

· 循证研究与临床转化 ·

网络Meta分析研究进展系列（四）：贝叶斯层次网络Meta分析

董圣杰¹, 张天嵩², 武珊珊³, 杨智荣⁴, 田金徽⁵, 孙凤⁶

【摘要】本文介绍含类水平及剂量约束条件的贝叶斯层次网络Meta分析, 该分析模型可以解释同一类干预措施间的可交换性以及研究间的残余异质性, 通过借力提高含类水平及剂量的干预措施估计的精度及其排序的合理性。

【关键词】网络Meta分析; 层次模型; 剂量约束条件; 贝叶斯方法; WinBUGS

【中图分类号】R4

【文献标志码】A

开放科学（源服务）标识码（OSID）



Advances in methodology of network meta-analysis (4) : Bayesian Hierarchical Network Meta-Analysis model Dong Shengjie*, Zhang Tiansong, Wu Shanshan, Yang Zhirong, Tian Jinhui, Sun Feng.

*Department of osteoarthritis, Yantai Hospital, Yantai, 264000, China.

Corresponding authors: Sun Feng, E-mail: sunfeng@bjmu.edu.cn; Dong Shengjie, E-mail: dongshengjia@126.com

【Abstract】This paper introduces a Bayesian hierarchical network meta-analysis model with class effect and constraints on increasing doses, which accounts for the exchangeability between treatments within the same class as well as for the residual between-study heterogeneity. Bayesian hierarchical NMAs have the potential to increase the precision in the treatment effect and estimate the rank of the intervention with dose by borrowing strength.

【Key words】network meta-analysis; hierarchical models; dose constraints; Bayesian approaches; WinBUGS software

网络Meta分析（network meta-analysis, NMA）扩展了标准的Meta分析方法, 在证据一致性的假设下, 将直接证据和间接证据合并得到干预措施效果的综合估计, 并可获得干预措施间的疗效排序, 为医疗保健决策提供信息^[1,2]。NMA制定和实施中, 纳入研究的证据结构时常存在嵌套层次关系; 例如同一个类别下, 可能存在不同干预措施和/或不同剂量的组合; 若简单地将干预措施归于各自的类别（class）进行合并, 虽可增加证据基础和效果估计的精度, 但这种基于类别的简化方法, 无法直接解释单个干预措施效果, 使得决策变得困难^[3]。为解决上述问题, Owen RK等^[4]2015年提出了包含类水平（class-level）的贝叶斯三水平层次模型, 该模型基于相同类别内干预措施的可交换性, 通过层间及层内数据借力（borrowing strength）, 减少干预疗效估计的不确定性, 增强推断。本文将介绍含剂量约束条件贝叶斯层次NMA的基础及代码实现。

1 理论基础

作者单位: ¹ 264000 烟台, 烟台市烟台山医院骨关节科; ² 200040 上海, 复旦大学附属静安区中心医院中医科; ³ 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院国家消化系统疾病临床医学研究中心; ⁴ CB1 8RN 剑桥, 英国剑桥大学临床医学院初级医疗中心; ⁵ 730000 兰州, 兰州大学循证医学中心甘肃省循证医学与临床转化重点实验室; ⁶ 100191 北京, 北京大学循证医学中心北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

共同通讯作者: 孙凤, E-mail: sunfeng@bjmu.edu.cn;

董圣杰, E-mail: dongshengjia@126.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.09.03

1.1 层次模型简介 传统的Meta分析的数据可看成仅有两个水平的层次结构模型（图1），即研究水平（水平2）及研究对象个体水平^[5]（水平1）。研究对象（水平1）模型为：

