

· 临床研究方法学 ·

广义估计模型在中医药疗程确定中的应用

张菀桐^{1,2} 易丹辉^{3,4} 赵 阳^{1,2} 杨晓晨^{3,4} 普心怡^{3,4} 高 蕊^{1,2}

摘要 如何根据患者的整体获益确定最佳疗程,一直是中医临床实践的难点,本研究根据用药后多次随访形成的纵向数据结果,探索中医药干预治疗最佳疗程确定的模型和方法,挖掘中医治疗特色与优势。本文以中药新药治疗稳定型劳累性冠心病心绞痛临床试验数据为例,以心绞痛疼痛发作次数为因变量,药物分组、访视时间及药物和时间的交互效应为自变量构建广义估计方程,根据 QIC 准则选择重复观测间的相关结构,通过与对照药比较,反应出试验药最优的起效时间。通过广义估计模型理论分析、实例分析和模拟研究,为后续药物疗程的确定提供适当依据。

关键词 中医药;纵向数据;广义估计模型;疗程确定

Application Generalized Estimation Model in Determining the Course of Treatment of Chinese Medicine ZHANG Wan-tong^{1,2}, YI Dan-hui^{3,4}, ZHAO Yang^{1,2}, YANG Xiao-chen^{3,4}, PU Xin-yi^{3,4}, and GAO Rui^{1,2} 1 GCP Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences (100091); 2 Institute of Clinical Pharmacology, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 3 School of Statistics, Renmin University of China, Beijing (100872); 4 Center for Applied Statistics, Renmin University of China, Beijing (100872)

ABSTRACT In the process of syndrome differentiation and treatment of Chinese medicine (CM), it is often necessary to carry out a follow-up on subjects to obtain a longitudinal data group fused by each visiting point and time series. Determining the best course of treatment of CM according to the evaluation results of longitudinal data has become a key problem to explore the advantages of CM. This paper takes the clinical trial data of new CM in the treatment of stable exertional coronary heart disease and angina pectoris as an example. A generalized estimation equation is constructed by taking the number of angina pectoris took as dependent variables, drug grouping, visiting time, and the interaction between drugs and time as independent variables. Selection of correlation structure between repeated observations is according to QIC criterion the article provides an appropriate method for determination of the course of CM via theory analysis and simulation study of generalized estimation model.

KEYWORDS Chinese medicine; longitudinal data; generalized estimation model; determination of the treatment course

目前,中医药在慢病防控中发挥的作用越来越显著,其疗效优势常在多次及长期诊疗过程中得以体现^[1],如何根据患者的整体获益确定最佳疗程,一直是中医临床研究的重点难点。根据《中药新药临床研究一般

原则》,药物疗程的确定应根据疾病的发展变化规律、临床定位、试验目的、作用特点等确定,但目前尚缺乏统一的疗程确定方法^[2]。针对中医药诊疗过程中所形成的纵向数据(longitudinal data),确定中医药干预治疗的起效时间,同时针对研究的科研假说确定试验观察周期,成为挖掘中医在慢病治疗中特色与优势的关键问题。

本文以中药新药治疗稳定型劳累性冠心病心绞痛临床试验数据为例,建立广义估计方程对中药临床试验的实际数据进行分析,在理论分析及实例分析的基础上进行总结,为中医临床干预纵向数据的分析提供一个较为合理的方法示例,并基于研究结果提出中医

基金项目:国家重点研发计划(No.2019YFC1709304)

作者单位:1.中国中医科学院西苑医院GCP中心(北京100091);2.中国中医科学院临床药理研究所(北京100091);3.中国人民大学统计学院(北京100872);4.中国人民大学应用统计中心(北京100872)

通讯作者:高蕊, Tel: 010-62835652, E-mail: xyygr@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20211126.189

