

非侵入性诊断模型在慢性乙型肝炎患者肝纤维化中的应用

屈兆宇, 鲁景楠, 温雅, 黄晓旗*, 阴玮灵, 李建龙

延安大学附属医院影像科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年8月19日; 录用日期: 2022年9月12日; 发布日期: 2022年9月20日

摘要

目的: 比较血清学标志物INR-血小板比率(INR-to-platelet ratio, INPR)、球蛋白-血小板比率(The globulin-PLT ratio, GP)、 γ -谷氨酰转肽酶与血小板比率(the gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio, GPR)对慢性乙肝患者肝纤维化分期的诊断价值, 筛选出一种高效的肝纤维化诊断工具。方法: 回顾性收集200例慢性乙肝患者的临床和瞬时弹性成像资料。慢性乙型肝炎患者分为以下三组: 显著肝纤维化组、晚期肝纤维化组和肝硬化组。通过受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic, ROC)分析INPR、GP、GPR诊断显著肝纤维化、晚期肝纤维化和肝硬化的诊断效能, 用Delong检验比较各ROC曲线的差异。结果: 在评估显著纤维化方面, GPR诊断效能显著高于其他四个血清学标志物, 天冬氨酸氨基转移酶/血小板比率指数(APRI)、FIB-4、GP、GPR和INPR的AUC分别为0.839、0.771、0.784、0.893和0.784。在评估晚期纤维化和肝硬化时, 其诊断效能没有明显差别。结论: GPR、GP、INPR对于慢性乙肝患者肝纤维化分期的诊断均具有较高的效能, 其中GPR对于显著肝纤维化的诊断效能最优。

关键词

慢性乙型肝炎, 肝硬化, 早期诊断

Application of Noninvasive Diagnostic Model in Liver Fibrosis of Patients with Chronic Hepatitis B

Zhaoyu Qu, Jingnan Lu, Ya Wen, Xiaoqi Huang*, Weiling Ying, Jianlong Li

Department of Imaging, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 屈兆宇, 鲁景楠, 温雅, 黄晓旗, 阴玮灵, 李建龙. 非侵入性诊断模型在慢性乙型肝炎患者肝纤维化中的应用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8593-8601. DOI: 10.12677/acm.2022.1291241

Abstract

Objective: In order to screen an efficient diagnostic tool for liver fibrosis, we compare the diagnostic value of the serological markers INR-to-platelet ratio (INPR), the globulin-PLT ratio (GP), the gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) in the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **Methods:** The clinical and transient elastography data of 200 patients with chronic hepatitis B were retrospectively analyzed. CHB patients were divided into the following three groups: significant liver fibrosis group, advanced liver fibrosis group, cirrhosis group. The diagnostic efficacy of INPR, GP and GPR in the diagnosis of significant liver fibrosis, advanced liver fibrosis and cirrhosis was analyzed by Receiver Operating Characteristic curve. Delong test was used to compare the differences of ROC curves. **Results:** The diagnostic efficacy of GPR was significantly higher than that of the other four serological markers in evaluating significant fibrosis. The AUC of aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI), FIB-4, GP, GPR and INPR were 0.839, 0.771, 0.784, 0.893 and 0.784. There was no significant difference in diagnostic efficacy between advanced fibrosis and cirrhosis. **Conclusions:** GPR, GP and INPR have high efficacy in the diagnosis of liver fibrosis stage in patients with chronic hepatitis B, among which GPR has the best efficacy in the diagnosis of significant liver fibrosis.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Liver Cirrhosis, Early Diagnosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是一个潜在威胁生命的医疗保健问题[1],也是肝硬化和肝细胞癌的主要原因[2]。据估计,全球有超过 2.4 亿慢性乙型肝炎患者,每年约有 78 万人死于乙肝并发症,包括肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌。在早期诊断和有效的抗病毒治疗的基础上,慢性乙肝的预后得到显著改善,此时,需要对可能导致肝病进一步进展的肝纤维化进行早期分期诊断和病情控制。因此,对慢性乙型肝炎患者进行肝纤维化的早期分期具有重要意义。

