

我国脑血管病 Meta 分析研究现状

吴波 李晓娟

【关键词】 卒中； Meta 分析； 综述

【Key words】 Stroke; Meta-analysis; Review

Status on Meta-analysis of cerebrovascular diseases in China

WU Bo, LI Xiao-juan

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: WU Bo (Email: dr.bowu@hotmail.com)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81371283).

20 世纪 90 年代,循证医学的理念引入脑血管病研究领域^[1],自 1997 年四川大学华西医院刘鸣教授作为首位中国通讯作者在 Cochrane 图书馆发表 Cochrane 系统评价以来^[2],迄今已有大量循证医学研究发表。这些关于脑血管病的系统评价和 Meta 分析,极大地促进了我国脑血管病研究的发展。在治疗性临床研究证据中,按照质量和可靠度进行分级,纳入随机对照试验(RCT)的系统评价和 Meta 分析是最高质量的证据^[3]。Meta 分析是对以往研究结果进行统计学合并和系统综述的方法,与传统综述有很大区别:传统综述以定性描述为主,带有较强的主观性;Meta 分析的基本方法是搜集已发表或未发表的文献,确定文献的纳入与排除标准,并对所纳入文献的质量进行评价,在此基础上对研究结果进行定性和定量分析,最终可以对有争议甚至矛盾的研究结果得出较明确的结论,从而为进一步研究指明方向。尽管 Meta 分析方法强化了统计分析方法的效果,分析了同类研究的矛盾结论及其可能原因,节省了研究时间和经费,但仍应注意并非所有的随机对照临床试验或其 Meta 分析结果均可靠,首要问题是纳入的原始研究的质量评价是否严格,如果未进行质量评价或原始研究质量较低,则 Meta 分析结果的可靠性受到质疑^[4-5]。目前,我国脑血管

病研究领域的 Meta 分析已进入快速发展阶段,在国内外专业期刊上发表了大量相关研究,但存在部分研究质量低、研究结果真实性和可靠性欠佳、有限的研究资源被浪费等现象。笔者拟就我国脑血管病 Meta 分析研究所取得的成果和面临的问题进行分析总结。

一、研究现状

笔者以“stroke”,“Meta-analysis”和“China”作为检索词,检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed),共检出 634 篇中国学者近 10 年来发表的英文文献,约占全球 Meta 分析文献总量的 13.94%(634/4548),其中 2008 年以前每年发表的文献量不足 10 篇,此后逐年增加,由 2009 年的 20 篇增至 2015 年的 185 篇,主要集中在 2013-2015 年,年均文献量在 100 篇以上;而且研究质量也逐年提高,部分发表在 *Lancet*、*Circulation*、*Neurology*、*Stroke* 等国际著名专业期刊。以“脑血管病”和“系统评价”为检索词,仅检索中国知网中国知识基础设施工程(CNKI),共检出 89 362 篇发表于 1996-2015 年的中文文献;以“脑血管病”和“Meta 分析”为检索词,亦检出 8090 篇中文文献,其中 2580 篇为中医药研究领域文献,评价中医药治疗脑血管病的有效性和安全性。目前,对中医药治疗脑血管病 Meta 分析的质量评价体系尚存争论。首先,中医药研究的试验设计与国际通用的随机对照试验设计方法存在较大差异,如在脑血管病诊断标准、疗效判定指标和判定时间、试验组与对照组干预措施设定、不良反应评价等方面均存在差异;与此同时,中医药研究的

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.02.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371283)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:吴波(Email:dr.bowu@hotmail.com)

随机分组、分配方案的随机化隐藏、盲法判定等亦与国际通用的评价方法存在较大差距。其次,现有测评工具是否完全适用于中医药系统评价,是否需专门建立针对中医药系统评价的测评工具,尚待进一步探讨^[6]。笔者曾于 2007 年对我国中成药治疗缺血性卒中的有效性和安全性进行 Meta 分析,结果显示:如果采用国际标准进行评价,所纳入的临床试验质量相对较低,根据现有证据不能对这些中成药的疗效和安全性给予肯定结论,提出应根据国际通用标准提高中成药治疗缺血性卒中临床试验的设计水准^[7]。此后 6 年,全球首宗国际多中心合作的大样本随机双盲安慰剂对照临床试验对 Neuroaid (中药复方制剂)治疗脑卒中疗效进行评价,尽管仍未能肯定 Neuroaid 治疗脑卒中有效,但证实中医药研究同样可以采用随机对照试验的设计方法^[8]; 2015 年, *Stroke* 发表我国首宗评价针刺治疗缺血性卒中疗效的多中心随机对照临床试验结果^[9]。这两项中医药治疗脑卒中的随机对照临床试验为进行脑血管病领域的高质量随机对照临床试验提供了有益参考。目前,在评价中医药治疗脑卒中疗效方面,已有研究者开始采用与国际接轨的研究方法,并在国际期刊上发表了研究计划^[10]。

