

效应修饰作用分析方法与案例解析系列(三): 个体数据 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中国科学院深圳先进技术研究院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】 简要介绍个体数据 Meta 分析在效应修饰作用方面的独特优势、整体分析思路及现有分析方法,除了常见的 Meta 回归和亚组分析外,还介绍了利用部分个体数据合并集合水平数据的分析方法,并总结以上方法的报告现状。以“钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病患者 SBP 的影响”作为案例,分别展示上述方法在个体数据 Meta 分析中的实际应用及结果解读,总结各方法的优势和局限性。

【关键词】 效应修饰作用; 个体数据; 多水平网状 Meta 回归

基金项目: 国家自然科学基金(72074011)

Analysis methods and case analysis of effect modification (3): effect modification in individual patient data 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; ³School 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 unique advantages, overall analysis ideas and existing analysis methods of individual patient data Meta-analysis in terms of effect modification. In addition to Meta-regression and subgroup analysis, this paper also introduces the analysis methods based on part of individual patient data integrated with aggregated data and summarizes the current reporting of the above mentioned methods. In addition, the application and results interpretation of the above mentioned methods in individual patient data Meta-analysis are presented in this paper by taking "Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on SBP in patients with type 2 diabetes" as an example and by introducing their advantages and limitations.

【Key words】 Effect modification; Individual patient data; Multi-level network Meta-regression

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

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230824-00095

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(三):个体数据 Meta 分析中的效应修饰[J].中华流行病学杂志,2024,45(3):447-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230824-00095.

Liu FQ, Yang ZR, Wu SS, et al. Analysis methods and case analysis of effect modification (3): effect modification in individual patient data Meta-analysis[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(3): 447-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230824-00095.



临床干预措施在人群中的效果或安全性常会受到诸多因素的影响,某些因素可能与干预措施产生交互作用,即干预措施与结局的关联或效应在某个第三因素不同水平上存在差异,该现象称为效应修饰作用(EM)^[1]。基于随机对照试验(RCT)开展的系统评价和 Meta 分析在流行病学证据分级系统中被视作最高等级证据^[2-3],其中基于个体数据(IPD)的 Meta 分析(IPD Meta 分析)更是被作为系统评价的“金标准”^[4]。在 IPD Meta 分析中,如果能对潜在的 EM 因子进行探讨,深入剖析其对因果关联的影响,并在此基础上获得更加精确的效应估计,这将有利于获得高质量证据^[5],更好地指导医疗决策,实现个体化预防和诊疗^[6]。

基本原理

1. 利用 IPD 探索 EM 的优势:IPD 在数据质量、分析的广度和深度等方面具有独特优势^[7-8]。Meta 分析通常是以“单个研究”为单位的集合水平数据(AgD)的合并,所使用的结局信息和协变量信息为某一干预组的平均水平(如事件发生率等)或 2 组比较的效应量[如均数差(MD)、OR 值等],而 IPD 是以“单个个体”为单位,包含每个研究对象个体的基线临床特征和结局资料,在潜在 EM 因子的识别和分析中存在巨大优势^[9]。

与传统基于 AgD 的 Meta 分析相比,IPD Meta 分析能对原始的基线或结局数据进行换算或标化,能解决由于研究设计、指标定义、分析方法等方面的不同而产生的异质性^[10]。此外,即使个体间存在异质性,也可以在个体水平对协变量进行控制或深入分析,并计算校正后的总效应值^[9]。因此,IPD 能够在一定程度上避免经典 Meta 分析的异质性问题,提高效应估计的精确度^[11],尤其适合于干预措施与个体基线水平之间 EM 的探究^[5,12]。

2. IPD Meta 分析中 EM 的基本分析思路:在经典 Meta 分析和网状 Meta 分析(NMA)中,当存在强 EM,且该 EM 因子水平在原始研究的人群间差异较大时,需对其进行深入探讨,才能保证结果的可靠性。IPD Meta 分析因其独特的数据优势,使用常用的分析方法就能实现 EM 探究^[13]。

IPD Meta 分析主要方法有“一步法”和“两步法”。其中,“一步法”是纳入所有 IPD 资料并将其视作多中心数据,充分考虑每个研究的内部相关性,构建多水平模型,该方法被认为是 IPD Meta 分

析的最佳策略^[14];相比之下,“两步法”更为常见,即首先采用适合的统计分析方法分析每个研究的 IPD 资料,得到每项研究的 AgD,再进行经典 Meta 分析,从而得到总效应值^[15]。

在 IPD Meta 分析中,如果所研究的干预措施与结局之间的关联存在某一 EM 因子,例如,某一药物与安慰剂(Placebo)相比的疗效受基线疾病严重程度的影响,越严重的患者疗效越好,以疗效和疾病严重程度绘制坐标图,每位患者则为图中一个单独的散点,如图 1 所示,假设蓝色患者来自一个研究,基线疾病较轻,而红色患者来自另一个主要关注重症的研究。在这种情况下,“一步法”通过将疾病严重程度引入回归模型,通过构建多水平模型,分别得出在不同严重程度的患者中估计的药物疗效;“两步法”则先分别对 2 个研究采用标准方法计算合并值,再根据人群特征进行 Meta 合并或解读。

