

中国肝癌筛查卫生经济学研究的系统评价



白方舟^{1#}, 王乐^{1#}, 王宇婷², 黄慧瑶¹, 刘成成¹, 朱娟¹, 任建松¹, 赵建军³, 韩优莉⁴,
曲春枫², 代敏¹, 石菊芳¹

1. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院癌症早诊早治办公室 (北京 100021)
2. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院免疫学研究室/分子肿瘤学国家重点实验室 (北京 100021)
3. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科 (北京 100021)
4. 首都医科大学卫生管理与教育学院 (北京 100069)

【摘要】 目的 系统评价中国人群肝癌筛查卫生经济学研究现状, 为后续进一步开展相关研究提供依据。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library (2017 年 12 期)、Web of Science、CNKI、WanFang Data、CBM 和 VIP 数据库, 搜集我国人群肝癌筛查卫生经济学研究, 检索时限均从建库至 2017 年 12 月 31 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料, 对纳入研究基本特征、卫生经济学评价方法及主要结果等进行描述性分析, 并对研究质量及报告规范性进行评价。**结果** 共纳入 5 个研究。纳入研究的肝癌筛查起始年龄在 35~45 岁, 筛查技术多选用甲胎蛋白 (AFP) 联合超声, 频率以每半年 1 次居多。5 个研究整体质量尚可; 整体报告规范性尚可, 得分中位数为 78% (56%, 95%)。2 个研究报道了每检出 1 例肝癌的成本, 分别为 4.4 万元和 57.5 万元。3 个研究报道了挽救生命年 (LYS) 和质量调整生命年 (QALY), 仅 1 个中国内地研究报道了每挽救一个 LYS 的成本, 为 1 775 元, 其与当地人均国内生产总值 (GDP) 比值为 0.1; 另 2 个我国台湾地区的研究报道了 4 组治疗的成本-效果比, 其与当地人均 GDP 比值范围为 1.0~2.2。**结论** 肝癌高发地区我国台湾地区研究提示在普通人群中开展肝癌筛查经济有效; 而我国大陆研究提示在高危人群中开展 AFP 联合超声筛查经济有效, 但仅有 1 个地区性试验研究支持, 仍需更多随机对照试验或队列研究及卫生经济学研究予以验证。

【关键词】 肝癌; 筛查; 卫生经济学评价; 成本-效果分析; 系统评价; 中国

Economic evaluation of liver cancer screening in China: a systematic review

BAI Fangzhou¹, WANG Le¹, WANG Yuting², HUANG Huiyao¹, LIU Chengcheng¹, ZHU Juan¹,
REN Jiansong¹, ZHAO Jianjun³, HAN Youli⁴, QU Chunfeng², DAI Min¹, SHI Jufang¹

1. Office of Cancer Screening, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China
 2. Department of Immunology/State Key Lab of Molecular Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China
 3. Department of Hepatobiliary Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China
 4. School of Health Management and Education, Capital Medical University, Beijing, 100069, P.R.China
- Corresponding author: SHI Jufang, Email: shijf@cicams.ac.cn

【Abstract】 Objective To systematically review the status of economic evaluation of liver cancer screening in China, and to provide reference for further studies. **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, WanFang Data, CBM and VIP were searched to collect economic evaluation studies of liver cancer screening in China from inception to December, 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and conducted descriptive analysis of basic characteristic, methods of economic evaluation and main results as well as quality and uniformity of reporting. **Results** A total of 5 studies were included. Among the included studies, the starting age of screening were found to be 35 to 45 years old; besides, α -fetoprotein (AFP) testing and ultrasound examination combined

DOI: 10.7507/1672-2531.201802028

基金项目: 国家“十三五”传染病重大专项 (编号: 2017ZX10201201-008-002、2017ZX10201201-006-003); 国家自然科学基金 (编号: 81773521); 国家重大公共卫生服务项目“城市癌症早诊早治项目”

通信作者: 石菊芳, Email: shijf@cicams.ac.cn

#共同第一作者

procedure and screening interval of every six months were mostly evaluated. The quality of 5 studies was good, and the uniformity of reporting was relatively acceptable, with a median score of 78% (range: 56% ~ 95%). Two population-based studies reported cost per liver cancer detected (44 thousand and 575 thousand). Three studies reported cost-effectiveness ratio(CER) based on life year saved (LYS) and quality adjusted life year (QALY). Among these results, only 1 study from mainland China reported CER based on LYS (1 775 yuan), and the calculated ratio of CER to local GDP per capita was estimated as 0.1, while 2 studies from Taiwan province reported 4 CERs, and the ratio of CER to local GDP per capita ranged from 1.0 to 2.2. **Conclusion** Information from liver cancer endemic areas such as Taiwan province indicates promising cost-effectiveness to conduct liver cancer screening in local general population, while data from mainland suggests that conducting liver cancer screening with combining AFP and ultrasound in high-risk population would be cost-effective, but was only supported by one local pilot study. The conclusion needs to be tested by further randomized controlled trials or cohort studies as well as health economic evaluations.

