

# 中国肝癌及相关疾病状态健康效用值及失能权重研究的系统评价



黄佳文<sup>1,2</sup>, 朱娟<sup>2</sup>, 黄慧瑶<sup>2</sup>, 王宇婷<sup>3</sup>, 白方舟<sup>2</sup>, 韩优莉<sup>4</sup>, 曲春枫<sup>3</sup>, 代敏<sup>2</sup>, 毛阿燕<sup>1</sup>, 石菊芳<sup>2</sup>

1. 中国医学科学院北京协和医学院医学信息研究所(北京 100020)
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癌症早诊早治办公室(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免疫学研究室/分子肿瘤学国家重点实验室(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及相关疾病研究的健康效用值及失能权重值。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、WanFang Data、CBM 和 VIP 数据库, 搜集有关中国人群肝癌及相关疾病健康效用值及失能权重值的研究, 检索时限从建库至 2017 年 11 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 9 个研究, 涵盖 10 余种肝癌相关疾病状态, 以慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化、失代偿期肝硬化及肝癌最多见。文献质量整体尚可, 最多使用 EQ-5D 工具测量健康效用值。Meta 分析结果显示: 慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化、失代偿期肝硬化和肝癌的合计健康效用值均值及 95%CI 为 0.789 (0.735, 0.843)、0.734 (0.693, 0.776)、0.647 (0.627, 0.666) 和 0.636 (0.508, 0.765)。其中应用 EQ-5D 量表的慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化、失代偿期肝硬化和肝癌的健康效用值为 0.815 (0.762, 0.868)、0.761 (0.731, 0.791)、0.643 (0.62, 0.666) 和 0.62 (0.473, 0.766)。此外, 描述性分析所得效用值均值中位数(范围)分别为 0.758 (0.520 ~ 0.950)、0.716 (0.570 ~ 0.900)、0.538 (0.260 ~ 0.662) 和 0.541 (0.310 ~ 0.720)。失能权重研究仅有 1 个, 失能权重值为 0.36 ~ 0.90。结论 中国人群肝癌相关健康效用研究较少, 尤其是失能权重研究。Meta 分析结果比描述性分析所得健康效用值更高且集中。量表间结果有差异, 使用时应注意。此外, 健康效用值随疾病加重而降低, 提示早预防、早诊治可能挽救更多有生活质量的生命年。

**【关键词】** 肝癌; 相关疾病; 健康效用值; 失能权重; 系统评价; 中国

## Health utility score and disability weights of liver cancer and related diseases in China: a systematic review

HUANG Jiawen<sup>1,2</sup>, ZHU Juan<sup>2</sup>, HUANG Huiyao<sup>2</sup>, WANG Yuting<sup>3</sup>, BAI Fangzhou<sup>2</sup>, HAN Youli<sup>4</sup>, QU Chunfeng<sup>3</sup>, DAI Min<sup>2</sup>, MAO Ayan<sup>1</sup>, SHI Jufang<sup>2</sup>

1. Institution of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100020, P.R.China
  2. Office of Cancer Screening, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China
  3. 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
  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 systematic review the health utility scores and disability weights of liver cancer and related diseases in China. **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, WanFang Data, CBM and VIP databases were electronically searched to collect the studies of health utility scores and disability weights of liver cancer and related diseases in China from inception to November, 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, meta-analysis was performed by using Stata

DOI: 10.7507/1672-2531.201802029

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81773521); 国家“十三五”传染病重大专项(编号: 2017ZX10201201-008-002、2017ZX10201201-006-003); 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

12.0 software. **Results** A total of 9 studies were included which covered 10 related diseases, among which chronic hepatitis B, compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis and liver cancer were the mostly reported. The overall quality was fine, and EQ-5D was the most common tool in these studies. Results of meta-analysis showed that healthy utility scores of the four common diseases were 0.789 (0.735, 0.843), 0.734 (0.693, 0.776), 0.647 (0.627, 0.666) and 0.636 (0.508, 0.765), respectively. Measures from EQ-5D were 0.815 (0.762, 0.868), 0.761 (0.731, 0.791), 0.643 (0.62, 0.666) and 0.62 (0.473, 0.766), respectively. In addition, the corresponding median (range) utility scores of the four diseases were found to be 0.758 (0.520–0.950), 0.716 (0.570–0.900), 0.538 (0.260–0.662) and 0.541(0.310–0.720). Only one disability weight study was concluded (0.36–0.90 reported for liver cancer). **Conclusion** In Chinese population, current evidences on health utility of liver cancer and related diseases are limited, particularly data on disability weights. Utility values from meta-analysis seems more optimistic and more centralized than those from descriptive analysis. Different survey tools bring out various outcomes, and attentions should be paid to their application. Health utility scores decrease with the severity of liver disease, which suggests that early prevention, early diagnosis and treatment might can save more life years with better quality.

