

• 方法介绍 •

Cox 回归模型比例风险假定的检验方法研究

北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院医学统计部(100037) 严若华 李 卫[△]

生存分析(survival analysis)是一系列处理“事件发生时间”变量的统计方法总称^[1],常用于研究疾病的发生、转归、痊愈和死亡。Cox 比例风险回归模型(Cox proportional hazards regression model)^[2]作为生存分析中最重要的多因素分析方法之一,被广泛应用于临床随访资料的危险因素筛选及预测。

Cox 回归模型将风险函数表达为基准风险函数与相应协变量函数的乘积,通过描述不同人群在不同时刻的风险,来探索各危险因素对生存的影响。其基本形式为:

$$h(t|X) = h_0(t) \exp(X\beta)$$

通过以上公式可以看出,该模型的参数估计不依赖于基准风险函数的分布类型,即对于不同个体 X_1 和 X_2 其风险比

$$HR = \frac{h(t|X_1)}{h(t|X_2)} = \frac{h_0(t) \exp(X_1\beta)}{h_0(t) \exp(X_2\beta)} = \exp((X_1 - X_2)\beta)$$

与基准风险函数无关,且不随时间 t 发生变化。这就是 Cox 回归模型最基本的比例风险(proportional hazards, PH)假定。此外, Cox 回归模型还要求满足对数线性假定,即协变量与对数风险函数间呈线性^[3]。

Cox 回归模型虽然使生存数据中的多因素分析成为可能,然而,由于它依赖于严格的假定条件,若资料无法满足,则会较大程度地影响结果的解读,甚至导致错误的结论。因此,在统计分析前,对 PH 假定的检验是重要且必要的。目前 Cox 回归模型存在一定滥用现象,多数研究者在使用该方法时忽略了对 PH 假定的检验,影响了结果的真实性和可靠性。本文希望能够对现有的 PH 假定的检验方法进行归纳总结,以提示读者合理使用 Cox 回归模型,选择恰当的方法检验数据的适用性,建立稳定有效的模型。

比例风险(PH)假定的检验方法

目前,检验 Cox 回归模型 PH 假定的方法主要有图示法^[4-5]和假设检验法^[6]两种。图示法包括:(1) Cox & K-M 比较法,(2) 累积风险函数法,(3) Schoenfeld 残差图法;假设检验法包括:(1) 时协变量法,(2) 线性相关检验法,(3) 加权残差 Score 法;(4)

Omnibus 检验法。本文将对上述方法逐一做简要介绍并附优劣分析。

1. 图示法

(1) Cox & K-M 比较法

即比较 Cox 回归模型与其他非参数方法(如 K-M 曲线)估计的生存曲线的形态差异,若二者趋势基本一致,且无交叉,则认为数据满足 PH 假定。该方法最早由 Cox^[2]本人提出,后经 Harrel 和 Lee^[7]等人拓展,可用于计数资料、等级资料和计量资料的分析,其中计量资料需先将变量离散化,再比较各组的 Cox 和 K-M 曲线结果。

该方法巧妙利用了风险函数 $h(t)$ 、累积风险函数 $H(t) = \int_0^t h(u) du$ 和生存函数 $S(t) = \exp(-H(t))$ 之间的关联^[2,8-9],将观察到的“非模型”的生存曲线与预测出的“基于模型”的生存曲线进行对比,简单直观,易于解读。但该方法难以判断 Cox 模型与 K-M 曲线的差异来源于抽样误差还是真实趋势^[7]。Hess^[5]认为,为生存曲线加上置信区间^[9-10]可能会有所帮助,然而置信区间的计算和绘制仍会增加分析的难度,且影响判断的主观性。

(2) 累积风险函数法

即观察:①累积风险函数 $H(t|X)$ 对于时间 t 的趋势图,若比例恒定;②累积风险函数 $H(t|X)$ 对于基准累积风险函数 $H_0(t)$ 的趋势图,若斜率恒定;③对数累积风险函数 $\ln H(t|X)$ 对于时间 t 的趋势图,若相互平行;④对数累积风险函数差异 $\ln H(t|X_1) - \ln H(t|X_2)$ 对于时间 t 的趋势图,若恒为常数。以上四者均可认为数据满足 PH 假定。

