

实习5 病例对照研究实习

【目的】通过课题资料分析，掌握病例对照研究的基本原理，整理资料和分析资料的基本方法，以及病例对照研究常用指标的计算方法和意义。

【时间】6~9 小时

【内容】中老年女性中口服避孕药与心肌梗死的关系

廿世纪60年代开始，口服避孕药（oral contraceptive, OC）的问世使人们增加了一种计划生育的有效手段，但未曾料到它也带来了一些不利的副反应，特别是易于发生动脉及静脉的血栓栓塞。这使得服用口服避孕药的女性发生肺及脑的血栓或栓塞以及冠状动脉血栓或心肌梗死(myocardial infarction, MI) 的危险性增加。Mann等人利用病例对照研究的方法，在英国进行了一系列的研究，包括口服避孕药与致死性及非致死性心肌梗死的关系，年龄较轻及年龄较大的绝经前女性口服避孕药与心肌梗死的关系，各种心肌梗死易患疾病或因素(如高血压、糖尿病、肥胖、子痫前期、高胆固醇血症及吸烟等)与心肌梗死的关系，以及调整这些因素后口服避孕药与心肌梗死的关系。Shapiro在美国完成的一项较大规模病例对照研究与Mann等人在英国的结论类似。让我们沿着他们的思路，熟悉一下应用病例对照研究的方法如何探讨疾病的危险因素。

病例对照研究分析的基本形式如下：

表 5-1 成组病例对照研究资料整理表

	暴露	非暴露	合计
病例	a	b	a+b=n1
对照	c	d	c+d=n2
合计	a+c=m1	b+d=m2	a+b+c+d=t

表 5-1 是病例对照研究最简单、最基本的形式。在实际调查中，可调查多个暴露因素或者把暴露因素分成多个暴露等级进行分析。

【课题一】中老年女性中 OC 与非致死性 MI 的关系

Mann 等人 1975 年的报告被认为是 OC 与 MI 关系的第一个重要的报告

(一)研究对象的选择及调查方法

从England和Wales的15个医院管辖地区中的2个地区的出院记录中找出1968~1972年45岁以下的已婚女性中治疗过的MI病人。总共从24所医院记录中找出84名符合WHO 1971年诊断标准的病人，其中16名死于医院，5名随后死亡。这21例只能得到有限的资料，因而排除在外。余下63名，年龄25~44岁，平均40.1岁。根据WHO标准，50名为“确定MI”，13名为“可疑MI”。

每个MI病人配3名对照。她们是从治疗过某种急性内、外科疾病的已经出院的女性中随机选择的，并按婚姻状况、每5岁为一年龄组及住院时间与病例匹配。

得到医院顾问及全科医师的同意入户访视病人。搬迁及拒绝访视者均寄问卷。拒绝调查或不宜调查者，由全科医师提供必要信息。共追访到所有的病人及 189 名对照中的 174 名 (92.1%)。表 5-2 为每种方法调查的病人数。

表5-2 63名MI和174名对照病人资料收集方法

	MI病人数(%)	对照病人数(%)
访视病人	53(84.1)	134(77.0)
病人完成邮寄问卷	4(6.4)	23(13.2)
全科医生完成邮寄问卷	6(9.5)	17(9.8)
合 计	63(100.0)	174(100.0)

(二)结果

1.MI病人和对照使用 OC 情况 MI病人与对照病人近期使用 OC(入院前 1 个月之内使用 OC 者)的情况见表 5-3。

表5-3 MI病人和对照病人使用OC情况

	MI病人数(%)	对照病人数(%)
从未用过	35(60.3)	132(79.5)
近期使用	17(29.3)*	14(8.4)*
只在入院前1个月之前用过	6(10.3)	20(12.0)
合 计	58(100.0)	166(100.0)

问题 1: 根据上述资料列表计算任何时间曾使用过 OC 的比例两组之间有无差别? 近期使用 OC 与从未用过 OC 者比较的 χ^2 、OR、OR 的 95%CI, 计算结果说明了什么问题?

问题 2: 根据上述资料能否计算 ARP 及 PARP?

2. MI病人与对照的吸烟情况见表 5-4。

表5-4 MI和对照病人的吸烟习惯

吸烟支数/天	MI病人数(%)	对照病人数(%)
从未吸过	12(20.3)	60(38.2)
已戒烟者	2(3.4)	14(8.9)
1~14	12(20.3)	50(31.8)
15~19	7(11.9)	11(7.0)
20~24	17(28.8)	18(11.5)
≥25	9(15.3)	4(2.6)
合 计	59(100.0)	157(100.0)

问题 3: 计算不同吸烟量与从未吸烟者相比的 OR 及其 95%可信区间?

问题 4: 计算不同暴露水平的线性趋势 $\chi^2_{(1)}$ 检验, 结果是什么? 说明什么问题?

