

ICS 11.020

C 05

团体标准

CAAMS-2023 (004)

针灸病例注册登记研究数据分析方法指南

Guidelines of data analysis in acupuncture registry-based Study

(征求意见稿)

202X-XX-XX 发布

202X-XX-XX 实施

中国针灸学会

发布

目录

1 范围	3
2 规范性引用文件	3
3 术语和定义	3
4 针灸病例注册登记研究	4
4.1 研究目的	4
4.1.1 评价针灸疗法的临床疗效	5
4.1.2 评估针灸疗法的卫生经济学	5
4.1.3 描述针灸疗法的应用情况	5
4.1.4 描述针灸疗法的安全性	5
4.1.5 评估针灸疗法的诊疗质量	5
4.1.6 评价针灸疗法的特色诊疗	5
4.1.7 挖掘针灸疗法的优势人群	5
4.1.8 挖掘针灸疗法的有效方案	6
4.2 研究类型	6
4.3 研究流程	6
4.3.1 策划与组织	6
4.3.2 研究实施	6
4.3.3 数据分析处理	7
5 数据分析	7
5.1 数据分析原则	7
5.1.1 进行事前设计	7
5.1.2 充分控制偏倚	7
5.1.3 处理缺失数据	7
5.1.4 开展亚组分析	7
5.1.5 结合针灸特色	8
5.1.6 符合伦理要求	8
5.2 常见偏倚及控制方法	8
5.2.1 选择偏倚	8
5.2.2 信息偏倚	9
5.2.3 混杂偏倚	9
5.3 样本量	10
5.4 统计分析计划	11
5.5 统计分析	12
5.5.1 统计分析人群	12
5.5.2 缺失数据处理	13
5.5.3 统计分析内容及方法	13
5.5.4 统计分析报告呈现	16
附录 1	18

1 范围

本文件规定了针灸领域病例注册登记的案例分析策略和框架，规范了数据分析的内容及相应的统计分析方法。

本文件适用于针灸研究及其他非药物疗法的病例注册登记。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

T/CAAM 0008-2022 针灸病例注册登记实施指南

国家食品药品监督管理总局 2016 年第 93 号药物临床试验的生物统计学指导原则

ICH E9 临床试验统计学原则

ICH E9(R1) 临床试验中的估计目标与敏感性分析

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 病例注册登记（Patient Registry）：是一个有组织的系统，可基于一个预定的科研、临床或政策目的，收集统一、可比的数据，以评估由特定疾病、状况或暴露的人群的特定结果。

3.2 病例注册登记研究（Registry-Based Study）：使用一个或多个病例注册登记的患者群体或其收集数据的基础设施，以调查一个预

定的科研、临床或政策问题的研究。

3.3 针灸病例注册登记研究 (Acupuncture Registry-Based Study)：以针灸疗法为主要干预手段，主要采用前瞻性的研究方法统一收集数据，以监测针灸疗法的安全性、评价成本效益、临床疗效、描述应用情况、评估诊疗质量，针对其中一种或几种目的开展的针灸临床研究。

3.4 统计分析计划 (Statistical Analysis Plan, SAP)：比试验方案中描述的分析要点更加技术性和有更多实际操作细节的一份独立文件，包括对主要和次要评价指标及其他数据进行统计分析的详细过程。

3.5 统计分析报告 (Statistical Analysis Report, SAR)：依据统计分析计划，对数据进行统计分析后形成的报告，是临床试验结果的重要呈现手段，是撰写临床研究报告 (Clinical Study Report, CSR) 的关键依据。

3.6 缺失数据 (Missing Data)：是指对于既定估计目标的分析有意义、但未收集到的数据。它应该与不存在的数据，或由于伴发事件而被认为没有意义的数据区分开来。

