

## 欧洲肝病研究学 EASL-ALEH 临床实践指南：肝脏疾病严重性和预后评估的无创性检测

欧洲肝病研究学会<sup>†</sup>  
拉美肝病研究学会

### 引言

肝纤维化是在慢性肝病的进程中肝结构和功能改变的结果。肝纤维化是影响肝病预后的主要因素之一，因为纤维化的量与病毒性或非病毒性慢性肝病中肝硬化和肝脏相关并发症的发展的风险相关[1,2]。肝活检历来被认为是评价组织损伤（如慢性肝病患者的肝纤维化）的参考方法。病理学家提出有效的肝纤维化分期评分系统，如半定量 METAVIR 评分系统[3,4]。此外，电脑辅助的胶原蛋白均匀区域的形态测量（一种部分自动化的技术）能提供纤维化量的准确和线性评估[5]。肝活检只能粗略地显示纤维化发生的过程，却不能深入地反映纤维化的整个动态过程。然而，利用细胞标记物进行免疫组化鉴定，如肝星状细胞活化时平滑肌蛋白的表达，标记胆管增生的角蛋白 7 或肝血窦内皮细胞血管化的可视化的 CD34 或胶原空间预测的双光子和二次谐波发生荧光显微镜的使用，能够提供额外的“功能性”信息 [6,7]。所有这些方法均能有效的提供足够组织大小的肝活检所提供的整个肝脏的信息 [4,8]。事实上，肝活检只能给出整个器官的一个非常小部分的信息，这就存在风险，由于肝纤维化分布的异质性，这部分信息可能不足以代表整个肝脏的

纤维化量[9]。大量文献表明，增加肝活检的长度会减小抽样误差的风险。除了肝硬化，肝微碎片活检可能更有效，25mm 长的活检被认为是准确检测的最佳标本，虽然大多数研究认为 15mm 足够有效[10]。为了获得组织学检测适当大小的肝脏碎片，不仅仅样本的长度，活检针的直径也是至关重要的，其中 16 号针头是最适合的[11]。检测者间的差异是肝活检的另外一个潜在局限，这关系到病理学家间对活检结果解读的差异，虽然当活检检测由专门的肝病学家进行时这种差异看上去不明显[12]。除了技术问题，肝活检仍是一个昂贵的和有创的过程，为了获得充足的和有代表性的结果，还需要训练有素的医生和病理学家，这也再次限制了肝活检的大规模使用。最后也至关重要的一点是肝活检是一项有创检查，带有一定的风险引发可能危及生命的并发症[13,14]。活检的这些局限都导致了肝硬化无创性检测的发展。虽然其中一些无创检测手段现常用于患者的第一线检测，但当对复杂疾病的病理进行评估或使用无创性手段检测纤维化临床症状和程度评估存在差异时，活检仍是病理学家需要进行的检测手段。

2015 年 4 月 9 日接收; 2015 年 4 月 9 日录用

主席: Laurent Castera & Henry Lik Yuen Chan (EASL), Marco Arrese (ALEH).  
临床实践指南小组成员: Nezam Afdhal, Pierre Bedossa, Mireen Friedrich-Rust,  
Kwang-Hyub Han, Massimo Pinzani.

†通讯地址: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland.

电话.: +41 22 807 0360; 传真: +4122 328 0724.

电子邮箱地址: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu).

### Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

### 无创性检测的注意事项

以肝活检作为参考标准，无创性诊断方法的结果是由受试者工作特性曲线下的面积（AUROC）估算得到的。然而，活检分析不是一个完美的参考标准：考虑到活检精确度的范围，即便在最优的情形下，AUROC>0.90，也不能得到肝脏疾病的最佳标记物[15]。根据纤维化每个阶段的发病率，AUROC的值会发生改变，这就是疾病谱偏倚[16]。疾病谱偏倚对非侵入性检测方法的研究具有重要意义，特别是在跨不同人群的研究方法的比较中。与主要患有纤维化的中间阶段（F1和F2）的人群相比，如果纤维化的极端阶段（F0和F4）在人群中过多出现，诊断方法的敏感性和特异性就会更高。多种能够避免“疾病谱偏倚”的方法已经被提出，包括使用DANA方法（根据纤维化各阶段的发病率进行标准化，优先考虑（F2-F4）和非优先考虑（F0-F1）的纤维化——）[17,18]或Obuchowski措施（用于序数黄金标准）[19]对AUROC进行调整。在临床实践中真正重要的是，根据参考标准（如真阳性和真阴性）定义端点（分支点），患者被无创性方法正确分类的数量。

### 概述

• 尽管肝活检已被用于作为无创性检测的设计、评价和验证的参考方法，但它不是一个完美的黄金标准。为了优化肝活检对纤维化评估的价值，遵循以下几条建议是非常重要的：

- (i) 使用16号针头取得样本长度大于15mm的样本；
- (ii) 根据肝病病因使用合适的评分系统；

(iii) 由有经验的（如果可能的话最好是专业的）病理学家解读。

• 无创性检测能减少但不能完全放弃肝活检的使用；根据情况，无创性手段应与肝活检作为一个整合系统一起使用。

### 方法

由EASL和ALEH管理委员会选定的专家小组制定了这些临床实践指南（CPGs）。这些建议由外部专家评审员进行同行审查，得到EASL和ALEH管理委员会的批准。CPGs是使用PubMed和Cochrane数据库搜索收集的数据建立起来的。CPGs尽可能建立在来源于现有发表文章的证据（发现）上，且如果这些证据不可用，专家们就会给出个人的经验和意见。如果可能的话，这些证据和建议的等级也被引用。指南中的证据和建议已根据建议评定、开发和评估分级系统（GRADE）进行分级。因此建议的强度反映了背后证据的质量。GRADE系统的原则早已阐明[20]。CPGs中证据的质量分为3个等级：高（A）、中（B）、低（C）。GRADE系统提供两个级别的建议：强（1）或弱（2）。因此，CPGs这样考虑证据的质量：证据的质量越高，就越有可能是一条强有力的建议；数值和偏好的变化越大，或不确定性更大，就越有可能是一条较弱的建议。

无创性检测CPG专家小组考虑了以下几个问题：当前可用的无创性检测有哪些？肝纤维化分期的分支点时什么？血清生物标记如何进行肝纤维化分期？专利性和非专利性的血清标记物的效果有不同吗？瞬时弹性成像（TE）如何进行肝纤维化分期？

与 TE 相比, 新型弹性成像如何进行肝纤维化分期? 与血清生物标记相比, TE 进行肝纤维化分期怎么样? 结合 TE 和血清生物标记的增值(增加的价值)是什么?

使用无创性检测进行病毒性肝炎的纤维化分期有什么指征?

使用无创性检测进行非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的纤维化分期有什么指征?

使用无创性检测进行其他慢性肝脏疾病的纤维化分期有什么指征?

当决定病毒性肝炎的治疗方案时, 应如何使用无创性检测?

当监测病毒性肝炎的治疗反应时, 是否可以使用无创性检测?

当监测慢性肝脏疾病的病情恶化时, 是否可以使用无创性检测?

无创性检测在慢性肝脏疾病中的预后价值是什么?

表 1.用于 EASL-ALEH 指南的证据等级 (改编自 GRADE 系统)

证据质量	注释	等级
高质量	未来研究不可能改变我们评估效果的信心	A
中等质量	未来研究可能对我们评估效果的信心有重大影响, 并可能改变现有评估结果	B
低质量	未来研究对评估效果的信心很可能有重大影响, 并有可能改变现有评估结果, 评估效果的	C
推荐	注释	等级
强	影响推荐强度因素包括证据质量、患者转归和费用	1
弱	参数和变量值的变异性或不确定性较大。推荐无确定性、成本较高或资源消耗大	2

表 2.现在可用于慢性肝病中肝纤维化无创性检测的血清生物标记

HCV
Fibrotest® (Biopredictive, 法国, 巴黎) 专利公式 结合 $\alpha$ -2-巨球蛋白, $\gamma$ GT, 载脂蛋白 A1, 结合珠蛋白, 总胆红素量, 年龄和性别
Forns 指数= $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{血小板数量}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{年龄}) - 0.014 \times (\text{胆固醇})$
AST 与血小板比值 (APRI) = $\text{AST} (\text{/ULN}) / \text{血小板} (109/\text{L}) \times 100$
FibroSpectII® (Prometheus 美国, 圣地亚哥实验公司) 专利公式结合 $\alpha$ -2-巨球蛋白, 透明质酸和 TIMP-1
$\text{MP3} = 0.5903 \times \log(\text{PIIINP} [\text{ng/ml}]) - 0.1749 \times \log(\text{MMP-1} [\text{ng/ml}])$
强化肝纤维化分值® (ELF) (德国, 埃朗根西门子医疗) 专利公式结合年龄, 透明质酸, MMP-3 和 TIMP-1
纤维化概率指数 (FPI) = $10.929 + (1.827 \times \text{Ln}[\text{AST}]) + (0.081 \times \text{年龄}) + (0.768 \times \text{过去饮酒量}^*) + (0.385 \times \text{HOMA-IR}) - (0.447 \times \text{胆固醇})$
Hepascore® (PathWest, 澳大利亚, 西澳大利亚州大学) 专利公式结合胆红素, $\gamma$ GT, 透明质酸, $\alpha$ -2-巨球蛋白, 年龄和性别
Fibrometer® (Echosens, 法国, 巴黎) 专利公式结合血小板数量, 凝血酶原指数, AST, $\alpha$ -2-巨球蛋白, 透明质酸, 尿素和年龄
Lok 指数= $-5.56 - 0.0089 \times \text{血小板} (103/\text{mm}^3) + 1.26 \times \text{AST/ALT 比值} = 5.27 \times \text{INR}$
Gotebörg 大学肝硬化指数 (GUCI) = $\text{AST} \times \text{凝血素} - \text{INR} \times 100 / \text{血小板}$
Virahep-C 模型= $-5.17 + 0.20 \times \text{race} + 0.07 \times \text{年龄} (\text{yr}) + 1.19 \ln(\text{AST} [\text{IU/L}]) - 1.76 \ln(\text{血小板数量} [103/\text{ml}]) + 1.38 \ln(\text{碱性磷酸酶} [\text{IU/L}])$
Fibroindex = $1.738 - 0.064 \times (\text{血小板} [104/\text{mm}^3]) + 0.005 \times (\text{AST} [\text{IU/L}]) + 0.463 \times (\gamma \text{球蛋白} [\text{g/dl}])$
HALT-C 模型= $-3.66 - 0.00995 \times \text{血小板} (103/\text{ml}) + 0.008 \times \text{血清 TIMP-1} + 1.42 \times \log(\text{透明质酸})$
HBV

Hui 分值 =  $3.148 + 0.167 \times \text{BMI} + 0.088 \times \text{胆红素} - 0.151 \times \text{白蛋白} - 0.019 \times \text{血小板}$

Zeng 分值 =  $-13.995 + 3.220 \log(\alpha\text{-2-球蛋白}) + 3.096 \log(\text{年龄}) + 2.254 \log(\text{GGT}) + 2.437 \log(\text{透明质酸})$

## HIV-HCV

$9 \text{ FIB-4} = \text{年龄 (yr)} \times \text{AST [U/L]} / (\text{血小板 [10}^9/\text{L]} \times (\text{ALT [U/L]})^{1/2}$

SHASTA 指数 =  $-3.84 + 1.70$  (如果 HA = 41-85 ng/ml, 则为 1, 否则为 0) +  $3.28$  (如果 HA > 85 ng/ml, 则为 1, 否则为 0) +  $1.58$  (白蛋白 < 3.5 g/dl, 否则为 0) +  $1.78$  (如果 AST > 60 IU/L, 则为 1, 否则为 0)

## NAFLD

NAFLD 纤维化分值 (NFS) =  $(-1.675 + 0.037 \times \text{年龄 (yr)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/糖尿病 (是=1, 否=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT 比值} - 0.013 \times \text{血小板数量 (x10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{白蛋白 [g/dl]})$

BARD 分值 (BMI ≥ 28 = 1; AST/ALT 比值 ≥ 0.8 = 2; 糖尿病 = 1; 分值 ≥ 2, 优先考虑纤维化的比值比 = 17)

\*评定为 0-2 级

## 指南

### 现在可用的无创性方法

无创性手段依赖于两种不同的方法：“生物”方法基于血清样品中生物标记的数量或“物理”方法基于肝硬度 (LS) 的检测。虽然这些方法是互补的，它们却基于不同的基本原理。血清生物标记会显示出几个，但不完全是肝临床特异的血清参数 (与纤维化分期相关) 如肝活检评估一样，而 LS 则对应于肝实质的真正的和内在的物理特性。

### 肝纤维化的血清生物标记

科学家提出了许多血清生物标记，主要用于丙型肝炎患者肝纤维化分期。这些标记物总结在表 2 中。其中 FibroTest® (专有公式; 生物预测性, 法国巴黎, 在美国 (LabCorp, Burlington, NC, USA) 以 Fibrosure 的名字注册) 是结合多个参数的第一代算法[21]。在丙型肝炎病毒 (HCV) [22-35]、乙型肝炎病毒 (HBV) [36,37] 和人类免疫缺陷病毒 (HIV) -HCV 共感染[38,39] 以及 NAFLD[40,41] 中提出了其他的几种打分方式或算法。这四种是受专利保护的和进行市售的: FibroMeter® (法国巴黎爱科森), FibroSpectII® (美国加州圣地亚哥普罗米修斯

实验公司), ELF® (德国埃朗根西门子医疗, 肝纤维化加强检测) 和 HepaScore® (澳大利亚西澳大利亚州大学西澳病理研究所)。非专利性的方法使用已发表的模型, 基于常规可用实验数值。

分析血清生物标记来衡量纤维化的实际优点包括其高实用性 (>95%) [42]、良好的实验重复性[43,44] 及其潜在的广泛可用性 (非专利性) (表 3)。然而, 没有一种标记是肝特异的, 它们的检测结果可能会被每个个体参数的改变影响。例如, 餐后[45] 或患有慢性炎症如类风湿关节炎[46] 的老年患者透明质酸增加的水平。而且, 某些参数 (包括“间接”血清标记, 如天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平或血小板数量) 检测的重复性是令人怀疑的[47]。另外, 为了避免假阳性或假阴性结果, 每次检测的解读都需要进行严谨关键的分析。例如, 当使用 FibroTest® 时, 应当考虑到溶血或 Gilbert 综合征的出现, 因为这些会导致假阳性结果 (分别通过减少结合珠蛋白或增加胆红素) [48]。同样, 急性肝炎会在天冬氨酸与血小板的比值指数 (APRI), Forns 指数, FIB-4 或 FibroMeter® 检测中产生假阳性结果, 因为这些指数的计算公式都包含血清中转氨酶的水平。

