

竞争风险模型的发展与应用*

江一涛¹ 胡海兰¹ 魏巧玲¹ 方亚²

在疾病的预后研究中,生存分析是比较常见的统计分析方法,如通过 Kaplan - Meier方法(简称 K - M法)估计生存概率,用 Logrank方法比较两条或多条生存曲线^[1],采用 Cox比例风险模型^[2]分析多个潜在因素对生存时间的影响等。上述经典的生存分析研究仅关心某一个终点的情况,然而,在医学研究中,观察的终点往往不是单一的^[3],而是存在多个终点和竞争风险事件,若在可能会发生多个终点事件的情况下仍应用这些单终点分析方法,将会由于竞争风险的存在而导致对这些终点事件概率的估计偏差,同时,由于同一观察对象的不同终点之间存在相关,不宜用多次单一终点的生存分析方法进行分析,那么,在可能发生具有竞争风险性的多个终点事件的研究中,如何找到一种合理的分析方法,以更科学地预测各终点发生的概率呢?

竞争风险模型是一种用于处理具有竞争风险事件的分析技术,它可分析面临多种潜在结局的生存数据,这些数据包括失效的时间跨度和导致失效的终点事件,这种终点事件可能有多个,这些潜在的终点事件互被称为“竞争风险”事件。竞争风险仅仅关心每个观察的第一个发生的终点事件,而后发生的任何终点事件则成为删失事件^[4]。例如,在研究乳腺癌患者术后的发展变化中,以“死亡”为研究终点事件时,复发就成为死亡的竞争风险事件,但若一个病人先发生了复发,而后发生的死亡就成为了删失事件。这类模型都普遍用来进行可靠性研究和生存分析。

在医学研究中,竞争风险模型一出现就得到了科研工作者的青睐,并有了很大发展,近二三十年的发展尤为迅速,但我国这方面的研究较少。本文就竞争风险模型的发展及其应用以及在该模型发展历程中出现的几个主要模型分别加以讨论和阐述。

模型的发展及应用

竞争风险的研究最早可以追溯至 18世纪,当时 Bemoulli研究根除天花对死亡率的影响^[4]。K - M法于 1958年出现后,迅速地应用在生存分析研究上,一段时间内也将它应用于竞争风险事件分析,但它是一

种经验性研究,并非真正的预后分析^[1]。竞争风险研究的快速发展是 Cox于 1972年提出比例风险模型之后^[2],更确切地说是原因别风险模型出现之后,因为它标志着竞争风险研究从以前的经验性研究发展到实证预后研究。现在,竞争风险的理论与方法丰富了许多,从样本量研究到模型方法研究,从一组数据分析到多组数据分析与比较等都取得了许多研究成果。近年来,关于竞争风险研究发生了重要的变化,即以前都是从原因别风险模型入手解决问题和解释结果^[5-8],而现在更多地是直接采用累积风险模型和边际风险模型^[9-12],因为原因别风险模型的结果有时比较难以解释,而直接模型化总累积风险模型或者边际风险模型会使得结果更加容易理解与解释,且在结果的准确性上也更胜一筹^[10],所以累积风险模型和边际风险模型现在的应用越来越广泛。本文将对竞争风险的发展起到较大贡献的几个模型进行概述和说明。

1. 比例风险模型 比例风险模型一出现就迅速得到了广泛应用,它解决了许多 K - M法不能解决的问题,最重要的是修正了 K - M法最大的一个缺陷: K - M法认为风险率仅仅只与时间长短有关,这不大符合实际。比例风险模型认为每个具有不同协变量的观察量在相同的时间上应该具有不同的风险率,这才比较符合实际。比例风险模型的基本表达式为:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k)$$

