

# 中医药临床试验中统计分析计划的制定

韩 梅, 王禹毅, 李 青, 刘兆兰, 刘建平\*

(北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

基金项目: “重大新药创制” 科技重大专项资助项目 [2011ZX09302-006-01-03 (5)]; 国家中医药管理局中医药行业科研专项资助 (201207007)

**摘要** 统计分析计划是临床试验方案设计中的重要组成部分, 是充分利用数据、临床结果合理可靠的必要条件。目前中医药临床试验中存在统计分析计划缺失或不完整、统计分析方法缺少或描述不清、统计方法选择不当、比较类型与试验目的不符等诸多问题。针对以上问题, 应根据中医药临床研究的特点来制定统计分析计划, 如根据试验目的确定比较类型、根据干预的主要和次要结局以及结局评价指标建立假设。此外, 统计分析计划应包括临床试验概要的简要说明、样本含量及统计学把握度的设定、确定统计分析方法、确定统计分析数据集等其他多项内容。

**关键词** 统计分析计划; 中医药临床试验; 统计学方法

目前中医药临床试验的方案设计已经逐渐受到重视, 但作为临床试验方案的重要组成部分, 统计分析计划 (statistical analysis plan) 却很少在试验开始前便设计好, 很多试验是等到研究结束后需要资料收集、整理和分析时才确定统计方案。这种做法存在严重的不合理性, 只有在试验设计时, 根据试验措施要达到的目的、测试指标和方法以及试验的结果、影响结果的有关因素选择相应的统计分析方法, 才能保证设计的科学性。因此, 在临床试验设计之初就应该制定统计分析计划。

国际协调会议组织 (international conference on harmonization, ICH) 对临床试验的统计运用有着明确的指导原则<sup>[1]</sup>, 统计分析计划就是研究者遵循 ICH 的指南在临床试验阶段必须完成的一份试验项目文件, 是由生物统计专业人员根据试验方案要求起草, 比方案中描述的主要分析特征更加技术性和更多详细细节的文件。它将分析数据集的选择、疗效和安全性的主要变量及次要变量、准备采用的统计分析方法、疗效和安全性评价方法、预期的统计分析表等按统计分析报告格式拟定成一个计划书或模拟报告<sup>[2-3]</sup>。从某种意义上来说, 统计分

析计划是从严格的统计学角度为回答试验方案中的研究目标或终点的临床问题而设计的, 为临床试验处理和分析数据的过程中坚持普遍接受的生物统计分析标准制定了基本规范。

然而目前临床研究中误用统计学现象较为严重, 导致论文的科学性不强、质量不高、结论不可靠, 从而使科研成果不被临床认可, 影响了临床研究水平<sup>[4]</sup>。据统计, 我国医药卫生期刊论文中统计学误用率高达 80% 左右, 甚至更高<sup>[5]</sup>。本文从目前中医药临床随机对照试验统计分析中存在的问题出发, 探讨统计分析计划的设计要点和主要内容, 并进一步分析制定统计分析计划的意义和重要性。

## 1 中医药临床试验统计分析中存在的问题

### 1.1 统计分析计划缺失或不完整

目前大多数中医药临床试验方案中缺少统计分析计划。在世界卫生组织临床试验注册平台下的各个一级注册库和其他临床试验注册库中进行临床试验方案注册时发现, 这些注册库对统计分析计划并没有要求。在试验结果发表时, 目前很多影响较大的杂志要求研究开始之前必须注册试验方案, 而对统计分析计划不作要求, 这些因素便导致很多研究是在研究结束后根据试验结果选择统计分析方法,

\* 通讯作者: jpliutem@yahoo.co.uk

而并非在试验开始前进行统计分析计划的制定。

### 1.2 缺少统计学分析或统计分析方法描述不清

部分中医药临床试验未对试验数据做任何统计学检验,仅通过对结局观测值直接进行大小比较,就得出两者之间差异有无统计学意义的结论;还有部分研究只报告  $P$  值,未说明统计学检验方法和统计量大小即进行了统计学检验,这也是目前中医药临床试验中普遍存在的问题。这类问题导致无法评价该试验所应用的统计学方法的恰当性。

### 1.3 采用复合性指标作为主要结局指标

很多已发表的中医药临床随机对照试验均采用诸如有效率、显效率等复合性指标作为主要的疗效评价指标。但复合性指标是将临床症状、体征、实验室检查等综合成一个综合性结局指标,很难体现干预措施的作用特点,应尽量避免使用,或者在使用综合指标体现整体疗效的同时将指标的各个组成部分单独进行统计分析,以便客观地判断干预措施对每一个观测指标的作用。

