



Performance des scores FIB4 et APRI dans l'évaluation de la fibrose au cours de l'infection virale B chronique

Performance of FIB4 and APRI scores for the prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection

Mouna Medhioub, wafa Ben Salah, Amal Khsiba, Alaa Ouni, Lamine Hamzaoui, Mohamed Moussadek Azouz

Département de gastro-entérologie, hôpital Mohamed Taher Maamouri Nabeul, Université de Tunis el Manar, Faculté de médecine de Tunis,

RÉSUMÉ

Introduction: L'évaluation de la fibrose hépatique est primordiale dans la prise en charge thérapeutique de l'infection virale B chronique. Le développement de moyens non invasifs d'évaluation de la fibrose a permis de compléter la ponction biopsie hépatique dans certains cas.

But : Evaluer la performance des scores non invasifs APRI et FIB-4 dans l'évaluation de la fibrose significative au cours de l'infection virale B chronique.

Méthodes : Etude d'évaluation, incluant des patients atteints d'infection virale B chronique et ayant eu une ponction biopsie hépatique. Les performances des scores APRI et FIB-4, à diagnostiquer une fibrose significative ont été comparées à celle de la ponction biopsie hépatique.

Résultats : Cent et un patients ont été inclus. Une fibrose significative était retrouvée chez 10,9% des patients. Pour une valeur seuil de 0,49, le score APRI permettait de prédire une fibrose significative avec une sensibilité de 54 %, une spécificité de 93% et une valeur prédictive négative de 94%. Pour une valeur seuil de 1,01, le score FIB-4 permettait de prédire une fibrose significative avec une Sensibilité de 64%, une Spécificité de 84% et une valeur prédictive négative de 95%. La performance des deux scores était influencée par l'âge, l'indice de masse corporelle et la cytolysse hépatique.

Conclusion : Les scores APRI et FIB-4 avaient une bonne performance à exclure la fibrose significative au cours de l'infection virale B chronique.

Mots-clés : Infection virale B chronique, Fibrose, Score non invasif, Biopsie hépatique

SUMMARY

Background : The evaluation of hepatic fibrosis is essential in the therapeutic management of chronic hepatitis B virus infection. The development of non-invasive tests for liver fibrosis assessment has allowed to avoid liver biops in some cases.

Aim: To assess the performance of the scores APRI and FIB-4 in the assessment of significant fibrosis in chronic hepatitis B virus infection.

Methods: Evaluation study, including patients with chronic hepatitis B virus infection who had a liver biopsy. The accuracy of APRI and FIB4 for the detection of significant fibrosis was compared with the liver biopsy data.

Results: One hundred and one patients were included. Significant fibrosis was found in 10.9% of patients. For a cut-off value of 0.49, the APRI score predicted significant fibrosis with a sensitivity of 54%, a specificity of 93% and a negative predictive value of 94%. For a cut-off value of 1.01, the FIB-4 score predicted significant fibrosis with a sensitivity of 64%, a specificity of 84% and a negative predictive value of 95%. Performance of both scores was influenced by age, the body mass index, and cytolysis.

Conclusion: The APRI and FIB-4 scores had a good accuracy to exclude significant fibrosis in chronic hepatitis B virus infection.

Key words: Chronic hepatitis B virus infection, Fibrosis, Non-invasive score, Liver biopsy

Correspondance

Mouna Medhioub

Département de gastro-entérologie , hôpital Mohamed Taher Maamouri Nabeul / université de Tunis el Manar , faculté de médecine de Tunis

e-mail : medhioub.mouna@yahoo.fr

INTRODUCTION

L'infection virale B chronique (IBC) est encore responsable d'une morbi-mortalité importante, malgré la généralisation de la vaccination et une meilleure efficacité des traitements antiviraux (1). Sa gravité est essentiellement liée au risque de progression de la fibrose et d'évolution vers la cirrhose.

