

效应修饰作用分析方法与案例解析系列(一): 流行病学和经典 Meta 分析中的效应修饰

刘凤琪^{1,2} 杨智荣³ 武珊珊⁴ 赵厚宇^{1,2} 詹思延^{1,2} 孙凤^{1,2}

¹北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,北京 100191;²重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学),北京 100191;³中国科学院深圳理工大学计算机科学与控制工程学院,深圳 518055;⁴首都医科大学附属北京友谊医院国家消化系统疾病临床医学研究中心,北京 100050

通信作者:孙凤,Email:sunfeng@bjmu.edu.cn

【摘要】 本文简要介绍了流行病学研究中效应修饰作用的定义、分类、特征及其研究意义,阐述效应修饰作用因子与混杂因素的区别与联系,并分别分析了效应修饰作用在流行病学原始研究及 Meta 分析中对结果的影响,通过图表展示了 Meta 分析中效应修饰作用可能出现的场景及其对应决策,旨在引起研究者对效应修饰作用的重视。本文通过“钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病疗效”这一实际案例展示经典 Meta 分析中如何识别和处理效应修饰作用,分别展示了亚组分析和 Meta 回归 2 种方法的分析思路和结果解读,并总结 2 种方法在探讨效应修饰作用方面的优缺点及注意事项,为未来研究者的方法选择提供参考。

【关键词】 Meta 分析; 效应修饰作用; 亚组分析; Meta 回归

基金项目:国家自然科学基金(72074011)

Analysis methods and case analysis of effect modification (1): effect modification in epidemiology and traditional Meta-analysis

Liu Fengqi^{1,2}, Yang Zhirong³, Wu Shanshan⁴, Zhao Houyu^{1,2}, Zhan Siyan^{1,2}, Sun Feng^{1,2}

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China; ³Faculty of Computer Science and Control Engineering, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China; ⁴National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Sun Feng, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

【Abstract】 This paper briefly introduces the definition, classification and significance of effect modification in epidemiological studies, summarizes the difference between effect modifier and confounders, and analyze the influence as well as the role of effect modification in epidemiological studies and Meta-analysis. In this paper, the possible scenarios of effect modification and related analysis strategy in Meta-analysis are indicated by graphics, aiming to arouse researchers' attention to effect modification. This paper also demonstrates how to identify and deal with effect modification in Meta-analysis through a study case of "Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes", and shows the analysis process and

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230824-00093

收稿日期 2023-08-24 本文编辑 万玉立

引用格式:刘凤琪,杨智荣,武珊珊,等.效应修饰作用分析方法与案例解析系列(一):流行病学和经典 Meta 分析中的效应修饰[J].中华流行病学杂志,2024,45(1):148-154. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230824-00093.

Liu FQ, Yang ZR, Wu SS, et al. Analysis methods and case analysis of effect modification (1): effect modification in epidemiology and traditional Meta-analysis[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(1): 148-154. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230824-00093.



interpretation of results of subgroup analysis and Meta-regression methods respectively. The advantages and disadvantages of these two methods are summarized to provide reference for the method selection of future research.

【Key words】 Meta-analysis; Effect modification; Subgroup analysis; Meta-regression

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (72074011)

效应修饰作用(EM)是指干预措施与结局的关联或效应在某个第三因素的不同水平中存在差异,该第三因素被称为EM因子^[1]。在统计分析中,EM实际上是指干预措施与协变量的交互作用^[2]。在流行病学研究中,EM主要体现为某种干预/暴露因素在不同特征的人群中产生的效应不同,即此EM因子“修饰”了该干预/暴露因素的效应。

在流行病学研究中,研究人群往往或多或少存在着一定的异质性,在系统综述和Meta分析中异质性则更大,研究者则需要考虑所关注的关联是否受到了这些异质性因子的修饰。想要探究EM,则需要深入了解在不同场景下EM因子对结果产生的影响,并选择对应的统计分析方法。

基本原理

1. EM及其研究意义:

(1)EM及其分类:临床研究中最常见的EM因子是研究对象的基线特征,例如年龄、性别、疾病严重程度等^[3]。在这种情况下,EM源自所研究人群某特征基线水平差异和暴露因素之间复杂的生物学机制。例如,某种药物在男性和女性患者中所产生的效应存在显著差异,这可能是由于该药物的药理机制受到性激素的影响^[4]。

