

临床试验随机分配的两步法及其参数配置

熊 殷, 刘雅琦, 刘 曼, 陈文松, 许敏怡, 巩浩雯, 李维勤, 刘玉秀

【摘要】 目的 提出用两步法再造随机分配流程, 并探讨其科学性和可行性, 以改进随机分配的整体随机性能, 减小试验的潜在偏倚。方法 文章提出的两步法包括两个步骤: 随机分层和随机分组。其关键是在传统随机分配方法的分组之前增加一个随机分层过程。该法可通过分析组间均衡性对把握度 (*power*) 及总样本量的影响进行参数大小配置。结果 该随机分配及参数配置方法简单易行, 增强了整体的随机性能, 且只要参数配置不超过 4×4, 组间例数不均衡性对总例数和把握度的影响微乎其微。结论 建立了一种简单易行的随机分配两步法, 尤其适用于非盲的随机对照试验。

【关键词】 随机对照试验; 随机分配; 随机性能; 均衡性; 参数配置

【中图分类号】 R195.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2023)02-0113-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.02.001

A two-step method for randomized allocation of clinical trials and its parameter configuration

XIONG Yin¹, LIU Yaqi², LIU Man², CHEN Wensong², XU Minyi², GONG Haowen³, LI Weiqin⁴, LIU Yuxiu¹
(1. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Jinling Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Department of Biostatistic, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China; 3. Department of Biostatistic, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China; 4. Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 **Objective** To improve the overall randomization of random allocation and reduce the potential bias of trials through proposing a two-step method to reconstruct the random allocation process and exploring its scientific and feasibility. **Methods** The two-step method included two sequential steps: random stratification and random allocation. The Addition of random stratification process before traditional random allocation was the key point. The two-step method configured parameters by analysing the influence of inter-group equilibrium on power and total sample size. **Results** The proposed method of random allocation and parameter configuration which is easy to achieve enhanced the overall randomization. The influence of unbalance allocation on the total sample size and power is negligible as long as the parameter configuration does not exceed 4×4. **Conclusion** A simple and easy two-step randomized allocation method is established, which is especially suitable for non-blind randomized controlled trials.

【Key words】 randomized controlled trial; random allocation; randomization; equilibrium; parameter configuration

基金项目: 国家自然科学基金 (81473066)

作者单位: 210002 南京, 南京医科大学金陵临床医学院 (熊殷、刘玉秀); 211166 南京, 南京医科大学公共卫生学院生物统计学系 (刘雅琦、刘曼、陈文松、许敏怡); 510515 广州, 南方医科大学公共卫生学院生物统计学系 (巩浩雯); 210002 南京, 东部战区总医院重症医学科 (李维勤)

通信作者: 刘玉秀, E-mail: liu_yuxiu@163.com

0 引 言

随机对照临床试验尤其是开放性临床试验的随机化问题, 一直为人们关注, 并通过优选随机化方法和改进随机化操作实施技术两个层面来努力减少选择性偏倚风险。在方法层面上, 有学者认为区组随机化方法的确定性分配概率和猜对分配

概率较高,不能很好避免选择偏倚,强烈建议不应继续使用^[1-2]。近年涌现了一些新型随机化方法,改进了随机化的性能^[3-6]。在操作技术层面上,20 世纪 90 年代后期,用于规范随机对照试验报告的 CONSORT 声明就从分配序列产生(sequence generation)、分配隐蔽机制(allocation concealment mechanism)和分配实施(implementation)三个方面提出随机化操作的明确要求^[7-9],规范临床研究方案内容(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013 (简称 SPIRIT2013 声明)又将这些事项引入到试验方案制定的要求中^[10]。然而,实践应用发现,人们对随机化方法的选用和执行并不理想^[11-12]。本研究从随机化的整体操作方案上构建了一种随机分配的新流程,期望为进一步提升临床试验随机化质量提供新的选择。

