析因 析因生存分析：依赖删失下的治疗效应

Takeshi Emura[1] （通讯作者），Marc Ditzhaus[2], Dennis Dobler[3], Kenta Murotani[4]

摘要

析因分析为检测多种治疗方案的主效应或交互效应提供了一种强有力的非参数方法。对于生存结局（例如来自临床试验的结局），这类技术可用于比较对治疗效应的合理量化方式。生存分析需要解决的关键难题是如何妥善处理删失。迄今为止，所有针对生存数据的析因分析方法都是在独立删失假设下建立的，而这一假设对于许多应用而言过于严格。为此，本文的核心目标是在相当一般的依赖删失情形下，开发新的析因生存分析方法。我们将结合现有析因生存分析结果与针对生存copula 模型开发的技术来实现这一目标。因此，我们将提出一种颇具吸引力的*F*检验，并在模拟研究中展现其良好的表现。我们通过一项真实数据分析来说明这些新方法。我们在 R 包*compound.Cox*中通过 R函数*surv.factorial*(.)实现所提出的方法。

关键词

Copula；Copula图估计量；依赖删失；析因设计；曼-惠特尼检验

1. 引言

析因设计使研究人员能够评估实验因素的单因素、双向及其他布局中的治疗效应[1]。析因分析提供了多种治疗对比，涉及多个治疗因素及其水平。经典方差分析（ANOVA）是在结局服从正态分布的条件下，通过*F*统计量检验治疗效应的方法。*F*检验是检验总体零假设的综合检验[2,3]，任何显著结果都表明存在治疗效应，为进一步探究各个因素/治疗方案提供科学依据。

对于生存结局，人们非常关注在癌症临床试验中采用析因分析来检验治疗效应：例如，正在进行的一项采用 2×2析因设计[4]的III期临床试验。2017年的调查确定了30项采用2×2 析因设计进行III期癌症治疗[5], 的临床试验，其中包括一项考察治疗方案对晚期宫颈癌患者生存影响的试验[6]。

[1] 久留米大学生物统计中心，日本久留米市旭町67号 医学与健康数据科学研究中心，统计数理研究所，日本[2] 奥托·冯·格里克大学数学系，德国马格德堡[3] 阿姆斯特丹自由大学理学院数学系，荷兰阿姆斯特丹[4] 久留米大学生物统计中心，日本久留米市旭町67号

由于生存数据不服从正态分布，治疗效应通过曼-惠特尼效应[7], 利用样本划分得到的两两效应[8], 中位生存期效应[9],或累积风险效应[10]以非参数方式进行表述。尽管这些指标反映了治疗效应在生存方面的不同维度，但无需借助特定分布即可对其进行识别。这些技术提供了一种强有力的非参数方法，用于检测治疗方案的主效应和交互效应。

生存分析中需要解决的关键难题，是妥善处理由于临床试验随访时间有限而产生的删失[11]。然而，现有的析因分析[7-10]是在删失机制与生存相互独立的假设下建立的。遗憾的是，这一假设是出于数学上的便利而提出的，在实际应用中的有效性很大程度上存疑[12-18]。

依赖删失会出现在生存数据的分析中，尤其是在从生物医学研究中获得的数据中[14,19-29]。当删失与生存时间相关时，用于估计生存函数的卡普兰-迈耶（KM）估计量会产生系统性偏差[30]。Andersen 和 Perme[19] 提出借助观测到的协变量来降低 KM 估计量的偏差。Emura 和 Chen[16] 分析了依赖删失下 Cox回归和变量选择的偏差。Emura and Hsu[31] 研究了基于 Mann-Whitney 类型治疗效应的两样本检验的偏差。Collett[20] 以及 Emura 和 Chen[17]的著作回顾了用于处理依赖删失的其他统计工具。然而，在析因设计的背景下，依赖删失尚未得到研究。

本文提出了一种新的析因生存分析方法，可将依赖删失纳入考虑。我们的方法将 Dobler 和 Pauly[7] 的析因分析扩展为依赖删失下基于Copula的析因分析。我们采用 Copula模型来处理依赖删失，方法与 Emura and Hsu[31] 在两样本检验中的做法相同。所提出的方法可在依赖删失下的析因设计中，对总体零假设进行综合检验，并对复合零假设进行其他检验。该方法还允许研究人员在多种用于依赖删失的 Copula模型下，对治疗效应开展敏感性分析。我们在 R 包 surv.factorial(.)中以 R函数 *compound.Cox*[32]实现了该方法。

本文结构安排如下。第 2 节回顾析因生存分析的背景。第 3 节提出一种适用于依赖删失情形的析因生存分析新方法。第 4 节介绍所提方法的软件实现。第 5 节通过模拟研究检验所提方法的性能。第 6 节给出一个真实数据示例。第 7 节总结全文。

2. 背景

我们介绍 Dobler 和 Pauly[7] 提出的析因设计生存分析方法。该方法定义治疗效应，并利用从单因素、双向或其他设计中收集的删失生存数据对其进行检验。

2.1 治疗效应

在临床试验和动物实验中，通常通过生存结局评估治疗方案的效果。由于生存数据不服从正态分布，用于检验正态均值相等性的经典方差分析并不适用。因此，需要采用治疗效应的非参数表述[7,33]。

考虑将患者分配至 d 种不同的治疗方案。令 n_i 为第 i 种治疗方案中 $i = 1$、2、...、 d 的样本量。定义 T_{ij}为 $j = 1$、2、...、 n_i的生存时间，其生存函数为 $S_i(t) = P(T_{i1} > t)$。令 $N = \sum_{i=1}^{d} n_i$ 为总样本量。比较第i组与第 l 组的两两效应为

$$w_{i\ell} = P(T_{i1} > T_{\ell 1}) + \frac{1}{2}P(T_{i1} = T_{\ell 1}) = -\int S_i^{\pm}(t)dS_\ell(t), \qquad (1)$$

其中 $S_i^{\pm}(t) = \{S_i(t+) + S_i(t-)\}/2$， $S_i(t+) = \lim_{s \downarrow t} S_i(s)$，且 $S_i(t-) = \lim_{s \uparrow t} S_i(s)$。这是第 i 组患者比第 l 组患者存活时间更长的概率。 $w_{i\ell} > 1/2$（或 $w_{i\ell} < 1/2$）的情况表示相对于第 l 组，第 i 组接受的治疗有益（或有害）。对于 $d = 2$，这种治疗方案的两两效应已应用于两组比较[34-38]。然而，在涉及多个组的析因分析中，必须汇总两两效应，才能刻画相对治疗效应。

根据非参数方差分析的框架，[33,39]，Dobler 和 Pauly[7] 将第 i 组相对于平均治疗效应的相对治疗效应定义为

$$p_i = \frac{1}{d}\sum_{\ell=1}^{d} w_{i\ell} = -\int S_i^{\pm}(t)d\bar{S}(t),$$

其中 $\bar{S} = \sum_{\ell=1}^{d} S_\ell/d$。可以写成

$$\boldsymbol{p} = \begin{pmatrix} p_1 \\ \vdots \\ p_d \end{pmatrix} = \boldsymbol{A}\boldsymbol{w}, \qquad \boldsymbol{w} = (w_{11}, \dots, w_{1d} \vdots w_{21}, \dots, w_{2d} \vdots \cdots \vdots w_{d1}, \dots, w_{dd})' \qquad (2)$$

其中 $\boldsymbol{A}=\boldsymbol{I}_d\otimes(\mathbf{1}_d'/d)$，$\boldsymbol{I}_d$ 是 $d\times d$ 单位矩阵，$\mathbf{1}_d'=(1,\ldots,1)$ 是一个 d 维全1向量，$\otimes$ 是克罗内克积。因此，估计治疗效应 $\boldsymbol{p}$ 的问题可归结为估计两两效应 $\boldsymbol{w}$的问题。

可以使用对比矩阵 $\boldsymbol{C}$ 构造各种假设，使得

$$H_0:\mathbf{C}\boldsymbol{p}=\mathbf{0}\quad\text{vs.}\quad H_1:\mathbf{C}\boldsymbol{p}\neq\mathbf{0}.$$

最简单的例子是 $\boldsymbol{C}=\boldsymbol{P}_d\equiv\boldsymbol{I}_d-\mathbf{1}_d\mathbf{1}_d'/\mathrm{d}$，从而得到总体假设

$$H_0:p_1=p_2=\cdots=p_d\quad\text{vs.}\quad H_1:p_i\neq p_\ell,\ \exists(i,\ell).$$

局部假设（例如，$H_0:p_1=p_d$）也可以通过适当指定 $\boldsymbol{C}$.

对于双因素布局，我们假设“因素 A”有 a 个水平，“因素B”有 b 个水平。包含交互作用的治疗效应为

$$\boldsymbol{p}=(p_1,p_2,\ldots,p_{ab})'=(p_{11},\ldots,p_{1b}\vdots p_{21},\ldots,p_{2b}\vdots\cdots\vdots p_{a1},\ldots,p_{ab})',$$

其中，p_{jk} 表示因素 A 的第 j 个水平与因素 B 的第 k 个水平对应的治疗效应。例如，因素 A 主效应的检验为

$$H_0:p_{1\cdot}=p_{2\cdot}=\cdots=p_{a\cdot}\quad\text{vs.}\quad H_1:p_{i\cdot}\neq p_{\ell\cdot}\text{ for }\exists(i,\ell),i\neq\ell,$$

其中 $p_{i\cdot}=\sum_{\ell=1}^{b}p_{i\ell}$。该假设由 $\boldsymbol{C}=\boldsymbol{P}_a\otimes\mathbf{1}_b'/b$ 指定。通过选择适当的对比矩阵，还可以构造其他假设，例如用于因素B主效应的 $\mathbf{1}_a'/a\otimes\boldsymbol{P}_b$，以及用于交互作用的 $\boldsymbol{P}_a\otimes\boldsymbol{P}_b$。

2.2 独立删失下的析因分析

我们回顾 Dobler 和 Pauly[7]提出的独立删失下针对 $H_0:\boldsymbol{C}\boldsymbol{p}=\mathbf{0}$ 的《检验》。当 $\boldsymbol{C}\hat{\boldsymbol{p}}$ 偏离 $\mathbf{0}$ 时，该检验拒绝 H_0，其中 $\hat{\boldsymbol{p}}=\boldsymbol{A}\hat{\boldsymbol{w}}$，而 $\hat{\boldsymbol{w}}$ 是一个 d^2 维向量，其元素为

$$\hat{w}_{i\ell}=-\int\hat{S}_i^{\pm}(t)d\hat{S}_\ell(t),$$

其中，$\hat{S}_i(.)$ 是 $S_i(.)$ 的 KM 估计量，且 $\hat{S}_i^{\pm}(t)=\{\hat{S}_i(t+)+\hat{S}_i(t-)\}/2$。

