

具有部分依从现象的临床试验中因果效应的上下界估计

刘鸿翔, 耿 直

(湖北第二师范学院 科研处, 武汉 430205 北京大学概率 统计系, 北京 100871)

摘 要: 在随机处理——对照的临床试验中, 除出现完全依从和完全不依从的现象外, 还会出现部分依从的现象, 即患者只服用部分药品。在仅出现完全依从和不依从情况时, Balke and Pearl用线性规划的方法获得了 ACE估计量的上下界, 对于部分依从的情况, 是将这些数据全部并入完全依从的数据, 这样处理的合理性没有论述。同时, 利用他们所提供的方法, 有时会出现下界为负数, 显然, 这样的下界没什么实际意义。本文根据 Angrist Imbens & Rubin讨论工具变量时所提出一些假设条件, 导出了在部分依从情况下, 计算 ACE估计量的上下界的方法, 并证明了其下界一定是非负的。

关键词: 平均因果效应; 不依从性; 部分依从; 上下界

中图分类号: O21

文献标识码: A

文章编号: 1674-344X(2010)8-0001-03

作者简介: 刘鸿翔(1962-), 男, 湖北汉川人, 教授, 研究方向为数理统计和多媒体技术。

1 引言

在医学试验中, 为了评价一种药品的效果, 通常将受试者随机地分成处理组和对照组。分在处理组中的人服用指定药品, 而在对照组中的人仅服用安慰剂。经过一定时间后, 观察两组的结果, 用统计分析的方法对该药品的因果效应进行推断, 以判断该药品是否有效。在实际试验中, 处理组中的个体由于自己的身体状况差异、对药品的反应程度不同、或害怕副作用等因素, 可能出现不依从或部分依从的情况。

一种处理是否依从的简单方法是将依从性作为二值变量: 完全依从或完全不依从。Angrist等在文献[2]中, 通过定义工具变量(Instrumental Variable)的方法, 获得了依从子总体的平均因果效应 CACE(Complier Average Causal Effect)的估计量 NE(Instrumental Variables Estimate), Imbens等在文献[3]中用 Bayesian方法对这类情况进行了讨论, 获得了一些相应的结果。对于药品的平均因果效应 ACE(Average Causal Effect), Balke and Pearl在文献[4]中对于二值依从情况, 利用线性规划的方法获得了它的上下界。利用他们所提供的方法, 有时会出现下界为负数, 显然, 这样的下界没什么实际意义。对于部分依从的情况, 该文也进行了处理, 其具体方法是忽略部分依从的那部分数据, 仅利用完全依从和完全不依从两部分数据, 来估计 ACE的上下界, 这样处理的合理性没有论述。

本文在文献[2]中的某些假设前提下, 讨论了在部分依从情况下, 平均因果效应 ACE的上下界问题, 并给出了具体的计算方法。

本文第2节主要描述处理——对照试验中所涉及的问题和现象, 列举了该试验问题中的一些合理的假

设条件; 第3节讨论了出现部分依从情况下, 平均因果效应的上下限; 第4节对实例进行了具体分析计算; 最后是对本文所使用的方法及其结果进行总结。

2 问题的描述

设试验中有 N 个受试者, 第 i 个受试者用编号 i 表示, $i = 1, 2, \dots, N$, 将他们随机分成处理组 ($Z = 1$) 和对照组 ($Z = 0$)。对处理组中的人, 分配给药品, 而对对照组中的人则分配安慰剂。先考虑不出现部分不依从的现象, 而是假设所有受试者, 要么就完全依从, 要么就完全不依从。设 D 为依从水平, $D = 0$ 表示不依从, 而 $D = 1$ 表示依从, 记 Y 为响应值, $Y = 1$ 表示药品有效, $Y = 0$ 表示药品无效。一般情况下, D 是 Z 的函数, 也就是说, 分配在处理组中的人和分配在对照组中的人, 其依从性是有差异的, 记此函数为 $D(Z)$, 而 Y 是 D 和 Z 的函数, 记为 $Y(Z, D(Z))$ 。为了讨论问题方便起见, 先给定一些相关的假设。

