

**Altered Cortical Brain Structure and Increased Risk for Disease  
Seen Decades After Perinatal Exposure to Maternal Smoking: A  
Study of 9000 Adults in the UK Biobank**

围产期暴露于母体吸烟后几十年来大脑皮质结构的改变和疾病风险的增加：  
基于英国生物银行9000名成年人的研究

# ABSTRACT

- 研究背景：二手烟暴露是一种重要的公共健康风险, 尤其对于发育中的大脑, 但尚不清楚**早期暴露是否会影响中年和成年后的大脑结构。**
- 研究方法：
  - **数据：** UK biobank中出生前后暴露于母体吸烟(**n=2510**)或未暴露(**n=6079**)的两组人群
  - **统计方法：** 包括分位数回归等稳健的统计方法检验围产期吸烟暴露(PSE+)对皮质表面积(SA)、厚度(CT)和皮质下体积(VOL)的影响
  - **预期(假设)：** 与未暴露的被试(PSE-)相比, 暴露的被试可能初级感觉区的皮质受到破坏
- 主要结果：
  - PSE+成人的距状旁回(PCAL)、下顶叶(IPL)以及颞叶和额叶皮质的SA显著降低;
  - 这些异常与多种疾病的风险增加有关;
  - 在另一个独立样本集上的敏感性分析重复了以上结果
- 研究结论: PSE对感觉皮层具有长期的负面影响, 这可能会增加以后生活中疾病的风险

# Introduction

## ➤ 吸烟是全球主要的公共健康问题:

- 全球每天有11亿吸烟者, 使世界成年人口中三分之一以上的人接触二手烟;
- 目前烟草每年造成600万人死亡, 其中60万人死于二手烟;
- 到2050年, 大约一半的吸烟者将因使用烟草而过早死亡, 这对低收入和中低收入国家造成了不成比例的打击.

## ➤ 吸烟对儿童或婴儿(胎儿)的危害:

- 与成年人相比, 香烟烟雾对儿童, 婴儿和发育中的胎儿的危害更大;
- 暴露于母亲吸烟和吸烟环境会增加自然流产, 子宫内肺功能差, 新生儿低出生体重的风险, 导致婴儿猝死综合症, 中耳疾病, 哮喘和呼吸系统疾病, 视力问题, 儿童的神经发育状况, 心血管疾病和精神疾病;
- **也有越来越多的证据表明, 围产期吸烟暴露(PSE)会影响大脑结构的发育.**

# Introduction

- 尼古丁的药物分子动力学：介绍烟碱型乙酰胆碱受体的在大脑中如何发挥作用(此略, 详见Introduction Para 3), 但**大部分实验为动物研究, 人类研究较少.**
- 大多数与烟草相关的疾病发生在首次吸烟和二手烟暴露后几十年:
  - PSE已被确定为癌症、心血管疾病和其他系统性疾病的长期风险, 但**我们缺乏对PSE对中老年大脑结构的长期影响, 以及这种改变的大脑结构可能如何进一步与健康状况风险相关的了解;**
  - 鉴于烟草烟雾的已知生物学影响和烟雾可归因性疾病的延迟发病, **确定PSE对大脑结构的长期影响可能被用来为烟草控制政策和预防和戒烟的公共健康警告提供信息.**
- 研究方法概述:
  - 数据: UK Biobank (UKB) 是目前有史以来规模最大的前瞻性研究
  - 方法: 分析了UKB提供的磁共振成像 (MRI) 数据, 以检查完成PSE+和PSE- (未暴露) 个体的皮质和皮质下大脑结构;
  - 预期: PSE+对初级感觉皮层的表面积(SA)影响最大(该区域在新生儿期迅速成熟)

# Materials

## Participants:

实验组: N = 8589 (PSE+, n = 2510, PSE-, n = 6079)

重建组(敏感性分析): N=424 (PSE+, n = 109; PSE-, n = 315)

Table 1 Descriptive Characteristics of the Samples

Descriptive variables	Population-based sample N = 8589		Elite healthy replication sample N = 424	
	PSE <sup>-</sup>	PSE <sup>+</sup>	PSE <sup>-</sup>	PSE <sup>+</sup>
Age, M(SD)	62.7(7.6)**	62.2(7.1)**	59.6(7.4)	59.9(6.4)
Waist/hip ratio, M(SD)	0.86(0.08)***	0.87(0.08)***	0.85(0.8)	0.84(0.8)
Townsend Index, M(SD)	2.0(2.6)***	1.8(2.7)***	2.1(2.5)	2.3(2.5)
Sex, % Male	47.3%***	46.7%***	47.3%***	52.3%***
Education, % College	68.3%***	64.1%***	76%***	64%***
Adult Smoker, % Yes	37.8%***	35.1%***	29.5%	30.3%

