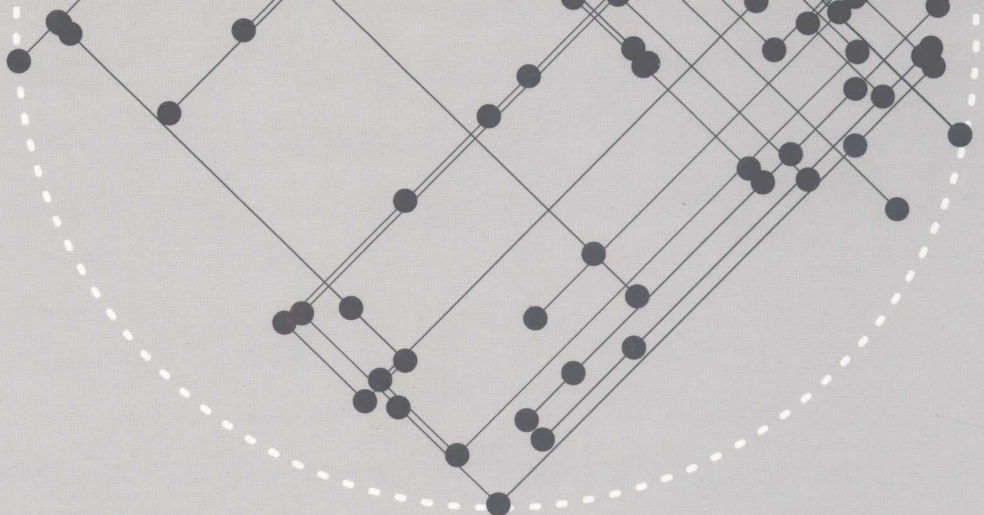




描述流行病学Meta回归框架

An Integrative Metaregression Framework for
Descriptive Epidemiology

Abraham D. Flaxman, Theo Vos, Christopher J. L. Murray 编著

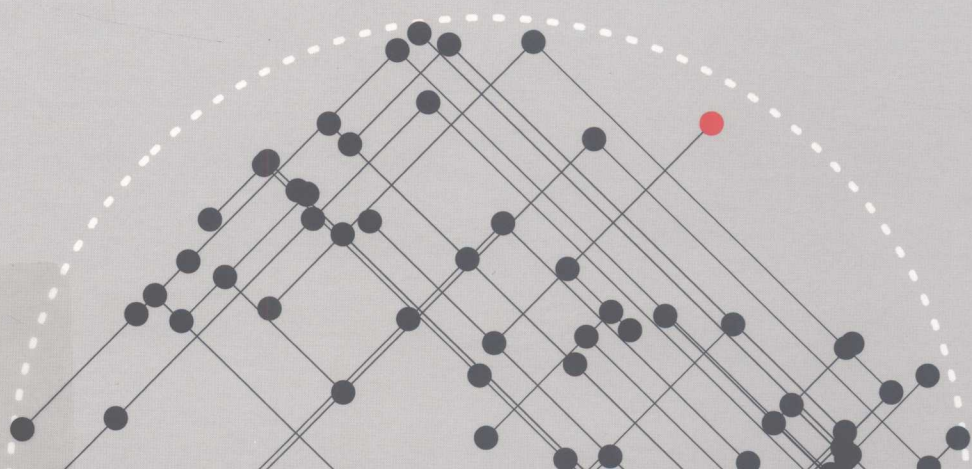
宇传华 (Chuanhua Yu) 主译

周脉耕 (Maigeng Zhou) 主审



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社



描述流行病学Meta回归框架

An Integrative Metaregression Framework for
Descriptive Epidemiology

华盛顿大学健康测量与评价研究中心

Abraham D. Flaxman, Theo Vos, Christopher J.L. Murray 编著

武汉大学健康学院

宇传华 崔芳芳 张干深 谢聪 熊甜 译

中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心

周脉耕 主审



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

描述流行病学 Meta 回归框架/(美)阿夫拉姆·斐拉克曼(Abraham D. Flaxman),(美)西奥·沃斯(Theo Vos),(美)克里斯托弗·默里(Christopher J. L. Murray)编著;宇传华主译. —武汉:武汉大学出版社,2019.5

ISBN 978-7-307-20851-3

I.描… II.①阿… ②西… ③克… ④宇… III.流行病学—统计分析—应用软件 IV.R18-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 065618 号

© 2015 Institute for Health Metrics and Evaluation.

An Integrative Metaregression Framework for Descriptive Epidemiology (Edited by Abraham D. Flaxman, Theo Vos, and Christopher J. L. Murray), was originally published in English in 2015. This translation is published by arrangement with the University of Washington Press. Simplified character Chinese edition © 2019 by Wuhan University Press.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from the publisher.

