

· 基础理论与方法 ·

暴露测量错分对研究真实性的影响

周艺彪 杨美霞 姜庆五

【摘要】 目的 探讨二分暴露变量错分对暴露与疾病结局变量联系效应的影响。方法 利用错分概率、联系效应以及暴露比例之间的函数,采用 R 2.0.1 软件作图来讨论错分对研究真实性的影响。结果 无差异性暴露错分使普通线性模型系数的估计值偏低,当 $r=0.5$ 时,灵敏度和特异度对错分偏倚产生的影响是相同的,而 $r \neq 0.5$ 时,它们对错分偏倚产生的影响是不同的。当错分是无差异性时,暴露比例 r_0 趋于 0 或 1,估计的 OR 值都趋近于 1。差异性错分所致的偏倚远比无差异性错分所致的偏倚来得复杂得多,可使 OR 值趋于或远离无效值。结论 暴露错分对暴露与结局变量之间联系效应的影响相当复杂,在研究中对错分偏倚的识别、控制、评估以及正确地对结果进行解释均十分必要。

【关键词】 二分暴露变量; 错误分类; 偏倚

Study on the impact of exposure misclassification on the validity of a study ZHOU Yi-biao*, YANG Mei-xia, JIANG Qing-wu. *Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: JIANG Qing-wu, Email: qwjiang@shmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the impact of misclassification in binary explanatory variables on the effects associated with 'exposure-disease'. **Methods** Based upon the functions of probabilities on misclassification, effects of association and proportions of exposure, the 'R Project for Statistical Computing' method was used to analyze the impact of misclassification on the validity of a study. **Results** To the linear model case, the effect of nondifferential misclassification serves as an attenuating bias. When $r=0.5$, the bias is symmetric in both sensitivity and specificity but when $r \neq 0.5$, the bias is not symmetric in sensitivity and specificity. When misclassification is nondifferential, estimated odds ratio tends to be 1 while the exposure prevalence in the control tends to be 0 or 1. Bias seems to be very complex in differential misclassification than in nondifferential misclassification that can make OR tend to or be away from the null value. **Conclusion** The impact of exposure misclassification on the effect associated with exposure-disease is complicated, hence necessary to understand, to control, and to assess bias of misclassification in order to correctly interpret the results of a study.

【Key words】 Dichotomous exposure variable; Misclassification; Bias

分类变量的测量误差通常称为错误分类(错分),是流行病学研究中的一个普遍问题,此外在有将连续变量转化为分类变量进行分析的研究中,也存在错分的问题。错分是流行病研究中偏倚产生的一个主要来源之一,它往往会低估或高估暴露与疾病之间的联系效应,甚至会导致暴露与疾病之间虚假的关联。因此在研究中如何识别、控制、评估错分偏倚以及如何对结果进行正确的解释都是相当重要的。对于暴露测量错分的问题,已有许多学者对此

进行了讨论^[1-4],但这些讨论主要使用表格形式来描述错分对少量数目暴露与疾病联系效应的影响,而不是利用图形的形式来分析错分对大量乃至无限数目暴露与疾病联系强度的影响,也一般没有体现出对照组暴露比例的大小对错分偏倚的影响。我们主要根据错分概率、联系效应以及暴露比例之间的函数,采用 R 2.0.1 软件作图来讨论分析二分暴露变量测量错分随着暴露比例的变化对联系效应的影响。

1. 分类变量错分测量:无论是二分变量还是无序或有序多分类变量,一个目标人群的测量误差都能用下面的错分矩阵来描述^[5]:

作者单位:200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室(周艺彪、姜庆五);上海市徐汇区疾病预防控制中心(杨美霞)

通讯作者:姜庆五,Email:qwjiang@shmu.edu.cn

		真实暴露 j			
		1	2	...	k
暴露分类 i	1	c_{11}	c_{12}	K	c_{1k}
	2	c_{21}	c_{22}	K	c_{2k}
	M	M	M		M
	k	c_{k1}	c_{k2}	K	c_{kk}
		1	1	...	1

