doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.049

基于马尔科夫链的医疗决策 *

王 頔[1] 马 磊[1] 陈 宇[1] 江一峰[1] 耿 娜[2] 祝延红[1△]

（1 上海交通大学附属第一人民医院 科研处 上海 200080；2 上海交通大学 机械与动力工程学院 上海 200240）

摘要：在临床实践中，医生和患者均面临决策，由于医生和患者个体知识经验的局限性，仅依赖个人经验的决策判断难以全面评估治疗方案的好坏，而通过马尔科夫链模型可以帮助医生和患者对复杂疾病建立抽象模型，便于对疾病的各治疗效果进行决策分析。马尔科夫链模型是处理离散事件的随机过程，通过当前设定的信息，预测将来的情况。本文总结了马尔科夫链在医疗决策中的应用的基本原理，梳理了在医疗决策领域常用的马尔科夫链模型的分类，针对医疗决策的特点探讨不同类型马尔科夫链的矩阵法、队列法以及蒙特卡洛模拟分析方法的适用范围和优缺点。针对疾病进展的三状态模型以及是否使用某药物的实际决策案例，分析比较队列法与蒙特卡洛模拟法的具体应用，总结归纳队列法与蒙特卡洛模拟法的优缺点。

关键词：马尔科夫链；医疗决策；队列法；蒙特卡洛模拟法

中图分类号：R-05；R-058 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2017)11-2185-05

A Medical Decision Making Study based on Markov Chain Model*

WANG Di[1], MA Lei[1], CHEN Yu[1], JIANG Yi-feng[1], GENG Na[2], ZHU Yan-hong[1△]

(1 Department of Scientific Research, Shanghai First People's Hospital afflicted to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200080, China; 2 School of Mechanical Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT: When facing the decision-making situation, both the doctors and patients always felt confused. Due to the limitation of the doctors' and the patients' individual knowledge and experiences, it was difficult to assess the shortcomings and benefits of all the alternatives of the treatment especially when the disease was complicated and had a long history. However, Markov chain model, which was often employed to represent stochastic processes, that is, random processes which evolve over time, could assist doctors to compute and analyze the outcomes of all the therapies by establishing a mathematical model. Through the set information which was in the history, the Markov chain model can predict the future procession. In medical decision-making process, Markov chain models were particularly suited to simulate chronic diseases' progression. In this article, we described the basic principles of Markov chain model in medical decision-making, as well as the common types which were used in the decision making analysis on account of the characteristics of the profession. On the various situations of medical decision making, different methods, like matrix method, cohort analysis and Monte Carlo simulation were applied. According to a certain practical case, this paper gave a comprehensive description of how to use Markov chain model in making the right medical decisions on which medical treatment to choose. By comparing cohort analysis and Monte Carlo simulation, the advantages and disadvantages of cohort analysis and Monte Carlo simulation were summarized on various dimensions.

Key words: Markov Chain; Medical decision making; Cohort analysis; Monte Carlo analysis

Chinese Library Classification(CLC): R-05; R-058 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2185-05

前言

医生根据患者病情的严重程度帮助患者在各种治疗方案中进行取舍，决策出最佳诊疗方案的过程，即为医疗决策。由于医生、患者个体知识经验的局限性，尤其是年轻医生，难以全面评估治疗方案的好坏，在众多备选的治疗方案中选择最优方案。目前的临床决策大多数依靠临床经验，缺乏相对数据化的决策依据，而基于数学模型的决策分析[1]，可以通过全面考虑相关影响因素，进行定量的决策分析。这种通过数据化的结果评估发生各备选方案的发生概率，计算每个备选方案的的损益值的医疗决策方法，一方面，可以优化医生的决策，帮助年轻医生更好地利用以往循证医学的数据结果；另一方面，也为患者在进行医疗决策时，提供更多的决策依据。在医疗卫生领域，通过运用数学模型，抽象病程复杂而病史清晰的疾病，帮助各类决策者确定备选方案并预测备选方案的结果，做出最合适的选择，不失为减少医疗事故、提高医疗质量、缓和医患矛盾的新尝试。

目前，常用的模型有决策树和 Markov 链模型。传统的决策树模型通过模拟各种事件与决策随时间变化而产生的各种结果，可以计算出每个选择支的结果，适合短期内有结果而无反复的疾病，在急性疾病或慢性疾病的短期干预评估中较为常用[2]。