肝活检是评估肝脏炎症和纤维化的金标准。然而,它是一种昂贵且侵入性的手术,具有很高的抽样误差和包括疼痛、出血等并发症,患者对这种侵入性检查的接受度较差,因此迫切需要可靠、准确且无创或微创的生物标志物。

目前存在几种评估肝纤维化的非侵入性方法,以最大限度地减少对肝活检的需要及其缺点,超声瞬态弹性成像(Transient Elastography, TE)作为无创检查工具,已被国内外指南广泛推荐用于肝纤维化的分级诊断[1] [3] [4] [5]。它使用瞬时弹性成像测量肝脏硬度作为肝纤维化的替代指标,与磁共振弹性成像相比,TE 具有检查时间短、费用低等优势[4]。

而血清学标志物在常规临床实践中具有简单且廉价的特点[5],同时,相比较 TE,血清学标志物是在血常规、肝功等常规检查项目中筛选得出的,不需要进行额外的检查,目前已被临床医生广泛应用。其中,天冬氨酸氨基转移酶/血小板比率指数(APRI)和 FIB-4 评分是世界卫生组织指南推荐在资源有限的情

况下诊断肝硬化的工具，但它们在评估 CHB 患者方面的价值仍然存在争议[5]。最新研究发现 INR-血小板比率(INR-to-platelet ratio, INPR)、球蛋白-血小板比率(The globulin-PLT ratio, GP)、 γ -谷氨酰转肽酶与血小板比率(the gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio, GPR)对肝纤维化的分期均有一定的诊断价值[6][7][8]，由于以往的研究缺乏统一的参考标准和纳排标准，无法对 GP、GPR 和 INPR 等血清学生物标志物结果进行横向对比。

本研究以瞬时弹性成像测量的肝脏硬度作为肝纤维化为参考标准，比较血清学标志物 INPR、GP、GPR 对慢性乙肝患者肝纤维化分期的诊断价值，筛选出一种高效的肝纤维化诊断工具。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性收集 2018 年 10 月到 2021 年 9 月间在延安大学附属医院确诊为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的首诊临床指标和初次瞬时弹性成像影像资料。慢性乙型肝炎的诊断标准参考《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》。

纳入标准: 1) 患者年龄在 18 岁到 75 岁之间; 2) 血清学乙肝表面抗原阳性连续超过 6 个月[9]; 3) 入院后 3 天内完成首次实验室检查和超声瞬时弹性成像的首诊患者。

排除标准: 1) 合并肝细胞癌或其他恶性肿瘤; 2) 抗病毒治疗史; 3) 合并其他类型病毒性肝炎感染; 4) 明显饮酒史(大于 40 g/d)。

根据瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见[10]，将 CHB 患者按照肝纤维化程度分为以下 4 组，分为肝纤维化 0/1 级、肝纤维化 2 级、肝纤维化 3 级、肝纤维化 4 级。在本研究中，肝纤维化分期 F2-4 定义为显著肝纤维化，F3-4 定义为晚期肝纤维化，F4 定义为肝硬化[6]。

2.2. 瞬时弹性成像

使用 Aixplorer (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France)对肝脏右叶进行瞬时弹性成像(TE)测量，测量包括在呼气末通过肋间入路在肝右上叶获得的 10 次连续测量。获得肝脏硬度测量值(liver stiffness measure, LSM)。结果以千帕斯卡(kPa)表示。用 10 次成功测量的中位数代表肝脏硬度。检查时间一般小于 5 min。

2.3. 实验室检查

在入院 3 天内进行肝功能检查和血常规检查。FIB-4 评分为[年龄(岁) \times 门冬氨酸氨基转移酶(U/L)]/[PLT ($10^9/L$) \times ALT(U/L)²]。APRI 评分按[AST (U/L)/AST 正常上限]/PLT($10^9/L$)计算。

