

针刺治疗功能性便秘研究中校正填补值的模式混合模型方法

刘 岩¹ 李新龙¹ 商洪才² 刘志顺³ 何丽云¹ 刘保延¹

(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京, 100700; 2 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室和北京市重点实验室, 北京, 100029; 3 中国中医科学院广安门医院, 北京, 100053)

摘要 目的: 阐明校正填补值的模式混合模型原理, 实现针刺临床纵向研究的模型分析。方法: 采用 3 阶段方式实现数据非随机缺失机制的模式混合模型构建, 运用多重填补技术整合填补数据结果, 利用 SAS 9.4 完成模型各参数估计。结果: 从原始数据库中提取 378 (378/1075, 35%) 例患者数据, 其中缺失数据 15 (15/25, 60%) 例, 不同校正水平下, 电针疗效结果稳定。结论: 校正填补值的模式混合模型与多重填补方法相结合方式, 为多重填补法的敏感性分析提供了可靠的方法学支持, 为纵向非随机缺失数据临床研究提供了新的思路。

关键词 模式混合模型; 多重填补; 敏感性分析; 针刺; 功能性便秘

Pattern-mixture Models with Adjusting Imputed Values in Study of Acupuncture for Chronic Severe Functional Constipation

Liu Yan¹, Li Xinlong¹, Shang Hongcai², Liu Zhishun³, He Liyun¹, Liu Baoyan¹

(1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2 Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3 Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract Objective: To clarify the theory of the pattern-mixture models with adjusting imputed values and achieve its model analysis in the clinical trial of acupuncture with longitudinal data. **Methods:** The three-stage methods were used to construct the pattern-mixture model with non-random data missing mechanism, and the imputed values were merged by the multiple imputation approach. All parameter estimation and test analyses were completed by the SAS 9.4 software. **Results:** Data of 384 (384/1075, 35%) patients were extracted from the original database, a total of 15 cases were missing (15/25, 60%). The curative effect of electroacupuncture were stable at different correction levels. **Conclusion:** The combination of pattern-mixture model with adjusting imputed values and multiple imputation provides a reliable methodological support for the sensitivity analysis of the multiple imputation approach, and provides a new idea for the clinical study of longitudinal data with non-random missing mechanism.

Key Words Pattern-Mixture Models; Multiple Imputation; Sensitivity Analysis; Acupuncture; Functional constipation

中图分类号: R195.1 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.011

针刺纵向研究中, 需要对患者在不同时间点进行多次访视。其中, 假针灸对照设计和长期随访等原因引起数据缺失的现象难以避免^[1]。当前, 多重填补法作为处理缺失数据有效方式被广泛使用^[2], 该方法克服了以往单一填补方法不足, 能有效反映缺失数据带来的不确定性, 增加了估计的效率^[3,4]。该方法填补往往假设缺失数据符合随机缺失机制, 即观察值出现缺失的概率依赖于所观察的结果, 与未观察部分无关。然而, 现有数据无法证明该假设是否正确^[5], 为了评价结果稳健性, 美国国家研究委员会建议进行违背随机缺失假设的敏感性分析^[1],

其中校正填补值的模式混合模型是被推荐的主要方法之一。本文在对其原理进行介绍的基础上, 利用多重填补方式的优势, 结合课题组近期发表的针刺临床研究实例^[6], 阐明多重填补条件下该模型校正参数设定的临床依据与统计学解释, 为含有缺失数据的中医纵向研究数据分析提供统计方法学支持。

1 原理与方法

模式混合模型最早有 Little 教授提出^[7], 该模型假定观察值出现缺失概率与未观测到的结果有关, 且还可能与已观测到的结果有关, 即非随机缺失^[8]。因为其缺失机制无法被忽略, 包含了未观测到的数

