

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.039

依从性对核苷类似物治疗慢性乙型肝炎产生耐药影响的研究进展*

黄成综述,石小枫[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院感染科 400010)

关键词:病人依从;肝炎,乙型,慢性;核苷;耐药

中图分类号:R-1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)28-3800-03

《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]指出其治疗的总体目标是长期抑制 HBV 处于检出下限,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓疾病进展,延长存活时间。治疗慢性乙型肝炎的药物繁多,其中抗病毒治疗是关键。核苷类似物因具有较多的优点而广泛用于临床。但是无论何种核苷类似物均难以彻底清除病毒,且治疗疗程长。在长期的治疗过程中病毒可能发生变异而耐药,耐药是导致疾病进展、导致并发症发生的高危因素。引起病毒耐药的原因除了病毒、药物等客观因素,也有患者服药依从性等主观因素,而患者依从性对耐药的发生更重要^[2]。本文拟对依从性的概念、危害及其对病毒耐药的影响、依从性差的主要因素及如何提高患者依从性 5 方面作综述。

1 依从性相关概念

依从性(adherence)是指遵从建议或指令的行为,在医学上,它反映了患者对医疗工作者的依从程度^[3],目前关于患者依从性的研究最主要集中于服药依从性。服药依从性是指限定的时间内,被患者实际服用的药物量占该期间内药物处方量的百分比例^[3],患者服药依从性可从服药的剂量和服药的间隔时间、服药的方法等与医嘱相一致的程度来反映^[4]。

2 依从性评估方法

参照 Morisky 等^[5]设计的慢性病服药依从性量表(morisky medication adherence scale 8-item version,MMAS8-item version),设计适合评估慢性乙型肝炎患者依从性的量表,即通过以下几个问题来评估:是否存在医生建议服用某种药物,自己却选择其他药物;是否有时忘记服药(无论任何原因);当自觉症状较前明显改善时,是否曾减量服药或者停药;当服药后自觉症状加重或者出现其他症状时,是否减量服药或者停药;是否存在服药过程中,未经过医生指导,自行换药。5 个问题均答“否”,即为依从性好;1 个及以上回答“是”,可评估为依从性差^[5]。另外,许卫华等^[6]参照我国普遍认同的依从性的涵义及国内外相关文献来构建量表结构,并据此形成量表条目,来对患者抗病毒治疗依从性的影响因素进行评估。量表包括了患者服药依从行为表现及依从行为的健康信念两个方面,按服药时间间隔服药、按处方药量服药等 16 条条目对患者进行评估。

3 依从性研究现状

临床研究表明^[7-10],患者服药情况与治疗结果密切相关。在研究接受蛋白酶抑制剂为基础方案的人类免疫缺陷病毒感染患者中发现近乎完美的依从性(95%)可维持病毒抑制和防止耐药发生。同样,高血压患者至少 80% 规律服用降压药发展成为冠状动脉疾病、脑血管疾病和充血性心脏衰竭可能性小。

服药依从性在慢性乙型肝炎防治领域的研究略显薄弱,近年来才逐渐引起大家的重视。国外 1 项关于持久性和依从性对核苷类似物治疗慢性乙型肝炎研究表明,无论新近服药患者还是服药时间长的患者,服药依从性小于 70% 者超过 40%,服药依从性小于 50% 者超过 5%^[11],提示依从性现状较差。国内 2009 年 1 项在全国 21 个省份展开调查结果显示,我国乙型肝炎患者在治疗中存在不清楚疗程、不能规范化随访、不能坚持用药三大问题。这项关于依从性调研显示,部分患者健康信念差,缺乏对疾病及治疗的正确认识,同时存在服药不规范(约 22%)的行为,其中 50% 导致了疾病进展。由此可见我国慢性乙型肝炎患者依从性问题同样不容乐观。

4 患者用药依从性差产生的危害

依从性差不仅直接危害患者自身利益,更甚者会影响到社会。(1)导致疾病未根治,进而导致复发、恶化甚至死亡;(2)导致治疗失败,出现耐药,增大后续治疗难度,增加了治疗费用。部分患者对依从性的重要性缺乏正确认识与理解,服药过程中随意调整剂量、更换药物种类、随意停药,以致治疗失败,甚至耐药发生,增大后续治疗难度;(3)出现不良反应或严重中毒,部分患者不在医生指导下服药,随意增加剂量或者联用其他药物,导致药物毒副作用发生。近年来,国内外药源性疾病的发生率均呈逐年上升趋势;(4)导致传染性疾病的传播,由于药物的滥用,许多传染性疾病预防不理想,甚至导致变异的病原微生物种类逐渐增多,肺结核、性病等传染性疾病卷土重来给我们敲响了警钟;(5)干扰新药的临床试验结果,由于患者服药依从性差,影响试验数据的真实可靠性,导致试验失败。

