

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.08.008

Markov 模型在中医药防治心力衰竭临床研究中的应用

王强¹, 王承龙^{2*}, 王少丽³

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区望京中环南路 6 号, 100102; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 中国中医科学院广安门医院)

摘要 Markov 模型是根据某些变量的现在状态及动向, 预测变化趋势的随机数学模型。通过病证结合疗效评价模式, 运用 Markov 模型可以动态模拟心力衰竭疾病的演变, 观察中医药干预心力衰竭的远期疗效和质量调整生命年, 分析中医药防治心力衰竭的成本。基于 Markov 模型的疗效评价模式可以应用于中医药防治心力衰竭的临床研究, 为中医药决策分析提供依据。

关键词 Markov 模型; 心力衰竭; 疗效评价

Markov 模型是根据某些变量的现在状态及动向, 预测变化趋势的随机数学模型^[1]。目前已经用于疾病自然病史和发生概率的预测、疗效评价及分析药物的代谢过程和遴选等。心力衰竭作为多种心脏疾病最终的共同结局, 随着人口老龄化的加速, 以及高血压病、冠心病等心血管病发病率的上升, 其患病率逐渐增加, 其中 65 岁以上人群发病率占 1%^[2]。近几十年心力衰竭治疗虽然在药物、支持疗法上有革新, 但是其生存状态仍然很差, 其中诊断心力衰竭后 1 年的死亡率为 30%, 诊断心力衰竭 5 年后死亡率为 50%^[3]。中医药治疗心力衰竭历史悠久, 具有“整体调节、标本兼治、安全经济、疗效确切”等优势^[4]。运用 Markov 状态转移模型进行中医药防治心力衰竭疗效评价的研究, 对探索心力衰竭患者有效慢病管理模式、丰富中医心病理论、促进中医证候理论的发展及中医药临床推广应用具有重要意义。

1 Markov 模型在中医药防治心力衰竭中的应用分析

1.1 中医药防治心力衰竭疗效评价概述

中医药防治心力衰竭疗效评价主要包括“证”的疗效评价方法和“病”的疗效评价方法。李君等^[5]总结古代中医疗效评价特点, 主要体现四诊合参的结果, 可直观体现患者症状的改善, 但是缺乏大样本的随机对照研究, 难以反映病机的转归和疾病的预后, 因此循证医学的证据等级较低。Li

等^[6]对 512 例心力衰竭患者的研究表明, 芪苈强心胶囊可以改善患者心力衰竭分级、左室射血分数、6 分钟步行距离及生活质量。但是通过现代医学的理化指标难以将整体观念和辨证论治体现出来, 难以完全体现中医药的疗效优势。部分学者尝试在现代医学评价体系基础上, 纳入中医证候的评价, 即对证型的主要症状进行半定量化, 以证候积分变化作为疗效评价指标, 但因其量化的内容缺乏信度、效度等科学性评价, 其结果的可信性、客观性仍需要进一步研究。部分学者寻求能反映“证”本质的客观化指标, 以微观指标评价“证”的疗效, 但由于证候客观化的微观指标与证的实质关系尚不清楚, 将微观指标作为证的疗效评价指标目前仍处于探索阶段^[7]。张伯礼院士^[8]认为, 中医药临床疗效评价要重视实验室检查, 更要重视临床观察; 重视局部病理, 又要重视整体反应; 重视近期效应, 又要重视远期效应; 重视疗效分析, 更要重视疗效整合; 重视研究数据, 更要重视逻辑演绎。此外, 赖世龙等^[9]认为中医药疗效评定标准应该包括: 1) 对于“病”的公认的常规疗效评定标准; 2) 构成证候的若干指标变化的评定标准; 3) 生存质量的评定标准, 包括通用的生存质量评定量表、体现中医学特点的通用生存质量量表、疾病特异性的生存质量量表。因此, 遵循中医学整体观念和辨证论治规律, 符合现代临床疗效评价一般原则, 又能充分体现中医药疗效优势的疗效评价方法, 是现代中医药事业发展的关键问题之一^[10]。

基金项目: 国家自然科学基金(81703865)