对于 Cox 回归模型,下列公式等价:

$$h(t|X) = h_0(t) \exp(X\beta)$$

$$H(t|X) = \int_0^t h(u|X) du = \int_0^t h_0(u) \exp(X\beta) du =$$

$$\int_0^t h_0(u) du \exp(X\beta) = H_0(t) \exp(X\beta)$$

$$\ln H(t|X) = \ln H_0(t) + X\beta$$

因此当 PH 假定成立时,累积风险函数图中不同组间的比值 $H(t|X_1)/H(t|X_2) = \exp((X_1 - X_2)\beta)$ ^[11]、对数累积风险函数图中不同组间的差异 $\ln H(t|X_1) -$

[△]通信作者:李卫, E-mail: liwei@mrbc-nccd.com

$\ln H(t|X_2) = (X_1 - X_2)\beta^{[12]}$ 应为常数,即显示为互成比例或平行^[13-15]。

此外,对于二值变量($X=0,1$),Anderson^[16]等提出可以采用 $H_1(t)$ 对 $H_0(t)$ 图,即 H-H 图来检验 PH 假定。由于 $H_1(t) = H(t|X=1) = H_0(t)e^\beta$,因此 H-H 图应为一 条直线,截距为 0,斜率为 e^β 。此方法同样适用于连续变量和等级变量^[17-18]。

上述方法虽然实现了以一条曲线代替两条曲线来评价数据的适用性,但值得注意的是,在不满足 PH 假定的情况下, $\hat{\beta}$ 并不能靠 $\ln H_1(t)/H_0(t)$ 进行简单估计,因为此时 $\ln H_1(t)/H_0(t) \neq \ln h_1(t)/h_0(t)$ 。故当该值随时间波动较大时,只能得出数据不服从 PH 假定的结论,不能以该值的形状推断 $\beta^{[5]}$ 。

(3) Schoenfeld 残差图法

基于上述方法均与时间变量相关,Schoenfeld^[19]定义了一个不依赖于 t 的偏残差,以检验 Cox 回归模型的 PH 假定。

令 R_i 为 t_i 时刻(即第 i 个个体发生事件时)的风险集,则该个体的 Schoenfeld 残差可表示为 $r_i = X_i - E(X_i|R_i)$,其中

$$E(E_i|R_i) = \frac{\sum_{k \in R_i} X_k \exp(X_k \beta)}{\sum_{k \in R_i} \exp(X_k \beta)}$$

为给定风险集下的条件期望^[20],可由最大偏似然估计(maximum partial likelihood estimate)得到 $\hat{\beta}$ 的代入计算。由于 $\hat{\beta}$ 为 $\sum (X_i - E(X_i|R_i)) = 0$ 的解^[2],可以证明,当 PH 假定满足时, $E r_i = \frac{1}{n} \sum (X_i - E(X_i|R_i)) = 0$,故 r_i 对 t_i 图应在 0 附近波动。

此后,Grambsch 和 Therneau^[21]对 Schoenfeld 残差进行了标度调整,得到加权 Schoenfeld 残差 $r_i^* = \beta + r_i d \cdot S_\beta$,其中 d 为资料中的所有事件数。 r_i^* 的尺度与 $\hat{\beta}$ 一致,即 r_i^* 对 t_i 图在 $\hat{\beta}$ 附近波动,说明数据满足 PH 假定。同时,上述两位学者在另一篇文献^[22]中提到 Score 残差,作为 Schoenfeld 残差的扩展,还可用于更复杂的情况。

然而,Schoenfeld 残差图中的散点趋势难以评价,尤其对于二值变量,图中仅有两条近乎平行的趋势线 $r_1 = 1 - E(1|R_1)$ 和 $r_0 = -E(0|R_0)$,无法了解其波动情况^[5]。LOWESS(locally-weighted scatterplot smoothing) 平滑法^[23-24]及其置信区间的估计^[21]可能会对残差图的可读性起到较大的帮助,并且将实际的 PH 检验结果从随机趋势中分离出来。

