

队列研究资料相加交互作用可信区间的 Bootstrap 法估计

潘金仁 陈坤

【导读】 交互作用评估是流行病学数据分析的重要环节,病因学研究中得到广泛应用的指数模型如 logistic 回归或 Cox 比例风险模型,常将危险因素的乘积项纳入模型,其乘积项系数反映了因素间的相乘交互作用,而在公共卫生方面交互作用分析应基于加法模型才更合适。文中根据 Rothman 提出的评估相加交互作用的指标,通过一个队列研究实例拟合 Cox 比例风险模型,应用 RR 值计算两因素的相加交互作用指标,并利用内置 Bootstrap 功能的 S-Plus 软件,较为方便地得到 Bootstrap 法估计的可信区间,避免队列研究资料应用 OR 值计算导致的估值偏差,且有更高的估计精度。相加和相乘交互作用分析的组模式相当复杂,当两者冲突时宜选择加法模型。

【关键词】 方法, Bootstrap; 相加交互作用; 队列研究

Bootstrap method-based estimation on the confidence interval for additive interaction in cohort studies PAN Jin-ren, CHEN Kun. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China
Corresponding author: CHEN Kun, Email: CK@zju.edu.cn
This work was supported by a grant from the National Science and Technology Mega-projects of China (No. 2009ZX10004-901).

【Introduction】 Interaction assessment is an important step in epidemiological analysis. When etiological study is carried out, the logarithmic models such as logistic model or Cox proportional hazard model are commonly used to estimate the independent effects of the risk factors. However, estimating interaction between risk factors by the regression coefficient of the product term is on multiplicative scale, and for public-health purposes, it is supposed to be on additive scale or departure from additivity. This paper illustrates with a example of cohort study by fitting Cox proportional hazard model to estimate three measures for additive interaction which presented by Rothman. Adopting the S-Plus application with a built-in Bootstrap function, it is convenient to estimate the confidence interval for additive interaction. Furthermore, this method can avoid the exaggerated estimation by using ORs in a cohort study to gain better precision. When using the complex combination models between additive interaction and multiplicative interaction, it is reasonable to choose the former one when the result is inconsistent.

【Key words】 Bootstrap; Additive interaction; Cohort study

交互作用的公共卫生意义表现为两个或多个危险因素共同作用的效应不同于按其单独作用估计的效应^[1]。设想两个危险因素同时起作用的超额危险度不等于它们单独作用时的和或积,则认为两因素存在交互作用。与此对应,统计学上交互作用评估也分为基于加法模型和乘法模型两种,选择不同的模型通常会得到不同的分析结论。目前,指数模型如 logistic 回归或 Cox 比例风险模型已广泛应用于病

因学研究中,但是一般认为指数模型属相乘模型,其乘积项系数反映的是因素间的相乘交互作用,因而不能直接据此判断相加交互作用存在情况^[2,3]。

Rothman 等^[1]指出,公共卫生上交互作用分析应基于加法模型,提出的三个评估相加交互作用的指标也得到广泛应用^[4]。经过一定的数学推导,这些指标也能通过拟合 logistic 回归模型或 Cox 比例风险模型计算得到^[5,6]。目前,相加交互作用的统计推断主要依据其可信区间估计结果,并可选择多种方法^[7-10],但模拟结果表明^[8,11], Bootstrap 法的结果更可取。文献报道中, logistic 回归模型应用更为广泛,但 Zou^[8]认为,由于 Rothman 提出的交互作用分析指标是通过相对危险度(RR)计算得到,对适合估计 RR

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.020

基金项目: 国家科技重大专项(2009ZX10004-901)

作者单位: 310058 杭州, 浙江大学医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学系

通信作者: 陈坤, Email: CK@zju.edu.cn

的队列研究资料,如用拟合 logistic 回归得到比值比(OR)来代替计算,会高估相加交互作用的效应值。为此本研究通过拟合 Cox 比例风险模型,应用 RR 值计算两因素的相加交互作用指标,并在内置 Bootstrap 功能的 S-Plus 软件中比较方便地得到 Bootstrap 法估计的可信区间,避免应用 OR 值计算导致的偏差,估计精度优于其他方法。

