

系列讲座

现代流行病学

第三讲 流行病学研究中的偏倚

中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所 曾光

一、偏倚的概念：

1. 偏倚的定义：流行病学中的偏倚 (Bias)，是指在流行病学调查或推论过程中所获结论系统地偏离真实性，属于系统误差。偏倚是事件发展的结果，可以由于研究设计的失误、资料获取的失真、或分析推断不当所引起，从而错误地描述了暴露与疾病之间的联系。偏倚是影响流行病学研究效度 (Validity) 的重要问题，由于有时难以得到判断真实性的金标准，因此即使在很严格的流行病学设计下，也很难判断是否完全避免了偏倚。尽管如此，如果对偏倚的来源和产生原因有了深刻的认识，则可能减少偏倚的发生，以便取得有价值的研究结果。

2. 偏倚的方向：偏倚的方向可以用两种方式表示，不同的偏倚方向对结论的影响不同。

① 正偏倚和负偏倚：假如某一特征的真实值为 θ ，而测量值为 θ' 。当 $\theta' > \theta$ 时，为正偏倚； $\theta' < \theta$ 时，为负偏倚。

② 趋向零效值、远离零效值的偏倚或颠倒偏倚；零效值 (Null value) 是一个统计学中的概念，意指产生零效应的值，例如对于RR 或OR 等于1时即为零效值。因此就RR (OR) 而言，当 $\theta > 1$ 时，若 $\theta' > \theta > 1$ ，则为远离零效值的偏倚；若 $\theta > \theta' > 1$ ，则为趋向零效值的偏倚。当 $\theta < 1$ 时，若 $\theta < \theta' < 1$ ，则为趋向零效值的偏倚；若 $\theta' < \theta < 1$ ，则为远离零效值的偏倚。无论 $\theta > 1$ 或 $\theta < 1$ 时，若 θ 和 θ' 在1的两侧，则为颠倒偏倚 (Switchover bias)。

按偏倚产生的原因，流行病学研究中的偏倚可分为选择偏倚，信息偏倚和混杂偏倚三大类。由于混杂偏倚将在“流行病学研究中的混杂作用”一讲中做详细讨论，本章将只讨论选择偏倚和信息偏倚。

二、选择偏倚：为在流行病学研究中，由于选择研究的对象条件受限制或者选择对象的方法有问题，

而使研究结果偏离真实情况。例如在医院选择病例和对照，因各种原因选择的调查对象的代表性不全面，都可以造成选择偏倚。可以说，在观察流行病学研究中，选择偏倚常常是首先遇到而又难以完全避免的偏倚。了解选择偏倚的目的为，第一，在设计中充分考虑到其存在的可能并尽量予以避免。第二，在分析与做结论时要慎重从事。比较多见的选择偏倚有以下几种：

1. 入院率偏倚 (Admission rate bias)：早在1946年由J. Berkson提出并举假想例子予以说明，因此又称Berkson偏倚。入院可以指住院治疗，也可以指就诊。为了进一步将这种偏倚阐述清楚，本文对原例做了修改和改编，现列举如下：

假定在一个颇为独立的社区内共有5万名30至50岁男性公民，已知发现该人群高血压现患率和皮肤癌现患率都很高，因此某甲想了解高血压是否为患皮肤癌的危险因素。在对全部5万人做病例-对照调查后，将结果列入表1。

表1 某甲在社区的病例-对照调查统计表

	皮肤癌患者(D)	非皮肤癌患者(\bar{D})	合计
患高血压(E)	1 000	9 000	10 000
未患高血压(\bar{E})	4 000	36 000	40 000
合计	5 000	45 000	50 000

$$OR = \frac{1000 \times 36000}{4000 \times 9000} = 1$$

某甲的结论：患高血压及患皮肤癌各自呈独立分布，患高血压与患皮肤癌无关。与此同时，某乙在该社区的唯一一所医院就同一问题做了为期一年的病例对照调

查，他以就诊的皮肤癌病人为病例，以就诊的外伤骨折病人做群组对照，使用与某甲相同的诊断标准同时了解病例和对照患高血压的情况。由于在这一年中，每位皮肤癌病人和外伤骨折病人至少到医院就诊一次，某乙因此获得了全部病例和对照的资料并注意到将同时患皮肤癌和外伤骨折的人算作病例。其调查结果见表2。

