

瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识 (2018年更新版)

中国肝炎防治基金会 中华医学会感染病学分会 中华医学会肝病学分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会

通信作者: 陈永鹏, Email: cyp@smu.edu.cn, 1. 南方医科大学南方医院感染内科暨肝病中心, 广州 510515; 2. 南方医科大学南方医院太和分院内科, 广州 510540

尤 红: Email: youhong30@sina.com, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 100050

【摘要】 瞬时弹性成像技术是一种超声弹性成像技术, 通过检测肝组织硬度评估肝纤维化分期, 具有非创伤性、快速等优点。本共识围绕操作、诊断影响因素及常见慢性肝疾病肝纤维化分期诊断、并发症监测等内容进行文献复习并提出临床应用推荐意见, 对人群肝病筛查、评估肝纤维化逆转等拓展应用作简要概括。

【关键词】 肝疾病; 肝纤维化; 诊断; 瞬时弹性成像技术; 共识

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004

Consensus on clinical application of transient elastography detecting liver fibrosis: a 2018 update Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control; Chinese Society of Infectious Disease and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Liver Disease Committee of Chinese Research Hospital Association

Corresponding author: Chen Yongpeng, Email: cyp@smu.edu.cn, ¹Department of Infectious Disease & Hepatology Unit, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ²Department of Internal Medicine, Nanfang Hospital Taihe Branch, Southern Medical University, Guangzhou 510540, China

Co-corresponding author: You Hong, Email: youhong30@sina.com, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Transient elastography is a noninvasive, rapid ultrasonic elastography, and assess liver fibrosis by detecting liver stiffness. Current consensus focuses on understanding influence factors on operation and diagnosis, recommendations for clinical application on detecting liver fibrosis of chronic liver disease and monitoring development of related complication hepatocellular carcinoma, high risk esophageal varices, and also summarizes the potential application on liver disease screening and liver fibrosis regression assessment.

【Key words】 Liver disease; Liver fibrosis; Diagnosis; Transient elastography; Consensus

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004

英语名词缩写:

ALT: alanine aminotransferase, 丙氨酸氨基转移酶

AUC: area under receiver operating characteristics curve, 受试者工作特征曲线下面积

BMI: body mass index, 体质量指数

CHB: chronic hepatitis B, 慢性乙型病毒性肝炎

CHC: chronic hepatitis C, 慢性丙型病毒性肝炎

HCC: hepatocellular carcinoma, 肝细胞癌

HREV: high risk esophageal varices, 高风险食管静脉曲张

LSM: liver stiffness measurement, 肝脏硬度值

NLR: negative likelihood ratio, 阴性似然比

PLR: positive likelihood ratio, 阳性似然比

TE: transient elastography, 瞬时弹性成像技术

ULN: upper limit of normal, 正常值上限

肝纤维化是各种慢性肝脏损害所导致的肝脏纤维结缔组织过度沉积,也是发展为肝硬化的共同途径。正确评估并及时发现进展期肝纤维化、早期肝硬化是优化慢性肝病管理的关键步骤。然而,多数慢性肝病所致肝纤维化乃至早期肝硬化无特异性症状、体征及常规血液生物化学指标异常,如果不进行肝脏组织病理学检查则不易被及时发现^[1]。作为一种重要的肝纤维化无创诊断技术,瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)可以通过检测肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)来判断肝纤维化状态,已先后在欧洲、亚太地区及美国被批准应用于临床^[2-3]。在 2013 年版《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见》^[4]的基础上,中国肝炎防治基金会于 2018 年再次组织专家讨论、修订,力求反映本领域里的最新进展,从而为临床应用提供客观、实用的指导意见。

本共识中的证据等级分为 A、B、C 三个级别,推荐等级分为 1、2 两个级别(表 1)。

表 1 推荐意见的证据级别和推荐等级
(根据 GRADE 分级系统^[5-6]修订)

级别	详细说明
证据级别	
A 高质量	进一步研究不大可能改变对该检查评估有效性的信心
B 中等质量	进一步研究有可能对该检查评估有效性的信心产生重要影响
C 低质量	进一步研究很有可能影响该检查评估有效性信心,且该检查评估有效性很可能改变
推荐等级	
1 强推荐	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及相应检查成本而最终得出的推荐意见
2 弱推荐	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的检查评估意见可能会有较差的成本效益比等,更倾向于较低等级的推荐

一、肝纤维化无创诊断应用的方法学原则

在临床实践中,失代偿期肝硬化因其具有腹水、食管胃静脉曲张(出血)及肝性脑病等相关并发症而较易做出临床诊断,故无创诊断主要集中代偿期肝硬化和具有桥接样纤维化的进展期肝纤维化($\geq$ Metavir F3)。临床上常将患者划分为进展期肝纤维化/肝硬化高风险、中间灰色区域及进展期肝纤维化/肝硬化低风险^[7-8],肝纤维化无创评估目的在于确定和排除进展期肝纤维化及肝硬化(Metavir F4)。随着抗病毒药物等病因治疗的发展,有必要对识别出存在明显纤维间隔的显著肝纤维化($\geq$ Metavir F2)肝病患者并进行病因干预,以期逆转肝纤维化。

在诊断中,低风险界值需保证排除诊断的高度敏感性及低阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR),以避免漏诊导致严重临床后果;高风险界值则需保证诊断的高度特异度及高阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR),以免误诊而造成过度医疗;对于检测值处于高风险界值与低风险界值之间灰色区域的患者,应根据临床情况决定是否采用肝穿刺活组织学检查确定肝纤维化状态^[8-9]。在统计学上,PLR > 10.0 的诊断界值具有足够的阳性证据强度诊断疾病,

而 NLR < 0.1 的诊断界值则具有足够阴性证据强度排除疾病诊断^[10];高、低界值的确定应当满足上述要求。基于上述原则,本共识选择 NLR 为 0.1 左右的界值用于确定低风险而排除诊断,PLR 为 10.0 左右的界值用于确定高风险而考虑诊断;对于某些疾病,由于研究数据的缺失或研究样本量不足,目前尚无法提出明确诊断指导意见。

