

药理试验设计与统计

药效指标等级划分的常见问题及其数据处理

郑青山, 孙瑞元

(安徽省药物临床评价中心、皖南医学院弋矶山医院, 芜湖 241001)

摘要 药效的等级指标在作等级划分时, 由于受主观因素影响, 使得这种划分和定量统计分析存在不少误区。本文结合实例, 对一些常见问题进行讨论。

关键词 生物统计学; 数学药理学; 等级资料

中图分类号: R311

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2002)05-0469-04

为便于定量分析, 有些药效指标需作等级划分, 再作适当的数据处理。由于易受主观因素影响, 此类资料既要合理地划分等级, 又要恰当地选择数据处理方法, 因此存在一些常见的问题, 本文就此作一讨论。

1 药效指标的等级划分

1.1 举例 设用药组和对照组, 观察豚鼠口腔粘膜炎症反应的影响, 特制定疗效评分标准, 见表 1。问: 这种等级划分是否合理? 将各组得分求和比较? 还是求均数和标准差后再作组间比较?

1.2 评价

1. 对同一组织作肉眼整体观察和组织学观察, 反映两个层次的药效, 意义和所获结果有时不完全等同, 应作为两个指标进行划分, 不应合而为一。例如, “细胞变性”为组织学观察, 而“粘膜溃疡”、“粘膜下脓肿”则为肉眼观察结果。

2. 对本身呈连续等级的指标, 不宜再作进一步

等级划分。如表 1 中, “中度红肿”和“中度脓肿”均为 3 分, 视为等同, 十分不合理。建议表 1 改为表 3。

表 1 等级划分和评分举例

等级划分	评分
无异常	0
炎细胞浸润	1, 2, 3, 4
细胞变性	1, 2, 3, 4
坏死	1, 2, 3, 4
增生	1, 2, 3, 4
红肿	1, 2, 3, 4
粘膜溃疡	1, 2, 3, 4
粘膜下脓肿	1, 2, 3, 4

注: 1 = 无; 2 = 轻度; 3 = 中度; 4 = 重度

表 2 举例: 两组评分结果 (n = 10)

组别	总分	均分 ($\bar{x} \pm s$)
用药组	150	15 \pm 3
对照组	200	20 \pm 5

表 3 对表 1 重新划分

等级划分	评分
肉眼变化观察	
正常	0
轻度红肿	1
重度红肿	2
粘膜溃疡	3
粘膜下脓肿	4
组织学观察	
无异常	0
炎细胞浸润	1
细胞变性等	2
坏死	3
增生, 纤维化等(慢性变)	4

3. 根据表 3 评分标准, 对每只豚鼠作评分, 各组的数据可求算其均数和标准差, 并用 t 检验作组

2002-08-05 收稿 2002-08-20 修回

郑青山, 联系作者, 男, 博士。主要研究方向: 数学药理学, 药物相互作用动力学。

Tel/ Fax: 0553-5738350 E-mail: editorys@mail.ahwhptt.net.cn

孙瑞元, 男, 教授, 国家药品审评委员会委员, 中国药典委员会委员, 国家新药开发与发展常务专家委员会委员。主要研究方向: 数学药理学。

间分析。

4. 按表 3, 每只动物的肉眼整体观察或组织学观察只作一次打分。如按表 1, 则可能重复打分。例如, 肉眼观察为中度“粘膜溃疡”则打分为 3。如因粘膜溃疡时周边有红肿, 不得按“严重红肿”再打一个 4 分。组织学观察的打分亦然。

5. 等级划分不宜过多, 因为受试者例数所限, 过多划分, 使得各等级例数减少, 统计结果可信度下降。多数情况不超过 4 级, 如临床疗效分为: 痊愈(或显进), 有效, 进步, 无效。相应地也只计算痊愈率和有效率, 不再计算进步率。有时直接作两个等级的划分, 如有效和无效, 再计算其有效率。

表 4 质反应半数有效量(ED50)的计算

剂量组 /mg·kg ⁻¹	每组 10 个动物评分值	以 8 为有效			以 9 为有效		
		动物数	有效数	%	动物数	有效数	%
0	0,1,0,0,1,1,1,2,1,0	10	0	0	10	0	0
5	0,2,1,0,2,0,3,1,0,1	10	0	0	10	0	0
10	3,0,1,2,1,8,5,1,0,3	10	1	10	10	0	0
25	6,7,9,8,3,0,9,5,4,2	10	3	30	10	2	2
50	7,8,9,9,8,7,9,4,3,6	10	5	50	10	3	30
75	8,9,9,9,6,8,6,9,9,7	10	7	70	10	5	50
100	9,9,8,9,9,9,9,6,7,9	10	8	80	10	7	70
Bliss 法 ^[1] 计算 ED50 /μg·kg ⁻¹		44.51			69.01		
ED50 的 95%可信限 /μg·kg ⁻¹		30.19 ~ 65.61			46.91 ~ 101.51		