表2 某乙在医院的病例-对照调查统计表

	皮肤癌患者(D)	外伤骨折患者(D')	合计
患高血压(E)	1 000	450	1 450
未患高血压(\bar{E})	4 000	1 800	5 800
合计	5 000	2 250	7 250

$$OR = \frac{1000 \times 1800}{4000 \times 450} = 1$$

某乙的结论：病例与对照患高血压比例相同，患高血压与患皮肤癌无关，结论与某甲一致。

某丙也到该医院独立开展与某乙相同的工作，他选取病例、对照的方式及调查分析方法与某乙完全一致，但他收集资料的时间仅半个月。他获得的资料如表3。

表3 某丙在医院的病例-对照调查统计表

	皮肤癌患者(D)	外伤骨折患者(D')	合计
患高血压(E)	322	87	409
未患高血压(\bar{E})	808	90	898
合计	1 130	177	1 307

$$OR = \frac{322 \times 90}{87 \times 808} = 0.41$$

某丙的结论：患高血压后对患皮肤癌是一个强有力的保护因素，为了避免发生皮肤癌，先患高血压是有一定益处的。

为什么三人的诊断标准和分析方法相同而某丙的结论与某甲、某乙却截然不同呢？原因在于 Berkson 偏倚致使某丙得出了错误的结论。通过深入分析发现该人群患高血压、皮肤癌和外伤骨折的现患率分别为20%、10%和5%，故这三种病在人群中的分布如图1。

