

临床生存数据新视角:竞争风险模型

聂志强 欧艳秋 曲艳吉 袁海云 刘小清

510080 广州,广东省心血管病研究所流行病学研究室 广东省华南结构性心脏病重点实验室 广东省人民医院 广东省医学科学院

通信作者:刘小清, Email: drxqliu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.026

【摘要】 临床生存数据常常伴有多个结局,各结局间存在竞争关系,忽略竞争风险使用传统单因素Kaplan-Meier法会高估累积死亡率,使用传统多因素Cox有可能错误估计HR值。目前国内临床文献较少提及竞争风险且方法学均未提供具体实现程序,亦无解析主流模型应用条件与参数。为此本文旨在阐述竞争风险的概念与核心模型,以实例解析累积发生率、原因别风险模型、部分分布风险模型正确的应用,并提供相应SAS 9.4程序以便临床研究人员进行竞争风险建模时参考。

【关键词】 竞争风险模型;先天性心脏病

基金项目:国家自然科学基金(U1401255);广东省国际合作项目(2014A050503048)

A new perspective of survival data on clinical epidemiology: introduction of competitive risk model

Nie Zhiqiang, Ou Yanqiu, Qu Yanji, Yuan Haiyun, Liu Xiaoqing

Division of Epidemiology, Department of Cardiac Surgery, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial Key Laboratory of South China Structural Heart Disease, Guangdong General Hospital, Guangdong Academic of Medical Science, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Liu Xiaoqing, Email: drxqliu@163.com

【Abstract】 Competing risks occur frequently in the analysis of survival data that should be dealt with competing risk models. Competing risk is an event whose occurrence precludes the occurrence of the primary event of interest. Previous commonly used Kaplan-Meier method tends to overestimate the cumulative survival functions, while the traditional Cox proportional hazards model falsely evaluates the effects of covariates on the hazard related to the occurrence of the event. There are few domestic reports mentioning the concept, application and methodology of competing risk model as well as the implementation procedures or resolution of model conditions and parameters. The current work aims to explain the core concept and methodology of the competing risk model and to illustrate the process of analysis on cumulative incidence rate, using both the cause-specific hazard function model and the sub-distribution hazard function model. Software macro code in SAS 9.4 is also provided to assist clinical researchers to further understand the application of the model so to properly analyze the survival data.

【Key words】 Competing risk model; Congenital heart defect

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (U1401255); Guangdong International Cooperative Project (2014A050503048)

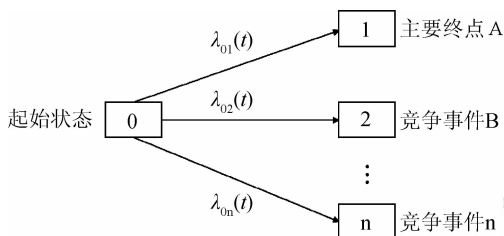
临床数据常表现为随访纵向生存资料。由于失访等原因终止时间仍未观察到终点事件,某些研究对象确切的失效时间无法获得,而只知失效事件发生在某特定时间之后的现象称为右删失。右删失数据是临床研究中最常见的生存数据类型,例如患者因术后早期死亡而观察不到远期术后并发症结果,此时若忽略死亡带来的偏倚而直接采用经典Cox分析并发症影响因素是否合理?传统生存分析回归前提是假设删失时间与失效时间独立,即结局不存在竞争风险,该结局是单一终点^[1]。临床生存数据常

常伴有多个结局,其间可能存在竞争关联关系,此时若使用传统生存分析可能高估累积发生率^[2-3]。鉴此,适用于临床右删失数据的竞争风险模型(competitive risk model)成为近期临床流行病学研究热点^[4-6]。本文旨在阐述临床流行病学研究中竞争风险的相关概念及其程序的实现。

基本原理

竞争风险是指在观察队列中,存在某种已知事件可能会影响另一种事件发生的概率或者是完全阻

碍其发生,则可认为前者与后者存在竞争风险^[7]。竞争风险模型适用于多个终点的生存数据^[8],关心终点 A 与不关心终点 B 非相互独立且存在竞争关系,A 发生导致 B 不会发生,例如慢性肾病患者死亡与透析^[9]、心肌梗死患者导致的死亡与其他死因^[10]、生殖细胞癌患者死亡与继发恶性肿瘤^[11]、先天性心脏病(先心)病患者术后死亡与随访终点肺静脉梗阻存在竞争风险^[12]。临床上常见术后死亡患者无法获取关心终点,故术后死亡与关心终点存在竞争风险。竞争风险的单因素分析常为估计关心终点发生率,多因素分析常为估计预后影响因素及效应值。竞争风险模型示意如图 1。