* 通讯作者: wcl796@163.com, (010) 64089556

1.2 Markov 模型在中医药疗效评价中优势体现

目前未见国内学者运用 Markov 模型进行心力衰竭疗效评价的临床报道,但是国外学者在心力衰竭急性发作的器械处理、药物治疗、家庭护理等方面做了大量的研究。通过对予以家庭为主(并不是唯一)和定期专科就诊为主的治疗模式 15 年的心力衰竭患者质量调整生命年和花费的比较,发现以家庭为主的治疗模式不仅改善患者质量调整生命年,而且减少花费^[1]。对非强心药物依赖型心力衰竭患者运用左室辅助装置治疗的成本效益分析,表明左室辅助装置可以提高此类患者的生存质量,同时增加了治疗成本,但是对可支付的患者是有益的^[2]。通过心力衰竭射血分数保留的患者 Markov 模型的建立,发现依据指南治疗射血分数保留的心力衰竭,不仅可以改善患者症状,而且节约成本^[3]。国外学者已经用 Markov 模型针对心力衰竭患者不同的管理模式、不同药物的治疗方案、左室辅助装置等进行了研究,表明 Markov 模型在心力衰竭防治中具有可行性和合理性。

有学者将其应用于中药上市后再评价、中药防治不稳定性心绞痛、辨证使用中药治疗慢性阻塞性肺系疾病的治疗^[4-14]。以 Markov 模型为基础的中药联合西医常规干预的疗效评价方法,以质量调整生命年为衡量标准,既能体现量表症状的改善,又能客观地体现中医症状、主证的变化,又能涵盖现代医学临床终点指标的变化,更主要的是可动态地衡量心力衰竭的变化规律,比较中医药在不同阶段的疗效优势;通过预测分析,对于可行性受限制的长期随访资料进行比较,进而体现中医药治疗心力衰竭的远期疗效优势。此外,如果引入中医药干预措施的成本计算,可以进行成本-效果的分析,为决策者制定中医药防治心力衰竭的政策提供了依据。因此 Markov 模型在中医药防治心力衰竭的决策评价中具有很大的优势和前景。

2 运用 Markov 模型进行中医药防治心力衰竭临床疗效评价的基本步骤

2.1 Markov 状态的设定

研究对象为慢性心力衰竭患者,西医诊断参照 1971 年颁布的慢性心力衰竭的诊断标准^[15]。中医辨证依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[16]及《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[17]中有关标准。纳入标准:1) 符合上述诊断及辨证标准;2) 年龄 35~80 岁;3) 左室射血分数(EF) ≤ 50% 或 N 端脑钠肽激素原(NT-proBNP): 小于 50

岁者 ≥ 450 pg/ml; 50~75 岁者 ≥ 900 pg/ml; 大于 75 岁者 ≥ 1800 pg/ml。4) 伴发症(如高血压、高血糖、高血脂等)控制在理想范围内并维持稳定。5) 神志清楚,能配合研究。6) 签署知情同意书。

排除标准:1) 存在严重的认知功能障碍或其他原因而无法交流者;2) 存在其他对生活质量具有严重影响的慢性疾病,如恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、严重的肝肾疾病、脑卒中等;3) 研究者判断患者依从性差,无法按要求完成研究;4) 研究者认为不适合入选者。

首先按照是否选用中药治疗,将心力衰竭患者分为两组,即西医常规治疗组、西医常规治疗+中药组。同时根据心力衰竭患者的分级、疾病演变规律、Markov 模型的应用条件,将心力衰竭患者划分为纽约心力衰竭分级 I、II、III、IV、全因死亡 5 种状态^[18]。在疾病演变中,这 5 种状态不在一个时期同时存在,但可以:1) 停在原状态保持不变;2) 随着疾病进展,转移到其他状态;3) 通过不同的干预措施,在状态间相互转换。其中全因死亡为吸收态,即全因死亡的患者不能向其他状态转移。

2.2 Markov 周期的确定

将整个研究期限划分为若干个相等的时间周期,每个时间周期称为 Markov 周期。在每个周期内,不同状态可以相互转化。根据 Markov 预测原理,周期越短,预测的越精确,但周期的设定需要结合专业知识确定。此外决定循环周期长短的另一个主要因素为转移概率。国内外心力衰竭患者的随访周期以 6 个月为多见,因此我们把模型的周期定为 6 个月。以北京市人均期望寿命 80 岁作为参考,纳入人群按照平均年龄 60 岁计算,分析 20 年预测结果变化。其中 Markov 模型假设每个阶段结束时所有的状态转移同时发生,而事实上转移过程在一个阶段内是逐步发生,平均发生转移的时间约为半个 Markov 周期的长度。Markov 模型的该假设可能会导致对吸收态期望生存的高估,对非吸收态期望生存的低估。因此,本研究使用半圈校正以减少该假设所造成的误差,即假设状态转移发生在每个阶段的中间,在状态转移的初始阶段赋予当前状态效用值的一半,将另一半赋值给相应的转移状态,以校正前后的结果。

