

# 慢性肝病转归数学模型的建立和初步应用

张普洪 刘树贤 刘殿武 柳慧

**【摘要】** 目的 了解慢性乙型肝炎的自然史, 辅助公共卫生决策。方法 建立慢性肝病转归的计算机模型。模型框架包含慢性乙型肝炎(CHB)、自愈(NR)、代偿性肝硬化(CIR)、失代偿性肝硬化(DEC)、原发性肝癌(HCC)和死亡(DEA)等阶段。模型假设每年每一阶段患者都以不同的概率向其它可能的阶段转化, 参考有关文献确定了其间 15 个相互转化的概率公式, 并将它们融合到 Foxpro 语言编制的模型当中, 分别对假想的 CHB 和其他患者进行了长达 55 年的模拟。结果 CHB 发展为 NR、CIR、DEC 和 HCC 的中位年数依次为 3、11、20 和 24 年, CHB、CIR、DEC 和 HCC 发展为 DEA 的中位年数分别为 30、12、4 和不足 1 年, 第 30 年时 CHB 患者的死因构成包括 HCC(41.3%)、DEC(33.0%) 和其它疾病(25.7%) 三部分。结论 模型模拟的主要结果经与过去的研究资料比较后证明是可靠的。

**【关键词】** 乙型肝炎, 肝硬变, 肿瘤, 肝, 数学模型

**Establishment and initial utilization of an arithmetic model of chronic hepatic diseases** ZHANG Puhong, LIU Shuxian, LIU Dianwu, et al. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

**【Abstract】 Objective** An arithmetic model was established to reflect the natural development of chronic hepatitis B, and to help decision making in public health. **Methods** The frame of this model was composed of 6 states - chronic hepatitis B (CHB), natural recovery (NR), compensated cirrhosis (CIR), decompensated cirrhosis (DEC), hepatocellular carcinoma (HCC) and death (DEA). It was supposed that each state would develop into the other possible states at different rates after different years. According to many related reports, 15 values or functions of transfer rates were calculated, and on the ground of them the present model - the Foxpro program was established. Hypothetical CHB and other patients had been introduced to simulate the natural course over 55 years. **Results** It was shown that the observation period when 50% of NR, CIR, DEC and HCC were developed from CHB were 3, 11, 20 and 24 years respectively. The CHB, CIR, DEC and HCC patients could last 30, 12, 4 and less than 1 year respectively before half of them died. At the 30<sup>th</sup> year, proportions of death were 41.3% from HCC, 33.0% from DEC and 25.7% from the other causes. **Conclusion** After the comparison between the main results of the model and real reports from the past years, it could be concluded that the model was reliable.

**【Key words】** Hepatitis B; Liver cirrhosis; Liver neoplasm; Arithmetic models

慢性乙型肝炎是困扰人类健康的一个重要问题。为了选择高效经济的治疗方法和预防措施, 必须对每项具体措施的长期效果和效益进行评价。为此需首先对慢性乙型肝炎(CHB)的自然转归进行量化, 但 CHB 的转归相当复杂, 绝大多数研究都局限在慢性肝病的某一阶段, 不能完整反映慢性肝病各阶段相互转归的关系, 这会给慢性肝病自然史的研究, 以及在此基础上的任何进一步研究造成困难。为此, 利用 Foxpro 软件编制了乙型肝炎病毒所致慢性肝病转归的数学模型。

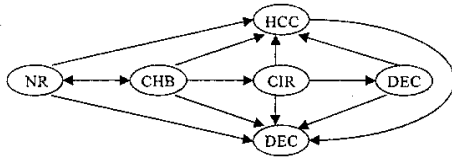
## 材料与方法

### 一、模型框架

模型假设对一定数量的慢性乙型肝炎患者进行追踪, 观察特定时间内全部病例疾病状态的转化。各阶段之间存在如图 1 所示的转化关系。

### 二、诊断标准

慢性肝炎、肝硬化的诊断标准主要参考 1995 年北京第五次全国传染病寄生虫病学术会议关于病毒性肝炎的诊断标准。自愈是指: 在未经任何治疗情况下, CHB 患者乙型肝炎 e 抗原阴转(或原来就为阴性), 且血中丙氨酸转氨酶(ALT)下降至正常并持续 6 个月以上。肝硬化和肝癌以综合诊断为依据。



