

Cox模型在脑血管病远期生存分析中的应用

衡阳医学院* 蔡亚平 上海医科大学指导者 俞顺章 黄敬亨

提要 对885例自然人群中的脑血管病残存病例的远期生存研究表明, 3年、5年及8年生存率分别为86.98%、75.70%和64.26%。明显低于该区一般人群生存率水平。经Cox模型分析结果提示, 本病复发、高血压和年龄为影响本组脑血管病患者远期生存的危险因素, 相对危险度分别为3.29、2.17和1.65。

关键词 脑血管病 Cox比例危险回归模型

本文以上海市卢湾区1983年普查发现的脑血管病存活病例为对象, 作随访研究, 以探讨脑血管病的远期生存情况及其影响因素。

对象和方法

一、病例选择: 全部病例为上海市卢湾区1983年普查发现的存活病例, 发病时间为1980

年1月1日至1983年6月30日, 共1069例。均系上海医科大学华山医院神经科医生根据世界卫生组织脑血管病分类诊断标准作出诊断。除因外迁、随子女居住等原因失访184例外, 其余均被登门随访调查。患者疾病类型、年龄及性别分布见表1。

二、随访内容及时间: 对所有患者均调查

表1

885例脑血管病患者的年龄、性别分布

年龄 (岁)	脑血栓形成		脑 栓 塞		脑 出 血		蛛网膜下腔出血		TIA		合 计	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
<40	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0
40~	11	5	0	2	3	8	0	0	1	3	15	18
50~	64	62	2	5	17	25	3	3	1	3	87	98
60~	169	143	4	6	32	31	8	8	1	3	214	191
70~	97	91	4	3	15	19	0	3	0	5	116	121
80~	7	10	0	0	2	1	0	0	1	1	10	12
合计	349	311	11	16	69	84	12	14	4	15	445	440

目前生存情况及死亡原因。并应用2/9典型抽样方法, 从九个街道中抽取两个街道, 共256例患者。采用统一表格作进一步详细调查, 以探讨影响患者生存的因素。对已死亡者, 询问其配偶、子女、邻居、里弄卫生站医务人员或其他知情者。间隔一定时间后抽查, 以保证资料的可靠性。随访时间以发病日期为起点, 1988年6月30日为终点, 共随访5~8.5年。

三、判断标准: ①死亡: 死于本病或其合并症者, 如褥疮、呼吸道感染等, 为死亡病例; 死于其他原因者, 如肿瘤、心脏疾病、意外事故等均列为截尾病例。②复发: 出院后或急性期过后又发生另一次急性脑血管病者为复发。

四、统计分析方法: 在IBM/PC机上, 利

* 衡阳, 邮政编码 421001

$$RR = \exp [\beta' (x - x^*)]$$

用寿命表法分析各期的生存率^[1]。并以该区1982年的人口及死亡资料为标准，计算期望生存率^[2]。最后运用Cox比例危险回归模型(Cox's proportional hazards regression model)分析影响患者生存的因素^[3]。表2为可疑影响因素数量化一览表。

结 果

表2 可疑影响因素数量化一览表

变 量	数量化内容	数量化编码
年 龄	年 份	年 份
性 别	男 与 女	1 和 0
保健类别	自费与公费	1 和 0
疾病类型	出血性与缺血性	1 和 0
昏 迷	有 与 无	1 和 0
运动障碍	有 与 无	1 和 0
高 血 压	有 与 无	1 和 0
心 脏 病	有 与 无	1 和 0
糖 尿 病	有 与 无	1 和 0
复 发	有 与 无	1 和 0

一、生存率：885例患者中，共死亡306例(34.58%)，其中死于本病263例(29.72%)。应用寿命表法分析，本组脑血管病患者1年、3年、5年和8年生存率分别为96.83%、86.98%、75.70%和64.26%。而期望生存率分别为97.35%、91.65%、85.36%和75.08%。年限越长，两者差异越大。

二、影响生存率因素：首先将各因素逐个引入模型，观察单一因素对生存率的影响。然后将全部因素引入模型，应用后退法将不显著的因素逐个剔除，直至模型中因素全部显著为止。经用Wald检验，无论是单因素或多因素Cox模型分析，均可见本病复发。高血压及年龄是影响本组脑血管病患者远期生存的危险因素，其相对危险度分别为3.29、2.17和1.65。见表3~5。

Cox模型的基本结构是：

$$h(t, x) = h_0(t) \exp(\beta'x)$$

式中： $h(t, x)$ 表示t时刻某研究个体的“失效危险度”，若研究对象的结局为死亡，亦称“瞬时死亡率”；t指生存时间； $X = (X_1, X_2, \dots, X_{p-1}, X_p)$ 表示可能与结局(如生存)有关的个体特征构成的协变量向量； $h_0(t)$ 为 $X=0$ 时的基准危险度； $\beta' = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_{p-1}, \beta_p)$ 为模型的回归系数向量，是一组未知参数； $\exp(\beta'x)$ 为比例危险常数。

