

· 基础理论与方法 ·

需暴露人数在流行病学中的应用

童峰 陈坤 何寒青

【摘要】 目的 介绍需暴露人数(NNE)的基本概念、计算方法及用途。**方法** 以琥珀水杨酸交联血红蛋白溶液(DCLHb)治疗急性创伤后出血性休克与患者入院后 28 天内死亡的研究为实例,计算粗 NNE 和调整 NNE 及相应 95% 可信区间(CI)。**结果** 通过计算得到暴露 DCLHb 的粗 NNEH = 3.7(95% CI: 2.2~11.5);在调整了基线死亡风险的混杂偏倚后,暴露 DCLHb 的调整 NNEH = 2.6(95% CI: 1.6~8.0)。说明在试验组研究对象的基线死亡风险(病情严重程度)的分布与对照组相同的情况下,平均每 2.6 例创伤后出血性休克患者暴露于 DCLHb 就会在入院后 28 天内新增 1 例死亡。**结论** NNE 可用来说明在前瞻性研究中,相对于非暴露组,要新增(或预防)一例某病的发病或死亡病例,需暴露于某因素的平均估计人数。作为衡量暴露因素作用强度的一个新指标,NNE 可以更为直观地表达研究的结果,易被临床医生、卫生决策者及公众所接受。

【关键词】 需暴露人数; 流行病学; 前瞻性研究

Concept on the use of "number needed to be exposed" in epidemiology TONG Feng, CHEN Kun, HE Han-qing. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China

Corresponding author: CHEN Kun, Email: ck@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To introduce the concept, methods for calculation and application of "number needs to be exposed(NNE)" in Epidemiological studies. **Methods** Data was analyzed from a study on the association between diaspirin cross-linked hemoglobin(DCLHb) with 28-day mortality in patients with severe traumatic hemorrhagic shock. **Results** The crude "number needed to be exposed for one additional person to be harmed" (NNEH) was 3.7(95% CI: 2.2-11.5) for the exposure to DCLHb. After controlling the confounding bias of the baseline mortality risk, the adjusted NNEH became 2.6(95% CI: 1.6-8.0) id., on average, among 2.6 patients exposed to DCLHb, one additional case of death would have developed within 28 days after initial hospitalization if the distribution of baseline mortality risk in exposed group had been equal to that in the unexposed group. **Conclusion** NNE could be expressed as the estimated average number of persons needed to be exposed for contributing (either developing or preventing for) one additional case of disease or death in a prospective study when compared with the unexposed persons. As a new index for measuring the absolute effect of an exposure, NNE presented the results on epidemiological studies in a more intuitive and understandable manner. Consequently, this method could be favorably accepted by clinicians, health policy makers and the public.

【Key words】 Number needed to be exposed; Epidemiology; Prospective studies

近年来,需治疗人数(number needed to treat, NNT)的概念由于简单、易懂^[1],容易被医生和患者所接受等优点,被广泛应用于临床随机对照试验中评价一种治疗措施的有效性,表示一种新疗法与标准疗法或对照组相比,要治愈或避免某一不良结局事件发生而需要治疗的人数。其实,NNT 的基本思想可同样应用于流行病学研究领域,提出需暴露人

数(number needed to be exposed,NNE)的概念^[2],表示暴露组与非暴露组相比,暴露因素对某病的发病或死亡产生的绝对效应。本文介绍 NNE 的概念、计算方法及应用。

基本原理

1. 基本概念:根据暴露因素产生效应的方向不同,NNE 可以分为 NNEH 和 NNEB。NNEH 表示当暴露为疾病的危险因素时,相对于非暴露组,要新增一例某病的发病或死亡病例,需暴露于该因素的平均估计人数;而 NNEB 表示当暴露为疾病的保护

作者单位:310031 杭州,浙江大学医学院公共卫生系流行病学与卫生统计学教研室

通讯作者:陈坤,Email: ck@zju.edu.cn

因素时,相对于非暴露组,要预防一例某病的发病或死亡病例发生,需暴露于该因素的平均估计人数。

2. NNE 及其可信区间(CI)的计算:

(1) 前瞻性研究中两组均衡可比时 NNE 及 95% CI 的计算:在前瞻性研究中,若欲比较的两组(如暴露组和非暴露组)除了暴露因素不同以外,其他可能影响研究结果的因素,尤其是混杂因素的分布在组间相同,即两组均衡可比时,NNE 的计算公式与 NNT 相类似,可利用简单的四格表资料进行计算。当暴露为疾病的危险因素时,绝对危险度的增值(absolute risk increase, ARI)等于暴露组的事件发生率(exposed event rate, EER)与非暴露组的事件发生率(unexposed event rate, UER)之差,此时需暴露人数

$$NNEH = \frac{1}{ARI} \quad (1)$$

另一方面,当暴露为疾病的保护因素时,绝对危险度降值(absolute risk reduction, ARR)为 UER 减去 EER,此时需暴露人数

$$NNEB = \frac{1}{ARR} \quad (2)$$

由于通过样本数据计算得到的 NNE 估计值通常不服从近似正态分布,因此对总体 NNE 的 95% CI 估计是间接地通过计算 ARI 或 ARR 的 95% CI,再经过转换而得到。

