

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.005

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.005>

· AME 科研时间专栏 ·

专栏导读: AME Groups 旗下出版了 *Journal of Thoracic Disease* (《胸部疾病杂志》)、*Annals of Cardiothoracic Surgery* (《心胸外科年鉴》)、*Chinese Journal of Cancer Research* (《中国癌症研究》) 和 *Annals of Translational Medicine* (《转化医学年鉴》) 等近 20 本英文医学学术期刊。2014 年, AME Groups 中文平台——“科研时间”的诞生, 为广大从事临床和基础研究的科研工作者带来了福音, 提供了更多科研交流和学习分享的机会。欢迎广大读者关注我们“AME 科研时间专栏”, 订阅我们的公众微信号(科研时间: amegroups), 给我们提出宝贵的建议和意见, 以便于将这个专栏建设得更好, 成为读者喜闻乐见的一个栏目。

AME 统计学专栏 | 手把手教你如何解读生存曲线

胡志德

(济南军区总医院实验诊断科, 济南 250031)

在临床研究中, 生存曲线又称(Kaplan-Meier)曲线是最常用图片之一, 旨在描述各组患者的生存状况。一张漂亮的、专业的生存曲线图不仅可以令编辑、读者和审稿专家眼前一亮, 同时也能为论文增色不少。然而, 对于一些新手而言, 生存曲线却显得十分陌生, 不知道为何要绘制生存曲线, 也不知道该如何解读生存曲线的结果。在此, 笔者结合自己长期做统计分析和绘制生存曲线的经验, 浅谈如何解读生存曲线。

1 为什么要绘制生存曲线

可能有读者要问, 为什么要绘制生存曲线? 如果想要比较两组患者的预后, 我直接比较两组的生存时间不就可以了。比如, 我要比较早期肺癌和晚期肺癌的总体生存率, 我可以将所有的病人随访到死, 这里每个病人就有一个生存时间, 我直接用t检验或者Mann-Whitney U检验等直接比较生存时间就行了, 还绘制什么生存曲线。

然而, 事情并不是那么简单! 预后分析往往要考虑很多因素, 比如病人失访了(失去联系), 最终无法明确病人是否死亡。也有可能病人并不是死于预定的观察终点, 比如研究肺癌预后, 设定

的观察终点是肺癌相关死亡事件, 但问题在于有的病人中途可能死于车祸或心血管疾病, 这类病人自然就没有观察终点了。在随访中, 这些没有观察终点的案例叫失访案例, 或者删失案例。当然, 还有一个最重要的问题, 就是有的疾病生存时间较长, 比如睾丸癌, 随访二三十年也未必能等到病人全部死亡。在这些情况中, 如果仅仅比较生存时间, 显然是不可能, 也不合理的。打个极端的比方: 某人对10例晚期和10例早期肺癌进行了1年的随访, 旨在确定早期病人的预后是否好于晚期病人。作者对病人进行随访后发现, 晚期病人在1年的时间截点上(刚好在1年的时候)全死了, 而早期病人在1年的时间截点上还全部存活。如果单纯比较生存时间, 早期和晚期病人的存活时间都是1年, 显然没有差异。但是在这里例子中, 早期病人的预后显然是优于晚期病人的。

也有人说, 我不比较生存时间, 而是比较1年生存率, 5年生存率, 这又何尝不可。这确实是一种预后分析的方法, 但是其在方法学上有瑕疵, 并不是最佳的预后分析方案。再打一个极端的比方, 某研究者对甲乙两组肺癌病人进行随访, 比较两组患者的1年生存率。随访1年后, 两组病人都死亡, 病死率是100%, 如果单独比较1年生存

收稿日期 (Date of reception): 2014-12-13

通信作者 (Corresponding author): 胡志德, Email: hzdlj81@163.com

率, 两组患者的病死率显然是一样的。但是问题在于: 甲组病人全部是在随访后3天就死了, 而乙组病人全部是在第364天死亡的。其实乙组病人比甲组病人多活了近1年, 其预后显然更好。这个案例其实就是告诉我们, 生存分析要考虑每个时间点上病人的生存概率, 而不是某一个特定的时间点。

