

基于 CSTE 曲线的最优治疗方案选择方法在糖水和甘草 漱口预防术后插管拔管咽喉疼痛中的应用

杜倩 2020103646

杨帆 2020103661

目录

1	研究背景及意义	3
2	研究目的	4
3	研究方法	4
3.1	数据	4
3.2	CSTE 曲线和治疗方案的选择 (12, 13)	4
4	预期结果	7
5	数据读取及预处理	8
6	描述统计	9
6.1	人口学及基线信息	9
6.2	次要研究终点	11
6.3	主要研究终点	17
7	统计建模	19
7.1	效应修饰变量选取	19
7.2	模型建立	21
7.3	模型解释	22
8	数据字典	24
8.1	原数据字典	24
8.2	衍生变量及其规则	24
	参考文献	25

-

Package

```
suppressPackageStartupMessages(library(tidyverse))  
suppressPackageStartupMessages(library(MASS))  
suppressPackageStartupMessages(library(rstatix))  
suppressPackageStartupMessages(library(medicaldata))  
suppressPackageStartupMessages(library(DescrTab2))  
suppressPackageStartupMessages(library(CSTE))
```

分工:

杜倩: 研究背景及意义、数据查找、描述统计

杨帆: 研究方法、统计建模及结果解释

1 研究背景及意义

全麻是目前应用最广泛的麻醉方式之一。气管插管是全麻的一项常规操作技术,可使患者在麻醉状态下保持气道通畅、防止反流误吸等。同时,气管插管是一项相对侵袭性的操作,可引起气管黏膜损伤、咽喉水肿、声带麻痹、术后咽喉痛 (postoperative sorethroat, POST)、声嘶和咳嗽等。目前,多数学者认为 POST 是由于全麻气管插管操作过程中咽喉部及气管黏膜损伤引起的伤害感受性疼痛。据临床报道,气管插管全麻手术的患者有 30%~70% 术后会出现不同程度的 POST。全身麻醉手术结束后,病人意识和自主呼吸逐渐恢复,拔管时容易导致病人发生呛咳等反应。相关研究表明,拔除气管导管后的咳嗽发生率高达 70%(1)。

气管插管与拔管均可引起机体产生剧烈的应激反应,血糖和血浆皮质醇水平是反映机体应激反应较为敏感的指标。研究结果提示甘草喷雾剂对血糖和皮质醇水平升高有明显抑制作用,可以减轻大鼠气管插管与拔管时应激反应。在炎症反应中细胞因子起重要的作用,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)参与机体的炎症反应,是机体重要的炎性介质。白介素-1 (IL-1) 介导多种炎症反应,为体内作用最强的炎症介质之一。白介素-10 (IL-10) 是近年来发现的具有抗炎性因子,其生物学功能主要是拮抗炎性介质。甘草喷雾剂对血清 TNF- α 及 IL-1 表达有明显降低作用,对血清 IL-10 含量有明显升高作用,通过调控机体中细胞因子含量,调控促炎介质的水平,从而控制致病因素环节,使炎症得到有效控制,减轻气管插管时的应激反应 (2)。

应用药物预防或治疗术后咽痛临床上用于缓解 POST 的药物主要包括:局麻药物、糖皮质激素和非甾体类抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)。他们都主要是通过抑制伤害性刺激的传导,抑制炎症反应,起到消炎镇痛的作用,进而缓解疼痛降低 POST 的发生 (3)。

甘草为多年生草本植物,其内一些成分具有抗炎和镇咳作用。Honarmand 等 (4) 研究表明,术前含漱甘草漱口液对预防拔管后咽喉痛和咳嗽最有效。麻睿骏等人 (5) 于麻醉前 30min 给予患者舌下含化甘草片,入手术室前清水漱口,结果发现,预防性舌下含化甘草片对术后咽喉痛的发生和疼痛程度有减轻作用。李文娟等 (6) 用甘草流浸膏在患者麻醉诱导前 30 分钟予口服 5ml,拔管后 6h 予 5ml 温水化开后含服,每日 3 次,预防 POST 有效率达 92.0%。

“精准医疗”(7)自提出以来一直争议不断,但其对提高疾病预防和诊治效益、改善人群健康所发挥的作用在日益突显。2007 年美国系统生物学研究所创始人 Leroy hood 博士提出“4P 医学模式”(8):预见 (predictive)、预防 (preventive)、个性化 (personalized)、参与 (participatory);之后又增加了精准 (precision),强调关注分子水平信息。精准医疗是随着生物技术等的进步而逐渐发展的一种新的医学概念,相比传统经验医学和循证医学,更加重视疾病的个体特征和治疗方案的精准适宜,致力于为患者提供最有效、最安全和最经济的医疗服务。

本研究尝试将精准医疗应用于 Ruetzler 等人开展的一项随机对照试验 (9),通过估计出 CSTE 曲线及对应的置信带,根据曲线分界点找到可以从甘草治疗方案中受益患者的生物标记物的特征及可以从糖水漱口剂治疗方案中受益患者的生物标记物的特征,有利于更好地筛选适合甘草治疗方案的患者及适合糖水治疗方案的患者,使患者最大程度收益。

2 研究目的

这项研究基于前人的实验结论，即在麻醉诱导前立即用甘草溶液漱口可以预防双腔插管患者的咽喉痛和拔管后咳嗽，想要探究使用甘草漱口有效预防插管后咽喉痛和咳嗽的基线特征及使用糖水漱口可以有效预防插管后咽喉痛和咳嗽的基线特征，进而为不同基线特征的患者使用收益最好的治疗方案。

3 研究方法

3.1 数据

本研究数据来源于 Ruetzler 等人开展的一项随机对照试验 (9)，该试验比较了甘草和糖水漱口剂在术后咽喉痛和拔管后咳嗽的预防效果，该试验共纳入了 236 例选择性胸外科手术并术后在双腔气管内插管的成人患者。数据 (10) 收集了性别、身体状况、BMI、年龄、Mallampati 评分、吸烟状况、术前疼痛、手术大小、干预和结果 (咳嗽、咽喉痛和不同时间点吞咽疼痛)。数据集被清理并完成 (缺少 2 个患者的结果)。不存在异常值或数据问题。

