

Meta 分析中异质性的识别与处理

The identification and solution of heterogeneity in Meta-analysis

魏丽娟,董惠娟

(第二军医大学研究生管理大队,上海 200433)

[摘要] 异质性评价是 Meta 分析中必须要进行的一项工作,对于保证 Meta 分析的质量具有重要的意义。本文介绍了异质性含义、来源和检验方法,重点讨论了异质性的处理方法。

[关键词] Meta 分析;异质性检验

[中图分类号] R 195.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2006)04-0449-02

Meta 分析(Meta-analysis)是对具有相同研究内容、目的、类型的多个医学研究进行综合分析的一种方法。通过 Meta 分析,可以达到增大样本含量从而增大检验效能的目的,其结果作为最佳的证据,在卫生决策和临床实践中发挥了越来越大的作用。异质性评价是保证 Meta 质量的一个重要步骤,其与效应量合并同样重要。然而异质性评价的重要性并未引起国内研究者的充分重视,为此本文就异质性含义、来源、检验方法及其处理作一讨论。

1 异质性的含义及其来源

由于纳入同一个 Meta 分析的所有研究都存在差异,因此我们将 Meta 分析中不同研究间的各种变异,称之为异质性^[1]。这些变异主要是研究对象、研究设计、干预措施、结果测量上的变异。

Meta 分析效应合并时的变异来源有两类^[2]:一类是研究内变异,即使两个研究的总体效应完全相同,不同的研究由于样本含量不同,样本内的各观察单位可能存在差异,可得到不同的结果,但与实际效应相差不会很大。当样本含量较大时,抽样误差相对较小。另一类是研究间变异,即使干预的措施和其他情况都一样,由于研究对象来自不同的总体以及偏倚的控制等诸多方面存在差异,其实际效应也不相同。

2 异质性的识别

按统计原理,只有同质的资料才能进行多个研究的统计量的合并,若研究间差异过大,就不能合并在一起。因此,Meta 分析中,必须进行异质性检验。

传统的异质性检验方法为 Q 统计量检验法,在此不作详述。异质性定量化的另一个有用的统计量是 I^2 , $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$

这里 Q 是 χ^2 统计量,df 是它的自由度(即研究总数减去 1 得到的数值)。这个指标描述了由研究间变异占总变异(包括研究间变异及抽样误差的残差)的百分比。当 $I^2 = 0$ 时,表明研究间的变异仅由抽样误差引起;当 $I^2 < 0.25$ 时,则认为存在轻度异质性;当 I^2 在 0.25 和 0.5 之间时,则认为存在中度异质性;当 $I^2 > 0.5$ 时将被认为存在高度异质性^[3]。

除上述方法外,还有一些图表法用于展示异质性或异常值,较常见的有:标准化 Z 分值图、星状图、森林图、L'Abbe 图等^[4]。

由于异质性检验方法检验效能往往较低,在纳入研究数目较少时,即使存在异质性也可能无法检验出;当纳入研究数目较大时,即使这些研究的效应量是同质的,检验结果也可能有统计学意义。所以 Meta 分析时,应综合考虑异质性检验与图形法的结果,并作出评价^[5]。

3 异质性处理

当存在异质性时,可以采取以下一系列措施^[5]:

3.1 获得研究数据,采用多元回归模型 如果能得到每个研究的原始数据,可以探讨异质性来源,并对每个研究采用统一的多元回归模型进行分析,以避免由于使用的模型不一致而导致的异质性。

3.2 采用随机效应模型的统计方法 采用随机效应模型估计合并效应量,可对异质性进行部分纠正。该法在异质性不明显的条件下,与固定效应模型方法计算结果相似;若异质性明显,则可提高估算的可信区间的精度,并同时增大检验效能。

3.3 探索异质性

3.3.1 亚组分析 亚组分析是将所有数据分成更小的单元,进而而在各亚组内进行比较,如按不同设计方案、研究质量、发表年代等进行亚组分析。

例如,在一研究非传统抗精神病药对精神分裂症治疗效果的 Meta 分析中^[6],纳入了 52 个随机对照实验,其中实验组为非传统抗精神病药,其药物因研究而异,包括氨磺必利、氯氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮、沙美特罗羟基萘甲酸盐,对照组为传统抗精神病药(主要为氟哌啶醇、氯丙嗪),文中按实验组药物种类将纳入的研究分为 6 个亚组进行分析,从而减少了因药物不同而造成的异质性。

亚组分析每次只能对一个变量进行亚组分析,并且对每个亚组都要进行效应量的合并。若要对两个以上的变量进行分析,则应采用 Meta 回归^[7]。

[作者简介] 魏丽娟,本科在读。

E-mail: feiyangstudent@hotmail.com

3.3.2 Meta 回归 Meta 回归是通过建立回归方程,来反映一个或多个解释变量与结果变量的关系^[8]。目前 Meta 回归虽然在 RevMan 中没有被运用,但在 STATA 软件中通过“Metareg”宏能很好地实现。Meta 回归模型可以表示为:

$$T_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_p X_{ip} + e_i$$

其中, T_i 为结果变量, X_{i1}, \dots, X_{ip} 为影响变异的混杂因素(协变量), β_0 为常数项, β_1, \dots, β_p 为偏回归系数^[4]。