1 随机分配的两步法

在随机对照试验中,通常的随机分配方法都是在受试者合格入组后按照事先生成的随机分配序列一次性完成分配的。为了改进随机分配的整体随机性能,减小试验的潜在偏倚,我们尝试提出用两步法再造随机分配流程,具体的流程分为两个步骤:第一步为随机分层,即受试者合格后首先在事先设定的分层中随机选定一个分层,可以由指定的某人随机选择或自由选定。具体的层数和各层的选择概率作为设计参数需要事先确定。理论上,选择分层的概率不影响整体的随机性能,但层数则不然,是影响整体随机性能的直接参数,因此分层数是一个关键参数,需要合理配置和选择。第二步为随机分组,即进入不同分层的受试者均基于该层别内事先生成的随机分配序列确定具体的分组。由于不同的随机化方法产生的随机分配序列不同,根据既往研究,我们建议采用随机性能较好的大棒法(bigstickdesign, BSD 法)或者区组瓮法(blockurndesign, BUD 法)产生随机分配序列,而不建议用区组随机化法(permutatedblockdesign, PBD 法)^[13-14]。

其实,这里两步法的关键就是在传统随机分配方法的分组之前增加一个随机分层过程,在实际应用时并不难实现,当然整个过程需提前设计好。至于具体采用何种方式可灵活掌握。例如,如果采用信封法,则需要提前准备好各分层的信封并规定好

谁来随机选择分层;如果采用中央随机化系统,则需要对系统进行功能添加,并指定专人随机选择分层,可以通过系统向指定专人的用户终端工具如手机推送信息、生成二维码,由其扫描实现分层选择。另外,因该方法只是增加一个操作步骤,故原有的随机分配操作规程简单调整即可。

2 随机分配两步法的统计性能及参数优化配置

2.1 两步法的整体随机性能及均衡性考量

从上述的方法步骤可见,第一步增加了随机分层选择的不确定性,这种不确定性与第二步的随机分配组合,根据概率乘法定理,最终的随机性必然增加。另外,由于随机分配执行环节上的增加,无形中研究者会因为猜测难度增加而减少猜测分配的行为,也会减少潜在的选择偏倚,所以本文的两步法从机制上奠定了改善整体随机性能的基础。当然,其中还需要考虑均衡性的问题,不能因为采用了两步法而导致的均衡性降低严重影响到试验的把握度。这里针对一个具体的情形重点从均衡性上考虑两步法随机分配参数的配置。我们选择随机性能较好的 BSD 法产生第二步的随机分配序列,给定不同的最大容许失衡数(maximal tolerated imbalance, MTI),设定第一步的不同分层数并随机选择分层,在固定样本量为 100、两组等比例分配下, Monte-Carlo 模拟获得了反映两组均衡性的最终分配例数差(final difference, FD)绝对值的分布,见表 1。如选择其他的随机化方法,可进行类似模拟考察 FD 的分布情况。

记两步法中的第一步的层数为 S、第二步的 MTI 为 M,相应的参数设计可表示为 S×M 设计。由表 1 可见,两步法的 FD 最大值受 S 和 M 的共同影响,FD 最大值约等于 S×M。S 和 M 越大,FD 最大值越大,组间越不均衡。在 4×4 设计下,FD 最大值可以达到 16,但该值超过 10 的概率不到 5% [(100%-96.46%)=3.54%],超过 8 的概率略大于 10% [(100%-89.74%)=10.26%]。这告诉我们,如果一项临床试验的样本量并不是很小,采用两步法的参数值并不很大,两组间例数不均衡的状况并不会很严重。即使如此,我们仍需考虑可能出现极端的状况,因此需要进一步探讨不同参数配置下均衡性对检验把握度的影响并据此进行参数配置。

表 1 基于第二步采用 BSD 方法第一步随机选择分层的 FD 绝对值的分布情况 ($n=100$)

第一步 分层数	第二步 MTI	FD 最大值	FD 绝对值的累计概率分布								
			0	2	4	6	8	10	12	14	16
2	2	4	0.4817	0.9771	1.0000						
	3	6	0.3361	0.8883	0.9999	1.0000					
	4	8	0.2382	0.6167	0.8708	0.9912	1.0000				
3	2	6	0.3283	0.8044	0.9856	1.0000					
	3	8	0.2074	0.5794	0.8547	0.9802	1.0000				
	4	12	0.1408	0.4159	0.6649	0.8611	0.9657	1.0000			
4	2	8	0.2963	0.7564	0.9587	0.9986	1.0000				
	3	12	0.1878	0.5357	0.7952	0.9377	0.9892	0.9998	1.0000		
	4	16	0.1347	0.3820	0.6073	0.7806	0.8974	0.9646	0.9943	0.9998	1.0000

