

國立台灣大學公共衛生學院
流行病學研究所生物醫學統計組
碩士論文

**Division of Biostatistics, Graduate Institute of Epidemiology
College of Public Health
National Taiwan University
Master Thesis**

影響首次腦中風病患日後死亡的因素—
中風復發乃唯一替代終點？

**Factors Affecting Mortality of Patients Survived from First
Stroke---Is Recurrence an Only Surrogate Endpoint?**

賴怡青

Yi-Ching Lai

指導老師：陳秀熙教授

Advisor: Tony Hsiu-Hsi Chen, Ph.D.

中華民國 98 年 7 月

July, 2009

國立臺灣大學公共衛生學院

國立臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所 賴怡青 君所著之論文，承國立臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所生物醫學統計學組碩士論文口試委員會審查合格，並予以口試通過。

影響首次腦中風病患日後死亡的因素—

中風復發乃唯一替代終點？

口試委員：

陳香熙 (指導教授)

官喜典

張淑惠

嚴明芳

戴政

中華民國 98 年 7 月 14 日

**Factors Affecting Mortality of Patients Survived from First
Stroke---Is Recurrence an Only Surrogate Endpoint?**

by
Yi-Ching Lai

A thesis submitted to the faculty of National Taiwan University in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in College of Public Health.

Division of Biostatistics
Graduate Institute of Epidemiology

14 July, 2009

Approved by:

Alvin Shi Chen (Advisor)

Chuen-Den F

Shih-Hong Cg

Ming-Feng Yu

John Jan Tai

致謝

回憶唸研究所的這兩年，有說不盡的的感謝。

能進來生統組是一個榮譽。感謝曾春典教授的推薦，沒有老師的推薦，沒有機會進入生統這個領域。感謝陳秀熙教授的指導，使我能夠順利完成學業；陳老師研究團對願意收我為徒，提供一輩子難得的師徒制的學習機會；學生的外務太多，沒有充分利用這個機會學習，也感謝各位師長的包容。

有機會來生統組進修，是我做過最對的第二件事情；最對的第一件事情是嫁給我先生，沒有另一半的支持我沒有辦法完成學業。

來生統組念碩士班改變了我的一生，應為影響我職業生涯中最重大的一件事，它開闊了我的視野，改變了我之後執業的生涯規劃。



目 錄

目錄.....	2
表目錄.....	3
中文摘要.....	4
Abstract	5
第一章 緒論.....	7
第一節 研究背景.....	7
第二節 研究目的.....	8
第二章 文獻回顧.....	9
第一節 何謂替代終點.....	9
一、替代終點的定義.....	9
二、Prentice criteria	10
三、治療效益被解釋率 <i>Proportion of treatment effect explained</i> (<i>PTE</i>)	10
四、使用替代終點作研究的優缺點.....	11
第二節 腦中風危險因子與替代終點的相關研究.....	12
第三章 臨床實例.....	15
第一節 研究設計.....	15
第二節 統計分析.....	16
一、存活分析.....	16
二、多階段隨機模式.....	17
第三節 研究結果.....	20
一、存活分析.....	20
二、多階段隨機模式.....	22
第四章 討論.....	23
第一節 討論.....	23
第二節 本研究限制.....	24
參考文獻.....	38

CONTENTS OF TABLES AND FIGURES

TABLE 1	Descriptive result of relevant covariates by recurrence.....	25
TABLE 2	Univariate analysis of the effect of each variable on time to cerebrovascular death.....	26
TABLE 3-1	Multivariate analysis using likelihood ratio test (LRT) ($\alpha=0.1$).....	27
TABLE 3-2	Full model contains variables of age, gender, glucose ≥ 107 , total cholesterol ≥ 221 , treatment.....	28
TABLE 4	The effect of recurrence on the regression coefficients of variable of Glucose ≥ 107 , variable of cholesterol ≥ 221 , and treatment.....	29
TABLE 5-1	Regression coefficients of covariates (including age, sex, treatment, cholesterol ≥ 221 , glucose ≥ 107) with three-state stochastic model...	30
TABLE5-2	Regression coefficients of covariates (including age, sex, treatment, cholesterol ≥ 221 , glucose ≥ 107) with four-state stochastic model....	31
TABLE 5-3	Surrogate endpoint coefficient ((ρ)) based on three-state Markov model.....	32
TABLE 5-4	Surrogate endpoint coefficient ((ρ)) based on four-state Markov model.....	33
FIGURE 1	Treatment effect on time to cerebrovascular death by log-rank test...	34
FIGURE 2	Use “recurrence” variable to do stratified analysis.....	35
FIGURE 3	Three-state stochastic model.....	36
FIGURE 4	Four-state stochastic model.....	36
FIGURE 5	Transition rate of each period in three-state model.....	37
FIGURE 6	Transition rate of each period in four-state model.....	37

中文摘要

背景 關於腦中風死亡的替代終點，包括腦中風復發及腦血管疾病的生物標記，幾乎沒有文獻探討及證明其適用性。

目標 確認主要危險因子（含中風復發及生物標記）對首次腦中風病患長期預後的影響；評估為何復發及其他生物性指標為腦血管疾病死亡的合適替代終點，以傳統Cox 迴歸模式及多階段隨機模式驗證。

方法 研究族群為一進行臨床隨機試驗的466位首次腦中風病患，該研究目的在評估aspirin是否減少中風復發，並收集與腦中風長期預後相關的資料。本研究以替代終點的「治療效益被解釋率(proportion of treatment effect explained, PTE)」觀點來闡述復發狀態的貢獻，採用Cox 迴歸模式檢定（復發狀態包括：時間相關與非時間相關）。迴歸分析併入多階段隨機模式中，以評估腦中風復發、生物因素及治療三者作為替代終點的地位。

結果 以多變數分析發現：影響首次腦中風之長期預後有四個預測因子，含復發、治療組、總膽固醇、及血糖。調整復發效應之後，以 PTE 法分析，發現後三者為影響長期預後的獨立因子。以多階段模式分析，復發為腦血管疾病死亡強而有力的替代終點；而治療、總膽固醇、及血糖為另外三個替代終點。

結論 本研究核可及驗明「腦血管疾病死亡」的替代終點有：復發，與其他三因子：血糖、總膽固醇、治療組別（在無復發變項存在時）。

關鍵字 腦中風死亡;腦中風復發;替代終點;多階段馬可夫模式

Abstract

Background Surrogate endpoints of cerebrovascular death, including stroke recurrence and biological factors of cerebrovascular disease for long-term prognosis, were barely address and qualified.

Aim To identify significant prognostic factors (including recurrence and biological markers) responsible for long-term prognosis of first ischemic stroke, and to evaluate where recurrence and other biological markers are good surrogate endpoints for long-term prognosis by using conventional Cox regression model and also multi-state stochastic models.

Method A total of 466 patients with first stroke that were the study population designed for a randomized controlled trial on the comparison of treatment efficacy using aspirin in reducing recurrence was used. A series of predictors for long-term prognosis of death from cerebrovascular were collected. Cox regression model with or without time-dependent covariate of recurrence was used to model the proportion of treatment effect explained (PTE) for surrogate endpoint. The multi-state stochastic model with the incorporation of regressions was used to assess the role of surrogate endpoint on recurrence, other biological factors and treatment.

Result By using multivariate analysis, we identified four predictors for long-term prognosis of first ischemic stroke, including recurrence, treatment, total cholesterol, and serum glucose. By using PTE method, we found the latter 3 factors were independent factors for long-term prognosis after adjustment for recurrence. The multi-state model found recurrence is a strong surrogate endpoint for long-term prognosis of cerebrovascular death. In addition, treatment, total cholesterol and glucose were three another surrogate endpoints.

Conclusion Surrogate endpoints with recurrence and other factors without recurrence were qualified and identified for long-term prognosis of first ischemic stroke.

Keywords Cerebrovascular death, multi-state Markov model, stroke recurrence,
surrogate endpoint



第一章 緒論

第一節 研究背景

第一次腦中風後其預後情形的預估及說明，是第一要務。影響腦中風預後的因素包括藥物治療、生物因素、腦中風復發、檢驗檢查（包含空腹血糖、總膽固醇、三酸甘油酯）、神經學缺陷的嚴重性。神經學缺陷部分會牽涉至復健，復健療程短則 3 個月、長則數年才達到穩定的狀態，長期追蹤需耗費許多時間及金錢。因此有許多指標、檢查企圖建立預測模式來預測病人未來的「神經學缺陷嚴重性」。例如利用腦中風範圍（stroke volume）預測未來「神經學缺陷嚴重度」，表示腦中風範圍較小的病患日後「神經學缺陷」應較輕微。預測模式建立後，以預測指標作為研究的中介終點（intermediate endpoint）、或稱為替代終點，常見臨床介入效益評估研究（尤其是第二階段試驗）用預測指標作為研究終點，取代真實終點。例如發炎指標（inflammatory markers）高的病患，疾病嚴重度也高，當研究設計以降低發炎指標作為試驗終點，取代真實終點「疾病嚴重度」時，若介入效益減低發炎指標時，即推論該介入可以減少疾病嚴重度。但這樣的推論若未經驗證（validation）很可能是錯誤推論。

除上述所言之因素之外，腦中風復發是一個很重要的替代終點，出現腦中風復發意味著較差的預後，腦中風復發常被視為是腦血管疾病進展到死亡過程中的中介終點；此判斷在臨床上似乎乃理所當然，但如何量化分析「腦中風復發」對首次腦中風病患的影響，是一個相當重要的難題。一種方法是模式化首次腦中風病患疾病進展的過程，包括腦中風復發及未經腦中風復發兩路徑；其他危險因素可能也在首次腦中風病患的長期預後評估中佔有一席之地；考慮復發事件時，如何評估這些獨立的因子對於長期預後的效果，提供人們洞悉「腦血管疾病死亡」的不同致病路徑。

