

Poisson 回归模型和负二项回归模型在评价药物安全性中的应用

霍墨菲^{1*}, 刘琳¹, 樊凡², 孙瑞华^{1#} (1. 中日友好医院科研与学科建设部, 北京 100029; 2. 北京中医药大学管理学院, 北京 100029)

中图分类号 R969.3;R311 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3995-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.22

摘要 目的:应用 Poisson 回归模型和负二项回归模型评价药物的安全性,分析不良事件发生的影响因素。方法:对某上市降糖药的前瞻性临床研究进行实例分析,以处理、性别、年龄及其他基线情况为影响因素,以胃肠道不良事件的发生次数为反应变量,拟合 Poisson 回归模型及负二项回归模型。结果:Lagrange 乘子检验统计量为 7.701 5($P=0.005 5$),资料存在过离散;负二项回归模型偏差 411.146 8,低于 Poisson 回归模型的偏差 546.893 1,负二项回归模型较优。使用负二项回归模型拟合资料,模型有统计学意义,“性别”进入回归模型。结论:负二项回归模型应用于药物的安全性评价,可以解决传统药物安全性评价中仅考虑不良事件发生例数而未考虑例次的不足,能进一步分析影响不良事件发生频次的因素,有益于更全面深入地评价药物安全性。

关键词 Poisson 回归;负二项回归;胃肠道不良事件

Application of Poisson Regression Model and Negative Binomial Regression Model in Drug Safety Evaluation

HUO Mo-fei¹, LIU Lin¹, FAN Fan², SUN Rui-hua¹ (1. Dept. of Scientific Research and Discipline Construction, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. College of Management, Beijing University of TCM, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To apply Poisson regression model and negative binomial regression model for the drug safety evaluation, so as to analyze influential factors of adverse events. METHODS: By analyzing prospective clinical trial of marketed hypoglycemic agents, Poisson regression model and negative binomial regression model were fitted, using treatment, gender, age and baseline as influential factors and the number of gastrointestinal adverse events as response variable. RESULTS: The statistics of Lagrange test was 7.701 5 ($P=0.005 5$), and data dispersion had existed. The bias of negative binomial regression model was 411.146 8, which was lower than 546.893 1 of Poisson regression model; the negative binomial regression model was better than Poisson model. There was statistical significance of negative binomial regression model and gender factor was included in the regression model. CONCLUSIONS: The application of negative binomial regression model in drug safety evaluation which analyzes not only the number of adverse events but also the frequency of them, and further analyzes the influential factors of adverse events, contributes to the more comprehensive evaluation of drug safety.

KEY WORDS Poisson regression model; Negative binomial regression model; Gastrointestinal adverse events

临床试验研究的安全性评价主要包括不良事件及实验室检查数据的分析评价。一般分析评价不良事件的方法是计算受试者的发生率,即发生不良事件的患者数除以接受研究治疗的患者总数而得到,并检验处理组间的不良事件发生率有无统计学差异。这种分析存在一定的局限性,因为它只考虑了不良事件发生的例数,而未考虑到不良事件发生的例次。例如一个患者可能发生多个不良事件,也可能同一不良事件多次发生,但分析时仅作 1 例计算。另外,治疗的安全性和一些人口学因素(如性别、民族、年龄等)、基线因素(如目标疾病的分期、并发症等)、遗传和环境因素以及伴随治疗情况等密切相关,若只按照不良事件发生例数评价不良事件发生率,这些因素的影响会被忽略^[1]。本文应用 Poisson 回归模型和负二项回归模型分别拟合某上市降糖药的胃肠道不良事件,最终选择更适合的回归模型进行分析评价,探究影响该药物胃肠道不良事件发生例次的影响因素。

* 硕士。研究方向:医学统计。电话:010-84206100。E-mail:huomofei@sina.com

通信作者:研究员,硕士。研究方向:医学统计。电话:010-84206100。E-mail:sunruihua@263.net

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于某上市降糖药的多中心、平行、开放、随机对照前瞻性研究。试验组、对照组的药物均为上市药物。试验组入组 391 例,完成 326 例,脱落 65 例,收集到安全性数据 371 例;对照组入组 393 例,完成 314 例,脱落 79 例,收集到安全性数据 366 例。整个研究过程记录了所有发生的不良事件的发生情况。从中总结得到胃肠道不良事件作为本研究对象的对象。胃肠道不良事件的发生例次见表 1。

