《中国肝脏病杂志（电子版）》2016年 第8卷 第4期

ALT小于2倍正常值上限慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度无创评估模型指标的筛选

唐情容[1]，王召钦[2]，何清[2]，李向军[1]，廖雪姣[2]，赖长祥[2]，唐奇远[2]，李曾[1]（1.长沙市第一医院 感染二科，长沙 410000；2.深圳市第三人民医院 肝病二科，广东 深圳 518112）

摘要：目的 探讨ALT小于2倍正常上限（ULN）慢性乙型肝炎肝患者纤维程度无创评估指标的筛选及其诊断模型的构建过程。**方法** 选择2007年1月至2014年4月于深圳市第三人民医院肝病内科治疗的249例ALT ＜ 2 × ULN的慢性乙型肝炎患者，根据临床经验及相关文献筛选出常规临床指标，经Spearman等级相关逐一分析各指标与肝纤维化间的相关性，筛选出有关联的指标（P ＜ 0.001、r ＞ 0.200），根据指标相关性的大小及不同组合构建不同模型，比较各模型受试者工作特征曲线下面积（AUC）并确定指标相对较少且诊断能力佳的模型。**结果** 共纳入患者249例，其中模型组204例，验证组45例。筛选19项临床常用指标，其中9项指标[包括γ-谷氨酰转肽酶（GGT）、血小板计数（PLT）、透明质酸（HA）、年龄、HBV DNA、脾厚、胆碱酯酶（CHE）、白球比值（A/G）、碱性磷酸酶（ALP）]与肝纤维化有相关性（P ＜ 0.01、r ＞ 0.200）。根据以上指标相关性的大小，拟将各指标诊断肝纤维化相对比值分别设定为1.0分、1.1分、1.5分，依次构建了8个模型，综合AUC、敏感度、特异度、阳性及阴性预测值，确定模型5即DMFibroS模型为最佳诊断模型。以45例患者进行验证，准确度为77.8%。**结论** 模型的构建是一个复杂的过程，最佳的无创性诊断模型需具备纳入的指标较少且诊断能力佳的特性，同时还需要实例进行验证。

关键词：肝炎，乙型，慢性；低丙氨酸氨基转移酶；肝脏病理；诊断

Indexes selection in non-invasive diagnostic model for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with ALT below 2 times of the upper limit of normal

TANG Qing-rong[1], WHANG Zhao-qin[2], HE Qing[2], LI Xiang-jun[1], LIAO Xue-jiao[2], LAI Chang-xiang[2], TANG Qi-yuan[2], LI Zeng[1] *(1.Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Changsha, Changsha, China; 2.Department of Liver Diseases, the Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, Guangdong Province, China)*

Abstract: **Objective** To investigate the indexes selection in non-invasive diagnostic model for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with ALT below 2 times of the upper limit of normal (ULN). **Methods** Total of 249 chronic hepatitis B patients with ALT ＜ 2 × ULN in the Third People's Hospital of Shenzhen from January 2007 to April 2014 were selected. Commonly clinical indexes were taken into consideration according to the clinical experiences and literatures reviews. Spearman rank correlation statistics was used to analyze the association between liver fibrosis and each index and screen the eligibility indexes (P ＜ 0.001, r ＞ 0.200). Different models were constructed according to the size and numbers of relations. The areas under curve of AUC in each model were compared, and the model which owns least indexes and best diagnosis abilities was the one we need. **Results** Total of 249 cases were selected, including 204 cases in modeling group and 45 cases in validation group. Nine of the nineteen common indexes were correlated with liver fibrosis, which included γ-glutamyl endopeptidase (GGT), platelet count (PLT), hyaluronic acid (HA), age, HBV DNA, spleen thick, cholinesterase (CHE), the specific value of albumin and globulin (A/G), alkaline phosphatase

DOI: 10.3969/issn.1674-7380.2016.04.016
基金项目：中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金（xjs20121010）
通讯作者：王召钦 zhaoqinw108@126.com

(ALP) ($P < 0.01$, $r > 0.200$). Comprehensive consideration of model with AUC, sensitivity, specificity, positive and negative predicted values, DMFibroS was selected as the best non-invasive diagnostic model for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with ALT < 2 × ULN. The accuracy was 77.8% by other 45 patients for validation. **Conclusion** The construction of a model is a complex progress. The best non-invasive diagnosis model not only own least indexes but also has best diagnosis abilities, which also needs example verification.

