

基于竞争风险模型的老年人轻度认知损害转归研究

孙倩倩 宋艳龙 孔盼盼 余红梅

【摘要】 目的 将竞争风险模型应用于老年人轻度认知损害(MCI)转归研究,探讨MCI向阿尔茨海默病(AD)转归的影响因素并进行转归预测。方法 利用太原市600例社区老年人2010年10月至2013年5月每6个月随访1次的共6次随访数据,以MCI作为暂态,AD与发生AD前死亡分别作为两个吸收态,发生AD前死亡为AD的竞争风险事件,构建竞争风险模型,获得模型参数,分析MCI向AD转归的影响因素,同时根据多状态模型估计3年转移概率。结果 经过多因素竞争风险模型筛选,高龄($HR=1.56, 95\%CI: 1.01 \sim 2.39$)、女性($HR=1.72, 95\%CI: 1.02 \sim 2.92$)、高文化程度($HR=0.64, 95\%CI: 0.41 \sim 1.00$)、经常读书看报($HR=0.57, 95\%CI: 0.32 \sim 0.99$)、有高血压($HR=3.43, 95\%CI: 1.08 \sim 10.85$)和高SBP($HR=1.67, 95\%CI: 1.04 \sim 2.66$)是MCI转移为AD的影响因素。MCI 3年后转移为AD的概率为10.7%(95%CI: 8.6%~13.2%)。结论 年龄、性别、文化程度、高血压、读书看报和SBP对MCI状态向AD状态的转归过程有影响。竞争风险模型对具有多种潜在结局的纵向资料分析有一定的优势。

【关键词】 轻度认知损害; 阿尔茨海默病; 竞争风险模型; 纵向资料

Competing risk model based study of outcomes of mild cognitive impairment of seniors Sun Qianqian, Song Yanlong, Kong Panpan, Yu Hongmei. School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Yu Hongmei, Email: yu_hongmei@hotmail.com

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 81373106).

【Abstract】 Objective To introduce the competing risk model into outcome prediction of mild cognitive impairment (MCI) of seniors and to explore influencing factors for the prognosis of MCI to Alzheimer's disease (AD). **Methods** Data were collected from six follow-up visits to 600 seniors from communities in Taiyuan city, which were conducted at an interval of six months from October 2010 to May 2013. MCI state was defined as the transient state, AD and death before AD as two absorbing states (death before AD in which was regarded as a competing risk event), building the competing risk model to identify the model parameters, and to explore influencing factors on MCI prognosis to AD. In the meantime, the 3-year MCI-AD transition probability was estimated based on the multi-state Markov model. **Results** Based on screening with the multivariate competing risk model analysis, factors such as higher age (estimate $HR=1.56, 95\%CI: 1.01-2.39$), female gender ($HR=1.72, 95\%CI: 1.02-2.92$), higher education ($HR=0.64, 95\%CI: 0.41-1.00$), reading frequently ($HR=0.57, 95\%CI: 0.32-0.99$), hypertension ($HR=3.43, 95\%CI: 1.08-10.85$) and high SBP ($HR=1.67, 95\%CI: 1.04-2.66$), were statistically significant for transition from MCI to AD in three years. 3-year MCI-AD transition probability was 10.7% (95%CI: 8.6%-13.2%). **Conclusion** Age, gender, education, reading and blood pressure were the influencing factors for the prognosis of MCI to AD. Competing risk model was advantageous in studying longitudinal data with multiple potential outcomes.

