

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.10.009

方法学与临床评价

中医药网状 Meta 分析方法及要点

杨丰文¹, 田金徽², 张俊华^{*}, 李越¹, 张明妍¹, 郑文科¹

(1. 天津中医药大学循证医学中心, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193; 2. 兰州大学循证医学中心)

摘要 网状 Meta 分析 (network meta analysis, NMA) 是在间接比较基础上发展起来的一种 Meta 分析的新方法, 可同时比较多个干预措施的疗效, 并可对干预措施的效应大小进行排序。作为一种二次研究方法, NMA 在中医药领域的应用尚处于起步阶段, 需要遵循相应的方法学规范来控制或减少偏倚对结果的影响。从确定研究问题、选择研究对象、制定文献检索与分析策略、把握数据分析原则与方法、合理进行结果报告与讨论 5 个方面, 介绍中医药 NMA 研究的要点及方法学问题, 结合中医药的特点对其中重点环节进行探讨, 为开展中医药 NMA 研究提供参考。

关键词 中医药; 网状 Meta 分析; 系统评价; Meta 分析; 偏倚

基于随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的系统评价/Meta 分析结果是临床实践、指南制定及卫生相关决策制定的重要证据来源^[1]。然而传统 Meta 分析只能实现干预措施的两两比较, 不能完成多种干预措施之间的多重比较分析, 也不能对干预措施进行间接比较。每年有大量 RCT 发表, 但这些临床研究之间缺乏比较分析, 不能使单个研究的价值得到充分利用, 间接导致资源和数据的浪费。因此, 一种基于间接比较的 Meta 分析或基于多种干预措施的 Meta 分析应运而生, 即网状 Meta 分析 (network meta analysis, NMA)^[2]。NMA 能实现相关研究之间的间接比较, 充分利用研究数据, 大大提升单个研究的价值。为了确保研究结果的可靠性和实用性, NMA 需满足一定的假设检验。有研究者^[3]提出了 NMA 相关的三个基本假设, 即同质性假设、相似性假设、一致性假设, 随后假设检验及相关方法^[4-5]被提出。

2015 年 6 月, NMA 报告规范 PRISMA 扩展声明^[6]发表。此外, 国际上还有一些其他的 NMA 制作流程及发表规范, 如国际药物经济学及结果研究协会 NMA 报告规范^[7]等。随着循证医学的发展和推广运用, 中医药相关系统评价/Meta 分析及 NMA

的研究也不断增加。作为一种二次研究方法, NMA 需要遵循一定的规范来控制或减少偏倚对结果的影响, 同时应充分考虑中医药的特点和中医药 RCT 的现状。本文结合中医学学科特点及 NMA 方法学要求, 对中医药 NMA 要点及问题点进行梳理与分析, 为 NMA 在中医学领域的应用提供参考。

1 确定研究问题

与所有研究一样, NMA 应基于问题和需求选题。由于 NMA 研究通常需要有一定的前期工作基础, 如已有相关的 Meta 分析发表或有一定数量的 RCT 发表, 如果原始数据不足则研究价值不大。中医药 NMA 研究主题主要以临床诊疗问题、中药同类比较评价、指南与政策制定等方面为主, 主要涉及疾病和中医药干预两方面内容。对于研究目的的论述应简明扼要, 如比较活血化瘀类中成药对冠心病不同疗效指标影响的差异, 为合理用药提供依据; 比较同类中药的成本/效果, 为医保药物目录筛选提供决策依据; 比较不同针刺方法效果的差异, 优化诊疗方案和路径。一般来说, 中医药 NMA 的目的多为比较治疗某疾病的多种中药或疗法的疗效。此外, NMA 还可用于中药适应证/症的筛选。

2 选择研究对象

与传统 Meta 分析一样, NMA 是基于文献数据

基金项目: 国家自然科学基金(81473544, 81102733); 教育部新世纪优秀人才项目(NCET-13-0936)

* 通讯作者: zjhtcm@foxmail.com

的二次研究,不能消除原始研究的方法学问题,同时还可能引入新的偏倚。而 NMA 通过间接比较的方法,实现关联措施的比较,将会引入更多混杂因素,加上中药干预的复杂性和研究方法学质量较低等问题,中医药 NMA 研究中的偏倚风险将会增加。由于 RCT 对偏倚的控制较好,其结果的内在真实性最为可靠。因此,为了提高中医药 NMA 研究结果的可靠性和价值,推荐纳入文献类型为 RCT。

