提交至《应用统计年鉴》

一种针对纵向脱落的高效双重稳健插补框架及其在阿尔茨海默病临床试验中的应用

作者：YUQI QIU[1] 和 KAREN MESSER[2]

[1]华东师范大学统计学院，*yqqiu@fem.ecnu.edu.cn*

[2]加利福尼亚大学圣迭戈分校生物统计学与生物信息学部，*kmesser@health.ucsd.edu*

我们针对存在单调脱落的纵向研究，提出了一种新颖的双重稳健（DR）插补框架；这一框架的提出，源于阿尔茨海默病监管临床试验中常见的信息性脱落问题。该方法首先使用双重稳健增广逆概率加权（AIPW）估计量对缺失数据进行插补，然后将插补后的完整数据代入完整数据估计方程，并使用标准软件获得估计值。插补后的完整数据可以进行检查并与观测数据比较，还可以采用标准模型诊断方法。同一组插补后的完整数据可用于多个不同的估计目标，例如临床试验中的亚组分析，从而减少计算量，并提高不同分析之间的一致性。我们介绍两种具体的双重稳健插补估计量 AIPW-I 和 AIPW-S，研究其理论性质，并通过模拟考察其表现。与许多其他双重稳健估计量相比，AIPW-S 大幅降低了计算负担，但代价是效率有所损失，并且需要更强的假设。模拟研究支持该双重稳健插补框架的理论性质及其良好表现。重要的是，我们展示了该框架处理时变协变量（例如时间与治疗的交互作用）的能力。我们使用一项大型随机 III 期临床试验的数据进行说明。该试验由阿尔茨海默病合作研究（ADCS）团队开展，旨在研究多奈哌齐对阿尔茨海默病的疗效。

arXiv:2305.02849v1 [stat.ME] 4 May 2023

1. 背景与一个示例。在针对阿尔茨海默病和其他痴呆的大型随机试验中，脱落率达到 25% 或更高的情况很常见。病情较重的患者以及接受活性治疗的患者，其脱落率通常也更高（**图 1**）。因此，除非妥善处理脱落问题，否则试验得出的治疗效应估计可能存在较大偏差。然而，此类试验的主要分析通常会严格预先设定。美国食品药品监督管理局（FDA）的指导意见和惯例支持采用带重复测量的混合效应模型（MMRM），或使用协变量集受限的广义估计方程（GEE）方法；主要分析通常检验经模型调整的治疗组间对比估计。由于协变量和建模策略受到限制，模型中的协变量调整很可能不足以确保估计无偏。为在临床试验的监管环境中解决这一问题，建议通过基于插补的补充敏感性分析来评估脱落可能造成的偏差，通常采用链式方程插补进行序贯多重插补（人用药品技术要求国际协调理事会，2017；人用药品委员会，2010）。

受这一情境的启发，我们研究一种有理论依据的双重稳健方法，用于纵向脱落情况下的此类插补，该方法源自最优增广逆

关键词和短语：双重稳健估计量、单调脱落、插补方法、阿尔茨海默病、随机试验。

概率加权（AIPW）估计量，相关方法由 Bang 和 Robins (2005年)；Tsiatis(2006年)；Seaman 和 Copas (2009年)；Tsiatis、Davidian 和 Cao (2011年)；Rotnitzky 等人(2012)；Schnitzer、Lok 和 Bosch (2016年)等人在纵向情境中提出。形式上，我们关注的是获得目标估计量 β 的稳健、相合且渐近正态分布（CAN）估计值；β 定义为预先指定的估计方程 $E[U(\beta)] = 0$ 的解。一个简单的例子是 $\beta = E(Y)$ 和 $U(\beta) = Y - \beta$。如果将 $U(\beta)$ 应用于“完整”ˆ数据（完全观测且无脱落的数据），其解 β 是 β 的一个 CAN 估计量。然而，试验的主要意向性治疗分析通常将 $U(\beta)$ 应用于观测数据。在给定协变量的条件下，若假设随机缺失（MAR），并且所有协变量都得到恰当控制，这确实可以提供相合估计量。不过，如上所述，在我们的情境中，U 通常是由广义线性模型导出的、仅包含有限协变量的广义估计方程，而非完全指定的似然。因此，实践中通常不认为该方法能在存在缺失数据时提供无偏估计。

关于纵向单调脱落情境下相合估计量的理论研究已相当充分，其中包括双重稳健（DR）估计量；近期综述见 Seaman 和 Vansteelandt（2018）。Paik（1997）提出了一种插补方法，用于获得存在脱落的纵向数据的相合估计量，并采用序贯回归算法插补缺失的结局值。Robins 等人（1995）指出，可以通过求解估计函数 $U(\beta)$ 的逆概率加权（IPW）版本，利用仅来自完成者的数据，获得 β 的相合估计；也可以采用增广逆概率加权估计量，通过回归模型利用脱落受试者的观测信息来增广逆概率加权估计量，从而提高效率。Scharfstein、Rotnitzky 和 Robins（1999）指出，这些增广逆概率加权估计量具有双重稳健性（DR），即只要回归模型或逆概率加权模型中的任意一个设定正确，估计量就是相合的。Bang 和 Robins（2005）提出了增广逆概率加权估计量的回归表示，采用将逆概率权重作为协变量的递归回归方法；不过，他们在纵向情境下仅明确研究了 $\beta = E[Y]$ 在最后一次访视时的情形。Tsiatis（2006）为一大类 $U(\beta)$ 建立了纵向数据单调脱落情境下最优增广逆概率加权估计方程的理论，并在 Tsiatis、Davidian 和 Cao（2011）中以混合效应重复测量模型作为回归模型，实现了一种改进的双重稳健估计量，但该方法在实际应用中相当复杂。沿袭 Tsiatis（2006）的思路，Seaman 和 Copas（2009）考虑了由广义估计方程产生的 $U(\beta)$，并利用 Paik 的序贯回归框架构造回归系数的增广逆概率加权估计量。Rotnitzky 等人（2012）进一步提出了一种最优增广逆概率加权估计量，在结局模型设定错误时仍可获得良好的效率，并在横断面情境下开展了模拟研究。近来，Schnitzer、Lok 和 Bosch（2016）将 Bang 和 Robins（2005）的方法改编用于纵向情境，以纳入由含基线协变量的广义线性模型（GLM）定义的更一般估计目标；然而，特别是该类估计目标并不包括时变协变量的回归系数。Schnitzer、Lok 和 Bosch（2016）还研究了一种密切相关的目标最大似然估计量（TMLE）（van der Laan 和 Rubin，2006），并通过模拟表明，其表现与改编后的 Bang 和 Robins 方法相似。Long、Hsu 和 Li（2012）以及 Hsu 等人（2016）考虑了在横断面情境下将双重稳健估计量纳入多重插补（MI）方法，但这不同于我们在此考虑的纵向方法。

值得注意的是，与横断面情境相比，纵向数据的双重稳健方法发展得相对不够成熟，在实践中的应用也较少。尤其是，我们所知的研究纵向双重稳健估计量的模拟研究相对较少（Seaman 和 Copas，2009年；Tsiatis、Davidian和Cao，2011年；Schnitzer、Lok 和 Bosch，2016年）。理论上，若干方法可以估计时间变化协变量的系数（Seaman 和 Copas，2009年；Tsiatis、Davidian和Cao，2011年），但我们没有发现

涵盖这一情形的模拟研究，而这一情形对临床试验至关重要。我们不熟悉在临床试验中使用双重稳健估计量的实例；我们认为，这类估计量可能发挥有益且重要的作用。

本文进一步拓展了Seaman 和 Copas (2009年)的研究成果，提出了一种通用的、基于插补的框架，用于在具有单调脱落的纵向数据情境下构建局部有效的双重稳健估计量。该方法使用合适的双重稳健估计量插补出一份完整数据集，然后将估计函数$U(\beta)$ 应用于完全插补后的数据。我们首先在该框架内考察一种标准的、基于增广逆概率加权的双重稳健估计量（AIPW-I），随后提出一种同样适用于该框架的、更简便的双重稳健估计量（AIPW-S）。置信区间通过自助法获得，这种插补设置对于临床试验从业者而言十分熟悉。与文献中的现有方法相比，该插补框架具有多项优势：1）获得插补后的完整数据后，同一份完整数据集可用于对其他估计目标进行双重稳健估计，例如其他组别或亚组效应，从而提高计算效率，并确保多项分析之间的一致性；2）可使用标准描述性统计检查插补后的完整数据，从而更好地了解所得双重稳健估计量的表现，以及其与主要分析（直接使用观测数据进行分析）之间的差异。插补步骤和分析步骤均采用成熟且易于预先指定的建模方法，适用于临床试验情境。该插补框架适用于任何基于增广逆概率加权的双重稳健估计量，包括现有的、发展成熟的双重稳健方法；我们希望这一框架能够促进在临床试验情境下构建因果效应的双重稳健估计。重要的是，我们提出的框架支持将时变协变量的系数作为目标估计量进行双重稳健估计，例如治疗与时间交互项。

该方法的概述如下：对于 $U(\beta)$ 一个广义估计方程，Seaman 和 Copas (2006年) 将 Paik 的序贯回归代入 Tsiatis (2006年的最优纵向数据增广逆概率加权方程，并通过牛顿-拉夫森法求解所得方程，从而构造了一个回归系数的双重稳健估计量。我们的贡献在于发现，在建立一些代数恒等式后，可以将所得估计方程重新整理为插补形式，并利用这一结果。所得估计量只需使用标准软件工具，并且对于一大类估计函数，它继承了双重稳健插补的最优性质。基于这一框架，我们在明确的假设条件下提出了一种计算更简便的双重稳健估计量 AIPW-S；这些假设在临床试验及其他场景中可能具有实用性。最后，我们通过模拟以及将该方法应用于一项前驱期阿尔茨海默病临床试验中的主要估计目标，研究了这些估计量的表现。这些模拟研究本身也可能具有一定价值，因为它们丰富了关于纵向数据增广逆概率加权方法的有限文献。

1.1. 本文结构。 第 2 节介绍我们的研究动机示例。第 3 节给出符号说明，并详细介绍针对存在脱落的纵向数据的一致性逆概率加权方法和序贯回归方法。这些方法构成了我们双重稳健插补方法的基础。第 4 节简要回顾现有的纵向数据双重稳健方法。第 5 节针对一般纵向数据估计方程，提出基于增广逆概率加权的双重稳健插补框架。第 6 节利用该双重稳健插补框架，定义两种针对存在脱落的纵向数据的具体双重稳健估计量：AIPW-I 和 AIPW-S。第 7 节通过模拟，将 AIPW-I 和 AIPW-S 与原始的 Bang 和 Robins 估计量以及最大似然和广义估计方程方法进行比较。第 8 节介绍该方法在阿尔茨海默病多奈哌齐试验中的应用，第 9 节则讨论并总结全文。

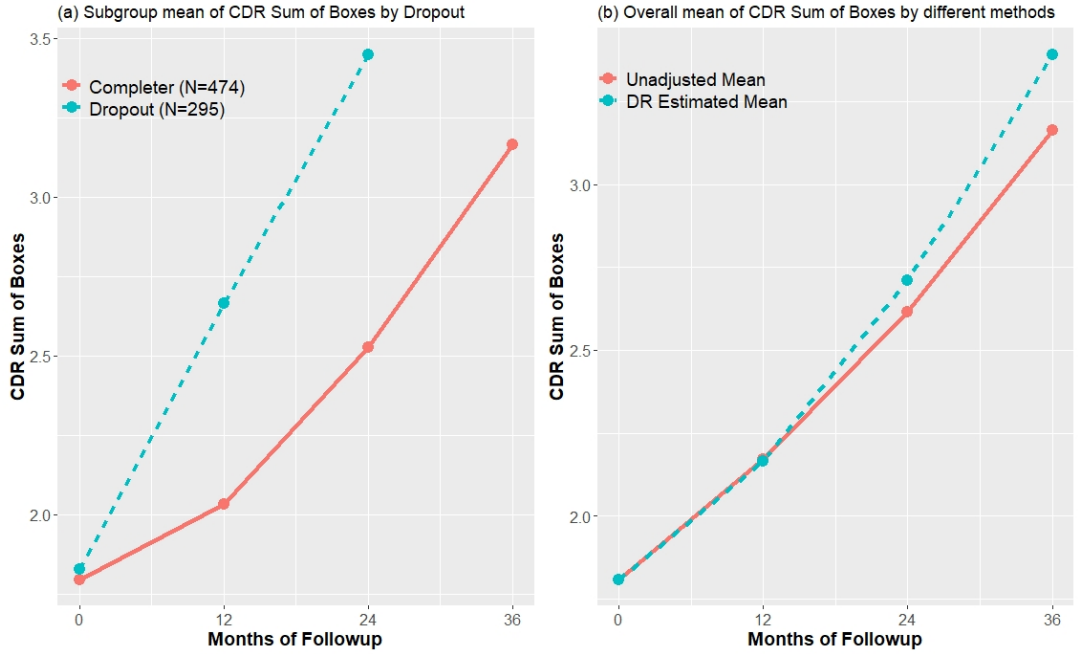


FIG 1. *MCI* 试验中所有提供该指标数据的受试者（*n=769*）的临床痴呆评定量表—总分（*CDR-SOB*）均值随时间的变化。*CDR-SOB* 通常用于阿尔茨海默病中评估痴呆严重程度，分数越高表示严重程度越高；预计在基线时患有轻度认知障碍（轻度认知障碍）的人群中，该分数会随时间增加。左图：完成研究的受试者（红色，占受试者的 *62%*）与在研究结束前脱落的受试者（蓝色，占受试者的 *38%*）在各时间点的平均 *CDR-SOB*。观察到脱落受试者的变化分数较高。右图：使用各时间点可获得数据计算的平均 *CDR-SOB*（红色）；使用所有可获得数据并针对脱落进行调整的平均 *CDR-SOB* 双重稳健估计（蓝色）。

