

系统评价方法: 汇总分析及其在流行病学研究中的应用

张韶凯 赵方辉 乔友林

【关键词】 系统评价; 汇总分析; 流行病学

Method on systematic review: pooled analysis and its application in epidemiological studies ZHANG Shao-kai, ZHAO Fang-hui, QIAO You-lin. Department of Cancer Epidemiology, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China
Corresponding author: QIAO You-lin, Email: qiaoy@cicams.ac.cn
【Key words】 Systematic review; Pooled analysis; Epidemiology

系统评价方法在临床医学和流行病学研究领域已有广泛应用^[1,2]。系统评价的含义就是在全面搜集所有相关研究的基础上,通过一定的标准筛选出合格的研究,然后对挑选出的研究进行综合分析,得到比单个研究更可靠的结果,用于指导决策的过程。系统评价的结果可以提供高级别的循证医学证据。系统评价汇总证据的方法可分为四类^[3],即传统文献综述、Meta分析及基于多个同类研究原始数据集的回顾性汇总分析(pooled analysis, PA)和多个前瞻性队列研究数据集的PA。除了传统的文献综述和前瞻性PA外,其他两类有时统称为Meta分析,但在流行病学研究中,基于原始数据集的系统评价方法还是称其为PA,其中前瞻性PA与回顾性PA相比,能在研究之前为各研究制定一个总的数据收集和分析计划,避免各研究间存在较大的差异。20世纪90年代初期就出现了一些应用PA的方法进行癌症危险因素的研究^[4-6]。随着该方法的不断发展,其优势逐渐显现出来^[7,8],在国际流行病学研究中有越来越广泛的报道^[9-12]。笔者复习PA的相关内容及其在肿瘤流行病学研究中的应用。

1. PA的研究目的:应用PA进行流行病学研究,其目的可归结为:①定量评价某个因素是否为疾病发生的危险因素;②增加检验效能,提供更加准确的效应量估计值及其95%CI;③对单个研究结果不一致的相关研究进行系统评价;④对暴露率很低的因素或者发病率很低的疾病进行研究;⑤检验不同研究之间的异质性,找出异质性来源;⑥发现研究因素之间的交互作用;⑦在研究某个因素与疾病的关系时,可以同时考虑其他因素的影响。以上也是PA与Meta分析相比较的优势所在,尤其是在后3项,又为Meta分析所不及。但是,PA也有不足,如数据库整理较为繁琐,统计分析方法较复杂,所需的经费和时间也远远超过传统的Meta分

析,使用中应考虑。

2. PA的研究步骤:Friedenreich^[13]将PA的分析步骤归纳为:①找出与主题相关的所有研究(在查找有关研究时应尽量查全,最好能包括该主题相关的未发表研究成果的研究,最大程度降低发表偏倚);②制定研究纳入标准,按照标准选择合适的研究进行分析,其中可能出现纳入标准偏倚、选择偏倚以及质量偏倚,应采取相应的措施予以降低;③准备分析用数据库(需要得到各研究的原始数据库,并将所有研究变量进行标准化赋值,再整理成分析所需要的数据库);④计算单个研究的效应量大小(常采用logistic回归模型控制其他因素影响,以分析某暴露因素与疾病发生之间的关联);⑤检验各研究效应的异质性(这是应用PA的关键性问题);⑥选择合适的统计模型,估计合并的总效应量的大小;⑦如存在异质性,应对其存在的原因进行合理解释(常用Meta回归的方法确定影响异质性存在的因素^[14,15]);⑧进行敏感性分析,验证合并总效应量的大小是否会随着纳入研究的不同而产生较大的变化。对于发表偏倚最常用的方法是绘制漏斗图。

3. 应用PA时注意的问题:

(1)异质性检验:此为系统评价中一项很重要的问题^[16-18]。其异质性可能来源于不同研究地区、不同研究人群、不同资料收集方法、不同研究类型、不同统计分析方法等,需对此进行认真评价。在最近一些应用PA进行宫颈癌危险因素的研究中^[19,20],异质性检验通常是各不同的研究地区或人群等可能是异质性原因的因素,赋值一个顺序代码作为一个变量(1,2,3等),与待研究的危险因素一起纳入到logistic回归模型中,在回归模型中再引入一个两者相乘交互作用项,在控制其他影响因素的前提下,观察交互作用项的回归系数是否有统计学意义。若回归系数无统计学意义,则说明不同研究的效应量之间不存在异质性,反之,则说明存在异质性,应找出异质性的原因,再进行亚组分析。这种评价异质性的方法虽然简单,但存在一定问题。交互作用分为相乘交互作用和相加交互作用。logistic回归模型为相乘模型,乘积项反映因素间是否有相乘交互作用^[21]。若乘积项有统计学意义,则说明存在相乘交互作用,但若乘积项无统计学意义,虽然证明无相乘交互作用,但不能表示两因素之间无相加交互作用,也不表示两因素对疾病的发生无生物学交互作用,所以不能证明异质性不存在。Rothman等^[22]指出logistic回归模型中引入乘积交互作用分析的缺陷,并给出了在logistic回归模型中评价相加交互作用的3个指标为相对超额危险度比(the relative excess risk due to interaction, RERI)、归因比(the attributable proportion due to interaction,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.07.022

