

· 循证研究与临床转化 ·

## 网络Meta分析研究进展系列（十二）： 基于模型的剂量-效应网络Meta分析

董圣杰<sup>1</sup>，张天嵩<sup>2</sup>，武珊珊<sup>3</sup>，杨智荣<sup>4</sup>，田金徽<sup>5</sup>，孙凤<sup>6</sup>

**【摘要】**本文介绍基于模型的剂量-效应网络Meta分析，该分析模型将剂量与效应通过不同的数学模型与网络Meta分析模型整合，进而正确刻画量效关系，给出混合比较的结果，增加效应量估计精度，提高模型参数的可解释性。MBNMAdose程序包以该模型为基础，整合了数据处理、模型选择与估计、一致性分析、排序、预测等多种功能，提高分析效率。

**【关键词】**网络Meta分析；基于模型的Meta分析；MBNMAdose程序包

**【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 (12): Model-based dose-response network Meta-analysis** 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 model-based network meta-analysis (MBNMA), which combines both model-based dose-response meta-analysis and network meta-analysis, thereby correctly fitting the dose-response relationship, providing the mixed comparison results, increasing the accuracy of effect size estimation, and improving the interpretability of model parameters. MBNMAdose package provides a complete set of functions that allow for performing dose-response MBNMA, model checking, ranking, prediction, and plotting of a number of informative graphics.

**[Key words]** Network meta-analysis; Model-based meta-analysis; MBNMAdose package

在药物研发过程中，常涉及药物不同剂量的药效动力学的临床试验，此类试验数据特征通常由药物的剂量-效应和时间过程关系来表征。开展同类药物不同剂量之间、或者不同类药物不同剂量之间剂量-效应关系的比较研究，对于新药的安全性、有效性及临床决策具有重要意义。网络Meta分析（Network meta-analysis, NMA）通过共同比较将证据结合起来，形成一个连接网络，将一系列不同干预措施的随机临床试验数据进行汇总，可同时给出直接/间接比较的结果<sup>[1]</sup>。但经典的NMA在处理药物量效关系时存在一定缺陷，通常是将不同剂量水平合并一起，即假设不同剂量具有相同疗效或将不同剂量分开作为单独的治疗<sup>[2]</sup>；无法正确刻画量效的曲线关系。基于模型的网络Meta分析（Model based network Meta-

analysis, MBNMA）通过剂量和/或时间响应模型分析可克服上述缺陷，将直接和间接比较的证据，获得更为精确的相对效应估计<sup>[3,4]</sup>。MBNMA所基于的数学模型包括线性模型、指数模型、Emax模型、指数风险模型等多种形式，模型的选择主要取决于药效学响应值类型<sup>[3]</sup>。本文将以Emax模型为例演示MBNMA过程。

### 1 理论基础

**1.1 常见剂量-效应模型** 根据试验数据的分布特征及剂量与效应的线性/曲线关系，可以选用不同的模型<sup>[4,5]</sup>。若药效指标为连续型变量，可采用线性模型、指数模型或Emax模型。若药效指标为二分类变量，先通过Logit转换后再进行建模。常见模型如下<sup>[3]</sup>：

$$\text{线性模型: } f(x_{i,k}, t_{i,k}) = \beta_{i,k} x_{i,k};$$

$$\text{指数模型: } f(x_{i,k}, t_{i,k}) = \lambda_{i,k} (1 - e^{-x_{i,k}});$$

$$\text{Emax 模型: } f(x_{i,k}, t_{i,k}) = \frac{Emax_{i,k} \times x_{i,k}}{ED50_{i,k} + x_{i,k}};$$

$$\text{Sigmoid-Emax 模型: } f(x_{i,k}, t_{i,k}) = \frac{Emax_{i,k} \times x_{i,k}^\gamma}{ED50_{i,k}^\gamma + x_{i,k}^\gamma};$$

其中， $f(x_{i,k}, t_{i,k})$ 代表量效关系的函数形式； $x_{i,k}$ 为第i个研究第k臂的剂量； $t_{i,k}$ 为第i个研究第k臂

基金项目：国家自然科学基金面上项目(72074011)