目前国内已有多种 TE 技术设备应用于临床,其中以 FibroScan 及 FibroTouch 应用较多。弹性成像技术不同模态、系统及设备检测的 LSM 结果存在差异,因而肝纤维化分期诊断界值可能因模态、系统及设备差异而不同^[11]。在 FibroTouch 与 FibroScan 头对头比较中,与 FibroScan 5.3 (4.3 ~ 8.6) kPa 相比, FibroTouch 同一检测点及影像定位检测点检测的 LSM 分别为 5.7(4.5 ~ 8.0)kPa ($P = 0.321$)、6.1 (4.7 ~ 8.9) kPa ($P = 0.141$),相关系数 ≥ 0.8 ^[12];1 621 例受检者资料显示两者 LSM 存在线性回归关系: FibroTouch = 4.435 + 0.477 FibroScan,相关系数 0.645^[13]。以下分别叙述针对这两种检测设备的共识意见。

二、瞬时弹性成像技术无创诊断肝纤维化的共识意见

(一) 瞬时弹性成像技术 FibroScan[®]

1. 操作要求及影响因素: TE 操作主要受患者肥胖、肋间隙狭窄及明显腹水等因素限制。检测失败主要与操作者操作经验 < 500 次、受检者体质量指数(body mass index, BMI) > 30 kg/m²、年龄 > 52 岁和 2 型糖尿病等有关,受检者腰围(女性 > 80 cm、男性 > 94 cm)是最重要因素^[14];在中国受检者中, BMI ≥ 28.0 kg/m²、中心型肥胖(女性腹围 > 80 cm、男性腹围 > 90 cm)、年龄 > 50 岁、女性是操作失败或不可靠检测的独立影响因素^[15-16]。在 BMI ≥ 28.0 kg/m² 受检者中, XL 型探头操作成功率及可靠性均优于 M 型探头, XL 型探头检测值较低,与 M 型探头检测值差异平均为 2.3 kPa (中位数 1.4 kPa),显著肝纤维化界值降低 1 ~ 2 kPa,肝硬化界值降低 4.0 kPa 左右^[17-22]。胸围 < 75 cm 的肋间隙狭窄者及 < 14 岁未成年人可应用 S 型探头, 5 岁以下儿童检测失败率明显升高;较大探头检测中位数较低: S2 较 S1 降低 0.76 (0.31 ~ 1.21) kPa、M 较 S2 降低 1.2 (0.51 ~ 1.88) kPa^[23-24],但我国 4 ~ 6 岁学龄前儿童 M 型探头有效检测率达到 96.5%^[25]。LSM 检测可靠性尚与检测值四分位间距与中位数比有关: ≤ 0.10 非常可靠, $< 0.10 \sim 0.30$ 或 > 0.30 且 LSM 中位数 < 7.1 kPa 可靠^[26]。

可能导致 LSM 升高的因素包括:表现为丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)或胆红素水平升高的肝脏炎症活动度^[27-29]、高 BMI^[30]、肝外胆汁淤积可能^[31-32]、肝静脉淤血^[33-34]、酒精摄入过量(戒酒后 1 周 45.3% 受试者明显下降)^[35-37]和进食(肝硬化患者更明显,餐后 2 ~ 3 h 恢复至基线)^[38-39]。鉴于存在上述升高 LSM 非肝病因素而可能存在假阳性, Baveno IV 共识建议非同日 2 次 TE 检测确认有效检测^[40]。重度脂肪变性可能提高非进展期肝纤维化 M 型探头检测值,但不影响 XL 型探头诊断阳性率^[17, 41]。TE 通过检测肝硬度而测定肝脏纤维化含量,并不能反映因肝纤

维化进展而导致的肝组织结构变化；不同病因的肝脏炎症水平及肝纤维化结构存在差别，相应诊断界值可能存在差异。

共识 1：操作者应接受规范培训并严格遵守操作规程，操作经验最好在 500 次以上；操作人员不宜频繁更换 (B1)。

共识 2：操作时一般选择 M 型探头检测，超声显示重度脂肪肝及 M 型探头无法取得可靠检测的超体重、中心型肥胖者选择 XL 型探头，M 型探头无法取得有效检测的 14 岁以下或胸围 < 75 cm 患者依次采用 S2、S1 型探头 (B1)。

共识 3：有效检测需满足以下条件：同一检测点至少成功检测 10 次、检测值四分位差距与中位数比值小于 0.3 (A1)。

共识 4：患者应在血清胆红素 < 51 $\mu\text{mol/L}$ 情况下空腹或餐后 3 h 接受检测，过量饮酒者应戒酒 1 周后接受检测；诊断界值选择需参照病因及血清 ALT 水平，并排除右心衰竭可能；疑检测结果假性升高者非同日再次检测确认 (B1)。

2. 诊断界值：(1) 慢性乙型病毒性肝炎：TE 诊断慢性乙型病毒性肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 显著肝纤维化、进展期肝纤维化和代偿期肝硬化的受试者工作特征曲线下面积 (area under receiver operating characteristics curve, AUC) 分别为 0.77 ~ 0.95、0.85 ~ 0.94 及 0.84 ~ 0.98^[42-54]，胆红素异常对 TE 诊断效能有明显影响^[42-43]。诊断肝硬化时，LSM 11.6 kPa (NLR 0.2)^[43]、LSM 12.9 kPa (PLR 7.33、NLR 0.52)、14.1 kPa (PLR 5.6、NLR 0.19)、11.0 kPa (PLR 7.3、NLR 0.28) 诊断、排除证据强度不足^[45-47]，提示诊断界值应高于 14.1 kPa，而排除界值应低于 11.0 kPa；LSM 9.4 kPa 的 NLR 0.02^[48]，排除界值可考虑高于 9.4 kPa；两项研究 LSM 11.0 kPa 的 NLR 分别为 0.08、0.2^[49, 53]，国内较大样本研究 LSM 10.6 kPa (NLR 0.09)^[42]、LSM 10.7 kPa (NLR 0.12)^[44] 均可考虑排除诊断，LSM 16 kPa (PLR 16.9)^[42]、18.2 kPa (PLR 19)^[49] 可考虑肝硬化诊断；多中心研究纳入肝组织长度 10 ~ 15 mm 患者，可能漏诊少数肝硬化、降低 PLR 而导致建议界值升高，肝硬化诊断界值宜低于 21.0 kPa^[44]；对于 ALT 正常患者，LSM 10.1 kPa 的 PLR 7.3、NLR 0.15^[50]、9.0 kPa 的 PLR 0、12.0 kPa 的 PLR 12.9^[51]，提示诊断界值应高于 10.0 kPa，而排除界值应低于 10.0 kPa。诊断进展期肝纤维化时，LSM 10.2 kPa 的 PLR 9.0、NLR 0.15^[46]、8.1 kPa 的 PLR 4.6、NLR 0.15^[47]，诊断界值需稍高于 10.2 kPa，排除界值低于 8.1 kPa；LSM 10.5 kPa (PLR 14.4)^[48]、12.0 kPa (PLR 25.5)^[49]、12.7 kPa [PLR 15.3, ALT 2 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN)] 及 10.6 kPa (PLR 10.5, ALT < 2 × ULN)^[52]、多中心研究 12.4 kPa (PLR 12.3)^[44] 均可作为诊断界值，而 LSM 8.1 kPa (NLR 0.16)、7.5 kPa (NLR 0.07)^[49]、7.4 kPa (NLR 0.11)^[50] 均可考虑排除进展期肝纤维化；对于 ALT 正常患者，LSM 6.0 kPa (NLR 0.15)、9.0 kPa (PLR)^[51] 可分别考虑作为排除、诊断界值。诊断显著肝纤维化时，多中心研究 LSM 9.1 kPa 的 PLR 6.4^[44]，诊断界值应进一步提高，LSM 9.8 kPa (PLR 11.0)^[52]、9.4 kPa (PLR 14)^[48] 均可作为诊断界值；其他建议界值因 PLR 低于 5.0 或 NLR 高于 0.2 而无应用价值^[43, 45-47, 49-50]。

