

肝纤维化无创诊断的进展及展望

蒋永芳, 李耐萍

中南大学湘雅二医院感染科, 长沙 410007

摘要 及时准确地评估肝纤维化程度, 对慢性肝病的治疗及预后具有重要意义。目前最可靠的肝组织活检诊断本身存在许多问题, 诸如肝脏病变的不均匀性而导致的取样误差, 存在一定的损伤性使患者难以接受, 很难反复取材, 故而不能动态地观察肝纤维化及纤维化形成的情况。另外, 目前还没有可靠的办法确定肝组织胶原的含量, 仅根据肝内纤维增生的情况进行大概的估计, 具有一定的局限性。近年来, 组合应用多项指标诊断与评价肝纤维化, 建立肝纤维化无创性综合指标诊断模型成为当前肝纤维化诊断的研究热点。为了更好地理解和应用这些诊断模型, 本文对目前主要无创诊断的若干研究进展进行系统地总结分析, 主要从血清学诊断和影像学诊断两个方面展开。在此基础上, 对目前无创诊断的局限性进行总结, 最后对肝纤维化无创诊断可能的发展方向进行展望。

关键词 肝纤维化; 无创诊断; 血清学; 影像学; 多指标

中图分类号 R575.2

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2011.16.010

Progress in Noninvasive Diagnosis of Liver Fibrosis in Patients

JIANG Yongfang, LI Naiping

Department of Infectious Diseases, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410007, China

Abstract For the prognosis of treatment it is important to timely and accurately evaluate the liver fibrosis in a chronic liver disease. The most reliable diagnosis of liver biopsy available has many limitations, such as the inhomogeneity of liver damage would result in sampling errors and some damage will be done to patients. It is difficult to dynamically observe the process of hepatic fibrosis and fibrosis formation. There is also no reliable way to determine the content of collagen in liver. The diagnose of liver fibrosis based only on a rough estimate has a limited applications. In recent years, a number of combined indicators of liver fibrosis were applied to diagnosis and evaluation. Comprehensive index models for hepatic fibrosis non-invasive diagnosis attract much attention. In order to better understand and apply these diagnostic models, this paper reviews the major progress of non-invasive diagnosis, especially, from two aspects: the serological diagnosis and imaging diagnosis. The limitations and development directions of the current non-invasive diagnosis are discussed. Some food for thought is given for the development of new better comprehensive index models.

Keywords liver fibrosis; non-invasive diagnosis; serological diagnosis; imaging diagnosis; comprehensive index

0 引言

肝纤维化是包括慢性乙型肝炎 (Chronic Hepatitis B, CHB)、慢性丙型肝炎 (Chronic Hepatitis C, CHC)、酒精性肝病及非酒精性脂肪性肝病 (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) 等各种慢性肝病损伤修复过程的共同作用后果, 作为损伤的标记物之一, 其在肝细胞性功能障碍和门静脉性高

压的发病机制中起直接作用。同时, 肝纤维化、甚至早期肝硬化具有可逆性已成为共识。因此从临床治疗角度而言, 正确评估肝纤维化的程度和进展显得十分重要^[1-6]。

40 年前肝穿刺活检 (Liver Biopsy, LB) 作为一种诊断工具而被广泛使用。然而, 由于乙型肝炎和自身免疫性疾病等血清学指标的出现和普及, LB 的使用在 20 世纪 70 年代至 80

收稿日期: 2010-12-24; 修回日期: 2011-05-09

作者简介: 蒋永芳, 副教授, 研究方向为乙型肝炎和脂肪肝发病机制, 电子信箱: jiangyongfang@hotmail.com

年代明显下降。近 10 年,由于慢性丙型肝炎发病逐渐增多,促使 LB 的使用再度增加。一般而言,治疗的最佳目标人群是那些肝功能良好但疾病进展显著,即 LB 存在纤维化的患者。为有助于患者的选择,理想的肝纤维化诊断方法应当能准确区分纤维化的 3 种状态:早期/无(肝纤维化)、中间(肝纤维化)、进展(肝纤维化)/肝硬化。大量数据显示肝纤维化是动态的,且经有效治疗也是可逆的^[5-28]。慢性肝病治疗的成功不仅表现在临床改善,也需要组织学肝纤维化的逆转。