图中每一个圆圈代表慢性肝病的一个阶段;“→”代表 1 年中各状态间可能的变化方向,如果 1 年内其状态保持不变,则观察对象仍停留在原来的圆圈内

图1 慢性肝病各种状态间的转化模式

三、模型前提假设

1. 处于模型起始状态的肝病患者,要求是新发病例或既往病程明确者,CHB 新病例要求平均年龄在 30 岁左右。

2. 自愈者在自愈前慢性肝炎史的长短不同,患原发性肝癌(HCC)的概率亦不同,其值应界于健康者与相同年龄的现症 CHB 患者之间。

3. 代偿性肝硬化(CIR)、失代偿性肝硬化(DEC)、HCC 患者由于慢性肝病和乙型肝炎病毒的长期感染会造成全身其他脏器一定程度的损害,使其更容易死于合并症。这里我们假设 CIR、DEC、HCC 患者肝外因素所致的死亡为相同年龄 CHB 患者的 1.2 倍。

4. 各健康状态之间按一定的概率进行转化,其值可能为一固定值,也可能是以病程(亦包含年龄因素)或 HBV 感染年限为自变量的函数。暂不考虑职业和经济状况等因素对肝病转归的影响。

四、各健康状态间转化概率的确定与模型程序的编制

光盘检索国内外慢性肝病各阶段自然病程及临床转归的资料,分析其间转化概率的变化规律,并以此为基础选择合适的概率值,或必要时采用指数函数形式拟合转化率的变化规律。最后,以上述各转化率为核心,利用 Foxpro 软件编制模型的应用程序。

结 果

一、CHB 患者可能的转归及其构成

CHB 的转归包括 CHB、自愈(NR)、CIR、DEC、HCC 和死亡(DEC)。以 1 000 例 CHB 新病例为起始状态运行模型,可得到各年的转归及构成,如表 1 所示。

表 1 只列出期初和每隔 5 年的情况,可以看出,CHB 的构成在整个观察期中 CHB 都呈下降趋势,到 40 年时几乎为零。NR 的构成在最初几年内明显上升,以后上升速度减慢,第 15 年后逐渐下降。CIR、DEC、HCC 的变化趋势和 NR 非常相似,都是先升后降且变化平缓。在整个观察期内,总死亡率明显上升,到第 30 年时累积死亡超过一半。造成死亡的情况比较复杂,其直接死因包括 HCC、DEC 和其他疾病三部分,观察期第 30 年时其构成分别为 41.3%(210.2/509.0)、33.0%(167.9/509.0)和 25.7%(130.9/509.0)。直接死于肝病者占到 75%,且多数为肝癌。

二、CHB 患者向其他各疾病阶段转化的累积概率

为反映不同观察期内各肝病阶段的累积患病情况,利用模型计算各年各阶段的曾患人数(表 2)。

表 2 亦为略表,因无新病例加入,CHB 的曾患例数一直是 1 000 例,而其他各阶段的曾患例数从无到有均呈上升趋势;尽管如此,CHB 患者病程 20 年后几乎不能自愈,值得一提的是,死于肝病者的中位观察年为第 25 年,其他死因的中位观察年为第 38 年,而模型模拟的一般人群死亡的中位年数为第 43 年,这和我国的平均寿命相对应(30+43);由表 2 还可看出,各阶段累积发病率的中位观察年依次是:NR 为第 3 年、CIR 为第 11 年、DEC 为第 20 年、HCC 约为第 24 年、DEA 为第 30 年。如果按初发 CHB 的年龄为 30 岁计算,发展到 NR、CIR、DEC、HCC、DEA 的平均年龄分别为 33、41、50、54 和 60 岁。

表1 CHB 患者 55 年内向其他各阶段转化的概率(%\*)

观察年	NR 率 (%)	发病率(‰)				累积死亡率(‰)		
		CHB	CIR	DEC	HCC	死于肝病	死于其他	小计
0	0.000	1 000.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
5	255.563	586.982	114.644	12.135	6.435	17.527	6.711	24.238
10	328.767	376.758	171.091	33.077	9.232	63.662	17.410	81.072
20	336.800	132.717	191.505	55.761	11.701	214.708	56.806	271.514
30	284.670	22.220	126.646	47.201	10.304	378.086 <sup>#</sup>	130.868	508.955
40	187.484	0.767	45.793	21.707	7.263	493.561	243.423	736.984
50	68.954	0.001	7.613	4.192	3.451	550.720	365.066	915.786
55	26.555	0.000	1.858	1.058	1.655	562.143	406.728	968.871

