

# 高级Meta 分析方法

——基于Stata实现

*Advanced Meta-analysis in Stata*

张天嵩 董圣杰 周支瑞 编著

 复旦大学出版社

上海市静安区卫生系统学科建设项目 (JWXK201206)  
上海市卫生和计划生育委员会中医药科研基金课题 (2014JP022B)

# 高级Meta 分析方法

——基于Stata实现

*Advanced Meta-analysis in Stata*

张天嵩 董圣杰 周支瑞 编著

 复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

高级 Meta 分析方法——基于 Stata 实现/张天嵩,董圣杰,周支瑞编著.

—上海:复旦大学出版社,2015.10

ISBN 978-7-309-11590-1

I. 高… II. ①张…②董…③周… III. 统计分析-应用软件 IV. C819

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 152274 号

高级 Meta 分析方法——基于 Stata 实现

张天嵩 董圣杰 周支瑞 编著

责任编辑/贺琦

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路 579 号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

上海春秋印刷厂

开本 787×1092 1/16 印张 29.75 字数 705 千

2015 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-11590-1/C·302

定价:110.00 元

---

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究



**张天嵩**, 医学博士, 主任医师, 兼职教授, 硕士生导师, 学科带头人。工作于上海市静安区中心医院(复旦大学附属华山医院静安分院)、复旦大学附属静安区中心医院(筹)。以循证医学方法学、呼吸系统疾病的中西医结合治疗为研究方向。现任上海市医学会临床流行病学和循证医学专科分会、上海市中西医结合学会循证医学专业委员会等多家专业学术委员会委员。《中国循证医学杂志》编委,《循证医学》《中国循证医学杂志》等多本专业学术期刊审稿人。在循证医学方法学、现代数理统计、数据挖掘等方面有较深入研究;熟悉不同数据类型的 Meta 分析、Network Meta 分析、IPD Meta 分析、贝叶斯 Meta 分析等高级方法学及应用 Stata、R、WinBUGS 等软件实现。近年来,主持和以主要研究者参与上海市卫生计生委、上海市科委等研究课题 8 项;主持循证医学方法学相关国家级继续医学教育项目 4 项;至今已在国内外学术期刊发表论著 110 余篇,主编、合著、参编、参加翻译医学著作 10 余部,共同主编《实用循证医学方法学》(第 1, 2 版),颇受同道好评,屡次获奖。



**董圣杰**, 医学博士, 工作于烟台市烟台山医院。以关节外科学、循证骨科学、Meta 分析统计学等为研究方向。现任中华预防医学会循证预防医学专业委员会循证医学方法学组委员。掌握并熟练运用多元统计、多水平模型、贝叶斯统计学等高级统计学方法处理数据;专注于 Meta 分析的统计学基础,以及贝叶斯 Meta 分析、Network Meta 分析、IPD Meta 分析等高级方法学研究;熟练运用 SAS、R、Stata、WinBUGS 等软件。参与国家自然科学基金项目 2 项;发表论著 20 余篇,其中 SCI 收录论著 6 篇;参编循证医学方法著作 3 部,担任《系统评价 / Meta 分析理论与实践》副主编。



**周支瑞**, 复旦大学附属肿瘤医院在读博士。以恶性肿瘤放射治疗的放射生物学及循证研究、循证医学与 Meta 分析方法学等为研究方向。业余时间担任丁香园网站循证医学讨论版版主, *Journal of Thoracic Disease* 杂志的 section editor、多本 SCI 杂志审稿人。熟练掌握各种类型系统评价制作及熟练使用相关软件。发表学术论文 25 篇,其中 SCI 收录论著 20 余篇;参编循证医学与统计学相关学术著作 3 部。

# 前言

有人戏言,统计学知识的半衰期要比一头大象的寿命长(大约 60 年),如我们的统计学目前还在使用 Fisher 在 20 世纪 90 年代初期提出的统计学基本核心知识,然而这一论断不适用于 Meta 分析。近年来,国外关于高级 Meta 分析的新观点、新方法、新技术不断涌现,可能基于以下两个原因:①循证医学成为一种新的医学模式,其理念深入人心,吸引众多学者对方法学工具如 Meta 分析等进行不断的研究;②计算机技术发展日新月异,使得针对复杂数据而采用新的计算方法和模型得以实现。