药疗程确定的思路与方法。

1 纵向数据模型

1.1 纵向数据的特点 纵向数据是指对同一受试单元在不同时间点上重复观测若干次,得到的由截面和时间序列融合在一起的数据集团^[3]。与横向数据(cross-sectional data)仅仅在某一时间点对受试单元做一次观测不同,纵向数据分析摆脱了横断面研究描述性统计的局限性,该方法将多个时间点的测量值作为因变量,探究自变量、协变量、因变量随着时间变化的关系,该方法将横截面数据和时间序列数据有机结合,较好地反应出个体间的差异、个体内的变化以及个体随时间变化的趋势。其中,医学纵向数据又具有时间序列性、时间间隔非均衡性、自相关性、变量类型复杂性等特点^[4]。基于研究目的和资料类型,结合模型使用条件和特点选取适当的建模方法,是医学纵向数据研究的重难点。

1.2 纵向数据模型的适用条件 常用的纵向数据建模方法包括重复测量方差分析、广义线性混合模型、广义估计模型、非线性混合效应模型等,在实际运用时,根据反应变量类型及主要分析目的等方面的不同确定正确统计分析策略^[5]。如协方差分析及重复测量方差分析更注重研究总体平均水平差异;广义估计方程和广义线性混合效应模型可以用于研究总体平均发展水平,同时能处理自相关纵向数据;非线性混合效应模型常用于研究非线性增长趋势的差异分析^[6]。

协方差分析模型及重复测量方差分析是目前分析临床试验多个治疗后重复测量数据普遍采用的模型,该类模型以基线值为协变量,以较基线的变化值为因变量,但由于同一个体在不同时间存在重复测量值,因此同一个体在不同观测点间具有内部相关性,若不能考察多个时间点的时间效应,会违背线性回归模型的独立性假设,增加犯 I 类错误的概率,降低估计结果的精确性和显著度^[7,8]。

1.3 广义估计方程 广义估计方程是 1986 年 Zeger L 等^[9]在广义线性模型和拟似然方法的基础上提出的一种分析纵向数据的方法,其侧重于分析因素对总体平均水平的影响。假设 y_{ij} 为第 i 个个体第 j 个观测值, X_{ij} 为相应自变量,广义估计方程的基本构成如下。

(1) 响应变量与解释变量关系式: $E(y_{ij}) = \mu_{ij}$, $g(\mu_{ij}) = X_{ij}\beta$, $g(\cdot)$ 为连接函数,该式通过连接函数建立了响应变量与解释变量的线性关系。

(2) 响应变量的条件方差: $\text{Var}(y_{ij}) = \phi v(\mu_{ij})$,

其中 ϕ 为尺度参数, $v(\cdot)$ 为已知的方差函数,该式建立了响应变量方差和均值的函数关系。

(3) 个体重复观测间相关结构: 实际中,个体的真实内部观测相关矩阵通常未知,采用给定的工作相关矩阵 $R_i(\alpha)$ 替代, α 为相关矩阵中未知参数向量,其对应的协方差矩阵称作工作协方差矩阵,可表示为 $V_i = A_i^{-1} R_i(\alpha) A_i^{-1}$, 其中 A_i 为对角矩阵, 对角元素 $\phi v(\mu_{ij})$ 为。当连接函数 $g(\cdot)$ 正确时,即使相关矩阵的结构被错误的指定,仍能得到回归系数及方差的一致性估计,但对相关结构的选择仍有意义,正确的相关结构可以使估计更加精确,常见的相关结构如下。

① 独立结构 (independence structure): 相关矩阵主对角线元素为 1, 其余元素均为 0。独立结构表明同一个体不同时间观测值之间相互独立,其相关矩阵形式为: $\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \begin{cases} 1 & j = k \\ 0 & j \neq k \end{cases}$

② 可交换相关结构 (exchangeable correlation structure): 相关矩阵主对角线元素为 1, 其余元素为 α 。可交换相关结构表明同一个体不同时间的观测值存在相关关系,且任意两个时间观测值的相关关系相等,其相关矩阵形式为: $\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \begin{cases} 1 & j = k \\ \alpha & j \neq k \end{cases}$

③ 一阶自回归相关结构 (first-order regression structure): 表明某时间点的观测值只受前一个时间点观测值影响,与前其他观测值无关,其相关矩阵形式为: $\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{i, j+t}) = \alpha^t$, $t=0, 1, 2, \dots, n_i-j$

