

· 计算机应用 ·

基于限制性平均生存时间非比例风险模型简介及 SAS 实现

陆贝尔¹ 缪鹏程² 马溶基² 陈华玲² 钱永康² 陈炳为^{2△}

【摘要】目的 介绍基于限制性平均生存时间(restricted mean survival time, RMST)的思想构建非比例风险模型及其 SAS 软件实现。方法 以肺癌临床试验数据为实例,先进行比例风险假定的检验,再利用 LIFETEST、RMSTREG 在非比例风险生存数据模型下进行分析。结果 通过 LIFETEST 程序可对 RMST 进行组间非参数比较,RMSTREG 程序可拟合线性或对数 RMST 回归模型,旨在研究 RMST 和自变量之间的关系,从而获得组间比较的预期寿命差或预期寿命比的统计效应量。结论 当比例风险假定不成立时,风险比(hazard ratio, HR)难解释其临床意义,RMST 可以作为 HR 的替代方法之一。基于 RMST 统计量的假设检验与统计效应量为非比例风险的生存数据提供了一种统计分析方法。

【关键词】 限制性平均生存时间 非比例风险模型 RMST 回归 预期寿命差 预期寿命比

【中图分类号】 R195.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.05.027

生存数据分析需同时考虑事件结局与生存时间,被广泛运用于医学领域随访研究中。风险比(hazard ratio, HR)是衡量生存数据两组间差异常用的指标,但在 Cox 回归模型计算 HR 时需满足比例风险(proportional hazards, PH)假定,即 HR 不随时间发生变化。在实际的随访研究中,常会遇到各种不满足 PH 假定的情形,主要有三种类型^[1]:①交叉:两组或多组生存曲线存在交叉;②延迟效应:早期两组 HR 接近于 1,到后期 HR 增大;③递减效应:前期 HR 较大,后期 HR 递减并接近于 1。

对于 PH 假定判定的方法主要有图示法与假设检验法。图示法:①生存曲线图:分类因素下的不同组别生存曲线存在明显交叉,可认为 PH 假定不成立。② $\ln[-\ln(S(t))]$ 图:以 $\ln(t)$ 为横坐标,如果不同组别的 $\ln[-\ln(S(t))]$ 曲线存在明显交叉,则认为不满足 PH 假定。假设检验法:①协变量与时间函数的交互作用:将协变量、协变量与 $\ln(t)$ 的交互作用引入 Cox 回归模型,如果交互作用存在统计学意义,则认为 PH 假定不满足。②ZPH 检验法:如果 PH 假定满足,则 Cox 回归模型中 Schoenfeld 残差与时间无关。因此检验残差和生存时间的秩次间的相关性,如果两者间存在相关性,则 PH 假定不满足。

当 PH 假定不成立时,HR 很难解释其临床意义^[2-3],无法对患者的生存情况做出直观的解释,此时不适合把它当作评价指标^[4-5]。另外,由于随访中删失的存在和随访时间受限,平均生存时间和中位生存时间这类无需满足 PH 假定且解释性较好的指标在临床实践中的应用也是有限的^[6]。

为解决上述问题,限制性平均生存时间(restricted mean survival time, RMST)可以作为 HR 的替代方法之一^[4-5, 7]。从 SAS/STAT 15.1 开始,利用 LIFETEST 程序中的 RMST 选项对 RMST 进行组间比较,同时给出了新的 RMSTREG 程序以拟合 RMST 回归模型,并计算组间比较的预期寿命差(life expectancy difference, LED)或预期寿命比(life expectancy ratio, LER)。本文旨在结合实例介绍 SAS 软件中 LIFETEST、RMSTREG 在非比例风险生存数据分析中的实现。

原理与方法

1. RMST 定义

限制性平均生存时间被定义为生存曲线在某个时间点 $\tau(0 < \tau < \infty)$ 时曲线下的面积^[7-8],即平均的生存时间,平均生存时间越长则说明治疗效果越好。该方法不依赖于 PH 假定,在发生终点事件前将风险转换为时间尺度,直观且解释性强,可以作为传统风险预测的延伸,以加强临床实践中的风险沟通^[9-10]。它与中位生存时间不同,在删失情况下也是可以估计的。

