

乙型肝炎防治经济学评价——马尔科夫模型的构建

杨品超 张顺祥 孙盼盼 蔡亚丽 林莹 邹宇华

518055 深圳市疾病预防控制中心(杨品超、张顺祥、孙盼盼、蔡亚丽、林莹); 510006 广州, 广东药科大学(杨品超、孙盼盼、林莹、邹宇华)

通信作者:张顺祥, Email: zhangsx@szcdc.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.07.002

【摘要】 目的 构建乙型肝炎(乙肝)防治经济学评价马尔科夫模型。方法 依据马尔科夫链理论和方法,参考国内外相关文献,采用TreeAge Pro 2015软件构建不同特征及不同乙肝防治人群的马尔科夫模型(包括各种状态及其链接的设置、状态概率的确定),并对该模型进行验证。结果 建立了新生儿乙肝免疫预防马尔科夫模型、围产期HBV感染后转归马尔科夫模型、成年人乙肝免疫预防马尔科夫模型、慢性乙肝抗病毒治疗和一般人群马尔科夫5类模型。新生儿模型是基础,包含10个Markov状态,分别为乙肝易感、免疫耐受、免疫清除、低复制、再活动、HBsAg清除、代偿和失代偿性肝硬化、肝细胞癌和死亡。围产期模型不包含乙肝易感,成年人模型忽略免疫耐受,均为9个Markov状态,一般人群马尔科夫模型只有健康和死亡2个Markov状态。5类模型共有起始状态9个,引入起始概率;Markov状态之间的转移概率共27个,根据我国乙肝防治现状确定。模拟验证显示,本研究构建的乙肝防治马尔科夫模型符合我国当前实际。结论 马尔科夫模型结构和参数具有动态不确定性,本研究构建的模型可以满足我国乙肝防治策略经济学评价需求。

【关键词】 马尔科夫模型; 经济学评价; 乙型肝炎; 预防; 治疗

基金项目: 深圳市国家科技重大专项配套项目(GJHS20120628150832769); 国家科技重大专项(2008ZX10002-001)

Development of Markov models for economics evaluation of strategies on hepatitis B vaccination and population-based antiviral treatment in China Yang Pinchao, Zhang Shunxiang, Sun Panpan, Cai Yali, Lin Ying, Zou Yuhua

Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518055, China (Yang PC, Zhang SX, Sun PP, Cai YL, Lin Y); Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China (Yang PC, Sun PP, Lin Y, Zou YH)

Corresponding author: Zhang Shunxiang, Email: zhangsx@szcdc.net

【Abstract】 Objective To construct the Markov models to reflect the reality of prevention and treatment interventions against hepatitis B virus (HBV) infection, simulate the natural history of HBV infection in different age groups and provide evidence for the economics evaluations of hepatitis B vaccination and population-based antiviral treatment in China. **Methods** According to the theory and techniques of Markov chain, the Markov models of Chinese HBV epidemic were developed based on the national data and related literature both at home and abroad, including the settings of Markov model states, allowable transitions and initial and transition probabilities. The model construction, operation and verification were conducted by using software TreeAge Pro 2015. **Results** Several types of Markov models were constructed to describe the disease progression of HBV infection in neonatal period, perinatal period or adulthood, the progression of chronic hepatitis B after antiviral therapy, hepatitis B prevention and control in adults, chronic hepatitis B antiviral treatment and the natural progression of chronic hepatitis B in general population. The model for the newborn was fundamental which included ten states, *i.e.* susceptibility to HBV, HBsAg clearance, immune tolerance, immune clearance, low replication, HBeAg negative CHB, compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and death. The susceptible state to HBV was excluded in the perinatal period model, and the immune tolerance state was excluded in the adulthood model. The

model for general population only included two states, survive and death. Among the 5 types of models, there were 9 initial states assigned with initial probabilities, and 27 states for transition probabilities. The results of model verifications showed that the probability curves were basically consistent with the situation of HBV epidemic in China. **Conclusion** The Markov models developed can be used in economics evaluation of hepatitis B vaccination and treatment for the elimination of HBV infection in China though the structures and parameters in the model have uncertainty with dynamic natures.

【Key words】 Markov model; Economic evaluation; Hepatitis B; Prevention; Treatment

Fund programs: Shenzhen Special Fund for National Science and Technology Major Projects (GJHS20120628150832769); National Science and Technology Major Projects of China (2008ZX10002-001)

乙型肝炎(乙肝)免疫预防和治疗策略的经济学评价,需要对影响策略的多种因素进行整合和量化,模型构建和应用必不可少。通过经济学模型,可以确保评价结果的可靠性,还可以实现不确定性分析和经济学预测。1982年,Mulley等^[1]最早建立了乙肝疫苗接种策略经济学评价决策树模型,1993年,Krahn和Detsky^[2]首次将马尔科夫模型引入乙肝免疫预防成本效果分析。由于马尔科夫模型能够模拟人群感染HBV后的自然转归过程,可以将接受乙肝防治措施后终其一生的得失计算出来,从而使经济学评价结果更加准确。同时,马尔科夫模型的引入也丰富了乙肝经济学评价指标,例如概率敏感性分析和可支付性评价的扩展,使得乙肝防治经济学评价更加全面^[3]。因此,乙肝防治决策分析马尔科夫模型(decision-analytic Markov model)已经成为各国乙肝防治经济学评价普遍采用的方法,尤其是WHO全球消除乙肝策略的推广中,对消除乙肝所需资源的评估,该模型成为重要的基础^[4]。本研究探索符合中国实际的乙肝预防和治疗马尔科夫模型,并进行了重新构建,旨在满足乙肝疫苗接种和慢性乙肝抗病毒治疗经济学评价的需要,为我国消除乙肝经济学评价提供方法。