La ponction biopsie hépatique (PBH) reste encore le « gold standard » pour l'évaluation de la fibrose. Néanmoins, cet examen a l'inconvénient d'être invasif, coûteux, avec une morbi-mortalité non négligeable (2). Ces dernières années, le développement de moyens non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique a constitué une alternative à la PBH. Ils se basaient sur la combinaison de marqueurs sériques de fibrose et/ou cliniques et sur la mesure de l'élasticité hépatique. Leurs sensibilités à prédire les stades de fibrose restent variables et leurs performances sont, en général, meilleures pour exclure une fibrose significative (3,4).

L'« Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index » (APRI) et le « Fibrosis-4 » (FIB-4) sont des scores simples, se basant sur des marqueurs sériques de pratique courante et non coûteux. L'utilisation de ces scores a été validée pour l'hépatite C chronique (3) et leur application à l'IBC était moins répandue et non encore validée.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la performance des scores APRI et FIB-4 dans l'évaluation non invasive de la fibrose significative au cours de l'IBC en adoptant comme référence les données de la PBH.

MÉTHODES

Nous avons mené une étude d'évaluation rétrospective, colligeant les patients suivis entre Janvier 2008 et Décembre 2018 pour infection virale B chronique et ayant eu une PBH dans notre département de gastroentérologie.

Population d'étude :

On a inclus les patients ayant une infection virale B chronique, **définie par la positivité de l'antigène (Ag) Hbs** pendant une durée supérieure à 6 mois. Les critères d'exclusion étaient : **1) une cirrhose classée Child Pugh B/ C**, **2) un carcinome hépatocellulaire**, **3) une autre cause d'hépatopathie associée : alcoolique, coïnfection virale C/D, maladie de Wilson, une hépatite auto-immune, une cholangite auto-immune, maladie métabolique**, **4) Une coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine**, **5) une consommation d'alcool > 30g/j chez l'homme et >**

20g/j chez la femme, **5) Un traitement antiviral B antérieur et/ou concomitant à la PBH.**

Recueil des données :

On a relevé pour toute la population d'étude les caractéristiques épidémiocliniques. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon la formule : $IMC = \text{poids (Kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$. Le surpoids était défini par un $IMC < 30 \geq 25 \text{ kg/m}^2$ et l'obésité par un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$.

On a relevé les paramètres biologiques suivants : le taux des plaquettes (Plqt), aspartate amino transférase (ASAT), alanine amino transférase (ALAT).

La limite supérieure de la normale (LSN) du taux d'ASAT et celle du taux d'ALAT étaient fixées à 40 UI/L, selon les normes de notre laboratoire.

Le statut de l'Ag HBe a été déterminé pour tous les patients. La quantification de la charge virale du virus de l'hépatite B était faite par la méthode de la polymérase chain reaction (PCR) en temps réel, avec un seuil de détection à 10 UI/ml.

Critères de jugement

- *La ponction biopsie hépatique :*

Le score METAVIR (6,7) était utilisé pour l'évaluation histologique du degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de la sévérité de la fibrose hépatique.

La fibrose significative était définie par un score de METAVIR $\geq F2$. La fibrose sévère était définie par un score de METAVIR $\geq F3$.

L'activité significative était définie par une activité nécrotico-inflammatoire $\geq A2$.

- *Les scores non invasifs d'évaluation de la fibrose :*

Le score APRI a été calculé selon la formule suivante :

$$APRI = [\text{ASAT (UI/L)} / \text{LSN ASAT (UI/L)}] \times 100 / \text{Plqt (} 10^9 / \text{L)}$$

Le score FIB-4 a été calculé selon la formule suivante :

$$FIB-4 = \text{âge (années)} \times [\text{ASAT (UI/L)} / \text{Plqt (} 10^9 / \text{L)}] \times \sqrt{\text{ALAT (UI/L)}}$$

Analyse statistique

La saisie des données à été réalisée en utilisant le logiciel SPSS 22.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne avec écart type. Pour la comparaison des moyennes, on a utilisé le test t de Student.

Nous avons évalué la valeur diagnostique de la fibrose significative des scores APRI et FIB-4 en prenant comme examen de référence la PBH.

Pour chaque score, nous avons transformé les variables quantitatives en variables qualitatives à deux modalités. Pour la détermination du seuil auquel il faut « couper » la variable quantitative, nous avons établi des courbes Receiver Operating Characteristics (ROC). Après avoir vérifié que l'aire sous la courbe (ASC) est significativement > 0,5, nous avons choisi, comme seuil, la valeur de la variable qui correspondait au meilleur couple « sensibilité-spécificité ».