第二節 研究目的

本研究主要探討影響首次腦中風病患「因腦血管疾病死亡」的因素，且排除「急性期死亡」個案。

本研究目的在：

- (1) 建立首次腦中風病患進展到腦中風死亡的預後因素。
- (2) 利用傳統 Cox 迴歸模式及隨機過程的多階段模式，評估復發與其他危險因子是否為合適的替代終點。



第二章 文獻回顧

第一節 替代終點

隨機試驗中，臨床終點的量測常有困難、有侵襲性、且太昂貴，臨床終點若是可預防的終點，不避免終點發生會有倫理爭議，有時臨床終點的發生率極低，需要大量的樣本數及耗費長時間追蹤（例如 aspirin 對心血管疾病(cardiovascular disease)的初級預防）。有鑑於上述原因，以致於臨床終點無法成為研究終點時，研究者改以「替代終點」作為研究終點；常見在愛滋病研究中，以「CD4 數量」來作為「死亡」的替代終點；在癌症研究中，以「腫瘤縮小」作為「存活率」的替代終點。使用替代終點之前，除了考量統計效力外，也須瞭解該治療對疾病機轉的影響，要符合生物合理性（biological rationale）才是合適的替代終點，例如：某新藥透過降低血壓來減少中風發作，測量血壓值就視為中風發生率的替代終點。

在此節，對替代終點的意義作回顧。

一、替代終點的定義

1989 年 Prentice 給予「替代終點」文字定義²: *a response variable for which a test of the null hypothesis of no relationship to the treatment groups under comparison is also a valid test of the corresponding null hypothesis based on the true endpoint*，此定義的關鍵在於「替代終點」應能解釋不同「介入間」的真實效益。替代變項 A 在試驗甲中是該臨床真實終點的合適的替代終點，在試驗乙中不一定是合宜的替代終點；例如在高血壓藥物治療試驗中，「血壓值」為「冠狀動脈心臟病發生率」的合適替代終點，但在高血脂藥物治療試驗中，「血壓值」就不是「冠狀動脈心臟病發生率」的合適替代終點。這讓人聯想到疾病病理機轉與介入之間關係，疾病都是多重病理機轉，而介入只改變部份機轉，若替代終點也只提供該機轉的訊息，則為合適的替代終點；其他介入透過其他機轉改變疾病發生率時，須其他替代終點。表示替代終點必須要有其生物合理性(biological relevance)。

替代終點可以是實驗室數據（包括生化數值、生物標記（biomarkers）、發炎指標等）、或影像檢查結果（包括超音波量測結果、電腦斷層掃描、核磁共振掃描、核醫掃描等）、或病人功能測試結果（例如六分鐘行走距離、症狀復發、滿意度、認知功能等）。

近數十年，生物標記的研究越來越普遍，從實驗室到臨床應用，生物標記已是常用的一種替代終點。根據 2001 年美國國家衛生研究院（National Institute of Health）的生物標記定義工作小組（Biomarkers Definitions Working Group）對生物標記以及終點的定

義³，指出：(1) 生物標記 (biomarker) 是一個特定項目，用來客觀的評估量測正常生物特性、病理性過程、或對特定治療的藥理反應；(2) 臨床終點 (clinical endpoint) 是可以反應病患感受、病患功能、以及病患存活與否的特定變項；(3) 替代終點 (surrogate endpoint) 是意欲取代臨床終點的指標，其應具有預測治療效果的能力。美國食品藥物管理局 (FDA) 也有類似的定義。

在心血管疾病中，低密度膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 就是廣泛被使用的一個生物標記性替代終點。數十年前，「低密度膽固醇」與冠狀動脈疾病的正向密切關係就已被證實，之後大型臨床試驗也證實：降低「低密度膽固醇」可以有效減少「冠狀動脈疾病」相關的重大臨床事件 (major adverse cardiac events, MACE)，因此學界已廣泛接受「低密度膽固醇做為心血管疾病的替代終點」的事實；另一方面，低密度膽固醇與梗塞性腦中風的關係就未確立，仍在辯論中。

二、Prentice Criteria

本研究的臨床終點是疾病復發與病患死亡時間，故引用 Prentice 於 1989 年對替代終點所做的操作型定義：t 為時間，p 個介入記為 $Z=(Z_1, Z_2, \dots, Z_p)$ ，應變項為 failure rate $\lambda(t; Z)$ ，虛無假說 H_0 設定為各介入間無差異，一組變項 S 在 t 時間點時的量測結果為 S(t)，

$$\lambda_r(t; S(t), Z) = \lambda_r(t; S(t)) \quad (1) \text{式}$$

此式表示 S 存在的條件下，Z 與 λ 之間獨立 (條件獨立)；換句話說，Z 對 λ 的影響，都已包含在 S 內。也就是

$$\lambda(t; S(t)) \neq \lambda(t) \quad (2) \text{式}$$

永遠成立。故 Prentice 把 (1) 式與 (2) 式視為替代終點的操作型定義。

Prentice 明確地影響後繼者研究的方向，後繼者提出許多相關的定義，下節介紹 Freedman et al 於 1992 年提出的 *Proportion of treatment effect explained (PTE)*。

三、治療效益被解釋率 (*Proportion of treatment effect explained (PTE)*)

Prentice criteria 的精神在檢定「無差異」的虛無假說。1992 年 Freedman 及其同事提出 PTE⁴，PTE 的精神與虛無假說無關，在於估計候選的替代終點的正確程度 (degree of validity)。

當臨床終點及替代終點皆為二元變項時，Freedman 定義替代終點 Z 所能解釋的治療

效益比例 (PTE) 為

$$\text{Proportion of Treatment Effect Explained (PTE)} = 1 - \frac{\beta_s}{\beta} \quad (3) \text{ 式}$$

根據以下兩個模式而來：

$$\log \left[\frac{p(T=1|S=s, Z=z)}{1-p(T=1|S=s, Z=z)} \right] = \mu + \beta Z \quad (4) \text{ 式}$$

$$\log \left[\frac{p(T=1|S=s, Z=z)}{1-p(T=1|S=s, Z=z)} \right] = \mu + \beta_0 S + \beta_s Z \quad (5) \text{ 式}$$

β_s 為考慮替代終點後的介入效益。

$\hat{\beta}$ 為粗介入效益。

β_0 為替代終點的影響。

由 (5) 式可知：PTE 估計的準確與否取決於替代終點 S 與治療 Z 之間必須無交互作用。由 (3) 式可知，PTE 接近 0 表示該變項為差的替代終點，一個完美的替代終點其 PTE 為 1；但是「PTE 接近 1」不足以推論該變項為有效的替代終點。

PTE 在以下的情境下是實用的：1) 若 PTE 接近 1，該變項或許可以用於評估類似介入（例如同種類的藥物）的效果，作為替代終點。2) 可以用來評估兩個替代終點的優劣。

四、替代終點的優缺點

使用替代終點在試驗操作方面有以下幾點優點：1) 替代終點使追蹤時間大幅減短；2) 替代終點較易測量，舉例而言：若把心臟掃描所得的心肌梗塞範圍視為真正臨床終點，則抽血所驗得的心肌酵素值就視為替代終點，易取得、便宜且病人順應性高；3) 特定罕見疾病發生率太低，真正臨床終點無法測量；4) 減少樣本數。

樣本數減少是最重要、最大的優點。在許多試驗中死亡人數少，致使以臨床終點為研究的試驗所需樣本數大；以急性心肌梗塞病人為例，能夠抵達醫院求醫的病人中十天的存活率 80%，平安出院的病患一年存活率 90%，死亡率低。例如研究急性心肌梗塞病人使用血栓溶解劑情形的 GISSI 研究中⁵，住院中死亡率為終點，病人分為治療組與對照組兩組，共 12000 名急性心肌梗塞病患，研究結果才有統計意義。

不僅方便操作，理想的替代終點在生物邏輯、科學理論架構中有穩固的基礎。以心臟射出率 (EF) 為例，一般健康人的心臟射出率約 50% 以上，急性心肌梗塞後病人的

心臟射出率馬上下下降（假定是介於 15%~35%），隨著病情恢復，心臟射出率理論上也會逐漸改善，因此心臟射出率作為評量心臟功能的替代終點符合生物邏輯。另一例以評估降血脂藥物的治療效果為例，為何不只測量血脂濃度，還要量測臨床終點呢？因為根據臨床試驗分析，結果顯示「低血脂對預後較佳」而非「降低血脂可以延長生命」，「降低血脂可以延長生命」是評估降血脂藥物治療效果的研究目標，而非血脂濃度改變。

從研究假設、研究設計及介入方法的角度檢視，一個變項要成為替代終點有其歷史背景。首先，有流行病學性的資料發現變項與疾病風險有高度相關；然後，經生理觀點或實驗室過程驗證其生物關聯性；之後，以死亡為終點的橫斷性研究證實其相關且有劑量—反應關係（dose-response relationship），命其為危險因素；接著計畫進行長期追蹤研究。當危險因素與疾病風險的關係經過多種研究的證實而越來越清晰之後，大規模臨床試驗的時機就越成熟，目的要檢定改變危險因數是否真正改變疾病風險，若臨床試驗證實改變危險因素真得可以減少死亡或減少嚴重的併發症，則該危險因素可以成為替代終點，在未來研究其他的治療介入或其他族群時，成為替代終點，來減少樣本數、追蹤時間、、、等等。