本书原名为 *An Integrative Metaregression Framework for Descriptive Epidemiology*, 由 Abraham D. Flaxman, Theo Vos 和 Christopher J. L. Murray 编著。本书中文简体版由华盛顿大学出版社授权武汉大学出版社出版。

版权所有,盗印必究。未经出版者授权,不得以任何形式、任何途径,生产、传播和复制本书的任何部分。

责任编辑:胡 艳

责任校对:汪欣怡

版式设计:马 佳

出版发行:武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮箱: cbs22@whu.edu.cn 网址: www.wdp.com.cn)

印刷:湖北恒泰印务有限公司

开本:787×1092 1/16 印张:11.75 字数:200 千字 插页:6

版次:2019 年 5 月第 1 版 2019 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-307-20851-3 定价:66.00 元

版权所有,不得翻印;凡购我社的图书,如有质量问题,请与当地图书销售部门联系调换。

主译简介



宇传华 (Chuanhua Yu)，医学博士，武汉大学卫生统计学教授，博士生导师。中国卫生信息与健康医疗大数据学会医院统计专业委员会副主任委员，湖北省卫生统计与信息学会副会长。《中国卫生统计》《中国医院统计》《公共卫生与预防医学》等杂志编委。主编（著或译）有《Excel与数据分析》《SPSS与统计分析》《诊断医学统计学》等著作。发表科研论文260余篇，作为全球疾病负担协作组成员近几年来全面参与了全球疾病负担研究。是国家自然科学基金面上项目“基于统计模型的人群健康大数据修匀与健康评价”，科技部重点研发项目“重大慢性病疾病负担及防控策略研究”子课题“重大慢性病伤残负担研究”的负责人。

在华中科技大学同济医学院获医学学士、硕士学位，空军军医大学（原第四军医大学）获卫生统计学博士学位。是中山大学卫生统计学博士后，美国华盛顿大学（西雅图）生物统计学访问学者。

主审简介

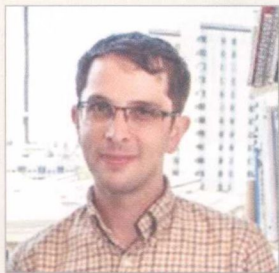


周脉耕 (Maigeng Zhou)，中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心副主任，研究员，流行病与卫生统计学博士，博士生导师。国家百千万人才工程专家。现任中国卫生信息与健康医疗大数据学会慢病防治与管理专业委员会主任委员、健康统计专业委员会秘书长，中国卫生经济学会公共卫生分会常委，中华预防医学会健康传播分会常委。

作为中国疾病预防控制中心与美国华盛顿大学合作开展的“中国省级疾病负担研究”项目具体负责人，全面参与了全球疾病负担研究工作。

研究领域包括慢性病防控，人群健康测量与评价，环境与健康等方面。正在负责科技部重点研发项目“重大慢性病疾病负担及防控策略研究”的研究。近年来承担和参与了其他十余项国家科技部课题、国家自然科学基金面上项目和国际合作项目课题。发表了百余篇科研论文，以第一作者或通讯作者身份在《柳叶刀》(Lancet)、《英国医学杂志》(BMJ)等国际知名期刊发表多篇高水平论文。

编著者简介



Abraham D. Flaxman (阿夫拉姆·斐拉克曼), 哲学博士, 华盛顿大学健康测量与评价研究中心 (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) 全球健康学副教授。他是DisMod-MR软件的主要开发者, 该软件被IHME用来进行疾病负担评价。从政府记录和调查中收集到的一些疾病, 如脑卒中、疟疾、抑郁等的数据并不十分完整, 因此Abraham和其他研究者利用DisMod-MR软件进行了数据填补, 使数据具有连续性。

在成为助理教授前, 他是IHME的研究生研究员, 曾在微软研究院做博士后研究。

他来自伊利诺州的埃文斯顿, 是麻省理工学院数学理学学士, 于2006年在卡耐基梅隆大学获得组合算法和优化 (数学分支专业) 博士学位。



Theo Vos (西奥·沃斯), 医学博士, 理学硕士, 哲学博士, 是IHME全球健康学教授, 全球疾病负担 (Global Burden of Disease, GBD) 研究团队关键成员。他致力于改善全球疾病负担研究方法, 更新数据源, 发展与各国的伙伴关系, 是全球疾病负担研究的政策决定者之一。他还着重研究如何将来源于全球疾病负担研究的流行病学评估与卫生支出和成本效益联系起来。

加入IHME之前, 他是澳大利亚昆士兰大学公共卫生系疾病负担和成本效益研究中心主任。在IHME, 他开展了澳大利亚疾病负担研究, 并对马来西亚、南非、新加坡、泰国、越南和津巴布韦的疾病负担研究做出了贡献。

