

## · 系列问答 ·

## 流行病学知识问答

A 部分 张经坤<sup>1</sup> B 部分 魏承毓<sup>2</sup> 组稿与总审 曾 光<sup>1</sup>

## A Meta-analysis( I )

A<sub>69</sub> 何谓 Meta-analysis?

答: Meta-analysis 是一种对具有相同研究目的的相互独立的多个研究结果进行系统的、综合分析的研究方法。这种方法于 1976 年由 Glass 命名, 在国外已得到较广泛的应用, 根据对 Medline 的检索, 涉及 Meta-analysis 的文献已超过 5 000 篇。在国内曾被译为分析的分析、元分析、衍生分析、派生分析及综合定量分析等不同的名称。但似应以其原名“Meta-分析”更合适。

人们在查阅文献时, 常会遇到在同类假设的众多研究中, 各研究结论不一致的情况, 如效应大小不同、甚至方向相反, 特别是在一些宏观研究中更为常见。而在社会学、医学等的宏观研究中, 由于受时间、地点、人群等因素的限制, 单个研究过程常不能对假设作出肯定的结论。这就需要对同类研究结果进行综合, 传统的方法是综述, 依据综述者的定性分析, 做出主观判断, 没有定量分析, 不具客观性, 各综述结论经常不一致。因此对于具有相同假设的众多研究, 要得到一个有代表性的综合性结论, 就需要一种更客观的方法, 通过对各独立研究进行系统的、综合的、定量的统计分析, 得出最终的结论, Meta-分析就是这样一种研究方法。

这种方法最早用于心理学、教育学等社会科学领域。被引入医学领域后, 逐渐在后来的研究过程中被接受与肯定, 近十年来在病因学研究、干预研究、临床流行病学、药物流行病学等研究中得到越来越多的应用。

A<sub>70</sub> Meta-分析的目的是什么?

答: Meta-分析总的目的是将某一类已经完成的研究结果以更为客观、真实、综合性的形式反映出来。其优点是改进和提高了由于各种原因所致的统

计效能不佳, 或单个研究容易出现的系统误差等。同时可以进一步确定某些研究结果不一致的原因, 得出较为可靠的结论或假说。也有利于了解该课题的研究进展与动态, 明确进一步研究的方向。

具体来说, 又可分为以下四点目的: (1) 提高统计效能, 加强主要结论和分析的说服力, 这一点对临床研究非常重要, 因为临床研究时, 随机对照样本往往较小。(2) 把阳性结果研究的有效范围进一步精确化。(3) 探索得出某些新的结论或单个研究未阐明的问题。(4) 评价结果的一致性, 试图解决或调和不同研究结论间的矛盾。

A<sub>71</sub> Meta-分析的原理是什么?

答: Meta-分析方法的实质是综合性统计分析, 研究者并不一定直接参与原始研究, 而是收集先前完成的某一类研究结果, 对这些独立研究结果进行系统的、定性及定量的综合统计分析。

不同的研究由于存在方法学、目标人群、研究地域、对某些概念的定义与理解不同等各方面的差异, 导致各研究的结果存在不同程度的异质性, 因而首先必须对这些研究进行定性评价, 舍弃互不相容或极端的部分, 对保留下的部分进行分层或加权, 对不同的层或研究进行效果的评估, 然后用适当的定量方法进行结果的综合与评价, 得出综合性的结论。

A<sub>72</sub> Meta-分析研究的基本步骤?

答: Meta-分析的研究过程一般有以下几个步骤:

1. 确定研究目的, 设计研究方案。Meta-分析是一种研究, 同样需要有明确的研究目的及完善的研究计划, 因此在拥有丰富信息量的基础上, 由专业研究人员提出需用 Meta-分析方法进一步肯定的问题是其第一步。

2. 确定可选文献的标准与范围。因相关文献可能很多, 需根据具体的研究目的和专业制定统一的质量标准, 以确定入选资料范围。

3. 全面收集有关文献资料。常用的途径有计算机检索如 Medline (除了手工光盘检索外, 现在

1 中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所  
北京 100050

2 北京医科大学流行病学教研室 100083

Internet 上有了免费 Medline 可查,如:美国国立医学图书馆的 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>、Healthgate 公司的 <http://www.healthgate.com>、Avicenna 公司的 <http://www.avicenna.com> 等均可利用)、美国国立医学图书馆在线检索、中文期刊光盘检索,手工检索如查阅检索工具书、文献追溯法等。尽可能收集全部符合条件的文献资料。