尽管已有临床研究探讨接受抗病毒治疗的 CHB 患者 LSM 动态变化与肝纤维化相关性，但目前尚无明确结论，尚需更多临床研究提供循证医学证据。

共识 5：胆红素正常、ALT < 5 × ULN 的 CHB 患者 LSM 17.0 kPa 考虑肝硬化，LSM 12.4 kPa (1 × ULN < ALT < 2 × ULN 时 10.6 kPa) 考虑进展期肝纤维化；LSM < 10.6 kPa 排除肝硬化可能；LSM 9.4 kPa 考虑显著肝纤维化；LSM < 7.4 kPa 排除进展期肝纤维化；LSM 7.4 ~ 9.4 kPa 患者如无法确定临床决策，考虑肝穿刺活组织学检查；胆红素异常患者应进行动态评估 (A1)。

共识 6：胆红素、ALT 正常的 CHB 患者 LSM 12.0 kPa 考虑肝硬化，LSM 9.0 kPa 考虑进展期肝纤维化，LSM < 9.0 kPa 排除肝硬化，LSM < 6.0 kPa 排除进展期肝纤维化，LSM 6.0 ~ 9.0 kPa 者如无法决定临床决策，考虑肝穿刺活组织学检查 (B1)。

鉴于现有 FibroScan 评估肝纤维化分期研究证据均来源于未抗病毒治疗患者，本共识意见临床应用仅限于未抗病毒治疗患者，具体参考图 1，结合患者临床病毒学资料确定相应干预措施。



注：ALT：丙氨酸氨基转移酶；LSM：肝脏硬度值

图 1 瞬时弹性扫描技术诊断未抗病毒治疗代偿期乙型肝炎病毒感染者肝纤维化分期

(2) 慢性丙型病毒性肝炎：TE 诊断慢性丙型病毒性肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 肝硬化的 AUC 0.90 ~ 0.97^[43, 45, 47, 55-59]。诊断肝硬化时，LSM 12.5 kPa 的 PLR 分别为 14.7、16.6^[47, 55]，LSM 12.3 kPa 的 PLR 18.9^[56]，但更大样本研究 LSM 12.8 kPa 的 PLR 5.09 ($n = 560$)^[57]，LSM 12.9 kPa 的 PLR 6.8 ($n = 913$)^[45]，故诊断界值需考虑高于 12.9 kPa；LSM 14.5 kPa、14.6 kPa 的 PLR 分别为 7.4^[43]、21.5^[58]，可考虑肝硬化诊断^[43, 57]；大样本研究 LSM 12.9 kPa、12.8 kPa 排除肝硬化的 NLR 分别为 0.31、0.28^[45, 57]，排除肝硬化界值需进一步调低；LSM 9.3 kPa 排除肝硬化的 NLR 0.07。诊断进展期肝纤维化时，LSM 9.5 kPa、9.3 kPa 诊断进展期肝纤维化的 PLR 分别为 8.5、21.5^[47, 56]，但更大样本研究 LSM 9.6 kPa 的 PLR 仅

3.6^[57], 诊断界值需调高; 界值 8.6 kPa、7.3 kPa 排除进展期肝纤维化的 NLR 分别 0.2、0.07^[43, 56]。多项研究提出的显著肝纤维化界值均无足够证据强度诊断或排除显著肝纤维化, 界值 7.1 kPa 诊断显著肝纤维化的 PLR 6.0 ~ 6.1^[47, 59], LSM 8.8 kPa 的 PLR 6.2^[58], 但界值 8.4 kPa 的 PLR 仅 2.3^[57]。

因缺乏肝穿刺活组织学检查对照, 接受直接抗病毒治疗的 CHC 患者 LSM 变化与肝纤维化相关性仍待确定。

共识 7: CHC 患者 LSM 14.6 kPa 考虑肝硬化, LSM < 10.0 kPa 可排除肝硬化; LSM < 7.3 kPa 排除进展期肝纤维化, 目前缺乏进展期肝纤维化、显著肝纤维化可靠诊断界值(A1)。

(3) 非酒精性脂肪性肝病: TE 诊断非酒精性脂肪肝病显著肝纤维化、进展期肝纤维化、肝硬化的 AUC 分别为 0.76 ~ 0.85、0.81 ~ 0.94、0.87 ~ 0.96^[60-65]; Cassinotto 等^[60]研究纳入了肝穿刺活组织长度仅 10 ~ 15 mm 的受试者, 可能存在肝纤维化低估、肝硬化漏诊而导致界值 PPV、PLR 降低; 另一大样本研究中肝活组织学检查与 TE 非同步进行, 时间差长达 12 个月, 界值可靠性难以确定^[61]。其他 4 项研究中, 仅两项研究样本量约 250 例^[62, 65], 其余两项研究样本量约 100 例。诊断肝硬化时, LSM 11.5 kPa、11.7 kPa、15.0 kPa、19.4 kPa 诊断肝硬化的 PLR 分别为 8.4、7.5、10.4、38.1, 诊断界值应高于 12.0 kPa; 排除界值 10.0 kPa、10.3 kPa、10.6 kPa、10.8 kPa 的 NLR 分别为 0.2、0.09、0、0.10^[17, 62-64]。诊断进展期肝纤维化时, LSM 9.6 kPa、10.0 kPa、11.2 kPa、11.7 kPa、12.0 kPa 诊断进展期肝纤维化的 PLR 分别为 8.9、6.6、10.9、6.1、3.6, 证据强度差异较大^[17, 62-65], LSM 7.8 kPa、7.9 kPa、8.0 kPa 排除进展期肝纤维化的 NLR 分别为 0.04、0.12、0.1, 可视为进展期肝纤维化排除界值^[62-64]。诊断显著肝纤维化时, LSM 9.0 kPa、8.2 kPa、7.4 kPa 的 PLR 分别为 6.3、5.8、7.5^[62-64], 诊断界值应高于 9.0 kPa。此外, 与 BMI < 30 kg/m² 相比, BMI ≥ 30 kg/m² 患者同一界值灵敏度较高^[17], 提示诊断界值需略提高。

