

# 系统综述和Meta分析

张博恒

复旦大学循证医学中心



# 思考：H7N9

## 江苏卫生厅：板蓝根冲剂可预防H7N9禽流感

2013年04月04日08:49 南京日报网 我有话说 (3738人参与)



省卫生厅发布人感染H7N9禽流感防治中医方：板蓝根冲剂、黄芪口服液可用于预防H7N9禽流感

南报网讯（记者 查金忠 通讯员 沈卫）为探索和发挥中医药在防治人感染H7N9禽流感中的作用，昨天，省中医药局组织专家在国家卫生和计划生育委员会《人感染H7N9禽流感诊疗方案(2013年第1版)》和临床观察基础上，结合江苏地域特点，制订了《江苏省人感染H7N9禽流感中医药防治技术方案(2013年第1版)》。这一方案提供了预防、诊治人感染H7N9禽流感的多个中医方。

## 甘肃卫生厅：按摩迎香穴可预防H7N9禽流感

2013年04月04日00:35 人民网 我有话说 (3265人参与)



迎香穴。资料图

人民网兰州4月3日电(记者 牟健) 3日下午，甘肃省卫生厅紧急下发《发关于加强人感染H7N9禽流感防控工作的通知》(以下简称《通知》)。《通知》要求各级卫生行政部门要高度重视，加强甘肃省人感染H7N9禽流感疫情防控工作，有效应对可能出现的疫情，提高疫情的应

# 1989年一项震惊整个医学界的研究

在产科使用的**226**种方法中,临床试验或系统综述证明:

20% 有效: 疗效大于副作用

30% 有害或疗效可疑

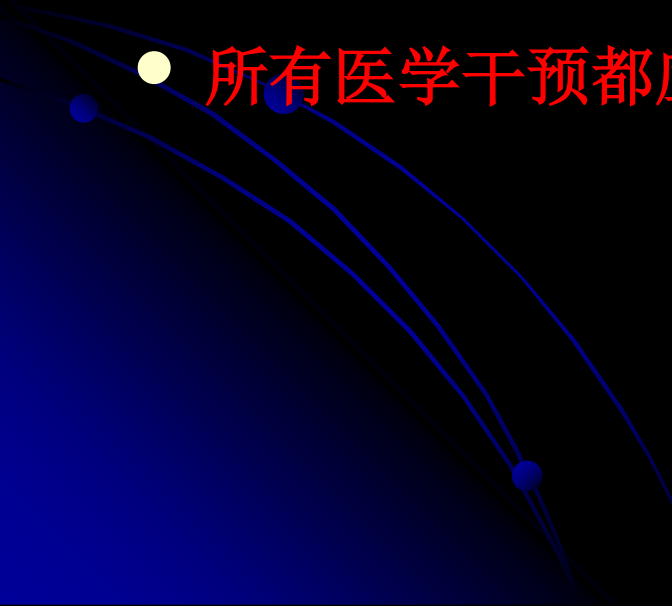
50% 缺乏随机试验证据

Iain Chalmers et al.

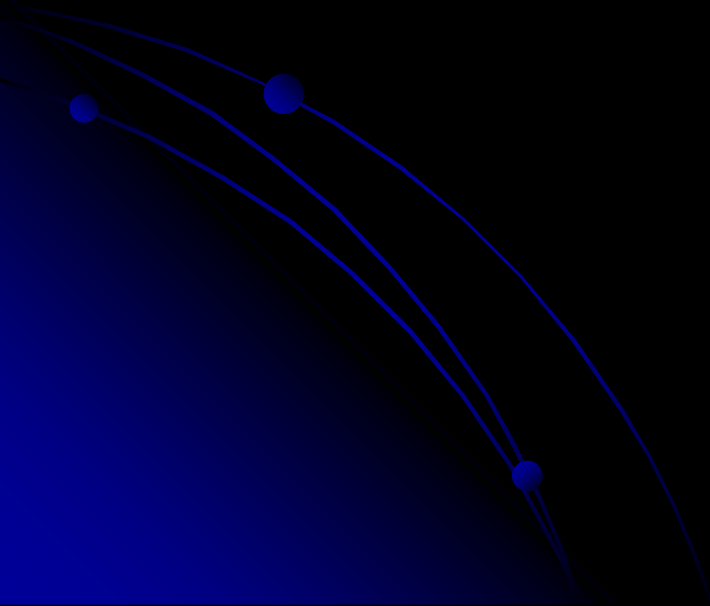
Effective Care in Pregnancy and Childbirth.

Oxford: Oxford University Press, 1989

# 该项研究的重要启示

- 经验是不可靠的。医学干预, 不管新旧, 都应接受严格的科学评估。
  - 应停止使用无效的干预措施, 预防新的无效措施引入医学实践。
  - 所有医学干预都应基于严格的研究证据之上。
- 

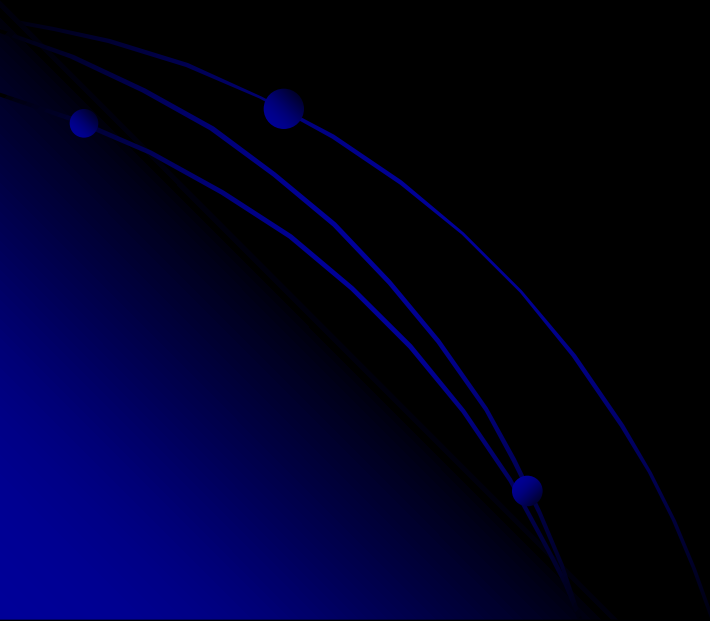
# 证据需要制作

- 西方哲学观
    - 演绎主义：一般到特殊的逻辑推理方法（规律）
    - 归纳主义：从特殊到一般的推理过程
- 

- 18世纪30年代，非欧几何出现：归纳win
- 近代哲学观
  - 演绎法（唯理主义）----- 非理性主义
  - 归纳法（经验主义）----- 实证主义

● **EVIDENCE**

问题： 如何来归纳证据？

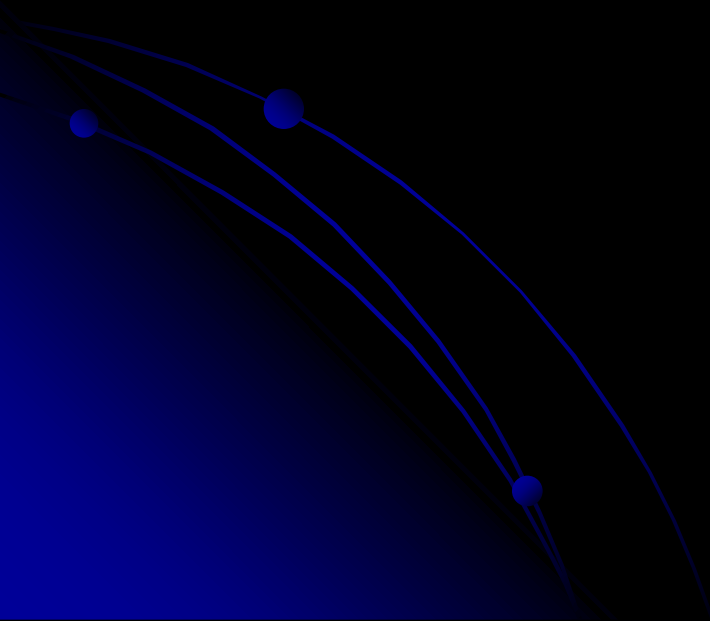


# 问题： 如何来归纳证据？

## 如何进行临床科研

- 收集一组病人特征资料
- 分析某一特征
- 估计总体特征

## 如何归纳证据





# 提纲:

- 什么是系统综述? 与传统的区别
- 系统综述的步骤
- 结果的解释



# 什么是系统综述？

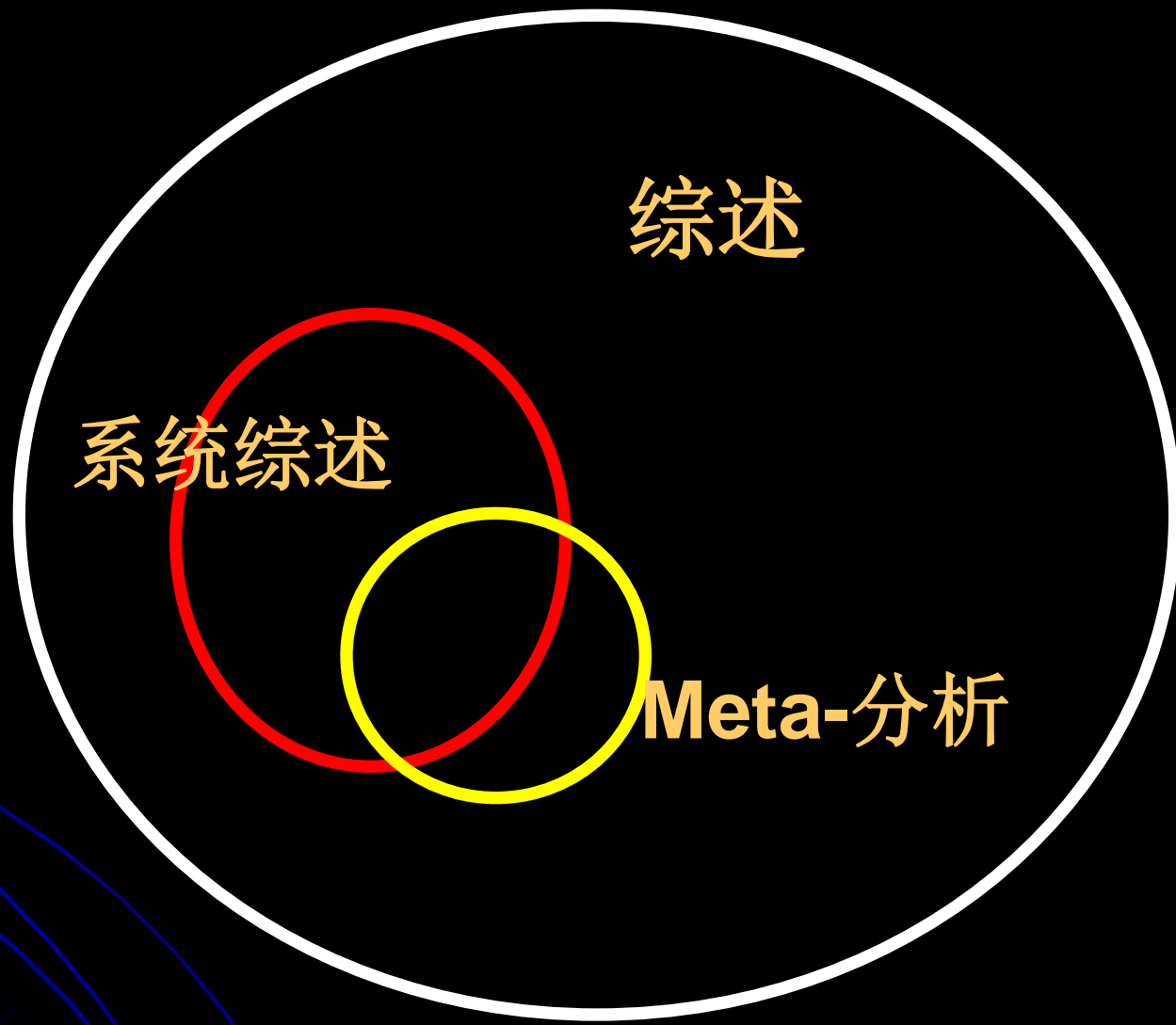
- 对一个**特定的**问题**系统全面**地收集相关证据，用**统一的**科学评价标准，筛选出**符合标准的**文献，综合结果，以得到**可靠的**结论。