试验组与对照组的 RMST 之差(LED)和试验组与对照组的 RMST 之比(LER)能够作为衡量治疗效果的绝对指标和相对指标,可以解释为由于干预导致的预期寿命的绝对或相对延长(或损失)^[11]。

假设 T 为生存时间, τ 为预先指定的兴趣时间点,使得 $\Pr(T \geq \tau)$ 大于 0,限制生存时间(restricted survival time)为 $R = \min(T, \tau)$, R 的期望值即为 RMST, $RMST(\tau) = E(R) = E[\min(T, \tau)]$ 。它也可以通过指定时间段 $[0, \tau]$ 的生存曲线下的面积 $RMST(\tau) =$

$$\int_0^{\tau} S(t) dt, RMST(\tau) \text{ 的估计值为 } \widehat{RMST}(\tau) = \int_0^{\tau} \widehat{S}(t) dt,$$

1.上海市宝山区疾病预防控制中心(201901)

2.东南大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

△通信作者:陈炳为, E-mail: drchenbw@126.com

$\widehat{S}(t)$ 是 Kaplan-Meier 法估计下的生存函数。

限制性平均损失时间 (restricted mean time lost, RMTL) 被定义为截止到某一时间 τ 的生存函数曲线“上方”的面积,表示患者在限制时间点内因兴趣事件而损失的平均寿命^[12],通常用 $\widehat{RMTL}(\tau) = \tau - \widehat{RMST}(\tau)$ 来表示。

2. RMST 的组间比较

设 K 为组数, $S_k(t)$ 是第 k 个组的生存函数 ($k=1, \dots, K$)。假设 τ 是预先指定的兴趣时间点,并且 $S_k(\tau) > 0$ 。 $\widehat{RMST}(\tau) = [\widehat{RMST}_1(\tau), \widehat{RMST}_2(\tau), \dots, \widehat{RMST}_K(\tau)]^T$ 为 RMST 的估计向量, $\widehat{\Sigma}$ 表示 $\widehat{RMST}(\tau)$ 估计的协方差矩阵。 D 是 $(K-1) \times K$ 的矩阵,它的第 j 行为 $e_j - e_{j+1}$, e_j 是第 j 行元素为 1 其余元素都为 0 的 K 阶列向量。此时 χ^2 统计量:

$$\chi^2 = [\widehat{RMST}(\tau)]^T D^T (D \widehat{\Sigma} D^T)^{-1} D \widehat{RMST}(\tau)$$

在原假设 H_0 下,该检验统计量近似服从自由度为 $D \widehat{\Sigma} D^T$ 的 χ^2 分布。

3. 回归模型

T_i 是第 i 个个体的事件时间变量,特定个体的 RMST 在 τ 的限制下被定义为 $RMST_i(\tau) = E[\min(T_i, \tau)]$,对应的协变量为 x_i ,通过广义线性模型建模 $g[RMST_i(\tau)] = x_i' \beta$ 。其中 $g(\cdot)$ 为链接函数,对应的链接函数有自然对数链接与恒等链接,其对应的回归系数为两组 RMST 的相对差值与绝对差值的效应量。如果 x 为两分类的影响因素(如 0 为对照,1 为试验组),在模型为 $\log[RMST_i(\tau)] = x_i' \beta$,则回归系数 e^β 为两组 RMST 的比值(LER);如果采用模型 $RMST_i(\tau) = x_i' \beta$,则回归系数为两组 RMST 的差值(LED)。

RMST 的回归建模基于伪值回归法(pseudo-value regression)^[13]或逆概率删失加权法(inverse probability censoring weighting, IPCW)^[14]。

