

[19] EMMERSON S, MUKHERJEE S, MELENDEZ-MUNOZ J, et al. Composite mesh design for delivery of autologous mesenchymal stem cells influences mesh integration, exposure and biocompatibility in an ovine model of pelvic organ prolapse[J]. *Biomaterials*, 2019, 225: 119495.

[20] MAYNARD L H, HUMBERT O, PETERSON C W, et al. Genome editing in large animal models[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(11): 3140-3152.

[21] ROBINSON N B, KRIEGER K, KHAN F M, et al. The current state of animal models in research: a review[J]. *Int J Surg*, 2019, 72: 9-13.

[22] CATTANI L, DECOENE J, PAGE A S, et al. Pregnancy, labour and delivery as risk factors for pelvic organ prolapse: a systematic review[J]. *Int Urogynecol J*, 2021, 32(7): 1623-1631.

[23] HARE A M, GADDAM N G, SHI H, et al. Impact of vaginal distention on cell senescence in an animal model of pelvic organ prolapse[J]. *Tissue Cell*, 2021, 73: 101652.

[24] CATANZARITE T, BREMNER S, BARLOW C L, et al. Pelvic muscles' mechanical response to strains in the absence and presence of pregnancy-induced adaptations in a rat model[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(5): 512.e1-512.e9.

[25] CALLEWAERT G, MONTEIRO CARVALHO MORI DA CUNHA M G, DEWULF K, et al. Simulated vaginal delivery causes transients vaginal smooth muscle hypersensitivity and urethral sphincter dysfunction[J]. *Neurourol Urodyn*, 2020, 39(3): 898-906.

[26] DE LEEUW J W, DALY J O. Forceps and vacuum: one goal, two entities[J]. *Int Urogynecol J*, 2021, 32(9): 2349-2352.

[27] YOUNG N, ROSAMILIA A, ARKWRIGHT J, et al. Vaginal wall weakness in parous ewes: a potential preclinical model of pelvic organ prolapse[J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(7): 999-1004.

[28] NĚMEC M, HORČÍČKA L, KROFTA L, et al. Anatomy and biomechanic of the musculus levator ani[J]. *Ceska Gynekol*, 2019, 84(5): 393-397.

[29] DELANCEY J O, KEARNEY R, CHOU Q, et al. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101(1): 46-53.

[30] PIERCE L M, REYES M, THOR K B, et al. Innervation of the levator ani muscles in the female squirrel monkey[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(5): 1141-1147.

[31] ORBACH D N, RATTAN S, HOGAN M, et al. Biomechanical properties of female dolphin reproductive tissue[J]. *Acta Biomater*, 2019, 86: 117-124.

[32] DE TAYRAC R, PANEL L, MASSON G, et al. Episiotomy and prevention of perineal and pelvic floor injuries[J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2006, 35(1 Suppl): 1S24-1S31.

[33] CHI N, LOZO S, RATHNAYAKE R A C, et al. Distinctive structure, composition and biomechanics of collagen fibrils in vaginal wall connective tissues associated with pelvic organ prolapse[J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 335-344.

[34] WOO S L Y, FISHER M B, FEOLA A J. Contribution of biomechanics to management of ligament and tendon injuries[J]. *Mol Cell Biomech*, 2008, 5(1): 49-68.

[35] ROSTAMINIA G. A commentary on "evaluation of the histological and biomechanical properties of poly-4-hydroxybutyrate (P4HB) scaffold for pelvic organ prolapse, as compared to polypropylene mesh in a rabbit model"[J]. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(8): 2221-2221.

[36] TRAGESER N, SAUERWALD A, LUDWIG S, et al. A biomechanical analysis of different meshes for reconstructions of the pelvic floor in the porcine model[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305(3): 641-649.

