

肝硬化食管胃静脉曲张无创评估的研究进展

罗睿, 高建*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月29日

摘要

食管胃静脉曲张是肝硬化的常见并发症之一, 与出血风险紧密相关, 可导致不良预后及转归, 评估其存在及严重程度对指导临床治疗及改善预后具有重要意义。胃镜作为静脉曲张诊断的金标准, 因其侵入性、耐受性差等因素, 使得部分患者依从性较差, 不能及时随访及评估。近年来, 预测食管胃静脉曲张发生的无创指标被提出, 其中研究最广泛的包括血清学指标、多普勒超声、CT、磁共振成像、弹性成像技术等, 除此之外, 新兴的组学、人工智能等技术也应用于对静脉曲张进行无创预测, 并展现出了良好的诊断性能。我们对现有的无创评估方法进行了整理总结, 分析其优势及存在的不足, 为肝硬化食管胃静脉曲张的非侵入性诊断提供了新思路。

关键词

肝硬化, 食管胃静脉曲张, 无创评估

Update in Noninvasive Evaluation of Esophagogastric Varices in Liver Cirrhosis

Rui Luo, Jian Gao*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 29th, 2022

Abstract

Esophagogastric varices are one of the common complications in liver cirrhosis, which are closely related to the risk of bleeding and can lead to poor prognosis and outcome. Assessing their presence and severity is of great significance to guide clinical treatment and improve prognosis. Gastroscopy, the gold standard for variceal diagnosis, is invasive and poorly tolerated, making some

*通讯作者。

patients poorly compliant and unable to be followed up and evaluated in a timely manner. In recent years, noninvasive indicators for predicting the occurrence of esophagogastric varices have been proposed, among which the most widely studied include serological indicators, Doppler ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, elastography, etc. In addition, emerging omics and artificial intelligence have also been applied to noninvasive prediction for esophagogastric varices, and have shown good diagnostic performance. We summarized the existing noninvasive evaluation methods, analyzed their advantages and shortcomings, and provided new ideas for the noninvasive diagnosis of esophagogastric varices in liver cirrhosis.

Keywords

Liver Cirrhosis, Esophagogastric Varices, Noninvasive Evaluation

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

食管胃静脉曲张(Esophagogastric Varices, EGV)是肝硬化患者的严重并发症之一, 当其继续进展时有极高出血的风险, 导致肝硬化患者的不良预后及转归[1]。研究表明, 初次诊断为肝硬化的患者有 50%存在食管胃静脉曲张, 其中, 每年有 12%的患者发生第一次静脉曲张出血, 再出血及死亡风险高[2], 同时给家庭和社会带来巨大的经济负担。因此, 对食管胃静脉曲张进行准确评估有利于判断肝硬化患者的病情进展, 有助于制定后续治疗方案及随访管理, 提高患者的生活质量和生存率。

门静脉高压与食管胃静脉曲张形成密切相关, 有创肝静脉压梯度(Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG)是直接测量门静脉压力的标志物, 可作为门静脉高压测量的金标准[3], 然而该操作具有侵入性且成本高昂, 普及程度低, 不利于病人的随访。内窥镜检查是诊断食管胃静脉曲张的金标准方法[4], 但其是一种侵入性操作手段, 有造成静脉曲张出血的风险, 肝硬化患者的随访期间必须重复检查, 则既耗时又昂贵。

静脉曲张筛查和监测是肝硬化患者管理的重要组成部分, 因此, 临床实践中需要能够无创评估食管胃静脉曲张的方法用以指导慢性肝病患者选择正确的治疗时机。目前, 研究人员已经陆续开发了多种用于评估食管胃静脉曲张的无创生化及成像方法, 为预测 EGV 提供了有价值的替代方法, 本文就肝硬化食管静脉曲张无创评估的研究进展进行整理总结。