2. 假设检验法

(1) 时协变量(time-by-covariate interactions)法

Cox 在建立回归模型时,曾提出一个构造时协变

量的方法来检验 PH 假定^[2],即在模型中加入一个交互作用项 $X \cdot f(t)$,其中 $f(t)$ 为时间函数,使模型扩展为:

$$h(t|X) = h_0(t) \exp(X\beta + Xf(t)\gamma)$$

此时,

$$\ln HR = (X_1 - X_2)(\beta + f(t)\gamma)$$

对 PH 假定的检验即可转化为对 $\gamma=0$ 的检验。

通过计算似然比统计量 $-2\ln L(\hat{\beta}_1)/L(\hat{\beta}_2 + f(t)\hat{\gamma}) \sim \chi^2(1)$,其中 $\hat{\beta}_1$ 为限制 $\gamma=0$ 、 $\hat{\beta}_2$ 为不限制 γ 取值时的最大偏似然估计,比较两种模型拟合优度,进行假设检验。或绘制 $\ln HR$ 对时间 t 的趋势图,称为 LHRF(log hazard ratio function)图^[25-25],观察其水平性及稳定性,也可判断数据是否满足 PH 假定。

此外,该方法对时间函数的选择亦是十分关键的。线性函数($f(t) = a + bt$)、对数函数($f(t) = a + b \ln t$)、指数函数($f(t) = a + b \exp t$)等单调函数在以往的文献中较为常见^[2,10-26],因为固定的参数 a, b 便于计算,且随时间单调增/减的交互项也更易于解读。对非单调时间函数的研究相对少见,Stablein 等^[27]曾考虑使用二次函数($f(t) = at + bt^2$)进行建模,Hess^[5]提出也可采用分段线性函数拟合时间交互项。20 世纪 90 年代初期,非参数模型逐渐被提出并使用,一些研究使用样条函数估计时协变量^[28-30],无需确定时间函数的具体形式,可以避免模型的选择错误导致的结果偏差,提高检验效率。但如何选择合适的节点位置和数量将成为新的问题。

(2) 线性相关检验法

该方法起源于 Schoenfeld^[19]提出的偏残差概念,后经 Harrel 和 Lee^[7]改进,逐渐发展为一种简便的 PH 假定检验方法。其原理主要是:Schoenfeld 残差不依赖于时间变量,因此 Schoenfeld 残差与生存时间的秩次线性无关。此时只需检验相关系数 $\rho=0$ (检验统计量 $\rho \sqrt{(d-2)/(1-\rho^2)} \sim N(0,1)$),即可证明数据满足 PH 假定。

线性相关检验法也同样适用于其他形式的残差,如鞅残差(martingale residual)^[22-31]等。定义 $M_i = \delta_i - H_0(t_i) \exp(X_i \beta)$ 为第 i 个个体的鞅残差,则 M_i 可认为是该个体观察到的事件数与 Cox 回归模型下期望的事件数之差,即资料中存在但未被预测到的部分。在 PH 假定成立的条件下,鞅残差同样具有与时间 t 无关的特性,因此可用于相关性检验;此外,鞅残差还可用于对数线性假定的识别^[32]。

(3) 加权残差 Score 法

此方法类似于上述两种方法的综合。令 $\beta(t) = \beta + f(t)\gamma$ 为时间相关的参数,即

$$h(t|X) = h_0(t) \exp(X\beta(t))$$

则可以证明^[21],上述方程的 Schoenfeld 残差,其期望

约为 $Er_i \approx S_{\beta(t_i)} f(t_i) \gamma$, 对 $\beta(t) = \beta$ 的检验等价于对 Schoenfeld 残差的广义最小二乘检验。