他是荷兰伊拉斯姆斯大学流行病与卫生经济学博士, 格罗宁根州立大学医学博士。曾在伦敦卫生和热带医学院学习, 获得发展中国家公共卫生硕士学位。



Christopher J. L. Murray (克里斯托弗·默里), 医学博士, 哲学博士, 华盛顿大学全球健康学教授, IHME中心主任, 一直致力于利用健康相关资料改善全球每一个人的健康。作为一名医学和卫生经济学专家, 他一直引领着健康测量、公共卫生和医疗保健系统绩效分析以及卫生技术成本效益评价等一系列新方法的发展和相应的实证研究。

他是全球疾病负担方法学奠基人, 在由疾病、伤害和危险因素导致的不同年龄、性别、地区、年份的健康损失的可比性大小定量方面做出了一系列贡献, 他领导的研究团队产出了全球疾病、伤害、危险因素疾病负担 (GBD 2010、GBD 2013、GBD 2015、GBD 2016、GBD 2017) 一系列研究成果, 而且目前正在继续指导着每年更新的、100余国几千余研究人员参与的GBD事业。

在哈佛大学同时获得文学学士、理学学士学位, 是牛津大学国际卫生经济学哲学博士, 哈佛医学院医学博士。

GBD 超大区域

为了便于管理和数据分析，世界被分成7个GBD“超大”区域，不仅考虑地理位置，同时也考虑国家GDP。高收入区域覆盖全球的34个国家



译者序

全球疾病负担研究 (Global Burden of Disease, GBD) 近 20 余年经历了很大发展, 在 1993 年以前, 研究者主要以死亡率、死因顺位、期望寿命等传统指标, 单纯从死亡角度进行疾病负担评价。考虑到人群健康的测量除了与死亡有关外, 也与疾病、伤害的严重程度和患病时间长短有关, 于是, 自 1990 年初, 由世界银行和世界卫生组织倡导发起了 GBD 研究, Christopher Murray 教授 (华盛顿大学健康测量与评价研究中心主任) 和 Alan Lopez 教授 (澳大利亚墨尔本大学人口与全球健康学院全球健康与疾病负担测量组组长) 作为 GBD 主要带头人, 创建了伤残调整寿命年 (DALY) 和健康期望寿命 (HALE) 等指标, 通过综合死亡率、患病率、发病率、缓解率等多种数据, 来全面评价致死和非致死性疾病及伤害所导致的疾病负担。GBD 1990 是首个 GBD 研究项目, 研究成果作为 1993 年《世界发展报告》的一部分公开发表。全球疾病负担研究, 先后进行了 GBD 2010、GBD 2013、GBD 2015、GBD 2016、GBD 2017 的研究, 目前华盛顿大学健康测量与评价研究中心 (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) 正在与世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 以及全球 GBD 协作组成员一起进行 GBD 2019 的研究。

随着大数据时代的到来, 如何利用稀疏、杂乱的健康数据进行疾病负担研究, 是当前公共卫生领域的热点问题, 本书正好提出了解决该问题的研究方法——Meta 回归。本书共分为两大部分, 分别从理论方法和实例应用两方面阐述了 Meta 回归一体化分析框架。第一部分理论知识, 包括第 1~8 章, 较为全面系统地介绍了贝叶斯方法, 率、比与病程的统计学模型, 年龄模式模型, 异质年龄组的统计模型, 协变量建模, 患病率估计方法, 数字算法等一系列将系统动态模型与统计学模型结合到一起的建模方法。第二部分实例应用, 包括第 9~20 章, 以可卡因成瘾为例, 介绍了样条模型中的节点选择; 以经前综合征为例, 介绍了如何处理不清晰的年龄模式及需要的专家先验; 以胰腺炎为例, 介绍了

经验先验的作用；以房颤为例，介绍了如何处理重叠与异质年龄组；以丙型肝炎为例，介绍了处理地域差异的方法；以焦虑症为例，介绍了固定效应的交叉游走；以肝硬化为例，介绍了如何改善样本外的预测效果；以水果摄入为例，阐述了危险因素暴露的评估方法；以终末期肾病为例，阐述了房室模型的应用；以膝骨关节炎为例，阐述了如何进行房室样条模型的节点选择；以双相情感障碍为例，阐述了专家先验在房室模型中的应用；以酒精依赖为例，阐述了死因分类对死因别死亡率估计的影响。在后记部分，总结了本书所介绍内容所存在的不足及未来研究方向。

本书翻译初稿主要由我和4名硕士研究生完成。其中，我负责前言等其他部分的翻译，崔芳芳负责第7章、第15~20章、后记、附录的翻译以及译者相互联络协调，张干深负责第3~5章、第10~12章的翻译，谢聪负责第1~2章、第13~14章的翻译；熊甜负责第6章、第8~9章的翻译。最后，由我和中国疾控中心慢病中心周脉耕研究员逐字逐句一一对初稿进行校对与整理。

