

慢性乙型肝炎患者 用药依从性个体化预测模型的建立与验证

任菲菲, 姚雷娜

[摘要] **目的** 建立慢性乙型肝炎(慢乙肝)患者用药依从性个体化预测模型并进行验证,为慢乙肝患者用药提供依据。**方法** 选取 2019 年 11 月—2021 年 4 月于我院门诊就诊的 235 例慢乙肝患者作为研究对象,收集患者临床资料等数据,采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响用药依从性的因素,进而建立相关列线图模型。**结果** 年龄 ≥ 60 岁、文化程度低、未定期在同一门诊随访、未接受过乙肝用药健康教育、医疗支付方式为自费、服药种类 ≥ 3 种和有药物不良反应是慢乙肝患者用药依从性差的危险因素(P 均 < 0.05)。列线图模型验证结果显示训练集和验证集的 C -index 分别为 0.811 (95%CI: 0.787~0.833) 和 0.802 (95%CI: 0.781~0.822),校正曲线均趋近于理想曲线, AUC 分别为 0.830 (95%CI: 0.804~0.872) 和 0.816 (95%CI: 0.797~0.834)。**结论** 年龄 ≥ 60 岁、文化程度低、未定期在同一门诊随访、未接受过乙肝用药健康教育、自费支付、服药种类 ≥ 3 种和有药物不良反应是与慢乙肝患者用药依从性差密切相关的危险因素,据此构建的列线图模型能够有效预测慢乙肝患者用药依从性差的风险,对提高慢乙肝患者遵医行为和增强治疗效果具有重要意义。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 抗病毒药物; 个体化预测; 用药依从性; 危险因素; 列线图; 临床预警; 模型验证

[中国图书资料分类号] R512.62

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)05-0411-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.05.006

Establishment and validation of model for individualized prediction of medication compliance in patients with chronic hepatitis B

REN Fei-fei, YAO Lei-na*

Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Fuyang City, 236015, China

*Corresponding author, E-mail: 594291761@qq.com

[Abstract] **Objective** To establish and validate a model for individualized prediction of medication compliance in patients with chronic hepatitis B. **Methods** A total of 235 patients with chronic hepatitis B treated in outpatient department of our hospital from November 2019 to April 2021 were selected as the research objects. The clinical data of patients were collected, the influencing factors of medication compliance were analyzed by single factor and Logistic regression, and the relevant nomogram model was established. **Results** Age ≥ 60 years, low education level, failure of regular follow-up visits in the same clinic, no health education on hepatitis B medication, self-payment for medical cost, ≥ 3 drugs administered and presence of adverse drug reactions were the risk factors for poor medication compliance of patients with chronic hepatitis B ($P < 0.05$). The results of nomogram model validation showed that the C -index of the training set and the validation set were 0.811 (95%CI: 0.787–0.833) and 0.802 (95%CI: 0.781–0.822), respectively. The calibration curve was close to the ideal curve. The AUC of the ROC curve was 0.830 (95%CI: 0.804–0.872) and 0.816 (95%CI: 0.797–0.834), respectively. **Conclusions** Age ≥ 60 years, low education level, failure of regular follow-up visits in the same clinic, no health education on hepatitis B medication, self-payment for medical cost, ≥ 3 drugs administered and presence of adverse drug reactions are the risk factors closely related to poor medication compliance in patients with chronic hepatitis B. Accordingly, the established nomogram model can effectively predict the risk of poor medication compliance in patients with chronic hepatitis B, which is of great significance for improving the compliance behavior of patients with chronic hepatitis B and enhancing the treatment effect.

[Key words] chronic hepatitis B; antiviral drug; individualized prediction; medication compliance; risk factor; nomogram; clinical warning; model verification

慢性乙型肝炎(慢乙肝)是指由 HBV 感染造成的严重进展性疾病。目前全世界有超过 2.4 亿人感染 HBV, 15%~40% 的未治疗感染者会进展为肝硬化,继而可能导致肝衰竭和肝癌^[1-2]。慢乙肝极少能治愈,目前主要以干扰素和核苷类似物等药物治疗,从而达到减轻临床症状、改善生活质量、延长生存期的目的^[3]。慢乙肝患者如出现不按医嘱及时足量服药,或不经医生同意私自换药、停药、

