

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.07.009

方法学与临床评价

基于多水平统计模型评价针灸治疗原发性抑郁症的疗效及干预层次

黎波, 杜元灏*, 骆雄飞

(天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193)

摘要 目的 建立多水平统计模型, 定量评价针灸治疗原发性抑郁症的疗效及干预层次, 并探讨其与 Meta 分析结果的异同。方法 检索数据库, 纳入针灸治疗原发性抑郁症文献, 首先构建评价针灸疗效的拟合对数事件发生率线性模型, 运用 MLwiN 2.26 软件拟合结果, 建立不同干预方式为指示变量的组合模型, 以评价不同针灸干预方式对整体疗效影响程度。并对上述数据采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 比较两模型结果。结果 最终纳入 13 项研究, 多水平统计模型结果表明, 单用针灸及针灸联合药物改善原发性抑郁症患者临床控制率优于药物 [RR = 1.54, 95% CI (1.02, 2.32); RR = 2.14, 95% CI (1.63, 2.81)]; Meta 分析结果显示, 针灸联合药物改善原发性抑郁症患者临床控制率及总有效率优于药物 [RR = 2.24, 95% CI (1.68, 2.98); RR = 1.12, 95% CI (1.05, 1.19)]。干预方式指示变量数据模型分析结果表明, 单用针灸与针灸联合药物在临床控制率、显效率及总有效率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。综合多水平统计模型结果, 单用针灸干预临床控制率为 27.97% ~ 28.14%, 临床显效率为 30.36% ~ 35.79%, 临床总有效率为 90.85% ~ 91.82%; 针灸联合药物干预临床控制率为 36.42% ~ 36.64%, 临床显效率为 38.52% ~ 38.84%, 临床总有效率为 90.91% ~ 93.58%。结论 多水平统计模型方法可评价针灸疗效及干预层次, 支持针灸疗效的高质量证据充分, 较 Meta 分析结果更为准确。

关键词 针灸; 多水平统计模型; 原发性抑郁症; 疗效评价; 干预层次

多水平统计模型是在广义线性模型基础上发展而来的, 目前被广泛地应用于社会学、经济学、教育学、地理学、医学和公共卫生等研究领域^[1]。随着循证医学的发展, 现阶段临床决策的制定很大程度上参考结局概率的评价, 寻求对概率的估算大多来源于对可靠的临床证据的定量评价。本研究以针灸治疗原发性抑郁症为例, 通过建立多水平统计模型定量评价针灸疗效的结局概率及干预层次, 旨在为针灸临床决策提供方法学的探索和创新。

1 资料

1.1 纳入标准

1) 研究类型: 明确诊断标准的原发性抑郁症成人患者; 2) 干预措施: 对照组采用有证据支持的抗抑郁药, 试验组采用针灸治疗或针灸联合抗抑

郁药, 且两组使用的基础药物的类型和剂量在同一研究中必须相同; 3) 结局指标: 基于汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)^[2] 减分率的结局概率。

1.2 排除标准

1) 重复发表的文献; 试验组或对照组干预措施设计不合理的研究; 2) 其他基础疾病继发抑郁症的研究; 3) 临床主要结局指标缺失或不完整。

1.3 检索策略

中文检索词为: 抑郁症、郁证、抑郁障碍, 针刺、针灸; 英文检索词为: depression、acupuncture、moxibustion。数据库包括中国知网、万方数据、中国生物医学文献数据库、维普网、PubMed、Embase 和 Cochrane Library。检索日期均从数据库建库截止至 2014 年 12 月 31 日。

2 方法

2.1 证据选择与评价策略

按照 Cochrane 系统评价手册^[3] 进行证据的选

基金项目: 国家自然科学基金(81403454)