这是一个比例矩阵,其中 c_{ij} 是真实暴露 j 被分类为 i 的比例, k 为分类的数目, c_{ij} 所在的每一列之和为 1, 对角线 ($c_{11}, c_{22}, \dots, c_{kk}$) 为正确分类的比例, 当对角线上的 c_{kk} 都为 1 时, 暴露测量无错分。

对于二分类变量 ($k = 2, 1$ 为暴露, 0 为非暴露), 只需用暴露测量的灵敏度 (暴露对象被分类为暴露的概率, SN) 和特异度 (非暴露对象被分类为非暴露的概率, SP) 来衡量错分的程度:

		真实暴露 j	
		1	0
暴露分类 i	1	SN	$1 - SP$
	0	$1 - SN$	SP
		1	1

2. 对普通线性模型系数估计的影响: 对于连续性结果变量与一个暴露二分变量的关系, 可以用 $E(Y/X) = \alpha_0 + \alpha_1 X$ 来表示。由于存在暴露测量错分, 观察到的 \tilde{X} 不是真实的 X 。在非差异性错分的条件下, 实际暴露的比例记为 $r = Pr(X = 1)$, 和观察的暴露比例记为 $\tilde{r} = Pr(\tilde{X} = 1)$, 则 $\tilde{r} = rSN + (1 - r)(1 - SP)$ 。因此, 结果变量 Y 与观察到的变量 \tilde{X} 之间的关系可以用下列表达式来描述^[6]。

$$E(Y|\tilde{X}) = E\{E(Y|X)|\tilde{X}\} = \alpha_0 + \alpha_1 E(X|\tilde{X}) = \bar{\alpha}_0 + \bar{\alpha}_1 \tilde{X}$$

暴露测量错分对系数的影响可以表达如下:

$$AF(\text{Attenuation Factor}) = \frac{\bar{\alpha}_1}{\alpha_1} = 1 - Pr(X=0|\tilde{X}=1) - Pr(X=1|\tilde{X}=0) = 1 - \frac{(1-r)(1-SP)}{\tilde{r}} - \frac{r(1-SN)}{1-\tilde{r}}$$

从上表达式可以看出, 无差异性错分对系数的影响不仅跟错分的程度有关, 还与实际暴露的比例大小有关。

[举例] 图 1 是实际暴露比例 r 分别为 0.7、0.5、0.3 和 0.1 时, AF 随灵敏度 SN 和特异度 SP 变化的轮廓图。从图 1 可以看出, 暴露测量的无差异性错分使估计的 $\bar{\alpha}_1$ 低于实际的 α_1 , 并随着的错分程度的增加, 错分偏倚的程度也增加。例如当 $r = 0.5$ 和 $SN = SP = 0.9$ 时, $AF = 0.8$, 即估计的 $\bar{\alpha}_1$ 比实际的 α_1 低估了 20%。当 r 为 0.5 时, 错分偏倚在 SN 和 SP 为轴的平面中呈对称分布, 即暴露的错分程度和无暴露的错分程度对 AF 的影响是相同的, 例如 $SN = 1$ 和 $SP = 0.8$ 与 $SN = 0.8$ 和 $SP = 1$, AF 是相等的, 都为 0.833, 同时也可以看出, “平衡”的错分 ($SN = SP$) 比“非平衡”的错分 ($SN \neq SP$) 对 AF 影响更大, 例如 $SN = SP = 0.9$ 的 AF 值 (0.8) 低于 $SN = 1$ 和 $SP = 0.8$ 或 $SN = 0.8$ 和 $SP = 1$ 的 AF 值 (0.833)。但当 r 大于或少于 0.5 时, SN 与 SP 对 AF 的影响程度是不一样的, 当 r 少于 0.5 时, SP 比 SN 对 AF 影响程度更大, 例如, 当 $r = 0.1$, $SP = 0.8$ 和 $SN = 1$ 时, $AF = 0.36$, 而当 $r = 0.1$, $SP = 1$ 和 $SN = 0.8$ 时, $AF = 0.98$ 。当 r 大于 0.5 时, 则 SN 比 SP 对 AF 影响程度更大, 例如, 当 $r = 0.7$, $SN = 0.8$ 和 $SP = 1$ 时, $AF = 0.68$, 而当 $r = 0.7$, $SN = 1$ 和 $SP = 0.8$ 时, $AF = 0.92$ 。

