

限制平均生存时间回归分析及其 SAS 实现*

李 宣¹ 倪 颖¹ 于 涵² 赵锦华¹ 王健平¹ 王柯云¹ 宋德胜³ 崔 壮¹ 刘媛媛¹ 李长平^{1△}

【摘要】目的 针对生存数据不满足比例风险(proportional hazards, PH)假定且存在删失的情况,介绍限制平均生存时间(restricted mean survival time, RMST)回归的原理及其 SAS 实现。通过实例,探讨 RMST 回归模型在生存分析中的应用。**方法** 运用 RMSTREG 过程对两项随访数据进行 RMST 回归模型的实例分析,分别使用伪值回归(pseudo-value regression)和逆概率删失加权估计(inverse probability censoring weighting estimation, IPCW)拟合生存资料并进行统计推断。**结果** 删失同质时,宜采用伪值回归或标准 IPCW 法;删失不同质时,宜采用伪值回归或分组权重 IPCW 法。不同删失情况下,伪值回归与 IPCW 法的 RMST 估计结果相近,但预后因素结果可能存在差异。**结论** 在生存数据不满足 PH 假定且有删失时, RMSTREG 过程可以实现不同情况下的 RMST 效应估计。在实践中,可以作为 Cox 比例风险模型的替代或补充。

【关键词】 限制平均生存时间 限制平均生存时间回归分析 生存分析

【中图分类号】 R195.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.06.026

使用 Cox 比例风险模型或 log-rank 检验的前提是生存资料满足比例风险(proportional hazards, PH)假定^[1-2],即协变量对生存率的影响不随时间的改变而改变,其风险比值为固定值。但在实践中,生存资料常常不满足 PH 假定,在这一情况下,可以采用一些方法来解决这类问题,但是不同的方法有各自的局限性:①分层 Cox 模型^[3],要求每一层内仍然保持 PH 假定;②时依 Cox 模型^[4],结果的可解释性差;③比例优势模型^[5],需要满足比例优势假定,或称平行性假定;④加速失效时间模型^[6],要求生存数据满足特定分布(如指数分布、威布尔分布等);⑤加性风险回归模型^[7],不能提供相对风险的估计值。而与上述五种方法相比,限制平均生存时间(restricted mean survival time, RMST)回归分析不仅适用于不满足 PH 假定的生存数据,且对数据分布不做要求,除此之外,还可以提供到预先设置的感兴趣的时间点 τ 时刻之内的整个生存曲线的总结^[8],并且相比于平均生存时间,在生存资料存在删失的情况下依然可以进行有效的估计, RMST 的定义是研究对象到 τ 时刻内的平均生存时间^[9-10]。总之, RMST 回归在不满足 PH 假定或生存资料有删失的情况下,可以实现不同情况下的 RMST 效应估计,不失为一种稳健的生存分析方法^[11]。

SAS 中 RMSTREG 的基本原理是通过使用广义线性建模技术建立 RMST 回归模型来实现 RMST 估计。本文将基于该原理,采用 SAS 9.4 软件的 RMSTREG 过程,介绍如何使用伪值回归(pseudo-value regression)和逆概率删失加权估计(inverse probability

censoring weighting estimation, IPCW)法来拟合对数和线性模型并进行基于模型的推断,为后续研究提供参考。

原理与方法

1. RMST 的定义

设 T 是个体的生存时间,则生存函数定义为: $S(t) = \Pr(T \geq t)$ 。假设 τ 是预先指定的感兴趣的时间点, R 是 T 和 τ 的较小值: $R = T \wedge \tau = \min(T, \tau)$, 则 RMST 定义为 R 的期望值: $RMST(\tau) = E(R) = E[\min(T, \tau)]$, 它可以通过在 $[0, \tau]$ 间的生存曲线下的面积来计算: $RMST(\tau) = \int_0^{\tau} S(u) du$ 。

2. RMSTREG 的基本原理

设 D_i 为第 i 个观测的响应变量 ($i = 1, \dots, n$)。 x_i 是独立同分布的协变量向量。 D_i 的期望值 μ_i 与协变量的关系可表示为: $\mu_i = x_i' \beta$, β 是未知的参数向量,其中包括截距项。在此基础上考虑广义线性模型^[6], μ_i 通过单调可微函数 $g(\cdot)$ 与线性预测值相连接: $g(\mu_i) = x_i' \beta$ 。