【Key words】 Liver cancer; Screening; Health economic evaluation; Cost-effectiveness analysis; Systematic review; China

据最新报道,肝癌发病率位列我国癌症谱第四位,死亡率位列第二位^[1]。2016年我国肝癌所致伤残调整生命年(disability adjusted life year, DALY)为11.5百万/年,位列全部癌种第二位,占全球54.6%^[2]。近年来,肝癌诊疗费用逐年上升^[3-6],给我国社会和医疗带来了沉重负担。虽然我国肝癌生存率有所上升,但整体仍然处于较低水平^[7],故肝癌一二级预防及癌前疾病早期干预在我国仍具有重大意义。乙肝疫苗免疫接种等相关一级干预在我国人群已初显成效^[8,9],以筛查为代表的二级预防目前尚未大范围展开。我国率先在江苏启东和上海开展的肝癌筛查随机对照试验(样本量分别为5 581例和18 816)例,发现筛查可使肝癌死亡率降低37%^[10,11]。2005年起我国启动农村肝癌高发区的筛查项目,为35~64岁男性和45~64岁女性提供了乙肝表面抗原(HBsAg)初筛、甲胎蛋白(AFP)联合超声复筛的方案^[12];2012年启动城市癌症早诊早治项目的目标人群为40~69岁城市居民,肝癌筛查采用高危风险评估问卷初筛和AFP联合超声复筛的形式^[13]。目前两项国家级筛查项目数据仍在随访积累,尚无明确流行病学效果及卫生经济学推论。我国对于乙肝疫苗干预的卫生经济学评价较多^[14,15],但是,针对中国人群的肝癌筛查卫生经济学研究现状不明确;本研究作为“肝癌筛查相关卫生技术评估”^[16]系列文章之一,拟采用系统评价的方法,对我国肝癌筛查卫生经济学评价研究的现状、方法及主要结果等进行分析,以期为进一步开展相关研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 卫生经济学评价,研究类型不限

(随机对照试验、横断面研究、队列研究、模型研究等)。

1.1.2 研究对象 中国人群(包括中国港、澳、台地区)。

1.1.3 干预措施 不同肝癌筛查技术。

1.1.4 结局指标 成本-效果分析(cost-effectiveness analysis, CEA)、成本-效用分析(cost-utility analysis, CUA)或成本-效益分析(cost-benefit analysis, CBA)中的一种或多种结局指标,具体可包括成本-效果比(cost-effectiveness ratio, CER),如检出1例肝癌的成本、挽救1个生命年(life year saved, LYS)的成本、增加1个质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY)的成本及避免1个DALY的成本等。

1.1.5 排除标准 ①重复发表文献;②综述、述评等非原创性研究;③非中国人群研究;④仅涉及干预性措施如药物治疗、手术等的研究;⑤缺乏相关数据且与作者联系无法获取者。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library(2017年12期)、Web of Science、CNKI、WanFang Data、CBM和VIP数据库,搜集我国人群肝癌筛查的卫生经济学评价文献,检索时限均为建库至2017年12月,同时追溯纳入研究的参考文献,以补充获取相关文献。检索采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括:肝癌、筛查、卫生经济学、成本效果等;英文检索词包括:liver neoplasms、mass screening、early diagnosis、early detection of cancer、economics、models、economic、cost analysis、China等。以PubMed为例,其具体检索策略见框1。

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的质量评价和

框 1 PubMed 检索策略

- ```
#1 Liver Neoplasms[Mesh Terms] OR Liver Neoplasm*
[Title/Abstract] OR Liver tumo*[Title/Abstract] OR
Hepatocellular carcinoma[Title/Abstract] OR
Hepatocarcinoma[Title/Abstract] OR Liver cancer
[Title/Abstract] OR Hepatocellular cancer[Title/Abstract]
OR Hepatic cancer[Title/Abstract] OR Cancer of the
liver[Title/Abstract] OR Cancer of liver[Title/Abstract]
#2 Mass screening[MeSH Terms] OR Early diagnosis
[MeSH Terms] OR Early detection of cancer[MeSH
Terms] OR Mass screening[Title/Abstract] OR Early
diagnosis[Title/Abstract] OR Early detection of cancer
[Title/Abstract] OR Screening[Title/Abstract] OR Early
detection[Title/Abstract] OR Early diagnosis[Title/Abstract]
#3 Economics[MeSH Terms] OR Models, economic[MeSH
Terms] OR Cost[MeSH Terms] OR Cost analysis[MeSH
Terms] OR Cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR
Cost of illness[MeSH Terms] OR Healthcare economics
[Title/Abstract] OR Economic evaluation[Title/Abstract]
OR Economic analysis[Title/Abstract] OR Cost[Title/
Abstract] OR Cost analysis[Title/Abstract] OR Cost-
benefit[Title/Abstract] OR Cost-effectiveness[Title/
Abstract] OR Cost-effective[Title/Abstract] OR Cost-
utilization[Title/Abstract] OR Economics[Title/Abstract]
OR Economic models[Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
#5 China[MeSH Terms] OR Taiwan[MeSH Terms] OR
China[Title/Abstract] OR Chinese[Title/Abstract] OR
Hong Kong[Title/Abstract] OR Macau[Title/Abstract]
OR Taiwan[Title/Abstract]
#6 English[Language]
#7 Letter[Publication Type] OR Comment[Publication
Type] OR Review[Publication Type] OR Interview
[Publication Type] OR Meta-analysis[Publication
Type] OR Editorial[Publication Type]
#8 #4 AND #5 AND #6 NOT #7
```