3.7 亚组分析 (Subgroup Analysis)：通常是指将受试者根据其特征变量值分成不同的亚组，并估计各亚组的疗效和/或安全性的分析策略。

3.8 敏感性分析 (Sensitivity Analysis)：是指针对模型假设的偏离和数据局限，探索主估计方法统计推断的稳健性的一系列分析。

4 针灸病例注册登记研究

4.1 研究目的

一项病例注册登记可有多重研究目的，通常针对以下目的展开：

4.1.1 评价针灸疗法的临床疗效

在真实临床环境下评估针灸单独/在基础治疗上治疗特定疾病的临床获益，可评估其在不同患者群体中的单独效应/联合效应，以及与其他治疗进行比较。

4.1.2 评估针灸疗法的卫生经济学

将针灸疗法与其他治疗进行比较，确定其在不同医疗系统和经济背景下的成本-效益、成本-效果和成本-效用。

4.1.3 描述针灸疗法的应用情况

了解针灸的使用情况，或某种针灸疗法的应用情况，以及患者对针灸的接受程度等。

4.1.4 描述针灸疗法的安全性

记录针灸疗法的不良事件、评估其在临床实践中的的安全性。

4.1.5 评估针灸疗法的诊疗质量

评估针灸治疗是否符合既定标准，识别可改进的方面，以提高治疗效果和患者满意度。

4.1.6 评价针灸疗法的特色诊疗

研究影响针灸医生特色诊疗的因素，例如医生的教育背景、临床经验、学术水平、患者个体差异等，还包括评估不同医生针灸治疗水平、针灸各名老中医的学术经验挖掘。

4.1.7 挖掘针灸疗法的优势人群

挖掘针灸疗法的优势人群，为临床实践提供更具针对性的指导。

4.1.8 挖掘针灸疗法的有效方案

挖掘针灸疗法的有效方案，从而精准探寻针对各类疾病行之有效的针灸治疗方案。

4.2 研究类型

针灸病例注册登记研究可基于登记数据开展不同的研究设计。研究设计类型主要分为实验性研究和观察性研究。实验性研究设计主要为实用性临床试验。观察性研究设计类型包括横断面研究、病例系列研究、队列研究、病例对照研究、病例队列研究、巢式病例对照研究以及混合方法研究。可根据研究目的，选择恰当的研究设计，如评价针灸的长期疗效和/或安全性的研究可采用队列研究设计，描述针灸疗法的应用情况、评价医生诊疗特色可采用横断面研究设计。

4.3 研究流程

在开展一项针灸病例注册登记研究时，应遵循以下步骤：

4.3.1 策划与组织

该阶段应明确研究目的并定义研究设计和目标人群，制定详细可行的研究方案。同时应考虑研究经费、场地等资源。建立研究团队，明确研究人员职责，确保研究顺利进行。

4.3.2 研究实施

基于事先制定的研究方案开展研究。研究过程中，严格执行研究方案规定质量控制措施，应进行定期监查，以保证研究的质量。尤其应关注研究过程中的数据采集的完整性、准确性与及时性。对于针灸病例注册登记来说，尤其应关注针灸治疗方案、操作者信息、疗效评