3.高血压和糖尿病与 MI 的情况见表 5-5 和表 5-6。

表5-5 MI和对照病人治疗过高血压的情况

	MI病人数(%)	对照病人数(%)
--	----------	----------

没有治疗过	49(81.7)	165(96.5)
规则药物治疗不足3年	2(3.3)*	1(0.6)*
规则药物治疗3年以上	2(3.3)*	2(1.2)*
间断性治疗	7(11.7)*	3(1.7)*
合 计	60(100.0)	171(100.0)

表5-6 MI和对照病人治疗过糖尿病的情况

	MI病人数(%)	对照病人数(%)
没有治疗过	56(93.3)	171(100.0)
只饮食控制	1(1.7)*	0*
口服降糖药加饮食控制	2(3.3)*	0*
用胰岛素	1(1.7)*	0*
合 计	60(100.0)	171(100.0)

问题 5：MI 和对照组治疗高血压的情况有何差别？

问题 6：MI 和对照组治疗糖尿病的情况有何差别？应用哪种方法,以及结果是什么？

4.肥胖、子痫前期与 MI 的情况见表 5-7 和表 5-8。

表5-7 MI和对照病人肥胖和超重的情况

	MI病人数(%)	对照病人数(%)
从未超重	33(55.0)	132(77.2)
有明确肥胖史	14(23.3)*	17(9.9)*
肥胖史不确定	13(21.7)	22(12.9)
合 计	60(100.0)	171(100.0)

表5-8 MI和对照病人子痫前期毒血症的情况

	MI病人数(%)	对照病人数(%)
无子痫前期毒血症	39(65.0)	135(79.4)
至少1次妊娠中有子痫前期毒血症	18(30.0)*	19(11.2)*
子痫前期毒血症史不确定	3(5.0)	16(9.4)
合 计	60(100.0)	170(100.0)

5.其他因素与MI的分布情况见表5-9。

表 5-9 MI 与对照社会阶层、原籍国家、经产情况及绝经状态分布

	MI病人数(%)	对照病人数(%)
社会阶层		
I ~ II	22 (41.5)	51(38.1)
III	22 (41.5)	46 (34.3)
IV ~ V	5 (9.5)	24 (17.9)
间断性治疗	4 (7.5)	13 (9.7)
合 计	53 (100.0)	134 (100.0)
国 籍		
英国	48 (83.3)	114 (85.0)

联邦国家	4(7.4)	6(4.5)
欧洲国家	4(7.4)	12(9.0)
亚洲国家	1(1.9)	2(1.5)
合 计	57(100.0)	134(100.0)
经产情况		
未生育	6(10.0)	16(9.5)
1~3次妊娠	44(73.3)	101(60.1)
>3次妊娠	10(16.7)	51(30.4)
合 计	60(100.0)	168(100.0)
绝经情况		
未绝经	53(89.8)	146(90.7)
已绝经	6(10.2)	15(9.3)
合计	59(100.0)	161(100.0)

问题 7: 你觉得以上因素中有无具有统计学意义的因素或有什么有倾向的因素?

检查了 44 名 MI 病人(70%)和 84 名对照(48%)的血脂。血清胆固醇和甘油三脂, MI 组均明显高于对照组。II α 型高脂蛋白血症($\geq 6.9\text{mmol/L}$ 胆固醇)或 II b 型(胆固醇 $\geq 6.9\text{mmol/L}$ 并且甘油三脂 $\geq 2.3\text{mmol/L}$)MI 组 18 例, 对照组没有。IV 型高脂蛋白血症两组几乎相等(分别为 68%和 83%)。

(三) 进一步分析

问题 8:发现了这么多有统计学意义的因素, 下一步你考虑做哪些分析?

问题 9: 混杂和混杂因素的概念是什么? 你觉得根据下面的资料应对什么因素进行调整?

研究发现了这么多的联系, 有必要考虑其中是否有继发的, 或是危险因素本身的交互作用引起的。表 5-10 为两组吸烟情况和 OC 使用情况的比较。你试着做个分析。

表 5-10 MI 和对照不同吸烟情况下 OC 使用情况

发病时每日吸烟支数	发病时使用 OC 人数 (%)		合计 (%) *	
	MI	对照	MI	对照
不吸	3 (18.8)	8 (10.3)	16 (100.0)	78 (100.0)
1~14	2 (25.0)	2 (4.5)	8 (100.0)	44 (100.0)
≥ 15	11 (33.3)	4 (12.5)	33 (100.0)	32 (100.0)
合计	16	14	57	154

* 以调查的 MI 和对照数分别为 100%。

表 5-11 考虑了 4 种与 MI 有关的因素调整的结果

表 - 11 对可能的混杂变量调整后, 近期使用 OC 的 RR 估计值^[4]

调整的变量	OR	X ²	显著性水平
吸烟	3.2	6.83	P<0.01
高血压	4.1	10.75	P=0.01
子痫前期毒血症	3.9	10.16	P<0.01
肥胖	4.4	12.72	P<0.01
同时调整上述变量	3.1	5.93	P<0.02

问题10：你觉得哪个因素或者哪几个因素有调整的价值？

(四)对总体的推算(具体方法略)

Mann等对一般人群中OC使用者中MI的发病率做了粗略的推算。近期使用OC女性因MI住院的危险，30~39岁组为2.7倍，40~44组为5.7倍，与Mann和Inman估计的MI死亡增加的危险类似。

随后Mann等又补充报告了他们以同样的方法在第三个地区Wessex Region调查的结果。与上述分析结果一致。

【课题二】 女性服用OC与致死性MI的关系

Mann等人紧接着又发表了他们对MI死亡女性使用OC情况的调查，并且将年龄扩大到50岁以下。

(一)研究对象的基本情况见表5-12

表5-12 该研究样本情况^[4]

年龄组(岁)	<40	40~44	45~49	合计
收到的死亡证明数	86	192	448	726
选择研究数	86	100	91	277
调查数	73	79	67	219
实际分析倒数*	51 (81)	54 (56)	48 (59)	153 (196)

* 括号中为对照数

(二) 结果

1.表 5-13 为心肌梗死病人和对照的 OC 使用情况。近期使用的定义与以前类似，对 MI 病人来说指死亡前 1 个月之内使用 OC，对于对照病人则为同样的日期阶段里使用 OC。停用者指过去曾用过，但不属于近期使用者。