本人近 10 年来在学习、研究循证医学方法学的过程中,一直思考撰写一本关于高级 Meta 分析方法的书籍,努力将国外的相关知识引入国内,供大家分享。本书必须具有以下特点。

- 基于问题导向

- 主要为了回答 Meta 分析实战过程中遇到的相关问题。

- 以数据为纲,模型和方法为目

- 以典型的实际数据为例,这些数据有理论及应用背景,并能从网上下载;

- 每种数据都介绍可能的模型和方法,每种方法尽可能新,并能由软件计算实现,但也要对经典的模型和方法进行阐述。

- 理论与实践相结合

- 重在实战,理论为辅;

- 尽可能少用数学公式,以减少对学习 Meta 分析的恐惧感。

- 全书使用一种软件

- 软件价格便宜,最好能免费;

- 软件功能强大,尽可能多地实现最新 Meta 分析方法;

- 软件简单易用,可操作性强。

基于以上原则,我确立写作内容、明确写作方式后,邀请董圣杰、周支瑞两位博士共同完成本书,他们也非常愿意参加,共同推进 Meta 分析方法在国内的传播。经过一年的努力,完成初稿,再由我统一整理和校对。

本书内容主要分为四大模块:①基础模块,主要介绍 Meta 分析的基础知识、基本方法,Stata 软件入门、中高级数据管理技能、相应 Meta 分析命令安装与简介等;②类型模块,以数据类型为导向,数据包括典型的简单数据(二分类数据、连续型数据、有序数据、计数数据、生存数据)和特殊的复杂数据(相关结局数据、剂量-反应相关数据、重复测量数据、纵向数据、缺失数据、个体参与者数据、单臂或多臂研究数据),重点介绍复杂数据的 Meta 分析新方法,即使是针对简单数据,也是在介绍经典的 Meta 分析方法基础上,重点介绍高级 Meta 分析方法和模型,这也是本书定名为“高级”的原因所在;③专题模块,主要是探讨 Meta 分析过程中涉及

的主要问题,如异质性检验、敏感性分析、漏斗图的合理使用、统计效能等,以及新近出现的高级 Meta 分析方法,如网络 Meta 分析、贝叶斯 Meta 分析等;④附录模块,简单介绍 Stata 的菜单操作和主要的 Meta 分析命令。

在写作格式上,首先介绍简单各种数据类型的相关概念、相关方法及合理选择、Stata 命令和合理选择;其次引入感兴趣的数据作为实例,针对不同的数据类型介绍可能使用的模型和方法;最后介绍实现这些方法的具体软件使用过程。

本书所有的分析都是通过 Stata 软件来实现,因为它操作灵活、简单易用、计算速度快,同时具有数据管理软件、统计分析软件、绘图软件、矩阵计算软件和程序语言的特点。更为可喜的是,由数十位 Stata 用户、统计学家编写的一系列极为出色的程序,可以免费下载,并能整合到 Stata 中,几乎可以实现所有不同数据类型的各种经典、高级 Meta 分析方法。

我一直认为,在 Meta 分析领域的专家,大体上可以分为 3 类:①Meta 分析理论专家,他们可能是统计学出身,或者掌握高超的计算机编程技术,像建筑师一样,不断提出新的模型和方法,或编写实现新模型和方法的软件或宏命令,从而为 Meta 分析理论做出贡献;②Meta 分析实践专家,他们可能是统计学专业,但像木匠一样,只是在做 Meta 分析,不会为 Meta 分析的发展作出基础贡献;③Meta 分析 DIY 专家,就像本书作者一样,先学习医学或其他学科知识,再学习 Meta 分析的人们。随着计算机技术和统计软件包的出现和不断发展,几乎任何人都可以成为 DIY 式的 Meta 分析专家,您当然也可以。因此,即使您不是统计学出身,而工作或学习于生物医药、心理学、教育学、经济学、环境学等不同专业领域,我们会不谦虚地向您推荐本书,它将成为您成功的铺路石,只要您肯下一点工夫。我们还要告诉读者们一个事实,希望能够打消您对学习 Meta 分析的恐惧感:根据我们的经验,在计算机几乎解决一切烦琐工作的今天,Meta 分析不太难,即使是高级 Meta 分析方法。

