

Meta-analysis 在职业肿瘤流行病学中的应用

陈若陵^{1,2} Anthony Seaton² 曾光³

1976 年, Glass 教授¹把 Meta-analysis 定义为: 综合已做过的研究, 把单个研究的统计结果收集成一个大样本资料, 再进行统计分析, 得到一个总结性的结论。Meta-analysis 能对不确定的结果(如有的研究报告是阳性结果, 而另一些同类研究则为相反的结果), 无统计学意义的研究(来源于样本量小或其他等原因), 或低度因果联系的调查给予正确的, 并且是数量上的评价。它首先应用在社会学中的调查研究再分析。在 80 年代初期, 它被医学科研工作者接受, 主要应用在临床随机试验(RCT)的研究, 评价某种药物或疗法是否有效及其数量上的效应。而最近 10 年, 该项技术已被广泛地应用到流行病学研究中, 特别是从 90 年代初以来, 在职业肿瘤流行病学文献回顾中, 常常见到它的使用, 它比国际肿瘤研究机构(IARC)文献综述(即传统的文献评价)又进一步, 给出一个相对危险度的定量分析。本文就 Meta-analysis 在职业流行病学中的应用(特别是有关肿瘤死亡危险性)作一些说明, 并给出相关的计算公式。

职业流行病学中的 Meta-analysis 与其他的 Meta-analysis 一样, 要求收集到全部已有的研究(最好还能包括那些没有公开发表的), 即资料的完整性。可以使用关键词, 通过计算机文献检索系统(如 Medline 等国际通用的医学文献检索, 在我国则有类似的中文检索系统)列出文献条目, 找出所有文章, 再根据它们的参考文献, 手工找出那些计算机不能检索的遗漏文献(大约为 10%~20%)^[2], 然后建立资料数据库。而不能象有些文献综述, 选一些作者愿意读的文章或仅能收集到的文章进行综述。在 Meta-analysis 时, 由于职业流行病学调查不象 RCT 及其他流行病学的研究, 它具有自己的特点, 因此, 在分析时应注意以下几个问题。

第一, 选择研究结果进入 Meta-analysis 的标准。RCT 的 Meta-analysis 有一个选择标准和评分系统^[3]。低于某个标准或分数, 则那个试验或研究的结果不被收入 Meta-analysis 中或给予那个试验结果一个低权重(W_i)来分析。在职业流行病学中, 这样一个评分系统是困难的, 因调查对象来源于厂矿企业的暴露人群, 通常是有多少调查多少, 样本含量并非调查者能人为控制。所以, 职业流行病学中的 Meta-analysis 我们认为应包括所有的调查研究, 如有可能, 可进一步做不同质量的研究 Meta-analysis。

第二, 以前的大部分 Meta-analysis^[4,5]把流行病学危险度的不同指标(如 OR, PMR, SMR)结合在一起, 得出一个总结性的数据, 统称为相对危险性(RR)。这样一来, 结论有可能产生很大的偏差, 其数量取决于那些不同指标占 Meta-analysis 中的比例。因为我们知道, 这些不同指标来源于不同的研究设计, 有不同的变异、解释和意义。病例对照研究主要是根据自己或家庭成员的回忆来获取暴露信息, 有可能存在暴露信息不足的问题, 不可靠或不特异。一些基于总体人群的病例对照研究, 使用整体人群的注册的资料来鉴定病例或对照的职业与工种, 信息较粗糙, 明显不同于定群研究中的暴露估计, 导致结果的本质不同。另外, 它们的诊断标准也可能不一致, 所以在 Meta-analysis 中, 不主张把定群和病例对照的研究结合为一个总结性的结论。然而, 如果非常有必要则可以单独另做一个病例对照的 Meta-analysis, 但是, 我们发现, 大多数的病例对照研究本身的设计也是不同的, 如基于队列的、医院的、一般人群的或肿瘤注册的设计, 其选择对照亦可能不同, 如肺癌病例对照, 有的调查者选所有非癌者, 而另一些则选消化道肿瘤为对照。另外, 正如我们所知, 定群研究的结果较可靠, 是从“原因”看“结果”, 而病例对照则是从“结果”推“病因”; 因此, 最好不把病例对照包括在 Meta-analysis 中, 而是利用它们的调节混杂因素后的结果, 评价 Meta-analysis 的结论。在我们所做的 Meta-analysis 中^[6], 尽管有些

