

Meta 分析应合理设置亚组分析与敏感性分析以准确解释结果

张世洪

【关键词】 Meta 分析; 综述

【Key words】 Meta-analysis; Review

Subgroup analysis and sensitive analysis should be set up reasonably in Meta-analysis

ZHANG Shi-hong

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China (Email: zsh9@hotmail.com)

This study was supported by Science and Technology Support Program of Sichuan Province, China (No. 2013SZ0003).

亚组分析 (subgroup analysis) 和敏感性分析 (sensitive analysis) 是系统评价和 Meta 分析中较为常用的两种统计设置。这两种分析方法可以为系统评价和 Meta 分析的主要结果提供许多其他有价值的信息。例如: JAMA 在 2015 年发表的“Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a Meta-analysis”系统评价, 采用亚组分析和敏感性分析对缺血性卒中急性期动脉内机械取栓疗效进行评价, 结果显示机械取栓疗效与术前存在颈内动脉或大脑中动脉闭塞以及使用新一代取栓保护装置相关, 而与脑卒中严重程度无关联性^[1]。提示在临床实践中应更为关注术前颈内动脉或大脑中动脉闭塞以及新一代取栓保护装置的使用情况。然而, 有部分研究者在进行系统评价和 Meta 分析时, 对亚组分析和敏感性分析进行不恰当的设置, 甚至为了获得“阳性结果”而进行多次事后分析 (post hoc analysis), 解释统计分析结果时过于武断而得出非真实可靠的研究结论。因此, 有必要对亚组分析和敏感性分析合理设置和准确解释结果的重要性进行强调, 笔者仅以干预试验的系统评价予以说明。

一、亚组分析

欲阐明合理设置亚组分析的重要性, 首先应明确为何进行亚组分析、其有何局限性? 在系统评价所纳入的各项原始研究中, 对于干预措施疗效效应量的评价通常存在差异, 甚至出现完全相反的结果 (有益或有害), 称为异质性 (heterogeneity)。出现异质性的原因排除随机因素, 还可能是各项研究在纳入病例特征、干预措施制定、研究地域等方面存在的差异。亚组分析即是将所纳入的各项研究按照上述某一因素分为两组或多组, 以观察各亚组合并效应后其效应量之间差异是否具有统计学意义, 即亚组合并效应量与分组因素是否存在交互作用 (interaction), 由此判断分组因素是否为各项研究结果之间存在异质性的重要贡献因素^[2]。分组因素可以是与干预措施疗效评价无直接关联性的因素, 如发表年限、语言种类等。

与单项临床试验内进行的亚组分析相同, 系统评价内进行的亚组分析在本质上亦属于观察性研究 (各项研究未基于随机化原则分入各亚组), 因此亚组分析结果的可靠性较差, 特别是事后分析, 其结果通常不能作为确切结论的依据。在不调整显著性检验水准 α 值的情况下, 亚组分析设置数量增多、假阳性结果风险即随之增加。此外, 由于亚组分析是对所纳入的原始研究进行分组, 而不是将各项研究中的各个病例按照某一特征 (或因素) 进行分组, 有时不能按照作者的需要进行分析, 例如: 当

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.01.001

基金项目: 四川省科技支撑计划项目 (项目编号: 2013SZ0003)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院神经内科,

Email: zsh9@hotmail.com

所有研究均纳入轻症和重症病例时,即难以开展亚组分析以评价不同病情严重程度患者干预措施疗效是否存在差异;当针对多种特征或因素进行亚组分析时,某些因素互为混杂因素(confounding factor)或可能存在共线性,此时的亚组分析则可能得出错误结论。