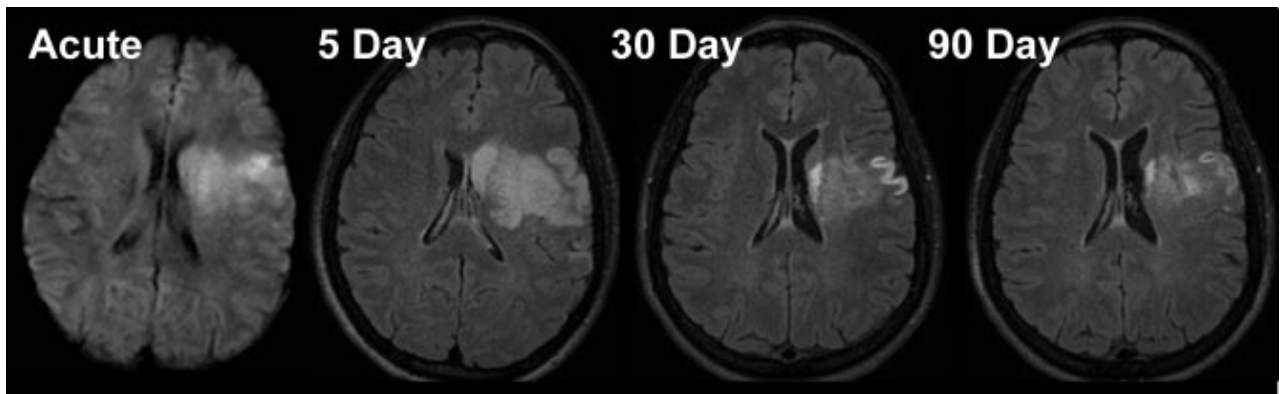


第二節 腦中風的危險因子與替代終點的相關研究

現代醫學的觀點檢視腦中風、心肌梗塞、動脈硬化、甚至惡性腫瘤等疾病時，認為致病機轉皆為發炎過程（inflammatory process）⁶；但是相較之下，腦中風的治療方法及策略卻是寥寥可數，僅抗血小板藥物、以及控制危險因子（如血糖、血壓、血脂異常）此二治療策略較有共識，其他如肝素（heparin）、緊急血管整型術、或血栓溶解劑等已被證實對急性心肌梗塞病患有明確效益的治療，目前應用在急性腦中風病患中的效果仍未獲共識。因為對於腦中風的瞭解較少，急性腦中風的藥物發展過程較困難、較複雜、較昂貴、花較多時間，且常常令人失望；因此在藥物發展的試驗中（尤其是第二階段試驗），常常利用替代終點來評估治療效益，以期較早知道該藥物是否值得進行第三階段試驗—即大規模臨床隨機試驗。第三階段試驗除了追蹤主要終點（primary endpoint）「腦血管死亡」，也同時追蹤許多次要終點（secondary endpoint），如腦部影像學檢查（如MRI）來評估腦中風範圍、發炎指數追蹤、是否發生二度中風、心肌梗塞或其他臨床問題等，若次要終點發現該治療有害或有其他嚴重併發症及副作用，也可以早期結束該試驗。

在腦中風領域，曾經被拿來當作替代終點的變項以下三類：1) 腦部影像醫學檢查，如 CT、MRI。2) 生物標記，種類繁多。3) 臨床功能性指標。

以腦部影像學檢查 MRI 評估中風治療效果的研究很多，尤其應用在血栓溶解劑的第二階段試驗中。利用 MRI 評估病灶大小 (lesion volume) 不僅較客觀，定性且定量地測量中風嚴重度。相關研究發現觀察者內 (intraobserver)、觀察者間 (interobserver)、儀器之間及醫療院所間的測量變異大，造成無法相互比較；2006 年 Luby et al. 在「腦中風」雜誌發表「病灶測量標準」⁷，解決量測變異的問題。不只量測標準，量測時間點也不容易決定；隨著時間變化，中風病灶在第 2-5 天會因腦水腫而變大，疾病緩減後水腫消失，病灶體積會縮小。目前影像學的研究，對於「測量時間點」還沒有共識。以下圖示意：



此圖摘自 ⁸*Stroke*. 2008;39:2765-2768.

Kranz PG 與 Eastwood JD 利用 Oxford centre for evidence-base medicine 所發表的標準 (Oxford centre criteria of level of evidence)，針對所有與此議題相關的研究，於 2008 年分析其證據可信性 (level of evidence)⁹，發現多數研究為 level 3-4 的研究，僅有 3 篇 level 1 的研究，但此 3 篇都沒有正向結論。需要更多 level 1-2 的研究證據，來支持 MRI 用於評估腦中風治療效益，作為一替代終點。

利用生物標記研究腦中風風險 (stroke risk) 或腦中風預後 (stroke prognosis) 的研究很多，Elkind MS(2009)¹⁰ 所做的回顧研究中，與腦中風風險相關的因子有白血球計數 (White blood cell count, WBC count)¹¹、高敏感度 C 反應蛋白 (high sensitive C-Reactive Protein, hsCRP)、Lp-PLA2 (乃吞噬細胞產生的酵素，與低密度膽固醇在動脈壁的代謝有關，屬於發炎的媒介物)，與中風復發的風險相關的發炎生物標記有 CD 4⁺、CD28^{null}、Soluble CD40L。Sotgiu S, et al(2006)¹² 檢定以下幾個發炎指標與美國國家衛生研究院腦中風指數 (National Institute of Health Stroke Score, NIHSS) 及中風範圍有相關，有 α 腫

瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α)、intracellular adhesion molecular-1 (ICAM-1)及 matrix metalloproteinase-2/9 (MMP-2/9)

以臨床功能性指標的研究較少; 前瞻性研究 **Acute Stroke Accurate Prediction (ASAP) trial** 今年發表短期研究結果¹, 發現「第五天的臨床情形」(以 NIHSS 測量) 與「第五天的腦中風範圍」(以 MRI 測量) 可以預測 90 日的病患情形 (以 modified Rankin score 測量)。另一臨床試驗 **Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial**¹³ 評估 atrovastatin 80mg 治療中的「低密度膽固醇」、「高密度膽固醇」、「三酸甘油脂」與「血壓控制」四變項, 對於已發生腦中風病患的「腦中風復發風險」及「重大心血管事件發生風險」的相關情形, 發現此控制這些變項可減低「腦中風復發風險」及「重大心血管事件發生風險」, 且變項有加成效果。



第三章、臨床應用實例

要評估「腦中風復發」是否為「因腦血管疾病死亡」的合適替代終點，本研究借用「腦中風復發因素探討」的研究，連結死亡登記檔得其死因與存活時間；探討「五年內腦中風復發」該變項的臨床意義，以及其他影響首次中風病患日後死亡的因素。

第一節 研究設計

資料來源

研究收案時間為 1992 年 10 月～1995 年 4 月，參與的台灣地區 13 家醫院中，所有第一次發生非心源性栓塞的缺血性腦中風（noncardioembolic ischemic stroke）且同意被收案的病患；患者的神經學缺陷至少必須持續 24 小時、或腦部影像學檢查（電腦斷層攝影或核磁共振掃描）有異常發現，主要以「神經學方面功能異常」為主要條件。研究詳細記載其過往史、現病史（包括傳統危險因子）、完整身體檢查與神經學檢查，以及血液學檢驗、生化學檢驗、心電圖、胸部 X 光、腦部影像學上的病灶部位等。

合適病患及病患追蹤

研究焦點為非心源性栓塞的缺血性腦中風，故排除所有疑似心源性栓塞導致的缺血性腦中風；研究設計所設定的平均追蹤期為 20 個月，故排除預期存活時間過短的個案（如末期癌症病患）。研究共有 466 位病患，隨機分為兩組治療組：aspirin 組與 nicametate 組。出院後六個月內，須每個月門診複診，六個月後根據臨床需要改為每 1-3 個月複診一次。研究要求當病患有新的神經學缺陷出現時、或原本神經學缺陷惡化時，必須立即前往急診檢查及治療。「腦中風復發」定義為：新發生的神經學缺陷持續 24 小時以上、或舊問題惡化超過一周，且必須有腦部電腦斷層或核磁共振檢查證實。

主要終點為「因腦血管死亡」與其時間

截至 2007 年 12 月 31 日止，共計 207 位病患死亡（其中 69 名死於腦血管疾病），200 位病患存活，59 位病患的存活情形未知。腦血管疾病死亡的定義為國際疾病診斷碼第九版（ICD-9）中，診斷碼介於 430～438 者。

第二節 統計方法

一、存活分析

將基本資料分為全體、無復發組、復發組，分析所有變項的平均值±標準差，檢定「無復發組」與「復發組」兩組之間有無差異，連續變項及類別變項分別採用 *t test* 及 $X^2 test$ 檢定。

單變項分析以 Cox 迴歸模式探討單獨變項對「因腦血管疾病死亡」之影響，變項包括年齡、性別、治療組別、復發狀態（分為非時間相依、時間相依的復發狀態）、血紅素值、腎功能異常、高血糖、高三酸甘油脂、高膽固醇、住院時的血壓及住院中的血壓。

多變項模式選擇其程序如下：

步驟一 將年齡、性別當作是虛無模式（null model），將其他自變項各自與虛無模式組合，形成多個含三變項的模式，利用 likelihood ratio test 比較新增變項是否達到統計意義（ α 設定為 0.1）。

步驟二 由於有些變項在其他變項存在下會失去相關；將步驟一達統計意義的變項全部放入模式中，形成模式 A（model A），再將性別、年齡以外的每一變項分別自模式 A 中移出，利用 likelihood ratio test 比較刪除之變項是否達到統計意義（ α 設定為 0.1）；若達統計上意義，則該變項值得留在模式中。

步驟三 重複此步驟直到所有變項都值得留在模式中，形成模式 B（model B）。

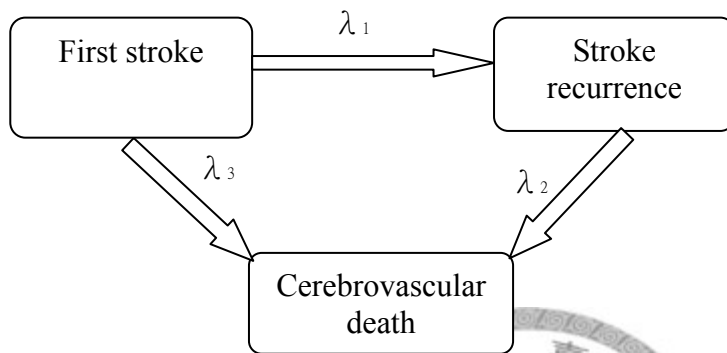
步驟四 考慮到有些變項在其他變項存在下才會有相關，將所有「在步驟一未達統計意義」的變項，各自加入模式 B 中，利用 likelihood ratio test 比較新增變項所貢獻的 $-2\log likelihood$ 是否達統計意義（ α 設定為 0.1），若達統計上意義，則加回模式 B 中，形成完整模式（full model）。