注:λ为竞争风险函数

图1 竞争风险模型示意图

1. 估计粗发生率(单因素分析):

(1)Kaplan-Meier 边际回归(KM)法:传统 KM 法只能处理右删失单一结局的资料。生存函数 $S(t)$, 又称生存率,表示某个体经历时间 t 后尚未发生结局事件的概率,在无删失值时, $S(t) = Pr(T > t)$, 若有删失值时 $S(t) = P_1 \times P_2 \cdots P_i = S(t_{i-1}) \times P_i$, 其中 T 为真实失效时间, $P_i (i = 1, 2, \dots, i)$ 为各时段的生存概率。累积发生函数 $F(t) = 1 - S(t) = Pr(T < t)$, 某个体在时刻 t 前发生结局事件概率。KM 法对应生存曲线, 差异性检验对应 log-rank 等检验。当存在竞争风险时采用传统 KM 法会高估各变量的累积发生率^[13]。

(2)累积发生函数(cumulative incidence function, CIF): 又称累积发生率, 即, $CIF_k(t) = Pr(T \leq t, D = k)$, 函数 $CIF_k(t)$ 表示在时间 t 及其他类事件之前第 k 类事件的概率, D 表示发生的事件的类型。当存在竞争风险时, 结局不再仅仅是生存、死亡, 此时 $CIF \neq F(t)$, 而 CIF 意为各自的关心事件累积发生函数、竞争事件累积发生函数。CIF 假设事件每次发生有且仅有一种, 具有期望属性, 即各类别 CIF 之和等于复合事件 CIF。CIF 对应曲线 Nelson-Aalen 累积风险曲线, 差异性检验对应 Gray's 检验。当存在竞争风险时应该采用 CIF 估计粗发生率, 因为 KM 法无论单独估计 A、B、AB 合计的事件发生率, KM 法均高于 CIF 法(图 2)。

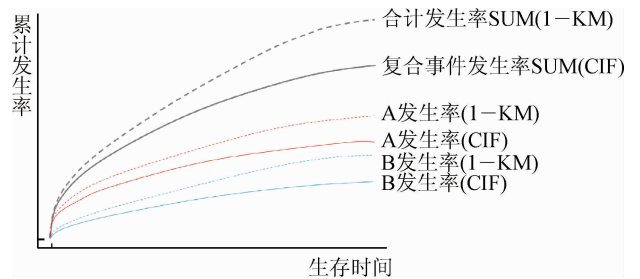


图2 累积发生函数(CIF)与Kaplan-Meier 边际回归(KM)法估计发生率的示意图

2. 风险函数回归(多因素分析): 风险函数 [hazard function, $h(t)$] 即 t 时刻存活观察个体在 t 时死亡瞬时的概率强度, 公式为

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

若无竞争风险, 即满足假设“删失独立”的前提下, Cox 比例风险模型为 $\log[\lambda(t)] = \log[\lambda_0(t)] + X\beta$, 其中 $\lambda(t)$ 称净危险率, $\lambda_0(t)$ 为基线风险函数, 即协变量向量为 0 时的风险函数, 可写成 $\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(X\beta)$ 。若存在竞争风险, 此时“删失独立”条件不满足, 存在两种模型: 原因别风险函数 (cause-specific hazard function, CS)、部分分布风险函数 (subdistribution hazard function, SD), 后者又称 CIF 回归模型、Fine-Gray 模式^[14]。

CS 公式为

$$\lambda_k^{CS}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, D = k | T \geq t)}{\Delta t}$$

其中 CS 表示 t 时刻未发生任何事件的观察个体发生第 k 类事件的瞬时概率强度。

SD 公式为

$$\lambda_k^{SD}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + \Delta t, D = k | T > t \cup (T < t \cap K \neq k)]}{\Delta t}$$