方 法

1. 基本原理及适用条件:马尔科夫模型属于随机过程模型,据其原理^[5],如果将人群中HBV感染的传播和转归过程视为随机现象,那么HBV感染后随时间变化而演变成不同乙肝相关疾病的过程就是随机过程。乙肝防治马尔科夫模型作为动态随机现象的数学模型,建立在人群中HBV感染后转归过程所呈现的各乙肝相关疾病状态和状态转移基础之上。根据乙肝相关疾病的状态和关系构建模型,设定如下:乙肝的状态空间为*i* ∈ *I*,其中*i*代表某种状态;期望寿命为*T*岁,乙肝疾病从一种状态转归到另外一种状态的时间间隔为1年,即Δ*t* = 1; *B*(*s*)为*s*年新生儿数。为此,可以构建向量空间 *Y*(*s*, *T*, *I*)和 *X*

(*s*, *T*, *I*),其中 *Y*(*s*, *t*, *i*)用以表示*s*年出生的人群感染HBV后在出生后*t*年可能出现的某种乙肝相关疾病状态(*i*)的人数, *X*(*s*, *t*, *i*)表示各种乙肝相关疾病数的占比。根据以上设定, *X*和 *Y*均满足以下条件:

$$\begin{cases} X(s,t), Y(s,t), t \in T \text{ 为离散型随机过程,} \\ X(s,t), Y(s,t) \text{ 均为 } 1 \times I \text{ 的向量} \\ Y(s,t) = X(s,t) \times B(s) \\ \text{对任意 } t, \text{ 均有 } \sum_i x(s,t,i) = 1, i \in I \end{cases}$$

由于HBV感染后的转归过程所呈现的状态不是相互独立的,而是有联系的。这种联系的特点是,乙肝相关疾病所呈现的状态只与前一刻的状态有关,而与更早一步的状态无关,这个性质称为无后效性,即马尔科夫假设。具备这个性质的离散型随机过程,称为马尔科夫链^[5]。那么,本研究构建的向量空间 *Y*(*s*, *T*, *I*)和 *X*(*s*, *T*, *I*)还具备以下特点:

$$\begin{aligned} P\{X(s,t+1)=x \mid X(s,1), X(s,2)\cdots X(s,t)\} \\ = P\{X(s,t+1)=x \mid X(s,t)\} \\ P\{Y(s,t+1)=y \mid Y(s,1), Y(s,2)\cdots Y(s,t)\} \\ = P\{Y(s,t+1)=y \mid Y(s,t)\} \end{aligned}$$

则离散型随机过程 {*X*(*s*, *t*), *Y*(*s*, *t*), *t* ∈ *T*} 为马尔科夫链。

本研究构建的乙肝防治马尔科夫模型,还考虑了如下适用条件:①HBV易感人群一旦获得免疫将终生不再受感染;②忽略了乙肝疫苗接种产生的人群免疫屏障作用;③慢性乙肝和代偿期肝硬化最终死因为失代偿期肝硬化和肝细胞癌。

2. 模型状态和概率的确定:模型状态包括Markov状态和过渡状态,过渡状态指HBV急性感染。Markov状态中的吸收态为乙肝相关死亡。在综合国内外已有模型的基础上^[6-10],将中国“慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)”中乙肝自然史作为状态确定的主要依据^[11],用气泡图描绘人群感染HBV后的转归过程,直观展示模型构成。

模型概率包括初始概率和转移概率。初始概率是指模型运行开始时,队列人群在各个状态之间的

分布。而转移概率是指模型中一种状态转变为另一种状态的可能性大小^[5]。如果 t_n 时刻人群乙肝状态为 i , 在下一时刻 t_{n+1} 乙肝状态变为 j 的转移概率 $P_{ij}(n)$ 与 n 无关(其中 $i, j \in I$), 则

$$P_{ij} = P\{X_{n+1} = j | X_n = i\} \quad i, j = 1, 2, \dots, N$$

式中, P_{ij} 满足下列条件

$$P_{ij} \geq 0 \quad i, j = 1, 2, 3, \dots, N; \sum_{j=1}^N P_{ij} = 1 \quad i = 1, 2, 3, \dots, N$$