拒服药等用药依从性差的现象,不仅会造成药品疗效下降,医疗费用增加,还可能导致病毒变异、不良反应增加甚至抗病毒治疗失败^[4-5]。因此,评估和预测慢乙肝患者的用药依从性对确保长期抗病毒治疗的有效性具有重要意义。近年来,列线图模型在临床上广泛试用,它是一种建立在多因素回归模型的基础上,能够将风险量化的可视化预警模型,为临床预测提供了新的途径^[6]。基于此,本研究拟在筛查慢乙肝患者用药依从性影响因素的基础上,建立列线图预警模型,对慢乙肝患者用药依从性差的风险进

[基金项目] 2018 年度安徽高校自然科学研究项目(KJ2018C0396)

[作者单位] 236015,阜阳市第二人民医院药剂科(任菲菲、姚雷娜)

[通信作者] 姚雷娜, E-mail: 594291761@qq.com

行预警, 以期为提高慢乙肝患者遵医行为和增强治疗效果提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2019 年 11 月—2021 年 4 月于阜阳市第二人民医院门诊就诊的 235 例慢乙肝患者作为研究对象。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》^[7] 中慢乙肝的相关诊断标准; ③抗病毒药物(恩替卡韦、替诺福韦、阿德福韦酯、拉米夫定和替比夫定)治疗至少长达 180 d; ④具有一定的认知水平, 能完成量表填写或问答; ⑤门诊资料完整。排除标准: ①门诊治疗期间在我院有住院记录的患者; ②伴有精神疾病、语言表达不清、智力低下的患者; ③合并 HAV、HCV、HDV、HEV、HIV 或巨细胞病毒感染者; ④合并脂肪肝、酒精性肝病、肝硬化、药物性肝损伤、肝癌等其他肝脏疾病患者; ⑤合并其他恶性肿瘤、免疫系统疾病、尿毒症、心力衰竭等严重疾病者; ⑥妊娠期或哺乳期妇女。本研究已通过医院伦理委员会批准, 患者及家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 随访时间 随访起点为符合纳入、排除标准的慢乙肝患者在我院门诊首次就诊时间, 随访终点为患者用药治疗期间的末次取药时间, 随访时间截止于 2021 年 4 月 30 日。

1.2.2 资料收集 通过医院就诊记录和入院问卷调查收集患者相关资料。问卷调查采用专家自行设计的问卷, 要求受试者对各项目逐条独立评估填写, 对于听力或视力等障碍的患者由调查人员协助完成。具体资料包括性别、年龄、文化程度、婚姻状况、居住状况、月收入水平、是否合并其他慢性疾病(高血压、糖尿病、高血脂、类风湿关节炎等)、病程、耐药病史、是否定期在同一门诊随访、复诊间隔时间、是否接受过乙肝用药方面的健康教育、医疗费用支付方式、服药种类、每日用药次数、有无药物(抗 HBV 药物)不良反应。

1.2.3 用药依从性评价与分组 采用 Morisky 药物依从性量表对患者的用药依从性评价, 量表共包括 8 个问题: ①您是否有时忘记服药; ②过去两周内您是否有 1 天或几天忘记服药; ③用药期间, 当您觉得症状加重或出现其他症状时, 是否会自行减少药量或停止服药; ④您外出时是否有时忘记随身携带药物; ⑤昨天您服用了抗病毒药物吗, 今天您服用了抗病毒药物吗; ⑥当您觉得自己的症状已经好转或消失时是否停止过服药;

⑦您是否觉得要坚持抗病毒治疗计划有困难; ⑧您觉得要记起按时按量服用抗病毒药物很难吗。第 1~7 题答案: 是(0 分), 否(1 分); 第 8 题的答案: 从来不(1 分), 偶尔(0.75 分), 有时(0.50 分), 经常(0.25 分)和所有时间(0 分)。总分 < 6 分为依从性差, 总分 ≥ 6 分为依从性好^[8]。将 235 例慢乙肝患者采用简单随机化分组法分为训练集($n=163$)和验证集($n=72$), 训练集用于建立模型和内部验证, 验证集不参与建模, 只作为外部验证对象。再根据患者用药依从性情况将训练集分为依从性差组与依从性好组, 用于用药依从性危险因素筛查。

1.2.4 模型构建 通过对慢乙肝患者用药依从性的单因素分析和多因素 Logistic 回归分析, 明确慢乙肝患者用药依从性差的危险因素, 通过 R 软件绘制预测慢乙肝患者用药依从性差的列线图, 进而建立预警模型。

