

苯那普利抗高血压治疗患者 血压长期变化趋势分析

吕筠 李立明 何平平 曹卫华 詹思延 胡永华

【摘要】 目的 介绍混合线性模型方法在降压治疗中对血压长期变化趋势分析的应用。方法利用在上海市南市区开展的一项以社区为基础的苯那普利上市后 3 年流行病学监测数据,分析不同年龄、性别的原发性高血压患者用药 3 年中血压水平的变化趋势。用作拟合的是患者每 3 个月 1 次的血压重复测量值。结果 对收缩压和舒张压拟合的较适模型为曲线线性模型。而对脉压进行了分段拟合,即用药前后 9 个月为曲线线性模型,9 个月后为线性模型。服用苯那普利期间,患者的血压水平表现出长期稳定的降压效果。不同年龄和性别的患者在血压水平、降压速度和加速度方面存在一定的变异。患者年龄越大,表现出收缩压越高、舒张压越低、脉压越大。抗高血压治疗表现出最初的血压水平越高,降压速度越快,降压幅度越大。结论 混合线性模型方法在应用于纵向数据的分析时,尤其是在处理缺失数据方面,具有很大的灵活性,能更充分地利用可得信息。

【关键词】 药物监测;血管紧张素转换酶抑制剂;纵向研究;混合线性模型

Analysis on the trend of long-term change of blood pressure in hypertensive patients treated with benazepril LV Jun*, LI Li-ming, HE Ping-ping, CAO Wei-hua, ZHAN Si-yan, HU Yong-hua.
*Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China

【Abstract】 Objective To introduce the application of mixed linear model in the analysis of secular trend of blood pressure under antihypertensive treatment. **Methods** A community-based postmarketing surveillance of benazepril was conducted in 1831 essential hypertensive patients (age range from 35 to 88 years) in Shanghai. Data of blood pressure was analyzed every 3 months with mixed linear model to describe the secular trend of blood pressure and changes of age-specific and gender-specific. **Results** The changing trends of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were found to fit the curvilinear models. A piecewise model was fit for pulse pressure (PP), i. e., curvilinear model in the first 9 months and linear model after 9 months of taking medication. Both blood pressure and its velocity gradually slowed down. There were significant variation for the curve parameters of intercept, slope and acceleration. Blood pressure in patients with higher initial levels was persistently declining in the 3-year-treatment. However blood pressures of patients with relatively low initial levels remained low when dropped down to some degree. Elderly patients showed high SBP but low DBP, so as with higher PP. The velocity and sizes of blood pressure reductions increased with the initial level of blood pressure. **Conclusion** Mixed linear model is flexible and robust when applied to the analysis of longitudinal data but with missing values and can also make the maximum use of available information.

【Key words】 Product surveillance; Angiotensin-converting enzyme inhibitors; Longitudinal studies; Mixed linear model

观察高血压患者抗高血压治疗前后血压水平的变化,是抗高血压药物疗效评价的重要内容之一。采用不同的分析策略及对应的统计方法,可以得到不同的信息。最简单的方法是计算用药前后 2 个时

点血压水平之差,反映血压变化的方向及其程度。这种方法的局限性在于无法反映 2 个时点间血压变化曲线的形状。如果对研究对象的血压水平进行定期的观测,可以采用重复测量方差分析,分析和检验不同时间点研究对象整体血压均值水平的差异。但是,其严格的假设条件,如平衡数据、无缺失数据、重复观测数据间方差协方差相等,使该方法的应用非常有限。另外,这种方法关注的是研究对象整体血

基金项目:国家“九五”科技攻关课题资助项目(96-906-02-05)

作者单位:100083 北京大学医学部流行病与卫生统计学系(吕筠、何平平、曹卫华、詹思延、胡永华);中国疾病预防控制中心(李立明)

压水平随时间的变化趋势,我们不能想当然地说个体血压随时间的变化趋势等同于整体平均水平的变化趋势,且没有参数可以反映血压随时间的变化率。本研究将通过实例分析,介绍一种更好的用于重复测量数据分析的方法——混合线性模型。

