

基于 POMDP 的不稳定心绞痛中西医结合治疗方案优化研究

冯妍¹ 徐浩² 刘凯³ 周雪忠³ 陈可冀²

摘要 **目的** 初步优化中西医结合防治不稳定心绞痛(unstable angina, UA)的综合治疗方案。方法基于部分可观察的马尔科夫决策过程模型(Partially Observable Markov Decision Process, POMDP)的方法,选择气虚、血瘀、痰浊 3 个主要证候要素,对 UA 住院患者的诊治情况进行深层次数据挖掘、分析,客观评价 UA 中西医结合的疗效。**结果** UA 气虚证、血瘀证、痰浊证患者的推荐治疗方案依次为:硝酸酯类+他汀类+氯吡格雷+血管紧张素 II 受体阻滞剂+肝素类+黄芪+党参+茯苓+白术(ADR = 0.85077869);硝酸酯类+阿司匹林+氯吡格雷+他汀类+肝素类+当归+红花+桃仁+赤芍(ADR = 0.70773000);硝酸酯类+阿司匹林+他汀类+血管紧张素转换酶抑制剂+栝蒌+薤白+半夏+陈皮(ADR = 0.72509600)。**结论** 本研究基于 POMDP 优化了 UA 的治疗方案,可作为进一步规范和制定中西医结合治疗 UA 方案的参考。

关键词 部分可观察马尔科夫决策过程;不稳定心绞痛;治疗方案优化

Optimized Treatment Program for Unstable Angina by Integrative Medicine Based on Partially Observable Markov Decision Process FENG Yan¹, XU Hao², LIU Kai³, ZHOU Xue-zhong³, and CHEN Ke-ji² 1 Department of General Practice, Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing (100029), China; 2 Department of Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China; 3 School of Computer and Information Technology, Beijing Jiaotong University, Beijing (100044), China

ABSTRACT **Objective** To initially optimize comprehensive treatment program for treating and preventing unstable angina (UA) by integrative medicine (IM). **Methods** Based on partially observable Markov decision process model (POMDP), we chose 3 syndrome elements, i.e., qi deficiency, blood stasis, and phlegm turbidity from UA inpatients. The efficacy of treating UA by IM was objectively assessed by in-depth data mining and analyses. **Results** The treatment programs for UA patients of qi deficiency syndrome, blood stasis syndrome, and phlegm turbidity syndrome were recommended as follows: nitrates + statins + clopidogrel + angiotensin II receptor blockers + heparins + *Astragalus membranaceus* + *Condonopsis* + poria and large-head atractylodes rhizome (ADR = 0.85077869); nitrates + aspirin + clopidogrel + statins + heparins + *Astragalus membranaceus* + safflower + peach seed + red peony root (ADR = 0.70773000); nitrates + aspirin + statins + angiotensin-converting inhibitors + snakegourd fruit + onion bulb + ternate pinellia + tangerine peel (ADR = 0.72509600). **Conclusion** As a POMDP based optimized treatment programs for UA, it can be used as a reference for further standardization and formulation of UA program by integrative medicine.

KEYWORDS partially observable Markov decision process; unstable angina; optimized treatment program

基金项目:国家中医药行业科研专项项目(No. 201007001);北京市科技计划重大项目(No. D08050703020801)

作者单位:1.首都医科大学附属北京安贞医院全科医学科(北京 100029);2.中国中医科学院西苑医院心血管科(北京 100091);3.北京交通大学计算机与信息技术学院(北京 100044)

通讯作者:徐浩, Tel: 010-62875599, E-mail: xuhaotcm@gmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.07.0878

不稳定心绞痛(unstable angina, UA)是介于劳力性稳定型心绞痛与急性心肌梗死和猝死之间的临床状态^[1]。近年来中西医结合 UA 的治疗取得了丰富的经验和显著成果。然而,如何更科学地评价不同临床治疗建议的临床疗效,如何将许多个性化治疗方法转换为有一定标准可循的治疗方案仍是目前的问题。

马尔科夫决策过程模型(Partially Observable Markov Decision Process, POMDP)的治疗方案优化是利用一定的科学计算方法,在诸多治疗方案中找到治疗效果最佳、最经济和最方便的临床治疗方案的过程^[2-4]。从大量积累的临床数据中发现和提炼中西医结合临床治疗经验,从而形成一定的经验知识,不仅能够验证中西医结合已有的经验和理论,而且可能发现新的治疗经验。本研究以临床实际中大规模的、无外部对照的观察性临床数据为基础,尝试用数据挖掘方法来寻找和发现优化的治疗方案。