④ 无结构相关 (unstructured correlation): 表明重复观测间的相关关系无规律可循,其相关矩阵形式为: $\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{ik}) = \begin{cases} 1 & j = k \\ \alpha_{jk} & j \neq k \end{cases}$

⑤ m 阶相邻相关 (m -dependent): 表明相隔 m 个时间点的两个观测值之间的相关为等相关,可表示为:

$$\text{Corr}(Y_{ij}, Y_{i, j+t}) = \begin{cases} 1 & t=0 \\ \alpha_t & t=1, 2, \dots, m \\ 0 & t>m \end{cases}$$

由此构建广义估计方程如下:

$$\sum_{i=1}^N \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta} V_i^{-1} [y_i - \mu_i(\beta)] = 0$$

在广义估计方程中,因未对响应变量分布作具体假设,不能直接使用最大似然估计方法进行参数估计,本研究采用拟似然方法进行参数估计,广义估计方程的模型评价准则因此也不能使用 AIC、BIC 准则,对此 Pan W^[10]于 2001 年提出了 QIC 准则 (Quasi-

likelihood under the independence model criterion),
QIC 算式如下: $QIC(R) = -2Q_R + 2\text{trace}(A_i^{-1}V_R)$

$$QIC_\mu = -2Q_R + 2P$$

$$Q_R = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{n_i} Q_{ij} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{n_i} \int \frac{Y_{ij} - \mu}{V(\mu)} d\mu$$

QIC 在准似然值基础上增加了对模型参数个数的惩罚, QIC 越小, 模型越合适。当正确指定模型时, QIC_μ 近似于 QIC, 需要注意 QIC_μ 不能用于选择工作相关结构。

2 实例分析

2.1 数据来源 本研究数据来源于 2016 年 8 月—2019 年 9 月某一中药新药治疗冠心病的临床试验数据 (临床注册号: ChiCTR-ILR-17010688, 伦理批件号: 2016XL010-2), 受试者共 160 例, 随机分为对照组 (A 组) 与试验组 (B 组), 每组各 80 例。其中疗效评价指标——心绞痛疼痛发作次数, 是纵向结局指标, 共随访 7 次, 每 14 天随访 1 次。

2.2 心绞痛疼痛发作次数建模 以心绞痛疼痛发作次数为因变量, 药物分组 (group=0, A 组; group=1, B 组)、随访时间 (time) 及药物和时间的交互效应 (group*time) 为自变量构建广义估计方程, 其中随访时间作为离散变量纳入模型, 以第一次随访 (time=1) 为对照, 以便得到不同时间点的估计结果, 药物分组以 A 组为对照。响应变量为单位时间内心绞痛发作次数的重复观测, 因此对响应变量拟合 Poisson 分布, 连接函数为 log 函数, 基于原始数据分别建模。

3.3 结果

3.3.1 数据时间变化趋势 (图 1) 治疗前 B 组的心绞痛疼痛发作次数均值均高于 A 组, 治疗后两组的心绞痛疼痛发作次数呈下降趋势, 且 B 组的心绞痛疼痛发作次数均值下降速度略快于 A 组。

3.3.2 模型选择 (表 2) 根据 QIC 准则选择重复观测间的相关结构, 各相关结构的 QIC 值如表 2 所示, 相比无结构、可交换结构、一阶自回归结构和 2-6 阶相邻相关结构 (mdep2-6) 的 QIC 值, 可交换结构的 QIC 值 (712.0527) 最小。故根据 QIC 越小, 模型越合适的原则, 以可交换结构作为重复观测间相关结构形式构建广义估计方程。

3.3.3 模型结果 (表 3) 如表中所示, 以 A 组为对照, group 1 为 B 组, times 为随访时间, group*time 为药物和时间的交互效应。时间因素以第 1 次随访 (time1) 为对照, 第 2 次随访 (time2) 和第 3 次随访 (time3) 的 P 值均 >0.05 , 第 4 次至