设 T_i 为第 i 个对象的生存时间,在 τ 处的 RMST 可以通过广义线性模型进行建模。其中,若使用自然对数函数连接,模型为:

$$\log[RMST_i(\tau)] = x_i' \beta \quad (1)$$

若使用线性函数连接,模型为:

$$RMST_i(\tau) = x_i' \beta \quad (2)$$

3. 模型估计方法

(1) 伪值回归

在广义线性模型拟合事件-时间数据时,伪值回归是一种通用方法^[12]。

设 D_1, \dots, D_n 是独立同分布的生存时间变量。令 $\theta = E[f(D_i)]$, $f(\cdot)$ 代表某个函数, $\hat{\theta}$ 是 θ 的无偏估计

* 基金项目:教育部人文社会科学研究规划基金(17YJAZH048; 20YJAZH021);国家自然科学基金青年科学基金(81803333)

1.天津医科大学公共卫生学院(300070)

2.南昌大学公共卫生学院

3.天津医科大学眼科医院视觉中心

△通信作者:李长平, E-mail:lichangping@tmu.edu.cn

量。给定 x_i 时 $f(D_i)$ 的条件期望定义为: $\theta_i = E[f(D_i) | x_i]$ 。 θ 的第 i 个伪观测值定义为: $\hat{\theta}_i = n \hat{\theta} - (n-1) \hat{\theta}^i$ 。其中, $\hat{\theta}^i$ 是 θ 的留一刀切法估计值。

设 θ 的广义线性模型为: $g(\theta_i) = x_i' \beta$ 。使用伪观测值, 通过求解以下估计方程来估计回归参数:

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n U_i(\beta) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial \theta_i}{\partial \beta} \right)' V_i^{-1} (\hat{\theta}_i - \theta_i) = 0 \quad (3)$$

其中 V_i 是工作协方差矩阵。

Andersen、Hansen 和 Klein^[12] 提出使用伪值回归来分析 RMST 模型:

$$\theta_i = RMST_i(\tau) = E(T_i \wedge \tau | x_i) \quad (4)$$

$$V_i = \begin{cases} \theta_i = RMST_i(\tau) & g(u) = \log(u) \\ 1 & g(u) = u \end{cases} \quad (5)$$

因为基于 Kaplan-Meier 法的非参数估计量 $\widehat{RMST}(\tau)$ 是无偏的, 所以在估算过程中它可以用来代替 $\hat{\theta}$ 。

(2) 逆概率删失加权估计

C 是删失时间, $U_i = T_i \wedge C_i$ 和 $\Delta_i = 1(T_i \leq C_i)$ 分别为观察时间和事件标识。设 $P(T > \tau) > 0$, 令: $R_i = T_i \wedge \tau$, $RMST_i(\tau) = E(R_i | x_i)$, $\tilde{\Delta}_i = I(R_i \leq C_i)$ 。

RMST 的广义线性模型可表示为:

$$g[RMST_i(\tau)] = x_i' \beta \quad (6)$$

在适当的正则性条件下, 回归系数 β 通过求解以下计分函数来估计:

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n w_i (R_i - g^{-1}(x_i' \beta)) x_i = 0 \quad (7)$$

假设生存资料有 K 组, $B_i \in (1, \dots, K)$ 是第 i 个研究对象的组指示变量。当生存数据删失同质时, 对于

第 i 个研究对象, 权重为: $w_i = \frac{\tilde{\Delta}_i}{\widehat{G}(R_i)}$, 其中 $\widehat{G}(t)$ 是删失生存函数的 Kaplan-Meier 估计, 使用 $\{(U_i, 1 - \Delta_i) : i = 1, 2, \dots, n\}$ 计算; 当删失不同质时, 在估计过程中使用特定于组别的权重则更为合适, 设在各组内, 删失是同质的。对于第 i 个研究对象, 权重为: $w_i =$

$\frac{\tilde{\Delta}_i}{\widehat{G}_{k=B_i}(R_i)}$, 对于第 k 组, 使用 $\{(U_i, 1 - \Delta_i) : B_i = k, i = 1, 2, \dots, n\}$ 计算删失变量的 Kaplan-Meier 估计 $\widehat{G}_k(t)$ 。

