

生存资料回归模型分析—— Cox 比例风险假设的拟合优度法

宋德胜¹, 李长平^{1,2}, 刘媛媛¹, 崔 壮^{1*}, 胡良平^{2,3}

(1. 天津医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室, 天津 300070;

2. 世界中医药学会联合会临床科研统计学专业委员会, 北京 100029;

3. 军事科学院研究生院, 北京 100850

*通信作者: 崔 壮, E-mail: cuizhuang@tmu.edu.cn)

【摘要】 本文目的是介绍一些检验比例风险假设的方法。图示法是通过绘图然后由人工进行判断是否符合比例风险假设, 因而具有一定的主观性。在图示法的基础上, 本文介绍了从客观角度检验比例风险假设的一些常用方法, 主要包括两类: 一类是基于残差的检验; 另一类则是构建协变量与时间的交互项并对其进行检验的方法。首先阐述了上述方法的原理, 然后基于 SAS 软件并通过一个实例介绍上述方法的实现。

【关键词】 生存分析; 比例风险假设; SAS 软件; 残差检验

中图分类号: R195.1

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20200312004

Analysis of regression model of survival data——the test of Cox's proportional hazards assumption based on the goodness-of-fit

Song Desheng¹, Li Changping^{1,2}, Liu Yuanyuan¹, Cui Zhuang^{1*}, Hu Liangping^{2,3}

(1. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

2. Specialty Committee of Clinical Scientific Research Statistics of World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100029, China;

3. Graduate School, Academy of Military Sciences PLA China, Beijing 100850, China

*Corresponding author: Cui Zhuang, E-mail: cuizhuang@tmu.edu.cn)

【Abstract】 The main purpose of this study was to introduce some methods for the test of the proportional hazards assumption. The graphical methods of testing the assumption were subjective because they were plotted and then manually judged whether they met the proportional hazards assumption. Based on the graphical methods, this article introduced some common methods, based on the Goodness-of-fit, for testing the assumption of proportional hazards from an objective perspective, mainly including two types, one was based on the residual test, the other was to construct the interaction terms of covariates by time. First of all, the principle of the above method was explained, and then the implementation of the method in SAS software was introduced through an example.

【Keywords】 Survival analysis; Proportional hazards assumption; SAS software; Residual test

在生存分析中, 生存函数是指发生事件的时间超过指定时间的概率^[1], 这个概率取决于两个方面: 基线风险函数和效应参数。前者体现了在基线协变量下, 事件发生的风险如何随时间变化; 后者表示发生事件的风险如何随协变量变化。因此, 若效应参数随时间发生变化, 使用经典的 Cox 比例风险回归模型估计的生存函数会存在较大偏差。鉴于上述情况, 对比例风险假设的检验也就成为了应用

Cox 比例风险模型的重要前提。目前, 对于比例风险的检验主要包括图示法(前文已阐述, 本文不再赘述)和拟合优度检验法。前者虽然简便直观, 但是存在主观性。因此, 本文从拟合优度的角度来介绍比例风险假设的检验方法。

1 原理阐述

Grambsch 和 Therneau 证明了缩放 Schoenfeld 残差在诊断比例风险假设方面的作用^[2]。在比例风险假设成立的条件下, 每个模型中的协变量的缩放 Schoenfeld 残差与生存时间的函数斜率为 0。基于

基金项目: 国家自然科学基金项目(项目名称: 贝叶斯生存分析方法在肝细胞癌肝移植患者预后预测中的应用研究, 项目编号: 81803333)

此,可以构建检验统计量。

对于单个预测变量(即自变量)的检验统计量见(1):

$$\frac{\left\{ \sum_{i=1}^N [\delta_i g(t_i) - \bar{g}(t)] r_i \right\}^2}{\Delta \widehat{V}_{uu} \sum_{i=1}^N [\delta_i g(t_i) - \bar{g}(t)]^2} \quad (1)$$

$$\left\{ \sum_{i=1}^N [\delta_i g(t_i) - \bar{g}(t)] r_i \right\} \left\{ \frac{\Delta \widehat{V}}{\sum_{i=1}^N [\delta_i g(t_i) - \bar{g}(t)]^2} \right\} \left\{ \sum_{i=1}^N [\delta_i g(t_i) - \bar{g}(t)] r_i \right\} \quad (2)$$