* 通讯作者: jpjs_cn@sina.com

择实施,采用改良版 Jadad 评分^[9]的 6 分法评价证据质量,≥3 分为高质量证据。依次按照干预层次、对照组建立证据组,每个证据组剔除不符合纳入标准的研究及低质量证据后,按照结局指标对多个同质的纳入研究进一步评价分析。

2.2 多水平统计模型的构造

2.2.1 拟合对数事件发生率的线性模型

首先建立评价针灸疗效的数据模型,分别依次对相应的疗效结局指标进行单用针灸干预、针灸联合药物干预的结局概率的评价,其中个体数据资料为水平 1 单位,各项研究为水平 2 单位。设各组干预后事件发生率(临床控制率、显效率、总有效率)为 π_j ,对 π_j 取对数构建两水平线性模型,建立模型如下:

$$y = \ln \pi_{ij} = (\beta_0 + \mu_{0j}) + (\beta_1 + \mu_{1j}) \text{ group} + e_{ij}/n_j$$

$$\mu_{0j} \sim N(0, \sigma_{\mu 0}^2), \mu_{1j} \sim N(0, \sigma_{\mu 1}^2),$$

$$\text{var}(e_{ij}) = \sigma_e^2 (\text{限制为 } 1), \text{cov}(\mu_{0j}, \mu_{1j}) = \sigma_{\mu 01}^2$$

其中 group 设为 0 或 1,1 为试验组,0 为对照组。 $1/n_j$ 为 n (研究观察例数) 的平方根的倒数,指示权重的大小。对照组的事件发生率由 β_0 来估计, μ_{0j} 为其随机效应变量评估各项研究间的变异度。两组之间的对数发生率之差,采用固定系数 β_1 评估;其综合 RR 的估计值大小,可以取 β_1 的反对数即 $\exp(\beta_1)$ 得到^[9]。

2.2.2 拟合以不同干预方式为指示变量的组合模型

评价不同针灸干预方式对整体疗效影响程度,拟合干预方式为指示变量三水平模型,其中个体数据资料为水平 1 单位,各项干预措施为水平 2 单位,各项研究为水平 3 单位。以是否进行针灸治疗为变量,即采用针灸治疗 = 1,未采用针灸治疗 = 0,构造两类研究数据的组合模型,由指示变量 z_1 和 z_2 将两个模型合并为:

$$y_{ijg} = (\beta_0 z_1 + \beta_0 z_2) + (z_2 \nu_{0j} + z_2 \mu_{0j} + z_1 e_i' + z_2 w_{gj} e_{ijg})$$

其中 z_1 指示针灸治疗数据, z_2 指示药物治疗数据, $z_1 = \{1 = \text{使用针灸治疗数据}, 0 = \text{使用药物治疗数据}\}$; $z_2 = \{1 = \text{使用药物治疗数据}, 0 = \text{使用针灸治疗数据}\}$,“单用针灸”干预的事件发生率由 β_0 来估计, μ_{0j} 为其随机效应变量评估各项研究间的变异度,其综合 RR 的估计值取 β_0 的反对数即 $\exp(\beta_0)$ 得到,继而获得“针灸联合药物”干预的事件发生率^[9]。

2.2.3 统计学方法

以上模型均采用英国伦敦大学教育研究所多水平专用软件 MLwiN 2.26 进行分析评价,分别获得针灸在不同干预层次下,不同的疗效结局指标概率(临床控制率、临床显效率及

临床总有效率)的综合效应量,并采用 RR 值及 95% CI 评价差异是否具有统计学意义。

2.3 Meta 分析方法

首先对纳入研究进行异质性检验(Q 检验),当异质性检验结果 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 时认为存在异质性,适用于随机效应模型,采用 DerSimonian-Laird 法;当异质性检验结果 $P \geq 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$ 时认为不存在异质性,适用于固定效应模型,采用 Mantel-Haenszel 法。Meta 分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件,采用 RR 值及 95% CI 评价差异是否具有统计学意义。