实例分析与 SAS 实现

RMSTREG 过程中, PROC RMSTREG 语句和 MODEL 语句是必须语句。PROC RMSTREG 语句中, TAU 选项指定 RMST 的时间上限, 默认值为数据中的最大事件时间。MODEL 语句指定响应变量和解释变量, 其中 LINK 语句指定连接函数, 包括线性函数和对数函数。METHOD 语句指定模型估计方法, 包括伪值回归和 IPCW 法, 这两种方法都适用于删失生存数据。

下文将利用 SAS RMSTREG 示例数据 (https://documentation.sas.com/doc/en/statug/15.2/statug_rmstreg_gettingstarted.htm) 侧重于展示在生存数据不同删失情况下, 如何使用伪值回归和 IPCW 法拟合对数函数和线性函数模型并基于模型进行推断。

1. 生存数据的 PH 假定检验

PH 假定不满足时, 可采用 RMSTREG 过程。本文以 SAS RMSTREG 过程所示数据为例, 介绍该过程的实现。对于 PH 假定是否满足的情况, 可以采用图示法、Schoenfeld 残差检验法、加入协变量与对数生存时间的交互项等方法简单实现。由于篇幅所限, 不再给出如何进行 PH 假定过程, 详见参考文献^[13-15]。

2. 生存数据删失同质情况下数据分析

以示例 1 数据为例, 当生存数据删失同质时, 可以使用伪值回归和标准 IPCW 法。

示例 1: Liver 数据集为 418 名原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 患者数据^[16], 其中 161 人死亡, 257 人删失。本次分析目的是确定影响 PBC 预后的主要因素, 比较不同水肿程度 (3 个水平) 下的 RMST 差异。该数据集变量定义如表 1 所示。

表 1 Liver 数据集变量名说明

变量名	变量说明
Time	随访时间(年)
Status	随访对象状态: 0=删失, 1=死亡
Age	从出生到研究注册时的年龄(岁)
Bilirubin	血清胆红素水平(mg/dl)
Edema	水肿, 共三个水平: 0, 0.5, 1

(1) 判断水肿三个水平删失是否同质

①SAS 代码:

```
proc lifetest data=liver plot=s(test);
strata edema;
time Time * Status(1);
run;
```

②程序说明:

PROC LIFETEST 语句表示调用生存分析中的非参数分析来估计三组水肿水平的删失生存函数, 并使用 log-rank 检验来检验两组删失水平是否同质。STRATA 语句表示分组依据为水肿水平。TIME 语句指定生存时间 Time 及结局 Status(1)。需要注意的是此处 TIME 语句中的删失值处应是 1 而不是 0, 因为目的是判断三组的删失分布而非终点事件分布是否同质。

③主要结果解释:

三组删失情况的 Log-rank 检验结果是 $\chi^2 = 0.491, P = 0.782$, 按 $\alpha = 0.05$ 水平, 不拒绝三组删失同质这一假设。

(2) 伪值回归法

①SAS 代码:

```
proc rmstreg data=liver tau=10;
  class Edema;
  model Time * Status(0)= Age Bilirubin Ede-
ma / link=log method=pv;
  lsmeans Edema / ilink cl;
  lsmestimate Edema 1 0 -1, 0 1 -1, 1 -1 0 /
ilink joint cl adjust=bon;
run;
```

②程序说明:

PROC RMSTREG 语句表示调用限制平均生存时间回归这个过程。TAU 选项指定此分析的 RMST 的时间限制为 10 年。CLASS 语句指明分组变量为水肿。Bilirubin、Age 和 Edema 是协变量。LINK=LOG 指定连接函数为对数函数。METHOD=Pv 指定模型拟合的估计方法为伪值回归。LSMEANS 语句计算 Edema 三组的最小二乘均值 (least squares means, LS-Means), ILINK 选项应用逆连接函数对相应 LS-Means 取幂以形成 RMST 值估计, CL 选项输出 95% 置信区间。LSMESTIMATE 语句对三组 LS-Means 进行假设检验。ILINK 选项对相应估计值取幂以形成 RMST 比值估计, JOINT 选项执行联合检验, 以确定三个水肿级别总体上是否相同。ADJUST=BON 选项即进行 Bonferroni 校正。