表 3. 目前可用于慢性肝病的无创检测手段的优缺点

血清生物标记	肝硬度的测量			
	瞬时弹性成像 (TE)	ARFI (pSWE)	2D-SWE	MR 弹性成像
<b>优点</b>				
重复性好	最广泛使用和验证的技术：打破标准	能在常规 US 设备中进行	能在常规 US 设备中进行	能在常规 MRI 设备中进行
适用性高 (95%)	使用者友好 (可在床边进行；快速，易于学习)	ROI 小于 TE，但需要操作人员自行选择检测位置	能调整 ROI 的大小和由操作员选择检测位置	能检测整个肝脏
没有额外花费，实用性广泛 (非专利性)	范围广 (2-75 kPa)	适用性比 TE 高 (腹水和肥胖)	实时检测肝硬度	适用性比 TE 高 (腹水和肥胖)
验证效果好	质量标准经过很好的确定	检测明显肝纤维化和肝硬化的性能与 TE 相同	范围广 (2-150 kPa)	肝硬化的诊断性能高
能在门诊诊所进行	重复性好 肝硬化诊断性能高 (AUROC >0.9) 肝硬化的预测值		适用性好 肝硬化的诊断性能高	
<b>缺点</b>				
肝的非特异性 不能区分纤维化的中间阶段	需要专门的设备 不能选择 ROI	不能区分纤维化的中期阶段单位 (m/sec) 与 TE Pa) 不同	仍需进一步验证 不能区分纤维化的中期阶段	特别是与 TE 相比时，仍需要进一步验证 不可用于铁超载患者
肝硬化诊断的性能不如 TE	不能区分纤维化的中间阶段	小取值范围 (0.5-4.4m/sec)	质量标准还没确定	需要 MRI 设备
额外花费和有限的实用性 (专利性)	适用性 (80%) 低于血清生物标记：(肥胖，腹水，操作人员的经验)	质量标准还没确定	经验曲线？	耗时
限制 (溶血，Gilbert 综合征，炎症...)	急性肝炎，肝外胆汁淤积，肝淤血，食物摄入和过度饮酒会导致假阳性	肝硬化的预后预测值？	炎症的影响？	成本高

ROI, 目标区域

肝硬度检测

瞬时弹性成像

肝纤维化可使用 1 维超声 TE (法国巴黎爱科森 FibroScan (R)) [49] 进行分期，该方法检测的是低频率 (50Hz) 的弹性横波传播穿过肝脏的速度。这个速度与组织硬度直接相关，称为弹性系数 (表示为  $E = 3\rho v^2$ ，其中  $v$  表示横波速度， $\rho$  表示组织密度，假定为常数)。组织越硬，横波的传播速度越快。

患者仰卧平躺进行 TE 测定，抬高右臂以促进肝右叶的检测。探针的尖端接触到第 9 至第 11 肋间隙的皮肤，这也是肝活检进行的地方。操作员在时间-运动图像的协助下，找到一个至

少 6 厘米深且没有大血管结构的肝脏部分，然后按下探针按钮开始进行测量 (“射击”)。TE 在近似于 1 厘米宽 4 厘米长的圆柱体中，皮肤表面下 25 毫米到 65 毫米间检测 LS。软件决定每次测试成功与否。当一次“射击”不成功时，机器没有返回数值。经过十次“射击”后，还没有返回数值，整个过程就会被认为是失败的。如果满足以下标准，TE 的最终结果则具有有效性：1) 至少 10 次有效“射击”；2) 成功率 (有效“射击”占“射击”总数的百分比) >60%；3) 四分卫差 (IQR, 反映测量的变化) 低于 LS 测量 (M) 数值中值的 30% ( $IQR/M \leq 0.30%$ ) [50]。

结果使用 kPa 表示, 范围为 1.5~75kPa, 正常值为大约 5kPa, 如果患者的体重指数 (BMI) 过高或过低都会导致该数值的升高 (U 形分布) [51-54]。

TE 的优点包括耗时短 (<5 min)、快速得到检测结果, 以及检测便利性 (在床边或门诊诊所检测的能力) (表 3)。最后, TE 操作简单, 经过最少培训 (大概 100 次检查) [55] 的护士或技术人员就能够进行操作。但对 TE 检测结果的解读应交到临床专家手中, 从中充分了解患者疾病信息, 疾病病因和关键的实验参数。虽然 TE 分析具有出色的检测者组间和组内的一致性 [56,57] (组内相关系数 (ICC) 为 0.98), 但其适用性却不如血清标记。在迄今为止报道的大型 TE 检测中 (共 13369 次检测), 未能获得任何数据的测量占 3.1%, 15.8% 的检测得到不可靠结果 [58], 这主要是由于患者肥胖或操作人员有限的操作经验导致的。在大量亚洲患者 (3205 名) 的 TE 检测中也出现了类似的结果, 失败和得到不可靠结果的概率分别是 2.7% 和 11.6% [59]。

在临床实践中的一个重要问题是, 不可靠的结果能否转化为精确度的下降。在这些建议中,  $IQR/M < 30\%$  是良好诊断准确性最重要的参数 [60,61]。在最近一项关于 1165 位慢性肝脏疾病患者 (其中 798 位患有慢性丙型肝炎) 的研究中 [62], 以肝活检作为参考标准, TE 的可靠性与多因素分析中的两个变量相关:  $IQR/M$  和  $LS$  值。实际上, 与整个研究人群相比, 出现  $IQR/M > 30\%$  和  $LS$  测量中值  $\geq 7.1$  kPa 会导致更低的精度 (如由 AUROC 确定), 这些案例因此会被认为“可靠性不佳”。相反, 最高的精度可以在  $IQR/M \leq 10\%$  同时忽视  $LS$  测量数值的组别中得到。还有最近的一项研究报道, 使用不同的 FibroScan 设备 (402 vs. 502), 在无肝硬化患者中会产生高达 20% 的显著差异 [63]。在提出任何建议之前, 这些结果还需要进一步的验证。

为了最大限度地减少因肥胖得到不可靠结果的患者的数量, 开发出了一种新型探针 (XL 探针, 2.5MHz 的转换器), 这种探针能在皮肤下 35 至 75mm 深度中进行  $LS$  的测量 [64-68]。Myers 等人 [66] 研究发现在 276 名慢性肝病患者 (42% 的患者患有病毒性肝炎, 46% 的患者患有 NAFLD) 中, 平均 BMI  $> 28$  kg/m<sup>2</sup> 的情况下, 使用 XL 探针的检测失败率显著低于使用 M 探针 (1.1% vs 16%;  $p < 0.00005$ )。然而, 使用 XL 探针时仍观测到 25% 的不可靠结果, 而使用 M 探针这一数值则为 50% ( $p < 0.00005$ )。

另外值得注意的是, 使用 XL 探针得到的肝硬度数值比使用 M 探针要低 (中值为 1.4 kPa)。

除了肥胖患者, 从肋间隙狭窄的患者中也难以获得 TE 的结果, 同时从有腹水的患者中也几乎不能取得任何结果 [49]。由于肝脏有可扩张却无弹性的被摸 (格利森氏囊), 除了纤维化外, 占据额外空间的组织畸形如水肿、炎症、肝外胆汁淤积或充血, 都会干扰  $LS$  的检测。事实上, 高估  $LS$  值的风险常与其他混合因素相关, 包括丙氨酸转氨酶 (ALT) 突发升高 [69-71], 肝外胆汁淤积 [72], 充血性心力衰竭 [73], 过量饮酒 [74-76] 和食物摄取 [77-80], 这表明 TE 应对禁食 (至少 2 小时不摄食) 的患者进行, 而且在解读结果时也应考虑到这些混合因素 [81]。至于脂肪肝的影响仍具有争议: 一些研究表明脂肪肝与  $LS$  数值 [82-84] 的上升相关, 而另一些研究却没有类似的发现 [85,86]。

### 其他以肝弹性为基础的肝脏成像技术

其余几个以肝脏弹性为基础的成像技术正在开发中, 包括基于超声波的技术和 3-D 磁共振 (MR) 弹性成像 [87]。超声弹性成像现已能由不同的技术实现, 这些技术都基于两个物理原理: 应变位移/成像和横波成像以及量化 [88]。后者能对肝组织弹性/硬度进行更好的测量, 包括点横波弹性成像 (pSWE), 也被称为声辐射力脉冲成像 (ARFI) (虚拟组织接触定量, 西门子; 弹性成像点定量, ElastPQ™, 飞利浦) 和 2D 横波弹性成像 (2D-SWE) (Aixplorer™, 法国声科影像)。pSWE/ARFI 使用短时 (~262μs) 声波脉冲刺激组织, 这些声脉冲会形成横波并使组织发生局部、微小的位移 [89]。与 TE 相比, 横波的速度 (单位为 m/s) 只在更小的区域内测量 (10mm 长 6mm 宽的区域), 但进行测量的准确位置需要操作人员在 B 模式可视化下选择。pSWE/ARFI 的一个主要优势是, 它改进型的商业超声机器易于操作 (Acuson 2000/3000 虚拟触膜™ 组织定量, 德国埃朗根西门子医疗中心; ElastPQ, iU22xMATRIX, 荷兰阿姆斯特丹飞利浦)。它的失败率显著低于 TE (2.9% vs. 6.4%,  $p < 0.001$ ), 特别在对有腹水或肥胖的患者进行检测时 [90], 而且还具有良好的重复性 (ICC 范围为 0.84~0.87) [91-93]。然而, 与 TE 类似, 食物摄入量 [94] 以及炎症坏死组织和血清转氨酶水平会影响 pSWE/ARFI 的结果 [95], 这两者都会导致对肝纤维化的过高检测, 因此在解读结果时应考虑到这些影响因素。pSWE/ARFI 得到的  $LS$  值, 与 TE 相反, 有一个小的范围 (0.5~4.4m/s)。这限制了确切纤维化分期临界值的确定, 因而要制定相应的措施。最后,

pSWE/ARFI 检测结果正确解读的标准仍有待确定。

2D-SWE 基于由聚焦超声波束和超高帧速超声成像序列在组织中诱导产生的辐射力的结合, 捕捉所产生横波的实时传播[96]。操作人员可以选择检测区域的大小。2D-SWE 也具有易操作的特点 (Aixplorer™, 法国声科影像), 检测结果以 m/s 或 kPa (具有大范围: 2~150 kPa) 的形式显示。2D-SWE 的检测失败率同样显著低于 TE [97-99], 特别是当检测对象是有腹水的患者时[98,99], 但在肥胖患者的检测中其失败率比使用 XL 探针进行 TE 检测要高 (分别为 10.4%, 2.6%) [100]。与 pSWE/ARFI 类似, 2D-SWE 检测结果正确解读的标准仍有待确定。

MR 弹性成像使用一种改进的相位对比法, 以图像的形式反映肝脏中横波的传播特性 [101]。MR 弹性成像使用一个确定弹性模量的公式量化弹性, 该弹性模量为 TE 中使用的 1/3 [102]。MR 弹性成像理论上的优势在于其能够对整个肝脏进行分析以及对肥胖或腹水患者仍具有良好的适用性。然而, MR 弹性成像现仍运行成本高昂且过于耗时, 难以用于常规实践中, 此外由于背景噪声的干扰, 不能对铁超载患者进行检测。

#### 建议

• 无创性检测结果的解读应需由肝病专家解读, 结合临床环境, 同时其他检测 (生化, 放射和内窥镜检测) 的结果以及每次检测建议的质量标准及其可能的缺陷均应考虑 (A1)。

• 血清生物标记由于高适用性 (>95%) 和良好实验重复性可用于临床实践中。不过, 最好在禁食患者 (特别是检测中包含透明质酸) 中进行, 并遵从专利制造商的建议 (A1)。

• TE 是一个快速、简便、安全又易于学习的检测手段, 并且具有广泛的适用性。它主要的缺陷是不能对肥胖或腹水患者进行检测, 肥胖和操作人员的经验限制了其适用性 (A1)。

• TE 应由有经验的操作人员 (>100 次检查) 遵循标准的操作步骤对禁食至少 2 小时的患者进行检测, 检测时, 患者仰卧平躺, 同时抬高右手, 探针尖端放置于腋中线处第 9 到第 11 肋间隙, 进行至少 10 次“射击” (A1)。

• 在临床实践中对 TE 检测结果的正确解读必须考虑以下几个参量:

- IQR/M 值 (<30%)
- 血清转氨酶水平 (<5 x ULN)

-BMI (使用 XL 探针>30kg/m<sup>2</sup> 或如果皮肤到肝被膜的距离>25mm, )

-无肝外胆汁淤积

-无右心衰竭或其他原因导致的肝淤血

-无过量饮酒 (A1)

• 虽然替代性的技术如 pSWE/ARFI 或 2D-SWE 看似能够克服 TE 的局限, 但它们检测结果正确解读的标准仍有待确定 (A1)。

• 现在对临床实践中 pSWE/ARFI 的检测结果进行正确解读时, 应考虑到潜在的混杂参数: 禁食至少 2 小时, 转氨酶水平 (<5 x ULN), 出现肝外胆汁淤积和右心衰竭 (B1)。

• MR 弹性成像现仍运行成本高昂且过于耗时, 难以用于常规临床实践中, 似乎更适用于研究目的 (A1)。

#### 肝纤维分期点

对于病毒性肝炎和 HIV-HCV 共感染患者来说, 临床相关分期点为: (1) 检测到明显纤维化 (METAVIR, F<sub>≥2</sub> 或 Ishak, ≥3) 表明患者应接受抗病毒治疗。然而, 新型抗病毒药物能够实现持续病毒学应答 (SVR) 的概率超过 90%, 同时副作用小, 因而在 HCV 感染的患者中, 明显的纤维化很可能不再是一个纤维化分期的标志点。(2) 检测到肝硬化 (METAVIR, F4 或 Ishak, 5-6) 表明患者不仅要使用更长时间或/不同的疗法对 HCV 进行治疗, 也要监测门静脉高血压 (PH) 相关的并发症和定期筛查肝细胞癌 (HCC)。NAFLD 是慢性肝病的另一个主要病因。在 NAFLD 中, 在无标准治疗方案时, 出现明显的纤维化并不代表一个相关的分期点, 不过检测到中隔的(后期)肝纤维化-肝硬化似乎在临床上更相关。在酒精性肝病 (ALD)、胆汁淤积性肝病及其他病因中, 肝硬化均代表最相关的临床分期点。

#### 建议

• 在病毒性肝炎患者 (包括 HIV/HCV 共感染患者) 中, 有两个临床相关分期点: 检测到明显的肝纤维化和肝硬化。不过随着新型高效抗病毒药物的出现, 在 HCV 患者中, 明显的纤维化可能不再代表一个相关的分期点, 而肝硬化检测对指导使用新型抗病毒药物进行治疗仍具有重要意义 (A1)。

• 在 NAFLD 患者中, 检测到肝硬化代表着一个最重要的分期点。检测 NAFLD 早期肝纤维化的临床意义还有待确定 (A1)。

• 在其他病因的慢性肝病中, 检测到肝硬化代表临床最相关的分期点 (A1)。

• 检测到肝硬化表明患者应监测与 PH 相关的并发症, 并定期筛查 HCC (A1)。

血清生物标记肝纤维化分期的性能血清标记物的纤维化诊断性能总结在表 4 中。总体而言，生物标记对纤维化中期阶段检测的精确度比肝硬化要低。其中使用最广泛和最有效的是 APRI（免费非专利指标）和 FibroTest®（应用不广泛的专利性检测），这两者都主要应用于丙型肝炎的检测中。一项涵盖 172 项丙型肝炎 [103] 研究的系统性综述报道了使用 FibroTest® 和 APRI 检测明显的纤维化和肝硬化时，其 AUROC 值分别为 0.79、0.86 和 0.77、0.84。研究人员 [104] 使用 meta 分析对接受 FibroTest® 和活检的 6378 个个体（3501 人患有 HCV 和 1457 人患有 HBV）的数据（来源于 3282 项研究）进行分析，发现明显肝纤维化诊断的平均标准化的 AUROC 值为 0.84，在 HCV 患者（0.85）和 HBV 患者（0.80）间无明显差异。另一项 meta 分析 [105] 对 33 项研究中 6259 位 HCV 患者的数据进行分析，发现使用 APRI 进行明显纤维化和肝硬化诊断的平均 AUROC 值分别为 0.77 和 0.83。此外，另一项对 1798 位 HBV 患者 APRI 检测结果的 meta 分析发现明显纤维化和肝硬化的平均 AUROC 值分别是 0.79 和 0.75 [106]。在至今最大的对比性研究中（对 510 例单感染乙型或丙型肝炎的患者进行纤维化分期），血液检测（FibroTest®,

