patients after solid organ transplantation[J]. *Ann Transplant*,2023,28:e939750.
- [34] DHOLAKIA S, DE VLAMINCK I, KHUSH K K. Adding insult on injury: immunogenic role for donor-derived cell-free DNA?[J]. *Transplantation*,2020,104(11):2266-2271.
- [35] LEHMANN-WERMAN R, MAGENHEIM J, MOSS J, et al. Monitoring liver damage using hepatocyte-specific methylation markers in cell-free circulating DNA[J]. *JCI Insight*,2018,3(12):e120687.
- [36] SANCHEZ C, ROCH B, MAZARD T, et al. Circulating nuclear DNA structural features, origins, and complete size profile revealed by fragmentomics[J]. *JCI Insight*,2021,6(7):e144561.
- [37] ROSENHECK J P, KELLER B C, FEHRINGER G, et al. Why cell-free DNA can be a “game changer” for lung allograft monitoring for rejection and infection[J]. *Curr Pulmonol Rep*,2022,11(3):75-85.
- [38] KHUSH K K. Clinical utility of donor-derived cell-free DNA testing in cardiac transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*,2021,40(6):397-404.
- [39] NIKANJAM M, KATO S, KURZROCK R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications[J]. *J Hematol Oncol*,2022,15(1):131.
- [40] OELLERICH M, BUDDE K, OSMANODJA B, et al. Donor-derived cell-free DNA as a diagnostic tool in transplantation[J]. *Front Genet*,2022,13:1031894.
- [41] LI J, TAN J, CHEN G, et al. Sequencing of cell-free DNA to monitor cytomegalovirus infection after liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*:2021,19(4):331-338.

收稿日期: 2024-07-14

张志伟, 于高, 苗文涛, 等. 细胞游离DNA监测排斥反应引起的移植肝损伤研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025,17(4): 1-5.