③主要结果解释:

表 2 结果表明, 年龄 ($P < 0.0001$)、血清胆红素水平 ($P < 0.0001$)、水肿 ($P < 0.05$) 是影响 PBC 预后的重要因素, 其中 Intercept 是截距项。

表 4 生存数据删失同质时伪值回归法的 Edema 三水平 RMST 比较

Edema	估计值	标准差	z 值	P	调整 P	RMST 比值	RMST 比值标准差	95% CI
0vs1	0.936	0.295	3.17	0.0015	0.005	2.550	0.753	(1.430, 4.549)
0.5vs1	0.736	0.308	2.39	0.0170	0.051	2.087	0.643	(1.140, 3.818)
0vs0.5	0.201	0.098	2.04	0.0416	0.125	1.222	0.120	(1.008, 1.482)

(3) 标准 IPCW 法

标准 IPCW 法与伪值回归的代码相似, 区别在于 METHOD 语句, 将 METHOD = PV 选项替换为 METHOD=IPCW 选项。

表 5 结果与伪值回归结果不同的是, 使用标准 IPCW 法时, 水肿 ($P > 0.05$) 不是影响 PBC 预后的重要因素。原因在于伪值回归将生存数据的删失作为一种冗余处理, 而标准 IPCW 法可以将删失计算为逆概率权重进行处理。因此 IPCW 法相较于伪值回归法更加敏感。

表 6 RMST 列表明, 水肿 0 水平组在 10 年内的 RMST 为 6.746 年 ($P < 0.0001$), 水肿 0.5 水平组在 10 年内的 RMST 为 5.936 年 ($P < 0.0001$), 水肿 1 水平组

表 2 生存数据删失同质时伪值回归法的参数估计结果

变量	自由度	估计值	标准差	95% CI	χ^2	P
Intercept	1	1.782	0.324	(1.146, 2.417)	30.21	<0.0001
Age	1	-0.001	0.002	(-0.014, -0.006)	23.27	<0.0001
Bilirubin	1	-0.085	0.012	(-0.107, -0.062)	53.99	<0.0001
Edema	0 1	0.936	0.295	(0.358, 1.515)	10.06	0.0015
Edema	0.5 1	0.736	0.308	(0.131, 1.340)	5.69	0.0170
Edema	1 0	0.000				

表 3 估计值列表示三个水肿水平的 LS-Means 估计值。RMST 列表明水肿 0 水平组患者在 10 年内的 RMST 为 7.015 年 ($P < 0.0001$), 水肿 0.5 水平组患者在 10 年内的 RMST 为 5.740 年 ($P < 0.0001$), 水肿 1 水平组患者在 10 年内的 RMST 为 2.751 年 ($P = 0.0005$)。

表 4 估计值列分别显示水肿 0 与 1 水平、0.5 与 1 水平以及 0 与 0.5 水平的 LS-Means 差异。水肿 0 水平组在 10 年之内, RMST 是水肿 1 水平组的 2.550 倍 ($P = 0.0015$), 水肿 0.5 水平组在 10 年之内, RMST 是水肿 1 水平组的 2.087 倍 ($P = 0.0170$), 水肿 0 水平组在 10 年之内, RMST 是水肿 0.5 水平组的 1.222 倍 ($P = 0.0416$)。进行 Bonferroni 调整后, 水肿 0 水平组在 10 年时间内, RMST 平均是水肿 1 水平组的 2.550 倍, 且具有统计学意义 ($P = 0.0046$)。

表 3 Edema 三水平 RMST 估计

Edema	估计值	标准差	z 值	P	RMST	RMST 标准差	95% CI
0	1.948	0.029	68.19	<0.0001	7.015	0.200	(6.633, 7.419)
0.5	1.747	0.097	18.08	<0.0001	5.740	0.555	(4.749, 6.936)
1	1.012	0.291	3.47	0.0005	2.751	0.802	(1.554, 4.870)