共识 8: 非酒精性脂肪肝病患者 LSM 15.0 kPa 考虑肝硬化, LSM 11.0 kPa 考虑进展期肝纤维化, LSM < 10.0 kPa 考虑排除肝硬化, LSM < 8.0 kPa 考虑排除进展期肝纤维化; LSM 处于 8.0 ~ 11.0 kPa 患者需接受肝活组织学检查明确肝纤维化状态; BMI ≥ 30.0 kg/m² 患者诊断价值略提高(B1)。

(4) 酒精性肝病: 涉及 TE 诊断酒精性肝病肝纤维化的研究均包含肝穿刺活组织长度 10 ~ 15 mm 病例, 其中 Nguyen-Khac 等研究肝组织长度 ≥ 15 mm 病例仅 21 例, 可能因标本不足而导致漏诊、诊断界值提高^[66-69]。LSM 19.7 kPa 诊断肝硬化的灵敏度 97%、NLR 0.03、特异度 90%、PLR 9.7^[69]。包含 8 项研究 564 例患者涉及重度肝纤维化评估的 Meta 分析表明 LSM 9.5 kPa 诊断进展期肝纤维化的灵敏度 0.92 (0.89 ~ 0.96)、NLR 0.11 (0.06 ~ 0.16); 7 项研究 336 例患者涉及肝硬化评估的 Meta 分析表明界值 12.5 kPa 诊断肝硬化灵敏度 0.95 (0.87 ~ 0.98)、NLR 0.07 (0.03 ~ 0.19)^[70]。

共识 9: 酒精性肝病患者 LSM ≥ 20.0 kPa 考虑肝硬化,

LSM < 12.5 kPa 排除肝硬化, LSM < 9.5 kPa 排除进展期肝纤维化(C2)。

(5) 自身免疫性肝炎与原发性硬化性胆管炎: 在一项涉及自身免疫性肝炎肝纤维化非创伤性诊断 Meta 分析中, 7 项研究 429 例患者涉及 TE 诊断应用, 诊断显著肝纤维化、进展期肝纤维化及肝硬化的 AUC 分别为 0.90 (0.87 ~ 0.92)、0.91 (0.89 ~ 0.93)、0.89 (0.86 ~ 0.92); LSM 中位数 6.3 (5.8 ~ 7.0) kPa 诊断显著肝纤维化的 NLR 0.23 (0.13 ~ 0.42), 排除显著肝纤维化界值应调低进入正常参考值范围, LSM (9.1 ~ 10.1) kPa 的 PLR 14.6 (1.4 ~ 151.6); 诊断进展期肝纤维化时, LSM 中位数 8.5 (8.2 ~ 8.8) kPa 的 NLR 0.24 (0.16 ~ 0.35), 排除界值可能调低至 8.0 kPa, 中位数 10.7 (10.4 ~ 12.1) kPa 诊断进展期肝纤维化的 PLR 7.7 (2.9 ~ 20.5), 诊断界值应高于 10.7 kPa; 诊断肝硬化时, LSM 中位数 12.4 (11.0 ~ 12.7) kPa 的 NLR 0.14 (0.07 ~ 0.27), 16.0 ~ 19.0 kPa 的 PLR 21.7 (5.1 ~ 92.3)^[71]。上述界值诊断评估指标与 CHB 类似。来自法国小样本 ($n = 66$) 研究显示 TE 诊断原发性胆汁性胆管炎显著肝纤维化、进展期肝纤维化及肝硬化的 AUC 分别为 0.84、0.93 及 0.95, LSM < 9.6 kPa 排除进展期肝纤维化的灵敏度 93%、NLR 0.08, LSM 14.4 诊断肝硬化的灵敏度 100%、NLR 0、特异度 88%、PLR 8.3^[72]。

共识 10: 自身免疫性肝炎肝纤维化诊断界值参照 ALT < 2 ULN 的 CHB 标准, 目前缺乏原发性胆汁性胆管炎可靠诊断界值(C2)。

(6) 食管静脉曲张: 慢性肝病管理中, 初级预防高风险食管静脉曲张 (high risk esophageal varices, HREV) 破裂出血对于改善肝病预后具有重要临床价值, 所有肝硬化患者均应筛查 HREV。HREV 一般指肝功能代偿的中/重度食管静脉曲张及肝功能失代偿的食管静脉曲张。多数研究包含各种病因慢性肝病, 诊断能力 (AUC 0.76 ~ 0.87) 及建议界值存在较大差异, 排除诊断价值更高 (NLR < 0.3)^[73-77]。混合病因肝病患者研究提示界值 19.0 kPa、19.8 kPa 排除中重度静脉曲张的灵敏度均为 91%、NLR 分别为 0.14、0.16, 界值 25.6 kPa、21.0 kPa 的 NLR 则分别提高至 0.22、0.27, 提示中重度食管静脉曲张合理排除界值应低于 19.0 kPa。门脉高压 BavenoVI 共识建议 LSM < 20 kPa 且血小板计数 > 150 × 10⁹/L 患者存在 HREV 的风险非常低^[40], 四项研究证实诊断 HREV 灵敏度分别为 97.8% (NLR 0.08)、100%、100%、94% (NLR 0.16)^[78-81]; 近期扩展 BavenoVI 共识将排除标准调整为 LSM < 25 kPa 且血小板计数 > 110 × 10⁹/L^[82], 一项验证研究显示其诊断 HREV 灵敏度仅 84% (NLR 0.30)^[81], 漏诊率高达 16%。

共识 11: 无单一 LSM 界值预测 HREV, LSM < 20 kPa 且血小板计数 > 150 × 10⁹/L 可排除 HREV (A1)。

(7) 慢性肝病肝细胞癌风险评估: 随着 LSM 升高, 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 风险随之升高。大队列 ($n = 866$) CHC 前瞻性研究发现 LSM (10.0 kPa