# 系统综述和传统综述比较

- **研究问题:** 涉及范围泛 常集中于某一问题
- **文献来源:** 不全面 明确, 常为多渠道
- **检索方法:** 常未说明 有明确检索策略
- **文献选择:** 有潜在偏倚 有明确入选/排除标准
- **文献评价:** 方法不统一 有严格评价方法
- **结果合成:** 定性 定量/定性
- **结论推断:** 有时遵循研究依据 大多遵循研究依据
- **结果更新:** 不定期更新 依据新试验定期更新

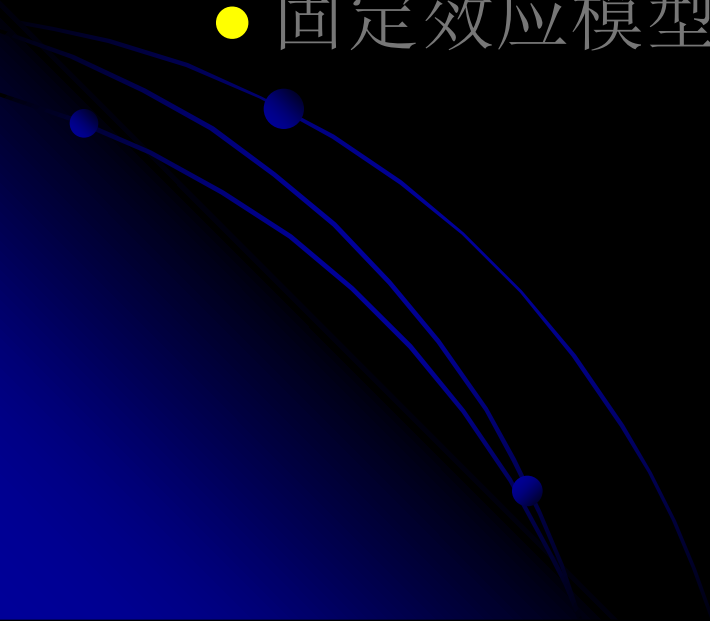




From: Critical Appraisal Skills Programme (CASP), Oxford.

# 用统计学原理思考SR

- 总体 vs 样本
  - 用样本的统计量来推断总体的参数
  - 用多个样本的统计量整合总体的参数
- 固定效应模型 vs 随机效应模型



# 为什么进行系统综述

- 信息太多,时间太少
- 减少偏倚和随机误差
- 提高统计效度
- 探索研究结果的不一致性
- 临床决策依据
- 为以后的知识更新提供一个系统简易的方法
- **为临床实践提供一个好的证据**
- **临床医生需要获得明确的信息**

# 循证医学典范

**1987年，Cochrane**根据对妊娠和分娩后随访的大样本随机对照试验结果进行系统评价研究，获得了令人信服的证据。

过去有关氢化可的松治疗早产高危孕妇的试验结果不一致，而根据单个的临床试验结果难以确定该疗法是否利大于弊。

**Cochrane**的系统评价明确肯定：氢化可的松可以降低新生儿死于早产并发症的危险，使早产儿死亡率下降**30%~50%**。

由于此前没有进行相关的系统评价分析和报道，多数产科医师并未认识到该项治疗措施的效果，不仅导致成千上万早产儿可能因其母亲未接受相应治疗而死亡，还耗费更多不必要的治疗费用。推广这一科学结论将挽救千分之十早产婴儿的生命。

# 美国预防服务工作组（USPSTF）

- 对2002年发布的一般人群乳腺癌筛查推荐进行了更新[Ann Intern Med 2009, 151(10):716]
- USPSTF评估了5年筛查模式减少乳腺癌死亡率的疗效证据，被评估的方法包括：乳腺X线摄影平片、临床乳腺癌检查、乳房自我检查法、数字化乳腺X线摄影及磁共振成像。



# 根据评估与研究结果（1）

① **不建议**给年龄为40~49岁的女性进行常规乳房X线摄影筛查。给年龄<50岁的女性开始常规每两年一次筛查的决策应该个体化，并考虑患者的背景包括患者对具体益处和危害的认识（**C级推荐**）；

② 推荐年龄为50岁~74岁的女性每两年接受一次乳房X线摄影筛查。（**B级推荐**）

USPSTF指出，目前的证据**还不足以评估**乳腺X线筛查对75岁或以上年龄女性的额外益处和危害（**I类声明**）；

## 根据评估与研究结果（2）

- ③目前的证据还不足以评估除乳腺X线摄影筛查以外的临床乳房检查对40岁及以上女性的额外益处和危害（I类声明）；
- ④不推荐临床医生教女性如何进行乳房自我检查（D级推荐）；
- ⑤目前的证据还不足以评估数字化乳房X线摄影或磁共振成像替代乳房X线摄影平片作为乳腺癌筛查形式的额外益处和危害（I类声明）。

# 系统评价与Meta分析(1)

- 1980s 综述本身就是一种科学研究
- Light RJ & Pillemer DB. Summing up: The Science of reviewing research. Cambridge, MA: Harvard Univ Press. 1984
- Oxman AD & Guyatt Gh. Guidelines for reading literature reviews. CMAJ, 1988;138:697-703

**综述的目的：综合研究的证据，得到一个准确的结论**

# 系统评价与Meta分析(2)

- 1976: Gene Glass提出meta分析概念
- Meta分析: 合成结果, 减少随机误差
- 1993.7: BMJ:
  - Systematic review=科学综述+meta分析

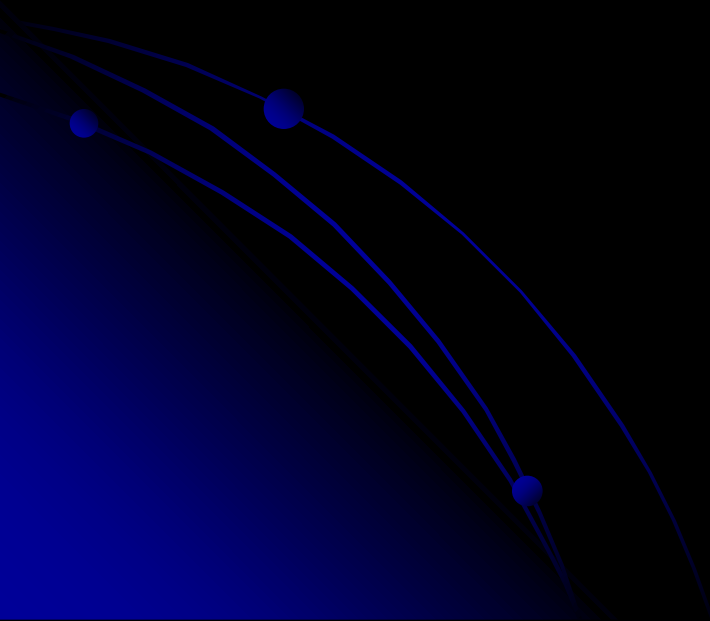
系统误差

随机误差

Meta分析其实质是一个统计学方法

# 提纲:

- 什么是系统综述? 与传统的区别
- 系统综述的步骤
- 系统综述的评价

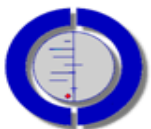


# SR步骤 (2008 Cochrane SR 手册)

1. 建立一个规范化的问题
2. 制定纳入研究的标准
3. 检索研究
4. 筛选研究和收集数据
5. 研究质量的严格评阅
6. 分析数据并在可能的情况下进行meta-分析
7. 解决报告的偏倚
8. 陈述结果并制作结果摘要表格
9. 解释结果，得出结论
10. 完善和定期更新SR

只有当研究  
质量足够好

# 注册申请



THE COCHRANE  
COLLABORATION

TITLE REGISTRATION FORM:

## COCHRANE COLORECTAL CANCER GROUP

Please complete and E-mail this form to [HKAD2@bbh.regionh.dk](mailto:HKAD2@bbh.regionh.dk)  
Henning Keinke Andersen, Review Group Co-ordinator, Cochrane Colorectal Cancer Group

Before commencing the review process, we strongly suggest that you consult the Cochrane Collaboration Handbook <http://www.cochrane.org/resources/handbook/index.htm> or Tips for reviewers at our homepage <http://www.cccg.dk/en/authors.html>

### Proposed Title

Oral traditional chinese medication for adhesive small bowel obstruction

### Description of proposal

There is no review or registered protocol in Cochrane Database about this topic.

#### (a) Objective:

This review aim to assess the efficacy and safety of oral traditional Chinese medicine for adhesive small bowel obstruction.

#### (b) Rationale for review:

Small bowel obstruction (SBO) is a common problem in general surgery. It is mainly followed in the postoperative period and also occurred in other injured factors (e.g. blunt abdomen injury or infection peritonitis). Patients with adhesive small-bowel obstruction are usually managed conservatively, receiving intravenous hydration and nothing by mouth (NPO). Previous studies have suggested that this approach is associated with longer hospital stays and an increased risk of delayed surgery. NPO is the standard treatment for small-bowel obstruction. Whether oral medications (TCM herbs, e.g. Da-Cheng-Qi-Tang) should be prohibited during treatment of adhesive small-bowel obstruction is unclear.

#### (c) Types of study:

全屏显示  
关闭全屏显示 (C)

I need an initial search strategy to fill out the "Suggested scoping search"

**Suggested scoping search perform within protocols**

1. Number of citations identified from search of one database

Anticipated number of database in search

**Estimated total search\***

2. Anticipated study type in final analysis:

Randomised controlled trial	<input type="text"/>	
Non-randomised comparative studies	<input type="text"/>	
Observational (aetiological) studies	<input type="text"/>	
Diagnostic accuracy studies	<input type="text"/>	
Prognostic studies	<input type="text"/>	
Mixed	<input type="text"/>	please specify:
Others	<input type="text"/>	please specify:

3. Estimated number of eligible studies in final analysis:

< 5  5 to 10  11 to 20  21 to 50  > 50

\*add 40% to initial single database search for each additional database; add 20% for search of registries.

**Roles and responsibilities:** It is important that authors agree between themselves at an early stage how each will contribute to the final review. Please discuss the various tasks listed below with your co-authors and specify who has agreed to complete those tasks.

TASK	WHO HAS AGREED TO UNDERTAKE THE TASK?
Draft the protocol	Tao Suo; Roland Andersson; Xinyu Qin
Develop a search strategy	TSC at CCCG
Search for trials	Xixi Gu; Tao Suo
Select which trials to include	Xixi Gu; Tao Suo
Extract data from trials	Xixi Gu; Tao Suo
Enter data into RevMan	Xixi Gu; Boheng Zhang
Carry out the analysis	Xixi Gu; Boheng Zhang
Interpret the analysis	Tao Suo; Roland Andersson; Xinyu Qin
Draft the final review	Tao Suo; Roland Andersson; Xinyu Qin

**Provisional dates for submission of drafts to editorial base**

- (A) Draft PROTOCOL 2010-03-01
- (B) Draft REVIEW 2011-09-01



# 系统综述的要求

应用明确的，透明的方法合成相关的研究，允许别人评价，批评，或重复。系统综述按固定的程式进行，报道时也有固定的程式。

(Petrosino et al 1999)



PICOs始终贯穿SR



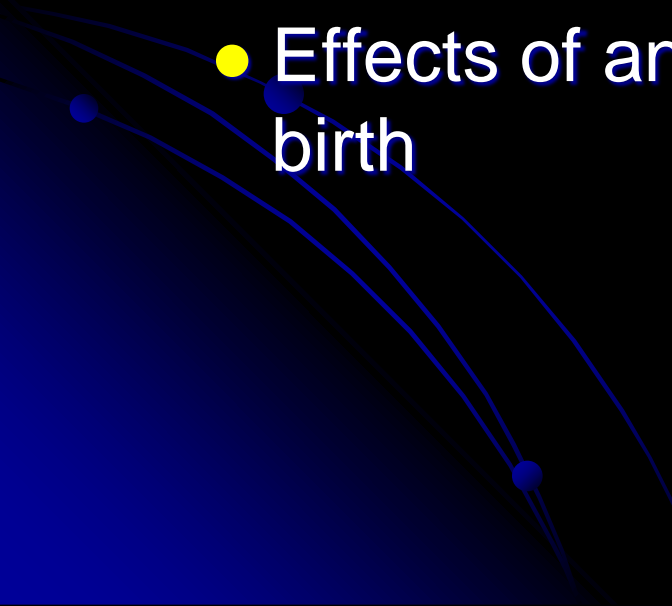
# 例子

## **Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth**

- Roberts D, Dalziel S

*Cochrane Database of Systematic Reviews*  
2006 Issue 3. Copyright © 2006 The  
Cochrane Collaboration. Published by John  
Wiley & Sons, Ltd.

