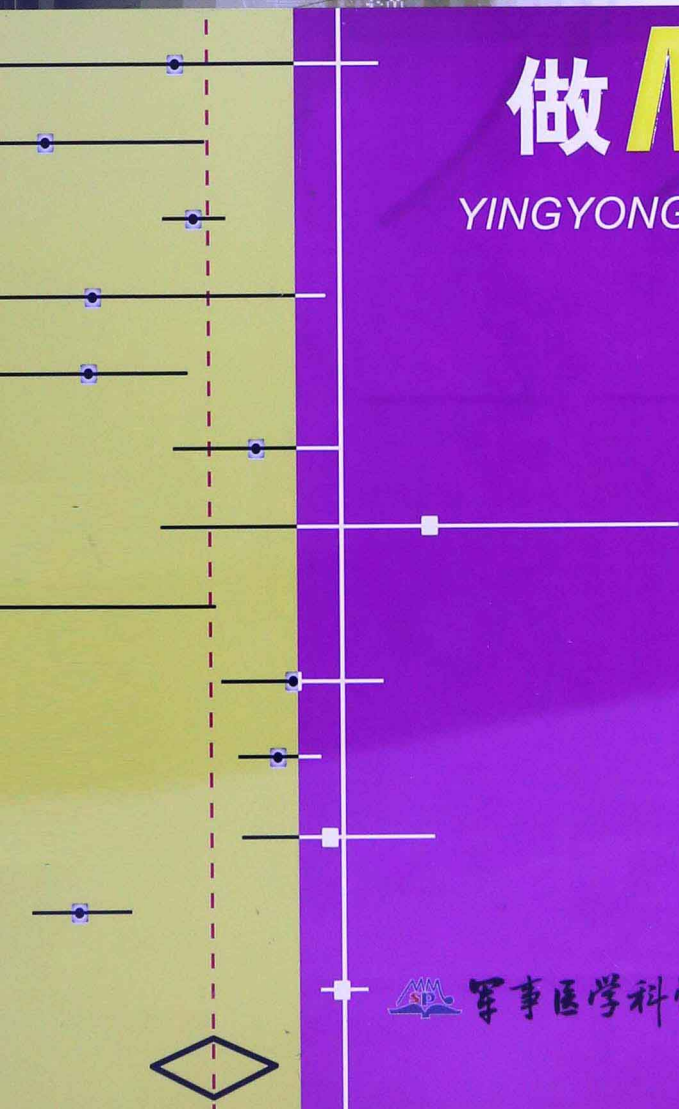


应用 **STATA**

做 *Meta* 分析

YINGYONG STATA ZUO META FENXI

主 审 王行环 罗 杰
主 编 曾宪涛



军事医学科学出版社

应用 STATA 做 Meta 分析

主 审 王行环 罗 杰

主 编 曾宪涛

副主编 刘同族 田国祥

编 委 (按姓氏拼音排序)

董圣杰(苏州大学附属第一医院)

胡荣明(湖北医药学院附属太和医院)

管志远(湖北医药学院附属太和医院)

李 胜(武汉大学中南医院)

刘同族(武汉大学中南医院)

孙 竹(北京军区总医院·中国循证心血管医学杂志编辑部)

田国祥(北京军区总医院·中国循证心血管医学杂志编辑部)

徐 畅(武汉大学中南医院)

闫 睿(北京军区总医院·中国循证心血管医学杂志编辑部)

曾宪涛(湖北医药学院附属太和医院)

张 超(湖北医药学院附属太和医院)

钟 声(湖北医药学院附属太和医院)

编写秘书 徐 畅

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

应用 STATA 做 Meta 分析/曾宪涛主编.