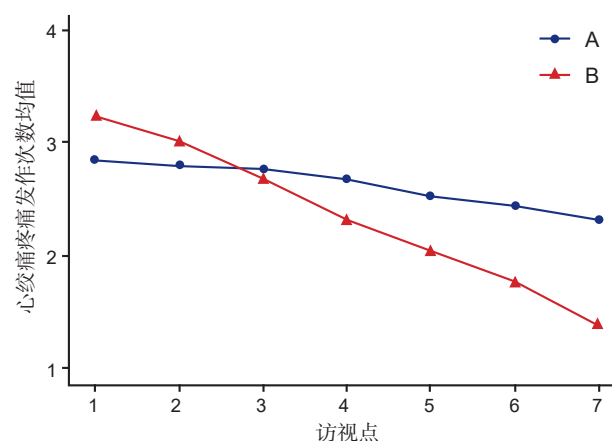


图 1 心绞痛疼痛发作次数变化趋势

表 2 各相关结构 QIC 值

相关结构	QIC
无结构	713.3277
可交换结构	712.0527
一阶自回归结构	713.9516
二阶相邻相关 (mdep2)	715.1323
三阶相邻相关 (mdep3)	714.3275
四阶相邻相关 (mdep4)	715.5612
五阶相邻相关 (mdep5)	714.5965
六阶相邻相关 (mdep6)	713.6505

第 7 次随访 (time4 至 time7) 的 P 值 <0.05 , 且估计值均为负数, 即对于心绞痛疼痛发作次数, 自第 4 次随访起与第 1 次访视有显著差异, 且随着随访时间延长, 心绞痛疼痛发作次数显著降低。药物分组以 A 组为对照, group1 的估计值为 0.1236, P 值 <0.05 , 表明在研究初始时, B 组心绞痛疼痛发作次数显著大于 A 组。分组与时间的交互效应结果显示, 除 group1*time2 外, 其余交互效应的 P 值均 <0.05 , 且估计值为负数, 表明自第 3 次随访起, B 组的心绞痛疼痛发作次数下降速度显著快于 A 组。

4 讨论 在中药临床评价的实际应用中, 研究者多采用重复测量方差分析来比较各给药组之间平均水平差异, 但这种方法忽略相同受试者各次测量之间存在相关性这一事实, 并不能完全解释其内在特点^[11]。它主要描述总体的平均增长趋势而不关注个体增长曲线存在的差异及原因, 往往忽略个体的变化。该方法对资料要求严格, 它不仅要求数据具有独立性、正态性和方差齐性等条件, 还要求各观测单位的测量时点相同且间隔相等。由于其对缺失值一般做删除处理, 会造成较大的信息损失, 往往不适用于真实世界研究。

广义估计模型是在广义线性模型的基础上发展

表 3 心绞痛疼痛发作次数 GEE 参数估计结果

参数	估计值	SE	95% 置信区间	Z 值	P 值
intercept (截距)	1.0473	0.0388	(0.9713, 1.1233)	27.00	<0.0001
time2	-0.0164	0.0178	(-0.0514, 0.0185)	-0.92	0.3559
time3	-0.0417	0.0288	(-0.0982, 0.0147)	-1.45	0.1475
time4	-0.0740	0.0343	(-0.1412, -0.0068)	-2.16	0.0310
time5	-0.1413	0.0411	(-0.2217, -0.0608)	-3.44	0.0006
time6	-0.1800	0.0486	(-0.2753, -0.0848)	-3.70	0.0002
time7	-0.2385	0.0560	(-0.3483, -0.1287)	-4.26	<0.0001
group1	0.1236	0.0514	(0.0228, -0.2244)	2.40	0.0162
group1*time2	-0.0559	0.0291	(-0.1128, -0.0011)	-1.92	0.0546
group1*time3	-0.1452	0.0475	(-0.2383, -0.0522)	-3.06	0.0022
group1*time4	-0.2461	0.0575	(-0.3588, -0.1333)	-4.28	<0.0001
group1*time5	-0.3110	0.0692	(-0.4466, -0.1755)	-4.50	<0.0001
group1*time6	-0.4105	0.0828	(-0.5728, -0.2482)	-4.96	<0.0001
group1*time7	-0.5934	0.1039	(-0.7969, -0.3898)	-5.71	<0.0001

