

协变量的不平衡对协方差分析的影响

第四军医大学卫生统计学教研室(710032) 王陵 夏结来[△] 李婵娟 于莉莉 王素珍

【摘要】目的 探讨协变量的不平衡对协方差分析的影响。**方法** 通过 Monte Carlo 模拟并结合临床试验实例对作协方差分析时引入不平衡的协变量来校正的前后变化作比较。**结果** 协变量的不平衡对协方差分析的检验效能是存在一定影响的,无论协变量不平衡程度有多大,在作协方差分析时引入不平衡的协变量来校正总是有一定代价的。**结论** 新药临床试验中常常存在病人的基线特征在处理组间不平衡从而影响对试验结果的正确评价。可以在作协方差分析时引入该不平衡的协变量去处理,但要根据协变量的不平衡程度及试验目的等实际情况加以权衡。

【关键词】 临床试验 协方差分析 协变量 均衡 检验效能 Monte Carlo 模拟

在比较两组或多组均数间差别的同时要扣除或均衡一些影响试验结果而又不可控制的非处理因素,可考虑采用协方差分析^[1]。如在降糖药物疗效考核的临床试验中,受试者的初始血糖水平对服药一段时间后血糖下降的量有相当的影响,而且初始血糖水平的组间均衡性也是难以通过简单随机化的方法完全控制的,因此在评价药物降糖疗效时应考虑受试者初始血糖水平,以其为协变量作协方差分析。近年来大部分临床试验方案的统计分析中也都要求在对疗效指标作协方差分析时以疗效指标的基线值为协变量。

然而在实际的临床试验中除了主要疗效指标的基线值组间不平衡外,往往还会出现受试者的人口学特征及病史等基线特征在处理组间也不均衡,如性别、病程等。尽管作为试验设计的基本原则之一随机化可避免处理组对象的分配偏倚,在理论上确保所有的协变量在处理组间的均衡,而实际工作中由于样本量较小等原因仍然很难保证。在这种情况下如果不合理考虑协变量的影响仍然按原方案评价处理效应很可能导致结论的偏倚乃至错误^[2]。下面就如何处理这种情况以及随之而来的一些问题作以初步探讨。

基线校正的协方差分析

大多数临床试验方案在统计分析中要求对主要疗效指标作协方差分析时以该疗效指标的基线值为协变量。当试验进入统计分析阶段时若发现受试者的某些人口学特征组间不平衡,而该指标对药物疗效评价可能存在一定影响,这时可以考虑将该项指标也作为协变量,即对原来的协方差分析作基线校正,校正后的 P 值往往会增大。

协变量的不平衡与协方差分析的检验效能

尽管当受试者的某些基线特征在处理组间不平衡时可以视情况将其纳入到协变量中作协方差分析,但该协变量的不平衡程度对于协方差分析的检验效能究竟有多大影响仍需要做进一步探讨。

为了更好地为以后的临床试验研究提供参考,本文采用蒙特卡罗模拟方法对协变量的不平衡程度与协方差分析的检验效能大小的关系进行了模拟比较。本研究中所有的数据均由模拟产生,采用 SAS 8.2 统计分析软件编写程序和进行统计分析。

1. 模拟方法和步骤

本文主要探讨处理组间协变量不平衡时其程度的大小对协方差分析检验效能的影响,初步先简单考虑一个协变量——性别两组间不平衡的情况。具体步骤如下:

(1)初步设定 3 个参数分别为 num1(循环次数)、num2(样本量)、 r (相关系数)。

(2)借助 SAS 函数产生服从二元正态分布的随机数。

设 $\mu = \{0, 0\}$, $\sigma = \{1 \ r, r \ 1\}$, num2 = 240, 调用 SAS 的二元正态分布函数 call vnormal(series, mu, sigma, num2, seed)

随机产生一个 2 列 240 行的随机数矩阵,通过 IML 中 CREATE 和 APPEND 语句将该矩阵转换^[3]为包含两个变量 x_1 和 x_2 且样本量 num2 为 240 例(满足 II 期临床试验最低病例数要求^[4])的数据集。

(3)将(2)中产生的二元正态分布随机数转变成分类资料。

其中处理因素 $group = \begin{cases} 0 & x_1 \leq 0 \\ 1 & x_1 > 0 \end{cases}$, 非处理因素

$sex = \begin{cases} 0 & x_2 \leq 0 \\ 1 & x_2 > 0 \end{cases}$, x_1 和 x_2 间的简单相关系数 r 可作

* 国家自然科学基金资助(项目编号:30271157)

[△] 通讯作者:夏结来, xiajielai@fmmu.edu.cn

为 $group$ 和 sex 间的关联性度量, r 越接近 1 则反映 sex 组间的均衡性越差。

(4)模拟时采用如下线性模型

$$Y = \mu + \alpha_i + \beta_j + e$$

其中 α_i 为处理效应, β_j 为非处理因素 sex 的效应, e 均数为 0 的正态误差项。

(5)当处理效应 α 不为 0 时结合临床试验实例如下

假设 $y = 1.44 + 0.26group + 0.052sex + 0.7rannor(0)$, 其中 1.44 为两组的总体均数, 0.26 为两组均数之差, 误差项 e 通过调用 $rannor(0)$ 函数并乘

