

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00804

多状态 Markov 模型在慢性肾脏病分级预后研究中的应用

刘 迅^{1,2}, 凌 莉³, 王 成¹, 陈珠江¹, 石成钢¹, 唐 骅¹, 娄探奇^{1*}

1. 中山大学附属第三医院肾内科, 广州 510630

2. 华南理工大学生物工程学院, 广州 510640

3. 中山大学医学统计与流行病学系, 广州 510080

[摘要] **目的:**探讨慢性肾脏病(CKD)患者的 CKD 各期进展情况,构建初步的分级预后多状态 Markov 模型。**方法:**对 272 例 CKD 随访病例进行回顾性研究,建立包含 CKD1 期、CKD2 期、CKD3 期、CKD4 期、CKD5 期、死亡/终末期肾病期 6 个状态的 Markov 模型,探讨患者的分级预后。**结果:**平均观察年限 2.0 年。CKD1-2 期转移的概率为 9.2%/年,CKD2-3 期转移的概率为 10.9%/年,CKD3-4 期转移的概率为 13.2%/年,CKD4-5 期转移的概率为 16.1%/年,CKD5 期-死亡/终末期肾病转移的概率为 47.1%/年。以多状态 Markov 模型预期本队列今后 50 年处于 CKD1 期的平均时间为 11.1 年,处于 CKD2 期的平均时间为 7.8 年,处于 CKD3 期的平均时间为 5.4 年,处于 CKD4 期的平均时间为 2.5 年,处于 CKD5 期的平均时间为 1.0 年,预期平均寿命或肾存活期为 27.8 年。**结论:**应根据 CKD 不同分期的预后及其影响因素评估患者病情和指导临床治疗。

[关键词] 多状态 Markov 模型;慢性肾脏病;预后

[中图分类号] [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2009)07-0804-04

Application of Markov model in studying graded prognosis of chronic kidney disease

LIU Xun^{1,2}, LING Li³, WANG Cheng¹, CHEN Zhu-jiang¹, SHI Cheng-gang¹, TANG Hua¹, LOU Tan-qi^{1*}

1. Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yet-sun University, Guangzhou 510630, China

2. College of Biology Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640

3. Department of Medical Statistics and Epidemiology, Sun Yet-sun University, Guangzhou 510080

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the progression of chronic kidney disease (CKD) in CKD patients and to establish a Markov model for graded prognosis of CKD. **Methods:** A total of 272 CKD patients were retrospectively investigated. A Markov model consisting of six states (CKD1 stage, CKD2 stage, CKD3 stage, CKD4 stage, CKD5 stage as well as death/ end-stage renal disease [ESRD] stage) was established. **Results:** The mean follow-up period was 2.0 years. Transition rates from CKD1 stage to CKD2 stage, from CKD2 stage to CKD3 stage, from CKD3 stage to CKD4 stage, from CKD4 stage to CKD5 stage and from CKD5 stage to death/ESRD stage were 9.2%/year, 10.9%/year, 13.2%/year, 16.1%/year, and 47.1%/year, respectively. The Markov model estimated that the mean duration of CKD1 stage, CKD2 stage, CKD3 stage, CKD4 stage, CKD5 stage and death/ESRD stage in our cohort were 11.1 years, 7.8 years, 5.4 years, 2.5 years and 1.0 years, respectively. The mean renal survival time or dialysis free period was 27.8 years. **Conclusion:** Evaluation of severity and the treatment of CKD patients should be done according to the prognoses of CKD patients at different stages.

[KEY WORDS] multi-state markov model; kidney disease, chronic; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(7):804-807]

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是世界范围的公共健康问题。虽然近年来陆续有关于 CKD 预后的研究发表,但关于 CKD 分级预后的研究不多,而且以往对 CKD 预后影响因素的研究多采用经典的统计学方法(如 Logistic 回归、COX 模型等方法)。经典的生存分析方法应用于疾病研究时,只

能分析两个病情阶段之间的时间(如无 CKD→终末期肾病的时间),不足以全面分析 CKD 发生发展的复杂过程。多状态 Markov 模型^[1]自 20 世纪 80 年代被应用于慢性疾病的发展状态,可以提供有关各种疾病状态之间相互转换的概率,这样就大大提高了流行病学调查数据的使用效率。但因其数据处理