研究对象主要涉及疾病和人群的定义。疾病除了西医诊断标准,还应考虑中医诊断标准,特别是病证分型。此外,目前中医药 RCT 采取的病证诊断标准差异较大,在研究方案中不一定要进行严格限制,但数据分析时要加以考虑。

干预措施一般以中药为主,或是综合治疗方案及其他中医疗法,因此需要根据研究目的对不同类型的干预措施进行分类描述。如果干预措施是具有某种功效的一类药物,需明确药物的名称及选择依据;如果干预措施是中药汤剂,则需将其配伍、药物加减、使用剂量、煎煮时间等描述清楚,如果差异较大,则不能笼统地视作同一种干预措施;如果干预措施是综合治疗方案,需要清楚描述各方案的类型及内容;如果干预措施特征和内容不能清楚界定,则应该描述基本原则,如中药与西药联用问题、基础治疗问题等。不建议泛泛地将“中医”“中药”作为干预措施。此外,还需要描述对照措施,以确保文献筛选的规范性和可行性。对于干预措施的疗程,根据实际情况决定是否限定。

结局指标的选择对中医药 NMA 至关重要,与研究目的直接相关。如果以 NMA 评价多个中药对某一病证的疗效,可以不局限指标类型、名称等,但需要报告原始研究中的所有指标,这样工作量大大增加,数据分析难度也增加。如果该 NMA 研究重点是以某个主要指标为重点,应该在研究方案中加以明确,包括指标测量方法、测量时点等内容。对证型等有特殊要求的研究,应该重视具有中医特色的指标,如证候、症状、舌象、脉象等。

3 制定文献检索与分析策略

系统、全面的文献检索是高质量 NMA 的基本条件。中医药 NMA 的研究对象以中医药临床 RCT 为主。PubMed 或 Medline、Cochrane Library、Embase 和 Web of Science 是检索 RCT 文献的关键电子数据库。而中医药研究主要在国内进行,并多以中文发表,因此,应全面检索中文数据库如中国知

网、万方数据库、中国生物医学文献数据库以及中国中医药数据库等,应尽量避免漏检带来偏倚。除了已发表的研究,还应在相关的临床研究注册平台检索正在进行的研究。对于一些发表较早的文献则需要结合手工检索。

检索时一般采用主题词与自由词相结合的方法。根据研究的目的不同,检索的侧重点也要相应变化,如研究以某些结局指标为主线时,应将结局指标作为检索重点。遵循常规检索策略的同时亦需注意中医药自身的特点。传统 Meta 分析通常只需检索某一干预措施,而 NMA 有时需要检索治疗某一疾病的所有干预措施。如果干预措施涵盖一大类药物,不能确定数量,不建议只把“中医”“中药”“中医药”等作为检索词,而应将剂型作为附加检索词,辅以人工筛选排除不符合的研究。单味中药的检索则需考虑炮制方式。检索复方制剂时一般检索药物名称,而不将剂型一并检索。如果对照措施为明确的方药或疗法,则可在检索策略中加入,以提高检索的准确度。检索英文数据库时需考虑汉语拼音、英语及中药拉丁文等不同表达形式。此外,检索相同主题已发表的系统评价/Meta 分析,参考其检索策略,有助于完善 NMA 检索策略。具体检索策略的制定可参考相关文献^[1,5-9]。

文献筛选和资料提取方法与传统 Meta 分析相似,但因中药汤剂存在较大的变化,稍有不同便可能导致研究间异质性的增加,故需注意中医药干预的特点,详细的资料提取有利于后期数据分析时异质性来源的查找。推荐使用 Cochrane Handbook 推荐的偏倚风险评估工具^[9]对纳入的 RCT 进行质量评价。当文献中信息不清楚时应尽量向作者了解详细资料后再做评价,以保证方法学评价的真实性与客观性。

4 把握数据分析原则与方法

数据分析应遵守相关原则,首先应符合 NMA 假设检验,包括同质性检验、相似性检验和一致性检验^[8-10]。1) 同质性假设。与传统 Meta 分析相同,NMA 假设不同研究对相同的单次效应进行评估(固定效应模型),或不同效应分布在典型值的周围(随机效应模型)。当不同研究之间的结果具有足够的同质性时,才有价值进行 Meta 分析。同质性可通过 Chi^2 和 I^2 值定量检测,纳入研究必须同质性足够才能进行合并分析^[1,6,9]。2) 相似性假设。应该充分考虑纳入研究之间的临床相似性及方