2.4. 统计学方法

所有数据应用 SPSS 26.0 和 MedCalc 20.0.22 进行分析。CHB 肝纤维化分组中计量资料采用(均数 \pm 标准差)表示，并使用单因素方差分析多组间差异，计数资料采用例数(百分比)表示，进行 χ^2 检验。对多组间有差异的临床指标进行以 LSM 为因变量的多元线性回归分析，确定肝纤维化的独立预测因素。采用受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)评估肝纤维化标志物诊断显著肝纤维化、晚期肝纤维化和肝硬化的诊断效能，用 Delong 检验比较 ROC 曲线的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 按照肝纤维化分期的 CHB 患者的基线特征

共有 200 例慢性乙肝患者参与了这项研究。男 117 例，女 83 例，年龄 18~72 岁。患者的平均年龄为

47岁。纤维化分期：F0/1为113例(56.5%)，F2为26例(13%)，F3为16例(8%)，F4为41例(20.5%)。随着肝纤维化程度的加重，球蛋白、谷草转氨酶、总胆红素、凝血酶原时间、国际标准化比率、FIB-4、APRI、GP、GPR、INPR趋于升高，而白蛋白、血清甘油三酯、低密度脂蛋白趋于降低($P < 0.05$)，(见表1)。

Table 1. Comparison of baseline characteristics of CHB patients with liver fibrosis stage
表 1. 肝纤维化分期的 CHB 患者基线特征比较

	F0/1 (n = 113)	F2 (n = 26)	F3 (n = 16)	F4 (n = 41)	P
男性 (例数)	64 (56.6%)	17 (65.4%)	12 (75.0%)	22 (58.7%)	0.414
年龄 (岁)	46.64 ± 10.99	49.65 ± 8.37	50.81 ± 12.04	47.00 ± 11.04	0.343
总胆红素 (μmol/L)	13.88 ± 10.26	15.13 ± 6.60	13.88 ± 5.83	26.84 ± 22.10	0.001
血清甘油三酯 (mmol/L)	1.38 ± 0.79	1.28 ± 0.60	1.27 ± 0.77	0.94 ± 0.41	0.010
血清总胆固醇 (mmol/L)	3.62 ± 0.96	3.43 ± 0.73	2.95 ± 0.69	3.08 ± 0.95	0.003
低密度脂蛋白 (mmol/L)	1.82 ± 0.61	1.76 ± 0.62	1.56 ± 0.65	1.47 ± 0.65	0.020
FIB-4	1.72 ± 1.35	2.58 ± 2.26	2.99 ± 2.36	5.77 ± 4.06	0.001
APRI	0.46 ± 0.48	0.90 ± 0.34	0.90 ± 0.68	3.01 ± 3.72	0.001
GP	0.19 ± 0.09	0.23 ± 0.13	0.28 ± 0.17	0.49 ± 0.29	0.001
GPR	0.15 ± 0.31	0.38 ± 0.40	0.34 ± 0.31	0.91 ± 0.68	0.001
INPR	0.68 ± 0.36	0.90 ± 0.58	1.06 ± 0.77	1.85 ± 1.15	0.001

3.2. CHB 患者血清学肝纤维化标准物与肝脏硬度的关系

在多元线性回归分析中，FIB-4、APRI、GPR、INPR 是肝脏硬度的独立预测因子。它们解释了 47% 的肝脏硬度变化程度 ($R^2 = 0.470$, $P < 0.000$) (见表 2)。

Table 2. Linear regression analysis with liver hardness as dependent variable
表 2. 以肝脏硬度为因变量的线性回归分析

	未标准化系数		标准化系数 Beta	t	P	Multiple R ²
	B	Std. Error				
(常量)	3.77	0.67		5.66	0.000	
FIB-4	-0.97	0.36	-0.38	-2.68	0.008	
APRI	1.44	0.29	0.41	5.04	0.000	0.470
GP	1.93	7.55	0.05	0.26	0.798	
GPR	2.95	0.94	0.21	3.15	0.002	
INPR	5.33	1.97	0.58	2.71	0.007	