数据由 R Package: `medicaldata`(11) 提供。

3.2 CSTE 曲线和治疗方案的选择 (12, 13)

本研究处理的是二值结局变量的数据，利用 CSTE 曲线反映生物标记物对治疗效果的影响，利用 B-样条方法估计 CSTE 曲线，利用 Hotelling Tube 方法估计 CSTE 曲线的置信带，基于 CSTE 曲线的置信带，得到新的治疗方案的分界点，从而推断出新治疗方案的敏感人群，可以从图像上判断出哪些患者不能从新的治疗方案中取得有效治疗效果，哪些患者可以从新的治疗方案中取得最优治疗效果。

3.2.1 CSTE 曲线的定义

设 Z_i 表示处理指标， $Z_i = 1$ 表示第 i 个个体的生物标志物值， Y_i 表示个体 i 的产出。在 Neyman-Rubin 的反事实因果框架下，个体 i 在处理组和对照组都有一个潜在结果， $Y_i(0)$ 表示 i 在对照组的产出， $Y_i(1)$ 表示 i 在处理组的产出，既然每个个体只能接受一种治疗，即 $Y_i(0)$ 和 $Y_i(1)$ 只能观测到一个，不能同时都观察到，在稳定个体处理值假设 (SUTVA) 条件下，潜在产出与观察到的产出有如下关系：

$$Y_i \equiv Z_i Y_i(1) + (1 - Z_i) Y_i(0) = \begin{cases} Y_i(1), & Z_i = 1 \\ Y_i(0), & Z_i = 0 \end{cases}$$

则二值因变量下协变量矫正因果效应 (CSTE) 曲线定义为

$$\text{CSTE}(x) = \text{logit}(P(Y(1) = 1 \mid X = x)) - \text{logit}(P(Y(0) = 1 \mid X = x))$$

其中

$$\begin{aligned} \text{logit}(P(Y(1) = 1 \mid X = x)) &= \ln \left(\frac{P(Y(1) = 1 \mid X = x)}{1 - P(Y(1) = 1 \mid X = x)} \right) \\ \text{logit}(P(Y(0) = 1 \mid X = x)) &= \ln \left(\frac{P(Y(0) = 1 \mid X = x)}{1 - P(Y(0) = 1 \mid X = x)} \right) \end{aligned}$$

由定义可以看出 CSTE 曲线表示选择处理组治疗的优势比的对数，正如许多医学研究中，当因变量为二元变量时，因果效应的评估经常使用优势比的对数一样。

在无混杂 (unconfoundedness) 假设 $\{Y(0), Y(1)\} \perp\!\!\!\perp Z \mid X$ 条件下，CSTE 曲线可以写为

$$\begin{aligned} \text{CSTE}(x) &= \text{logit}(P(Y(1) = 1 \mid X = x)) - \text{logit}(P(Y(0) = 1 \mid X = x)) \\ &= \text{logit}(P(Y(1) = 1 \mid X = x, Z = 1)) - \text{logit}(P(Y(0) = 1 \mid X = x, Z = 0)) \\ &= \text{logit}(P(Y = 1 \mid X = x, Z = 1)) - \text{logit}(P(Y = 1 \mid X = x, Z = 0)) \end{aligned}$$

假设观察到的数据服从如下的广义变系数模型：

$$\text{logit}(\mu(x, z)) = \log \left(\frac{\mu(x, z)}{1 - \mu(x, z)} \right) = g_1(X^T \beta_1) + g_2(X^T \beta_2)$$

其中

$$\mu(x, z) = P(Y = 1 \mid X = x, Z = z)$$

$g_1(\cdot)$ 和 $g_2(\cdot)$ 是未知的 p 个协变量的单值函数 (single-valued functions), $\beta_1 = (\beta_{11}, \dots, \beta_{1p})$ 和 $\beta_2 = (\beta_{21}, \dots, \beta_{2p})$ 是未知的两个 p 维向量参数。

所以，可以得到

$$\text{CSTE}(x) = \text{logit}(\mu(x, 1)) - \text{logit}(\mu(x, 0)) = g_1(x)$$

从以上式子可以看出, CSTE 曲线就是变系数函数 $g_1(x)$, 也就是给定生物标记物下的优势比的对数, 如果 Y 表示生死的指示变量, $Y = 1$ 表示死亡, $Y = 0$ 表示生存, 则 $g(x) > 0$ 意味着优势比大于 1, 也就是说, 处于处理组中的患者将面临着比处于对照组中的患者更大的死亡风险; 反之, 对照组中的患者将面临比处理组中的患者更大的死亡风险。

3.2.2 治疗方法的选择

要为患者选择出相对较优的治疗方案, 首先要通过比较各种治疗方案的因果效应, 估计出 CSTE 曲线 $g(x)$ 以及对应的置信带。利用置信带可以定义出分界点 (置信带的上限和下限分别与 0 效应曲线的交点)。通过分界点可以找到哪些患者可以从新的治疗方案中受益, 哪些患者不能从新治疗方法中受益或甚至于受损, 也可以判断出哪种治疗方案适用哪种特征人群。