基本原理

队列研究资料包括研究因素 A、B,两者的乘积项 A×B,以及 k 个控制变量 C 构建的 Cox 比例风险模型的风险函数 λ,表示为

$$\lambda(t; A, B, C_k) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 A + \beta_2 B + \beta_3 A \times B + \sum_{i=1}^k \gamma_i C_k}$$

当暴露因素为两分类变量时,取值为 1 表示该因素存在,0 表示该因素不存在。 λ_{00} 表示 A、B 都不存在时发病的危险度; λ_{10} 表示仅 A 存在、B 不存在时发病的危险度; λ_{01} 表示 A 不存在、仅 B 存在时发病的危险度; λ_{11} 表示 A、B 同时存在时发病的危险度。以相同的方法表示不同暴露组合下的 RR,则

$$RR_{11} = \frac{\lambda_{11}}{\lambda_{00}} = \frac{\lambda_0(t) e^{\beta_1 A + \beta_2 B + \beta_3 A \times B + \sum_{i=1}^k \gamma_i C_k}}{\lambda_0(t) e^{\sum_{i=1}^k \gamma_i C_k}} = e^{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3}$$

$$RR_{10} = \frac{\lambda_{10}}{\lambda_{00}} = \frac{\lambda_0(t) e^{\beta_1 A + \sum_{i=1}^k \gamma_i C_k}}{\lambda_0(t) e^{\sum_{i=1}^k \gamma_i C_k}} = e^{\beta_1}$$

$$RR_{01} = \frac{\lambda_{01}}{\lambda_{00}} = \frac{\lambda_0(t) e^{\beta_2 B + \sum_{i=1}^k \gamma_i C_k}}{\lambda_0(t) e^{\sum_{i=1}^k \gamma_i C_k}} = e^{\beta_2}$$

根据 Rothman 提出的三个相加交互作用指标即交互作用相对超额危险度(relative excess risk due to Interaction, RERI)、归因交互作用比(attributable proportion due to interaction, AP)和效应指数(synergy index, S)公式,分别将拟合 Cox 比例风险模型得到的 RR 值代入后得

$$RERI = RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1 = e^{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3} - e^{\beta_1} - e^{\beta_2} + 1$$

$$AP = \frac{RERI}{RR_{11}} = \frac{e^{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3} - e^{\beta_1} - e^{\beta_2} + 1}{e^{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3}}$$

$$S = \frac{RR_{11} - 1}{(RR_{10} - 1) + (RR_{01} - 1)} = \frac{e^{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3} - 1}{(e^{\beta_1} - 1) + (e^{\beta_2} - 1)}$$

结果判断时,若 RERI、AP 的可信区间包含 0, S 的可信区间包含 1,则认为不存在相加交互作用,否则表示存在相加交互作用。

Bootstrap 法估计时,先从原始样本中有放回地反复抽取等量的记录组成“Bootstrap 样本”,并以此样本数据拟合 Cox 比例风险模型,得到各个系数的估值,再按相加交互作用指标公式计算得到相应的估值。重复执行抽样、拟合及计算过程,将得到一系列指标估值,最终根据设定的可信度确定相应的分

位数作为可信区间的上、下界值,如 95%CI 对应的是 2.5% 和 97.5% 的分位数。

S-Plus 软件集成了拟合 Cox 比例风险模型程序和 Bootstrap 再抽样过程,上述步骤用菜单操作的方式也能方便地进行。在 S-Plus 6.2 菜单栏中,选择“Statistics/Resample/Bootstrap”,弹出“Bootstrap Inference”对话框,在 Model 页面的“Data Set”选择原始样本数据库;在 Option 页面的“Number of Resamples”框中填入再抽样重复次数;在 Results 页面勾选“Summary Statistics”和“BCa Percentiles”,在“Percentile Level”框中填入具体的分位数。其他选项根据需要确定,如可在 Plot 页面设定输出统计量分布图、Q-Q 图等。应注意在 Model 页面的“Expression”框中输入正确的表达式。以下为交互作用相应指标表达式的具体内容。

计算 RERI 的表达式:

$$\exp(\text{coef}(\text{fit} \leftarrow \text{coxph}(\text{formula} = \text{Surv}(\text{Time}, \text{Outcome}) \sim A \times B, \text{method} = \text{"breslow"})))[1] + \text{fit} \$ \text{coef}[2] + \text{fit} \$ \text{coef}[3] - \exp(\text{fit} \$ \text{coef}[1]) - \exp(\text{fit} \$ \text{coef}[2]) + 1$$