价指标、合并治疗等信息的采集。

4.3.3 数据分析处理

按照事先制定的数据清理计划，进行数据清理，保证数据的准确性与完整性。按照事先制定的统计分析计划开展统计工作，应考虑真实世界数据的特点，充分控制偏倚。

4.3.4 评估与总结

在研究完成后，应进行研究质量（如，注册登记的设计和操作的）和证据质量（如，研究的严谨性与准确性）的评估，并调查可能影响研究结果的因素。

5 数据分析

5.1 数据分析原则

鉴于针灸病例注册登记研究的特点，数据分析时应遵循以下原则：

5.1.1 进行事前设计

应根据研究目的，进行事先的、具有针对性的数据分析设计，包括需进行的统计分析内容及所用到的具体统计分析方法。

5.1.2 充分控制偏倚

针灸病例注册登记研究基于真实世界数据，研究设计时无法完全控制偏倚，分析数据时应充分控制偏倚，减少估计偏差。

5.1.3 处理缺失数据

针灸病例注册登记研究常存在较为严重的数据缺失，应采用适当的缺失数据处理方法，控制缺失数据导致的偏倚。

5.1.4 开展亚组分析

针灸病例注册登记研究人群来源广泛，不同针灸医生间治疗方式差异较大，分析时应结合研究目的，针对可能导致异质性的主要因素开展亚组分析。

5.1.5 结合针灸特色

开展针灸病例注册登记研究统计分析时，应注意结合针灸特点，如针灸的个体化治疗、针灸疗效的累积性，以确定合适的统计分析策略和方法。

5.1.6 符合伦理要求

针灸病例注册登记研究涉及个人隐私或敏感信息，统计分析时必须严格伦理原则，防止数据泄露和滥用。

5.2 常见偏倚及控制方法

5.2.1 选择偏倚

选择偏倚是指在选择研究对象纳入注册登记研究过程中，由于各种因素导致研究对象的代表性出现偏差，从而影响研究结果的准确性和外推性，使其无法真实反映目标人群的特征和干预效果。如研究对象选择不当，缺乏代表性；只登记那些疾病较轻或单纯使用某种疗法的患者。同时，参与针灸注册登记研究的患者可能对针灸治疗持有积极偏好，而对针灸持怀疑态度的患者可能对治疗反应不同，但这些患者未被纳入研究。此外，针灸治疗需要多次就诊，患者可能因各种原因（如时间、经济、疗效不明显）脱落，进而造成失访，若失访与研究结果有关，则会引入选择偏倚。

为保证研究结果的外推性，统计分析时，需评估研究人群是否存

在一定的选择偏倚，应至少提供如下结果：（1）提供研究对象的筛选流程图，说明研究过程中如何从原有数据库中根据纳入排除标准逐步筛选出合格的分析对象，并给出原始数据库的样本量、每一个步骤排除的研究对象数量、相应的排除原因以及最后纳入分析的研究对象样本量；（2）描述研究人群的基线特征，按暴露因素或干预方案分组详细描述患者的基线特征；（3）对于观察性研究设计，可进行纳入患者和排除患者基线特征的对比。

5.2.2 信息偏倚

信息偏倚指在针灸病例注册登记研究过程中，因数据收集、测量或记录等环节存在偏差，致使研究结果偏离真实情况的系统性误差。

针对这类偏倚，统计分析时可以提取相同测量指标的重复测量信息，采用回归稀释比例（Regression Dilution Ratio, RDR）评估并校正这些指标的测量误差或个体变异程度，从而减小其对研究结果的影响。

5.2.3 混杂偏倚

混杂偏倚是指在注册登记研究中，由于一个或多个潜在混杂因素的存在，掩盖或夸大了研究因素与结局事件之间的真实联系，从而使研究结果产生的偏倚。混杂因素具有以下 3 个特点，即与研究因素有关；与结局事件的发生相关；不是研究因素和结局事件因果关系链上的中间环节。针灸病例注册登记研究通常采用非随机抽样方法选择研究对象，这可能导致研究对象在某些特征上存在偏差，如年龄、性别、体质，从而引入混杂偏倚，且针灸临床诊疗过程中也可能引入潜在混

杂因素，如针灸操作方法、针灸操作者的基本信息，如年龄、执业年限、教育背景、所掌握的针灸理论等。

针对此类偏倚，可选取合适的统计分析方法进行控制，如分层分析、多变量回归、倾向性评分、工具变量法等方法。其中分层通常只能控制少数混杂因素，需要同时控制多个混杂因素时，应使用多变量回归方法控制混杂因素。当混杂因素过多、罕见结局或研究对象间效应差异大时，传统的多变量回归方法拟合存在巨大挑战，此时，可考虑倾向性评分法控制混杂偏倚。对于未知混杂因素，若数据条件允许，还可以考虑其他因果推断方法，如采用工具变量法进行控制。

5.2.4 永恒时间偏倚

若针灸病例注册登记研究采用观察性研究设计，研究治疗效果与疾病发生或结局关联时，若没有正确处理时间因素，则会存在永恒时间偏倚。即从患者符合入组条件（如确诊疾病开始有资格接受针灸治疗）到真正开始针灸治疗的这段时间间隔被忽略或者处理不当时，会出现永恒时间偏移。

可通过两种方法处理此类偏倚：一是在分析数据时，将永恒时间作为一个协变量纳入模型进行调整；二是采用合适的统计方法，如目标模拟试验（Target Emulation Trials）、工具变量分析等。