以两组的合并标准差 0.7 来模拟。应用该模型对以上模拟所产生的数据集作协方差分析并计算其检验效能。

(6)当处理效应 α 为 0 时假设 $y = 1.44 + 0.052sex + 0.7rannor(0)$ (参数设置同上), 此时应用该模型对以上模拟所产生的数据集引入协变量 x 作协方差分析并计算其检验效能。

(7)将相关系数 r 从 0 至 1 以 0.05 的幅度逐步增大, 每一次增大时相应的重复以上步骤即循环 $num1 = 1\ 000$ 次, 以计算相对应的检验效能的大小。

2. 模拟结果

表 1 不同情况下协方差分析检验效能大小的比较

检验效能 power	相关系数 r									
	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
引入协变量 $x(\alpha \neq 0)$	0.809	0.805	0.821	0.785	0.801	0.777	0.741	0.690	0.623	0.489
未引入协变量 $x(\alpha \neq 0)$	0.816	0.824	0.850	0.845	0.853	0.853	0.865	0.898	0.891	0.901
引入协变量 $x(\alpha = 0)$	0.040	0.052	0.048	0.050	0.046	0.045	0.042	0.049	0.064	0.055

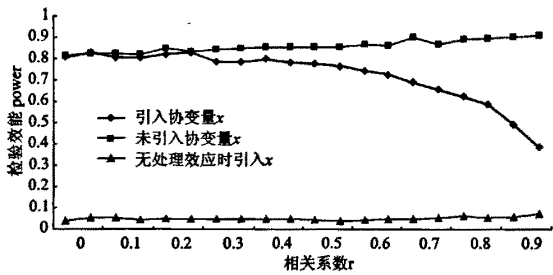


图 1 检验效能随相关系数值变化的曲线图

3. 模拟结果讨论

根据图 1 所示的三条曲线走势, 可以看出上面两条曲线 (处理效应 $\alpha \neq 0$) 在 $r < 0.25$ 时趋近于重合, 0.25 之后开始分离。引入协变量 x (性别) 时检验效能随着 r 的增大而逐渐减小, 在 $r < 0.5$ 时下降较平缓, 0.5 以后则急剧下降, 而未引入协变量 x (性别) 时检验效能随着 r 的增大而缓慢增大。

也就是说当处理效应不为 0 时协变量的不均衡程度较轻 ($r < 0.5$) 则其对协方差分析的检验效能的影响并不明显, 此时应该考虑引入该协变量对原来的协方差分析作基线校正以便做出正确的评价; 而当协变量的不均衡程度较严重时 ($r \geq 0.5$) 其对协方差分析的检验效能有很大影响, 引入该协变量则检验效能会明显降低, 易产生假阴性结果, 不引入则其检验效能会有少许提高, 可能产生假阳性结果。这种情况下是否引入该协变量有待商榷。

而下面那条曲线 (处理效应 $\alpha = 0$) 在假阳性率 5% 上下波动, 当 $r > 0.8$ 时波动明显且略有上升趋势。也就是说处理效应为 0 时协变量的不均衡对协方差分析的假阳性基本无影响, 当协变量严重不均衡时引入

该协变量有可能增大其假阳性率。因此处理效应为 0 时应该考虑引入该协变量对原来的协方差分析作校正以做出正确评价。

实例分析

以上讨论的是对研究结果有一定影响的协变量组间不均衡时是否将其引入对原来的协方差分析进行校正。现结合临床试验实例加以分析。

以下是一例二甲双胍格列吡嗪片与二甲双胍片和格列吡嗪片联合应用平行对照治疗 2 型糖尿病的临床试验, 入组病例 240 例, 对主要疗效指标糖化血红蛋白 (HbA1c) 作协方差分析结果见表 2。

表 2 治疗前后 HbA1c 变化值的协方差分析结果

	FAS		PPS	
	F 值	P 值	F 值	P 值
分组	7.53	0.0065	6.07	0.0145
基线	302.73	<0.0001	312.70	<0.0001
中心	3.08	0.0283	3.14	0.0261

由表 2 可见 HbA1c 治疗前后的变化值经协方差分析, 分组间差别有统计学意义 (FAS: $P = 0.0065$, PPS: $P = 0.0145$), 中心间组间差别趋势一致 (FAS: $P = 0.5513$, PPS: $P = 0.5694$), 而基线的组间差别也有统计学意义, 现将基线病人和疾病特征列举如表 3。

由表 3 可见其中体重指数、病程、既往治疗、餐后 2 小时血糖组间差异有统计学意义, 组间出现轻微的不均衡, 具体可详见表 4 所描述。现尝试将表 3 中组间不均衡的指标引入作为协变量作校正, 结果见表 5。

