

· 基础理论与方法 ·

Stata 软件在 Meta 分析中异质性检验的应用

王丹 牟振云 翟俊霞 宗红侠 赵晓东

【导读】 介绍 Stata 软件在 Meta 分析异质性检验中的应用。将研究实例建立数据集,采用 Stata 9 软件中相应命令语句实现固定效应模型森林图法附带的 Q 统计量和统计量 I^2 检验法、 H 值法、Galbraith 图法。采用 Q 检验、 H 统计量检验出研究间是否存在异质性, I^2 统计量确定异质性程度, Galbraith 图可看出哪些研究是异质性来源的异常点。结论: Stata 软件中四种方法可简单、快速地完成 Meta 分析中异质性检验。其中 H 和 I^2 统计量异质性检验结果较为稳健, Galbraith 图可直观地显示出研究结果异质性的异常点。

【关键词】 Meta 分析; Stata 软件; 异质性检验

Application of Stata software to test heterogeneity in Meta-analysis method WANG Dan*, MOU Zhenyun, ZHAI Jun-xia, ZONG Hong-xia, ZHAO Xiao-dong. *Department of Epidemiology and Biostatistics, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: MOU Zhen-yun, Email: mzhenyun49@163.com

【Introduction】 To introduce the application of Stata software to heterogeneity test in meta-analysis. A data set was set up according to the example in the study, and the corresponding commands of the methods in Stata 9 software were applied to test the example. The methods used were Q -test and I^2 statistic attached to the fixed effect model forest plot, H statistic and Galbraith plot. The existence of the heterogeneity among studies could be detected by Q -test and H statistic and the degree of the heterogeneity could be detected by I^2 statistic. The outliers which were the sources of the heterogeneity could be spotted from the Galbraith plot. Heterogeneity test in Meta-analysis can be completed by the four methods in Stata software simply and quickly. H and I^2 statistics are more robust, and the outliers of the heterogeneity can be clearly seen in the Galbraith plot among the four methods.

【Key words】 Meta-analysis; Stata software; Test heterogeneity

Meta 分析的目的在于增大样本含量,减少随机误差,增大检验效能。Meta 分析中的异质性可以定义为估计效应量在研究间的变异或差异。异质性检验是确定研究中合并效应量选择相应效应模型的前提,如果研究间存在异质性,应选择随机效应模型,否则应选用固定效应模型,因此进行异质性检验是 Meta 分析中的必要工作。本研究应用实例,介绍 Stata 软件在 Meta 分析中的异质性检验。该方法在常用的 Revman 软件中增加了 Galbraith 图法、统计量 H 值,而 Galbraith 图法可从图形上直观地检验出异常点,统计量 H 值可经过自由度的校正,定量化检验异质性。文中还介绍了 Q 统计量和 I^2 统计

量如何分别从数量关系上检验出 Meta 分析中是否存在异质性和总的异质程度。

基本原理

1. Q 统计量:该检验的无效假设为纳入各个研究的效应量均相同。

$$Q = \sum w_i (T_i - \bar{T})^2, \text{ 其中 } \bar{T} = \frac{\sum w_i T_i}{\sum w_i}, \text{ 则}$$

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i T_i^2 - \frac{(\sum w_i T_i)^2}{\sum w_i}$$

其中 w_i 为第 i 个研究的权重值,可定义为合并方差的倒数 ($1/S_i^2$); T_i 为第 i 个纳入研究的效应量; \bar{T} 为所有纳入研究的平均效应量; Q 服从于自由度为 $k-1$ 的 χ^2 分布, Q 值越大,其对应的 P 值越小。若 $Q > \chi^2_{(1-\alpha)}$, 则 $P < \alpha$, 表明研究间存在异质性。反之亦然^[1]。

2. I^2 统计量: I^2 统计量反映异质性部分在效

基金项目:河北省 2007 年医学科学研究重点课题计划指令性课题(07025)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学流行病与卫生统计教研室(王丹、牟振云);河北省医学情报研究所(翟俊霞、赵晓东);河北医科大学图书馆(宗红侠)

通讯作者:牟振云, Email: mzhenyun49@163.com

应量总的变异中所占的比重。由公式计算得出： $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$ ，其中 Q 为 Q 统计量， df 是其自由度（即研究总个数减去 1 得到的数值）。当 $I^2 = 0$ （如果 I^2 为负值，设为 0）时，表明没有观察到的异质性， I^2 统计量越大异质性越大；异质性的低、中、高程度分别用 I^2 统计量 25%、50%、75% 表示^[2]。

