DAS, Data Analysis System

Guide for the Users of DAS

软件用户手册

（版本日期：2014-12-20）



技术支持：上海浦东祖冲之路 2277 弄世和商务中心
Supported by the Group in Shanghai, China
Tel: 021-5132 3006, Mb: 13817078595
http://www.drugchina.net, Email: DAS@drugchina.net

目录

General Consideration 一般信息 6
关于 DAS 软件 6
重要提示 7
模块功能与特点 8
系统错误 10
常用缩写 14
窗口管理 15
数据窗 15
设置窗 15
代码书写 16
DAS for BE 生物等效性分析 17
应用要点 17
控制面板设置 17
数据窗口 18
药动学参数 18
常见图形 19
计算方法 19
设计与随机化方案 19
加权标准曲线 20
相对生物利用度 F 20
剂量校正 21
准确度与精密度 21
Tmax 非参检验检验 21
计算实例 22
使用问答 22
DAS for IVIVC 体内体外相关性分析 25
主要目的 25
原理 25
体外释放曲线 25
体内吸收曲线 26
卷积法/反卷积法 26
注意点 26
实例库 26
DAS for PK 药代动力学 27
数据窗口 27
成批数据的模型选择 27
药动学模型 27
药动学常见图形 28
药动学参数 28
非房室模型及其参数 29
AUC 和 R_AUC% 29
CL 和 V 参数 29

半衰期（t1/2）.....29
$t_{1/2}$ 与 MRT.....30
表观分布容积(V1).....30
药动参数 0-t 与 0-∞.....30
波动系数（DF） 30
平均稳态浓度（Cav).....30
蓄积因子（R） 30
滞后时间（Tlag） 30
时间单位.....31
权重系数（W） 31
尾段斜率（λz） 31
谷浓度（C_{trough}）与稳态 31
多剂量药动学比例化线性关系.....32
药动学计算的扩展应用.....32
尿液药动学.....32
权重残差（WRES） 32
药物动力学基本参数.....33
房室模型判断.....35
双峰或多峰数据.....35
PK-PD 联合模型.....36
一室模型效应室浓度（Ce） 36
二室模型效应室浓度（Ce） 36
实例库.....37
使用问答.....37
DAS for PPK 群体药代动力学 47
程序文件结构.....47
代码书写要点.....47
特殊字段名.....48
目标函数(OFV) 48
PPK 计算要点 48
PPK 子程序名称 48
实例：口服一室模型无滞后.....49
实例：口服一室模型无滞后.....50
实例：口服一室模型无滞后（交叉设计） 52
实例：口服二室模型无滞后.....54
实例：口服二室模型无滞后.....56
实例：口服一室模型有滞后.....59
实例：口服二室模型有滞后.....61
实例：口服三室模型无滞后.....63
实例：静滴一室模型.....65
实例：静滴二室模型.....66
实例：静滴三室模型.....70
实例：静注一室模型.....72
实例：静注一室模型(交叉设计) 74

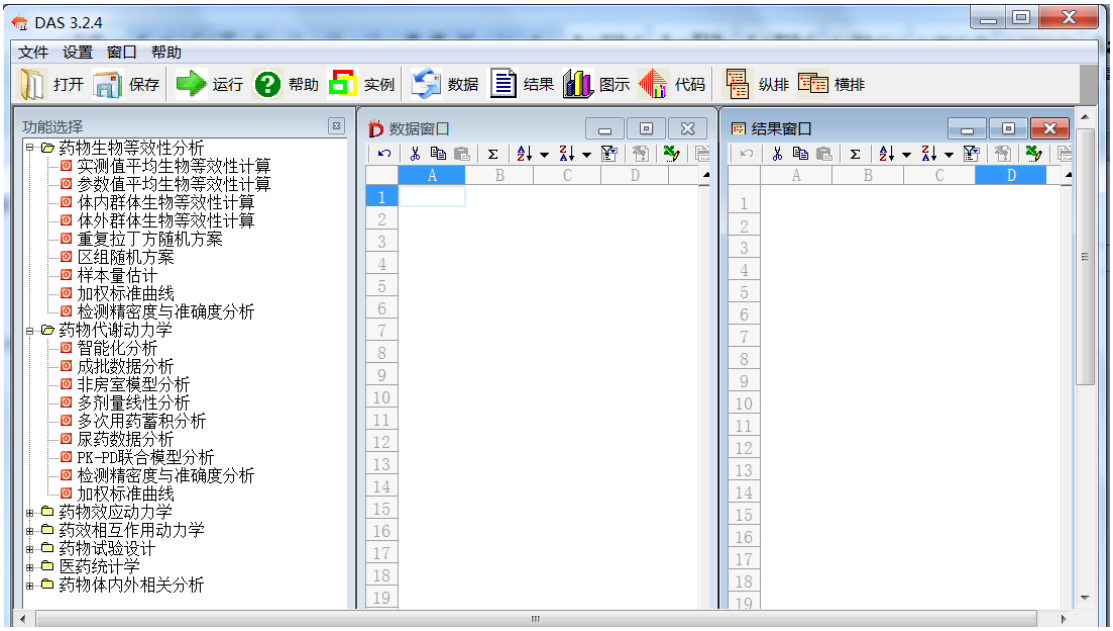
实例：静注二室模型.....75
实例：静注三室模型.....76
DAS for PD 药效动力学.....79
半数效量计算.....79
药效动力学模型.....80
Weibull 分布.....80
量效关系.....81
时效关系.....81
数据转换方案.....82
药物安全性评价.....82
临床 EC50 计算实例.....83
使用问答.....85
DAS for CoDrug 药效相互作用动力学.....90
设置窗口.....90
数据录入窗口.....90
结果输出窗口.....90
常用符号与缩写.....90
数据标准化处理.....90
分析指标.....91
设计与算法模型选择.....91
权重配方模型相互作用判断.....91
多元回归模型相互作用判断.....92
合并指数法.....92
误差与变异.....92
实例.....92
DAS for Design 试验设计.....100
常用样本量估算.....100
Logrank 检验的样本量估计.....100
非劣效 Logrank 检验的样本量估算.....101
队列研究及其样本量估算.....101
巢式病例对照研究(nested case-control study)及样本量估算.....102
病例队列研究（case cohort study）.....103
流调的样本量估算.....103
1 个准确度研究的样本量估计.....104
两个准确度的等效性研究样本量估计.....104
两个准确度差异性检验的样本量估计.....105
临床耐受性试验设计.....106
正交设计.....106
均匀设计.....107
析因设计.....108
使用问答.....108
DAS for Biometry 生物检定分析.....110
操作要点.....110
交叉设计量反应平行线法.....110

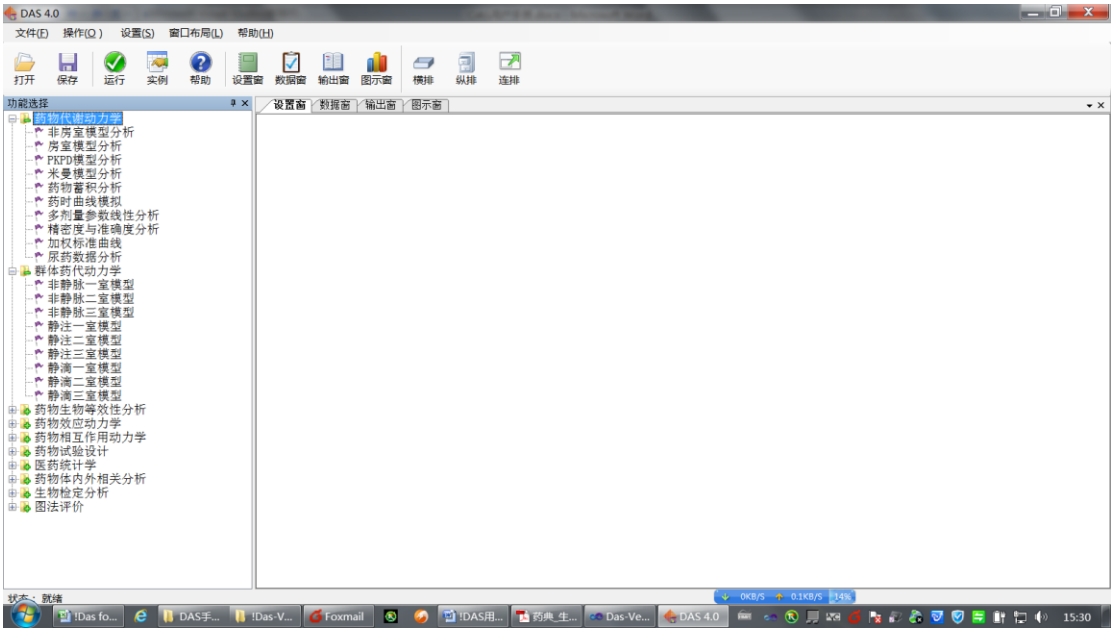
随机设计量反应平行线法 111
随机区组设计量反应平行线法 111
实验数据合并计算法 111
最小反应剂量直接测定法 111
DAS for Stat 医药统计学 112
统计方法缩写 112
程序命令 112
优劣效检验 112
OR、RR 和 HR 113
ROC 曲线 113
灵敏度、特异度与一致性 113
三种相关系数 114
Bland-Altman 分析 115
Kappa 检验 116
失拟性检验（lack of fit） 117
Logistic 回归与 logit 转换 117
ANOVA 方差分析 118
ANCOVA 协方差分析 119
常见统计量计算 119
Nemenyi 法 119
配对 Wilcoxon 检验 119
优势卡方法（McNemar test） 119
生存分析 120
COX 回归 121
效应强度（effect size）与 Cohan's d 值 122
直线回归 122
非线性混合效应模型 123
应用范例 123
使用问答 124
命令、格式与功能列表 125

General Consideration 一般信息

关于 DAS 软件

- 一般情况：DAS（Data Analysis System）为医药研究的常用工具，处于不断升级过程中，功能越来越多，帮助信息也日益丰富，所有功能均可仿实例操作，**用户可以提出任何新要求和新功能**，需英文版者可预先订制。有人称 DAS “10 分钟可学会使用的软件”。注意：本手册内容仅是草稿（draft），基于旧版本修改，尚未完工，仅供参考。正式文本正在增加和改写中，错误之处颇多，请注意网上公布的动态更新信息。如有任何问题和要求，请立即联系：郑先生，Email: qingshan.zheng@drugChina.net，13817078595





- 应用标注：过去 10 年内（2004-2014），DAS 用户在国内和国外发表了 15,000 多篇学术论文，在国外发表 600 多篇。国际论文的软件标注方式通常为：软件名+版本号（发行商名）。DAS 软件也是如此，如：DAS3.0 (BioGuider Co., Shanghai, China)，国内通常直接写为：DAS3.0 软件。其中 BioGuider Co.为发行机构"上海博佳医药科技有限公司"，3.0 为版本号，根据用户所购版本书写。目前 DAS4.0 版也已发行。

- 新老版本兼容性：由于国内外新法规、新算法、用户新要求不断提出，DAS 软件的升级更新极快，请用户经常上网查询，及时从网上免费升级。请注意，新版本对老版本的数据文件有时不完全兼容，但数据窗口的计算数据一般不受影响，因此老版本的数据文件可以导出至 Excel 中。

- 功能模块：DAS 4.0 的多种计算功能分装成不同的功能模块，用户可选择单个或多个模块，即可以拆分或组合购置。单模块编号如下，组合模块规律为：M012 为 1 和 2 模块组合，M123 为 1-3 模块组合。

    - DAS for BE：生物等效性分析 (M001)
    - DAS for PK：药物代谢动力学 (M002)
    - DAS for PD：药物效应动力学 (M003)
    - DAS for CoDrug：药效相互作用动力学 (M004)
    - DAS for Design：药物试验设计 (M005)
    - DAS for Stat：医药统计学 (M006)
    - DAS for PPK：群体药动学与药效学 (M007)
    - DAS for IVIVC：药物体内外相关性分析 (M008)
    - DAS for Biometry: 生物检定分析(M009)
    - DAS for Ploting: 生物检定分析(M010)
    - DAS for IWRS：网络化交互式中央随机系统，购置使用权限即可。
    - DAS for eCDM：网络化远程临床数据管理系统，购置使用权限即可。

- 升级：DAS 3.0 版本内将免费升级，安装文件命名为三段式，如 Setup_M001_V320，M001 表示为模块 1，V320 表示版本为 3.2.0。请经常上网更新（www.drugChina.net）。

重要提示

- 系统通常有 5-6 个窗口：

    - 【功能选择】：选择所要的计算功能，如药动学计算、生物等效性分析等
    - 【控制面版】：计算需要的设置。写代码计算时，则无需设置
    - 【数据窗口】：计算用数据
    - 【结果窗口】：输出结果至此窗口，也可输出至 Excel 中(在"设置"中选)
    - 【代码窗口】：如通过写程序来计算，在此窗口写代码
    - 【图示窗口】：4.0 版增加了图形窗口

- 窗口排列方式（横排，纵排），在窗口菜单中选择。
- **双击**【功能选择】窗口中相应的功能，就可选择此功能。
- 结果可输入不同位置，如【结果窗口】，或 MS Excel（MS Word 正在增加），前者运

行快速，按窗口上端的绿 **X**，则导出至 EXCEL 中；后者直接输出至 EXCEL 中，有**作图功能**，两者可结合使用。请在［设置］→［内部设置］中选择。

- 输出的图形大小、小数点位数等可自定义，请在［设置］→［输出格式］中选择。但统计量系统固定为 3 位小数。
- 仿例录入：如对功能不熟悉，请先在菜单中选择相应功能，点击菜单栏下的 [实例]，再点击 [运行]，结果窗口将显示结果。
- 疑难数据由专业人员方可分析，可及时与我们联系，简单计算将免费服务。用户在工作中如涉及定量分析的新需求，请可提出，编制小组将尽可能地满足您的要求。
- 本手册仅着眼于软件的操作和使用，不对方法学作深入分析，有关此方面内容，详见我们编制的相关资料，或查相关文献。

模块功能与特点

- **特点**
  - 新版本功能更强大，操作更便捷
  - 参数丰富，图表精美
  - 图形大小可自行设立，便于贴至文档
  - 小数点位数可自行设定
  - 符合法规报批要求

- **生物等效性分析模块（DAS for BE）**
  - 实测值平均生物等效性计算（双交叉、三交叉、四交叉、平行设计）
  - 参数值平均生物等效性计算（双交叉、三交叉、四交叉、平行设计）
  - 特殊设计的个体生物等效性计算（2×4 交叉设计）
  - 体内群体生物等效性分析
  - 体外群体生物等效性分析
  - 设计与随机化方案制作
  - 样本量估算
  - 加权标准曲线
  - 检测精密度与准确度分析

- **药物代谢动力学模块（DAS for PK）**
  - 智能化分析（1-3 室模型，5 种权重系数，单次与多次给药，房室和非房室两套参数，自定义模型与权重）
  - 成批数据分析（1-3 室模型，5 种权重系数，单次与多次给药，房室和非房室两套参数）
  - 多剂量成批分析
  - 多次用药蓄积分析
  - 非房室模型分析
  - 尿药数据分析
  - 多剂量参数线性分析（非线性动力学判断）
  - 药动-药效（PK-PD）联合模型分析
  - 检测精密度与准确度分析
  - 加权标准曲线

- **药物效应动力学模块（DAS for PD）**

- 半数效量（ED50/LD50/MIC50/IC50）计算
- 安全性数据评价（长毒试验数据分析，临床实验室数据定量分析）
- 数据转换方案（11 种转换方法）
- 药效学参数计算（9 种药效动力学模型，PK 联合分析）
- 量效关系分析
- 生物检定分析
- 时效关系分析
- 代谢组学分析
- 个体数据模拟

- **药效相互作用动力学模块（DAS for CoDrug）**
  - 等效图法（isobologram）与合并指数法（中效原理）
  - 权重配方模型
  - 多元回归模型
  - 正交效应模型
  - 效应转换模型
  - 受体动力学（完全与部分激动剂，竞争、非竞争、不可逆拮抗药分析）

- **药物试验设计模块（DAS for Design）**
  - 样本量估算（优效/非劣/等效/差异分析、生存分析、队列研究、准确度等）
  - 试验设计（正交设计、均匀设计、析因设计）
  - 临床耐受性试验设计（起始剂量估算、分组等）
  - 动物等效剂量估算
  - 盲底制作与随机化方案
  - 随机数与抽样
  - 把握度模拟

- **药物体内外相关性分析（DAS for IVIVC）**
  - 体外溶出度释放度智能分析
  - 体外溶出度释放度成批分析
  - 体内药物吸收度分析
  - 体外与体内相关性分析

- **医药统计学模块（DAS for Stat）**
  - 计量资料分析（基于原始资料，或均数和标准差的各种方法）
  - 计数资料分析（基于原始资料，或百分率、生存分析的各种方法）
  - 等级资料分析（基于原始资料，或样本量、等级率分析的各种方法）
  - 常用统计量计算（各种统计量、CI 与 P 值、KM 参数转换、Effect Size 等）
  - 优劣效检验（优效/非劣/等效/差异）
  - 回归与相关分析（简单/多元线性/偏最小二乘法、逐步、logistic、Cox 等）
  - 多变量分析（协方差、判别、主成分、因子、聚类等）
  - 诊断资料分析（ROC、准确度差异/非劣/等效、Bland-Ataman 法）
  - 编程统计（用程序书写代码，一次输出全部的完整表格和图）

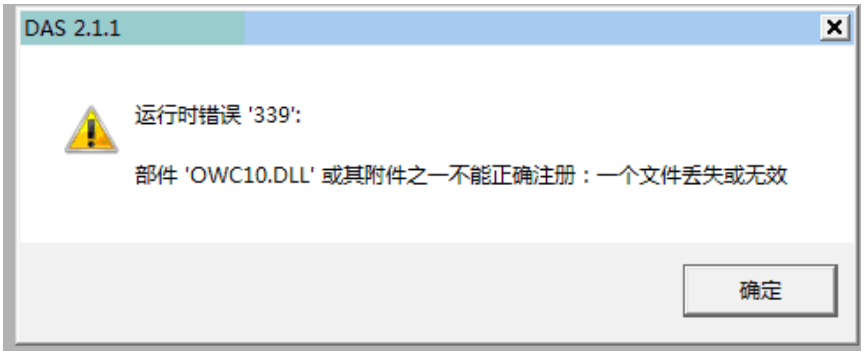
- **群体药动学与药效学模块（DAS for PPK）**
  - 非静脉一室模型（有滞后）
  - 非静脉一室模型（无滞后）
  - 非静脉二室模型（有滞后）
  - 非静脉二室模型（无滞后）
  - 非静脉三室模型（有滞后）
  - 非静脉三室模型（无滞后）
  - 静注一室模型
  - 静注二室模型
  - 静注三室模型
  - 静滴一室模型
  - 静滴二室模型
  - 静滴三室模型
  - 代码书写任意模型

- **生物检定分析模块（DAS for Biometry）**
  - 交叉设计量反应平行线法
  - 随机设计量反应平行线法
  - 随机区组设计量反应平行线法
  - 实验数据合并计算法
  - 最小反应剂量直接测定法

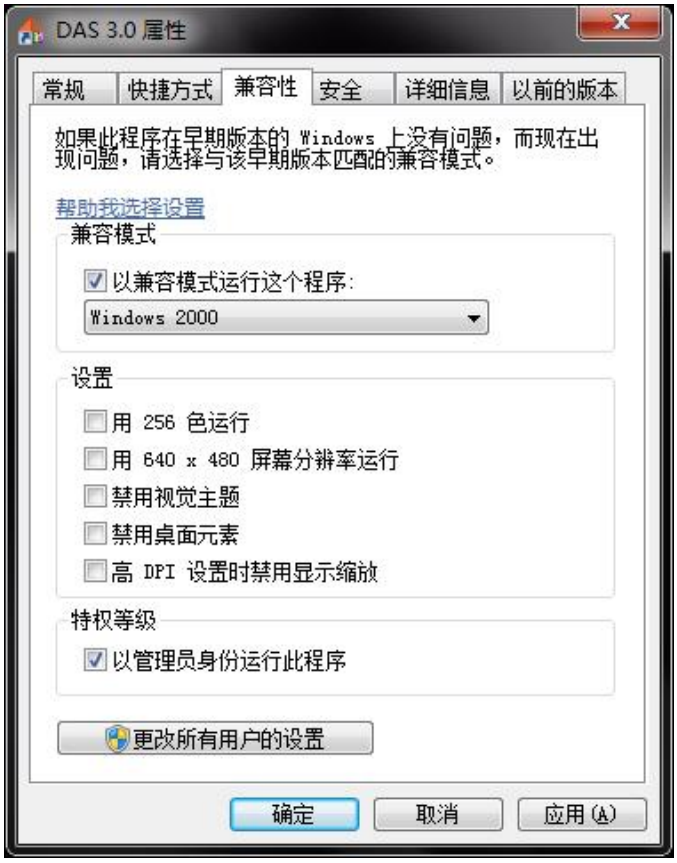
系统错误

- **输入窗口中文为乱码**
  - 请检查输入方法的设置，默认的输入语言和键盘方式应为：CH 中文（简体，中国）。

- **运行错误 339**
  - Vista 系统，Office 2007，Autocad2007，DAS 可以正常注册。但进入 DAS 系统后，随意点击菜单栏任一按钮，出现如下错误 339 界面，点“确定”后自动退出 DAS 系统。出错信息 339 为“OWC10.DLL”时，往往机算机内存有的多种版本，或系统权限不允许 DAS 使用。
  - 尝试用管理员权限点击 DAS 快捷键，如能通过，则为系统权限所致。
  - DAS3.0 的版本为 7086K 的文件，如为 7083K，则有可能有错。建议从网上下载后安装。如果版本正确，请点击：开始->运行，输入 regsvr32 及 OWC10.dll 文件的路径,如: regsvr32 "C:\DAS\owc10.dll"，按回车即可。或选择 DAS 目录下的 owc10.dll，按右键，点击打开方式即可注册即可。
  - 以上操作仍不行，请关闭 Windows Vista 系统中的 UAC，再操作（见后）。



- **运行错误 339**
  - Windows 7 或 MS OFFICE 2007 运行 DAS 快捷键出现“运行错误 339”和“部件 comdlg32.ocx 或其附件之一不能正常注册”。
  - 右键按 DAS 快捷键，选择“属性”→“兼容性→Windows XP”，出现下图，选 Windows 2000 或 Windows XP，再选择应用即可。



- **运行错误 429 解决办法**
  - 开始\运行，输入：regsvr32 scrrun.dll
  - 运行时错误 '429': ActiveX 部件不能创建对象"... 或: "Run-time error '429' ActiveX componnent can't create object"... 原因：出现以上原因是由于操作系统的“dao350.dll”文件没注册成功造成的。
  - 处理方法:点击“开始”→“运行”在弹出的输入框中键入以下命令：regsvr32 "C:\Program Files\Common Files\Microsoft Shared\DAO\dao360.dll"
  - 没装 MS Office 系统时，出可出现此类错误，应安装后才使用。
  - 以下方法也要尝试：

点击“开始”→“运行”在弹出的输入框中键入以下命令：
regsvr32 "C:\Program Files\Common Files\Microsoft Shared\DAO\dao360.dll"
regsvr32 "C:\Program Files\Common Files\Microsoft Shared\DAO\dao350.dll"
然后按回车键，注意必须加引号。如果还提示：429 错误，可以再行手工注册 scrrun.dll。点击“开始”→“运行”在弹出的输入框中键入以下命令：
regsvr32 "C:\windows\system32\scrrun.dll",然后按回车键,即可。如果上述 "C:\Program Files\Common Files\Microsoft Shared\DAO\dao360.dll 和 dao350.dll"文件不存在，可上网下载。

- **运行错误 70**
  - 修改内容内部设置时，显示“运行时错误 70 拒绝的权限”？
  - 方法一：当安装 DAS 后，对右键点击→快捷键→兼容性→钩选兼容模式→Windows XP
  - 方法二：卸掉 DAS，手工删除注册表中与 DAS 字段有关的内容。

- 错误提示“从 comdlg32.ocx 加载控件'commondialog'失败。您的 comdlg32.ocx 版本可能已经过期”。
  - 很多软件的打开，需要 comdlg32.ocx 支持，但系统本身没有这个文件。可上网下载，复制到 c 盘 c:\windows\system32 目录下，然后进行注册。
  - ocx 注册方法：选择该文件，右键选择打开方式，选择 DAS 目录下或 windows\system32 下面 regsvr32.exe 打开，然后就注册成功了。
  - 另一种方式注册：开始-> 运行，输入: regsvr32 c:\windows\system32\ comdlg32.ocx

- **运行错误 6**
  - 安装后，首次运行 das.exe，出现“运行错误 6，溢出”
  - 与操作系统有关，可能要重装或换用。
  - Win7 有时间出现此种问题。

- Win7、win8 和 Vista 有时不能使用，对右键点击→快捷键→兼容性→钩选兼容模式→Windows XP。有时只需将用户控制级别降至最低即可。

- **运行时错误 372**
  - MS Office 版本为 2007，DAS 运行时错误'372': 从 COMDLG32.OCX 加载控件 'CommonDialog'失败。您的 COMDLG32.OCX 版本可能已经过期。
  - 将 DAS 目录下 COMDLG32.OCX 拷贝至 c:\windows\system32\，然后注册：开始> 运行，输入: regsvr32 c:\windows\system32\ comdlg32.ocx

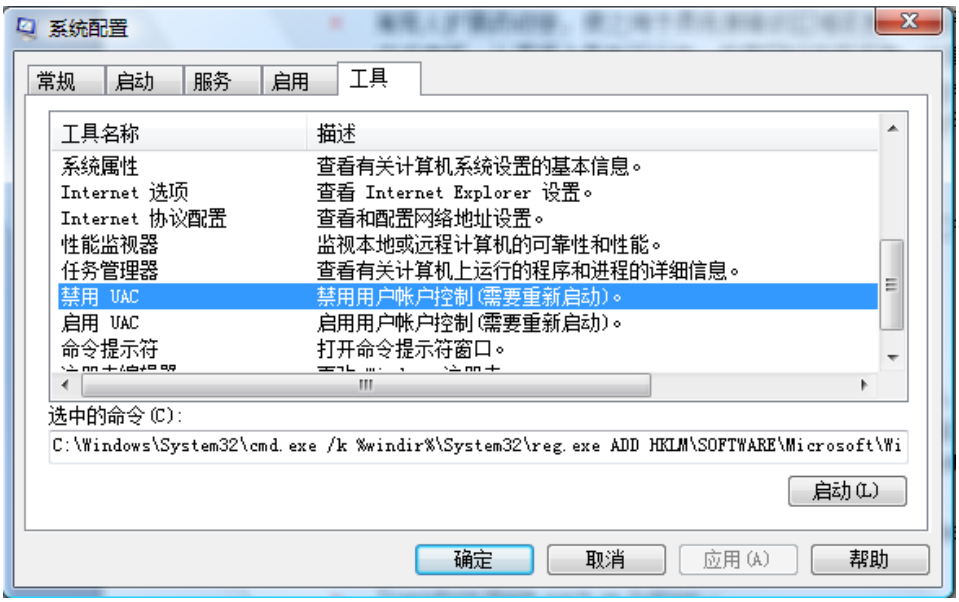
- 如果计算机中有虚拟硬盘，会影响软件正常读取硬盘号，会出现“XXXX00000”，XXXX 不是 1234。本软件不支持虚拟硬盘。

- **运行错误 1721**
  - 提示“没有此 Windows Installer 软件包有问题。若要完成此安装所需的程序不能运行。请联系您的技术支持人员或程序包供应商联系”
  - 以管理员身份登录，并再次运行安装程序。

- 必须为 Office 安装 Visual Studio 工具在计算机上具有管理员权限。

- **关闭 Windows Vista 系统中的 UAC**
  - 微软在 Windows Vista 中引入名为 UAC (User Account Control：用户帐户近控制)的新特性以提高系统的安全性。UAC 通过强制所有授权用户在标准用户权限下运行，限制权限，来降低恶意软件对系统的危害。但是，UAC 在提高系统安全性的同时，也使用户的操作变得繁琐。
  - 避免这种繁琐，有两个途径，一是直接赋予操作用户系统管理员权限，这在绕开 UAC 开启超级管理员的方法已做过介绍；二是想办法关闭 Windows Vista 中的 UAC 特性，回到传统的 Windows 2000 /Xp /2003 下用户权限的管理模式，下面介绍关闭 UAC 的几种实现方法。
  - 使用 MSCONFIG 关闭 UAC：

1. 依次点击“开始 > 运行”，输入 MSCONFIG，打开系统配置实用程序
2. 选择 Tools(工具)选项卡，向下滚动找到”Disable UAP（禁用 UAP）”(目前的 Windows Vista Beta 2 中如此，至于以后的测试及正式版本中是否仍存在该项则不得而知)，选中该行。



1. 点击“Launch（启动）”按钮
2. 一个 CMD 窗口将会打开，当运行完毕后，将其关闭。
3. 退出 MSCONFIG，重启系统即可。
4. 如果想要重新开启 UAC 功能，只需选中”Enable UAP（启用 UAP）”行，同样进行操作一次即可开启。

- **“windows 无法访问指定设备、路径或文件，您可能没有合适的权限访问这个项目”**
  - 网上有很多解决此病毒的方法，以下供参考：
    1. 开始、运行 cmd 输入 assoc .exe=exefile〔assoc 跟.exe 之间要有空格〕重新建立关联

2. 如果是中毒请杀完先或者这个办法：①进入系统盘 windows 文件夹，进入注册表所在的根目录；②右键单击 regedit.exe，选择重命名。(最好在 DOS 下改名，用 ren 命令)
3. 将文件后缀名“exe”改为“com”
4. 双击打开注册表。找到 HKEY_CLASSES_ROOT\exefile\shell\open\command 双击默认键值。输入“%1%*”，点“确定”。

- 2000 及 XP 系统下均可使用这个办法搞定这种问题：
  1. 在 C: WINDOWS 下找到注册表编辑器 regedit.exe（蓝绿色图标）将.exe 扩展名改成.com（如果看不到扩展名就打开“我的电脑”→“工具”→“文件夹选项”→“查看”→下拉滚动条空选“隐藏已知文件类型的扩展名”。解决问题之后记得再把这个选项勾上，不然你以后会遇到你不知道的问题）
  2. 双击运行 regedit.com
  3. 找到这个注册表分支[HKEY_CLASSES_ROOT exefile shell open command]双击右侧的名称“默认”，将数值数据改为方括号中的内容["%1" %*]。关闭即可。
  4. 打开杀毒软件彻底查杀所有分区。
  5. 杀完毒之后将第一步中的 regedit.com 改回 regedit.exe6 即可！

- **有关 OWC11 的错误**

如为 DAS4.0 版，目录 C:\Program Files (x86)\Common Files\microsoft shared\Web Components\11 无 owc11.dll 文件时需要重新安装。 然后运行 regsvr32 注册 dll：

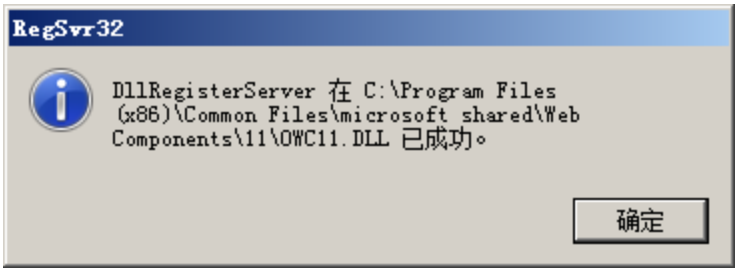
“开始→附件→运行”进入命令书写框，输入：regsvr32 "C:\Program Files (x86)\Common Files\microsoft shared\Web Components\11\owc11.dll"

Win8 系统下，需同时按“windows 键 + R 键”，进入以上命令书写框。

也可在 DOS 状态下操作，在如下图：



注册成功后显示 下图对话框。



然后运行 DAS 即可。

OWC11.DLL 版本较多，大小等于 6884 者兼容性较好。可直接替换 C:\Program Files (x86)\Common Files\microsoft shared\Web Components\11 下的其他版本。

常用缩写

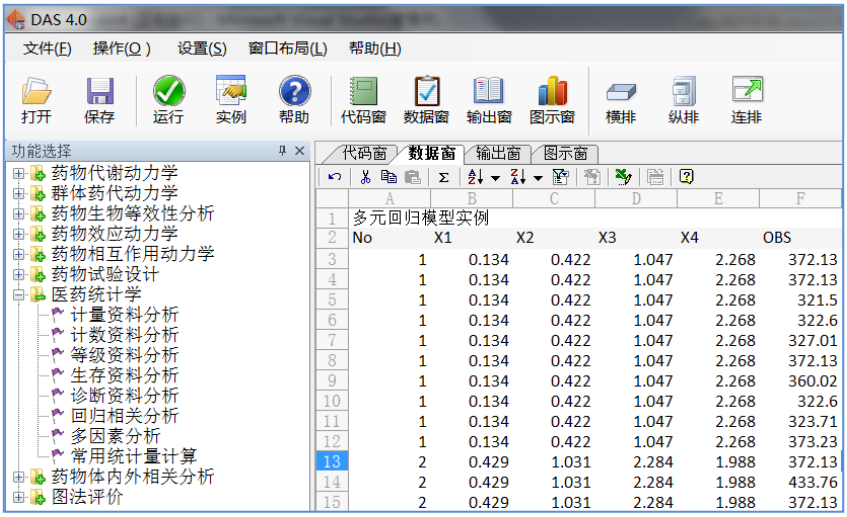
- OBS：observation 实测值
- PRED：prediction 预测值
- RES：residual 残差
- WRES：weighed residual 权重残差
- AUC: area under curve 曲线性下面积，药动学中有 AUCt 与 AUCi 之分，含义上 AUCi = $AUC_{0-\infty}$ = AUC_{∞}
- NA：No applicable 不适用
- NO：无内容
- ND：No determination 未检测
- NK：unknow 不知道
- DV: dependent variable 因变量（Y, CONC)
- COV: covariate 协变量
- AMD: the type of adminstration 给药方式
- CAT: categorical covariate 分类变量
- CENTS: left-censored data 删失数据
- AMT: amount 药动学中给药剂量（D)
- ID: 个体受试者编号

窗口管理

- 如果【设置】→【内部设置】→“操作方式”选择为“书写代码操作”，双击“功能选择”菜单时，会出现“数据窗口”与“代码窗口”纵形排列，便于书写和比较。

数据窗

- 第一行：数据标题或注释，如“DrugX 临床试验数据”
- 第二行：指标名称，中英文均可
- 第三行：自此行后，均为数据区域
- 第 1 列：如有数据编号，则应放第 1 列，例如受试者编号（ID），组别号（No）等



设置窗

- NA：表示不适用于此法，要求大写
- NO：表示无此法，要求大写

- 各输入处虽然为下拉框，支持从框中选择，但也可直接写入内容

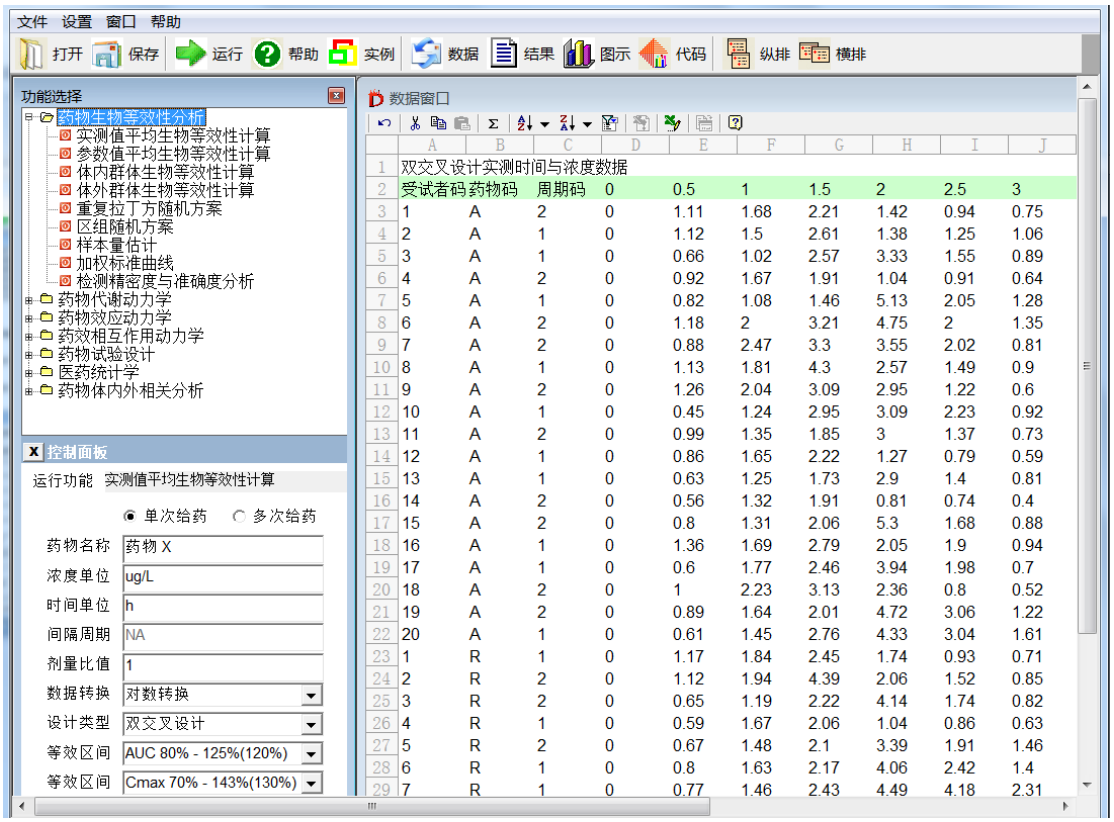
代码书写

- DAS 4.0 具有两种操作方式，即增加了写代码方式：
  - 点菜单方式
  - 写代码方式
- 代码：英文字母大小写不限。
- 药动学模型：书写复杂，为方便，可直接用代号表示，见后。
- 注释语句：前加“'”，可在标注在代码后，如“B(i)=5 '参数 B 的初值”；也可直接标在句首，表示整句均为注释语。
- 最简便的学习方法：仿实例操作和写代码。
- 为便于快速计算，反应变量（因变量）不宜数值过大，可通过调节单位，将此缩小，如 3600 ug/ml，可以写成 3.6 mg/L。

DAS for BE 生物等效性分析

应用要点

- 双击【功能选择】窗口中相应的功能，此功能的名称出现在【控制面板】窗口的最上方。
- 点击 [实例] 按纽，调出数据，再点击菜单栏 [运行] 按钮以熟悉操作过程、输入要求和输出结果。
- 请仿实例，进行【控制面板】设置和【数据窗口】输入。
- 实测值平均生物等效性计算：包括单次给药、多次给药的原始 c-t 数据计算，设计类型根据事先的设计选择，包括双交叉、三交叉、四交叉设计和平行设计。
- 参数值平均生物等效性计算：先求出具体参数（AUCt，AUCi，Cmax），再进行等效性计算。其他选择同实测值的计算。
- 本系统同时分析不超过 4 个药物的生物等效性分析。
- **注意**：如果试验中受试者脱落，或缺少一个周期数据，应事先规定补充受试者，不提倡用统计学校正的方法计算生物等效性，目前校正方法不被公认。



控制面板设置

- 等效区间：在分析参数（AUCt，AUCi, Cmax）时，系统要求设立等效区间，此区间越窄，表示要求越严。AUC 为 80%-125%，Cmax 选 70%-143%或 80%-125%。国际上一般均用对数转换值，选用 80%-125%。不做对数转换则为 80%-120%，换成比值为 0.8 - 1.25。

- 数据转换：通常要求数据转换，且高低两侧对数值相同。Ln (80/100 = 0.8) = – 0.22314, ln (100/80 =1.25) = 0.22314；反对数 Exp (– 0.22314) = 0.8 (80%), Exp (0.22314) = 1.25 (125%)。
- Tmax 不做等效性检验，数据转换与否对非参检验结果无影响，故 DAS 软件不作对数转换，系统提供描述性 P 值，供参考。
- 剂量比值：指不同剂量做等效性计算时，各受试药剂量与参比药剂量之比，即各受试药剂量除以参比药剂量的商，按 A/R，B/B，C/R 的顺序写入控制面版中，中间以空格相分离。因此，剂量相同时，比值为 1，二交叉或两组有 1 个比值，三交叉或三组有 2 个，四交叉或四组有 3 个比值。
- 间隔周期（τ）：多次用药需要填写间隔用药周期时间。以下请注意：受试制剂每次 375mg，q12h，参比制剂每次 250mg，白天 q4h，连续服药 6 天，从第 4 天起，确认达稳态。此时的间隔时间（τ）为 12h。

数据窗口

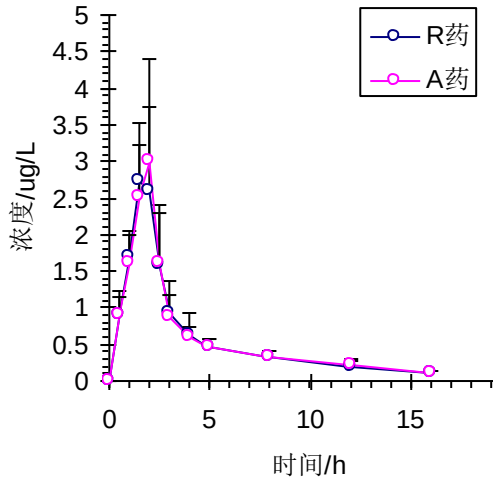
- 受试者编码：可用连续的数字，不得间断（1，2，3,…）；平行设计各组分别从 1 开始连续编号。
- 药物编码：系统默认 R 表示参比药，1-3 个受试药相应地用 A、B、C 表示。不能用其他字母，如试验药不能用 T。
- 周期编码：根据交叉数相应输入 1，2，3，4，分别表示周期 1，2，3，4。
- 多次用药时间点必需包含 0 时和与“间隔时间τ”相同的时间点，否则无法计算 AUCss。0 时之前的三次谷浓度，如填写则用负值（如-24, -48，为τ的倍数），也可不填。
- 缺失浓度数据可置空，或填写 ND、NK，不得填写 0 替代。但在国际上，为了方便 AUC 的梯形法计算，有时输入 0 时间点和 0 浓度的数据，DAS 软件也允许此类输入。
- 时间和浓度数据不得为文本型，应为数值型。可通过 EXCEL 进行简单的检验，例如，在 EXCEL 中显示时，数据如可以增减小数位数，则表示为数值型。