### 1.4 统计分析方法选择不当

目前中医药临床试验中统计分析方法选择不当主要体现在以下几个方面:①统计描述指标选择不恰当:部分研究对研究资料的类型区分不够,一概选用均数和标准差对资料的分布进行描述。根据统计学的原理,对于计量资料,如果符合正态分布方可采用均数和标准差描述其集中和离散趋势,而非正态分布资料则应采用中位数和四分位间距描述;对于计数资料,则应采用率或构成比等指标描述资料分布特征。② $t$  检验的盲目使用:很多中医药临床试验忽视收集到的资料的分布,均采用  $t$  检验的统计分析方法来进行两组比较,而对  $t$  检验的应用范围和前提条件认识或报告不清。常见错误应用如多组资料和重复测量资料使用  $t$  检验进行两两比较,配对设计资料采用成组设计  $t$  检验等。③参数检验和非参数检验辨别不清:很多研究者不清楚参数检验的适用条件,导致研究中均采用参数检验( $t$  检验、方差分析)的方法进行均数比较,而忽略了这些统计分析方法中对资料的正态性和方差齐性等的要求条件。④等级资料处理错误:对于等级资料,常见的统计分析错误是将多分类的等级资料转换成二分类变量来处理,例如结局治疗本来为痊愈、显效、有效和无效四个等级,但是在统计分析的时候人为地把前面三个等级变量合并成一个变量,导致在进行比较时会丢失一些信息。⑤四格表卡方检验使用不合理:四格表资料中如果样本量小

于 40 或者有理论频数小于 1 的情况,就不能采用卡方检验,应用 Fisher 精确概率检验法进行统计。

### 1.5 比较类型与试验目的不符

中医药临床试验中两种干预措施的比较多采用的是差异性检验,但如果对照措施为安慰剂或不干预时应当采用优效性设计,目的是显示干预措施是有效的。若是与已知有效的阳性药物作比较,可采用非劣效或者等效性设计,目的是显示干预措施的疗效与某种已知的阳性药物“不差”或“相当”;而差异性检验只能说明各个比较措施之间有没有差别,无法体现优劣。

### 1.6 不能充分把握临床试验中的均衡原则

临床试验的均衡原则要求同一组试验因素各水平组之间除了所考察的因素取不同水平外,在一切非处理因素方面均要均衡一致,以便使所考察试验因素的影响能真实地显露出来。目前有大量的中医药临床试验采用多中心随机对照设计,这就要求研究中心内部和各个试验中心之间的非试验因素均需达到均衡,但部分研究并未做到这一点。在多中心随机对照研究中,研究者应当在试验设计之初请有专业统计知识的统计人员参与试验方案设计,制定合理的纳入、排除标准,严格按照随机、对照原则选取和分配受试对象,在统计分析时,尽可能利用更多的试验数据,采取相应的统计分析方法以消除混杂因素对观测结果的影响。

### 1.7 统计表应用不当

统计表应遵循“简明扼要,重点突出,结构合理,层次清楚”的原则。中医药临床研究中统计表主要存在的问题有:①结构混乱:一张好的表格应当具有自明性,即通过看表格就能将表格的内容还原成内容完整的文字。完整的统计表应包括标题、标目(纵标目、横标目)、线条和必要的备注等。常见问题主要有标题描述不完整、标目不具有行、列的代表性,表格结构混乱,线条太多等。②内容不突出:即表格内容与文字描述内容重复,不能简明扼要地突出重点。③表格滥用:有些表格用文字即可简洁表达,但有些研究为了追求使用表格而占用很大的空间并且难以表述清楚研究内容。

面对目前药物临床试验统计分析中存在的诸多问题,为了保证统计分析结果的真实可靠,尽管世界各国都制定了关于药物临床试验统计分析规范化操作的指导原则<sup>[6-8]</sup>,但是这些法规性的文件仅仅提供了原则,并不涉及具体的贯彻实施过程。统计分析计划的制定是为了全面而详细地阐述临床试验

数据的分析方法和表达方式,以及对统计分析结果的解释<sup>[8]</sup>。统计分析计划在临床试验方案设计时就应制定,统计分析应按照事先制定的计划进行,只有这样才能严格控制统计分析的各个环节,保证临床试验统计分析的质量。