假设 1(随机分配): $(Y, D) \perp Z$

即受试者的依从性及其效果响应变量与分配是独立的。假设 1 成立时, 有下式成立:

$$P(Y = y, D = d | Z = 1) = P(Y = y, D = d | Z = 0), \quad d = 0, 1; y = 0, 1$$

假设 2(排斥限定): 响应值 Y 仅与 D 的值有关, 而与分配 Z 的值无关。在实际试验中, 在随机分配的前提下, 通过双盲试验, 这一假设条件可以满足。

由此可得, $Y(1, d) = Y(0, d)$, $d = 0, 1$, 故可记 $Y(Z, D(Z))$ 为 $Y(D)$ 。

假设 3(依从的单调性): $D(1) \geq D(0)$

收稿日期: 2010-07-08

该条件可放宽为: $D(0) = 0$ 此时, 分配到对照组, 将得不到真正的药品。

假设 4(剂量单调性) $Y(1) \geq Y(0)$, 即服药的效果不会比不服药的效果差, 这一假设表明该药品无副作用。

假设 1, 2, 3 是 IV 变量 (Instrumental Variables) 所要求的。

3 部分依从的情形下因果效应的上下限

本节设依从单调性假设 3 及剂量单调性假设 4 成立, 此时, 不允许对照组中的人服药, 考虑处理组中有部分依从现象, 即处理组中有不依从、部分依从和完全依从三种情况, 我们分两种情况讨论。

(1) 将依从性分为三个等级, 即反映依从性的量 D 可取三个值, $D = 0$ 表示不依从, $D = 1$ 表示部分依从, $D = 2$ 表示完全依从。由于此时对照组中的人得不到药品, 可设数据结构形式为:

	$Z = 0$		$Z = 1$	
	$Y = 0$	$Y = 1$	$Y = 0$	$Y = 1$
$D = 0$	$1 - q$	q	p_{00}	p_{01}
$D = 1$			p_{10}	p_{11}
$D = 2$			p_{20}	p_{21}

对处理组中的受试者, 将剂量响应分成 4 种不同情况:

$t = 0$ 表示不依从也有有效的概率;

$t = 1$ 表示部分依从时有效, 但如果完全不依从则无效的概率;

$t = 2$ 表示部分依从时无效, 但如果完全依从则有效的概率;

$t = 3$ 表示完全依从时也无效的概率。

采用文献 [10] 中的方法, 将所有 $p_{ij} (i = 0, 1, 2; j = 0, 1)$ 进行分解, 可得下表:

	$t = 0$	$t = 1$	$t = 2$	$t = 3$
$D = 0$	μ_{00}	μ_{01}	μ_{02}	μ_{03}
$D = 1$	μ_{10}	μ_{11}	μ_{12}	μ_{13}
$D = 2$	μ_{20}	μ_{21}	μ_{22}	μ_{23}

$$ACE = \mu_{01} + \mu_{02} + \mu_{11} + \mu_{12} + \mu_{21} + \mu_{22}$$

类似文献 [10] 的讨论, 可得下列各等式:

$$\mu_{00} = p_{00}, \quad \mu_{01} + \mu_{02} + \mu_{03} = p_{00}, \quad \mu_{10} + \mu_{11} = p_{11},$$

$$\mu_{12} + \mu_{13} = p_{10}, \quad \mu_{20} + \mu_{21} + \mu_{22} = p_{21}, \quad \mu_{23} = p_{20}$$

$$\mu_{00} + \mu_{10} + \mu_{20} = q$$

$$\Rightarrow \mu_{21} + \mu_{22} = p_{21} - \mu_{20}, \quad \mu_{01} + \mu_{02} = p_{00} - \mu_{03}$$

$$\mu_{11} = p_{11} - \mu_{10}, \quad \mu_{12} = p_{10} - \mu_{13}, \quad \mu_{10} + \mu_{20} = q - \mu_{00}$$

$$\Rightarrow ACE = p_{21} + p_{00} + p_{11} + p_{10} - \mu_{20} - \mu_{03} - \mu_{10} - \mu_{13}$$

$$= p_{21} + p_{00} + p_{11} + p_{10} + p_{01} - q - \mu_{03} - \mu_{13}$$

$$= 1 - p_{20} - q - \mu_{03} - \mu_{13}$$

由于 $0 \leq \mu_{03} \leq p_{00}$, $0 \leq \mu_{13} \leq p_{10}$, 可得:

$$1 - p_{00} - p_{10} - p_{20} - q \leq ACE \leq 1 - p_{20} - q$$

另一方面, 设 $1 - q = \theta_0 + \theta_1 + \theta_2$, 其中, $\theta_0, \theta_1, \theta_2$