1.2.5 模型验证 新建立模型的每个自变量均在线段上有对应的端点, 以此向上对评分轴做垂直线即可得到相应的赋分值, 如 < 60 岁为 0 分, ≥ 60 岁为 53 分。将患者所有危险指标的赋分值进行求和得出总分, 在总分轴上找到对应分值点后再向下对风险轴做垂直线, 交点处即为该患者用药依从性差的预测风险。采用该模型进行内外验证。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 采用 Logistic 回归分析分析慢乙肝患者用药依从性的影响因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 R3.5.3 软件包和 rms 程序包构建列线图模型。采用计算机模拟重复采样法(Bootstrap 法)做内外部验证, 采用一致性指数(C -index)、校正曲线和 ROC 曲线评估模型的预测效能, 采用 rms 程序包计算 C -index, 采用 rms 及 caret 程序包建立校正曲线, 采用 ROCR 及 rms 程序包, 以(1-特异度)为横坐标, 灵敏度为纵坐标建立 ROC 曲线, 以 AUC 反映试验准确度。

2 结果

2.1 基本情况 235 例慢乙肝患者, 感染时间为 (14.23 ± 8.17) 年, 抗病毒治疗持续时间为 (36.77 ± 25.62) 个月, Morisky 药物依从性量表 < 6 分的共有 68 例(28.94%), 其中训练集 54 例, 验证集 14 例; ≥ 6 分的共有 167 例(71.06%)。

2.2 慢乙肝患者用药依从性的单因素分析 基于用药依从性情况将训练集分为依从性差组($n=54$)

和依从性好组 ($n=109$)。对比 2 组资料发现, 性别、婚姻状况、居住状况、月收入水平、合并其他慢性疾病、病程、耐药史、复诊间隔时间、每日用药次数等资料差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 而依从性好组在年龄 ≥ 60 岁、文化程度低 (小学及以下)、未定期在同一门诊随访、未接受过乙肝用药健康教育、医疗支付方式为自费、服药种类 ≥ 3 种和有药物不良反应方面的患者比例均低于依从性差组 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2.3 慢乙肝患者用药依从性的多因素 Logistic 回归分析 以用药依从性情况为因变量 (依从性差 =1, 依从性好 =0), 以单因素分析中产生的影响因素 (年龄、文化程度、是否定期在同一门诊随访、是否接受过乙肝用药健康教育、医疗支付方式、服药种类和有无药物不良反应) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、文化程度低、未定期在同一门诊随访、未接受过乙肝用药健康教育、医疗支付方式为自费、服药种类 ≥ 3 种和有药物不良反应是慢乙肝患者用药依从性差的危险因素 (P 均 < 0.05), 见表 2。

2.4 慢乙肝患者用药依从性差的预测模型建立 慢乙肝患者用药依从性差的列线图模型显示, 可预测风险范围为 10% ~ 90%, 见图 1。

2.5 列线图模型的验证 列线图模型的内外验证结果显示, 训练集和验证集的 C -index 分别为 0.811 (95%CI: 0.787 ~ 0.833) 和 0.802 (95%CI: 0.781 ~ 0.822), 校正曲线均趋近于理想曲线, 见图 2; AUC 分别为 0.830 (95%CI: 0.804 ~ 0.872) 和 0.816 (95%CI: 0.797 ~ 0.834), 见图 3。

3 讨 论

慢乙肝是一种病程长、根治难的慢性传染性疾病, 患者须长期坚持抗病毒药物治疗以控制病情^[9]。大量研究表明用药依从性是影响疗效的重要因素^[10-11], 但部分患者仍在治疗过程中因各种因素出现用药依从性较差的情况, 导致药物疗效下降, 因此, 探究用药依从性的影响因素并加以及时干预对慢乙肝患者十分必要。

既往荟萃分析报道, 患者服药总体依从性为 74.6% (95%CI: 67.1% ~ 82.1%)^[12], Polis 等^[13]也报道慢性肝病患者抗病毒治疗总体依从性为 66% ~ 92%, 本研究结果显示有 71.06% (167/235) 的慢乙肝患者用药依从性良好, 虽然总体依从性与国内外研究基本相当, 但仍有较大改善空间。

本研究发现, 年龄 ≥ 60 岁、文化程度低是慢乙肝患者用药依从性差的危险因素, 与既往文献

表 1 影响慢乙肝患者用药依从性的单因素分析 [例 (%)]
Table 1 Single factors analysis of medication compliance in patients with chronic hepatitis B [cases (%)]