2. 研究动机示例：多奈哌齐 MCI 试验。 多奈哌齐是一种广泛使用的胆碱酯酶抑制剂，可改善症状，并可能延缓遗忘型轻度认知障碍（MCI）受试者被临床诊断为阿尔茨海默病（AD）的时间。1999年3月至2004年1月，阿尔茨海默病合作研究（ADCS）开展了一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组试验（Petersen 等，2005）。该研究比较了 769 名 MCI 受试者从 MCI 进展为可能或很可能患有 AD 所需的时间；这些受试者被随机分配接受多奈哌齐（n=253）、维生素 E（n=257）或安慰剂（n=259）治疗，疗程为 36个月。多奈哌齐组、维生素 E 组和安慰剂组的最终脱落率分别为 42.7%、38.1% 和 32.0%。图1 显示，临床痴呆评定量表盒子总分（CDR-SOB）的平均分存在因脱落导致偏差的证据；该量表是阿尔茨海默病试验常用的主要结局指标之一。左图显示，最终退出研究的患者 CDR-SOB 远高于完成者（分数越高表示情况越严重），这表明脱落者的认知障碍更严重，而且这一差距随时间推移而扩大。右图显示，双重稳健方法估计的均值始终高于观测数据的均值，尤其是在脱落较多的后期，这表明双重稳健方法可能有助于提高该试验效应估计的准确性。这些数据取自 ADCS 数据档案；这类数据及类似数据常用于模拟研究，为当前阿尔茨海默病试验的设计提供依据。

3. 针对纵向脱落的回归建模和逆概率加权方法。

3.1. 符号与数据结构。 假设我们有 N 个独立同分布的受试者，他们可能在时间 $j=1,\ldots,M$接受观测；对于个体 i在时间 j的数据为 $L_{ij}=(Y_{ij},X_{ij})$，其中 Y_{ij}是单变量结局， X_{ij} 是可能随时间变化的协变量向量；当 X_{ij}与时间无关时，将其简写为始终观测到的基线协变量向量X_{i0}，对任意 j均如此。令 $\bar{L}_{ij}=(L_{i1}^T,\ldots,L_{ij}^T)^T$ 表示从时间 1 到 j 的历史数据。含义明确时，我们可以省略下标 i。我们假设 L_{iM} 的分布具有有限二阶矩。

每个受试者都可能从研究中脱落。令 $R_{ij}\in\{0,1\}$ 为缺失指示变量，因此我们在时间 j 观测到 R_{ij} 和 $(R_{ij}Y_{ij},R_{ij}X_{ij})$。在单调脱落的假设下，如果 $R_j=0$，那么对于任意 $t>j$, $R_t=0$。令 C_{ij} 为删失指示变量，其中 $C_{ij}=1$ 表示 j 是受试者 i最后一个观测到的时间，否则 $C_{ij}=0$；令 J_i为受试者 i最后一个观测到的时间点的索引，因此对于受试者 i，有$C_{i,J_i}=1$。对于完成者，定义 $J_i=M$ 和 $C_M=R_M=1$。在完全随机缺失假设（MCAR）下， R_j 与 L_M相互独立。在随机缺失（MAR）假设下， $Pr(R_j=0|L_M,R_{j-1}=1)=Pr(R_j=0|L_{j-1},R_{j-1}=1)$, 因此缺失结局的概率仅取决于此前观测到的数据。我们还假设，在 L_{iM} 的整个支持集上，观测到完整数据的概率有正下界：$Pr(R_M=1|L_M)>\epsilon>0$，其中某个 ϵ 存在。

3.2. 定义目标估计量的估计方程。我们假设存在参数向量 β，以及与之对应的、足够光滑的估计函数向量 $U(\cdot,\beta)$，使得 β^*是方程 $E[U(L_{iM},\beta)]=0$的唯一解（真实值）。β^* 中的一个参数是本研究关注的主要目标估计量。根据标准论证，完整数据估计方程 $\sum_{i=1}^N U_i(\bar{L}_{iM},\beta)=0$的解 β 是 β^*的一致估计量，且渐近正态。

通常假设数据的均值服从广义线性模型$\mu_j=E(Y_j|X_j)$，其连接函数为 $g(\mu_j)=X_j\beta$，当然也包括引言中提到的混合效应重复测量模型。因此， $U(L_{iM},\beta)$可以取为似然的得分方程，或者取为应用于完整数据的一组广义估计方程（GEE）（Liang 和 Zeger，1986）：

$$\sum_{i=1}^{N}U_i(\bar{L}_{iM})=\sum_{i=1}^{N}\frac{\partial\mu_i^T}{\partial\beta}V_i^{-1}(\mathbf{Y}_i-\mu_i)=0 \tag{1}$$

其中，$\mathbf{Y}_i=(Y_{i1},\ldots,Y_{iM})^T$, $\mu_i=(\mu_{i1},\ldots,\mu_{iM})^T$，且 V_i是为$\mathbf{Y}_i$假设的工作协方差矩阵。此处，V_i^{-1}的有效选择是真实数据协方差矩阵。然而，在一般正则条件下，对于任意 β，完整数据广义估计方程（方程（1））的解 β^* 是一致的，且渐近正态。V_i。

存在缺失数据时，我们观测到的不是方程（1），而是

$$\sum_{i=1}^{N}U_i(\bar{L}_{iJ})=\sum_{i=1}^{N}\frac{\partial\mu_i^T}{\partial\beta}V_i^{-1}D_i(\mathbf{Y}_i-\mu_i)=0 \tag{2}$$

其中 $D_i=\text{diag}(R_{i1},\ldots,R_{iM})$。 如果数据是完全随机缺失（MCAR），方程（$\beta$）的解仍然2相合，因为 $E[R_jY_j]=E[Y_j]$，因此方程（2）是的相合估计量 $E[U_i(L_{iM})]$。然而，当脱落是随机缺失（MAR）且满足$E[R_jY_j]\neq E[Y_j]$时，方程（β）的解2对 β 相合，前提是 U 来自正确似然的得分方程，但一般而言并非如此。

3.3. 适用于随机缺失脱落的逆概率加权估计方程。 Robins 等人(1995) 展示了如何将逆概率权重纳入 U 并应用于脱落为随机缺失时的观测数据。令

$$\lambda_{ij} = P(R_{ij} = 0 | R_{i,j-1} = 1, \bar{L}_{i,j-1}) \tag{3}$$

为 i 在 j 时间的离散时间风险函数，令

$$\pi_{ij} = \prod_{t=1}^{j} (1 - \lambda_{it}) = P(R_{ij} = 1 | \bar{L}_{i,j-1}) \tag{4}$$

为在时间 j 被观测到的相应概率，并令权重矩阵为$W_i = diag(R_{i1}/\pi_{i1}, ..., R_{iM}/\pi_{iM})$。如果随机缺失假设成立，则可通过逻辑回归一致地估计风险函数；因此，π_j 和 W_π 也可得到一致估计。于是，逆概率加权广义估计方程（WGEE）的估计方程为:

$$\sum_{i=1}^{N} U_i^W(\bar{L}_{iJ}) = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial \mu_i^T}{\partial \beta} V_i^{-1} W_i (\mathbf{Y}_i - \mu_i) = 0. \tag{5}$$

对于存在随机缺失脱落的纵向数据，如果 π_{ij} 的估计一致，则 WGEE 能够提供参数 β^* 的一致估计，因为此时 $E[R_j Y_j / \pi_j] = E[Y_j]$，即使工作相关结构指定不正确也是如此。

3.4. 针对随机缺失脱落的基于回归的序贯插补。另外，Paik （1997年）描述了一种用于插补缺失结局值的序贯回归方法。回想一下， J_i 是受试者 i最后一次观测到的访视，因此对于任何$k > J_i$， Y_{ik} 均缺失。为了插补 Y_{ik}，其思路是通过定义 $k-1$ 个参数插补模型$m_k^j(\bar{L}_j) = E[Y_k | \bar{L}_j, R_{j+1} = 1]$，开展递归回归过程，其中 j依次取自 $k-1$ 到1的 。根据随机缺失假设， $E[Y_k | L_j, R_{j+1} = 0] = E[Y_k | L_j, R_{j+1} = 1]$. 因此，我们可以利用观测数据构建一致的估计模型$\hat{m}_k^j(\bar{L}_j)$，然后递归地使用估计模型插补缺失的 Y_k 。随后可针对 $k = 2, ..., M$ 依次重复这一过程，以获得完全插补数据集。

这里我们给出 Paik 的序贯均值插补算法的形式化版本，这将使其与 Bang 和 Robins(2005) 的关系更加明确:

算法 1： Paik 的序贯均值插补

结果： 一份完全插补的数据 $\hat{Y}_{ij}^I$，其中所有纵向缺失结局均已插补。**对于 $\mathbf{k = 2}$, ..., $\mathbf{M}$ 依次：** **初始化：** 识别所有满足 $J_i \geq k.$ 的受试者 i 使用这些数据回归 Y_{ik} 的观测值与 $\bar{L}_{i,k-1}$，从而得到一个一致估计的模型 $\hat{m}_k^{k-1}(\bar{L}_{i,\ k-1})$。对于满足 $J_i \geq k-1$ 的受试者，令

$$\hat{Y}_{ik}^{k-1} = \begin{cases} \hat{m}_k^{k-1}(\bar{L}_{i,k-1}) & \text{if } J = k-1 \\ Y_{ik} & \text{if } J > k-1 \end{cases}$$

对于 $\mathbf{s = k-2}$, ..., $\mathbf{1}$ 递归执行： 识别所有满足 $J_i \geq s+1$ 的受试者 i，并将 $\hat{Y}_{ik}^{s+1}$ 的值对 $\bar{L}_{is}$ 进行回归，以获得一致估计的模型 $\hat{m}_k^s(\bar{L}_{is})$。对于所有满足 $J_i \geq s$ 的受试者，令

$$\hat{Y}_{ik}^{s} = \begin{cases} \hat{m}_k^{s}(\bar{L}_{is}) & \text{if } J_i = s \\ \hat{Y}_{ik}^{s+1} & \text{if } J_i > s \end{cases}$$

最终步骤： 输出完整数据 $\hat{Y}_{ik}^I = \hat{Y}_{ik}^1$

<escape>上述插补需要 $M(M-1)/2$ 个估计模型。然后，使用完整数据求解估计方程（1）：</escape>

$$\sum_{i=1}^{N} U_i(\hat{L}_{iM}^I) = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial \mu_i^T}{\partial \beta} V_i^{-1}(\hat{\mathbf{Y}}_i^I - \mu_i) = 0. \tag{6}$$

在满足正则条件的情况下，只要均值模型 m_k^s 设定正确且数据为随机缺失，该程序就能对参数 β^* （Paik，1997年）给出一致估计。

4. 纵向数据脱落的双重稳健估计量。

4.1. 最优纵向 *AIPW* 估计方程。在已知单调随机缺失脱落机制的纵向情境下，Tsiatis（2006年）证明，在满足正则条件的情况下，任何使用观测数据、关于 β^* 的一致且渐近正态的估计量 β 都满足如下形式的 AIPW 估计方程

$$\sum_{i=1}^{N} \left(\frac{C_{i,M}}{\pi_{i,M}} U_i(\hat{\beta}, \bar{L}_{iM}) + \sum_{j=1}^{M-1} \left(\frac{C_{ij} - \lambda_{i,j+1} R_{ij}}{\pi_{i,j+1}} \right) H^j(\hat{\beta}, \bar{L}_{ij}) \right) = 0 \tag{7}$$

其中 H^j 是任意函数。选择

$$H^j(\beta, \bar{L}_{ij}) = E(U(\beta, \bar{L}_{iM}) | \bar{L}_{ij}, R_{ij} = 1) \tag{8}$$

可得到方差最小的估计量；因此，（7）和（8）给出了最优观测数据估计方程。更一般地，当 λ_{ij} （因而 π_{ij}）通过最大似然法估计，且方程（$\hat{}H^j$ ）中的模型采用相应模型进行估计时，最优估计方程的解 $\hat{}\beta^{\mathbf{AIPW}}$ 具有以下性质（Tsiatis，2006年）：

1. $\hat{}\beta^{\mathbf{AIPW}}$ 是 β^* 的一致估计量，且当脱落模型 $\hat{}\lambda_j$ 或插补模型 $\hat{}H^j$ 设定正确时渐近正态，因此它们分别是其旨在估计的真实条件期望的一致估计量。2. 如果两组模型均设定正确，$\hat{}\beta^{\mathbf{AIPW}}$ 在所有针对 β的双重稳健估计量中具有最小的渐近方差。3. 已有研究提出改进但更复杂的双重稳健估计量；当插补模型设定错误，但脱落模型 $\hat{}$设定正确且 λ 是有效估计量时，这些估计量也能达到最小渐近方差（Tsiatis、Davidian和Cao，2011年）。本文不讨论这些估计量。

4.2. *Seaman* 和 *Copas* 针对纵向数据广义估计方程的双重稳健*AIPW*估计量。对于 $U_i(\beta)$ 是形式为（1）的广义估计方程这一情形，Seaman 和 Copas (2009年) 提出了一种两步法：首先求得 $\hat{}H^j$的估计值，然后将其代入相应的增广逆概率加权估计方程（7）。具体而言，对于受试者 i，其中 $j \leq J_i$，令

$$\hat{H}^j(\hat{\beta}, \bar{L}_{ij}) = \frac{\partial \mu_i^T}{\partial \hat{\beta}} V_i^{-1}(\hat{\mathbf{Y}}_\mathbf{i}^\mathbf{j} - \mu_i) \tag{9}$$

其中 $\hat{}\mathbf{Y}^\mathbf{j}{}_\mathbf{i}$ 按照算法 1 中的 Paik 的序贯均值插补进行插补。对于 $j > J_i$，H^j 可取为 0，因为（7）中 的权重为 0。然后，使用牛顿-拉夫森算法求解方程（7）**以获得** β。