资料与方法

1 诊断标准 UA 诊断标准参照中华医学会心血管分会 2000 年发布的“不稳定性心绞痛诊断和治疗建议”^[5],根据心绞痛发作的性质、特点,结合发作时典型心电图改变、运动平板心电图、Holter、心肌核素扫描、冠脉造影结果及危险因素等综合判断,以提高诊断的准确性。中医辨证标准参照中国中西医结合学会心血管学会冠心病中医辨证标准^[6]及《中医内科学》^[7]胸痹心痛辨证标准。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;既往有陈旧性心肌梗死或经冠脉造影证实至少有 1 支冠脉狭窄 $\geq 50\%$;UA 为西医第一诊断的住院患者;年龄、性别、用药、合并疾病不限;签署知情同意书。排除标准:经检查证实为其他心脏疾病;1 年随访有发生终点事件。终点事件标准:(1)主要终点指标:心血管死亡、非致命性心肌梗死、血运重建术(包括介入治疗、冠脉搭桥);(2)次要终点指标:脑卒中、因 ACS 再住院、心功能不全和其他血栓并发症。

3 一般资料 选择 2009 年 9 月—2011 年 2 月在卫生部中日友好医院(589 例)、中国中医科学院西苑医院(362 例)、中国中医科学院广安门医院(298 例)、中国中医科学院望京医院(97 例)、北京中医药大学附属东直门医院(193 例)、北京市中西医结合医院(121 例)、首都医科大学附属北京中医医院(186 例)、首都医科大学附属北京安贞医院(42 例)、首都医科大学附属北京同仁医院(43 例)、北京大学附属人民医院(41 例)、怀柔区中医医院(138 例)、通州区中

医医院(102 例)UA 住院患者,共计有效病例 2 212 例。

4 观察指标及方法 按照统一设计数据采集流程进行 UA 患者临床信息的采集、核查、补充、预处理及数据挖掘和分析。利用中医临床个体化诊疗研究数据平台,通过临床信息采集系统,由经过培训考核合格的临床研究人员采集患者的全部住院信息,并输入数据库,再由北京交通大学计算机学院专业人员对数据进行转换、提取、清洗、分析。中医证候按照《中医诊断学》^[8]及《中医证候鉴别诊断学》^[9]进行规范,如将痰浊壅滞证、痰浊壅盛证、痰湿阻滞证统一为痰浊证。将证候分解成基本的证候要素,如气阴两虚证分解成的基本证候要素为气虚、阴虚。如遇到难于分辨和区分的证型,在专家指导下并参考文献讨论解决。电话随访患者入组 1 年后终点事件发生情况。

为了简化数据,挖掘共性规律,把处方核心用药作为分析对象,核心中药及西药处方的提取应用复杂网络的挖掘方法。将 UA 患者的五大主症:胸闷、胸痛、心悸、气短、乏力分为无、轻、中、重四个等级,观察患者在住院期间主症的变化情况,入院后每隔 1~2 天观察 1 次,每例患者观察 5 次,应用聚类分析的方法统一患者证候。

5 统计学方法 利用 Oracle 9.0 g 工具对人口学资料、一般临床特点、证候、及治疗用药数据进行转换、加载,一般资料采用频数统计分析。中西医治疗方案的优化利用北京市科学技术委员会重大项目“中医药防治重大疾病临床规律的挖掘与验证”所构建的数据挖掘平台,由北京交通大学数据挖掘人员利用工具进行 POMDP 挖掘分析。临床最大效益值(average discounted reward, ADR)的水平以主症改善程度为标准,评价不同治疗方案的临床疗效。

结 果

1 UA 患者证候分布情况 2 212 例 UA 患者中,常见的证候要素依次为血瘀(1 931 例,87.30%)、气虚(1 140 例,51.54%)、痰浊(1 059 例,47.88%)、阴虚(412 例,18.63%)、气滞(148 例,6.69%)、阳虚(65 例,2.94%)、热(60 例,2.71%)、血虚(23 例,1.04%)。

2 中药及西药核心处方(图 1-3,表 1,2) 由于模型对患者数量的要求,本研究主要分析冠心病 UA 患气虚、血瘀、痰浊三种证候要素患者的治疗方案情况。选用复杂网络聚类方法筛选这三种证候要素的中医核心处方及中药,节点最密集处为处方中最核心

