

· 系列讲座 ·

流行病学与计算机应用

第一讲 如何用计算机进行 Meta 分析

俞顺章

【导读】 Meta 分析是流行病学常用的一种分析方法,也是发展循证医学的工具。进行 Meta 分析最简单、最直接的办法是运用计算机技术,在评估资料的基础上,可以直观地看到分析的结果和图示。本文介绍基本的统计方法和程序运用步骤。

【关键词】 Meta 分析; 计算机; 效应大小; 固定效应; 随机效应

Meta 分析是将许多研究数据进行综合、归纳、概括的一个重要的工具,特别是对鉴别、确证有效的预防和治疗方法,发展循证医学,设计出新的研究方案有重要价值。国内有学者将 Meta 分析译为“荟萃分析”,但 Meta 分析的本意是用一种统计学方法,将各种数据和研究成果更全面地综合或超常的概括,最后得到一个统一、有效的提升。通过 Meta 分析可以提高统计功效;正确评估各研究成果间的一致性;应用统计方法定量计算出综合效应的大小;验证假设和找出以往不足之处,并指出今后努力的方向。该方法处理的样本大小不受限制,得出的结论也是少数研究无法比拟的;得出的成果更合乎逻辑性。步骤可分为:确定目标、制定方案、收集文献、评估质量和综合效应等过程。在收集文献数据时,经常遇到的问题是各个研究数据和各方来源是否合理、全面,有无代表性,方法学上能否过关,是否值得合并。质量评估的方法和标准参考文献[1]。本文对综合效应大小的统计方法作介绍^[1-4]。

一、效应大小(effect size, EF)

在进行 Meta 分析时 EF 是最常用的指标之一。在相对

数方面的 EF 常用指标,如相对危险度(RR)、比数比(OR)、率差(RD)、标准死亡(发病)率比(SMR)等;在连续数方面的 EF 常用指标,如平均数差异和合并标准误等;此外还有在文献上报告的统计分析结果,如相关系数和各种检验的 P 值等均可进行 Meta 分析(表 1)。

二、常用的几种 Meta 分析统计方法

对各研究结果的合并要进行一致性检验(齐性)。检验结果一致的可用固定效应模型(fixed effect model)作效应的加权计算。算出合并平均 EF。对不一致的(非齐性)可剔除不一致的研究,或用随机效应模型(random effect model)进行加权合并计算^[5]。

1. 病例对照研究的合并:见表 2。

(1) 固定效应模型:

比数比: $OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$, 效应大小: $EF = y_i = \ln(OR_i)$

权重系数: $w_i = \left(\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i} \right)$, 齐性检验: 精确度

$\alpha = 0.05$

表 1 常用统计学指标、效应大小及标准误^[6]

统计指标	EF	标准误 S_y (其平方值即方差)
比数比 $OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$	$\ln(OR)$	$S_{\ln(OR)} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$
率比(RR) $p_1 = \frac{a_i}{a_i + c_i}, p_2 = \frac{b_i}{b_i + d_i}, RR_i = \frac{p_1}{p_2}$	$\ln(RR)$	$S_{\ln(RR)} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{a+c} + \frac{1}{b+d}}$
率差 $RD_i = p_1 - p_2$ (p_1, p_2 内容同上)	RD	$S_{(RD)} = \sqrt{\frac{(a+b)(c+d)}{(a+c)(b+d)(a+b+c+d)}}$
两个样本均数差 $d_i = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	$d(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	$S_{(d)} = \sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}$
回归系数 β_i	β	$S_{(\beta)}$
标化发病(死亡)率比 SMR _i	SMR	$S_{(SMR)} = \ln \left(\frac{SMR_{上限}}{SMR_{下限}} \right) / 3.92$

注: S 标准差, S_y 标准误

作者单位: 200032 上海, 复旦大学预防医学研究所

表2 病例对照调查模式

	暴露	非暴露
病例组	a_i	b_i
对照组	c_i	d_i

注: i 为分层

$$Q = \sum w_i y_i^2 - \frac{(\sum w_i y_i)^2}{\sum w_i}, Q \text{ 服从自由度 } df = n - 1 \text{ 的 } \chi^2$$