实例分析与 SAS 实现

1. 数据来源及 PH 假定的检验

数据来源于 Kalbfleisch 和 Prentice^[15] 的退伍军人管理局肺癌临床试验。在这项试验中,患有肺癌晚期无法手术的 137 例男性受试者被随机分配到对照组(标准化疗法,69 例)和试验组(测试化疗法,68 例)中。数据的变量包含生存时间(time:天)、删失变量(status)、治疗方式(therapy)、细胞类型(cell)、先前治疗(prior)、年龄(age)、病程(duration:月)和 Karnofsky 功能状态评分(Kps)。

先利用 Kaplan-Meier 法估计两组生存曲线,对照组与试验组的生存曲线存在交叉,如图 1 所示。进一步利用 SAS 的 PHREG 程序进行 ZPH 检验,表 1 结果

表明:Kps、Age 与 Prior 变量对应的 P 值均小于 0.05,因此,认为该生存数据不满足 PH 假定。

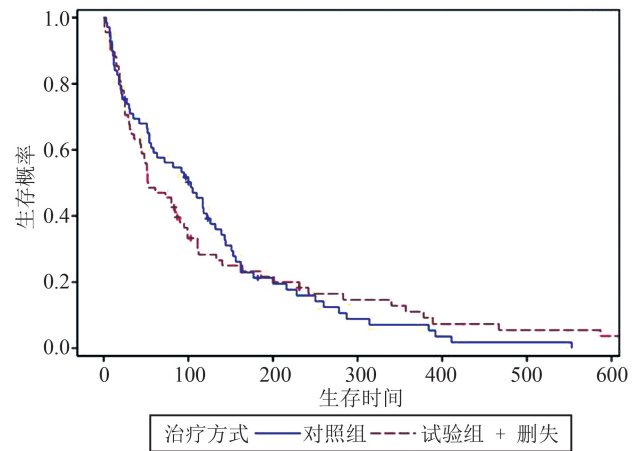


图 1 肺癌患者对照组与试验组的生存曲线比较

表 1 COX 回归模型各变量的 ZPH 检验

预测变量	相关性	χ^2 值	P 值
Karnofsky 功能状态评分	0.31	13.25	0.0003
病程	0.15	2.95	0.0858
年龄	0.19	5.46	0.0194
先前治疗	-0.18	4.56	0.0328
细胞类型			
鳞状细胞			
腺细胞	0.15	3.18	0.0745
大细胞	0.17	4.13	0.0421
小细胞	0.02	0.05	0.8222
治疗方式	0.02	0.09	0.7583

2. RMST 的组间比较

LIFETEST 过程主要是估计生存函数、比较两个或多组生存曲线的过程, RMST 组间的比较也可通过此过程进行分析。程序如下:

```
PROC LIFETEST DATA = Lung PLOTS = ( RMST
RMTL S) RMST RMTL MAXTIME = 600;
```

```
TIME Time * Status(0);
```

```
STRATA Therapy;
```

```
RUN;
```

语句中添加 RMST 和 RMTL 选项,分别估计限制性平均生存时间和限制性平均损失时间,参数 TAU 为指定 RMST 或 RMTL 估计中的截断时间点 τ ,默认为最大观察时间,当利用 STRATA 指定分层因素时 TAU 值默认为每个分层中最大观察时间中的最小值。

STRATA 指定分组变量,对每个组估计生存函数、RMST,并进行组间比较。对于多个组别可加上 ADJ=选项进行多重比较,对应的方法有 BONFERRONI、DUNNETT、SIDAK 等。

图 2 与图 3 为给定不同兴趣时间 τ 时,两组对应的 RMST 与 RMTL 曲线。图 2 中,开始时对照组的 RMST 估计值大于试验组,但是大约在 $\tau = 517.03$ 时,试验组的 RMST 估计值等于对照组,往后的时间里试验组的 RMST 估计值都大于对照组。图 3 中,试验组与对照组的 RMTL 曲线变化趋势相似,开始时试验组的 RMTL

估计值较高,但是大约在 $\tau=517.03$ 时,对照组的 RMST 估计值等于试验组,往后的时间里对照组的 RMST 估计值都大于试验组。上述程序中不指定 τ 值,两组最长随访时间的较小值为默认的 τ 值,此时 $\tau=553$ 天。如果感兴趣的时间点为 180 天,将程序中的 RMST 后加上“(TAU=180)”,可以得到两组 RMST 的比较。(表 2)

