

Markov 决策树模型在优化 15 ~ 49 岁女性戊型肝炎免疫接种策略中的应用

陈振明 纪双斌 史湘铃 赵跃媛 张雪峰 金辉

210009 南京,东南大学公共卫生学院(陈振明、纪双斌、史湘铃、赵跃媛、金辉);

210009 南京,江苏省疾病预防控制中心(张雪峰)

通信作者:金辉, Email:jinhui_hld@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.026

【摘要】 目的 比较 15 ~ 49 岁女性人群戊型肝炎(戊肝)疫苗不同免疫接种策略的成本和效用,从而为戊肝免疫接种策略的制定和优化提供科学依据。**方法** 应用 Markov 决策树模型,评价 15 ~ 49 岁女性人群戊肝疫苗接种策略:100%接种策略、筛查后易感人群接种策略和不接种策略,评价指标为增量成本效用比,并进行敏感性和阈值分析。**结果** 从社会角度看,同不接种策略相比,筛查后接种策略和 100%接种策略,人均分别增加 0.10 个健康生命年,增量成本效用比为 5 651.89 元/质量调整生命年和 6 385.33 元/质量调整生命年。敏感性分析和阈值分析显示,当疫苗价格均 < 191.56 元时,100%接种策略优于筛查后接种策略;当疫苗价格均 > 191.56 元时,筛查后接种策略优于 100%接种策略。接种依从率均 < 23%时,100%接种策略优于筛查后接种策略;依从率均 > 23%时,筛查后接种策略优于 100%接种策略。随着易感者年感染率的增加,筛查后接种策略和 100%接种策略的增量成本效用比下降,但是筛查后接种策略依然优于 100%接种策略。**结论** 15 ~ 49 岁女性人群筛查后接种戊肝疫苗是最优免疫策略,但会受到价格和接种依从性的影响。

【关键词】 戊型肝炎; 女性; 免疫接种策略

基金项目:国家自然科学基金(81573258); 江苏省大学生课外研学训练计划(S2015135); 江苏省重大新发传染病综合防控科技示范工程(BE2015714)

Use the Markov-decision tree model to optimize vaccination strategies of hepatitis E among women aged 15 to 49 Chen Zhenming, Ji Shuangbin, Shi Xiangling, Zhao Yueyuan, Zhang Xuefeng, Jin Hui

School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China (Chen ZM, Ji SB, Shi XL, Zhao YY, Jin H); Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China (Zhang XF)

Corresponding author: Jin Hui, Email:jinhui_hld@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the cost-utility of different hepatitis E vaccination strategies in women aged 15 to 49. **Methods** The Markov-decision tree model was constructed to evaluate the cost-utility of three hepatitis E virus vaccination strategies. Parameters of the models were estimated on the basis of published studies and experience of experts. Both methods on sensitivity and threshold analysis were used to evaluate the uncertainties of the model. **Results** Compared with non-vaccination group, strategy on post-screening vaccination with rate as 100%, could save 0.10 quality-adjusted life years per capital in the women from the societal perspectives. After implementation of screening program and with the vaccination rate reaching 100%, the incremental cost utility ratio (ICUR) of vaccination appeared as 5 651.89 and 6 385.33 Yuan/QALY, respectively. Vaccination post to the implementation of a screening program, the result showed better benefit than the vaccination rate of 100%. Results from the sensitivity analysis showed that both the cost of hepatitis E vaccine and the inoculation compliance rate presented significant effects. If the cost were lower than 191.56 Yuan (RMB) or the inoculation compliance rate lower than 0.23, the vaccination rate of 100% strategy was better than the post-screening vaccination strategy, otherwise the post-screening vaccination strategy appeared the optimal strategy. **Conclusion** Post-screening vaccination for women aged 15 to 49 from social perspectives seemed the optimal one but it had to depend on the change of vaccine cost and the

rate of inoculation compliance.