（收稿日期: 2023-03-23 修回日期: 2023-07-30）

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.026

乙型肝炎肝硬化无创诊断模型的研究进展

刘 迪¹, 李 宾^{1,2} 综述, 姜晓峰^{1,2△} 审校

1. 哈尔滨医科大学附属第四医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150001;
2. 黑龙江龙卫精准医学检验中心, 黑龙江哈尔滨 150028

摘 要:慢性乙型肝炎病毒感染是肝硬化发生的主要原因。在长期病毒感染的影响下, 肝脏的正常组织被纤维化组织取代, 最终导致乙型肝炎肝硬化甚至肝癌的发生。早期识别疾病发生和及时的抗纤维化治疗是改善肝硬化患者预后并降低患者死亡风险的关键。鉴于图像数字化程度和检验大数据可用性的提高, 利用机器学习开发乙型肝炎肝硬化的无创诊断模型成为研究的热点。该文对常见的基于机器学习的乙型肝炎肝硬化无创诊断模型的研究现状予以综述。

关键词:慢性乙型肝炎; 乙型肝炎肝硬化; 无创诊断模型; 机器学习
中图法分类号:R446 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)18-2747-05

△ 通信作者, E-mail: jiangxiaofeng12359@163.com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230719.0959.002\(2023-07-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230719.0959.002(2023-07-19))

Research progress of noninvasive diagnosis model for hepatitis B cirrhosis

LIU Di¹, LI Bin^{1,2}, JIANG Xiaofeng^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 2. Heilongjiang Longwei Precision Medical Examination Center, Harbin, Heilongjiang 150028, China

Abstract: Chronic hepatitis B virus infection is the main cause of cirrhosis. Under the influence of long-term viral infection, normal liver tissue is replaced by fibrotic tissue, which finally causes hepatitis B cirrhosis and even liver cancer occurrence. Early recognition of disease occurrence and timely antifibrotic therapy are the key to improve the prognosis of the patients with cirrhosis and reduce the risk of death. In view of the improvement of image digitization degree and the availability of test big data, the use of machine learning to develop a non-invasive diagnostic model for hepatitis B cirrhosis has become a research focus. This article reviews the research status quo of common machine learning-based noninvasive diagnosis models for hepatitis B cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis B; hepatitis B cirrhosis; non-invasive diagnosis model; machine learning

全球有近 2.57 亿的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染患者,其中我国的感染患者约占全球感染人口的 1/3^[1]。HBV 感染可以引起肝纤维化的进行性发展并逐渐导致代偿期肝硬化的发生,一旦进展至失代偿期肝硬化和肝细胞癌则会危及患者的生命^[2]。肝纤维化是慢性乙型肝炎(CHB)发展为肝硬化的关键环节,晚期肝纤维化及代偿期肝硬化的纤维化进程通过及时干预是能够逆转的^[3]。因此,早期诊断对延缓疾病发展和降低患者的死亡风险尤为重要。肝组织病理活检仍然是肝硬化诊断的金标准,但其作为一种有创手段常常受到病变异质性导致的采样误差、病理医生经验不足导致的主观误差以及有创操作导致的疼痛、出血和感染等并发症的限制,难以在临床中广泛应用^[4-5]。目前评估肝硬化的非侵入性方法主要包括血清标志物检测和提供肝脏硬度物理测量的成像技术。常规的血清指标检测应用广泛但缺乏肝脏特异性;弹性成像技术简单、无创,能够减少 70% 的 CHB 患者的肝活检需求,但受肥胖、腹水和肝脏炎症水平的影响^[6-7]。随着人工智能在医学领域的飞速发展,机器学习辅助构建肝硬化无创诊断模型成为研究者关注的重点。机器学习算法擅于将血清检测和成像技术结合,筛选肝硬化与肝纤维化的高风险因素并构建有效组合模型^[8]。现对近年来常见的无创预测模型的研究进展进行综述,以期对乙型肝炎肝硬化的早期诊断及临床精准治疗提供证据。

1 简单血清标志物模型

肝纤维化的间接标志物如多种肝脏合成酶和血小板(PLT)等,与肝纤维化没有直接联系但反映了肝功能障碍和肝脏的炎症程度。以 PLT、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)等为基础构建的简单血清生物标志物模型主要有 APRI、FIB-4、GPR、AGPR 和 GPSA。