### 报告规范性评价

由 2 名研究人员(白方舟和王乐)独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧则提交小组讨论。使用自制的资料提取表提取资料,提取内容包括:① 纳入研究的基本信息,包括第一作者、发表年份、研究方法、目标人群、筛查方案及对照等;② 卫生经济学评价方法及主要结果,包括评价方

法、研究角度、成本收集范围、成本贴现及成本效果比(CER)等;③ 质量评价及报告规范性评价的关键要素。

纳入研究的质量评价采用 Drummond 等<sup>[17]</sup>关于卫生经济学研究评价的 10 条清单项目,研究报告规范性评价采用 CHEERS 工具<sup>[18]</sup>。使用 CHEERS 工具评价纳入研究规范性时,计算各研究得分:完全报道,计 1 分;部分报道,计 0.5 分;未报道及不适用,不计分。考虑到该报告规范存在条目不适用的情况,如单纯计算每篇文章得分与该文章适用的条目数相关,不同文章间的分数不可比,本文对计分方式进行了调整。将每篇文章纵向总分作为实际得分,将扣除不适用条目后每篇文章纵向条目总分为该文章的调整总分,计算调整得分=实际得分/调整总分\*100%。调整得分可反映各研究排除不适用条目后,实际满足该报告规范的情况。

### 1.4 统计分析

参考 WHO 卫生经济学评价标准<sup>[19]</sup>(若 CER<人均 GDP,可以认为非常经济有效;若人均 GDP<CER<3 倍人均 GDP,可以认为经济有效;若 CER>3 倍人均 GDP,可以认为不够经济有效),本文重新计算纳入研究所得 CER 与当年当地人均 GDP 的比值,将其作为本文评价的核心指标。同时查阅官方统计年鉴<sup>[20]</sup>以获取当地(具体到城市)贴现年份对应 GDP 数据。考虑到各研究报道的货币单位不一致,本文将其统一换算为人民币“元”,换算汇率来自官方统计年鉴<sup>[20]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献 403 篇,经过逐层筛选最终纳入 5 个研究<sup>[21-25]</sup>,其中 3 个为基于人群的研究<sup>[21-22, 24]</sup>,2 个为基于模型的研究<sup>[23, 25]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征、质量评价和报告规范性评价

**2.2.1 纳入研究的基本特征** 本研究共纳入 5 个研究<sup>[21-25]</sup>,其中 3 个人群研究<sup>[21-22, 24]</sup>来自我国大陆地区,2 个模型研究<sup>[23, 25]</sup>来自我国台湾省;除张博恒等<sup>[21]</sup>及邱永莉等<sup>[22]</sup>筛查对象为高危人群外,其余研究筛查<sup>[23-25]</sup>均基于普通人群,且初筛采用 HBsAg 等肝炎血清学检测;多数研究采用 AFP 联合超声筛查的方案,筛查频率多为每半年 1 次。纳入研究的基本特征见表 1。

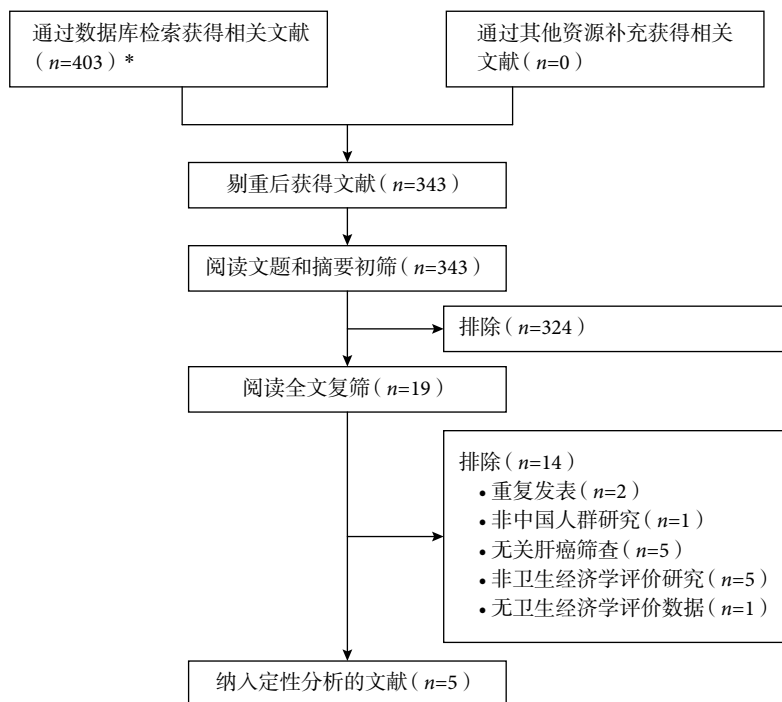


图1 文献筛选流程及结果

\*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=15)、EMbase (n=41)、The Cochrane Library (n=6)、Web of Science (n=96)、CNKI (n=79)、WanFang Data (n=140)、CBM (n=20)、VIP (n=6)