表 5-13 MI 与对照病人 OC 使用情况(括号内为百分比)

OC 使用情况	年 龄 组							
	<40		40-44		45-49		合计	
	MI	对照	MI	对照	MI	对照	MI	对照
从未用过	18(38.3)	49(64.5)	42(80.8)	46(88.5)	44(95.7)	47(88.7)	104(71.7)	142(78.5)
近期使用者	21(44.7)	17(22.4)	8(15.4)	2(3.8)	2(4.2)		31(21.4)	19(10.5)
既往曾用者	8(17.0)	10(13.2)	2(3.8)	4(7.7)		6(11.3)	10(6.9)	20(11.1)
任何时候用过	29(61.7)	27(35.5)	10(19.2)	6(11.5)	2(4.3)	6(11.3)	41(28.3)	39(21.5)

近期使用比较

问题 1: 请分别对各年龄组做统计学分析。

2. 表 5-14 为近期使用者使用的期间与 MI 的关系。

表 5-14 MI 和对照近期使用者总的使用期间（括号内为百分比）^[3]

总使用 期 间 (月)	年 龄 组 (岁)						合 计	
	<40		40-44		45-49		MI	对照
	MI	对照	MI	对照	MI	对照		
3	2(10.0)	3(17.6)					2(6.7)	3(15.8)
4-12	3(15.0)	5(29.4)	1(12.5)				4(13.3)	5(26.3)
13-24	2(10.0)	2(11.8)	1(12.5)	1(50.0)			3(10.0)	3(15.8)
≥25	13(65.0)	7(41.2)	6(75.5)	1(50.0)	2(100.0)		21(70.0)	8(42.1)
合 计	20(100.0)*	17(100.0)	8(100.0)	2(100.0)	2(100.0)		30(100.0)	19(100.0)

* 1 名病人使用期间不详。

问题 2: 表 5-14 的数据可以说明什么问题？

3. 高血压和糖尿病与 MI 的关系见表 5-15。

表 5-15 MI 和对照病人治疗高血压和糖尿病的情况（括号内为百分比）

	年 龄 组 (岁)						合 计	
	<40		40-44		45-49		MI	对照
	MI	对照	MI	对照	MI	对照		
高血压								
未治疗过	40(83.3)	81(100.0)	40(78.4)	52(96.3)	34(72.3)	53(93.0)	114(78.1)	186(96.9)
规则服药不足 3 年	3(6.3)	—	3(5.9)	1(1.9)	3(6.4)	3(5.3)	9(6.2)	4(2.1)
规则服药 3 年以上	3(6.3)	—	7(13.7)		8(17.0)		18(12.3)	
监督系那个治疗	2(4.2)	—	1(2.0)	1(1.9)	2(4.3)	1(1.7)	5(3.4)	2(1.0)
MI 与对照比较*	P=0.0002		P=0.005		P=0.005		$\chi^2_{(1)} = 25.74; P < 0.001$	
糖尿病								
未治疗过	48(94.1)	81(100.0)	49 (90.7)	56(100.0)	46 (95.8)	58(98.3)	143(93..5)	195(99..5)
单纯饮食治疗	—	—)	—)	—	—	—
口服降糖药+饮食	2(3.9)	—	—		—		5(3.3)	
胰岛素	1(2.0)	—	2(3.7)		1(2.1)	1(1.7)	5(3.3)	1(0.5)
			3(5.6)		1(2.1)			
MI 与对照比较*	P=0.05		P=0.02		P=0.42		P=0.002	

* P 由 Fisher 精确概率检验获得。

问题 3: 该结果与【课题一】有什么不同吗？

4. 肥胖、甲状腺疾病、肾疾病和子痫前期毒血症等其他因素与 MI 的关系 作者还分析了 OC 与 MI 间的联系是否可由 OC 与其他危险因素的联系所解释。结论为 OC 独立于高血压和糖尿病而起作用。未能对吸烟的混杂作用进行分析，因为该项调查的方法不能获得准确的吸烟资料。

5. Mann 等分析了可能的偏倚来源。

6. Mann 等人根据本次研究的资料以及登记总管报告中得到的 England 和 Wales 女性人口结构的信息,做了如下估计。30~39 岁不使用 OC 女性每年死亡率 1.9/10 万,而使用者为 5.4/10 万;40~44 岁组不使用者年死亡率为 11.7/10 万,而使用者为 54.7/10 万(因数据太少不能正确估计 45~49 岁组的死亡率。1970 年使用者与不使用者联合死亡率为 29.4/10 万)。30~39 岁女性近期使用 OC 死于 MI 的危险是不使用者的 2.8 倍,40~44 岁则为 4.7 倍。

从绝对意义上讲,30~39 岁比 40~44 岁的归因死亡低得多。前一组每年每 10 万使用者超额死亡 3.5 人,后组超额死亡 43 人。这些估计与对非致死性 MI 的危险性的估计很类似。

问题 4: 超额死亡是怎么估计出来的?