# Materials

## Neuroimaging Acquisition and Image Processing:

- 西门子Skyra 3特斯拉扫描仪, 32通道;
- 使用**FreeSurfer**和**FIRST**预处理提取指标:
  - 皮层厚度(CT)和皮层表明及(SA): 提取DK模板的68个ROIs的指标值
  - 提取下皮层体积(VOL): 7个ROIs的指标值
  - 本文没有假设PSE的任何侧化效应, 所以从双侧ROI的测量值跨半球取平均值进行数据简化
  - 因此, 大脑形态学度量为: **34个CT, 34个SA以及7个下皮层VOL**

# Materials

## Operational Definitions of Predictor Variables (协变量):

- 围产期烟雾暴露(PSE): “是” (n=2663), “否” (n=6502), “不知道” (n=552)或 “不愿回答” (n=1)
- 社会人口学特征:
  - 年龄和性别
  - 教育程度
  - 社会经济地位
  - 人群结构: 4个人群结构(C1、C2、C3和C4)
- 吸烟变量: 分为Ever-smokers和never smokers
- 腰臀比
- 出生体重: 如果孕期吸烟行为持续到妊娠早期, 与新生儿低出生体重有关

# Methods

## Analytic Approach:

- 卡方检验和双样本t检验检查PSE+与PSE-之间的协变量差异;
- 连续协变量与因变量(大脑度量)进行**z标准化**, 以便于后续比较;
- 执行了三个series的普通最小二乘线性回归(OLS):
  - 34个CT, 34个SA, 7个VOL分别为一个series, 即共75次回归模型;
  - 年龄与性别在所有模型中作为协变量; SA与VOL的回归模型中考虑颅内总体积(ICV)作为协变量;
  - 错误发现率校正(FDR, B-H): 校正75个beta值的显著性检验;
  - 在主分析中没有将出生体重作为协变量, 以避免回归了PSE的影响和/或将其与其他产前因素(压力、营养等)混为一谈
- 敏感性分析: 在重建组重复上述分析步骤, 用以重建结果



# Methods

## Preliminary Analyses:

- 脑指标的正态性与方差齐性的检验: 异方差, 非正态
- 协变量中异常值与杠杆点的检测: 存在异常值点
- 使用了HC4标准差估计器应用于OLS: HC4可以处理异方差, 但是相当保守, 其零拒绝率约为1%; 此外, OLS可能会受到异常值的负面影响.
- 为此, 使用了稳健的统计方法---分位数回归(quantile regression, QR), 其可以考虑偏态的影响
  - 分位数: 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 0.9
  - 校正: 每个分位点(75次)单独进行多重比较校正 (共375次比较)

# Methods

## Estimating Effect Size:

在OLS和分位数回归模型中使用了多种方法来评估效应大小。对于这两种类型的模型, **连续自变量和因变量的z变换允许我们计算每个独立预测因子的标度 $\beta$ 权重**。这些估计值反映了多元回归模型中每个预测因子的效应大小。此外, 还针对特定的模型计算了效应量。

### *For OLS:*

- least angle regression LASSO: 根据 $\beta$ 权值, 标准误差和每个变量的置信区间, 按照重要性的顺序对多元预测变量进行排序;
- robust Cohen's d: 使用20%修剪平均值和Winsorized标准差
  - 20%修剪平均值是处理异常值和偏态分布的一个很好的解决方案;
  - 效应大小的大小可以用Cohen's d准则的绝对值来解释: 0.2 (小) , 0.5 (中) , 0.8 (大)

# Methods

## Estimating Effect Size:

### *For QR:*

- 使用Quantile shift (QS)度量PSE对大脑的影响程度:
  - 当组没有差异时，典型差异 $D = x - y$ 的中位数为零；
  - 可处理非正态性，不需假设齐方差性格；
  - 在正态性和方差齐性下，Cohen的 $d=0$ 、 $0.2$ 、 $0.5$ 和 $0.8$ 分别对应于 $0.5$ 、 $0.55$ 、 $0.65$ 和 $0.7$ 的QS效应
  - 更多细节见:
    - Wilcox, Rand (2018): A Robust Nonparametric Measure of Effect Size Based on an Analog of Cohen's  $d$ , Plus Inferences About the Median of the Typical Difference. In *Journal of Modern Applied Statistical Methods* 17 (2), eP2726.