2. 内窥镜检查

门静脉高压可以出现在各种原因导致的肝硬化中, 其进一步导致门体侧枝循环, 从而形成食管胃静脉曲张[5]。我国消化学会最新指南指出, 目前胃镜检查仍是诊断食管胃静脉曲张的金标准, 可以准确评估静脉曲张程度及判断出血风险。它通过评估曲张静脉存在的位置、曲张静脉大小、是否存在红色征等因素进行分级, 判断曲张发生的轻、中、重度, 在我国通常采用 LDRf 分型用以内镜下曲张静脉的描述[4]。

既往 Baveno 共识表明, 所有新诊断为肝硬化的患者都需转诊至内镜筛查, 以排除食管胃静脉曲张的存在[6]。然而, 对于部分不出现门静脉高压的代偿期肝硬化患者来说, 内镜成为一项冗余检查, 另一方面, 作为一种侵入性检查, 其在操作过程中可能会出现误吸、心律失常等情况, 尤其对于合并严重心血管及呼吸系统疾病的患者, 检查过程可能诱发甚至加重病情。因此, 寻找能够安全、可靠评估食管胃静

脉曲张的非侵入性方法显得尤为重要。

3. 无创预测方法

3.1. 血清学标志物

血清学指标在临床上易于获得,近近年来,在肝纤维化、门静脉高压及静脉曲张方面,通过常规实验室数据已经建立了多种非侵入性评分。终末期肝病评分(Model for end-stage liver disease, MELD)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)与丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)比值(AST/ALT)、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(Aspartateaminotransferase to Platelet Ratio Index, APRI)、天冬氨酸氨基转移酶与丙氨酸氨基转移酶比值(Aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio, AAR)、纤维化-4 指数(FIB-4)在评估肝纤维化方面显示出较好的诊断性能,在预测肝硬化患者食管胃静脉曲张发生方面也表现良好。Deng 等人进行的回顾性研究显示临床试验中常用的评分, APRI、AAR、FIB-4 等非侵入性评分预测中重度食管静脉曲张(Esophageal varices, EV)和任何静脉曲张存在的 AUC 分别为 0.506~0.6 和 0.539~0.612 [7]。基于胆红素和白蛋白两个变量, Johnson 等人开发了白蛋白-胆红素(Albumin-bilirubin, ALBI)评分[8],而后 Elbaser 等人验证了 ALBI 联合血小板模型(platelet-Albumin-bilirubin, pALBI) [9], ALBI、pALBI 同样可作为验证食管静脉曲张存在的预测指标。血小板计数/脾脏直径比值 (Platelet count to spleen maximum diameter ratio, PSR)是研究最多的非侵入性方法, Li 等人纳入了 20 项研究进行分析,在 909 的阈值下, EV 的 PSR 总敏感性和特异性分别为 0.92 (95% CI, 0.79~0.97)和 0.87 (95% CI, 0.76~0.93),可以高精度地识别肝硬化中的食管静脉曲张[10]。与之对应的, Yu 等人通过磁共振检查获得脾脏体积,建立血小板计数/脾脏体积比(Platelet count to spleen volume ratio, PSVR),他们报道指出, PSVR 预测的 AUC 为 0.85~0.93, 优于 PSR、脾脏直径和血小板计数[11]。

除了结合临床常见的实验室指标建立无创评分,有研究提出血管性血友病因子(vWF)也可作为食管静脉曲张的无创预测指标,吲哚菁绿(Indocyanine green, ICG)滞留试验可以反映肝实质功能及肝血流量,是评估代偿期肝硬化患者门静脉高压的有效工具[12]。尽管已经证明了多个血清学评分与静脉曲张之间存在相关性,部分实验室指标仍需进一步的验证评估其诊断性能,同时,各个评分体系之间诊断准确性的对比及阈值的设定也需要进一步的探讨。

3.2. 影像学

3.2.1. 超声检查

多普勒超声检查是一种无创、广泛可用且价格低廉的技术,是临床实践中慢性肝病患者随访检查的主要方法之一,它可以直接测量血管直径、肝脾径线、血管动力学等参数,已被提出作为食管胃静脉曲张存在的非侵入性预测工具。