上述亚组分析的局限性提示我们在设置亚组分析时,应把握以下原则:(1)预先设置(specify in advance)原则,以保证有足够数量的临床研究被纳入其中。(2)设置的分组因素在理论上和逻辑上应该是合理的。(3)分组因素不宜太多,避免为获得“阳性结果”而过度“挖掘”式数据分析;当分组因素超过两项时,应适当调整显著性检验水准 α 值^[2-3]。在判断和解释亚组分析结果时,除判断亚组合并效应量与分组因素是否存在交互作用外,还应对结果的可靠性进行评价。前者通常有两种方法:(1)定性判断,观察各组效应量 95%CI 之间是否存在重叠(overlap),若无重叠,则存在交互作用;若有重叠,则很可能不存在交互作用。(2)定量判断,根据各亚组样本量、效应量及其 95%CI,计算 P 值,若 $P \leq 0.05$ (研究者可自定义显著性检验水准),则考虑存在交互作用。其中,定量判断更为准确。例如:在评价缺血性卒中急性期动脉内机械取栓疗效的系统评价中,采用第一代取栓装置的试验亚组($OR = 0.860$, 95%CI: 0.450 ~ 1.620)与采用可回收支架的试验亚组($OR = 2.390$, 95%CI: 1.880 ~ 3.040)进行比较,其效应量的 95%CI 不重叠,可认为取栓装置与动脉内取栓疗效存在交互作用($P = 0.000$);而采用静脉溶栓作为基线治疗的试验亚组($OR = 2.070$, 95%CI: 1.460 ~ 2.920)与未采用静脉溶栓作为基线治疗的试验亚组($OR = 0.860$, 95%CI: 0.450 ~ 1.620)比较,尽管两组效应量的 95%CI 存在重叠,但仍应认为静脉溶栓与动脉内取栓疗效之间存在交互作用($P = 0.020$)^[1]。判断亚组分析结果可靠性的标准,应包括以下几项内容:(1)预先设置的亚组分析结果。(2)合并效应量的组间差异较大。(3)各项研究间差异与研究内差异一致。(4)有其他间接证据支持。而直接比较各亚组之间的差异是导致亚组分析结果错误的重要原因:如果一组研究的 Meta 分析结果显示试验组与对照组疗效差异有统计学意义,而另一组研究未显示出相应差异,即判定分组因素与干

预措施存在交互作用。

二、敏感性分析

敏感性分析是与亚组分析目的完全不同的一种统计设置,但有时易与亚组分析相混淆。亚组分析关注的是各亚组之间的疗效比较,而敏感性分析则用于评价 Meta 分析结果的可靠性。后者主要针对研究特征(如方法学质量水平),通过剔除某些低质量研究或采用不同疗效评价标准、统计方法,以探讨其对合并效应量的影响,关注的是重复进行 Meta 分析得到的合并效应量与原效应量的比较^[2]:当改变既定的统计设置,特别是剔除低质量研究后,二者未发生明显变化,表明 Meta 分析结果较为稳定;相反,若二者差异较大甚至出现截然相反的结论,则表明 Meta 分析结果的稳定性较差,在解释结果和作出结论时应慎重,提示存在与干预措施疗效相关的重要潜在偏倚因素,尚待进一步研究加以验证^[2]。

综上所述,亚组分析和敏感性分析是系统评价和 Meta 分析中具有重要价值的统计设置,合理设置和准确解释结果不仅可以明确各项研究之间出现不同结果的原因,以判断系统评价和 Meta 分析结果是否可靠,而且可以为进一步的研究提供假说或方向;反之则易导致假阳性结果。仅基于亚组分析结果得出的研究结论极可能误导临床实践。亚组分析和敏感性分析可以通过专业的统计软件如 SAS、SPSS 和 Stata 完成,亦可以通过制作系统评价的专业软件 RevMan 完成,后者是目前高质量 Cochrane 系统评价协作组建议使用的软件,其使用手册中有关于亚组分析和敏感性分析设置和结果解释的详细说明,可以参照执行。

参 考 文 献

- [1] Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhlyar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochwerger B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a Meta-analysis. JAMA, 2015, 314:1832-1843.
- [2] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. London: The Cochrane Collaboration, 2011[2015-12-07]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [3] Borenstein M, Hedges LV, Higgins JT, Rothstein HR. Introduction to Meta-analysis. New York: Wiley, 2008: 105-214.

(收稿日期:2016-01-05)