## 2 统计分析计划的制定原则

中医药治疗的特点是辨证论治,中医药临床试验的干预措施具有一定的复杂性,其临床治疗效果的反映常常是患者的变化,有理化指标的变化,更有生存质量、症状的变化,因而反映治疗有效性和安全性的指标类型不仅是可测量的连续变量,还有分类的、有序的离散变量。这就要求在制定统计分析计划时根据中医药临床研究的特点来制定。如根据试验目的确定比较类型(差异性检验、非劣效性检验、等效性检验、优效性检验);根据干预的主要和次要结局以及结局评价指标建立假设;基于原始试验设计和结局指标选择恰当的统计分析方法;基于试验真实的原始数据进行统计描述和分析,保证试验结果的真实性。

鉴于中医药临床复杂干预和结局指标的特殊性,在选择统计分析方法时更应认真考虑,除了常用的单因素统计方法中的 $t$ 检验、卡方检验、方差分析等,还应根据特殊种类的结局选择一些单因素或多因素统计检验方法。如果有效性指标为无序多分类结局,如中医证候虚、实、寒、热的变化,可以用多维无序分类变量的 Logistic 模型;如果指标为多分类有等级的,如症状程度、量表得分等的变化,可用多维有序分类变量的 Logistic 模型;如果指标为生存时间、改善好转时间、延缓时间、缓解复发时间等,可以用 Cox 比率风险模型;如果指标为任意个体的同一特性在一段时间或某几个时间点重复性观测得到的数据,可采用纵向数据模型<sup>[8]</sup>。

## 3 统计分析计划的主要内容

统计分析计划形成于试验方案和病例报告表确定之后,是对统计分析报告的准备,只涉及到与统计分析相关的内容,可根据实际问题在临床试验进行过程中进行修改、补充和完善,在盲态审核时再次修改完善,但是在第一次揭盲之前必须以文件形式予以确认,此后不能再作变动<sup>[9]</sup>。统计分析计划包括的内容首先是说明计划书中涉及到的缩写,其他还应包括以下内容。

### 3.1 简要说明临床试验的概要

相关内容包括:①研究目的:研究目的是研究

者想通过本次临床试验解决的问题,如评价某药物的疗效和安全性,比较两种药物的经济学效益等。临床试验研究目的应该在试验方案制定过程中就确定。一个临床研究可以只有一个研究目的,也可以有多个研究目的。对于多个研究目的的临床研究按其重要性分为主要目的和次要目的。②研究的终点结局指标:包括主要结局指标和次要结局指标,及探索性分析指标。③说明临床试验的总体设计:包括描述临床试验的总体设计原则,受试者的入组方式,样本规模,研究药物的信息(商品名、剂型、剂量、储存方式及生产企业等),治疗方案(治疗组和对照组给予的药物、服药时间、服药方法),剂量调整(根据病程进行给药方案的调整),停药的条件。

### 3.2 样本含量及统计学把握度的设定

把握度是用数量描述的干预措施和对照措施之间如果确定有一个真正的差别存在,能被显著性检验所检出的概率。研究设计时,如果要求检出差别显著性的把握度越大,则要求样本含量也越多。

### 3.3 确定统计分析方法

包括:①根据试验目的确定比较类型,如差异性检验、非劣效性检验、等效性检验、优效性检验。②判断资料所属的设计方式,如完全随机、配对设计、随机区组、析因设计、交叉设计、重复测量等设计类型。③判断拟分析的资料是定量资料、无序分类资料还是有序分类资料。④确定反应变量是单变量、双变量还是多变量。⑤判断影响因素是单因素还是多因素。⑥判断资料是否符合拟采用的统计分析方法的应用条件,比如是否服从正态分布、方差齐性等重要条件,必要时应进行变量变换。

### 3.4 确定统计分析数据集

简述全分析集、符合方案集、安全性分析集的划分及定义,缺失值和离群值的处理。

对统计分析的数据集进行划分:全分析集(full analysis set, FAS),即根据符合意向性分析原则把所有随机化的受试者纳入分析的数据集,是疗效评价的主要数据集。符合方案分析集(per-protocol set, PPS),即将符合方案规定完成药物治疗、无明显方案偏离、完成所有评价内容的受试者纳入分析,它是全分析集的一个子集。方案偏离指不符合入选标准、依从性差等。安全性分析集(safety set, SS),指所有经随机化分组,有一次研究药物并进行了至少一次安全性评估的受试者构成