【Key words】 Hepatitis E; Femininity; Vaccination strategies

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81573258); Student Research Training Project of Jiangsu (S2015135); Comprehensive Prevention and Control Technological Demonstration Project for Major Newly Emerging Infectious Diseases of Jiangsu (BE2015714)

戊型肝炎(戊肝)是由 HEV 感染引起的一种急性肠道传染病。世界上约 1/3 的人感染过 HEV^[1]。近年来戊肝在我国主要为散发流行,但发病率有上升趋势。戊肝在一般人群中的病死率为 0.2%^[2],而孕晚期女性感染后病死率高达 21.0%^[3]。疫苗接种是控制 HEV 感染的重要途径。目前我国自主研发的重组戊肝疫苗 HEV239(商品名益可宁)已上市^[4],将有助于控制 HEV 传播。目前 Markov 决策树模型已逐渐应用到医学决策与卫生经济学评价中^[5],通过以 Markov 模型作为决策树结果节点,结合疾病的各种健康状态,最终计算过程中的成本和效用,以此帮助决策者做出科学决策。本研究以 15~49 岁女性作为研究人群,通过构建 Markov 决策树模型评价不同戊肝疫苗接种策略,从而为制定戊肝免疫接种策略提供科学依据。

对象与方法

1. 模拟队列:模拟对象为女性群体,即从 15 岁模拟到 49 岁,此期间可能出现的孕妇人群。

2. Markov 决策树模型:根据 HEV 感染后疾病的自然史,分成 5 个 Markov 状态:未感染(易感)、感染、自然免疫、疫苗免疫和死亡,其中死亡为吸收态。每个女性在某个时间点只处于这 5 个状态中的一个,建立的 Markov 状态模型见图 1。评价 3 种免疫策略:不接种策略;筛查后接种策略(对全人群进行血清学筛查,无免疫力者进行疫苗接种);100%接种策略(直接对全人群进行疫苗接种)。用货币单位“元”表示成本,用质量调整生命年(QALY)衡量健康效用,用增量成本效用比(ICUR)评价不同接种策略。以国内年人均 GDP 的 3 倍作为社会意愿支付,当策略的 ICUR 低于社会意愿支付时,说明该策略是可取的。

3. 模型假设:对模型结构和参数进行以下假设:①假设人群疫苗接种均为 3 针,立即产生免疫力;②不考虑孕妇人群中与婴儿有关的健康生命年损失和产生的成本;③不考虑血清学检测假阳性和假阴性。

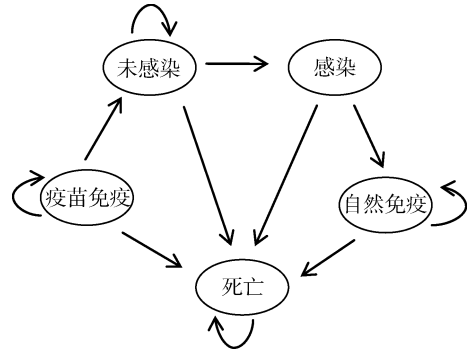


图 1 戊肝疫苗免疫策略的 Markov 决策树模型 5 个状态

4. 模型的主要参数:模型中的参数主要通过文献检索、现场调查等途径获得,参数见表 1。

5. 统计学分析:应用决策树分析软件 Tree Age Pro 2011 建立 Markov 决策树模型,模拟戊肝的发生、发展过程,计算每个周期内不同状态的成本和效用,循环 35 个周期后,计算 3 种免疫策略的人均 ICUR,综合比较各种方案,并对结果进行敏感性分析和阈值分析,戊肝 Markov 决策树模型见图 2。敏

表 1 戊肝疫苗免疫策略的 Markov 决策树模型中主要参数估计

参数	基线值	95%CI	参考文献
女性一般人群戊肝死亡率(%)	0.20		[2]
孕妇人群戊肝死亡率(%)	6.40 ^a	1.50~21.00	[3]
疫苗免疫消退率(%)	0.62	0.00~1.86	[5]
接种依从率(%)	80	75~95	[5]
自然免疫率(%)	16	12~18	Meta 分析[6-16]
年感染率(%)	0.60	0.47~0.73	[6-16],现场调查
显性感染比例(%)	1.90	0.70~2.90	[6-16]
疫苗接种保护率(%)	85.00 ^b	72.10~100.00	[17]
住院治疗比例(%)	32.80 ^c	27.30~39.10	[17-18]
戊肝经济负担(元)			
院外负担	700	335~1 045	[19]
住院负担	15 000	10 713~18 051	[19]
戊肝死亡负担	200 000	150 000~300 000	[5]
贴现率(%)	3	0~5	
血清筛查成本(元/人)	29		[19]
疫苗的价格(元/支)	248		[19-21]
疫苗接种间接成本(元/人)	35(3 针)		[19, 22]
质量调整生命年			
戊肝死亡	0.32	0.25~0.36	现场调查
住院治疗	0.65	0.48~0.67	现场调查
院外治疗	0.83	0.81~0.86	现场调查

