

基于数学模型的中医临床疗效评价终点指标构建

高武霖¹, 戴国华^{2*}, 史晓静¹, 盛原羽¹, 赵芳¹

(1. 山东中医药大学, 山东省济南市历下区经十路 16369 号, 250011; 2. 山东中医药大学附属医院)

摘要 目前中医临床疗效评价以症状、体征及生物学指标的观察为主, 缺乏客观的终点指标, 因此, 构建能反映中医药“复杂干预”优势的终点指标是中医学研究的重要任务。基于终点指标的数据类型和特征, 分析数学模型包括信息量权数法、Logistic 回归分析、独立性权数法、因子分析和主成分分析法等特点及其适用范围, 引入主成分分析法计算不同时段各指标的客观权重; 结合各指标发生频数, 利用乘数合成归一法确定不同时段各指标的综合权重; 然后结合临床意义, 建立中医临床疗效评价的终点指标。应用该方法既能反映终点指标的客观性, 又突显了其重要性、时序性和发生率的不同, 可为中医临床疗效的结局评价提供科学依据。

关键词 中医临床疗效评价; 终点指标; 主成分分析; 数学模型

传统的中医临床疗效评价多以症状或体征的改善为着眼点, 现代研究虽引入了生物学指标以判断疗效, 但仍缺乏客观的终点指标, 使得中医药的研究成果缺乏说服力。中医临床试验终点指标的选择方法已经成为中医临床疗效评价亟待解决的关键问题^[1], 因此, 基于终点指标的数据类型和特征, 引入合理的数学模型进行筛选是可行之路。

1 构建中医临床疗效评价终点指标数学模型的意义

临床试验时评价指标的选择, 对于评价干预措施的疗效具有十分重要的作用, 采用不同的评价指标判断疗效有时甚至可以得出两种截然相反的结论^[2], 因此, 评价指标的选择应慎重。首先, 由于干预措施对终点指标的影响程度不一致, 故而临床疗效评价时应尽量选择对治疗敏感的指标, 否则会使不同治疗组之间优效性检验的敏感度降低^[3]。例如, 化疗药物抗非小细胞肺癌临床试验中主要采用生存期和总有效率作主要终点指标, 其中Ⅱ期临床研究多选择有效率, 而Ⅲ期研究多选择生存期^[4]。其次, 临床试验应尽量选择发生率高的终点指标, 否则研究者需设计更大规模、更长时间的临床试验去评估治疗措施的安全性和疗效。例如, 中医药对心肌梗死的疗效评价研究, 应尽量选择再发心肌梗死、全因死亡和心力衰竭等发生率较高的

指标, 而不是冠脉痉挛、电解质紊乱等发生率低的指标。再次, 各终点指标对患者的重要程度不同, 应选择具有重要临床意义的指标。例如, 青蒿素对恶性疟疾的疗效评价的研究, 反映与恶性疟疾疗效关联性最强的指标是病死率, 而不是其他的指标。总之, 选择评价指标时要综合考虑终点指标的敏感性、发生率及其临床意义, 避免选择的评价指标不能充分反映干预措施的临床疗效或增加试验成本如试验时间、样本量等。

中药及复方成分的多样性导致其作用的多效性、多靶点和多途径, 在疗效考核指标的設置上应该采取多指标综合评价^[5]。因此, 针对中医药“复杂干预”“整体调节”的作用特点, 单一或少数指标难以恰当地描述出中医药的整体疗效, 选用多指标, 构建多个重要临床事件的终点指标体系对中医药疗效评价十分必要。此外, 中医药治疗慢性疾病有优势, 且中药制剂药效缓和, 副作用较小, 适宜作为二级预防用药长期服用, 对远期结局的评价应该是重点, 因此, 中医药临床疗效评价时应综合考虑, 权衡终点指标的敏感性、时序性、发生率和临床意义等因素, 筛选合适的指标。中医学疗效评价的客观化、规范化是中医药现代化的重要环节, 是中医药走向世界的必由之路, 基于终点指标的数据类型和特征, 分析数学模型的特点及其适用范围, 引入合理的数学模型计算终点指标的权重, 能够客观定量地反映指标的重要性。

基金项目: 国家自然科学基金(81373827)

* 通讯作者: daigh2004@163.com; (0531) 68616065

2 数学模型中权重的确定依据

2.1 指标的变异性

信息量权数法根据评价指标所包含的被评价对象的分辨信息量来确定指标权重^[8]。某项指标在各被评价对象间数值的变异系数越大,则该指标分辨信息越多,越能区分开各被评价对象,其权数也应越大;反之变异系数越小,分辨信息就越小,这项指标就无助于区分各被评价对象,指标权数也就应越小。变异系数是衡量资料中各观测值变异程度的一个统计量,反映单位均值上的离散程度,常用在两个总体均值不等的离散程度的比较上。如杨建南^[9]将信息量权数引入医院多指标综合评价中,分辨能力更强,评价结果更符合实际情况,所得结论更为可信。信息量权数法通过指标的变异性反映了评价指标对干预措施的敏感程度,但是未综合考虑指标之间的相互联系。

