

病例—对照研究统计方法讲座 (6)

两暴露水平1:1配对数据的分析

中国医学科学院 肿瘤研究所 刘韵源

内容提要:

- (一) 零假设的检验
- (二) 优势比估计
- (三) 置信限
- (四) 混杂变量的调整
- (五) 相对危险度的齐性检验
- (六) 数值例子

作为一种控制混杂的技术,可以在研究设计阶段或数据分析期间考虑分层。设计阶段分层(保持每层中病例与对照数之比不变)的优点是:能够避免由于某些层次中病例和对照数相差悬殊所导致的低效现象。为了提高分析效率,避免相对危险度的有偏估计,一般说来,必须考虑适当地分层。分层设计中,每一指示病例常与单个或两个在若干重

要混杂变量上取类似值的对照配对,有时对照数也可多于两个。选择对照人群的某些考虑,例如周围环境或亲缘关系的控制,实质上即有配对设计和分析的含义。倘若所分析的危险因素具有两个或多个暴露水平,只需将每一配对对子或配对组视为单独的层次,就可直接引用前几讲中介绍的检验和估计方法。尤其是配对数据的特殊结构,使得对一般分层资料难以实现的精确方法,在配对情况下却容易计算,且十分有效。下面三讲将详细介绍配对数据的分析技术,首先讨论两暴露水平1:1配对数据的分析⁽¹⁾。

两暴露水平下的1:1配对,是配对资料的最简单例子,此时每层仅由一对病例—对照组成,可能的结果用下列4张 2×2 表概括:

	暴 露				总 计	
	+	-	+	-		
病例	1	0	1	0	0	1
对照	1	0	0	1	1	0
总计	2	0	1	1	0	2
此类表的数目	n_{11}	n_{10}	n_{01}	n_{00}		

(6.1)

对配对或精细分层数据优势比作出推断的最适合统计模型是,在假定每层边缘总计固定的情况下,确定观察到该层中所列暴露病例数的条件概率(见本讲座第三讲)。对于包含零边缘总计之表,即病例或对照全暴露或全未暴露于危险因素的那些表,此条件分布赋予观察结果的概率为1,从而不提供有关优势比的信息。统计分析只是利用非和谐对(discordant pairs)进行,所谓非和谐对,系指其中仅仅病例或仅仅对照处于暴露状态的对子。分别用 $p_1 = 1 - q_1$,和 $p_0 = 1 - q_0$ 表示病例和对照的暴露概率,观察到仅

仅病例暴露的某病例—对照对的概率是 $p_1 q_0$,而观察到仅仅对照暴露的一对之概率为 $q_1 p_0$ 。因此,当已知属前种类型的某对(仅病例暴露)是非和谐对时,观察到它的条件概率为

$$\pi = \frac{p_1 q_0}{p_1 q_0 + q_1 p_0} = \frac{\psi}{\psi + 1} \quad (6.2)$$

是优势比 ψ 的函数。这是公式(3.2)在 $a = n_1 = n_0 = m_1 = m_0 = 1$ 时的特例。由此可见,当总共有 $n_{10} + n_{01}$ 对非和谐对时,观察到病例暴露而对照未暴露之 n_{10} 对的条件概率,

由下面含概率参数 π 的二项分布公式给出

$$p(n_{10} | n_{10} + n_{01}; p_0, p_1) = \binom{n_{10} + n_{01}}{n_{10}} \pi^{n_{10}} (1 - \pi)^{n_{01}} \quad (6.3)$$