5 依从性差对乙型肝炎病毒耐药的影响

乙型肝炎病毒在体内复制速度极快,每 24 小时可复制 $10^{12} \sim 10^{13}$ 拷贝,其为 DNA-RNA-DNA 的复制过程,但 HBV 逆转录酶缺乏严格的校正机制,易导致逆转录过程中的核苷酸的错配,大约存在 $1/10^5$ 的错配概率。这种错配可能导致某些位点的突变,出现原发性耐药^[12]。除了原发性耐药外,耐药在药物方面的因素,学者们提出了基因屏障和药代动力学屏障的学说。基因屏障^[12]是指:只出现一个位点的基因变异就产生耐药的药物比同时出现多个位点突变才产生耐药的药物更容易发生耐药现象。药代动力学屏障^[13]是指:治疗过程中选择出变异株的概率主要取决于药物抑制病毒复制的强度,能力越强,耐药的概率越小。基因屏障和药代动力学屏障都可能由于依从性差而发生改变。

增大服药的时间间隔及减少服药剂量,致使有效血药浓度降低,抑制病毒作用效果减弱,直接改变了抗病毒药物的药代动力学屏障,增加了其发生耐药的机会。另外随着治疗时间延

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270503)。 作者简介:黄成(1986-),住院医师,硕士,主要从事病毒性肝炎的免疫发病机理及治疗研究。 △ 通讯作者,E-mail:sxf7776@163.com。

长,部分患者受限于药物费用,致使其换用价格较便宜的药物,如恩替卡韦换为拉米夫定或阿德福韦酯等,人为改变了药物的基因屏障,增加了耐药风险。从接受抗逆转录病毒治疗的 HIV 感染患者的研究结果显示,依从性差,发生耐药的几率就大。Gish 等^[14]对高耐药屏障药物治疗慢性乙型肝炎的研究中,同样证实这个结果。我国慢性乙型肝炎患者服药依从性较差,据调查,患者自行停药、随意换药者达 47%~49%^[15]。Chien 等^[16]对中国台湾地区乙型肝炎患者服药依从性研究发现,患者的依从性大于 90%,在 3 年的比例是在恩替卡韦组 90.8%,在替比夫定及拉米夫定组仅 83.9%,而发生病毒学突破拉米夫定和替比夫定组远多于恩替卡韦组(分别为 61.5%,46.2%和 14.3%),提示依从性差的乙型肝炎患者发生病毒学突破风险较大。Kamezaki 等^[17]研究也表明,服药依从性良好(>90%)是减少病毒学突破的一个重要因素。

6 影响乙型肝炎患者治疗依从性的主要原因

影响慢性病患者服药依从性的原因主要包括患者服药行为和患者的健康信念这两个方面,而慢性乙型肝炎患者因需抗病毒治疗时间长,而部分药物费用较高,经济条件同样是导致部分患者依从性差的重要原因。

国内 1 项关于慢性乙型肝炎患者口服核苷酸类似物抗病毒治疗依从性研究,86 份有效问卷的调查显示,依从性差的患者有 45 例(52%),患者主要表现为对服药的长期性(35%)及服药的重要性(37%)缺乏认识,另外约 12%患者不清楚应接受何种治疗;部分患者因为担心出现不良反应而对怀疑治疗;另有部分患者(17%)当病毒抑制不理想时认为既然疗效不好,索性停药^[18]。同样存在部分患者认为 HBV-DNA 转阴、肝功能正常即是肝病治愈而自行停药,部分患者不能坚持治疗期间定期随访和监测,以上结果均反映部分慢性乙型肝炎患者缺乏正确的服药行为和健康信念。上述调查还发现,21%患者(18 例)因无法承受长期用药的费用而不规范服药,提示经济原因同样是制约患者依从性的重要原因。

