

甲状腺相关性眼病临床试验受试者脱落原因分析及预测模型构建



王 慧, 宋雪霏, 杨辰玲, 王 一, 李凌子, 周慧芳, 李寅炜, 孙 静

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科/上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室(上海 200011)

【摘要】目的 回顾性分析甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)临床研究中受试者脱落发生的原因,并建立受试者脱落预测模型,为TAO临床试验受试者管理提供依据。**方法** 收集2017年11月至2021年4月于上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科参加TAO临床试验的384例受试者资料,通过Lasso回归进行变量筛选,构建Logistic回归预测模型,绘制受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线和校准曲线验证模型的区分度和校准度。**结果** 384例受试者的平均年龄为(44.55±13.25)岁,其中男性173例(45.1%)、女性211例(54.9%),有53例受试者脱落,脱落率为13.8%。受试者脱落的原因主要有入组后未治疗、未追踪到原因、拒绝随访、新冠疫情影响及电话无人接听。训练集多因素Logistic回归分析结果显示,治疗方式[OR=0.16, 95%CI(0.06, 0.40), $P < 0.001$]、吸烟情况[OR=0.19, 95%CI(0.03, 0.78), $P=0.04$]、复视评分[OR=0.36, 95%CI(0.19, 0.61), $P < 0.001$]、来源[OR=12.09, 95%CI(3.41, 48.76), $P < 0.001$]为受试者脱落的独立预测因子。验证集中ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.786,表明训练集所建模型具备较好的预测能力,同时校准曲线在验证集中表现出良好的一致性。**结论** 应用建立的预测模型对即将开展的TAO临床研究受试者脱落情况进行预测,重点关注脱落发生概率高的受试者,对可能导致脱落发生的问题进行预警,同时加强研究者临床研究管理培训,有助于降低受试者脱落率,提高临床研究质量。

【关键词】 甲状腺相关性眼病; 受试者脱落; 临床研究; 临床试验; 预测模型

Analysis of dropping out causes of subjects in thyroid-associated ophthalmopathy clinical research and construction of prediction model

Hui WANG, Xue-Fei SONG, Chen-Ling YANG, Yi WANG, Ling-Zi LI, Hui-Fang ZHOU, Yin-Wei LI, Jing SUN

Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Jing SUN, Email: sophiasj@126.com; Yin-Wei LI, Email: dr_yinwei_li@foxmail.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4377.202303027

基金项目: 上海交通大学医学院附属第九人民医院专病生物样本库延续跟踪项目(YBKB202211); 上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究助力计划资助项目(JYLJ202120)

通信作者: 孙静, 副主任医师, Email: sophiasj@126.com;

李寅炜, 主治医师, Email: dr_yinwei_li@foxmail.com

<http://whuznmedj.com>

【Abstract】Objective To retrospectively analyze the causes of the dropping out in subjects in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) clinical research, and to establish a predictive model of subject dropping out, to provide the basis for the subject management in TAO clinical trials. **Methods** Data of 384 subjects participating in the TAO clinical trial in the department of ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, from November 2017 to April 2021 were collected. Lasso regression was used for variable screening and constructing a logistic regression prediction model, and the differentiation and calibration of the receiver operator characteristic (ROC) curve and calibration curve validation model were drawn. **Results** A total of 384 subjects, of mean age (44.55 ± 13.25) years, were 173 males (45.1%), 211 females (54.9%), and 53 subjects dropped out, with a dropping out rate of 13.8%. The main reasons for subject dropping out were untreated after enrollment, untraced cause, refusal to follow-up, the impact of COVID-19, and unanswered phone calls. The results of multivariate Logistic regression analysis in the training set showed that treatment modality (OR=0.16, 95%CI 0.06 to 0.40, $P < 0.001$), smoking (OR=0.19, 95%CI 0.03 to 0.78, $P = 0.04$), diplopia score (OR=0.36, 95%CI 0.19 to 0.61, $P < 0.001$), and source (OR=12.09, 95%CI 3.41 to 48.76, $P < 0.001$) were independent predictors of subject dropping out. The area under curve (AUC) under the ROC curve in the validation set is 0.786, which indicates that the model built in the training set has good prediction ability, while the calibration curve shows good consistency in the validation set. **Conclusion** Applying the model established in this study to predict the dropping out of subjects in the upcoming TAO clinical research, focusing on subjects with a probability of dropping out, providing warnings for problems that may lead to dropping out, and strengthening clinical research management training for researchers, can help reduce the subject dropping out rate and improve the quality of clinical research.