患者 HCC 年发生率仅 0.11%, 10.1 ~ 15.0 kPa 患者 2.9%, > 25.0 kPa 患者高达 14.4%^[83]。小样本 ($n = 157$) 研究提示 LSM12.5 kPa 为 HCC 发生的独立预测因子^[84], LSM < 12.0 kPa 患者 5 年 HCC 累积发生率仅 0.9%, LSM (12.0 ~ 24.0) kPa 及 LSM > 24.0 kPa 患者分别升高至 9.5%、45.1%, 且随访 LSM 下降预示着 HCC 风险降低^[85]; 接受直接抗病毒药物治疗的 CHC 患者如基线为进展性肝病且 LSM 较基线下降低于 30% 者 HCC 风险更高^[86]。CHB 患者不管是否存在临床诊断肝硬化, LSM ≤ 13.0 kPa 患者的 HCC 年发生率均低于 0.9%, LSM > 13.0 kPa 非肝硬化患者升高至 3.26%, 而临床诊断肝硬化患者则高达 5.84%; 动态随访 LSM 变化同样与 HCC 发生密切相关: LSM 持续 ≥ 13.0 kPa 者年发生率高于持续 < 13.0 kPa 者 (4.31% 对比 0.44%), 基线 LSM ≤ 13.0 kPa、但随访 LSM > 13.0 kPa 者也升高至 2.05%, 基线 LSM > 13.0 kPa 但随访 LSM ≤ 13.0 kPa 者则降低至 1.96%^[87]。在超声波诊断肝硬化获得持续病毒学应答患者中, 治疗 2 年时 LSM < 11.6 kPa 者 HCC 风险显著降低, 30 个月后 HCC 发生率无增长趋势, 而 LSM ≥ 11.6 kPa 者 HCC 发生率持续增长^[88]。

共识 12: 在慢性肝病管理中, LSM > 10.0 kPa 患者 HCC 风险增加, LSM > 13.0 kPa 患者应考虑 HCC 监测 (B2)。

(8) 其他临床应用: ① 评估肝纤维化逆转: 核苷类药物 CHB 患者过程的 LSM 降低表现为快速下降及缓慢下降双相变化, LSM 降低 > 30% 者发生肝纤维化逆转比例更高^[89], 抗病毒治疗 78 周的肝纤维化逆转仅与基线纤维化分期独立相关, 而治疗 78 周后 LSM 的降低和治疗前肝脏炎症程度重 (HAI 评分)、ALT 高水平密切相关, 而不能反映肝脏纤维化程度的变化^[90-91], 治疗 104 周肝纤维化逆转则同时与基线纤维化分期、52 周 LSM 降低比例独立相关^[92], 提示抗病毒治疗 78 周前后的 LSM 绝对值降低更多反映的是肝脏炎症消退, LSM 的动态变化和更长疗程核苷类药物逆转肝纤维化间的相关性仍待更长疗程的大样本研究提供循证医学证据。基于消除肝脏炎症后的 LSM 处于低水平, 其降低比例是否足以确定纤维化逆转仍待更长疗程抗病毒治疗研究证实, 但乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗 26 周时 LSM 降低值可预测 2 年肝脏相关性事件^[93], 包括肝功能失代偿、肝癌发生及肝病相关性死亡等。上述 LSM 变化模式同样体现在 CHC 抗病毒治疗过程, 但无病毒学应答患者降低幅度减少, 而且停药后再次出现 LSM 进行性升高^[94]。② 社区人群肝病筛查: 纳入 1 190 例年龄 > 45 岁的大规模社区人群筛查发现 89 名 LSM > 8.0 kPa 均可发现某一特定慢性肝病, 9 例 LSM > 13.0 kPa 患者肝活组织学检查证实为肝硬化^[95]; 静脉药瘾者 LSM > 7.1 kPa 也提示 HCV 感染可能^[96], 表明 TE 可以作为普通人群中筛选肝硬化及健康人群中发现未诊断慢性肝病的重要手段, LSM > 8.0 kPa 受试者均应筛查潜在肝病病因。③ 改善 TE 诊断性能: TE 检测的 LSM 评估肝纤维化因炎症等多种因素影响而存在少数诊断不一致、诊断结果与其他诊断方法不符等现象, 炎症较轻的肝硬化可出现低 LSM 而漏诊, 而重度炎症则可能高估 LSM 而误诊肝

硬化。当对 TE 诊断存在质疑时, 结合 B 超肝实质、血管形态及血小板、白蛋白、凝血等血液指标可有效降低肝硬化漏诊率^[97]。常规血清生物标志对于 TE 检查处于灰色区域而不能确定诊断患者仍可发挥补充诊断价值: 在保证诊断界值具备足够统计学诊断证据 (PLR 10.0 或 NLR 0.1) 前提下, 序贯联合 APRI、FIB-4、 γ -谷氨酰转氨酶-血小板比值及红细胞体积分布宽度-血小板比值等常规参数组合有望提高肝硬化诊断率及诊断准确性^[98-99]。

(二) 瞬时弹性成像技术 FibroTouch[®]

通过 PubMed 检索发现的 5 项 FibroTouch[®] 诊断肝纤维化研究中, 一项研究纳入未行肝穿刺活组织检查健康人作为无肝纤维化患者, 将肝功能失代偿期 CHB 患者列入肝硬化组, 肝组织学病理学诊断存在不合理性^[100]; 另一项研究仅纳入 16 例自身免疫性肝炎患者进行诊断分析^[101]。其余三项研究提示诊断肝硬化、进展期肝纤维化及显著肝纤维化的 AUC 分别为 0.834 ~ 0.961、0.856 ~ 0.938、0.857 ~ 0.915^[102-104], 仅建议单一界值诊断肝纤维化分期, 建议诊断界值缺乏一致性。诊断肝硬化时, 慢性肝病患者界值 16.3 kPa 诊断、排除肝硬化均有足够强度统计学证据 (PLR 11.8、NLR 0.07)^[102], 但更大样本 CHB 患者研究建议界值 15.9 kPa 诊断、排除肝硬化证据强度均较弱 (PLR 3.6、NLR 0.41), 诊断界值需调高, 排除界值需降低^[103], 而小样本 CHB 患者研究建议界值 12.3 kPa 的 NLR 0.15^[104], 排除界值亦需进一步下调。诊断进展期肝纤维化时, 三项研究建议界值均有利于排除诊断: 界值 12.6 kPa 排除诊断证据强度较好 (NLR 0.13)^[102], 但更大样本研究建议界值 9.9 kPa (NLR 0.22) 与小样本研究建议界值较接近 (10.8 kPa, NLR 0.24)^[103-104]; 排除进展期肝纤维化界值应低于 10.0 kPa; 诊断显著肝纤维化时, 大样本研究建议界值 9.9 kPa 具有足够诊断证据强度 (PLR 35.2 kPa)^[103], 但另一建议界值 9.6 kPa 更有利于排除诊断 (NLR 0.19)^[102]。