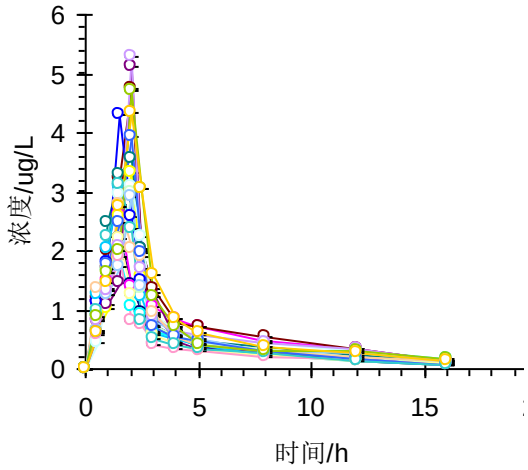
药动学参数

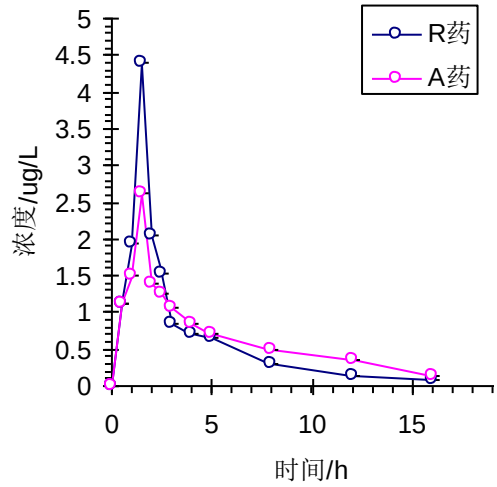
- 主要分析参数：AUCt，AUCi, AUCss, Cmax, Tmax。注意，不同软件的 AUC 计算方法不同，DAS 采用 FDA 推荐的线性梯形法（the linear trapezoidal）法，不用线性对数梯形法或其他方法。
- AUC 和 Cmax 取对数后不能为负值，所以浓度单位应适宜，例如峰浓度值小于 1 mg/L，其对数为负值，调整为 1000 ug/L 即可。
- 列出参考指标：T1/2，DF，Cmin，Cav
- 系统中 AUC_{0-t} 有时用 AUCt 表示，$AUC_{0-\infty}$ 用 AUCi 表示
- 由于 C_{max} 和 T_{max} 更易受采血布点影响，如故时间点设置应合理。
- DF=(Cmax - Cmin) / (AUCss /τ)为波动系数，τ为用药“间隔时间”
- Cmin 谷浓度代表值
- Cav = AUCss /τ 为平均稳态浓度
- 生物利用度计算时，分别列出个体比值 f 和平均 f，但重点分析总体相对生物利用度 F。
- T1/2 由 3-4 尾点 c-t 数据的最大相关系数的直线回归斜率（Zeta）计算所得，但要求回归至少包含最后 2 点浓度中的 1 点。此点了作为 AUCi 计算依据。
- DAS 软件在计算 T1/2 和 AUCi 时，实际上是对部分离群尾点做了自动校正。
- 受试与参比制剂的剂量不同时，输出的药动学参数 AUC 和 Cmax 已做校正，但 Tmax

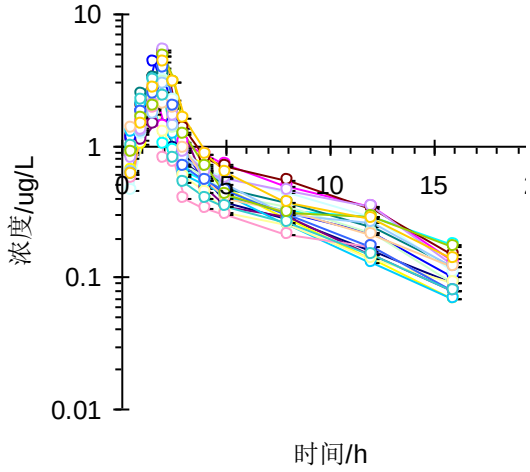
和 t1/2 不变。

常见图形









计算方法

- 平均生物等效性分析：对受试者间变异（方差）在计算模型中不予考虑，重点考虑其平均值，我国目前主要采用此方法。
- 个体生物等效性分析：FDA 提出，我国目前尚未少用。
- 群体生物等效性分析：FDA 提出，计算模型中考虑受试者间变异（方差）。体内与体外略有不同，国内有些产品进入美国，需要此研究。
- 双向单侧 t 检验与区间估计法（或置信区间法）进行等效性分析的结果相同。由于前者参数有方向性，故 t 值可能出现负值。

设计与随机化方案

- DAS 3.0 提供 2 种随机化方案，供选择。
- 方法 1：重复拉丁方随机
  - 国际上公认用此种方法。

- 其特点为：交叉设计分通常分为双交叉、三交叉和四交叉设计，分别让受试者按一定顺序，接受 2 种、3 种或 4 种处理。例如，24 人接受 A 和 B 两种药物治疗，采用双交叉设计，要求 12 人先用 A 药后用 B 药，表示为 AB 顺序；另 12 人先用 B 药后用 A 药，表示为 BA 顺序。为了使 A 和 B 间不产生交互影响，有时给药顺序间设清洗期，表示为 AOB 和 BOA。即每个拉丁字母在每行及每列中只出现 1 次。以下 2～4 交叉方阵，可重复使用或搭配使用，因此 2 交叉设计受试者总是 2 的倍数，3 交叉设计总是 3 的倍数，而 4 交叉设计总是 4 的倍数。人体生物等效性试验常用重复拉丁方设计（the fixed- sequence design），优点：AB 等顺序间变化由系统固定不变，使之绝对均衡，只是随机因素（如体重）作变动。

2 交叉拉丁方

AB BA

3 交叉拉丁方

ABC BCA CAB	ACB BAC CBA

4 交叉拉丁方

ABCD BACD CABD DABC	ABDC BADC CADB DACB	ACBD BCAD CBAD DBAC	ACDB BCDA CBDA DBCA	ADBC BDAC CDAB DCAB	ADBC BDCA CDBA DCBA

- 注意，当样本量很小时，此法对个体一致性要求较高，例如按体重大小用药，当体重相差较大时，会出现用药周期间体重不均衡。可改用其他因素作为随机依据，如登记顺序号。

- 方法 2：区组随机，可根据需要选用，在 II-III 期等较大样本量时多用。生物等效性试验时一般不用，因为会出现：AB、AB、BA、BA…等顺序间不均衡现象，即前 2 人和后 2 人为相同的顺序。
- 种子号为 6 位数字，使用相同的种子号所获结果一致
- 随机依据通常为体重或登录号，也可根据专业选择相应的因素

加权标准曲线

- x 为自变量，如加入的浓度。
- y 为因变量，如测得的浓度，或峰面积，或峰高。
- 系统提供 4 种线性模型供选择，根据回归（相关）系数 b 大小或确定系数 R^2 大小选择最佳模型作为标准曲线。

相对生物利用度 F

- 真正的总体相对生物利用度 F 有 2 个，分别通过 AUCt 均值和 AUCi 均值求得。系统输出如下表所示，为对数值获得。注意，F%不是个体值的均数值。

$$F\%=\frac{\text{mean}(\ln AUC_T)}{\text{mean}(\ln AUC_R)}100\%$$

等效性分析(ABE): 1-2α 置信区间法(A:R)

	数值	结论
总体相对 F	101.8%	
等效标准	80.0%～125.0%	
90%置信区间	96.0%～107.9%	合格

剂量校正

- 对于两个合格制剂，受试制剂与参比制剂的标识量相差不超过 10%时，无需校正；超过 15%，则必需做剂量校正；相差在 10%-15%之间，建议做校正。但均需要事先在方案中规定。
- 校正方法：
  AUCt*DOSEt/DOSEr，或(AUCt*DOSEr)/(AUCr*DOSEt)

准确度与精密度

- 准确度：多批测定值总均数与标示量之比，反映总体准确性，越接近 100%越好。
- 精密度：测定值多批均数的标准差与总均数之比，反映批间变异，越接近 0%越好。

Tmax 非参检验检验

- 交叉设计的 Tmax 分析用配对 Wilcoxon 检验
- 样本量较小时（N<=50），改为配对 U 检验
- 例如，判断同一受试者用 R 药再 A 药的 Tmax 是否有差异，如 R-T 差值中位数如为负，说明 A 值的 Tmax 数值大，再看是否有统计学意义，而不能从均数实测值均数判断
- 平行设计的 Tmax 分析用成组 Wilcoxon 检验
- 实例：对于下表交叉设计数据，从专业上可认为不等效，但如果用不校正的配对 Wilcoxon 检验，会得到 P=1.000 的结论，如果用校正法（配对 U 检验），P<0.05。

受试者编号	A 药 Tmax	R 药 Tmax
1	1.5	2.5
2	4	2.5
3	2	3
4	4	4
5	1.5	2
6	2	6
7	2.5	3
8	4	2

9	4	2.5
10	1.5	2
11	4	4
12	1.5	2.5
13	2.5	2.5
14	3	1.5
15	2	2
16	2.5	3
17	3	2.5
18	3	2.5
19	2.5	1.5
20	3	2
21	1	2.5
22	6	2.5
23	2.5	2.5
24	1.5	2
25	2	1.5
26	2.5	2.5
27	2	2.5
28	1.5	2
29	2	4
30	2.5	3
31	3	2
32	3	2.5
33	4	8
34	2.5	2
35	2.5	2
36	1.5	1.5
Mean	2.611	2.681
SD	1.036	1.26
RSD/%	39.7	47

计算实例

实例一：实测值平均生物等效性计算

控制面板主要设置：

。。。。。。交叉设计

使用问答

1. 请教您一个问题，高变异性药物是指 Cmax 和 AUC 的变异系数>30%，如何在 DAS 中判断是否为高变异性药物！想请问您一下如果为双交叉试验，从结果上能判断出是否为高变异性药物吗？如何判断呢？是不是应该判断为高变异性药物之后才扩大样本量呢？

2. 在用 DAS 进行生物等效性计算时，输出结果中有两个地方有相对生物利用度的结果，一个为“Cmax 比值和相对生物利用度(F%)(A:R)”中有 F 值，另一个为“等效性分析(ABE):[1-2α]置信区间法(A:R)”中有相对生物利用度，这两个值稍有区别，报告中应以哪一个结果为准？

3. 现在很多客户要求生物等效性试验能够提供药代参数 MRT、CL、Vd 等的数据，但现有的生物等效性性程序好像不能计算出这些参数的数据，不知以后能否考虑在升级版中的生物等效性程序中加上这些参数？

4. 我是第四军医大学 I 期临床试验室的，现在有问题想咨询您。问题是：20 个受试者服用受试制剂与参比制剂单个 AUC 比值的平均值，与 DSA 软件统计的相对生物利用度结果有差异，有什么合理的解释？##DAS 软件计算是正确的，因为个体生物利用度的平均值与相对生物利用度的计算方式不同，后者求算方法为：先分析求出试验药物和参比药的对数 AUC 之和(表示为 SUMa 和 SUMr)，再用公式 exp(SUMa - SUMr)/N 求出相对生物用度。

5. 我是一个研究生。这次我们进行枸橼酸氢钾钠（口服药）生物等效性试验采取尿样收集方法来分析代谢药物浓度，我们通过 DAS 软件中‘药代动力学’选项中‘尿药数据分析’处理数据，采用残余药量法。例如：我们输入 0-2，2-4，4-6，6-8，8-10，10-12，12-24，24-48 h 尿钾的排泄量为 177.1，144.4，56.7，11.1，5.6，42.2，232.0，162.3 mg，单剂量口服钾的总量是 1720 mg/个,运行结果中残余药量（mg）与时间段止点实测数据是何意义？此外，利用尿药数据可不可以进行生物等效性分析？具体需要哪些数据？如何进行？我们这方面经验很不足，但实验紧急，请您抽空尽量能详细指导一下，十分感谢！

6. 我们这个项目是硫普罗宁片生物等效性试验，双交叉，主要的问题是交叉后第二周期 0h 有药物浓度（清洗期已经大于 7 个半衰期了），具体数据见附件，请您查阅，也想请您帮忙看下如何才能消除这种情况导致 AUC 等效评价不准确的影响。#（1）检测限降低后导致半衰期较文献中的延长，因此本试验的洗脱期偏短。(2)试验采血仅采 24h，时间偏短，难以较好的描述药物末端消除情况。虽然 BE 试验不是主要研究消除情况，但是消除段对 AUC0-inf 的估计有较大影响。(3)鉴于目前的情况，需把第二周期中第一周期残余的影响去除。直接把第二周期的浓度减去第二周期的 0h 浓度（简单但不准确）；或者按药物的消除模型计算出第二周期 0h 血药浓度在此后 24h 内的消除情况（x），再把第二周期 0-24h 血药浓度减去 x。（由于上面第 2 点的原因，本试验消除段的拟合不佳）。（4）对于一个常见药的 BE 试验，出现洗脱期方面失误，重新设计试验为好。

7. 我是 DAS 用户，在使用 DAS 软件统计”生物等效性试验“中有一个问题，需要向您请教：Cmax 方差分析出现了药物间变异 p 值=0.013，但是在进行单双侧 t 检验，结论是合格。我的疑问是，2 药物方差分析有显著差异，单双侧 t 检验生物等效，这样合理吗？Cmax 方差分析出现了药物间变异 p 值=0.013 如何解释或者进一步处理。#方差分析仅有统计学意义，而基于方差分析的等效性检验，则是统计学要求加专业要求（等效标准）的综合表达，并以此下结论。方差分析有统计学意义并不表示两药差异很大，如很大的话，通常生物等效性检验不合格；有时是数据相对整齐，残差相对较小，药物间或周期间稍有不同，则出现有统计学意义。等效性检验正是基于这种情况才提出的。

8. 请您帮我们分析一下甲磺酸帕珠沙星片绝对生物利用度试验的数据，数据是否作对数转换？两制剂为不同剂量时，F 计算用剂量校正是否可以？## 计算生物利用度数据不作对数转换，否则两者差别会人为变小，不妥。如不同剂量和 AUC 呈线性关系时，方可进行校正，即 $F = AUC_T \times D_R / AUC_R \times D_T \times 100$。

9. 试验方案为：受试制剂每次 375mg，q12h，参比制剂每次 250mg，q8h，连续服药 6 天，从第 4 天起，每次早上给药前取血 1 次，检测血药浓度，连续测定 3 次，确认达稳态，在第六天早上给药后，按单次给药时采集血样，采样点相同。咨询：由于试验前几天给药每天的总剂量一致的，而最后一天是不一样的，请问统计是按最后一次给药进行剂量折算，还是通过啥方法计算呢？# 最后一天的剂量应折算，同时用药间隔周期应是 24h。

10. 我的数据 Cmax 取对数后为负值，是否影响结果？#影响，建议变化浓度单位，例如，0.5 mg/L 的 ln(0.5)=-0.693mg/L，应改成 500 ug/L，再取对数即可。

DAS for IVIVC 体内体外相关性分析

主要目的

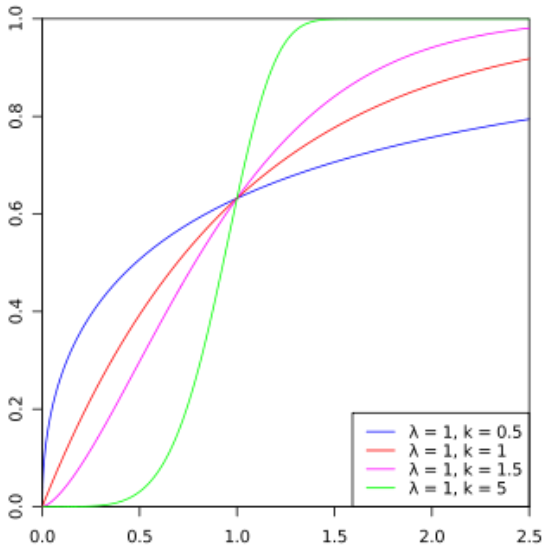
- 描述缓控释制剂的体外释放特征与体内释放-吸收特征的关系，利用生物利用度试验豁免生物等效性试验。
- 描述片剂、胶囊、肠溶制剂的体外溶出特征与体内溶出-吸收特征的关系，用于比较不同制剂优劣和特征。
- 建立可靠的预测模型，由体外释放度或溶出度数据，准确预测体内吸收度。模型能够被内部和外部验证所确认。

原理

- 体外释放表现为一条抛物线，体内吸收也有类似曲线，两曲线以时间为参照，进行直线或曲线相关分析，一般将制剂的体内外相关性归纳为 3 种：
  - 体外释放曲线与体内释放-吸收曲线对应的各个时间点分别相关，这种相关简称为点对点相关；
  - 应用统计矩分析原理，建立体外释放的平均时间与体内平均滞留时间之间的相关；
  - 将一个释放时间点(如 t50，t90 等)与该时间段内的一个药代动力学参数(如 AUC，Cmax 或 Tmax 等)之间单点相关，该法只说明部分相关。

体外释放曲线

- Weibull 分布最常模型
  - $F(t)=1-e^{-\frac{(t-\alpha)^m}{\beta}}$
  - F(t)不同时间 t 累积溶出/释放率，这是需要输入实测的结果。
  - m（或 k）为曲线陡度形状参数（shape parameter），β(或λ)为尺度参数（scale parameter），α为曲线起点位置参数（不考虑溶出延迟时间α=0）。下图 k=1 时，为指数函数。
  - Td、T50、T80、T30 为 F 在 63.2%、50%、80%、30%率所对应的时间 t。



- 其他模型供研究中选用

体内吸收曲线

- 卷积法/反卷积法（convolution/deconvulution），非模型法。
- Wagnar-Nelson 法，原用于一室模型，目前主张用统计矩法求算 AUC，并非由房室模型求出。
- Loo-Riegelman 法（二室模型），需要静注给药的 PK 参数（K10，K12，K21）。

卷积法/反卷积法

- 卷积法/反卷积法（convolution/deconvulution）仅是一种合理的理论算法，避免了房室模型对数据的高要求，FDA 推荐使用。实践中，由于试验误差等多种因素并存，此算法很难直接应用，不同使用者基于此算法的原理，进行改进，甚至手工辅助。
- 试验制剂多为缓控释制剂，因此需要有参比制剂，通常为静注、常规制剂等。
- 非静注制剂的血药浓度，在峰浓度前最好应有 1 个以上的采样点。
- 受试药首点对结果影响较大，如较大同累积吸收率则较高，因此需准确测量。

注意点

- 剂量不参与计算，但同一药物不同制剂，以及体内外相关性研究的剂量应相同。
- 本系统中输入剂量仅是为解释结果参考。
- 卷积法/反卷积法在数据窗口输入时，参比剂与受试剂量不能位置互换。另外，静注给药的第一个浓度应高于第二个浓度，便于系统判断是否为静注给药。
- 注意模型预测能力，输出结果中，PE 为模型预测误差。

实例库

- Exp 8-1: 红霉素片体外溶出试验，测量 6 个不同时间(min)和累积溶出百分率数据。
- Exp 8-3-1：不同时间（T）参比静注制剂（Ref）与受试制剂（Test）血药浓度。
- Exp 8-3-2：不同时间（T）参比静注制剂（Ref）与受试制剂（Test）血药浓度。
-

DAS for PK 药代动力学

数据窗口

- 静注给药首点浓度较低，而不是峰浓度，不利于模型拟合。
- 多峰数据建议用非房室模型分析。
- 数据缺失可标注 ND、NK 或置空等均可，不得用 0 代替。
- 成批处理数据的受试者可选用不同的权重系数，但房室模型应一致。
- 时间和浓度数据不得为文本型，应为数值型，否则系统为提示有错。可通过 EXCEL 来检验，例如，在 EXCEL 中显示时，数据如可以增减小数位数，则表示为数值型。

成批数据的模型选择

- 成批处理的受试者所用剂量应相同，并使用相同房室模型（房室数），但权重系数可以不同。选择房室数的方法有以下三种方法。
- 方法 1：用智能化分析算出每个受试者的最佳房室数，以多数者的房室数为准。
- 方法 2：以文献为准。
- 方法 3：计算每个血药浓度的平均值，以时间和平均药浓算出房室数，以此作为成批处理的房室数。前提是此时的 c-t 曲线在峰浓度处无平台产生，否则不能按此法处理。
- 有时个体间差异较大，难以按同一模型处理，应选择非房室模型参数，即统计矩参数。

药动学模型

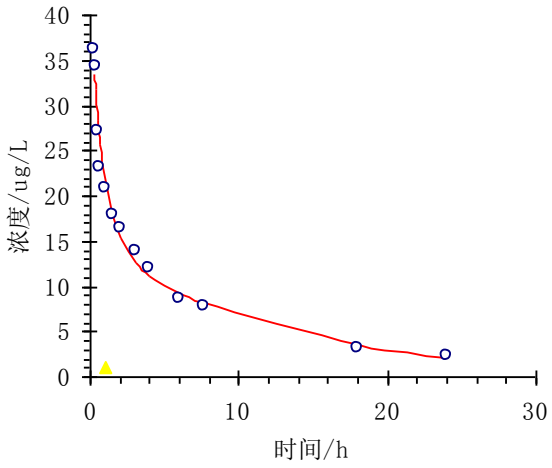
- 静脉注射给药
  - 一室 C = $A\cdot e^{-\alpha\cdot t}$
  - 二室 C = $A\cdot e^{-\alpha\cdot t}+B\cdot e^{-\beta\cdot t}$
  - 三室 C = $A\cdot e^{-\alpha\cdot t}+B\cdot e^{-\beta\cdot t}+G\cdot e^{-\gamma\cdot t}$

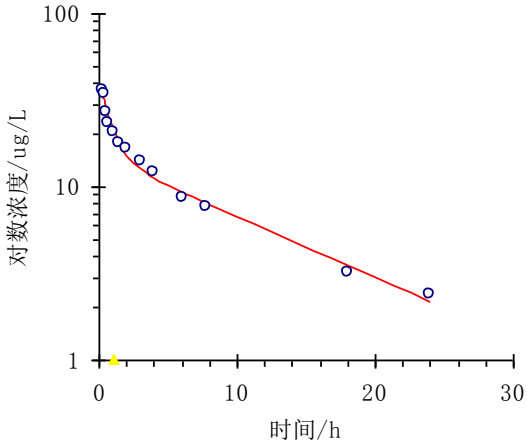
- 非静脉给药
  - 一室 C = $A\cdot e^{-\alpha\cdot t}-K\cdot e^{-k_a\cdot t}$
  - 一室 C = $A\cdot e^{-\alpha(t-T_{lag})}-K\cdot e^{-k_a(t-T_{lag})}$
  - 二室 C = $A\cdot e^{-\alpha\cdot t}+B\cdot e^{-\beta\cdot t}+K\cdot e^{-k_a\cdot t}$
  - 二室 C = $A\cdot e^{-\alpha(t-T_{lag})}+B\cdot e^{-\beta(t-T_{lag})}-K\cdot e^{-k_a(t-T_{lag})}$
  - 三室 C = $A\cdot e^{-\alpha\cdot t}+B\cdot e^{-\beta\cdot t}+G\cdot e^{-\gamma\cdot t}-K\cdot e^{-k_a\cdot t}$
  - 三室 C = $A\cdot e^{-\alpha(t-T_{lag})}+B\cdot e^{-\beta(t-T_{lag})}+G\cdot e^{-\gamma(t-T_{lag})}-K\cdot e^{-k_a(t-T_{lag})}$
  - 含 T_{lag}（滞后时间）者为有吸收滞后时间模型
  - 一室模型 A=K
  - 二室模型 A+B=K
  - 三室模型 A+B+G=K

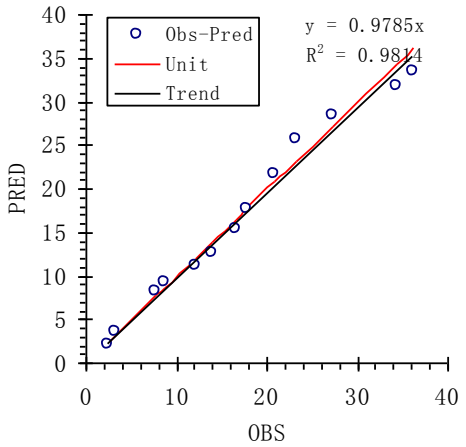
- 静滴给药
  - 一室 C = $A\cdot(1-e^{-\alpha\cdot T_i})\cdot e^{-\alpha\cdot T_j}$
  - 二室 C = $A\cdot(1-e^{-\alpha\cdot T_i})\cdot e^{-\alpha\cdot T_j}+B\cdot(1-e^{-\beta\cdot T_i})\cdot e^{-\beta\cdot T_j}$

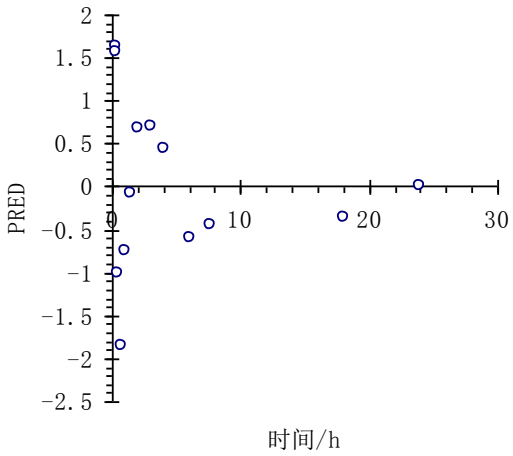
- 三室 C = $A\cdot(1-e^{-\alpha\cdot T_i})\cdot e^{-\alpha\cdot T_j}+B\cdot(1-e^{-\beta\cdot T_i})\cdot e^{-\beta\cdot T_j}+G\cdot(1-e^{-\gamma\cdot T_i})\cdot e^{-\gamma\cdot T_j}$
- dT 为停滴时间； t <= dT, T_i = t, T_j = 0; t > dT, T_i = dT, T_j = t – dT

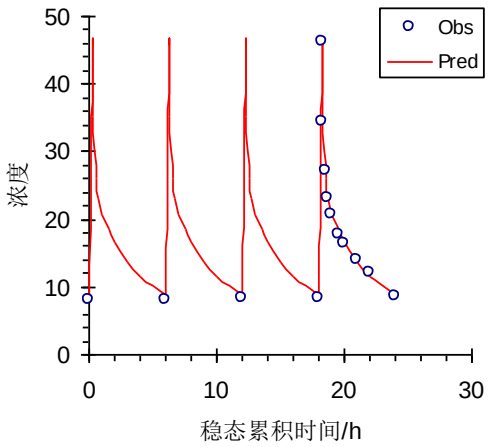
药动学常见图形

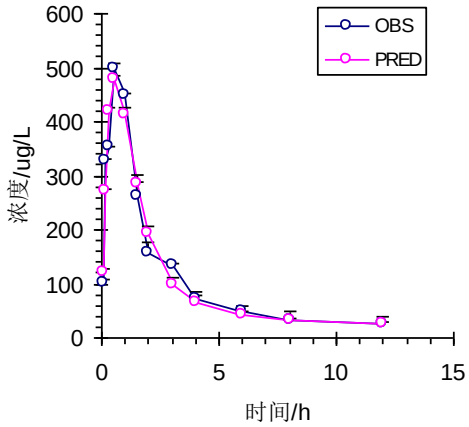












药动学参数

- 系统提供两套药动学参数：房室模型参数和统计矩参数（非房室参数）。

- 有时称以上方程中的参数为宏参数（Macro-constants）或一级参数；而将一级参数派生出的参数称为微参数（Micro-constants）或二级参数。
- 如果数据模型拟合很好，表现为实测值 c-t 图的实测点与拟合线吻合较好，可用肉眼直接判断（见下图）。此时可任选一套参数，或两套均提供。
- 如果拟合不好，或房室模型参数和统计矩参数相差很大，建议选用统计矩参数。
- 主要参数：AUC0-t，AUC0-∞，消除 t1/2, CL，V1，Cmax, Tmax；稳态时 AUCss, Cav, DF。
- 其他为次要参数，分析报告中次要参数可不提供。
- Q_i 中央室与第 i 个外周室间的清除率。

非房室模型及其参数

- 使用范围：用于血、尿、粪、胆汁、组织样品的 PK 参数计算，以及时效药效动力学（PD）计算
- 非典型数据建议用非房室模型分析
- λz：尾点回归线斜率
- λz 回归尾点：为倒数第 1-3 个时间-浓度数据，也可 123、124、134、234、1234。
- C_last：尾点预测浓度
- C0：静注给药时 0 时预测浓度
- AUCt：从 0 至 t 时的 AUC 面积，但静注给药的 C0 浓度不含在其中。
- 其他参数：AUCi (AUC 0-∞)，AUCss，Vz，CLz…
- Vdz = CLt / Zeta
- t1/2z = 0.693 / Zeta
- 间隔周期（τ）：多次用药需要填写用药间隔周期的时间。注意，严格来说，间隔周期与间隔时间不同，如每 3h 用药 1 次，每天白天用药 3 次，连续 3 天方达到稳态，此时τ为 12h。

AUC 和 R_AUC%

- AUC 有 4 种非房室模型和房室模型的 AUCt，AUCi，另有稳态 AUCss
- 有的软件的房室模型参数仅提供 AUC，相当于 AUCi
- R_AUC (%) = AUCt / AUC∞，一般应大于 80%

CL 和 V 参数

- V1 为中央室表观容积，V2 为第一周边室表观容积，V3 为第二周边室表观容积。一室模型仅有 V1，二室模型有 V1 和 V2，三室模型有 V1-V3。
- CL 有三种 CL1-CL3，如同 V 一样。
- 系统输出参数加 z 者均为统计矩参数，如 CL/F、V/F 为房室模型参数，CLz/F、Vz/F 为统计矩参数。
- F 为生物利用度，系统不提供此值，默认其为 1（100%）。如 F 已知，则计算所得的参数应除以 F。
- 静注（iv）与非静注(nv)的参数大致关系：（1）AUC 间比较，非静脉 AUC/F (F= 0-1) 与静注结果接近；（2）对 CL/F 和 V/F，非静脉 CL*F、V*F (F = 0-1)与静注结果接近。

半衰期（t1/2）

- t1/2 有多种如吸收 t1/2Ka，消除 t1/2，分布和消除混合的 t1/2。由于吸收时采样点较少，因此 t1/2Ka 难以准确计算。其中以消除 t1/2 最为重要，就是通常所称的半

衰期。

- t1/2z 为按统计矩方法求算出来的消除 t1/2。t1/2z=0.693/Zeta，Zeta 为 c-t 曲线尾段斜率的绝对值
- 静脉给药无吸收 t1/2Ka，只有非静脉给药才有吸收 t1/2Ka
- 一室模型消除半衰期表示为 t1/2
- 二室模型有 t1/2α、t1/2β，后者为消除半衰期
- 三室模型有 t1/2α、t1/2β、t1/2γ，t1/2γ为消除半衰期
- 统计矩 t1/2z 为消除 t1/2

$t_{1/2}$ 与 MRT

- t1/2 表示体内药物下降 50%所需的时间
- MRT 表示药物在体内平均驻留时间，故 MRT 大于 t1/2
- 均为时间参数，但 t1/2 表达更直观，也更精确，故更重要

表观分布容积(V1)

- 过去因为计算机和程序缺乏，多用一室模型计算。故表观分布容积只有一个，用 Vd 表示。
- 当前技术已能计算出每个房室的表观分布容积，如三室模型可能 V1, V2 和 V3。其中 V1 最为重要，V2 和 V3 意义较小。故系统只提供中央室 V1 的结果。

药动参数 0-t 与 0-∞

- 部分药动参数有 0-t 与 0-∞之分，如 AUC，MRT，表达时应有所区分
- MRT 不标注时表示 MRT 0-t 和 MRT 0-∞相近
- ∞有多种表示，如在 AUC：AUC_{inf}, AUC_i 与 $AUC_{0-\infty}$等同

波动系数（DF）

- DF=(Cmax - Cmin) / (AUCss /τ)
- τ为用药间隔时间
- Cmax 和 Cmin 为达稳态时的峰浓度与谷浓度

平均稳态浓度（Cav)

- 为多次给药达稳态时的参数
- Cav = AUCss/τ

蓄积因子（R）

- $R = AUC_{ss} / AUC_{d1}$
- $R = C_{max,\ ss} / C_{max,\ d1}$
- $R = C_{trough,\ ss} / C_{trough,\ d1}$
- $R = 1- (1-\exp(-\lambda\tau))$
- d1 为第 1 次用药（第 1 天），ss 为稳态
- 以前 2 种最为重要，后 2 种仅供参考。

滞后时间（Tlag）

- 非静脉给药，药物延迟进入血液的时间（Tlag）
- 系统在计算时可选择有滞后时间和无滞后时间（Tlag = 0）两种模型进行参数计算
- 一般非静脉给药均有 Tlag，但有时拟合不理想时，改为无滞后吸收模型计算

时间单位

- 时间单位为 min（分）, h（小时）, d（天）
- 时间的数值不能过大，如 2014h，需要除以 24，改时间单位为 d，否则会出现 CL 等过小或为 0 的情况

权重系数（W）

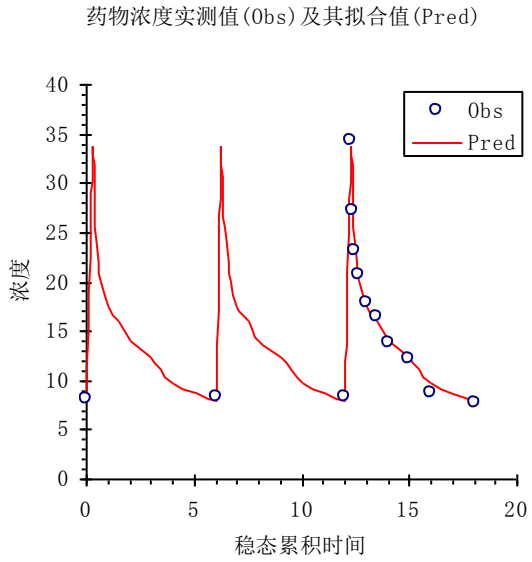
- 权重系数根据 c-t 拟合曲线与实测浓度点的吻合程度来定。W 有 5 种选择：W=1（实际上为不作权重处理），W=2 表示用 1/C 权重，W=3 表示用 1/C/C（也标识为 1/CC，$1/C^2$）权重，W=4 表示 1/Ce（拟合值），W=5 表示 1/Ce/Ce（拟合值）。
- 由于 W 不能从数据学解决，在成批数据处理时，有可能一部分受试者使用 1，另一部分受试者使用 1/CC。这一点虽有争议，但共识是：如果是不同的专家计算同一批数据时，应采用同一模型，不要求相同的权重系数。说明权重系数是可以因人而易的。
- 权重系数选 1/C/C 和 1/Ce/Ce，拟合时重视尾端点，以纠正拟合曲线与药浓尾点偏离太多。由于尾点浓度较低，检测误差较大，也有不足。如出现半衰期过长等。
- 静滴给药的停滴时间，系统默认为最高浓度所对应的时间点。
- 智能化模型输出结果 1 和 2 供用户选择，可根据图中拟合线与实测点的吻合程度选择
- 成批处理数据，先以权重系数为 1 进行计算，根据输出的图形和拟合结果判断房室数和权重设置是否合理。对图形拟合不满意者，改选权重系数为 3（1/C/C）。

尾段斜率（λz）

- 在对数 c-t 曲线尾段 4 对数据点中，以 3-4 对作直线回归，共有 5 种组合，每种组合至少必需包含最后两点中的任一点，相关系数最大者的斜率（绝对值）为 Zeta。避免同一批数据由不同用户的计算结果不一。
- 5 组合，按 c-t 曲线上时间由大至小的顺序，即为 123，124，134，234，1234。

谷浓度（C_{trough}）与稳态

- 等间隔时间（τ）多次用药后，预计经过约 4-5 个半衰期后，体内 c-t 曲线呈平稳波动状态（下图），常用服药前采样浓度判断是否达到稳态浓度（steady state concentration）。
- 连续 3 个谷浓度相差不大于 10%时认为已达稳态。在输出图中只显示最后一个谷浓度（0 时）,其他谷浓度不参与计算，但作为新药报批时，此数据将有参考价值。
- 多次用药达稳态后的累积 c-t 图可以直观地判断稳态，理论线所标示的 3 个谷浓度，以末次τ时间点为基准，如与之相近，表示为稳态。



多次 iv 用药达稳态后的累积 c-t 图

多剂量药动学比例化线性关系

- 幂函数模型最为常见，其次是线性模型
- 线性区间(LIL~ LIU)从可“判断标准”转化而来
- 当幂函数模型参数β的 90%CI 落在 LIL~ LIU 内即为线性关系
  - LI_L=1+ln(0.8)/ln(r)
  - LI_U=1+ln(1.25)/ln(r)
  - 0.8-1.25 或 0.7-1.43 为等效区间
  - r 为高低剂量间倍数
- 此法要求有一定的样本量，否则难以达到
- 放松的标准是：β的 90%CI 包含 1 即为线性关系

药动学计算的扩展应用

- 药动学主要用于血药浓度与时间（c-t）数据的计算
- 常有人扩展药动学，使之用于具有屏障的区域浓度，如脑脊液浓度、眼内浓度、脑内浓度等，从原理上具有可行性，但需同时血药浓度。计算通常需专业人员完成。
- 主要从尿液排泄的药物，或血药浓度难以准确测定（如血钾等）的药物，尿药浓度测定药动学参数具有一定价值，特别是尿排率、尿排总量和半衰期。

尿液药动学

- 数据录入窗口的第一行为受试者号（NO1，NO2…），第二行为受试者用药剂量，以下行的数据为尿排药量
- 残余药量法和尿排速率法仅是算法不同

权重残差（WRES）

- 权重残差又称标准化残并，为残差的标准化，其均数为 0，标准差为 1。
- 相对残差% =(OBS-PRED)/OBS*100，在药动学中表达不合理。
- 一般认为 WRES>4 者为离群值（overlie）

药物动力学基本参数

1. 生物半衰期 ($t_{1/2}$)

生物半衰期(Biological half-life, $t_{1/2}$) 通常是指某一药物浓度减少一半所需要的时间。这个参数只是由测定血浆或血清浓度的衰变来求出，更确切地称为表观血浆(或血清)半衰期。表观血浆半衰期可用消除速率常数(Ke)来计算:

$$t_{1/2} = 0.693 / K_e$$

2. 表观分布容积(V_d)

表观分布容积(Apparent volume of distribution, V_d) 是给药剂量或体内药量与血浆药物浓度间相互关系的一个比例常数，不具有直接的生理意义，在许多情况下也不涉及真正的体积。V_d 可下定义为药物分布在相等于其在血浆中的药物浓度时所占体液的体积。根据这个定义可以假设，对药物而言，人体是"单一的均匀的小室"。 在二室开放模型中，此概念只适用于分布后相的药物浓度。分布容积这一概念是假定药物与各组织成分与体液的相对结合程度和药物浓度无关。在此情况下，体液与组织中药物浓度之比是一常数。因此，药物血浆浓度(C)与体内药量存在以下关系:

$$A=V_d \times C$$

V_d 也可以用以下方法之一来计算:

$$V_d=A_{iv}/C_0 \quad 或$$

$$V_d=A/(AUC \times K_e)$$

利用面积来计算 Vd 的优点在于其不需考虑模型问题。这个参数的数值是药物的一个特性参数。

3. 体内总清除率(TBCL, CL)

体内总清除率(Total Body Clearance, TBCL)是一个重要的参数，其定义为单位时间内从体内清除的表观分布容积(Vd)部分。它比表观血浆半衰期更有意义，因其是由整体清除率或消除机理推导出的。体内总清除率(TBCL) 等于代谢清除率加肾清除率。TBCL 是能够对药物清除率得出正确的估算的唯一参数，此值的另一个好处是与模型无关，因为可用下式求得:

$$TBCL = A/AUC$$

4. 血药浓度时间曲线下的面积(AUC)

血药浓度时间曲线下的面积(area under Concentration-time curve, AUC) 是指血药浓度数据对时间作图所得的曲线下面积。它可由积分求得，最简便的计算方法是用梯形法求得，也可用样条函数法求得。它对计算药物动力学参数很有用处,从给药开始到给药 t 时间的面积用 AUC_{0-t} 表示，从给药开始到 t= ∞时间的面积用峴 $AUC_{0-\infty}$表示。它是计算药物绝对生物利用度和相对生物利用度的基础数值。

5. 生物利用度(F)

生物利用度(Bioavailability, F)此名词可解释为某一药物的吸收程度。它可通过比较静脉和口服给药后血药浓度或尿药浓度测定后数值来计算。对于同一个体可假设其 Ke 值与 Vd 值保持不变，并假设静脉给药后全部药物可被利用(100%)，则上述比较是可行的。因为药量(A)为:

$$A = K_e \times Vd \times AUC$$

在静脉和口服给药剂量相同时,

$$F = [A_{oral}/A_{iv}] \times 100\%$$

用(7-2-13)式中的 AUC 代替(7-2-14)式中的 A, 则

$$F = [AUC_{oral}/AUC_{iv}] \times 100\%$$

对尿药(A_u)数据:

$$F = [A_{u(oral)}/A_{u(iv)}] \times 100\%$$

在静脉和口服剂量不同时,

$$F = [D_{iv} \times AUC_{oral}/D_{oral} \times AUC_{iv}] \times 100\%$$

在用一标准制剂与一试验制剂进行生物利用度检验时, 可用下式计算试验制剂的相对生物利用度(F_r)

$$F_r = [D_{standard} \times AUC_{test}/D_{test} \times AUC_{standard}] \times 100\%$$

6. 平均稳态血药浓度（$C_{av(ss)}$）

在恒定给药间隔重复给药时, 产生一个"篱笆"型的血药浓度曲线, 在恒定的时间间隔内, 规则地给予固定的药物剂量, 血药浓度水平(或体内药物浓度水平)达到稳定状态, 此时任一剂量间隔内浓度-时间曲线都相同。在此情况下, 摄入体内的药量等于消除的药量。从理论上说, 假设药物完全吸收或全部被利用, 在给药的时间间隔等于生物半衰期时, 则经过相当于 4 个半衰期的时间后药物浓度水平趋于稳态, 6 个半衰期的时间后达到稳态。在此情况下, 不会发生积蓄现象, 但服药时间间隔小于半衰期时就容易产生积蓄作用。平均稳态血药浓度(Average steady state concentration, $C_{av(ss)}$)为达到稳态时的平均药物浓度, Wagner 等提出下式作为崐评价任何给药途径给药在稳态时的平均稳态药物浓度:

$$C_{av(ss)} = AUC/\tau \qquad 或$$

$$C_{av(ss)} = FD/(K_e \times V_d \times \tau)$$

式中 τ 为两次给药的时间间隔, AUC 为血药浓度时间曲线下的面积, F 为剂量吸收的分数(生物利用度), D 为给药的剂量。

当药物被全部吸收时, 如果给药时间间隔低于半衰期的 1.4 倍时，则药物将在体内积蓄, 积蓄比(R_a)如下式:

$$R_a = (1.4t_{1/2})/\tau$$

积蓄比可定义为在稳态条件下体内药物的平均量超过以单剂量给药时体内平均药量的倍数。

对某一药物来说, 用下式可确定为使获得一理想的近似平均血药浓度所需的时间间隔值, 因为

$$\tau = AUC/C_{av\ (ss)}$$

8. 首过效应

在口服给药时, 药物到达体内循环前, 必须通过肝脏。因而在首次通过肝脏的过程中, 有相当大的一部分药物可被肝脏代谢或被肝组织蛋白结合。这样, 进入体循环的药量将少于吸收的量。因此, 口服药物后的 AUC 比静脉的要小, 在此情况下,未改变药物进入体循环中的程度可视为系统生物利用度。首过效应的幅度(R)可根据 Gibaldi 等的公式来计算:

$$R = 1 - D_{iv}/(AUC_{iv}.Q) \qquad 或$$

$$R = Q/[Q+(D_{or}/AUC_{or})]$$

式中 R 为口服的 AUC 与静脉的 AUC 之比, Q 为血流通过肝脏的流速。因为不需用静脉给药的 AUC, 因此, 只有证明口服完全吸收的药物, 才能用此式。