FibroMeter®, 和 HepaScore®）的总体诊断性能在丙型肝炎和乙型肝炎中是类似的，其明显纤维化、广泛纤维化和肝硬化的 AUROC 值范围分别是 0.75~0.84、0.82~0.85 和 0.84~0.87 [107]。

非专利性方法在（如 APRI, FIB-4 和 Forns 指数）检测 HIV 和 HCV 共感染患者肝纤维化的精确度比 HCV 单感染患者低。它们都能精确诊断肝硬化，但对明显纤维化的诊断相对不准确 [108-110]。至于专利性检测，如 FibroTest®, FibroMeter® 和 HepaScore®, 它们对 HIV 和 HCV 共感染患者的检测要优于非专利性，特别是在明显纤维化的诊断中 [111,112]。另外还需要注意的是，应该考虑到使用 APRI 和 FIB-4（与 HIV 导致的血小板减少症相关），FibroMeter® 和 HepaScore®（与使用抗逆转录病毒治疗（如 atazanavir）诱导产生的高胆红素血症相关），以及 FibroTest® 和 Forns 指数（与奈韦拉平诱导产生的  $\gamma$ -谷氨酰基转移酶水平上升有关）进行检测时产生的假阳性结果 [111]。

在 NAFLD 患者中，NAFLD 纤维化评分 [40] 是目前研究最多 [85,113-118] 和最有效的生物指标 [119]。与亚洲人相比，NAFLD 纤维化评分似乎在白种人的检测中效果更好，这可能与脂肪的分布差异及其对 BMI 的影响有关 [102]。

表 4. 血清生物标记在慢性肝病患者中明显纤维化 (F P2) 和肝硬化 (F4) 的诊断性能

生物标记	病因	年份	患者 (n)	F <sub>≥2</sub> (%)	F4 (%) 临界值	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
FibroTest® [21]	HCV	2001	339	80	>0.48	0.87	75	85	46
Forns 指数 [22]	HCV	2002	476	26	<4.2 >6.9	0.81	30-94	51-95	45
APRI [23]	HCV	2003	270	50	≤0.5 >1.5	0.80	41-91	47-95	44
				17	<1.0 ≥2.0	0.89	57-89	75-93	72
FibroSpectII® [24]	HCV	2004	696	52	>0.36	0.83	77	73	75
MP3 [25]	HCV	2004	194	45	<0.3 >0.4	0.82	35-65	85-96	n.a.
FPI [26]	HCV	2005	302	48	≤0.2 ≥0.8	0.77	42-85	48-98	40-49
Hepascore® [27]	HCV	2005	211	57	≥0.5 >0.84	0.82 0.89	63 71	89 89	92 n.a.
Lok 指数 [28]	HCV	2005	1141	38	<0.2 ≥0.5	0.81	40-98	53-99	52
GUCI [29]	HCV	2005	179	12	>0.1	0.85	80	70	n.a.
ViraHep-C [30]	HCV	2006	398	37	≤0.22 >0.55	0.83	51-90	54-90	52
Fibroindex [31]	HCV	2007	360	50	≤1.25 ≥2.25	0.83	30-40	97-97	35
FIB-4 [32]	HCV	2007	830	17*	<1.45 >3.25	0.85	38-74	81-98	68
HALT-C 模型 [33]	HCV	2008	512	38	<0.2 ≥0.5	0.81	47-88	45-92	48



Hui 分值[36]	HBV	2005	235	25	≤0.15 >0.5	0.79	37-88 50-88	49
Zeng 分值[37]	HBV	2005	372	58	<3.0 >8.7	0.77	40-98 28-90	35
SHASTA [38]	HIV- HCV	2005	95	27	<0.3 >0.8	0.87	15-88 72-100	42
FIB-4 [39]	HIV- HCV	2006	832	22*	<1.45 >3.25	0.76	70 97	62
ELF® [34]	混合	2004	1021/496**	40	0.102	0.78	87 51	n.a.
		2005		12	n.a.	0.89	n.a. n.a.	n.a.
Fibrometer® [35]	混合	2007	598/503**	56	n.a.	0.89	80 84	82
NFS [40]	NAFLD	2008	733	27*	<-1.455 >0.676	0.82	43-77 97-97	68
BARD 分值[41]	NAFLD		669	30*	≥2	0.81	n.a. n.a.	n.a.

HCV=慢性丙型肝炎; HBV=慢性乙型肝炎; NAFLD=非酒精脂肪肝; AUROCROC 曲线下的面积; Se=敏感性; Sp=特异性; CC=准确率; 分类=真阳性和阴性; n.a.=不可用

\*F3F4

\*HCV 患者

### 建议

• 肝纤维化血清学标记的性能在病毒性肝炎患者（HCV 感染患者比 HBV 和 HIV/HCV 共感染患者有更多的证据）的检测中得到很好的验证，但在 NAFLD 患者的检测中血清标记的效能较低，同时无法在其他类型的慢性肝病中取得有效的检测结果(A1)。

• 血清学标记对检测肝硬化的性能比相当一部分肝纤维化更好(A1)。

• 对 HIV-HCV 共感染患者进行检测时，需要特别注意假阳性结果。这些假阳性与 HIV 诱导的血小板减少症，抗逆转录病毒治疗引起的高胆红素血症或血清 γ-谷氨酰基转移酶水平上升有关(A2)。

• FibroTest®, APRI 和 NAFLD 纤维化评分都是广泛使用和有效的专利或非专利性检测手段(A2)。

专利性和非专利性血清标记物肝纤维化分期性能的比较当在丙型肝炎的患者检测中进行比较和验证时 [120–125]，不同的专利性检测手段在明显纤维化的诊断中具有相类似的性能。在最大的独立研究中（1370 位病毒性肝炎患者；

913 位 HCV 患者和 284 为 HBV 患者），研究人员比较了常用专利性（FibroTest®, FibroMeter®和 HepaScore®）和非专利性检测（APRI）的性能，发现明显纤维化的 AUROC 值的范围为 0.72~0.78，在两者中无显著差异 [124]。在肝硬化患者中，AUROC 值在所有检测中是最高的，其范围为 0.77~0.86，在所有的检测中也无明显差异。虽然非专利检测如 Froms 指数，FIB-4 和 APRI 不如专利性检测精确 [125]，但由于没有额外的花费，且易于计算，因而被广泛使用。

### 建议

• 当在丙型肝炎的患者检测中进行比较和验证时，不同的专利性检测手段在明显纤维化和肝硬化的诊断中具有相类似的性能 (A1)。

• 虽然非专利检测不如专利性检测精确，但由于没有额外的花费，且易于计算，因而被广泛使用 (A2)。

表 5. TE 在 HBV 和 HCV 患者中明显纤维化 (F2) 和肝硬化 (F4) 的诊断性能

作者	病因	年份	患者 (n)	F <sub>≥2</sub> (%)	F4 (%)	临界值 (kPa)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Castera	HCV	2005	183	74		7.1	0.83	67	89	73
					25	12.5	0.95	87	91	90
Ziol et	HCV	2005	251	65		8.6	0.79	56	91	68
Arena et	HCV	2008	150	56	19	14.6	0.87	86	96	94
						7.8	0.91	83	82	83
Lupsor et	HCV	2008	324	65	19	14.8	0.98	94	92	92
						7.4	0.86	76	84	79
Wang et	HCV	2009	214	42	21	11.9	0.94	87	91	90
						9.5	0.82	70	83	n.a.
Degos et	HCV	2010	913	62	14	5.2	0.75	90	32	57
						12.9	0.90	72	89	87
Zarski et	HCV	2012	382	47	14	5.2	0.82	97	35	64
						12.9	0.93	77	90	88
Coco et	HBV	2007	228	62	50*	8.3	0.93	85	91	87
						14.0	0.96	78	98	88
Oliveri	HBV	2008	188	26	20*	7.5	0.97	94	88	90
						11.8	0.97	86	96	94
Marcellin	HBV	2009	173	50	8	7.2	0.81	70	83	76
						11.0	0.93	93	87	94
Chan et al. [132]	HBV	2009	161	25				98	75	85
Kimetal.	HBV	2009	91		43	9.7	0.80	82	59	62
Wang et	HBV	2009	88	42		8.0	0.86	80	77	n.a.
					19	10.0	0.89	85	88	n.a.
Degos et	HBV	2010	284	42	10	5.2	0.78	89	38	59
						12.9	0.85	52	93	89
Sporea et	HBV	2010	140	76		7.0	0.65	59	70	n.a.
Cardoso	HBV	2012	202	42	5	13.6	0.97	86	99	n.a.
						7.2	0.87	74	88	82
Goyal et	HBV	2013	357	25	8	11.0	0.93	75	90	89
					6	6.0	0.84	82	67	n.a.
Afdhal et	HCV/HBV	2015	560*	66.7		8.4	0.73	58	75	70
					14.8	12.8	0.90	76	85	80

HCV=慢性丙型肝炎; HBV=慢性乙型肝炎; AUROC=ROC 曲线下的面积; Se=敏感性; Sp=特异性; CC=准确率; 分类 = 真阳性和阴性; n.a.=不可用

\*超过一半的患者有肝硬化; 根据 ALT 水平修改

\*\*验证组: HCV 92%; HBV 8% a 根据 LT 水平修改

表 6. TE 在非病毒性肝炎的 F<sub>≥2</sub> 和 F4 慢性肝病中的诊断性能

作者	病因	年份	患者 (n)	F <sub>≥2</sub> (%)	F4 (%)	临界值 (kPa)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Corpechot et al.	PBC-PSC	2006	95	60		7.3	0.92	84	87	75
					16	17.3	0.96	93	95	95
Corpechot et al.	PBC	2012	103	50		8.8	0.91	67	100	84
					14.5	16.9	0.99	93	99	98
Ganne-Carrie et al.	混合	2006	100		15	14.6	0.95	79	95	92
Foucher et al. [162]	混合	2007	354		13	17.6	0.96	77	97	n.a.
Fraquelli et al.	混合	2007	200	50		7.9	0.86	72	84	n.a.
					12	11.9	0.90	91	89	n.a.
Nguyen-Khac et al.	ALD	2008	103	75		7.8	0.91	80	91	n.a.
Nahon et al. [151]	ALD	2008	147		32	19.5	0.92	86	84	n.a.
					54	22.7	0.87	84	83	n.a.
Yoneda et al. [156]	NAFLD	2008	97	50		6.6	0.86	88	74	n.a.
Nobili et al. [157]	NAFLD	2008	50	24	9	17.0	0.99	100	97	n.a.
						7.4	0.99	100	92	n.a.
Lupsor et al. [158]	NAFLD	2010	72	25		6.8	0.79	67	84	75

Wong et al. [85]	NAFLD	2010	246	41		7.0	0.84	79	76	n.a.
Gaia et al. [82]	NAFLD	2011	72	46	10	10.3	0.95	92	88	n.a.
						7.0	0.80	76	80	78
					12.5	10.5	0.94	78	96	80
Petta et al. [159]	NAFLD	2011	169	47		7.25	0.79	69	70	70
Myers et al. [66]	NAFLD	2012	75	n.a.		7.8	0.86	84	79	n.a.
					n.a.	22.3	0.88	80	91	n.a.
Wong et al. [68]	NAFLD	2012	193	45		7.0	0.83	79	64	n.a.
					13	10.3	0.89	81	83	n.a.

PBC=原发性胆汁性肝硬化; PSC=原发性硬化性胆管炎; NAFLD=非酒精脂肪肝; ALD=酒精性肝病; AUROC=ROC 曲线下的面积; Se= 敏感性; Sp=特异性; CC=准确率; 分类= 真阳性和阴性; n.a.=不可用

### TE 对肝纤维化分期的性能

TE 诊断明显纤维化和肝硬化的性能总结在表 5 (病毒性肝炎) 中和表 6 (非病毒性肝炎) 中。反应 TE 检测肝纤维化性能的研究都在慢性丙型肝炎患者中进行 [126,127]。研究发现, LS 值与 METAVIR 纤维化阶段高度相关。不过, 需要强调的是, 除了 AUROC 值高之外, 大量 LS 值的重复在肝纤维化邻近阶段中出现, 特别是在纤维化的早期阶段。其他的一些研究也证实了这个结果 [86,124,125,128,129], 包括对乙型肝炎患者 [69,124,129-137] 和 HIV-HCV 共感染患者的研究 [138-143]。

TE 是一种慢性肝病纤维化诊断的可靠方法, 其排除纤维化比确认纤维化的准确性更高 (阴性和阳性预测值分别为 96% 和 74%) [144]。TE 检测肝硬化 (AUROC 值的范围为 0.80~0.99; 正确分类范围物 80%~98%) 比明显纤维化 (AUROC 值的范围为 0.65~0.97; 正确分类范围物 57%~90%) 更准确 (表 5 和表 6)。研究人员进行了多次 meta 分析 [145-149] 证实 TE 对肝硬化的诊断比肝纤维化具有更高的诊断价值, 平均 AUROC 值分别为 0.94 和 0.84 [147]。在最近涵盖 18 项研究包括 2772 位 HBV 患者 [150] 的 meta 分析中, 诊断肝硬化和明显纤维化的平均 AUROC 值分别为 0.93 和 0.86。不过我们仍然需要进行患者个体数据的 meta 分析。

根据不同的病因, 提出了不同的肝硬化分界点 (范围从 9.7kPa (HBV) [133] 到 22.7kPa (ALD) [151])。不过需要明确的是, 这些临界值是为了最大化灵敏度和特异性而使用 ROC 曲线在单一群体中定义的, 不适用于验证组。临界值的不同可能简单地与所研究人群肝硬化的发病率差异有关 (范围为 8%~54%; 表 5 和表 6), 这称为疾病谱偏倚 [16,17]。基于 meta 分析, 一些研究人员提出, 13kPa 是肝硬化诊断的最佳临界值 [147]。但临界值的选择也应同时考虑目标人群中肝硬化预检测的概率 (从一般群体中不到 1% 的概率到三级转诊中心 10%~20% 的概率)。例如, 已有研究表明, 在预检测概率为 13.8% 的群体中, 临界值 <7kPa 时,

