

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.07.007

Markov 模型在中医药防治慢性阻塞性肺疾病临床研究中的应用

张攀^{1,2}, 谢洋^{2,*}, 李建生^{1,2}, 余学庆^{2,3}

(1. 河南中医学院老年医学研究所, 河南省郑州市郑东新区金水东路龙子湖高校园区, 450046; 2. 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心; 3. 河南中医学院第一附属医院)

摘要 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 病程长, 伴随反复急性加重, 在疾病发展进程中呈多状态、多阶段的特点。由于既往临床试验观察时间有限, 亟需开展对 COPD 不同阶段、不同时间段的连续效果评价。阐述了 Markov 模型在 COPD 研究中的应用, 分析该模型运用于中医药治疗 COPD 研究的必要性、潜在优势和不足。并基于前期研究基础, 将 Markov 模型初步运用于中医药防治 COPD 临床研究, 为中医临床研究经济学评价提供一定基础。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; Markov 模型; 成本效益

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 病死率高, 疾病负担严重, 严重危害公众健康。我国 40 岁以上人群 COPD 患病率高达 8.2%^[1], 预计 2003 - 2033 年期间, 将有 6500 万人死于 COPD^[2]。我国城镇每年用于 COPD 的直接医疗费用高达 890 亿人民币^[3]。COPD 病程长, 伴随反复急性加重, 在疾病发展进程中呈多状态、多阶段的特点。由于既往临床试验观察时间有限, 亟需开展对 COPD 不同阶段、不同时间段的连续效果评价。Markov 模型能模拟所有可能发生的事件间的转换^[4], 可用于模拟 COPD 的发展过程, 评估临床干预的远期效益, 为临床决策提供依据。

1 Markov 模型概述

Markov 模型理论是由俄国数学家马尔可夫提出的马尔可夫链 (Markov chain) 演变而来^[5]。目前 Markov 模型在临床医学中的研究内容包括对某种疾病 (特别是传染病) 发病趋势的预测, 某种干预或治疗措施、疾病筛检的评价等^[6]。在卫生领域 Markov 模型的建立一般为以下基本过程: 根据研究目的和疾病本身的自然病程设立 Markov 状

态, 并确定各状态间可能存在的相互转换; 确定循环周期和每个周期中各状态间的转移概率; 确定各状态的效用值及其在每个周期中的资源消耗; 通过运算估计疾病发展过程及其相应的费用和效用, 患者的最终效用产出通常用质量调整生命年 (QALY) 等表示; 计算成本效用比以及增量成本效用比, 并通过敏感度分析检测结论的可靠性^[7]。

2 Markov 模型在 COPD 评价中的应用

目前 Markov 模型在 COPD 临床研究的应用日益受到重视, 具体包括对 COPD 治疗药物的经济学分析^[8]、戒烟的效果分析^[9]、肺移植的成本-效果分析^[10]、评估筛查试验的收益^[11]、疾病发展及负担的预测^[12]等。根据 Markov 模型的建立过程, 临床决策中基于 Markov 模型对 COPD 进行分析评价时, 应注意以下 5 个方面。

2.1 Markov 状态的设定

Markov 模型在 COPD 研究中的应用, 应根据相应的研究目的按照 COPD 严重程度设为几个 Markov 状态, 每个 Markov 状态可向其他状态转化, 但死亡状态不能转化。例如在评估重度至极重度 COPD 患者采用支气管扩张剂中加入罗氟司特的治疗成本-效益时, 我们将 Markov 状态设定为重度 COPD、极重度 COPD 和死亡 3 种 Markov 状态, 经过循环后重度 COPD 可停留在此状态, 或转化为极重度与死亡状态, 极重度 COPD 可停留在此状态或

基金项目: 国家自然科学基金 (81303067、81473799); 河南省科技创新人才计划 (144100510010)