EM可以按照对关联的影响分为定量EM和定性EM。定量EM是指在不同EM因子水平下,关联的强度不同。例如,在图1的亚组1中,男性和女性的某一结局均 $OR > 1.00$,但二者的 OR 值大小存在明显差异。定性EM是指在不同EM因子水平下,关联的方向相反,或所研究的干预在某一EM因子水平下与结局存在关联,而在另一EM因子水平下不存在关联^[4]。例如,在图1的亚组2中,城镇居民的 $OR > 1.00$,而农村居民的 OR 值的95%CI跨过了1.00,说明存在定性EM。

另外,EM可根据度量方式分为加性度量 and 乘性度量。加性度量指风险差尺度上暴露使结局风险增加或减少了多少,加性EM指不同EM因子水平之间差异效应值(即绝对效应值)不相等;乘性度

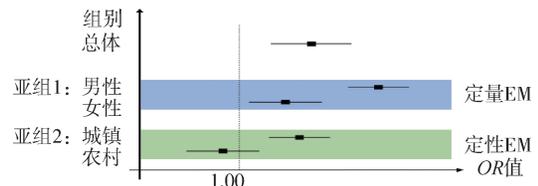


图1 效应修饰作用(EM)的分类:定量与定性

量指风险比尺度上暴露使结局风险增加了几倍或减少了多少,乘性EM指不同EM因子水平之间比值效应值(即相对效应值)不相等^[4]。以表1的模拟数据为例,在探究某一暴露因素与结局风险的关联时,进行亚组分析后发现,男性暴露组的结局事件发生率为40%,未暴露组的发生率为10%,女性中暴露组和未暴露组的发生率分别为80%和50%。在加性度量上,男性组的风险差为 $40\% - 10\% = 30\%$,女性组的风险差为 $80\% - 50\% = 30\%$,层间效应差为 $30\% - 30\% = 0$,因此认为性别在该暴露因素与结局的关联中不存在EM;而在乘性度量上,男性的风险比为 $40\% / 10\% = 4.0$,女性组的风险比为 $80\% / 50\% = 1.6$,层间的效应比为 $4.0 / 1.6 = 2.5$,认为性别在该关联中存在EM。因此,在报告EM时,应清晰说明具体的效应度量方式^[1]。

表1 效应修饰作用的分类:加性度量与乘性度量

组别	结局事件发生率(%)		风险差	风险比
	暴露组	对照组		
男性	40	10	0.3	4.0
女性	80	50	0.3	1.6
加性度量层间效应差			0.0	
乘性度量层间效应比				2.5

EM也常被称为交互作用,交互作用的解释:当研究中存在两个或两个以上自变量时,其中一个自变量的效果在另一个自变量不同水平上表现不一致的现象,即某一因素的真实效应随着另一因素的改变而改变^[1]。需要注意的是,当交互作用存在时,单纯研究某个因素的作用没有意义,必须分别探讨每个因素在另一个因素不同水平上对结局的作用模式^[3]。对应上述的风险度量方式,交互作用也可分为相加交互作用和相乘交互作用。

(2)EM 的研究意义:首先,忽略 EM 可能会获得不精确甚至有偏差的结果。在前述的模拟案例中(图 1 中的亚组 2),如果忽略城镇和农村的差异,仅以总体的效应值作为结论,则将该结论外推到实际临床应用时,该效应值可能既不适用于城镇人群,也不适用于农村人群。此外,关注该临床问题的其他研究也可能由于人群中城镇和农村居民比例的不同而得出不同的效应值。因此,在这种情况下,忽略 EM 不仅导致研究结果有偏,还会导致“该干预措施仅在城镇人群中有效”这一重要证据的丧失。

从流行病学的宏观角度来看,探究 EM 有助于发现高危人群或治疗敏感群体,从而实现精准预防或治疗。从药物流行病学的角度来看,探究 EM 可以获得药物在不同人群中的疗效,并发现更多深入的证据,对于个体化的临床药物选择和指南制订具有重要意义^[3]。因此,当研究者评估流行病学因果效应时,应考虑该效应是否存在可能的 EM,对怀疑的 EM 因素进行识别和估计,并报告不同 EM 因素水平下的效应结果。