当然,我们也会谦虚地认为,虽然我们每位编者尽了自己最大的努力,但由于编写经验欠缺,水平有限,错误在所难免。如果有任何批评意见,由我个人来承担,请及时来信提出您的宝贵建议,以便于再版时修订:ztsdoctor@126.com。

最后,要真诚地鸣谢。首先要感谢 Meta 分析开创者、研究者,特别是为 Stata 软件编写 Meta 分析宏命令的学者们,正是他们的聪明才智,才为本书奠定了基础;其次要感谢本书共同编者及其家人,正是他们的生花妙笔及家人的理解和支持,才使本书创作有保障;再次要感谢上海市静安区卫生计生委领导、静安区中心医院[复旦大学附属华山医院静安分院、复旦大学附属静安区中心医院(筹)]领导、复旦大学出版社领导的关心,特别是责编贺琦副编审的殷切编辑校对,使得本书得以顺利出版;再次要感谢购买本书的读者们,正是因为你们的使用,才使得书籍出版有意义;最后,也是非常重要的,要感谢要两位聪敏、善解人意的夫人,我的妻子韩镭和女儿张怀艺,正是她们的鼓励,才使我克服一切困难,完成本书写作的主要任务。在此,我要衷心地感谢每位关心本书写作、出版的人们!

张天嵩

于上海

2015 年 10 月

# 目录

## 基础篇

第一章 Meta 分析基础知识 .....	2
第一节 概述 .....	2
第二节 Meta 分析的基本步骤和方法 .....	6
第三节 Meta 分析软件的合理选择 .....	16
第二章 Stata 软件应用入门 .....	21
第一节 概述 .....	22
第二节 创建数据集 .....	27
第三节 基本数据管理 .....	34
第四节 中级数据管理 .....	39
第五节 高级数据管理 .....	45
第六节 Stata 用于 Meta 分析的命令 .....	49

## 类型篇

第三章 二分类数据的 Meta 分析 .....	58
第一节 概述 .....	58
第二节 固定效应模型 .....	61
第三节 随机效应模型 .....	65
第四节 多水平混合效应 logsitic 回归模型 .....	70
第五节 广义潜变量模型 .....	75
第四章 连续型数据的 Meta 分析 .....	80
第一节 概述 .....	80
第二节 连续型数据的经典 Meta 分析方法 .....	86
第三节 Trowman 法及改良 Trowman 法 .....	88
第四节 一般线性混合效应模型 .....	92
第五章 有序数据的 Meta 分析 .....	97
第一节 概述 .....	97
第二节 比例优势比模型 .....	98



第三节	异方差选择模型	105
第四节	多水平混合效应有序 logistic 回归模型	109
<b>第六章</b>	<b>计数数据的 Meta 分析</b>	<b>112</b>
第一节	概述	112
第二节	固定效应模型和随机效应模型	114
第三节	泊松回归模型	119
第四节	双变量泊松回归模型	125
第五节	混合效应泊松回归模型	128
<b>第七章</b>	<b>生存数据的 Meta 分析</b>	<b>133</b>
第一节	概述	133
第二节	效应指标为时点生存率的生存数据 Meta 分析	135
第三节	效应指标为中位生存期的生存数据 Meta 分析	136
第四节	效应指标为风险比的生存数据 Meta 分析	138
<b>第八章</b>	<b>单臂研究数据的 Meta 分析</b>	<b>141</b>
第一节	概述	141
第二节	效应指标为比例的 Meta 分析	144
第三节	效应指标为率的 Meta 分析	148
第四节	效应指标为发病密度的 Meta 分析	151
第五节	效应指标为比值的 Meta 分析	153
第六节	效应指标为均数的 Meta 分析	155
<b>第九章</b>	<b>相关结局数据的 Meta 分析</b>	<b>158</b>
第一节	概述	158
第二节	诊断性试验的 Meta 分析	159
第三节	遗传关联性研究的 Meta 分析	184
第四节	多测量结局随机对照试验的 Meta 分析	198
第五节	整群随机对照试验的 Meta 分析	200
第六节	交叉试验的 Meta 分析	203
<b>第十章</b>	<b>剂量-反应数据的 Meta 分析</b>	<b>211</b>
第一节	概述	211
第二节	加权线性回归模型	215
第三节	广义最小二乘回归模型	218
第四节	约束性三次样条模型	222
第五节	剂量-反应数据 Meta 分析的特殊问题	230
<b>第十一章</b>	<b>纵向数据的 Meta 分析</b>	<b>234</b>
第一节	概述	234
第二节	经典 Meta 分析策略	235
第三节	多水平分析策略	239
第四节	多变量分析策略	243