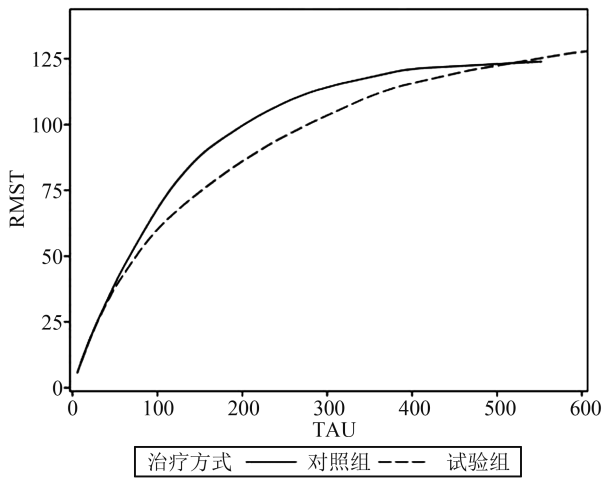


图 2 对照组和试验组的 RMST 曲线

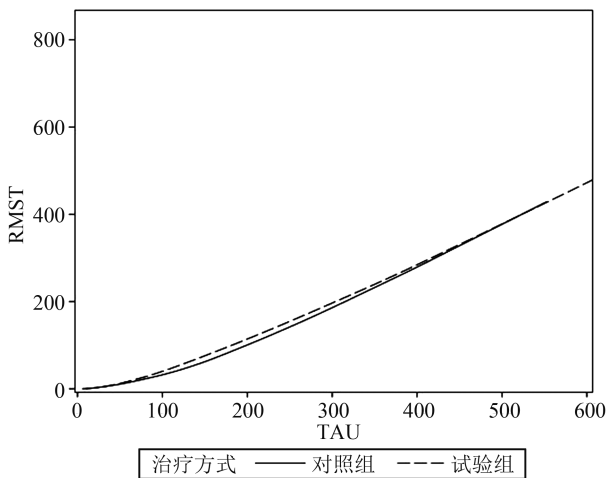


图 3 对照组和试验组的 RMTL 曲线

表 2 不同治疗方式在 $\tau=553$ 或 180 天时的 RMST 两组间比较

τ	治疗方式	RMST 估计值	标准误	χ^2 值	P 值
553	对照组	123.93	14.84	0.00	0.9557
	试验组	125.27	18.93		
180	对照组	95.37	7.95	1.50	0.2199
	试验组	81.61	7.92		

表 2 结果表明:在 τ 取 553 天,对照组与试验组的 RMST 分别为 123.93 天与 125.27 天,两组间的差异无统计学意义;在 τ 取 180 天,对照组与试验组的 RMST 分别为 95.37 天与 81.61 天,两组间的差异无统计学意义。

3. RMST 回归模型

与 log-rank 检验类似, RMST 仅得到两组间比较的结果,并不能得到组间关于 RMST 的效应量,可以进一步采用 RMST 回归分析获得。RMST 回归不仅可以获得相应的效应量,还可以考虑控制其他因素下的效应量或考虑交互作用,在 SAS 中采用 RMSTREG 过程进行分析。程序如下:

```
PROC RMSTREG DATA=Lung TAU=180;
  CLASS Cell Therapy Prior;
  MODEL Time * Status(0)= Cell Prior Age Duration Kps Therapy / LINK= LOG METHOD=PV;
  LSMEANS Therapy / DIFF CL ILINK ADJUST=BON;
RUN;
```

此处假定兴趣时间 τ 取 180 天,否则默认为 553 天。MODEL 语句中选项 LINK = LINEAR | LOG 分别对应线性链接和对数链接,默认为对数链接;METHOD=PV | IPCW 指定估计方法分别为伪值回归和逆概率删失加权,默认为伪值回归。