# 系统综述

- 问题提出？
    - Respiratory distress syndrome (RDS) is a serious complication of preterm birth and the primary cause of early neonatal mortality and disability.
    - Effects of antenatal corticosteroids for preterm birth
- 

# 系统综述

## 1) “焦点”问题:

定义了干预

定义了对照

The review addresses whether **corticosteroids** are more effective than **placebo or 'no corticosteroids'** in reducing the risk of respiratory **distress syndrome**, neonatal death, intraventricular haemorrhage, necrotising enterocolitis, chronic lung **disease in survivors of neonatal intensive care**, the use of surfactant in the newborn, the cost of neonatal care, and the duration of neonatal hospital care.

定义了结果因素

定义了对象

过程是“问题驱策”而不是“资料驱策”

# 提出临床问题—PICO原则

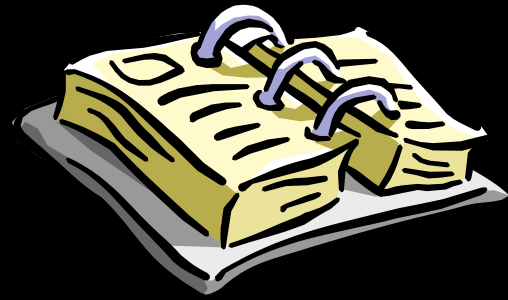
- **P population/patients** 人群/病人群
  - 关心的是哪一类病人群或对象
- **I intervention/exposure** 干预/暴露
  - 我们所感兴趣的治疗策略，诊断试验或暴露是什么？如一种药物、食物，外科手术方式，诊断试验或暴露于一种化学？

# 提出临床问题—PICO原则

- **C comparison or control** 比较物或对照
  - 我们感兴趣的干预措施相比较的对照物、处理策略、试验或暴露是什么？
- **O outcome** 结果
  - 病人经干预处理后得到的结果是什么？

# 案例1: 皮肤感染

- 一个**28岁**男性, 在过去**8个月**中反复发生皮肤疔肿, 应用过几个疗程的抗生素。
- 能否预防复发?





# 组织问题 (PICO)

- **P**opulation: 人群
  - 复发性皮肤感染的病人
- **I**ntervention ( test, etc): 干预
  - 抗生素治疗
- **C**omparator: 对照
  - 对照不治疗
- **O**utcome: 结果
  - 降低复发率?

# 预防问题: ask

## 临床问题的组成PICO

Patient/ Population	Intervention/ Exposure	Comparison	Outcome
肝硬化病人预防 食道静脉出血	5-单硝酸异山 梨醇酯加上螺内酯	螺内酯	预防再出血?
HBSAg(+)产妇 婴儿预防感染	注射乙肝疫苗	空白对照	减少乙肝感染率? 成本-效果比
食道癌的高危对象	维生素矿物质	空白对照	减低食道癌的 发生率?

# 案例 2:

➤ 一个64岁男性肥胖病人，曾尝试过无数减肥方法。看到报纸上有关“瘦身夹克” – **Chitosan**（聚氨基葡萄糖）。

➤ 他问你的建议。

# 组织问题 (PICO)

- **P**opulation

- 肥胖病人 ( obes\* OR overweight )

- **I**ndicator

- chitosan 治疗

- **C**omparator

- 对照安慰剂

- **O**utcome

- 体重下降 ( weight loss )

# 治疗的问题: ask

## 临床问题的组成PICO

Patient/  
Population

Intervention/  
Exposure

Comparison

Outcome

对无法手术切除的NSCLC

对有后腹膜淋巴结转移的肝癌患者

狼疮肾炎（IV型）患者

放疗基础上进行化疗

放射治疗

激素基础上免疫抑制剂治疗

相比单纯的放疗

相比化疗

单纯治疗

改善生存率？

能否改善病人的生存质量？

延长生存期？

# 案例 3:

- 一35周早产儿在出生6周后常规检查时，医生告诉他的父母：孩子将来可能发生听力障碍。
- 他的父母关心的问题是将来的孩子听力障碍发生的可能性有多大？  
(问题：与足月产婴儿比较，早产儿传导性耳聋发生率是多少？)

# 组织问题 (PICO)

→ **P**opulation

→ 婴儿 (infants)

→ **I**ndicator

→ 早产 (premature)

→ **C**omparator

→ 足月产 (full-term)

→ **O**utcome

→ 传导性耳聋 (sensorial deafness)

# 患病率/发生率问题: ask

## 临床问题的组成PICO

Patient/  
Population

Intervention/  
Exposure

Comparison

Outcome

男性人群

吸烟者

未吸烟者

肺癌发生率  
是否增加?

慢性胃炎人群

Hp阳性  
的人群

Hp阴性  
人群

发生胃癌危险性  
是否增加?

年轻男性

HLA-B27阳性

HLA-B27阴性  
人群

强直性脊柱炎  
发生概率是否  
提高?



# 案例 4:

- 一女性第二次妊娠，初次怀孕18周时，通过羊水穿刺诊断胎儿为唐氏综合症。现她怀孕1月，她希望通过诊断手段帮她早期诊断胎儿是否患有唐氏综合症？医生建议她在怀孕前3月可采用生化和超声筛选方法。
- 问题是：联合诊断试验是否较传统羊水穿刺更可靠？

# 组织问题 (PICO)

## → **P**opulation

→ 怀孕女性 (pregnant women)

## → **I**ndicator

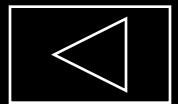
→ 血生化+超声(nuchal translucency ultrasound screening plus serum biochemistry)

## → **C**omparator

→ 羊水穿刺 (amniocentesis)

## → **O**utcome

→ 唐氏综合症诊断精确性 (敏感性和特异性)  
(accurate diagnosis of Down's syndrome)



# 诊断问题: ask

## 临床问题的组成PICO

Patient/  
Population

Intervention/  
Exposure

Comparison

Outcome

急诊肾区绞痛  
血尿患者

消化病患者  
Hp检测

反复发作胸闷  
EKG阴性患者

B超

呼气试验

平板试验

腹部平片

胃镜检查

24小时心电监测

哪一个检查  
阳性发生率高?

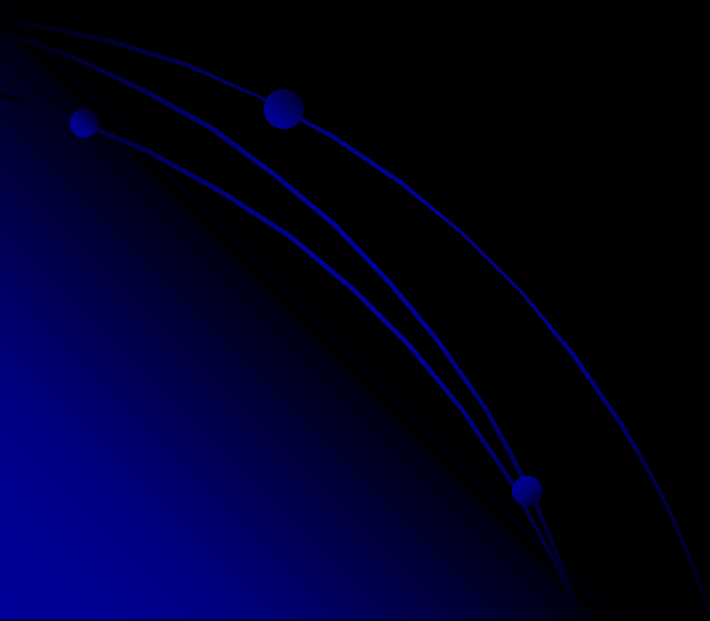
成本-效果比高低?

冠心病检测精  
确性高低

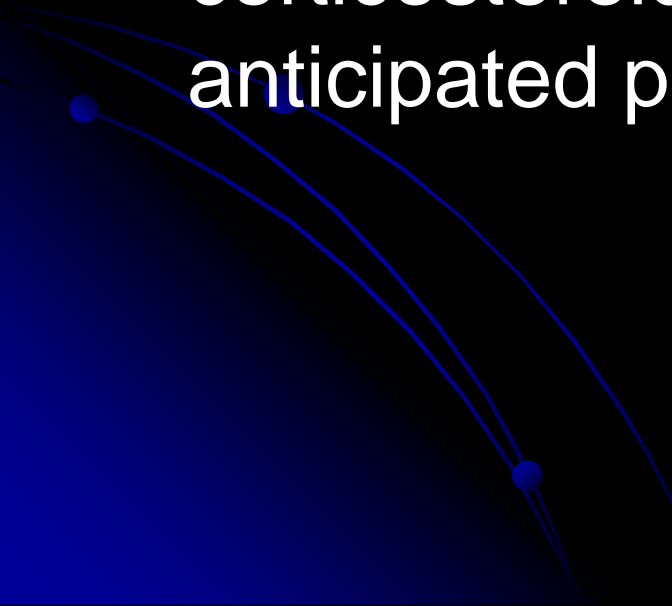
# 定义入选标准和排除标准

- 语言的限定（最好不要）
- 发表年代，国家(最好也不要) 等
- 排除“坏”的研究（需要非常明确信服的定义）
- 每个研究至少有一个效应
- 每个效应需要有统计的准确性(标准误)

# 系统检索并选择研究



# 明确搜寻的目标

- 最新的，相关的，无偏的： The effects on fetal and neonatal morbidity and mortality, on maternal mortality and morbidity, and on the child in later life of administering corticosteroids to the mother before anticipated preterm birth.
- 

# 入选标准和排除标准

- **Types of studies**

RCT, Tx vs placebo, prior to anticipated preterm delivery

- **Types of participants**

Women, with a singleton or multiple pregnancy, expected to deliver preterm

- **Types of interventions**

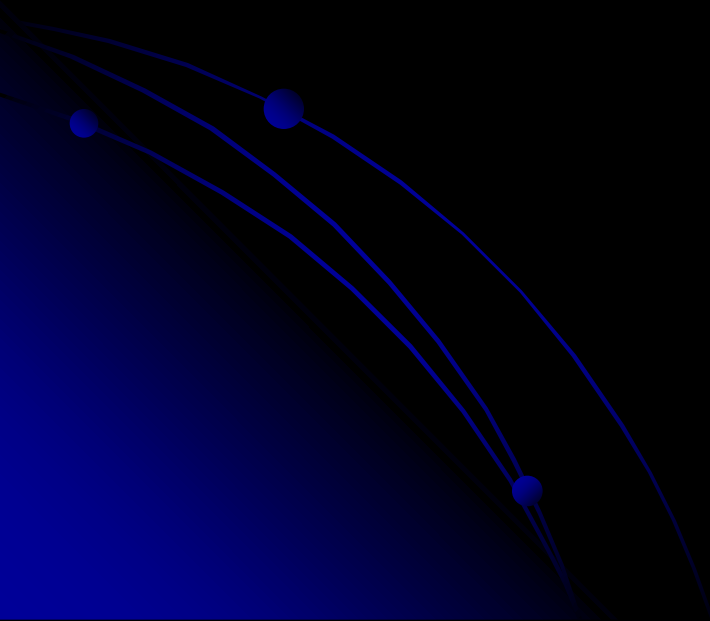
A corticosteroid capable vs placebo or with no treatment.