2. EM 与混杂效应的关系:需要注意的是,EM 与混杂效应是两个完全不同的概念。首先从概念上,混杂因素指的是存在一个与研究因素和结局都有关的外部因素,它不是二者因果链上的中间变量,会使得研究因素和结局之间的真实关联被歪曲。而 EM 则是由于某个外部因素的水平差异,使研究因素和结局之间的关联发生了真实的改变^[5]。在统计学上,二者对结局产生影响的本质不同。在某些研究中,混杂因素和 EM 因子被统称为“预后变量”,即会对结局产生影响的变量。混杂因素对结局的影响表现为扭曲了该干预措施对结局的效应,而 EM 则表现为 EM 因子与所研究干预措施的交互效应。

在分析方法上,二者都可以通过亚组分析(或称为分层分析)来识别。对于 EM 因子来说,分层后各层效应值不同,且总效应值与各层效应值的加权平均值相近^[5],见图 2A,所研究的干预措施在女性亚组中效应明显更强,总体效应值在两个亚组效应值之间。而对于混杂因素来说,分层后各层效应值之间不存在差异,并且各层效应值可能分布在总效应值的同侧或两侧,考虑年龄是一种混杂因素,因各比较组之间年龄分布不同,使得干预措施的效应被高估了,见图 2B。

在研究目标方面,混杂是一种偏倚,重点在于

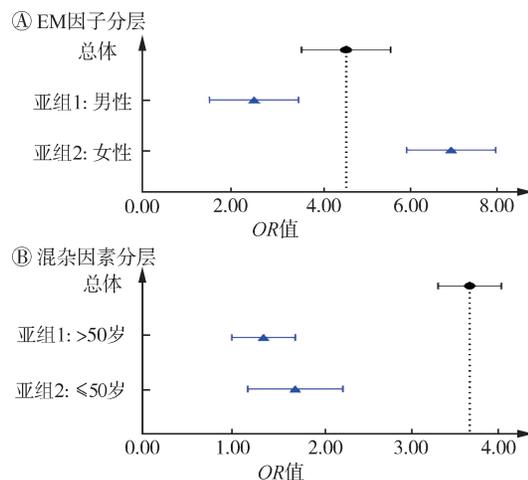


图2 效应修饰作用(EM)因子与混杂因素的亚组分析示例

通过研究设计或分析将其控制,甚至消除。而 EM 的重点在于识别、详细描述、报告,以及临床意义的解读和应用^[2]。在实际研究中,应将 EM 因子与混杂因素进行区分。同时,一个因子可能既是与结局相关的混杂因素,又是与暴露存在交互的 EM 因子,在这种情况下,应将该因子对结局的单因素混杂作用和其与暴露因素交互的 EM 分开进行探究,若采用回归模型的方法,EM 表现为该 EM 因子与暴露因素交互项的回归系数。

3. EM 在原始研究和 Meta 分析中的规范化描述:

(1)原始研究:在进行原始研究时,研究者通常采用亚组分析来识别潜在的 EM 因子。为了确定某一因子是否修饰了暴露与结局的效应,需要在该因子的每个水平下计算暴露与结局的效应,并根据实际研究问题选择加性或乘性度量。如果不同水平之间的效应量不同,则认为该因子存在 EM。研究者应根据研究的具体基本情况,结合既往研究和生物学证据,遴选出可能存在 EM 因子。此外,还可以通过构建多因素回归模型,将研究者怀疑的 EM 因子与暴露因素作为交互项引入,通过对交互项回归系数的假设检验来判断该 EM 是否存在。

随机对照试验(RCT)被认为是获得临床干预措施效果无偏估计的“金标准”^[6]。在 RCT 研究中,受试者被随机分入试验组或对照组。通过随机分组,各组人群的基线特征基本一致,各潜在 EM 因子的分布不存在明显差异。在某些 RCT 的探索性亚组分析中,研究者可能会发现药物在不同亚组人群中的效应不同,且某些亚组的效应值与 RCT 的总体效应值存在差异,这往往是由于研究人群中某些