图中数字如何得来举例如下：

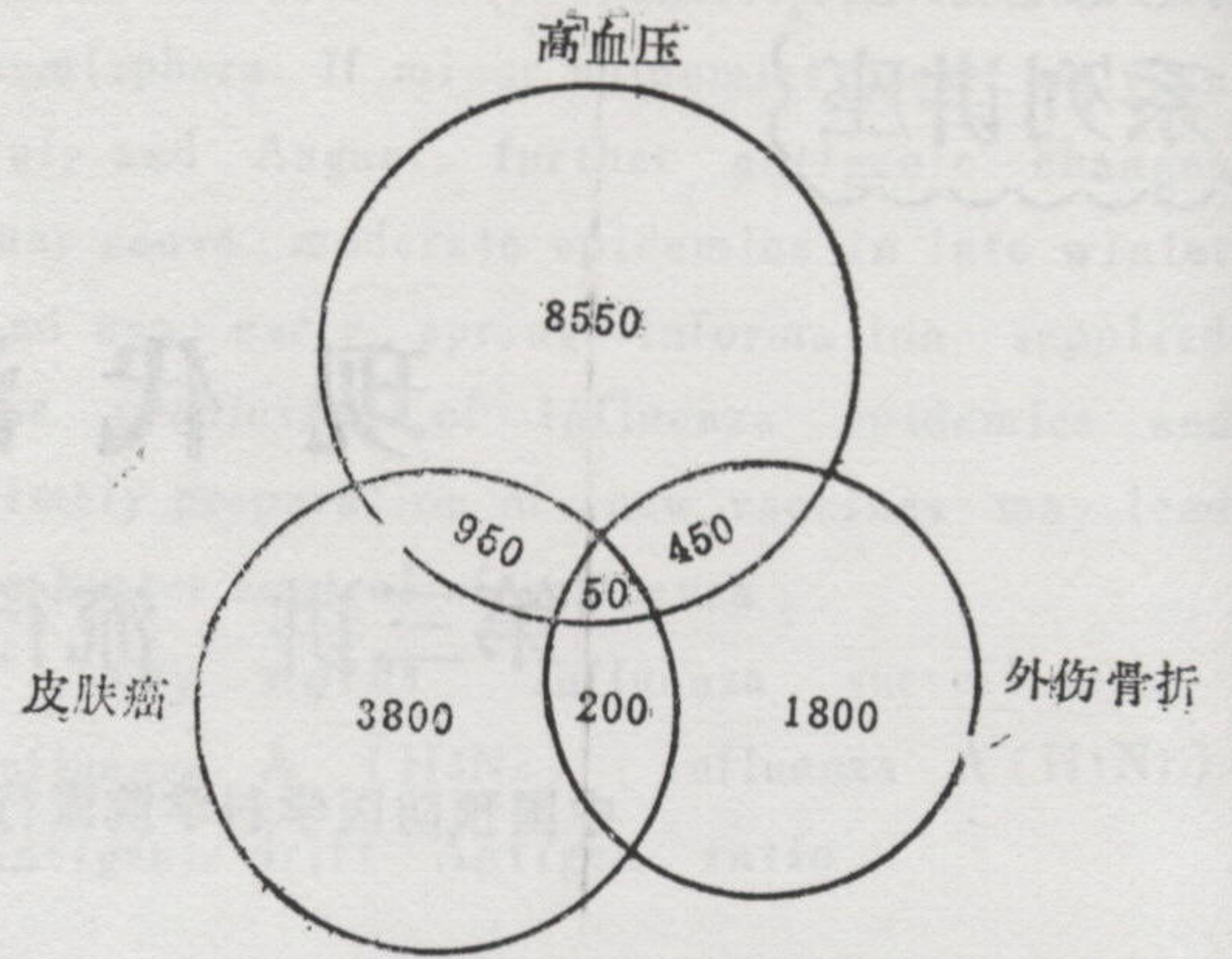


图1 某社区5万人患三种病分布图

$50 = 50000 \times 0.2 \times 0.1 \times 0.05$ 为同时患有3种病的人数

$950 = 50000 \times 0.2 \times 0.1 - 50$ 为同时患高血压和皮肤癌两种病的人数

$8550 = 50000 \times 0.2 - 950 - 50 - 450$ 为只患高血压一种病的人数余此类推某乙的调查分析数字即与图2相符，例如表2中的1000 = 950 + 50。