**【Key words】** Liver cancer; Related diseases; Health utility score; Disability weights; Systematic review; China

我国 2016 年因肝癌所致伤残调整生命年 (disability adjusted life years, DALYs) 负担达 1 153.9 万人年, 占全球的 54.6%, 标化 DALYs 率为 844.1/10 万, 居我国恶性肿瘤第二位, 且随着人口老龄化加重, 肝癌 DALYs 负担将持续加重<sup>[1]</sup>。DALYs 是对生命数量和生活质量以时间为单位的综合度量, 包括因早死所致寿命损失年 (years of life lost, YLL) 和伤病所致健康寿命损失年 (years lived with disability, YLD)<sup>[2]</sup>。其中 YLD 测算的关键参数包括失能权重, 是指疾病或损伤对个体健康造成损失程度, 其取值范围为 0~1, 0 代表完全健康, 1 代表死亡<sup>[3]</sup>。具有全球影响力的 GBD 项目对于癌症失能权重的参数仅有 9 类<sup>[4]</sup>, 提示目前该类数据整体上还较为缺乏, 但 YLD 及 DALYs 的精准测算对该类数据的可获得性提出了需求。

与失能权重相对的另一个重要生活质量衡量指标为健康效用值, 使用该指标也可进行不同疾病影响程度的量化比较, 其取值范围为 0~1, 其中 0 代表死亡, 1 代表完全健康<sup>[5]</sup>。健康效用值在以质量调整寿命年 (quality adjusted life years, QALYs) 为指标的成本-效用分析和临床治疗方案评价对比中均较常用。根据 2018 年 *Lancet* 新发表的全球癌症预后数据显示, 在所列 18 种癌症中, 我国肝癌 2010~2014 年的 5 年净生存率仅为 14.1% (韩国、新加坡等亚洲国家同期净生存率为 20%~29%), 尽管比 10 年前的 11.7% 有略微提高<sup>[6]</sup>, 但仍排在倒数第 2 位, 这也一定程度上也反映了我国肝癌治疗效果整体不佳, 迫切需要肝癌及其癌前有关疾病的临床治疗方案创新和预后评价。

我国目前尚未见以肝癌为目标疾病的健康效用或失能权重系统研究。因此, 作为“肝癌筛查相

关卫生技术评估”系列<sup>[7]</sup>专题研究之一, 本研究旨在系统评价我国肝癌相关疾病状态健康效用值及失能权重研究的方法及结果, 为后续肝癌临床治疗方案及人群公共卫生干预的效果、效用评价提供数据参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究对象** 中国 (包括港、澳、台地区) 肝癌及相关疾病患者。本研究所指肝癌及相关疾病定义参照《原发性肝癌诊疗规范》(2017 年版) 确定<sup>[8]</sup>。文献检索时为确保全面, 适当扩充范围, 检索病种还包括了肝癌前病变、肝炎、肝纤维化、肝硬化及脂肪肝。

**1.1.2 结局指标** 肝癌及相关疾病健康效用值或失能权重值。

**1.1.3 研究设计** 研究设计类型不限, 研究内容为生活质量、卫生经济学评价、健康效用、疾病负担、失能权重等可能报道健康效用值或失能权重值的研究。

**1.1.4 排除标准** ① 生活质量仅有单一维度结果; ② 卫生经济学评价的效果指标不涉及生活质量; ③ 综述、Meta 分析等非原始性研究及学位论文; ④ 与本研究单位内部项目有关的已发表文章; ⑤ 重复发表文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、WanFang Data、CBM 和 VIP 数据库, 搜集有关中国人群肝癌及相关疾病健康效用值及失能权重值建库的研究, 检索时限从建库至 2017 年 11 月。采用主题词联合自由

词方式进行检索,并根据各数据库特征予以调整。中文检索词包括:肝癌、肝癌前病变、肝炎、肝硬化、生活质量、效用、质量调整生命年、成本效果、疾病负担、失能权重、伤残调整生命年等;英文检索词包括:liver neoplasms、liver cancer、liver tumor、hepatitis、liver cirrhosis、quality of life、utility、quality adjusted life years、cost-effectiveness analysis、disability adjusted life year、disability weight、China、Hong Kong等。以PubMed为例,检索策略见框1。

此外,补充检索CEA registry、NHS EED及HEED等卫生经济学评价数据库、北京大学中国卫生经济研究中心、北京大学国家发展研究院等卫生经济学评价研究机构网站。同时根据研究小组及专家研讨会所提供的信息补充检索及追溯纳入研究的参考文献,以获取更多相关文献。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者(黄佳文、朱娟)独立筛选文献和提取资料,并交叉核对,如遇分歧由小组讨论解决。根据纳入、排除标准进行两轮筛查,初筛通过阅读题目和摘要纳入所有可能报道中国人群肝癌及相关疾病健康效用值或失能权重值的研究,复筛阅读全文纳入确有健康效用值和失能权重的研究。采用自制表格提取资料,提取内容包括:①纳入研究的基本信息,包括题目、第一作者、发表年份和杂志等;②研究对象的基线特征和干预措施等;③偏倚风险评价的关键要素;④中国人群肝癌及相关疾病健康效用值或失能权重值和结果测量数据。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由2名研究者(黄佳文、朱娟)独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对。比较多种文献质量评价工具<sup>[9]</sup>,最终选取美国卫生保健质量和研究机构(AHRQ)推荐的横断面研究质量评价标准对纳入研究进行偏倚风险评价。该评价清单包括11个条目,每个条目根据实际情况选取“是”、“否”或“不清楚”;若低于3个条目合格,则文献质量较低;若4~7个合格,则质量居中;若8个及以上条目合格,则质量较好<sup>[10,11]</sup>。