La performance du score était considérée, selon la valeur de l'ASC : excellente si $ASC \geq 0.9$, bonne si $ASC \in] 0,8 - 0,9 [$, moyenne si $ASC \in] 0,7 - 0,8 [$ et faible si $ASC \in] 0,6 - 0,7 [$

La performance des deux scores était considérée comparable s'il y avait un chevauchement entre les intervalles de confiance des ASC ROC.

Pour chaque score, nous avons calculé la sensibilité (Se), la spécificité (Sp) et les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN). Pour tous les analyses statistiques, p était considérée significative si $< 0,05$.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 101 patients âgés en moyenne de $35,9 \pm 8,6$ ans dont 94% étaient âgés de moins de 50 ans. Le sex ratio était de 0,8. Tous les patients avaient un AgHbenégatif. Quatorze patients avaient une cytolyse portant sur les ALAT : neuf (8,9%) avec des ALAT $< 2 \times$ LSN et cinq avec des ALAT ≥ 2 LSN.

A l'analyse des données histologiques de la PBH, Une activité nécrotico-inflammatoire significative était notée chez 11 patients. Une fibrose significative était retrouvée chez 10,9% des patients (n=11). Elle était sévère chez deux patients. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau n°1.

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude

Paramètres	Patients (n=101)
Age (année)	35,9±8,6
Sexe (H/F)	45/56
Diabète (N/%)	3(2,9%)
Dyslipidémie (N/%)	4(3,9%)
IMC (Kg/m ²)	26,6±4,6
Surpoids	40 (39,6%)
Obésité	19(18,8%)
Plqt (E/mm ³)	218633,7±49892,4
ASAT (UI/L)	26,1±15
ALAT (UI/L)	30,3±23,6
PCR (UI/L)	5734 [2114-12920000]
Activité	
-A0	7 (7%)
-A1	83 (82,1%)
-A2	11 (10,9%)
Fibrose hépatique	
-F0	33(%)
-F1	57(%)
-F2	9(%)
-F3	1(%)
-F4	1(%)

La valeur moyenne du score APRI était de $0,31 \pm 0,2$ [0,12-1,48] et celle du FIB-4 de $0,82 \pm 0,36$. La valeur moyenne des deux scores était significativement plus élevée en présence de fibrose significative ($p < 0,001$) (figure n°1).

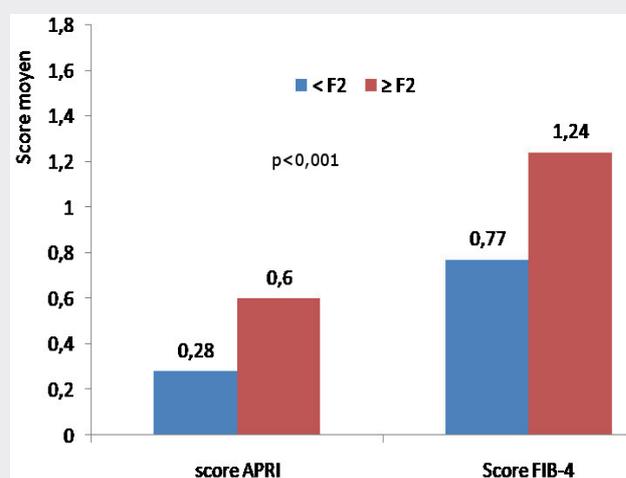


Figure 1. Valeurs moyennes des scores APRI et FIB4 en fonction de la présence de fibrose significative

Pour une valeur seuil de 0,49, l'ASC ROC du score APRI était de 0,774 [IC95%, 0,592-0,955], avec une $p = 0,003$ (figure n°2). Pour des valeurs supérieures au seuil de 0,49, le score APRI permettait de prédire une fibrose significative avec une Se de 54% [IC95%,25-82%] et une Sp de 93% [IC95%,85-97%]. Les VPP et VPN étaient respectivement de 50 et 94%.