5.3 样本量

基于不同研究目的，样本量的计算方式不同：

对于以描述针灸的基本情况和评估针灸医疗质量为目的的研究，应根据临床医生的时间和精力、患者数量、资金等方面进行设置，多

不需要通过计算来确定样本大小。

当有明确的研究目的时，应基于研究设计类型进行样本量估计。对于基于注册登记数据开展前瞻性研究设计时，应基于具体的设计方法，采用对应的前瞻性研究设计的样本量计算方法进行样本量估计。如，在注册登记数据的基础上开展实用性 RCT 研究，则按照实用性 RCT 的样本量计算方法进行样本量估计。此外，考虑到注册登记研究的数据缺失率较高，在估计样本量时应留有充分余地。同时在研究方案中预先规定了样本量再估计时，若在研究过程中，发现实际情况与预估计的情况有所不同，如效应大小的估计偏差，应对样本量进行调整。

对于基于已有注册登记数据开展的回顾性研究，应根据数据库中满足纳入排除标准的研究对象数量，结合研究可能产生的效应值，计算现有合格数据所能提供的检验效能，判断现有样本量是否足够。

5.4 统计分析计划

在开始数据分析之前，应制定统计分析计划（Statistical Analysis Plan, SAP），描述研究方案或计划中规定的用于解决主要和次要目标的分析原则和统计方法。SAP 应由具有参与注册登记研究经验的统计专业人员起草，要求全面而详细地陈述试验数据的分析方法和表达方式，以及对预期统计分析结果的解释。可以对 SAP 进行必要的修订和更新，但在进行数据分析之前必须定稿，且通常要求对每一次 SAP 的修订进行记录。

SAP 应包含以下内容：版本管理信息：SAP 的版本、更新历史。

如在制定初始 SAP 之后，研究过程中出现新的问题或者由于注册登记随着时间的推移而改变，例如收集了额外的数据，修改了数据元素，需对预先指定的统计分析进行更改时，应修订 SAP；研究简介：主要包括研究背景和目的。通常在研究方案中已经对研究背景和目的进行了详细的阐述，故 SAP 中可进行简要概述，需要从统计分析人员的角度明确研究的统计学假设；研究方法：基于研究方案，简要概述主要的研究方法细节，如试验设计类型、样本量估算、针灸治疗方案、评价指标、评价时点等。统计学原则：明确统计分析时，遵循的主要统计分析原则，包括显著性水准和可信区间，方案的依从和偏离标准以及对各类统计分析人群的明确定义。研究人群：除了明确对基线数据的分析报告内容和形式，还应明确对筛选和脱落/失访数据的呈现方法，可采用流程图形式描述目标人群、注册登记数据库覆盖人群、适合研究纳入排除标准的研究人群的筛选过程。统计分析方法：基于研究方案确定的统计分析指标及统计分析方法。如疗效评价中，通常主要涵盖对有效性和安全性结局的统计分析方法，包括协变量的调整、敏感性分析、亚组分析、缺失数据填补方法等，需重点强调如何调整基线不可比，是否进行亚组分析或检测交互作用；如何控制混杂因素；是否进行敏感性分析等，具体内容见附录 1。

5.5 统计分析

5.5.1 统计分析人群

（1）对于基于注册登记开展的实效性 RCT 研究，应事先明确定义统计分析采用的各类数据集，如全分析集、符合方案集、安全性分

析集等；

(2) 对于基于注册登记开展的观察性研究（如队列研究、病例对照研究等），应描述数据来源和数据筛选方法，并阐述原始数据库人群、目标人群、符合研究纳入排除标准人群以及最终纳入分析人群的定义。