* 基金项目：国家自然科学基金重点项目（71432007）

作者简介：王頔（1989-），硕士研究生，研究方向：卫生政策评估，电话：15216617305，E-mail：oasiswang@126.com

△ 通讯作者：祝延红，硕士研究生，研究员，研究方向：医院管理，E-mail：yanhongzhu@163.com

（收稿日期：2016-05-10 接受日期：2016-05-31）

俄国数学家马尔可夫创立 Markov 链模型，用来描述和预测分子在密闭容器中的状态。该模型使用数学分析的方法来研究自然过程，由于其具限制条件少、预测准确、模拟过程方便，在模型建立之初便逐渐运用于包括水文、气象、地震预测等各领域，目前在生产存贮系统、质量控制、制造系统调度控制、计算机网络系统控制等工业、企业、制造业领域均已得到广泛运用[4]。Markov 模型最早进入医疗领域可以追溯到上世纪 70 年代[5]，主要用于慢性疾病的进程发展过程的研究[6-9]，后发展到对健康干预措施的卫生经济学评估领域[10]。在医疗决策领域，决策者通常考虑资源(成本)和健康干预措施的结果(效用)，Markov 模型是随时间发展的随机过程，通过调整可以解决成本或效果贴现的折扣问题，与传统的标准决策树模型相比，计算方便更有优势[11]。Markov 链模型通过将资源的使用和健康结果，归于模型中各独立的状态，利用设定的以往信息，通过模拟疾病在各状态间的进展，个体在状态进行转移，预测将来时间内的状态，得到最终结果，可以评估自然史清楚的疾病和与某健康干预措施有关的长期成本和结果，适于慢性疾病的研究[3]。

1 Markov 链模型的基本原理

根据疾病对健康的影响建立多个独立的健康状态(Markov 状态)，在一定时间(周期)内，模拟不同状态相互间的转移，通过既往信息的设定，拟合疾病的发展过程，多次循环模拟每个状态上的资源消耗和健康结果，计算出疾病发展相关的结果值[12]。

2 在医疗决策中运用 Markov 链模型的步骤

2.1 根据疾病自然史建立 Markov 状态，并确定各状态的相互转换

实际运用中，根据疾病自然史和决策需要，将待研究的目标疾病划分为多个独立的健康状态即 Markov 状态[13]。如为了模拟慢性肾功能不全的进程，根据慢性肾脏疾病临床实践指南中对于肾小球滤过率 eFRR 的分级[14]，将慢性肾病划分为六个不同的健康状态(图 1)[15]。其中，状态 6 死亡是吸收态，吸收态的特征是改状态为循环终点且不向其它状态转移。除死亡外，也可根据疾病的不可逆性，将病情比较严重、几乎不可逆转的某种状态作为吸收态。相关状态间可能发生转移，但应根据专业知识和具体的决策需要，确定那些状态可以相互转移。

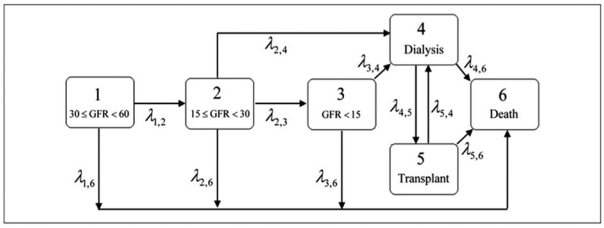

图 1 六状态慢性肾病的 Markov 链模型

Fig.1 A 6-state Markov chain model for individuals with chronic kidney disease

Note: eGFR, glomerular filtration rate.

2.2 确定循环周期及各状态间的转移概率

根据疾病的发展进程将目标疾病划分周期，即为循环周期。在开始时，需规定各状态起始值，后各状态按照既定的转移概率，或进入到可转移的其它状态，或继续留在原状态。通常根据疾病进程规定周期长短，在整个寿命周期内都可能发生的慢性疾病，常用 1 年作为一个循环周期；而急性传染性疾病则规定 1 月为一个循环周期。在实际运用中，根据疾病进程，循环周期的设置可以灵活机动，其长短也可及时调整，如在起病阶段，可定义 1 个月的循环周期，如此经过 3 个周期的急性阶段，当疾病进行到稳定期时，可调整循环周期为 3 个月。

