

· 基础理论与方法 ·

病例交叉设计

张政 詹思延

日常生活中一些突发事件之后,常会伴随某些结果的发生。究竟是这些突发事件导致了结果的发生,还是仅仅由于机会所致?为了阐明这种关系的性质,1991 年美国 Maclure^[1]提出了病例交叉设计(case-crossover design)。这项新的流行病学设计既可以阐明上述问题,也可用于研究短暂暴露对罕见急性疾病发生的作用。

1. 概述:

(1)基本思想 病例交叉研究的基本思想就是比较相同研究对象在急性事件发生前一段时间的暴露情况与未发生事件的某段时间内的暴露情况。如果暴露与少见的事件(或疾病)有关,那么刚好在事件发生前一段时间的暴露频率应该高于更早时间内的暴露频率。例如,据报道某种药物可以引发猝死,如果该报道正确,则应该可以观察到服用此药物后一段时间内猝死增多,或者说在猝死前几天或几周内应有服药增多的报道。

病例交叉设计的研究对象包含病例和对照两个部分,但两部分的信息均来自于同一个体。其中“病例部分”被定义为危险期,该期是疾病或事件发生前的一段时间;“对照部分”为对照期,该期是指危险期外特定的一段时间。研究就是对个体危险期和对照期内的暴露信息(如服药、运动等)进行比较。

在该研究中,还有一个重要概念——暴露的效应期。它是指因为暴露导致事件发生改变的时间。如果暴露的效应存在延迟或滞留现象,那么效应期并不正好等于暴露期,而是事件发生前最小延迟时间与最大滞留时间之差。

每一次暴露与之相应都有一段效应期。例如,如果某种药物的作用持续 30 min,则每次服药后 30 min 将被视为效应期,在这 30 min 内每个人都有更高的风险。

危险期的长度应与暴露的效应期长度相等,其长短可根据研究者过去的经验进行推断。对该期长短的估计非常重要,因为相对危险度(RR)的估计值直接取决于效应期的持续时间(即危险期长短)。如果过长估计了该期,许多假暴露变成了暴露因子;如果过短估计了该期,一些真实的暴露就会被排除在外。无论哪种情况发生,都会导致错分,从而降低事件与暴露的关联程度,使事件与暴露的关联不能得到正确评价。因此效应期持续时间的最佳估计值应使非特异性错分最小,也就是 RR 的最大估计值。

(2)与其他研究方法的关系:交叉(crossover)一词来自交叉设计实验,即所有研究对象都经过治疗和安慰剂阶段,每个研究对象就是自己的对照。病例交叉设计中每个病例的对照信息是建立在其过去的暴露历史上,因此,在很多方面,这种设计类似于交叉设计实验。但有两点不同:①是研究对象而不是研究者决定暴露时间;②所有暴露均是通过回顾而得到的^[2]。

病例交叉设计还可以被视为是配对的病例对照研究设计,因为该设计有危险期和对照期,而且每个研究对象都有其危险期和对照期的暴露信息,即这些病例就是自己的对照,相当于 1:1 配比。

另一方面,病例交叉研究也可以被视为是回顾性队列研究,因为该设计中的对照数据并不一定完全是计数性资料,还可能有人时为单位的资料。以人时为单位,病例交叉设计的分析可以看成是若干队列研究的荟萃分析,每个队列研究包含有一个研究对象,其样本量为 1。

2. 统计分析方法:

(1)对照数据类型 病例交叉设计有两类对照数据,第一类是指一段与危险期可比的对比时间段的暴露信息,该类型最为常用,它与危险期长短相等。例如,如果危险期为 5 h,对照期也是 5 h,但是它却是在事件发生前一天或几天。第二类是指过去的一段时间的暴露信息,可能是过去一个月甚至一年。

(2)统计分析方法 对于两种不同的对照数据,病例交叉设计有两种统计分析方法。

对照数据来源于可比的对照期,该类型的分析与配对的病例对照研究相同。每一研究对象在危险期和对照期的暴露信息构成的对子组成如表 1,可用标准的配对病例对照研究方法进行计算。