【Key words】 Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; Competing risk model; Longitudinal data

在医学研究中,所观察到的终点事件很少是单一的,而是存在多个终点。竞争风险模型

(Competing Risk Model)是一种用于处理多种潜在结局生存数据(包含竞争风险事件)的分析方法,这些数据包括失效的时间跨度和导致失效的终点事件,终点事件可能有多个,如果一个事件的发生导致另一个事件不会发生,则前者称为后者的“竞争风险”事件^[1]。以往轻度认知损害(MCI)转归研究中,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.03.011

基金项目:国家自然科学基金(81373106)

作者单位:030001 太原,山西医科大学公共卫生学院

通信作者:余红梅, Email: yu_hongmei@hotmail.com

传统统计学方法往往都是以阿尔茨海默病(AD)作为感兴趣的终点事件,而将发生AD前死亡的患者数据按删失处理,可能会导致估计偏差。本研究采用竞争风险模型探讨MCI转归影响因素并进行转归预测,为预防老年AD提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象:项目组前期研究于2007年3月在太原市3个城区采用分层整群抽样,抽取6个调查点(居委会或宿舍区),纳入 ≥ 60 岁社区老年人6 800人,实际入组6 192人,经认知功能评价、临床神经内科医师诊断,其中认知正常老化5 592名,MCI 600名^[2]。本研究沿用项目组前期随访的MCI老年人群518例(排除已发生AD的72例及失访10例),分别于2010年10月、2011年5月、2011年10月、2012年5月、2012年10月和2013年5月共完成6次随访调查。研究得到山西医科大学伦理委员会批准,每名调查对象均签署知情同意书。

MCI诊断采用2006年欧洲阿尔茨海默病协会(EADC)MCI工作小组确立的MCI诊断标准:①来自患者或其家属的认知损害主诉;②由患者或其家属证实认知功能在过去一年中较以前有所下降;③经临床评估证实有认知损害(记忆或其他认知功能);④日常生活没有受较大影响(可有复杂日常生活活动能力损伤);⑤非痴呆。

2. 研究方法:

(1)调查内容:年龄(按60~、71~、 ≥ 75 岁进行分组)、性别、文化程度(初中及以下/高中或中专/大专或大学及以上)、婚姻状况[在婚/独身(未婚、离异、丧偶等)]、职业(脑力劳动者/体力劳动者)、月经经济收入($< 1\ 000$ 、 $1\ 000 \sim$ 、 $\geq 2\ 000$ 元);生活方式:吸烟、饮酒、读书看报(经常:每周 ≥ 3 次,每次 ≥ 30 min)等;健康状况:现患糖尿病、高血压、高血脂、脑血栓;④生物学指标:抽取静脉血,检测FPG、TC、TG、HDL-C和LDL-C。

(2)随访结局:主要结局为AD,诊断采用2011年美国国家衰老研究所(NIA)和阿尔茨海默病学会(AA)的最新标准^[3],结合临床影像学头颅MRI/CT检查。将发生AD前死亡作为AD的竞争风险事件,即死亡若发生在AD之前,则这类人群不会再发生AD,且假设MCI向AD发生和发展的不可逆性,设定1个暂态(MCI)和2个吸收态(AD和死亡),AD和死亡为竞争吸收态。

(3)竞争风险模型分析:竞争风险模型是多状态

模型中的一种标准状态结构。Fine和Gray^[4]提出针对竞争风险的部分分布比例风险(proportional sub-distribution hazard)模型(基于结局事件的风险函数构建),估计和预测结局事件的累积发生率。模型评价采用Pearson型拟合优度检验(Pearson-type goodness-of-fit test),为Aguirre-Hernandez和Farewell^[5]在2002年提出的方法,其原理与经典的Pearson χ^2 检验类似,均是通过对样本的频数分布拟合某种理论分布后,比较理论频数和实际频数的吻合程度^[6-7]。

本研究采用R软件“Cmprsk”软件包实现竞争风险模型分析,以MCI为唯一暂态,AD和死亡为2个竞争吸收态,纳入可能影响因素,拟合竞争风险的比例风险模型。可能影响因素包括一般社会人口学因素、生活方式、健康状况和生物学指标,所有可能影响因素以2010年10月调查资料为准。

3. 质量控制:在调查前对调查人员按照标准方法进行培训,使调查内容、方式、询问用语等标准化。调查现场选择舒适、安静、光线充足、无干扰的场所。基本情况等由被调查者自填为主,不能阅读的由家属或者调查者逐一询问帮助填写。当场收回问卷,现场中配备专人随机对已填好的调查表进行抽查核对,发现遗漏、错误立即更正。研究对象MCI或AD的临床诊断及影像学检查在山西煤炭中心医院(三级综合医院)进行。全部调查数据和临床资料统一整理、编号,由2名数据录入人员分别录入,专人对2份数据复核,发现录入错误及时更正。