4.3. 针对 $E(Y_{iM})$的 ***Bang*和*Robins***双重稳健递归回归估计量及其扩展。 Bang 和 Robins(2005) 针对感兴趣的目标估计量为 $E(Y_{iM})$ 的特定情形，提出了一种用于存在脱落的纵向数据的基于回归的方法。 该估计量见算法 2，它采用递归回归插补 Y_{iM} 的取值；为实现双重稳健性，还在每个插补模型中将 $\hat{}\pi_{ij}^{-1}$ 作为协变量。该算法与 Paik 的序贯均值插补不同：它在每个估计步骤中将插补后的 $\hat{}$ $\hat{}$ 值 Y_{iM} 作为结局而非预测变量，并且即使有观测值 Y_{iM} 可用，也会使用 Y_{iM}。研究表明，在横断面情形下，该估计量与方程(7)中的双重稳健AIPW估计量渐近等价（Bang 和 Robins, 2005）。尽管Bang 和 Robins (2005) 仅给出了 $U_i = Y_{iM} - E(Y_{iM})$ 的情形，但他们指出，可以通过修改 U_i 及其相应的得分方程来推广此方法。

算法2： Bang 和 Robins 双重稳健估计量 $\hat{}\mu_{iM}^{BR}$针对 $E(Y_{iM})$

结果： Bang 和 Robins 双重稳健估计量 $\hat{}\mu_{iM}^{BR}$针对 $E(Y_{iM})$，其中 $U_i(L_{iM}) = Y_{iM} - E(Y_{iM})$ **1初始步骤：** 通过最大似然法估计$\hat{\pi}_{i2}$、...、$\hat{\pi}_{iM}$。**2初始化：** 找出所有 $R_{iM} = 1$.的受试者 i。使用这些数据将 Y_{iM}的观测值对$\bar{L}_i$、$M-1$和$\hat{\pi}_{iM}$进行回归，以获得一致估计的模型 $\tilde{m}_M^{M-1}(\bar{L}_i$、$M-1$、$\hat{\pi}_{iM})$。对于所有满足 $R_{i、M-1} = 1$ 的受试者，令

$$\tilde{Y}_{i,M}^{M-1} = \tilde{m}_{iM}^{M-1}(\bar{L}_{i,M-1}, \hat{\pi}_{i,M}).$$

3对于 s = M − 2，...，1递归执行： 4找出所有满足 $R_{i、s+1} = 1$ 的受试者 i，并将 $\tilde{Y}_{i\ M}^{M-1}$、的值对 $\bar{L}_{is}$和 $\hat{}\pi_{i、s+1}$进行回归，以获得一致估计的模型 $\tilde{m}_{iM}^{s}(\bar{L}_{is}$、$\hat{}\pi_{i、s+1})$。对于所有满足 $R_{is} = 1$的受试者，令

$$\tilde{Y}_{i,M}^{s} = \tilde{m}_{iM}^{s}(\bar{L}_{i,s}, \hat{\pi}_{i,s+1}).$$

5最终步骤： 令 $\hat{}Y_{iM}^{BR} = \tilde{Y}_{iM}^{1}$.。将 $\hat{}Y_{iM}^{BR}$代入完整数据估计函数 U，并求解以得到 $\hat{}\mu_{iM}^{BR} = (1/N)\sum_{i=1}^{N} \hat{}Y_{iM}^{BR}$.

Schnitzer、Lok 和 Bosch（2016）将 Bang 和 Robins 的方法扩展到广义线性模型情境，以估计系数 β，这些系数表示 Y_{iM} 与感兴趣的基线协变量 X_{i0} 之间的关联。其思路是取 $U_i = X_{i0}(Y_{iM} - g(\beta X_{i0}))$，其中 g 为适当的连接函数，且 X_{i0} 包含一个截距。 $\tilde{m}^s$(·)的模型也采用相同的连接函数 g(·)。随后，该方法与算法2类似；不过，在 $\tilde{m}^s$ 的模型中，不是将 $\hat{}\pi_{i,s+1}$ 作为预测变量，而是纳入 $\hat{}\pi_i^{-1}{}_{,s+1}X_{i0}$。最后，将 $\tilde{Y}_{iM}^{1}$ 代入估计函数 U_i，并求解以得到 $\hat{}$ β的估计值。对于特殊情形 $U_i(\bar{L}_{iM})$ $= Y_{iM} - E(Y_{iM})$，该方法可还原 Bang 和 Robins（2005）估计量。

这里需要指出的是，在应用 Bang 和 Robins 针对纵向数据提出的方法来估计 $E(Y_{iM})$ 时，Tsiatis、Davidian和Cao (2011年) 使用前向选择法，在用于估计 λ_j 的逻辑回归模型以及用于估计$^-$ $E(Y_{iM}|L_{ij})$的 OLS 模型中选择变量。同样，在他们的实现中，Schnitzer 及其同事在每个回归中都执行了变量选择步骤。在我们的模拟中，我们为这些估计量加入了类似的变量选择步骤，因为实践中这大幅提升了它们的性能。我们将这个经过轻微修改和扩展的估计量记为 **BR***。还需注意，要使算法 $\tilde{m}^s$ 2中的序贯回归模型与定义目标估计量的估计方程 U 保持一致，估计量必须满足这一要求；因此，更改估计方程

可能需要一组新的序贯回归。这似乎是它与下文提出的插补框架的一个关键区别。

5. 使用 AIPW 估计量的纵向数据插补框架。 这里我们说明，最优增广逆概率加权估计方程(7)可以写成一种形式，将完整数据估计函数$\bar{}(\beta, L_{iM})$应用于“已完成”的数据，其中所有缺失观测的各个水平都已使用一组双重稳健插补观测值补齐。$\bar{}$在这种方法中，$U(\beta, L_{iM})$可以是关于$\mathbf{Y}_i$的任何线性目标方程，包括广义估计方程。该方法的优点是可以使用标准软件求解估计值$\hat{}\beta^{\mathbf{AIPW}}$, 并为灵活构建增广逆概率加权估计量提供了一个框架。尤其是，与其他双重稳健方法不同，当目标参数发生变化时，无需再次运行双重稳健估计程序。

5.1. 最优增广逆概率加权估计方程的插补形式。考虑估计函数 $U(\beta, \bar{L}_{iM}) = q(\beta)(\mathbf{Y}_i - \mu_i)$，其中 $\mathbf{Y}_i = (y_{i,1}, y_{i,2}, ..., y_{i,M})^T$，且 $\mu_i = (\mu_{i,1}, \mu_{i,2}, ..., \mu_{i,M})^T$；例如，当 $U(\beta, \bar{L}_{iM})$ 是广义估计方程时，$q(\beta) = \frac{\partial \mu_i^T}{\partial \beta} V_i^{-1}$，其中 $\mu(\beta) = g(\beta X)$。于是可以证明，由方程（7）和（8）给出的最优增广逆概率加权估计量具有等价的代入形式：

$$\sum_{i=1}^{N} U(\hat{\beta}, \bar{L}_{i,M}^{AIPW}) = \sum_{i=1}^{N} q(\hat{\beta})(\hat{\mathbf{Y}}_i^{AIPW} - \mu_i) = 0 \tag{10}$$

其中，$\hat{}\mathbf{Y}_i^{AIPW}$是完整数据$\mathbf{Y}_i$的相应增广逆概率加权估计量，见下文式（14）。此类 AIPW 插补估计量的具体示例见第6节。

为说明式（10），首先很容易证明

$$\frac{C_{i,M}}{\pi_{i,M}} + \sum_{j=1}^{M-1} \left(\frac{C_{ij} - \lambda_{i,j+1} R_{ij}}{\pi_{i,j+1}} \right) = 1. \tag{11}$$

因此，令 $\pi_{i,\ M+1} = \pi_{iM}$ 且$\lambda_{i1} = \lambda_{i,\ M+1} = 0$，式（7）可改写为

$$\sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{M} \left(\frac{C_{ij} - \lambda_{i,j+1} R_{ij}}{\pi_{i,j+1}} \right) H^j(\beta, \bar{L}_{ij}) = 0. \tag{12}$$

接下来，按照Seaman 和 Copas (2009年)（针对 $q(\beta) = \frac{\partial \mu_i^T}{\partial \beta} V_i^{-1}$的情形），我们可将式（8）写为

$$H^j(\beta, \bar{L}_{ij}) = q(\beta)(E[\mathbf{Y}_i | \bar{L}_{ij}] - \mu_i).$$

然后代入式（12），交换求和顺序，并注意到$\sum_{j=1}^{M}(C_{ij} - \hat{}\lambda_{j+1} R_{ij})/\hat{}\pi_{j+1} = 1$，我们得到式（7）可写为：

$$q(\beta)\left\{ \left(\sum_{j=1}^{M} \left(\frac{C_{ij} - \lambda_{i,j+1} R_{ij}}{\pi_{i,j+1}} \right) E[\mathbf{Y}_i | \bar{L}_{ij}, R_{ij} = 1] \right) - \mu_i \right\}. \tag{13}$$

最后，我们可以写成

$$\hat{\mathbf{Y}}_i^{AIPW} = \sum_{j=1}^{M} \left(\frac{C_{ij} - \hat{\lambda}_{i,j+1} R_{ij}}{\hat{\pi}_{i,j+1}} \right) E[\hat{\mathbf{Y}}_i | \bar{L}_j, R_j = 1] \tag{14}$$

以获得（10），并认识到$\hat{}\mathbf{Y}_i^{AIPW}$是最优增广逆概率加权估计量$\mathbf{Y}_i$].的表示

公式（10）相较于 Seaman 和 Copas （2009年）提出的原始方法具有优势：一旦获得 $\hat{\mathbf{Y}}_i^{AIPW}$的值，就可以使用估计函数$U$（$\beta$，$L_{iM}$）的标准软件来求解双重稳健估计量 β^*。此外，$\hat{\mathbf{Y}}_i^{AIPW}$的形式与估计函数 U的具体细节无关；我们可以利用这一独立性，使用同一组 $\hat{\mathbf{Y}}_i^{AIPW}$. 的值来处理由不同估计函数定义的其他估计目标。根据 Tsiatis （2006年）的理论，我们可以确信，β^* 属于局部有效的双重稳健估计量类。我们还可以利用上述考量，直接证明一般估计量 $\hat{\beta}^{\mathbf{AIPW}}$ 具有双重稳健性。该证明的形式化推导见附录 A。

6. 双重稳健插补框架及两个特定的双重稳健估计量。在此，我们将增广逆概率加权插补框架应用于纵向数据，以构造两个适用于单调脱落的特定双重稳健估计量。

6.1. *AIPW-I*：序贯均值插补。我们将双重稳健插补估计量的序贯均值插补实现记为$\hat{\beta}^{\mathbf{AIPW-I}}$. 该过程可分为两步：

如下所述：

插补步骤：对于每位受试者 i，使用 $Y_{ik}, k=2$ 的增广逆概率加权估计值插补双重稳健完整数据向量,$\ldots M$

$$\hat{Y}_{ik}^{AIPW} = \frac{C_{ik}Y_{ik}}{\hat{\pi}_{ik}} + \sum_{j=1}^{k-1}(\frac{C_{ij} - \hat{\lambda}_{ij+1}R_{ij}}{\hat{\pi}_{ij+1}})\hat{m}_k^j(\bar{L}_{ij}) \tag{15}$$

其中，模型$\hat{m}_k^j(\cdot) = E[Y_{ik}|\bar{L}_{ij}, R_{ij}=1]$ 按照算法1中的方法，通过 Paik 的序贯均值回归进行估计。

估计步骤：将$\hat{\mathbf{Y}}_i^{AIPW}$代入完整数据估计方程。然后使用标准软件求解这些方程，以获得双重稳健估计量$\hat{\beta}^{\mathbf{AIPW-I}}$.

6.2. *AIPW-S*：计算上更简单的基线 $\times$ 时间插补模型。我们的第二种实现方式计算上更简单，记为$\hat{\beta}^{\mathbf{AIPW-S}}$. 。它在插补模型中仅使用基线协变量和时间，但代价是可能损失效率，且需要更强的假设。这一方法的动机来自临床试验场景，在这种场景下，可能更希望将建模限制在随机化前协变量。对于插补模型，它最多使用 $M-1$ 个包含基线协变量和时间的模型，而非$\hat{\beta}^{\mathbf{AIPW-I}}$或 Bang 和 Robins 估计量所需的 $M(M-1)/2$ 个序贯递归回归模型。可以将其视为Tsiatis、Davidian和Cao（2011年）提出的完全有效方法的简化版本。如果这些协变量足以使数据满足随机缺失（MAR）假设，那么$\hat{\beta}^{\mathbf{AIPW-S}}$将具有双重稳健性。其代价是可能损失效率，并且需要对 MAR 条件作出更强的假设。在模拟和应用中，我们给出了最简单实现方式的示例：只估计一个混合效应重复测量模型（MMRM），而不是 $M-1$ 个模型，或如 AIPW-I 及相关估计量中那样的 $M(M-1)/2$ 个模型。

这里我们简要概述其推导过程；详情请参阅附录B 。为构造估计量，我们从（13）开始，并注意到$\hat{}$ $E[Y_{ik}|\bar{L}_{ij}] = Y_{ik}$ 对于 $j \geq k$成立。因此，我们可以将$\hat{\mathbf{Y}}_i^{AIPW}$的 k^{th} 分量写作

$$\hat{Y}_{ik}^{AIPW} = \sum_{j=k}^{M}(\frac{C_{ij} - \hat{\lambda}_{i,j+1}R_{ij}}{\hat{\pi}_{i,j+1}})Y_{ik} + \sum_{j=1}^{k-1}(\frac{C_{ij} - \hat{\lambda}_{i,j+1}R_{it}}{\hat{\pi}_{i,j+1}})\hat{Y}_{ik}^j. \tag{16}$$

<escape>接下来，我们将 $\hat{}Y_{ik}^{j}$ 视为 $E[Y_{ik}|X_{i0},t]$ 的一个一致估计量，且该估计量独立于 j，其中 X_{i0} 包含基线协变量，而 t 表示时间。这相当于选择 $H^{j}(\beta,\bar{L}_{ij})$ $=E[Y_{ik}|X_{i0},t]$。请注意，尽管我们现在已不属于方程（7）所给出的有效估计量集合，除非处于 $E[Y_{ik}|L_{ij}]=E[Y_{ik}|X_{i0},t]$这一特殊情形，否则关于双重稳健性的论证仍然保持不变。（详情请参阅附录 B 。）</escape>

在这种情况下，(16)可简化为重复横断面形式：

$$\hat{Y}_{ik}^{AIPW-S}=\frac{R_{ik}}{\hat{\pi}_{ik}}Y_{ik}+(1-\frac{R_{ik}}{\hat{\pi}_{ik}})\hat{Y}_{ik}, \tag{17}$$

because $\sum_{j=k}^{M}((C_{ij}-\hat{\lambda}_{i,j+1}R_{ij})/\hat{\pi}_{i,j+1})=R_{ik}/\hat{\pi}_{ik}$.