欲探求「治療組」對「因腦血管疾病死亡」存活時間的影響，不僅以單變項分析，再以 log-rank test 檢定「治療組」的效益，並以「復發有無」作分層分析。

為了瞭解復發情形是否為合適的替代終點，利用 PTE 評估「復發狀態」的治療效益解釋率，若解釋率佳，則為合適的替代終點；若將復發狀態視為是疾病過程的一環，則引入多階段分析，且可評估各獨立的危險因子對於長期預後的影響效果，提供人們洞悉「腦血管死亡」的不同致病過程。

二、多階段模式分析

為了更瞭解「腦中風復發」對「腦血管疾病死亡」的影響力，引入三階段馬可夫模型（three-state Markov model）來估計，三階段分別為第一次腦中風、腦中風復發、及腦血管疾病死亡，且設定該模式為進展（progression）模式，沒有復原（regression）的可能性。首次腦中風後的病患，可能會有腦中風復發（轉移速率為 λ_1 ），而導致腦中風死亡（轉移速率為 λ_2 ）；也可能沒有明顯的二次中風，就導致腦中風死亡（轉移速率為 λ_3 ）。



模式中有三個變數必須要估計： λ_1 、 λ_2 、 λ_3 ， λ_1 代表首次腦中風後再次發生腦中風的速率， λ_2 代表再次腦中風後發生腦血管死亡的速率， λ_3 代表首次腦中風後沒有發生復發仍因腦血管疾病死亡的速率。

其轉移速率矩陣如下：

$$\begin{matrix}
 & \begin{matrix} 0 & 1 & 2 \end{matrix} \\
 \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} & \begin{bmatrix} -(\lambda_1 + \lambda_3) & \lambda_1 & \lambda_3 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}
 \end{matrix}
 \begin{matrix}
 \text{state 0: 首次中風} \\
 \text{state 1: 中風復發} \\
 \text{state 2: 腦血管疾病死亡}
 \end{matrix}$$

本研究所有個案之起始狀態均從首次腦中風開始，依其不同資料型態貢獻於整體概似函數分別描述如下：

- 1) 停留在首次腦中風期 $L_{00} = \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3) * t_d)$
- 2) 發生腦中風復發，但未發生死亡事件
 $L_{01} = \lambda_1 * \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3) * t_r) * \exp(-\lambda_2 * (t_d - t_r))$
- 3) 未發生腦中風復發仍因腦血管事件死亡
 $L_{02} = \lambda_3 * \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3) * t_d)$
- 4) 腦中風復發後發生腦血管死亡事件
 $L_{12} = \lambda_1 * \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3) * t_r) * \lambda_2 * \exp(-\lambda_2 * (t_d - t_r))$

其中 t_a 為自首次腦中風至腦血管死亡事件的時間，或未發生腦血管死亡事件之設限時間

t_r 為自首次腦中風至腦中風復發時間，或未發生中風復發之設限時間

由於個案間彼此獨立，因此建構整體概似函數為

$$L(\bullet) = L_{00}^{n_{00}} \cdot L_{01}^{n_{01}} \cdot L_{02}^{n_{02}} \cdot L_{12}^{n_{12}}$$

其中 $n_{00} \cdot n_{01} \cdot n_{02} \cdot n_{12}$ 分別為停留在第一次腦中風期、發生腦中風復發但未發生死亡事件、未發生腦中風復發仍因腦血管事件死亡、腦中風復發後發生腦血管死亡事件之人數。

據此，利用數值分析方法最大化整體概似函數，以求 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ 的最大概似估計值 (maximal likelihood estimate (MLE))。

如欲探討其他變項對各階段轉移速率的影響，利用 exponential regression form 將以上三個轉移速度改寫為

$$\lambda_1 = \lambda_{10} * \exp(\beta_1 x)$$

$$\lambda_2 = \lambda_{20} * \exp(\beta_2 x)$$

$$\lambda_3 = \lambda_{30} * \exp(\beta_3 x)$$

為了評估中風復發是否為一可用的替代終點，我們定義 替代終點係數 (ρ)

$$\rho = \frac{\lambda_2}{\lambda_3}$$

為腦中風復發至腦血管死亡的轉移速率 λ_2 ，相對於首次腦中風

後不經復發而死於腦血管事件的轉移速率 λ_3 的比值；

進而驗證以下假說：

$$H_0: \rho = \frac{\lambda_2}{\lambda_3} = 1$$

$$H_1: \rho = \frac{\lambda_2}{\lambda_3} > 1$$

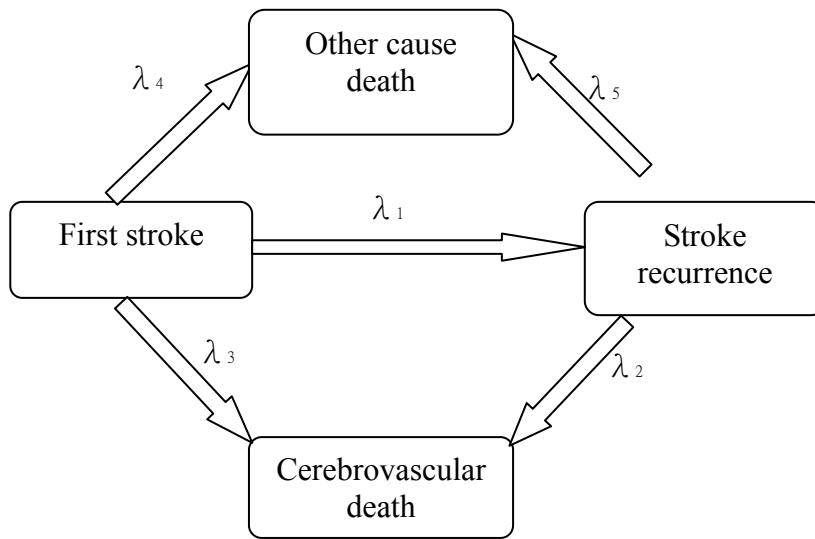
或寫成

$$H_0: \log(\rho) = \log \lambda_2 - \log \lambda_3 = 0$$

$$H_1: \log(\rho) = \log \lambda_2 - \log \lambda_3 > 0$$

當虛無假說不成立時，表示腦中風復發是一個好的替代終點。

三階段模式將首次腦中風、中風復發、與腦血管死亡納入考慮，但是「其他原因死亡 (other cause death)」被忽略，因此必須引入四階段模式來說明：



模式中有四個變數須估計： λ_1 、 λ_2 、 λ_3 、 λ_4 ， λ_1 代表首次腦中風後再次腦中風的速率， λ_2 代表再次腦中風後發生腦血管死亡的速率， λ_3 代表首次腦中風後沒有發生復發仍因腦血管疾病死亡的速率， λ_4 代表首次中風後沒有發生復發但因其他疾病死亡的速率， λ_5 代表再次中風後發生其他疾病死亡的速率。

其轉移速率矩陣如下：

		0	1	2	3	
0	-	$(\lambda_1 + \lambda_3 + \lambda_4)$	λ_1	λ_3	λ_4	state 0: 首次腦中風
1	0		$-(\lambda_2 + \lambda_5)$	λ_2	λ_5	state 1: 腦中風復發
2	0		0	0	0	state 2: 腦血管疾病死亡(CVD)
3	0		0	0	0	state 3: 其他原因死亡(OCD)

同理可依不同觀測資料，將其概似函數描述如下：

停留在首次腦中風期 $L_{00} = \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3 + \lambda_4) * t_d)$

發生腦中風復發但未發生任何死亡事件

$$L_{01} = \lambda_1 * \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3 + \lambda_4) * t_r) * \exp(-\lambda_2 * (t_d - t_r)) * \exp(-\lambda_5 * (t_d - t_r))$$

未發生腦中風復發仍因腦血管事件死亡

$$L_{02} = \lambda_3 * \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3 + \lambda_4) * t_d)$$

未發生腦中風復發但因其他疾病死亡

$$L_{03} = \lambda_4 * \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3 + \lambda_4) * t_d)$$

腦中風復發後發生腦血管死亡事件

$$L_{12} = \lambda_1 * \exp(-(\lambda_1 + \lambda_{31} + \lambda_4) * t_r) * \lambda_2 * \exp(-\lambda_2 * (t_d - t_r)) * \exp(-\lambda_5 * (t_d - t_r))$$

腦中風復發後發生其他原因死亡 $L_{13} = \lambda_1 * \exp(-(\lambda_1 + \lambda_3 + \lambda_4) * t_r) *$

$$\exp(-\lambda_2 * (t_d - t_r)) * \lambda_5 * \exp(-\lambda_5 * (t_d - t_r))$$

四階段模式之整體概似函數建構與相關參數最大概似值之估計同上述第三節部分。

第三節、統計結果

基本資料分析 (Table 1)

基本資料分析「復發組」與「無復發組」之間的年齡、性別、腎功能指數、三酸甘油酯指數、膽固醇指數、血糖值及血壓值大致上沒有統計學差異，只有 DBP (during admission) 此項在復發組似乎較高，*p-value* 為 0.04 (Table 1)。復發組的平均追蹤期間為 14.04 個月 (11.15~16.9)，無復發組的平均追蹤期間為 21.03 個月 (19.948~21.113) 較長。

單變項分析各變項對「因腦血管疾病死亡」之存活時間的影響 (Table 2)