1.1 APRI 模型 APRI 模型是基于慢性丙型肝炎(CHC)患者的临床数据所建立的无创诊断模型,仅由

AST 和 PLT 2 项指标组成,计算公式为 APRI 模型 = $AST \times 100 / PLT$ ^[9]。有研究发现,APRI 模型在未经治疗的 CHB 患者中评估乙型肝炎肝硬化的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.721,而 APRI 模型在接受过治疗的 CHB 患者中评估乙型肝炎肝硬化的 AUC 为 0.810,表明该模型更适用于抗病毒治疗后乙型肝炎肝硬化的诊断^[10]。根据世界卫生组织推荐的临界值,当 APRI > 2 时诊断乙型肝炎肝硬化的阳性预测值仅为 32.1%,提示 APRI 模型在诊断乙型肝炎肝硬化时准确性不高,易导致漏诊^[11]。

1.2 FIB-4 模型 FIB-4 模型是为评估 HIV/HCV 合并感染患者的肝纤维化程度而开发的,经多变量逻辑回归分析显示年龄(Age)、PLT、ALT 和 AST 4 项指标与肝纤维化显著相关,计算公式为 FIB-4 模型 = $(Age \times AST) / (PLT \times ALT^{1/2})$ ^[9]。在一个包含 72 项研究的荟萃分析中,使用 FIB-4 模型诊断 CHB 患者显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的 AUC 分别为 0.77、0.77 和 0.82,提示 FIB-4 模型识别肝硬化的能力优于其他各阶段纤维化,但诊断性能仅为中等^[6]。虽然 APRI 和 FIB-4 模型已被《慢性乙型肝炎防治指南:2019 年版》^[12]推荐用于评估肝纤维化及肝硬化水平,但基于其他病因导致的肝硬化患者的临床数据所开发的 APRI 和 FIB-4 模型,在 CHB 患者中的预测能力较低。

1.3 GPR 模型 GPR 模型由 LEMOINE 等^[13]基于 135 例接受肝活检的西非 CHB 患者的临床资料,利用机器学习算法开发的能够替代肝活检的新型模型,计算公式为 GPR 模型 = $(GGT / ULN) / PLT \times 100$ 。该研究表明,绝大多数 CHB 患者处于非肝炎活动期而转氨酶正常,GPR 模型诊断乙型肝炎肝硬化的灵敏度可达 85%,AUC 为 0.796,而取决于转氨酶水平的 APRI 等模型诊断乙型肝炎肝硬化的灵敏度仅为 25%,约 75% 的乙型肝炎肝硬化患者被错误分类^[13]。在另一项包含 17 种无创模型的荟萃分析中,GPR 模型在

CHB 患者的各纤维化阶段表现较一致,诊断显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的 AUC 分别 0.744、0.777 和 0.802,但其诊断乙型肝炎肝硬化的准确性并不理想^[11]。

1.4 AGPR 模型 AGPR 模型是 LIAO 等^[14]针对中国乙型肝炎的国情,以肝活检为标准建立的一个包括碱性磷酸酶(ALP)、GGT 和 PLT 在内的肝纤维化无创诊断模型,计算公式为 AGPR 模型 = ALP + GGT / PLT。该研究证实 AGPR 与 CHB 患者的肝纤维化分期具有显著的相关性,在训练队列中预测显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的 AUC 分别为 0.83、0.84 和 0.87,在验证队列中预测显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的 AUC 分别为 0.83、0.83 和 0.84。AGPR 模型的诊断稳定性较好且模型在训练组和验证组中预测乙型肝炎肝硬化的灵敏度高达 88.6%和 92.3%,能够作为简单的临床指标用于 CHB 患者的常规监测,但其排除乙型肝炎肝硬化的阴性预测值在训练组和验证组中仅为 38.6%和 28.4%,易造成误差。

