

# Meta-analysis及其在流行病学中的应用

吕嘉春\* 施侣元

**摘要** Meta-analysis是对先前研究资料进行合并分析的一种新的研究方法,其原理简单、系统,结果全面、量化,可靠性好,为流行病学研究提供了一种强有力的统计分析手段。本文介绍了这种方法的基本原理,讨论了它在流行病学应用中的一些问题,试用于极低频电磁场与儿童白血病关系的研究,结果表明儿童白血病的发生与极低频电磁场暴露有关。

**关键词** Meta-analysis 电磁场 白血病

Meta-analysis是现代科学研究中一种新的研究手段和方法,系用统计合并的方法对先前研究结果进行综合评价,以先前研究结果作为观察单位,对文献资料进行再分析。由Becher<sup>[1]</sup>在1955年最先提出, Glass<sup>[2]</sup>1977年首次命名。Meta-analysis最早用于心理学、教育学领域,70年代开始出现于医学健康领域,80年代盛行起来,广泛应用于医学各个领域,其方法学逐渐系统、完善,由开始时仅用于随机对照试验研究,发展到目前可用于任何实验研究和非实验研究(即观察性研究),由定性研究发展到定量研究。

在医学领域,Meta-analysis主要用于解决以下重大社会卫生问题:如,病因学研究中因果联系的强度和特异性;各种干预措施效果的强度、特异性及成本效益问题;卫生策略的效果评价等。应用Meta-analysis对某一课题先前所有的研究结果进行综合评价,有利于了解该课题的研究进展与动态,为进一步研究指明了方向。

通过Meta-analysis能达到以下的目的:  
①提高统计检验效能;②评价结果一致性,解决单个研究间的矛盾;③改进对作用效应的估计;④解决以往单个研究未明确的新问题。

一般来说,单个研究,即使是定群研究和实验流行病学研究,除非所研究的作用很强,样本很大,否则,都还是存在缺乏足够的统计

效能、随机误差较大等问题,而且其结论总是受到地区、人群、时间等因素的限制。Meta-analysis对全部研究结果的主要方面进行综合,能克服这些缺陷,使结论更适合于人群总体。

本文以极低频电磁场〔Extreme low-frequency electromagnetic field, ELF〕与儿童白血病关系的九次病例-对照研究为例,介绍Meta-analysis的原理<sup>[3,4]</sup>。

## Meta-analysis基本过程

### 一、确定研究目的,收集有关研究资料:

本例研究目的是为了探讨ELF与儿童白血病的关系,确定目的后,第一步就是收集与此有关的所有研究的文献资料,通过计算机检索、手工检索等途径,尽可能全面收集资料,减少选择偏倚。本文共检索出文献八篇,加上作者在武汉完成的儿童白血病1:1配对病例-对照研究,共九篇文献<sup>[8~15]</sup>。

二、资料质量评价与选择:根据具体的研究目的和专业等知识等制定统一的评判标准,对所收集的全部文献进行质量评价,剔除不满足标准者,以保证Meta-analysis的有效性。本文以Wertheimer对划分ELF的高、低暴露水平所作的规定为标准<sup>[8]</sup>,收集、整理文献资

本文作者单位:同济医科大学流行病学教研室 430030

\* 现在广州医学院工作 510182



料。

三、研究效应的测量指标：研究效应的测量指标可以是率差、OR、RR、t值、r值、

P值、 $\chi^2$ 等。当各文献间效应的测量指标不一致时，需转化为统一指标以便进行合并分析。本文以OR为测量指标，各研究结果见表1。

表1 极低频电磁场与儿童白血病关系的九次病例对照研究资料

研究者	地点	病例组		对照组		OR	95% C.L	P	Z
		HCC	LCC	HCC	LCC				
I Wertheimer[8]	USA	63	92	29	126	2.9753	1.72~5.15	0.0050	2.58
II Fulton[9]	USA	103	95	113	112	1.0842	0.72~1.60	0.7120	0.56
III Tomenius[10]	Sweden	25	218	17	195	1.3154	0.66~2.63	0.4042	0.24
IV Myers[11]	U.K	18	162	25	252	1.1200	0.56~2.21	0.7273	0.60
V Savitz[12]	USA	27	70	52	207	1.5354	0.87~2.72	0.1168	1.19
VI Coleman[13]	U.K	14	70	15	126	1.6800	0.72~3.94	0.1918	0.87
VII Fajardo[14]	Mexico	29	52	16	61	2.1262	0.98~4.62	0.0365	1.79
VIII London[15]	USA	122	89	92	113	1.6837	1.12~2.53	0.0083	2.40
IX 吕嘉春	中国武汉	49	55	30	74	2.1976	1.19~4.06	0.0066	2.48

