

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.07.010

方法学与临床评价

国内针刺临床试验缺失数据的报告情况及其对研究结论的影响

李欣霖, 曹卉娟, 张雅静, 胡瑞学, 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)

摘要 目的 总结国内针刺临床试验数据缺失报告情况, 并初步探讨缺失数据经二次分析后对原始结论的影响。方法 检索中国知网自 2006 年 1 月至 2015 年 12 月中文发表的针刺随机对照试验 (RCT) 文献, 筛查后计算缺失数据报告率及数据缺失率, 分析数据缺失的原因及意向性分析使用情况; 对纳入研究中有缺失数据的两臂分类变量结局指标研究进行意向性分析 (ITT), 比较分析结果与原文结论的一致性。结果 纳入 3008 篇针刺 RCT 文献, 其中 1184 篇 (39.4%) 研究报告了数据缺失情况。2007 年数据缺失情况报告率有所下降, 但 2006—2015 年间报告率总体呈上升趋势。3008 篇 RCT 报告中 343 篇 (11.4%) 报告了数据缺失原因。对 1184 篇报告数据缺失情况的研究分析显示, 321 篇 (27.1%) 试验报告无缺失数据, 余 863 篇存在数据缺失, 数据缺失率 $\geq 20\%$ 、 $\geq 10\%$ 且 $< 20\%$ 、 $< 10\%$ 的报告分别为 28 篇 (2.4%)、209 篇 (17.6%)、626 篇 (52.9%)。3008 篇纳入报告中仅有 63 篇 (2.1%) 提及了 ITT 分析, 且只有 30 篇 (1.0%) 报告了 ITT 分析结果。对 358 篇报告了分类结局变量的两臂试验数据进行了二次分析, 其中 108 篇 (30.2%) 研究与原始结论不一致; 92 篇 (85.2%) 可能存在假阳性结果, 16 篇 (14.8%) 可能存在假阴性结果。结论 国内针刺临床研究者对缺失数据的报告及其对研究结果产生的影响的重视程度较低, 未采用合理方法处理缺失数据可能会造成假阴性或假阳性的结论。

关键词 针刺; 随机对照试验; 缺失数据; 意向性分析

临床试验过程中, 纳入研究的患者可因不良事件发生、未达到预期疗效、无法耐受干预措施等情况而未完成临床试验的全程观察, 最终成为退出病例; 研究者也可能剔除因病情不断发展不适于继续参与研究或违背临床试验设计的患者; 也有些患者虽按照研究要求进行了治疗, 却由于各种原因无法按时完成随访过程, 造成失访。这几种现象均致使研究者无法得到预期有效的观察数据, 即受试者的数据缺失^[1]。对于缺失数据一般有 3 种方法进行处理: 1) 不纳入含有缺失值的观察资料; 2) 不纳入出现频繁缺失的变量; 3) 用恰当的数据替代缺失数据^[2]。前两种忽视缺失值的方法通常仅采用完整病例进行分析, 只适用于完全随机缺失 (missing completely at random, MCAR) 的情况, 但

当缺失率较高时, 采用此法会损失隐藏信息^[3]。第三种方式即意向性分析 (intention-to-treat analysis, ITT)^[4], 在分析阶段对缺失数据进行数据填补, 将参与随机分组的受试对象的试验数据纳入到所分配组别的疗效统计中, 可减小缺失数据对研究结果造成的影响。

临床随机对照试验虽经严格设计, 但在实施过程中无法避免数据缺失情况的发生^[5-6]。临床研究者普遍存在剔除缺失数据的情况^[7], 造成受试者数据缺失的因素难以控制^[8], 这不但会影响样本的统计, 使统计分析复杂化, 还会使获得的信息比预期方案少, 影响试验结果内部真实性^[9], 同样会使试验结果存在信息偏倚^[10-11]。缺失数据是临床试验实施过程中常见的重要问题, 但目前在临床研究中尚未引起足够的重视^[12], 也鲜有研究系统地分析既往发表的针刺临床试验数据中缺失数据报告的现状及其对研究结论的影响。本研究总结过去

基金项目: 国家自然科学基金 (81673828); 北京中医药大学科研发展基金 (2016-ZXFZJJ-011)

* 通讯作者: jianping_l@hotmail.com

10 年间发表的针刺临床试验中缺失数据报告情况,并初步探讨缺失数据对研究结论的影响。

1 方法

1.1 文献纳入标准

1) 临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究; 2) 治疗组为单独的针刺 (单纯手针或电针) 治疗, 对照组干预措施不限。