表 3 基线特征的组间比较

变量	检验方法	FAS		PPS	
		统计量	P	统计量	P
年龄(岁)	成组 <i>t</i> 检验	0.964	0.3361	0.896	0.3713
性别	CHI-SQUARE	0.273	0.6015	0.241	0.6236
体重指数	<i>t'</i> 检验	-2.383	0.0180	-2.139	0.0335
病程(年)	秩和检验 <i>z</i>	2.379	0.0173	-2.079	0.0376
是否新发病例	CHI-SQUARE	1.388	0.2387	0.667	0.4139
既往治疗	CHI-SQUARE	4.683	0.0305	3.020	0.0822
空腹血糖	成组 <i>t</i> 检验	0.175	0.8615	0.016	0.9876
餐后 2 小时血糖	成组 <i>t</i> 检验	2.538	0.0118	2.307	0.0219
HbA1c	<i>t'</i> 检验	0.593	0.5536	0.408	0.6838

表 4 组间不平衡的基线特征

	FAS		PPS	
	A 处理	B 处理	A 处理	B 处理
体重指数	24.09±2.66	24.98±3.13	24.03±2.65	24.82±2.93
病程(年)	4.80±4.85	3.35±4.00	4.75±4.85	3.39±4.01
餐后 2 小时血糖	13.44±3.61	12.29±3.40	13.36±3.56	12.29±3.46
既往治疗				
无 <i>n</i> (%)	20(16.67)	34(28.33)	20(17.09)	30(26.55)
有 <i>n</i> (%)	100(83.33)	86(71.67)	97(82.91)	83(73.45)

表 5 治疗前后 HbA1c 变化值的基线校正的协方差分析结果

	FAS		PPS	
	F 值	P 值	F 值	P 值
分组	2.16	0.1426	1.40	0.2384
基线	342.36	<0.0001	343.72	<0.0001
病程	13.38	0.0003	14.20	0.0002
体重指数	4.49	0.0351	2.99	0.0852
既往治疗	1.63	0.2027	2.79	0.0960
餐后血糖	24.91	<0.0001	23.10	<0.0001
中心	3.98	0.0086	4.05	0.0079

经部分基线特征校正(病程、体重指数、既往治疗、餐后 2 小时血糖)后,分组间差别无统计学意义(FAS: $P=0.1426$, PPS: $P=0.2384$),与校正前的结果刚好相反。可见如果不考虑协变量的影响将直接影响结果评价。但是究竟是否可以将其作为协变量引入到协方差分析中以及是否会导致错误的结论仍有待于进一步的讨论。

结 论

临床试验中,为了正确评价处理效应,应力求在试验的各阶段排除协变量对处理因素的影响。除了要比较的因素不同之外,其他对结果有影响的非处理因素要做到均衡性,且这种均衡性应在设计阶段中重点考虑。如果事先未充分考虑到,或其本身无法控制时,可以引入协变量去处理^[5]。但要考虑到协变量本身的不均衡对于协方差分析的检验效能是有很影响的,无论协变量不均衡程度有多大,在作协方差分析时引入不均衡的协变量来校正总是有一定代价的。经过本文的初步探索发现,对于处理效应实际上存在组间差

异时如果作优效性检验协变量的不均衡程度越大其协方差分析的检验效能就越低,而如果作等效性试验协变量的不均衡程度较大时也容易出现假阴性结果;对于处理效应实际上组间无差异时协变量的不均衡程度对其协方差分析的检验效能并无明显影响。因此究竟是否可以引入该不均衡的协变量去处理,要根据协变量的不均衡程度及试验目的等实际情况加以权衡。目前比较有效地控制重要的非研究影响因素的办法是最小随机化法,该随机化方法能确保重要影响因素组间的同质性,从而避免不同质时采用协方差分析带来的检验效能的降低^[6-7]。

Effect of Covariate Imbalance on the Power of ANCOVA Wang Ling, Xia Jielai, Li Chanjuan, et al., Department of Health Statistics, Faculty of Preventative Medicine, The Fourth Military Medical University(710032), Xi'an

[Abstract] **Objective** To study the effect of covariate imbalance on analysis of covariance. **Methods** To compare the power of corrected ANCOVA with imbalanced covariates and the power of uncorrected ANCOVA. **Results** Covariate imbalance affects the power of ANCOVA. Regardless of covariate imbalance's degree, there is always some cost to correct ANCOVA with imbalanced covariates. **Conclusion** In clinical trials, patients' baseline imbalance among groups always affect the evaluation to trials' outcome. We can do ANCOVA corrected by imbalanced covariates, depending on covariate imbalance's degree and objective of the trial and so on.