$$\hat{\theta}_{ij} = \theta_j + \epsilon_{ij}$$

研究水平（水平2）模型为：

$$\theta_j = \mu + \zeta_j$$

综合模型为：

$$\hat{\theta}_{ij} = \mu + \zeta_j + \epsilon_{ij}$$

其中 $\hat{\theta}_{ij}$ 为效应值, μ 为合并的效应值, ϵ_{ij} 为研究内误差项, ζ_j 为研究间误差项。

当存在某一类水平时, 可以将上述模型拓展三水平模型^[6]（图1），即类水平（水平3）、研究水平（水平2）及研究对象水平（水平1）。

研究对象（水平1）模型为：

$$\hat{\theta}_{ijk} = \theta_{jk} + \epsilon_{ijk}$$

研究水平（水平2）模型为：

$$\theta_{jk} = \kappa_k + \zeta_{(2)jk}$$

类水平（水平3）模型为：

$$\kappa_k = \mu_0 + \zeta_{(3)k}$$

综合模型为：

$$\hat{\theta}_{ijk} = \mu_0 + \zeta_{(2)jk} + \zeta_{(3)k} + \epsilon_{ijk}$$

其中 $\hat{\theta}_{ijk}$ 为第k类第j个干预措施第i个个体的效应值, κ_k 为类k平均效应值, μ_0 为总的平均效应值。 ϵ_{ijk} 为研究内误差项, $\zeta_{(2)jk}$ 及 $\zeta_{(3)k}$ 分别为水平2及水平3的残差项。

贝叶斯层次模型可对上述模型进行建模, 假设数据为连续型变量, 则三水平贝叶斯模型为^[7,8]

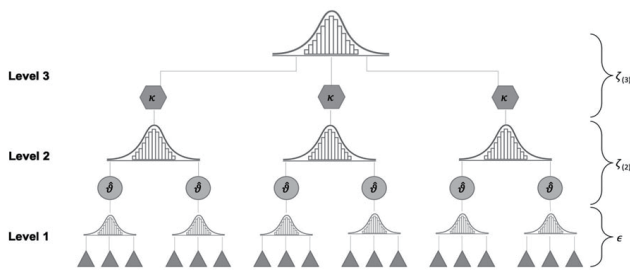
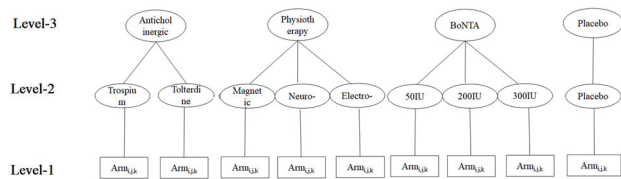


图1 层次模型示意图

$$\begin{aligned} \hat{\theta}_{ijk} &\sim Normal(\theta_{jk}, \sigma^2) \\ \theta_{jk} &\sim Normal(\kappa_k, \tau_j^2) \\ \kappa_k &\sim Normal(\mu, \tau_\kappa^2) \\ \mu &\sim Normal(0, 10^{-4}) \\ \tau_j &\sim Uniform(0,5) \\ \tau_\kappa &\sim Uniform(0,5) \end{aligned}$$

1.2 层次网络Meta分析建模 经典的NMA模型本质也是层次模型，其水平1为不同干预措施的效应值，水平2仍为研究水平，因而可灵活进行贝叶斯建模。以膀胱过度活动症（Overactive bladder syndrome, OAB）为例，对比分析并解释以下四种分析模型的异同：经典NMA模型、基于类的NMA模型、层次NMA模型及含剂量约束条件的层NMA模型。重点解释三水平层次模型基本原理。治疗OAB的常见措施包括：骨盆底肌肉训练、行为疗法、抗胆碱能药物、骶神经刺激，以A型肉毒杆菌毒素（BoNTA），其中BoNTA包含多个剂量。为了演示简单，选取部分干预措施，如Trospium、Tolterdine等抗胆碱能药物；磁刺激、神经刺激、电刺激等物理治疗；不同剂量A型肉毒杆菌毒素（BoNTA）； $Arm_{i,j,k}$ 表示第k类第j个干预措施第i个个体的效应值



根据图1理论模型图示，将案例的三水平NMA的数据结构绘制为图2。本文对比分析四种不同的分析方法：①比较八种不同干预与安慰剂相互比较的经典NMA；②将同一干预不同剂量作为一个干预措施与安慰剂进行比较基于类的NMA；③在比较不同干预与安慰剂效应的同时，对类效应也进行估计，即三水平的层次NMA模型；④在第三种方法的基础上，对剂量效应进行约束，即含剂量约束条件的层次NMA模型，通常假定剂量越大，效应越强。现以该数据结构为例，并假设效应量为连续型数据，阐述含剂量约束条件的三水平层次NMA模型构建思路。建模思