1.5 GPSA 模型 GPSA 模型是 KANG 等^[15]基于 581 例慢性 HBV 感染患者的临床数据,采用多变量逻辑回归构建的肝纤维化预测模型,计算公式为 GPSA 模型 = $7.987 + 0.087 \times X_{\text{GGT}} - 0.013 \times X_{\text{PLT}} - 0.422 \times X_{\log\text{HBsAg}} - 0.159 \times X_{\text{ALB}}$ 。该研究根据 ALT 的不同参考上限值,由高至低将 HBV 感染患者分为 I、II、III、IV 组,并验证和比较了 GPSA、APRI、FIB-4 模型在评估各组患者肝硬化中的诊断效能。结果显示 APRI 和 FIB-4 模型诊断各组患者肝硬化的 AUC 均不超过 0.800,而 GPSA 模型在诊断各组患者肝硬化方面比 APRI 和 FIB-4 模型更准确,AUC 分别为 0.901、0.905、0.886、0.913。GPSA 模型有助于准确评估乙型肝炎肝硬化,但缺乏更大规模的多中心队列研究对其进行验证。

2 复杂血清标志物模型

肝纤维化的直接标志物如透明质酸(HA)、 α_2 -巨球蛋白(α_2 -MG)等能够直接参与纤维生成和纤维蛋白溶解,在预测晚期纤维化和肝硬化时通常比间接生物标志物更准确^[5]。以 HA 和 α_2 -MG 等为基础并结合年龄等临床参数构建的复杂血清生物标志物模型主要包括 SLFG 和 Hepascore。

2.1 SLFG 模型 SLFG 模型是第一个纳入了肝纤维化的直接指标并用于评估 CHB 患者肝纤维化程度的算法模型,包括 Age、 α_2 -MG、GGT 和 HA,计算公式为 SLFG 模型 = $-13.995 + 3.220 \times X_{\log\alpha_2\text{-MG}} + 3.096 \times X_{\log\text{Age}} + 2.254 \times X_{\log\text{GGT}} + 2.437 \times X_{\log\text{HA}}$ ^[16]。SLFG 模型仅入组了 ALT 水平重度升高的患者,使得患者间选择偏倚较大。有研究证实 SLFG 模型可以识别大多数需要抗病毒治疗的患者,在 ALT 水平正常(<40 U/L)、ALT 水平轻度升高(40~80 U/L)

和 ALT 水平重度升高(>80 U/L)的患者中模型预测乙型肝炎肝硬化的 AUC 分别为 0.722、0.755 和 0.768,其诊断性能不受 ALT 水平影响^[10]。既往研究表明,含有直接肝纤维化标志物的血清模型对 CHB 患者具有更好的诊断价值,但非常规指标 α_2 -MG 的结果因缺乏标准化范围可能会影响 SLFG 模型的临床应用结果^[17]。

2.2 Hepascore 模型 Hepascore 模型是在 CHC 患者中采用机器算法构建的肝纤维化预测模型,计算公式为 Hepascore 模型 = $Y/(Y+1)$,其中 $Y = \exp[-4.185\,818 - 0.024\,9 \times X_{\text{Age}} + 0.746\,4 \times 1(\text{男性}) + 0(女性) + 1.003\,9 \times X_{\alpha_2\text{-MG}} + 0.030\,2 \times X_{\text{HA}} + 0.069\,1 \times X_{\text{BIL}} - 0.001\,2 \times X_{\text{GGT}}]$ ^[18]。结果表明该模型能够准确地预测 CHC 患者不同程度的肝纤维化,其诊断显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的 AUC 分别为 0.85、0.96 和 0.94。但在另一项基于 CHB 患者的多种非侵入性诊断模型的比较分析中,截断值为 0.697 时, Hepascore 模型诊断乙型肝炎肝硬化的 AUC 为 0.76,且 Hepascore 模型排除乙型肝炎肝硬化的准确度仅为 50%^[19]。Hepascore 模型可能是准确预测肝硬化的重要手段,但其在乙型肝炎肝硬化患者中的诊断性能仍需进一步验证。