- **Types of outcome measures**

for woman, for fetus/neonate, for child

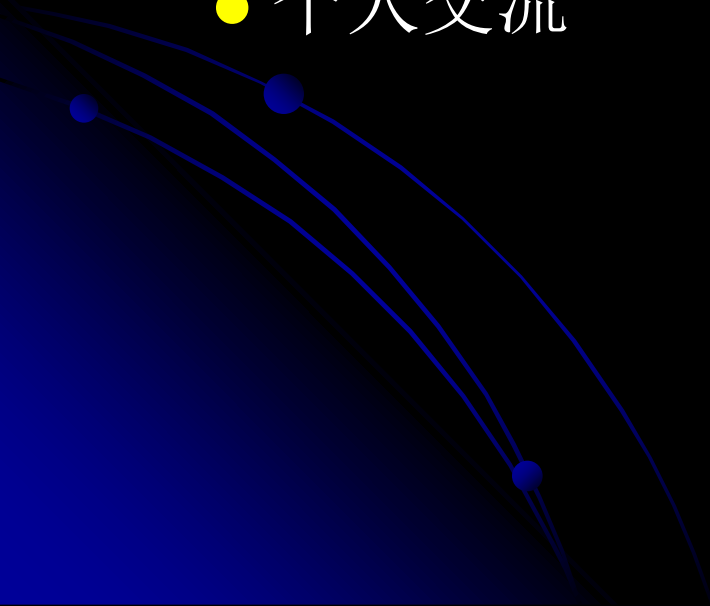
# 搜寻策略

- 寻找所有可能获得的，相关治疗疗效的RCT
- We searched the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register (30 October 2005).





# 寻找所有可能的RCTs

- 资源
    - 电子数据库
    - 手工检索
    - 参考文献
    - 个人交流
- 

# 应用一个策略

- 以一个信息量最大的资源开始
- 电子数据库
  - Cochrane Review Group register
  - Cochrane Controlled Trials Register
  - MEDLINE
  - EMBASE
  - 其他合适的数据库
- 手工检索 (参考文献, 会议摘要)
- 个人交流

# 检索数据库

- (1) quarterly searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- (2) monthly searches of MEDLINE
- (3) handsearches of 30 journals and the proceedings of **major conferences**
- (4) weekly current awareness search of a further 37 journals.

# 搜索方法

- Key words
- Code



## Characteristics of included studies

Study	Amorim 1999
Methods	<p>Type of study: randomised controlled trial.</p> <p>Method of treatment allocation: computer-generated randomisation sequence with randomisation code kept by the chief pharmacist. The pharmacy provided coded drug boxes.</p> <p>Stratification: none stated.</p> <p>Placebo: yes, same volume of similar appearing vehicle.</p> <p>Sample size calculation: yes.</p> <p>Intention-to-treat analyses: no.</p> <p>Losses to follow up: yes, 2 (1%) women in the placebo group dropped out after randomisation.</p> <p>Funding: Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Brazil.</p>
Participants	<p>Location: Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Recife, state of Pernambuco, Brazil.</p> <p>Timeframe: April 1997 to June 1998.</p> <p>Eligibility criteria: women with severe pre-eclampsia, singleton pregnancy with a live fetus and gestational age between 26 and 34 weeks. Likely minimal interval of 24 hours between drug administration and delivery. Lung immaturity was confirmed by the foam test in fetuses of 30 to 34 weeks. Gestational age range: 26 to 34 weeks.</p> <p>Exclusion criteria: indication for immediate delivery, diabetes, PROM, maternal disease, congenital malformations, perinatal haemolytic disease, Group B streptococcal infection.</p> <p>Total recruited: 220 women and infants. 110 women and infants in each arm.</p>
Interventions	<p>12 mg betamethasone IM, repeated after 24 hours and weekly thereafter if delivery had not occurred.</p> <p>Control group received identical placebo. Delivery was at 34 weeks or in the presence of maternal or fetal compromise in both groups.</p>
Outcomes	<p>Maternal outcomes (death, chorioamnionitis, puerperal sepsis, fever after trial entry requiring antibiotics, intrapartum fever requiring antibiotics, postnatal fever, admission to ICU, glucose intolerance, hypertension), fetal/neonatal outcomes (fetal death, neonatal death, RDS, chronic lung disease, IVH, birthweight, Apgar score &lt; 7, interval between trial entry and delivery, small-for-gestational age, admission to NICU, need for mechanical ventilation/CPAP, duration of oxygen supplementation, surfactant use, systemic infection in the first 48 hours of life, proven infection while in the NICU, necrotising enterocolitis), childhood outcomes (death, developmental delay, cerebral palsy) and health service outcomes reported (length of antenatal hospitalisation for women, length of postnatal hospitalisation for women, length of neonatal hospitalisation).</p>
Notes	<p>Further information obtained from the authors, including substantial unpublished data.</p>
Allocation concealment	<p>A – Adequate</p>

## Characteristics of excluded studies

Abuhamad 1999	This abstract compares TRH + betamethasone with betamethasone + placebo.
Butterfill 1979	Randomised participants are combined with a non-randomised cohort and cannot be analysed separately.
Dola 1997	This abstract compares TRH + betamethasone with betamethasone + placebo.
Egerman 1998	This trial compares oral versus IM dexamethasone in the prevention of RDS. It does not meet our entry criteria for inclusion of studies for the review.
Garite 1981	This trial compares a policy of corticosteroid therapy followed by elective delivery with a policy of withholding corticosteroids and awaiting delivery so the independent effect of the two co-interventions cannot be evaluated separately.
Halac 1990	Not a randomised trial. Women were allocated to placebo if they were expected to deliver within 24 hours and to betamethasone if labour was not expected within 24 hours.

# 结果

## Flowchart of trial search and selection

文献检索流程图

(First search [Jan 21, 2007])

Articles identified in electronic searches: n=308

- PubMed: 32
- Ovid's MEDLINE: 35
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations: 0
- EBM Reviews: 42
- BIOSIS: 138
- EMBASE: 61

Duplicate articles: n=133  
Non-related articles: n=128

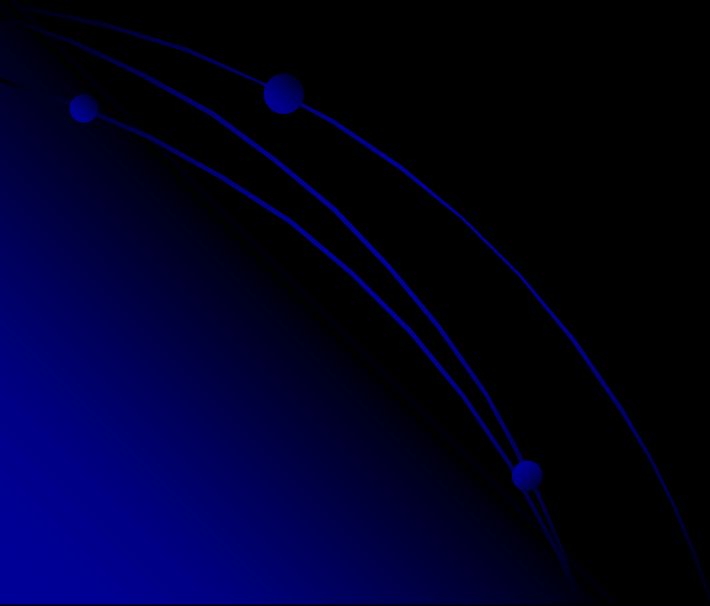
47 articles saved as  
Reference Manager library

Articles excluded: n=41

- Review articles
- Non-RCTs
- PCI > 24 h after AMI
- Cell type except BMSC
- < 10 subjects, no control group

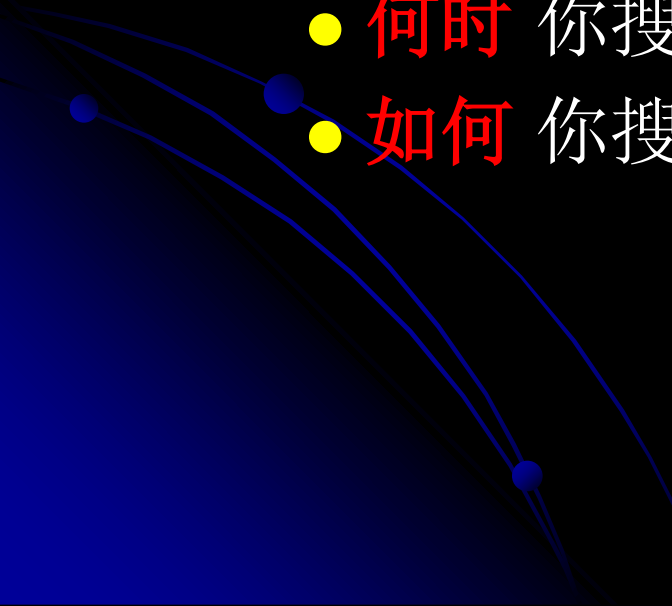
Articles included in  
systematic review: n = 6

# 减少偏倚

- 偏倚的来源
    - 语言
    - 资源 (那本杂志, 数据库等)
    - 发表的状态 (全文, 会议摘要, 未发表等)
- 



# 纪录你的搜寻工作：很重要

- 你可以记得你已经做的
  - 读者可以知道如何做的
  - 纪录
    - **什么** 你搜寻的
    - **何时** 你搜寻的
    - **如何** 你搜寻的
- 

# 文献管理

- 专门的软件 如 **Reference Manager**  
**EndNote**
  - 节省打印时间
  - 减少录入错误
  - 帮助发现重复
  - 帮助跟踪研究

Author	Year	Title	URL
Zhou	2009	Twenty-year survivors after resection for hepatocellular carcinoma-analysis of 53 cases	
Zhou	2009	Intrahepatic cholangiocarcinoma: report of 272 patients compared with 5,829 patients with hepatocellular carcinoma	
Zhang	2009	The antiangiogenic effects of tyroservatide on animal models of hepatocellular carcinoma	
Yamashita	2009	EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features	
Xiang	2009	Chemokine receptor CXCR4 expression in hepatocellular carcinoma patients increases the risk of bone metastases and p...	
Wu	2009	Experimental models of hepatocellular carcinoma: developments and evolution	
Wang	2009	Sunitinib inhibits the growth and metastatic progression of hepatocellular carcinoma	
Wang	2009	Impact Factors for Microinvasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Possible Application to the Definition of Clinica...	
Tang	2009	Changes of Cervical Dorsal Root Ganglia Induced by Compression Injury and Decompression Procedure: A Novel Rat Mod...	
Snyder	2009	Enantioselective total synthesis of (-)-napyradiomycin A1 via asymmetric chlorination of an isolated olefin	
Li	2009	A comparison of hepatic mucinous cystic neoplasms with biliary intrahepatic ductal papillary neoplasms	
Ju	2009	Combination of peritumoral mast cells and T-regulatory cells predicts prognosis of hepatocellular carcinoma	
Ju	2009	Preoperative serum gamma-glutamyl transferase to alanine aminotransferase ratio is a convenient prognostic marker for C...	
Ju	2009	Peritumoral activated hepatic stellate cells predict poor clinical outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection	
Jia	2009	Protein expression profiling of vascular endothelial growth factor and its receptors identifies subclasses of hepatocellular ca...	
Huang	2009	Herbal extract "Songyou Yin" inhibits tumor growth and prolongs survival in nude mice bearing human hepatocellular carcino...	
Hua	2009	Identification and target prediction of miRNAs specifically expressed in rat neural tissue	
He	2009	Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external b...	
Zhuang	2008	Two pathologic types of hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis with distinct prognosis on the basis of CK19 ...	
Zhu	2008	High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after cur...	
Zhou	2008	Sunitinib-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding th...	
Zhang	2008	Involvement of the endothelial DDAH/ADMA pathway in nitroglycerin tolerance: the role of ALDH-2	
Zeng	2008	Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor throm...	
Yin	2008	[Inhibitory effects of transcription factor E2F-1 siRNA on invasion and proliferation of gastric cancer cell line MGC803]	
Yang	2008	Cytokeratin 10 and cytokeratin 19: predictive markers for poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients after curative ...	
Yang	2008	Osteopontin combined with CD44, a novel prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma undergoing cura...	
Yang	2008	Biological characteristics of fluorescent protein-expressing human hepatocellular carcinoma xenograft model in nude mice	
Yamashita	2008	EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma	
Xiao	2008	[Interferon-alpha upregulates thymidine phosphorylase expression via JAK-STAT transcriptional activation and mRNA stabil...	

1. Wu, L., Z.Y. Tang, and Y. Li, *Experimental models of hepatocellular carcinoma: developments and evolution*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009.