非房室模型的统计矩分析

非房室模型的统计矩计算不需要对药物体内处置设定专门的房室, 只要药物体内过程符合线性动力学, 不论其属于何种模型, 均可用本法处理数据。血药浓度时间过程可以认为是一随机的分布曲线, 不论给药途径如何, 均可定义三个统计矩:

1. 零阶矩

血药浓度从 0→∞时间的积分

$AUC = \int cdt$

2. 一阶矩

$MRT = \int tcdt / \int cdt = AUMC / AUC$

3. 二阶矩

$VRT = \int t^2 cdt / \int cdt = \int (t-MRT)^2 cdt / AUC$

式中, MRT 为体内平均驻留时间, VRT 为平均驻留时间方差。AUMC 是 AUC 与时间 t 的乘积。

应用零阶矩可以计算生物利用度和清除率, 应用一阶矩计算半衰期和消除速率常数:

$t_{1/2}=0.693\ MRT_{(iv)}$

$K_e=1/MRT_{(iv)}$

还可以应用血管外给药(如肌注 im)和静脉给药(iv)的 MRT 的差 MAT 计算吸收速率常数和半衰期:

$MAT = MRT_{(im)}-MRT_{(iv)}$

$K_a=1/MAT$

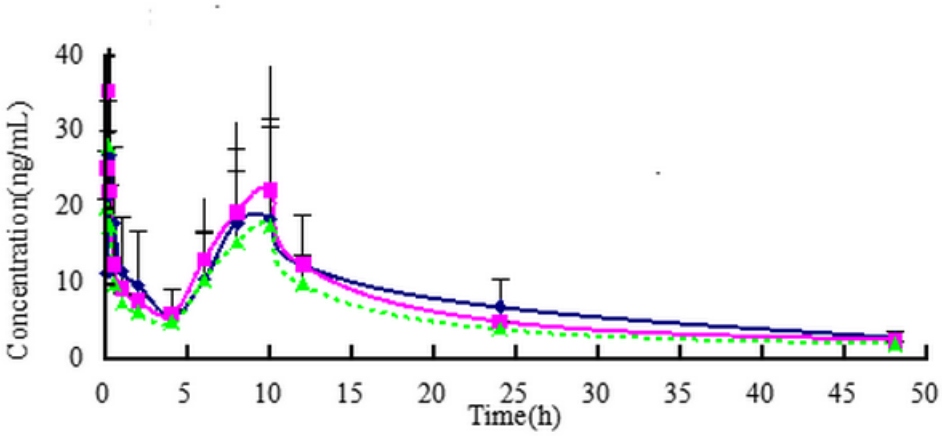
$t_{1/2} = 0.693\ MAT$

房室模型判断

- 作图判断
- 尾端校正回归法（DAS 采用）：房室数根据 c-t 曲线下降规律来确定，最后 4 点尤为重要，包含末位 2 点中的 1 点，求出最好回归线，并以此作为标准，另结合确定系数 R^2 > 0.9 来约束，从而确定拟合房室数。优点：减少不符合专业要求的异常参数出现；与统计矩参数接近。
- $SUM = \sum (C_i - C_f)^2$
- $R_e = \sum W_i (C_i - C_f)^2$
- $R^2 = \{ (\sum C_i^2 - \sum (C_i-C_f)^2)\} / \sum C_i^2$，$R^2$ 为拟合优度
- $AIC = N \ln R_e + 2P$
- $F= (R_{e1} - R_{e2}/) R_{e2} \times df_2 / (df_1 - df_2)$
- $df = Nt - Np$
- Nt 为 c-t 数据点数，Np 为房室数，Ci 实测浓度，Cf 拟合浓度

双峰或多峰数据

- 全部受试者均表现为双峰或多峰，直接采用非房室模型的统计矩参数。
- 如部分受试者表现为双峰或多峰，应寻找原因，列出尽可能多的受试者情况（人口学特征、疾病状态、合并用药、肝肾功能、进食等），交专业人员处理。
- 有规律的双峰，应分别算出第 1 峰和第 2 峰的 Tmax 和 Cmax。如下图，可从 5h 处截断，分别计算两个峰的 Tmax 和 Cmax。



PK-PD 联合模型

- 先将时间和浓度数据输入智能化分析中优选计算条件
- 再确定合适的药效模型
- 药效模型中最常见为 S 型 Emax 模型，适用于大部分研究。其他模型正在增加中。

一室模型效应室浓度（Ce）

- IV:

$$C_e = \frac{K_{1e} \cdot D_{iv}}{V \cdot (K_{e0} - K_e)} \cdot \left[e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_{e0} \cdot t} \right]$$

- PO:

$$C_e = \frac{K_{1e} \cdot K_a \cdot FD_{po}}{V} \left(\frac{e^{-K_a \cdot t}}{(K_e - K_a) \cdot (K_{e0} - K_a)} + \frac{e^{-K_e \cdot t}}{(K_a - K_e) \cdot (K_{e0} - K_e)} + \frac{e^{-K_a \cdot t}}{(K_a - K_{e0}) \cdot (K_e - K_{e0})} \right)$$

- IV GTT：

$$C_e = \frac{K_{1e} \cdot R_{in}}{K_e \cdot V \cdot (K_{e0} - K_e)} \cdot \left[1 - e^{-K_e \cdot T_{\inf}} \right] \cdot e^{-K_e \cdot t'} + \frac{K_{1e} \cdot R_{in}}{K_{e0} \cdot V \cdot (K_e - K_{e0})} \cdot \left[1 - e^{-K_{e0} \cdot T_{\inf}} \right] \cdot e^{-K_{e0} \cdot t'}$$

二室模型效应室浓度（Ce）

- IV:

$$C_e = \frac{K_{1e} \cdot D_{iv}}{V_1} \cdot \left(\frac{(K_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{(K_{e0} - \alpha) \cdot (\beta - \alpha)} + \frac{(K_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}}{(K_{e0} - \beta) \cdot (\alpha - \beta)}\right.$$

$$\left. + \frac{(K_{21} - K_{e0}) \cdot e^{-K_{e0} \cdot t}}{(K_{e0} - \alpha) \cdot (\beta - K_{e0})}\right)$$

- PO:

$$C_e = \frac{K_{1e} \cdot FD_{po}}{V_1} \cdot \left(\frac{(K_{21} - K_a) \cdot e^{-K_a \cdot t}}{(\alpha - K_a) \cdot (\beta - K_a) \cdot (K_{e0} - K_a)} + \frac{(K_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{(K_a - \alpha) \cdot (\beta - \alpha) \cdot (K_{e0} - \alpha)}\right.$$

$$\left. + \frac{(K_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}}{(K_a - \beta) \cdot (\alpha - \beta) \cdot (K_{e0} - \beta)} + \frac{(K_{21} - K_{e0}) \cdot e^{-K_{e0} \cdot t}}{(\alpha - K_{e0}) \cdot (\beta - K_{e0}) \cdot (K_a - K_{e0})}\right)$$

- IV GTT：

$$C_e = \frac{K_{1e} \cdot R_0}{V_1} \cdot \left(\frac{(K_{21} - \alpha) \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot T_{\inf}}) \cdot e^{-\alpha \cdot (t - T_{\inf})}}{\alpha \cdot (\beta - \alpha) \cdot (K_{e0} - \alpha)}\right.$$

$$\left. + \frac{(K_{21} - \beta) \cdot (1 - e^{-\beta \cdot T_{\inf}}) \cdot e^{-\beta \cdot (t - T_{\inf})}}{\beta \cdot (\alpha - \beta) \cdot (K_{e0} - \beta)} + \frac{(K_{21} - K_{e0}) \cdot (1 - e^{-K_{e0} \cdot T_{\inf}}) \cdot e^{-K_{e0} \cdot (t - T_{\inf})}}{K_{e0} \cdot (\alpha - K_{e0}) \cdot (K_{e0} - \beta)}\right)$$

实例库

- 注意：由于 htgc 版本更新，以下部分实例的控制面板部分与新版可能不同
- 。。。

使用问答

1. 是这样的，之前用 DAS 统计了全部测得的数据，但得到的结果（半衰期）与文献相差较大，特别是高剂量，几乎是文献的两倍。因 3h 之后的血药浓度超过百分五十低于定量下限，且 2h 的采血时间已经符合指导原则的要求，所以我们考虑是否可以只用前面 2h 的数据进行计算，这样得到的结果跟我们的预期挺接近的。但又担心药物注册时对审评的影响，因此特向您咨询这样处理是否合适？对审评的影响如何？# 随着高灵敏检测仪器的出现，消除项半衰期计算已有争议，有不同看法：(1) 有效浓度下的点均去除，不管很低的检测限。但一般不知道有效浓度，可行性不大。(2) 峰浓度 1/10-1/20 以下的点去除，不管其很低的检测限；(3) 以某个时间点为界，此点以后的数据不参与计算；(4) 多种结果全部列出，以具有临床治疗学意义的为准。第(4)种可取。

2. 您好，我们有个皮下注射的试验药物血药浓度是经 ELSA 法检测所得，LLOQ 是 12.5ng/L，部分受试者 0h 点的血样有药物浓度（但未见文献报道该药物是内源性物质），这部分受试者的血药浓度在给药后 8h 以后接近于 0h 点的血药浓度，数据在 DAS 上进行统计后显示 15 号受试者的半衰期在 80h 左右，大部分受试者半衰期在 1~3h，我们想请教您，DAS 统计的时候这些受试者 8h 以后的血药浓度是否应该纳入统计？# 8h 大部分受试者已不能测出浓度，但 15 号 8h 后的 2 点浓度太高，使半衰期大大延长。可在计算时去

除所有 8h 后的浓度，但数据列表中则不应删去，应标注不参与计算。应可排除其他技术原因导致的延长。

3. 智能化程序和批处理数据有什么不同之处？# 智能化分析只能分析一个受试者，分别对此不同模型和不同权重系数进行计算，最终输出一个数学上认为最好的房室数和权重系数。成批处理要求设置好房室数和权重系数，一次输出全部受试者结果，并提供均数、标准差、RSD 和多种图形。

4. 根据 DAS 软件处理的数据，如何确定房室模型和权重系数？# 初学者先用智能化功能了解每个受试者药动学特征，如最合适的房室数和权重系数是什么？往往选择大部分受试者相同的模室数作为批处理使用，即为成批处理计算设置提供参考。新的认识是，权重系数在各受试者可以不同。DAS 软件成批分析时可以分别设置，通过输出结果的图形和结果作变换。

5. 在 DAS 和 WinNolin 有何不同？# 对于模型参数，典型数据两个软件结果相近，疑难数据略有不同，随着两者版本号的升高，对一些认识趋同，因为药动学结果应同专业要求一致，否则会出现无法解释的参数；对于非房室模型的统计矩参数，两者基本一样；DAS 为专业人员所编，结果简便，易学易用，价格便宜，已在国际上发表了大量的论文。WinNolin 增加了大量数学上的内容，为国际公认的软件，难学，许多设置不知其意，价格昂贵。

6. 房室模型参数和统计矩参数有何不同，在什么情况下用统计矩参数？# 房室模型参数因依据数学模型，参数多，应用此模型可以做模拟预测，但易于受个别离群数据点的影响，导致参数变异极大。不典型数据的模型参数，全球各常用软件的结果均有差异，因此要求在研究中注明软件和版本号。有些数据的结果与专业不符，甚至不能提供结果。而统计矩参数则不是基于模型，参数偏少，不能作模拟预测，但任何数据均能提供结果，各软件结果基本一致（如 DAS 和 WinNolin）。最近算法有所改观，统计矩算法的缺点正在被克服，用统计矩方法发表的论文越来越多，甚至有可能成为主流。作为新药注册试验和发表论文，模型参数和统计矩参数可任选，完全由研究方案事先规定好即可。

7. 我是湖北省武汉市 DAS3.0.4 的用户。想请教您，使用 DAS 统计采用非房室模型时，计算得到的药代参数中，有些参数如 t1/2z、Vz、CLz 等下标均带有字母“Z”。常见的半衰期等是用 t1/2 表示，请问二者之间有什么区别呢？这个“Z”代表什么意思？# z 表示此参数由非房室模型的统计矩算出，数据典型时，与模型参数相近，否则两者大小有所不同，Z 可以省略。

8. 为什么有些静注给药的数据不能给出拟合值？# 常为不符合静注特征的数据，如第一个时间点药浓为最高，需作一些特别的处理；直接用非房室模型参数。

9. 我最近在使用您们的 DAS 软件处理一个静脉给药的药动学试验数据，首先按时间-平均血药浓度进行智能分析，推荐为三室模型，我对成批数据处理的结果中房室模型参数 t1/2β 与 t1/2γ 到底哪一个是消除半衰期产生疑问？如果按您们软件使用手册中讲的消除半衰期是 t1/2γ，但我感觉分析结果中 t1/2β 的数值与统计矩参数 MRT 接近，t1/2γ 与统计矩参数 MRT 相差非常大，我怀疑 DAS 软件中的 t1/2β 才是消除半衰期，请赐教，谢谢。# 1. 数据点太少，没有做出 3 室模型数据特征，不宜选 3 室；2.后面 2 个尾点太接近，浓度大小相同，导至部分受试者半衰期过长，为何这样设计？3. 建议用统计矩参数即可，不要用房室模型参数，结果较为合理，因为 DAS 对尾点作了校正。

10. 在多次给药运算中，达峰稳态的 3 天（通常是 4、5、6)的数据是否输入与第 7 天连续多个采血数据在一起运算？我把它们以-72、-48、-24h 时间输入数据，但运算结果中 c-t 图曲线没有它们三个点。

11. 药代中的房室数，权重的确定依据是什么？特别是在没有文献参考的情况下。##DAS 提供智能分析功能，可自动提供最佳权重系数。

12. 我想请教下，在用 DAS 做加权标准曲线回归的时候，应该如何选择结果，1/c 还是 1/cc？##回归（回归）系数 r 大小判断，越接近 1 越好，或 P 值越小越好。

13. 审评中心审评意见提出：通常要求 AUC0-t/AUC0-∞结果应大于 80%，以充分反应药物体内过程。本次试验中低、中剂量组 AUC0-t/AUC0-∞均<80%，其中低剂量组 AUC0-t/AUC0-∞仅 65%，请予以解释并分析对结果评价的影响。##（1）中剂量组低于检测限的数据应全部删除，重算后 R_AUC(t/∞)已大于 80%；（2）三个剂量参数应做线性分析，肉眼判断：中、低剂量呈现线性，高中低放在一起的线性判断应做一下。（3）当 PK 呈比例化线性关系时，随着剂量减小，R_AUC(t/∞) 会变小，较为正常。当消除半衰期较长时，更是如此。（4）检测时间多长，以最低检测限确定最好。

14. 运算结果中主要的参考数据是哪些？对该参数有没有要求？## 药动参数均要列出，重点解释主要参数的专业意见，包括消除 t1/2, AUC0, AUCi, CL, V1, Cmax, Tmax 等，获得药动学特征，如模型分析时需注明几室模型；多剂量时，需比较 AUC0, AUCi，Cmax 与剂量间是否为线性关系；单次与多次给药参数间比较，确定蓄积指数，分析多次给药间隔的合理性。

15. 我的实验是考察某药物的累积排泄率。我想用尿药速率法处理数据。我遇到的问题是：有部分受试者的某些时间段的尿药浓度未检测到，这样在用 DAS 软件处理数据时所计算出的半衰期就很异常，请问这种情况下，源数据库应如何编写？有未检测到浓度的受试者的数据应如何处理呢？

16. 请问可以应用 DAS 软件来处理多次给药的尿药浓度的数据吗？我在界面上看到的只有单次给药的尿药速率法。

17. 我想研究一种局麻药是否会影响另一种局麻药的药代动力学，因此设立了局麻药联用组和单用组，用高效液相色谱分析测定各时间点血药浓度，已经用 DAS 的药动分析模块按非房室模型计算出药动参数。现在的问题是我想比较两组的药代动力学参数差异是否有统计学意义，能否用 DAS 软件生物利用度模块中的单次给药分析来进行统计比较？若行的通的话我应该选取高侧还是低侧的 P 值？

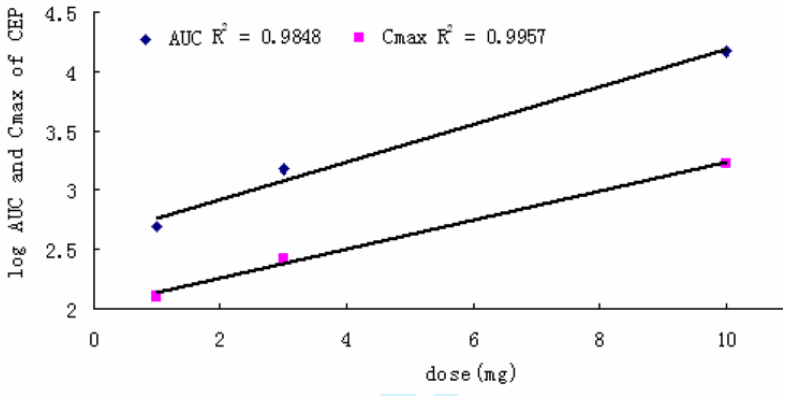
18. 我们的时间点是－48，－24，0，……，8，12，共 18 个点，我是将－48，－24 写成了－48h，－24h，其他的点没写错，在没有报错信息的情况下，顺利得到结果文件。而“实测 c-t 数据”中－48，－24 时间点的所有数据都在，但把 8，12 两个时间点的数据丢弃了，C-t 图里也把 8，12 两个时间点丢了。希望咱们的 DAS 软件能够更加完美。

19. 主要是我们迫切需要用到“⑥吸收动力学模块”的一些功能

20. 我是苏大的，通过参加几次会议听过您的课，感觉您的思路非常清晰。现有两个问题想请教您：(1) 对于 PK/PD 研究,我不是很懂,附件中有一个关于血药浓度-心率降低次数关系的例子,不知它们拟合后符合一个什么样的曲线,能否帮我分析一下? (2) 我们做了一个两个剂量组静脉给药的药代试验，受试者共 20 人，按体重分层后安排到两个剂量组（每剂量组 10 人），试验剂量和 AUC、Cmax 见附件<数据 DP 分析.xls>。要统计这两个剂量组药代参数是否呈线性，我知道的方法一是剂量换算后进行生物等效性检验，二是

进行 Power model 模型统计。附件<数据 DP 分析.xls>是我用 excel 进行的 power model 进行的统计分析，其中 sheet1 表和 sheet2 表的区别在于标准误的算法的差异和最后换算区间时是 Log(剂量比)还是 LN(剂量比)? # 从图上看可以进行较好的 PD/PK 分析，PD 需转换成概率; 2. 如按严格的标准，应是 DP 不成立。

21. 附件是 APS-11157.R1 号稿件，这是一篇修回稿，请您帮我们对这篇稿件把把关，非常感谢！如有任何问题，请您随时联系。下图为线性分析关系判断图。## 这是一个错误的结果，要么两者均取对数用幂函数模型，或均不取对数用线性相关法。



22. CL 等过小或为 0：时间-浓度数据中，如时间数据过大，导致 CL 等参数过小或为 0。应调整时间单位，如改 h 为 d。

23. 权重系数选择不当：成批处理时，所有受试者房室数权重统一，部分受试者结果不好。应调整这些受试者的权重系数，例如，将 1 改为 3，或 3 改为 1。

24. 多个受试者结果完全相同：数据或设置不当，导致拟合失败，结果以计算的过程值表示。应检查设置，如“静滴”按“静注”计算；非静注给药时，首点浓度过高。

25. 动物血清合并时，如数据类型改变则会出错，如口服给药可能使数据变成静脉给药方法。

26. 我是中国药科大学一名研究生，我们实验室在使用您们编的 DAS2.0 软件时，发现一个问题，不得其解，想向您请教一下。在计算药代动力学参数 AUC(0-∞)时，我使用 DAS 软件的提供的 AUC(0-t)、t1/2 等数据按照以下公式手工计算：AUC(0-∞)= AUC(0-t)+Ct/k。（k=0.693/ t1/2）得出来的结果，20 个数据中总有 1-2 个数据与 DAS 软件提供的 AUC(0-∞)有差别，相差 0.1%--1%，我们很想知道 DAS 编时使用的 AUC(0-∞)计算公式是不是这个，造成这个差距的原因是不是由于计算的误差。# 因为是尾点校正的关系。

27. 我们刚买你们的统计软件，有的地方看不懂。请帮助一下。问题 1.对于药代动力学参数：我们选择房室模型参数还是统计距参数，两者的判断标准是什么？ 2、我们各药是几室模型，应该选房室模型参数还是统计距参数。# 刚接触 PK 者，先用智能化计算搞清个体数据的特征，再用批处理。

28. 为什么 DAS 不像其他软件那样容易出现无法计算的情况？## 对于非典型数据，尽管拟合不理想，DAS 根据“劣中选优”的原则，提供一个结果，供用户参考，这样比无结果要强。

29. 降糖药每天餐前 0.5h 给药，连续 7 天，后 3 天早餐前测谷浓度，表明已达到稳态，现计算稳态时药动学参数。由于每天间隔 5h 用药一次，每天之间隔 24h，最后连续采样

时间截止为 12h。问：多次给药的间隔时间τ如何确定？ # τ 理应设为 24h，因为 c-t 曲线是按每天服药的规律形成稳态关系；如每天 3 次给药后 c-t 曲线相比较，反而不呈稳态关系。因此，给药间隔指周期给药间隔，并非一定是每次给药间隔。现在问题是最后连续采样时，24h 点没有，因为前面 2 次 24h 谷浓度可以检测到，为什么最后 1 次不测?

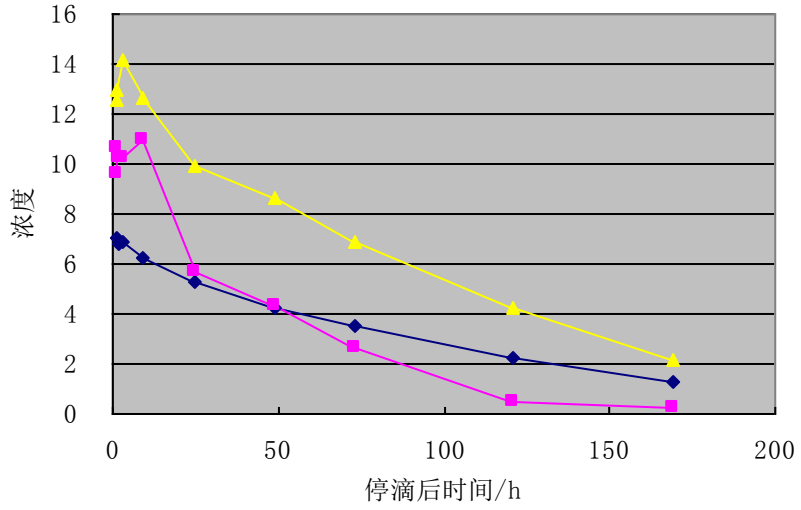
30. 给大鼠灌胃给药 10 mg 后，同时检测母药和代谢产物，DAS 的代谢产物给药剂量如何定？ ## 仍写 10 mg。如果知道口服生物利用度（F）、母药与代谢产物转化率（R）已知时，口服 PK 的剂量为 10*F （mg），代谢产物的输入剂量为 10*F*R（mg）。

31. 静脉给药后，其代谢产物呈非静脉代谢特征，DAS 如何选择给药方式和剂量？ # 按非静脉给药处理，剂量同静脉给药。

32. 我们有一个 I 类新药的生物制剂，动物实验半衰期很长，如何设定人体试验的取血点？采血时间窗多宽合适？ ## 先用 2 个人进行预试验，采样密集，为以后确定具体采样时间。血浓变化极快处，时间窗为 0 或接近 0；变化较缓处，可放宽。但严格记录时间。

33. 我公司的生物制品一类抗体注射液现已经开始筛选工作，但有些问题，我们向您请教：1. 受试人群的性别比例是否必须 1：1？如果不必 1：1，女性至少多少例能够满足与男性进行数据比较？2. 如果采血期比较长（如 3 个月），那么各采血点的时间误差范围为多少合适？3. 做预试验，需要受试者例数？ 4. 我公司的抗体注射液，两个规格均获临床批件。这两种规格是同一浓度原液分装为两种体积包装（1.0ml/瓶和 2.5ml/瓶），在试验中是否可以搭配使用？如果可以，是同一受试者搭配注射两个规格，还是一半受试者用 1.0ml/瓶，另一半用 2.5ml/瓶，哪种给药方式合理？ 5.低剂量组注射体积较小，可以一次肌肉注射。而高剂量组注射体积较大，需要分部位多次注射。不同剂量组采用不同的注射方式是否可以？ ##

34. 我是浙江省肿瘤医院的，我们在拟合一个脂质体药物的药动学实验结果时，出现了一个问题特向您请教。药物是静脉滴注，采血是从给药完成时（及给药后 0h）至给药后 172h 左右。给药量是 40mg 和 60mg（30mg/m2）。目前结果，我们遇到了两个问题：1. 0-6h 药物浓度处于一个平台，浓度不降反升，部分患者在给药后 6-9h 甚至出现了一个浓度峰，这点我们是百思不得其解。据我们所知好像其他的研究人员也遇到过相关的问题。不知道，郑老师有没有遇到过类似的问题？2. 对与我们这个情况，如果用 DAS 拟合的话我想是不是不能用静滴模式拟合，而是应该选择静注，如果要选择静滴模式是不是必须在给药中也需要有采血？（我们的版本是 DAS2.1.1）。3. 还想请问下有没有合适的比较基础的或中级的药动学培训之类的推荐。4. 我在附件中列了几个典型的患者浓度，望郑教授帮忙诊断！## 1. 脂质体药物滴注后有一个峰较为多见，建议测游离浓度，SFDA 也有此要求。2. 但是脂质体药如质量过关的话，其药动学参数的个体差异会变小，不知你的数据为什么相差较大？请检查制剂本身质量。



35. 我们的实验验证的是某个蛋白对于哮喘模型的作用，做药代、药效动力学实验剂量选择的依据是什么？如果每个实验选择 4 个剂量，它们之间的剂量比例如何设计？##PD/PK 同时实验时，要求所用的剂量为具有治疗学价值的剂量，剂量范围涵盖整个剂量治疗窗，剂量呈倍比关系最好（如 1 : 2 : 4）。另应注意，蛋白类受试物的血液检测方法可能与化药不同，可能是放射标记法或免疫学方法。

36. 非线性药动学模型如何选择模型进行计算？##以往用米曼方程拟合，现在一般用统计矩方法计算参数，再将多剂量的参数进行线性判断，确定线性范围。

37. 使用“加权标准曲线”选项时，得到的拟合线是 Y=0.000+0.000X （结果见附件）。是否因为浓度很低，所以该软件得不到标准曲线。##标准曲线的浓度单位要更换，使数据不要太小，如 0.0012 ug/L 改为 1.2 mg/L。

38. 1μg/kg 组只能检测至 4h，3μg/kg 组可检测至 8h，而 10μg/kg 组能检测至 12h，这说明什么？##剂量加倍，检验限时间宽度加倍，说明呈典型吸收限速过程。

39. 蓄积因子：$R = AUC_{(0-\infty)d1}/AUC_{(0-\infty)dn}$，R<=1，问：第 1 天和第 n 天相比无药物蓄积? ##严格来说，评价是否有蓄积，应做 20 个受试者的交叉设计，以单用 AUC 和 Cmax 为参比值，多次给药的 AUC 和 Cmax 与单用者进行生物等效性检验，如比值的 95%CI 低限 > 1.25 则有蓄积，小于此值则无蓄积。

40. 近日我在模型拟合中遇到这样的问题，一种药物在两种给药途径下，注射给药拟合结果是三室模型，口服拟合结果是一级吸收的二室模型，拟合度和 AIC 值都很理想。但我对一级吸收的二室模型中的吸收相与三室模型的吸收相不能区别，它们有什么不同点和共同点吗？## (1) 静注给药没有吸收项，三室模型第一项主要反映分布，第二项主要反映分布与消除，第三项主要反映消除。（2）口服只有二室模型，否则抽血太多，影响生理状态，国际上也如此，但以往 DAS3.0 中要加入。(3) 同一药物的两种给药途径，模型不同理论上也可，如 AUC、消除项 t1/2 可比，但有些参数不可比较。所以建议用统计矩参数。

41. 共 10 个受试者成批处理，但有 1 个受试者的拟合值不出结果，但有参数输出，什么原因？#由于 10 个受试者所选的模型相同，此受试者不适合所选的模型。建议用统计矩参数。

42. 我是郑州大学临床药理研究所的一名硕士研究生，对 DAS 分析结果我有两点疑问想请教。1.在药动学参数的方差分析中，总变异中的个体间变异为什么分解成个体内顺序间和个体内误差，为什么不是个体内变异分解为个体内顺序间和个体内误差？2.如果参比和被试制剂实际上是同一种制剂，那么个体内变异是否等于总变异减去总误差？

43. 我是暨南大学药学院药剂学教研室的一名老师，今天下午是我给您打电话请教二室血管外给药 Tmax 的计算公式。由于这个问题一直没有找到明确的答案，而稿件修回截止期就要到了，所以很冒昧地给您打了电话。写信来是想感谢您给予的帮助。

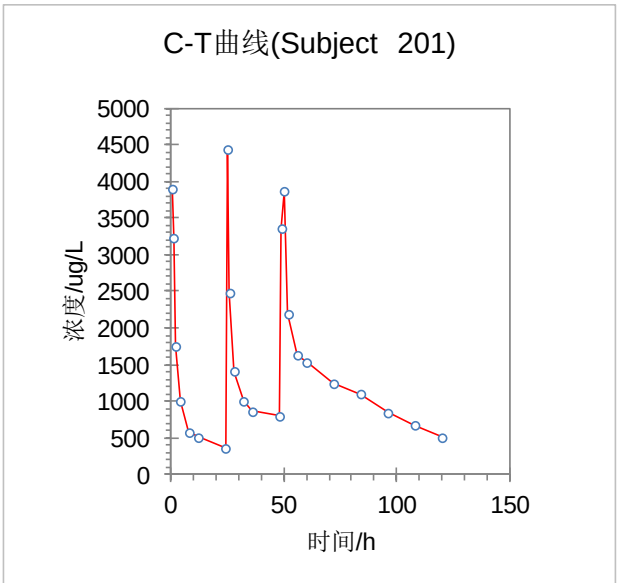
44. 前些时候曾经给您介绍了本次试验的初步血药浓度结果，大部分患者有双峰出现，考虑可能与本次试验设计的多部位给药方式有关。因此我们现正准备补做中剂量组的单次单部位给药。但是仍有一些疑问：1. 如果测定结果未显示双峰，与原多部位给药组的双峰结果不同：① 是否还可以采用原多部位给药的 3 个剂量组结果，证明药物的剂量相关性？如果不可以，是否还需要再补做高、低剂量组的单部位给药试验来说明药物的剂量相关性？如果需要再补做，因为存在高剂量组给药体积较大，单部位注射有难度，那么只补做低剂量组，用低、中两个剂量组的结果说明剂量相关性可不可以？② 在实际临床应用中，狂犬抗体是在咬伤部位多点注射，那么计算抗体的动力学参数是采用多部位注射给药的结果进行计算，还是单部位注射给药的结果计算？如果采用单部位注射给药的结果计算动力学参数，是否只 1 个中剂量组的单部位给药结果就可以，还是必须采用多个剂量组的结果？如果需要采用多个剂量组的单部位给药结果计算动力学参数，那么意味着除补做本次中剂量组的单部位给药试验外，还需要再补做低和/或高剂量组的单部位给药试验。但是因为是两次分别的补充试验，其试验条件和受试者的随机化不统一，两次补充试验的结果是否能够放在一起统计和总结比较？

45. 我现在使用的是非房室模型统计矩法，不知道您有这个方法的英文表述么？# 请写 noncompartmental analysis (NCA)

46. PK 提示“数据窗口中的时间点应为数值，不能为文本(或置空)，请核对”，但数据确为数值型的，为什么？# 请将数据贴在 EXCEL 中，如数据能用命令按纽自动增减小数点位数，表示为数值型，否则将转为数值型。

47. 药物贴剂贴 5 天，一直采血，口服是每天给药 1 次，连续 3 天，48 小时后是个系列抽血，请您看看如何计算药代？# 直接用非房室模型方法（统计矩法）计算即可。

时间(t)	血药浓度
0.5	3900
1	3230
2	1750
4	1000
8	573
12	504
24	357
25	4440
26	2480
28	1410
32	1000
36	858
48	795



49	3360
50	3870
52	2190
56	1630
60	1530
72	1240
84	1100
96	840
108	673
120	503

DAS 软件计算结果

参数	单位	参数值
AUC(0-t)	ug/L*h	130812.5
AUC(0-∞)	ug/L*h	153966.701
R_AUC(t/∞)	%	85
AUMC(0-t)	h*h*ug/L	7370621.5
AUMC(0-∞)	h*h*ug/L	11216985.1
MRT(0-t)	h	56.345
MRT(0-∞)	h	72.853
VRT(0-t)	h^2	963.362
VRT(0-∞)	h^2	2678.03
λz	1/h	0.022
λz 回归尾点		134
C_last	ug/L	502.048
t1/2z	h	31.961
Tmax	h	25
Vz/F	L/kg	5.991
CLz/F	L/h/kg	0.13
Cmax	ug/L	4440

48. 半衰期太长问题。我用 DAS 计算的药动学消除半衰期很长，是计算错误还是数据问题？
下表后面三个尾点大小相近，说明药物消除很慢，半衰期很长。注意，如果后面三点是一个极低的剂量，无效无毒，此时的半衰期意义不大，可以在原算法基础上，删除此三个尾点重新计算一个半衰期，结果与原结果同时列出。

时间	No1	No2	No3
2	1941.80	4427.19	6957.53
5	1354.16	1686.74	1704.72
10	581.80	663.15	567.98
20	287.75	262.47	198.31
30	519.21	148.97	100.84
45	101.94	116.90	62.03

60	67.63	63.62	49.00
75	56.20	80.37	39.37
90	96.71	70.20	41.67
120	45.67	51.83	40.82
180	43.23	42.55	41.20
240	43.09	40.09	39.27
360	40.63	39.62	43.35

49. 我是华中科技大学同济的学生，在做药动学试验时遇到了问题想要请教您：我们实验中先测了分析物的空白本底浓度，但因为定量下限的设置问题，部分点测到了，部分点在定量下限（5ug/ml）之下，如下：

时间(h)	0	0.3333	0.6666	1	1.3333	1.6666	2	2.25	2.5	2.75	3	3.5	4	6	8
	6.01	0	6.11	8.53	0	0	0	5.85	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	5.97	0	6.86	5.77	8.3	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7.51	12.39	18.66	20.17	7.75	11.98	12.83	9.3	12.27	13.6	8.71	7.21	8.01	19.92	18.11
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.63	0	0	0	0
	7.29	7.44	8.75	0	5.31	8.17	0	0	5.43	9.04	0	0	0	22.06	10.99
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.99
	5.94	5.98	5.05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.88	5.1
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	5.83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7.11
	11.95	15.25	15.05	0	14.27	0	9.45	0	8.44	5.61	7.53	6.9	14.08	8.56	11.08

这样在用 DAS 计算给药时药动学参数时，怎样处理这些本底浓度呢？我现在有几种想法：

1、将上面这些测出来的点取平均值，用给药时各个时间点的浓度减去平均值

2、将上面所有点取平均值（包括定量下限以下的点，以 0 值计算），用给药时各个时间点的浓度减去平均值

2、用给药时各个时间点的浓度减去给药前 0 点的浓度，再计算药动学参数

哪种计算方式更好，或者您有更好的计算方法？希望能够得到您的指教，不胜感激！

原则上事先规定好所选的方法即可。一般来说，（1）如果是内源性本底，其水平与人体时间节律相关，则先测不同时间点的本底，作为基线，后续相同时间点的血药浓度减去基线，作为计算用血浓度。如所减的差值小于 0，则等于 0；（2）如果体内底物水平与时间节律无关，考虑不同时间点的本底为测量误差所致，则可计算两个平均值（将低于检测限者分别取 0 和剔除），平均值作为基线。同样，如所校正的血药浓度小于 0，则等于 0。此即称作敏感性分析。如两次结果一致表明结果可靠，不一致时需做进一步解释。

50. 我是福建医科大学药学院的，有一个问题，请教了多人均没有得到很好的解释，只好向您请教。在进行大鼠雷公藤内酯醇静脉给药的药代动力学研究时，三个剂量 50、100、200 mg/kg 下的消除半衰期（DAS3.2.3 软件）分别是（27.91±3.58）、（22.35±1.55）、（19.11±1.59）min，三组数据间有极显著性差异，剂量越大，半衰期越短。理论上某种药的半衰期是一个常数呀？不应该有这么大的差别。这该如何解释？

##理论上，线性动力学时，不同剂量间的半衰期应相近，但以下因素可影响半衰期，我们现在不强调此种观点：

1. 非静脉给药时，由于吸收受限等影响，高剂量的消除半衰期因吸收原因而延长；
2. 尾点低浓度有 20%的波动，导致半衰期变异大，有可能恰好出现低剂量组半衰期长。

3. 您的数据，高中低剂量的半衰期相差仅几分钟，之所以有高度统计学意义，是因为标准差极小，并非差异非常大，应注意差异在专业上有无意义。
4. 如果确实为高剂量的消除较快，原因有多种，例如，诱导的某种代谢酶的产生。

DAS for PPK 群体药代动力学

程序文件结构

- 文件头（Head file）
  - 每一行用#起始，作为注释用，不参与计算
  - 对程序说明，通常包括研究名称、文件名称、研究者、代码版本与日期等
- 子程序（subroutine）名称
  - SUB：为计算代码的起始，后接功能模块名，如 PPK11 等，详见后
- 读入数据
  - INPUT: Conc = Id, time, dose...，Conc 为因变量，其他为因变量等，重复测量数 Id 需在第 1 列
- 设置
  - PRARM：参数名称，如有协变量（固定效应或校正因子）则排在后面
  - TV：以上参数对应的典型值（或初值）
  - SETTING: 模型设置参数，此句在系统提供初值时使用
  - ESTIMATE: 自变量值，求算对应的 Y
- 模型
  - MODEL: 表示模型书写的起始
  - 个体模型：自定义语句，按 VB 语法，自写代码
  - 结构模型：系统中已定义了 PPK 模型，写成 F=auto。
  - 随机模型：

    加和型 Ye = F + EPS

    比例型 Ye= F*(1 + EPS)

    指数型 Ye=F*EXP(EPS)

    对数型 Ye=LOG(F)+EPS

    Ye 也是模型的结束句
- 图表输出
  - 图形类型（待补）：自动输出，暂缺选择性输出
- 结束
  - END：子程序结束

代码书写要点

- 目录 Sample 下的 PPK 中有大量实例，仿例操作是最好的学习方式。
- 群体参数（TV）与个体参数值（ETA）相配套，即一个参数群体值对应一个参数个体值。
- 字段名称: Dose (Rate), Time, Conc, Occ,No, Idd, droptime 为系统默认的数据库和代码字段名称，分别表示：剂量、给药速率、时间、血药浓度、周期数、计算个体号、受试者编号、滴注时间。
- 交叉设计：【数据窗口】应有三种编号：No, Idd, Occ。所有编号应从 1 开始连续编写。
- 多次用药：应有一个字段表示用药时间，如 TAMT（time of administration）
- 数据
  - 数据及字段名从【数据窗口】中读入，其第 1 列固定为重复测量数(No 或 Id)，要求

连续编号；Idd 为受试者连续编号，有时两者相同，可免 Idd

- 时间与浓度数值较大时，建议改变其单位，如浓度单位 ug/ml 改成 mg/L；时间由 h（小时）改为 d（天）。

- PPK 参数固定名称：Ka, Cl1, Cl2, Cl3, V1, V2. V3, lagT
- PPK 的药动学参数均为正值，但协变量的校正值允许有正负。例如 beta 为判断为负值，则写成 ka= (TV1-beta*Sex)*Exp(Eta1)
- 当固定某参数时，其初值由系统求算时，TV 句应写成"TV 0, 0, 0, ..."
- 有关模型的计算代码应写在 MODEL 和 Ye 语句之间
- 初值重要，有时不好的初值只能局部寻优
- 模型通常以目标函数较小为优，但不绝对，要从专业、数学、逻辑等方面综合分析

特殊字段名

- time, day, year, moth, second, minute 为系统内部所用的字段
- 模型代码在书写时需加 s，如变成 times, days, years, moths, seconds, minutes

目标函数(OFV)

- 以“实测值-预测值”和“个体参数-群体参数”的条件评估（conditional setimatation）平衡求算，原理如下：

$$OBV = \sum_{i=1}^{n} \frac{(OBS_i - PRED_i)^2}{\sigma_i^2} + \sum_{j=1}^{m} \frac{(\ln P_{pop,j} - \ln P_j)^2}{\omega_j^2}$$

- DAS4.0 参照 NONMEN 法，根据以上原理，根据 OFV。

PPK 计算要点

- 固定效应以校正因子形式表达为 theta，其含义为：一部分受试者，theta 值=0，即无需校正某 PK 参数，另一部分人需要样正。所以一般 theta 值较小。
- 需校正的 PK 参数可以通过 eta 值与协变量作相关分析获知。
- 模型在计算 PPK 参数时，如 PRED 为负值，则系统将此视为 0，以便于作图。

PPK 子程序名称

- PPK11：口服 PK 一室模型（无滞后）
- PPK12：口服 PK 二室模型（无滞后）
- PPK13：口服 PK 三室模型（无滞后）

- PPK14：口服 PK 一室模型（有滞后）
- PPK15：口服 PK 二室模型（有滞后）

- PPK16：口服 PK 三室模型（有滞后）

- PPK21：静注 PK 一室模型
- PPK22：静注 PK 二室模型
- PPK23：静注 PK 三室模型

- PPK31：静滴 PK 一室模型
- PPK32：静滴 PK 二室模型
- PPK33：静滴 PK 三室模型

实例：口服一室模型无滞后

- 文件名： orial_1cpt_Code_001.das
- 数据:

ID	Dose	Time	Conc	Wt	Sex
1	4.02	0.25	2.84	79.6	1
1	4.02	0.57	6.57	79.6	1
1	4.02	1.12	10.5	79.6	1
1	4.02	2.02	9.66	79.6	1
1	4.02	3.82	8.58	79.6	1
1	4.02	5.1	8.36	79.6	1
1	4.02	7.03	7.47	79.6	1
1	4.02	9.05	6.89	79.6	1
1	4.02	12.12	5.94	79.6	1
1	4.02	24.37	3.28	79.6	1