肝硬化的诊断率为 0%~3%; 而当临界值 >17kPa 时, 肝硬化的诊断率为 72% [124]。

TE 对 HBV 和 HCV 患者的诊断性能相当 [135,136]。当解读 TE 检测结果时 (特别是乙型肝炎患者, 这些患者可能会突然升高) [152], 应考虑到转氨酶的血清水平。为降低假阳性率, 一些学者提出, 应根据 ALT 的水平改善 TE 的临界值 [132], 但这不适用于 ALT 水平波动或肝炎爆发的患者 (表 5)。与此相反, 肝炎 e 抗原 (HBeAg) 阴性患者 ALT 水平正常, 非侵入性方法, 特别是 TE, 能够用作一种辅助性工具检测 HBV 的 DNA, 更好地辨别隐性携带者和需要肝活检患者 (无需参考 ALT 水平, 能辨别出携带活性病毒或明显纤维化的患者) [130,153-155]。

TE 也应用于 NAFLD 患者的诊断研究中, 但研究的数量较少 [66,68,82,85,156-159] (表 6)。与病毒性肝炎类似, TE 的对肝硬化的诊断性能比相当一部分肝纤维化高, 其中 AUROC 值范围分别为 0.94~0.99 和 0.79~0.99。不过, 考虑 TE 在 NAFLD 患者中的诊断性能时, 要注意以下几点: 第一, 这些研究都在不同和特殊的群体 (如低 BMI (<28 kg/m<sup>2</sup>) 的亚洲患者或儿童) 中进行的; 第二, 其中大多数研究样本容量小 (<100 位患者), 且非常少的患者患有肝硬化; 第三, 组织学评分系统 (如由 Brunt 等人 [160] 或 Kleiner 等人 [161] 提出的) 和分期点 (明显纤维化或严重纤维化) 在大多数使用 TE 对 NAFLD 诊断纤维化的研究中是不相同的。研究中的这些差异能够解释提出的临界值 (例如范围为 10.3~22.3 kPa 时, 为肝硬化) 间的差异 (表 6), 这是疾病谱偏倚 [16,17]。最后, 所有这些研究都在三级转诊中心中进行, 其中严重肝纤维化患者的比例比一般群体的比例更高, 这就更难以推断 TE 在大型群体中诊断肝硬化的性能。虽然如此, TE 在 NAFLD 患者中能准确排除严重肝纤维化和肝硬化, 具有较高的阴性预测值 (大约 90%) [85]。

除了以上肝病, 也在多种慢性肝病 [56,144,162]、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、原发性硬化性胆管炎 (PSC) [163,164] 和 ALD [151,165] 中评估了 TE 的诊断性能 (表 6)。

不过，在后者中，多组研究表明，酒精性肝炎可能会影响 LS [74-76]的结果，因此为了提高 TE 的诊断准确性，应只在戒酒后进行 TE 检测。

### 建议

• TE 是一种 LS 检测的标准无创性检测手段 (A1)。

• TE 在病毒性肝病中得到很好的验证，对乙型和丙型肝炎以及 HIV-HCV 共感染的诊断性能相同 (A1)。

• TE 在 NAFLD 和其他慢性肝病中没有得到较好的验证 (A1)。

• TE 肝硬化检测的效果比明显肝纤维化检测更好 (A1)。

• TE 是一种诊断慢性肝病肝硬化可靠方法，其排除纤维化比确认纤维化的准确性更高（阴性预测值为 90%）(A1)。

其他技术进行肝纤维化分期的性能使用声辐射脉冲量化的点横波弹性成像 pSWE/ARFI（西门子）诊断明显肝纤维化和肝硬化的性能总结在表 7 中。大多数研究中 pSWE/ARFI 性能评估的对象是混合型慢性肝病但以伴随病毒性肝炎为主的患者群体 [166-177]。与 TE 类似，pSWE/ARFI 对肝硬化的诊断（AUROC 值：0.81~0.99）比明显肝纤维化（AUROC 值：0.77~0.94）具有更高的准确性。评估 pSWE/ARFI 对慢性丙型肝炎分期的性能的最大型研究是一项包含 914 位国际患者数据 [178] 的汇总回顾分析 [166,167,170,171,174,179]。该研究报道称 pSWE/ARFI 的明显肝纤维化和肝硬化的诊断的敏感性和特异性分别为 0.69,0.80 和 0.84,0.76。

多项荟萃分析已证明，pSWE/ARFI 对肝硬化的诊断比相当一部分肝纤维化的诊断具有更高的准确性 [180,181]。在一项涵盖 518 位慢性肝病患者（83% 患者患有病毒性肝炎）的荟萃分析中，肝纤维化和肝硬化诊断的平均 AUROC 值分别为 0.87 和 0.93 [180]。在另一项覆盖 36 项研究（21 篇发表的全文和 15 篇摘要）包含 3951 位患者的荟萃分析中，肝纤维化和肝硬化诊断的平均 AUROC 值分别为 0.84（诊断比值比（DOR）=11.54）和 0.91

（DOR=45.35） [181]。在这两项荟萃分析中提出的肝纤维化和肝硬化诊断的临界值分别为 1.34~1.35m/s 和 1.80~1.87m/s。但只有少数研究在慢性乙型肝炎中评估 pSWE/ARFI，其研究结果与慢性丙型肝炎 [182,183] 和混合型慢性肝病研究相类似。

部分研究也在 NAFLD 中评估 pSWE/ARFI 的诊断性能 [184-187]。正如在病毒性肝炎中一样，pSWE/ARFI 诊断严重纤维化和肝硬化的性能比诊断轻微肝纤维化的性能更好，两者 AUROC 值的范围分别为 0.91~0.98 和 0.66~0.86。有趣的是，80% BMI 在 30 到 40 kg/m<sup>2</sup> 和 58% BMI 大于 40kg/m<sup>2</sup> 的患者能使用 pSWE/ARFI 成功进行检测 [186]。最后，研究人员也在多种慢性肝病中（ALD, PBC, PSC 和自身免疫性肝炎（AIH））评估 pSWE/ARFI 的性能。不过，由于大多数研究的研究对象为以病毒性肝炎为主的混合型慢性肝病患者群体，研究结果是否适用于慢性肝病中不常见的病因，还需要进一步的进行评估。

### 2D 横波弹性成像

仅有少数研究 [96,97,188,189] 对 2D-SWE 的肝纤维化分期性能进行评估，其中的两项研究用肝活检作为参考方法 [97,189]。在一项涵盖 121 位丙型肝炎患者（41% F0/F1；27% F2；12% F3；20% F4）的初步研究中，2D-SWE 诊断明显纤维化和肝硬化的 AUROC 值分别为 0.92 和 0.98 [189]。另一项涵盖 226 位乙型肝炎患者（17% F0；23% F1；25% F2；20% F3；15% F4）的研究中，2D-SWE 诊断轻微纤维化和肝硬化的 AUROC 值分别为 0.88 和 0.98 [97]。当使用的临界值为 7.1kPa 时，显著性肝纤维化诊断的敏感性和特异性分别为 85% 和 92%，而使用的临界值为 10.1kPa 时，显著性肝纤维化诊断的敏感性和特异性分别为 97% 和 93%。

其他的弹性成像方法如应变弹性成像（一种准静态技术）具有可用性，但其肝纤维化分期的数据不充分，而且与横波弹性成像相比，这些数据表明应变弹性成像的具有较差的诊断性能 [190]。

表 7. pSWE/ARFI 对 F<sub>≥2</sub> 和 F4 期慢性肝病的诊断性能

作者	病因	年份	患者 (n)	F <sub>≥2</sub> (%)	F4 (%)	临界值 (m/s)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Fierbinteanu-Braticevici	HCV	2009	100	87		1.22	0.91	100	71	96
Friedrich-Rust et al.	HCV,	2009	106	59	27	1.94	0.99	100	98	99
					10	1.37	0.82	69	92	78
Lupsor et al. [168]	HCV	2009	112	59		1.75	0.91	83	90	91
					38	1.34	0.86	68	93	78
Goertz et al. [169]	HCV,	2010	79	39		2.11	0.94	80	95	89
					16	1.24	0.85	86	70	76
Takahashi et al. [170]	混合	2010	80	64		1.73	0.87	100	78	82
					31	1.34	0.94	91	80	87
Palmeri et al. [186]	NAFLD	2011	172			1.81	0.96	94	87	89
					30	4.24**	0.91	90	90	90
Piscaglia et al. [171]	混合	2011	122	64	*	1.63	0.79	59	100	74
					39	1.87	0.91	81	91	87
Rizzo et al. [172]	HCV	2011	146	63		1.31	0.86	81	70	77
					22	2.11	0.89	83	86	85
Rifai et al. [173]	混合	2011	122	n.a.		1.60	0.82	80	92	n.a.
Sporea et al. [174]	混合	2011	114	61		1.27	0.89	89	68	81
					31	1.71	0.93	93	87	89
Sporea et al. [175]	混合	2011	223	52		1.41	0.77	71	78	74
					2	1.82	0.92	100	88	88
Toshima et al. [176]	混合	2011	103	66		1.52	0.81	75	76	75
					27	1.79	0.87	86	79	81
Colombo et al. [177]	混合	2012	91	35		1.44	0.81	84	70	75
					14	1.71	0.93	100	77	80
Friedrich-Rust et al.	HBV	2013	131	24		1.39	0.73	50	90	80

HCV=慢性丙型肝炎; HBV=慢性乙型肝炎; NAFLD=非酒精脂肪肝; AUROC=ROC 曲线下的面积; Se=敏感性; Sp=特异性; CC=准确率; 分类=真阳性和阴性; n.a.=不可用

\*F3-F4.

\*\*转换成 kPa 的形式

### 瞬时弹性成像 vs 其他技术

多项研究比较了 TE 和 pSWE/ARFI, 但显示出不同的结果。虽然许多研究报道了这两种方法相类似的结果[167,174,179,191,192], 但还有另一些研究分别报道了 TE [168,174] 或 pSWE/ARFI[172]在两者中具有更好的诊断性能。最近的一项涵盖 13 项对比 pSWE/ARFI 和 TE 的研究 (1163 位患者) 的荟萃分析[90]发现, 在 DOR 值上, pSWE/ARFI 和 TE 之间无显著差异。pSWE/ARFI 和 TE 对于明显肝纤维化诊断的灵敏性和特异性分别为 0.74, 0.83 和 0.78, 0.84, 而两者对肝硬化诊断的灵敏性和特异性分别为 0.87, 0.87 和 0.89, 0.87。

仅有三项研究对比了 2D-SWE 和 TE[97,100,189]。在慢性丙型肝炎[189]中, 与 TE 相比, SWE 对明显肝纤维化诊断的 AUROC 值明显更高 (分别为 0.92, 0.84; p=0.002), 而两者对肝硬化诊断的 AUROC 值则无明显差异 (0.98 vs 0.96; p=0.48)。在慢性乙型肝炎中, SWE 对明显肝纤维化 (0.88 vs 0.78) 和肝硬化 (0.98 vs 0.92) 诊断的 AUROC

值明显更高[97]。在 349 位慢性肝病患者[100]中, 与 TE 相比, SWE 在严重肝纤维化 (≥F3) 的诊断上具有更高的准确性 (p=0.0016), 而与 pSWE/ARFI 相比, 则在轻微肝纤维化 (≥F2) 的诊断上具有更高的准确性 (p=0.0003)。

另有三项研究对比了 MR 弹性成像和 TE 在慢性肝病患者中的诊断性能, 但这些研究的结果存在争议[193-195]。其中两项研究 (分别针对 96 位和 113 位慢性肝病患者的一项比利时初步研究[193]和一项日本回顾性研究[195]) 表明 MR 弹性成像比 TE 在轻微肝纤维化的诊断上更精确, 而另一项针对荷兰 85 位病毒性肝炎的 [194]研究则报道了两者在轻微纤维化的诊断上具有相似的准确性。因此, 仍需要进一步的研究确定 MR 弹性成像是否比 TE、pSWE/ARFI 或 2D-SWE 对轻微肝纤维化和肝硬化的检测更准确。

### 建议

•pSWE/ARFI 能更准确地检测肝硬化而不是轻度肝纤维化, 且对慢性丙型肝炎的检测性

能要比其他疾病如乙型肝炎、HIV-HCV 共感染、NAFLD 和其他肝脏疾病更高 (A1)。

- 在轻度肝纤维化和肝硬化的检测上，pSWE/AFRI 和 TE 具有相同的性能 (A1)。

- 仍在开发中的 2D-SWE 技术具有广阔的应用前景。在对病毒性肝炎肝纤维化分期上，2D-SWE 与 TE 和 pSWE/AFRI 相比至少具有相同的性能 (B1)。

- MR 弹性成像和 TE 之间比较的结果具有争议性，仍需要进一步的研究 (A1)。

对比 TE 和血清生物标记对肝纤维化分期的性能

多项研究对比了 TE 和血清生物学标记的性能，其中大部分研究都不仅针对病毒性肝炎患者 [124-126,143,196-203]，而且也针对 NADLF 和 ALD 患者[85,165]。TE 和血清生物学标记在检测明显肝纤维化 [124-126]上表现出相同的性能，在检测肝硬化上 [124,196,199]，TE 比血清生物标记更胜一筹。不过鉴于 TE 更低的适用性 (TE 的 80% vs 血清生物标记的 95%)，其性能在进行意向诊断分析时，可能最终不会显示出差异[125]。

建议

- TE 和血清生物标记在检测病毒性肝炎患者明显肝纤维化上表现出相同的性能 (A1)。

- TE 是检测病毒性肝炎患者肝硬化的最精确的无创性方法 (A1)。

结合不同检测 (LS 和/或血清生物标记) 的算法自从出现了第一个能增加丙型肝炎 [126] 诊断准确率的 TE 和 FibroTest® 结合策略后，主要针对病毒性肝炎患者的研究中，提出了多种将 TE 和血清生物标记 [125,143,198-200,202,204,205] 或将多种血清生物标记 [122,206-210] 结合的算法。虽然这些算法比单项检测手段在检测轻度肝纤维化上更有效率，却不会增加肝硬化的诊断准确性 [125,196,199]。不过，考虑到在肝硬化诊断后的预后、监测和治疗决策方面的重要临床意义，通过两个平行但不相关的检测，联合算法似乎能合理应用于肝硬化的诊断中。而且超声波和其他成像方法在这方面在肝硬化的诊断中保持较高的特异性，因此它们可作为一种不相关的检测手段。

结合两种不相关检测手段 (如 TE 和血清生物标记) 比结合两种血清生物标记更具有优势，在于 TE 比血清生物标记能提供肝脏结构更直接的测量，而且 TE 和血清生物学标记的适用性 (成功率和 IQR) 不相关 [204,211]。此外，结合 TE 和血清生物学标记比结合两种血清生物学标记在检测轻度肝纤维化上更有效 (不需活检的次数明显更多) [200,212]。不过，这种策略只在针对丙型肝炎患者的研究中得到证实，也更加昂贵，与血清生物标记相比可能会受到 TE 适用性的限制。更重要的是，如果出现无创性检测无法解释的不一致结果时，仍需要进行肝活检。