作者单位：<sup>1</sup> 264000 烟台,烟台市烟台山医院骨关节科;<sup>2</sup> 200040 上海,复旦大学附属静安区中心医院中医科;<sup>3</sup> 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;<sup>4</sup> CB1 8RN 剑桥,英国剑桥大学临床医学院初级医疗中心;<sup>5</sup> 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;<sup>6</sup> 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, Email: dongshengjia@126.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2021.05.02

的药物； $\beta_{i,k}$  为药效随时间的变化率； $\lambda_{i,k}$  为指数增长或衰减率； $E_{max_{i,k}}$  为理论上最大药效值； $ED50_{i,k}$  为达最大药效一半时的剂量； $\gamma$  为Hill系数，即药效形状参数。

1.2 网络Meta分析模型 以随机效应NMA模型为例，模型如下<sup>[1,6]</sup>：

$$g(\theta_{i,k}) = \begin{cases} \mu_i & \text{当 } k = 1 \\ \mu_i + \delta_{i,k} & \text{当 } k \geq 2 \end{cases}$$

$$\delta_{i,k} \sim N(d_{i,k}, \sigma^2)$$

$$d_{c,k} = d_{1,k} - d_{1,c}$$

其中， $g()$  为连接函数； $\theta_{i,k}$  为试验提供的信息参数； $\mu_i$  为第*i*个研究第1臂的效应值； $\delta_{i,k}$  为第*i*个研究第*k*臂与第1臂间的相对效应值； $d_{c,k}$  为第*c*,*k*臂间相对效应值的均数。

1.3 基于模型的网络Meta分析模型 在经典NMA模型的基础上，整合剂量-效应模型，即可获得基于模型的NMA模型，即MBNMA<sup>[3,7]</sup>。实质上是将经典模型中的 $d_{i,1}, t_{i,k}$  替换为 $f(x_{i,k}, t_{i,k}) - f(x_{i,1}, t_{i,1})$ ，即

$$\delta_{i,k} \sim N(f(x_{i,k}, t_{i,k}) - f(x_{i,1}, t_{i,1}), \sigma^2)$$

以 $E_{max}$ 模型为例，通常假定 $E_{max}$ 及 $ED50$ 在同一类药物不同药品间具有可交换性，即，

$$ED50_i \sim N(\mu_{ED50}, \sigma_{ED50}^2), E_{max}_i \sim N(\mu_{E_{max}}, \sigma_{E_{max}}^2)$$

1.4 模型构建及估计 MBNMA模型代码的构建是在经典模型代码的基础上，修改核心代码中的条件正态分布部分，并根据预求解的参数进行逻辑参数设置。采用贝叶斯统计软件进行计算，如JAGS或WinBUGS。参数的先验分布设定同经典模型，主要采用模糊先验。读者可通过自行编写代码进行分析，但更方便的是采用Hugo Pedder基于R语言开发的MBNMAdose程序包 (<https://cran.r-project.org/package=MBNMAdose>)，最新版本为0.3.0。MBNMAdose包囊括了前文所述常见的剂量-效应模型，可拟合固定效应、随机效应模型，以及节点拆分法等。完成模型拟合后，对不同类药物不同剂量进行排序、预测。此外，该包还提供了强大的绘图功能，如所有节点的证据结构图、排序图、预测曲线等。下文将采用该包进行简单演示。

## 2 实例演示

2.1 数据来源 以Thorlund等发表的关于曲坦类药物治疗偏头痛疗效Meta分析数据为例进行演示<sup>[8]</sup>。该数据集共纳入70个RCT研究，7类曲坦类药物和安慰剂，共23种药物剂量的组合。数据主要包括研究ID (studyID)、作者及发表年限 (AuthorYear)、每个臂的例数 (N)、每个臂事件发生数 (r)、

每个臂的剂量 (dose) 以及药物名称 (agent)。限于篇幅只展示前六行数据，格式见表1。

表1 二分类数据剂量-效应模型网络Meta分析数据格式

study ID	AuthorYear	N	r	dose	agent
1	Tfelt-Hansen P 2006	22	6	0	Placebo
1	Tfelt-Hansen P 2006	30	14	1	Sumatriptan
2	Goadsby PJ 2007	467	213	1	Almotriptan
2	Goadsby PJ 2007	472	229	1	Zolmitriptan
3	Tuchman M2006	160	15	0	Placebo
3	Tuchman M2006	174	48	1	Zolmitriptan

