

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250120

健康相关生活质量评估在慢性乙型肝炎患者中的应用及进展

黄 菲, 韩梅芳

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科, 武汉 430030

通信作者: 韩梅芳, mfhan@foxmail.com (ORCID: 0000-0002-1948-8128)

摘要: 传统的生物医学模式转换为生物-心理-社会医学模式, 意味着临床诊治的目的不仅局限于疾病本身, 更要关注患者的生活质量和幸福指数。由于慢性乙型肝炎(CHB)具有传染性, 且易复发和进展, 患者需承受生理、心理、经济及社会诸多方面的压力, 严重影响其生活质量。因此, 对CHB患者进行健康相关生活质量(HRQoL)评估至关重要。本文就CHB患者HRQoL评估的临床意义及价值、测量工具等进行总结, 概述影响CHB患者HRQoL的因素和改善其生活质量的措施。本文旨在为临床动态监测CHB患者的HRQoL提供理论支持, 也是为优化CHB临床诊疗方案及改善CHB患者的生活质量提供实践指导。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 生活质量; 患者健康问卷

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFC2308600)

Application of health-related quality of life assessment in patients with chronic hepatitis B and related advances

HUANG Fei, HAN Meifang

Department of Infectious Disease, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: HAN Meifang, mfhan@foxmail.com (ORCID: 0000-0002-1948-8128)

Abstract: The transformation of traditional biomedical model into the bio-psycho-social medical model means that the purpose of clinical diagnosis and treatment not only focuses on the disease itself, but also emphasizes the quality of life and happiness index of patients. Since chronic hepatitis B (CHB) is infectious and has high rates of recurrence and progression, patients have to bear many pressures in terms of physiology, psychology, economy, and society, which seriously affects their quality of life. Therefore, it is very important to perform health-related quality of life (HRQoL) assessments for patients with CHB. This article reviews the clinical significance and measurement tools of HRQoL assessments in patients with CHB and summarizes the influencing factors for HRQoL in CHB patients and the measures to improve their HRQoL. This article will provide theoretical support for dynamic monitoring of HRQoL in CHB patients and practical guidance for optimizing the clinical diagnosis and treatment regimens for CHB and improving the quality of life of patients.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Quality of Life; Patient Health Questionnaire

Research funding: National Key Research and Development Program of China (2023YFC2308600)

健康相关生活质量(health related quality of life, HRQoL)涉及个人生理、情感、社会及角色功能等多个维度^[1]。由于HRQoL评价具有时变性, 在一定程度上可以反映不同时间个体的健康状态、干预措施的效果和社会需

求。患者报告结局(PRO)是评估患者HRQoL的重要手段。临床上通常采用患者报告结局测评量表(patient-reported outcome measures, PROM)对PRO进行量化来客观衡量患者的HRQoL, 现已广泛应用于临床多种慢性疾

病如心血管疾病、肿瘤等的精细化管理^[2]。近年来,HRQoL评价在慢性乙型肝炎(CHB)方面的应用日益受到临床工作者的重视,本文将综述HRQoL在CHB患者中的应用及进展,以促进CHB患者的全程管理,进一步提升患者的诊疗质量和预后。

1 CHB患者HRQoL评价的临床意义及价值

CHB是HBV所致的肝脏慢性炎症性疾病,呈世界性流行。据统计,2019年约有192 000人死于HBV相关肝癌,造成极大的公共卫生负担^[3]。最大限度地抑制病毒复制并实现临床治愈,可以延缓和减少肝衰竭、失代偿期肝硬化、肝癌和其他并发症的发生。HBV感染的不同结局主要取决于病毒和宿主的相互作用。由于HBV共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA,cccDNA)难以彻底清除,加之免疫耐受等复杂机制,消除HBV感染仍存在一定难度。目前应用于临床的抗病毒药物主要有核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]和干扰素- α (interferon- α , IFN- α)两大类。NAs能有效降低HBV病毒载量,抑制病毒复制,但不能有效降低HBsAg,获得临床治愈,因此需要长期甚至终身服药,患者的治疗依从性受到挑战。对于一部分HBsAg<3 000 IU/mL的优势人群,在持续病毒控制的基础上联合IFN- α 等免疫调节剂进行多靶点干预,有望重塑机体抗病毒效能和提高功能性治愈率^[4]。然而,IFN价格昂贵且不良反应较重,常常引起患者对治疗方案的担忧,加重患者的心理负担。

CHB患者在临床观察随访过程中,不仅出现肝功能反复异常,还会出现瘙痒、疲乏等其他身体不适,对生活质量产生极大的负性影响^[5]。另外,由于公众对HBV传播途径的认识不足,产生对疾病的恐惧心理,容易使乙型肝炎患者受到社会歧视,陷入社交困境。生物、心理、社会多重来源的持续不良刺激造成CHB患者HRQoL受损,寿命缩短。目前,“以临床价值为导向”和“以患者为中心”的医疗理念要求聚焦患者的疾病感知。生物学结果不再是评价药物疗效的唯一标准,动态监测CHB患者的HRQoL有利于了解患者的心理状态、生理机能及疾病负担,是提高CHB群体诊疗质量的关键。

2 CHB患者HRQoL的测量工具

2.1 普适性HRQoL量表 普适性量表通常有较好的测量性质,适用于各种人群和疾病群体,但不能有效捕获某些疾病的特异性结局。常用的普适性量表包括健康调查简表(the short form 36-item health survey, SF-36)、欧