假设二元因变量 Y 表示生死的示性变量, 则估计的 CSTE 曲线表示优势比的对数, 即死亡的风险。从图 1(a) 看出, 生物标记物值越低, CSTE 曲线值越低, 即死亡的优势比对数值越低, 处理组的死亡风险就越低, 故患者越容易从新的治疗方案中受益。具体地, 图 1(a) 中生物标记物取值范围为 $[-2, 2]$, c_1 和 c_2 都是分界点, 如果生物标记物取值落入 $[-2, c_1)$, 则患者以 $1 - \alpha = 95\%$ 的信心选择新的治疗方案, 因为这一部分患者的 CSTE 曲线的置信带的上限值都小于 0, 说明处理组的相对死亡风险小; 如果生物标记物取值落入 $[c_1, c_2]$, 则说明新的治疗方案相对于原有的治疗方案没有明显的优势, 统计意义不显著; 如果生物标记物取值落入 $(c_2, 2]$, 则患者以 $1 - \alpha = 95\%$ 的信心选择旧的治疗方案; 同理, 如果 CSTE 曲线为单调递减曲线, 生物标记物值越低, CSTE 取值越大。死亡的优势比对数值越大, 患者越容易从旧的治疗方案中受益。对于非单调 CSTE 曲线, 见图 1(b), 生物标记物值处在中间部分的患者更容易从新的治疗方案中获益。注意到这里有四个分界点, c_1 、 c_2 、 d_1 和 d_2 , 生物标记物落在 $[-2, c_1)$ 或 $(c_2, 2]$ 的患者, 以 $1 - \alpha = 95\%$ 的信心选择旧的治疗方案, 生物标记物落在 $[d_1, d_2]$ 的患者以 $1 - \alpha = 95\%$ 的信心选择新的治疗方案; 生物标记物值落在 $[c_1, d_1]$ 或 $[d_2, c_2]$ 的患者, 新旧治疗方案的治疗效果没有显著差异, 在统计上不能判定具体选取哪种治疗方案。

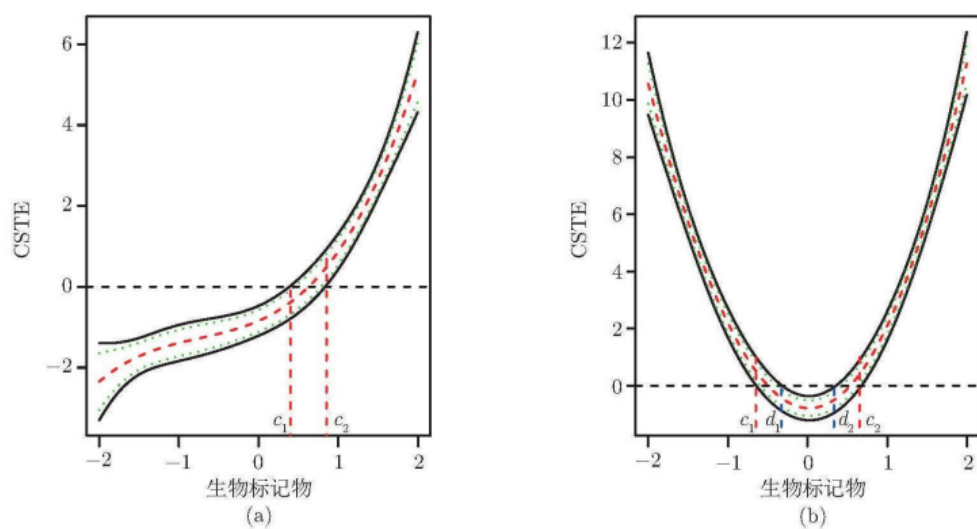


图 1 治疗方案选择及敏感人群的分类

4 预期结果

通过估计出 CSTE 曲线及对应的置信带，根据曲线分界点找到可以从甘草治疗方案中受益患者的生物标记物的特征及可以从糖水漱口剂治疗方案中受益患者的生物标记物的特征，为后续医生治疗相关病人提供辅助决策。

5 数据读取及预处理

```

adsl = licorice_gargle %>%
  na.omit() %>%
  mutate(preOp_gender = factor(preOp_gender, levels = c(0, 1),
                                labels = c("Male", "Female")),
         preOp_asa = factor(preOp_asa, levels = c(1, 2, 3),
                              labels = c("normal healthy",
                                           "mild systemic disease",
                                           "severe systemic disease")),
         preOp_mallampati = factor(preOp_mallampati, levels = c(1, 2, 3, 4)),
         preOp_smoking = factor(preOp_smoking, levels = c(1, 2, 3),
                                  labels = c("Current", "Past", "Never")),
         preOp_pain = factor(preOp_pain, levels = c(0, 1),
                              labels = c("No", "Yes")),
         treat = factor(treat, levels = c(0, 1),
                        labels = c("Sugar", "Licorice")),
         intraOp_surgerySize = factor(intraOp_surgerySize, levels = c(1, 2, 3),
                                       labels = c("Small", "Medium", "Large")),
         coughimm = factor(ifelse(extubation_cough > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                            labels = c("cough", "no cough")),
         cough0.5h = factor(ifelse(pacu30min_cough > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                              labels = c("cough", "no cough")),
         cough1.5h = factor(ifelse(pacu90min_cough > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                              labels = c("cough", "no cough")),
         cough4h = factor(ifelse(postOp4hour_cough > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                            labels = c("cough", "no cough")),
         cough1am = factor(ifelse(pod1am_cough > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                            labels = c("cough", "no cough")),
         extubation_cough = factor(extubation_cough, levels = c(0, 1, 2, 3),
                                    labels = c("No cough", "Mild", "Moderate", "Severe")),
         pacu30min_cough = factor(pacu30min_cough, levels = c(0, 1, 2, 3),
                                   labels = c("No cough", "Mild", "Moderate", "Severe")),
         pacu90min_cough = factor(pacu90min_cough, levels = c(0, 1, 2, 3),
                                   labels = c("No cough", "Mild", "Moderate", "Severe")),
         postOp4hour_cough = factor(postOp4hour_cough, levels = c(0, 1, 2, 3),
                                     labels = c("No cough", "Mild", "Moderate", "Severe")),

```



```

pod1am_cough = factor(pod1am_cough, levels = c(0, 1, 2, 3),
                      labels = c("No cough", "Mild", "Moderate", "Severe")),
pain0.5h = factor(ifelse(pacu30min_throatPain > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                  labels = c("pain", "no pain")),
pain1.5h = factor(ifelse(pacu90min_throatPain > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                  labels = c("pain", "no pain")),
pain4h = factor(ifelse(postOp4hour_throatPain > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                labels = c("pain", "no pain")),
pain1am = factor(ifelse(pod1am_throatPain > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                 labels = c("pain", "no pain")),
painsw0.5h = factor(ifelse(pacu30min_swallowPain > 0, 0, 1), levels = c(0, 1),
                   labels = c("pain", "no pain"))
)