3. 对 OR 值估计的影响: 对于病例对照研究中一个二分结局变量与一个二分暴露变量之间的联系强度, 可用暴露比值比 (OR) 来衡量。对照组的暴露比例记为 $r_0 = Pr(X = 1 | Y = 0)$, 病例组的暴露比例记为 $r_1 = Pr(X = 1 | Y = 1)$ 。由于在实际研究中病例组 and 对照组的暴露测量存在错分, 因而观测到的 \tilde{r}_0 和 \tilde{r}_1 往往不是实际的 r_0 和 r_1 。它们之间的关系可用下列表达式来描述:

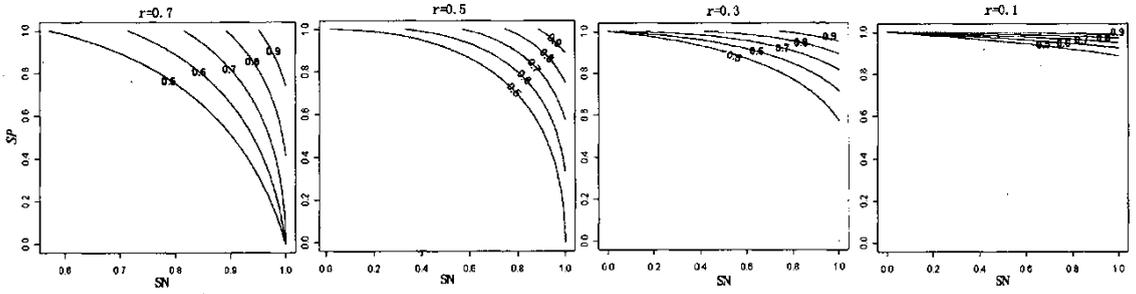


图1 不同实际暴露比例、不同灵敏度和特异度下的 AF 轮廓图

$$\bar{r}_i = r_i SN_i + (1 - r_i)(1 - SP_i)$$

其中 $i = 0, 1$, 无差异性暴露错分时, $SN_0 = SN_1$ 和 $SP_0 = SP_1$ 。

暴露测量错分对 OR 值的影响程度记为:

$$AF = \frac{\widetilde{OR}}{OR} = \frac{|\bar{r}_1(1 - \bar{r}_0)| / |\bar{r}_0(1 - \bar{r}_1)|}{|r_1(1 - r_0)| / |r_0(1 - r_1)|}$$

[举例]

(1) 无差异性错分对 OR 值估计的影响: 从图 2 可以看出, 在病例对照研究中当错分概率相同时, 随着实际的 OR 值离 1 越远, 错分偏倚的程度就更明显。另外随着暴露错分程度的增加, 错分偏倚的程度也明显扩大。图 3 更为详细地显示无差异性错分以及对对照组人群的暴露比例 r_0 对不同 OR 值估计的影响, 当对照组人群的暴露比例 r_0 趋于 0 或 1, 无论 OR 值是多少和错分的程度有多大, 对于固定的 OR 值、SN 和 SP, AF 都逐渐趋于 $1/OR$ 。对 >1 的 OR 值, 当 r_0 趋于 0 时, AF 较快地逼近 $1/OR$, 而对 <1 的 OR 值, 当 r_0 趋于 1 时, AF 才迅速地趋于 $1/OR$ 。处于中间水平的暴露比例 r_0 和两端的 r_0 相比, 对 OR 值估计的影响相对较少。图 3 也显示即使轻微的暴露错分 ($SN = SP = 0.9$), 对于离 1 较远的 OR, 也能产生较为明显的偏倚, 例如 $OR = 10$, 随着 r_0 的变化, 最大的 AF 也只约为 0.59, 最大的 OR 估计值约为 5.9; $OR = 0.05$, 随着 r_0 的变化, 最小的 AF 也约为

