

肝纤维化早期的无创性诊断方法最新研究进展

徐 多, 庄 坤*

西安市中心医院消化内科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘 要

肝纤维化是慢性肝脏疾病进展过程中非常关键的一个阶段, 因其具有可逆性, 因此早期诊断肝纤维化对于日后临床治疗以及患者预后具有重要意义。但诊断肝纤维化金标准是肝脏活检, 因其有创等缺点不适合随着时间动态演变监测病情变化, 因此本文通过血清学标志物、影像学手段、人工智能等方面对于针对肝纤维化早期阶段的诊断最新方法研究进展进行综述。

关键词

肝纤维化, 血清学标志物, 影像学, 人工智能, 肝硬化, 诊断

The Latest Research Progress of Invasive Diagnosis in the Early Stage of Liver Fibrosis

Duo Xu, Kun Zhuang*

Department of Gastroenterology, Xi'an Central Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

Liver fibrosis is a very critical stage in the progression of chronic liver disease. Because of its reversibility, early diagnosis of liver fibrosis is of great significance for clinical treatment and prognosis of patients after chronic liver disease. However, the standard for the diagnosis of hepatic fibrosis is liver biopsy, and it is not suitable to monitor the changes in the disease dynamically over time because of its invasiveness and other shortcomings. Therefore, this article reviews the research progress of the latest methods for the diagnosis of early stage of liver fibrosis through serum

*通讯作者。

文章引用: 徐多, 庄坤. 肝纤维化早期的无创性诊断方法最新研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2752-2757.
DOI: 10.12677/jcpm.2024.34390

markers, Imageology diagnosis, artificial intelligence and so on.

Keywords

Liver Fibrosis, Serum Marker, Imageology, Artificial Intelligence, Liver Cirrhosis, Diagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

现如今, 在全球健康问题中具有显著地位的是肝脏疾病, 全球每年约有 200 万人死于肝硬化并发症[1]。而在肝脏疾病中最关键的一个阶段是肝硬化, 其特征是纤维化组织和再生结节替代肝实质[2], 并且是不可逆的。然而, 肝脏具有很高的再生能力, 其肝纤维化这一阶段是可逆的, 尤其在肝硬化或者器官衰竭的早期阶段最显著[3]。肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是不同病因的慢性损伤的结果, 其损伤因素包括: 病毒性肝炎、酗酒、代谢性疾病如代谢障碍相关脂肪性肝病、自身免疫性疾病和胆汁淤积性疾病[4]。它的病理学共同特征则是细胞外基质的合成与变形之间的失衡影响了肝脏的结构与性质[5]。因此尽早诊断肝纤维化对于慢性肝病来说是非常关键的一步。目前, 肝活检仍是诊断肝纤维化的金标准, 但由于其具有侵入性、出血、感染、部位的局限性等缺点不适合长期重复采用[6]。肝纤维化是一个随着时间动态演变的疾病, 需要在有危险因素的情况下, 及时获取肝纤维化的动态变化, 这对于临床的治疗起到推动的作用。因此, 对于早期肝纤维化监测和诊断, 我们尽可能地选择无创性的方法。本文将从以下几个方面来总结和概括目前对于早期肝纤维化无创性诊断方法的最新研究进展, 以此来为临床医生提供参考, 尽早地识别早期肝纤维化, 延迟进展到肝硬化阶段的时间, 降低肝脏疾病的死亡率。

2. 血清学标志物

在初始阶段识别肝纤维化, 我们大多数会选择一种简单而经济的工具, 因此血清学标志物是大多数医生首选。对于已经存在的透明质酸、III 型前胶原肽、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、AST 与血小板比率指数(APRI)、碱性磷酸酯酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)等指标对早期肝纤维化程度的判断不敏感。而对于早期阶段其研究相关标志物如下所示。