结 果

1. 基本情况:共518例MCI老年人经过6次随访,累积发生AD 78例,失访84例,失访率为16%,其中28例搬迁、31例退出、25例死亡。各随访时间点AD及死亡发生情况详见表1。

表1 518例MCI老年人6次随访结局

随访时间 (年-月)	累积AD 发生人数	累积死亡 人数	随访时间 (年-月)	累积AD 发生人数	累积死亡 人数
2010-10	0	0	2012-05	53	7
2011-05	14	0	2012-10	67	8
2011-10	40	4	2013-05	78	25

2. 竞争风险模型分析:拟合竞争风险的比例风险模型,按 $\alpha=0.05$ 检验水准,高年龄($HR=1.56, 95\%CI: 1.01 \sim 2.39$)、女性($HR=1.72, 95\%CI: 1.02 \sim 2.92$)、有高血压($HR=3.43, 95\%CI: 1.08 \sim 10.85$)和高SBP($HR=1.67, 95\%CI: 1.04 \sim 2.66$)是MCI转移为AD

的危险因素,高文化程度($HR=0.64, 95\%CI:0.41 \sim 1.00$)、经常读书看报($HR=0.57, 95\%CI:0.32 \sim 0.99$)是MCI转移为AD的保护因素(表2)。

表2 MCI转移为AD的竞争风险回归模型拟合

变 量	MCI→AD		HR值(95%CI)	P值
	未发生 人数	发生 人数		
性别				0.044
男	155	23	1.00	
女	226	55	1.72(1.02 ~ 2.92)	
年龄组(岁)				0.044
60 ~	141	3	1.00	
71 ~	218	35	1.56(1.01 ~ 2.39)	
≥75	22	40	2.43(1.02 ~ 5.71)	
文化程度				0.048
初中及以下	116	54	1.00	
高中或中专	186	19	0.64(0.41 ~ 1.00)	
大专及以上	79	5	0.41(0.17 ~ 1.00)	
职业				0.170
脑力劳动者	184	45	1.00	
体力劳动者	197	33	0.70(0.42 ~ 1.17)	
婚姻状况				0.068
在婚	330	38	1.00	
单身	51	40	1.57(0.97 ~ 2.56)	
月经济收入(元)				0.310
<1 000	19	11	1.00	
1 000 ~	244	53	0.85(0.61 ~ 1.17)	
≥2 000	118	14	0.72(0.37 ~ 1.37)	
读书看报				0.047
从不或偶尔	96	55	1.00	
经常	285	23	0.57(0.32 ~ 0.99)	
高血压				0.036
无	329	11	1.00	
有	52	67	3.43(1.08 ~ 10.85)	
脑血栓				0.860
无	344	66	1.00	
有	37	12	1.05(0.61 ~ 1.80)	
糖尿病				0.100
无	333	37	1.00	
有	48	41	1.46(0.93 ~ 2.28)	
SBP(mmHg)				0.032
<140	328	10	1.00	
140 ~	35	29	1.67(1.04 ~ 2.66)	
160 ~	18	39	2.78(1.08 ~ 7.07)	

注:1 mmHg=0.133 kPa

利用 Pearson 型拟合优度检验原理,根据 R (3.0.2)软件计算拟合优度检验,竞争风险模型检验统计量为 79.589,自由度的上下限值分别是 87 和 55, P 值的上下限均 > 0.05,提示模型拟合效果较好。

3. 转归预测:基于竞争风险模型,计算 3 年转移概率。结果显示,处于状态 1(MCI)的个体,3 年后

仍处于状态 1(MCI)的概率为 85.8% (95% CI: 82.9% ~ 88.2%),转移为状态 2(AD)的概率为 10.7% (95% CI: 8.6% ~ 13.2%)。