注: Intercept (截距) 指以随访 1 为对照

起来的,用于分析纵向数据的一种统计分析方法,能很好地解决实际纵向数据中的相关性,国际上广义估计模型已经开始应用于西医的相关研究,在中医药对慢病的诊疗效果评价方面也具有较好的应用前景^[12, 13]。吴彬等^[14]针对糖尿病患者不同并发症的发生可能存在相关性,即多个应变变量存在关联这一特点,首次将广义估计模型运用在糖尿病并发症影响因素分析的研究中。杨震等^[15]针对腰椎间盘突出症疗效判定资料为重复测量纵向资料这一特点,运用广义估计方程对两种微创术疗效进行比较研究。该模型能够在存在缺失数据的情况下通过构建不能模型形式开展分析,这样在很大程度上满足了在真实诊疗过程中单次或多次随访数据缺失的问题,从而更有效地利用真实世界数据。该模型注重同一受试者在不同观测点间具有内部相关性这一基本事实,保证了估计结果的精确性和显著度,可以较好地反应药物的疗效,同时通过与对照药物比较,探索试验药最优的起效时间。

从实证分析来看,自 28 天(第 3 次访视)起,B 组心绞痛发作次数的下降速度显著快于 A 组,自 42 天(第 4 次访视)起,心绞痛发作次数组间比较有统计学意义。由于本试验中每 14 天随访 1 次,因此判定服药 42 天后,B 药在心绞痛发作次数下降速度方面的疗效明显优于 A 药。同时,在第 4 ~ 7 次随访中,两组交互效应的 P 值均 <0.05,且估计值为负数,初步判断服药 42 天后,B 药疗效稳定。这一研究结果,可为 B 药的疗程确定及后续的药物研发提供参考。

因此,在确定中药的最佳疗程时,可运用广义估

计模型,选取最能反应药物特色的疗效评价指标为模型变量,通过对比模型得到的最优疗程与阳性对照药的一般用药周期,确定符合药物作用特点的疗程(具体技术路线见图 2)。

在变量选择阶段,当数据来源为临床诊疗数据时,建议以阳性药为对照建立数据库,根据该药物既往的疗效优势,确定主要疗效指标。图 2 中“获益指标 = 主要疗效指标”指药物的治疗获益点和疗效评价指标一致,例如针对冠心病,平板试验是主要疗效