Key words: Hepatitis B, chronic; Low alanine aminotransferase; Liver pathology; Diagnosis

病理学肝组织活检术仍是诊断ALT < 2倍正常值上限（upper limit of normal value，ULN）慢性乙型肝炎患者肝纤维化的“金标准”，但其在临床实践中存在诸多局限性[1]。因此，无创性诊断评估方法在临床上得到广泛关注，本课题组之前已报道了针对ALT < 2 × ULN慢性乙型肝炎患者的无创诊断模型（DMFibroS）[2]，但未报道模型指标筛选及构建的详细过程。现就模型指标的筛选及构建进行详细介绍。

1 材料与方法

1.1 入选对象 2007年1月至2014年4月于深圳市第三人民医院行肝组织活检术的慢性乙型肝炎患者，选择两次肝组织活检间隔为3～6个月且监测ALT均低于80 U/L并有完整病史资料的慢性乙型肝炎患者249例，随机分为模型组与验证组，其中模型组204例，验证组45例。临床诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南（2015年版）》[3]中慢性乙型肝炎的诊断标准；病理诊断符合METAVIR分期[4]中组织病理学的诊断标准。

1.2 排除标准 ①ALT ≥ 80 U/L；②HBV DNA低于检测下限；③合并其他肝病、晚期肝硬化且有失代偿表现及合并肝脏肿瘤者；④合并其他嗜肝病毒感染（如HCV等）及人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）；⑤合并其他系统疾病（如风湿及类风湿性疾病、系统性红斑狼疮及肿瘤性疾病等）；⑥1周内应用影响凝血机制的措施（如血液制品等）。

1.3 血清学检查 在肝组织活检前1天或当天采集患者血清标本。抽取空腹肘静脉血，检测19个相关指标，包括γ-谷氨酰转肽酶（glutamyltranspeptidse，GGT）、血清透明质酸（hyaluronic acid，HA）、血小板（platelet，PLT）、HBV DNA、脾厚、白球比值（albumin /globulin ration，A/G）、胆碱酯酶（cholinesterase，CHE）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、Ⅳ型胶原（collagen type Ⅳ，CⅣ）、门静脉内径（partal vein diameter，PV）、白细胞（white blood cell，WBC）、Ⅲ型前胶原氨基端肽（N-Terminal Procollagen Ⅲ Propeptide，PⅢP）、天门冬氨酸氨基转移酶（alanine amino transfera，AST）、直接胆红素（direct bilirubin，DBil）、总胆红素（total bilirubin，TBil）、层粘连蛋白（laminin，LN）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）。其中生物化学指标采用全自动生化分析仪（美国Beckman）分析，HBV DNA定量测定采用荧光定量PCR（深圳市匹基生物有限公司）检测试验，检测灵敏度为5×10^2拷贝/ml。

1.4 超声学检查 记录肝脏大小（长径、厚径）、门静脉内径（portal vein，PV）（主干、左支矢状部）及脾脏大小（长径、厚径）等相关数据。

1.5 肝脏组织学检查 入选患者肝组织活检前1～2周检查血常规、凝血功能及血型，评估其一般情况，排除有肝组织活检禁忌证者。经患者知情同意后，在超声引导下用18 G活检枪进行肝组织活检，要求取出的肝组织长度为1.0～2.2 cm，包含6个以上完整汇管区。肝组织行常规HE及嗜银染色，由两位资深病理医师进行盲法阅片，得出的结论不一致时，两位医师共同再次阅片，经讨论得出一致的结论或由第3位病理科医生作出最终判断。按照METAVIR分期标准[4]将肝纤维化程度分为5期（F0～F4期），见表1、图1。