式中 $\lambda_0(t)$ 为基础函数, x_1, x_2, \dots, x_k 为协变量, β_j 为协变量 x_j 的回归系数。

在出现比例风险模型以后,有学者对这种模型所需的样本量进行了一些研究, Aurelien Latouche等人的研究表明可以满足研究需要的样本量为:

$$n = \frac{(u_{.2} + u)^2}{p(1-p) (\ln c)^2 (1-c)^2},$$

$$= \frac{\lg\{1 - F_1(t; X=0, Y)\}}{\lg\{1 - F_1(t; X=1, Y)\}}$$

其中, α 和 β 分别代表第一类错误和第二类错误, $X=1$ 表示实验组, $X=0$ 表示对照组, Y 为其他协变量, p 为随机分配到实验组的人数比例, c 表示 X 和 Y 的相关系数, $F_1(t)$ 为时间 t 处发生终点事件的比例,它可被估计为 $F_1(t) = (1-c) F_1(t)$, c 为删失数据的比例^[13]。

许多研究者应用比例风险模型获得了研究成果。如 R. Logan和 P. Klein等人利用比例风险模型分析了 630名患者进行相同 HLA的亲属骨髓移植和 143名患

*: 基金项目: 国家自然科学基金(项目编号 30671822)

1. 厦门大学经济学院(361005)

2. 厦门大学医学院

通讯作者: 方亚, fangya@xmu.edu.cn

者进行外周血干细胞移植后发生 GVHD (移植植物抗宿主病)的情况,模型分析结果显示,进行外周血干细胞移植后发生 GVHD 的风险是骨髓移植的 2.25 倍^[10]。

2 原因别风险模型 原因别风险模型解决了比例风险模型的最大缺陷,即不能同时较准确地考虑多个终点事件,但原因别风险模型仍有一些不足,如它要求观察量两两之间及协变量之间独立,对结果的解释不是很直观等。尽管它有这些缺点,但这并不影响它对竞争风险研究起的作用和影响,它的应用非常普遍,使得竞争风险研究前进了一大步。它的基本表达式为:

$$h_k(t) = h_{k0}(t) \exp(\beta_k^T X)$$

其中, $h_k(t)$ 表示协变量 X 在时间 t 上发生第 k 种终点事件的风险率, $h_{k0}(t)$ 表示第 k 种终点事件在时间 t 上的基础风险率, β_k 是协变量 X 的系数向量。

具有一特定协变量的观察就有随时间 t 变化的各种终点事件的风险率。生存率估计为:

$$S(t) = \exp\left\{-\int_0^t \sum_{k=1}^K h_{k0}(s) \exp(\beta_k^T X) ds\right\}$$

其中, $h_{k0}(t)$ 表示累积基础风险函数。

对样本量的研究, Gabi Schulgen 等人在 Aurelien Latouche 的基础上提出了改进,得到原因别风险模型所需的样本量为:

$$n = \frac{(u_{0.2} - u)^2}{p(1-p)(\ln)^2} = \frac{ie(t)}{ic(t)}$$

其中, $ie(t)$ 表示实验组各终点事件在 t 点的风险率, $ic(t)$ 表示对照组各终点事件在 t 点的风险率^[14]。可见这里 的计算方法与上不同。

原因别风险模型的应用非常广泛,如 JR. Muncha 和 M. Svarer 应用原因别风险模型分析丹麦 1992 ~ 1997 年几种疾病的死亡率和社会经济因素的关系,结果发现丹麦女性的癌症死亡率和社会经济地位的负相关关系并不存在,另外,男性一些疾病的死亡率和社会经济地位存在负相关关系,但女性的一些因素,如婚姻、收入、财富和教育并不和长寿存在关联等结论^[15]。

由于经典的原因别风险模型需要每个终点事件都具有大量的样本才能使参数估计得比较准确,为了能在样本量并不是非常充足的情况下也能得到比较准确的估计参数, M. Fiocco 和 H. Putter 等人提出了一种降秩的比例风险模型,它的基本思想是:

将协变量系数矩阵 B 分成 B_1 和 B_2 的乘积,使 $B = (b_1, b_2, \dots, b_k) = A^T$, 其中 $A = (a_1, a_2, \dots, a_k)$, $B_1 = (b_1, b_2, \dots, b_{k_1})$, 利用一定的算法算出 B_1 和 A , 而 B_2 和 A 的计算并不需要大量的样本作为基础,这样就能在样本量不是非常大的情况下估计出较为准确的参