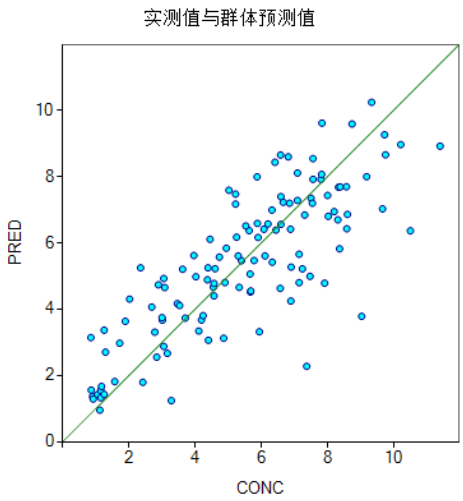
- 代码：

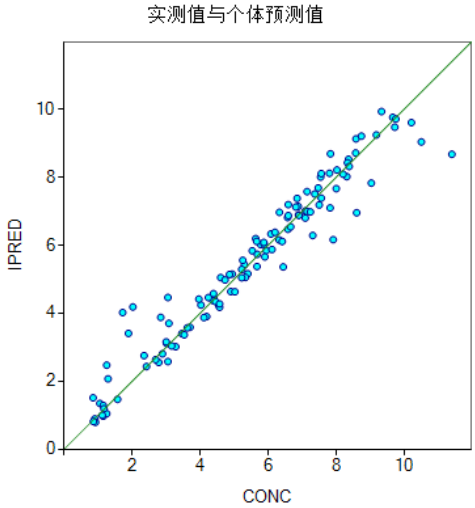
```
SUB ppk11
  INPUT Conc = Id, Dose, Time, Wt, Sex
  PRARM    Ka, Cl1, V1                  '参数名称与顺序
  THETA    1.5, 0.05, 0.5               '以上参数对应的典型值（初值）
  ESTIMATE 0, 5.0, 0.25-25, 70, 1     '对应 Id, Dose, Time, Wt, Sex 的取值，估算 Conc 值

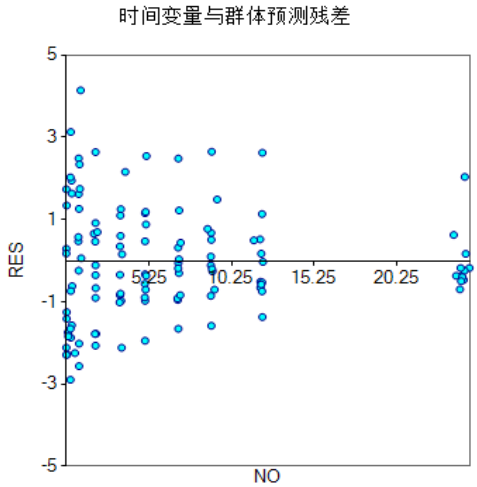
  MODEL                                 '模型起始
  Ka = TV1 * EXP(ETA1)                  '个体模型
  Cl1= TV2 * EXP(ETA2)                  '个体模型
  V1 = TV3 * EXP(ETA3)                  '个体模型
  F = auto                              '表示模型由系统自动给出，无需书写
  Ye = F + EPS                          '误差加法模型
END
```

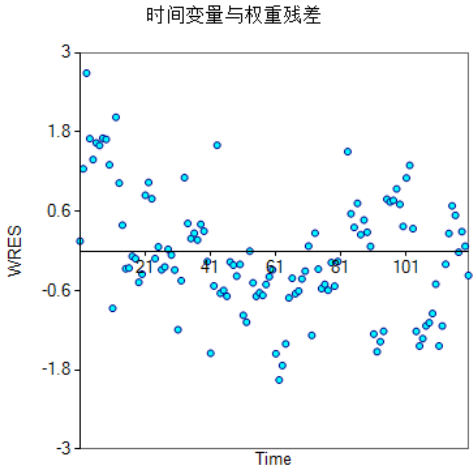
- 模型参数

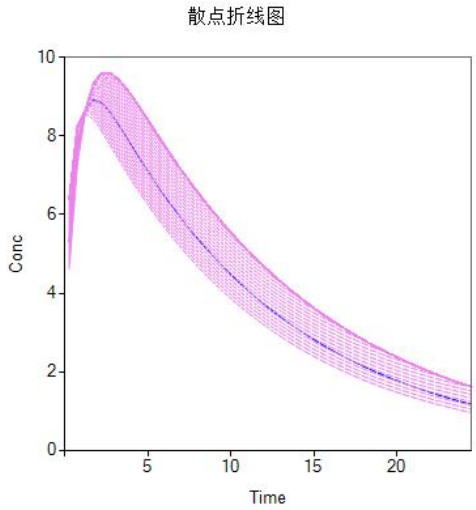
参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Ka	1.553	0.189	1.424	0.998～2.198
Cl1	0.040	0.003	0.043	0.035～0.048
V1	0.471	0.024	0.463	0.413～0.505
CV_Ka	0.545	0.123	0.709	0.355～0.997
CV_Cl1	0.273	0.078	0.273	0.128～0.398
CV_V1	0.138	0.051	0.132	0.090～0.174
Sigma	0.624	0.057		
OFV	115.218			

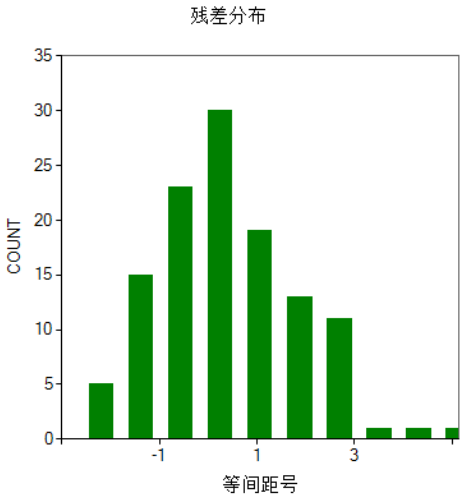












实例：口服一室模型无滞后

- 文件名： orial_1cpt_Code_002.das

- 数据:

CID	TIME	CONC	AMT	DOSE	MDV
1	0.25	1.9178	0	100	0
1	0.5	1.9221	0	100	0
1	0.75	1.8721	0	100	0
1	1	2.3715	0	100	0
1	1.5	3.3855	0	100	0
1	2	1.6836	0	100	0
1	2.5	1.3697	0	100	0
1	3	0.33501	0	100	0
1	4	2.2977	0	100	0
1	6	0.26841	0	100	0
1	8	0.11236	0	100	0
1	12	0.082051	0	100	0
1	16	1.408	0	100	0
1	20	0.82303	0	100	0
1	24	1.4908	0	100	0
…	…				

- 代码：

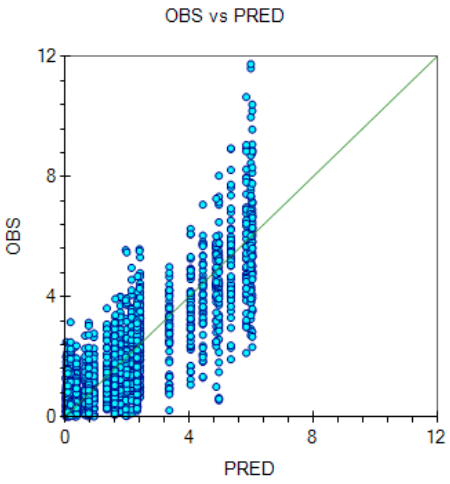
```
SUB ppk11
   INPUT Conc = Time, Dose, CId
   PARAM Ka, Cl1, V1
   TV 5, 7, 37

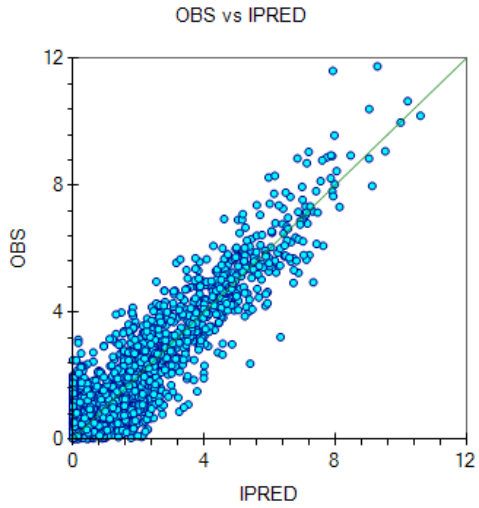
   MODEL
   Ka = TV1 * EXP(ETA1)
   Cl1 = TV2 * EXP(ETA2)
   V1 = TV3 * EXP(ETA3)
   F = Auto
   Ye = F + EPS   '误差加法模型
END
```

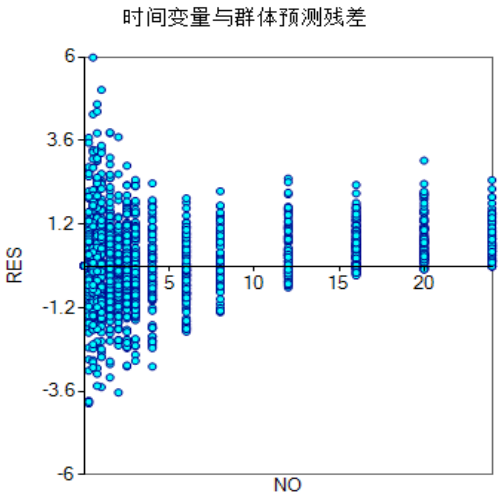
模型参数

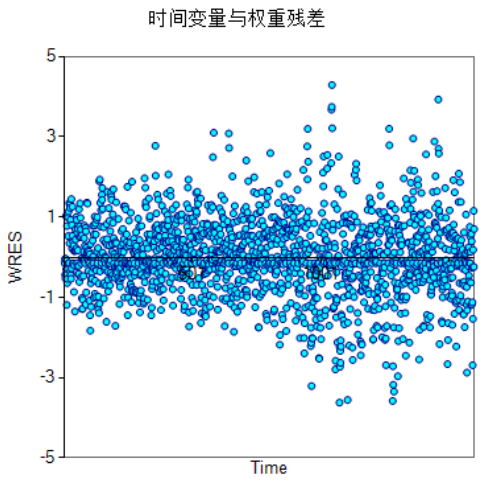
参数	估算值	标准误
Ka	5.492	0.421
Cl1	6.804	0.206
V1	36.569	0.634
CV_Ka	0.94	0.082
CV_Cl1	0.482	0.037
CV_V1	0.357	0.027
Err_add	0.715	0.015
OFV	1491.956	

Model	OFV	Population estimate (%SE)	Between subject variability (%SE)
	1641.25		
CL/F (L/hr)		7.27 (6.2)	17.5 (31.8)
V/F (L)		37 (4.6)	25.3 (20.2)
Ka (hr^{-1})		4.86 (7.6)	38.0 (52.2)
Residual variability			
Proportional error	14.5 (37.1)		
Additive error	0.88 ug/ml (7.1)		









实例：口服一室模型无滞后（交叉设计）

- orial_1cpt_code_occ_001.das
- 数据:

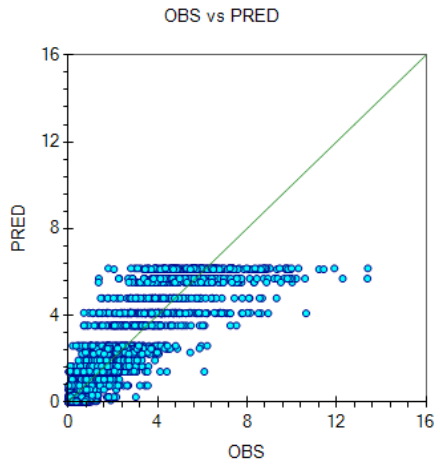
No	IDD	TIME	CONC	AMT	DOSE	EVID	OCC	MDV
1	1	0.25	0.9787	0	100	0	1	0

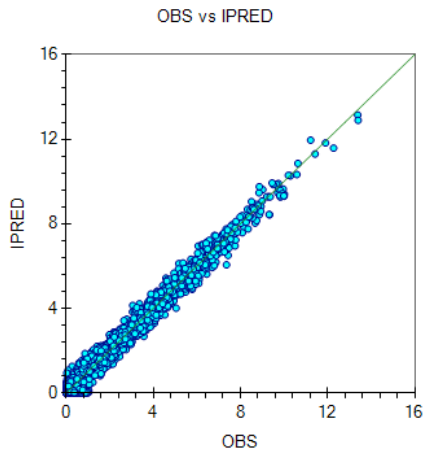
1	1	0.5	1.544	0	100	0	1	0
1	1	0.75	2.193	0	100	0	1	0
1	1	1	1.7362	0	100	0	1	0
1	1	1.5	1.7078	0	100	0	1	0
1	1	2	1.258	0	100	0	1	0
1	1	2.5	1.9267	0	100	0	1	0
1	1	3	1.3068	0	100	0	1	0
1	1	4	1.0306	0	100	0	1	0
…		…		…				

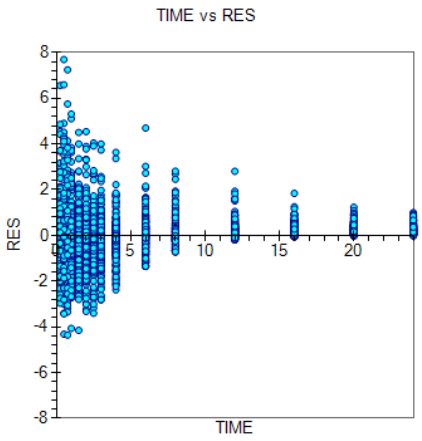
```
SUB ppk11
    INPUT Conc = Time, Dose, No, IDD, OCC
    PARAM Cl1, V1, Ka                    'PK 参数名称
    TV 10, 30,2.5                        'PK 典型参数初值
    MODEL
    Cl1 = TV1 * EXP(ETA1 + PHI1)         '个体效应模型
    V1 = TV2 * EXP(ETA2 + PHI2)          '个体效应模型
    Ka =TV3 * EXP(ETA3 + PHI3)
    F = auto                             '计算模型,系统默认
    Ye = F + EPS                         '随机效应加法模型
END
```

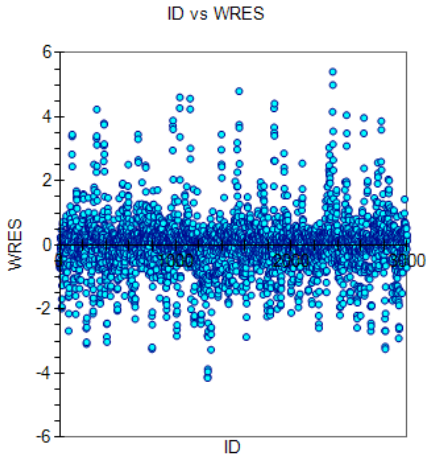
参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	9.835	0.176	9.883	9.089～10.479
V1	32.082	0.505	31.459	28.715～33.513
Ka	3.291	0.137	2.996	2.888～3.271
CV_Cl1	0.284	0.019	0.426	0.380～0.468
CV_V1	0.285	0.021	0.394	0.356～0.431
CV_Ka	0.284	0.02	0.412	0.373～0.458
BOV_Cl1	0.335	0.019		
BOV_V1	0.318	0.017		
BOV_Ka	0.33	0.018		
Sigma	0.243	0.004		
OFV	1320.09			

Model	OFV	Population estimate (%SE)	Between subject variability (%SE)	Between occasion variability (%SE)
	-1428.9			
CL/F (L/hr)		9.7 (3.8)	15% (63.9)	34% (22)
V/F (L)		33.2 (5.0)	27% (20.3)	22% (20.3)
Ka (1/hr)		2.4 (9.8)	66% (49.0)	
Residual variability				
Proportional error	5% (24.2)			
Additive error	0.35 ug/ml (5.0)			









实例：口服二室模型无滞后

- 文件名: orial_2cpt_Code_003.das
- 数据:

No	TIME	CONC	STRATEGY	GENDER	AGE	HEIGH	WEIGHT	BMI	DOSE
1	0.5	0.239	1	0	21	164	53	19.7	300
1	0.75	0.416	1	0	21	164	53	19.7	300
1	1	0.588	1	0	21	164	53	19.7	300
1	1.5	1.01	1	0	21	164	53	19.7	300
1	2	2.11	1	0	21	164	53	19.7	300
1	3	2.23	1	0	21	164	53	19.7	300
1	4	2.01	1	0	21	164	53	19.7	300
1	6	1.65	1	0	21	164	53	19.7	300
1	8	1.26	1	0	21	164	53	19.7	300
1	12	0.765	1	0	21	164	53	19.7	300
1	24	0.338	1	0	21	164	53	19.7	300
1	36	0.157	1	0	21	164	53	19.7	300
1	48	0.107	1	0	21	164	53	19.7	300
1	72	0.0357	1	0	21	164	53	19.7	300
2	0.25	0.0449	1	0	22	158	51	20.4	300

- 代码

SUB ppk12

```
INPUT    CONC=No, TIME, DOSE, WEIGHT,TAMT, STRATEGY
PARAM    Ka, V1, V2, Cl1, Cl2,   beta, gama, alfa
TV (0.001, 1.55, 3.5) (0.1, 93.4, 180) (0.1, 40.1) (0.1, 7.5)   (0.1, 3.5)   (0.01, 0.05, 0.15)
(0.01, 0.05, 0.15) (0.01, 0.5, 5)

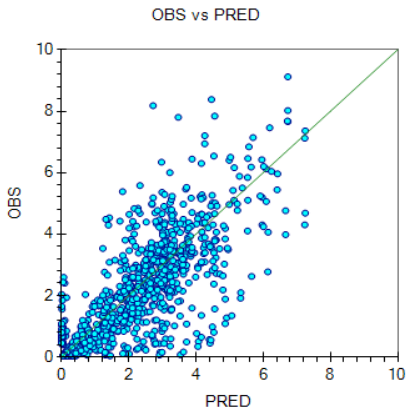
MODEL
beta=(1+TV6*(WEIGHT-61.5))
gama=(1+TV7*(WEIGHT-61.5))
if STRATEGY=1 then alfa=1
if STRATEGY=2 then alfa=(1+TV8)

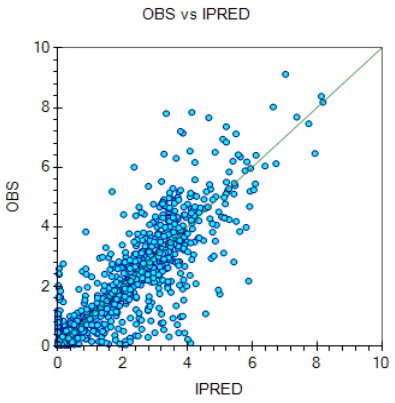
Ka=TV1
V1=TV2*beta*alfa
V2=TV3
Cl1=TV4*gama
Cl2=TV5

TIMES=TIMES-TAMT
F=auto
Ye=F+EPS
END
```

模型参数

参数	估算值	标准误
Ka	1.61	0.153
V1	86.251	4.304
V2	79.892	34.467
Cl1	5.646	0.683
Cl2	5.141	1.128
beta	0.02	0.002
gama	0.038	0.007
alfa	0.074	0.04
CV_Ka	0.948	0.123
CV_V1	0.224	0.028
CV_V2	1.182	0.105
CV_Cl1	0.578	0.097
CV_Cl2	0.883	0.129
Err_add	0.612	0.025
OFV	629.82	





实例：口服二室模型无滞后

- 文件名： orial_2cpt_Code_001.das
- 数据:

CID	TIME	CONC	AMT	DOSE	MDV
1	0.25	1.501	0	100	0
1	0.5	1.6514	0	100	0
1	0.75	2.2245	0	100	0
1	1	3.2838	0	100	0
1	1.5	1.557	0	100	0
1	2	1.2122	0	100	0
1	2.5	0.18552	0	100	0
1	3	2.2933	0	100	0
1	4	0.47359	0	100	0
1	6	0.0010998	0	100	0
1	8	0.13883	0	100	0
1	12	0.15639	0	100	0
1	16	1.4733	0	100	0
1	20	0.86696	0	100	0
1	24	1.5202	0	100	0
…	…				

- 初值选较小，最大限 40

```
SUB ppk12
  INPUT Conc = Time, CID, Dose
  PARAM Cl1, Cl2, V1, V2, Ka
  TV 0, 0, 0, 0, 0

  MODEL
  Cl1 = TV1 * EXP(ETA1)
  Cl2 = TV2 * EXP(ETA2)
  V1 = TV3 * EXP(ETA3)
  V2 = TV4 * EXP(ETA4)
  Ka = TV5 * EXP(ETA5)
  F = auto
  Ye = F + EPS   '误差加法模型
```

END

- **模型参数**

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	2.826	0.588	3.408	2.696～4.222
Cl2	11.927	1.031	10.291	7.400～13.605
V1	36.277	1.468	40.133	35.362～40.400
V2	65.147	13.152	44.855	35.552～57.423
Ka	4.668	0.461	5.1	4.289～5.100
CV_Cl1	0.793	0.07	1.027	0.788～1.257
CV_Cl2	0.632	0.055	0.811	0.639～1.034
CV_V1	0.326	0.027	0.41	0.346～0.477
CV_V2	0.861	0.084	1.127	0.884～1.384
CV_Ka	0.665	0.064	0.906	0.756～1.069
Sigma	0.647	0.014		
OFV	1366.028			

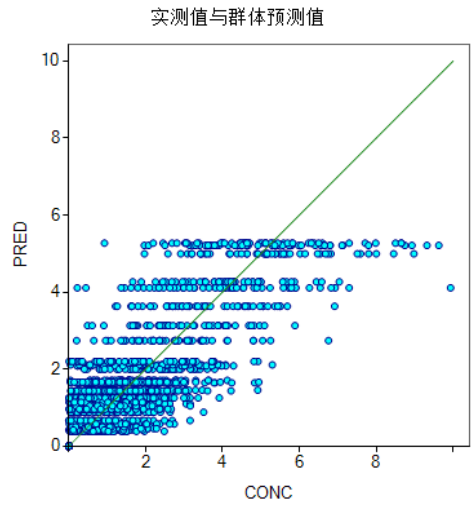
'初值不同后

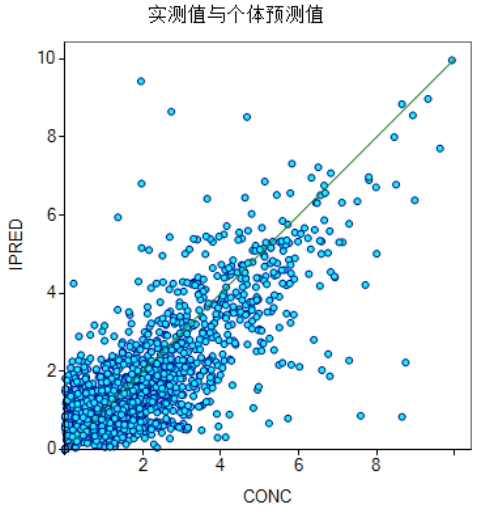
```
SUB ppk12
   INPUT Conc = Time, CID, Dose
   PARAM Cl1, Cl2, V1, V2, Ka
   TV    3.5, 11.7, 35.7, 53, 4.1

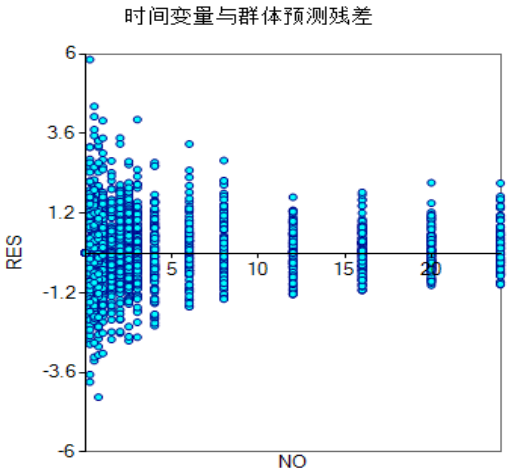
   MODEL
   Cl1 = TV1 * EXP(ETA1)
   Cl2 = TV2 * EXP(ETA2)
   V1 = TV3 * EXP(ETA3)
   V2 = TV4 * EXP(ETA4)
   Ka = TV5 * EXP(ETA5)
   F = auto
   Ye = F + EPS       '误差加法模型
END
```

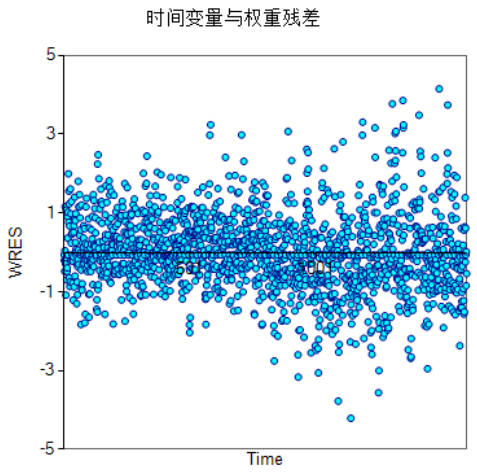
参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	2.73	0.749	3.5	3.480～3.500
Cl2	11.524	0.877	11.7	11.700～12.642
V1	35.192	1.382	35.7	34.724～35.700
V2	76.617	18.809	53	53.000～68.078
Ka	4.337	0.405	4.1	3.857～4.100
CV_Cl1	0.732	0.072	0.955	0.666～1.266
CV_Cl2	0.609	0.073	0.878	0.612～1.206
CV_V1	0.297	0.026	0.388	0.326～0.447
CV_V2	0.696	0.06	0.88	0.739～1.019
CV_Ka	0.684	0.074	0.965	0.718～1.215
Sigma	0.632	0.013		
OFV	1160.936			

Model	OFV	Population estimate (%SE)	Between subject variability (%SE)
	1332.3		
CL/F(L/hr)		3.5 (11.3)	17% (18.1)
central volume (V2/F) (L)		35.7 (5.2)	27% (22.1)
Inter compartment clearance (Q/F) (L/hr)		11.7 (9.8)	29% (78.3)
Peripheral volume (V3/F) (L)		53 (14.8)	70% (27.9)
Ka (1/hr)		4.1 (12.7)	38% (63.3)
Residual variability			
Proportional error	21.1 % (20.5)		
Additive error	0.72 ug/ml (8.5)		









实例：口服一室模型有滞后

- 文件名: orial_1cpt_Code_tlag_001.das
- 数据:

CID	TIME	CONC	AMT	DOSE	MDV
1	0.25	1.5548	0	100	0
1	0.5	1.33	0	100	0
1	0.75	0.31268	0	100	0
1	1	2.2992	0	100	0
1	1.5	5.1237	0	100	0
1	2	6.9163	0	100	0
1	2.5	7.6983	0	100	0
1	3	6.7121	0	100	0
1	4	5.0245	0	100	0
1	6	5.5143	0	100	0
1	8	5.5649	0	100	0
1	12	2.2808	0	100	0
1	16	3.6324	0	100	0
1	20	0.61152	0	100	0
1	24	0.83509	0	100	0
...	...	...			

- 代码：

```
SUB ppk14
  INPUT Conc = Time, Dose, CID          '读数据，Conc为因变量
  PARAM   Ka, Cl1, V1, Tlag             'PK参数
  TV   0, 0, 0, 0                       'PK典型参数初值

  MODEL
  Ka = TV1 * EXP(ETA1)                  '个体效应模型
  Cl1 = TV2 * EXP(ETA2)                 '个体效应模型
  V1 = TV3 * EXP(ETA3)                  '个体效应模型
  Tlag=TV4 * EXP(ETA4)
  F = auto                              '基础效应模型,系统默认
  Ye = F + EPS                          '随机效应模型,加法模型
END                                     '模块结束并输出
```

模型参数

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Ka	1.201	0.084	2.4	2.400～2.400
Cl1	1.082	0.036	1.037	0.994～1.103
V1	8.921	0.248	9.95	9.527～10.441
Tlag	0.273	0.016	0.1	0.100～0.100
CV_Ka	0.643	0.014	0.579	0.495～0.647
CV_Cl1	0.209	0.019	0.277	0.232～0.324
CV_V1	0.204	0.021	0.248	0.192～0.305
CV_Tlag	0.687	0.059	0.705	0.491～1.016
Sigma	3.334	0.131		
OFV	3084.98			

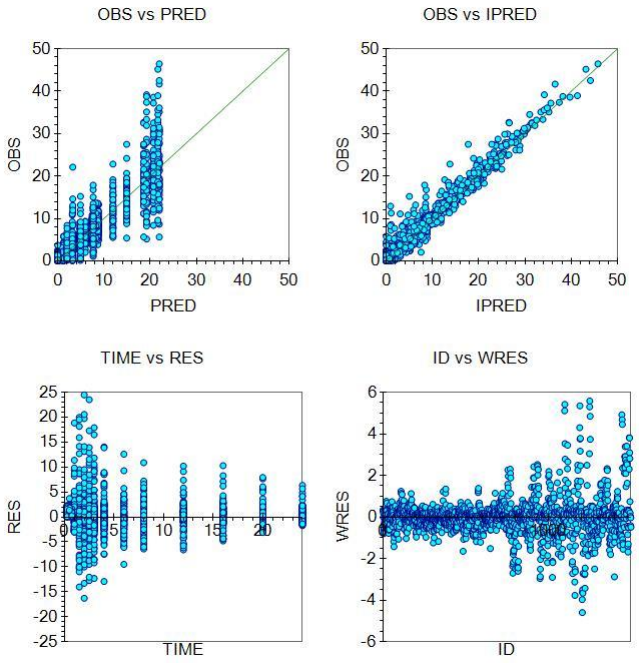
```
'换实值
SUB ppk14
   INPUT Conc =ID, Time, Dose                    '读数据，Conc为因变量
   PARAM    Ka, Cl1, V1, Tlag                    'PK参数
   TV    (0.1, 3)    (1,1) (1, 10) ( 0.01, 1)   'PK典型参数初值

   MODEL
   Ka = TV1 * EXP(ETA1)        '个体效应模型
   Cl1 = TV2 * EXP(ETA2)       '个体效应模型
   V1 = TV3 * EXP(ETA3)        '个体效应模型
   Tlag = TV4 * EXP(ETA4)
   F = auto                              '基础效应模型,系统默认
   Ye = F + EPS                          '随机效应加法模型
END
```

模型参数

参数	估算值	标准误
Ka	2.903	0.231
Cl1	1.104	0.028
V1	9.976	0.157
Tlag	0.952	0.009
CV_Ka	0.476	0.041
CV_Cl1	0.181	0.012
CV_V1	0.242	0.021
CV_Tlag	0.064	0.009
Err_add	1.001	0.035
OFV	1985.387	

Model	OFV	Population estimate (%SE)	Between subject variability (%SE)
	2827.9		
CL/F(L/hr)		1.2 (3.7)	33% (18.6)
V/F (L)		9.5 (3.8)	30% (17.1)
Ka (1/hr)		2.9 (5.9)	46% (24.3)
Absorption lag time(hr)		0.94 (0.9)	5% (24.2)
Residual variability			
Proportional error	7% (19)		
Additive error	0.98 ug/ml (6.0)		



实例：口服二室模型有滞后

- 文件名: orial_2cpt_Tlag_Code_001.das
- 数据:

CID	TIME	CONC	AMT	DOSE	MDV
1	0.25	1.33	0	100	0
1	0.5	0.31268	0	100	0
1	0.75	0.79086	0	100	0
1	1	0.50352	0	100	0
1	1.5	3.3694	0	100	0
1	2	6.1376	0	100	0
1	2.5	5.1948	0	100	0
1	3	6.2419	0	100	0
1	4	6.321	0	100	0
1	6	3.2315	0	100	0
1	8	4.9245	0	100	0
1	12	1.6877	0	100	0
1	16	1.8216	0	100	0
1	20	1.1204	0	100	0
1	24	1.947	0	100	0
...	...	...			

```
SUB ppk15
INPUT Conc = ID, Time, Dose
PARAM Cl1, Cl2, V1, V2, Ka, Tlag
TV (0.01, 1)(0.1, 1.5) (1, 10) (0.11, 5) (0.1, 3) ( 0.1, 1)

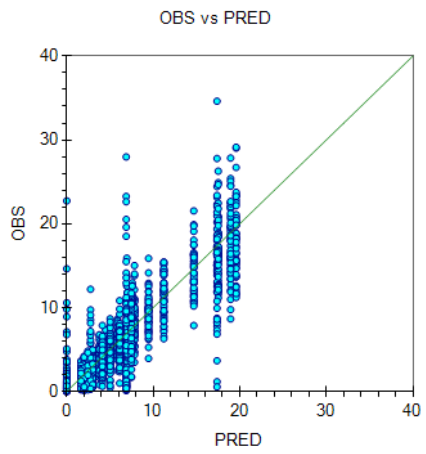
MODEL
Cl1 = TV1 * EXP(ETA1)
```

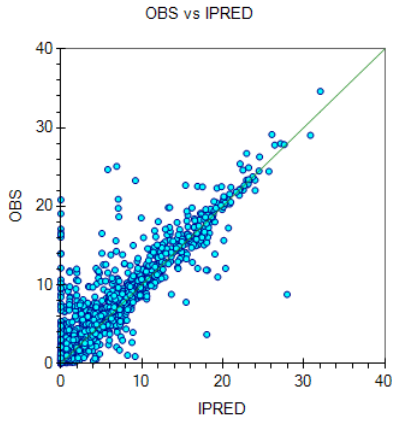
```
Cl2 = TV2* EXP(ETA2)
V1 = TV3 * EXP(ETA3)
V2 = TV4 * EXP(ETA4)
Ka = TV5 * EXP(ETA5)
Tlag = TV6 * EXP(ETA6)
F = auto
Ye = F + EPS       '误差加法模型
END
```

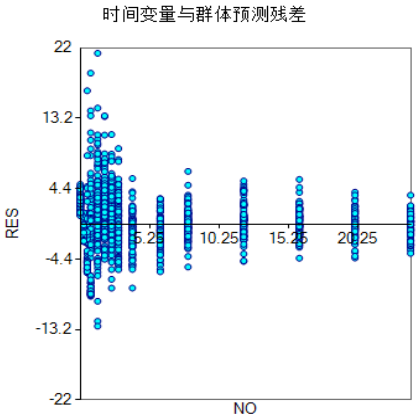
- 模型参数

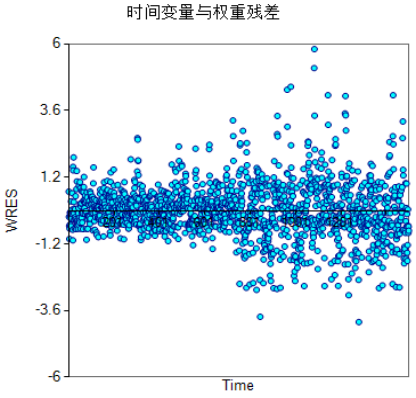
参数	估算值	标准误
Cl1	0.887	0.058
Cl2	2.069	0.673
V1	8.981	1.123
V2	7.413	0.968
Ka	1.856	0.388
Tlag	0.842	0.02
CV_Cl1	0.436	0.056
CV_Cl2	0.698	0.054
CV_V1	0.316	0.023
CV_V2	0.621	0.054
CV_Ka	0.546	0.041
CV_Tlag	0.23	0.016
Err_add	1.516	0.068
OFV	2125.536	

Model	OFV	Population estimate (%SE)	Between subject variability (%SE)
	22902.7		
CL/F(L/hr)		0.97 (2.0)	28% (9.3)
central volume (V2/F) (L)		9.2 (1.6)	32% (7.1)
Inter compartment clearance (Q/F) (L/hr)		1.78 (4.0)	Not estimated
Peripheral volume (V3/F) (L)		6.3 (3.4)	26% (28.4)
Ka (1/hr)		2.8 (0.9)	109% (12.3)
Absorption lag time(hr)		0.7 (0.6)	7.2% (5.0)
Residual variability			
Proportional error	Not estimated		
Additive error	1.32 ug/ml (1.2)		









实例：口服三室模型无滞后

orial_3cpt_Code_002.das

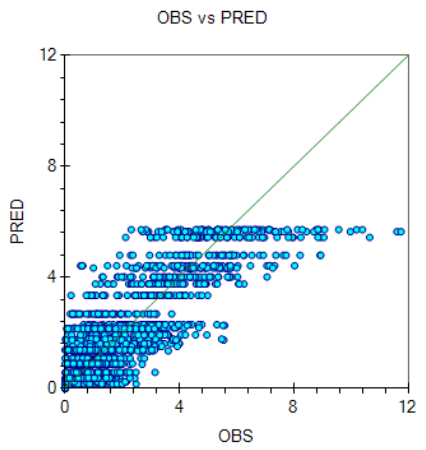
CID	TIME	CONC	AMT	DOSE	MDV
1	0.25	1.9178	0	100	0
1	0.5	1.9221	0	100	0
1	0.75	1.8721	0	100	0
1	1	2.3715	0	100	0
1	1.5	3.3855	0	100	0
1	2	1.6836	0	100	0
1	2.5	1.3697	0	100	0
1	3	0.33501	0	100	0
1	4	2.2977	0	100	0
1	6	0.26841	0	100	0
1	8	0.11236	0	100	0

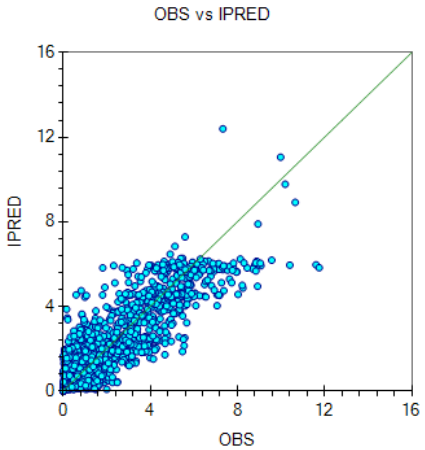
```
SUB ppk13   '口服三室模型
   INPUT Conc = CId, Dose, Time
   PARAM Ka, V1,V2,V3,Cl1, Cl2,Cl3
   TV 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0

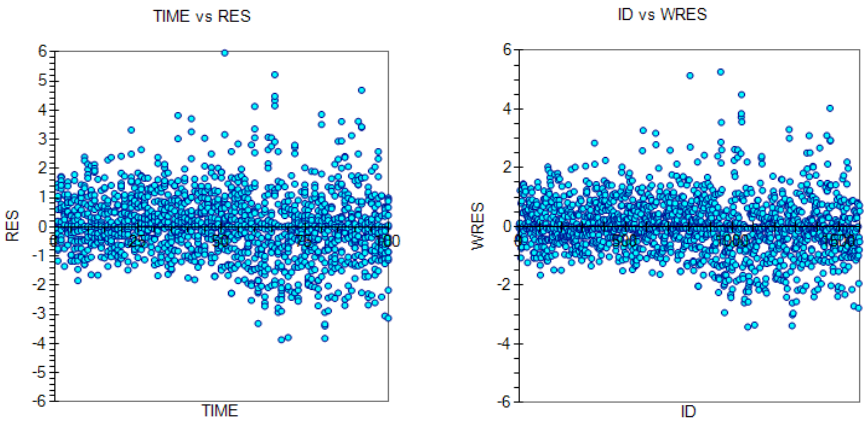
   MODEL
   Ka = TV1 * EXP(ETA1)
```

```
    V1 = TV2 * EXP(ETA2)
    V2 = TV3 * EXP(ETA3)
    V3 = TV4 * EXP(ETA4)
    Cl1 = TV5 * EXP(ETA5)
    Cl2 = TV6 * EXP(ETA6)
    Cl3 = TV7 * EXP(ETA7)
    F = Auto
Ye = F + EPS    '误差加法模型
END
```

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Ka	2.311	4.044	2.2	2.200～2.200
V1	19.88	35.261	18.5	18.500～18.500
V2	11.077	54.88	9.2	9.200～9.200
V3	14.182	53.596	13.6	13.600～13.600
Cl1	5.296	0.215	4.985	4.388～5.570
Cl2	16.432	65.89	14.9	14.900～14.900
Cl3	15.229	68.425	14.9	14.900～14.900
CV_Ka	0.26	1.75	0.268	0.128～0.409
CV_V1	0.34	1.774	0.36	0.208～0.500
CV_V2	0.428	4.954	0.542	0.367～0.676
CV_V3	0.358	3.779	0.393	0.146～0.583
CV_Cl1	0.421	0.041	0.459	0.394～0.534
CV_Cl2	0.347	4.01	0.395	0.211～0.542
CV_Cl3	0.157	4.493	0.16	0.000～0.263
Sigma	1.053	0.026		
OFV	3164.825			







实例：静滴一室模型

- 文件名: IVGTT_1cpt_Code_001.das
- 数据:

ID	RATE	TIME	CONC
1	20	2	1.9356
1	20	5	5.3216
1	20	10	8.1712
1	20	20	6.7306
1	20	30	3.8657
1	20	40	3.0742
1	20	60	1.7447
1	20	120	0.32484
1	20	180	0.050849
1	20	240	0.0081784
1	20	360	0.00075825
1	20	480	8.86E-06

- 代码：

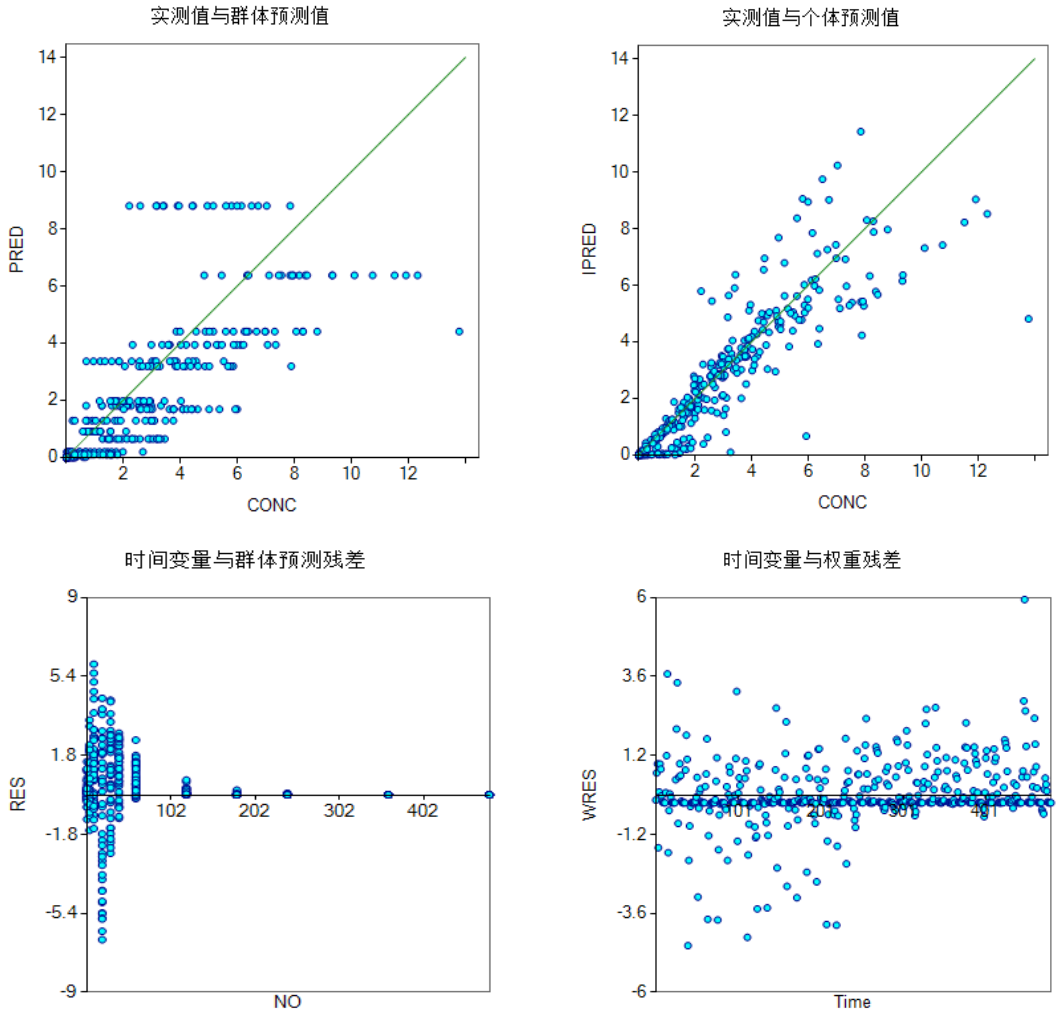
```
SUB ppk31
   INPUT Conc = Time, Rate, Id
   PARAM Cl1, V1
   TV    2.04, 19.61

   MODEL
   Cl1 = TV1    * EXP(ETA1)
   V1 = TV2    * EXP(ETA2)
   DROPTIME = 20
   F =auto
   Ye = F + EPS    '误差加法模型
END
```