分布。查 χ^2 分布表, $P > 0.05$ 时(接受 H_0 假设), 用固定效应模型; 查 χ^2 分布表, $P < 0.05$ 时(拒绝 H_0 假设, 接受 H_1 备择假设), 用随机效应模型。

各研究效应大小 y_i 的加权均数: $\bar{y} = \frac{\sum w_i y_i}{\sum w_i}$, 随机误差的方差: $S_y^2 = (\sum w_i)^{-1}$, 合并 OR 及 95% 可信限 (CI): $OR = \exp(\bar{y})$; 95% CI: $\exp(\bar{y} \pm 1.96 S_y)$ 。

(2) 随机效应模型: 如齐性检验结果 Q 值拒绝 H_0 时, 要进行加权合并, 权重系数改为下式:

$$w_i^* = (w_i^{-1} + h)^{-1}, h = \frac{Q - n + 1}{\sum w_i - \sum w_i^2 / \sum w_i}$$

其他同上。

(3) 几种特殊情况: 在分析时遇到以下情况可以用换算方法①如果对罕见疾病研究时可假设相对危险度接近比值比 ($RR \approx OR$) 可互相替代; ②如只有上下限, 可用:

$$Var_{\ln(OR)} = \left[\frac{\ln(OR_{\text{上限}}) - \ln(OR_{\text{下限}})}{1.96} \right]^2 \text{ 换算; ③如只有 OR}$$

和 P 值用 P 值查常态表, 求出 Z 值, 然后进行换算 $Var_{\ln(OR)} = \left[\frac{\ln(OR)}{Z} \right]^2$; ④如只有 OR 和 χ^2 值时用下式换算

$$Var_{\ln(OR)} = \frac{[\ln(OR)]^2}{\chi^2}$$

2. 率差合并的研究: 见表 3。

表3 队列调查中率差分析模式

研究 编号	试验组				对照组			
	总人数	阳性数	阴性数	阳性率	总人数	阳性数	阴性数	阳性率
1	$n_{1,i}$	$m_{1,i}$	b_i	$p_{1,i}$	$n_{2,i}$	$m_{1,i}$	d_i	$p_{2,i}$
		a_i				c_i		

注: a_i, b_i, c_i, d_i 为四格表形式

是否有显著差别? 进行 u 检验:

$$u_i = \frac{p_{1,i} - p_{2,i}}{\sqrt{p_i(1-p_i) \left(\frac{1}{n_{1,i}} + \frac{1}{n_{2,i}} \right)}}$$

齐性检验: H_0 : 各个研究结果的效应大小与总体 d_i 的均数相当; H_1 : 各个研究结果的效应大小与总体 d_i 的均数不相当; $\alpha = 0.05$, 当 χ^2 查表, $P > 0.05$ 接受 H_0 用固定效应模型加权合并, 当 χ^2 查表, $P < 0.05$ 拒绝 H_0 用随机效应模型加权合并。

$$\text{固定效应模型加权合并: } \bar{d} = \frac{\sum w_i d_i}{\sum w_i}, S_d^2 = \frac{\sum w_i p_i (1 - p_i)}{(\sum w_i)^2}$$

可信限计算: 95% CI: $\bar{d} \pm 1.96 S_d$

随机效应模型加权合并: 权重系数 w_i 改为:

$$w_i^* = \left[\frac{1}{n_{1,i}} p_{1,i} (1 - p_{1,i}) + \frac{1}{n_{2,i}} p_{2,i} (1 - p_{2,i}) \right]$$

可信限计算: 95% CI: $\bar{d} \pm \frac{1.96}{\sqrt{\sum w_i^*}}$

3. 均数差合并的研究: 见表 4。

表4 队列调查中均数差分析模式

研究 编号	实验组 $n_{1,i} \bar{x}_{1,i}$	对照组 $n_{2,i} \bar{x}_{2,i}$	合并标准误 S_G	均数差 d_i
1				
2				

两组合并方差(亦可用对照组方差代替) S_i^2 , 效应大小: $EF = d_i = (\bar{x}_{1,i} - \bar{x}_{2,i}) / S_G, i = 1, 2, \dots, n$ 。