1 安徽医科大学卫生统计教研室 合肥 230032

2 Department of Environment & Occupational Medicine
University of Aberdeen UK

3 中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所

病例对照研究涉及到肿瘤危险性与油漆工有联系,但没有包括在分析中,而是用这些调节吸烟、饮酒的因素对联系的影响来判断混杂因素的作用。

第三,发表偏倚与信息偏倚。发表偏倚是指杂志趋向发表阳性结果的文章,而作者不太愿意提交阴性结果的文章,它几乎存在于所有的 Meta-analysis 中,更容易发生在职业流行病学的研究中。因为它总是调查职业暴露的危害及程度,而不象检查新药有无疗效的试验;即使肿瘤死亡危险性(SMR)不高,调查者也可能把它归为“健康工人效应”的偏倚所致^[7]。在研究报告中,有些作者只给出某些疾病死亡危险性的结果,而不报告另一些的结果(或许这些是阴性或没有统计学意义的结果),造成了信息不完整,称为信息偏倚。这种偏倚也应该在 Meta-analysis 中检查,例如,在 Meta-analysis 中发现,有些作者^[6]注意油漆工人的血液系统肿瘤死亡情况,而忽视了消化道系统的肿瘤和非肿瘤疾病(特别是神经系统疾病,而最近的研究认为油漆有机溶剂会导致神经系统疾病^[8])。这种偏倚可能是由于那些作者的兴趣或是太小观察/期望死亡数所致,它存在于以前的所有类似的职业流行病学死亡 Meta-analysis 中。实际上,上述有些研究等同于建立在如下基础之上,即假设那些被作者丢失的信息量是很小的,往往是随机的,这种不完全的信息可能并不引起太大的结论偏差。然而,这些假设未必可靠。今后应要求作者给出所有疾病的信息量,即全部死亡的模式,编辑在审稿时,可以强调此项意义,控制其投稿质量。

第四,混合人群与混合暴露。职业队列的调查常常有“混合人群”的参与,而不象临床随机试验,能纯化研究对象。例如,在“油漆工人肿瘤死亡”分析中^[9],几个大样本的调查都包括了除油漆工人之外的其他相关工种工人。所以,在分析时,除了一个总的 Meta-analysis 外,把所有的相对“纯”的油漆工人的研究结果做一个分析,比较两者的结论,检查其差别及意义。混合暴露就是指调查对象除了暴露于油漆有机溶剂外,还接触到苯;同样,在得到总的结论之后,把那些“混合暴露”的调查对象的结果分离,再做一个分析,看结果改变的情况,从而判断混合暴露的效应。

众所周知,我国自 80 年代以来,做了大量的职业肿瘤调查研究,但 IARC 等没有能充分利用我国资料结果来评价肿瘤的职业化学暴露危险因素。高质量的国内文献 Meta-analysis 将是必要的。为

了便于读者今后较容易做职业流行病学的 Meta-analysis 我们给出计算公式如下。首先,定义单个研究号为 i , 总研究数为 N , 每个研究的标化死亡比(SMR)的权数为 $W_i = 1/SE^2(i)$, SE 为那个研究的 $\log(\overline{SMR})$ 的标准误〔等于 $\log(\overline{SMR}/SMR)/3.92$, \overline{SMR} 和 SMR 分别为 SMR 的 95% 可信区间的上下

$$\text{限}〕。结合 \log(SMR) \text{ 统计量 } L = \frac{\sum_{i=1}^N W_i \cdot \log(SMR_i)}{\sum_{i=1}^N W_i}$$

其标准误为 $SE(L) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^N W_i}}$ 。L 的对数即为结合

后的相对危险性 SMR 95% 的可信区间则为 $L \pm 1.96SE(L)$ 的对数。至此, Meta-analysis 为固定效应模型计算的结果,是假定样本(每个研究)来自一组固定的研究中,具有较好的同质性。它可以用一个统计量 Q 进行统计学假设检验: $Q = \sum_{i=1}^N W_i (\log(SMR)_i - L)^2$; 如果 Q 大于 $\chi^2_{N-1, \alpha}$ 则同质性被拒,

这组研究具有异质性,不能使用固定效应模型,而必须用随机效应模型计算 Meta-analysis 的结果。在随机效应模型中,把 W 和 S_w^2 分别定义为所有 W_i 的

$$\text{均数及标准差: } W = \frac{\sum_{i=1}^N W_i}{N}, S_w^2 = \frac{1}{N-1} (LW_i^2 - NW^2)$$

随机效应因子 D (研究与研究之间差别的效应)等于 $[Q - (N-1)] / [(N-1)(W - \frac{S_w^2}{NW})]$; 如果是 $Q \leq N-1$, 则 $D=0$ 。校正的 W_i^* 为 $(D + 1/W_i)^{-1}$, 用它代替固定效应模型中的 W_i , 按步骤计算,其最后所得结果是随机效应模型的相对危险性和 95% 的可信区间。