(三)进一步完善

考虑到上述 40~44 岁年龄组的女性因使用 OC 者较少,死亡样本危险度估计的可信区间太宽。为了提供一个更可靠的危险度估计, Mann 等将上一研究中未调查的 40~44 岁年龄组的 92 名 MI 死亡作为调查对象,其中 24 例因全科医师不能提供帮助或记录丢失而不能调查。另有 14 名按 WHO 诊断标准认为诊断证据不充分被剔除。4 名病例全科医师未提供对照资料。为了更可靠地估计危险度,将本结果与上述 52 名该年龄组(40~44 岁)的死亡信息结合起来分析。

MI 病人和对照之间某些特征的差别的显著性用配对方法做了评价。利用 Miettinen 的方法确定 OR 估计的可信区间。用精确的最大似然法计算调整的 OR 估计值和总的 X^2 值。

为 54 名 MI 病人和对照 OC 使用情况。两组间近期使用的情况的差别小于上面报告的结果,本身无统计学意义。合并 106 名 1973 年 England 和 Wales 死于 MI 的 40~44 岁女性,近期 OC 使用显著高于对照($P<0.05$)。OC 使用者与未使用者比较,危险度的估计为 2.8(95%可信区间 1.2~7.2)。即使例数较多,可信区间仍较宽,因为该年龄使用 OC 者较少。(数据略)

如果研究对象接受了高血压或糖尿病的治疗,则被认为系高血压或糖尿病患者。结合起来分析,23%的 MI 病人和 3%的对照系高血压患者;10%的 MI 病人是糖尿病患者,但对照中没有。考虑了这两个因素的影响之后,与 OC 使用有关的 MI 的危险度没有明显变化,从 2.8 降至 2.7。

这些结果再次表明,使用 OC 女性中致死性 MI 危险增加,并且提示这不能用 OC 使用与 MI 的两个危险因素高血压和糖尿病之间的联系来解释。

【课题三】女性服用 OC 与致死性 MI 关系的分层分析

Shapiro 等人在美国调查了 50 岁以下确诊女性 MI 患者 369 例,对照 4241 名。这是 94%应答率的结果。病例中除去绝经后的、感染或其他原因导致梗死的、非首次发生 MI 者,以及不符合诊断标准者。最后病例组由 234 名绝经前首次发生 MI 者组成,年龄 25~49 岁,年龄中位数 43 岁。对照选择首次诊断既与 OC 无关,亦与吸烟无关的 1786 名,其中 24 名有 MI 史,20 名不知道其吸烟的信息者被除外。最后余 1742 名对照,年龄中位数

36 岁。(表 5-16)

表 5-16 OC 与女性 MI 关系的病例对照研究			
OC 暴露	MI 组	对照组	合计
是	29	135	164
否	205	1607	1812
合计	234	1742	1976

问题 1: 根据上表请计算 χ^2 、OR 及 OR95%CI。

问题 2: 该计算结果能否说明 OC 与 MI 之间的真实联系程度? 为什么?

本次调查 MI 病例组和对照组的年龄分布及各年龄组暴露状况 (表 5-17)。

表 5-17 MI 病例组和对照组人群年龄分布及各年龄组人群 OC 暴露率									
年龄组	MI 组				对照组				OC 暴露
	%		%		%		%		
	MI 组	暴露率 (%)	对照组	暴露率 (%)	MI 组	暴露率 (%)	对照组	暴露率 (%)	
25~	6	2.6	286	16.4	6	66.7	62	21.7	
30~	21	9.0	423	24.3	9	42.9	33	7.8	
35~	37	15.8	356	20.4	4	10.8	26	7.3	
40~	71	30.3	371	21.3	6	8.5	9	2.4	
45~	99	42.3	306	17.6	6	6.1	5	1.6	
合计	234	100.0	1742	100.0	29	12.4	135	7.7	

问题 3: 从上表资料中可以看出不同年龄组人群的 MI 患病和服用 OC 情况有何规律? 是否怀疑年龄是该研究的一个混杂因素? 如果年龄是该研究的混杂因素, 如何在分析时调整其混杂作用?

根据上表所给的数据, 按照病例与对照在不同年龄组是否服用 OC 得到表 5-18。

表 5-18 按年龄分层后 OC 与 MI 的关系						
年龄	OC 暴露	MI 组	对照组	χ^2	OR	95%CI
25~	是	4	62			
	否	2	224			
30~	是	9	33			
	否	12	390			

35~	是	4	26
	否	33	330
40~	是	6	9
	否	65	362
45~	是	6	5
	否	93	301
合计		234	1742

问题 4：请计算各层的 χ^2 、OR、OR95%CI, 将各层的 OR 与 cOR 进行比较，并判断分层因素（年龄）是否为混杂因素。

为了判断某因素是否起混杂作用，可比较分层后各层 OR 之间是否一致，即检验各层之间的差异是否是随机变异所致。如果差别是由于抽样误差造成的，表明分层因素不起混杂作用，就可以进一步计算合并的 OR_{MH} 值。如果差别并非来自随机变异，则不可简单地计算合并的 OR_{MH} 值，因资料是不同质的，此时应采用标化死亡比（SMR）或标化发病比（SIR）来估计其相对危险度。

检验各层 OR 间的差异是否为随机变异，可采用 Woolf 齐性检验。其步骤如下：

1.建立无效假设 (H_0) 和备择假设 (H_A)

H_0 : $OR_1 = OR_2 = \dots = OR_n = OR$ ，即所有的 OR 均相等。

H_A : 各 OR 不相等。

2.计算各层的下列指标

$$(1) OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$$

$$(2) \ln(OR_i) = \ln \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$$

$$(3) \text{方差 } (\ln OR_i) = 1/a_i + 1/b_i + 1/c_i + 1/d_i = V_i$$

$$(4) \text{权数} = W_i = 1/V_i$$

3.用 Woolf χ^2 法计算总 OR_w

$$\ln(OR_w) = \frac{\sum_{i=1}^n W_i [\ln(OR_i)]}{\sum_{i=1}^n W_i}$$

4.进行 Woolf χ^2 检验 (χ_w^2)

$$\chi_w^2 = \sum_{i=1}^n W_i (\ln OR_i - \ln OR_w)^2$$

自由度 = $n - 1$, n = 层数

问题 5: 根据上面提供的 Woolf 齐性检验方法和按年龄分层的数据计算下面表格 (表 5-19) 中的数据, 并用表中数据计算 $\ln(OR_w)$, 请对计算结果进行解释。