# Methods

## Brain Structural Contributions to PSE-Related Disease Risk:

- 为了确定发现的显著结果的临床相关性, 本文进行了post hoc Logistic回归分析, 以确定发展成特定类别的ICD-10医学条件 (例如精神病) 的相对风险(Relative Ratio, RR)。
- “Partial model”: 使用主分析中的自变量来计算 “偏模型” 以确定它们对每个ICD-10条件类别的相对风险.
- “Full model”: 将在主分析中PSE显著不同的神经成像变量添加到每个预测变量集来计算“全模型”.
- 这些模型首先在整个样本中进行, 以确定PSE的相对风险(RR), 然后在PSE组内进行。

# Results

## Cohort Demographics and Comparisons of Descriptive Variables:

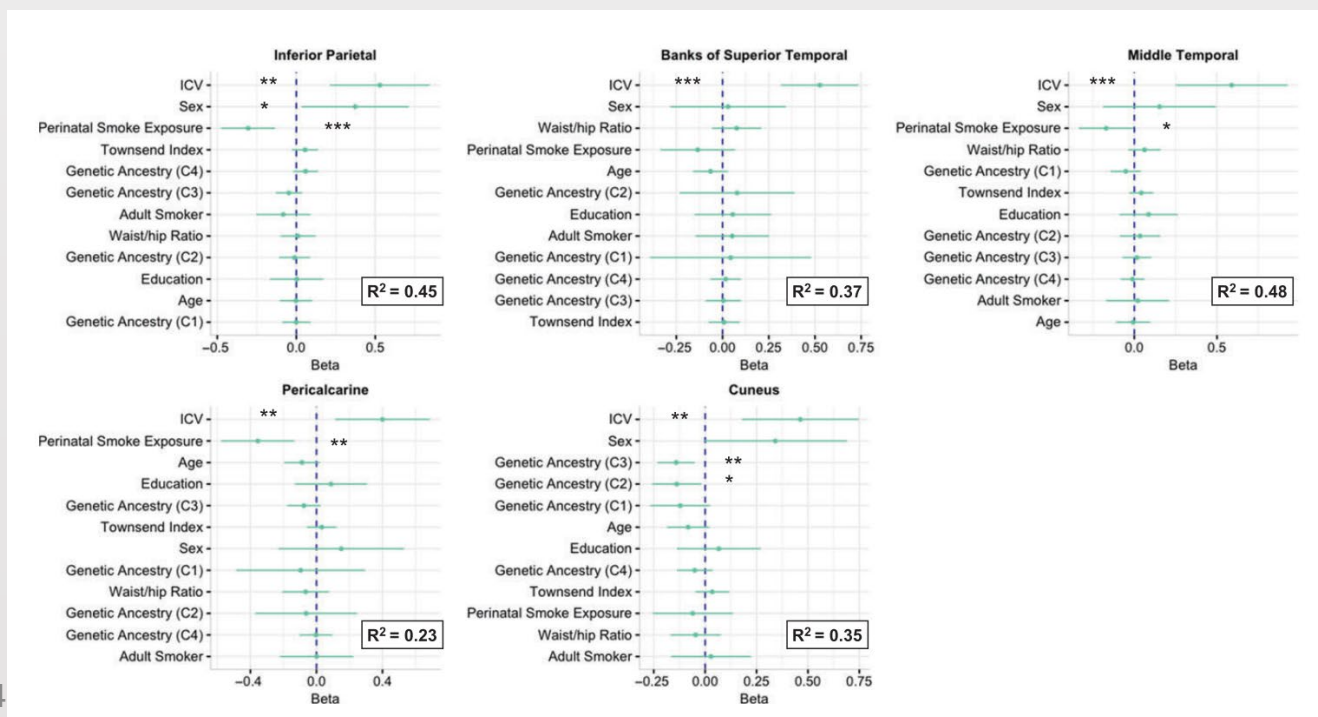
Table 1 Descriptive Characteristics of the Samples

