

论著·临床研究

基于约登指数的肝纤维化诊断模型改进研究

桑 潮¹, 谢国祥², 梁丹丹¹, 赵爱华¹, 贾 伟^{1,2}, 陈天璐¹

1. 上海交通大学附属第六人民医院转化医学中心, 上海 200233; 2. 夏威夷大学癌症研究中心, 火奴鲁鲁 96813

[摘要] **目的**·采用约登指数改进肝纤维化诊断模型的性能, 解决组间样本数相差大时诊断灵敏度不平衡的问题。**方法**·使用在 GitHub 网站公开获取的来自上海中医药大学附属曙光医院的 482 例乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染患者和来自厦门市中医医院的 86 例 HBV 感染患者分别作为训练集和验证集开展研究。基于 HBV 患者的年龄和 3 项血液学检查结果 (血小板计数、血清中谷草转氨酶和谷丙转氨酶含量), 建立线性判别分析、随机森林、梯度增强、决策树 4 种机器学习模型, 实现早期和晚期肝纤维化的诊断, 以及肝纤维化和肝硬化的诊断。借助约登指数调整模型的分类阈值和诊断结果。采用总准确率、受试者工作特征曲线下面积 (area under the curve, AUC) 和灵敏度等指标, 比较各模型以及临床常用的基于 4 个因素的纤维化指数 (fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4) 的诊断性能。**结果**·在肝纤维化诊断中, 4 种机器学习模型均存在组间灵敏度不平衡的现象。在向模型引入约登指数后, 组间灵敏度的差别均大幅减小; 机器学习模型的总准确率和 AUC 普遍高于 FIB-4。**结论**·基于约登指数的诊断模型可平衡各组间的灵敏度, 有助于提高肝纤维化诊断模型的综合性能。

[关键词] 约登指数; 机器学习; 肝纤维化; 疾病诊断

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.10.009 **[中图分类号]** R575.204 **[文献标志码]** A

Improvement of liver fibrosis diagnostic models based on Youden index

SANG Chao¹, XIE Guo-xiang², LIANG Dan-dan¹, ZHAO Ai-hua¹, JIA Wei^{1,2}, CHEN Tian-lu¹

1. Center for Translational Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; 2. University of Hawaii Cancer Center, Honolulu 96813, USA

[Abstract] **Objective**·By using Youden index, to improve the performance of the hepatic fibrosis diagnostic models, and to solve the problem of unbalanced diagnostic sensitivity when there is a big difference in the sample size of two groups. **Methods**·Two hepatitis B virus (HBV) datasets available on GitHub were selected, including 482 HBV infected subjects recruited from Shuguang Hospital in affiliation with Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (train set) and 86 HBV infected subjects from Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine (validation set). By using the two datasets, linear discriminant analysis model, random forest model, gradient boosting model and decision tree model were established, based on four clinical parameters (age, glutamic-oxaloacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and platelet count) of patients, for the diagnosis of early and advanced hepatic fibrosis as well as the diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis. Youden index was used to adjust the threshold value and the classification result of each diagnostic model. The diagnostic performances of each machine learning model and fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4) were evaluated by accuracy, the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and sensitivity. **Results**·The intergroup sensitivity imbalance occurred in all machine learning models. After using Youden index, the difference of intergroup sensitivity was greatly reduced, and the total accuracy and AUC values of machine learning models were generally higher than those of FIB-4 index. **Conclusion**·The improved diagnostic models based on Youden index can reduce the difference of intergroup sensitivity and improve the comprehensive performance of the diagnostic models of hepatic fibrosis.

[Key words] Youden index; machine learning; liver fibrosis; disease diagnosis

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染呈世界性流行。据世界卫生组织报道^[1], 2015 年全世界有 2.57 亿人存在慢性 HBV 感染 (乙型肝炎表面抗原阳性); 由乙型肝炎导致的死亡人数高达 88.7 万, 大多死于并发症 (包括肝硬化和肝细胞癌)。在肝纤维化阶段及时地采取控制和治疗措施, 可在很大程度上降低肝硬化和肝癌的发病

率。在慢性乙型肝炎的诊断和预后评估中, 肝纤维化程度是重要的参考指标, 且肝纤维化程度的准确评估对慢性乙型肝炎的可逆性治疗也具有重要的临床意义^[2]。目前, 肝穿刺活组织检查是诊断肝纤维化的金标准。但其是一种有创性检查, 具有局限性^[3]和显著并发症^[4]等缺点, 不易被患者和临床医师接受。因此, 非侵入性替代方法 (如血