[Key words] Clinical trial; ANCOVA; Covariate; Balance; Power of a test; Monte-Carlo simulation

参 考 文 献

1. 孙振球主编. 医学统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 212.
2. 刘玉秀, 姚晨, 陈峰, 等. 临床试验中评价处理效应的协变量调整问题. 中国临床药理学与治疗学, 2002, 7(3): 257-262.
3. 薛富波, 张文彤, 田晓燕编. SAS8.2 统计应用教程. 北京: 兵器工业出版社, 北京希望电子出版社, 2004, 429-430.
4. 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法. 第 26 条.
5. 姜冬华. 引入协变量比较药物的效果. 数理医药学杂志, 2000, (1): 66-67.
6. Cai HW, Xia JL, Xu DZ, et al. A generic minimization random allocation and blinding system on web. Journal of Biomedical Informatics, 2006, 39 (6): 706-719.
7. 蔡宏伟, 夏结来, 徐德忠, 等. 基于网络的最小化随机分组系统. 第四军医大学学报, 2004, 25(14): 1278-1280.

协变量的不均衡对协方差分析的影响

作者: [王陵](#), [夏结来](#), [李婍娟](#), [于莉莉](#), [王素珍](#)
 作者单位: [第四军医大学卫生统计学教研室, 710032](#)
 刊名: [中国卫生统计](#) ISTIC PKU
 英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF HEALTH STATISTICS](#)
 年, 卷(期): 2007, 24(2)
 引用次数: 0次

参考文献(7条)

1. [孙振球](#) [医学统计学](#) 2002
2. [刘玉秀](#), [姚晨](#), [陈峰](#), [陈启光](#), [苏炳华](#) [临床试验中评价处理效应的协变量调整问题](#)[期刊论文]-[中国临床药理学与治疗学](#) 2002(3)
3. [薛富波](#), [张文彤](#), [田晓燕](#) [SAS8.2统计应用教程](#) 2004
4. [国家食品药品监督管理局](#) [药品注册管理办法](#)
5. [娄冬华](#) [引入协变量比较药物的效果](#)[期刊论文]-[数理医学杂志](#) 2000(1)
6. [Cai HW](#), [Xia JL](#), [Xu DZ](#) [A generic minimization random allocation and blinding system on web](#) 2006(6)
7. [蔡宏伟](#), [夏结来](#), [徐德忠](#), [高东怀](#), [张迎](#) [基于网络的最小化随机分组系统](#)[期刊论文]-[第四军医大学学报](#) 2004(14)

相似文献(10条)