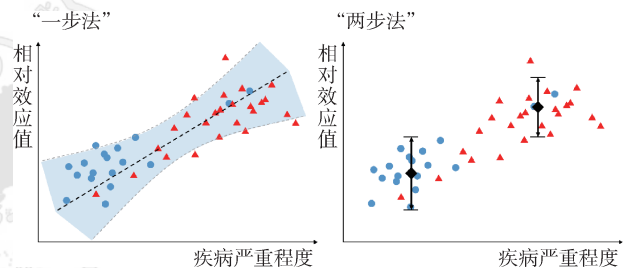


图 1 基于个体数据的 Meta 分析中的效应修饰作用示意图

以上场景为数据结构较为简单的示例图,当有多个 EM 因子存在,或要比较多种干预措施时,分析的整体思路基本一致,研究者可根据实际情况选择“一步法”或“两步法”进行 IPD Meta 分析或 IPD NMA。

3. IPD Meta 分析评估 EM 的分析方法:

(1) 常用分析方法:在效应修饰作用分析方法与案例解析系列(一)^[16]和系列(二)^[17]中,通过案例展示了亚组分析和 Meta 回归在经典 Meta 分析中探索 EM 中的应用,IPD Meta 分析同样也常用这 2 种方法。

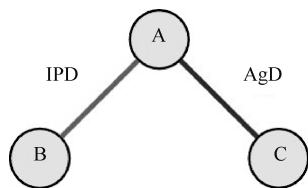
上述提到的“一步法”与 Meta 回归在本质上是统一的,同样是将研究因素和潜在 EM 因子等作为自变量 x , 结局指标作为因变量 y , 构建多水平回归模型,根据自变量回归系数等判断其对结局效应产生的影响^[8,18]。值得注意的是,在该类方法构建的回归模型中,与潜在 EM 因子有关的回归系数有 2 类,一类是该 EM 因子对结局的独立效应项回归系数,另一类是 EM 因子与干预因素的交互作用项回归系数,后者才是研究者试图探究的 EM 表现形

式。该方法既可以应用于“头对头”比较的 IPD Meta 分析,也可以用于包含多种措施的 IPD NMA。该方法能清晰探究多个 EM 因子对结局的联合影响,但可能存在 EM 因子共线性和聚合偏倚的问题,所需要的工作量和计算资源较大^[19]。

亚组分析的实施相对更加简单,与经典 Meta 的亚组分析相比,IPD Meta 的亚组分析更加灵活,可以通过“两步法”从纳入研究中选择特定亚组人群进行分析^[15],并根据不同亚组结果来进行定性比较,或组间差异假设检验;也可以通过“一步法”将分组因素作为协变量纳入模型,根据该协变量及其与干预措施的交互作用,来判断该分组因素是否修饰了干预效应。

(2)只获取部分 IPD 时的 IPD NMA 方法:实际上,匿名化后的 IPD 申请需要大量的沟通协调和时间成本,当研究者希望通过 IPD NMA 来比较多种干预时,获得网状证据体中全部 RCT 的 IPD 十分困难^[7]。在这种情况下,为了分析 EM,近年来有学者提出收集网状证据体 AgD 中部分研究的 IPD,基于不同人群进行校准的 Meta 分析方法。目前关于此类方法的讨论和应用越来越普遍^[20],将来可能用于分析 EM^[7]。

早期基于 IPD 进行人群校准的方法是由间接比较衍生而来的。常见校准方法包括匹配调整间接比较(MAIC)^[21]和模拟治疗比较(STC)^[22],二者分别是基于倾向评分加权和结局回归实现的,这 2 种方法仅适用于包含 2 个研究的间接比较,其适用的证据结构类型见图 2,要求 1 个研究(图中 A、B 研究)获得 IPD 资料,另 1 个研究(图中 A、C 研究)获得 AgD 资料,B 和 C 这 2 种干预措施通过某一共有桥梁 A 进行间接比较,当 IPD 资料或 AgD 资料包含多个研究时则不适用。



注:IPD:个体数据;AgD:集合水平数据

图 2 匹配调整间接比较和模拟治疗比较适用的证据结构类型

MAIC 和 STC 在本质上都是根据 A、B 人群的 IPD 资料来推断在与 A、C 人群特征基本一致时 A 和 B 的比较结果,再以该结果与原始的 A 和 C 比较

结果开展传统间接比较,估计 B、C 的相对效应值。但需要注意 B 和 C 的比较结果外推时,也仅适用于与图 2 这 2 个研究中提供了 AgD 资料的 RCT 有相同基线特征的研究人群,即 A、C 研究的人群^[23-24]。

这 2 种方法的优势之处在于,在符合上述应用条件时能够最大程度地利用现有数据,通过校准初步实现了 EM 因子在 2 个 RCT 间的均衡,与标准间接比较相比降低了偏倚的风险^[25]。英国卫生保健卓越研究所(NICE)在 2016 年发布了人口调整间接比较方法的技术支持文件,其中对 MAIC 和 STC 这 2 种方法的理论和应用进行了总结,结果显示,使用这 2 种方法的大部分研究中,结果精确性方面目前并没有太多证据表明其与标准间接比较有明显优势,并且上述方法的应用范围较窄,不适用于更复杂的证据体,也无法在指定的目标人群中进行效应估计,因此建议只有在存在明显 EM 证据且证据类型满足应用条件时,可谨慎采取以上方法,且要求对分析过程进行严格质控和详细报告^[25]。