在大样本的情况下,两组率差的标准误(s_x)可用 Wald 法计算^[3]

$$s_x(p_1 - p_2) = \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}} \quad (3)$$

那么率差的相应 95% CI 则为 $p_1 - p_2 \pm 1.96 \times s_x(p_1 - p_2)$,然后分别对其上、下限值取倒数,即得到 NNE 的 95% CI。

(2) 前瞻性研究中两组的混杂因素分布不均衡时 NNE 及 95% CI 的计算^[2,4]:在大多数情形下,前瞻性研究中常存在混杂倚倚,这时就不能直接利用两组的粗率之差来计算粗 NNE。因此可用 logistic 回归获得某暴露因素的调整 OR 值及 UER 来计算调整的 NNE。当 OR 值 > 1 时

$$NNEH = \frac{1}{(OR-1) \times UER} + \frac{OR}{(OR-1) \times (1-UER)} \quad (4)$$

当 OR 值 < 1 时

$$NNEB = |NNEH| = -NNEH \quad (5)$$

此时调整 NNE 95% CI 的计算仍然是间接地通过

计算调整 ARI 或 ARR 相应的可信区间,再转换而得。所不同的是标准误 $s_x(aARI)$ 或 $s_x(aARR)$ 的计算采用多元代尔塔法(multivariate delta method)。由于上述计算 NNE95% CI 的方法涉及矩阵的运算,需要借助计算机才能完成。相应的 SAS 程序可通过 Internet 进行下载(<http://www.uni-mainz.de/benderr/softw.html>)。

实例分析

以下应用一项研究提供的有关数据来计算粗 NNE 和调整 NNE 及相应 95% CI^[5,6]。

在伤害患者复苏抢救中,创伤后出血性休克是导致患者死亡的常见原因,而标准的救治疗法可能会加重严重创伤所引起的并发症。据以往一些临床前期的研究提示,琥珀水杨酸交联血红蛋白溶液(DCLHb)作为携氧的复苏液能有效增强细胞灌注,从而可能促进急性创伤的复苏。为进一步明确该药的安全性和有效性,1997-1998 年 Sloan 等^[5]在美国的 18 个创伤急救中心开展了 DCLHb 的临床随机对照试验。以急性创伤后出血性休克患者作为研究对象,试验组的干预措施为标准疗法加 500~1000 ml DCLHb 溶液的静注处理;而对照组应用标准疗法加等量的生理盐水。然后统计患者入院后 28 天内的病死率作为结局观察指标。另外考虑到患者入院前的病情严重程度是混杂因素,在入院时按照患者的情况根据 TRISS 法评分预测病例的基线死亡风险,将其分为低、中、高三个等级。共计有 98 例研究对象符合纳入标准进行了此项研究,而 93 例获得了详细的研究资料(表 1),然后我们运用 SAS 8.0 软件对研究数据进行统计分析。

表1 不同基线死亡风险时 DCLHb 组与对照组的随访结局

分组	基线死亡风险	结局		合计
		死亡例数	存活例数	
DCLHb 组	低	5	18	23
	中	5	8	13
	高	12	1	13
对照组	低	1	21	22
	中	1	11	12
	高	6	4	10
合计		30	63	93

如果不考虑基线死亡风险的混杂效应,计算得到暴露 DCLHb 的粗 NNEH = 3.7 (95% CI: 2.2~11.5)。计算的过程是首先根据四格表资料得到暴露因素(使用 DCLHb)的粗 OR = 3.667 (95% CI:

1.417~9.487); ARI = 0.2672, 根据 Wald 法计算 s_x (ARI) = 0.0918, ARI 95% CI: 0.0872~0.4471, 然后将 ARI 及其 95% CI 作倒数转换就可得此结果。