注：HCC：ELF高暴露组人数；LCC：ELF低暴露组人数

四、一致性检验：评价一致性是结果合并的基础。各研究结果间首先必须具有一致性，其合并的结果才能认为是真实的，否则，是不能接受的。

五、合并分析：在一致性基础上，主要从定性、定量两个方面进行合并分析。结果合并的方法很多，对于简单资料的合并分析比较简便，而对于常见流行病学研究资料的合并分析就相对较复杂，目前得到公认、有代表性的方法有两种。

1. 固定效应模型 (Fixed Effect Model, FEM)<sup>[5]</sup>，即Peto氏修改的 Mantel-Haenszel法。此模型假定各研究对真实作用的估计是相同的，不考虑各研究间的变异，结果合并以各研究内方差的倒数为权重。

$$\chi^2_{M-H} = \frac{[\sum(O_i - E_i)]^2}{\sum V_i}, (Df=1),$$

$$V_i = E_i \cdot \frac{N_i - n_i}{N_i} \cdot \frac{N_i - d_i}{N_i - 1}$$

其中 $O_i$ 、 $E_i$ 是病例组阳性暴露的实际值与理论值， $n_i$ 是其样本量， $d_i$ 是病例组与对照组阳性暴露实际值之和， $V_i$ 是 $(O_i - E_i)$ 的方

差， $N_i$ 是两样本合计。

本文以OR为测量指标，合并后总体OR =  $\exp\{\frac{\sum(O_i - E_i)}{\sum V_i}\}$ ，OR 95%可信限为  $\exp\{\frac{[\sum(O_i - E_i) \pm 1.96\sqrt{\sum V_i}]}{\sum V_i}\}$ ，SE =  $(\sum V_i)^{-1/2}$ 。一致性检验，K为拟合并的研究资料个数。

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{V_i} - \frac{[\sum(O_i - E_i)]^2}{\sum V_i}$$

$$Df = K - 1$$

以第I研究为例，进行计算：见表2。

表2 第I研究的结果分析表

	高暴露(HCC)	低暴露(LCC)	合计
病例组	63	92	155
对照组	29	126	155
合计	92	218	310

$$O_i = 63 \quad E_i = 46$$

$$V_i = 46 \cdot \left[ \frac{(310 - 155)}{310} \right] \cdot \left[ \frac{(310 - 92)}{(310 - 1)} \right] = 16.2265$$

同理，各研究的计算结果见表3。

九次研究结果合并，总OR =  $\exp(60.2955/126.0549) = 1.6134$ ，



表3 极低频电磁场与儿童白血病关系的九次病例对照研究结果合并分析

	FEM					REM				
	O	E	O-E	V	(O-E) <sup>2</sup> /V	OR	y	V(y)	W	W*
I	63	46	17	16.2265	17.8104	2.9753	1.0903	0.0692	14.4509	8.6118
II	103	100.8723	2.1277	26.3827	0.1716	1.0842	0.0808	0.0380	26.3158	11.7758
III	25	22.4308	2.5692	9.5074	0.6943	1.3154	0.2741	0.1085	9.2166	6.4342
IV	18	16	1.0635	9.3201	0.1214	1.1200	0.1133	0.1057	9.4607	6.5522
V	27	21.5253	5.4747	12.2194	2.4528	1.5354	0.4288	0.0754	13.2626	8.1753
VI	14	10.8267	3.1733	5.9633	1.6962	1.6800	0.5188	0.1603	6.2383	4.8258
VII	29	23.0693	5.9304	8.0919	4.2463	2.1262	0.7543	0.1326	7.5415	5.5704
VIII	122	108.5433	13.4567	26.0356	6.9552	1.6837	0.5210	0.0392	25.5416	11.6182
IX	49	39.5	9.5	12.308	7.3326	2.1976	0.7874	0.0854	11.7046	7.5554
合计				60.2955	126.0549	41.5808			123.7326	71.1191

OR 95% C.L = exp [ ( 60.2955 ± 1.96 · √126.0549 ) / 126.0549 ] 即 1.3549 ~ 1.9211

$$X^2_{M-H} = 60.2955^2 / 126.0549 = 28.8410$$

$$Df = 1 \quad P < 0.001$$

一致性检验  $\chi^2 = 41.5808 - 28.8410 = 12.7398$ ,  $Df = 9 - 1 = 8$ ,  $0.20 > P > 0.10$  有显著一致性。

2. 随机效应模型 (Random Effect Model, REM)<sup>[6]</sup>, 由Dersimonian 和 Laird 在1986年提出, 此模型假定各研究提供不同的真实作用的估计, 考虑各研究间的变异, 以研究内和研究间方差和的倒数为权重进行结果合并。