马尔科夫链中任何时刻的状态概率都由初始和转移概率运行获得, 从而模拟出乙肝相关疾病各状态在年龄周期内的转归大小。本研究初始概率和转移概率的确定首选 Meta 分析结果, 或采用我国相关队列研究和权威发布结果, 或参考相关经济学评价文献。值得指出, 本研究乙肝易感人群年感染率采用单调递减指数函数模拟, 参考文献[8-9]完成, 数学函数

$$\lambda_{(a)} = [b_1 + b_2 \times e^{b_3(a+1)}] \times (1 - Pd)^{(21+a)}$$

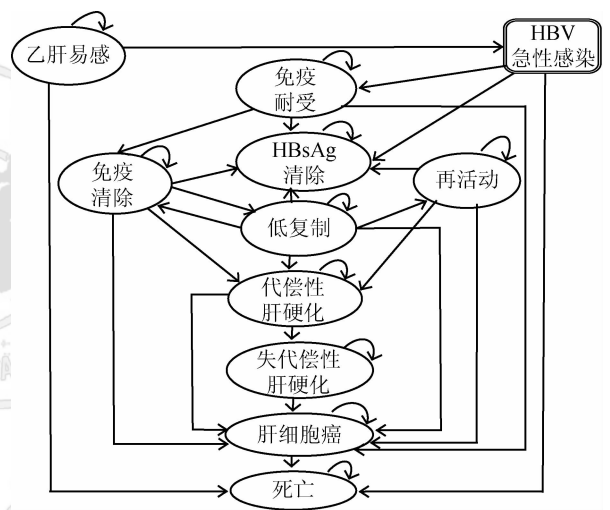
急性乙肝转化为免疫耐受的概率采用文献报道方法^[12], 函数为: $e^{(-0.65 \times a^{0.46})}$; 式中, $\lambda_{(a)}$ 为年龄 a 时的易感人群乙肝年感染率, b_1, b_2 和 b_3 分别为感染力随年龄增长所能达到的最低值、最高值和感染力在低年龄阶段曲线下降的幅度, 条件是 $b_1 > 0, b_2 > 0, b_3 < 0$; Pd 为易感人群感染率年均下降率。

3. 模型运行与验证: 利用 TreeAge Pro 2015 软件中 Healthcare 模块实现。在软件控制面板中创建马尔科夫节点, 依次添加模型状态、过渡状态和吸收状态, 指定状态间的转归关系。模型参数包括转移概率和初始概率的输入, 首先在马尔科夫节点处使用功能键输入随时间变化的概率值。按 1 年为一个循环周期, 以期望寿命为模型的运行终止条件。模型构建完成后, 点击马尔科夫队列分析功能按钮, 进入结果计算。本研究模型的基本验证方法, 一是令 10 万队列人群进入新生儿乙肝免疫预防马尔科夫模型, 经 90 个周期循环, 获得各状态概率随年龄变化曲线, 与我国乙肝自然史进行对比^[11]。二是计算乙肝相关疾病感染人数, 与我国较早建立的马尔科夫模型进行比较^[8]。

结 果

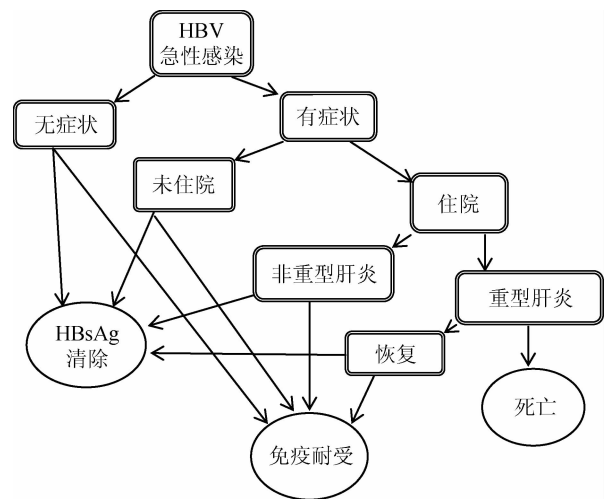
1. 模型类型和结构: 本研究建立了新生儿乙肝免疫预防马尔科夫模型、围产期 HBV 感染后转归马尔科夫模型、成年人乙肝免疫预防马尔科夫模型以及慢性乙肝抗病毒治疗马尔科夫模型。新生儿乙肝免疫预防马尔科夫模型见图 1, 包含 10 个 Markov 状

态: 乙肝易感、免疫耐受、免疫清除、低复制、再活动、HBsAg 清除、代偿和失代偿性肝硬化、肝细胞癌和死亡。其中免疫耐受、免疫清除、低复制和再活动 4 个状态是对慢性乙肝的细化。由于 HBV 急性感染持续时间不超过 6 个月, 而本研究设定的马尔科夫循环周期为 1 年, 故将其设为过渡状态。HBV 急性感染由无症状、有症状、未住院、住院、非重型肝炎、重型肝炎和恢复 7 个临时状态组成(图 2)。新生儿乙肝免疫预防马尔科夫模型主要用于新生儿乙肝疫苗接种策略经济学评价。围产期 HBV 感染后转归马尔科夫模型主要用于乙肝母婴阻断策略经济学评价, 包括免疫耐受、免疫清除、低复制、再活动、HBsAg 清除、代偿和失代偿性肝硬化、肝细胞癌和死亡共 9 个状态(图 3)。