- 模型参数

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	1.94	0.067	1.59	1.141～1.868

V1	20.145	0.966	19.392	15.226～21.272
CV_Cl1	0.468	0.065	0.531	0.444～0.607
CV_V1	0.434	0.091	0.475	0.364～0.582
Sigma	1.018	0.046		
OFV	-1074.838			



实例：静滴二室模型

- 文件名： IVGTT_2cpt_Code_002.das
- 数据:

CID	TIME	CONC	AMT	RATE	MDV
1	0.5	13.955	0	400	0
1	1	30.456	0	400	0
1	1.5	26.075	0	400	0
1	2	27.152	0	400	0
1	3	24.533	0	400	0
1	4	21.232	0	400	0
1	6	16.363	0	400	0
1	8	14.461	0	400	0

1	12	12.443	0	400	0
1	16	9.0185	0	400	0
1	24	4.7962	0	400	0

- 代码：此例初值不同，结果相差极大

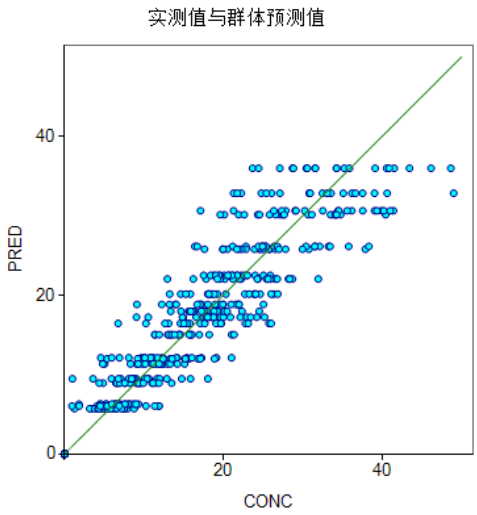
```
SUB ppk32
INPUT Conc =Time, Rate, CID
PARAM Cl1, Cl2, V1, V2
TV    0.92,1.1,10,5

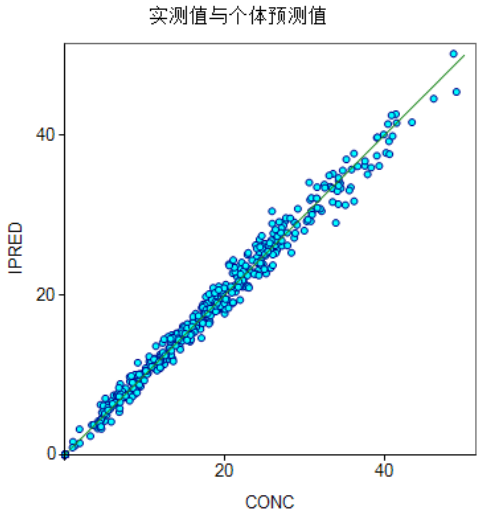
MODEL
Cl1 = TV1 * EXP(ETA1)
Cl2 = TV2 * EXP(ETA2)
V1 = TV3 * EXP(ETA3)
V2 = TV4 * EXP(ETA4)
if rate=400 then droptime = 1
if rate=133.33 then droptime=3
F = auto
Ye= F + EPS        '误差加法模型
END
```

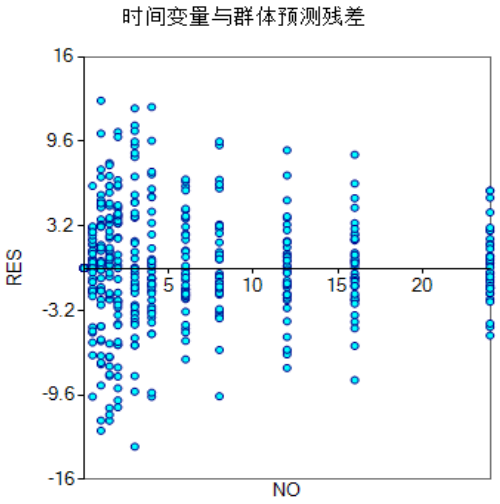
- 模型参数

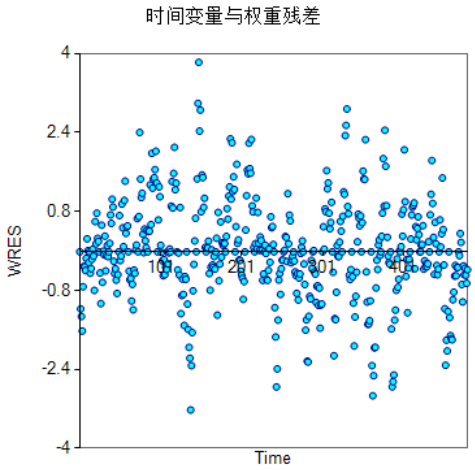
参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	0.594	0.075	0.868	0.763～1.061
Cl2	1.286	0.244	1.413	1.245～1.621
V1	9.901	0.3	9.47	8.866～10.062
V2	5.757	1.421	5.538	4.229～6.787
CV_Cl1	3.033	0.689	4.316	0.615～6.671
CV_Cl2	0.531	0.094	0.753	0.521～1.003
CV_V1	0.198	0.027	0.25	0.178～0.321
CV_V2	0.691	0.115	0.982	0.658～1.265
Sigma	0.949	0.038		
OFV	1089.262			

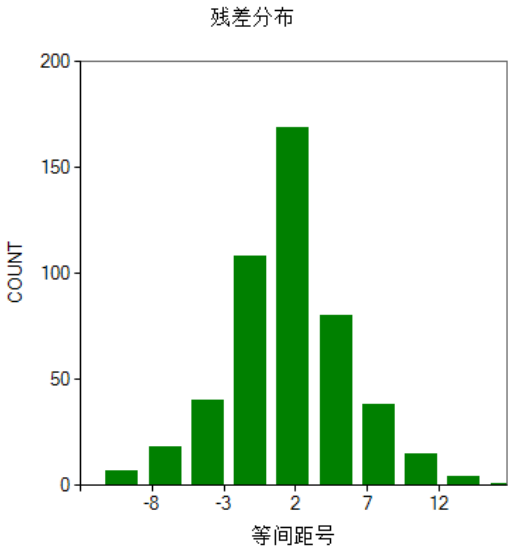
Model	OFV	Population estimate (%SE)	Between subject variability (%SE)
	1070.9		
CL(L/hr)		0.92 (5.7)	29% (26.5)
Central volume (V1) (L)		10 (4.1)	24% (23.4)
Inter compartment clearance (Q) (L/hr)		1.1 (8.7)	15% (376.8)
Peripheral volume (V2) (L)		5.0 (11.4)	49% (33.8)
Residual variability			
Proportional error	7.0% (13.8)		
Additive error	0.68ug/ml (28.2)		











实例：

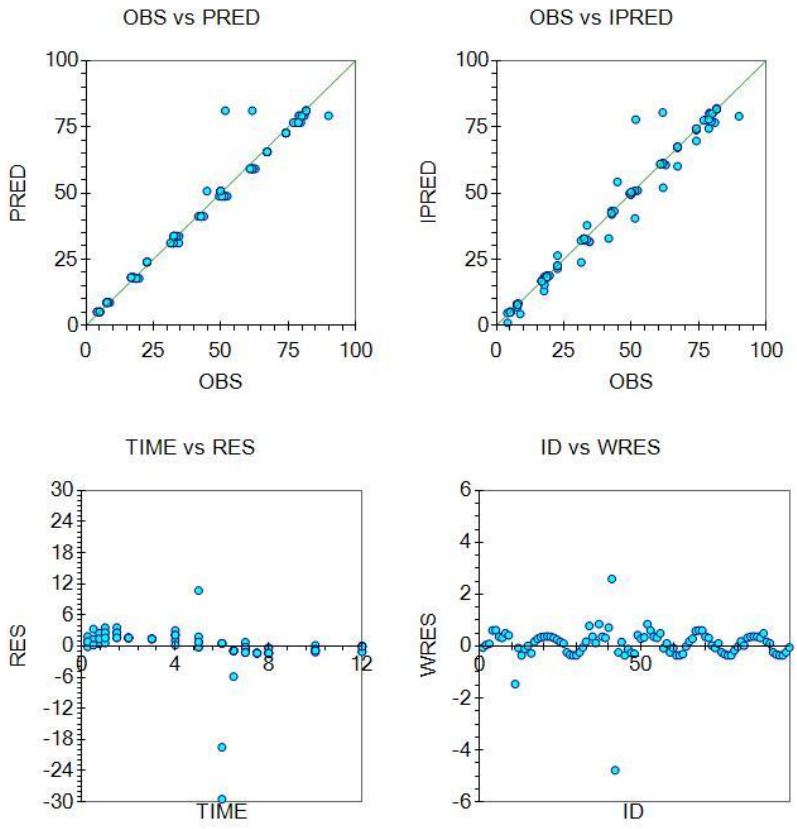
ID	Rate	Time	Conc
1	20	0.25	17.68
1	20	0.5	31.44

```
  1     20   0.75   41.64
  1     20      1   51.37
  1     20    1.5   61.78
  1     20      2   67.14
  1     20      3   74.08
  1     20      4   78.72
…

'IVGTT_2cpt_Code_001.das
SUB ppk32
   INPUT Conc =Time, rate, ID
   PARAM Cl1, Cl2, V1, V2
   TV 0,0,0,0

   MODEL
   Cl1 = TV1    * EXP(ETA1)
   Cl2 = TV2    * EXP(ETA2)
   V1 = TV3    * EXP(ETA3)
   V2 = TV4    * EXP(ETA4)
   droptime = 6
   F = auto
   Ye = F + EPS       '误差加法模型
END
```

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	0.228	0.008	0.226	0.225～0.240
Cl2	0.061	0.012	0.054	0.048～0.179
V1	0.243	0.012	0.235	0.228～0.292
V2	0.185	0.073	0.191	0.099～0.227
CV_Cl1	0.048	0.138	0.048	0.002～0.065
CV_Cl2	0.537	0.26	0.716	0.042～0.968
CV_V1	0.154	0.116	0.154	0.015～0.206
CV_V2	0.849	0.974	1.143	0.043～1.541
Sigma	4.374	0.446		
OFV	305.639			



实例：静滴三室模型

- 文件名： IVGTT_3cpt_Code_001.das
- 数据:

ID	Rate	Time	Conc
1	20	0.25	17.68
1	20	0.5	31.44
1	20	0.75	41.64
1	20	1	51.37
1	20	1.5	61.78
1	20	2	67.14
1	20	3	74.08
1	20	4	78.72
1	20	5	80.98
1	20	6	51.62
1	20	6.5	44.85
1	20	7	33.59
1	20	7.5	22.65
1	20	8	17.79
1	20	10	8.85
1	20	12	4.15

- 代码：

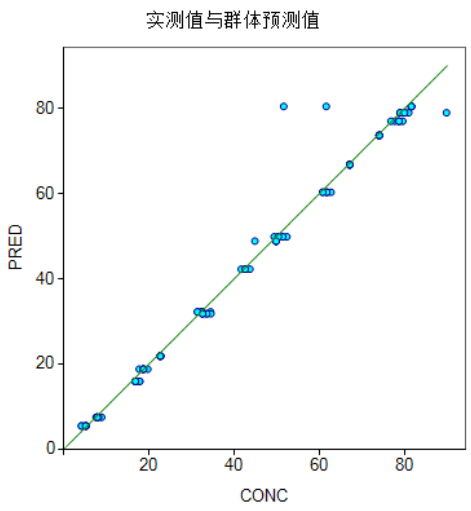
```
SUB ppk33
  INPUT Conc = Time, Rate, ID
  PARAM Cl1, Cl2,CL3, V1, V2, V3
```

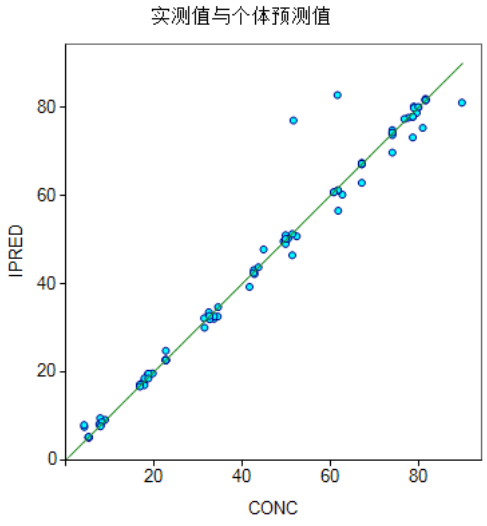
```
TV 0.09, 0.14, 0.14, 0.205, 0.048, 0.61

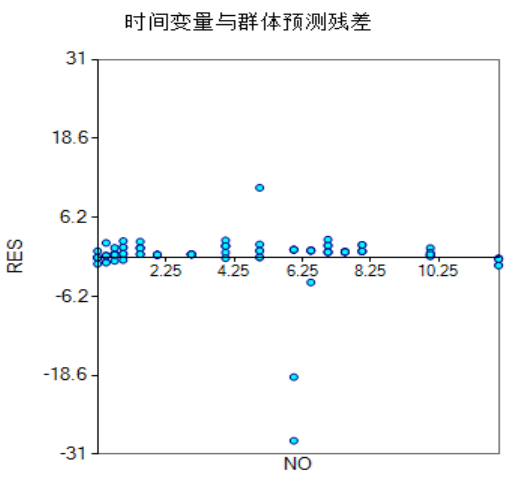
MODEL
Cl1 = TV1 * EXP(ETA1)
Cl2 = TV2 * EXP(ETA2)
Cl3 = TV3 * EXP(ETA3)
V1 = TV4 * EXP(ETA4)
V2 = TV5 * EXP(ETA5)
V3 = TV6 * EXP(ETA6)
droptime = 6
F = auto
Ye = F + EPS      '误差加法模型
END
```

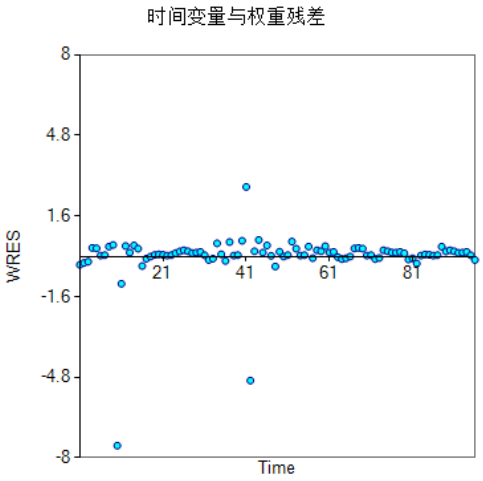
- 模型参数

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	0.201	0.035	0.219	0.140～0.225
Cl2	0.099	0.323	0.124	0.026～0.852
CL3	0.08	0.031	0.073	0.043～0.624
V1	0.213	0.056	0.209	0.171～0.232
V2	0.041	0.068	0.055	0.028～0.135
V3	0.4	0.508	0.301	0.112～3.659
CV_Cl1	0.346	0.237	0.361	0.016～0.490
CV_Cl2	0.572	5.181	1.475	0.726～1.982
CV_CL3	0.547	0.573	1.217	0.296～1.638
CV_V1	0.157	0.241	0.156	0.054～0.211
CV_V2	0.567	1.834	0.636	0.297～0.947
CV_V3	0.523	2.771	1.583	0.658～2.398
Sigma	7.484	0.764		
OFV	192			









实例：静注一室模型

- 文件名: IV_1cpt_Code_001.das
- 数据:

ID	TIME	CONC	AMT	DOSE	MDV
1	0.25	8.4567	0	100	0
1	0.5	6.3423	0	100	0
1	0.75	8.8461	0	100	0
1	1	6.547	0	100	0
1	1.5	8.2864	0	100	0
1	2	7.338	0	100	0
1	2.5	7.1209	0	100	0
1	3	5.4726	0	100	0
1	4	5.9349	0	100	0
1	6	5.7228	0	100	0
1	8	4.3972	0	100	0
1	12	2.1207	0	100	0
1	16	2.579	0	100	0
1	20	2.8615	0	100	0
1	24	0.28443	0	100	0

- 代码：

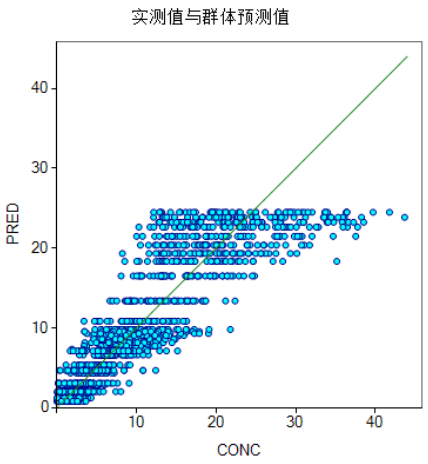
```
SUB ppk21
INPUT CONC = Time, Dose, ID
PARAM    Cl1, V1
TV    1, 5
ESTIMATE 0.25-24, 200, 0

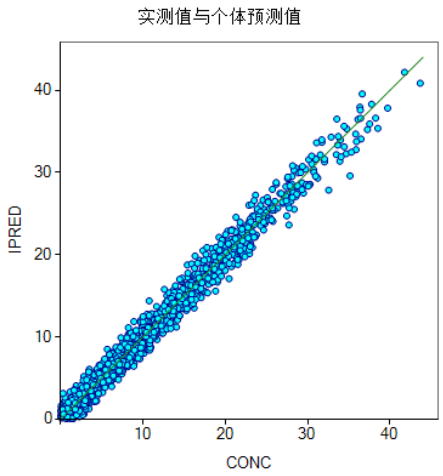
MODEL
Cl1 = TV1 * EXP(ETA1)
V1 = TV2 * EXP(ETA2)
F = auto
Ye = F + EPS    '误差加法模型
END
```

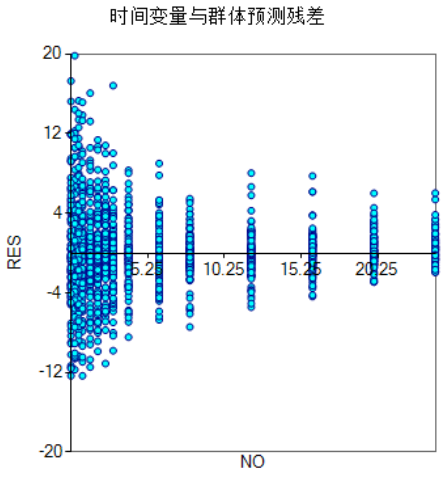
- 模型参数

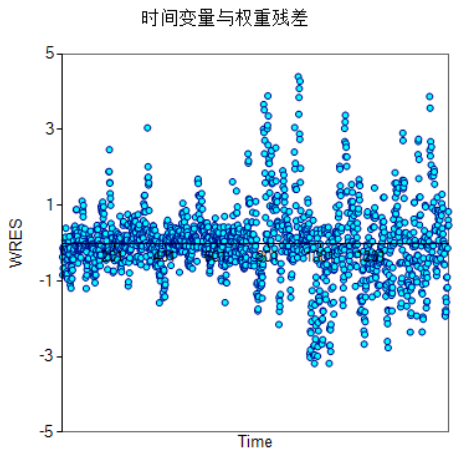
参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	1.028	0.025	1	0.951～1.058
V1	10.036	0.1	10.093	9.271～10.917
CV_Cl1	0.235	0.02	0.305	0.259～0.345
CV_V1	0.262	0.018	0.318	0.280～0.356
Sigma	0.896	0.018		
OFV	2778.563			

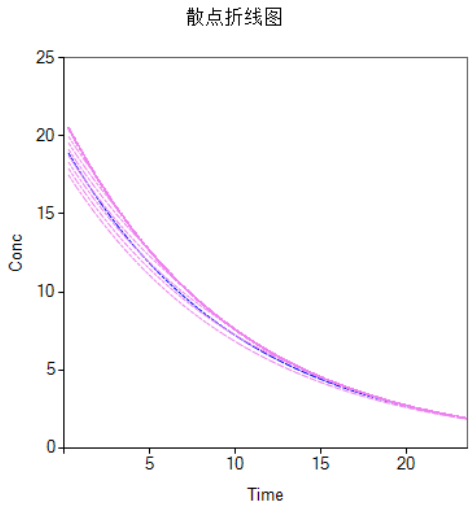
Model	OFV	Population estimate (%SE)	Between subject variability (%SE)
	2819.75		
CL (L/hr)		1.06 (3.4)	27.2 % (15)
V (L)		9.54 (3.1)	30.5 % (12.5)
Residual variability			
Proportional error	6% (14.4)		
Additive error	1.0 ug/ml (6.9)		

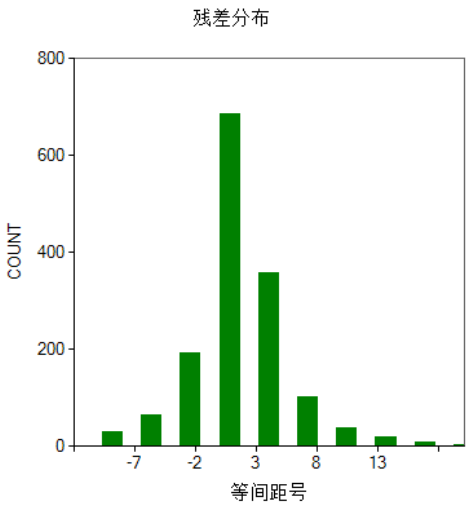












实例：静注一室模型(交叉设计)

- 文件名：IV_1cpt_code_occ_001.das
- 数据:

No	IDD	TIME	CONC	AMT	DOSE	EVID	OCC	MDV
1	1	0.25	8.9945	0	100	0	1	0
1	1	0.5	6.7071	0	100	0	1	0
1	1	0.75	8.5901	0	100	0	1	0
1	1	1	7.7933	0	100	0	1	0
1	1	1.5	7.5653	0	100	0	1	0
1	1	2	5.931	0	100	0	1	0
1	1	2.5	6.5849	0	100	0	1	0
1	1	3	7.0391	0	100	0	1	0
1	1	4	5.8956	0	100	0	1	0
1	1	6	3.9862	0	100	0	1	0

- 代码：

```
SUB ppk21
    INPUT Conc = Time, Dose, No, IDD,   OCC
    PARAM     Cl1, V1                  'PK 参数名称
    TV 1.2, 8.5                        'PK 典型参数初值

    MODEL
    Cl1 = TV1 * EXP(ETA1 + PHI1)       '个体效应模型
    V1 = TV2 * EXP(ETA2 + PHI2)        '个体效应模型
    F = auto                                    '计算模型,系统默认
    Ye = F + EPS                                '随机效应加法模型
END         '结束
```

- 模型参数

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	1.05	0.026	1.014	0.907～1.092
V1	9.664	0.1	10.152	9.506～11.458

CV_Cl1	0.329	0.019	0.434	0.399～0.469
CV_V1	0.316	0.022	0.428	0.392～0.467
BOV_Cl1	0.361	0.017		
BOV_V1	0.35	0.018		
Sigma	0.969	0.027		
OFV	6701.284			

Model	OFV	Population estimate (%SE)	Between subject variability (%SE)	Between occasion variability (%SE)
	6708.0			
CL (L/hr)		1.2 (4.2)	31% (23.7)	28% (14.6)
V (L)		8.7 (4.3)	33% (17.7)	32% (31.4)
Residual variability				
Proportional error		6% (16.6)		
Additive error		1.2 ug/ml (7.7)		

实例：静注二室模型

- 文件名： IV_2cpt_Code_001.das
- 数据:

ID	Dose	Time	Conc
1	20	0.25	36.2
1	20	0.33	34.3
1	20	0.5	27.2
1	20	0.67	23.2
1	20	1	20.8
1	20	1.5	17.8
1	20	2	16.5
1	20	3	13.9
1	20	4	12.1
1	20	6	8.7
1	20	7.7	7.7
1	20	18	3.2
1	20	24	2.4

- 代码：

```
SUB ppk22
INPUT Conc = Time, Dose, ID
PARAM Cl1, Cl2, V1, V2
TV 0.12, 0.09, 0.41, 0.06

MODEL
Cl1 = TV1 * EXP(ETA1)
Cl2 = TV2 * EXP(ETA2)
V1 = TV3 * EXP(ETA3)
V2 = TV4 * EXP(ETA4)
```

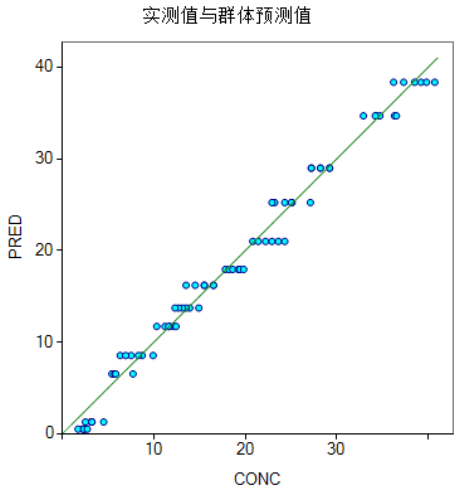
F = auto

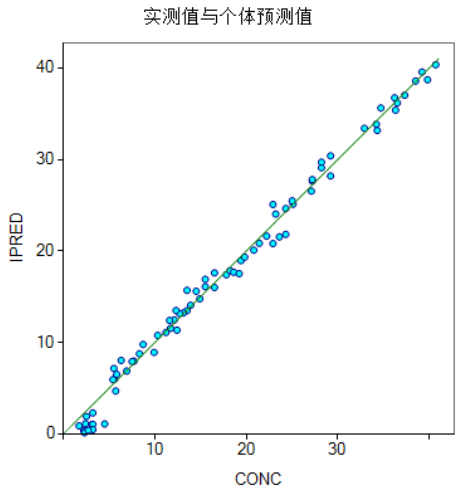
Ye = F + EPS

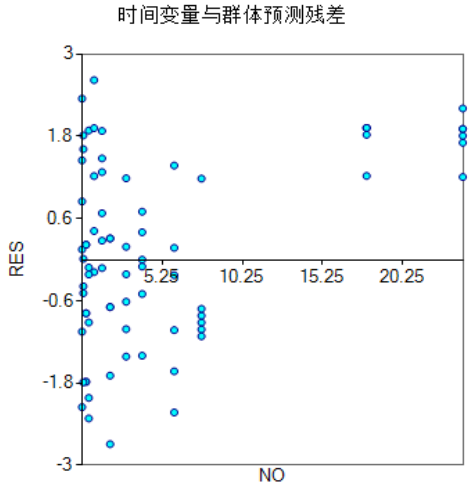
END

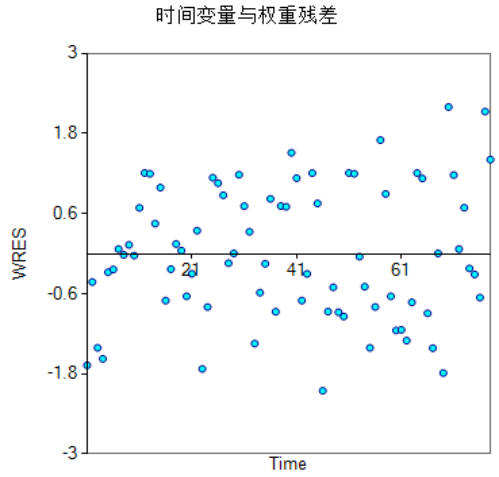
- 模型参数

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	0.132	0.005	0.136	0.116～0.149
Cl2	0.504	0.044	0.526	0.420～0.654
V1	0.347	0.018	0.339	0.305～0.377
V2	0.415	0.023	0.418	0.366～0.475
CV_Cl1	0.121	0.041	0.111	0.055～0.155
CV_Cl2	0.216	0.088	0.197	0.084～0.296
CV_V1	0.109	0.049	0.101	0.044～0.146
CV_V2	0.118	0.057	0.11	0.059～0.147
Sigma	1.538	0.174		
OFV	156			









实例：静注三室模型

- 文件名： IV_3cpt_Code_001.das
- 数据:

ID	Dose	Time	Conc
1	20	0.25	36.2
1	20	0.33	34.3
1	20	0.5	27.2
1	20	0.67	23.2
1	20	1	20.8
1	20	1.5	17.8
1	20	2	16.5
1	20	3	13.9
1	20	4	12.1
1	20	6	8.7
1	20	7.7	7.7
1	20	18	3.2
1	20	24	2.4

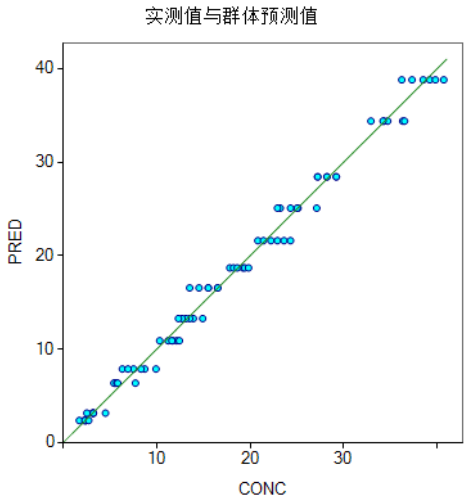
- 代码：

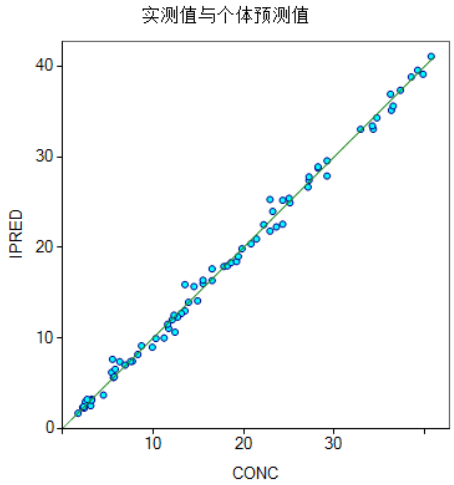
```
SUB ppk23
INPUT Conc = Time, Dose, ID
PARAM Cl1, Cl2,Cl3, V1, V2, V3
TV 0.01, 0.15, 0.32, 0.365, 0.048, 0.91

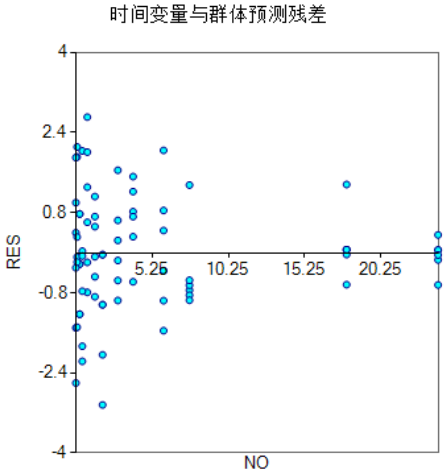
MODEL
Cl1 = TV1 * EXP(ETA1)
Cl2 = TV2 * EXP(ETA2)
Cl3 = TV3 * EXP(ETA3)
V1 = TV4 * EXP(ETA4)
V2 = TV5 * EXP(ETA5)
V3 = TV6 * EXP(ETA6)
F = auto
Ye = F + EPS   '误差加法模型
END
```

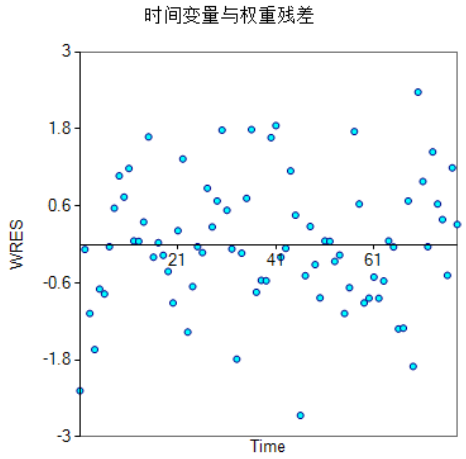
- 模型参数

参数	估算值	标准误	中位数	95%CI
Cl1	0.066	0.018	0.087	0.030～0.098
Cl2	0.659	0.089	0.726	0.563～0.863
Cl3	0.114	0.016	0.129	0.088～0.204
V1	0.269	0.037	0.26	0.163～0.329
V2	0.314	0.032	0.326	0.253～0.384
V3	1.05	0.594	0.905	0.665～4.876
CV_Cl1	1.011	0.139	1.738	0.068～2.357
CV_Cl2	0.203	0.113	0.189	0.107～0.237
CV_Cl3	0.416	0.171	0.402	0.134～0.620
CV_V1	0.358	0.089	0.362	0.123～0.500
CV_V2	0.202	0.095	0.19	0.081～0.273
CV_V3	0.581	0.45	0.945	0.178～1.300
Sigma	1.412	0.16		
OFV	156			


实测值与群体预测值
PRED
CONC
0
10
20
30
40


实测值与个体预测值
IPRED
CONC
0
10
20
30
40

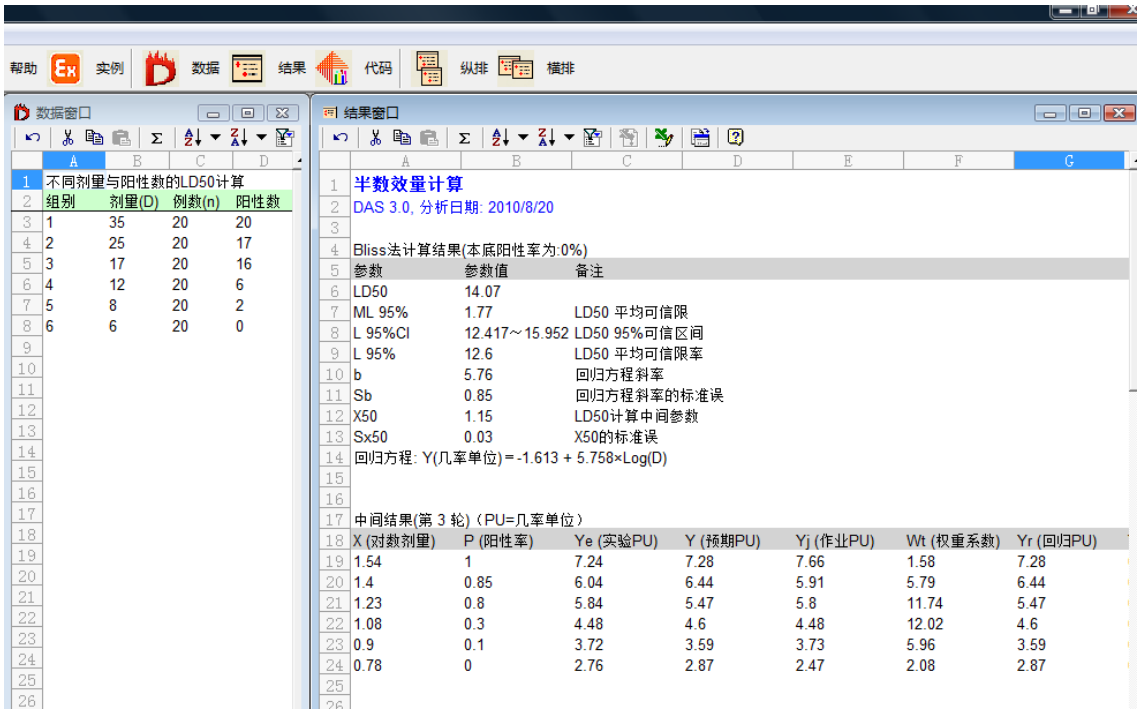

时间变量与群体预测残差
RES
NO
5.25
10.25
15.25
20.25
4
2.4
0.8
-0.8
-2.4
-4


时间变量与权重残差
WRES
Time
21
41
61
3
1.8
0.6
-0.6
-1.8
-3

DAS for PD 药效动力学

半数效量计算

- 请仿实例录入。
- 半数效量包括 LD50，EC50，ED50，IC50 等多种，标准计算方法为 Bliss 法(probit analysis)，例如 ED_{50} 和 LD_{50} 计算完全相同。但 MIC50 计算有所不同（见下）。
- Bliss 法要求要求至少有 4 个剂量组。
- 具体计算数据可分为：成组阳性数（如实例中 LD50 计算）和累积阳性数（附件中 EC50 计算）。
- 多个剂量（或浓度）水平，但个剂量受试者数量有限，如临床麻醉 EC50 计算，需变换数据，详见附件麻醉药临床 EC50 计算。



不同剂量与阳性数的LD50计算

组别	剂量(D)	例数(n)	阳性数
1	35	20	20
2	25	20	17
3	17	20	16
4	12	20	6
5	8	20	2
6	6	20	0

半数效量计算

DAS 3.0, 分析日期: 2010/8/20

Bliss法计算结果(本底阳性率为:0%)

参数	参数值	备注
LD50	14.07	
ML 95%	1.77	LD50 平均可信限
L 95%CI	12.417～15.952	LD50 95%可信区间
L 95%	12.6	LD50 平均可信限率
b	5.76	回归方程斜率
Sb	0.85	回归方程斜率的标准误
X50	1.15	LD50计算中间参数
Sx50	0.03	X50的标准误

回归方程: Y(几率单位)=-1.613 + 5.758×Log(D)

中间结果(第 3 轮)（PU=几率单位）

X (对数剂量)	P (阳性率)	Ye (实验PU)	Y (预期PU)	Yj (作业PU)	Wt (权重系数)	Yr (回归PU)
1.54	1	7.24	7.28	7.66	1.58	7.28
1.4	0.85	6.04	6.44	5.91	5.79	6.44
1.23	0.8	5.84	5.47	5.8	11.74	5.47
1.08	0.3	4.48	4.6	4.48	12.02	4.6
0.9	0.1	3.72	3.59	3.73	5.96	3.59
0.78	0	2.76	2.87	2.47	2.08	2.87

半数效量间比较

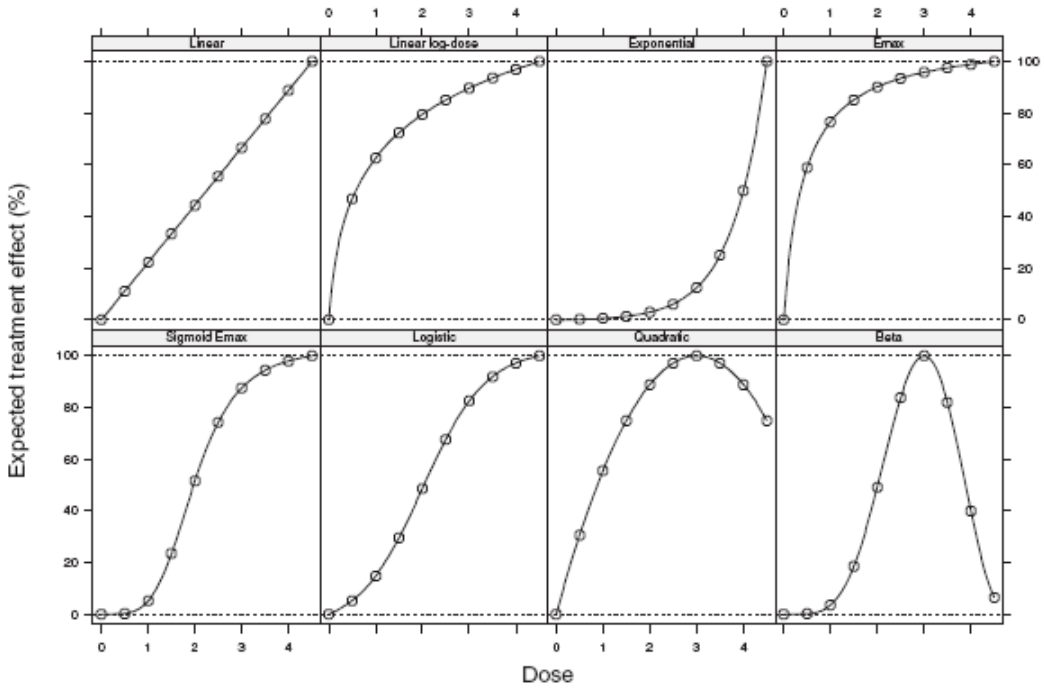
- 两种方法列出供选择：比较两药 LD_{50}（或 ED_{50}）；比较两药剂量与毒性发生率的量效回归线是否平行
- 需输入四个参数，在 Bliss 法计算中均可显示
- L95 可用 LD50（或 ED50）的 95%可信区间上下限之差再除以 2 获得，如可信限为 10 – 20，则此处的 L95=5
- Bliss 法回归线不平行（P<0.05），表示两药的毒性作用机理或部位明显不同。但平行也不一定说明两者毒性作用机理完全相同
- ED50 和 LD50 计算完全相同

MIC50 计算

- MIC 频数：指同一浓度测定为 MIC 的数目；可 MICx 中输入任意>0 的数值(x)，如为 80，表示用户想求得 MIC80；一次只能计算一个药物的结果
- MIC 原始值：可同时录入多个药物实验原始值；菌种请编号（如 1,2,3….）
- 如果以 MIC 原始值计算，其重复数达到 10 方可进行 MIC50 和 MIC90 测定，否则只列出其范围即 MIC_R（最小值与最大值区间）