3 结果

3.1 针灸治疗原发性抑郁症的临床证据获得与评价

最终纳入 13 项研究,其中针灸干预研究 6 项^[6-11],针灸联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)药物研究 6 项^[12-17]。纳入研究的原发性抑郁症患者以轻、中度为主。

3.2 针灸治疗原发性抑郁症临床疗效评价结果

表 1 示,多水平统计模型结果表明,针灸及针灸联合药物改善原发性抑郁症患者临床控制率方面优于药物 [RR = 1.54, 95% CI (1.02, 2.32)]; RR: 2.14, 95% CI (1.63, 2.81)]; 其他指标与药物比较,差异均未显示统计学意义。Meta 分析结果显示,针灸联合药物改善原发性抑郁症患者临床控制率、总有效率方面优于药物 [RR = 2.24, 95% CI (1.68, 2.98)]; RR = 1.12, 95% CI (1.05, 1.19)], 其他指标与药物比较,差异均无统计学意义。

表 1 针灸治疗原发性抑郁症临床疗效多水平统计模型与 Meta 分析结果比较 [RR, (95% CI)]

干预方式	结局指标	多水平线性模型	Meta 分析模型
针灸 VS 药物	临床控制率	1.54, (1.02, 2.32)*	1.28, (0.89, 1.84) [△]
	临床显效率	1.21, (0.80, 1.82)	1.21, (0.89, 1.66) [△]
	临床总有效率	1.07, (0.86, 1.33)	1.07, (0.99, 1.15) [△]
针灸联合药物 VS 药物	临床控制率	2.14, (1.63, 2.81)*	2.24, (1.68, 2.98)* [△]
	临床显效率	1.06, (0.73, 1.54)	1.15, (0.89, 1.48) [△]
	临床总有效率	1.07, (0.90, 1.27)	1.12, (1.05, 1.19)* [△]

注:与药物比较,*表示差异有统计学意义;△表示异质性检验 P 值 ≥ 0.1 。

3.3 以不同干预方式为指示变量的组合模型拟合结果

针灸与针灸联合药物治疗原发性抑郁症临床疗效比较,在改善临床控制率 [RR = 1.31, 95% CI

(0.91, 1.90)]、临床显效率 [RR = 1.10, 95% CI (0.91, 1.33)]、临床总有效率 [RR = 1.03, 95% CI (0.87, 1.21)] 差异均无统计学意义, 说明单用针灸和针灸联合药物疗效相当。

3.4 多水平统计模型对各干预方式临床结局概率的估算

多水平统计模型在获得对照组事件发生率综合值($\exp \beta_0$)的基础上, 依据综合效应尺度(RR) = p_1/p_2 (p_1 代表试验组事件发生率, p_2 代表对照组事件发生率), 可估算试验组的事件发生率的综合值。而 Meta 分析模型无法估算。综上两个多水平统计模型拟合结果, 对各干预方式临床结局概率综合效应量的估算见表 2。

表 2 多水平统计模型对不同干预方式临床结局概率综合效应量的估算 (%)

干预方式	临床控制率	临床显效率	临床总有效率
针灸	27.97 ~ 28.14	30.36 ~ 35.79	90.85 ~ 91.82
针灸联合药物	36.42 ~ 36.64	38.52 ~ 38.84	90.91 ~ 93.58
药物	17.03 ~ 18.27	29.58 ~ 36.64	84.96 ~ 85.81

4 讨论

多水平统计模型由固定与随机两部分构成, 与常规的混合效应模型的不同之处在于, 其随机部分可以包含解释变量, 其组内相关也可解释为解释变量的函数。构建与数据层次结构相适应的复杂误差结构, 将单一的随机误差项分解到与数据层次结构相应的各个水平上, 从而具有多个随机误差项并估计相应的残差方差及协方差, 区别于经典线性模型的根本特征。