数。实证研究中,利用降秩模型来分析乳腺癌手术后复发、转移和死亡这三个竞争风险事件的影响因素,共分析了 2795 例病人,得出了肿瘤大小为这三个终点事件的危险因素;手术方式对复发和死亡有较大影响;手术年龄与死亡、复发和转移有关等结论^[5-6]。降秩模型具有一些经典原因别风险模型没有的优点:它以较少的参数获得到比较准确的结果,这样可大大减少工作量;重要的是,它可以解决某个终点事件只有较少的样本时所带来的估计误差过大的问题。不过这种方法在计算矩阵 B 和 A 时比较繁琐。

3 累积风险模型和边际风险概率模型 原因别风险模型不能对一特定的失效类型有一个直接的生存概率解释。近年来,累积风险模型和边际风险概率模型能较好地解决这一问题,并且这两种模型更容易让非统计学者直观理解,因此它的应用越来越广泛。与其他方法相比,累积风险模型的结果具有较高的精度,它的这一优点使得累积风险模型有取代其他模型的趋势。

P. Fine 和 J. Gray 提出了一种边际分布的半参数比例风险模型,这个模型主要优点在于:它可以直接估计协变量对边际概率模型的影响。它是用部分似然函数和加权技术得到估计值,然后再利用边际风险模型估计出个体的累积风险及其置信区间。主要模型如下:

$$F_k(t, Z) = 1 - \exp\left\{-\int_0^t h_{k0}(s) \exp[\beta_k^T Z] ds\right\}$$

其中 $F_k(t, Z)$ 表示协变量 Z 在时间 t 上的第 k 种终点事件的累积风险, $h_{k0}(s)$ 为时间 s 上的第 k 种终点事件的基础风险, β_k 是协变量的系数向量。

P. Fine 和 J. Gray 对 167 名合格病人进行了实证分析,结果认为他莫昔芬治疗乳腺癌有明显的效果;对复发累积风险有影响的因素有阳性淋巴结数量、肿瘤大小、年龄及治疗方式^[16]。

R. Logan 和 Mei-Fie Zhang 等人首先介绍了 Cox 比例风险模型,再介绍了累积风险回归模型。实证研究了 1715 名进行骨髓移植的病人,其中 383 名 HLA 匹配,108 名 HLA 不匹配,而另外的 1224 名具有相同的 HLA。研究中以复发为终点事件, Cox 比例风险模型结果显示,匹配的非亲属供体和匹配的同胞供体对复发风险的影响没有统计学意义;若不忽略死亡和复发的关系,而是把死亡当作复发的竞争事件时,原因别风险模型结果显示匹配的非亲属供体和匹配的同胞供体对复发风险的影响仍然没有统计学意义;而复发的累积风险模型结果显示它们具有统计学差别,这与实际的复发累积风险图比较吻合^[10]。

由于竞争风险模型只关心观察发生的第一个终点事件,它会忽略掉一个观察接着发生的其他终点事件,



这就造成了概率估计的有偏性。为此出现了多结局模型,它能考虑一个观察发生的所有终点事件。在有多个终点的生存分析中,需要合理处理竞争风险事件与多结局模型之间的关系,对多结局生存时间的定义和数据结构的建立以及结果的解释需加以谨慎^[17]。Fang Ya和 H Putter以 3 142例接受骨髓移植术的慢性粒细胞白血病患者为研究对象,对其预后发展预测应用多结局模型进行分析,实证研究了复发后仍存活、复发前死亡、复发后死亡和无病生存四种结局,将复发和复发前死亡看成竞争风险事件,而复发后死亡是在发生复发之后的基础上进行分析的^[18]。