首先發現「aspirin 治療組」的風險為「nicametate 治療組」的 1.377 倍 (0.857~2.213)，雖然統計學尚未達顯著意義，但似乎 aspirin 組風險比較高。分析發現「年齡」明顯增加風險比，每增加一歲，風險比約上升 5% (1.026~1.075)；「腦中風復發」與否之風險比約為 3 倍 (1.760~5.388)，復發者「因腦血管疾病死亡」風險為無復發者的 3 倍；改以「時間相依的復發狀態」評估，其風險比為 3.495 倍 (1.992~6.132)，較非時間相依的「復發狀態」變項的解釋力大；「血糖值 ≥ 107 」病患其風險比約為常人 1.7 倍 (1.28~2.748)。其中膽固醇對腦血管疾病死亡的影響與預期不同，入院時「總膽固醇 ≥ 221 」者其腦血管疾病死亡的風險比較低，約為 0.53 倍 (0.290~0.887)。(Table 2)

多變項分析尋求最適模式 (Table 3-1, 3-2)

Table 3-1 為多變項分析中，以 likelihood ratio test 作模式選擇的過程， α 設定為 0.1。步驟一找出四個有意義的變項，包括：腦中風復發、血糖 ≥ 107 、總膽固醇 ≥ 221 、三酸甘油酯 ≥ 221 ，這四者與性別、年齡變項組成模式 A。經過步驟二及步驟三，確認只

有變項「三酸甘油酯 ≥ 221 」被移除，形成模式 B。經過步驟四，「治療」變項移入，表只有在「復發」、「血糖 ≥ 107 」、「總膽固醇 ≥ 221 」三變項存在時，「治療」變項才有意義；形成最後完整模式，包含年齡、性別、復發、血糖 ≥ 107 、總膽固醇 ≥ 221 及「治療」六個變項。

Table 3-2 表示依多變項分析之完整模式，除年齡、性別外，包括復發、「血糖 ≥ 107 」、「總膽固醇 ≥ 221 」及治療組別。控制其他變項後：

- 1) 「腦中風復發」病患其腦血管死亡的風險比乃無復發者的 3.45 倍（95%信賴區間 1.948~6.112）。
- 2) 血糖 ≥ 107 病患，其風險比為 1.8 倍（1.117~2.926）；
- 3) 膽固醇 ≥ 221 病患，其風險比僅為常人的一半（風險比為 0.511, 0.283~0.893），膽固醇 ≥ 221 有保護效果，值得進一步研究；
- 4) aspirin 治療與 nicametate 治療相較，風險比為 1.58 倍（0.97~2.574）。

單變項分析中，「aspirin 治療組」會增加「因腦血管疾病死亡」的風險比（與 nicametate 治療相比）， $p=0.1861$ 無統計學上顯著意義；調整性別、年齡、血糖值、血脂值也都沒有影響這個趨勢。改以 Kaplan-Meier curve 評估治療效果時（Figure 1 及 2），發現 aspirin 組的存活率從試驗一開始就較低，且持續直到最終幾個月兩組才逼近，aspirin 組存活率較仍較差。

以 PTE 尋找合適的替代終點（Table 4）

以 *Proportion of treatment effect explained (PTE)* 的角度思考替代終點的適用性時，回歸係數所下降的百分比即為 PTE。但如 Table 4 所示，以下三變項：「血糖 ≥ 107 」、「總膽固醇 ≥ 221 」及治療，其回歸係數沒有下降；表示「腦中風復發與否」不會改變此三變項對死亡的影響，變項與「腦中風復發」之間相互獨立。故此法不適用於驗證：「血糖 ≥ 107 」、「總膽固醇 ≥ 221 」及「治療」是否為合適的替代終點。

以替代終點概念 PTE，仍無法完整說明「中風復發」是否為「因腦血管疾病死亡」的替代終點，故引入多階段模型作進一步分析。

二、以多階段模型 (multi-state model) 分析的結果

三階段模型中，各階段轉移速率分別為 $\lambda_1=0.0158$, $\lambda_2=0.0847$, $\lambda_3=0.0052$ ；表示第一次發生腦中風後腦中風復發的瞬間速率：未經腦中風復發過程即死於「腦血管疾病」的瞬間速率 = 3:1 (Figure 5)。

使用四階段模式，估計出來的參數分別為 $\lambda_1=0.0338$, $\lambda_2=0.0667$, $\lambda_3=0.0037$, $\lambda_4=0.0114$, $\lambda_5=0.1104$, $\lambda_3/\lambda_1 \doteq 10\%$, $\lambda_4/\lambda_1=33\%$, $\frac{\lambda_1}{\lambda_1 + \lambda_3 + \lambda_4} \doteq 70\%$ ，表示發生首次腦中風之後，有發生復發的病人約佔 70%，還有其他病患並不經復發，即發生死亡。(Figure 6)

表 5-1 及 5-2 分別表示用三階段及四階段模式中，影響病患轉移到第二階段的轉移速率的因素分析（各自變項對轉移速率的影響—回歸係數）

表 5-3 利用三階段馬可夫模式估計中風復發之替代終點係數(ρ)結果，整體而言，替代終點係數約為 16.45 (95%信賴區間 6.04~44.78)，性別差異發現男性其替代終點角色較女性強，使用 Aspirin 組較 Nicametate 組強，血糖異常者則強於血糖正常，但此差異在膽固醇異常與正常兩組間差異較小。不論在何分層，中風復發皆可視為一個好的替代終點，除了膽固醇異常組並不具顯著差異。

利用四階段馬可夫模式對替代終點係數之估計結果則與三階段模式之估計結果相似。

第四章、討論

第一節 討論

本研究發現一系列能預測首次腦中風病患進展到死亡的預測因子，包括中風復發、治療 (aspirin 與 nicametate 之差異)、總膽固醇以及血糖值。

分別利用無時間相依性的復發狀態、及時間相依性的復發狀態，使用 Cox 回歸模式分析，都同樣驗證復發是一個合適的替代終點。由三階段及四階段模式皆證實，中風復發病患進展到「腦血管疾病死亡」的機率為無復發病患發生「腦血管疾病死亡」的 16 倍，且不受性別、治療組別、血糖高低、及膽固醇高低影響；除中風復發外，對腦血管死亡的長期預後而言，治療組別、血糖高低、及膽固醇高低皆為獨立的替代終點。這論點已經由 1) Proportion of treatment effect explained (PTE) 驗證，這些變項的 PTE 趨近 0；2) 隨機過程的多階段模式，不論治療組、總膽固醇、或血糖變項，相較於從首次中風進展到中風復發 (state 1→state 2)，從首次中風進展到腦血管死亡 (state 1→3) 的迴歸係數皆較大。

有關藥物治療效果，本研究發現，aspirin 與 nicametate 比較時，兩者間無統計上顯著差異，且有『aspirin 發生因腦血管疾病死亡的風險比較 nicametate 高』的趨勢，Nicametate 是一個歷史悠久的 nicotinic acid derivative，一種血管擴張劑而非抗血小板治劑，用來治療周邊血管疾病及腦缺血。並無近期文獻討論此現象，值得進一步研究。根據 Wu TH 等人於 2000 年的研究¹⁴ 估計，aspirin 治療組「腦中風復發」的風險比較 nicametate 組低，約 0.59 : 1 (p=0.055)。但當以「腦中風死亡」為主要終點時，aspirin 治療組風險比較 nicametate 治療組差，雖然無統計上的意義。以 Kaplan Meier 存活曲線分析：發現 Nicametate 治療效益在早期就存在，且維持到 100 個月，之後兩組間的差異慢慢變小，到 160 個月後兩組之間幾乎沒有差異。可能是 nicametate 藥物在該試驗之後，未繼續服用，因此漸漸喪失了保護效果。

在風險因子的研究方面，本研究發現：「總膽固醇 \geq 221」乃具體且具統計意義的保護因子，風險比約在 0.5 左右。根據 Amarenco P 與 Labreuche J 於 2009

年的發表於”Lancet Neurology”的系統性回顧文章中指出：1) 目前沒有臨床證據可以證明「總膽固醇濃度」與「致命性腦中風」有關。2) 在初級預防方面，statin 藥物治療與其他預防策略存在下，低密度膽固醇每下降 39 mg/dl (=1 mmol/L)，腦中風的相對危險 (relative risk) 下降 21.1%。3) 在預防腦中風復發方面，積極控制低密度膽固醇可降低中風復發風險 (relative risk 0.84, 0.71-0.99, p=0.03)。4) 腦中風的次分類是造成異質性的重大原因，未來的腦中風研究應該將次分類納入考慮。

相對於總膽固醇的保護作用，高血糖對病患「因腦血管疾病死亡」的傷害性就較清楚、明確。高血糖會增加「因腦血管疾病死亡」的風險約 1.7~1.8 倍。

性別、腎功能、與三酸甘油酯在本研究中沒有差異。

最近發表的四篇回顧型¹⁵⁻¹⁸文章中，皆把「中風復發」視為一個替代性的治療目標，但卻看不到驗證性研究證明「中風復發」是「腦血管死亡」合適的替代終點的研究。本篇研究證實對於已發生第一次腦血管梗塞性中風的病患，除了傳統危險因子之外，中風復發也是一個重要的危險因子。

結論，本研究不只證明復發是適合的替代終點，也證實性別、治療組別、血糖高低、及膽固醇高低也都是影響首次中風病患進展到腦血管死亡的獨立因素。

研究限制

本研究重點在第一次發生非心源性栓塞的缺血性腦中風病患，故不宜擴大解釋本研究的結論。

受限於研究設計，本研究沒有探討低密度膽固醇與高密度膽固醇。且本次研究的 466 位病患中，只有 3 位的血紅素值低於 10 g/dl，8 位無血紅素值，無法探討貧血對疾病的影響。

Table 1.
Descriptive result of relevant covariates by recurrence

Variable	All (n=466)	No recurrence (n=417)	Recurrence (n=49)
Age	62.83±11.43	62.7±11.35	63.96±11.12
Gender (man : woman)	286:180	256:161	30:19
BUN	15.82±5.48	15.83±5.51	15.70±5.25
Creatinine	1.12±0.45	1.12±0.47	1.11±0.24
Triglyceride	174.96±101.34	174.01±101.16	182.91±103.56
Total Cholesterol	214.33±40.10	209.24±41.8	212.91±54.19
Glucose	130.55±62.43	129.84±60.77	136.63±75.56
SBP(at arrival)	157.83±26.67	157.39±26.29	161.51±29.76
DBP(at arrival)	92.02±14.93	91.53±14.56	96.12±17.41
Pulse pressure(at arrival)	65.81±19.41	65.86±19.29	65.39±20.65
SBP(during admission)	173.20±26.61	172.37±26.45	180.31±27.20
DBP(during admission)*	100.27±14.6	99.86±14.09	103.81±14.38
Pulse pressure (during admission)	72.93±21.36	72.52±21.39	76.5 ±20.92

BUN=blood urine nitrogen.

SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure.

All continuous data were expressed in form of mean±standard deviation.

*Almost all *p-values* of the variables are insignificant, except the *p-value* of the variable of DBP (during admission) is 0.04.

Table 2.

Univariate analysis of the effect of each variable on time to cerebrovascular death

Variable	β	HR	95% CI	<i>P</i> value
Treatment(aspirin : nicametate) [*]	0.32001	1.377	0.857~2.213	0.1861
Age	0.04903	1.050	1.026~1.075	<0.0001
Gender	0.30925	1.362	0.826~2.248	0.2260
Recurrence (time-independent)	1.12482	3.08	1.760~5.388	<0.0001
Recurrence (time-dependent)	1.2512	3.495	1.992~6.132	<0.0001
Hemoglobin	0.03591	1.037	0.952~1.220	0.6476
BUN \geq 21	0.4041	1.498	0.804~2.793	0.2035
Creatinine \geq 1.5	0.57534	1.778	0.933~3.388	0.0804
Glucose \geq 107	0.51906	1.68	1.028~2.748	0.0385
Triglyceride \geq 201	0.14807	1.083	0.660~1.880	0.5768
Total cholesterol \geq 221 [*]	-0.6256	0.535	0.290~0.887	0.0283
SBP(at admission)	0.00463	1.005	0.997~1.013	0.2878
DBP(at admission)	0.00620	1.006	0.992~1.022	0.4212
Pulse Pressure(at admission)	0.00519	1.005	0.994~1.017	0.3935
SBP(during hospitalization)	0.00451	1.005	0.995~1.011	0.3297
DBP(during hospitalization)	0.00925	1.009	0.993~1.020	0.2552
Pulse Pressure (during hospitalization)	0.00256	1.003	0.992~1.013	0.6631

^{*}represents the direction of the effect is contrary to expected effect.

Table 3-1.

Multivariate analysis using likelihood ratio test (LRT) ($\alpha = 0.1$)

Models	-2log likelihood	LRT	p value
Age+Gender	794.615		
+ treatment	792.733	1.882	0.170107
+ recurrence	782.764	11.851	0.000576
+ hemoglobin	793.102	1.513	0.218682
+ BUN \geq 21	793.356	1.259	0.261841
+ Creatinine \geq 1.5	793.590	1.025	0.311336
+ Glucose \geq 107	761.027	33.588	6.81E-09
+Triglyceride \geq 201	765.647	28.968	7.36E-08
+ Total cholesterol \geq 221	787.748	6.867	0.00878
+ SBPa	793.951	0.664	0.415151
+ DBPa	792.301	2.314	0.128214
+ PPa	794.610	0.005	0.943628
+ SBPm	794.610	0.005	0.943628
+ DBPm	792.368	2.247	0.133874
+ PPm	793.533	1.082	0.298251
Model A	770.887		
- recurrence	784.082	13.195	0.000281
- Glucose \geq 107	776.335	5.448	0.019591
- Triglyceride \geq 201	771.865	0.978	0.322693
- Total cholesterol \geq 221	779.657	8.77	0.003062
Model B	770.228		
- recurrence	782.963	12.735	0.000359
- Glucose \geq 107	776.270	6.042	0.013969
- Total cholesterol \geq 221	777.255	7.027	0.008029
Model B			
+ treatment	766.822	3.406	0.06496
+ hemoglobin	769.181	1.047	0.306199
+ BUN \geq 21	767.637	2.591	0.107472
+ Creatinine \geq 1.5	768.555	1.673	0.195857
+ SBPa	770.220	0.008	0.92873
+ DBPa	769.670	0.558	0.455067
+ PPa	770.015	0.213	0.644426
+ SBPm	769.859	0.369	0.54355
+ DBPm	769.385	0.843	0.35854
+ PPm	767.864	2.364	0.124163

Model A= age+ Gender+ Recurrence+ Glucose \geq 107 + Total cholesterol \geq 221 + Triglyceride \geq 201Model B= age+ Gender+ Recurrence+ Glucose \geq 107 + Total cholesterol \geq 221**Full Model =age+Gender+ Recurrence+(Glucose \geq 107) + (Total cholesterol \geq 221)**

Table 3-2.

Full model contains variables of age, gender, glucose ≥ 107 , total cholesterol ≥ 221 , triglyceride ≥ 201

Variable	Regression coefficients	P value	Hazard Ratio	95% CI	
AGE	0.04875	<.0001	1.050	1.025	1.075
Gender	0.31522	0.2311	1.371	0.818	2.296
Recurrence	1.23848	<.0001	3.450	1.948	6.112
Glucose ≥ 107	0.59238	0.0159	1.808	1.117	2.927
Cholesterol ≥ 221	-0.67080	0.0184	0.511	0.293	0.893
Treatment Aspirin : nicametate	0.45749	0.0662	1.580	0.970	2.574

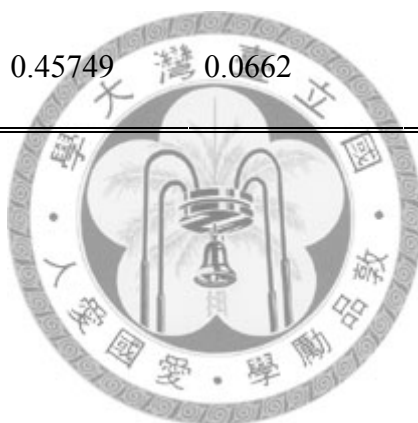


Table 4

The effect of recurrence on the regression coefficients of the variable of

Glucose ≥ 107 , cholesterol ≥ 221 , treatment, and DBP ≥ 100 .

Variables	β	HR	95% CI	LRT	P
(Glucose ≥ 107) age, gender	0.5447	1.7241	1.064~2.794		
(Glucose ≥ 107) age, gender, recurrence	0.5721	1.7720	1.750~5.367	12.363	0.0004
(cholesterol ≥ 221) age, gender	-0.6469	0.5237	0.300~0.914		
(cholesterol ≥ 221) age, gender, recurrence	-0.6776	0.5078	0.292~0.882	12.546	0.0004
treatment age, gender	0.3327	1.3947	0.866~2.247		
treatment age, gender, recurrence	0.4924	1.6362	1.003~2.668	13.899	0.0002
DBP ≥ 100 age, sex, recurrence	0.1014	1.1067	1.667~5.175		
DBP ≥ 100 age, sex	0.2048	1.2273	0.742~2.029	11.38	0.0007



Table 5-1

The regression coefficients of covariates (including age, sex, treatment, cholesterol ≥ 221 , glucose ≥ 107) with three-state stochastic model

Variables	λ	β	$\exp \beta$	95% CI of $\exp \beta$	
Age					
First stroke to recurrence	0.0097	0.0259	1.0262	0.9993	1.0538
Recurrence to cerebro-vascular death (CVD)	0.0376
First stroke to CVD	0.0086	0.0610	1.0629	1.0349	1.0917
Gender					
First stroke to recurrence	0.0098	0.1021	1.1075	0.6235	1.9673
Recurrence to CVD	0.0376
First stroke to CVD	0.0087	0.3957	1.4854	0.8345	2.6440
Treatment					
First stroke to recurrence	0.0133	-0.5840	0.5577	0.3096	1.0044
Recurrence to CVD	0.0376
First stroke to CVD	0.0091	-0.3915	1.4792	0.8565	2.5548
Cholesterol ≥ 221					
First stroke to recurrence	0.0111	-0.1853	0.8308	0.4575	1.5089
Recurrence to CVD	0.0376
First stroke to CVD	0.0135	-0.5853	0.5569	0.2979	1.0412
Glucose ≥ 107					
First stroke to recurrence	0.0092	0.2592	1.2959	0.7344	2.2869
Recurrence to CVD	0.0353
First stroke to CVD	0.0092	0.4023	1.4953	0.8625	2.5922

Table 5-2 The regression coefficients of covariates (including age, sex, treatment, cholesterol ≥ 221 , glucose ≥ 107) using four-state stochastic model

	λ	β	Exp β	95% CI of exp β	
Age					
First stroke to recurrence	0.0116	0.0345	1.0351	1.0077	1.0633
Recurrence to CVD	0.0376
First stroke to CVD	0.0102	0.0700	1.0725	1.0443	1.1015
First to other cause death (OCD)	0.0251	0.0634	1.0655	1.0472	1.0842
Recurrence to OCD	0.0329
Gender					
First stroke to recurrence	0.0114	0.1511	1.1631	0.6555	2.0638
Recurrence to CVD	0.0376
First stroke to CVD	0.0102	0.4446	1.5599	0.8770	2.7748
First stroke to OCD	0.0246	0.3996	1.4912	1.0260	2.1674
Recurrence to OCD	0.0329
Treatment					
First stroke to recurrence	0.0161	-0.6032	0.5470	0.3036	0.9856
Recurrence to CVD	0.0376
First stroke to CVD	0.0111	0.3722	1.4510	0.8399	2.5065
First stroke to OCD	0.0347	-0.1975	0.8208	0.5759	1.1698
Recurrence to OCD	0.0329
Cholesterol ≥ 221					
First stroke to recurrence	0.0133	-0.1723	0.8417	0.4632	1.5295
Recurrence to CVD	0.0376
First stroke to CVD	0.0160	-0.5723	0.5642	0.3017	1.0550
First stroke to OCD	0.0313	0.0235	1.0238	0.7112	1.4739
Recurrence to OCD	0.0329
Glucose ≥ 107					
First stroke to recurrence	0.0104	0.3706	1.4486	0.8204	2.5580
Recurrence to CVD	0.0353
First stroke to CVD	0.0103	0.5137	1.6715	0.9641	2.8978
First stroke to OCD	0.0212	0.7144	2.0429	1.4116	2.9566
Recurrence to OCD	0.0329