[基金项目] 国家自然科学基金 (81772530, 31501079, 31500954) (National Natural Science Foundation of China, 81772530, 31501079, 31500954)。

[作者简介] 桑 潮 (1994—), 女, 硕士生; 电子邮箱: sang_chao@163.com。

[通信作者] 陈天璐, 电子邮箱: chentianlu@sjtu.edu.cn。

清学指标、影像学检查等)在临床工作中得到了重视和发展。基于4个因素的纤维化指数(fibrosis index based on the 4 factor, FIB-4)作为一种无创性诊断肝纤维化的实验室检查方法,与肝穿刺活组织检查相比,可以较准确地诊断肝纤维化的程度,具有良好的诊断价值和随访价值,目前已在临床中得到较广泛的认可^[5]。

近年来,随着生物学大数据的迅猛增长,各种机器学习技术,如决策树(decision tree, DT)、随机森林(random forest, RF)、梯度增强(gradient boosting, GB)和线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)等,在疾病诊断、分期和预后等方面的应用也越来越受到人们的关注^[6-8]。机器学习是一种通过分析数据构建模型,使用模型来进行分类或诊断的方法。在分析大规模数据集时,机器学习模型往往比传统统计模型的诊断结果更好。课题组曾基于与FIB-4相同的指标,采用DT、RF和GB方法建立了早期和晚期肝纤维化以及肝纤维化和肝硬化的诊断模型,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和诊断准确率对模型诊断性能进行了比较^[9-10]。进一步研究发现,当各组间样本数量不平衡时,相应诊断结果的灵敏度差别很大,模型的综合性能和实用价值有待提高。

约登指数,也称正确指数,是一个基于ROC曲线测试总体表现的总结指数,是ROC曲线的重要综合测度,已广泛应用于生物医学领域^[11]。本研究在原有肝纤维化诊断模型的基础上,采用约登指数确定各模型诊断值的最佳分段点,通过比较和评估诊断性能,探究约登指数是否有助于提高肝纤维化诊断模型的综合性能。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用课题组已发表论文^[9]中的样本集(discovery_set和validation_set1)开展本研究,数据可在GitHub网站(<https://github.com/elise-is/LiveBoost>)公开获取;其中,482例HBV感染患者(discovery_set)由上海中医药大学附属曙光医院招募,86例HBV感染患者(validation_set1)由厦门市中医院招募。研究对象的纳入标准:年龄13~75岁;根据《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》^[12]临床诊断为HBV,且达到肝纤维化或肝硬化阶段;能够进行空腹血液检查;有授权许可的能力。排除标准:妊娠体征阳性或哺乳期妇女;合并感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)或除HBV的其他肝炎病毒;有糖尿病、胰腺炎或除慢性乙型肝炎的其

他肝病;有严重心脏、心血管、肺、肾、胃肠道和造血系统疾病;有肝移植史;有精神药物服用史;近1年内有吸毒史;近半年内有饮酒史;近6周内用有抗生素或益生菌服用史。

1.2 肝穿刺活组织检查

患者招募后1周内进行超声引导下肝穿刺活组织检查。标本置于10%中性缓冲甲醛溶液中,石蜡包埋,进行组织学处理。组织切片用马松三色法染色和苏木精-伊红染色。组织学分期以Scheuer分级为基础,采用5分制评估肝纤维化的严重程度,范围从S0到S4^[13]:S0,无纤维化;S1,汇管区纤维化扩大,局限窦周及肝小叶内纤维化;S2,汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,肝小叶结构保留;S3,纤维间隔,肝小叶结构紊乱,但无肝硬化;S4,肝硬化。在不知晓患者临床信息的情况下,由3位病理学家同时作出病理学诊断。在肝纤维化分期不一致的情况下,重新检查该标本,直到达成一致意见。

按肝穿刺活组织检查结果将慢性HBV感染患者分成:①早期肝纤维化(S0~S2)组和晚期纤维化(S3~S4)组。②肝纤维化(S0~S3)组和肝硬化(S4)组。

1.3 血清学指标检测

招募后1周内收集所有受试者的空腹(12 h)血液。血液标本置于冰上,2 000×g离心10 min后取上清液,储存在-80℃冰箱中。采用LH750血液学分析仪进行血小板计数(platelet count, PLT),采用DXC800全自动生化分析仪检测谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)和谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)。