加权平均效应大小和估计误差: $\bar{d} = \frac{\sum w_i d_i}{\sum w_i}$; w_i 为权重, 即试验组和对照组人数之和; d_i 为 $(\bar{x}_{1,i} - \bar{x}_{2,i}) / S_G$ 。

各研究效应大小 d_i 的方差:

$$S_d^2 = \frac{\sum w_i (d_i - \bar{d})^2}{\sum w_i} = \frac{\sum w_i d_i^2 - \bar{d}^2 \sum w_i}{\sum w_i}$$

随机误差的方差: $S_e^2 = \frac{4n}{\sum w_i} \left(1 + \frac{\bar{d}^2}{8} \right)$, n 为研究组的数目。

齐性检验: H_0 : 各研究结果效应大小 d_i 与总体的均数相当; H_1 : 各研究结果效应大小 d_i 与总体的均数不相当; $\alpha = 0.05$,

$\chi^2 = \frac{k S_d^2}{S_e^2}, df = n - 1$, 当 χ^2 在 $\alpha = 0.05$ 水平上拒绝 H_0 接受

H_1 , 各研究结果不一致, 应采取随机效应模型合并 d_i , 反则用固定效应模型合并 d_i ; 95% CI: 固定效应模型 $\bar{d} \pm 1.96 S_d / \sqrt{k}$, 随机效应模型 $\bar{d} \pm 1.96 S_e = \bar{d} \pm 1.96 \sqrt{S_d^2 - S_e^2}$ 。

4. SMR 的合并研究^[3]: 见表 5。

表5 队列调查中标准化死亡率比分析模式

序号	O	E	SMR	SMR _{上限}	SMR _{下限}
1					
2					

$S_{SMR} = \log(SMR_{\text{上限}} / SMR_{\text{下限}}) / 3.92$, $SMR_{\text{上限}} / SMR_{\text{下限}}$ 指 SMR 的上下限。

$$\text{EF 加权合并均数: } \tilde{L} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \log(SMR_i)}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

$$\text{方差 } S_L^2 = (\sum w_i)^2, w_i = \frac{1}{S_L^2}, S_L = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}}$$

95% CI: $\tilde{L} \pm 1.96 S_L$

齐性检验: $Q = \sum_{i=1}^n w_i [\log(SMR_i) - \tilde{L}]^2$, Q 大于

$\chi_{n-1, \alpha(0.05)}^2$ 则齐性被拒, 要用随机效应模型: $\bar{w}_i = \frac{\sum_{i=1}^n w_i}{n}$,

$$S_w^2 = \frac{1}{n-1} (\sum w_i^2 - n\bar{w}_i^2)$$

随机效应模型:

$$d = [Q - (n-1)] / \left[(n-1) \left(\bar{w}_i - \frac{S_w^2}{n\bar{w}_i} \right) \right]$$

$Q \leq (n-1)$ 则 $d = 0$

$$\text{校正 } \bar{w}_i^* = \left(d + \frac{1}{w_i} \right), 95\% \text{ CI: } \bar{d} \pm \frac{1.96}{\sqrt{\sum w_i^*}}$$

5. 回归系数的合并研究: 见表 6。

表6 回归系数分析模式

序号	回归系数 β	标准误 $S(\beta)$
1	β_1	$\pm S(\beta_1)$
2	β_2	$\pm S(\beta_2)$

$$Var_{\ln OR_i} = [S(\beta_i)]^2, w_i = \frac{1}{Var_{\ln OR_i}} = \frac{1}{[S(\beta_i)]^2}$$

$$\text{加权回归系数 } \beta_G = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \beta_i}{\sum_{i=1}^n w_i}, Q = \sum_{i=1}^n w_i (\beta_i - \beta_G)^2,$$

$df = n - 1, H_0: \beta_i = \beta_G; H_1: \beta_i \neq \beta_G$

$Q = \sum_{i=1}^n w_i (\beta_i - \beta_G)^2, df = n - 1, H_0: \beta_i = \beta_G; H_1: \beta_i \neq \beta_G$, 显著性检验: $H_0: \beta_G = 0; H_1: \beta_G \neq 0$, 如 $P < 0.05$ 则 β_G 成立。