第十二章 缺失数据的 Meta 分析 .....	247
第一节 概述 .....	247
第二节 缺失测量结局二分类数据的 Meta 分析 .....	250
第三节 缺失测量结局连续型数据的 Meta 分析 .....	256
第十三章 个体参与者数据的 Meta 分析 .....	261
第一节 概述 .....	261
第二节 生存数据的 Meta 分析 .....	265
第三节 二分类数据的 Meta 分析 .....	277
第四节 连续型数据的 Meta 分析 .....	286
第五节 合并个体参与者数据与聚合数据 .....	291
第六节 IPD Meta 分析森林图的绘制 .....	293

## 专 题 篇

第十四章 异质性的检验与处理 .....	304
第一节 概述 .....	304
第二节 异质性检验与异质性处理的一般方法 .....	305
第三节 亚组分析在异质性分析中的应用 .....	312
第四节 Meta 回归在异质性检验中的应用 .....	316
第十五章 敏感性分析 .....	324
第一节 概述 .....	324
第二节 比较不同效应模型的影响 .....	326
第三节 剪补法 .....	327
第四节 考察单个研究对总合并效应量的影响 .....	331
第五节 失安全系数法 .....	333
第十六章 报告偏倚识别与漏斗图的合理应用 .....	336
第一节 概述 .....	336
第二节 经典漏斗图的绘制 .....	338
第三节 漏斗图的不对称检验与方法选择 .....	341
第四节 附加轮廓线漏斗图的绘制与应用 .....	344
第五节 预测增强型漏斗图的绘制 .....	348
第六节 其他识别发表偏倚的方法 .....	350
第十七章 网络 Meta 分析 .....	356
第一节 概述 .....	356
第二节 基于校正间接治疗比较法的网络 Meta 分析 .....	360
第三节 基于标准策略的网络 Meta 分析 .....	362
第四节 基于数据填补策略的网络 Meta 分析 .....	367
第五节 基于互补重对数模型的网络 Meta 分析 .....	376
第六节 网络 Meta 分析的异质性检验 .....	381





第七节	网络 Meta 分析的不一致性检验 .....	383
第八节	网络 Meta 分析中干预措施疗效排序 .....	396
第九节	网络 Meta 分析中相关图形的绘制 .....	404
<b>第十八章</b>	<b>贝叶斯 Meta 分析 .....</b>	<b>414</b>
第一节	概述 .....	414
第二节	贝叶斯统计学基础 .....	416
第三节	Stata 在贝叶斯统计中的应用 .....	420
第四节	二分类数据的贝叶斯 Meta 分析 .....	425
第五节	连续型数据的贝叶斯 Meta 分析 .....	433
第六节	有序分类数据的贝叶斯 Meta 分析 .....	436
第七节	单个率的贝叶斯 Meta 分析 .....	441
第八节	贝叶斯网络 Meta 分析 .....	444
<b>第十九章</b>	<b>Meta 分析的统计效能 .....</b>	<b>455</b>
第一节	概述 .....	455
第二节	Meta 分析中主效应的效能检验 .....	457
第三节	异质性检验的效能 .....	461

## 附 录 篇

附录一	Stata 的菜单操作 .....	464
附录二	Stata 中 Meta 分析常用命令一览表 .....	468

第一集

# 基 础 篇

“合抱之木，生于毫末；九层之台，  
起于垒土；千里之行，始于足下”

——《道德经》

# 第一章 Meta 分析基础知识



## 提要:

主要阐述 Meta 分析相关的基本知识。首先主要说明 Meta 分析的基本概念、发展简史、优势与不足,指出进行 Meta 分析的指征与反指征;其次详细介绍 Meta 分析基本步骤;最后简单介绍常用 Meta 分析的软件概况。

