

## 生存曲线校正方法

谷鸿秋 王杨 李卫

【关键词】 生存分析; 生存曲线; 校正

**Progress on methodology of adjusting survival curves** Gu Hongqiu, Wang Yang, Li Wei. *Medical Research and Biometrics Center, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China*

Corresponding author: Li Wei, Email: liwei@mrbc-nccd.com

【Key words】 Survival analysis; Survival curves; Adjustment

1. 生存分析和生存曲线: 生存分析是一系列数据分析统计过程的总称, 其研究的结局变量为某关注事件发生的时间这一类随机变量<sup>[1]</sup>。医学研究中, 生存分析常用于死亡、疾病的发生、复发和痊愈的研究<sup>[2]</sup>。生存曲线是生存分析中的重要内容之一, 通过图形可以更形象地展示研究对象的生存信息, 并能进行生存曲线的比较。通常生存曲线的绘制方法有两种。一种基于乘积极限法(Kaplan-Meier)<sup>[3]</sup>, 另一种基于寿命表法(Life table)<sup>[4]</sup>, 生存曲线的比较则主要通过 Log-Rank 检验、Breslow 法以及似然比法检验<sup>[5]</sup>。但上述方法最大的缺点是只能进行“粗”的估计, 并不能对协变量进行控制。如果是随机对照试验, 各协变量信息能够通过随机方式在两组得到很好的平衡, 此时适宜采用上述方法, 但如果是观察性研究, 或是其他非随机对照研究, 协变量在各组间不平衡, 此时采用上述方法, 就有可能得到错误的结论。因此, 当需要调整协变量时, 通常采用 Cox 比例风险回归模型<sup>[4]</sup>, 但该方法也有缺陷, 即应具有严格的假定, 要求研究对象的死亡风险与其基础风险在所有的生存时间点上均保持一个恒定的比例(比例风险); 其次其结果比较的是风险, 并不能给出一个校正各协变量后的生存率, 并以图形展示。因此学界一直努力寻求一种既可以像 Cox 比例风险模型那样控制协变量, 又能像乘积极限法或寿命表法那样用图形形象地展示生存率变化的方法。基于此, 笔者将对各种生存曲线校正方法作一简单的归纳总结, 以期能更好地运用到医学实践中。

2. 生存曲线校正方法: 目前主要有协变量均值替代法、基于参数模型的直接校正法、基于非参数模型直接校正

法、条件概率校正法、倾向性得分匹配法、逆概率加权法<sup>[6,7]</sup>。

(1) 协变量均值替代法: 最早提出的一种校正方法, 并随 Cox 比例风险模型的广泛应用已屡见于医学论文中<sup>[7]</sup>。此方法基于这样的假定: 通过每个协变量的平均值可以估计研究对象的平均生存曲线<sup>[6]</sup>。其实现方法也较简单, 只需在 SAS PHREG 过程中, 运用 BASELINE COVARIATES 语句指定包含协变均值的数据集, 便能很方便地实现计算<sup>[8]</sup>。

但很多学者指出, 用此方法来计算校正的生存曲线并不妥当<sup>[7,9-12]</sup>。其原因: ①分类协变量的平均值无法给出合理的解释。例如对于男、女性分别编码为 1、0, 则其平均数为 0.5, 从个体水平而言, 似无法解释, 且其结果也不等于一半是男性, 一半是女性这样一组人群的生存率(仅是平均风险, 而非平均生存率)。②由于是基于 Cox 比例风险模型, 当不满足比例风险假定时, 可能结论有偏倚。③无法解释个体间预后指标的样本变异。④如有依时协变量, 计算过程可更复杂。