表 1 胃肠道不良事件的发生例次

Tab 1 The number of gastrointestinal adverse events

组别	胃肠道不良事件(例次)					合计
	0	1	2	3	4	
试验组	307	51	10	2	1	371
对照组	310	45	9	2	0	366
合计	617	80	12	2	1	737
百分比,%	83.72	10.85	1.63	0.27	0.14	100

1.2 方法

1.2.1 Poisson 回归模型: Poisson 分布是作为二项分布的近似模型而引入的,常用于描述单位时间、平面或空间中稀有事件

发生数的随机分布规律。Poisson回归常用于单位时间、单位面积、单位空间内某事件发生数(即该事件服从Poisson分布)的影响因素分析的一种方法。目的在于估计率或事件发生的均数并确定它和一系列解释变量的关系。设 Y 是一个服从Poisson分布的随机变量, $X=(1, x_1, x_2, \dots, x_n)'$ 是一个协变量, $\beta=(\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n)'$ 是参数向量。如果 Y 的数学期望的对数可以表示为协变量的现行表达式,即 $E(Y|X)=\exp(X'\beta)$,则称 (Y, X) 服从Poisson回归模型。对应的表达式如下:

$$P(Y=k|X) = \frac{\lambda^k(X) e^{-\lambda(X)}}{k!} \quad (k=0, 1, 2, 3, \dots)$$

医学现象中有不少稀有事件的发生是符合Poisson分布的,这些现象都可以用Poisson回归模型来分析^[2]。

1.2.2 负二项回归模型: Poisson分布要求数据的均数和方差相等,但实际数据往往不符合这一假定,方差有时会大于均数,也就是所谓的过离散(Overdispersion)。这种情况出现的可能原因为观测之间不独立。而在医学研究中,很多事件的发生都是非独立的,如传染性疾病、遗传性疾病、地方性疾病等等。对于这类资料,可以采用负二项回归进行分析。负二项分布是当Poisson分布中强度参数 λ 服从 Γ 分布时所得到的复合分布。在Poisson分布中 λ 是一常数,在负二项分布中 λ 是一随机变量。负二项回归模型表达式如下:

$$f(y) = \frac{\Gamma(y+1/k)}{\Gamma(y+1)\Gamma(1/k)} \frac{(k\mu)^y}{(1+k\mu)^{y+1}} \quad (y=0, 1, \dots), k=1/r$$

式中 k 为过离散参数,也叫做冗余参数,其值越大,表示资料的过离散越大。当它趋近于0时,负二项分布收敛于Poisson分布。在医学领域,负二项回归常用于分析某医学现象发生次数的影响因素研究^[2]。

本研究选择处理、性别、年龄、饮食控制情况、运动治疗情况、基线的体质量指数、收缩压、舒张压、心电图有无异常、空腹指尖血糖、近两周门诊的HbA_{1c}、是否有其他疾病及用药情况作为影响因素,选择胃肠道不良事件发生次数作为反应变量,分别拟合Poisson回归模型和负二项回归模型。通过两种回归模型初步的拟合结果,检验两种模型对本研究数据的拟合度,挑选其中更适合的模型对数据进行最终的回归分析。

应用SAS(Statistical analysis system) 9.1软件的GENMOD过程步执行回归分析过程^[3]。

2 结果^[4]

2.1 常规方法评价不良事件的结果

使用 χ^2 检验对所有胃肠道不良事件的发生例数进行处理组间比较,结果显示, $P=0.4734>0.05$,两个处理组间胃肠道不良事件发生例数差异无统计学意义,详见表2。使用秩和检验对所有胃肠道不良事件的发生例次进行处理组间比较,结果显示, $P=0.4695>0.05$,两个处理组间胃肠道不良事件发生例次差异无统计学意义,详见表3。

2.2 应用Poisson回归模型和负二项回归模型评价不良事件

首先计算Lagrange乘子检验Poisson回归模型中是否存在过离散现象,结果见表4,拒绝了不存在过离散的原假设,资料存在过离散。故对数据直接进行负二项回归模型拟合资料,对过离散进行校正。两种模型拟合结果见表5。由表5可见,Poisson回归模型的偏差和Pearson χ^2 均大于负二项回归模型,表明负二项回归模型优于Poisson回归模型,其他指标负二项回归模型也均低于Poisson回归模型,说明负二项回归的拟合结果要优于Poisson回归。Lagrange乘子检验结果见表4;两种模型的拟合优度统计量比较见表5。

