

# 离散事件仿真模拟的基本组成元素及其在药物经济学评价中的应用实例分析<sup>Δ</sup>

赵子影<sup>1,2\*</sup>, 彭六保<sup>1,2#</sup>, 曾小慧<sup>1,2</sup>, 万小敏<sup>1,2</sup>(1.中南大学湘雅二医院药学部,长沙 410011;2.中南大学湘雅医学院药学院,长沙 410013)

中图分类号 R956 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)06-0483-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.02

**摘要** 目的:阐述离散事件仿真模拟(DES)的基本组成元素,为DES在药物经济学中的应用提供参考。方法:参考国内、外相关文献,介绍DES的基本组成元素及运行,与Markov模型相比较,并结合具体实例阐述DES在药物经济学中的运用。结果:DES能较好地模拟慢性疾病的进展过程,特别适用于对临床干预远期效果的决策评价。结论:运用DES进行药物经济学研究,可以丰富我国药物经济学研究内容。

**关键词** 离散事件仿真模拟;药物经济学;慢性疾病

## Basic Elements of Discrete Event Simulation and Case Analysis of Application of It in Pharmacoeconomics Evaluation

ZHAO Zi-ying<sup>1,2</sup>, PENG Liu-bao<sup>1,2</sup>, ZENG Xiao-hui<sup>1,2</sup>, WAN Xiao-min<sup>1,2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China;2.College of Pharmacy, Xiangya Medical School of Central South University, Changsha 410013, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To interpret the basic elements of discrete event simulation (DES), and to provide reference for the application of DES in pharmacoeconomics. METHODS: Domestic and foreign literatures were reviewed to introduce basic elements and operation of DES, which was compared with Markov model, and interpret the application of DES in pharmacoeconomics based on special example.RESULTS: DES could simulate the development of chronic disease, especially for decision-making evaluation of long-term clinical intervention. CONCLUSION: DES applied for pharmacoeconomic study is conducive to the development of pharmacoeconomics in China.

**KEY WORDS** Discrete event simulation; Pharmacoeconomics; Chronic disease

药物经济学是将经济学原理和方法应用于评价临床药物治疗过程,为临床医师制订合理、有效、经济的处方提供科学参考的一门科学。国际上对于一种新的药物是否能纳入“医保”或者常规用药范畴,越来越看重其是否具有成本-效果<sup>[1]</sup>。模型是一种数学分析方法,由目标人群和随时间不断变化的事件组成,其目的是评价某一医疗干预对健康结果的影响<sup>[2]</sup>,是药物经济学研究的核心部分,因为只有将实验数据应用于现实中才能反映临床实践<sup>[3]</sup>。在进行经济学分析和制订卫生

政策时需要模型来对疾病进展过程和给药过程<sup>[4-5]</sup>进行模拟。目前应用最为广泛的3种模型分别是决策树模型、Markov模型和离散事件仿真模拟(Discrete event simulation, DES)。

决策树模型是使用决策树进行构建模型和分析的典范,在数十年前将其应用于医疗问题中时已经意识到其结构死板且没有具体考虑时间<sup>[6]</sup>,此外该模型效果也较差,有时候需要多次重复计算。而Markov模型通过互斥的健康状态和状态间的转移模拟疾病的进展<sup>[7]</sup>,需要大量的状态来代表所有可能的

- [2] 金丕煊. 医用统计方法[M]. 2版. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 211-214.
- [3] 甘仰本, 汤雪琴, 廖征. 集中度和圆形分布法分析南昌市1985-2009年流行性乙型脑炎季节性分布[J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(8): 726.
- [4] 尤爱国, 康锴, 王海峰, 等. 应用集中度及圆形分布法分析河南省2004-2010年斑疹伤寒季节性分布[J]. 当代医学, 2012, 18(4): 158.
- [5] 常彩云, 徐淑慧, 耿兴义, 等. 应用集中度和圆形分布法分析济南市主要传染病的季节性特征[J]. 中国预防医学杂志