截至 2009 年,中国大约 9300 万人感染乙型肝炎病毒,乙型肝炎表面抗原阳性率占全部人口的 7.18%。乙型肝炎发展可导致肝纤维化及肝硬化,而肝纤维化及早期肝硬化缺乏典型和特异性的临床症状,不易被发现和诊断。因此对肝纤维化及早期肝硬化诊断和程度判断,成为减少慢性肝病死亡率的关键问题^[29]。

目前 LB 仍是诊断肝纤维化的金标准,但作为一种侵入性检查,其并发症发生率为 1%—5%,死亡率为 1/10000—1/1000^[1]。此外, LB 还存在取样误差及观察者之间的差异,限制了其临床应用。因此,临床上迫切需要建立一个安全、简便易行、价廉且准确的肝纤维化无创性诊断方法,这对预测疾病进展、评价抗肝纤维化和抗病毒药物的疗效具有重要意义。近 25 年来,肝纤维化无创诊断引起了国内外广大学者的关注,并取得了卓有成效的成果^[2-30],下文将对其进行总结与分析。

1 肝纤维化无创诊断的若干进展

1.1 影像学诊断

影像学诊断包括普通超声、CT 和核磁共振检查,这些方法能检测有门静脉高压的晚期肝纤维化,具有较高的灵敏度和特异性,然而这些方法对轻度或中度肝纤维化不敏感。近来应用的瞬时弹性超声(FibroScan,FS)、磁共振弹性超声(MRE)、弥散加权 MRI(DWI)和磁共振波谱分析(MRS)已显示对肝纤维化的诊断有较高的准确性。这些检测方法简单,患者依从性好,并可以进行动态随访观察,因此具有一定的临床应用前景。

1.1.1 瞬时弹性超声

瞬时弹性超声是利用超声波技术测定肝组织弹性或僵硬度,从而判断肝纤维化程度的一种方法。很多研究表明^[12-14],丙型肝炎肝纤维化患者的肝脏硬度与纤维化分期呈正相关,这有助于临床肝纤维化程度无创评估。近来,在慢性乙型肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝炎等肝纤维化中也显示其具有与慢性丙型肝炎肝纤维化有相近的诊断价值^[2]。Chan 等^[3]对 161 例同时做过肝活检和 FS 的慢性乙型肝炎患者进行了前瞻性研究,结果发现弹性超声诊断 F0、F2 和 F3 期的纤维化和肝硬化的受试者工作特征曲线下面积(AUROC)分别为 0.80、0.87 和 0.93。Corpechot 等^[4]对 101 例原发性胆汁性肝硬化或原发性硬化性胆管炎患者的多中心研究显示,肝脏硬度与肝纤维

化和组织学分期均相关,相关系数分别为 $r=0.84$ 和 0.79 ($P<0.01$)。Sandrin 等^[5]对 106 例 CHC 的研究发现,硬度测值与肝纤维化分期有显著相关性(偏相关系数 0.71),诊断为 Metavir 评分 F2—F4 级的 AUROC 分别为 0.88 和 0.99。

1.1.2 弥散加权

近年来,随着 EPI(快速平面回波成像)序列的应用,DWI 在肝脏的运用也成为可能。Lewin 等^[6]运用 DWI 技术发现肝纤维化患者表现弥散系数(ADC)显著低于健康志愿者。肝 ADC 在 F2—F4 期为 1.10 ± 0.11 ,F0—F1 期为 1.30 ± 0.12 ,健康志愿者为 1.44 ± 0.02 。由此可见,DWI 对肝纤维化有较好的应用价值。

