

网状 Meta 分析及其在中医药领域的应用

李楠¹, 雷翔¹, 曹红波², 翟静波², 商洪才^{1,3*}

(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. 天津中医药大学中医药研究院; 3. 北京中医药大学东直门医院)

摘要 网状 Meta 分析是近年迅速发展起来的一种研究方法, 是传统 Meta 分析的扩展, 这种方法可以同时多个不同临床处理因素的直接或间接证据进行整合并相互分析、比较。针对其最新进展, 从基本条件、实现软件、存在问题等方面进行分析, 并结合中医药的特点, 探讨网状 Meta 分析在中医药领域的应用前景, 以促进其正确应用。

关键词 网状 Meta 分析; 中医药; 循证医学

随着医学技术的不断发展, 临床对疾病的干预措施或药物增长迅速, 如用于治疗抑郁症的一线药物就有 12 种之多^[1], 因此, 医生与患者在诊疗时所面对的选择也越来越多。循证医学中系统评价/Meta 分析方法的发展和运用, 为临床实践中最佳医疗措施的选择提供了更多依据和可能。传统 Meta 分析已经在国内外广泛开展, 其主要是基于随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的干预性 Meta 分析, 对进行直接比较的两种干预措施的临床试验证据进行合并评价, 以确定 2 种干预措施的疗效或安全性的优劣, 但并不是每种疾病的所有临床干预措施都有两者之间的直接比较, 当缺乏两种干预措施的直接比较时, 传统的 Meta 分析方法就不能对它们进行比较评价, 且传统的 Meta 分析不能同时对多个干预措施进行比较。

网状 Meta 的发展, 为解决上述情况提供了可能, 它可以将临床试验中不同干预措施间的直接比较证据与间接比较证据合并起来进行 Meta 分析, 从而对多个临床干预措施的优劣进行比较和排序^[2-3]。近几年网状 Meta 在国内也引起了一定程度的关注, 本文就网状 Meta 分析在中医药领域应用的前景进行探讨, 以促进其正确应用。

1 网状 Meta 分析介绍

1.1 定义

网状 Meta 分析 (network meta-analysis, NMA),

又称混合处理比较 Meta 分析 (mixed treatment comparisons meta-analysis, MTC) 或多处理因素 Meta 分析 (multiple-treatments meta-analysis, MTM), 是一种对干预措施的相对有效性进行评估, 并通过随机对照试验所形成的网状关系图进行证据合成的分析方法。这种方法是基于将传统直接/头对头比较和间接比较同时合并起来进行 Meta 分析, 可以同时比较三个或三个以上的干预措施的疗效, 是传统 Meta 分析的扩展^[4-5]。这里的直接比较是指不同干预措施间的结果可以通过已开展的 RCT 直接获得; 间接比较则是指通过干预措施 A vs. C 和干预措施 B vs. C 的结果, 间接得出 A vs. B 的相对效果的一种方法, 干预措施 C 扮演了共同比较者的角色, 可以表示为 AB 间接 meta-analysis = AC direct Meta-analysis - BC 直接 Meta-analysis。

1.2 实施 NMA 的基本假设

不同干预措施的临床研究证据要实现 NMA 分析, 需满足以下 3 个假设: 同质性假设、相似性假设和一致性假设。同质性假设用于传统 Meta 分析, 当不同研究的结果同质性足够时 Meta 分析才有价值; 相似性假设用于调整间接比较, 这里的相似性主要是指临床相似性和方法学相似性, 只有充分考虑这些因素, 才能确保评估结果的有效; 一致性假设用于直接与间接证据的合并, 其实质是分别汇总直接与间接比较结果后, 判定两者的相似度^[6-7]。这 3 种假设反映了对临床试验研究结果合成的不同水平的决策, 只有当同质性假设有效时, 用于调整间接比较的相似性假设才有意义, 同时进行一致性

基金项目: 国家自然科学基金 (81202849)