令 $\boldsymbol{T}=\boldsymbol{C}'(\boldsymbol{C}\boldsymbol{C}')^{+}\boldsymbol{C}$ 为投影矩阵，其中 $(\boldsymbol{C}\boldsymbol{C}')^{+}$ 是 $\boldsymbol{C}\boldsymbol{C}'$ 的 Moore–Penrose逆，它是广义逆的一种唯一表征。F 统计量定义为

$$F_N = \frac{N\hat{\boldsymbol{p}}'\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{p}}}{\mathrm{tr}(\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{V}})} = \frac{(\boldsymbol{C}\hat{\boldsymbol{p}})'(\boldsymbol{C}\boldsymbol{C}')^{+}(\boldsymbol{C}\hat{\boldsymbol{p}})}{\mathrm{tr}[(\boldsymbol{C}\boldsymbol{C}')^{+}\hat{\boldsymbol{V}}\boldsymbol{C}\boldsymbol{C}']},$$

其中，$\hat{\boldsymbol{V}}$ 是 $\sqrt{N}(\hat{\boldsymbol{p}} - \boldsymbol{p})$ 渐近协方差的估计量。

Dobler 和 Pauly[7]推导了 F_N 的零分布；在 H_0下，F_N 收敛到一个具有单位均值的分布：$\boldsymbol{C}\boldsymbol{p} = \boldsymbol{0}$。在备择假设 $H_1: \boldsymbol{C}\boldsymbol{p} \neq \boldsymbol{0}$下，$F_N$ 依概率趋于无穷大。因此，对于$F_N > c_{N,\,\alpha}$，可以通过拒绝 $H_0: \boldsymbol{C}\boldsymbol{p} = \boldsymbol{0}$ 构造相合检验，其中 $c_{N,\,\alpha}$ 是零分布的上 $\alpha \times 100$ 百分位点。Dobler 和 Pauly[7] 建议通过乘子自助法计算值 $c_{N,\,\alpha}$ 。然而，由于 KM 估计量在依赖删失下不相合，该检验仅在独立删失假设下有效。

在此背　景下，我们的目标是修改 F_N，以便在依赖删失　　g.

3. 依赖删失下的拟议方法

我们首先为依赖删失建立一个生存 copula 模型。然后，提出一种新的治疗效应估计量，以及一种用于依赖删失下治疗效应的新F检验。

3.1 预备知识：估计依赖删失下的生存

回顾一下，生存时间 T_{ij} 可能会被删失时间 U_{ij}右删失。观测数据由 $\{(X_{ij}, \delta_{ij}); i = 1, \ldots, d,\ j = 1, \ldots, n_i\}$ 组成，其中 $X_{ij} = \min(T_{ij}, U_{ij})$ 且 $\delta_{ij} = 1\{T_{ij} \leq U_{ij}\}$，其中 $1\{.\}$ 是示性函数。

为了对依赖删失的结构进行建模，我们假设生存 copula 模型：

$$P(T_{ij} > t, U_{ij} > u) = C_{i\theta_i}\{S_i(t), G_i(u)\}, \quad i = 1,\ 2, \ldots, d, \tag{3}$$

其中，$C_{i\theta_i}(\cdot,\cdot)$ 是参数为 θ_i 的 copula[40,41]，而 $S_i(t) = P(T_{ij} > t)$ 和 $G_i(u) = P(U_{ij} > u)$ 是生存函数。如果指定 Clayton Copula[42]，

$$C_{i\theta_i}(u, v) = (u^{-\theta_i} + v^{-\theta_i} - 1)^{-\frac{1}{\theta_i}}, \quad \theta_i > 0, \quad i = 1,\ 2, \ldots, d,$$

其中，参数 θ_i 通过 $\tau_{\theta_i} = \theta_i/(\theta_i + 2)$ 与 T_{ij} 和 U_{ij} 的肯德尔秩相关系数相关。若对 $i = 1$、2、…、d 施加 $C_{i\theta_i}(u, v) = uv$，该模型将退化为独立

删失模型。其他联结函数示例见附录 A.1。在许多联结函数中，极限 $\theta_i \to 0$ 会导致 $C_{i\theta_i}(u, v) \to uv$。因此，模型 (3) 提供了一种相当一般的依赖删失情形，其中独立删失模型是其在 $\theta_i = 0$ 下的特例。

在模型 (3) 下，可以使用观测数据估计 $S_i(t)$。具体而言，我们引入连接函数图形（CG）估计量[43]，，特别是 Rivest and Wells 推导出的 CG 估计量的一个版本[30]，用于模型 (1) 中由阿基米德连接函数构成的子类：

$$P(T_{ij} > t, U_{ij} > u) = \phi_{i\theta_i}^{-1}\left[\phi_{i\theta_i}\{S_i(t)\} + \phi_{i\theta_i}\{G_i(u)\}\right], \quad i = 1, \ldots, d, \tag{4}$$

其中，$\phi_{i\theta_i}$ 是一个生成函数，从 $\phi_{i\theta_i}(0) = \infty$ 到 $\phi_{i_{\theta_i}}(1) = 0$[40] 连续且严格递减。然后，假设真实的 $S_i(t)$ 和 $G_i(u)$ 是连续的（因此 X_{ij} 中不存在并列值），Rivest and Wells[30] 的 CG 估计量可推导为

$$\hat{S}_i^{\mathrm{CG}}(t) = \phi_{i\theta_i}^{-1}\left[\sum_{j:\, X_{ij} \le t,\, \delta_{ij}=1} \left\{\phi_{i\theta_i}\left(\frac{\bar{Y}_i(X_{ij}) - 1}{n_i}\right) - \phi_{i\theta_i}\left(\frac{\bar{Y}_i(X_{ij})}{n_i}\right)\right\}\right], \quad 0 \le t \le \max_j(X_{ij}),$$

其中，$\bar{Y}_i(u) = \sum_{j=1}^{n_i} 1\{X_{ij} \ge u\}$ 是 u 时处于风险集中的人数。当模型 (4) 正确时，估计量 $\hat{S}_i^{\mathrm{CG}}(.)$ 对 $S_i(.)$ 一致收敛：参见 Rivest and Wells[30] 的定理 1。

在 Clayton Copula 下，生成函数为 $\phi_{i\theta_i}(t) = (t^{-\theta_i} - 1)/\theta_i$，适用于 $\theta_i > 0$。于是，CG 估计量为

$$\hat{S}_i^{\mathrm{CG}}(t) = \left[1 - \sum_{j:\, X_{ij} \le t,\, \delta_{ij}=1} \left\{\left(\frac{\bar{Y}_i(X_{ij}) - 1}{n_i}\right)^{-\theta_i} - \left(\frac{\bar{Y}_i(X_{ij})}{n_i}\right)^{-\theta_i}\right\}\right]^{-\frac{1}{\theta_i}}, \quad 0 \le t \le \max_j(X_{ij}).$$

这里，参数 θ_i 必须预先指定，因为很难从数据中估计[44]。一种常见策略是进行敏感性分析，尝试不同的 θ_i 值并比较结果[30,31,45,46]。

请注意，在由 $\phi_{i\theta_i}(t) = -\log(t)$ 给出的独立联结函数下，CG 估计量会简化为 KM 估计量。在这种情况下，有

$$\hat{S}_i^{\mathrm{CG}}(t) = \hat{S}_i(t) = \prod_{j:\, X_{ij} \le t,\, \delta_{ij}=1} \left[1 - \frac{1}{\bar{Y}_i(X_{ij})}\right], \quad 0 \le t \le \max_j(X_{ij}).$$

TGumbel 和 Frank联结函数下的 CG 估计量见附录 A.2。

3.2 治疗效应估计量的提出

我们将推导一个用于相对治疗效应 $\boldsymbol{p}$ 的新估计量。

我们首先提出以下方法来估计式（1）中的两两效应 $w_{i\ell}$：

$$\widehat{w}_{i\ell}^{\mathrm{CG}} = -\int \hat{S}_i^{\mathrm{CG}\pm}(t)d\hat{S}_\ell^{\mathrm{CG}}(t).$$

然后，根据式（2）的 $\boldsymbol{p} = \boldsymbol{A}\boldsymbol{w}$，我们提出如下 $\boldsymbol{p}$ 的估计量:

$$\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}} = \begin{pmatrix} \hat{p}_1^{\mathrm{CG}} \\ \vdots \\ \hat{p}_d^{\mathrm{CG}} \end{pmatrix} = \boldsymbol{A}\widehat{\boldsymbol{w}}^{\mathrm{CG}} = \boldsymbol{A}(\widehat{w}_{11}^{\mathrm{CG}}, \dots, \widehat{w}_{1d}^{\mathrm{CG}} \vdots \widehat{w}_{21}^{\mathrm{CG}}, \dots, \widehat{w}_{2d}^{\mathrm{CG}} \vdots \cdots \vdots \widehat{w}_{d1}^{\mathrm{CG}}, \dots, \widehat{w}_{dd}^{\mathrm{CG}})'.$$

在一定条件下，估计量 $\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}$ 是 $\boldsymbol{p}$ 的相合估计量，并允许采用渐近正态近似 $\sqrt{N}(\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}} - \boldsymbol{p}) \sim N_d(\boldsymbol{0}, \boldsymbol{V})$，$\boldsymbol{V} = \mathbf{A}\boldsymbol{\Omega}\boldsymbol{A}'$，其中 $\boldsymbol{\Omega}$ 的定义见附录 A.3。渐近正态性的证明见附录 A.3。

需要估计 $\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}$ 的方差以构造检验统计量。然而，由于渐近方差中 $\boldsymbol{\Omega}$ 的形式较为复杂，我们建议采用方差的刀切估计量 [47]。遵循 Emura and Hsu[31], ，我们通过以下方式估计 $\widehat{\boldsymbol{p}}^{CG}$ 的方差:

$$\boldsymbol{V}(\widehat{\boldsymbol{p}}^{CG}) = \begin{pmatrix} \hat{\sigma}_1^2 & \cdots & \hat{\sigma}_{1d} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{\sigma}_{d1} & \cdots & \hat{\sigma}_d^2 \end{pmatrix} = \frac{N}{N-1}\sum_{i=1}^{d}\sum_{j=1}^{n_i}(\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}(-ij)} - \widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}(.)})(\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}(-i\ )} - \widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}(.)})',$$

其中，$\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}(-ij)}$ 是在第i种治疗中不包含第j位患者时计算得到的，且 $\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}(.)} = \sum_{i=1}^{d}\sum_{j=1}^{n_i}\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}(-ij)}/N$。标准误（SE）为 $\mathrm{SE}(p_i^{\mathrm{CG}}) = \hat{\sigma}_i$，$\hat{p}_i$ 的 $(1-\alpha) \times 100\ \%$ 置信区间（CI）为

$$\left[\hat{p}_i^{\mathrm{CG}} - z_{\alpha/2}\ \mathrm{SE}(\hat{p}_i^{\mathrm{CG}}),\quad \hat{p}_i^{\mathrm{CG}} + z_{\alpha/2}\ \mathrm{SE}(\hat{p}_i^{\mathrm{CG}})\right].$$

如有必要，可通过 logit 函数或其他方法将置信区间转换为 [0, 1] [7,33,48]。请注意，自助法重抽样方法不起作用，因为 CG 估计量不适用于并列数据。