Phillippo 等^[23-24]开发了一种分析方法:多水平网状 Meta 回归(ML-NMR),可执行基于 IPD 校准人群基线分布的 NMA。ML-NMR 源自于生态学研究介绍的一种方法^[26-27],该方法原本用于合并个体水平调查资料和集合水平的队列数据。2012 年 Jansen^[28]首先将此模型应用于 NMA 中 IPD 和 AgD 的合并,当时仅局限于二分类结局和二分类 EM 因子。研究者将上述方法进行了总结归纳和拓展并提出了 ML-NMR,能够实现在复杂网状证据体中的应用,并能够处理连续型结局和连续型 EM 因子^[23]。

ML-NMR 是以 NMA 中获得部分 RCT 研究的 IPD 作为标准,根据 NMA 中余下的 RCT 的 AgD 中各 EM 因子的分布对 IPD 进行调整,通过构建回归模型探究 EM 因子所产生的影响,实现 IPD 证据和 AgD 证据的整合。

ML-NMR 模型主要包括 2 个子模型,一个子模型用于 IPD 资料,另一个子模型用于 AgD 资料。如式(1)~式(4)所示,假设研究者需要比较 k 种干预措施,共纳入了 j 个 RCT。在获得 IPD 资料的试验中,用 y_{ijk} 和 x_{ijk} 分别代表在 j 试验中接受了 k 干预措施的个体 i 的结局指标和协变量水平。在 AgD 资料的试验中,“·”表示为集合水平指标,用 $y_{j·k}$ 代表在 j 试验中接受 k 干预措施者的汇总结局水平, $f_{jk}(x)$ 代表在 j 试验中接受 k 干预措施者的协变量分布情况。式(1)和式(3)中 $\pi_{Ind}(\theta_{ijk})$ 和 $\pi_{Agg}(\theta_{j·k})$ 分别代表 IPD 和 AgD 的似然分布。 θ_{ijk} 和 $\eta_{jk}(x_{ijk})$ 分别代表在 j

试验中接受了 k 干预措施的具有协变量向量 x_{jk} 的个体 i 在协变量条件下的平均结局和线性预测因子。 θ_{jk} 是在 j 试验中接受了 k 干预措施的边际平均结局。 $g(\cdot)$ 是根据研究数据具体情况选择的适当连接函数, μ_j 代表 j 试验的基线水平, 是该研究的特定截距, $\beta_{2,k}$ 代表效应修饰因子针对干预措施 k 的系数, 即效应修饰因子与干预措施 k 的交互作用, β_1 代表其他协变量的回归系数。 γ_k 代表与第 1 种干预措施相比, k 干预措施的效果, 即 $\gamma_1=0$ 。 $f_{jk}(x)$ 代表在 j 试验中接受了 k 干预措施的协变量分布情况。

2 个子模型的公式:

IPD 资料模型:

$$y_{ijk} \sim \pi_{Ind}(\theta_{jk}) \quad (1)$$

$$g(\theta_{jk}) = \eta_{jk}(x_{ijk}) = \mu_j + x_{ijk}^T(\beta_1 + \beta_{2,k}) + \gamma_k \quad (2)$$

AgD 资料模型:

$$y_{jk} \sim \pi_{Agg}(\theta_{jk}) \quad (3)$$

$$\theta_{jk} = \int g^{-1}\{\eta_{jk}(x)\} f_{jk}(x) dx \quad (4)$$

目前已有案例证明, 即便只能获得证据体中较少 RCT (如 1 个) 的 IPD, ML-NMR 也能实现对人群 EM 因子的分布进行校准, 并在任一目标人群中完成结局的 NMA 准确效应估计。与传统 NMA 相比, 其模型拟合度和结果精确性方面均有较好的表现^[23]。与 MAIC 和 STC 相比, ML-NMR 的应用范围更广, 可分析复杂的网状证据体, 并可在指定的目标人群中进行效应估计^[24]。

4. IPD Meta 分析中的 EM 探索现状: 临床研究中关注的干预效果通常会受到一个或多个的 EM 因子修饰, 最常见的因素为参与者的年龄、基础疾病等, 考虑是否存在 EM 是研究者在制订研究方案时必须考虑的问题, 目前 IPD Meta 分析中对 EM 分析的整体应用比例较低^[29], 考虑到 IPD 资料在探索 EM 方面有独特优势, 该比例仍有待进一步提高。在 IPD NMA 中, 基于部分 IPD 资料分析 EM 的方法主要包括 MAIC、STC 和 ML-NMR。关于 IPD 资料用于 EM 分析的报道日益增多, 但目前尚未见指南发布用于指导分析 NMA 中 EM 的方法选择、方案制定以及结果报告等^[30]。

近年来国外已有很多研究使用了该类方法。一项研究显示, 在 2010 年 1 月 1 日至 2018 年 4 月 20 日之间提交给 NICE 的所有技术评估报告中, 大约 7% 的报告采用了基于 IPD 进行校准的方法, 这些报告主要集中在肿瘤学领域, 并且使用的方法主要是 MAIC (约占 89%) 和 STC (约占 17%)^[25]。对这

些报告的质量进行评估后发现, 此类方法的应用正在变得越来越普遍, 但仍需要进一步的案例研究来改进其性能^[30]。对于 ML-NMR, Phillippo 等^[23]在提出该方法时, 采用中重度斑块状银屑病的药物疗效评价作为案例, 应用 ML-NMR 对涉及 6 种干预措施的 4 个 RCT 数据进行了分析, 对该方法的优势和局限性进行了讨论, 并在 2023 年 1 月再次发表了该案例的结果^[31]; 2022 年有研究应用 ML-NMR 对索马鲁肽和度拉糖肽在 2 型糖尿病患者中的疗效和安全性进行了评价^[32]。