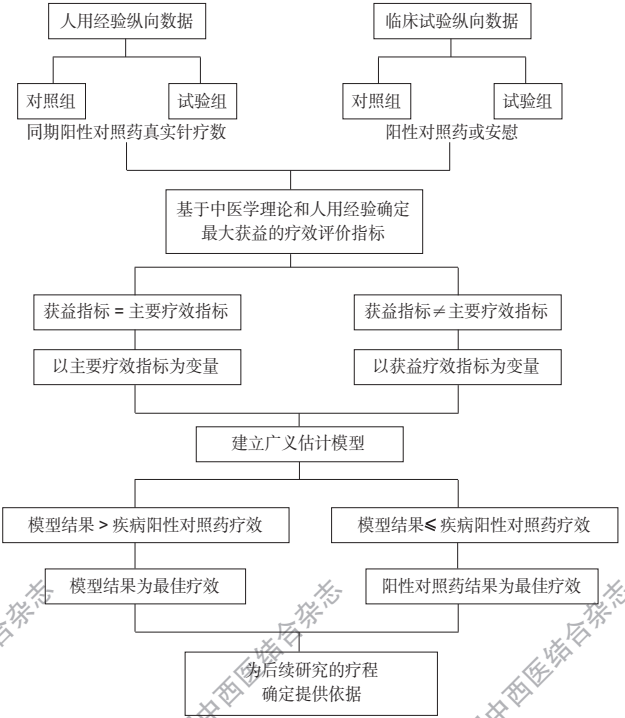


图 2 基于广义估计模型的中药疗程确定技术路线图

评价指标,此时选择疗效评价指标作为变量。当该指标不符合临床常见的主要疗效指标时,即获益指标 $\neq$ 主要疗效指标,中药的疗效可能更多体现在对胸痛症状等其他全身症状,或者生活质量的改变。如针对稳定性冠心病心绞痛的中药治疗,疗效优势并不单单体现在平板试验中,而更多地体现在患者心绞痛发作程度或发作次数降低时,更推荐后者,即最大获益指标为变量建立广义估计模型。图 2 中所示“模型结果>阳性对照药疗程”,指的是在试验药物疗效非劣于对照药物的前提下,当模型结果提示试验药物显效时间大于对照药物的一般疗程时,建议在后期药物研发及临床使用中,以模型结果为准。如果阳性对照药是 4 周疗程,做临床试验时通过模型运算发现药物起效时间>4 周,在这种情况下要以模型得出时间为最佳疗程,反之亦然。即使是同一个结局,不同的评价方法,也会对疗程产生影响,例如,心绞痛可以是发作的次数,也可以是发作的严重程度。在选择判断疗程的结局指标时,应紧扣研究的科研假说,以科学假说为前提,确定最能反映药物疗效特点的结局指标,运用广义估计模型,为后续的药物研发试验疗程确定提供适当依据。

本研究探索性运用广义估计模型,通过与阳性药物对比,确定试验药物治疗的最佳起效时间。该研究思路是对中医药疗程确定方法的初步尝试及探索,可为后期中药产品转化及早期临床试验的疗程确定提供参考。但本模型仅以单一指标为变量进行分析,如何综合考虑主要疗效指标及药物特色获益指标,开展具有中医药疗效特色的纵向联合模型分析,将是今后研究的重点与难点。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 陆芳,李淦淋,李扬,等.联合模型在中药多类型结局疗效评价中的应用探讨[J].中国新药杂志,2018,27(13):1483-1490.
- [2] 刘炳林.中药新药临床研究一般原则解读和起草情况说明[J].世界科学技术-中医药现代化,2016,18(12):2075-2081.
- [3] 陈丽嫦,衡明莉,王骏,等.定量纵向数据缺失值处理方法的模拟比较研究[J].中国卫生统计,2020,37(3):384-388.
- [4] Rizopoulos D, Ghosh P. A Bayesian semiparametric multivariate joint model for multiple longitudinal outcomes and a time-to-event[J]. Stat Med, 2011, 30(12):1366-1380.
- [5] 刘红云,孟庆茂.纵向数据分析方法[J].心理科学进展,2003,11(5):586-592.
- [6] 徐孝琳,樊亚莉,苏依官.纵向数据下广义经验似然方法的有效稳健估计[J].上海理工大学学报,2019,41(4):331-338.
- [7] 汤宁,宋秋月,易东,等.医学纵向数据建模方法及其统计分析策略[J].中国卫生统计,2019,36(3):441-444,447.
- [8] 李雪原,张雪雷,仇丽霞.广义估计方程处理重复测量数据的参数解释[J].中国药物与临床,2015,15(2):167-170.
- [9] Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach[J]. Biometrics, 1988, 44(4):1049-1060.
- [10] Pan W. Akaike's information criterion in generalized estimating equations[J]. Biometrics, 2001, 57(1):120-125.
- [11] 杨梦雅,侯雯,杨鹏,等.基于纵向不完整数据联合深度集成回归预测阿尔茨海默病临床评分[J].中国生物医学工程学报,2019,38(2):166-175.
- [12] 宋秋月,易东,伍亚舟.基于纵向数据线性混合效应模型的老年人抑郁影响因素研究[J].第三军医大学学报,2019,41(4):384-387.
- [13] Protogerou AD, Vlachopoulos C, Thomas F, et al. Longitudinal changes in mean and pulse pressure, and all-cause mortality: Data from 71 629 untreated normotensive individuals[J]. Am J Hypertens, 2017, 30(11):1093-1099.
- [14] 吴彬,曹建平,邹煌秀,等.广义估计方程在糖尿病并发症影响因素分析中的应用[J].中国卫生统计,2016,33(3):385-388.
- [15] 杨震,宋振全,潘冬生,等.基于广义估计方程的两种微创术式治疗腰椎间盘突出症的临床疗效对比研究[J].颈腰痛杂志,2021,42(1):28-33.

(收稿:2021-02-19 在线:2022-01-11)

责任编辑:赵芳芳