1.1.3 磁共振弹性超声

磁共振弹性超声也是一种能直观显示和量化组织弹性的非侵入性成像方法,与瞬时弹性超声一样均可判断肝纤维化程度。随着纤维化程度增加,弹性值也明显增加。Rouviere 等^[7]通过 MRE 测量肝硬度来量化肝纤维化程度,并利用该技术对 12 例正常对照和 12 例慢性肝病进行了前瞻性研究,正常对照组的肝硬度为 2.0kPa;12 例慢性肝病患者中经肝活检确认 1 例未发现肝纤维化,其肝脏平均硬度为 2.7kPa,11 例不同程度肝纤维化病变的患者肝脏平均硬度为 5.6kPa。Yin 等^[8]对 50 例慢性肝病患者与 35 例正常人进行 MRE 检查,其 ROC 显示硬度阈值设定为 2.93kPa 时,区分显著肝纤维化的敏感度和特异性分别为 98%、99%,区分轻度肝纤维化的敏感度和特异性分别为 86%、85%。

1.1.4 磁共振波谱分析

磁共振波谱分析是目前唯一能无损伤探测活体生理及组织化学特性的方法,可提供信息以便早期检测病变。自 1991 年以来,临床运用 31P 和 1H MRS 对肝脏疾病进行研究的报道逐渐增多。31P MRS 可通过检测肝脏磷酸单酯与磷酸二酯(PME/PDE)比值、ATP 水平等反映肝脏代谢变化。Cobbold 等^[9]运用 PMRS 评价 48 例丙型肝炎患者肝纤维化程度时发现,PME/PDE 比值与疾病活动度呈正相关,轻度肝炎、中/重度肝炎及肝硬化患者间 PME/PDE 差异有统计学意义。PME/PDE 为 0.3 时诊断肝硬化敏感性和特异性分别为 82%和 81%。

1.2 血清学诊断

肝纤维化血清学检测主要有病原学、常规实验室、相关肝功能、免疫学和肝纤维化血清相关标志物检测等。这对评估各种慢性肝病有无临床显著性肝纤维化具有重要的参考价值。理想的肝纤维化血清学指标应是:①对肝脏特异性高;②不受肝、肾和网状内皮细胞廓清的影响;③能反映细胞基质(ECM)的沉着和祛除的动力学平衡;④有助于诊断临床显著性肝纤维化并监视其进程和治疗反应;⑤易测定并具有良好的重复性。

1.2.1 间接指标

临床最常应用的血常规、肝功能及凝血酶原时间(PT)检查对肝纤维化的诊断价值基本得到认可。血小板(PLT)数量减少、PT-国际标准化比率(PT-INR)延长是肝硬化的早期预

测指标,其对严重肝纤维化的预测价值已经被证实。随着纤维化的增加和门静脉高压的加重,PLT在肿大的脾脏内被截留和破坏增加;此外,肝纤维化的进展与肝细胞产生PLT生成素(TPO)减少有关,从而导致PLT生成减少。

肝功能水平测定中丙氨酸转氨酶(ALT)反映肝脏损伤,但其同炎症和纤维化评分的相关性较差。尽管如此,大多数持续ALT水平正常的慢性肝炎患者肝脏炎症和纤维化较轻,且较ALT水平增高者纤维化进展为慢^[10]。血清天冬氨酸转氨酶(AST)水平与肝组织病变、尤其肝纤维化进展有更好的相关性^[11]。随着慢性肝炎进展至肝硬化,AST/ALT比值(AAR)出现倒置,以AAR>1诊断为肝硬化,尽管简单,但其相对灵敏度为53.2%,特异度100%,阳性预测值(PPV)100%,阴性预测值(NPV)80.7%^[12]。有关血清GGT作为反映肝纤维化指标的报道不少,且GGT的预测价值并不受胆红素和转氨酶水平的影响^[13-14],该结论是在小样本的调查和研究中得出的,具有一定的参考价值,其科学性及其可行性有待进一步考证。

1.2.2 直接指标

近来利用直接血清学指标评估肝纤维化也有一定发展。细胞外基质(ECM)成分及其裂解物包括透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)和III型前胶原氨基末端肽(PIIINP)等。上述指标国内多所医院已开展常规检验,由于实验室条件、试剂盒质量、检测人群的差异,对其诊断肝纤维化价值的评判尚有较大分歧。

