

REVIEW ARTICLE

간섬유화 평가를 위한 혈청 표지자의 종류와 의미

김범경^{1,2,3}

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 소화기병연구소², 연세간센터, 세브란스병원³

Serological Markers to Assess Liver Fibrosis and Their Roles

Beom Kyung Kim^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine; ²Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine;

³Yonsei Liver Center, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

Chronic liver disease is a significant public health issue worldwide, with the degree of liver fibrosis and its progression significantly influencing the treatment and prognosis. A liver biopsy is the standard diagnostic method, but it is invasive and presents various issues. Therefore, numerous non-invasive diagnostic methods have been developed. Serum markers are categorized into indirect markers, which reflect liver damage, inflammation, or functional changes, and direct markers, which measure the components released into the bloodstream during fibrosis. In addition, various kinds of formulas that combined direct/indirect markers and demographic variables were developed and validated with encouraging outcomes. Nevertheless, despite their convenience, serum indicators require cautious interpretation because they are affected by a number of factors. More research will be needed to determine if the clinical course of chronic liver disease under a disease-specific treatment could be monitored appropriately using serological markers. (Korean J Gastroenterol 2024;84:195-200)

Key Words: Non-invasive; Diagnosis; Liver; Fibrosis; Serology

서론

만성 간질환은 전 세계적으로 중요한 공중보건 문제로, 많은 질병 부담을 유발한다. 이 질환의 치료 시작 여부와 예후는 주로 간 섬유화의 정도, 진행 속도, 그리고 간경변증 발생 위험에 따라 결정된다. 현재 간 염증, 지방증, 섬유화를 진단하는 표준 방법은 간 조직 검사다. 하지만 이 방법은 높은 비용, 침습성, 합병증 위험, 주관적인 판독 오류 가능성, 그리고 작은 조직 샘플로 인한 표본 오차 등의 문제를 가지고 있다. 따라서 실제 임상에서는 복부 초음파 검사와 같은 다양한 영상 검사와 혈액 검사를 기반으로 한 비침습적 진단법이 널리 사용되고 있다.¹ 본 종설에서는 간섬유화를 비침습적으로 예측

하기 위한 혈청 표지자의 종류를 소개하고 각 질환에서의 임상적 의미와 적용에 대해서 다루고자 한다.

본론

혈청 표지자는 간 손상, 간 내 염증, 또는 간 기능과 문맥압의 변화를 반영하는 '간접' 섬유화 지표와, 섬유 형성 또는 세포 외 기질 재구성 과정에서 혈류로 방출된 성분을 측정하는 '직접' 섬유화 지표로 구분된다.^{2,3} 간접 섬유화 지표에는 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), apolipoprotein A1, platelet count, total bilirubin, prothrombin time, gamma-glutamyl transpeptidase, hapto-

Received October 19, 2024. Accepted October 24, 2024.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2024. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김범경, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Beom Kyung Kim, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1930, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: beomkim@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5363-2496>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

globin, α 2-macroglobulin, cholesterol 그리고 asialo α 1-acid glycoprotein 등이 포함된다.⁴⁻⁶ 간 섬유화가 진행될수록 혈청 ALT는 일반적으로 감소하고, AST는 안정적이거나 증가하는 경향을 나타낸다. 따라서, AST/ALT 비율(AAR)이 상승하며, 이를 통해 간 섬유화의 진행을 예측할 수 있다. 그 외에도 다양한 지표들이 간 섬유화 진단에 일정 부분 기여할 수 있다. 하지만, 일반적으로 간 섬유화의 진단 능력 자체가 높지 않아,⁷ 간접 섬유화 지표를 단독 사용하기보다는 여러 지표를 조합하여 수식이나 알고리즘을 만들어 활용하는 경우가 더 많다. 대표적으로 AAR, AST-to-platelet ratio index (APRI), BARD score, Fibrosis-4 index (FIB-4), NAFLD fibrosis score (NFS), Forns index 등이 있다.⁸⁻¹⁸ 직접 섬유화 지표의 경우, procollagen III C-terminal propeptide, procollagen III N-terminal Propeptide, matrix metalloproteinase 2, hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, YKL-40 그리고 Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) 등이 있으며,^{2,19-21} 실제 진료 현장에서는 주로 이러한 직접 섬유화 지표를 조합하여 사용한다. 대표적으로 enhanced liver fibrosis test (ELF[®]), FibroTest[®], ADAPT, FIB-C3, NIS4[®] 그리고 NIS2+[™] 등이 있다(Table 1).^{2,20,22-27}