路是在基于个体干预NMA模型（方法1）和基于类效应NMA模型（方法2）的基础上，拓展为含类水平的层次模型（方法3），最终构建含剂量约束条件层次模型（方法4）。

基于个体干预NMA模型（方法1）：对于研究i干预j，连续型 y_{ij} 服从正态分布，其平均值为 θ_{ij} 和观察到的标准误差 SE_{ij} 。用 μ_i 表示i项研究中 b_i 干预组（即i项研究的参照组）均值，用 δ_{ij} 表示j干预组相对于 b_i 干预组均值差异。 δ_{ij} 服从正态分布，均数为 $(d_j - d_{b_i})$ ，研究间方差为 τ^2 ，其中 d_j 和 d_{b_i} 分别代表干预j和研究特定基线干预 b_i 的效果估计。当研究之间的方差为零时，即 $\tau^2=0$ ，退化为固定效应模型。因此，整个模型是基于线性回归模型^[9]：

$$y_{ij} \sim Normal(\theta_{ij}, SE_{ij}^2)$$

其中

$$\theta_{ij} = \begin{cases} \mu_i & \text{Intervention } b_i \\ \mu_i + \delta_{ij} & \text{Intervention } j \end{cases}$$

$$\delta_{ij} \sim Normal((d_j - d_{b_i}), \tau^2)$$

当存在特定类水平（k）时，类k水平j干预组相对于 b_i 干预组均值差异 δ_{ij} 为 δ_{ijk}^* ，即

$$\theta_{ij} = \begin{cases} \mu_i & \text{Intervention } b_i \text{ of class } k \\ \mu_i + \delta_{ijk}^* & \text{Intervention } j \text{ of class } k \end{cases}$$

$$\delta_{ijk}^* \sim Normal((d_{jk} - d_{b_{ik}}), \tau^2)$$

特定类的效应量服从均数为 μ_k ，方差为 σ^2 的正态分布，即 $d_{jk} \sim Normal(\mu_k, \sigma^2)$ ，其中 μ_k 为第k类合并的效应量（方法3）。若同一类中的药物存在不同剂量，可进行剂量效应约束，可根据研究内容确定剂量与效应的关联关系。假设为正相关，有低剂量、推荐剂量及高剂量三种剂量（方法4），即

$$D_{Low} = D_{Recommended} + \phi_1$$

$$D_{High} = D_{Recommended} + \phi_2$$

其中 ϕ_1 为低剂量与推荐剂量的效应量差异，设为负值； ϕ_2 为高剂量与推荐剂量的效应量差异，设为正值。因此需要用截断点为0的半正态分布进行约束^[10]，即

$$\phi_1 \sim Normal(0, 10^4)I(,0)$$

$$\phi_2 \sim Normal(0, 10^4)I(0,)$$

也可通过一个示性函数对剂量效应进行约束。假设与相应的低剂量相比，大剂量具有更大或同等的治疗效果（ $d_1 \leq d_2 \leq \dots \leq d_m$ ）。约束示性函数为 $y = \prod_{i=1}^{m-1} I(d_{i+1} - d_i)$ ，其中当 $x \geq 0$ ， $I(x) = 1$ ，其它为0。这个示性函数对增加剂量后疗效顺序进行了限制^[3]。

2 WinBUGS代码及实现

WinBUGS软件可实现上述几种模型，其核心代码是通用的NMA代码，以连续型资料为例，基本代码如下^[9]：

```

model{
for(i in 1:ns){
  w[i,1] <- 0
  delta[i,1] <- 0
  mu[i] ~ dnorm(0.0,0.001)
  for (k in 1:na[i]) {
    var[i,k] <- pow(se[i,k],2)
  }
  prec[i,k] <- 1/var[i,k]
  y[i,k] ~ dnorm(theta[i,k],prec[i,k])
  theta[i,k] <- mu[i] + delta[i,k]
  dev[i,k] <- (y[i,k]-theta[i,k])*(y[i,k]-
theta[i,k])*prec[i,k]
}
resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
for (k in 2:na[i]) {
  delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k])
  md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k]
  taud[i,k] <- tau *2*(k-1)/k
  w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]])
  sw[i,k] <- sum(w[i,1:k-1])/(k-1)
}
totresdev<- sum(resdev[])
d[1]<-0
for (k in 2:nt){ d[k] ~ dnorm(0,.0001) }
sd ~ dunif(0,2)
tau <- pow(sd,-2)
}