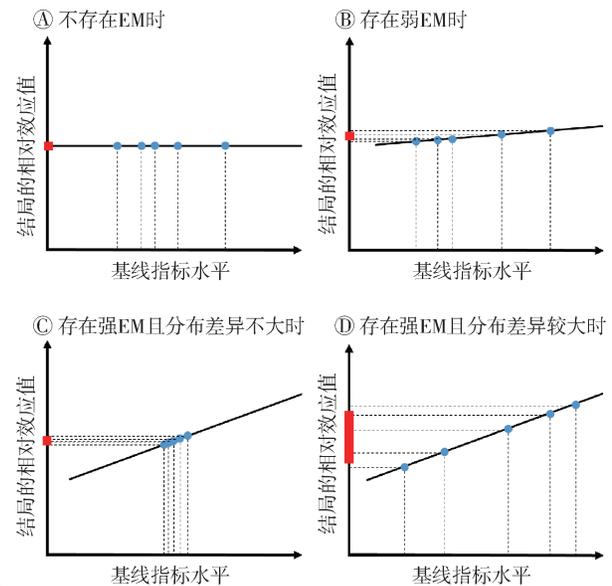
特征的分布情况导致的,例如:某种药物在女性患者中疗效较强,在男性患者中疗效较弱,如果 RCT 人群中女性占比高,则得出的整体效应值可能更接近女性患者中的较强效应值。这提示研究者在下结论时应谨慎限定人群特征,但并不影响 RCT 组间的可比性,也不影响该 RCT 结果的准确性,所得出的结果仍然可认为是该 RCT 人群总体中干预措施效应的无偏估计。

(2) Meta 分析:基于 RCT 研究进行的系统综述/ Meta 分析所获得的结果在证据分级系统中被看作是最高等级的证据^[7]。经典 Meta 分析是将研究某一临床问题的多个 RCT 的结果进行合并,这一过程基于“同质性假设”,即认为在不同 RCT 中,同一干预措施疗效比较的效应值应该是近似一致的,效应值差异由随机误差导致^[8]。虽然单个 RCT 可以通过“随机化”实现组间人群基线分布的均衡,但在进行系统综述/ Meta 分析时,研究同一临床问题的多个 RCT 往往因为各自纳入排除标准的不同,导致研究人群的基线特征存在差异^[9]。这些基线特征可能在干预措施和结局的关联中起到 EM,在 Meta 分析中体现为临床异质性。

在同质性假设的前提下,人群基线特征是否存在 EM,以及 EM 的强弱、EM 因子的研究间分布差异,均可能影响 Meta 分析结果的准确性^[10],研究者同样需要通过亚组分析等方法对可能的 EM 因子进行识别。

Meta 分析中可能出现的 EM 可总结为 4 种场景:①当研究中不存在任何 EM 因子时,在基线指标不同水平的患者中,干预组与对照组的相对效应值始终保持一致。此时,即使原始 RCT 人群间存在基线特征分布差异,Meta 分析中的异质性也很小,可以采用固定效应模型对结局效应值进行加权合并,合并效应值的准确性较高(图 3A)。②当存在较弱的 EM 时,不同基线特征水平对结局效应值的影响较小,可以忽略 EM 的影响。此时,Meta 分析的合并效应值仍然准确可靠(图 3B)。③当存在较强的 EM,但该因子在研究间的分布差异不大(RCT 的人群特征较为相似)时,研究间异质性及较小,可以采用固定效应模型进行合并(图 3C)。④当存在较强的 EM 且 EM 因子在研究间的分布差异较大时,研究间异质性较大,若盲目按同质性假设进行合并,合并效应值的准确性和精确性可能均不佳,还可能得到有偏结果^[11],此时需要对 EM 进行详细