3 新型血清标志物模型

近些年来新发现的肝脏疾病相关的血清标志物逐渐成为研究者关注的热点,如高尔基体蛋白 73(GP73)和铜蓝蛋白(CP)等被证实在肝硬化进程中起着重要作用,联合其他血清学指标构建的无创诊断模型如 GAPA 和 CPHBV 显示出比以往的模型更具潜力的前景^[20]。

3.1 GAPA 模型 GAPA 模型是由翟相威等^[21]通过逻辑回归分析开发的代偿期乙型肝炎肝硬化诊断模型,计算公式为 $\text{Logit}(P) = 1/[1 + \exp(1.614 - 0.054 \times X_{\text{GP73}} - 0.045 \times X_{\text{Age}} + 0.030 \times X_{\text{PLT}} - 0.015 \times X_{\text{ALP}})]$ 。有研究证实,GP73 在各种病因导致的肝硬化患者血清中高表达,对肝硬化有很大的诊断价值^[22]。在 330 例接受肝活检检查的 CHB 患者中,GAPA 模型诊断乙型肝炎肝硬化的 AUC 为 0.877,灵敏度和特异度分别为 83%和 79%。翟相威等^[21]的研究证实 GAPA 模型与肝活检表现一致性较好,其诊断乙型肝炎肝硬化与肝活检诊断的符合率高达 82.93%,是确定临床治疗决策的可信赖模型,但 GP73 仍未应用于常规检测,降低了该模型的临床实用性。

3.2 CPHBV 模型 CPHBV 模型是 KANG 等^[23]基于 275 例血清 ALT 水平持续正常的 HBV 感染患者的临床数据所构建的纤维化预测模型,计算公式为 CPHBV 模型 = $37.122 - 10.072 \times X_{\log\text{CP}} - 4.291 \times X_{\log\text{PLT}} - 0.958 \times X_{\log\text{HBsAg}}$ 。有研究表明 CP 是一种由肝细胞分泌的糖蛋白,它与肝纤维化水平呈负相关,

是预测肝纤维化及肝硬化潜在的生物标志物^[24]。KANG 等^[23]的研究利用多变量分析确定了肝纤维化的独立风险因素 CP、HBsAg 和 PLT,并构建了 CPH-BV 模型,该模型预测显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的 AUC 分别为 0.842、0.920 和 0.904,当评分 > 0.533 时仅有 28.6% 的乙型肝炎肝硬化患者被错误分类,提示该模型应用于临床可以在一定程度上减少不必要的肝活检,但目前模型研究的标本量相对较小,这可能会影响模型的实际诊断效果。

4 肝脏硬度测量值(LSM)联合血清标志物无创模型

新兴的弹性成像技术包括瞬时弹性成像(TE)、剪切波弹性成像(SWE)和磁共振弹性成像(MRE)等影像技术作为肝活检的替代手段得到了广泛的研究,其中 SWE 又包括点剪切波弹性成像(pSWE)和二维剪切波弹性成像(2D-SWE)。这些成像技术利用肝纤维化的物理特性,通过量化物理脉冲或机械驱动在肝组织内产生的横波速度及组织移位来获得 LSM,可用于乙型肝炎肝硬化的风险评估和管理^[25]。大量研究表明,相比已有的血清学模型,TE、SWE 和 MRE 等弹性成像技术对肝硬化的诊断具有更高的准确度^[26-28]。基于传统超声的弹性成像技术,TE 操作简单、安全无创、可重复性好,可应用于床旁和门诊进行常规检测,已被中华医学会指南推荐应用于肝纤维化和肝硬化的评估^[12]。MRE 和 SWE 可自由选定意向区域进行检测,测量中不受体型、腹水等传统超声技术的干扰因素影响^[25]。各种无创检测手段各有其优势,但单独应用的诊断准确性与肝脏活检相比仍有待提高,利用机器学习将弹性成像技术与血清学指标联合起来的多维度评估使诊断模型更有希望被推广应用于临床。