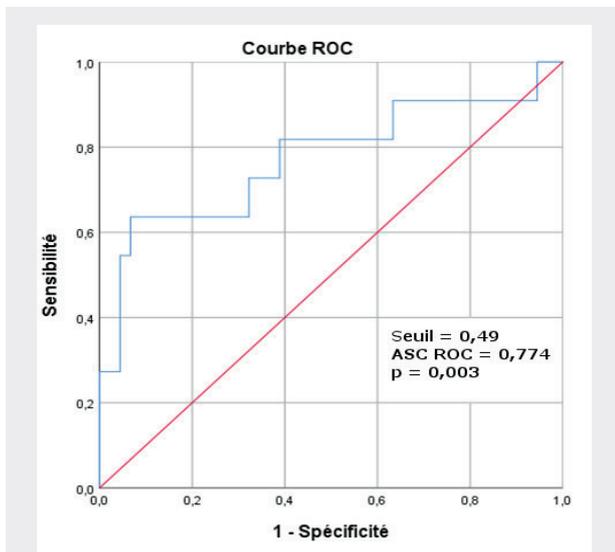


Figure 2. Courbe ROC du score APRI pour l'évaluation de la fibrose significative

Pour une valeur seuil de 1,01, l'ASC ROC du score FIB-4 était de 0,785 [IC95%,0,639-0,931], avec une p significative à 0,002 (figure n° 3).

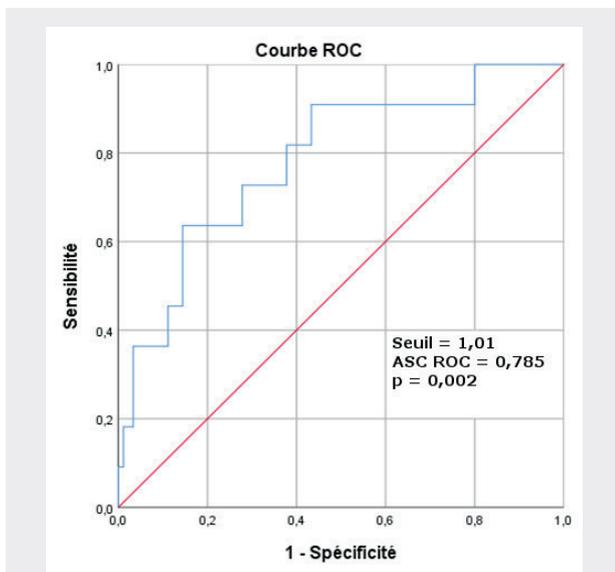


Figure 3. Courbe ROC du score FIB-4 pour l'évaluation de la fibrose significative

Pour des valeurs supérieures au seuil de 1,01, le score FIB-4 permettait de prédire une fibrose significative avec une Se de 64% [IC95%,32-88%] et une Sp de 84% [IC95%,75-91%]. Les VPP et VPN étaient respectivement de 33% et 95%.

Comparaison des deux scores APRI et FIB-4 :

La performance des deux scores, APRI et FIB-4, dans le diagnostic de la fibrose significative était comparable, avec chevauchement des intervalles de confiance respectifs [IC95%,0,592-0,955] et [IC95%,0,639-0,931].

Performance de la combinaison score APRI et FIB-4 :

Nous avons évalué la performance de la combinaison des deux score APRI et FIB4 à diagnostiquer la fibrose significative avec comme valeurs seuil respectives 0,49 et 1,01. La Se de cette combinaison était de 63,63%, la Sp de 98,8%, la VPP de 87,5% et la VPN de 95,7%.

Facteurs influençant la performance des scores APRI et FIB-4 :

La performance du score APRI était meilleure chez les patients âgés de plus de 30 ans, ceux ayant un poids normal et en présence de cytolyse (tableau n° 2).