表 1 病例交叉设计四格表

		对照期	
		暴露	非暴露
危险期	暴露	a	b
	非暴露	c	d

$$OR = b/c$$

对照数据为过去一段时间的暴露信息的分析按以下步骤进行:

①计算危险期观察的暴露比值。在危险期暴露的研究对象的暴露比值为 1:0,未暴露的研究对象的暴露比值为 0:1。

作者单位:100083 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

②计算预期的暴露比值。预期比值是指如果疾病或事件与暴露的同时出现完全是由机会造成的,其暴露的效应期内疾病或事件的发生比值。如果事件与暴露同时出现是随机的,那么事件在过去一段时间内任何一小时都有相同机会出现。因此预期比值为 $x:y$, 式中 x 为暴露效应期的人时, y 为未暴露人时。暴露人时(x) = 暴露频率 × 暴露效应期, 未暴露人时(y) = 总人时 - 暴露人时(x)。

③计算相对危险度(RR)。可以将每个人的数据视为一层,按 Mantel-Haenszel 分层分析计算 RR 。如某研究对第 i 个研究对象,观察比值为 $a_i:b_i$, 预期比值为 $x_i:y_i$ 。 RR 的分子是观察比值为 1:0 的研究对象 y_i 的合计, RR 的分母为观察比值为 0:1 的研究对象 x_i 的合计。

以 Maclure 所作的性生活对心肌梗死(MI)的影响为例,其暴露的效应期定为 1 h,其对照期为 MI 发作前一年的时间,则总人时为 $24 \times 365 + 24/4 = 8766$,对象 1 的暴露人时 = $1 \times 1 = 1$,未暴露人时 = $8766 - 1 = 8765$,依此类推(表 2)。

表 2 病例交叉设计资料汇总表

对象	MI 前最后一次性生活发生时间	平时的频率	观察比值 ($a_i:b_i$)	期望比值 ($x_i:y_i$)
1	5 min	1/年	1:0	1:8 765
2	90 min	2/周	0:1	104:8 662
3	2 d	2/月	0:1	24:8 742
4	3 d	1/周	0:1	52:8 714
5	7 d	2/周	0:1	104:8 662
6	11 d	3/月	0:1	36:8 730
7	14 d	2/月	0:1	24:8 742
8	21 d	2/月	0:1	24:8 742
9	35 d	2/月	0:1	24:8 742
10	20 年	0/年	0:1	0:8 766

表 2 中列出了每个研究对象的观察比值和预期比值。 RR 分子为第 1 个研究对象的 $y_i = 8765$,分母为第 2 至第 10 个研究对象的 x_i 合计,即 $104 + 24 + \dots + 24 + 0 = 392$,因此 RR 为 $8765/392 = 22$ 。

但是,如果将研究的暴露效应期定为 2 h,则第 2 个研究对象的观察比值由 0:1 改为 1:0,所有研究对象的期望比值也将随效应期而改变,如第 1 个研究对象为 2:8 764,依此类推,分子 = $8764 + 8558 = 17322$,分母 = $48 + 104 + \dots + 48 + 0 = 576$,则 $RR = 17322/576 = 30$ 。由此可见, RR 的估计值直接取决于效应期的持续时间。

3. 优缺点:从以上简单例子可以看出病例交叉设计可以让每个人作为自己的对照,与以前的平行设计相比有许多优点:

(1)不需要寻找对照组。在难以寻找对照组时这一优点非常突出。在流行病学研究中健康对照的选择越来越不容易,而且对健康对照的面访通常安排在休息时间,这可能造成偏倚。而选择医院病人作对照则可能造成选择性偏倚。病例交叉设计以自身为对照,避免了这些对照选择的困难。

(2)减少了病例与对照特征上的不一致。虽然仍存在短暂的个人因素及环境因素的不一致(如生气或阳光),但对一些难以匹配的因素(如年龄、智力、遗传、社会经济因素等)都可以加以控制。