1.6 诊断肝纤维化相对分值的制定 将患者按肝纤维化程度分为≤ F1、F2和≥ F3 3组，根据各组患者指标的均值计算相对分值，然后累计其分值并求其均数制定分值分别为1分、1.1分、1.5分，见表2。

表 1 慢性肝炎肝组织纤维化分期标准

纤维化分期（F）	纤维化程度
F0	无肝纤维化
F1	汇管区纤维化，无纤维间隔
F2	汇管区纤维化，少量间隔
F3	间隔肝纤维化
F4	肝硬化

1.7 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析，计量资料采用两独立样本t检验，有序资料采用有序变量的两独立样本秩和检验，计数资料采用R.C χ^2检验，样本率和构成比的比较采用χ^2检验，计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，非正态分布的连续性变量采用中位数（M）表示，相关性采用Spearman等级相关分析，模型的诊断预测能力以受试者工作特征曲线（ROC曲线）进行评价，病理结果一致性采用Kappa检验，以$P < 0.01$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征 本研究共纳入249例患者，其中模型组204例，验证组45例。模型组中男性152例，女性52例，中位年龄34岁；验证组中男性35例，女性10例，中位年龄35岁。两组患者性别、年龄层次及肝纤维化分期差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.611$，$t = 0.312$，$Z = -30.145$，P值分别为0.178、0.605、0.742），见表3。

2.2 诊断肝纤维化相关指标的筛选 根据临床经验

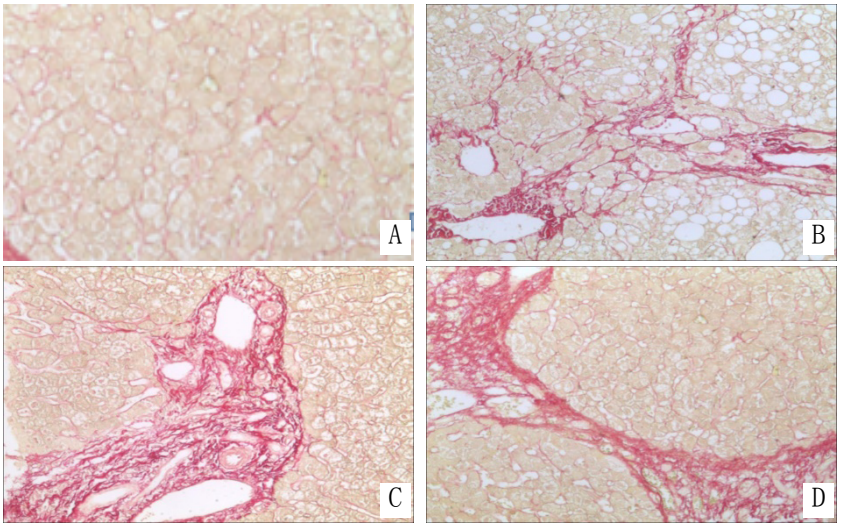

图 1 肝纤维化病理图（免疫组织化学染色，× 40）

注：A 为 F1 期肝纤维化；B 为 F2 期肝纤维化；C 为 F3 期肝纤维化；D 为 F4 期肝纤维化

表 2 诊断肝纤维化分值的制定

指标	分值（分）		
	1	1.1	1.5
年龄（岁）	≤ 35	35 ＜年龄＜ 40	≥ 40
PLT（× 10^9/L）	≥ 200	150 ＜ PLT ＜ 200	≤ 150
脾厚（mm）	≤ 32	32 ＜脾厚＜ 35	≥ 35
HA（ng/ml）	≤ 75	75 ＜ HA ＜ 150	≥ 150
GGT（U/L）	≤ 30	30 ＜ GGT ＜ 50	≥ 50
HBV DNA（$\log_{10}$ IU/ml）	≥ 6.5	5.7 ＜ HBV DNA ＜ 6.5	≤ 5.7
CHE（U/L）	≥ 8800	8800 ＜ CHE ＜ 7850	≤ 7850
A/G	≥ 1.55	1.55 ＜ A/G ＜ 1.45	≤ 1.45
ALP（U/L）	≤ 75	75 ＜ ALP ＜ 90	≥ 90