2.2 证据结构图 数据完成后，加载MBNMAdose包，首先由mbnma.network命令创建NMA的对象，然后由plot()命令绘制不同的证据结构图，具体如下：

```
>library(MBNMAdose)
>HF2PPITT$agent<-Hmisc::capitalize(tolower(HF2PPITT$agent))
>network <- mbnma.network(HF2PPITT)
>plot(network, level = "treatment", label.distance = 3) #见图1A
>plot(network, level = "agent", doselink = 2, remove.loops = TRUE, label.distance = 3) #见图1B
```

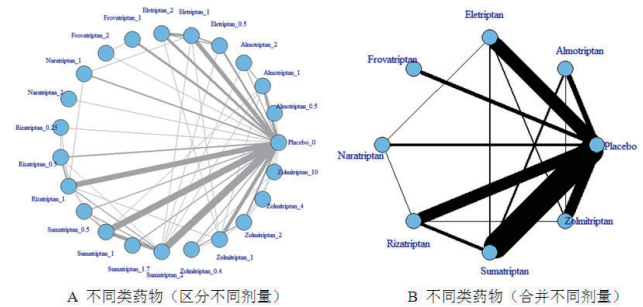


图1 证据结构图

2.3 剂量-效应分析 首先粗略分析不同药物剂量组合间的量效关系曲线，以初步选择合适的量效模型。采用经典的NMA方法获得不同药物单一剂量的相对效应值 (假定独立的和不相关的)，先由nma.run()计算获得结构后，plot()绘制量效关系曲线，具体如下：

```
>nma.triptans <- nma.run(network, method = "random")
```

```
>plot(nma.triptans)+ggplot2::geom_line() #见图2
```

由图2可知，7类药物与安慰剂相比，量效关系呈现非线性关系，因此采用 $E_{max}$ 模型进行MBNMA分析。

2.4 基于 $E_{max}$ 模型的MBNMA分析 在MBNMAdose包中可采用两个函数命令进行 $E_{max}$ 的MBNMA分析，一是通用命令mbnma.run()，二是mbnma.emax()。mbnma.emax()与mbnma.run(fun="emax")等价。对于 $E_{max}$ 模型主要参数为emax及ed50参数的设定，主要有rel、common、

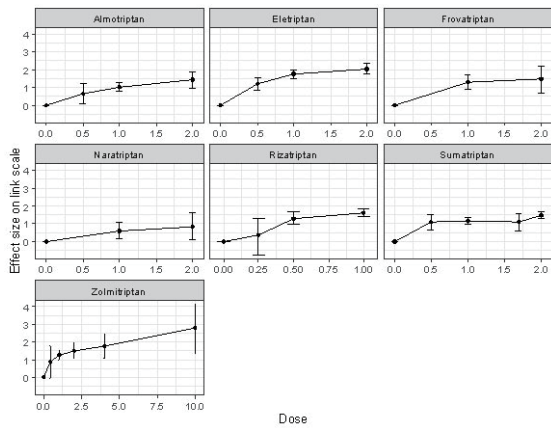


图2 不同药物与安慰剂相比量效关系曲线

random、numeric等。其中rel计算每种药物与安慰剂的相对效应；common指定所有药物的量效参数相同，类似固定效应；random指定同一类药物不同药品间具有可交换性，即前文所述 $ED50_i \sim N(\mu_{ED50}, \sigma_{ED50}^2)$ 或 $E_{max}_i \sim N(\mu_{E_{max}_i}, \sigma_{E_{max}_i}^2)$ ；numeric为分析者指定特定的数值。不同的命令参数组合可衍生出不同模型，对于模型的选择，主要通过模型的评价指标（DIC）来决定优劣<sup>[6,9]</sup>，同时也要兼顾模型的实际解释意义。下面以分别计算 $e_{max}$ 、 $e_{d50}$ 参数相对效应值为例进行演示，具体如下：

```
>emax <- mbnma.emax(network, emax="rel",
ed50="rel", method="random")
```

```
>summary(emax)
```

限于篇幅，不展示结果。结果共有三部分，第一部分是相对效应研究间异质性标准差中位数估计及95%可信区间，本案例为：0.239（0.163,0.327）；第二部分为合并的效应值，包括每种药物与安慰剂相比的 $E_{max}$ 及 $ED50$ 参数的估计值。在此应注意， $ED50$ 的估计值为对数尺度。