分别表示对照组中服满剂量也无效、服部分药无效但服满剂量服药有效及不服药无效但服部分药有效的三种情况, 于是有:

$$\theta_0 = \mu_{03} + \mu_{13} + \mu_{23} = \mu_{03} + \mu_{13} + p_{20}$$

$$\Rightarrow ACE = 1 - q - \theta_0 \Rightarrow 0 \leq ACE \leq 1 - q$$

上述不等式成立只需注意: $1 - q > \theta_0$ 综合上面两种情况得:

$$\max(Q, 1 - p_{00} - p_{10} - p_{20} - q) \leq ACE \leq 1 - p_{20} - q$$

从这一结果可以看出, 依从水平为三值变量情况下的平均因果效应的上下界可以按下述方法来求: 先将处理组中不依从者和部分依从者的数据合并, 然后按二值依从水平的公式求其上下界。这一结果说明, BaKe and Pearl 在文献 [4] 中对部分依从的情况, 将部分依从的那部分数据忽略, 仅利用完全依从和完全不依从两部分数据, 来估计 ACE 的上下界, 这样的处理是合理的。

上面是在假设 3 和假设 4 成立下得到的结果, 取消假设 3 时, 也能得到相似的结论。

(2) 对于依从水平大于 $G > 2$ 的一般情形, 数据结构是:

	$Z = 0$		$Z = 1$	
	$Y = 0$	$Y = 1$	$Y = 0$	$Y = 1$
$D = 0$	$1 - q$	q	p_{00}	p_{01}
$D = 1$			p_{10}	p_{11}
.....		
$D = G$			p_{G0}	p_{G1}

类似于 $G = 2$ 的情况, 将 $p_{ij} (i = 0, 1, \dots, G; j = 0, 1)$ 分解成下表:

	$t = 0$	$t = 1$	$t = G$	$t = G + 1$
$D = 0$	μ_{00}	μ_{01}	μ_{0G}	μ_{0G+1}
$D = 1$	μ_{10}	μ_{11}	μ_{1G}	μ_{1G+1}
.....
$D = G$	μ_{G0}	μ_{G1}	μ_{GG}	μ_{GG+1}

其中, $t = 0, 1, 2, \dots, G + 1$ 的含义类似于 $G = 2$ 情况的解释。

注意: $\sum_{g=0}^G \mu_{g0} = q$, $\mu_{G+1} = p_{G0}$, 则有:

$$ACE = \sum_{g=0}^G \sum_{t=1}^G \mu_{gt} = 1 - q - p_{G0} - \sum_{g=0}^{G-1} \mu_{gG+1}$$

$$\sum_{g=0}^{G-1} \mu_{gG+1} \leq \sum_{g=0}^{G-1} p_{g0} \leq \sum_{g=0}^G \mu_{gG+1} \leq 1 - q$$

故有:

$$\max(Q, 1 - q - \sum_{g=0}^G p_{g0}) \leq ACE \leq 1 - q - p_{G0}$$

同样, 在依从水平为多值变量情况下, 可先将处理组中不依从者和部分依从者的数据合并, 再按依从水平为二值变量的公式, 求平均因果效应 ACE 的上下界。

4 例子

考虑 Efron, B. 和 Feldman, D.^[5]所分析的 LRC-CPPT 数据。在一次双盲随机医学试验中,共 337 人参加试验,其中 165 人被随机地分配到处理组,每日服用一种被认为能降低胆固醇的药品;另外 172 人则被分到对照组,他们每日所服用的是安慰剂。一年后计算每个受试者实际服药量所占规定剂量的比例,并由此将依从性划分成三个水平,方法如下:

$$C = \begin{cases} 0 & \text{实际服药量所占的比例} \leq 20\%; \\ 1 & 20\% < \text{实际服药量所占的比例} \leq 60\%; \\ 2 & \text{实际服药量所占的比例} > 60\%. \end{cases}$$

服药后降低胆固醇的效果 Y 分成两类:若将胆固醇至少降低 20 个单位,则称为有效,记 $Y = 1$,否则称为无效,记 $Y = 0$ 。实际观察结果如下表:

	$Z = 0$		$Z = 1$	
	$Y = 0$	$Y = 1$	$Y = 0$	$Y = 1$
$D = 0$	14	3	24	8
$D = 1$	28	1	26	19
$D = 2$	98	28	16	72

考虑到对照组中的依从性无实际意义,可将所有数据合并成不依从情况,可得数据的频率结构如下表:

	$Z = 0$		$Z = 1$	
	$Y = 0$	$Y = 1$	$Y = 0$	$Y = 1$
$D = 0$	0.814	0.1860	0.1455	0.0485
$D = 1$	0	0	0.1576	0.1150
$D = 2$	0	0	0.0970	0.4364

按多值依从水平的平均因果效应的上下界计算方式,可得: $0.4139 \leq ACE \leq 0.717$ 。

Balke 和 Pearl^[4]讨论这种部分依从的数据时,只是简单地去掉了部分依从的那部分数据,而仅考虑不依从和完全依从的数据,然后按该文献中所使用的方法,可得其因果效应的界为: $0.2504 \leq ACE \leq 0.717$ 。

5 总结

本文利用文献 [2] 中对处理一对照试验中定义工具变量 IV 的一些假设条件,讨论了部分依从,即依从性为多值变量的情况下,ACE 上下界的计算方法,这一结果比 Balke 等在文献 [4] 中将这种情况简单地处理成二值变量来计算其上下界要明显合理一些。

参考文献:

[1] Robins J. M. and Greenland S. Adjusting or Differential Rates of pcp Prophylaxis in High- versus Low- dose azT Treatment Arms in An Aids Randomized Trial. *Journal of the American Statistical Association*, 1994, 89, 737- 749.

[2] Angrist J. D., Imbens G. W. and Rubin D. B. Identification of Causal Effects using Instrumental Variables. *Journal of the American Statistical Association*, 1996 (91): 444- 471.

[3] Imbens G. W. and Rubin D. B. Bayesian Inference for Causal Effects in Randomized Experiments with Noncompliance. *The Annals of statistics*, 1997, (25): 305- 327.

[4] Balke A. and Pearl J. Bounds on Treatment Effects from Studies with Imperfect Compliance. *Journal of the American Statistical Association*, 1997 (92): 1171- 1176.

[5] Efron B. and Feldman D. Compliance as an Explanatory Variable in Clinical Trials. *Journal of the American Statistical Association*, 1996 (86): 9- 25.

[6] Goeghebeur E. and Molenberghs G. and Katz J. Estimating the Causal Effect of Compliance on Binary Outcomes in Randomized Controlled Trials. *Statistics in Medicine*, 1998 (17): 341- 355.

[7] Holland P. W. Statistics and Causal Inference. *Journal of the American Statistical Association*, 1986 (81): 945- 970.

[8] Dale J. Global Cross-Ratio Models for Bivariate Discrete Ordered Responses. *Biometrics*, 1986 (42): 909- 917.

[9] Sommer A. and Zeger S. L. On Estimating Efficacy from Clinical Trials. *Statistics in Medicine*, 1991, (10): 45- 52.

[10] 刘鸿翔,耿直,陈华. 具有有依从现象的临床试验中平均处理效应的上下界估计 [J]. 湖北大学学报 (自然科学版), 2009, (1): 20- 26.

Estimation of Boundary of Average Treatment Effects in Clinical Trials with Partial Compliance

LU Hong-xiang¹, GEN Zh²

(1. Department of Management of Science Research, Hubei University of Education, Wuhan 430205, China)

2. Department of Probability and Statistics, School of Mathematical Sciences, Beijing University, Beijing 100871, China)

Abstract In randomized controlled trials, non-compliance or partial compliance of the subjects may often occur that is subjects in the treatment group may only take a certain amount of prescribed dose. Balke and Pearl^[4] have obtained the upper and lower boundary of ACE under the assumption of non-compliance or total compliance. By their method, they merge data of partial compliance into total compliance, meanwhile, lower boundary may sometimes be negative which is abnormal. This paper deal with data of partial compliance, proposes a method to calculate estimates of the upper and lower boundary of ACE under the assumptions in Angrist, Imbens and Rubin^[2], and it shows that the lower boundary must be positive and that the interval between the lower and upper boundary is shorter than Balke and Pearl's. The paper has also discussed estimation of upper and lower boundary of ACE under partial compliance.

Key words average causal effect; non-compliance; partial compliance; boundary