本书的出版得到国家重点研发计划“重大慢性病疾病负担及防控策略研究”子课题“重大慢性病伤残负担研究”（编号2018YFC1315302）、国家自然科学基金面上项目“基于统计模型的人群健康大数据修匀与健康评价研究”（编号81773552），以及国家重点研发计划“重大动物源性病原体传入风险评估和预警技术研究”子课题“四种重大病原体跨境传入和大区域扩散模型研究”（编号2017YFC1200502）的资助，在此一并致谢！

由于译者水平有限，加之时间仓促，翻译中不妥之处在所难免，恳请广大读者批评指正。

宇传华

E-mail: yuchua@163.com

武汉大学健康学院

2019年2月28日，于武汉

致 谢

没有其他人的巨大支持不可能有本书的出版，其中很多人尤其重要，在这里不得不特别感谢！项目经理 Rebecca Cooley 早期领导了该项目，研究生研究员（post-graduate fellow）Samath Dharmaratne、Farshad Pourmalek、Mehrdad Forouzanfar 和 Nate Nair 采用这一模型的初期版本进行了数据测试。还有开发疾病负担研究 DisMod 早期版本的 Mohsen Naghavi、Rafael Lozano、Steve Lim、Colin Mathers、Majid Ezzati 和 Jan Barendregt 等专家，他们不仅带来了大量用户，而且耐心地回答我们当前版本的相关问题。

尤其要感谢 Jed Blore、Rosanna Norman、Saeid Shahraz、Maya Mascarenhas 和 Gretchen Stevens，他们最为辛苦。Jiaji Du 是较早加入的软件工程师，他和 Brad Bell 一起，使我们不够成熟的研究编码足以承担起 GBD 2010 项目的重任。Ben Althouse 在漫长的岁月里，对 Web App 的外观设计做出了突出贡献。此外，还要感谢 Evan Laurie、Brad Bell、Greg Anederson，是他们用软件实现了本书所描述的方法，并且成功用于 GBD 2013 研究。Kelsey Pierce、Tasha Murphy、Patricia Kiyono 和 Adrienne Chew 帮助将零散的数学公式和幻灯片内容整理到本书之中。最后要感谢 IHME 学士后研究员（post-bachelor fellowship）Hannah Peterson，是她帮助完成了本书多个章节的初稿。

Abraham D. Flaxman 也要感谢 Jessi Berkelhammer 和其他家庭成员，是他们的一直支持才能使 DisMod-MR 开发和相应方法撰写顺利完成。由于各种原因，本书的出版日期有所推迟，在此道歉！

尽管不是单独完成这项工作，我们对本书出现的任何错误承担全部责任。

前 言

描述流行病学 Meta 回归框架是针对描述流行病学指标的一整套全新 Meta 分析方法。从基本原理出发,本书介绍了一体化系统模型,构建了疾病负担研究(如全球疾病、伤害和危险因素负担 2010 (GBD 2010) 研究)的发病率估计理论基础,估计方法依赖于不同国家、性别、年份的一系列非致死疾病、伤害和危险因素的年龄别患病率。

GBD 2010 是测量所有主要疾病、伤害和危险因素水平及其趋势的团队合作研究,首个标志性成果是 2012 年 12 月发表的一系列论文^[1-7], 这些文章给出了 291 个疾病和伤害、67 个危险因素、全球 21 个区域、20 个年龄组和 187 个国家的疾病负担和危险因素归因估计值。作者有 488 人,来自 50 个国家的 303 个研究单位。

作为 GBD 2010 研究的一部分,为了整合非致死健康结局的流行病学资料,我们特别开发了贝叶斯 Meta 回归工具。利用这一工具,对所有流行病学资料构建了各种固定或随机效应的广义负二项回归模型,包括年龄固定效应、预测不同国家变异的协变量固定效应、预测不同研究变异(不同研究方案,超大区域、区域和国家的变动)的固定效应。该工具应用贝叶斯推断估计参数,使用联合后验分布模型整合所有相关流行病学资料。尽管是新的方法,但其研究基础是已在全球健康流行病学中应用将近 20 年的通用疾病建模方法^[8,9]。然而,直到现在,模型和方法的描述只能从杂志论文、疾病负担报告、操作手册中零散查阅到。

通过描述流行病学方法进行测量以及使用系统综述,可以得到伤残损失寿命年 (years lived with disability, YLD),把反映疾病进展的系统动态模型与流行病学率的统计学模型联系起来,大大扩展了以前的疾病负担估计模型。这种系统动态建模和统计学建模相结合来整合所有可获得资料的方法,称为一体化系统建模 (integrative systems modeling, ISM)。这种将统计学基础知识融入到广泛