5.5.2 缺失数据处理

缺失数据在针灸病例注册登记研究中通常难以避免，不仅结局变量可能缺失，协变量也有可能缺失。应基于数据缺失机制，选择合理的缺失数据处理方法进行填补和分析，以避免偏倚，不建议直接剔除缺失数据，导致样本量减少、降低研究效率。一般来说，对于完全随机缺失，只对数据完整的样本进行分析。对于随机缺失，可采用单一填补（Single Imputation, SI）、多重填补（Multiple Imputation, MI）。单一填补法通常包括末次观测值结转、基线观测值结转和最差观测值结转等。此方法原理简单、易于操作，但较为保守，可能会低估数据间的关系。多重填补考虑到了填补本身的不确定性，为每个缺失值填补上一组合理的估计值，更具灵活性，适用于多种数据类型和复杂情景。对于非随机缺失，应利用基于模型的方法，如基于 δ 调整的模式混合模型（Pattern Mixed Model, PMM）、选择模型（Selection Model, SEM）和共享参数模型（Shared Parameter Model, SPM）进行填补。

5.5.3 统计分析内容及方法

(1) 病例特征及针灸治疗情况

针灸病例注册登记研究通常具有广泛的纳入标准，应描述所收集

研究人群数据的情况，描述患者各属性的频数和分布特征。如一般人口学信息、疾病史、针灸相关诊断信息及治疗史等。同时应详细描述操作者信息及患者详细的针灸治疗情况，如穴位方案、针具、针刺手法、治疗次数、针刺频率、留针时间，以及合并治疗等。

（2）主分析

主分析围绕主要目标的主要终点进行统计分析，是研究结论的最主要依据，可采用单因素分析和多因素分析，给出主要指标的参数估计结果、置信区间及假设检验结果。对于单因素分析应考虑数据类型及研究目的选择合适的统计分析方法。如计量资料符合正态分布且方差齐时，两组间均数比较常用独立样本 t 检验，多组间均数比较常用方差分析，组内治疗前后比较采用配对 t 检验。如果资料不呈正态分布或方差不齐时，宜采用 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 符号秩检验等非参数检验法。对于计数资料的比较分析，采用卡方检验，等级资料的比较分析可采用秩和检验。同时，也可根据疗效数据类型采用相应的回归模型，提供更为丰富的信息。此外，针灸研究通常采集多时点数据来客观地评价针灸干预疗效，宜采用针对重复测量数据的统计分析方法，如重复测量方差分析等。

应进行多因素分析，以调整混杂因素对研究结果的影响。应先确定分析相关协变量，随后在统计分析模型中调整协变量。协变量选择方法大致分为两类，一类是基于暴露至结局相关路径构成的因果网络，识别出风险因子、混杂因素，将其作为协变量纳入模型。此外，也可以基于相关疾病和治疗领域的背景知识选择协变量，对所有观测

到的、可能与结局相关的基线变量，已知的结局相关危险因素，以及治疗或结局的直接起因变量进行调整。另一类协变量选择方法是基于高维自动变量选择的方法（如 LASSO 回归、岭回归等），从数据中识别变量间的相关关系，筛选出与处理因素和/或结局变量相关的变量作为协变量。上述两类方法可以结合使用，即首先利用专业经验及知识，确定一个变量集合，从中筛选出纳入最终分析模型的协变量。协变量的选择过程必须公开透明。最后，利用回归模型进行调整分析。在协变量较多的情况下，可采用倾向评分方法（Propensity Score Method, PSM）调整协变量。此外，对于未观测到的混杂因素可采用工具变量进行控制，进而更为准确估计处理与结局的因果效应。

（3）亚组分析

针灸病例注册登记研究患者人群多样性和异质性较高，且针灸病例注册登记通常还涉及针灸临床诊疗特色，如针灸操作者的基本信息（执业年限、所掌握的针灸理论等）、针灸干预信息（针灸疗法涉及的干预部位 / 穴位、针具 / 灸具、操作的角度或者深度、操作频率和疗程）、合并治疗等。为正确评价针灸干预措施在特定亚人群中的有效性和安全性评价，且验证针灸干预措施在不同亚人群和全人群中评价结果的内部一致性，应开展亚组分析。

此外，应在研究方案和 SAP 中事先制定亚组分析计划。在某些情况下，也可能会进行探索性亚组分析，即没有事先明确指定亚组，但这种分析通常是在主要分析完成后进行的补充性分析，目的是为了发现潜在的新线索或假设，其结果需要进一步验证，不能作为主要结