表2 胃肠道不良事件的发生例数及组间比较

Tab 2 The number and comparison of gastrointestinal adverse events

组别	胃肠道不良事件(例数)		合计	χ^2 值	P
	未发生(占比,%)	发生(占比,%)			
试验组	307(82.75)	64(17.25)	371	0.514 0	0.473 4
对照组	310(84.70)	56(15.30)	366		
合计	617(83.72)	120(16.28)	737		

表3 胃肠道不良事件的发生例次及组间比较

Tab 3 The frequency and comparison of gastrointestinal adverse events

组别	胃肠道不良事件(例次)					合计	秩和检验统计量	P
	0	1	2	3	4			
试验组	307	51	10	2	1	371	133 713.50	0.469 5
对照组	310	45	9	2	0	366		
合计	617	80	12	2	1	737		

表4 Lagrange乘子检验结果

Tab 4 Results of Lagrange tests

参数	χ^2 值	P
离散参数	7.700 9	0.005 5

表5 两种模型的拟合优度统计量比较

Tab 5 Comparison of statistical quantity of goodness of fitting between two models

参数	统计量	
	Poisson回归模型	负二项回归模型
偏差	546.893 1	411.146 8
尺度化偏差	721.000 0	411.146 8
Pearson χ^2	885.538 8	715.914 0
尺度化Pearson χ^2	1 167.455 8	715.914 0

以该上市后降糖药临床研究的处理、性别、年龄、饮食控制情况、运动治疗情况、基线的体质量指数、收缩压、舒张压、心电图有无异常、空腹指尖血糖、近两周门诊的HbA_{1c}、是否有其他疾病及用药情况作为影响因素,选择胃肠道不良事件发生次数作为反应变量,拟合负二项回归模型,结果见表6。结果显示,除了性别的 $P=0.010 0<0.05$,差异有统计学意义,其他因素均无统计学意义。进一步计算得出的性别相对危险性(RR)值,结果为1.636 71,95%可信区间为1.125 18~2.387 71。

结果显示,扣除其他因素影响后,女性发生胃肠道不良事件的RR与男性之比为1.636 71,女性比男性高63.67%。

表6 拟合负二项回归模型结果

Tab 6 Results of fitted negative binomial regression model

变量	参数估计值	标准误	95%可信区间		χ^2 统计量	P
			下限	上限		
截距	-2.315 9	1.570 2	-5.409 8	0.766 3	2.18	0.140 2
处理	-0.175 5	0.185 9	-0.543 1	0.188 9	0.89	0.345 1
性别	0.492 7	0.191 2	0.117 9	0.870 3	6.64	0.010 0
年龄	0.013 8	0.011 1	-0.007 9	0.035 8	1.55	0.213 5
饮食控制	-0.077 8	0.172 2	-0.415 2	0.262 4	0.20	0.651 5
运动治疗情况	0.129 9	0.168 8	-0.199 8	0.464 6	0.59	0.441 3
体质量指数分段	-0.024 7	0.143 5	-0.307 7	0.257 6	0.03	0.863 6
收缩压	-0.000 8	0.009 0	-0.018 6	0.017 0	0.01	0.932 0
舒张压	-0.010 6	0.014 3	-0.039 0	0.017 4	0.55	0.457 0
是否有其他疾病或用药	0.306 7	0.263 7	-0.195 2	0.844 8	1.35	0.244 8
空腹指尖血糖	0.040 9	0.087 3	-0.132 3	0.211 4	0.22	0.639 3
近两周门诊的HbA _{1c}	-0.018 3	0.106 8	-0.230 3	0.190 2	0.03	0.864 1
心电图有无异常	-0.027 4	0.234 0	-0.478 2	0.444 4	0.01	0.906 7
离散参数	1.226 7	0.444 3	0.497 6	2.271 1		

头孢菌素类药物致尿毒症患者脑病的文献分析

王安起*(北京市顺义区中医医院,北京 101300)

中图分类号 R969.3;R978.1*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3997-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.23