[收稿日期] 2008-11-01 **[接受日期]** 2009-02-07

[作者简介] 刘 迅, 博士, 主治医师. E-mail: naturestyle@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 020-85252881; E-mail: lou. tq@163.com

分析难度大,通用性比较差,目前尚未见将其运用于CKD分级预后情况的报道。本研究运用多状态Markov模型探讨CKD的分级预后情况,并成功算出了CKD分期预后的预期结果。

1 对象和方法

1.1 研究对象 对2002年6月至2008年5月共计6年期间在中山大学附属第三医院肾内科门诊随访的CKD患者的门诊留档病历资料进行回顾性分析,以连续随访累计超过1年且资料完整的慢性肾脏病病例入选,合计272例。慢性肾脏病的诊断根据NKF-DOQI指南^[2]。

1.2 资料收集、整理和复核 通过查询患者的门诊留档病历获得资料,并从中山大学附属第三医院门诊信息查询系统和检验结果综合查询系统查询,以及电话联系病例补充相关资料。所有资料经核对后输入EXCEL数据表。随访内容:(1)一般项目:姓名、性别、年龄、基础肾病类型、高血压病史,使用药物情况;(2)体检:血压、身高、体重;(3)实验室检查:随访第1年记录尿常规、血白蛋白、尿素氮、肌酐。每年记录患者预后和血白蛋白、尿素氮、肌酐水平。

1.3 状态划分 确定一个6状态模型,包括5个瞬间状态(CKD1期、CKD2期、CKD3期、CKD4期、CKD5期)和1个吸收状态[死亡/终末期肾病(ESRD)期(复合状态)]。慢性肾脏病病例死亡原因由病例主管医生和本项目组专门人员联合确定。ESRD定义:病例接受血液透析、腹膜透析治疗持续时间超过3个月,或已行肾移植治疗。CKD的分期参照K/DOQI指南标准^[2],肾小球滤过率[GFR,单位为 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] ≥ 90 为CKD1期,60~89为CKD2期,30~59为CKD3期,15~29为CKD4期, <15 为CKD5期。GFR通过MDRD1方程^[2]计算。

1.4 统计学处理 多状态Markov模型是一种非参数的离散型时间序列分析方法,通过对随机过程在不同时刻所处的状态之间的变化规律,预测这一过程在下一时刻和下几个时刻所处状态。本课题资料的描述性分析采用SPSS 15.0软件完成。Markov模型计算采用TreeAge Pro 2008软件。其他资料整理和计算采用EXCEL 2003软件完成。

2 结果

2.1 患者基线资料 男154例,女118例,平均年龄 (42.4 ± 17.8) 岁。体质量指数 $(22.2 \pm 4.0) \text{ kg/m}^2$ 。肾脏基础病变为慢性肾小球肾炎 149例

(54.8%),高血压肾病 30例(11.0%),狼疮肾炎 27例(9.9%),糖尿病肾病 21例(7.7%),多囊肾 4例(1.5%),其他 41例(15.1%)。本组病例收缩压 $(129 \pm 21) \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),舒张压 $(79 \pm 13) \text{ mmHg}$ 。76.5%合并蛋白尿,39.7%合并血尿,31.2%合并高血压。基线肌酐为 $(117.82 \pm 89.53) \mu\text{mol/L}$,基线GFR为 $(87.06 \pm 59.58) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。入组时处CKD1期 121例(44.5%),处CKD2期 71例(26.1%),处CKD3期 44例(16.2%),处CKD4期 28例(10.3%),处CKD5期 8例(2.9%)。66.9%患者于随访期接受阻断肾素血管紧张素系统治疗。