3. H 统计量：见以下公式。

$$H = \sqrt{\frac{Q}{k-1}} \left\{ H \text{ 的 } 95\% \text{ CI: } \exp(\ln H \pm Z_{\alpha} \times SE[\ln(H)]) \right\}$$

$$SE[\ln(H)] = \frac{1}{2} \times \frac{\ln(Q) - \ln(k-1)}{\sqrt{(2Q) - \sqrt{2k-3}}}$$

式中 k 表示纳入 Meta 分析的研究数，统计量 H 值为 1 表示各研究间无异质性。一般情况下，若 $H > 1.5$ 提示研究间存在异质性， $H < 1.2$ 则提示可认为各个研究是同质；若 H 值在 1.2~1.5 之间，当 H 值的 95% CI 包含 1，在 0.05 的检验水准下无法确定是否存在异质性，若没包含 1 则可认为存在异质性^[3]。

4. Galbraith 图法：该法提供了一个图形化的显示，可以直观得到 Meta 分析中具有异质性的异常点。对于每一个试验，以 z 统计量 $[b/se(b)]$ 为纵轴、标准误的倒数 $[1/se(b)]$ 为横轴做图。回归线穿过原点代表着固定效应模型的合并效应量 (b)，在这条直线的上下两个单位处与 Meta 分析中固定效应模型的 b 斜率相等的 95% CI 做两条平行线。若该 Meta 分析各研究无异质性，将看到所有点落到 95% CI 回归直线的内部^[4]。

实例分析

结合实例用 Stata 9 软件中相应的命令语句分别实现固定效应模型森林图附带的 Q 统计量和 I^2 统计量检验法、统计量 H 和 I^2 值、Galbraith 图。

1. 建立数据集，求出中间量。本文以笔者待发表的“西酞普兰与阿米替林治疗老年抑郁症随机对照试验的 Meta 分析”中两种药物恶心的不良反应 RR 值相关数据为例，建立数据集，见表 1。

用 Stata 软件求出中间量。分别用 $nex1$ 和 $nex0$ 表示西酞普兰和阿米替林不发生恶心不良反应的例数，在命令行输入： $gen\ nex1 = n1 - ex1$ ，按回车键，得到 $nex1$ 的值；在命令行输入： $gen\ nex0 = n0 - ex0$ ，按回车键，得到 $nex0$ 的值。

2. 相关软件包的下载与安装方法：使用相关各命令前，需用 Stata 软件从互联网下载并安装

metan. ado、heterogi. ado 和 galbr. ado 软件包。

表1 西酞普兰与阿米替林治疗老年抑郁症随机对照试验恶心的不良反应情况

第一作者姓名	发表年份	n1	ex1	n0	ex0
刘金英	2006	50	3	50	6
高斌	2005	30	12	30	6
杜春燕	2004	32	3	32	1
谭新国	2004	25	8	23	0
李秀华	2004	22	4	22	2
于衍治	2004	36	0	36	3
王东明	2006	36	0	36	3
林建忠	2006	30	6	30	5
胡亚兰	2007	42	4	38	4
王刚平	2006	30	3	30	10
石少波	2007	30	7	30	5
程平	2007	48	0	48	5
C. J. Kyle	1998	179	23	186	9

注：n1、ex1 分别为西酞普兰治疗的总例数及发生恶心不良反应的例数；n0、ex0 分别为阿米替林治疗的总例数及发生恶心不良反应的例数

(1) metan. ado 的下载与安装：在命令行输入： $ssc\ install\ metan$ ，按回车键，Stata 软件将自动下载并安装 metan. ado 软件包。

(2) heterogi. ado 的下载与安装：在命令行输入： $ssc\ install\ heterogi$ ，按回车键，Stata 软件将自动下载并安装 heterogi. ado 软件包。