3.3. 血清学肝纤维化标准物在预测慢性乙型肝炎患者显著肝纤维化、晚期肝纤维化和肝硬化中的比较

通过 ROC 曲线分析计算了 CHB 患者中与显著肝纤维化、晚期肝纤维化和肝硬化相关的血清学肝纤维化标志物 APRI、FIB-4、GP、GPR 和 INPR 的数据。在判断显著肝纤维化(F2-4)时 APRI、FIB-4、GP、

GPR 和 INPR 的 AUC 分别为 0.839、0.771、0.784、0.893 和 0.784, P 均 <0.05 。在判断晚期肝纤维化(F3-4)时 APRI、FIB-4、GP、GPR 和 INPR 的 AUC 分别为 0.873、0.818、0.854、0.882、0.837, P 均 <0.05 。在判断肝硬化(F4)时 APRI、FIB-4、GP、GPR 和 INPR 的 AUC 分别为 0.912、0.868、0.900、0.914、0.892, P 均 <0.05 。使用 Delong 检验比较 ROC 曲线, 在评估显著纤维化方面, GPR 诊断效能显著高于其他四个血清学标志物, $P < 0.05$, 而 APRI 诊断效能居中, 显著高于 FIB-4、GP 和 INPR, P 均 <0.05 。而在评估晚期纤维化和肝硬化时, 其诊断效能没有明显差别, P 均 >0.05 , (见图 1~3 及表 3~6)。

Table 3. The best threshold for diagnosing significant liver fibrosis

表 3. 诊断显著肝纤维化的最佳临界值

	曲线下面积	95%置信区间	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
APRI	0.839	0.778~0.888	0.53	78.31	81.25	0.60	<0.001
FIB4	0.771	0.705~0.829	2.70	57.32	87.50	0.45	<0.001
GP	0.784	0.719~0.841	0.25	63.75	88.99	0.53	<0.001
GPR	0.893	0.839~0.933	0.13	92.68	71.68	0.64	<0.001
INPR	0.784	0.719~0.841	0.82	69.88	82.88	0.53	<0.001

Table 4. Delong test results for diagnosis of significant liver fibrosis

表 4. 诊断显著肝纤维化的 Delong 检验结果

	GPR vs APRI	APRI vs FIB-4	FIB-4 vs GP
Z	2.061	3.029	0.626
P	0.039	0.003	0.532

Table 5. The best critical value for the diagnosis of advanced liver fibrosis

表 5. 诊断晚期肝纤维化的最佳临界值

	曲线下面积	95%置信区间	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
APRI	0.873	0.817~0.917	0.53	91.23	75.36	0.67	<0.001
FIB4	0.818	0.755~0.870	1.90	82.46	70.80	0.53	<0.001
GP	0.854	0.795~0.901	0.23	81.82	79.10	0.61	<0.001
GPR	0.882	0.827~0.924	0.19	87.72	81.88	0.70	<0.001
INPR	0.837	0.776~0.886	0.82	84.21	78.83	0.63	<0.001

Table 6. The best threshold for diagnosing liver cirrhosis

表 6. 诊断肝硬化的最佳临界值

	曲线下面积	95%置信区间	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
APRI	0.912	0.862~0.948	0.78	90.24	83.12	0.73	<0.001
FIB4	0.868	0.811~0.913	2.70	78.05	81.70	0.60	<0.001
GP	0.900	0.848~0.939	0.27	87.18	82.67	0.70	<0.001
GPR	0.914	0.865~0.950	0.23	92.68	84.42	0.77	<0.001
INPR	0.892	0.839~0.933	0.83	92.68	75.16	0.68	<0.001