* 通讯作者: shanghongcai@foxmail.com, (010) 84012510

假设的前提是纳入研究需具备同质性和相似性。

1.3 实现方法及软件

目前合并直接比较和间接比较证据的方法有频率学方法和贝叶斯方法^[8]。频率统计 NMA 主要用混合模型进行建模, 综合考虑研究间的异质性、混合因素等条件; 二分类变量也有用 Logistic 回归进行建模^[9]。在 NMA 应用领域, 研究者往往更倾向于运用贝叶斯方法建模, 其优势在于不仅可以有效地整合数据、灵活建模, 而且可以利用所得到的后验概率对所有参与比较的干预进行排序, 分出优劣顺序; 而频率统计 NMA 在排序上目前仅能依靠两两比较的 OR 及 95% 的可信区间而已^[8]。

根据不同的方法, 频率统计 Meta 分析可以通过 Stata 软件的 gllamm 程序、SAS 软件的 PROC MIXED 或 PROC NLMIXED 来实现^[8]; 而基于贝叶斯理论制作的专业 BUGS (Bayesian inference using gibbs sampling) 软件则是当前制作网状 Meta 分析的主流软件, 其代表为 WinBUGS 和 OpenBUGS 软件^[10-11]。但是目前仍缺乏能完美实现网状 Meta 分析的软件, 一般多采用 R 软件^[12]、Stata 软件、WinBUGS 软件和 ADDIS (Aggregate Data Drug Information System) 软件^[13] 多种搭配实现。曾宪涛, 张超等对这些软件的使用进行了详细的介绍^[14-16]。随着网状 Meta 分析日益广泛的应用, 其实现软件也在不断发展与完善, 相信其功能会越来越强大。

2 中医药研究领域引入 NMA 的前景

随着中医药干预措施的不断发展和完善, 并不是每种干预措施之间都存在直接证据, 因此, 需要研究者寻找间接证据, 从而形成了间接比较的 Meta 分析或多种干预措施比较的 Meta 分析, 即 NMA^[8]。因此, NMA 近年来也受到了中医药业相关人士的关

2.1 中成药品种趋于多样化

中医药是我国传统医药卫生事业的重要组成部分, 我国现有的中药制药企业约有 1500 余家, 已有中成药品种 9000 余个, 剂型 40 多种^[17]。目前中药治疗某一疾病或证候存在多个品种, 且部分品种又有多种剂型, 以治疗冠心病的中药为例, 根据病理特征, 临床上主要有三类活血化瘀药, 即和血类、活血类和破血类, 仅和血药就有多种单味或复合制剂^[18]。要想通过 RCT 对这些药物的有效性和长期疗效进行验证几乎是不可能的, 这样的试验耗时耗力, 且难以获得足够的资金支撑。同时, 由于

中成药品种同质性严重, 且不同厂家存在竞争关系, 因而难以对同一品种不同生产厂家的质量进行比较。因此, 有必要将 NMA 引入中医药领域解决这些问题。

2.2 NMA 方法有利于多种中成药品种的评价

近年来中医药相关的 Meta 分析文献发表数量逐年增长, 说明目前医学界对于中医药有效性证据的需求非常迫切^[20]。相比于传统 Meta 分析仅能对 2 种干预措施进行比较, NMA 最大优势是可以同时比较多种干预措施的疗效, 整合直接比较和间接比较的证据, 并对结局指标的效果好坏进行排序^[21-22], 同时还被用于识别证据等级的差距^[23]。除此之外, 通过经软件处理后所形成的“网络”关系图, 研究者可以对不同处理因素之间的关系强度有一个整体的认识, 从而判定这些干预措施之间的比较是否具有代表性^[24]。

有研究采用网状 Meta 分析的方法评价了 10 种中药注射剂联合化疗治疗胃癌的疗效, 分别从生活质量、恶心呕吐发生率和白细胞 (Ⅲ-Ⅳ) 减少的发生率等指标进行网状 Meta 分析, 构建干预措施关系图, 综合相关网状 Meta 分析, 结果显示, 康莱特注射液、黄芪注射液和鸦胆子油乳注射液的疗效在一定程度上优于其他注射液^[25]。这不仅为日后临床医生依据不同的化疗方案遴选最佳中药注射剂提供参考, 而且避免选择那些疗效不明显的药物, 从而为患者提供性价比高的干预措施。同时将 NMA 方法用于药物经济学分析和卫生技术评估, 对于减轻国家医疗费用和患者经济负担具有重要意义。

