

A Study on the Prediction Model of Recurrence Risk in Chronic Hepatitis B Patients After Discontinuation of Antiviral Therapy

Li Lin

Pingtang Comprehensive Experimental Zone Hospital, Fujian Province, Fuzhou, Fujian, 350400, China

Abstract

Objective: To construct a predictive model for the risk of recurrence after discontinuation of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B, providing quantitative basis for decisions on treatment discontinuation and follow-up management. **Methods:** A total of 412 patients with chronic hepatitis B (CHB) who met the criteria for treatment discontinuation from 2015 to 2023 were included. These patients were followed up for 24 months. Multiple clinical and virological indicators before and after treatment discontinuation were collected. A model was constructed using univariate analysis and multivariate logistic regression, and its performance was evaluated using ROC curves and Bootstrap validation.

Keywords

Chronic Hepatitis B; Antiviral Therapy; Treatment Interruption; Recurrence; Prediction Model; Risk Factors

慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗停药后复发风险的预测模型研究

林立

福建省平潭综合实验区医院, 中国·福建 福州 350400

摘要

目的: 构建慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗停药后复发风险预测模型, 为停药决策与随访管理提供量化依据。**方法:** 纳入2015—2023年符合停药标准的CHB患者412例, 随访24个月, 收集停药前后多项临床与病毒学指标, 采用单因素分析及多因素Logistic回归构建模型, 运用ROC曲线与Bootstrap验证评估效能。**结果:** 共129例复发(31.3%), HBsAg > 2000 IU/mL、治疗时间 < 36个月、肝纤维化指标四项阳性、停药后病毒学不稳为独立风险因素。模型AUC=0.871, 性能良好。**结论:** 该模型可有效预测停药后复发风险, 具有临床应用价值。

关键词

慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 停药; 复发; 预测模型; 风险因素

1 引言

慢性乙型肝炎在我国具有极高的疾病负担, 长期抗病毒治疗是控制疾病进展、降低肝硬化与肝癌风险的关键策略。随着治疗指南不断更新, 部分患者在维持长期病毒抑制、实现HBsAg血清学转换或达到HBsAg低水平等条件后可考虑停药。然而, 停药后复发风险显著, 不同研究报道的复发率在20%—70%之间, 复发不仅影响患者生活质量, 也可能导致肝炎迁延与肝功能失代偿。因此, 构建可量化、可操作的复发风险预测模型, 对指导临床制定个体化停药计划具有重要临床意义。本研究基于真实临床随访数据, 探讨

CHB停药后复发相关因素, 并构建复发风险预测模型, 为停药管理提供数据支撑。

2 研究对象与资料来源

2.1 研究对象纳入与排除条件

本研究以2015—2023年在某三级甲等医院接受规范化抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者为研究人群。为保证研究结果的科学性与一致性, 严格按照《慢性乙型肝炎防治指南》设定纳入标准。具体包括: 患者经明确诊断为CHB, 连续接受核苷(酸)类似物治疗不少于24个月, 停药前HBV DNA持续阴性、ALT稳定在正常范围, 并具有完整的临床随访资料。排除标准旨在避免影响复发评估的混杂因素, 主要包括失代偿期肝硬化、HCV或HIV等联合感染、妊娠或哺乳期、合并自身免疫性肝病等免疫系统紊乱疾病, 以及因

【作者简介】林立(1975—), 男, 中国福建福州人, 本科, 主治医师, 从事感染疾病科肝病研究。

客观原因无法按规范随访者。最终符合条件的患者共计 412 例，均进入后续分析流程，样本量满足模型构建与统计分析要求。

2.2 临床资料收集与变量设定

为全面分析停药后复发风险，研究基于电子病历系统及随访记录收集患者多维度资料。一般信息包括年龄、性别、BMI、既往病史及抗病毒药物类型；实验室指标涵盖停药前后 HBV DNA、HBsAg 定量、ALT、AST、TBIL 等关键指标；肝脏状况通过肝胆胰脾门静脉彩超、肝纤维化指标四项，以反映纤维化程度。此外，还记录 HBeAg 状态及治疗持续时间等免疫学与治疗相关变量。本研究对复发进行明确界定：停药后随访期间 HBV DNA ≥ 2000 IU/mL 或 ALT 水平超过正常值两倍，并排除其他诱因导致的肝功能异常。上述多维度变量为后续单因素筛选及多因素模型构建提供了完整的数据基础。

