

# 密切接触者人群队列肺结核发现策略的成本-效用分析\*

包亮亮<sup>①</sup>, 加依娜·拉兹别克<sup>①</sup>, 张燕<sup>①</sup>, 胥婉婷<sup>①</sup>, 毛宏凯<sup>①</sup>, 玛依沙·达肯<sup>①</sup>, 夏文俊<sup>①</sup>, 曹明芹<sup>①</sup>

**摘要** 目的:对密切接触者主动筛查策略进行成本-效用分析,为肺结核的早期发现与防治策略提供科学依据。方法:建立密切接触者筛查策略的决策树-Markov模型,比较病例被动筛查策略与病例主动筛查策略的成本-效用。结果:与病例被动筛查策略相比,采用终身一次的病例主动筛查策略、终身两次不连续的病例主动筛查策略、每年一次的病例主动筛查策略的潜伏感染发生率、结核病发病率、死亡率均依次降低,并且每增加1 QALY的花费分别为8 973.3元、8 995.0元、10 801.2元,均低于WTP阈值标准,3种病例主动筛查策略均具有成本-效用优势。结论:对密切接触者连续开展主动筛查具有较高的成本-效用价值,是一项经济有效的公共卫生干预措施。

**关键词** 肺结核;密切接触者;病例主动筛查;病例被动筛查;成本-效用分析

**中图分类号** R1-9; F014.32 **文献标志码** A **文章编号** 1003-0743(2023)04-0065-05

**Cost-effectiveness Analysis of Tuberculosis Detection Strategy Based on Close Contact Cohort/BAO Liang-liang, Jiayina Lazibieke, ZHANG Yan, et al./Chinese Health Economics, 2023,42(4):65-69**

**Abstract Objective:** To analyze the cost-effectiveness of the active screening strategy for close contacts, and provide scientific basis for the early detection and prevention of tuberculosis. **Methods:** The decision tree Markov model of close contact screening strategy was established to compare the cost-effectiveness of passive screening strategy and active screening strategy. **Results:** Compared with the passive screening strategy, the incidence of latent infection, incidence rate of tuberculosis, and mortality of the active screening strategy once a year, the discontinuous active screening strategy twice a lifetime and the active screening strategy once a year all decreased in turn. The cost of each additional IQALY was 8 973.3 yuan, 8 995 yuan, and 10 801.2 yuan, lower than the WTP threshold standard. These three active screening strategies all had cost utility advantages. **Conclusion:** As an economic and effective public health intervention measure, continuous active screening for close contacts has high cost-effectiveness value.

**Keywords** pulmonary tuberculosis; close contacts; active case finding; passive case finding; cost-effectiveness analysis

**First-author's address** School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, 830011, China

**Corresponding author** CAO Ming-qin, E-mail: cmq66@126.com

肺结核作为一种慢性呼吸道传染病,已经成为严重危害人群健康的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。新疆是我国肺结核流行的重灾区,结核病报告发病率居全国首位<sup>[2]</sup>,结核病防治形势严峻,面临许多挑战。

活动性肺结核患者密切接触者是结核病的高危人群,对肺结核患者密切接触者及其他高危人群开展系统筛查是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)“终止结核病策略”的重要组成部分<sup>[3]</sup>。密切接触者筛查以病例被动筛查和病例主动筛查的方式进行<sup>[4]</sup>。病例被动筛查(Passive Case Finding, PCF)是大多数发展中国家为发现新的结核病病例而实施的策略,检测成本低、易执行但结核病病例检出率低;病例主动筛查(Active Case Finding, ACF)是一种替代策略,其检测成本高、不易执行但检出率高于PCF<sup>[5]</sup>。ACF可以成为抗击结核病的发展且是具有成本-效用的工具<sup>[6]</sup>。

接触者筛查作为成本-效用比较高的患者发现措

施,可衡量接触者发病情况也可评价结核病控制措施的成效<sup>[7]</sup>。如何制定有效的家庭密切接触者结核病筛查计划,成本-效用的衡量对于决定结核病筛查策略也至关重要。关于成本-效用的经济学评估多数是基于模型开展的,其中使用较广泛的是决策树-Markov模型<sup>[8]</sup>。决策树-Markov模型表达直观、能够模拟预测疾病的转归发展以及各策略干预效用,已经被广泛运用在疾病干预的经济学评价中<sup>[9-11]</sup>。