2.1, 最小的 OR 估计值约为 0.1。

(2) 差异性错分对 OR 值估计的影响: 在回顾性病例对照研究中, 暴露错分往往是有差异的。比如研究者或病例组的对象过分地将疾病的发生归功于某一因素或过分地夸大某一因素的暴露等, 而使病例组对象估计暴露于这一因素的比例偏高, 即有 SP_1 少于 SP_0 , 而在另一方面, 有些病例组刻意隐瞒某一因素的暴露, 比如隐瞒婚外性行为等, 而使病例组对象估计暴露于这一因素的比例偏低, 即有 SN_1 少于 SN_0 。图 4 是 >1 的 OR 值在不同程度差异性错分条件下所产的偏倚随 r_0 变化的轮廓图, 图 5 是 <1 的 OR 值在不同程度差异性错分条件下所产的偏倚随 r_0 变化的轮廓图。从图 4 可以看出, 对于“刻意隐瞒某一暴露因素”的情况, 所估计的 OR 值都低于实际的 OR 值, 并随着 r_0 趋近于 1, AF 也逐渐减少, 但当 r_0 趋近于 0, AF 值的变化趋势与实际 OR 值的大小以及差异性错分程度 (如 SN_1 的大小) 都有关。而对于“过分地将疾病的发生归功于某一因素”的情况, 差异性错分对 OR 值估计的影响就变得更为复杂, 既可以高估也可以低估 OR 值。从图 5 可以看出, 对于“刻意隐瞒某一暴露因素”的情况, 较低的 OR 值一般被高估。而对于“过分地夸大某一因素暴露”的情况, 差异性错分会高估 OR 值, 特别是当 r_0 趋近于 0 时, 高估的程度也越大, 同时差异性错分程度越大, 偏倚的程度也越大。