表 3 249 例慢性乙型肝炎患者的一般资料

组别	性别		年龄			肝组织纤维化分期			
	男	女	≤ 35岁	35岁 ＜年龄＜ 40岁	≥ 40岁	≤ F1	F2	F3	F4
模型组（$n = 204$）	152	52	114	28	62	110	49	34	11
验证组（$n = 45$）	35	10	21	6	18	26	10	8	1
统计量值	$\chi^2 = 0.611$		$t = 0.312$			$Z = -30.145$			
P值	0.178		0.605			0.742			

注：本研究中 F0 ～ F1 为无肝纤维化患者，≥ F2（包括 F2、F3 和 F4）为肝纤维化患者

并参考以下6个肝纤维化评分模型，包括PAPAS模型[4]、APAG[5]、S指数[6]、曾民德模型[7]、SZFibroS[8]及FibroIndex模型[9]，选择19项指标，见表4。

2.3 单项指标诊断肝纤维化的能力 选取9项与肝纤维化相关性较高的指标，其单独诊断肝脏纤维化≥F2能力的受试者工作特征曲线下面积（AUC）范围在0.586～0.777，均小于0.800，诊断肝纤维化的能力并不高，见表5。

2.4 模型的构建 模型1的基本要素为相关性最大的两项指标（GGT + HA）分值累加，经ROC曲线评估后的AUC为（0.764，2.150分）为肝纤维化≥F2的最佳诊断值[敏感度（sensitivity，SEN） + 特异度（specificity，SPE）为最大值]，此时SEN为53.800 %，SPE为85.000%、阳性预测值（positive predictive value，PPV）为0.800、阴性预测值（nagative predictive value，NPV）0.689。依次类推，得出模型2（GGT + HA + PLT），AUC为0.769；模型3（GGT + HA + PLT + 年龄），AUC为0.793；模型4（GGT + HA + PLT + 年龄 +HBV DNA），AUC为0.843；模型5（GGT + HA + PLT + 年龄 + HBV DNA + 脾厚），AUC为0.835；模型6（GGT + HA + PLT + 年龄 + HBV DNA + 脾厚 + CHE），AUC为0.828；模型7（GGT + HA + PLT + 年龄 + HBV DNA + 脾厚 + CHE + A/G），AUC为0.825；模型8（GGT + HA + PLT + 年龄 + HBV DNA + 脾厚 + A/G + CHE + ALP），AUC为0.840。通过比较得出诊断能力模型8 ＞模型5 ＞模型4 ＞模型6 ＞模型7 ＞模型3 ＞模型2 ＞模型1，但综合诊断能力、敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值，模型5即DMFibros模型为最佳诊断模型，见表6、图2。

2.5 DMFibroS模型诊断能力的验证 以45例ALT ＜ 2 × ULN的慢性乙型肝炎患者验证该模型。经验证，26例≤ F1患者的评分为6.000～8.200分，其中19例＜6.700分（73.070%）；10例F2的评分为6.200～7.800

表 4 单项参数与肝纤维化的相关性分析

指标	*r*值	*P*值	指标	*r*值	*P*值
GGT	0.485	＜ 0.001	PV	0.184	0.001
HA	-0.435	＜ 0.001	WBC	-0.155	0.013
PLT	0.409	＜ 0.001	PⅢP	0.160	0.011
年龄	0.369	＜ 0.001	AST	0.160	0.003
HBV DNA	-0.282	＜ 0.001	DBil	0.093	0.069
脾厚	0.259	＜ 0.001	TBil	0.019	0.772
CHE	0.259	＜ 0.001	LN	0.066	0.226
A/G	0.254	＜ 0.001	LDH	-0.007	0.920
ALP	0.220	＜ 0.001	ALT	0.008	0.882
CⅣ	0.180	＜ 0.001			

