

循证研究方法与实践丛书

总主编 杨克虎



系统评价/**Meta**分析 在基础医学领域的应用

马彬 主编

本书包括“系统评价/Meta分析基础”和“基础医学领域系统评价/Meta分析方法与实践”两大部分：第一部分详细介绍系统评价/Meta分析方法应用现状及具体操作方法；第二部分分门别类地选取了典型实例进行深入剖析和解读。



兰州大学出版社
LANZHOU UNIVERSITY PRESS

系统评价/*Meta*分析 在基础医学领域的应用

马 彬 主编



兰州大学出版社
LANZHOU UNIVERSITY PRESS

图书在版编目 (C I P) 数据

系统评价/Meta分析在基础医学领域的应用 / 马彬主编.
— 兰州 : 兰州大学出版社, 2018. 4
ISBN 978-7-311-05341-3

I. ①系… II. ①马… III. ①卫生统计—统计分析
IV. ①R195

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第072572号

责任编辑 郝可伟
封面设计 郇海

书 名 系统评价/Meta分析在基础医学领域的应用
作 者 马彬 主编
出版发行 兰州大学出版社 (地址:兰州市天水南路222号 730000)
电 话 0931-8912613(总编办公室) 0931-8617156(营销中心)
0931-8914298(读者服务部)
网 址 <http://press.lzu.edu.cn>
电子信箱 press@lzu.edu.cn
印 刷 甘肃新华印刷厂
开 本 710 mm×1020 mm 1/16
印 张 24.25(插页4)
字 数 419千
版 次 2018年4月第1版
印 次 2018年4月第1次印刷
书 号 ISBN 978-7-311-05341-3
定 价 48.00元

(图书若有破损、缺页、掉页可随时与本社联系)

循证研究方法与实践丛书

《系统评价/Meta分析在基础医学领域的应用》编委会

总主编 杨克虎

主 编 马 彬

副主编 曾宪涛 张天嵩 赵 霏

编 委 (按姓氏笔划排序)

马 彬 (兰州大学)

邝心颖 (香港中文大学)

田金徽 (兰州大学)

冯 硕 (北京市中医研究所)

邢 丹 (北京大学人民医院)

刘雅莉 (首都医科大学附属北京儿童医院)

李 博 (首都医科大学附属北京中医医院)

李朝霞 (甘肃省第二人民医院)

张天嵩 (复旦大学附属静安区中心医院)

张菊霞 (甘肃省人民医院)

杨克虎 (兰州大学)

陈 昊 (南京中医药大学)

陈耀龙 (兰州大学)

肖 政 (遵义医学院附属医院)

拜争刚 (南京理工大学)

胡 晶 (北京市中医研究所)

赵 霏 (西北民族大学)

耿劲松 (南通大学)

黄玉珊 (井冈山大学)

曾宪涛 (武汉大学中南医院)

秘 书 张 婷

前 言

兰州大学循证医学中心创建于2005年,是全国较早开展循证医学教育与研究的机构之一,目前拥有两个省级重点实验室(甘肃省循证医学与临床转化重点实验室;甘肃省智慧医疗工程实验室)、两个国际中心(世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心;GRADE中国中心)。在走过的十二个春秋里,先后获得过国家教学成果二等奖、甘肃省医学科技特等奖和甘肃省科技进步一等奖,科研成果陆续发表在《The Lancet》《JAMA》《The BMJ》《Annals of Internal Medicine》等国际顶级期刊。在开展循证医学教学和研究工作的同时,我们一直特别重视循证医学相关教材和专著的编写和翻译,这不仅仅是我们“向一流学习,做一流研究,出一流成果”的奠基之举,也是推动循证医学知识传播、普及和交流的重要途径和手段。目前,已经主编出版的有国家“十一五”、“十二五”和“十三五”规划教材《循证医学》《生物医学信息检索与利用》《卫生信息检索与利用》以及《中西医结合诊疗指南制定手册》《世界卫生组织指南制定手册》和《治疗的真相》等教材和译著。自2008年起,我们开始策划编写“循证研究方法与实践系列丛书”,第一本《系统评价指导手册》于2009年成稿,2010年正式出版。此后,陆续主编出版了《诊断试验准确性系统评价/Meta分析指导手册》《网状Meta分析方法与实践》和《GRADE在系统评价和实践指南中的应用》等书,受到读者的广泛好评。《系统评价/Meta分析在基础医学领域的应用》就是这一系列丛书的第五种。