```

6 描述统计

6.1 人口学及基线信息

人口学信息包括年龄、性别，基线信息包括 BMI、是否吸烟、术前是否疼痛、身体状况（美国麻醉医师协会）、mallampati 得分及手术切口大小。下面将人口学信息及基线信息作描述统计分析。

```

adsl %>%
  dplyr::select(preOp_age, preOp_gender, preOp_calcBMI, preOp_smoking, preOp_pain, preOp_asa,
                preOp_mallampati, intraOp_surgerySize, treat) %>%
  descr("treat",
        group_labels = list(Sugar = "Sugar-water", Licorice = "Licorice"),
        var_labels = list(preOp_age = "Age, y",
                          preOp_gender = "Gender, %",
                          preOp_calcBMI = "Body mass index, kg/m2",
                          preOp_smoking = "Smoking, %",
                          preOp_pain = "Pain, %",
                          preOp_asa = "ASA physical status, %",
                          preOp_mallampati = "Mallampati score, %",
                          intraOp_surgerySize = "Surgery size, %"),
        summary_stats_cont = list(mean = DescrTab2:::.mean, sd = DescrTab2:::.sd),
        format_options = c(combine_mean_sd = TRUE,

```

```
print_CI = FALSE,  
caption = "Demographics and Baseline Characteristics"))
```

表 1: Demographics and Baseline Characteristics

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)	p
Age, y				
mean	58	57	57	0.510 ^{tt2}
sd	16	15	15	
Gender, %				
Male	72 (62%)	68 (58%)	140 (60%)	0.538 ^{chi2}
Female	44 (38%)	49 (42%)	93 (40%)	
Body mass index, kg/m2				
mean	26	26	26	0.994 ^{tt2}
sd	4.2	4.3	4.3	
Smoking, %				
Current	45 (39%)	45 (38%)	90 (39%)	0.995 ^{chi2}
Past	35 (30%)	35 (30%)	70 (30%)	
Never	36 (31%)	37 (32%)	73 (31%)	
Pain, %				
No	114 (98%)	117 (100%)	231 (99%)	0.154 ^{chi2}
Yes	2 (2%)	0 (0%)	2 (1%)	
ASA physical status, %				
normal healthy	18 (16%)	22 (19%)	40 (17%)	0.791 ^{chi2}
mild systemic disease	67 (58%)	66 (56%)	133 (57%)	
severe systemic disease	31 (27%)	29 (25%)	60 (26%)	

表 1: Demographics and Baseline Characteristics (continued)

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)	p
Mallampati				
score, %				
1	31 (27%)	39 (33%)	70 (30%)	0.515 ^{chi2}
2	68 (59%)	65 (56%)	133 (57%)	
3	16 (14%)	13 (11%)	29 (12%)	
4	1 (1%)	0 (0%)	1 (0%)	
Surgery size, %				
Small	24 (21%)	32 (27%)	56 (24%)	0.450 ^{chi2}
Medium	83 (72%)	75 (64%)	158 (68%)	
Large	9 (8%)	10 (9%)	19 (8%)	

^{tt2} Welch's two-sample t-test
^{chi2} Pearson's chi-squared test

可见人口统计学及基线信息在两组人群分布均衡 ($P > 0.05$), 因此在比较两组疗效时, 不需要调整人口学信息及基线信息。

6.2 次要研究终点

次要研究终点包括术后 0.5h 吞咽时咽喉疼痛评分、术后第二天早上咽喉痛评分、术后 0.5h 咽喉痛评分、术后 1.5h 咽喉痛评分、术后 4h 咽喉痛评分、术后 0.5h 咽喉痛评分、术后咳嗽程度 (立即)、术后 0.5h 咳嗽程度、术后 1.5h 咳嗽程度、术后 4h 咳嗽程度、术后第二天早上咳嗽程度。

下面将以上次要研究指标原数据及离散化以疼痛与不疼痛、咳嗽与不咳嗽进行重编码数据进行描述统计分析。

```
adsl %>%
  dplyr::select(painsw0.5h, pain1am, pacu30min_throatPain, pacu30min_swallowPain,
               pacu90min_throatPain, postOp4hour_throatPain, pod1am_throatPain,
               coughimm, cough0.5h, cough1.5h, cough4h, cough1am, extubation_cough,
               pacu30min_cough, pacu90min_cough, postOp4hour_cough, pod1am_cough, treat) %>%
  descr("treat",
        group_labels=list(Sugar = "Sugar-water", Licorice = "Licorice"),
```

```

var_labels = list(painsw0.5h = "Sore throat swallowing(0.5 h)",
                  pain1am = "Sore throat at rest(POD 1 morning)",
                  pacu30min_throatPain = "Sore throat score 0.5h(at rest)
                                          0-10: no to worst pain",
                  pacu30min_swallowPain = "Sore throat score 0.5h(swallowing)
                                          0-10: no to worst pain",
                  pacu90min_throatPain = "Sore throat score 1.5h(at rest)
                                          0-10: no to worst pain",
                  postOp4hour_throatPain = "Sore throat score 4h(at rest)
                                          0-10: no to worst pain",
                  pod1am_throatPain = "Sore throat score POD 1 morning(at rest)
                                       0-10: no to worst pain",
                  coughimm = "Coughing Immediately after extubation",
                  cough0.5h = "Coughing 30min after extubation",
                  cough1.5h = "Coughing 1.5h after extubation",
                  cough4h = "Coughing 4h after extubation 4h",
                  cough1am = "Coughing POD 1 morning after extubation",
                  extubation_cough = "Coughing Immediately after extubation",
                  pacu30min_cough = "Amount of coughing 30 min after extubation",
                  pacu90min_cough = "Amount of coughing after 1.5h extubation",
                  postOp4hour_cough = "Amount of coughing 4h after extubation",
                  pod1am_cough = "Amount of coughing POD 1 morning after extubation"),
summary_stats_cont = list(mean = DescrTab2:::.mean, sd = DescrTab2:::.sd),
format_options = c(combine_mean_sd = TRUE,
                   print_CI = FALSE,
                   caption = "Secondary Results—Treatment Effects of Preoperative
                              Gargling Licorice on Secondary Outcomes"))

```

表 2: Secondary Results—Treatment Effects of Preoperative
Gargling Licorice on Secondary Outcomes