讨 论

老年人群研究中竞争风险容易出现,长时间随访会有一些数量的研究对象在出现结局事件前死亡,死亡竞争风险比较高,因此在老年人群研究中竞争风险模型的恰当应用对于准确评估疾病风险和制定临床决策至关重要^[8]。当有竞争风险事件存在且研究对象是有高死亡率的老年人群时,采用标准生存分析方法(K-M法、Cox比例风险回归模型)会高估所研究疾病的风险^[9-10],因为这些传统的统计学方法只考虑单个终点事件。竞争风险模型是传统生存分析方法的有力补充,可以有效处理竞争风险资料,同时对所有的状态、结局、状态间转移的时间信息以及可能的影响因素等随机过程进行连续性动态研究,进一步认识影响疾病进展的因素。本研究通过流行病学队列研究的方法,将发生AD前死亡作为AD的竞争风险事件,采用竞争风险模型进行统计学分析,探讨MCI转归影响因素并进行转归预测。研究结果表明,年龄、性别、文化程度、高血压、读书看报和SBP对MCI状态向AD状态的转归过程有影响;根据MCI转归中的主要影响因素,可开展疾病的重点防治工作。本研究数据采用传统多因素Cox回归分析结果显示,仅读书看报和经济情况对MCI向AD的转归有影响。可认为竞争风险模型对具有多种潜在结局的纵向资料分析有一定的优势。

本研究中MCI向AD的转化率较以往研究低,预测MCI向AD的3年转化概率为10.7%,也相对较低。因为研究人群是沿用项目组前期随访人群,随访时间长,一般认为随访时间越长,MCI向AD的年转化率越低。马永兴等^[11]的研究结果显示,平均随访时间6.02年的MCI向AD累计转化率为32.8%; Mitchell和Shiri-Feshki^[12]荟萃分析表明随访期5~10年的观察期,MCI向痴呆的转化率仅为每年3.3%。本研究的随访人群沿用项目组2007年开始随访的人群,至本研究结束时累计随访期约6年,累计转化率25%,可能因为随访期间退出和搬迁者大多因为病情恶化而相继失访,但是对于失访人群并未收集到AD结局,此为研究的不足之一。

本研究以MCI作为唯一暂态,AD与死亡作为2个吸收态,是竞争风险模型中最简单的一暂态、两吸收态的一种类型,仅考虑死亡对MCI向AD转化的

影响,未考虑从AD临床前期转移为MCI、MCI好转、失访等对MCI向AD转归的影响,这些因素对MCI转归的影响有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Jiang YT, Hu HL, Wei QL, et al. Development and application of competing risk model [J]. Chin J Health Stat, 2009, 26 (4) : 445- 447. (in Chinese)
江一涛,胡海兰,魏巧玲,等. 竞争风险模型的发展与应用[J]. 中国卫生统计, 2009, 26(4):445-447.

[2] Yang SS, Zhou LY, Liang RF, et al. Multi-state Markov model in outcome of mild cognitive impairment among community elderly residents [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32 (1) : 25-28. (in Chinese)
杨珊珊,周立业,梁瑞峰,等. 基于多状态Markov模型的社区老年人轻度认知损害转归研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32 (1):25-28.

[3] Tian JZ, Shi J, Zhang XK, et al. 2011 US latest diagnostic criteria for Alzheimer's disease interpretation [J]. Chin J Frontiers Med Sci: Electronic Version, 2011, 3 (4) : 91-100. (in Chinese)
田金洲,时晶,张学凯,等. 2011年美国阿尔茨海默病最新诊断标准解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2011, 3(4):91-100.

[4] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk [J]. J Am Stat Assoc, 1999, 94:496-509.

[5] Aguirre-Hernandez R, Farewell VT. A Pearson-type goodness-

of-fit test for stationary and time-continuous Markov regression models [J]. Stat Med, 2002, 21 (13) : 1899-1911.

[6] Titman AC, Sharples LD. A general goodness-of-fit test for Markov and hidden Markov models [J]. Stat Med, 2008, 27 (12) : 2177-2195.