* 通讯作者: xieyanghn@163.com, (0371) 65676568

转化为死亡状态,而死亡状态则不发生转化^[3]。

2.2 Markov 状态间的转移概率

转移概率是指患者在一个循环周期内从一个状态转移到其他状态的可能性^[4]。Markov 状态转移概率可以由以下 5 种方法确定:根据现有的已发表的资料确定;根据权威资料确定;根据样本量较大、质量较好的资料确定;根据多个发表资料的联合信息确定,如综述资料、Meta 分析资料等。对于某一转移概率不必同时采用这些方法来确定概率,应根据可能获得资料信息的实际情况选择其中最合适的一种^[4]。目前基于 Markov 模型对 COPD 研究中的状态转移概率数据多采用大型临床试验的数据^[3,15-17]。

2.3 循环周期的确定

将整个研究时间分成若干相等的时间周期,每个时间周期称为循环周期^[8]。在每一个周期内每个状态可以向其他状态转移,也可以保持原态。循环周期代表一个有临床意义的时间间隔,反映疾病的生物学过程,其时间跨度可长可短。在 COPD 的研究中,可将循环周期设为 1 个月^[3,19];为了获取最初的肺功能改善情况或疾病进展情况,可将循环周期设为 3 个月^[2];也可将循环周期设定为 1 年^[21]。

2.4 每个周期的资源消耗

每个周期的资源消耗通常指在每个周期内用于这种治疗或干预的成本,成本包括直接成本、间接成本、隐性成本。

2.4.1 直接成本 为卫生服务成本,系直接提供治疗、服务时所花费的成本,包括直接医疗费用与直接非医疗成本。直接医疗成本指卫生服务过程中用于治疗、预防、保健的成本,常包括住院费、药费、诊疗费、实验室检查费、X 线检查费、手术费、家庭病房费、康复费及假肢费等;直接非医疗费用指患者因病就诊或住院所花费的非医疗服务的成本,如患者的伙食、交通、住宿、家庭看护、由于疾病所要添置的衣服、患者住院后家属探望的往返路费、外地患者家属的住宿费等^[22]。

2.4.2 间接成本 间接成本是指因患病、伤残和死亡导致的误工损失及早亡造成的经济损失。如果只考虑直接医疗费用,则会过低估计全社会用于 COPD 的真正疾病负担——由 COPD 患者家庭成员提供给患者的医疗照顾所产生的经济负担沉重, COPD 迫使患者及其家庭成员均离开其工作岗位。因此,由 COPD 造成的经济损失是双重的。由于在

发展中国家人力资源通常是最重要的自然资源,因而 COPD 所造成的间接损失可能代表了最严重的经济威胁^[4]。

2.4.3 隐性成本 隐性成本是指患者及其家属在肉体和精神上的痛苦和担忧。一项问卷调查表明^[23], COPD 不仅对患者生活质量和心理健康造成影响,而且对其照顾者多个领域也产生了极大的负面影响。

目前,基于 Markov 模型对 COPD 的研究中多用直接成本作为总成本,例如作者将研究的费用分为稳定期的维持费用、急性加重期的费用以及临终前相关费用^[24],或明确指出其研究代表第三方付款人观点,分析中只纳入 COPD 直接医疗费用,包括药物费用、住院费用、检验费、就诊费用^[25]。

2.5 QALY 的确定

COPD 临床试验的效果指标多用改善的急性加重次数、肺功能、QALY 等表示。QALY 的计算关键在于生命质量权重即健康效用值的测量。健康效用值的直接测量法是通过直观的方法使用相关测量工具获得,其间接测量法多通过相关健康量表获得。目前基于 Markov 模型对 COPD 的研究中健康效用值多由健康量表得分转化而间接获得,如来源于 UPLIFT 试验的数据是通过圣乔治问卷 (SGRQ) 得分转化而来^[26],有通过欧洲五维健康量表 (EQ-5D) 的得分转化得来^[27],亦有健康效用值从之前的文献中得来^[27]。

