

Pooled Analysis——流行病学研究中的一个新方法

陈建国

Meta-analysis (MA) 的方法及其应用已见于国内的专业文献。MA对相互独立而又具有相同研究目的的多个研究结果进行综合评价,作出定性而又定量的统计分析。通过这种对“结果分析”的分析,从而往往使文献中一些似是而非的结论观点归于“统一”。MA相对容易、经济,因为它只需要已发表的研究结果。但MA对于所报道的结局与暴露的分析有局限性;还有,MA不考虑基于这种分析的统计假设与推论而受到质疑。1993年初在法国里昂国际癌症研究中心(IARC)举办的营养与癌症流行病学进修课程中,笔者有机会听取了加拿大Calgary大学Friedenreich博士所作的称之为Pooled Analysis的流行病学研究方法讲座(该内容新近已在《Epidemiology》杂志上发表[1])。该法可克服MA的一些缺点,其应用在国外也仅见于近年的文献,国内尚无报道。现结合文献,将该法作一介绍。

什么是Pooled Analysis?

Pooled一词的英文原形为Pool,根据《Longman Dictionary of Contemporary English》的英文解释,意为Combine(联合)、Share(共享),Pooled Analysis尚未见中文译名,试将其译为“合并分析”或“共享分析”等,不过似仍不知所云。为避免引起异议,直接称为Pooled Analysis可能更为恰当。Pooled Analysis(PA)与MA都属于综合分析(Combined Analysis)的方法,但MA是发表结果的综合,而PA是原始资料的合并[1,2]及再分析[3]的过程。在癌症流行病学研究中,某些危险因素暴露率很低,而研究的规模要求较大,一个地区或国家的资料也往往不足以说明问题。在这种情况下,收集不同地区(国家)、不同作者基于同一研究目的的各项研究的原始资料(不论发表与否)合并起来作综合分析,就是十分合适和必要的。PA对已确定的及可疑的危险因素间的混杂及交互作用也可较易地作出检

验,与MA相比,可获得有关特殊的暴露与疾病关系的更为有效和正确的结论。PA可检验在不同人群采用不同的研究方法所作出的研究结论的一致性[3,4];而且PA可揭示单一研究中先前不曾发现的误差或不一致性,以及过去不清楚的或仅仅是假设的联系或剂量-反应效应[4]。

如何作Pooled Analysis?

Friedenreich博士归纳了PA的八个步骤[1]:
 ①文献准备:查寻所有与主题有关的研究报告。②制订纳入标准(inclusion criteria)即可综合性标准(combinability criteria),包括研究样本、研究设计类型及所用的资料收集方法的特征。③资料准备:从原研究者处获得原始资料以便进行合并;原研究者可以组成一个协作组以建立研究假设、设计分析策略、阐明资料的收集方法、定义变量以及解释合并的结果。④估计各项研究的作用,Logistic回归可用来估计所研究的暴露-疾病联系的各项研究的危险性。⑤检验各项研究作用是否齐性(homogeneity)以及如何合并。⑥采用合适的统计模型估计各研究的综合作用:若各项研究间的作用为一致的,则可用确定作用模型(fixed effects model);若不一致,可采用随机作用模型(random effects model)或混合作用模型(mixed effects model)。⑦解释各项研究的非齐性(如存在的话),以区分这种差别是源于真实的危险性,还是源于研究设计、资料收集方法及研究质量的差异。⑧进行敏感性分析:评价综合估计的假设是否可靠,即评价综合估计值的有效性和精确性。

Pooled Analysis中的质量评价

附表列出了流行病学研究常见的以及适用于病例

**附表 流行病学研究中设计和实施的定性
评价考虑的因素**

A. 所有流行病学研究考虑的因素

1. 研究设计的类型 (病例对照, 队列, 其它)
2. 研究样本的代表性
3. 潜在的混杂及已知的疾病危险因素资料的可获得性
4. 可能的偏倚来源信息的可获得性
5. 结局的一致性
6. 测量仪器的类型
7. 研究之前检验测定仪器的有效性
8. 研究之前检验测定仪器的可靠性
9. 问询表的自我填写或调查员填写
10. 所采用的暴露定量方法的类型

B. 病例-对照研究考虑的因素

I. 对于病例和对照, 应评价下列的可比性:

1. 排除标准
2. 既往暴露的回顾
3. 资料收集的背景
4. 资料收集的时期
5. 病例和对照为同一调查员

II. 仅适用于医院病例和对照:

6. 治疗安排类型
7. 诊断检查
8. 医疗监控

III. 应考虑的其他因素:

9. 匹配类型
10. 应答类型 (即本人回答还是由他人代答)
11. 调查员的盲法安排
12. 用于调查员技术的训练和质控方法
13. 病例诊断到资料收集的时间长度
14. 病例疾病诊断前后收集的资料
15. 明显地先于病例发病的暴露时间的资料
16. 病例来源
17. 对照来源

C. 队列研究考虑的因素

1. 暴露确定的一年内诊断病例的排除
2. 有关对象失访的信息

录自: Friedenreich CM. *Epidemiology*, 1993,
4: 300.