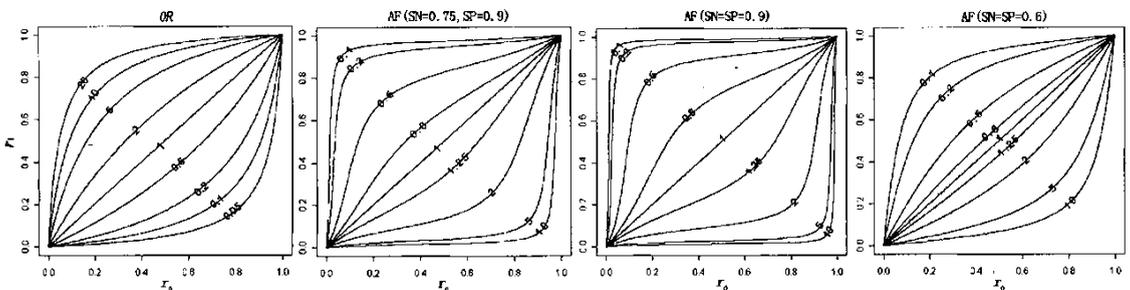


图2 OR 值和不同灵敏度与特异度的条件下 AF 随暴露比例变化 r_0 的轮廓图

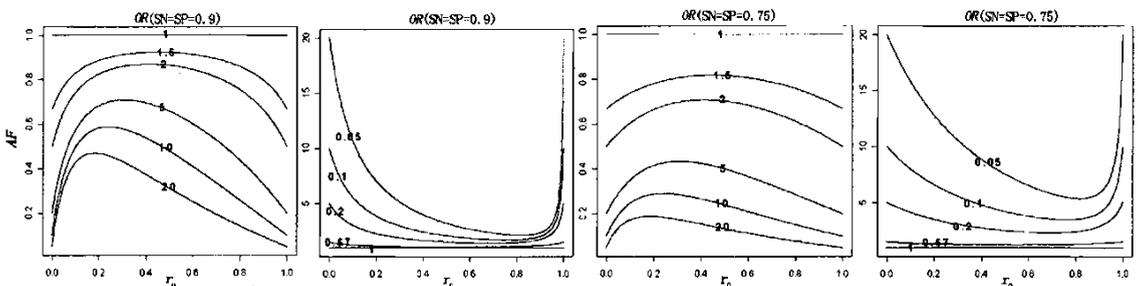


图3 不同程度无差异性错分条件下不同 OR 值的偏倚随 r_0 变化的轮廓图

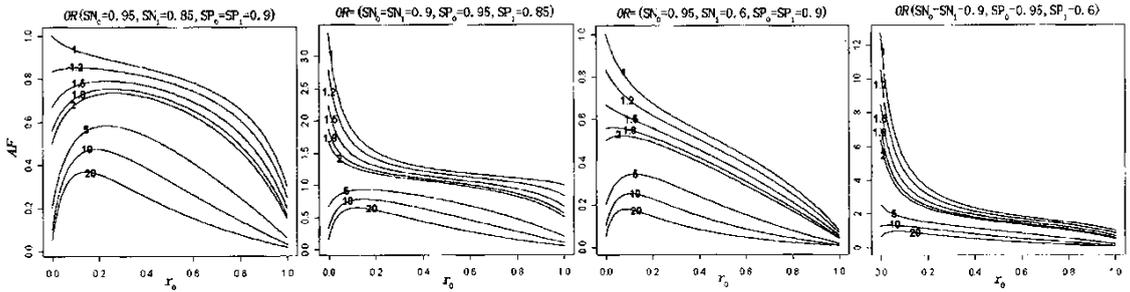


图4 不同程度差异性错分条件下不同 OR 值(≥ 1)的偏倚随 r_0 变化的轮廓图

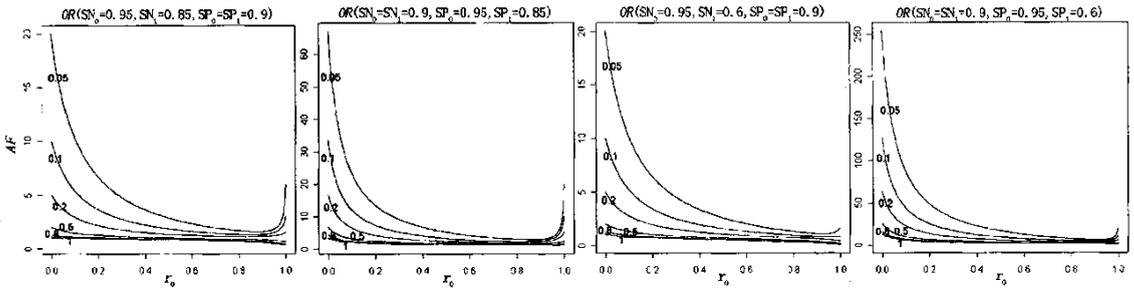


图5 不同程度差异性错分条件下不同 OR 值(≤ 1)的偏倚随 r_0 变化的轮廓图

讨 论

暴露测量错分对暴露与疾病结局变量之间联系效应的影响是相当复杂的。无论是偏倚的方向,还是偏倚的程度在实际流行病学研究中都是很难预见的^[7]。即使无差异性暴露错分,也只是在疾病分类完善、暴露变量为二分变量以及其他变量没有错分的情况下,错分才使观察的联系效应向无效值偏倚^[1,8],如果暴露变量为多分类变量或疾病与暴露联合错分时,即使总的暴露和疾病错分是无差异的,都有可能使所观察的暴露与疾病的联系向任何方向发生很强的偏倚^[3,9-12]。以上实例结果表明,在不考虑疾病错分的情况下,暴露测量错分对暴露与疾病结局变量之间联系效应的影响不仅跟暴露错分的概率、暴露错分的类型有关,还跟人群中实际暴露的比例大小有关。例如对普通线性模型系数估计的影响中,无差异性暴露错分使系数的估计值偏低,并随着的错分概率的增加,偏倚的程度也增加。当暴露比例 $r = 0.5$ 时,灵敏度和特异度对错分偏倚产生的影响是相同的,但当 $r < 0.5$ 时,特异度的降低比灵敏度的降低更容易产生较大的偏倚,当 $r > 0.5$ 时,则相反。因此在对普通线性模型的系数进行估计的研究中,应根据暴露比例的大小,选用适宜的暴露测量的灵敏度和特异度来减少暴露错分偏倚。

