

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.09.0984

· 论 著 ·

γ -谷氨酰转肽酶与血小板比率对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断效能

沈崔琴, 李万斌, 雷洁雯, 谭碧波, 郭佳*

海军军医大学(第二军医大学)东方肝胆外科医院超声诊疗科, 上海 200438

[摘要] **目的** 探讨 γ -谷氨酰转肽酶与血小板比率(GPR)对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断效能, 并与瞬时弹性成像肝脏硬度测定(LSM)值、天冬氨酸转氨酶与血小板比率指数(APRI)及基于4因子的纤维化指数(FIB-4)的诊断效能进行比较。**方法** 回顾性纳入2015年5月至9月于我院接受手术治疗或肝病病理活组织检查的慢性乙型肝炎患者。所有患者均在术前空腹下行FibroTouch瞬时弹性成像检查及常规血清学检查, 记录LSM值, 并计算GPR、APRI及FIB-4。通过受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标的诊断效能并对ROC曲线下面积进行比较。**结果** 最终纳入260例慢性乙型肝炎患者, 男213例、女47例, 平均年龄为(53.49±9.78)岁, 体质指数为(23.36±3.06) kg/m²。GPR、LSM值、APRI及FIB-4均与S \geq 2期及S4期肝纤维化中度相关(P 均<0.05)。GPR、LSM值、APRI及FIB-4诊断S \geq 2期肝纤维化的ROC曲线下面积分别为0.81、0.82、0.75和0.72, 诊断S4期肝纤维化的ROC曲线下面积分别为0.82、0.86、0.79和0.75。GPR和LSM值诊断S \geq 2期及S4期肝纤维化的ROC曲线下面积均较FIB-4高(P 均<0.05), LSM值诊断S4期肝纤维化的ROC曲线下面积较APRI高(P <0.05)。APRI与FIB-4诊断S \geq 2期和S4期肝纤维化的ROC曲线下面积差异均无统计学意义(P 均>0.05)。**结论** GPR、LSM值、APRI及FIB-4均对慢性乙型肝炎S \geq 2期和S4期肝纤维化有一定的诊断准确性; LSM值及GPR对S \geq 2期和S4期肝纤维化的诊断准确性优于FIB-4, LSM值对S4期肝纤维化的诊断准确性优于APRI。因此, LSM值及GPR可作为无创性评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化的优选指标。

[关键词] 肝纤维化; γ -谷氨酰转肽酶与血小板比率; 瞬时弹性成像; 天冬氨酸转氨酶与血小板比率指数; 基于4因子的纤维化指数

[中图分类号] R 575.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2019)09-0984-05

Efficiency of γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio for diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients

SHEN Cui-qin, LI Wan-bin, LEI Jie-wen, TAN Bi-bo, GUO Jia*

Department of Ultrasound, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic efficiency of γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients, and to compare its efficiency with those of liver stiffness measurement (LSM) value, aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 index (FIB-4). **Methods** We retrospectively included patients with chronic hepatitis B who had undergone surgery or liver biopsy in our hospital from May 2015 to Sep. 2015. All patients had undergone transient elastography to record LSM value and serological examination to calculate GPR, APRI and FIB-4 before surgery or liver biopsy. The diagnostic efficiency of each index was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under ROC curve was compared. **Results** Totally 260 patients were eventually enrolled in the present study, including 213 males and 47 females, with the average age being (53.49±9.78) years and the average BMI being (23.36±3.06) kg/m². GPR, LSM value, APRI and FIB-4 were moderately correlated with S \geq 2 and S4 liver fibrosis (all P <0.05). The areas under ROC curves of GPR, LSM value, APRI and FIB-4 for S \geq 2 liver fibrosis were 0.81, 0.82, 0.75 and 0.72, respectively. For predicting S4 liver fibrosis, the areas under ROC curves of GPR, LSM value, APRI and FIB-4 were 0.82, 0.86, 0.79 and 0.75, respectively. The areas under ROC curves of

[收稿日期] 2019-05-05 [接受日期] 2019-07-01

[基金项目] 上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC22015004)。Supported by Clinical Science and Technology Innovation Program of Shanghai Shenkang Hospital Development Center (SHDC22015004)。

