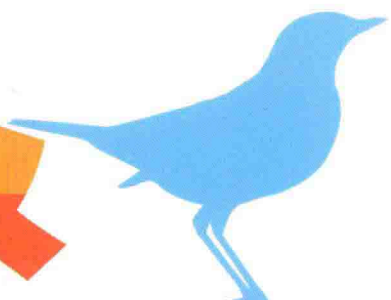


R

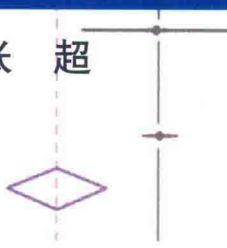
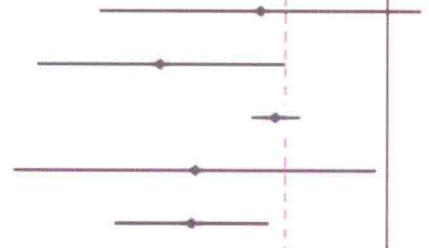
&



META

# R与Meta分析

主编 曾宪涛 张超



# R 与 Meta 分析

主 编 曾宪涛 张 超

副主编 翁 鸿 张永刚

编 委 (按姓氏笔画排序)

王学军 北京电力医院

牛玉明 湖北医药学院附属太和医院

邓安彦 川北医学院附属南充市中心医院

汤红明 同济大学附属东方医院

李妙竹 杜克大学人群健康衰老研究中心(美国)

张 超 湖北医药学院附属太和医院

张永刚 四川大学华西医院

陈 虎 沧州市中心医院

周 权 常德市第一人民医院

孟详喻 武汉大学中南医院

原瑞霞 湖北医药学院附属太和医院

徐 畅 武汉大学中南医院

翁 鸿 武汉大学中南医院

陶 华 郑州市第二人民医院

靳英辉 天津中医药大学护理学院

程小柯 河南大学淮河医院

曾宪涛 武汉大学中南医院

鄢金柱 石河子大学医学院第一附属医院

魏雪梅 川北医学院附属医院

编写秘书 黄静宇

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

---

图书在版编目(CIP)数据

R 与 Meta 分析/曾宪涛,张超主编.

-北京:军事医学科学出版社,2015.7

ISBN 978-7-5163-0653-6

I. ①R… II. ①曾… ②张… III. ①统计分析-  
应用软件 IV. ①C819

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 162758 号

---

策划编辑:于庆兰

责任编辑:曹继荣

出版:军事医学科学出版社

地址:北京市海淀区太平路 27 号

邮编:100850

联系电话:发行部:(010)66931049

编辑部:(010)66931039,66931038,66931053

传真:(010)63801284

网址:<http://www.mmssp.cn>

印装:中煤涿州制图印刷厂北京分厂印刷

发行:新华书店

---

开本:710mm×1000mm 1/16

印张:20.25

字数:416千字

版次:2015年10月第1版

印次:2015年10月第1次

定价:48.00元

---

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

# 前言

俗话说“人无笼头纸笔控”，强调的就是办事要有依据。依据，也就是证据，这是各个领域的一个永恒的话题。在医学领域中，各种医学模式推陈出新、不断涌现。不管是早年的经验医学，还是后来出现的循证医学、叙事医学、转化医学、整合医学、补充替代医学，亦或是当下最火热的精准医学，实施起来最终都是要依据一定的证据，皆是建立在一定证据的基础上所作出的实践活动。经验亦是证据，只不过级别较低，Meta 分析 (Meta - Analysis) 则是高级别的证据之一。尽管当前国内制作 Meta 分析出现了各种各样的问题，但我们在与国内外专家交流时基本上有一个共识，那就是：在当今时代，Meta 分析不是万能的，但作为医疗工作者不懂 Meta 分析则是万万不能的。因为医疗实践活动与医疗决策的实施，均需要参考相关的证据，特别是临床实践指南的研发更需要基于系统评价与 Meta 分析的结果。可以说，当下 Meta 分析在医疗实践、研究与教育活动中已成为无法规避的一个术语。那么，只有知其然并知其所以然，才能很好的掌握 Meta 分析这个工具，为自己的专业服务。