[7] Titman AC, Sharples LD. Model diagnostics for multi-state models [J]. Stat Methods Med Res, 2010, 19 (6) : 621-651.

[8] Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, et al. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults [J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58 (4) : 783-787.

[9] Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators [J]. Stat Med, 1999, 18 (6) : 695-706.

[10] Kay R, Schumacher M. Unbiased assessment of treatment effects on disease recurrence and survival in clinical trials [J]. Stat Med, 1983, 2 (1) : 41-58.

[11] Ma YX, Lu PF, Li J, et al. Some subjects about dropping MCI transformation rate [J]. Chin J Gerontol, 2011, 31 (11) : 2123- 2126. (in Chinese)
马永兴,陆佩芳,李瑾,等. 降低MCI转化率的某些研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(11):2123-2126.

[12] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79 (12) : 1386-1391.

(收稿日期:2014-08-26)

(本文编辑:王岚)

中华预防医学会流行病学分会第七届委员会名单

(按姓氏笔画排序)

- | | | | | | | |
|-------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|
| 主任委员 | 李立明(北京) | | | | | |
| 副主任委员 | 刘天锡(宁夏) | 杨维中(北京) | 吴凡(上海) | 何耀(北京) | 汪华(江苏) | 胡永华(北京) |
| | 姜庆五(上海) | 詹思延(北京) | | | | |
| 常务委员 | 王岚(北京) | 叶冬青(安徽) | 余宏杰(北京) | 汪宁(北京) | 沈洪兵(江苏) | 陆林(云南) |
| | 陈坤(浙江) | 周晓农(上海) | 赵根明(上海) | 段广才(河南) | 贺雄(北京) | 唐金陵(香港) |
| | 曹务春(北京) | 崔莹林(北京) | | | | |
| 委员 | 于雅琴(吉林) | 么鸿雁(北京) | 王岚(北京) | 王蓓(江苏) | 王开利(黑龙江) | 王文瑞(内蒙古) |
| | 王定明(贵州) | 王素萍(山西) | 王效俊(新疆) | 仇小强(广西) | 叶冬青(安徽) | 冯子健(北京) |
| | 毕振强(山东) | 吕筠(北京) | 庄贵华(陕西) | 刘天锡(宁夏) | 刘殿武(河北) | 闫永平(陕西) |
| | 许汴利(河南) | 严延生(福建) | 杜建伟(海南) | 李丽(宁夏) | 李琦(河北) | 李凡卡(新疆) |
| | 李申龙(北京) | 李立明(北京) | 李亚斐(重庆) | 李俊华(湖南) | 李增德(北京) | 杨维中(北京) |
| | 吴凡(上海) | 吴先萍(四川) | 邱洪斌(黑龙江) | 何耀(北京) | 何剑峰(广东) | 余宏杰(北京) |
| | 汪宁(北京) | 汪华(江苏) | 沈洪兵(江苏) | 张晋(湖北) | 张颖(天津) | 陆林(云南) |
| | 陈坤(浙江) | 陈可欣(天津) | 陈维清(广东) | 岳建宁(青海) | 周宝森(辽宁) | 周晓农(上海) |
| | 单广良(北京) | 孟蕾(甘肃) | 项永兵(上海) | 赵亚双(黑龙江) | 赵根明(上海) | 胡东生(广东) |
| | 胡代玉(重庆) | 胡永华(北京) | 胡志斌(江苏) | 胡国良(江西) | 段广才(河南) | 俞敏(浙江) |
| | 施榕(上海) | 施国庆(北京) | 姜晶(吉林) | 姜庆五(上海) | 贺雄(北京) | 贾崇奇(山东) |
| | 夏洪波(黑龙江) | 栾荣生(四川) | 唐金陵(香港) | 曹广文(上海) | 曹务春(北京) | 崔莹林(北京) |
| | 董柏青(广西) | 程锦泉(广东) | 詹思延(北京) | 蔡琳(福建) | 戴江红(新疆) | 魏文强(北京) |
| 秘书长 | 王岚(北京) | | | | | |
| 副秘书长 | 吕筠(北京) | | | | | |