Meta 分析是指对具有相同研究假设的多项独立研究结果所进行的合并分析, 在合并不同来源的研究资料时可能引入异质方差, 其主要目的是为了得到比单一研究更精确的结果估计, 进一步的目的则是分析影响研究结果间差异的因素。Meta 分析模型利用层次分析法的原理, 将每一层作为一个独立的研究项计算综合的效应值, 可得到平均“效应尺度”及其可信区间的估计, 一般难以分析影响研究结果间差异的因素^[14]。构建多水平模型进行分析的最大优点在于, 多水平统计模型将高水平的随机效应进一步分解, 获得各水平上更详细的随机效应信息, 使结果更为精确。

本研究结果显示, 多水平统计模型与 Meta 分析所获得的大部分结果一致。与 Meta 分析结果不同的是, 多水平统计模型结果显示: 1) 针灸干预

改善原发性抑郁症临床控制率优于药物; 2) 针灸联合药物干预改善原发性抑郁症临床总有效率与药物无差异。以不同干预方式作为指示变量的数据模型拟合结果显示, 针灸干预与针灸联合药物干预在改善临床控制率、临床显效率、临床总有效率方面差异均无统计学意义, 提示针灸与药物的联合在治疗中未能显著提高疗效, 说明针灸在干预原发性抑郁症起到主要的治疗作用。该结果亦支持了针灸疗效的多水平统计模型拟合结果, 符合针灸疗效评价的整体趋势。考虑其原因是多水平统计模型考虑到数据资料存在的真实的层次结构, 将误差项分解到不同水平, 获得各水平上更详细的随机效应信息, 精准地校正综合的效应尺度, 从而减少了估计结果的误差, 提高估计结果的精度。

依据针灸自身效能特点建立多水平统计模型, 可以更为准确评估针灸疗效结局效应值的范围; 建立“指示变量”的组合模型评价各干预方式对疗效整体结局效应影响, 评判针灸疗法的干预层次, 对比 Meta 分析模型只能单一获得 RR、OR 的效应量, 无法对疗效结局进行精确的定量分析, 是多水平统计模型区别 Meta 分析模型的特点之一。

综上所述, 多水平统计模型的方法可将高水平的随机效应进一步分解, 适用于针刺疗效及干预层次的评价, 且较 Meta 分析结果更为精确。

参考文献

- [1] HARVEY GOLDSTEIN. Multilevel Statistical Models [M]. 4 Edition. UK: John Wiley & Sons, 2011.
- [2] HAMILTON MA. A rating scale for depression [J]. J Neurol Surgery Psychiatry, 1960, 23: 56-62.
- [3] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03) [2015-07-30]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [4] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [5] 杨珉, 李晓松. 医学和公共卫生研究常用多水平统计模型 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 137-145.
- [6] 樊莉, 符文彬, 蒙昌荣, 等. 应用汉密顿抑郁量表评估正穴位与非穴位针刺治疗抑郁性神经症的疗效 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(28): 14-16.
- [7] 赵少廉. 电针治疗抑郁症的临床与作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2005.
- [8] 段冬梅, 图娅, 陈利平. 电针与百忧解对伴躯体症状抑郁症有效性的评价 [J]. 中国针灸, 2008, 28(3): 167-170.

〔J〕 徐薇. 调神解郁针刺法治疗肝气郁结型抑郁症的临床研究〔J〕. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.

〔10〕 刘克新. 疏肝调神法针刺治疗抑郁症的临床观察〔J〕. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.

〔11〕 黄昕, 陈伊, 石朗. 针刺对抑郁症患者脑电图及疗效影响的临床研究〔J〕. 中医学报, 2012, 40(2): 55-58.

〔12〕 李光海, 耿寅卯, 张素娟, 等. 头针配合药物治疗抑郁症的疗效观察〔J〕. 针灸临床杂志, 2006, 22(5): 27-28.