注：GGT：γ- 谷氨酰转肽酶；HA：透明质酸；PLT：血小板；CHE：胆碱酯酶；A/G：白球比；ALP：碱性磷酸酶；CⅣ：Ⅳ型胶原；PV：门静脉内径；WBC：白细胞；PⅢP：Ⅲ型前胶原氨基端肽；AST：天门冬氨酸氨基转移酶；DBil：直接胆红素；TBil：总胆红素；LN：层粘连蛋白；LDH：乳酸脱氢酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶

表 5 9 项指标单项参数预测低 ALT 慢性乙型肝炎肝纤维化的 AUC

指标	AUC	95%*CI*
GGT	0.777	0.685 ~ 0.772
PLT	0.727	0.670 ~ 0.785
HA	0.660	0.600 ~ 0.719
年龄	0.715	0.685 ~ 0.772
HBV DNA	0.762	0.701 ~ 0.824
脾厚	0.685	0.624 ~ 0.746
CHE	0.666	0.605 ~ 0.727
A/G	0.586	0.581 ~ 0.655
ALP	0.674	0.611 ~ 0.737

注：GGT：γ- 谷氨酰转肽酶；PLT：血小板；HA：透明质酸；CHE：胆碱酯酶；A/G：白球比；ALP：碱性磷酸酶

表 6 各模型的诊断能力比较

模型	AUC	最佳诊断值（分）	敏感度（%）	特异度（%）	阳性预测值	阴性预测值
模型1	0.750	2.150	53.800	85.000	0.800	0.689
模型2	0.769	3.550	50.500	87.900	0.797	0.667
模型3	0.793	4.550	71.000	77.600	0.737	0.745
模型4	0.834	5.650	71.200	76.300	0.777	0.775
模型5	0.835	6.700	71.200	82.800	0.779	0.813
模型6	0.828	8.050	78.500	74.800	0.733	0.790
模型7	0.825	9.250	71.000	77.600	0.737	0.745
模型8	0.840	10.250	80.600	72.000	0.718	0.800

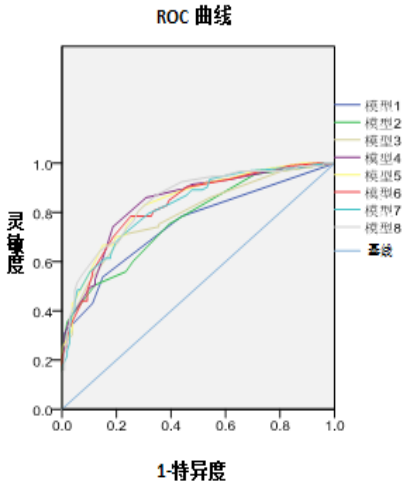

图 2 肝纤维化≥ F2 的 ROC 曲线

分，其中2例＜ 6.700分（20.000%）；9例≥ F3患者评分为6.600～8.500分，其中8例≥ 6.700分（88.900%）。准确度为77.800%（35/45），敏感度为71.300%、特异度为78.800%。经一致性检验，DMFibroS与病理金标准相比Kappa值为0.557，P ＜ 0.010，即该模型与病理结果具有较好的一致性。

3 讨论

慢性乙型肝炎严重影响人类健康，经统计全世界约35亿人感染HBV[10]，由于慢性乙型肝炎感染呈慢性迁延经过[11]，最终会进展成肝纤维化、肝硬化、肝功能衰竭甚至肝癌等终末期肝病。我国肝硬化和肝细胞癌患者中，由HBV感染引起的比例分别为60%和80%[12]。因此，早期诊断、精确评估慢性乙型肝患者肝纤维化程度以及及时抗病毒治疗是减少此类患者并发症发生的关键。