药效动力学模型

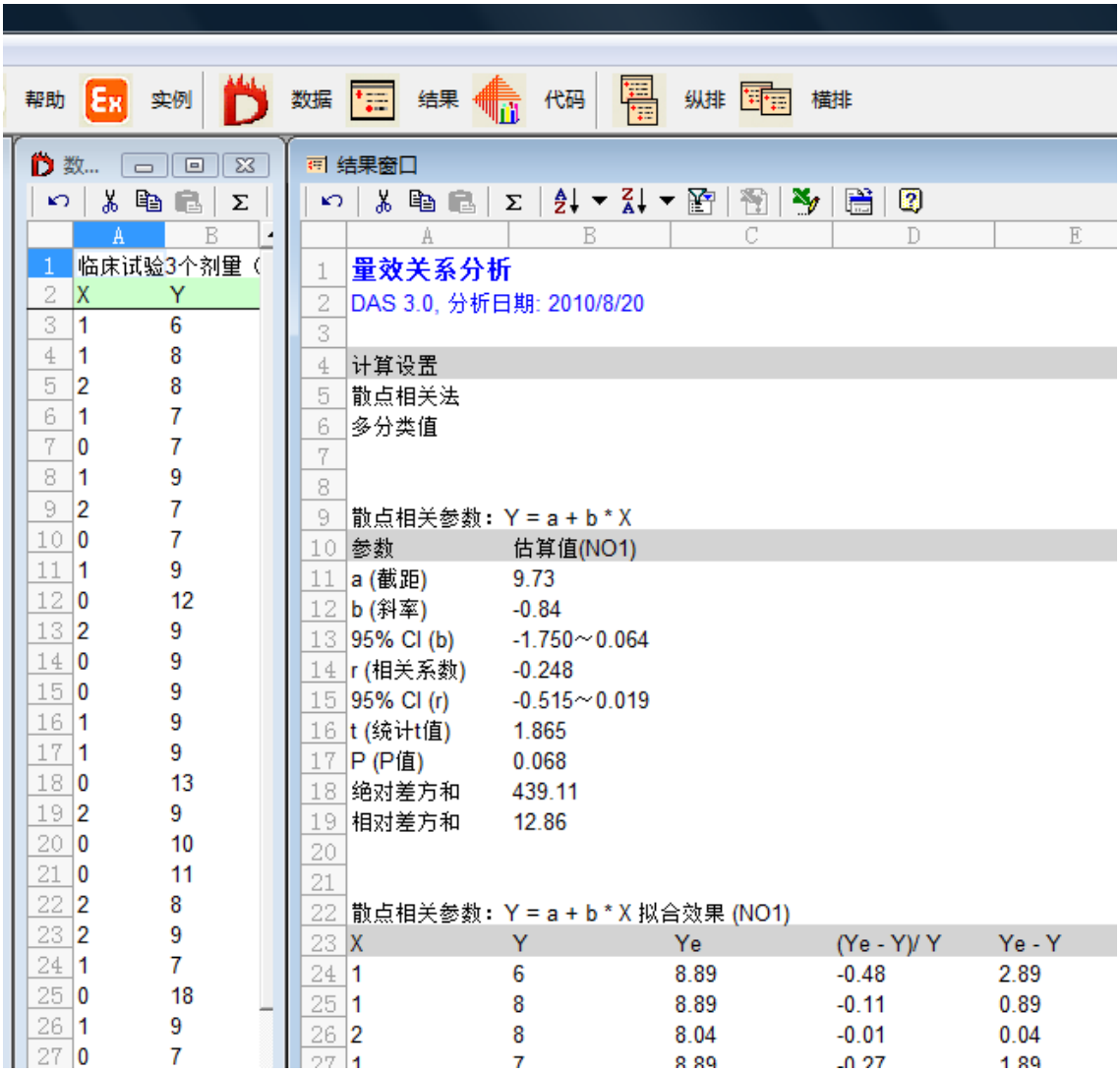
Model	$f(d,\boldsymbol{\theta})$	$f^0(d,\boldsymbol{\theta}^0)$
Linear	$E_0+\delta d$	d
Linear log-dose	$E_0+\delta\log(d+c)$	$\log(d+c)$
Exponential	$E_0+E_1[\exp(d/\delta)-1]$	$\exp(d/\delta)-1$
$E_{\max}$	$E_0+E_{\max}d/(ED_{50}+d)$	$d/(ED_{50}+d)$
Sigmoid $E_{\max}$	$E_0+E_{\max}d^h/(ED_{50}^h+d^h)$	$d^h/(ED_{50}^h+d^h)$
Logistic	$E_0+E_{\max}/\{1+\exp[(ED_{50}-d)/\delta]\}$	$1/\{1+\exp[(ED_{50}-d)/\delta]\}$
Quadratic	$E_0+\beta_1 d+\beta_2 d^2$	$d+(\beta_2/\lvert\beta_1\rvert)d^2$
Beta	$E_0+E_{\max}B(\alpha,\beta)(d/D)^\alpha(1-d/D)^\beta$	$(d/D)^\alpha(1-d/D)^\beta$



Weibull 分布

- $$F(t)=1-e^{-\frac{(t-\alpha)^m}{\beta}}$$
- F(t)不同时间 t（或剂量 d）累积溶出率，m（或 k）为曲线陡度形状参数（shape parameter），β(或λ)为尺度参数（scale parameter），α为曲线起点位置参数（不考虑溶出延迟时间α=0）。下图 k=1 时，为指数函数。
- Td、T50、T80、T30 为 F 在 63.2%、50%、80%、30%率所对应的时间 t。为药物固定制剂的体外释放或溶出试验常用参数。

量效关系



	A	B
1	临床试验3个剂量（	
2	X	Y
3	1	6
4	1	8
5	2	8
6	1	7
7	0	7
8	1	9
9	2	7
10	0	7
11	1	9
12	0	12
13	2	9
14	0	9
15	0	9
16	1	9
17	1	9
18	0	13
19	2	9
20	0	10
21	0	11
22	2	8
23	2	9
24	1	7
25	0	18
26	1	9
27	0	7

量效关系分析

DAS 3.0, 分析日期: 2010/8/20

计算设置

散点相关法

多分类值

散点相关参数：Y = a + b * X

参数	估算值(NO1)
a (截距)	9.73
b (斜率)	-0.84
95% CI (b)	-1.750～0.064
r (相关系数)	-0.248
95% CI (r)	-0.515～0.019
t (统计t值)	1.865
P (P值)	0.068
绝对差方和	439.11
相对差方和	12.86

散点相关参数：Y = a + b * X 拟合效果 (NO1)

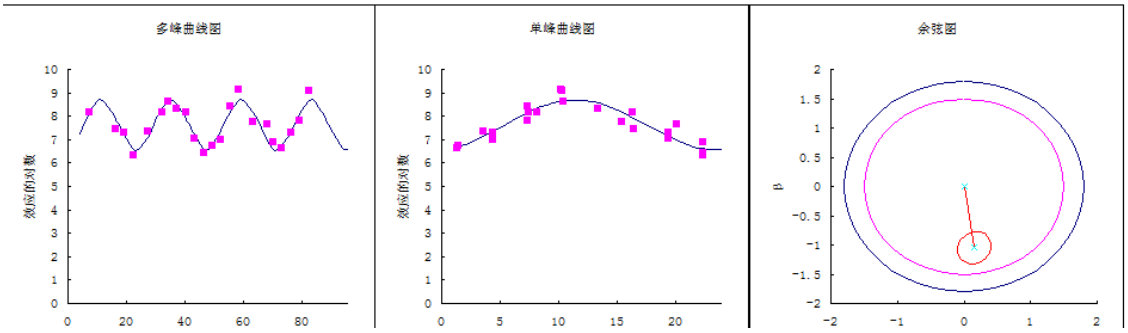
X	Y	Ye	(Ye - Y)/ Y	Ye - Y
1	6	8.89	-0.48	2.89
1	8	8.89	-0.11	0.89
2	8	8.04	-0.01	0.04
1	7	8.89	-0.27	1.89

时效关系

- 时效动力学
- 时辰数据分析
- 历时性数据分析

时间节律余弦椭圆参数

参数	估算值	备注
α	-1.05	Alpha
X1	0.02	时间椭圆X1值
X2	0.06	时间椭圆X2值
RSS	1.98	残差平方和
Tp	11:26	顶点时间（peak clock time）
D	1.06	椭圆中心极点距
SD	0.32	时间均数标准差
R^2	0.02	Bingham



数据转换方案

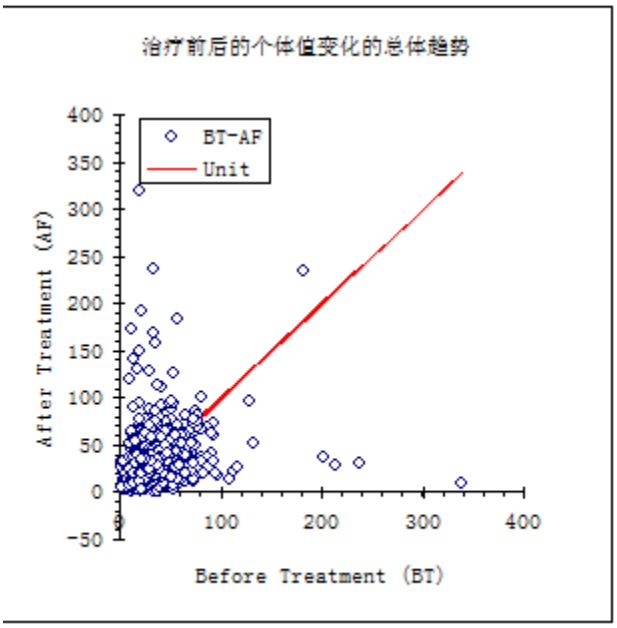
- 概率单位
- Logit 转换
- 反双曲正切
- 反正弦
- 常用对数
- 自然对数
- 倒数
- 平方
- 平方根
- 指数转换
- AUC 转换

药物安全性评价

- 动物长毒数据分析
- 临床实验室数据总体分析

治疗前后指标变化人群比较

统计指标	统计值	结论
N	2015	
指标变化者	222	
正→异	118	
转异率/%	53.2	
95%CI(转异率)	46.6～59.7	现有样本量，总体趋势基本一致
异→正	104	
转正率/%	46.8	
95%CI(转正率)	40.3～53.4	



临床 EC50 计算实例

1. 研究目的

研究某临床麻醉药血药浓度（C）与意识消失（E）关系，求出其 EC50 和 95%CI。

2. 临床资料

由于伦理学因素，无效麻醉浓度不得反复试验，故形成多个浓度组别，每个组别受试者有限，无法按通常成组求算阳性率；而且在生物学上，受试者在低浓度时有效，更高浓度必然有效。临床数据见下表。

表 1 不同浓度的量效关系

血药浓度	受试例数	有效例数
0.3	3	1
0.5	4	1
0.7	6	2
0.8	4	2
0.9	5	3
1.0	6	4
1.25	6	4
1.5	5	5

将表1整理成表2,故总有例数之和为22例，代入DAS软件的数据见表3。

表2 整理数据

血药浓度	受试例数	有效例数	累积例数
0.3	3	1	1
0.5	4	1	2
0.7	6	2	4
0.8	4	2	6
0.9	5	3	9
1.0	6	4	13
1.25	6	4	17
1.5	5	5	22

表3 DAS软件计算用数据

血药浓度	总有效数	累积例数
0.3	22	1
0.5	22	2
0.7	22	4
0.8	22	6
0.9	22	9
1.0	22	13
1.25	22	17
1.5	22	22

3. 计算方法

采用Bliss法(probit analysis)，使用DAS软件计算。

4. 结果

DAS 软件输出结果见下，系统中 LD50 与 ED50 含义相同，其他输出结果此处略。

表 4 计算结果(本底阳性率为:0%)

参数	参数值
LD50	0.917
LD50 平均可信限(ML95)	0.083
LD50 95%可信限(L95)	0.837～1.004
LD50 平均可信限率(L95, %)	9.084
斜率(b)	5.583
Sb	0.847
X50	-0.038
Sx50	0.020

回归方程: Y(几率单位)＝5.21 + 5.583×Log(D)

5. 讨论

- 此法要求最高浓度（或剂量）应达到 100%有效，否则需继续加量。

- 本底阳性率指非药物因素引起的阳性率，例如动物自然死亡，溶媒引起的阳性反应，症状的自愈等。

使用问答

1. 我做细胞试验，利用 96 孔板做的实验，我把实验方案发给你！测定结果是不同剂量和利用酶标仪得到的 OD 值，如何求 IC50，计算方法太多，不知用何种较好？##应该发来细胞抑制率发来，如为多批重复实验，应有多批结果。

2. 问题数据：细胞量效数据不呈双曲线或 S 型，呈双峰现象，如何办？体外实验不应呈现此种情况，请找实验质量方面原因。

3. 临床研究中，我设高、低剂量组（剂量相差 2 倍）与安慰组相互比较，组间比较均无统计学意义，无法获得量效关系是否成立的信息，请予帮助。##请在方法学中明确：（1）根据 ICH E4 的规定，临床量效线呈斜线，呈现统计学意义趋势，即可判别量效关系成立。规定效线斜率的绝对值 > 0.8 即可判别量效关系成立（文献：Simth BP, Vandenhende FR, DeSante KA, et al. Pharm Res 2000; 17:1278-1283）。（2）小剂量（1）和高剂量（2）各有一个离群值（1，16）（2，28）被删除。这样可以判断量效关系成立。

4. 我是昨天给您打过电话的辽宁中医的学生。问题 1：文献中在计算症状发生率时应用了一个公式：$F_{fre} = \log(F + 1)\times100$，请问老师：log 是以多少为底的，还是直接用以 10 为底的 lg 呢?问题 2：关于模型 $S = F_{imp}\cdot F_{fre}\cdot F_{deg}$， 请问老师：对于上面老师提出的这个模型，有没有进行后续的研究？因为看其它的文献中，都只有 $S = W\cdot F_{deg}$ 这个公式，而老师认为权重系数可以用发生率因子和重要性因子相乘来表示。##（1）log 是 10 为底的常用对数。(2)你对权重系数的理解是正确的。

5. 我们准备做一个有关麻醉药物闭环靶控输注的课题，初步工作主要是想做瑞芬太尼、丙泊酚这两种药物的闭环靶控输注，实现自动给药。丙泊酚较常用药效学指标：平均动脉压（MAP），BIS 值。瑞芬太尼较常用药效学指标：平均动脉压（MAP），心率（HR）。我们的目的就是想通过在麻醉过程中以监测所得的 MAP，HR，BIS 值作为反馈信息，随时调整丙泊酚和瑞芬太尼的效应室浓度，使 MAP，HR，BIS 值在预设的目标范围内，提供合适的麻醉深度。平均动脉压（MAP）、BIS 值能够很好反映丙泊酚的药效，很好的作为反馈指标。我们就是想通过临床应用及分析来进一步了解，MAP、BIS 值作为反馈指标，它们作为反映丙泊酚麻醉深度各自所占的大概百分率。比方说，如果 BIS 值能较好地反映丙泊酚麻醉深度的话，我们可以在设计的模块中将 BIS 值作为主要的反映丙泊酚的指标，所占百分率就高。而 MAP 就作为辅助的指标。通过反馈，及时调整目标浓度。瑞芬太尼（同理）。## 靶控输注技术 5 年前我在德国见过，他们事先将 PK，PD 参数输入计算机，然后根据病人的生理指标，能过计算机自动调控麻药输入速率。我想你们可能也是想达到此目的。所以第一步是要做好中国人瑞芬太尼、丙泊酚的 PK-PD 研究，获得群体参数后，方可设计出计算机程序控制给药。DAS 3.0 有 PK-PD 计算功能，年底才能测试完毕上市。如有急需，且数据量不大、花时不多，我们可以代为计算。

6. 审稿人认为 Figure 3 统计学还有问题。具体意见是"虽已是 R3，但是，生物物质的药理活性， 浓度跨越很多倍，应显示剂量依赖性。高剂量与低计量反应间的差别，应有统计学显著性。这个问题提出几次，作者标示统计学符号，就说有显著性。 R2 中的统计标示是错的。R3 中 Figure 3 的标示，# 都与 1000umol/L 比，还是错的。我认为：1，作者不能显示生物活性有量效关系，看到的现象可能是非特异性反应。2，作者对统计学的概念是错误的。我看了作者先用了 ANOVA 再用 LSD，原则上好像并没有错。但是表述上是有点问题。有认为 Fig 3 数据 SD 过大，所以通过目测就可以认为差异无显著性，

建议退稿。为慎重，您的意见对我们非常重要。我们希望能向郑教授请教一下 Fig 3 的统计所用方法是不是正确，LSD 方法是否恰当？表述方式是不是有问题？ 2.作为药理学最常用的剂量效应关系，用哪种统计学方法最合适，如何表述才合理。是不是应该计算 IC50 及 95%的可信限？

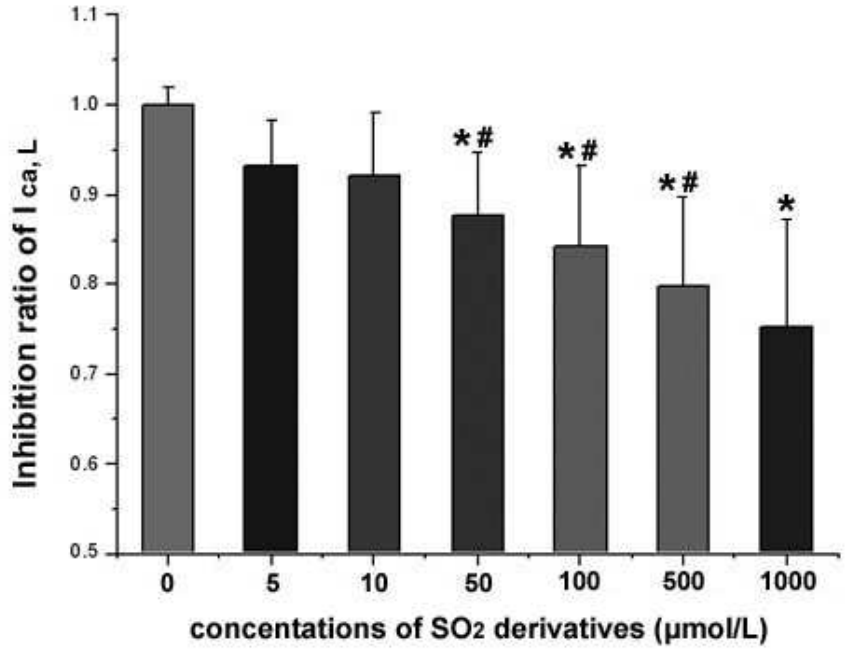


Figure 3

Inhibitory effects of various concentrations of SO_2 derivatives on the peak amplitude of $I_{Ca,L}$ at after 6 min drug-bath perfusion (n = 6). * P <0.01 compared with the control; # P <0.01 compared with the 1000 μmol/L SO_2 derivatives.
101x81mm (125 x 125 DPI)

1. 整体实验时，量效关系成立，一般至少有 3 组：（1）当设为高、中、低 3 个剂量组，如高剂量比中剂量好（P<0.05），且中剂量比低剂量好（P<0.05），则量效关系成立。（2）只有高、低两个剂量，则必需另设一个阴性对照组（安慰剂），高剂量比低剂量好（P<0.05），且低剂量比阴性对照组好（P<0.05），也说明量效关系成立。分析时直接用两两 t 检验，虽有争议，但药理学界较为认可。

在基础动物实验中，由于剂量范围较宽，常能达到以上标准。但是，药物临床试验较为特殊，如达到以上 P<0.05，通常需要较大的样本量，有时只要呈现一种统计学趋势（P>0.05，但量效线为斜线），且专业认可，即认为存在一定的量效关系。

2. 体外实验有所不同，由于可设多个剂量，通常不做剂量间两两比较，而用药效动力学模型计算相应的参数。常用模型有 8 种，但参数的意义相近，如 Emax (Vmax), ED50 (IC50, LD50, MIC50), Gamma (斜率 b)，再绘制一个量效曲线。例如，Gamma 较大，可从专业角度，描述其存在量效关系。统计检验方法：（1）线性相关法，y= a + bx，其斜率 b 的显著性检验 P<0.05，表示其量效关系成立。（2）幂函数模型 $Y=\alpha\cdot(D)^{\beta}$，β 的 90%CI 在事先设置的线性区间内（如 0.8-∞），即为量效关系成立。（3）等级趋势法，即将药效分几个等级，用双向有序卡方检验。

3. 稿件图 3 中，7 个剂量组（0 - 1000 umol/L），各组 n=6，肉眼判断，至少#的统计结果值得怀疑。此类数据一般不用 LSD 法，而用模型参数定量表达结果，如果作者能提供原始数据，我可帮助进行量效关系复核，并提出建议。

7. 孙瑞元教授回复湖南师大梁教授关于量效关系问题，有指导意义。尊敬的梁院长: 来信早已受到，由于我出差在外，最近才回学校，回信延误，敬请原谅。所询问题，答复如下，供您参考，不妥之处，也请批评指正。

一. ED50(半数有效量)主要用于质反应资料(计数资料)：药效指标只有阳性，阴性(达到某指标，未达到某指标;出现某症状，未出现某症状…等)，不存在量的差别.也即随剂量增加，阳性率也随着增加. 如以死亡为阳性反应，则称为 LD50(半数致死量)。

您的实验有镇痛评分，属于量反应资料，因为未见实验数据，现虚拟一个结果计算如下:

表 1

剂量组 (mg/kg)	每组 10 个动物评分值	以≥8 为阳性			以≥9 为阳性		
		动物数	阳性数	%	动物数	阳性数	%
NS(0)	0 1 0 0 1 1 1 2 1 0	10	0	0	10	0	0
5	0 2 1 0 2 0 3 1 0 1	10	0	0	10	0	0
10	3 0 1 2 1 8 5 1 0 3	10	1	10	10	0	0
25	6 7 9 8 3 0 9 5 4 2	10	3	30	10	2	20
50	7 8 9 9 8 7 9 4 3 6	10	5	50	10	3	30
75	8 9 9 9 6 8 6 9 9 7	10	7	70	10	5	50
100	9 9 8 9 9 9 9 6 7 9	10	8	80	10	7	70

经 Bliss 氏概率单位（Probit）法计算，ED50 =44.51 ug/kg，ED50 =69.01 ug/kg

ED50 的 95%可信限= (30.19-65.61) (46.91-101.51)

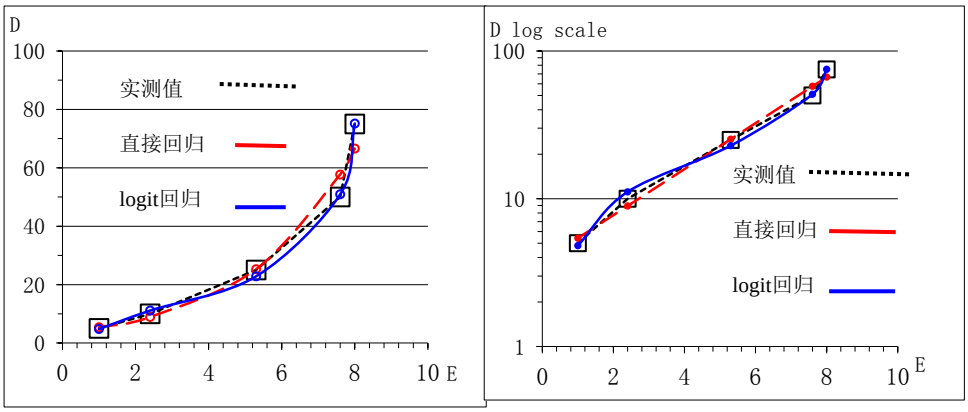
结论：本实验说明 44.51 ug/kg 的剂量可使 50%动物达到≥8 分的临床有效的镇痛水平。

69.01 ug/kg 的剂量可使 50%动物达到 9 分的高度镇痛水平

二. ED1/2， 也即量反应资料(测量资料)的 ED50， 为了进行区别，严格的用词是 ED1/2(半效剂量) 即达到最高药效 Emax 的 1/2 水平(E1/2)d 的剂量.每个剂量组中每只动物有一个测量数据或评分值，可以计算每个剂量组的均数及其标准差。上例可计算如下:

表 2

剂量组(D，mg/kg)	X=logD	每组 10 个动物评分值	均数±标准差(E)
NS	---	0 1 0 0 1 1 1 2 1 0	0.70 ± 0.6709
5	0.6990	0 2 1 0 2 0 3 1 0 1	1.00 ± 1.0541
10	1.0000	3 0 1 2 1 8 5 1 0 3	2.40 ± 2.5033
25	0.7850	6 7 9 8 3 0 9 5 4 2	5.30 ± 3.0569
50	1.3010	7 8 9 9 8 7 9 5 7 7	7.60 ± 2.1082
75	1.4875	8 9 9 9 6 8 6 9 9 7	8.00 ± 1.2472
100	2.0000	9 9 8 9 9 9 9 6 7 9	8.30 ± 1.0593



左侧是 E-D(普通尺度)，右侧是 E-logD(log scale)，可见 E-logD 基本发挥直线关系。根据 ED50 的 S 型曲线特点，理论上应按 Clark 公式拟合。

(1) Clark 公式： 先将药效 E 转为 Y. Y=log[(E-Ebase)/(Emax-E)]其中 Ebase 为本底药效取 0.70. Emax 为最大药效，取 8.3.算出 Y 值后，与对数剂量(X=logD)进行回归.计算 X=a+b*Y。

表 3

剂量(D)	对数剂量(X=logD)	评分(E)	Y 值	拟合的 D'值	D-D'
1	0.000	0.70			
5	0.699	1.00	- 1.3862	4.81	0.19
10	1.000	2.40	- 0.5404	11.13	-1.13
25	1.398	5.30	0.1856	22.86	2.14
50	1.699	7.60	0.9938	50.93	-0.94
75	1.875	8.00	1.3862	75.16	-0.16
100	2.000	8.30			

得回归方程 logD=1.2792+0.4305 *Y，斜率 b = 0.4305，截距 a = 1.2792，R= 0.9979

说明拟合良好。取 1.2E=(1/2)×8.30= 4.15，其 Y 值=log((4.15-0.7)/(8.30-4.15)= - 0.0802，代入方程得 logD=1.2792+0.4305*(-0.0802)=1.245，D=ED1/2=10^(1.245)=17.6ug/kg

结论：ED1/2=17.6，说明 17.6 ug/kg 的剂量可产生 1/2Emax(评分 4.15)的中度镇痛药效。

(2) 简化计算，可取 logD 与 E 的直线线段直接回归.本例数据在剂量 5 ug/kg 到 75 ug/kg 时，近于直线，可按 log D=a+b*E，进行回归。

表 4

剂量(D)	对数剂量(X=logD)	评分(E)	拟合的 D'值	D-D'
1	0.000	0.70		
5	0.699	1.00	5.41	- 0.41
10	1.000	2.40	8.93	1.07
25	1.398	5.30	25.28	- 0.28
50	1.699	7.60	57.69	- 7.69
75	1.875	8.00	66.59	8.42
100	2.000	8.30		

得回归方程 logD=0.5770+0.1558 *E.，斜率 b = 0.1558，截距 a = 0.5770，R= 0.9946

说明拟合尚好。取 1.2E=(1/2)×8.30= 4.15，代入方程 logD=0.5770+0.1558 *4.15=1.224，D=ED1/2=10^(1.224)=16.7 ug/kg，结果与正规法相差不大。

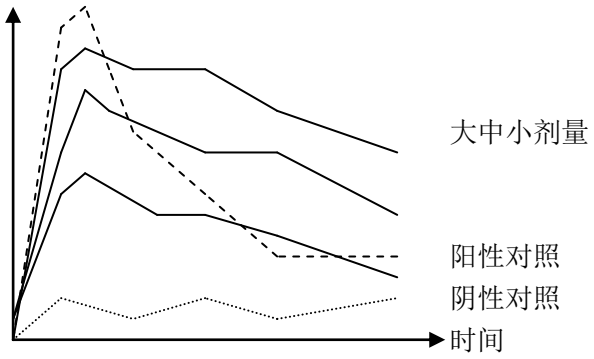
三. 量效关系分析有几点应注意

1. 量效关系曲线是一条 S 型曲线，剂量很小时，均无作用. 剂量很大时，趋向最大作用. 只有中等剂量左右近似直线关系.而 ED50 或 ED1/2 位于曲线中点，灵敏度及精确度最好.因此常用 ED50 或 ED1/2 作为指标，可供两条量效曲线的比较。
2. 量效关系曲线的剂量应是对数剂量，因此实验设计中常用等比数列.在体外实验常用 1:10:100 或 1:3:10:30. 在体内实验常用 1:2:4:8 或 1:3:10:30.在致死量实验中则用 1:0.8:0.64:0.512 或 1:0.7:0.49:0.35。
3. 量效关系的 S 型曲线，因实验指标性质不同而不同。在质反应指标时，用 Bliss 氏 Probit 法分析，剂量取 logD，反应取阳性率的 Probit(几率单位)值。可使之转换为直线进行回归. 在量反应指标时，用 Clark 氏 logit 法分析，剂量取 logD，反应取 logit(逻辑单位)

值 Y=log[(E-Ebase)/(Emax-E)]，可使之转换为直线进行回归.但在简化计算时，也可取曲线中段的数据，直接进行 logD 与 E 的回归计算。

四. 实验设计中有几点应注意:

1. 对照问题：按药理实验规划要求，应同时做阴性对照组(溶媒，等同处理)，以便了解实验本身误差，及动物适应实验环境的变化。还应同时做阳性对照组(典型药物)，在镇痛实验中常用消炎痛作为非成瘾性镇痛药，或/和加用吗啡作为成瘾性镇痛药.没有对照一是无法计算 Ebase，二是无法判断镇痛药效有无临床意义。
2. 时间问题：镇痛药效有潜伏期，镇痛峰值期，持续期.有重要临床意义。



DAS for CoDrug 药效相互作用动力学

设置窗口

- 请先用实例熟悉其设置
- [显著水平]通常选 0.05, 0.01, 0.1，用于水平 1 和水平 2 间的正交 t 检验分析。配伍组间两两比较显著水平为 0.05
- [两水平定义]有两种选择，一是“1 水平用药，2 水平不用药”，二是“1 水平高剂量，2 水平低剂量”
- [无作用区间]以 2 水平的平均值作为参照，取其±10%-20%作为置信范围（θ）。由双向单侧 t 检验算出两水平差值的可信区间（CI），此区间职超过以上置信范围，表示两水平间不等效。置信范围（θ）越宽，则越易得出两水平无差异的结论。如果θ=0，则用双侧 t 检验（等同传统的方差分析）提供结果
- [实测值计算]要求以数据录入窗口输入原始数据，看实例格式
- [统计量计算]要求以数据录入窗口输入例数、均数和标准差，看实例格式
- [自定义组方]指用户在原组方中自行输入一个组方，如在 6 味的原组方（ABCDEF）中，希望了解 A1B1C2 三味药的药效，则输入 A1B1C2 即可

数据录入窗口

- 第 1 列为组号，第 1 行为受试者编号
- 各配伍组重复数据可不等

结果输出窗口

- 第 1 个表中，第 2 列为设计方案，ABC 等为药味名，1 和 2 为各组相对应的水平数
- 本法主要用于分析大组方，结果不考虑交互影响
- 输入窗口提供了部分组方方案及其预测结果，其中包括最大效应组合，最小效应组合
- 如希望获得某种组合的预计效应，请在设置窗口内自定义
- 方差分析目的是为正交 t 检验提供剩余方差，其用药水平间比较结果仅供参考，最终结果以正交 t 检验的结论为准
- 预测结果评价
- 实测值与预测值相关图：两者相关且靠近对角线对称分布，则预测好
- PE%=（实测值-预测值）/实测值×100：PE%在靠近 0 值附近分布，则表示预测好

常用符号与缩写

OBS, Observation value 实测值
PRED, Prediction value 预测值
WRES, Weight residual 权重残差
OFV, Objective function value 目标函数值

数据标准化处理

- 由于多组分配伍使用时，剂量单位不同，剂量大小相互不具有可比性。因此，应首先对剂量作必要的调整，将每个组分（或交互项）剂量除以其均值，即标准化处理，也称去量纲化处理，即剂量并无单位。此时数据性质不变，即可使各组分的在模型中的参数具有可比性。

分析指标

- 分析指标应灵敏、重复性好，即变异小。最效关系明显和不明显者，所选方法不同。因此，并非所有的数据均可用于进行组方定量分析，如偏态的数据常不宜采用，如时间数据（起效时间、疗效持续时间、生存时间等）。
- 分析指标有时数据越大效应越强，有时则相反，而模型参数值与效应大小往往相关，请注意参数值大小的解释。为了直观，必要时分析指标的数据做相应变化，例如数据越小药效越强者，用其倒数变成数值越大药效越强。
-

设计与算法模型选择

- 不同的方法分析结果并非一致，应根据数据类型，事先确定合理的方法

组分数	配比数	剂量数	设计类型	指标性质	方法选择
2	1	>3	固定配比设计	计数资料	等效图法 合并指数法 参数法
2	>2	>3	析因设计	不限	曲面模型 多元回归模型 权重配方模型
2	1	>3	固定配比设计	测量资料	参数法
>2	1	>3	固定配比设计	计数资料	合并指数法
>2	>2	>3	均匀设计 不完全均匀设计	测量资料	权重配方模型 多元回归模型
>2	>2	2	正交设计 不完全正交设计	不限	正交模拟法 多元回归模型

- 注：剂量数包含 0 剂量

权重配方模型相互作用判断

- 由于各组分的剂量(X_i)均已标准化，因此各组分的参数（b_i）大小具有可比性。
- 以 X1X2 交互项为例，如作为固定效应加入模型，当药效数值越大作用越强时：
  - b12 > 0（P<0.05）：b12 > |b1|和|b2|，表示交互作用超过 2 组分各自单用的作用，则 X1 与 X2 有协同作用。
  - b12 < 0（P<0.05）：与上相同，|b12| > |b1 |和|b2 |，则 X1 与 X2 有拮抗作用。
  - 其他情况，较为复杂，应具体分析：如 b12 > 0 或 b12 < 0（P<0.05），但小于|b1|或|b2|，称部分协同/拮抗，即与某一组分相比，作用增强，结论是协同，但对另一组分则为拮抗；b12（P>0.05）表示无相互作用，或纳入“相加”范围。
-

多元回归模型相互作用判断

- 与权重配方模型相同，由于各组分的剂量(X_i)均已标准化，因此各组分的参数（b_i）大小具有可比性。
- 以 X1X2 交互项为例，如作为固定效应加入模型，当药效数值越大作用越强时，相互作用性质判定：
  - b12 > 0：b12 > |b1|和|b2|，则 X1 与 X2 有协同作用。
  - b12 < 0：|b12| > |b1 |和|b2 |，则 X1 与 X2 有拮抗作用。
  - 其他情况与权重配方模型相同：如 b12 > 0 或 b12 < 0，但 b12 小于|b1|或|b2|，可表示部分协同/拮抗，即与某一组分相比，作用增强，结论是协同，而对另一组分则为拮抗；或纳入“相加”范围。

合并指数法

- 又称中效原理分析

误差与变异

- 误差（error）又称为变异（variability），效应误差指效应实测值与典型值之差。从式 1 中可知，效应误差实际上为随机误差，包括个体间和个体内随机误差。由于系统误差(systematic error)与随机误差（random error）有本质的不同，可用其误差绝对值、绝对误差、权重误差、误差概率分布等方式加以区分和删除。
- 模型通过可以给出个体间与个体内变异（残差），或组间与组内变异的大小。这具有实际意义，如个体间差异大，则需寻找原因，如基因型是否不同；个体内差异大，应警惕实验本身原因。

实例

1. 实验设计与数据

4 个具有竞争性作用的组分 X1-X4 各设 3 个剂量水平进行正交设计，形成 9 个配伍组，另设 1 个空白对照组（第 10 组），见表 1。细胞实验的剂量经尺度剂量标化后形成计算用数据集（表 2），抑制率（E_{obs},%）数值越大，表示效应越强。X1-X4 的尺度剂量分别 24、11.7、8、32.7 mg/L。

表 1　实验设计（N=3）

配伍组	X1 (mg/L)	X2 (mg/L)	X3 (mg/L)	X4 (mg/L)
1	12	5	4	28
2	12	10	8	33
3	12	20	12	37
4	24	5	4	37
5	24	10	12	28
6	24	20	8	33
7	36	5	12	33
8	36	10	4	37
9	36	20	8	28

10	0	0	0	0

表 2　X1-X3 及其交互项的计算数据集

组别	X1	X2	X3	X4	X1X2	X1X3	X1X4	X2X3	X2X4	X3X4	E_{obs}
1	0.5	0.429	0.5	0.857	0.214	0.25	0.429	0.214	0.367	0.429	1.25
1	0.5	0.429	0.5	0.857	0.214	0.25	0.429	0.214	0.367	0.429	1.05
1	0.5	0.429	0.5	0.857	0.214	0.25	0.429	0.214	0.367	0.429	1.30
2	0.5	0.857	1	1.010	0.429	0.5	0.505	0.857	0.866	1.010	4.00
2	0.5	0.857	1	1.010	0.429	0.5	0.505	0.857	0.866	1.010	3.85
2	0.5	0.857	1	1.010	0.429	0.5	0.505	0.857	0.866	1.010	4.17
3	0.5	1.714	1.5	1.133	0.857	0.75	0.566	2.571	1.942	1.699	7.50
3	0.5	1.714	1.5	1.133	0.857	0.75	0.566	2.571	1.942	1.699	7.65
3	0.5	1.714	1.5	1.133	0.857	0.75	0.566	2.571	1.942	1.699	7.35
4	1	0.429	0.5	1.133	0.429	0.5	1.133	0.214	0.485	0.566	6.00
4	1	0.429	0.5	1.133	0.429	0.5	1.133	0.214	0.485	0.566	6.15
4	1	0.429	0.5	1.133	0.429	0.5	1.133	0.214	0.485	0.566	6.20
5	1	0.857	1.5	0.857	0.857	1.5	0.857	1.286	0.735	1.286	4.25
5	1	0.857	1.5	0.857	0.857	1.5	0.857	1.286	0.735	1.286	4.35
5	1	0.857	1.5	0.857	0.857	1.5	0.857	1.286	0.735	1.286	4.00
6	1	1.714	1	1.010	1.714	1	1.010	1.714	1.732	1.010	7.00
6	1	1.714	1	1.010	1.714	1	1.010	1.714	1.732	1.010	7.10
6	1	1.714	1	1.010	1.714	1	1.010	1.714	1.732	1.010	6.90
7	1.5	0.429	1.5	1.010	0.643	2.25	1.515	0.643	0.433	1.515	5.50
7	1.5	0.429	1.5	1.010	0.643	2.25	1.515	0.643	0.433	1.515	4.25
7	1.5	0.429	1.5	1.010	0.643	2.25	1.515	0.643	0.433	1.515	5.15
8	1.5	0.857	0.5	1.133	1.286	0.75	1.699	0.429	0.971	0.566	3.50
8	1.5	0.857	0.5	1.133	1.286	0.75	1.699	0.429	0.971	0.566	3.25
8	1.5	0.857	0.5	1.133	1.286	0.75	1.699	0.429	0.971	0.566	3.45
9	1.5	1.714	1	0.857	2.571	1.5	1.286	1.714	1.469	0.857	7.25
9	1.5	1.714	1	0.857	2.571	1.5	1.286	1.714	1.469	0.857	6.95
9	1.5	1.714	1	0.857	2.571	1.5	1.286	1.714	1.469	0.857	7.10
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.20
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.13
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.20
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.21
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.19
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.17
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.18
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.23

图 1 列出了各变量（组分及其交互项）间的标化剂量间的相关图（限于篇幅仅出一部分），目视法（eyeball method）未发现彼此高度相关的变量。如果这种情况，应选择其中之一即可，目的是减少模型中的参数。



图 1 各组分和交互项间标化剂量间两两相关图

2. 模型选择

选择模型如下：

期望效应模型：$E_{exp} = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + B_3X_3 + B_4X_4$

交互效应模型：$E_{int} = \{B_{12}X_1X_2, B_{13}X_1X_3, B_{14}X_1X_4, B_{23}X_2X_3, B_{24}X_2X_4, B_{34}X_3X_4\}$

随机效应模型：$E_{rand} = \eta + \varepsilon$

预测效应模型：$E_{pred} = E_{exp} + E_{int} + E_{rand}$

3. 建模与评价

将建模数据（表 2）分成不同的数据集输入 DAS 软件，界面见图 2，按“运行”按钮即获下文中各种表格和图形。其中“控制面板”的“剂量预测”文本框中，输入不能组分的标化剂量即可获得预测效应和区间（95%PI），选择“剂量相关图”则输出如图 1 一样的图形，选择组分交互图则输出不同交互项与效应的相关图。

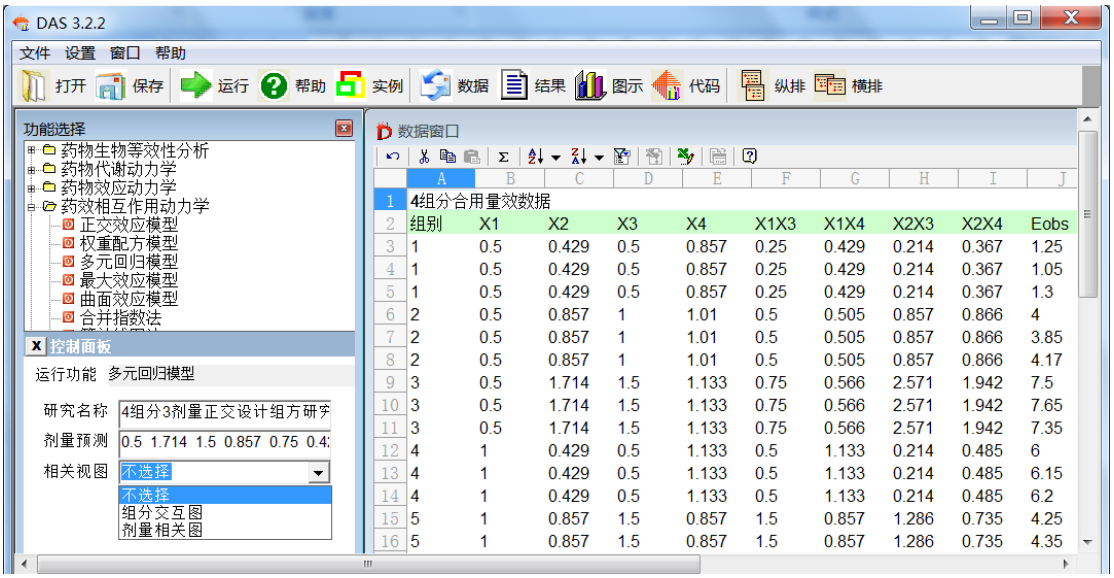


图 2　多元线性模型算法的 DAS 软件界面

结果显示 X1X2 作用小和 X3X4 无明显作用（P>0.05），在删除此 2 项后，校正 R^2-adj 值没有增加，增加交互项后偏 F 检验（partial F-test）显示模型置信度好（P<0.01）（表 3）。

最终模型 F 检验：F =(263.704-237.801)/4/0.219^2 =135.02，在 EXCEL 的单元格中输入“=fdist(135.02, 4, 36-9)=0.000”，即获值即为 P 值（P-value）。

表 3　建模过程

	p	R^2-adj(%)	SS_R	S	P-value	模型选择
基础项（X1-X3）		83.0	237.801			
全部 10 项纳入	6	99.4	263.833	0.212	0.000	
删除 X1X2、X3X4	4	99.4	263.704	0.219	0.000	最终模型