国内对结合 IPD 与 AgD 探究 EM 这类方法的具体解读和案例应用尚较少见, 个别文献和论著中有所提及, 例如在兰州大学田金徽和李伦^[33]主编的《网状 Meta 分析方法与实践》一书中, IPD Meta 分析的案例拓展剖析部分, 提到了“最近研究提示在 NMA 中结合 IPD 证据和 AgD 证据, 有助于提高疗效评估的精确性”, 即前文提到的 MAIC、STC 和 ML-NMR, 也有文章对 ML-NMR 的方法学应用进行了解读^[34]。总体来说, 研究者对药物评价中人群基线指标的 EM 在关注度暂时还不高, 近年来该问题也开始受到重视。

目前国内外对该类新方法应用较少的原因可能包括: ①获取临床研究的 IPD 十分困难, 数据获取途径匮乏, 索取数据所耗费的沟通成本和时间成本一般均较高; ②该类方法的模型构建过程较为复杂, 且就目前已有案例来看, 结局指标类型的应用范围仍不太广泛, 在很多数据类型上的应用仍需探索^[25]; ③目前研究者普遍对 NMA 结果中的 EM 认识不足, 局限于传统的 Meta 分析步骤, 对应用 EM 分析方法的必要性认识不够。

综上所述, 目前国内外研究者对基于 IPD 资料考虑 EM 效应校准目标人群效应估计的重要性还认识不足, 目前的实际应用案例也仍不充分, 新开发的方法在很多场景中的具体实践还需要进一步探索, 目前也尚未见指南发布用于指导分析 NMA 中 EM 的方法选择、方案制定、结果报告规范等进行总结和建议^[35]。

5. IPD Meta 分析的 EM 分析策略: 研究者在 IPD Meta 分析时, 可根据实际的数据获取情况, 选择前文中的常用分析方法或新方法, 即: 获得了研究所需的全部 IPD 则进行亚组分析或 IPD Meta 回归, 只获得了部分 IPD 则可根据实际情况开展 MAIC、STC 或 ML-NMR。

实例分析

本研究以“钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i) 对 2 型糖尿病患者 SBP 的影响”为例,采用模拟数据展示 IPD Meta 回归以及 MAIC、STC 或 ML-NMR 在 IPD Meta 分析中的实现。

案例数据包括 3 个研究的 IPD 资料和 2 个研究的 AgD 资料,分别选择其中部分数据以便进行案例分析。以上研究试验组均为 SGLT-2i 类降糖药,对照组包括安慰剂、二甲双胍 (Metformin) 和二肽基肽酶-4 抑制剂 (DPP-4i),研究基本信息见表 1。结局指标为 SBP,相对效应值表示为 MD 及其 95%CI,并探索在不同年龄、基线糖化血红蛋白水平 (%)、不同体重、不同基线 SBP 水平的患者中,SGLT-2i 对 SBP 的影响差异是否有统计学意义。

表 1 案例数据基本情况

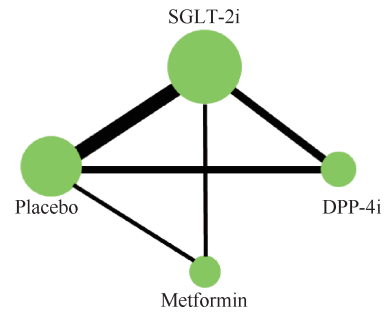
类别	数据类型	涉及比较组			
		SGLT-2i	Metformin	DPP-4i	Placebo
研究 1	IPD	√		√	√
研究 2	IPD	√	√		√
研究 3	IPD	√		√	√
研究 4	AgD	√			√
研究 5	AgD	√			√

注:IPD:个体数据;AgD:集合水平数据;SGLT-2i:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;Metformin:二甲双胍;DPP-4i:二肽基肽酶-4 抑制剂;Placebo:安慰剂

IPD 网状 Meta 回归:采用表 1 中研究 1、2 和 3 的数据,以安慰剂作为对照,3 种药物作为多分类自变量 x ,结局 SBP 变化值 [mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)] 为因变量 y ,同时在模型中纳入患者的年龄 (岁)、基线糖化血红蛋白水平 (%)、基线体重 (kg) 及用药前的 SBP 水平 (mmHg),在调整以上 4 个因素后,将不同纳入研究视作多中心研究来构建多水平回归模型,计算与对照组相比 SGLT-2i 对患者 SBP 的影响。该分析方法采用 R 软件中的“bipd”程序包进行。

研究 1~3 的数据所构成的网状证据体结构见图 3,其中圆点的大小代表该组总样本量,线段的粗细代表二者直接比较的研究数。表 2 为 IPD 网状 Meta 回归分析结果,SGLT-2i 类药物与安慰剂相比,可使患者 SBP 降低 3.33 (95%CI: 2.25~4.37) mmHg。表 3 为基线指标回归系数结果,在选定的 4 个潜在 EM 因子中,患者基线 SBP 与干预措施的交互项回归系数有统计学意义 ($\beta=-0.33$, 95%CI: -0.39~

-0.26)。综上,本案例结论为 SGLT-2i 类药物可降低 2 型糖尿病患者的 SBP,并且患者的基线 SBP 水平修饰了该药物的降压疗效, β 为负值表示基线 SBP 越高,SGLT-2i 的降压疗效越明显。