〔13〕 姜晓岩, 任凯, 赵希武. 针灸结合西酞普兰治疗抑郁症 34 例〔J〕. 针灸临床杂志, 2008, 24(12): 18-19.

〔14〕 DUAN DM, TU Y, JIAO S, et al. The Relevance between Symptoms and Magnetic Resonance Imaging Analysis of the Hippocampus of Depressed Patients Given Elec-

tro-acupuncture Combined with Fluoxetine Intervention: A Randomized Controlled Trial〔J〕. Chin J Integr Med, 2011, 17(3): 190-199.

〔15〕 马学红, 王向群, 黄文升, 等. 电针对盐酸帕罗西汀治疗轻中度抑郁症患者增效减毒作用的临床研究〔J〕. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 2876-2879.

〔16〕 陈丽智. 针药结合治疗抑郁症的远期疗效观察〔J〕. 南京: 南京中医药大学, 2011.

〔17〕 林燕红, 王玲玲. 电针与传统针刺治疗抑郁症的临床对照研究〔J〕. 上海针灸杂志, 2012, 31(2): 77-79.

〔18〕 LARRY V. HEDGES, INGRAM OLKIN. Statistical Methods for Meta-Analysis〔M〕. Orlando: Academic Press, 1985.

Evaluation of Therapeutic Effect and Intervention Level of Acupuncture and Moxibustion in Treatment of Primary Depression: Based on a Multilevel Statistical Model

LI Bo, DU Yuanhao, LUO Xiongfei

(First Teaching Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin)

ABSTRACT Objective To establish a multilevel statistical model, quantitatively evaluate therapeutic effect and intervention level of acupuncture and moxibustion treating primary depression and study the similarities and differences between above results and the results of Meta analysis. **Methods** The researchers retrieved database to collect literatures acupuncture and moxibustion treating primary depression. First of all, the researchers constructed linear model with incidence rate of fitting logarithmic event that evaluated therapeutic effect of acupuncture and moxibustion. They used software MLwiN 2.26 to fit results for establishing combined model with different interventions as indicator variable. The researchers established the model to evaluate incidence to curative effect of different intervention with acupuncture and moxibustion. Then they used RevMan 5.3 software to make Meta analysis to above data and compared the results between the two models. **Results** Eventually 13 studies were brought into this research. Results of multilevel statistical model showed acupuncture and moxibustion or the two combined with medicine can better improve clinical control rate of patients with primary depression compared with only medicine [RR = 1.54, 95% CI (1.02, 2.32); RR = 2.14, 95% CI (1.63, 2.81)]. Results of Meta analysis showed acupuncture and moxibustion combined with medicine can better improve clinical control rate and total effective rate of patients with primary depression compared with only medicine [RR = 2.24, 95% CI (1.68, 2.98); RR = 1.12, 95% CI (1.05, 1.19)]. Results of data model with interventions as indicator variable showed that there were no statistically significant difference in clinical control rate, effective rate and total effective rate between only acupuncture and moxibustion and acupuncture and moxibustion combined with medicine ($P > 0.05$). Collecting results of multilevel statistical model, clinical control rate that intervened with acupuncture and moxibustion was 27.97% - 28.14%, however clinical effective rate was 30.36% - 35.79% and clinical total effective rate was 90.85% - 91.82%. Clinical control rate that intervened with acupuncture and moxibustion combined with medicine was 36.42% - 36.64%, however clinical effective rate was 38.52% - 38.84% and clinical total effective rate was 90.91% - 93.58%. **Conclusion** The method of multilevel statistical model may evaluate therapeutic effect of acupuncture and moxibustion and intervention level. It has sufficient evidence to support quality therapeutic effect of acupuncture and moxibustion, and is more accurate than results of Meta analysis.

Keywords acupuncture and moxibustion; multilevel statistical model; primary depression; evaluation of therapeutic effect; intervention level

(收稿日期: 2015-05-09; 修回日期: 2015-11-25)

编辑: 焦爽