其中 SD 表示 t 时刻未发生第 k 类事件的观察个体发生第 k 类事件的瞬时概率强度。

上述两式中 $\lambda_k(t)$ 称为粗危险率, 存在竞争事件时粗危险率 \neq 净危险率, 故采用经典 Cox 分析 HR 值及其 95%CI 存在倚偏。

上述两模型都有各自独特的解释, 故需要同时提供两种模型结果。Lau 等^[6]提出 CS 适合病因学研究, SD 适合个人风险预测研究; Koller 等^[15]提出 SD 倾向于估计疾病风险与预后。总之, CS 适合回答病因学问题, 回归系数反映了协变量对无事件风险集对象中主要终点 A 发生率增加的相对作用; SD 适合建立临床预测模型及风险评分, 仅对终点 A 绝对发生率感兴趣。图 3 为关心事件 A、竞争事件 B、风险

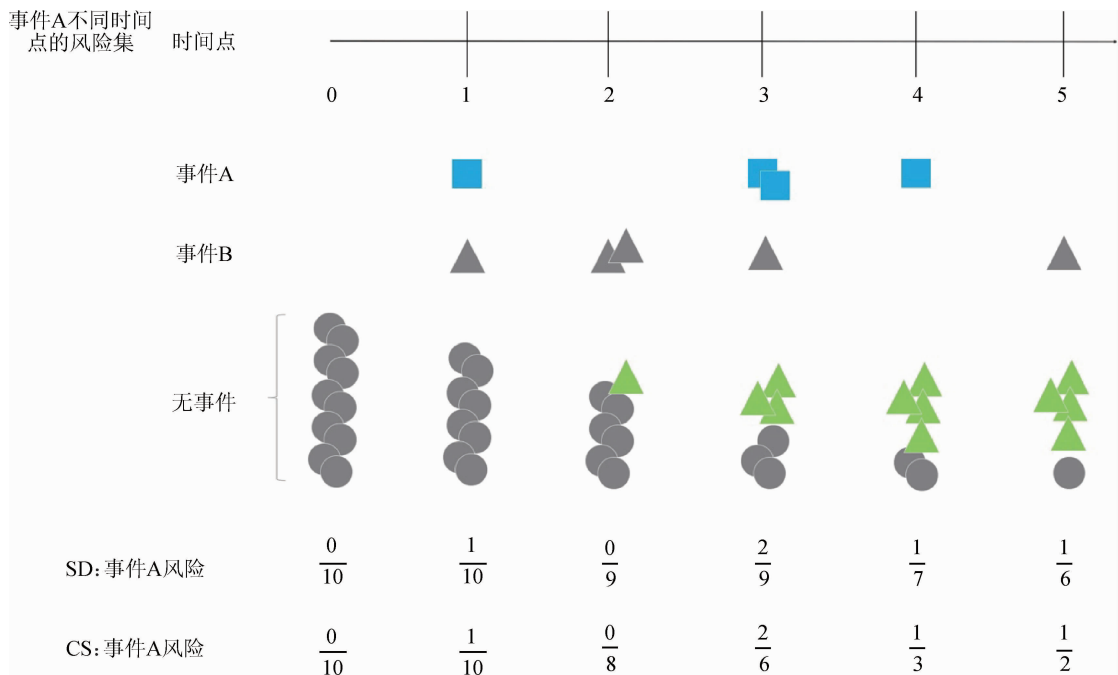


图3 部分分布风险函数(SD)与原因别风险函数(CS)示意图

集为 t 时未观察到事件且具有 A 风险的对象集合, CS 与 SD 两模型差异在于风险集是否包含竞争事件 B。例如, 时间点 0 风险集为 10 个观察对象, 时间点 2 风险集 CS 模型为 8 人 = $10 - 1_A - 1_B$, SD 模型为 9 人 = $10 - 1_A$, 事件 A 风险分别为 0/9、0/8, 时间点 3 风险集 CS 模型为 6 人 = $8 - 2_B - 0_A$, SD 模型为 9 人 = $9 - 0_A$, 事件 A 风险分别为 2/9、2/6。