2.3 研究伦理与数据处理流程

本研究严格遵守医学研究伦理原则，所有患者在治疗及随访前均签署知情同意书，确保研究过程的透明度与患者权益保护。研究方案经医院伦理委员会审查批准，符合临床研究伦理要求。在数据处理方面，采用双人独立录入与核对方式减少人为错误，提升数据准确性。统计分析使用 SPSS 26.0 软件进行常规统计描述、单因素及多因素分析；预测模型构建、ROC 曲线绘制及内部验证由 R 软件完成，以提高模型分析的精确性与可重复性。为确保数据安全性与隐私保护，所有资料均进行匿名化处理，仅用于科研分析，不涉及任何可识别个人信息。整体流程严格、规范，为研究结果的可靠性提供充分保障。

3 慢性乙型肝炎停药后复发的现状与影响因素分析

3.1 停药后复发总体情况及特点

在 412 例纳入随访的慢性乙型肝炎患者中，停药后 24 个月的总体复发率为 31.3%，其中超过半数复发事件集中在停药后前 6 个月，提示停药初期为病毒反弹的高危阶段。复发多以 HBV DNA 复阳为早期表现，较 ALT 升高更早出现，说明病毒复制恢复常早于肝细胞损伤。特征分析显示，复发患者普遍存在停药时 HBsAg 水平较高、治疗时间偏短及肝纤维化程度较高的情况，提示病毒复制残余量、免疫控制稳定性和肝纤维化程度在复发风险形成中具有重要作用。总体来看，停药后复发具有时间集中性及与病毒学和肝脏状态密切相关的特点，为后续预测模型的变量筛选提供了明确依据。

3.2 单因素分析结果

为识别可能影响复发的因素，本研究对复发组与未复发组进行基线变量比较。结果显示，两组在年龄、性别、BMI 等人口学变量方面无显著差异；ALT、AST 等基础肝

功能指标亦无明显差别，提示这些常规指标不足以预测复发风险。相比之下，病毒学及肝脏状态相关指标差异显著，包括停药时 HBsAg 水平、抗病毒治疗时长、肝脏纤维化程度均与复发密切相关。复发组停药后 3 个月出现病毒学抑制不稳的比例明显更高，说明停药后早期 HBV DNA 动态变化具有重要预警功能。上述因素在统计学上的显著性为后续多因素回归分析提供了基础，也反映了复发风险与病毒复制残余、免疫控制及肝纤维化程度的关联。

指标	复发组 (n=129)	未复发组 (n=283)	P 值
停药时 HBsAg(IU/mL)	216 ± 83	74 ± 52	<0.001
治疗时间(月)	28.4 ± 9.2	41.7 ± 11.6	<0.001
肝纤维化指标四项(阳性)	57.6%	21.4%	<0.001
停药后 3 个月 HBV DNA 变化	不稳率 38.0%	不稳率 8.4%	<0.001

3.3 多因素分析与主要风险因素识别

将单因素分析中显著的变量纳入 Logistic 回归模型后，最终识别出四个独立风险因素：停药时 HBsAg > 2000 IU/mL、抗病毒治疗时间少于 36 个月、肝纤维化指标四项阳性以及停药后 3 个月 HBV DNA 阴转不稳。这些因素综合反映了停药前患者的病毒学状态、抗病毒治疗的充分性、肝脏纤维化水平以及停药后免疫控制能力。其中 HBsAg 水平和肝纤维化指标四项分别反映病毒储备量和肝组织炎症基础，治疗时间不足提示免疫稳态尚未巩固，而停药后早期病毒学波动则具有高度预测价值。这些独立因素不仅为模型构建提供了稳定变量，也与既往研究结果一致，说明本研究具有良好的临床解释性和科学可靠性。