$y_i = \ln(OR)$  其标准差

$$SE_{(y_i)} = \left( \frac{1}{n_{i1} \cdot P_{i1} \cdot (1 - P_{i1})} + \frac{1}{n_{i2} \cdot P_{i2} \cdot (1 - P_{i2})} \right)^{1/2}$$

方差  $V_{(y_i)} = [SE_{(y_i)}]^2$

$$W_i = 1 / V_{(y_i)} = 1 / [SE_{(y_i)}]^2$$

$P_{i1}$ 、 $n_{i1}$  为病例组阳性暴露率和样本量,  $P_{i2}$ 、 $n_{i2}$  为对照组阳性暴露率和样本量,  $W_i$  为方差的倒数。结果合并后, 总体  $OR = \exp(Y)$   $Y = \sum(W_i \cdot y_i) / \sum W_i$ ,  $SE = (\sum W_i)^{-1/2}$ ; 总OR 95% 可信限为  $\exp(Y \pm 1.96 / \sqrt{\sum W_i})$ , 一致性检验  $Q = \sum [W_i \cdot (y_i -$

$Y)^2]$ , 当样本量较大时,  $Q$  近似服从  $Df = K - 1$  的  $\chi^2$  分布。如果  $Q \leq K - 1$ , 随机效应模型与固定效应模型计算结果相近, 不须校正, 如果  $Q > K - 1$ , 两模型计算结果不同, 则必须校正。

$$D = \frac{[Q - (K - 1)] \cdot \sum W_i}{(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2}$$

$$W_i^* = (D + 1 / W_i)^{-1}, Y^* = \sum(W_i^* \cdot y_i) / \sum W_i^*$$

合并后总  $OR^* = \exp(Y^*)$ , 95% 可信限  $\exp(Y^* \pm 1.96 / \sqrt{\sum W_i^*})$

以第I研究为例, 计算如下:

$$y_i = \ln(OR) = \ln 2.9753 = 1.0903, \text{ 方差}$$

$$V_{(y_i)} = [SE_{(y_i)}]^2 = \frac{1}{155 \cdot 63 / 155 \cdot (1 - 63 / 155)} + \frac{1}{155 \cdot 29 / 155 \cdot (1 - 29 / 155)} = 0.0692$$

$$W_i = 1 / 0.0692 = 14.4509$$

依此, 各研究计算结果见表3。九个研究结果合并,  $Y = 0.47373$ , 一致性检验  $Q = 12.9948$ ,  $Df = 9 - 1 = 8$ ,  $0.20 > P > 0.05$ , 有显著一致性。  $Q > K - 1$ , 必须校正。

$$D = [Q - (K - 1)] \cdot \sum W_i / [(\sum W_i)^2 - \sum W_i^2] = 0.04692, \text{ 校正结果见表2。}$$



$Y^*=0.4930$ , 总 $OR^*=\exp(Y^*)=1.6372$ , 95%可信限  $\exp(0.4930 \pm 1.96/\sqrt{71.1191})$  即  $1.2977 \sim 2.0656$ 。

一致性检验无显著异质性时, 上述二模型计算结果相近, 结论相同, 反之, 以随机效应模型下结论较为可靠。本例各研究一致性好, 两种模型结果非常接近, 以REM的结果下总结论: ELF高暴露水平人群发生儿童白血病的相对危险度是低暴露水平人群的1.6372倍, 95%可信限为1.2977~2.0656, 儿童白血病的发生与ELF暴露有关 ( $\chi^2_{M-H}=28.8410$ ,  $Df=1$ ,  $P<0.001$ )。

### 讨论与分析

一、Meta-analysis在流行病学研究应用中的资料类型: Meta-analysis可应用于所有的流行病学研究, 既可用于单一类型研究资料的合并分析, 也可用于多种类型资料的合并分析。可以把所有病例-对照研究的资料进行定量合并、综合分析, 也可将病例-对照研究和定群研究资料统一起来进行合并分析, 例如, Fleiss把八个病例-对照研究与一个定群研究资料进行合并分析以探讨被动吸烟与肺癌的关系<sup>[3]</sup>, 这样研究的深度与广度都有很大的改进。

二、异质性资料的处理: 当一致性检验存在显著异质性时, 进行合并分析必须慎重。

1. 进行分离、组合分析, 找出存在异质性的地方, 进一步核实该资料的可靠性与处理方式等, 不能简单地剔除。

2. 当存在显著异质性时, 如果仍要进行合并分析, 作者必须说明进行结果合并的理由, 或者配合其它分析加以旁证。

三、偏倚的控制: Meta-analysis本身属于观察性研究, 在设计、资料收集、统计分析过程中必然存在着偏倚, 资料质量评判与取舍时也会产生偏倚, 其中最突出的是发表偏倚。要控制偏倚, 唯一的办法是尽可能收集全部研究资料, 由多人进行盲法评判, 决定资料的取舍, 然后对所有合格资料进行合并分析。