如,在一研究长期应用阿司匹林预防心脏病发作与胃肠道出血发生率间关系的 Meta 分析中^[9],运用了 STATA 软件中的 Meta 回归命令来检验阿司匹林日剂量与胃肠道出血发生率之间的线性关系,同时计算出一个合并的比值比 1.015(0.984~1.047),表明阿司匹林日剂量的增减与胃肠道出血发生率的高低无关。

当通过建立严格的原始文献纳入与排除标准时,可基本控制异质性来源,使 $\beta_1, \dots, \beta_p = 0$, 则 Meta 回归模型可简化为固定效应模型。Meta 回归模型可适用于随机对照实验及病例对照研究以及敏感性分析。但 Meta 回归容易产生聚集性偏倚,当资料不齐或纳入分析的研究数目较少时(试验数少于 10 个时),Meta 回归通常不被考虑。

3.3.3 混合效应模型 当纳入模型的混杂因素不能完全解释研究间的变异,需在模型中加入随机效应项时,模型就成为混合效应模型,即

$$T_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_p X_{ip} + u_i + e_i$$

其中, u_i 为随机效应项,其他与 Meta 回归模型相同。模型估计采用加权最小二乘法或极大似然估计法,该模型能最大限度解释异质性来源。但同样存在两大缺点:一是纳入分析的研究数目较小时,不能建立混合效应模型;二是不能进行剂量反应关系的回归分析^[4]。

3.4 敏感性分析 敏感性分析是用于评价结果稳定性的一种方法。评价敏感性可从以下几方面考虑^[10]: (1)原始论著的质量评价;主要以研究设计是否严格符合所规定的要求进行衡量;(2)变更方法对结论的影响大小;(3)选择性偏倚的有无。其常见办法主要有:(1)根据试验类型、试验对象、干预措施及结果的测量方式调整纳入标准,对是否符合纳入标准不肯定的试验重新排除或纳入。(2)把发表的文献与未发表的文献进行比较,观察加入未发表文献后对原合并结果的影响大小。同时也可对同一组研究资料采用不同统计方法并按不同方式进行处理分析(如分别运用固定效应模型和随机效应模型进行分析),将 Meta 分析结果与原结果进行比较。(3)采用分层分析方法,将不同研究特征,将各独立研究分为不同组别,比较各组分层后与合并效应的差异有无统计学意义^[11]。(4)当对于结果如何报道难以取得一致意见

且无法通过联系作者加以解决,或因对结果的界定或测量存在分歧时,可合理地使用部分研究结果重新分析数据,对失访的数据在一定范围内进行再分析。

如果敏感性分析结果与原分析结果没有冲突,那么该结果加强了原分析结果的可信度。如果敏感性分析结果得出不同结论,这提示存在与干预措施有关的潜在重要因素,应进行进一步研究以明确干预效果存在争议的来源。

3.5 不作 Meta 分析 若异质性过大,特别在效应的方向上极其不一致,这时候引用平均效应也许会导致误导,应考虑放弃 Meta 分析,只作一般的统计描述。

[参考文献]

[1] Hatala R, Keitz S, Weyer P, et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 4. Assessing heterogeneity of primary studies in systematic reviews and whether to combine their results[J]. CMAJ, 2005, 172: 661-665.

[2] 欧爱华, 老膺荣, 李晓庆, 等. 多中心临床随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26: 290-293.

[3] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327: 557-560.

[4] 康德英. Meta 分析的统计学结果评价[M]//王家良 主编. 临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价. 2 版. 上海: 上海科技出版社, 2001: 311-323.

[5] 康德英, 洪 旗. 如何评价 Meta 分析的统计分析结果[J]. 中国循证医学, 2001, 1: 106-108.

[6] Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and Meta-regression analysis[J]. BMJ, 2000, 321: 1371-1376.

[7] Huang JQ, Zheng GF, Irvine EJ, et al. Assessing heterogeneity in Meta-analyses of *Helicobacter pylori* infection-related clinical studies: a critical appraisal[J]. Chin J Dig Dis, 2004, 5: 126-133.

[8] Teramukai S, Matsuyama Y, Mizuno S, et al. Individual patient-level and study-level meta-analysis for investigating modifiers of treatment effect [J]. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34: 717-721.

[9] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: Meta-analysis[J]. BMJ, 2000, 321: 1183-1187.

[10] 刘伟远. Meta 分析的研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2003, 26: 512-514.

[11] 廖海江, 金水高. Meta 分析的应用策略与进展[J]. 数理医药学杂志, 2003, 16: 541-544.

[收稿日期] 2005-11-25

[修回日期] 2006-01-12

[本文编辑] 贾向春