一项关于腹部超声参数的研究显示,血流动力学肝指数(Hemodynamic liver index, PVr1)、门静脉血管阻力(Portal vascular resistance, PVR)和脾门静脉指数(Splenoportal index, SPI)可以用于评估食管静脉曲张的存在,但在预测大食管静脉曲张方面无显著意义[13]。另一项研究评估了平均门静脉速度(Portal vein velocity, PVV)、脾指数(Splenic index, SI)、脾门指数(Splenoportal index, SPI)和肝脾动脉阻力和搏动指数等多普勒超声参数,其中 SPI 具有较高的准确性[14]。在其他超声参数中,有研究指出,左胃静脉(Left gastric vein, LGV)在食管静脉曲张患者中可检测性更高,在识别大食管静脉曲张方面具有高灵敏度[15]。

迄今为止,多普勒超声用于预测食管胃静脉曲张的最佳参数在各项研究中仍有所差异,其参数获取的准确性依赖于医师的操作技术及设备,同时受限于肥胖、腹水、腹腔气体等因素,因此,获得与静脉曲张存在相关的准确和可重复结果的可能性有限。

3.2.2. CT、MRI

计算机断层扫描(Computed tomography, CT)在肝病患者中也应用广泛,对于肝硬化、肝细胞癌等管理和诊断都有着突出的贡献。无创 CT 扫描 CT 可以准确测量静脉曲张的大小,还能发现内镜检查未发现的胃底静脉曲张、食管周围静脉曲张和腔外病变[16]。增强 CT 在进行静脉造影剂给药后,可直接显示食管胃静脉曲张,同时还可以直观评估肝肾分流等情况。Deng 等人纳入了进行造影剂增强 CT 的 52 名肝硬化患者,对检测食管静脉曲张显示出高敏感性(95.56%) [17]。一项 2016 年的 meta 分析显示,CT 对肝硬化静脉曲张的诊断具有较高的准确性,CT 预测任何大小和高风险静脉曲张的汇总敏感性和特异性分别约 87%和 80% [18]。同血小板/脾脏直径比值相比较,CT 评估食管胃静脉曲张的准确性更高,敏感性和特异性分别为 86.1%和 57.1%,在大静脉曲张患者的评估中更为突出[19]。与超声检查一样,CT 的操作及判读同样依赖于操作者的技术和经验,一项韩国的研究对比了腹部放射科医师、放射科住院医师和内镜医师在检测大静脉曲张方面的表现,三者检测高危食管静脉曲张上能力相当,然而对于小静脉曲张的检测,有经验的腹部放射科医师表现更为优异[20]。

CT 除了对静脉曲张和侧支血管提供全面和可视化的评估,衍生于 CT 的血流动力学也可用于胃食管静脉曲张的测定。双能 CT 测量碘浓度在肝硬化患者门静脉血流动力学无创评估中的作用已得到证实,一项近期的研究结合了脾血流动力学状态的形态学和功能评估,建立了脾脏碘重(IW-S)指数,它为脾脏碘浓度和脾脏体积的乘积,可用于评估食管静脉曲张的严重程度,敏感性和特异性分别为 84.9%和 84.2% [21]。除此之外,基于 CT 的定量参数如肝叶体积定量参数、静脉横截面积、静脉体积等可用作内镜检查的替代方法,用于预测严重静脉曲张[22] [23]。

核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)同样被用于检测食管胃静脉曲张,同 CT 相对比,它可以提供各个肝叶更为清晰的解剖结构。肝脏的形态随着疾病的进展而变化,使用 MRI 测量各个肝叶体积,建立肝叶体积和白蛋白的组合,肝右叶体积/白蛋白最能识别食管静脉曲张,敏感性为 80.0%,特异性为 83.5% [24]。

钆多苯胺二甲葡胺(Gd-BOPTA)是一种肝细胞特异性造影剂,可被功能性肝细胞逐渐吸收,基于血小板计数、门静脉宽度和和 Gd-BOPTA 增强 MRI 的相对增强(RE)比值建立了 EV 评分模型,该模型可有效预测高危食管静脉曲张, AUC 为 0.903,是一种准确、无创的检测工具[25]。