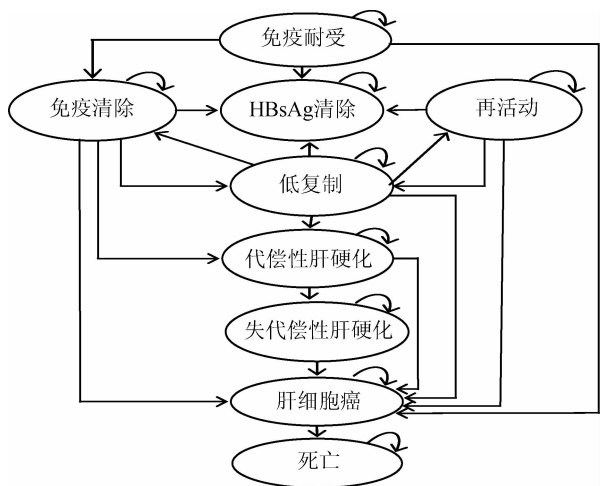
注: 椭圆形表示模型状态, 矩形表示过渡状态; 状态间转移关系由连线表示, 箭头表示转移方向

图 1 新生儿乙肝免疫预防马尔科夫模型气泡图



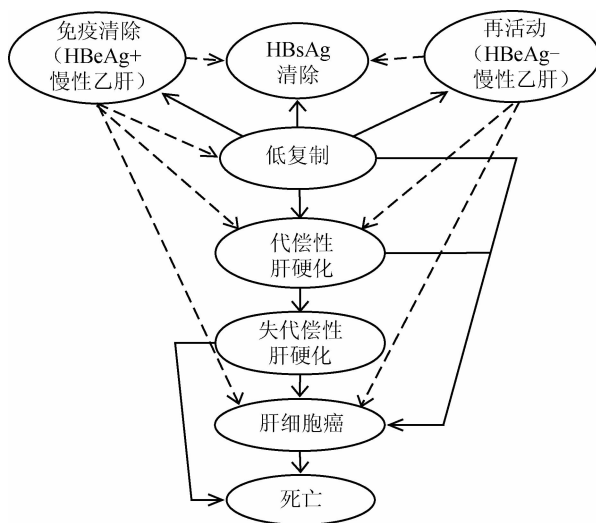
注: 椭圆形表示模型状态, 矩形表示过渡状态; 状态间转移关系由连线表示, 箭头表示转移方向

图 2 新生儿 HBV 急性感染过渡状态包含的临时状态



注:椭圆形表示模型状态;状态间转移关系由连线表示,箭头表示转移方向

图3 围产期HBV感染后转归的马尔科夫模型气泡图



注:椭圆形表示模型状态;状态间转移关系由连线表示,箭头表示转移方向;虚线为抗病毒治疗后转移概率,实线为自然概率

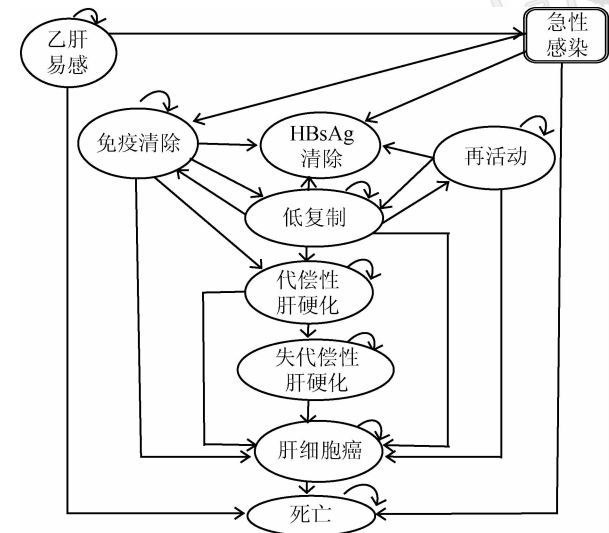
图5 慢性乙肝患者抗病毒治疗马尔科夫模型气泡图

成年人乙肝免疫预防马尔科夫模型用于成年人乙肝疫苗接种策略的经济学评价,其结构与新生儿模型的不同之处在于忽略了免疫耐受状态(图4)。由该模型可以衍生出成年人期HBV感染后转归马尔科夫模型,其结构与围产期模型一致。

(1)初始概率:新生儿乙肝免疫预防马尔科夫模型中,乙肝易感为初始状态,初始概率为1,其余状态初始概率均为0。围产期马尔科夫模型中,免疫耐受和HBsAg清除的初始概率分别为0.89和0.11。成年人期HBV感染后转归马尔科夫模型中,乙肝易感、HBsAg清除、免疫耐受、免疫清除、低复制和再活动6个状态的初始概率分别为0.446 9、0.471 1、0.002 5、0.016 4、0.022 1和0.041 0。慢性乙肝抗病毒治疗马尔科夫模型的初始概率分布在免疫清除和再活动状态,分别为0.285 7和0.714 3。

(2)转移概率:本研究各类乙肝防治马尔科夫模型的转移概率见表1。模型的起始状态与到达状态之间共有26个组合,再按起始年龄区分(0~岁组为新生儿期,1~岁组为围产期,20~岁以上组为成年人期)。由表1可见,本研究共确定了41个转移概率的基线值和取值范围。乙肝易感人群年感染率数学模拟时,首先利用1992年全国乙肝流行病学调查结果,采用催化模型拟合出乙肝年新感染率;再根据2006年全国乙肝流行病学调查结果,对1992—2006年乙肝年均感染率的下降幅度做出估算,计算出2013年我国1岁组易感人群乙肝年新感染率为0.168 7,其他年龄下降趋势同样按单调递减指数函数计算,结果显示,10岁之后的年新感染率已经很低。