表1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究                         | 研究方法 | 目标人群                 |    |                            | 筛查方案                                            |                                         | 对照    |
|------------------------------|------|----------------------|----|----------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
|                              |      | 年龄(岁)                | 省市 | 高危人群界定                     | 筛查技术                                            | 筛查频率                                    |       |
| 张博恒<br>1999 <sup>[21]</sup>  | 人群   | 35~59                | 上海 | HBsAg 阳性者或有慢性肝炎史           | AFP 联合超声                                        | 每半年1次(人均筛检次数未报道)                        | 无主动干预 |
| 邱永莉<br>2006 <sup>[22]</sup>  | 人群   | >35                  | 上海 | 乙肝或丙肝史≥5年,或来自肝癌高发区,或有肝癌家族史 | AFP 联合超声                                        | 每半年1次(平均每人筛检3次)                         | 无对照   |
| Shih<br>2010 <sup>[23]</sup> | 模型   | 未特指*                 | 台湾 | 未界定(普通人群)                  | 初筛: HBV、HCV 复筛: ALT、AST、AFP 和超声                 | 初筛: 一过性检测 复筛: 每3个月1次或每半年1次 <sup>#</sup> | 机会性筛查 |
| 全文<br>2014 <sup>[24]</sup>   | 人群   | 35~64(男)<br>45~64(女) | 广东 | 未界定(普通人群)                  | 初筛: HBsAg 复筛: AFP 联合超声                          | 一过性筛查                                   | 无对照   |
| Kuo<br>2016 <sup>[25]</sup>  | 模型   | 40~79                | 台湾 | 未界定(普通人群)                  | 方案一: 单独超声 方案二: 初筛为 HBsAg、HCV、AST、ALT、AFP, 复筛为超声 | 每年1次                                    | 不筛查   |

\*1984年前出生, 1996~1999年间接受筛查者; <sup>#</sup>复筛频率对应不同人群: 活动性肝炎及肝硬化者每3个月1次, HBV 或 HCV 携带者且肝功能和 AFP 正常者每半年1次; <sup>†</sup>全文等<sup>[24]</sup>为鼻咽癌与肝癌打包筛查, 本文仅选择了其中的肝癌筛查数据; HBsAg: 乙肝表面抗原; AFP: 甲胎蛋白; HBV: 乙肝病毒; HCV: 丙肝病毒; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

3个人群研究<sup>[21-22, 24]</sup>中, 2个<sup>[22, 24]</sup>采用横断面研究设计, 1个<sup>[21]</sup>采用随机对照试验设计; 研究实施时间相差较大, 样本量范围为6 237~18 816例; 3个研究均报道了肝癌检出率; 仅邱永莉等<sup>[22]</sup>及全文等<sup>[24]</sup>报道早期肝癌比例。更多人群研究信息见表2。

纳入2个模型研究均采用了 Markov 模型<sup>[23, 25]</sup>, 时间范围分别为60年<sup>[23]</sup>和40年<sup>[25]</sup>, 循环周期1年。在模拟肝癌自然史方面, Shih 等<sup>[23]</sup>以慢性乙肝或丙肝为起点, 中间状态为肝硬化及临床期肝癌,

终点为死亡; Kuo 等<sup>[25]</sup>以有无肝硬化为起点, 中间状态为临床前期及临床期肝癌, 终点为死亡。2个研究的参数选择较全面, 但均未采用我国特异性肝癌健康效用值或失能权重, 其中 Kuo 等<sup>[25]</sup>参数来自中国台湾当地人群数据, Shih 等<sup>[23]</sup>参数来自中国台湾当地及其他国家人群数据。2个研究均同时开展单因素及概率敏感性分析。见表3。

2.2.2 纳入研究质量评价及报告规范性评价 Drummond 等<sup>[17]</sup>关于卫生经济学研究评价的10条

表 2 中国肝癌筛查卫生经济学研究的设计及及筛查情况

| 纳入研究                    | 研究设计   | 研究时间(年份)    | 样本量(例)              | 参与率   | 肝癌检出率*     | 早期肝癌比例 <sup>#</sup> |
|-------------------------|--------|-------------|---------------------|-------|------------|---------------------|
| 张博恒1999 <sup>[21]</sup> | 随机对照试验 | 1993 ~ 1997 | 18 816 <sup>‡</sup> | -     | 917.5/10 万 | -                   |
| 邱永莉2006 <sup>[22]</sup> | 横断面研究  | 2002 ~ 2005 | 6 237               | 35.1% | 213.4/10 万 | 28.6%               |
| 全文2014 <sup>[24]</sup>  | 横断面研究  | 2012        | 12 829              | -     | 85.7/10 万  | 54.5%               |

-: 未描述; \*: 肝癌检出率=总肝癌例数/参加筛查人数; #: 早期肝癌比例=早期肝癌例数/总肝癌例数; 早期肝癌定义: 邱永莉等<sup>[22]</sup>为“Ⅰ期肝癌”, 全文等<sup>[24]</sup>为“肿瘤<5 厘米且无淋巴结及其他器官转移”; ‡: 筛查组 9 373 例, 对照组 9 443 例。