洲五维健康量表(the European quality of life 5Dimensions questionnaire, EQ-5D)、诺丁汉健康问卷(Nottingham health profile, NHP)等^[6]。

SF-36从体力、机能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康多个方面评估个人整体健康状况,被广泛应用于各种疾病领域。该量表在CHB人群中亦得到了性能验证,具有较好的信度和效度^[7]。因此,对CHB患者进行动态的SF-36问卷收集,可以获得其疾病不同阶段的生理健康评分(PCS)和心理健康评分(MCS),有利于临床工作者洞悉包括患者特征、治疗需求在内的真实世界数据,帮助患者获得更好的就诊体验。但是,作为一种可靠的通用性评价工具,SF-36量表未能体现出乙型肝炎患者与健康人在活力、躯体疼痛等方面的差异^[7]。此外,SF-36未纳入有关指标来评价患者肝病相关症状如黄疸、腹胀等,故其在区分疾病特异性维度上存在不足。

EQ-5D由健康状况描述系统和视觉模拟标尺(VAS)两部分组成,结合使用效用值换算表可进一步获得EQ-5D指数得分。EQ-5D健康描述系统包括五个维度:行动能力、自理能力、日常活动能力、疼痛/不适、焦虑/抑郁,该量表有多个评分体系,包括EQ-5D-3L和EQ-5D-5L^[8]。EQ-5D-5L中每个维度包含5个感知级别,每种健康状况可以以1个5位数表示,例如“12543”代表行动能力没有任何困难、自己照顾自己有一点困难、日常活动极度困难、有严重的疼痛/不舒服、有中度的焦虑/抑郁。已有研究显示,在乙型肝炎群体中,EQ-5D-5L比EQ-5D-3L灵敏度更高且天花板效应更低^[9]。需要注意,HBV感染对无症状HBV携带者或轻型CHB患者的日常活动影响较小,因此在临床实践中若使用EQ-5D对上述患者进行HRQoL评价,可能仅在焦虑/抑郁维度与健康人有轻微区别,导致量表识别患者特征的能力受限。另外,基于不同地区的效应值积分体系可以计算慢性病造成的质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY)损失,有助于公共卫生规划者进行卫生经济学方面的研究^[10]。EQ-5D评分系统虽不如SF-36精细,但其简短、耗时少,方便大范围推广使用,可作为有效的临床资料对患者疾病信息进行补充,亦可以为我国公共卫生事业管理提供参考。

患者自我报告结局测量信息系统(patient-reported outcomes measurement information system, PROMIS)包括简表、特征集和计算机自适应系统,通过PROMIS-29测评患者疼痛、情绪、生理机能等7个健康概念的水平能有效评估患者的生活质量^[11]。调查发现,慢性肝病患者使

用PROMIS-29和传统的SF-36量表在测量相似维度方面存在高度相关性,提示其具有很强的收敛效度^[12]。另外,PROMIS-29融入构建计算机算法并使用电子化采集形式,可显著提高工作效率和结果的准确性,总体上符合理想量表的设计需求。后续有待进一步验证PROMIS-29在评估我国CHB人群HRQoL方面的应用价值,通过基于共识的健康状况测量指标选择标准(consensus-based standards for the selection of health measurement instrument, COSMIN)可比较PROMIS-29、SF-36及EQ-5D等常用量表的性能,进而指导医护人员选择合适的工具来了解患者的疾病感受和治疗满意度等信息。

2.2 特异性HRQoL量表 肝病特异性量表是针对肝病患者设计的专一量表,可用来评价CHB患者的HRQoL。肝病生活质量量表(liver disease quality of life questionnaire, LDQoL)是以SF-36为通用核心的HRQoL测量工具,能够针对肝病相关临床症状及肝病对患者日常生活的影响,如注意力、性功能障碍、肝病产生的耻辱感等作出评价。国内学者齐明华等^[13]于2015年首次将国际通用的LDQoL汉化,并证实该量表在反映我国肝病患者相关的临床症状、肝病对注意力及记忆力的影响、肝病导致的消极情绪、肝病引起的性功能障碍等方面均具有可靠性。与SF-36相比,LDQoL的测试结果能更真实地反映肝病对患者角色功能的影响。慢性肝炎生存质量量表(quality of life instruments for chronic diseases-chronic hepatitis, QLICH-CH)由国内学者万崇华等^[14]编制,涵盖肝病共性模块和慢性肝病特异性模块两大部分,总共47个条目,每个条目均采用5级评分,总分47~235分,得分越高代表生存质量越好。慢性肝病问卷(chronic liver disease questionnaire, CLDQ)是临床上肝病患者常用的一种量表,包含腹部症状、疲劳、全身症状、活动、情感功能、焦虑6个维度,量表具有可靠的内容效度和结构效度,但对晚期肝硬化(Child-Pugh B级/C级)缺乏甄别能力^[15]。根据肝病的分类,CLDQ可进一步扩展为其他亚型,如CLDQ-非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)更适用于我国NAFLD患者HRQoL的测量,CLDQ-HBV在评价HBV感染者的生活质量方面更具特异性^[16-17]。早在2007年Spiegel等^[18]编制了乙型肝炎患者生活质量量表(HBQoL),纳入预期焦虑、脆弱感等概念,虽然HBQoL与SF-36评分高度相关,但前者更偏好于患者的心理学特征,而且可以区分病毒学应答者和无应答者。为探索适合我国CHB人群的本土化量表,罗兴伟等^[19]研制了CHB患者生活质量量表(QLS-CHB),以生理、心理及社会维度作