【Keywords】 Thyroid-associated ophthalmopathy; Subjects dropping out; Clinical research; Clinical trials; Prediction model

脱落是指经筛选后随机入组成功的受试者不能完成试验的现象,一般包括退出和失访两种情况^[1-2]。甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是致盲和致残的最常见眼眶病,在弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症(graves disease, GD)患者中的发生率达50%,是一种器官特异性自身免疫病^[3-4]。在TAO临床研究中,脱落的发生使得某些受试者结局数据无法获取而造成数据缺失,这是导致统计分析结果出现偏倚的重要因素,会对临床试验结果的解释及结论的可信度造成明显影响^[5-7]。因此,如何控制受试者脱落的发生,是临床研究者应该考虑的重要问题。本文通过回顾性分析TAO临床研究中受试者脱落发生的原因,收集受试者基线特征数据,建立受试者脱落预测模型,为做好TAO临床试验受试者管理、提高临床研究质量提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2017年11月至2021年4月在上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科参与TAO临床试验的384例受试者作为研究对象。共4项TAO临床试验,其中包括2项国内多中心研究。

1.2 研究方法

回顾性收集纳入受试者资料,包括性别、年龄、常住地、治疗方式、来源、吸烟情况、突眼度、眼球运动情况、复视情况、CAS评分、矫正视力及脱落情况。经筛选后随机入组成功的受试者,若出现退出或失访的情况,即记录为脱落。将本研究中384例TAO受试者以7:3的比例随机分为训练集(268例)和验证集(116例)。

1.3 统计分析

应用R软件(version 4.2.2)进行数据处理与

统计分析。计量资料若符合正态分布用均数与标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验进行两组间比较, 非正态分布则用四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 分类资料用频数和百分比 ($n, \%$) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。对纳入训练集的受试者资料, 采用 R 软件的 glmnet 程序包进行 LASSO 分析, 筛选 TAO 受试者脱落的影响因素, 运用多因素 Logistic 回归建模, 绘制列线图。在验证集中, 通过区分度和校准度对训练集所建模型的性能进行评估。区分度用 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 评价, 校准度用校准曲线评价。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 384 例受试者, 年龄 19~78 岁、平均 (44.55 ± 13.25) 岁, 其中男性 173 例 (45.1%)、

女性 211 例 (54.9%), 常住地为上海本地的 42 例 (10.9%)、外地 342 例 (89.1%), 吸烟者 87 例 (22.7%)、非吸烟者 297 例 (77.3%)。共 53 例受试者脱落, 脱落率为 13.8%。脱落原因主要有入组后未治疗 (18, 33.96%)、未追踪到原因 (18, 33.96%)、拒绝随访 (9, 16.98%)、新冠疫情影响 (5, 9.43%) 及电话无人接听 (3, 5.66%), 见表 1。训练集与验证集 TAO 受试者在各基线特征变量上的差异无统计学意义, 见表 2。

表1 受试者脱落原因

Table 1. Reasons for subjects dropping out

脱落原因	例数 (%)
入组后未治疗	18 (33.96)
未追踪到原因	18 (33.96)
拒绝随访 (外地、自觉疗效不佳、自行停药)	9 (16.98)
新冠疫情影响	5 (9.43)
电话无人接听	3 (5.66)

表2 训练集与验证集的特征差异

Table 2. Differences of characteristics between the training set and the validation set