表 5-19 Woolf' $s\chi^2$ 齐性检验

分层	年龄组	OR_i	$\ln OR_i$	V_i	W_i	$W_i (\ln OR_i)$
1	25~					
2	30~					
3	35~					
4	40~					
5	45~					
合计						

问题 6: 请计算年龄调整的 χ_{MH}^2 、 OR_{MH} 及 95%CI。并与年龄调整前的 OR 值进行比较进一步理解年龄混杂作用调整的意义。

问题 7: 从以上分析, 对口服避孕药与女性心肌梗死的关系可提出什么假说? 要想进一步验证此假说, 还可进行那些研究?

问题 8: 在病例对照研究中还可用哪些方法来预防和控制混杂偏倚?

【课题四】交互作用分析

表 5-20 按年龄和吸烟的 3 个水平分层。表 5-21 根据表 5-20 数据获得。采用 Mantel-Haenszel 方法按年龄调整的率比估计, 单独使用 OC 及与吸烟结合的效应。表中的比较组指未用 OC 及不吸烟者。

问题 1: 请计算使用 OC 的非吸烟者率比估计? 每天吸烟 25 支及以上但未用 OC 者的率比估计? 使用 OC 并重度吸烟的率比估计? 95% 可信区间?

问题 2: 根据表 5-22 的数据, 同时控制混杂因素后有无实质性变化。

表 5-20 不同年龄和吸烟情况 MI 与近期使用 OC 的关系

吸烟 (支/天)	OC 使用	年 龄										总的率比 估计(M-H)
		25-29		30-34		35-39		40-44		45-49		
		MI	对照	MI	对照	MI	对照	MI	对照	MI	对照	
不吸	不用	1	106	0	175	3	153	10	165	20		

	用	0	25	0	13	0	8	1	4	3
1-24	不用	0	79	5	142	11	119	21	130	42
	用	1	25	1	10	1	11	0	4	0
≥25	不用	1	39	7	73	19	58	34	67	31
	用	3	12	8	10	3	7	5	1	3

* 参照组

表 5-21 OC 使用和吸烟各自及联合与 MI 的关系：年龄调整的率比估计*

吸烟(支/天)	OC 使用	
	不用	用
不吸	[1.0]	4.5(1.4~14.1)
1-24	3.4(2.5~5.1)	3.7(1.0~13.2)
≥25	7.8(5.2~11.5)	39.3(22.0~70.0)

* 数据自表-21，括号中为 95% CI。

表 5-22 提供了两组不同危险因素个数的分布情况。

问题 3：请根据表 5-22 分析危险因素之间有无交互作用？

表 5-22 MI 和对照病人中的危险因素数

	MI 病人数(%)	对照病人数(%)
无危险因素	11(18.3)	115(66.5)
1 个危险因素		
II 型高脂蛋白血症	4 (6.7)	0
高血压	0	1 (0.6)
吸烟(≥15 支/天)	7 (11.7)	21 (12.1)
糖尿病	0	0
近期使用 OC	1 (1.7)	7 (4.1)
肥胖	3 (5.0)	8 (4.6)
2 个危险因素	19 (31.7)	19 (11.0)
≥3 个危险因素	15 (25.0)	2 (1.2)
	60 (100.0)	173 (100.0)

为了同时控制几个因素可能的混杂效应，他们还采用了多元 Logistic 回归分析。

Mann 之前已有一些关于 OC 使用与 MI 关系的研究，但结果矛盾不一。Mann 等人在英国通过病例对照研究的方法，认真排除了各种偏倚的可能性，从死亡病例和存活病例，从较年轻女性到 50 岁以下年龄较大的女性等不同角度揭示了 OC 使用与 MI 的关系。即使这种病例对照研究很难决定这种联系是因果联系还是 OC 使用与某种其他因素联系的反映，但是考虑了其他有关变量以后 OR 估计值仍有显著意义，以及报告给英国药物安全委员会的病例的频率和雌激素剂量之间的关系都支持这种联系是因果联系。

Shapiro 在美国的研究结果 OC 总的效应与 Mann 等人在英国得到的结果一致，近期使用 OC 与 MI 的联系强度类似，并且不连续使用没有联系，这提示 OC 有一个相对急性的致血

栓形成效应。

参考答案

实习 5 病例对照研究——单元 1 病例对照研究资料分析

一 成组匹配资料的分析

(一)一般资料分析

【课题一】

注：由于列表不同，在问题 1、2 的计算中所用四格表 b、c 的数值在实习指导的四格表中相应为 c、b 的数值。

问题 1：对 HBV 感染与原发性肝癌的关系的结果进行基本的分析。

(1) 利用 χ^2 检验来检验病例组与对照组两组暴露率在统计学上是否有显著差异。

H_0 : HBV 感染与原发性肝癌无关联。

H_1 : HBV 感染与原发性肝癌有关联。

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 N}{(a+b)(a+c)(b+d)(c+d)} = \frac{(98 \times 60 - 49 \times 11)^2 \times 218}{147 \times 109 \times 71 \times 109} = 50.15$$
$$v = 1 \quad P < 0.001$$

根据 χ^2 检验结果，拒绝 H_0 ，接受 H_1 。即 HBV 感染与原发性肝癌有关。

(2) 估计 HBV 感染与原发性肝癌的联系强度。

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{98 \times 60}{49 \times 11} = 10.91$$