二、Meta 分析的局限性与研究质量的控制方法

Meta 分析的局限性在于,原始研究质量较低、存在发表偏倚或不同原始研究观察对象或研究方法不尽一致,以及有些观察性研究或少见病和罕见病无法进行 Meta 分析。

首先,Meta 分析是对原始研究的二次分析,因此从根本上讲,Meta 分析的质量取决于原始研究的质量和数量,若原始研究质量较低或未进行严格的质量评价,则可能出现“rubbish in, rubbish out”现象,其系统评价结论的可靠性存疑,并可能误导临床诊断与治疗决策^[5]。有研究者对我国 487 篇系统评价和(或)Meta 分析结果进行分析,发现其中 17.25%(84/487)的文献未对原始研究进行质量评价,9.03%(44/487)仅在方法学部分描述质量评价方法而未在结果部分报告相应的质量评价结果^[11]。

其次,是发表偏倚。目前的 Meta 分析原始数据绝大多数源于已发表或已公开的文献,未发表的数据十分有限,而且在收集已发表和未发表的数据信息时受到多方面条件的限制,因此其结论极可能存在发表偏倚。导致发表偏倚的主要因素包括试验结果阳性或阴性、样本量大小、是否为新的治疗方

案、是否为亟待解决的研究问题、是否有基金项目资助、是否为所发表杂志的特色稿件等。控制发表偏倚的主要措施包括研究者应全面检索文献(包括计算机和人工检索)、积极寻找未发表或推迟发表的文献、严格评价纳入文献的研究质量、建立健全科研项目登记制度,以及获取发表和未发表文献的快速通道。例如,四川大学华西医院即为全球第四个临床试验注册中心,通过临床试验注册能够确保追溯每项临床试验的结果、公开正在进行的研究及其结果,有助于减少不必要的重复研究。重视阴性科研成果的重要性,有助于大大减少发表偏倚^[12-13]。

再次,不同原始研究的人群、年龄、国家或地区各不相同,疗效判定指标、方法和判定时间不尽一致,进行 Meta 分析的角度和选材亦不相同,可能造成较大偏差^[14]。目前对随机对照临床试验的最大质疑,是认为其脱离现实环境。例如,疾病诊断不一致、纳入研究对象所患疾病的本质不完全一致,导致研究结论的可靠性下降;入组标准过于苛刻,临床实践中没有那么理想化的病例,导致临床纳入病例困难;研究时间极其有限、研究方案过于教条和僵化等^[15]。有些临床试验往往将年龄小于 18 岁或大于某一年龄的人群排除在外,例如一项关于早期行去骨瓣减压术治疗恶性大脑中动脉供血区梗死伴重度颅内高压的 Meta 分析,纳入的 3 项随机对照临床试验仅选择 60 岁以下病例,存在明显的选择偏倚^[16],基于此类研究制定的疾病治疗原则(如指南)也变得不甚准确。

最后,目前针对治疗性随机对照临床试验的 Meta 分析方法较为成熟,但尚有许多非随机对照临床试验甚至观察性研究的结果未能进入 Meta 分析;而且一些少见病或罕见病难以开展随机对照试验,更不可能进行 Meta 分析。例如,颈动脉夹层选择抗血小板治疗还是抗凝治疗,由于病例数较少,不能开展大规模的随机对照临床试验。因此,不能因为 Meta 分析才是高质量的证据而忽视单项随机对照临床试验结果,也不能忽视观察性研究结果甚至是个人经验的积累。

三、结论

Meta 分析在脑血管病研究领域的应用为脑血管病的临床实践和科学研究提供了新的理论和方法,是产生高质量证据并指导临床实践的重要方法之一。然而,鉴于 Meta 分析的文献属性(二次文献),受原始研究文献质量的影响,存在各种偏倚,

