

KHẢO SÁT SỰ TƯƠNG QUAN GIỮA CHỈ SỐ GRPI VÀ APRI VỚI ARFI TRONG ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN NHIỄM VI RÚT VIÊM GAN B MẠN

Nguyễn Đình Chương¹, Bùi Hữu Hoàng^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đánh giá xơ hóa gan (XHG) rất cần thiết khi tiếp cận bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B mạn (VRVGBM). Đo độ đàn hồi gan bằng xung lực bức xạ âm (Acoustic Radiation Force Impulse, ARFI) đã dần thay thế sinh thiết gan trong việc đánh giá XHG. Tuy nhiên, không phải tất cả các cơ sở y tế đều được trang bị. Vì thế, các xét nghiệm đánh giá XHG không xâm lấn rất cần thiết nhưng chưa được nghiên cứu nhiều tại Việt Nam.

Mục tiêu: Khảo sát giá trị ban đầu của hai chỉ số Gama Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio Index (GPRI) và Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) trong đánh giá XHG ở người nhiễm VRVGBM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang phân tích trên 114 bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán nhiễm VRVGBM chưa được điều trị, đến khám tại phòng khám Viêm Gan bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM từ 03/2019 đến 6/2019. Hai chỉ số GPRI, APRI được tính toán dựa trên các xét nghiệm chức năng gan thường quy và phân tích để đánh giá mức độ tương quan với tình trạng XHG được xác định bởi ARFI.

Kết quả: 58% bệnh nhân có tình trạng XHG đáng kể trở lên ($F \geq 2$). AST, GGT, và số lượng tiểu cầu là các biến số độc lập dự đoán XHG với tỉ số chênh lần lượt 1,49 (KTC 95% 1,02-1,67, $p < 0,001$), 1,28 (KTC 95% 1,06-1,55, $p < 0,001$), 0,58 (KTC: 95%, 0,35-0,95, $p < 0,001$). AST, GGT có mối tương quan thuận, mức độ yếu với mức độ XHG thông qua hệ số tương quan Spearman (ρ) lần lượt là 0,445 và 0,447, $p < 0,001$. Ngược lại, số lượng tiểu cầu có mối tương quan nghịch, mức độ yếu với mức độ XHG, $\rho = -0,418$, $p < 0,001$. Hai chỉ số GPRI, APRI có mối tương quan thuận, mức độ trung bình với mức độ XHG, ρ lần lượt là 0,523, 0,512, $p < 0,001$.

Kết luận: GPRI có mối tương quan với mức độ XHG đo bằng kỹ thuật ARFI tương tự chỉ số APRI.

Từ khóa: xơ hóa gan, nhiễm vi rút viêm gan B mạn

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN GPRI, APRI AND ARFI IN ASSESSING LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION

Nguyen Dinh Chuong, Bui Huu Hoang

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 25 - No. 2 - 2021: 106 - 111

Nguyen Dinh Chuong, Bui Huu Hoang

Background: Liver fibrosis assessment is an important step in chronic hepatitis B (CHB) management. Although the Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) has gradually replaced liver biopsy, it still has been available only in center hospitals. Therefore, inexpensive non-invasive fibrosis tests are highly needed but have been poorly studied in Viet Nam.

Objectives: to investigate the preliminary value of Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio

¹Khoa Tiêu Hóa, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bộ môn Nội tổng quát, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: BS. Nguyễn Đình Chương ĐT: 0336664084

Email: chuongnk2001@gmail.com

Index (GPRI) and Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) in detecting liver fibrosis in CHB patients.

Methods: In this cross-sectional study, ARFI was used as a standard to classify liver fibrosis stages based on METAVIR score. We analyzed routine liver function tests and combined indices (GPRI, APRI) to determine if these parameters were correlated with liver fibrosis stages and their strength of correlation.

Results: Of 114 treatment-naïve patients with CHB enrolled in this study, 58% had significant fibrosis ($\geq F2$). In multivariable analysis, AST, GGT and platelet were independent predictors of significant fibrosis with odds ratio 1.49 (95% confidence interval (CI), 1.02 to 1.67), 1.28 (95% CI, 1.06 to 1.55) and 0.58 (95% CI, 0.35-0.95), respectively. AST, GGT showed weak positive correlation with liver fibrosis stage, Spearman's rank correlation coefficient (ρ) 0.445 and 0.447 ($p < 0.001$), respectively. Inversely, platelet was negatively correlated with ρ -0.418 ($p < 0.001$). Both GPRI and APRI showed moderate positive correlation with ρ 0.523 and 0.512 ($p < 0.001$), respectively.