众所周知，临床医学领域只是 Meta 分析应用领域之一。此外，基础医学领域、教育领域、心理学领域、生物学领域、生态学领域、经济学领域、天文学领域、司法犯罪学领域等都在广泛地使用 Meta 分析。Meta 分析是一种统计学方法，那么掌握相关的软件是制作一项 Meta 分析的关键之一。为了更好地推广系统评价与 Meta 分析的相关知识，自 2013 年始，我们先后编写并出版了《系统评价/Meta 分析理论与实践》《应用 STATA 做 Meta 分析》和《诊断准确性试验 Meta 分析软件一本通》这 3 本书，发行后得到了较好的反响。从这些书中的信息可以知道，当前已有多款工具可以实现 Meta 分析的统计。再者，随着新型 Meta 分析方法的出现，新的软件或者程序包被研发出来。

在这些软件中,当前最为经典的当数 Cochrane 协作网研发的 RevMan(Review Manager)软件、STATA 软件与 R 软件。当然,其他诸如 SAS 软件、BUG 软件、Comprehensive Meta - Analysis 软件等亦是较好的 Meta 分析软件。相对于 RevMan 5 软件,R 软件功能更为强大,能够实现该软件无法实现的 Meta 分析类型,如网状 Meta 分析;相对于 STATA 软件,R 软件是免费的,且应用更为灵活,程序包的更新使得新型的方法学能够及时地得到反映。因此,有必要专门将 R 软件常用的程序包集合起来形成一本专著。作用有两方面:一是可为对 R 感兴趣的读者提供广泛的参考;二是可以比较各个程序包的计算结果的相似性。基于此,我们组织编写了本书。

本书涵盖了经典的二分类数据与连续型数据的 Meta 分析、诊断准确性数据的 Meta 分析、剂量 - 反应数据的 Meta 分析、效应量与可信区间数据的 Meta 分析、相关系数数据的 Meta 分析和最新型的网状 Meta 分析在 R 软件中的实现方法。此外,还介绍了如何使用 R 软件相关程序包从生存曲线图中提取数据和直接合并生存曲线图的方法。同《应用 STATA 做 Meta 分析》和《诊断准确性试验 Meta 分析软件一本通》一样,本书可以视为《系统评价/Meta 分析理论与实践》一书的完善与补充。为了方便读者,本书中的相关数据及程序包可以通过武汉大学中南医院/武汉大学循证与转化医学中心网站 (<http://www.whuzncebtm.com/>) 获取。

本书的编者均来自于临床一线的医师与护师、医院的科研管理人员、研究机构的研究者、期刊编辑专家与医学教育专家,他们知晓临床一线医护研防工作者的阅读需求与关注点。当然,本书几乎未曾介绍任何统计学公式,这对于统计学专家来讲内容可能显得比较浅显。但本书定位于“工具书”,就是为了让非统计学出身的读者能够看得懂、学得会、用得上。这符合当下计算机高度发达与临床医护教研异常忙碌的需求。本书读者可以通过使用自己的数据替换示例数据的方式来完成自己的目标分析。

本书的出版继续受到武汉大学中南医院、十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)和军事医学科学出版社领导的大力支持,得到了武汉大学公共卫生学院流行病学教研室主任、博士生导师郭毅教授的悉心指导,更参阅了大量的中英文著作及程序包的说明书。在此,谨向他们表达最诚挚的感谢!