-北京:军事医学科学出版社,2013.9

ISBN 978-7-5163-0325-2

I. ①应… II. ①曾… III. ①统计分析-应用软件

IV. ①C812

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 217789 号

策划编辑:于庆兰 责任编辑:吕连婷

出版人:孙宇

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.mmsp.cn>

印装:三河市双峰印刷装订有限公司

发行:新华书店

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:12.5

字数:300千字

版次:2014年1月第1版

印次:2014年1月第1次

定价:28.90元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

序一

2009年,曾宪涛来武汉大学攻读我的硕士研究生。攻读硕士期间,他认真学习,刻苦钻研,很快成为一位临床流行病学与循证医学方面的年轻专家。我所推荐的书籍及文章他都认真研读,我所藏相关书籍也很快被他借阅完毕。特别让我感到欣慰的是,他一直牢记我对他的叮嘱:“本分做人、踏实治学。”并以此来要求他的学生。毫不夸张地说,他是我最好的学生之一。

2012年,曾宪涛受《系统评价/Meta分析理论与实践》一书主编罗杰和冷卫东教授的委托,邀我担任该书主审。当我阅读书稿时,其整体构思与内容吸引了我,于是我欣然答应。2013年,他请我为本书《应用STATA做Meta分析》作序。通读全书后,我感到耳目一新。两书相互补充,相得益彰。我以为,本书有以下特点:

一、选题明确推陈出新

Stata软件是Meta分析优秀软件之一,能实现多种类型Meta分析。《系统评价/Meta分析理论与实践》一书虽内容丰富,但囿于篇幅等原因未能全面展示各种类型Meta分析的实例。本书针对前书之不足,能为读者提供各种类型Meta分析在Stata中实现的范本,作为教学科研的参考。

二、通俗易懂严谨科学

以实用为宗旨,以Meta分析类型为主线,用简洁方式与通俗语言展示实例,逻辑清晰且便于理解。通过本书,读者可通过更换数据实现所需的Meta分析,故本书适合各层次水平读者的参阅。

作,也要感谢武汉大学中南医院副院长、泌尿外科主任、博士生导师王行环教授和湖北医药学院附属太和医院罗杰教授给予的大力支持与鼓励;更要感谢我的导师郭毅教授于百忙中抽出时间给予指导并亲自为本书撰写序言;特别要感谢湖北医药学院我的学生翁鸿、邬兰、骆明旭、吴凡、鄢金柱在校对方面的辛勤工作。此外,本书编写过程中参阅了大量的有关论著及著作,对提高本书的质量起了重要作用,在此,谨向相关作者表示衷心的感谢!

由于本书编写时间短,我们的水平与能力有限,Meta 分析方法学进展速度较快等原因,遗漏与不妥之处在所难免。因此,我们恳请各位同道、读者不吝指正并给出宝贵的建议,以便我们再版时完善。请将您的宝贵意见发送至 zengxiantao1128@163.com,我们对此表示诚挚的谢意!

此外,本书所有的数据均可登录湖北医药学院附属太和医院循证医学中心网站(www.thcebmc.com)的书籍文章资料下载栏下载。

曾宪涛

2013年9月于十堰

序二

循证医学的出现使医学模式为之发生改变,被誉为“发生在病房里的革命”。尤其是在这个医患关系紧张的时期,每名医务人员都应该本着对自己负责、对患者负责、对未来负责的心态,学会科学看病、循证诊治。然而,循证诊治必然是一种循证实践,而开展循证实践的关键之一就是能够生产出高质量的证据。Meta 分析是循证医学中生产高质量证据的重要方法之一。随着循证医学的日益完善和不断受到重视,Meta 分析在国内必将愈发受到重视,得到越来越广泛的应用。

2012 年,我的学生兼同事李胜博士作为副主编参与编写了《系统评价/Meta 分析理论与实践》一书,该书于 2013 年初上市后即获得了广泛的好评。如今,李胜再次参与编写的《应用 STATA 做 Meta 分析》一书即将出版,我很荣幸能有机会向大家推荐本书!