1.2 文献排除标准

1) 重复发表的 RCT 研究; 2) 疑似抄袭已发表的研究。

1.3 文献检索策略

检索中国知网 (CNKI) 数据库, 文献来源为 2006 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日发表的针刺 RCT。具体检索策略如下: #1 主题 = 针灸 or 针刺, #2 全文 = 随机, #3 全文 = 脱落 or 失访 or 撤出 or 退出, #4 题目 = 系统综述 or 系统评价 or meta 分析 or 质量评价 or 荟萃分析 or 系统性评价 or 文献评价, #5 #1 不包含 #4, #6 #2 并且 #3 并且 #5。

1.4 资料提取方法

两名研究者根据纳入标准独立进行文献初筛及全文筛查, 之后双方进行核对, 确定纳入研究的文献。对纳入研究的文献进行资料提取, 采集治疗组与对照组的样本量、缺失病例数据以及造成病例数据缺失的原因等信息。

1.5 数据分析方法

计算每年缺失数据报告率, 分析缺失数据报告率的时间变化趋势; 对于报告缺失数据的研究, 通过总缺失数据数与总样本量比值的形式计算总缺失率, 计数缺失率在 $\geq 20\%$ 、 $\geq 10\%$ 且 $< 20\%$ 和 $< 10\%$ 范围内的研究数, 并对各范围内的数据缺失率

进行描述性统计。

对纳入研究中结局指标报告类型为分类变量的两臂试验研究进行二次分析。将缺失数据作为所属组别的无效数据进行数据填充的 ITT 分析, 对于无序分类变量资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, 经统计分析之后, 比较原研究报告结论和 ITT 分析结果之间的差异。统计分析采用 SAS 9.3 软件, 显著性水准取值为 0.05。

2 结果

2.1 纳入文献情况

通过检索共得到 6780 篇文献, 筛除重复发表文献 17 篇、疑似抄袭文献 10 篇, 通过阅读题目和摘要筛除非临床研究报告 401 篇、非 RCT 研究报告 17 篇, 阅读全文筛除治疗组为非单纯针刺治疗的研究 3327 篇, 最终纳入 3008 篇 RCT。其中未报告数据缺失的研究 1824 篇, 未明确报告各组缺失例数无法纳入二次分析的研究 241 篇, 明确报告无数据缺失的研究 321 篇, 报告数据缺失的多臂试验研究 68 篇, 结局报告类型为非分类变量的研究 196 篇, 共 358 篇结局指标报告类型为分类资料的两臂试验被纳入二次分析。

2.2 纳入研究缺失数据报告率

纳入的 3008 篇报告中 1184 篇 (39.4%) 报告了数据缺失情况。图 1 示, 各年份纳入研究的缺失数据报告率为 21.8% ~ 36.3%; 2007—2009 年有所下降, 2010 年开始呈上升趋势, 2015 年达 36.3%。

2.3 针刺临床试验报告的数据缺失原因分析

3008 篇纳入报告中 343 篇 (11.4%) 报告了数据缺失原因, 共 2663 例患者的数据缺失原因包括不明原因退出 (1123 例, 42.2%)、患者或家人