由于某丙只在医院收集了半个月的资料，而在这半月内，因患高血压、皮肤癌和外伤骨折到医院就诊的概率分别为15%、20%和5%。故因这3种病到医院就诊的分布如图2。

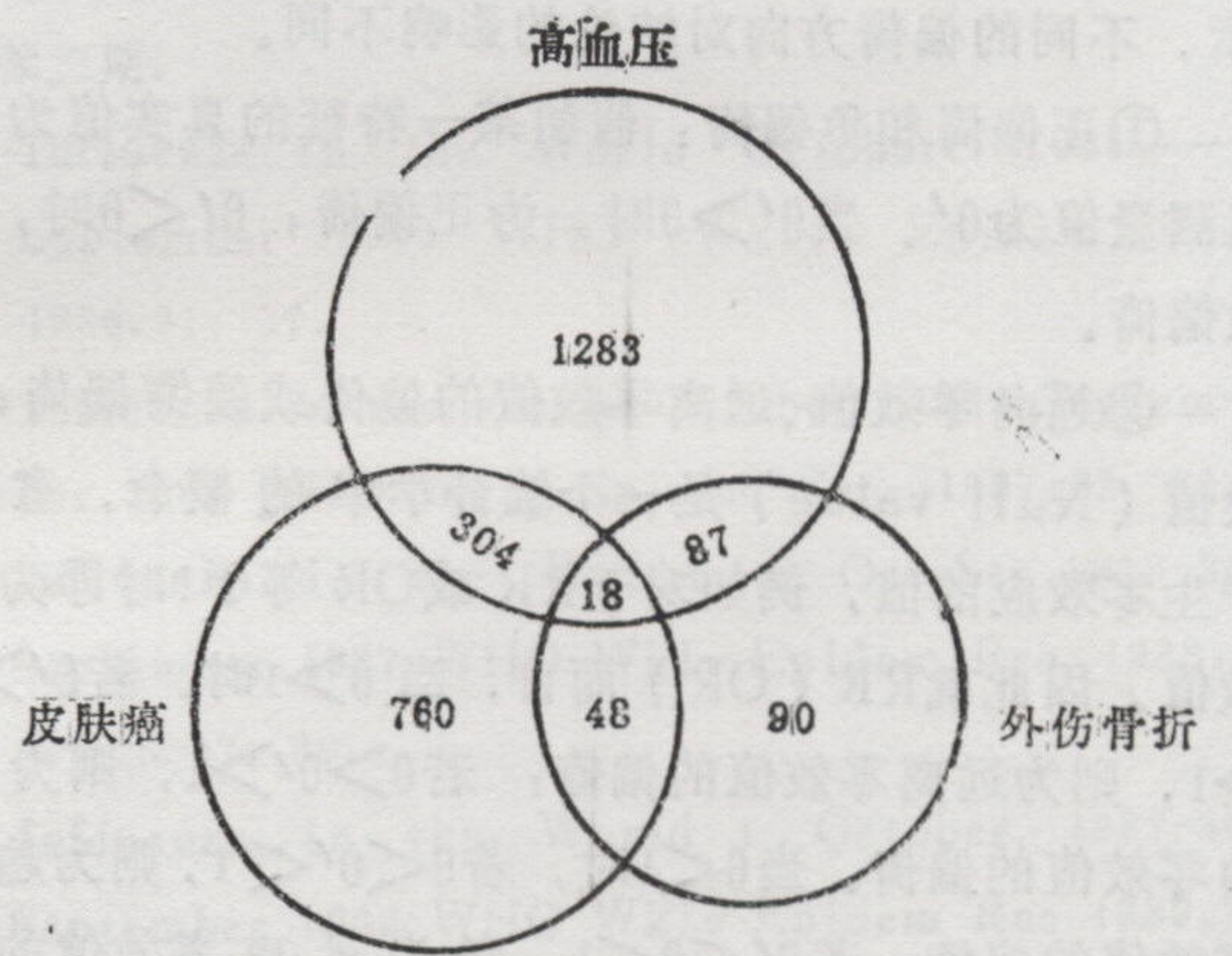


图2 某社区5万人在半月内因患3种病就诊分布图

图2中数字如何得来举例如下（参考图1）：

$$18 = 50 \times (0.15 + 0.20 + 0.05 - 0.15 \times 0.20 - 0.15 \times 0.05 - 0.20 \times 0.05 + 0.15 \times 0.20 \times 0.05) = 50 \times 0.354$$

18为同时患3种病的50人到医院分别诊治的人数，0.354为就诊概率。余此类推。

通过上述分析, 可得以下结论: 就同一病因学调查课题, 在社区做全面调查和在医院做调查, 其结论是否相同取决于病例和对照到医院就诊的入院率, 在入院率均为100%的情况下, 两者的调查结果一致, 但在实际中很难在医院中观察到100%的病例。如果入院率不同, 则会表现为系统误差, 某丙的调查结果即发生了远离1的负偏倚。在单位时间内入院率不同而且不考虑新发病例的情况下, 如延长观察时间则有可能减少偏倚的程度。

2. 现患病例—新病例偏倚 (Prevalence-incidence bias):

这种偏倚又称奈曼偏倚 (Neyman's bias), 凡因现患病例与新病例的构成不同、只调查典型病例或者现患病例暴露状态的改变, 致使调查结果出现的系统误差都属于本类偏倚。在病例—对照研究和现况研究中的病例, 往往是在现患病例中选择, 这些人往往是存活的典型病例, 而对死亡病例难以做调查, 对轻型、非典型和不就诊病例由于难发现而接触不全。特别对原因不明的疾病做调查时往往对疾病临床表现的全貌缺乏全面认识, 因此开始阶段只能选择典型病例调查, 因此使调查结论发生系统误差。下面举一实例加以说明。

1989年10月, 在美国发现一种怀疑因服食L-色氨酸 (L-Tryptophan简称LT) 所引起的怪病, 将该病命名为嗜酸性白细胞增多—肌痛综合症 (Eosinophilia-myalgia syndrome), 在新墨西哥州和明尼苏达州开展了病例—对照调查, 并获得初步结论。而在南卡罗林那州有幸对418名服用LT的就诊者做了定群调查, 发现其中47人患了该病, 因此服用LT后发病的危险性为 $47/418=11.2\%$, 但在调查中发现部分地符合诊断标准的病例还有68人, 这些病人为非典型病例。如果将非典型病例一起计算, 那么暴露LT后发病的危险性应为 $(47+68)/418=27.5\%$, 两率的相差非常显著 ($P<0.01$)。因此只统计典型病例, 产生了低估LT致病作用的系统误差。