2.2 随机分配两步法的参数优化配置 为了适当配置两步法中的参数 S 和 M,我们将组间例数的均衡性对把握度的影响作为考量。两组例数的均衡性用 FD 反映。针对两独立组、结局为连续性正态分布变量且方差齐同的情形,设定检验水准 (α)、把握度 ($power = 1 - \beta$)、若总体方差 (σ^2)、两组均数差 (δ)、组间最终例数差 (FD) 已知,我们根据样本量计算公式进行了公式变换和推导,得出总样本量 n 和个参数之间的互变关系式为:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) \sigma}{\delta} \right]^2 + \sqrt{4 \left[\frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) \sigma}{\delta} \right]^4 + FD^2} \quad (1)$$

为了获得已知 n 下,不同的 FD 对 $power$ 的影响,我们还推导出如下公式:

$$power = 1 - \beta = \Phi \left(-Z_{1-\alpha/2} + \frac{\delta}{\sigma} \sqrt{\frac{n^2 - FD^2}{4n}} \right) \quad (2)$$

根据上述的公式,可通过组间均衡性对把握度和总样本量的影响,进行 S 和 M 的组合分析,进而确定两步法的参数配置。其基本原则是:尽量保证 S 和 M 足够大,但不能因其导致的均衡性下降而严重影响检验的把握度。对于把握度的减损,还可通过公式对样本量进行放大,直至满足指定的把握度。

3 随机分配两步法参数配置案例分析

以两组试验为例,设定两组均数差 $\delta = 0.5$,其方差 $\sigma^2 = 1$,在检验水准 $\alpha = 0.05$ 时,计算达到 80% 把握度等比例分配的样本量为 126。若样本量固定不变,两组例数存在差别时,其把握度会减小。根据公式(2),计算出两步法不同参数设置下 FD 最大值对应的把握度大小,见表 2。

表 2 不同的 FD 最大值下样本量为 126 时达到的把握度 ($\delta = 0.5, \sigma^2 = 1$)

第一步 分层数	第二步 MTI	FD 最大值	把握度 (%)
2	2	4	80
	3	6	80
	4	8	80
3	2	6	80
	3	8	80
	4	12	80
4	2	8	80
	3	12	80
	4	16	79

结果表明,第一步分层数和第二步 MTI 即使达到最大配置的 4×4 设计,因为失衡所导致把握度降低还不到 1%。这也说明了,只要不超过 4×4 配置,即使总样本量不变,原有把握度的降低微乎其微。更极端一些考虑,即使两组例数相差达到 40 例,即一组为 83,另一组为 43 例的情况下,其把握度还可达到 75.8%。当然,实际中由于试验用品需要按例数多的组进行准备和供应,一般不宜将配置放得太宽。

从另一个角度考虑,还可根据公式(1)计算出在 80% 把握度下,两步法参数配置对应的 FD 最大值下所需要的最小总样本量(此处从略)。结果表明,两步法 4×4 设计下为了保持 80% 的把握度样本量需要增加 2 例。这也说明,只要参数配置不超过 4×4 ,要保持原有把握度,需要增加的样本量并不多。

因此,在实际中进行两步法随机分配的参数配置时,可以通过上述的参数组合分析,找到两步法参数的优化配置。以上仅给出主要评价指标为正态分布的连续性变量的情形,对于两分类变量和生存时间变量可类似进行优化调参,此处从略。

4 讨 论

本文尝试提出了两步法再造随机分配流程,并给出通过组间均衡性对把握度和总样本量影响进行权衡分析的参数配置优化方法,是对常规随机分配方法的创新性改进。该方法增强了整体的随机性能,简单易行,尤其适合于非盲的随机对照试验。

已有研究表明,在随机对照试验的总例数不是太少的情况下,比如总例数为 200 时,组间例数的轻微不平衡对把握度影响较小,对研究的统计结论影响不大^[5]。从表 2 结果也可看到检验把握度对组间例数的不平衡并不敏感,这一统计学特征为随机性和均衡性的权衡提供了基础。总的来看,在限制性随机化方法的框架下,可以适当放宽限制条件,牺牲一定的平衡性,以确保随机性的提升。对于一项具体的临床试验,则可通过总样本量、组间例数差和把握度之间的互变关系模拟不同情形,根据两组能允许的最大不平衡程度(即最大允许的 FD),择优决策两步法的具体参数配置。