2.1. IV 型胶原蛋白

1966 年, Kefalides 发现了 IV 型胶原蛋白(colIV), 是血管壁的主要成分[7]。通过化学发光免疫分析法检测 colIV 具有灵敏、响应快、检测速度快、操作简便等优点, 可作为早期纤维化的生物标志物, Xiaoling Fu 等人还做了相关临床样品测定得出在化学发光免疫分析法中肝纤维化患者血清 colIV 水平显著高于正常人[8]。在一项研究中, 以酒精性肝病或丙型肝炎患者为研究对象进行肝脏活检, 也发现 IV 型胶原蛋白似乎位于窦状隙纤维化和纤维化带内, 并且被证明存在于早期疾病中[9]。因此其特异性较强, 不受其他生物标志物的干扰, 有可能在临床投入大规模的使用。

2.2. FIB-4

在代谢功能障碍相关脂肪变性肝病(MASLD)临床指南中, 如美国肝病研究协会(AASLD)《非酒精性脂肪性肝病临床评估和管理实践指南》中推荐使用, FIB-4 作为一种基于年龄、AST、ALT 血清活性和血

小板浓度的指标,它可能是作为第一步筛查肝纤维化最广泛使用的血清指标[10]。同样在 Jun Itakura 等人的研究中,一组丙型肝炎病例的相关数据分析可得 FIB-4 根据纤维化程度显著增加,FI B-4 根据组织学纤维化分期同样也显著增加[11]。

2.3. III 型胶原 n 端前肽

III 型胶原蛋白的 N 端前肽(procollagen III of aminoterminal propeptide, PIIINP)是目前研究最广泛的肝纤维化标志物,在检测肝硬化方面具有高度的价值[12]。PIIINP 与 AST 水平密切相关。PIIINP 是细胞外基质(ECM)中胶原的主要组成部分,由III型前胶原(PCIII)经过氨基端前胶原肽酶切割形成,因此 PIIINP 是反映 ECM 胶原合成情况和早期肝纤维化状态的良好指标[13]。其中,据最新研究报道在慢性乙型肝炎的患者的血清 PCIIINP 数值升高,并且与肝纤维化分期密切相关[14][15]。另外,对 PCIIINP 血浆水平的研究表明:在活检证实为代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)的儿童和青少年中,其作为诊断肝纤维化分期的非侵入性生物标志物,PCIIINP 水平优于 APRI 或 FIB-4 [16]。

2.4. IL-33

白细胞介素-33 (Interleukin-33, IL-33)主要表达于内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞中,是体内稳态和炎症过程的一种物质[17]。在细胞损伤或组织损伤时释放警报信号是其最主要的功能,从而警告表达 ST2 受体(IL-1 RL1)的免疫细胞。据相关研究表明我们机体多种脏器纤维化的分期与 IL-33 和 ST2 有相当大的联系[18]。在肝纤维化进展的过程中,小鼠和人的肝脏纤维化组织中 IL-33 和 ST2 表达水平均显著升高,表明它在肝纤维化中发挥重要作用,去除特异性 IL-33 受体 ST2 对于肝纤维化的程度有很大效果[19]。因此,IL-33 可作为诊断肝脏纤维化的一项血清学指标。

2.5. 新表位基质金属蛋白酶(MMPs)

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)主要是介导细胞外基质的降解,这个过程可发生于纤维化的不同阶段[20]。其中,据相关研究发现,在肝纤维化的早期,基底膜发生降解,伴随着纤维化机制降解酶类,这一步骤加速了疾病进展。因此,MMPs 作为细胞外基质降解的产物,能够反映不同阶段的肝纤维化,因此可以作为一种标记物[21]。

2.6. [18F]氟脯氨酸

[18F]脯氨酸是肝星状细胞(HSC)中胶原生成的氨基酸脯氨酸类似物,其用来检测纤维化并对胶原的稳定性起关键性作用。在 QI Cao 等人的实验中得出:[18F]氟脯氨酸定位于肝脏中,急性脂肪性肝炎中的胶原生成与其相关,信号强度足够高并可用 micro-PET/CT 成像。因此,[18F]氟脯氨酸可以作为 PET 成像生物标志物用于检测早期肝纤维化,并且作为一种非侵入性成像技术是十分有用的[22]。

