

# 药物经济学评价中 Markov 模型的周期内校正方法探讨<sup>Δ</sup>

沃 田\*,陈 磊,席晓宇<sup>#</sup>(中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心,南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)08-0980-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.08.15

**摘 要** 目的:为减少药物经济学研究中 Markov 模型的误差提供参考。方法:参考国外相关文献,解释 Markov 模型误差产生的原理,并介绍常用的半周期法、梯形法、Simpson's 1/3 法、Simpson's 3/8 法、生命表法及其在 Excel、TreeAge 软件中的实现方法。结果与结论:Markov 模型因离散化过程而产生误差,使用周期内校正方法可校正这一误差。半周期法是最常用的校正方法,是通过增加第 1 周期一半的结果并减去最后 1 周期一半的结果进行校正;梯形法的校正是以区间首尾端点值的均值代表该区间,以直角梯形的面积作为累计的结果;Simpson's 1/3 法和 Simpson's 3/8 法则在梯形法的基础上在区间中插值并以插值点所在的连续曲线代表整个曲线;寿命表法的校正中,生存人年数为该年龄组的组距与该年龄组和下一年龄组尚存人数的均值的乘积,生存人年数则为各年龄组生存总人年数的总和。在 Excel 中,可根据方法原理设置函数来实现校正;而在 TreeAge 软件中,可通过设置 Init Rwd、Incr Rwd、Final Rwd 的函数表达式来实现校正。在使用 Markov 模型进行药物经济学评价时,对于周期校正方法的选择,若从建模的易用性、适用情形的广泛性等角度出发,建议使用梯形法;从结果的精确性角度出发,则建议使用 Simpson's 1/3 法,以提高 Markov 模型的准确度。

**关键词** 药物经济学;Markov 模型;周期内校正;半周期法;梯形法;Simpson's 1/3 法;Simpson's 3/8 法;寿命表法

## Discussion on Within-cycle Correction of Markov Model in Pharmacoeconomic Evaluation

WO Tian, CHEN Lei, XI Xiaoyu (Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for reducing the error of Markov model in pharmacoeconomic evaluation. METHODS: Referring to foreign literatures, the errors in Markov model were explained. The commonly used correction methods were introduced: half-cycle correction, trapezoidal rule, Simpson's 1/3 rule, Simpson's 3/8 method and life table method and their implementation in Excel and TreeAge software. RESULTS & CONCLUSIONS: The error of Markov model was caused by the discretization process and could be corrected by the within-cycle correction methods. Half-cycle correction, was the most commonly used correction method and could be corrected by adding half of the results of the first cycle and subtracting half of the results of the last cycle. By trapezoidal rule, the interval was represented by the mean value of the first end point value of the interval, and the area of right trapezoid was the cumulative result. Simpson's 1/3 rule and Simpson's 3/8 rule took another point in the interval on the basis of trapezoidal correction and the continuous curve where these three points were represented the whole curve. By life table method, the person-years of survival was the product of the group distance of the age group and the mean value of the number of survivors of the age group and the next age group, and the total person-years of survival was the sum of person-years of survival of each age group. In Excel, the function was set according to the method principle to realize the correction; in TreeAge software, the function expression of Init Rwd, Inor Rwd and Final Rwd were set to realize the correction. When using Markov model for pharmacoeconomic evaluation, if the selection of periodic correction method is based on the ease of modeling and the universality of application, the trapezoid rule method is recommended; based on the accuracy of results, it is suggested to use Simpson's 1/3 method, so as to improve the accuracy of Markov model.