2.2 预后情况 随访满1年 122例(44.8%),随访满2年 86例(31.7%),随访满3年 35例(12.9%),随访满4年 16例(5.9%),随访满5年及以上 13例(4.8%)。平均观察年限 (2.0 ± 1.2) 年。观察期内有16例(5.9%)病例因各种原因停止复诊。观察期内有14例病例达到观察终点。具体为:维持性血液透析 7例,肾移植 2例,维持性腹膜透析 2例,死亡 3例。具体死因为:重症肺炎 2例,感染性休克 1例。以观察病例的实际预后作寿命表,CKD各状态间转移频数矩阵见表1,病例各状态间转移概率矩阵见表2。提示除了随着时间进展,病例肾功能呈逐渐下降趋势外,在CKD2~CKD5期,1年后均有部分病例肾功能向好的方向转变,提示慢性肾脏病病例肾功能经过较长时间后仍有一定的可逆性。CKD1-2期、CKD2-3、CKD3-4、CKD4-5、CKD5期-死亡/终末期肾病转移的概率分别为9.2%/年、10.9%/年、13.2%/年、16.1%/年、47.1%/年。

表1 病例各状态间转移频数矩阵

Tab 1 Transition frequency matrix between different stages of CKD patients

| Stage | CKD1 | CKD2 | CKD3 | CKD4 | CKD5 | Dead/ESRD |
|-----------|------|------|------|------|------|-----------|
| CKD1 | 194 | 20 | 3 | 0 | 0 | 1 |
| CKD2 | 15 | 115 | 16 | 0 | 0 | 1 |
| CKD3 | 2 | 9 | 67 | 12 | 0 | 1 |
| CKD4 | 0 | 0 | 7 | 42 | 10 | 3 |
| CKD5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 | 8 |
| Dead/ESRD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

2.3 预期本队列今后50年的预后 病例处于CKD各状态概率见表3。提示该队列人群随着时间的延长,处于CKD1-5期的概率均逐渐减少,处于死亡或ESRD期的概率逐渐增加。Markov队列分析结果见表4。提示该队列今后50年的平均寿命或肾存活

期为 27.8 年。慢性肾脏病病例的 Markov 决策树模型见图 1。用 Markov 队列模拟法估算,该队列今后处于 CKD1 期的平均时间为 11.1 年,处于 CKD2 期的平均时间为 7.8 年,处于 CKD3 期的平均时间为 5.4 年,处于 CKD4 期的平均时间为 2.5 年,处于 CKD5 期的平均时间为 1.0 年。提示随着病例肾功能分期的进展,处于该期的平均时间相应减少。

表 2 病例各状态间转移概率矩阵

Tab 2 Transition probability matrix between different stages of CKD patients

| Stage | CKD1 | CKD2 | CKD3 | CKD4 | CKD5 | Dead/ESRD |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| CKD1 | 0.890 | 0.092 | 0.014 | 0 | 0 | 0.004 |
| CKD2 | 0.102 | 0.782 | 0.109 | 0 | 0 | 0.007 |
| CKD3 | 0.022 | 0.099 | 0.736 | 0.132 | 0 | 0.011 |
| CKD4 | 0 | 0 | 0.113 | 0.678 | 0.161 | 0.048 |
| CKD5 | 0 | 0 | 0 | 0.059 | 0.471 | 0.471 |
| Dead/ESRD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表 3 病例处于 CKD 各状态概率

Tab 3 Transition probability at each observation point of different stages of CKD patients

| Time (year) | CKD1 | CKD2 | CKD3 | CKD4 | CKD5 | Dead/ESRD |
|-------------|------|------|------|------|------|-----------|
| 0 | 0.45 | 0.26 | 0.16 | 0.10 | 0.03 | 0.00 |
| 1 | 0.42 | 0.26 | 0.17 | 0.09 | 0.03 | 0.02 |
| 2 | 0.41 | 0.26 | 0.17 | 0.08 | 0.04 | 0.05 |
| 3 | 0.39 | 0.25 | 0.17 | 0.08 | 0.03 | 0.08 |
| 4 | 0.37 | 0.25 | 0.17 | 0.08 | 0.03 | 0.10 |
| 5 | 0.36 | 0.24 | 0.17 | 0.07 | 0.03 | 0.13 |
| 6 | 0.35 | 0.24 | 0.16 | 0.07 | 0.03 | 0.15 |
| 7 | 0.34 | 0.23 | 0.16 | 0.07 | 0.03 | 0.17 |
| 8 | 0.33 | 0.23 | 0.16 | 0.07 | 0.03 | 0.19 |
| 9 | 0.31 | 0.22 | 0.15 | 0.07 | 0.03 | 0.21 |
| 10 | 0.30 | 0.22 | 0.15 | 0.07 | 0.03 | 0.24 |
| 20 | 0.23 | 0.16 | 0.12 | 0.05 | 0.02 | 0.42 |
| 30 | 0.17 | 0.12 | 0.09 | 0.04 | 0.02 | 0.56 |
| 40 | 0.13 | 0.09 | 0.07 | 0.03 | 0.01 | 0.67 |
| 50 | 0.09 | 0.07 | 0.05 | 0.02 | 0.01 | 0.76 |