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)	p
Sore throat swallowing(0.5 h)				
pain	43 (37%)	22 (19%)	65 (28%)	0.002 ^{chi2}
no pain	73 (63%)	95 (81%)	168 (72%)	
Sore throat at rest(POD 1 morning)				
pain	46 (40%)	24 (21%)	70 (30%)	0.001 ^{chi2}
no pain	70 (60%)	93 (79%)	163 (70%)	
Sore throat score 0.5h(at rest) 0-10: no to worst pain				
mean	1	0.27	0.65	<0.001 ^{tt2}
sd	1.5	0.68	1.2	
Sore throat score 0.5h(swallowing) 0-10: no to worst pain				
mean	1.4	0.31	0.84	<0.001 ^{tt2}
sd	2.3	0.82	1.8	
Sore throat score 1.5h(at rest) 0-10: no to worst pain				
mean	0.82	0.14	0.48	<0.001 ^{tt2}
sd	1.3	0.45	1	

表 2: Secondary Results—Treatment Effects of Preoperat (*continued*)

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)	p
Sore throat				
score 4h(at rest)				
0-10: no to				
worst pain				
mean	0.91	0.35	0.63	<0.001 ^{tt2}
sd	1.4	0.76	1.1	
Sore throat				
score POD 1				
morning(at rest)				
0-10: no to				
worst pain				
mean	0.65	0.32	0.48	0.004 ^{tt2}
sd	1	0.7	0.88	
Coughing				
Immediately				
after extubation				
cough	45 (39%)	29 (25%)	74 (32%)	0.022 ^{chi2}
no cough	71 (61%)	88 (75%)	159 (68%)	
Coughing 30min				
after extubation				
cough	28 (24%)	18 (15%)	46 (20%)	0.093 ^{chi2}
no cough	88 (76%)	99 (85%)	187 (80%)	
Coughing 1.5h				
after extubation				
cough	25 (22%)	16 (14%)	41 (18%)	0.114 ^{chi2}
no cough	91 (78%)	101 (86%)	192 (82%)	

表 2: Secondary Results—Treatment Effects of Preoperat (*continued*)

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)	p
Coughing 4h after extubation				
4h				
cough	39 (34%)	28 (24%)	67 (29%)	0.102 ^{chi2}
no cough	77 (66%)	89 (76%)	166 (71%)	
Coughing POD 1 morning after extubation				
cough	48 (41%)	31 (26%)	79 (34%)	0.016 ^{chi2}
no cough	68 (59%)	86 (74%)	154 (66%)	
Coughing Immediately after extubation				
No cough	71 (61%)	88 (75%)	159 (68%)	0.013 ^{chi2}
Mild	30 (26%)	25 (21%)	55 (24%)	
Moderate	15 (13%)	4 (3%)	19 (8%)	
Severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Amount of coughing 30 min after extubation				
No cough	88 (76%)	99 (85%)	187 (80%)	0.064 ^{chi2}
Mild	24 (21%)	18 (15%)	42 (18%)	
Moderate	4 (3%)	0 (0%)	4 (2%)	
Severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

表 2: Secondary Results—Treatment Effects of Preoperat (*continued*)

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)	p
<hr/>				
Amount of coughing after 1.5h extubation				
No cough	91 (78%)	101 (86%)	192 (82%)	0.152 ^{chi2}
Mild	23 (20%)	16 (14%)	39 (17%)	
Moderate	2 (2%)	0 (0%)	2 (1%)	
Severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Amount of coughing 4h after extubation				
No cough	77 (66%)	89 (76%)	166 (71%)	0.240 ^{chi2}
Mild	35 (30%)	26 (22%)	61 (26%)	
Moderate	4 (3%)	2 (2%)	6 (3%)	
Severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Amount of coughing POD 1 morning after extubation				
No cough	68 (59%)	86 (74%)	154 (66%)	0.119 ^{chi2}
Mild	42 (36%)	27 (23%)	69 (30%)	
Moderate	5 (4%)	3 (3%)	8 (3%)	
Severe	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	
<hr/>				
^{chi2} Pearson's chi-squared test				
^{tt2} Welch's two-sample t-test				

由上可看到，相比糖水漱口，甘草漱口显著降低了术后咽喉疼痛并显著降低了术后马上咳嗽量。

6.3 主要研究终点

该研究主要终点为术后 0.5h、1.5h、4h 疼痛程度为主要终点，疼痛程度分 0-11(0=no pain; 10=worst pain)，该部分将疼痛指数大于 0 的划分为疼痛，等于 0 的划分为痊愈，进行描述统计分析。

```
adsl %>%
  dplyr::select(pain0.5h, pain1.5h, pain4h, treat) %>%
  descr("treat",
    group_labels=list(Sugar = "Sugar-water", Licorice = "Licorice"),
    var_labels = list(pain0.5h = "Sore throat at rest 30min, %",
                      pain1.5h = "Sore throat at rest 90min, %",
                      pain4h = "Sore throat at rest 4h, %"),
    format_options = c(combine_mean_sd = TRUE,
                      print_CI = FALSE,
                      caption = "Primary Results—Treatment Effect of Preoperative
                                Gargling with Licorice on Incidence of Sore Throat
                                at Rest Through the First 4 Postextubation Hours"))
```

表 3: Primary Results—Treatment Effect of Preoperative Gargling with Licorice on Incidence of Sore Throat at Rest Through the First 4 Postextubation Hours

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)	p
<hr/>				
Sore throat at rest 30min, %				
pain	42 (36%)	22 (19%)	64 (27%)	0.003 ^{chi2}
no pain	74 (64%)	95 (81%)	169 (73%)	
Sore throat at rest 90min, %				
pain	41 (35%)	12 (10%)	53 (23%)	<0.001 ^{chi2}
no pain	75 (65%)	105 (90%)	180 (77%)	

表 3: Primary Results—Treatment Effect of Preoperat (*continued*)

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)	p
Sore throat at rest 4h, %				
pain	52 (45%)	24 (21%)	76 (33%)	<0.001 ^{chi2}
no pain	64 (55%)	93 (79%)	157 (67%)	