1. 만성 B형 간염에서의 적용

만성 B형 간염 환자에서 간 조직검사와 혈청 표지자의 간 섬유화 진단 능력을 비교한 연구에서는 APRI, FIB-4, FibroTest가 가장 많이 연구되었다. 연구마다 적용된 기준치가 달라 민감도와 특이도에 다소의 차이가 있지만, 만성 B형 간염 환자에서 의미 있는 간 섬유화 진단에 대한 APRI와 FIB-4의 특이도는 각각 83-90%와 84-95%였으며, 간경변증에 대한 APRI와 FIB-4의 특이도는 각각 69-93%와 75%였다.²⁸⁻³⁰ 9개 연구(n=1,798)를 대상으로 한 메타 분석에서 APRI의 의미 있는 간 섬유화 및 간경변증 진단을 위한 area under the curve (AUC)는 각각 0.79와 0.75로 나타났다.³¹

APRI와 FIB-4와 달리, FibroTest는 세포 외 기질의 전환율과 간 섬유화와 직접 관련된 물질로 구성되어 있어 의미 있는 간 섬유화 및 간경변증 진단에 더 우수한 진단 능력을 나타낸다.^{3,29,32,33} 국내 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 연구에서, FibroTest의 의미 있는 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.90 (민감도 79%, 특이도 93%)였으며, 간경변증을 위한 AUC는 0.87 (민감도 80%, 특이도 84%)였다.³² 16개 연구(n=2,494)를 대상으로 한 메타 분석에서 FibroTest의 의미 있는 간 섬유화 진단의 민감도는 61%, 특이도는 79%였으며, 13개 연구(n=1,754)를 대상으로 한 메타 분석에서는 간경변증 진단의

Table 1. Serological Markers to Predict Fibrosis

Based upon indirect fibrosis markers	
AAR	AST (IU/L)/ALT (IU/L)
APRI	(AST (IU/L)/(ULN))/platelet count ($\times 10^9/L$) $\times 100$
BARD score	Weighted sum of BMI $\geq 28=1$ point, AST/ALT ratio $\geq 0.8=2$ points, T2DM=1
FIB-4	Age $\times$ AST (IU/L)/platelet count ($\times 10^9/L$) $\times \sqrt{ALT (IU/L)}$
NFS	$-1.675+0.037\times \text{age (years)}+0.094\times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}+1.13\times \text{IFG or T2DM (yes=1, no=0)}+0.99\times \text{AST/ALT ratio}-0.013\times \text{platelet count (}\times 10^9/L\text{)}-0.66\times \text{albumin (g/dL)}$
Forns index	$7.811-3.131\times \ln(\text{platelet count})+0.781\times \ln(\text{GGT})+3.467\times \ln(\text{age})-0.014\times \text{cholesterol}$
Based upon direct fibrosis markers	
ELF [®]	$ELF=-7.412+(\ln(HA)\times 0.681)+(\ln(PIIINP)\times 0.775)+(\ln(TIM P1)\times 0.494)$
FibroTest [®]	Patented algorithm combining total bilirubin, GGT, α 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, and haptoglobin, corrected for age and gender
ADAPT	$ADAPT=\exp(\log_{10}((\text{age}\times \text{PRO-C3})/\sqrt{(\text{platelet count})}))+T2DM$
FIB-C3	$FIB-C3=-5.939+(0.053\times \text{age})+(0.076\times \text{BMI})+(1.614\times \text{T2DM})-(0.009\times \text{platelet count})+(0.071\times \text{PRO-C3})$
NIS4	$\frac{e^y}{1+e^y}$, where $y=\beta_0+\beta_1\times(\text{miR-34a-5p log [copies/L]})+\beta_2\times(\text{A2M [g/L]})+\beta_3\times(\text{YKL40 [ng/mL]})+\beta_4\times(\text{HbA1c [%]})$
NIS2+	$\frac{e^y}{1+e^y}$, where $y=\beta_0+\beta_1\times \log_{10}(\text{miR-34a-5p [Fold]})+\beta_2\times \log_{10}(\text{YKL-40 [ng/mL]})+\beta_3\times \text{sex (female=0, male=1)}+\beta_4\times \log_{10}(\text{miR-34a-5p [Fold]})\times \text{sex (female=0, male=1)}$