假定 β 未知 $\hat{\beta}$ 为 H_0 成立下的最大偏似然估计, 由广义最小二乘估计可得:

$$\hat{\gamma} = D^{-1} \sum f(t_i) \gamma_i$$

其中

$$D = \sum f(t_i) S_{\beta(t_i)} f(t_i)' - \left(\sum f(t_i) S_{\beta(t_i)} \right) \left(\sum S_{\beta(t_i)} \right)^{-1} \left(\sum f(t_i) S_{\beta(t_i)} \right)'$$

由此可以构造一个自由度为 p 的渐进 χ^2 统计量

$$\left(\sum f(t_i) \gamma_i \right)' D^{-1} \left(\sum f(t_i) \gamma_i \right) \sim \chi^2(p)$$

若能够得出 $\beta(t)$ 与时间无关, 则表明数据满足 PH 假定。

(4) Omnibus 检验法

一些研究者^[7, 14]认为, 检验 Cox 回归模型的 PH 假定, 还可以通过分割生存时间, 即预先将时间按顺序划分为几个互不相交的区间, 在每个区间内分别拟合 Cox 模型, 以比较不同区间内的回归系数是否一致。

假设将时间划分为 q 个区间 $(\tau_0, \tau_1), \dots, (\tau_{q-1}, \tau_q)$, 其中 $\tau_0 = 0, \tau_q = \infty$, 令

$$I_j = \begin{cases} 1, & \tau_{j-1} \leq t < \tau_j \\ 0, & \text{elsewhere} \end{cases}$$

则分段的 Cox 回归模型可表达为

$$h(t|X) = h_0(t) \exp(X(\beta + \sum \zeta_j I_j)),$$

即在第 j 个时间区间上, 回归系数的取值恒为 $\beta + \zeta_j$ ^[33]。

检验 $\zeta = 0$ (检验统计量 $\sum \gamma_{(j)} C_j^{-1} \gamma_{(j)} \sim \chi^2(p(q-1))$) 其中 $\gamma_{(j)} = \sum_{t_i \in (\tau_{j-1}, \tau_j)} \gamma_i C_j = \sum_{t_i \in (\tau_{j-1}, \tau_j)} S_{\gamma_i}$ 或绘制回归系数对 t 的分段线性函数图, 均可对模型的 pH 假定进行验证。

该方法最初由 Moreau 等^[33-34]提出, 后经 O'Quigley 和 Pessione^[35]拓展, 成为时协变量法的一个特例^[15, 23]。此法要求每一区间内的事件数均衡可比, 且不能太少。针对如何确定区间分割点的位置和数量, 曾被广泛探讨, 一些作者^[25, 35]认为选择事件发生时间的分位点是合适的, 但该考虑受到删失机制的影响, 若生存数据不满足随机删失, 则难以给出令人信服的结论; 同时区间的数量也依赖于样本量的大小和生存时间的分布。有作者提出, 可以采用事后分析来确定分割点^[5], 但这样的做法必然会导致统计效率的下降, 影响结果的可信度。

讨 论

比例风险假定作为 Cox 回归模型非常重要的应用条件之一, 应成为模型建立的基本前提。目前, 国际上已有一些研究在进行生存分析时提到了 PH 假定的

检验^[36-38]。然而, 绝大多数使用 Cox 回归模型的文章中, 仍然缺乏对该假定的考虑。截至 2015 年 7 月, 在 Pubmed 中搜索 “Cox regression”, 共析出文献 24167 篇, 但其中同时提到 “proportional hazards assumption” 的文献仅有 29 篇, 占 0.12%; 即便放宽搜索条件, 在提到 “Cox” 的 121342 篇文献中, 也仅有 413 篇 (0.34%) 提到了 “assumption”, 可见在使用 Cox 回归模型时, 大多数作者对其假定的检验并不关心。另一方面, 在 29 篇提及比例风险假定的文章中, 探讨方法学的文章达 16 篇之多, 仅 13 篇临床研究在建立 Cox 回归模型时考虑了 PH 假定的适用性, 其中 8 篇得到不符合 PH 假定的结论, 并依此对模型进行了调整, 4 篇认为变量符合 PH 假定, 还有 1 篇对 PH 假定进行了提及, 但未进行检验。研究者对于 PH 假定的重视程度还有待提高, 目前尚无公认的检验方法, 也给 PH 假定的推广造成了困难。