本研究建立基于密切接触者主动筛查与被动筛查不同策略的决策树-Markov模型,通过肺结核的转归,在卫生经济学评价指标下对肺结核密切接触者主动筛查策略进行更加科学完整的评价,为肺结核的早期发现与防治策略提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

肺结核患者密切接触者是指在病原学阳性肺结核患者传染期内(被确诊前3个月~开始治疗后14天)与病原学阳性肺结核患者共同生活在同一居所内超过7天的密切接触者,或在同一密闭空间连续接触8小时或累计接触≥40小时的密切接触者<sup>[12]</sup>。

本研究是基于肺结核密切接触者筛查的人群队列研究,该研究对肺结核患者密切接触者进行主动筛查

\*基金项目:国家自然科学基金项目(82060622, U1903123)。

①新疆医科大学公共卫生学院 乌鲁木齐 830011

作者简介:包亮亮(1994—),男,硕士在读;研究方向:卫生经济学;E-mail:1062129792@qq.com。

通信作者:曹明芹, E-mail:cmq66@126.com。

发现并进行干预，采用结核菌素皮肤试验（Tuberculin Skin Test, TST）和胸片筛查，对阳性者进行进一步检查，诊断为肺结核的密切接触者开始接受结核病规范化治疗；在筛查阴性者中，分别在6个月、12个月进行随访观察与TST，以确定是否发展为活动性肺结核的情况。以PCF策略为基线，主要是因症就诊为主，对有可疑症状的就诊者采取胸片和结核病实验室检查。

### 1.2 模型的建立

本研究模拟起始年龄为15岁的100 000名肺结核密切接触者人群队列，对比PCF策略、终身一次的ACF策略、终身两次不连续的ACF策略、每年一次的ACF策略4种策略下诊断和治疗所有形式肺结核在决策树-Markov模型循环的成本-效用，见图1。根据该模型中设定的概率矩阵及分布，获得不同筛查策略的周期费用、周期质量调整寿命（Quality-Adjusted Life-Years, QALY）、累积费用、累积QALY和各健康状态的累积概率分布，计算3种ACF策略减少的结核病患者数和因结核病死亡人数。模型循环周期设置为1年，模型运行20个周期，在每个周期后计算并累积成本和结果。

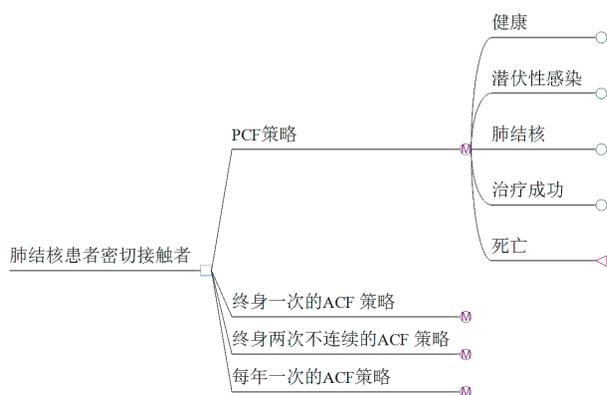


图1 密切接触者人群队列的决策树-Markov模型

采用Markov模型对ACF和PCF策略下的结核病筛查和治疗的长期结果进行了估计，其中包括5种相互排斥的健康状态：（1）健康，（2）结核病潜伏性感染（Latent Tuberculosis Infection, LTBI），（3）活动性肺结核（Pulmonary Tuberculosis, PTB），（4）肺结核治疗成功，（5）死亡。在该模型中以健康为起始状态，人群队列中的所有个体模拟均以此为起点并向其他状态转移；肺结核潜伏性感染、活动性肺结核、肺结核治疗成功为过渡状态，有向其他状态转移的可能；死亡为吸收状态，这类状态不会再向其他状态转移，见图2。

### 1.3 参数确定

1.3.1 状态转移概率。Markov模型中使用的状态转移概率源于《新疆结核病统计监测报告（2021年）》<sup>[13]</sup>及已发表相关文献资料<sup>[14]</sup>。人群结核病发病率及死亡率数