```

上述模型可计算出不同干预与参照干预效应值的差值， $d[i], i=2, 3 \dots, nt$ 。在通用模型的基础上纳入类水平参数，即可拓展为三水平层次模型。为了便于解释，假设有2个类水平（D1，D2），6种干预，其中d1、d2、d3干预措施属于D1类；d4、d5、d6属于D2类，则包含类的三水平层次模型只需在通用代码中添加如下代码^[3]：

```

d[2]~dnrom(D[1],prec.d)
d[3]~dnrom(D[1],prec.d)
d[4]~dnrom(D[2],prec.d)
d[5]~dnrom(D[2],prec.d)
d[6]~dnrom(D[2],prec.d)
D[1]~dnorm(0,.0001)
D[2]~dnorm(0,.0001)
prec.d<-pow(sd.d,-2)
sd.d~dunif(0,5)

```

可以理解为把估计的干预效应值作为类水平的数据来估计类效应值。当D2类水平中d4、d5、

d6分别是低、中、高剂量药物，此时可将剂量约束条件写入模型中，构建含剂量约束条件的三水平层次模型，其中采用示性函数为约束条件的模型代码如下^[3]：

```

b1<-1
b1~dbern(gamma1)
gamma1<-step(d[4]-d[5])
b2<-1
b2~dbern(gamma2)
gamma2<-step(d[5]-d[6])
不同干预及不同类效应的两两比较与排序，可以有如下代码实现，代码中nc为类水平的个数：
for (c in 1:(nt-1)) {
  for (k in (c+1):nt) {
    diff[c,k] <- (d[c] - d[k])
  }
  for (k in 1:nt) {
    rk[k] <- rank(d[,k])
    best[k] <- equals(rk[k],1)
  }
  for (l in 1:(nc-1)){
    for (m in (l+1):nc) {
      classdiff[l,m] <- (D[l] - D[m])
    }
    for (m in 1:nc){
      classrk[m] <- rank(D[,m])
      classbest[m] <- equals(classrk[m],1)
    }
  }
}

```

当干预措施、类水平及剂量水平增加，可在上述代码基础上略加修改。

模型的可以设置3-4条马尔科夫链，初始值可设置为list(D.d =c(0,0,0,0,0,0,0),sd=1,sd.d=0.5)，可在此基础上修改为3-4个初始值。

3 实例分析

以膀胱过度活动症（OAB）为例，进行含剂量约束条件的三水平层次模型，见OwenRK的文献^[3]，模型代码详见附件。采用WinBUGS1.4.3软件进行分析，共迭代60 000次，10 000次预烧，设置3条MCMC链，通过Brooks-Gelman-Rubin图和相关统计量，判断马氏链收敛情况^[11]。收敛满意后，基于抽样数据进行参数估计与推断^[7,8]。OAB综合症治疗实例分析WinBUGS代码详见附件。

4 讨论

贝叶斯层次模型是具有结构化层次的统计模型，以可交换性为基础的^[12]，核心思想是通过在模型中增加随机效应参数来体现组内数据的相关性和不同组数据之间的异质性。针对个体数量比较少的组，使推断结果向总体平均值聚集的倾向，从而得到稳健的估计^[13]。随机效应NMA的模型为层次模型的特例，包括两个水平上的方差成分，一个在研究内水平和一个在研究间（干预

内)水平。当证据网络中含有更高层的嵌套变量时,可进一步扩展为多水平层次模型。比如若干种干预可归入到不同干预类中,构成更高的类水平。类水平的加入可以解释类水平内干预的方差成分。在模型中增加一个额外的类水平会改变可交换性的假设,从而改变参数收缩估计的程度。因此,层次NMA模型与经典NMA的模型相比,干预措施平均效应估计和精度会有显著的变化^[3,10]。