2.3 确定各状态的效用值及其在每个周期中的资源消耗

在医疗决策中，为了方便对各种备选方案进行比较，一般采用可量化的结果指标。效用、效果、效益三者均可作为结果指标，在多数研究中通常采用经过权重调整的质量调整生命年 QALYs 表示健康干预措施的效果[16]。因为 QALYs 是基于个体偏好，同时兼顾不同健康状态下的期望寿命和生存质量的指标，各健康状态的 QALY 为 0-1 之间的数值，1 表示完全健康状态，死亡则为 0。

2.4 计算估计疾病发展过程的效用和费用值

若 n 个状态，则研究对象在每个周期内存活的时间为，ts 为 s 状态停留时间，确定循环周期内各状态的分布概率，在结束时，所有循环周期上的停留时间之和为期望寿命结果，结合研究疾病各状态的健康效用和费用值，计算出每个循环周期内的结果指标和消耗的费用成本。在此处需要注意对于以往发生的费用和效果，需要考虑贴现。通常采用贴现率反应，WHO 规定的卫生技术评估贴现率为 3%，但也可根据实际情况选择合适值，但在对模型进行灵敏度分析时，应对贴现率进行分析。

3 Markov 链模型的分类与分析方法

3.1 Markov 链模型的分类

根据时间是否连续、状态是否离散，可将多状态 Markov 链模型可分为时间连续状态连续 Markov 链、时间连续状态离散 Markov 链、时间离散状态连续 Markov 链、时间离散状态离散 Markov 链四种类型；根据转移概率是否依时间变动，可分为非齐次以及齐次 Markov 链模型。

当条件不允许无法选择时间连续的 Markov 链模型时，为了使模拟结果更接近连续 Markov 链模型，则可以使用半循环校正调整结果。半循环校正的原理是：假设患者数目时不变，在真实情况下，患者会随着疾病的发生、发展进入不同的疾病阶段，而非离散 Markov 链模型中假设的每个循环一开始的时间点。半循环校正假设患者平均在每个循环的中间进出不同的状态，进而更接近真实情况[17-19]。一般循环时间长度越长，越需要引入半循环校正。但是，不同的 Markov 链模型分类标准之间存在着交叉，在实际的医疗决策中，针对不同的决策问题，应根据具体问题选择适合的 Markov 链模型[20]。

3.2 Markov 模型的分析方法

因为疾病的进展随时间变化，为了更好地模拟实际问题的决策过程，通常采用依时的 Markov 链模型。目前，Markov 链模型的分析主要有矩阵法、队列模拟以及 Monte Carlo 模拟三种方法。

3.2.1 矩阵法 矩阵法常用于齐次 Markov 链，即在转移概率固定不变时，根据常量转移概率矩阵用矩阵进行计算。该方法相对简单，转移概率固定，不能随时间调整转移概，且考虑因素

不够全面,模拟结果单一,故其应用范围常常受限。

3.2.2 **队列模拟法** 队列模拟法可直观地表示 Markov 链的过程与结果,是较为常用的 Markov 链分析方法。根据模型中各状态上的分布概率和状态之间的转移概率计算 n 个周期后队列成员在各状态的分布。队列模拟法的转移概率可为常量,也可为随时间改变的函数,基于 Markov 假设(即无记忆性)根据系统中各状态间已给定的转移概率进行模拟[21]。队列模拟法分析结果易于理解,又相对灵活,故应用范围较广。

以某疾病进展为例,将目标疾病分为无症状、进展、死亡三个独立状态,其中死亡为吸收状态,状态间的转换如图 2。

假设一个由 1000 个患者组成的队列按预计进入模型。通常整个队列在开始时在模型的零时刻处于无症状状态,n 个循环后,个体进入不同的状态。不论转移概率是否随时间发生改变,每个循环后,患者在每个 Markov 模型状态的分布(表 1),即多个循环后可以模拟最终每个状态中各有多少患者。