表 3 给出了不考虑其他因素,与考虑控制细胞类型、先前治疗、年龄、病程和 Karnofsky 功能状态评分因素后,治疗方式的不同效应量的值(LER 与 LED)。当模型为对数线性模型时,可通过 ESTIMATE ' control vs test ' Therapy -1 1/ EXP 语句计算回归系数的指数值,指数值为试验组与对照组的预期寿命比(RMST 之比,LER)。表 3 结果表明:不控制与控制其他因素时,模型对应的 LER 及 95% CI 分别为 0.86 (0.67, 1.10) 与 0.85 (0.70, 1.03),两者结果一致,均表明两组的差异无统计学意义。当模型为线性模型时,回归系数为试验组与对照组的预期寿命差(RMST 之差,LED),未校正与校正其他因素时,模型对应的 LED 及 95% CI 分别为 -13.75 (-35.74, 8.24) 与 -13.13 (-30.23, 3.97),均表明两组的差异无统计学意义。

表 3 在 $\tau=180$ 天时的两组 RMST 估计值的预期寿命比与预期寿命差

链接函数	模型	回归系数	标准误	χ^2 值	P 值	效应量及 95% CI		
						LER(LED)	下限	上限
对数模型	未校正	-0.16	0.13	1.48	0.2236	0.86	0.67	1.10
	校正	-0.16	0.10	2.72	0.0993	0.85	0.70	1.03
线性模型	未校正	-13.75	11.22	1.50	0.2203	-13.75	-35.74	8.24
	校正	-13.13	8.72	2.27	0.1323	-13.13	-30.23	3.97

* 对数模型的效应量为 LER;线性模型的效应量 LED。

通过 LSMEANS 语句可以给出控制混杂因素后的 RMST。以下仅考虑线性回归模型,对照组与试验组的 RMST 校正值及 95% CI 分别为 96.50 (83.24, 109.77) 及 83.37 (71.40, 95.34)。当变量存在多个水平且差异有统计学意义时,需要进行事后的多重比较。

表 4 控制混杂因素后四种细胞 RMST 两两比较的 LED 及其 Bonferroni 校正的 95% CI

不同肿瘤间	LED 估计值	标准误	z 值	P 值	校正 P	校正 95% CI	
						下限	上限
腺细胞 vs 大细胞	-46.76	11.14	-4.20	<0.0001	0.0002	-76.16	-17.36
腺细胞 vs 小细胞	-0.71	10.18	-0.07	0.9441	1.0000	-27.56	26.13
腺细胞 vs 鳞状细胞	-38.75	12.30	-3.15	0.0016	0.0097	-71.19	-6.31
大细胞 vs 小细胞	46.05	12.50	3.69	0.0002	0.0014	13.08	79.02
大细胞 vs 鳞状细胞	8.01	13.58	0.59	0.5553	1.0000	-27.82	43.84
小细胞 vs 鳞状细胞	-38.04	12.98	-2.93	0.0034	0.0203	-72.28	-3.79

表 4 结果表明:控制其他因素后,腺细胞与大细胞的预期寿命差为-46.76,其校正的 95% CI 为(-76.16, -17.36),两组间的差异有统计学意义,即大细胞的 RMST 大于腺细胞。同时,大细胞的 RMST 大于小细胞,鳞状细胞的 RMST 大于小细胞和腺细胞。

讨 论

在临床治疗试验中,由于延迟效应、治愈率、交叉危险或这些现象的混合,观察到的数据会出现不满足 PH 假定的情况。RMST 为临床试验的生存数据提供了一种具有临床意义且易于解释的测量方法,与依赖 PH 假定的 Cox 回归及对数秩检验不同的是,它在非比例风险的情况下也相对稳健^[9]。在进行 RMST 分析之前,需要预先指定时间,并且应该根据分析目标和有意义的解释而决定如何进行分析。