四、敏感性分析: 常见的是把发表的文献与未发表的文献进行比较, 观察加入未发表文献后对原合并结果的影响大小。也可对同一组研究资料用不同统计方法按不同方式进行处理分析, 将Meta-analysis的结论与此结果进行比较, 以保证Meta-analysis的质量和结论的可靠性。例如, 对本例资料按照文献<sup>[7]</sup>计算合并相对危险度的方法进行分析, 九次病例-对照研究合并相对危险度RR为1.6060, 95%可信限为1.3467~1.9157。Meta-analysis的结论与此相一致, 说明其方法是成立的、结论是可靠的。

五、失效安全数 (Fail-Safe Number, Nfs)<sup>[16]</sup>: 其含义是Meta-analysis有显著意义的结论, 要多少个阴性结果才能使之逆转, 分别按 $P=0.05$ 和 $P=0.01$ 水平计算Nfs。各研究结果的P值查出相应Z值, 见表1。

$$Nfs_{0.05} = (\sum Z / 1.645)^2 - K$$
$$= (12.71 / 1.645)^2 - 9 = 50.70$$

$$Nfs_{0.01} = (\sum Z / 2.33)^2 - K$$
$$= (12.71 / 2.33)^2 - 9 = 20.76$$

按 $P=0.05$ 水平, 需要51个阴性结果 ( $Z \leq 0$  或  $OR \leq 1$ ),  $P=0.01$ 水平, 需要21个阴性结果才能推翻ELF与儿童白血病关系的结论。失效安全数越大, 结论的可靠性越好, 偏倚的影响越小。

单个研究的OR值及其95%可信限的范围比较分散, 如果仅以一个或几个研究的结果来下结论是难于反映事物本质的, 在考虑资料一致性的前提下, 应用Meta-analysis对全部资料进行统计合并, 总OR的范围得到收敛, 研究效应能全面、量化地显示, 结论更全面、可靠, 也更适合于人群总体。

Meta-analysis原理简单, 计算简便, 结果全面、量化, 可靠性好, 为流行病学研究提供了一种新的分析方法和手段, 在流行病学研究中将会得到广泛应用和发展。

(本文承何尚浦教授审阅, 美国Washington大学朱康民博士帮助查阅部分文献, 谨致谢意)



**Meta-analysis and Its application in Epidemiology** Lu Jiachun, Shi Luyuan, Tongji Medical University, Wuhan, 430030

Meta-analysis provides a powerful statistical tool for epidemiological study. The basic principle of meta-analysis is introduced in this paper, and some problems about its application in epidemiology are discussed. This method was used by the authors to study the relationship between exposure to extreme low frequency electromagnetic fields (ELF) and childhood leukemia, and the result showed that there is a significant association between them.

**Key words** Meta-analysis Electromagnetic Leukemia

**参 考 文 献**

- 1 Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA*, 1955, 159: 1602.
- 2 Glass G. Primary, secondary, and Meta-analysis of research. *Educ Res*, 1976, 5: 3.
- 3 Fleis JL. 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 (2): 127.
- 4 赵宁, 俞顺章. Meta-analysis概述. *肿瘤*, 1992, 12 (6): 286.
- 5 Peto R, Discussion of DeMets DL. Methods for combining randomized clinical trials: Strength and limitations. *Stat Med*, 1987, 6: 349.
- 6 Desimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Contr Clin Trials*, 1986, 7: 177.
- 7 上海第一医学院, 武汉医学院主编. 流行病学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1981. 143~144.
- 8 Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol*, 1979, 109: 273.
- 9 Fulton JP, et al. Electrical wiring configurations and childhood Leukemia in Rhode Island. *Am J Epidemiol*, 1980, 111: 292.
- 10 Tomenius L. 50 Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumours in Stockholm country. *Bioelectromagnetics*, 1986, 7: 191.
- 11 Myers A, et al. Overhead power lines and childhood cancer. *IEE conference Publ*. 1985; 257: 118.
- 12 Savitz DA, et al. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60 Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol*, 1988, 128: 21.
- 13 Coleman MP, et al. Leukemia and residence near electricity transmission equipment: A case-control study. *Br J Cancer*, 1989, 60: 793.
- 14 Fajardo GA, et al. Residence close to high-tension electric power lines and its association with leukemia in children. *Bol-Med-Hosp-Infant-Mex*, 1993, 50(1): 32.
- 15 London SL, et al. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol*, 1991, 134: 923.
- 16 洪明晃. Meta-analysis简介. *中国卫生统计*, 1992, 9(1): 57

(收稿: 1993-10-30 修回: 1994-02-16)