许多研究还对年龄、性别、受教育程度等进行评估,结果显示,老年人服药依从性较青年人依从性好,分析原因可能因为老年患者可能更关心自己的健康^[19-21];女性患者较男性患者服药依从性好^[21-23],但是 Chotiyaputta 等^[11]对依从性在核苷类似物治疗慢性乙型肝炎患者临床上应用及病毒学突破研究中,显示男性患者依从性较女性好,分析原因可能与男性患者逐渐提高认识相关;受教育程度高患者依从性好,可能原因与这部分患者对疾病的认识有关。

7 提高乙型肝炎患者依从性的措施

乙型肝炎患者抗病毒治疗疗程长,最长可能需终身服药,而长时间的服药可能影响患者依从性。因此提高乙型肝炎患者依从性非常重要。

归纳起来,具体措施如下:(1)医生对患者加强卫生宣教,提高患者对疾病及遵从医嘱的正确认识。充分认识乙型肝炎病毒的危害、抗病毒治疗的必要性和持久性、规范化治疗的重要性以及依从性对治疗的影响;(2)医生加强专业知识学习,对乙型肝炎患者初始治疗选择药物方面应该谨慎,因核苷类似物需要较高的费用,长期服用对家庭和个人造成较大的负担,部分患者受经济条件制约,对药物选择及治疗的规范化影响较大。2012 亚太肝病研究学会年会上指出:慢性乙型肝炎患者如果早期使用强效低耐药药物,并坚持长期规范化服药,可节省患者的日均治疗费用,并能减少后续治疗费用,获得长期“回报”;(3)患者自身提高对疾病认识,选择肝病专业医生,对其治疗、随访等有预定的方案和时间安排,便于疾病的管理和随访;

(4)按时购买药物,在工作繁忙、节假日及出差之前,或者当地购买药物不方便,应该在药物吃完之前及时购买,做好药物储备;(5)加强医患沟通,在沟通交流中,患者可以获知病情情况、治疗时间、病情发展,通过随访复查得知疾病控制情况以及出现药物不良反应、耐药等情况,便于及时采取措施挽救;(6)制定合理的督促方法,确保规律的服药,可以将服药习惯的养成与日常生活行为结合起来,使服药规律化,同时家属的监督也对患者规律服药十分重要。此外,患者参加定期门诊随访、社会的关怀支持也是提高依从性的重要环节。

乙型肝炎患者抗病毒治疗需要长期、规范化服药,良好的依从性是保证抗病毒治疗取得疗效的保证,如何更好的提高依从性,需要医务人员、患者及其家庭等的共同努力。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 胃肠病学, 2011, 3(6): 351-366.
- [2] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B; update 2009 [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661-662.
- [3] 梁晓峰, 陈园生, 王晓军. 中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(9): 655-658.
- [4] 赖世隆. 中西医结合临床科研方法学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 100.
- [5] Morisky DE, Ang A, Krousel-wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008, 10(5): 348-354.
- [6] 许卫华, 王奇, 梁伟雄. 慢性疾病患者服药依从性测量量表的编制[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2008, 16(6): 558-560.
- [7] Bouchard MH, Dragomir A, Blais L, et al. Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63(6): 698-708.
- [8] Dragomir A, Côté R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs[J]. *Med Care*, 2010, 48(5): 418-425.
- [9] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133(1): 21-30.
- [10] Maggiolo F, Rivasio L, Ripamonti D, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors[J]. *Clin Infect Dis*, 2005(40): 158-163.
- [11] Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, et al. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(3): 205-212.
- [12] 乙型肝炎病毒耐药专家委员会. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 1(21): 15-22.
- [13] Villet S, Ollivet A, Pichoud C, et al. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(3): 531-538.