注：p 为增加的参数个数，S 为模型剩余残差（MSe）的标准差，MSe =S^2

图法评价见图 3，各配伍组的预测值（E_{pred}）与组别均值（E_{group}）高度吻合；E_{pred} 与个体实测值（E_{obs}）、个体预测值（E_{ipred}）与 E_{obs} 也吻合良好。多数权重残差 WRES 在-2 与 2 之间，另有 2 个点在-4 与 4 之间，表明无离群值。PE1 和 PE2 值极小且绝大多数散点在坐标园点周围分布，说明模型具有预测能力，而数据本身离散度不大，具有被预测的特点。

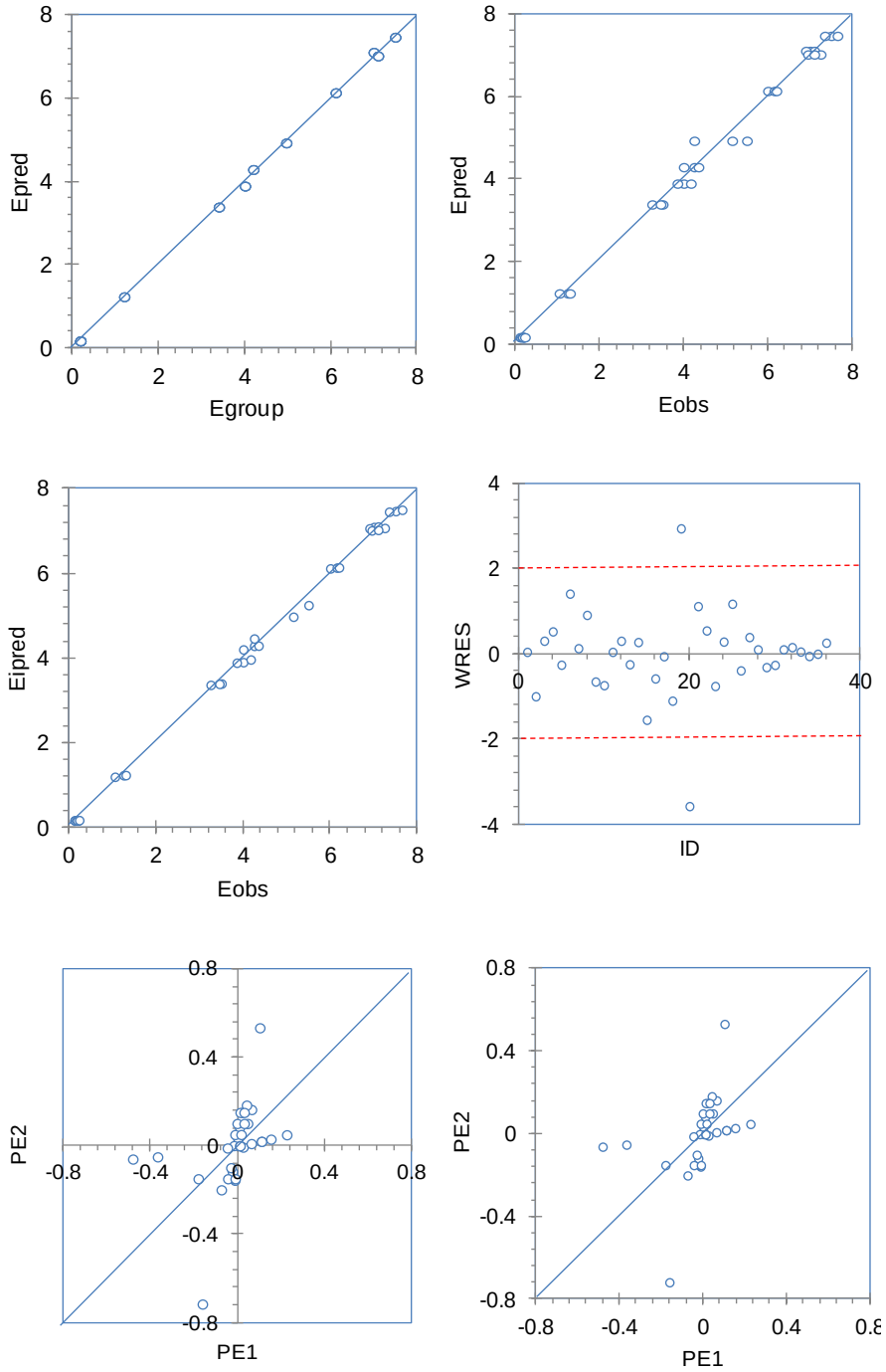


图 3 最终预测效应模型图法评价

（PE1 和 PE2 越小越好，即图中交点向园点处集中；PE1=E_{obs}–E_{pred} 反映模型的预测能力，PE2=E_{obs}–E_{group} 反映数据能够被模拟的能力）

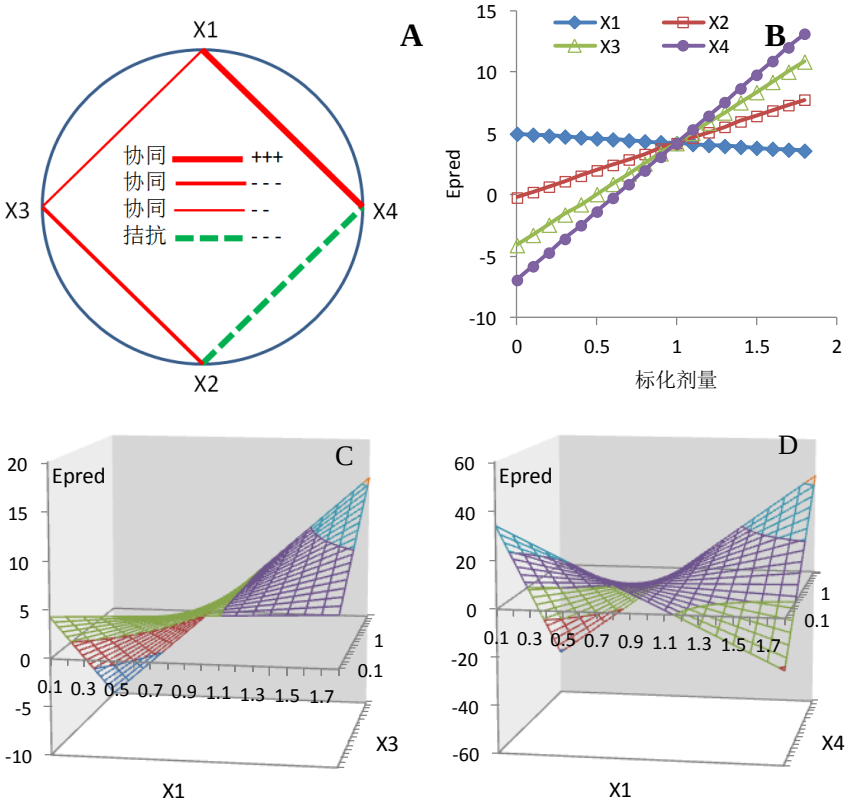
4. 模型参数分析

最终预测效应模型参数结果见表 4，B2 值最大，表示其作用最为重要，其次是 B4；X1 和 X3 为减效组分，X1 与 X3、X4 有协同作用；X2 与 X3 有协同作用，与 X4 有拮抗作用。与各组分 B_i 相比，组别间和残差均较小。

表 4 最终预测效应模型参数

参数	估算值	SE	P-value	备注
期望效应参数				
B0	0.178	0.073	0.021	基线效应
B1	-57.757	2.755	0.000	X1 为减效组分
B2	42.353	2.215	0.000	X2 为有效组分
B3	-11.764	0.601	0.000	X3 为减效组分
B4	12.150	0.519	0.000	X4 为有效组分
交互效应参数				
B13	8.492	0.445	0.000	X1 与 X3 协同作用
B14	48.499	2.469	0.000	X1 与 X4 协同作用
B23	11.581	0.478	0.000	X2 与 X3 协同作用
B24	-49.503	2.411	0.000	X2 与 X4 拮抗作用
随机效应参数				
ω	0.110			残差
σ	0.099			个体间变异

根据最终预测效应模型，组分间存在复杂的交互作用（图 4A），如果变化某个组分的剂量，固定其他组分在尺度剂量（标化剂量为 1），各组分表观量效关系如图 4B 所示，其中以 X4 量效关系最为明显；但是如果不考虑交互作用，则 B_2 值最大，X2 的量效关系最为明显。如果对存在交互作用的两组分进行量效关系分析，即固定其他组分在尺度剂量（标化剂量为 1），则会形成不同的量效曲面图（4C-F）。



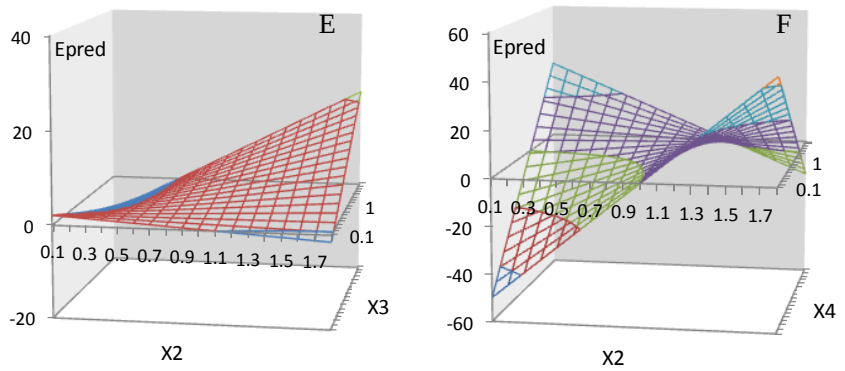


图 4　X1-X4 在实验剂量范围内的组分交互作用和量效关系

5. 优化组方模拟

基于预测效应模型，在预先实验的最高剂量范围内，提示的最大平均效应为 84.9，故最优组方为第一个方案，另外又模拟出 4 个方案（表 5 和图 5）供进行实验验证时选择。95%PI（prediction interval）为 95%预测区间，如果实验结果落入此区间即获通过。

表 5 基于预测效应模型的模拟组方方案

No	X1 (×24mg/L)	X2 (×11.7mg/L)	X3 (×8mg/L)	X4 (×32.7mg/L)	E_{pred} (95%PI)
1	0	1.714	1.5	0	84.90 (75.84~93.96)
2	0	1.714	0	0	72.77 (64.96~80.58)
3	0.5	1.714	0.5	0	50.06 (44.54~55.57)
4	0.5	1.714	0	0	43.89 (38.81~48.98)
5	0.5	1.714	1.5	0.857	20.87 (19.26~22.48)

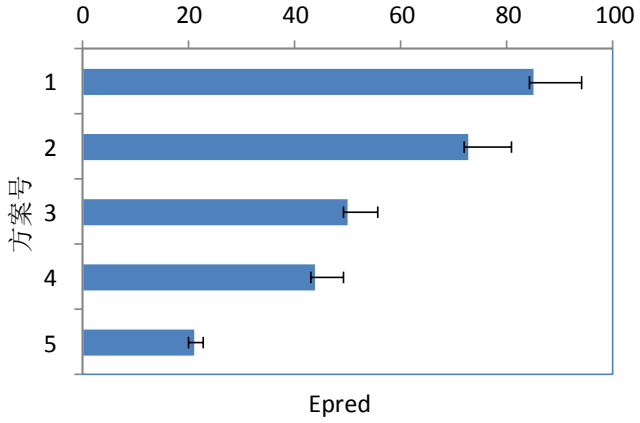


图 5　5 种方案的预测效应及其预测区间

6. 讨论

在同等 R^2-adj 大小时，选变量较少的模型。终预测效应模型中纳入交互项应同时满足：（1）偏 F 检验的 P 值应小于 0.05;（2）交互项的 B_i 的 t 检验应 P<0.05。

校正确定指数 R^2-adj(%)表示有多少数据可以通过模型得到合理解释，目的是防止为过度拟合（overfitting）而过多地加入变量和参数。例如 R^2-adj(%)=95.5%表示有 95.5%的研究数据获得模型的解释。

95%预测区间(95%PI)大于其 95%可信区间（95%CI）。

由于建模和模拟使用了尺度剂量（均数或中位数）标化剂量，在模型组方方案时应还原成实验剂量，即标化剂量乘以尺度剂量。

DAS for Design 试验设计

常用样本量估算

- 疗效优劣分析（优效、等效、非劣效）应具有先期研究或文献报道作为参考，理应选择单侧检验，其中等效检验为两个单侧检验

- 一般α = 0.025-0.05 (EMEA 推荐单侧检验时取 0.025)，β = 0.1-0.2。δ为优劣效界值，指具有临床意义和统计学意义的差别之和，由临床专家和统计学共同制定，注意参考预先的试验结果和相关文献资料

- 非劣性试验 (N1=N2=N)
  - 计数资料：$N = 2 \times (U_{\alpha}+U_{\beta})^2 \times P (1-P)/\delta^2$， $P=(P_T+P_R)/2$
  - 计量资料：$N = 2 \times (U_{\alpha}+U_{\beta})^2 \times (SD/\delta)^2$

- 等效性试验 (N1=N2=N)
  - 计数资料：$N = 2 \times (U_{\alpha}+U_{\beta/2})^2 \times P(1-P)/\delta^2$， $P=(P_T+P_R)/2$
  - 计量资料：$N = 2 \times (U_{\alpha}+U_{\beta/2})^2 \times (SD/\delta)^2$

- 差异性检验 (N1=N2=N)
  - 计数资料：$N = 2 \times (U_{\alpha}+U_{\beta})^2 \times P(1 - P) / (P_T - P_R)^2$， $P=(P_T+P_R)/2$
  - 计量资料：$N = 2 \times (U_{\alpha}+U_{\beta})^2 \times poolSD^2 / (T_{mean} - R_{mean})^2$
  - $poolSD = [(SD_1^2+SD_2^2)/2]^{0.5}$

- 假设检验法
  - 如对试验组药效未知时，将试验组（T）与参比组（R）预计的平均疗效（均数或平均率）填入设置窗中，而将 T 组和 R 组均数（或率）空置。
  - 参考文献：郑青山，孙瑞元，陈志扬. 新药临床试验样本估计的简捷算法和等效标准探讨.中国新药杂志 2003；12(5): 368-371

- 计算机模拟法
  - 如已有预试验或文献资料，可完整地填写 T 组和 R 组预期疗效。可对预计进行试验的样本量，进行 Monte Carlo 模拟，进一步确定相应的β值(1-β为把握度 Power)。根据已有的信息，对试验过程中变异因素有所考虑估计，结果更为可靠。把握度 Power 应达到 80%以上，故设置窗口中，β值应为 0.1-0.2。
  - 模拟次数，计量资料不少于 100 次，计数资料应不少于 200 次，常达到 500 次。
  - 模拟结果中，Power 的 95%CI 如包含预设的 Power，说明已达到要求；如 CI 的低限超过预设的 Power，说明已超过此要求。

Logrank 检验的样本量估计

- 通常有三种方法：Freedman 法，Lachin-Foulkes 法和 Lakatos 法，前者少用，后两者多用。

- Lachin Foulkes 法在原理更接近新药临床试验的要求，DAS 采用此法。
- R(T)（T 组）和 R(C)（对照组）分别表示既往 T(0)时间内观察的生存率，R(D)表示 T(0)时间内的脱落率或删失率。T(R)为第一例入组至最后一例入组时间，即受试者招募（recruit）时间；T(F)为随访（Follow up）时间；T(V)+ T(R)为试验的总时间，如第 1 例观察时间等于总试验时间，即 20 个月（研究终点时间），而最后 1 例则为 12 个月。
- 注意：有的软件计算出样本后，再据此模拟，其输出的把握度往往略大于预设值，故其样本量与 DAS 不同。当两组生存率相差微小时，其样本量相差较大。
- Lachin Foulkes 法在原理更接近新药临床试验的要求，DAS 采用此法，公式如下：

$$\sqrt{N}|\lambda_1-\lambda_2| = Z_\alpha\sqrt{\phi(\bar{\lambda})\left(\frac{1}{Q_1}+\frac{1}{Q_2}\right)}+Z_\beta\sqrt{\frac{\phi(\lambda_1)}{Q_1}+\frac{\phi(\lambda_2)}{Q_2}}$$

$$\phi(\lambda,\eta,\gamma) = \lambda^2\left(\frac{\lambda}{\lambda+\eta}+\frac{\lambda\gamma e^{-(\lambda+\eta)T}\left[1-e^{(\lambda+\eta-\gamma)R}\right]}{(1-e^{-\gamma R})(\lambda+\eta)(\lambda+\eta-\gamma)}\right)^{-1}$$

$$\lambda_1 = -\frac{\log(S1)}{T0} \text{ and } \lambda_2 = -\frac{\log(S2)}{T0}$$

$$\eta_i = -\frac{\log\left(1-P_i(T0)\right)}{T0}$$

$$\bar{\lambda} = Q_1\lambda_1+Q_2\lambda_2$$

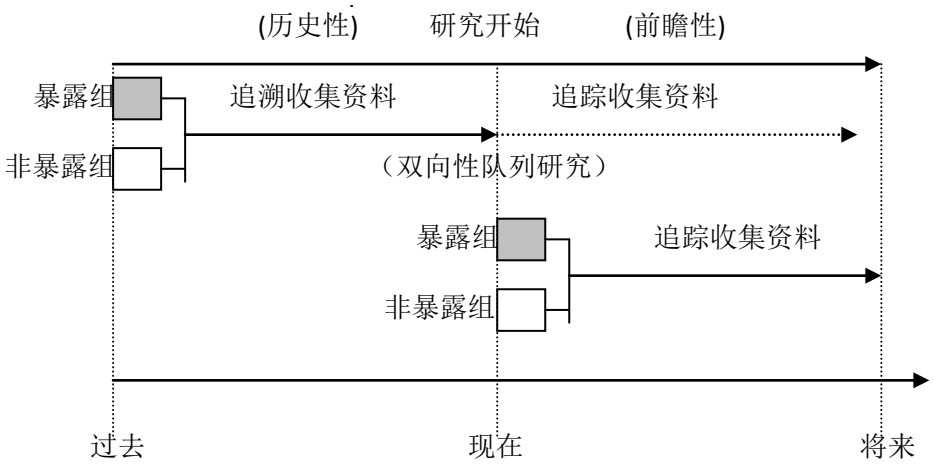
- λ表示既往 T0 时间内观察的反应率 S（如生存率）转化值，η表示 T0 时间内的脱落率或删失率 P_i 的转化值，Q 为组别样本量与总样本量的比例。γ为生存曲线形状，呈下降者为 2/3（DAS 默认），恒定不变者为 1，上升者为 3/2，不同值对输出样本量结果影响极小。T 为第一例入组至最后一例随访结束时间，即整个试验时间；R 为第一例入组至最后一例入时间，即招募病例时间。
- 参考文献：Lachin JM, Foulkes MA. Evaluation of Sample Size and Power for Analyses of Survival with Allowance for Nonuniform Patient Entry, Losses to Follow-up, Noncompliance, and Stratification. Biometrics, 1986; 42: 507-516.
- PASS 软件计算出样本后，再据此模拟，输出的把握度往往略大于预设值，故其样本量与 DAS 不同。当两组生存率相差微小时，其样本量相差较大。

非劣效 Logrank 检验的样本量估算

- 国际上尚无公认的方法
- DAS 软件采用 Lachin-Foulkes 法和非劣效原理进行估算
- 采用 Lakatos 法目前并不成熟，如设置参数不允许有小数，不考虑既往结果的观察时间等

队列研究及其样本量估算

- 分三类：历史性、前瞻性和双向性队列研究：



- 队列研究分为回顾性和前瞻性研究，对于后者，DAS 软件可通过以下两种方式进行样本量估算
  - 已知试验组和对照组发生率(P1, P0)
  - 已知相对风险比 RR 和对照组发生率 P0
  - 已知试验组和对照组发生率(P1， P0)

公式：$$n=\frac{[u_\alpha\sqrt{2\bar{p}\bar{q}}+u_{2\beta}\sqrt{p_0q_0+p1q1}]^2}{(p_1-p_0)^2}$$

式中 P0、P1 分别表示对照组与暴露组的发病概率。

$$\bar{p}=(p_0+p_1)/2,\bar{q}=1-\bar{p},q_1=1-p_1$$

q0=1-p0
n=n1=n2 为每组样本量

  - 已知相对风险比 RR 和对照组发生率 P0
    RR=P0/P1
    P1=P0/RR

- 基于队列研究上的新方法：巢式病例对照研究（nested case-control study）和病例队列研究（case cohort study）

巢式病例对照研究(nested case-control study)及样本量估算

- 巢式病例对照研究（nested case-control study） 是一种将队列研究和病例对照研究结合起来的方法，即在队列研究中插入一个病例对照研究，特别适用于研究因素包括有复杂生化分析的队列研究。其基本方法是首先进行队列研究，收集所有观察对象的暴露信息及有关的混杂资料，随访结束后以队列中的病例为病例组，并按一定条件在同一队列中选择对照，进行病例对照研究。
- 在前瞻性队列研究中（由因及果），将阳性病例组成试验组，并按预设的组间病例数比例，从阴性病例随机抽样，构成对照组，形成由果及因的效果。
- 可设计成：配对的研究和平行的研究，前者使用配对检验，其样本量是后的一半。
- 病例对照研究与队列研究的样本量估算公式相同，但参数意义不同。

病例队列研究（case cohort study）

其基本方法是在随访开始时，按一定的比例选择一个简单随机样本，组成研究对象。全队列中的病例无论是否被选进随机样本，均将他们作为研究对象。研究对象由两部分组成，即最初选择的随机样本和全部病例。

流调的样本量估算

- 样本量的决定因素
  - 预期现患率
  - 调查单位间的变异程度
  - 精确度（允许误差大小）
  - 把握度
- 公式：N = 400 × Q/P = 400 × (1-P) / P
  - P：具有某特性者在全部调查对象中所占的比例，即总体估计阳性率。
  - Q：1-P
  - 样本的现患率 p 与总体的现患率 P 之间的差异为 d。
- 当允许误差 d=0.1P 时，则 N=400Q/P
- 当允许误差 d=0.15P 时，则 N=178Q/P

和阈值是没有记忆的。但是可以将预测、分类或聚类做的比较好的权值保存。

- 整群抽样(Cluster sampling)
  - 整群抽样又称聚类抽样。是将总体中各单位归并成若干个互不交叉、互不重复的集合，称之为群；然后以群为抽样单位抽取样本的一种抽样方式。
  - 应用整群抽样时，要求各群有较好的代表性，即群内各单位的差异要大，群间差异要小。

- 整群抽样的优缺点
  - 整群抽样的优点是实施方便、节省经费；
  - 整群抽样的缺点是往往由于不同群之间的差异较大，由此而引起的抽样误差往往大于简单随机抽样。

- 整群抽样的实施步骤
  - 先将总体分为 i 个群，然后从 i 个群中随机抽取若干个群，对这些群内所有的或部分选中的个体或单元均进行调查。抽样过程可分为以下几个步骤：
  - 确定分群的标准。
  - 总体（N）分成若干个互不重叠的部分，每个部分为一群。
  - 据各样本量，确定应该抽取的群数。
  - 采用简单随机抽样或系统抽样方法，从 i 群中抽取确定数量的个体或单元。

- 整群抽样的误差
  - 整群抽样的误差视各群单位方差大小而定，各群单位方差的简单平均数是计算其抽样平均误差的依据。从公式上看，整群抽样平均误差的公式与类型抽样平均误差的公式相似，用 R 表示全及总体中划分的群(组)数。r 表示被抽中的群(组)数。$\overline{\sigma^2}$表示抽样总体各群(组)方差的平均数。
  - 整群抽样平均数的抽样平均误差为：

$$\mu_x = \sqrt{\frac{\sigma^2}{r}(1-\frac{r}{R})}$$

  - 成组的抽样平均误差为：

$$\mu_P = \sqrt{\frac{P(1-P)}{r}(1-\frac{r}{R})}$$

- 整体抽样基本公式：n=tα 2PQ/d2
- 随机抽样到整体抽样，需要考虑同质性的影响，故需扩大样本量。

def f= 1 +（m-1）ρ

m 即 cluster 数，方案中为 31 个地区，m=31，ρ 为 power，方案中为 10%，故 deff 约为 1.5，扩大 1.5 倍。1.5 为最常用的扩大倍数。

1 个准确度研究的样本量估计

- 一个预期准确度（conjectured accuracy）的样本量估计(Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. Statistical methods in diagnostic medicine. New York, NY: Wiley -Interscience, 2002)
- 实例：拟评价 MRI 诊断恶性与良性乳腺癌的准确度，对病人进行病理诊断前时行 MRI 诊断，并给出 0-100%的连续评分，与病理诊断结果绘制 ROC 曲线，计算其 AUC，如显示一定的诊断价值，将进行大样本研究。研究者预计病人中有 20-40%被病理诊断确诊，故 k=0/60-80/20=1.5-4，同时预计 AUC 为大于或等于 0.8，假设其 95%CI 宽度不大于 0.1，即为 0.75-0.85，所需样本量为多少？(Obuchowski NA. AJR 2005; 184: 364–372)
- 公式：

N=m(1+k)

$m=(z_{\alpha/2}^2 \times VF)/L^2$

$VF = 0.0099*\exp(-a^2/2)*[(5a^2+8) + (a^2+8)/k]$

$a=\phi^{-1}*1.414$，ϕ^{-1} 为累积正态分布函数的逆

L=95%CI 宽度/2=(0.85-0.75)/2

DAS 软件计算结果

N1	N2	alpha	beta	delta	Se	k
655	131	0.05	0.2	0.05	0.8	4
400	160	0.05	0.2	0.05	0.8	1.5

N2 为阳性病例数，N1 为总病例数

两个准确度的等效性研究样本量估计

- 两个准确度的等效性分析（Tu D. J Stat Computat simul, 1997; 59: 271-290）
  - 在受试群中，m 是阳性者样本量，k 是阴性者样本量与阳性者的比例，如疾病在人群中发病率为 40%，则 k=60/40=1.5；k 越大，总样本量越大。
  - ϑ_R 是参比组的灵敏度（代表准确度），ϑ_T 是试验组的灵敏度。ROC 曲线下面积（AUC）与ϑ等同。有时灵敏度用 Se 表示，在含义和算法上，Se=ϑ=AUC。
  - Δ（delta）为等效界值，通常取为 0.05。
  - 总样本量（N）：在配对设计中，N=m*(k+1)；非配对设计中，N=2m*(k+1)

$\vartheta_R > \vartheta_T$:

$$m = \frac{(z_\alpha + z_{1-\beta})^2 V_a(\hat{\vartheta}_R - \hat{\vartheta}_T)}{(\Delta - \vartheta_R + \vartheta_T)^2}$$

$\vartheta_R < \vartheta_T$:

$$m = \frac{(z_{\alpha}+z_{1-\beta})^2 V_a(\hat{\vartheta}_R-\hat{\vartheta}_T)}{(\Delta+\vartheta_R-\vartheta_T)^2}$$

$\vartheta_R = \vartheta_T$：

$$m = \frac{(z_{\alpha}+z_{1-\beta})^2 V_a(\hat{\vartheta}_R-\hat{\vartheta}_T)}{\Delta^2}$$

$V_a(\hat{\vartheta}_R - \hat{\vartheta}_T)$为 H_a 假设下的差值方差，$V_0(\hat{\vartheta}_R - \hat{\vartheta}_T)$为 H_0 假设下的差值方差，计算式相同：

$V(\hat{\vartheta}_R - \hat{\vartheta}_T) = V(\hat{\vartheta}_R) + V(\hat{\vartheta}_T) - 2C(\hat{\vartheta}_R, \hat{\vartheta}_T)$
$V(\hat{\vartheta}) = 0.0099*\exp(-a^2/2)*[(5a^2+8) + (a^2+8)/k]$
其中 $a=\phi^{-1}*1.414$，ϕ^{-1} 为累积正态分布函数的逆。

配对设计时 $C(\hat{\vartheta}_R, \hat{\vartheta}_T)$按下式计算，如果为非配对设计，则 $C(\hat{\vartheta}_R, \hat{\vartheta}_T)=0$
$C(\hat{\vartheta}_R, \hat{\vartheta}_T) = \exp(-(a_T^2+a_R^2)/4)/12.5664*(\rho_D+\rho_N/k+\rho_D^2 a_T a_R/2)$
$+ \exp(-(a_T^2+a_R^2)/4)/50.2655*(a_T a_R(\rho_N^2+k\rho_D^2)/2k)$
$- \exp(-(a_T^2+a_R^2)/4)/25.1327*(\rho_D^2 a_T a_R)$

ρ_D 为有病（真阳性）者间的 pearson 相关系数，ρ_N 为无病（真阴性）者间的 pearson 相关系数。

- 实例：

比较数学影像（T）和胶片影像（R）诊断恶性与良性肿瘤的等效性，T 法灵敏度 $SeT=\vartheta_T=0.88$，参比 R 法灵敏度 $SeR = \vartheta_R=0.90$，$\alpha=0.05$，$\beta=0.2$，等效界值 delta=0.05，k=1 表示良性与恶性肿瘤在样本中的比例相同，如果 k=0 不宜用此类方法。

DAS 软件计算结果

N1	N2	alpha	beta	delta	SeT	SeR	k	pD	pN
1480	740	0.05	0.2	0.05	0.88	0.9	1	0.5	0.5

N2 为阳性病例数，N1 为总病例数

两个准确度差异性检验的样本量估计

- 零假设和备择假设：

H0：$\vartheta 1=\vartheta 2$，Ha：$\vartheta 1\neq\vartheta 2$

$\vartheta 1$ 和$\vartheta 2$ 分别为两个准确度，备择假设的差值为Δ，m 为阳性病例数

$$m = \frac{\left(z_{1-\alpha/2}\sqrt{V_0(\hat{\vartheta}_R-\hat{\vartheta}_T)}+z_{1-\beta}\sqrt{V_a(\hat{\vartheta}_R-\hat{\vartheta}_T)}\right)^2}{\Delta^2}$$

$V_a(\hat{\vartheta}_R - \hat{\vartheta}_T)$为 H_a 假设下的差值方差，$V_0(\hat{\vartheta}_R - \hat{\vartheta}_T)$为 H_0 假设下的差值方差，计算式相同：

$V(\hat{\vartheta}_R - \hat{\vartheta}_T) = V(\hat{\vartheta}_R) + V(\hat{\vartheta}_T) - 2C(\hat{\vartheta}_R, \hat{\vartheta}_T)$
$V(\hat{\vartheta}) = 0.0099*\exp(-a^2/2)*[(5a^2+8) + (a^2+8)/k]$
其中 $a=\phi^{-1}*1.414$，ϕ^{-1} 为累积正态分布函数的逆。

配对设计时 $C(\hat{\vartheta}_R, \hat{\vartheta}_T)$按下式计算，如果为非配对设计，则 $C(\hat{\vartheta}_R, \hat{\vartheta}_T)=0$
$C(\hat{\vartheta}_R, \hat{\vartheta}_T) = \exp(-(a_T^2+a_R^2)/4)/12.5664*(\rho_D+\rho_N/k+\rho_D^2 a_T a_R/2)$
$+ \exp(-(a_T^2+a_R^2)/4)/50.2655*(a_T a_R(\rho_N^2+k\rho_D^2)/2k)$
$- \exp(-(a_T^2+a_R^2)/4)/25.1327*(\rho_D^2 a_T a_R)$

ρ_D 为有病（真阳性）者间的 pearson 相关系数，ρ_N 为无病（真阴性）者间的 pearson 相

关系数。k 是阴性者样本量与阳性者的比例，如疾病在人群中发病率为 40%，则 k=60/40=1.5；k 越大，总样本量越大，如果 k=0 不宜用此类方法。

- 实例：

两方法（T 与 R）检测良性与恶性肿瘤的灵敏度，在零假设下 ROC 曲线下面积 AUC 两法均为 0.85，即 SeT0= SeR0=0.85；备择假设下 T 法 AUC 为 SeTa=0.85，R 法为 SeRa=0.85。受试人群中，良性与恶性的比例为 0.176，良性人群与恶性人群内部的 pearson 相关系数为中等（0.5），pD 为恶性肿瘤人群的相关系数，pN 为良性肿瘤人群的相关系数。

alpha	beta	delta	SeT0	SeR0	SeTa	SeRa	k	pD	pN
0.05	0.2	0.05	0.85	0.85	0.75	0.85	0.176	0.5	0.5

DAS 软件计算结果

N1	N2	alpha	beta	delta	SeT0	SeR0	SeTa	SeRa	k	pD	pN
307	261	0.05	0.2	0.1	0.85	0.85	0.75	0.85	0.176	0.5	0.5

N2 为恶性肿瘤的病例数，N1 为总病例数

- 不同算法结果不同，DAS 软件所用方法似乎更严谨。
- 如果 k=0 不宜用此类方法

临床耐受性试验设计

- 耐受性试验为首次人体试验，往往根据动物毒理与药效数据，估算起始剂量，并逐步成组提高剂量，获取药物急性不良反应。
- NOAEL：由美国 FDA 提出，表示在适当的受试动物中，未观察到不良反应的剂量（the no observed adverse effect levels）。
- HED：美国 FDA 提出，指人体等价剂量（human equivalent dose），由 NOAEL 通过公式估算而来。
- 起始剂量：指人体试验的第一个剂量（mg），本系统给出多种计算方法供参考。原则上毒性较大的药物取较小的起始量，反之取较大的剂量。
- 最大剂量：指超过此剂量则试验结束的剂量（mg）。有时不估算最大剂量，由起始剂量开始，成组提高剂量，直至摸索到不能耐受的最大剂量。
- 人的体重建议用标准体重，即 60 kg，因为动物与人体的转换按此重量获得。
- 临床前所有动物试验剂量单位按 mg/kg 计算。
- 由于各类药物性质不同，耐受性试验的设计方法千差万别，本系统所提供的为经典方法。

正交设计

- 正交设计安排的组分多、剂量水平少的实验，按正交表排列，并写成一定的格式，例如 L8(2^7)，本系统写成 L8_2_7，表示需作 8 个配伍组，最多可观察 7 个组分，每个组分均为 2 水平。注意，在药理实验中，一般不超过 3 水平。

L8_2_7

配伍组	组分 1	组分 2	组分 3	组分 4	组分 5	组分 6	组分 7
1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	2	2	2	2
3	1	2	2	1	1	2	2

4	1	2	2	2	2	1	1
5	2	1	2	1	2	1	2
6	2	1	2	2	1	2	1
7	2	2	1	1	2	2	1
8	2	2	1	2	1	1	2

注：表内数字为剂量大小（水平）编号，例如 1 为“使用”，2 为“不使用”

- 正交设计表中的交互作用项，不一定非得安排单独 1 列来形成交互作用表，可以通过分析模型来完成。故本系统不提供交互作用表。
- 允许将 1 个水平设为 0 剂量，如 2 水平可表示“使用”和“不使用”。
- 2 水平的配伍组数目应是 4 的倍数，3 水平的配伍组数目应是 9 的倍数。

均匀设计

- 均匀设计安排的组分少，但剂量水平多。
- 当组分数和剂量水平数在设计上完全匹配时，可形成完全均匀的设计表，本系统表示为 U6_6_6。其中 U 为 uniform design 缩写，第 1 个 6 表示配伍组数，第 2 个 6 表示剂量水平数，第 3 个 6 表示组分数（对应于列号）。

U6_6_6 设计表

配伍组	列 1	列 2	列 3	列 4	列 5	列 6
1	1	2	3	4	5	6
2	2	4	6	1	3	5
3	3	6	2	5	1	4
4	4	1	5	2	6	3
5	5	3	1	6	4	2
6	6	5	4	3	2	1

注：各列号下的数字，表示剂量大小序号，如 1 表示最小剂量，6 表示最大剂量

- 当组分数少于水平数时，需从设计表中选择一定的列构成使用表，以保持较高的均匀性。例如：3 个组分，可从 U6_6_6 设计表中形成实验使用表 U6_6_3。

U6_6_3 实验使用表

配伍组	组分 1	组分 2	组分 3
1	1	2	3
2	2	4	6
3	3	6	2
4	4	1	5
5	5	3	1
6	6	5	4

- 原则上体外实验各组分的剂量水平数可多分，体内实验由于代谢和药效饱和现象，剂量难以多分，很少超过 6 个水平。
- 注意，8 或 9 水平最多只能安排 6 个组分的实验，14 或 15 水平只能安排 8 个组分的实验。本系统直接给出使用表。
- 均匀设计表根据专业需要，可以进行改造，例如，如果其中某个组分的剂量难以区

分为多个水平，可将相邻的剂量水平设为相同剂量，如将 1 和 2 剂量均设为 5 mg，3 和 4 剂量水平设为 10 mg 等，称为拟水平法。

- 分析模型可采用本系统的“药物相互作用动力学模块”中的适当模型，如多元回归模型、权重配方模型等。

析因设计

- 仅用于 2 个组分的配伍设计。
- 每个组分设 2 个以上剂量，其中最低剂量可为 0 剂量。
- 输出结果为：A1+B2…，其中 1，2…表示剂量水平（剂量大小编号），即此组 A 使用 1 号剂量与 B 使用 2 号剂量。如果 A1 为 0 剂量，即为单用 B 的 2 号剂量。

	A1	A2	A3	A4
B1	A1+B1	A2+B1	A3+B1	A4+B1
B2	A1+B2	A2+B2	A3+B2	A4+B2
B3	A1+B3	A2+B3	A3+B3	A4+B3
B4	A1+B4	A2+B4	A3+B4	A4+B4

注：当 A 和 B 各自按等比例增加时，表中有底色的组别为等比例联用

使用问答

1. DAS 在新药耐受性研究中应用，还有一些不太明白的地方，想请教您：是一个中药，已知该药在小鼠的 LD50 为 17.4 g/kg，大鼠的 LD50 为 16.39 g/kg。连续 26 周给大鼠灌胃该药 6.0、3.0、1.0 g/kg，大鼠行为活动正常，毛色光亮、粪便正常，无异常现象发生。连续 26 周给犬口服该药 3.6、1.8、0.9 g/kg，犬行为活动正常，毛色光亮、粪便正常，无异常现象发生，三个剂量组对犬体重无明显影响。根据上述条件如何通过 DAS 软件来确定起始剂量和预设组数？即所给数据如何在第一栏“剂量范围估计”中输入？

2. II 期临床试验结果：Ⅳ度中性粒细胞减少症控制率试验组为 93.2%，对照组为 97%。采用交叉试验非劣效设计（差率）的方法进行估算，与 OR 值公式结果相同(Julious SA. Sample sizes for clinical trials. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis)，样本量估算结果正确。这样使用受试药和对照药的数量同等于平行设计样本量，只不过每一受试者接受两次治疗。

$$n \approx \frac{6(Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta})^2/(\log OR)^2}{[1-\sum_{i=0}^{1}\bar{\pi}_i^3]}$$

$$\log OR \approx \frac{\pi_A-\pi_B}{\bar{\pi}_0(1-\bar{\pi}_0)}$$

α 为 0.05，β 为 0.2，πA =0.97，πB=0.97-δ，$\bar{\pi}_0$ =(0.97+0.932)/2，$\bar{\pi}_1$ =1-$\bar{\pi}_0$，计算的结果 n=294。

OR 值 95%CI 下限为 0.356(=(0.92*(1-0.97))/(0.97*(1-0.92)))

3. A、B、C 三位有效成分，初步用细胞实验筛选范围定位 1~100ug/ml，培养时间点分别筛选 4h、8h、12h、24h，各时间点重复三次，此次供需实验 36 次？##以下用均匀设计

供参考，每个配伍组重复三次，共 24 次。

U8_8_4

配伍组	T(时间)	A(ug/ml)	B(ug/ml)	C(ug/ml)
1	4	25	50	100
2	4	50	100	87.5
3	8	75	37.5	75
4	8	100	87.5	62.5
5	12	12.5	25	50
6	12	37.5	75	37.5
7	24	62.5	12.5	25
8	24	87.5	62.5	12.5

4. 上例中，星点设计的精度不是更好、更高吗，为什么要建议用均匀设计呢，因为我后面想做响应面算出极值。

重点是均匀设计更利于用非线性混合效应模型分析，通过模拟，会得到更多的信息，如曲面、极值、任意效应预测区间、相互作用、最优配比，组间与组内变异，图法评价等，甚至可以将多次试验结果汇在一起分析，并能寻找出更多的影响因素。如果因素的水平足够，精度不存在问题。必要时需一个验证实验。

均匀设计与星点设计在原理上差别不大，分析上近似，但星点设计偏重将实验集中到一些重要的点，有权重的意味，有些剂量间差距太小，对实验灵敏度与精度要求高，通常适用体外实验条件的优选。

均匀设计强调各点的均匀，利于模型的寻优。在生物学实验中，由于配比和相互作用的关系，我们并不知道哪些点重要，理论上均匀设计更稳妥，星点设计少用。

星点设计也可用非线性，但由于过分集中于一些点，不利于寻优。

DAS for Biometry 生物检定分析

操作要点

- 仿实例输入：进入生物检定分析模块后，实例→运行，然后更新数据，进行同样操作。
- 要求数据的字段名称按要求书写，如标准品为 S，受试品为 T。

交叉设计量反应平行线法

- 双交叉或三交叉设计
- 按中国药典所提倡的方法编制
- S 表示标准品，T 为受试品
- S12 表示 S 的第 1 个剂量（小剂量）的第 2 次实验结果
- 同样，T21 为第 2 个剂量（高剂量）的第 1 次实验结果

实例：交叉设计的胰岛素效价比较（2*2 法）

S11	T22	S21	T12	T11	S22	T21	S12
103.99	87.01	83.21	119.43	116.54	85.82	105.37	128.92
113.21	104.61	61.05	76.53	94.19	77.72	73.4	126.95
106.94	100.26	85.56	139.4	92.82	100.26	74.38	106.19
94.19	96.1	76.54	126.95	103.99	79.89	72.42	100.26
103.99	74.56	76.54	97.49	113.21	87.01	66.54	90.77
92.82	82.27	78.7	130.9	101.05	100.26	106.94	109.35
108.5	87.01	72.42	93.34	106.94	122.99	98.31	103.22
89.09	84.64	77.52	121.21	92.82	82.27	113.21	132.88
131.45	93.34	76.54	110.93	98.31	91.95	61.83	89.58
111.64	88.2	64.58	94.72	127.53	106.19	95.56	110.93

可靠性检测

来源	自由度	差方和	方差	F 值	P 值
偏离平行	1	71.272	71.272	0.213	0.646
次间×药品间	1	215.792	215.792	0.645	0.425
次间×回归	1	137.839	137.839	0.412	0.523
误差 (II)	36	10897.691	302.714		
动物间	39	11322.594	290.323	2.926	0.001
试品间	1	84.81	84.81	0.855	0.362
回归	1	9249.085	9249.085	93.215	0.000
次间	1	1267.789	1267.789	12.777	0.001
次间×偏离平行	1	369.499	369.499	3.724	0.063
误差 (I)	36	3572.045	99.223		
总体	79	25865.822			

效价与可信区间

参数名	参数值	注释
Pt	25.266	效价 (IU/mg)
FL, Pt	21.701～29.236	效价 95%可信限 (IU/mg)
FL%, Pt	14.9	效价 95%可信限率
R	0.936	S 与 T 等反应剂量比
FL, R	0.804～1.083	R95%可信限
g	0.044	回归系数
Sm	0.032	R 标准误