^{chi2} Pearson's chi-squared test

将术后 0.5h、1.5h、4h 咽喉疼痛离散化分别进行卡方检验，结果显示两组差异均有统计学意义，甘草漱口对术后咽喉疼痛治疗效果更佳。

该临床试验结局指标使用的术后 0.5h、1h、4h 咽喉痛的发生率，统计方法采用的是重复测量的方差分析，下面对主要研究指标进行重复测量方差分析：

```

anv = licorice_gargle %>%
  na.omit() %>%
  select(treat, pacu30min_throatPain, pacu90min_throatPain, postOp4hour_throatPain) %>%
  mutate(id = row_number()) %>%
  rename(pain_0.5h = pacu30min_throatPain, pain_1.5h = pacu90min_throatPain,
         pain_4h = postOp4hour_throatPain) %>%
  pivot_longer(-c("treat", "id"), names_to = c(".value", "time"), names_sep = "_")

anv %>%
  anova_test(pain ~ treat*time + Error(id/time))

## ANOVA Table (type III tests)
##
## $ANOVA
##      Effect DFn DFd      F      p p<.05    ges
## 1      treat   1 231 29.119 1.68e-07    * 0.085
## 2       time   2 462  4.332 1.40e-02    * 0.005
## 3 treat:time   2 462  1.106 3.32e-01      0.001
##
## $`Mauchly's Test for Sphericity`
##      Effect      W      p p<.05

```

```
## 1      time 0.522 3.42e-33      *
## 2 treat:time 0.522 3.42e-33      *
##
## $`Sphericity Corrections`
##      Effect    GGe      DF[GG] p[GG] p[GG]<.05    HFe      DF[HF] p[HF]
## 1      time 0.677 1.35, 312.59 0.027      * 0.679 1.36, 313.78 0.027
## 2 treat:time 0.677 1.35, 312.59 0.313      0.679 1.36, 313.78 0.313
##      p[HF]<.05
## 1      *
## 2
```

可以看到 treat 与 time 无交互作用，且 treat 有统计学意义，进一步显示甘草漱口对术后咽喉疼痛治疗有显著的治疗作用。本次研究忽略 0.5h、1h 咽喉痛的数据，采用术后 4h 咽喉痛的发生率（是否咽喉痛）作为结局指标进行建模。

7 统计建模

本研究纳入的人口学及基线信息包括性别、身体状况（美国麻醉医师协会）、BMI、年龄、mallampati 得分及手术切口大小。其中性别为二分类变量，BMI、年龄是连续变量，身体状况（美国麻醉医师协会）mallampati 得分及手术切口大小是等级变量。但本研究将等级变量当作连续变量来处理，原因是本软件包 (CSTE(14)) 纳入虚拟变量结果跑不出来，虽然此举欠妥但结果依然具有参考价值。

7.1 效应修饰变量选取

考虑到因果性，本研究协变量选取同时考虑变量选择方法与医学知识（文献调研）。

7.1.1 文献调研

Gemechu BM 及 Gebremedhn EG 的研究 (15) 发现 POST 的女性患者较男性多，这可能是由于报告不良结果的性别差异、气管插管的更紧密配合以及男性和女性之间喉部的解剖学差异；Higgins 等研究 (16) 也得到相同的结论，该研究同时发现较年轻的患者更加容易发生 POST，但痊愈更快；刘健慧，郁庆等人 (17) 发现手术时间的长短也会影响术后咽痛的发生，手术时间越长意味着需维持麻醉的时间越长，患者带管的时间也就越长，当手术时间超过 2h 气管黏膜出现充血甚至于溃疡等不同程度的损伤，且当手术时间超过 3h，POST 的发生率会显著增加。

7.1.2 变量选择

本研究采取向前逐步回归，以 BIC 准则选取最终的模型。

```
df = licorice_gargle %>%
  na.omit() %>%
  mutate(outcome = ifelse(postOp4hour_throatPain > 0, 0, 1))

glm_fit = glm(outcome ~ treat + preOp_gender + preOp_asa + preOp_calcBMI + preOp_age +
  preOp_mallampati + intraOp_surgerySize + treat:preOp_gender +
  treat:preOp_asa + treat:preOp_calcBMI + treat:preOp_age +
  treat:preOp_mallampati + treat:intraOp_surgerySize, family = binomial(), data = df)

res1 = stepAIC(glm_fit, k = log(233), direction = "forward", trace = F)
res1
```

```
##
## Call:  glm(formula = outcome ~ treat + preOp_gender + preOp_asa + preOp_calcBMI +
##       preOp_age + preOp_mallampati + intraOp_surgerySize + treat:preOp_gender +
##       treat:preOp_asa + treat:preOp_calcBMI + treat:preOp_age +
##       treat:preOp_mallampati + treat:intraOp_surgerySize, family = binomial(),
##       data = df)
##
## Coefficients:
##              (Intercept)              treat
##              1.667655              1.736904
##              preOp_gender              preOp_asa
##              -0.056904              -0.453507
##              preOp_calcBMI              preOp_age
##              0.005365              0.003673
##              preOp_mallampati      intraOp_surgerySize
##              0.208400              -0.649851
##              treat:preOp_gender      treat:preOp_asa
##              0.494060              0.528485
##              treat:preOp_calcBMI      treat:preOp_age
##              -0.024346              -0.028665
##              treat:preOp_mallampati  treat:intraOp_surgerySize
```

```
##                -0.062309                0.275212
##
## Degrees of Freedom: 232 Total (i.e. Null);  219 Residual
## Null Deviance:      294.3
## Residual Deviance: 268.9      AIC: 296.9
```