MRI 不仅可以提供解剖学信息,还提供具有特殊序列的结构和定量信息。同时,与超声和计算机断层扫描相比,MRI 安全性更高,没有暴露于电离辐射的风险。然而,MRI 需要额外的扫描序列,复杂的硬件和后处理,且检查耗时长、费用高,所有这些都大大限制了其在临床中的使用。一项基于观察性研究的 meta 分析显示,与 CT 相比较,MRI 在评估静脉曲张方面并未表现出更为优异的诊断性能[26],它在食管胃静脉曲张预测上的准确性还需进一步验证。

3.2.3. 弹性成像技术

过去的几年中,弹性成像技术引入极大地改善了慢性肝病的评估。瞬时弹性成像(Transient elastography, TE)通过发射瞬间横波,获取组织位移的信息以评估相对硬度,剪切波的传播速度与组织的硬度成正比。在纳入 20 项研究的荟萃分析中,Qu 等人指出,TE 的汇总敏感性和特异性分别为 0.84 (95% CI, 0.79~0.87)、0.68 (95% CI, 0.61~0.73),具有良好的敏感性和中等特异性,可作为有效的无创筛查工具[27]。除此之外,Baveno VI 共识首次提出,当代偿期肝硬化患者(Compensated advanced chronic liver disease, cACLD)的肝脏硬度(Liver stiffness measurement, LSM)值 < 20 kPa 且血小板计数(PLT) > 150 G/L 时,其发生食管胃静脉曲张的风险极低,此类患者可以免于内窥镜检测[28],在后续的多项研究中也验证了该结论。除了肝脏硬度应用于预测静脉曲张,脾脏硬度测量(Spleen stiffness measurement, SSM)也可作为一种预测

风险的非侵入性参数。一项纳入 32 项研究的 meta 分析显示, SSM 对检测慢性肝病患者的食管静脉曲张具有重要诊断价值, 具有高敏感性和特异性[29]。在检测 EV 和需要治疗的静脉曲张(VNT)方面, SSM 已被普遍证明至少与 LSM 相当, 在 Manatsathit 等人的荟萃分析中表明, SSM 在检测静脉曲张方面优于 LSM, 具有更高的灵敏度(0.90 vs 0.85)和特异性(0.73 vs 0.64) [30]。虽然 TE 在预测静脉曲张方面有不俗的表现, 但其准确性容易腹腔内脏器、脂肪、腹水等因素影响。

与瞬时弹性成像(TE)相比, 基于超声波 ARFI 技术的点剪切波弹性成像(pointshear wave elastography, pSWE)和二维横波弹性成像(two-dimension shear wave elastography, 2D-SWE)受腹水和脂肪层的干扰较小。Giuffrè 等人纳入了 210 名肝硬化患者使用 pSWE 测量 SSM 及 LSM, 结果表明以 31 kPa 作为 SSM 的截断值可以很好的评估 EV 发生与否, 其性能高于 LSM 等其他参数[31]。近年来国内外许多研究表明 2D-SWE 是评估食管静脉曲张严重程度的有效检测手段, 可作为评价肝硬化患者 EV 初始筛查的非侵入性检查方法。除此之外, Liu 等人对 pSWE 及 2D-SWE 在预测肝硬化患者食管静脉曲张诊断准确性方面进行了荟萃分析, 分析表明通过 pSWE 和 2D-SWE 测量的 LSM 和 SSM 在评估高危食管静脉曲张方面均具有高敏感性、特异性和 AUSROC, 二者的诊断性能不存在显著差异[32]。