4.1 HLC Index 模型 HLC Index 模型是由 ZHANG 等^[29]使用多因素逻辑回归建立的一个由Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢ-NP)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、HA、PLT 和 LSM 组成的列线图模型,并在前瞻性队列研究中对诊断性能进行了独立验证。列线图模型以乙型肝炎肝硬化为因变量,PⅢ-NP、Ⅳ-C、HA、PLT 和 LSM 为自变量,每个变量都得到一个分数,将所有变量的总分求和后定位到总分表中,能够更加直观地观察乙型肝炎肝硬化发生的概率,总分越高说明诊断为乙型肝炎肝硬化的概率越高。ZHANG 等^[29]的研究结果表明 HLC Index 模型与肝纤维化水平显著相关,在训练组和独立验证组中诊断乙型肝炎肝硬化的 AUC 分别为 0.866 和 0.852,显著高于 APRI、FIB-4 和 2D-SWE 等单一诊断模型。结合 LSM 与血清学指标建立的列线图模型能够实现简单、便捷的个体化诊断,指导临床抗病毒治疗决策。

4.2 AAF 模型 AAF 模型是由 WU 等^[30]基于 452 例未经治疗的 CHB 患者的临床资料开发的新型无创诊断模型。计算公式为 AAF 模型 = $\exp(Y) / [1 + \exp$

$(Y)]$,其中 $Y = 1.509 \times X_{AST} + 1.089 \times X_{IgG-HBc} + 0.308 \times X_{LSM} - 7.969$ 。先前研究已证实 AST 是反映肝脏炎症程度的良好指标,LSM 在诊断肝纤维化方面显示出较高的准确性,抗-HBc 水平与肝脏的炎症及纤维化程度显著相关,该模型结合了 AST、LSM 和抗-HBc,能够同时识别肝脏的炎症和纤维化程度。WU 等^[30]的研究结果表明 AAF 模型诊断乙型肝炎肝硬化的 AUC 为 0.876,显著高于 AST、抗-HBc 和 LSM 单项诊断。当模型的临界值为 0.65 时,54.6% 的 CHB 患者可以避免肝活检。AAF 模型有潜力成为减少 CHB 患者肝活检的有效工具,但这项多中心研究纳入的 CHB 患者的基础特征存在异质性且模型的计算公式复杂,可能会影响模型在临床中的实际应用。

5 小结和展望

随着医学水平和人工智能技术的飞速发展,开发能够替代肝活检的无创诊断模型成为人们关注的热点。虽然血清学诊断模型具有无创、可重复检测、便于随访等优点,但其诊断肝硬化的灵敏度和准确度较低。LSM 在评估肝纤维化方面显示出比血清学模型更好的诊断性能,但仍存在不足之处。MRE 和 SWE 在测量中不受体型、腹水等传统超声技术的干扰因素影响,但需要专业设备检测且设备价格昂贵,难以在临床中广泛应用。TE 是最早用于检测 LSM 的弹性成像技术,目前对基于 TE 的联合血清学模型研究更为广泛,但这项技术仍受炎症水平的影响,在肥胖及腹水的患者中适用性降低。利用机器算法将 LSM 与血清学标志物联合起来构建无创诊断模型,增加了诊断维度并结合了二者的优势,能够进一步提高乙型肝炎肝硬化诊断的准确性。此外,尽管本文没有对放射组学在肝纤维化评估中的应用进行讨论,但近年的研究发现利用人工智能提取肝脏影像的纹理特征,能够更全面、更深层次地区分肝脏微小的纹理改变,从而减少人工诊断肝纤维化的主观误差。未来在人工智能的辅助下将不断探索血清学检测和成像技术的最佳组合,并进一步在更大规模的队列和独立验证队列中验证模型的诊断性能。