(3)避免了许多伦理学问题,因而可行性强。某些流行病学研究或药物试验研究,包括前瞻性交叉设计由于可能存在伦理学问题而不能实行。但病例交叉设计中对照是其过去的暴露,不存在伦理问题。

(4)该研究还可节约样本量。由于是匹配数据,在统计分析上具有很高的效率。且病例交叉设计简便易行,花费也较少。

病例交叉设计存在新颖优势之处,同样存在局限。进行病例交叉设计时要考虑以下偏倚:

(1)信息偏倚:在病例交叉研究中,对危险期与对照期暴露信息的询问可能在语言上、方法上不同,从而造成虚假的联系。这种偏倚的方向和大小根据暴露不同而不同。

(2)病例内混杂偏倚:使用病例本身为对照消除了那些保持不变的个体特征造成的偏倚,但不能消除那些随时间变化的特征造成的偏倚。如存在这种情况可以采用分层和多变量分析方法进行处理。

(3)暴露的时间趋势带来的混杂:Navidf³首先提出这个问题,并指出 Maclure 的单向回顾性对照样本只涉及事件发生前的暴露,而他提出的对称性双向病例交叉设计研究事件发生前和后的暴露情况,这样可以控制这一混杂。在随后的研究中^[4],这一方法也得到了证实。

4. 研究现况与进展:病例交叉设计提出后,在许多领域进行了尝试,方法学也进行了相应的改进。

Mittlemarf²认为 Maclure 提出的两种选择对照的方法中,在效率和潜在的偏倚内还存在很大的问题,因此他提出了五种经验性的分析病例交叉数据的评估方法,如图 1 所示。

图 1 中 A 为配对间隔对照,类似于病例对照研究中的 1:1 配比;B 为多间隔对照,即对比危险期暴露和事件发生前一天内多个对照期间的暴露,类似于病例对照研究中的 1:M 配比研究,三种模型的区别在于对估计参数的限定;C 是利用日常的暴露频率,与 Maclure 的第二类对照数据相同。统计方法可使用 M-H 分层分析或条件 logistic 回归。他的研究显示,对照期的数量增加并不影响 RR 的点值估计,但是却降低了标准误,缩小了 95% 可信区间。相对于日常频率,多间隔对照对 RR 值估计的相对效率比 1:1 配对方法提高很多,即效率随匹配的对照期间的数量增加而上升。

Marshall⁵于 1993 年提出用最大似然法进行病例交叉设计的统计分析。他们认为 Maclure 所用的 M-H 分层分析法只限于二元的暴露,如某人在心肌梗死发作前曾慢跑或未曾慢跑。而病例交叉设计中调查的暴露可能存在不同等级的暴露或多种相互关联的暴露,如心脏病发作可能与饮酒有关,也可能与饮酒和性生活相结合有关,而最大似然法就可

以分析多个短暂暴露的联合效应。

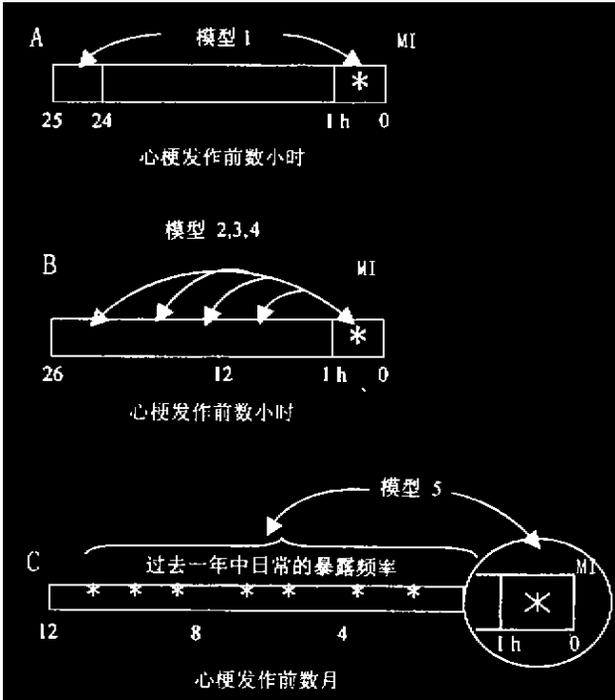


图 1 病例交叉设计数据处理模型

目前,病例交叉设计主要应用于以下几方面的研究:

一是研究短暂暴露与心血管疾病之间的关系,这是应用最广泛的方面。继 Maclure 发表的第一篇文章之后, Muller^[6]随后发表论文,阐明了性生活确实可以引起急性心肌梗死的发作。Mittleman^[2]利用该方法对剧烈活动与心肌梗死之间的关系进行了定量估算。随后又有一系列的有关精神压力和情绪波动^[7]、服用可卡因^[8]、社会经济地位^[9]等方面与心血管疾病之间关系的研究,阐明了急性心脏疾病的发生不是偶然随机的,而是有特殊事件触发的。

二是用于道路交通事故的研究。有关研究表明,在服用苯丙二氮类镇静剂后,发生道路交通事故的危险明显上升^[10]。在驾驶中使用电话,发生车祸的可能性较高^[11]。

另外还有一些利用病例交叉设计对儿童的某些意外伤害^[12]、空气污染与死亡的关系^[4]、念珠菌阴道炎与药物 acitretin 的关系^[13]以及饮酒与意外伤害的关系^[14]进行研究。该方法甚至还可用于研究赛马运动员的肩、盆骨骨折与长期缺乏训练之间的关系^[15]。

总之,病例交叉设计用于研究短暂暴露引起急性事件发生风险的短暂改变。这种事件可能是心肌梗死、交通事故或意外伤害。暴露可以是服用某种药物、一种疾病或某种活动。该设计有一个与事件发生有关的危险期,并将危险期暴露的信息与选择的对照期数据进行比较。

参 考 文 献

1 Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol, 1991,

133:144-153.

2 Mittleman MA. Control sampling strategies for case-crossover studies: an assessment of relative efficiency. Am J Epidemiol, 1995, 142:91-98.

3 Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. Biometrics, 1998, 54:596-605.

4 Navidi W. Statistical methods for epidemiologic studies of the health effects of air pollution. Res Rep Health Eff Inst, 1999, 86: 1-50; discussion 51-56.

5 Marshall RJ. Analysis of case-crossover designs. Stat Med, 1993, 12:2333-2341.

6 Muller JE. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. JAMA, 1996, 275: 1405.

7 Gullette EC. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. JAMA, 1997, 277:1521-1526.

8 Mittleman MA. Triggering of myocardial infarction by cocaine. Circulation, 1999, 99:2737-2741.

9 Mittleman MA. Educational attainment, anger, and the risk of triggering myocardial infarction onset. The determinants of myocardial infarction onset study investigators. Arch Intern Med, 1997, 157:769-775.

10 Barbone F. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet, 1998, 352:1331-1336.

11 Redelmeier DA. Interpretation and bias in case-crossover studies. J Clin Epidemiol, 1997, 50:1281-1287.

12 Petridou E. Transient exposures and the risk of childhood injury: a case-crossover study in Greece. Epidemiology, 1998, 9:622-625.

13 Sturkenboom MC. Vulvo-vaginal candidiasis associated with acitretin. J Clin Epidemiol, 1995, 48:991-997.

14 Vinson DC. Alcohol and injury. A case-crossover study. Arch Fam Med, 1995, 4:505-511.

15 Estberg L. A case-crossover study of intensive racing and training schedules and risk of catastrophic musculoskeletal injury and lay-up in California thoroughbred racehorses. Prev Vet Med, 1998, 33: 159-170.

(收稿日期 2000-10-08)

(本文编辑:张林东)