讨 论

随着结合医学发展的进步,中西医结合临床治疗方案的优化研究受到越来越多的学者关注。临床方案优化是采用一定的方法,对中医临床方案进行改进,以达到中医临床方案应用目标的过程。目前常用的方法主要有经验方案优化推广和应用数据挖掘的数学模型进行优化两种思路^[10]。

经验方案优化推广的目标在于将某些专家或临床医生的经验方案通过现代医学研究的方法如 RCT 等进行研究,证明其可靠性和实用性,为相关领域的治疗方案优化提供参考证据。这种思路从方案优化设计上较为严格,有很高的说服力,并且其研究的优化方案是源自于既定的治疗方案。然后病例采集、病例观察等一系列的临床研究过程所带来的人力和物力的投入都是非常大的,这就增加了研究的成本,使许多临床应用很好的方案很难被发现和研究。此外,伴随着这种思路的较为严谨的研究过程,使研究结果的适用条件收到了严格的限制。在临床实践中,患者的疗效受多种复杂因素的影响,是多种药物或干预手段共同作用的结果,这就使经验方案的外推性受到了一定的限制。

应用数据挖掘的数学模型进行优化目前在临床中已有了多方面的尝试,最为常见的是一种动态规划策略的方法。它的目的在于应用运筹学中的最优化技术,在众多的方案中寻求最佳方案。它的数据来源于真实世界的临床数据,数据的采集是与临床过程平行进行的,只要提前制定一定的数据录入规范,整个数据的获取并不需要大规模的采集过程,时间的主要花费是数据的运算过程,这就大大节约了研究的成本和时间的消耗,便于方案的不断优化。并且,这种动态的优选过程是采用了人机结合的模式,严格的数学运算是与人工的经验评价同时进行的。实际过程中可以结合专家共识和评估,选取计算机给予的多个最优治疗方案中的一个,对应给予最合适的患者。这个过程也可以用于方案的发现,为经验方案的总结提供一个科学合理的运算验证过程,这对未来的研究是非常有意义的。POMDP 模型是在俄国数学家 Markov 提出的马尔科夫过程的基础上改进完成的一种动态决策模型^[11]。Hauskrecht M 等^[12]将 POMDP 应用于缺血性心脏病治疗计划中,成功地为不少病例进行了决策。Maillart M 等^[13]利用此模型对乳腺癌患者进行 X 光检查的频率和治疗方案选择从成本-收益的角度做了分析。Zhang J 等^[14]为前列腺穿刺活组织检查的相关决策建立了 POMDP 模型。这些探索都为 POMDP

模型解决医学领域的序列决策问题提供了实践基础。本研究选取该研究策略用于 UA 患者中西医结合治疗方案优化研究,是一次方法学上的探索和尝试。

根据 POMDP 模型的建模要求,本研究将模型模拟临证的动态决策过程进行建模,根据 UA 患者症状的缓解程度及远期发生终点事件的情况作为疗效评价的指标进行最优化方案的选择,并同时评估原始治疗方案的核心组方,将其中最优的原始治疗方案提取出来,作为 UA 某一证候要素类型患者制定治疗方案的基本的优化建议,供临床参考。

结果提示,在临证过程中,对于不同证候要素类型的 UA 患者多应用硝酸脂类药物扩张血管;他汀类药物由于其可减少斑块基质的降解、减轻炎症反应、稳定斑块,并且这种作用不受患者血脂水平的影响,目前研究比较多^[15],临床应用也较广泛。这两种药物在不同证候要素患者的核心处方中均有推荐。另外,在初步优化的方案结果中发现,针对气虚和血瘀证患者均加用了氯吡格雷及肝素类抗凝药物,以加强改善血管狭窄,痰浊和血瘀证患者加用阿司匹林;在使用影响血栓的药物基础上,对气虚、痰浊证患者重点加用了血管紧张素 II 受体阻滞剂或血管紧张素转换酶抑制剂以扩张血管、减轻心脏负荷。然而,在不同证候 UA 中,西药应用的差异与证候是否有关? 其临床意义如何? 这些尚有待于进一步深入研究。