**KEYWORDS** Pharmacoeconomics; Markov model; Within-cycle correction; Semi-cycle correction; Trapezoidal rule; Simpson's 1/3 rule; Simpson's 3/8 rule; Life table method

药物经济学(Pharmacoeconomics)是为合理配置健康资源而新兴的一门交叉学科,在近几年由国家医保部

门组织的药品谈判中发挥了重要作用。药物经济学可分为基于临床数据的研究和基于模型的研究:其中,基于临床数据的研究通过收集临床数据进行分析以判断药物的已知疗效和经济性;基于模型的研究则通过二手数据、专家访谈等构建模型分析预测药物的疗效和经济性。目前药物经济学应用的主流模型包括:模拟群体层面病程短且复杂程度低的静态决策树模型、模拟群体层面病程长且复杂程度高的动态 Markov 模型、模拟个体

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家社会科学基金重大项目(No.15ZDB167);江苏省教育厅 2019 年度高校哲学社会科学研究一般项目(No.2019SJA0062);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(No.CPU2018GY39)

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:cpuwotian@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:讲师,博士。研究方向:药物经济学与医药卫生政策。E-mail:cpuxiaoyu@163.com

层面疾病进展的离散事件模型、基于生存分析模拟群体层面疾病进展的分区生存模型以及模拟传染病传播的动态传染模型<sup>[1]</sup>。其中,Markov模型因其能模拟复杂慢性疾病(如癌症、慢性肾病、糖尿病等)的多阶段多状态进程,得到了学界的认可。该模型在20世纪80年代就已应用于药物经济学评价中,现已成为复杂慢性病药物经济学研究建模最常用的方法之一。Markov模型的基本组成包括Markov健康状态、循环周期、转移概率、健康产出及成本,其基本原理是将疾病发生发展的进程划分为多个互斥的Markov健康状态,每个循环周期内各状态间按照转移概率相互转移,当绝大多数研究对象死亡或完成预设循环次数时模型停止运行,从而得出不同健康状态对应的健康产出和成本<sup>[1]</sup>。

Markov模型本质上是将连续的复杂的疾病进程离散化,从而实现对慢性疾病进程的模拟,然而这一离散化的过程也同时造成了健康产出和成本计算的误差。周期内校正(Within-cycle correction)可用于校正该误差,且已被广泛应用于国外相关研究中<sup>[2]</sup>,但在国内相关文献中尚未见明确提及。本研究对Markov模型中健康产出和成本误差的产生和校正方法进行介绍和分析,并给出误差校正方法在Excel软件和TreeAge软件中的具体实现方法,旨在为减少Markov模型的误差提供参考。

1 Markov模型周期内误差产生原理

慢性疾病的进程是连续的,即每时每刻都有可能发生不同状态间的转移。以标准“健康-患病-死亡”三状态的Markov模型为例,患者由健康人群按照患病概率转移而来,同时患者还会按照死亡概率转移至死亡状态。随着疾病的进展,患者人数将会先增加后减少。若患病概率和死亡概率均已知,则可列出微分方程求解当前患者数量占总人数的比例关于时间( $x$ )的函数 $f(x)$ ,该函数以时间为横坐标、患病人数比例为纵坐标,其曲线下面积即为患者在该状态下的平均存活时长。这一连续时间连续状态的建模方法即为随机微分方程模型(SDE)。SDE的优势在于其是“金标准”,结果最为准确,但是其易用性较差,难于解释,不够直观<sup>[3]</sup>。

Markov模型将时间划分为多个周期( $t$ ),假定患者人数在周期内保持不变,下一周期的人数取决于上一周期所有状态的人数与对应的转移概率。以图1为例,第1周期开始时所有研究对象均处于健康状态,到第1周期结束时,部分研究对象患病进入疾病状态,则第1周期的期初患病人数为0,第1周期的期末患病人数为 $f(t)$ 。SDE计算第10周期平均存活时长的方法是以积分求出 $f(0)$ 与 $f(10t)$ 围成的曲线的面积;而Markov模型计算第1周期平均存活时长时,若设定状态转移发生在周期结束时,则如图1所示按照期初值 $f(0)$ 作为第1周期下的患病人数,以 $f(0)$ 为矩形的长、周期长度为矩形的宽计算矩形的面积;若设定状态转移发生在周期开始时,则如图2所示按照期末值 $f(t)$ 作为第1周期下的患病人数,以 $f(t)$ 为矩形的长、周期长度为矩形的宽计算矩形的面积。由图1、图2可以看出,Markov模型在第1周期即