表 4 Markov 队列分析各状态平均时间

Tab 4 Mean duration of different statuses of Markov cohort analysis

| Time (year) | Total | CKD1 | CKD2 | CKD3 | CKD4 | CKD5 | Dead/ESRD |
|-------------|-------|-------|------|------|------|------|-----------|
| 0 | 1.00 | 0.45 | 0.26 | 0.16 | 0.10 | 0.03 | 0.00 |
| 1 | 0.98 | 0.42 | 0.26 | 0.17 | 0.09 | 0.03 | 0.00 |
| 2 | 0.95 | 0.41 | 0.26 | 0.17 | 0.08 | 0.04 | 0.00 |
| 3 | 0.92 | 0.39 | 0.25 | 0.17 | 0.08 | 0.03 | 0.00 |
| 4 | 0.90 | 0.37 | 0.25 | 0.17 | 0.08 | 0.03 | 0.00 |
| 5 | 0.87 | 0.36 | 0.24 | 0.17 | 0.07 | 0.03 | 0.00 |
| 6 | 0.85 | 0.35 | 0.24 | 0.16 | 0.07 | 0.03 | 0.00 |
| 7 | 0.83 | 0.34 | 0.23 | 0.16 | 0.07 | 0.03 | 0.00 |
| 8 | 0.81 | 0.33 | 0.23 | 0.16 | 0.07 | 0.03 | 0.00 |
| 9 | 0.79 | 0.31 | 0.22 | 0.15 | 0.07 | 0.03 | 0.00 |
| 10 | 0.76 | 0.30 | 0.22 | 0.15 | 0.07 | 0.03 | 0.00 |
| 20 | 0.58 | 0.23 | 0.16 | 0.12 | 0.05 | 0.02 | 0.00 |
| 30 | 0.44 | 0.17 | 0.12 | 0.09 | 0.04 | 0.02 | 0.00 |
| 40 | 0.33 | 0.13 | 0.09 | 0.07 | 0.03 | 0.01 | 0.00 |
| 50 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Total | 27.81 | 11.09 | 7.79 | 5.43 | 2.48 | 1.02 | 0.00 |