\* 因模型模拟的肝病转归是从 1 000 例 CHB 患者开始,所以表中数据可理解为 CHB 患者发展为其他各阶段的千分率(表 2 和表 3 亦同)  
<sup>#</sup> 观察满 30 年时死于肝病者共占 378.1‰,其中死于 HCC 者占 210.2‰,死于 DEC 者占 167.9‰

表2 CHB 患者 55 年内向其他各阶段转化的累积概率(%)

观察年	NR 率 (%)	发病率(‰)				死亡率(‰)		
		CHB	CIR	DEC	HCC	死于肝病	死于其他	小计
0	0.000	1000.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
5	256.928	1000.000	136.080	14.663	21.853	17.527	6.711	24.238
10	335.215	1000.000	250.660	54.000	55.373	63.662	17.410	81.072
20	367.949	1000.000	432.644	159.725	140.573	214.708	56.806	271.514
30	370.443	1000.000	524.057	253.433	222.778	378.086	130.868	508.955
40	370.524	1000.000	541.646	302.684	284.187	493.561	243.423	736.984
50	370.525	1000.000	542.248	316.645	323.333	550.720	365.066	915.786
55	370.525	1000.000	542.249	218.001	333.055	562.143	406.728	968.871

### 三、生存率分析

依相同方法可模拟出 CIR、DEC、HCC 的累积死亡情况(表 3)。各阶段不同年限的累积生存率亦可利用表 3 方便地获得。肝病各阶段发病后的中位死亡年限 CHB、CIR、DEC、HCC 依次为 30、12、4 和不足 1 年。

表3 慢性肝病各阶段各 1 000 例患者累积死亡概率(%)

观察年	CHB	CIR	DEC	HCC
0	0.000	0.000	0.000	0.000
1	1.080	3.880	138.828	882.721
4	16.672	119.887	506.867	983.588
5	24.238	166.385	593.786	987.410
10	81.072	403.664	854.852	992.958
20	271.514	756.590	987.574	996.131
30	508.955	927.750	999.318	998.972

注:各阶段期中位年龄为:CHB 30 岁、CIR 41 岁、DEC 50 岁、HCC 54 岁

## 讨 论

流行病学数学模型可以解析疾病的流行和转归过程,定量研究各影响因素的作用,有助于选择恰当的防治对策,并对具体措施的效果和效益等作出合理的评价。但一个模型的价值首先在于它的真实性、合理性及可应用性。本文模型与有关文献报道在由 CHB 发展为 CIR、HCC<sup>[1]</sup>和 CHB、CIR 的生存分析<sup>[2]</sup>等方面进行比较后,发现结果非常接近,初步说明了模型的可靠性。

关于慢性肝病转归的模型,国外已有初步应用<sup>[3]</sup>,但为了方便,这种模型设计比较简单,其转归仅限于从慢性肝炎到代偿、失代偿肝硬化(包括肝癌)和死亡,未将占有相当比例的自愈(从 CHB 到 NR)、自然死亡(CHB、CIR、NR 都可引起自然死亡)

或各阶段所致的肝癌考虑在内;各种状态间的年转化率采用了固定不变的平均值。所有这些不可避免地对模拟结果的真实性的影响,甚至会使结果严重失真,在此基础上进行的任何分析必将带有很大的偏性。另外这类模型可能只是为了一次性应用,未见专门的文章报道。

模型中要求自愈是以“未经任何治疗”为条件,但绝大多数 CHB 患者都不满足,尤其国内慢性肝病患者,对肝病治疗药物选择的范围更广,不接受任何治疗的真正自然状态几乎没有。但到目前为止,治疗慢性肝炎尚无特效疗法,一般治疗下(指除 IFN(干扰素)等具有明确疗效的药物以外的其他药物或疗法)的治愈率与自然状态下的自愈率可能相差不大。因此,本文模型对大多数 CHB 患者都是适用的。

本模型的应用非常灵活,通过施加干预措施影响期初观察值(如 IFN 治疗 CHB)或转化率(如用 IFN 治疗 CIR)可分析其不同的转归情况,并与自然转归相比较,得出干预的效果,同时结合花费问题对干预措施做出经济学评价。总之本模型可作为进一步成本效果和效益分析的基础,有利于慢性肝病方面的卫生决策。

### 参 考 文 献

- Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. *Hepatology*, 1998, 8:493-496.
- Tanaka R, Itoshima T, Nagashima H. Follow-up study of 582 liver cirrhosis patients for 26 years in Japan. *Liver*, 1987, 7:316-324.
- Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon  $\alpha$ : an economic appraisal. *Hepatology*, 1995, 22: 1863-1872.

(收稿日期:1999-04-10)