受主编曾宪涛先生的盛情邀请,我忝为主审。说“忝为”并非是我谦虚,尽管早已为博士研究生导师,但我在循证医学领域仍属于学生级别。盛情难却,加之我想趁此良机进一步好好学习一下循证医学的相关知识,就勉力接下了这个任务。细细阅罢整个书稿,我惊喜地发现我完全会使用以前认为很难学会的 Stata 软件了。

“君子性非异也,善假于物也!”尽管 Stata 软件是当前最为优秀的 Meta 分析软件之一,但据我所知,目前国内尚无一本专门介绍 Stata 软件进行 Meta 分析的书籍。因此,我们迫切需要一本内容全面细致、实践性强、浅显易懂的教材。可以说,本书做到了这一点。我相信本书的读者也会有如同我一样的感受,通过本书可以使用 Stata 软件完成相关类型的 Meta 分析。此外,本书还具有覆盖面广,反映前沿的特点。

主编曾宪涛先生我十分熟悉,年轻有为,敏而好学;本书的编写团队作者也全属中青年。循证医学是一门新兴学科,方兴未艾;循证医学的高手也多为年轻人。因此,我有理由相信循证医学的明天会更加美好。

本书的出版发行,将会为致力于制作高质量 Meta 分析的读者提供良好的技术支持,深信读之将有所收益。再次祝贺本书的出版,希望读者都能喜欢这本书。

王行环

2013/9/1 于东湖之畔

前言

Meta 分析(meta-analysis)是定量数据合成的一种方法,其广泛应用于教育学、心理学、经济学、生态学、药理学等诸多领域,当前在医学和药学领域更是应用的如火如荼。Meta 分析的发展,既得益于理论的进步,更得益于软件的快速发展。当前,有诸多软件可以实现 Meta 分析,Stata 软件是实现 Meta 分析的优秀软件之一。

工欲善其事,必先利其器!在循证医学中,Meta 分析是循证医学主要证据来源之一。因此,对于卫生领域的工作者,特别是临床医务工作者而言,掌握一门合适的 Meta 分析软件能为有效开展循证实践提供保证。当然,Meta 分析并不等于循证医学。

2013 年 3 月,在军事医学科学出版社、湖北医药学院附属太和医院(十堰市太和医院)党委书记、院长、循证医学中心主任罗杰教授和口腔医学中心主任冷卫东教授的大力支持下,在广大朋友的全力协助下,我很荣幸作为副主编及编写秘书出版了《系统评价/Meta 分析理论与实践》一书。该书充分将理论与实践相融合,从基础、软件、实例三大方面进行了介绍,出版后获得了广泛好评,并在市场上热销。但遗憾的是,该书尽管介绍了十种软件,但囿于版面所限,Stata 软件实现 Meta 分析的内容未能全部一一展示。

从 2013 年 4 月至今,有许多读者通过我的邮箱(zengxiantao1128@163.com)、我的 QQ 群(59813640)、丁香园网站站内信等多种方式进行了反馈与交流,希望我们能够将相关的软件讲解得更为详尽。因此,我们组织编写了本书。本书以 Meta 分析的类型为主线,尽可能详尽地进行了展示,希望能为读者呈现一种更换数据即可完成 Meta 分析的模式。有关贝叶斯 Meta 分析,Stata 软件相关的模块仍需完善,当前仍以调用 WinBUGS 软件实现为主;因此,本书未介绍尚未成熟的内容,希望再版时加入。诚然,最终效果仍需由读者来定论。

本书的顺利出版除了要感谢军事医学科学出版社外,还要感谢各位编委的努力工

三、出版及时填补空白

Stata 的应用十分广泛,但未见专门介绍用 Stata 实现 Meta 分析的书籍。在教学和科研工作中,学生和同事常问我有关问题,而我常不能给出满意的答复,故本书出版可填补此项空白,以飨读者,亦遂我愿,可谓正逢其时。

作为老师,我为小曾取得的进步而感到由衷的高兴,相信本书会得到读者的认可,祝贺本书的出版,是为序!