### 1.5 统计分析

采用Excel 2013软件归类统计纳入研究所涉及肝癌及相关疾病状态,对主要相关疾病状态的健康效用值和失能权重进行描述。采用Stata 12.0软件进行Meta分析,纳入研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$ ),同时结合 $I^2$ 定量判断异质性大小<sup>[12]</sup>。若各研究结果间无统计学异

质性,则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析的水准设为 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献15 256篇,经逐层筛选,

#### 框1 PubMed检索策略

```
#1 liver neoplasms [MeSH Terms] OR liver neoplasm
[Title/Abstract] OR liver cancer [Title/Abstract] OR
liver tumo* [Title/Abstract] OR liver malignancy
[Title/Abstract] OR hepatic cancer [Title/Abstract]
OR cancer of liver [Title/Abstract] OR cancer of the
liver [Title/Abstract] OR liver precancerous lesion
[Title/Abstract] OR hepatitis [Title/Abstract] OR
hepatic fibrosis [Title/Abstract] OR liver cirrhosis
[Title/Abstract] OR fatty liver [Title/Abstract]
#2 quality of life [MeSH Terms] OR quality-adjusted life
years [MeSH Terms] OR health-related quality of life
[Title/Abstract] OR QOL [Title/Abstract] OR QALY
[Title/Abstract] OR utility [Title/Abstract] OR
cost-benefit analysis [MeSH Terms] OR cost of illness
[MeSH Terms] OR cost-benefit [Title/Abstract] OR
cost-effectiveness [Title/Abstract] OR cost-effective
[Title/Abstract] OR cost-utilization [Title/Abstract]
#3 global burden of disease [MeSH Terms] OR burden
of disease [Title/Abstract] OR disability adjusted life
year [Title/Abstract] OR years lived with disability
[Title/Abstract] OR DALY [Title/Abstract] OR YLD
[Title/Abstract] OR disability weight [Title/Abstract]
OR severity weight [Title/Abstract] OR DW
[Title/Abstract]
#4 China [MeSH Terms] OR Chinese [Title/Abstract]
OR Hong Kong [Title/Abstract] OR Macau
[Title/Abstract] OR Taiwan [Title/Abstract]
#5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4
#6 English[Language] NOT letter[Publication Type]
NOT comment[Publication Type] NOT review
[Publication Type] NOT interview[Publication Type]
NOT meta-analysis[Publication Type] NOT editorial
[Publication Type]
#7 #5 AND #6
```

最终纳入 9 个研究<sup>[13-21]</sup>, 其中 8 个<sup>[13, 15-21]</sup>报道了健康效用值, 1 个<sup>[14]</sup>报道了失能权重。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

所有纳入研究均发表于 2000 年之后, 其中 5 个发表于近 5 年。地区范围上, 以中国内地研究居多 (6 个<sup>[14, 17-21]</sup>), 中国香港<sup>[16]</sup>和中国台湾<sup>[13]</sup>各 1 个, 另有 1 个<sup>[15]</sup>同时报道了中国内地和香港结果。研究对象主要为慢性乙肝病毒感染者及其相关后续疾病发展。其中效用值测量方法以欧洲五维健康量表 (euroqol-5 dimensions, EQ-5D) 使用最多 (4 个), 其他测量方法还包括标准博弈法、生存质量六维简表、时间权衡法等。见表 1。

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。纳入 9 个研究<sup>[13-21]</sup>约 9/11 个条目合格, 整体质量较好, 各分维度的主要问题在于缺失数据等方面。

### 2.4 数据分析结果

**2.4.1 健康效用值** 本研究参照《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 年版)<sup>[22]</sup>进行了疾病状态归类统计, 结果显示, 纳入研究共涵盖 10 余种疾病状态, 以慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化、失代偿期肝硬化和肝

癌 (包括肝细胞癌) 报道最多 (表 3)。共 8 个研究<sup>[13, 15-21]</sup>报道了肝癌及相关疾病状态健康效用值, 根据各纳入研究的数据特征及可获得性, 最终纳入 6 个研究<sup>[16-21]</sup>进行 Meta 分析。

随机效应模型分析结果显示: 慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化、失代偿期肝硬化和肝癌的合计健康效用值均值及其 95%CI 依次为 0.789 (0.735, 0.843)、0.734 (0.693, 0.776)、0.647 (0.627, 0.666) 和 0.636 (0.508, 0.765)。亚组分析结果显示, 采用 EQ-5D 量表测量的慢性乙型肝炎、代偿期肝硬化、失代偿期肝硬化和肝癌的健康效用值及其 95%CI 依次为 0.815 (0.762, 0.868)、0.761 (0.731, 0.791)、0.643 (0.62, 0.666) 和 0.62 (0.473, 0.766)。见图 2。