中药联合应用的优化核心处方的揭示带给了我们新的思考。基于现有数据,应用 POMDP 模型方法比较相同证候要素且无远期事件患者处方,发现气虚患者应用黄芪+四君子汤去甘草,血瘀患者应用桃红等药,痰浊患者应用栝蒌薤白半夏汤加减,在临床实践中有更好的疗效。《中医内科学》^[7]中“胸痹心痛篇”中心气不足证推荐用保元汤(人参、黄芪、肉桂、甘草、生姜),血脉痹阻证推荐血府逐瘀汤(桃仁、红花、生地、当归、赤芍、柴胡、枳壳、甘草、川芎、牛膝、桔梗),痰浊闭阻证推荐用栝蒌薤白半夏汤加味(栝蒌、薤白、半夏等),我们此次得出的结论基本与此相符,这也说明了 POMDP 的方法应用于治疗方案优化过程中的可靠性,可以作为初步的优化方案为建立临床方案的参考,并为临床路径提供最基本的核心处方,随着病例数的增多,方案将进一步得到完善。

需要说明的是,本研究使用的这种严格的数学比较方法观察治疗方案的近期和远期疗效,从而发现的初步优化方案,受患者例数、观察指标、随访时间等限制,其推广价值有待应用现代医学的研究方法如病例对照实验做回顾性的归纳比较,或者进行大规模、多中

心、大样本 RCT 临床试验来进一步验证,增加更高的循证医学依据。然而,在临床实际纷繁复杂的数据中,患者的综合疗效受到多种因素的影响,这种方案优化思路在疗效比较、治疗方案筛选中意义还是很大的,为我们提供了一种基于临床实际数据优化临床治疗方案的方法,值得进一步研究。

(致谢:本课题临床病例采集得到以下医院及研究人员的大力支持,在此谨致谢忱。中国中医科学院西苑医院史大卓、李立志、高铸焯、郝瑞席;卫生部中日友好医院史载祥、黄力;北京中医药大学尚青华、邱禹、罗静、孟一;中国中医科学院广安门医院胡元会;北京中医药大学东直门医院鲁卫星、王显;首都医科大学附属北京中医医院刘红旭、赵含森;北京市中西医结合医院吴红金;首都医科大学附属同仁医院李田昌、史旭波、肖洁;首都医科大学附属安贞医院吕树铮;北京大学附属人民医院王少杰;中国中医科学院望京医院霍艳明;通州区中医医院周红梅;怀柔区中医医院孙久林、曲畅;北京交通大学张小平、潘溪水。)

参 考 文 献

[1] 陈灏珠主编.实用内科学[M]. 第 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 10.

[2] Sondik EJ. The optimal control of partially observable Markov processes [D]. Stanford: Department of Electrical Engineering, Stanford University, 1971: 1.

[3] Smallwood RD, Sondik EJ. The optimal control of partially observable Markov processes over a finite horizon [J]. Operations Res, 1973, 21 (5): 1071 - 1088.

[4] Sondik EJ. The optimal control of partially observable Markov processes over the infinite horizon:

discounted costs [J]. Operations Res, 1978, 26 (2): 282 - 304.

[5] 中华医学会心血管病学分会.不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295 - 304.

[6] 中国中西医结合学会心血管病学会.冠心病中医辨证标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(5): 257.

[7] 王永炎主编. 中医内科学[M]. 第 6 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 108 - 115.

[8] 邓铁涛主编. 中医诊断学(修订版) [M]. 上海: 上海科技出版社, 2007: 94.

[9] 姚乃礼主编. 中医证候鉴别诊断学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 19.

[10] 谢雁鸣,王永炎,翁维良. 中医临床方案优化的思路与方法探析[J]. 世界科学技术: 中医药现代, 2008, 10 (1): 22 - 26.

[11] 安小妹,凌莉.Markov 模型在生命统计中的研究进展 [J]. 中国卫生统计, 2007, 24(4): 436 - 439.

[12] Hauskrecht M, Fraser H. Planning treatment of ischemic heart disease with partially observable Markov decision processes [J]. Artif Intell Med, 2000, 18(3): 221 - 244.

[13] Maillart LM, Ivy JS, Ransom S, et al. Assessing dynamic breast cancer screening policies [J]. Operations Res, 2008, 56(6): 1411 - 1427.

[14] Zhang J, Denton BT, Balasubramanian H, et al. Optimization of PSA screening policies: a comparison of the patient and societal perspectives [J]. Med Decis Making, 2012, 32(2): 337 - 349.

[15] Feng Y, Zhang JC, Xi RX. Theoretical exploration on clinical significance of inflammation factors in acute coronary syndrome from pathogenic toxin [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(4): 307 - 312.

(收稿:2012 - 03 - 28 修回:2013 - 03 - 05)

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