- 志, 2012, 13(2): 140.
- [6] 高秋菊, 张世勇. 圆形分布法分析石家庄市流行性腮腺炎发病的季节性和长期趋势[J]. 现代预防医学, 2012, 39(5): 1 081.
- [7] 彭丹冰, 赵燕. 应用圆形分布法探讨药品不良反应发生的时间规律[J]. 中国药房, 2011, 22(18): 1 714.
- [8] 彭六保, 原海燕, 朱运贵, 等. 输液反应分析研究及预防对策[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(9): 570.
- [9] 王继美, 张松贞, 张林. 我院60例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2006, 17(9): 690.

(收稿日期:2012-08-02 修回日期:2012-09-20)

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173028)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学和药物经济学。电话:0731-85292086。E-mail: zzy0722@126.com

# 通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:药剂学、临床药理学、药物经济学。电话:0731-85292086。E-mail: pengliubao@126.com

### 本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层  
电话:025-86816983 邮编:210018

并发症。在确定了Markov模型的结构、周期等之后,要对模型进行假设,一般模型假设可起到简化模型、方便运算的作用。虽然这些模型假设简化了模型运算,但是由于有些假设与临床实际不相吻合,影响了分析结果的可靠性<sup>[8]</sup>。

本文阐述模拟临床问题的一种更为自然灵活的方法——DES。与Markov模型相比,在对某一干预进行长期的评价时,DES的预测更为准确,且可以自动提供一个概率敏感度分析<sup>[9]</sup>,这点用Markov模型很难做到。本文首先详细介绍DES基本组成元素,接下来是运行该模型,然后是将其与Markov模型进行比较,最后介绍将其应用于药物经济学的—个范例。

## 1 DES

DES中的离散是指事件发生的时间是不连续的、随机的,事件是指在某一疾病过程中所有影响评价结果的且可能发生的事(如改变剂量、副作用等)。DES通过对某一疾病过程进行模拟,评价某一治疗干预的药物经济学影响。DES可以自然地灵活地模拟疾病进展过程,其基本组成元素如下:

### 1.1 主体

主体,作为DES的最主要元素,大多数情况下指的是患者。在整个模拟开始前,DES要明确说明所有影响疾病进程和干预疗效的因素(如性别、年龄、治疗史等)。成本和产出是决策树模型和Markov模型最主要的参数,不具体说明患者本人,这点与DES有显著性的区别。在DES开始运行之前对患者基本情况(如年龄、性别、疾病持续时间等)赋值,并且这些值在模型中随着事件的进展(如年龄增加、病情减轻、给药剂量增加等)而不断更新,同时也要根据需要进行详细说明各更新发生情况(如何时发生的、怎么发生的等)。

众所周知,药物经济学评价中—个重要的指标是患者的生命质量(Quantity of life, QOL)。DES中同样对QOL进行赋值,将其赋以—个简单的值用于调整生存期。其他模型参数(如模型运行时间和贴现率等)也要编入程序,并且在运行过程中根据需要自行变化。

### 1.2 事件

在整个模拟过程中需要说明所有可能发生的事件,如不良反应、改变给药剂量、并发症等。这样就很好地扩展了Markov模型中的“转移”问题,因为在患者的整个疾病进展过程中某一事件的发生并不意味着患者生命状态的变化。值得注意的是,这里的事件可以同时发生或按时间顺序发生,也可以重复发生,还可以通过影响患者的某一基本情况进而影响未发生的事件从而改变其疾病的进展过程,且上述各事件之间是互不影响的。事件的发生率可以从已获知的数据或所做的合理假设,通过构建相应的函数进行计算,函数的形式可以根据需要适当地变化。