注: SGLT-2i: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; Placebo: 安慰剂; DPP-4i: 二肽基肽酶-4 抑制剂; Metformin: 二甲双胍; 圆点大小代表该组总样本量, 线段的粗细代表二者直接比较的研究数

图 3 基于个体数据的网状 Meta 回归的证据结构图

表 2 基于个体数据的网状 Meta 回归结果

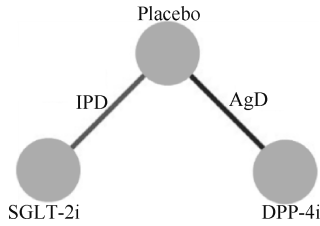
药物	均数差 (mmHg)	
	均值	95%CI
SGLT-2i	-3.33	-4.37~-2.25
DPP-4i	0.55	-0.69~1.85
Metformin	0.80	-1.01~2.57

注:均以安慰剂为对照;SGLT-2i:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;DPP-4i:二肽基肽酶-4 抑制剂;Metformin:二甲双胍

表 3 基于个体数据的网状 Meta 回归基线指标回归系数

基线指标	回归系数 (β 值)	
	均值	95%CI
基线年龄 (岁)	0.42	-0.01~0.85
基线 SBP (mmHg)	-0.33	-0.39~-0.26
基线糖化血红蛋白水平 (%)	-0.02	-0.23~0.19
基线体重 (kg)	0.13	-0.80~1.05

MAIC 和 STC:根据上文中提到 MAIC 和 STC 的适用场景,选择表 1 中的研究 1 和研究 4 的部分数据构建如图 4 所示的证据结构,旨在通过 MAIC 和 STC 来校准 2 个研究人群中患者的年龄 (岁)、基线糖化血红蛋白水平 (%)、基线体重 (kg) 及用药前的 SBP 水平 (mmHg) 的差异,在校准的基础上,在图中 AgD 的患者人群中比较 SGLT-2i 和 DPP-4i 对 SBP 的影响。其中,MAIC 通过 R 软件中的“MatchIt”和“metafor”程序包,通过匹配将 IPD 人群的基线分布校准到 AgD 人群水平,再进行间接比较;STC 则先在 IPD 人群中根据 4 个基线指标和结局构建回归模型,将 AgD 人群的基线水平代入模型获得 SGLT-2i 的疗效估计值,再与 DPP-4i 进行间接比较。



注: Placebo: 安慰剂; SGLT-2i: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; DPP-4i: 二肽基肽酶-4 抑制剂; IPD: 个体数据; AgD: 集合水平数据

图 4 匹配调整间接比较和模拟治疗比较的证据结构图

在原 AgD 人群中, 与 DPP-4i 相比, SGLT-2i 类药物降低 2 型糖尿病患者的 SBP, MAIC 显示降低 3.10 (95%CI: 1.12~5.04) mmHg, STC 显示降低 3.07 (95%CI: 1.81~4.32) mmHg。需注意, MAIC 和 STC 这 2 种方法只能实现在 AgD 人群中间接比较结果的估计, 从本质上并不能对是否存在 EM 进行识别和探究, 适用于某基线指标在 2 个人群中分布差异较大, 且根据既往研究和经验确认其对结局有 EM 的场景, 能实现 2 个人群中基线水平的校正。见表 4。

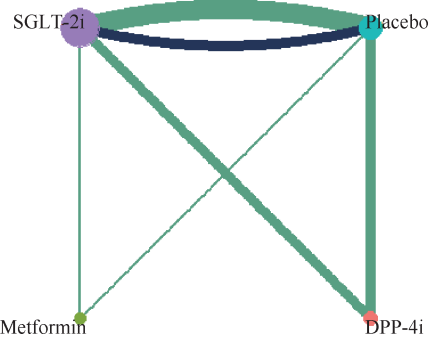
表 4 匹配调整间接比较 (MAIC) 和模拟治疗比较 (STC) 分析结果

分析方法	均数差 (mmHg)	
	均值	95%CI
MAIC	-3.10	-5.04~-1.12
STC	-3.07	-4.32~-1.81

ML-NMR: 采用表 1 中研究 1~5 的全部数据, 合并利用 IPD 和 AgD 资料构建网状证据体, 同样以安慰剂作为对照, 3 种药物作为多分类自变量 x , 结局 SBP 变化值 (mmHg) 为因变量 y , 同时在模型中纳入患者的年龄 (岁)、基线糖化血红蛋白水平 (%)、基线体重 (kg) 及用药前的 SBP 水平 (mmHg), 在调整以上 4 个因素后, 估计 SGLT-2i 与对照组相比对患者 SBP 的影响, 并实现在指定人群中的疗效预测。ML-NMR 采用 R 软件中的 “multinma” 程序包进行分析。

研究 1~5 的数据所构成的证据结构见图 5, 其中圆点的大小和线段粗细的含义与图 3 一致, 绿色线段为获得了 IPD 资料的研究, 蓝色线段则为只获得了 AgD 的研究。ML-NMR 模型结果显示, SGLT-2i 与安慰剂相比, 使患者 SBP 降低 ($\beta = -3.26$, 95%CI: -4.88~-1.65)。在该回归模型中, 基线 SBP 的单独效应回归系数 $\beta = -0.52$ (95%CI: -0.62~-0.43), 基线 SBP 与 SGLT-2i 交互项回归系数 $\beta = -0.37$ (95%CI: -0.14~-0.49), 该交互项即为该因子对药物疗效的修饰作用, 交互项回归系数 β 为负值