3. 影像学技术

现如今,对于早期肝纤维化的诊断方法,虽然血清学标志物更能让患者及家属接受,不论从动态监测还是其价格方面,但仍有一定的局限性,比如:假阳性率高、特异性低等,与此同时,影像学技术在此方面发挥着越来越重要的作用,但计算机断层扫描(CT)、超声(US)和磁共振成像(MRI)对于早期肝纤维化的诊断效果并不理想,本段将一些影像学技术在早期肝纤维化诊断的最新进展做简要叙述。

3.1. 光谱光声成像技术

肝纤维化的一个主要特征是胶原沉积过多,从而损害肝功能[23]。现如今,对于早期发现和监测肝纤维化的进展其中一个至关重要的方法是可视化和量化胶原含量。光声成像(Photoacoustic imaging, PAI)利

用组织内发光色团的光吸收差异来构建图像, 是一种新型无创性的成像方法, 具有独特的检测和区分胶原蛋白的能力[24]。在 Laith R 等人的研究中得出: 在光声成像技术中直观表明随着肝纤维化的进展, III 型胶原蛋白不断增加, 特别是在早期可以检测肝脏内胶原累积的动态[25]。因此测量胶原含量变化可行性, 并证明了胶原含量与疾病进展的关系, 对于光声成像技术的开发以及早期肝纤维化的监测具有一定的临床影响。

3.2. CT 灌注成像

近年来, 四维灌注计算机断层扫描(PCT)作为一种新的成像技术出现, 它指的是一种具有三维解剖覆盖的时间分辨对比增强 CT, 其最明显的特征是能够精确量化整个器官的双重肝脏血液供应[26]。Thaiss WM 等人在研究中基于 pct 参数评估患者肝纤维化程度, 并与金标准组织学做对比得出: 不同肝纤维化分级患者取门静脉灌注之间存在显著差异[27]。而 Ronot 等人研究也显示慢性丙型肝炎病毒感染的纤维化发展在早期就发生了灌注变化[28]。另外, Kruskal-Wallis 等人也得出不同肝纤维化阶段脾脏的平均瞬时时间也有显著变化[29]。因此, PCT 作为一种良好的工具, 可以对肝实质灌注进行一定的评估和定量, 以及准确测量肝硬化的血液动力学, 十分适用于区分肝纤维化和肝硬化。

3.3. 瞬时弹性成像

瞬时弹性成像技术(TE)目前是临床上一种评估肝纤维化的首选非侵入性技术, 它是基于纤维形成过程中胶原沉淀从而增加肝脏硬度, 然后将硬度转化为硬度值来评估肝纤维化的程度[30]。TE 在区分晚期与早期方面具有更高的准确性。以及在不同病因的慢性肝脏疾病, TE 的价值在识别治疗效果有很大的参考[31]。但其缺点是肝脏硬度容易受到: 包括炎症、被动静脉充血、门静脉高压和胆道梗阻等影像, 这可能是确定肝纤维化分期的混杂因素, 而且被检者最好呈空腹状态[32]。

3.4. 声辐射力脉冲(ARFI)

声辐射力脉冲指的是聚焦超声束的推脉冲产生的[33]。然而, 值得一提的是, 在最新的已发表的研究中, 所有基于 ARFI 的技术与振动瞬时弹性成像(VCTE)做对比, 以组织学作为参考目标, 纤维分期的准确性与 VCTE 相似甚至更好[34]-[36]。目前, 对于用 ARFI 评估肝纤维化准确性正在广泛研究, 总体来说, 因其比 VCTE 性能更好, 更能反应整体肝脏的情况, 并且可以精准定位到想要的区域[37]。