### 1.3 时间

在运行模拟的时候要明确记录时间,由此分析人员可以根据需要用相关数据准确地计算各时间段,如患者的治疗时间(可能影响不良反应)、治疗时间(影响成本)、症状出现时间(决定QOL)、患者的生存期(可以进行适当地调整)等。时间的单位根据需要而定,可以是年、月、日,在非常紧急的情况下也可以是小时甚至是分钟。这些时间段都是相互独立的,这就是DES之所以是“离散”的原因。Markov模型要使用固定的周期,运行整个模型过程包含大量的周期,使整个运算过程变得非常复杂。DES根据所做的记录,清楚算出事件发生的具体时间,故不会造成大量不必要的计算,这也是该模拟之所以

高效的原因之一。

## 2 运行DES模型

运行DES的步骤与其他大多数模型方法类似<sup>[1]</sup>。利用人们开发的一些模拟软件包<sup>[10-11]</sup>(例如Arena)设计模拟过程,然后根据所记录的时间和—时间进行分析。目前正在使用的软件包已经可以有效地将所有的相关因素包括在内,其中运行模拟过程中需要大量的时间很可能是因为对Arena软件操作不熟练造成的。

将模型编入软件包并矫正以后,先设定初始条件(如年龄、性别等)和模拟的运行条件(如持续时间、时间单位、重复次数等),然后根据运行的结果对DES过程进行分析。值得注意的是,DES是对患者个体的—个随机模拟,并且软件通过随机抽样获得事件发生的概率及先后顺序,最早抽得的事件最先发生。现有技术条件下涵盖数以千计患者的模拟仅需几秒钟时间就可以得出结果,如—个涵盖2 000例躁狂症患者的例子<sup>[12]</sup>,模拟50次只需2.3 s。一些更为复杂的模拟(如美国全国范围内接种疫苗)可能需要数小时才能完成。

最后是敏感度分析,该步是基于基础数据和假设中的不确定性对结果所做的—步推断。结果—般连带着概率敏感度分析。需要指出的是,概率敏感度分析在DES中可以自动得出,这对目前使用较为广泛的药物经济学模型如Markov模型来说是较为困难的。

## 3 模型的比较

在选择模型的时候必须充分考虑模型的优缺点:(1)DES不需要固定的状态和周期,可以更灵活地处理现实中的问题。Markov模型通过互斥的健康状态和状态间的转移模拟疾病的进展<sup>[7]</sup>。(2)当Markov模型里面包含大量的状态时,其转移矩阵要求使用大量的数据,现实中大量的状态迫使分析变得复杂且难于理解。DES可以不需要大量的数据,且其中一些参数可能是直接来源于文献中报道的结果或是风险,但是其不像Markov模型—样可以重复假设,因此需要长期的记录数据。(3)DES可以自动进行概率敏感度分析,进而分析模型的有效性,这点使用Markov模型很难做到。(4)Markov模型先计算所有变量的平均值,然后根据平均值计算结果。DES通过随机抽样的形式估算结果,多次重复估算得出其结果的平均值,为模型的统计学不确定性提供信息,相比之下DES较为准确。(5)DES模型中多个事件的并行发生很容易处理,对于突发事件只需要在—多事件中加入1个事件即可。而在Markov模型中对于多个并行因素通常需要分层处理,从而大大增加模型的复杂程度。(6)Markov模型只关注成本和结果,而DES将影响疾病的所有因素都包括在内,这样将更为准确地估测某—医疗干预的经济学影响。

此外,DES也有很多缺点,如:耗时,需要多次重复计算,然而目前可用的减小方差法可以降低重复次数,进而减少耗时<sup>[13]</sup>;建立模型过程中很可能会误导分析人员加大信息需求量,增加分析过程的复杂性;数据不易获得,将其应用于医疗保障研究也存在—定的挑战,目前使用该模型的有腹腔镜手术<sup>[14]</sup>、胃癌<sup>[15]</sup>、肾病<sup>[16]</sup>、药物滥用<sup>[17]</sup>、早期乳腺癌<sup>[18-19]</sup>、肝脏移植<sup>[20]</sup>和抑郁症<sup>[21]</sup>等领域。