2.3 Markov 模型状态转移概率的确定

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。转移概率的准确与否直接关系到模型的稳定和结果的变化。常用确定状

态转移概率的方法有以下几种^[21]：已发表资料、权威资料、综述、Meta 分析资料、Ad. hoc 资料、专家估计、个人经验确定等。本研究中，Markov 状态转移概率估计主要基于既往研究终点指标的发生率，并转化为转移概率。计算公式： $P = 1 - e^{-r \cdot t}$ 。其中，P 为“转移概率”，r 为“发生率”，t 为时间间隔。

2.4 Markov 周期的资源消耗

Markov 模型周期的资源消耗为每个周期内干预的成本，成本包括间接成本、直接成本及隐性成本。间接成本是指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心力衰竭的真正疾病负担。因为心力衰竭使患者及其家属均离开其工作岗位，导致提供给患者的医疗照顾所产生的经济负担沉重。直接医疗成本指用于治疗、预防的成本，常包括住院费、药费、诊疗费、检查费、手术费、康复费等。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，如患者交通、伙食、住宿等。因此，由心力衰竭造成的经济损失是双重的。隐性成本是指患者及其家属在肉体和精神上的痛苦及担忧。因此心力衰竭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。国外相关研究基于 Markov 模型对心力衰竭的研究中多用直接成本作为总成本，例如有研究者将研究费用分为住院费用、门诊就医费用、检查费及药费费用^[22-23]。

2.5 健康效用值的确定

健康效用值是反应人们对某一健康状态的偏好程度，反映的是个体的主观感受，取值一般为 0（死亡）~1（完全健康），可理解为任何疾病状态与完全健康状态的转换系数，疾病状态越糟糕，效用值越低，当某种状态比死亡还差时效用值为负。负效用值由于发生心血管事件时患者生存质量的短期下降造成的，可以通过未发生事件患者的基础效用值扣除发生事件患者的效用值获得。其中纽约分级 I 级效用值为 0.815，II 级为 0.720，III 级为 0.590，IV 级为 0.508^[24]。此外心力衰竭诊断 12 个月以后，患者的健康效用值每年减少约 0.008^[24]。鉴于导致效用值根本的差距是人种和治疗措施的差异，本研究基础健康效用值在参考国外研究的同时，主要参考同质人群的欧洲多维健康量表（EQ-5D）^[24] 指数得分。

2.6 Markov 模型的建立

结合心力衰竭患者的状态划分、转移概率、效

用值、周期，构建治疗组和对照组研究队列的 Markov 模型。通过 Tree Age Pro 2011 软件分析 20 年（40 个周期）的心力衰竭的终点事件的发生率、人均累计获得的质量调整生命年、总成本等。对获得结果分别从技术效度、外部效度、表面效度、预测效度检验进行分析。其中技术效度检验主要是用敏感性分析等方法来验证模型的技术准确性。外部效度检验是通过比对国外同期研究终点指标获得。表面效度检验是通过咨询心力衰竭领域专家对心力衰竭模型状态划分、转移概率、效用值确定、研究结果是否合理等相关问题获得。预测效度检验主要是通过模型的预测结果和研究队列真实随访结果相比较获得。

3 小结

本文主要从 Markov 模型的应用原理、心力衰竭防治的意义、中医药防治心力衰竭的优势及疗效评价形式进行了阐述。以中医药防治心力衰竭为例，分析了 Markov 模型具体的应用过程及 Markov 模型应用的重要前景。鉴于国内缺乏中医药防治心力衰竭长期观察的大样本资料，需要借鉴国外文献，对转移概率有一定的影响。此外心力衰竭状态划分与临床心力衰竭患者患病还是有差异的，心力衰竭患者多伴有导致心力衰竭的基础病，此外常合并慢性呼吸系统疾病、慢性肾脏病、脑血管疾病等，这些疾病状态会导致效用值评估的差异。此外周期的划分，可能会随着心力衰竭，尤其是 III 期以上心力衰竭状态的迅速变化，出现评估误差。针对存在的问题，在运用 Markov 模型进行中医药防治心力衰竭疗效评价时需要进行中医药防治心力衰竭患者较大样本的随机对照试验，并且尽可能延长随访周期，可对模型的外部效度有很好的评价作用，在运用该模型进行远期预后评价时参考性更强。此外家庭护理是心力衰竭患者治疗的重要措施之一，要针对此类治疗措施进行成本效果的分析。

