

· 临床流行病学 ·

神经胶质瘤术后预后因素的研究

贾红英 王洁贞 赵敬杰

【摘要】 目的 探讨神经胶质瘤患者术后生存规律及其影响因素,并预测患者术后生存情况。方法 以图解法拟合患者术后生存时间的概率分布型,选择符合其分布的 Weibull 全参数模型分析影响患者术后生存的危险因素,通过残差分析检验所得到的 Weibull 全参数模型,并进一步应用该模型预测患者的术后生存情况。结果 Weibull 全参数模型显示性别、年龄、癫痫、肿瘤类型、肿瘤密度、手术方式、手术次数和术后治疗等 8 个因素是影响神经胶质瘤患者术后生存期的危险因素。根据患者预测值(PV)大小将患者聚为三类:第Ⅰ类患者 1 年生存率不足 50%;第Ⅱ类患者 5 年累计生存率接近 50%;第Ⅲ类患者 5 年生存率为 80%左右。结论 性别、年龄、癫痫、肿瘤类型、肿瘤密度、手术方式、手术次数和术后治疗等 8 个因素是影响神经胶质瘤患者术后生存期的危险因素。应用 Weibull 模型可以预测患者术后生存情况。

【关键词】 神经胶质瘤;生存分析;Weibull 全参数模型;预测值

The application of Weibull parameter model to survival analysis of glioma JIA Hong-ying*, WANG Jie-zhen, Zhao Jing-jie. *The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

【Abstract】 Objective To investigate the factors affecting the survival and to predict the survival time of glioma. **Methods** Graph method was applied to fit the type of probability distribution of patients' postoperative survival time. As one suitable model, Weibull regression model tested by residual analysis was used to identify prognostic factors for postoperative survival and to prognose patients' post-operative survival time. **Results** In multivariate analysis of Weibull regression model, following characteristics showed significant influence on postoperative survival time including: sex, age, epilepsy, type of glioma, density of glioma, type of surgery, times of surgery and mode of postoperative therapy. According to predictive value, patients were clustered into three groups. The survival probability of one year for the first group was less than 50% and that of five years for the second group about 50%, for the third group around 80%. **Conclusion** Sex, age, epilepsy, type of glioma, density of glioma, type of surgery, times of surgery and mode of postoperative therapy were important risk factors and Weibull regression model might help to prognose patients' postoperative survival time.

【Key words】 Glioma; Survival analysis; Weibull regression model; Predictive value

神经胶质瘤是颅内肿瘤中最常见的一种,占颅内肿瘤的 35.26% ~ 60.96%^[1]。以手术为主的综合治疗仍是目前神经胶质瘤治疗中应遵循的基本原则。本研究应用统计模型定量分析神经胶质瘤患者术后生存期及其影响因素,评价手术疗效,并对患者术后生存期进行预测。

对象与方法

1. 研究对象:从山东大学齐鲁医院、第二医院 1990 ~ 1999 年入院手术的 940 例次中,选择确诊并

经病理诊断证明、首次手术、病历资料完整、有详细联系地址或电话的有效神经胶质瘤患者 523 例作为研究对象。

2. 研究方法:

(1) 调查方法:通过病历获取患者的一般特征、临床症状和体征、肿瘤特征、手术方式等指标;然后对患者术后生存情况进行追踪随访,以了解患者的预后。随访方式有信访、电话随访和入户访问。

(2) 调查内容:①患者一般特征:包括性别、年龄和职业;②临床症状和体征、病程:头痛、呕吐、视力障碍、癫痫、共济失调及病程等 17 项指标;③肿瘤特征:肿瘤大小、最大径、个数、形状、类型、等级、主要生长部位、生长部位的个数、CT 结果显示的肿瘤密度等 12 项指标;④手术方式:根据肉眼切除肿瘤的范围大小分为根治或全切、大部切除、部分切除;

基金项目 山东省医药卫生“九五”科技攻关课题资助项目(鲁卫攻关 08 号)

作者单位 250033 济南,山东大学第二医院教学部(贾红英、赵敬杰);山东大学公共卫生学院(王洁贞)