Descriptive variables	Population-based sample N = 8589		Elite healthy replication sample N = 424	
	PSE <sup>-</sup>	PSE <sup>+</sup>	PSE <sup>-</sup>	PSE <sup>+</sup>
Age, M(SD)	62.7(7.6)**	62.2(7.1)**	59.6(7.4)	59.9(6.4)
Waist/hip ratio, M(SD)	0.86(0.08)***	0.87(0.08)***	0.85(0.8)	0.84(0.8)
Townsend Index, M(SD)	2.0(2.6)***	1.8(2.7)***	2.1(2.5)	2.3(2.5)
Sex, % Male	47.3%***	46.7%***	47.3%***	52.3%***
Education, % College	68.3%***	64.1%***	76%***	64%***
Adult Smoker, % Yes	37.8%***	35.1%***	29.5%	30.3%
ICD-10 Conditions by ICD Chapter <sup>a</sup> , % Yes:				
Infections/parasitic disease (A00-B99)	4.7%	5.4%	—	—
Neoplasms (C00-D49)	17.9%	18.4%	—	—
Blood (D50-D89)	3.8%	4.2%	—	—
Endocrine (E00-E89)	12.0%	12.7%	—	—
Psychiatric (F01-F99)	3.8%**	5.4%**	—	—
CNS (G00-G99)	5.9%*	7.3%*	—	—
Eye (H00-H59)	7.9%	7.8%	—	—
Ear (H60-H95)	1.5%	2.0%	—	—
Circulatory (I00-I99)	23.8%**	26.4%**	—	—
Respiratory (J00-J99)	10.6%*	12.3%*	—	—
Digestive (K00-K95)	32.6%**	36.0%**	—	—
Skin (L00-L99)	9.2%	8.4%	—	—
Musculoskeletal (M00-M99)	18.7%*	20.6%*	—	—
Genitourinary (N00-N99)	22.8%**	25.6%**	—	—
Pregnancy-related (O00-O9A)	4.3%	4.1%	—	—
Congenital (Q00-Q99)	0.8%	1.1%	—	—

# Results

## Brain Structural Differences by PSE (OLS):

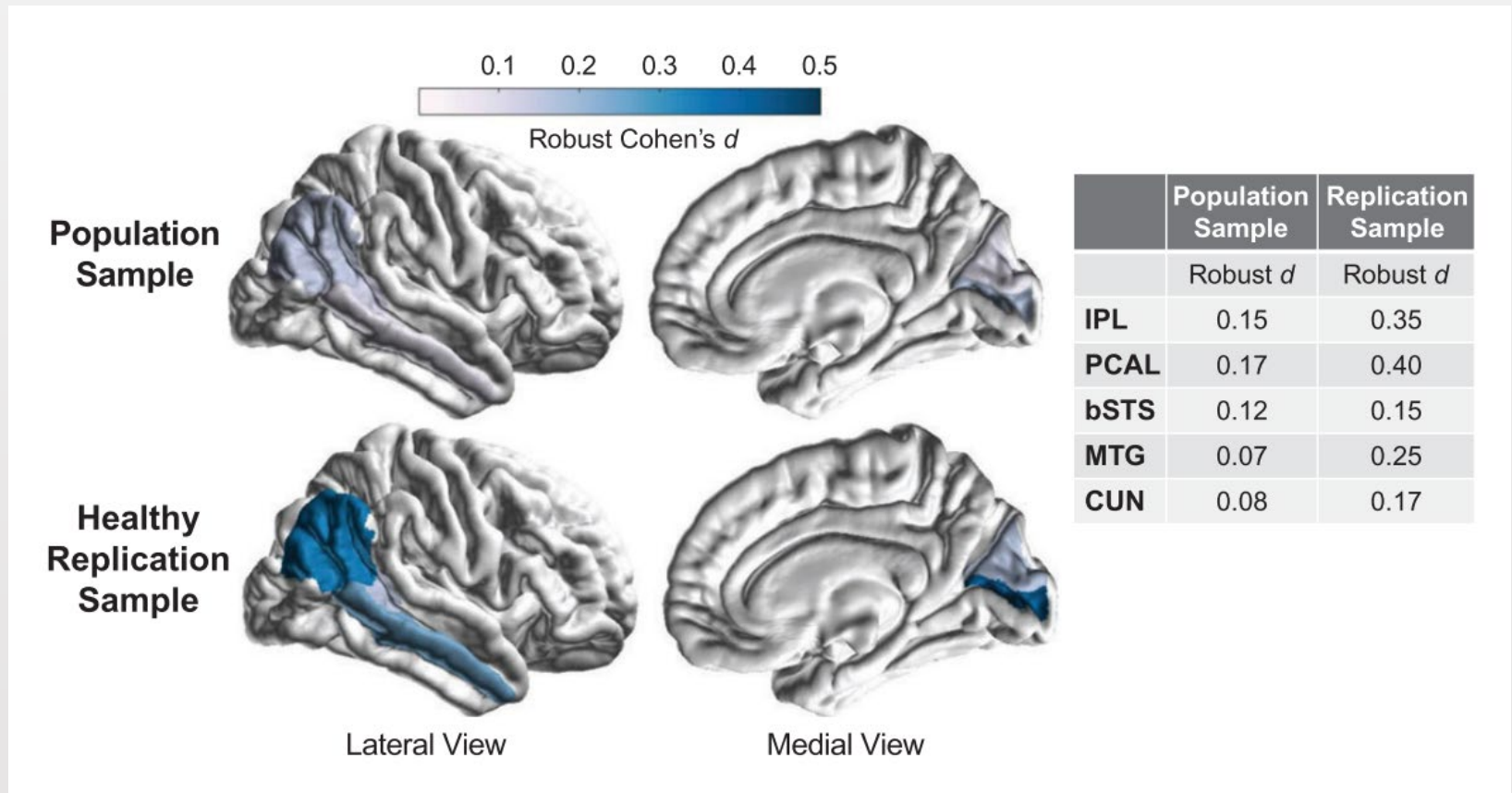
- 使用带HC4估计量的OLS回归, PSE+组显示出距状旁回(PCAL), 下顶叶皮层(IPL), 颞颞上沟(bSTS), 颞中回(MTG)和楔回(CUN)的SA显着降低。各组在CT或VOL指标上没有显着差异。
- 对SA的协变量影响的检查显示, 在每个区域中, 性别和ICV呈正相关, 而年龄和WHR则呈负相关。