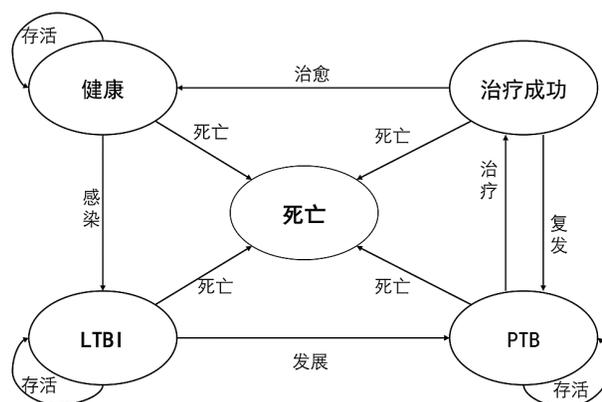


图2 肺结核密切接触者人群队列的Markov模型

据来源于《新疆结核病统计监测报告（2021年）》<sup>[13]</sup>，未治疗的结核潜伏感染者、治愈的活动性肺结核死亡概率以年龄性别自然死亡率代替，资料来源于《中国人口和就业统计年鉴（2021）》<sup>[15]</sup>。

1.3.2 成本参数。本研究主要涉及社会角度的成本参数，根据成本组成包括肺结核密切接触者筛查和活动性肺结核诊治过程中产生的相关费用，分为直接成本和间接成本。筛查成本参数主要是包括各项检查成本，数据来源于《新疆维吾尔自治区医疗服务价格规范（2017版）》及部分文献资料<sup>[16]</sup>；筛查例均成本（其他）参照研究中现场筛查产生的其他费用，感染成本参数是肺结核不同健康状态产生的费用，疾病状态下经济负担数据来源于新疆5县区结核病患者经济负担调查<sup>[17]</sup>。成本参数经贴现计算至研究基线年纳入模型使用。

1.3.3 健康效用值参数。QALYs是一种在卫生经济学领域中广泛应用的健康效用指标，能够结合生活质量与生存时间均衡地反映患者的生活健康状况<sup>[18]</sup>。本研究设定密切接触者人群为健康状态，其健康效用值为1；死亡健康效用值为0；其他效用值数据来自已发表文献中通过EQ-5D健康量表对肺结核各健康状态人群的调查结果<sup>[16]</sup>。

1.3.4 成本-效用阈值。成本-效用阈值，即支付意愿阈值（Willingness To Pay, WTP）是额外获得QALYs患者愿意支付的成本，判断筛查策略是否具有成本-效用<sup>[19]</sup>。WHO推荐将人均GDP的3倍作为WTP阈值的参考标准，当增量成本-效用比（Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR）<3倍人均GDP时，说明该筛查策略具有成本-效用价值<sup>[20]</sup>。本研究将新疆2021年人均地区生产总值的3倍作为WTP阈值标准（表1）。

### 1.4 研究分析

本研究选取了5.0%的贴现率纳入分析，在敏感性分析时取0~8.0%<sup>[23]</sup>。本研究使用Tree age Pro 2011在模拟时进行了半周期校正，结果以增量成本、增量QALY和增量成本-效用比表示。该结果用以评估与PCF策略相比ACF策略的成本-效用（表1）。