如前所述,Meta 分析方法学在不断的进展,R 软件的程序包也在不断更新与研发,故本书中的知识可能随着新知识的出现而落伍,加之编者的水平与个人经验所限,尽管我们做了最大的努力,但书中的不足和缺陷在所难免。在此,我们一如既往的期待各位专家、读者朋友给予广泛的支持与提出宝贵的意见及建议,以便我们再版时完善。您的意见与建议请通过 [zengxiantao1128@163.com](mailto:zengxiantao1128@163.com) 反馈给我们,希望本书能够对您有所帮助。

编者

2015 年 6 月

# 目录

第一章 Meta 分析的基础知识 .....	(1)
第一节 Meta 分析的发展 .....	(1)
第二节 Meta 分析的名称及类型 .....	(3)
第三节 Meta 分析的效应量及图形解读 .....	(4)
第四节 Meta 分析的注册平台 .....	(10)
第五节 Meta 分析的制作步骤及报告规范 .....	(11)
第六节 Meta 分析的质量评价工具 .....	(18)
第二章 R 软件简介 .....	(23)
第一节 程序包安装、加载及卸载 .....	(23)
第二节 数据集创建与读取 .....	(27)
第三节 图形参数设定 .....	(32)
第四节 R 软件调用 BUGS 软件 .....	(35)
第五节 SPSS 软件调用 R 软件 .....	(51)
第三章 Meta 程序包的使用 .....	(63)
第一节 程序包简介 .....	(63)
第二节 二分类数据的 Meta 分析 .....	(63)
第三节 连续型数据的 Meta 分析 .....	(77)
第四节 单组率的 Meta 分析 .....	(85)

第五节	相关系数的 Meta 分析	(98)
第六节	时间 - 事件数据的 Meta 分析	(104)
第七节	效应量及可信区间的 Meta 分析	(108)
第八节	累积 Meta 分析	(115)
第九节	Meta 回归分析	(119)
第十节	轮廓增强漏斗图的绘制	(120)
<b>第四章</b>	<b>Metafor 程序包的使用</b>	<b>(123)</b>
第一节	程序包简介	(123)
第二节	二分类数据的 Meta 分析	(123)
第三节	连续型数据的 Meta 分析	(138)
第四节	相关系数的 Meta 分析	(142)
第五节	效应量及可信区间的 Meta 分析	(144)
第六节	累积 Meta 分析	(149)
第七节	Meta 回归分析	(151)
第八节	亚组分析	(153)
<b>第五章</b>	<b>剂量 - 反应 Meta 分析的实现</b>	<b>(160)</b>
第一节	剂量反应 Meta 分析介绍	(160)
第二节	程序包简介	(163)
第三节	单个研究剂量 - 反应趋势估计	(165)
第四节	限制性立方样条法下多个研究剂量反应趋势估计	(169)
第五节	二次函数模型的剂量 - 反应 Meta 分析	(177)
第六节	剂量 - 反应趋势图的绘制	(179)
<b>第六章</b>	<b>诊断准确性试验 Meta 分析程序包的使用</b>	<b>(183)</b>
第一节	metamisc 程序包的使用	(183)



第二节	bamdit 程序包的使用	(189)
第三节	HSROC 程序包的使用	(194)
第四节	Metatron 程序包的使用	(199)
第五节	mada 程序包的使用	(203)
第七章	网状 Meta 分析程序包的使用	(216)
第一节	网状 Meta 分析介绍	(216)
第二节	nlme 程序包的使用	(224)
第三节	netmeta 程序包的使用	(236)
第四节	gemtc 程序包的使用	(247)
第五节	pcnetmeta 程序包的使用	(260)
第六节	network 程序包的使用	(270)
第八章	其他程序包	(277)
第一节	metacor 程序包的使用	(277)
第二节	MAc 程序包的使用	(281)
第三节	rmeta 程序包的使用	(292)
第四节	生存曲线数据提取与生存曲线合并	(300)

# 第一章 Meta 分析的基础知识

## 第一节 Meta 分析的发展

任何研究的开展,都是从总体人群中采用一定的方法抽取部分具有代表性的样本进行的。因此,会存在抽样偏倚(sampling bias)、小样本量等导致结果的检验效能降低,使得结论的准确性和可靠性受到影响。此外,针对同一主题的不同研究可能会得到不一致的结论,使使用者无法选择。开展多中心的研究是一种较好的办法,但多中心的研究相比单中心的研究会耗费更多的人力、财力和时间,也增加了管理的难度;第二,多数单位没有开展多中心研究的条件。若能有一种方法将针对同一主题、不同地方开展的研究整合起来,再通过增大样本量和检验效能的同时使其效果等同于多中心的研究将是解决上述问题的有效途径。正是基于这一考虑,Meta 分析(Meta-analysis)被研发出来。相关研究表明,高质量的 Meta 分析的效果类似于多中心的研究。