出现了明显的偏差,在后续的周期中误差依然存在,多周期下 $f(x)$ 的曲线与矩形相差的面积即为Markov模型离散化过程中产生的误差,其误差的方向如表1所示<sup>[3]</sup>。

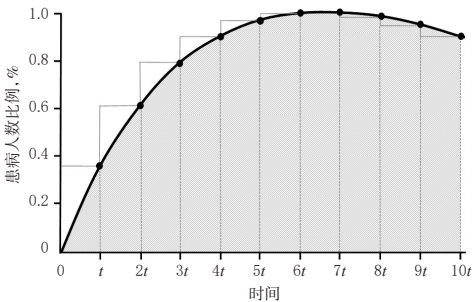


图1 状态转移发生在周期开始时的误差  
Fig 1 Errors when transitions between states occur at the beginning of a cycle

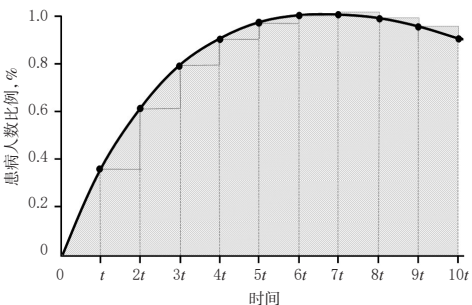


图2 状态转移发生在周期结束时的误差  
Fig 2 Errors when transitions between states occur at the end of a cycle

表1 Markov模型离散化误差方向  
Tab 1 Errors direction of Markov model discretization

| 状态转移发生时间 | 误差方向 |      |
|----------|------|------|
|          | 单调递增 | 单调递减 |
| 周期开始时    | 高估   | 低估   |
| 周期结束时    | 低估   | 高估   |

2 常见的周期内校正方法

目前,国际上已有多种成熟的周期内校正方法,包括半周期法(Half-cycle correction)、梯形法(Trapezoidal rule)、Simpson's 1/3法(Simpson's 1/3 rule)、Simpson's 3/8法(Simpson's 3/8 rule)、寿命表法(Life table method),并已有广泛应用<sup>[4-6]</sup>。

2.1 半周期法

半周期法是目前最常用的周期内校正方法,国际药物经济学与结果研究学会医学决策制定学会下属的建模研究规范工作组(ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force)建议使用半周期法校正Markov模型的临床产出和成本<sup>[7]</sup>。半周期法假设状态的转变发生在每一循环周期的中点(如图3所示)<sup>[8]</sup>。在计算累计结果时,通过增加第1周期一半的结果并减去最后1周期一半的结果,即可得出校正后的累计结果。例如,未校正的总质量调整生命年(QALYs)为9.90年,其中第1周期和最后1周期中的QALYs分别为1和0.32年。半