(2) 基于参数模型直接校正法: 为克服协变量均值替代法的不足, 于是提出了直接对生存率进行加权平均的方法<sup>[9,10,13-15]</sup>, 即 Makuch-Ghali 法(文献中也有称为“校正的组别预测法”、“预测的生存曲线平均法”、“生存曲线的直接校正法”)。其步骤<sup>[6]</sup>: ①拟合一个回归模型(通常是 Cox 模型或其他参数模型<sup>[11]</sup>); ②对每一水平的研究对象用拟合出的回归模型计算生存率; ③计算各组的加权平均生存率。该方法在 SAS 9.3 TS1M2 中已可通过 BASELINE SURVIVAL 语句的 DIRADJ 和 GROUP= 选项直接实现<sup>[8]</sup>。

Makuch-Ghali 法对平均协变量替代法是一个很大的改进, 但也需基于其所用模型的假定。若以 Cox 模型拟合, 所比较的两组间仍需满足比例风险假定。当不能满足时, 可能得出有偏的结果。此外, 当协变量增多、分类组合数量较大, 或者协变量是连续变量时, 其计算过程也相当繁琐。Zhang 等<sup>[16]</sup>改进了 Makuch-Ghali 法, 使得所要比较的组间不必满足比例风险假定, 并提供了各组生存率的标准误, 以及组间生存率差值的标准误。不过各协变量仍需满足比例风险假定。

(3) 基于非参数模型直接校正法: 上述两种方法均需满足模型的假定, 而基于非参数模型的方法则不受此限制。Hankey 和 Myers<sup>[17]</sup>提出的基于寿命表和分类协变量的校正法便属于此类。对每一时间间隔, 通过 Mantel-Haenszel 法计算校正的 OR 值, 基于此校正 OR 值和观测的生存率, 校正的生存率就可以通过校正的 OR 值和观测生存率的乘积得到。Kramar 和 Com-Nougue<sup>[18]</sup>给出了基于 Kaplan-Meier 估计生存曲线的校正方法。Cupples 等<sup>[19]</sup>以年龄别校正的 Kaplan-

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.01.023

作者单位: 100037 北京协和医学院中国医学科学院国家心血管病中心阜外心血管病医院心血管病国家重点实验室医学研究统计中心

通信作者: 李卫, Email: liwei@mrbc-nccd.com

Meier 生存曲线为例,给出了类似的方法。此外,Amato<sup>[20]</sup>给出的广义 Kaplan-Meier 估计方法更有价值,就平均层别 Kaplan-Meier 生存曲线方法而言,对于某层即使是无存活的研究对象,也能计算校正其生存曲线。

基于非参数模型的直接校正法简单易行,无模型假定,但要求协变量的分布在研究期间不发生改变,即不能处理有依时协变量的情况。

(4)条件概率校正法:最早由 Nieto 和 Coresh<sup>[7]</sup>提出,其原理类似于率的直接标准化,以非暴露组(参照组)的协变量分布为标准分布,对暴露组的各时间点的生存率进行加权平均。其步骤概括为:①类似于 Kaplan-Meier 法,依次列出发生事件或删除观测对象的随访时间;②在暴露组内每个事件的时间点上,计算暴露组内以协变量取值分层的每层此时存活和非删失的人数及发生事件的人数;③计算暴露组内按协变量分层各层的事件发生率;④计算非暴露组按协变量分层的各层人数;⑤以上述④中各层人数的比例为权重,对③中的率进行加权求和,得出暴露组各层加权的事件发生率;⑥以非暴露组的协变量分布为标准,计算暴露组的校正累积生存率,即生存率的连乘积。

该法突破了模型假定的限制,如要求比例风险和不能有依时协变量。因其是一个非参数模型,且标准人群和事件的条件概率是分时间点来估算,在处理删失数据时,也更容易计算其标准误。但需注意:校正的生存曲线只是理论上的生存经历,可以理解为具有和参照组相同的协变量分布的一组人群的生存曲线,如想得到某些基线特征一组人群的校正生存曲线,用 Makuch-Ghali 法则更为适宜。另外,该法只能对分类协变量进行校正,如果协变量是连续变量,需先离散化。

(5)倾向性得分匹配法:该法作为一种协变量校正方法已广泛应用于基线不平衡的研究中。Austin<sup>[21]</sup>曾对 2004—2006 年心血管手术的倾向性得分匹配法作系统综述,并提