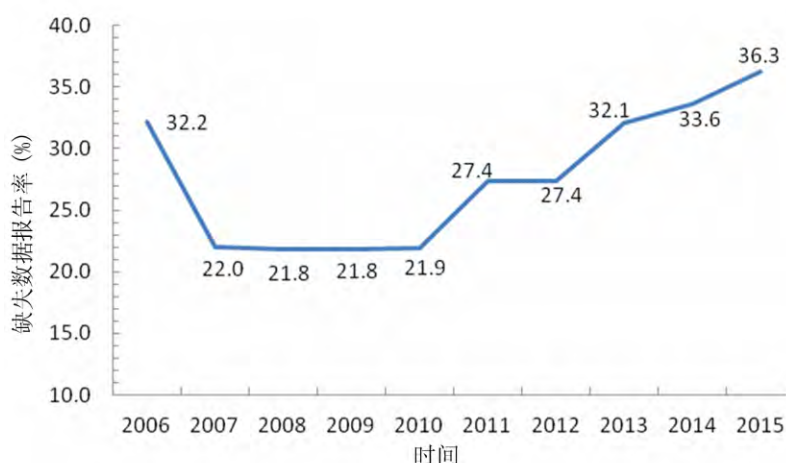


图 1 2006—2015 年 3008 篇针刺 RCT 研究中缺失数据报告率

不合作 (337 例, 12.7%)、同时使用了其他干预措施 (204 例, 7.7%)、发生不良事件 (174 例, 6.5%)、失去联系 (172 例, 6.4%)、难以服从就诊安排 (156 例, 5.9%)、患者自觉疗效不佳 (146 例, 5.5%)、出差或者外地就医 (113 例, 4.2%)、经济原因 (75 例, 2.8%)、以及因惧怕针刺、采样不完整、不良反应或病情好转情况在内的其他原因 (163 例, 6.1%)。

2.4 纳入研究缺失率分析

1184 篇报告数据缺失情况的报告中无数据缺失的 321 篇 (27.1%), 占 3008 篇纳入报告的 10.7%。863 篇存在数据缺失的报告中, 数据缺失率 $\geq 20\%$ 的 28 篇 (2.4%), 数据缺失率为 $\geq 10\%$ 且 $< 20\%$ 的 209 篇 (17.6%), 数据缺失率 $< 10\%$ 的 626 篇 (52.9%), 平均数据缺失率为 7.3%。

2.5 纳入研究对缺失数据处理方式的描述分析

3008 篇纳入报告中 63 篇 (2.1%) 提及了 ITT 分析, 但只有 30 篇 (1.0%) 研究对缺失数据进行了 ITT 分析, 方法包括对二分类变量结局报告的缺失病例以“无效”病例进行填补分析、对连续性变量采用最近一次观察结转法 (last observation carry forward, LOCF) 进行数据填补, 使各组在终点评价疗效时的受试者数与试验开始时保持一致。

2.6 对具有缺失数据的两臂分类结局指标研究的二次分析

纳入二次分析的 358 篇报告共涉及 31 252 例患者, 报告数据缺失的患者 2067 例, 总数据缺失率为 6.6%。表 1 示, 将此 358 篇研究按照不同数据缺失比例 ($\geq 20\%$, $\geq 10\%$ 且 $< 20\%$, $< 10\%$) 分别进行 ITT 分析, 其中分析结果与原研究结论一致的研究共 250 篇 (69.8%), 与原研究报告结论不一致的研究共 108 篇 (30.2%)。108 篇报告中有 92 篇 (85.2%) ITT 分析结果显示两组差异无统计学意义, 而原研究报告差异有统计学意义; 另 16 篇 (14.8%) ITT 分析结果显示两组在某些指标上的疗效方面差异有统计学意义, 而原研究报告

为组间差异无统计学意义。

3 讨论

本研究结果显示, 截止 2015 年针刺 RCT 缺失数据报告率为 36.3%, 且仅有 10.7% 的研究报告无缺失数据情况, 提示国内针刺临床试验数据缺失的情况较为普遍, 但报告率仍然不高。在纳入研究中报告使用 ITT 分析的仅占 1.0%, 多数研究没有明确报告缺失数据的处理方式, 或采用剔除缺失数据的方式进行分析。据 2009 年的研究^[3] 统计显示, 国内的 2235 篇 RCT 论文仅有不到 7% 的 RCT 符合临床随机对照原则, 且国内研究的阳性结果率几乎达到 100%, 而国外发表的针刺研究阳性率不到 60%^[4]。这些一定程度上可反映国内针刺临床研究者对于缺失数据采用正确处理方式的研 究十分有限, 且研究者对缺失数据分析的重视度不高。

本研究结果显示, 358 篇纳入二次分析的研究中有 108 篇 (30.2%) ITT 分析结果与原研究结论不一致, 原始结果可能存在假阴性或者假阳性的错误。缺失数据是导致临床试验统计分析结果出现偏倚的重要因素^[5]。当试验存在数据缺失时, 若仅剔除缺失数据, 则纳入统计分析数据减少, 统计效能随之降低^[6], 所以应根据临床研究以及结局数据特点选择适当的方法进行处理以尽量减小缺失数据对研究的影响。此外, 对缺失数据的处理方法除 ITT 分析外, 还包括其他分析方法, 如敏感性分析、生存分析等, 这些方法均未见在此次所纳入的研究中应用。