法学相似性。临床相似性包括患者的基本特征、实施的干预措施、随访时间和结局指标测量方法等；方法学相似性包括随机方法、盲法的使用等，其与研究多方面的偏倚风险相关。如果研究之间不具备足够的相似性，则调整间接比较无效甚至产生误导作用^[1,6,8]。相似性检验目前尚没有公认的方法来实现，只能通过主观判断纳入研究的特征或亚组分析、敏感性分析、Meta 回归来识别^[1]。3) 一致性假设。为了合并直接证据和间接证据，需要进行一致性假设。当直接比较的结果与调整间接比较的结果不一致时，通常我们更相信直接比较证据。但是直接比较证据并不一定都可靠，有研究显示调整间接比较结果的偏倚在某些条件下比直接比较结果更小^[1,6,8]。目前，一致性检验的方法主要为 Bucher 法及 Lumley 法^[2,11-12]。

数据分析方法主要包括效应量的选择、统计模型的选择、频率学或贝叶斯方法的选择。NMA 中效应量及其统计模型的选择与传统 Meta 分析类似。中医药临床研究数据总体参差不齐，如对于某一计量资料指标，有的研究汇报了具体的数值，而有的研究笼统地以二分类变量的方法将结果描述为有效几例、无效几例，还有的研究以等级资料的方法将其描述为显效几例、有效几例、无效几例等。因此，在数据分析时可能需要进行数据转换，此时应该规范转接过程，清楚描述相关规则。就对照措施而言，目前中医药 RCT 研究多以西药或安慰剂作为对照，而两种中药之间比较研究的 RCT 较少，故中医药 RCT 各个中药干预措施之间多为以西药为公共对照的间接比较，可能会出现干预措施不能成环的情况，此时不需要进行一致性分析。NMA 往往同时研究多个干预措施，当涉及到证型时，需理清层次与思路，针对每个干预措施的数据分析时，可以根据“以药分类、以证分层”的原则进行分析。需要注意的是，不是所有指标都能进行 NMA，只有干预措施数目及文献数目足够，且相互之间形成直接或间接比较时才能进行 NMA。对于不能进行 NMA 的结局指标，则可根据具体情况进行传统 Meta 分析或者描述性分析。

5 合理进行结果报告与讨论

NMA 的结果报告推荐参照网状 Meta 分析 PRISMA 扩展声明^[9]中的条目，主要从文献检索和筛选结果、纳入研究基本特征、纳入研究方法学质量评价结果、数据分析结果（网状图，效应量及

排序结果，不一致性结果等）等方面报告。

对于 NMA 结果，首先应呈现网状关系图，网状关系图可清晰地展现干预措施的数目及各干预措施之间的关系，这是进行其他比较研究的先决条件^[13]。NMA 的结果包括直接比较结果和 NMA 结果（直接、间接比较结果的综合）。直接比较结果的呈现与传统 Meta 分析类似，在同质性较好的情况下建议用森林图展示并配合文字描述，必要时进行亚组分析、敏感性分析等。NMA 比较结果主要呈现干预措施之间比较的结果及排序结果，干预措施比较结果以效应量及置信区间表示，排序结果可以排序概率图或累积排序概率图下面积呈现^[14]。如果干预措施之间同时存在直接比较和间接比较，则需要进行不一致性评估。此外，可在结果最后呈现发表偏倚等结果。每张图表之后都应配合言简意赅的文字描述。

NMA 通过间接比较多个干预措施的疗效，可使原本相互独立的临床研究产生关联，充分利用了各研究的数据，有利于多个中成药品种或多种干预方法的比较评价，同时可按其效应大小分级，对不同干预措施进行优劣排序，筛选最佳的药物^[15]。然而，NMA 结果的实用价值和证据级别受原始研究质量的影响，与纳入研究的数量和质量密切相关。如果一个 NMA 中某个干预措施的纳入研究数量很少，且质量低，但样本量大，可能会导致结果出现偏差。因此，质量评价在 NMA 中具有重要地位。如果原始研究从设计、实施到报告等多个环节均存在高偏倚风险，则会大大降低结果的真实性和价值。对 NMA 结果的解读要结合质量评价做综合判断，客观地下结论。必要时可结合 GRADE 评估其证据级别及推荐强度^[14]。

NMA 应在讨论部分对结果进行总结，如直接比较结果、间接比较结果及合并结果的一致性，同时应对异质性的影响及来源等进行探讨。应总结纳入研究的方法学质量，分析其对研究结果的真实性以及证据级别的影响。NMA 虽然存在很多优势，但由于其基于的假设条件更多，并同时比较了包含不同干预措施的多个不同研究，因而分析过程更容易产生偏倚，从而影响结果的真实性。研究过程中可能存在的偏倚及其对研究结果价值的影响，需要做描述性分析和讨论。