据信息,又称为不可忽略的缺失,该类缺失问题在实际工作中出现非常广泛^[9]。

缺失模式可以根据数据缺失顺序可分为单调缺失(Monotone Missing)和非单调缺失(Non-monotone Missing)。单调缺失模式指在某次观测缺失后再随访,均不能获得其后的观测值。本研究以单调缺失为例,阐明多重填补条件下模式混合效应原理。

1.1 校正填补值的模式混合模型基本原理 假设某企业进行一项检验某新药疗效的临床试验,该试验 2 组患者等比例分配,试验组接受新药治疗,对照组接受安慰剂治疗。假设主要疗效指标为连续性变量,其中变量 Y_0 为该指标基线得分, Y_1 为治疗后患者一次随访得分; Y_0 规定为不含有缺失数据; Y_1 含有缺失数据; $R=0$ 表示患者随访得分 Y_1 未缺失, $R=1$ 表示 Y_1 缺失。模式混合模型方法将整合非缺失变量和缺失变量的分布构建某一变量的分布模型^[10],即

$$pr(Y_1, Y_0, R) = pr(Y_1 | Y_0, R = 0) pr(Y_0, R = 0) + pr(Y_1 | Y_0, R = 1) pr(Y_0, R = 1)$$

当数据缺失机制为非随机缺失:

$$pr(Y_1, Y_0, R = 0) \neq pr(Y_1 | Y_0, R = 1)$$

从而,在非随机缺失机制的假设条件下,缺失数据 Y_1 利用 Y_0 产生的后验分布进行填补。考虑到临床研究过程中具有某一特征的患者容易造成数据的缺失,导致该指标所观察数值与缺失值之间存在系统差异(systematic difference),因此需要对填补的数据进行校正^[11]。

$$pr(Y_1 = y + \delta | Y_0, R = 0) = pr(Y_1 = y | Y_0, R = 1)$$

δ 为系统差异;其中带参数校正的模式混合估计全过程可在 SAS 9.4 的 PROC MI 过程中实现。

1.2 基本算法 无论在随机缺失或者非随机缺失机制,传统的多重填补流程及统计分析步骤分为以下 3 个方面^[12]:1)利用其他变量对含有缺失的变量构建预测方程模型,从预测值的分布中随机抽取填补缺失值,产生若干个完整数据集;2)对每一个填补后的数据集使用针对完整数据集的统计方法进行分析;3)对来自于各个填补数据集的结果可使用“Rubin 法则”进行合并,产生最终的统计推断,该方式考虑到了单一数据填补而产生的不确定性。

在 MNAR 假设条件下,每次对变量的缺失值进行填补过程中将执行如下 3 个步骤^[13]:1)对于每个填补连续性变量,通过全部或部分的完整数据拟合回归模型;2)通过拟合回归模型的后验预测分布模拟新模型;3)基于新模型对变量的缺失值进行填补,

可以增加特定的位移参数(Shift Parameters)对填补值进行校正,即 $y^* = y + \delta$ 。

2 实例应用

基于课题组近期发表在美国《内科年鉴》的“针刺治疗慢性严重功能性便秘的随机对照试验”研究中选取部分数据及部分访视点^[6],说明模式混合模型具体应用及关键参数设定方法。本研究数据集中 Group 为分组变量, Y_0 为主要指标完全排净感的自主排便次数的基线值(数值越大说明治疗效果越好), $Y_1 - Y_2$ 为治疗期和随访期完全自主排便不同时间点的测量值。见表 1。

表 1 完全自主排便的基线及不同时间点数据

ID	Group	Y_0	Y_1	Y_2
1	电针组	5	6	7
2	假针组	2	.	.
3	假针组	1	0	0
4	电针组	4	4	.
...	...	...	...	...
375	电针组	4	5	4
376	假针组	0	0	0
377	电针组	5	.	.
378	电针组	2	2	3