即 2 型糖尿病患者基线 SBP 越高, SGLT-2i 降低 SBP 的疗效越好, 证实了基线 SBP 水平修饰了该药物的降压疗效。见表 5。



注: SGLT-2i: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; Placebo: 安慰剂; Metformin: 二甲双胍; DPP-4i: 二肽基肽酶-4 抑制剂; 圆点的大小代表该组总样本量, 线段的粗细代表二者直接比较的研究数

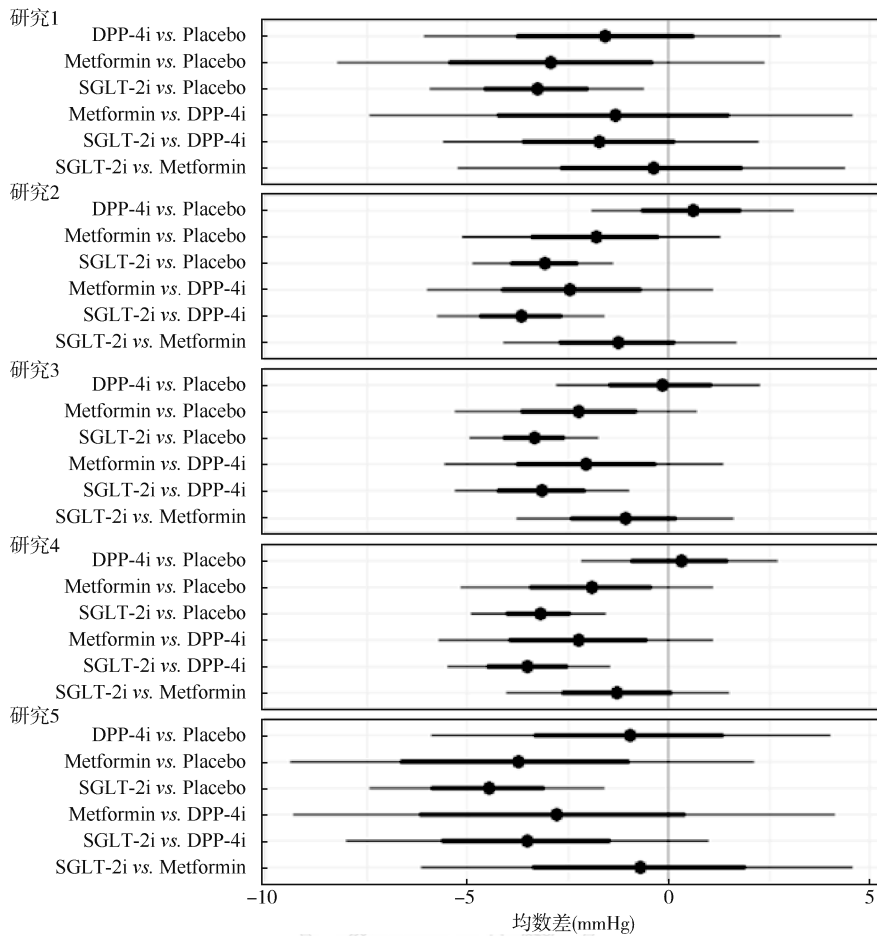
图 5 多水平网状 Meta 回归网状证据结构图

表 5 多水平网状 Meta 回归模型拟合结果

回归项	回归系数 (β 值)	
	均值	95%CI
干预药物 (以 Placebo 为对照)		
SGLT-2i	-3.26	-4.88~-1.65
DPP-4i	-0.02	-2.55~2.46
Metformin	-2.19	-5.26~0.73
基线指标		
年龄	0.16	-0.02~0.35
SBP	-0.52	-0.62~-0.43
糖化血红蛋白水平	0.39	-1.59~2.38
体重	0.01	-0.08~0.10
基线指标 × 干预措施交互项		
年龄 × SGLT-2i	0.00	-0.21~0.20
年龄 × DPP-4i	-0.06	-0.33~0.21
年龄 × Metformin	-0.01	-0.34~0.31
SBP × SGLT-2i	-0.37	-0.49~-0.14
SBP × DPP-4i	0.05	-0.12~0.21
SBP × Metformin	-0.02	-0.24~0.21
糖化血红蛋白水平 × SGLT-2i	-0.31	-2.56~1.88
糖化血红蛋白水平 × DPP-4i	-1.74	-4.66~1.23
糖化血红蛋白水平 × Metformin	1.63	-1.63~4.89
体重 × SGLT-2i	0.05	-0.06~0.15
体重 × DPP-4i	0.09	-0.07~0.26
体重 × Metformin	0.06	-0.12~0.24

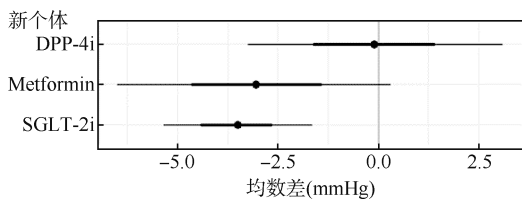
注: Placebo: 安慰剂; SGLT-2i: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; DPP-4i: 二肽基肽酶-4 抑制剂; Metformin: 二甲双胍

此外, ML-NMR 模型可在 5 个纳入研究人群中分别计算出所有干预措施两两比较的相对效应值, 并绘制森林图 (图 6), 还可以在研究者指定的个体或特征人群中进行疗效预测, 比如本案例中指定某一年龄 56 岁、SBP 132 mmHg、糖化血红蛋白水平 7.65%、体重 76.4 kg 的新个体, 将以上 EM 因子分别带入 ML-NMR 模型后可估计出该个体使用 SGLT-2i 后预计产生的降低 SBP 效果 (图 7)。