该程序可分为两个步骤：

插补步骤：对于每位受试者 i，使用式（17）给出的 Y_{ik}, $k=2,\dots M$ 的 $\hat{}$AIPW-S 估计值，插补得到一个双重稳健完整数据向量；其中 $Y_{ik}=\hat{}m_k(X_{i0},t)$ 仅取决于基线协变量 X_{i0} 和时间 $t,$，而 $m_k(X_{i0},t)=E[Y_{ik}|X_{i0},t]$ 则根据观测数据估计。

估计步骤：将 $\hat{}\mathbf{Y}_{i}^{AIPW-S}$代入完整数据估计方程。然后使用标准软件求解这些方程，以获得双重稳健估计量 $\hat{}\beta^{\mathbf{AIPW-S}}$.

详细推导见附录B。在下文的模拟和应用中，我们将举例说明：使用所有观测到的响应作为结局，并对基线协变量 X_0 和时间 t进行回归，从而估计单个混合效应模型 $\hat{}m(X_0,t)$。随后，利用 $\hat{}Y_{ik}=\hat{}m(X_{i0},t)$和公式（17）构建一个完整的双重稳健数据集。在这种情况下，不同于其他序贯回归估计量需要进行 $M(M-1)/2$ 次回归，只需估计一次回归。

7. 模拟。我们通过模拟研究在随机缺失单调脱落情况下，两个双重稳健插补框架估计量在正态纵向广义估计方程中的表现：**AIPW-I,** 基于采用 Paik 的序贯均值插补的 AIPW（第 6.1节）；以及 **AIPW-S**，采用计算上更简单、仅使用基线协变量的插补模型的 AIPW（第 6.2节）。我们还比较 Bang 和 Robins 基于回归的估计量 **BR*** 的原始形式，以及由 Schnitzer、Lok 和 Bosch (2016年) 扩展到更一般的广义线性模型估计方程后的形式。

我们在两组模拟中研究两个不同的估计目标：首先，$E[Y_k]$ 对于 $k=1,\dots M$ 的情形；此时 **BR*** 简化为原始的 Bang 和 Robins 估计量。其次，研究回归系数向量 β，它定义为满足得分方程 U 的解（采用完整数据分布）；该方程由重复测量混合模型（MMRM）给出，类似于临床试验主要分析中可能采用的模型。特别是，β 包括时间与治疗交互作用，这在临床试验中代表一个重要的估计目标。

作为比较，我们还纳入了临床试验中常用的两种传统观测数据回归估计量：(1) 带随机截距和斜率的重复测量混合模型（**混合效应重复测量模型**），以及 (2) 使用独立工作相关结构（**GEE-IND**）**的广义估计方程模型**，并采用方差夹心估计量。作为用于调整脱落但并非双重稳健的负对照，我们还纳入了第**Paik**节所述的 Paik 序贯均值插补（3.4），以及按照 R 软件包 wgeesel（**WGEE**）中的实现进行的逆概率加权广义估计方程（Xu et al.，2019）。最后，作为插补框架中的另一项负对照，

我们使用第一次模拟中通过 **BR*** 插补的数据，来估计第二次模拟中的时间与治疗交互作用。由于 **BR*** 并非为用作插补估计量而设计，因此在模型设定错误时，这一特殊情形或可体现新估计量在实践中的效用。值得注意的是，为了展示插补框架的效用，我们允许插补模型与估计模型不同。

两组模拟在插补估计量方面相互关联。我们使用第一组模拟中 $E[Y_k]$ 的估计值生成一个完整数据集。随后，在第二组模拟中，使用完整数据拟合标准 GEE 模型，以估计回归系数 β。

对于每个模拟数据集和估计方法，我们都计算感兴趣目标估计量的点估计及其对应的 95% 正态理论置信区间，其中参数方差使用非参数自助法计算。我们考虑中度脱落构造（$\approx 30\%$ 脱落）和极端脱落构造（$\approx 50\%$ 脱落）。为考察双重稳健性，我们根据脱落模型和/或插补模型设定正确或错误，构造了四种情形。

值得注意的是，我们在研究中纳入了一种极端的模型设定错误情形，如 7.2 和 7.3 节所述：错误的脱落模型或插补模型不包含治疗指示变量，而目标估计量是治疗与时间交互项的系数。此情形使目标估计量的分析模型可能与插补模型有很大差异，并展示了使用预先生成的插补完整数据集研究另一感兴趣目标估计量时可能出现的情况。

7.1. 性能指标和样本量。 我们报告点估计的偏差、标准差和均方根误差（RMSE）的蒙特卡罗估计（重复500次）。对于置信区间，我们报告其覆盖概率、自助法标准误估计的均值，以及 Gneiting和Raftery (2007) 给出的平均区间评分，具体如下：

$$S(\hat{l},\hat{u},\theta) = (\hat{u}-\hat{l}) + \frac{2}{\alpha}\Big((\hat{l}-\theta)\mathbb{1}\{\theta<\hat{l}\} + (\theta-\hat{u})\mathbb{1}\{\hat{u}\ <\theta\}\Big), \tag{18}$$

其中，θ 是真正感兴趣的参数，$1-\alpha$ 是名义置信水平，$(l,\hat{}u)$ 是区间端点，$\mathbb{1}\{\}$ 表示指示函数。在比较中，协变量正确且包含随机截距和随机斜率的MMRM模型将作为金标准；这反映了完整数据生成模型。

7.2. 数据生成模型、主要目标估计量以及正确和错误插补模型的设定。 纵向响应 Y_{ij} 由混合效应模型生成，采用与Tsiatis、Davidian和Cao (2011年) 中相似的参数，具体如下

$$Y_{ij} = b_{0i} + b_{1i}t + \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_2 \times t + \epsilon. \tag{19}$$

协变量生成方式为 $x_1 \sim$ N(5,1)、$x_2 \sim$ 伯努利(0.5)，其中 $\epsilon \sim$ N(0, 1)。考虑到临床试验的情境，x_2 表示治疗变量，x_1 表示连续协变量。样本量为 $n = 500$，时间点有 $t = 1$，2，3。用于方差估计的自助样本量为 300。其中，b_0和 b_1是来自均值为 $\mu = \binom{1}{6}$、协方差为 $\Sigma = \left(\begin{smallmatrix} 0.3 & 0.1 \\ 0.1 & 0.2 \end{smallmatrix}\right)$的二元正态分布的随机截距和斜率。数据生成系数为 $\beta_0 = 0.5$、$\beta_1 = 2$、$\beta_2 = -0.25$、$\beta_3 = -6$。因此，Y_{ij} 的期望为11.375、14.375、17.375，对应 $j = 1$、2、3。

只有少数研究进行了纵向数据模拟，以评估增广逆概率加权估计量。与Tsiatis、Davidian和Cao (2011年)等人的研究相比，我们进一步纳入了一个治疗组

时间交互，为随机试验提供了更现实的模型。主要估计量是 $E[Y_3]$ 或回归系数向量 $\beta_{est} = (E(b_{1i})\ \beta_2,\ \beta_3)$ 从模型（19）的估计方程中获得，分别表示时间斜率、基线时两组之间的差异，以及治疗与时间的联合作用。

对于所有方法，正确设定的均值模型均包括分类时间（如有需要），$(x_1,\ x_2)$，以及时间与 x_2 的交互项。对于序贯插补方法，正确的模型形式为 $Y_j \sim Y_1 + ... + Y_{j-1} + x_1 + x_2 + e$，适用于 $j = (2,\ 3)$。对于所有方法，设定错误的插补模型均排除了治疗指标 x_2 及其相应的交互项。请注意，在我们的研究设定中，这属于严重的模型设定错误，因为治疗组之间的差异是主要研究关注点。从另一个角度来看，插补模型 m，省略了主要关注变量，而定义目标估计量的估计方程 U 则包含该变量，因此二者之间存在严重的不匹配。因此，这也可以被视为一项检验：在完成插补步骤后改变感兴趣的目标估计量时，插补框架能否保持稳健。有关模型设定的详细信息，请参见附录C。

7.3. 脱落生成模型的设定，以及缺失机制的正确模型与错误模型。我们根据逻辑回归模型生成脱落

$$logit(\lambda_2) = \gamma_{20} + \gamma_{21} y_1 - \gamma_{22} x_2 + e$$
$$logit(\lambda_3) = \gamma_{30} + \gamma_{31} y_1 + \gamma_{32} y_2 - \gamma_{33} x_2 + e,$$

其中，λ_{ij} 是公式 (3) 中定义的脱落风险函数。对于中度脱落构造，$(\gamma_{20}, \gamma_{21}, \gamma_{22}, \gamma_{30}, \gamma_{31}, \gamma_{32}, \gamma_{33}) = (-7.625, 0.5, 2, -5.225, 0.1, 0.2, 4)$。500 次蒙特卡洛重复所得的经验平均脱落率中，$Y_2$ 为 10%，Y_3为 30%。对于高脱落构造，$(\gamma_{20}, \gamma_{21}, \gamma_{22}, \gamma_{30}, \gamma_{31}, \gamma_{32}, \gamma_{33}) = (-7, 0.5, 1, -4.5, 0.1, 0.2, 2)$，$Y_2$ 和 Y_3的平均脱落率分别为 20% 和 48%。设定错误的脱落模型省略了治疗指示变量 x_2，因此同样忽略了临床试验情境下治疗组之间的差异。

7.4. 将 *BR** 估计量指定为插补估计量。当感兴趣的目标估计量是基线协变量的系数时 X，且插补模型与估计方程一致时，第（4.3）节给出的 BR* 估计量在形式上与插补框架估计量相似。因此，我们通过实证研究考察了在插补步骤中使用 BR*（15）。具体做法是，在算法 M 中依次将2 从 $M = 2$ 设置到末次访视，然后将（$\hat{Y}_{ik}^{AIPW}$）中的每个15替换为$\hat{\mu}_{ik}^{BR}$.。请注意，在估计治疗与时间交互项的系数时，我们所考虑的目标估计量不属于Bang 和 Robins(2005年）和 Schnitzer、Lok 和 Bosch (2016年）所考虑的类别。此外，插补框架允许插补步骤中的模型与估计方程模型不同，因此在这种情况下，我们所用的方法也不属于这些论文所考虑的估计量类别。在模拟中，我们按照Tsiatis、Davidian和Cao(2011年）和 Schnitzer、Lok 和 Bosch (2016年）的实现方式，在插补模型中采用了前向变量选择，因为这种做法在实际应用中能提升性能。

7.4.1. 估计 $E(Y_3)$ 的结果（中度脱落）。表1 左上面板显示了在中度脱落情形下估计 $E(Y_3)$ 的结果，此时插补模型和脱落模型均正确。“金标准”MMRM模型（完整数据最大似然估计量正确，且数据为随机缺失）具有 -0.01 的偏差。GEE-IND 的偏差更大，为 -0.09，这支持了这样的理论：即使均值结构正确，在随机缺失的纵向脱落情形下，错误的工作相关结构仍可能导致偏差

表1 比较在*30%*中度缺失脱落率下，通过模拟比较 $E(Y_3)$ 的点估计量和区间估计量。性能指标包括：偏差、均方根误差（*RMSE*）、区间评分（*IntS*）、覆盖概率（*CovP*）、蒙特卡洛标准差（*MCSD*）以及基于*500*次模拟运行得到的平均自助法标准误估计（*AveSE*）。样本量为 *n=500*，自助样本量为*300*。 $E(Y_3) = 17.4$的真实值。

	Bias	RMSE	IntS	CovP	MCSD	平均标准误	Bias	RMSE	IntS	CovP	MCSD	平均标准误
	Y正确，P正确						Y正确，P不正确					
BR*	-0.01	0.30	1.37	0.95	0.30	0.30	-0.01	0.30	1.37	0.95	0.30	0.30
AIPW-I	-0.01	0.30	1.39	0.95	0.30	0.31	-0.00	0.30	1.37	0.95	0.30	0.30
AIPW-S	-0.01	0.31	1.39	0.95	0.31	0.31	0.04	0.31	1.39	0.95	0.31	0.31
Paik	-0.01	0.30	1.35	0.95	0.30	0.30	-0.01	0.30	1.35	0.95	0.30	0.30
MMRM	-0.01	0.30	1.38	0.95	0.30	0.30	-0.01	0.30	1.38	0.95	0.30	0.30
WGEE	0.00	0.30	1.37	0.95	0.30	0.30	0.03	0.31	1.39	0.95	0.31	0.31
GEE-IND	-0.09	0.31	1.40	0.94	0.29	0.30	-0.09	0.31	1.40	0.94	0.29	0.30
	Y错误，P正确						Y错误，P错误					
BR*	-0.00	0.33	1.54	0.95	0.33	0.34	-0.64	0.71	6.06	0.53	0.31	0.33
AIPW-I	-0.01	0.31	1.44	0.95	0.31	0.31	-0.68	0.74	7.65	0.42	0.31	0.31
AIPW-S	-0.04	0.38	1.72	0.95	0.38	0.36	-0.62	0.71	6.44	0.55	0.36	0.36
Paik	-0.65	0.72	6.95	0.45	0.31	0.32	-0.65	0.72	6.95	0.45	0.31	0.32
MMRM	-0.60	0.67	5.83	0.50	0.31	0.32	-0.60	0.67	5.83	0.50	0.31	0.32
WGEE	0.00	0.32	1.44	0.94	0.32	0.32	-0.62	0.71	6.11	0.53	0.34	0.36
GEE-IND	-2.18	2.20	63.84	0.00	0.30	0.31	-2.18	2.20	63.94	0.00	0.30	0.31