Meta-analysis 的结果是不同于 Poisson 模型结合资料的结果,后者没有考虑到在研究与研究之间的调查对象特征的变异,因此,要用 Meta-analysis 来结合调查结果。在分析中,如果总人群的不同是可分类的,但事先不知道死亡危险因素的区别或有一个不知道的暴露水平之差别,则随机效应模型是合适的,特别是对于职业流行病学中的研究,有未知的暴露水平或混合暴露等问题。用 Q 统计量进行同质性检验,做出判别,选用模型计算。随机效应模型的结果,能给出一个较宽的可信区间,来估计其结论的可靠性。

本文阐明了职业肿瘤流行病学 Meta-analysis 的方法,特别强调偏倚问题和注意事项,使之结论更具有科学性。它也可以应用到其他流行病学研究

中,对我国的预防医学研究起到一定的作用。

参 考 文 献

- 1 Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res*, 1976, 5:3.
- 2 Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ*, 1994, 309:1286.
- 3 Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized trial. *Controlled Clinical Trials*, 1981, 2:31.
- 4 Partanen T. Formaldehyde exposure and respiratory cancer—a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health*, 1993, 19:8.
- 5 Sjorgren B, Hansen KS, Kjuus H, et al. Exposure to stainless steel welding fumes and lung cancer; a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 1994, 51:335.
- 6 Chen RL, Seaton A. A meta-analysis of painting exposure and cancer death. *Cancer Detection and Prevention*, 1996, 20:437.
- 7 Chen RL, Seaton A. The influence of study characteristics on the healthy worker effect: A multiple regression analysis. *Occupational Medicine*, 1996, 46:345.
- 8 Baker EL. A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents. *J Occup Med*, 1994, 36:1079.

(收稿:1998-05-21)

10 年间驻沈部队离休干部死亡原因分析

胡小玲 杨宏梅 王 雷 胡雪君 辛 沈 郝建民

本文分析了驻沈地区部队离休干部 1987~1996 年死亡原因和主要死因顺序。

一、资料与方法:查阅 1987~1996 年驻沈离休干部在沈阳军区总医院的死亡病例,记录年龄、死亡原因;查阅驻沈部队干休所医疗档案,以确定死亡例数和原因。10 年间医院内死亡 254 例,院外死亡 12 例,共 266 例,其中男性 240 例,女 26 例。

二、结果:1987~1996 年死亡平均年龄分别是 60.2±5.6、63.3±7.0、66.3±8.0、67.9±4.4、67.7±5.1、69.7±5.7、72.0±5.9、72.0±5.9、72.3±6.6 和 73.1±5.8 岁。死亡病因中前 4 位为恶性肿瘤 116 例(43.6%)、心血管疾病 50 例(18.7%)、脑血管疾病 32 例(12.0%)和感染性疾病 32 例(12.0%)。其他 36 例(13.5%)包括尿毒症 13 例、肝硬化 8 例、消化道出血 5 例、车祸 3 例、肺梗塞 2 例、肠坏死、肠梗阻、坏死性胰腺炎、运动神经元疾病和气管内异物各 1 例。

116 例恶性肿瘤包括肺癌 44 例、胃癌 17 例、肝癌 12 例、肠癌 12 例、白血病 6 例、食管癌 5 例、胰腺癌 4 例,其他 16 例包括鼻咽、肾、肾上腺、阑尾、膀胱、前列腺、涎腺、口腔和皮肤恶性肿瘤。1992~

1996 年死于肺癌 26 例,显著多于 1987~1991 年死于肺癌 18 例($P < 0.05$)。

三、讨论:由于生活条件改善和医疗保健工作的加强,该调查人群的死亡平均年龄由 1987 年 60.2±5.6 岁增加到 1996 年的 73.1±5.8 岁,平均每年增加 1.3 岁。

老年人死亡原因和病序由于调查对象不同,结果也不尽一致。本文调查结果,死亡病因依次为恶性肿瘤、心血管疾病、脑血管疾病和感染性疾病(以肺内感染为主)。多年来对驻沈部队干休所离休干部进行了冠心病一级和二级预防治疗,使致命性心肌梗塞发生率降低,急性感染性疾病得到及时诊治。因此,一般老年人群中第 1、2 位死因的心血管疾病和呼吸道感染性疾病降为第 2、3 位,而恶性肿瘤上升到第 1 位。10 年期间恶性肿瘤死亡无明显增加趋势,但肺癌死亡率由前 5 年的 33.9% 增至后 5 年的 39.6%。本文调查心血管疾病死亡 50 例,其中猝死 17 例(34%),说明该人群年龄大、冠心病发病时间长和伴有多支冠状动脉严重粥样硬化,是发生猝死的高危人群。应加强在该人群中心血管疾病预防和诊治知识教育,普及心脏骤停现场急救知识教育,以减少猝死发生率和提高抢救成功率。

(收稿:1998-04-17 修回:1998-05-20)