基本原理

重复测量的数据可以看作是一种嵌套结构,即嵌套在每个被观测的个体内。公式 1 为个体内重复测量数据水平上的表达式

$$Y_{ij} = \pi_{0j} + \pi_{1j}(TIME)_{ij} + r_{ij} \quad (1)$$

以重复测量患者血压为例,TIME 表示时间变量,如以月为单位;Y_{ij}表示第 j 个患者第 i 个时间点测得的血压值;r_{ij}为个体内残差,r_{ij}~N(0,σ²)。也可以根据实际情况拟合更复杂的结构Σ,即 r_{ij}~N(0,Σ)。公式 1 中的截距 π_{0j}和斜率 π_{1j}对应于在个体水平上的表达式如公式 2 和公式 3

$$\pi_{0j} = \beta_{00} + \beta_{01}COVAR_j + u_{0j} \quad (2)$$

$$\pi_{1j} = \beta_{10} + \beta_{11}COVAR_j + u_{1j} \quad (3)$$

其中 COVAR_j 为准备分析的协变量,即对变化曲线的截距和时间效应的斜率可能有影响的因素。因素可以是恒定不变的,如患者的性别、种族,也可以是随时间变化的,如年龄、体重、吸烟状况等。另外,

$$\begin{bmatrix} u_{0j} \\ u_{1j} \end{bmatrix} \sim N \left[\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \tau_{00} & \tau_{01} \\ \tau_{10} & \tau_{11} \end{bmatrix} \right]$$

公式 1、2 和 3 联合起来可写成

$$Y_{ij} = [\beta_{00} + \beta_{01}COVAR_j + \beta_{10}TIME_{ij} + \beta_{11}COVAR_jTIME_{ij}] + [u_{0j} + u_{1j}TIME_{ij} + r_{ij}] \quad (4)$$

公式 4 由两个部分组成。第一部分为固定效应(fixed effect),其中又包含截距部分(即 β₀₀和 β₀₁COVAR_j)和时间效应部分(即 β₁₀TIME_{ij}和 β₁₁COVAR_jTIME_{ij})。第二部分是随机效应(random effect),包含截距的随机效应 u_{0j}、时间斜率的随机效应 u_{1j}和个体内部的残差 r_{ij}。

实例分析

1997 年起在上海市南市区开展了一项以社区为基础的苯那普利上市后 3 年流行病学监测。入组为 1831 例 35~88 岁的原发性高血压患者。进行苯那普利抗高血压治疗期间,对患者每月随访 1 次并测量血压。本项研究提取患者首次就诊、用药后 3、6、9、……36 个月时的血压测量值进行分析,包括收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和脉压(PP=SBP-

DBP)。如果随访记录显示患者在上一次随访与本次随访之间没有完全按规定服药,则去掉对应的记录,不纳入分析。总共应有 23 803 条测量记录,由于存在失访或排除的记录,最后可进行分析的有 18 684 条记录。本研究将采用混合线性模型方法^[1]构造高血压患者用药后血压随时间的变化曲线,从而深入了解抗高血压治疗患者血压的长期变化趋势及其影响因素。使用 SAS 8.2 软件中的 MIXED 模块进行分析^[2-7]。

1. 多项式模型拟合非线性过程:通过二次多项式(曲线线性)模型近似拟合 SBP 和 DBP 的非线性变化。为了解决时间变量与其二次项间存在的多重共线性问题,采用正交多项式(orthogonal polynomials)方法^[8-10]。正交系数阵是通过查专门的正交多项式表^[11]得到的。如表 1 所示,Time1 和 Timeq 分别表示时间变量正交变换后的线性部分和二次项部分;π_{0j}表示 Time1 取 0 时的血压绝对水平;π_{1j}表示 Time1 取 0 时的血压即时变化速度。由于进行了正交变换,Time1 取 0 对应的是患者服药 18 个月时的情况,π_{2j}反映的是整条血压变化曲线的特征,2π_{2j}表示血压变化的加速度。根据 Time1=0 时的线性速度(π_{1j})和整条轨迹的加速度(2π_{2j}),可以推算出其他时刻的线性速度(v_t)