变量	合计 (n=384)	训练集 (n=268)	验证集 (n=116)	t/卡方值/ Mann-Whitney U	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	44.55 ± 13.25	44.34 ± 13.6	45.06 ± 12.43	-0.492	0.602
性别 (n, %)				0.374	0.541
男	173 (45.1)	118 (44.0)	55 (47.4)		
女	211 (54.9)	150 (56.0)	61 (52.6)		
常住地 (n, %)				2.358	0.125
外地	342 (89.1)	243 (90.7)	99 (85.3)		
上海本地	42 (10.9)	25 (9.3)	17 (14.7)		
吸烟 (n, %)				1.570	0.210
是	87 (22.7)	56 (20.9)	31 (26.7)		
否	297 (77.3)	212 (79.1)	85 (73.3)		
治疗方式 (n, %)				0.081	0.776
手术	183 (47.7)	129 (48.1)	54 (46.6)		
非手术	201 (52.3)	139 (51.9)	62 (53.4)		
来源 (n, %)				0.247	0.619
主中心	350 (91.1)	243 (90.7)	107 (92.2)		
分中心	34 (8.9)	25 (9.3)	9 (7.8)		
分期 (n, %)				0.065	0.799
活动期	142 (37.0)	98 (36.6)	44 (37.9)		
静止期	242 (63.0)	170 (63.4)	72 (62.1)		
突眼度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	20.64 ± 3.00	20.77 ± 2.92	20.33 ± 3.17	1.310	0.124
矫正视力 ($\bar{x} \pm s$, mm)	0.77 ± 0.32	0.77 ± 0.33	0.77 ± 0.32	-0.213	0.820
眼球运动评分[M (P_{25}, P_{75})]	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	15 214.000	0.722
复视评分[M (P_{25}, P_{75})]	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0 (0, 2)	15 357.000	0.841

2.2 预测因素的筛选

对训练集数据进行 LASSO 分析, 得到 11 个潜在预测因子。这些预测因子是 LASSO 回归模型中的非零系数, 包括性别、年龄、常住地、治疗方式、来源、吸烟情况、突眼度、眼球运动情况、复视情况、TAO 分期和矫正视力, 见图 1、图 2。

2.3 预测模型的构建

对 Lasso 回归筛选出的预测因素, 经逐步回归建立多因素 Logistic 回归模型, 预测受试者脱

落情况。其中, 治疗方式、吸烟情况、复视评分、来源为受试者脱落的独立预测因子。手术治疗相较于非手术治疗受试者发生脱落的风险降低 [OR=0.16, 95%CI (0.06, 0.40), $P < 0.001$]; 吸烟者相对于不吸烟者发生脱落的风险降低 [OR=0.19, 95%CI (0.03, 0.78), $P=0.04$]; 复视评分越高, 发生脱落的风险越低 [OR=0.36, 95%CI (0.19, 0.61), $P < 0.001$]; 分中心受试者相较于主中心发生脱落的风险增加 [OR=12.09, 95%CI (3.41, 48.76), $P < 0.001$], 见表 3。从

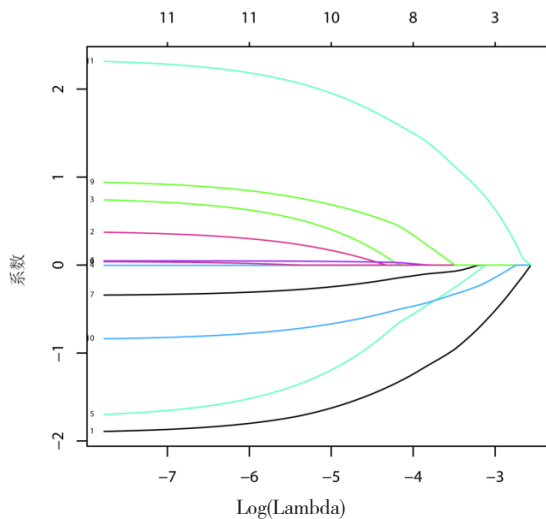


图1 调和参数Lambda(λ)与变量筛选路径图

Figure 1. Solution path diagram of the harmonic parameter Lambda(λ) and the variable