4. 人工智能

对于目前出现的众多用于分期肝纤维化的指标, 人工智能在分析领域和图像采集方面则表现出巨大的优势, 它能够逐渐准确地表达肝脏实质特征、监测变化、预测疾病变化过程中的不利演变, 同时能够利用多种参数分析, 以便提取最有利准确的信息[38]。人工智能已经被证明在创建新的生物标志物和提高现有生物标志物的诊断性能方面具有价值, 但尚未整合常规临床实践[39]。由于 MRI 等其他方法的成本和有限的可用性, 无法在常规临床实践中广泛推荐, 因此 AI 可以帮助最大限度地提高超声等设备的诊断性能。在未来, 人工智能在满足慢性肝脏疾病的临床需求中最大的挑战是将疾病进展的风险分层为负面结局, 旨在确定最能从治疗中获益的患者。至关重要的是, AI 模型将与未来集成的概念作为临床常规的一部分一起开发, 并最终使其能够广泛应用。

目前, 仍没有非常有效的非侵入性手段来评估肝纤维化早期的纤维化量。但是, 在临床中, 我们仍推荐在第一步中使用一些较为敏感的血清生物标志物和间接指标, 或将血清生物标志物与特定指标联合使用, 或与 FibroScan 或 TE 联合使用, 是指南中推荐的可靠策略, 可以较早地对患者进行肝纤维化早期阶段的识别, 进一步改善患者预后及日后生命质量。

基金项目

项目名称“胃泌素通过促进 MDSCs 扩增和活化影响胃癌进展的机制研究”(2020SF-228)。

参考文献

- [1] Asrani, S.K., Devarbhavi, H., Eaton, J. and Kamath, P.S. (2019) Burden of Liver Diseases in the World. *Journal of Hepatology*, **70**, 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- [2] Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J.G., Solà, E., Fabrellas, N. and Kamath, P.S. (2021) Liver Cirrhosis. *The Lancet*, **398**, 1359-1376. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01374-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01374-x)
- [3] Kisseleva, T. (2017) The Origin of Fibrogenic Myofibroblasts in Fibrotic Liver. *Hepatology*, **65**, 1039-1043. <https://doi.org/10.1002/hep.28948>
- [4] Maroto-García, J., Moreno Álvarez, A., Sanz de Pedro, M.P., Buño-Soto, A. and González, Á. (2023) Serum Biomarkers for Liver Fibrosis Assessment. *Advances in Laboratory Medicine/Avances en Medicina de Laboratorio*, **5**, 115-130. <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0081>
- [5] (2015) Chikungunya Virus Infections. *New England Journal of Medicine*, **373**, 93-95.
- [6] Heyens, L.J.M., Busschots, D., Koek, G.H., Robaey, G. and Francque, S. (2021) Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-Invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 615978. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.615978>
- [7] Oefner, C.M., Sharkey, A., Gardner, L., Critchley, H., Oyen, M. and Moffett, A. (2015) Collagen Type IV at the Fetal-Maternal Interface. *Placenta*, **36**, 59-68. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.012>
- [8] Fu, X., Zhang, F., Zhen, F., Duan, L., Zhou, J. and Ma, J. (2024) A Chemiluminescence Immunoassay for Type IV Collagen as a Promising Marker for Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Analytical Methods*, **16**, 2248-2255. <https://doi.org/10.1039/d3ay02240d>
- [9] Mak, K.M., Chen, L.L. and Lee, T. (2013) Codistribution of Collagen Type IV and Laminin in Liver Fibrosis of Elderly Cadavers: Immunohistochemical Marker of Perisinusoidal Basement Membrane Formation. *The Anatomical Record*, **296**, 953-964. <https://doi.org/10.1002/ar.22694>