考虑到纳入样本量较小, 研究间异质性较大, 进一步补充描述上述 4 种主要相关疾病状态的健康效用值均值中位数 (均值范围), 依次为 0.758 (0.520 ~ 0.950)、0.716 (0.570 ~ 0.900)、0.538 (0.260 ~ 0.662) 和 0.541 (0.310 ~ 0.720); 对应健康效用值极值 (最小值 ~ 最大值) 范围为 0.520 ~ 1.000、0.570 ~ 0.950、0.260 ~ 0.800 和 0.310 ~ 0.750。见表 4。该结果相较于 Meta 分析结果整体偏低, 数值范围相对更分散, 后期引用时可

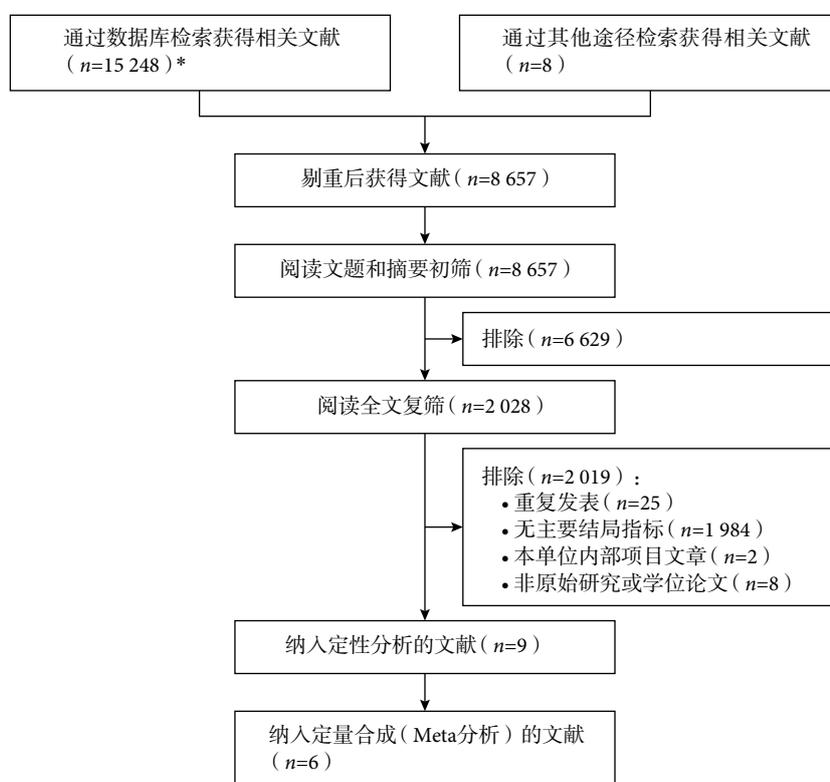


图 1 文献筛选流程及结果

\*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=224)、EMbase (n=226)、The Cochrane Library (n=70)、Web of Science (n=8)、CNKI (n=5 111)、WanFang Data (n=6 170)、CBM (n=2 143)、VIP (n=1 296)

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究                        | 研究时间        | 地区          | 研究对象                                   | 医院类型      | 样本量 (例) | 年龄 (岁)  | 调查工具/方法 |
|-----------------------------|-------------|-------------|--|-----------|---------|---------|---------|
| Pwu 2002 <sup>[13]</sup>    | -           | 中国台湾        | 慢性乙型肝炎、代偿期及非代偿期肝硬化、肝细胞癌患者              | -         | 65*     | -       | ①⑦      |
| 杨敬2007 <sup>[14]</sup>      | -           | 浙江          | 肝恶性肿瘤                                  | -         | 28*     | -       | ⑦       |
| Levy 2008 <sup>[15]</sup>   | -           | 中国大陆地区、中国香港 | 慢性乙型肝炎感染和未感染者                          | -         | 200     | ≥ 18    | ②       |
| Lam 2009 <sup>[16]</sup>    | 2006 ~ 2008 | 中国香港        | 慢性乙型肝炎、肝功能损伤、肝硬化、肝细胞癌患者                | -         | 520     | ≥ 18    | ③⑤      |
| Che 2014 <sup>[17]</sup>    | 2012 ~ 2013 | 云南          | 慢性乙型肝炎、代偿期及非代偿期肝硬化、肝细胞癌、肝衰竭患者          | 三级综合      | 1 040   | >20     | ④       |
| Jia 2014 <sup>[18]</sup>    | 2013        | 济南          | 乙肝病毒携带、活性及非活性慢性乙型肝炎、代偿期及非代偿期肝硬化、肝细胞癌患者 | 二级综合、三级专科 | 645     | ≥ 18    | ①④⑥     |
| Zhuang 2014 <sup>[19]</sup> | 2008 ~ 2010 | 西安          | 慢性乙型肝炎、代偿期及非代偿期肝硬化、肝细胞癌患者和一般人群         | 三级专科      | 920     | ≥ 18    | ③⑤      |
| 肖敏2015 <sup>[20]</sup>      | 2009 ~ 2010 | 北京          | 成人乙肝高危人群                               | 专科、三级综合   | 1 026   | 20 ~ 65 | ①④      |
| 余倩2016 <sup>[21]</sup>      | 2015        | 北京          | 慢性乙肝、代偿期及非代偿期肝硬化、肝细胞癌患者                | 三级专科      | 240     | ≥ 18    | ④       |