对于 RMST 在 SAS/STAT 15.1 中 LIFETEST 进行组间 RMST 的非参数比较,它能够估计出各组在预先指定的时间点的 RMST 值,并比较各组间的 RMST 是否存在差异,但无法得到组间差值的统计量。而 RMSTREG 过程可以考虑多因素的分析,根据广义线性建模技术直接对 RMST 进行回归建模,通过线性和对数线性函数链接 RMST 与因素间的关系,从而获得预期寿命差或预期寿命比的统计效应量^[11]。同时,在 RMST 回归模型中可以考虑因素间的交互作用,在本例中,考虑处理方式与细胞类型间的交互作用,线性模型与对数模型中交互项假设检验的 P 值分别为 0.5136 和 0.7386,两个变量无交互作用。

目前,MedCalc、R 语言和 STATA 等统计软件也可以实现 RMST 方法。在 MedCalc 软件中,可以在 Kaplan-Meier 生存分析对话框中勾选 RMST 选项,计算出各组 RMST 的估计值、标准误和 95% CI 以及组间 RMST 的差值、差值的 95% CI 和 P 值,该方法操作简单,但是只能比较组间 RMST 值的差异,功能较为单

如对于细胞类型,模型中的 $P < 0.001$,四种细胞的均数不全相等,加上“LSMEANS Cell / DIFF CL ADJUST = BON;”语句可以获得控制混杂因素后,四种细胞校正 RMST 两两比较的 LED 及其 Bonferroni 校正的 95% CI,如表 4 所示。

一,且不能产生图形进行直观地对比。在 R 语言中,包“survRM2”可用于计算 RMST,可以获得各组 RMST、RMTL 的估计值、标准误和 95% CI 以及三种组间统计效应量(即 RMST 的差值、RMST 的比值和 RMTL 的比值)的估计值、95% CI 和 P 值,还能够拟合线性或对数 RMST 回归模型,能同时输出线性和对数模型的结果,但是对数模型的估计仅采用 PV 估计方法,在多组数据中不能实现多重比较。在 STATA 中,可用的命令有 strmst2 和 strmst2pw,该命令输出结果的形式与 R 语言中“survRM2”包相似,都较易上手操作。

参 考 文 献

- [1] 刘宏,许燕波,何雪心. 非比例风险模型生存分析方法的选择及应用[J]. 中国卫生统计,2020,37(1): 127-131.
- [2] Huang B, Kuan PF. Comparison of the restricted mean survival time with the hazard ratio in superiority trials with a time-to-event end point[J]. Pharmaceutical Statistics,2018,17(3): 202-213.
- [3] Trinquart L, Jacot J, Conner SC, et al. Comparison of Treatment Effects Measured by the Hazard Ratio and by the Ratio of Restricted Mean Survival Times in Oncology Randomized Controlled Trials[J]. Journal of Clinical Oncology,2016,34(15): 1813-1819.
- [4] Uno H, Wittes J, Fu H, et al. Alternatives to Hazard Ratios for Comparing the Efficacy or Safety of Therapies in Noninferiority Studies[J]. Annals of Internal Medicine,2015,163(2): 127-134.
- [5] Uno H, Claggett B, Tian L, et al. Moving Beyond the Hazard Ratio in Quantifying the Between-Group Difference in Survival Analysis [J]. Journal of Clinical Oncology,2014,32(22): 2380-2385.
- [6] Saad ED, Zalcberg JR, Péron J, et al. Understanding and Communicating Measures of Treatment Effect on Survival: Can We Do Better? [J]. JNCI: Journal of the National Cancer Institute,2018,110(3): 232-240.
- [7] Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome [J]. BMC Med Res Methodol, 2013,13: 152.
- [8] Zhao L, Claggett B, Tian L, et al. On the restricted mean survival