- [14] Gish R, Jia JD, Locarnini S. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(4):341-353.
- [15] Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7):1264-1271.
- [16] Chien RN, Peng CY, Kao JH, et al. Higher adherence with 3-year entecavir treatment than lamivudine or telbivudine in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(1):185-192.
- [17] Kamezaki H, Kanda T, Arai M, et al. Adherence to medication is a more important contributor to viral breakthrough in chronic hepatitis B patients treated with entecavir than in those with Lamivudine[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(5):567-574.
- [18] 郑洋, 范芸. 慢性乙型肝炎患者口服核苷酸类似物抗病毒治疗依从性调查与分析[J]. *内科理论与实践*, 2013, 8
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.040
- (4):289-290.
- [19] Donnelly LA, Doney AS, Morris AD, et al. Long-term adherence to statin treatment in diabetes[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(7):850-855.
- [20] Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, et al. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice[J]. *Heart*, 2004, 90(9):1065-1066.
- [21] Caro JJ, Salas M, Speckman JL, et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice[J]. *CMAJ*, 1999, 160(1):31-37.
- [22] Marentette MA, Gerth WC, Billings DK, et al. Antihypertensive persistence and drug class [J]. *Can J Cardiol*, 2002, 18(6):649-656.
- [23] Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of non-adherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(10):2929-2933.
- (收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-07-28)

呼吸道菌群与呼吸系统疾病研究进展*

于文凯, 徐星澈, 袁晓鹏 综述, 文 株[△] 审校
(大连医科大学微生物生态学教研室, 辽宁大连 116044)

关键词: 呼吸系统; rRNA; 囊性纤维化; 肺疾病, 慢性阻塞性; 哮喘

中图分类号: R378

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3802-04

人体呼吸道由上、下两个部分组成, 作为与外界的通道, 上、下呼吸道都应该是微生物栖息地, 但是长时间以来对于下呼吸道菌群的认知濒于空白, 人类微生物组计划^[1] (human microbiome project, HMP) 也没有把下呼吸道菌群研究列入研究范围, 主要原因如下: (1) 由于呼吸道上皮细胞的纤毛摆动和黏液的作用, 细菌和其他颗粒物被推向上呼吸道或沉降到呼吸道壁上, 到达不了下呼吸道, 加上传统微生物培养技术的局限性, 所以传统观点认为下呼吸道是无菌的; (2) 下呼吸道取样困难, 临床上主要通过“自然咯痰法”^[2] 获取痰样来分析下呼吸道中的菌, 但是样本会通过口咽部, 造成污染, 无法准确反映下呼吸道菌群状态。近年来随着支气管镜技术应用于下呼吸道样本采集、高通量测序等基因组学技术^[3] 广泛应用于机体菌群分析, 人们对下呼吸道菌群的认知由浅入深有了突飞猛进的发展。本文综述了近年来关于人体下呼吸道菌群研究的新进展, 特别关注了健康和呼吸道疾病状态下呼吸道菌群组成差别, 探讨分析了下呼吸道菌群与呼吸道疾病的可能联系, 以期从菌群调整角度为呼吸道疾病的治疗提供新思路。

1 健康状态下人体呼吸道菌群分布

鼻、咽、喉组成的上呼吸道以及气管、主支气管及肺内的各级支气管组成的下呼吸道共同构成了呼吸道。传统观点认为下呼吸道是无菌的^[4]。2010 年伦敦帝国学院国家心肺研究所

Hilty 等^[5] 通过对肺(左上和右下肺叶)支气管镜取样进行 16S rRNA 测序研究, 发现我们的肺实际上生活着各种各样的微生物群落, 这在下呼吸道微生物学研究史上具有里程碑的意义。通过对慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者、哮喘患者和健康人的呼吸道样本采样测序, 检测到了 5 054 种细菌 16S rRNA 序列, 其中有大于 70% 的物种能够识别。表明人类的肺实际上生活着各种各样的微生物群落。

Hilty 等^[5] 的这项研究为人们进一步研究呼吸道, 特别是下呼吸道菌群多样性提供了方向。之后来自宾夕法尼亚大学医学院医学系 Charlson 等^[6] 运用 Q-PCR、DNA 条形码和 454 测序技术第一次为人们系统阐述了整个呼吸道垂直层面上(上、下呼吸道)微生态的分布特点及其多样性。为了避免上、下呼吸道样本的交叉污染, 他通过特殊的取样方法和取样工具, 对上、下呼吸道进行多点取样。发现人类的上、下呼吸道菌群多样性基本是一致的, 并不存在特异性微生物。上、下呼吸道菌群具有高度同源性, 他们称之为“地貌连续性”。上、下呼吸道菌群的差异性只体现在微生物的生物量上, 上呼吸道菌群数量要比下呼吸道多, 而不是体现在生物多样性, 也就是说上、下呼吸道并不存在特异性微生物。而生物量上的减少可能是由于下呼吸道支气管以及微支气管具有“微抽吸作用”, 把上呼