虽然我们将导出从这一分布对 ψ 作出推断的全部统计方法, 但其中许多仍能看成是第四讲中关于分层样本一般分析模型的特例。

(一) 零假设的检验

当 $\psi = 1$, 即不存在关联时, 两种不同类型非和谐性的概率相等。因此, 对于小样本 (譬如说 n_{10} 或 n_{01} 小于 10), 零假设 $H_0: \psi = 1$, 可以通过计算 $\pi = \frac{1}{2}$ 时二项分布的精确尾端概率得以检验。否则, 我们利用以 $\frac{n_{10}}{n_{10} + n_{01}}$ 的标准化值为基础的连续性校正卡方统计量作检验:

$$x^2 = \frac{\left\{ \left| n_{10} - E(n_{10}) \right| - \frac{1}{2} \right\}^2}{\text{Var}(n_{10})} = \frac{\left\{ \left| n_{10} - \frac{n_{10} + n_{01}}{2} \right| - \frac{1}{2} \right\}^2}{\frac{1}{4}(n_{10} + n_{01})} \quad (6.4)$$

自由度为 1, 这是 (4.4) 式的一特殊, 称为配对样本中比例数相等的 McNemar (1947)

(²) 检验, 并且往往表成 (³):

$$x^2 = (|n_{10} - n_{01}| - 1)^2 / (n_{10} + n_{01}) \quad (6.5)$$

(二) 优势比估计

由于二项分布参数 π 的极大似然估计, 简单地仅为仅仅病例暴露之非和谐对数的观察比例数, 从而 ψ 的极大似然估计是

$$\hat{\psi} = \frac{n_{10}}{n_{01}} \quad (6.6)$$

即为两种类型非和谐对数之比。这实质上只是分层数据的条件极大似然估计 (4.7) 在易于算出情况之下特例。注意 $\hat{\psi}$ 也是适用于配对数据的 Mantel-Haenszel (M-H) 估计 (4.8), 这是饶有兴趣的。

(三) 置信限

(6.3) 中二项分布参数 π 的精确 100 (1- α)% 置信区间, 能利用下式从二项分布的尾端概率算出:

$$\pi_L = \frac{n_{10}}{n_{10} + (n_{01} + 1) F_{\alpha/2}(2n_{01} + 2, 2n_{10})}$$

$$\pi_U = \frac{(n_{10} + 1) F_{\alpha/2}(2n_{10} + 2, n_{01})}{n_{01} + (n_{10} + 1) F_{\alpha/2}(2n_{10} + 2, n_{01})} \quad (6.7)$$

其中 $F_{\alpha/2}(v_1, v_2)$ 表示自由度为 v_1 和 v_2 之 F 分布的上 100($\alpha/2$) 百分位数, 能用它来表示累积二项分布 (⁴)。

π 的近似置信限以二项分布尾端概率的正态近似为基础, 由下面二次方程算出:

$$\left. \begin{aligned} \frac{n_{10} - \pi_L(n_{10} + n_{01}) - \frac{1}{2}}{\sqrt{(n_{10} + n_{01})\pi_L(1 - \pi_L)}} &= Z_{\alpha/2} \\ \frac{n_{10} - \pi_U(n_{10} + n_{01}) + \frac{1}{2}}{\sqrt{(n_{10} + n_{01})\pi_U(1 - \pi_U)}} &= -Z_{\alpha/2} \end{aligned} \right\} \quad (6.8)$$

这儿 $Z_{\alpha/2}$ 为正态分布的上 100($\alpha/2$) 百分位点。一旦从 (6.7) 或 (6.8) 算出了 π 的置信限, 就可利用逆变换将它们转变为 ψ 的置信限:

$$\psi = \frac{\pi}{1 - \pi} \quad (6.9)$$

另一方案是取代 (6.8) 中的 π_L 和 π_U , 能写出稍微简单些的方程:

$$\left. \begin{aligned} \frac{n_{10} - \psi_L n_{01} - \frac{1}{2}(1 + \psi_L)}{\sqrt{(n_{10} + n_{01})\psi_L}} &= Z_{\alpha/2} \\ \frac{n_{10} - \psi_U n_{01} + \frac{1}{2}(1 + \psi_U)}{\sqrt{(n_{10} + n_{01})\psi_U}} &= -Z_{\alpha/2} \end{aligned} \right\} \quad (6.10)$$