结论: 本实验说明: (1) 44.51 μg·kg⁻¹ 的剂量可使 50% 动物达到 8 分的临床有效的镇痛水平。(2) 69.01 μg·kg⁻¹ 的剂量可使 50% 动物达到 9 分的高度镇痛水平。

2.3 ED1/2 也即量反应资料(测量资料)的 ED50。

2 半效作用量

2.1 举例 观察某药不同剂量对小鼠的镇痛作用, 拟作量效关系分析, 重点测定其半效作用量。其镇痛作用按 10 分计分, 结果见下。问: 用质反应还是量反应作统计分析? 谁更合理?

2.2 ED50 即半数有效量, 主要用于质反应资料(计数资料), 药效指标只有阳性和阴性, 如达到某指标, 未达到某指标; 出现某症状, 未出现某症状等, 不存在量的差别。也即随剂量增加, 阳性率也随着增加。如以死亡为阳性反应, 则称为 LD50(半数致死量)。

为了进行区别, 严格的用词是 ED1/2(半效剂量), 即达到最高药效(E_{max})的 1/2 水平的剂量($E_{1/2}$)。每个剂量组中每只动物有一个测量数据或评分值, 可以计算每个剂量组的均数及其标准差。上例可计算如下。

表 5 量反应半数有效量举例数据

剂量组 / D, mg·kg ⁻¹	X = log D	每组 10 个动物评分值	均数 ± 标准差 ($\bar{E}_x \pm s$)
NS	-	0,1,0,0,1,1,1,2,1,0	0.70 ± 0.67
5	0.6990	0,2,1,0,2,0,3,1,0,1	1.00 ± 1.05
10	1.0000	3,0,1,2,1,8,5,1,0,3	2.40 ± 2.50
25	0.7850	6,7,9,8,3,0,9,5,4,2	5.30 ± 3.05
50	1.3010	7,8,9,9,8,7,9,5,7,7	7.60 ± 2.11
75	1.4875	8,9,9,9,6,8,6,9,9,7	8.00 ± 1.25
100	2.0000	9,9,8,9,9,9,9,6,7,9	8.30 ± 1.06

根据剂量与药效的曲线特征, 理论上应按 Clark 公式拟合。

1. Clark 公式: 先将药效 E 转为 Y , $Y = \log[(E - E_{base}) / (E_{max} - E)]$, 其中 E_{base} 为本底药效取

0.70, E_{\max} 为最大药效,取 8.3。算出 Y 值后,与对数剂量 ($X = \log D$) 进行回归^[2],计算 $X = a + b \times Y$ (表 6)。

表 6 量反应半数有效量(ED1/2)的计算

剂量 (D)	对数剂量 ($X = \log D$)	评分 (E)	Y 值	拟合的 D 值	$D-D'$
1	0.000	0.70			
5	0.699	1.00	- 1.3862	4.81	0.19
10	1.000	2.40	- 0.5404	11.13	- 1.13
25	1.398	5.30	0.1856	22.86	2.14
50	1.699	7.60	0.9938	50.93	- 0.94
75	1.875	8.00	1.3862	75.16	- 0.16
100	2.000	8.30			

得回归方程 $\log D = 1.2792 + 0.4305 Y$, 斜率 $b = 0.4305$, 截距 $a = 1.2792$, $r = 0.9979$, 说明拟合良好。取 $1.2 E = 1/2 \times 8.30 = 4.15$, 其 Y 值 $= \log[(4.15 - 0.7) / (8.30 - 4.15)] = - 0.0802$, 代入方程得 $\log D = 1.2792 + 0.4305 \times (- 0.0802) = 1.245$, $D = \text{ED}1/2 = 101.245 = 17.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。结论: $\text{ED}1/2 =$

17.6, 说明 $17.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量可产生 $1/2 E_{\max}$ (评分 4.15) 的中度镇痛药效。

2. 简化计算: 可取 $\log D$ 与 E 的直线线段直接回归。本例数据在剂量 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 到 $75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 近于直线, 可按 $\log D = a + b \times E$, 进行回归。

表 7 量反应半数有效量(ED1/2)的简化计算

剂量 (D)	对数剂量 ($X = \log D$)	评分 (E)	拟合的 D 值	$D-D'$
1	0.000	0.70		
5	0.699	1.00	5.41	- 0.41
10	1.000	2.40	8.93	1.07
25	1.398	5.30	25.28	- 0.28
50	1.699	7.60	57.69	- 7.69
75	1.875	8.00	66.59	8.42
100	2.000	8.30		