二分暴露变量无差异性错分在对病例对照研究

OR 值估计的影响中,当错分概率相同时,随着实际的 OR 值离 1 越远,错分偏倚的程度就更明显。当对照组人群的暴露比例 r_0 趋于 0 或 1,无论 OR 值是多少和错分概率有多大,估计的 OR 值都趋近于 1。对 >1 的 OR 值,当 r_0 趋于 0 时,OR 估计值较快地逼近 1,而对 <1 的 OR 值,当 r_0 趋于 1 时,估计的 OR 值才迅速地趋于 1,处于中间暴露水平的 r_0 和两端的 r_0 相比,对 OR 估计值的影响相对较少,这些都表明了无差异性二分暴露变量错分使观察到的 OR 值趋向于无效值在罕见和高水平暴露时表现更为突出。

在二分暴露变量差异性错分方面,我们着重讨论了“刻意隐瞒某一因素暴露”和“过分地夸大某一因素暴露”两种比较常见的情况。结果表明差异性错分所致的偏倚远比无差异性错分所致的偏倚来得复杂得多,既可以使 OR 值趋于无效值,也可以使 OR 远离无效值。例如在“过分地夸大某一暴露因素”的情况中,差异性错分对 OR 值估计的影响就变得更为复杂,既可以高估也可以低估 OR 值,特别是当该因素是“罕见”时,其复杂程度表现尤其突出,不仅是 OR 偏倚的方向,还是偏倚的程度,对错分概率、OR 值本身的大小和对照组的暴露比例都非常敏感。

本文的例子仅限于二分类暴露,并且疾病结局变量正确测量或分类正确,也未考虑其他变量的影

响。一般来说,当人群中暴露比例趋近于 0 或趋近于 1 时,错分所致的偏倚也越大,特别是当人群处于低暴露水平和差异性错分时,OR 值偏倚的方向和程度都是难以预见的,而流行病学研究经常是针对低暴露水平因素的研究,因此在研究分析中对错分偏倚的识别、控制、评估以及正确地对结果进行解释都是十分必要的,同时也需要发展一些方法去校正错分所致的偏倚。

参 考 文 献

- 1 Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, et al. Bias due to the misclassification of relative risk. *Am J Epidemiol*, 1977, 105: 488-495.
- 2 Marshall JR. Random and patterned misclassification and bias in case-control studies. *Am J Epidemiol*, 1982, 116: 734-735.
- 3 Dosemeci M, Wacholder S, Lubin JH. Does nondifferential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value? *Am J Epidemiol*, 1990, 132: 746-748.
- 4 Myers J, Ehrlich R. Re: "Does nondifferential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value?" (Letter). *Am J Epidemiol*, 1992, 135: 1429-1430.
- 5 Armstrong BK, White E, Saracci R. Principles of exposure measurement in epidemiology. New York: Oxford University Press, 1992. 66-68.
- 6 Gustafson P. Measurement error and misclassification in statistics and epidemiology: impacts and Bayesian adjustments. New York: Chapman and Hall/CRC Press, 2003, 35-50.
- 7 Veierod MB, Laake P. Exposure misclassification: bias in category specific Poisson regression coefficients. *Stat Med*, 2001, 20: 771-784.
- 8 Flegal KM, Brownie C, Haas JD. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk. *Am J Epidemiol*, 1986, 123: 736-751.
- 9 Birkett NJ. Effect of nondifferential misclassification on estimates of odds ratios with multiple levels of exposure. *Am J Epidemiol*, 1992, 136: 356-362.
- 10 Weinberg CR, Umbach DM, Greenland S. When will nondifferential misclassification of an exposure preserve the direction of a trend? *Am J Epidemiol*, 1994, 140: 565-571.
- 11 Thomas DC. Re: "When will nondifferential misclassification of an exposure preserve the direction of a trend?" *Am J Epidemiol*, 1995, 142: 782-784.
- 12 王建华, 赵晓梅. 暴露和疾病联合错分对联系强度的影响. *疾病控制杂志*, 1997, 1: 55-59.