在 10 年内的 RMST 为 3.798 年 ($P = 0.0052$)。与伪值回归结果相近。

3. 生存数据删失不同质情况下数据分析

以示例 2 数据为例, 当生存数据删失不同质时, 可以使用伪值回归和分组权重 IPCW 法。

表 5 生存数据删失同质时标准 IPCW 法的参数估计结果

变量	自由度	估计值	标准差	95% CI	χ^2	P
Intercept	1	2.220	0.574	(1.095, 3.345)	14.96	0.0001
Age	1	-0.011	0.003	(-0.017, -0.005)	14.52	0.0001
Bilirubin	1	-0.103	0.013	(-0.129, -0.076)	59.40	<0.0001
Edema	0 1	0.575	0.488	(-0.381, 1.530)	1.39	0.2386
Edema	0.5 1	0.447	0.495	(-0.524, 1.417)	0.81	0.3669
Edema	1 0	0.000				

表 6 生存数据删失同质时标准 IPCW 法的 Edema 三水平 RMST 估计

Edema	估计	标准差	z 值	P	RMST	RMST 标准差	95% CI
0	1.909	0.035	54.13	<0.0001	6.746	0.238	(6.295,7.229)
0.5	1.781	0.131	13.57	<0.0001	5.936	0.779	(4.590,7.676)
1	1.334	0.477	2.80	0.0052	3.798	1.813	(1.490,9.678)

示例 2: HIV 数据集为一项人类免疫缺陷病毒 (HIV) 研究的 100 人随访数据^[17], 其中 80 人死亡, 20 人删失。本次分析目的是确定影响 HIV 死亡的主要因素, 比较有既往静脉注射毒品史组患者的 RMST 区别。该数据集变量定义见表 7。

表 7 HIV 数据集变量说明

变量名	变量说明
Time	生存时间(天)
Status	0=删失, 1=死亡
Drug	既往静脉注射毒品史: 1=有, 0=无
Age	随访开始时患者的年龄

(1) 判断两组删失是否同质

代码与示例 1 相似, 由于篇幅所限, 不做赘述。

两组删失情况的 log-rank 检验结果是 $\chi^2 = 7.183$, $P = 0.007$ 。表明两组删失差异有统计学意义, 可以认为有无静脉注射毒品史组的删失不同质。

(2) 伪值回归

① SAS 代码

```
proc rmstreg data=hiv tau=48;
  class Drug;
  model Time * Status(0) = Drug Age / link=linear method=pv;
  lsmeans Drug / cl;
run;
```

② 程序说明

Link=linear 指定连接函数为线性函数。

③ 主要结果解释

表 8 结果表明年龄 ($P < 0.0001$) 和既往静脉注射毒品史 ($P = 0.0004$) 都是 RMST 在 $\tau = 48$ 时的强预测因子, 说明二者是影响 HIV 预后的重要因素。无静脉注射毒品史组患者在 48 天内, 平均比有静脉注射毒品史组患者多存活 10.133 天 ($P = 0.0004$)。

表 8 生存数据删失同质时伪值回归法的参数估计结果

变量	自由度	估计值	标准差	95% CI	χ^2	P
Intercept	1	47.368	9.033	(29.663, 65.073)	27.50	<0.0001
Drug	0 1	10.133	2.859	(4.529, 15.737)	12.56	0.0004
Drug	1 0	0.000				
Age	1	-1.078	0.234	(-1.537, -0.619)	21.18	<0.0001

表 9 结果表明, 无静脉注射毒品史组的 HIV 患者在 48 天内的 RMST 为 18.626 天 ($P < 0.0001$), 有静脉

注射毒品史组的 HIV 患者在 48 天内的 RMST 为 8.493 天 ($P < 0.0001$)。

表 9 生存数据删失同质时伪值回归法的 Drug 两水平 RMST 估计

Drug	RMST 估计值	标准差	95% CI	z 值	P
0	18.626	2.350	(14.020, 23.232)	7.93	<0.0001
1	8.493	1.645	(5.270, 11.717)	5.16	<0.0001

(3) 分组权重 IPCW 法

分组权重 IPCW 法与伪值回归的代码区别在于 METHOD 语句, 将 METHOD = PV 选项替换为 METHOD = IPCW (STRATA = DRUG) 选项。