注:^a根据文献[3]报道孕妇孕早期、孕中期和孕晚期戊肝的病死率分别为 1.50%、8.50%和 21.00%,取对数均值计算得出 6.40%;^b根据甲型肝炎疫苗的实际保护率估算戊肝疫苗的实际保护率;^c该数据为江苏省东台市戊肝疫苗的临床试验结果

感性分析的因素包括孕妇戊肝的年感染率、孕妇的显性感染比例、疫苗价格、贴现率、自然免疫感染率、戊肝死亡的疾病负担、接种的依从率等变量。

结 果

1. 不同接种策略的ICUR: 相比于不接种策略, 筛查后接种和100%接种策略均使健康效用人均增加0.10个QALY, ICUR分别是5 651.89元/QALY和6 385.33元/QALY。即人均增加1个QALY, 筛查后接种和100%接种策略要分别增加成本5 651.89元

和6 385.33元。见表2。

假设样本10 000人模拟1 000次, 以纵坐标为增量成本, 横坐标为增量QALY作散点图(未显示)。以2014年国内人均GDP的3倍139 887元作为社会意愿支付, 与不接种免疫策略相比, 筛查后接种和100%接种策略中所有的点都落在位于社会意愿支付的下方, 说明两种策略都有经济学效益。筛查后接种相对于100%接种策略虽然没有增量效用的增加, 但人均成本更低, 提示筛查后接种策略优于100%接种策略。