表 3 中国肝癌筛查卫生经济学模型研究的设计和结果

| 变量         | Shih 2010 <sup>[23]</sup> | Kuo 2016 <sup>[25]</sup> |
|------------|---------------------------|--------------------------|
| 采用模型       | Markov                    | Markov                   |
| 模拟样本量      | 100 000                   | -                        |
| 循环周期       | 1 年                       | 1 年                      |
| 时间范围       | 60 年                      | 40 年                     |
| 自然史状态设置    |                           |                          |
| 健康         | 无                         | 有                        |
| 肝癌前疾病      | 有, 慢性肝炎和肝硬化               | 有, 肝硬化                   |
| 癌症         | 有, 临床期                    | 有, 临床前期和临床期              |
| 死亡         | 有                         | 有                        |
| 参数设置及来源    |                           |                          |
| 肝癌发病率      | 无                         | 当地人群数据                   |
| 肝癌死亡率      | 当地和国外人群数据                 | 无                        |
| 生存率        | 无                         | 当地人群数据                   |
| 筛查技术准确性    | 假设                        | 当地人群数据                   |
| 状态间转移概率    | 当地和国外人群数据                 | 当地人群数据                   |
| 健康效用值/失能权重 | 国外人群数据                    | 无                        |
| 模型调试       | 无                         | 有, 以当地人群数据为标准            |
| 敏感性分析      |                           |                          |
| 方法         | 单因素、概率性                   | 单因素、概率性                  |
| 选用变量       | 危险因素阳性率、发病率、死亡率、检出率等      | 灵敏度、特异度、参与率、依从性、成本等      |

-: 未报道。

表 4 中国肝癌筛查卫生经济学研究的质量评价

| 条目                 | 张博恒1999 <sup>[21]</sup> | 邱永莉2006 <sup>[22]</sup> | Shih 2010 <sup>[23]</sup> | 全文2014 <sup>[24]</sup> | Kuo 2016 <sup>[25]</sup> |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|
| 研究问题是否明确           | 是                       | 否                       | 是                         | 否                      | 是                        |
| 各对比组描述是否全面         | 是                       | 否                       | 是                         | 否                      | 是                        |
| 效果指标是否详细说明         | 是                       | 是                       | 是                         | 是                      | 是                        |
| 成本和效果收集是否全面        | 是                       | 不清楚                     | 是                         | 不清楚                    | 是                        |
| 测量成本和效果的单位是否恰当     | 是                       | 不清楚                     | 是                         | 不清楚                    | 是                        |
| 成本和效果的收集是否可靠(来源明确) | 是                       | 否                       | 不清楚                       | 否                      | 是                        |
| 是否进行贴现             | 是                       | 是                       | 是                         | 不适用                    | 是                        |
| 是否进行增量分析           | 否                       | 否                       | 否                         | 否                      | 否                        |
| 是否进行不确定性分析         | 是                       | 否                       | 是                         | 否                      | 是                        |
| 结果和讨论是否涵盖全部相关问题    | 是                       | 否                       | 是                         | 是                      | 是                        |

清单评价结果表明, 5 个研究的整体质量尚可, 约 6/10 的条目均有报道, 研究最常见问题在于缺乏对成本和效果的增量分析、未明确说明研究角度、缺乏对照组、缺乏不确定性分析等。见表 4。

CHEERS 量表评价结果表明, 纳入研究的整体报告规范性尚可, 得分中位数为 78% (56%, 95%),

2 个模型研究<sup>[23, 25]</sup>报告规范性 ( $M=91%$ ) 高于 3 个人群研究<sup>[21-22, 24]</sup> ( $M=65%$ )。但 5 个研究对“利益冲突”以及“基金资助”的报道均欠佳。见表 5。

### 2.3 纳入研究卫生经济学评价方法及主要结果

2.3.1 纳入研究的卫生经济学评价方法 见表 6。纳入 5 个研究均采用 CEA, 其中 Shih 等<sup>[23]</sup>同时采用

表 5 中国肝癌筛查卫生经济学研究的报告规范性评价 (CHEERS 量表)