郭 毅

博士研究生导师

武汉大学公共卫生学院流行病学教研室主任

目录

第一章 Meta 分析简介	(1)
第一节 Meta 分析概述	(1)
第二节 Meta 分析的制作步骤	(2)
第三节 Meta 分析的常见类型	(3)
第四节 效应量和效应模型	(4)
第五节 Meta 分析报告规范	(6)
第二章 Stata 软件简介	(9)
第一节 Stata 与 Meta 分析	(9)
第二节 Stata 操作简介	(10)
第三节 Stata 行 Meta 分析的基础	(12)
第四节 Stata 行 Meta 分析命令简介	(17)
第三章 二分类变量的 Meta 分析	(22)
第一节 普通 2×2 表资料的 Meta 分析	(22)
第二节 基因多态性研究的 Meta 分析	(32)
第三节 生存资料的 Meta 分析	(43)
第四节 Stata 调用 WinBUGS 实现	(47)

第四章 连续型数据的 Meta 分析	(58)
第一节 Stata 直接实现	(58)
第二节 Stata 调用 WinBUGS 实现	(62)
第五章 有序数据的 Meta 分析	(66)
第一节 Stata 直接实现	(66)
第二节 Stata 调用 WinBUGS 实现	(70)
第六章 诊断性试验的 Meta 分析	(75)
第一节 诊断性试验的相关知识	(75)
第二节 诊断准确性试验的 Meta 分析	(78)
第三节 随机对照设计的诊断性试验的 Meta 分析	(91)
第七章 剂量 - 反应关系研究的 Meta 分析	(92)
第一节 剂量 - 反应关系研究的相关知识	(92)
第二节 Meta 分析的 Stata 实现	(96)
第八章 单组率及累积 Meta 分析	(100)
第一节 单组率的 Meta 分析	(100)
第二节 累积 Meta 分析	(106)
第九章 间接比较及网状 Meta 分析	(120)
第一节 网状 Meta 分析	(120)
第二节 间接比较的 Meta 分析	(131)
第十章 异质性的识别及处理	(135)
第一节 异质性的识别	(135)

第二节	异质性的处理·····	(140)
第十一章	发表偏倚的检测·····	(150)
第一节	漏斗图法·····	(150)
第二节	Egger 线性回归法 ·····	(152)
第三节	Begg 秩相关法 ·····	(155)
第四节	剪补法·····	(156)
第五节	失安全系数法·····	(159)
第六节	轮廓增强漏斗图法·····	(159)
第十二章	Stata 相关图形的编辑 ·····	(163)
第一节	森林图的编辑·····	(163)
第二节	漏斗图的编辑·····	(178)

第一章 Meta 分析简介

循证医学(evidence-based medicine, EBM)强调证据在决策中的重要性和必要性, Meta 分析(Meta-analysis)的结果是循证医学证据的三大主要来源之一,也是当前循证医学对文献资料进行综合定量评价的基本统计方法。

第一节 Meta 分析概述

Meta 分析是一种对同类单个研究结果进行统计分析的方法,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研究结果进行统计分析的方法。Meta 分析最初是从文献中搜集足够多的研究结果,经过统计分析后加以汇总。1976年,心理学家 G. V. Glass 将 Meta 分析用于合并和综合文献文件,并对其进行了定义。Meta 分析的应用领域十分广泛,可应用于天文学、地理学、教育学、心理学、经济学、管理学、犯罪学、工程学、生物医学等领域,在医学中的应用仅仅是 Meta 分析的一个当前最为活跃的方面(本书主要关注点为生物医学领域)。Meta 分析发展至今,方法学方面一直在进行研究,并取得了良好的进展,涉及理论、软件、报告规范等诸多方面。

与 Meta 分析容易混淆的概念是系统评价(systematic review),其实,两者是交叉但不重复的概念。系统评价是循证医学的奠基者 Archie Cochrane 在 1979 年提出的,是对某一具体问题的所有相关的研究运用限制偏倚的检索策略进行严格评价和综合;Meta 分析可能是,但不一定是这个过程中必需的部分。基于为降低偏倚而提出的科学综述和为减少机遇而逐渐成熟的 Meta 分析方法学,系统评价与 Meta 分析在 20 世纪 90 年代开始融合,并于 1993 年 7 月由 BMJ 的编辑们与英国 Cochrane 中心的方法学家在伦敦召开的会上正式提出。因此,在生物医学领域中,系统评价可以是定性的(qualitative),即没有包括 Meta 分析;也可以是定量的(quantitative),即包括了 Meta 分析。因此,切勿将系统评价与 Meta 分析进行等同。