Author	Year	Title	URL
Wu, L., Tang, Z. Y., Li, Y.	2009	Experimental models of hepatocellular carcinoma: developments and evolution	
Yamashita	2008	EpcAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma	
Xiao	2008	[Interferon-alpha upregulates thymidine phosphorylase expression via JAK-STAT transcriptional activation and mRNA stabil...	

Wu, 2009 #6

Reference Type: Journal Article

**Author**  
Wu, L., Tang, Z. Y., Li, Y.

**Year**  
2009

**Title**  
Experimental models of hepatocellular carcinoma: developments and evolution

**Journal**  
J Cancer Res Clin Oncol

**Volume**

**Issue**

**Pages**

**Date**  
Apr 28

**Type of Article**

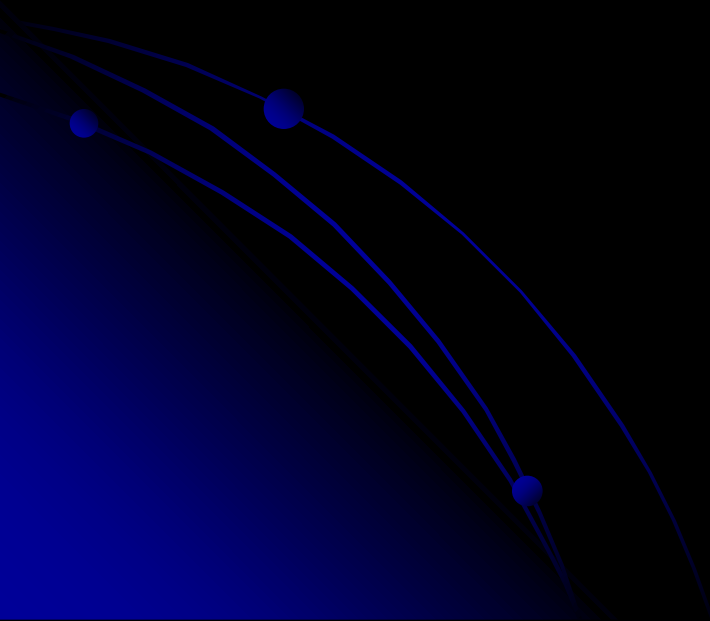
**Short Title**

Yamashita	2008	EpcAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma
Xiao	2008	[Interferon-alpha upregulates thymidine phosphorylase expression via JAK-STAT transcriptional activation and mRNA stabil...

1. Wu, L., Z.Y. Tang, and Y. Li, *Experimental models of hepatocellular carcinoma: developments and evolution*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009.
- Showing 382 out of 382 references. Hide Preview

# 请求帮助!

- 文件检索并不简单
- 请求专业人员帮助
- 医学图书管理员帮助

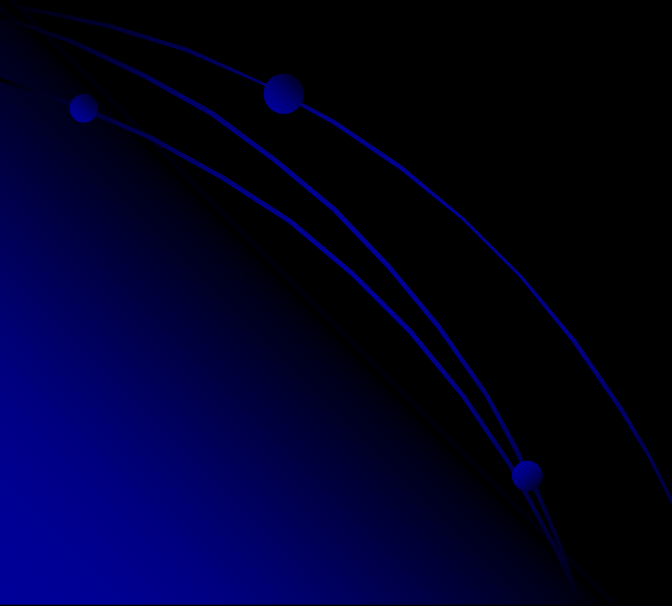


# 系统综述的步骤：对纳入的研究进行 评阅

是一个复杂而又非常专业的部分 系统综述的  
critapp.ppt



# Critical appraisal

- A. 研究结果是否真实？（真实性，**validity**）
  - B. 研究结果是什么？（可靠性，**reliability**）
  - C. 研究结果是否对我的患者有帮助？（应用性，**applicability**）
- 

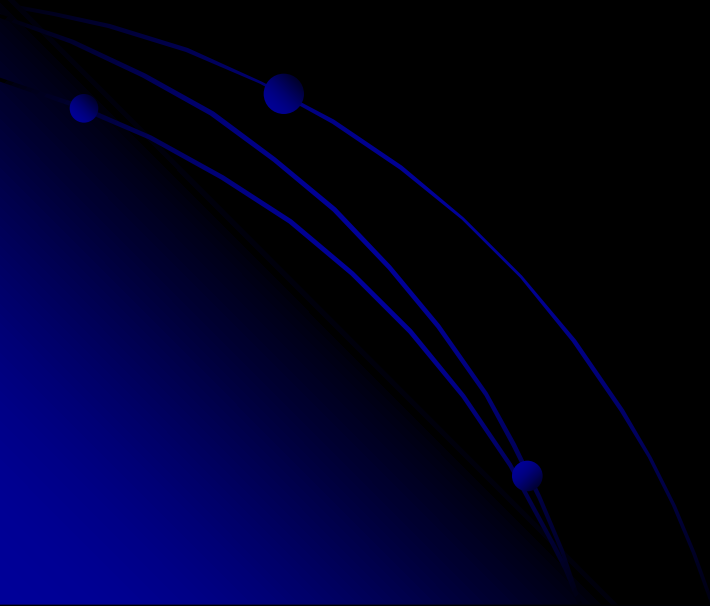
# 系统综述的步骤：提取数据

Stage 1 – 评价文献合适性

Stage 2 – 评价文献质量

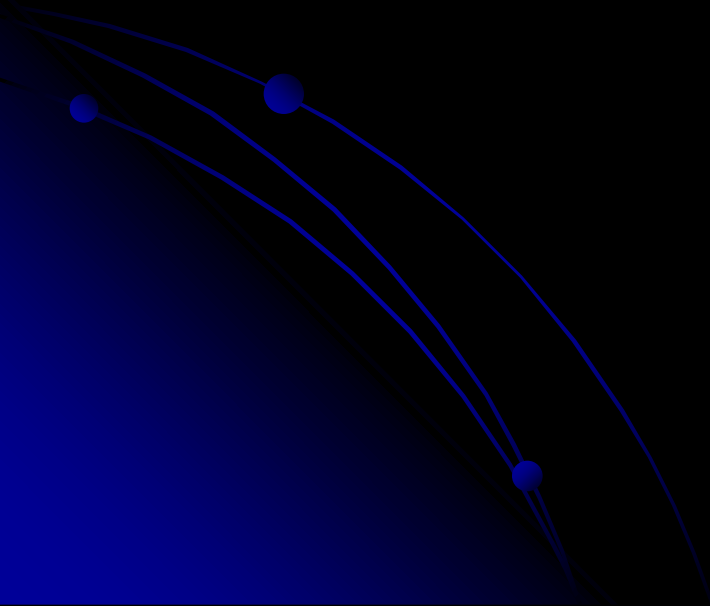
Stage 3 – 评价研究特征

Stage 4 – 提取研究发现





# 数据提取要点

- 要列出一个详细的清单（准确的剂量，研究人数，年龄，治疗前后的 FEV1值 等）
  - 修整数据收集表
  - 从每篇文章中提取相应的数据
- 

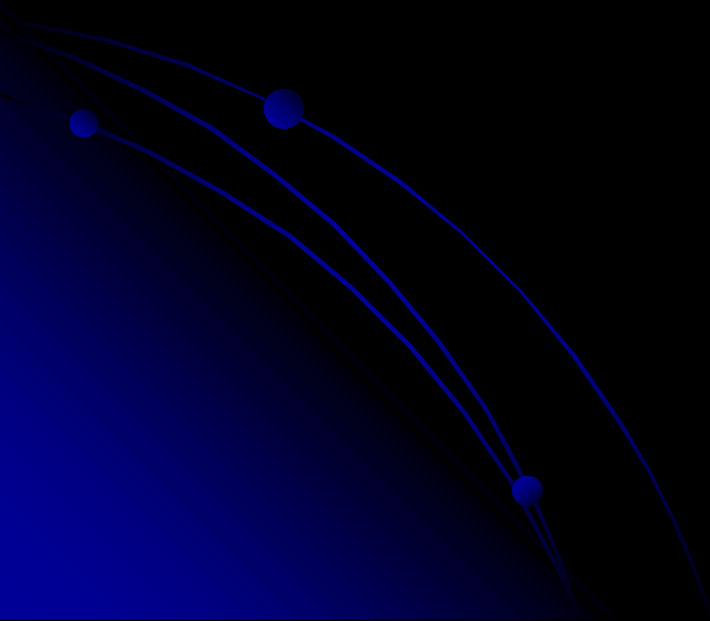
# Example: diagnostic test

- 总试验人数200，确诊60个病例，试验阳性80人，敏感度80%，其中有40个是早期病人...

	癌	非癌	
阳性	48	32	80
阴性	12	108	120
	60	140	200

# 妥善处理提取问题 (1)

## 1. 图中取值



# 妥善处理提取中问题（2）

## 2. 多比较组

Study ID	A 药组	B药组	C安慰剂 对照组
HYVET 003	426人	431人	425人

研究名称年份	治疗组		对照组	
	事件数	人数	事件数	人数
	n1	N1	n2	N2
HYVET-1 2003				
HYVET-2 2003				

# 妥善处理提取中问题（3）

## 3. 双人提取数据

- 结果不一致

- 两人讨论
- 第三者仲裁
- 不一致的结果都收录

- 敏感性分析（sensitivity analysis）

- 无法做到双人平行独立提取，怎么办

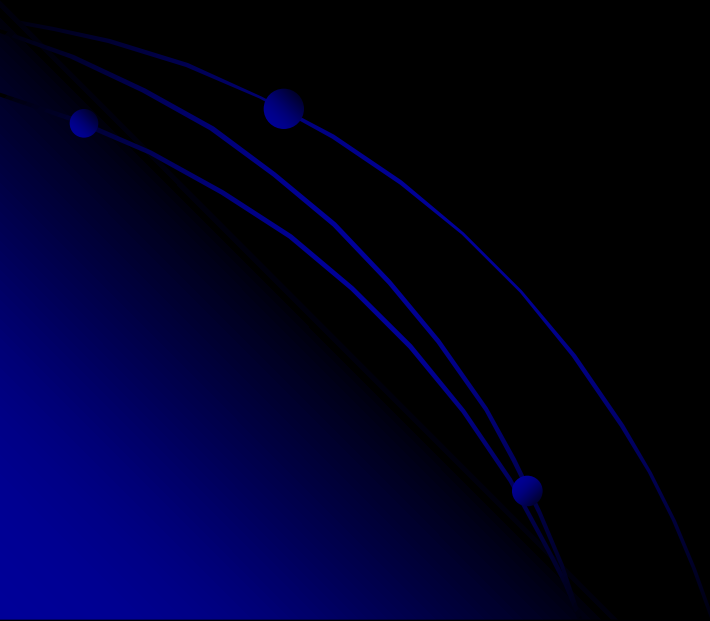
Careful single extraction by experienced reviewers, with or without crosschecking of selected items by a second reviewer, is a good compromise.