[作者简介] 沈崔琴, 硕士, 副主任医师。E-mail: scq1971111@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81875121, E-mail: guo_jiacs@163.com

GPR and LSM value were significantly higher than those of FIB-4 for detecting $S \geq 2$ and S4 liver fibrosis (all $P < 0.05$). For predicting S4, the area under ROC curve of LSM value was significantly better than APRI ($P < 0.05$). There were no statistical differences in the areas under ROC curves between APRI and FIB-4 for diagnosis of $S \geq 2$ and S4 liver fibrosis ($P > 0.05$).

Conclusion It has been indicated that GPR, LSM value, APRI and FIB-4 have diagnostic accuracy for $S \geq 2$ and S4 liver fibrosis. The diagnostic accuracy of LSM value and GPR for $S \geq 2$ and S4 liver fibrosis is better than that of FIB-4, and that of LSM value for S4 liver fibrosis is better than that of APRI. Therefore, GPR and LSM value may serve as the optimal indexes for noninvasively evaluating liver fibrosis in chronic hepatitis B patients.

[Key words] liver fibrosis; γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio; transient elastography; aspartate aminotransferase to platelet ratio index; fibrosis-4 index

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(9): 984-988]

准确评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度对其病情管理和治疗方案选择有重要的指导意义^[1]。肝病理活组织检查是肝纤维化诊断的金标准, 然而其为有创性检查, 有发生出血、感染等并发症的风险^[2]。通过反复肝活组织检查评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的方式难以被患者接受。因此, 超声弹性成像技术及血清学指标等一系列无创评估肝纤维化的方法被提出。超声弹性成像技术具有快速、无创、准确度高等优点, 但其价格昂贵, 不适用于基层医疗机构及经济落后的地区。血清学指标如天冬氨酸转氨酶与血小板比率指数 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI) 及基于 4 因子的纤维化指数 (fibrosis-4 index, FIB-4) 对评估慢性乙型肝炎肝纤维化具有一定价值, 但效能不高^[3-4]。Lemoine 等^[5]提出将 γ -谷氨酰转肽酶与血小板比率 (γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio, GPR) 作为诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的指标, 对慢性乙型肝炎肝纤维化具有较高的诊断价值且诊断效能较稳定。若该指标同样适用于我国慢性乙型肝炎肝纤维化的无创性评估, 无疑有助于减轻我国慢性乙型肝炎人群沉重的经济负担, 也方便临床医师快速评估慢性乙型肝炎患者的肝纤维化程度, 特别是对基层及经济落后地区意义重大。因此, 本研究拟评价 GPR 对我国慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断效能, 并与瞬时弹性成像测量的肝脏硬度测定 (liver stiffness measurement, LSM) 值、APRI 及 FIB-4 的诊断效能进行比较。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性纳入 2015 年 5 月至 9 月于我院接受手术治疗或肝病理活组织检查的慢性乙型肝炎患者 294 例。排除标准: (1) 合并感染丙型

肝炎或丁型肝炎; (2) 合并心功能不全; (3) 未能成功行瞬时弹性成像检查 (LSM 成功率 $\leq 60\%$ 或 LSM 值四分位数间距百分比 $\geq 30\%$); (4) 术前生物化学指标不全。本研究经海军军医大学 (第二军医大学) 生物医学研究伦理委员会审批后依照赫尔辛基宣言和中国临床试验研究规范、法规进行。

1.2 仪器与方法 瞬时弹性成像采用无锡海斯凯尔医学技术有限公司 FibroTouch 无创肝纤维化诊断仪。根据欧洲肝病学会推荐的方法^[6]对所有患者行肝脏瞬时弹性成像检查, 获取患者的 LSM 值 (单位为 kPa) 及其测量成功率、四分位数间距百分比。肝脏弹性成像检查时嘱被检者平躺于检查床上, 双手置于头顶以增宽肋间隙。先行肝脏彩色多普勒超声检查确定最佳测量位点, 然后切换至弹性成像模式, 将测量探头置于第 5~7 肋间的测量位点, 获取 LSM 值, 连续 10 次, 测量成功率 $> 60\%$, LSM 值四分位数间距百分比 $< 30\%$ 视为有效检查。