3 Markov 模型在中医药防治 COPD 研究中的应用

3.1 Markov 模型应用于中医药防治 COPD 临床研究的必要性

基于整体观念和辨证论治,中医药防治慢性疾病和疑难病具有一定的优势,但治疗周期和疗程相对较长。既往中医临床研究时间有限并缺乏长期随访研究,较难反映中医对疾病不同阶段、不同时间段的积极效果。此外,研究结局多侧重实验室指标,对患者的主观感受缺乏关注,并缺乏卫生经济学指标,导致中医药干预措施的疗效优势及效益评价难以体现^[7,28]。目前该模型已初步应用于轻度认知障碍、不稳定性心绞痛、艾滋病和慢性肾脏病等疾病的临床研究^[29-32],以及 COPD 疗效评价的探讨^[33],但缺乏在中医药防治 COPD 临床研究中的具体应用。因此,将契合病证结合研究模式的 Markov 模型应用于中医药防治 COPD 临床研究十分必要。

3.2 Markov 模型应用于中医药防治 COPD 临床研究的潜在优势

3.2.1 临床研究外部真实性的反映 既往中医药治疗 COPD 临床研究受样本量小、研究时间短、纳入与排除标准严格、观察指标局限等因素影响,多关注干预措施的内部真实性,中医药在真实条件下的优势难以充分体现。Markov 模型能够根据研究目的确定循环周期,经过多次循环,将研究时限外推到研究所需要的时间范围,推测疾病的后期发展趋势,并可将研究人群扩展到一定大的数量,在一定程度上克服研究条件的限制,体现干预措施的有效性和外部真实性。

3.2.2 病证结合效用指标的契合 基于现代生物-心理-社会医学模式及中医整体观念,在评价中医药临床疗效时不仅注重实验室指标,还应关注患者的主观感受(即患者的各种痛苦和不适)^[3]。采用 Markov 模型对 COPD 进行成本效用分析(CUA),要以患者 QALY 为效用指标。前期基于病证结合理论模型,总结和凝练中医肺系病理论,按照国际量表/问卷研制规范,针对 COPD 疾病特点,引入能够体现中医肺藏象内涵内容即病情因劳累加重、因天气变化加重、因情绪变化加重等条目,对测试版本和正式版本的量表进行考核,我们研制的慢性阻塞性肺疾病患者报告结局量表(COPD-PRO)、慢性阻塞性肺疾病患者疗效满意度问卷(ESQ-COPD),为确定患者效用指标提供了有效的测评工具^[34-35]。由于既关注干预措施对患者生存时间的影响,也考虑到患者的生命质量(即对患者生理、心理和社会功能等多方面),Markov 模型与中医整体观及因人制宜观点基本吻合,可较好地应用于中医药治疗 COPD 的研究。

3.2.3 经济学评价的体现 目前对中医药干预 COPD 的评价主要侧重于临床的有效性与安全性,忽视了对疾病负担与卫生经济学的评价,限制了中医药的推广与应用。选择合适的卫生经济学模型和方法对中医临床研究进行经济学评价,不仅可以客观体现中医“简、便、廉、验”的特点,而且有助于建立中医干预疾病负担评估模型^[6]。因此,应用 Markov 模型可以客观、定量地评价中医药防治 COPD 的卫生经济学优势。

3.3 Markov 模型在 COPD 临床研究应用中的不足

首先,Markov 模型中相关参数的确定需要高质量的临床研究和文献支撑,但我国尤其缺乏 3 个月内从中度 COPD 转至重度的概率。若缺乏大样

本、高质量的临床试验资料,只能参考其他国家或地区及其年代的资料,这将会影响其分析结果的敏感性和预测程度。其次,多数 COPD 患者病情受天气变化影响较大,冬春季或天气变化时急性加重较其他时间更为频繁,这时 Markov 模型的循环周期应该缩短。然而,在应用 Markov 模型对 COPD 的研究中,循环周期是恒定不变的,这将偏离临床真实情况。再次,2014 年修订的 COPD 全球策略对 COPD 进行综合评估,通过分析症状、肺功能、急性加重风险以及并发症,将 COPD 患者分为 A、B、C、D 四组^[37],而目前运用 Markov 模型相关文献对 COPD 患者的严重程度评估是基于肺功能分级,对分析结果均会造成一定的误差。因此,Markov 模型在 COPD 中的应用研究有待于进一步深入。