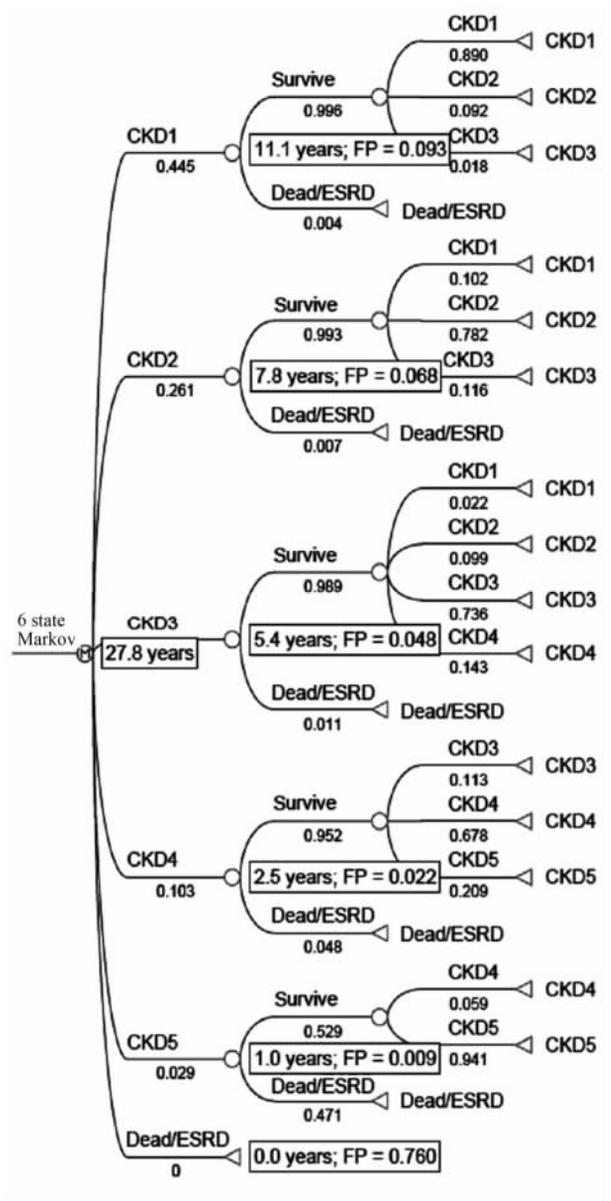


图 1 Markov 决策树模型

Fig 1 Markov cycle tree structure

Ⓜ: Markov cycle tree

3 讨论

在慢性疾病的纵向预后研究中,许多研究资料呈现多状态、多阶段进程的特点,具有一定复杂性。如何从临床随访资料中提取更多的信息是临床和流行病学界急需解决的问题。多状态 Markov 模型可以提供有关各种疾病状态之间相互转换的概率^[3]。由于 Markov 模型涉及的运算复杂,常需计算机对具体研究进行编程^[4],使临床工作者难以掌握。就算成功编写了程序,程序也无通用性,很难推广,这在一定程度上限制了其使用。为方便使用,Treeage 公司开发了 TreeAge Pro 软件,以进行 Markov 模型决策树的构建和分析。朱彩蓉等^[5]运用 TreeAge Pro 软件,对慢性

患者建立三状态 Markov 模型,计算出慢性患者的平均预测寿命和处在不同状态的平均预测时间。由于 Markov 模型涉及数据繁多,随着研究状态数量、影响因素数量、状态间的转移增多,样本数据及计算量均急剧增加。在实际应用中,时常需要根据实际情况对基本数据进行处理,如对一些状态进行合并;规定状态间只能渐进,不能逆转;规定无吸收态(硬终点状态)等^[6]。本课题对慢性肾脏病进行六状态 Markov 模型研究,状态转变有可逆性,因此本课题数据进行 Markov 模型分析处理的难度很大。本课题用 Tree-Age Pro 软件进行数据分析的反复测试,最终在不作任何数据修改处理的前提下,成功算出慢性肾脏病分期预后的预期结果。

目前关于慢性肾脏病分级预后的研究不多。美国一项研究调查了 82 例 CKD4-5 期病例,前瞻性观察 2 年,发现病例进入 ESRD 期或死亡的发生率为 43%^[6]。Taal 等^[7]对 35 例 CKD4-5 期患者进行研究,平均观察 12.4 个月,结果发现 63% 患者进入 ESRD 期。一项对 39 550 例 CKD3-4 期患者的研究^[8]发现西班牙裔患者进入 ESRD 期的机会为 1.22%/年,而非西班牙裔白种人患者进入 ESRD 期的机会为 0.67%/年。一项对 39 031 例 CKD3-4 期患者的研究^[9]发现 CKD3 期(早期)、CKD3 期(晚期)和 CKD4 期患者死亡率分别为 9.6%/年、14.1%/年和 19.4%/年。一项对 23 例青少年 CKD 患者[平均 GFR 为(51±27) ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]的研究^[10],前瞻性随访 3 年,发现 GFR 每年下降速度为 5.6 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹。Johnson 等^[11]对 6 541 例 CKD3 期以上患者进行 5 年回顾性研究,发现患者进入 ESRD 期的机会为 1.6%/年,死亡率为 11.4%/年。最近,Orlando 等^[12]对 1 553 例 CKD 患者进行回顾性研究,采用 COX 模型计算,以进展到 CKD 下一期和死亡作为联合终点,结果发现患者处于 CKD1 期的中位时间为 1 149 d,处于 CKD2 期的中位时间为 1 206 d,处于 CKD3 期的中位时间为 1 158 d,处于 CKD4 期的中位时间为 794 d。上述研究结果提示经典的生存分析方法(如 Logistic 回归、COX 模型等方法)应用于慢性肾脏病研究时存在不足,如主要针对中重度肾损害(CKD3-5 期)患者,研究的观察终点一般单一如进入 ESRD 期或死亡等,不能全面分析慢性肾脏病发生发展的复杂过程。本课题利用先进的统计学方法,全面分析了 CKD1-5 期及死亡/终末期肾病各期之间相互转换的概率,同时证实慢性肾脏病病例肾功能经过较长时间后仍有一定的可逆性。本课题应用多状态 Markov 模型预期本队列今后 50 年处于 CKD1 期的平