式(2)中, r_i 是目标预测变量未缩放的 Schoenfeld 残差向量。该统计量服从自由度为 p 的渐近 χ^2 分布^[3]。

除了上述检验方法外,也可以在 SAS 软件 RHREG 过程的 MODEL 语句中加入协变量与时间函数的交互项,使用 Wald 检验来判断协变量是否符合比例风险假设。

2 SAS 软件实现

2.1 示例数据说明

本文使用的数据集 Myeloma 来源于多发性骨髓瘤的研究数据^[4]。原始数据、变量说明和 SAS 数据集等内容参见前文,此处从略。

2.2 比例风险假设检验

以下程序演示了如何通过 SAS 软件的 PHREG 过程进行 Schoenfeld 残差检验以及如何向模型中加入自变量与时间函数交互项检验比例风险假设。

①proc phreg data=myeloma zph(global transform =LOG);

class platelet frac;

model time*vstatus(0) =LogBUN HGB Platelet

Age LogWBC Frac LogPBM Protein Scalc/ selection=s;

LogPBM Protein Scalc/ selection=s;

Run;

②proc phreg data=myeloma;

class platelet frac;

model time*vstatus (0) =LogBUN HGB Platelet

Age LogWBC Frac

式(1)中, r_i 是缩放 Schoenfeld 残差, $g(t)$ 是检验之前预先指定的时间函数形式, δ_i 是事件的指示变量, Δ 是事件总数, \widehat{V}_{uu} 是目标预测变量的参数估计值的方差。该统计量近似服从自由度为 1 的 χ^2 分布。

对于 p 个预测变量的总体检验的统计量见式(2):

LogPBM Protein Scalc LogBUNt HGBt Aget

LogWBCt LogPBMt Proteint Scalct/ selection=s;

LogBUNt=LogBUN*log(time);

HGBt=HGB*log(time);

Aget=Age*log(time);

LogWBCt=logwbc*log(time);

LogPBMt=logpbm*log(time);

Proteint=protein*log(time);

Scalct=Scalc*log(time);

run;

【程序说明】①是基于加权 Schoenfeld 残差进行检验的 SAS 程序。Proc phreg 表示调用 PHREG 过程,Data 选项指定要分析的数据集为 myeloma,后面的 ZPH 选项(注意:此选项在 SAS 9.3 中无效)要求进行比例风险假设检验,使用的是加权 Schoenfeld 残差;ZPH 选项中的 transform 指定时间的变换形式,本例使用的是对数变换;Class 语句指定 platelet 和 frac 是分类变量;Model 语句指定要拟合的模型变量;等号左边 time*vstatus(0)中的 time 是生存时间, vstatus 指定截尾指示变量,括号中的 0 表示 vstatus=0 为截尾;等号右边指定要分析的自变量,Selection=s 表示使用逐步选择进行变量筛选。②是在 Cox 回归模型中加入自变量与时间函数的交互项来进行检验,语句和①基本一致。不同之处是在 MODEL 语句中加入了自变量与时间函数的交互项,即 LogBUNt、HGBt、Aget、LogWBCt、LogPBMt、Proteint 和 Scalct。MODEL 语句后面指定交互项的具体计算式。

输出结果分别见表 1、表 2、表 3。

表 1 Cox 比例风险回归模型中参数的最大似然估计结果

参数	自由度	参数估计	标准误差	卡方	Pr>卡方	危险率
LogBUN	1	1.67440	0.61209	7.4833	0.0062	5.336
HGB	1	-0.11899	0.05751	4.2811	0.0385	0.888