。三种双重稳健方法的偏差均小于 0.01，且其表现与金标准非常相似，这与它们具有渐近局部效率的性质一致。Paik 的插补和 WGEE 在偏差和效率方面也表现良好。然而，在所有中度脱落情形中，WGEE 的蒙特卡洛重复中约有 1% 报告了收敛问题，有时导致标准误很大，并产生离群估计值。该程序的耗时也远高于其他方法，约为其他方法的 5 倍。

当插补模型正确但脱落模型设定错误时（右上面板），所有双重稳健方法的偏差均可接受，范围为0.037至-0.005；其均方根误差、覆盖概率、区间评分、蒙特卡洛标准差和平均估计标准误均与金标准相近，表明这些估计量是一致的，并且仍接近于有效。

当脱落模型正确但插补模型设定错误时（左下面板），所有双重稳健方法的偏差再次均可接受，表明它们具有双重稳健性。AIPW-I的效率最高，而与之前的情形相比，AIPW-S的效率有所降低。在该情形下，未进行变量选择的原始BR估计量存在不可接受的大偏差和较低的覆盖概率（85%，未显示）；然而，修正后的BR*估计量（来自Tsiatis、Davidian和Cao (2011年)）表现良好，如表1所示。正如预期，非双重稳健的基于回归的方法表现不佳。设定错误的MMRM模型和Paik的插补的覆盖概率均低于50%，且偏差较大、效率较低。均值结构和工作相关矩阵均设定错误的GEE模型表现最差。

右下角面板展示了两个模型均设定错误时的结果。与其他情景相比，所有方法的表现均有所下降，这表明模型设定错误的程度较为严重，因此为检验双重稳健性提供了良好的测试场景。在这一情景下，除 GEE-IND 外，所有方法报告的偏差和效率均较为相似，而 GEE-IND 的结果则差得多。

7.4.2. 中度脱落下系数估计的结果 β。表2 展示了对三个回归系数组成的向量进行估计的结果 $\beta = (E(b_1)\ \beta_2,\ \beta_3)$ 如式（19）所定义。三个回归系数分别是 $time$，x_2，以及 x_2 乘以 $time$。在

一项随机试验中，这些系数分别对应于安慰剂组的时间趋势、组间的基线差异，以及治疗效应对时间趋势的影响。

ˆ在两个模型均正确设定的情况下，所有方法估计的 β 似乎都是一致且有效的；但 Bang 和 Robins - Schnitzer 方法（BR*）报告的治疗指示变量 x_2的系数 β_2估计值方差较大。排除标准误较大（大于 50）的模拟运行后，BR* 的平均区间评分仍然较高，且蒙特卡洛重复中出现了一些异常的标准误。

当插补模型设定正确，但脱落模型错误地排除了治疗指示变量 x_2时，三种双重稳健估计量的表现与第一种情景一样好，表明在此情景下，三种双重稳健插补数据集的偏差都很小。尽管 AIPW-I 和 AIPW-S 的效率也与金标准相当，但在估计 β_2, 治疗组指示变量时，BR* 的均方根误差和平均区间评分再次较高。

一个有趣的情形是：脱落模型设定正确，但插补模型遗漏了 x_2和 $time \times x_2$交互项。首先，考虑基线指示变量 x_2, 的系数，三个估计量 AIPW-I、AIPW-S 和 BR* 的表现均与之前相同，

表格 2在中等脱落率（*30%* 缺失）下，通过模拟比较回归系数 β的点估计量和区间估计量。性能指标包括：偏差、均方根误差（*RMSE*）、区间评分（*IntS*），以及 *95%* 置信区间的覆盖概率（*CovP*），结果基于 *500* 次模拟运行。样本量为 *n=500*，自助样本量为 *300*。参数 β 的真值分别为 *2*、*-0.25* 和 *6*，对应于 x_2 （治疗指示变量）、时间以及 x_2:时间交互项的系数。

	x_2的系数				$time$的系数				$time \times x_2$ 的系数			
	Bias	RMSE	IntS	CovP	Bias	RMSE	IntS	CovP	Bias	RMSE	IntS	CovP
						Y正确，P正确						
BR*	0.01	0.13	2.24	0.98	0.00	0.11	0.50	0.93	-0.01	0.14	0.67	0.94
AIPW-I	0.01	0.10	0.50	0.95	0.00	0.11	0.50	0.94	-0.01	0.14	0.68	0.93
AIPW-S	0.01	0.10	0.50	0.95	0.00	0.11	0.50	0.95	-0.01	0.14	0.68	0.93
Paik	0.01	0.10	0.50	0.95	0.00	0.10	0.50	0.93	-0.01	0.14	0.67	0.93
MMRM	0.01	0.10	0.50	0.94	0.00	0.10	0.50	0.94	-0.01	0.14	0.66	0.94
WGEE	0.01	0.10	0.50	0.95	-0.01	0.10	0.50	0.95	0.00	0.14	0.65	0.94
GEE-IND	0.01	0.10	0.50	0.95	-0.03	0.11	0.51	0.94	0.02	0.14	0.64	0.95
						Y 正确，P 错误						
BR*	0.01	0.18	1.70	0.98	0.00	0.10	0.50	0.94	-0.01	0.14	0.66	0.94
AIPW-I	0.01	0.10	0.50	0.95	0.00	0.10	0.50	0.94	-0.01	0.14	0.68	0.93
AIPW-S	0.01	0.10	0.50	0.95	-0.01	0.10	0.50	0.94	0.02	0.14	0.66	0.94
Paik	0.01	0.10	0.50	0.95	0.00	0.10	0.50	0.93	-0.01	0.14	0.67	0.93
MMRM	0.01	0.10	0.50	0.94	0.00	0.10	0.50	0.94	-0.01	0.14	0.66	0.94
WGEE	0.01	0.10	0.51	0.95	-0.01	0.10	0.50	0.95	0.02	0.14	0.65	0.95
GEE-IND	0.01	0.10	0.50	0.95	-0.03	0.11	0.51	0.94	0.02	0.14	0.64	0.95
						Y 错误，P 正确						
BR*	0.00	0.14	2.79	0.98	-0.83	0.89	20.82	0.04	1.65	1.75	61.60	0.00
AIPW-I	0.01	0.10	0.50	0.95	0.00	0.11	0.53	0.95	-0.01	0.15	0.70	0.94
AIPW-S	0.01	0.11	0.51	0.95	0.00	0.11	0.55	0.95	-0.01	0.15	0.71	0.94
Paik	0.01	0.10	0.51	0.95	-0.59	0.61	13.43	0.01	0.67	0.69	15.12	0.01
MMRM	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.24	3.25	117.84	0.00	6.00	6.00	240.00	0.00
WGEE	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.07	3.08	111.33	0.00	6.00	6.00	240.00	0.00
GEE-IND	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.30	3.31	120.29	0.00	6.00	6.00	240.00	0.00
						Y 错误 P 错误						
BR*	0.02	0.25	3.59	0.97	-3.30	3.31	119.88	0.00	6.08	6.08	238.57	0.00
AIPW-I	0.01	0.11	0.50	0.95	-0.29	0.31	3.38	0.34	0.05	0.15	0.67	0.95
AIPW-S	0.01	0.11	0.50	0.95	-0.32	0.34	4.05	0.28	0.10	0.18	0.79	0.91
Paik	0.01	0.10	0.51	0.95	-0.59	0.61	13.43	0.01	0.67	0.69	15.12	0.01
MMRM	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.24	3.25	117.84	0.00	6.00	6.00	240.00	0.00
WGEE	0.25	0.25	9.98	0.00	-3.27	3.27	118.58	0.00	6.00	6.00	239.97	0.00
GEE-IND	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.30	3.31	120.29	0.00	6.00	6.00	240.00	0.00

其偏差极小，符合其双重稳健性。接下来，考虑被遗漏项 $time$ 和 $time \times x_2$. 的系数。在此情形下，AIPW-I 和 AIPW-S 仍能为这些项的系数获得无偏且有效的估计量。这体现了它们的双重稳健性，也说明插补模型不必与估计模型一致。然而，在这种设定下，若将 BR* 用作插补估计量，则无法一致地估计 $time$ 和 $time \times x_2$的系数。这并不完全出乎意料，因为 BR* 方法并非针对随时间变化的感兴趣预测变量而开发，而且该方法要求最终估计方程中的感兴趣变量包含在插补模型中。因此，BR* 估计量确实无法抵御这种特定类型的模型设定错误。Paik 均值插补可为 β_2得出无偏估计量，但无法一致地估计 β_3 和 $E(b_1)$。在此情形下，MMRM、WGEE 和 GEE-IND 的表现不佳。

当两个模型均设定错误时，没有任何方法能对β获得一致估计。与之前一样，这表明插补模型和加权模型的设定错误程度较大，因此为检验双重稳健性提供了良好的测试。值得注意的是，在我们的模拟中，ˆAIPW-I 和 AIPW-S 比其他方法更稳健，尤其是在估计 x_2和 $time$ 下的 β 时，，即治疗效应和治疗与时间交互项方面。

7.5. 极端脱落构造。 我们在极端脱落构造下对这些估计量进行了类似的比较，其中 Y_2 的平均脱落率为 20%，而 Y_3 的平均脱落率为 48%。其他模拟参数与前文所述相同。结果与中度脱落构造在定性上相似：估计 $E[Y_3]$时，三种双重稳健估计量总体上表现良好，优于 MMRM 估计量；通过完全插补数据集估计 β 时，AIP W-I 和 AIPW-S 表现良好。在某些情景下，AIPW-S 相较于 AIPW-I 的效率损失变得明显，不过其表现仍可接受。与中度脱落构造相比，WGEE 报告的收敛问题更多。详情见附录 D。

8. 应用于 MCI 试验。 MCI 试验已在第2节中介绍。该试验的主要结局是进展为阿尔茨海默病（AD）所需的时间。试验的主要结论是，维生素 E 没有带来益处，而多奈哌齐在 12个月时较安慰剂有一定益处，但在 36个月时则没有，这与已知的多奈哌齐对症疗效一致。试验的次要分析比较了两项认知测量指标——简易精神状态检查（MMSE）和临床痴呆评定量表盒子总分（CDR-SOB）在 36个月时的患者内变化，结果未显示任何益处。

此处为简单起见，仅研究多奈哌齐组和安慰剂组。两组在基线时具有相似的人口统计学和临床特征。我们将受试者内相对于基线的MMSE和CDR-SOB变化作为重复测量结局。较低的MMSE（范围：0至30）和较高的CDR-SOB（范围：0至18）表示认知功能更差。这些指标在基线、12个月、24个月和36个月时进行评估。安慰剂组与多奈哌齐组的MMSE均值分别为基线时27.3（SD=1.80）和27.2（SD=1.86），12个月时26.6（SD=2.81）和27.1（SD=2.46），24个月时26.2（SD=3.48）和26.4（SD=3.14），36个月时25.0（SD=5.05）和25.3（SD=4.79）。安慰剂组与多奈哌齐组的CDR-SOB均值分别为基线时1.87（SD=0.79）和1.78（SD=0.80），12个月时2.28（SD=1.45）和1.98（SD=1.22），24个月时2.72（SD=2.02）和2.56（SD=2.04），36个月时3.32（SD=3.09）和3.20（SD=2.66）。12个月时，多奈哌齐组和安慰剂组的缺失率分别为26.1%和16.6%；24个月时分别为34.0%和29.3%；36个月时分别为42.7%和32.0%。为确保脱落具有单调性，我们采用Paik的均值插补法（Paik，1997年）填补中间缺失响应。缺失响应中仅约1.5%为中间缺失值。

我们比较了两种双重稳健插补估计量 AIPW-I 和 AIPW-S，以及采用独立工作相关结构的 GEE 模型（GEE-IND）的估计量。我们还使用所有观测数据，给出了各时间点均值的未经调整的估计值。所有模型均纳入基线结局评分，并将时间建模为线性趋势，同时将组别和组别与时间的交互作用作为协变量，这与阿尔茨海默病试验中一种标准分析模型类似。针对每个结局，我们考虑了两个主要的估计目标。第一个估计目标是末次访视（36个月）时患者内变化的组间均值差，即安慰剂组减去治疗组，这是许多晚期阿尔茨海默病试验中的主要目标估计量。将采用最小二乘均值差这一经模型调整的估计值（SAS Institute Inc.，2012）。第二个关注的估计目标是治疗组与时间之间交互作用的回归系数。此外，还给出了中间时间点（12个月和24个月）组间平均差异的模型调整估计值，以及时间的系数，因为这些统计量通常会在临床试验的最终分析中计算。AIPW方法的脱落模型将组别、基线结局评分和历史 Y 作为协变量。采用非参数自助法估计的方差构建正态理论置信区间；自助样本量为500。

图2 展示了在12、24和36个月时，MMSE（左图）和CDR-SOB（右图）患者内变化的组间均值差的最小二乘均值估计。粗紫色半透明线表示观测数据中各时间点的实际均值差。对于MMSE比较，正差异有利于活性治疗；对于CDR-SOB比较，负差异有利于活性治疗。与已知的多奈哌齐短暂获益一致，两项指标的原始数据均显示，活性治疗组在12个月评估时有一定获益，但到24个月和36个月评估时，这种获益逐渐减弱并趋近于零。