国外对缺失数据处理方面的重视较早, 并采用不同的方式对缺失数据进行处理。有研究者^[4] 在 1977 年首次提出了一种有效处理缺失数据的 EM 算法, 1998 年 Schafer^[7] 提出了对多变量缺失值进行多重填补的方法, Porter 等^[8] 人也提出以大样本均数填补缺失值的处理方式, 按照不同缺失数据类型采取不同的处理方式, 使得研究结果更加真实、严谨。对于计数资料的 ITT 方法除本研究提到的作为无效数据进行填充外还包括将试验组和对照组脱落病例视为最佳或最差情况分析^[9], 如将试验组缺失数据作为有效数据, 对照组作为无效数据进行填充的方式, 为深入探讨缺失数据的影响, 可以考虑多种方法结合进行分析。

2013 年就有研究对中文发表的针刺 RCT 研究不完整报告进行过统计^[10], 并从整体方面介绍发表针刺 RCT 研究的不完整缺失数据报告情况, 但

表 1 358 篇针刺 RCT 报告中 ITT 分析结果与原始报告结论的比较 (篇)

数据缺失比例	与原研究结论不一致 文献数	与原研究结论一致 文献数	合计 文献数
$\geq 20\%$	2	7	9
$\geq 10\%$ 且 $< 20\%$	32	70	102
$< 10\%$	74	173	247
合计	108	250	358

注: RCT, 随机对照试验; ITT, 意向性分析

该研究未详细分析缺失数据报告率的时间变化趋势、数据缺失具体原因以及缺失数据对研究结论的影响程度。本研究作为探索性研究只检索了 CNKI 单个数据库以及近 10 年发表的针刺 RCT 报告, 未全面了解中文各数据库发表针刺临床研究的报告情况, 且因各研究的计量资料的原始数据无法准确获得, 无法选择 LOCF 法或选择均值填充的方法进行分析, 尚需进一步进行完善。

综上所述, 国内针刺临床研究者对缺失数据的报告及其对研究结果产生的影响的重视程度不高, 未采用合理方法处理缺失数据可能会造成假阴性或假阳性的结果, 从而得出错误的结论, 应引起研究者的足够重视。建议在试验进行之初, 研究者对样本量进行估算时需考虑可能存在数据缺失, 故而适当增加样本量; 试验实施过程中研究者应严格遵循纳入与排除标准进行患者招募, 并提前告知患者试验研究细节, 签署知情同意书, 尽量避免患者因不合作、自行选择其他干预措施等情况而出现被剔除的情况, 尽量减少因时间安排、就医距离、经济原因等客观条件导致的受试者脱落、失访情况; 在数据的分析阶段, 应对缺失数据进行 ITT 分析, 在试验各个阶段(设计、实施、统计)均应当重视报告受试者缺失并分析对结果的影响。

参考文献

- [1] 高海威. 中医药临床研究中缺失数据处理方法探讨[J]. 广州: 广州中医药大学, 2012: 4-7.
- [2] 唐健元, 杨志敏, 杨进波, 等. 临床研究中缺失值的类型和处理方法研究[J]. 中国卫生统计, 2011, 28(3): 338-343.
- [3] 张抗, 李文元, 冯硕, 等. 临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1204-1207.
- [4] KRISTINA U, WINDELER W. Intention-to-treat: methods for dealing with missing values in clinical trials of progressively deteriorating diseases[J]. Stat Med, 2001, 20(24): 3931-3946.
- [5] CRUTZEN R, VIECHTBAUER W, KOTZ D, et al. No differential attrition was found in randomized controlled trials published in general medical journals: a meta-analysis[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(9): 948-954.
- [6] FLYER P, HIRMAN J. Missing data in confirmatory clinical trials[J]. J Biopharm Stat, 2009, 19(6): 969-979.
- [7] DUMVILLE JC, TORGERSON DJ, HEWITT CE. Research methods: Reporting attrition in randomised controlled trials[J]. BMJ, 2006, 332(7547): 969-971.
- [8] NORQUIST BM, GOLDBERG BA, MATSEN FA. Challenges in evaluating patients lost to follow-up in clinical studies of rotator cuff tears[J]. J Bone Joint Surg Am, 2000, 82(6): 838-842.
- [9] SCHULZ KF, GRIMES DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward[J]. Lancet, 2002, 359(9308): 781-785.
- [10] YAN X, LEE S, LI N. Missing data handling methods in medical device clinical trials[J]. J Biopharm Stat, 2009, 19(6): 1085-1098.
- [11] MURRAY DW, BRITTON AR, BULSTRODE CJ. Loss to follow-up matters[J]. J Bone Joint Surg Br, 1997, 79(2): 254-257.
- [12] LITTLE RJ, D'AGOSTINO R, COHEN ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials[J]. New Eng J Med, 2012, 367(14): 1355-1360.
- [13] WU TX, LI YP, BIAN ZX, et al. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized?[J]. Trials, 2009, 10: 46. doi: 10.1186/1745-6215-10-46.
- [14] ANDREW J, VICKERS MA. Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemesis trials[J]. J R Soc Med, 1996, 89(6): 303-311.
- [15] 陈渊成, 张箐. 确证性临床试验中数据缺失的处理指南[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(7): 732-736.
- [16] DEMPSTER AP, LAIRD NM, RUBIN DB. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm[J]. J Roy Stat Soc, 1977, 39(1): 1-38.
- [17] SCHAFFER JL, OLSEN MK. Multiple imputation for multivariate missing-data problems: a data analyst's perspective[J]. Multi Beh Res, 1998, 33(4): 545-571.
- [18] PORTER JR, COSSMAN RE, JAMES WL. Research note: imputing large group averages for missing data, using rural-urban continuum codes for density driven industry sectors[J]. J Pop Research, 2009, 26(3): 273-278.
- [19] GAMBLE C, HOLLIS S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in a binary meta-analysis[J]. J Clin Epidemiol, 2005, 58(6): 579-588.
- [20] 王禹毅. 中文期刊针刺随机对照试验文献计量研究和阳性结果影响因素探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