注: 图中的每一条线代表了一个变量, 选择不同的 λ 值, 就会筛选出不同数量的变量, 系数不为0的变量即是筛选的结果

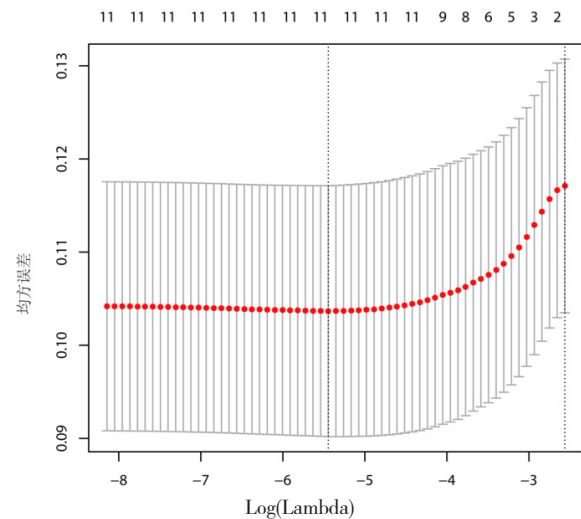


图2 调和参数Lambda(λ)与模型误差图

Figure 2. Harmonization parameter Lambda(λ) and model error diagram

注: $\lambda=0.0047$ 时, 模型误差最小, 此时共选择了11个变量

表3 受试者脱落影响因素的Logistic回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of factors affecting subjects dropping out

影响因素	β	S.E.	OR (95%CI)	P值
治疗方式				
非手术			1.00	
手术	-1.829	0.495	0.16 (0.06, 0.40)	<0.001
性别				
女			1.00	
男	0.754	0.459	2.13 (0.86, 5.26)	0.1
吸烟情况				
否			1.00	
是	-1.664	0.812	0.19 (0.03, 0.78)	0.04
矫正视力	1.329	0.872	3.78 (0.76, 24.17)	0.128
复视评分	-1.026	0.298	0.36 (0.19, 0.61)	<0.001
来源				
主中心			1.00	
分中心	2.492	0.67	12.09 (3.41, 48.76)	<0.001

列线图可知，各项预测因素均有对应的分数，将各项预测因素所对应的分数累加得到总分，然后根据总分所对应的预测值即可得到预测TAO受试者脱落的概率（图3）。

2.4 预测模型的验证

在验证集中对训练集模型的区分度与校准

度进行验证。对于TAO受试者脱落预测模型，在验证集中AUC为0.786，表明模型性能较好，预测验证集人群TAO受试者发生脱落的准确率为78.6%（图4）。预测模型的校准曲线在验证集中表现出良好的一致性，平均绝对误差（mean absolute error, MAE）为0.034（图5）。