3. 基本验证:假设10万出生队列人群进入本研究构建的新生儿HBV感染后转归马尔科夫模型,获得该队列不同年龄时乙肝易感、免疫耐受、免疫清除、HBsAg清除和乙肝相关死亡的概率变化曲线(图6)。分析发现,随着年龄增长,成为乙肝易感人



注:椭圆形表示模型状态;状态间转移关系由连线表示,箭头表示转移方向

图4 成年人乙肝免疫预防马尔科夫模型气泡图

慢性乙肝抗病毒治疗马尔科夫模型包括免疫清除、HBsAg清除、低复制、再活动、代偿和失代偿性肝硬化、肝细胞癌和死亡8个状态(图5),主要用于社区人群中慢性乙肝抗病毒治疗策略经济学评价。除了上述各类马尔科夫模型外,乙肝防治经济学评价中,未感染HBV人群自然死亡的马尔科夫模型仅有健康和死亡2个模型状态。

2. 初始概率和转移概率:

表1 我国乙肝防治经济学评价马尔科夫模型主要转移概率

起始状态	到达状态	起始年龄(岁)	基值	范围
乙肝易感	急性感染 ^[8-9]	1~	0.034 435 ^a	0.023 542 ~ 0.045 328
			0.494 480 ^b	0.371 654 ~ 0.617 305
			-0.729 443 ^c	-0.942 076 ~ -0.516 809
			0.021 620 ^d	0.021 620 ~ 0.032 430
急性感染	有症状 ^[13]	0~	0.05	0.00 ~ 0.50
		20~	0.2	0.0 ~ 0.5
	住院 ^[14-15]	0~	0.3	0.1 ~ 0.5
		20~	0.05	0.00 ~ 0.10
	重型肝炎 ^[16-17]	0~	0.05	0.00 ~ 0.10
		20~	0.04	0.00 ~ 0.10
	死亡 ^[18-19]	0~	0.60	0.04 ~ 0.80
		20~	0.70	0.04 ~ 0.80
	免疫耐受 ^[12]	0~	0.89	± 50%
		20~	0.89	± 50%
免疫耐受	免疫清除 ^[6,20]	0~	0.004 3	± 50%
		7~	0.006 7	± 50%
		13~	0.029 4	± 50%
		19~	0.142 3	± 50%
	HBsAg清除 ^[21]	0~	0.010 5	± 50%
		20~	0.015 5	± 50%
		40~	0.043	± 50%
	肝细胞癌 ^[22-23]	0~	0.000 028 8	± 50%
		30~	0.000 321 6	± 50%
	免疫清除	低复制 ^[24]	0~	0.078
20~			0.013	0.002 ~ 0.028
HBsAg清除 ^[25]		0~	0.038	0.022 ~ 0.088
		20~	0.038	0.022 ~ 0.088
代偿性肝硬化 ^[7]	肝细胞癌 ^[7]	0~	0.000 028 8	± 50%
		30~	0.001 175	± 50%
	HBsAg清除 ^[25,27]	0~	0.034 2	0.017 1 ~ 0.051 3
		20~	0.042 7	0.020 0 ~ 0.050 0
再活动 ^[27]	免疫清除 ^[24]	0~	0.006	0.0 ~ 0.011
		20~	0.006	0.0 ~ 0.011
	代偿性肝硬化 ^[6]	0~	0.001 0	0.000 5 ~ 0.001 5
		20~	0.001 0	0.000 5 ~ 0.001 5
肝细胞癌 ^[28]	肝细胞癌 ^[28]	0~	0.000 028 8	± 50%
		30~	0.000 6	± 50%
	HBsAg清除 ^[29-31]	0~	0.020 0	0.005 0 ~ 0.026 2
		20~	0.020 0	0.005 0 ~ 0.026 2
代偿性肝硬化 ^[6]	代偿性肝硬化 ^[6]	0~	0.029	0.015 ~ 0.058
		20~	0.029	0.015 ~ 0.058
	肝细胞癌 ^[32]	0~	0.000 028 8	± 50%
		30~	0.000 286	± 50%
失代偿性肝硬化 ^[8]	失代偿性肝硬化 ^[8]	0~	0.073	0.035 ~ 0.100
		20~	0.073	0.035 ~ 0.100
	肝细胞癌 ^[33]	0~	0.031 6	0.025 8 ~ 0.037 4
		20~	0.031 6	0.025 8 ~ 0.037 4
肝硬化	失代偿性肝硬化 ^[33]	0~	0.031 6	0.025 8 ~ 0.037 4
		20~	0.031 6	0.025 8 ~ 0.037 4
	死亡 ^[8]	0~	0.17	0.10 ~ 0.25
		20~	0.17	0.10 ~ 0.25
肝细胞癌	死亡 ^[33]	0~	0.34	0.22 ~ 0.45
		20~	0.34	0.22 ~ 0.45