(3) galbr. ado 的下载与安装：在命令行输入： $findit\ galbr$ ，按回车键，得到

```
search for galbr (manual:[R] search)
Key words: galbr
Search: (1)Official help files, FAQs, Examples, SJs, and STBs
(2)Web resources from Stata and from other users
Search of official help files, FAQs, Examples, SJs, and STBs
SJ-4-2 pr0012 ..... Submenu and dialogs for meta-analysis commands
(help meta_dialog if installed) ..... T. J. Steichen
Q2/04 SJ 4(2):124-126
provides Stata dialog boxes and commands to create a submenu
for publicly available meta-analysis commands
STB-56 sbe20.1 ..... Update of galbr
(help galbr if installed) ..... A. Tobias
7/100 p. 14; STB Reprints Vol. 10, p. 72
minor fix
STB-41 sbe20 ... Assessing heterogeneity in meta-analysis: the Galbraith plot
(help galbr if installed) ..... A. Tobias
1/98 pp. 15-17; STB Reprints Vol. 7, pp. 133-136
performs the Galbraith plot (1988) which is useful for
investigating heterogeneity in meta-analysis
```

点击蓝色字体 sbe20.1 进入：

```

package sbe20_1 from http://www.stata.com/stb/stb56
TITLE
  STB-56 sbe20_1.  Update of galbr
DESCRIPTION/AUTHOR(S)
  STB insert by Aurelio Tobias, Universidad Miguel Hernandez
  Alicante, Spain
  Support: bledatobias@ctv.es
  After installation, see help galbr

INSTALLATION FILES          (click here to install)
  sbe20_1/galbr.ado
  sbe20_1/galbr.hlp

ANCILLARY FILES             (click here to get)
  sbe20_1/fleiss.dta

(click here to return to the previous screen)

```

再点击蓝色字体 click here to install, Stata 软件将自动运行并安装 galbr.ado 软件包。

3. 相关命令的使用及结果:

(1)用 metan 语句实现固定效应模型森林图附带的 Q 统计量和 I^2 统计量检验法。在命令行输入: metan ex1 nex1 ex0 nex0, label (namevar = trialnam, yearvar = year) fixed rr, 按回车键, 得到表 2。异质性检验 Q 统计量检验和统计量 I^2 值主要看表 2 中最后 3 行的前 2 行, 实例中 $Q = 24.37$ ($\nu = 12$) $P = 0.018$ ($P < 0.05$) 差异有统计学意义, $I^2 = 50.8\%$ 。

表2 固定效应模型森林图法及其附带的 Q 统计量检验法和 I^2 统计量的结果

Study	RR	[95% Conf. Interval]		% Weight
刘金英(2006)	0.500	0.132	1.889	9.83
高斌(2005)	2.000	0.864	4.629	9.83
杜春燕(2004)	3.000	0.329	27.333	1.64
谭新国(2004)	15.692	0.956	257.458	0.85
李秀华(2004)	2.000	0.407	9.819	3.28
于衍治(2004)	0.143	0.008	2.670	5.73
王东明(2006)	0.143	0.008	2.670	5.73
林建忠(2006)	1.200	0.410	3.511	8.19
胡亚兰(2007)	0.905	0.243	3.369	6.88
王刚平(2006)	0.300	0.092	0.983	16.38
石少波(2007)	1.400	0.500	3.922	8.19
程平(2007)	0.091	0.005	1.600	9.01
C. J. Kyle(1998)	2.655	1.263	5.581	14.46
M-H pooled RR	1.227	0.894	1.684	100.00

Heterogeneity chi-squared = 24.37 (df = 12), $P = 0.018$

I-squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 50.8%

RR = 1; $z = 1.27$, $P = 0.206$

(2)用 heterogi 语句实现统计量 H 和 I^2 值。在实现固定效应模型森林图后, 得出 Q 值 = 24.37, 自由度 $\nu = 13 - 1 = 12$ 。在命令行输入: heterogi 24.37 12, f(%3.2f), 按回车键, 得到

Statistic	Estimate	[95% Conf. Interval]	
H	1.43	1.04	1.96
I ²	50.76	7.05	73.91

$Q = 24.37$, $df = 12$, $P = 0.0181$

实例中 I^2 统计量 = 50.76%, H 值为 1.43 (95% CI: 1.04~1.96), H 值 1.2~1.5, 且 H 值的 95% CI 不包含 1。

(3)用 galbr 语句实现 Galbraith 图。在实现固定效应模型森林图后, 在命令行输入: gen logrr = log(_ES), 按回车键, 得到 logrr 的值。在命令行输入: rename _selogES selogrr, 按回车键, 得到 selogrr 的值。