1.4 肝纤维化诊断模型建立与评估

根据不同的方法,分别采用R语言(版本3.5.2)和R Studio(版本1.1.463)软件进行建模。将discovery_set作为训练集,建立诊断模型,并自测诊断性能,而后用validation_set1作为验证集,评估模型诊断能力。相关源代码可在GitHub网站(<https://github.com/chentianlu>)下载。

1.4.1 FIB-4 根据公式计算FIB-4的值,采用文献^[14-16]报道的2个临床截断点(1.45和3.25)分别进行分组诊断。

$$\text{FIB-4} = \text{年龄} \times \text{GOT} / (\text{PLT} \times \sqrt{\text{GPT}}) \quad (1)$$

1.4.2 机器学习模型 使用MASS包(版本7.3-51.3)、rpart包(版本4.1-13)、gbm包(版本2.1.5)、randomForest包(版本4.6-14)分别建立LDA、DT、GB

和 RF 诊断模型, 判断样本所属类别; 建立基于约登指数的改良模型, 根据约登指数所确定的模型诊断结果 (诊断得分) 的最佳分段点重新进行诊断分类。

约登指数 = max{ 敏感度 + 特异度 - 1 } (2)

1.4.3 模型评估 采用 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC)、诊断的准确率和灵敏度指标对模型性能进行再评估。以早期肝纤维化 (S0 ~ S2) 和晚期肝纤维化 (S3 ~ S4) 的诊断为例, 诊断结果可采用表 1 的形式表示。

表 1 典型的诊断结果汇总表
Tab 1 Summary of typical diagnostic results

实际	预测	
	早期肝纤维化	晚期肝纤维化
早期肝纤维化	a 例	b 例
晚期肝纤维化	c 例	d 例

AUC 是衡量二分类模型优劣的一种评价指标, 表示诊断的正例排在负例前面的概率, 可由 pROC 包 (版本 1.14.0) 计算得出。总准确率为所有正确诊断的研究对象在整个研究样本中所占的百分比。各组的准确率为各组正确诊断的研究对象在各预测样本组中所占的百分比。各组的灵敏度为各组正确诊断的研究对象在各实际样本组中所占的百分比。计算公式如下:

总准确率 = (a+d) / (a+b+c+d) × 100% (3)

诊断早期肝纤维化的准确率 = a / (a+c) × 100% (4)

诊断晚期肝纤维化的准确率 = d / (b+d) × 100% (5)

诊断早期肝纤维化的灵敏度 = a / (a+b) × 100% (6)

诊断晚期肝纤维化的灵敏度 = d / (c+d) × 100% (7)

1.5 统计学分析

采用 R 语言 (版本 3.5.2) 和 R Studio (版本 1.1.463) 软件根据数据类型和分布情况对数据进行统计描述。其中, 仅验证集中患者的年龄和 PLT 变量服从正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述; 验证集中的其余变量和训练集的所有变量均不服从正态分布, 采用中位数 (四分位数间距) 进行描述。

2 结果

2.1 样本基本情况

在训练集中, 根据肝穿刺活组织检查结果, 肝纤维化程度为 S0 级 46 例 (9.54%)、S1 级 167 例 (34.65%)、S2

级 134 例 (27.80%)、S3 级 55 例 (11.41%)、S4 级 80 例 (16.60%)。训练集中患者的年龄、GOT、GPT 及 PLT 分布情况详见表 2。

表 2 训练集慢性 HBV 感染患者肝穿刺活组织检查结果及相关血清学指标检测结果
Tab 2 Results of liver biopsy and related serological indicators in patients with chronic HBV infection in training set

肝纤维化分期	N	年龄 / 岁	GOT / (U/L)	GPT / (U/L)	PLT / (×10 ⁹ /L)
S0	46	32.00 (13.50)	49.00 (32.25)	106.00 (117.25)	189.50 (57.75)
S1	167	30.00 (13.00)	58.00 (60.00)	114.00 (126.00)	179.00 (61.00)
S2	134	31.00 (12.25)	74.00 (96.75)	155.00 (191.25)	176.00 (60.00)
S3	55	39.00 (20.00)	62.00 (71.00)	90.00 (207.00)	148.00 (78.00)
S4	80	49.50 (17.75)	45.00 (49.00)	45.44 (78.01)	86.12 (81.83)