# 妥善处理提取中问题（4）

## 4. 标准差SD与标准误SE之间的关系

$$SE = S / \sqrt{n}$$

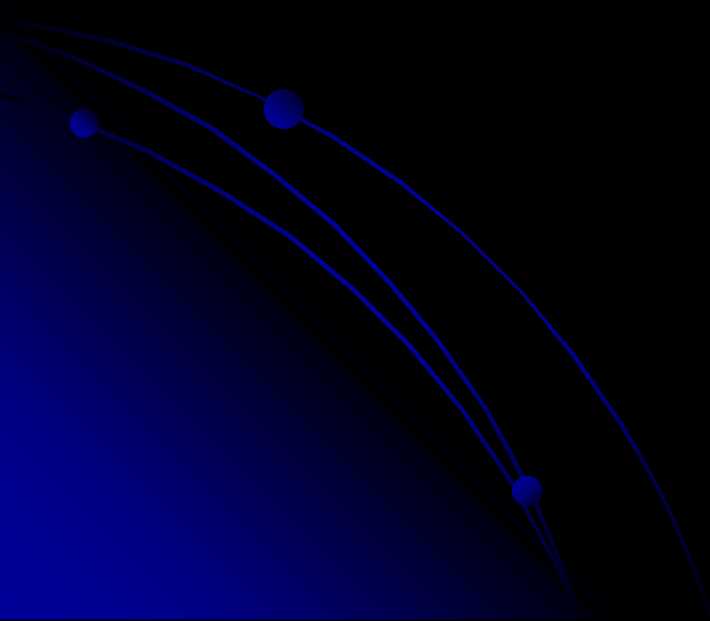
偏态分布？



# 妥善处理提取中问题（5）

## 5. 点值，95%可信区间CI与标准误SE之间的关系

- 率和均数  $SE = (CI_{\text{上限}} - CI_{\text{下限}}) / (2 \times 1.96)$ ,  $N > 100$
- RR  $SE = (\ln CI_{\text{上限}} - \ln CI_{\text{下限}}) / (2 \times 1.96 \ln RR)$ ,  $N > 100$
- OR  $SE = (\ln CI_{\text{上限}} - \ln CI_{\text{下限}}) / (2 \times 1.96 \ln OR)$ ,  $N > 100$



# 妥善处理提取中问题 (6)

## 6. 点值, P值与标准误SE之间的关系

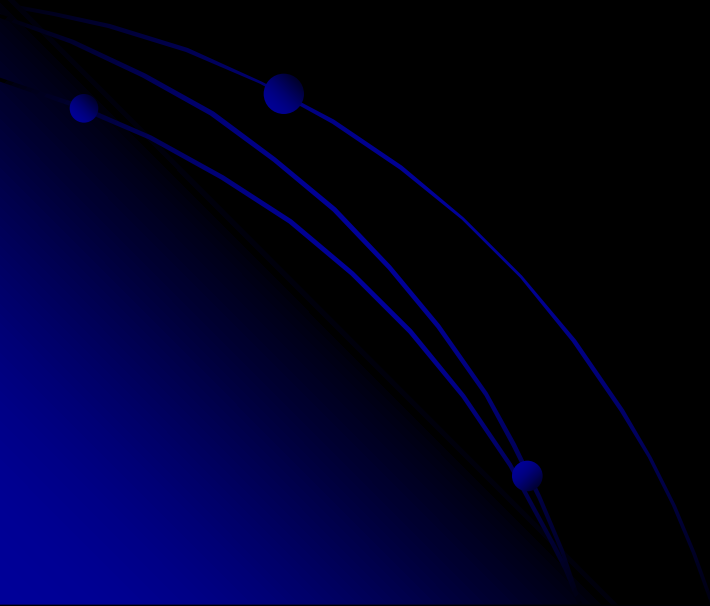
- 点值: OR, RR, RD
- $Z = \text{点值} / SE \rightarrow \text{查表} \rightarrow P\text{值}$
- $P\text{值} \rightarrow \text{查表} \rightarrow Z\text{值} \rightarrow SE = \text{点值} / Z$



# 妥善处理提取中问题（7）

## 7. 结局判断

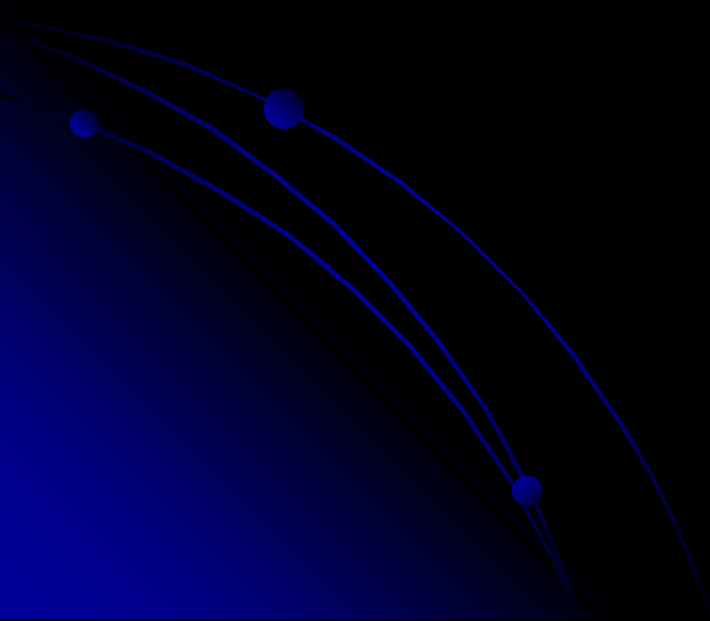
- 主要结果vs次要结果
- Record different definitions of “outcome” and consult with content experts before making a decision about which definition to use.



# 妥善处理提取中问题（8）

## 8. 重复报告

- 相同或相似研究结果被同一作者或者团队多次发表的文献，**cochrane** 手册5.1版本建议先不予剔除，对每一篇重复文献先分别进行信息提取，再综合为一份信息表。



# 系统综述的步骤：分析并形成结果 (meta-分析)

## ● Meta-分析?

- 如果有相当数量的研究，其特征基本一致（相同的研究对象，相同的治疗，相同的观察终点），这些不同研究的结果可以应用数学的方式综合成一个大的研究。

- 通常研究，有一样本，对样本描述，然后来估计总体

- Front page
- Handbook information
- Part 1: Cochrane reviews
- Part 2: General methods for Cochrane review
  - 5 Defining the review question and dev
  - 6 Searching for studies
  - 7 Selecting studies and collecting data
  - 8 Assessing risk of bias in included stud
  - 9 Analysing data and undertaking meta-**
  - 9.1 Introduction
  - 9.2 Types of data and effect measu
  - 9.3 Study designs and identifying tl
  - 9.4 Summarizing effects across stu
  - 9.5 Heterogeneity
  - 9.6 Investigating heterogeneity
  - ? 9.7 Sensitivity analyses
  - ? 9.8 Chapter information
  - ? Box 9.8.a: The Cochrane Statistical
  - ? 9.9 References
- 10 Addressing reporting biases
- 11 Presenting results and 'Summary of
- 12 Interpreting results and drawing cor
- Part 3: Special topics
- Additional material

# Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses

Editors: Jonathan J Deeks, Julian PT Higgins and Douglas G Altman on behalf of the Cochrane Statistical Group

## Key points

- Meta-analysis is the statistical combination of results from two or more separate studies.
- Potential advantages of meta-analyses include an increase in power, an improvement in precision compared with individual studies, and the opportunity to settle controversies arising from conflicting claims. This is particularly important for serious, particularly if specific study designs, within-study biases, variation across studies.
- It is important to be familiar with the type of data (e.g. dichotomous, continuous) that result from the individual study, and to choose suitable effect measures for comparing intervention groups.
- Most meta-analysis methods are variations on a weighted average of the effect estimates from the individual studies.
- Variation across studies (heterogeneity) must be considered, although most Cochrane reviews do not investigate the reasons for it. Random-effects meta-analyses allow for heterogeneity beyond the expected distribution.
- Many judgements are required in the process of preparing a Cochrane review or meta-analysis, particularly whether overall findings are robust to potentially influential decisions.

[9.1 Introduction](#)

[9.2 Types of data and effect measures](#)

[9.3 Study designs and identifying the unit of analysis](#)

# 资料的齐性和统计模型的选择

- 资料的齐性
  - 统计检验
  - 设计方法不同
  - 生物学上（治疗）不一致
- 模型：
  - 固定效应模型：假定齐性资料
  - 随机效应模型：不假定齐性资料

Type of data	Effect measure	Fixed-effect methods	Random-effects methods
Dichotomous	Odds ratio (OR)	Mantel-Haenszel (M-H) Inverse variance (IV) Peto	Mantel-Haenszel (M-H) Inverse variance (IV)
	Risk ratio (RR)	Mantel-Haenszel (M-H) Inverse variance (IV)	Mantel-Haenszel (M-H) Inverse variance (IV)
	Risk difference (RD)	Mantel-Haenszel (M-H) Inverse variance (IV)	Mantel-Haenszel (M-H) Inverse variance (IV)
Continuous	Mean difference (MD)	Inverse variance (IV)	Inverse variance (IV)
	Standardized mean difference (SMD)	Inverse variance (IV)	Inverse variance (IV)
O – E and Variance	<i>User-specified</i> (default 'Peto odds ratio')	Peto	<i>None</i>
Generic inverse variance	<i>User-specified</i>	Inverse variance (IV)	Inverse variance (IV)
Other data	<i>User-specified</i>	<i>None</i>	<i>None</i>

# 不同假设模型的选择

模型假设	统计方法	效果测量形式
固定效应模型	Mantel-Haenszel法 Peto法 General Variance-Based	比(OR、RR) 比数比(OR) 比、差值、回归系数
随机效应模型	DerSimonian-Laird	比和差值

# 选择统计模型

- 固定模型: Assumes that the data are consistent with the treatment effect being constant (i.e. there is a single fixed treatment effect = no interaction between study and effect)
- 随机模型: 假设包括在meta-分析中的研究是所有类似研究中（总体）的一个随机样本（under the finding that there is a study X treatment interaction: i.e. different treatment effects in different studies)



# 模型

假如有 $C$ 个研究， $c$ 代表每一个研究  
( $c=1, 2, \dots, C$ )

- 把这些 $C$ 研究看作是一个总体(固定效果)；
- 把这些研究看成是总体中的 $C$ 个样本(随机效果)。

# Meta分析模型

## 固定效应模型

- 假定：
- 所有研究估计的是同一个干预效应
- 研究结果之间的差异完全来源于机会，即没有统计学异质性
- 例如：估计同一个人的身高

## 随机效应模型

- 假定：
- 所有研究估计的不同的，但服从某个对称分布的多个干预效应。对称分布的中心反映了这些效应的平均值
- 研究结果之间的差异：机会+不同干预效应
- 估计不同人的身高

# Meta分析中的随机效应模型

- Meta分析中的随机效应模型要求研究个数比较多（一般至少10个）
- 其背景为假定各个研究中的研究人群有一些随机差异，但近似服从正态分布，所以应用随机效应模型是否合理的重要一点是在森林图中，各个研究的效应指标估计值的点应对称分布在合并估计处的两侧。

# 算法

- 太多数学的内容，其实有很多计算机软件可以实现。比较权威而且免费：

**Revman5.16**

<http://ims.cochrane.org/revman>

- 常用软件SAS, STATA也可以

tree view

- Reviews
  - New review
    - Cover sheet
      - Title
      - Reviewers
    - Sources of support
    - What's new
    - Notes
  - Text of review
    - Synopsis
    - Abstract
    - Background
    - Objectives
    - Criteria for considering studies for this review
    - Search strategy for identification of studies
    - Methods of the review
    - Description of studies
    - Methodological quality of included studies
    - Results
    - Discussion
    - Reviewers' conclusions
    - Acknowledgements
    - Potential conflict of interest
  - References
  - Tables
  - Figures
  - Comments and criticisms

Tree view

- Reviews
  - New review

**Title (New review)**

Title:

Version label:   Primary version

Review no:  Unique ID:

Status:  Title only  Protocol  Full review

Date edited:

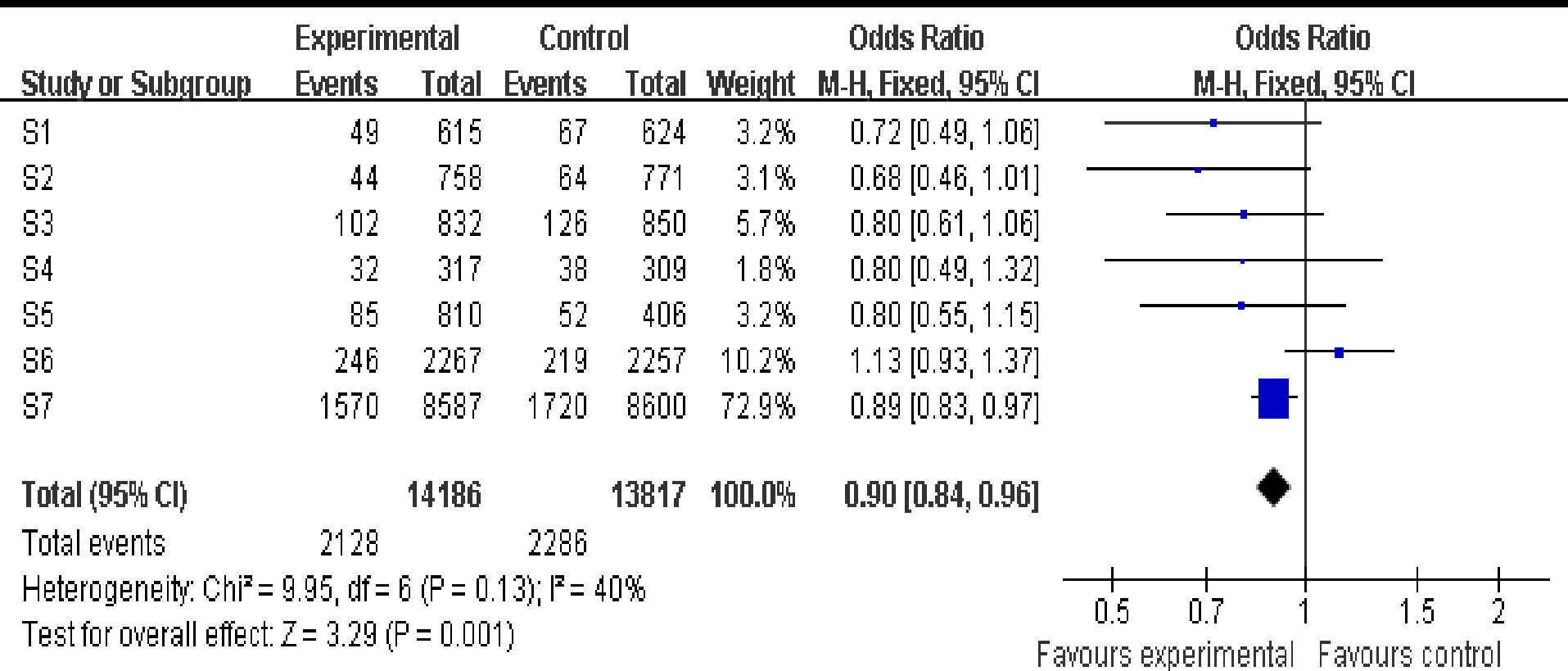
Date next stage expected:  Date of last substantive update:

# 实例

- Fleiss JL等收集了关于阿司匹林（aspirin）预防心肌梗死的资料，符合纳入标准的研究共有7个，其数据如下表：

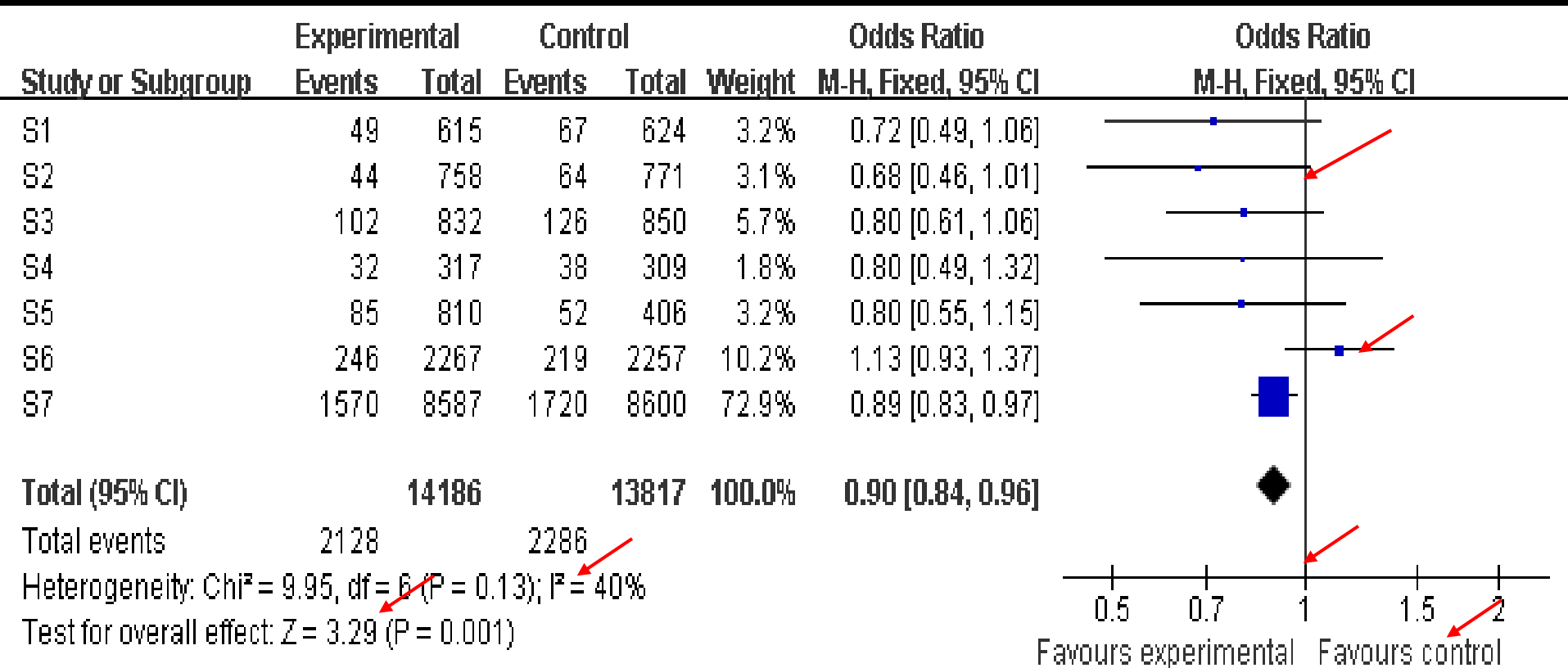
K个研究	阿司匹林		安慰剂		OR	OR的95%CI	
	病死数	病例总数	病死数	病例总数		下限	上限
1	49	615	67	624	0.720	0.489	1.059
2	44	758	64	771	0.681	0.457	1.013
3	102	832	126	850	0.803	0.606	1.063
4	32	317	38	309	0.801	0.486	1.319
5	85	810	52	406	0.789	0.553	1.153
6	246	2267	219	2257	1.133	0.935	1.373
7	1570	8587	1720	8600	0.895	0.829	0.966

# Revman 5.1 计算结果:





# 森林图的意义



# 效果评价的指标:

- 相对危险度 (RR)
- 比数比 (OR)
- 率差 (RD)
- NNT: 多得到一例有效所需要治疗的例数
- 样本相关系数  $r$
- 样本回归系数  $b$

# Meta分析中效应指标的选择

- Meta分析要求效应指标近似服从正态分布，所以在作Meta分析时，实际的Meta分析的效应指标一般取：
  - 两个均数之差，回归系数，相关系数
  - 由于OR和RR一般呈严重的偏态分布，所以一般选择 $\ln(OR)$ 或 $\ln(RR)$ 作为实际的效应指标
  - 样本率较大时，选择两个率之差RD为效应指标

# Meta分析主要适用于的研究类型

- Meta分析主要用于比较类型的研究。例如 RCT，巢式病例对照研究，队列研究，病例对照研究等。
- 对诊断试验，需要用特殊的Meta方法进行分析研究。
- 对于一般的描述性研究及其效应指标，其Meta分析的研究意义不大以及对资料同质性的要求往往不满足，所以一般不用Meta分析。

# 不同研究设计的OR意义及其应用

- 两种研究设计的OR的意义是不同的，但可以证明：如果病例对照研究是随机抽样的，则两种总体OR在数值上是相等的。
- 因此RCT研究中的OR与病例对照研究设计的OR在meta分析中均可以入组，但两种研究设计的论文质量是不同的，特别在敏感性分析时要特别关注。

# 不同研究设计的OR意义

- 同为病例对照研究，选择不同对照，其OR的意义往往是不同的。
- 例如：研究对象为肝癌手术患者，病例组的样品为肝癌组织，对照组的样品为癌旁正常组织，研究某个基因的表达差异。
- 例如：病例组为肝癌患者，对照组为乙肝患者，研究某个基因的表达差异。
- 上述两个研究的OR意义完全不同。

# 预后分析中的有效性指标

- 在预后分析中，往往分为两种情况进行统计分析，例如肿瘤治疗的预后：
  - 考察两种不同干预的累积生存率之比RR，但这种效应指标往往与随访期有关。例如：随访1年与随访10年的RR一般是不同的。
  - 考察两种不同干预的风险函数比（Hazard Function Ratio, HR），其意义与发病密度之比的意义类似，与随访时间无关。

# 预后分析中的有效性指标

- 对于累积生存率之比RR，收集研究资料要特别谨慎，不同研究之间的平均随访期差异不宜太大，并且作效应指标的齐性检验和敏感性分析时，如果随访期差异影响明显，则不能简单地进行meta分析，要考虑作亚组分析或meta回归分析。
- 风险函数比HR一般是通过生存回归分析得到，要注意不同研究在生存分析回归模型中引入的其它协变量，协变量差异太大同样也会导致HR的意义不同和同质性存在问题。



# Sub—group analysis

whether the treatment is effective at lower gestations and at differing treatment-to-delivery intervals.



# STATA 命令

- `meta` 效应指标 效应指标的标准误



# General Variance-Based:

Center	a	b	c	d
1	182	264	1068	986
2	348	204	1273	610

- Rd: P1, P2, rd=p1-p2
- serd:=  
 $\text{sqrt}\{(a+b)*(c+d)/[(a+c)*(b+d)*(a+b+c+d)]\}$
- **Meta rd serd**

## Meta-analysis

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	-0.053	-0.076	-0.030	-4.557	0.000	2
Random	-0.052	-0.081	-0.023	-3.542	0.000	

Test for heterogeneity:  $Q = 1.577$  on 1 degrees of freedom ( $p = 0.209$ )

Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

. metan a c b d, rd

Study	RD	[95% Conf. Interval]	% Weight
1	-.0656	-.095504 - .035696	53.5613
2	-.035932	-.071791 - .000073	46.4387
M-H pooled RD	-.051823	-.074928 - .028717	

Heterogeneity chi-squared = 1.57 (d.f. = 1) p = 0.210

Test of RD=0 : z= 4.40 p = 0.000

. metan a c b d, rd random

Study	RD	[95% Conf. Interval]	% Weight
1	-.0656	-.095504 - .035696	55.7208
2	-.035932	-.071791 - .000073	44.2792
-----+-----			
D+L pooled RD	-.052463	-.081521 - .023405	

Heterogeneity chi-squared = 1.57 (d.f. = 1) p = 0.210

Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0002

Test of RD=0 : z= 3.54 p = 0.000

. help metan

---

help for metan, labbe, funnel (STB-44: sbe24)

---

Fixed and random effects meta-analysis

---

metan varlist [if exp] [in range] [, rr or rd hedges cohen glass  
nostandard fixed random peto cornfield chi2  
ilevel(#) olevel(#) sortby(sort\_vars) label(label\_vars)  
nokeep notable nograph xlabel(#,...,#) force t1(#,...,#)  
t2(#,...,#) b1(#,...,#) boxsha(#) boxsca(#) texts(#)  
saving(filename) nowt nostats nooverall ]