借用似然原理可较方便的作参数 β' 的估计，取自然对数后得：

$$\ln L = \sum_{i=1}^d [\beta'x_i - \ln \sum_{j \in R_i} \exp(\beta'x_j)]$$

式中： R_i 表示i时刻的暴露人群， $j \in R_i$ 指j为 R_i 中的某一个体， $\sum_{j \in R_i}$ 指对 R_i 中的每一个体求和。

完成模型参数估计和显著性检验后可进一步计算相对危险度等。

表3 单因素Cox模型分析结果

变 量	$\beta \pm S.E.$	RR	Z值
复 发	1.14484 ± 0.40608	3.14	2.82**
高 血 压	0.82660 ± 0.35151	2.29	2.35*
年 龄	0.47949 ± 0.17573	1.62	2.73**
性 别	-0.04110 ± 0.04478	1.00	0.92
保健类别	-0.07828 ± 0.25603	0.92	0.31
疾病类型	0.36275 ± 0.34825	1.44	1.04
昏 迷	0.11183 ± 0.31778	1.12	0.35
运动障碍	0.20285 ± 0.28892	1.22	0.70
心 脏 病	-0.11675 ± 0.26374	0.89	0.44
糖 尿 病	0.16457 ± 0.31664	1.18	0.52

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

1972年，Cox DR提出了比例危险模型^[3]，从而为生存分析提供了一种新的统计方法。该模型能在诸多因素共存条件下，分析每一因素对生存的影响；并能充分利用“截尾数据”

表4 多因素Cox模型分析结果(模型1)

变 量	$\beta \pm S.E.$	RR	Z值
年 龄	0.60651 \pm 0.19190	1.83	3.16**
高 血 压	0.84085 \pm 0.34916	2.32	2.41*
复 发	0.99199 \pm 0.41599	2.70	2.38*
疾病类型	0.65899 \pm 0.36591	1.93	1.78
昏 迷	0.30415 \pm 0.32672	1.36	0.93

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表5 多因素Cox模型分析结果(模型2)

变 量	$\beta \pm S.E.$	RR	Z值
年 龄	0.50126 \pm 0.18224	1.65	2.75**
高血压	0.77252 \pm 0.35934	2.17	2.14*
复 发	1.19180 \pm 0.40890	3.29	2.91**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

的信息。近年来,国外已有学者应用于脑血管病的生存研究^[4,5]。Viitanen等报告,入院时昏迷是影响生存率的最重要危险因素,其次是年龄、心脏病、糖尿病和男性患者^[6]。另有报道,高血压能使脑血管病患者的5年生存率从85%下降到51%^[7]。但亦有研究表明,一些脑血管病的危险因素,如种族、性别、糖尿病及高血压并不影响脑血管病患者的生存^[5]。本文Cox模型分析的最终结果是:本病复发、高血压及年龄是影响脑血管病远期生存的危险因素,而昏迷、心脏病、糖尿病及疾病类型等的作用无显著性意义。

年龄作为危险因素之一,可能与一些能引起死亡的继发性因素有关。如年龄越大,死于肺部感染的可能性越大。同时,机体的老化亦影响了受损功能的恢复。而昏迷未被选入模型,则主要是我们的观察对象未包括急性期患者。大量的流行病学资料表明,高血压是脑血管病最重要的危险因素^[8],也是本病复发的重要原因^[9]。美国Rochester,脑血管病1年复发率为10%,5年复发率为20%^[10]。我国此率亦较高。因此,积极治疗高血压,预防本病复发,对于提高脑血管病患者的远期生存率,延长其寿命,有着极其重要的意义。

Use of Cox's Model in Long-term Survival Analysis of Cerebrovascular Disease Cai Yaping, et al., Hengyang Medical College, Hunan

A long-term survival study on 885 cases of cerebrovascular disease was carried out. The results showed that after follow-up for 3, 5, and 8 years, the survival rates were 86.98%, 75.70% and 64.26% respectively, and all were lower obviously than that of the general population in the same district. The results of Cox's model analysis showed that recurrence, hypertension and age were the risk factors influencing the long-term survival of cerebrovascular disease, and the relative risks were 3.29, 2.17 and 1.65 respectively.