表1 决策树-Markov模型的参数及取值范围

变量	估计值	变化范围
状态转移概率		
潜伏性感染概率 <sup>[14]</sup>	0.481 00	(0.444 37, 0.517 25)
LTBI发病率		
前两年 <sup>[21]</sup>	0.025 00	(0.018 75, 0.031 25)
后续每年 <sup>[21]</sup>	0.001 00	(0.000 75, 0.001 25)
PTB成功治疗概率 <sup>[13]</sup>	0.843 00	(0.837 45, 0.848 61)
PTB复发概率 <sup>[16]</sup>	0.014 00	(0.003 65, 0.124 32)
密接筛查覆盖率 <sup>[13]</sup>	0.998 00	(0.99 831, 1.000 00)
成本参数(元)		
胸片成本 <sup>[16]</sup>	57.2	(39.6, 74.7)
TST成本*	30.0	(17.4, 69.6)
痰涂片成本 <sup>[16]</sup>	17.5	(3.9, 31.1)
痰培养成本 <sup>[16]</sup>	50.6	(21.1, 80.2)
直接医疗费用 <sup>[17]</sup>	4 298.5	(1 522.4, 7 074.6)
直接非医疗费用 <sup>[17]</sup>	1 539.3	(283.7, 2 794.5)
治疗前直接费用 <sup>[17]</sup>	3 399.3	(2 046.9, 4 751.7)
间接费用 <sup>[17]</sup>	3 453.9	(2 482.3, 4 425.5)
治疗前间接费用 <sup>[17]</sup>	589.5	(555.2, 623.8)
损失工作日费用 <sup>[17]</sup>	3 453.9	(2 482.3, 4 425.5)
人均筛查其他费用 <sup>[22]</sup>	19.1	(15.2, 22.9)
效用值参数		
健康 <sup>[16]</sup>	1.000	(0.997, 1.000)
LTBI <sup>[16]</sup>	0.970	(0.950, 1.000)
PTB <sup>[16]</sup>	0.820	(0.650, 0.930)
治疗成功 <sup>[16]</sup>	0.940	(0.870, 1.000)
死亡	0.000	
其他		
贴现率 <sup>[23]</sup>	5%	(0, 8%)
人均GDP <sup>[24]</sup>	61 725元	
模型起始年龄	15岁	

注：\*示《新疆维吾尔自治区医疗服务价格规范(2017版)》。

表2 不同筛查策略下Markov队列循环20年的人群分布

筛查策略	循环起始人数	循环20年LTBI人数	结核病患者数	累计结核病患者数	结核病死亡数	累计结核病死亡数
PCF	100 000	98 777	119	3 491	6	96
终身一次的ACF	100 000	98 777	119	3 397	6	92
终身两次不连续的ACF	100 000	98 364	118	3 191	6	91
每年一次的ACF	100 000	36 017	43	2 214	5	77

表3 PCF策略与3种ACF策略的成本-效用

筛查策略	QALYs	成本(元)	CUR	增量QALYs	增量成本(元)	ICUR(元/QALY)
PCF	15.08	382.8	25.38			
终身一次的ACF	15.11	652.0	43.15	0.03	269.2	8 973.3
终身两次不连续的ACF	15.14	922.5	60.93	0.06	539.7	8 995.0
每年一次的ACF	15.34	3 191.1	208.02	0.26	2 808.3	10 801.2

### 1.5 敏感性分析

单因素敏感性分析是指固定其他参数值不变,只改变一个参数的范围,考察该参数对结果的影响程度。概率敏感性分析通过蒙特卡洛模拟随机迭代生成散点图,以探索所有参数不确定性对结果的影响程度。概率敏感性分析前需对参数进行特定参数分布定义。研究中概率参数、效用值参数为Beta分布,成本参数为Gamma分布。

## 2 结果

### 2.1 队列模拟

模拟PCF策略与3种ACF策略下起始年龄为15岁的100 000例活动性肺结核密切接触者队列人群20年的疾病发展状况,获得3种ACF策略与PCF策略下的周期成本、周期效用、累积成本、累积效用和各疾病状态的概率分布。其中,每年一次的ACF策略效用最佳,其潜伏性感染率较PCF策略降低了63.54%;其活动性肺结核发病率较PCF策略降低了36.58%;其结核死亡率较PCF策略降低了19.79%(表2)。

### 2.2 成本-效用分析

相比PCF策略,终身一次的ACF策略、终身两次不连续的ACF策略、每年一次的ACF策略每增加1 QALY时分别需要多花费8 973.3元、8 995.0元、10 801.2元,均低于我国人均支付意愿,且低于新疆地区的人均生产总值(61 725元),并且额外获得1 QALY所增加的成本完全值得,为绝对优势策略(表3)。

### 2.3 模型参数敏感性分析

单因素敏感性分析探讨单一模型参数中不确定性的影响。这些在龙卷风图中以参数对ICUR潜在影响的降序表示(图3)。成本和健康效用值参数在预定的范围内变化(表1)。ICUR对胸片的成本变化最为敏感,其次是贴现率。概率敏感性分析结果结合图4中WTP阈值线分析可得,当WTP阈值为185 175元时,4种策略对比分别有95%以上的ICUR散点位于阈值线以下,