3.4 Markov 模型在中医药防治 COPD 临床研究中的初步应用

在前期形成中医辨证治疗方案和中医综合治疗方案研究的基础上^[38-39],我们开展了 COPD 稳定期治疗方案的比较效益研究^[40]。该研究采用大样本、多中心、实用性、随机、对照的试验设计,以稳定期(肺功能 1~4 级)患者为研究对象,分为西医规范治疗组、中医辨证治疗组和西医规范治疗联合中医辨证治疗组,通过比较 COPD 急性加重次数和程度、肺功能、生存质量、临床症状与体征、呼吸困难评分、安全性指标等指标,并采用 Markov 模型对 COPD 稳定期的 3 种治疗方案进行成本效果分析、成本效用分析,评价 3 种不同治疗方案的效益和风险,进而确定适宜 COPD 稳定期患者的最佳治疗方案。

参考文献

- [1] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(8): 753-760.
- [2] Lin HH, Murray M, Cohen T, et al. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study [J]. Lancet, 2008, 372(9648): 1473-1483.
- [3] 何权瀛,周新,谢灿茂,等. 慢性阻塞性肺疾病对中国部分城市患者生命质量和经济负担的影响 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(4): 253-257.
- [4] 易华云,刘爱忠,张琰. Markov 模型在卫生领域中应用简介 [J]. 循证医学, 2008, 8(3): 172-176.
- [5] 陈杰. 药物经济学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 161.

- [1] 王占耀. 循证医学与临床实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2002: 220-223.
- [2] 王昕, 苏霞, 孙文韬, 等. Markov 模型在上市后中药经济学评价中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2844-2847.
- [3] Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, et al. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use [J]. Appl Health Econ Health Policy, 2013, 11(3): 259-274.
- [4] Nohler E, Helgason AR, Tillgren P, et al. Comparison of the cost-effectiveness of a high-and a low-intensity smoking cessation intervention in Sweden: a randomized trial [J]. Nicotine Tob Res, 2013, 15(9): 1519-1527.
- [5] Munson JC, Christie JD, Halpern SD. The societal impact of single versus bilateral lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(11): 1282-1288.
- [6] Shermock KM, Gildea TR, Singer M, et al. Cost-effectiveness of population screening for alpha-1 antitrypsin deficiency: a decision analysis [J]. COPD, 2005, 2(4): 411-418.
- [7] Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study [J]. Eur Respir J, 2009, 34(4): 850-857.
- [8] Samyshkin Y, Kotchie RW, Mork AC, et al. Cost-effectiveness of roflumilast as an add-on treatment to long-acting bronchodilators in the treatment of COPD associated with chronic bronchitis in the United Kingdom [J]. Eur J Health Econ, 2014, 15(1): 69-82.
- [9] Diana B Petitti. Meta Analysis, Decision Analysis, and Cost effectiveness Analysis [M]. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2000: 152-168.
- [10] Price D, Gray A, Gale R, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD [J]. Respir Med, 2011, 105(11): 1635-1647.
- [11] Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD [J]. Am J Manag Care, 2009, 15(4): 226-232.
- [12] Samyshkin Y, Schlunegger M, Haefliger S, et al. Cost-effectiveness of roflumilast in combination with bronchodilator therapies in patients with severe and very severe COPD in Switzerland [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2013, 8: 79-87.
- [13] Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: a practical guide [J]. Med Decis Making, 1993, 13(4): 322-338.
- [14] Hettle R, Wouters H, Ayres J, et al. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium [J]. Respir Med, 2012, 106(12): 1722-1733.
- [15] Chuck A, Jacobs P, Mayers I, et al. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Can Respir J, 2008, 15(8): 437-443.
- [16] Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, et al. Cost-effectiveness of fluticasone propionate /salmeterol (500/50microg) in the treatment of COPD [J]. Respir Med, 2009, 103(1): 12-21.
- [17] 王家良. 临床流行病学: 临床科研设计、测量与评价 [M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 377.
- [18] Cedano S, Bettencourt AR, Traldi F, et al. Quality of life and burden in carers for persons with chronic obstructive pulmonary disease receiving oxygen therapy [J]. Rev Lat Am Enfermagem, 2013, 21(4): 860-867.
- [19] Sun SX, Marynchenko M, Banerjee R, et al. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD [J]. J Med Econ, 2011, 14(6): 805-815.
- [20] Naik S, Kamal KM, Keys PA, et al. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2010, 2: 25-36.
- [21] Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, et al. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy [J]. Eur J Health Econ, 2012, 13(1): 71-80.
- [22] Nowak D, Ehlken B, Kotchie R, et al. Roflumilast in combination with long-acting bronchodilators in the management of patients with severe and very severe COPD. A cost-effectiveness analysis for Germany [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2013, 138(4): 119-125.
- [23] 王承龙, 王强, 王少丽. Markov 模型进行中医药疗效评价的合理性分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(6): 1099-1100.
- [24] 王诺, 张占军, 常冬, 等. 运用 Markov 模型对中药干预的成本-效果分析 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2698-2701.
- [25] 王承龙, 史大卓, 王强, 等. 运用 Markov 模型评价益气活血中药干预不稳定性心绞痛远期疗效的探索 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 34(4): 406-411.
- [26] 张夏燕, 邢健男, 钱莎莎, 等. Markov 模型在艾滋病研究领域中的应用 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(5): 606-609.