Meta 分析作为一种对多个独立的研究结果进行定量合成的基本统计方法,著名统计学家 Karl Pearson 于 1904 年应用这种方法将接种肠热病疫苗与生存率之间的相关系数进行了合并,以研究“血清接种预防肠热病的疗效”。但这术语则是由英国心理学家 Gene V. Glass 于 1976 年首次提出,后来又有多名学者进行了多种定义,当前最新的定义是由 2008 年出版的第 5 版 *A Dictionary of Epidemiology* 中给出的: 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. 中文可表述为“Meta 分析是一种对单独研究的结果进行统计分析的方法,它对研究结果间差异的来源进行检验,并对具有足够相似性的结果进行定量合成”。由定义不难看出,Meta 分析是将多个具有相同研究主题的研究进行定量综合分析的一个过程,应包括提出问题、检索相关研究文献、制定纳入和排除标准、描述基本信息、定量统计分析等。

Meta 分析在诸多领域得到了广泛的应用,如教育、经济、旅游业、心理学、情报学等学科领域,医学领域仅是其中之一,表 1-1 列举了 Meta 分析在一些领域的使用实例。在医学领域中使用时,与另一术语系统评价(systematic review)相比,Meta



分析与系统评价之间不能划等号,可以作为系统评价的一部分,亦可以单独使用。在医学当中,Meta 分析被公认为最高级别的证据,可以为临床医生和卫生技术评估机构提供定量合成的科学证据,从而将各种新的诊断/筛查、干预方法引进到实践中。

表 1-1 各领域已发表的 Meta 分析实例

标题	领域	发表期刊(发表年)
基于 Meta 分析的中国北方植被建设对土壤水分影响	生态环境	生态学杂志(2014)
我国公共场所集中空调通风系统卫生状况 Meta 分析的初步探讨	公共卫生	环境卫生学杂志(2014)
智力资本与企业创新关系的 Meta 分析	企业管理	科研管理(2015)
秸秆还田下我国南方稻田表土固碳潜力研究——基于 Meta 分析	农业	南京农业大学学报(2015)
幽默风格与心理健康关系的 Meta 分析	心理学	中国心理卫生杂志(2015)
机动车道路交通伤害危险因素的 Meta 分析	交通管理	中国循证医学杂志(2014)
市场导向与组织绩效关系——基于 Meta 分析的研究	市场管理	科学学与科学技术管理(2014)
维生素 E 添加对猪肉品质影响的分析	营养学	饲料研究(2014)
基于 Meta 分析的自然资源效益转移方法的实证研究	资源科学	资源科学(2011)
元分析方法在国内外经济管理研究中的应用比较	经济管理	经济管理(2012)
元分析及其在社会科学研究中的应用	社会科学	西北师大学报(社会科学版)(2005)
近二十年我国中小学数学教育实验研究元分析	教育学	数学教育学报(2004)
犯罪青少年与普通青少年的父母教养方式差异的元分析	犯罪学	中国特殊教育(2014)
国内饭店核心竞争力研究的 Meta 分析	服务业	企业经济(2012)
基于元分析的国内旅游竞争力评价研究	旅游业	旅游科学(2012)

此外,Meta 分析还方便了研究的传播与应用。Meta 分析将同一主题的相关研究进行了定量整合,读者阅读时仅需阅读相关的 Meta 分析,或者阅读 Meta 分析及该 Meta 分析未纳入的研究即可,大大降低了阅读量。也正是如此,Meta 分析使证