说明模型模拟结果稳定可靠，终身一次的ACF、终身两次不连续的ACF、每年一次的ACF策略相比PCF策略更具有成本-效用价值。接受意愿曲线结果（图5）显示当WTP增大185 175元时，每年一次的ACF策略具有成本-效用的概率会升高，成为最有优势策略，在此之前终身一次的ACF策略是最佳策略。

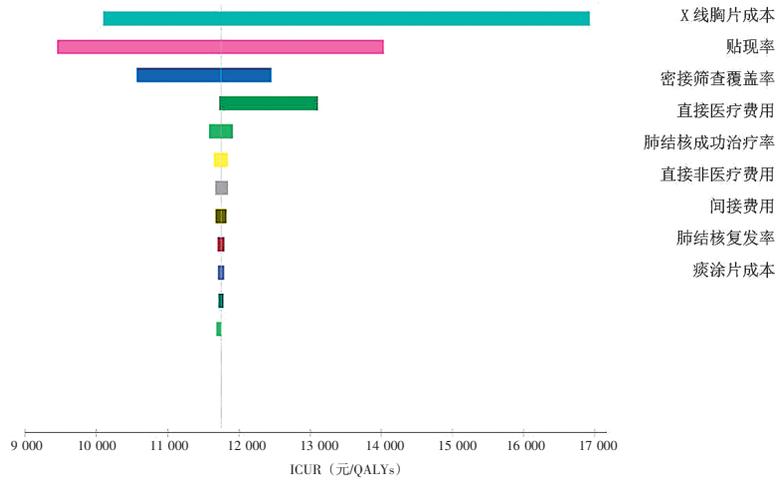


图3 单因素敏感性分析旋风图

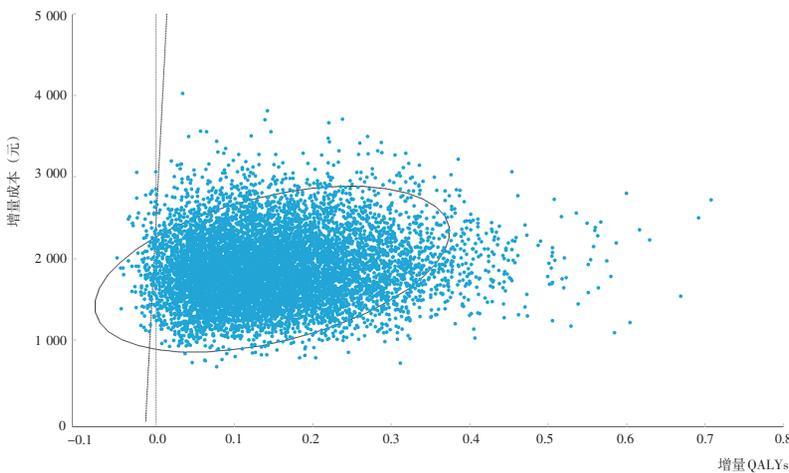


图4 密切接触者主动筛查与被动筛查策略比较的ICUR散点图

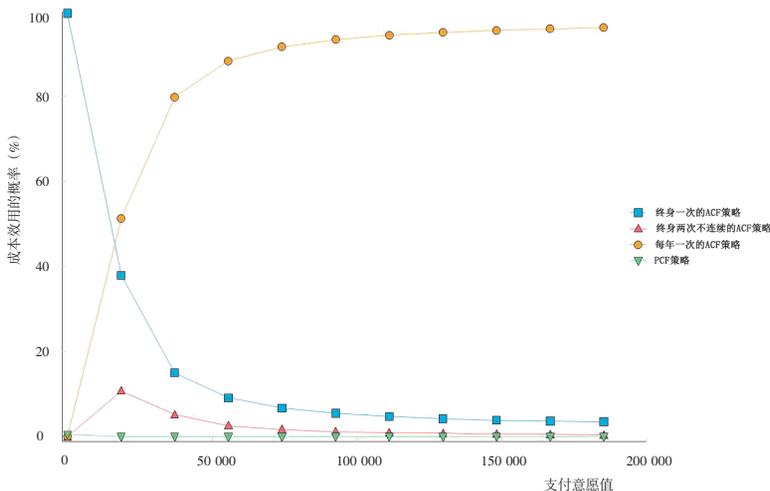


图5 成本-效用可接受意愿曲线

### 3 讨论

本研究根据肺结核密切接触者的自然病程发展特征，构建了筛查策略的决策树-Markov模型，对新疆肺结核密切接触者筛查策略进行卫生经济学评价。

研究结果显示，与PCF策略相比，肺结核密切接触者终身一次的ACF策略、终身两次不连续的ACF策略、每年一次的ACF策略可以减少肺结核密切接触者的潜伏性感染、患病及因肺结核死亡，提高了生命质量。与PCF策略相比，肺结核密切接触者终身一次的ACF策略、终身两次不连续的ACF策略、每年一次的ACF策略的成本依次增加，效用也依次增加，且都是符合成本-效用的策略，其中每年一次的ACF策略相比终身两次不连续的ACF策略每增加1 QALY需多花费11 343元，低于我国人均支付意愿，且低于新疆地区人均生产总值（61 725元），额外获得1 QALY所增加的成本完全值得，为绝对优势策略。