3 中医药领域应用 NMA 可能存在的问题

3.1 中医药原始研究质量低

目前在循证医学快速发展的大环境下, 中医药类系统评价/Meta 分析文章的发表数量及引文次数呈逐年上升的趋势, 但其质量有待进一步评价。中医药领域开展的 RCT 严格按照 GCP 要求进行的较少, 部分试验方案设计、统计分析方法存在不足, 且研究质量评价工具不足, 报告不规范^[26]; 研究人员水平参差不齐, 缺乏相关领域人员的参与。由于中医药文献质量普遍较低, 已有的 Meta 分析结果大多数强调证据质量差, 因而 NMA 也面临这些问题。

3.2 NMA 自身方法学和报告有待完善

虽然 NMA 应用越来越广泛, 但不少研究者在

网状 Meta 分析的某些方法学和评价准则方面欠缺理解。为了确保多个干预措施证据的高质量合成,对相关比较的证据强度和偏倚风险、干预措施内部及之间的异质性的检测和探索以及广泛使用的统计模型和影响措施的理解都是很重要的,同时也值得对其作进一步解释^[27-28]。理解 NMA 的关键是对其干预措施构成的网络几何关系图的评估,然而在一项对已发表的 121 例网状 Meta 分析文章报告结果分析的研究表明,只有 17% 的网状 Meta 分析充分描述了其干预措施关系图^[29]。尽管系统评价/Meta 分析的报告指南已经开发出来,国际上尚缺乏 NMA 的报告指南,对分析结果的报告不足和基本假设的理解不当可能会阻碍直接与间接证据合并的一致性^[30]。

4 小结

NMA 是从传统 Meta 分析中发展而来的一种方法,其最大的优势是可以同时比较多个干预措施的疗效。将其应用于中医药领域,有利于多个中成药品种的评价,同时对不同干预措施进行优劣排序,发挥其优势。虽然将 NMA 应用于中医药尚存在问题,但越来越多的研究者关注这些问题并积极采取措施:一是提高中医药原始研究质量,即要求中医药 RCT 试验在中国临床试验注册中心、美国临床试验数据库等国内外试验注册中心进行注册,严格按照 GCP 要求规范试验,同时中医药研究专家积极与统计专家、循证医学专家和临床研究方法学专家沟通,确保试验方案设计的合理性,选择适当的统计方法;二是正确理解 NMA 方法学问题,积极关注 NMA 的报告问题,同时在突出中医药特色元素的基础上,中医研究者有必要建立针对中医药 NMA 的质量评价工具。

NMA 面临的最大挑战是方法学的可靠性和稳定性,其实质是需要统计学方面的突破。作为一种先进的统计学方法,将其应用到中医药领域有利于彰显中医药的特点和优势,对其有效性和安全性给予科学评价,推动中医药国际化。

参考文献

- [1] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis [J]. The Lancet, 2009, 373(9665): 746-758.
- [2] Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis [J]. Ann

Intern Med, 2013, 159(2): 130-137.