实例分析

本实例选自广东省心血管病研究所等全国多中心 10 年连续入组先心病数据库^[12], 分析病种为完全肺静脉异位引流 (TAPVC)。本例关心主要终点事件为远期随访的术后肺静脉狭窄或梗阻 (PVO)。依临床专业角度, 术后死亡患者无法获取到远期 PVO 数据, 故二者存在竞争风险关系 (图 4)。结局变量赋值为 0 = 存活、1 = 术后 PVO、2 = 死亡 (竞争事件)。次要终点为不同 TAPVC 类型术后中远期死亡率差异, 死亡无竞争事件故采用 KM 法即可。经过单因素 ($P < 0.1$) 及专业意义入选多因素分析, 多重共线性诊断采用 Belsley 等^[16] 标准, 多因素 SD、CS

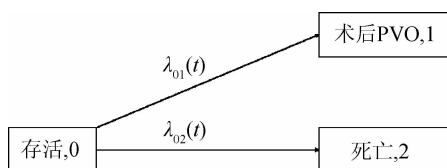


图4 先心病完全肺静脉异位引流术后肺静脉狭窄或梗阻(PVO)竞争风险模型

模型最终入选协变量为体重、术前不良状态、急诊手术、术前 PVO、混合型 TAPVC、心下型 TAPVC、体外循环时间、术后呼吸机时间。

经 CIF 法估计患者术后 PVO 率 1、6、12 和 24 个月分别为 0.95%、5.83%、7.71% 和 10.88%, 而若用 KM 法则分别为 1.00%、6.24%、8.28% 和 11.74%, 均高于 CIF 法。图 5 为两手术组的 Nelson-Aalen 累积风险曲线, Gray 检验 $P = 0.336$, 两手术组 PVO 发生率的差异无统计学意义。表 1 为术后 PVO 多水平 Cox 分析及 SD、CS 风险模型, 不同模型所得 HR 值 (95% CI) 不一致, 且效应量 $SD \leq CS$ 。本例体重因素, 多水平 Cox 模型 $aHR = 0.42$ (95% CI: 0.28 ~ 0.64), SD 模型 $aHR = 0.74$ (95% CI: 0.59 ~ 0.92), CS 模型 $aHR = 0.65$ (95% CI: 0.49 ~ 0.85), “体重”为 PVO 保护因素, 但 Cox 模型高估了 HR 值。而心下型 TAPVC

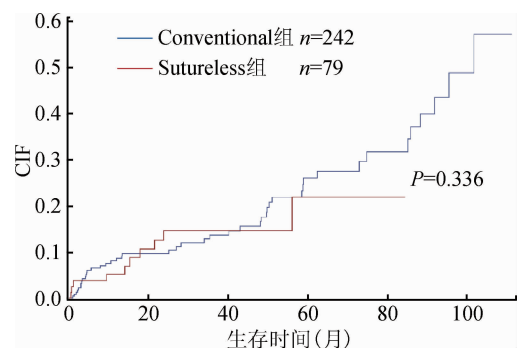


图5 Sutureless 与 Conventional 手术组分组 Nelson-Aalen 累积风险曲线

表 1 先心病完全肺静脉异位引流(TAPVC)术后肺静脉梗阻(PVO)的 3 种模型分析

协变量	多水平 Cox 模型			部分分布风险函数模型			原因别风险函数模型		
	P 值	aHR 值	95%CI	P 值	aHR 值	95%CI	P 值	aHR 值	95%CI
体重	<0.001	0.42	0.28 ~ 0.64	0.007	0.74	0.59 ~ 0.92	0.002	0.65	0.49 ~ 0.85
术前不良状态	0.886	1.06	0.45 ~ 2.52	0.149	0.57	0.26 ~ 1.23	0.177	0.56	0.25 ~ 1.30
急诊手术	0.337	0.67	0.29 ~ 1.53	0.505	1.23	0.67 ~ 2.28	0.524	1.23	0.65 ~ 2.33
术前 PVO	0.053	2.07	0.99 ~ 4.32	0.727	1.13	0.56 ~ 2.28	0.522	1.23	0.66 ~ 2.28
混合型 TAPVC	0.539	1.33	0.53 ~ 3.35	0.152	1.72	0.83 ~ 3.59	0.123	1.77	0.86 ~ 3.64
心下型 TAPVC	0.006	3.47	1.42 ~ 8.48	0.195	1.69	0.76 ~ 3.76	0.078	2.10	0.92 ~ 4.80
体外循环时间	<0.001	1.01	1.00 ~ 1.02	0.002	1.00	1.00 ~ 1.01	<0.001	1.01	1.00 ~ 1.02
术后呼吸机时间	0.861	1.00	0.99 ~ 1.00	0.728	1.00	0.99 ~ 1.00	0.749	1.00	0.99 ~ 1.00