| 条目                        | 张博恒1999 <sup>[21]</sup> | 邱永莉2006 <sup>[22]</sup> | Shih 2010 <sup>[23]</sup> | 全文2014 <sup>[24]</sup> | Kuo 2016 <sup>[25]</sup> |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|
| 标题与摘要                     |                         |                         |                           |                        |                          |
| 1. 标题                     | P                       | P                       | P                         | P                      | Y                        |
| 2. 摘要                     | Y                       | P                       | Y                         | P                      | Y                        |
| 前言                        |                         |                         |                           |                        |                          |
| 3. 背景和目的                  | Y                       | Y                       | Y                         | Y                      | Y                        |
| 方法                        |                         |                         |                           |                        |                          |
| 4. 目标人群和亚组                | Y                       | P                       | Y                         | P                      | Y                        |
| 5. 背景及地区                  | Y                       | Y                       | Y                         | Y                      | Y                        |
| 6. 研究角度                   | Y                       | N                       | Y                         | N                      | Y                        |
| 7. 对照                     | Y                       | N                       | Y                         | N                      | Y                        |
| 8. 时间范围                   | Y                       | Y                       | Y                         | Y                      | Y                        |
| 9. 贴现率                    | Y                       | Y                       | Y                         | -                      | Y                        |
| 10. 健康结局指标                | Y                       | Y                       | Y                         | Y                      | Y                        |
| 11a. 效果的测算*               | Y                       | Y                       | Y                         | Y                      | Y                        |
| 11b. 效果的测算*               | -                       | -                       | -                         | -                      | -                        |
| 12. 基于偏好的结局指标             | -                       | -                       | Y                         | -                      | -                        |
| 13a. 资源和成本的估计             | Y                       | Y                       | -                         | Y                      | -                        |
| 13b. 资源和成本的估计             | -                       | -                       | Y                         | -                      | Y                        |
| 14. 货币及时间转换               | P                       | Y                       | P                         | -                      | Y                        |
| 15. 模型的选择                 | -                       | -                       | Y                         | -                      | Y                        |
| 16. 模型假设                  | -                       | -                       | Y                         | -                      | Y                        |
| 17. 数据分析方法                | P                       | P                       | Y                         | P                      | Y                        |
| 结果                        |                         |                         |                           |                        |                          |
| 18. 研究选用参数                | Y                       | Y                       | Y                         | N                      | Y                        |
| 19. 增量成本和效果               | Y                       | N                       | Y                         | N                      | Y                        |
| 20a. 不确定性的描述              | P                       | N                       | -                         | N                      | -                        |
| 20b. 不确定性的描述              | -                       | -                       | Y                         | -                      | Y                        |
| 21. 异质性的描述                | -                       | -                       | -                         | -                      | -                        |
| 讨论                        |                         |                         |                           |                        |                          |
| 22. 主要发现、局限性、外推性与现有结论的一致性 | P                       | Y                       | Y                         | Y                      | Y                        |
| 其他方面                      |                         |                         |                           |                        |                          |
| 23. 基金资助                  | N                       | N                       | N                         | Y                      | Y                        |
| 24. 利益冲突                  | N                       | N                       | N                         | N                      | N                        |
| 实际得分*                     | 15.5                    | 12.0                    | 20.0                      | 10.0                   | 21.0                     |
| 调整总分†                     | 20.0                    | 20.0                    | 23.0                      | 18.0                   | 22.0                     |
| 调整得分‡                     | 78%                     | 60%                     | 87%                       | 56%                    | 95%                      |

\*a, b 分别对应人群及模型研究, 下同; \*实际得分单篇最高 21 分; †调整总分为扣除不适用条目后的各文章总分; ‡调整得分=实际得分/调整总分\*100%; Y: 完全报道 (1 分); P: 部分报道 (0.5 分); N: 未报道 (0 分); -: 不适用 (0 分)。

CUA; 3 个研究<sup>[21, 24, 25]</sup>报道了研究角度, 其中张博恒等<sup>[21]</sup>及 Shih 等<sup>[24]</sup>为当地政府角度, Kuo 等<sup>[25]</sup>为社会角度; 成本收集方面, 2 个研究<sup>[22, 25]</sup>同时收集直接和间接成本, 3 个<sup>[21, 23-24]</sup>仅收集直接成本; 成本贴现方面, 全文等<sup>[24]</sup>研究仅持续 1 年, 无需报道贴现数据, 其余 4 个研究中, 2 个<sup>[23, 25]</sup>对成本和效果均进行贴现, 2 个<sup>[21, 22]</sup>仅对成本进行贴现, 贴现率为 3% 或 5%。

**2.3.2 纳入研究的卫生经济学评价结果** 见表 6。纳入研究报道的卫生经济学评价结果各有侧重。2 个研究<sup>[22, 24]</sup>报道了中国内地每检出 1 例肝癌的成

本: 邱永莉等<sup>[22]</sup>采用 AFP 联合超声筛查, 结果为 57.5 万元; 全文等<sup>[24]</sup>采用 HBsAg 初筛, AFP 联合超声复筛的方案, 结果为 4.4 万元。张博恒等<sup>[21]</sup>在上海 35 ~ 59 岁肝癌高危人群 (HBsAg 阳性或有慢性肝炎史者) 中开展了每半年 1 次的 AFP 联合超声筛查, 后期结合模型分析, 报道了每挽救 1 个 LYS 的成本为 1 775 元, 其与当地人均 GDP 比值 (研究发表当年为 2.7 万元) 为 0.1。2 个研究<sup>[23, 25]</sup>报道了中国台湾的 4 组 CER。其中, Kuo 等<sup>[25]</sup>报道了采用单独超声筛查和血清标志物联合超声筛查挽救 1 个 LYS

表 6 中国肝癌筛查卫生经济学评价方法及主要结果

| 纳入研究                      | 评价方法    | 研究角度  | 成本收集范围  | 成本贴现           |                     | 每检出一例肝癌的成本(元) | 与对照组相比的成本效果比                 |         |          |
|---------------------------|---------|-------|---------|----------------|---------------------|---------------|------------------------------|---------|----------|
|                           |         |       |         | 贴现率(%)         | 贴现年份(当地省份人均GDP, 元)* |               | 元/LYS                        | 元/QALY  | 与当地GDP比值 |
| 张博恒 1999 <sup>[21]</sup>  | CEA     | 卫生决策者 | 直接成本    | 5(成本)          | 1999(27 071)        | -             | 1 775                        | -       | 0.1      |
| 邱永莉 2006 <sup>[22]</sup>  | CEA     | -     | 直接和间接成本 | 3(成本)          | 2002(35 329)        | 575 078       | -                            | -       | -        |
| Shih 2010 <sup>[23]</sup> | CEA CUA | 当地政府  | 直接成本    | 5(成本)<br>5(效果) | 1997(116 389)       | -             | 143 844                      | 116 145 | 1.2 1.0  |
| 全文 2014 <sup>[24]</sup>   | CEA     | -     | 直接成本    | 不适用*           | 2012(77 886)        | 43 825        | -                            | -       | -        |
| Kuo 2016 <sup>[25]</sup>  | CEA     | 社会    | 直接和间接成本 | 3(成本)<br>3(效果) | 2015(139 417)       | -             | 244 683 309 757 <sup>‡</sup> | -       | 1.8 2.2  |