总的来说,Markov模型和DES都有缺点,在选择模型的时候要综合考虑,很多情况下要根据现实中的可用数据进行选择,还要根据分析人员对模型应用的熟练程度。只要数据充分,DES得出的结果可信度还是相对比较高的<sup>[22]</sup>。



## 4 DES应用实例

DES能较好地模拟慢性疾病的进展过程,特别适用于对临床干预远期效果的决策评价。该实例取自国外一个治疗绝经期妇女骨质疏松症的药物经济学研究。研究中有2种药品A和B。由上述可知,DES是对患者个体的研究,在模型开始运行之前要对所有患者的一些基本情况(如性别、年龄、之前的治疗史等)进行赋值,并且在模型运行过程中不断地对这些值进行更新;还要明确地规定治疗持续时间、停止治疗的规则、模型运行时间和成本-效果等参数的贴现率(后两者在运行过程中是可以变化的)。模型中骨质疏松症患者进入模型后面临多种可能的事件,如正常生活无骨折、骨折、死亡;若发生髓骨骨折,则将面临2种可能的事件:卧床护理、死亡。然后运用Arena软件构建模型,在建模的过程中各种可能的事件都要编入程序。

在运行模型过程中,各种可能的事件都有其发生时间的概率密度函数,由计算机根据软件对各种可能事件的发生时间进行抽样,谁最先抽到就最先发生。事件发生后的持续时间也由预先制订的概率密度函数抽样获得。当一个事件发生、进展、终结后,模型将自动更新各种事件的概率密度函数(因为已发生事件将影响后面事件的发生可能和程度),并重新对各事件进行抽样,其先后顺序也是根据抽样情况获得。整个过程都要准确记录时间。

模型就这样逐步进展,一直到所有的患者都进入吸收状态:死亡,至此模型运算终止。然后,通过模型可统计各种事件的发生频次和持续时间,计算患者的疾病成本和QOL等,并最终根据所获得的准确数据对研究药品进行经济学评价。模型示意如图1所示。

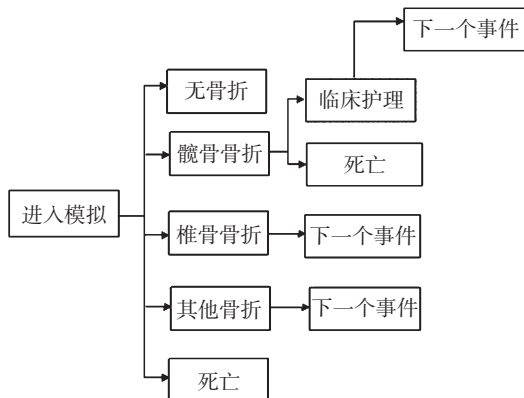


图1 骨质疏松症患者的DES模型

Fig 1 DES model for patients with osteoporosis

## 5 讨论

人们逐渐意识到模型在经济学分析中的重要性。与单纯地描述某一患病群体相比,模型可让我们更深刻地理解疾病和治疗方案对人体的影响。决策者在一定程度上还是对模型持怀疑态度,但是与决策树模型和Markov模型相比,DES较为灵活,限制因素较少,且不使用固定的状态和周期,可以将影响成本和结果的因素包括在内,并且可以有效地对模型中的参数进行累计。在数据可用的情况下,DES可以更为准确地模拟疾病过程。虽然DES有很长的使用历史,但是目前很少用在医疗干预的评估方面<sup>[23]</sup>。