周期法的校正运算过程即为： $9.90 + 1/2 - 0.32/2 \approx 10.24$ 年。

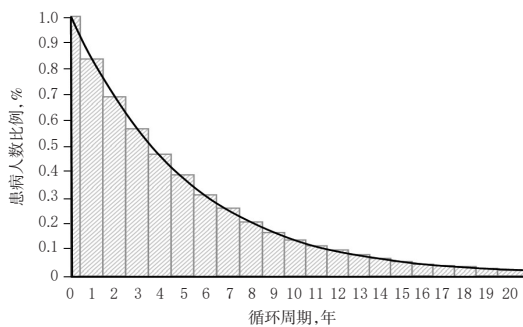


图3 半周期法校正  
Fig 3 Half-cycle correction

尽管半周期法操作简单、应用广泛,但是其原理和计算过程使得其仅能基于首末周期校正,若周期长度不一致,分段不连续,则无法校正。

2.2 梯形法

为了解决半周期法仅能通过首末周期校正的缺陷,可应用数值积分中的梯形法。其基本原理是将 $f(t)$ 每一周期的端点值连线,由此将标准 Markov 模型中未经校正的矩形变成梯形,将折线下的面积作为累计的结果(如图4所示)<sup>[3]</sup>。若 $f(t)$ 为凸函数,则梯形法校正的结果将略低于曲线下面积;若 $f(t)$ 为凹函数,则梯形法计算的结果将略高于曲线下面积。在计算健康产出和成本时,梯形法对 Markov 模型的每一周期都进行了调整,即使出现周期长度不同,分段不连续的情况也能予以校正,克服了半周期法仅能基于首末周期校正的缺陷,能得到相较半周期法更精准的结果。

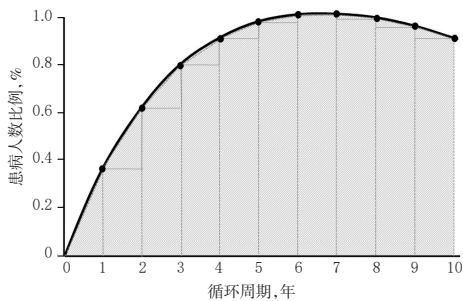


图4 梯形法校正  
Fig 4 Trapezoidal rule

2.3 Simpson's 1/3 法和 Simpson's 3/8 法

数值积分中,Simpson's 1/3法和 Simpson's 3/8法是相较梯形法精度更高的计算方法,也可用于周期内校正。数值积分是将连续的定积分离散为不同特定的形状,诸如矩形、梯形、曲边梯形等,通过计算这些形状的面积从而获得近似的积分值,因其能计算难以获得积分函数或难以计算原函数的积分,故在计算机领域被广泛应用。数值积分的基本方法是使用插值法,在特定区间内选择1组点以代表该区间的函数值取值情况,其构造的基本插值型求积公式包括 Simpson's 1/3 公式和 Simpson's 3/8 公式<sup>[3]</sup>。

Simpson's 1/3 公式基于两次插值推导,能拟合较为

平滑的曲线的定积分,设 Markov 模型单位同期为 $n$ , $k$ 为任一正整数,当 $k$ 取 $1, 2, \dots, T$ 时, $t_k = n, 2n, \dots, nT$ ,即总周期为 $nT$ 。函数 $f(x)$ 在区间 $[t_{k-1}, t_{k+1}]$ 中的定积分则约等于通过 $(t_{k-1}, f(t_{k-1}))$ 、 $(t_k, f(t_k))$ 、 $(t_{k+1}, f(t_{k+1}))$ 的曲线与 $x$ 轴围成的曲边梯形面积,函数 $f(x)$ 在区间 $[t_{k-1}, t_{k+1}]$ 围成的面积 $C_k$ 为:

$$C_k = \frac{t_{k+1} - t_{k-1}}{6} [f(t_{k-1}) + 4f(t_k) + f(t_{k+1})]$$

则 $f(x)$ 在 $[0, T]$ 区间内的积分 $C_T$ 为:

$$\begin{aligned} C_T &= \sum_{k=1,3,5,\dots}^{T-1} C_k = \frac{2n}{6} \sum_{k=1,3,5,\dots}^{T-1} [f(t_{k-1}) + 4f(t_k) + f(t_{k+1})] \\ &= \frac{n}{3} [f(t_0) + 4f(t_1) + 2f(t_2) + 4f(t_3) + \dots + 4f(t_{nT-1}) + f(t_{nT})] \\ &= \frac{n}{3} [f(t_0) + 4 \sum_{k=1,3,5,\dots}^{T-1} f(t_k) + 2 \sum_{k=2,4,6,\dots}^{T-2} f(t_k) + f(t_T)] \end{aligned}$$