由上结果可以看到, treat 与性别、身体状况(美国麻醉医师协会)、BMI、年龄、mallampati 得分及手术切口大小均有交互作用。

结合文献调研结果,本研究纳入性别、身体状况(美国麻醉医师协会)、BMI、年龄、mallampati 得分及手术切口大小进行 CSTE 曲线的构建。

7.2 模型建立

```
X = df %>%
  na.omit() %>%
  dplyr::select(preOp_gender, preOp_asa, preOp_calcBMI, preOp_age, preOp_mallampati,
                intraOp_surgerySize) %>%
  as.matrix()

Z = df %>%
  pull(treat)

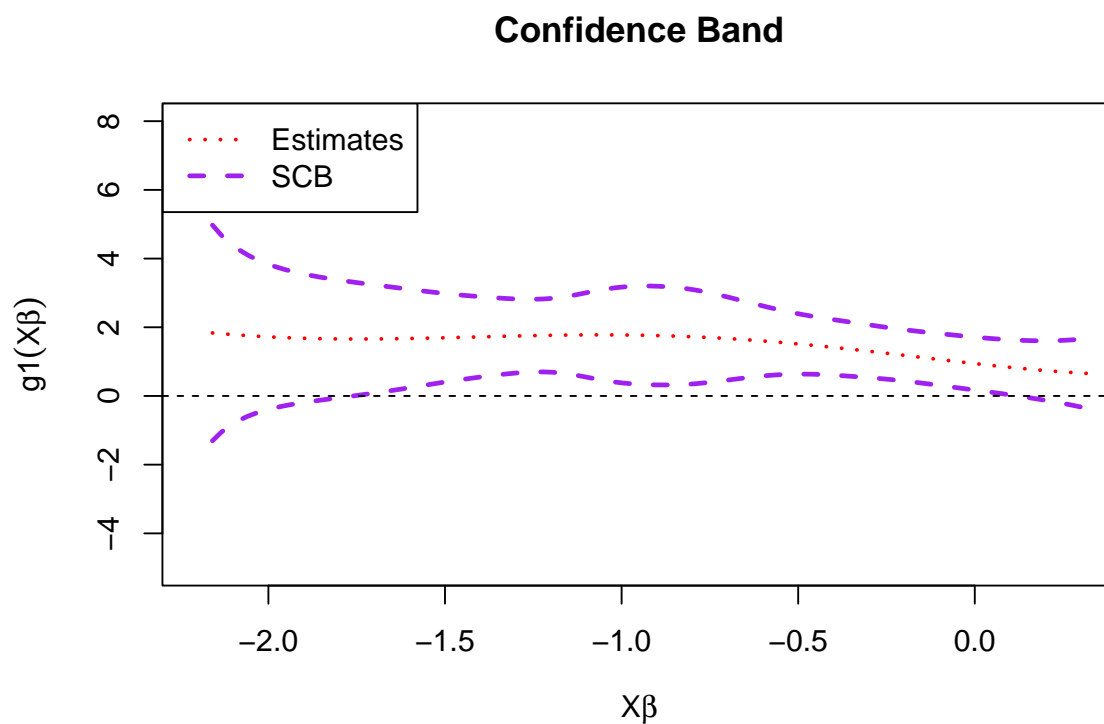
Y = df %>%
  pull(outcome)

fit = cste_bin(X, Y, Z)

res = cste_bin_SCB(X, fit, alpha = 0.05)

plot(res$or_x, res$fit_x, col = 'red',
      type = "l", lwd = 2, lty = 3, ylim = c(-5, 8), xlim = c(-2.2, 0.3),
      ylab = expression(g1(X*beta)), xlab = expression(X*beta),
      main = "Confidence Band")
lines(res$or_x, res$lower_bound, lwd=2.5, col = 'purple', lty = 2)
lines(res$or_x, res$upper_bound, lwd=2.5, col = 'purple', lty = 2)
abline(h = 0, cex = 0.2, lty = 2)
legend("topleft", legend=c("Estimates", "SCB"),
```

```
lwd=c(2, 2.5), lty=c(3, 2), col=c('red', 'purple'))
```



7.3 模型解释

模型系数为:

```
fit$beta1 %>% round(2)
```

```
## [1] -0.72 -0.26 -0.07  0.04 -0.49  0.41
```

即模型为:

$$\text{CSTE} = -0.72 \cdot \text{preOp_gender} - 0.26 \cdot \text{preOp_asa} - 0.07 \cdot \text{preOp_calcBMI} + 0.04 \cdot \text{preOp_age} - 0.49 \cdot \text{preOp_mallampati} + 0.41 \cdot \text{intraOp_surgerySize}$$

下面对如何选择治疗手段进一步解释:

```
a = round(res$or_x[min(which(res$lower_bound > 0))], 2)
```

```
b = round(res$or_x[max(which(res$lower_bound > 0))], 2)
```

```

sum(X%*%fit$beta1 >= a & X%*%fit$beta1 <= b)

## [1] 180

rank = which(X%*%fit$beta1 >= a & X%*%fit$beta1 <= b)

fin = df %>%
  dplyr::select(treat) %>%
  mutate(ran = factor(ifelse(row_number() %in% rank, 1, 0), levels = c(1, 0),
    labels = c("in", "not in")))

fin %>%
  descr("treat",
    group_labels = list(`0` = "Sugar-water", `1` = "Licorice"),
    var_labels = list(ran = "Whether X is in the interval [-1.75, 0.12]"),
    format_options = c(print_CI = FALSE,
      print_p = F))

```

Variables	Sugar-water (N=116)	Licorice (N=117)	Total (N=233)
Whether X is in the interval [-1.75, 0.12]			
in	84 (72%)	96 (82%)	180 (77%)
not in	32 (28%)	21 (18%)	53 (23%)

首先，从图中可以看到结果与临床试验结果一致，均显示甘草漱口对术后咽喉疼痛有较好的治疗效果，但同时显示对于某些特征的患者，甘草漱口与糖水漱口对术后咽喉疼痛治疗没有显著差异。

