

## · 系列讲座 ·

## 临床流行病学

## 第四讲 临床流行病学研究中交互作用的判别及测量 (一)

李 辉

在临床流行病学研究中,在解释因果关系时,常遇研究的结局变量往往由多个因子(自变量)所决定,而这些因子对结局变量的影响有时又不都是独立的,它们对结局变量的影响有时表现出类似药理学中的协同(synergism)或拮抗(antagonism)现象。尽力揭示这种现象并加以精确地描述测量,对病因研究和临床疗效的评价有重要意义。临床流行病学引入交互作用(interaction)这样一个概念,以探讨在结局变量产生中因子间的相互关系,并测量其贡献大小。

**一、交互作用的定义** 交互作用是现代流行病学中一个重要的概念,在阐述多病因学说的发病机理时,使人们不再孤立地看待每一致病因子的致病作用,而是进一步看到了这些因子间或表现为“协同”或表现为“拮抗”的联合效应。这种交互作用是一种客观事实,可从统计上加以定量判别和测量描述其大小。这种统计上的交互作用(或称现象),不是在任何一项病因或临床研究中都有一定的生物学意义(建立病因学说,阐述发病机理,或解释治愈原理),不全等同于生物学或药理学上的协同及拮抗的概念,其可能是一种纯粹的统计现象,但是它在帮助建立多病因学说,解释临床治疗结果,判断药物治疗禁忌症等方面,可提供科学依据。

在分层分析中,因子间的交互作用不同于混杂效应(confounding effect),交互作用是研究者极力期望发现的客观现象,混杂则是要避免的偏倚。不同层内描述暴露因子与结局变量之间联系强度的指标(如相对危险度RR或比数比OR)不相等,可以是暴露因子与分层因子(每层暴露强度不同)存在交互作用所致。如层间RR或OR值的大小上存在显著的统计学差异,是分层因子对暴露因子与结局变量(如疾病)之间联系强度的修正所致。因此,分层分析中发现分层因子和暴露因子间存在效应修正作用,即表明此两因子间在产生结局时存在交互作用,这里

的分层因子则称为效应修正因子(effect modifier)。

1. 定义交互作用所需的基本知识: 归因危险度的因果概念,如一项定群研究或临床药物实验中,暴露组或实验组的发病率或治愈率R,是由下述因素所决定(假定排除测量误差): 暴露因子或治疗药物(A);其它能导致疾病发生或治愈的因子(也可能是未知的)(U)。而在非暴露组或非治疗组(对照组)中,只能由与暴露组或实验组中相同的其它因子(U)而导致发病或“治愈”,此发病率或治愈率用 $\bar{R}$ 表示。因此,当判定危险因素或药物产生的发病或疗效时,可用下述公式描述:

$$RD = R - \bar{R} = R(A) - R(U) \quad (1)$$

式中R表示暴露或实验组的发病或治愈率,与R(A)等值。R(A)值由两类因子产生的效应组成,即由暴露因子或药物(A)决定的发病率或治愈率,以及由其它或未知因子(U)所决定的发病率或治愈率。式中 $\bar{R}$ 表示对照组的发病率或治愈率,与R(U)等值,R(U)由因子(A)以外的其它因子或未知因子(U)所致的发病率或治愈率。RD表示的是归因危险性,即暴露组或实验组与对照组发病率或治愈率的差,其流行病学意义指真正由暴露因子所致的发病效应或药物产生的疗效。公式(1)可用下图示来形象描述:

现将讨论的问题进一步复杂化,假定暴露组暴

作者单位: 中国医学科学院 中国协和医科大学基础医学院 北京 100005

露于两种因子 (A) 和 (B), 当然也暴露于其它或未知的因子 (U); 同理 (A) 和 (B) 也可代表实验组接受的两种治疗药物, (U) 代表其它影响疗效的因子。此时暴露组或实验组产生的发病或治愈率  $R(AB)$  是由下图中的四种效应组成:

上图中,  $I(AB)$  表示因子 (A) 和因子 (B) 在产生疾病或疗效中的交互作用;  $R(A)$  表示因子 (A) 的效应;  $R(B)$  表示因子 (B) 的效应;  $R(U)$  表示其它或未知因子的效应。从流行病学或者临床试验的生物学意义上讲, 在暴露组或实验组中, 虽然每一个研究对象均在因子 (A) 和 (B) 的暴露 (作用) 下, 但其中发病者或治愈者可为多种生物学机理而发病或被治愈。发病或治愈归因于: (1) 其它或未知因子的作用即 (A) 和 (B) 两因子均不起作用; (2) 仅 (A) 因子的作用; (3) 仅 (B) 因子的作用; (4) (A) 和 (B) 两因子联合的作用 [若单独暴露于 (A) 或 (B) 因子时均不发病或无疗效]。  $I(AB)$ 、 $R(A)$  和  $R(B)$  三图中均都有一个组分 (U), 此表示三种情况下产生的效应中均可能有因子 (U) 的作用。