三、Meta 分析应用举例

网络中可以查到不少 Meta 分析程序, 如 MIX (Meta-analysis with interactive explanation), RevMan (review manager) 和 Comprehensive Meta-Analysis 等。本文应用的是后者。以下用于病例对照和队列调查, 或相关系数 Meta 分析等结果。

1. 病例对照调查: 见表 7。

三个结果非常一致, 不需要进行随机效应模型计算。固定效应模型 Meta 分析 3 个调查综合 $OR = 7.130 (95\% \text{ CI}: 4.985 \sim 10.253)$ 。

Model	Study name	Statistics for each study				
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Fixed	3.000	4.320	1.598	11.677	2.884	0.004
	4.000	7.370	4.750	11.436	8.911	0.000
	5.000	9.060	3.883	21.231	5.090	0.000
Random		7.130	4.958	10.253	10.599	0.000
		7.130	4.958	10.253	10.599	0.000

Model	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	df (Q)	P-value
-------	----------------	----------------	-------------	-------------	---------	---------	---------	--------	---------

Fixed	3	7.130	4.958	10.253	10.599	0.000	1.308	2	0.520
Random	3	7.130	4.958	10.253	10.599	0.000			

表7 3次吸烟和肺癌病例对照调查结果^[2]

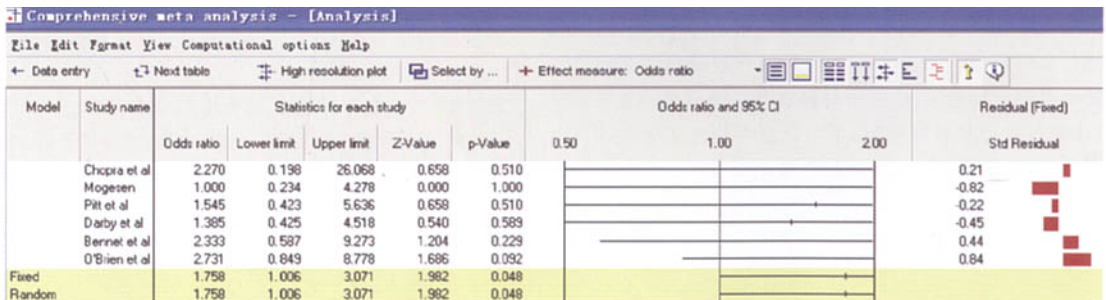
分组	第 3 组		第 4 组		第 5 组	
	吸烟	不吸烟	吸烟	不吸烟	吸烟	不吸烟
病例组	129	7	412	32	1350	7
对照组	81	19	229	131	1296	61

2. 队列调查^[4]: 见表 8。

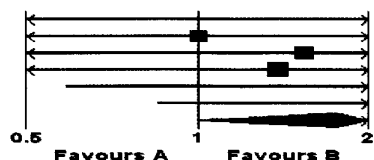
表8 6所医院应用利多卡因防治心肌梗死

研究来源	利多卡因		安慰剂		病死率差	95% CI	
	病例数	死亡例数	病例数	死亡例数		下限	上限
Chopra	39	2	43	1	0.0280	-0.0546	0.1166
Mogesen	44	4	44	4	0.0000	-0.1201	0.1201
Pitt, et al	107	6	110	4	0.0197	-0.0362	0.0756
Darby, et al	103	7	100	5	0.0180	-0.0467	0.0827
Bennett, et al	110	7	106	3	0.0353	-0.0202	0.0908
O'Brien, et al	154	11	146	4	0.0440	-0.0044	0.0924
合计	557	37	549	21	0.0242	-0.0065	0.0549

输入计算机进行计算, 黄色部分为计算结果。



Model	Study name	Statistics for each study				
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Fixed	Chopra et al	2.270	0.198	26.088	0.658	0.510
	Mogesen	1.000	0.234	4.278	0.000	1.000
	Pitt et al	1.545	0.423	5.636	0.658	0.510
	Darby et al	1.385	0.425	4.518	0.540	0.589
	Bennet et al	2.333	0.587	9.273	1.204	0.229
	O'Brien et al	2.731	0.849	8.778	1.686	0.092
Random		7.130	4.958	10.253	10.599	0.000