共识 13: 现有 FibroTouch[®] 诊断肝纤维化建议界值可靠性仍待更多临床研究确认 (C2)。

三、未来研究方向

(1) 大样本肝活检对照评估 FibroTouch 诊断肝纤维化分期, 以建立其诊断肝纤维化分期可靠界值, 并评估与 FibroScan 诊断界值的一致性。

(2) 长期随访观察各种慢性肝病 LSM 动态变化对于预测 HCC 风险的临床价值。

(3) 开展更多研究以验证扩展 BavenoVI 共识标准的有效性, 同时结合脾脏大小等参数协助确定高风险食管静脉曲张, 以提高不需进行胃镜检查患者的比例。

(4) 在接受 3 ~ 4 年以上核苷 (酸) 类药物治疗 CHB 患者中, 观察 LSM 联合影像学 (如脾脏肿大减轻)、血液学 (如血小板减少改善) 等其他门静脉高压无创指标对于预测肝纤维化逆转的价值。

(5) 阐明接受病因干预后的慢性肝病肝纤维化的在其他影响因素, 探索其他校正方法以更准评估断肝纤维化的逆转。

顾 问：

杨希忠（中国肝炎防治基金会）

庄 辉（北京大学医学部）

王福生（解放军总医院第五医学中心）

贾继东（首都医科大学附属北京友谊医院）

侯金林（南方医科大学南方医院）

专 家：（按姓氏拼音排序）

陈成伟（解放军海军军医大学九〇五医院）

陈国凤（解放军总医院第五医学中心）

陈永鹏（南方医科大学南方医院）

窦晓光（中国医科大学附属盛京医院）

段钟平（首都医科大学附属佑安医院）

范建高（上海交通大学医学院附属新华医院）

侯金林（南方医科大学南方医院）

贾继东（首都医科大学附属北京友谊医院）

李 杰（北京大学基础医学院）

梁携儿（南方医科大学南方医院）

林 锋（海南省人民医院）

陆伦根（上海交通大学医学院附属第一人民医院）

马 红（首都医科大学附属北京友谊医院）

宁 琴（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

牛俊奇（吉林大学白求恩第一医院）

任 红（重庆医科大学附属第二医院）

施军平（杭州师范大学附属医院）

舒建昌（暨南大学附属广州市红十字会医院）

孙 剑（南方医科大学南方医院）

唐 红（四川大学华西医院）

汪 艳（南方医科大学南方医院）

王福生（解放军总医院第五医学中心）

王贵强（北京大学第一医院）

魏 来（清华大学北京清华长庚医院）

谢 青（上海交通大学医学院附属瑞金医院）

徐小元（北京大学第一医院）

杨永平（解放军总医院第五医学中心）

尤 红（首都医科大学附属北京友谊医院）

赵 鸿（北京大学第一医院）

庄 辉（北京大学医学部）

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AL. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2014, 383(9930): 1749-1761. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 237-264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
- [3] Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, et al. American gastroenterological association institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases[J]. Gastroenterology, 2017, 152(6): 1544-1577. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.016.
- [4] 肝脏硬度评估小组. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见[J]. 中华肝病杂志, 2013, 21(6): 420-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.06.009.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [6] Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies[J]. BMJ, 2008, 336(7653): 1106-1110. DOI: 10.1136/bmj.39500.677199.AE.
- [7] Tapper EB, Lok ASF. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice[J]. N Engl J Med, 2017, 377(8): 756-768. DOI: 10.1056/NEJMr1610570.
- [8] Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis[J]. Gastroenterology, 2008, 134(4): 1670-1681. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.001.
- [9] Chen YP, Peng J, Hou JL. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2013, 7(2): 356-368. DOI: 10.1007/s12072-013-9439-y.
- [10] Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL et al. Users' guides to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test B. What are the results and will they help me in caring for my patients? [J]. JAMA, 1994, 271(9): 703-707.
- [11] Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography assessment of liver fibrosis, society of radiologists in ultrasound consensus conference statement[J]. Ultrasound Q, 2016, 32(2): 94-107. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000209.
- [12] 欧晓娟, 王小明, 吴晓宁, 等. FibroTouch 与 FibroScan 在慢性乙型肝炎患者肝纤维化评估中的比较 [J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(2): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.02.006.
- [13] 曾静, 孙婉璐, 陈光愉, 等. FibroTouch 与 FibroScan 肝脏硬度和脂肪定量检测效能的比较 [J]. 中华肝病杂志, 2016, 24(9): 652-658. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.09.004.
- [14] Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13369 examinations[J]. Hepatology, 2010, 51(3): 828-835. DOI: 10.1002/hep.23425.
- [15] Wong GL, Wong VW, Chim AM, et al. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(2): 300-305. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06510.x.
- [16] Ji D, Shao Q, Han P, et al. The frequency and determinants of liver stiffness measurement failure: a retrospective study of "Real-Life" 38,464 examinations[J]. PLoS ONE, 2014, 9(8): e105183. DOI: 10.1371/journal.pone.0105183.