4. 研究资料的质量评价与筛选。对收集的资料需依据研究目的与专业知识作进一步的质量评价、筛选,剔出不合格资料。这是定性评价的过程。

5. 统计分析。对最后入选的资料进行分类、整理、统计分析等处理。这是定量综合的过程。

6. 总结出综合性研究结论,然后应用于实践作进一步检验。

#### A<sub>73</sub> Meta-分析的定性评价与定量分析过程?

答:定性 Meta-分析是一个定性评价过程,是对所收集的研究结果的重要性和相关性进行评价,以确定研究结果的趋势、同质性和分布状况,弥补单个研究中数据不完整的缺陷,增强信息的完整性;评价和解释研究中的异常现象等。经定性评价对收集到的研究结果进行筛选,筛选的标准需依据具体的研究目的和方法而制定,Lichtenstein MJ 曾对病例对照研究提出了 20 项定性标准,在实际应用中。我们可以借助这 20 项标准并结合研究目的与专业知识,将有助于避免或减少主要的偏倚。

定量统计分析过程是在定性评价的基础上进行的,包括如下几个步骤:①对多个独立研究的统计量进行一致性(或称同质性)检验。如果一致可以将多个统计量加权合并,如不一致,则需剔除某些特大特小或方向相反的统计量后,再选用适当的统计方法进行综合。②对具有一致性的研究结果一般多采用固定效应模型,统计时进行加权合并,综合估计出平均统计量。检验结果不一致,也可用随机效应模型进行校正。③对综合估计的统计量进行检验和统计判断。④计算某些统计指标及综合后的统计量的 95% 可信区间。根据综合统计量可以确定一个变量与另一个变量间的关系,并证实该关系强度的大小等。

#### B 霍乱流行病学

#### B<sub>65</sub> 应如何看待 O139 新型霍乱? 对其应采取哪些防治措施?

答:首先,起始于 1992 年 10 月在印度东南海岸马德拉斯市的 O139 新型霍乱,改变了人们原先认为只有产毒的 O1 群霍乱弧菌才能引起人类霍乱的传

统认识,从而揭开了霍乱流行史中一个新的篇章。由于患者症状重,病死率高,传播速度快而引起世人的普遍关注,甚至有些专家担心 O139 群霍乱弧菌也许有可能取代造成第七次世界霍乱大流行的埃尔托霍乱弧菌而引发一场以 O139 群霍乱弧菌为病原的第八次世界霍乱大流行,因此,提高警惕,加强监测是十分必要的。但从近几年国内外 O139 霍乱发病状况观察,即使 O139 霍乱发病较严重的国家和地区,也仍以埃尔托霍乱占绝对优势,并未出现 O139 霍乱大流行局面,而且发病与流行的主要是南亚及东南亚国家和地区,欧美两洲仅发生个别输入性病例。我国自 1993 年首次出现本病至 1996 年的 4 年内共发现 O139 霍乱 305 例,而同期报告的埃尔托霍乱却多达 61 703 例,因此,O139 新型霍乱的发病数仅相当于埃尔托霍乱发病数的 0.49%,尚难看出取代埃尔托霍乱之趋向。其次,O139 群霍乱弧菌在外环境中污染面广,比埃尔托型霍乱弧菌在水中的生存力更强。运用分子生物学手段对 O139 菌株进行研究的初步结果,证实该弧菌是产毒性霍乱弧菌(*Toxigenic Vibrio Cholerae*),具有产生霍乱毒素的能力。此菌能与 CT 基因探针和 Zot 基因探针杂交,同 O1 群霍乱弧菌流行株具有一致的毒素基因,产毒量与 O1 群霍乱弧菌相当。专家们认为,O139 这个新菌群具有 O1 群霍乱弧菌的许多特性,特别是与埃尔托生物型较古典生物型更为相似,因此推测,O139 菌株很可能是埃尔托型霍乱弧菌菌体抗原(O)基因突变的结果。至于 1992 年 10 月以前为什么从未发现以 O139 菌株为病原的霍乱流行? 是什么影响因素在起作用? 目前尚无答案,这也正是需要进一步深入研究的问题。第三,在防治策略和措施上,由于 O139 群霍乱弧菌具有 O1 群霍乱弧菌的许多特性及一致的毒素基因,因而其发病机理和所引起的临床表现很难与人类历史上前六次(1817~1923)流行的古典霍乱或当今(1961 年至今)流行的埃尔托霍乱相区别,甚至可以说在症状、体征、并发症、转归以及流行特征等诸多方面几乎没有本质差别,因此 WHO 已告诫并要求所有国家将 O139 群霍乱弧菌引起的腹泻按《国际卫生条例》中有关霍乱的规定进行报告和处理。结合我国的实际情况,首先要培训医务人员并在群众中开展相关知识的宣传教育,提高人们的卫生防病意识和自我保健能力。其次要加强疫情监测,对所发现的可疑菌株及时送有关实验室鉴定。鉴定以血清学性状为主,采用 O1 群霍乱多价血清和 O139 群诊断血清进行玻片凝集试验。这里需要注