分析(图 3D)。



注:每个蓝点代表一个 RCT 研究,红色方块表示 Meta 分析的加权平均结果,即为每个蓝点纵坐标值的加权平均

图 3 不同效应修饰作用(EM)场景下 Meta 分析的合并效应情况

当 Meta 分析研究中存在较强 EM 因子,并且该因子在原始研究的人群间存在分布差异时,需要对该 EM 因子的作用进行深入探讨。如果仅采取传统的 Meta 分析方法直接合并数据,忽视“所研究的干预措施可能在不同基线人群中具有不同疗效”这一重要临床信息,可能会得到置信区间极宽且有偏的效应值^[12]。2020 年一项研究深入探究了 Meta 分析中人群基线特征作为 EM 因子对药物的疗效评价所产生的影响,该研究以银屑病各种药物的疗效比较为例,对所有纳入研究进行了 Meta 分析,并根据 4 个基线特征对纳入的研究进行了 4 次亚组分析。结果显示,亚组分析的异质性均比总体 Meta 分析更低,所得出的结果与总体结果存在差异^[13]。该研究提示在进行 Meta 分析时应重视原始研究间的人群特征差异,并关注其可能对结局产生的 EM,避免直接汇总所造成的结果偏差。见图 4。

4. 经典 Meta 分析中的 EM 分析策略:经典 Meta 分析常用亚组分析和 Meta 回归这 2 种方法探究 EM。亚组分析将人群按照某一因素的不同水平分组,分别计算暴露与结局的关联指标,并对组间的效应值进行比较或一致性检验,以确定该因素是否为 EM 因子。回归分析则通过构建回归模型,将潜在的 EM 因子与暴露的交互项引入,通过对其回归

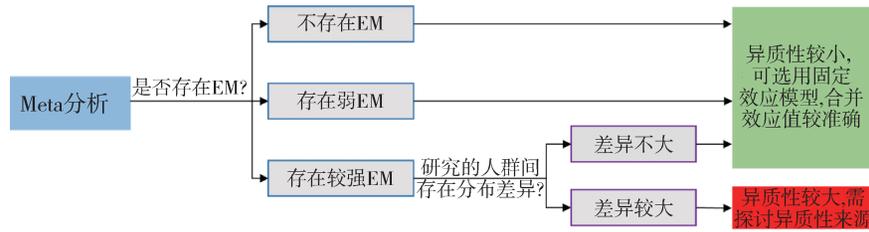


图4 Meta分析中可能出现的效应修饰作用(EM)场景及决策

系数的假设检验来判断是否存在EM^[14]。

实例分析

在既往发表的相关文章中,随机选择了10项探究“钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i)治疗2型糖尿病疗效”的RCT研究作为案例,介绍亚组分析和Meta回归。其试验组均为SGLT-2i类降糖药,对照组均为安慰剂,评价降糖疗效的结局指标为FPG,结局指标为研究终点FPG与基线FPG的变化值(单位:mmol/L),该结局为连续型结局,数据记录为 $\bar{x}\pm s$ 。

首先对10项RCT研究进行经典Meta分析,相对效应值计算加权均差(WMD),根据异质性选择固定效应模型或随机效应模型,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用Stata软件中的“metan”程序包进行。分析结果显示,SGLT-2i类药物与安慰剂相比,能使2型糖尿病患者FPG降低(WMD=-1.52 mmol/L, 95%CI: -1.66~-1.39 mmol/L)。见图5。

考虑SGLT-2i类药物降低FPG的效应可能受到了基线FPG水平的效应修饰,即SGLT-2i类药物可能在不同FPG基线水平的患者中疗效不同,故进一步通过亚组分析和Meta回归进行深入探究。

亚组分析:根据10项RCT研究的人群基线FPG分布情况结合既往经验,将所有研究分为基线平均FPG<9 mmol/L和≥9 mmol/L 2个亚组,分别包含3项和7项RCT研究,随后对2个亚组分别进行Meta分析,比较亚组间的效应值差异是否有统计学意义。亚组分析同样采用Stata软件中的“metan”程序包进行,选择随机效应模型。分析结果显示,FPG<9 mmol/L和≥9 mmol/L 2个亚组的效应值WMD值(95%CI:)分别为-0.99(-1.23~-0.75) mmol/L和-1.78

(-1.94~-1.61) mmol/L,2个亚组的效应值分别在总合并值对应红色虚线的两侧,见图5,这与前述的“按照EM因子分层后各层效应值不同,且总效应值与各层效应值的加权平均值相近”的结果基本相符。亚组间的异质性检验显示 $P<0.001$,即亚组间的效应值差异有统计学意义,提示基线FPG对所研究结局具有EM,该药物在基线平均FPG≥9 mmol/L的患者中产生更强的降糖疗效。见图6。