为共性维度,疾病症状及感受作为其特异性维度,量表总分的克隆巴赫(α)系数达0.941,各维度 α 系数均>0.7,表明QLS-CHB有良好的内部一致性,可在临床上用于CHB患者的生存质量评估。更有意义的是,门诊患者和住院患者在量表总分及各维度得分上均存在差异,体现出QLS-CHB区分病情严重程度的潜在价值。与普通性量表和肝病特异性量表相比,CLDQ-CHB、HBQoL和QLS-CHB更能准确反映患者与乙型肝炎相关的健康变化,但不能用于比较乙型肝炎患者与健康人或者其他疾病群体的HRQoL差异。

上述普适性PRO量表和特异性PRO量表在CHB领域中的应用各有利弊(表1),如何发现和筛选最适宜的量表尤为重要。这要求研究者首先明确拟探究的目标人群和科学问题,然后检索列出可能适用的全部量表,详细了解量表指标的意义和偏好,搜集量表的心理计量学证据,最后以量表的完成度、可利用性和可分析性为出发点进行选择。

3 影响CHB患者HRQoL的因素

3.1 疾病严重程度对CHB患者HRQoL的影响 国内外一些研究结果表明慢性肝炎患者的HRQoL受到不同程度的影响。Cortesi等^[20]使用EQ-5D-3L问卷收集肝病患者的HRQoL资料,发现这些患者总体生活质量低于普通人群,其中病毒性肝炎患者存在更多的焦虑抑郁以及更低的VAS水平。研究认为HBV感染对个体HRQoL的影响与HBsAg水平、疾病严重程度和有无并发症密切相关^[21-22]。相比CHB患者,乙型肝炎肝硬化患者的EQ-VAS和CLQD评分均降低,尤其表现在活动能力受限和腹部症状加重两方面^[23]。无症状HBV携带者的生活质量是否受损尚存争议。2009年Lam等^[24]指出即使非活动性HBsAg携带状态相对稳定,处于此阶段的患者存在HRQoL受损。Ong等^[25]调查却发现无症状的HBV携带者HRQoL与健康对照相似,甚至优于高血压患者,但当疾病进展为CHB时,患者的MCS评分明显下降,肝硬化和肝癌患者的PCS和MCS评分则相对更低。近年国内一项多中心研究也认为慢性HBV感染对患者的生活质量影响并不显著,而当CHB进展到肝硬化尤其是失代偿期肝硬化时患者的生活质量明显降低^[26]。可能是因为,无症状HBV携带者主要表现为心理维度受损,当前大量的科普文章和医护人员的健康指导使人们对HBV感染有了理性的认识,有助于缓解乙型肝炎患者的负面情绪,对患者的HRQoL有积极影响。

表 1 CHB 患者 HRQoL 评价的主要量表特征总结

Table 1 Summary of the characteristics of the major scales to evaluate the HRQoL of patients with CHB

分类	量表名称	纳入健康领域/条目	计算得分方法	优点	缺点
普适性量表	SF-36	躯体健康维度包括生理机能(10个条目)、生理职能(4个条目)、躯体疼痛(2个条目)、一般健康状况(5个条目); 精神健康维度包括精力(4个条目)、社会功能(2个条目)、情感职能(3个条目)、精神健康(5个条目)	采用 Likert 累加法,按照题值计算原始分数,再用标准公式计算转换分数	(1)应用广泛,信效度高; (2)可用于不同疾病人群或某疾病人群与健康人 HRQoL 的评估和比较	缺乏疾病特异性,未纳入肝病相关指标如黄疸等
	EQ-5D	行动能力(1个条目)、自我照顾(1个条目)、日常活动(1个条目)、疼痛或不适(1个条目)、焦虑或沮丧(1个条目)	每个健康领域中的健康水平从轻到重分别由 1~5 表示,每一个健康状态可以用一个 5 位数的代码表示,总共可定义 3 125 种健康状态,其中,健康状态 11111 指在五个维度均没有问题	(1)可用于不同人群 HRQoL 的评估和比较; (2)可进行卫生经济学方面的研究,利于医疗资源分配	(1)缺乏疾病特异性; (2)比较无症状 HBV 携带者、轻型 CHB 患者和健康人的 HRQoL 受到限制
	PROMIS-29	抑郁(4个条目)、焦虑(4个条目)、生理功能(4个条目)、疼痛干扰(4个条目)、疲劳(4个条目)、睡眠障碍(4个条目)、社会参与(4个条目)	各领域的分值为 4~20,加上一个疼痛强度条目,以 0~10 分的数字评分法进行测评	(1)能够可靠且有效地反应疾病状态或治疗对患者生活质量的影响; (2)易于被患者理解; (3)融入计算机辅助技术使之更高效	(1)缺乏疾病特异性; (2)有待进一步在 CHB 人群中进行验证
特异性量表	LDQOL 1.0 (中文版)	SF-36 量表的基础上加上 12 个疾病特异性维度,含肝病的症状(17个条目)、肝病的影响(10个条目)、注意力(7个条目)、记忆力(6个条目)、社交质量(5个条目)、肝病产生的消极情绪(4个条目)、睡眠(5个条目)、孤独感(5个条目)、绝望感(4个条目)、肝病产生的耻辱感(6个条目)、性功能(3个条目)、性功能障碍(3个条目)	总分经公式转化为标准分 0~100 分,再进行简单求和,各维度得分越高,患者生活质量越高	(1)纳入肝病相关临床症状等疾病特异性维度; (2)量表完成率高、可行性好; (3)适用于所有肝病患者,可用于 CHB 和其他类型肝病患者 HRQoL 的比较	(1)由国外量表汉化而来,存在中西方文化差异,需要文化调适; (2)不能很好地反映患者活力或疲乏状态、社交质量、睡眠、孤独感、绝望感等感受; (3)有待进一步扩大样本量进行验证
	QLICD-CH	共性模块(28个条目):生理功能(含生理机能、独立性、精力共 9 个条目)、心理功能(含认知、情绪、意志与个性共 11 个条目)、社会功能(含人际交往、社会支持、社会角色共 8 个条目); 肝病特异性模块(18个条目):含消化道症状、黄疸、社交影响、治疗副作用、治疗的心理影响、疾病的心理影响	采用 1~5 分 Likert 5 级计分法,在量表中有正负性条目之分,正向条目得分越高代表生活质量越好,逆向条目得分越高代表生活质量越差。对逆向条目,需对其进行“正向转换”	(1)该量表可适用于我国各种类型的慢性肝炎患者,可用于发病期、治疗期、康复期等各时期患者 HRQoL 的评价; (2)可区分患者病情的严重程度	不适用于比较慢性肝炎和健康人的 HRQoL 差异
	CLDQ	腹部症状(3个条目)、疲劳(5个条目)、系统症状(5个条目)、活动(3个条目)、情感功能(8个条目)及焦虑(5个条目)	采用 7 分制标准(1~7 分),各条目、维度及总得分均为正向,分数越高代表生活质量越好	量表可根据患者的肝病类型进一步扩展为相应的亚型	不适用于晚期肝硬化(Child-Pugh B 级/C 级)患者和健康人的评估