影响因素	依从性差组 ($n=54$)	依从性好组 ($n=109$)	χ^2 值	P 值
性别			0.086	0.769
男	33(61.11)	64(58.72)		
女	21(38.89)	45(41.28)		
年龄 (岁)			9.970	0.002
< 60	31(57.41)	88(80.73)		
≥ 60	23(42.59)	21(19.27)		
文化程度			10.715	0.005
小学及以下	36(66.67)	43(39.45)		
中学	13(24.07)	47(43.12)		
专科及以上	5(9.26)	19(17.43)		
婚姻状况			0.926	0.336
已婚	44(81.48)	95(87.16)		
未婚 / 离异 / 丧偶	10(18.52)	14(12.84)		
居住状况			2.050	0.152
独居	11(20.37)	13(11.93)		
非独居	43(79.63)	96(88.07)		
月收入水平 (元)			0.776	0.678
< 3000	19(35.19)	31(28.44)		
3000 ~ 7000	28(51.85)	62(56.88)		
> 7000	7(12.96)	16(14.68)		
合并其他慢性疾病			3.014	0.083
有	17(31.48)	21(19.27)		
无	37(68.52)	88(80.73)		
病程 (年)			2.531	0.282
< 3	11(20.37)	18(16.51)		
3 ~ 6	35(64.81)	63(57.80)		
> 6	8(14.81)	28(25.69)		
耐药史			0.860	0.354
有	9(16.67)	25(22.94)		
无	45(83.33)	84(77.06)		
定期在同一门诊随访			8.661	0.003
是	20(37.04)	67(61.47)		
否	34(62.96)	42(38.53)		
复诊间隔时间 (月)			2.585	0.108
< 3	23(42.59)	61(55.96)		
≥ 3	31(57.41)	48(44.04)		
接受过乙肝用药健康教育			0.011*	
是	4(7.41)	28(25.69)		
否	50(92.59)	81(74.31)		
医疗支付方式			10.744	0.001
自费	18(33.33)	13(11.93)		
医保	36(66.67)	96(88.07)		
服药种类 (种)			9.311	0.002
< 3	19(35.19)	66(60.55)		
≥ 3	35(64.81)	43(39.45)		
每日用药次数 (次)			2.600	0.107
< 3	21(38.89)	57(52.29)		
≥ 3	33(61.11)	52(47.71)		
药物不良反应			8.542	0.003
有	11(20.37)	6(5.50)		
无	43(79.63)	103(94.50)		

注: *. Fisher 确切概率法

报道相一致^[14-15]。究其原因, 可能与高龄患者记忆力减退, 用药种类较多, 以及药动学改变导致的不良反应发生率增加有关。而文化程度低的患

表 2 影响慢乙肝患者用药依从性的多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multi-factor Logistic regression analysis of medication compliance in patients with chronic hepatitis B

影响因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.974	0.448	4.725	0.030	2.649	1.101 ~ 6.375
文化程度	0.796	0.331	5.798	0.016	2.217	1.160 ~ 4.238
定期在同一门诊随访	1.333	0.425	9.821	0.002	3.793	1.648 ~ 8.731
接受过乙肝用药健康教育	1.752	0.642	7.448	0.006	5.765	1.638 ~ 20.288
医疗支付方式	1.318	0.496	7.067	0.008	3.737	1.414 ~ 9.879
服药种类	0.974	0.416	5.478	0.019	2.648	1.172 ~ 5.987
药物不良反应	1.829	0.728	6.307	0.012	6.229	1.494 ~ 25.963
常数项	-5.265	0.973	29.279	0.000	0.005	

注：自变量赋值，年龄（≥ 60 岁 =1，< 60 岁 =0）；文化程度（小学及以下 =2，中学 =1，专科及以上 =0）；定期在同一门诊随访（否 =1，是 =0）；接受过乙肝用药健康教育（否 =1，是 =0）；医疗支付方式（自费 =1，医保 =0）；服药种类（≥ 3 种 =1，< 3 种 =0）；药物不良反应（有 =1，无 =0）