Conclusion: The GPRI has the same correlation with liver fibrosis stages assessed by ARFI as the APRI.

Keywords: liver fibrosis, chronic hepatitis B

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đánh giá mức độ xơ hóa gan (XHG) rất cần thiết trong quản lý bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B mạn (VRVGBM)⁽¹⁾. Cho đến nay, sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá XHG, tuy nhiên đây là phương pháp xâm lấn, có thể xảy ra biến chứng nguy hiểm. Đo độ đàn hồi gan bằng ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) giúp xác định XHG một cách nhanh chóng, không xâm lấn, tương quan tốt với sinh thiết gan và được FDA công nhận vào năm 2013 nhưng hiện tại chỉ phổ biến ở các bệnh viện trung tâm. Trong các chỉ dấu sinh hóa, chỉ số APRI (Platelet Ratio Index) đã được Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo có thể sử dụng để chẩn đoán XHG ở các quốc gia với nguồn lực hạn chế vào năm 2015⁽²⁾. Năm 2016, nghiên cứu ở Châu Phi cho thấy chỉ số GPRI có giá trị chẩn đoán XHG tốt hơn APRI⁽³⁾. Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của APRI và ARFI trong đánh giá XHG nhưng chưa có đề tài khảo sát giá trị chẩn đoán XHG của GPRI ở bệnh nhân nhiễm VRVGBM.

Mục tiêu

Khảo sát tỉ lệ XHG đáng kể trở lên ở người nhiễm VRVGBM bằng phương pháp ARFI.

Khảo sát các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng dự đoán XHG ở người nhiễm VRVGBM.

Khảo sát sự tương quan giữa GPRI, APRI và

ARFI trong đánh giá XHG ở người nhiễm VRVGBM.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân đến khám tại phòng khám Viêm Gan bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 3/2019-6/2019.

Tiêu chuẩn chọn vào

Bệnh nhân 18 tuổi trở lên, bị nhiễm VRVGBM (có xét nghiệm HBsAg dương tính > 6 tháng hoặc HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính) và chưa từng điều trị thuốc kháng vi rút.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đồng nhiễm vi rút viêm gan C, uống rượu nhiều (nam >60g cồn/ngày, nữ >40g cồn/ngày), xơ gan mất bù, đợt cấp trên nền nhiễm VRVGBM, ung thư gan, gan nhiễm mỡ, các bệnh lý tắc mật khi phát hiện qua siêu âm B-mode.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả có phân tích.

Cỡ mẫu

Tính cỡ mẫu theo công thức:

$$N = 3 + \frac{C}{0,25 \times (\ln(\frac{1+r}{1-r}))^2}$$

Với α (sai lầm loại 1) = 0,01 và β (sai lầm loại

2)=0,05 thì C=19,84. Hệ số tương quan rho=0,589 theo nghiên cứu của Nguyễn Trung Thi⁽⁴⁾. Ta có n ≥ 47 bệnh nhân.

Nghiên cứu chúng tôi thu nhận được 114 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu.

Thu thập và xử lý số liệu

Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn, đồng ý tham gia nghiên cứu được thu thập thông tin theo mẫu. Giá trị giới hạn trên bình thường của AST, ALT là 40 U/L với nam, 31 U/L với nữ, còn GGT là 40 U/L cho cả hai giới. Chỉ số APRI và GPRI được tính như sau:

$$APRI = \frac{AST/ULN*}{Tiểu cầu(10^9/L)} \times 100$$

$$GPRI = \frac{GGT/ULN*}{Tiểu cầu(10^9/L)} \times 100$$

ULN (Upper Limit of Normal): giá trị giới hạn trên bình thường.

Siêu âm ARFI được thực hiện bởi bác sĩ chẩn đoán hình ảnh với máy Siemens ACUSON S2000 có cài đặt tính năng ghi hình ARFI trên đầu dò cong C1, đa tần số 1-4 MHz và phần mềm định lượng sờ mô ảo (Virtual Tough Qualification).