1. 学位论文 [贺善菊](#) [一次临床试验结果的显著性分析](#) 2007
 考虑医学专家在分析药物临床试验数据时所用的一种协方差分析模型,发现该模型中选用的疗效指标与基线协变量严重负相关,由此错误地导致了两种药物的疗效没有显著差异的检验结果。进一步,我们分析了所得数据的特征,在此基础上建立了新的药物疗效分析模型,结果发现两种药物的疗效具有显著的差别。
2. 学位论文 [闫世艳](#) [临床研究中常用随机化方法的比较](#) 2006
 随机化作为实验设计的三个基本原则之一,其在科学研究中的重要性已经得到了大家的公认。随机化原则即机会均等原则,包括随机抽样和随机分组两个方面,前者是指总体中的每一个受试者都有同等机会进入研究;后者指本次研究所选定的受试者都有同等机会进入所设定的试验组和对照组。由于临床研究常常是通过随机对照试验来评价某一处理因素(如药物)对受试者有关指标的影响,故随机分组的应用更为重要。随机分组的方法有很多,临床试验中较为常用的是简单随机化、区组随机化、分层随机化等。简单随机化容易受样本量的限制,当样本量较小时,会出现组间总例数和组间影响预后因素分布的不均衡。为了保证随机分组的均衡性,提高统计检验效率,临床试验中通常采用区组随机化或分层随机化。区组随机化可保证组间总例数的均衡,而分层随机化可保证分层的因素在组间分布均衡,将二者联合使用即所谓分层区组随机化,该方法保证了分层因素和组间总例数的均衡,但考虑的分层因素不能太多。当分层因素较多时,容易出现某些层没有病例或病例太少的情况,导致分层因素在组间分布不均衡,降低检验效能,而且每个亚层的例数太少还会使区组失去作用,继而导致组间总例数的不均衡。我国目前的临床试验大多为中小规模,如II、III期临床试验,当预后因素较多时若采用简单随机化或分层区组随机化进行随机分组,容易出现不均衡。因此,寻找更为合适的随机化方法成为研究的热点。动态随机化(dynamic randomization)可以在样本量小、预后因素多的情况下保证组间总例数和组间预后因素分布均衡的一类随机化方法,提出较早但由于计算烦琐等原因一直未得到广泛的应用。近年来随着计算机技术的飞速发展,动态随机化的研究和应用逐渐增多,其中常用于临床试验的是最小化法。在国外最小化法已开始逐渐应用到临床试验中并被一些学者称为“白金标准”。相信随着中心随机化系统的发展,最小化的应用将越来越多,而我们目前关于这方面的研究还很少,几乎没有相关研究报道。本研究对临床试验中常用的简单随机化、中心分层区组随机化与最小化法从均衡性、统计分析方法的选择及I型错误和检验效能四个方面进行了模拟比较,以期对临床研究选择合适的随机化方法提供参考。本课题采用蒙特卡罗模拟对三种随机化方法从上述四个方面进行了比较。其中均衡性包括组间总例数的均衡性和组间预后因素分布的均衡性两个方面。在本课题中模拟了有6个影响因素(均为2水平)两组样本量分别为60、100、200、500及1000时三种随机分组方法的均衡性。其后通过蒙特卡罗模拟和随机化检验的方法验证了最小化法分组的资料也可采用常规的协方差分析方法,并在此基础上进一步比较了三种随机化分组的资料进行协方差分析的I型错误和检验效能。模拟结果表明最小化法的均衡性明显优于简单随机化和中心分层区组随机化,特别是在保证组间预后因素分布均衡方面。由于区组的作用,中心分层区组随机化可保证组间总例数的均衡但在保证组间预后因素分布均衡性上与简单随机化接近。三种随机化分组的资料的协方差分析和随机化检验结果表明两种检验方法得出的P值接近,说明对于简单随机化、中心分层区组随机化和最小化法采用协方差分析是可行的,但对最小化分组的资料来说,分析模型中最好包含分组时考虑的影响因素,否则得到的P值会偏大。另外, I型错误和检验效能的模拟结果表明三种随机化分组的资料进行协方差分析的I型错误均在0.05附近,三者检验效能接近。由于计算烦琐和实际应用中的管理难题,最小化法往往要借助于中心随机化系统才能得以实现。中心随机化系统可保证随机化的准确实施,符合随机隐藏的要求,有利于试验快速高效准确的实施,但开发和费用大。因此为适应我国国情,本课题提出了一种“简化”的中心随机化系统——“虚拟”中心随机化系统,并与常规的中心随机化系统进行了比较,以便为建立实用的中心随机化系统提供思路。本研究通过蒙特卡罗模拟说明最小化法无论是从均衡性还是从检验效能来说,都是一个比较理想的随机分组方法。随机化检验、I型错误和检验效能的结果也说明了最小化法获取的数据采用常规统计方法分析的合理性。本课题的主要创新点在于:①通过蒙特卡罗模拟及随机化检验验证了最小化法分组的资料可采用常规的协方差分析方法,目前对中心分层区组随机化进行协方差分析也是正确的。②提出一种改良的中心随机化系统——“虚拟”中心随机化系统。该系统符合我国国情,操作简单,实现了中心随机化和保证了随机隐藏。
3. 期刊论文 [童新元](#), [张高魁](#), [姚晨](#) [新药临床试验中协方差分析SAS统计报表](#) -[中国临床药理学与治疗学](#) 2004, 9(8)
 设计出4个SAS宏,产生输出表的格式,定义调用GLM过程进行协方差分析,调用anova过程计算F统计量,P值,定义输出检验的F统计量,P值的位置。通过调用SAS程序,产生出协方差分析结果的SAS统计分析报表,为新药临床试验中协方差分析统计报表的输出提供参考。
4. 学位论文 [陈海滨](#) [葛大颗粒治疗感冒风热兼内积证多中心临床试验](#) 2008
 目的:评价葛大颗粒治疗感冒风热兼内积证的安全性和有效性。方法:区组随机、双盲、阳性药物平行对照、多中心临床试验;试验药葛大颗粒、对照药抗感解毒颗粒均为5g/袋,2袋/次,3次/日,3天/疗程。结果:疾病疗效、证候疗效两组差异有统计学意义(P<0.05),葛大颗粒疗效优于抗感解毒颗粒。协方差分析结果提示平衡基线作用后,用药末感冒症状积分、中医证候积分试验组低于对照组。体温动态变化经重复测量方差分

析,结果表明葛大颗粒能有效降低体温,疗效优于对照组($P<0.05$),葛大颗粒组平均起效时间为3.39小时,退热时间为22.62小时。两组均未发生与试验药物有关的不良事件或不良反应;生命体征、实验室理化检查均在正常范围。结论:葛大颗粒治疗感冒风热兼内积证安全、有效。

5. 期刊论文 [欧爱华, 老膺荣, 李晓庆, 黄燕, 何羿婷, 黄培新, OU Ai-hua, LAO Ying-rong, LI Xiao-qing, HUANG Yan, HE Yi-ting, HUANG Pei-xin](#) 多中心临床随机对照试验的Meta分析 -中华流行病学杂志2005, 26 (4)

目的探讨解决多中心临床随机对照试验中心效应差异的统计分析问题。方法以两项多中心临床随机对照试验数据为例,运用协方差分析及Meta分析。结果协方差分析中心间效应值差异均有统计学意义,行Meta分析,项目1异质性检验差异无统计学意义($P>0.05$),采用固定效应模型分析合并效应值组间差异有统计学意义($P<0.05$)。项目2异质性检验差异有统计学意义($P<0.05$),采用随机效应模型分析合并效应值组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论多中心临床随机对照试验研究中,如果存在中心间以及中心与分組间交互效应差异有统计学意义时,可根据Meta分析异质性检验结果选择适合的模型进行合并效应值的组间比较,如果协方差与Meta分析结果不一致时,建议选择Meta分析的结果较为稳妥。