单因素敏感性分析显示，胸片成本对模型模拟结果影响最大，但并不改变ACF策略具有成本-效用的结论。概率敏感性分析结果显示，相较于肺结核密切接触者PCF策略来说，ACF策略具有成本-效用价值的概率更高。概率敏感性分析与成本-效用分析结果基本一致，说明本研究结果具有稳健性。

Shan等<sup>[25]</sup>通过构建决策树模型发现，秘鲁在PCF策略中增加密切接触者主动筛查，每个指示病例的密切接触者用于结核评估的费用增加了48.8美元，每避免一个伤残调整寿命年（Disability Adjusted Life Year, DALY）的费用为1 811美元。Hussain等<sup>[26]</sup>使用决策树模型，估计了被动随访和ACF策略与PCF策略相比的成本-效用，结果显示ACF策略的成本-效用高于PCF策略及被动随访。对于肺结核患者密切接触者进行主动筛查能够发现更多的肺结核患者<sup>[27]</sup>，且与被动筛查方式相比，主动筛查成本较高，但可以有效降低发病率和死亡率，是一项具有成本-效用的策略<sup>[28]</sup>。

持续开展重点人群结核病主动筛查是快速降低结核病疫情的关键措施，建议对所有活动性肺结核患者密切接触者开展定期筛查。合理配置卫生资源，针对不同年龄群体不同重点人群采取合理性筛查手段。

与大多数密切接触者筛查策略成本-效

用的研究类似,研究模型上仍然存在一些不足:(1)模型参数多来自已发表的文献和权威数据,可能与本研究对象、地域不完全相符,可能会存在一定的偏倚;(2)对于肺结核健康状况分类不够细致,如耐药情况、初复治未在模型中区分,也未考虑并发症及不良反应出现的情况。

在后续研究中对于肺结核密切接触者筛查进行卫生经济学评价时应注意详细准确地收集计算筛查成本及经济负担成本;对研究的假设更加合理化,使模型的研究假设更加贴合研究方案。