Meta回归:根据每项RCT研究的基线平均FPG水平进行Meta回归,以判断SGLT-2i类药物在不同基线平均FPG水平下的疗效差异。Meta回归采用Stata软件中的“metareg”程序包进行。分析结果显示,无论是将基线平均FPG值作为连续型变量,还是将基线平均FPG按照是否≥9 mmol/L作为二分类变量引入回归模型,其β均有统计学意义。见表2。这提示基线FPG对结局效应值产生了EM,该药物在基线平均FPG越高的患者中产生的降糖效果也

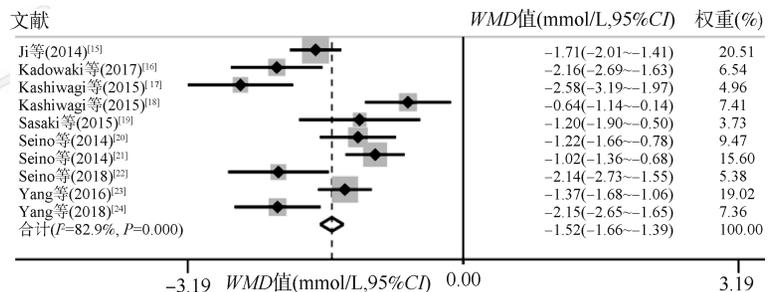


图5 效应修饰作用案例的传统Meta分析结果

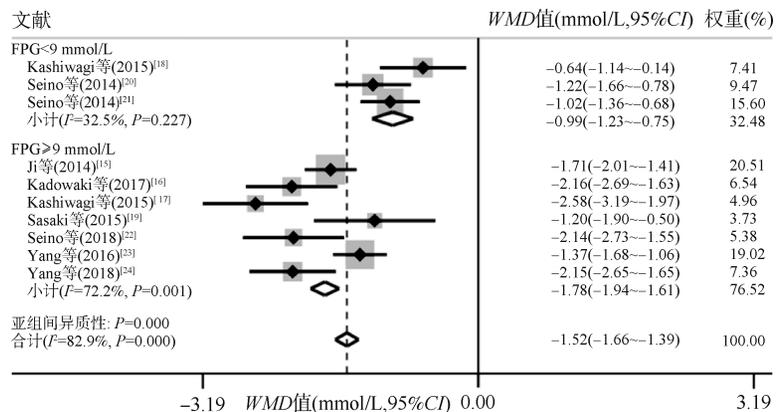


图6 效应修饰作用案例的亚组分析结果

表 2 效应修饰作用案例的 Meta 回归结果

回归项设置	β 值	s_{β}	t 值	$P > t $	95%CI 下限	95%CI 上限
连续型: 基线平均 FPG 值	-0.89	0.21	-4.31	0.003	-1.37	-0.42
二分类: 基线平均 FPG ≥ 9 mmol/L (是=1; 否=0)	-0.91	0.29	-3.13	0.014	-1.58	-0.24

越大, 结论与亚组分析一致。

讨 论

Meta 分析旨在综合多个独立研究的结果, 以便精准识别某种干预措施的效应。然而, 效应在不同的情境和样本中可能会发生变化, 因此研究人员通常需要探索可能的 EM 来解释这种变异性。通过检索和浏览现有的 Meta 分析发现, 研究者们对 EM 因子的关注主要集中在 4 个方面: 人口学因素(如性别、年龄等特征)、疾病因素(如严重程度、持续时间等)、治疗因素(如药物的剂量、疗程等)和环境因素(如研究地点、文化背景等)^[25]。当然, 研究者应基于既往研究和实际经验对可能的 EM 因子进行积极识别与深入探究。

现有的 Meta 分析报告规范通常要求报告有关 EM 的信息。例如, Cochrane 干预措施系统评价手册中建议对可能存在的 EM 因子进行分析, 并在结果中进行描述和解释^[26]; 此外, 系统评价和 Meta 分析推荐报告条目 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 也要求作者提供可能的 EM 因子信息^[27]。了解这些 EM 因子对效果的影响可能有助于研究者更好地理解研究结果, 并为临床实践提供更准确的建议。