实际工作中,当存在多个感兴趣的干预措施和相对较少的研究,干预措施网络中数据的稀疏是一个潜在的问题,参数个数远大于研究数时会导致参数估计不确定性。含类水平的层次模型可以克服上述问题,该模型通过结合相同类别的干预措施间的互换性,以预测每个干预措施的效果估计。因此,这种方法允许在各种干预措施中通过借力作用^[4],加强推论,并潜在减少围绕个体干预措施效果的不确定性,从而提高了对这些干预措施进行排序并为决策框架提供信息的能力。Owen RK等采用该模型分析不同干预措施对OAB综合症的临床疗效,发现与安慰剂相比,个体干预的NMA模型计算结果显示BoNTA-150U治疗后3 d尿失禁次数平均减少1.45次,95%CI为(-2.73, -0.17),层次NMA结果为减少1.31次,95%CI为(-2.15, -0.55),层次NMA模型精度(95%CI的宽度即精度)明显提高约160%。当某种干预有不同剂量时,可以在上述模型的基础上增加剂量约束条,约束条件限定高剂量的治疗效果大于或等于低剂量的治疗效果。在OAB综合症的实例中BoNTA最大剂量为300 U,采用剂量约束后,结果显示BoNTA-300 U是最有效的干预措施。含约束条件估计的BoNTA-300 U的效应值为减少1.44次,95%CI为(-2.09, -0.78),而非约束模型计算结果为减少1.27次,95%CI为(-2.12, -0.51),尽管没有影响统计推断,这种方法确实减少了不确定性包括效果估计、干预措施估计的排序,以及每一种干预措施是最有效的概率^[3]。

贝叶斯层次NMA模型灵活,可以适用于不同的数据类型,根据数据类型修改核心代码中似然及联接函数部分即可,如二分类变量选择二项分布,联接函数为logit函数^[9]。采用二项分布等精确分布时,无需对0进行特殊处理^[3,10],例如结局

为罕见不良事件的NMA,数据可能严重稀疏,采用贝叶斯层次NMA可以克服数据稀疏导致的参数估计的不稳定性^[10]。

5 结语

贝叶斯层次网络Meta模型增加参数估计的精度,保留干预的可解释性。当含有剂量约束条件时,可更好的分析干预剂量与效应的关系。当数据结构存在更多水平时,贝叶斯层次NMA模型可能会有助于决策的制定,今后将有更大地应用空间。

参考文献

- [1] Abdelhamid AS, Loke YK, Parekh-Bhurke S, et al. Use of indirect comparison methods in systematic reviews: a survey of Cochrane review authors[J]. Res Synth Methods, 2012, 3(2): 71-9.
- [2] Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, et al. Meta-analysis and the science of research synthesis[J]. nature, 2018, 555(7691): 175-82.
- [3] Owen RK, Tincello DG, Keith RA. Network Meta-Analysis: Development of a Three-Level Hierarchical Modeling Approach Incorporating Dose-Related Constraints[J]. Value in Health the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 2015, 18(1): 116-26.
- [4] Higgins JPT, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis[J]. Stat Med, 1996, 15: 2733-49.
- [5] Pastor, Dena A, and Rory ALazowski. "On the Multilevel Nature of Meta-Analysis: A Tutorial, Comparison of Software Programs, and Discussion of Analytic Choices." [J]. Multivariate Behavioral Research 2018, 53(1). Taylor & Francis: 74-89.
- [6] Assink, Mark, and Carlijn JM Wibbelink. "Fitting Three-Level Meta-Analytic Models in R: A Step-by-Step Tutorial." [J]. The Quantitative Methods for Psychology, 2016, 12(3): 154-74.
- [7] 董圣杰. 贝叶斯Meta分析. 詹思延主编. 系统综述与Meta分析. 北京: 人民卫生出版社, 2019, 223-56.
- [8] 董圣杰, 冷卫东, 田家祥. Meta分析系列之五: 贝叶斯Meta分析与WinBUGS软件. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 395-8.
- [9] Dias S, Sutton AJ, Ades AE, et al. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Med Decis Making, 2013, 33(5): 607-17.
- [10] Warren FC, Abrams KR, Sutton AJ. Hierarchical network meta-analysis models to address sparsity of events and differing treatment classifications with regard to adverse outcomes[J]. Stat Med, 2014, 33(14): 2449-66.
- [11] Brooks SP, Gelman A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations[J]. J Comput Graph Stat, 1998, 7: 434-55.
- [12] Gelman, Carlin, JB, Stern, & Rubin. (2014). Bayesian Data Analysis, Third Edition (Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science)
- [13] Spiegelhalter D, Abrams KR, Myles J. Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation. England: John Wiley, 2003.

