文章编号:1000-5404(2007)14-1413-03

论著

生物医学定量指标的一致性分析

罗明奎[1],雷玉洁[1],陈 兵[2],蔡红卫[2] (第三军医大学:[1]基础医学部数学教研室,[2]西南医院内分泌科,重庆 400038)

提 要:目的 研究连续配对资料的一致性检验方法。**方法** 利用两种检测手段检测同一个体,或者安排配对个体分别接受两种方法检测,医学指标为定量指标。**结果** 针对有重复和无重复两种资料,提出了散点图轮廓判断法和 F 检验法。**结论** 正确的统计方法的选择应结合实际问题的处理目的和资料所蕴涵的条件综合进行分析。

关键词:一致性检验;配对连续资料;F 检验法
中图法分类号:R311 **文献标识码**:A

The agreement between two methods to continuous variable

LUO Ming-kui[1], LEI Yu-jie[1], CHEN Bing[2], CAI Hong-wei[2] ([1]Mathematics Department, College of Medicine, [2]Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study a statistical method about agreement testing to continuous variable. Methods Two measurements was carried out to the same subject, or the same two instruments were used to measure many paired individuals. Results We provided a statistical method (scatter gram, F-test) to repeated data and non-repeated data. Conclusion Correct choice of statistical method relies on the purpose and condition of actual problem.

Key words: agreement test; paired t-test; F-test

在临床试验的质量控制和医学管理中,往往需要判断两种测量方法(或两种评价结果)是否具有一致性,例如判断两种仪器检测骨质疏松症的BMD值是否一致,评价临床试验中不同放射医师间读片的一致性[1]。所谓"一致性"是指对同一个体用两种仪器或从两种角度进行观测,其结果在统计误差允许范围内是一致的。要检验两种检测方法的结果是否一致,如果测量指标是离散型的(定性指标),称为两个离散指标的一致性检验问题;如果测量指标是连续型的(定量指标),称为两个连续指标的一致性检验问题。我们以往的研究讨论了定性资料的一致性检验问题[2],文献[3]对定量资料的一致性进行了初步探讨。本研究结合具体医学实验数据,对定量指标的一致性检验问题提出详细讨论。

1 材料与方法

1.1 一致性检验数据形式

对于糖尿病患者血糖值(mmol/L)的检测,经验认为无论是从腹部皮下血还是指部血检测都应该是一致的,我们收集了第三军医大学西南医院内分泌科63例糖尿病患者,分别利用方式A(腹部)和方式B(指部)检测其血糖值(mmol/L),目的是要检验两种方式的检测结果是否具有一致性,属于连续性指标的一致性检验问题。此类问题的观测数据一般都设计为配对数据,是将同一个体(患者)按照两种方式进行配对观测,目的是为了消除个体差异。

如果同一个体在同一检测方式下进行多次观测,其检测值出现较大差异,例如一些医学仪器在读片过程中,同一张片子多次读片可能得到差异较大的多个值。设计时可以采用m次重复观测,所得到的数据称为重复配对观测数据,见表1。

表1 m次重复观测的配对数据形式

个体	检测方式A	均值	检测方式B	均值
1	$x_{111},\cdots,x_{11m}$	$\bar{x}_{11}$	$x_{121},\cdots,x_{12m}$	$\bar{x}_{12}$
2	$x_{211},\cdots,x_{21m}$	$\bar{x}_{21}$	$x_{221},\cdots,x_{22m}$	$\bar{x}_{22}$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
n	$x_{n11},\cdots,x_{n1m}$	$\bar{x}_{n1}$	$x_{n21},\cdots,x_{n2m}$	$\bar{x}_{n2}$

如果同一个体在同一检测方式下进行多次观测,其检测值不会出现较大差异,设计时可以采用无重复观测,所得到的数据称为无重复配对观测数据,见表2。

表2 无重复观测的配对数据格式

个体	检测方式A	检测方式B
1	x_{11}	x_{12}
2	x_{12}	x_{22}
⋮	⋮	⋮
n	x_{n1}	x_{n2}

1.2 一致性检验方法

1.2.1 散点图判断 一致性意味着所有配对数据应该集中

作者简介:罗明奎(1966-),男,重庆市永川人,硕士,副教授,主要从事生物统计及数学建模方法方面的研究,发表论文20篇。电话:(023)68752212,E-mail:lmk60@mail.tmmu.com.cn