本研究通过案例展示了亚组分析和 Meta 回归 2 种方法在探索 EM 方面的应用, 这 2 种方法也存在各自的优缺点。亚组分析相对容易实施, 不需要进行复杂的统计计算, 并且可以直接估计不同亚组之间的差异, 从而探究 EM 的来源; 研究者还可以根据实际情况针对不同的亚组采用不同的分析策略, 比如针对某一亚组进行更为深入的分析^[28]。当然, 亚组之间的差异也可能来源于其他潜在因素, 如样本大小、数据质量、研究方法等, 而非研究者关注的某种效应修饰作用^[29]; 亚组分析存在一定的局限性, 大部分情况下只能按照 1 个因素进行分组, 且仅适用于分类变量, 无法充分利用连续变量的信息。当有多个 EM 因子时, 需要计算所有 EM 因子组合下每一水平的效应值, 可能会因亚组过多导致样本量不足, 结果不够稳定^[30], 研究者在亚组分析

时还需要考虑检验效能的问题。此外, 有研究表明, 进行亚组分析时使用相对效应还是绝对效应这一选择, 这也可能会导致结果有所差异^[31]。

Meta 回归的优势在于对分类变量和连续型变量均适用, 且可以将多个 EM 因子纳入同一模型进行分析, 从而探究它们对效应的联合影响, 能够对多个修饰因素之间的关系进行可靠的建模, 研究数越多所构建出的模型也往往更加稳健^[32]。但 Meta 回归相对复杂, 需要进行多变量统计建模, 需要效应和修饰因子较为准确的数值。另外当有多个潜在 EM 因子时还可能出现共线性问题, 导致结果不稳定或难以解释。在实际研究中, 研究者可以根据研究目的和纳入研究数量选择合适的方法来探究 EM。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘凤琪: 案例分析、论文撰写; 杨智荣、武珊珊、赵厚宇: 案例指导、论文修改; 詹思延、孙凤: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 詹思延, 叶冬青, 谭红专. 流行病学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
Zhan SY, Ye DQ, Tan HZ. Epidemiology[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017.
- [2] Vetter TR, Mascha EJ. Bias, confounding, and interaction: lions and tigers, and bears, oh my! [J]. Anesth Analg, 2017, 125(3):1042-1048. DOI:10.1213/ANE.0000000000002332.
- [3] 张兴会, 陈明珠, 宗晓郁, 等. 药物流行病学研究中亚组分析和效应修饰的探讨[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(9): 575-578, 595. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.001.
Zhang XH, Chen MZ, Zong XY, et al. Discussion on subgroup analysis and effect modification in pharmacoepidemiology[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2021, 30(9): 575-578, 595. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.001.
- [4] Kamangar F. Effect modification in epidemiology and medicine[J]. Arch Iran Med, 2012, 15(9):575-582.
- [5] Shrier I, Pang ML. Confounding, effect modification, and the odds ratio: common misinterpretations[J]. J Clin Epidemiol, 2015, 68(4): 470-474. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.012.
- [6] Jones DS, Podolsky SH. The history and fate of the gold standard[J]. Lancet, 2015, 385(9977): 1502-1503. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60742-5.
- [7] Haynes B. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decisions[J]. Evid Based Nurs, 2007, 10(1):6-7. DOI:10.1136/ebn.10.1.6.
- [8] 李幼平, 李静. 循证医学[M]. 4 版. 北京: 高等教育出版社, 2020.