1.3 血清学指标 所有患者术前均接受了常规的血清学指标检查, 记录其术前血小板计数、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase, GGT), 计算 GPR、APRI 及 FIB-4, 计算公式: $GPR = GGT (U/L) / \text{血小板计数} (\times 10^9/L)$ ^[5], $APRI = AST (U/L) / \text{血小板计数} (\times 10^9/L)$ ^[7], $FIB-4 = [\text{年龄} (\text{岁}) \times AST (U/L)] / [\text{血小板计数} (\times 10^9/L) \times \sqrt{ALT (U/L)}]$ ^[8]。

1.4 病理结果 所有患者的肝纤维化等级均依据 Scheuer 标准分为 S0 期 (无肝纤维化)、S1 期 (汇管区扩大)、S2 期 (汇管区纤维化累及少量间隔, 但结构完整)、S3 期 (纤维间隔形成伴小

叶结构紊乱,但无明显的肝硬化)、S4期(可能或确定肝硬化)^[9]。S≥2期(S2期及以上)表示存在明显的肝纤维化。

1.5 统计学处理 使用 MedCalc 12.0 软件进行统计学分析及绘图。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;呈偏态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,两组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验;计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。GPR、LSM 值、APRI 及 FIB-4 与肝纤维化等级的相关性分析采用 Spearman 相关分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各指标诊断 S≥2 期或 S4 期肝纤维化的效能。ROC 曲线下面积的比较采用 DeLong 等^[10]提出的方法。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者基线资料的比较 294 例患者中,25 例患者未能成功行瞬时弹性成像检查,6 例患者的术前生物化学指标不全,2 例患者合并丙型肝炎,1 例

患者合并慢性心功能不全,本研究最终纳入 260 例慢性乙型肝炎患者,其中肝纤维化 S4 期 77 例、S3 期 35 例、S2 期 74 例、S1 期 39 例、S0 期 35 例,男 213 例、女 47 例,年龄为(53.49±9.78)岁,体质量指数(body mass index, BMI)为(23.36±3.06)kg/m²。S≥2 期肝纤维化患者 186 例,男 159 例、女 27 例,年龄为(53.39±10.12)岁, BMI 为(23.37±3.14)kg/m²;77 例 S4 期肝纤维化患者中,男 69 例、女 8 例,年龄为(53.74±8.94)岁, BMI 为(23.34±2.86)kg/m²。S≥2 期肝纤维化患者与 S4 期肝纤维化患者的性别、年龄及 BMI 差异均无统计学意义(*P*均>0.05);但两组间 GPR、LSM 值、APRI 及 FIB-4 差异均有统计学意义(*P*均<0.05)。见表 1。

2.2 GPR、LSM 值、APRI 及 FIB-4 与 S≥2 期及 S4 期肝纤维化的相关性分析 Spearman 相关分析显示, GPR、LSM 值、APRI、FIB-4 均与 S≥2 期及 S4 期肝纤维化中度相关, *r* 分别为 0.48、0.50、0.40、0.35 和 0.51、0.56、0.46、0.39 (*P*均<0.05)。

表 1 慢性乙型肝炎 S≥2 期和 S4 期肝纤维化患者临床基线资料的比较

Tab 1 Comparison of baseline data of chronic hepatitis B patients with S≥2 and S4 liver fibrosis

Index	S≥2 liver fibrosis N=186	S4 liver fibrosis N=77	Statistic	<i>P</i> value
Male <i>n</i>	159	69	$\chi^2=0.80$	0.37
Age (year), $\bar{x} \pm s$	53.39±10.12	53.74±8.94	<i>t</i> =-0.28	0.78
BMI (kg·m ⁻²), $\bar{x} \pm s$	23.37±3.14	23.34±2.86	<i>t</i> =0.06	0.95
GPR <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	0.51 (0.34, 0.84)	0.71 (0.50, 1.24)	<i>U</i> =7 017.50	0.04
APRI <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	0.23 (0.15, 0.38)	0.33 (0.23, 0.65)	<i>U</i> =6 404.00	0.03
FIB-4 <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	2.17 (1.44, 3.82)	2.97 (1.98, 5.70)	<i>U</i> =6 758.50	0.01
LSM <i>p</i> /kPa, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	14.43 (9.21, 19.72)	19.52 (14.12, 24.18)	<i>U</i> =5 736.50	<0.01