⑤术后治疗及预后情况:术后采取的治疗措施、手术次数、生存时间、到随访时的结局。

(3)统计学分析方法:用 FoxPro 6.0 建立数据库;用 SAS 6.12 进行统计分析,用乘积限法(PL)^[2]对患者术后生存情况进行统计学描述,用广义 Wilcoxon 秩检验和 Weibull 似然比检验进行单因素分析,用 Weibull 回归模型进行多因素分析^[3];应用最优分割法对患者进行有序样本聚类分析^[4]。

结 果

1. 患者生存率的统计学描述:本研究共随访神经胶质瘤患者 523 例,收回随访表 425 份,随访应答率为 81.3%。在应答的 425 例神经胶质瘤患者中,210 例死于本病,15 例死于其他疾病或意外事故。每例患者的生存时间以月计,用 PL 计算患者术后生存率(表 1)。

表 1 425 例神经胶质瘤患者的术后累积生存率

生存时间	期初观察例数	期内死亡例数	期内删去例数	生存率 $S(t)$
0	425	13	2	1.000 0
1 月	410	12	6	0.969 4
3	392	23	11	0.940 8
6	358	50	30	0.884 8
1 年	278	57	39	0.756 7
2	182	21	23	0.586 2
3	138	12	24	0.513 5
4	102	11	19	0.462 2
5	72	5	15	0.407 4
6	52	3	9	0.376 6
7	40	1	19	0.353 0
8	20	1	5	0.337 0
9	14	1	0	0.292 4
10	13	0	13	0.245 6

2. 单因素分析:利用广义 Wilcoxon 秩检验、Weibull 似然比检验两种方法,逐一检验可疑危险因素对患者术后生存时间的影响是否具有统计学意义。①两种分析方法结果均显示:年龄、职业、癫痫、病程、肿瘤类型、肿瘤等级、肿瘤周围水肿、肿瘤密度、手术方式、术后治疗等 10 个因素对患者术后生存时间的影响具有统计学意义;②广义 Wilcoxon 秩检验还显示:视力障碍、偏瘫、共济失调、手术次数等 4 因素对患者术后生存时间的影响也有统计学意义,Weibull 似然比检验显示:性别对患者术后生存时间的影响也有统计学意义。

3. 建立 Weibull 模型:将单因素筛选出的 15 个可疑危险因素代入 Weibull 回归模型,应用后退法进

行逐步回归分析,逐一求出各模型的对数似然函数值 $\ln L$,按照 SIC 标准,选择使 $SIC = (-2\ln L) + 2k$ 达到最小时的模型为最优回归模型(k 为参数个数)。由表 2 可见,性别、年龄、有无癫痫、肿瘤类型、肿瘤密度、手术方式、手术次数和术后治疗方式等 8 个因素是影响患者术后生存期的危险因素。患者 t_i 时的生存函数为:

$$S(t_i) = \exp\{-[t_i \times \exp\{- (5.604 2 - 0.353 7X_1 - 0.036 8X_2 + 0.907 1X_8 + \beta X_{26} + \beta X_{33} + \beta X_{34} + 0.401 1X_{35} + \beta X_{36})\}]^{0.880 1}\}$$

表 2 神经胶质瘤手术后预后的 Weibull 模型参数估计值

因素	β 值	χ^2 值	P 值
截距	5.604 2	82.755 7	0.000 1
性别(X_1) [△]	-0.353 7	4.151 6	0.041 6
年龄(X_2)	-0.036 8	45.425 2	0.000 1
癫痫(X_8) [#]	0.907 1	15.291 6	0.000 1
肿瘤类型(X_{26})		18.292 4	0.001 1
少枝	0.373 2	0.476 4	0.490 1
髓母	-1.705 4	7.748 0	0.005 4
星形	-0.835 9	3.263 5	0.070 8
多形性	-1.429 4	8.649 0	0.003 3
室管膜*	0.000 0	-	-
肿瘤密度(X_{33})		10.072 2	0.018 0
高密度	-0.730 9	7.206 2	0.007 3
等密度	-0.306 5	1.236 4	0.266 2
低密度	0.048 1	0.051 1	0.821 1
混杂密度*	0.000 0	-	-
肿瘤切除方式(X_{34})		6.301 1	0.007 8
部分	-0.495 9	6.108 0	0.010 5
大部	-0.468 9	6.020 8	0.014 1
次全切	-0.262 0	1.012 4	0.314 3
根治或全切*	0.000 0	-	-
手术次数(X_{35})	0.401 1	4.113 3	0.047 5
术后治疗方式(X_{36})		18.558 8	0.000 3
放疗	0.717 1	11.074 2	0.000 9
化疗	0.046 8	0.042 7	0.836 2
中药+免疫	1.283 0	6.798 4	0.009 1
对症治疗*	0.000 0	-	-
k 值	0.880 1		