注：^{a,b,c}分别表示乙肝感染力随年龄增长所能达到的最低值、最高值和感染力在低年龄段曲线下降的幅度；^d易感人群感染率年均下降率

群的概率趋于下降,而乙肝相关死亡的概率趋于上升。HBsAg清除率在60岁之前缓慢增高,60岁之后转而降低。免疫耐受率在0~20岁之间持续增高,尤其以5岁之前上升明显;而免疫清除的概率在20~40岁之间呈现一小高峰,其他年龄段均处于较低水平。这一模拟结果符合我国当前的乙肝自然史特点。另外,模拟10万队列人群进入本研究构建的新生儿乙肝马尔科夫模型后,其后一生的转归,与

早期模型的模拟结果相比,急性乙肝、慢性乙肝和肝硬化的人数均明显减少,这与我国人群乙肝发病实际相符。

讨论

在马尔科夫模型引入乙肝防治经济学评价之前,决策树模型已经应用了十余年。这两种模型之所以能够融合在一起,形成决策分析马尔科夫模型,是由于两者均为随机模型,适合于概率性决策,均可通过期望值准则来优化决策方案^[3]。在早期阶段,例如决策树模型用于乙肝疫苗接种策略的经济学评价中,总是设定疫苗的保护期限,从而获取该期限内乙肝疫苗相关状态发生的概率,计算出益损期望值作为评价指标。在乙肝疫苗保护作用期限未知、且以接种方案优化为目的时,决策树模型的这一缺陷可以忽略。但是,当明确了乙肝疫苗可以实现终生保护,由于乙肝慢性转归的各种状态概率会随时间不同而变化,乙肝防治决策树模型不能够准确地计算出益损期望值,马尔科夫模型的引入成为必然。在所有慢性疾病自然史模拟中,马尔科夫模型对慢性乙肝的表达拟合效果较高。而且,乙肝防治研究中积累的许多结局指标,多为年发生率和转归率,符合马尔科夫模型的需要。这可能是乙肝防治经济学评价领域中,马尔科夫模型屡受重视和广泛应用的原因。本研究构建了符合我国实际的乙肝防治马尔科夫模型,为乙肝经济学评价提供了重要方法。

乙肝防治经济学评价所需要的决策分析马尔科夫模型中,总是根据实际,连接多种马尔科夫模型;即乙肝防治马尔科夫模型的结构总是根据状态及其关系的

不同而变化,从而形成不同的模型。因此,马尔科夫模型与决策树模型一样,具有多变性或不确定性特点。本研究构建的新生儿和成年人乙肝免疫预防马尔科夫模型、围产期和成年人期HBV感染后转归马尔科夫模型以及慢性乙肝抗病毒治疗马尔科夫模型,分别适用于我国新生儿和成年人乙肝疫苗接种、乙肝母婴阻断和社区人群慢性乙肝抗病毒治疗的经济学评价。新生儿乙肝免疫预防马尔科夫模型是最

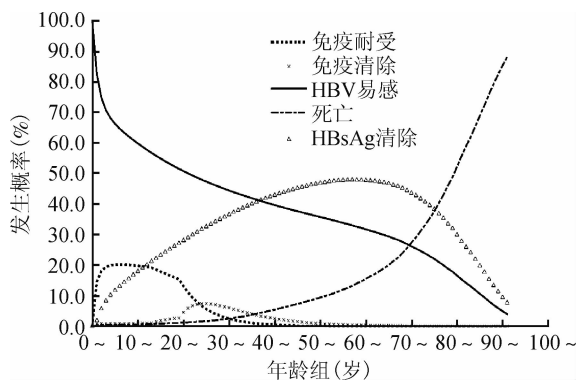


图6 新生儿感染HBV后不同年龄时各状态的概率变化

基础最重要的模型,在我国最早由冀贞浩^[8]完成,随后又进行了完善^[9]。本研究以此为基础,采用免疫耐受、免疫清除、低复制和再活动4个状态细化了慢性乙肝状态。这不仅因为上述4个状态符合马尔科夫模型对状态设置的要求,国外同类研究已经实现了细化处理^[6],也因为我国近年发布的慢性乙肝防治指南中,该4个分期已经确定^[11],因此,这一细化顺应了我国慢性乙肝自然史的研究现况,也更加符合慢性乙肝转归机制。在慢性乙肝抗病毒治疗马尔科夫模型方面,国内最早见于Wu等^[10]的报道,本研究以此作为参考,扩充了状态,更新了初始和转移概率,完成了慢性乙肝抗病毒治疗马尔科夫模型。国外还有对慢性乙肝临床转归过程更细化的研究报告,也将肝移植作为乙肝防治马尔科夫模型状态^[6-7],鉴于国内实际情况,在本研究构建的模型中没有采用。