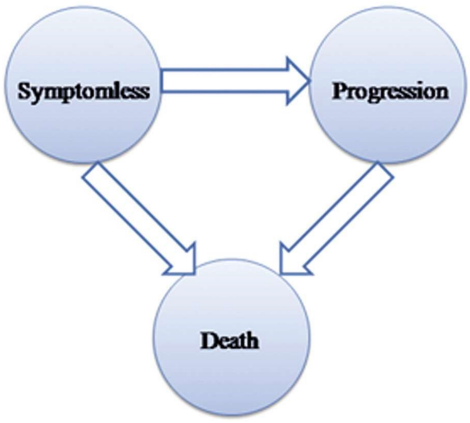

图 2 三状态的疾病模型

Fig.2 A three-state disease model

表 1 1000 个患者的队列模拟结果

Table 1 The results of a 1000 cohort analysis

Cycle	State			Total
	Symptomless	Progression	Death	
0	1000	0	0	1000
1	976	10	14	1000
2	943	28	29	1000
3	902	52	46	1000
4	854	79	67	1000
5	799	109	92	1000
6	740	139	121	1000
7	678	168	154	1000
8	614	195	191	1000
9	551	218	231	1000
10	488	237	275	1000

模拟 44 循环周期后,各状态的患者分布情况,如图 3(a)所示,在模型预测 15 个周期后,不使用药物治疗组只有 20%的队列患者处于无症状状态,而 22%的患者处于疾病恶化状态,58%的患者死亡。相比较图 3(b),使用药物治疗组 38%的患者在 15 个循环后处于无症状状态,16%处于疾病恶化状态,46%的队列患者死亡。

本例中 Markov 链模型可以预测患者状态的转移,随着各类数据的收集完善,Markov 模型在各种慢性病的预测中将发挥更重要的作用。

3.2.3 Monte Carlo **模拟法** 也称计算机模拟法,其本质是基于计算机产生的 " 随机数 " 模拟求解,通过随机试验去求解出最接近的最优值。典型的 Monte Carlo 模拟为一系列离散时间分布的随机样本,根据 Markov 链模型转换概率随机地决定个体的每一步(或一个循环)走向,模拟大量的个体样本进行分析。

在研究是否使用药物干预措施的例子中(见图 4),根据给定的转移概率,分别使用队列模拟和 Monte Carlo 模拟计算增量成本效果比 ICER,表 4 则为示例采用两种模拟方法得到的结果。队列模拟与 Monte Carlo 模拟后增量成本效果比分别为 7931 ￡/QALYs、8059 ￡/QALYs,虽然两者结果略有差异,但差异在α=0.05 时,无统计学意义。

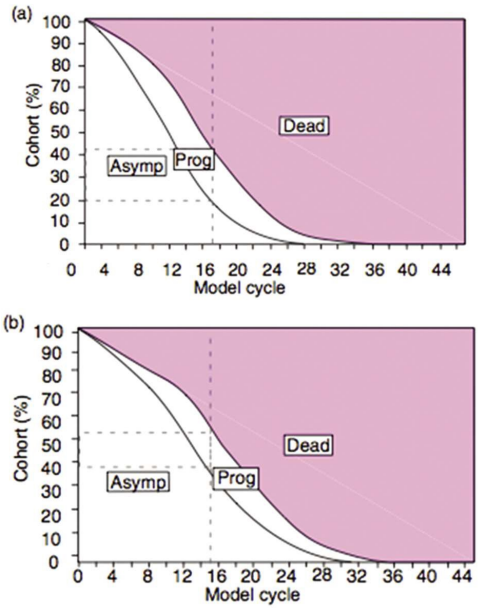

图 3 队列模拟 44 周期后各状态患者分布

Fig.3 Cohort analysis of patients distribution in each state after 44 cycles

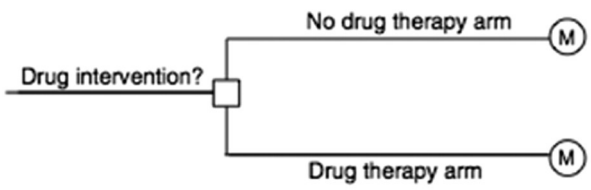

图 4 是否需要用药的决策模型

Fig.4 The decision model: Should drug therapy be implemented

Note: M=Markov model of disease progression.