- [3] Song F, Loke YK, Walsh T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare intervention: a survey of published systematic reviews [J]. BMJ, 2009, 338: b1147. doi: 10.1136/bmj.b1147.
- [4] Li T, Puhon MA, Vedula SS, et al. Network meta-analysis—highly attractive but more methodological research is needed [J]. BMC Medicine, 2011, 9: 79. doi: 10.1186/1741-7015-9-79.
- [5] 曾宪涛, 曹世义, 孙凤, 等. Meta 分析系列之六: 间接比较及网状 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 399-402.
- [6] 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): 321-333.
- [7] 张超, 鄢金柱, 孙凤, 等. 网状 meta 分析一致性的鉴别与处理方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7): 884-888.
- [8] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons [J]. Stat Med, 2004, 23(20): 3105-3124.
- [9] 廖炜圻, 陈平雁. 贝叶斯混合处理比较及 WinBUGS 实现 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(24): 2244-2248.
- [10] 董圣杰, 冷卫东, 田家祥, 等. Meta 分析系列之五: 贝叶斯 Meta 分析与 WinBUGS 软件 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 395-398.
- [11] 罗杰, 张超, 曾宪涛. R 软件调用 OpenBUGS 软件实现网状 meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(4): 492-496.
- [12] 张天嵩, 熊茜. 网络 Meta 分析在 R 软件中的实现 [J]. 循证医学, 2012, 12(3): 185-188.
- [13] Van Valkenhoef G, Tervonen T, Zwinkels T, et al. ADDIS: a decision support system for evidence-based medicine [J]. Decis Support Syst, 2013, 55(2): 459-475.
- [14] 张超, 牛玉明, 曾宪涛. R 软件 nlme 程序包在网状 Meta 分析中的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(3): 355-360.
- [15] 曾宪涛, 张超, 郭毅. R 软件 R2WinBUGS 程序包在网状 Meta 分析中的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(9): 1137-1144.
- [16] 曾宪涛, 张超, 李胜, 等. WinBUGS 软件实现 Meta 分析的 Doodle 模型图的构建 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(1): 101-109.
- [17] 田金徽, 李伦, 赵晔, 等. 网状 Meta 分析现状 [J]. 中国药物评价, 2014, 31(3): 129-133.
- [18] 吴杰, 冯剑波, 雷燕, 等. 中医药知识产权保护的现状及对策探讨 [J]. 中国药房, 2009, 20(27): 2081-2084.
- [19] 董占领, 戴国华. 活血化瘀药治疗冠心病不同表现形

- 式 [1]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(6): 168-169.
- [20] 王俊文, 崔蒙, 赵英凯, 等. 中医药领域系统评价文献的引文分析 [J]. 中医研究, 2011, 24(3): 67-70.
- [21] Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence [J]. BMJ, 2005, 331(7521): 897-900.
- [22] Caldwell DM, Welton NJ, Ades AE. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency [J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(8): 875-882.
- [23] Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses [J]. CMAJ, 2009, 181(8): 488-493.
- [24] Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JP. Demystifying trial networks and network meta-analysis [J]. BMJ, 2013, 346: f2914. doi: 10.1136/bmj.f2914.
- [25] Wang JC, Tian JH, Ge L, et al. Which is the best Chinese herb injection based on the FOLFOX Regimen for gastric cancer? A network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(12): 4795-4800.
- [26] 常艳鹏. 中医药相关 Meta 分析研究质量 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(6): 8-9.
- [27] Mills EJ, Iannidis JP, Thorlund K, et al. How to use an artical reporting a multiple treatment comparison meta-analysis [J]. JAMA, 2012, 308(12): 1246-1253.
- [28] 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.
- [29] Bafeta A, Trinquart L, Seror R, et al. Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review [J]. BMJ, 2014, 348: g1741. doi: 10.1136/bmj.g1741.
- [30] Abdelhamid AS, Loke YK, Parekh-Bhurke S, et al. Use of indirect comparison methods in systematic reviews: a survey of Cochrane review authors [J]. Res Syn Meth, 2012, 3(2): 71-79.

The Network-meta-analysis and Its Application in the Field of Traditional Chinese Medicine

LI Nan¹, LEI Xiang¹, CAO Hongbo², ZHAI Jingbo², SHANG Hongcai^{1,3}

(1. Evidence-based Medicine Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193; 2. Traditional Chinese Medicine Research Institute, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicin)

ABSTRACT The network-meta-analysis is a research method that has been developing rapidly in recent years, and it is an extension of the traditional Meta-analysis. This method can integrate with direct or indirect evidences of different clinical treatment factors, then analyze and compare with each other at the same time. According to the latest progress and combining the characteristics of the traditional Chinese medicine, the authors discuss application prospect of the network-meta-analysis in the field of traditional Chinese medicine, analyze and introduce information from aspects such as basic conditions, implementing software and problems, in order to promote its correct application.

Keywords network-meta-analysis, traditional Chinese medicine, evidence-based medicine

(收稿日期: 2014-12-24; 修回日期: 2015-03-10)

编辑: 焦爽