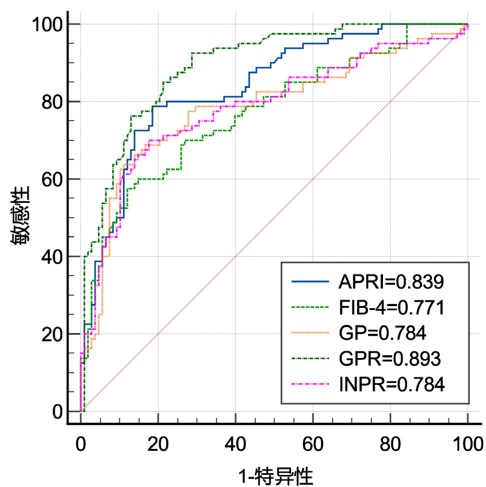


Figure 1. ROC curve for diagnosis of significant liver fibrosis
图 1. 诊断显著肝纤维化的 ROC 曲线

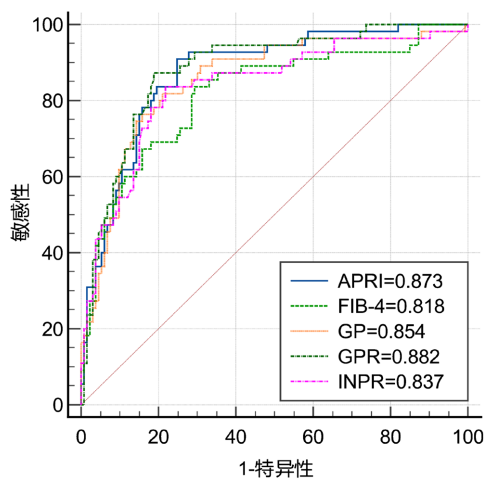


Figure 2. ROC curve for diagnosis of advanced liver fibrosis
图 2. 诊断晚期肝纤维化的 ROC 曲线

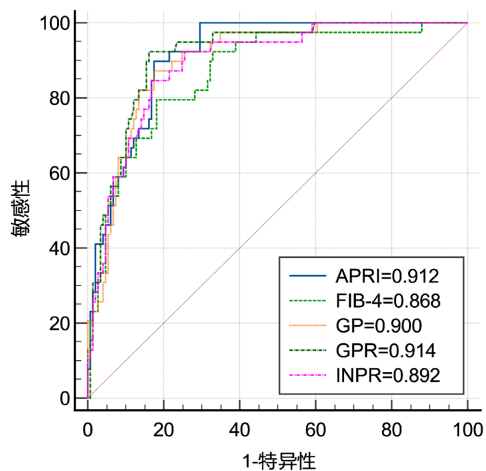


Figure 3. ROC curve for diagnosis of liver cirrhosis
图 3. 诊断肝硬化的 ROC 曲线

4. 讨论

及时评估慢性乙肝患者的肝纤维化分期非常重要[7], 肝纤维化进展的早期诊断和持续随访是预防肝硬化和终末期肝病的关键。肝活检仍然是诊断肝纤维化分期的金标准方法, 但一些缺点显著限制了其临床应用[11]。因此, 近年来发展了许多非侵入性的方法和模型, 具有方便、重复性好、无创性等优点。瞬时弹性成像、剪切波弹性成像(shear wave elasticity imaging, SWE)和磁共振弹性成像(Magnetic Resonance Elastography, MRE)已被报道在预测肝纤维化分期方面具有良好的性能[12]。而 GP、GPR 和 INPR 等血清学标志物, 由于成本极低、易于获取和可重复性, 能够在资源有限的环境里快速检测肝纤维化和肝硬化程度[6] [7] [8]。然而, 以往的研究缺乏统一的参考标准和纳排标准, 缺乏对 GP、GPR 和 INPR 等血清学标志物的横向对比数据。本研究以瞬时弹性成像得到的肝脏硬度作为肝纤维化参考标准, 研究了血清学标志物与肝脏硬度的关系, 并分析了 GP、GPR 和 INPR 等在肝纤维化各期的 ROC 曲线, 结果表明 GP、GPR 和 INPR 等在诊断显著肝纤维化、晚期肝纤维化与肝硬化时具有良好的诊断效能, 且 GPR 在诊断显著肝纤维化时的诊断效能最优。