从图中可以看出，分界点 $a = -1.75$ 和 $c_2 = 0.12$ 把生物标记物的取值区间 $[-0.21, 0.25]$ 分割成 3 段，由于因变量表示治疗 4h 后咽喉是否疼痛，所以，CSTE 曲线表示治疗 4h 后咽喉是否疼痛的相对可能性，其值越高，说明治疗效果越好。当 $X\beta \in [-0.21, -1.75)$ 时，由于 $SCB_{\hat{g}(x)}^l < 0 < SCB_{\hat{g}(x)}^u$ ，说明术后 4h 后咽喉是否疼痛两组治疗差异不显著，即甘草漱口并没有比糖水漱口对术后咽喉疼痛作用更明显，说明 $X\beta$ 取值在此区间的患者不能从统计的显著性上判断选择用哪种漱口更能减轻咽喉疼痛； $X\beta$ 取值落在区间 $[-1.75, 0.12]$ 的患者，因为 $SCB_{\hat{g}(x)}^l > 0$ ，说明甘草漱口对术后咽喉疼痛作用有显著提高，所以该区间的患者应选择甘草漱口； $X\beta$ 落在区间 $(0.12, 0.25]$ 的患者，

同样因为 $SCB_{\hat{g}(x)}^l < 0 < SCB_{\hat{g}(x)}^u$, 说明使用甘草漱口对术后 4h 后咽喉的治疗效果没有显著提高, 故不能从统计的显著性上判断选择糖水漱口还是甘草漱口。

同时由上面分析可以看到, 如果风症分值落在区间 $[-1.75, 0.12]$ 上, 都有甘草漱口治疗效果要优于糖水漱口, 因为从术后咽喉疼痛是否缓解上看, CSTE 曲线的置信带的置信下限都大于 0。在本研究中, $X\beta$ 介于 $[-1.75, 0.12]$ 之间的患者有 180 人, 其中处理组中有 96 人, 对照组中有 84 人, 这部分患者占到总患者人数的 77.3%, 也就是说, 如果患者从入组诊断开始就使用甘草漱口, 将会有大致 77.3% 的患者从正天丸中受益。

8 数据字典

8.1 原数据字典

参考 <https://www.causeweb.org/tshs/datasets/Licorice%20Gargle%20Data%20Dictionary.pdf>

8.2 衍生变量及其规则

coughimm: 如果 extubation_cough > 0, 则为 0, 否则为 1;

cough0.5h: 如果 pacu30min_cough > 0, 则为 0, 否则为 1;

cough1.5h: 如果 pacu90min_cough > 0, 则为 0, 否则为 1;

cough4h: 如果 postOp4hour_cough > 0, 则为 0, 否则为 1;

cough1am: 如果 pod1am_cough > 0, 则为 0, 否则为 1。

pain0.5h: 如果 pacu30min_throatPain > 0, 则为 0, 否则为 1;

pain1.5h: 如果 pacu90min_throatPain > 0, 则为 0, 否则为 1;

outcome、pain4h: 如果 postOp4hour_throatPain > 0, 则为 0, 否则为 1;

pain1am: 如果 pod1am_throatPain > 0, 则为 0, 否则为 1;

painsw0.5h: 如果 pacu30min_swallowPain > 0, 则为 0, 否则为 1。

参考文献

1. T. Y. T. M. Y. Hitoshi, Lidocaine for preventing postoperative sore throat. *The Cochrane database of systematic reviews* (2009).
2. 张杰; 张国欣; 薛建军; 梁曦; 周骁; 谢卫华; 李文娟; 王东红; 吕理尧; 杨丽霞; 张凌云; 甘草喷雾剂防治大鼠全麻气管插管呼吸道并发症作用机制研究. *陕西中医*, 823-827 (2019).
3. 包丽; 曲鸣宇; 肖昭扬; 气管插管全麻术后咽喉部相关并发症的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 501-504 (2018).
4. H. A. M. A. A. Omid, The efficacy of different doses of liquorice gargling for attenuating postoperative sore throat and cough after tracheal intubation. *European journal of anaesthesiology* (2016).
5. 麻睿骏; 樊理华; 赵静; 甘草片舌下含化预防术后咽喉疼痛疗效观察. *浙江中西医结合杂志*, 100-101 (2011).
6. 李文娟; 安成强; 白芮; 郭敏; 薛建军; 李岩; 甘草浸流膏在预防全麻插管术后咽喉疼痛中的应用. *卫生职业教育*, 145-146 (2020).
7. 刘欣然; 袁月鸣; 徐芷涵; 周慧; 浅谈精准医疗. *当代医学*, 195-197 (2017).
8. 杨玉洁; 毛阿燕; 乔琛; 都恩环; 黄佳文; 张旭; 邱五七; 精准医疗的概念内涵及其服务应用. *中国医院管理*, 5-8 (2020).
9. K. Ruetzler, M. Fleck, S. Nabecker, K. Pinter, G. Landskron, A. Lassnigg, J. You, D. I. Sessler, A Randomized, Double-Blind Comparison of Licorice Versus Sugar-Water Gargle for Prevention of Postoperative Sore Throat and Postextubation Coughing. *Anesthesia & Analgesia*. **117**, 614-621 (2013).
10. Licorice Gargle Dataset Introduction, 2.
11. P. Higgins, *Medicaldata: Data package for medical datasets* (2021; <https://CRAN.R-project.org/package=medicaldata>).
12. W. Guo, X. Zhou, S. Ma, Estimation of Optimal Individualized Treatment Rules Using a Covariate-Specific Treatment Effect Curve with High-Dimensional Covariates. *Journal of the American Statistical Association*. **116**, 309-321 (2021).
13. 韩开山., 周晓华., 刘宝芳., 结局变量为二值时利用 CSTE 曲线选择最优治疗方案. *中国科学: 数学*. **47**, 497-514 (2017).
14. P. Wu, W. Hu, Y. Deng, X. Zhou, *CSTE: Covariate specific treatment effect (CSTE) curve* (2021; <https://CRAN.R-project.org/package=CSTE>).

15. G. B. M. E. G. T. Belayneh, Risk factors for postoperative throat pain after general anaesthesia with endotracheal intubation at the University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia, 2014. *The Pan African medical journal* (2017 vo 27).
16. H. P. P. F. G, Postoperative sore throat after ambulatory surgery. *British journal of anaesthesia* (2002).
17. 刘健慧; 郁庆; 张晓庆; 龚尉; 李士通; 王芬; 傅舒昆; 张马忠; 杭燕南;, 控制气管导管套囊压力对全麻手术患者气管插管相关性并发症的影响: 前瞻性、多中心、随机、双盲研究. 中华麻醉学杂志, 521-523 (2010).