除了超声技术的弹性成像技术, 基于磁共振的弹性成像技术(Magnetic resonance elastography, MRE)在预测肝硬化食管胃静脉曲张方面也显示出了不俗的诊断性能, Zhang 等人报告了 263 例患者的数据分析, 在肝硬化患者中, EV 患者的 MRE-SSM 高于没有 EV 的患者, AUC 为 0.853, 敏感性为 84.4%, 特异性为 73.7% [33]。MRE 测量的脾脏硬度有助于评估静脉曲张风险, 该结论在其他相关研究中同样得到了印证, 然而 MRE-LSM 的诊断性能尚未有一致结论。

TE、pSWE、2D-SWE 和 MRE 作为非侵入性检测方法, 在预测食管胃静脉曲张方面均具有相当的潜力。考虑到成本及操作时间等因素, 当前临床实践中仍是以 TE、SWE 作为肝纤维化、静脉曲张的首选检测手段, 在未来还需要更多的大规模、前瞻性的研究对 MRE 的应用进行探讨。

3.3. 组学技术

近来, 组学技术为疾病的诊断、预后预测、治疗效果等领域提供了高精度的信息, 成为了研究的主要热点之一。影像组学可以提取医学图像的高通量定量特征, 将其转化为可挖掘的数据, 分析并研究其中有价值的信息, 已被验证为成像分析的有效工具[34]。一项前瞻性多中心研究使用增强 CT 的影像组学模型来检测临床显著的门静脉高压(Clinically significant portal hypertension, CSPH) [35], 证明了基于肝脏的无创特征对肝硬化患者的 CSPH 具有出色的诊断性能, 表明影像组学在诊断与肝硬化相关的门静脉高压方面具有潜在作用。在此基础上, Wan 等人采用影像组学的方法评估了门静脉高压相关的食管静脉曲张[36], 这可能作为一种更有价值的用于预测 EV 严重程度的新方法。同样的, Huang 等人的研究开发和验证了基于非对比增强计算机断层扫描(CT)图像的影像组学特征[37], 在检测胃食管静脉曲张上具有良好的诊断性能。另一项研究纳入了胃食管及脾门的感兴趣区域, 建立了一种新型影像组学 - 血小板列线图, 能够可靠预测高危食管静脉曲张[38]。关于影像组学的研究都展现出了良好的诊断性能, 且同已有的血清学预测评分相比, 具有更高的诊断准确性, 是一种高精度评估工具。

肝脏是物质代谢及转化的主要器官之一, 它参与了许多关键的代谢过程, 代谢组学可以定量检测体内代谢物, 通过分析细胞代谢物进一步解释肝病的病理生理。一项前瞻性研究通过定量质子磁共振波谱(1H-MRS)检测肝脏代谢物水平, 发现无高危食管静脉曲张肝硬化患者的乳酸 + 甘油三酯和胆碱水平显著高于高危 EV 的肝硬化患者, 可能是诊断和预测肝硬化患者需要治疗的曲张静脉(Varices needing treatment, VNT)的有效工具[39]。

虽然组学在评估静脉曲张方面显示了出色的辨别力和校准能力, 但其目前并未代表着有利的临床用

途。不同研究中选择的组学特征及组学方法学均存在差异, 需要进一步对相关研究流程标准化, 提高其可重复性和普适性。

3.4. 人工智能

在大数据时代, 人工智能和机器学习的应用可以帮助医生更有效地进行临床诊断和决策, 它们使用算法组合, 并且可以基于基线参数的临床微不足道的差异进行监督学习, 优于传统统计下的风险分层工具。有研究招募了 796 名肝硬化患者, 开发了一种新型非侵入性放射学模型, 该研究运用了支持向量机算法(Support vector machines, SVM), 在特征空间上找到最佳分离超平面, 以便最大化训练队列中正样本和负样本之间的间隔, 在预测高出血风险食管静脉曲张上具有很高的准确性[40]。另一项研究比较了几种机器学习(Machine learning, ML)方法在实验室和临床数据上预测 EV 的性能, 随机森林算法(Random forest, RF)下的模型显示出了最佳性能, 有助于依靠临床和实验室数据以高精度和准确性地预测肝硬化患者发生食管静脉曲张的可能[41]。近年来 ML 模型的实施和评估迅速增加, 但尚未投入临床实践中, 各项研究之间仍需进行对比分析, 以判定其真实效用。