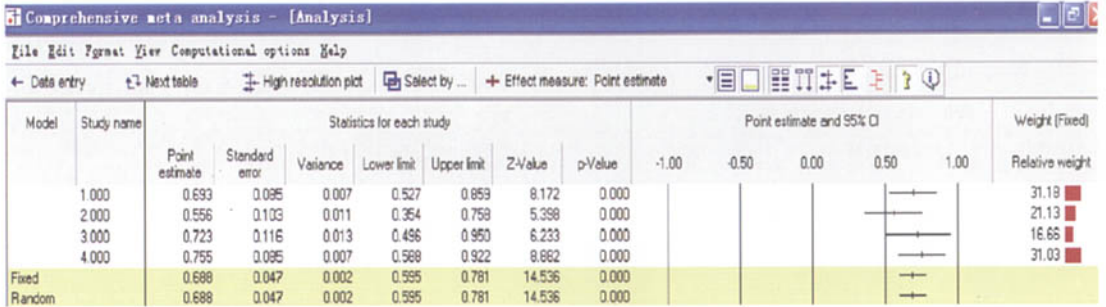
OR = 1.76, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。尽管利多卡因可以对心律不齐等有一定效果, 但总体来说是不宜应用的, 应予考虑放弃使用利多卡因而预防心肌梗死。

3. 回归系数 Meta 分析^[5]: 见表 9。

输入计算机进行计算。

表9 瘦素与肥胖关系的研究

研究编号	回归系数(β)	回归系数标准误 S _(β)
1	0.693	0.0848
2	0.556	0.1030
3	0.723	0.1160
4	0.755	0.0850



上述 4 个结果都一致, 差异有统计学意义, 经固定效应模型计算合并 β = 0.688 (95% CI: 0.595 ~ 0.781)。

四、其他

常用 Fisher 法进行一致性检验, 公式如下:

χ² = -2 ∑ ln(P_i), i = 1, 2, ..., k, df = 2k

求出单侧合并 P 值是否有统计学意义。

如各研究所用的检验方法不同, 可用 Stouffer 法, 将各种统计检验量合并, 其中包括 t, F, χ² 值等。计算前要先在标准正态分布表中查出 P 值相应的 u 值, 然后用下式计算:

u_c = |∑ u_i| / √k, i = 1, 2, ..., k

在诊断试验 Meta 分析时, 敏感度(真阳性病例/所有病例)或特异度(真阴性病例/所有非病例)可以当队列调查时发病率计算; 似然比可以当率比计算。

敏感性分析: 利用 Meta 分析方法可以探讨随机对照试验与非随机对照试验差异; 比较队列调查与病例对照调查关系, 可以比较双盲与非双盲差别; 可以比较发表与未发表文献的差别; 可以比较不同发表年代区别等。

五、小结

① Meta 分析是发展循证医学的一项重要工具; ② 质量

评估是 Meta 分析的基础, 所以基础不稳定, 分析得再好亦是徒然; ③ 确定 EF 指标是关键, 有了指标才能计算权重平均数, 标准误和统计检验等; ④ Meta 分析的计算机软件发展迅速、使用方便, 如 Cochrane 协作网的 RevMan、MIX、comprehensive Meta analysis 以及 Stata、SAS 等; ⑤ Meta 分析受诸多因素影响, 目前效应指标也还不够完善, 必须按照实际情况加以分析, 慎重应用。

参 考 文 献

[1] 赵宁, 俞顺章. Meta-analysis: 一种新的定量综合方法. 中国慢性病预防和控制, 1993, 1(6): 277-280.

[2] Yu SZ, Zhao N. Combined analysis of case-control studies of smoking and lung cancer in China. Lung Cancer, 1996, 14 Suppl 1: S5161-5170.

[3] 陈若陵, Seaton A, 曾光, 等. Meta-analysis 在职业肿瘤流行病学中的应用. 中华流行病学杂志, 1998, 19(5): 307-309.

[4] 俞顺章. Meta 分析//沈福民. 流行病学原理与方法. 上海: 复旦大学出版社, 2001: 272-286.

[5] 徐勇勇. 医学统计学. 北京: 高等教育出版社, 2004.

[6] 王吉耀. 循证医学与临床实践. 2 版. 北京: 科学出版社, 2006.

(收稿日期: 2007-04-19)

(本文编辑: 张林东)