若以点状表示各研究, 在命令行输入: galbr logrr selogrr, 按回车键, 得到图 1。

若以作者姓名表示各研究, 在命令行输入: galbr logrr selogrr, id(trialnam), 按回车键, 得到图 2。

实例中由于王东明和于衍治的研究数据相同, 两个研究点重合为一个点, 图 1、2 中仅王刚平的研究落到了 95% CI 回归直线的外部。

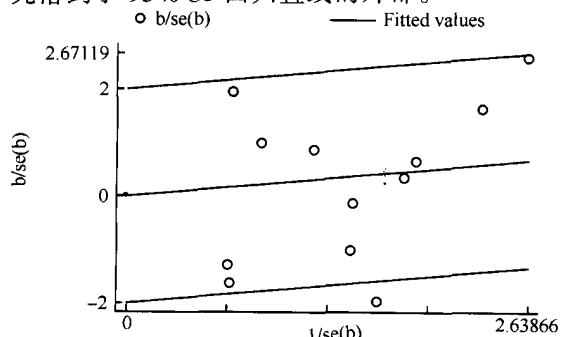


图1 检验异质性以点状表示各研究的 Galbraith 图

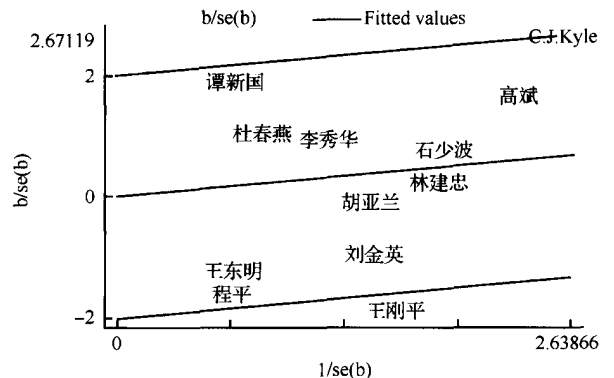


图2 检验异质性以作者姓名表示各研究的 Galbraith 图

讨 论

本研究针对实例介绍了用 Stata 软件进行异质性检验的四种方法, 即 Q 检验、 I^2 统计量、 H 统计量、Galbraith 图法。其中采用 Q 检验 $P < 0.05$, H 值为 1.43 (95% CI: 1.04~1.96), H 值在 1.2~1.5 之间, 且

H 值的 95% CI 不包含 1, 表明研究间存在异质性; I^2 统计量 = 50.76%, 属于中度异质性; Galbraith 图可看出王刚平的研究是异质性来源的异常点。

四种检验方法中, Q 统计量检验效能较低, 在纳入研究数目较少的情况下, 有时出现假阴性结果。可考虑提高检验水准, 如 $\alpha = 0.10$, 以增大检验效能。另外如果存在设计缺陷或发表性偏倚, 以及纳入研究过多, 则又有可能出现假阳性结果, 即 $P < 0.05$, 所以在应用 Q 检验法结果时, 应慎重^[1]。 H 和 I^2 统计量经过对自由度的校正, 不会受到文献数目变化的影响, 异质性结果检验较为稳健^[3]。Galbraith 图能看出异质性来源的异常点, Galbraith 图是由星状图 (radial plot) 演化而来, 能以点状、编

号、作者姓名等标明各研究的具体位置, 很直观。

本研究介绍的 Stata 软件异质性检验的四种方法, 简单实用, 方便易懂, 特别适合于那些没有太多统计学、高等数学知识及编程基础的医学研究人员进行 Meta 分析时使用。

参 考 文 献

- [1] 王家良. 循证医学: 全国高等学校教材. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 84-85.
- [2] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327: 557-560.
- [3] 何寒青, 陈坤. Meta 分析中的异质性检验方法. *中国卫生统计*, 2006, 23(6): 486-487, 490.
- [4] Martin B. Meta-analysis: dealing with heterogeneity. York: University of York, 2006: 6.