4. 结语

食管胃静脉曲张是肝硬化患者常见的并发症之一, 近年来, 探讨无创指标预测食管胃静脉曲张的研究成为热点。血清学评分、多普勒超声及影像学参数均有一定预测价值, 他们各有优势, 同样也存在着一定弊端。可靠、无创的预测模型逐渐成为人们所追求和希冀的一种诊断方法, 随着技术的革新与进展, 陆陆续续涌现出了基于弹性成像技术、组学技术、人工智能等手段的新型预测模型, 他们有的立足于高通量信息、大数据监督学习评估静脉曲张发生的可能, 并显示出了良好的预测性能。但需要注意的是, 目前尚未有一项单独的无创方法足以评估临床实践中肝硬化患者发生食管胃静脉曲张的风险, 内窥镜检查仍然是不可动摇的金标准诊断手段。当前研究不仅仅是单一探讨某种血清学、影像学或组学技术作为非侵入性评估方法, 更多地是从多维度、多参数的角度探索建立预测模型的可能性, 以期实现更好的诊断效能。总而言之, 尚无统一的无创预测指标可以预测不同病因、不同人群的肝硬化患者发生食管胃静脉曲张的风险, 未来仍需更为深入地探讨可靠的、具有普适性的、经济便利的无创预测模型。

参考文献

- [1] Tripathi, D., Stanley, A.J., Hayes, P.C., *et al.* (2015) U.K. Guidelines on the Management of Variceal Haemorrhage in Cirrhotic Patients. *Gut*, **64**, 1680-1704. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309262>
- [2] Seo, Y.S. (2018) Prevention and Management of Gastroesophageal Varices. *Clinical and Molecular Hepatology*, **24**, 20-42. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0064>
- [3] de Franchis, R., Bosch, J., Garcia-Tsao, G., *et al.* (2022) Baveno VII—Renewing Consensus in Portal Hypertension. *Journal of Hepatology*, **76**, 959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
- [4] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008>
- [5] Ravaioli, F., Montagnani, M., Lisotti, A., *et al.* (2018) Noninvasive Assessment of Portal Hypertension in Advanced Chronic Liver Disease: An Update. *Gastroenterology Research and Practice*, **2018**, Article ID: 4202091. <https://doi.org/10.1155/2018/4202091>
- [6] Kamath, P.S. and Mookerjee, R.P. (2015) Individualized Care for Portal Hypertension: Not Quite Yet. *Journal of Hepatology*, **63**, 543-545. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.001>
- [7] Deng, H., Qi, X., Peng, Y., *et al.* (2015) Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and King Scores for Diagnosis of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Retrospective Study. *Medical Science Monitor*, **21**, 3961-3977. <https://doi.org/10.12659/MSM.895005>
- [8] Johnson, P.J., Berhane, S., Kagebayashi, C., *et al.* (2015) Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular

- Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 550-558. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151>
- [9] Abd Elbaser, E.S., Sharaf, A.L. and Farag, A.A. (2022) Prediction of High-Risk Esophageal Varices in Patients with Compensated Cirrhosis Using Albumin-Bilirubin-Platelet Score. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **34**, 332-337. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002270>
- [10] Ying, L., Lin, X., Xie, Z.L., et al. (2012) Performance of Platelet Count/Spleen Diameter Ratio for Diagnosis of Esophageal Varices in Cirrhosis: A Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, **57**, 1672-1681. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2058-y>
- [11] Yu, S., Chen, W. and Jiang, Z. (2021) Platelet Count/Spleen Volume Ratio Has a Good Predictive Value for Esophageal Varices in Patients with Hepatitis B Liver Cirrhosis. *PLOS ONE*, **16**, e0260774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260774>
- [12] Lisotti, A., Azzaroli, F., Buonfiglioli, F., et al. (2014) Indocyanine Green Retention Test as a Noninvasive Marker of Portal Hypertension and Esophageal Varices in Compensated Liver Cirrhosis. *Hepatology*, **59**, 643-650. <https://doi.org/10.1002/hep.26700>
- [13] Bintintan, A., Chira, R.I., Bintintan, V.V., et al. (2015) Value of Hepatic Elastography and Doppler Indexes for Predictions of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Medical Ultrasonography*, **17**, 5-11. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.171.abric>
- [14] Chakrabarti, R., Sen, D. and Khanna, V. (2016) Is Non-Invasive Diagnosis of Esophageal Varices in Patients with Compensated Hepatic Cirrhosis Possible by Duplex Doppler Ultrasonography? *Indian Journal of Gastroenterology*, **35**, 60-66. <https://doi.org/10.1007/s12664-016-0630-7>
- [15] Maruyama, H., Kobayashi, K., Kiyono, S., et al. (2018) Left Gastric Vein-Based Noninvasive Test for Esophageal Varices: A Same-Day Comparison of Portal Hemodynamic Assessment with Endoscopic Appearance. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **9**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0021-8>
- [16] Perri, R.E., Chiorean, M.V., Fidler, J.L., et al. (2008) A Prospective Evaluation of Computerized Tomographic (CT) Scanning as a Screening Modality for Esophageal Varices. *Hepatology*, **47**, 1587-1594. <https://doi.org/10.1002/hep.22219>
- [17] Deng, H., Qi, X., Zhang, Y., et al. (2017) Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced Computed Tomography for Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Retrospective Observational Study. *Journal of Evidence-Based Medicine*, **10**, 46-52. <https://doi.org/10.1111/jebm.12226>
- [18] Deng, H., Qi, X. and Guo, X. (2017) Computed Tomography for the Diagnosis of Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Postgraduate Medicine*, **129**, 318-328. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1241664>
- [19] Karatzas, A., Triantos, C., Kalafateli, M., et al. (2016) Multidetector Computed Tomography versus Platelet/Spleen Diameter Ratio as Methods for the Detection of Gastroesophageal Varices. *Annals of Gastroenterology*, **29**, 71-78.
- [20] Kim, H., Choi, D., Gwak, G.Y., et al. (2009) Evaluation of Esophageal Varices on Liver Computed Tomography: Receiver Operating Characteristic Analyses of the Performance of Radiologists and Endoscopists. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **24**, 1534-1540. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05849.x>
- [21] Han, X., An, W., Cao, Q., et al. (2020) Noninvasive Evaluation of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients Based on Spleen Hemodynamics: A Dual-Energy CT Study. *European Radiology*, **30**, 3210-3216. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06680-5>
- [22] Wan, S., He, Y., Zhang, X., et al. (2022) Quantitative Measurements of Esophageal Varices Using Computed Tomography for Prediction of Severe Varices and the Risk of Bleeding: A Preliminary Study. *Insights Imaging*, **13**, 47. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01189-5>
- [23] Wan, S., Wei, Y., Zhang, X., et al. (2021) CT-Derived Quantitative Liver Volumetric Parameters for Prediction of Severe Esophageal Varices and the Risk of First Variceal Hemorrhage. *European Journal of Radiology*, **144**, Article ID: 109984. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109984>
- [24] Li, H., Chen, T.W., Li, Z.L., et al. (2015) Albumin and Magnetic Resonance Imaging-Liver Volume to Identify Hepatitis B-Related Cirrhosis and Esophageal Varices. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 988-996. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.988>
- [25] Feng, Q., Guan, S., Zhao, J.R., et al. (2020) Gadobenate Dimeglumine-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Can Accurately Predict the Severity of Esophageal Varices and Portal Vein Pressure in Patients with Hepatitis B Cirrhosis. *Journal of Digestive Diseases*, **21**, 104-111. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12843>
- [26] Li, Y., Li, L., Weng, H.L., et al. (2020) Computed Tomography vs Liver Stiffness Measurement and Magnetic Resonance Imaging in Evaluating Esophageal Varices in Cirrhotic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 2247-2267. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2247>