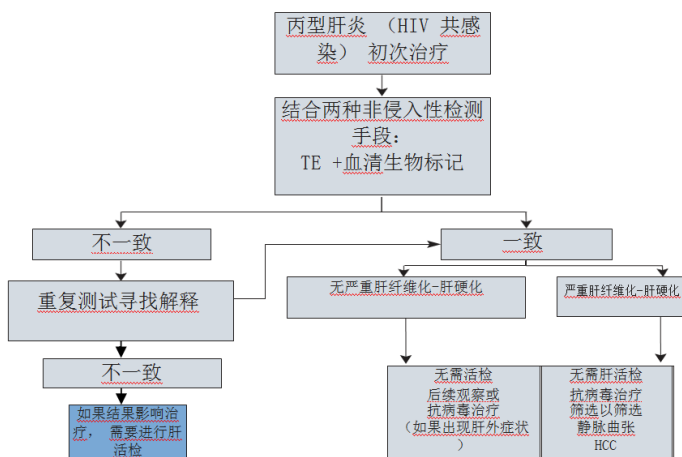


图 1. 在丙型肝炎或与 HIV 共感染的初治患者中联合使用无创性检测手段所提出的算法

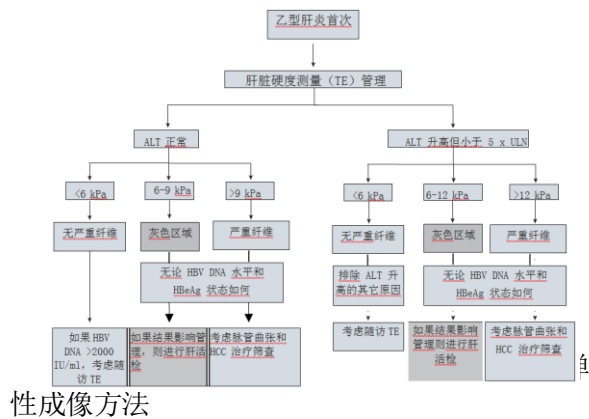
建议

- 在几种不同的可用策略中，结合 TE 和血清生物标记的算法似乎是一种最有吸引力、最说服力的检测手段 (A2)。
- 在 HCV 患者中，当 TE 和血清生物标记的结果一致时，会增加检测明显肝纤维化而不是肝硬化的诊断准确性。在出现不一致性的情况下，如其结果会改变患者的治疗的话需要进行肝活检。这些策略仍需要在乙型肝炎患者和 NAFLD 患者中得到验证 (A1)。

无创性检测在病毒性肝炎中肝病分期的特征

HCV 包括 HIV-HCV

对 HCV 患者（包括那些感染 HIV 的患者）的临床管理，在几种特定的适应症中，临床医生可以使用无创性检测来辅助疾病管理。无论是单独或组合这些检测都可以快速对肝病进行分期而不需要做肝活检。目前利用无创性检测来分类肝病的金标准是将血清学标志物与 TE 相结合。获得精度的关键是检测之间要有一致性，这可以增加诊断准确性（图 1）。每个感染慢性 HCV 的患者应该至少使用一次无创性检测来对肝病进行分期。



性成像方法

一旦已经建立肝硬化诊断，AASLD 和 EASL 准则建议检查患者的 PH 值和 HCC[213, 214]。因此，需要对所有 HCV 患者进行分期作为常规 HCV 的一部分以排除肝硬化。肝硬化的 TE 诊断精度已经得到多项研究和分析的证实，且证明其优于血清标志物。

建议

- 如果可以，利用 TE 对所有 HCV 患者进行检查以排除肝硬化。缺乏 TE 时可使用血清生物标记物 (A1)
- 基于无创性诊断而诊断出 HCV 患者患有肝硬化时，应对其 HCC 和 PH 值进行检查，

不需要进行肝活检 (A1)。

HBV

在慢性乙型肝炎中，与晚期肝纤维化血清标志物相比，TE 一般具有更高的 AUROC[198, 202]。在非活动性、转氨酶正常的携带者中，随着时间的推移 TE 要比 FibroTest®或 APRI 评分更稳定[155]。LS<5-6 kPa 通常表明没有或很少出现肝纤维化 [132, 153]。另一方面，LS>12-14 kPa 通常表明出现肝硬化（表 5）。当患者的 LS 测量值处于中间时，分期的准确性较低。在可疑的情况下，建议进行肝活检（图 2）。对于 ALT 水平升高的慢性乙肝患者，需谨慎解释 LS 测量结果。当患者出现慢性乙型肝炎严重急性恶化时，即使 ALT 已经正常化 3-6 个月，也会对 LS 造成很高的误导性[215]。

对于乙肝表面抗原阳性，尤其是超过 35 岁且 ALT 水平高的患者来说，肝纤维化的无创性评估有助于区分患者是否处于免疫耐受阶段或是在免疫清除期就已经出现严重的肝纤维化 [216]。

在 HBeAg 阴性患者中，当出现正常的 ALT 水平和低 HBV DNA (<2000 IU/ml) 时表明处于低复制期。另一方面，再活化阶段的特征是 HBV DNA 水平升高与 ALT 水平反复间歇升高，长期出现此情况的患者发展成肝硬化的风险较高[217]。在 HBeAg 阴性且具有低 (<2000 IU/ml) 或临界值 (>2000 到 20,000 IU/ml) HBV DNA 和 ALT 水平正常的患者中，肝纤维化的无创性评估要优于肝活检，因为这些患者发展为晚期纤维化和肝硬化的风险通常低于 10%[218]。

建议

- 相比血清标志物，TE 可以更好地预测慢性乙型肝炎患者的严重肝纤维化和肝硬化 (B1)
- 当乙型肝炎患者患有活动性病毒血症 (HBV DNA>2000 IU/ml) 但 ALT 正常时，TE 最适合用于确定患者的肝纤维化 (A1)
- 可以使用 TE 来排除非活动期携带者 (HBeAg 阴性，低病毒载量 (HBV DNA<2000000 IU/ml)，ALT 正常) 的严重纤维化和肝硬化。肝活检只能用于 TE 检查后的疑似病例中 (A1)
- 应谨慎在 ALT 升高患者中使用 LS 测量，而且不应该对 ALT 水平非常高 (>10xULN) 的患者进行 LS 测量 (A1)

使用无创性检测对 NAFLD 肝脏疾病分期

NAFLD 是很常见的病症，据报道在世界不同地区约有 20% 发病率[219,220]。单纯性的脂肪肝不会增加死亡率。在 NAFLD 中，纤维化是最重要的预后因素，并与肝脏有关的结果和死亡率密切相关 [2,221]。由无创性血清标志物所测定的严重纤维化，已经预测出与肝脏相关的并发症和死亡率[222,223]。并非所有的 NAFLD 患者都会发展成严重的纤维化。活检表明在 NAFLD 患者中，严重纤维化患病率为 50% [222]，但在香港，基于人群的研究显示，在 264 名 NAFLD 患者中，只有 3.7% 的患者出现晚期纤维化[224]。已经证明那些有代谢综合征和 2 型糖尿病的西方或亚洲 NAFLD 患者出现肝纤维化的危险性有所增加[220,225]。纤维化进展可能发生于患单纯性脂肪肝和酒精性脂肪性肝炎的患者中；约 25% 至 37% 的患者在 3-5 年内会发生纤维化进展 [226-228][229]。在患有单纯性脂肪肝或脂肪性肝炎的患者中，组织学炎症以及代谢因素可能与纤维化演进高风险有关[230]。

在对 NAFLD 不同血清标记物的研究中，只有 NFS 和 FIB-4 已经在不同的 NAFLD 人群中进行过一次以上外部验证，并且获得一致的结果[119]。这些检测在排除严重纤维化-肝硬化时（阴性预测值 > 90%）表现最佳，因此可以作为第一分诊方法来鉴定严重纤维化风险低的患者。TE 对具有高假阳性结果的诊断准确性要比具有假阴性结果诊断准确性高而且对阳性的预测值高于对阴性的预测值。因此它对严重纤维化-肝硬化的判定能力还不足以帮助做出临床决定，同时可能还需要组织学的确认。

### 建议

- 建议筛查 NAFLD 患者的肝纤维化，尤其是有代谢综合征或 2 型糖尿病的患者，因为这些患者肝纤维化的风险较高（A1）
- 可以将无创性评估包括血清标志物或 TE 当作第一步骤以鉴定处于严重纤维化/肝硬化低风险的患者（A1）
- 与肝脏活组织检查相比，无创性检测对严重纤维化鉴定的准确性较低，根据临床环境，可能需要组织学确证（A1）
- 应使用血清标志物或 TE 来对 NAFLD 患者肝纤维化进行追踪评估，间隔时间为 3 年（B1）

使用无创性检测对其他肝脏疾病分期酒精性肝病

虽然已探索出可对 ALD 使用无创性检测，但现有研究的方法学质量相当混杂且缺乏对大量 ALS 患者的评估。ALD 的 EASL 准则和最近

近的评论已总结了关于血清标记物实用性的现有信息[231-233]。虽然已报道使用 FibroTest® 在检测严重纤维化和肝硬化（F2-F4 的 AUROC=0.84，肝硬化诊断的 AUROC= 0.95）时具有良好的性能，但发现 APRI 在 ALD 中仅起到有限的作用。值得注意的是，FibroMeter® 和 HepaScore® 比 FibroTest® [234] 更表明类似的诊断准确率，其中严重纤维化的 AUROC 约为 0.80 和肝硬化的 AUROC 为 0.90。此外，ELF® 也被证明在评估 ALD 纤维化时是有用的 [34]。有趣的是，现有的数据表明纤维化血清标志物也有可能可以预测临床结果[234,235]。

由于单一病因学研究的稀缺，在 ALD 中，基于弹性技术主要是 TE，信息是有限的。科克伦协作网最近基于 834 名患者进行了 5 项回顾性研究和 9 项前瞻性研究，得出的系统性评价表明 TE 可能被用作诊断方法以排除 ALD 患者的严重纤维化或肝硬化，所使用的临界值分别为 9.5 kPa 和 12.5 kPa[236]。然而，作者指出，存在成果报告偏倚的风险以及对使用目前所推荐的临界值的担心，因为对这些临界值的验证不足，也因为存在高估未戒酒患者 LS 值的风险。

### 胆汁淤积性肝病

有关对胆汁淤积性肝病使用无创性检测的信息的确比对病毒性肝炎和 NAFLD 使用无创性检测的信息更为有限。这是由于患有这些疾病的患者通常是慢性肝病患者中的一部分，而且没有分别对特定疾病无创性检测性能的数据进行记录。在 PBC 病例中，尽管在诊断时疾病的组织学证据不是强制性的，但出于预后（患有更严重疾病患者的生存率低于疾病处于早期阶段的患者的生存率）和治疗性（进行早期组织学分期患者对 UDCA 施用和进行 HCC 晚期疾病监测的患者的反应更有利）原因，仍然有必要对疾病阶段进行评估[237]。因此，经常对 PBC 患者进行肝活检和使用肝纤维化无创性检测可能是有利的。一些报告已经检测了肝纤维化血清标志物的有用性，包括 PBC 患者的透明质酸血清水平，III 型前胶原氨基末端肽，IV 型胶原和 FibroTest® [238-240]。而早期的研究没有提供临床表现的诊断准确性估计，更近的报告指出 ROC 曲线的 AUC 值在大多数的情况下低于 0.8。因此，根据目前证据可得出没有哪种单一血清测量可以区分 PBC 早期和晚期纤维化的结论[241]。在 PSC 病例中，没有关于这方面的具体研究。

已报告的对 PBC 患者使用 TE 检查的数据依然是令人鼓舞的。根据 Corpechot 等报告对两个 PBC 患者群的评估表明，该技术目



前是这种疾病肝纤维化的最佳替代指标之一[164]。该数据与意大利 Floreani 小组[242]的调查结果以及西班牙 Gomez-Dominguez 的早期研究相一致[243]。此外, TE 可能有助于监测 PBC 病程进展。事实上, Corpechot 等人的前瞻性数据表明随着时间的推移, LS 进展可能预测不良结果[164]。对于 PSC, Floreani 小组[244]的最近研究表明, TE 可区分该疾病的严重肝纤维化分期和非严重肝纤维化分期, 而且 LS 测量和随时间增加的两个基线均能够预测患者的预后。因此, TE 似乎是一种可靠的可评估 PSC 患者胆道纤维化的无创性方法[163, 244]。然而, 因为阻塞性胆汁淤积会影响 LS 评估, 所以应在 PSC 患者中排除未经治疗的胆总管或原发性肝管严重狭窄[72]。最后, 由于小探针 (S1, S2) 的可用性, 已于近日在胆道闭锁的儿童中对 TE 的使用进行了检测, 在胆道闭锁这种疾病中, 纤维化监测可以帮助在手术前预测结果[245]。然而, 需要更多的关于胆汁淤积性肝病患者的无创性纤维化评估数据, 来作出确定的 TE 在此疾病中的使用的建议。

#### 自身免疫性肝炎

在大量病例中, AIH 可能起病隐匿, 这导致大量的病例 (30%~80%) 在被确诊时处于肝硬化阶段。由于不用进行肝活检就可对许多病例进行诊断[246], 肝纤维化无创性检测可能有助于肝脏疾病分期。由于在这种情况下纤维化和肝硬化具有可复性, 无创性检测同样可以用于监测 AIH 对免疫抑制治疗的反应[247, 248]。然而, 缺乏关于纤维化血清标志物或成像技术的具体数据以致难以提出建议。值得注意的是, 已报告的 AIH 患者 TE 不均衡比例非常高[249], 考虑到在病情缓解时值迅速下降, 这一情况的出现可能与炎症活动有关。

#### 建议

- 可以利用 TE 来排除 ALD 患者的严重肝纤维化或肝硬化 (B2)
- 在对纤维化进行无创性评估时, 应考虑对 PBC 或 PSC 患者进行 TE (B2)
- 当 LS 预测患者预后变差时, 应使用 TE 对 PBC 和 PSC 患者的肝纤维化进行追踪评估, 需要更多的数据来确定重复检查的最佳间隔时间 (B2)
- 应排除 PSC 患者未经治疗的胆总管或原发性肝管的严重狭窄, 因为阻塞性胆汁淤积会影响 LS 评估 (A1)
- 根据目前无创性检测在 AIH 中的使用, 不能提出任何建议 (A1)

决定病毒性肝炎的治疗时使用无创性方法

#### HCV 包括 HIV-HCV

根据治疗的可用性, 目前不同国家和医疗保健系统之间有多种 HCV 治疗建议。然而, 基于疾病分期, EASL 和 AASLD 指导方针具有优先使用性[213, 214]。如何最好的在 HCV 治疗决策中更好地使用无创性检测仍然存在一些争议。在抗病毒治疗仅用于治疗重度纤维化或肝硬化患者的国家中, TE 和血清标志物均可以有效 (单独或组合) 评估肝纤维化。严重肝纤维化存在很大的争议, 其中所有分期参数, 包括无创性检测和肝活检不一致性和误差风险最大。由于在区分 F1 和 F2 阶段时无创性检测的诊断准确性存在着很大的变化, 这对临床医生来说是一个挑战[17,18]。虽然已提供了关于严重纤维化的 TE 和血清检测临界值, 但这些临界值还没有得到很好的验证, 并在对超过 700 名美国 HCV 患者进行的大型具有前瞻性的活检对照研究中, 针对严重的纤维化, TE、APRI 和 FIB-4 都表现较差[129]。将血清标志物与 TE 结合起来可能略有助于区分 F0-F1 和 F2-F4, 但对区分 F1 和 F2 之间单一阶段的有效性还未得到验证。