-: 未报道; \*: 其样本量为参与估计肝癌及相关疾病状态健康效用值或失能权重值的专家人数; ① 时间权衡法 (TTO); ② 标准博弈法 (SG); ③ 生存质量六维简表 (SF-36); ④ 欧洲五维健康量表 (EQ-5D); ⑤ 慢性肝病问卷 (CLDQ); ⑥ 模拟视觉标尺法 (VAS); ⑦ 专家咨询

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

| 纳入研究                        | ① | ② | ③ | ④   | ⑤   | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ | ⑪ |
|-----------------------------|---|---|---|-----|-----|---|---|---|---|---|---|
| Pwu 2002 <sup>[13]</sup>    | 是 | 是 | 否 | 是   | 是   | 是 | 否 | 是 | 否 | 否 | 否 |
| 杨敬2007 <sup>[14]</sup>      | 是 | 是 | 否 | 不清楚 | 是   | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 |
| Levy 2008 <sup>[15]</sup>   | 是 | 是 | 否 | 不清楚 | 不清楚 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 |
| Lam 2009 <sup>[16]</sup>    | 是 | 是 | 是 | 是   | 否   | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 |
| Che 2014 <sup>[17]</sup>    | 是 | 是 | 是 | 不清楚 | 否   | 是 | 否 | 是 | 否 | 否 | 否 |
| Jia 2014 <sup>[18]</sup>    | 是 | 是 | 是 | 是   | 否   | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 否 |
| Zhuang 2014 <sup>[19]</sup> | 是 | 是 | 是 | 是   | 否   | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 |
| 肖敏2015 <sup>[20]</sup>      | 是 | 是 | 是 | 是   | 否   | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 |
| 余倩2016 <sup>[21]</sup>      | 是 | 是 | 是 | 是   | 否   | 是 | 否 | 是 | 否 | 否 | 否 |

① 是否明确了资料的来源 (调查、文献回顾); ② 是否列出了暴露组和非暴露组的纳入及排除标准, 或陈述依据参考文献纳入排除; ③ 是否陈述了鉴别患者的时间阶段; ④ 若研究对象为非人群来源, 研究对象是否连续; ⑤ 评价者主观因素是否掩盖了研究对象的其他方面; ⑥ 是否陈述了为保证质量而进行的任何评估; ⑦ 是否解释了从研究中剔除患者的理由; ⑧ 是否陈述了如何评价和 (或) 控制混杂因素的措施; ⑨ 若可能, 是否解释了分析中如何处理缺失数据; ⑩ 是否总结了患者的应答率和数据收集的完整性; ⑪ 若有随访, 是否阐明预期的患者数据缺失比例或随访结果。

供范围值参考。

**2.4.2 失能权重值** 仅有 1 个研究<sup>[14]</sup>报道了肝癌失能权重。该研究通过德尔菲法咨询了 10 名肿瘤临床和 18 名公共卫生专家, 对浙江省 13 种恶性肿瘤失能权重进行评估, 其中肝癌失能权重剔除奇异值后的最小值为 0.360, 最大值为 0.900, 临床专家赋值范围 (0.399 ~ 0.919) 略高于公共卫生专家赋值范围 (0.355 ~ 0.896)。未见全国范围的失能权重研究报道。

### 3 讨论

本研究首次系统评价了我国肝癌及相关疾病状态健康效用值和失能权重的研究, 结果提示我国人群肝癌相关健康效用研究较少, 尤其是失能权重

研究。Meta 分析结果比描述性分析所得健康效用值更高且集中; 不同量表所得结果有差异, 应用时应注意。此外, 健康效用值随疾病加重而降低, 这提示肝癌早预防、早诊治可能挽救更多有生活质量的生命年。

本研究的纳入研究数量较少且多发表于近 5 年, 这提示我国肝癌及相关疾病状态健康效用值和失能权重研究仍处于起步阶段。尽管纳入研究质量尚可, 但考虑到样本量不大, 且均为省、市级调查研究, 不能较好地代表全国范围内的实际情况。因此, 若想更客观、准确地反映我国肝癌及相关疾病人群的健康状况, 需开展全国层面、多中心、大样本的调查研究。此外, 现有研究多将慢性乙型肝炎相关疾病作为研究对象, 鲜有肝癌相关疾病的系