本文对目前常见的 PH 假定检验方法进行了总结, 其中不乏一些简单直观的方法, 便于使用。本文希望通过描述, 让更多人对 PH 假定有更深入的理解, 使之日后纳入 Cox 回归模型的评价成为可能。

本文将检验 PH 假定的方法分为图示法和假设检验法两种。其中图示法具有清晰、实用等特点, 无需复杂的计算, 当发现数据可能不满足 PH 假定时, 还可以指导恰当的检验统计量的选择。图示法除了上文中提到的三种外, 尚有 UCP (updated covariate percentile) 图^[25]、Aalen 图^[39-41]、Arjas 图^[42]等, 由于计算过程相对繁琐, 且无相应的软件模块可以直接绘制, 故在此不做赘述。

相比于图示法, 很大程度上依赖于研究者的主观判断, 假设检验法可以更加客观准确地给出令人信服的结论。本文探讨了四种较为常见的假设检验方法, Nicholas^[6]的模拟研究表明, 时协变量法、线性相关检验法和加权残差 Score 法在检验 PH 假定时均有较高的准确率; 其他可行的检验方法还包括: 广义矩检验^[43]、线性秩检验^[44]、Score 检验^[22, 45]。假设检验法虽然更为正式可靠, 但检验结果受到样本量的影响, 当样本量较小时, 检验的灵敏度降低, 样本量过大时, 又可能因为概率原因拒绝原本成立的假设。因此图示法在已有的研究中更受欢迎, 一般只需判断既定模型近似满足 PH 假定即可。各方法的优劣分析见表 1。

由表 1 可知, 各方法特点不同, 适应于不同条件下的应用。在探索性分析阶段, 建议采用 Cox & K-M 比较法或累积风险函数法进行简单的比例风险描述, 若符合 PH 假定, 即可直接建模; 当发现数据偏离 PH 假定时, 再考虑计算 Schoenfeld 残差进行绘图或检验, 以便为改进 Cox 回归模型提供帮助。

表 1 比例风险检验方法的优劣分析

方法	优点	缺点
Cox & K-M 比较法	清晰直观, 计算简便	难以判断曲线间的差异来源于抽样误差还是真实趋势, 分析定量资料时需分割协变量
累积风险函数法	清晰直观, 计算简便	当数据不满足 PH 假定时, 无法提供修正模型的建议, 分析定量资料时需分割协变量
Schoenfeld 残差图法	清晰直观, 计算简便 提供协变量的时间依赖性信息, 有助于修正模型 无需分割协变量	散点的趋势难以评价
时协变量法	结果明确, 易于解读 可配合 LHRF 图 给出风险比函数的非参数估计 无需分割时间	依赖于时间函数的选择 受样本量大小的影响
线性相关检验法	结果明确, 易于解读 适用于多种与时间变量无关的残差 无需分割时间	受样本量大小的影响
加权残差 Score 法	结果明确, 易于解读 无需分割时间	计算相对复杂 依赖于时间函数的选择 受样本量大小的影响
Omnibus 检验法	结果明确, 易于解读	需分割时间, 且结果依赖于分割点的选取 受样本量大小的影响 检验效能略低于其他三种假设检验方法