摘要 目的:总结头孢菌素类药物致尿毒症患者脑病的抗生素种类、用药至发生脑病的时间及脑病的临床处理方法,为临床合理用药提供参考。方法:检索中国医院知识总库(CHKD)全文数据库,对2010—2012年报道的头孢菌素类药物所致的尿毒症患者脑病病例进行统计、分析。结果:纳入涉及头孢菌素类药物所致尿毒症患者脑病的文献9篇,报道例数177例。头孢菌素所致尿毒症患者脑病在第1、2、3、4代头孢菌素应用中均有发生;脑病出现的时间均集中在用药2周以内,多数出现在1周之内,约占70%以上;39.54%的患者只需停药及对症处理,另一部分需调整血液净化方式治疗,预后均较好。结论:加强对头孢菌素类药物引起尿毒症患者脑病的监测,根据头孢菌素的药动学特点选择处理方法,并加强临床合理用药。

关键词 尿毒症;头孢菌素;脑病;文献分析

Literature Analysis of Cephalosporin-induced Encephalopathy in Uremic Patients

WANG An-qi(Beijing Shunyi District Hospital of TCM, Beijing 101300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To summarize the kinds of antibiotics of cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients, the time from the beginning of drug use to encephalopathy attack and clinical treatment methods of encephalopathy, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Related literatures of cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients were collected from CHKD full-text database during 2010—2012, and then included literatures were analyzed statistically. RESULTS: A total of 9 references relating to cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients were collected, and 177 cases were reported. Cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients had occurred in 1, 2, 3, 4 generation cephalosporins; encephalopathy mainly appeared within 2 weeks of medication; most of them appeared within 1 week, accounting for 70% above. 39.54% only needed drug withdrawal and symptomatic treatment, and the others needed to adjust the blood purification treatment with good prognosis. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to the understanding of cephalosporin-induced encephalopathy in uremic patients and clinical rational drug use. The processing methods should be chosen according to the pharmacokinetic characteristics of cephalosporin.

KEY WORDS Uremic; Cephalosporin; Encephalopathy; Literature analysis

尿毒症是慢性肾功能不全的终末期,患者由于贫血、营养不良、毒素潴留、免疫力低下,易并发感染。在常用的抗生素中,

头孢菌素由于具有抗菌谱广、耐青霉素酶、临床疗效肯定、不良反应少的特点而被广泛用于治疗合并感染的尿毒症患者。

3 讨论

本研究使用负二项回归模型对某上市降糖药的胃肠道不良事件进行评价,结果显示“性别”变量差异有统计学意义,其余变量差异均无统计学意义。处理因素无论是应用常规方法还是应用回归方法,差异均无统计学意义。由于负二项回归的结果是去除了人口学因素、基线因素等可能的影响因素,并考虑了不良事件发生的例次的结果,所以更全面和充分地说明处理因素不是胃肠道不良事件发生的影响因素。

Poisson回归与负二项回归均可用于寻找稀有事件发生的影响因素,但在资料存在过离散时,应该使用负二项回归模型。本例中资料的Lagrange乘子检验 $P < 0.05$,结果显示资料存在过离散;且Poisson回归模型的偏差为546.893 1,负二项回归模型的偏差为411.146 8,负二项回归拟合效果优于Poisson回归模型,故选择使用负二项回归模型。

使用Poisson回归及负二项回归模型评价药物的安全性,是对常规评价方法的扩展。常规方法只分析不良事件发生率的组间差异,而Poisson回归与负二项回归不仅可以考虑不良

事件发生的例次,而且可以全面将人口学因素、基线因素等有可能影响不良事件发生频数的因素都全面考虑到;对于不良事件发生0次的比重较大、发生次数的方差大于均数、发生有聚集性即发生了1次不良事件再发生不良事件的概率随之改变这些特点,Poisson回归与负二项回归具有更好的拟合效果;另外,使用回归方法可以得出暴露在影响因素下的RR值。总之,使用Poisson回归或负二项回归方法评价不良事件,充分地利用了已知信息,评价更有效、科学。在回归结果中出现的有统计学意义的变量,可以提示我们对不良事件进行进一步分析^[4]。

参考文献

- [1] 刘玉秀,姚晨,陈峰,等.随机对照临床试验的安全性评价[J].中华男科学,2004,10(1):74.
- [2] 胡良平.医学统计学:运用三型理论进行现代回归分析[M].北京:人民军医出版社,2010:113.
- [3] 胡良平.SAS统计分析教程[M].北京:电子工业出版社,2010:269-284.
- [4] 李婵娟,夏结来,姚晨,等.负二项回归在新药安全性评价中的应用[J].第四军医大学学报,2004,25(24):2 215.

(收稿日期:2013-05-23 修回日期:2013-07-20)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-69468797。
E-mail:zyzyqk@163.com