- [17] Wong VW, Irls M, Wong GL, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2019, in press. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317334.
- [18] Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients[J]. Hepatology, 2012, 55(1): 199-208. DOI: 10.1002/hep.24624.
- [19] Wong VW, Vergniol J, Wong GLH, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(12): 1862-1871. DOI: 10.1038/ajg.2012.331.
- [20] de Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan[J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 833-839. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.017.
- [21] Sirli R, Sporea I, Deleanu A, et al. Comparison between the M and XL probes for liver fibrosis assessment by transient elastography[J]. Med Ultrason, 2014, 16(2): 119-122.
- [22] de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, et al. Feasibility of liver transient elastography with FibroScans using a new probe for obese patients[J]. Liver Int, 2010, 30(7): 1043-1048. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02258.x.
- [23] Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children[J]. Eur J Pediatr, 2012, 171(2): 353-360. DOI: 10.1007/s00431-011-1558-7.
- [24] Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, et al. Application and limitations of transient liver elastography in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(1): 109-113. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31829206a0.
- [25] 曾静, 黄丽素, 潘勤, 等. 瞬时弹性成像用于上海学龄前体检儿童肝脏硬度及脂肪定量检测研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(19): 1483-1485. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.19.008.
- Zeng J, Huang LS, Pan Q, et al. Liver stiffness and hepatic steatosis measurement of preschool children in Shanghai by using transient elastography[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2018, 33(19): 1483-1485. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.19.008.
- [26] Boursier J, Zarski JP, de Lédinghen V, et al. Determination of reliability criteria of liver stiffness evaluation by transient elastography[J]. Hepatology, 2013, 57(3): 1182-1191. DOI: 10.1002/hep.25993.
- [27] Liang XE, Chen YP, Zhang Q, et al. Dynamic evaluation of liver stiffness measurement to improve diagnostic accuracy of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B acute exacerbation[J]. J Viral Hepat, 2010, 18(12): 884-891. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01389.x.
- [28] Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(6): 1002-1007. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05779.x.
- [29] Yan LB, Zhu X, Bai L, et al. Impact of mild to moderate elevations of alanine aminotransferase on liver stiffness measurement in chronic hepatitis B patients during antiviral therapy[J]. Hepatol Res, 2013, 43(2): 185-191. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01068.x.
- [30] Petta S, Di Marco V, Camma C, et al. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(12): 1350-1360. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04668.x.
- [31] Harata M, Hashimoto S, Kawabe N, et al. Liver stiffness in extrahepatic cholestasis correlates positively with bilirubin and negatively with alanine aminotransferase[J]. Hepatol Res, 2011, 41(5): 423-429. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00797.x.
- [32] Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis[J]. Hepatology, 2008, 48(5): 1718-1723. DOI: 10.1002/hep.22577.
- [33] Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography[J]. Radiology, 2010, 257(3): 872-878. DOI: 10.1148/radiol.10100013.
- [34] Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure[J]. J Hepatol, 2010, 52(2): 206-210. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.018.
- [35] Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(4): 516-522. DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.516.
- [36] Mueller S, Millonig G, Saroka L, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(8): 966-972.
- [37] Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2012, 36(8): 1407-1411. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01737.x.
- [38] Mederacke I, Wurstorn K, Kirschner J, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection[J]. Liver Int, 2009, 29(10): 1500-1506. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02100.x.
- [39] Arena U, Platon ML, Stasi C, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis at different stages of fibrotic evolution[J]. Hepatology, 2013, 58(1): 65-72. DOI: 10.1002/hep.26343.
- [40] de Franchis R, on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [41] Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2015, 62(4): 101-110. DOI: 10.1002/hep.27844.
- [42] Chen YP, Liang XE, Dai L, et al. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44(1): 61-66. DOI: 10.1016/j.dld.2011.08.004.
- [43] Seo YS, Kim MY, Kim SU, et al. Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: a multicentre, retrospective study[J]. Liver Int, 2015, 35(10): 2246-3355. DOI: 10.1111/liv.12808.
- [44] Jia J, Hou J, Ding H, et al. Transient elastography compared to serum markers to predict liver fibrosis in a cohort of Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(34): 756-762. DOI: 10.1111/jgh.12840.
- [45] Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan

- and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study)[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(6): 1013-1021. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.035.
- [46] Kim BK, Kim SU, Kim HS, et al. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(4): e35825. DOI: 10.1371/journal.pone.0035825.
- [47] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C[J]. *Liver Int*, 2012, 32(4): 612-621. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02660.x.
- [48] Viganò M, Paggi S, Lampertico P, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(3): 353-362. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04722.x.
- [49] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2009, 29(2): 242-247. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x.
- [50] Kim SU, Kim DY, Park JY, et al. How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B? [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(1): 66-71. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a95c7f.
- [51] Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(1): 36-44. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01037.x.
- [52] Chen YP, Liang XE, Zhang Q, et al. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(7): 1219-1226. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07122.x.
- [53] Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, et al. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(11): 1738-1745.
- [54] Zhu X, Wang LC, Chen EQ, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(9): 2742-2749. DOI: 10.1007/s10620-011-1659-1.
- [55] Castera L, Le BB, Roudot-Thoraval F, 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]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 59-68. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.018.
- [56] Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(1): 49-56. DOI: 10.3748/wjg.v19.i1.49.
- [57] Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, 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[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4): 772-779. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.12.014.
- [58] Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2005, 41(1): 48-54.
- [59] Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(2): 343-350.
- [60] Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy[J]. *Hepatology*, 2016, 63(6): 1817-1827. DOI: 10.1002/hep.28394.
- [61] Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(1): 156-163.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.043.
- [62] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 454-462. DOI: 10.1002/hep.23312.
- [63] Lee MS, Bae JM, Joo SK, et al. Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188321. DOI: 10.1371/journal.pone.0188321. eCollection 2017.
- [64] Kumar R, Rastogi A, Sharm MK, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(1): 265-274. DOI: 10.1007/s10620-012-2306-1.
- [65] Labenz C, Huber Y, Kalliga E, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(10): 1109-1116. DOI: 10.1111/apt.14976.
- [66] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using FibroScan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(10): 1188-1198. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03831.x.
- [67] Nahon P, Kettaneh A, Tenger-Barna I, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(6): 10620-10628. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.011.
- [68] Fernandez M, Trépo E, Degré D, et al. Transient elastography using FibroScan is the most reliable noninvasive method for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(9): 1074-1079. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000392.
- [69] Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liverfibrosis and cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 123-133. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.040.
- [70] Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(5): 575-585. DOI: 10.1111/apt.13524.
- [71] Wu S, Yang Z, Zhou J, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis[J]. *Hepatol Int*, 2018. DOI: 10.1007/s12072-018-9907-5.
- [72] Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, 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[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 970-979. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.030.
- [73] Kazemi F, Kettaneh A, Nkontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices[J]. *J Hepatol*, 2006, 45(2): 230-235.
- [74] Hu Z, Li Y, Li C, et al. Using ultrasonic transient elastography (FibroScan) to predict esophageal varices in patients with viral liver cirrhosis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(6): 1530-1537. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.02.005.
- [75] Chen YP, Zhang Q, Dai L, et al. Is transient elastography valuable for high risk esophageal varices prediction in patients with hepatitis B related cirrhosis?[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(3): 533-539. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06889.x.
- [76] Pritchett S, Cardenas A, Manning D, et al. The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(4): e75-e80. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01375.x.
- [77] Wang JH, Chuah SK, Lu SN, et al. Transient elastography and simple blood markers in the diagnosis of esophageal varices for compensated patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(7): 1213-1218. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07132.x.
- [78] Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 308-317. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.04.023.
- [79] Sousa M, Fernandes SS, Proença L, et al. The Baveno VI criteria for predicting esophageal varices: validation in real life practice[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2017, 109(10): 704-707. DOI: 10.17235/reed.2017.5052/2017.
- [80] Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, et al. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2017, 37(8): 1177-1183. DOI: 10.1111/liv.13379.
- [81] Bae J, Sinn DH, Kang W, et al. Validation of the Baveno VI and the expanded Baveno VI criteria to identify patients who could avoid screening endoscopy[J]. *Liver Int*, 2018, 38(8): 1442-1448. DOI: 10.1111/liv.13732.
- [82] Augustin S, Pons M, Maurice JB, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 1980-1988. DOI: 10.1002/hep.29363.
- [83] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography[J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1954-1961. DOI: 10.1002/hep.22870.
- [84] Akima T, Tamano M, Hiraishi H. Liver stiffness measured by transient elastography is a predictor of hepatocellular carcinoma development in viral hepatitis[J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(10): 965-970. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00846.x.
- [85] Wang HM, Hung CH, Lu SN, et al. Liver stiffness measurement as an alternative to fibrotic stage in risk assessment of hepatocellular carcinoma incidence for chronic hepatitis C patients[J]. *Liver Int*, 2013, 33(5): 756-761. DOI: 10.1111/liv.12118.
- [86] Ravaioli F, Conti F, Brillanti S, et al. Hepatocellular carcinoma risk assessment by the measurement of liver stiffness variations in HCV cirrhotics treated with direct acting antivirals[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(6): 573-579. DOI: 10.1016/j.dld.2018.02.010.
- [87] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, et al. Risk Assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan)[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 885-894. DOI: 10.1002/hep.24121.
- [88] Kim BS, Seo YS, Kim YS, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma by achieving a subcirrhotic liver stiffness through antiviral agents in hepatitis B virus related advanced fibrosis or cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(2): 503-510. DOI: 10.1111/jgh.13854.
- [89] Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients[J]. *Antivir ther*, 2011, 16(2): 165-172. DOI: 10.3851/IMP1726.
- [90] Dong XQ, Wu Z, Li J, et al. Declining in liver stiffness can not indicate fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B: A 78-week prospective study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, DOI: 10.1111/jgh.14498.
- [91] Facciorusso A, Garcia Perdomo HA, Muscatiello N, et al. Systematic review with meta-analysis: Change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(8): 787-794. DOI: 10.1016/j.dld.2018.05.005.
- [92] Liang X, Tan D, Xie Q, et al. Interpretation of liver stiffness measurement-based approach for the monitoring of hepatitis B patients with antiviral therapy: a 2-year prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(3): 296-305. DOI: 10.1111/jvh.12814.
- [93] Wu S, Kong Y, Piao H, et al. On-treatment changes of liver stiffness at week 26 could predict 2-year clinical outcomes in HBV-related compensated cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 1045-1054. DOI: 10.1111/jgh.14008.
- [94] Facciorusso A, Prete VD, Turco A, et al. Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: Results from a 5-year cohort study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(4): 942-949. DOI: 10.1111/jgh.14008.
- [95] Roulot D, Costes JL, Buyck JF, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years[J]. *Gut*, 2011, 60(7): 977-984. DOI: 10.1136/gut.2010.221382.
- [96] Foucher J, Reiller B, Jullien V, et al. FibroScan used in street-based outreach for drug users is useful for hepatitis C virus screening and management: a prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(2): 121-131. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01050.x.
- [97] Liang XE, Dai L, Yang SL, et al. Combining routine markers improves the accuracy of transient elastography for hepatitis B cirrhosis detection[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(5): 512-518. DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.002.
- [98] Chen YP, Hu XM, Liang XE, et al. Stepwise application of FIB-4, red cell distribution width-platelet ratio and APRI for compensated hepatitis B fibrosis detection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 256-263. DOI: 10.1111/jgh.13811.
- [99] Liang XE, Zhong C, Huang L, et al. Optimization of hepatitis B cirrhosis detection by stepwise application of transient elastography and routine biomarkers[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(2): 459-465. DOI: 10.1111/jgh.13475.
- [100] 袁利超, 邵金华, 郝美娜, 等. 肝脏硬度测定仪 FibroTouch 与 FibroScan 和肝脏病理分期的相关性[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014,

- 22(6): 425-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.06.006.
- Yuan LC, Shao JH, Hao MN, et al. Correlation between liver hardness testing results obtained by FibroTouch and FibroScan and liver pathological stage[J]. Chin J Hepatol, 2014, 22(6): 425-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.06.006.
- [101] Yang XZ, Gen AW, Xian JC, et al. Diagnostic value of various noninvasive indexes in the diagnosis of chronic hepatic fibrosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(2): 479-485. DOI: 10.26355/eurrev_201801_14198.
- [102] 王荣琦, 任伟光, 赵素贤, 等. 瞬时弹性成像技术与多参数模型评估慢性肝病肝纤维化程度的临床研究 [J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(4): 265-269. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.04.007.
- Wang RQ, Ren WG, Zhao SX, et al. Clinical study on FibroTouch and multi-parameter model for diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(4): 265-269. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.04.007.
- [103] 陈高峰, 平键, 顾宏图, 等. 慢性乙型肝炎患者 FibroTouch 和 FibroScan 检测肝脏硬度与肝组织学 Ishak 纤维化评分的相关性分析 [J]. 中华肝病杂志, 2017, 25(2): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.013.
- Chen GF, Ping J, Gu HT, et al. Correlation of liver stiffness measured by FibroTouch and FibroScan with Ishak fibrosis score in patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(2): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.013.
- [104] 刘芳, 魏琳, 王珊珊, 等. 瞬时弹性成像技术和声辐射力脉冲成像技术对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2016, 45(4): 416-421. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2016.07.13.
- Liu F, Wei L, Wang SS, et al. Comparison of FibroTouch and acoustic radiation force impulse in diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2016, 45(4): 416-421. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2016.07.13.
- (收稿日期: 2019-01-15)
(本文编辑: 彭智)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益, 现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处, 但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿, 应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表, 除非文种不同, 否则不可再将该文投寄给他刊。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿, 则表明稿件仍在处理中, 作者欲投他刊, 应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者, 同时立即进行退稿处理, 在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时, 应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实, 期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告; 对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿, 中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表; 并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。