- time curve in survival analysis[J]. *Biometrics*, 2016, 72(1): 215-221.
- [9] 杨紫荆, 吕晶晶, 侯雅文, 等. 限制平均生存时间在临床随访研究中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(2): 247-250.
- [10] Staerk L, Preis SR, Lin H, et al. Novel Risk Modeling Approach of Atrial Fibrillation With Restricted Mean Survival Times[J]. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2020, 13(4): e005918.
- [11] Dehbi HM, Royston P, Hackshaw A. Life expectancy difference and life expectancy ratio: two measures of treatment effects in randomised trials with non-proportional hazards[J]. *BMJ*, 2017, 357: j2250.
- [12] Zhao L, Tian L, Claggett B, et al. Estimating Treatment Effect With Clinical Interpretation From a Comparative Clinical Trial With an End Point Subject to Competing Risks[J]. *JAMA Cardiology*, 2018, 3(4): 357-358.
- [13] Andersen PK, Hansen MG, Klein JP. Regression Analysis of Restricted Mean Survival Time Based on Pseudo-Observations[J]. *Lifetime Data Analysis*, 2004, 10(4): 335-350.
- [14] Tian L, Zhao L, Wei LJ. Predicting the restricted mean event time with the subject's baseline covariates in survival analysis[J]. *Biostatistics*, 2014, 15(2): 222-233.
- [15] Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data (2nd)* [M]. New York: John Wiley & Sons, 2002.
- (责任编辑: 邓妍)

(上接第 752 页)

- [18] Zheng X, Zhu W, Zhao H, et al. Employee well-being in organizations: Theoretical model, scale development, and cross-cultural validation[J]. *Journal of Organizational Behavior*, 2015, 36(5): 621-644.
- [19] 周浩, 龙立荣. 共同方法偏差的统计检验与控制方法[J]. *心理科学进展*, 2004(6): 942-950.
- [20] 吴艳, 温忠麟. 结构方程建模中的题目打包策略[J]. *心理科学进展*, 2011, 19(12): 1859-1867.
- [21] Yu M, Yang S, Qiu T, et al. Moderating role of self-esteem between perceived organizational support and subjective well-being in Chinese nurses: A cross-sectional study[J]. *Frontiers in psychology*, 2019, 10: 2315.
- [22] 陈娜. 外包行业招聘岗位员工工作幸福感、组织支持感和心理资本关系[J]. *中国健康心理学杂志*, 2020, 28(7): 1033-1038.
- [23] 尹小金, 姜玉波, 李俊. 高承诺人力资源管理对员工工作幸福感的影响研究: 基于社会交换理论的视角[J]. *中国劳动*, 2019(1): 59-68.
- [24] 刘玉新, 朱楠, 陈晨, 等. 员工何以蓬勃旺盛? 影响工作旺盛感的组织情境与理论模型[J]. *心理科学进展*, 2019, 27(12): 2122-2132.
- (责任编辑: 邓妍)

(上接第 756 页)

参 考 文 献

- [1] 抗肿瘤药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)[J]. *中国新药与临床杂志*, 2008(6): 466-478.
- [2] Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(7): 1404-1411.
- [3] 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): 338-341+343.
- [4] 武建虎, 贺佳, 贺宪民, 等. 多变量缺失数据的不同处理方法及分析结果比较[J]. *第二军医大学学报*, 2004(9): 1013-1016.
- [5] Finkelstein DM. A proportional hazards model for interval-censored failure time data[J]. *Biometrics*, 1986, 42(4): 845-854.
- [6] Pan W. A multiple imputation approach to Cox regression with interval-censored data[J]. *Biometrics*, 2000, 56(1): 199-203.
- [7] Zhang C, WU Y, YIN G. Restricted mean survival time for interval-censored data[J]. *Stat Med*, 2020, 39(26): 3879-3895.
- [8] Jiang S, Swanson D, Betensky R A. Estimation of the censoring distribution in clinical trials[J]. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2021, 23: 100842.
- [9] Bender R, Augustin T, Blettner M. Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models[J]. *Statistics in Medicine*, 2005, 24(11): 1713-1723.
- [10] Stavseth MR, Clausen T, Røislien J. How handling missing data may impact conclusions: A comparison of six different imputation methods for categorical questionnaire data[J]. *Sage Open Medicine*, 2019, 7.
- [11] 王可, 杨弘, 田晶, 等. 基于 Monte Carlo 模拟的完全随机缺失数据处理方法效果比较[J]. *中国卫生统计*, 2020, 37(2): 298-301.
- (责任编辑: 邓妍)