为什么要进行 Meta 分析呢?在生物医学研究中,这样的情况很常见,就是针对某一个临床具体问题,比如 A 药与 B 药的效果孰优孰劣、抑或是等效,常常会有多篇相关的研究结果发表。然而,这些研究结果至少存在以下两种情况:第一,结果之间是相互矛盾的,即有的结果有统计学意义,有的无统计学意义,这时就需要

量化其变异程度并考虑结果的意义;第二,结果是一致的,但仍需要尽可能准确无误地估算效应量(effect size),以及研究一致性的稳健性。很显然,Meta 分析能够处理这些情况。

当前普遍认为,Meta 分析的主要优点有以下七个方面:①能对同一主题的多项研究结果的一致性进行评价;②对同一主题的多项研究结果进行定量合成;③提出一些新的研究问题,为临床实践及进一步研究提供参考;④当受制于某些条件(如时间或研究对象的限制)时,Meta 分析是一种较佳的方法;⑤从方法学的角度,对现阶段某个主题的研究设计进行评价;⑥发现某些单个研究未阐明的问题;⑦对小样本的临床研究,Meta 分析可以增加统计效能(power of statistics)和效应值估计的精确度。因此,与传统的描述性的综述相比,设计合理、制作严谨的 Meta 分析能对证据进行更客观的评价,对效应指标进行更准确、客观的评估,并能解释不同研究结果之间的异质性。

第二节 Meta 分析的制作步骤

目前,有较多文献介绍了 Meta 分析的制作步骤,其中以 Matthias Egger 等 2001 年出版的第 2 版 *Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context* 中所提出的步骤和 *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 中提出的制作步骤最为常用。此处需要说明的是,systematic review 为涵盖了 Meta 分析的广义定义,两者的制作步骤是一致的。

Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context 中将 Meta 分析的制作分为了 8 个步骤,*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 中则将系统评价的制作分为了 10 个步骤,详见表 1-1。当前,所有类型的 Meta 分析均可依据此步骤进行制作。

表 1-1 Meta 分析的制作步骤

步骤	Egger M, et al	Cochrane Handbook
1	提出要评价的问题	提出要评价的问题
2	确定纳入和排除标准	制定研究的纳入及排除标准
3	查找研究——制定检索策略	制定检索策略并检索研究
4	选择研究	筛选研究和收集资料
5	评估研究的质量	评估纳入研究的偏倚风险
6	提取数据	分析数据并进行 Meta 分析
7	分析和表达结果	解决报告偏倚

续表

步骤	Egger M, et al	Cochrane Handbook
8	解释结果	陈述结果和制作结果摘要表格
9		解释结果与得出结论
10		完善和更新

第三节 Meta 分析的常见类型

Meta 分析发展至今,已经发展出了多种类型。根据原始研究设计类型,Meta 分析可以分为干预性研究的 Meta 分析、诊断性研究的 Meta 分析、观察性研究的 Meta 分析。根据研究领域,Meta 分析可分为临床研究的 Meta 分析、基础研究的 Meta 分析、卫生政策研究的 Meta 分析。根据证据的比较方式,可以分为直接比较的 Meta 分析、间接比较的 Meta 分析和网状 Meta 分析。根据可使用的数据,Meta 分析则可分为基于原始数据和二次数据两大类型。根据效应量的类型,Meta 分析可分为基于未计算的和计算的数据两种类型。表 1-2 呈现了 Meta 分析的常见类型。

表 1-2 Meta 分析的常见类型

分型基点	Meta 分析类型	常见亚型
研究设计类型	干预性	临床随机对照试验、非随机实验性研究
	诊断性	比较诊断的随机对照设计、诊断准确性试验
	观察性	队列研究、病例-对照研究、横断面研究
研究领域	临床研究	干预性、诊断性、临床病因、预后、不良反应、患者报告结局
	基础研究	分子流行病学、动物实验、细胞实验
	卫生经济学研究	成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析
证据比较方式	直接比较	计数资料、计量资料
	间接比较	计数资料、计量资料
	网状	计数资料、计量资料
效应量类型	未计算的	计数资料、计量资料