Table 5-3

Surrogate endpoint coefficient (ρ) based on three-state Markov model

Category	ρ	95% CI
Overall	16.45	(6.04 , 44.78)
Gender		
Female	4.29	(2.17 , 8.48)
Male	6.37	(2.08 , 19.48)
Treatment		
Nicametate	4.11	(2.16 , 7.83)
Aspirin	6.09	(2.17 , 17.06)
Total cholesterol		
Normal	2.79	(1.56 , 4.98)
Abnormal	1.55	(0.60 , 4.05)
Glucose		
Normal	3.86	(2.00 , 7.44)
Abnormal	5.77	(2.04 , 16.33)

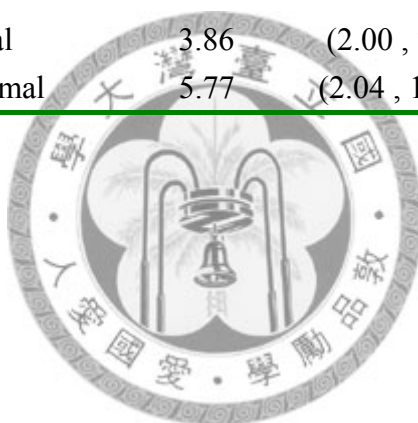


Table 5-4 Surrogate endpoint coefficient (ρ) based on four-state Markov model

Category	ρ	95% CI
Overall	17.81	(4.37, 72.54)
Gender		
Female	3.68	(1.86, 7.29)
Male	5.49	(2.52, 11.97)
Treatment		
Nicametate	3.41	(1.79, 6.48)
Aspirin	2.79	(1.34, 5.83)
Total cholesterol		
Normal	2.34	(1.31, 4.18)
Abnormal	2.40	(1.21, 4.76)
Glucose		
Normal	3.41	(1.77, 6.57)
Abnormal	6.96	(3.28, 14.78)

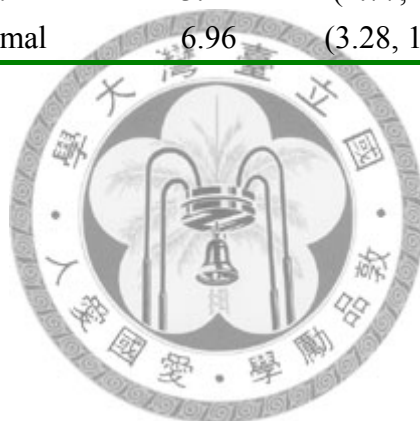


Figure 1 Treatment effect on time to cerebrovascular death by log-rank test
($p=0.1846$)

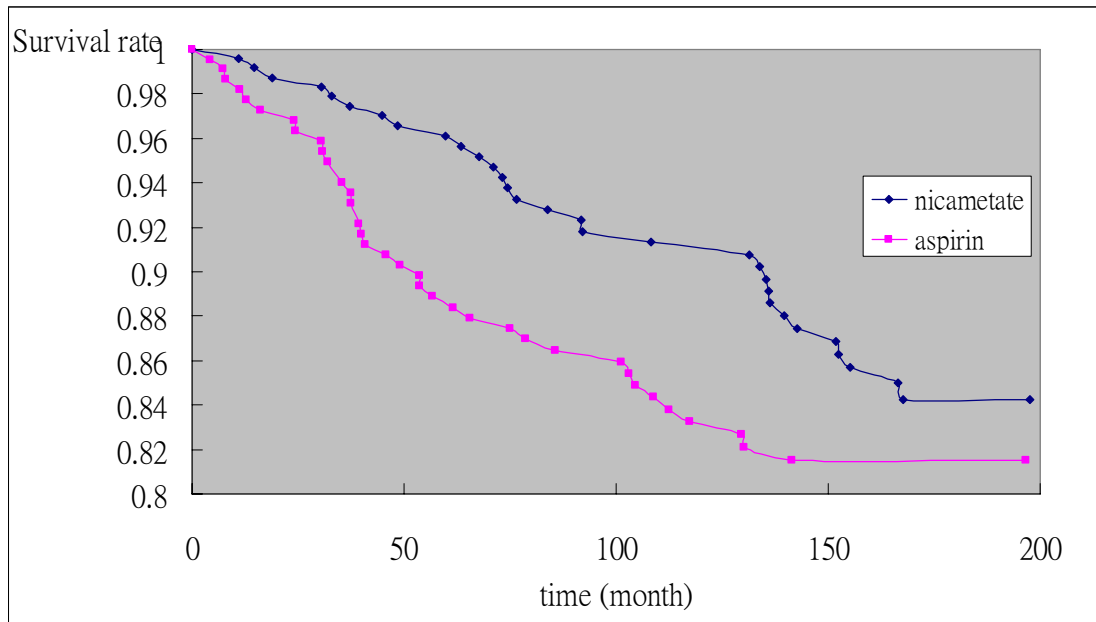
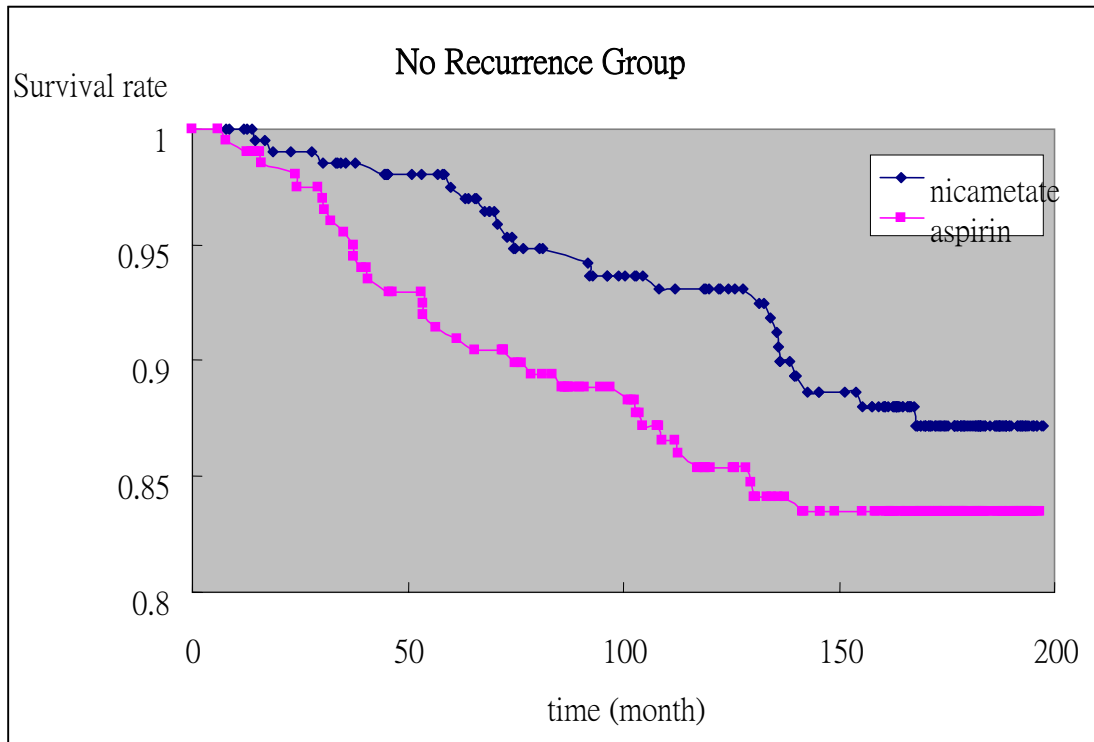


Figure 2

Use "recurrence" variable to do stratified analysis

($p=0.1592$)



($p=0.2416$)