接下来进一步考虑基线死亡风险产生的混杂偏倚, 计算暴露 DCLHb 的调整 NNEH = 2.6 (95% CI: 1.6~8.0)。计算的过程是将基线死亡风险作为等级变量纳入方程后, 对资料进行 logistic 回归分析 (表 2), 结果为暴露 DCLHb 的调整 OR = 5.771, 表明使用 DCLHb 非但不是一种治疗创伤后出血性休克的有效复苏药, 反而会增加患者的死亡危险性。根据调整的 OR 值及 UER (0.1818), 通过公式 4 计算得到调整 NNEH = 2.6。然后运用代尔塔法计算调整的 ARI = 0.3801, s_x (aARI) = 0.129 776, 从而得到调整 ARI 95% CI: 0.1257~0.6344, 经倒数换算得到调整 NNEH 95% CI: 1.6~8.0, 表明调整了混杂因素后, 在试验组研究对象的基线死亡风险 (病情严重程度) 的分布与对照组相同的情况下, 平均每 2.6 例创伤后出血性休克患者暴露于 DCLHb 就会在入院后 28 天内新增 1 例死亡的发生。

表2 DCLHb 研究资料 logistic 回归分析结果

项目	参数估计	s_x	P 值	OR 值(95% CI)
常数项	-3.3663	0.6913	<0.0001	-
DCLHb	1.7529	0.6173	0.0045	5.771(1.721~19.353)
基线死亡风险	1.7415	0.3821	<0.0001	5.706(2.703~12.045)

注: logistic 回归模型的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 P = 0.5905

另外, 还可根据 logistic 回归模型中, 事件发生概率

$$P = \frac{\exp(\alpha + \gamma z + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k)}{1 + \exp(\alpha + \gamma z + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k)}$$

式中 α, β, γ 表示回归系数, z 表示两分类的暴露变量, x 表示需调整的混杂变量, 计算当患者处于不同基线死亡风险亚组时暴露于 DCLHb 的 NNEH (表 3), 可见 NNEH 的值随着患者基线死亡风险的不同等级取值而发生变动, 当基线死亡风险为低、中、高时, NNEH 值分别为 7.5、2.7 和 3.0。表明 NNEH 的值与暴露因素的 OR 值及混杂因素的取值有关。

讨 论

在流行病学研究中, 传统的用于评价暴露与疾病关联强度的指标, 如 PAR、PAR%、AR、AR%、

RR、OR 等均为流行病学的专业术语, 非专业人士通常不能正确理解其含义, 尤其是优势比 OR 更是容易被人误解^[7], 而利用临床医学中 NNT 的基本思想, 将其扩展到流行病领域中, 进而提出需暴露人数的新概念, 用具体的人数取代抽象的比值、百分比和率来形象地表述暴露因素的效应强度, 比较符合人的直觉思维模式。

表3 不同基线死亡风险时 NNEH 的取值

基线死亡风险	EER	UER	OR 值	ARI	NNEH
低	0.1661	0.0334	5.771	0.1328	7.5
中	0.5320	0.1645	5.771	0.3674	2.7
高	0.8664	0.5292	5.771	0.3372	3.0

注: EER(exposed event rate) 表示暴露组事件发生率

NNEH 直观地回答了要新增某病的一个发病例或死亡病例而需暴露于某危险因素的平均人数, 也就是说, 通过 NNEH 可以知道要使一例目标不良事件免于发生, 需要保护多少个体避免接触该暴露因素。当暴露因素为一些可控的危险因素时 (如吸烟、饮酒、接触石棉等), NNE 就成为一个有效的测量指标, 更易被临床医生、卫生决策者及公众所理解和接受, 有助于公共卫生决策的制定和社区健康教育的实施; 其次, NNE 作为衡量暴露因素作用强度的其中一个指标, 从公式中可以看出, 其数值的大小不仅与暴露因素的 OR 值有关, 且也随着 UER 的变动而变动。这也就意味着, 可以利用 logistic 回归模型, 计算在混杂因素不同取值的情况下, 针对某暴露因素的一系列 NNE 数值, 便于识别暴露因素的易感人群。此外, 基于 logistic 回归的基本原理计算调整的 NNE, 可有效地解决前瞻性研究中混杂偏倚对 NNE 计算可能产生的影响。运用代尔塔法求得的 NNE 95% CI, 其涵盖率也较为满意^[8]。而且计算调整 NNE 的公式对研究非罕见疾病也同样适用, 本文使用的例子就是如此。