Δ 性别:女性($X_1 = 0$),男性($X_1 = 1$);# 癫痫:无癫痫($X_8 = 0$),有癫痫($X_8 = 1$);* 表示此项为基准,该指标的其他各项与之相比

4. 患者术后生存情况的预测:在实际应用中,直接利用 Weibull 生存函数预测患者生存率价值不大。但是利用样品聚类分析,根据患者预测值(predictive value, PV)的大小将患者聚为不同的类,再利用 Weibull 生存函数预测不同类别患者的实际生存情况,在临床上具有实际应用价值。

本研究中, $PV = 5.604 2 - 0.353 7X_1 - 0.036 8X_2 + 0.907 1X_8 + \beta X_{26} + \beta X_{33} + \beta X_{34} + 0.401 1$

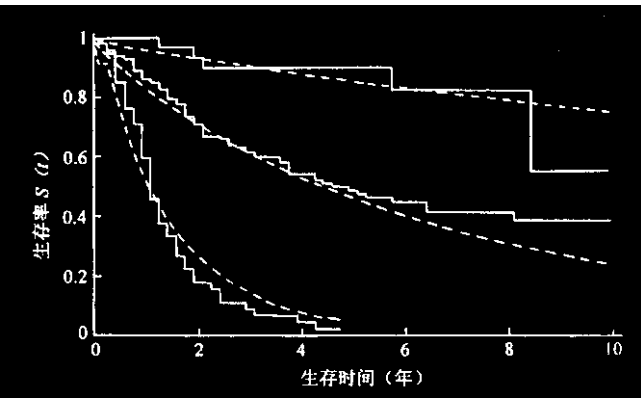
$X_{35} + \beta X_{36}$ 。425 例患者的 X_1 、 X_2 、 X_8 、 X_{26} 、 X_{33} 、 X_{34} 、 X_{35} 、 X_{36} 的取值代入上式,得到 425 个 PV。应用样品聚类分析把 425 例患者根据 PV 大小归为三类。把三类患者的 \overline{PV} 代入 Weibull 生存函数式 $S(t_i) = \exp\{-[t_i \exp(\overline{PV})]^{0.8801}\}$, 得到各类的生存率函数:

第 I 类: $1.3171 \leq PV < 3.3883$, $\overline{PV} = -2.7741$, $S(t_i) = \exp\{-[t_i \exp(-2.7741)]^{0.8801}\}$

第 II 类: $3.3883 \leq PV < 5.5501$, $\overline{PV} = -4.3832$, $S(t_i) = \exp\{-[t_i \exp(-4.3832)]^{0.8801}\}$

第 III 类: $5.5501 \leq PV < 7.7688$, $\overline{PV} = -6.2088$, $S(t_i) = \exp\{-[t_i \exp(-6.2088)]^{0.8801}\}$

用 PL 法分别估计各类患者的累积生存概率 $S(t_i)$, 并与上述 3 个 Weibull 函数一起作曲线图。结果发现:以 Weibull 生存函数估计的各类患者的生存率曲线与 PL 法估计生存率曲线基本一致(图 1)。由图 1 可见,当患者属于第 I 类时,生存率下降最快,1 年生存率不足 50%;当患者属于第 II 类时,生存率曲线变化较慢,5 年生存率仍接近 50%;当患者 PV 属于第 III 类时,生存率变化最慢,8 年生存率为 80% 左右,符合临床实际情况。因此,应用 Weibull 生存函数可以预测患者的预后。