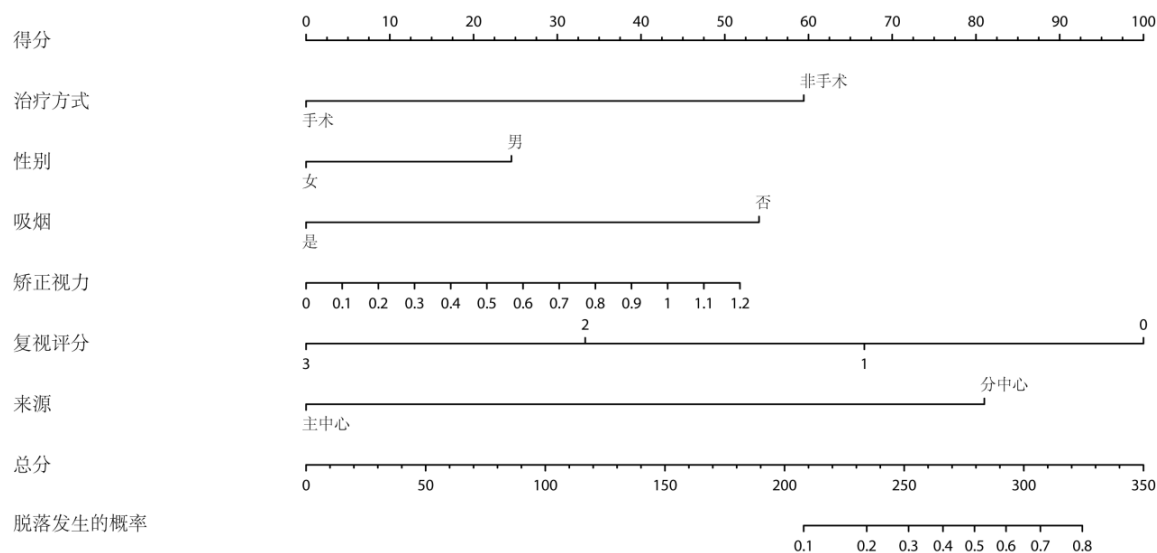


图3 预测TAO受试者发生脱落的风险列线图模型

Figure 3. Nomogram model for predicting the risk of TAO subjects dropping out

注：每个影响因素轴线上的值向上做条垂线对应到“得分”线上，确定每个影响因素的分值，计算6个影响因素分值的总分，并将其标记在“总分”线上，向“脱落发生的概率”线做垂线，对应得出每位TAO受试者脱落发生的概率

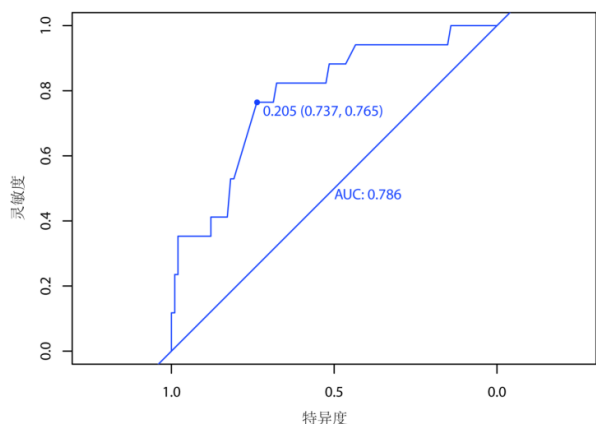


图4 验证集的ROC曲线

Figure 4. The ROC curve for the validation set

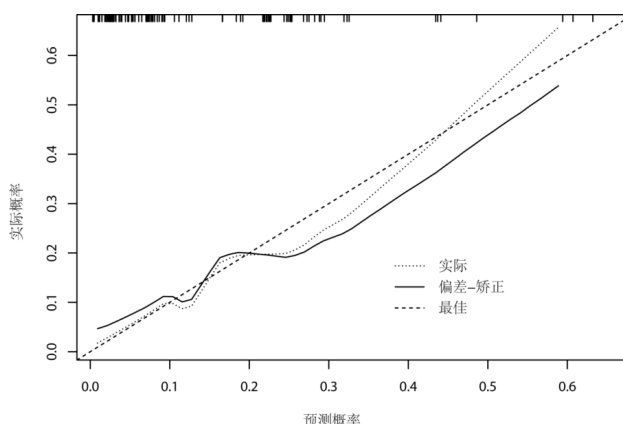


图5 验证集的校准曲线

Figure 5. Calibration curve for the validation set

3 讨论

临床试验的价值在于有效合格病例所提供的实质性证据，受试者招募进度和数据完整性是限制试验整体实施的两项重要因素，提高筛选成功率、尽量减少脱落率，以及尽量低的方案入排违背是项目管理和实施的关键^[8-9]。通过此次回顾