Tableau 2. Performance du score APRI pour la prédiction de fibrose significative selon l'âge, la cytolyse et l'indice de masse corporelle

Paramètres	ASC ROC	Seuil	P
Age > 30 ans	0,861	0,23	0,004
Age ≤ 30 ans	0,628	0,48	
Cytolyse	0,75	0,65	0,003
Absence de cytolyse	0,571	0,16	
IMC ≥ 25 kg/m ²	0,685	0,2	<0,001
IMC < 25 kg/m ²	0,989	0,57	

La performance du score FIB4 était aussi meilleure chez les patients âgés de plus de 30 ans par rapport aux patients âgés de moins de 30 ans. L'ASC ROC du score FIB4 était plus élevée en présence de cytolyse (0,979 VS 0,588, $p < 0,001$) (tableau n°3) .

Tableau 3. Performance du score APRI pour la prédiction de fibrose significative selon l'âge, la cytolysse et l'indice de masse corporelle

Paramètres	ASC ROC	Seuil	P
Age > 30 ans	0,801	0,93	0,01
Age ≤ 30 ans	0,756	0,7	
Cytolyse	0,979	1,06	<0,001
Absence de cytolysse	0,588	0,6	
IMC ≥ 25 kg/m ²	0,704	0,62	(-)*
IMC < 25 kg/m ²	(-)*	(-)*	

*(-) : valeurs manquantes par manque d'effectif

DISCUSSION

Dans notre étude, les deux scores APRI et FIB-4 avaient une performance moyenne et comparable pour l'évaluation de la fibrose significative au cours de l'IBC. Leur performance était meilleure à exclure la fibrose significative chez les patients atteints d'IBC. L'utilisation concomitante de ces deux scores a permis d'améliorer leurs performances à diagnostiquer une fibrose significative.

Le score APRI a été conçu pour la première fois en 2003 par Wai et al et il a été validé pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C chronique (7) .

Par la suite, plusieurs études se sont intéressées à valider l'utilisation de ce score au cours de l'IBC.

Dans la méta-analyse de Jin et al, l'ASC ROC du score APRI pour la prédiction de fibrose significative était de 0,79 (8). Pour une valeur seuil de 0,5, la Se et la Sp étaient respectivement de 84% et 41%.

Dans une revue systématique et méta-analyse plus récente, la performance du score APRI était jugée moyenne avec une ASC ROC pour la prédiction de fibrose significative de 0,77(9). La Se et la Sp étaient respectivement de 69% et 71%.

Les auteurs de ces deux méta-analyses ont suggéré que le score APRI avait une valeur limitée dans la prédiction de la fibrose significative et son intérêt résidait plutôt son exclusion.

Dans notre étude, le score APRI était aussi meilleure à exclure une fibrose significative qu'à faire son diagnostic avec une VPN de 93% VS une VPP de 54%.

Ces données ont été confirmées par plusieurs autres séries avec des VPN > 80% (10-14), ce qui permettait d'éviter un nombre assez important de PBF inutile .

Quant au score FIB-4, il a été conçu et validé par Sterling et al sur une population de patients atteints d'hépatite C chronique avec coïnfection par le virus de l'immunodéficience (15).

Concernant sa performance dans l'IBC, la majorité des études ont trouvé un ASC ROC variant entre 0,6 et 0,8, suggérant une performance faible à moyenne dans le diagnostic de la fibrose significative (9,10,16-27).

Dans la méta-analyse de Xu et al, La prévalence moyenne de fibrose significative était de 57,5% (16,7-83,7%) (9). L'ASC ROC du score FIB-4 pour la prédiction de fibrose significative était de 0,75, avec une Se de 62% et une Sp de 75%.

La performance du score FIB-4, à diagnostiquer ou à exclure une fibrose significative, variait aussi largement selon les seuils choisis.

En effet dans la méta-analyse de Xiao et al, l'ASC ROC moyenne du score FIB-4 pour la prédiction de la fibrose significative était de 0,76. Pour une valeur seuil de 1,45, la Se, la Sp, la VPP et la VPN étaient, respectivement, de 65,4%, 73,6%, 76,2% et 81,4% (28). Pour une valeur seuil plus élevée à 3,25, la Se, la Sp, la VPP et la VPN étaient, respectivement, de 16,2%, 95,2%, 62,2%, 46,8%.

La performance des deux scores APRI et FIB-4 était meilleure pour le diagnostic et /ou l'exclusion de la fibrose sévère par rapport à la fibrose significative.