表3 纳入研究疾病归类及健康效用值归类统计

| 条目       | 研究数            | 结果数      |
|----------|----------------|----------|
| 乙肝病毒感染   | 急性乙型肝炎         | 1        |
|          | 重型乙型肝炎         | 1        |
|          | 慢性乙肝病毒感染者(未区分) | -        |
|          | HBsAg 无症状携带者   | 2        |
|          | 慢性乙型肝炎(未区分)    | 8        |
|          | HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 | 2        |
|          | HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 | 1        |
|          | 肝硬化(未区分)       | 2        |
|          | 代偿期肝硬化         | 7        |
|          | 失代偿期肝硬化        | 7        |
|          | 肝癌(未区分)        | 2*       |
|          | 肝细胞癌           | 7        |
|          | 肝功能损伤          | 1        |
|          | 肝衰竭            | 1        |
|          | 肝移植            | 肝移植(一年内) |
| 肝移植(一年后) |                | 2        |

-: 未报道; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎 E 抗原; \*: 包含 1 篇报道失能权重的研究。

统分析,提示后续研究可系统梳理肝癌相关疾病状态,对疾病进程中各阶段分别进行危险因素分析、干预效果评价等,为肝癌前期预防和临床诊治提供参考。

本研究结果显示我国肝癌及相关疾病状态健康效用值随疾病加重而逐渐降低,该趋势与现有研究结果一致。2016 年一篇乙肝免疫预防策略的卫生经济学评价的学位论文<sup>[23]</sup>围绕乙肝相关疾病开展了健康效用的 Meta 分析,也涉及到与本研究对应的 4 个常见疾病状态,其结果依次为 0.760 (未报告相应 95%CI)、0.720 (0.680, 0.760)、0.570 (0.550, 0.590) 和 0.510 (0.490, 0.540), 结果与本文类似,一定程度上证实本研究结果相对可靠,均提示早期干预将有助于控制肝癌及相关疾病患者生活质量的下降趋势。不区分量表的健康效用值 Meta 分析结果比较发现,其研究结果稍低于本研究结果; EQ-5D 量表的测量结果发现,上述研究的慢性乙型肝炎健康效用值与本研究结果接近。我们认为结果不完全一致的原因可能为纳入研究不同及对健康效用值的提取和处理方式的差别。此外,国家癌症中心 2016 年在 *Lancet* 上发表的一个全国多中心大样本 ( $n > 2\ 000$  例)、应用 EQ-5D-3L 量表的调查研究<sup>[24]</sup>结果显示,肝癌的健康效用值为 0.800 (0.790, 0.810), 高于本研究结果,这可能是对不同分期肝癌患者的抽样比例存在差异等原因所致,提示后续研究应注重肝癌不同分期的细化分析。

本研究结果显示,无论采用 EQ-5D 或不区分

量表,健康效用值均随疾病加重而降低。此外,不区分量表所得慢性乙型肝炎及代偿期肝硬化的健康效用值相对于 EQ-5D 量表结果偏低,而所得失代偿肝硬化和肝癌的健康效用值则相对偏高,即疾病严重程度较低时 EQ-5D 量表所得结果偏高,而随着疾病加重该量表所得结果相对偏低,提示随着疾病进程需合理应用调查量表。此外,本次 Meta 分析得出的健康效用值相较于描述性分析所得均值中位数及范围更高且集中,提示实际研究中需根据收集所得健康效用资料的分布类型合理选取统计分析方法。

2018 年,全球范围影响巨大的 GBD 项目在 DALYs 测算上共引用了 9 组失能权重参数,其中有 5 组癌症相关临床处理或症状,4 组临床分期,其中癌症治疗初期、转移期和终末期的失能权重依次为 0.288 (0.193 ~ 0.399)、0.451 (0.307 ~ 0.600) 和 0.540 (0.377 ~ 0.687), 但这几组数据均未区分癌种<sup>[6]</sup>。尽管如此,本研究唯一纳入的来自浙江的失能权重研究结果显示,对肝癌失能权重的测量在范围上 (0.360 ~ 0.900) 仍与上述 GBD 的 3 组权重有所交叉,提示纳入研究失能权重范围较宽泛,后续评估研究的精准度还有提升空间,建议针对肝癌不同分期进行失能权重评估。额外说明的是,GBD 项目还设置了“癌症控制期”状态,且其权重值设置 (0.049, 0.031 ~ 0.072) 远较上述数据乐观,可能由于纳入了乳腺癌等预后良好的癌症,所以结果与本研究的数据无直接可比性。

本研究具有一定创新性。首先,在研究范围上不局限于肝癌研究而是扩展至肝癌相关疾病研究,将有助于肝癌早期预防;其次,同时分析了健康效用值及失能权重值,可更多维度地提供卫生经济学评价基数参考。但本研究也存在一定局限性:①仅纳入已公开发表的研究,可能漏检相关灰色文献;②定性评价文献偏倚风险而未进行定量评估,存在一定主观性;③肝癌及相关疾病的归类统计由研究小组讨论确定,归类结果尚缺乏权威专家验证;④纳入研究样本量小,异质性较大,可能对分析结果产生一定影响;⑤纳入研究多为横断面研究,缺少患者随访信息,后续研究若有随访也需注意阐明预期的患者数据缺失比例或随访结果。