收稿日期:2006-07-18;修回日期:2006-09-30

在直线 $x_2=x_1$ 周围，可根据数据画出散点图，如果各点比较好地分布在该直线附近，可以初步判断两检测方式具有一致性。

1.2.2 正态性判断 对于两种检测方式下的配对检验，要求两种检测结果的差值（x_2-x_1）具有正态性，我们可以利用差-均值图对数据的正态性进行初步判断。

1.2.2.1 计算个体均值 $\bar{x}$ 对于重复测量数据（格式如表1），第 i 个个体的检测均值为：

$$\bar{x}_i=(\bar{x}_{i1}+\bar{x}_{i2})/2 \quad (1)$$

对于非重复数据（格式如表2），第 i 个个体的检测均值为：

$$\bar{x}_i=(x_{i1}+x_{i2})/2 \quad (2)$$

1.2.2.2 计算检测差值 d_i 对于重复数据，第 i 个个体的两种检测结果差值为：

$$d_i=\bar{x}_{i1}-\bar{x}_{i2} \quad (3)$$

对于非重复数据，第 i 个个体的两种检测结果差值为：

$$d_i=x_{i1}-x_{i2} \quad (4)$$

1.2.2.3 差-均值散点图 以平均值 $\bar{x}_i$ 作为横坐标，以差值 d_i 作为纵坐标，在平面上画出散点图。

1.2.2.4 正态置信限 计算各差值的均值和标准差。

$$\bar{d}=\sum_{i=1}^{n}d_i,\ s=\sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(d_i-\bar{d})^2} \quad (5)$$

差值的95%的正态置信限：

$(\bar{d}-u_{0.05/2}s,\ \bar{d}+u_{0.05/2}s)$

近似95%的置信限：

$(\bar{d}-2s,\ \bar{d}+2s)$ (6)

1.2.2.5 判断 如果差-均值图中大部分散点落入如上置信限内，初步认为两检测结果之差服从正态分布。

1.2.3 无重复数据的对数变换法 在前面的研究中，我们假定个体的差值 d_i 不因 x_{ij} 的测量大小而变化。事实上，实际测量中如果 x_{ij} 值大，应该允许 d_i 值大些；如果 x_{ij} 值小，应该允许 d_i 值小些。考虑到差值 d_i 与 x_{ij} 之间的这种关系，我们采用将数据作对数变换进行处理。见表3。

表3 经对数变换后的数据格式

个体	检测方式A	检测方式B
1	y_{11}	y_{21}
2	y_{12}	y_{22}
⋮	⋮	⋮
n	y_{1n}	y_{2n}

其中 $y_{ij}=\log x_{ij}, i=1,2; j=1,2,\cdots n$

根据表3中对数变换后数据按照(6)式的方法求出差值，两检测方式对数变换后差值的95%置信限为：

$(\bar{d}-u_{0.05/2}s,\ \bar{d}+u_{0.05/2}s)\approx(\bar{d}-2s,\ \bar{d}+2s)$

为方便起见，未进行对数变换之前两检测方式差值的95%的置信限可用下列式子近似给出：

$(10^{\bar{d}-2s},\ 10^{\bar{d}+2s})$ (7)

根据(7)式可作一致性判断。假如(7)式的结果为(0.80，1.27)，在置信度为95%下说明检测方式A的结果介于检测方式B结果的0.80～1.27倍。即检测方式A的结果低于检测方式B的结果的20%和高于27%的那些点带来了两种检测方法之间的差异。

1.2.4 两次重复测量数据的一致性 重复测量是对同一个体进行。重复测量的目的是减少人为测量带来的误差，通常情况下进行两次重复，表4给出了相应的数据格式。

表4 两次重复检测下的配对数据格式

个体	检测方式A		检测方式B	
1	x_{11}	x'_{11}	x_{12}	x'_{12}
2	x_{21}	x'_{21}	x_{22}	x'_{22}
3	x_{31}	x'_{31}	x_{32}	x'_{32}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
n	x_{n1}	x'_{n1}	x_{n2}	x'_{n2}