参 考 文 献

- [1] Langova K. Survival analysis for clinical studies. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2008, 152: 303-307.
- [2] Cox DR. Regression models and life-tables(with discussion) . Journal of the Royal Statistical Society ,Series B: Methodology ,1972 ,34: 187-220.
- [3] Anderson PK. Statistical models based on counting processes. Berlin: Springer-Verlag ,1993.
- [4] Hess KR. Graphical methods for assessing violations of the proportional hazards assumption in Cox regression. Statistics in medicine , 1995 ,14: 1707-1723.
- [5] 余红梅, 何大卫. 检查 Cox 模型比例风险假定的几种图示法. 中国卫生统计 2000 ,17: 215-218.
- [6] Nicholas HN. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional hazards assumption of Cox's model. Statistics in Medicine ,1997 ,16: 611-626.
- [7] Harrel FE, Lee KL. Verifying assumptions of the Cox proportional hazards model. Proceedings of the Eleventh Annual SAS Users Group International Conference ,1986: 823-828.
- [8] Breslow NE. Covariance analysis of censored survival data. Biometrics ,1974 ,30: 88-89.
- [9] Link CL. Confidence intervals for the survival function using Cox's proportional-hazard model with covariates. Biometrics ,1984 ,40: 601-609.
- [10] Kalbfleisch JD, Prentice RL. The Statistical analysis of failure time data. New York: Wiley ,1980.
- [11] Muenz LR. Comparing survival distributions: a review for nonstatisticians II. Cancer Investigation ,1983 ,1: 537-545.
- [12] Schumacher M. Two-sample tests of Cramer-von Mises and Kolmogorov-Smirnov-type for randomly censored data. International Statistical Review ,1984 ,52: 263-281.
- [13] Lagakos SW. The graphical evaluation of explanatory variables in proportional hazard regression models. Biometrika ,1981 ,68: 93-98.
- [14] Kay R. Goodness of fit methods for the proportional hazards regression model: a review. Revue Epidemiol Sante Publique ,1984 ,32: 185-198.
- [15] Gray RJ. Some diagnostic methods for Cox regression models through hazard smoothing. Biometrics ,1990 ,46: 93-102.
- [16] Andersen PK. Testing goodness of fit of Cox's regression and life model. Biometrics ,1982 ,38: 67-77.
- [17] Wei LJ. Testing goodness of fit for proportional hazards model with censored observations. Journal of the American Statistical Association ,1984 ,79: 649-652.
- [18] Gill RD, Schumacher M. A simple test of the proportional hazards assumption. Biometrika ,1987 ,74: 289-300.
- [19] Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. Biometrika ,1982 ,69: 239-241.
- [20] Cox DR. Partial likelihood. Biometrika ,1975 ,62: 269-276.
- [21] Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazard tests and diagnostics based on weighted residuals. Biometrika ,1994 ,81: 515-526.
- [22] Therneau TM, Grambsch PM. Martingale-based residuals for survival models. Biometrika ,1990 ,77: 147-160.
- [23] Pettitt AN, Daud IB. Investigating time dependence in Cox's proportional hazards model. Applied Statistics ,1990 ,39: 313-329.
- [24] Cleveland WS. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots. Journal of the American Statistical Association ,1979 ,74: 829-836.
- [25] Thaler HT. Nonparametric estimation of the hazard ratio. Journal of the American Statistical Association ,1984 ,79: 290-293.
- [26] Anderson JA, Senthilselvan A. A two-step regression model for hazard functions. Applied Statistics ,1982 ,31: 44-51.
- [27] Stablein DM, Carter WH, Novak JW. Analysis of survival data with nonproportional hazard functions. Controlled Clinical Trials ,1981 ,2: 149-159.
- [28] Gray RJ. Flexible methods for analyzing survival data using splines , with applications to breast cancer prognosis. Journal of the American Statistical Association ,1992 ,87: 942-951.
- [29] Hess KR. Assessing time-by-covariate interactions in proportional hazards regression model using cubic spline functions. Statistics in Medicine ,1994 ,13: 1045-1062.