- [10] Cusi, K., Isaacs, S., Barb, D., Basu, R., Caprio, S., Garvey, W.T., et al. (2022) American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice*, **28**, 528-562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
- [11] Itakura, J., Kurosaki, M., Setoyama, H., Simakami, T., Oza, N., Korenaga, M., et al. (2021) Applicability of APRI and FIB-4 as a Transition Indicator of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Journal of Gastroenterology*, **56**, 470-478. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01782-3>
- [12] Bril, F., Leeming, D.J., Karsdal, M.A., Kalavalapalli, S., Barb, D., Lai, J., et al. (2019) Use of Plasma Fragments of Propeptides of Type III, V, and VI Procollagen for the Detection of Liver Fibrosis in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **42**, 1348-1351. <https://doi.org/10.2337/dc18-2578>
- [13] 魏莎, 陈晰, 章臻翊, 等. 肝纤维化的早期血清标志物研究进展[J]. 实用预防医学, 2024, 31(2): 252-257.
- [14] Gabrielli, G.B., Capra, F., Casaril, M., Squarzone, S., Tognella, P., Dagradi, R., et al. (1997) Serum Laminin and Type III Procollagen in Chronic Hepatitis C. Diagnostic Value in the Assessment of Disease Activity and Fibrosis. *Clinica Chimica Acta*, **265**, 21-31. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(97\)00103-4](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(97)00103-4)
- [15] Annoni, G., Colombo, M., Cantaluppi, M.C., Khat, B., Lampertico, P. and Rojkind, M. (1989) Serum Type III Procollagen Peptide and Laminin (lam-P1) Detect Alcoholic Hepatitis in Chronic Alcohol Abusers. *Hepatology*, **9**, 693-697. <https://doi.org/10.1002/hep.1840090506>
- [16] Mosca, A., Comparcola, D., Romito, I., Mantovani, A., Nobili, V., Byrne, C.D., et al. (2019) Plasma N-terminal Propeptide of Type III Procollagen Accurately Predicts Liver Fibrosis Severity in Children with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Liver International*, **39**, 2317-2329. <https://doi.org/10.1111/liv.14225>
- [17] Petrova, T., Pesic, J., Pardali, K., Gaestel, M. and Arthur, J.S.C. (2020) P38 MAPK Signalling Regulates Cytokine Production in IL-33 Stimulated Type 2 Innate Lymphoid Cells. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 3479. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60089-0>
- [18] Cayrol, C. and Girard, J. (2017) Interleukin-33 (IL-33): A Nuclear Cytokine from the IL-1 Family. *Immunological Reviews*, **281**, 154-168. <https://doi.org/10.1111/imr.12619>
- [19] 朱海军, 闫琼琼, 陈巍, 等. 腹腔注射 IL-33 抗体对 CCl4 诱导小鼠肝纤维化发病的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2019, 42(3): 290-295.
- [20] Irvine, K.M., Okano, S., Patel, P.J., Horsfall, L.U., Williams, S., Russell, A., et al. (2021) Serum Matrix Metalloproteinase