- Li YP, Li J. Evidence-based medicine[M]. 4th ed. Beijing: Higher Education Press, 2020.
- [9] Schauer JM, Diaz K, Pigott TD, et al. Exploratory analyses for missing data in Meta-analyses and Meta-regression: a tutorial[J]. *Alcohol Alcohol*, 2022, 57(1): 35-46. DOI: 10.1093/alcalc/aa144.
- [10] Wewege MA, Hansford HJ, Shah B, et al. Baseline imbalance and heterogeneity are present in Meta-analyses of randomized clinical trials examining the effects of exercise and medicines for blood pressure management[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(10):1643-1652. DOI:10.1038/s41440-022-00984-3.
- [11] Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and Meta-analyses[J]. *CMAJ*, 2020, 192(32):E901-906. DOI:10.1503/cmaj.200077.
- [12] Phillippo DM, Dias S, Ades AE, et al. Multilevel network Meta-regression for population-adjusted treatment comparisons[J]. *J Roy Stat Soc Ser A: Stat Soc*, 2020, 183(3):1189-1210. DOI:10.1111/rssa.12579.
- [13] Wade R, Sharif-Hurst S, Dias S. Patient characteristics as effect modifiers for psoriasis biologic treatment response: an assessment using network Meta-analysis subgroups[J]. *Syst Rev*, 2020, 9(1): 132. DOI: 10.1186/s13643-020-01395-6.
- [14] Lian QS, Zhang J, Hodges JS, et al. Accounting for post-randomization variables in Meta-analysis: a joint Meta-regression approach[J]. *Biometrics*, 2023, 79(1): 358-367. DOI:10.1111/BIOM.13573.
- [15] Ji LN, Ma JH, Li HM, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(1): 84-100. e9. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.11.002.
- [16] Kadowaki T, Inagaki N, Kondo K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(6): 874-882. DOI: 10.1111/dom.12898.
- [17] Kashiwagi A, Kazuta K, Takinami Y, et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study: BRIGHTEN: double-blind randomized study of ipragliflozin to show its efficacy as monotherapy in T2DM patients[J]. *Diabetol Int*, 2015, 6(1):8-18. DOI:10.1007/s13340-014-0164-0.
- [18] Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(2):152-160. DOI:10.1111/dom.12403.
- [19] Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(4): 319-340. DOI: 10.1007/s12325-015-0200-x.
- [20] Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(7): 1219-1230. DOI: 10.1185/03007995.2014.901943.
- [21] Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Dose-finding study of luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(7): 1231-1244. DOI: 10.1185/03007995.2014.909390.
- [22] Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin added to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: a multicenter, 52-week, clinical study with a 16-week, double-blind period and a 36-week, open-label period[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(6):981-994. DOI:10.1080/03007995.2018.1441816.
- [23] Yang WY, Han P, Min KW, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: a randomized controlled trial[J]. *J Diabetes*, 2016, 8(6): 796-808. DOI: 10.1111/1753-0407.12357.
- [24] Yang WY, Ma JH, Li YM, et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: a randomized controlled trial[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(7): 589-599. DOI: 10.1111/1753-0407.12634.
- [25] 张天嵩, 李博, 钟文昭. 实用循证医学方法学[M]. 3版. 长沙: 中南大学出版社, 2021.
- [25] Zhang TS, Li B, Zhong WZ. Applied methodology for evidence-based medicine[M]. 3rd ed. Changsha: Central South University Press, 2021.
- [26] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[M]. 2nd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2019.
- [27] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Reprint-preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *Phys Ther*, 2009, 89(9):873-880. DOI:10.1093/ptj/89.9.873.
- [28] Sørensen AL, Marschner IC. Linear mixed models for investigating effect modification in subgroup Meta-analysis[J]. *Stat Methods Med Res*, 2023, 32(5): 994-1009. DOI:10.1177/09622802231163330.
- [29] Kilpeläinen TP, Tikkinen KAO, Guyatt GH, et al. Evidence-based urology: subgroup analysis in randomized controlled trials[J]. *Eur Urol Focus*, 2021, 7(6): 1237-1239. DOI:10.1016/j.euf.2021.10.001.
- [30] Filleron T, Gilhodes J, Delord JP, et al. Subgroup analysis and forest plots: limitations and interests[J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(1):92-100. DOI:10.1016/j.bulcan.2016.09.023.
- [31] Venekamp RP, Rovers MM, Hoes AW, et al. Subgroup analysis in randomized controlled trials appeared to be dependent on whether relative or absolute effect measures were used[J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(4): 410-415. DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.11.003.
- [32] Mathur MB, VanderWeele TJ. Meta-regression methods to characterize evidence strength using meaningful-effect percentages conditional on study characteristics[J]. *Res Synth Methods*, 2021, 12(6): 731-749. DOI: 10.1002/jrsm.1504.