同时感染 HIV-HCV 的患者会得到优先治疗, 因为这一特殊人群的疾病进展更为迅速, 所以疾病分期对治疗决策就没有那么重要了。然而在一些国家, 对同时感染 HIV/HCV 的患者进行的抗 HCV 治疗与对仅感染 HCV 患者进行的治疗所遵循的准则是相同的。这有可能降低 HIV-HCV 患者纤维化血清标记物的诊断准确性, 此时应该首选 TE。

有人建议, 随着治疗变得更简单以及新型更有效的直接作用的抗病毒药物 (DAA) 的出现和对 HCV 的筛查有所增加, 社区医生、传染病医生和内科医生可以治疗 HCV[250]。在这种情况下, 无创性检测有助于患有更严重肝病患者适当转诊至专家处为以进行适当的疾病监测[81]。

#### 建议

- 使用 TE 或血清标志物的无创性检测, 能够充分诊断 HCV 和 HIV - HCV 共同感染患者的严重纤维化/肝硬化, 并可基于疾病阶段将其优先部分 HCV 患者的治疗 (A1)
- 诊断严重纤维化时, 将具有一致性的检测组合起来也许可以提供最佳的诊断准确率 (A2)
- 应在治疗前进行非专门人员无创性检测, 以确保严重纤维化/肝硬化患者适合疾病特定的专业评估 (A1)

## HBV

在慢性乙型肝炎中，肝硬化是肝脏相关的并发症和 HCC 最重要的危险因素。根据所有地区的指导方针，无论肝硬化和严重病毒血症（HBV DNA>2000 IU/ml）患者的 ALT 水平是多少，都应接受抗病毒治疗[251-253]。因此，可考虑给所有疑似肝硬化患者进行肝纤维化无创性评估。针对 ALT 升高但没有达到正常上限两倍的乙肝患者，肝纤维化评估有助于确定抗病毒治疗。应考虑对肝纤维化严重和 HBV DNA>2000 IU/ml 的患者进行抗病毒治疗，即使他们的 ALT 水平低于正常值上限两倍[251,252]。对于 ALT 持续升高>2 倍的 ULN 和 HBV DNA>2000 IU/ml 的患者，所有区域指导方针均建议开始抗病毒治疗，而且可能没有必要进行肝纤维化评估。

### 建议

● 当疑似是肝硬化时，应考虑使用血清标记物或 TE 对严重病毒血症（HBVDNA>2000 IU/ml）患者进行肝纤维化的无创性评估。（A1）

● 根据使用血清标记物或 TE 进行的肝纤维化无创性评估结果，无论 ALT 水平如何，应考虑对 HBV DNA>2000 IU/ml 的患者中纤维化或肝硬化严重的患者进行抗病毒治疗（A1）

使用无创性方法监测病毒性肝炎的治疗反应

## HCV 包括 HIV-HCV

与肝活检相比，无创性检测的主要优势是随着时间的推移可以容易的在接受抗病毒治疗的患者中进行重复，而且可以用于监控治疗反应，并评估纤维化消退情况。一些研究报告表明与基线值相比，达到 SVR 的 HCV 患者的 LS 和生物标志物值显著下降[254-263]，与达到 SVR 丙型肝炎患者的配对肝活检研究所记录的严重组织学改善相一致[264, 265]。然而，已得到成功治疗的 HCV 患者的 ALT 和炎症水平不断变化，会混淆 TE 或生物标志物结果。事实上，LS 和生物标志物值主要成份显著减少的原因不只是肝纤维化的逆转，而且也在于肝损伤、水肿和炎症的减少。

关于抗病毒治疗后使用无创性检测存在两个重要的临床问题。首先，判断无创性检测纤维化特别是肝硬化逆转的迹象是什么？肝硬化的逆转会产生重要后果，它可能会改变 HCV 患者特别是发生 HCC 患者的长期预后并在 SVR 后改变 HCC 筛查和监测方法。这导致了第二个问题，什么样的后 SVR 临界值可以确定与肝脏有关的预后风险降低？

在 HCV 中，只有一项研究在 SVR 后对 33 名进行过治疗前和治疗后肝活检的肝硬化患者的肝硬化逆转进行了检查[266]。根据活组织检查有 19 位患者出现肝硬化逆转，其中 11 例为 METAVIR F3，其余的为 F1 或 F2。使用 12 kPa 作为临界值，TE 有 61% 的灵敏度和 95% 的特异性。低敏感性使得 TE 成为较差的临床评估肝硬化消退迹象的工具。目前已表明包括 TE 和血清标志物的无创性检测，可在 HCV 患者中预测肝脏相关的检测结果[267, 268]。在这两项研究中，当 LS 临床临界值在 9.5kPa 和 10.5kPa 之间时，均能够对与肝脏相关临床预后风险增加的患者进行分类。目前尚未确立治疗后重复 LS 评估的间隔时间。

### 建议

● 在非肝硬化患者治疗中或 SVR 后常规使用无创性检查不加入临床疾病管理中。（A1）

● 在 HCV 肝硬化的患者中，SVR 后常规使用无创性检查具有高假阴性率，同时不能确定哪些患者不需要再进行 HCC 筛查或肝硬化是否逆转。（A2）

● 在 SVR 后常规进行无创性检查还未建立预测肝相关事件低风险的阈值。（A1）

## HBV

抗病毒治疗的延长与肝纤维化和肝硬化消退的清晰度有关[269-271]。无创性检测是一个具有吸引力的监测纤维化改变的策略。据报告，与基线值相比，在经核苷酸类似物治疗的 HBV 感染者中，LS 和生物标志物值会显著降低[272-281]。然而，就像 HCV 患者一样，当 HBV 患者 ALT 水平升高并开始抗病毒治疗时，LS 的升高可能与 ALT 的正常化而不是纤维化的改善有关[274]。在这种情况下，建议在开始治疗几个月后进行 LS 测量并将 ALT 正常化作为基线，以监测肝纤维化的变化。当患者 HBV DNA 不易检测到，并在抗病毒治疗前患有肝硬化时，可以预测其并发症和存活率的值仍然有待确定[282-284]。

### 建议

● 可使用血清标志物或 TE 无创性评估来监测抗病毒治疗期间肝纤维化的改善。尚未确定由无创性测量预测的纤维化改善与组织学之间的关系（B2）

● 在说明无创肝纤维化的评估结果时，应考虑抗病毒治疗对 ALT 正常化的影响（A1）

表 8. TE 预测慢性肝病患者 HCC 发展预后表现的性能。

作者	病因	年份	患者 (n)	HCC 患者 (n)	地区	设计	随访持续时间	AUROC	临界值 (kPa)
Masuzaki 等人 [312]	HCV	2008	265	85	亚洲	横截面	-	0.805	25
Nahon 等人 [313]	混合性	2009	265	66	欧洲	横截面	-	n.a.	n.a.
Kuo 等人 [311]	混合性	2010	435	106	亚洲	横截面	-	0.736	24
Feier 等人 [310]	HCV	2013	144	72	欧洲	横截面	-	0.680	38.5
Masuzaki 等人 [317]	HCV	2009	866	77	亚洲	纵向前瞻性	36.0	n.a.	25
Akima 等人 [314]	HCV*	2011	157	41 (10)**	亚洲	纵向前瞻性	40.7	0.787	12.5
Wang 等人 [319]	HCV	2013	198	10	亚洲	纵向前瞻性	47.8	n.a.	12
Narita 等人 [318]	HCV	2013	151	9	亚洲	纵向前瞻性	24.1	n.a.	14
Jung 等人 [316]	HBV	2011	1130	57	亚洲	纵向前瞻性	30.7	n.a.	8
Chon 等人 [315]	HBV	2012	1126	63	亚洲	纵向前瞻性	30.7	0.789	n.a.
Fung 等人 [275]	HBV	2011	528	7	亚洲	纵向前瞻性	35.0	n.a.	10
Kim 等人 [321]	HBV	2012	128	13	亚洲	纵向前瞻性	27.8	0.722	19
Kim Do 等人 [320]	HBV	2013	162	12	亚洲	纵向前瞻性	24.0	0.736	12
Robic 等人 [322]	混合性	2011	100	4	欧洲	纵向前瞻性	24.0	0.837	21.1
Klibansky 等人 [267]	混合性	2012	667	16	美国	纵向前瞻性	28.7	0.870	10.5
Poynard 等人 [323]	HCV	2014	3927	84	欧洲	纵向前瞻性	144	0.860	50

^肝功能分级为 A 的肝硬化. \*HCV 居多, 为 85.4%. \*\*登记时有 41 名 HCC 患者, 随访时有 10 名患者发展为 HCC.

†使用干扰素对所有患者进行了治疗; ‡所有患者都是 HBeAg-阴性; §所有患者均完成 2 年的恩替卡韦治疗.

TE, 瞬时弹性成像; HCC, 肝细胞癌; AUROC, 受试者工作特性曲线下的面积; kPa, 千帕斯卡; HCV, 丙型肝炎病毒; HBV, 乙型肝炎病毒; n.a., 不可用.

采用无创性检测以监测疾病进展门静脉高压

大量证据显示 TE 能有效检测出在肝静脉压力梯度 (HVPG) 或静脉曲张方面有明显表征的患者, 这些患者极有可能已经 (或还未) 在临床上表现出明显症状。一些研究已表明, 在肝移植前后, 肝癌晚期患者的 LS 值和 HVPG 之间具有良好相关性 [285-288]。据最近的一项 meta 分析表明, TE 在预测患有补偿性慢性肝病/肝硬化的患者的临床显著 PH (CSPH, HVPG  $\geq 10$  mmHg) 值方面具有极佳的诊断性能。其 AUROC 为 0.93 [289]; 对于 CSPH 诊断而言, 90%敏感性的临界值为 13.6 kPa, 而 90%特异性的临界值为 21 kPa。上述临界值已显示, 在患有补偿性肝硬化和可切除 HCC 的患者中可存在/不存在 CSPH 的一个正确分层, 从而减少对侵入性血液动力学评定的需要 [290]。然而, 虽然当 HVPG 值在 5 和 10-12 毫米汞柱之间 (典型肝硬化, 未出现与 PH 相关的显著临床表现) 时其关联性最佳, 在 HVPG 值超过 12mmHg 时, 几乎无显著性差异 [286]。这是因为随着肝硬化的进展, 由于组织纤维化, 对于门脉血流, PH 机制越来越少依赖于肝内血流阻力, 但渐渐更为依赖于肝外因素 (即高动力循环, 内脏血管扩张) [291]。该观察对 LS 测

量设置了一个关键的限制性因素, 且将其作为对临床显著 PH (HVPG  $\geq 10$  mmHg) 和重度 PH (HVPG  $\geq 12$  mmHg) 预测外的 HVPG 无创性替代物, 同时相应地, 对肝脏的 TE 不可能在监测血流动力学反应以及在失代偿期管理  $\beta$  受体阻滞剂或疾病进展方面发挥作用。相反, 重复性 LS 测量可能会对患有复发性丙型肝炎的患者在肝移植术后的第一年期间发挥作用, 上述复发性丙型肝炎的特征为肝硬化病情进展快 [292]; 此外, LS  $\geq 8.7$  kPa 在原位肝移植术的一年后, 与极差的预后效果相关 [293]。

根据 LS 值, 在预测是否可能存在静脉曲张 (OV) 或其程度时极具争议性和不确定性。在一些研究中, 已报告了 LS 值与 OV 的存在之间的关系 [196,286-288,294-296], 其中 AUROC 值在 0.74 至 0.85 之间, 其临界值在 13.9 至 21.5 kPa 之间。虽然在预测 OV 的存在时, 敏感性表现较好 (76-95%), 特异性的表现则较为一般, 不能令人满意 (43-78%)。无论如何, 这些研究的一般特征, 如单中心性回顾、异构病因肝硬化、疾病进展以及主观评估 OV 程度, 不允许对 LS 评估在预测 OV 的存在和不采取内窥镜检查筛查肝硬化患者方面下定结论 [297]。

近来, 一些采用其他技术方法的研究强调了脾硬度 (SS) 评估可在预测 OV 的存在和判

断肝硬化患者的 PH 程度方面发挥潜在效用 [298-302]。特别是, 由 Colecchia 以及同事 [300] 开展的研究。该研究通过 TE 在 100 个连续病例中, 其均患有由 HCV 引起的肝硬化, 测量 SS 和 LS。所有患者还经历了 HVPG 和上消化道内镜测量。将 SS 和 LS 在预测临床显著 PH 值和 OV 的存在的能力同先前提出的方法进行比较 (LSPS) 以及血小板计数与脾脏直径进行比较 [303-305]。SS 和 LS 在确定患者是否存在 OV 及 PH 的患者方面, 与其他无创性的参数相比其更为精确。还需进一步验证才能确定 SS 在临床实践中地位。

对于 CSPH 无创性检测, 已提出了几个生物参数, 其中包括凝血酶原时间 [287], 结合了血小板计数和总胆红素的评分 [306], 以及 FibroTest® [307]。特别是, 结合了血小板计数与总胆红素的得分后, 在预测 CSPH 时, 其 AUROC 值为 0.91, 敏感性为 88%, 特异性为 86%, 区分值为 -1.0。

同样, 在检测 OV 时使用了数个无创性工具, 包括常规生物参数 [308]、FibroTest® [309] 和简单生物参数和超声参数的组合 [303]。在迄今为止规模最大的研究中, 对 500 多位慢性肝病患者的数据进行了回顾性的比较, 例如一些血清学指标 (血小板计数, AST/ALT 比值, APRI, Forns 指数, Lok 指数, FIB-4 和纤维原指数), 结合 Lok 指数 (区分值 = 1.5) 和 Forns 指数 (区分值 = 8.8) 后在预测临床相关 OV 时, 诊断性能最佳 (AUROC 为 0.80, 阴性预测值为 90%) [308]。

总之, 迄今累积的证据表明, 无创性方法不能替代 HVPG 及上消化道内镜检查, 虽然初始的无创性方法可能对筛查具有一定紧急程度患者有帮助。

## 肝细胞癌

迄今为止, 一些横向研究表明 [310-313], 由 TE 测定的高 LS 值与 HCC (表 8) 存在的风险显著相关。然而, 这些横向研究仅描述了“静态”的现象, 即 HCC 患者的 LS 值高于无 HCC 的患者, 但并未考虑肝纤维化的进展或复发与未来 HCC 发展的风险之间的“动态”联系。为了克服此局限性, 近来已公布了几个纵向前瞻性研究 [267, 314-323] (表 8)。

在日本对于慢性丙型肝炎进行了一组大型前瞻性研究 (866 例患者) [317]。与年龄、性别和临床肝硬化这些因素一样, 分层 LS 值也被确定为 HCC 发展的独立危险因素。与 LS 值 ≤ 10 kPa 的患者相比, LS 值更高的患者发展 HCC 的风险显著增加 (LS 值, 10.1-15 kPa,

危险比 [HR], 16.7; LS 值, 15.1-20 kPa, HR, 20.9; LS 值, 20.1-25 kPa, HR, 25.6; 和 LS 值 > 25 kPa, HR, 45.5)。另外, HCC 的累积发生率根据分层 LS 值 (通过对数秩检验  $P < 0.001$ ) 呈阶梯式增加。此外, Jung 等人 [316] 进一步验证了 TE 可在预测患有慢性乙型肝炎患者 (n = 1130) 的 HCC 发展中发挥作用。同 LS 值 ≤ 8 kPa 的患者相比, LS 值更高的患者发展 HCC 的风险显著增加 (LS 值, 8.1-13 kPa, HR, 3.07; LS 值, 13.1-18 kPa, HR, 4.68; LS 值, 18.1-23 kPa, HR, 5.55 和 LS 值 > 23 kPa, HR, 6.60)。此外, 根据所测量的 LS 的变化模式, HCC 发展风险的变化也在研究中显示。研究表明连续性 LS 测量其潜在作用在于对慢性乙型肝炎肝癌患者的 HCC 发展风险预估中可作为动态监测工具。所有这些结果暗示, 尽管 HCV 和 HBV 的致癌作用机制不同, TE 根据病因在评估慢性肝病患者的 HCC 发展风险方面可发挥作用。