2. 交互作用的定义: 现假定一项定群研究或药物临床试验中分了四组: ①暴露两因子或用两种药同时治疗组, 其发病率或治愈率用  $R(AB)$  表示; ②仅受因子 (A) 作用的暴露或治疗组, 其发病率或治愈率则用  $R(A\bar{B})$  表示; ③仅受因子 (B) 作用组, 其发病或治愈率用  $R(\bar{A}B)$  表示; ④既不受因子 (A) 也不受因子 (B) 作用的对照组, 其发病或治愈率用  $R(\bar{A}\bar{B})$  表示。按照上述对效应的归因解释原则, 四组间的关系可表示为公式 (2):

$$I(AB) = R(AB) - R(A\bar{B}) - R(\bar{A}B) + R(\bar{A}\bar{B}) \quad (2)$$

相应的图示为:

这里假定四组研究对象中, 暴露 [除因子 (A) 和 (B) 以外] 于其它因子或未知因子的频率完全相同, 因此在四组中因这些第三类因子产生的发病或治愈率  $R(\bar{A}\bar{B})$  也完全相同, 这也就是等式右边在从  $R(AB)$  中分别减去  $R(A\bar{B})$  和  $R(\bar{A}B)$  后, 又要另外加上  $R(\bar{A}\bar{B})$  的原因。同时假定在两因子暴露组中, 仅由因子 (A) 和因子 (B) 产生的发病率或治愈率与两因子单独暴露组中产生的效应完全相同。由此从图示中不难看出, 等式右边的运算结果即等式左边的  $I(AB)$ , 也就是归因于 (A) 和 (B) 两因子交互作用的发病率或治愈率。

现假定  $I(AB) = 0$ , 并将公式 (2) 右边的  $R(AB)$  移到左边, 且等式两边再同时减去  $R(\bar{A}\bar{B})$ , 则公式 (2) 可转变为下述的公式 (3):

$$R(AB) - R(\bar{A}\bar{B}) = [R(A\bar{B}) - R(\bar{A}\bar{B})] + [R(\bar{A}B) - R(\bar{A}\bar{B})] \quad (3)$$

根据公式 (3) 可对因子间交互作用给出如下定义: 当两个或多个因子 (致病因子或治疗药物等) 同时存在时, 其产生的总效应 (发病或治愈) 若不等于各因子单独作用之和, 则称各因子间存在交互作用 (相加模式理论)。

该定义仅仅是以发病率或治愈率来描述的, 为了扩展其实用性, 公式 (3) 两边均用  $R(\bar{A}\bar{B})$  去除, 则可演变为使用相对危险度表示的公式 (4):

$$RR(AB) - 1 = [RR(A\bar{B}) - 1] + [RR(\bar{A}B) - 1] \quad (4)$$

公式 (3) 和 (4) 均可以作为因子间交互作用判别的实际应用公式。

## 二、因子间交互作用的定量判别及性质

1. 按定义公式进行交互作用及性质的判别: 公式 (3) 和 (4) 建立在  $I(AB)$  等于零, 也就是因子间不存在交互作用基础上的等式。因此, 当一项研究中所获结果代入公式 (3) 或 (4) 时, 若等式两边不相等, 则表明因子 (A) 和 (B) 之间存在交互作用。若等式左边的值大于右边称因子间存在正向的交互作用, 即两因子同时存在时, 增加发病或增强疗效; 反之则称因子间存在负交互作用, 降低发病或疗效。

2. 按交互指数  $S$  (synergy index) 判定交互作用及其性质: 将公式 (3) 用其左边的式子被右边的式子相除, 其商用交互指数  $S$  表示, 则成为公式 (5), 该式及相应图式如下:

$$S = \frac{R(AB) - R(\bar{A}\bar{B})}{[R(A\bar{B}) - R(\bar{A}\bar{B})] + [R(\bar{A}B) - R(\bar{A}\bar{B})]} \quad (5)$$