2.2 指标间的相关性

Logistic 回归分析是研究分类观察结果与影响因素之间关系的一种多变量分析方法,可在共同影响一个变量的许多变量(因素)之间,找出哪些是重要因素,哪些是次要因素,各因素之间的关系等。在临床试验中 *Logistic* 回归分析常用于干预措施与终点指标的相关性研究,定量地描述它们之间的相关性^[8]。如张启明等^[8]采用非条件 *Logistic* 多元逐步回归法,筛选出脏腑病的常见临床证候,与某一证候正相关和负相关的病因或病理结果、症状和用药,并定量地表达了这些病因或病理结果、症状及用药对该证候的重要性。通过 *Logistic* 回归分析可以定量地描述评价指标与干预措施之间的联系,但是未考虑指标之间的相互联系。

2.3 指标的独立性

独立性权数是采用多元回归分析方法,计算复相关系数来定权的,复相关系数愈大,所赋的权数愈小。复相关系数越大,重复信息越多,权重应越小,故取复相关系数的倒数作为得分,再经归一化处理得权重系数。复相关系数是反映某些指标间重复信息量大小的一个重要指标,而复相关系数的倒数则反映了评价指标所包含的不同于其他指标的信息量,适用于评价指标之间存在错综复杂关系、需要排除评价指标之间重复信息的研究^[10]。例如,蔡辉等^[11]利用独立性权数法对广西某地区七个县医院进行了工作效率的评价,避免了因医疗卫生现象的复杂性导致评价指标体系中各指标间的重复信息对综合效益评价的影响。独立性权数法只是排除

了评价指标之间的重复信息量,没有计算在干预措施影响下评价指标的变异程度。

2.4 指标的重复信息与变异性

因子分析是用来寻找那些隐藏在可测变量中无法直接测量到却影响或支配着可测变量的公因子,并对每个指标计算共性因子的累积贡献率来定权的,累积贡献率越大,说明该指标对共性因子的作用最大,故所定权数也越大^[12],适用于将变量以多化简,提取共性因子的研究。因子分析侧重在解释原始变量之间的关系,以指标之间的重复信息确定权数,不适合需要排除重复信息的研究。此外,因子分析需要进行适用性检验,增加了因子分析法应用的局限性^[13]。

2.5 指标的独立性与变异性

主成分分析法是将原来变量重新组合成一组新的互相无关的几个综合变量,同时根据实际需要从中取出几个较少的综合变量尽可能多地反映原来变量的信息,排除了重复信息的干扰。现行的关于主成分分析的应用研究中大多集中于数据的简化处理或综合评价上^[14-15]。主成分分析法已经应用于中医临床疗效的综合评价研究,尤其是证候学研究。如李建婷等^[16]运用主成分分析法结合马氏距离判别法分析类风湿关节炎患者的症状和体征来辅助证候诊断。主成分分析法通过将变量重新组合并提取主成分排除了指标之间的重复信息,然后借助方差贡献率反映各项指标的变异程度。

3 构建中医临床疗效评价终点指标的方法

3.1 数学模型的选择

数学模型有很多种,如变异系数法、相关系数法、多元回归与逐步回归法、主成分分析法和因子分析法等^[8]。中药及复方成分作用的多效性、多靶点和多途径,使得多个终点指标之间存在着错综复杂的联系。干预措施对终点指标的影响程度不一致,使得终点指标在临床疗效评价中的重要性存在明显差异。主成分赋权法^[12]能够充分利用原始数据信息,排除数据之间重复信息的干扰,然后通过方差贡献率得出在中西医结合治疗方法干预下各项指标值的变异程度,客观真实地反映了各评估指标在临床疗效评价中的重要性差异。如罗赞等^[17]将六种权重计算方法进行了比较,发现基于指标独立性与变异性的指标权重确定方法计算出的权重具有较强客观性。各终点指标的发生率不同。通过统计各终点指标发生频数,可以间接反映各指标发生率的不同。针对中医临床疗效评价终点指标的上述

特征,引入主成分分析法计算不同时段各指标的客观权重,结合各指标发生频数,利用乘数合成归一法确定不同时段各指标的综合权重,既能够反映终点指标的客观性定量化,又突显了其重要性、时序性和发生率的不同;然后结合临床意义,建立中医临床疗效评价的终点指标。以心肌梗死为例,前期研究选择了心肌梗死恢复期的患者,采用队列研究方法探讨心肌梗死患者终点事件发生的相关因素^[18]。进一步的研究可在文献调查和此队列研究的基础上,引入主成分分析数学模型,结合频数统计,计算不同时段各指标的综合权重,构建中医药治疗心肌梗死的终点指标。