续表 1

Table 1 Continued

分类	量表名称	纳入健康领域/条目	计算得分方法	优点	缺点
	HBQoL	包括心理状况(8个条目)、预期焦虑(6个条目)、活力(5个条目)、病耻感(6个条目)、传染性(3个条目)、健康易损性(3个条目)、病毒反应(4个条目)	每个条目采用5分制计分,得分的转换公式为:条目得分=(5—所选选项)×25,每个维度得分范围为0~800分,得分越高表示生活质量越好	(1)CHB患者HRQoL评估的专用量表,更偏好患者的心理特征; (2)能区分患者抗病毒治疗的应答情况	(1)由国外量表汉化而来,需要进行文化调试; (2)不适用于肝硬化和肝癌患者; (3)在我国CHB人群中需进一步扩大样本验证
	QLS-CHB	共38个条目,包含疾病症状、生理、心理、社会	采用1~5分Likert 5级计分法,其中疾病症状总分59分、生理总分45分、心理总分60分、社会总分65分,患者得分越高表示生活质量越好	(1)符合我国本土文化背景; (2)能体现轻症和重症乙型肝炎患者HRQoL的差异	在反映患者生理功能方面的能力相对较差

3.2 心理-社会因素对CHB患者HRQoL的影响 CHB患者普遍存在心理问题且大部分来源于疾病污名,具体表现为焦虑、抑郁、自卑、病耻感、猜疑等^[27-28]。CHB患者的坚韧、乐观和力量与其生活质量密切相关^[22]。有数据显示,CHB患者心理弹性主要集中于中等水平,尽管优于国内常模,但这些患者更倾向于消极的应对方式,这种消极应对可能影响患者的治疗依从性,导致疾病预后不良^[29]。

结合社会学人口特征有助于进一步理解CHB患者HRQoL的影响因素。我国周丰勤等^[21]调查了120例CHB患者的生存质量,发现年龄、收入是QLICD-CH量表得分下降的独立预测因子。此外,2016年一项土耳其多中心研究表明CHB患者的生存质量与性别及婚姻状态有关^[30]。国内研究报道,CHB患者的HRQoL与未婚或离异、低学历水平呈负相关,疾病状态和收入是影响HRQoL得分最主要的两个因素^[23]。其他如职业类型、医疗保险(或报销比例)等也是影响CHB人群生活质量的重要因素^[22]。

3.3 抗病毒治疗对CHB患者HRQoL的影响 对CHB患者采取积极的抗病毒治疗可以改善其HRQoL。恩替卡韦(entecavir, ETV)作为乙型肝炎治疗的一线药物,不仅能够有效降低HBV DNA,还能显著提高代偿期乙型肝炎肝硬化患者的HRQoL。采用SF-36量表对代偿期肝硬化患者的HRQoL进行5年的随访追踪,发现PCS评分高于50的患者比例从基线时的49.7%增加到第5年的65.4%,增加了15.7%;MCS评分在50分以上的患者比例从基线时的42.9%增加到第5年的59.8%,增加了16.9%,均体现出患者生活质量的改善^[31]。对处于肝纤维化阶段的CHB患者进行抗病毒治疗,能够改善肝脏炎症,减轻患者临床症状,提高其生活质量,并且AST和PLT比率(APRI)和肝硬度(LSM)值下降在一定程度上

可以预测CHB肝纤维化患者的生活质量好转^[32]。有研究探讨了服药时间和乙型肝炎患者生活质量的关系,李佳鑫等^[33]调查显示长期服用抗病毒药物会降低CHB患者的依从性,从而降低生活质量。相反,以色列的一项研究却提示疗程较长的患者依从性更高^[34]。这种差异可能跟种族、调查方法不同有关,随访时间长短也可能造成结论的不确定性。