计算 AP 的表达式:

$$\frac{(\exp(\text{coef}(\text{fit} \leftarrow \text{coxph}(\text{formula} = \text{Surv}(\text{Time}, \text{Outcome}) \sim A \times B, \text{method} = \text{"breslow"})))[1] + \text{fit} \$ \text{coef}[2] + \text{fit} \$ \text{coef}[3] - \exp(\text{fit} \$ \text{coef}[1]) - \exp(\text{fit} \$ \text{coef}[2]) + 1)}{\exp(\text{fit} \$ \text{coef}[1] + \text{fit} \$ \text{coef}[2] + \text{fit} \$ \text{coef}[3])}$$

计算 S 的表达式:

$$\frac{(\exp(\text{coef}(\text{fit} \leftarrow \text{coxph}(\text{formul} = \text{Surv}(\text{Time}, \text{Outcome}) \sim A \times B, \text{method} = \text{"breslow"})))[1] + \text{fit} \$ \text{coef}[2] + \text{fit} \$ \text{coef}[3] - 1)}{(\exp(\text{fit} \$ \text{coef}[1]) - 1) + (\exp(\text{fit} \$ \text{coef}[2]) - 1)}$$

式中,Outcome 为结局变量,Time 为生存时间,A、B 为评价交互作用的两个研究因素。上述表达式中只包含两个因素的模型,如果还包括其他控制变量,可在“A×B”后加上相应变量,但此时应注意对系数 β 下标数值(即 coef 后的方括号内数字)进行调整,因为 S-Plus 是按主效应、交互效应先后顺序给出 β 估值。最后在结果报告时采用“BCa (bias-corrected and accelerated) Percentiles”,它会根据 Bootstrap 样本均值与原始样本估值的差别及统计量分布情况将结果优化调整^[12]。

实例分析

以 Knol 等^[5]应用 logistic 回归模型估计相加交互作用的资料为例。资料为新西兰 Utrecht Health Project (UHP)^[13]的一项队列研究数据,探讨年龄、体重与发生高血压的联系。分别以年龄 ≥ 40 岁及

BMI ≥ 25 作为暴露因素的分组标准,以 DBP ≥ 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 作为结局变量发生高血压的判断标准(表 1)。

表 1 年龄、体重与发生高血压联系资料

年龄 ≥ 40 岁	超重	发生高血压及例数	
		是	否
是	是	278	743
是	否	100	581
否	是	153	1232
否	否	79	1731

由于 Bootstrap 抽样不能直接在集合数据中进行,需先将列联表的数据转换成个案记录形式。拟合 Cox 比例风险模型时还需增加一列生存时间变量,将发病者设为 1,未发病设为 2。设定再抽样次数为 5000,在 S-Plus 6.2 中运行输出结果:

RERI:

Summary Statistics:

Observed	Bias	Mean	SE
1.343	-0.000 332 7	1.342	0.504 3

BCa Percentiles:

2.5%	50%	97.5%
0.415 797 4	1.344 929	2.398 845

AP:

Summary Statistics:

Observed	Bias	Mean	SE
0.2152	-0.001 623	0.213 6	0.073 63

BCa Percentiles:

2.5%	50%	97.5%
0.061 603 03	0.215 528 1	0.348 384 5

S:

Summary Statistics:

Observed	Bias	Mean	SE
1.345	0.015 34	1.36	0.166 8

BCa Percentiles:

2.5%	50%	97.5%
1.077 966	1.343 748	1.732 604

“Observed”对应的下方给出了根据原始样本得到的相应指标值,“Mean”对应的下方为一系列 Bootstrap 抽样得出的相应指标算术均数,“Bias”为两者之差,“2.5%”和“97.5%”下方即为相应指标“BCa Percentiles 95%CI”的下界和上界。本例资料得出的 RERI = 1.343 (95% CI: 0.416 ~ 2.399)、AP = 0.2152 (95% CI: 0.062 ~ 0.348)、S = 1.078 (95% CI: 1.078 ~ 1.733), RERI 和 AP 的 95%CI > 0, S 的 95%CI > 1, 可以认为年龄和超重与高血压发病存在相加交互作用。两因素相加交互作用引起的超额相对危险度为 1.343, 高血压发病中归因于两者交互作用的比例为 21.52%。