按照表4重复测量两次的数据，可以计算：

B方式下重复检测误差：

$d_{i2}=x'_{i2}-x_{i2},\quad i=1,2,\cdots n$

B方式下重复检测误差的标准差估计：

$$s_2=\sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}d_{i2}^2} \quad (8)$$

A方式下重复检测差值：

$d_{i1}=x'_{i1}-x_{i1},\quad i=1,2,\cdots,n$

A方式下重复检测误差的标准差估计：

$$s_1=\sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}d_{i1}^2} \quad (9)$$

结合(5)式计算出两种方式测量差的样本方差 s，定义校正标准差 s_c[4]：

$$s_c=\sqrt{s^2+\frac{1}{4}s_1^2+\frac{1}{4}s_2^2}$$

利用校正的标准差 s_c 建立近似95%的置信区间：

$(\bar{d}-2s_c,\ \bar{d}+2s_c)$ (10)

可以将此置信区间用作两次重复测量数据的一致性评价，可类似于(7)式进行判断。也可以直接根据 s_c 是否小于两种测量方法间的精度误差进行判断：如果 $s_c/\bar{x}$ 小于 $s_1/\bar{x}_1$ 和 $s_1/\bar{x}_2$，则认为两种方法是一致的，否则认为不一致。其中 $\bar{x}_1=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}x_{i1}$，$\bar{x}_2=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}x_{i2}$，$\bar{x}=\frac{1}{2}(\bar{x}_1+\bar{x}_2)$。

1.2.5 F 检验法 假定 $x_1\sim N(\mu_1,\sigma_1^2)$，$x_2\sim N(\mu_2,\sigma_2^2)$，利用差均值 $\bar{x}_i$ 对差值 d_i 作线性回归，模型如下：$d_i=\alpha+\beta\bar{x}_i+\varepsilon$，$\varepsilon\sim N(0,\sigma^2)$，$i=1,2,\cdots,n$

两检测方法是否具有一致性，体现为如下检验假设：

$H_0:\ \alpha=\beta=0\quad H_1:\ \alpha,\beta$ 不全为0 (11)

如果 H_0 成立，意味着 $\mu_1=\mu_2$，$\sigma_1^2=\sigma_2^2$ 同时成立，即两种检测结果具有一致性；如果 H_1 成立表示不具有一致性。

可以根据回归模型对参数 α,β 进行估计得到相应的估计值，针对假设(11)可以构造 F 检验法，检验统计量如下：

$$F=(n-2)\frac{\sum_{i=1}^{n}d_1^2-\sum_{i=1}^{n}(d_i-\alpha-\beta\bar{x}_i)^2}{2\sum_{i=1}^{n}(d_i-\alpha-\beta\bar{x}_i)^2}$$

上述统计量在 H_0 成立下服从自由度为(2，$n-2$)的 F-分布。根据数据以及参数 α,β 的估计值计算统计量的值 F_0，再计算自由度为(2，$n-2$)的 F-分布 F_0 点右侧尾部的概率(P 值)，如果 P 值大于 α，说明在显著水平 α 下两种检测方式下的检测结果具有一致性。

2 结果

总共检测63个个体，每个个体分别从腹部和指部检测血

糖值，每个个体测量的次数不等。目的是要检验两种部位的检测结果是否具有一致性。

2.1　散点图

将每个个体腹部和指部的血糖值进行平均，得到 63 对数据，画出散点图，见图 1。可以看出这些点集中在平分线附近，初步认为两个部位的检测具有一致性。

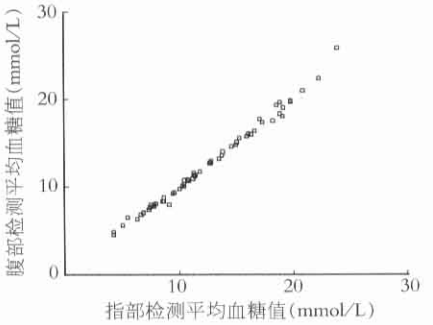


图 1　一致性显著的重复数据散点图

2.2　差-均值图

计算每个个体腹部值与指部值之差，得到 63 个差值，求出 63 个差值的均值和标准差分别为 0.052 31 和 0.448 102，计算每个个体腹部和指部值的平均，得到 63 个平均值，将平均值作为横坐标，将差值作为纵坐标画出散点图，见图 2。观察这些散点是否大部分位于 $0.052\ 31+2\times0.448\ 102$ 和 $0.052\ 31-2\times0.448\ 102$。我们观察到 63 个点中有 4 点位于这个区间之外，说明数据的正态性比较好。