其实说了这么多废话, 举了这么多例子, 就是想说明一个问题: 随访资料是有删失值的, 比较病人的预后不能直接拿随访时间说事, 生存曲线才是最佳分析方案。

2 如何解读生存曲线

图1是笔者随手从某杂志上截取的一张生存曲线图。这项研究的目的一评价PLR(一个实验室指标)与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的预后, 作者选择观察终点为全因病死率。研究将210例NSCLC划分为两个组, PLR增高组($n=120$)和降低组($n=90$)。用生存曲线描述了两组病人的生存状况。生存曲线的横坐标是观察时间, 纵坐标一般是生存率。曲线上的每一个点代表了在该时间点上病人的生存率。在A点中, 由于才开始随访(X轴为0), 还没有患者死亡, 所以两组患者的生存率都是100%。但是我们发现, 在随后的随访过程中, PLR增高组(PLR >125.6)的病死率在任何时间均高于PLR降低组(PLR <125.6)。以第600天为例, PLR降低组的生存率约为55%(B点), 而增高组的生存率则为30%左右(C点)。从这个数据中, 我们大致可以判断PLR降低组的全因死亡风险要低于增高组。但是这仅仅是推测, 无法排除两组患者全因死亡风险的差异是由于随机抽样造成的。要证明这个推测, 需要在统计学上进行假设检验。目前对生存曲线的假设检验一般采用logrank检验, 该检验在常用的统计软件中均可实现, 具体的操作过程我会另辟新文进行演示, 敬请关注。Logrank检验的统计学原理比较复杂, 对临床工作者来说, 不必完全掌握, 只需要了解该检验的统计学结论和临床解释即可。经logrank检验后发现 $P<0.05$, 表明两组患者的生存状况(准确地说是观察终点的发生状况)的差异不能用抽样误差来解释。换言之, 分组因素才是导致两条曲线生存率出现差异的原因所在。以上图为例, 经过logrank检验后发现 $P<0.05$, 作者可以理直气壮地告诉读者: PLR降低组和增高组的总体生存率是完全不同的, PLR降低组的总体生存率要好

于PLR增高组。

当然, 生存曲线也可以是3组, 4组甚至多组, 在图形绘制和统计分析的操作上与两组分析如出一辙, 在此不再赘述。下面是笔者对生存曲线一些特性的认识, 便于大家认识和理解生存曲线。内容虽然简短, 但是均为“干货”。

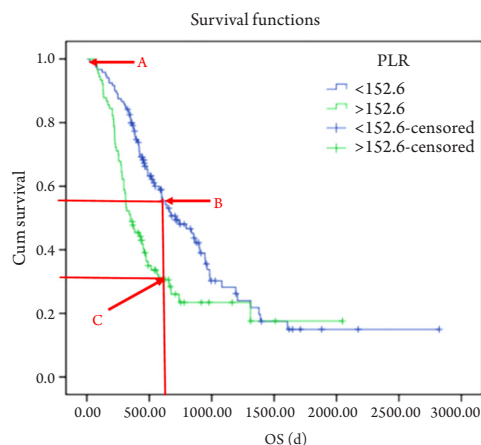


图1 生存曲线示例

Figure 1 A sample of Kaplan-Meier curve

2.1 样本量

样本量越大, 生存曲线越平滑, 误差越小。图2是我从另一篇文章中截取的总体样本量为36的研究, 其曲线的平滑程度显然比不上前述样本量为251的研究。此外, 样本量越大, 误差(标准误)越小, 当然越有统计学意义。其实这相当于在 t 检验中, 两组数据的标准差越小, 当然越容易得到阳性统计学结果。

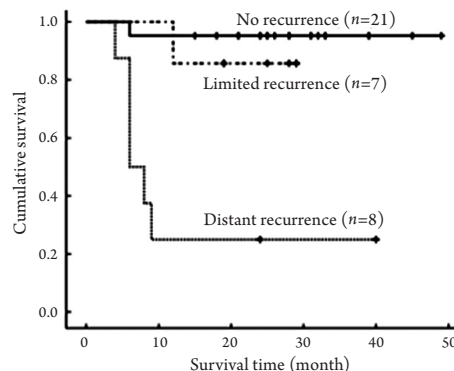


图2 样本量与曲线平滑程度的关系

Figure 2 The relationship between sample sizes and the smoothness of the curve

2.2 曲线走形

一般而言，两条曲线之间的距离越大(分叉越大)，说明两组患者预后(终点事件发生率)的差别越大，也越容易做出统计学差异。其实这个和t检验差不多：两组数据的均数差异越大，越容易有统计学差异。

2.3 随访时间

随访时间越长，越容易做出统计学差异。这个问题其实也很好理解，一个极端的比方就是，在上述PLR例子中，假定随访时间为1 d，而非400 d，两组患者生存率的差异显然是没有统计学意义的。国际上，随访时间越长的研究越容易发表在高水平的杂志上，原因与此有关。