贝叶斯框架之中的方法介绍见第 1 章。拟合复杂模型需要高级数字算法，第 8 章提供了马尔科夫链蒙特卡洛（Markov chain Monte Carlo, MCMC）和其他相关计算方法的背景知识。

系统综述的经验表明，所有可获得的相关数据通常都是稀疏的、带噪声的。在 GBD 估计中，数据稀疏通常意味着全球所有地区没有任何数据可得到，需要利用危险因素和其他 Meta 回归解释变量来预测患病率，否则会默认为该区域、超大区域或全球的平均值。处理噪声数据则是另一个挑战，不同区域或国家的许多指标通常呈高度异质，甚至异质度远远超过抽样误差大小，具有相当大的非抽样变异。非抽样变异的来源有：抽样设计，样本缺乏代表性，以及资料收集、病例定义和诊断技术等执行问题。同时，存在真正的地理差异，使事情变得更为复杂。

在估计非致死疾病结局的患病率时，其他常见的挑战还有：

- 基于生物和临床知识，关于疾病或情况的发病率或患病率年龄模式会有一些先验看法。例如，由于致癌物的累积暴露，人们可能会认为：随着年龄的增加，至少针对成年人而言，许多癌症的发病率也会增加；又如，幼小儿童的躁狂症患病率为 0。

- 已出版研究通常采用诸如 18~35 岁、15 岁及以上等不同年龄组。对于 GBD 2010 研究，需要采用来自不同标准年龄组来产生 20 个年龄组的一致性估计。大多数并发症与年龄之间存在强相关，使得该问题更为严重。

- 在许多情况下，可获得的研究采用了不同的病例定义，比如在糖尿病患者率研究中，发现有 18 个不同定义在使用。如果所有其他定义对应的数据被排除，那么预测只能基于仅有的少数几个研究。一个替代的办法就是利用所有可获得研究的重叠情况，在不同的定义间进行适当调整。

- 在区域或国家内部，并发症（sequela）实际患病率可能变化巨大，埃及丙肝感染率高就是中东和非洲地区的一个典型例子。这种真实率的地区内部异质性必须纳入到 Meta 回归框架之中。

- 收集不同结局、不同疾病、同一疾病不同地区的发病率、患病率、缓解率、超额死亡率或死因别死亡率等各种资料，所有这些资源提供了患病率估计的相关信息。

本书统计学模型的发展，强调了上述挑战，主要集中在稀疏、噪声数据的

处理，探索过度离散计数资料的统计学模型，协变量建模解释流行病学资料的系统变异，在无法获得资料情况下如何提高预测准确度，整合专家关于流行病学率与年龄相关知识来构建年龄模式模型等方面。本书还开发了年龄组建模理论，重点强调不同年龄组异质性，这个问题在系统综述中普遍存在。

本书分为两部分，第一部分给出了人群疾病一体化系统建模的理论基础；第二部分包括 12 章，阐述不同疾病或危险因素的 Meta 分析模型构建。

吸烟率实例简介

先简单介绍 2010 年美国吸烟率 Meta 分析实例，然后展现新 Meta 回归框架是如何进行，以及是如何在常规 Meta 分析基础上延伸的。5 个国家级代表性健康调查得到的人群吸烟率在 16%~25% 之间，图 1 所示的森林图给出了实测值和精确度。采用以方差倒数为权重的常规固定效应 Meta 分析，计算得到加权平均值为 17.4%，95% UI（不确定区间，uncertainty interval）为（17.3，17.6）。该方法的问题是：它所能保证的结果准确性没有达到预期，即最终获得的吸烟率平均值的不确定区间并没有覆盖 5 个实测值中的 4 个。

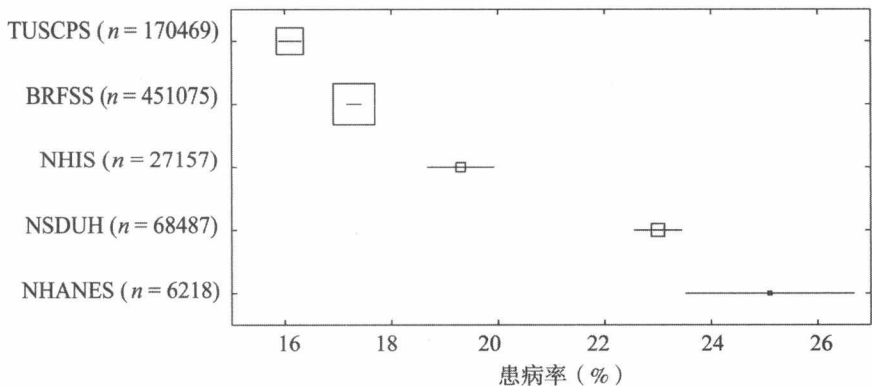


图 1 2010 年美国 5 个国家级代表性健康调查的吸烟率

常规 Meta 分析的下一个复杂步骤就是引入随机效应模型^[11]，对于上述数据，该方法得到了和固定效应模型完全不同的平均值，且有更大的不确定区间。在本书第 1 章，将回到这些常规 Meta 分析模型，来阐述每一模型的贝叶斯统计学语言建模。