前面所述均是针对单中心试验情形,对于多中心临床试验,需要增加对中心因素的考虑。若中心数不多,而各中心任务例数较多时,可以将中心作为一个分层因素独立生成随机分配序列。若中心数较多,且各中心的任务例数不会太多时,往往不按中心分层产生独立的随机分配序列(中心间采用的是竞争入组模式)^[14]。如果考虑了中心分层随机化,本文方法最终的组间例数差 FD 的最大数将会按中心数成倍增加。尽管 FD 的分布呈现为以 0 为中心高峰两侧渐低的形状,出现最大 FD 的概率并不大,但毕竟不能忽视这种可能出现时的不利影响,此时可考虑采用两步法参数配置均取最小数的 2×2 设计,并可通过本文给出的公式进行样本量的适当增加。

本文提出的两步法实施时需要事先制定详细的随机分配方案,可以采用信封法、分配薄法^[15],也可使用随机化系统,但均需进行物资准备,也需要对标准操作规程进行适当调整。本方法符合临床试验监管有关指导原则的要求^[16]。当然,本研究提出的方法尚存一些不足,主要表现在以下几个方面:参数优化配置的专业性较强,可能需要统计专业人员的介入;增加了操作中受试者参与的环节,可能带来工作量的增加;因最终组间例数可能的失衡性,需要在临床试验前增加一定的物资准备余量,有时会造成一定程度的供应浪费。

【参考文献】

- [1] Berger VW. Do not use blocked randomization[J]. *Headache*, 2006,46(2): 343-343.
- [2] Berger VW. Misguided precedent is not a reason to use permuted blocks[J]. *Headache*, 2006,46(7):1210-1212.
- [3] Ryznik Y, Sverdlov O. A comparative study of restricted randomization procedures for multiarm trials with equal or unequal treatment allocation ratios [J]. *Stat Med*, 2018, 37 (21): 3056-3077.
- [4] Berger VW, Bour LJ, Carter K, et al. A roadmap to using randomization in clinical trials[J]. *BMC Med Res Methodol*,2021, 21(1):168.
- [5] Rosenberger WF, Lachin JM. *Randomization in Clinical Trials: Theory and Practice*, second edition [M]. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. ,2016.
- [6] Berger VW. *Randomization, Masking, and Allocation Concealment* [M]. Taylor & Francis Group, LLC, 2018.
- [7] Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: The CONSORT statement [J]. *JAMA*, 1996,276(8):637-639.
- [8] Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials[J]. *Lancet*, 2001,357:1191-1194.
- [9] Schwlz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised Trials [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152 (11):726-733.
- [10] Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials[J]. *Ann Intern Med*, 2013,158(3):200-208.
- [11] Clark L, Schmidt U, Tharmanathan P, et al. Poor reporting quality of key randomization and allocation concealment details is still prevalent among published RCTs in 2011: a review[J]. *J Eval Clin Pract*,2013,19(4): 703-707.
- [12] Lai D, Wang D, McGillivray M, et al. Assessing the quality of randomization methods in randomized control trials[J]. *Healthc (Amst)*, 2021,9(4):100570.
- [13] 袁阳丹,刘甜甜,刘玉秀,等. 临床试验随机化方法的优选[J]. *中国卫生统计*, 2019, 36(2):46-50.
- [14] 袁阳丹,刘伟杰,刘玉秀,等. 多中心临床试验随机化竞争入组方式的探讨[J]. *中国卫生统计*, 2020, 37(3):335-339.
- [15] 钟伟华,陆梦洁,刘玉秀,等. 随机分配簿:实现临床试验随机分配遮蔽的新技术[J]. *医学研究生学报*,2017,30(1): 91-94.
- [16] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验随机分配指导原则(试行)》的通告(2022年第5号) [EB/OL]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/402c511b46bfa8c472fd6aad6e164557.2022-01-04/2023-02-01>.

(收稿日期:2023-02-05; 修回日期:2023-02-25)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)