对照研究与队列研究的设计与资料收集参数^[1], 选作质量评价的参数应当是那些在各研究中可能不同及可能影响危险性估计的因素。

质量评价应贯穿于PA的全过程中。首先, 在制订纳入标准时就要决定哪些研究应当包括在PA中, 以避

免选择性偏倚, 符合所给出的标准及/或预定的质量水平的研究才能纳入到PA之中。第二, 在估计各项研究的综合作用时, 可用质量评分作为PA的一个权重 (这些评分并非是精确的、直接的测定, 由此给出的权重并不适用于去除非齐性)。若研究结果由质量评分给出权重, 则估计研究质量的偏倚可能影响PA的结果^[5]。第三, 在检查非齐性的来源时, 质量分可为每项研究划定出作用的大小。第四, 也可用回归模型来检查所估计的综合作用是否与质量分有关。采用质量分作为回归模型的协变量以解释研究作用的非齐性, 而不是作为PA的权重, 是一种可取的方法, 因为它减少了质量评分偏倚 (quality scoring bias) 的影响。

Pooled Analysis的其它问题

在临床试验及小范围的流行病学研究中, MA已得到广泛的应用^[6~8]。而PA中所采用的“原始资料的合并”是一个崭新的流行病学技术, 因此只见于新近的国外文献报道应用^[3,4,9~12]; 有的直接将Pooled analysis冠于标题之中^[9,10], 有的统称为Combined Analysis^[11,12], 也有的称Collaborative re-analysis^[3]或Collaborative analysis^[4]。PA在癌症流行病学研究中应用较多, IARC较早地采用这种方法进行了大规模的队列和病例-对照研究, 如欧洲癌症与营养的前瞻研究计划 (EPIC)^[13]及环境因素与人类癌症的监控计划 (SEARCH)^[14]。当然, 这些研究在流行病学研究设计阶段就已作出资料合并的计划, 在世界有关地区 (如欧洲) 形成一个病例、对照资料收集网 (因此也称之为multi-centre case-control studies^[14]), 这使得PA变得较为容易, 因为被综合的研究将具有相同的设计和标准的方法。

PA也有局限性, 也易出现偏倚。首先, PA的实际操作有困难; 在文献准备阶段, 对所选定的主题研究内容要了解其研究现状, 做到不遗漏重要的研究文献可能是一项费时的工作。在这一步中易产生“纳入标准偏倚” (inclusion criteria bias)^[5]。其次, 有些研究者不愿提供原始资料, 而使PA合并结果的通用性和有效性受到影响^[2]; PA的研究者自由地决定哪些研究应当纳入或排除, 会出现“选择性偏倚” (selection bias)^[5]。还有, PA甚至要求得到已经进行但尚未发表的资料。当不显示作用的研究不能为出版物所接受时, 会出现发表偏倚 (publication bias)^[5]; 当作者不能发表显示无作用 (null res-

ults) 的论文, 只能束之高阁时会发生所谓的资料抽屉现象 (file drawer phenomenon) [1]。若这种情况确实存在, PA将趋于对“作用”作出过高的估计 (MA也有类似问题) [15]。

不过, PA作为流行病学研究中的新方法, 在癌症流行病学研究中已应用得相当成功[4,12], 有关这方面的应用实例将另文讨论。PA可使多项研究文献的原作者有机会“一起”讨论病因机理、形成新的假说, 规划今后的协作项目。随着PA的推广应用, 研究者对资料共享的兴趣 (the interest in sharing data) 将得到提高, 正在完善中的PA的方法学也将得到进一步评价与发展。

参 考 文 献

- 1 Friedenreich CM. Methods for pooled analysis of epidemiologic studies. *Epidemiol*, 1993, 4 : 295.
- 2 Checkoway H. Data pooling in occupational studies. *J Occ Med*, 1991, 33 : 1257.
- 3 Clayton D. The EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies of Alzheimer's disease: some methodological considerations. *Int J Epidemiol*, 1991, 20 : S62.
- 4 Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. *Am J Epidemiol*, 1992, 136 : 1175.
- 5 Felson DF. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol*, 1992, 45 : 885.
- 6 Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*, 1990, 132 : 612.
- 7 Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control*, 1991, 2 : 253.
- 8 Liu ZY. Smoking and lung cancer in China: combined analysis of eight case-control studies. *Int J Epidemiol*, 1992, 21 : 197.
- 9 Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*, 1991, 49 : 50.
- 10 Longnecker MP, Martin-Moreno JM, Knekt P, et al. Serum alpha-tocopherol concentration in relation to subsequent colorectal cancer: pooled data from five cohorts. *JNCI*, 1992, 84 : 430.
- 11 How GR, Rohan T, Decarli A, et al. The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies. *Int J Cancer*, 1991, 47 : 707.
- 12 How GR, Benito E, Castelletto R, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *JNCI*, 1992, 84 : 1887.
- 13 WHO-IARC. Biennial Report, 1988-1989. Lyon: IARC 1989: xiv-xv.
- 14 WHO-IARC. Biennial Report, 1990-1991. Lyon: IARC 1991: xiii-xiv.
- 15 Fleiss JL, Gross AJ. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. *J Clin Epidemiol*, 1991, 44 : 127.

(收稿: 1993-12-08 修回: 1994-03-29)