分型基点	Meta 分析类型	常见亚型
	计算的	RR/OR/RD 及其 CI/SE/Variance、log (RR/OR/RD) 及其 CI/SE/Variance、P 值等
数据类型	原始数据	IPD(个体患者资料)
	处理数据	直接比较、间接比较、网状

注:RR, risk ratio; OR, odds ratio; RD, risk ratio; CI, confidence interval; SE, standard error; IPD, individual patient data

第四节 效应量和效应模型

Meta 分析是一种定量的统计方法,因此,有其相应的效应量及效应模型。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比值比(odds ratio, OR)、危险比(risk ratio, RR)、危险差(risk difference, RD)、风险比(hazard ratio, HR),以及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)。

在这些效应量中,RR 适用于前瞻性研究,包括随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和前瞻性队列研究(perspective cohort study);RD 适用于实验性研究及观察性研究中的队列研究;OR 适用于任何类型的研究;HR 适用于生存资料。对于计量资料,首选 WMD;当纳入研究的结局指标单位不同或均数相差较大的资料时,选择 SMD。选择 SMD 时,要谨慎解释结果。

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)。在固定效应模型下,假设纳入的所有研究有一个真实效应,故假设所有 Meta 分析的研究拥有一个相同的效应值,而每一个研究结果的不同是因为抽样误差的影响。因此,在任何一种情况下,固定效应模型只有一个真实值,采用单一的效应值表示,即 OR/RR/RD/HR 中的一个。在随机效应模型下,不同研究的效应值可以假设表现为从这些效应值中随机抽样,故可以允许不同研究间的真实效应不同。因此,随机效应模型可以用多种效应表示,因为有系列的真实效应。

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,最多用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

性分为了轻度异质性(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,主要是用可信区间(confidence interval, 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。因本书涉及到了贝叶斯 Meta 分析,故此处进行了简述,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》。

各效应量的解读见表1-3。森林图解读见图1-1(假设结局指标为药物的有效性)。

表 1-3 各效应量的解读

效应量	无效线	解读
OR/RR/HR	1.0	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,对有利结局则相反
WMD/SMD/RD	0.0	位于无效线右边:利于有利结局,对不利结局则相反

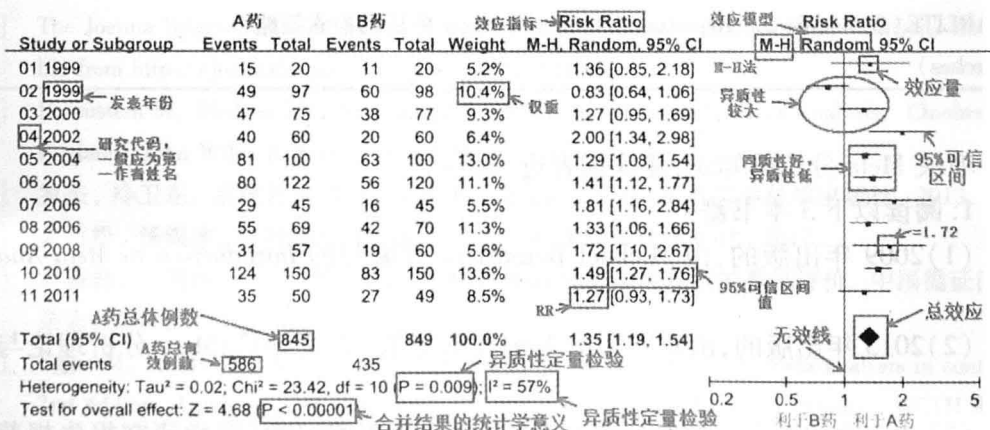


图 1-1 森林图的解读 (RevMan 5 绘制)