从Cochrane协作网创始人Iain Chalmers爵士发表第一篇系统评价/Meta分析至今已近30年,系统评价/Meta分析这一证据研究方法得到了广泛的应用和空前的发展。近年来这种研究方法也越来越多地应用于基础医学领域。由于基础医学研究方法及特点与临床医学研究存在一定的区别,相应的系统评价/Meta分析方法在基础医学领域的应用也具有其特殊性。到目前为止,尚未见到基础医

学领域系统评价/Meta分析的指导工具书，从而影响了基础医学领域系统评价/Meta分析的发展。编写本书的主要目的就是为基础医学领域系统评价/Meta分析的科学设计、严谨实施和规范报告提供参考和借鉴，以促进基础医学领域系统评价/Meta分析的质量提升和进一步发展。本书内容包括“系统评价/Meta分析基础”和“基础医学领域系统评价/Meta分析方法与实践”两大部分，主要特点是在详细介绍系统评价/Meta分析方法在基础医学领域的应用现状及其挑战的基础上，分门别类地选取了典型实例进行深入剖析和解读，便于读者学习和理解；对于晦涩难懂的统计软件，也以实例讲解贯穿整个使用过程，突出实践操作和实际应用，方便读者学习使用和熟练掌握。

本书主编马彬副教授是兰州大学循证医学中心的青年骨干，在硕士学习阶段即关注循证方法学的研究，博士学习阶段专门赴加拿大McMaster大学，师从世界循证医学创始人、加拿大皇家科学院院士Gordon Guyatt教授研修学习，在中医药临床研究方法与报告质量方面和动物实验系统评价/Meta分析领域进行了积极的探索，并发表了系列研究论文。2013年她主持的“我国传统中医药领域动物实验设计与报告标准新方法的建立”获得国家自然科学基金资助。近年来，马彬副教授带领她的研究生，与兰州大学循证医学中心的骨干教师一起，联合14家高校和科研机构的中青年同道，对基础医学领域系统评价/Meta分析方法开展了系统、深入的研究和有益的探索，《系统评价/Meta分析在基础医学领域的应用》就是他们学习和研究的重要成果。

目前，基础医学领域的系统评价/Meta分析方法学尚不够完善，仍然存在很大的探索空间。作为国内第一本全面介绍系统评价/Meta分析方法在基础医学领域应用与实践的著作，尽管作者已经付出了最大的努力，力图做到此前最好，但不足之处和欠完善的地方在所难免，希望读者在阅读时一定要以批判的眼光和辩证的态度，有选择地采纳和接受。我们也热切地欢迎各位同道及广大读者对书中的观点和内容提出宝贵的意见，并发送至mab@lzu.edu.cn，以便再版时及时修正和改进完善。

在本书编写过程中参考了大量的相关论著，在此谨向这些论著的作者表示衷心的感谢。此外，兰州大学硕士研究生张婷，参加兰州大学循证医学中心本科生创新能力培养项目的赵璐璐、唐晓宇、许家科、闫琼、侯皓中、边天月、王欢、贾瑜、吴凯南、朱敏、刘梦娜、廖旭亮、寇城坤、李涵、孙帝力、姜彦

彪等同学承担了部分研究资料的收集、整理和统计分析，以及大量的文字校对工作，对各位同学的辛勤付出表示诚挚的谢意。

本研究得到兰州大学社会科学处的大力支持，“兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金资助”[“循证社会科学研究中心”建设；“循证社会科学研究创新团队”建设（16LZUJBWTD013）]和甘肃省循证医学与临床转化重点实验室的支持帮助，在此表示衷心的感谢。