目前评估慢性HBV感染者肝纤维化程度改变的“金标准”仍是肝组织活检，但由于其存在有创性等缺点，难以广泛开展，同时肝组织活检不能动态观察肝纤维化程度的变化，这使得临床上寻求肝纤维化无创检测成为目前的研究热点[1]。目前临床上广泛使用的瞬时弹性技术（transient elastography，TE）是通过计算肝脏内的低频弹性波形的弹性力学来判断肝脏硬度，可作为一种替代肝组织活检的无创性诊断工具来评估肝纤维化[13]，但该方法费用较高，且肥胖及腹水等均会影响检测结果[14]，因此其无法完全替代肝组织活检。

近年来无创性诊断模型越来越受到临床重视，越来越多的研究旨在寻求各种更简单、方便且易于计算的模型。回顾相关文献后发现，目前诊断肝纤维化无创性诊断模型包括FibroTest模型[15]、Hui模型[16]、曾民德模型[7]、张文胜模型[9]、Mohamadnejad模型[17]、S指数[6]、FibroScore模型[18]、APAG模型[5]、HALF模型[19]、SZFibroS模型[8]、P2/MS模型[20]、PAPAS模型[4]、肝硬度模型[21]、LSPI模型[22]、PAHA模型[23]及FSM[24]等十余种。国内学者也报道了相关模型的比较，秦金环等[25]报道了应用Fibroscan和APRI两种无创诊断肝纤维化的方法可较好地诊断年龄＞ 40岁且ALT持续正常的慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度。刘京等[26]比较了ARFI、Forns指数、FIB-4和APRI无创诊断慢性乙型性肝炎肝纤维化的诊断价值。这些非创伤性诊断模型具有一定的诊断价值，但计算过程较为复杂，对于慢性乙型肝炎肝纤维化的判断能力也存在差别，缺乏统一认识，且均未特指ALT ＜ 2 × ULN的慢性乙型肝炎患者，因此建立一个针对此类特定患者的无创伤性诊断模型尤为重要。

本研究通过对低酶（ALT ＜ 2 × ULN）慢性乙型肝炎患者的19项与肝纤维化相关的指标进行初筛，使用Spearman等级相关逐一比较，以P ＜ 0.010、r ＞ 0.020为标准，根据相关性将不同指标组合，最终构建了8个不同的模型，计算了其诊断能力、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值，综合各项数值，最终确定模型5（GGT + HA + PLT + 年龄 + HBV DNA + 脾厚）为最佳无创诊断

模型，其AUC为0.835，敏感性为71.200%，特异性为82.800%，阳性预测值为0.779，阴性预测值为0.813，具备较强的诊断ALT ＜ 2 × ULN慢性乙型肝炎肝纤维化分级的能力。以45例具备完整血清病理资料的ALT ＜ 2 × ULN慢性乙型肝炎患者进行验证，其准确度为77.80%（51/63），敏感性为71.30%、特异性为78.80%。换言之，采用该模型可使得77.80%的该类特定患者避免行创伤性的肝组织活检。

本文详细介绍了诊断ALT ＜ 2 × ULN慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度无创模型的构建过程，通过Spearman等级相关筛选当前符合要求的指标，根据相关性将不同指标组合构建成不同的模型，通过综合判断确定最佳诊断模型，为临床无创诊断肝纤维化模型的构建提供了符合科学逻辑的思路。但本模型只针对ALT ＜ 2 × ULN的慢性乙型肝炎肝纤维化患者，不能适用于所有慢性乙型肝炎纤维化患者，具有一定的局限性。

参考文献

[1] 张雅, 刘关键. 慢性肝病肝纤维化的诊断[J]. 中国循证医学杂志,2007,7(4):316-320.