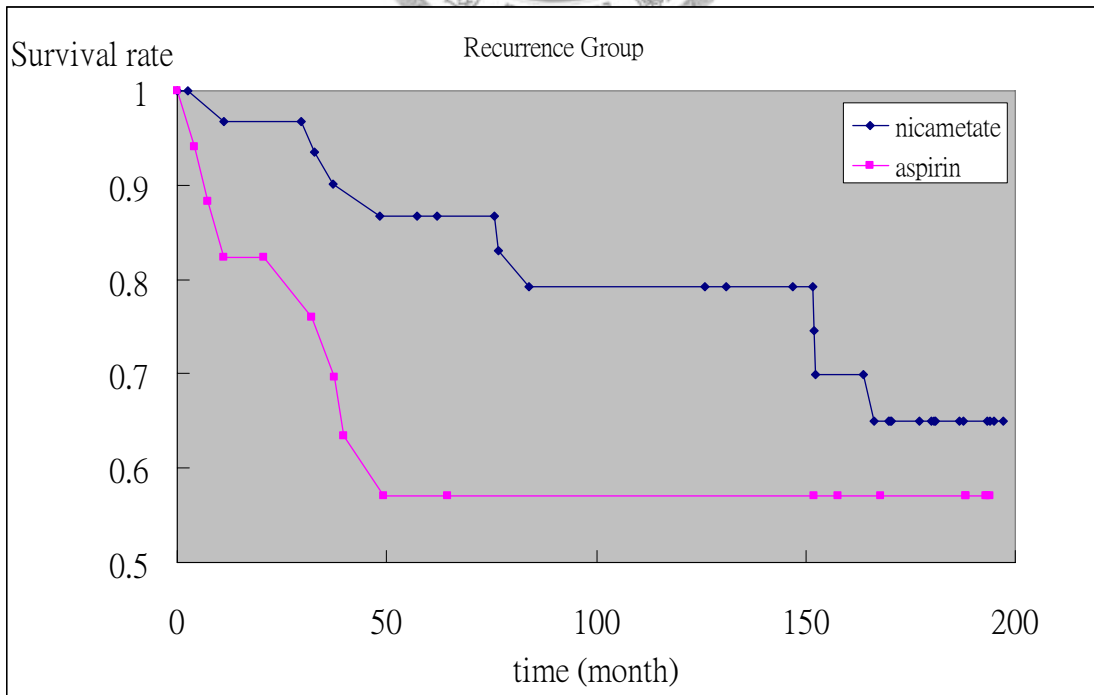


Figure 3 Three-state stochastic model

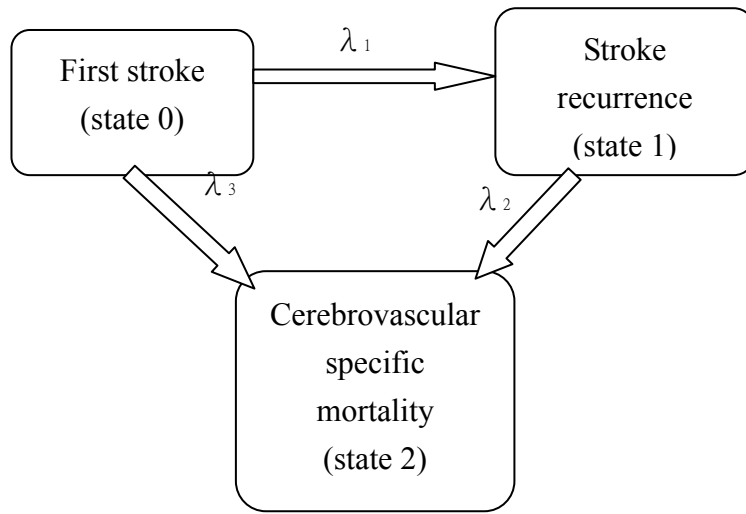


Figure 4 Four-state stochastic model

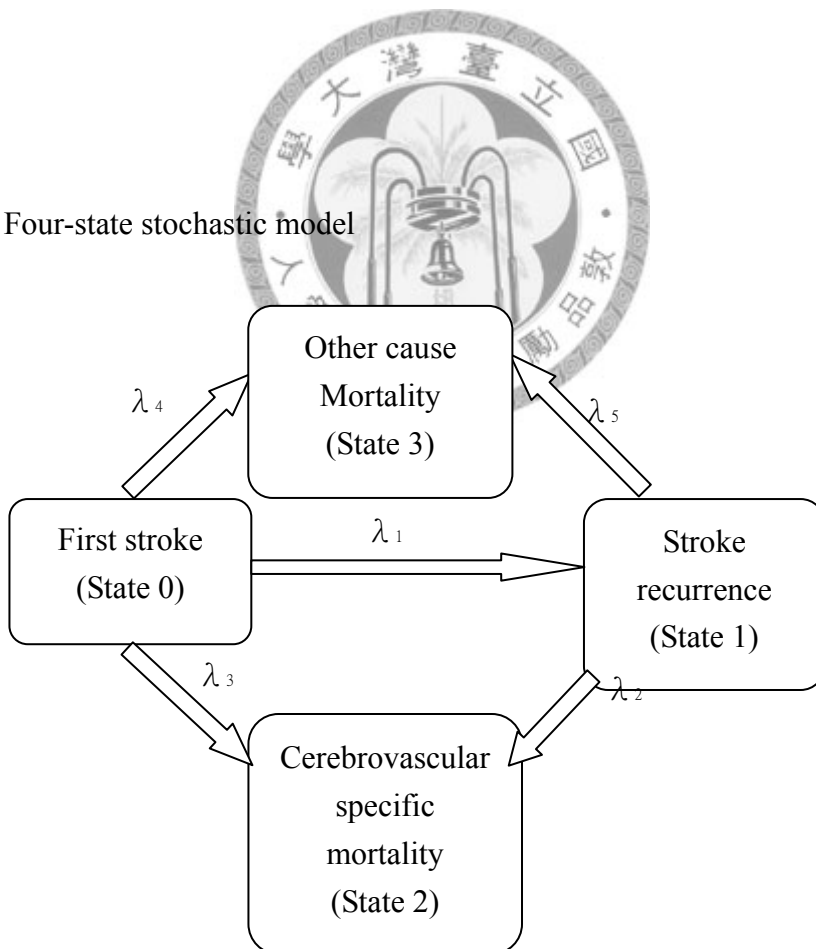


Figure 5 Transition rate of each period in three-state model

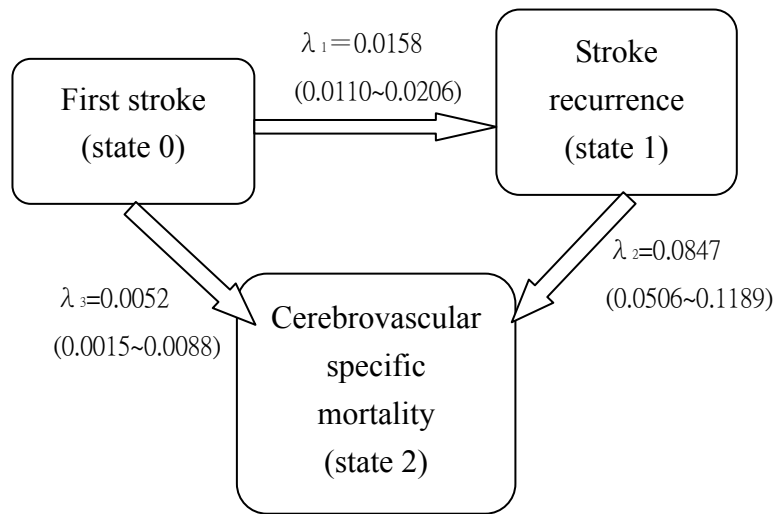
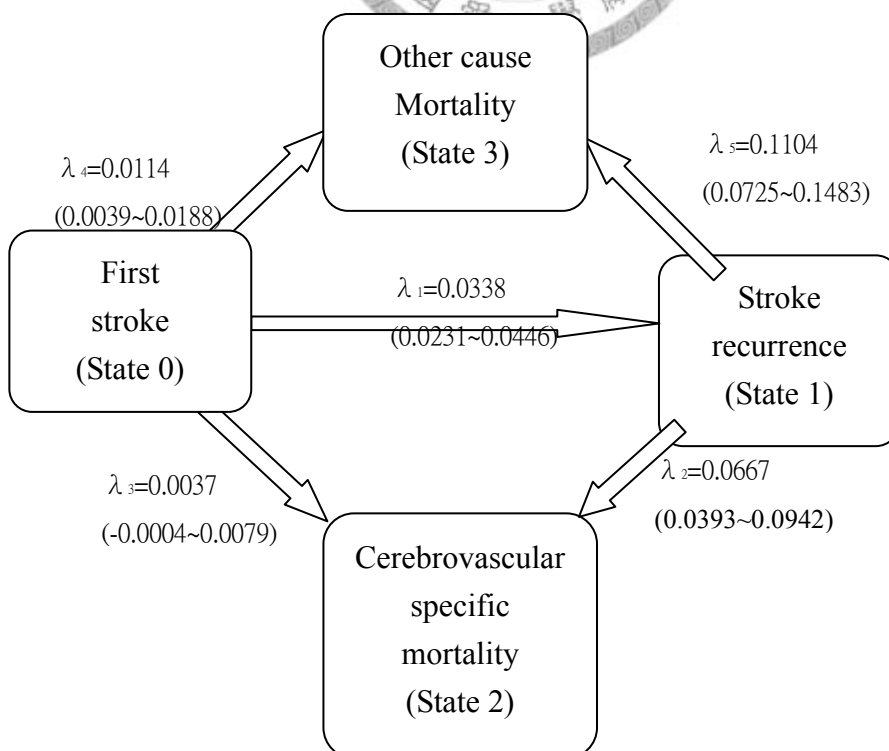


Figure 6 Transition rate of each period in four-state model



參考文獻

1. Johnston KC, Barrett KM, Ding YH, Wagner DP; for the ASAP Investigators. Clinical and imaging data at 5 days as a surrogate for 90-day outcome in ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:1332-1333.
2. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*. 1989;8:431-440.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints : preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001; 69 :89-95.
4. Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic disease. *Statistics in Medicine* 1992 ;11 :167-178
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;i:397-402
6. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126
7. Luby M, Bykowski JL, Schellinger PD, Merino JG, Warach S. Intra- and interrater reliability of ischemic lesion volume measurements on diffusion-weighted, mean transit time and fluid-attenuated inversion recovery MRI. *Stroke*. 2006;37:2951-2956.
8. Gaudinski MR, Henning EC, Miracle A, Luby M, Warach S, Latour LL. Established final infarct volume-Stroke lesion evolution past 30 days is insignificant. *Stroke*. 2008;39:2756-2768.
9. Kranz PG, Eastwood JD. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review. *AJNR*. 2009;30:1206-1212
10. Elkind MS. Inflammatory markers and stroke. *Curr Cardio Rep*. 2009;11:12-20
11. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, et al. Relative elevation in leucocyte count predicts first cerebral infarction. *Neurology*. 2005;64:2121-2125.
12. Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, et al. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Europ J Neurol*. 2006;13:505-513.
13. Amarenco P, Goldstein LB, Messig M, O'neill BJ, Callahan A III, et al. on behalf of the SPARCL Investigators. Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels trial. *Stroke*. 2009;40:2486-2492.
14. Wu TH, Chen HH, Lee TK. Factors affecting the first recurrence of noncardioembolic ischemic stroke. *Thrombosis Research* 2000;97:95-103
15. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*.2008;371:1612-1623.

16. Romano JG, Sacco RL. Progress in secondary stroke prevention. *Ann Neurol* 2008;63:418-427.
17. Ederle J, Brown MM. Stroke prevention. *Herz* 2008;33:518-523.
18. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463