性分析发现，入组后未治疗、拒绝随访、新冠疫情影响及电话无人接听是导致受试者脱落的主要原因。因此，在知情同意过程中，研究者应向受试者详细介绍项目研究方案，提升受试者认知度，以减少入组后不按要求治疗的情况发生，并记录受试者多个联系方式以备用。

多因素分析的目的是通过控制其它多个混

杂因素的影响,找出具有独立作用的影响因素,并估计其效应大小。本次研究结果显示,训练集中非手术治疗受试者为 139 人,占比为 51.9%,发生脱落的风险高于手术治疗受试者。甲状腺相关性眼病非手术治疗的方式主要有激素类药物治疗、放射治疗及免疫抑制剂治疗等,这些治疗方式治疗周期较长,并给受试者带来不良反应,可能是非手术治疗受试者依从性较差的主要原因。例如使用糖皮质激素可能引起糖尿病、高血压、青光眼、消化性溃疡、骨质疏松和情绪波动^[10]。复视评分越高者越不易发生脱落,甲状腺相关性眼病累及眼外肌时会出现复视,使患者无法双眼同视,严重影响患者生活质量,因而对疾病的重视程度增加,这部分受试者在临床研究中一般依从性较好^[11]。来源于分中心受试者,发生脱落的风险较高,可能因为分中心临床研究团队对项目的重视及积极性不够,未能及时联系患者随访,造成患者失访。吸烟者相对于不吸烟者发生脱落的风险降低,以往的研究表明,吸烟者由于视觉功能较低,更有可能寻求医疗帮助,依从性更好^[12]。

AUC 是 ROC 曲线下区域的面积,在分类模型中用于判断一个模型分类预测性能,理论上, $0.5 \leq AUC \leq 1$,其值越大说明试验的诊断价值越大^[13-14]。校准曲线根据预测的受试者脱落和实际的受试者脱落之间的一致性来描述模型的校准度,45°虚线代表一个完美的预测^[15]。本研究利用训练集受试者基线数据,建立受试者脱落的预测模型,并在验证集中绘制 ROC 和校准曲线验证模型的区分度和校准度。AUC 在验证集中为 0.786,表明模型诊断准确度较好;预测模型的校准曲线在验证集中表现出良好的一致性。

综上所述,可运用本文所建模型对今后开展的 TAO 临床试验受试者脱落情况进行预测,但此模型存在影响因素纳入不足及样本量较少的局限性,应探索更多与脱落相关的影响因素,扩大样本量,在实践中不断改进预测模型,协助研究者规范管理临床试验。受试者脱落是由多方面因素导致的问题,很多情况下,研究无法让受试者遵循研究方案治疗,或令其再次返院复查,因此应在出现可能会影响依从性的事件后,及时做好处理及预警方案,并且在得知脱落后尽快收集有用的疗效和安全性信息,并做好相关记录。

参考文献

- 1 韦传姑,蔡颖,陈大宾,等.临床研究中受试者脱落的影响因素分析[J].中国卫生统计,2021,38(5):752-754. [Wei CG, Cai Y, Chen DB, et al. Analysis of influencing factors of participants drop-out in clinical study[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2021, 38(5): 752-754.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2021.05.030.
- 2 钟潇琦,汪钦林,梁卉薇,等.抗抑郁药临床试验受试者脱落情况及影响因素[J].四川精神卫生,2021,34(5):440-443. [Zhong XQ, Wang QL, Liang HW, et al. Analysis of participants drop-out in antidepressant clinical trials and related influencing factors[J]. Sichuan Mental Health, 2021, 34(5): 440-443.] DOI: 10.11886/scjsws20210225002.
- 3 Perros P, Krassas GE. Graves orbitopathy: a perspective[J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(6): 312-318. DOI: 10.1038/nrendo.2009.61.
- 4 Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(3): 1735-1748. DOI: 10.1167/iovs.14-14002.
- 5 McEvoy BW. Missing data in clinical trials for weight management[J]. J Biopharm Stat, 2016, 26(1): 30-36. DOI: 10.1080/10543406.2015.1094814.
- 6 Bernstein SL, Feldman J. Incentives to participate in clinical trials: practical and ethical considerations[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(9): 1197-1200. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.05.020.
- 7 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. [Yuan YD, Liu WJ, Liu YX, et al. Randomized competitive enrollment mode in multi-center clinical trials[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2020, 37(3): 335-339.] DOI: CNKI:SUN:ZGWT.0.2020-03-004.
- 8 Vale CL, Cragg WJ, Cromarty B, et al. When participants get involved: reconsidering patient and public involvement in clinical trials at the MRC clinical trials unit at UCL[J]. Trials, 2018, 19(1): 95. DOI: 10.1186/s13063-018-2471-4.
- 9 Suprin M, Chow A, Pillwein M, et al. Quality risk management framework: guidance for successful implementation of risk management in clinical development[J]. Ther Innov Regul Sci, 2019, 53(1): 36-44.