实线自下而上分别代表 PL 法估计 I、II、III 类患者 $S(t)$, 虚线则代表 Weibull 模型估计三类患者 $S(t)$

图 1 Weibull 模型和 PL 法估计患者生存率

讨 论

1. 关于神经胶质瘤危险因素的研究结果:本研究发现性别、年龄、癫痫、肿瘤类型、肿瘤密度、手术方式、手术次数和术后治疗方式是影响患者术后生存期的重要因素,而肿瘤生长部位、肿瘤大小、肿瘤形状、肿瘤周围有无水肿、中线有无移位、脑室有无变化及头痛、呕吐等临床症状或体征与患者的术后

生存无统计学意义。

Weibull 模型中,参数 $\beta < 0$ 表示该因素与其基准相对延长患者的术后寿命是不利的,相反,当参数 $\beta > 0$ 表示该因素与其基准相对延长患者的术后寿命是有利的。如“性别”的 $\beta = -0.3537$, $P = 0.0416$,说明不同性别患者术后生存期之间的差别有统计学意义,男性患者术后生存期比女性短;“年龄”的 $\beta = -0.0368$, $P = 0.0001$,说明患者手术时的年龄是影响术后生存期的危险因素,且患者手术时年龄越大其危险度越大^[5]。在以“室管膜瘤”为基准的“肿瘤类型”的比较中;“少枝细胞胶质瘤”的 $\beta = 0.3732$, $P = 0.4901$,说明少枝细胞胶质瘤患者的生存期比室管膜瘤患者长,但二者之间的差异无统计学意义;“星形细胞胶质瘤”的 $\beta = -0.8359$, $P = 0.0708$,说明星形细胞胶质瘤患者的生存期比室管膜瘤患者短,但二者之间的差异无统计学意义;而“髓母细胞瘤”的 $\beta = -1.7054$, $P = 0.0054$,说明髓母细胞瘤患者的生存期与室管膜瘤患者相比最短,其次是多形性胶质细胞瘤,且二者与室管膜瘤之间的差异均有统计学意义。

对肿瘤实施根治或全切与次全切之间无差别,而与大部切除、部分切除之间差异有显著性,大部切除与部分切除之间差异无显著性;术后实施放疗有利于延长患者的术后生存期,与对症治疗之间差异有显著性,化疗效果不佳,与对症治疗相比差异无显著性,而中药或免疫治疗亦显示有利于延长患者的术后生存期,此结果与国外研究基本一致^[6,7]。

2. 关于多因素模型的选择:目前,在生存资料的多因素分析中,Cox 模型的应用最为广泛。但 Cox 模型同其他的统计分析方法一样,有其一定的适用范围或理论缺陷,如果应用中只是简单套用 Cox 模型,而不考虑资料是否满足其使用条件,就会导致分析结果不理想或难以解释。

本研究在应用 Weibull 回归模型之前,首先探讨了患者术后生存时间的概率分布;在生存时间服从 Weibull 分布的前提下,应用 Weibull 全参数回归模型进行多因素分析,不但克服了 Cox 模型的诸多不足,精确地估计了各因素的作用,而且能够直接利用生存函数预测患者的预后情况。另外,SAS 6.12 提供的参数回归模型分析程序 LIFEREG 过程大大的优于用于 Cox 模型的 PHREG 过程。LIFEREG 过程不仅省去了 PHREG 过程中对分类变量赋值变量的烦琐,而且所得结果易于解释。因此,建议当资料服

从特定分布时应该选用相应的参数回归模型。

3. 生存率的预测 在生存分析中,研究者目前多注重危险因素的筛选,以了解哪些因素有利于延长患者的生存时间,哪些因素不利于延长患者的生存时间,只对因素给予定性的比较研究,而对如何利用筛选出的危险因素定量地评价或预测患者的预后重视不够。

本研究把多个危险因素对患者术后生存时间的综合影响用一个指标 PV 表示出来,并应用 Weibull 模型定量估计患者术后的生存情况,这在临床上具有实际意义。通过研究发现患者的 PV 值所属类别不同,其生存情况不同。当把危险因素中人工技术可以控制的因素组合,其 PV 值仍不能跨越到上一类别时,有助于提示临床工作者在制订治疗方案时,同时注重考虑提高患者的生存质量。

参 考 文 献

1 马廉亭. 脑胶质瘤治疗的现状与进展. 中华实验外科杂志, 1999,

16:388.

2 余松林. 临床随访资料的统计分析方法. 北京:人民卫生出版社, 1991. 2.