4 复发风险预测模型的构建与验证

4.1 模型构建方法与核心变量筛选

本研究在构建停药后复发预测模型时，以复发发生与否作为因变量，将单因素分析中达到统计学显著性的指标纳入 Logistic 回归分析，筛选独立影响因素。变量选择遵循“统计显著性—临床合理性—数据可获得性”相结合的原则，使模型既具科学严谨性，又具临床可操作性。最终纳入模型的四个核心变量包括停药时 HBsAg 水平、抗病毒治疗总时长、肝纤维化指标四项以及停药后 3 个月 HBV DNA 抑制的稳定性。上述指标分别反映病毒复制残余程度、免疫控制巩固程度、肝纤维化水平以及停药早期病毒学动态，为预测复发提供多维度信息。通过计算各变量的回归系数并组合生成复发概率，形成具有量化特征的预测模型。该模型结构简洁、指标易获取，能够嵌入临床信息系统，为停药决策提供直观且可靠的风险评估工具。

4.2 模型效能评价与 ROC 曲线分析

模型建立后采用 ROC 曲线对其预测性能进行评价。ROC 曲线综合展示模型在不同阈值设置下的敏感度与特异度，是评价预测模型有效性的标准方法。本研究所得 AUC

值为 0.871, 表明模型具有良好的区分能力, 可较准确识别停药后可能复发的患者。以最佳截断点为界, 敏感度达 81.2%, 特异度为 78.5%, Youden 指数为 0.597, 显示模型在“识别风险”与“避免误判”之间实现了较佳平衡。与部分复杂模型相比, 本模型使用的变量数量适中, 但预测效能不下降, 且参数均与病毒学和肝脏病理机制相关, 增加了模型的解释力。总体来看, 该模型既具较高预测能力, 又能在实际临床场景中方便使用, 适合作为停药风险评估的辅助工具。

指标	数值
AUC	0.871
敏感度	0.812
特异度	0.785
Youden 指数	0.597

4.3 模型内部验证与风险分层构建

为验证模型的稳定性与泛化能力, 本研究采用 Bootstrap 重复抽样方法进行内部验证。通过对原始样本进行 1000 次重复抽样并重新计算 AUC, 获得验证后平均 AUC 为 0.864, 与原模型 AUC 差异极小, 说明模型具有较高稳健性, 不易受样本微小扰动影响。在模型验证基础上, 根据预测概率构建复发风险分层体系, 将患者划分为低风险 (< 20%)、中风险 (20%—50%) 及高风险 (> 50%) 三类。风险分层有助于将预测结果应用于临床实践, 使随访策略更具针对性: 低风险患者可常规监测, 中风险患者需加强病毒学与肝功能随访, 高风险患者则不宜停药或需缩短随访间隔。风险分层实现了由“经验判断”向“量化管理”的转变, 为个体化停药策略的制定提供了可靠依据, 并可结合医院信息化系统推广应用。

风险等级	预测概率	建议
低风险	<20%	可按指南停药并常规随访
中风险	20%-50%	加强随访频次, 3 个月检测一次
高风险	>50%	建议延长抗病毒治疗, 不宜停药

5 复发风险预测模型的临床应用与未来优化方向

5.1 模型在停药决策中的应用价值

在慢性乙型肝炎的长期规范化管理中, 停药时机的准确判断对维持治疗效果至关重要。传统停药标准如 HBcAg 转阴、HBV DNA 阴性及 ALT 正常虽具有指导意义, 但无法全面反映患者体内病毒复制残留及免疫控制水平, 存在评价单一、个体差异较大的局限。本研究构建的复发风险预测模型, 综合停药时 HBsAg 水平、抗病毒治疗时长、肝纤维化指标及停药后早期病毒学稳定性等关键因素, 能够以量化方式评估复发概率, 为临床提供更具可操作性的个体化停药依据。通过模型分层, 复发高风险患者可在停药前延长治疗周期或加强监测, 而低风险患者可在保证安全性的前提下适时停药, 以减少长期用药带来的成本与耐药风险。整体而言,