然而，这些常规 Meta 分析方法并没有捕捉到吸烟率的几个重要特征，这些特征通常是疾病负担研究和描述流行病学研究所感兴趣的。例如，没有捕捉到吸烟率年龄别模式，没有一种方法能捕捉到不同研究间的差异。例如，国家健康和营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES）、国家健康访谈调查（National Health Interview Survey, NHIS）是基于个体调查，行为危险因素监测系统（Behavioral Risk Factor Surveillance System, BRFSS）、国家药物使用和健康调查（National Survey on Drug Use and Health, NSDUH）是电话调查，而对当前人口烟草使用补充调查（Tobacco Use Supplement to the Current Population Survey, TUS-CPS）则是部分电话调查，部分个体调查。

上述几个研究的调查样本量相差较大，由于随机变异的缘故，一般认为最小样本量的研究（NHANES）很可能估计质量较差，不具代表性最差。另一方面，NHANES 是基于个体的调查，调查者较长时间与社区接触，获得了社区支持，有较高的应答率（占有所有年龄检查样本的 77%）；NHANES 也测量了血液中尼古丁代谢产物，可以对其他所有调查的自报吸烟率进行其他方式确认。这就提示了一个复杂的真相：除样本量外，还有很多其他因素决定数据来源质量^[12]。尽管 Meta 分析提供了整合各种质量数据来源的一些方法，但还必须基于具体实例进行细致分析，这是一个具有挑战的领域。

下面转到另一个更复杂的例子，阐述为什么本书给出的框架优越于常规 Meta 分析。

一个启发性例子：帕金森氏病

现在，我们将帕金森氏病（Parkinson's Disease, PD）的描述流行病学 Meta 回归分析作为一个启发式案例。PD 的系统综述是 GBD 2010 研究的一部分^[6]，结果综述需要合并不同地区、年龄、性别、年份的患病率，通过患病率以及伤残权重来度量伤残损失寿命年（years lived with disability, YLD），再结合早逝损失寿命年（years of life lost, YLL）获得伤残调整寿命年（disability-adjusted life years, DALY），DALY 度量了 PD 的疾病负担。

PD 是神经退行性疾病，包括早期阶段的震颤和僵直等运动功能障碍症状，随着疾病进展，患者将出现认知能力下降、痴呆和睡眠-觉醒调节紊乱等非运动症状。静止性震颤、移动缓慢、强直、直立不稳四个基本症状至少会出现两个，

作为 PD 诊断的标准定义。PD 无法治愈，主要以延缓病情加重、缓解运动症状和伤残作为治疗目的^[13-15]。

PD 系统综述获得 116 个研究，满足纳入标准的有 660 个患病率、99 个发病率和 13 个标化死亡比（standardized mortality ratio, SMR），按年龄性别分类，产生了 782 个数据点。详尽考虑这些资料中的每一个，是有意义的。

患病率（prevalence）：患病人数占人口总数的比值。比例基数可以是 1/100，但对于诸如 PD 等较罕见疾病，则需要采用 1/10 万等其他基数。Mutch 等^[16]的“苏格兰市帕金森氏病”研究是一个较为典型的 PD 患病率系统综述，该研究团队筛查了该市 Aberdeen 地区 1983 年 6 月至 1984 年 3 月的医院 PD 患者病历，然后通过访谈和检查来筛查阳性个体，确诊 249 人。结合 1981 年该市的 151616 人普查结果，得到粗患病率为 164/10 万，同时也给出了不同性别、5 岁组距的年龄组患病率，其中最高是 85 岁以上男性，患病率高达 2660/10 万。

PD 系统综述的患病率资料收集面临许多挑战，在本章开始有所介绍，后面章节将详细探讨，包括：不同年龄组数据整理（见第 3 章）问题；国家级代表性研究和次国家级研究、神经学家病例确诊研究和无专家确诊研究、无标准化诊断准则的研究（见第 6.1 节）问题；资料来自 16 个 GBD 区域的 36 个国家，PD 患病率水平有很大不同（见第 6.4 节）问题；吸烟率等协变量（假定采用这些协变量可预测其变异，见第 6.2 节）问题；国家内部和研究之间非抽样变异较大（见第 2.5 节）问题。