参考文献

- [1] 吴晶,黄泰康. 马尔科夫模型及其在药品经济预测中的应用 [J]. 中国药房, 2005, 16(14): 1049-1050.
- [2] LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHONET M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [J]. Circulation, 2009, 119(3): 480-486.
- [3] MIRRA M, VITULANO G, VIRTUOSO N, et al. Heart failure in a dedicated outpatient clinic: results after 58 month follow-up. Can it be enough? [J]. Transl Med Uni

- Sa, 2014, 19(11) : 59-62.
- [7] 潘光明, 邹旭, 盛小刚, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭的优势和切入点 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(4) : 44-45.
- [8] 李君, 刘强, 刘保延. 古代中医评价疗效的患者报告 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8) : 900-902.
- [9] LI X, ZHANG J, HUANG J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12) : 1065-1072.
- [10] 余学庆, 李建生. 中医临床疗效评价现状与思考 [J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(1) : 16-19.
- [11] 张军平, 吕仕超, 朱亚萍, 等. 病证结合模式下的中医药临床疗效评价着力点 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(6) : 956-959.
- [12] 赖世龙, 胡镜清, 郭新峰. 循证医学与中医药临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(1) : 1-6.
- [13] 王承龙, 王少丽, 史大卓. Markov 模型在冠心病血瘀证疗效评价中的应用探讨及研究展望 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(4) : 782-784.
- [14] MARU S, BYRNES JM, CARRINGTON MJ, et al. Long-term cost-effectiveness of home versus clinic-based management of chronic heart failure: the WHICH? study [J]. J Med Econ, 2017, 20(4) : 318-327.
- [15] BARAS SHREIBATI J, GOLDBERGER-FIEBERT JD, BANERJEE D, et al. Cost-effectiveness of left ventricular assist devices in ambulatory patients with advanced heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(2) : 110-119.
- [16] BANKA G, HEIDENREICH PA, FONAROW GC. Incremental cost-effectiveness of guideline-directed medical therapies for heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(13) : 1440-1446.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 张攀, 谢洋, 李建生, 等. 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 [J]. 中医杂志, 2015, 56(7) : 562-565.
- [20] MCKEE PA, CASTELLI WP, MCNAMARA PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the framingham study [J]. N Engl J Med, 1971, 285(26) : 1441-1446.
- [21] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 83.
- [22] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志, 2014, 55(14) : 1258-1260.
- [23] COWPER PA, DELONG ER, WHELLAN DJ, et al. Economic effects of beta-blocker therapy in patients with heart failure [J]. Am J Med, 2004, 116(2) : 104-111.
- [24] 龚幼龙. 社会医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 68.
- [25] 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. PMID: 21935312.
- [26] ADEMI Z, PASUPATHI K, LIEW D. Cost-effectiveness of eplerenone compared to usual care in patients with chronic heart failure and NYHA class II symptoms, an Australian perspective [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(18) : e3531.
- [27] BERG J, LINDGREN P, MEJHERT M, et al. Determinants of utility based on the EuroQol five-dimensional questionnaire in patients with chronic heart failure and their change over time: results from the Swedish Heart Failure Registry [J]. Value Health, 2015, 18(4) : 439-448.

Application of Markov Model in Clinical Study on Prevention and Treatment of Heart Failure by Chinese Medicine

WANG Qiang¹, WANG Chenglong², WANG Shaoli³

(1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100102; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT The Markov model is a random mathematical model that predicts trends based on the current state and trends of some variables. Through the efficacy evaluation model of the combination of diseases and syndromes, the Markov model can be used to dynamically simulate the evolution of heart failure and observe the long-term efficacy and quality-adjusted life years of Chinese medicine intervention in heart failure, and to analyze the cost of Chinese medicine for preventing and treating heart failure. The efficacy evaluation model based on the Markov model can be applied to the clinical research of Chinese medicine in the prevention and treatment of heart failure and provide a basis for the decision analysis of Chinese medicine.

Keywords Markov model; heart failure; efficacy evaluation

(收稿日期: 2017-09-14; 修回日期: 2018-01-11)

编辑: 邓 媛