据的使用更加方便。

至今,Meta 分析已从开始的基于相关系数、统计  $p$  值发展到适用于多种数据类型。本书主要关注生物医药学领域。

## 第二节 Meta 分析的名称及类型

Meta 分析属于二次分析,因此其类型与原始研究的类型和原始研究提供的数据类型息息相关。表 1-2 呈现了有关 Meta 分析的中、英文名称,当前主流建议直接称之为“Meta 分析”,因为任何一种翻译都不能完全表达其本身内涵。

表 1-2 有关 Meta 分析的中英文名称(中英文非一一对应关系)

英文	中文
meta - analysis	Meta 分析
meta analysis	荟萃分析
pooling analysis	元分析
pooled analysis	Meta - 分析
meta - analytic review	统分/集成分析
quantitative analysis	定量分析/评价
meta - synthesis	梅塔分析
meta - ethnography	Meta 人种学
meta summary	Meta 整合

按照纳入研究类型来分,Meta 分析可以分为:随机试验(randomized trial)的 Meta 分析、非随机试验(non - randomized trial)的 Meta 分析、筛查试验(screening test)/诊断准确性试验(diagnostic test accuracy, DTA)的 Meta 分析、观察性研究(observational study)的 Meta 分析、质性研究(qualitative study)的 Meta 分析等。其中观察性研究包括队列研究(cohort study)、病例 - 对照研究(case - control study)、横断面研究(cross - sectional study)、病例系列(case - series)、个案报告(case report)等。

按照研究领域来分,Meta 分析可以分为:临床研究(clinical research)的 Meta 分析、应用性研究(applied research)的 Meta 分析、基础研究(basic research)的 Meta 分析、卫生经济学研究(health economics research)的 Meta 分析等。基础研究主要包括动物实验(animal experiment)、遗传关联性研究(genetic association study)、细胞研究(cell research)等。

按照证据比较的方式来分,Meta 分析可以分为:直接/头对头比较(direct comparison/ head to head comparison)的 Meta 分析、间接比较(indirect comparison)的



Meta 分析和网状 Meta 分析(network meta - analysis)。网状 Meta 分析又称为多处理比较 Meta 分析(multiple treatment comparisons meta - analysis, MTM/ MTC)、混合治疗比较 Meta 分析(mixed treatment comparison meta - analysis)。

按照基于数据的类型来分,Meta 分析可以分为:个体患者数据(individual patient data, IPD)的 Meta 分析、二分类数据(binary data)的 Meta 分析、有序分类数据(ordinal category data)的 Meta 分析、连续型数据(continuous data)的 Meta 分析、相关系数(correlation coefficient)的 Meta 分析、统计 p 值的 Meta 分析、生存数据(survival data)的 Meta 分析、效应量(effect size)及其可信区间(confidence interval, CI)或标准误(standard error, SE)的 Meta 分析。常用的效应量包括优势比/比值比(odds ratio, OR)、危险比(risk ratio/ relative risk, RR)、风险比(hazard ratio, HR)。

此外,还有一些 Meta 分析类型:试验序贯分析(trial sequential analysis, TSA)的 Meta 分析、累积 Meta 分析(cumulative meta - analysis)、Meta 回归分析(meta - regression analysis)、不良反应(adverse effects)的 Meta 分析、前瞻性 Meta 分析(prospective meta - analysis)、Meta 因次分析(meta - dimensional analysis)、Meta 整合(meta summary)等。

### 第三节 Meta 分析的效应量及图形解读

#### 一、Meta 分析的效应量

根据 Meta 分析所基于的原始研究设计类型和数据资料类型,其效应量主要分为适应于计数资料的 OR、RR、HR、危险差(risk difference, RD);适用于计量资料的加权均数差(weight mean difference, WMD)和标准化均数差(standardized mean difference, SMD);适用于 DTA 的诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)、合并敏感度(pooled sensitivity, Sen)、合并特异度(pooled specificity, Spe)、似然比(likelihood ratio, LR)、综合受试者工作特征(summary receiver operating characteristics, SROC)曲线、分层综合受试者工作特征(hierarchical summary receiver operating characteristic, HSROC)曲线、曲线下面积(area under curve, AUC)。