AAR, AST/ALT ratio; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST-to-platelet ratio index; ULN, upper limit of normal; BMI, body mass index; T2DM, type 2 diabetes mellitus; FIB-4, fibrosis-4 index; NFS, nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; IFG, impaired fasting glucose; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ELF, enhanced liver fibrosis; HA, hyaluronic acid; PIIINP, N-terminal peptide of pro-collagen III; TIMP1, tissue inhibitor of metalloproteinase 1; PRO-C3, pro-collagen 3 neoepitope; HbA1c, glycated haemoglobin.

민감도는 62%, 특이도는 91%였다.³³

M2BPGi는 9개 연구(n=1,499)를 대상으로 한 메타 분석에서, 간 섬유화 진단을 위한 AUC는 0.72 (기준치 0.97: 민감도 67%, 특이도 68%)였으며, 간경변증 진단을 위한 AUC는 0.81 (기준치 1.43: 민감도 67%, 특이도 82%)였다.³⁴

2. 만성 C형 간염에서의 적용

FIB-4는 832명의 만성 C형간염/인체 면역결핍 바이러스 중독감염 환자 코호트에서 개발되었다.¹¹ 847명의 만성 C형 간염 환자를 대상으로 한 연구에서 FIB-4의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.85, 간경변증 진단을 위한 AUC는 0.91이었다.³⁵ 또한, FIB-4 <1.45는 94.7%의 높은 음성예측도, FIB-4 >3.25는 82.1%의 높은 양성예측도로 진행된 간섬유화를 배제하거나 진단하는 데 유용하였다. 국내 만성 C형 간염 환자를 대상으로 한 연구(n=101)에서, FIB-4의 의미 있는 간 섬유화 진단을 위한 AUC는 0.87 (기준치 1.935: 민감도 97.1%, 특이도 69.7%), 진행된 간 섬유화 진단을 위한 AUC는 0.86 (기준치 3.81: 민감도 76.9%, 특이도 85.5%), 그리고 간경변증 진단을 위한 AUC는 0.83 (기준치 3.84: 민감도 85.0%, 특이도 75.3%)였다.³⁶ 37개 연구를 대상으로 한 메타 분석에서 FIB-4의 의미 있는 간 섬유화 진단을 위한 AUC의 중앙값은 0.66–0.70였으며, 간경변증 진단을 위한 AUC의 중앙값은 0.75–0.82였다.³⁷ 11개 연구를 대상으로 한 메타 분석에서 FIB-4는 의미 있는 간 섬유화에 대해 0.60–1.45의 기준치에서 민감도 89%, 특이도 42%였으며, 1.0–3.25의 높은 기준치에서 민감도 59%, 특이도 74%였다. 간경변증에 대해서는 1.45의 기준치에서 민감도 87%, 특이도 61%였으며, 3.25–4.44의 기준치에서는 민감도 51%, 특이도 86%였다.³⁸