循证医学是整合最佳研究证据、临床经验和患者价值观的一门学科,它在追捧和争议中得到不断发展,其理念和方法已深入影响到学术界、政府部门、企业界。Meta 分析是循证医学重要的技术和工具,深受临床医师、指南制定者、卫生决策部门等的重视,一大批著名统计学家投入 Meta 分析方法研究中,从而相关新理论和方法学不断涌现,为循证医学提供临床证据打下坚实的基础。本章将阐述 Meta 分析的相关概念、基本步骤、统计方法等基础知识及软件实现的合理选择原则。

## 第一节 概 述

### 一、基本概念

#### (一) Meta 分析

关于 Meta 分析的定义有广义和狭义之分。

广义的定义如在《循证医学》(*Evidence-Based Medicine*)<sup>[1]</sup>中“A systematic review that uses quantitative methods to summarize the results”,意即运用定量方法汇总多个研究结果的系统评价,指全面收集所有相关研究并逐个进行严格评价和分析,再用定量合成的方法对资料进行统计学处理得出综合结论的整个过程。

狭义的定义如在《Cochrane 干预措施系统评价者手册》(*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*,以下简称《手册》)<sup>[2]</sup>中为“Meta-analysis — the statistical combination of results from two or more separate studies — is the most commonly used statistical technique”,意即 Meta 分析是一种常用的统计合并两个及两个以上独立研究结果的统计学方法;如在第 5 版《流行病学词典》(*A dictionary of epidemiology*)<sup>[3]</sup>中为“A



statistical analysis of results from separate studies, examining sources of differences in results among studies, and leading to a quantitative summary of the results if the results are judged sufficiently similar to support such synthesis”,意即 Meta 分析是一种对独立研究的结果进行统计分析的方法,它检验研究结果间差异的来源,如果判断结果具有足够的相似性,则可对结果进行定量合成。

目前,国内外文献中以广义的概念应用更为普遍,Meta 分析常和系统评价交叉使用。但要明确,Meta 分析是一种系统评价,而系统评价可以是 Meta 分析,也可以不是 Meta 分析;只有当系统评价采用定量合成的方法对资料进行统计学处理时即称为 Meta 分析。从广义的定义来看,涉及“系统评价”的概念。

## (二) 系统评价/综述

Sackett 等在 2000 年给系统评价(systematic review, SR)的定义为“A summary of the medical literature that uses explicit methods to perform a thorough literature search and critical appraisal of individual studies and that uses appropriate statistical techniques to combine these valid studies”<sup>[1]</sup>,意即“应用明确的方法,查寻、选择和严格评价相关研究,从中提取数据并采用适当的统计学方法合并数据,得出综合性结论”的过程,以期为解决某一具体临床问题而提供证据。

第 5 版《流行病学词典》中对系统评价的定义为<sup>[3]</sup>“The application of strategies that limit bias in the assembly, critical appraisal, and synthesis of all relevant studies on a specific topic, META-ANALYSIS may be, but is not necessarily, used as part of this process”,意即“针对某一具体问题相关的所有研究,运用减少偏倚策略进行严格评价和综合。Meta 分析可能但并不必然用于该过程。”

## (三) Cochrane 系统评价/综述

Cochrane 评价是 Cochrane 协作网成员是以统一的《手册》为指导,在相应 Cochrane 评价组编辑部指导和帮助下完成的系统评价,其结果发表在 Cochrane 图书馆的《光盘和因特网》上。因其质量控制非常严格,被公认为其平均质量比普通系统评价更高。Lancet, JAMA 等权威杂志愿意同时或先后发表 Cochrane 评价。

## 二、Meta 分析发展简史

Meta 分析的事例,在中国可以追溯到 12 世纪,由著名哲学家朱熹(1130~1200)建立的综合一系列相关文献的方法——道统论<sup>[5]</sup>。在西方,可以追溯到 17 世纪的天文学观测研究中,当时的天文学家发现,在多个场合测量恒星的位置往往会得到不同的估计值,需要一定的方法来合并估计,从中得到一个平均估计值。1861 年,英国皇家天文学家 George Airy 出版了一本针对天文学家的“教材”,阐述了这种定量合成过程所采用的方法<sup>[6]</sup>。