基线数据包括针灸组 189 例,假电针组 189 例;完全自主排便次数 0.37 ± 0.61 。不同访视该指标缺失类型见表 2,其中访视 Y_1 、 Y_2 同时缺失的患者 11 例,其中电针组 5 例,假针组 6 例;未缺失数据 363 (96%) 例患者。

表 2 数据缺失模式

Pattern	Y_0	Y_1	Y_2	电针组	假针组	合计
1	√	×	×	5(2.6%)	6(3.2%)	11
2	√	√	×	2(1.1%)	2(1.1%)	4
3	√	√	√	182	181	363

注:×表示该访视点缺失;√表示未缺失。

前期研究设计用于检验电针组治疗难治性便秘是否优于假针灸组^[14],假设缺失数据为随机缺失,采用多重填补方法和广义线性模型方法相结合考察 2 组间疗效,结果证明电针组优于假电针组。本研究对该方法进行敏感性分析,假定缺失数据为非随机缺失,采用校正填补值的模式混合模型与多重填补方法相结合的方式,验证不同条件下结果是否稳定。具体方法:利用分组变量及基线数据构建回归模型,考虑治疗期间患者最大完全自主排便次数为 10 次,设定 δ 范围为 $(-10, 10)$,对 $Y_1 - Y_2$ 进行非缺失机制条件下填补,整合多重填补方法,并利用模型后验概率分布的优势产生填补数据集 100 个。对每

个填补后的数据集进行统计分析,最后结果采用“Rubin 法则”进行合并,验证电针组与假针组在不同 δ 范围变化下,组间疗效差异是否发生变化。表 3 可见,不同参数下电针组均优于对照组,且具有统计学意义。

表 3 不同参数范围下 2 组间差异

参数	2 组间差异(电针组 - 假针组) (95% CI)	P Value
-10	0.21(0.10,0.23)	<0.001
-9	0.21(0.12,0.32)	<0.001
-8	0.32(0.81,0.89)	<0.001
-7	0.37(0.81,0.90)	<0.001
-6	0.41(1.08,1.18)	<0.001
-5	0.57(1.26,1.35)	<0.001
-4	0.78(1.18,1.28)	<0.001
-3	0.89(1.41,1.51)	<0.001
-2	1.01(1.33,1.43)	<0.001
-1	1.14(1.20,1.29)	<0.001
0	1.29(1.24,1.33)	<0.001
1	1.28(1.24,1.33)	<0.001
2	1.15(1.10,1.19)	<0.001
3	1.12(1.14,1.23)	<0.001
4	1.06(1.02,1.11)	<0.001
5	0.78(1.03,1.12)	<0.001
6	0.68(1.06,1.15)	<0.001
7	0.41(1.11,1.19)	<0.001
8	0.32(1.00,1.09)	<0.001
9	0.21(1.01,1.10)	<0.001
10	0.20(0.29,0.37)	<0.001

3 小结

在纵向研究中随访时间长,数据的缺失现象难以避免。模式混合模型作为验证随机缺失机制敏感性方法,得到美国国家研究委员会及众多杂志所推荐,有研究表明当数据缺失机制未知或非随机缺失时该方法尤为适用。

本文介绍了无论随机缺失还是非随机缺失条件,多重填补处理数据的步骤,克服了常规统计思维认为多重填补方法仅限于随机缺失的假设。考虑到临床患者数据缺失的实际特征规律,比如完全自主排便不能得到很好提高的患者易出现缺失值,我们引入了带缺失校正的模式混合模型方法,提供不同校正水平下,2 组间完全自主排便平均差值变化。

在我国针灸治疗便秘疗效显著,国外针灸治疗便秘认知程度较低^[15]。本文实例数据来自于“针刺治疗慢性严重功能性便秘的随机对照试验”研究,该研究涉及我国 15 家三甲医院,共纳入 1 075 例患者,历时 3 年完成,为针刺治疗慢性便秘的疗效提供了国际认可的高质量循证医学证据,是我国针灸界学者发表的首篇最具国际影响力的研究论文。