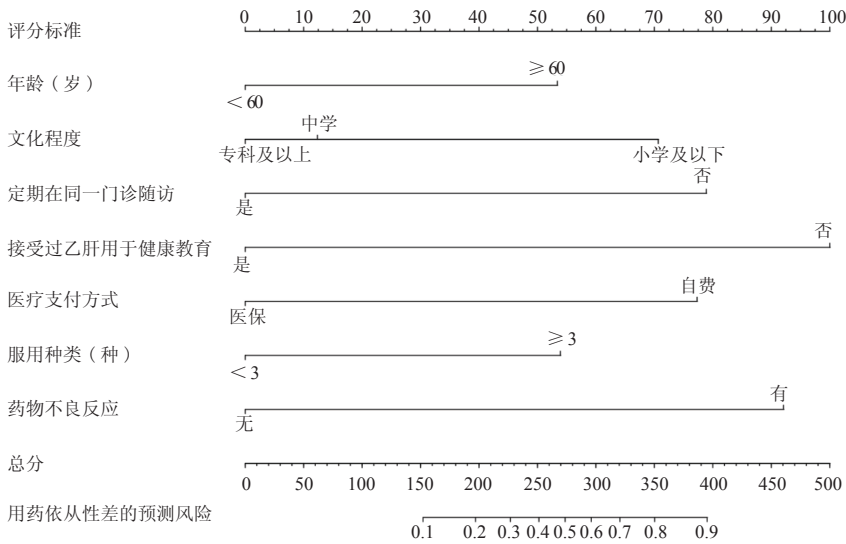


图 1 预测慢乙肝患者用药依从性差的列线图

Figure 1 Nomogram for predicting poor medication compliance in patients with chronic hepatitis B

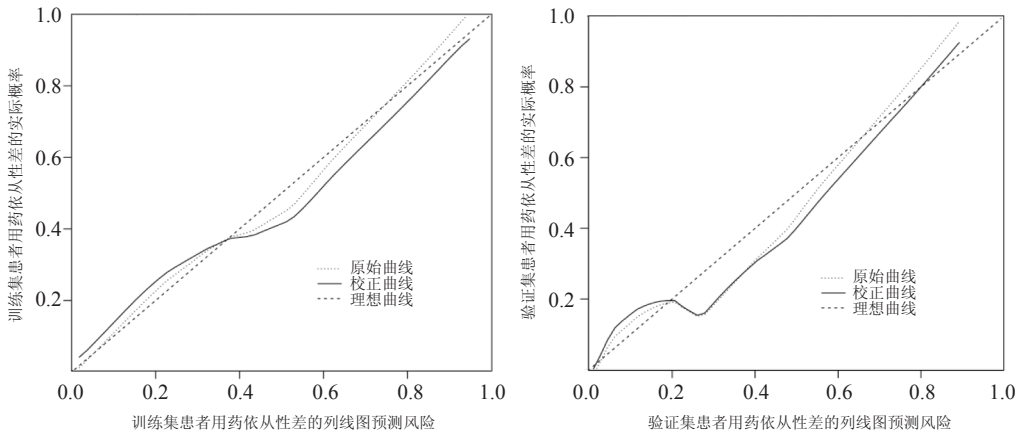


图 2 列线图模型的校正曲线

Figure 2 Calibration curve of nomogram model

者一般难以理解疾病的严重程度和抗病毒治疗的重要性，认为慢乙肝无明显症状或仅有的轻微外感症状对身体无大碍，且服药初期无明显效果，故可能自行减量或停服造成用药依从性下降。本研究显示，不坚持定期在同一门诊治疗是用药依从性差的危险因素，与韩宗儒等^[16]报道结果一致。