即 Simpson's 1/3 法要求周期总数为偶数;首末周期将结果乘以 $1/3$ ;其他的中间周期,奇数周期乘以 $4/3$ 、偶数周期则乘以 $2/3$ 。

Simpson's 3/8 公式基于3次插值推导,能更精确地拟合较为平滑的曲线的定积分,函数 $f(x)$ 在区间 $[t_k, t_{k+3}]$  ( $k=1, 2, 3, \dots, T$ )中的定积分则约等于通过 $(t_k, f(t_k))$ 、 $(t_{k+1}, f(t_{k+1}))$ 、 $(t_{k+2}, f(t_{k+2}))$ 、 $(t_{k+3}, f(t_{k+3}))$ 的曲线与 $x$ 轴围成的曲边梯形面积,规定 Markov 模型中单位周期为 $n$ ,函数 $f(x)$ 在区间 $[t_k, t_{k+3}]$ 围成的面积 $C_k$ 为:

$$C_k = \frac{3n}{8} [f(t_k) + 3f(t_{k+1}) + 3f(t_{k+2}) + f(t_{k+3})]$$

$f(x)$ 在 $[0, T]$ 区间内的积分为:

$$C_T = \sum_{k=1,3,5,\dots}^{T-3} C_k = \frac{3n}{8} [f(t_0) + 3f(t_1) + 3f(t_2) + 2f(t_3) + 3f(t_4) + 3f(t_5) + 2f(t_6) + \dots + 2f(t_{T-3}) + 2f(t_{T-2}) + 2f(t_{T-1}) + f(t_T)]$$

即 Simpson's 3/8 法中,要求周期总数可被3整除;首末周期将结果乘以 $3/8$ ;其他的中间周期如果周期数是3的倍数则乘以 $6/8$ ,否则乘以 $9/8$ <sup>[3]</sup>。

2.4 寿命表法

寿命表法借鉴了保险精算和生存分析中常用的寿命表。寿命表由年龄组、死亡概率( $q_x$ )、尚存人数( $l_x$ )、死亡人数( $d_x$ )、生存人年数( $L_x$ )和总生存人年数( $T_x$ )构成。某一年龄组的尚存人数与该年龄组的死亡概率的乘积即为这一年龄组的死亡人数( $d_x = l_x \times q_x$ ),下一年龄组的尚存人数即为上一年龄组的尚存人数减去死亡人数( $l_{x+1} = l_x - d_x$ ),生存人年数取该年龄组的组距 $t$ 与该年龄组和下一年龄组尚存人数的均值的乘积 $[L_x = t \times (l_x + l_{x+1})/2]$ ,生存总人年数即为所有年龄组生存人年数的总和。

表2为以上述原理按照1 000人规模且下年死亡率为0.52时编制的寿命表,依照寿命表计算的总生存人年数与依照半周期法计算的总生存人年数基本一致,表明其精度尚可。实际应用时,年龄组即为 Markov 模型中的循环周期,死亡概率可类比为转移概率;另外,在实质上,寿命表法和梯形法原理完全一致,可以认为二者等



价<sup>[9]</sup>。

表2 寿命表  
Tab 2 Life table

| 年龄组                | 死亡率<br>( $q_x$ ), % | 尚存人数<br>( $L_x$ ), 人 | 死亡人数<br>( $d_x$ ), 人 | 生存人年数<br>( $L_x$ ), 人·年 | 半周期法计算的生存人年数, 人·年 |
|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-------------------|
| 0                  | 0.52                | 1 000.00             | 520.00               | 740.00                  | 980.00            |
| 1                  | 0.52                | 480.00               | 249.60               | 355.20                  | 230.40            |
| 2                  | 0.52                | 230.40               | 119.81               | 170.50                  | 111.59            |
| 3                  | 0.52                | 111.59               | 57.51                | 81.84                   | 53.08             |
| 4                  | 0.52                | 53.08                | 27.30                | 39.28                   | 25.48             |
| 5                  | 0.52                | 25.48                | 13.25                | 18.86                   | 12.23             |
| 6                  | 0.52                | 12.23                | 6.36                 | 9.05                    | 5.87              |
| 7                  | 0.52                | 5.87                 | 3.05                 | 4.34                    | 2.83              |
| 8                  | 0.52                | 2.83                 | 1.47                 | 2.09                    | 1.35              |
| 9                  | 0.52                | 1.35                 | 0.70                 | 1.00                    | 0.65              |
| 10                 | 0.52                | 0.65                 | 0.34                 | 0.32                    | 0.00              |
| 生存总人年数 $T_x$ , 人·年 |                     |                      |                      | 1 422.48                | 1 422.48          |