Bảng 1: Phân độ XHG theo METAVIR dựa vào vận tốc sóng biến dạng đo bởi kỹ thuật ARFI

Phân độ XHG theo METAVIR	Giá trị ngưỡng của vận tốc sóng biến dạng (m/s)			
	≥F1	≥F2	≥F3	F4
	1,23	1,34	1,55	1,86

Thống kê phân tích số liệu bằng phần mềm R 3.5.2. Biến số liên tục được trình bày dưới dạng trung bình nếu phân phối chuẩn, hoặc

Bảng 2: Đặc điểm dân số nghiên cứu

Yếu tố	Chung N (%)	Không xơ hóa hoặc xơ hóa nhẹ N=48	Xơ hóa đáng kể hoặc hơn (F≥2) N=66	Giá trị p
Tuổi (năm)	46,55 ± 11,4	44,60 ± 9,81	47,97 ± 11,89	0,101
Giới nam n(%)	61 (53,5%)	21 (43,75%)	40 (60,61%)	0,115
BMI (kg/m ²)	21,95 ± 2,89	21,71 ± 2,88	22,12 ± 2,91	0,452
HBeAg âm	88 (77%)	41 (85,41%)	47 (71,21%)	0,119
AST (U/L)	35,37 ± 14,37	24,96 ± 5,81	42,95 ± 16,82	<0,001
ALT (U/L)	31,69 ± 21,09	24,71 ± 11,74	36,77 ± 24,73	<0,001
GGT (U/L)	37,16 ± 26,48	25,10 ± 10,54	45,92 ± 30,88	<0,001
Hemoglobin (g/l)	140,55 ± 15,34	138,85 ± 14,29	141,78 ± 16,05	0,307
Bạch cầu (G/L)	7,01 ± 1,89	7,47 ± 1,90	6,68 ± 1,82	0,028

trung vị nếu không phân phối chuẩn. Biến số định danh được trình bày dưới dạng phần trăm.

So sánh trung bình của hai nhóm phân phối chuẩn bằng T-test, từ 3 nhóm trở lên bằng phân tích phương sai 1 yếu tố (one way ANOVA).

So sánh hai tỉ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương. Phân tích hồi quy Logistic để tìm yếu tố dự đoán XHG.

Đánh giá tương quan một biến số liên tục với một biến số thứ tự bằng tương quan Spearman.

Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

Y đức

Nghiên cứu này được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. HCM, số 116/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 20/3/2019.

KẾT QUẢ

Từ tháng 3/2019 đến tháng 6/2019, có 114 bệnh nhân nhiễm VRVGBM tham gia nghiên cứu. Kết quả phân tích trên nhóm dân số nghiên cứu này như sau:

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Đa số bệnh nhân có xét nghiệm huyết học và sinh hóa cơ bản bình thường. Giảm số lượng tiểu cầu là bất thường nhiều nhất với khoảng 15% trường hợp. Khoảng 1/3 bệnh nhân ghi nhận có tăng GGT trong khi đó tỉ lệ bệnh nhân tăng AST, ALT thấp hơn, xấp xỉ 20%. Gần 2/3 dân số nghiên cứu (58%) có XHG đáng kể trở lên (F≥2). Đặc điểm các đối tượng nghiên cứu được trình bày trong *Bảng 2*.

Yếu tố	Chung N (%)	Không xơ hóa hoặc xơ hóa nhẹ N=48		Xơ hóa đáng kể hoặc hơn (F $\geq$ 2) N=66			Giá trị p
Tiểu cầu (G/L)	220,71 $\pm$ 66,67	249,08 $\pm$ 47,78		200,08 $\pm$ 71,06			<0,001
Creatinin (mg/dl)	0,9 $\pm$ 0,17	0,86 $\pm$ 0,16		0,92 $\pm$ 0,16			0,068
HBV DNA (log IU/ml)	4,37 $\pm$ 1,74	4,40 $\pm$ 1,02		4,36 $\pm$ 0,98			0,355
Phân độ XHG (n)		F0	F1	F2	F3	F4	
		39	9	28	27	11	

Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng dự đoán XHG

Giá trị của AST, ALT, GGT, số lượng tiểu cầu, bạch cầu máu ngoại biên đạt sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm XHG đáng kể trở lên và nhóm không XHG hoặc XHG nhẹ.

Khi phân tích hồi quy logistic chỉ ghi nhận AST, GGT và số lượng tiểu cầu là các biến số độc lập dự đoán XHG với tỉ số chênh lần lượt 1,49 (KTC 95%: 1,02-1,67, p <0,001), 1,28 (KTC 95%: 1,06-1,55, p <0,001), 0,58 (KTC: 95%, 0,35-0,95, p <0,001) (Bảng 3).