表 10 结果与伪值回归结果相近, 年龄 ($P < 0.0001$) 和既往静脉注射毒品史 ($P < 0.0001$) 依然是影响 HIV 预后的重要因素。无静脉注射毒品史组患者在 48 天内, 平均比有静脉注射毒品史组患者多存活 11.4049 天 ($P < 0.0001$)。

表 11 结果表明, 使用分组权重 IPCW 法进行估计后, 无静脉注射毒品组的 HIV 患者在 48 天内的 RMST 为 17.872 天 ($P < 0.0001$), 有静脉注射毒品组的 HIV 患者在 48 天内的 RMST 为 6.467 天 ($P < 0.0001$)。与伪值回归结果相近。

表 10 生存数据删失不同值时分组权重 IPCW 法的参数估计结果

变量	自由度	估计值	标准差	95% CI	χ^2	P
Intercept	1	47.516	10.594	(26.752, 68.280)	20.12	<0.0001
Drug	0 1	11.405	2.567	(6.374, 16.435)	19.74	<0.0001
Drug	1 0	0.000				
Age	1	-1.138	0.265	(-1.658, -0.618)	18.39	<0.0001

表 11 生存数据删失不同值时分组权重 IPCW 法的 Drug 两水平 RMST 估计

Drug	RMST 估计值	标准差	95% CI	z 值	P
0	17.872	2.095	(13.766, 21.979)	8.53	<0.0001
1	6.467	1.465	(3.596, 9.339)	4.41	<0.0001

讨论

目前, 对于 RMST 回归方法的实现基本采用 Stata 和 R^[18], 而如何采用 SAS 软件快速实现还没有文章介绍。因此, 本文在介绍了 RMST 的概念及其回归方法原理的基础上, 使用 SAS 9.4 软件, 基于两项示例数据, 全面阐明了如何使用伪值回归和 IPCW 法来拟合对数函数和线性函数模型并进行基于模型的推断。

RMST 模型的参数估计方法有伪值回归与 IPCW 法, 这两种方法都适用于删失生存数据, 但二者主要的区别在于, 伪值回归法将删失作为冗余处理, IPCW 法

可以对删失进行估计,进而基于模型进行推断。IPCW 法通过 Kaplan-Meier 法计算删失的逆概率权重,因此,标准 IPCW 法的应用前提是生存资料的删失同质。当不满足这一条件时,通过将 Kaplan-Meier 技术应用于不同的组来获取特定于组的权重则更加合适,即分组权重 IPCW 法。因此,当生存数据删失同质时,选择伪值回归或标准 IPCW 法;当生存数据删失不同质时,选择伪值回归或分组权重 IPCW 法。

RMSTREG 模型中的连接函数有对数函数和线性函数。当连接函数是对数函数并使用 LSMESTIMATE 等语句进行组间比较时,输出的参数估计值是组间 RMST 比值的自然对数,需要在上述几个语句后输入 EXP 取幂选项或 ILINK 取逆连接函数选项,输出组间 RMST 的比值。若是单组估计,输入 EXP 或 ILINK 后则可输出 RMST 估计值。当 RMSTREG 模型中的连接函数是线性函数并进行组间比较时,输出的参数估计值是 RMST 差值。单组估计时,估计值则为 RMST。因此, RMSTREG 模型通过指定对数函数或线性函数,能够得到组间 RMST 的比值或差值,可以定量描述在特定时间段内,组间平均生存时间的差异。

虽然 RMST 差异或比率的估计在不满足 PH 假定时相比于比例风险模型是可靠且稳健的,但目前 RMST 也有一些使用限制。首先,其结论可能会根据时间点的选择而有所不同,而时间点的选择目前还没有公认的标准。其次,由于 RMST 主要是基于 Kaplan-Meier 估计提出的,这可能会限制其性能,例如 RMST 的差异仅限于研究随访持续时间之内,不能对随访时间以外的事件进行推断,也无法解释为整个生命周期的收益或损失,以及终点事件数量较少的 Kaplan-Meier 曲线可能具有较大的方差。此外,尽管目前伪值回归方法已被用于右截尾数据的 RMST 回归分析,但尚未扩展到左截尾右删失数据下的 RMST 分析,这可能是因为左截尾和由此引起的信息截尾使这类分析更加复杂^[19]。尽管已有一些学者针对上述缺陷做出了弥补,例如为了克服 Kaplan-Meier 估计的缺点,Liao 等人提出了动态 RMST 曲线,即在一定生存时间范围内计算 RMST 的差值或比率,并绘制其随着时间变化的治疗效果曲线^[20],此外 Rong 等人也提出了对左截尾数据的 RMST 直接回归建模,并使用伪值回归方法建立了模型参数的估计方程^[21]等,但有关 RMST 应用的改进仍需在未来进行进一步探究及验证。