UME模型 (Unrelated Mean Effects model) 可以用于评价一致性假设<sup>[10]</sup>，具体命令如下：

```
>emaxume<-mbnma.emax(network, emax="rel",
ed50="rel", method="random", UME = T)
```

```
>summary(emaxume)
```

由结果可知，UME模型的DIC=1274.9，与前述summary(emax)给出的一致性模型的DIC=1270.9比较，按照DIC评价标准，采用一致性模型进行分析。

在参数估计后，可以采用rank()命令对一致性模型的 $e_{max}$ 及 $e_{d50}$ 进行排序，summary()对排序结果进行汇总，plot()绘制相关参数的排序图，cumrank()命令计算累积曲线下面积及相关曲线<sup>[11]</sup>，具体命令如下：

```
>ranks <- rank(emax, direction = 1)
```

```
>summary(ranks)
```

```
>plot(ranks, params = "d.emax")
>plot(ranks, params = "d.ed50")
>cumrank(ranks,sucra=T) #见图3
```

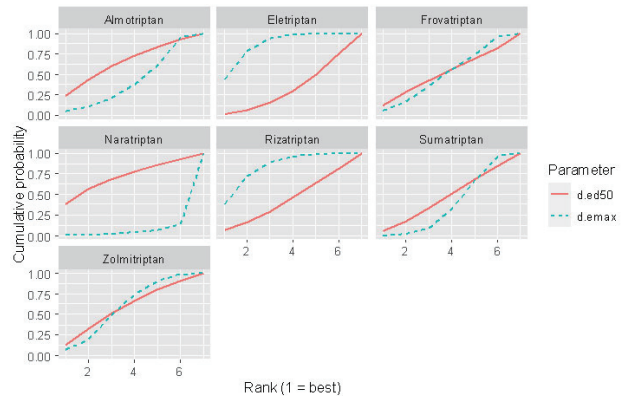


图3 不同药物E<sub>max</sub>及ED<sub>50</sub>参数累积排序图

结果ranks中包含两个列表，分别为 $e_{d50}$ 和 $e_{max}$ 参数的计算结果。读者可以根据需要提取行进一步分析。图3示不同药物 $e_{d50}$ 和 $e_{max}$ 累积排序曲线，不同药物的排序可以由排序图曲线下面积初步估计，如Naratriptan的 $e_{d50}$ 曲线下面积最大（SUCRA=4.50），Eletriptan的 $e_{max}$ 曲线下面积最大（SUCRA=5.43）。

在获得 $E_{max}$ 模型参数估计后，可以对不同药物剂量及不同类药物进行预测。由于上述模型计算的是相对效应，安慰剂组效应被指定为0，因此进行模型预测时需对药物剂量为0的效应 $E_0$ 进行赋值。通常有三种方式，一是直接指定如 $E_0=0.2$ ；二是生成某种分布的随机数；三是由样本数据估计获得。此外还需设定药物的剂量切断点的数量n.dose，可取默认值15。具体命令如下：

```
>pred <- predict(emax, E0 = 0.2)
```

```
>plot(pred, overlay.split = T, disp.obs = TRUE) #
```