这项随机对照研究旨在评价采用电针治疗慢性严重功能性便秘的疗效,结果发现 8 周电针治疗可以安全有效地增加慢性严重便秘患者的完全自主排便次数,治疗结束后疗效可持续 12 周。该研究采用了模式混合模型与多重填补方法相结合,对缺失数据进行填补,并对填补的缺失值进行校正处理。敏感性分析表明不同校正水平下,电针组依旧优于假电针组。本文选取部分数据和部分访视点,说明该套处理缺失值的方法、原理、步骤及参数选取的原则,为国内学者针对随机缺失假设的敏感性分析提供可操作的方法学指导。

本文仅针对连续性变量阐释模式混合模型的方法原理与应用,对于分类资料、等级资料等其他数据类型有待后续延伸;对填补的缺失值进行校正,仅介绍了对 2 组同时校正的方法,而模式混合模型可以针对某一特定研究组进行校正,比如电针组。尽管目前存在可以处理纵向缺失数据的统计方法,但提高临床试验质量管理、加强研究实施过程的监管和随访,最大程度减少缺失才是积极稳妥的处理方法。

参考文献

[1] Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials[J]. N Engl J Med, 2012, 367 (14): 1355-1360.

[2] Bell ML, Fiero M, Horton NJ, et al. Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14(1): 118.

[3] Sterne JA, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls [J]. BMJ, 2013, 338(jun291): b2393.

[4] Schafer JL. Analysis of incomplete multivariate data[M]. New York: CRC press, 1997, 79-87.

[5] Yuan Y. Sensitivity analysis in multiple imputation for missing data. In Proceedings of the SAS Global Forum 2014 Conference[C]. Washington, DC. March 23-26, 2014.

[6] Liu Z, Yan S, Wu J, et al. Acupuncture for Chronic Severe Functional Constipation: A Randomized Trial [J]. Ann Intern Med, 2016, 165 (11): 761-769.

[7] Little RJ, Wang Y. Pattern-mixture models for multivariate incomplete data with covariates[J]. Biometrics, 1996, 52(1): 98-111.

[8] 季家超, 王刚, 张潇雅, 等. 数据非随机缺失机制的混合效应模式混合模型分析与应用[J]. 中国卫生统计, 2013, 30(2): 221-225.

[9] 耿直, 葛丹丹. 纵向研究非随机缺失数据分析[C]. 中国现场统计研究会第 12 届学术年会论文集, 2005.

[10] Thijs H, Molenberghs G, Michiels B, et al. Strategies to fit pattern-mixture models[J]. Biostatistics, 2002, 3(2): 245-265.

[11] Carpenter J, Kenward M. Multiple imputation and its application [M]. New York: John Wiley & Sons, 2012, 104-135.