在这些效应量中,RR 和 HR 适用于前瞻性研究的 Meta 分析,包括随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、前瞻性队列研究(perspective cohort study)、随访研究(follow - up study),回顾性队列研究(retrospective cohort study)也可以使用 RR;RD 适用于实验性研究及观察性研究中的队列研究的 Meta 分析;OR 适用于任何类型的研究类型的 Meta 分析。对于计量资料,首选 WMD;当资料研究的结局指标单位不同或均数相差较大时,选择 SMD。选择 SMD 时,要谨慎解释结果。DOR、Sen、Spe、LR、AUC、SROC 和 HSROC 专用于 DTA 的 Meta 分析。

各效应量的解读见表 1-3。

表 1-3 各效应量的解读

效应量	解读
OR/RR/HR/DOR	以 1.0 为无效线。与无效线接触或相交:差异无统计学意义;位于无效线左边:利于不利结局,不利于有利结局;位于无效线右边:利于有利结局,不利于不利结局
WMD/SMD/RD	以 0.0 为无效线。解读同 OR/RR/HR
LR	LR = 1.0, 诊断方法无诊断价值;LR > 10, 可确诊疾病;LR < 0.1, 可排除患病的可能
Sen/Sp	范围在 0 ~ 1。Sen 越高,漏诊率越低;Sp 越高,误诊率越低
AUC	范围在 0.5 ~ 0.7, 诊断价值较低;在 0.7 ~ 0.9, 诊断价值中等;在 0.9 以上, 诊断价值高

## 二、Meta 分析的效应模型

Meta 分析的效应模型主要分为固定效应模型(fixed effect model, FEM)和随机效应模型(random effect model, REM)。

使用固定效用模型还是随机效应模型, 主要根据纳入研究间异质性的情况来定。当研究间同质性较好时, 使用固定效应模型; 当研究间具有较大异质性时, 使用随机效应模型。当前有较多方法来判断异质性, 用的最多的是联合定性检测的  $Q$  检验法和定量检测的  $I^2$  检验法。  $Q$  检验法一般以  $p$  值小于 0.1 为有异质性; 最新版的 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 中  $I^2$  检验法则将异质性分为轻度异质性(0 ~ 40%)、中度异质性(40% ~ 60%)、较大异质性(50% ~ 90%)和很大异质性(75% ~ 100%)。一般认为, 当同时满足  $p > 0.1$  和  $I^2 \leq 40\%$  时(也有学者认为  $I^2 \leq 50\%$ ), 采用固定效应模型; 反之, 则采用随机效应模型。当纳入研究间没有异质性时, 采用固定效应模型和随机效应模型的结果是一致的。因此, 当行亚组分析时, 有些亚组有异质性, 有些没有, 这时候可以考虑选择随机效应模型, 但不能选择固定效应模型。

此外, 贝叶斯模型(Bayesian model)是贝叶斯分析(Bayesian analysis)中的效应模型。贝叶斯学派(Bayesian School)是一种与上述经典频率学派共存的统计学派, 主要是用 CI 估计未知参数, 或者进行统计检验, 以确定结果与无效假设的一致程度。贝叶斯模型下主要使用的效应量为 OR。希望进一步学习的读者建议参阅由茆诗松和汤银才编著的第 2 版贝叶斯统计。

对于 DTA 的 Meta 分析, 还有 HSROC 模型和双变量模型(bivariate model)。



HSROC 是在 logistic 回归模型基础上提出的,其扩展了 logistic 回归模型,更完整的解释了真阳性率及假阳性率研究内和研究间的变异。模型允许纳入病人及研究水平的协变量。HSROC 模型绘制出来的图形称之为 HSROC 曲线图。双变量模型的基本原理是将各个研究的 Sen 及 Spe 经过 logit 变换后使其符合正态分布,两者有特定的期望及方差。双变量模型保留了原始数据的二维特性,同时考虑了 Sen 及 Spe 之间的负相关,实质为随机效应模型,通过模型的拟合可以获得 Sen 及 Spe 的综合估计值及两者之间负相关的值。