[2] 唐情容, 何清, 廖雪姣, 等. ALT ＜ 2倍ULN慢性乙型肝炎肝纤维化非创性评分模型的建立[J]. 中国病毒病杂志,2015,5(2):125-129.

[3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.

[4] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. Hepatology,1996,24(2):289-293.

[5] 吴盛迪, 刘黎黎, 李蕾, 等. 慢性乙型肝炎患者肝纤维化无创诊断模型的建立和验证[J]. 中华消化杂志,2010,30(7):478-480.

[6] 郑瑞丹, 周琨, 咸建春, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者肝纤维化非创伤性诊断模型的应用评价[J]. 肝脏,2008,13(6):451-455.

[7] ZENG M D, LU L G, MAO Y M, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model[J]. Hepatology,2005,42(6):1437-1445.

[8] 敖飞建, 何清, 吕德良, 等. 慢性乙型肝炎肝纤维化非创伤性诊断评分表模型的建立[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2012,4(3):1-5.

[9] 张文胜, 王宝恩, 王泰龄, 等. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创性诊断模型的建立[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14(3):169-173.

[10] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment,and current and emerging prevention and control measures[J]. J Viral Hepat 2004;11:97-107.

[11] Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, et al. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up[J]. J Gastroenterol,2014,49(3):538-546.

[12] WANG FS, FAB JG, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology,2014,60(6):2099-2108.

[13] 瞬时弹性成像技术（TE）临床应用共识专家委员会. 瞬时弹性成像技术（TE）临床应用专家共识（2015年）[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(2):12-18.

[14] Cobbold JF, Morin S, Taylor-Robinson SD. Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: ready for the clinic?[J]. World J Gastroenterol,2007,13(36):4791-4797.

[15] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study[J]. Lancet,2001,357(9262):1069-1075.

[16] Hui AY, Chan HL, Wong VW, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model[J]. Am J Gastroenterol,2005,100(3):616-623.

[17] Mohamodnejad M, Montazeria G, Fazlollaha, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease[J]. Am J Gastroenterol,2006,101(11):2537-2545.

[18] 刘卫平, 许德军, 赵连荣, 等. 慢性乙型肝炎肝纤维化无创检测模型建立及应用价值验证[J]. 中华内科杂志,2008,47(4):308-312.

[19] Lee HJ ,Seo YS ,Kim DJ, et al. Application of the HALF index obviates the need for liver biopsy in half of all patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol hepatol,2011,26(6):987-995.

[20] Kim BK, Han KH, Park JY, et al. External validation of P2/MS and comparison with other simple non-invasive indices for predicting liver fibrosis in HBV-infected patients[J]. Dig Dis Sci,2010,55(9):2636-2643.

[21] Fung J, Lai CL, Fong DY, et al. Correlation of liver biochemistry with liver stiffiness in chronic hepatitis B and development of a pre dictive model for liver fibrosis[J]. Liver Int,2008,28(10):1408-1416.

[22] Kim BK, Han KH, Park JY, et al. A novel liver stiffiness measurement-based prediction model for cirrhosis, in hepatitis B patients[J]. Liver Int,2010,30(7):1073-1081.

[23] Lee KG, Seo YS, An H, et al. Usefulness of non-invasive markers for predicting liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol,2010,25(1):94-100.

[24] 魏梅娟, 张纯瑜, 肖子鸿, 等. 血清“肝纤四项”联合检测诊断模型的建立[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(1):86-90.

[25] 秦金环, 张国栋, 白留江, 等. Fibroscan与谷草转氨酶-血小板指数（APRI）诊断肝纤维化的价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):106-108.

[26] 刘京, 刘映霞, 董常峰, 等. ARFI、Forns指数、FIB-4和APRI无创诊断慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(1):18-21.

收稿日期：2016-04-14

唐情容, 王召钦, 何清, 等. ALT小于2倍正常值上限慢性乙型肝炎肝患者纤维化程度无创评估模型指标的筛选[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(4):76-81.