IFN-α是临床上常用的抗HBV药物^[35]。近年来临床研究表明,对于HBsAg较低的NAs经治CHB患者,NAs联合IFN-α或序贯治疗可获得更高的临床治愈率^[36-37]。IFN-α副作用发生率高于NAs,用药期间可能出现不同程度的发热、转氨酶升高、骨髓抑制、脱发、睡眠障碍等。既往研究表明,在IFN治疗期间,慢性丙型肝炎患者的生活质量受损^[38]。而我国最近一项横断面研究通过综合评估287例CHB患者的HBQoL、康纳·戴维森弹性量表(CD-RISC)、工作效率和活动障碍问卷-特定健康问题(WPAI-SHP),发现接受PEG-IFN-α治疗的患者在生活质量和病毒学应答方面显著高于未治疗或NAs治疗的患者,体现在生活质量、心理健康、耻辱感、脆弱性方面的得分提高^[22]。因此,接受IFN-α治疗可能并不会降低CHB患者的生活质量。加拿大的一项多中心前瞻性队列数据显示随着HBsAg清除,CHB患者生活质量得以改善,HBQoL指标提高近30%,实现临床治愈能极大程度地减少患者对不良结局的担忧并在一定程度上提高工作效率^[39]。从上述角度出发,使更多乙型肝炎患者进行抗病毒治疗,并进一步实现临床治愈是很有必要的,坚持治疗对于远期获益和改善CHB患者生活质量同等重要。

4 CHB患者HRQoL对机体免疫功能的影响

CHB患者HRQoL与机体免疫关系复杂,心理压力

和睡眠-觉醒障碍可能抑制机体免疫功能,导致疾病进展。由于乙型肝炎患者慢性心理应激持续存在,长期紧张焦虑导致下丘脑-垂体-肾上腺轴的持续活化、交感神经系统兴奋,诱导肾上腺素、去甲肾上腺素、甲状腺激素等生物活性物质释放^[40]。近年来,应激激素对人体免疫和炎症的调节已被报道。例如,肾上腺素/去甲肾上腺素水平的增加以肾上腺素受体 $\beta 1/2$ (ADRB1-/2)依赖的方式抑制先天抗病毒反应,此发现为紧张和焦虑增加宿主对病毒的易感性提供可能的解释^[41]。由于初级和次级淋巴组织有交感神经支配,且所有淋巴细胞都表达密度不同的肾上腺素受体,因此儿茶酚胺能够调控多种免疫细胞,特别是T淋巴细胞和NK细胞,影响免疫效应细胞亚群的功能^[42]。在其他领域已有相应研究显示心理应激与低生活质量相关,并且会弱化免疫治疗的效果^[43]。

睡眠状态是评价患者生活质量的另一项重要指标。CHB患者常困扰于低睡眠质量,突出表现为入睡困难、多梦易惊醒、习惯性早醒^[44]。睡眠状态不佳可能引起免疫细胞端粒缩短,从而影响细胞免疫^[45-46]。HCV感染者的睡眠质量模式被认为与白细胞激活状态和血清中IL-6、TNF- α 等细胞因子相关^[47]。然而,目前包括睡眠质量在内的HRQoL评价与CHB患者免疫状态及抗病毒疗效的关系研究甚少,未来有待进一步探索。

5 提高CHB患者HRQoL的干预措施

5.1 积极抗病毒治疗,追求临床治愈 对CHB患者启动及时有效的抗病毒治疗,可以阻止或延缓疾病进展为肝硬化、肝癌。同时CHB患者在抗病毒治疗中显示出睡眠质量和生活质量得到提高,信念得到加强,这可能与肝功能好转、病毒抑制带来的积极效应有关。即使使用IFN期间有潜在的副作用,但大部分轻微可逆,总体上能改善患者的生活质量。为CHB患者制定系统化、个性化的诊疗方案有助于提高临床治愈率,提高HRQoL。

5.2 加强运动,改善睡眠,调节机体稳态 不良的饮食习惯及生活方式增加了胰岛素抵抗与肥胖等代谢性疾病的负担。CHB患者通常合并NAFLD,据报道其发生率约13.5%~56%^[48]。而NAFLD多与肥胖相关,Hickman等^[49]指出对于超重的CHB患者通过适度减重和运动可以持续改善肝功能、机体糖代谢,提高患者生活质量。因此,对CHB患者来说,控制NAFLD、身体质量指数、血糖等代谢性因素也可以改善HRQoL,而且运动和高质量睡眠模式能提高机体免疫功能,促进病毒清除。

5.3 健康教育,提高自我效能 我国多项研究认为健

康教育有助于患者掌握疾病相关知识,提高依从性并促进健康行为的形成,改善乙型肝炎患者满意度和生活质量。国外一项研究却认为乙型肝炎相关知识认知度与HRQoL呈负相关,并指出向患者提供与疾病相关的知识并不一定会改善HRQoL,应该更加关注并确定影响乙型肝炎患者HRQoL的个体因素^[50]。事实上,对疾病的认知包括病程认知、严重后果认知、控制性认知等多种因子,罗兴伟等^[51]调查发现前两种疾病认知因子对生活质量中的心理维度有负性影响,而控制性因子对生理、心理、社会维度均有正性影响,故除了关心患者的个体因素,临床工作中帮助患者树立积极的疾病认知亦尤为重要。通过赋权激励健康教育等方式可以提高患者的自我效能,改善生活质量。