均时间为 11.1 年,处于 CKD2 期的平均时间为 7.8 年,处于 CKD3 期的平均时间为 5.4 年,处于 CKD4 期的平均时间为 2.5 年,处于 CKD5 期的平均时间为 1.0 年,预期平均寿命或肾存活期为 27.8 年,这在以往研究中未见报道。

CKD 的分期定义明确,已广为接受。多状态 Markov 模型在有效处理纵向预后研究资料方面有独到优势,以多状态 Markov 模型研究 CKD 的分期预后对于临床医生和患者家属更准确地了解 CKD 的病情具有重要价值。

[参 考 文 献]

- [1] 万崇华,方积乾,周文清,秦学军. 纵向生命质量资料分析的 Markov 过程法及其应用[J]. 中华流行病学杂志,1999,20:162-165.
- [2] 美国 NKF-K/DOQI 工作组. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M]. 王海燕,王梅主译. 北京:人民卫生出版社,2003:37-75.
- [3] 潘海燕,孔丹莉,胡利人,丁元林. 多状态统计模型在慢性病流行病学研究中的应用进展[J]. 中国卫生统计,2007,24:440-443.
- [4] 熊林平,曹秀堂,孟岳良,郭祖超. 临床随访资料的 Markov 模型构建与应用研究[J]. 第二军医大学学报,1999,20:359-361. Xiong L P, Cao X T, Meng Y L, Guo Z C. Construction and application of Markov model for follow-up data[J]. Acad J Sec Mil Med Univ,1999,20:359-361.
- [5] 朱彩蓉,倪宗瓚. Markov 状态转移模型在慢性患者平均寿命预测中的应用[J]. 中国卫生统计,2004,21:212-214.
- [6] Serrano A, Huang J, Ghossein C, Nishi L, Gangavathi A, Madhan V, et al. Stabilization of glomerular filtration rate in advanced chronic kidney disease; a two-year follow-up of a cohort of chronic kidney disease patients stages 4 and 5[J]. Adv Chronic Kidney Dis,2007,14:105-112.
- [7] Taal M W, Sigrist M K, Fakis A, Fluck R J, McIntyre C W. Markers of arterial stiffness are risk factors for progression to end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease stages 4 and 5[J]. Nephron Clin Pract,2007,107:c177-c181.
- [8] Peralta C A, Shlipak M G, Fan D, Ordoñez J, Lash J P, Chertow G M, et al. Risks for end-stage renal disease, cardiovascular events, and death in Hispanic versus non-Hispanic white adults with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol,2006,17:2892-2899.
- [9] Tseng C L, Kern E F, Miller D R, Tiwari A, Maney M, Rajan M, et al. Survival benefit of nephrologic care in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. Arch Intern Med,2008,168:55-62.
- [10] Furth S L, Cole S R, Fadrowski J J, Gerson A, Pierce C B, Chandra M, et al. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol,2007,22:265-271.
- [11] Johnson E S, Thorp M L, Yang X, Charansonney O L, Smith D H. Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD[J]. Am J Kidney Dis,2007,50:559-565.
- [12] Orlando L A, Owen W F, Matchar D B. Relationship between nephrologist care and progression of chronic kidney disease[J]. N C Med J,2007,68:9-16.