说明感染乙型肝炎与原发性肝癌有较强的联系，即 HBV 感染者发生原发性肝癌的机会是无 HBV 感染者的 10.9 倍。

(3) 估计总体 OR 值所在范围即 95% 可信区间。

用 Woolf's 法来估计 OR 的 95% CI

$$Var(\ln OR) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} = \frac{1}{98} + \frac{1}{49} + \frac{1}{11} + \frac{1}{60} = 0.138$$

$$\ln OR_{95\%CI} = \ln OR \pm 1.96 \sqrt{Var(\ln OR)}$$

$$= \ln 10.91 \pm 1.96 \sqrt{0.138}$$

$$= 3.108, 1.652$$

取反自然数对数：exp(1.652, 3.108)，即 OR 的 95% 可信区间两端的值：

可信区间两端的值： $OR_L = 5.22$ ， $OR_U = 22.38$

问题 2：从理论上讲，因病例对照研究一般不能得到暴露组与非暴露组的发病或死亡率，只能获得 OR，所以病例对照研究一般是得不到 ARP 的，只有队列研究资料才能得到暴露组的发病率或死亡率，才可以估计 ARP。但 Cole 和 MacMahon 提出了下面公式，可以由 OR 估计 ARP(暴露人群归因危险百分比)。

$$ARP = \frac{(OR-1) \times (10.91-1)}{OR \times 10.91} = \frac{(10.91-1)}{10.91} = 0.91$$

这个结果说明在暴露(HBV 感染)的人群中发生原发性肝癌的病人, 91%是由 HBV 感染引起的。

再由公式可以求出 PARP(人群归因危险百分比):

$$PARP = 1 - \frac{b(c+d)}{(a+b)} = 1 - \frac{49(11+60)}{60(98+49)} = 0.61$$

该结果说明在整个人群中患原发性肝癌的病人, 61%是由于 HBV 感染引起的。这个结果说明, 如果广泛应用乙肝疫苗来预防 HBV 感染, 可使人群中原发性肝癌病人减少 61%。

(二)不分层多暴露水平的资料分析

【课题二】

问题 1: 各暴露水平的 OR、 χ^2 、OR95%CI 及总的 χ^2 值和 χ^2 趋势性检验见下表。

吸烟与膀胱癌关系病例对照研究					
	吸烟量 (支/日)				
	0	1—	10—	20—	合计
病例	24	10	22	54	110
对照	41	20	23	26	110
合计	65	30	45	80	220
OR	1.0	0.85	1.63	3.5	
χ^2	—	0.12	1.56	13.49	
OR95%CI	—	0.34~2.13	0.75~3.15	1.81~6.98	
总 χ^2			17.60		$P < 0.005$
趋势 χ^2			15.14		$P < 0.01$

总的 χ^2 检验可用下列公式:

$$\chi^2 = \frac{A^2}{n(\sum \frac{n_{R} n_{C}}{n} - 1)}$$

式中 n 为总例数, A 为实际数, n_R 、 n_C 分别为与某格子实际数 A 同行、同列的合计数。

χ^2 趋势检验:

按照趋势性 χ^2 检验资料整理表将<课题二>资料整理成下表:

吸烟量与膀胱癌关系趋势 χ^2 检验				
暴露水平(Xi)	病例 (ai)	对照 (bi)	合计 (mi)	
0 (X ₀)	24	41	65	

1—(X ₁)	10	20	30
10—(X ₂)	22	23	45
20—(X ₃)	54	26	80
合计	110(n ₁)	110(n ₂)	220(n)

根据两种 Xi 取值方法进行 χ^2 趋势检验结果如下：

第一种 Xi 取值方法：取 X₀=0.5, X₁=5, X₂=15, X₃=30。

$$T_1 = \sum_{i=0}^t a_i x_i = 24 \times 0.5 + 10 \times 5 + 22 \times 15 + 54 \times 30 = 2012$$

$$T_2 = \sum_{i=0}^t m_i x_i = 65 \times 0.5 + 30 \times 5 + 45 \times 15 + 80 \times 30 = 3257.5$$

$$T_3 = \sum_{i=0}^t m_i x_i^2 = 65 \times 0.5^2 + 30 \times 5^2 + 45 \times 15^2 + 80 \times 30^2 = 82891.25$$

$$V = n_1 n_2 (n T_3 - T_2^2) / [n^2 (n-1)] = 110 \times 110 (220 \times 82891.25 - 3257.5^2) / [220^2 (220-1)] = 8704$$

$$\chi^2 = [T_1 - (n_1 T_2 / n)]^2 / V = [2012 - (110 \times 3257.5 / 220)]^2 / 8704 = 16.87$$

第二种 Xi 取值方法：取 X₀=0, X₁=1, X₂=2, X₃=3。

$$T_1 = 24 \times 0 + 10 \times 1 + 22 \times 2 + 54 \times 3 = 216$$

$$T_2 = 65 \times 0 + 30 \times 1 + 45 \times 2 + 80 \times 3 = 360$$

$$T_3 = 24 \times 0^2 + 30 \times 1^2 + 45 \times 2^2 + 80 \times 3^2 = 930$$

$$V = n_1 n_2 (n T_3 - T_2^2) / [n^2 (n-1)] = 110 \times 110 (220 \times 930 - 360^2) / [220^2 (220-1)] = 85.62$$

$$\chi^2 = [T_1 - (n_1 T_2 / n)]^2 / V = [216 - (110 \times 360 / 220)]^2 / 85.62 = 15.14$$