ECM代谢相关的酶包括基质金属蛋白酶(MMPs)和MMPs组织抑制剂(TIMPs),其在肝纤维化形成和降解的动态平衡过程中起着重要作用。血清MMPs水平在肝纤维化时往往下降,而TIMPs水平增高则反映肝纤维化生成活跃。Kasahara等^[15]报道在CHC患者血清TIMP-1水平与肝组织纤维化程度呈正相关,血清MMP-2/TIMP-1比值与肝组织炎症程度及纤维化分期均有相关性,可用来评估肝纤维化程度。

A2MG是肝脏合成的1种炎症蛋白,在星状细胞活化时合成增加,纤维化时其血清浓度升高,抑制蛋白酶尤其是胶原酶活性,因此可通过抑制ECM蛋白的降解而增加纤维化。目前国际上多个模型如FibroSpect,以及国内上海肝纤维化协作组织曾民德教授等所建立的模型都采用了这一参数^[16-17]。结合珠蛋白(HPT)也是肝脏合成的一种蛋白,纤维化发生时其调节作用与A2MG相反,这可通过肝细胞生长因子(HGF)和转化生长因子(TGF)在纤维化形成和炎症时的相反作用所解释—HGF刺激A2MG合成并减少HPT的合成。

1.2.3 多指标综合模型

国内外建立了多个肝纤维化非创伤性综合指标诊断模型,这些模型具备一些共同特点^[36-37],即:①AUROC大于0.8;②指标易从临床实践中获取;③先后经临床病理验证有一致性较高的诊断准确性、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值;④对判别有(F2—F4)或无明显(F0—F1)纤维化具有较可靠的参考价值^[38]。下面对有较高诊断价值的多指标综合模型进行总结。

(1) FT和ActiTest(AT)指标。2001年Imbert-Bismut等^[18]通过对CHC患者的研究建立了FT和AT指标,分别用于肝纤维化和炎症坏死活动度的检测。FT联合A2MG、GGT、HPT、TBIL和AproA1等5指标的检测,然后根据年龄和性别进行调整,AT还需使用ALT。Myers等^[19]认为对于CHB患者,FT能准确预测显著肝纤维化(AUROC,0.78±0.04),减少46%的LB并保证92%的准确率。Poynard等^[20]研究了FT和AT用于CHB患者拉米夫定治疗前后的观察与LB的比较,认为FT和AT可以用于治疗、随访。当29%的LB与FT-AT结果不一致时,其中2/3可以明确其中之一存在错误,LB错误者比FT高7倍多,原因可能与临床所用标本多不达标有关^[21]。而FT-AT出现假阳性和假阴性最常见的原因是其中某一组成指标明显异常。假阳性见于溶血致HPT下降,或Gilbert综合征或肝外胆汁淤积致GGT和TBIL升高;假阴性见于如败血症等急性炎症致HPT升高。此外,模型中A2MG、HPT两项指标在一般临床工作中不常规检测,限制了其使用。

(2) Forns模型。2002年Forns等^[13]报道了另一模型,包括年龄、GGT、胆固醇和PLT,组合评估Metavir F2—F4级纤维化灵敏度为94%。这个方程与其他一些包括复杂变量的检查诊断价值类似,可以使多于1/3的CHC患者不必行LB。但是独立验证低于其原结果,而且还被批判其使用了可随HCV基因型变化的胆固醇,这点尤其限制了其在亚洲的应用。

(3) APRI模型。Wai等^[22]在2003年建立了APRI,即AST/PLT,可有效预测显著肝纤维化(Ishak评分3—6)和肝硬化(Ishak评分5—6),其AUROC分别为0.83和0.90。选择合适的界定值,显著纤维化的诊断准确率为51%,肝硬化的诊断准确率为81%。该模型的优势在于极其简单,仅含两项最常用的指标,易于临床应用和验证,但这也影响了其诊断的准确性。