在验证集中, 肝纤维化程度为 S0 级的患者 15 例 (17.44%)、S1 级 21 例 (24.42%)、S2 级 12 例 (13.95%)、S3 级 11 例 (12.79%)、S4 级 27 例 (31.40%)。验证集中患者的年龄、GOT、GPT 及 PLT 分布情况详见表 3。

表 3 验证集慢性 HBV 感染患者肝穿刺活组织检查结果及相关血清学指标检测结果
Tab 3 Results of liver biopsy and related serological indicators in patients with chronic HBV infection in validation set

肝纤维化分期	N	年龄 / 岁	GOT / (U/L)	GPT / (U/L)	PLT / (×10 ⁹ /L)
S0	15	34.07 ± 9.07	40.00 (50.00)	65.00 (70.00)	184.17 ± 56.83
S1	21	35.86 ± 11.99	67.00 (97.50)	98.00 (127.50)	202.71 ± 43.71
S2	12	38.92 ± 8.30	50.00 (117.00)	76.00 (406.50)	168.50 ± 43.62
S3	11	40.00 ± 10.66	35.00 (28.00)	40.00 (88.00)	113.45 ± 34.04
S4	27	47.11 ± 12.61	43.00 (41.00)	35.00 (55.00)	78.56 ± 47.72

2.2 肝纤维化模型训练集自测结果

2.2.1 训练集早期和晚期肝纤维化分类诊断结果 在训练集中, 早期肝纤维化 (S0 ~ S2) 患者 347 例, 晚期肝纤维化 (S3 ~ S4) 患者 135 例。虽然 LDA、GB、RF 和基于约登指数的随机森林 (random forest based on Youden index, YRF) 模型的早期肝纤维化诊断准确率不如 FIB-4, 但其总准确率和晚期肝纤维化的诊断准确率均优于 FIB-4。除 RF、YRF 模型外, 其他机器学习模型的 AUC 值均高于 FIB-4。从灵敏度来看, LDA、RF、GB、DT 模型均存在灵敏度不平衡的现象, 而基于约登指数的诊断模型可平衡组间差异较大的灵敏度; 且除 YRF 模型外, 其他基于约登指数的诊断模型的灵敏度均优于 FIB-4。具体结果见表 4。

表 4 训练集早期和晚期肝纤维化分类结果
Tab 4 Classification results of early and late hepatic fibrosis in training set

模型	准确率 /%			灵敏度 /%		AUC
	总体	早期肝纤维化组	晚期肝纤维化组	早期肝纤维化组	晚期肝纤维化组	
LDA	82.78	84.55	76.00	93.08	56.30	0.844
YLDA	76.35	90.03	55.50	75.50	78.52	0.844
GB	85.48	86.35	82.18	94.81	61.48	0.903
YGB	83.82	91.38	68.15	85.59	79.26	0.903
RF	83.40	85.41	76.19	92.80	59.26	0.812
YRF	81.54	86.65	67.69	87.90	65.19	0.812
DT	87.34	89.50	80.83	93.37	71.85	0.917
YDT	86.10	92.68	72.08	87.61	82.22	0.917
FIB-4	73.44	87.63	51.83	73.49	73.33	0.822

注: YLDA 为基于约登指数的线性判别分析 (linear discriminant analysis based on Youden index) 模型; YGB 为基于约登指数的梯度增强 (gradient boosting based on Youden index) 模型; YDT 为基于约登指数的决策树 (decision tree based on Youden index) 模型

2.2.2 训练集肝纤维化和肝硬化分类诊断结果 在训练集中, 肝纤维化 (S0 ~ S3) 患者 402 例, 肝硬化 (S4) 患者 80 例, 组间样本数差距较大。基于约登指数的诊断模型在 2 组间的灵敏度差值明显小于 LDA、GB、RF、DT 模型, 显示出较好的平衡效果。对肝纤维化和肝硬化的分类诊断, 机器学习模型的各分组准确率与 FIB-4 不相上下; 除 YDT、YLDA、YRF 模型, 其他机器模型的总准确率优于 FIB-4。对比 AUC 值, 除 DT、YDT 模型外, 其他机器学习模型均优于 FIB-4。具体结果见表 5。

表 5 训练集肝纤维化和肝硬化分类结果
Tab 5 Classification results of liver fibrosis and cirrhosis in training set