出改进报告。倾向性得分匹配法的基本步骤:①构建一个饱和模型,估计选择治疗组的概率,从而得到倾向性得分(通常即 logistic 模型得出的概率);②用倾向性得分进行匹配或分层(通常是按十分位数分层),或作为协变量进行校正;③用 log-rank 检验比较治疗组间的生存曲线。当匹配比例固定时,可用 Kaplan-Meier 法估计匹配好的各组生存曲线,当匹配比例不固定时,则应采用非参数的方法替代 Kaplan-Meier 法<sup>[6,22,23]</sup>。

该法最大优势是对治疗组间及各协变量均无比例风险的假定,且方法简便。但在协变量较少,且为分类变量时,倾向性得分很稀疏,难以匹配上。此外,在解释该法得出的生存曲线时应谨慎,此时生存曲线已不是各治疗组的生存曲线,而是可匹配研究对象的生存曲线。

(6)逆概率加权法:该法的基本原理是依据一定权重对研究对象进行加权,加权的权重即此对象在一定条件(协变量)下,实际参加治疗或暴露组概率的倒数。Curtis 等<sup>[24]</sup>对其原理有更为详细介绍。Hirano 和 Imbens<sup>[25]</sup>、Cole 和 Hernan<sup>[26]</sup>以及 Xie 和 Liu<sup>[27]</sup>均曾用该方法做过生存曲线的校正。

该法对治疗组间及协变量均不要求比例风险的假定,且同样适用连续性协变量和依时协变量。虽然该法对比例风险和依时协变量无要求,但仍需满足选择概率模型的相关要求,且由于概率模型选择的链接函数不同(logistic、log、probit 等),有可能错误导致过大的权重。

3. 总结:目前对校正的生存曲线尚无普遍认可的方法。上述方法仅提供有益参考。MacKenzie 等<sup>[6]</sup>曾对其中方法做过总结,笔者在此基础上略有补充(表 1)。其中有的简便易行,有的实现较为复杂;有的需诸多假定的限制,有的则适用条件较为宽泛;有的基于非参数模型,有的基于参数模型。综合考虑到理论上的稳健性,操作上的简便性以及方法的适用性,笔者推荐 Zhang 等改良的 Makuch-Ghali 法和逆概率加权法。

表 1 各生存曲线校正方法的优势和局限

校正方法	优势	局限	依赖的模型
协变量均值替代法	简便易行	理论上有所欠缺,结果偏倚大	Cox 模型
预测生存曲线平均法 (Makuch-Ghali 法)	对基线风险无假定	假定治疗组间满足比例风险;假定协变量满足比例风险;不宜处理协变量分类太多或连续性协变量的情况	Cox 模型
Zhang 等改良的 Makuch-Ghali 法	对基线风险无假定;对治疗组间无比例风险假定	假定协变量满足比例风险	Cox 模型
非参数模型的直接校正法	简便易行,无模型假定;对基线风险无假定;对治疗组间无比例风险假定	不能处理有依时协变量	无
条件概率校正法	简便易行,无模型假定;可处理删失数据;可处理依时协变量	只能处理分类协变量,连续性协变量需要先离散化	无
倾向性得分匹配法	简便易行;对基线风险无假定;对治疗组间无比例风险假定	基于倾向性得分匹配病例得出的生存曲线,并不代表任何人群	倾向性得分模型 (logistic、probit 模型等)
逆概率加权法	无模型假定;对基线风险无假定;对治疗组间无比例风险假定;可处理依时协变量	满足其选择的概率模型要求;可错误导致过大的权重	概率模型 (logistic、probit 模型等)