本研究在 CHB 患者临床指标的分析中发现, 随着肝纤维化程度的增加, 患者的总胆红素等肝功能显著下降, 主要由于肝纤维化程度增加, 肝细胞的数量逐渐减少及肝坏死性炎症的加重, 而肝功能逐渐减弱[13]。而 APRI、FIB-4、GP、GPR 和 INPR 等血清学肝纤维化标志物随着肝纤维化增强而逐渐增加, 这些血清学标志物都包含有血小板计数, 反映了血小板计数逐渐降低, 这种情况在肝硬化患者中尤为明显[14], 在既往研究中, 均发现血小板计数作为 CHB 患者肝硬化的独立预测因子, 主要是由于肝硬化门脉高压导致的脾大时, 血小板发生积聚和破坏, 另一个原因是肝硬化过程中血小板生成素的减少[15] [16]。在线性回归分析中, APRI、FIB-4、GPR、INPR 这 4 个自变量显著性小于 0.05, 表明 APRI、FIB-4、GPR、INPR 是肝纤维化程度的独立预测因子。

GPR 是慢性 HBV 感染患者肝纤维化的一种新的非侵入性标志物。本研究发现, 在诊断显著肝纤维化时, GPR 表现出良好的性能, AUC 为 0.893。而且该指标在预测晚期纤维化(F3-4)和肝硬化(F4)方面表现出色, AUC 分别为 0.882 和 0.914。与 APRI、FIB-4、GP 和 INPR 相比, GPR 的诊断效能在诊断显著肝纤维化时 AUC 更高, Delong 检验 P 均 <0.05 。这与之前的研究结果相同[7], 研究者在冈比亚的乙肝单一感染者的研究者发现, 以 FibroScan 作为参考, GPR 在诊断显著肝纤维化、晚期肝纤维化、肝硬化的 AUC 分别为 0.86、0.86、0.91, 且明显高于 APRI 和 FIB-4。因此, 这表明 GPR 对于肝纤维化的早期诊断价值较高。显著肝纤维化是早期肝纤维化的一个重要阶段, 此时肝纤维化已经开始进展, 应该及时进行抗病毒治疗来控制肝纤维化程度, 以防止进展为肝硬化[10]。

INPR 是一种简单且廉价的血清学标志物, 由 INR 和血小板计数组成, 用于预测 CHB 患者的肝纤维化程度。在本研究中, INPR 对于肝硬化的诊断效能良好, AUC 为 0.892, 而在晚期肝纤维化和显著肝纤维化时也有较高的诊断价值, AUC 分别为 0.837 和 0.784。与丁等人的研究结果类似[6], INPR 对于显著肝纤维化、晚期肝纤维化、肝硬化的 AUC 分别为 0.74、0.76、0.86。INPR 对于肝硬化的诊断价值最高, 主要原因是随着肝纤维化的进展, 肝脏凝血功能逐渐下降, 而血小板计数也随之减少, 在肝硬化时尤为明显[17]。

GP (球蛋白 - 血小板比值)最早是由刘提出的[18], 随后得到了独立验证。GP 比率用于评估 HBVDNA 载量较高且 ALT 水平轻度升高的患者。在本研究中, GP 对于诊断肝硬化具有较高的诊断价值, AUC 为 0.892, 而对于晚期肝纤维化及显著肝纤维化也有良好的诊断价值, AUC 分别为 0.854、0.784。而张等人研究结果有所差别[7], GP 对于显著肝纤维化、晚期肝纤维化、肝硬化的 AUC 分别为 0.66、0.70、0.76, 张等人认为 GP 的准确性无法与磁共振弹性成像或肝脏活检相媲美, 仅用于筛查患者。

本研究上存在一定的局限性。首先,本研究人群特征及其分布地域有所局限,有待更大范围人群研究结果的证实。其次,本研究是一项回顾性研究,可能会产生一定的选择性偏倚。最后,肝纤维化 F0/1 患者比例相对较高,可能影响了 GPR、GP、INPR 在肝纤维化分级中的准确性。因此,应该对每个纤维化等级进行大量患者的分层研究。