做一致性  $\chi^2$  检验,以确定年龄所产生的作用有无统计学意义。 $aOR_i$  一致性  $\chi^2$  检验公式为:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^l \frac{[a_i - A_i(OR_{mh})]^2}{Var(a_i; OR_{mh})}$$

式中  $A_i(OR_{mh})$  是按  $OR_{mh}$  对每年龄组四格表中  $a_i$  的理论估计值,其计算公式可解下述一元二次方程:

$$OR_{mh} = \frac{A(n_o - m_1 + A)}{(n_1 - A)(m_1 - A)}$$

本例中  $OR_{mh} = 5.158$  (调整掉混杂效应后的总的  $OR$  值)

$$\begin{aligned} 25 \sim 34 \text{ 岁组: } A_1(115 - 10 + A_1) &= (1 - A_1)(10 - A_1) \times 5.158 \\ 4.158A_1^2 - 161.738A_1 + 51.58 &= 0 \\ A_1 &= 0.32; \end{aligned}$$

$$35 \sim 44 \text{ 岁组: } A_2 = 4.04;$$

⋮

$$\geq 75 \text{ 岁组: } A_6 = 3.17$$

各层方差  $Var(a_i; OR_{mh})$  可由下述公式计算:

$$Var(a_i; OR_{mh}) = \left( \frac{1}{A_i} + \frac{1}{B_i} + \frac{1}{C_i} + \frac{1}{D_i} \right)^{-1}$$

式中,  $A_i, B_i, C_i, D_i$  为理论估计值。

$$25 \sim 34 \text{ 岁组: } Var(a_1; OR_{mh}) = \left( \frac{1}{0.32} + \frac{1}{0.68} + \frac{1}{9.68} + \frac{1}{105.32} \right)^{-1} = 0.21$$

$$35 \sim 44 \text{ 岁组: } Var(a_2; OR_{mh}) = \left( \frac{1}{4.04} + \frac{1}{4.96} + \frac{1}{25.96} + \frac{1}{164.04} \right)^{-1} = 2.02$$

⋮

$$\geq 75 \text{ 岁组: } Var(a_6; OR_{mh}) = \left( \frac{1}{3.17} + \frac{1}{9.83} + \frac{1}{1.83} + \frac{1}{29.17} \right)^{-1} = 1.00$$

将上述各值代入  $\chi^2$  检验公式得:

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \frac{(1 - 0.32)^2}{0.21} + \frac{(4 - 4.04)^2}{2.02} + \frac{(25 - 24.16)^2}{7.81} \\ &+ \frac{(42 - 39.21)^2}{10.60} + \frac{(19 - 23.56)^2}{6.27} + \frac{(5 - 3.17)^2}{1.00} \\ &= 9.43 \quad df = 6 - 1 = 5 \quad P = 0.10 \end{aligned}$$

因  $\chi^2$  检验结果提示按年龄分层后,各层  $aOR_i$  表现的差别由机遇所致的概率 = 10%,所以手头的样本不能证实年龄可以作为饮酒与食管癌联系强度  $OR_i$  的效应修正因子。

(2) 直接分层估计的  $\chi^2$  一致性检验方法:

①对于以人年发病率的差值  $RD_i$  为指标时,用下式做分析:

$$\chi^2_{N-1} = \sum_{i=1}^N \frac{(RD_i - RD)^2}{Var(RD_i)}$$

公式(5)还可转换为用相对危险度表示的公式(6)表示:

$$S = \frac{RR(AB) - 1}{RR(AB) + RR(\bar{A}\bar{B}) - 2} \quad (6)$$

根据公式(5)和(6),可对因子间是否存在交互作用及其性质进行判别:当  $S=1$  时,因子间无交互作用;当  $S>1$  时,因子间存在正交互作用;当  $S<1$  时,因子间存在负交互作用。

3. 根据是否存在效应修正作用来判别因子间的交互作用及其性质:在分层分析中,如发现层间的  $RR$  或  $OR$  值存在显著差别,则意味着分层因子对暴露因子之效应存在修正作用,即两类因子之间存在交互作用。判别层间  $RR$  或  $OR$  值大小上的差别由机遇所致可能性大小,这里介绍两种常用的层间差别一致性检验方法。

(1) Mantel-Haenszel 方法:现以一项食管癌病例对照研究为例,见表1。

表1 食管癌与饮酒关系的病例对照研究(按年龄分层)