发病率（incidence）：每人每时间单位新发该病的概率。就 PD 而言，该指标测量了每 10 万人年（person years, PY）的发病情况。系统综述中，一个典型的 PD 发病资料收集，是 Benito-León 等的“西班牙中部 3 个老年人群的帕金森氏病和帕金森氏症的发病率”^[17]研究。该研究招募了无 PD 的 5160 个对象作为队列，3 年随访，对每个人进行检查，获得 PD 发病 30 人，由于各种原因，仍有 1347 人未接受检查。研究假定失访是随机的，获得粗发病率为 236/10 万人年，95% 置信区间（confidence interval, CI）为（159, 337），研究也报道了不同年龄、性别的 95%CI，85 岁以上男性发病率为 1017/10 万人年。

PD 系统综述的发病率资料收集，面临的挑战与患病率相同，而且由于必要的重复检查和相应的失访，与患病率相比较，数据的噪声更多，这不仅仅使得发病率测量不准确，而且也使得研究时间更长、成本更高。这也可以解释为什

么系统综述中患病率的数据点是发病率的 6 倍。

死亡率 (mortality): 标化死亡比 (standardized mortality ratio, SMR) 是某人群死亡率与全人群死亡率的比值。由于是比值, 所以 SMR 无单位。Kuroda 等的“对帕金森氏病态度及其死亡率影响的研究”是一个典型的 PD SMR 资料收集的系统综述^[18], 该研究利用健康档案观察了 433 个 PD 患者, 这些人在日本大阪于 1978—1987 年间接受了公共卫生护士的访问调查。每个病人平均随访时间为 4.1 年, 发现 68 例死亡, 粗死亡率为 38/千人年。如果这些 PD 病人死亡率与同期大阪全人群相同, 则期望死亡数为 26.7, 由此获得 $SMR = 68/26.7 = 2.54$ 。

PD 系统综述的 SMR 资料收集所面临的挑战与发病率相同。这些资料需要观察全人群死亡率, 以此作为标化率计算的分母。尽管通常情况下该指标比死因别死亡率更精确, 但同样面临挑战。用全人群来标化 PD 死亡率, 是假定 PD 样本死亡率没有任何升高改变, 但方便抽样方法可能导致相对全人群而言无代表性, 由此导致 SMR 偏倚。

作为 GBD 2010 的一部分, 应用死因组合模型 (cause of death ensemble model, CODEm) 对 PD 死因别死亡率 (cause-specific mortality rates, CSMR) 进行了单独分析^[19], 按地区、年龄、性别、三个年份 (1990、2005、2010) 分类, 有 1638 个额外的死因别死亡率数据点。用每人每单位时间度量死因别死亡率, 对于类似 PD 的疾病, 可方便采用每万人年。注意: 死因别死亡率意味着死者根本死亡原因是 PD, 但不仅仅只有这一死因。这一微小差异将在第 2.7 节和第 20 章做进一步阐述。

基于模型自身估计, 这些 CSMR 数据具有一定局限性。CODEm 可真实估计 DALY 所包含的早逝损失寿命年 (YLL), 但当对 DALY 评估所需的患病率进行估计时, 额外输入 CSMR 数据通常不能完全解决问题, 如在丙肝病毒 (hepatitis C virus, HCV, 见第 13 章) CODEm 模型中, 利用 CSMR 来产生患病率估计值就是这种情况。

数据质量 (data quality): 正如上述讨论, 在系统综述中, 不同流行病学资料类型的收集有其固有局限性, 如测量发病率, 明显需要重复检查研究对象, 而测量患病率只需一次检查, 这就是为什么除了常规流行病学 Meta 分析要考虑的样本量外, 还有研究实施、诊断标准、诊断技术可获得性等很多因素对数据质量产生影响。有时, 可获得足够信息来判断研究质量对结果的影响, 这将是

第 6.3 节的主题，但 PD 数据集不存在这种情况。

即使限制数据来自特定地区，如西欧，数据仍存在噪声和异质性，见图 2。图 2 (a) 中的圆圈代表数据点， x 轴为年龄组中值， y 轴为实测值。图 2 (b)、(c)、(d) 中的每个数据点由水平条表示，水平条的左、右端点分别表示年龄组的开始、结束年龄，条在 y 轴对应的位置为实测值。第 5.1 节将给出这种年龄组重叠、实测值各异情况的稳健估计方法。