杨克虎

2018年1月

目 录

上篇 系统评价/Meta分析基础

第一章 系统评价/Meta分析简介	003
第一节 起源与概念	003
第二节 特点与分类	006
第三节 现状与挑战	008
第二章 系统评价/Meta分析制作流程	013
第一节 概述	013
第二节 系统评价/Meta分析制作步骤	013
第三节 系统评价/Meta分析报告规范	032
第三章 系统评价/Meta分析信息检索	037
第一节 证据检索概述	037
第二节 常用的证据资源	042
第三节 证据检索策略	083
第四节 证据检索步骤	087

第四章 Meta分析相关统计知识	093
第一节 概述	093
第二节 常用的Meta分析效应值及合并方法	094
第三节 异质性分析	100
第五章 Meta分析常用软件及数据处理	107
第一节 RevMan软件	107
第二节 Stata软件	118
第三节 R软件	132
第六章 系统评价/Meta分析在基础医学领域中的发展	167
第一节 基础研究简介	167
第二节 基础医学研究面临的挑战	171
第三节 基础医学领域开展系统评价/Meta分析的必要性	172
第四节 基础医学领域系统评价/Meta分析的研究现状	175

下篇 基础医学领域系统评价/Meta分析 方法与实践

第七章 动物实验系统评价/Meta分析	191
第一节 动物实验概述	191
第二节 动物实验设计方法及常见偏倚	194
第三节 动物实验系统评价/Meta分析的制作流程	195
第四节 动物实验系统评价/Meta分析报告规范	219
第五节 动物实验系统评价/Meta分析实例分析	221

第八章 细胞实验系统评价/Meta分析	230
第一节 细胞实验概述	230
第二节 细胞实验设计方法及常见偏倚	231
第三节 细胞实验系统评价/Meta分析制作流程	235
第四节 细胞实验系统评价/Meta分析的报告规范	247
第五节 细胞实验系统评价/Meta-分析实例分析	248
第九章 基因多态性与疾病关系的系统评价/Meta分析	261
第一节 基因多态性研究概述	261
第二节 基因多态性与疾病关系研究设计及常见偏倚	264
第三节 基因多态性与疾病关系的系统评价/Meta分析制作流程	268
第四节 基因多态与疾病关系的系统评价/Meta分析报告规范	281
第五节 基因多态性与疾病关系系统评价/Meta分析实例分析	286
第十章 功能蛋白表达的系统评价/Meta分析	291
第一节 功能蛋白表达类研究概述	291
第二节 功能蛋白表达类研究设计及常见偏倚	291
第三节 功能蛋白表达的系统评价/Meta分析制作步骤	293
第四节 功能蛋白表达的系统评价/Meta分析报告规范	301
第五节 功能蛋白发表的系统评价/Meta分析实例分析	303
第十一章 生物活性物质制备类系统评价/Meta分析	314
第一节 生物活性基础类研究概述	314
第二节 生物活性物质制备类研究设计及常见偏倚	316
第三节 生物活性物质制备类系统评价/Meta分析制作步骤	316
第四节 生物活性物质制备类系统评价/Meta分析实例分析	322
第十二章 GRADE在基础医学领域系统评价/Meta分析中的应用	327
第一节 GRADE的基本概念与原理	327

第二节	GRADE 在基础研究定性系统评价中的应用	334
第三节	GRADE 在动物实验系统评价中的应用	345
第四节	GRADE 在其他基础医学领域的应用案例	356
第五节	基础医学领域应用 GRADE 的局限性和挑战	368
附录	中英文名词对照 (按汉语拼音字顺排列)	373