注: aHR 为校正风险比

因素, 多水平 Cox 模型 aHR=3.47 (95% CI: 1.42 ~ 8.48), SD 模型 aHR=1.69 (95% CI: 0.76 ~ 3.76), CS 模型 aHR=2.10 (95% CI: 0.92 ~ 4.80), Cox 模型显示心下型为危险因素, 而 SD、CS 模型显示该因素的差异无统计学意义。本例 SD 模型提示“体重”因素相应减少术后 PVO 发生率的 26%, CS 模型提示减少术后 PVO 原因别风险 35%; “体外循环时间”因素增加术后 PVO 相应的发生率 0.7%, 增加术后 PVO 原因别风险 0.9%; 其他因素解释以此类推。

讨 论

在生物医学研究中普遍存在生存数据竞争风险, 如何正确运用竞争风险 SD、CS 模型解决变量的真实效应至关重要。生存数据阳性事件常见于全因死亡、原因别死亡、主要不良事件(复合终点), 当探讨具体原因别风险时, 全因死亡与简单合并复合终点均不能提供精准估计效应值^[17]。在研究设计时需要考虑竞争风险的样本量^[18], 否则将导致过高估计事件发生率和错误估计 HR 值。竞争事件比例 > 10% 采用传统方法可造成严重偏倚, 而 < 10% 可能出现假阳性或假阴性, 本文实例中竞争事件率为 7.8% 故传统 Cox 分析各协变量 HR 值偏倚较大, 心下型 TAPVC 因素甚至产生假阳性。

竞争风险模型设置关心终点为 A, 非关心终点为 B。但有时也存在同时关心 AB 的复合终点事件, 此时若采用 KM 法估计粗死亡率, 将另一个事件的发生作为右删失处理, 单独分析 A 或 B 会高估事件率, 而若采用简单的复合终点作为结局有可能损失单项指标精确性, 重要复合指标不一定存在临床意义。本文主要关心终点为 PVO, 死亡会影响 PVO 产生截尾数据即竞争风险, 反之死亡为主要终点则 PVO 与死亡不存在竞争风险, 故表 1 仅提供 PVO 的 CS 及 SD 模型, 死亡则不需要计算这两模型。但一些研究, 如心血管死因及其他原因别死因均为关心

终点, 建议同时提供两终点对应的竞争风险模型。

竞争风险模型效应量 SD ≤ CS。本文 SD 与 CS 的 HR 值 95% CI 接近, 关联方向基本一致。但 SD 与 CS 结论亦有不一致, 如 Austin 等^[5] 研究中 CS 模型提示肿瘤仅增加非心血管病原因别死亡风险, SD 模型提示肿瘤降低心血管死亡率增加非心血管病死亡率, 即肿瘤降低心血管病死亡率是由于对应的非心血管原因别风险增加所致。这也是为何强调竞争风险模型必须同时提供 2 个模型的意义所在^[19]。CS 回答上游的流行病学病因学问题, SD 回答下游的临床绝对发生率问题, SD 模型越来越多的被用于临床预测模型和风险评估^[20]。

本研究以非参数 CIF 及右删失半参数法 CS、SD 为基础, 并提供了 SAS 9.4 分析程序, 临床生存数据复杂多样, 总结右删失数据竞争风险模型具有良好的临床指导意义, 罕见的左删失、区间删失数据、参数法、非等比例风险数据还有待进一步研究。

附录: SAS 9.4 竞争风险模型程序

```

/*cohort 为数据名, time 为生存时间, 结局 y 多类别间存在竞争风险, 赋值编码 0=生存、1=主要关心结局 A、2=竞争风险事件 B*/
/*cov1-covn 为协变量名*/
ods graphics on; ods html dpi=300;
% cif (data=cohort, out=cif1_data, time=time, status=y, event=1, censored=0); /*不分组 A 总的 CIF*/
% cif (data=cohort, out=cif1_data, time=time, status=y, event=1, censored=0, group=treat); /*手术组 treat 组间 gray's 比较 A 的 CIF*/
% cif (data=cohort, out=cif2_data, time=time, status=y, event=2, censored=0, group=treat); /*手术组 treat 组间 gray's 比较 B 的 CIF*/
/*A 校正 CIF, SD 模型*/
proc phreg data=cohort plots(overlay=stratum)=cif;
model time*y(0)=cov1 ~ covn /eventcode = 1 rl; run;
/*A 的 CS 模型, y(0, 2) 表示删失事件, zph 为 Schoenfeld 残差图, assess 为鞅式残差图, 均可验证 PH 比例风险假设*/