# Results

## Brain Structural Differences by PSE (OLS):

➤ 如图所示, PSE对大脑差异的影响很小, 从0.08(CUN)到0.18(PCAL)。



# Results

## Brain Structural Differences by PSE (QR):

- 分位数回归显示, 在一些ROI有类似的发现, 但在其他ROI有不同的影响。
  - PSE+组的PCAL和IPL的SA在0.1-0.75分位数, bSTS在0.1-0.5分位数, MTG在0.1-0.25和0.75-0.9分位数, ITG在0.25分位数;
  - 在0.75分位数的CUN和RMFG中观察到较低的SA( $p < 0.01$ );
  - 在0.75分位数的尾状核、苍白球和壳核中观察到较低的体积( $p < 0.01$ )。苍白球在0.9分位数上也趋向于显著(补充表1)。
- 这些ROI的SA和VOL与年龄呈负相关, 与性别和ICV呈正相关, 在回归的所有分位数中, SA和VOL与年龄呈负相关, 与性别和ICV呈正相关;
- 在PSE显著有差异或趋向显著的所有脑区中, 分位数偏移效应(QS)的大小都很小



# Results

## Brain Structural Differences by PSE (QR):

➤ 在PSE显著有差异或趋向显著的所有脑区中, 分位数偏移效应(QS)的大小都很小

Region	a. Population sample	
	QS effect	Difference score [CI]
Banks of Superior Temporal SA	0.53***	0.11 [0.06, 0.16]
Caudate VOL	0.53***	0.10 [0.05, 0.15]
Cuneus SA	0.52**	0.08 [0.03, 0.12]
Inferior Parietal SA	0.54***	0.15 [0.10, 0.20]
Inferior Temporal SA	0.52*	0.05 [0.00, 0.10]
Middle Temporal SA	0.52*	0.07 [0.15, 0.12]
Pallidum VOL	0.52**	0.07 [0.02, 0.13]
Pericalcarine SA	0.55***	0.18 [0.13, 0.23]
Putamen VOL	0.49	−0.04 [−0.09, 0.01]
Rostral Middle Frontal SA	0.52*	0.06 [0.01, 0.12]

# Results

## Replication in the Elite Healthy Sample:

- 基本上重现了主分析中所发现的结果;
- 效应量相较于主分析更大一些(中等效应量)

# Results

## Disease Risk by PSE and Brain Structure:

Logistic回归揭示了我们偏回归模型中每个预测变量的疾病风险显着变化:

PSE与发展中枢神经系统或精神疾病 (RR=29%)、耳朵或乳突疾病 (RR=63%)、循环系统疾病 (RR=12%)、消化系统疾病 (RR=8%) 或泌尿生殖系统疾病 (RR=14%) 的风险增加有关

为了确定神经解剖损伤的程度是否进一步导致疾病风险, 我们在logistic模型中分别添加了与PSE显著的脑部指标 (PCAL、IPL、MTG、bSTS、ITG、RMFG、CUN) 后, 我们检查了PSE+组的相对风险. F检验显示, 在预测值集中至少增加一个SA指标, 对每个ICD-10模型的拟合度显著提高 (补充表5)。然而, 当调整所有其他预测因素时, SA指标本身并不总是目标条件的显著预测因子。为了简洁起见, 我们描述了这些模型, 其中区域SA度量显著改进了模型拟合, 并在0.05 $\alpha$ 水平上显著地预测了目标条件。

# Results

## Disease Risk by PSE and Brain Structure:

PSE +组的分析显示, 随着PCAL SA的标准差每增加一次, 循环系统疾病的风险降低11% ( $p = 0.008$ ), 消化系统疾病的风险降低10% ( $p = 0.002$ ) 和肌肉骨骼疾病的风险 ( $p = 0.038$ ) ( $p = 0.038$ )。补充表6)。对于循环或消化系统疾病, 我们没有在PSE-组中观察到这些关系。出人意料的是, 在PSE-组中, 随着PCAL SA的每个标准偏差的增加, 我们确实观察到了肌肉骨骼疾病的风险增加了7% ( $p = 0.042$ )。PSE +组还显示出循环和泌尿生殖系统疾病的风险降低了11%, MTG和RMFG的SA的每个标准差分别增加。最后, 随着SAE的每个标准差增加, PSE +组的IPL, ITG和MTG与内分泌疾病风险分别降低19%, 16%和15%。在PSE-组中未观察到这些风险。在所有通过脑指标改善模型性能的逻辑回归中, PSA +组中IPL作为内分泌状况的预测指标显示, 根据Akaike信息标准 (AIC) 确定的模型拟合效果最佳。

# Results

## Disease Risk by PSE and Brain Structure:

为了进行解释, 我们检查了上文确定的与PSE相关的ICD-10条件的子类的作用。 PCAL和MTG中较高的SA与PSE +组 (分别为RR = 0.87和0.82) 和PSE-组 (分别为RR = 0.90和0.83) 的高血压疾病风险较低相关。 仅在PSE +组中, PCAL中较低的SA也与非感染性胃肠炎/结肠炎 (RR = 0.72) , 结肠息肉 (RR = 0.63) 和关节疾病 (RR = 0.81) 的较高风险相关。 最后, 仅PSE +组女性中RMFG中较低的SA与盆腔炎的风险较高 (RR = 0.56) 和子宫内膜息肉 (RR = 0.50) 相关 (补充表7) 。 我们在两个PSE组中均未观察到SA对内分泌疾病亚类的显着影响。

# Discussion

## 概述全文:

本文首次基于大样本数据, 报告了围生期暴露于烟草烟雾的个体中长期皮质脑部破坏的。与假设一致, SA对PSE的敏感性比CT或VOL高。与PSE-组相比, PSE +个体在枕顶和颞脑区域的SA降低, 在距状旁回 (PCAL) 和顶下皮质 (IPL) 中观察到最强效的作用。在PSE +组中, PCAL, 中颞回 (MTG) 和喙中额回 (RMFG) 的皮质SA异常与患病风险显着相关, PCAL影响循环系统内多种疾病的风险, 消化系统和肌肉骨骼系统。重要的是, 在对两个样本集的潜在心理社会和生理混杂因素进行调整后, 观察到PCAL和IPL的SA较低, 这表明所观察到的与PSE的关系并不是干预健康状况的下游影响。总的来说, 这些发现凸显了PSE对大脑结构和生命后期疾病风险的长期影响。