Current Status of Missing Data in Domestic Acupuncture Clinical Trial Reports and Its Influence on Research Conclusions

LI Xinlin, CAO Huijuan, ZHANG Yajing, HU Ruixue, LIU Jianping

(Evidence-based Medicine Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029)

ABSTRACT Objective To summarize the missing data in domestic acupuncture clinical trial reports, and to briefly explore the impact of missing data on the original conclusion after secondary analysis. **Methods** The researchers searched the literature in CNKI about randomized controlled trials (RCT) of acupuncture published from January 2006 to December 2015. After the screening, the missing data reporting rate and data missing rate were calculated, the reasons for data missing and the use of intention to treat (ITT) analysis were analyzed. ITT analysis was performed on the outcomes of two-arm categorical variables with missing data in the included study, and the results were compared with the original conclusions. **Results** A total of 3008 acupuncture RCTs were included, of which 1184 (39.4%) reported missing data. The report rate of missing data in the year 2007 decreased, but there was a rise tendency as a whole from 2006 to 2015. Totally 3008 RCT reports contained 343 (11.4%) with the cause of missing data reporting. According to the analysis of the missing data in 1184 reports, there are no missing data in 321 (27.1%) RCT reports, and there are missing data in 863 reports. There are respectively 28 (2.4%), 209 (17.6%), and 626 (52.9%) reports with data missing rates of $\geq 20\%$, $\geq 10\%$ and $< 20\%$, and $< 10\%$. Of the 3008 included reports, only 63 (2.1%) mentioned ITT analysis, and only 30 (1.0%) reported ITT analysis results. A secondary analysis was performed on 358 two-arm trial data that reported categorical outcome variables, of which the conclusions of 108 (30.2%) were inconsistent with the original ones; 92 (85.2%) may have false positive results, 16 (14.8%) may have false negative results. **Conclusion** Clinical acupuncture researchers in China have paid less attention to missing data reporting and the consequential impacts on trial results. Failure to use reasonable methods to deal with missing data may lead to false negative or false positive conclusions.

Keywords acupuncture; randomized controlled trial (RCT); missing data; intention to treat (ITT) analysis

(收稿日期: 2017-11-13; 修回日期: 2018-01-08)

编辑: 焦爽



现代化煎药配建服务中心

——专业、全方位的服务模式 150余家机构的安心选择

深度融合2大网络:

互联网+物联网

紧密连接4大群体:

中医组织、饮片企业、患者、监管单位

智能控制7大环节:

接单和打码 → 调剂与复核 → 饮片浸泡

物流配送 ← 膏方制作 ← 汤剂包装 ← 饮片煎煮



扫描二维码, 更多精彩等着您

北京东华原医疗设备有限公司

咨询热线: 400-888-0258 / 800-810-0359

官方网站: <http://www.donghuayuan.com>