Bảng 3: Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến xơ hóa gan đáng kể trở lên

Biến số	Đơn vị	OR (KTC 95%)	P (LR-test)
AST	5 U/L	1,49 (1,02-1,67)	0,031
ALT	5 U/L	0,95 (0,75-1,2)	0,649
GGT	5 U/L	1,28 (1,06-1,55)	0,005
Bạch cầu	1 G/L	0,85 (0,64-1,12)	0,230
Tiểu cầu	60 G/L	0,58 (0,35-0,95)	0,028

AST, GGT có mối tương quan thuận, mức độ yếu với mức độ XHG, rho lần lượt là 0,445 và 0,447, p <0,001. Ngược lại, số lượng tiểu cầu có mối tương quan nghịch, mức độ yếu với mức độ XHG, rho=-0,418, p <0,001 (Bảng 4).

Bảng 4: Tương quan giữa các xét nghiệm và giai đoạn xơ hóa gan đo bằng kỹ thuật ARFI

Biến số	Rho	Chỉ số p
AST	0,445	<0,001
GGT	0,447	<0,001
Tiểu cầu	-0,418	<0,001

Mối tương quan giữa APRI và GPRI với mức độ XHG đo bằng kỹ thuật ARFI

Bảng 5: Tương quan giữa APRI, GPRI và giai đoạn xơ hóa gan đo bằng kỹ thuật ARFI

	Giai đoạn XHG	
	Rho	Chỉ số p
APRI	0,512	<0,001
GPRI	0,523	<0,001

Chỉ số APRI, GPRI đều có mối tương quan thuận, mức độ trung bình với mức độ XHG, rho lần lượt là 0,512 và 0,523, p <0,001 (Bảng 5).

BÀN LUẬN

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Số lượng tiểu cầu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 220,71 $\pm$ 66,67 G/L. Kết quả này gần với nghiên cứu của Wang RQ (197,14 G/L)⁽⁵⁾ và cao hơn tác giả Lemoine M (177 G/L)⁽³⁾. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận giá trị trung bình của AST, ALT, GGT lần lượt là 35,37 $\pm$ 14,37, 31,69 $\pm$ 21,09, 37,16 $\pm$ 26,48 U/L tương tự nghiên cứu của Wang RQ⁽⁵⁾ nhưng thấp hơn các chỉ số trong nghiên cứu của Lemoine M⁽³⁾. Cách chọn mẫu trong nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nhóm tác giả Wang RQ, trong khi đó tác giả Lemoine M lựa chọn các bệnh nhân nguy cơ cao XHG nên dẫn đến những khác biệt như trên.

Phân tích gộp năm 2019 tại Trung Quốc ghi nhận tỉ lệ XHG đáng kể ở người nhiễm VRVGBM là 58%⁽⁶⁾. Nghiên cứu trong 19 năm trên 253 bệnh nhân nhiễm VRVGBM ở Đức cho thấy tỉ lệ XHG đáng kể là 36%⁽³⁾. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ XHG đáng kể trở lên là 58% khi đo bằng ARFI. Chính vì vậy, khi tiếp cận một bệnh nhân nhiễm VRVGBM, mặc dù AST, ALT bình thường vẫn nên tầm soát XHG bằng các phương tiện không xâm lấn⁽⁷⁾.

Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng dự đoán XHG

Trong nghiên cứu của chúng tôi, AST và số lượng tiểu cầu là hai yếu tố tiên lượng XHG đáng kể có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng phù hợp và được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trên đối tượng nhiễm VRVGBM bởi các tác giả Seto WK⁽⁸⁾, Xiao L⁽⁹⁾. Khi tình trạng XHG tiến

triển dẫn đến hai hậu quả: một là giảm tổng hợp thrombopoetin từ đó giảm sản xuất tiểu cầu, hai là tăng áp tĩnh mạch cửa dẫn đến tăng bất giữ và phá hủy tiểu cầu ở lách. Ngoài ra, XHG càng nặng làm tổn thương ty thể, tăng giải phóng AST bởi vì AST ở trong ty thể và bào tương nhiều hơn ALT.

Bên cạnh AST và số lượng tiểu cầu, GGT cũng là xét nghiệm được chứng minh là xét nghiệm dự đoán XHG đáng kể trong nghiên cứu của chúng tôi. Gần đây, đã có nhiều nghiên cứu xây dựng mô hình bao gồm biến số GGT để dự đoán XHG ở bệnh nhân nhiễm VRVGBM như tác giả Wang Y (2013)⁽¹⁰⁾, Lemoine M (2015)⁽³⁾ và Li Q (2017)⁽¹¹⁾. Điều này chứng tỏ kết quả hằng định giữa các nghiên cứu về mối liên hệ giữa GGT và XHG ở bệnh nhân nhiễm VRVGBM.