### 参 考 文 献

- [1] GONG W, WU X. Differential diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis: a key to a successful tuberculosis control strategy[J]. *Frontiers in microbiology*, 2021(12): 3-23.
- [2] 祖力卡提阿衣·阿布都拉,王新旗,赵珍,等. 2015—2019年新疆维吾尔自治区肺结核流行病学特征分析[J]. *疾病监测*, 2021,36(11):1138-1141.
- [3] World Health Organization. The end TB strategy[R]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [4] BLOK L, SAHU S, CRESWELL J, et al. Comparative meta-analysis of tuberculosis contact investigation interventions in eleven high burden countries[J]. *Plos one*, 2015,10(3): e0119822.
- [5] HTE K, LIABSUETRAKUL T, THEIN S, et al. Cost-effectiveness of a new strategy to detect pulmonary tuberculosis in household contacts in Myanmar[J]. *Int j tuberc lung dis*, 2017, 21(2):181-187.
- [6] AZMAN A S, GOLUB J E, DOWDY D W, et al. How much is tuberculosis screening worth? Estimating the value of active case finding for tuberculosis in South Africa, China, and India[J]. *BMC medicine*, 2014,12(1):216.
- [7] YATES T A. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam[J]. *The new England journal of medicine*, 2018,378(22):2140-2141.
- [8] LUNG T, MARKS G B, NHUNG N V, et al. Household contact investigation for the detection of tuberculosis in Vietnam: economic evaluation of a cluster-randomised trial[J]. *The lancet global health*, 2019,7(3):e376-e384.
- [9] 陈海,陈洁玲,陆志刚,等. 基于Markov模型建立慢性丙肝治疗的药物经济学模型[J]. *中国卫生统计*, 2016,33(3): 370-373,378.
- [10] 时松和,李桑桑,刘德臣,等. 脑卒中三级网络筛查及对早期干预方案的卫生经济学分析[J]. *中国卫生统计*, 2017,34(3):459-461,464.
- [11] 朱玫焯,薛佳殷,李萍,等. 胃癌高危人群胃镜监测策略的卫生经济学评价[J]. *中国卫生统计*, 2017,34(3):462-464.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结核病预防控制工作技术规范(2020版)[EB/OL]. (2022-04-02) [2022-12-29]. [www.ahjinzhai.gov.cn/public/6596471/34100467.html](http://www.ahjinzhai.gov.cn/public/6596471/34100467.html).
- [13] 新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心. 新疆结核病统计监测报告(2021年)[R]. 乌鲁木齐:新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心, 2022.
- [14] 赵燕,张天华,孙小路,等. 2012—2020年陕西省涂阳肺结核密切接触者检查情况分析[J]. *疾病监测*, 2021,36(10): 1017-1020.
- [15] 国家统计局人口和就业统计司. 中国人口和就业统计年鉴(2021)[M]. 北京:中国统计出版社, 2022.
- [16] 祖筱雯. 肺结核患者密切接触者预防性治疗的成本效果研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2020.
- [17] 杜世昌. 新疆五县区结核病患者经济负担现状及影响因素的调查研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2018.
- [18] 周洋. 基于Markov模型的子宫肌瘤治疗策略卫生经济学评价研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2020.
- [19] 何伟,孙利华. 价值判断与成本-效用阈值探索[J]. *中国卫生经济*, 2020,39(4):10-11.
- [20] 叶子平,马佳,刘抚瑶,等. 以1~3倍人均GDP作为药物经济学阈值的文献溯源及概念分析[J]. *中国卫生经济*, 2020, 39(5):72-75.
- [21] SHEDRAWY J, DEOGAN C, ÖHD J N, et al. Cost-effectiveness of the latent tuberculosis screening program for migrants in Stockholm Region[J]. *Eur j health econ*, 2021,22(3):445-454.
- [22] CILLONI L, KRANZER K, STAGG H R, et al. Trade-offs between cost and accuracy in active case finding for tuberculosis: a dynamic modelling analysis[J]. *Plos med*, 2020,17(12):e1003456.
- [23] 周大创,刘泽瑶,刘伟,等. 预防性干预措施潜在价值合理估计的贴现方式:以HPV疫苗接种为例[J]. *中国卫生经济*, 2022,41(5):60-63,92.
- [24] 新疆维吾尔自治区统计局. 新疆统计年鉴(2021)[M]. 北京:中国统计出版社, 2022.
- [25] SHAN L, ROJAS M, MORI O, et al. Cost-effectiveness of active case-finding of household contacts of pulmonary tuberculosis patients in a low HIV, tuberculosis-endemic urban area of Lima, Peru[J]. *Epidemiology and infection*, 2017, 145(6):1107-1117.
- [26] HUSSAIN H, MALIK A, AHMED J F, et al. Cost-effectiveness of household contact investigation for detection of tuberculosis in Pakistan[J]. *Bmj open*, 2021,11(10):e049658.
- [27] CRESWELL J, KHOWAJA S, CODLIN A, et al. An evaluation of systematic tuberculosis screening at private facilities in Karachi, Pakistan[J]. *Plos one*, 2014,9(4):e93858.
- [28] AZMAN A S, GOLUB J E, DOWDY D W, et al. How much is tuberculosis screening worth? Estimating the value of active case finding for tuberculosis in South Africa, China, and India[J]. *Bmc med*, 2014(12):216.

[收稿日期: 2023-01-12] (编辑: 彭博)