BMI: Body mass index; GPR: γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; FIB-4: Fibrosis-4 index; LSM: Liver stiffness measurement; *M* (*Q*_L, *Q*_U): Median (lower quartile, upper quartile)

2.3 GPR、LSM 值、APRI、FIB-4 诊断 S≥2 期及 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线分析 以病理诊断为金标准, GPR、LSM 值、APRI 及 FIB-4 诊断 S≥2 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积分别为 0.81、0.82、0.75 和 0.72; 诊断 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积分别为 0.82、0.86、0.79 和 0.75。选取约登指数最大点为阈值, GPR、LSM 值、APRI 及 FIB-4 诊断 S≥2 期肝纤维化的最佳截断值分别为 0.30、9.53 kPa、0.18 和 1.72, 所对应的灵敏度分别为 81.7%、71.5%、60.8%、65.6%, 特异度分别为 66.2%、82.4%、81.1%、68.9%。GPR、LSM 值、APRI 及 FIB-4 诊断 S4 期肝纤维化的最佳截断

值分别为 0.48、12.43 kPa、0.22 和 1.78, 所对应的灵敏度分别为 80.5%、85.7%、76.6%、80.5%, 特异度分别为 74.9%、68.3%、74.9%、59.0%。见图 1。

2.4 GPR、LSM 值、APRI 及 FIB-4 诊断 S≥2 及 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积比较 GPR 和 LSM 值诊断 S≥2 期及 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积均较 FIB-4 高 (*P*均<0.05), LSM 值诊断 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积较 APRI 高 (*P*<0.05)。LSM 值与 GPR 之间、GPR 与 APRI 之间、APRI 与 FIB-4 之间诊断 S≥2 期和 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积差异均无统计学意义 (*P*均>0.05)。见表 2。

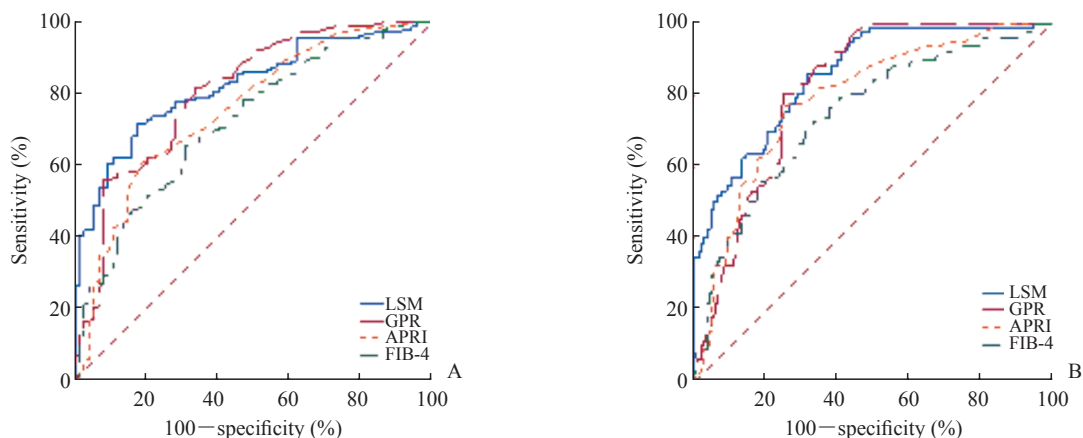


图1 LSM值、GPR、APRI、FIB-4诊断慢性乙型肝炎患者S \geq 2期(A)和S4期(B)肝纤维化的ROC曲线
 Fig 1 ROC curves of LSM, GPR, APRI and FIB-4 for diagnosis of S \geq 2 (A) and S4 (B) liver fibrosis in chronic hepatitis B patients