本例数据拟合 Cox 比例风险模型得到年龄 ≥ 40 岁与超重乘积项的 RR 值为 0.733, 其 95%CI: 0.514 ~ 1.04, 由于可信区间包含 1, 不能认为年龄与超重间存在相乘交互作用(表 2)。

表 2 UHP 资料中 Cox 比例风险模型拟合结果

项目	β	P 值	RR 值 (95%CI)
年龄 ≥ 40 岁(A)	1.213	<0.001	3.364(2.505 ~ 4.52)
超重(B)	0.929	<0.001	2.531(1.929 ~ 3.32)
A × B	-0.311	0.086	0.733(0.514 ~ 1.04)

将 Bootstrap 法与 Delta 法^[7]及 MOVER 法^[8]估计的相加交互作用指标可信区间比较, 尽管结果有所不同, 三种方法所得的结论是一致的。相比之下, Bootstrap 法可信区间较窄, MOVER 法较宽, 两者的可信区间不以估计值为中心左右对称, 而 Delta 法可信区间是以估计值为中心左右对称分布。由于方差计算方法的不同, 拟合 Cox 比例风险模型与按 4 × 2 列联表直接法计算得到的 RERI 与 AP(MOVER 法)的可信区间也有差异(表 3)。

表 3 不同方法估计的相加交互作用指标 95%CI

方法	RERI	AP	S
Bootstrap	0.416 ~ 2.399	0.062 ~ 0.348	1.078 ~ 1.733
Delta	0.275 ~ 2.410	0.057 ~ 0.374	1.044 ~ 1.731
MOVER1*	0.201 ~ 2.496	0.037 ~ 0.357	-
MOVER2*	0.312 ~ 2.371	0.056 ~ 0.346	-

注: *拟合 Cox 比例风险模型结果估计; *按 4 × 2 列联表直接法估计

讨 论

Bootstrap 法是一种计算机模拟方法, 通过在原始样本中有放回地反复抽样产生一系列“Bootstrap 样本”, 计算得到相应的统计量分布。作为一种非参数估计方法, Bootstrap 法的显著优点是不受参数估计的各种前提条件限制, 估计精度通常要高于其他方法。应用内置 Bootstrap 法的 S-Plus 软件, 无需编写复杂的程序即可实现队列研究资料相加交互作用可信区间的估计, 避免应用 logistic 回归模型的估值偏差。通过实例分析表明, Bootstrap 法估计的可信区间比其他方法更窄。

Zou^[8]和 Assmann 等^[11]的模拟结果表明, 用 Bootstrap 法估计的相加交互作用可信区间要优于其他方法, 包含区间的比例与设定的可信度差别很小, 分布于区间上、下界两侧外的比例分布均衡, 如在 95%CI 上、下界以外比例均接近 2.5%。与 RR 值呈正偏态分布类似, 相加交互作用指标也呈偏态分布^[11], 因此用百分位数进行区间估计要比以正态分布为基础的要求估计值对称的 Delta 法更加合适。

交互作用评估是流行病学数据分析的重要环节。Rothman 等^[1]分析认为,判断公共卫生负担大小的依据是病例数的多少,公共卫生更多地关注危险因素暴露后或采取干预措施后对病例数绝对值的影响(而非改变的倍数),因而只有加法模型适合评估危险因素效应。这一点与通常认为 RR 具有病因学意义,而归因危险度(attributable risk, AR),也称率差(rate difference, RD)或超额危险度(excess risk)更具有公共卫生学的意义相似。从 Rothman 等^[2]列举的吸烟和石棉职业暴露与肺癌关系的例子中可以看出,当危险因素之间存在正相加交互作用时,一项干预措施在暴露于多重危险因素人群中的实施效果要大于其在单个危险因素暴露人群中实施,这也是高危人群应开展优先干预的依据之一。