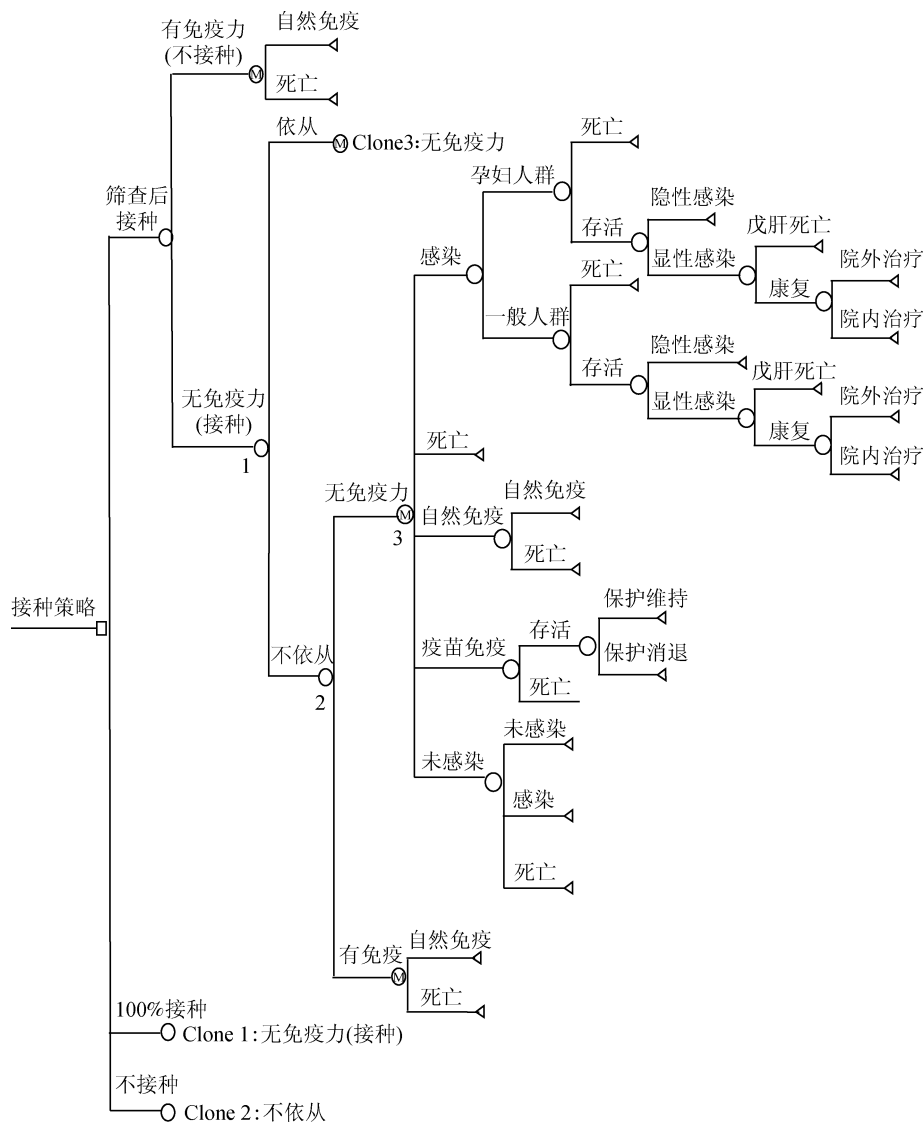


图2 戊肝疫苗不同接种策略的Markov决策树模型

表2 戊肝疫苗不同接种策略的人均成本、效用和ICUR

免疫接种策略	人均成本(元)	Δ成本(元)	人均效用(质量调整生命年)	Δ效用(质量调整生命年)	CUR(元/质量调整生命年)	ICUR(元/质量调整生命年)
不接种	12.02	-	34.73	-	0.35	-
筛查后接种	556.92	544.90	34.83	0.10	15.99	5 651.89
100%接种	627.64	615.62	34.83	0.10	18.02	6 385.33

注: Δ为增量, 即筛查后接种及100%接种策略与不接种策略相比, 人均成本或人均效用之差; CUR: 成本效用比; ICUR: 增量成本效用比

2. 敏感性分析:假定个人意愿支付为 2 100 元^[19], 单因素敏感性分析结果显示, ICUR 值对疫苗价格变化最敏感, 其次分别为易感者年感染率、戊肝显性感染比例、贴现率、戊肝死亡疾病负担、自然免疫率和接种依从率。见图 3。当接种依从率均 < 23% 时, 100% 接种策略优于筛查后接种策略; 而依从率均 > 23% 时, 筛查后接种策略优于 100% 接种策略。因为参数的改变可能会对接种策略选择产生影响, 以下将探讨疫苗价格和易感者年感染率对结果的影响。

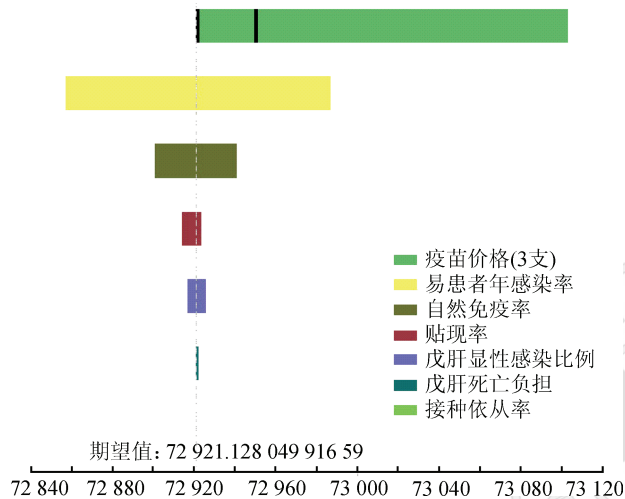


图 3 戊肝疫苗接种策略单因素敏感分析的 Tornado 图

(1) 戊肝疫苗价格对接种策略选择产生的影响: 当戊肝疫苗价格发生变化时, 相对于不接种策略, 筛查后接种和 100% 接种策略的 ICUR 值在上升(表 3)。结合阈值分析, 结果显示, 当疫苗价格均 < 191.56 元时, 100% 接种策略优于筛查后接种策略; 当疫苗价格均 > 191.56 元时, 筛查后接种策略优于 100% 接种策略, 提示戊肝疫苗价格会影响最优策略的选择。

表 3 戊肝疫苗价格对不同接种策略增量成本效用值的影响

疫苗价格(元)	ICUR(元/质量调整生命年)	
	不接种与筛查后接种	不接种与 100% 接种
52.08	829.08	643.90
104.16	1 192.09	1 076.05
163.68	1 606.95	1 569.94
215.76	1 969.96	2 002.09
424.08	3 421.99	3 668.96
774.00*	5 651.89	6 385.33

注: *表示基准数值; ICUR: 增量成本效用比

(2) 戊肝易感者年感染率对接种策略选择产生的影响: 根据模型假设, 易感者年感染率为 0.47% ~ 0.73%。随着易感者年感染率的增加, 相比不接种策略, 筛查后接种和 100% 接种策略的 ICUR 值在减小, 即实行筛查后接种策略和 100% 接种策略的经济

效果在上升, 但筛查后接种策略一直优于 100% 接种策略(表 4), 提示年感染率不影响最优策略的选择。

表 4 戊肝易感者年感染率对不同接种策略增量成本效用值的影响

戊肝易感者年感染率(%)	人均 ICUR(元/质量调整生命年)	
	不接种与筛查后接种	不接种与 100% 接种
0.47	7 018.28	7 926.61
0.52	6 392.78	7 221.05
0.60*	5 651.89	6 385.33
0.68	5 043.47	5 699.05
0.73	4 760.84	5 380.26