在医学领域,著名统计学家 Karl Pearson 被认为是阐述这种合并不同研究数据技术的第 1 人,他于 1904 年在《英国医学杂志》上发表的一篇文章被认为是 Meta 分析早期在医学中的应用<sup>[7]</sup>,他提出的合并理由“any of the groups ... are far too small to allow of any definite



opinion being informed at all, having regard to the size of the probable error involved”至今仍是进行 Meta 分析的重要原因之一。20 世纪 30 年代,英国著名统计学家、演化生物学家与遗传学家、现代统计学与现代演化论的奠基者之一的 Ronald Aylmer Fisher 提出了合并  $P$  值的思想,在其领域发展并运用了类似于 Meta 分析的方法,被称为是 Meta 分析的前身。然而,在其后的很多年,与心理学界和教育研究界中合并研究结果中较为普及相比,该技术很少用于医学研究中。在医学领域,直到 1955 年由 Beecher HK 发表了一篇真正意义上的 Meta 分析文献。他综合分析了 15 个单个研究,对 1 000 余名不同疾病患者服用安慰剂的疗效进行分析,结果发现,所有患者中 $(35 \pm 2.2)\%$ 安慰剂治疗有效<sup>[8]</sup>。

在 1976 年,美国心理学家、现代统计学家 Gene Glass<sup>[9]</sup>首次正式提出 Meta 分析的概念,并将其正式应用。他认为<sup>[10]</sup>,Meta 分析具有以下特点:Meta 分析是一种定量分析方法,它不是对原始数据的统计,而是对统计结果的再统计;Meta 分析应包含不同质量的研究;Meta 分析寻求一个综合的结论。在随后的 10 年中,心理学界和教育学界不断提出更加复杂的统计方法,至 20 世纪 90 年代,Meta 分析已为人文科学、社会科学、自然科学领域最先进的文献回顾性分析方法,而对 Meta 分析的统计理论贡献比较大的学者有 Raju NS、Hedges LV、Cooper H、Olkin I、Hunter JE、Cohen J、Chalmers TC、Rosenthal R 和 Schmidt FL 等<sup>[10]</sup>。

Meta 分析作为一种新的研究方法,在医学研究领域已受到越来越多的重视。以 Medline 检索论文发表为例,1980 年首次检出 6 篇涉及 Meta 分析的文章后,从 20 世纪 80 年代国际上有 50 种杂志发表各种介绍或应用 Meta 分析方法的论文;自 90 年代至今,已发表数以万计的有关 Meta 分析论文,涉及医学研究的各个领域,包括病因研究、诊断性试验、防治评价、预后研究等;期间相关的新理论和方法学不断涌现,为循证医学提供临床证据打下坚实的基础。

### 三、Meta 分析的优势与不足

#### (一) Meta 分析的优势

Meta 分析则克服了传统文献综述的缺陷,具有可以定量综合;对同一问题可提供系统的、可重复的、客观的综合方法等特点;同时具有以下优势,这也是在系统评价中进行 Meta 分析的原因<sup>[2]</sup>:①增加检验效能;②提高研究精度;③回答原单个的研究未提出的问题;④解决因研究结果相矛盾产生的争议或产生新的假说。

#### (二) Meta 分析的不足

Meta 分析虽然具有独特的优势,但也存在不足:①费时费力;②结果是相关的,而不是内在的,依赖于原始研究;③结果质量依赖于原始研究的质量;④研究选择时潜在问题,如选择偏倚、“合并苹果与橘子”问题、阴性或无效结果不易发表、纳入“小样本”研究等。

因此,在评价 Meta 分析时必须处理 3 个问题:纳入研究的质量、研究结果异质性、各种偏倚。对 Meta 分析的结果需要采取科学的态度进行解释,重点应当放在探索研究结果异质性的来源上。



## 四、进行 Meta 分析的指征

近 10 多年来,Meta 分析在医学研究领域虽然受到了日益广泛的重视,最初主要用于随机化对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果的综合。近年来,观察性研究如队列研究和病例-对照研究、预后研究、基因相关性研究、诊断试验研究等的 Meta 分析也越来越多地开展起来。目前,在国内,存在 Meta 分析“滥用”的情况,因此需要严格掌握 Meta 分析指征。

### (一) 进行 Meta 分析的指征

在下列情况下,可以考虑使用 Meta 分析:①需要做一项临床决策,但缺乏条件(如时间或研究对象的限制)进行新的试验;或者两种干预措施缺乏直接比较的证据。②目前没有能力开展大规模的临床试验。③有关干预措施如某种药物的作用,特别是药物不良反应评价方法的研究。④研究结果相互矛盾时。