3 Markov模型周期内校正的实现方法

Markov模型一般通过Excel或者TreeAge软件建立,为了方便叙述,本文仅展示考虑贴现情形下的成本校正。成本关于周期和贴现率的公式为:

$$C_t = (c * S_t) * (1 + rD)^{-t}$$

式中, $t$ 为周期, $S_t$ 为 $t$ 周期后处于疾病状态的人数, $c$ 表示单位周期内的治疗费用, $rD$ 表示年折现率。考虑到寿命表法和梯形法在数学运算上完全一致<sup>[2]</sup>,本部分不予以重复介绍。

3.1 基于Excel软件的周期内校正实现方法

半周期法:若构建的模型假设状态的转变发生在每一循环周期开始时,则校正方式为在计算总成本加上 $(C_0 - C_T)/2$ ;若发生在每一循环周期的结束时,则减去 $(C_0 - C_T)/2$ 。式中, $T$ 为总周期数, $C_0$ 为第1周期的费用, $C_T$ 为最后1周期的费用。

梯形法和寿命表法:梯形法在每一周期期初、期末两端点下的均值代表这一周期,即建立函数 $f_t = (C_{t-1} + C_t)/2$ ,最后对所有的 $f_t$ 求和即可得到总费用。

Simpson's 1/3法:第1周期的成本校正为 $C_0/3$ ,最后1周期的成本校正为 $C_T/3$ ,中间每周期成本 $f_x = \text{if}(\text{mod}(t, 2) = 0, 2, 4) * (1/3) * C_t (t = 1, 2, 3, \dots, T - 1)$ ,将上述成本求和即可得到总成本。

Simpson's 3/8法:第1周期的成本为 $C_0 * (3/8)$ ,最后1周期的成本为 $C_T * (3/8)$ ,中间每周期成本为 $f_x = \text{if}(\text{mod}(t, 3) = 0, 2, 3) * (3/8) * C_t (t = 1, 2, 3, \dots, T - 2)$ ,将上述成本求和即可得到总成本。

3.2 基于TreeAge软件的周期内校正实现方法

TreeAge软件中,Markov状态的值统称为Rwd,通过设置Init Rwd、Incr Rwd、Final Rwd的函数表达式即可实现对成本、效果的校正。TreeAge软件内置的“半周期法”校正其原理同梯形法完全一致,因此本部分将二者合并介绍。

半周期法和梯形法:初始值Init Rwd= $C_0/2$ ,期末值Final Rwd= $C_T/2$ ,每一期增加的值Incr Rwd= $\text{discount}(\text{cost}; rD; \text{\_stage})$ ;式中,discount是TreeAge软件内置的贴现函数, cost 是给定状态下的每周期成本, \\_stage 是

TreeAge软件内置的模型当前运行周期 $t$ 的计数变量(下同)。

Simpson's 1/3法:初始值Init Rwd= $C_0/3$ ,期末值Final Rwd= $\text{discount}(\text{cost}; rD; T)/3$ ,每一期增加的值Incr Rwd= $\text{if}(\text{modulo}(\text{\_stage}; 2) = 0; 2; 4) * \text{discount}(\text{cost}; rD; \text{\_stage})/3$ ,式中,modulo是TreeAge软件内置的求余函数(下同)。