本文编辑: 孙竹

附件1

```

#Appendix A) WinBUGS code for the mean difference of incontinence episodes from baseline
model{
for(i in 1:ns){

w[i,1] <- 0 # loop through studies # adjustment for multi-arm trials is zero for control arm
delta[i,1] <- 0 # treatment effect is zero for control arm
mu[i] ~ dnorm(0,0,0.001) # vague priors for all trial baselines
for (k in 1:na[i]) { # loop through arms/datapoints
var[i,k] <- pow(se[i,k],2) # calculate variances
prec[i,k] <- 1/var[i,k] # define precisions
y[i,k] ~ dnorm(theta[i,k],prec[i,k]) # normal likelihood
theta[i,k] <- mu[i] + delta[i,k] # model for linear predictor
dev[i,k] <- (y[i,k]-theta[i,k])*(y[i,k]-theta[i,k])*prec[i,k] #calculate deviance for each data point
}
resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]]) #calculate residual deviance
for (k in 2:na[i]) { # loop through arms/datapoints
delta[i,k] ~ dnorm(md[i,k],taud[i,k]) # trial-specific distributions
md[i,k] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k] # mean of distributions
taud[i,k] <- tau *2*(k-1)/k # precision of distributions
w[i,k] <- (delta[i,k] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]]) # adjustment, multi-arm RCTs
sw[i,k] <- sum(w[i,1:k-1])/(k-1) # cumulative adjustment for multi-arm trials
}
}
totresdev <- sum(resdev[]) #Calculate total residual deviance
d[1]<-0 # treatment effect is zero for ref trt
#Adding in hierarchical model where class of intervention is above intervention in the hierarchy
#D.d[1] refers to Anticholinergic Drug, D.d[2] refers to Neuromodulation, D.d[3] refers to Behaviour,
#D.d[4] refers to Botox, D.d[5] refers to Other drug, D.d[6] refers to Anticholinergic & Behaviour.
#D.d[7] refers to Anticholinergic & Other Drug, D.d[8] refers to Other drug & Other Drug
d[2]~dnorm(D.d[1], prec.d) #Tolterodine
d[3]~dnorm(D.d[1], prec.d) #Oxybutynin
d[4]~dnorm(D.d[6], prec.d) #Tolterodine & PFE
d[5]~dnorm(D.d[2], prec.d) #Electrostim
d[6]~dnorm(D.d[3], prec.d) #PFE
d[7]~dnorm(D.d[6], prec.d) #Tolterodine&(PFE&BT)
d[8]~dnorm(D.d[1], prec.d) #Solifenacin
d[9]~dnorm(D.d[1], prec.d) #Fesoterodine
d[10]~dnorm(D.d[1], prec.d) #Trospium
d[11]~dnorm(D.d[8], prec.d) #Estrogen & Medroxyprogesterone
d[12]~dnorm(D.d[5], prec.d) #Cizolirine
d[13]~dnorm(D.d[3], prec.d) #Bladder training & PFE
d[14]~dnorm(D.d[1], prec.d) #Propiverine
d[15]~dnorm(D.d[7], prec.d) #Tolterodine & Estrogen
d[16]~dnorm(D.d[6], prec.d) #Duloxetine
d[17]~dnorm(D.d[3], prec.d) #Bladder Training
d[18]~dnorm(D.d[5], prec.d) #Resimiferatoxin
d[19]~dnorm(D.d[3], prec.d) #Physiotherapy
d[20]~dnorm(D.d[6], prec.d) #Trospium & Physiotherapy
d[21]~dnorm(D.d[6], prec.d) #Oxybutynin & Physiotherapy
d[22]~dnorm(D.d[5], prec.d) #Pregabalin
d[23]~dnorm(D.d[7], prec.d) #Pregabalin & Tolterodine
d[24]~dnorm(D.d[4], prec.d) #Botox 50u
d[25]~dnorm(D.d[4], prec.d) #Botox 100u
d[26]~dnorm(D.d[4], prec.d) #Botox 150u
d[27]~dnorm(D.d[4], prec.d) #Botox 200u
d[28]~dnorm(D.d[4], prec.d) #Botox 300u
# Placing ordering constraints on increasing doses of Botox
b1<-1 #set indicator variable to be 1
b1~dbern(gamma1) #define binomial prior distribution
gamma1<- step(d[24] - d[25]) #place constraint on larger dose
b2<-1 #set indicator variable to be 1
b2~dbern(gamma2) #define binomial prior distribution
gamma2<- step(d[25]-d[26]) #place constraint on larger dose
b3<-1 #set indicator variable to be 1
b3~dbern(gamma3) #define binomial prior distribution
gamma3<- step(d[26] - d[27]) #place constraint on larger dose
b4<-1 #set indicator variable to be 1
b4~dbern(gamma4) #define binomial prior distribution
gamma4 <- step(d[27] - d[28]) #place constraint on larger dose
for (i in 1:8){