En effet pour le score APRI, la VPN pour l'évaluation de la fibrose sévère et/ou la cirrhose variait entre 80 et 100 % selon les séries (8,13,16,22,23).

Dans l'étude de Liu et al, les auteurs ont démontré que le FIB-4 ne pouvait pas distinguer significativement une fibrose minime (F1) d'une fibrose significative (13). Par contre, il pouvait identifier efficacement une fibrose sévère, avec une Se de 70% et une VPP de 89,3%.

La performance du score APRI et FIB-4 pouvait être affectée par, le poids, l'âge des patients et la présence de cytolysse (10,17,21). Ces constatations ont été confirmées par notre série.

L'impact du statut Ag Hbe sur la performance des scores APRI et FIB-4 était controversé selon les séries (19,26). Dans notre étude, tous les patients avaient un Ag Hbe

négatif, on n'a pas pu évaluer la variation de la performance des scores en fonction du statut Ag HBe.

Dans la littérature, les résultats étaient divergents concernant lequel des scores était le mieux adapté pour les patients atteints d'IBC.

Certaines études ont noté une performance similaire des deux scores pour le diagnostic de la fibrose significative (10,17,18,23) et de la cirrhose (10,19,23).

Dans d'autres études, le score FIB-4 avait une meilleure performance que le score APRI pour le diagnostic de la fibrose significative (24) et de la cirrhose (24,29). Cependant, dans des études chinoises, la performance diagnostique du score APRI était supérieure à celle du score FIB-4 pour la fibrose significative (19,20) et la cirrhose (20).

Dans notre étude, les deux scores avaient une performance comparable pour le diagnostic de la fibrose significative.

Pour augmenter la performance des scores APRI et FIB-4, plusieurs approches combinant des moyens non invasifs d'évaluation de la fibrose ont été proposées dans la littérature. Dans l'étude de Li et al, les auteurs ont évalué la combinant du score APRI /FIB-4 avec le Fibroscan. Ils ont constaté une réduction significative du nombre de PBH, avec une différence significative par rapport à l'utilisation séparée de ces tests ($p < 0,05$) (30).

Liang et al ont également évalué une combinaison séquentielle du Fibroscan avec le score FIB-4/APRI (31). Ils ont constaté une augmentation de la VPP pour le diagnostic de la cirrhose de 67,7% à 80,8% pour la combinaison avec le FIB-4 et à 72,4% pour celle avec l'APRI. Soixante-seize pourcents des PBH, réalisées dans le but de confirmer une cirrhose, ont été évitées grâce à cette approche. Dans notre étude, la combinaison FIB-4 / APRI a permis d'augmenter la VPP.

Notre étude présentait quelques limites notamment le faible effectif de patients ayant une fibrose sévère empêchant l'évaluation de la performance des scores APRI et FIB-4 pour le diagnostic de fibrose avancée. De plus, on n'a pas pu évaluer ces scores chez les patients ayant un Ag Hbe positif. Le principal point fort était l'effectif large des patients appuyant la force statistique de nos résultats.

En conclusion, nous avons objectivé, dans notre étude, que les deux scores APRI et FIB-4 avaient une performance

moyenne et comparable pour le diagnostic de fibrose significative au cours de l'IBC. L'intérêt majeur de ces scores résidait, plutôt, dans leurs capacités à exclure une fibrose significative. La combinaison APRI/FIB-4 pourrait améliorer leurs performances diagnostiques. L'intégration de ces scores dans notre pratique clinique permettrait de réduire le taux de morbi-mortalité lié à la PBH, minimiser le coût des soins de santé et offrir aux médecins de première et de deuxième ligne un outil simple pour le suivi des patients atteints d'IBC.

RÉFÉRENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice: Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J HepatoL* 2017;67(2):370-98.
2. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey. *Hepatology* 2000;32(3):477-81.
3. European Association for the Study of the Liver et Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63(1):237-64.
4. Li Y, Huang YS, Wang ZZ et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(4):458-69.
5. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-9.
6. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(1):15-20.
7. Wai C, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):518-26.
8. 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(1):1-8.
9. Xu XY, Wang WS, Zhang QM et al. Performance of common imaging techniques vs serum biomarkers in assessing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2019;7(15):2022-37.
10. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Impact of age on the diagnostic performances and cut-offs of APRI and FIB-4 for significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *Oncotarget* 2017;8(28):45768-76.
11. Gümüşay Ö, Özenirler S, AtakA et al. Diagnostic Potential of Serum Direct

- Markers and Non-Invasive Fibrosis Models in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatol Res* 2013;43(3):228-37.
12. Zhang YX, Wu WJ, Zhang YZ, Feng YL, Zhou XX, Pan Q. Noninvasive assessment of liver fibrosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2008;14(46):7117-21.
 13. Liu R, Guo J, Lu Y et al. Changes in APRI and FIB-4 in HBeAg-negative treatment-naïve chronic hepatitis B patients with significant liver histological lesions receiving 5-year entecavir therapy. *ClinExp Med* 2019;19(3):309-20.
 14. Guzelbulut F, Sezikli M, Akkan Cetinkaya Z, Yasar B, Ozkara S, Kurdas Ovunc AO. AST-platelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(4):353-8.
 15. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317-25.
 16. Wang RQ, Zhang QS, Zhao SX et al. Gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio index is a good noninvasive biomarker for predicting liver fibrosis in Chinese chronic hepatitis B patients. *J Int Med Res* 2016;44(6):1302-13.
 17. Tan YW, Zhou XB, Ye Y, He C, Ge GH. Diagnostic value of FIB-4, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and liver stiffness measurement in hepatitis B virus-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol* 2017;23(31):5746-54.
 18. Teshale E, Lu M, Rupp LB et al. APRI and FIB-4 are good predictors of the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis B: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *J Viral Hepatol* 2014;21(12):917-20.
 19. Liu J, Zhao J, Zhang Y et al. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis Stage Using Ultrasound-Based Shear Wave Velocity Measurements and Serum Algorithms in Patients With Viral Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study. *J Ultrasound Med* 2017;36(2):285-93.
 20. Yue W, Li Y, Geng J, Wang P, Zhang L. Aspartate aminotransferase to platelet ratio can reduce the need for transient elastography in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Medicine* 2019;98(49):e18038.
 21. Xu XY, Kong H, Song RX et al. The Effectiveness of Noninvasive Biomarkers to Predict Hepatitis B-Related Significant Fibrosis and Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *PLoS ONE* 2014;9(6):e100182.
 22. Park HS, Choe WH, Han HS et al. Assessing significant fibrosis using imaging-based elastography in chronic hepatitis B patients: Pilot study. *World J Gastroenterol* 2019;25(25):3256-67.
 23. Ben Ayed H, Koubaa M, Yaich S et al. A new combined predicting model using a non-invasive score for the assessment of liver fibrosis in patients presenting with chronic hepatitis B virus infection. *Med Mal Infect* 2019;(49) :607-15.
 24. Kim BK, Kim DY, Park JY et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* 2010;30(4):546-53.
 25. 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. *Hepatology* 2015;61(1):292-302.
 26. Liu DP, Lu W, Zhang ZQ et al. Comparative evaluation of GPR versus APRI and FIB4 in predicting different levels of liver fibrosis of chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2018;25(5):581-9.
 27. Lin CL, Liu CH, Wang CC et al. Serum Biomarkers Predictive of Significant Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: Journal of Clinical Gastroenterology 2015;49(8):705-13.
 28. Chiavarioli R, Grima PF, Calabrese P, Grima P. Routine ultrasound-guided liver biopsy versus echo-assisted procedure in viral chronic hepatitis. *Radiol med* 2008;113(7):992-8.
 29. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J GastroenterolHepatol* 2013;25(4):428-34.
 30. Li Y, Cai Q, Zhang Yet al. Development of algorithms based on serum markers and transient elastography for detecting significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients: Significant reduction in liver biopsy: Development of algorithms about fibrosis in CHB. *HepatolRes* 2016;46(13):1367-79.
 31. Liang XE, Zhong C, Huang L et al. Optimization of hepatitis B cirrhosis detection by stepwise application of transient elastography and routine biomarkers: Detection of hepatitis B cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017;32(2):459-65.