模型	准确率 /%			灵敏度 /%		AUC
	总体	肝纤维化组	肝硬化组	肝纤维化组	肝硬化组	
LDA	90.46	92.38	77.42	96.52	60.00	0.903
YLDA	78.63	97.76	43.20	76.12	91.25	0.903
GB	91.49	92.67	83.05	97.51	61.25	0.944
YGB	87.97	97.51	59.17	87.81	88.75	0.944
RF	88.59	90.82	71.93	96.02	51.25	0.891
YRF	76.35	97.68	40.56	73.38	91.25	0.891
DT	91.08	93.05	78.46	96.52	63.75	0.861
YDT	84.85	95.32	52.94	86.07	78.75	0.861
FIB-4	86.72	93.11	58.89	90.80	66.25	0.869

2.3 肝纤维化模型验证集诊断结果

2.3.1 早期和晚期肝纤维化分类诊断结果 在验证集中, 早期肝纤维化 (S0 ~ S2) 患者 48 例, 晚期肝纤维化 (S3 ~ S4) 患者 38 例。除 LDA、RF、DT 和 YDT, 其他机器学习模型的诊断准确率、灵敏度、AUC 值明显高于 FIB-4。LDA、RF 模型的早期肝纤维化诊断准确率和晚期

肝纤维化诊断灵敏度略低于 FIB-4。而 DT 和 YDT 模型的晚期肝纤维化诊断灵敏度虽不如 FIB-4, 但在其他方面均优于 FIB-4。由于组间样本数相差不大, LDA、RF、GB、DT 模型的灵敏度未出现明显的不平衡现象, 而基于约登指数的诊断模型不仅可以减小组间灵敏度差异, 还能提高总体准确率, 大大提高了模型的诊断性能。具体结果见表 6。

表 6 验证集早期和晚期肝纤维化分类结果
Tab 6 Classification results of early and late hepatic fibrosis in validation set

模型	准确率 /%			灵敏度 /%		AUC
	总体	早期肝纤维化组	晚期肝纤维化组	早期肝纤维化组	晚期肝纤维化组	
LDA	79.07	76.79	83.33	89.58	65.79	0.907
YLDA	84.88	90.70	79.07	81.25	89.47	0.907
GB	87.21	84.91	90.91	93.75	78.95	0.920
YGB	87.21	84.91	90.91	93.75	78.95	0.920
RF	81.40	78.57	86.67	91.67	68.42	0.891
YRF	84.88	83.02	87.88	91.67	76.32	0.891
DT	81.40	79.63	84.38	89.58	71.05	0.874
YDT	84.88	80.70	93.10	95.83	71.05	0.874
FIB-4	74.42	79.55	69.05	72.92	76.32	0.848

2.3.2 验证集肝纤维化和肝硬化分类诊断结果 在验证集中, 肝纤维化 (S0 ~ S3) 患者 59 例, 肝硬化 (S4) 患者 27 例。各机器学习模型的 AUC 值均优于 FIB-4。LDA、YLDA 和 GB 模型的总准确率、各组准确率和灵敏度与 FIB-4 不相上下。RF 和 DT 模型的肝纤维化诊断准确率和肝硬化诊断灵敏度略低于 FIB-4, 在其他方面优于 FIB-4。YGB、YRF 和 YDT 模型的准确率和灵敏度明显优于 FIB-4。对于 LDA、RF、GB、DT 模型存在的灵敏度不平衡问题, 基于约登指数的诊断模型均可不同程度地改善这一现象。具体结果见表 7。

表 7 验证集肝纤维化和肝硬化分类结果
Tab 7 Classification results of liver fibrosis and cirrhosis in validation set

模型	准确率 /%			灵敏度 /%		AUC
	总体	肝纤维化组	肝硬化组	肝纤维化组	肝硬化组	
LDA	82.56	85.48	75.00	89.83	66.67	0.891
YLDA	77.91	93.48	60.00	72.88	88.89	0.891
GB	83.72	85.71	78.26	91.53	66.67	0.877
YGB	84.88	87.10	79.17	91.53	70.37	0.877
RF	86.05	86.15	85.71	94.92	66.67	0.880
YRF	86.05	89.83	77.78	89.83	77.78	0.880
DT	84.88	85.94	81.82	93.22	66.67	0.856
YDT	86.05	88.52	80.00	91.53	74.07	0.856
FIB-4	83.72	86.89	76.00	89.83	70.37	0.842