Simpson's 3/8法:初始值Init Rwd= $C_0 * (3/8)$ ,期末值Final Rwd= $\text{discount}(\text{cost}; rD; T) * (3/8)$ ,每一期增加的值Incr Rwd= $\text{if}(\text{modulo}(\text{\_stage}; 3) = 0; 2; 3) * \text{discount}(\text{cost}; rD; \text{\_stage}) * (3/8)$ 。

值得注意的是,上述介绍的实现方法中,还有一些技术细节值得讨论:第一,周期数若为奇数时使用Simpson's 1/3法校正会造成不能被2整除的周期未纳入校正,而周期数若不能被3整除时Simpson's 3/8法也会出现类似的情况。解决方法为对不能整除的周期采用梯形法校正,或者将周期数延长至可整除的周期。第二,上述校正方法实现的前提是每个周期的长度相同;若不相同,则每周期的结果要考虑周期长度的差异,因此需要将周期长度也作为模型的参数。

4 讨论

本文介绍了Markov模型常见的周期内校正方法,周期内校正的目的是解决Markov模型离散化连续疾病进程中存在的误差问题。标准Markov模型运算过程实则为误差较大的以端点值代表单位区间取值的数值积分过程,而数值积分领域已有成熟的误差较小的积分方法,应用这些积分方法即可更为精确地求解Markov模型,即所谓的周期内校正。上述几种校正方法中,半周期法的中点假设实则为数值积分中的中点法,即以区间中的中点代表整个区间;梯形法则以区间的两端点代表整个区间;Simpson's 1/3法则在梯形法的基础上在区间中再取一点并以这3点所在的连续曲线代表整个曲线。因而上上述方法的精度是逐渐递增的,如图5所示(图中的曲边为函数图像,圆圈表示取值点,取值点的连线指该校正法所代表的整个区间)<sup>[2]</sup>。

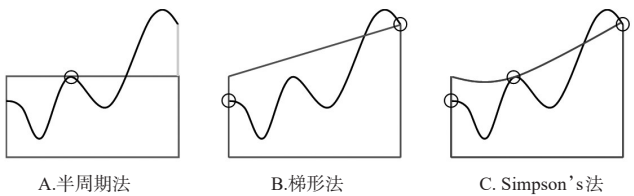


图5 3种周期内校正法的精度比较  
Fig 5 Comparison of the accuracy among 3 kinds of within-cycle correction

5 结语

在这些周期内校正方法中,半周期法应用最早但误差也最大;Simpson's 1/3法和Simpson's 3/8法最为精确但计算略为复杂,且无法应用于出现转移概率不连续的情况<sup>[10]</sup>。因此,在方法选择时,若从建模的易用性、适用情形的广泛性(特别是模型存在不连续性时)等角度出发,建议使用梯形法;从结果的精确性角度出发,则建

# 重组人干扰素凝胶联合保妇康栓治疗宫颈高危型HPV感染的临床观察<sup>Δ</sup>

苏小玉<sup>1\*</sup>, 蒙莉萍<sup>2</sup>, 邹聪聪<sup>2</sup>, 周桔丰<sup>3</sup>, 王芳<sup>4</sup>, 陈曼玲<sup>1#</sup> (1.海南医学院第一附属医院妇科, 海口 570102; 2.海南医学院第一附属医院护理部, 海口 570102; 3.海南医学院第一附属医院营养科, 海口 570102; 4.海口市人民医院妇科, 海口 570208)

中图分类号 R711 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)08-0984-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.08.16