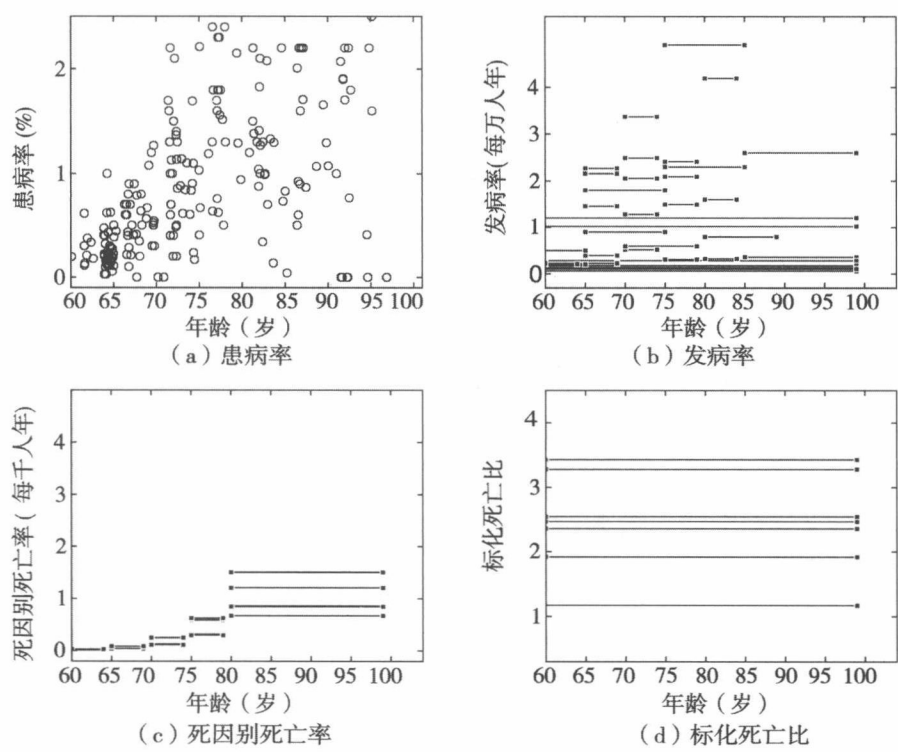


图 2 来自西欧的帕金森氏病流行病学描述系统综述数据点

这些数据点代表了出于多种原因实施的各种不同研究结果，有些代表一个国家，有些代表一个省市地区；有些由神经病学家诊断有无疾病，而有些很少接受专家意见；有些采用了某些方面不同于金标准的非标准 PD 定义。在第 6 章将讨论不同研究水平的固定效应模型，在第 14 章再作进一步阐述，解释不同诊断标准和不同研究目的导致的偏倚。模型结果表明，次国家级研究与国家级研究相比，并不存在更多偏倚，前者估计值在对数空间平均改变 -0.03 ，95%UI 为

(-1.1, 1.2) (第1章将给出UI概念的准确定义)。与之类似,不采纳神经病学家研究的对数空间改变0.02, 95%UI为(-0.3, 0.3)。另一方面,相对使用标准定义的研究而言,使用非标准PD诊断定义的研究是系统偏向低水平患病率,效应系数在对数空间平均改变为-0.48, 95%UI为(-0.7, -0.2)。

系统综述中所有数据收集仅仅覆盖了36个国家、16个GBD区域,而GBD 2010需要包括187个国家、21个区域的按年份、年龄、性别分类的估计值。为了预测按年份-年龄-性别分类的估计值,通过协变量和固定效应建模解决流行病学资料缺失问题,见第6章。PD模型采用了每天人均茶/咖啡摄入量、国家吸烟率作为协变量。每增加一个单位的人均每天茶/咖啡摄入量,估计值在对数空间平均改变-0.34, 95%UI为(-0.5, -0.2)。与之类似,每增加一个单位的国家吸烟率,估计值在对数空间平均改变-0.02, 95%UI为(-0.05, -0.01)。

不可解释的非抽样变异,是噪声和异质性数据的另一些问题,第6章解释了如何采用随机效应模型估计同一区域的国家之间、同一超大区域的区域之间的系统差异。因为该数据仅仅来自西欧,所有西欧国家层次的随机效应模型均是合适的。例如,荷兰患病率模型估计值高于区域平均值,使估计值高出20%, 95%UI为(0, 50%)。模型也获得英国患病率估计值低于超大区域平均值,使估计值低了15%, 95%UI为(0, 30%)。

不同流行病学参数间存在关联性,如每一患者曾经是一个新发病例。第7.2节将详细讨论合并所有参数来产生内部一致性结果的问题。通过下面讨论的数据冲突处理,Meta分析产生患病率最佳估计值及其不确定范围值(见图3)。

从系统综述到Meta回归

为了呈现本书开发的描述流行病学Meta回归框架的历史背景,先给出Meta分析和系统综述的概要和简介。

Meta分析是对具有一组关联假设的几个研究结果进行合并,用最简单形式识别所有研究的一个共同感兴趣指标,对之进行加权平均后就是Meta分析的输出结果,如可采用各研究样本量进行加权。

Meta分析的历史可追溯到1904年Karl Pearson的工作,当时英国军队委托Pearson评价军队伤寒接种活动^[20], Pearson从来自印度和南非的两个研究中获得了伤寒接种和死亡率资料,但由于两个研究样本量均较小,所收集数据无法