5.4 重视心理干预,帮助患者回归社会 病耻感越重,心理弹性水平越低,生活质量越差。推广乙型肝炎临床治愈门诊及肝病心理门诊,通过正确的引导和心理维护可以帮助乙型肝炎患者“去污名化”,鼓励患者参与人际交往,提升心理弹性水平,提高生活质量。尤其要重视家庭内部对患者的支持,配偶和子女的体贴可以增强患者的自尊,帮助患者得到积极乐观的情绪体验,有利于回归家庭和社会。

6 展望

随着疾病认识的改变和人们对生活水平要求的提高,“健康”的内涵不断被丰富。在大力推进“健康中国行动2030”的战略背景下,科学研究和临床实践均体现出药物治疗联合心理保健对提升CHB患者生活质量的重要性。未来需进一步优化国内患者报告结局测量的信息系统,开发并验证适合我国乙型肝炎患者的新型量表;探索CHB患者机体病理生理过程及免疫状态与HRQoL的关系,包括阐明HRQoL与抗病毒疗效相互影响的免疫学机制;探索新的干预措施,如加强肝病与心理学等多学科交叉,结合网络、人工智能等新型工具,帮助CHB患者获得更多的医疗支持与社会支持。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 黄菲负责查阅及分析文献,撰写论文;韩梅芳负责指导文章结构及论文修改,最终定稿。

参考文献:

- [1] KAPLAN RM, HAYS RD. Health-related quality of life measurement in public health[J]. Annu Rev Public Health, 2022, 43: 355-373. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-052120-012811.
- [2] CHURRUCA K, POMARE C, ELLIS LA, et al. Patient-reported outcome