(4) FibroSpect II模型。2004年Patel等^[16]将HA、TIMP1和A2MG组合命名为“FibroSpect”,在CHC患者其Metavir F2—F4级纤维化的AUROC为0.831,灵敏度83%,特异度66%,PPV和NPV分别为74.3%和75.8%,总准确性为75%。该预测的假阴性率相对较低(6%)。Ishak和knodeII评分的假阳性率分别为37%和40%。对评分在0.42—0.80的患者可避免74%患者肝活检需要。

(5) 欧洲肝纤维化组(ELFG)模型。2004年Rosenberg等^[23]对1021例患者通过肝活检进行了肝纤维化分级,并建立了一个预测公式,包括年龄、PIIINP、TIMP-1和HA4项。慢性丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和酒精性肝病(ALD)的AUC分别为0.77、0.87和0.94;慢性丙型肝炎、NASH和ALD的阳性预测值和阴性预测值分别为89.5%和83.3%、87%和96%、100%和85.7%。用建模组对其进行评估发现,其敏感性为90%,明显肝纤维化的阴性预测值为92%。AUC为0.804。该模型能够较好地区别酒精性与非酒精性肝脏疾病。由于该模型包含了与肝纤维化ECM代谢密切相关的指标,可望其能更灵敏、准确地反映纤维化形成发展的动态过程。

(6) 纤维化概率指数(FPI)。2004年Sud等^[39]通过对176例慢性丙型肝炎病毒(HCV)-RNA阳性的患者进行35项临床和实验室参数的分析。结果显示,年龄、AST、总胆固醇、稳态模式评估法胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)以及饮酒史>6个月为肝纤维化的独立预测因素。建模组和验证组的AUC分别为0.84和0.77。在验证组中,当评分 ≥ 0.2 ,脚的敏感性为96%,阴性预测值为93%;当评分 ≥ 0.8 时,特异性为94%,而阳性预测值为87%。此指数可使44%—48%的患者避免肝活检。

(7) 上海肝纤维化组(SLFG)模型。2005年Zeng等^[17]通过对372例CHB患者研究提出了由年龄、A2MG、GGT和HA组成的显著肝纤维化预测模型,建模组和验证组AUROC分别为0.84和0.79。取临界值<3.0时,以NPV 86.1%、PPV 70.1%和灵敏度94.8%排除显著肝纤维化的存在;而取临界值>8.7时,以PPV 91.1%、NPV 51.6%和特异度95.2%确认显著肝纤维化的存在。该模型可避免35.5%CHB患者进行肝活检。

(8) FibroIndex模型。Koda等^[24]在2007年提出以PLT、AST、 γ -球蛋白3项指标构成的纤维化指数,其预测CHC显著肝纤维化的AUROC为0.83,应用合适的临界值就可避免35%患者行LB;同时应用于30例干扰素治疗前后2次肝穿刺的患者,发现纤维化指数的变化与纤维化分期的改变有显著相关性。即纤维化指数除预测CHC显著肝纤维化外,还可作为CHC患者抗纤维化治疗期间评价疗效的检测指标之一。

1.2.4 其他血清学指标

基因组学、蛋白质组学以及近年迅速发展起来的糖组学都可以有效地反映肝脏组织的整体性变化,通过分析比较,可得到肝纤维化或其不同阶段的基因组、蛋白质组和糖组的表达特征。根据差异表达明显的基因、蛋白质或糖类,进一步研究其功能作用,以期找到特异性强的反映肝纤维化程度的血清学指标。Younossi等^[29]对非酒精性脂肪性肝病患者进行的一项基因组学和血清蛋白质组学分析即提示数个基因和蛋白质峰的不同表达,有助于进一步研究发病机制及可能的治疗靶分子。同样Poon等^[28]在HBV感染的肝纤维化和肝硬化患者血清中发现了独特的血清蛋白质印迹,从而获得的ANN纤维化指数能区分不同程度的肝纤维化,预测明显纤维化(Ishak评分 ≥ 3)和肝硬化(Ishak评分 ≥ 5)的AUROC分别为0.906和0.921,特异度和灵敏度均为89%。Callewaert等^[27]应用糖生物学技术来诊断代偿和失代偿性肝硬化。应用基于DNA序列分析的临床糖组学技术获得一系列肝病患者的血清蛋白N-糖苷,初步分析发现总共14个峰中有5个峰的数据分布随着肝病严重度的增加而逐渐上升或下降,分别是峰1、2、3、7和8。由于肝纤维化形成与ECM成分(主要为胶原、糖蛋白和蛋白多糖)有密切的关系,而糖分子是糖蛋白和蛋白多糖等的重要组成部分。因此,通过糖生物学技术进行DNA序列片段分析,在肝病患者中检测血清蛋白N-聚糖,可诊断肝纤维化。在代偿性肝硬化患者中,诊断的敏感性为79%,特异性为86%,而在失代偿性肝硬化患者中敏感性和特异性均为100%。与Fibmtest联合使用,检测代偿性肝硬化患