年龄(岁)	组别	每日饮酒量(g)		aOR
		80	0~79	
25~	病例	1	0	$\infty$
	对照	9	106	
35~	病例	4	5	5.05
	对照	26	164	
45~	病例	25	21	5.67
	对照	29	138	
55~	病例	42	34	6.36
	对照	27	139	
65~	病例	19	36	2.58
	对照	18	88	
$\geq 75$	病例	5	8	$\infty$
	对照	0	31	

表1内各层  $aOR$  不太一致,提示年龄在此项研究中可能是效应修正因子,对  $aOR_i$  值产生影响。应

式中  $RD_i = \frac{a_i}{N_{1i}} - \frac{b_i}{N_{0i}}$  为每层的率差;  $RD = \frac{\sum W_i RD_i}{\sum W_i}$  为分层后总的率差;  $i: 1, 2, \dots, N$  为层次;  $Var$

$(RD_i) = \frac{a_i}{N_{1i}^2} + \frac{b_i}{N_{0i}^2}$  为每层的方差。

以英国男性医生吸烟与冠心病关系的研究 (Doll, 1966) 为例, 见表 2。

表 2 吸烟与不吸烟组冠心病不同年龄死亡率

年龄 (岁)	吸烟组		不吸烟组	
	死亡数 ( $a_i$ )	人年 ( $N_{1i}$ )	死亡数 ( $b_i$ )	人年 ( $N_{0i}$ )
35~	32	52 407	2	18 790
45~	104	43 248	12	10 673
55~	206	28 612	28	5 710
65~	186	12 663	28	2 585
75~84	102	5 317	31	1 462
合计	630	142 247	101	39 220

$$CRD = \frac{630}{142\,247} - \frac{101}{39\,220} = 18.5/10^4 \text{ 人年}$$

CRD 为不考虑年龄的混杂作用的率差。

根据 RD 公式计算分层后消除年龄作用后的率差:

$$RD = \frac{\sum W_i RD_i}{\sum W_i}$$

$$W_i = \frac{N_{0i}^2 \cdot N_{1i}^2}{a_i N_{0i}^2 + b_i N_{1i}^2}$$

根据表 2 的数据, 代入公式后得

$RD = 5.95/10^4$  人年 (消除了年龄的混杂效应)

$RD_i$  及  $Var(RD_i)$  的结果如表 3。

根据  $RD$ ,  $RD_i$  和  $Var(RD_i)$  的数据代入公式计算一致性  $\chi^2$  检验结果:

表 3 不同年龄两组的  $RD_i$  及  $Var(RD_i)$

(Doll, 1966)

年龄 (岁)	$RD_i$ (/10 <sup>4</sup> 人年)	$VarRD_i$ (/10 <sup>8</sup> 人年 <sup>2</sup> )
35~	5.04	1.73
45~	12.80	16.10
55~	23.00	111.00
65~	38.60	535.00
75~84	-20.00	1810.00

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \sum_{i=1}^N \frac{(RD_i - RD)^2}{Var(RD_i)} \\ &= \frac{(5.04 - 5.95)^2}{1.73} + \frac{(12.80 - 5.95)^2}{16.10} + \dots \\ &+ \frac{(-20 - 5.95)^2}{1810.00} = 8.38 \end{aligned}$$

$df=4, P=0.08$

根据此  $\chi^2$  值, 不能推翻无效假设, 因此年龄不是 RD 的效应修正因子。

②对于以病例对照研究中的  $OR_i$  为指标时, 用下式做分析

$$\chi_{N-1}^2 = \sum_{i=1}^N \frac{[1_n(OR_i) - 1_n(OR)]^2}{Var[1_n(OR_i)]}$$

式中:  $OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$

$$OR = \exp \left[ \frac{\sum W_i 1_n(OR_i)}{\sum W_i} \right]$$

$$W_i = \frac{1}{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}}$$

$$Var[1_n(OR_i)] = \frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}$$

以先天性心脏病和 Down 氏综合征与母亲怀孕前使用杀精避孕药的关系的病例对照研究为例, 见表 4。

表 4 Down 氏综合征婴儿及对照的母亲使用杀精剂情况

	母亲年龄 < 35 岁			母亲年龄 ≥ 35 岁			合 计		
	用	不用	计	用	不用	计	用	不用	计
Down 氏综合征	3	9	12	1	3	4	4	12	16
对 照	104	1059	1163	5	86	91	109	1145	1254
合 计	107	1068	1175	6	89	95	113	1157	1270

$$COR = (4 \times 1145) / (12 \times 109) = 3.50$$

$$OR = \exp \left[ \frac{\sum_i W_i \ln(OR_i)}{\sum_i W_i} \right] = 3.80; \ln 3.8 = 1.34$$