随机设计量反应平行线法

- 待补
-

随机区组设计量反应平行线法

- 待补
-

实验数据合并计算法

- 待补
-

最小反应剂量直接测定法

- 待补

DAS for Stat 医药统计学

统计方法缩写

- χ^2：Pearson 卡法
- Fisher：Fisher 确切概率法
- MH：Mantel-Haenszel Statistics
- CMH：Cochran-Mantel-Haenszel Statistics
- LSD-t：Least significant difference t test
- ANOVA：方差分析
- COV：协方差分析
- Logistic：Logistic 回归
- t 检验：成组 t 检验法
- t'检验：校正 t 检验法
- Wilcoxon：成组设计两样本比较的秩和检验
- Nemenyi：多个样本两两比较的秩和检验
- PPS：Per-protocol set 符合方案集
- FAS：Full analysis set 全分析集
- SS：Safety set 安全集
- ITT：Intention to treat analysis，ITT 分析
- PP：Per-protocol analysis，PP 分析
- 异常–：异常无临床意义
- 异常+：异常有临床意义
- Mean：均数
- SD：标准差（Standard Deviation）
- Median：中位数
- Min/Max：最小值/最大值
- 95%CI (L/H)：95%可信区间（低限/高限）

程序命令

- 变量名称不用“NO，NA”等系统分别默认为“不适用”、“无”。
- logistic 效应变量 = 1 代表有效或阳性
-

优劣效检验

- 例数估算如按单侧检验进行，FDA 和 EMEA 通常要求α取 0.025，即相当于双侧检验，样本量较单侧多。
- 疗效优劣性分析包括：非劣效试验，等效性试验，优效性试验。传统的差异性检验未列入。
- ICH 提倡非劣效/等效试验用可信区间法。
- 优效性试验是将统计学要求与专业要求相结果，事先确定优效标准δ，并将δ纳入统计公式中，P<0.05 就可表明试验组优于对照组。
- 非劣效检验时，用试验组（T）与对照组（R）差值（T-R）的可信区间来表达，如

疗效为越小越好，则δ用负值。

OR、RR 和 HR

- OR
  - 比数比（OR, odds ratio）常称优势比
  - OR = [P1/(1-P1)]/ [P2/(1-P2)，其中 P1 为暴露组发生率，P2 为对照组
  - OR = ad/bc　(n1=a+b,　n2=c+d)
  - 95%CI_L = Exp [ln(OR) - 1.96*(1/a+1/b+1/c+1/d)^0.5]
  - 95%CI_H = Exp [ln(OR) + 1.96*(1/a+1/b+1/c+1/d)^0.5]
  - 95%CI 不包含 1 表示 P<0.05

- RR
  - 相对风险度（relative risk, RR）：暴露组率(R1)与对照组率(R2)的倍数
  - RR=R1/R2　(n1=a+b,　n2=c+d)
  - 95%CI_L = Exp [ln(RR) - 1.96*(1/a+1/c-1/(a+b)-1/(c+d))^0.5]
  - 95%CI_L = Exp [ln(RR) + 1.96*(1/a+1/c-1/(a+b)-1/(c+d))^0.5]

- 风险率（hazard rate, h）
  - 指数分布时，风险率 h=ln(2)/中位生存时间

- HR
  - 风险比（hazard ratio）是一种特殊的 RR
  - HR=h1/h2，暴露组风险率(h1)与对照组风险率(h2)
  - 对于时间越短疗效越差者，HR 小于 1 为好，如 0.8 表示比对照组风险降低 20%；对于时间越长越好，则 HR 大于 1 为好，如 1.4 表示获益增加了 40%。
  - 95%CI:
  - As part of the Kaplan-Meier calculations, compute the number of observed events (deaths, usually) in each group (Oa, and Ob), and the number of expected events assuming a null hypothesis of no difference in survival (Ea and Eb).
  - The hazard ratio then is: HR= (Oa/Ea)/(Ob/Eb)
  - The standard error of the natural logarithm of the hazard ratio is: sqrt(1/Ea + 1/Eb)
  - The lower 95% CI of the HR equals: EXP((Oa-Ea)/V - 1.96*sqrt(1/Ea + 1/Eb))
  - The upper 95% CI equals: EXP((Oa-Ea)/V + 1.96*sqrt(1/Ea + 1/Eb))

ROC 曲线

- ROC 曲线下面积（AUC）代表平均灵敏度。
- 两组数据完全相同时进行 ROC 分析，其面积为 0.5。
- 诊断方法区分正常与异常的能力，如用 AUC 表达有重要意义，如 AUC<0.5 表示无诊断价值，0.5-0.7 为较低的价值，0.7-0.9 有中等价值，AUC>0.9 有较高的价值。
- DAS 软件中，第 2 组数据较大，第 1 组数据较小时，AUC 大于 0.5，图形曲线在对角线上方，否则相反。
- 当面积大于 0.5 时，将两组对换，即对换组别的序号，其面积（0.5+X）变成 0.5–X，面积曲线分布由对角线上方变成下方。
- AUC 的标准误（SE）和 95%CI = AUC ± 1.96 SE （因是 z 检验，直接用 1.96）
- AUC 的 z 检验是实测 AUC 和 0.5 比较

灵敏度、特异度与一致性

- 与金标准比较
  - a=TP, true positive; b=FP, false positive; c=FN, false negative; d=TN, true negative
  - 灵敏度（Sensitivity）= a/(a+c) = TP/(TP + FN) * 100%
  - 特异性（Specificity）= d/(b+d) =TN/(FP + TN) * 100%
  - 一致性 = (a+d)/(a+b+c+d) = (TP+TN)/(TP+FP+FN+TN)

- 特异度（真阴性率）：从实际阴性标本中检测出阴性标本的阴性率。通常要求特异度的 95% 可信区间下限≥90％ (FDA. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests)。
- 灵敏度（真阳性率）：从实际阳性标本中检测出阳性标本的阳性率。通常要求灵敏度的 95% 可信区间下限≥90% (FDA. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests)。

- 与非金标准比较，上述名词改为一致性(agreement)。注意，一致性不是正确性。
  - 灵敏度称阳性一致性
  - 特异性称阴性一致性
  - 准确度=(灵敏度人群+特异度人群)/总样本，也称总一致性

- 似然比：似然比是同时反映灵敏度和特异度的复合指标。
- 阳性似然比：=灵敏度/（1－特异度）。说明筛检试验正确判断阳性的可能性是错误判断阳性可能性的倍数。比值越大，试验结果阳性时为真阳性的概率越大。
- 阴性似然比：=（1－灵敏度）/特异度。表示错误判断阴性的可能性是正确判断阴性可能性的倍数。其比值越小，试验结果阴性时为真阴性的可能性越大。

- 正确指数：=(灵敏度+特异度)–1，范围在 0-1 之间，正确指数越大，试验的真实性越高，是发现真正患者和非患者的能力。

- 可靠性：同一种诊断方法在同样条件下对相同的受检对象进行 1 次以上的检查，获得相同结果的程度。计量资料的可靠性用标准差或变异系数（测定值均数的标准差除以测定值均数）来表示。而计数资料用一致率来表示，即诊断试验判定的结果与金标准结果相同的数/总受检人数的比例。

- **注意**：无论用何种方法进行一致性分析，受试样本一定覆盖范围一定要宽，即包含正常人和病人的结果。以连续测量资料为例，被测人群的血压涵盖了正常血压和高血压病人血压，最好还有低血压者的血压。如果仅用一部分正常血压者来检验标准血压计和被测血压计，则不能说明两者的一致性。这一点常被忽视，因为被测血压计也有可能测不出高血压的数值。

三种相关系数

- 简单积矩相关（r_p）：两个或两个以上指标间有无联系。
- 组内相关（r_i）：又叫 ICC 法（intr-aclass correlation coefficient），一种方法对同一指标重复测量多次，测得值间关系。
- 一致性相关（r_c）：两种或以上方法测同一指标，测得值间关系。

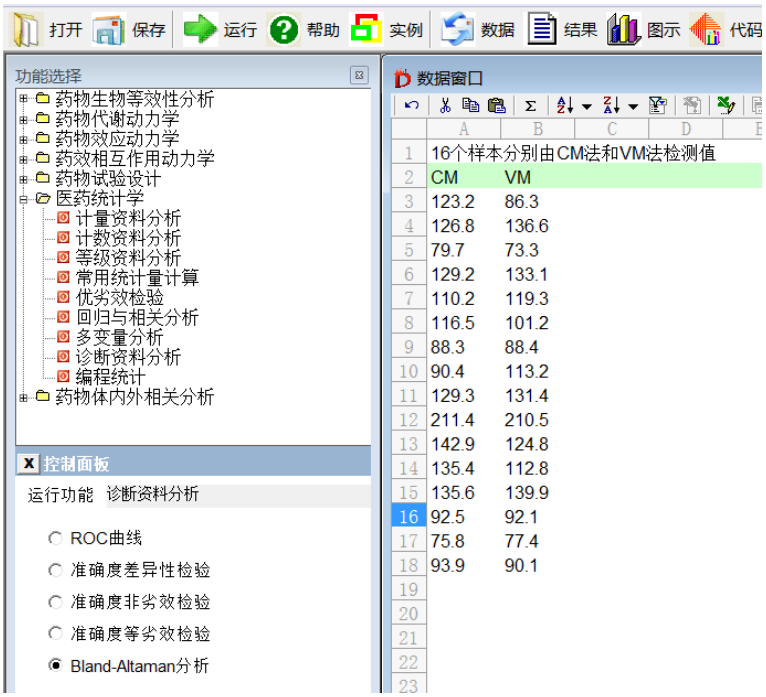
- 通常 $r_i \le r_c \le r_p$，误用会高估或低估 r 值，但差别一般不大。
- $r_c \ge 0.85$ 为相关性极好，$r_c \ge 0.5$ 为相关性好，$r_c < 0.5$ 为相关性好。

Bland-Altman 分析

- Bland-Altman 分析
  - 评价两种测量方法的测量值是否等同评价
  - 模型的理论值与实测值是否接近。
- 实例:
  - 左图中上下两条水平虚线代表一致性界限的上下限（1.96 倍差值的标准差），中间实线代表差值的均数。
  - 右图中上下两条水平虚线代表一致性界限的上下限（1.96 倍比值的标准差），中间实线代表比值的均数。
- 根据专业要求，规定数据超限的百分率作为界值(delta)，从而一致性做出评价。如 delta 5%，表示如果超限率大于 5%则说明两法不一致。以上两法最好同时评价，评判标准相同。

- 实例结果：16 个样本分别由 CM 法和 VM 法检测值

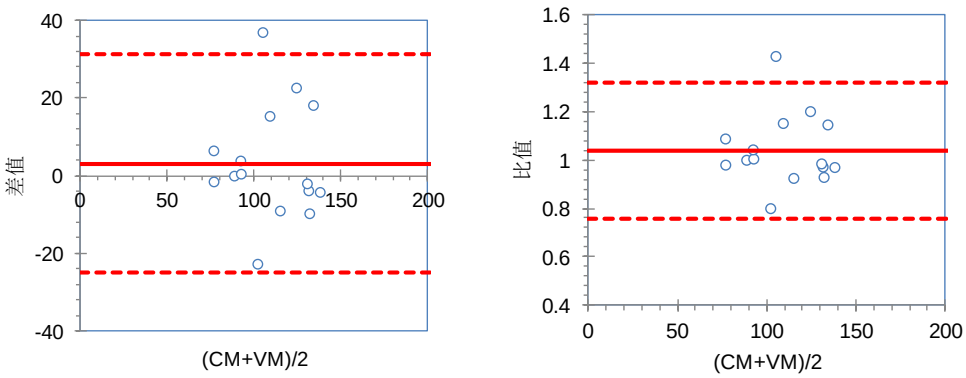
CM	VM
123.2	86.3
126.8	136.6
79.7	73.3
129.2	133.1
110.2	119.3
116.5	101.2
88.3	88.4
90.4	113.2
129.3	131.4
211.4	210.5
142.9	124.8
135.4	112.8
135.6	139.9
92.5	92.1
75.8	77.4
93.9	90.1



计算结果

指标	N	超限数	超限率%	均值	一致性下限	一致性上限
差值	16	1	6.3	3.169	-24.867	31.205
比值	16	1	6.3	1.038	0.758	1.319

Bland-Altman 图输出



Kappa 检验

		Clinician 2		
		Relevant	Not relevant	Total
Clinician 1	Relevant	a 22	b 2	g_1 24
	Not relevant	c 4	d 11	g_2 15
	Total	f_1 26	f_2 13	n 39

- Kappa = $\frac{P_0 - P_c}{1 - P_c}$
- P_0 = (a+d) / n
- P_c = [(f_1*g_1)/n + (f_2*g_2)/n] / n
- Kappa 值决定是否有一致性，在-1 和 1 之间，大于 0.75 认为一致性很好，大于 0.4-0.75 认为一致性较好，小于 0.4 则较差。相当于差异性检验，P=0.05 和 P=0.01 的两个水平。
- 与金标准比较，受试法敏感性 Se=a/(a+c)，特异性 Sp=d/(b+d)。一般认为，如果 Se+Sp>1（100%）表示受试方法具有重要价值。最大的 Se+Sp 为 2（200%）。
- 一般结合专业来选定 Kappa 值，如果所评价指标为 2 分类（nominal）的发生率接近 50%（m/(2*m)），或 m 个多分类（ordinal）的各分类指标发生数接近 m/n/(m*2)时，Kappa 值可较大（0.75），否则大于 0.4 即可。
- 样本量估算时，应事先知道所分析指标的发生率，以便预设 Kappa 值，再进行估算。
- 最好能提供 kappa 的可信区间或 SE，如区间较大，甚至包含 0，表示抽样误差大，不能获得一致好的结论。
- Kappa 值 U（或 Z）检验，仅确定 Kappa 大于 0 或小于等于 0 的概率。与一致性无关，但 Kappa 大于 0.4 时，一般 P<0.05。
- 发生指标 Prevalence index = | a – d | / n，此值越大，kappa 越小。即当阳性判断一致数(a)和阴性判断一致数(d)相差很大时，Kappa 值会减小。
- 偏倚指数 Bias index = | c – b | / n，此值越大，kappa 越小；相反，阳性不一致数(b)和阴性不一致数(c)均为 0 时，Kappa=1。
- 注意一致性不是正确性，与金标准一致时，才为正确性。

失拟性检验（lack of fit）

- 直线回归和多元线性回归用重复测量数据进行拟合时，可以用此法检验是否最优，否则选择非线性模型。例如 1 个 X 有多个 Y 值，下表中数据便是如此，可用方程 $Y = a + bX + \varepsilon = 4.26 + 0.660X + \varepsilon$ 表达 X 和 Y 关系。
- 统计学检验包括对模型参数（如本例 a 和 b）和模型本身进行分析。模型失拟性检验（lack of fit）主要用于对模型本身的评价。
- 假设检验：H0:模型为线性模型，H1：模型不是线性模型。
- 注意，本法 P>α时表示接受 H0，采用线性模型合理，而 P<α 则相反，接受 H1，即线性模型不合理。一般α设为 0.05，0.1 或 0.01。例如，P>α=0.05 意思是 100 次同类研究，有 95 次显示为线性模型。

X 和 Y 数据与拟合结果

X	Y	MeanY	Ye	$(Ye-MeanY)^2$	$(Ye-Y)^2$	ε
3	4.9	5.2	6.24	1.082	1.7956	-1.3400
3	5.5	5.2	6.24	1.082	0.5476	-0.7400
3	5.2	5.2	6.24	1.082	1.0816	-1.0400
5	7.8	8.467	7.56	0.823	0.0576	0.2400
5	9.1	8.467	7.56	0.823	2.3716	1.5400
5	8.5	8.467	7.56	0.823	0.8836	0.9400
7	8.4	9.5	8.88	0.384	0.2304	-0.4800
7	9.7	9.5	8.88	0.384	0.6724	0.8200
7	10.4	9.5	8.88	0.384	2.3104	1.5200
9	9.7	10.4	10.2	0.040	0.25	-0.5000
9	10.5	10.4	10.2	0.040	0.09	0.3000
9	11	10.4	10.2	0.040	0.64	0.8000
11	10.4	10.833	11.52	0.472	1.2544	-1.1200
11	10.8	10.833	11.52	0.472	0.5184	-0.7200
11	11.3	10.833	11.52	0.472	0.0484	-0.2200
Σ				8.402	12.752	

模型参数检验

参数	参数值	标准误	P 值
a	4.26	0.683	0.000
b	0.66	0.090	0.000

模型的方差分析

变异来源	DF	SS	MS	F-value	P-value
总变异	14	65.024			
模型	1	52.272	52.272	120.166	0.000
剩余	13	12.752	0.981		
Lack of fit	3	8.402	2.801	6.4383	0.011
Pure Error	10	4.350	0.435		

Lack of fit 的 DF 为不同 X 数目减去 2，通常为组别剂量，重复给予受试对象，获得多个 Y

Logistic 回归与 logit 转换

- 组别为自变量，其他为影响因素即（协变量）。
- 自变量和协变量：
  - 连续变量，如年龄。
  - 非连续变量，如中心号，1，2，3，4。
  - 分类变量，如组别，中心。
- 应变量
  - 多分类时结果解释较为困难，本系统只允许使用两分类变量，如有效和无效。
  - OR（Odds Ratio）为比数比，系统用水平较高的组与水平较低的组间阳性率（有效率）比值。

    $OR = [p1/(1-p1)]/ [p2/(1-p2) = {}^{(A/B)}/_{(C/D)} = {}^{AD}/_{BC}$

    $V = \ln(OR) \pm 1.96({}^{1}/_{A} + {}^{1}/_{B} + {}^{1}/_{C} + {}^{1}/_{D})^{0.5}$

  - 95%CI = exp(V)
- 评价要求模型成立，即模型的可信度检验 P<0.05。
- logistic 回归值为 logit 值，logit=ln(P/(1-P))，又称 logit 转换。

ANOVA 方差分析

- ANOVA 的变量均为分类变量，又称因素，以单因素和两因素为多。协方差分析 ANCOVA 可有连续变量。
- one-way（单因素）方差分析，只考虑一个因素（分类）间差异，如组间差异。
- multi-way（多因素）方差分析，一次可考虑多个因素（分类）间的差异；多因素间有时存在交互因素。
- DAS 分类变量一般只考虑 1 个交互项。3 个以上分类变量，需分次计算，即将其他分类变换位置放在第 1-2 列。高版本将改进。
- 有时年龄等连续变量纳入，需事先转成等级的分类变量，如小于 50 岁为 1，大于 50 岁为 2。
- 一个**因素**指一个分类变量，如组别；如果有 2 个组别，表示有 2 个**水平**（1，2）。下表中 4 个因素，其 ABC 为 4 个水平，D 为 2 个水平。

4 个因素（ABCD）按正交设计观察反应 Y

A	B	C	D	Y
1	1	1	1	11
1	2	2	2	11
1	3	3	2	11
1	4	4	1	16
2	1	2	1	9
2	2	1	2	16
2	3	4	2	16
2	4	3	1	21
3	1	3	2	11
3	2	4	1	12
3	3	1	1	10
3	4	2	2	12

4	1	4	2	16
4	2	3	1	13
4	3	2	1	20
4	4	1	2	18

- 多因素通常还包括批数、中心数、高低剂量等，特别是正交设计可按排更多的因素
- 因素间可形成交互项，例如 2 个组别与 5 个中心可形成 10 个**组合**（cell）。
  - 组合间可存在交互作用，A 与 B 交互项数= A 水平×B 水平，自由度 DF= DF_A*DF_B。因素 A 与 B、A 与 C 的交互为 A*B、A*C，为一级交互项，同时考察 A*B*C 为二级交互项，后者的 SS 应减去一级 SS。由于解释困难，DAS 不考虑二级交互。
- 重复与非重复的 ANOVA，前者指同一个分类变量下，重复观察了多次，如 10 只动物，后者只观察了一次（如上表）。另外，多种正交设计等均采用 ANOVA 分析，计算并无特别之处。
- 注意，计算时应排成以上的表格，最后一列为效应值，前面各列均为分类数据，DAS 要求从 1 开始连续编号。
- 因素分类不合理，或引入过多交互项，可能导致残差为负值，系统会提示出错。

ANCOVA 协方差分析

- I 型（type I）结果不可靠，与指标计算次序有关。
- III 型（type III）结果可靠。DAS 统计编程中只输出 III 型结果。

常见统计量计算

- 单组均数的 CI 计算
- 两组均数差值的 CI 计算
- 模型预测效应的 CI 计算

Nemenyi 法

- 多组共同按序编秩次，再两两比较秩和。

配对 Wilcoxon 检验

- 是确定配对差值的中位数是否等于或接近于
- 判断治疗前后差异应看中位数的正负号，如治疗前减于治疗后的差值中位数如为负，说明治疗后数值变大。故不能从均数实测值均数判断

优势卡方法（McNemar test）

- 两法测定同一批样本的结果，列成配对四格表（a,b,c,d），只比较四格表中两法不同结果的数据（b,c）。
- The McNemar test statistic is:

$$\chi^2 = \frac{(b-c)^2}{b+c}.$$

- The statistic with Yates's correction for continuity is given by:

$$\chi^2 = \frac{(|b-c|-0.5)^2}{b+c}.$$

- An alternative correction of 1 instead of 0.5 is attributed to Edwards by Fleiss, resulting

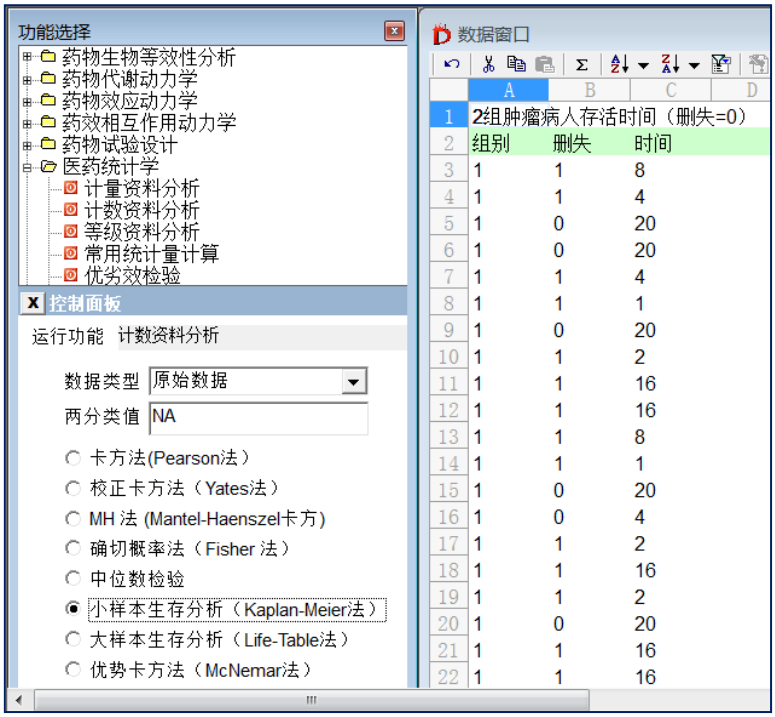
in a similar equation:

$$\chi^2 = \frac{(|b-c|-1)^2}{b+c}.$$

- DAS 对于 b+c>25 者不校正，反之用 Yates 校正。

生存分析

- 控制面板：小样本选择 Kaplan-Meier 法，大样本选寿命表法（life table 法）
- 数据窗口：共 3 列，分别是组别（1，2…），剔失值（0 为删失值，其他任何值表示观察到阳性结果），时间值
- 生存期这类时间数据不呈正态分布，存在截尾或删失数据（censored data）：随访中未能知道病人的确切生存时间，只知道病人的生存时间大于某时间。
  - 病人失访或因其他原因而死亡---失访
  - 到了研究的终止期病人尚未死亡---终访
- 新药临床试验有所不同，可将失访、死于其他疾病作为已发生的结果（如死亡）来分析（ITT 分析），同时剔除这些病例再次分析（PP 分析）。删失数据仅指研究时间终点病人仍存活者，即没有观察到预期结果。
- 没有删失数据者难以进行生存分析，可选用其他方法。



- 中位时间（生存期）：50%生存率所对应的时间，如无恰好等于 50%的数值，可认为首个低于 50%生存期的时间，DAS 软件通过内插法求算中位生存时间。也有软件直接用 50%分位数计算中位时间（如 SAS）。
- 生存率：与生存期紧密相关，两者可绘制生存曲线，即 Kaplan-Meier 梯形曲线。此曲线有两种，一种为从高至低走向（时间效应越长，风险越小，如肿瘤生存期），另一种相反（时间效应越短，风险越小，如病程）。
- 生存率可单点比较，而两曲线的总体比较采用 Log-rank 检验。

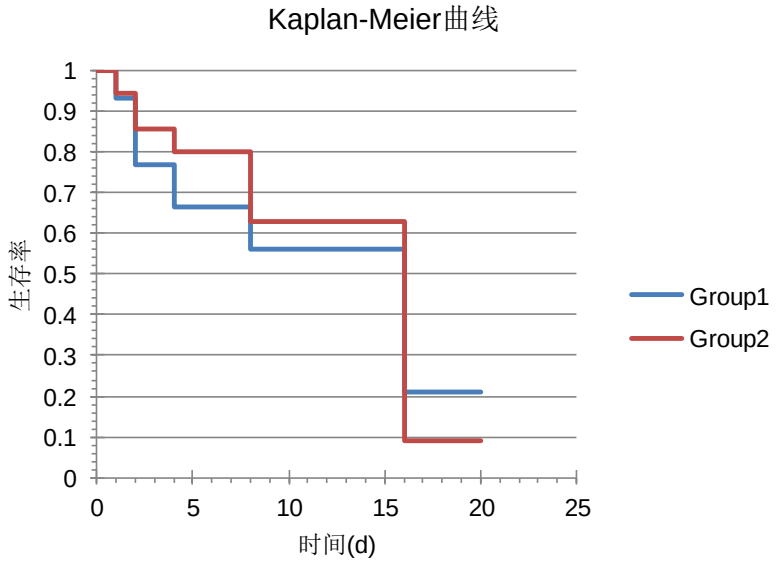
- 生存分析数据，要求两组样本量和时间点分布较为接近，否则难以获得可靠的结果。
- 需要注意一点，当删失数据超过样本量的 50%时，无法估计中位生存时间。
- 但两法生存率 S 的标准误 SE 计算相同：

实例的结果输出

组别	生存时间	删失	病例数	死亡数	生存概率	生存率 S	SE(S)
1	1	0	30	2	0.9333	0.9333	0.0455
1	2	0	28	5	0.8214	0.7667	0.0772
1	4	1	23	3	0.8696	0.6667	0.0861
1	8	0	19	3	0.8421	0.5614	0.0915
1	16	0	16	10	0.3750	0.2105	0.0761
1	20	6	6	0	1.0000	0.2105	0.0761
2	1	0	35	2	0.9429	0.9429	0.0392
2	2	0	33	3	0.9091	0.8571	0.0591
2	4	0	30	2	0.9333	0.8000	0.0676
2	8	0	28	6	0.7857	0.6286	0.0817
2	12	1	22	0	1.0000	0.6286	0.0817
2	16	0	21	18	0.1429	0.0898	0.0494
2	20	3	3	0	1.0000	0.0898	0.0494

实例的中位生存时间

组别	生存时间	95%CI
1	9.4	2.333～15.100
2	12.955	5.167～14.811



实例的图形输出

COX 回归

- COX 回归用于研究各种因素（称为协变量，或伴随变量等）对于生存期长短的关系，进行多因素分析。Cox 回归可看成带有协变量的生存分析

- h(t,X) = h0(t)·exp($\beta_1X_1 + \beta_2X_2 +...+ \beta_mX_m$ ）
  - X_1，X_2，...，X_m 是协变量
  - β_1 ，β_2，...，β_m 是回归系数，由样本估计而得。exp(β_i)为对于死亡的相对风险度（HR，或比数比）
  - β_i>0 表示该协变量是危险因素，越大使生存时间越短。其绝对值越大，HR=exp(β_i)越大，如大于 1，表示生存时间缩短。但感冒病程等为指标者，则 HR>1 为好。
  - β_i <0 表示该协变量是保护因素，越大使生存时间越长。其绝对值越大，HR=exp(β_i)越小，如小于 1，表示生存时间越长。
  - h0(t)为基础风险函数，它是全部协变量 X_1，X_2，...，X_m 都为 0 或标准状态下的风险函数，一般是未知的。
  - h(t,X)表示当各协变量值 X 固定时的风险函数，它和 h0(t)成比例，所以该模型又称为比例风险模型（proportional hazard model)。
- 当 Xi 为等级变量时，如淋巴结转移，分 0，1，2，3，4 五个等级。exp(β_i)为每增加一个等级，死亡的相对危险度，如等级 3 相对于等级 0 其死亡的相对危险度为 exp(3β_i) 。
- 2 个以上无序的等级，如类型 1、类型 2 等，不能作为一个变量，应折分成若干个两分类变量。
- 当 Xi 为连续变量时，如年龄（岁），exp(β_i)为每增加一岁时，死亡的相对危险度，如 60 岁相对于 35 岁其死亡的相对危险度为 exp(25β_i)。
- 标准化的 β_i 绝对值大小有意义，绝对值大的对生存期长短的作用也大。
- 考察因素之间的交互作用，如考察 X1 和 X2 之间的交互作用是否显著，再增加一各指标：X12= X1*X2 ，如其偏回归系数 β_{12} 显著，则 X1 和 X2 之间的交互作用显著
- COX 回归模型不用于估计生存率，主要用于因素分析，这与生存分析不同。
- **风险指数**(hazard index)，记为 HI，为应用上的方便，通常用其标准化的估计值，即

$$\beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \cdots + \beta_pX_p$$

式中 $X_1^{'}, X_2^{'}, ..., X_p^{'}$ 为标准化自变量，$b_1^{'}, b_2^{'}, ..., b_p^{'}$ 是 Cox 模型标准化回归系数。因风险可决定预后，故风险指数又称预后指数(prognostic index)，或预后得分(prognostic score)。

$$HI = b_1^{'}X_1^{'} + b_2^{'}X_2^{'} + ... + b_p^{'}X_p^{'}$$

HI＝0 代表风险处于平均水平
HI＜0 表示风险低于平均水平
HI＞0 表示风险高于平均水平

效应强度（effect size）与 Cohan's d 值

- Cohan's d =（实验组均值 – 对照组均值）/共公标准差
- Effect size (%) = Cohan's d/ (Cohan's d * Cohan's d +4)^0.5*100

直线回归

- Y 不随 X 变化而变化，坐标中呈一条与横坐标平行的直线，斜率 b=0。
- Y 随 X 变化而变化，呈上升状，上升越陡，斜率越大，b>0。
- Y 随 X 变化而变化，呈下降状，下降越陡，斜率为负值，其值越小，b<0。
- 回归系数 r 和斜率 b 的统计学检验结果相同，即 t 值与 P 值相同。

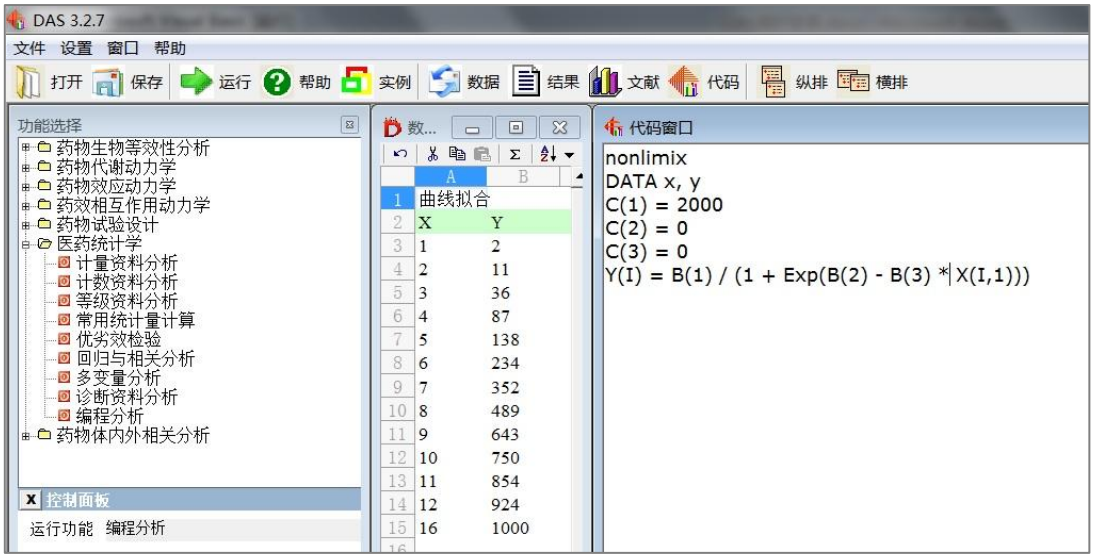
非线性混合效应模型

- 范例：代码窗口书写：

```
nonlimix
DATA x, y
C(1) = 2000
C(2) = 0
C(3) = 0
Y(I) = B(1) / (1 + Exp(B(2) - B(3) * X(I,1)))
```

- nonlimix 表示选择非线性混合效应模型去计算参数 B(i), Y(i)为模型形式
- C(1)、C(2)、C(3)分别为 B(1)、B(2)、B(3)的初值。
- 模型中的参数与变量的字母为系统默认，不得用其他字母替代。例如，不能将 Y(i)写成 F(i)。
- 注意：初值选择非常重要，离谱的初值无法获得结果。

数据输入数据窗口，见下图：

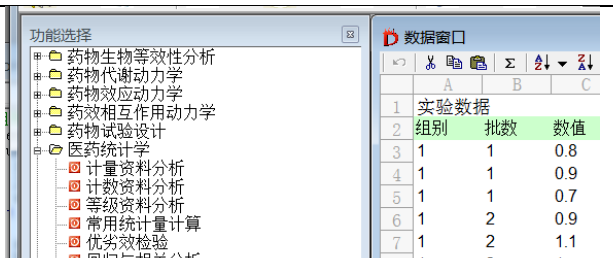


应用范例

- 多因素方差分析
  - 如多批、多中心等组间分析时应用
  - 注意，当交互项 P>0.05 时，以不含交互项的结果为准。

数据与输入

组别	批数	数值
1	1	0.8
1	1	0.9
1	1	0.7
1	2	0.9
1	2	1.1



1	2	1
2	1	1.3
2	1	1.2
2	1	1.1
2	2	2.1
2	2	2.2
2	2	2

计算结果输出：

方差分析(不含交互项)

	SS	df	MS	F	P
总变异	3.042	11	0.277		
批(中心)间	0.907	1	0.907	18.251	0.002
组间	1.688	1	1.688	33.939	0.000
误差	0.448	9	0.05		

方差分析(含交互项)

	SS	df	MS	F	P
总变异	3.042	11	0.277		
批(中心)间	0.907	1	0.907	90.750	0.000
组间	1.688	1	1.688	168.750	0.000
组别*批(中心)	0.368	1	0.368	36.750	0.000
误差	0.08	8	0.01		

使用问答

- 离群值，如超过均数加减 3 个标准差以外可剔除，此范围是来自剔除前的数据，还是剔除的数据？## 根据剔除前的数据所计算的区间。
- 100（1-α）%可信区间中，tα是双侧还是单侧？## 双侧。但根据专业要求，有时α = 0.05（95%CI），有时为α = 0.1（90%CI）。
- 对于如 有效 无效

  58 2

  18 2

  这样的 4 格表卡方资料，SAS 给出的 Fisher 精确检验 P 值为双侧 0.2589，DAS 为 0.567,不知道原因为何？# SAS 两侧 alpha 不同，DAS 认为两侧相同。

命令、格式与功能列表

命令格式	基本功能	增强功能选项	备注
chisq/1	• 计数资料分析	• 多中心分析（填“yes “） • PP/ITT 分析（填“yes “）	• cchisq/1 用于同样功能的双交叉设计
chisq/1*tab1	• 将本指标和其后标有 tab1 指标的分析结果列于一张表中，tab1 可写成其他形式	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• tab1 不得与其他类似命令用同样名称，如 cmh/1*tab1, ttest/1*tab1 • cchisq/1*tab1 用于同样功能的双交叉设计
chisq/2	• 计数资料用药前后分析(转正/异率)	• PP/ITT 分析（不为空即可）	• cchisq/2 用于同样功能的双交叉设计
chisq/2*tab1	• 将本指标和其后标有 tab1 指标的前后分析(转正/异率)结果列于一张表中，tab1 可写成其他形式。 • 如为药效分析，则列表为“异/异”、“异/正”，计算转正率。 • 如为安全性分析，则列表为“正/正”、“正/异”，计算转异率	• PP/ITT 分析（填“yes“）	• tab1 不得与其他类似命令用同样名称，如 cmh/1*tab1, ttest/1*tab1 • cchisq/2*tab1 用于同样功能的双交叉设计
chisq/3	• 重复测量计数资料实测值历时性的组间比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 在重复测量字段的任一列标注即可 • cchisq/3 用于同样功能的双交叉设计
cmh/1	• 等级资料单向有序分析	• 多中心分析（填“yes “） • PP/ITT 分析（填“yes “）	• cmh/1 用于同样功能的双交叉设计
cmh/1*tab2	• 将本指标和其后标有 tab2 指标的分析结果列于一张表中，tab2 可写成其他形式	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• tab2 不得与其他类似命令用同样名称，如 chisq/1*tab2, ttest/1*tab2 • ccmh/1*tab2 用于同样功能的双交叉设计
cmh/2	• 等级资料用药前后单向有序分析（升降级分析）	• PP/ITT 分析（填“yes “）	ccmh/2 用于同样功能的双交叉设计
cmh/2*tab	• 将本指标和其后标有 tab 指标的分析结果列于一张表中，tab 可写成其他形式	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• tab 不得与其他类似命令用同样名称，如 chisq/1*tab, ttest/1*tab • ccmh/2*tab 用于同样功能的双交叉设计
cmh/3	• 等级资料双向无序分析	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 用于同样功能的双交叉设计
cmh/3*tab3	• 等级资料双向无序分析。将本指标和其后标有 tab3 指标的分析结果列于一张表中，tab3 可写成其他形式	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• tab3 不得与其他类似命令用同样名称，如 chisq/1*tab3, ttest/1*tab3 • ccmh/3*tab3 用于同样功能的双交叉设计
cmh/4	• 等级资料双向有序分析	•	
cmh/5	• 重复测量实测值历时性的组间比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 在重复测量字段的任一列标注

			• ccmh/5 用于同样功能的双交叉设计
cmh/6	• 重复测量等级升降值历时性的组间比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 在重复测量字段的任一列标注 • ccmh/6 用于同样功能的双交叉设计
ttest/1	• 两组实测值均数标准差比较	• 多中心分析（填“yes “） • PP/ITT 分析（填“yes “）	• 用于同样功能的双交叉设计
ttest/1*tab3	• 将本指标和其后标有 tab3 指标的分析结果列于一张表中，tab3 可写成其他形式	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• tab3 不得与其他类似命令用同样名称，如 cmh/1*tab1, chisq/1*tab1 • 偏态时系统将在结果中告知 • cttest/1*tab3 用于同样功能的双交叉设计
ttest/2	• 两组用药前后变化值均数标准差比较	• 多中心分析（填“yes “） • PP/ITT 分析（填“yes “）	• cttest/2 用于同样功能的双交叉设计
ttest/3	• 两组用药前后变化率均数标准差比较	• 多中心分析（填“yes “） • PP/ITT 分析（填“yes “）	• cttest/3 用于同样功能的双交叉设计
ttest/4	• 单指标组内配对 t 检验	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• cttest/4 用于同样功能的双交叉设计
ttest/5	• 重复测量实测值历时性的组间比较和组内配对 t 检验	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 在重复测量字段的任一列标注 • cttest/5 用于同样功能的双交叉设计
ttest/6	• 重复测量数据与基线变化值的历时性组间比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 在重复测量字段的任一列标注 • cttest/6 用于同样功能的双交叉设计
ttest/7	• 重复测量数据与基线变化率的历时性组间比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 在重复测量字段的任一列标注 • cttest/7 用于同样功能的双交叉设计
nopar/1	• 两组实测值非参检验（Wilcoxon）； • 三组以上用 Nemenyi 两两比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 两组中任一组例数<3，系统不提供结果 • cnopar/1 用于同样功能的双交叉设计
nopar/1*tab1	• 将本指标和其后标有 tab1 指标的分析结果列于一张表中，tab1 可写成其他形式。分析用非参检验； • 三组以上用 Nemenyi 两两比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• cnopar/1*tab1 用于同样功能的双交叉设计
nopar/2	• 两组差值非参检验（Wilcoxon）；三组以上用 Nemenyi 两两比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 两组中任一组例数<3，系统不提供结果 • cnopar/2 用于同样功能的双交叉设计
nopar/3	• 两组差率非参检验（Wilcoxon）；三组以上用 Nemenyi 两两比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 两组中任一组例数<3，系统不提供结果 • cnopar/3 用于同样功能的双交叉设计
nopar/5	• 重复测量实测值历时性的组间非参检验（Wilcoxon）和组内配对符号（卡方）检验； • 三组以上用 Nemenyi 两两比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• cnopar/5 用于同样功能的双交叉设计

nopar/6	• 重复测量变化值历时性的组间非参检验（Wilcoxon）	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• cnopar/6 用于同样功能的双交叉设计
nopar/7	• 重复测量变化率历时性的组间非参检验（Wilcoxon） • 三组以上用 Nemenyi 两两比较	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• cnopar/7 用于同样功能的双交叉设计
cov/a/b	• 协方差分析 • A 为分类变量字段名，b 为非分类变量字段名；a，b 可有多个	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 先用方差分析确定“中心”与“组别”有无交互影响，无交互影响时作此分析
logistic/a,b,c	• 此命令所在列的指标，系统默认为因变量 • a, b, c 等为协变量字段名，中间用“,”呈隔开	• PP/ITT 分析（填“yes “）	• 因变量限于两分类资料，其 ≤“最小值”者视为阳性（或有效），以免结果难以解决
list/2/2/X	• 列出指标大于和等于 X 值的个体详表 • X 值的正常和异常的判断码，标要“等级界值”中，由正常至异常连续标注，如 1 正常，2 异常–，3 异常+；也可 0 正常，1 为异常–，2 异常+	• 列出用药前后值，并附异常判断	• 标在用药后“安全”字段下； • “数据集”为 4 时，该选项无效 • 数据库排序中先数值，紧接为判断
list/0/0/X	• 以 X 为界限，≤X 者为“正常”，>X 者为“异常“ • 列出标有 list/2/2/X 所有字段的正/正，正/异，异/正等汇总表	•	• 标在用药后任一“安全”字段下； • “数据集”为 4 时，该选项无效
list/0/0/3	• 与 list/0/0/X 相同 • DAS 3.0 已将此命令弃用	•	• 标在用药后任一“安全”字段下； • “数据集”为 4 时，该选项无效
figure/i	• i =1 重复均数和标准差数据; i = 2 计数数据; i = 3 等级资料	• PP/ITT 分析（填“yes“）	• 标在任一字段下

注：蓝字部分为新增功能；红字部分正在编制