者的敏感性为75%,特异性可达到100%。这有望成为高敏感的新诊断方法。

2 无创性多指标诊断的特点及存在的问题

从以上分析可以看出,无创性肝纤维化综合指标诊断是最有效最热门的发展方向,该方法通过测定多个临床相关指标诊断肝纤维化及肝硬化,充分利用了肝纤维化及肝硬化发生发展过程中的各种临床信息,大大提高了肝纤维化及肝硬化的诊断效率。同时,无创性综合指标诊断模型具有非创伤性、计算方便、利于动态监测、费用较低等优点,对肝纤维化的诊断具有重要价值,在临床上得到了广泛的应用。但无创性综合指标诊断模型也存在不足之处,如目前建立的诊断模型对肝纤维化(F2—F3期)的鉴别能力不佳、各模型建模基础不一致,应用范围有一定局限性,易受到合并疾病的影响等。因此,在目前阶段,无创性综合指标诊断模型尚不能完全替代肝组织穿刺检查,有待进一步深入研究。

3 结论及展望

无创性、易于检测、具有肝脏特异性、高度的准确性和敏感性、能监测疾病的动态变化,是一个理想的能准确评价肝纤维化程度的诊断方法应该具备的特征。尽管评估和监测肝纤维化的无创性诊断研究在过去的数十年中十分活跃,取得了一定成果,并形成不少以血清学指标为基础的诊断模型,在显著肝纤维化上显示出很高的诊断价值,但迄今尚无一种检查能完全替代LB。原则上,血清学诊断可反映整个肝脏的状态,因而比存在抽样误差的LB应当更为精确。相信不久的将来,运用新的研究方法可探索特异性强的能反映肝纤维化轻、中、重不同程度的血清学指标,并建立简便易行和准确性高的诊断体系,从而使慢性肝病肝纤维化的防治迈上一个新的台阶。

随着科学技术的不断发展,无创性多指标综合诊断模型将会是今后的主要发展方向。主要体现在:(1)利用同一标准对各诊断模型进行比较,筛选诊断效率较高的、应用疾病范围较广的诊断模型;(2)联合或序贯应用多个诊断模型进行肝纤维化诊断,进一步提高诊断效率;(3)在当前建立的模型基础上,建立高效率的新型多指标综合诊断模型。

参考文献 (References)

- [1] Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: Complications and risk factors[J]. *World J Gastroenterol*, 1999, 5(4): 301-304.
- [2] Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan) [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(12): 1321-1325.
- [3] Chan H L, Wong G L, Choi P C, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. *Journal of Viral Hepatitis*, 2008, 29(12): 1705-1713.
- [4] Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary

- fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC [J]. *Hepatology*, 2006, 43(5): 1118–1124.
- [5] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J M, *et al.* Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(12): 1705–1713.
- [6] Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle P Y, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3): 658–665.
- [7] Rouviere O, Yin M, Dresner M A, *et al.* MR elastography of the liver: Preliminary results[J]. *Radiology*, 2006, 240(2): 440–448.
- [8] Yin M, Talwalkar J A, Glaser K J, *et al.* Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(10): 1207–1213.
- [9] Cobbold J, Lim A, Wylezinska M, *et al.* Magnetic resonance and ultrasound techniques for the evaluation of hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2006, 43(6): 1401–1402.
- [10] Kyrilagkitis I, Portmann B, Smith H, *et al.* Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and persistently normal ALT[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(7): 1588–1593.
- [11] Assy N, Minuk G Y. Serum aspartate but not alanine aminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis C viral infections in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(6): 1545–1550.
- [12] Sheth S G, Flamm S L, Gordon F D, *et al.* AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(1): 44–48.
- [13] Forns X, Ampurdanès S, Llovet J M, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model[J]. *Hepatology*, 2002, 36(4 Pt 1): 986–992.
- [14] Poynard T, Aubert A, Bedossa P, *et al.* A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers [J]. *Gastroenterology*, 1991, 100(5 Pt 1): 1397–1402.
- [15] Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, *et al.* Circulating matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as serum markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Relationship to interferon response[J]. *J Hepatol*, 1997, 26(3): 574–583.
- [16] Patel K, Gordon S C, Jacobson I, *et al.* Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients [J]. *J Hepatol*, 2004, 41(6): 935–942.
- [17] Zeng M D, Lu L G, Mao Y M, *et al.* Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model[J]. *Hepatology*, 2005, 42(6): 1437–1445.
- [18] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study [J]. *Lancet*, 2001, 357(9262): 1069–1075.
- [19] Myers R P, Tainturier M H, Ratziu V, *et al.* Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2003, 39(2): 222–230.
- [20] Poynard T, Zoulim F, Ratziu V, *et al.* Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(9): 1970–1980.
- [21] Halfon P, Bourliere M, Deydier R, *et al.* Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The fibropaca study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3): 547–555.
- [22] Wai C T, Greenson J K, Fontana R J, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 38(2): 518–526.
- [23] Rosenberg W M, Voelker M, Thiel R, *et al.* Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 1704–1713.
- [24] Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, *et al.* FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 297–306.
- [25] Younossi Z M, Baranova A, Ziegler K, *et al.* A genomic and proteomic study of the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, 42(3): 665–674.
- [26] Poon T C, Hui A Y, Chan H L, *et al.* Prediction of liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B infection by serum proteomic fingerprinting: A pilot study[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(2): 328–335.
- [27] Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Heck A. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics[J]. *Nat Med*, 2004, 10(4): 429–434.
- [28] Bissell D M. Assessing fibrosis without a liver biopsy: Are we there yet? [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 1847–1849.
- [29] 冯彦红, 钱林学, 胡向东. 肝纤维化及早期肝硬化的超声研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(5): 454–461.
- Feng Yanhong, Qian Linxue, Hu Xiangdong. *World Chinese Journal of Digestology*, 2010, 18(5): 454–461.
- [30] Halfon P, Bourliere M, Deydier R, *et al.* Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The fibropaca study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3): 547–555.
- [31] Christensen C, Bruden D, Livingston S, *et al.* Diagnostic accuracy of a fibrosis serum panel (FIBROSpectII) compared with Knodell and Ishak liver biopsy scores in chronic hepatitis C patients [J]. *J Viral Hepat*, 2006, 13(10): 652–658.
- [32] Calès P, Oberti F, Michalak S, *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2005, 42(6): 1373–1381.
- [33] Schiavon L L, Schiavon J L, Filho R J, *et al.* Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Hepatology*, 2007, 46(2): 307–314.
- [34] Shaheen A A M, Myers R P. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis c-related fibrosis: A systematic review[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3): 912–921.
- [35] Sud A, Hui J M, Farrell G C, *et al.* Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index[J]. *Hepatology*, 2004, 39(5): 1239–1247.
- [36] 沈赞玲, 陆伦根, 曾民德. 肝纤维化血清学诊断研究进展 [J]. 胃肠病学, 2007, 12(7): 425–429.
- Shen Yunling, Lu Lungen, Zeng Minde. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2007, 12(7): 425–429.
- [37] 桂红莲, 谢青. 肝纤维化无创性诊断的研究进展[J]. 内科理论与实践, 2007, 2(5): 360–363.
- Gui Honglian, Xie Qing. *Journal of Internal Medicine Concepts & Practice*, 2007, 2(5): 360–363.

(责任编辑 吴晓丽)