见图4

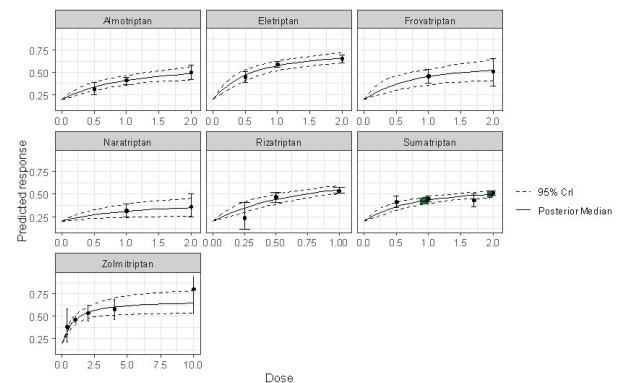


图4 不同药物不同剂量的量效预测曲线

### 3 讨论

Mandema等提出基于模型的Meta分析，已成为药物研发过程中重要的工具，通过将剂量-效应模型纳入Meta分析中，将药理学指标、Meta分



析及数学模型有效结合在一起,对未在头对头试验中直接比较的剂量的效应进行比较,减少了所需的试验次数,允许比较药物间竞争作用,并降低了后期试验失败的风险<sup>[4]</sup>。对于不同药物多种剂量比较的数据,经典网络Meta分析主要是两种方式,一是将不同剂量汇总在一起,即假设不同剂量具有相同的效应,这种处理方法增加了研究间的异质性和网络不一致的风险。二是将不同药物不同剂量作为单独的干预方式,增加了直接比较与间接比较的数目,理论上减少了研究间的异质性,但是降低了效应量估计的精度。Del Giovane等在经典NMA的基础上提出层次模型,利用随机游走过程对相邻剂量进行建模,但是该模型估计结果解释存在一定困难<sup>[2]</sup>。Owen等提出含类水平及剂量约束条件的贝叶斯层次网络Meta分析,从一定程度提高了估计的精度。但这些模型都不能很好地拟合剂量-效应的曲线关系<sup>[12]</sup>。MBNMA是MBMA的进一步扩展,将剂量与效应通过不同的数学模型与NMA模型整合,进而正确处理量效关系,给出混合比较的结果,增加效应量估计精度,提高模型参数的可解释性。

不同的药物具有不同的量效关系,因此有不同的数学模型进行拟合,常见的线性模型、指数模型、Emax模型、Sigmoid Emax模型、三参数Logistic模型、指数风险模型、Gompertz风险模型等等。通常模型的选择主要考虑药效指标的数据特征、量效关系等,通过绘制剂量与效应散点图或线图来选择可使用的模型<sup>[3,7]</sup>。

不同的研究可能报道多种数据类型,如二分类、多分类、连续型、计数、时间-事件数据等。这些常见的数据类型可以统一于广义线性模型下的框架下。Dias等给出基于广义线性模型的网络Meta分析的核心代码<sup>[6,10]</sup>。研究者只需根据结局变量的数据特征,选择相应的似然函数及连接函数即可。MBNMA是在核心代码的基础上,将条件正态分布中的效应量修改为剂量-效应中的效应量。本文实例为二分类剂量-效应数据,其他数据类型可以对核心代码中的似然函数及连接函数,并对条件正态分布中的效应量进行相应修改即可。

MBNMAdose包是贝叶斯统计的框架下基于模型的剂量效应网络Meta分析的程序包,其整合

了数据处理、模型选择与估计、一致性分析、排序、预测等多种功能。该包囊括了线性模型、指数模型、限制性样条模型和Emax模型等多种常用模型。此外允许研究者自定义函数模型。该包避免了核心代码修改的过程,大大提高分析效率。

#### 4 结语

MBNMA模型汇总不同类药物不同剂量的RCT研究,评估和预测多种药物在一系列剂量范围内的相对效应,可以对模型进行选择及一致性评价。MBNMAdose包可方便进行MBNMA,在药物开发与决策中有应用价值。

#### 参考文献

- [1] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons[J]. *Stat Med*, 2004, 23(20): 3105-24.
- [2] Del Giovane C, Vacchi L, Mavridis D, et al. Network meta-analysis models to account for variability in treatment definitions: application to dose effects[J]. *Stat Med*, 2013, 32(1): 25-39.
- [3] Pedder H, Dias S, Bennetts M, et al. Modelling time-course relationships with multiple treatments: Model-based network meta-analysis for continuous summary outcomes[J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(2): 267-86.
- [4] Mandema JW, Cox E, Alderman J. Therapeutic benefit of eletriptan compared to sumatriptan for the acute relief of migraine pain--results of a model-based meta-analysis that accounts for encapsulation[J]. *Cephalalgia*, 2005, 25(9): 715-25.
- [5] Crippa A, Orsini N. Dose-response meta-analysis of differences in means[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2016, 16: 91.
- [6] 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.
- [7] Mawdsley D, Bennetts M, Dias S, et al. Model-Based Network Meta-Analysis: A Framework for Evidence Synthesis of Clinical Trial Data[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5(8): 393-401.
- [8] Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(4): 258-67.
- [9] Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, et al. Bayesian Measures of Model Complexity and Fit[J]. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology)*, 2002, 64(4): 583-639.
- [10] Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et al. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials[J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(5): 641-56.
- [11] Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(2): 163-71.
- [12] Owen RK, Tincello DG, Keith RA. Network meta-analysis: development of a three-level hierarchical modeling approach incorporating dose-related constraints[J]. *Value Health*, 2015, 18(1): 116-26.

本文编辑: 孙竹