克服的方法是开展定群调查, 同时将暴露程度和暴露时间与暴露结局相联系起来做结论。

3. 健康工人效应偏倚 (Healthy worker effect bias): 暴露于同一种危险因素后不同人的易感性可能不同, 高易感性的人又有主动避免继续暴露的倾向, 而低易感性者可能并不在意暴露。例如调查喷漆工人对油漆的职业暴露与患支气管哮喘的关系时, 那些对油漆气味过敏或耐受性差的人, 可能一开

始就不选择喷漆工的职业, 或者虽然选择了这一职业但因不适应而很快调离去从事其他工作。这时的病例对照调查结果, 将会低估暴露油漆后产生支气管哮喘的作用, 甚至可能得出暴露油漆与支气管哮喘无关的相反结论。在流行病学观察研究中完全避免本类偏倚是困难的, 特别当评论哪些在短期接触后即使人们因能否耐受做出职业选择的危险因素时, 应该考虑到易感性的不同为调查结果带来的偏倚。在这种情况下, 如选择动物做实验研究, 或者遇到无论易感性如何人们都难以避免暴露的偶发事件做研究, 则有利于获得较客观的结论。

4. 时间效应偏倚 (Time effect bias): 对于肿瘤、冠心病等退行性疾病, 从开始暴露于来自内、外环境的危险因子到出现病变往往经历一个较长的时间过程。其中有些病变产生于持续暴露后的基因突变, 有些为持续暴露后的病因作用积累。自病变发生发展至可检测阶段, 再到出现临床症状阶段, 都需要时间。例如, 早在第二次世界大战之后西方妇女吸烟的人数便迅速增加, 但直到70年代以后才表现出妇女肺癌发生率的明显上升, 原因在于开始暴露至发病的时间很长。因此在病例对照调查时, 那些暴露后即将发生病变的人, 已发生早期病变而不能检出的人, 或在调查中已有病变但因缺乏早期检测手段而被错误地认为是非病例的人, 都可能被选入对照组, 由此产生了结论的系统误差。在调查中尽量使用敏感的疾病早期检查技术, 或开展观察期充分长的纵向调查, 则可以尽可能地控制时间效应偏倚。

5. 检出征候偏倚 (Detection signal bias): 所谓检出征候, 指在疾病和暴露之外存在一个征候因子, 即一种临床症状或体征。这种症状或体征不是疾病的危险因子, 但人们因具有这种征候去就诊, 从而提高了早期病例的检出率, 致使过高地估计了暴露程度, 因而发生了系统误差。1975年Ziel等人运用病例—对照调查方法, 来研究服用复方雌激素与发生子宫内膜癌之间的关系, 得出了两者之间高度相关的结论。但有人发现这一结论是由于存在检出征候偏倚所引起的。理由是, 子宫内膜癌有早期和中、晚期之分, 而Ziel等人所用的病例中相当一部分为早期病人, 通常情况下早期病人无明显的临床症状, 因怀疑本病而去就诊检查的机会不多。但早期病人中口服雌激素的人, 因服激素可以导致阴道出血从而就医, 在就医时被发现患有子宫内膜癌的机会增多。因此, 所用早期病人作病例的部分, 实际上是在暴露者中选取的。而

那些即无症状又不服雌激素的早期病例,未能被包括于病例之内,所得结论出现了正偏倚。持反对意见的人对同一所医院肿瘤科和妇科中患子宫内膜癌的病例重新做了调查,发现服雌激素的病例中有79%为早期病例,而在未服用者中只占58%,进一步说明了偏倚的存在。由于早期病人迟早会出现临床症状并会被确诊,因此如果延长收集病例的时间,使其超过由早期向中、晚期发生的时间,这样检出病例中暴露者的比例会趋于正常,偏倚因此可以得到纠正。

三、信息偏倚:在流行病学调查的信息收集整理过程中出现的系统误差,称为信息偏倚,信息偏倚可以来自被调查者,也可以来自调查者本身。来自被调查者的有不应答偏倚、回忆偏倚和故意谎答偏倚,来自调查者的有诊断怀疑偏倚、暴露怀疑偏倚和错分偏倚。