**摘要** 目的:探讨重组人干扰素凝胶联合保妇康栓治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的疗效及安全性。方法:收集2017年8月—2019年9月海南医学院第一附属医院妇科确诊并收治的高危型HPV持续感染患者259例,按照随机数字表法分为干扰素组(82例)、保妇康栓组(86例)及联合组(91例)。干扰素组和保妇康栓组患者分别于睡前给予重组人干扰素 $\alpha 2b$ 凝胶1g, qd或保妇康栓1粒, qd;联合组患者同时给予重组人干扰素 $\alpha 2b$ 凝胶1g和保妇康栓1粒, qd,连续治疗3个月。记录各组患者的临床疗效,HPV转阴时间、异常分泌物持续时间、液基薄层细胞学检查(LCT)结果、宫颈炎症积分、HPV相对光化学值/临界值(RLU/CO)和不良反应发生情况。结果:联合组患者治疗总有效率显著高于干扰素组及保妇康栓组,其HPV转阴时间及异常分泌物持续时间均显著短于干扰素组及保妇康栓组( $P<0.05$ )。治疗前,3组患者的LCT正常率均为0,宫颈炎症积分和HPV RLU/CO均无显著差异( $P>0.05$ );治疗后,3组患者的LCT正常率均显著高于治疗前,且联合组患者显著高于干扰素组及保妇康栓组;3组患者宫颈炎症积分和HPV RLU/CO均显著低于治疗前,且联合组显著低于干扰素组及保妇康栓组( $P<0.05$ );而干扰素组与保妇康栓组患者治疗后上述指标组间比较以及各组患者用药期间不良反应总发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:重组人干扰素凝胶联合保妇康栓治疗宫颈高危型HPV感染的疗效显著,且安全性较高。

**关键词** 重组人干扰素;保妇康栓;宫颈;高危型人乳头瘤病毒;感染;临床观察

议使用Simpson's 1/3法<sup>[2]</sup>;其他周期内校正方法可在敏感性分析中呈现结果并予以讨论。

## 参考文献

- [1] BECK JR, PAUKER SG. The Markov process in medical prognosis[J]. *Med Decis Making*, 1983, 3(4): 419-458.
- [2] ELBASHA E, CHHATWAL J. Myths and misconceptions of within-cycle correction: a guide for modelers and decision makers[J]. *Pharmacoeconomics*, 2016, 34(1): 13-22.
- [3] ELBASHA E, CHHATWAL J. Theoretical foundations and practical applications of within-cycle correction methods[J]. *Med Decis Making*, 2016, 36(1): 115-131.
- [4] ELBASHA E, GREAVES W, ROTH D, et al. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir use in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States[J]. *J Viral Hepatitis*, 2017, 24(4): 268-279.
- [5] ELBASHA E, ROBERTSON MN, NWANKWO C. The cost-effectiveness of testing for NS5a resistance-associat-

ed polymorphisms at baseline in genotype 1a-infected (treatment-naïve and treatment-experienced) subjects treated with all-oral elbasvir/grazoprevir regimens in the United States[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(3): 455-467.

- [6] SAMUR S, KLEBANOFF M, BANKEN R, et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(3): 920-928.
- [7] WEINSTEIN M, O'BRIEN B, HORNBERGER J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices modeling studies[J]. *Value Health*, 2003, 6(1): 9-17.
- [8] SONNENBERG FA, BECK JR. Markov models in medical decision making: a practical guide[J]. *Med Decis Making*, 1993, 13(4): 322-338.
- [9] BARENDREGT J. The half-cycle correction: banish rather than explain it[J]. *Med Decis Making*, 2009, 29(4): 500-502.
- [10] PREZ-MARTÍN J, BERMEJO I, DEZ FJ. Evaluation of Markov models with discontinuities[J]. *Med Decis Making*, 2019, 39(4): 414-420.

(收稿日期:2019-10-12 修回日期:2020-03-06)

(编辑:孙冰)

<sup>Δ</sup> 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(No.813264);海南省卫生计生行业科研项目(No.15A200065)

\* 主管护师。研究方向:妇科疾病护理。E-mail: 459352265@qq.com。

# 通信作者:主任医师。研究方向:妇科肿瘤、普通妇科、妇科微创。E-mail: cml666@163.com