APRI는 270명의 만성 C형간염 환자 코호트에서 개발되었으며 의미있는 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.80, 간경변증 진단을 위한 AUC는 0.89였다.⁹ 430명의 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 다기관 전향 연구에서 APRI ≤1.0은 진행된 간섬유화를 배제하는 데 있어 민감도 70%, 특이도 79%였고, APRI >2.0는 진행된 간섬유화 진단에 민감도 36%, 특이도 92%였다.³⁹ 한편, 33개 연구(n=6,259)를 대상으로 한 메타 분석에서 APRI의 의미있는 간 섬유화 진단을 위한 AUC는 0.77, 간경변증 진단을 위한 AUC는 0.83이었다.⁴⁰

Forns index는 476명의 만성 C형간염 환자 코호트에서 개발되었으며, 의미있는 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.86 (기준치 4.5: 음성예측도 96%)였다.¹² 국내에서 진행한 한 연구에서 Forns index의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.806, 간경변증 진단을 위한 AUC는 0.822였으며, 이는 FIB-4, APRI와 유사하였다.³⁶ 340명의 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 연구에서 Forns index의 의미있는 간섬유화 진

단을 위한 AUC는 0.83 (기준치 6.9: 민감도 44%, 특이도 93%)로, AUC 기준으로 APRI (0.83), FIB-4 (0.83), ELF (0.85)와 유사한 수준이었다.⁴¹ 또한, Forns index의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.85, 간경변증 진단을 위한 AUC는 0.87이었다.

ELF는 1,021명의 만성 간 질환 다기관 코호트(496명의 만성 C형 간염 환자가 포함됨)에서 개발되었으며, 만성 C형 간염 환자군에서 의미 있는 간 섬유화 진단을 위한 AUC는 0.77 (기준치 0.063: 민감도 95%, 특이도 29%, 양성 예측도 27.7%, 음성 예측도 94.9%)였다.² 79명의 만성 C형 간염 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 ELF의 의미 있는 간 섬유화 진단을 위한 AUC는 0.90 (기준치 7.7: 민감도 100%, 특이도 12.5%/기준치 9.8: 민감도 84.6%, 특이도 75.0%/기준치 11.3: 민감도 64.1%, 특이도 97.5%)였다.⁴² 11개 연구를 대상으로 한 메타 분석에서 ELF의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.77–0.98 (기준치 9.30–10.59: 민감도 65–100%, 특이도 29–99%)였다.⁴³

FibroTest는 339명의 만성 C형 간염 환자 코호트에서 개발되었으며, 의미있는 간 섬유화 진단을 위한 AUC는 0.87 (기준치 0.48: 민감도 75%, 특이도 85%)였다.^{37,44} 37개 연구를 대상으로 한 메타분석에서 FibroTest의 의미있는 간섬유화와 간경변증을 진단하기 위한 AUC는 각각 0.72–0.83, 0.81–0.92였으며, AUC를 기준으로 하였을 때 FibroTest는 의미 있는 간섬유화와 간경변증 진단에 있어 FIB-4, APRI보다 우수하였다.

3. 비알코올 지방간질환에서의 적용

FIB-4는 비알코올 지방간질환 환자에서도 간섬유화 진단 능력이 널리 연구되었다. 32개 연구(n=13,764)를 대상으로 한 메타분석에서 FIB-4의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.76 (민감도 42%, 특이도 93%)이었다.⁴⁵ 또한, 37개 연구(n=5,735)를 대상으로 한 메타분석에서도 FIB-4의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.76으로 보고되었으며,⁴⁶ FIB-4와 순간 탄성측정법을 결합한 알고리즘을 제안하였다. 즉, FIB-4 <1.3이면 순간 탄성측정법 값 <8 kPa 일 경우 진행된 간섬유화를 배제할 수 있고, FIB-4 ≥3.48이고 순간 탄성측정법 값 ≥20 kPa이면 간경변증을 진단할 수 있어, 불필요한 간 조직검사를 피할 수 있다는 것이다.