1. 不应答偏倚 (Non-respondent bias):任何一项流行病学调查中都可能有一定比例的不应答者。不应答者泛指计划中应予调查但因各种原因拒绝回答问题的人或失访的人。不应答能否带来偏倚,取决于不应答者的基本构成在疾病暴露等方面的特征与应答者是否有区别。如果区别显著,则产生无应答偏倚。对敏感问题调查时最容易引起不应答偏倚。例如有人调查我国南方某县农村婴儿死亡原因时,有26.8%的家长拒绝提供其婴儿死亡原因,而现场调查的旁证显示该县当年的新生儿男、女性别之比高达116.8%很不正常,这种现象的发生与当地严重存在因重男轻女而溺死女婴的陋习有关。由此得到的婴儿死亡原因构成比,显然发生了系统误差。

2. 回忆偏倚 (Recalling bias):回忆偏倚指在观察性流行病学研究中,因被观察者的记忆失真或不完整而造成研究结论的系统误差。回忆偏倚最容易发生于病例对照调查,在现况调查和定群调查中凡涉及需要回忆的调查内容也都可能发生。回忆偏倚的大小取决于作对比的人群,例如病例组和对照组亦或暴露组和非暴露组产生回忆误差的相对比例和程度的不同,既可能产生正偏倚也可能产生负偏倚,偏倚的趋向可以趋近于零也可以远离零。

回忆偏倚的产生与调查时间和事件发生时间的间隔、事件的重要性、被调查者的构成以及询问技术有关。例如, Wilcox等人在自发性流产回忆准确程度的研究中发现,调查前10年的流产有82%的回忆完整,而调查前20年或更早的流产仅有73%的回忆完整。他还发现,由于流产发生的孕周不同对孕妇的重要性不

一样,因而被遗忘的程度有显著区别,在受孕头6周内发生的流产者中能回忆起的仅有54%,而在受孕后13周发生的流产者中能回忆起的为93%。Stolley等人研究发现,仅有9%的自费购药病人错误记忆了使用过的最新药品的名称,而享受福利或医疗救济的公费病人有23%的人发生记忆错误。询问技术对被调查者的回忆也有影响,例如向被调查提供药物商品目录或展示药物或食物图片,有助于被调查者的回忆。

3. 说谎偏倚:与回忆偏倚不同,说谎偏倚是被调查者的有意行为所造成的。最常见的说谎偏倚发生于敏感问题调查,例如调查性乱史和中、小学生吸烟史,有相当一部分有意掩盖阳性行为。还有一种情况,被调查者为了达到个人目的而有意说谎,例如在征兵体检时,愿意入伍者会有意隐瞒病史,而不愿入伍者有可能故意夸大病史甚至无中生有。对有客观指征或记录在案的事件做调查,常可以避免一部分说谎偏倚。

4. 诱导偏倚:调查者的询问技术不当,或者为取得阳性结论,诱使被调查者做出某一倾向性的回答,是产生诱导偏倚的原因。诱导偏倚往往表现为对病例组诱导而对对照组不做诱导或负诱导,由此只能产生虚假的结论。加强公共卫生医师的医德教育,选择合适的人选参加调查,做认真的调查技术培训并由负责人复查调查结果,是可以避免诱导偏倚的。

5. 错误分类偏倚 (Misclassification bias):调查中使用的的方法如果偏离了金标准,则有可能产生错误分类偏倚,这类偏倚在度量疾病状态和暴露状态判断时都可能发生。混杂因子也可以导致错误分类偏倚,这部分内容将在混杂作用一讲中讲述。严格地讲,错分和产生错分偏倚是两个不同的概念。在一定条件下,错分后可以不产生错分偏倚。在表4中即可阐明错分后不产生偏倚的条件。

凡能满足这一条件的都可以不产生偏倚。对暴露组和非暴露组检查的灵敏度 (Se) 和阳性预测值 (PPV) 都相等,即可满足上述条件。证明见表4。

国内外有人习惯根据各比较组的Se和Sp (特异度) 是否相同,将错分偏倚分为无差异错分 (Non differential misclassification) 和有差异错分 (differential misclassification) 两种。认为当 $Se=Se'$, $Sp=Sp'$ 时,产生的偏倚为无差异错分,并指出此时发生偏倚的方向趋向于1。当Se与Se'或Sp与Sp'其中有一对不相等时产生的偏倚为有差异错分,偏倚的方向可能趋向于1,也可能颠倒。举例从略。