3 讨论

肝纤维化是慢性乙型肝炎向肝硬化、肝细胞癌发展的重要阶段。及时准确地评估肝纤维化程度, 对慢性 HBV 感染患者的早期干预、治疗及预后具有重要的临床意义^[17]。基于患者年龄、GPT、GOT 和 PLT 的 FIB-4 指标可用于慢性 HBV 感染患者肝纤维化的诊断和分期。本课题组曾基于这 4 项指标, 构建多个机器学习诊断模型, 显著提高了肝纤维化的诊断准确率。针对模型在处理样本数

量不平衡这一常见情况时的不足, 本研究引入约登指数对模型进行了改进, 以期进一步提高肝纤维化诊断模型的实用价值。

本研究采用了多个指标对肝纤维化诊断模型的诊断性能进行比较和评估。机器学习模型对早期肝纤维化和晚期肝纤维化诊断的总准确率均优于 FIB-4, 仅个别模型 (YLDA、YRF、LDA) 对肝纤维化和肝硬化诊断的总准确率略低于 FIB-4。AUC 值越高, 表示分类诊断的效果越好; 对比 AUC 值, 机器学习模型的诊断性能普遍优于

FIB-4, 突显出机器学习方法在揭示生物学参数之间的复杂关系时的优势。然而各分类诊断结果显示, 不管是训练集还是验证集, 当组间样本数相差较大时, LDA、RF、GB、DT 模型均会出现诊断灵敏度不平衡的问题, 且组间样本数差距越大, 各组诊断灵敏度越不平衡。针对这一问题, 我们建立了基于约登指数的改良诊断模型。研究表明: 约登指数的引入不会改变模型的 AUC 值; 在组间样本数相差较大时, 可能会稍微降低诊断的准确率, 但能显著减小灵敏度的组间差别。当组间样本数的差距减小到一定程度时, 基于约登指数的改良诊断模型不仅可以平衡组间灵敏度, 还能提高诊断的准确率。可能的原因在于: 约

登指数等于敏感度与特异度之和减去 1, 表示筛检方法发现真阳性和真阴性的总能力; 当二分类模型各组的比例较为悬殊时, 准确率会对比例较低一方的反应能力不够敏感, 而约登指数对灵敏度及特异度赋予了相同的权重, 可以在一定程度上纠正各组构成比例对综合评价的影响。故约登指数是一个更科学的综合指标。利用约登指数找到最佳分段点, 可提高灵敏度和特异度的总和, 提高模型的综合性能。

综上所述, 基于约登指数的诊断模型可通过平衡各组间的灵敏度, 提高机器学习模型的性能, 为肝纤维化诊断模型的改善提供一种新思路。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. [2018-07-18]. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [2] 邓超文, 龚正华. 《2016 年亚太肝病学会共识指南: 肝纤维化的侵入性和非侵入性评估》摘译 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 413-416.
- [3] Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors[J]. World J Gastroenterol, 1999, 5(4): 301-304.
- [4] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(10): 2614-2618.
- [5] Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2015, 61(1): 292-302.
- [6] Xu RH, Wei W, Krawczyk M, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Mater, 2017, 16(11): 1155-1161.
- [7] Zhang JX, Song W, Chen ZH, et al. Prognostic and predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: a microRNA expression analysis[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(13): 1295-1306.
- [8] Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ, et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study[J]. Lancet, 2016, 387(10035): 2312-2322.
- [9] Wei R, Wang J, Wang X, et al. Clinical prediction of HBV and HCV related hepatic fibrosis using machine learning[J]. EBioMedicine, 2018, 35: 124-132.
- [10] Wang X, Wang X, Xie G, et al. Urinary metabolite variation is associated with pathological progression of the post-hepatitis B cirrhosis patients[J]. J Proteome Res, 2012, 11(7): 3838-3847.
- [11] Li C, Chen J, Qin G. Partial Youden index and its inferences[J]. J Biopharm Stat, 2019, 29(2): 385-399.
- [12] 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 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [13] Scheuer PJ, Standish RA, Dhillon AP. Scoring of chronic hepatitis[J]. Clin Liver Dis, 2002, 6(2): 335-347.
- [14] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1317-1325.
- [15] Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice[J]. N Engl J Med, 2017, 377(8): 756-768.
- [16] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest[J]. Hepatology, 2007, 46(1): 32-36.
- [17] 田景波, 王丽丽, 曲燕, 等. 慢性 HBV 感染患者 APRI、FIB-4 的检测及临床意义 [J]. 中国综合临床, 2019, 35(1): 69-72.

[收稿日期] 2019-05-09

[本文编辑] 崔黎明