由于初始和转移概率的不确定性是乙肝防治经济学评价具有风险性的重要表现,因此更新参数是模型重构的关键。本研究在马尔科夫模型参数的确定中,主要采用了国内的研究结果^[13,16,18,22-25,26-29,34]。可喜的是,自从我国“十一五”重大科技项目实施以来,在乙肝防治方面积累了大量研究成果,出现了大队列研究报告^[22];也有Meta分析报道^[24],使本研究模型的参数确定成为可能。但本研究中,近半数参数由于我国大陆地区相关研究较少,参考了我国香港、台湾地区或国外相近人群的研究结果。例如,低复制到肝细胞癌、再活动到HBsAg清除转移概率的确定,在我国研究结果的基础上^[29],主要根据我国台湾地区的研究结果进行确定^[32]。慢性乙肝4个状态间转移概率国内研究较少,主要根据Wong等^[6]和Barbosa等^[7]针对亚裔移民构建的模型结果,同时参考了日本^[30]和韩国学者^[31]的报道而确定。在重要的转移概率中,本研究也综合了针对我国乙肝防治策略的研究文献。例如,急性乙肝中有症状的比例^[13]、

急性乙肝住院病例发生重型乙肝的比例^[16]、重型乙肝病死率等转移概率^[18],国内报道较少,综合了Hung和Chen^[34]、Lu等^[35]、Jia^[36]和Hutton等^[37]研究中的参数后确定。值得指出,本研究乙肝易感人群HBV年感染率采用了冀贞浩^[8]和Yin等^[9]建立的单调递减指数函数,但将时间常数作了调整,使其符合本研究实际。急性乙肝演变为免疫耐受的年转换率参数沿用Edmunds等^[12]建立的指数函数曲线模型计算。这两个参数通过调查资料很难确定,采用上述数学模型,更能体现该参数随年龄的变化,给马尔科夫模型赋予了一定的动态性。从我国乙肝防治马尔科夫模型参数确定的过程,可以发现乙肝防治马尔科夫模型所具有的不确定性特点,该模型参数应该随着我国乙肝防治相关研究结果的积累而不断调整。

本研究对构建的乙肝防治马尔科夫模型进行了基本验证。结果发现,反映HBV感染后慢性化转归的主要疾病状态,其随年龄变化的趋势与我国慢性乙肝防治指南所描述的结果基本一致。与冀贞浩^[8]建立的模型相比,本研究模型急性乙肝感染者人数明显降低,与我国乙肝流行病学现况相符合;同时提示采用本研究模型进行经济学评价时,成本、效果或效益将趋于保守,策略优化的可靠性将会提高。在后续的研究中,将各类马尔科夫模型引入乙肝防治经济学评价,观察运行结果的合理性,对本研究构建的模型进一步予以验证。必须指出,公共卫生经济学模型的构建作为多学科交叉技术,其重要性已经受到关注,具体的建模原则和步骤最近已有报道^[38],本文探索质量更高的乙肝防治经济学模型,顺应WHO全球消除乙肝对我国公共卫生稀缺资源的挑战,能否成为我国各地卫生费用有效配置的支持技术,有待进一步研究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indications for use of hepatitis B vaccine, based on cost-effectiveness analysis [J]. N Engl J Med, 1982, 307(11): 644-652. DOI: 10.1056/NEJM 198209093071103.
- [2] Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis [J]. Med Decis Making, 1993, 13(1): 4-20. DOI: 10.1177/0272989X9301300103.
- [3] Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, et al. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care [M]. New York: Oxford University Press, 2010: 9-11.
- [4] Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(12): 1399-1408. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30204-3.
- [5] 薛迪. 卫生管理运筹学 [M]. 2版. 上海: 复旦大学出版社, 2008: 225-232.
- Xue D. Operational research of health management [M]. 2nd ed.