$$v_t = \pi_{1j} + 2\pi_{2j}\Delta t \quad (5)$$

表1 混合线性模型方法拟合 SBP、DBP 和 PP 随时间变化趋势的较适模型

SBP _{ij} = π _{0j} + π _{1j} (Time1) _{ij} + π _{2j} (Timeq) _{ij} + r _{ij} π _{0j} = 138.39 + 0.269(Age - 55.8) - 1.8148Female + u _{0j} π _{1j} = -0.7721 - 0.0162(Age - 55.8) + u _{1j} π _{2j} = 0.07076 + u _{2j}
DBP _{ij} = π _{0j} + π _{1j} (Time1) _{ij} + π _{2j} (Timeq) _{ij} + r _{ij} π _{0j} = 86.2240 - 0.0606(Age - 55.8) - 1.4713Female + u _{0j} π _{1j} = -0.6699 + 0.00398(Age - 55.8) + 0.08594Female + u _{1j} π _{2j} = 0.04107 - 0.00125(Age - 55.8) + u _{2j}
PP _{ij} = π _{0j} + π _{1j} (Time1) _{ij} + π _{2j} (Time1) _{ij} ² + π _{3j} (Time2) _{ij} + r _{ij} π _{0j} = 52.5883 + 0.3955(Age - 55.8) + u _{0j} π _{1j} = -0.8770 - 0.06175(Age - 55.8) - 0.9501Female + u _{1j} π _{2j} = 0.2544 + 0.0270(Age - 55.8) + 0.4209Female π _{3j} = -0.0154(Age - 55.8) + u _{3j}

2. 连续性协变量的中心化处理:本研究拟分析性别和患者开始治疗时的年龄两个协变量对血压变化曲线的影响(公式 6~8)。其中,年龄作为连续性协变量,为了使其解释更具实际意义,对它进行了中心化(centered)处理,即减去全体研究对象的年龄均

值。这时 π_{0j} 等系数表示的就是当年龄为均值水平时的情况。另外 u_{0j} 、 u_{1j} 和 u_{2j} 分别表示 π_{0j} 、 π_{1j} 和 π_{2j} 的随机效应部分。

$$\pi_{0j} = \beta_{00} + \beta_{01}AGE_j + \beta_{02}SEX_j + u_{0j} \quad (6)$$

$$\pi_{1j} = \beta_{10} + \beta_{11}AGE_j + \beta_{12}SEX_j + u_{1j} \quad (7)$$

$$\pi_{2j} = \beta_{20} + \beta_{21}AGE_j + \beta_{22}SEX_j + u_{2j} \quad (8)$$

3. 分段拟合 根据 PP 随时间变化的实际情况, 对其变化曲线进行分段 (piecewise) 拟合^[12], 即用药 9 个月内拟合曲线线性模型, 用药 9 个月后拟合线性模型。

4. 结果 拟合出的 SBP、DBP 和 PP 随时间变化趋势的较适模型如表 1 所示。

关于模型中各系数的解释, 本文以 55.8 岁男性高血压患者的 SBP 水平为例来说明。该患者开始服药时刻的 SBP 即时变化速度为每 3 个月下降 1.64 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 且该下降速度每 3 个月减慢 0.14 mm Hg。3 年用药, SBP 下降约 9.6 mm Hg。用药后 18 个月时, ①该患者的 SBP 绝对水平为 138 mm Hg; ②即时下降速度为 0.8 mm Hg/3 个月, 该速度也可以理解为 3 年服药期间患者 SBP 下降的平均速度; ③55.8 岁女性患者的 SBP 水平较男性约低 1.8 mm Hg, 血压下降速度不存在性别差异; ④同性别患者, 年龄每增加 1 岁, SBP 水平约升高 0.3 mm Hg, SBP 下降速度快约 0.02 mm Hg/3 个月。

对 DBP 的解释近似, 这里不再赘述。我们对 PP 进行了分段拟合, 关于 π_{0j} 、 π_{1j} 和 π_{2j} 的解释同前, 反映的是患者用药后 9 个月内的血压变化情况。而 π_{3j} 表示用药 9 个月后患者血压的线性变化趋势。由结果可见, 55.8 岁以上的患者, PP 水平继续下降, 年龄每增加 1 岁, PP 下降速度加快 0.02 mm Hg/3 个月。