注: *表示基准数值; ICUR: 增量成本效用比

讨 论

戊肝是急性病毒性肝炎的一种, 主要侵犯青壮年, 隐性感染比例高, 但是孕妇感染的预后差, 即使患者存活下来也伴有流产和死胎的高风险^[23], 给孕妇及其家庭带来沉重的负担。为了降低孕妇感染戊肝风险, 除了通过改善卫生条件来切断传播途径以外, 接种疫苗是一种经济有效的措施。在我国有限的卫生资源条件下, 科学合理的免疫接种策略将有助于决策者最大限度降低经济负担, 同时能有效控制戊肝的蔓延。

本研究通过构建 Markov 决策树, 采用不同的免疫接种策略, 对 15 ~ 49 岁女性进行模拟接种, 分析比较不同策略的成本效用。结果显示, 筛查后接种策略和全人群接种策略与不接种策略相比, 人均增加 0.10 个和 0.10 个健康生命年, ICUR 为 5 651.89 元/QALY 和 6 385.33 元/QALY。在社会意愿支付为 139 887 元的背景下, 采取筛查后接种策略具有经济学效果, 但疫苗价格和接种依从性会影响最优策略的选择。

本研究存在局限性。由于数据主要通过文献查询获得, 文献来源会影响研究结果的质量。文献中存在的发表偏倚和选择偏倚、文献之间的异质性会给研究结果带来影响。对于戊肝疾病死亡负担的数据, 由于国内缺乏相关的研究报道, 在不违背科学性的前提下本研究借鉴了甲型肝炎的数据, 这在一定程度上影响了结果的推广和应用。此外, 戊肝疫苗接种时, 随着孕妇人群依从性的增加, 疫苗接种效果也在提高, 所以在实践中应当把戊肝疫苗接种以及相关筛检等问题考虑在内, 不同地区应根据当地戊肝的流行病学特征、社会经济和文化差异, 因地制宜制定免疫策略, 以使投入的卫生资源取得最佳的效果。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Purcell RH, Emerson SU. Prevention//Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ. Viral Hepatitis [M]. 3rd ed. Malden: MA Blackwell Publishing, 2005: 635-645.
- [2] 吴伟慎, 赵莹, 陈静, 等. 天津市2004—2013年戊型肝炎流行趋势和特征分析[J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(1): 45-49. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2015.01.008.
Wu WS, Zhao Y, Chen J, et al. Epidemiologic analysis of hepatitis E in Tianjin, China[J]. Chin J Viral Dis, 2015, 5(1): 45-49. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2015.01.008.
- [3] Zhuang H, Cao XY, Liu CB, et al. Epidemiology of hepatitis E in China[J]. Gastroenterol Jpn, 1991, 26 Suppl 3: S135-138. DOI: 10.1007/BF02779283.
- [4] 张少然. 中国研制成功并上市世界首个戊型肝炎疫苗[J]. 健康向导, 2012(2): 35.
Zhang SR. The world's first vaccine of hepatitis E developed in China[J]. Health Guide, 2012(2): 35.
- [5] 潘新娟, 冯艳铭, 庄贵华. Markov-决策树模型在甲肝免疫策略优化中应用[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(4): 590-592.
Pan XJ, Feng YM, Zhuang GH. Use Markov-decision tree model to optimize hepatitis A vaccination strategies [J]. Chin J Public Health, 2013, 29(4): 590-592.
- [6] 蒋理, 谢而付, 杨瑞霞, 等. 中孕孕妇血清中戊型肝炎血清标志物的分析[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(12): 1721-1723.
Jiang L, Xie EF, Yang RX, et al. Analysis of hepatitis E virus makers in the serum of second trimester women [J]. Acta Univ Med Nanjing: Nat Sci, 2009, 29(12): 1721-1723.
- [7] 李丽, 马天武, 曾韦锷, 等. 昆明市孕妇人群戊型肝炎病毒血清学调查[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(11): 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.11.020.
Li L, Ma TW, Zeng WK, et al. Seroepidemiological survey of hepatitis E virus in pregnant women in Kunming city [J]. J Med Res, 2012, 41(11): 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.11.020.
- [8] 杨瑞霞, 蒋理, 凌芸. 围生期妇女血清肝炎标志物检测结果分析[J]. 中国基层医药, 2013, 20(15): 2278-2280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2013.15.016.
Yang RX, Jiang L, Ling Y. Analysis of the various types of hepatitis markers in perinatal women [J]. Chin J Prim Med Pharm, 2013, 20(15): 2278-2280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2013.15.016.
- [9] 马天武. 昆明市戊型肝炎病毒流行病学调查及ORF2蛋白的原核表达研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2013: 89.
Ma TW. Studies on epidemic investigation of hepatitis E virus in Kunming and prokaryotic expression of virus ORF2 gene [D]. Kunming University of Science and Technology, 2013: 89.
- [10] Huang F, Ma TW, Li L, et al. Low seroprevalence of hepatitis E virus infection in pregnant women in Yunnan, China [J]. Braz J Infect Dis, 2013, 17(6): 716-717. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.02.006.