表 4 列出了相乘和相加交互作用分析的各种可能组合模式(假设数据)。如考虑两因素均为危险因素(即 RR_{10} 和 RR_{01} 均 > 1 , 如果某因素为保护因素,可通过与危险因素变量相反的编码处理使其 RR 值 > 1 , 以免引起解释上的混乱^[3]), 则序号为 1、2 和 7、8 的四种模式被排除, 剩 3~6 以及 9 五种模式。从表 4 可见, 相乘交互作用为无或正值时, 按加法模型均判断存在正交互作用(模式 3、9), 相乘交互作用为负值时, 按加法模型判断则各种可能性均存在(模式 4~6); 反之, 相加交互作用为无或负值时, 按乘法模型均判断存在负交互作用(模式 4、5), 相加交互作用为正值时, 按乘法模型判断则各种可能性均存在(模式 3、6、9)。总之, 两种模型交互作用的组合模式比较复杂, 不是非此即彼的简单关系。由于交互作用分析依赖于模型的选择, 结果报告时应注明选择的模型, 作为公共卫生上的应用, 当二者有冲突时以选加法模型为宜。

表 4 两因素交互作用可能的组合模式

模式	RR_{10}	RR_{01}	RR_{11}	交互作用分析结果	
				乘法模型	加法模型
1	3	1	3	0	0
2	3	0.5	1.5	0	-
3	3	3	9	0	+
4	3	3	5	-	0
5	3	3	4	-	-
6	3	3	7	-	+
7	3	1	4	+	0
8	3	0.5	2	+	-
9	3	3	10	+	+

注: 表内均为假设数据, 某些模式在实际研究中不一定会发生; + 表示具有正交互作用, - 表示具有负交互作用, 0 表示无交互作用

分析交互作用对样本量有较高的要求。根据经验分析, 两个因素联合作用的样本量至少是分析每

个因素单独作用的 2~4 倍^[14, 15]。Richardson 和 Kaufman^[9]指出, 大样本量时, 各种方法估计的结果比较接近, 而当列联表部分格子为稀少数据(sparse data)时, Bootstrap 法估计的结果也不理想, 会得出无实际意义的极端值。此时, 可尝试增加再抽样次数, 如仍未改善, 建议选用分析偏态分布特征的 MOVER 法。

参 考 文 献

- [1] Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. Concepts of interaction. Am J Epidemiol, 1980, 112(4):467-470.
- [2] Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
- [3] Qiu H, Yu IT, Wang XR, et al. Study on the interaction under logistic regression modeling. Chin J Epidemiol, 2008, 29(9):934-937. (in Chinese)
邱宏, 余德新, 王晓蓉, 等. Logistic 回归模型中交互作用的分析 and 评价. 中华流行病学杂志, 2008, 29(9):934-937.
- [4] Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research. Belmont: Lifetime Learning Publication, 1982.
- [5] Knol MJ, van Der Tweel I, Grobbee DE, et al. Estimating interaction on an additive scale between continuous determinants in a logistic regression model. Int J Epidemiol, 2007, 36(5):1111-1118.
- [6] Li R, Chambless L. Test for additive interaction in proportional hazards models. Ann Epidemiol, 2007, 17(3):227-236.
- [7] Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. Epidemiology, 1992, 3(5):452-456.
- [8] Zou GY. On the estimation of additive interaction by use of the four-by-two table and beyond. Am J Epidemiol, 2008, 168(2):212-224.
- [9] Richardson DB, Kaufman JS. Estimation of the relative excess risk due to interaction and associated confidence bounds. Am J Epidemiol, 2009, 169(6):756-760.
- [10] Walker AM. Proportion of disease attributable to the combined effect of two factors. Int J Epidemiol, 1981, 10(1):81-85.
- [11] Assmann SF, Hosmer DW, Lemeshow S, et al. Confidence intervals for measures of interaction. Epidemiology, 1996, 7(3):286-290.
- [12] Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall, 1993.
- [13] Grobbee DE, Hoes AW, Verheij TJ, et al. The Utrecht Health Project: optimization of routine healthcare data for research. Eur J Epidemiol, 2005, 20(3):285-287.
- [14] Gu DF. Researches on genetics and genetic epidemiology of common complex diseases: challenge and strategies. ACTA Academiae Medicinae Sinicae, 2006, 28(2):115-118. (in Chinese)
顾东风. 常见复杂性疾病的遗传学和遗传流行病学研究: 挑战和对策. 中国医学科学院学报, 2006, 28(2):115-118.
- [15] Smith PG, Day NE. The design of case-control studies: the influence of confounding and interaction effects. Int J Epidemiol, 1984, 13(3):356-365.

(收稿日期: 2009-12-17)

(本文编辑: 张林东)