3.3 所提出的检验

我们将针对析因设计下的线性假设 H_0: $\boldsymbol{Cp}=\boldsymbol{0}$ 与 H_1: $\boldsymbol{Cp}\neq\boldsymbol{0}$ 提出一种新的检验，其中 $\boldsymbol{C}$ 为对比矩阵。该检验用于检测 $\boldsymbol{C}\widehat{\boldsymbol{p}}^{CG}$ 偏离 $\boldsymbol{0}$ 的情况。下文将把所谓的"方差分析型统计量"[7,33,39] 扩展到依赖删失下的生存分析。

令 $\boldsymbol{T}=\boldsymbol{C}'(\boldsymbol{CC}')^{+}\boldsymbol{C}$ 为投影矩阵。F 统计量定义为

$$F_N^{\mathrm{CG}}=\frac{N\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}\prime}\boldsymbol{T}\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}}{\mathrm{tr}\left(\boldsymbol{T}\widehat{\boldsymbol{V}}^{\mathrm{CG}}\right)},$$

其中，$\widehat{\boldsymbol{V}}^{\mathrm{CG}}=N\times\boldsymbol{V}(\widehat{\boldsymbol{p}}^{CG})$ 是 $\sqrt{N}(\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}-\boldsymbol{p})$ 渐近协方差的刀切估计量。于是，在 H_0 下，F_N^{CG} 的分布可近似为加权卡方分布，

$$F_N^{\mathrm{CG}}\sim\frac{\sum_{i=1}^{d}\lambda_i\chi_i^2(1)}{\sum_{i=1}^{d}\lambda_i}=\frac{\sum_{i=1}^{d}\lambda_i\chi_i^2(1)}{\mathrm{tr}(\boldsymbol{TV})},$$

其中，$\chi_i^2(f)$ 是自由度为 f 的服从卡方分布的随机变量，λ_i 是 $\boldsymbol{TV}$ 的特征值。因此，$F_{\mathrm{N}}^{\mathrm{CG}}$ 渐近服从单位均值分布（证明见附录 A.3 ）。

我们通过在 $F_N>c_{N,\alpha}$ 时拒绝假设，构造一个近似水平为 α 的《检验》；其中 $c_{N,\alpha}$ 是零分布的上侧 $\alpha\times100$ 百分位数。由于临界值 $c_{N,\alpha}$ 涉及未知量 λ_is，我们提出两种方法来校准 $c_{N,\alpha}$:

用于 $c_{N,\alpha}$ 的模拟法：

我们提出一种基于模拟的方法来校准 $c_{N,\alpha}$；Brunner等人[33] 曾为无删失数据提出过类似方法。该方法将 λ_i 替换为 $\hat{\lambda}_i$，即 $T\widehat{V}^{\mathrm{CG}}$ 的特征值。随后，针对较大的数值 R （例如 $R=1000$），生成随机数 $\chi_{i,(r)}^2(1)$、$i=1$、……、d，$r=1$、……、R 。然后，将 $c_{N,\alpha}$ 取为上侧 $\alpha\times100$ 百分点数

$$F_{N,(r)}^{\mathrm{CG}}=\frac{\sum_{i=1}^{d}\hat{\lambda}_i\chi_{i,(r)}^2(1)}{\mathrm{tr}\left(\boldsymbol{T}\widehat{\boldsymbol{V}}^{\mathrm{CG}}\right)},\qquad r=1,\ldots,R.$$

针对 $c_{N,\ \alpha}$ 的解析法：

我们提出了一种 用解析法校准 $c_{N,\ \alpha}$；针对未删失数据也提出了类似方法 ut

删失[33,39]。其思路是用卡方分布 $c\chi^2(f)$ 近似加权卡方分布，其中 c 和 f 经过选取，以匹配 1st 和2nd 阶矩[49]。由此可得

$$c_{N,\alpha} = \frac{\chi^2(1-\alpha, \hat{f})}{\hat{f}}, \quad \hat{f} = \frac{\mathrm{tr}^2\left(\boldsymbol{T}\widehat{\boldsymbol{V}}^{\mathrm{CG}}\right)}{\mathrm{tr}\left(\boldsymbol{T}\widehat{\boldsymbol{V}}^{\mathrm{CG}}\boldsymbol{T}\widehat{\boldsymbol{V}}^{\mathrm{CG}}\right)}.$$

其中， $\chi^2(1-\alpha, \hat{f})$ 是具有 $\hat{f}$ 个自由度的卡方分布的第 α 百分位数。

3.4 受限随访

当生存数据是在受限随访时间内收集时，需要进行技术性修正。在这种情况下，两两效应 $w_{i\ell} = P(T_i > T_\ell) = -\int S_i^{\pm}(t)dS_\ell(t)$ 可能无法从数据中识别，因为对于某些 t 和某些 i，生存函数 $S_i(t)$ 无法识别。从生存数据中能够识别的是 $t \in [0, \tau]$ 上的 $S_i(t)$，其中 $\tau > 0$ 是一个满足附录A3中假设2的数值，即，

$$\tau < \min_i[\sup\{u: G_i(u)S_i(u) > 0\}].$$

按照 Dobler 和 Pauly[7]，的做法，我们将两两效应修改为

$$\begin{aligned} w_{i\ell} &= P[\min(T_i, \tau) > \min(T_\ell, \tau)] + \frac{1}{2}P[\min(T_i, \tau) = \min(T_\ell, \tau)] \\ &= -\int_0^\tau S_i^{\pm}(t)dS_\ell(t) + \frac{S_i(\tau)S_\ell(\tau)}{2}. \end{aligned}$$

右侧的最后一项用于校正截断积分导致的两两效应减少。因此，估计量也相应修改为

$$\widehat{w}_{i\ell}^{\mathrm{CG}} = -\int_0^\tau \hat{S}_i^{\mathrm{CG}\pm}(t)d\hat{S}_\ell^{\mathrm{CG}}(t) + \frac{\hat{S}_i^{\mathrm{CG}}(\tau)\hat{S}_\ell^{\mathrm{CG}}(\tau)}{2}.$$

4. 软件实现

我们通过 R 包*compound.Cox*[32]中提供的 R函数 surv.factorial(.)实现了所提出的方法。该包还包含其他实用函数：CG.Clayton(.)、CG.Frank(.)和CG.Gumbel(.)，可用于计算 CG 估计量（第 3.1 节）。

函数 surv.factorial(.) 可计算治疗效应 $\widehat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}$的估计值、标准误和 95%置信区间（第 3.2 节）。它还可计算用于检验 H_0: $\boldsymbol{Cp}=\boldsymbol{0}$的 F 统计量及其临界值，该检验适用于析因设计（第 3.3 节）。用户可以灵活指定对比矩阵 $\boldsymbol{C}$ 和随访终点 τ 。更多详情请参阅程序包手册。我们通过大量模拟研究（第 5 节）检验了该 R函数的可靠性。

在实现中，我们假设不同治疗方案下的 copula 相同，即 $C_{1\theta_1}=\cdots=C_{d\theta_d}$ 和 $\theta_1=\cdots=\theta_d$。这是因为指定不同的 d 联结函数会增加该方法的使用和解释难度。

5. 模拟

模拟　研究旨在考察所提出方法的性能　　s.

5.1 模拟设计

样本量为 $n_i=50$ 或 100。我们从 Clayton 联结函数模型生成了 T_{ij} 和 U_{ij} ，其中 $\theta_i=2$（肯德尔秩相关系数 = 0.5），其边际分布服从指数分布，

$$T_{ij}\sim S_i(t)=\exp(-\lambda_i t),\qquad U_{ij}\sim G_i(t)=\exp(-\mu_i t),$$

对于 $i=1$、2、...、 d、 $j=1$、...、n_i。我们将 U_{ij} 重新定义为 $U_{ij}=\min(U_{ij},\tau)$，其中 $\tau=1$ 为随访终点。随后，我们得到删失数据 $\{(X_{ij},\delta_{ij});\ i=1,\dots,d,\ j=1,\dots,n_i\}$，其中$X_{ij}=\min(T_{ij},U_{ij})$ 且 $\delta_{ij}=1\{T_{ij}\le U_{ij}\}$。

根据数据，我们计算了估计量 p_i^{CG} 和 95%置信区间，以评估对 p_i 的估计精度。对于单因素布局（3 个水平），我们考虑了 $d=3$；对于双因素布局（$2\times3=6$ 个水平），我们考虑了 $d=6$。对于单因素布局，我们计算了 F 统计量 F_N^{CG}，用于检验

$$H_0: p_1=p_2=p_3\quad\text{vs.}\quad H_1: p_1\ne p_2,\ \text{or}\ p_1\ne p_3,\ \text{or}\ p_2\ne p_3$$

通过设置对比矩阵

$$\boldsymbol{C} = \boldsymbol{I}_3 - \frac{\mathbf{1}_3\mathbf{1}_3'}{3} = \frac{1}{3}\begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 \\ -1 & 1 & -1 \\ -1 & -1 & 1 \end{pmatrix}.$$

对于双因素布局（$2 \times 3 = 6$ 个水平），真实处理效应 $\boldsymbol{p}$ 为

$$\boldsymbol{p} = (p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6)' = (\underbrace{p_{11}, p_{12}, p_{13}}_{\text{1st level in Factor A}}, \underbrace{p_{21}, p_{22}, p_{23}}_{\text{2nd level in Factor A}})'.$$

为检验因素 A 的零效应，我们计算了针对因素 A 无主效应的 F 统计量，F_N^{CG}，

$$H_0: p_{11} + p_{12} + p_{13} = p_{21} + p_{22} + p_{23} \quad \text{vs.} \quad H_1: p_{11} + p_{12} + p_{13} \neq p_{21} + p_{22} + p_{23},$$

设定为

$$\boldsymbol{C} = \boldsymbol{P}_2 \otimes \frac{\mathbf{1}_3'}{3} = \frac{1}{6}\begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}.$$

参数（λ_i，μ_i）的设定旨在产生符合实际情况的治疗效应量和删失比例 $P(U_{ij} < T_{ij}) \times 100$。我们针对参数设定构建了九种情景（单因素布局的情景 1–6；双因素布局的情景 7–9）（表 1）。零假设 H_0 在情景 1、2、7 和 8 中成立，而备择假设 H_1 在情景 3、4、5、6 和 9 中成立。