NMA 结论应客观公正，避免主观偏向和利益冲突的影响。应结合质量评价和数据分析结果下结论，避免只看数据排序结果而忽略研究质量问题。

基于目前中医药 RCT 的数量和质量, NMA 提供的证据级别也受到影响, 可结合临床实践和应用价值等给出建议, 也可提出今后研究方向和重点。

综上所述, NMA 可同时比较多个干预措施的疗效, 具有较广泛的应用前景。在研究过程中应遵循方法学规范与要求从各个环节尽可能地控制或减少偏倚。NMA 的研究需要多学科知识, 如文献信息学、临床医学、流行病学、循证医学、统计学等。当前, 中医药领域的 NMA 研究正在逐步开展, 应对研究者进行方法学培训, 以更好地保证中医药 NMA 研究的开展, 提高中医药 NMA 研究的质量。

参考文献

- [1] 李幼平. 循证医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 193-196.
- [2] LUMLEY T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons [J]. Stat Med, 2002, 21(16): 2313-2324.
- [3] HUTTON B, SALAMI G, CALDWELL DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(11): 777-784.
- [4] JANSEN JP, FLEURENCE R, DEVINE B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: part 1 [J]. Value Health, 2011, 14(4): 417-428.
- [5] 田金徽, 葛龙, 李伦, 等. 撰写网状 Meta 分析的先决条件 [J]. 中国药物评价, 2015, 32(6): 333-339.
- [6] SONG F, HARVEY I, LILFORD R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions [J]. J Clin

Epidemiol, 2008, 61(5): 455-463.

- [7] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [Z/OL]. (2008-09-01) [2016-11-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/coc.1375> /CN-00871375 /frame.html.
- [8] SONG F, LOKE YK, WALSH T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: a survey of published systematic reviews [J]. BMJ, 2009, 338: b1147. doi: 10.1136/bmj.b1147.
- [9] 田金徽, 李伦, 赵晔, 等. 网状 Meta 分析的撰写与报告 [J]. 中国药物评价, 2013, 30(6): 321-323.
- [10] 李伦, 田金徽, 姚亮, 等. 网状 Meta 分析的统计学基础、假设和证据质量评估 [J]. 循证医学, 2015, 15(3): 180-183.
- [11] 曾宪涛, 曹世义, 孙凤, 等. Meta 分析系列之六: 间接比较及网状分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 399-402.
- [12] BUCHER HC, GUYATT GH, GRIFFITH LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Clin Epidemiol, 1997, 50(6): 683-691.
- [13] 张超, 徐畅, 曾宪涛. 网状 Meta 分析中网状关系图的绘制 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(11): 1382-1386.
- [14] 易跃雄, 张蔚, 刘小媛, 等. 网状 Meta 分析图形结果解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(1): 103-109.
- [15] 李楠, 雷翔, 曹红波, 等. 网状 Meta 分析及其在中医药领域的应用 [J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1286-1289.
- [16] GORDON H, GUYATT, ANDREW D, OXMAN, GUNN E, VIST, 等. GRADE: 证据质量和推荐强度分级的共识 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(1): 8-11.

Methods and Key Points in Network Meta-analysis for Chinese Medicine

YANG Fengwen¹, TIAN Jinhui², ZHANG Junhua¹, LI Yue¹, ZHANG Mingyan¹, ZHENG Wenke¹

(1. Center for Evidence-based Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193; 2. Center for Evidence-based Medicine, Lanzhou University)

ABSTRACT As a new method of meta-analysis originating from indirect comparison, network meta-analysis (NMA) can compare the effects of multiple interventions simultaneously and order them by their effects. The application of this secondary research method in Chinese medicine is just in the initial stage, so the corresponding standards are needed in order to control or reduce the effects of biases. This article discusses the essentials and methods of NMA in Chinese medicine from five aspects, i. e. identifying a research problem, choosing study subjects, creating a strategy for document retrieval and analysis, holding the principles and methods of data analysis and reporting the results reasonably. Some key points in NMA are also discussed according to the characteristics of Chinese medicine, which could provide a reference to future NMA for Chinese medicine.

Keywords Chinese medicine; network meta-analysis; systematic analysis; Meta-analysis; bias

(收稿日期: 2017-02-27; 修回日期: 2017-03-14)

编辑: 焦爽