两种双重稳健插补估计量（蓝色和绿色）给出的结果相似，显示多奈哌齐在12个月时间点带来适度的平均获益，符合预期。在所有情况下，这种早期获益估计都会随着时间推移而减弱；由于模型形式的缘故，这种减弱呈线性。采用GEE-IND方法得到的估计（橙色线）比双重稳健估计减弱得更快，因此在末次访视时估计的治疗效应更小。事实上，GEE-IND估计显示，36个月时多奈哌齐组与安慰剂组的CDR-SOB变化差异为0.001，名义上有利于安慰剂组；而AIPW-I和AIPW-S插补方法得到的估计值分别为-0.078和-0.059，支持多奈哌齐组。表3列出了估计值和标准误。由于所有协变量都是基线特征，AIPW-S方法表现出较高的相对效率；在36个月时，MMSE和CDR-SOB的标准误分别为0.458和0.262，为最小值。

表3 还显示了通过两种 AIPW 插补方法和 GEE-IND 模型得到的 β_{time} 和 $\beta_{time:arm}$ 的估计值。同样，AIPW-I 和 AIPW-S 得到的估计值相近，而总体而言，AIPW-S 的估计标准误较小。与这两种双重稳健插补方法相比，GEE-IND 得出的估计值有所不同，且标准误更大。

9. 讨论。本文采用Seaman 和 Copas (2009年)的方法，针对数据存在随机缺失（MAR）下的单调脱落情形，为基于 AIPW 的双重稳健估计量开发了一个适用于一类一般纵向估计方程的插补框架。置信区间通过自助法构建，且这些估计量可使用标准软件工具实现。我们开发了两种具体的插补估计量 AIPW-I 和 AIPW-S，它们在该框架下的表现似乎可靠。较简单的 AIPW-S 估计量在插补模型中仅使用基线值

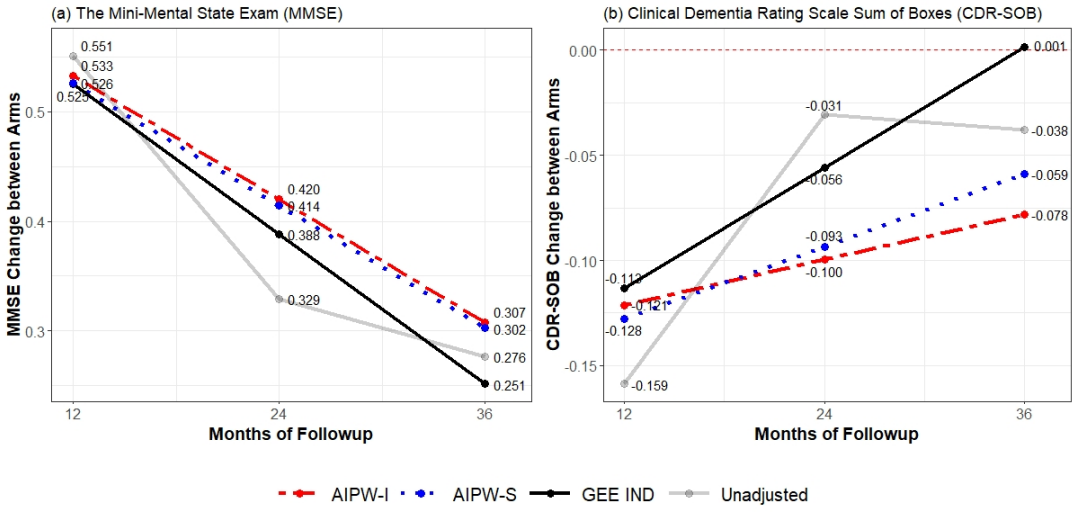


图2。*MCI* 试验中多奈哌齐组与安慰剂组患者内变化均值差的最小二乘估计。左图显示 *MMSE*；正差值有利于活性治疗。右图显示 *CDR-SOB*；负差值有利于活性治疗。在两种情况下，多奈哌齐早期获益（*12*个月时间点）似乎都会随时间推移而减弱。灰色实线：使用可用数据计算的未调整均值差；黑色实线：采用独立工作相关结构的 *GEE* 模型得出的调整后估计；蓝色点线：使用简化的 *AIPW-S* 插补对缺失结局进行处理后得出的双重稳健估计；红色虚线：使用 *AIPW-I* 对缺失结局进行调整后得出的双重稳健估计。

表3 *MCI* 试验中时间和时间:组别的回归系数估计，以及 *12*、*24* 和 *36* 个月时两组患者内变化均值差的最小二乘估计。

	time		时间:组别		1年变化差异		2年变化差异		3年变化差异	
	估计量	SE	估计量	SE	估计量	SE	估计量	SE	估计量	SE
简易精神状态检查（*MMSE*）										
GEE-IND	-0.803	0.148	-0.137	0.226	0.525	0.224	0.388	0.285	0.251	0.463
AIPW-I	-0.924	0.138	-0.113	0.224	0.533	0.223	0.420	0.290	0.307	0.468
AIPW-S	-0.909	0.138	-0.112	0.218	0.526	0.222	0.414	0.286	0.302	0.458
临床痴呆评定量表（*CDR*）盒子总分										
GEE-IND	0.538	0.087	0.057	0.122	-0.113	0.113	-0.056	0.173	0.001	0.277
AIPW-I	0.632	0.081	0.022	0.111	-0.121	0.110	-0.100	0.168	-0.078	0.263
AIPW-S	0.625	0.081	0.034	0.110	-0.128	0.109	-0.093	0.168	-0.059	0.262

标准误通过 500 次非参数自助法得出。

，并将需要估计的模型数量从 $M(M-1)/2$ 减少至最多 $M-1$，代价是需要作出一些更强的假设，并且可能损失效率。我们表明，AIPW-I 或 AIPW-S 得到的插补后的完整数据，均可代入完整数据估计方程$\sum_{i=1}^{N} U_i(\beta) = 0$，从而获得一个继承了插补步骤中双重稳健性质的估计量。特别是，与其他插补情境一样，同一份 APIW 插补数据集可用于多个不同的估计目标，因为插补模型和分析模型无需相互绑定。例如，在一项临床试验中，一份 AIPW 插补数据集可用于多项主要或次要分析。在预先指定的目标估计量下，AIPW-I 估计量的工作流程与Seaman 和 Copas (2009年)的估计量相同；然而，一旦创建了完整数据集，便可将其用于各种其他估计目标，而无需再次拟合双重稳健模型。与 AIPW-I 相比，AIPW-S 大幅简化了计算需求。

我们针对不同的估计目标开展了广泛的模拟研究，以评估这些基于AIPW的插补估计量的表现，并将其与 Bang 和 Robins（BR*）提出的方法进行比较；该方法将概率权重作为额外的协变量纳入估计方程。BR*估计量最初提出时适用于估计最终时间点的结局， $E[Y_{iM}]$。有趣的是，我们发现，只有少数既往研究在纵向情境下进行了类似比较（Tsiatis、Davidian和Cao，2011年；Seaman 和 Copas，2009年；Schnitzer、Lok 和 Bosch，2016年）。

当关注的目标估计量为 $E[Y_{iM}]$ ，或为某个基线协变量的回归系数时，三种双重稳健估计量 BR*、AIPW-I 和 AIPW-S 均如预期般具有一致性，即使插补模型或脱落模型设定严重错误也不例外。此外，当插补模型设定正确时，这些双重稳健估计量的效率似乎可与设定正确的极大似然估计量相媲美。自助法置信区间的覆盖概率符合预期，且自助样本量合理。

当主要目标估计量是某个时变协变量的系数时，只要插补模型设定正确，两种 AIPW 插补方法 AIPW-I 和 AIPW-S 的表现再次与高效的极大似然估计量相当。当插补模型设定错误、但脱落模型设定正确时，两种 AIPW 插补估计量仍表现良好，偏差较低且覆盖概率良好，尽管效率有所损失。具体而言，我们研究了一种插补模型设定错误的极端情形：模型中省略了感兴趣的时变协变量（即分析模型中的目标估计量是某个时变变量的系数，而该变量未纳入插补模型）。这说明，在考虑感兴趣的目标估计量之前就构建插补模型也可能是合理的，例如，使用已插补数据研究新的目标估计量时就可能出现这种情况。在这种情况下，这两种插补框架估计量的表现良好。

在这一最后的情景中，我们还比较了在插补框架内使用 BR*估计量进行插补的效果。我们这样做的理由是，当插补模型正确且与分析模型一致时，BR*估计量的形式与插补估计量相似。然而，在上述极端情形下，将其用作插补估计量时，分析模型中的目标估计量是一个被插补模型遗漏的时变变量的系数，其结果与增广逆概率加权-I（AIPW-I）或增广逆概率加权-S（AIPW-S）相比，产生了不可接受的大偏差。这并不令人意外，因为迄今为止，BR*估计量仅被证明适用于感兴趣的基线协变量以及特定时间点的结局，而我们纳入了时变协变量和纵向结局。此外，我们设定错误的模型遗漏了最终估计方程中的一个变量，这是一种以往模拟研究中常见的模型设定错误处理方式（Tsiatis、Davidian和Cao，2011年；Seaman 和 Copas，2009年；Schnitzer、Lok 和 Bosch，2016年）。在我们的情形中，我们遗漏了定义目标估计量的一个变量，这属于可能导致严重模型设定错误的情况。值得注意的是，BR*估计量要求在插补模型中包含定义感兴趣目标估计量的 X 。这增加了一项要求，即插补模型必须根据最终目标估计量进行定制，而我们所设计的基于插补的方法正是为了避免这一要求。

这种基于 AIPW 的双重稳健插补框架为随机试验及其他情境中的敏感性分析提供了良好机会。例如，在我们将其应用于一项针对阿尔茨海默病的多奈哌齐试验时，显然，差异性脱落可能会在研究组之间引起感兴趣比较的显著偏差（图1）。由于脱落率取决于疾病严重程度，且多奈哌齐组与安慰剂组之间存在显著差异，因此尚不清楚采用广义估计方程方法的标准回归模型能否得出一致估计。我们对双重稳健插补的应用

多奈哌齐数据展示了这样一种情况：使用双重稳健估计量可能会逆转估计治疗效应的方向，这表明标准 MMRM 估计结果存在显著偏差。事实上，我们的模拟研究表明，采用简化协方差矩阵的混合效应模型（例如临床试验中并不少见的做法）可能产生严重偏差的结果。在这种情况下，双重稳健的基于 AIPW 插补的估计量（如 AIPW-I 和 AIPW-S）可作为主要分析的敏感性分析。随后，同一数据还可用于其他分析，这是基于插补的方法的一项优势。重要的是，在具有信息性的纵向脱落情形下，这些双重稳健插补估计量的一致性具有充分确立的理论依据；据我们所知，临床试验中普遍使用的链式方程插补方法则并非如此。未来的研究将把这些双重稳健估计量与临床试验中作为敏感性分析更常使用的多重插补方法进行比较。

致谢。 作者衷心感谢阿尔茨海默病合作研究的首席研究员 Howard Feldman 博士，在第一作者于加利福尼亚大学圣迭戈分校攻读博士学位期间给予的指导与支持。

作者还感谢编辑 Jeffrey Morris、负责本稿的副编辑以及两位审稿人提出的真知灼见，这些意见使论文较早期稿件有了重要改进。

经费支持。 作者衷心感谢美国卫生与公众服务部下属美国国立卫生研究院国家老龄研究所的资助项目 R01AG061146，以及美国国立卫生研究院下属美国国家癌症研究所的资助项目 P30 CA023100。

本项目的数据收集与共享由阿尔茨海默病合作研究（ADCS）提供，该研究由美国国立卫生研究院资助，项目编号为 U19 AG010483。

附录 A：AIPW-I 的双重稳健性

回顾一下，β 是我们感兴趣的参数，其定义为完整数据估计方程 $E[U(L_M,\beta,\varphi_0)]=0$的解；这里，$\varphi$是完整数据的干扰参数，暂且假设其已知，而估计函数 U 被设定为与由 φ生成的完整数据切空间正交。遵循 Tsiatis（2006），有时我们会省略 U 对 φ的显式依赖。假设存在一个已知的单调缺失-机制 $\lambda_j(\alpha_0)=Pr(R_j=0|L_{j-1},R_{j-1}=1,\alpha_0)$。在这种情况下，可以通过推导与 φ 和 α的干扰切空间正交的元素，并利用这些元素将 U 改写为观测数据估计方程，从而得到基于观测数据的半参数估计量。在我们的单调脱落设定中，这种方法得到如下形式的 AIPW 估计方程（Tsiatis，2006，方程 9.4 和定理 9.2）

$$E\left[\frac{C_M}{\pi_M(\alpha)}U(\bar{L}_M,\beta)+\sum_{j=1}^{M-1}\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\alpha)R_j}{\pi_{j+1}(\alpha)}\right)h^j(\bar{L}_j,\beta,\varphi)\right]=0. \tag{20}$$

对于任意 h_j。受 Tsiatis（2006）定理 10.1 的启发，该定理给出了最优观测数据影响函数的形式，因此可以令 h^j 具有相应的形式，即 $h^j(\bar{L}_{ij},\beta,\varphi)=E[U(\bar{L}_{i,M},\beta,\varphi)|\bar{L}_{ij},R_{ij}=1]$.。在函数 U 和 h 满足适当的光滑性条件，且 L_M 满足矩条件时，关于 ˆ m 估计量的标准论证表明，方程 (20) 的解 β 是利用观测数据对 β 的一致渐近正态估计量，其影响函数如 Tsiatis 方程 (9.5) 所示。

注意，参数 π 和 λ 取决于 α_0，且假定 α_0已知。当 α 是ˆ未知时，可以用任意有效估计量ˆα （例如极大似然估计）替代它，而 β 将

仍然是一个一致渐近正态估计量，估计对象为 β （Tsiatis 定理 9.1）。此外，如果 $\hat{}$ φ是 φ_0的根号 n 一致估计量，那么在正则条件下，将 $\hat{}\varphi$ 代入 $\hat{}$估计方程（20）不会扰动 β 的渐近分布，因为 U 被设定为与干扰参数空间正交（参见 Tsiatis 中公式（9.3）后的讨论）。