- [2] 刘迅, 凌莉, 王成, 等. 多状态 Markov 模型在慢性肾脏病分级预后研究中的应用 [J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(7): 804-807.
- [3] 郑淑美, 崔海. 多状态 Markov 模型用于评价慢性阻塞性肺疾病辨证论治疗效应用探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1778-1780.
- [4] Li JS, Xie Y, Yu XQ, et al. An evaluation of self-efficacy and satisfaction with the effectiveness of Bu-Fei Yi-Shen Granule combined with acupoint sticking therapy in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Eur J Integr Med, 2013, 5(4): 313-325.
- [5] Li JS, Wang MH, Yu XQ. Development and validation of a patient reported outcome instrument for chronic obstructive pulmonary diseases [J]. Chin J Integr Med, 2014 Sep 24. [Epub ahead of print]
- [6] 于嘉, 谢雁鸣. 中医卫生经济学评价的研究思路与方法 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(6): 106-108.
- [7] Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD Revised 2014 [EB/OL]. [2014-02-10]. http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf.
- [8] Li JS, Li SY, Yu XQ, et al. Bu-Fei Yi-Shen granule combined with acupoint sticking therapy in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4-center study [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(2): 584-591.
- [9] Li SY, Li JS, Wang MH, et al. Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a four-center, open-label, randomized, controlled study [J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12: 197. doi: 10.1186/1472-6882-12-197.
- [10] Li JS, Xie Y, Li SY, et al. Comparison of conventional medicine, TCM treatment, and combination of both conventional medicine and TCM treatment for patients with chronic obstructive pulmonary disease: study protocol of a randomized comparative effectiveness research trial [J]. Trials, 2014, 15: 153. doi: 10.1186/1745-6215-15-153.

Application of Markov Model in Clinical Research of Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHANG Pan^{1,2}, XIE Yang^{2,3}, LI Jiansheng^{1,2}, YU Xueqing^{2,3}

(1. Geriatrics Research Center, Henan University of Traditional Chinese Medicine, 450046; 2. Respiratory Disease Diagnosis and Treatment and New Drug Research and Development Henan Province Collaborative Innovation Center; 3. the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has long disease course, and is characterized by repetition, multi-state and multi-stage. Owing to the limit observation duration in past clinical trials, it is urgent to carry out continuous effectiveness evaluation on COPD at different stages and different time quantum. This paper expounds the application of Markov mode in the research of COPD, analyzes the necessity, potential advantages and disadvantages of applying this mode into treating COPD with Chinese medicine. Based on preliminary study, this research puts Markov mode into clinical study of prevention and cure of COPD with Chinese medicine, and lays a certain foundation for economic evaluation of TCM clinical study.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; Markov mode; cost-effectiveness

(收稿日期: 2014-07-24; 修回日期: 2014-10-20)

编辑: 焦爽