基于 TE 和 HCC 发展风险之间的密切关系, 一些研究试图研发并验证一种基于 LS 的预测模型以检测 HCC 的发展 [310, 320, 324]。Wong 等人 [324] 评估了 LS-HCC 评分的准确性, 完善了其先前在 1555 例亚洲慢性乙型肝炎患者中进行的 CU-HCC 评分 [325]。在预测 HCC 发展中, LS-HCC 评分的 AUROC 值较 CU-HCC 评分的 AUROC 高 (在 3 年时为 0.83 vs. 0.75, 在 5 年时为 0.89 vs. 0.81)。最近, Kim 等人 [320] 也介绍了基于 Cox 比例风险模型的预测模型, 该模型采用了慢性乙肝患者的年龄、性别、LS 值以及 HBV DNA 因素, 这种模式表现出良好的辨别能力, 其 AUROC 值为 0.806 (95% CI 为 0.738-0.874) 且该值在迭代次数之间基本保持不变, 平均值为 0.802 (95% CI 为 0.791-0.812)。所预测的 HCC 发生的风险预测与观察到的风险较为吻合, 相关系数为 0.905 ( $P < 0.001$ )。

根据所有关于无创性标记的结果可以断定, 无创性的方法不仅可用于替代纤维化分期活检, 也可预测肝纤维化的肝病并发症发生的概率, 其中包括 HCC 的发展。然而, 进一步的研究集中在寻找慢性肝病的各种病因, 如 ALD 或 NAFLD, 需要扩大无创性方法在临床预后中发挥的效用。此外, 相对于不同病因的慢性肝病的最佳临界值, 评估 HCC 发展的危险性应在随后的大规模纵向前瞻性研究中进行。尽管无创性方法具有一些局限性, 但其在评估和监测 HCC 发展的风险中将帮助医生确定最佳的治疗方案。应进一步调查如果将这些无创性方法并

入到常规监测策略中，是否可以提高监督策略的精准度。

#### 建议

- 对于检测静脉曲张，无创性检查不能替代 HVPG 进行详尽的 PH 评估和上消化道内窥镜检查 (A1)
- 当无法使用 HVPG 时，可考虑使用 TE 对 CSPH 进行风险分层 (A2)
- 尽管 TE 在预测患者 HCC 发展风险方面可发挥作用，但在将其并入 HCC 监测项目时还需要更多的数据 (A1)

#### 确定预后

在慢性肝病患者中进行的研究发现，越来越多的证据证明了非侵入性检测的预后价值。最近的几项研究表明，在慢性肝病患者中，LS 也可以预测临床失代偿以及存活率 [244,268,282,321,322,326,327,328]。例如，Robic 等人 [322] 研究发现，在对 100 名慢性肝病患者进行的为期 2 年的随访期间，TE 与 HVPG 在预测临床失代偿方面具有同样的效应。HVPG P10 毫米汞柱与 LS P21.1 kPa 在门脉高血压并发症中其 NPV 值为 100%，NPV。同样，在对韩国 128 例活性 HBV 肝硬化患者进行的一组研究表明，LS 的临界值为 19 kPa。临床失代偿发展的风险率为 7 [321]。在对 1457 例 HCV

#### 建议

- 越来越多的证据表明无创性检查对预后的预测价值，特别是对于肝硬化患者使用 TE 测定 LS (A1)
- 在患有肝纤维化或肝硬化的患者中，LS 值随着时间退役增大可能与较差的预后相关 (A2)

患者进行的一组研究发现，LS 值和 FibroTest® 对预测生存率和因肝病引发的死亡方面，具有最高 5 年的预测值，在调整治疗反应、改变患者年龄以及调整对炎症坏死等级的预估后，上述结果仍未发生改变 [268]。有趣的是，Corpechot 等人 [244] 已在 168 名 PSC 患者中发现，不仅是基线高的患者，同时那些 LS 值增加的患者 (> 1.5 kPa/年) 具有极高的风险 (是另一组的大约 10 倍) 面临死亡、肝移植或在 4 年内出现肝病并发症。在对 1025 例慢性丙型肝炎患者进行的另一项研究中发现，当观测到年增加  $\geq 1$  kPa 时，患者 LS 值为 7 至 14 kPa 之间时，预后将被显著变差 [263]。

最后，最近已经提出，SS 可以预测并发症的发生 [329]。因此 LS 值用于预测临床结果的可能性似乎是比肝活检高，大概是因为 LS 可对行进中的病理生理进程及其功能进行检测，但肝活检却在此方面无法发挥作用。

同样，血清标志物如 FibroTest® [154, 234, 330]、ELF® [235, 239]、APRI 和 FIB-4 [222, 331] 以及对于根据标准实验室试验建立的模型 [332, 333]，已经显示出对各类慢性肝脏疾病具有预后价值。

## 利益冲突

**Laurent Castera:**

–资金和研究支持: 无

–咨询委员会: 无

–演讲和教导: AbbVie, Biopredictive, Bristol-Myers Squibb, Echosens, Gilead, Merck and Janssen

**Henry Lik Yuen Chan:**

–资金和研究支持: 来自 Roche 的非限制性经济补助

–咨询委员会: Abbvie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Novartis, Roche

–演讲和教导: Abbvie, Bristol Myers Squibb,

Echosens, Gilead, Glaxo-Smith-Kline, Merck, Novartis, Roche

**Marco Arrese:**

–资金和研究支持: Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico

(FONDECYT 1110455) and the Comisión

Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (grant PFB 12/2007, Basal Centre

for Excellence in Science and Technology), 智利政府

–咨询委员会: 无

–演讲和教导: 无

**Nezam Afdhal:**

–资金和研究支持: Merck, Vertex, Gilead, AbbVie, BMS

–咨询委员会: Merck, Gilead, Echosens, Glaxo Smith Kline, Ligand, Springbank, Kadmon,

Janssen, AbbVie, Achillion, Sandhill Scientific

–演讲和教导: 无

**Pierre Bedossa:**

–资金和研究支持: none

–咨询委员会: 无

–演讲和教导: Gilead, Genfit, Echosens,

Intercept

**Mireen Friedrich-Rust:**

–资金和研究支持: Echosens, Siemens

Medical, Supersonic Imagine

–咨询委员会: 无

–演讲和教导: Echosens, Siemens Medical

**Kwang-Hyub Han:**

–资金和研究支持: Medigen co., Eisai co. and KOWA co.

–咨询委员会: Eisai co. and KOWA co.

–演讲和教导: nothing to disclose

**Massimo Pinzani:**

–资金和研究支持: 无

–咨询委员会: Intercept, Abbvie, USB Cell Tech, Silence Therapeutics

–演讲和教导: Gilead, BMS, Jansen, Norgine, Gore, MSD, Echosens

## 参考文献

- [1] Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334–1340.
- [2] Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1874–1882.
- [3] Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20:15–20.
- [4] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology* 1996;24: 289–293.
- [5] Tsochatzis E, Bruno S, Isgro G, Hall A, Theocharidou E, Manousou P, et al. Collagen proportionate area is superior to other histological methods for sub-classifying cirrhosis and determining prognosis. *J Hepatol* 2014;60: 948–954.
- [6] D’Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:532–543.

- [7] Gailhouste L, Le Grand Y, Odin C, Guyader D, Turlin B, Ezan F, et al. Fibrillar collagen scoring by second harmonic microscopy: a new tool in the assessment of liver fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:398–406.
- [8] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22: 696–699.
- [9] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614–2618.
- [10] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
- [11] Brunetti E, Silini E, Pistorio A, Cavallero A, Marangio A, Bruno R, et al. Coarse vs. fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2004;40: 501–506.
- [12] Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41:257–264.
- [13] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344: 495–500.
- [14] Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165–173.
- [15] Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009;50:36–41.
- [16] Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med* 1978;299:926–930.
- [17] Poynard T, Halfon P, Castera L, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, et al. Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem* 2007;53:1615–1622.
- [18] Sebastiani G, Castera L, Halfon P, Pol S, Mangia A, Di Marco V, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1202–1216.
- [19] Obuchowski NA. An ROC-type measure of diagnostic accuracy when the gold standard is continuous-scale. *Stat Med* 2006;25:481–493.
- [20] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–725.
- [21] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
- [22] Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986–992.
- [23] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 518–526.
- [24] Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, 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 Hepatol* 2004;41:935–942.
- [25] Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99:271–279.
- [26] Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39:1239–1247.
- [27] Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867–1873.
- [28] Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005;42: 282–292.
- [29] Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus- infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:867–872.
- [30] Fontana RJ, Kleiner DE, Bilonick R, Terrault N, Afdhal N, Belle SH, et al. Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2006;44: 925–935.
- [31] Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:297–306.
- [32] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32–36.
- [33] Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Naishadham D, Sterling RK, et al. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;47:789–798.
- [34] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713.
- [35] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373–1381.
- [36] Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005;100:616–623.
- [37] Zeng MD, Lu LG, Mao YM, Qiu DK, Li JQ, Wan MB, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005;42:1437–1445.
- [38] Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index. *J Hepatol* 2005;43:78–84.
- [39] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant



- fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317–1325.
- [40] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–854.
- [41] Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57: 1441–1447.
- [42] Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Messous D, et al. Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterol* 2011;11:39.
- [43] Imbert-Bismut F, Messous D, Thibaut V, Myers RB, Piton A, Thabut D, et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:323–333.
- [44] Cales P, Veillon P, Konate A, Mathieu E, Ternisien C, Chevaller A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;41:10–18.
- [45] Fraser JR, Gibson PR. Mechanisms by which food intake elevates circulating levels of hyaluronan in humans. *J Intern Med* 2005;258:460–466.
- [46] Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem* 2009;16: 1718–1745.
- [47] Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998;27:1213–1219.
- [48] Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;10:10.
- [49] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713.
- [50] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–847.
- [51] Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606–613.
- [52] Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim do Y, et al. What are ‘true normal’ liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int* 2010;30:268–274.
- [53] Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Jamoletti C, Buonocore M, et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Dig Liver Dis* 2011;43:231–236.
- [54] Das K, Sarkar R, Ahmed SM, Mridha AR, Mukherjee PS, Dhali GK, et al. “Normal” liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: a population-based study from a developing country. *Hepatology* 2012;55:584–593.

- [55] Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:693–701.
- [56] Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968–973.
- [57] Boursier J, Konate A, Gorea G, Reaud S, Quemener E, Oberti F, et al. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1263–1269.
- [58] Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–835.
- [59] Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, et al. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:300–305.
- [60] Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;1083–1089.
- [61] Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G, Ma M, Urbanski SJ, Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010; 30:1471–1480.
- [62] Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebail B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182–1191.
- [63] Parra-Ruiz J, Sanjuan C, Munoz-Medina L, Vinuesa D, Martinez-Perez MA, Hernandez-Quero J. Letter: accuracy of liver stiffness measurement – a comparison of two different FibroScan devices. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1434–1435.
- [64] Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2010;20:2390–2396.
- [65] de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010;30:1043–1048.
- [66] Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;55:199–208.
- [67] de Ledinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *J Hepatol* 2012;56:833–839.
- [68] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–1871.
- [69] Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P,

- Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360–369.
- [70] Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2007;47:592–595.
- [71] Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380–384.
- [72] Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718–1723.
- [73] Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;52:206–210.
- [74] Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Le Lan C, et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol* 2013;19:516–522.
- [75] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966–972.
- [76] Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, Lavielle B, Coscone S, Corouge M, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:1407–1411.
- [77] Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009;29:1500–1506.
- [78] Arena U, Lupson Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology* 2013;58:65–72.
- [79] Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One* 2013;8:e58742.
- [80] Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, Njai HF, Nayagam S, Khalil M, et al. Food intake increases liver stiffness measurements and hampers reliable values in patients with chronic hepatitis B and healthy controls: the PROLIFICA experience in The Gambia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:188–196.
- [81] Bonder A, Tapper EB, Afdhal NH. Contemporary assessment of hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2015;19:123–134.
- [82] Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011;54:64–71.
- [83] Boursier J, de Ledinghen V, Sturm N, Amrani L, Bacq Y, Sandrini J, et al. Precise evaluation of liver histology by computerized morphometry shows that steatosis influences liver stiffness measured by transient elastography in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2014;49:527–537.
- [84] Macaluso FS, Maida M, Camma C, Cabibbo G, Cabibi D, Alduino R, et al. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1

- chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:523–529.
- [85] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–462.
- [86] Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57:1288–1293.
- [87] Berzigotti A, Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. *J Hepatol* 2013;59:180–182.
- [88] Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169–184.
- [89] Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:227–235.
- [90] Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirlı R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013;33:1138–1147.
- [91] Bota S, Sporea I, Sirlı R, Popescu A, Danila M, Costachescu D. Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography—preliminary results. *Ultrasound Med Biol* 2012;38: 1103–1108.
- [92] Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1074–1084.
- [93] Guzman-Aroca F, Frutos-Bernal MD, Bas A, Lujan-Mompean JA, Reus M, Berna-Serna Jde D, et al. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur Radiol* 2012;22: 2525–2532.
- [94] Popescu A, Bota S, Sporea I, Sirlı R, Danila M, Racean S, et al. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography—preliminary results. *Ultrasound Med Biol* 2013;39: 579–584.
- [95] Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirlı R, Tanaka H, Iijima H, et al. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis* 2013;45:762–768.
- [96] Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol* 2009;35: 219–229.
- [97] Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013; 269:910–918.
- [98] Poynard T, Munteanu M, Luckina E, Perazzo H, Ngo Y, Royer L, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol* 2013;58:928–935.
- [99] Elkrief L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S,

- Dioguardi Burgio M, Francoz C, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2014;141:210.
- [100] Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan(R). *J Hepatol* 2014;61:550–557.
- [101] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995;269:1854–1857.
- [102] Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008;47:332–342.
- [103] Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807–820.
- [104] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratzu V, Imbert Bismut F, et al. Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
- [105] Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726–736.
- [106] Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:14.
- [107] Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN, et al. Prospective evaluation of FibroTest(R), FibroMeter(R), and HepaScore(R) for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:28–34.
- [108] Macias J, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006;55:409–414.
- [109] Loko MA, Castera L, Dabis F, Le Bail B, Winnock M, Coureau G, et al. Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfecting patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1973–1980.
- [110] Macias J, Gonzalez J, Ortega E, Tural C, Cabrero E, Burgos A, et al. Use of simple noninvasive biomarkers to predict liver fibrosis in HIV/HCV coinfection in routine clinical practice. *HIV Med* 2010;11:439–447.
- [111] Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study—ANRS HC02. *J Hepatol* 2008;48: 765–773.
- [112] Cales P, Halfon P, Batisse D, Carrat F, Perre P, Penaranda G, et al. Comparison of liver fibrosis blood tests developed for HCV with new specific tests in HIV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2010;53:238–244.
- [113] Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol*