NFS는 간 조직검사로 확진된 733명의 비알코올 지방간질환 환자 코호트에서 개발되었으며,¹⁸ NFS의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.82–0.88였다. 간 조직검사로 진단된 412명의 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 한 국내 연구에서, NFS <−1.455일 경우 86.6%의 높은 음성예측도로 진행된 간섬유화를 배제할 수 있었고, NFS >0.676 일 경우 50%의 양성예

측도로 진행된 간섬유화를 진단할 수 있었다.⁴⁷ 13개 연구(n=3,064)를 대상으로 한 메타분석에서 NFS의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.85였으며(기준치 <-1.455: 민감도 90%, 특이도 60%/기준치 >0.676: 민감도 67%, 특이도 97%),^{3,10,16,18,24,48-54} 최근 33개 연구(n=13,337)를 대상으로 한 메타 분석에서 NFS의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.74였다.⁴⁵

ELF의 진행된 간섬유화 진단을 위한 AUC는 0.90 (기준치 0.3576: 민감도 80%, 특이도 90%, 양성예측도 71%, 음성예측도 94%)였다.^{3,24,55}

ADAPT는 나이, PRO-C3, 혈소판수, 그리고 2형당뇨병 여부를 조합한 지표로서, 진행된 간섬유화를 진단하는 AUC는 0.86였다.²² 이와 유사하게, FIB3C는 ADAPT의 4가지 변수에 체질량지수를 추가하여 만든 지표로서, 진행된 간섬유화를 진단하는 AUC는 0.89였다.

전 세계 다기관 코호트 연구를 통하여 혈액검사 기반의 microRNA-34a, α2-macroglobulin, YKL-40, glycated hemoglobin를 포함한 총 4개의 표지자로 구성된 NIS4 알고리즘이 제안되었다.²⁰ NAFLD activity score (NAS) 4점 이상 이면서 의미있는 간섬유화가 동반된 고위험군을 선별하는 NIS4 알고리즘의 AUC는 0.80이었다. 또한, microRNA-34a와 YKL-40 두 가지 변수만으로 최적화된 알고리즘인 NIS2가 보고되었는데, 고위험군 선별을 위한 AUC는 0.81로서, 기존 NIS4의 AUC 0.79에 비해 다소 우수하였다.²⁶

4. 알코올 관련 간질환

알코올 관련 간질환에서 FIB-4의 진행된 간섬유화를 진단하기 위한 AUC는 0.85 (기준치 3.25: 민감도 58%, 특이도 91%, 음성예측도 88%)였으며, Forns index의 경우 AUC는 0.86 (기준치 6.8: 민감도 71%, 특이도 89%, 음성예측도 91%)였다.⁵⁶

289명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 연구에서 FibroTest의 진행된 간섬유화를 진단하기 위한 AUC는 0.90이었으며(기준치 0.58: 민감도 67%, 특이도 89%), 그 외 의미있는 간섬유화와 간경변증을 진단하기 위한 AUC는 각각 0.86, 0.89였다.⁵⁶

한편, ELF의 진행된 간섬유화와 간경변증을 진단하기 위한 AUC는 각각 0.90-0.92, 0.90-0.94로 비교적 다른 지표에 비해 우수하다고 보고되었다.⁵⁶⁻⁵⁸ 구체적으로 289명의 알코올 관련 간질환 환자에서 진행된 간섬유화 예측에 있어서 ELF 기준치 9.8에서 민감도와 특이도가 각각 89%, 78%였으며, ELF 기준치 10.5에서는 민감도와 특이도가 각각 79%, 91%였다.⁵⁶ 또한, 266명의 알코올 사용장애 환자에서 진행된 간섬유화를 예측하기 위해 ELF 기준치 10.5에서 민감도 77%, 특이도 90%를 보였으며, 간경변증을 예측하기 위해 ELF 기준치 10.1에서는 민감도 93%, 특이도 80%를 보였다.⁵⁸