论的依据。此外，可进一步进行各亚组组间的交互作用检验，分析因素之间的相互作用和影响。

(4) 安全性分析

为了评估针灸治疗的安全性，或及时发现针灸治疗过程中可能出现的不良事件，采取相应的措施保障患者的安全，应进行安全性分析。对于常见的与针灸有关的不良医学事件，如血肿、晕针等，应采用描述性分析，对于重要性较高且与治疗方法相关性较强的安全性指标，可进行统计检验。对于罕见的不良事件分析，可采用泊松回归等方法进行分析。

(5) 敏感性分析

敏感性分析是评估研究结果稳健性的重要手段。在针灸病例注册登记研究中，敏感性分析尤为重要。敏感性分析应该预先规定，并包含在统计分析计划中。通常目的为评估不同分析策略是否会影响治疗效果，可根据以下不同的假设情景展开：①模型中纳入不同的混杂因素；②基于不同的数据集定义；③基于不同的研究结局定义；④基于不同的缺失数据处理方法；⑤基于不同的暴露定义。

5.5.4 统计分析报告呈现

统计分析报告是提供给主要研究者作为撰写临床研究总结报告的素材。统计分析报告通常在 SAP 的基础上，补充统计分析结果。应详细阐述数据收集、处理和实际统计分析过程，并按照 SAP 中拟分析的结果制作统计表和统计图，撰写统计分析报告。撰写者应提供足够的信息，阐明使用的方法及其原因，达到其他统计人员可以重复

分析结果。对于未在 **SAP** 中预先规定但也进行了分析的结果不能作为确证性临床研究的证据，只能是探索性的，应在统计分析报告清楚地标记为探索性，以避免误解。

附录 1

表 1 统计分析计划内容

条目	描述
基本信息	
标题和研究注册	匹配研究计划的描述性标题 若已经注册，提供研究的注册号
SAP 版本	SAP 版本号和日期
研究方案版本	若研究已有相应的研究方案，提供研究方案的参考文献
分工和责任	姓名、单位、承担工作/角色
SAP 修订	SAP 修订记录 每版 SAP 的修订说明
试验概述	
研究背景	背景和基本原理研究，包括研究问题和研究意义
研究的基本假设	描述研究的主要和次要研究假设
研究目的	描述研究目的
研究方法	
研究设计	描述研究设计
样本量的效能	研究样本量的效能计算
评估结果时间点	结局事件的截尾时间点、随访时间点
纳入、排除标准	选取特定参与研究的纳入、排除标准
干预方案/暴露	定义干预方案/暴露
结局事件的定义	定义主要和次要结局事件（具体检测方法和测量单位）
混杂因素集	研究中将要考虑的混杂因素集
统计方法	
暴露因素的变换	描述研究中暴露因素的分布，明确是否需要进行变量变换
结局事件相关因素的计算或变换	明确对结局事件的任何计算或变换，如数据标准化或对数处理等
分析数据集	定义分析数据集 报告数据筛选过程，描述样本的代表性

分析方法	描述作为主要分析结果的统计分析模型, 及其基本的模型假设 描述如何进行混杂因素 (协变量) 的调整 拟使用的假设检验方法 若模型假设不成立, 如正态性, 等比例风险等, 可使用的替代方法的详细信息 对哪些事件计划进行亚组分析及亚组定义
缺失数据	预先设定要采取的数据处理方法
敏感性分析	预先设定的敏感性分析, 针对模型的研究假设、缺失数据的处理方案等
安全性分析	预先设定安全性指标的分析方法
检验水准	采用单侧还是双侧检验以及检验水准应具体说明
期中分析	若进行期中分析, 需预先对期中分析的次数、时点、I类错误调整方法、提前终止临床试验等做出详细说明
分析软件	描述用于统计分析的软件 (含版本信息)
统计分析结果图表呈现模板	纳入最终分析的研究对象的筛选流程图 入组情况及依从性 描述患者的基线特征 纳入患者和排除患者的基线特征对比 (仅观察性研究设计需要) 主要结局的描述及比较 次要结局的描述及比较 亚组分析结果 敏感性分析结果
参考文献和附件	
参考文献	已发表的研究方案等
附件	非标准的统计方法及数据管理方案等