6. 学位论文 [樊晓寒](#) 抗高血压药物短期降压疗效和不良反应以及基因组学相关研究 2007

一、目的:“基于药物基因组学在未治疗高血压患者中探讨抗高血压药物治疗反应研究”是一个社区基础临床药物基因组学试验。本研究是该试验的分支研究,探讨了四种常用抗高血压药物在中国农民未治疗原发性高血压患者中短期治疗4周后的降压疗效及不良反应。方法:设计为社区为基础

的随机、双盲临床试验。在信阳平桥区7个乡镇经3次筛查40-75岁农民入选了未治疗高血压患者3408例,按1:1.5:1.5:1.5的比例随机分到4个药物治疗组:阿替洛尔组(25mg/day)584例,双氢克尿噻组(25mg/day)891例,硝苯地平缓释剂组(20mg/day)947例,卡托普利组(50mg/day)976例。比较药物干预4周后降压反应、降压达标率和不良反应的差异。结果:治疗4周后收缩压下降18.0 \pm 21.5mmHg,舒张压下降8.73 \pm 11.2mmHg,收缩压达标率44.5%,舒张压56.2%。收缩压达标率在四种药物组间男、女均有显著差异(a11 $P<0.001$):阿替洛尔组男32.7%,女43.3%;双氢克尿噻组男51.9%,女51.7%;硝苯地平缓释剂组男52.2%,女51.8%;卡托普利组37.4%,女32.7%。舒张压达标率有相似的趋势。收缩压降压反应在调整年龄、血糖、药物剂量、治疗前血压等因素后,男、女性在四种药物间均有显著差异($P<0.001$):阿替洛尔组男-11.2 \pm 1.5mmHg,女-16.6 \pm 1.0mmHg,双氢克尿噻组男-18.7 \pm 1.2mmHg,女-21.5 \pm 1.9mmHg,硝苯地平缓释剂组男-20.9 \pm 1.3mmHg,女-23.1 \pm 1.7mmHg,卡托普利组男-15.7 \pm 1.1mmHg,女-14.9 \pm 1.6mmHg。卡托普利组舒张压降压反应显著低于其它治疗组($P<0.001$)。四种药物治疗组间不良反应有显著差异($P<0.001$):双氢克尿噻4.62%;阿替洛尔11.1%;硝苯地平缓释剂8.03%;卡托普利7.52%。

结论:小剂量双氢克尿噻的收缩压达标率相对较高,收缩压降压反应与硝苯地平缓释剂相似,显著优于阿替洛尔和卡托普利,且不良反应发生率较低,价格便宜,适合我国农村高血压患者的一线治疗。二、目的:肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)是体内血压水平主要调节因素并参与了高血压的发病机制。RAS中许多基因多态血压调节相关及抗高血压治疗的降压反应相关。ACE2是RAS的新成员。ACE2和血管紧张素转换酶(ACE)在RAS中合成生物活性肽,其生物功能相互拮抗,参与心血管及血压的调节。本研究假设ACE和ACE2基因的单核苷酸多态性可能相互作用增加高血压发病易感性,并可影响抗高血压药物血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的降压治疗反应。方法:进行了2个病例对照试验验证ACE2和ACE基因多态与高血压的相关性。第一个病例对照:信阳市选高血压病人973例,年龄、性别匹配的对照969例。第二个病例对照:山东日照入选高血压病人286例和匹配的对照316例。进行了一个社区一基础的随机临床试验验证ACE2和ACE基因多态对抗高血压药物降压反应的影响。入选了3408例未治疗高血压病人,随机分配到双氢克尿噻组、阿替洛尔组、尼福达组和卡托普利组单药治疗4周,测量治疗前和治疗后血压差值。依据国际人类基因组单体型图计划(HapMap)中国人ACE2基因SNP资料运用Haploview软件的Tagger程序挑选了3个标签SNP(TagSNP:rs2106809,rs464155,aJld rs879922),使用NCBI-SNP数据库和先前的研究资料选择另外2个标签SNP(rs464112,rs2285666)。选择ACE2基因I/D多态检测标签间相互作用。采用标准的PCR-RFLP技术进行基因分型,抽取部分进行测序验证。结果:第一个病例对照研究中,ACE2基因rs2106809的TT+CT基因型在女性高血压病人中显著高于女性血压正常对照(59%vs 48.9%,OR,1.21,95%CI 1.09 to 1.34, $P<0.001$),男性中没有发现这种差异。经过多元logistic回归分析,排除年龄、体重指数、总胆固醇、高密度和低密度脂蛋白胆固醇、及空腹血糖的影响,女性T等位基因携带者高血压易感性增加了1.6倍(OR,1.59,95%CI,1.13 to 2.06, $P<0.001$)。女性高血压病人中,ACE DD基因型+ACE2 rs2106809TT/TC基因型频率显著高于对照组(11.7%vs 6.0%, $P<0.001$)。Logistic回归模型调整了其它危险因素后联合ACE DD和ACE2 rs2106809TT/TC基因型高血压危险(OR 2.34,95%CI 1.75 to 4.85, $P<0.002$)较单个ACE2 rs2106809T等位基因危险增加。上述结果在第二个病例对照样本中得到验证。在临床试验中发现,ACE2 rs2106809基因型与女性高血压病人对卡托普利的舒张压降压反应相关($P=0.003$)。多元回归分析调整了治疗前血压水平、年龄、体重指数,空腹血糖及ACE基因I/D多态后,携带ACE2 rs2106809 TT+CT基因型的女性未治疗高血压病人应用卡托普利治疗后舒张压下降程度比携带ACE2 rs2106809 CC基因型者显著减少3.3mmHg($P=0.019$)。运用协方差分析ACE2 rs2106809基因型对卡托普利组降压反应的影响是否与“其它”(阿替洛尔组+双氢克尿噻组+硝苯地平缓释剂组)药物组有差异,发现ACE2 rs2106809 CC和CT+TT基因型间舒张压降压反应的差异在卡托普利组显著大于“其它”药物组($p=0.009$)。结论:ACE2 T等位基因独立于其它的心血管危险因素,增加女性高血压易感性。且可以预测女性对卡托普利治疗的舒张压降压反应。