### 三、Meta 分析的图形解读

本章主要介绍常用的森林图、漏斗图、网状关系图、SROC 曲线图、剂量 - 反应图的解读,更为详细的内容请参阅由军事医学科学出版社出版的《系统评价/Meta 分析理论与实践》一书。

#### 1. 森林图

森林图 (forest plot) 是以统计效应量和统计分析方法 (可信区间) 为基础,用数值运算结果绘制出的图形。它在平面直角坐标系中,以一条垂直的无效线 (横坐标刻度为 0 或 1) 为中心,用平行于横轴的多条线段描述了每个被纳入研究的效应量和 CI,以及 Meta 分析合并效应量和 CI;用一个点 (或其他图形) 描述了每个研究的结果,点的面积代表该研究在 Meta 分析中被赋予的权重,同时有一根水平线向点的两端延伸代表 CI (通常是 95% CI)。CI 描述的是与研究结果相一致的疗效/相关性的可变范围,表示单个研究的结果间是否有统计学差异。较大的点意味着较大的权重 (即更窄的可信区间),也决定了最终的计算结果。森林图非常简单和直观地描述 Meta 分析的统计结果,是 Meta 分析中最常用的结果表达形式。详见图 1-1。



图 1-1 森林图的解读 (RevMan 5 绘制)

此外,还有森林图的各种变形,均与图 1-1 的解读相似。如累积 Meta 分析森林图、敏感性分析森林图、敏感度/特异度森林图等。

## 2. 漏斗图

漏斗图(funnel plot)是一种定性测量发表偏倚的常用方法,它是将单个研究的效应量为横轴,研究规模为竖直轴,做散点图。由于漏斗图所基于的假设是效应量的精度随着样本量的增加而增加,因此样本量小的研究,精度低,分布在漏斗图的底部,且向周围分散;样本量大的研究,精度高,分布在漏斗图的顶部,且向中间集中;如果没有偏倚的存在时,散点形成一个对称的倒置漏斗型,故此得名。如果存在偏倚,例如因为没有统计学意义的小样本试验没被发表,这将导致在漏斗图的底部出现一个角落的缺失而表现为不对称。除发表偏倚外,其他导致漏斗图不对称的原因有:①低质量小样本试验,包括方法学设计差、分析不充分及造假;②真实的异质性,即因研究尺度不同导致效应量的差异(例如,因为研究尺度不同而导致干预措施的强度不同或潜在危险因素不同);③假象;④机遇。

应注意的是:①漏斗图的对称与否通常没有严格的限定,仅通过目测,因此在不同的观察者之间对漏斗图的视觉判断可能存在差异,故是一种定性的评价方法。②系统评价员无论在什么时候做 Meta 分析都应该观察相应的漏斗图。如果漏斗图不对称,应该找出可能的原因。③当仅纳入几个小样本研究时,偏倚很可能歪曲 Meta 分析的结果,在这种情况下,漏斗图的检验效能最为局限。④漏斗图法是至今最为常用的一种方法。⑤漏斗图可以使制作者及读者意识到存在的问题,但不能提供解决问题的方法。

图 1-2 展示了 RevMan 5 软件制作的基于固定效应模型的漏斗图,与图 1-1 对应。此外,还有在此漏斗图上的很多改版,如轮廓增强漏斗图(Contour-enhanced funnel plot)、剪补法漏斗图(trim and fill method funnel plot)、Egger's 漏斗图、Begg's 漏斗图等。从图 1-2 中可以看出,漏斗图较为对称,可能有轻度发表偏倚存在。

## 3. 网状关系图

在行网状 Meta 分析时,各种干预措施间往往同时存在直接比较与间接比较,这使得其间的关系显得较为复杂。此时,仅通过数据本身来直观反映其间关系较为困难,网状关系图(network plot)的出现很好地解决了这一问题。通过网状关系图,可以清晰地呈现哪些干预措施间存在直接比较,以及哪些干预措施间可以通过何种干预措施进行间接比较。

