

· 问题探讨 ·

## 配比病例对照研究可以控制混淆因素吗?

天津医学院流行病学教研室\* 武光林

配比病例对照研究得到越来越广泛的应用。配比的目的一般有两个,一是可以控制混淆因素,提高研究结果的真实性;二是可以提高研究效率,减少研究样本数,提高研究结果的精确度[1,2]。但是,Rothman在《现代流行病学》(1986)一书中用实例说明,在配比病例对照研究中“配比引起混淆,而非排除混淆”,提出了进行配比病例对照研究目的不是防止混淆,而在于它能提高效率的观点[3]。那么,在配比病例对照研究中可否引起混淆,配比能否控制混淆因素?是一个需要深入讨论的问题。

混淆因素有两个重要特征。一是与所研究的疾病有关,二是与所研究的暴露有关。由于混淆因素(C)同疾病(D)和暴露(E)二者的关系,歪曲了暴露与疾病(E-D)之间的真正关系。这就是我们通常所说的混淆作用。因此,为了研究E-D之间的真正关系,必须控制混淆因素。控制混淆因素的基本原理就是使其在同等条件下比较E-D之间的关系。应用分层分析方法控制混淆因素就是根据这一原理。在病例对照研究中,按C的不同水平分层,在每个层次上无论是病例和对照,还是暴露和非暴露均在C的同一水平上进行比较。这就保证了E-D在C的同等条件上进行比较。如果把暴露作为二分变量,暴露(E<sup>+</sup>)和非暴露(E<sup>-</sup>),按混淆因素分为两个层次(C<sup>+</sup>, C<sup>-</sup>),那么可以形成下面两个2×2表。很显然,每个2×2表在C的条件上是一致的。在这种情况下进行E-D比较,就控制了C的混淆作用。

	C <sup>-</sup>		C <sup>+</sup>	
	E <sup>+</sup>	E <sup>-</sup>	E <sup>+</sup>	E <sup>-</sup>
病例	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>
对照	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>

用配比方法控制混淆因素,就是利用了分层方法控制混淆因素的基本原理。实际上每个配比组即是按混淆因素某一水平分层的一个2×2表,只不过一个2×2表是由1个病例和1个对照(配对)或1个病例和几个对照(1:R配比)形成的。所以,配比是一种更精细的分层方式。如按C配比,那么每个配比组在C的条件上是一致的。这样,按配比组比较E-D关系,就控制了混淆因素。实际上不少可以用于分层的分析方法如Mantel-Haenszel 检验方法,可以应用于配比研究,就是利用了这一原理[4]。

那么, Rothman为什么会作出配比病例对照研究会引起混淆的结论呢?我们利用Rothman所提供的实例进行分析。

Rothman在一个假定的200万人的人群中分析暴露与疾病的关系,假设暴露的相对危险度(RR)为10。性别是暴露与疾病关系的混淆因素,若不控制混淆因素,粗相对危险度为32.9。如果对该人群抽样10%进行配比随访研究,暴露队列与非暴露队列按性别配比。若按非配比分析,分别按男性、女性以及二者的合并资料分析,相对危险度均为10(表1)。

表1 按性别配比的一年随访研究非配比分析结果

	男		女		合计	
	暴露	非暴露	暴露	非暴露	暴露	非暴露
病例	450	45	10	1	460	46
合计	90 000	90 000	10 000	10 000	100 000	100 000
	$\widehat{RR}=10$		$\widehat{RR}=10$		粗 $\widehat{RR}=10$	

\* 邮政编码 300070

显然，配比随访研究资料按非配比分析，即使利用合并资料进行粗相对危险度分析，仍能控制配比因素的混淆作用。

如果在同一人群进行病例对照研究，利用在一年随访研究中发生的4 740例全部病例，并按照性别配比，在该人群中抽取4 740例对照。发现按性别分层后，无

论男性和女性相对危险度近似值比数比(odds ratio, OR)均为10，但应用二者的合并资料进行非配比分析(即粗比数比)，结果却转变为5(表2)。这表明，利用配比病例对照研究进行非配比分析并不能控制混淆因素，还可能引起新的混淆，对暴露与疾病关系的真实性变得更难预测。

表2 按性别配比病例对照研究非配比分析结果

	男			女			合计		
	暴露	非暴露	合计	暴露	非暴露	合计	暴露	非暴露	合计
病例	4 500	50	4 550	100	90	190	4 600	140	4 740
对照	4 095	455	4 550	19	171	190	4 114	626	4 740
	$\widehat{OR}=10$			$\widehat{OR}=10$			粗 $\widehat{OR}=5$		

出现这种情况的原因是什么呢？上例由于按性别配比，每个配比组在性别上是可比的。如果按配比分析，可以控制性别的混淆作用。但是，如果打破原来的对子进行非配比病例对照研究分析，由于混淆因素同疾病和暴露的关系，无论病例组和对照，还是暴露组和非暴露组，都会造成性别分布的不平衡。这就在暴露与疾病关系上产生新的混淆作用。表2的资料尽管是按性别配比的病例对照研究资料，但由于作者采用了非配比病例对照研究的分析方法，已经打破了原来的对子，使性别成了新的混淆因素。按男性和女性分成两个2个2×2表，相当于按性别分层的两个亚组，计算的相对危险度相当于分层分析的相对危险度。而合计相当于二组的合并资料，相对危险度相当于未按性别分层分析的粗相对危险度。这就是表2合并资料未控制混淆因素反而引起新的混淆的原因。至于按照表2计算的暴露相对危险度(5)不同于源人群计算的粗相对危险度(32.9)，是由于按性别配比抽样的性别比例不同于源人群的性别比例造成的。