基于 500 次模拟数据的重复模拟，我们评估了所提出的治疗效应估计量 $\boldsymbol{p}$ 以及针对 H_0 的检验的准确性。

表 1：由九种情景定义的模拟研究参数设定。真实治疗效应相对于总体效应（黑色）为有益（蓝色）或有害（红色）。

	生存模型： $S_i(t)$ =指数（$-\lambda_i t$）	删失模型： $G_i(t) = \exp(-\mu_i t)$,	真实处理效应
单因素	$(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$	(μ_1, μ_2, μ_3)	(p_1, p_2, p_3)
情景 1	(1, 1, 1)	(1, 1, 1)	(0.5, 0.5, 0.5)
情景 2	(1, 1, 1)	(1, 1.25, 1.5)	(0.5, 0.5, 0.5)
情景3	(1, 1.25, 1.5)	(1, 1, 1)	(0.547, 0.498, 0.455)
场景 4	(1, 1.25, 1.5)	(1, 1.25, 1.5)	(0.547, 0.498, 0.455)
场景 5	(1.25, 1, 0.75)	(1, 1, 1)	(0.447, 0.497, 0.556)
场景 6	(1.25, 1, 0.75)	(1, 1.25, 1.5)	(0.447, 0.497, 0.556)
双向 $(\lambda_{11}, \lambda_{12}, \lambda_{13}, \lambda_{21}, \lambda_{22}, \lambda_{23})$		$(\mu_{11}, \mu_{12}, \mu_{13}, \mu_{21}, \mu_{22}, \mu_{23})$	$(p_{11}, p_{12}, p_{13}, p_{21}, p_{22}, p_{23})$
情景 7	(1, 1, 1, 1, 1, 1)	(1, 1, 1, 1, 1, 1)	(0.5, 0.5, 0.5, 0.5, 0.5, 0.5)
情景 8	(1, 1.25, 1.5, 1, 1.25, 1.5)	(1, 1, 1, 1, 1, 1)	(0.55,0.50,0.46,0.55,0.50,0.46)
情景9	(1, 1.25, 1.5, 1, 1, 1)	(1, 1.25, 1.5, 1, 1, 1)	(0.52,0.47,0.43,0.52,0.52,0.52)

5.2 模拟结果

我们首先展示 $\theta_i = 2$ 的真实值已知时估计量和检验的结果。接下来，我们转而关注以下情形： $\theta_i = 2$ 可能被错设为 θ_i =1、2、3 和 4。

当真实值 $\theta_i = 2$ 已知时， p_i^{CG} 的均值接近真实值 p_i，因此估计量几乎无偏（见补充材料中的表 A1–A2）。当样本量增大或删失比例降低时， p_i^{CG} 的变异性（标准差，SD）趋近于零。这表明这些估计量是真实值的相合估计量。SD 与 SE 的平均值非常接近，这意味着刀切估计能够相合地估计渐近方差。因此，95%置信区间的覆盖概率接近名义值 0.95。总体而言，我们观察到对 p_i 的估计具有理想的性能。

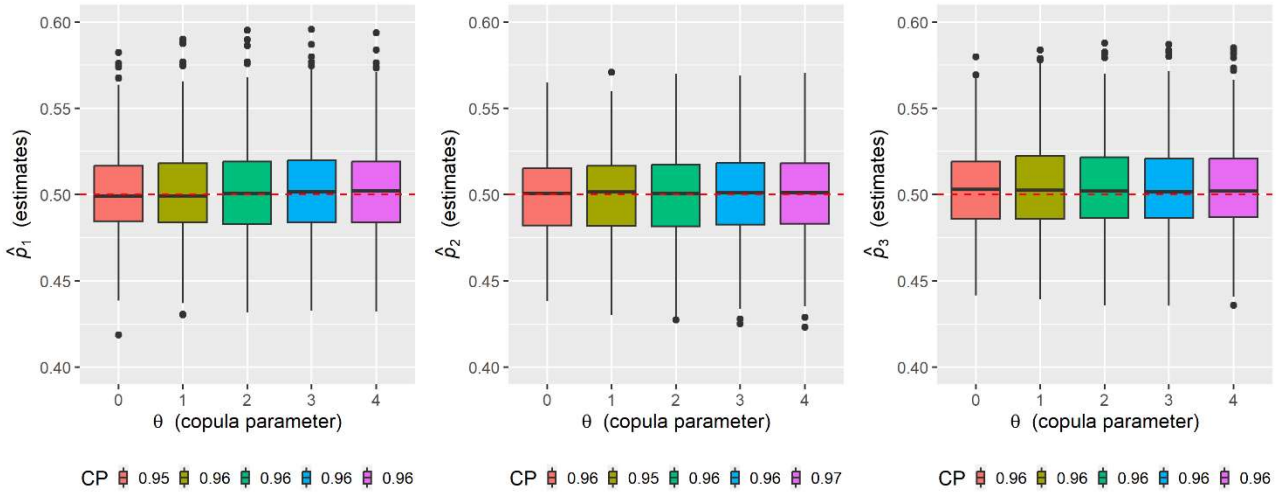
表2展示了当 $\theta_i = 2$ 的真实值已知时，所提出的 F 检验的结果。在名义水平 $\alpha \in \{0.10, 0.05, 0.01\}$ 下，第一类错误率得到了良好控制；参见情景 1、2、7 和 8 的各行。所提出的检验具有合理的检验效能；参见情景 3、4、5、6 和 9 的各行。样本量增加时，检验效能也会提高。计算临界值的两种方法（模拟法与解析法）之间没有明显差异。总体而言，所提出的检验具有理想的运行特性。

表 2：在水平 α 下，根据 500 次模拟所得的所提出的检验的拒绝率。模拟法† 解析法#

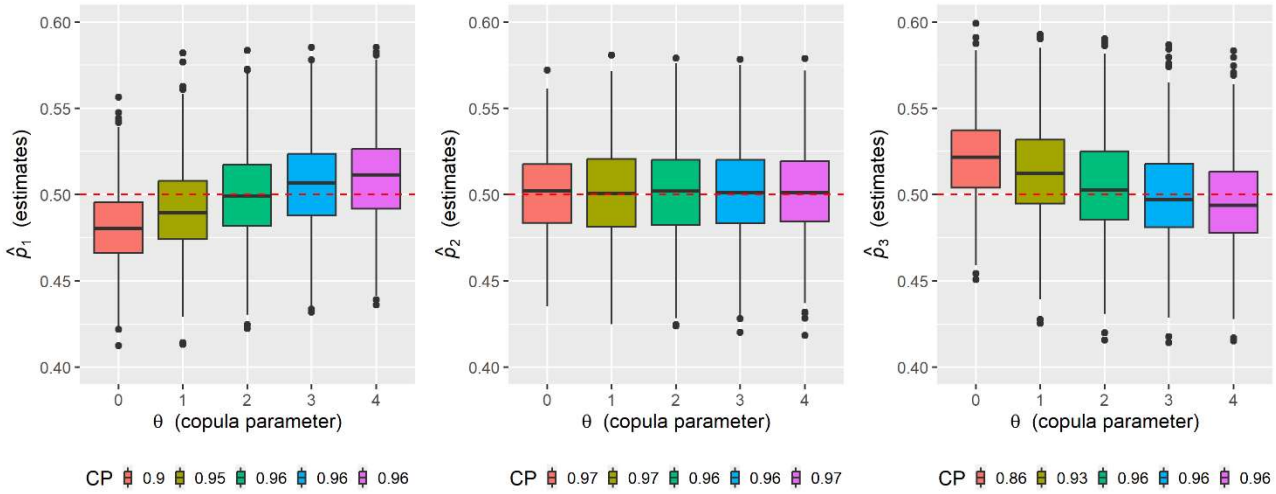
模型	情景 n_i		$\alpha = 0.10$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.10$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.01$
单向； H_0	S1	50	0.108	0.062	0.018	0.106	0.060	0.018
		100	0.076	0.040	0.010	0.082	0.038	0.012
单向； H_0	S2	50	0.102	0.062	0.018	0.100	0.060	0.016
		100	0.080	0.046	0.012	0.076	0.046	0.008
单向； H_1	S3	50	0.348	0.242	0.080	0.350	0.244	0.080
		100	0.512	0.402	0.164	0.510	0.396	0.154
单向； H_1	S4	50	0.304	0.204	0.068	0.312	0.198	0.066
		100	0.470	0.346	0.142	0.466	0.342	0.132
单因素； H_1	S5	50	0.404	0.306	0.138	0.402	0.306	0.140
		100	0.644	0.522	0.284	0.636	0.510	0.280
单因素； H_1	S6	50	0.396	0.264	0.144	0.386	0.260	0.138
		100	0.558	0.434	0.224	0.552	0.428	0.222
双因素； H_0	S7	50	0.084	0.052	0.012	0.084	0.054	0.006
		100	0.104	0.050	0.014	0.106	0.048	0.016
双因素； H_0	S8	50	0.092	0.050	0.014	0.090	0.044	0.012
		100	0.104	0.048	0.010	0.102	0.050	0.010
双因素； H_1	S9	50	0.342	0.218	0.078	0.334	0.214	0.074
		100	0.488	0.356	0.184	0.488	0.350	0.180

† 临界值 $c_{N,\alpha}$ 是模拟样本的上侧 $\alpha \times 100$ 百分位数（第 3.3 节）。# 临界值为 $c_{N,\alpha} = \chi^2_{\hat{f},1-\alpha}/\hat{f}$ ，自由度为 $\hat{f}$ （第 3.3 节）。

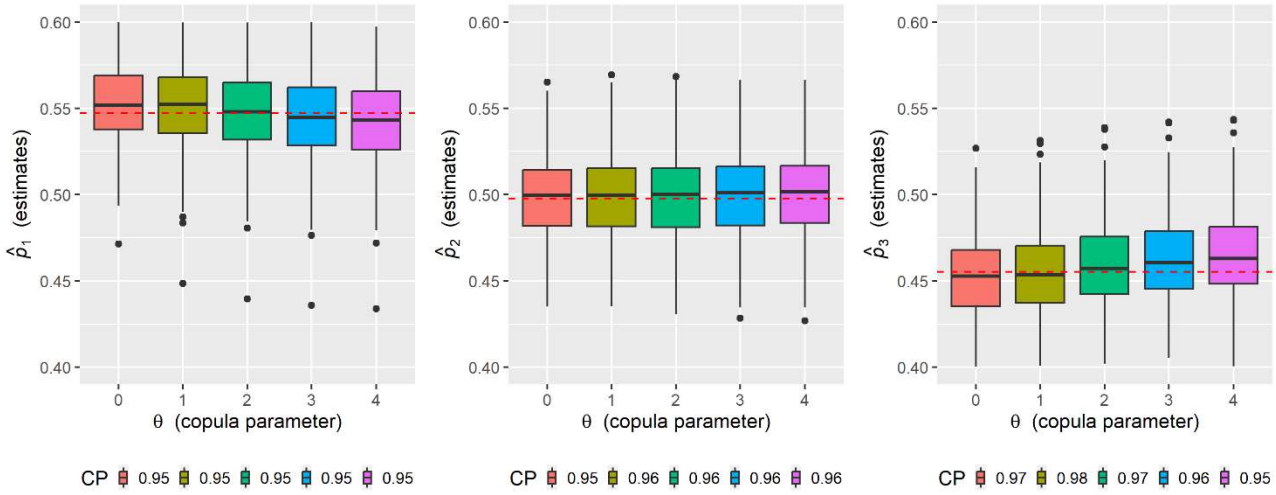
图1（箱线图）展示了估计量 p_i^{CG} 在 $n_i = 100$ 条件下对 θ_i 错设时的表现。在情景1下，估计值几乎没有偏差，且在所有错设的 θ_i 取值下，95%置信区间的覆盖概率都接近0.95。这一现象仅出现在情景1中，因为各组的删失百分比相同，偏差相互抵消了。在情景2中，删失百分比不相同；随着指定的 θ_i 值偏离真实值 $\theta_i = 2$，估计值会产生偏差。情景3中，错设的 θ_i 值也会导致一定偏差。然而，即使 θ_i 错设且估计量 p_i^{CG} 存在偏差，许多情况下覆盖概率仍接近0.95。不过，对于错设的 $\theta_i = 0$ 值，则会出现明显的覆盖不足。