(收稿日期: 2005-04-16)

(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

郑州市某医院一起呼吸机致铜绿假单胞菌院内感染暴发的调查

王全楚 申德林 李保军

2005 年 7 月 1-5 日郑州市某医院心胸外科发生一起 7 例手术后患者不明原因集体发热事件, 经流行病学调查和实验室检测, 证实是一起由呼吸机污染引起的铜绿假单胞菌院内感染暴发。

1. 调查结果: 2005 年 7 月 1 日出现第 1 例发热患者, 该 8 岁患儿心脏手术后在重症监护室 (ICU) 观察 3 天, 病情平稳, 拔除呼吸机从 ICU 转入普通病房的当天, 突然发生寒战、高热, 最高体温 40.9℃, 退热时伴大汗淋漓。紧接着 7 月 4 日、5 日相继出现 6 例类似发热患者。全科住院患者 30 例, 罹患率为 23.3%。呈现出短时间内相继发病、持续高热的特点。上述 7 例患者年龄 8~12 岁, 均为心脏手术后 3-7 天, 全部使用过同一种鸟牌呼吸机, 全部病例分布在该科的 6 个病房和 1 个 ICU 病房, 男女性别比为 1.93:1。临床特征及实验室检查普遍有骤起寒战、高热、四肢冰凉、血白细胞计数增高, 胸片 (-), 刚开始怀疑为药物引起的输液反应, 但全科使用同一批号的药物, 其他患者无发热, 药物抽检合格后排除了这种可能性。后发现 ICU 病房有 2 台呼吸机, 1 台供成人使用, 另外 1 台鸟牌呼吸机供儿童患者使用, 全部 7 例发热患者近期均使用了同一种鸟牌呼吸机。随即对 2 台呼吸机和 7 例发热患者进行严格的细菌培养。结果证实, 2 台呼吸机中只有鸟牌呼吸机培养出铜绿假单胞菌, 7 例中 6 例血培养为

铜绿假单胞菌, 对多种抗生素耐药。根据血培养结果改用泰能治疗 2-3 天后患者全部康复。

2. 讨论: 近年来, 呼吸机作为呼吸衰竭的抢救措施之一已在临床上广泛应用。在呼吸机使用过程中所发生的呼吸机相关肺炎 (VAP) 已经越来越引起临床医师的关注。铜绿假单胞菌是引起院内感染的重要病原菌之一。由于心脏病患儿特异性和非特异性免疫功能均有缺陷, 屏障功能差, 尤其在侵入性导管插入、机械通气的过程中, 更易发生二重感染和交叉感染。调查表明, 由于近期手术患者较多, 呼吸机使用频繁, 加上天气炎热, 消毒工作没有及时跟上, 导致了该起院内感染事件的发生。检测结果显示, 铜绿假单胞菌可以存在于呼吸治疗装置内, 如呼吸机、湿化器、吸痰管等。铜绿假单胞菌院内感染的防治应严格执行下列措施: ①切断交叉感染的传播途径。病房和 ICU 应有良好的通风设备, 定期进行紫外线照射或室内消毒。医护人员应戴口罩, 接触患者和操作前后应洗手。②严格消毒器械, 包括呼吸机、雾化器、呼吸机管道等。戴一次性手套吸痰, 每次吸痰后更换吸痰管; 气道内定时湿化; 可采用特殊设计的气管导管, 吸引声门下、气囊上气管内的分泌物, 防止口咽部分泌物直接流入呼吸道。③一旦明确诊断 VAP 后应采取积极有效的治疗措施, 除了治疗原发病以外, 应合理选用抗生素。

(收稿日期: 2005-07-15)

(本文编辑: 尹廉)