每年龄组  $OR_i$  的对数值  $\ln(OR_i)$  及方差  $\text{Var}[\ln(OR_i)]$  见表 5

表 5 各组  $\ln(OR_i)$  和  $\text{Var}[(OR_i)]$  值

母年龄 (岁)	$\ln(OR_i)$	$\text{Var}(OR_i)$
<35	1.22	0.46
≥35	1.75	1.54

将上述各值代入公式

$$\chi^2_{df=1} = \sum_{i=1}^N \frac{[1_n(OR_i) - 1_n(OR)]^2}{\text{Var}[1_n(OR_i)]}$$

$$= \frac{(1.22 - 1.34)^2}{0.46} + \frac{(1.75 - 1.34)^2}{1.54} = 0.14$$

$$df = 1, P = 0.7$$

根据  $\chi^2$  值, 不能认为年龄在该项研究中成为效应修正因子。

在上面介绍的两种方法三个实例中, 每层间的 OR 或 RD 值均没有统计学上的显著差异, 因而分层因子不是效应修正因子的可能性较大, 分层因子与暴露因子间存在交互的可能性很小 (待续)。

(收稿: 1996-06-10)

## 首批 259 项卫生国家标准发布

第一批由卫生部和国家技术监督局联合发布的 259 项卫生国家标准近日正式公布。

多年来, 我国为制订卫生标准花费了大量人力物力和财力, 但由于有关方面在卫生国家标准发布权问题上未能达成一致意见, 致使 400 多项卫生国家标准搁置。卫生部于 1995 年 3 月成立了卫生标准管理办公室, 邀请各有关部委和各学科有关专家, 对积压的卫生标准进行复审、清理, 并与国家技术监督局共同确定了今后卫生国家标准 (除药品、食品外) 的审批发布形式, 即卫生部进行技术审查, 报国家技术监督局批准、编号, 然后由两家联合发布。

现将有关 259 项卫生国家标准中 30 项传染病诊断与消毒卫生标准名称及编号 [卫科教发 (96) 第 8、9 号文] 公布如下:

### 强制性标准:

- |                                     |                                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| GB15973-1995 麻风病诊断标准及处理原则           | GB15989-1995 疟疾诊断标准及处理原则          |
| GB15974-1995 梅毒诊断标准及处理原则            | GB15990-1995 乙型病毒性肝炎的诊断标准及处理原则    |
| GB15975-1995 淋病诊断标准及处理原则            | GB15991-1995 鼠疫诊断标准               |
| GB15976-1995 我国控制和消灭血吸虫病标准          | GB15992-1995 鼠疫控制及其考核原则与方法        |
| GB15977-1995 日本血吸虫病诊断标准和处理          | GB15993-1995 猩红热诊断标准及处理原则         |
| GB15978-1995 人间鼠疫疫区处理标准及原则          | GB15994-1995 流行性感冒诊断标准及处理原则       |
| GB15979-1995 一次性使用卫生用品卫生标准          | GB15995-1995 钩端螺旋体病诊断标准及处理原则      |
| GB15980-1995 一次性使用医疗用品卫生标准          | GB15996-1995 流行性出血热诊断标准及处理原则      |
| GB15981-1995 消毒与灭菌效果的评价方法与标准        | GB15997-1995 白喉诊断标准及防治原则          |
| GB15982-1995 医院消毒卫生标准               | GB15998-1995 百日咳诊断标准及防治原则         |
| GB15983-1995 麻疹诊断标准及处理原则            | GB15999-1995 丁型病毒性肝炎的诊断标准及处理原则    |
| GB15984-1995 霍乱诊断标准及处理原则            | GB16000-1995 HIV/AIDS 的诊断标准及防治原则  |
| GB15985-1995 丝虫病诊断标准及处理原则           | GB16001-1995 伤寒、副伤寒诊断标准及防治原则      |
| GB15986-1995 黑热病 (内脏利什曼病) 诊断标准及处理原则 | GB16002-1995 细菌性痢疾、阿米巴痢疾诊断标准及处理原则 |
| GB15987-1995 传染性肺结核诊断标准及处理原则        |                                   |
| GB15988-1995 布鲁菌病诊断标准及处理原则          |                                   |

卫生部科教司卫生标准管理办公室

一九九六年五月二十八日