7. 期刊论文 [金雪娟, 葛均波](#) 临床试验计量重复测量资料的统计 -复旦学报(医学版)2003, 30 (6)

目的探讨药物临床试验计量重复测量资料的统计分析方法的选择。方法通过实例列出各种分析方法并进行比较。结果临床药物研究资料常为重复测量资料,比较治疗组与对照测量值是否有显著性差别,在统计方法选择策略上一种是对一个代表性值进行比较,采用传统的统计方法如两独立样本t检验、方差分析和协方差分析;另一种策略是采用混合效应模型对整个研究过程中所有时点的测量值进行分析。结论两种统计策略均可以采用,但混合效应模型是较好的分析方法。药物临床试验研究资料常是重复测量资料,各时点值之间存在相关性。混合效应模型可以充分利用信息,既可以分析随机效应和相关性,又能处理缺值。

8. 期刊论文 [王兴娉, 李洁, 鄧琴娣, 靳岭, Xing-juan WANG, Ji LI, Qin-di ZOU, Ling JIN](#) 乌灵胶囊治疗女性更年期焦虑抑郁状态的随机、阳性药平行对照临床试验 -中西医结合学报2009, 7 (11)

背景:更年期焦虑抑郁的发病率逐年上升。精神类药物对本病虽有不错的干预效果,但患者的依从性较差,因此,有必要寻找一种切实有效而又容易被患者接受的药物。目的:评价乌灵胶囊对女性更年期综合征伴抑郁、焦虑状态患者的临床疗效。设计、场所、对象和干预措施:收集就诊于复旦大学华山医院中西医结合妇科、上海中医药大学龙华医院中医妇科以及复旦大学妇产科医院中医科门诊的更年期综合征伴焦虑抑郁的病例共96例。采用随机、阳性药平行对照的方法,64例为治疗组,口服乌灵胶囊;32例为对照组,口服更年期安片。主要结局指标:两组在治疗前及治疗后第3周、第6周分别以Kupperman评分表、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)及焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)进行评估。结果:治疗组和对照组的临床总有效率分别为89.66%(52/58)、76.67%(23/30),Ridit检验显示治疗组总有效率更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后Kupperman评分均低于治疗前($P<0.01$)。两组治疗后的SAS和SDS的评分也显著改善($P<0.01$)。经协方差分析,治疗组在用药第3周和第6周时SAS评分的改善程度优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗组用药第6周时SDS评分改善程度优于对照组($P<0.05$)。结论:乌灵胶囊和更年期安片均适合于女性更年期综合征伴焦虑、抑郁状态的治疗。乌灵胶囊在某些时相对SAS和SDS评分的改善程度优于更年期安片,在缓解抑郁和焦虑状态方面,乌灵胶囊疗效更好一些。

9. 期刊论文 [施红英, 沈毅, Shi Hongying, Shen Yi](#) 混合模型在临床试验重复测量资料中的应用 -中国卫生统计 2007, 24 (2)

目的 探讨临床试验重复测量资料的统计分析方法。方法 通过实例说明并比较各种固定效应模型和混合模型的优缺点。结果 临床试验研究资料常为重复测量资料,比较各处理组的测量值差别是否有显著性,可以采用传统的统计方法如t检验、方差分析和协方差分析等;也可以采用混合模型对整个研究过程中所有时点的测量值进行分析。结论 由于在重复测量资料中,同一受试者的不同观测值之间具有相关性特点,故对其指定协方差结构尤其重要。Mixed过程提供了丰富的协方差结构,可以充分利用重复测量资料的信息,又能处理缺失值,是重复测量资料最优的统计分析方法。