# 异质性检验 (heterogeneity)

- ◆ **重要性** Meta分析重要的环节
- ◆ **目的** 检查各个独立研究的结果是否具有可合并性
- ◆ **产生异质性的原因**

研究设计不同

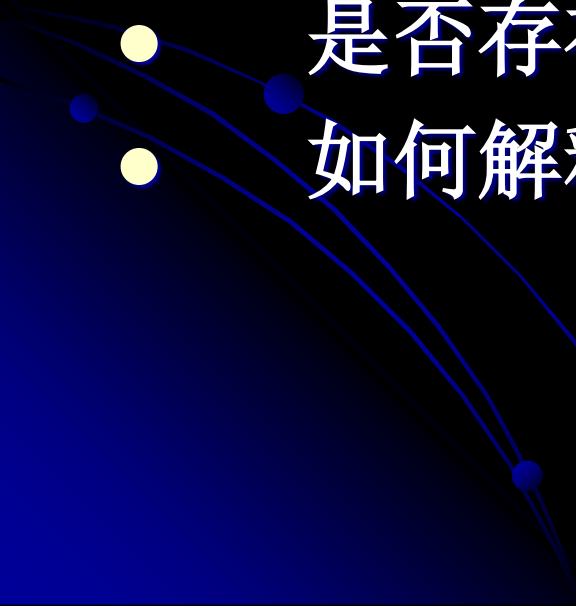
试验条件不同

试验所定义的暴露、结局及其测量方法不同

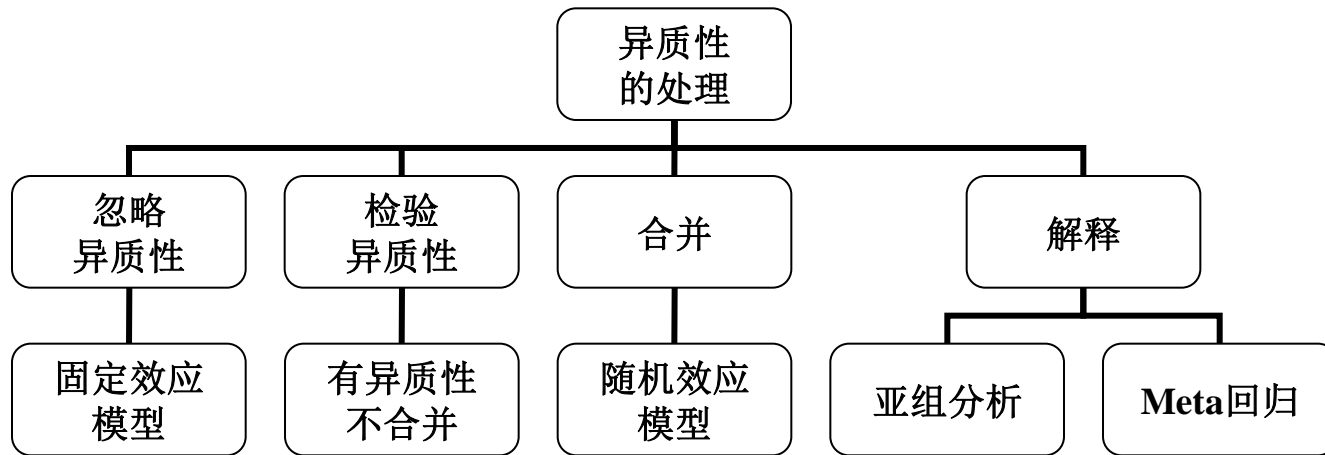
协变量的存在

- ◆ **注意** 资料的“可合并性”



- 同质性的检验是Meta分析过程中必要进行的工作。
  - 异质性与合并效应评价同样重要。
  - 同质性评价需回答两个问题：
    - 是否存在异质性？
    - 如何解释和处理异质性？
- 

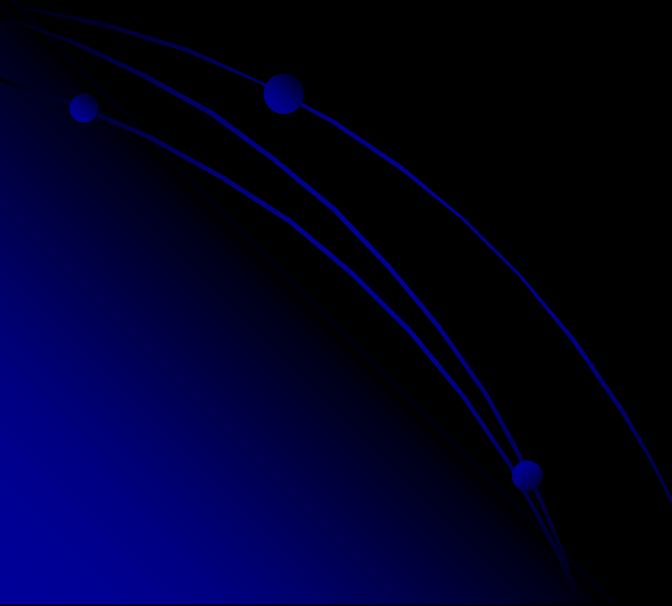
# Meta分析中异质性资料处理的方法



# 敏感性分析

- 为保证结论的稳健性，可以对meta分析的结果进行敏感性分析(sensitivity analysis)
- 若敏感性分析的前后结果没有本质上改变，说明meta分析结果较为可信；若敏感性分析得到的结果差别较大，则说明这些研究对结论影响较大，结论的稳定性较差。

# 敏感性分析：结果稳定性

- 根据论文质量，去掉质量差的研究
  - 根据样本量，去掉样本量太小或太大的研究
  - 根据森林图，去掉一个效应特别的研究
  - 应用固定效应模型和随机效应模型
- 

# Meta分析的亚组分析

- 对于Meta分析的结果呈现异质，有时需要作亚组分析，主要评价在某些特殊条件或情况下，效应指标的情况，亚组分析通常在异质分析和敏感性分析的基础上再进行亚组分析。
- 但过多地做亚组分析，往往使Meta分析失去代表性，所以要在研究设计时就要考虑尽量避免亚组分析。

# Meta回归

- 一般而言，Meta回归是在Meta分析的研究设计时就要考虑了，主要要考虑Meta回归时，要引入哪些自变量，meta回归要求研究个数比较多，但Meta回归的结果往往适用范围比较广，在研究个数充分多的情况下，能较好地控制异质情况，并且代表性也较好。

# 发表偏倚评估

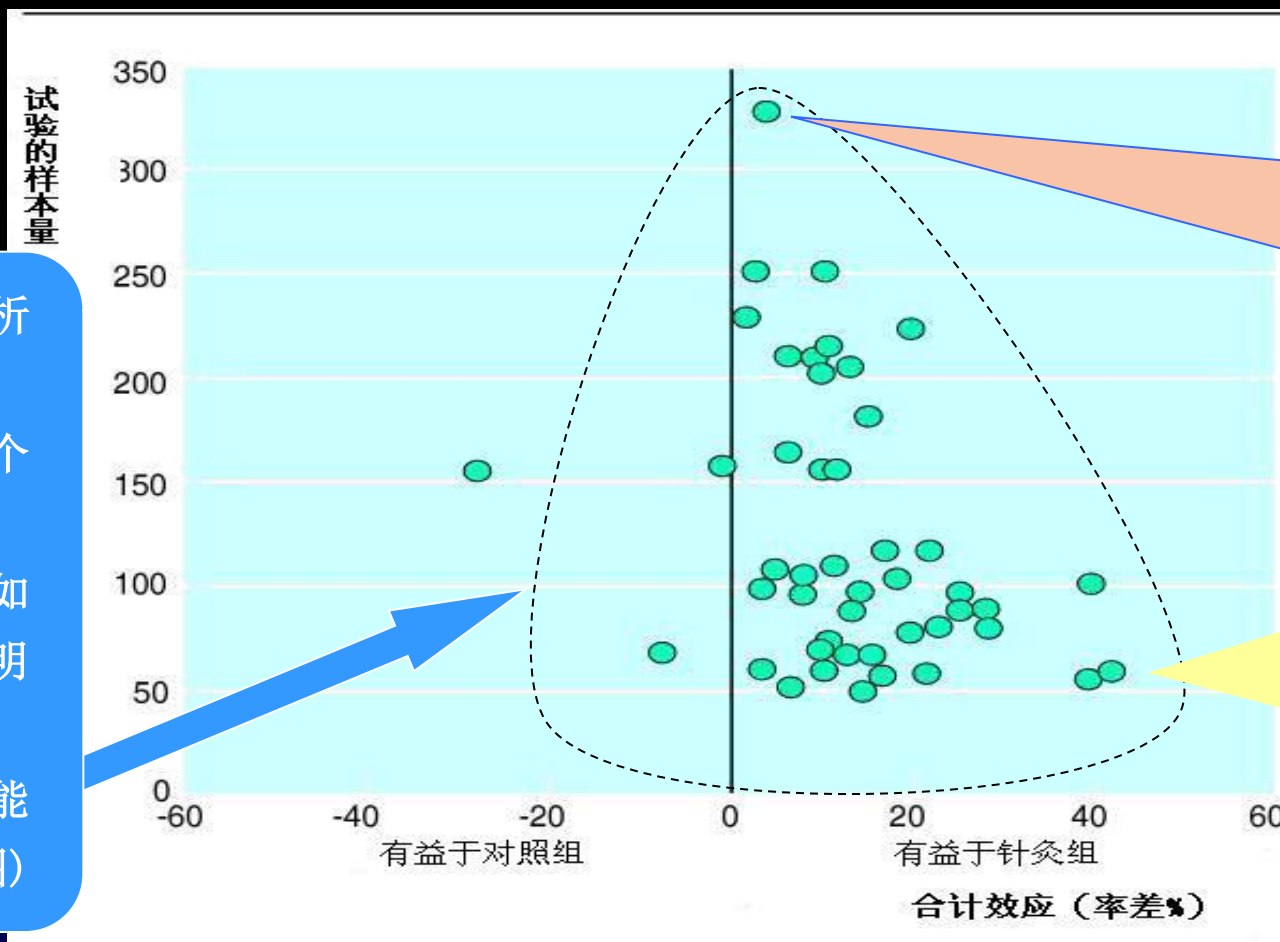
- 只有在研究个数较多的情况下，才能对发表偏倚进行评估。
- 发表评估一般采用漏斗图或倒漏斗图进行评估。
- 漏斗图定义：横坐标为效应指标，纵坐标为效应指标的标准误的散点图。
- 倒漏斗图定义：横坐标为效应指标，纵坐标为样本量的散点图。

## (一) 漏斗图分析

- 漏斗图 相对于样本量的效应值，是以研究的效应估计值作为横坐标，样本量作为纵坐标画出的散点图
- 漏斗图分析
  1. 根据图形的不对称程度判断Meta分析中偏倚有无
  2. 基于治疗效应的精确度随样本量增大而增加这一事实



# 图8-3 针灸治疗中风的49个试验的漏斗图分析 (Tang JL, 1999)



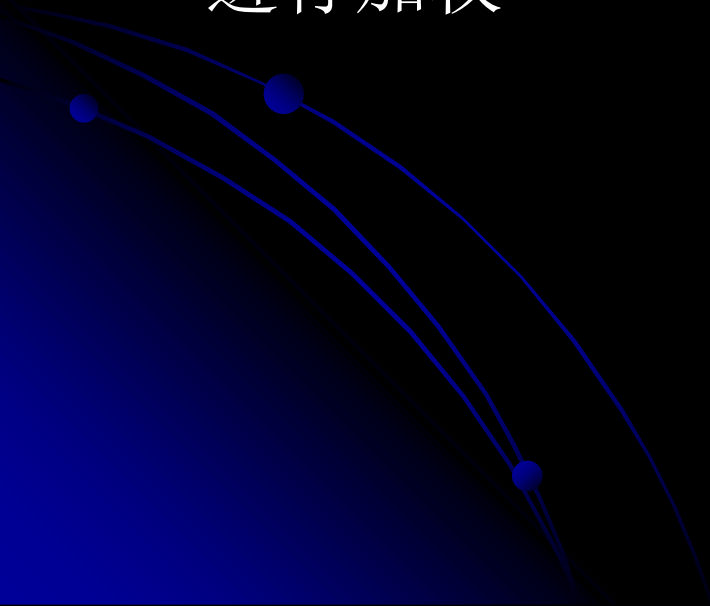
如果Meta分析中没有偏倚，图形构成一个对称的倒置“漏斗”；如果图形呈现明显的不对称，表明偏倚可能存在(见右图)

样本量大的研究结果集中在图形上部一个较窄的范围内

样本量小的研究结果通常分散在图形底部很宽的范围

# Meta-分析

- 只是一个统计技术
- 将几个研究的结果综合成一个单一的估计值
- 根据研究的样本量大小，甚至研究质量等因素进行加权



# 千万谨慎！！

- Meta-分析只是一个统计工具。它不可能将那些本身有问题的研究结果，合成一个好的结果
- Meta-分析仅仅是系统综述中一个部分

Garbage in, garbage out!!