在进行 Meta 分析时,需要具备以下条件:①有大量可以相比较的、针对同一科学研究问题的研究;②对于每一个研究,可以提取某一格式的数据,用于 Meta 分析时合并治疗效应;③对于每一个研究,足够详细地描述了特征,便于在 Meta 分析时比较不同研究的特征,并且能够判断研究质量。

### (二) 进行 Meta 分析的反指征

如果合理使用,Meta 分析是一种从数据获得有意义结论的强有力工具,并能避免解释错误;但是如果不合理使用,可能导致临床个体化治疗和卫生决策的失误。因此,在进行 Meta 分析时需要考虑以下几种情况。

1. 研究间异质性 Meta 分析最常见的批评是对“风马牛不相及”的研究之间的数据合并,即所谓的“合并苹果与橘子(combine apples with oranges)”。对 Meta 分析持反对意见的学者难以理解怎么可能对研究对象、测量方法都广泛不同的诸多研究做比较;而支持 Meta 分析的学者(姑且称为主合派)认为,实际上比较不同的研究结果与在一个普通实验里对不同受试者作平均化相比没有什么不同,如果你愿意接受对受试者作平均化,那也就能接受对异质研究作平均化,如要探讨“水果对维生素 C(抗坏血酸)缺乏病的作用”,则合并“苹果和橘子”是允许的。保守的主合派观点认为,如果研究间临床特征多样性,则进行 Meta 分析可能没有意义,并且有可能隐藏了真正的效应差异。多样性的一个重要类型在于纳入原始研究的配对比较,如有时具有不同对照的干预措施的混合比较,可能需要考虑分开合并,通常这种情况将多个研究纳入同一个 Meta 分析没有意义;更重要的是,如果结果太多样,则不宜合并。做出关于合并与否的决定必然是主观的,它不需要统计学解决方案来检验,而是需要讨论和临床判断,在某些情况下,很难达成共识。

2. 研究偏倚 如果纳入 Meta 分析的每个或一些研究本身存在偏倚,可能会因一个简单的误差而产生“错误”的结果,如使 Meta 分析过分夸大治疗效应或危险因素的关联程度,从而产生严重的误导,因此有人戏称“EBM=evidence-biased medicine”。

3. 报告偏倚 如果 Meta 分析存在严重的发表和(或)报告偏倚,可能产生不适宜的合并结果。





如果存在上述几种情况,建议不要进行 Meta 分析定量合并数据,可以进行传统综述或进行描述性系统评价。

## 第二节 Meta 分析的基本步骤和方法

Meta 分析是对已有的研究结果的综合,它属于科学研究范畴,首先要拟定一个详细的 research 方案,制订研究方案具有以下好处:①良好的研究方案,可以减少系统误差和随机误差;②建立 Meta 分析的框架;③形成 Meta 分析的雏形;④避免返工、浪费时间和精力。研究方案应明确本次 Meta 分析的背景、意义和目的,提出什么假说,采用何种确定和选择研究的方法和标准,提取和分析资料的方法和标准,是否需要特殊注意的亚组等。

Meta 分析主要的步骤和过程为:定义一个感兴趣的临床研究问题;制定合适的纳入和除外标准;检索、收集、选择文献;提取数据;文献质量评价;分析资料;解释和讨论结果;撰写总结报告并发表,并不断更新。

### 一、定义研究问题

进行一项 Meta 分析实质上就是科学研究。因此,首先也是非常重要的决定就是如何确立研究重点,即如何提出一个具有明确结构、可以回答的问题,这个问题等同于研究目的。一个表达准确的问题可以指导 Meta 分析过程的许多方面,如制定纳入标准、检索文献、从纳入研究中收集数据、提出发现等。