$$\nu = 1 \quad P < 0.01$$

问题 2: 以上结果说明吸烟与膀胱癌之间是有关联的，并且不同的吸烟量时膀胱癌患病的危险似有不同，随着吸烟量的增加，患膀胱癌的危险性也在增强。

二. 个体匹配资料的分析

(一) 1:1 配对资料的分析

【课题三】

问题 1: 可做 χ^2 检验，计算 OR 值，OR 95%CI；分析吸烟与否、吸烟深浅、吸烟量与肺癌的关系。

问题 2: 根据以上资料列出吸烟与否、吸烟深浅与肺癌的关系表格，并计算 χ^2 及 OR 值。

吸烟与肺癌的关系

病例	对照	合计
----	----	----

	吸烟	不吸烟	
吸烟	69	33	102
不吸烟	10	1	11
合计	79	34	113

$$\chi^2 = 12.30 \quad P < 0.01 \quad OR = 3.3$$

吸烟深浅与肺癌的关系

病例	对照		合计
	吸烟深	吸烟浅	
吸烟深	43	24	67
吸烟浅	1	1	2
合计	44	25	69

$$\chi^2 = 19.36 \quad P < 0.01 \quad OR = 24$$

问题3：将上述例子的配对资料模拟成组资料分析，将吸烟量分为4个等级（<10、10~、20~和≥30支），计算吸烟量与肺癌关系的有关指标。

吸烟量与肺癌的关系					
	吸烟量(支/日)				
	<10	10~	20~	30~	合计
病例	14	20	50	19	113
对照	46	23	33	11	113
合计	60	43	83	30	226
OR=	—	2.86	4.99	5.68	
χ^2	—	6.68	19.18	13.78	
OR95%CI		(1.29, 6.34)	(2.43, 10.25)	(2.27, 14.21)	
总 χ^2	=12.89 $P < 0.01$				
趋势 χ^2	=12.07 $P < 0.01$				

(二) 1:M 匹配病例对照研究资料的分析

【课题四】

问题：对上述资料作吸烟与肺癌关系的 1:2 匹配资料分析。

(略)

三、分层资料分析

【课题五】

问题 1~3:

饮酒与食管癌的关系

	病例		对照	合计
饮酒	328	258	586	
不饮酒	107	193	300	
合计	435	451	886	

$\chi^2=32.74$ $P<0.01$ 故饮酒与食管癌有关，但这种关联是仅为统计学关联，

需排除非因果关联（如混杂偏倚等）的可能后，才能判断二者是否存在因果关系。

OR=2.29

OR95%CI (1.72,3.04)

问题 4~6:

吸烟与食管癌的关系

	病例		对照	合计
吸烟	309	208	517	
不吸烟	126	243	369	
合计	435	451	886	

$\chi^2=56.56$ $P<0.01$ 故吸烟与食管癌有关，但这种关联是仅为统计学关联，

需排除非因果关联（如混杂偏倚等）的可能后，才能判断二者是否存在因果关系。

OR=2.87

OR95%CI= (2.17,3.78)

问题 7~11:

按是否吸烟分层后饮酒与食管癌的关系

		吸烟			不吸烟		
		病例	对照	合计	病例	对照	合计
饮酒	260(248.6)	156	416	68(58.0)	102	170	
不饮酒	49	52	101	58	141	199	
合计	309	208	517	126	243	369	

χ^2 值	6.61	4.85
OR _i	1.77	1.62
lnOR _i	0.57	0.48
V _i	0.050	0.049
W _i	20.0	20.5

$$\ln OR_w = 0.52$$

$$\chi^2_w = 0.0828 \quad \nu = 1 \quad P > 0.05$$

$$OR_{M-H} = 1.69$$

$$\chi^2_{M-H} = 11.38$$

$$OR_{M-H} 95\%CI \quad (1.25, 2.29)$$

可以看出分层后两层的 OR_i 均较不分层前的小, 而两层的 OR 值接近, 经检验为同质的资料, 说明在饮酒与食管癌的关系上, 吸烟为混杂因素。

问题 12:

按是否饮酒分层后吸烟与食管癌的关系

	饮酒				不饮酒		
	病例	对照	合计		病例	对照	合计
吸烟	260	156	416	49	52	101	
不吸烟	68	102	170	58	141	199	
合计	328	258	586	107	193	300	

$$\chi^2 \text{ 值} \quad 24.79 \quad 10.95$$

$$OR_i \quad 2.50 \quad 2.29$$

$$\ln OR_i \quad 0.916 \quad 0.829$$

$$V_i \quad 0.035 \quad 0.064$$

$$W_i \quad 28.6 \quad 15.6$$

$$\ln OR_w \quad 0.885$$

$$\chi^2_w = 0.0764 \quad \nu = 1 \quad P > 0.05$$

$$OR_{M-H} = 2.42$$

$$\chi^2_{M-H} = 35.75$$

$$OR_{M-H} 95\%CI \quad (1.25, 2.29)$$

可以看出分层后两层的 OR_i 均较不分层前的小, 而两层的 OR 值接近, 经检验为同质的资料, 说明在吸烟与食管癌的关系上, 饮酒为混杂因素。

【课题六】

问题 1: 根据 Brinton 等人关于月经因素与乳腺癌关系的病例对照研究资料可计算出:

$$\chi^2 = 7.96, \quad P < 0.005$$

$$OR = 1.17$$

$$OR 95\%CI: OR_L = 1.05, OR_U = 1.31$$

问题 2: 上表计算结果说明月经因素与乳腺癌有联系。那么我们如何判断这种关系? 二者之间是否为有因果联系, 该联系是表面联系还是真正联系, 首先要涉及到资料的代表性问