LSM: Liver stiffness measurement; GPR: γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; FIB-4: Fibrosis-4 index; ROC: Receiver operating characteristic

表2 LSM值、GPR、APRI及FIB-4慢性乙型肝炎患者S \geq 2期和S4期肝纤维化的ROC曲线下面积比较
 Tab 2 Comparison of area under ROC curves of LSM, GPR, APRI and FIB-4 for diagnosis of S \geq 2 and S4 liver fibrosis in chronic hepatitis B patients

Index	S \geq 2 liver fibrosis		S4 liver fibrosis	
	Z value	P value	Z value	P value
LSM vs GPR	0.46	0.650	1.19	0.240
LSM vs APRI	1.71	0.090	2.01	0.045
LSM vs FIB-4	2.41	0.020	2.90	0.004
GPR vs APRI	1.64	0.100	1.03	0.310
GPR vs FIB-4	2.54	0.010	2.16	0.030
APRI vs FIB-4	1.35	0.180	1.92	0.055

LSM: Liver stiffness measurement; GPR: γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; FIB-4: Fibrosis-4 index; ROC: Receiver operating characteristic

3 讨论

本研究探讨了GPR、LSM值、APRI及FIB-4对我国慢性乙型肝炎S \geq 2期及S4期肝纤维化的诊断价值,结果显示GPR、LSM值、APRI及FIB-4对S \geq 2期及S4期肝纤维化均具有一定的诊断效能。GPR、LSM值、APRI及FIB-4诊断S \geq 2期肝纤维化的ROC曲线下面积分别为0.81、0.82、0.75和0.72,诊断S4期肝纤维化的ROC曲线下面积分别为0.82、0.86、0.79和0.75。

肝纤维化、肝硬化是慢性乙型肝炎病毒感染的重要特征之一^[11]。准确评估慢性乙型肝炎患者的

肝纤维化程度对患者病情的管理及治疗方案的选择有重要意义^[1,12]。肝活组织检查作为诊断肝纤维化的金标准,是最具特异性的检查手段,然而其可导致相关的临床并发症,同时还存在因取样不足而无法准确评估肝纤维化程度的风险^[2]。因此,为寻求无创性评估慢性肝脏疾病患者肝纤维化程度的方法促进了超声弹性成像技术及血清学指标在肝纤维化诊断中的应用与发展。

瞬时弹性成像技术从最初应用于肝纤维化的诊断至今已逾十年^[13],目前已有多项研究评价了其诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的准确性。近年的一项评价瞬时弹性成像技术诊断慢性乙型肝炎肝纤维化价值的meta分析显示,瞬时弹性成像诊断F \geq 2期和F4期肝纤维化的ROC曲线下面积分别为0.88和0.93^[14]。本研究中瞬时弹性成像诊断S \geq 2期及S4期肝纤维化的ROC曲线下面积分别为0.82和0.86。根据约登指数最大原则,LSM值诊断S \geq 2期肝纤维化的截断值为9.53 kPa时,其灵敏度与特异度分别为71.5%、82.4%;LSM值诊断S4期肝纤维化的截断值为12.43 kPa时,其灵敏度与特异度分别为85.7%和68.3%。因此可以认为对于我国的慢性乙型肝炎患者,当LSM值>9.53 kPa,对S \geq 2期肝纤维化有较高的诊断准确性;当LSM值<12.43 kPa时,对排除肝硬化有较高的诊断准确性。

GPR是由Lemoine等^[5]在2016年提出的诊断慢性乙型肝炎肝纤维化的血清学指标,其研究中GPR诊断慢性乙型肝炎患者F \geq 2期和F4期肝纤

维化的 ROC 曲线下面积分别为 0.80 和 0.83。本研究验证了 GPR 对中国慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断效能,并与目前常用的肝纤维化无创性诊断指标进行了比较。与 Lemoine 等^[5]的研究结果相似,本研究中 GPR 诊断慢性乙型肝炎患者 S_{≥2} 期及 S4 期肝纤维化的 ROC 曲线下面积分别为 0.81 和 0.82,可以认为 GPR 具有较高的诊断效能,且其诊断 S_{≥2} 期和 S4 期肝纤维化的效能与 LSM 值的诊断效能相当。相较于昂贵的超声弹性成像设备而言,GPR 来源于常规血生物化学指标 GGT 与血小板计数,价格便宜,这 2 个指标在基层医疗机构或经济落后的地区亦很容易获得,方便该地区临床医师快速评估慢性乙型肝炎患者的肝纤维化程度,同时减轻了患者的经济负担,也避免了反复肝活组织检查带来的痛苦。