鉴于医疗干预过程中的不确定性,敏感度分析是药物经济学分析中一个不可或缺的部分。DES可以自动地进行概率

敏感度分析,这在决策树模型和Markov模型中是很难实现的。本文没有涵盖DES中有关减小方差、稳态分析<sup>[24]</sup>和联合连续时间变量<sup>[10]</sup>等重要问题,图为相应的问题在这些文献中已经作了详细的介绍。这些问题的解决将使得DES在药物经济学中的应用更加广泛。

总之,DES为现实中的医疗难题提供了一种较为灵活的方法,可以更好地处理经济学评估过程中的问题。鉴于DES模拟现实问题更加自然灵活且限制因素少这一显而易见的优点,建议在卫生经济学评价的过程中广泛使用。

## 参考文献

- [1] Karnon J, Kerr GR, Jack W, *et al.* Health care costs for the treatment of breast cancer recurrent events: estimates from a UK-based patient-level analysis[J]. *Br J Cancer*, 2007,97(4):479.
- [2] Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, *et al.* Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices-modeling studies[J]. *Value Health*, 2003,6(1):9.
- [3] Caro JJ. Disease-simulation models and health care decisions [J]. *CMAJ*, 2000,162(7):1 001.
- [4] Chang K, Nash D. The role of pharmacoeconomic evaluations in disease management[J]. *Pharmacoeconomics*, 1998,14(1):11.
- [5] Weinstein MC, Toy EL, Sandberg EA, *et al.* Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity[J]. *Value Health*, 2001,4(5):348.
- [6] Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide[J]. *Med Decis Making*, 1993,13(4):322.
- [7] Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis[J]. *Med Decis Making*, 1983,3(4):419.
- [8] Simpson KN, Strassburger A, Jones WJ, *et al.* Comparison of Markov model and discrete-event simulation techniques for HIV[J]. *Pharmacoeconomics*, 2009,27(2):159.
- [9] 万小敏,彭六保,谭重庆,等.运用Markov模型进行药物经济学评价的方法概述及国外研究实例分析[J]. *中国药房*, 2009,20(14):1 046.
- [10] Davies HTO, Davies R. Simulating health systems: modelling problems and software solutions[J]. *European Journal of Operational Research*, 1995,87(1):35.
- [11] Bowden RO. The spectrum of simulation software[J]. *IIE Solutions*, 1998,30(5):44.
- [12] Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation[J]. *Pharmacoeconomics*, 2005,23(4):323.
- [13] Shechter SM, Schaefer AJ, Braithwaite RS, *et al.* Increasing the efficiency of Monte Carlo cohort simulations with variance reduction techniques[J]. *Med Decis Making*, 2006,26(5):550.
- [14] Stahl JE, Rattner D, Wiklund R, *et al.* Reorganizing the system of care surrounding laparoscopic surgery: a cost-effectiveness analysis using discrete-event simulation

# 心血管外科手术患者预防用抗菌药物的临床评价<sup>△</sup>

阳丽梅\*,黄旭慧,睦玉霞,孙红,具明玉,王凌(福建医科大学省立临床医学院/福建省立医院,福州 350001)

中图分类号 R969.3;R287;R978.1 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)06-0486-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.03

**摘要** 目的:比较干预前、后心血管外科手术患者预防用抗菌药物的合理性、有效性及经济性。方法:抽取我院心血管外科2010年6—8月(干预前组)、2011年6—8月(干预后组)行开胸手术、术前无感染、肝肾功能无异常的患者,对其预防用抗菌药物情况进行评价。结果:共纳入204例患者,干预前组100例,干预后组104例。干预后组患者的抗菌药物应用品种及应用时间均显著低于干预前组( $P<0.001$ ),合理性显著提高;2组患者均未见切口及器官/腔隙感染,干预后组患者术后影像学提示感染或炎症的比例显著低于干预前组( $P=0.003$ );2组患者的总住院时间及术后住院时间无显著性差异,而干预后组患者的抗菌药物总费用显著低于干预前组( $P<0.001$ )。结论:规范、合理地预防用抗菌药物,可有效预防心血管外科手术术后感染,降低抗菌药物治疗费用。