- [30] Heinzl H ,Kaider A ,Zlabrigr G. Assessing interactions binary time-dependent covariates with time in Cox proportional hazards regression models using cubic spline functions. *Statistics in medicine*. 1996 ,15: 2589-2601.
- [31] Kay R. Proportional hazards regression models and the analysis of censored survival data. *Applied Statistics* ,1977 ,26: 227-237.
- [32] Marzec L ,Marzec P. Generalized martingale-residual processes for goodness-of-fit inference in Cox's type regression models. *The Annals of Statistics* ,1997 ,25: 683-714.
- [33] Moreau T ,O'Quigley J ,Mesbah M. A global goodness-of-fit statistic for the proportional hazards model. *Applied Statistics* ,1985 ,34: 212-218.
- [34] Moreau T ,O'Quigley J ,Lellouch J. On D Schoenfeld's approach for testing the proportional hazards assumption. *Biometrics* ,1986 ,73: 513-515.
- [35] O'Quigley J ,Pessione F. Score tests for homogeneity of regression effect in the proportional hazards model. *Biometrics* ,1989 ,45: 135-144.
- [36] Santori G ,Fontana I ,Bertocchi M ,et al. Application and validation of Cox regression models in a single-center series of double kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2010 ,42: 1098-1103.
- [37] Abadi A ,Saadat S ,Yavari P ,et al. Comparison of Aalen's additive and Cox proportional hazards models for breast cancer survival: analysis of population-based data from British Columbia ,Canada. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011 ,12: 3113-3116.
- [38] Abadi A ,Yavari P ,Dehghani-Arani M ,et al. Cox models survival analysis based on breast cancer treatments. *Iran J Cancer Prev* 2014 ,7: 124-129.
- [39] Aalen OO. Interaction between life history events. *Nonparametric analysis for prospective and retrospective data in the presence of censoring*. *Scandinavian Journal of Statistics* ,1980 ,7: 161-171.
- [40] Mau J. On a graphical method for the detection of time-dependent effects of covariates in survival data. *Applied Statistics* ,1986 ,35: 245-255.
- [41] Henderson R ,Milner A. Aalen plots under proportional hazards. *Applied Statistics* ,1991 ,40: 401-409.
- [42] Arjas E. A graphical method for assessing goodness of fit in Cox's proportional hazards model. *Journal of the American Statistical Association* ,1988 ,83: 204-212.
- [43] Horowitz JL ,Neulmann GR. A generalized moments specification test of the proportional hazards model. *Journal of the American Statistical Association* ,1992 ,87: 234-240.
- [44] Chappell R. A note on linear rank test and Gill and Schumacher's tests of proportionality. *Biometrika* ,1992 ,79: 199-201.
- [45] Lin DY ,Wei LJ ,Ying Z. Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals. *Biometrika* ,1993 ,80: 557-572.

(责任编辑: 郭海强)

(上接第 344 页)

SAS 程序:

```
proc IML;
start CMMP( a ,index ,x ,mdiff ,sitaw ,sitab ,side ,power);
/* index 为指示变量 ,index = 1 时表示求群对子数量 ,
此时 x 需输入群样本量; index = 2 时表示求群样本量 ,
此时 x 需输入群对子数 */
error = 0; if( a > 1 | a < 0 ) | ( index^ = 1 & index^ = 2 ) | ( x
< = 0 ) | ( sitaw < = 0 ) | ( sitab < = 0 ) | ( side^ = 1 &
side^ = 2 ) | ( power > 100 | power < 1 ) then error = 1; if
error = 1 then stop;
if( side = 1 ) then a_t = a; if( side = 2 ) then a_t = a/2; y
= 1; do until( pw > = power ) ; y = y + 1;
if( index = 1 ) then do; N = x; k = y; vd = sqrt( 2#( sitaw /
```

```
N + sitab ) ) ; end;
if( index = 2 ) then do; k = x; N = y; vd = sqrt( 2#( sitaw /
N + sitab ) ) ; end;
pw = 100#CDF( 'NORMAL' , ( abs( mdiff ) #sqrt( k ) ) /
vd-probit( 1-a_t ) ) ; end; pw = round( pw , 0.001 ) ;
print a [label = "a" ] side [label = "1 or 2 sided test" ]
mdiff [label = " | μ1 - μ2 | " ] sitaw [label = "σ2w" ]
sitab [label = "σ2b" ] k [label = "k" ] N [label = "N" ]
pw [label = "Power( % ) " ] ;
finish CMMP;
run CMMP( 0.05 , 1 , 38 , 0.9 , 3.883 , 0.31 , 2 , 80 ) ; /*
例 7-3* / quit;
```

(责任编辑: 邓 妍)