3 刘钧源, 黎钧耀, 武燕平, 等. 危险状态分析法及其应用. 中国公共卫生, 1986, 5:22.

4 田俊, 陈增春, 王清水. 应用 WEIBULL 全参数模型预测胃癌术后生存期. 中国卫生统计, 1995, 12:12.

5 Sneed PK, Prados MD, McDermott MW, et al. Large effect of age on the survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and brachytherapy boost. Neurosurgery, 1995, 36:898.

6 Grabenbauer GG, Roedel CM, Paulus W, et al. Supratentorial low-grade glioma: results and prognostic factors following postoperative radiotherapy. Strahlenther Onkol, 2000, 176:259.

7 Scott CB, Nelson JS, Farnan NC, et al. Central pathology review in clinical trials for patients with malignant glioma. A Report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. Cancer, 1995, 76:307.

(收稿日期 2001-11-20)

(本文编辑:张林东)

- 疾病控制 -

一起高寒山区集体食物中毒的调查

朱培甫 宋福华 张忠霖

2001 年 9 月 17 日下午云南省会泽县卫生防疫站接到大海乡卫生院报告, 本乡中学学生有数十名出现头晕、恶心、呕吐等相同症状病例, 防疫站立即组织有关人员赶赴现场, 分急救组和流行病学调查组进行调查处理。

1. 流行病学调查:采用卫生部制订《食物中毒事故个案调查登记表》对全校 385 名学生进行回顾调查, 该校学生几乎均散居在本乡各村, 绝大多数周末均回家, 导致 9 月 14 日晚食堂剩饭较多, 间隔时间长达 75 h, 且未冷藏。9 月 17 日该校学生食堂有关人员, 将所剩已变馊的大米饭掺合在新煮的米饭之中出售给学生, 食用后引起中毒。其中有 191 人食用已发黄, 但无异味, 经煮沸的米线未中毒; 194 人食用米饭加其他辅食, 其中 51 人在调查中确认自己所购米饭性状、气味正常, 124 人确认有不同程度稀化、变馊, 另有 19 人回答不肯定。在食用米饭的 194 人中, 有 103 例发生食物中毒, 占 53.09%。调查的 385 人中, 男生 189 人, 中毒 57 例; 女生 196 人, 中毒 46 例, 男女间差异无显著性 ($\chi^2 = 2.20, P > 0.05$)。

本次学生集体食物中毒潜伏期最短 30 min, 最长 440 min, 平均 83 min。

2. 临床特点及实验室检查:全部中毒学生均有不同程度的恶心、呕吐、头晕、四肢无力、腹痛等症状, 无腹泻、腹胀。病程较短, 经给予对症、抗菌、输液处理后, 全部痊愈出院, 预后良好。对现场采集的 1 份米饭、1 份米线及 2 份呕吐物进行实验室检验, 结果米饭中检出蜡样芽孢杆菌 $9.28 \times 10^7/g$, 呕吐物为 $3.0 \times 10^7/g$, 而在米线和其他剩余辅食中未检出。以上两项符合呕吐型胃肠炎的诊断。

3. 讨论:常将食品中蜡样芽孢杆菌数 $1.8 \times 10^7/g$ 作为引起食物中毒的标志之一。本次食物中毒抽取的两个样本中该菌数量均明显高于低限标准。大海乡属乌蒙山区的主峰地段, 最高海拔 4 017 m, 学校所在地 3 050 m, 年最高温度 16℃, 最低 - 8℃, 平均 12℃。但为何该地区仍发生食物中毒, 原因有二:一是室内温度不等于环境温度, 尤其是生火, 必然使室内温度升高; 其次是剩饭未经彻底散热处理和必要的冷藏, 而是依旧置于饭蒸子里面, 这种温暖潮湿的环境无疑可造成蜡样芽孢杆菌大量生长繁殖, 以致米饭稀化变质。建议当地有关部门加强对集体用餐单位的监督、检查与指导, 对有关人员普及食品卫生基础知识, 提高对食品的防蝇、防尘、防鼠的意识, 禁止出售变质食品。

作者单位 654200 云南省会泽县卫生防疫站

(收稿日期 2002-08-21)

(本文编辑:段江娟)