Monte Carlo 模拟较接近疾病发展的实际情况，并能估计结果的变异程度，但需要借助计算机软件才能进行[22,23]。与队列模拟相比，Monte Carlo 模拟方法根据事件的时间顺序自然随机，没有固定的循环周期；当需求超过的供给时，在 Monte Carlo 模拟中通过允许个体(患者)或资源(医院病床)的交互，给出模型参数的估计值的可能取值范围。Monte Carlo 模拟不可能在任意两种情况下给出同样的结果，没有队列模拟法精确。如果同时采用两种方法模拟，即使模拟结果具有较大的均值，这两种方式的模拟应该差距也应不显著或差值很小。表 3 为队列模拟和 Monte Carlo 模拟优缺点的总结[24-27]。

表 2 队列模拟与 Monte Carlo 模拟结果

Table 2 The results of cohort analysis and Monte Carlo simulation

Strategy	Cohort analysis		Monte Carlo simulation	
	Cost(￡)	QALYs	Cost(￡)	QALYs
Treatment 1	9264.897	7.756	9258	7.74
Treatment 2	16155.440	8.625	16108	8.59
D-value	6890.544	0.869	6850	0.85
ICER	7931/QALYs		8059/QALYs	

表 3 队列模拟和 Monte Carlo 模拟法的比较

Table 3 The comparison of Cohort analysis and Monte Carlo simulation

Items	Cohort analysis vs. Monte Carlo Simulation
Characteristics	
Memoriless	Both are memoriless.
Individual and environment	Monte Carlo simulation can deal with more complex situation.
Individual or mutual recourses	Monte Carlo simulation is better.
Risk to compare	Monte Carlo simulation is better.
Capability for multitask	Monte Carlo simulation is better
Cycles	Monte Carlo simulation is more flexible.
Capability for unknown	Monte Carlo simulation is better.
Validity and authenticity	Monte Carlo simulation is better.
Techniques	
Time for establishment	Cohort analysis is more time-consuming.
Time for validation	Cohort analysis is more time-consuming.
Time for running	Cohort analysis is more time-consuming.
Complexity of the model	Monte Carlo simulation model is more complex.
Data requirements	Monte Carlo simulation needs more specific data than cohort analysis.
Professional software	Both of them need professional software, like Tree Age Pro.

尽管 Markov 链有诸多优点，但也有其局限性。模型假设前提为无记忆性[28,29]，但在具体医疗决策中，由于慢性疾病的转归通常与既往史有关，故需要进行技术处理，规避模型与实际情况的不一致[30]。这就要求可能会对模型产生重要影响的既往史包含在模型状态中，同时根据专业知识合理设定 Markov 状态。另外，无论队列法还是 Monte Carlo 模拟法，都需利用专业软件(如 AgeTree Pro)进行模拟，在一定程度上限制了 Markov 链在医疗决策领域中的推广。

相信随着医院信息化的普及，伴随各种医疗记录互联互通，数字医疗、远程医疗的兴起，慢性疾病大数据的管理日趋完善，利用云计算平台建立 Markov 链模型可以帮助决策者更科学、有效的进行医疗决策。

参 考 文 献(References)

[1] Buxton MJ, Drummond MF, van Hout BA, et al. Modeling in Economic Evaluation: an Unavoidable Fact of Life[J]. Health Economics, 1997, 6(3): 217-227

[2] 王彦, 马利庄, 褚娜, 等. 基于决策树的代偿期和失代偿期肝硬化自动诊断的方法[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(1): 126-128, 140
Wang Yan, Ma Li-zhuang, Zhu Na, et al. Diagnostic Method Based on Decision Tree for Compensated and Decompensated Liver Cirrhosis[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008, 8(1): 126-128, 140

[3] Eddy DM. Technology assessment: the role of mathematical modeling. In: Mosteller F, editor. Assessing Medical Technologies. Washington, DC: National Academy Press[M]. 1985: 144-153

[4] Kulkarni V G. Modeling and Analysis of Stochastic Systems[M]. CRC Press, 1996

[5] Wei XJ, Xiong LH, Wan M, et al. Application of Markov Chain Monte Carlo Method Based Modified Generalized Likelihood Uncertainty Estimation to Hydrological Models[J]. Journal of Hydraulic Engineering, 2009, 40(4): 464-473

[6] Chiang CL. Introduction to Stochastic Process in Biostatistics [M]. New York: Welly, 1968

[7] Levington A, Schulman J, Kammerman L, et al. A Probability Model of Headache Recurrence [J]. Journal Chronic Disease, 1980, 53: 407-412

[8] Hillis A, Maguire M, Hawkins MS, et al. The Markov Pro cess as a General Method for Nonparametric Analysis of Right-censored Medial Data[J]. Journal Chronic Disease, 1986, 39(8): 595-604