Key words Cerebrovascular disease Survival analysis Cox's proportional hazards regression model

参 考 文 献

1. 杨建伯, 凌瑞珠. 病例随访资料分析的寿命表法. 中国医学百科全书医学统计分册上海科学技术出版社 1985 P.210~213.
2. 张作风, 俞顺章. 相对生存率在宫颈癌普查效果评价中的应用. 中国卫生统计 1988, 5: 1~8.
3. Cox DR. Regression models and life tables. I R Stat Soc B 1972; 34: 187~220.
4. Bonita R, et al. Predicting survival after stroke: a three-year follow-up. Stroke 1988; 19: 669~673.
5. Howard G, et al. Community Hospital-Based Stroke Programs; North Carolina, Oregon, New York. Factors influencing survival after stroke: proportional hazards analysis of 4219 patients. Stroke 1986; 17: 294~299.
6. Viitanen M, et al. Determinants of long-term mortality after stroke. Acta Med Scand 1987; 221: 349~356.
7. Sacco RL, et al. Survival and recurrence following stroke the Framingham Study. Stroke 1982; 13: 290~295.
8. Dyken ML, et al. Risk factor in stroke a statement for physicians by the subcommittee on risk factors and stroke of the stroke coun-

cil.Stroke 1984; 15: 1105~1111.
 9.Goldberg G, et al. Secondary prevention in stroke: a primary rehabilitation concern. Arch Phys Med Rehabil 1986; 69: 32~40.
 10.Matsumoto N, et al. Natural history of

stroke in Rochester, Minnesota, 1955 through 1969; an extension of a Previous study, 1945 through 1954. Stroke 1973; 4: 20~29.

(1989年12月27日收稿, 1991年4月17日修回)

用聚合酶链反应鉴定立克次体

中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所* 张远富 赵晶 匡平平 郝岩鹏 毕德增 范明远
 军事医学科学院微生物流行病研究所 李银太 杨瑞馥 王津 林万明

病原性立克次体属分为三群:斑疹伤寒群、斑点热群、恙虫病群。对立克次体的鉴定一直采用血清学方法,近年来,用DNA聚合酶链反应(PCR)来检查、鉴定病原体是一种先进的方法。我们用DNA聚合酶链反应(PCR)对立克次体进行了检定。在检查中,使用了二对寡核苷酸(引物)。第一对引物(引物1、2)是根据编码立氏立克次体(落矶山斑点热病原体)17-KDa蛋白抗原基因的核苷酸序列合成的(引物1: G C T C T T G C A A C T T C T A T G T T; 引物2: G C G G T T G G A C T G C T T G T T A C)。第二对引物是根据编码普

氏立克次体表面蛋白抗原基因核苷酸序列选择的(引物3: G G A A T T C A T G G G T G C T G C T A T G; 引物4: T A T T G A T C C T A G C C C G C T)。第一对引物能使北亚蜱传斑点热及斑疹伤寒立克次体扩增出432碱基长度的片断;而不能扩增恙虫病及Q热立克次体。第二对引物只能使普氏立克次体扩增出长度为433碱基的片断,而不能扩增北亚蜱传斑点热恙虫病Q热和莫氏立克次体。

* 北京, 邮政编码 102206

胃炎、胃溃疡幽门螺旋菌感染流行因素的主要成分分析

哲盟卫生防疫站* 韩淑英 王富昌 张丽娟 李建彩 佟伟军 白永山
 内蒙古蒙医学院 赵宏林 张文全 王凤春

幽门螺旋菌(Helicobacter.Pylori, HP)及其与胃炎、消化性溃疡等疾病的关系,已引起世界范围的重视。为探讨HP感染的流行因素,以便为今后开展HP感染的防治工作提供参考依据,我们对哲盟地区HP感染情况进行了流行病学调查,对其流行因素进行了多元统计分析。对象为1990年4月至1991年4月在内蒙古蒙医学院附属医院经胃镜诊断为胃炎、胃溃疡的患者。HP检查方法为涂片染色镜检和快速尿素酶试验。采用专门设计的调查表,调查内容有:一般情况、民族、吸烟、饮酒、经济收入、饮食习惯、饮水情况、接触牲畜史、家庭成员胃病史和病程年限等。采用单因素和多因素相结合的方法,结果在599例病人中,胃

炎481例,胃溃疡118例,HP阳性323例,阳性率53.92%。圆形分布法分析其季节分布,结果显示HP阳性率以7、8月份为最高($\alpha=204.5^\circ$, $S=88.87^\circ$, $P<0.01$)。用逐步回归分析法筛选出的重要因素为蒙古族、家庭成员有胃病史和接触牲畜。用主成分分析法对HP流行因素进行了分析。结果发现常饮生水、喜吃辣食、蒙古族、年龄、家庭成员有胃病史、吸烟、接触牲畜、性别及吃生菜9个因素可能是HP流行的重要因素。并对HP感染的可能传染源和传播途径进行了探讨。认为HP感染可能是人畜共患病之一。

* 邮政编码 028000