2.4 生存曲线的绘制原理

生存曲线与x轴有交叉，并不意味着研究对象全部死亡(发生终点事件)。实际上，在生存曲线中，每一个时间点上只要有病人死亡(或者发生终点事件)，曲线就会下降一定的幅度。下降的幅度具体有多大，取决于该时间点上病人的死亡例数和后续随访时间(该时间截点以后的时间)病人的样本量。这句话可能有些晦涩和难于理解，举一个通俗的例子：某研究者随访了10例病人，随访第1天就有两个病人去世了，第1天的生存率就是80%，即曲线下降了20%的幅度。到随访第2天，4个病人失访了。由于只是失访，而不是死亡，所以生存曲线不会下降，而是继续水平延伸。到第3天的时候，还有随访资料的病人仅有4个。而恰好就在这一天，两个病人去世了，曲线下降的幅度就应该是剩余幅度的50%(四个病人中的两个)。由于第2天仅仅只有4人失访，而不是死亡，所以生存曲线在第2天的生存率仍然是80%。到第3天时候，曲线的下降幅度就应该是80%的50%，即下降40%。假定第4天的时候，剩下的两个病人都死了，所有研究对象在第4天的生存率自然是0%。这些病人的生存曲线图就是如图3所示：

从图3中我们可以看出：1)这个生存曲线图太平滑了，主要是样本量太小；2)生存曲线虽然与x轴相交，但是并不是所有的研究对象都死亡了，因为其中有4人属于失访病例，即删失结果。我们经常看到很多生存曲线与x轴并无交点，实际上就是经过长时间的随访后，仍有大量病人存活，无法明确这些病人具体的死亡时间(删失

结果)。在上图中，我们假定第4天的时候，剩下的两个病人还是存活的，但是研究也结束了(不再对病人进行随访)，则其对应的生存曲线图应该为图4：

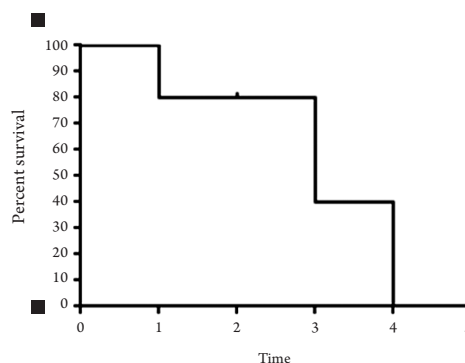


图 3 生存曲线的解读 (一)

Figure 3 The interpretation of Kaplan-Meier curve (A)

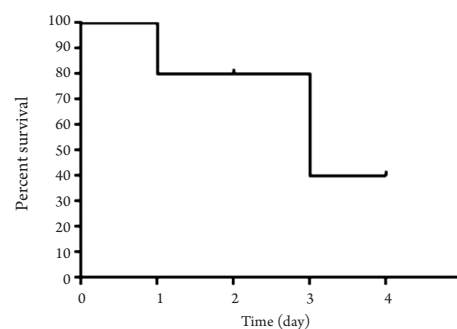


图 4 生存曲线的解读 (二)

Figure 4 The interpretation of Kaplan-Meier curve (B)

因此，生存曲线是否与x轴有交叉，主要取决于随访时间最长的那位患者是生存还是死亡，若为死亡，则自然与x轴相交。

2.5 标注删失值

理想的生存曲线应该标明删失值。在上述例子中，我们注意到，生存曲线第2天和第4天上面有一个突出的小点，表示表示该点有删失病例。实际上，这才是最正规、最具有信息量的生存曲线。遗憾的是，目前刊登在很多杂志，包括部分国际杂志上的生存曲线都不按照这个规则绘制，作者总是有意无意地抹去删失病例的“凸点”。

2.6 增强图片的自明性

在生存曲线的下方，最好能标识下每组的样本量，分组的依据(比如PLR的平均值)等，因为这些细节可以方便循证医学家对论文的数据进行提取和合并，这些细节有助于增强自己论文的学术穿透力。

本文引用：胡志德. AME统计学专栏 | 手把手教你解读生存曲线[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(3): 349-352. doi:10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.005

作者：胡志德，*Journal of Thoracic Disease*学术沙龙委员、Section Editor (Systematic Review and Meta-analysis)，工作于济南军区总医院实验诊断科，现为第二军医大学临床检验诊断学博士研究生，以第一作者或通讯作者身份发表SCI论文十余篇，并主持国家青年科学基金一项。

本文首先以中文发表于【科研时间】(doi: 10.3978/kysj.2014.1.383).
本文已获科研时间和作者同意将该文内容以中文在本刊发表。