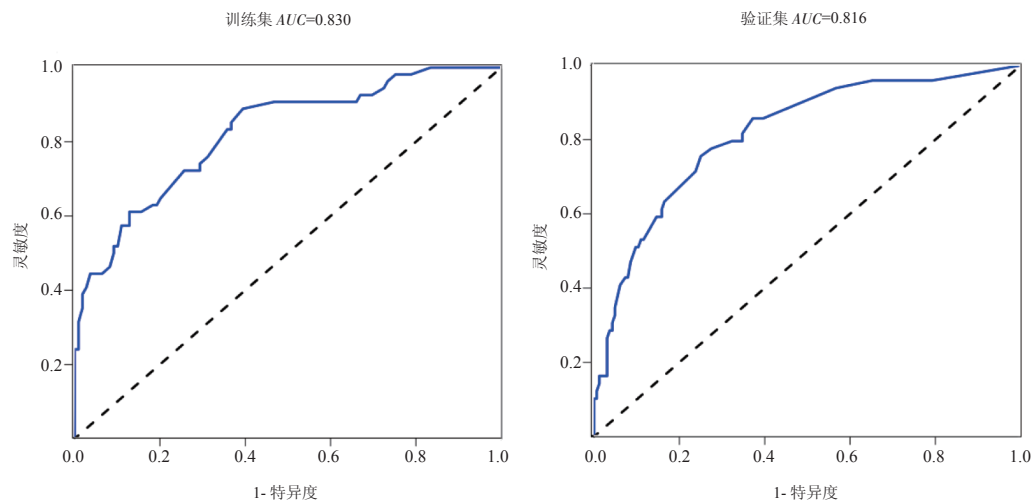


图 3 列线图模型的 ROC 曲线
Figure 3 ROC curve of nomogram model

定期在同一门诊治疗能够确保患者在每次就诊用药方案的一致性，且有利于培养患者对医院的信任感，促进用药依从性，反之，不坚持定期在同一门诊治疗则无此优势。本研究显示，未接受过乙肝用药健康教育的患者用药依从性差的风险是接受教育患者的 5.765 倍，与叶云等^[17]报道结果相似。乙肝用药健康教育能够提高患者对疾病的基础知识的了解程度，使其知晓通过规范化、个体化治疗能够有效控制病情进展，提高患者用药依从性。而对疾病、药物知识不了解的患者，易急于求成，滥用、多用药物，或对治疗缺乏信心，易导致依从性下降。本研究显示，医保和乙肝患者的治疗依从性密切相关，与邱倩和林顺伟等^[18-19]研究一致，其原因可能是医保能够很大程度上解决长期用药的费用问题，显著降低慢乙肝患者的药物经济负担，有效提高了患者的医疗保障水平和治疗依从性。慢乙肝患者须常应用抗病毒类、抗炎保肝类、抗肝纤维化类等多种药品治疗，服药种类越多，用药方案越复杂，用法用量越难以掌握，患者发生漏服、多服、补服行为的风险也就越高。本研究显示，服药种类为 ≥ 3 种的患者用药依从性显著低于 < 3 种的患者，提示门诊医师在开药时应尽可能简化用药方案，药师在发药时应加强用药指导。慢乙肝患者抗病毒治疗期间可发生不同程度的不良反应，影响生活质量，且随着病程延长患者可出现耐药损伤肾功能，使患者对药物疗效产生疑虑和抵触情绪，造成患者自行增减用量或中断用药，致使依从性下降^[20]。

本研究基于危险因素，构建了预测慢乙肝患者用药依从性差的列线图模型，该模型主要由危

险指标、对应线段和变量赋分构成，其中每一条线段的长度均代表了对应指标对用药依从性差的贡献程度。列线图模型直观简洁，便于张贴和携带，相比传统以代数方程形式建立的预测模型，省去了繁杂的代数运算，临床实用性更强。同时，为避免过度拟合，本研究对模型进行多方验证，结果显示训练集和验证集的 *C-index* 分别为 0.811 (95%CI: 0.787 ~ 0.833) 和 0.802 (95%CI: 0.781 ~ 0.822)，校正曲线均趋近于理想曲线，*AUC* 分别为 0.830 (95%CI: 0.804 ~ 0.872) 和 0.816 (95%CI: 0.797 ~ 0.834)，表明模型具有良好的准确度和区分度，使用人员可根据患者各指标情况个体化预测用药依从性差的风险。在对患者用药依从性差的预警中，还须对模型中的危险因素进行针对性干预，如加强患者的健康教育，通过开办慢乙肝知识讲座、候诊区循环播放宣传片和张贴海报、发放慢乙肝知识手册等方式，加强慢乙肝健康教育宣传力度，提高患者对乙肝疾病和药物认知水平。同时，医师在保证药物使用安全性、经济性和有效性的前提下，应尽可能简化治疗方案，药师应向患者解释药物用法用量，帮助规划服用时间，提高患者自我用药意识，使其明确遵医嘱服药的重要性，并嘱咐定期复查，加强对药物不良反应的防范。另外，医务人员应帮助患者有效利用社会支持系统缓解经济负担和心理压力，并对患者家属及朋友耐心讲解慢乙肝的传播途径、治疗方式和防控措施，打消其顾虑，使患者在治疗过程中得到更多的家庭支持和帮助，提高用药积极性。