- 7 (MMP7) Is a Biomarker of Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 2858. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82315-z>
- [21] Lachowski, D., Matellan, C., Gopal, S., Cortes, E., Robinson, B.K., Saiani, A., *et al.* (2022) Substrate Stiffness-Driven Membrane Tension Modulates Vesicular Trafficking via Caveolin-1. *ACS Nano*, **16**, 4322-4337. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c10534>
- [22] Cao, Q., Lu, X., Azad, B.B., Pomper, M., Smith, M., He, J., *et al.* (2020) Cis-4-[¹⁸F]Fluoro-L-Proline Molecular Imaging Experimental Liver Fibrosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **7**, Article No. 90. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00090>
- [23] Liu, T., Wang, X., Karsdal, M.A., Leeming, D.J. and Genovese, F. (2012) Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis. *Biomarker Insights*, **7**, 105-117. <https://doi.org/10.4137/bmi.s10009>
- [24] Lv, J., Xu, Y., Xu, L. and Nie, L. (2021) Quantitative Functional Evaluation of Liver Fibrosis in Mice with Dynamic Contrast-Enhanced Photoacoustic Imaging. *Radiology*, **300**, 89-97. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204134>
- [25] Sultan, L.R., Grasso, V., Jose, J., Al-Hasani, M., Karmacharya, M.B. and Sehgal, C.M. (2024) Advanced Techniques for Liver Fibrosis Detection: Spectral Photoacoustic Imaging and Superpixel Photoacoustic Unmixing Analysis for Collagen Tracking. *Sensors*, **24**, Article No. 4617. <https://doi.org/10.3390/s24144617>
- [26] Spira, D., Schulze, M., Sauter, A., Brodoefel, H., Brechtel, K., Claussen, C., *et al.* (2012) Volume Perfusion-CT of the Liver: Insights and Applications. *European Journal of Radiology*, **81**, 1471-1478. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.010>
- [27] Thaiss, W.M., *et al.* (2019) Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. *Academic Radiology*, **26**, 1174-1180. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.11.009>
- [28] Ronot, M., Asselah, T., Paradis, V., Michoux, N., Dorvillius, M., Baron, G., *et al.* (2010) Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Differentiating Minimal from Intermediate Fibrosis with Perfusion Ct. *Radiology*, **256**, 135-142. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091295>
- [29] Suzuki, T., Yamada, A., Komatsu, D., Kurozumi, M., Fujinaga, Y., Ueda, K., *et al.* (2017) Evaluation of Splenic Perfusion and Spleen Size Using Dynamic Computed Tomography: Usefulness in Assessing Degree of Liver Fibrosis. *Hepatology Research*, **48**, 87-93. <https://doi.org/10.1111/hepr.12900>
- [30] Hartl, J., Denzer, U., Ehlken, H., Zenouzi, R., Peiseler, M., Sebode, M., *et al.* (2016) Transient Elastography in Autoimmune Hepatitis: Timing Determines the Impact of Inflammation and Fibrosis. *Journal of Hepatology*, **65**, 769-775. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.023>
- [31] Shen, Y., Wu, S., Wu, L., Wang, S., Chen, Y., Liu, L., *et al.* (2019) The Prognostic Role of Liver Stiffness in Patients with Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Hepatology International*, **13**, 560-572. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09952-5>
- [32] Yin, M., Talwalkar, J.A., Glaser, K.J., Venkatesh, S.K., Chen, J., Manduca, A., *et al.* (2011) Dynamic Postprandial Hepatic Stiffness Augmentation Assessed with MR Elastography in Patients with Chronic Liver Disease. *American Journal of Roentgenology*, **197**, 64-70. <https://doi.org/10.2214/ajr.10.5989>
- [33] Ferraioli, G. and Roccarina, D. (2022) Update on the Role of Elastography in Liver Disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **15**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/17562848221140657>
- [34] Barr, R.G., Wilson, S.R., Rubens, D., Garcia-Tsao, G. and Ferraioli, G. (2020) Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*, **296**, 263-274. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192437>
- [35] Berzigotti, A., Tsochatzis, E., Boursier, J., Castera, L., Cazzagon, N., Friedrich-Rust, M., *et al.* (2021) EASL Clinical Practice Guidelines on Non-Invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis—2021 Update. *Journal of Hepatology*, **75**, 659-689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
- [36] Dietrich, C., Bamber, J., Berzigotti, A., Bota, S., Cantisani, V., Castera, L., *et al.* (2017) EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (long Version). *Ultraschall in der Medizin—European Journal of Ultrasound*, **38**, e16-e47. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>
- [37] Wu, L., Shen, Y. and Li, F. (2020) Non-Invasive Diagnosis of Liver Fibrosis: A Review of Current Imaging Modalities. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, **43**, 211-221. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2019.11.006>
- [38] Dana, J., Venkatasamy, A., Saviano, A., Lupberger, J., Hoshida, Y., Vilgrain, V., *et al.* (2022) Conventional and Artificial Intelligence-Based Imaging for Biomarker Discovery in Chronic Liver Disease. *Hepatology International*, **16**, 509-522. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10303-0>
- [39] Wang, K., Lu, X., Zhou, H., Gao, Y., Zheng, J., Tong, M., *et al.* (2018) Deep Learning Radiomics of Shear Wave Elastography Significantly Improved Diagnostic Performance for Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B: A Prospective Multicentre Study. *Gut*, **68**, 729-741. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316204>