- 2009;50:165–173.
- [114] McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265–1269.
- [115] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–649.
- [116] Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the “NAFLD fibrosis score” in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg* 2008;18: 264–270.
- [117] Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104–1112.
- [118] Wong VW, Wong GL, Chim AM, Tse AM, Tsang SW, Hui AY, et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1682–1688.
- [119] Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666–675.
- [120] Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44: 462–474.
- [121] Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:395–402.
- [122] Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:775–782.
- [123] Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1352–1362.
- [124] Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–1021.
- [125] Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012;56:55–62.
- [126] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [127] Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48–54.
- [128] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, et al. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:155–163.
- [129] Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of

- fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:e773.
- [130] Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008;14:6154–6162.
- [131] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242–247.
- [132] Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:36–44.
- [133] Kim do Y, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54:1758–1763.
- [134] Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Eng HL, Tung WC, Kee KM, et al. FibroScan and ultrasonography in the prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44:439–446.
- [135] Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs. HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010;16:4832–4837.
- [136] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–621.
- [137] Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, et al. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1738–1745.
- [138] de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/ hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:175–179.
- [139] Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007;45:969–974.
- [140] Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;48:963–972.
- [141] Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macias J, Almodovar C, Gonzalez-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:445–449.
- [142] Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and

- correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010;17:280–286.
- [143] Castera L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko MA, et al. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med* 2014;15:30–39.
- [144] Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44: 1511–1517.
- [145] Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2589–2600.
- [146] Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic Fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1214–1220.
- [147] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960–974.
- [148] Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:214–219.
- [149] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
- [150] Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e44930.
- [151] Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062–1068.
- [152] Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol* 2011;54:621–628.
- [153] Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, Squadrito G, Amaddeo G, Jacobs M, et al. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. *J Viral Hepat* 2009;16:769–774.
- [154] Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, Ingiliz P, Munteanu M, Lebray P, et al. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load. *PLoS One* 2008;3:e2573.
- [155] Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.
- [156] Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease



- (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371–378.
- [157] Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48: 442–448.
- [158] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non- alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:53–60.
- [159] Petta S, Di Marco V, Camma C, Butera G, Cabibi D, Craxi A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350–1360.
- [160] Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–2474.
- [161] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for non- alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321.
- [162] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–408.
- [163] Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118–1124.
- [164] Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198–208.
- [165] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with 7 non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008:1188–1198.
- [166] Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinocchi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009;15: 5525–5532.
- [167] Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009;252:595–604.
- [168] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18: 303–310.
- [169] Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, et al. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med* 2010;31:151–155.
- [170] Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, et al. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int* 2010;30:538–545.

- [171] Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, D'Onofrio M, Gualandi S, Gallotti A, et al. Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. *Ultraschall Med* 2011;32:167–175.
- [172] Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver Fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2112–2120.
- [173] Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis* 2011;43:491–497.
- [174] Sporea I, Sirlu RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, et al. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med* 2011;32:S46–S52.
- [175] Sporea I, Badea R, Sirlu R, Lupsor M, Popescu A, Danila M, et al. How efficient is acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of liver stiffness? *Hepat Mon* 2011; 11:532–538.
- [176] Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol* 2011; 46:705–711.
- [177] Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, et al. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2012;47:461–469.
- [178] Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirlu R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012;81:4112–4118.
- [179] Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojio K, Wakabayashi K, Usui S, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan((R)). *J Gastroenterol* 2011;46:1238–1248.
- [180] Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:e212–e219.
- [181] Nierhoff J, Chavez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:3040–3053.
- [182] Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knegt RJ, Dries V, Shi Y, Matschenz K, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013;20:240–247.
- [183] Sporea I, Sirlu R, Bota S, Popescu A, Sendroiu M, Jurchis A. Comparative study concerning the value of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) in comparison with transient elastography (TE) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:1310–1316.

- [184] Fierbinteanu Braticevici C, Sporea I, Panaiteanu E, Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:1942–1950.
- [185] Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, Kriener S, Sadet D, Herrmann E, et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 2012;81:e325–e331.
- [186] Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:666–672.
- [187] Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010;256:640–647.
- [188] Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:1361–1373.
- [189] Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012;56:2125–2133.
- [190] Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, Serra C, Venerandi L, Leoni S, et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *Eur J Radiol* 2014;83:450–455.
- [191] Crespo G, Fernandez-Varo G, Marino Z, Casals G, Miquel R, Martinez SM, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol* 2012;57:281–287.
- [192] Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) – A new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Med Ultrasonography* 2010;12:26–31.
- [193] Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32–40.
- [194] Bohte AE, de Niet A, Jansen L, Bipat S, Nederveen AJ, Verheij J, et al. Non-invasive evaluation of liver fibrosis: a comparison of ultrasound-based transient elastography and MR elastography in patients with viral hepatitis B and C. *Eur Radiol* 2014;24:638–648.
- [195] Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Tatsumi A, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of magnetic resonance elastography and transient elastography for hepatic fibrosis. *Magn Reson Imaging* 2015;33:26–30.
- [196] Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50:59–68.
- [197] Cross TJ, Calvaruso V, Maimone S, Carey I, Chang TP, Pleguezuelo M, et al. Prospective comparison of Fibroscan, King's score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2010;17:546–554.
- [198] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW,

- Chan HL. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1095–1103.
- [199] Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Rousselet MC, Sturm N, Foucher J, et al. A new combination of blood test and fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1255–1263.
- [200] Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology* 2012;55:58–67.
- [201] Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e35825.
- [202] Wong GL, Chan HL, Choi PC, Chan AW, Yu Z, Lai JW, et al. Non-invasive algorithm of enhanced liver fibrosis and liver stiffness measurement with transient elastography for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:197–208.
- [203] Trembling PM, Lampertico P, Parkes J, Tanwar S, Vigano M, Facchetti F, et al. Performance of Enhanced Liver Fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2014;21:430–438.
- [204] Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS One* 2008;3:e3857.
- [205] Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009;29:1507–1515.
- [206] Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686–693.
- [207] Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13:525–531.
- [208] Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821–1827.
- [209] Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat* 2006;13:659–670.
- [210] Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, et al. Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:92–104.
- [211] Poynard T, de Ledinghen V, Zarski JP, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J, et al. Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a step

- toward the truth in the absence of a gold standard. *J Hepatol* 2012;56:541–548.
- [212] Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52: 191–198.
- [213] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- [214] AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C; 2015 <<http://www.hcvguidelines.org>> p. Accessed February 19.
- [215] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24: 1002–1007.
- [216] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Clinical factors associated with liver stiffness in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 227–233.
- [217] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3071–3081.
- [218] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
- [219] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
- [220] Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia – As common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10: 307–318.
- [221] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>.
- [222] Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatchoenwithaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145: e784.
- [223] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365.
- [224] Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61:409–415.
- [225] Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91–100.
- [226] Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:371–379.

- [227] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654, e9.
- [228] Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969–974.
- [229] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155.
- [230] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
- [231] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399–420. [232] Chrostek L, Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:8018–8023.
- [233] Parkes J, Guha IN, Harris S, Rosenberg WM, Roderick PJ. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Comp Hepatol* 2012;11:5.
- [234] Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49: 97–105.
- [235] Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–1251.
- [236] Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010542.
- [237] EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
- [238] Farkkila M, Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Niemela O. Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver Int* 2008;28:787–797.
- [239] Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008;48:1549–1557.
- [240] Talwalkar JA. Current and emerging surrogate markers of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2008;28:761–763.
- [241] Voumvouraki A, Koulentaki M, Notas G, Sfakianaki O, Kouroumalis E. Serum surrogate markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2011;22:77–83.
- [242] Floreani A, Cazzagon N, Martines D, Cavalletto L, Baldo V, Chemello L. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011; 43:887–892.
- [243] Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in

- primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441–447.
- [244] Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146: 970–979, quiz e915–e976.
- [245] Shin NY, Kim MJ, Lee MJ, Han SJ, Koh H, Namgung R, et al. Transient elastography and sonography for prediction of liver fibrosis in infants with biliary atresia. *J Ultrasound Med* 2014;33:853–864.
- [246] Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 57–63.
- [247] Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981–985.
- [248] Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Nasseri-Moghaddam S, Rakhshani N, Tavangar SM, Sohrabpour AA, et al. Reversibility of cirrhosis in autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2004;117:125–129.
- [249] Romanque P, Stickel F, Dufour JF. Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2008;28:1177–1178.
- [250] Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *J Viral Hepat* 2013;20:745–760.
- [251] EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [252] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661–662.
- [253] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531–561.
- [254] Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002;9:128–133.
- [255] Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:481–492.
- [256] Fontana RJ, Bonkovsky HL, Naishadham D, Dienstag JL, Sterling RK, Lok AS, et al. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:219–226.
- [257] Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 2009;83:127–134.
- [258] Vergniol J, Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Tournan R, Terrebonne E, et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2009;16:132–140.
- [259] Martinez SM, Fernandez-Varo G, Gonzalez P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M, et al. Assessment of liver fibrosis before and after

- antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:138–148.
- [260] Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:656–663.
- [261] Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59: 675–683.
- [262] Stasi C, Arena U, Zignego AL, Corti G, Monti M, Triboli E, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2013;45:840–843.
- [263] Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60:65–76.
- [264] Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–1313.
- [265] Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132: 517–524.
- [266] D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013;59:251–256.
- [267] Klibansky DA, Mehta SH, Curry M, Nasser I, Challies T, Afdhal NH. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2012;19:e184–e193.
- [268] Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970–1979, 1979, e1971–e1973.
- [269] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–893.
- [270] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
- [271] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–475.
- [272] Poynard T, Zoulim F, Ratziu V, Degos F, Imbert-Bismut F, Denny P, et al. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1970–1980.
- [273] Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziu V, Benhamou Y. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-



- ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2009;16:203–213.
- [274] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther* 2011;16:165–172.
- [275] Fung J, Lai CL, Wong DK, Seto WK, Hung I, Yuen MF. Significant changes in liver stiffness measurements in patients with chronic hepatitis B: 3-year follow-up study. *J Viral Hepat* 2011;18:e200–e205.
- [276] Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res* 2011;41:1178–1188.
- [277] Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, et al. Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: regression of liver stiffness during entecavir therapy. *Hepatol Res* 2010;40:853–861.
- [278] Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011;46:1324–1334.
- [279] Lim SG, Cho SW, Lee YC, Jeon SJ, Lee MH, Cho YJ, et al. Changes in liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2011;58:539–545.
- [280] Kuo YH, Lu SN, Chen CH, Chang KC, Hung CH, Tai WC, et al. The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy. *PLoS One* 2014;9:e93160.
- [281] Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Thibault V, Munteanu M, et al. Staging chronic hepatitis B into seven categories, defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (FibroTest(R)) and elastography (FibroScan(R)). *J Hepatol* 2014;61:994–1003.
- [282] de Ledinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:979–988.
- [283] Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, et al. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1241–1249.
- [284] Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27735>.
- [285] Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forn X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791–1798.
- [286] Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290–1297.
- [287] Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient

- elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261–1268.
- [288] Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1102–1110.
- [289] Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013;33:62–71.
- [290] Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol* 2012;56:103–108.
- [291] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Homoncik M, Peck-Radosavljevic M. Non-selective beta-blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis. *J Gastroenterol* 2012;47:561–568.
- [292] Carrion JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2010;51:23–34.
- [293] Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrion JA, Marino Z, Londono MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2014;14:375–383.
- [294] Kazemi F, Kettaneh A, N’Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45:230–235.
- [295] Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34: 1146–1153.
- [296] Pritchett S, Cardenas A, Manning D, Curry M, Afdhal NH. The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific. *J Viral Hepat* 2011;18:e75–e80.
- [297] Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696–703.
- [298] Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:164–170.
- [299] Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology* 2012;144:e102.
- [300] Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:646–654.
- [301] Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, Kumar A, et al. Spleen stiffness in

- patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1101–1107.
- [302] Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxi A, Di Marco V. Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. *J Viral Hepat* 2013;20:867–874.
- [303] Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200–1205.
- [304] Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2511–2519.
- [305] Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1382–1390.
- [306] Park SH, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, et al. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1289–1293.
- [307] Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, Messous D, Muntenau M, Valla DC, et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:359–368.
- [308] Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010;53:630–638.
- [309] Thabut D, Trabut JB, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271–278.
- [310] Feier D, Lupsor Platon M, Stefanescu H, Badea R. Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness? *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:283–289.
- [311] Kuo YH, Lu SN, Hung CH, Kee KM, Chen CH, Hu TH, et al. Liver stiffness measurement in the risk assessment of hepatocellular carcinoma for patients with chronic hepatitis. *Hepatol Int* 2010;4:700–706.
- [312] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Yoshida H, Sato S, Kato N, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:839–843.
- [313] Nahon P, Kettaneh A, Lemoine M, Seror O, Barget N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21: 214–219.
- [314] Akima T, Tamano M, Hiraishi H. Liver stiffness measured by transient elastography is a predictor of hepatocellular carcinoma development in viral hepatitis. *Hepatol Res* 2011;41:965–970.
- [315] Chon YE, Jung ES, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH, et al. The accuracy of noninvasive methods in predicting the development of hepatocellular carcinoma and hepatic

- decompensation in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:518–525.
- [316] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011; 53:885–894.
- [317] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49: 1954–1961.
- [318] Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, et al. Prediction of liver stiffness hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:137–143.
- [319] Wang HM, Hung CH, Lu SN, Chen CH, Lee CM, Hu TH, et al. Liver stiffness measurement as an alternative to fibrotic stage in risk assessment of hepatocellular carcinoma incidence for chronic hepatitis C patients. *Liver Int* 2013;33:756–761.
- [320] Kim do Y, Song KJ, Kim SU, Yoo EJ, Park JY, Ahn SH, et al. Transient elastography-based risk estimation of hepatitis B virus-related occurrence of hepatocellular carcinoma: development and validation of a predictive model. *Oncotargets Ther* 2013;6:1463–1469.
- [321] Kim SU, Lee JH, Kim do Y, Ahn SH, Jung KS, Choi EH, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2012;7:e36676.
- [322] Robic MA, Procopet B, Metivier S, Peron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: A prospective study. *J Hepatol* 2011;55: 1017–1024.
- [323] Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Munteanu M, Merrouche W, et al. Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest) and transient elastography (FibroScan(R)). *J Hepatol* 2014;60: 706–714.
- [324] Wong GL, Chan HL, Wong CK, Leung C, Chan CY, Ho PP, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2014;60:339–345.
- [325] Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660–1665.
- [326] Merchante N, Rivero-Juarez A, Tellez F, Merino D, Jose Rios-Villegas M, Marquez-Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:228–238.
- [327] Macias J, Camacho A, Von Wichmann MA, Lopez-Cortes LF, Ortega E, Tural C, et al. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Aids* 2013;27:2541–2549.
- [328] Pang JX, Zimmer S, Niu S, Crotty P, Tracey J, Pradhan F, et al. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014;9:e95776.
- [329] Colecchia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related

- cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2014;60:1158–1164.
- [330] Ngo Y, Munteanu M, Messous D, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Thabut D, et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2006;52: 1887–1896.
- [331] Nunes D, Fleming C, Offner G, Craven D, Fix O, Heeren T, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1346–1353.
- [332] Ghany MG, Lok AS, Everhart JE, Everson GT, Lee WM, Curto TM, et al. Predicting clinical and histologic outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:136–146.
- [333] Fontana RJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Sterling RK, Naishadham D, Goodman ZD, et al. Serum fibrosis markers are associated with liver disease progression in non-responder patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2010;59:1401–1409.