Hệ số tương quan Spearman của GGT và số lượng tiểu cầu với các giai đoạn XHG trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 0,447 và -0,418, gần giống với nghiên cứu của Leimone M (0,48 và -0,318)⁽³⁾. AST cũng tương tự như vậy với hệ số tương quan là 0,445 trong nghiên cứu của chúng tôi. Chính vì mối tương quan yếu nên trong thực hành lâm sàng các biến số thường được kết hợp để tăng độ chính xác trong dự đoán XHG.

Mối tương quan giữa APRI và GPRI với mức độ XHG đo bằng kỹ thuật ARFI

Chỉ số APRI có mối tương quan thuận, trung bình với mức độ XHG đo bằng kỹ thuật ARFI với $\rho=0,512$. Kết quả này gần tương tự với nghiên cứu của Lê Trung Thi ($\rho=0,589$)⁽⁴⁾ và Huang R (2017) ($\rho=0,404$)⁽¹²⁾. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận $\rho=0,523$ giữa GPRI và mức độ XHG đo bằng kỹ thuật ARFI, phù hợp với các nghiên cứu của Lemoine M ($\rho=0,53$)⁽³⁾ và Huang R ($\rho=0,511$). Sự kết hợp giữa các chỉ số đã tăng mức độ tương quan so với từng chỉ số đơn lẻ.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mức độ XHG ở 114 bệnh nhân nhiễm HBV mạn bằng chỉ số APRI, GPRI

có đối chứng với kỹ thuật ARFI, chúng tôi có các kết luận sau đây:

Tỉ lệ XHG đáng kể trở lên ($F \geq 2$) đo bằng kỹ thuật ARFI ở bệnh nhân nhiễm VRVGBM, chưa điều trị là 58%.

Các yếu tố độc lập tiên đoán mức độ XHG đáng kể ở người nhiễm VRVGBM là nồng độ AST, GGT huyết thanh, số lượng tiểu cầu.

Chỉ số APRI, GPRI có mối tương quan thuận, mức độ trung bình với rho lần lượt là 0,512 và 0,523, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) với mức độ XHG đo bằng kỹ thuật ARFI.

Chúng tôi hy vọng sẽ có nhiều nghiên cứu khác quy mô lớn hơn, có đối chiếu với giải phẫu bệnh để xác định ngưỡng cắt của chỉ số GPRI trong việc chẩn đoán XHG đáng kể ở người nhiễm VRVGBM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B". *Hepatology* 63(1):261-283.
2. Eurosurveillance editorial team (2015). "WHO publishes first guidelines for hepatitis B treatment". *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*, 20(10):21061.
3. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, et al (2016). The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut*, 65(8):1369-1376.
4. Lê Trung Thi (2011). Tương quan giữa tốc độ sóng biến dạng của siêu âm Acuson S2000 với các xét nghiệm xâm lấn thường dùng. *Kỷ Yếu Hội Nghị Khoa Học Bệnh Viện Giang*, pp.228-232.
5. Wang RQ, Zhang QS, Zhao SX, et al (2016). 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*, 44(6):1302-1313.
6. Lian MJ, Zhang JQ, Chen SD et al (2019). Diagnostic accuracy of γ -glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio for predicting hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 31(5):599-606.
7. Göbel T, Erhardt A, Herwig M, et al (2011). High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol*, 83(6):968-973.
8. Seto WK, Lai CL, Ip PPC, et al (2012). A Large Population Histology Study Showing the Lack of Association between ALT Elevation and Significant Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *PLoS ONE*, 7(2):e32622.
9. Xiao L, Xian J, Li Y, et al (2014). Parameters associated with significant liver histological changes in patients with chronic hepatitis B. *ISRN Gastroenterol*, doi: 10.1155/2014/913890.
10. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, et al (2013). "Prediction of significant fibrosis and cirrhosis in hepatitis B e-antigen negative

patients with chronic hepatitis B using routine parameters: Liver fibrosis prediction using routine data". *Hepatol Res*, 43(5):441–451.

11. Li Q, Lu C, Li W, et al (2017). The gamma-glutamyl transpeptidase-to-albumin ratio predicts significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*, 24(12):1143–1150.
12. Huang R, Wang G, Tian C, et al (2017). Gamma-glutamyl-transpeptidase to platelet ratio is not superior to APRI, FIB-4 and

RPR for diagnosing liver fibrosis in CHB patients in China. *Sci Rep*, 7(1): 8543.

Ngày nhận bài báo: 10/11/2020

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 01/02/2021

Ngày bài báo được đăng: 10/03/2021