3.2 数据库的构建

前期通过文献调查,筛选与终点事件有关的信息,建立心肌梗死的终点指标评价集合,为队列研究全面收集心肌梗死终点事件的发生情况奠定基础^[19]。通过队列研究对个体及其暴露治疗情况进行长期的随访,能够获得客观结局的发生信息。其循证医学证据级别仅次于随机对照试验。在控制选择性偏倚和减低失访的前提下,队列研究结果具有较高的信度,为诊疗措施评价的重要证据来源^[20]。如果选择 5~8 家三级甲等中医院心肌梗死的住院患者,进行回顾性队列研究而收集数据,可以一次性随访近 10 年首次心肌梗死出院后 5 年的信息,而且多终点指标观察的样本量不是太大,相对容易完成,提供符合实际的心肌梗死终点事件发生情况的原始数据,从而为构建数学模型计算各指标权重提供了条件。

3.3 建立终点指标评价模型

3.3.1 评价矩阵 选择数据库中发生终点事件的病例数据构建评价矩阵。设队列研究随访结果中共发生了 n 个终点事件指标,在时间段 T_K 中共纳入 m 个患者。对患者与指标进行随机编号,建立矩阵 G^K :

$$G^K = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & \cdots & \cdots & a_{2n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{m1} & a_{m2} & \cdots & a_{mn} \end{pmatrix}$$

其中 a_{ij} 即为第 i 名患者第 j 个指标的发生情况。同时定义第 i 名患者第 j 个指标发生 $a_{ij} = 0$, 未发生则 $a_{ij} = 1$ 。

3.3.2 利用主成分分析法确定权重

1) 提取主成分: 在时间段 T_K 内,将经过赋值的评价矩阵数据标准化后,利用主成分分析法提取并选择前 p ($p < m$) 个主成解释原有变量(选择原则一般是特征根 > 1 ,且累计方差贡献

率 $\geq 80\%$),同时得到各主成分的特征值 λ_i 、方差

贡献率 $\frac{\lambda_i}{\sum_{i=1}^m \lambda_i} = \frac{\lambda_i}{m}$ 以及对不同终点指标的因子载荷 q_{ij} 。

2) 终点指标在不同主成分线性组合中的系数:

$$b_{ij} = \frac{q_{ij}}{\sqrt{\lambda_i}}$$

3) 终点指标系数: 由于原有指标基本可以用前 p 个主成分代替,因此,终点指标系数 c_j 可以看成是以前 p 个主成分方差贡献率为权重,对终点指标在这 p 个主成分线性组合中的系数做加权平均:

$$c_j = \frac{\sum_{i=1}^p (b_{ij} \frac{\lambda_i}{m})}{\sum_{i=1}^p \frac{\lambda_i}{m}}$$

4) 终点指标权重的归一化: 由于所有指标的权重之和为 1,因此终点指标权重需要在综合模型中指标系数的基础上归一化,即时间段 T_K 中各个指标的权重集合: $\{W_1^k, W_2^k, \dots, W_n^k\}$ 。

3.3.3 频数统计 在 T_K 时段内,统计各终点指标事件发生的次数为 f_i^k ,绘制频数分布直条图,直观反映终点事件的发生情况。

3.3.4 权重合成 采用乘数合成归一法合成两者

权重: $W_i^k = \frac{W_i^k f_i^k}{\sum_{j=1}^n W_j^k f_j^k}$; $i, j = 1, 2, \dots, n$, 得到

各个指标的权重集合 $\{W_1^k, W_2^k, \dots, W_n^k\}$ 。

3.4 统计分析

将数据库中的有效数据导入 Excel 并建立评价矩阵,借助 SPSS 软件对评价矩阵进行数据标准化处理,采用因子分析完成主成分分析。利用软件处理完数据后会给出各主成分的特征值、方差贡献率以及因子载荷矩阵。将因子负荷除以该主成分特征值的平方根,即可得到上式中各指标变量前的系数,该计算过程可通过 Excel 的函数功能实现。Excel 软件还可以统计频数。利用不同方法计算合并指标权重均可由 Excel 的函数公式完成。

3.5 临床意义的论证

将指标分别按各个时段所得到的指标权重、发生率排序,然后与原始数据对比,进一步对研究结果进行验证;经临床专家评估,论证统计结果的临床意义,完成终点事件评价指标的构建。