10. 学位论文 [赵春梅](#) 坤泰胶囊、龙凤宝胶囊治疗绝经综合征随机对照临床试验 2007

绝经是妇女生命自然进程中一个生理现象,绝经前后性激素的变化会引起一系列症状和体征的发生。更年期妇女在更年期阶段由于生殖泌尿系统、心血管系统、骨骼系统、神经系统等多个系统的改变,严重影响了患者的身心健康和生活质量。随着老龄化社会的到来,绝经期妇女日渐增多,绝经后寿命的日渐延长,妇女1/3以上的时间在绝经后渡过,故对绝经综合征及远期病变的防治成为全球医药业的重要组成部分。激素替代疗法(HRT)能有效缓解和预防绝经期一系列症状、体征,以维持和改善绝经过渡期及绝经期妇女的健康状况和生活质量,并取得了不少的受益。但替代疗法的疗效并未得到广泛的认同,临床上对于HRT的利、弊研究一直在进行。临床上大量文献报道中医药治疗绝经综合征具有较好的疗效,国外开展了对单味植物药和

复方治疗绝经期综合征临床对照研究，认为有些植物药有类雌激素样作用，且无毒副作用，无致癌性，值得长期的临床使用。大量的小样本研究表明：中药治疗绝经综合征具有较好的临床疗效和安全性。但目前关于中草药治疗绝经综合征的研究结论普遍认为需要大样本、更加严谨设计的临床研究以证实。本研究采用上市药品坤泰胶囊，龙凤宝胶囊作为治疗绝经综合征的中药，对照组采用坤泰胶囊安慰剂，龙凤宝胶囊安慰剂。目的:为了充分说明坤泰胶囊，龙凤宝胶囊治疗绝经综合征的有效性和安全性，本研究遵循循证医学基本原则，设计了全国多中心、大样本、随机对照双盲临床试验，通过严谨的试验设计，规范化的临床观察，证明坤泰胶囊，龙凤宝胶囊治疗女性绝经综合征安全、疗效可靠，为中医药治疗绝经综合征提供更科学的依据。

方法:选择2006年3月-2006年11月全国东、南、西、北、中8家研究中心的符合诊断标准、纳入标准、排除标准的绝经综合征患者，采用随机、双盲、安慰剂对照临床试验。合格病例随机分为中药组，安慰剂组。其中中药组肾阴虚者服用坤泰胶囊，每日3次，每次3粒；肾阳虚者服用龙凤宝胶囊，每日3次，每次2粒。安慰剂组肾阴虚者服用坤泰胶囊安慰剂，每日3次，每次3粒；肾阳虚者服用龙凤宝胶囊安慰剂，每日3次，每次2粒；对纳入病例进行为期3个月的干预，停药一个月后随访。观察主要结局指标(XI量表、更年期生存质量量表、绝经综合征评定量表)及安全性指标(心率、血压、血常规、尿常规、便常规、心电图、ALT、Cr、BUN、乳腺B超及妇科B超)的变化，同时观察不良事件、不良反应并记录和报告。

结果:符合诊断标准、纳入标准、排除标准的绝经综合征患者345例。中药组174例，安慰剂组171例。其中中药组包括肾阴虚139例，肾阳虚35例。安慰剂组包括肾阴虚140例，肾阳虚31例。所有纳入临床试验患者，共出现脱落、中止病例23例(中药组14例，安慰剂组9例)。两组纳入病例治疗前一般资料可比性检测表明：影响预后的主要因素具有均衡性；脱落、中止临床观察的23例病例治疗前一般资料组间差异无统计学意义。为了充分说明临床研究数据的有效性评价，选择的多种检验方法，独立样本t检验进行初步的分析；考虑可能影响临床研究结果的混杂因素的存在，选择了协方差分析对可能的因素进行矫正；考虑本研究的多个时点的评价，选择了重复测量分析方法再次进行检验。三张评价量表结果显示：KI量表、MENQOL、绝经综合征评定量表治疗期中中药组治疗前后有显著性差异($P<0.05$)；三张量表治疗期和随访期中中药组和安慰剂组之间没有显著性差异($P>0.05$)。试验期间共发生9例不良事件，其中中药组5例，安慰剂组4例。但尚不能证实不良事件和服用药物的关系。

结论:通过本次研究初步显示我们已经研制中医特色的疗效评定量表在疗效评价方面更加全面，有更好的敏感性，较好的反应度，研究结果虽然显示中药治疗绝经综合征安全、有效，但并没有突出的显示中药的治疗优势，然而，中药的确在临床上给一些患者带来了益处，我们将进一步研究以明确这一结果的原理，这包括主要结局指标的选择、其他生物指标的表达、证的变化、药物及剂型的选择等。

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwstj200702015.aspx

下载时间: 2010年4月29日