-: 未报道; \*: 张博恒等<sup>[21]</sup>贴现年份未描述, 使用文章发表年份作为贴现年份, Kuo 等<sup>[25]</sup>贴现年份未描述, 根据文章信息“贴现到当前年份”推测为 2015 年; 当地省份人均 GDP 为贴现年份对应数据, 将货币单位统一换算为人民币“元”, GDP 和汇率数据来自官方统计年鉴<sup>[20]</sup>; #: 研究时间仅持续 1 年, 无需贴现; †: 分别对应单独超声筛查及血清标志物联合超声筛查; GDP: 国内生产总值; LYS: 挽救生命年; QALY: 质量调整生命年; CEA: 成本效果分析; CUA: 成本效用分析。

的成本分别为 24.5 万元和 31.0 万元; Shih 等<sup>[23]</sup>采用 HBV、HCV 初筛, ALT、AST、AFP 联合超声复筛的方案, 报道了挽救 1 个 LYS 的成本为 14.4 万元, 增加 1 个 QALY 的成本为 11.6 万元, 综合来看, 中国台湾地区 4 组 CER 与当地人均 GDP 比值范围为 1.0 ~ 2.2。

### 3 讨论

本文系统评价了我国肝癌筛查相关卫生经济学评价的研究现状、方法和结果。结果显示, 目前我国相关研究数量有限, 来自肝癌高发地区台湾省的研究以模型评价研究为主, 而我国内地研究以人群研究为主。若以 CER 与当地人均 GDP 比值作为评判筛查方案是否经济有效的阈值, 本研究结果提示: 来自肝癌高发地区台湾省的研究较多, 且提示在普通人群中开展肝癌筛查经济有效; 内地研究提示在高危人群中开展 AFP 联合超声筛查经济有效, 但仅有 1 个地区性实验研究支持。

本文纳入研究采用人群研究和模型研究两种方法。人群研究的研究条件要求相对较高<sup>[26]</sup>, 模型研究可模拟较长时间段的疾病进程<sup>[27]</sup>。从研究角度来看, 1 个研究从社会角度详细核算了对应成本, 包括筛查、诊断等直接医疗成本、交通和食宿等直接非医疗成本以及误工等间接成本; 而另 2 个研究分别从政府或卫生决策者角度出发, 仅核算了直接医疗成本, 均未考虑直接非医疗成本和间接成本<sup>[28]</sup>。目前常用的肝癌筛查技术包括 AFP 和超声, 两项技术联合筛查较单一筛查灵敏度有所提高<sup>[29]</sup>。本文研究多选用 AFP 联合超声, 其 CER 与当地人均 GDP 比值在 0.1 ~ 2.2 间, 提示此筛查方案经济有

效。但联合筛查存在成本高<sup>[25]</sup>及如何管理初筛阳性人群等问题, 在选择筛查方案时应综合权衡利弊。

本研究纳入的 3 个内地研究中, 2 个只报道了每检出 1 例肝癌的成本, 分别为 4.3 万元和 57.5 万元, 目前该指标尚无国际公认阈值判断。作者团队也在早期开展了其他癌种筛查卫生经济研究的系统评价<sup>[30, 31]</sup>, 其中乳腺癌相关研究结果显示, 在我国每检出 1 例乳腺癌的成本为 4.9 ~ 229.3 万元(共 9 个研究), 中位成本为 14.4 万元<sup>[31]</sup>。尽管肝癌筛查检出率在不同人群不同研究间差别较大, 筛查效果不易总结, 但就每检出 1 例癌症的特定指标而言, 肝癌筛查的经济学效果并没有比乳腺癌等癌种筛查更差。

纳入研究仅 1 个报道 CER, 低于 1 倍的我国人均 GDP (比值为 0.1), 可认为“非常经济有效”。该研究的筛查方案是在肝癌高危人群中(HBsAg 阳性或有慢性肝炎史, 基线肝癌发病率为 215/10 万)开展 AFP 联合超声筛查。当然也应注意, 该研究仅在上海地区开展, 样本量仅为 1.9 万, 尚不足以代表全国情况。该研究也开展了系列敏感性分析, 主要发现当肝癌发病率低至 50/10 万时, CER 值会超过 1 倍人均 GDP, 提示肝癌基础发病率对筛查经济性的影响。

本研究纳入的 2 个台湾省的研究与其他 3 个大陆地区研究的人群不同, 是在普通人群中开展, 而且筛查方案及管理流程总体上更为复杂, 理论上成本投入也较大, 但其 CER 与当地人均 GDP 相比, 仍然介于 1 ~ 3 倍之间, 提示系列肝癌筛查方案在当地“经济有效”。这可能与当地人群基底肝癌疾病负担水平有关, 据报道, 2016 年台湾省标化肝