```

```
proc phreg data=cohort zph;
model time*y(0,2)=cov1~covn/ties=efron rl; assess ph/
resample seed=1234; run;
proc phreg data=cohort plots(overlay=stratum)=cif; /*B校正CIF,SD模型*/
model time*y(0)=cov1~covn/eventcode=2 rl; run;
proc phreg data=cohort zph; /*B的CS模型*/
model time*y(0,1)=cov1~covn/ties=efron rl; assess ph/
resample seed=1234; run;
利益冲突 无
```

参 考 文 献

- [1] Fleming TR, Harrington DP. Counting processes and survival analysis[M]. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2013.
- [2] Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models[J]. *Stat Med*, 2007, 26(11):2389-2430. DOI:10.1002/sim.2712.
- [3] 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. DOI:10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x.
- [4] Andersen PK, Perme MP. Inference for outcome probabilities in multi-state models[J]. *Lifetime Data Anal*, 2008, 14(4):405-431. DOI:10.1007/s10985-008-9097-x.
- [5] Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks[J]. *Circulation*, 2016, 133(6):601-609. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719.
- [6] Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 170(2):244-256. DOI:10.1093/aje/kwp107.
- [7] 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. DOI:10.1002/(SICI)1097-0258(19990330)18:6<695::AID-SIM60>3.0.CO;2-O.
- [8] Klein JP. Competing risks[J]. *WIREs Comput Stat*, 2010, 2(3):333-339. DOI:10.1002/wics.83.
- [9] Beydoun MA, Beydoun HA, Mode N, et al. Racial disparities in adult all-cause and cause-specific mortality among us adults: mediating and moderating factors[J]. *BMC Public Health*, 2016, 16:1113. DOI:10.1186/s12889-016-3744-z.
- [10] Puddu PE, Piras P, Menotti A. Lifetime competing risks between coronary heart disease mortality and other causes of death during 50 years of follow-up[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228:359-363. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.157.
- [11] Kier MG, Hansen MK, Lauritsen J, et al. Second malignant neoplasms and cause of death in patients with germ cell cancer: a danish nationwide cohort study[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12):1624-1627. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3651.
- [12] Shi GC, Zhu ZQ, Chen JM, et al. Total anomalous pulmonary venous connection: the current management strategies in a pediatric cohort of 768 patients[J]. *Circulation*, 2017, 135(1):48-58. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023889.
- [13] Varadhan R, Weiss CO, Segal JB, et al. Evaluating health outcomes in the presence of competing risks: a review of statistical methods and clinical applications[J]. *Med Care*, 2010, 48(6 Suppl):S96-105. DOI:10.1097/MLR.0b013e3181d99107.
- [14] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk[J]. *J Am Stat Assoc*, 1999, 94(446):496-509. DOI:10.1080/01621459.1999.10474144.
- [15] Koller MT, Raatz H, Steyerberg EW, et al. Competing risks and the clinical community: irrelevance or ignorance?[J]. *Stat Med*, 2012, 31(11/12):1089-1097. DOI:10.1002/sim.4384.
- [16] Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. Regression diagnostics: identifying influential data and sources of collinearity[M]. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2005.
- [17] Mell LK, Jeong JH. Pitfalls of using composite primary end points in the presence of competing risks[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(28):4297-4299. DOI:10.1200/JCO.2010.30.2802.
- [18] Pintilie M. Dealing with competing risks: testing covariates and calculating sample size[J]. *Stat Med*, 2002, 21(22):3317-3324. DOI:10.1002/sim.1271.
- [19] Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, et al. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions[J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(6):648-653. DOI:10.1016/j.jclinepi.2012.09.017.
- [20] Wolbers M, Koller MT, Wittman JCM, et al. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction[J]. *Epidemiology*, 2009, 20(4):555-561. DOI:10.1097/EDE.0b013e3181a39056.

(收稿日期:2016-12-19)

(本文编辑:张林东)