图 1-3 展示了 R 软件 network 程序包绘制的网状关系图。图中各顶点分别代表安慰剂和 13 种药物,顶点大小表示各种干预措施最终纳入的样本量,如 Placebo 纳入的样本量最大(3025 例),Fluvoxamine 的样本量最小(127 例)。顶点间的线条表示两者间存在直接比较(如 Bupropion 与 Paroxetine 之间无直接比较),其粗细表



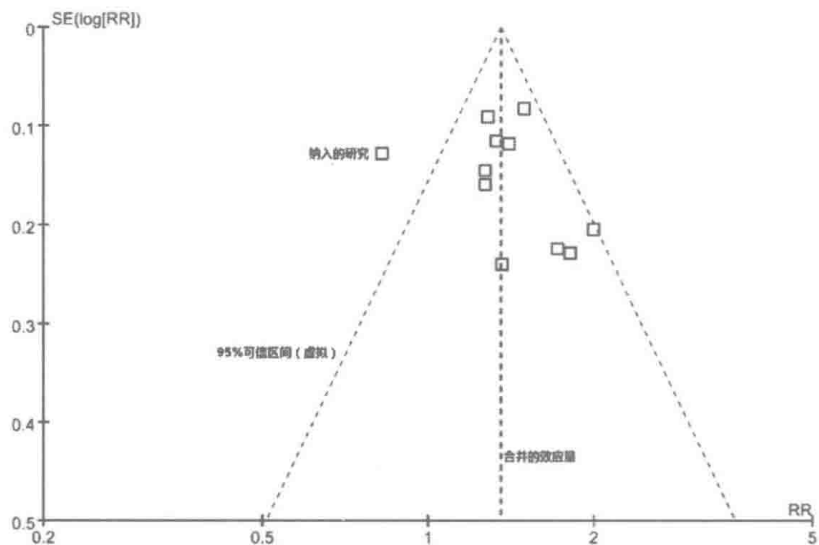


图 1-2 漏斗图的解读 (RevMan 5 绘制)

示纳入研究的数目 (如比较 Placebo 与 Duloxetine 的研究数多于 Placebo 与 Paroxetine 的研究数)。

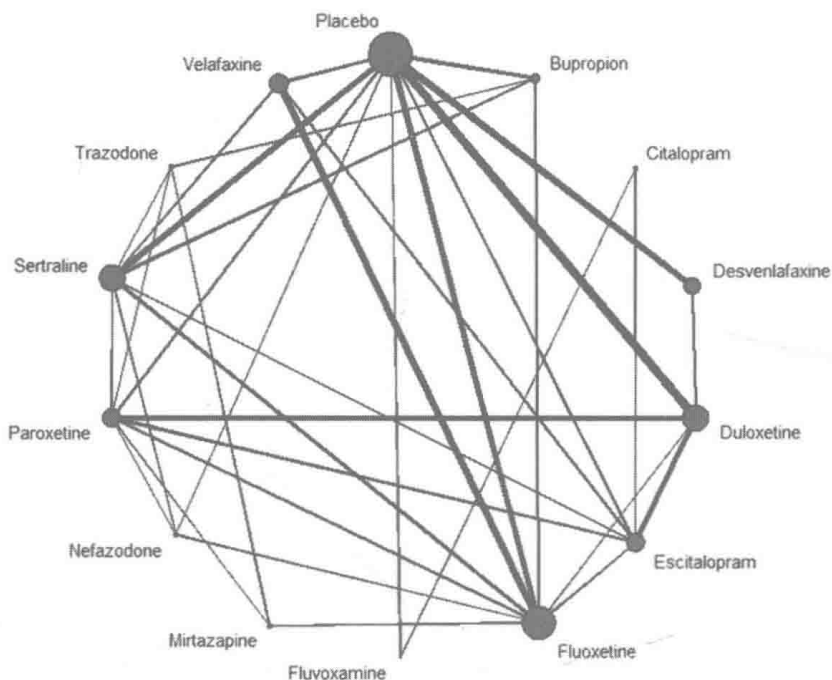


图 1-3 R 软件 network 程序包绘制的网状关系图