- [27] Qu, Y., Li, T., Ye, Q., *et al.* (2016) A Beginning or the End? A Meta-Analysis to Assess the Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for the Prediction of Esophageal Varices. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **22**, 345-352. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.191138>
- [28] de Franchis, R. (2015) Expanding Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying Risk and Individualizing Care for Portal Hypertension. *Journal of Hepatology*, **63**, 743-752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
- [29] Hu, X., Huang, X., Hou, J., *et al.* (2021) Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness to Evaluate Portal Hypertension and Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Radiology*, **31**, 2392-2404. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07223-8>
- [30] Manatsathit, W., Samant, H., Kapur, S., *et al.* (2018) Accuracy of Liver Stiffness, Spleen Stiffness, and LS-Spleen Diameter to Platelet Ratio Score in Detection of Esophageal Varices: Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **33**, 1696-1706. <https://doi.org/10.1111/jgh.14271>
- [31] Giuffrè, M., Macor, D., Masutti, F., *et al.* (2020) Spleen Stiffness Probability Index (SSPI): A Simple and Accurate Method to Detect Esophageal Varices in Patients with Compensated Liver Cirrhosis. *Annals of Hepatology*, **19**, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.09.004>
- [32] Liu, Y., Tan, H.Y., Zhang, X.G., *et al.* (2022) Prediction of High-Risk Esophageal Varices in Patients with Chronic Liver Disease with Point and 2D Shear Wave Elastography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Radiology*, **32**, 4616-4627. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08601-0>
- [33] Jhang, Z.E., Wu, K.L., Chen, C.B., *et al.* (2021) Diagnostic Value of Spleen Stiffness by Magnetic Resonance Elastography for Prediction of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients. *Abdominal Radiology (NY)*, **46**, 526-533. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02628-x>
- [34] Mayerhoefer, M.E., Materka, A., Langs, G., *et al.* (2020) Introduction to Radiomics. *Journal of Nuclear Medicine*, **61**, 488-495. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222893>
- [35] Liu, F., Ning, Z., Liu, Y., *et al.* (2018) Development and Validation of a Radiomics Signature for Clinically Significant Portal Hypertension in Cirrhosis (CHES1701): A Prospective Multicenter Study. *EBioMedicine*, **36**, 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.09.023>
- [36] Wan, S., Wei, Y., Zhang, X., *et al.* (2020) Multiparametric Radiomics Nomogram May Be Used for Predicting the Severity of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 186. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.122>
- [37] Huang, Y., Huang, F., Yang, L., *et al.* (2021) Development and Validation of a Radiomics Signature as a Non-Invasive Complementary Predictor of Gastroesophageal Varices and High-Risk Varices in Compensated Advanced Chronic Liver Disease: A Multicenter Study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 1562-1570. <https://doi.org/10.1111/jgh.15306>
- [38] Lin, Y., Li, L., Yu, D., *et al.* (2021) A Novel Radiomics-Platelet Nomogram for the Prediction of Gastroesophageal Varices Needing Treatment in Cirrhotic Patients. *Hepatology International*, **15**, 995-1005. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10208-4>
- [39] Moon, C.M., Lee, Y.Y., Heo, S.H., *et al.* (2021) Identification of Potential Metabolic Biomarkers in Predicting Esophageal Varices Needing Treatment in Patients with Liver Cirrhosis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 19684. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99198-9>
- [40] Yan, Y., Li, Y., Fan, C., *et al.* (2022) A Novel Machine Learning-Based Radiomic Model for Diagnosing High Bleeding Risk Esophageal Varices in Cirrhotic Patients. *Hepatology International*, **16**, 423-432. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10292-6>
- [41] Bayani, A., Asadi, F., Hosseini, A., *et al.* (2022) Performance of Machine Learning Techniques on Prediction of Esophageal Varices Grades among Patients with Cirrhosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **60**, 1955-1962. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0623>