直接求解 ψ_L 和 ψ_U 。

(四) 混杂变量的调整

实践中经常遇到的一个问题是, 调整病例和对照未曾按其配对之变量的混杂效应。例如, 在研究某种特殊职业暴露对肺癌的效应时, 病例与对照可能只依据年龄和历年的诊断配对, 而未考虑吸烟史。以往的通用方法是, 仅限于分析按某一规定标准判断为有同等吸烟嗜好的病例一对照, 以便调整吸烟因素的效应。此法取决于“相同吸烟史”标准的严格性, 也可能导致相当一部分数据不能得到利用, 造成浪费。在配对分析中, 控制混杂的较佳技术是采用包括重要暴露因素在内的多变量方程, 实现对各种混杂效应的模型描述 (见本讲座第十讲)。

(五) 相对危险度的齐性检验

一个变量的修正效应 (modifying effect), 不会因为它曾被用来作病例—对照配对而有所改变, 认识这点是重要的。交互作用效应也能象在未配对资料中那样用配对数据估计。例如, 倘若疾病的发病率和某混杂变量的流行情况, 在所调查的地区内有变化, 则人们可能就会选择按住址配对的对照。查明重要暴露因素的相对危险度在整个地区内是否都相同或许是适宜和明智的。此时, 依据住址变量将各配对的病例—对照划归到一些亚类中去, 分别估计每亚类的相对危险度, 并作相互比较。

这一方法也可用来研究非配对变量间的交互作用效应, 但因此而导致的信息损失, 与为了控制这些变量的混杂效应所造成的浪费相同, 因为只能局限于分析对于附加变量是齐同的配对组。

在 1:1 配对情况下, 检验各亚类中优势比 ψ 齐性的最简便方法, 是借助 (6.2) 式所定义的相应概率 π 。当存在 H 个不同亚类时, 能简单地将非和谐对频数排列在一张 $2 \times H$ 表中:

	亚 类			
	1	2	...	H
n_{10}				
n_{01}				

并对独立性或趋势作适当检验 (见本讲座第五讲)。更为先进和灵活的交互作用效应之模型描述技术, 将在第十讲介绍。

(六) 数值例子

表 (6.11) 为一项子宫内膜癌的 1:1 配对病例—对照资料, 暴露被看作为曾经使用过任何一种雌激素者。

病例		对 照	
		暴露	未暴露
暴露	27	29	
未暴露	3	4	

(6.11)

共 63 对配对。相对危险度的极大似然估计为 $\hat{\psi} = n_{10}/n_{01} = 29/3 = 9.67$, 零假设 $H_0: \psi = 1$ 的检验统计量 (6.5) 为

$$x_1^2 = \frac{\{ |29 - 3| - 1 \}^2}{32} = 19.53$$

自由度 $d.f. = 1$, $p = 0.000005$, 极其显著。

依据精确二项分布 (6.7) 的 95% 置信限为:

$$\pi_L = \frac{29}{29 + 4 \times (2.42)} = 0.75, \text{ 对应于}$$

$$\psi_L = 3.0$$

$$\pi_U = \frac{30 \times (4.96)}{3 + 30 \times (4.96)} = 0.97, \text{ 对应于}$$

$$\psi_U = 49.6$$

这儿 $2.42 = F_{0.025}(8, 58)$, $4.96 = F_{0.025}(60, 6)$ 。基于正态近似的置信限, 作为方程 (6.10) 之解

$$29 - 3\psi_L - \frac{1}{2}(1 + \psi_L) = 1.96 \sqrt{32\psi_L}$$

$$29 - 3\psi_U + \frac{1}{2}(1 + \psi_U)$$

$$= -1.96 \sqrt{32\psi_U}$$

求得 $\psi_L = 2.8$, $\psi_U = 39.7$ 。

用类似方法可得出胆囊疾病史对于子宫内膜癌发病率的效应。此时全部配对数据是

	对 照	
	+	-
病例 +	4	13
病例 -	5	41

$$RR = 13/5 = 2.6;$$

$$x_1^2 = 2.72 \quad (p = 0.10)$$

倘若按照指示病例 (并因此对照) 的年龄来划分数据 (即分层), 我们得到,

70 岁以下		
	对 照	
	+	-
病例 +	2	7
病例 -	1	18

$$RR = 7.0, p = 0.07$$

70 岁和 70 岁以上		
	对 照	
	+	-
病例 +	2	6
病例 -	4	23

$$RR = 1.5, p = 0.75$$

鉴于小频数出现, 上面的两个 p 值由 $\pi = \frac{1}{2}$ 的二项分布尾端概率得出。为检验不同年龄组中相对危险度的齐性, 建立 2×2 表:

		年 龄 (岁)		
		<70	≥70	
n_{10}	7	6		13
n_{01}	1	4		5
		8	10	18

通常的校正卡方检验为 $\chi^2 = 0.59$, $d.f. = 1$, $p = 0.44$, 从而未能证明年龄对胆囊疾病的相对危险度具有修正效应。

如果我们用类似方式, 尝试将高血压作为一混杂因素或效应修正因素予以考虑, 则会发现数据的浪费严重, 因为只有关于高血压是齐同的病例—对照对资料可供分析:

		高血压 +		
		对 照		
		+	-	
病例	+	1	1	
	-	0	6	
		高血压 -		
		对 照		
		+	-	
+	2	6		
	1	15		

原来的63对中, 仅有32对可用来估计在控制高血压情况下, 伴随胆囊疾病而出现的相对危险度, 估计中实际所用到的非和谐对数由18降至8。作为调整了高血压后相对危险度的测度, 我们算得: $RR = 7/1 = 7.0$ 。经调整的零假设检验为:

$$\chi^2_1 = \frac{\{ |7-1| - 1 \}^2}{8} = 3.13$$

显而易见, 几乎未留下有关高血压能如何修正胆囊疾病史对于子宫内膜癌危险之效应的任何信息, 因为高血压为+的病例—对照数据中, 只留下一对非和谐对, 此时相对危险度的唯一可能估计为 $RR = 0$ 或 $RR = \infty$ 。在第十讲中我们将看到, 模型方法假定每配对组中两个危险因素的联合效应有一定结构, 允许我们利用较多的数据, 来获得此两因素间交互作用的调整估计和相应检验。

参 考 文 献

- [1] Breslow, N. E. & Day, N. E. (1980), Statistical Methods in Cancer Research, volume 1—the analysis of case-control studies, IARC Scientific Publications No. 32, 1980.
- [2] McNemar, Q. (1947), Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages, Psychometrika, 12, 153—157
- [3] 艾沃日特著、刘韵源、周家丽译: 列联表分析, 科学出版社, 1980
- [4] Pearson, E. S. & Hartley, H. O. (1966), Biometrika Tables for Statisticians, Vol. I, (3rd edition), Cambridge, Cambridge University Press

冬青葡柄霉诱发大鼠前胃乳头状瘤的实验观察*

刘桂亭 甄应中 于国强 刘作屏 苗健

赵长有 张聚真 郝慧灵 (河南医学院)

河南省辉县为食管癌高发区。我们曾从该县粮食中分离出多种霉菌。其中冬青葡柄霉 (*Stemphylium ilicis*) 有回复突变作用⁽¹⁾。为探讨其有无致癌性, 特进行此实验。

材料和方法: 将该菌接种在灭菌的玉米面上, 26—28℃培养6—8天后, 蒸汽灭菌。此培养物称

* 本文在1982年全国肿瘤基础理论专题学术会议上宣读

为葡霉食, 贮以备用。大鼠63只, 分为两组: 1. 实验组, 大鼠39只, 以葡霉食1份和3份未经接种该菌的玉米面混合后作动物饲料。2. 对照组, 大鼠24只, 喂未处理的玉米面。

实验结果: 实验组, 实验时间70~721天。39只动物中8只出现前胃上皮增生(20.5%), 5只发生前胃乳头状瘤(12.8%), 1只发生前胃上皮不典型增生(2.6%)。二者合计发生率为15.4%。还发现