以及分析方法本身的缺陷,应正确合理应用Meta分析方法、仔细判读Meta分析结果。

参 考 文 献

- [1] Liu M. Development, problem and prospect for evidence-based neurology. Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi, 2005, 5:91-93. [刘鸣. 循证神经病学的发展、问题与展望. 中国循证医学杂志, 2005, 5:91-93.]
- [2] Wei ML. Cochrane systematic reviews in China: current status and problems. Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi, 2006, 6:150-151. [卫茂玲. Cochrane 系统评价在中国的现状与问题. 中国循证医学杂志, 2006, 6:150-151.]
- [3] Wang DR, Liu M. Cerebrovascular diseases and evidence-based medicine. Chuanbei Yi Xue Yuan Xue Bao, 2012, 27:305-309. [王德任, 刘鸣. 脑血管病与循证医学. 川北医学院学报, 2012, 27:305-309.]
- [4] Xu DH, Xu X. Current status and future development of meta analysis. Zhongguo Kang Sheng Su Za Zhi, 2004, 29:511-512. [许东航, 徐翔. Meta 分析的现状和展望. 中国抗生素杂志, 2004, 29:511-512.]
- [5] Liu M, Zhao MY. The application of evidence-based medicine in neurology. Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi, 2007, 27:638-640. [刘鸣, 赵美英. 循证医学在神经疾病中的应用. 中国实用内科杂志, 2007, 27:638-640.]
- [6] Hu D, Kang DY, Wu YX, Wang JL. Methodological quality assessment of systematic reviews correlated to traditional Chinese medicine published in China. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2011, 31:402-406. [胡丹, 康德英, 吴宇侠, 王家良. 国内发表的中药相关系统评价的方法学质量评价. 中国中西医结合杂志, 2011, 31:402-406.]
- [7] Wu B, Liu M, Liu H, Li W, Tan S, Zhang S, Fang Y. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke. Stroke, 2007, 38:1973-1979.
- [8] Chen CL, Young SH, Gan HH, Singh R, Lao AY, Baroque AC 2nd, Chang HM, Hiyadan JH, Chua CL, Advincula JM, Muengtawepong S, Chan BP, de Silva HA, Towanabut S, Suwanwela NC, Pongvarin N, Chankrachang S, Wong KS, Eow GB, Navarro JC, Venketasubramanian N, Lee CF, Bousser MG; CHIMES Study Investigators. Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Stroke, 2013, 44:2093.
- [9] Zhang S, Wu B, Liu M, Li N, Zeng X, Liu H, Yang Q, Han Z, Rao P, Wang D; all Investigators. Acupuncture efficacy on ischemic stroke recovery: multicenter randomized controlled trial in China. Stroke, 2015, 46:1301-1306.
- [10] Zheng G, Chen B, Fang Q, Yi H, Lin Q, Chen L, Tao J, Li J, Zheng X, Li M, Lan X. Primary prevention for risk factors of ischemic stroke with Baduanjin exercise intervention in the community elder population: study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 2014, 15:113.
- [11] Ma JC, Na HY, Mao J, Zeng QL, Zhang F, Zhang BC, Ge L, Tian JH. Status survey on systematic review/Meta-analysis related to interventions published in the Chinese journals entitled with evidence-based. Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi, 2013, 13:896-900. [马继春, 娜和亚, 毛婧, 曾巧铃, 张帆, 张博超, 葛龙, 田金徽. 我国“循证”冠名期刊发表干预类系统评价/Meta 分析的现状调查. 中国循证医学杂志, 2013, 13:896-900.]
- [12] Kang DY, Hong Q, Liu GJ, Wang JL. Investigating and dealing with publication bias in Meta-analysis. Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi, 2003, 3:45-49. [康德英, 洪旗, 刘关键, 王家良. Meta 分析中发表性偏倚的识别与处理. 中国循证医学杂志, 2003, 3:45-49.]
- [13] Liu M. The clinical application of systematic review and Meta-analysis in neurology. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2001, 34:369-371. [刘鸣. 系统评价、Meta 分析及在神经疾病的临床应用. 中华神经科杂志, 2001, 34:369-371.]
- [14] Dan HL, Bai Y, Zhang YL, Nie J. The research value and assessment of Meta-analysis. Zhonghua Yi Xue Ke Yan Guan Li Za Zhi, 2003, 16:12-15. [但汉雷, 白杨, 张亚历, 聂军. Meta 分析方法及其医学科研价值与评价. 中华医学科研管理杂志, 2003, 16:12-15.]
- [15] Xiao F. A paradigm shift from evidence-based medicine to precision medicine. Zhonghua Shen Bing Yan Jiu Dian Zi Za Zhi, 2014, 3:123-128. [肖飞. 从循证医学到精准医学的思考. 中华肾病研究电子杂志, 2014, 3:123-128.]
- [16] Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET Investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol, 2007, 6:215-222.

(收稿日期:2016-01-04)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

阿替普酶溶栓治疗急性缺血性卒中研究

Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke(ATLANTIS)study

癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)

比值比 odds ratio(OR)

标准化均数差 standardized mean difference(SMD)

波形蛋白 vimentin(Vim)

巢蛋白 Nestin(Nes)

癫痫持续状态 status epilepticus(SE)

多巴胺 dopamine(DA)

多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)

改良Rankin量表 modified Rankin Scale(mRS)

干细胞因子 stem cell factor(SCF)

孤立性纤维性肿瘤 solitary fibrous tumor(SFT)

骨髓来源抑制细胞 myeloid-derived suppressor cell(MDSC)

汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)

汉密尔顿抑郁量表

Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)