注: DPP-4i: 二肽基肽酶-4 抑制剂; Placebo: 安慰剂; Metformin: 二甲双胍; SGLT-2i: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

图 6 多水平网状 Meta 回归在每个纳入研究中的两两比较



注: DPP-4i: 二肽基肽酶-4 抑制剂; Metformin: 二甲双胍; SGLT-2i: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

图 7 多水平网状 Meta 回归在指定新个体中的疗效预测示意图

讨论

本研究对 IPD Meta 分析中探究 EM 的整体思路和分析方法进行了总结,研究者在制订 IPD Meta 分析研究方案时,应首先根据研究目的选择“一步法”或“两步法”,并选定对应的分析软件和程序包^[36],例如在 Stata 软件中,“一步法”可选择“xtmelogit”或“xtmixed”程序包,“两步法”可选择“ipdmetan”等。实施过程中,“一步法”相对更加复杂,对研究者的统计基础及软件操作有一定要求。

当纳入研究中只获得了部分研究的 IPD 时,可根据实际场景选择 MAIC、STC 或 ML-NMR。目前 MAIC 和 STC 的应用场景较为局限,仅适用于 2 个研究的简单间接比较证据体,并且在既往研究和本研究案例中,这 2 种方法所得出的效应值区间较宽,结果的精确性欠佳,研究者需根据实际情况进行选择,并结合实际临床意义谨慎解释结果。

此外,在 IPD Meta 回归和 ML-NMR 中,研究者可选择一个或多个怀疑存在 EM 的因子引入回归模型,进行 EM 因子选择时,应综合考虑数据获取情况和实际临床价值,谨慎选择 EM 因子^[37],多个 EM 因子时需检验是否存在共线性,并且个数不宜过多,避免模型过度拟合问题^[38],研究者应权衡共线性、变量个数和模型可靠性,对纳入模型的 EM 因子进行谨慎选择。

在本研究案例中,ML-NMR 能处理复杂网状证据体,并同时探究多个潜在 EM 因子,构建出的稳健模型既能报告 EM 因子的交互项回归系数,定量衡量 EM,还能在任一纳入研究人群或外部人群及

个体中进行疗效估计。与其他方法相比,ML-NMR 在 EM 探索方面表现优异,模型的实际使用价值也较高。ML-NMR 在方法学方面目前已基本成熟,有公开可供参考的代码和案例数据包,但目前均通过 R 软件实现,对研究者的统计软件使用和代码编写基础均有一定的要求。此外,该方法还可应用于罕见结局、重复测量资料、生存资料等场景,具体应用还有待进一步探索。