5. 해석의 주의점

혈청 표지자는 진료 현장에서 간편하게 처방하고 사용할 수 있으며, 복부 초음파와 달리 의료진의 주관적 판단을 배제할 수 있다. 간 섬유화 진단에서 주로 높은 음성예측도를 보이지만, 양성예측도는 유병률에 따라 달라질 수 있어 해석에 주의가 필요하다.⁵⁹

또한, 혈청 표지자는 기본적으로 혈액에서 채취되기 때문에, 간 내외의 염증, 감염, 다른 장기의 이상 소견 또는 기타 급성 질환 등 다양한 전신 상태에 영향을 받을 수 있으므로, 환자의 상태에 따라 주의 깊게 해석해야 한다.⁶⁰ 예를 들어, 간섬유화 예측 모델의 주요 인자로 ALT가 사용되는데, ALT는 특별한 이상 질환 없이도 나이가 증가함에 따라 다소 감소하는 경향이 있어 간섬유화 진행 여부와 상관없이 AAR이 증가해 간섬유화가 과대평가될 수 있다.⁶¹ 또한, ALT가 간섬유화와 관계없이 급격히 증가하는 간울혈, 급성 간염, 담관염 등의 상황에서는 ALT를 포함한 여러 혈청 표지자의 결과가 왜곡될 수 있다.⁵⁹ 그 외 Haptoglobin을 이용하는 FibroTest는 급성염증에 의해 haptoglobin이 증가하면 위음성이, 용혈 시에는 위양성이 발생할 수 있다.⁶²

비용 측면에서 간접 섬유화 지표를 기반으로 한 간섬유화 예측 모형은 대부분 진료실에서 시행하는 혈액검사를 바탕으로 하므로 추가 비용이 거의 발생하지 않는다. 반면, 직접 간 섬유화 지표를 기반으로 한 검사는 특수 장비나 시약이 필요한 경우가 있어 의료기관의 규모나 특성에 따라 이용이 제한적일 수 있으며, 일부 검사는 특허로 상업화되어 상대적으로 높은 비용이 발생할 수 있다. 그러나 간접 간섬유화 지표를 사용하는 방법에 비해 진단 능력이 다소 우수하다.

요 약

혈청표지자를 이용하여 비침습적으로 간편하게 간섬유화를 평가할 수 있다. 주로 높은 음성예측도를 보이므로 간섬유화의 배제에 유용하지만, 간섬유화의 진단을 위한 양성예측도는 유병률에 따라 큰 차이를 보일 수 있어 적용과 해석에 주의를 요한다. 또한, 혈청 표지자는 기본적으로 혈액에서 채취되기 때문에, 간 내외의 염증 및 여러 전신 상태에 영향을 받을 수 있으므로 이를 감안하여야 한다. 추후, 간 질환의 치료 경과를 추적함에 있어 혈청표지자의 유용성에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.

2. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-1713.
3. Kim MN, Han JW, An J, et al. KASL clinical practice guidelines for noninvasive tests to assess liver fibrosis in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2024;30(Suppl):S5-S105.
4. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol* 2022;76:1362-1378.
5. Lee Y, Bae S, Kim JH, et al. Diagnostic efficacy of serum asialo α 1-acid glycoprotein levels for advanced liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B compared to that in healthy subjects: A prospective study. *J Clin Med* 2023;12:712.
6. Lee EY, Kang JH, Kim KA, et al. Development of a rapid, immunochromatographic strip test for serum asialo α 1-acid glycoprotein in patients with hepatic disease. *J Immunol Methods* 2006;308:116-123.
7. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-48.
8. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-739.
9. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
10. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
11. 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;43:1317-1325.
12. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
13. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265-1269.
14. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2328-2332.
15. Borsoi Viana MS, Takei K, Collarile Yamaguti DC, Guz B, Strauss E. Use of AST platelet ratio index (APRI Score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2009;8:26-31.
16. Calès P, Lainé F, Boursier J, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165-173.
17. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Vorácková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2008;7:350-357.
18. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
19. Narimatsu H. Development of M2BPGi: a novel fibrosis serum glyco-biomarker for chronic hepatitis/cirrhosis diagnostics. *Expert Rev Proteomics* 2015;12:683-693.
20. Harrison SA, Ratziu V, Boursier J, et al. A blood-based biomarker panel (NIS4) for non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:970-985.
21. Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, et al. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2018;53:819-826.
22. Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, et al. ADAPT: An algorithm incorporating PRO-C3 accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis. *Hepatology* 2019;69:1075-1086.
23. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2019;1:188-198.
24. Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-460.
25. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
26. Harrison SA, Ratziu V, Magnanensi J, et al. NIS2+™, an optimisation of the blood-based biomarker NIS4® technology for the detection of at-risk NASH: A prospective derivation and validation study. *J Hepatol* 2023;79:758-767.
27. Munteanu M, Tiniakos D, Anstee Q, et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:877-889.
28. 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;61:292-302.
29. Sebastiani G, Castera L, Halfon P, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1202-1216.
30. 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. *Dig Dis Sci* 2011;56:2742-2749.
31. 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;12:14.
32. 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. *PLoS One* 2012;7:e35825.
33. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure

- for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:796-809.
34. Feng S, Wang Z, Zhao Y, Tao C. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein as a diagnostic biomarker in liver cirrhosis: an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:10582.
 35. 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. *Hepatology* 2007;46:32-36.
 36. Joo SK, Kim JH, Oh S, et al. Prospective comparison of non-invasive fibrosis assessment to predict advanced fibrosis or cirrhosis in Asian patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:697-704.
 37. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:16-29.
 38. Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-409, v-vi.
 39. Paggi S, Colli A, Fraquelli M, et al. A non-invasive algorithm accurately predicts advanced fibrosis in hepatitis C: a comparison using histology with internal-external validation. *J Hepatol* 2008;49:564-571.
 40. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-736.
 41. Martinez SM, Fernández-Varo G, González P, et al. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:138-148.
 42. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol* 2013;59:236-242.
 43. Sharma C, Cococcia S, Ellis N, Parkes J, Rosenberg W. Systematic review: Accuracy of the enhanced liver fibrosis test for diagnosing advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1788-1802.
 44. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
 45. Han S, Choi M, Lee B, et al. Accuracy of noninvasive scoring systems in assessing liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Gut Liver* 2022;16:952-963.
 46. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022;71:1006-1019.
 47. Jun DW, Kim SG, Park SH, et al. External validation of the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score for assessing advanced fibrosis in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1094-1099.
 48. Pimentel SK, Strobel R, Gonçalves CG, Sakamoto DG, Ivano FH, Coelho JC. Evaluation of the nonalcoholic fat liver disease fibrosis score for patients undergoing bariatric surgery. *Arq Gastroenterol* 2010;47:170-173.
 49. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:257-268.
 50. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
 51. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:160-163.
 52. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
 53. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the "NAFLD fibrosis score" in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg* 2008;18:264-270.
 54. Wong VW, Wong GL, Chim AM, et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1682-1688.
 55. Vali Y, Lee J, Boursier J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:252-262.
 56. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis test vs FibroTest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2018;154:1369-1379.
 57. Connoley D, Patel PJ, Hogan B, et al. The Enhanced Liver Fibrosis test maintains its diagnostic and prognostic performance in alcohol-related liver disease: a cohort study. *BMC Gastroenterol* 2021;21:268.
 58. Madsen BS, Thiele M, Detlefsen S, et al. Prediction of liver fibrosis severity in alcoholic liver disease by human micro-fibrillar-associated protein 4. *Liver Int* 2020;40:1701-1712.
 59. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:16820-16830.
 60. Tatler AL. Recent advances in the non-invasive assessment of fibrosis using biomarkers. *Curr Opin Pharmacol* 2019;49:110-115.
 61. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:740-751.
 62. Munteanu M, Ratziu V, Morra R, Messous D, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:187-191.