APRI 及 FIB-4 因其测量的指标简单,计算简便,具有较高的性价比。所以 APRI 及 FIB-4 是欧洲肝病指南^[15]推荐的无创性评估慢性丙型肝炎患者肝纤维化的指标,特别适应用于不发达国家和地区。在本研究中这 2 个指标对慢性乙型肝炎 S_{≥2} 期及 S4 期肝纤维化亦具有一定的诊断准确性,可以作为无创性评价慢性乙型肝炎患者肝纤维化的待选指标。GPR 对慢性丙型肝炎患者的肝纤维化是否具有相似的诊断效能,还需进一步研究。

总之,GPR、LSM 值、APRI 及 FIB-4 均对慢性乙型肝炎 S_{≥2} 期及 S4 期肝纤维化有一定的诊断准确性,GPR 及 LSM 值对 S_{≥2} 期及 S4 期肝纤维化的诊断准确性优于 FIB-4,LSM 值对 S4 期肝纤维化的诊断准确性也优于 APRI。因此,LSM 值及 GPR 可作为无创性评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化的优选指标。

[参考文献]

- [1] QIU L P, CHEN L, CHEN K P. Antihepatitis B therapy: a review of current medications and novel small molecule inhibitors[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28: 364-381.
- [2] SINGH S, MUIR A J, DIETERICH D T, FALCK-YTTER Y T. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152: 1544-1577.
- [3] DONG M, WU J, YU X, LI J, YANG S, QI X, et al. Validation and comparison of seventeen noninvasive models for evaluating liver fibrosis in Chinese hepatitis B patients[J]. 2018, 38: 1562-1570.
- [4] 郑梦琳,沈伟,郭佳,谭碧波,李万斌,雷洁雯. 实时组织弹性与血清学诊断肝硬化效能的比较[J]. 第二军医大学学报,2015,36:957-960.
- [5] ZHENG M L, SHEN W, GUO J, TAN B B, LI W B, LEI J W. Comparison of diagnosis efficacies between real-time tissue elastography and serum markers for liver cirrhosis[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2015, 36: 957-960.
- [5] LEMOINE M, SHIMAKAWA Y, NAYAGAM S, KHALIL M, SUSO P, LLOYD J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. *Gut*, 2016, 65: 1369-1376.
- [6] European Association for Study of Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63: 237-264.
- [7] WAI C T, GREENSON J K, FONTANA R J, KALBFLEISCH J D, MARRERO J A, CONJEEVARAM H S, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 38: 518-526.
- [8] STERLING R K, LISSEN E, CLUMECK N, SOLA R, CORREA M C, MONTANER J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. *Hepatology*, 2006, 43: 1317-1325.
- [9] SCHEUER P J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment[J]. *J Hepatol*, 1991, 13: 372-374.
- [10] DELONG E R, DELONG D M, CLARKE-PEARSON D L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach[J]. *Biometrics*, 1988, 44: 837-845.
- [11] LEE J, KIM M Y, KANG S H, KIM J, UH Y, YOON K J, et al. The gamma-glutamyl transferase to platelet ratio and the FIB-4 score are noninvasive markers to determine the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis B infection[J]. *Br J Biomed Sci*, 2018, 75: 128-132.
- [12] 郭启勇,石喻,王威. 肝纤维化影像学研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志,2017,28:685-691.
- [13] FRULIO N, TRILLAUD H. Ultrasound elastography in liver[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94: 515-534.
- [14] LI Y, HUANG Y S, WANG Z Z, YANG Z R, SUN F, ZHAN S Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43: 458-469.
- [15] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67: 370-398.