- Making,2008(8):38.
- [12]董碧蓉,丁群芳,岳冀蓉. 临床医师循证医学知晓度及临床实践现状调查[J]. 华西医学,2000,15(2):125-127.
- [13]Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, et al. Practitioners of evidence-based care[J]. British Medical Journal,2000,320(7240):954-955.
- [14]胡晶,詹思延. 中国临床实践指南制定的现状与建议[J]. 中国循证心血管医学杂志,2013,5(3):217-218.
- [15]Williams NJ, Newcombe R, Mary P, et al. Toward minimum standards for certifying patient decision aids: a modified Delphi consensus process[J]. Medical Decision Making,2014,34(6):699-710.
- [16]Jia YL, Bao FF, Huang FY, et al. Is Tongxinluo more effective than isosorbide dinitrate in treating angina pectoris? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Journal of Alternative and Complementary Medicine,2011,17(12):1109-1117.
- [17]陈伟明,余承志. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J]. 现代医院,2006,6(6):57-58.
- [18]高玉初,郭金玲,王莎. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛 92 例观察[J]. 中国社区医师,2011,17(1):26-27.
- [19]华军. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛 30 例[J]. 中国中西医结合杂志,2004,20(6):277.
- [20]康建华,郭莉娜,李玲妹,等. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J]. 中国实用内科杂志,2008,28(S2):59-60.
- [21]李洁,王英霞. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛 52 例[J]. 陕西中医,2003,24(2):103-104.
- [22]李艳艳. 通心络胶囊治疗心绞痛 40 例疗效观察[J]. 邯郸医学高等专科学校学报,2003,16(2):116.
- [23]刘传红. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 海南医学,2006,17(11):74-79.
- [24]彭敏. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛 30 例临床观察[J]. 广东医学院学报,2001,19(4):296.
- [25]钱孝贤,陈燕铭,刘勇,等. 通心络治疗稳定型心绞痛的临床疗效及对内皮功能的影响[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(9):1698-1701.
- [26]申康. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛 80 例临床分析[J]. 河北医学,2002,8(6):535-537.
- [27]汤国兴. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 淮海医药,2002,20(4):341.
- [28]王德伟. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛 64 例临床观察[J]. 中国民族民间医药杂志,2007,19(24):127-128.
- [29]王辉. 通心络胶囊治疗稳定型心绞痛 36 例临床观察[J]. 现代诊断与治疗,2005,16(3):157-158.
- [30]吴素琴. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. 辽宁中医学院学报,2004,6(4):313-314.
- [31]吴相锋. 通心络治疗冠心病心绞痛的临床观察及其抗心肌缺血作用的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2003.
- [32]徐云芬. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛 40 例分析[J]. 安徽中医临床杂志,2002,14(3):170-171.
- [33]俞凯. 通心络胶囊治疗冠心病耐药性的临床研究[J]. 白求恩医学院学报,2004,2(4):207-209.
- [34]禹萍. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 实用全科医学,2004,5(4):325-326.
- [35]张强,杨丽红,乔鹏,等. 通心络治疗不稳定型心绞痛 68 例临床观察[J]. 中国基层医药,2004,11(9):1080-1081.
- [36]祝震天. 通心络胶囊对冠心病心肌缺血性改变的疗效观察[J]. 中医药信息,2003,20(6):37.
- [37]皮丰元. 通心络胶囊与硝酸异山梨醇酯治疗冠心病心绞痛的疗效比较[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(8):567-568.
- [38]曲俊桥,马金娥,白荣蕾. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 中外医学研究,2011,9(12):22.
- [39]张春宁. 通心络胶囊与硝酸异山梨醇酯治疗冠心病心绞痛的临床比较[J]. 医药前沿,2013,8(22):208-209.
- [40]李献华,倪青. 通心络胶囊治疗冠心病稳定型心绞痛 128 例[J]. 光明中医,2010,25(10):1819-1821.
- [41]Légaré F, Kearing S, Clay K, et al. Are you SURE? Assessing patient decisional conflict with a 4-item screening test[J]. Canadian Family Physician,2010,56(8):e308-e314.
- [42]Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decision. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD001431.

(2017-05-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1260 页)

- [12]Yuan Y. Multiple imputation using SAS software[J]. J Stat Softw, 2011,45(6):1-25.
- [13]Ratitch B, O'Kelly M, Tosiello R. Missing data in clinical trials: from clinical assumptions to statistical analysis using pattern mixture models[J]. Pharm Stat,2013,12(6):337-347.
- [14]Liu Z, Liu J, Zhao Y, et al. The efficacy and safety study of electro-

acupuncture for severe chronic functional constipation: study protocol for a multicenter, randomized, controlled trial[J]. Trials, 2013, 14(1):176.

- [15]冯丽鹏,李国栋,李峨,等. 国内外针灸治疗便秘的认知度调查[J]. 世界中医药,2016,11(11):2411-2414.

(2017-05-10 收稿 责任编辑:徐颖)