#### (一) 选题原则

与其他科学研究稍异,Meta 分析在选题时要注意以下几点。①争议性:这是首先要考虑问题,如果要讨论的问题没有争议,则没有进行 Meta 分析的必要。②重要性:是指提出的问题是否值得研究。只有哪些临床上没有定论但又亟需解决的重要问题,才适合进行 Meta 分析。③创新性:是指针对某一问题,前人没有做过 Meta 分析,或者做过 Meta 分析但没明确结论。如果属于上述情况,则可以进行 Meta 分析。④可行性:是指能否完成 Meta 分析。是否具备提出问题的能力、文献检索能力、Meta 分析统计知识、使用软件能力等,最好有一个由具有上述能力的成员组成 Meta 分析团队。⑤科学性:是指是否采用正确的研究方法进行 Meta 分析。这点比较容易,因为 Meta 分析基本上有统一而固定的模式,只要按制定做和报告规范,一般不会犯很大错误。

最后,还要强调一点,Meta 分析提出的问题不能太大,否则很难以回答,一定要“小题大做”。

#### (二) 选题来源

Meta 分析选题可以来源于临床,如在临床实践中遇到的实际问题,但处理方法目前没有达成共识;或来源于文献,特别是没明确结论的系统评价或 Meta 分析文献提出的问题,仍是以后继续研究的方向。





Meta 分析选题范围可以从以下几个方面考虑:①干预措施的有效性和安全性研究;②病因学和危险因素研究,包括基因相关性研究;③预后研究;④患者经济-效益比分析;⑤诊断方法评价等。

### (三) 问题格式

提出问题的固定格式,可以参考《手册》和 RevMan 软件,如针对干预性研究,格式为:To assess the effects of [intervention or comparison] for [health problem] in [types of people, disease or problem and setting if specified]。

目前的共识是,一个“临床问题”必须含有以下几个要素:PICO(S),简而言之,P(population/patients)指研究对象或患者,I(intervention)指干预方法,C(comparison/control)指比较的干预方法,O(outcomes)指测量结局,还可以加 S(study design),指研究设计。

#### 1. 研究对象

研究对象的类型,指感兴趣的是哪一类疾病人群或对象。研究对象类型的确定,一般分为两步:首先,符合明确的某种疾病或状态的诊断标准;其次要明确研究对象的主要人口学特征及研究实施场所等。要考虑的主要问题有<sup>[2]</sup>:①如何定义疾病/状态?②研究对象最重要的特征是什么?③是否有任何人口学统计学相关因素(如年龄、性别、种族)?④研究场所是什么(如医学、社区等)?⑤由谁做出诊断?⑥有无需要从 Meta 分析中排除的研究对象类型(因他们可能以不同的方式影响干预措施)?⑦研究如何处理相关研究对象中的亚群?

#### 2. 干预措施

干预措施在不同类型设计的研究中含义不同,它们可以是感兴趣的干预措施、诊断实验、暴露因素,如某一种药物、外科手术方式、诊断方法,或暴露于一种理化因素等。需要清楚各种干预措施的具体方法、剂量、使用方法、疗程和随访时间等。

对于干预性研究,需要考虑的主要因素有<sup>[2]</sup>:①试验组和对照组中感兴趣的干预措施是什么?②干预措施是否变动(如剂量/强度、使用方式、使用人员、频率、疗程)?③是否含有所有的变动?④如何处理只包括了部分干预措施的试验?⑤如何处理感兴趣的干预措施联合了其他干预措施(协同干预措施)的试验?

#### 3. 测量结局

测量结局是指经过处理,得到了什么结果。一般分为主要测量结局和次要测量结局。主要测量结局是最重要的、用于帮助决策的临床终点指标,是评价治疗效应的重要依据,如病死率等;次要指标一般是指中间指标,为非临床终点指标,如血糖等实验室检查指标。

测量结局包括生存率(病死率)、临床事件(如脑卒中或心肌梗死)、患者报告测量结局(如症状、生活质量)、不良事件、负担(如需要护理、化验频率、生活方式受限)、经济结局(如费用和 resource 使用)。测量结局可以是客观的,如病死率、各种实验室检查指标;也可以是主观的,如各种量表等。应当注意,主要测量结局指标应当避免选用中间替代指标。

#### 4. 研究类型

Meta 分析本质上是二次研究。使用的资料来源于原始研究,根据 Meta 分析的研究目的,需要设定要纳入研究的类型,并根据实际情况来进行调整,如针对干预性研究,首先设定为随机对照研究;如通过初步检索发现随机对照研究很少或没有,则可扩大临床对照研究。

有时候,很难判断原始文献的研究类型,需要我们掌握一定的临床流行病学知识。目前,