随机效应部分, 除 PP 的 u_{2j} 以外, 经检验均有统计学意义, 提示血压水平、即时下降速度以及整条变化曲线的加速度都存在个体变异。SBP 的 π_{0j} 与 π_{1j} ($r = -0.1707, P < 0.0001$)、 π_{0j} 与 π_{2j} ($r = -0.1708, P = 0.0091$) 之间存在弱的负相关, 提示血压水平越高, 降压速度越快, 速度变化越慢。DBP 的 π_{0j} 与 π_{2j} ($r = -0.2899, P < 0.0001$), 以及 PP 的 π_{0j} 与 π_{3j} ($r = -0.3877, P < 0.0001$)、 π_{1j} 与 π_{3j} ($r = -0.2654, P = 0.0198$) 之间同样存在弱的负相关。拟合的残差 r_{ij} 的协方差结构为局限型 UN(1), 即允许每个时点上有不等的方差, 而协方差固定为

0。结果显示, SBP、DBP 和 PP 均表现出随治疗时间的延长, 方差逐渐降低。

根据拟合的模型可见, 不同年龄和性别患者在血压水平、降压速度和加速度方面存在一定的变异: ①性别差异: 女性患者的 SBP 低于男性, 但降压速度不存在性别差异; 女性 DBP 水平低于男性, 下降速度较男性慢; PP 水平不存在性别差异, 但女性服药 9 个月内的 PP 下降速度较男性快。②年龄差异: 患者年龄越大, SBP 水平越高, SBP 下降速度越快; 年龄越大, DBP 水平越低, DBP 下降速度越慢, 速度变化也越慢; 年龄越大, PP 水平越高, PP 下降速度越快, 速度变化也越快。

讨 论

混合线性模型方法应用于纵向数据的分析时, 具有以下优势: ①研究对象之间重复观测的次数及其时间间隔可以不同, 时间变量可以是连续的; ②在重复观测水平上估计回归系数, 每个观测对象可以有不同的变化曲线, 可以拟合个体随时间的变化趋势; ③可以估计重复观测之间的协方差, 指定不同的方差和协方差结构; ④可以分析协变量对生长曲线的影响, 这样既可以拟合群体水平上的平均发展趋势, 也可以拟合个体特异的发展趋势; ⑤可以拓展到更高级水平的模型, 如个体嵌套在家庭里, 然后家庭嵌套在社区中, 等等; ⑥有缺失数据的研究对象仍可保留在分析中 (不适用于协变量的缺失), 缺失机制满足随机缺失 (missing at random) 即可。

上述的第 6 点尤为引人注目。对于纵向研究, 尤其是大规模、长期的纵向研究中最常遇到、也是最棘手的一个问题就是数据的缺失 (missing) 或损耗 (attrition)。传统的方法一般会把有缺失数据的个体剔除, 只保留随访数据完整的个体进行分析。在这种策略下, 最后保留下来进行分析的样本很有可能是一个有偏样本, 同时由于样本量的减少也会导致研究效率的降低。而混合线性模型方法不管是否存在缺失数据, 所有研究对象一律保留进行分析。这种策略可以最大限度地利用可得到的信息, 是目前较可取的。

本研究中, 采用混合线性模型方法构造了服用苯那普利期间患者血压变化的曲线。结果显示, 连续服药 3 年, 苯那普利抗高血压治疗表现出长期稳定的降压效果。最初血压水平较高的患者, 尽管血压下降速度逐渐减慢, 但始终保持下降趋势。而最

初血压水平相对较低的患者,血压下降到一定程度后,基本保持稳定。鉴于血压水平与卒中、冠心病事件等的危险性呈连续的正相关,尚未确定某个界值,低于该水平,卒中或冠心病事件的危险性就不再降低。因此,即使血压已经降到正常参考范围内,依然存在继续降压和保持的必要,从而提示了长期坚持进行抗高血压治疗的必要性。