- DOI: [10.1177/2168479018817752](https://doi.org/10.1177/2168479018817752).
- 10 孟盈, 周慧芳, 陆颖理. 甲状腺相关眼病流行病学和临床特征 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(7): 566–568. [Meng Y, Zhou HF, Lu YL. Epidemiological and clinical characteristics of thyroid related ophthalmopathy[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2015, 35(7): 566–568.] DOI: [10.7504/nk2015060203](https://doi.org/10.7504/nk2015060203).
- 11 钟思思, 刘泽阳, 吴旭昇, 等. 甲状腺相关眼病患者生活质量下降相关因素分析 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(2): 311–316. [Zhong SS, Liu ZY, Wu XS, et al. Influence factors for decreased quality of life in thyroid-associated ophthalmopathy patients[J]. International Eye Science, 2017, 17(2): 311–316.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.30](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.30).
- 12 Nita M, Grzybowski A. Smoking and eye pathologies. A systemic review. Part II. Retina diseases, uveitis, optic neuropathies, thyroid-associated orbitopathy[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(4): 639–654. DOI: [10.2174/1381612823666170111095723](https://doi.org/10.2174/1381612823666170111095723).
- 13 汪云云, 陈松灿. 基于 AUC 的分类器评价和设计综述 [J]. 模式识别与人工智能, 2011, 24(1): 64–71. [Wang YY, Chen SC. A survey of evaluation and design for AUC based classifier[J]. Pattern Recognition and Artificial Intelligence, 2011, 24(1): 64–71.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-6059.2011.01.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-6059.2011.01.008).
- 14 李扬, 李竟翔, 王园萍. 基于 AUC 回归的不平衡数据特征选择模型研究 [J]. 统计与信息论坛, 2015(5): 10–15, 16. [Li Y, Li JX, Wang YP. Study on the feature selection method with the penalized AUC regression for the imbalanced data[J]. Statistics & Information Forum, 2015(5): 10–15, 16.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-3116.2015.05.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3116.2015.05.002).
- 15 解子惠, 张云雪, 王清, 等. 基于列线图构建护理专业学生非自杀性自伤风险预测模型 [J]. 中国心理卫生杂志, 2022, 36(7): 615–620. [Xie ZH, Zhang YX, Wang Q, et al. Development of nomogram model for prediction of non-suicidal self-injury in nursing students[J]. Chinese Mental Health Journal, 2022, 36(7): 615–620.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-6729.2022.07.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-6729.2022.07.012).

收稿日期: 2023 年 03 月 03 日 修回日期: 2023 年 04 月 07 日
本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 王慧, 宋雪霏, 杨辰玲, 等. 甲状腺相关性眼病临床试验受试者脱落原因分析及预测模型构建[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(6): 411–417. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202303027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202303027)
Wang H, Song XF, Yang CL, et al. Analysis of dropping out causes of subjects in thyroid-associated ophthalmopathy clinical research and construction of prediction model[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2023, 36(6): 411–417. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202303027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202303027)