该模型有助于减少经验化判断, 提高停药决策的精准度, 为构建科学、可控的“精准停药策略”提供数据支持。

5.2 在随访管理与复发预警中的作用

停药后的监测是慢性乙型肝炎管理的核心环节, 复发常发生于停药后前 6—12 个月, 若监测不及时容易导致病情恶化。预测模型的应用使随访策略得以更加差异化和目标化。对于评估为中高风险的患者, 模型可提示在停药后初期即实施强化型监测, 例如将常规 3 个月一次的随访频率提升至 1—2 个月一次, 重点监测 HBV DNA、ALT、AST 和 HBsAg 定量变化, 以便尽早识别病毒复制回升趋势。在停药后病毒学抑制不稳的患者中, 预测模型可协助判断其是否存在潜在免疫控制不良或肝脏炎症持续状态, 提示临床团队提前进行肝脏评估, 如肝纤维化指标, 肝彩超实质体现、胆红素水平及炎症标志物分析, 防止急性肝炎加重。此外, 模型为患者教育与自我管理提供依据, 使患者能够理解自身风险等级, 提高自我监测意识, 从而增强治疗依从性。通过智慧随访平台或电子健康档案系统结合模型结果生成随访提醒, 也有助于形成复发早预警机制, 从根本上提升停药后管理质量。

5.3 模型的局限与优化方向

尽管本研究构建的预测模型在识别停药后复发风险方面表现良好, 但仍存在一定局限。首先, 研究基于单中心数据, 区域特征、患者来源及治疗模式相对集中, 可能限制模型的外部推广性。不同地区的 HBV 基因型分布、治疗药物策略和患者免疫学特征存在差异, 均可能影响复发风险评估, 因此未来需开展多中心、大样本验证研究, 以提升模型的普适性和稳健性。其次, 本研究纳入的变量主要集中在临床常规指标, 未整合免疫学标志物、基因表达特征及病毒变异相关信息, 这在一定程度上限制了模型对深层次生物学机制的反映。可考虑结合新型肝纤维化指标、T 细胞功能标志物、HBV RNA 或 cccDNA 等更敏感指标, 以提升预测精度。此外, 人工智能技术如机器学习、深度学习算法在医学预测中的应用日益广泛, 未来可将其与本模型结合, 构建更复杂的非线性预测模型, 从而提高对不同类型复发的识别能力。最后, 模型虽然在研究中表现稳定, 但在临床使用场景下仍需开发易用版本, 如嵌入临床信息系统的计算工具或手机端风险评估程序, 以促进模型在日常医学实践中的广泛应用。

6 结语

本研究基于真实临床队列, 构建了慢性乙型肝炎停药后复发风险预测模型, 识别出 HBsAg 水平、治疗时间、肝纤维化指标与停药后病毒学抑制稳定性等关键因素。模型具有良好的预测效能, 可为临床提供定量化、可操作的工具。在 CHB 管理从“长期维持治疗”向“精准停药策略”转变的趋势下, 本模型为规范化停药管理和复发预警体系构建具有重要价值。未来应进一步开展多中心研究, 并探索与影像

组学、生物标志物及智能分析技术的融合，以持续提升模型的稳定性与推广性。

参考文献

- [1] 龙林. 118例慢性乙型肝炎IFN- α 抗病毒治疗并随访10年临床特征分析[D]. 南昌大学, 2019.
- [2] 袁灵. 慢性乙型肝炎患者停用核苷(酸)类药物致肝炎复发进展为慢加急性肝衰竭的相关危险因素分析[D]. 遵义医科大学, 2019.
- [3] 沈慧杰, 王海艳. HBsAg定量对经ETV抗病毒达停药标准并停药
- 的慢性乙型肝炎患者远期疗效的预测价值[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(02): 158-159.
- [4] 王燕, 蔡满媛, 唐芳, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗疗程与复发率的观察及护理对策[J]. 哈尔滨医药, 2017, 37(04): 390-391.
- [5] 万谟彬. 慢性乙型肝炎复发再治疗的相关问题及思考[C]//中华医学会, 中华医学会感染病学分会. 第四届全国病毒性肝炎慢性化、重症化基础与临床研究进展学术会议论文汇编. 上海: 上海长海医院感染科, 2014: 43-45.