另外,研究显示患者年龄越大,表现出 SBP 越高、DBP 越低、PP 越大。这一现象在其他一些研究中都有观察到^[13]。抗高血压治疗表现出最初的血压水平越高,降压速度越快,意味着降压幅度越大。降压速度及加速度表现出的年龄和性别差异应该说部分地是由于血压绝对水平存在一定的年龄和性别差异造成的。WHO-ISH 高血压管理指南中也曾指出^[14],降压治疗时,最初的血压水平越高,血压降低幅度越大。因为存在这个现象,提示在开展抗高血压药物治疗(尤其是长期疗效)的评价过程中,一定要注意药物治疗评价指标的选择。在未设置对照组的情况下,评价药物对不同严重程度高血压的降压效果,如果直接以降压幅度作为评价指标,很有可能夸大药物对 3 期高血压患者的作用。如果指标中涉及降压幅度,如定义血压降至正常范围或降压幅度达到某个水平时为有效,计算有效率,当定义的这个降压幅度较大时,有可能作出“药物对 1 期和 3 期高血压患者疗效更好”的结论。这种情况下,我们认为使用降压达标(如定义 SBP < 140 mm Hg 且 DBP < 90 mm Hg 为达标)率作为评价指标更为合适。这也符合 WHO-ISH 高血压管理指南和 JNC-VI 报告中“推荐高血压患者降低血压的目标应该至少达到 140/90 mm Hg”的思路^[14,15]。收缩压和舒张压都必须达标,任何一个没有达标,都不能对患者起到足够的保护作用。另外,即使研究中设置了对照组,如果存在比较组间患者高血压严重程度不可比的现象,又不依照严重程度进行分层分析,选择上述不同的评价指标也可导致不同方向的偏性结果。

参 考 文 献

1 Brown H, Prescott R. Applied mixed models in medicine. England :

John Wiley & Sons Ltd, 1999.

2 Singer JD. Using SAS PROC MIXED to fit multilevel models, hierarchical models, and individual growth models. *J Educ Behav Stat*, 1998, 24 : 323-355. <http://gseweb.harvard.edu/~faculty/singer/sasprocmixed.pdf>. Available in Jan 2003.

3 Khattree R, Naik DN. Applied multivariate statistics with SAS software. Second Edition. SAS Publishing, 1999. 165-167.

4 SAS Institute Inc. SAS/STAT user's guide. <http://www.id.unizh.ch/software/unix/statmath/sas/sasdoc/stat/>. Available in Jan 2003.

5 Johnson M. Individual growth analysis using PROC MIXED. <http://www2.sas.com/proceedings/sugi27/p253-27.pdf>. Available in Jan 2003.

6 Suzuki S, Sheu CF. Using PROC MIXED in hierarchical linear models: examples from two-and three-level school-effect analysis, and meta-analysis research. <http://www.kcasug.org/mwsug1999/pdf/paper23.pdf>. Available in Jan 2003.

7 PROC MIXED and repeated measures. <http://www.stat.lsu.edu/faculty/moser/exst7037/structures.pdf>. Available in Jan 2003.

8 Ployhart RE, Holtz BC, Bliese PD. Longitudinal data analysis-applications of random coefficient modeling to leadership research. *Leadersh Q* 2002, 13:455-486.

9 Hedeker D. Orthogonal polynomials in mixed-models. <http://tigger.uic.edu/~hedeker/orthpoly.pdf>. Available in Jan 2003.

10 Galyean M. Orthogonal coefficients for unequally spaced treatments. <http://www.asft.ttu.edu/home/mgalyean/orthog.doc>. Available in Jan 2003.

11 中国科学院数学研究所概率统计室编. 常用数理统计表. 北京: 科学出版社, 1974. 38-40.

12 Raudenbush SW, Bryk AS. Hierarchical linear models. Applications and data analysis methods. Second Edition. California: SAGE, 2002.

13 Wang JG, Staessen JA. The benefit of treating isolated systolic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2001, 3:333-339.

14 Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17:151-183.

15 National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1997, 157:2413-2446. [Erratum *Arch Intern Med* 1998, 158:573.]

(收稿日期 2003-08-21)

(本文编辑:张林东)