## 参 考 文 献

- [1] Langova K. Survival analysis for clinical studies[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2008, 152(2): 303-307.
- [2] Smith T, Smith B. Survival analysis and the application of Cox's proportional hazards modeling using SAS[C]. 2001.
- [3] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations[J]. J Am Stat Assoc, 1958, 53(282): 457-481.
- [4] Cox DR. Regression models and life-tables[J]. J Royal Stat Soc (Series B, Methodol), 1972: 187-220.
- [5] Allison PD. Survival analysis using SAS: a practical guide[M]. SAS Institute Inc., 2012.
- [6] MacKenzie TA, Brown JR, Likosky DS, et al. Review of case-mix corrected survival curves [J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(5): 1416-1425.
- [7] Nieto FJ, Coresh J. Adjusting survival curves for confounders: a review and a new method[J]. Am J Epidemiol, 1996, 143(10): 1059-1068.
- [8] SAS Institute Inc. SAS/STAT 9.3 User's Guide[M]. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2011.
- [9] Lee J, Yoshizawa C, Wilkens L, et al. Covariance adjustment of survival curves based on Cox's proportional hazards regression model[J]. Computer applications in the biosciences: CABIOS, 1992, 8(1): 23-27.
- [10] Chang IM, Gelman R, Pagano M. Corrected group prognostic curves and summary statistics[J]. J Chronic Dis, 1982, 35(8): 669-674.
- [11] Grouven U, Bender R, Schultz A, et al. Application of adjusted survival curves to renal transplant data[J]. Meth Inf Med, 1992, 31(3): 210-214.
- [12] Thomsen BL, Keiding N, Altman DG. A note on the calculation of expected survival, illustrated by the survival of liver transplant patients[J]. Stat Med, 1991, 10(5): 733-738.
- [13] Makuch RW. Adjusted survival curve estimation using covariates [J]. J Chronic Dis, 1982, 35(6): 437-443.
- [14] Murthy VK, Haywood LJ. Survival analysis by sex, age group and hemotype in sickle cell disease[J]. J Chronic Dis, 1981, 34(7): 313-319.
- [15] Gail MH, Byar DP. Variance calculations for direct adjusted survival curves, with applications to testing for no treatment effect[J]. Biomet J, 1986, 28(5): 587-599.
- [16] Zhang X, Loberiza FR, Klein JP, et al. A SAS macro for estimation of direct adjusted survival curves based on a stratified Cox regression model[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2007, 88(2): 95-101.
- [17] Hankey BF, Myers MH. Evaluating differences in survival between two groups of patients[J]. J Chronic Dis, 1971, 24(9): 523-531.
- [18] Kramar A, Com-Nougue C. Estimation des courbes de survie ajustées[J]. Rev Epidemiol Santé Publique, 1990(38): 149-152.
- [19] Cupples LA, Gagnon DR, Ramaswamy R, et al. Age-adjusted survival curves with application in the Framingham Study [J]. Stat Med, 1995, 14(16): 1731-1744.
- [20] Amato DA. A generalized kaplan-meier estimator for heterogenous populations [J]. Commun Statist Theory Meth, 1988(17): 263-286.
- [21] Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(5): 1128-1135.
- [22] Galimberti S, Sasieni P, Valsecchi MG. A weighted Kaplan-Meier estimator for matched data with application to the comparison of chemotherapy and bone-marrow transplant in leukaemia[J]. Stat Med, 2002, 21(24): 3847-3864.
- [23] Winnett A, Sasieni P. Adjusted Nelson-Aalen estimates with retrospective matching [J]. J Am Stat Assoc, 2002, 97(457): 245-256.
- [24] Curtis LH, Hammill BG, Eisenstein EL, et al. Using inverse probability-weighted estimators in comparative effectiveness analyses with observational databases [J]. Med Care, 2007, 45(10 Suppl 2): S103-107.
- [25] Hirano K, Imbens GW. Estimation of causal effects using propensity score weighting: an application to data on right heart catheterization [J]. Health Services Outcomes Res Methodol, 2001, 2(3/4): 259-278.
- [26] Cole SR, Hernan MA. Adjusted survival curves with inverse probability weights [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2004, 75(1): 45-49.
- [27] Xie J, Liu C. Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data [J]. Stat Med, 2005, 24(20): 3089-3110.

(收稿日期: 2013-08-22)

(本文编辑: 张林东)