题。假定该资料是可靠的，也就是说资料调查无偏倚。那么，另一个问题是我们仅对资料做一般性分析是不够的，这种 cOR 分析仅反映表面现象，即月经因素与乳腺癌的表面关系。二者之间的联系有可能被其它因素所混杂，而掩盖了二者之间的真正联系。所以，以上计算结果还不能表明月经因素与乳腺癌之间的真实联系程度，还需要进一步排除混杂因素对该研究的影响。

【课题七】

从表中所给的资料可以看出，无论病例组还是对照组，年龄越大，病例所占的比例越大，年龄越小，暴露率越大，可以考虑年龄因素是该研究的混杂因素。可以通过分层分析和多因素分析方法在分析时消除年龄的混杂作用。

【课题八】

按年龄分层后月经因素与乳腺癌的关系						
年龄	是否绝经	病例组	对照组	χ^2	OR	OR95%C.I.
40—	否	278	314			
	是	65	83	0.44	1.13	0.79—1.62
45—	否	334	323			
	是	149	197	5.48	1.37	1.05—1.78
50—	否	240	193			
	是	391	467	11.1	1.49	1.18—1.87
≥55	否	35	38			
	是	1374	1526	0.01	1.02	0.64—1.63
合计		2866	3141			

分层后，40—和 55 以上年龄组月经因素与乳腺癌无关外，其余两组月经因素与乳腺癌均有关。各年龄组 OR 值，分别为 1.13、1.37、1.49 和 1.02。除 40—和 55 以上年龄组的 OR 值低于 cOR 值外，其余两年龄组均高于 cOR。分层后的各年龄组 OR 值说明暴露与疾病之间的联系与年龄有关。说明该分层因素（年龄）是混杂因素。

【课题九】

Woolf's 齐性检验：

年龄组	OR _i	lnOR _i	V _i	W _i	W _i (lnOR _i)
40—	1.13	0.122	0.034	29.411	3.588
45—	1.37	0.351	0.018	55.556	17.500
50—	1.49	0.399	0.014	71.429	28.50
≥55	1.02	0.200	0.056	17.857	3.517
合计			174.253	53.159	

$$\ln(OR_w) = 53.159/174.253 = 0.31$$

$$\begin{aligned}\chi^2_w &= \sum_{i=1}^n W_i (\ln OR_i - \ln OR_w)^2 \\ &= 1.0395 + 0.0014 + 0.5658 + 0.2126 \\ &= 1.8228\end{aligned}$$

$$\chi^2_w = 1.8228 < \chi^2_{(3) 0.5} = 2.37, P > 0.5$$

Woolf's 检验结果显示 $P > 0.5$, 统计学无显著性差异, 说明分层后各层间 OR 值的差异是由于随机变异所至, 就可进一步计算合并的 χ^2_{WH} 、和 OR_{MH} 及 $OR_{MH} 95\%CI$ 。

【课题十】

$$\chi^2_{MH} = \frac{[\sum a_i - \sum E(a_i)]^2}{\sum V(a_i)} = \frac{[884 - 836.06]^2}{157.45} = 14.33$$

$$\chi^2_{MH} > \chi^2_{MH0.005(3)} = 12.84 \quad P < 0.005$$

式中:

$\sum a_i$ 为各层 a_i 实际值的总和

$\sum E(a_i)$ 为各层 a_i 理论值的总和

$$E(a_i) = M_{1i} N_{1i} / T_i$$

$\sum V(a_i)$ 为各层 a_i 方差的总和

$$V(a_i) = M_{1i} M_{0i} N_{1i} N_{0i} / t_i^2 (t_i - 1)$$

以 40—年龄组为例:

是否绝经	病例组	对照组	合计
否	278 (a_i)	314 (b_i)	592 (N_{1i})
是	65 (c_i)	83 (d_i)	148 (N_{0i})
合计	343 (M_{1i})	397 (M_{0i})	740 (t_i)

$$a_i = 278$$

$$E(a_i) = 592 \times 343 / 740 = 274.4$$

$$V(a_i) = 592 \times 148 \times 343 \times 397 / 740^2 (740 - 1) = 29.48$$

$$\sum (a_i d_i / t_i) = 2015.6$$

$$OR_{MH} = \frac{\sum a_i d_i / t_i}{\sum b_i c_i / t_i} = \frac{2015.6}{151.58} = 1.33$$

$$\sum (b_i c_i / t_i) = 151.58$$

$$(1 \pm 1.96 / \sqrt{X^2})$$

$$OR_{MH} 95\%CI = OR_{MH} \pm 1.96 / \sqrt{13.93} = 1.33 \pm 1.96 / \sqrt{13.93} = 1.15 \sim 1.54$$

经过对年龄因素分层调整后 $aOR = 1.33$ 高于调整前 $cOR = 1.17$, 可见由于年龄的混杂作用, 低估了月经因素与乳腺癌之间的联系。

问题 1、从以上分析表明月经因素与乳腺癌的发病有关联, 可以认为月经因素是乳腺癌的危险因素, 但考虑月经因素与女性雌激素有关, 是否可考虑从雌激素的水平来进一步研究分析。为验证该假说 还可进行队列研究来进一步证实

问题 2、在选择研究对象时, 可通过限制。匹配及随机化的方法来预防和减少混杂偏倚的发生。

在分析资料时, 可通过标化、分层及多因素分析方法来控制混杂偏倚。

实习 5 病例对照研究——单元 2 病例对照研究设计

设计提示: 参见教材第 58 页第五节。另外还需注意根据研究目的选择合适的病例对照类型

以及考虑到可能的混杂因素及其排除方法。