4 结语

综上所述,应从现代临床流行病学、循证医学和统计学的角度出发,结合终点指标的特征,有针

对性地为中医临床疗效评价终点指标的选取构建数学模型。对结构复杂又相互关联的评价指标,考虑各层次之间和内部的相互作用大小及对总体的影响,从整体出发进行综合评价,创新中医疗效评价方法,促进中医药疗效评价的研究。该数学模型的构建,对提高中医研究量化及规范化、评价中医疗效、完善中医临床疗效评价方法均具有重大意义,值得在今后临床研究的实践中进行检验。

参考文献

- [1] 魏华凤,郑培勇,季光. 中医临床疗效评价的思路与方法 [J]. 中西医结合学报, 2005, 3(3): 184-189.
- [2] JAY HERSON. The use of surrogate endpoints in clinical trials [J]. Stat Med, 1989, 8(4): 403-404.
- [3] 彭菊聪,孙甜甜,李伦,等. 复合终点 [J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(4): 305-307.
- [4] 欧阳舒婷,莫霞,刘磊,等. 化疗药物抗非小细胞肺癌临床试验终点指标的研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1076-1078.
- [5] 范维琥. 中西医结合心血管病临床试验的特点和方法 [J]. //广东省中西医结合学会心血管病专业委员会,广东省江门市人民政府,广东省科学技术协会. 中国(江门)国际中西医结合心血管病学术会议论文汇编. 江门: 2010.
- [6] 邱东. 多指标综合评价方法的系统分析 [M]. 北京: 中国统计出版社, 1991: 63, 213, 218-220.
- [7] 杨建南. 信息量权数在医院多指标综合评价中应用的探讨 [J]. 中国医院统计, 1997, 4(3): 142-144.
- [8] 万霞,刘建平,张宏伟,等. 临床干预研究中结局指标的

选择方法 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(1): 11-14.

- [9] 张启明,田欣. 脏腑病辨证用药的 Logistic 回归分析 (1): 脾(胃)病篇 [J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(1): 22-25.
- [10] 金丕焕. 医用统计方法 [M]. 2 版. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 122-125.
- [11] 蔡辉,沈婉兰. 医院综合效益评价中的权数(二): 独立性权数 [J]. 中国医院统计, 1997, 4(3): 131-132.
- [12] 史周华,张雪飞. 中医药统计学 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2009: 236-240.
- [13] 傅德印. 因子分析统计检验体系的探讨 [J]. 统计研究, 2007, 24(6): 86-90.
- [14] 孙晓东,田澎. 类加权主成分分析在企业物流绩效评价中的应用 [J]. 工业工程与管理, 2007, 12(1): 57-63.
- [15] 侯文. 对应用主成分法进行综合评价的探讨 [J]. 数理统计与管理, 2006, 25(2): 211-214.
- [16] 李建婷,邓兆智,郭新峰,等. 主成分分析法结合马氏距离判别法在类风湿性关节炎中医证候诊断中的应用 [J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(2): 153-156.
- [17] 罗赞寒,夏靖波,陈天平,等. 网络性能评估中客观权重确定方法比较 [J]. 计算机应用, 2009, 29(10): 2624-2626.
- [18] 戴国华,赵晨,龙凤玺,等. 238 例心肌梗死患者终点事件发生情况队列研究 [J]. 中医杂志, 2015, 56(1): 31-35.
- [19] 赵晨,戴国华,龙凤玺. 心肌梗死临床疗效评价终点指标的文献调查分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2014, 7(4): 302-306.
- [20] 刘建平. 队列研究的设计、实施及方法学问题 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(4): 331-336.

Chinese Medical Clinical Effect Endpoint Criteria Construction Based on the Mathematical Model

GAO Wulin¹, DAI Guohua², SHI Xiaojing¹, SHENG Yuanyu¹, ZHAO Fang¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, 250011; 2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT At present, symptoms, signs and biological indicators are mainly observed for the evaluation of Chinese medical clinical effect, but it is lack of objective endpoint criteria. Therefore, to construct endpoint criteria that can reflect the advantages of "complex intervention" of Chinese medicine is an urgent business in Chinese medical research. Based on the data type and characteristics of endpoint criteria, the mathematical models including the weighting method of information content and independence, logistic regression analysis, factor and principal component analysis and their applicability were analyzed. And the principal component analysis was introduced into calculating the objective weight of each indicator at different time. Combined with occurrence frequency of each indicator, the normalization method of multiplier compounding was used to confirm comprehensive weight of each indicator at different time. Then combined with clinical significance, the endpoint criteria for evaluation of Chinese medical clinical effect was established. Using this method may not only reflect the objectivity of endpoint criteria, but also highlight its different importance, sequence and incidence rate, and may provide scientific basis for outcome evaluation of Chinese medical clinical effect.

Keywords evaluation of Chinese medical clinical effect; endpoint criteria; principal component analysis; Mathematical model

(收稿日期: 2015-11-07; 修回日期: 2016-06-12)

编辑: 焦爽