上 篇

系统评价/Meta分析基础

第一章 系统评价/Meta分析简介

第一节 起源与概念

一、起源

(一) 从证据综合到系统评价

20世纪80年代,科学家们就注意到,在对原始研究进行综合分析时,由于缺乏规范的研究过程,在纳入研究、分析资料及得出结论方面主要靠研究者的主观臆断,而非客观、透明的方法,因而针对同一问题得出的结论大相径庭。因此,科学家开始意识到,正如原始研究需要严格的方法学指导,综述研究的质量也需要严格的方法学来保证。Light等人陆续出版《研究综述评价年鉴》和《总结:综述研究的科学》等系列书籍,全面、系统地介绍了传统综述研究的方法和原理,启发了医学研究人员对医学综述研究质量的关注。随后,Mulrow等人调查了1985—1986年间在《The Journal of the American Medical Association (JAMA)》《The New England Journal of Medicine (NEMJ)》《Annals of Internal Medicine》《Archives of Internal Medicine》这4种发行量超过50 000册的医学期刊上发表的50篇综述,发现普遍质量低下,基本没有使用科学的方法去甄别、评价和综合信息,故也无法充分为读者提供有价值的信息。因此,提出应该从以下7个方面提高传统综述研究过程的科学性和规范性:(1)医学综述应该致力于解决一个具体明确的问题;(2)检索应有效率;(3)应该制定详细的纳入、排除标准;(4)评价方法和过程应标准化;(5)结果的整合应客观、全面;(6)只有经过系统、全面地收集、评价和整合信息,最后的结论才可信;(7)评价者应指出当前综述的局限性并提出以后的改进建议。这一发现立刻引起医学界的关注,并为系统评价方法的提出和发展奠定了方法学基础。1988

年，Oxman 和 Guyatt 等学者开始发表系列文章指导读者如何阅读、评价医学综述质量。北美医学研究者们的这些动向正在呼唤一种全新的研究综合方法的出现。

与此同时，欧洲一些临床医生也在不断关注和探索如何更科学、系统地整理和收集研究证据的方法。1972年，英国临床医生和流行病学专家 Archie Cochrane 的《效果与效率：卫生服务中的随想》一书也明确提出：由于资源终将有限，因此应该使用已被证明有明显效果的卫生保健措施，而随机对照试验是检验干预效果最好的方法。1979年，他进一步提出应该将医学领域里所有相关的随机对照试验收集起来综合分析，并随着新的临床试验的出现不断更新，以便得出更为可靠的结论。英国产科医生 Iain Chalmers 深受 Archie Cochrane 的影响，并将其设想付诸实践。1989年他与同行出版的《妊娠和分娩领域的有效治疗》中对短疗程、低价格类固醇药物治疗有早产倾向孕妇的随机对照试验进行总结归纳，结果有力地证明了这种药物可大大降低婴儿死于早产并发症的风险。该结果在欧洲的推广减少了欧洲新生儿死亡率的30%~50%，现代意义上的系统评价雏形在这本著作中已经形成。

（二）从 Meta 分析到系统评价

19世纪上半叶，为减少随机误差的影响，德国数学家 Karl Gauss 和法国数学家 Pierre-Simon Laplace 发明了一系列合并效应量的统计方法，形成了 Meta 分析的雏形。Meta 分析从理论走向实践最早是在天文观测中，当时的天文学家发现，在多个场合测量恒星的位置往往导致稍有不同的估计，需要一定的方法来合并估计，从收集的结果中得到一个平均值。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”，详细阐述了这种定量合成过程所采用的方法，即 Meta 分析。1904年，Karl Pearson 发表在《英国医学杂志》上的一篇文章被认为是 Meta 分析早期在医学中的应用。时任伦敦大学学院生物测定学实验室主任的 Karl Pearson 应政府的要求，评价一种伤寒疫苗有效性的证据。他收集了在英国不同地区服役士兵中进行的11个相关研究的免疫力和病死率数据，计算其中每一个的相关系数，并将这些相关系数合为两组，得出平均相关系数，使得结果更加客观、全面。20世纪30年代，英国农业统计学家 Ronald Fisher 提出了合并 P 值的概念，在其领域发展并运用了类似于 Meta 分析的方法。1976年，心理学家 Gene Glass 正式提出 Meta 分析的概念，这种概念迅速在卫生保健领域得以传播和应用。此后，医学研究者将这种统计方法迅速应用到临床试验及卫生领域，并在应用的过程中考虑进一步减小系统误差——即向真正意义上的系统评价靠拢。