双重稳健性指的是当$\hat{}$ β 的$\hat{}\alpha \xrightarrow{p} \alpha^*$ 和$\hat{}\varphi \xrightarrow{p} \varphi^*$ 成立，但 $\alpha^* \neq \alpha_0$ 或 $\varphi^* \neq \varphi$二者之一成立时，估计量的一致性。这里我们给出一个简单直接的证明，说明在纵向情形下， β 具有双重稳健$\hat{}$性。

定理 A.1. 假设$\hat{}\alpha \xrightarrow{p} \alpha^*$ 和$\hat{}\varphi^* \xrightarrow{p} \varphi^*$ 成立，且满足以下条件之一： ***a)*** $\alpha^* = \alpha_0$ ； 或 ***b)*** $\varphi^* = \hat{}\varphi_0$。那么，观测数据估计方程 （*20*） 的解 β ，其中用 α 替换为$\hat{}\alpha$，并用 φ替换为$\hat{}\varphi$ ，，对 β 是一致的。

证明。在正则条件下，式（20）给出的估计方程可写为

(21)
$$\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{C_{i,M}}{\pi_{i,M}(\bar{L}_{i,M},\alpha^*)}U(\bar{L}_{i,M},\beta)+\sum_{j=1}^{M-1}\left(\frac{C_{ij}-\lambda_{j+1}(\bar{L}_{ij},\alpha^*)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_{ij},\alpha^*)}\right)h^j(\bar{L}_{ij},\varphi^*)\right)=0$$

再加上一个 $o_p(1)$阶的余项。令$\hat{}$ β^* 为式（21）所给估计方程的解。根据泰勒展开论证，在关于 U、 H 和$^-$ $\hat{}$ $\hat{}$ $\hat{}$ $\hat{}L_M$的正则条件下，可以证明 $\beta^* = \beta + o_p(1)$，因此只需考虑 β^*. 。要证明 β^* 具有一致性，只需证明 β 是观测数据估计方程的解

(22)
$$E\left[\frac{C_M}{\pi_M(\bar{L}_M,\alpha^*)}U(\bar{L}_M,\beta)+\sum_{j=1}^{M-1}\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)}\right)h^j(\bar{L}_j,\varphi^*)\right]=0$$

如果 a) 或 b) 任一条件成立。

回顾一下，

(23)
$$\frac{C_M}{\pi_M(\bar{L}_M,\alpha)}+\sum_{j=1}^{M-1}\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha)}\right)=1$$

因此，方程（22）可写为

$$E\left[\frac{C_M}{\pi_M(\bar{L}_M,\alpha^*)}U(\bar{L}_M,\beta)+\sum_{j=1}^{M-1}\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)}\right)h^j(\bar{L}_j,\varphi^*)\right]=$$

$$E\left[U(\bar{L}_M,\beta)+(\frac{C_M}{\pi_M(\bar{L}_M,\alpha^*)}-1)U(\bar{L}_M,\beta)+\sum_{j=1}^{M-1}\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)}\right)h^j(\bar{L}_j,\varphi^*)\right]=$$

$$E\left[U(\bar{L}_M,\beta)\right]+E\left[\sum_{j=1}^{M-1}\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)}\right)\left(h^j(\bar{L}_j,\varphi^*)-U(\bar{L}_M,\beta)\right)\right]=0$$

由于 $E\left[U(\bar{L}_M,\beta)\right]=0$，只需证明 мунас。

(24)
$$E_i\left[\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)}\right)\left(h^j(\bar{L}_j,\varphi^*)-U(\bar{L}_M,\beta)\right)\right]=0$$

对于所有 $j=1$、.....、 $M-1$，若条件 a) 或 b) 任一成立。我们可以取迭代期望来证明。

$$E\left[\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)}\right)\left(h^j(\bar{L}_j,\hat{\varphi})-U(\bar{L}_M,\beta)\right)\right]=$$

$$E\left\{E\left[\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)R_j}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)}\right)\left(h^j(\bar{L}_j,\hat{\varphi})-U(\bar{L}_M,\beta)\right)\middle|\bar{L}_j,R_j\right]\right\}=$$

$$E\left[\left(\frac{E(C_j|L_j,R_j)-\lambda_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)E(R_j|L_j,R_j)}{\pi_{j+1}(\bar{L}_j,\alpha^*)}\right)\left(h^j(\bar{L}_j,\varphi^*)-E[U(\bar{L}_M,\beta,\varphi_0)|\bar{L}_j,R_j]\right)\right]$$

考虑上文左侧因子的分子。如果 $R_j=0$，该分子中的两项均为零，因此差为零。如果 $R_j=1$ 且 a) 成立，那么 $\lambda_{j+1}(L_j,\alpha^*)=Pr(R_{j+1}=0|L_j,R_j=1)=Pr(C_j=1|L_j,R_j=1)$，差也为零。这证明了 (24)。如果 b) 成立，也就是说，如果 $h^j(\bar{L}_j,\beta,\varphi^*)=E[U(\bar{L}_M,\beta,\varphi_0)|\bar{L}_j,R_j=1]$，那么右侧因子为零，从而证明了剩余情形。 □

附录 B：AIPW-S 的推导及其双重稳健性的证明

我们先给出一个简短的引理，以便后续使用。

引理 B.1. 以下代数等式成立：

$$\sum_{j=l}^{M}\left(\frac{C_j-\hat{\lambda}_{j+1}R_j}{\hat{\pi}_{j+1}}\right)=\frac{R_l}{\hat{\pi}_l} \tag{25}$$

and

$$\sum_{t=1}^{l-1}\left(\frac{C_t-\hat{\lambda}_{t+1}R_t}{\hat{\pi}_{t+1}}\right)=1-\frac{R_l}{\hat{\pi}_l}. \tag{26}$$

证明。方程（25）可通过考虑三种情况得出。首先，如果 $R_l=0$，根据单调缺失的定义，我们有 $\forall k\geq l$、 $R_k=0$ 和 $C_k=0$。因此，$\sum_{j=l}^{M}\left(\frac{C_j-\lambda_{j+1}R_j}{\pi_{j+1}}\right)=\frac{R_l}{}=0$。$\pi_l$

其次，考虑 $R_l=1$ 且存在一个 k，使得 $l<k\leq M$，其中 $R_k=0$ 且 $R_{k-1}=1$。根据单调缺失的定义和风险函数，若 $j=k-1$，则 $C_j=1$；否则为 $C_j=0$。若 $j<k$，则 $R_j=1$；否则为 $R_j=0$。$\hat{}\pi_l=\prod_{j=1}^{l}(1-\lambda_j)$。因此，

$$\sum_{j=l}^{M}\left(\frac{C_j-\hat{\lambda}_{j+1}R_j}{\hat{\pi}_{j+1}}\right)=\frac{-\hat{\lambda}_{l+1}}{\hat{\pi}_{l+1}}+\cdots+\frac{-\hat{\lambda}_{k-1}}{\hat{\pi}_{k-1}}+\frac{1-\hat{\lambda}_k}{\hat{\pi}_k}+0+\cdots+0$$

$$=\frac{R_l}{\hat{\pi}_l}=\frac{1}{\hat{\pi}_l}$$

第三，如果 $R_{iM}=1$， $\forall k \le M$， $R_k=1$。因此， $R_l=1$ 也成立。根据单调缺失的定义和风险函数，我们有

$$\sum_{j=l}^{M}\left(\frac{C_j-\hat{\lambda}_{j+1}R_j}{\hat{\pi}_{j+1}}\right)=\frac{-\hat{\lambda}_{l+1}}{\hat{\pi}_{l+1}}+\cdots+\frac{-\hat{\lambda}_M}{\hat{\pi}_M}+\frac{1}{\hat{\pi}_M}$$

$$=\frac{R_l}{\hat{\pi}_l}=\frac{1}{\hat{\pi}_l}$$

这证明了（25）。由（26）可立即得出等式，结合（25）和（23即可完成证明。

□

与前面一样，考虑估计方程（20）。由于这里并非重点，我们将省略对 α 的依赖。定义 $\pi_{M+1}=\pi_{iM}$， $\lambda_{M+1}=0$，以及 $h^M(\beta)=U(\bar{L}_{i,M},\beta)$。于是，估计方程（20）可以更简洁地写为

$$\sum_{i=1}^{N}\left(\sum_{j=1}^{M}\left(\frac{C_{ij}-\lambda_{i,j+1}R_{ij}}{\pi_{i,j+1}}\right)h^j(\bar{L}_{ij},\beta,\varphi)\right)=0 \tag{27}$$

这是因为：1）如果 $R_{iM}=0$，那么 $\frac{C_M}{\pi_M}=\frac{C_M-\lambda_{M+1}R_M}{\pi_{M+1}}=0$；2）如果 $R_{iM}=1$，那么 $\frac{C_M}{\pi_M}=\frac{C_M-\lambda_{M+1}R_M}{\pi_{M+1}}=\frac{1}{\pi_M}$。

现在考虑形式为 $U(L_M,\beta)=q(\beta)(\mathrm{Y}-\mu(\beta))$ 的估计函数 U，其中 $\mathrm{Y}=(Y_1,Y_2,...,Y_M)^T$ 且 $\mu=(\mu_1,\mu_2,...,\mu_M)^T$，并且 $q(\beta)=\frac{\partial\mu^T}{\partial\beta}V^{-1}$。此外，假设 $\hat{q}(\beta)$ 是 $q(\beta)$ 的相合估计量，例如，这一估计量很容易通过典范广义估计方程获得。回顾 $h^j(\bar{L}_j,\beta,\varphi)=E[U(\bar{L}_M,\beta,\varphi)|\bar{L}_j,R_j=1]$，并令 $\hat{h}^j=h^j(\bar{L}_j,\beta,\hat{\varphi})$，其中 $\hat{\varphi}$ 是 φ 的估计值。

在这种特殊情况下，$\hat{h}^j$ 呈现出以下简单形式：

$$\hat{h}^1=\hat{q}(\beta)(\begin{bmatrix}y_1 & \hat{y}_2^{(1)} & \hat{y}_3^{(1)} & \cdots & \hat{y}_{iM}^{(1)}\end{bmatrix}^T-\mu)$$

$$\hat{h}^2=\hat{q}(\beta)(\begin{bmatrix}y_1 & y_2 & \hat{y}_3^{(2)} & \cdots & \hat{y}_{iM}^{(2)}\end{bmatrix}^T-\mu)$$

$$\vdots$$

$$\hat{h}^M=\hat{q}(\beta)(\begin{bmatrix}y_1 & y_2 & y_3 & \cdots & y_{iM}\end{bmatrix}^T-\mu)$$

其中 $\hat{y}_k^j$ 是 $E[Y_k|\bar{L}_j,R_j=1,\beta,\hat{\varphi}]$ 的相应估计值，对于 $k>j$。因此，我们可以写成：

$$\sum_{j=1}^{M}\left(\frac{C_j-\hat{\lambda}_{j+1}R_j}{\hat{\pi}_{j+1}}\right)\hat{h}^j=\hat{q}(\beta)\begin{bmatrix}\sum_{j=1}^{M}\left(\frac{C_j-\hat{\lambda}_{j+1}R_j}{\hat{\pi}_{j+1}}\right)(y_1-\mu_1)\\ \vdots\\ \sum_{j=l}^{M}\left(\frac{C_j-\hat{\lambda}_{j+1}R_j}{\hat{\pi}_{j+1}}\right)(y_l-\mu_l)+\sum_{t=1}^{l-1}\left(\frac{C_t-\hat{\lambda}_{t+1}R_t}{\hat{\pi}_{t+1}}\right)(\hat{y}_l^{(t)}-\mu_l)\\ \vdots\\ \frac{C_{iM}}{\hat{\pi}_M}(y_{iM}-\mu_{iM})+\sum_{t=1}^{M-1}\left(\frac{C_t-\hat{\lambda}_{t+1}R_t}{\hat{\pi}_{t+1}}\right)(\hat{y}_{iM}^{(t)}-\mu_{iM})\end{bmatrix} \tag{28}$$

现在考虑$\hat{} y_l^{(j)}$ 是 $E[Y_l|X_0, v]$ 的估计值，且与 j 无关的情形，其中X_0 包含基线协变量，而 v 表示访视或时间，例如线性混合效应模型。则$\hat{} y_l^{(1)} = \hat{} y_l^{(2)} = ... = \hat{} y_l^{(M)}$。方程（28）可简化为:

$$\sum_{j=1}^{M}\left(\frac{C_j - \hat{\lambda}_{j+1}R_j}{\hat{\pi}_{j+1}}\right)\hat{h}^j = \hat{q}(\beta)\begin{bmatrix} \frac{R_1}{\hat{\pi}_1}(y_1 - \mu_1) \\ \vdots \\ \frac{R_l}{\hat{\pi}_l}(y_l - \mu_l) + (1 - \frac{R_l}{\hat{\pi}_l})(\hat{y}_l - \mu_l) \\ \vdots \\ \frac{C_{iM}}{\hat{\pi}_M}(y_{iM} - \mu_{iM}) + (1 - \frac{C_{iM}}{\hat{\pi}_M})(\hat{y}_{iM} - \mu_{iM}) \end{bmatrix} \tag{29}$$

B.1. AIPW-S 双重稳健性的证明。根据方程（20），我们可以为 AIPW-S 得到类似的估计方程:

$$\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{C_{i,M}}{\pi_{i,M}}U(\bar{L}_{i,M}, \beta) + \sum_{j=1}^{M-1}\left(\frac{C_{ij} - \lambda_{i,j+1}R_{ij}}{\pi_{i,j+1}}\right)h(X_{i,0}, v, \beta)\right) = 0 \tag{30}$$