```


1	9	2	NA	NA	NA	-2.4	-2.6	-2.6	NA	NA	NA	0.0869
0.0673	0.0710	NA	NA	NA	3							
1	8	NA	NA	NA	NA	-1.24	-2.1	NA	NA	NA	NA	0.1229
0.1265	NA	NA	NA	NA	2							
10	19	20	NA	NA	NA	-0.3	-0.9	-1.6	NA	NA	NA	0.3357
0.2324	0.375	NA	NA	NA	3							
3	19	21	NA	NA	NA	-0.9	-1.4	-1.2	NA	NA	NA	0.2175
0.5717	0.3671	NA	NA	NA	3							
2	3	NA	NA	NA	NA	-2.2	-1.4	NA	NA	NA	NA	0.2173
0.1671	NA	NA	NA	NA	2							
1	2	NA	NA	NA	NA	0	-0.5	NA	NA	NA	NA	0.2043
0.2030	NA	NA	NA	NA	2							
1	2	22	23	NA	NA	-0.4	-1.1	-0.5	-0.8	NA	NA	0.1389
0.1402	0.2498	0.1633	NA	NA	4							
2	4	NA	NA	NA	NA	-2.15	-2.15	NA	NA	NA	NA	0.1701
0.2009	NA	NA	NA	NA	2							
1	18	NA	NA	NA	NA	-0.86	-0.28	NA	NA	NA	NA	0.7287
0.4219	NA	NA	NA	NA	2							
1	2	NA	NA	NA	NA	-0.84	-1.7	NA	NA	NA	NA	0.2804
0.3578	NA	NA	NA	NA	2							
1	2	NA	NA	NA	NA	-1.4	-1.8	NA	NA	NA	NA	0.0943
0.0950	NA	NA	NA	NA	2							
1	3	NA	NA	NA	NA	-2.5	-3	NA	NA	NA	NA	0.1599
0.1492	NA	NA	NA	NA	2							
1	10	NA	NA	NA	NA	-1.86	-2.43	NA	NA	NA	NA	0.0049
0.0060	NA	NA	NA	NA	2							
1	16	NA	NA	NA	NA	-0.14	-0.74	NA	NA	NA	NA	0.1617
0.1682	NA	NA	NA	NA	2							
1	2	NA	NA	NA	NA	-1.03	-1.57	NA	NA	NA	NA	0.1072
0.0839		NA	NA	NA	NA	2						
6	17	NA	NA	NA	NA	-1.06	-0.64	NA	NA	NA	NA	0.4117
0.1989	NA	NA	NA	NA	2							
2	15	NA	NA	NA	NA	-0.3	-0.6	NA	NA	NA	NA	0.0791
0.0791	NA	NA	NA	NA	2							
1	2	NA	NA	NA	NA	-0.99	-1.6	NA	NA	NA	NA	0.0976
0.0773	NA	NA	NA	NA	2							
1	2	NA	NA	NA	NA	-0.99	-1.69	NA	NA	NA	NA	0.1341
0.1431	NA	NA	NA	NA	2							
17	6	13	NA	NA	NA	-0.58	-1.03	-1.16	NA	NA	NA	0.1940
0.3744	0.1869	NA	NA	NA	3							
1	8	14	NA	NA	NA	-0.69	-1.49	-1.19	NA	NA	NA	0.0994
0.0656	0.11	NA	NA	NA	3							
1	12	3	NA	NA	NA	-0.6	-1.2	-1.4	NA	NA	NA	0.2586
0.1905	0.3464	NA	NA	NA	3							
2	7	NA	NA	NA	NA	-2.6	-2.9	NA	NA	NA	NA	0.2401
0.2095	NA	NA	NA	NA	2							
1	2	NA	NA	NA	NA	-0.98	-1.68	NA	NA	NA	NA	0.0972
0.1132	NA	NA	NA	NA	2							
1	27	NA	NA	NA	NA	-0.98	-3.54	NA	NA	NA	NA	0.3498
0.4083	NA	NA	NA	NA	2							

END

list(D,d = c(0,0,0,0,0,0,0),sd = 1,sd.d = 0.5)