参考文献

- [1] SU S, WONG W C, ZOU Z, et al. Cost-effectiveness of universal screening for chronic hepatitis B virus infection in China: an economic evaluation[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(2): e278-e287.
- [2] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359-1376.
- [3] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [4] KHALIFA A, ROCKEY D C. The utility of liver biopsy in 2020[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020, 36(3): 184-

- 191.
- [5] AGBIM U, ASRANI S K. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(4): 361-374.
- [6] DONG B, LYU G, CHEN Y, et al. Comparison of two-dimensional shear wave elastography, magnetic resonance elastography, and three serum markers for diagnosing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(9): 1077-1089.
- [7] LAI M, AFDHAL N H. Liver fibrosis determination[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019, 48(2): 281-289.
- [8] LIU W, LIU X, PENG M, et al. Artificial intelligence for hepatitis evaluation[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(34): 5715-5726.
- [9] SAPMAZ F P, BUYUKTURAN G, SAKIN Y S, et al. How effective are APRI, FIB-4, FIB-5 scores in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients? [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(36): e30488.
- [10] DONG X Q, WU Z, ZHAO H, et al. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(2): 297-307.
- [11] DONG M, WU J, YU X, et al. Validation and comparison of seventeen noninvasive models for evaluating liver fibrosis in Chinese hepatitis B patients[J]. *Liver Int*, 2018, 38(9): 1562-1570.
- [12] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南: 2019 年版[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [13] LEMOINE M, SHIMAKAWA Y, NAYAGAM S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. *Gut*, 2016, 65(8): 1369-1376.
- [14] LIAO M J, LI J, DANG W, et al. Novel index for the prediction of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(27): 3503-3513.
- [15] KANG N L, RUAN Q F, ZHANG D S, et al. Advantages of a novel model for predicting hepatic fibrosis in chronic hepatitis b virus carriers compared with APRI and FIB-4 scores[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(3): 412-419.
- [16] ZENG D W, DONG J, LIU Y R, et al. Noninvasive models for assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(29): 6663-6672.
- [17] ANSTEE Q M, CASTERA L, LOOMBA R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: past, present and future[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6): 1362-1378.
- [18] ADAMS L A, BULSARA M, ROSSI E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(10): 1867-1873.
- [19] CHEN Y, WANG Y, CHEN Y, et al. A Novel Noninvasive program for staging liver fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(5): 1-12.
- [20] PU X, DENG D, CHU C, et al. High-dimensional hepatopath data analysis by machine learning for predicting HBV-related fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5081.
- [21] 翟相威, 刘树红, 姚明解, 等. 基于血清高尔基体蛋白 73 的代偿期乙型肝炎肝硬化无创诊断模型的建立及初步应用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(1): 6.
- [22] LI Y, YANG Y, LI Y, et al. Use of GP73 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and the staging of hepatic fibrosis[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(11): 3000605211055378.
- [23] KANG N L, ZHANG J M, LIN M X, et al. Serum ceruloplasmin can predict liver fibrosis in hepatitis B virus-infected patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(27): 3952-3962.
- [24] AREFHOSSEINI S, POURETEDAL Z, TUTUNCHI H, et al. Serum copper, ceruloplasmin, and their relations to metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(4): 443-448.
- [25] LOOMBA R, ADAMS L A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1343-1352.
- [26] CHEN S, JIANG T. Preoperative noninvasive assessment for liver fibrosis in hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B: comparison of two-dimensional shear-wave elastography with serum liver fibrosis models[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 133: 109386.
- [27] QI X, AN M, WU T, et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a Meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 3406789.
- [28] IM W H, SONG J S, JANG W. Noninvasive staging of liver fibrosis: review of current quantitative CT and MRI-based techniques[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2022, 47(9): 3051-3067.
- [29] ZHANG X, HUANG P, WANG X, et al. Development and validation of a non-invasive model for diagnosing HBV-related liver cirrhosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523: 525-531.
- [30] WU Z, DONG X, WANG G, et al. Clinical noninvasive markers for antiviral therapy decision in chronic hepatitis B with alanine aminotransferase less than two times upper limit of normal[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(2): 287-296.