本次研究的局限性在于：单中心研究样本量有限，代表性不足。同时，在变量选择上存

在一定程度上的选择性偏倚,不够细化,由于数据模糊或资料缺失等因素未纳入工作性质、经济水平、家人支持情况、求医条件等重要指标,故模型仍需后续的研究予以进一步验证和完善。

综上所述,年龄 ≥ 60 岁、文化程度低、未定期在同一门诊随访、未接受过乙肝用药健康教育、自费支付、服药种类 ≥ 3 种和有药物不良反应是与慢乙肝患者用药依从性差密切相关的危险因素,据此构建的列线图模型能够有效预测慢乙肝患者用药依从性差的风险,对提高慢乙肝患者遵医行为和增强治疗效果具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Tang L, Covert E, Wilson E, *et al.* Chronic hepatitis B infection: a review [J]. JAMA, 2018, 319(17):1802-1803.
- [2] Yu MW, Lin CL, Liu CJ, *et al.* Influence of metabolic risk factors on risk of hepatocellular carcinoma and liver-related death in men with chronic hepatitis B: a large cohort study [J]. Gastroenterology, 2017, 153(4):1006-1017.
- [3] 王晶晶, 纪冬, 陈国凤. 慢性乙型肝炎的治愈现状 [J]. 传染病信息, 2020, 33(6):566-570.
- [4] 金江. 药学干预在提高社区慢性病患者疾病控制效果用药依从性中的作用研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 6(38):733-733.
- [5] 朱旭庆, 尹春煜. 核苷(酸)类药物抗乙型肝炎病毒治疗停药相关研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(6):571-573.
- [6] 朱文敏, 魏小龙, 陈瑛瑛. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者吸入装置使用不依从风险预测模型的建立与验证 [J]. 护理学杂志, 2020, 35(22):1-4, 7.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版) [J]. 传染病信息, 2015, 28(6):321-340.
- [8] Dabaghian FH, Maryam R, Sadighi J, *et al.* Adherence to prescribed medications of Iranian traditional medicine in a group of patients with chronic disease [J]. J Res Pharm Pract, 2016, 5(1):52-57.
- [9] 闫永平, 张维璐, 苏海霞, 等. 我国乙型病毒性肝炎防治研究新进展和面临的挑战 [J]. 中国热带医学, 2019, 19(10):916-921.
- [10] 陶军秀, 李晓东, 万长秀, 等. 慢性乙型肝炎患者免费恩替卡韦服药依从性水平调查 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(35):43-46.
- [11] Busch K, Thimme R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection [J]. Med Microbiol Immunol, 2015, 204(1):5-10.
- [12] Ford N, Scourse R, Lemoine M, *et al.* Adherence to nucleostide analogue therapies for chronic hepatitis B infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Commun, 2018, 2(10):1160-1167.
- [13] Polis S, Zabłotńska-manoš I, Zekry A, *et al.* Adherence to hepatitis B antiviral therapy: a qualitative study [J]. Gastroenterol Nurs, 2017, 40(3):239-246.
- [14] 张利漫, 沙莉, 李楠楠, 等. 慢性乙型肝炎患者治疗依从性现状及其影响因素分析 [J]. 现代医学, 2016, 44(1):7-10.
- [15] Shruthi R, Jyothi R, Pundarikaksha HP, *et al.* A study of medication compliance in geriatric patients with chronic illnesses at a tertiary care hospital [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(12):FC40-FC43. DOI: 10.7860/JCDR/2016/21908.9088.
- [16] 韩宗儒, 闵晓春, 沈启刚, 等. 慢性乙型肝炎患者服用核苷(酸)类药物的依从性调查及其影响因素分析 [J]. 肝脏, 2020, 25(11):1148-1152.
- [17] 叶云, 郭琴芳, 谭友文. e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者服用核苷(酸)类似物抗病毒药物依从性现状及影响因素分析 [J]. 中华现代护理杂志, 2017, 23(1):75-79.
- [18] 邱倩. 北京市新医疗保险政策实施后慢性乙型肝炎病人不同抗病毒治疗方案比较效果研究及卫生经济学评价 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [19] 林顺伟, 周舒冬, 郜艳晖, 等. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的依从性分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3):532-535.
- [20] 陈务娇, 岑爱群. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗依从性差的相关因素分析和延续性护理干预措施 [J]. 护理实践与研究, 2019, 16(3):20-22.

(2021-05-27 收稿 2021-08-23 修回)

(本文编辑 揣征然)