模型的比较

K-M估计法在解释上非常方便和容易理解,但它不能考虑各个观察的不同特点。为克服这个缺点,出现了Cox比例风险模型,但此模型不能解决同时有多个风险率不平行的终点事件的情况,因此就出现了原因别风险模型。Cox比例风险模型还有一个似然函数不唯一的明显缺点,这个缺点原因别风险模型也不能解决,但它可通过直接模型化累积风险模型加以处理,且原因别风险模型不能对某一特定的失效类型有直接的生存概率解释,它只能对总的生存概率加以估计,并且直接模型化累积风险模型或者边际风险模型会使得结果更加容易解释与理解。由于原因别风险模型假设终点事件之间具有独立性,它在计算某个所关心的终点事件的风险率时并未考虑到其他竞争终点事件,而累积风险模型在计算某个所关心的终点事件时能同时考虑到其他竞争终点事件,这与事实更加接近,因此它的结果比原因别风险率的结果要更准确些。由于以上种种优点,累积风险模型具有取代原因别风险模型的发展趋势。

小 结

本文介绍了竞争风险事件的由来、发展历程,并具体说明了该理论最新的一些方法改进和研究成果。现在竞争风险主要的研究方法还是原因别风险模型和累积风险模型,但是累积风险模型的发展已慢慢地掩过原因别风险模型。虽然这些统计分析方法就如我们在前面提到的不是那么完美,但这并不能使我们弃用这些方法,因为它们使我们在一片新领域中找到了方向并解决许多问题。这些方法各有其优缺点,我们应该根据生存数据的特点来选择恰当的模型进行分析。只要这些方法能恰当地被我们所用,它们就是很好的工具。

参 考 文 献

1. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 1958, 53: 457-481.
2. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 1972, 34: 187-220.
3. Huque MF, Sankoh AJ. A reviewer's perspective on multiple endpoint issues in clinical trials. *Journal of Biopharm Statistics*, 1997, 7(4): 545-64.
4. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state model. *Statistics in Medicine*, 2007, 26: 2389-2430.
5. Fiocco M, Putter H, Van Houwelingen JC. Reduced rank proportional hazards model for competing risks. *Biostatistics*, 2005, 6(3): 465-478.
6. Fiocco M, Putter H, van de Velde CJH, et al. Reduced rank proportional hazards model for competing risks: An application to a breast cancer trial. *Journal of Statistics Planning and Inference*, 2006, 136: 1655-1668.
7. Hein Putter, Jos van der Hage, Geertruida H. de Bock, et al. Estimation and Prediction in a Multi-State Model for Breast Cancer. *Biometrical Journal*, 2006, 48(3): 366-380.
8. Marry Lunn, Don McNeil. Applying Cox Regression to Competing Risks. *Biometrics*, 1995, 51(2): 524-532.
9. Souther DA, Faris PD, Rollin Brant, et al. Kaplan-Meier methods yielded misleading results in competing risk scenarios. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2006, 59: 1110-1114.
10. Logan BR, Zhang MF, Klein FP. Regression Models for Hazard Rates Versus Cumulative Incidence Probabilities in Hematopoietic Cell Transplantation. *Data Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006, 12: 107-112.
11. Bam i HE, Kochar SC, Hari Mukerjee, et al. Estimation of cumulative incidence functions in competing risks studies under an order restriction. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 2004, 118: 145-165.
12. John B ryant, D ignam JJ. Sem iparametric Models for Cumulative Incidence Functions. *Biometrics*, 2004, 40: 182-190.
13. Aurelien Latouche, Raphael Porcher, Sylvie Chevret. Sample size formula for proportional hazards modeling of competing risks. *Statistics in Medicine*, 2004, 23: 3263-3274.
14. Gabi Schulgen, Manfred Olschewski, Vera Krane, et al. Sample sizes for clinical Trials with time-to-event endpoint and competing risks. *Contemporary Clinical Trials*, 2005, 26: 386-396.
15. Jakob Roland Muncha, Michael Svarer. Mortality and socio-economic differences in Denmark: a competing risks proportional hazard model. *Economics and Human Biology*, 2005, 3: 17-32.
16. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, 1999, 94: 496-509.
17. 赵耐青,高峻.多结局 Cox模型在医学中的应用和 Stata实现. *中国医院统计*, 2004, 11(4): 305-308.
18. Fang Ya, Hein Putter. Probability prediction in multistate survival models for patients with chronic myeloid leukaemia. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Med Sci]*, 2005, 25(1): 100-103.