¯其中 $h(X_{i,\,0},\ v,\ \beta) = E[U(\bar{L}_{i,\,M},\ \beta)|X_{i,\,0},\ v]$。因此，为了证明 AIPW-S 具有双重稳健性，我们可以采用与定理 *A1*类似的论证。具体而言，我们可以为 AIPW-S 写出一个类似于方程（24）的方程:

$$E_i\left[\left(\frac{C_{ij} - \lambda_{i,j+1}(\bar{L}_{ij}, \hat{\alpha})R_{ij}}{\pi_{i,j+1}(\bar{L}_{ij}, \hat{\alpha})}\right)\left(h(X_{i,0}, v, \hat{\varphi}) - U(\bar{L}_{i,M}, \beta)\right)\right] = 0 \tag{31}$$

对所有 $j = 1,...,M-1$. 在 X 和 ν 足以使数据满足随机缺失（MAR）的情况下，根据迭代期望定律，遵循附录 A 可直接证明方程（31）具有双重稳健性。

附录C：模拟方法规范

表44模拟中所采用方法的模型设定。

方法	Y模型正确	P模型正确	Y模型错误	P 模型错误
BR*	递归普通最小二乘法	逻辑回归模-els	递归普通最小二乘法	逻辑回归模-els
	x1, x2, 以及历史 Y	x2 和历史 Y	x1, 以及历史 Y	历史 Y
AIPW-I	Paik 的序贯普通最小二乘法	逻辑回归模-els	Paik 的序贯普通最小二乘法	逻辑回归模-els
	x1, x2, 和历史 Y	x2 和历史 Y	x1, 和历史 Y	历史 Y
AIPW-S	MMRM 采用非结构化相关矩阵	逻辑回归模型els	MMRM 采用非结构化相关矩阵	逻辑回归模型els
	x1, x2, t 和 x2*t	x2 和历史 Y	x1 和 t	历史 Y
Paik	Paik 的序贯普通最小二乘法	N/A	Paik 的序贯普通最小二乘法	N/A
	x1, x2, 和历史 Y	N/A	x1, 和历史 Y	N/A
MMRM	采用非结构化相关矩阵的混合效应重复测量模型相关矩阵	N/A	采用非结构化相关矩阵的混合效应重复测量模型结构化相关矩阵	N/A
	x1, x2, t 和 x2*t	N/A	x1 和 t	N/A
WGEE	加权广义估计方程 模型采用非结构化相关性.....相关矩阵	逻辑回归模-els	加权广义估计方程 模型采用非结构化相关性.....相关矩阵	逻辑回归模-els
	x1, x2, t 和 x2*t	x2 和历史 Y	x1 和 t	历史 Y
广义估计方程 IND	GEE 具有内相关性的矩阵	N/A	GEE 具有内相关性的矩阵	N/A
	x1, x2, t 和 x2*t	N/A	x1 和 t	N/A

1. BR* 表示 Bang 和 Robins 方法；AIPW-I 表示 AIPW 插补估计量；AIPW-S 表示简化的 AIPW 插补估计量；Paik 表示 Paik 的均值序贯插补估计量；MMRM 表示重复测量混合模型；WGEE 表示加权广义估计方程；GEE IND 表示使用独立相关矩阵的广义估计方程。

2. 对于每种方法，第一行表示模拟中采用的模型，第二行表示模型中控制的协变量。

3. 对于 BR*，我们进一步采用前向变量选择来拟合 Y 模型，具体方法见正文。.

4 N/A 表示不可用，即该方法不适用于给定的情形。 .

附录 D：极端脱落情境下的模拟结果构建 T

我们在一个极端情形下比较 BR*、AIPW-I、AIPW-S、Paik 均值插补、混合效应重复测量模型、加权广义估计方程和 GEE-IND，其中 Y_2 的平均脱落率为 20%，而 Y_3 的平均脱落率为 48%。生成模型和脱落模型已在正文第 7 节中定义。

表5 在六项评估中各方法对 $E(Y_3)$ 的比较：偏差、均方根误差（*RMSE*）、区间评分（*Ints*）、覆盖概率（*Covp*）、蒙特卡洛标准差（*MCSD*）和平均标准误（*Ave SE*）。结果基于*500*次模拟运行，且采用 $B = 300$ 自助法。

	Bias	RMSE	Ints	Covp	MCSD	平均标准误	Bias	RMSE	Ints	Covp	MCSD	平均标准误 ~~xap~~
	Y正确，P正确						Y正确，P不正确					
BR*	-0.02	0.32	1.45	0.94	0.32	0.31	-0.02	0.31	1.43	0.95	0.31	0.31
AIPW-I	-0.01	0.33	1.49	0.95	0.33	0.32	-0.01	0.32	1.47	0.94	0.32	0.31
AIPW-S	-0.02	0.34	1.51	0.94	0.34	0.32	0.04	0.33	1.50	0.94	0.33	0.32
Paik	-0.01	0.31	1.42	0.95	0.31	0.31	-0.01	0.31	1.42	0.95	0.31	0.31
MMRM	-0.01	0.31	1.42	0.95	0.31	0.31	-0.01	0.31	1.42	0.95	0.31	0.31
WGEE	0.00	0.32	1.55	0.95	0.32	0.35	0.03	0.32	1.53	0.94	0.32	0.34
GEE-IND	-0.14	0.33	1.57	0.92	0.30	0.30	-0.14	0.33	1.57	0.92	0.30	0.30
	Y 错误，P 正确						Y 错误，P 错误					
BR*	-0.22	0.42	1.98	0.92	0.36	0.40	-0.82	0.89	8.36	0.43	0.35	0.40
AIPW-I	-0.02	0.35	1.54	0.95	0.35	0.34	-0.76	0.84	8.71	0.41	0.35	0.36
AIPW-S	-0.03	0.69	2.57	0.93	0.69	0.52	-0.78	0.95	9.61	0.49	0.54	0.48
Paik	-0.76	0.83	8.82	0.39	0.33	0.34	-0.76	0.83	8.82	0.39	0.33	0.34
MMRM	-0.67	0.75	6.66	0.49	0.32	0.34	-0.67	0.75	6.66	0.49	0.32	0.34
WGEE	0.16	0.43	2.05	0.93	0.40	0.41	-0.41	0.81	4.45	0.82	0.70	0.45
GEE-IND	-2.78	2.81	85.62	0.00	0.34	0.35	-2.78	2.81	85.62	0.00	0.34	0.35

表6 四种评估中各方法回归系数估计结果的比较：偏差、均方根误差（*RMSE*）、区间评分（*Ints*）、覆盖概率（*Covp*），基于*500*次模拟运行和 $B = 300$ 自助法。

	x_2的系数				时间系数				时间系数：x_2			
	Bias	RMSE	Ints	Covp	Bias	RMSE	Ints	Covp	Bias	RMSE	Ints	Covp
						Y正确，P正确						
BR*	-0.01	0.22	2.04	0.98	0.00	0.11	0.53	0.93	-0.01	0.15	0.69	0.95
AIPW-I	0.01	0.10	0.50	0.95	0.01	0.11	0.54	0.94	-0.01	0.15	0.70	0.94
AIPW-S	0.01	0.10	0.50	0.94	0.01	0.11	0.54	0.94	-0.01	0.15	0.71	0.94
Paik	0.01	0.10	0.50	0.94	0.01	0.11	0.51	0.95	-0.01	0.14	0.67	0.94
MMRM	0.01	0.10	0.50	0.94	0.00	0.11	0.51	0.95	-0.01	0.14	0.67	0.94
WGEE	0.01	0.10	0.54	0.95	-0.01	0.11	0.57	0.95	0.00	0.15	0.70	0.95
GEE-IND	0.01	0.10	0.50	0.94	-0.04	0.11	0.53	0.94	0.01	0.15	0.65	0.95
						Y 正确 P 错误						
BR*	-0.03	0.90	2.79	0.98	0.01	0.11	0.51	0.94	-0.01	0.14	0.68	0.94
AIPW-I	0.01	0.10	0.50	0.95	0.01	0.11	0.53	0.95	-0.01	0.15	0.69	0.94
AIPW-S	0.01	0.10	0.50	0.94	-0.01	0.11	0.52	0.95	0.02	0.15	0.69	0.94
Paik	0.01	0.10	0.50	0.94	0.01	0.11	0.51	0.95	-0.01	0.14	0.67	0.94
MMRM	0.01	0.10	0.50	0.94	0.00	0.11	0.51	0.95	-0.01	0.14	0.67	0.94
WGEE	0.01	0.10	0.54	0.95	-0.01	0.11	0.54	0.95	0.02	0.15	0.74	0.94
GEE-IND	0.01	0.10	0.50	0.94	-0.04	0.11	0.53	0.94	0.01	0.15	0.65	0.95
						Y 错误，P 正确						
BR*	0.01	0.12	2.60	0.98	-0.90	1.00	22.89	0.04	1.76	1.94	65.81	0.00
AIPW-I	0.01	0.10	0.52	0.95	0.00	0.13	0.63	0.94	0.00	0.16	0.75	0.95
AIPW-S	0.00	0.11	0.54	0.95	0.00	0.13	0.64	0.94	0.00	0.17	0.79	0.95
Paik	0.01	0.11	0.64	0.95	-0.90	0.91	24.02	0.00	1.24	1.26	37.13	0.00
MMRM	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.25	3.26	117.52	0.00	6.00	6.00	240	0.00
WGEE	0.25	0.25	9.96	0.01	-3.14	3.14	112.74	0.00	6.00	6.00	239.91	0.00
GEE-IND	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.36	3.36	121.69	0.00	6.00	6.00	240.00	0.00
						Y 错误，P 错误						
BR*	-0.09	1.83	7.69	0.97	-3.33	3.33	119.92	0.00	6.08	6.08	238.35	0.00
AIPW-I	0.01	0.11	0.51	0.95	-0.32	0.35	3.30	0.42	0.06	0.17	0.75	0.95
AIPW-S	0.01	0.11	0.52	0.95	-0.34	0.37	3.72	0.39	0.10	0.20	0.83	0.92
Paik	0.01	0.11	0.64	0.95	-0.90	0.91	24.02	0.00	1.24	1.26	37.13	0.00
MMRM	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.25	3.26	117.52	0.00	6.00	6.00	240.00	0.00
WGEE	0.25	0.25	9.92	0.01	-3.30	3.30	118.40	0.01	6.00	6.00	238.71	0.00
GEE-IND	0.25	0.25	10.00	0.00	-3.36	3.36	121.69	0.00.	6.00	6.00	240.00	0.00

参考文献

BANG, H. 和 ROBINS, J. M.（2005）。缺失数据和因果推断模型中的双重稳健估计。生物统计学**61** 962–973。国际人用药品技术要求协调会议（2017）。*E9(R1)* 临床试验的统计学原则：附录：临床试验中的估计目标和敏感性分析。马萨诸塞州医学会。人用药品委员会（2010）。确证性临床试验中缺失数据指南。伦敦：欧洲药品管理局。GNEITING, T. 和 RAFTERY, A. E.（2007）。严格适当的评分规则、预测与估计。美国统计学会杂志 **102** 359-378。HSU, C.-H.、HE, Y.、LI, Y.、LONG, Q. 和 FRIESE, R.（2016）。使用基于核的技术进行双重稳健多重插补。*Biometrical Journal* **58** 588–606。SAS INSTITUTE INC.（2012）。在线文档，*SAS/STAT 9.3* 版：共享概念：*LSMEANS* 语句。LIANG, K. Y. 和 ZEGER, S. L.（1986）。使用广义线性模型进行纵向数据分析。*Biometrika***73** 13–22。LONG, Q.、HSU, C. H. 和 LI, Y.（2012）。针对可忽略缺失数据的双重稳健非参数多重插补。*Statistica Sinica* **22** 149–172。PAIK, M. C.（1997）。当数据并非完全随机缺失时的广义估计方程方法。美国统计学会杂志 **92** 1320–1329。

PETERSEN, R. C.、THOMAS, R. G.、GRUNDMAN, M.、BENNETT, D.、DOODY, R.、FERRIS, S.、GALASKO, D.、JIN, S.、KAYE, J.、LEVEY, A.、PFEIFFER, E.、SANO, M.、VAN DYCK, C. H. 和 THAL, L. J.（2005）。维生素 E 和多奈哌齐治疗轻度认知障碍。新英格兰医学杂志 **352** 2379 2388–。ROBINS, J. M.、ROTNITZKY, A.、PING ZHAO, L. 和 PING ZHAO, L.（1995）。缺失数据条件下重复结局半参数回归模型的分析。美国统计学会杂志 **90** 106–121。ROTNITZKY, A.、LEI, Q.、SUED, M. 和 ROBINS, J. M. （ 2012 ）。缺失数据和因果推断模型中的改进双重稳健估计。*Biometrika* **99** 439-456。SCHARFSTEIN, D. O.、ROTNITZKY, A. 和 ROBINS, J. M.（1999）。使用半参数无应答模型校正非可忽略脱落。美国统计学会杂志 **94** 1096–1120。SCHNITZER, M. E.、LOK, J. J. 和 BOSCH, R. J.（2016）。存在依赖删失时对事件预后模型进行双重稳健且有效的估计。生物统计学 **17** 165-177。SEAMAN, S. 和 COPAS, A.（2009）。用于纵向数据的双重稳健广义估计方程。医学统计学 **28** 937–955。SEAMAN, S. R. 和 VANSTEELANDT, S.（2018）。不完整数据的双重稳健方法简介。统计科学**33** 184–197。TSIATIS, A. A.（2006）。半参数理论与缺失数据。Springer New York。TSIATIS, A. A.、DAVIDIAN, M. 和 CAO, W.（2011）。单调粗化数据条件下的改进双重稳健估计：及其在含脱落的纵向研究中的应用。生物统计学 **67** 536–545。VAN DER LAAN, M. J. 和 RUBIN, D.（2006）。靶向最大似然学习。国际生物统计学杂志 **2**。XU, C.、LI, Z.、XUE, Y.、ZHANG, L. 和 WANG, M.（2019）。用于含脱落型缺失纵向数据的模型拟合、模型选择和模拟的 R 软件包。统计学通讯：模拟与计算 **48** 2812-2829。