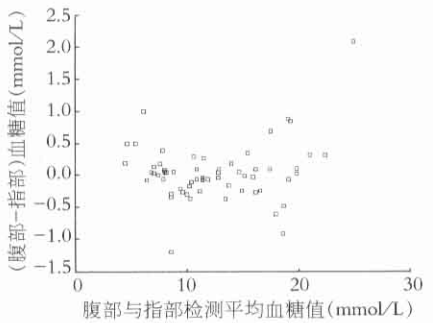


图 2　重复数据差-均值图

2.3　F 检验

将两种部位的检测结果平均值对差值作线性回归，计算出差值平方和：

$$\sum_{i=1}^{63} d_i^2 = 12.621\ 700\ 16$$

计算回归剩余残差平方和：

$$\sum_{i=1}^{63} (d_i - \alpha - \beta\bar{x}_i)^2 = 11.979$$

计算检验统计量值：

$$F_0 = (63-2)\frac{\sum_{i=1}^{63} d_i^2 - \sum_{i=1}^{63} (d_i - \alpha - \beta\bar{x}_i)^2}{2\sum_{i=1}^{63} (d_i - \alpha - \beta\bar{x}_i)^2}$$

$$= \frac{61\times(12.621\ 700\ 16 - 11.979)}{2\times11.979} \approx 1.636\ 932\ 62$$

$$P = P[F(2,61)] > 1.636\ 932\ 62 = 0.203\ 007$$

由于 $P>0.05$，说明在显著水平 0.05 下，腹部血和指部血的检测血糖值结果具有一致性。

3　讨论

上述问题的处理目的是判断两种检测方式的结果是否具有一致性，许多研究者习惯性地利用相关分析和配对 t 检验进行处理。实际上这两种处理方法都不能对“是否具有一致性”进行判断，因此是不妥当的。

3.1　错误方法之一——相关分析

将两种方式下的变量看成两个变量，利用相关分析法可以判断两变量是否具有相关性，但不能判断两变量是否具有一致性。

首先，从散点图分析，以两个变量分别作为两个坐标（如 x_1 作为横坐标，x_2 作为纵坐标），将成对的数据在直角坐标上描点，一致性意味着所有点应该集中在直线 $x_2=x_1$ 周围，而相关意味着只要集中在任何一条直线 $x_2=ax_1+b$ 周围即可。

其次，变量刻度的改变不影响相关性，但影响一致性；相关依赖于变量的取值范围的大小，而一致性则不然；相关性检验与一致性问题不相干，在一致性上很弱的数据可以具有很强的相关性。

3.2　错误方法之二——配对 t 检验

配对 t 检验适用于表 2 中的配对数据，其原理是将两种方式下的检测结果之差看成一个变量，前提条件是该变量服从于方差未知的正态分布，目的是用来考察“两种检测方式平均来讲是否存在显著差异”。一致性检验的目的是考察“两种检测方法针对每个个体的检测结果的差异是否在允许误差范围内”。

综上，一种资料的处理，不能只考虑数据的形式，同样的数据形式（比如本研究中的配对数据），可以用多种方法进行处理（例如本研究中的配对 t 检验、相关分析、一致性检验）。一种正确的处理方法的选择应结合资料的性质、实际问题的处理目的以及资料所蕴涵的条件综合考虑。

参考文献：

[1] 方积乾，陆　盈. 现代医学统计学[M]. 北京：人民卫生出版社，2002：80－83.

[2] 罗明奎，蔡昌启，史树贵. 相依配对离散资料的边际分布一致性检验[J]. 第三军医大学学报，1999，21(8)：595－597.

[3] Bland J M，Altman D G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement[J]. Lancet，1986，1(8476)：307－310.

[4] Bartko J J. Measures of agreement：a single procedure[J]. Stat Med，1994，13(5－7)：737－745.

（编辑　栾　嘉）