(a) **情景 1**：包含 $p_1 = p_2 = p_3 = 0.500$ 的单因素布局



(b) **情景 2**：包含 $p_1 = p_2 = p_3 = 0.500$ 的单因素布局



(c) **情景3**：当真实值 $\theta_i = 2$ 被错设为 $\theta_i = 0$、1、2、3、4 时，$p_1 = 0.552$、$p_2 = 0.497$ 和 $p_3 = 0.452$ 的单因素布局：p_i^{CG}、$\hat{\imath} = 1$、2、3 的**图1**模拟结果。CP 指 95%置信区间的覆盖概率。

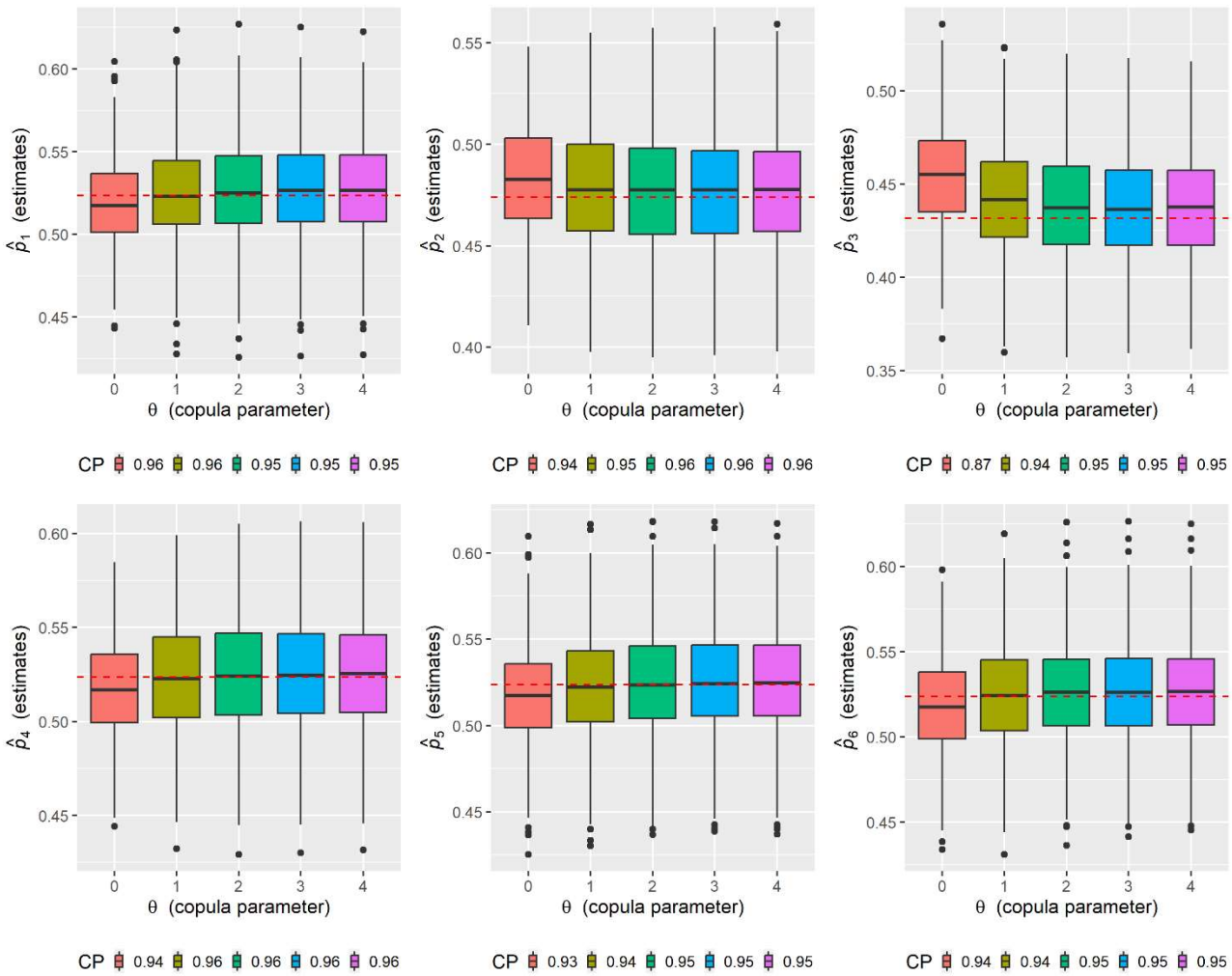


图2：当真实值 $\theta_i = 2$ 被错设为 $\theta_i = 0$、 4 2 3 4 9 $p_1 = 0\,52$ $p_2 = 0\,47$ 、, $p_3 = 0\,43$, $p_4 = p_5 = p_6 = 0\,52$ 95 , 时，p_i^{CG}、$i = 1$、2、3 的模拟结果。在情景下考虑了双因素布局，其中包含 . 、 . 、 . 和 .。CP 指 %CI 的覆盖概率。

因此，如果错误地施加独立删失假设，估计量 p_i^{CG}可能会出现明显偏倚，且置信区间可能无法覆盖真实值。情景4–6中也观察到类似结果，详见《补充材料》中的图B1。单因素布局下的这些结论同样适用于双因素布局，情景7–8（《补充材料》中的图B2）和情景9（图2）的结果也印证了这一点。

6. 数据分析

我们分析了一个 R Bioconductor 软件包中提供的乳腺癌数据，*curatedBreastData*[50]。这些数据包含 2719 名晚期乳腺癌患者的生存结局及其他临床协变量。在以下分析中，我们选取了同时具有无病生存（DFS）结局和治疗类型完整信息的数据子集。治疗类型分为三种：辅助治疗、新辅助治疗和混合治疗（同时接受新辅助治疗和辅助治疗）。剔除 DFS 或治疗信息缺失的患者后，我们将分析由 635 名患者组成的子集。我们分析该子集，以在单因素布局下比较三种治疗方案（$n_1 = 136$ 辅助治疗、 $n_2 = 107$ 混合治疗和 $n_3 = 392$ 新辅助治疗患者）。

图3展示了使用 Clayton Copula 的 CG 估计量对三个治疗组（辅助治疗、新辅助治疗或混合治疗）的无病生存概率进行的估计。对于所有 copula 参数 $\theta_i = 0$、 $\theta_i = 2$、 $\theta_i = 4$ 和 $\theta_i = 8$，辅助治疗组的生存概率均高于混合治疗组和新辅助治疗组。另一个明显的趋势是，当 copula 参数从 $\theta_i = 0$ 变为 $\theta_i = 8$ 时，估计的生存概率显著降低。这表明依赖删失对生存估计有很大影响。

为检验治疗方案之间差异的显著性，我们将进行假设检验。对数秩检验拒绝了总体假设 $H_0^S: S_1(t) = S_2(t) = S_3(t)\ \forall t$ ，支持存在生存差异（卡方统计量 =17.5，临界值 =5.99，P 值<0.05）。我们强调，这一结论是在独立删失假设下得出的；该假设对应于参数为 $\theta_i = 0$ 时的生存差异（见图3左上图）。

为了了解依赖删失下结论可能会如何变化，我们应用了所提出的 *F*-检验。为此，我们在参数 $\theta_i = 0$、 $\theta_i = 2$、 $\theta_i = 4$ 和$\theta_i = 8$下进行检验。表3显示，对于所有 θ_i 的取值，*F*-检验均在 5% 显著性水平下拒绝了 $H_0: p_1 = p_2 = p_3 = 1/2$。因此，即使违反独立删失假设，假设 $H_0^S: S_1(t) = S_2(t) = S_3(t)\ \forall t$ 仍会在 5% 显著性水平下被拒绝。这一结果通过放宽独立删失假设，进一步支持了对数秩检验得出的结论。

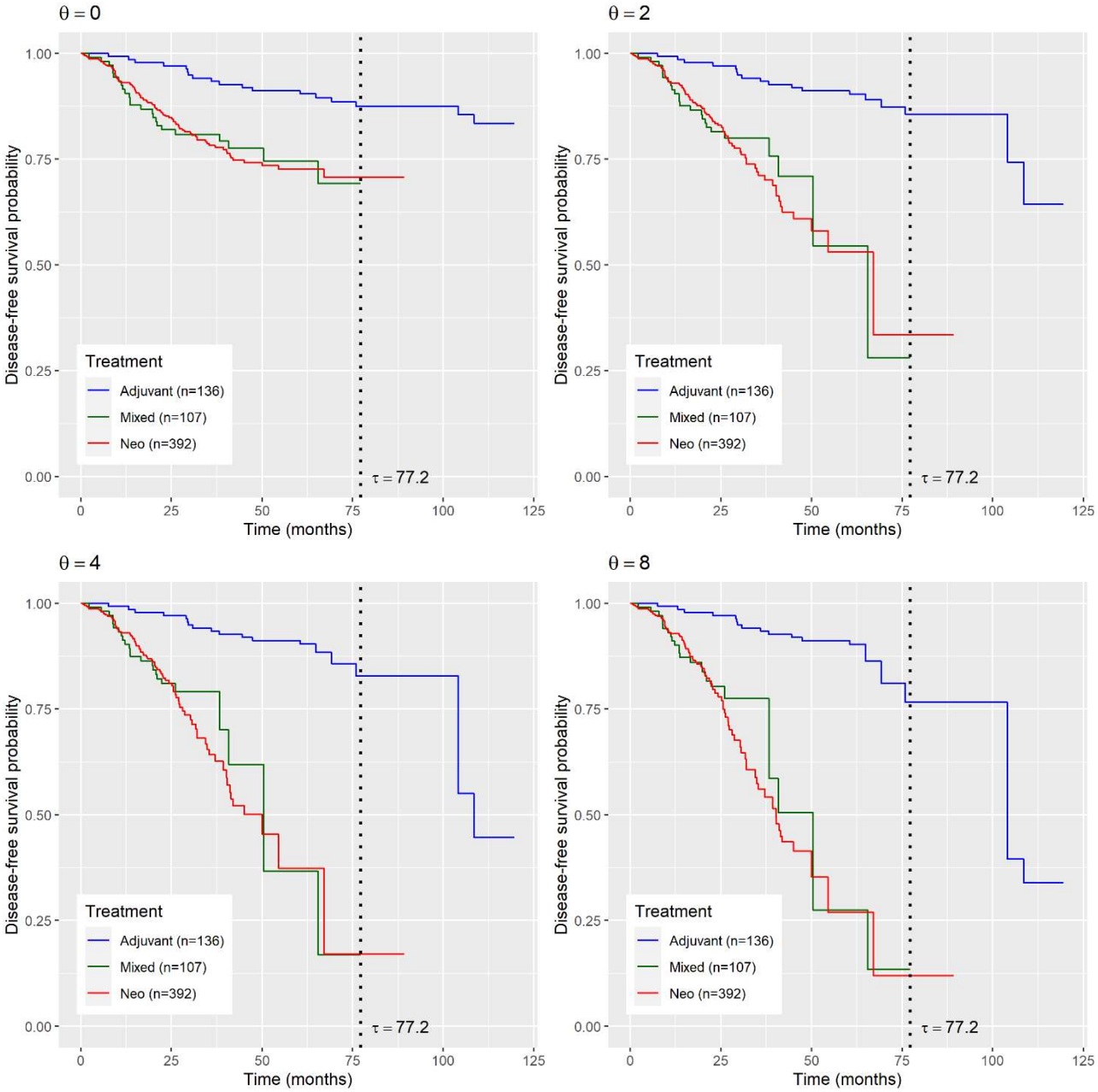


图3：基于乳腺癌数据，对三种治疗方案（辅助治疗、新辅助治疗以及混合治疗，即同时采用新辅助治疗和辅助治疗）的无病生存概率进行 Copula-Graphic 估计。四个面板对应拟合的 Clayton Copula，其参数分别为 $\theta_i = 0$、 $\theta_i = 2$、 $\theta_i = 4$ 和 $\theta_i = 8$。