尽量采用接近于金标准的判别方法,对做比较的

表4 错分后是否产生偏倚的证明

	暴露组			非暴露组		
	病例	对照	小计	病例	对照	小计
分类为病例	a	b	a+b	a'	b'	a'+b'
分类为对照	c	d	c+d	c'	d'	c'+d'
小计	a+c	b+d	a+b+c+d	a'+c'	b'+d'	a'+b'+c'+d'
实际的	$RR = \frac{(a+c)/(a+b+c+d)}{(a'+c')/(a'+b'+c'+d')} = \frac{(a+c)(a'+b'+c'+d')}{(a'+c')(a+b+c+d)}$					
错分后的	$RR' = \frac{(a+b)/(a+b+c+d)}{(a'+b')/(a'+b'+c'+d')} = \frac{(a+b)(a'+b'+c'+d')}{(a'+b')(a+b+c+d)}$					
错分后不产生偏倚的条件为	RR=RR'					
即	$\frac{(a+c)(a'+b'+c'+d')}{(a'+c')(a+b+c+d)} = \frac{(a+b)(a'+b'+c'+d')}{(a'+b')(a+b+c+d)}$					
需	$\frac{a+c}{a'+c'} = \frac{a+b}{a'+b'}$					

两组一视同仁地应用,才最有把握减少错误分类偏倚的发生。

《疾病监测》杂志征订启事

《疾病监测》杂志是中华人民共和国卫生部主管,中国预防医学科学院主办,中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所出版发行传递疾病信息的国家级学术性月刊,每期16开32页(约5万字),经国家科委和新闻出版局批准,从1992年1月份已按国际标准刊号(ISSN1003-9961)和国内统一刊号(CN11-2928/R)公开发行,受到了卫生防疫、医疗、科研、教学及卫生行政领导和广大读者的欢迎。

本刊是以法定传染病为主的专业性刊物,宗旨是面向基层,指导卫生防疫,普及和提高相结合,理论和实践相结合,贯彻“预防为主”,“依靠科技进步”的卫生工作方针,突出快、简、新和实用性强为特点,是公开报道全国甲、乙类传染病和全国疾病监测系统甲、乙、丙类传染病每月和全年疫情动态(具体疫情数字)的国家唯一公开发行的杂志,它把全国各种传染病每月和全年疫情科学地、准确地、权威性地及时反馈全国各地,并根据国内外疫情动态,进行信息交流、预测预报,为卫生战线各级人员(检验、流行病学调查、预防措施制订和教学、科研、情报等提供参考,为各级卫生行政领导制订卫生决策提供科学依据。

本刊主要刊登我国法定传染病疫情动态及分析,预测预报及国外重大疫情动态,计划免疫,慢性病,职业病,地方病,寄生虫病,贯彻《传染病防治法》的经验等,选登微生物学,免疫学,血清学,流行病学,传染病学新进展,新技术方法。主要栏目有疫情监测,经验交流,技术方法,防治研究,生命与健康监测,综述,评论,讲座及国外资料等。

《疾病监测》杂志是全国各级卫生防疫人员必读刊物,对各级医疗、科研,教学及有关情报部门是重要的信息来源,对各级卫生行政领导制订卫生策略是科学的参考资料。

现根据上级指示,《疾病监测》杂志从1993年1月开始订阅发行,原赠阅单位从1993年1月份起不再赠阅,改为订阅,按订阅数出版发行,每期1元(含寄费),全年12期为一份,共12元,现开始征订。邮局汇款:北京天坛西里10号《疾病监测》杂志编辑室,邮政编码:100050。收到款后将按时按期寄杂志。凡一次订阅200份以上者,每份可优惠1元(即每份11元)。银行汇款:工商银行北京市昌平沙河镇办事处,帐号:890110,并注明订《疾病监测》杂志款。欢迎单位和个人订阅