需要说明的是, 将 NNE 作为统计指标, 也存在一定的局限性。首先表现在取值的不稳定性, 当暴露因素的作用强度很小时, NNE 的取值就会很大, 计算过程中小数点的取整会对结果产生较大的影响。其次, NNE 表示的是暴露因素的绝对效应强度, 所以某一具体研究的 NNE 不能直接应用于另一目标人群, 除了暴露因素的 OR 值维持不变以外, 需要对参数值 (UER) 做出调整, 估计当地非暴露人群的目标疾病发病或死亡率, 然后代入公式计算相应的 NNE 值。此外需注意的是, 在应用

logistic 回归模型计算控制混杂后调整的 NNE 时, 必须仔细检查 logistic 回归模型的拟合优度情况(如 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 P 值), 若建立的模型拟合度不佳($P < 0.05$), 那么, NNE 的计算结果就会存在问题。

本文推荐的计算 NNE 的方法可适用于随访时间固定的队列研究, 非随机分组的临床对照试验及需要调整混杂因素的临床随机试验也同样适合应用。由于 NNE 取值与研究对象的随访期限密切相关, 随访期限不同, NNE 可能就会不同, 所以在报告 NNE 时应同时说明随访的时间。总之, 在流行病学研究中, 除了应用 OR 、 RR 、 AR 等常用的分析指标外, 结合使用 NNE 可以对研究的结果做出更为直观、有效的解释, 并提供更多的信息。

参 考 文 献

- 1 Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*, 1995, 310: 452-454.
- 2 Bender R, Blettner M. Calculating the "number needed to be exposed" with adjustment for confounding variables in epidemiological studies. *J Clin Epidemiol*, 2001, 55: 525-530.
- 3 Bender R. Calculating confidence intervals for the number needed to treat. *Control Clin Trials*, 2002, 22: 102-110.
- 4 Bender R. Expressing the number needed to treat as a function of the odds ratio and the unexposed event rate (rapid respond). *eBMJ* (<http://www.bmj.com/cgi/eletters/320/7233/503#EL7>).
- 5 Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, et al. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock, a randomized controlled efficacy trial. *JAMA*,

1999, 282: 1857-1863.

- 6 Cook TD. Up with odds ratios! A case for odds ratios when outcomes are common. *Acad Emerg Med*, 2002, 9: 1430-1434.
- 7 Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Misunderstandings about the effects of race and sex on physicians' referrals for cardiac catheterization. *N Engl J Med*, 1999, 341: 279-283.
- 8 Bender R, Kuss O. Confidence intervals for adjusted NNEs: a simulation study. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56: 205-208.

(收稿日期: 2005-01-08)

(本文编辑: 张林东)

关键词链接

需治疗人数 (number needed to treat, NNT)

NNT 表示在随机对照试验中, 一种新疗法与标准疗法或对照组相比, 要治愈或避免某一不良结局事件发生而需要治疗的人数。

需暴露人数 (number needed to be exposed, NNE)

NNE 可用来说明在前瞻性研究中, 相对于非暴露组, 要新增(或预防)一例某病的发病或死亡病例, 需暴露于某因素的平均估计人数。

NNEH (number needed to be exposed for one additional person to be harmed)

NNEH 表示当暴露为疾病的危险因素时, 相对于非暴露组, 要新增一例某病的发病或死亡病例, 需暴露于该因素的平均估计人数。

NNEB (number needed to be exposed for one additional person to benefit)

NNEB 表示当暴露为疾病的保护因素时, 相对于非暴露组, 要预防一例某病的发病或死亡病例发生, 需暴露于该因素的平均估计人数。

· 消息 ·

2005 年全国肝病学术会议暨研修班的通知

经中华医学会继续教育部批准, 由中华医学会电子音像出版社培训部主办的“2005 年全国肝病学术会议暨研修班”将于 2005 年 9 月 2-7 日在北戴河举办, 参加会议的代表将获中华医学会 I 类继续教育学分 10 分。①主要授课专家: 成军、魏来、贾继东、傅希贤、田庚善、徐小元、张玲霞、郭利民、朗振为、胡大荣等。②授课内容: 慢性丙型肝炎与代谢综合征、乙型肝炎全国诊疗指南解读、自身免疫性肝病、丙型肝炎全国诊疗指南解读、病毒性肝炎的治疗进展、肝炎肝硬化并发上消化道出血的处理原则、乙型肝炎的抗病毒治疗、人工肝与终末期肝病的治疗、酒精性肝病及非酒精性肝病病理形态特点、干细胞在肝病中的治疗新进展、脂肪肝等。③会议筹备处: 北京东四西大街 42 号中华医学会老楼 2 单元 501 室。邮编: 100710。电话: (010) 65127552-5251; (010) 81903448; 13651275853; 电话/传真: (010) 65127552-5242; 联系人: 曹继霞。Email: jixiacao@yahoo.com.cn

现在开始报名, 欢迎广大肝病科医师及相关人员积极参加, 也希望相关厂家赞助支持。