Tab表 3：基于乳腺癌数据检验治疗效应在无病生存方面是否相等 a.

Copula参数	F值 F_N^{CG}	临界值（5%） $c_{N,\alpha}$：模拟	临界值（5%） $c_{N,\alpha}$：解析法	P值
$\theta = 0$ (肯德尔秩相关系数=0.00)	133.979	3.073	3.044	<0.0001
$\theta = 2$ (肯德尔秩相关系数=0.50)	15.453	3.763	3.515	0.0009
$\theta = 4$ (肯德尔秩相关系数=0.67)	22.764	3.602	3.405	0.0001
$\theta = 8$ (肯德尔秩相关系数=0.80)	39.807	3.364	3.250	<0.0001

由于我们检测到治疗效应存在显著差异，因此使用所提出的估计量对其进行了估计。表 4 显示了通过拟合参数为 θ_i 的 Clayton Copula，使用所提出的估计量得到的 (p_1, p_2, p_3) 估计值。例如，若假设 $\theta_i = 8$，则辅助治疗相较于其他治疗方案具有生存优势（$p_1^{\mathrm{CG}} = 0.761 > 0.5$）。由于其 95%置信区间未覆盖 0.5，差异具有统计学意义（表 4）。事实上，对于任何参数，辅助治疗都具有最佳且显著的生存优势。这进一步证实了依赖删失条件下辅助治疗的优势。新辅助治疗与辅助治疗之间的差异取决于 θ_i，因此无法得出明确的比较结论。

表 4：基于乳腺癌 d 的无病生存治疗效应估计 p_i ata.

Copula参数	治疗 参数	估计值		SE 95%置信区间
$\theta = 0$ (肯德尔秩相关系数=0.00)	辅助治疗	p_1	0.664	0.014 (0.638, 0.691)
	混合	p_2	0.283	0.013 (0.258, 0.307)
	新辅助治疗	p_3	0.554	0.015 (0.524, 0.583)
$\theta = 2$ (肯德尔秩相关系数=0.50)	辅助治疗	p_1	0.725	0.034 (0.659, 0.792)
	混合	p_2	0.341	0.032（0.279，0.404）
	新辅助治疗	p_3	0.436	0.055（0.329，0.544）
$\theta = 4$ (肯德尔秩相关系数=0.67)	辅助治疗	p_1	0.754	0.034 (0.686, 0.821)
	混合	p_2	0.364	0.027（0.310，0.417）
	新辅助治疗	p_3	0.389	0.048 (0.259, 0.482)
$\theta = 8$ (肯德尔秩相关系数=0.80)	辅助治疗	p_1	0.761	0.028 (0.706, 0.815)
	混合	p_2	0.376	0.023（0.332，0.421）
	新辅助治疗	p_3	0.369	0.035 (0.300, 0.438)

7. 结论与讨论

我们提出了一种在基于联结函数的依赖删失模型下进行析因生存分析的新方法。尽管大多数传统生存分析都是在独立删失模型下构建的，但我们尝试在析因设计情境下挑战这一假设。本文首次尝试考察析因设计中的依赖删失。尽管基于联结函数的依赖删失模型已在多种情境和应用中得到研究[12,14,16,17,21,22,27-31]，我们将这些研究拓展到了一个新的情境：析因设计。

析因设计指的是实验控制设计（例如随机临床试验），但所提出的方法也适用于将治疗组作为协变量的观察性收集数据。事实上，我们分析了635名乳腺癌患者的生存数据，这些患者接受了三种治疗方案之一（辅助治疗、新辅助治疗或混合治疗）。所提出的方法提供了一种非参数方法，可在不假设任何模型（例如比例风险模型）的情况下估计治疗效应。

与新辅助治疗和混合治疗相比，辅助治疗显示出显著的生存优势。研究表明，在各种依赖删失情景下，这一结论均稳健。尽管如此，辅助治疗的估计优势可能存在偏差，因为治疗并非在实验控制下进行（即未随机分配），且数据是通过观察性方式收集的。例如，如果新辅助治疗主要用于生存预后较差的患者，那么无论治疗效应如何，他们的生存状况本来就会较差。因此，我们无法排除因不同治疗组间患者特征不平衡而导致治疗效应估计产生偏差的可能性。开发一种利用协变量调整潜在偏差的方法值得探讨。

我们的模拟结果表明，所提出的F检验能够恰当地控制第一类错误率，并获得合理的检验效能。我们观察到，用于校准 F统计量临界值的两种方法表现相近。一种方法采用蒙特卡洛方法近似零分布，另一种方法则采用拟合效果最佳的卡方分布进行近似。蒙特卡洛方法具有渐近有效性，但即使使用1000次重复，也会出现一定的随机波动。卡方近似仅在其一阶和二阶矩方面具有渐近有效性，但其解析法简便，因此建议采用该方法。

在我们的数值分析中，拟合了Clayton Copula。不过，也可以尝试其他联结函数，例如Frank联结函数，尤其是在怀疑依赖删失存在负相关性时[12]。我们的R 包（第4节）允许用户选择Gumbel和Frank联结函数，但由于篇幅限制，我们仅报告了Clayton Copula的结果。事实上，仅凭生存数据很难为copula函数提供充分合理的依据。

治疗效应的度量基于两两比较构建，不受比例风险模型等模型假设的限制。近年来，借助 Buyse 广义两两比较[52]，两两比较已应用于许多具有多个终点[51] 的临床试验。Péron 等人[53] 将这一方法扩展至具有独立删失的生存结局，并建立了相应的渐近理论[54]。在依赖删失下扩展广义两两比较备受关注；关于将其扩展至竞争风险结局的相关研究，见[55]。

致谢

Emura T 获得了日本学术振兴会科学研究费助成事业（22K11948）的资助。Ditzhaus M 获得了德国研究联合会的资助（项目编号：DI 2906/1-2）。Emura T 曾在 CM Statistics 2022 伦敦会议的专题研讨会（EO350：超越比例风险与标准生存分析）上报告了本文的初稿。听众的意见有助于改进本文。

附录

A1. copula 示例

虽然 copula 数量众多，[40,41], 我们还是列举几个例子。除了正文中介绍的 Clayton Copula 外，下面还给出三个联结函数：

示例 1：Gumbel联结函数（Gumbel[56]）：

$$C_{i\theta_i}(u,v)=\exp\left[-\left\{(-\log u)^{\theta_i+1}+(-\log v)^{\theta_i+1}\right\}^{\frac{1}{\theta_i+1}}\right],\qquad \theta_i\geq 0.$$

该 copula 得出的肯德尔秩相关系数为 $\tau_{\theta_i}=\theta_i/(\theta_i+1)$，表示正相关性（$\theta_i>0$）和独立性（$\theta_i=0$）。Gumbel联结函数已应用于多种生存数据，例如用于对总生存期与复发时间之间相关性建模的乳腺癌数据[57]。

示例 2：Frank联结函数（Frank[58]）：

$$C_{i\theta_i}(u,v)=-\frac{1}{\theta_i}\log\left\{1+\frac{\left(e^{-\theta_i u}-1\right)\left(e^{-\theta_i v}-1\right)}{e^{-\theta_i}-1}\right\},\qquad \theta_i\in(-\infty,0)\cup(0,\infty).$$

Frank联结函数得出的肯德尔秩相关系数

$$\tau_{\theta_i}=1-\frac{4}{\theta_i}\left(1-\frac{1}{\theta_i}\int_0^{\theta_i}\frac{t}{e^t-1}dt\right)$$

Frank联结函数可产生负相关性（$\theta_i<0$）和正相关性（$\theta_i>0$）。当 $\theta_i\to 0$ 时，Frank联结函数收敛于独立联结函数。Frank联结函数已应用于多种生存数据。例如，与许多其他联结函数相比，Frank联结函数最适合对宫颈癌患者的无病生存期与总生存期之间的相关结构进行建模[59]。Huang等人[60] 也选择了Frank模型，用于对结直肠癌患者死亡与再入院之间的相关性进行建模。

示例 3：Farlie-Gumbel-Morgensterm（FGM）联结函数（Morgenstern[61]）：

$$C_{i\theta_i}(u,v)=uv\{1+\theta_i(1-u)(1-v)\},\qquad -1\leq\theta_i\leq 1.$$

FGM copula 可产生负相关性（$\theta_i<0$）、正相关性（$\theta_i>0$）和独立性（$\theta_i=0$），其肯德尔秩相关系数为 $\tau_{\theta_i}=2\theta_i/9$。FGM copula 已应用于生存数据[59], 可靠性数据[62], 化学数据[63], 体育数据[64], 和计量经济学数据 [68]。

A2. CG 估计量示例

在　　由 $\phi_{i\theta_i}(t) = (-\log\ t)^{\theta_i+1}$ 生成的 Gumbel联结函数，可得到 CG 估计量　　r

$$\hat{S}_i^{\mathrm{CG}}(t) = \exp\left[-\left(\sum_{j:\ X_{ij}\le t,\ \delta_{ij}=1}\left[\left\{-\log\left(\frac{\bar{Y}_i(X_{ij})-1}{n_i}\right)\right\}^{\theta_i+1} - \left\{-\log\left(\frac{\bar{Y}_i(X_{ij})}{n_i}\right)\right\}^{\theta_i+1}\right]\right)^{\frac{1}{\theta_i+1}}\right].$$