癌发病率为 59.45/10 万, 高于中国全国平均水平的 41.06/10 万<sup>[32]</sup>。该发现也进一步支持, 在有限资源配置下, 在肝癌高发地区开展普通人群肝癌筛查项目预期可能经济有效, 能获得更大收益。

本文存在局限性: ① 仅检索已公开发表文献, 未对灰色文献进行检索, 可能存在发表偏倚; ② 文献筛选、质量评价及报告规范性评价存在主观因素; ③ 纳入研究数量较少, 仅对结果做了定性分析, 未能进行定量分析。

综上所述, 本研究结果提示, 肝癌筛查在肝癌高危人群中开展可能经济有效, 但需更多精细模型和基于随机对照试验或队列研究的卫生经济学证据验证; 若预算及时间允许, 建议进一步在肝癌发病率水平不等的地区开展全国多中心评价。

### 参考文献

- 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14.
- 冉建朝, 王乐, 张玥, 等. 中国人群肝癌所致 DALY 疾病负担: 1990~2016 年长期分析及预测. 中国循证医学杂志, 2018, 18(4).
- Qiu WQ, Shi JF, Guo LW, *et al.* Medical expenditure for liver cancer in urban China: A 10-year multicenter retrospective survey (2002-2011). *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(1): 163-170.
- 杨骏, 王乐, 石春雷, 等. 我国 1996-2015 年间肝癌经济负担研究系统评价. 中国疾病控制杂志, 2017, 21(8): 835-851.
- 石菊芳, 石春雷, 岳馨培, 等. 1996-2014 年中国恶性肿瘤经济负担的系统评价. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(12): 929-941.
- 张业繁, 郭兰伟, 白方舟, 等. 我国肝癌住院患者 2002-2011 年日均医疗费用趋势分析: 多中心回顾性调查. 中国循证医学杂志, 2018, 18(4).
- Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- Qu C, Chen T, Fan C, *et al.* Efficacy of neonatal HBV vaccination on Liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial. *Plos Med*, 2014, 11(12): e1001774.
- Hutton DW, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of nationwide hepatitis B catch-up vaccination among children and adolescents in China. *Hepatology*, 2010, 51(2): 405-414.
- Chen JG, Parkin DM, Chen QG, *et al.* Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*, 2003, 10(4): 204-209.
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(7): 417-422.
- 卫生部疾病预防控制局癌症早诊早治项目专家委员会. 癌症早诊早治项目技术方案 (2011 年版). 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- 代敏, 石菊芳, 李霓. 中国城市癌症早诊早治项目设计及预期目标. 中华预防医学杂志, 2013, 47(2): 179-182.
- 李顺平, 马东平, 王健. 我国乙肝疫苗接种策略的经济学评价系统综述. 中国卫生经济, 2011, 30(3): 84-86.
- 杨思嘉, 董红军. 新生儿乙肝疫苗接种卫生经济学评价方法研究进展. 浙江预防医学, 2013, 25(6): 29-32.
- 石菊芳, 赵琨, 曲春枫, 等. 肝癌筛查相关卫生技术评估. 中国循证医学杂志, 2018, 18(4).
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, *et al.* *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al.* Consolidated health economic evaluation reporting standards (cheers)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health*, 2013, 16(2): 231-250.
- World Health Organization. *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. Geneva: World Health Organization, 2003.
- 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴. Available at: <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/>.
- 张博恒, 杨秉辉. 原发性肝癌筛查的成本效果分析. 中国临床医学, 1999, 6(2): 106-108.
- 邱永莉, 王春芳, 顾凯, 等. 2002~2005 年上海市社区肝癌高危人群筛检成本效果分析. 上海预防医学杂志, 2006, 18(11): 533-535.
- Shih ST, Crowley S, Sheu JC. Cost-effectiveness analysis of a two-stage screening intervention for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2010, 109(1): 39-55.
- 全文, 俞霞, 吴标华, 等. 鼻咽癌和肝癌联合筛查的流行病学及卫生经济学研究. 中山大学学报(医学科学版), 2014, 35(4): 614-618.
- Kuo MJ, Chen HH, Chen CL, *et al.* Cost-effectiveness analysis of population-based screening of hepatocellular carcinoma: Comparing ultrasonography with two-stage screening. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12): 3460-3470.
- Cucchetti A, Cescon M, Erroi V, *et al.* Cost-effectiveness of liver cancer screening. *Best Pract Res Cl Ga*, 2013, 27(6): 961-972.
- Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 1998, 13(4): 397-409.
- 刘国恩, 主编. 中国药物经济学评价指南及导读(2015 版). 北京: 科学出版社, 2015.
- 张博恒, 杨秉辉. 甲胎蛋白联合实时超声检查作为肝癌筛查试验的评价. 中华医学杂志, 1999, 79(11): 844-845.
- 黄慧瑶, 石菊芳, 代敏. 中国大肠癌筛查的卫生经济学评价研究进展. 中华预防医学杂志, 2015, 49(8): 747-751.
- 王乐, 石菊芳, 黄慧瑶, 等. 我国乳腺癌筛查卫生经济学研究的系统评价. 中华流行病学杂志, 2016, 37(12): 1662-1669.
- Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington. GHDx. 2018. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool/>.

收稿日期: 2018-02-08 修回日期: 2018-04-05

本文编辑: 樊斯斯