的分析集,用于评价药物安全性的主要人群<sup>[1]</sup>。

规定缺失值和离群值的处理方法:缺失值指数数据收集过程中应该有的数据但未收集到。任何临床试验都会因为各种原因遇到数据缺失,对于完全随机缺失,可以忽视缺失值,但是这种处理方法违背了意向性分析原则并可能对结果产生偏倚,故不推荐为验证性临床试验的缺失值处理方法。其他缺失值处理方法包括简单填补(末次访视结转、基线访视结转、最差病例填补、最好病例填补等),多种填补(多重回归填补法、趋势得分法、数据扩增法等)<sup>[2]</sup>。离群值指收集的数据中存在的不合逻辑或常理的异常值。通过统计软件检测的异常值还需要医学专业知识的判断才能确定是否为离群值。

### 3.5 统计分析报告的呈现

统计分析报告一般以文字描述以及预设的表格和图等形式呈现,包括的项目有:①病例的分布和受试者的一般信息。②治疗依从性:说明研究的依从性,是否有脱落、失访病例以及原因。③疗效评价:主要疗效指标表和次要疗效指标表。④安全性评价:包括生命体征、实验室检查及心电图反应的情况,不良事件和合并用药情况。

### 3.6 期中分析和数据监察委员会

该项内容应说明期中分析的目的、日程以及安排,尽量避免计划外的期中分析。期中分析过程应保证能够控制整体的 I 类错误,并由独立的数据监察委员会执行。

### 3.7 统计分析程序的设定

首先确定待分析的变量参数,即描述主要结局指标和次要结局指标的定义及其评价标准和测量方

法;其次定义统计分析软件和结果输出模式,一般数据集分析规则或定义等。

### 参考文献

- [1] ICH. Guidance on statistical principles for clinical trials [J]. Federal Registry, 1998, 63 (179):49583-49598.
- [2] 田少雷,邵庆翔. 药物临床试验与实用指南 [M]. 2 版. 北京:北京大学医学出版社,2010:260.
- [3] 刘川. 药物临床试验方法学 [M]. 北京:化学工业出版社,2011:438-439.
- [4] 李贞梅. 医学论文统计学应用中常见问题分析 [J]. 医师进修杂志,2005,28(3):61-62.
- [5] 胡良平. 影响我国医药科技事业发展的原因分析及其对策研究 [J]. 医学情报工作,2005,49(2):152-154.
- [6] FDA. Guideline for the format and content of clinical and statistical sections of an application [S/OI]. (1988-07-01) <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/UCM131200.pdf>
- [7] 薛禾生,曹彩,汤旦林. 新药临床试验的原理与操作(6):统计学处理的标准操作规程指南 [J]. 中国药物杂志,2001,10(4):25-28.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则 [S/OI]. (2005-03-18) <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/83423.html>.
- [9] 苏炳华. 药物临床试验统计分析新进展 [M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2000:39-40.
- [10] 陆芳,翁维良,田元祥. 中医临床研究统计分析计划的优化 [J]. 中华中医药杂志,2010,25(8):1261-1265.
- [11] 唐建元,杨志敏,杨进波,等. 临床研究中缺失值的类型和处理方法 [J]. 中国卫生统计,2011,28(3):338-343.

## Development of Statistical Analysis Plan in Clinical Trials in Traditional Chinese Medicine

HAN Mei, WANG Yuyi, LI Qing, LIU Zhaolan, LIU Jianping

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

**ABSTRACT** As an important part in clinical trial design, statistical analysis plan is necessary for full utilization of data and reasonableness and reliability of clinical results. There are many problems in statistical analysis of TCM clinical trials such as missing or incomplete statistical analysis plan, lack of statistical methods, unclear description or improper selection of statistical methods and mismatched comparison type and testing purpose. In order to solve the above problems, statistical analysis plan should be developed according to the characteristics of TCM clinical research such as determining comparison type according to the purpose of trial and establishing assumption based on the primary and secondary outcomes of intervention and the outcome evaluation. Furthermore, statistical analysis plan should include a brief description of clinical trial and the determination of sample size, statistical power, statistical methods and statistical analysis dataset.

**Keywords** statistical analysis plan; TCM clinical trials; statistical methods

(收稿日期:2013-12-14;修回日期:2014-03-19)

编辑:崔京艳