**关键词** 心血管外科;抗菌药物;干预措施;合理性;有效性;经济性

## Clinical Evaluation of Prophylactic Application of Antibiotics in Cardiovascular Surgery Patients

YANG Li-mei, HUANG Xu-hui, SUI Yu-xia, SUN Hong, JU Ming-yu, WANG Ling (Fujian Provincial Clinical College of Fujian Medical University/Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To compare the rationality, effectiveness and economics of prophylactic application of antibiotics in cardiovascular surgery patients before and after intervention. **METHODS:** Patients underwent selective thoracotomy operation without preoperative infection and liver and renal dysfunction in cardiovascular surgery department of our hospital between Jun.—Aug. 2010 (non-intervention group) and Jun.—Aug. 2011(intervention group) were collected. Prophylactic application of antibiotics was evaluated. **RESULTS:** A total of 204 patients were included, with 100 in non-intervention group and 104 in intervention group. The number of drug types and medication duration in intervention group were significantly lower than in non-intervention group ( $P<0.001$ ), and rationality of drug use was improved significantly. There were no incision and organs/space infection in 2 groups, the infection or inflammation proportion in the intervention group was significantly lower than in non-intervention group ( $P=0.003$ ). There was no significant difference in total hospitalization stay and post-operative hospitalization stay between 2 groups; while total cost of antibiotics in the intervention group was significantly lower than in non-intervention group( $P<0.001$ ). **CONCLUSION:** Rational prophylactic application of antibiotics could prevent infection after cardiovascular surgery effectively, and reduce the cost of antibiotics therapy.

**KEY WORDS** Cardiovascular surgery department; Antibiotics; Intervention measures; Rationality; Effectiveness; Economics

[J]. *Med Decis Making*, 2004, 24(5):461.

[15] Roderick P, Davies R, Raftery J, *et al.* Cost-effectiveness of population screening for *Helicobacter pylori* in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation[J]. *J Med Screen*, 2003, 10(3):148.

[16] Huybrechts KF, Caro JJ, Wilson DA, *et al.* Health and economic consequences of sevelamer use for hyperphosphatemia in patients on hemodialysis[J]. *Value Health*, 2005, 8(5):549.

[17] Zarkin GA, Dunlap LJ, Hicks KA, *et al.* Benefits and costs of methadone treatment: results from a lifetime simulation model[J]. *Health Econ*, 2005, 14(11):1133.

[18] Brown J, Karnon J, Eldabi T, *et al.* Using modelling in a phased approach to the economic evaluation of adjuvant therapy for early breast cancer. ABC Trial Steering Committee [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1999, 32(2):95.

[19] Karnon J, Brown J. Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review[J]. *Health Care Manag Sci*, 1998, 1(2):133.

[20] Ratcliffe J, Young T, Buxton M, *et al.* A simulation modelling approach to evaluating alternative policies for the management of the waiting list for liver transplantation [J]. *Health Care Manag Sci*, 2001, 4(2):117.

[21] Le Lay A, Despiegel N, François C, *et al.* Can discrete event simulation be of use in modelling major depression? [J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2006, 4(1):19.

[22] Eddy DM. Accuracy versus transparency in pharmacoeconomic modelling: finding the right balance[J]. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24(9):837.

[23] Jun JB, Jacobson SH, Swisher JR. Application of discrete-event simulation in health care clinics: a survey[J]. *Journal of the Operational Research Society*, 1999, 50(2):109.

[24] Pawlikowski K. Steady-state simulation of queueing processes: survey of problems and solutions[J]. *ACM Computing Surveys (CSUR)*, 1990, 22(2):123.

△ 基金项目:福建省卫生厅青年科研课题资助(No.2011-1-2)

\* 药师。研究方向:临床药理学。电话:0591-88216353。E-mail: yanglimei\_214@163.com