表 2 ZPH 选项给出的比例风险假设检验结果

转换	预测变量	相关性	卡方	Pr>卡方	t
LOG	LogBUN	-0.3147	6.6837	0.0097	-2.25
LOG	HGB	-0.0310	0.0429	0.8360	-0.21
LOG	Global		6.6966	0.0351	

表 3 Cox 非比例风险回归模型中参数的最大似然估计结果

参数	自由度	参数估计	标准误差	卡方	Pr>卡方	危险率
LogBUN	1	4.67223	1.32403	12.4525	0.0004	106.936
HGB	1	-0.13256	0.05914	5.0246	0.0250	0.876
LogBUNt	1	-1.52671	0.59302	6.6279	0.0100	0.217

表 1 是使用逐步回归进行变量筛选后的结果。可以看到最终模型中保留的变量为 LogBUN 和 HGB ($P < 0.05$); 危险比分别为 5.336、0.888, 它们是基于 Cox 比例风险回归模型计算得到的。

表 2 是 ZPH 选项给出的比例风险假设检验结果。可以看出模型的全局检验结果: 卡方统计量为 6.6966 ($P < 0.05$), 因此, 模型中至少存在一个变量不满足比例风险假设。而 LogBUN 的卡方统计量为 6.6837 ($P < 0.05$), 即 LogBUN 不满足比例风险假设。

表 3 为最终的最大似然估计结果, 可以看出, LogBUN 和 LogBUN 与时间对数的交互项均保留在模型中 ($P < 0.05$), 因此, 可以得出 LogBUN 不满足比例风险假设。

综合以上两种检验结果, 可以看出, LogBUN 不满足比例风险假设。

3 讨论与小结

3.1 讨论

残差可以体现构建模型的拟合程度。由于生存分析资料的特殊性, 其残差的计算相比一般的参数回归分析方法更为复杂。在生存资料中, 常见的残差包括 Martingale 残差、Deviance 残差、Score 残差以及 Schoenfeld 残差。其中, Schoenfeld 残差在检验比例风险假设时更为常用。因此, 本文介绍了一种基于 Schoenfeld 残差进行比例风险假设检验的方法。该方法克服了图示法中只能直观判断某变量是否满足比例风险假设的缺点, 以构建统计量的形式给出了一种客观的数值度量方式。这种方法在本文中是通过使用 SAS 软件 PHREG 过程 ZPH 选项实现的, 但这个选项在 SAS/STAT 13.1 (即 SAS 9.4)

以后版本才可用。使用 SAS/STAT 13.1 以前版本的读者可考虑使用 Chen^[3]编写的 PH_score_test 宏程序来实现, 或者考虑构建协变量与时间函数的交互项, 将之放入 MODEL 语句中进行拟合的方式来检验比例风险假设是否成立。但这种方法存在一个局限, 即无法确定合理的时间函数形式。

在明确存在时间依赖型协变量以后, 可以考虑扩展的 Cox 回归模型来进行后续的模式构建, 也可以选用 RMST 回归^[5]来进行拟合。

3.2 小结

本文主要介绍了使用残差检验法和构建协变量与时间函数的交互项、从客观角度进行检验的方法。这两种方法在本文示例中检验的结果一致。但考虑到时间函数形式无固定标准, 读者需要根据实际资料灵活选择检验方法。

参考文献

- [1] 李晓松. 卫生统计学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 235-244.
- [2] Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals[J]. Biometrika, 1994, 81(3): 515-526.
- [3] Chen X. Score test of proportionality assumption for Cox Models [DB/OL]. <https://www.lexjansen.com/wuss/2008/anl/anl05.pdf>, 2008-12-05.
- [4] Krall JM, Uthoff VA, Harley JB. A step-up procedure for selecting variables associated with survival[J]. Biometrics, 1975, 31(1): 49-57.
- [5] Lee CH, Ning J, Shen Y. Analysis of restricted mean survival time for length-biased data[J]. Biometrics, 2018, 74(2): 575-583.

(收稿日期: 2020-03-12)

(本文编辑: 吴俊林)