- Shanghai: Fudan University Press, 2008: 225–232.
- [6] Wong WWL, Woo G, Heathcote EJ, et al. Disease burden of chronic hepatitis B among immigrants in Canada [J]. *Can J Gastroenterol*, 2013, 27(3): 137–147. DOI: 10.1155/2013/924640.
- [7] Barbosa C, Smith EA, Hoerger TJ, et al. Cost-effectiveness analysis of the national perinatal hepatitis B prevention program [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(2): 243–253. DOI: 10.1542/peds.2013–0718.
- [8] 冀贞浩. 我国新生儿乙型肝炎免疫预防策略成本效果分析[D]. 西安: 西安交通大学, 2012.
Ji ZH. The cost-effectiveness analysis of hepatitis B immunization strategy in Chinese newborns [D]. Xi'an: Xi'an Jiaotong University, 2012.
- [9] Yin J, Ji ZH, Liang PF, et al. The doses of 10 µg should replace the doses of 5 µg in newborn hepatitis B vaccination in China: a cost-effectiveness analysis [J]. *Vaccine*, 2015, 33(31): 3731–3738. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.082.
- [10] Wu B, Li T, Chen HF, et al. Cost-effectiveness of nucleoside analog therapy for hepatitis B in China: a Markov analysis [J]. *Value Health*, 2010, 13(5): 592–600. DOI: 10.1111/j.1524–4733.2010.00733.x.
- [11] 中华医学会肝病学会, 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]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888–905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2015.12.002. Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 888–905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2015.12.002.
- [12] Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, et al. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state [J]. *Proc Roy Soc B Biol Sci*, 1993, 253(1337): 197–201. DOI: 10.1098/rspb.1993.0102.
- [13] Zhang Y, Zhang H, Elizabeth A, et al. Epidemiology of hepatitis B and associated liver diseases in China [J]. *Chin Med Sci J*, 2012, 27(4): 243–248. DOI: 10.1016/S1001–9294(13)60009–7.
- [14] Rossi C, Schwartzman K, Oxlade O, et al. Hepatitis B screening and vaccination strategies for newly arrived adult Canadian immigrants and refugees: a cost-effectiveness analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78548. DOI: 10.1371/journal.pone.0078548.
- [15] Hoerger TJ, Schillie S, Wittenborn JS, et al. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination in adults with diagnosed diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 63–69. DOI: 10.2337/dc12–0759.
- [16] Chen HL, Chang CJ, Kong MS, et al. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination [J]. *Hepatology*, 2004, 39(1): 58–63. DOI: 10.1002/hep.20006.
- [17] Zuccaro O, Romanò L, Mele A, et al. Clinical, epidemiological and virological features of acute hepatitis B in Italy [J]. *Infection*, 2015, 43(4): 431–441. DOI: 10.1007/s15010–015–0747–0.
- [18] Chiang CJ, Yang YW, You SL, et al. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 974–976. DOI: 10.1001/jama.2013.276701.
- [19] Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, et al. Strategies to control hepatitis B: public policy, epidemiology, vaccine and drugs [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 Suppl): S76–86. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.018.
- [20] Hong SJ, Park HJ, Chu MA, et al. The rate of conversion from immune-tolerant phase to early immune-clearance phase in children with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2014, 17(1): 41–46. DOI: 10.5223/pghn.2014.17.1.41.
- [21] Lim TH, Gane E, Moyes C, et al. Serological and clinical outcomes of horizontally transmitted chronic hepatitis B infection in New Zealand Māori: results from a 28-year follow-up study [J]. *Gut*, 2015, 64(6): 966–972. DOI: 10.1136/gutjnl–2013–306247.
- [22] 陈建国, 陆建华, 朱源荣, 等. 乙型肝炎病毒感染与肝癌发生的31年随访研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(7): 721–726. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2010.07.001.
Chen JG, Lu JH, Zhu YA, et al. A thirty-one year prospective follow-up program on the HBsAg carrier state and primary liver cancer in Qidong, China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(7): 721–726. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2010.07.001.
- [23] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(3): 168–174. DOI: 10.1056/NEJMoa013215.
- [24] 闫红静. 乙型肝炎疫苗远期免疫效果研究及慢性感染后HBsAg血清学转换[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
Yan HJ. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine and HBsAg seroconversion during chronic infection [D]. Shanghai: Fudan University, 2013.
- [25] 陈长荣. 慢性乙型肝炎病毒感染自发表面抗原阴转的预测因素研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2013.
Chen CR. The predictive factors of spontaneous surface antigen loss in chronic hepatitis B virus carriers [D]. Xiamen: Xiamen University, 2013.
- [26] Hung GY, Horng JL, Yen HJ, et al. Changing incidence patterns of hepatocellular carcinoma among age groups in Taiwan [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(6): 1390–1396. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.032.
- [27] 任婷婷, 徐光华, 李春霞. 非活动性HBsAg携带状态的自然转归[J]. *肝脏*, 2014, 19(1): 71–73.
Ren TT, Xu GH, Li CX. The natural outcome of inactive HBV carrier state [J]. *Chin Hepatol*, 2014, 19(1): 71–73.
- [28] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1747–1754.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [29] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 474–482. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.048.
- [30] Kwak MS, Cho EJ, Jang ES, et al. Predictors of HBsAg seroclearance in HBsAg-negative chronic hepatitis B patients [J]. *Digestion*, 2011, 84 Suppl 1: 23–28. DOI: 10.1159/000333211.
- [31] Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, et al. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2, 112 patients with chronic hepatitis B in Japan during long-term follow-up [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(3): 538–546. DOI: 10.1007/s00535–013–0821–2.
- [32] Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, et al. Risk stratification of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus e antigen-negative carriers by combining viral biomarkers [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(4): 584–593. DOI: 10.1093/infdis/jit209.
- [33] Thiele M, Gluud LL, Fialla AD, et al. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with Meta-analyses [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107177. DOI: 10.1371/journal.pone.0107177.
- [34] Hung HF, Chen THH. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the long-term effect of universal hepatitis B vaccination: an experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and Hepatitis B e Antigen positive prevalence [J]. *Vaccine*, 2009, 27(48): 6770–6776. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.082.
- [35] Lu SQ, McGhee SM, Xie X, et al. Economic evaluation of universal newborn hepatitis B vaccination in China [J]. *Vaccine*, 2013, 31(14): 1864–1869. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.01.020.
- [36] Jia YX, Li L, Cui FQ, et al. Cost-effectiveness analysis of a hepatitis B vaccination catch-up program among children in Shandong province, China [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(10): 2983–2991. DOI: 10.4161/hv.29944.
- [37] Hutton DW, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of nationwide hepatitis B catch-up vaccination among children and adolescents in China [J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 405–414. DOI: 10.1002/hep.23310.
- [38] Squires H, Chilcott J, Akehurst R, et al. A framework for developing the structure of public health economic models [J]. *Value Health*, 2016, 19(5): 588–601. DOI: 10.1016/j.jval.2016.02.011.

(收稿日期: 2017–01–13)

(本文编辑: 万玉立)