作者单位:100021 北京,中国医学科学院北京协和医学院 肿瘤研究所 流行病室

通信作者:乔友林, Email: qiaoy@cicams.ac.cn

AP)和交互作用指数(the synergy index, S)。2007年Knol等^[21]进一步阐述了logistic回归模型中相加交互作用的问题,指出连续性变量和分类变量在评价相加交互作用项时的不同,并给出具体的计算公式。这就从理论上解决了采用logistic回归交互作用项验证异质性存在与否的问题。

(2)质量评价:即对各研究的质量进行判断,在PA中占有重要地位。Friedenreich^[13]给出了进行质量评价的准则,包括一般流行病学研究要考虑的因素,以及病例对照研究和队列研究需要额外考虑的因素等。在进行具体评价时,所选择的评价因素应该是在各研究中存在的差异,且是能够影响总效应量大小的因素。质量评价贯穿PA的始终,几乎在每个步骤均可应用到,可作为选择分析所纳入研究的标准,在计算总效应量时作为协变量纳入方程,减少异质性的作用,也可以从评分的高低确定异质性来源等。

4. PA在流行病学研究中的应用:目前PA在国际流行病学研究领域已有广泛应用,其中除能得到证据充足的结果外,还能发现一些单个研究中发现不了的关联,有助于加深对于疾病的认识。例如研究发现人类乳头瘤状病毒(HPV)是引起女性宫颈癌的必要条件^[23],99.7%的宫颈癌患者体内均能检测到高危HPV DNA,而HPV阴性者几乎不会发生宫颈癌^[24]。然而,大部分HPV感染阳性的妇女并不会发展成为宫颈癌患者^[25],所以HPV感染不是引起宫颈癌发生的充分条件。因此,除了HPV感染以外,有必要去证明其他一些危险因素在女性宫颈癌发生过程中的作用,用来指导并调整特定高危人群宫颈癌的预防策略。目前为止,通过大样本系统评价方法确认的宫颈癌发生的其他危险因素仅有少数几个,例如吸烟^[26]、长时间使用口服避孕药^[27]和产次^[28],还有很多危险因素有待证明,而这些危险因素的作用,单个研究的结论不甚准确,需要有可靠的循证医学证据,采用系统评价的方法进行验证,而PA是一个比较可靠的系统评价方法。

因此,鉴于PA自身特点以及科学研究中不断加强的合作关系,在利用PA进行危险因素研究时,应充分认识其优劣,特别是合并不同研究时所造成的误差和偏倚。PA最好的方法是进行前瞻性研究,可以减少由于数据收集方法、研究设计方法等不同引起的误差和偏倚,研究间的异质也较小。此外,虽然目前计算机技术比较发达,但是当面对大量的变量需要标准化赋值,复杂的统计分析方法需要运行以及大量的数据需要管理时,需要研究者间密切合作,对团队协作也提出更高的要求。总之,综合考虑一些因素后,使用PA进行研所得结果将更加准确可靠,对疾病的危险因素更加明确,利于进一步采取积极的预防措施,以达到降低相关疾病发病率的最终目的。

参 考 文 献

- [1] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
- [2] Fleiss JL, Gross AJ. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. *J Clin Epidemiol*, 1991, 44(2): 127-139.
- [3] Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol*, 1999, 28(1): 1-9.

- [4] Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82(7): 561-569.
- [5] Clayton D. The EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies of Alzheimer's disease: some methodological considerations. *Int J Epidemiol*, 1991, 20 Suppl 2: S62-64.
- [6] Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*, 1991, 49(1): 50-56.
- [7] Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, et al. Commentary: meta-analysis of individual participants' data in genetic epidemiology. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(3): 204-210.
- [8] Lyman GH, Kuderer NM. The strengths and limitations of meta-analyses based on aggregate data. *BMC Med Res Methodol*, 2005, 5: 14.
- [9] Morton LM, Hartge P, Holford TR, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (Inter Lymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(4): 925-933.
- [10] Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(3): 657-667.
- [11] Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*, 2005, 294(22): 2849-2857.
- [12] Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA Test as a cervical cancer primary screening method. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(3): 178-188.
- [13] Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology*, 1993, 4(4): 295-302.
- [14] 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 Clin Epidemiol*, 2002, 55(1): 86-94.
- [15] Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*, 2002, 21(11): 1559-1573.
- [16] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [17] Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*, 2007, 335(7626): 914-916.
- [18] Ioannidis JP. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract*, 2008, 14(5): 951-957.
- [19] Klug SJ, Rensing M, Koenig J, et al. TP53 codon 72 polymorphism and cervical cancer: a pooled analysis of individual data from 49 studies. *Lancet Oncol*, 2009, 10(8): 772-784.
- [20] Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(7): 1379-1390.
- [21] Knol MJ, van der Tweel I, Grobbee DE, et al. Estimating interaction on an additive scale between continuous determinants in a logistic regression model. *Int J Epidemiol*, 2007, 36(5): 1111-1118.
- [22] Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 71-83.
- [23] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348(6): 518-527.
- [24] Qiao YL, Li J. The development of cervical cancer screening methods. *J Med Res*, 2009, 38(11): 3-4. (in Chinese) 乔友林, 李静. 子宫颈癌筛查方法新进展. *医学研究杂志*, 2009, 38(11): 3-4.
- [25] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2007, 370(9590): 890-907.
- [26] Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*, 2003, 14(9): 805-814.
- [27] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007, 370(9599): 1609-1621.
- [28] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8097 women with squamous cell carcinoma and 1374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 2007, 120(4): 885-891.

(收稿日期:2012-12-31)

(本文编辑:张林东)