[9] Silverstein MS, Alber DA, Hadler NM, et al. Prognosis in SLE: Comparison of Markov Model to Life Table Analysis [J]. Journal Clinical Epidemiology, 1988, 41: 623-633

[10] Kay R. A Markov Model for Analyzing Cancer Markers and Disease States in Survival Studies[J]. Biometrics, 1986, 42: 855-865

[11] Longini IM, Clark WS, Byers RH, et al. Statistical Analysis of the Stages or HIV Infection Using a Markov Model [J]. Statistical Medicine, 1989, (8): 831-843

[12] Andrew Briggs, Mark Sculpher. An Introduction to Markov Modeling for Economic Evaluation [J]. Pharmacoeconomics, 1998, 13 (4): 397-409

[13] Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision-making: A Practical Guide [J]. Medical Decision Making, 1993, 13: 322-338

[14] Foucher Y, Mathieu E, Saint Pierre P, et al. A Semi-Markov Model Based on Generalized Weibull Distribution with an Illustration for HIV Disease[J]. Biometrical journal, 2005, 47(6): 825-833

[15] National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification: Kidney Disease Outcome Quality Initiative[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(Suppl 2): 17-31

[16] Alexander Begun, Andrea Icks, Regina Waldeyer, et al. Identification of a Multistate Continuous-Time Nonhomogeneous Markov Chain Model for Patients with Decreased Renal Function [J]. Medical Decision Making, 2013, 33: 298-306

[17] Meira-Machado L F, de UÑa-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, et al. Multi-state models for the analysis of time-to-event data[J]. Statistical Methods in Medical Research, 2008

[18] Lachlan Standfield, Tracy Comans, Paul Scuffham, et al. Markov Modeling and Discrete Event Simulation in Health Care: A Systematic Comparation [J]. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2014, 30(2): 1-8

[19] Brennan A, Chick SE, Davies R. A Taxonomy of Model Structures for Economic Evaluation of Health Technologies [J]. Health Economics, 2006, 15: 1295-1310

[20] Drummond M, Sculpher M, Torrance G, et al. Economic Evaluation using Decision Analytic Modelling. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs[M]. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005

[21] Sweeting M J, Farewell V T, De Angelis D. Multistate Markov models for disease progression in the presence of informative examination times: An application to hepatitis C [J]. Statistics in Medicine, 2010, 29(11): 1161-1174

[22] Nicky J Welton, A E Ades. Estimation of Markov Chain Transition Probabilities and Rates from Fully and Partially Observed Data: Uncertainty Propagation, Evidence Synthesis, and Model Calibration[J]. Medical Decision Making, 2005, 25: 633-645

[23] Javier Mar, María Sainz-Ezkerra, Erika Miranda-Serrano, et al. Calculation of Prevalence with Markov Models: Budget Impact Analysis of Thrombolysis for Stroke [J]. Medical Decision Making, 2008, 28: 481-490

[24] Gordon Hazen, Zhe Li. Cohort Decomposition for Markov Cost-Effectiveness Models[J]. Medical Decision Making, 2011, 31: 19-34

[25] Mehmet U S Ayvaci, Jinghua Shi, Oguzhan Alagoz, et al. Cost-Effectiveness of Adjuvant FOLFOX and 5FU/LV Chemotherapy for Patients with Stage II Colon Cancer[J]. Medical Decision Making, 2013, 33: 521-532

[26] Joost van Rosmalen, Mehlika Toy, James F A, et al. Mathematical Approach for Evaluating Markov Models in Continuous Time without Discrete-Event Simulation [J]. Medical Decision Making, 2013, 33: 767-779

[27] Bolch G, Greiner S, de Meer H, et al. Queueing networks and Markov chains: modeling and performance evaluation with computer science applications[M]. John Wiley & Sons, 2006

[28] Plablo Escandell-Montero, Milena Chermisi. José M, et al. Optimization of Anemia Treatment in Hemodialysis Patients via Reinforcement Learning[J]. Artificial Intelligence in Medicine, 2014, 62: 47-64

[29] Luo S. Joint analysis of stochastic processes with application to smoking patterns and insomnia[J]. Stat Med, 2013, 32(29): 5133-44

[30] Cortese G, Andersen P K. Competing Risks and Time-Dependent Covariates[J]. Biometrical Journal, 2010, 52(1): 138-158