如果我们按原来的配比设计进行配比分析，这种结果是不会出现的。若按配对分析，每个2×2表会出现病例对照均暴露(++)、仅有病例暴露(+-)、仅有对照暴露(-+)和二者均不暴露(--)四种情况(表3)。

表3 配对病例对照研究一般形式

病 例	对 照		合 计
	暴露	非暴露	
暴 露	a	b	$n_1$
非暴露	c	d	$n_0$
合 计	$m_1$	$m_0$	n

计算相对危险度近似估计值OR的公式为

$$\widehat{OR} = \frac{b}{c}$$

如果男性组与女性组OR均等于10，表2可能会出现表4的形式。很显然，按配比分析，合并资料与按性

表4 按性别配比的病例对照研究分析

病 例	男			女			合计		
	对 照		合 计	对 照		合 计	对 照		合 计
	暴露	非暴露		暴露	非暴露		暴露	非暴露	
暴 露	4 140	410	4 550	170	20	190	4 310	430	4 470
非暴露	41	4 509	4 550	2	188	190	43	4 697	4 740
	$\widehat{OR}=10$			$\widehat{OR}=10$			$\widehat{OR}=10$		

别分层分析结果是一致的。所以，按配比分析控制了性别的混淆作用。

上述结果并非巧合，它是根据等比性质定理，由下面的关系式得出的：

$$\frac{b_1}{c_1} = \frac{b_2}{c_2} = \frac{b_1+b_2}{c_1+c_2}$$

那么，读者会问，为什么配比病例对照研究按非配比分析不能控制混淆因素，而队列研究则可以呢？这是由于两种研究计算相对危险度的方法不同造成的。队列研究计算相对危险度是暴露组发病率与非暴露组发病率之比计算的。由于配对的关系，暴露组与非暴露组的人数相同，所以暴露组与非暴露组率比为二者发病人数之比。若男性暴露组和非暴露组发病人数分别为 $a_1$ 和 $c_1$ ，女性暴露组和非暴露组发病人数分别为 $a_2$ 和 $c_2$ 。由于男性组和女性组相对危险度相等，表1的资料可以表示为

$$\frac{450}{45} = \frac{10}{1} = \frac{450+10}{45+1} = 10$$

可以用关系式表示为

$$\frac{a_1}{c_1} = \frac{a_2}{c_2} = \frac{a_1+a_2}{c_1+c_2}$$

所以，配比队列研究按非配比的合并资料计算相同危险度不引起混淆作用。病例对照研究则不同，相对危险度是利用比数比OR计算的：

$$\widehat{OR} = ad/bc$$

若按照前面两个暴露水平分层的方块图符号所示，虽然两个层次的OR值相等，但和合并资料的OR值并不相等：

$$\frac{a_1d_1}{b_1c_1} = \frac{a_2d_2}{b_2c_2} \neq \frac{(a_1+a_2)(d_1+d_2)}{(b_1+b_2)(c_1+c_2)}$$

由表2的资料计算 $(4500 \times 455) / (50 \times 4095) = (100 \times 171) / (90 \times 19) = 10$ ，但 $(4500+100)(455 \times 171) / (50+90)(4095+19) = 5$ 。这就是配比病例对照研究资料如果不按照配比病例对照研究分析就不能控制混淆因素数学上的原因。

在这里我们针对“配比可以引起混淆”引起一些人对配比病例对照研究价值的误解，特别强调了通过配比的方法可以控制混淆因素的原理。然而，如果我们认识了配比可以控制混淆因素的真正价值之后，反过来

再强调一下 Rothman提出的论点是有意义的。

我们强调了配比病例对照研究可以控制混淆因素是建立在必须按原来的配比设计进行分析的基础上。如果我们对配比研究应用非配比方法进行分析，对于实验研究和队列研究来说，可以控制配比因素的混淆作用。但对于病例对照研究来说，就会象Rothman所说的那样，配比不仅不能控制混淆，反而会引起混淆，这是由于按照混淆变量配比抽样引起的。在一般情况下，对于配比病例对照研究进行非配比分析，所产生的混淆方向一般倾向于效应的无效值。如表2的资料，OR由10转变为5。这说明Rothman的“配比引起混淆”的论点是正确的。然而，配比病例对照研究能否控制混淆关键在于采用什么分析方法。如果我们在分配中打破了原来的配比组，原来按照混淆因素配比的变量就会产生新的混淆。在这种情况下，为了控制原来的配比变量的混淆作用，就必须应用按照配比变量分层的分析方法。当然，如果我们手中没有适当的配比分析方法，这不失为是一种补救方法。然而，这就失去配比设计控制混淆因素的意义。实际上，现在从一般分析方法到多变量分析方法，有一整套配比病例对照研究分析方法。因此，我们应该遵从的原则是，在设计中按混淆变量配比的变量应该在分析中体现出来，也就是说，在配比病例对照研究中，我们应该按照原来配比设计应用配比的分析方法。如果我们按照原来的配比设计进行分析，那么，配比病例对照研究不仅能够提高研究效率，进而改善研究的精确度，而且也能够提高研究的真实性。配比仍然是控制混淆因素有效的方法之一。

### 参 考 文 献

1. Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research 1: The Analysis of Case-control Studies. IARC, Scientific Publications No.32. Lyon, IARC, 1980.
2. Schlesselman JJ. Case-control Studies: Design, Conduct, Analysis. New York: Oxford University Press, 1982.
3. Rothman KJ. Modern Epidemiology. Little, Brown and Company, Boston, 1986.
4. 武光林. 配比对照数固定和变化的1:R配比病例对照研究. 中华肿瘤杂志 1990; 12: 104~107.  
(1991年6月15日收稿, 1992年3月20日再次修回)