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.
- [2] Zhan SY, Ye DQ, Tan HZ. Epidemiology[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017.
- [3] Haynes RB. Of studies, syntheses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decisions[J]. Evid Based Med, 2006, 11(6):162-164. DOI:10.1136/ebm.11.6.162-a.
- [4] Eisele-Metzger A, Bollig C, Meerpohl JJ. Systematic reviews should be at the heart of continuing medical education[J]. J Eur CME, 2021, 10(1): 2014096. DOI: 10.1080/21614083.2021.2014096.
- [5] Lambert PC, Sutton AJ, Abrams KR, et al. A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis[J]. J Clin Epidemiol, 2002, 55(1):86-94. DOI:10.1016/S0895-4356(01)00414-0.
- [6] Debray TPA, Schuit E, Efthimiou O, et al. An overview of methods for network meta-analysis using individual participant data: when do benefits arise?[J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27(5): 1351-1364. DOI: 10.1177/0962280216660741.
- [7] Tamási B, Crowther M, Puhan MA, et al. Individual participant data meta-analysis with mixed-effects transformation models[J]. Biostatistics, 2022, 23(4): 1083-1098. DOI:10.1093/biostatistics/kxab045.
- [8] Ting N, Cappelleri JC, Ho S, et al. Design and analysis of subgroups with biopharmaceutical applications[M]. Cham: Springer, 2020. DOI:10.1007/978-3-030-40105-4.
- [9] Berlin JA, Santanna J, Schmid CH, et al. Individual patient-versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers:ecological bias rears its ugly head[J]. Stat Med, 2002, 21(3):371-387. DOI: 10.1002/sim.1023.
- [10] Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting[J]. BMJ, 2010, 340:c221. DOI:10.1136/bmj.c221.
- [11] Veroniki AA, Seitidis G, Tsvigoulis G, et al. An introduction to individual participant data meta-analysis[J]. Neurology, 2023, 100(23): 1102-1110. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207078.
- [12] van Vogt E, Cro S, Cornelius VR, et al. Individual participant data meta-analysis versus aggregate data meta-analysis: a case study in eczema and food allergy prevention[J]. Clin Exp Allergy, 2022, 52(5):628-645. DOI: 10.1111/cea.14085.
- [13] Sutton AJ, Kendrick D, Coupland CAC. Meta-analysis of individual- and aggregate-level data[J]. Stat Med, 2008, 27(5):651-669. DOI:10.1002/sim.2916.
- [14] Zhang SW, Chu HT, Bickel WK, et al. A Bayesian hierarchical model for individual participant data meta-analysis of demand curves[J]. Stat Med, 2022, 41(12):2276-2290. DOI:10.1002/sim.9354.
- [15] Freeman SC, Carpenter JR. Bayesian one-step IPD network meta-analysis of time-to-event data using Royston-Parmar models[J]. Res Synth Methods, 2017, 8(4):451-464. DOI:10.1002/jrsm.1253.
- [16] 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.
- [17] Zhang TS, Li B, Zhong WZ. Applied methodology for evidence-based medicine[M]. 3rd ed. Changsha: Central South University Press, 2021.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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(二):网状 Meta 分析中的效应修饰[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(2):273-278. DOI: 10.3760/cma. j. cn112338-20230824-00094.
- [21] Liu FQ, Yang ZR, Wu SS, et al. Analysis methods and case analysis of effect modification (2): effect modification in network Meta-analysis[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(2): 273-278. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230824-00094.
- [22] Ensor J, Snell KIE, Debray TPA, et al. Individual participant data meta-analysis for external validation, recalibration, and updating of a flexible parametric prognostic model[J]. Stat Med, 2021, 40(13): 3066-3084. DOI:10.1002/sim.8959.
- [23] Rydzewska LHM, Stewart LA, Tierney JF. Sharing individual participant data:through a systematic reviewer lens[J]. Trials, 2022, 23(1): 167. DOI: 10.1186/s13063-021-05787-4.
- [24] Watt J, Tricco AC, Straus S, et al. Research techniques made simple:network meta-analysis[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(1):4-12.e1. DOI:10.1016/j.jid.2018.10.028.
- [25] Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept[J]. Pharmacoeconomics, 2010, 28(10): 935-945. DOI: 10.2165/11538370-000000000-00000.
- [26] Caro JJ, Ishak KJ. No head-to-head trial? Simulate the missing arms[J]. Pharmacoeconomics, 2010, 28(10): 957-967. DOI:10.2165/11537420-000000000-00000.
- [27] 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.
- [28] Phillippo DM. Calibration of treatment effects in network meta-analysis using individual patient data[D]. Bristol: University of Bristol, 2019.
- [29] Phillippo DM, Ades AE, Dias S, et al. Methods for population-adjusted indirect comparisons in health technology appraisal[J]. Med Decis Making, 2018, 38(2): 200-211. DOI:10.1177/0272989X17725740.
- [30] Jackson C, Best AN, Richardson S. Hierarchical related regression for combining aggregate and individual data in studies of socio-economic disease risk factors[J]. J Roy Stat Soc A Stat Soc, 2008, 171(1): 159-178. DOI:10.1111/j.1467-985X.2007.00500.x.
- [31] Jackson C, Best N, Richardson S. Improving ecological inference using individual-level data[J]. Stat Med, 2006, 25(12):2136-2159. DOI:10.1002/sim.2370.
- [32] Jansen JP. Network meta-analysis of individual and aggregate level data[J]. Res Synth Methods, 2012, 3(2): 177-190. DOI:10.1002/jrsm.1048.
- [33] Gao Y, Shi SZ, Li MY, et al. Statistical analyses and quality of individual participant data network meta-analyses were suboptimal: a cross-sectional study[J]. BMC Med, 2020, 18(1):120. DOI:10.1186/s12916-020-01591-0.
- [34] Veroniki AA, Straus SE, Soobiah C, et al. A scoping review of indirect comparison methods and applications using individual patient data[J]. BMC Med Res Methodol, 2016, 16:47. DOI:10.1186/s12874-016-0146-y.
- [35] Phillippo DM, Dias S, Ades AE, et al. Validating the assumptions of population adjustment: application of multilevel network meta-regression to a network of treatments for plaque psoriasis[J]. Med Decis Making, 2023, 43(1):53-67. DOI:10.1177/0272989X221117162.
- [36] Lingvay I, Bauer R, Baker-Knight J, et al. An indirect treatment comparison of semaglutide 2.0 mg vs dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg using multilevel network meta-regression[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(5): 1461-1469. DOI:10.1210/clinem/dgab905.
- [37] 田金徽,李伦. 网状 Meta 分析方法与实践[M]. 北京:中国医药科技出版社,2017.
- [38] Tian JH, Li L. Method and practice of mesh Meta-analysis[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2017.
- [39] 刘凤琪,石舒原,杨智荣,等. 网络 Meta 分析研究进展系列(七):多水平网状 Meta 回归[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(12): 1409-1412. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-4055.2020.12.01.
- [40] Liu FQ, Shi SY, Yang ZR, et al. Advances in methodology of network meta-analysis (7): multi-level network meta-regression[J]. Chin J Evid-Based Cardiovasc Med, 2020, 12(12):1409-1412. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2020.12.01.
- [41] Chaimani A. Conduct and reporting of individual participant data network meta-analyses need improvement[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 156. DOI: 10.1186/s12916-020-01630-w.
- [42] Syrogiannouli L, Wildisen L, Meuwese C, et al. Incorporating baseline outcome data in individual participant data meta-analysis of non-randomized studies [J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 774251. DOI: 10.3389/fpsy.2022.774251.
- [43] Freeman SC, Fisher D, Tierney JF, et al. A framework for identifying treatment-covariate interactions in individual participant data network meta-analysis[J]. Res Synth Methods, 2018, 9(3):393-407. DOI:10.1002/jrsm.1300.
- [44] Leahy J, O'Leary A, Afdhal N, et al. The impact of individual patient data in a network meta-analysis: an investigation into parameter estimation and model selection[J]. Res Synth Methods, 2018, 9(3):441-469. DOI: 10.1002/jrsm.1305.