- measures (PROMs): A review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues[J]. *Health Expect*, 2021, 24(4): 1015-1024. DOI: 10.1111/hex.13254.
- [3] HSU YC, HUANG DQ, NGUYEN MH. Global burden of hepatitis B virus: Current status, missed opportunities and a call for action[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(8): 524-537. DOI: 10.1038/s41575-023-00760-9.
 - [4] WU D, HUANG D, NING Q. New strategies for clinical cure and institute of hepatitis B: Viral suppression combined with immune modulation and its road map[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5): 919-925. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.002.
吴迪, 黄达, 宁琴. 慢性乙型肝炎临床治愈新策略: 病毒抑制联合免疫调节及其路线图[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 919-925. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.002.
 - [5] van der PLAS SM, HANSEN BE, de BOER JB, et al. The liver disease symptom index 2.0: validation of a disease-specific questionnaire[J]. *Qual Life Res*, 2004, 13(8): 1469-1481. DOI: 10.1023/B: QURE.0000040797.17449.c0.
 - [6] COONS SJ, RAO S, KEININGER DL, et al. A comparative review of generic quality-of-life instruments[J]. *Pharmacoeconomics*, 2000, 17(1): 13-35. DOI: 10.2165/00019053-200017010-00002.
 - [7] LI YP, HUANG ZJ, ZHANG H, et al. Feasibility of the MOS 36-item short form health survey in the assessment of the quality of life in hepatitis B patients[J]. *China Prev Med*, 2007, 8(4): 352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6639.2007.04.007.
李跃平, 黄子杰, 张宏, 等. SF-36量表在乙型肝炎患者生存质量测量中的可行性评价[J]. *中国预防医学杂志*, 2007, 8(4): 352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6639.2007.04.007.
 - [8] DEVLIN NJ, BROOKS R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, present and future[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2017, 15(2): 127-137. DOI: 10.1007/s40258-017-0310-5.
 - [9] CAI YF, WU HY, YANG ZH. Comparison analysis of European quality of life-5 dimensions with three-level and five-level based on four types of people in China[J]. *Chin J Dis Contr Prev*, 2020, 24(10): 1190-1194. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.10.016.
蔡一凡, 伍红艳, 杨智豪. 基于中国四类人群的EQ-5D-3L和EQ-5D-5L量表比较分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(10): 1190-1194. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.10.016.
 - [10] WANG H, DENG M, SHI LM, et al. The application of the Chinese version of the European quality of life five-dimension scale in China[J]. *Chin J Postgrad Med*, 2023, 46(2): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20220926-00832.
王惠, 邓明, 时黎明, 等. 欧洲五维健康量表中文版在我国的应用[J]. *中国医师进修杂志*, 2023, 46(2): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20220926-00832.
 - [11] HAMMERT WC, CALFEE RP. Understanding promis[J]. *J Hand Surg Am*, 2020, 45(7): 650-654. DOI: 10.1016/j.jhsa.2020.03.016.
 - [12] DESAI AP, MADATHANAPALLI A, TANG Q, et al. PROMIS Profile-29 is a valid instrument with distinct advantages over legacy instruments for measuring the quality of life in chronic liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1788-1799. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000480.
 - [13] QI MH, HUANG H, DONG JX, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the liver disease quality of life questionnaire (LDQOL 1.0)[J]. *World Chin J Dig*, 2015, 23(12): 1973-1979.
齐明华, 黄海, 董娇璇, 等. 肝病生存质量量表中文版的信度、效度测试[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(12): 1973-1979.
 - [14] WAN CH, ZHANG XQ, LI XM, et al. Psychometrics of the different scales of the system of quality of life instruments for chronic diseases QLICD[J]. *J Kunming Med Univ*, 2009, 30(8): 40-45.
万崇华, 张晓磐, 李晓梅, 等. 慢性病患者生命质量测定量表体系QLICD各量表的测量学特性分析[J]. *昆明医学院学报*, 2009, 30(8): 40-45.
 - [15] YOUNOSSI ZM, GUYATT G, KIWI M, et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease[J]. *Gut*, 1999, 45(2): 295-300. DOI: 10.1136/gut.45.2.295.
 - [16] CHEN YT. Chinesization of the quality of life scale and its application for non-alcoholic fatty liver disease[D]. Hangzhou: Hangzhou Normal University, 2023.
陈雨彤. 非酒精性脂肪性肝病特异性生活质量量表的汉化及应用研究[D]. 杭州: 杭州师范大学, 2023.
 - [17] YOUNOSSI ZM, STEPANOVA M, YOUNOSSI I, et al. Development and validation of a hepatitis B-specific health-related quality-of-life instrument: CLDQ-HBV[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(3): 484-492. DOI: 10.1111/jvh.13451.
 - [18] SPIEGEL BMR, BOLUS R, HAN S, et al. Development and validation of a disease-targeted quality of life instrument in chronic hepatitis B: The hepatitis B quality of life instrument, version 1.0[J]. *Hepatology*, 2007, 46(1): 113-121. DOI: 10.1002/hep.21692.
 - [19] LUO XW, CAI TS. Development of a quality of life scale for patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin J Clin Psychol*, 2010, 18(3): 317-319. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2010.03.003.
罗兴伟, 蔡太生. 慢性乙肝患者生活质量量表的编制[J]. *中国临床心理学杂志*, 2010, 18(3): 317-319. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2010.03.003.
 - [20] CORTESI PA, CONTI S, SCALONE L, et al. Health related quality of life in chronic liver diseases[J]. *Liver Int*, 2020, 40(11): 2630-2642. DOI: 10.1111/liv.14647.
 - [21] ZHOU FQ, WANG WX, WANG FL. Influencing factors of life quality in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin Clin Nurs*, 2023, 15(7): 438-441, 445. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3768.2023.07.011.
周丰勤, 王伟仙, 王凤林. 慢性乙型肝炎患者生存质量影响因素研究[J]. *中国临床护理*, 2023, 15(7): 438-441, 445. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3768.2023.07.011.
 - [22] ZHANG MD, WAN MJ, WANG W, et al. Effect of interferon therapy on quality of life in patients with chronic hepatitis B[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 2461. DOI: 10.1038/s41598-024-51292-4.
 - [23] CHEN P, ZHANG F, SHEN YQ, et al. Health-related quality of life and its influencing factors in patients with hepatitis B: A cross-sectional assessment in Southeastern China[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 9937591. DOI: 10.1155/2021/9937591.
 - [24] LAM ETP, LAM CLK, LAI CL, et al. Health-related quality of life of Southern Chinese with chronic hepatitis B infection[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2009, 7: 52. DOI: 10.1186/1477-7525-7-52.
 - [25] ONG SC, MAK B, AUNG MO, et al. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*, 2008, 47(4): 1108-1117. DOI: 10.1002/hep.22138.
 - [26] ZHANG M, LI YG, FAN ZH, et al. Assessing health-related quality of life and health utilities in patients with chronic hepatitis B-related diseases in China: A cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(9): e047475. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047475.
 - [27] WANG H, MENG MF, FAN LM. Research progress of stigma in patients with hepatitis B[J]. *Chin Gen Pract Nurs*, 2017, 15(7): 791-793. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2017.07.008.
王慧, 孟美芬, 范卢明. 乙型肝炎病人病耻感的研究进展[J]. *全科护理*, 2017, 15(7): 791-793. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2017.07.008.
 - [28] ALTINDAG A, CADIRCI D, SIRMATEL F. Depression and health related quality of life in non-cirrhotic chronic hepatitis B patients and hepatitis B carriers[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2009, 14(1): 56-59.
 - [29] WANG YD, SUN YL, ZHANG XJ, et al. Mediating effect of mental resilience on coping style and treatment compliance in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Beihua Univ Nat Sci*, 2024, 25(2): 239-243. DOI: 10.11713/j.issn.1009-4822.2024.02.017.
王元迪, 孙亚丽, 张晓杰, 等. 心理弹性在慢性乙型肝炎患者应对方式与治疗依从性之间的中介效应[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2024, 25(2): 239-243. DOI: 10.11713/j.issn.1009-4822.2024.02.017.
 - [30] KARACAER Z, CAKIR B, ERDEM H, et al. Quality of life and related factors among chronic hepatitis B-infected patients: A multi-center study, Turkey[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14(1): 153. DOI:

- 10.1186/s12955-016-0557-9.
- [31] WU XN, HONG J, ZHOU JL, et al. Health-related quality of life improves after entecavir treatment in patients with compensated HBV cirrhosis[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(6): 1318-1327. DOI: 10.1007/s12072-021-10240-4.
- [32] LU J, PIAO HX, JIN XM, et al. Correlation of quality of life with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, liver stiffness measurement, and histopathology after antiviral therapy for chronic hepatitis B liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(4): 813-816. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.018.
- 卢晶, 朴红心, 金雪梅, 等. 慢性乙型肝炎肝纤维化抗病毒治疗后生活质量与AST/PLT比率、肝硬度值、病理组织学的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(4): 813-816. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.018.
- [33] LI JX, WANG Q, CHEN Y. Correlation between oral antiviral drug compliance and quality of life in patients with chronic hepatitis B and the impacting factors of compliance[J]. *China Med Pharm*, 2023, 13(6): 126-130. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2023.06.033.
- 李佳鑫, 王清, 陈雁. 慢性乙型肝炎患者口服抗病毒药物依从性与生活质量的相关性及其影响因素[J]. *中国医药科学*, 2023, 13(6): 126-130. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2023.06.033.
- [34] ABU-FREHA N, ABU TAILAKH M, FICH A, et al. Adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1922. DOI: 10.3390/jcm9061922.
- [35] DENG W, JIANG TT, BI XY, et al. Progress on the treatment of chronic hepatitis B with interferons[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2023, 15(2): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.001.
- 邓雯, 蒋婷婷, 毕潇月, 等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023, 15(2): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.001.
- [36] WU D, WANG P, HAN MF, et al. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: The endeavor study[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5): 573-586. DOI: 10.1007/s12072-019-09956-1.
- [37] NING Q, HAN MF, SUN YT, et al. Switching from entecavir to Peg-IFN Alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial) [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4): 777-784. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044.
- [38] ABDELAZIZ H, SEIFELDIN S, ELHOSSEINY M, et al. Health related quality of life in chronic hepatitis C patients before and after treatment[J]. *QJM*, 2020, 113(Supplement_1): hcaa052.046. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa052.046.
- [39] COFFIN C, ELKHASHAB M, DOUCETTE K, et al. WED-191 Assessment of clinical and patient reported outcome measures in individuals with chronic hepatitis B who clear HBsAg, followed by the Canadian hepatitis B network[J]. *J Hepatol*, 2023, 78: S1115. DOI: 10.1016/S0168-8278(23)03233-6.
- [40] ZHOU XL, ZHOU YT. Effect of stress reaction to mental health of chronic asymptomatic HBV carrier[J]. *China J Health Psychol*, 2006, 14(3): 309-311. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2006.03.026.
- 周秀莲, 周媛婷. 应激反应对乙肝病毒携带者心理健康的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2006, 14(3): 309-311. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2006.03.026.
- [41] GUO Y, ZHANG XN, SU S, et al. β -adrenoreceptor-triggered PKA activation negatively regulates the innate antiviral response[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(2): 175-188. DOI: 10.1038/s41423-022-00967-x.
- [42] LI C, LIU J, WU YF. Advances in immunomodulatory effects of catecholamines in critical illness[J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31(10): 1295-1298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.023.
- 李超, 刘军, 吴允孚. 儿茶酚胺免疫调节效应的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(10): 1295-1298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.023.
- [43] WU F, HU CH, LI YZ, et al. Correlation of psychological distress with quality of life and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with newly diagnosed stage IIIB-IV NSCLC[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 12001. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.12001.
- [44] JIANG MP. Study on sleep quality and related factors in patients with chronic hepatitis B[J]. *World J Sleep Med*, 2022, 9(4): 609-611. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7130.2022.04.007.
- 江漫萍. 慢性乙型肝炎患者睡眠质量现状及相关影响因素研究[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2022, 9(4): 609-611. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7130.2022.04.007.
- [45] LANNA A, VAZ B, D'AMBRA C, et al. An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(10): 1461-1474. DOI: 10.1038/s41556-022-00991-z.
- [46] PRATHER AA, GURFEIN B, MORAN P, et al. Tired telomeres: Poor global sleep quality, perceived stress, and telomere length in immune cell subsets in obese men and women[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 47: 155-162. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.12.011.
- [47] MARJOT T, RAY DW, WILLIAMS FR, et al. Sleep and liver disease: A bidirectional relationship[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 850-863. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00169-2.
- [48] HU DQ, WANG P, WANG XJ, et al. Disease severity and antiviral response in patients with chronic hepatitis B with non-obese NAFLD[J]. *J Formos Med Assoc*, 2024, 123(7): 773-780. DOI: 10.1016/j.jfma.2023.12.001.
- [49] HICKMAN IJ, JONSSON JR, PRINS JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life[J]. *Gut*, 2004, 53(3): 413-419. DOI: 10.1136/gut.2003.027581.
- [50] HAQ H, HASSALI A, SHAFIE AA, et al. Association between hepatitis B-related knowledge and health-related quality of life[J]. *Trop J Pharm Res*, 2014, 13(7): 1163. DOI: 10.4314/tjpr.v13i7.22.
- [51] LUO XW, CAI TS. Effects of illness perceptions on quality of life in patients with chronic hepatitis B[C]//The 90th Anniversary Commemorative Meeting of Chinese Psychological Society and the 14th Chinese Psychological Society. Xi'an: Chinese Psychological Association, 2011: 487.
- 罗兴伟, 蔡太生. 慢性乙型肝炎患者疾病认知对生活质量的影响[C]//中国心理学会成立90周年纪念大会暨第十四届全国心理学学术会议论文集. 西安: 中国心理学会, 2011: 487.

收稿日期: 2024-05-07; 录用日期: 2024-08-09

本文编辑: 刘晓红

引证本文: HUANG F, HAN MF. Application of health-related quality of life assessment in patients with chronic hepatitis B and related advances[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(1): 133-140.

黄菲, 韩梅芳. 健康相关生活质量评估在慢性乙型肝炎患者中的应用及进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 133-140.