综上所述,血清学生物标志物 GPR、GP、INPR 对于慢性乙肝患者肝纤维化分期的诊断具有较高的效能,其中 GPR 对于显著肝纤维化的诊断效能最优,能够为临床评估慢性乙肝患者肝纤维化进展、及早有效干预提供一定帮助。

参考文献

- [1] 王贵强,段钟平,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华临床感染病杂志,2019,12(6):28.
- [2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中国肝脏病杂志(电子版),2010,2(4):43-48.
- [3] Shiha, G., Ibrahim, A., Helmy, A., et al. (2017) Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Consensus Guidelines on Invasive and Non-Invasive Assessment of Hepatic Fibrosis: A 2016 Update. *Hepatology International*, **11**, 1-30. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9760-3>
- [4] 陆伦根,尤红,谢渭芬,贾继东.肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(10):2163-2172.
- [5] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado (2015) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-Invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis. *Journal of Hepatology*, **63**, 237-264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
- [6] Ding, R.R., Zheng, J.M., Huang, D., et al. (2021) INR-to-Platelet Ratio (INPR) as a Novel Noninvasive Index for Predicting Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 1159-1166. <https://doi.org/10.7150/ijms.51799>
- [7] Lemoine, M., Thursz, M., Mallet, V., et al. (2017) Diagnostic Accuracy of the Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio (GPR) Using Transient Elastography as a Reference. *Gut*, **66**, 195-196. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311554>
- [8] Zhang, H., Shi, X.X., Wang, L., et al. (2021) Performance of Noninvasive Tools for Identification of Minimal Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, e23960. <https://doi.org/10.1002/jcla.23960>
- [9] Cheng, J.Y., Hou, J.L., Ding, H.G., et al. (2015) Validation of Ten Noninvasive Diagnostic Models for Prediction of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *PLOS ONE*, **10**, e0144425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144425>
- [10] 肝脏硬度评估小组.瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见[J].中华肝脏病杂志,2013,21(6):420-424.
- [11] Mehta, S.H., Lau, B., Afdhal, N.H., et al. (2009) Exceeding the Limits of Liver Histology Markers. *Journal of Hepatology*, **50**, 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.039>
- [12] Jiang, W.X., Huang, S.R., Teng, H., et al. (2018) Diagnostic Accuracy of Point Shear Wave Elastography and Transient Elastography for Staging Hepatic Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *BMJ Open*, **8**, e021787. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021787>
- [13] Liu, M.-T., Zhang, X.-Q., Lu, J., et al. (2020) Evaluation of Liver Function Using the Hepatocyte Enhancement Fraction Based on Gadoteric Acid-Enhanced MRI in Patients with Chronic Hepatitis B. *Abdominal Radiology (NY)*, **45**, 3129-3135. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02478-7>
- [14] Bashour, F.N., Teran, J.C. and Mullen, K.D. (2000) Prevalence of Peripheral Blood Cytopenias (Hypersplenism) in Patients with Nonalcoholic Chronic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*, **95**, 2936-2939. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x>
- [15] Liang, X.E., Dai, L., Yang, S.L., et al. (2016) Combining Routine Markers Improves the Accuracy of Transient Elastography for Hepatitis B Cirrhosis Detection. *Digestive and Liver Disease*, **48**, 512-518. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.02.002>
- [16] Kayadibi, H., Yasar, B., Ozkara, S., et al. (2014) The Diagnostic Accuracy of the Forns Index, Platelet Count and AST to Platelet Ratio Index Derived Fibrosis Index for the Prediction of Hepatitis C Virus-Related Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **74**, 240-247.

<https://doi.org/10.3109/00365513.2013.879392>

- [17] Wright, M., Goldin, R., Fabre, A., *et al.* (2003) Measurement and Determinants of the Natural History of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus Infection: A Cross Sectional and Longitudinal Study. *Gut*, **52**, 574-579.
<https://doi.org/10.1136/gut.52.4.574>
- [18] Liu, X.-D., Wu, J.-L., Liang, J., *et al.* (2012) Globulin-Platelet Model Predicts Minimal Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B Virus Infected Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 2784-2792.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i22.2784>