20世纪90年代,为降低偏倚而提出的科学综述的方法与为减小机遇而逐渐成熟的Meta分析的方法在医学领域最终结合到了一起,催生出了一种全新的证据综合方法。1993年7月,《英国医学杂志》与英国Cochrane中心的方法学家和编辑们在伦敦召开会议,将这种方法命名为“系统评价(Systematic Reviews)”,并大力推广和使用这一新术语,由此揭开了推动了证据综合研究的新篇章。

二、定义

虽然医学“系统评价”这一术语早在1936年就被使用,但并非表达其现在的真正含义。自20世纪90年代以来,随着系统评价和Meta分析逐渐被认可和应用,已有多个组织或个人对其进行了定义,其中《流行病学词典》(第5版)中对“系统评价”和“Meta分析”做出了详细的定义(表1-1):

表1-1 系统评价和Meta分析的定义

	英文	中文
系统评价 Systematic reviews	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.	运用减少偏倚的策略,严格评价和综合针对某一具体问题的所有相关研究。Meta分析可能但不一定是这个过程的一部分。
Meta分析 Meta analysis	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.	Meta分析是一种对独立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查,如果结果具有足够的相似性而能用这种方法,便可对结果进行定量合成。

系统评价制作过程严谨、科学,具有良好的重复性,可为某一领域和/或专业提供大量新信息和新知识,在循证医学证据分级体系中被认为是临床研究证据中最高级别的证据。但由于该研究是基于原始研究文献的二次综合分析和评价,其质量会受到诸多因素的影响,如原始研究的质量、系统评价方法及评价者本人专业知识、认识水平和观点等。因此,在阅读系统评价的观点和结论的时候,仍需严格评估其内在真实性和科学性,谨慎对待。

第二节 特点与分类

一、特点

(一) 与传统综述的区别

传统文献综述 (Traditional Review) 又称为叙述性文献综述 (Narrative Review), 是一种定性叙述性的研究方法, 是研究者为了了解某一领域学科发展现状, 通过阅读、复习该领域某一段时期的研究文献, 提取并分析研究文献中的结论, 评价研究成果的价值和意义, 发现存在的问题, 对将来的研究方向提出建议, 使读者能在短时间内了解这一领域的研究历史、当前进展和发展趋势。传统综述的写作没有固定的格式和规程, 也没有对纳入研究的质量进行评价的统一标准, 其质量受作者专业水平、资料和数据采集及纳入文献的广度和正确性以及纳入研究的质量影响很大, 而且不能定量获得干预措施的总效应量, 不同作者对同一领域的研究结果可能得出不同的结论。故在接受和应用这类证据时, 宜持谨慎态度。

系统评价和传统文献综述均是对临床研究文献的二次分析和总结, 均受纳入原始临床研究质量的制约, 易受系统偏倚、随机误差的影响。确定一篇综述为叙述性文献综述, 还是系统评价, 主要看其是否采用科学方法减少偏倚或混杂因素的影响。传统文献综述常涉及某一问题的多个方面 (如糖尿病的病理、病理生理、流行病学、诊断及预防、治疗、康复措施), 也可仅涉及某一方面的问题 (如诊断、治疗等), 有助于广泛了解某一疾病的全貌。系统评价和/或 Meta分析均为集中研究某一具体临床问题的某一方面, 如糖尿病的预后, 具有一定的深度, 有助于深入了解某一具体疾病的诊疗 (表1-2)。

(二) 与其他证据资源的关系

系统评价并非横空出世, 而是证据综合研究和 Meta分析发展的必然结果。自1993年正式提出“系统评价”这一术语, 其理念和方法已越来越广泛得到政策制定者、研究人员、卫生保健人员和患者认可与使用, 并一度被作为循证医学证据分级中的最高级别证据。但随着其他循证资源的出现, 越来越多的用户需要更加可信、方便、快捷的决策证据, 系统评价由于其涉及问题有限、制作周期长、内容复杂冗长, 如不及时更新便很快过期等局限性, 并非作为一线用