类似地，可以得到由 $\phi_{i\theta_i}(t) = -\log\{(e^{-\theta_i t}-1)/(e^{-\theta_i}-1)\}$ 生成的 Frank联结函数下的 CG 估计量。该估计量为

$$\hat{S}_i^{\mathrm{CG}}(t) = -\frac{1}{\theta_i}\log\left[1+\exp\left(-\sum_{j:\ X_{ij}\le t,\ \delta_{ij}=1}\left\{\exp\left(-\theta_i\frac{\bar{Y}_i(X_{ij})-1}{n_i}\right) - \exp\left(-\theta_i\frac{\bar{Y}_i(X_{ij})}{n_i}\right)\right\}\right)\right].$$

A3：渐近正态性的假设与证明

为表述所提出的估计量和F《检验》的渐近分布，我们作出一些假设。设 $\boldsymbol{n} = (n_1, \dots, n_d)'$ 为样本量向量，$N = \sum_{i=1}^{d} n_i$ 为总样本量。我们作出以下假设：

假设***1***：当 $N \longrightarrow \infty$,

$$\frac{\boldsymbol{n}'}{N} = \frac{(n_1,\ n_2, \dots, n_d)}{N} \longrightarrow \boldsymbol{\lambda} = (\lambda_1,\ \lambda_2, \dots, \lambda_d),$$

对于 $\lambda_i \in (0, 1),\ i = 1, 2, \dots, d.$

假设***2***：存在 $\tau > 0$ 使得 $\pi(\tau) = P(X_{ij} \ge \tau) > 0$。

假设***3***：$\phi'_{i\theta_i}(t) = d\phi_{i\theta_i}(t)/dt$ 和 $\psi'_{i\theta_i}(t) = d\psi_{i\theta_i}(t)/dt$ 在 $(\pi(\tau),1)$ 上有界，其中 $\psi_{i\theta_i}(t) = -u\phi'_{i\theta_i}(t)$。

假设1避免不同治疗方案的样本量极不平衡[7,39]。这一假设广泛用于多组比较分析的渐近理论，且不局限于生存分析（例如，Ditzhaus 和 Smaga[65]）。

只要模型 (4) 正确，假设2就能确保估计量 $\hat{S}_i^{\mathrm{CG}}(.)$ 在 $[0,\tau)$ 上对 $S_i(.)$ 一致收敛：参见 Rivest and Wells 的定理 1[30]。

假设3是关于 copula 的一个温和正则性条件，对于 Clayton、Gumbel 和 Frank 联结函数均成立。对于 Gumbel联结函数，可以推出 $\phi'_{i\theta_i}(t) = (\theta_i+1)(-\log\ t)^{\theta_i}/t$ 和$\psi'_{i\theta_i}(t) = -\theta_i(\theta_i+1)(-\log\ t)^{\theta_i-1}/t$ 在 $(\varepsilon, 1)$ 内关于 $\varepsilon > 0$ 均有界，且最大值在 $t=\varepsilon$ 处取得。Clayton 和 Frank 联结函数的情形也可类似证明。

我们首先证明 $\widehat{\boldsymbol{S}}^{\mathrm{CG}}(.) = (\hat{S}_1^{\mathrm{CG}}(.), \ldots, \hat{S}_d^{\mathrm{CG}}(.))'$的渐近正态性，这是对 Rivest and Wells 提出的 $d=1$ 结果以及 Emura and Hsu 提出的 $d=2$ 结果的推广。令$\mathbf{diag}(\boldsymbol{\lambda})$ 为对角元素为 $\boldsymbol{\lambda}$ 的对角矩阵。那么，当 $N\longrightarrow\infty$ 时，

$$\sqrt{N}\left(\widehat{\boldsymbol{S}}^{\mathrm{CG}}(t)-\boldsymbol{S}(t)\right)$$
$$=\begin{pmatrix}\sqrt{n_1/N} & \cdots & 0\\ \vdots & \ddots & \vdots\\ 0 & \ldots & \sqrt{n_d/N}\end{pmatrix}^{-1}\begin{pmatrix}\sqrt{n_1}\left(\hat{S}_1^{\mathrm{CG}}(t_1)-S_1(t_1)\right)\\ \vdots\\ \sqrt{n_d}\left(\hat{S}_d^{\mathrm{CG}}(t_d)-S_d(t_d)\right)\end{pmatrix}\xrightarrow{D}\{\mathbf{diag}(\boldsymbol{\lambda})\}^{-1/2}\boldsymbol{U},$$

其中，$\boldsymbol{U}=(U_1,\ldots,U_d)'$是相互独立的高斯过程，其协方差 $\Gamma_i(s,t)$ =Cov$(U_i(s),U_i(t))$定义见 Rivest and Wells[30]。收敛 $\xrightarrow{D}$ 表示在度量空间$\{D[0,\tau]\}^d$ 中的弱收敛，其中 $D[0,\tau]$ 是 $[0,\tau]$ 上的*cadlag*函数空间（即右连续且存在左极限的函数：参见Billingsley[66]第3章）。

接下来，通过将泛函δ方法[67] 应用于Hadamard可微泛函$(S_i,S_\ell)\ \mapsto -\int S_i^{\pm}(t)dS_\ell(t)$，可得渐近线性表达式：

$$\sqrt{N}\left(\widehat{w}_{ij}^{\mathrm{CG}}-w_{ij}\right)=\sqrt{N}\left(-\int\hat{S}_i^{\mathrm{CG}\pm}(t)d\hat{S}_j^{\mathrm{CG}}(t)+\int S_i^{\pm}(t)dS_j(t)\right)$$
$$=\sqrt{\frac{N}{n_i}}\int\sqrt{n_i}\left(\hat{S}_i^{\mathrm{CG}\pm}-S_i^{\pm}\right)(t)dS_j(t)+\sqrt{\frac{N}{n_j}}\int\sqrt{n_j}\left(\hat{S}_j^{\mathrm{CG}\pm}-S_j^{\pm}\right)(t)dS_i(t)+o_P(1).$$

由此可得

$$\sqrt{N}\left(\widehat{w}_{ij}^{\mathrm{CG}}-w_{ij}\right)\xrightarrow{D}\lambda_i^{-1/2}\int U_i^{\pm}(t)dS_j(t)+\lambda_j^{-1/2}\int U_j^{\pm}(t)dS_i(t),$$

其中，收敛D表示依分布收敛。因此，$\widehat{\boldsymbol{w}}^{\mathrm{CG}}=(\widehat{w}_{11}^{\mathrm{CG}},\ldots,\widehat{w}_{1d}^{\mathrm{CG}}\vdots\cdots\vdots\widehat{w}_{d1}^{CG},\ldots,\widehat{w}_{dd}^{\mathrm{CG}})'$渐近正态，即，

$$\sqrt{N}(\widehat{\boldsymbol{w}}^{\mathrm{CG}}-\boldsymbol{w})\xrightarrow{D}\boldsymbol{W}=N_{d^2}(\boldsymbol{0},\boldsymbol{\Omega}),$$

其中 $\boldsymbol{\Omega}$ 是一个 $d^2\times d^2$ 协方差矩阵，其元素为

$$\Omega_{ij,k\ell} = \mathrm{Cov}\big(\boldsymbol{W}_{ij}, \boldsymbol{W}_{k\ell}\big) \fallingdotseq \mathrm{Cov}\left(-\int \hat{S}_i^{\mathrm{CG}\pm}(t) d\hat{S}_j^{\mathrm{CG}}(t)\,, -\int \hat{S}_k^{\mathrm{CG}\pm}(t) d\hat{S}_\ell^{\mathrm{CG}}(t)\right),$$

对于 $i = j$ 或 $k = l$，有退化情形 $\Omega_{ij,\ kl} = 0$。此外，对于 $i \neq j$、 $k \neq l$、 $i \neq k$，以及对于$j \neq l$，有独立情形 $\Omega_{ij,\ kl} = 0$。对于非退化且非独立的情形，

$$\Omega_{ij,kl} = \mathrm{Cov}(\boldsymbol{W}_{ij}, \boldsymbol{W}_{kl})$$

$$= \begin{cases} \dfrac{1}{\lambda_j}\iint \Gamma_j(s,t) dS_i(s) dS_i(t) + \dfrac{1}{\lambda_i}\iint \Gamma_i(s,t) dS_j(s) dS_j(t) & \text{for } \ i \neq j, k \neq l, i = k, \text{and } j = l, \\ \dfrac{1}{\lambda_i}\iint \Gamma_i(s,t) dS_j(s) dS_l(t) & \text{for } \ i \neq j, k \neq l, i = k, \text{and } j \neq l, \\ \dfrac{1}{\lambda_j}\iint \Gamma_j(s,t) dS_i(s) dS_k(t) & \text{for } \ i \neq j, k \neq l, i \neq k, \text{and } j = l. \end{cases}$$

由此可得 $\sqrt{N}\boldsymbol{A}(\hat{\boldsymbol{w}}^{\mathrm{CG}} - \boldsymbol{w}) \xrightarrow{D} \boldsymbol{AW}$，这等价于

$$\sqrt{N}(\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}} - \boldsymbol{p}) \xrightarrow{D} N_d(\boldsymbol{0}, \boldsymbol{V}),$$

其中 $\boldsymbol{V} = \mathbf{A}\boldsymbol{\Omega}\boldsymbol{A}'$。 最后，在零假设下，有

$$\sqrt{N}\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}} \xrightarrow{d} N_d(\boldsymbol{0}, \boldsymbol{TVT}') = (\boldsymbol{TVT}')^{1/2} N_d(\boldsymbol{0}, \boldsymbol{I}_d).$$

根据 $\boldsymbol{TT} = \boldsymbol{T} = \boldsymbol{T}'$ 以及二次型的众所周知的结果，

$$N\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}\prime}\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}} = \left(\sqrt{N}\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}\right)'\left(\sqrt{N}\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}\right) \xrightarrow{d} N_d(\boldsymbol{0}, I_d)'(\boldsymbol{TVT}')N_d(\boldsymbol{0}, \boldsymbol{I}_d) = \sum_{i=1}^{d} \lambda_i \chi_i^2(1).$$

最后，我们有

$$F_N^{\mathrm{CG}} = \frac{N\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}\prime}\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}}{\mathrm{tr}\big(\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{V}}^{\mathrm{CG}}\big)} = \frac{N\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}\prime}\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{p}}^{\mathrm{CG}}}{\mathrm{tr}(\boldsymbol{TV})} \times \frac{\mathrm{tr}(\boldsymbol{TV})}{\mathrm{tr}\big(\boldsymbol{T}\hat{\boldsymbol{V}}^{\mathrm{CG}}\big)} \xrightarrow{d} \frac{\sum_{i=1}^{d} \lambda_i \chi_i^2(1)}{\sum_{i=1}^{d} \lambda_i} \times 1.$$

补充数据

与本文相关的在线补充材料如下:

- 其他模拟结果

- 模拟研究的 R 代码 - 数据分析的
R 代码

参考文献[1] Montgom

ery DC.《实验设计与分析》。John Wiley & Sons，2019。[2] Mishra P，Singh U，Pandey CM，Mishra P，Pandey G。学生 t 检验、方差分析和协方差的应用。《心脏麻醉年鉴》，2019，22(4)，407。[3] Futschik A，Taus T，Zehetmayer S。总体零假设的综合检验。《医学研究中的统计方法》，2019，28(8)，2292-2304。[4] Fizazi K，Foulon S，Carles J，Roubaud G，等。阿比特龙联合泼尼松，在雄激素剥夺疗法和多西他赛的基础上用于初诊转移性去势敏感性前列腺癌（PEACE-1）：一项多中心、开放标签、随机III期研究，采用2× 2 析因设计。《柳叶刀》，2022，399(10336)，1695-1707。[5] Freidlin B，Korn E。2×2 析因癌症治疗试验：是否充分关注了可能存在的交互作用？《JNCI：美国国家癌症研究所杂志》，2017，109(9):djx146。[6] Tewari KS，Sill MW，等。贝伐珠单抗改善晚期宫颈癌患者的生存。《新英格兰医学杂志》，2014，370(8)，734-743。[7] Dobler D，Pauly M。独立右删失下治疗效应的析因分析。《医学研究中的统计方法》，2020，29(2): 325-343。[8] Gorfine M，Schlesinger M。Hsu L。基于右删失数据的 K 组综合非比例风险检验。《医学研究中的统计方法》，2020，29，2830–2850。[9] Ditzhaus M，Dobler D，Pauly M。通过置换检验推断一般析因设计中的中位生存期差异。《医学研究中的统计方法》，2021，30(3)，875-891。[10] Ditzhaus M，Genuneit J，Janssen A，Pauly M。CASANOVA：析因生存设计中的置换推断。《生物统计学》，2023，https://doi.org/10.1111/biom.13575。[11] Klein JP，Moeschberger ML。《生存分析：删失与截断数据的分析技术》。纽约：施普林格，2003。[12] Braekers R，Veraverbeke N。依赖删失下条件生存函数的 Copula 图形估计量。《加拿大统计学杂志》，2005，33(3)，429-447。[13] Lu Z，Zhang W。信息性删失下生存模型的半参数似然估计。《多元分析杂志》，2012，106，187-211。[14] Emura T，Michimae H。依赖删失下分段指数模型的基于 copula 的推断，并应用于蝾螈幼体的变态时间。《环境与生态统计》，2017，24(1)，151-173。[15] Staplin N，Kimber A，Collett D，Roderick P。分段指数生存模型中的依赖删失。《医学研究中的统计方法》，2015，24(3)，325-341。[16] Emura T，Chen YH。依赖删失下生存数据的基因筛选：一种基于 copula 的方法。《医学研究中的统计方法》，2016，25(6): 2840–57。[17] Emura T，Chen YH。《依赖删失下的生存数据分析：基于 Copula 的方法》。施普林格，2018。[18] Dettoni R，Marra G，Radice R。具有信息性删失的广义链接函数加性生存模型。《计算与图形统计学杂志》，2020，29(3)，503-512。[19] Andersen PK，Perme MP。生存分析中的伪观测值。《医学研究中的统计方法》，2010，19(1)，71-99。[20] Collett D，《医学研究中的生存数据建模》，第三版，Chapman & Hall，2015。[21] Xu J，Ma J，Connors MH，Brodaty H。利用 copula 和惩罚似然估计依赖删失下的比例风险模型。《医学统计》，2018，37(14)，2238-2251。[22] Moradian H，Larocque D，Bellavance F。依赖删失数据的生存森林。《医学研究中的统计方法》，2019，28(2)，445-461。[23] Schneider S，Demarqui FN，Colosimo EA，Mayrink VD。对具有依赖删失的聚类生存数据建模的方法。《生物计量学杂志》，2020，62(1)，157-174。[24] Schneider S，Demarqui F，de Freitas Costa E。利用针对依赖删失长期生存数据的方法估计自由活动犬的寿命。《环境与生态统计》，2022，29(4)，869-911。[25] Deresa NW，Van Keilegom I。适用于依赖删失生存数据的灵活参数模型。《生物计量学杂志》，2020，62(1): 136-156[26] Deresa NW，Van Keilegom I。适用于不同类型依赖删失生存数据的多元正态回归模型。《计算统计与数据分析》，2020，144，106879。

[27] Li D, Hu XJ, Wang R. 评估存在信息性删失的观测中两个事件时间之间的关联。美国统计学会会刊，2021，doi:10.1080/01621459.2021.1990766。[28] Deresa NW, Van Keilegom I Antonio K. 针对存在左截断和依赖删失的双变量生存数据的基于 copula 的推断。《保险：数学与经济学》，2022，107，1-21。[29] Czado C, Van Keilegom I. 基于参数 copula 的依赖删失。《生物计量学》，2022，asac067。[30] Rivest LP, Wells MT. 一种用于依赖删失下生存函数 Copula图估计量的鞅方法。《多元分析杂志》，2001，79(1)，138-155。[31] Emura T, Hsu JH. 依赖删失下两样本问题中 Mann–Whitney 效应的估计。《计算统计与数据分析》，2020，150，106990。[32] Emura T, Matsui S, Chen HY. (2019). compound. Cox：用于生存预测的单变量特征选择与复合协变量。《生物医学中的计算方法与程序》，168，21-37。[33] Brunner E, Konietschke F, Pauly M, Puri ML. 析因设计中的基于秩的方法：关于非参数治疗效应的假设。《皇家统计学会杂志：B辑》，2017，79(5)，1463-1485。[34] Efron B. 含删失数据的两样本问题。载于《第五届伯克利数学统计与概率研讨会论文集》（第4卷，第。加州大学出版社，伯克利，加利福尼亚州，第831-853页），1967。[35] Koziol JA, Jia Z. 随机删失数据中的一致性指数 C 和 Mann–Whitney 参数 Pr (X> Y)。《生物计量学杂志》，2009，51(3)，467-474。[36] Dobler D, Pauly M. 针对右删失和并列数据中 Mann–Whitney 效应的自助法与基于置换法的推断。《检验》，2018，27(3)，639-658。[37] Dobler D, Friedrich S, Pauly M. 有意义效应的非参数多元方差分析。《统计数学研究所年报》，2020，72(4)，997-1022。[38] Nowak CP, Mütze T, Konietschke F. Mann-Whitney 参数的组序贯方法。《医学研究中的统计方法》，2022，31(10) 2004-2020。[39] Brunner E, Puri ML 析因设计中的非参数方法。《统计论文》，2001，42(1)，1-52。[40] Nelsen RB.《Copula 导论》：施普林格科学与商业媒体，2006。[41] Durante F, Sempi C.《Copula 理论原理》。佛罗里达州博卡拉顿：CRC 出版社，2016。[42] Clayton DG. 一种用于双变量生命表中关联建模的模型及其在慢性病发病率家族倾向流行病学研究中的应用。《生物计量学》，1978，65(1)，141-151。[43] Zheng M, Klein JP. 基于假定的 copula 对依赖竞争风险的边际生存进行估计。《生物计量学》，1995，82(1)，127-138。[44] Tsiatis A. 竞争风险问题中的不可识别性。《美国国家科学院院刊》，1975，72：20-22。[45] De Uña-Álvarez J, Veraverbeke N. 广义 copula 图形估计量。《检验》，2013，22(2)，343-360。[46] De Uña-Álvarez J, Veraverbeke N. 左截断右删失数据的 copula 图形估计。《统计学》，2017，51(2)，387-403。[47] Efron B, Tibshirani RJ.《自助法导论》。CRC 出版社，1994。[48] Perme MP, Manevski D. Mann–Whitney 检验的置信区间。《医学研究中的统计方法》，2019，28(12)，3755-3768。[49] Box GE. 方差分析问题研究中应用的若干二次型定理，I：方差不齐对单向分类的影响。《数学统计年刊》，25(2)，1954，290-302。[50] Planey K. curatedBreastData：包含生存和治疗信息的精选乳腺癌基因表达数据。CRAN，2022，R 包版本 2.26.0[51] Deltuvaite - Thomas V, Verbeeck J, Burzykowski T, Buyse M, 等。(2022)。删失数据的广义成对比较：综述。《生物计量学杂志》，https://doi.org/10.1002/bimj.202100354。

[52] Buyse M. 两样本问题中优先结局的广义成对比较。《医学统计》，2010，29(30)，3245-3257。[53] Péron J, Buyse M, Ozenne B, Roche L, Roy P. 存在删失时优先结局广义成对比较的扩展。《医学研究中的统计方法》，2018，27(4)，1230-1239。[54] Ozenne B, Budtz-Jørgensen E, Péron J. 存在右删失时净获益估计量的渐近分布。《医学研究中的统计方法》，2021，30(11)，2399-2412。[55] Cantagallo E, De Backer M, Kicinski M, Ozenne B, Collette L, Legrand C. 等。基于广义成对比较的竞争风险临床试验治疗效应新度量。《生物计量学杂志》，2021，63(2)，272-288。[56] Gumbel EJ. 多维极值分布。巴黎大学统计研究所出版物，1960，9，171-173。[57] Peng M, Xiang L. 存在两组半竞争风险时生存数据的联合回归分析。《生物计量学杂志》，61(6)，2019，1402-1416。[58] Frank MJ. 关于 F(x,y) 与 x + y – F(x,y) 的同时结合性。《数学方程》，1979，19:194-226。[59] de Oliveira Peres MV, Achcar JA, Martinez EZ. 存在治愈比例时的双变量寿命模型：对多种不同 Copula函数的比较研究。Heliyon，2020，6(6)，e03961。[60] Huang XW, Wang W, Emura T. 一种用于序列相关事件时间且包含相关终末事件的基于Copula的马尔可夫链模型。《日本统计与数据科学杂志》，2021，4(2)，917-951。[61] Morgenstern D. 二维分布的简单示例。《数理统计通讯》，1956，8，234-235。[62] Ota S, Kimura M. 多元 Farlie–Gumbel–Morgenstern copula 参数的有效估计算法。《日本统计与数据科学杂志》，2021，4(2)，1049-1078。[63] Susam SO. 基于伯恩斯坦多项式的多参数广义 Farlie-Gumbel-Morgenstern 双变量 Copula 族。《哈杰特佩数学与统计学杂志》，2022，51(2)：618–631。[64] de Oliveira RP, de Oliveira Peres MV, dos Santos MR, Martinez EZ, Achcar J A. 一种基于 Roy 和 Morgenstern 方法的双变量威布尔分布贝叶斯推断方法。《统计、优化与信息计算》，2021，9(3)，529-554。[65] Ditzhaus M, Smaga Ł. 析因设计中多元变异系数的置换检验。《多元分析杂志》，2022，187，104848。[66] Billingsley P. 《概率测度的收敛》。John Wiley & Sons，1999。[67] Van der Vaart, A. W. 《渐近统计学》，剑桥大学出版社，2000。[68] Lo SM, Wilke RA. 一种用于依赖竞争风险的 copula 模型。《皇家统计学会杂志：C辑（应用统计）》，2010，59(2)，359-376。