- [11] 王强, 夏洁, 谢跃文. 武汉市青山地区2 812例孕晚期妇女肝炎病毒感染现状调查[J]. 检验医学, 2014, 29(2): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2014.02.004.
Wang Q, Xia J, Xie YW. Study on hepatitis virus infections of 2 812 pregnant women during late pregnancy in Qingshan area of Wuhan city [J]. Lab Med, 2014, 29(2): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2014.02.004.
- [12] 杨春蓉. 某市2 500例孕晚期妇女肝炎病毒感染现状的调查[J]. 中国医药指南, 2014, 12(34): 237-238. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2014.34.182.
Yang CR. A survey of 2 500 cases of late pregnancy women hepatitis virus infection status [J]. Guide China Med, 2014, 12(34): 237-238. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2014.34.182.
- [13] 周璇, 黄红玉, 段红蕾, 等. 南京地区中孕孕妇戊型肝炎病毒感染血清流行病学调查[J]. 中国产前诊断杂志, 2015, 7(1): 26-30. DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.01.006.
Zhou X, Huang HY, Duan HL, et al. Seroepidemiological survey of pregnant women of hepatitis E infection in Nanjing [J]. Chin J Pren Diagn, 2015, 7(1): 26-30. DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.01.006.
- [14] 周璇, 徐飏, 徐陈瑜, 等. 分娩及产后7个月~12个月母婴戊型肝炎病毒抗体的动态观察[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(16): 2656-2659.
Zhou X, Xu B, Xu CY, et al. Dynamic monitoring of anti-HEV in mothers and their newborns from delivery to postpartum 7-12 months [J]. Chin J Health Lab Technol, 2015, 25(16): 2656-2659.
- [15] Cong W, Sui JC, Zhang XY, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among pregnant women and control subjects in China [J]. J Med Virol, 2015, 87(3): 446-450. DOI: 10.1002/jmv.24058.
- [16] 张乐, 黄红玉, 顾光煜, 等. 江苏地区孕中期孕妇抗-HEV阳性率及分娩后6年随访观察[J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(2): 118-124. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2015.02.011.
Zhang L, Huang HY, Gu GY, et al. Prevalence of anti-HEV in the second trimester pregnant women in Jiangsu province of China and a 6-year follow-up [J]. Chin J Viral Dis, 2015, 5(2): 118-124. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2015.02.011.
- [17] Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2010, 376(9744): 895-902. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61030-6.
- [18] Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 914-922. DOI: 10.1056/NEJMoa1406011.
- [19] 修仕信. 东台地区戊型肝炎的疾病负担及免疫干预的卫生经济学评价[D]. 南京: 东南大学, 2011.
Xiu SX. Disease burden of hepatitis E and health economic evaluation of vaccine interventions in Dongtai Area [D]. Nanjing: Southeast University, 2011.
- [20] Das A, Sinha M. A cost-effectiveness analysis of a candidate vaccine against hepatitis E virus using the institute of medicine model [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(9 Suppl 1): S263. DOI: 10.1016/S0002-9270(01)03619-X.
- [21] Riedmann EM. Chinese biotech partnership brings first hepatitis E vaccine to the market [J]. Hum Vaccin Immunother, 2012, 8(12): 1743-1744.
- [22] Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, et al. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis A in the United States [J]. Pediatrics, 2007, 119(1): e12-21. DOI: 10.1542/peds.2006-1573.
- [23] Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy [J]. J Viral Hepat, 2003, 10(1): 61-69. DOI: 10.1046/j.1365-2893.2003.00398.x.
(收稿日期: 2016-11-01)
(本文编辑: 万玉立)