得回归方程 $\log D = 0.5770 + 0.1558 E$, 斜率 $b = 0.1558$, 截距 $a = 0.5770$, $r = 0.9946$, 说明拟合尚好。取 $1.2 E = 1/2 \times 8.30 = 4.15$, 代入方程 $\log D = 0.5770 + 0.1558 \times 4.15 = 1.224$, $D = \text{ED}1/2 = 101.224 = 16.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 结果与正规法相差不大。

2.4 评价

1. 上文呈现两条 S 型量效曲线和两种分析方法, 可根据研究目的, 选择不同的处理方法。

2. S 型曲线的特点是: 剂量很小时, 均无作用; 剂量很大时, 趋向最大作用; 中等剂量左右近似直线关系。而 $\text{ED}50$ 或 $\text{ED}1/2$ 位于曲线中点, 灵敏度及精确度最好。因此常用 $\text{ED}50$ 或 $\text{ED}1/2$ 作为指标。两药的量效曲线还可统计学比较。

3. 量效关系曲线的剂量应是对数剂量, 因此实

验设计中常用等比数列。在体外实验常用 $1 \diamond 10 \diamond 100$ 或 $1 \diamond 3 \diamond 10 \diamond 30$ 。在体内实验常用 $1 \diamond 2 \diamond 4 \diamond 8$ 或 $1 \diamond 3 \diamond 10 \diamond 30$ 。在致死量实验中则用 $1 \diamond 0.8 \diamond 0.64 \diamond 0.512$ 或 $1 \diamond 0.7 \diamond 0.49 \diamond 0.35$ 。

4. 量效关系的 S 型曲线, 因实验指标性质不同而不同。在质反应指标时, 用 Bliss 氏 probit 法分析, 剂量取 $\log D$, 反应取阳性率的 probit (几率单位) 值, 可使之转换为直线进行回归。在量反应指标时, 用 logit 法分析, 剂量取 $\log D$, 反应取 logit (逻辑单位) 值, $Y = \log[(E - E_{\text{base}}) / (E_{\max} - E)]$, 可使之转换为直线进行回归。但在简化计算时, 也可取曲线中段的数据, 直接进行 $\log D$ 与 E 的回归计算。

5. 对照问题。按药理实验要求, 应同时做阴性对照组(溶媒, 等同处理), 以便了解实验本身误差,

及动物适应实验环境的变化。还应同时做阳性对照组(典型药物),在镇痛实验中常用消炎痛作为非成瘾性镇痛药,或/和加用吗啡作为成瘾性镇痛药。没有对照一是无法计算 E_{base} ,二是无法判断镇痛药效有无临床意义。

6. 时间效应问题。就本例来说,镇痛药效有潜伏期,镇痛峰值期,持续期等,有重要临床意义,不可忽视。

3 量反应资料与等级质反应资料的转换

3.1 举例 某药进行随机、双盲、对照、多中心临床试验,受试者的病程为 0.5~15 年(表 8)。其临床统计结果以等级划分的计数资料为准,还是以计量资料的统计结果为准?

表 8 举例数据:A、B 两组受试者病程比较

	A 组	B 组	P
$\bar{x} \pm s$ / 年	2.7 \pm 2.1	3.2 \pm 1.7	0.037
< = 5 / 例	112	103	
5 ~ 10 / 例	5	10	0.140
> = 10 / 例	2	6	
最大值 / 年	15	15	
最小值 / 年	0.5	0.6	
中位值 / 年	2	2	

3.2 评价

1. 原则上统计以量反应资料统计效率更高,但上例以计数资料分析更为合理。

2. 临床药理试验中,当受试者的年龄跨度大,如 0.5~12 岁儿童,作组间年龄的可比性分析时,常会出现以上类似的结果,即两种统计方法结果不一。

3. 统计注意等级有无次序之分,如药效的“痊愈,有效,进步,无效”优劣;两组的有序指标和无序指标所用统计方法不同。有序者用 Ridit 法,无序者用卡方检验。但注意,如果等级虽有序,但并非由于药物引起的结果,是视为无序等级。

4. 临床前实验中,测量值过大或过小时,可作异常值剔除。而临床研究中,由于年龄和病程等指标,作为客观存在,显然不能作异常值对待。

参考文献

- 1 黄晓晖,谢海棠,孙瑞元. 新药统计软件 NDST-21 世纪版介绍及应用实例[J]. 中国临床药理学与治疗学,2002;7:169-74
- 2 孙瑞元. 定量药理学[M]. 北京:人民卫生出版社. 1987:401-18

Common questions of rank data and the statistical treatments in pharmacodynamical statistics

ZHENG Qing-Shan, SUN Rui-Yuan

(Anhui Provincial Center for Drug Clinical Evaluation, and Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001)

ABSTRACT Qualitative data are often converted to quantitative data by ranking in pharmacodynamical statistics. Some common questions were listed and discussed with examples in this paper, including ranking method

and the selection of statistical method.

KEY WORDS biometry; quantitative pharmacology; rank data