# Discussion

## 生物医学解释(详见原文):

- 皮质SA与PSE关系最密切，与围产期脑结构成熟的发育时间一致。在这段时间内，皮质成熟对环境暴露很敏感，因为大部分皮质生长发生在21周的胎龄和产后第一年之间.
- PSE与PCAL和IPL的低SA之间的联系与动物研究一致，这些研究揭示了胎儿期尼古丁暴露后，视觉和躯体感觉系统的大脑发育发生了变化。
- 在PSE+组，PCAL和MTG的SA与循环系统疾病的风险之间的负相关扩展了先前的研究。
- 在PCAL中SA与肌肉骨骼系统疾病之间的联系是不可预料的，但可以部分解释为烟雾诱导的炎症介质激活增加的蛋白质水解。

# Discussion

## 亮点:

首先，大样本量提高了统计能力，并在一个样本集中证明了主要发现的可重复性。重建分析表明，PSE对PCAL和IPL具有特定的作用。

第二，我们使用了稳健的统计方法，以确保最准确地描述PSE的大脑效应，包括使用分位数回归模型来检查PSE在沿分布的各个点的影响。通过该法，观察到PSE在颞下回（ITG）和吻侧额叶中回（RMFG）的额外区域特异性效应，这些ROI不是用标准回归方法捕捉到的。



# Discussion

## 局限性:

- **本研究的一个显著局限性是PSE的自我报告和回顾性代理测量。**考虑到参与者年龄较大（44-80岁）以及许多母亲生病或死亡的可能性，无法直接询问参与者母亲关于怀孕期间的吸烟行为。因此，PSE的知识可能是由父母或其他近亲属告知的。
- 母亲吸烟行为也会因父母教育程度、父亲职业、社会地位等因素而复杂化，但英国烟草局并未记录这些指标。**怀孕期间吸烟的母亲受教育程度较低，社会地位较不吸烟的母亲低，这反过来又与药物滥用、营养不良、久坐不动、压力增加、精神健康状况差和暴露于环境毒素增多等负面健康因素有关。**我们不能排除怀孕期间同时使用药物的可能性，尤其是对酒精等合法物质。酒精含有许多与香烟烟雾相同的毒素（如醛类），怀孕期间饮酒对胎儿大脑发育也有同样高的风险
- **吸烟的开始和有规律的吸烟行为是可遗传的**，与母亲不吸烟的参与者相比，母亲吸烟的受试者可能遗传了更大的遗传变异的总体风险，这些变异易导致吸烟者开始吸烟和持续吸烟。因此，PSE对脑成像测量的影响可能部分源于吸烟相关的遗传变异，这些变异在暴露的参与者中是遗传的。

# Conclusion

这是有史以来最大规模的神经影像学研究PSE的脑结构影响，也是第一个在中老年人中研究吸烟相关的潜在影响。我们的影像学和稳健的统计方法揭示了PSE在晚年对大脑感觉结构的主要的系统特异性影响，其中PCAL皮质SA的异常最为明显且与临床相关。鉴于当前国际烟草危机在一些低收入和中等收入国家日益严重，本研究的发现具有高度的公共卫生相关性。考虑到全球预期寿命的增长，PSE的长期影响可能会带来更多的病态和复杂的晚年生活质量。

# 分位数回归

- Example1: <https://www.aptech.com/blog/the-basics-of-quantile-regression/>
- Example2: <https://data.library.virginia.edu/getting-started-with-quantile-regression/>

## Winsorized 标准差

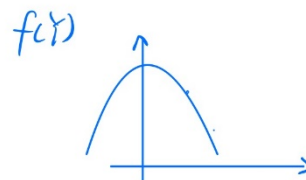
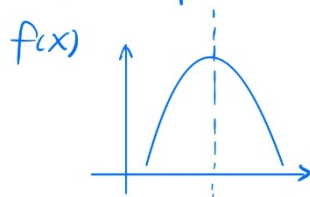
- 标准方差估计值可能受到极值的严重影响。标准差通过设置等于特定百分位值的尾部值来补偿这一点。例如，对于 90% Winsorized 标准差，值的底部 5% 设置为等于对应于第 5 个百分位的值，而值的上 5% 设置为等于对应于第 95 个百分位的值。然后应用常规标准偏差公式

# 分位数位移(QS)

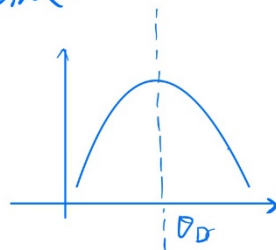
两分总体:  $X$  和  $Y$ . 记  $D = X - Y$ .  $\theta_0$  为  $D$  的总体中位数  
 $F_0$  为  $D - \theta_0$  的分布函数

$$Q = F_0(\theta_0) \\ = P(D - \theta_0 \leq \theta_0)$$

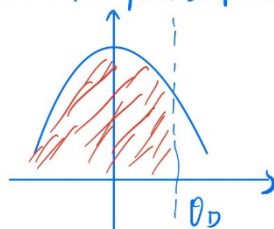
直观上的理解:



则  $D = X - Y$  的密度:



则  $D - \theta_0$  的概率密度相当于把  $D$  的左移  $\theta_0$  个单位  
即



则  $Q = F_0(\theta_0) = P(D - \theta_0 \leq \theta_0)$   
的值为区域阴影的面积, 是一个大于 0.5 的数

# 分位数位移(QS)

有助于理解的2个例子:

1. 当  $X=Y$  时, 则此时的  $D=X-Y$  的中位数  $\theta_0=0$

$$\begin{aligned}\text{则此时 } F_0(\theta_0) &= P(D-\theta_0 \leq \theta_0) \\ &= P(D \leq 0) \\ &= 0.5\end{aligned}$$

2. 设  $X \sim N(\mu_1, \sigma^2)$ ,  $Y \sim N(\mu_2, \sigma^2)$

$$\delta = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma} = 0.8$$

用 QS 度量其效应量:

$$\begin{aligned}D=X-Y \text{ 的方差为 } 2\sigma^2 \quad & (\text{Var}(D) = \text{Var}(X) + \text{Var}(Y) \\ & = 2\sigma^2) \\ \text{同样 } D-\theta_0 \text{ 的也是.}\end{aligned}$$

由  $\delta=0.8$  知  $\theta_0=0.8\delta$ . (正态分布的均值即为其位数)  
 $\mu_1 - \mu_2 = 0.8\delta$

$$\begin{aligned}\text{则 } Q &= F_0(\theta_0) = F_0(0.8\delta) \\ &= P(D-\theta_0 \leq 0.8\delta) \\ &= P\left(\frac{D-\theta_0}{\sqrt{2}\sigma} \leq \frac{0.8}{\sqrt{2}}\right) \\ &= \Phi(0.8/\sqrt{2}) \quad (\text{因为 } D-\theta_0 \sim N(0, 2\sigma^2)) \\ &\approx 0.714. \quad E(D-\theta_0) = E(D) - \theta_0 = 0\end{aligned}$$

可算:  $\delta=0.2, 0.5, 0.8$  对应的

$$Q = 0.556, 0.638, 0.714.$$

对于样本的计算:

$X_{ij}$  表示第  $j$  组的第  $i$  个观测;  $D_{ik} = X_{i1} - X_{i2}$   
 $i=1 \dots n_1$   
 $k=1 \dots n_2$

$\theta_0$  为  $n_1, n_2$  个  $D_{ik}$  的中位数

$$\text{则 } \hat{Q} = \frac{1}{n_1 n_2} \sum \sum I(D_{ik} - \theta_0 \leq \theta_0)$$

# 比率比OR与相对风险RR

➤ <https://zhuanlan.zhihu.com/p/23268612>

## Role in logistic regression [\[edit\]](#)

**Logistic regression** is one way to generalize the odds ratio beyond two binary variables. Suppose we have a binary response variable  $Y$  and a binary predictor variable  $X$ , and in addition we have other predictor variables  $Z_1, \dots, Z_p$  that may or may not be binary. If we use multiple logistic regression to regress  $Y$  on  $X, Z_1, \dots, Z_p$ , then the estimated coefficient  $\hat{\beta}_x$  for  $X$  is related to a conditional odds ratio. Specifically, at the population level

$$\exp(\beta_x) = \frac{P(Y = 1 \mid X = 1, Z_1, \dots, Z_p) / P(Y = 0 \mid X = 1, Z_1, \dots, Z_p)}{P(Y = 1 \mid X = 0, Z_1, \dots, Z_p) / P(Y = 0 \mid X = 0, Z_1, \dots, Z_p)},$$

so  $\exp(\hat{\beta}_x)$  is an estimate of this conditional odds ratio. The interpretation of  $\exp(\hat{\beta}_x)$  is as an estimate of the odds ratio between  $Y$  and  $X$  when the values of  $Z_1, \dots, Z_p$  are held fixed.

➤ <http://logisticregressionanalysis.com/885-logistic-regression-odds-ratio-the-math/>

➤ <https://cran.r-project.org/web/packages/logisticRR/vignettes/logisticRR.html>