意的是“O”血清群目前已扩大至 O155, 制备 O139 诊断血清时需先经 O22 和 O155 群菌株之吸收, 以除去其交叉反应之凝集素。对病人及带菌者按我国《传染病防治法》及《霍乱防治手册》中有关规定进行处理。对疫点和疫区仍应本着“早、小、严、实”的原则采取措施。抢救和治疗病人的原则和方法也与抢救 O1 群霍乱病人一样。

#### B<sub>66</sub> 影响我国近年霍乱流行的诸多因素中, 哪些因素尤为突出?

答: 主要有两大突出问题, 即流动人口的卫生管理与食源性感染日益增多。1994 年全国霍乱患者中流动人口约占 16.67%, 沿海地区比例更高。1995 年由于各地加大了对流动人口管理的力度, 促使其中的霍乱发病人数减少为 10.2%, 但问题并未从根本上解决。这些人生活不安定, 所从事的工作多为体力劳动, 强度较大, 加以饮食饮水卫生难以保障, 卫生防病措施不易到位, 自身卫生知识比较贫乏等不良条件, 使他们成为近年霍乱的高危人群。其次, 食源性感染比例日益增大, 主要是近年来一些经济发展较快的地区虽加大了改水力度, 但饮食卫生管理依然滞后, 缺乏有效的卫生宣传教育与监控对策。1994 年有明显不洁饮食史患者占 38.1%, 1995 年经食物传播者占 42.6%; 1995 年某沿海省 55.5% 的食源性感染者有食用海产品历史, 而且在海产品中检出与病人一致的小川 1b 埃尔托型霍乱弧菌。近年因婚丧酒宴或其他聚餐活动引起食物型霍乱暴发的事件也时有发生。因进食街头摊点所售生冷不洁饮食而发生霍乱的事例也时有所闻。可以认为, 流动人口与食源性感染两者是当前霍乱防治中比较突出而又薄弱的环节, 应予足够的重视。

#### B<sub>67</sub> 控制和最终消灭霍乱的前景如何?

答: 从理论上讲, 霍乱的流行过程三环节及影响因素是比较清楚的, 因此是完全可以预防的。一旦

发生病例或出现流行, 也完全有办法将其控制, 甚至有可能在一定条件下将其消除甚至消灭。所以, 任何消极悲观与无所作为的观点与情绪都是没有根据的、有害的。但此项任务又是极其复杂和艰巨的, 涉及面甚广, 绝非一朝一夕所能解决。以我国为例, 只有在各级政府的高度重视和有力领导下, 坚持预防为主, 依靠科技和教育, 动员全社会参与, 增加财政投入, 常备不懈, 反复斗争, 方可收到预期效果。当然, 从根本上说, 促进经济发展, 消除贫困, 彻底改善人民的生活和医疗保健条件, 建立健全监测系统, 随时掌握全球霍乱动态等, 更是带有根本性的措施。总之, 与霍乱的斗争, 绝非一个单纯的卫生问题, 而是一个严峻的社会问题, 是一件艰巨复杂的系统工程。必须强调政府领导, 社会参与, 有关部门各司其职, 协调运作, 全方位保证各项目标和措施的具体落实。尽管任重而道远, 但前景一定是光明的。若从全球角度分析, 不论是历史回顾或现况调查, 均可认为欧洲、北美及大洋洲即使继续有输入性病例发生, 也绝难形成大的流行或爆发。与此相反, 亚洲、非洲和拉丁美洲的问题却依然令人担忧, 其中以亚洲尤为严重。纵观世界霍乱自 1817 年至今的全部历史, 这里不仅是古典霍乱六次世界大流行(1817~1923)的发源地, 也是埃尔托霍乱第七次世界大流行的发源地, 甚至被推测有可能形成第八次世界霍乱大流行的 O139 新型霍乱也起源于亚洲而且迄今仍限于在亚洲 10 国或地区内流行。其次, 近 37 年来, 埃尔托霍乱在亚洲不少国家或地区又形成除苏拉威西岛之外的多处新的地方性疫源地, 留下了一大批隐患。预计今后若干年内, 即使其他洲已控制或消除了霍乱之流行, 亚洲作为三型霍乱疫源地的历史和现状将不会有质的改变(特别像印度、孟加拉国这样一些我们的近邻)。因此常备不懈, 扎扎实实地做好一切预防工作是绝对必要的。