(收稿日期: 2008-01-23)

(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

15 例成年人急性上呼吸道感染后腺病毒抗体动态观察

田琦琦 郭素萍 张宇辉 陈盛鹏 李玉芳 刘进才

腺病毒感染多发生于儿童, 但也有多起成年人腺病毒相关急性上呼吸道感染暴发的报道^[1,2]。为此我们对某军校 15 例腺病毒相关的急性上呼吸道感染后血清特异性抗体阳性者进行了 8 个月随访观察。

1. 对象与方法: 15 例患者来自 2006 年 6 月同批收治的血清腺病毒特异性抗体阳性发热患者, 均为同一学员队住校男生, 年龄 17~24 岁 (平均 21.0 岁 \pm 2.3 岁)。发病前 6 d 内有参加同一次体力劳动和劳动后受凉史, 发病至入院时间 1~5 d 不等。主要临床表现为急起发热, 24 h 内体温达 38.2~40.7℃, 热程 3~7 d (平均 5.1 d \pm 1.1 d); 部分有咽痛、鼻塞、咳嗽咳痰、咽部及眼结膜充血。血常规检查白细胞计数 $3.3 \times 10^9/L \sim 8.2 \times 10^9/L$ ($6.4 \times 10^9/L \pm 1.3 \times 10^9/L$); 中性粒细胞 0.47~0.88 (<0.50 占 13.3%, >0.70 占 33.3%)。对症治疗 3~7 d 均痊愈出院。患者于发病后第 1、2、4、16、32 周分别采集血清冻存, 用同一批号的腺病毒抗体检测试剂盒 (ELISA), 按说明书步骤操作, 进行血清腺病毒特异性 IgM、IgG 抗体的检测, 结果判断以酶标仪在波长 450 nm 下测定吸光度 (A) 值 ≥ 0.25 (Cutoff 值) 为阳性。腺病毒 IgM、IgG 检测试剂盒由上海贝西公司提供。

2. 结果: 15 例中腺病毒 IgM 阳性 6 例, IgG 阳性 12 例, IgM 和 IgG 均阳性 3 例。IgM 抗体在发病次日至 6 d 内即可检出, 6 例中有 5 例在 2 周时抗体水平继续上升, 仅 1 例下降, 4 周时除 1 例为弱阳性外均转为阴性, 其中 2 例监测至 32 周仍持续为阴性。IgG 抗体在发病后第 3 天至第 11 天内检出, 12 例阳性者在第 1、2、4 和 16 周的检出率累计为

50.0%、83.3%、91.7% 和 100%, 抗体水平持续上升至 16 周时为高峰, 32 周时下降, 其中 41.7% 转为阴性。检测此时转阴者和持续阳性者的抗体平均峰值 (A) 分别为 0.49 ± 0.13 和 0.94 ± 0.17 , 二者比较 $P = 0.47$ 。IgM 和 IgG 抗体的平均峰值 (A) 分别为 0.29 ± 0.04 和 0.75 ± 0.28 , 二者比较 $P = 0.005$ 。

3. 讨论: 结果显示, 15 例成年人腺病毒感染后 8 个月内血清腺病毒特异性抗体水平变化的特点为: ① IgM 抗体发病次日即迅速出现, 可低水平持续 2 周, 4 周内基本消失; ② IgG 抗体约于发病 3 d 时出现, 2 周内的阳性率高达 80% 以上, 第 4 周在 IgM 抗体消失以后, IgG 抗体水平仍呈上升趋势, 至 16 周达高峰, 且近 60% 的抗体应答者可持续阳性达 32 周以上; ③ 感染后 32 周, IgG 先期转阴者抗体峰值明显低于持续阳性者。以上特点提示, 腺病毒感染后体内即出现特异性抗体, 其中腺病毒 IgM 出现早、水平低、消失快, 这也可能是 15 例中部分病例血清未检出 IgM 的原因之一; IgG 抗体于病程早期紧随 IgM 之后出现, 水平高, 且持续时间长, 临床随访结果进一步证明, 感染后的特异性免疫力至少可能维持 8 个月以上, 但不同感染个体对腺病毒特异性体液免疫应答水平和持续的时间不尽相同。

参 考 文 献

- [1] 刘雪林, 宋宏彬, 张玲, 等. 一起腺病毒感染暴发的分子流行病学调查. *解放军预防医学杂志*, 2004, 22(3): 199-200.
- [2] 段佩若, 林京, 韩洪彦, 等. 军营一起腺病毒暴发的流行株分离和血清学分析. *解放军预防医学杂志*, 1999, 17(3): 183-186.

(收稿日期: 2007-09-20)

(本文编辑: 张林东)