综上,对于我国肝癌及相关疾病,失能权重领域证据开发极其有限,后期需大力推动更多精准评价;健康效用值测算方面,后续建议在肝癌不同临床分期、系列癌前疾病、多重工具测量等方向开展工作以产生更高质量证据。

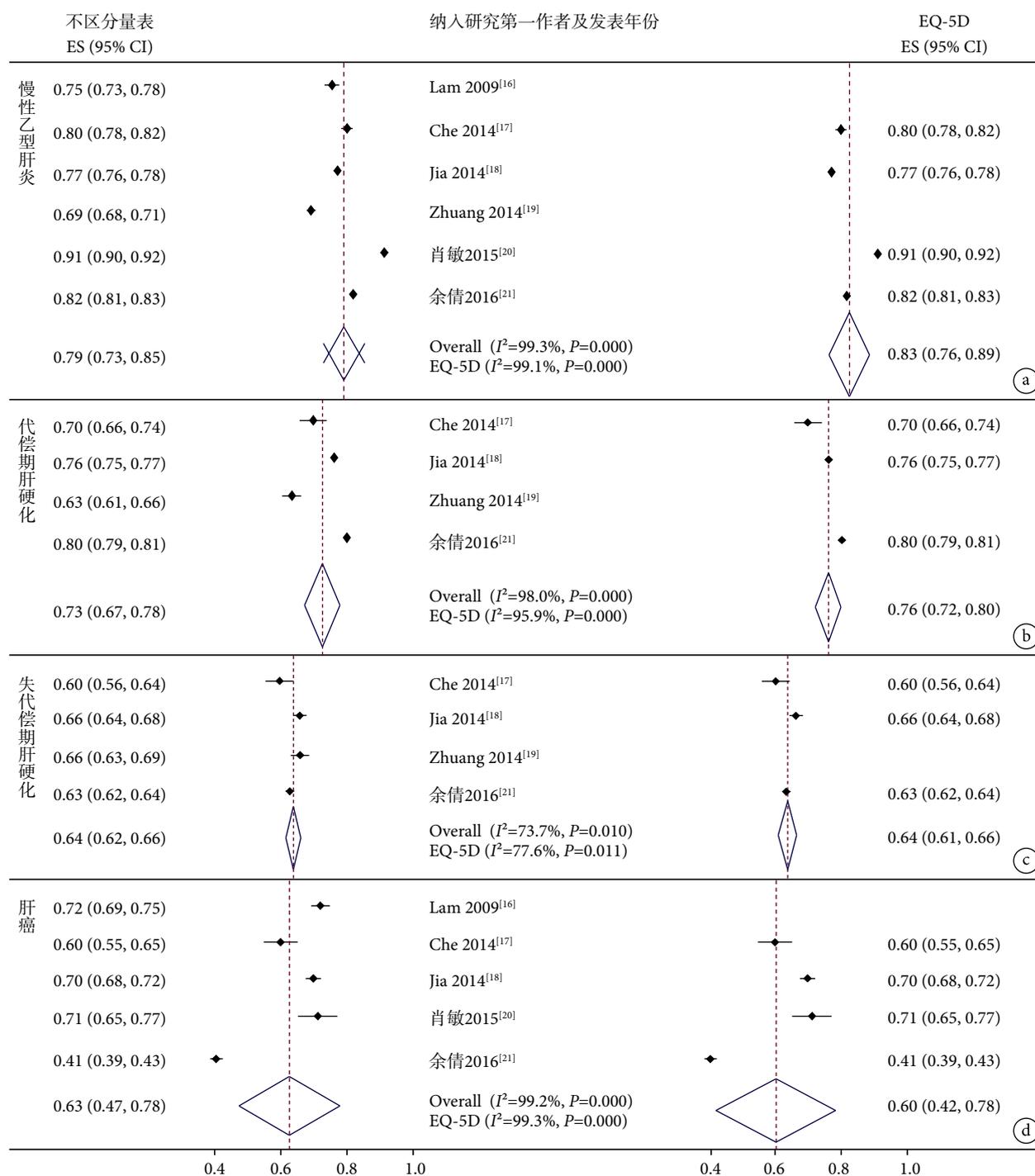


图 2 常见肝癌相关疾病状态健康效用值的 Meta 分析

参考文献

- 冉建朝, 王乐, 张玥, 等. 中国人群肝癌所致DALYs疾病负担: 1990-2016年长期分析及预测. 中国循证医学杂志, 2018, 18(5).
- 詹思延, 主编. 流行病学(第八版). 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- WHO. Disability and health, 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs352/en/>.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 524-548.
- 刘国恩, 主编. 中国药物经济学评价指南及导读. 北京: 科学出版社, 2015: 27-28.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, 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.
- 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(5).
- 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝

表 4 肝癌主要相关疾病状态的健康效用值

| 纳入研究                                      | 肝癌及主要相关疾病健康效用值*                |                       |                       |                       |
|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | 慢性乙型肝炎                         | 代偿期肝硬化                | 失代偿期肝硬化               | 肝癌                    |
| Pwu 2002 <sup>[13]</sup>                  | 0.950 (0.900, 1.000)           | 0.900 (0.800, 0.950)  | 0.650 (0.500, 0.800)  | 0.500 (0.330, 0.750)  |
| Levy 2008 <sup>[15]</sup> (中国大陆) $\Delta$ | 0.520                          | 0.570                 | 0.260                 | 0.310                 |
| Levy 2008 <sup>[15]</sup> (中国香港) $\Delta$ | 0.600                          | 0.640                 | 0.300                 | 0.380                 |
| Lam 2009 <sup>[16]</sup>                  | 0.755 $\pm$ 0.140              | -                     | -                     | 0.720 $\pm$ 0.160     |
| Che 2014 <sup>[17]</sup>                  | 0.800 $\pm$ 0.200              | 0.700 $\pm$ 0.200     | 0.600 $\pm$ 0.300     | 0.600 $\pm$ 0.300     |
| Jia 2014 <sup>[18]</sup> $\diamond$       | 0.771 $\pm$ 0.060 <sup>#</sup> | 0.763 $\pm$ 0.056     | 0.661 $\pm$ 0.107     | 0.699 $\pm$ 0.119     |
| Zhuang 2014 <sup>[19]</sup>               | 0.692 $\pm$ 0.120              | 0.635 $\pm$ 0.106     | 0.662 $\pm$ 0.131     | -                     |
| 肖敏2015 <sup>[20]</sup>                    | 0.912 $\pm$ 0.136              | -                     | -                     | 0.712 $\pm$ 0.245     |
| 余倩2016 <sup>[21]</sup> $\diamond$         | 0.818 $\pm$ 0.038              | 0.802 $\pm$ 0.033     | 0.632 $\pm$ 0.053     | 0.406 $\pm$ 0.066     |
| 合计均值中位数 (均值范围)                            | 0.758 (0.520 ~ 0.950)          | 0.716 (0.570 ~ 0.900) | 0.538 (0.260 ~ 0.662) | 0.541 (0.310 ~ 0.720) |
| 合计极值范围                                    | 0.520 ~ 1.000                  | 0.570 ~ 0.950         | 0.260 ~ 0.800         | 0.310 ~ 0.750         |

-: 未报道; \*: 均值中位数 (95%CI)/均数 $\pm$ 标准差; #: 为慢性活动性乙型肝炎健康效用值;  $\Delta$ : 为同一个研究, 分别报道了中国大陆及中国香港人群健康效用值;  $\diamond$ : 研究各报道了 2 种健康效用值结果, 但由于同一研究的样本人群相同, 为避免数据重复, 本研究仅分别选取原作者最终认可的结果。

癌诊疗规范. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 705-720.

9 The Equator Network. Enhancing the quality and transparency of health research. Available at: <http://www.equator-network.org/>.

10 Rostom A, Dub C, Cranney A, *et al*. Celiac disease. Evid Rep Technol Assess, 2004, 8(5): 483-486.

11 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 297-299.

12 Higgins JPT, Sally G. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (version 5.1.0). Available at: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

13 Pwu RF, Chan KA. Cost-effectiveness analysis of interferon-alpha therapy in the treatment of chronic hepatitis B in Taiwan. J Formos Med Assoc, 2002, 101(9): 632-641.

14 杨敬, 沈清, 雷通海, 等. 浙江省主要恶性肿瘤失能权重评定. 中国公共卫生, 2007, 23(8): 931-933.

15 Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, *et al*. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. Value Health, 2008, 11(3): 527-538.

16 Lam ET, Lam CL, Lai CL, *et al*. Health-related quality of life of Southern Chinese with chronic hepatitis B infection. Health Qual Life Outcomes, 2009, 7(1): 1-10.

17 Che YH, You J, Chongsuvivatwong V, *et al*. Dynamics and liver disease specific aspects of quality of life among patients with chronic liver disease in Yunnan, China. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(12): 4765-4771.

18 Jia YX, Cui FQ, Li L, *et al*. Comparison between the EQ-5D-5L and the EQ-5D-3L in patients with hepatitis B. Qual Life Res, 2014, 23(8): 2355-2363.

19 Zhuang G, Zhang M, Liu Y, *et al*. Significant impairment of health-related quality of life in mainland Chinese patients with chronic hepatitis B: a cross-sectional survey with pair-matched healthy controls. Health Qual Life Outcomes, 2014, 12(1): 101.

20 肖敏, 王怀, 张卫, 等. 北京市成人高危人群乙肝疫苗免疫策略成本效果分析. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(7): 730-734.

21 余倩, 范小玲, 张曦, 等. 成人乙型肝炎患者不同转归状态的生命质量效用权重评估. 中国卫生经济, 2016, 35(6): 68-70.

22 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 321-340.

23 林莹. 我国现行乙肝免疫预防策略的成本效果分析及可支付性评价. 广州: 广东药科大学, 2016.

24 Shi JF, Huang HY, Guo LW, *et al*. Quality-of-life and health utility scores for common cancers in China: a multicentre cross-sectional survey. Lancet, 2016, 388(Suppl 1): S29.

收稿日期: 2018-02-08 修回日期: 2018-04-18  
 本文编辑: 熊鹰