参 考 文 献

- [1] A'Hern RP. Cancer Biology and Survival Analysis in Cancer Trials: Restricted Mean Survival Time Analysis versus Hazard Ratios [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018, 30 (9) : e75-e80.
- [2] 柳芳超, 姜晓颖, 姜慧, 等. 限制平均生存时间回归模型在生存分析中的应用 [J]. 实用预防医学, 2020, 27 (11) : 1391-1395.
- [3] 丁元林, 孔丹莉. 慢性病流行病学研究中 Cox 回归模型及其进展 [J]. 广西医学, 2003 (12) : 2446-2449.
- [4] Dekker FW, DE Mutsert R, Van DPC, et al. Survival analysis: time-dependent effects and time-varying risk factors [J]. Kidney Int, 2008, 74 (8) : 994-997.
- [5] Armstrong BG, Sloan M. Ordinal regression models for epidemiologic data [J]. American Journal of Epidemiology, 1989, 129 (1) : 191-204.
- [6] 师成虎, 余红梅, 王彤, 等. 加速失效时间模型及其医学应用 [J]. 现代预防医学, 2004 (4) : 490-492.
- [7] Xie X, Strickler HD, Xue X. Additive hazard regression models: an application to the natural history of human papillomavirus [J]. Comput Math Methods Med, 2013, 2013 : 796270.
- [8] 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.
- [9] Zhang C, Huang B, Wu H, et al. Restricted mean survival time regression model with time-dependent covariates [J]. Stat Med, 2022, 41 (21) : 4081-4090.
- [10] 黄兴辉, 吕晶晶, 杨紫荆, 等. 限制平均生存时间在区间删失数据中的应用 [J]. 中国卫生统计, 2019, 36 (4) : 620-622+626.
- [11] 原皓, 杨紫荆, 巫宏基, 等. 基于限制平均生存时间的样本量计算方法比较 [J]. 中国卫生统计, 2022, 39 (2) : 289-292.
- [12] Andersen PK, Hansen MG, Klein JP. Regression analysis of restricted mean survival time based on pseudo-observations [J]. Lifetime Data Anal, 2004, 10 (4) : 335-350.
- [13] 余红梅, 何大卫. 检查 Cox 模型比例风险假定的几种图示法 [J]. 中国卫生统计, 2000, 37 (4) : 24-27.
- [14] 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.
- [15] 严若华, 李卫. Cox 回归模型比例风险假定的检验方法研究 [J]. 中国卫生统计, 2016, 33 (2) : 345-349.
- [16] Lin DY, Wei LJ, Ying Z. Checking the Cox Model with Cumulative Sums of Martingale-Based Residuals [J]. Biometrika, 1993, 80 : 557-572.
- [17] David W. Hosmer, Stanley Lemeshow, Susanne May. Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data [M]. New York: John Wiley & Sons, 1999.
- [18] Kloecker DE, Davies MJ, Khunti K, et al. Uses and Limitations of the Restricted Mean Survival Time: Illustrative Examples From Cardiovascular Outcomes and Mortality Trials in Type 2 Diabetes [J]. Ann Intern Med, 2020, 172 (8) : 541-552.
- [19] Lee CH, Ning J, Shen Y. Analysis of restricted mean survival time for length-biased data [J]. Biometrics, 2018, 74 (2) : 575-583.
- [20] Liao JJZ, Liu GF, Wu WC. Dynamic RMST curves for survival analysis in clinical trials [J]. BMC Med Res Methodol, 2020, 20 (1) : 218.
- [21] Rong R, Ning J, Zhu H. Regression modeling of restricted mean survival time for left-truncated right-censored data [J]. Stat Med, 2022, 41 (16) : 300330-300321.

(责任编辑:邓妍)