

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.17.013

方法学与临床评价

系统评价再评价的数据分析方法及中医药领域的研究现状

韩梅¹, 刘建平¹, 彭蓉晏², 余泽宇², 曹卉娟^{*}

1. 北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学临床医学院

[摘要] 随着系统评价数量的增多, 研究者可以更多地利用二次研究结果全面评价某干预措施或疾病领域证据现状, 因此系统评价再评价这一研究类型应运而生。通过全面了解中医药领域系统评价再评价现状, 发现目前该领域存在的不足。参考最新 Cochrane 手册介绍系统评价再评价的制作方法, 简要概述系统评价再评价的步骤, 重点介绍系统评价再评价与系统评价在选题、纳入及排除标准、研究质量评价方法、数据分析以及证据质量评价方法这几个关键步骤的区别, 同时根据研究目的的不同探讨其数据分析的方法, 包括原系统评价结果的重现、对原系统评价结果进行分类整理、根据新的研究目的重新进行 Meta 分析、开展间接比较和网状 Meta 分析, 并介绍纳入的系统评价之间出现重复文献的处理方式, 以期研究者选择恰当的研究方法开展系统评价再评价提供依据。

[关键词] 系统评价再评价; 数据分析; 中医药方法学; 系统评价

系统评价再评价 (overview of systematic reviews, 简称 Overviews) 是全面收集同一疾病或同一健康问题的病因、诊断、治疗和预后等方面的相关系统评价进行再评价的一种综合研究方法^[1]。20 世纪末, 有学者开始对同类的多个系统评价进行再评价研究, 最早的一篇 Cochrane Overview 发表于 2009 年^[2]。同年, 国内首次将其翻译为同类评价^[3], 也有学者将其翻译为“系统评价的再评价”“系统综述的系统综述”“Meta 分析的汇总评价”。下文统一使用系统评价再评价的英文简称 Overviews。

Overviews 产生的主要原因是大多数系统评价只专注于一种干预措施, 系统评价使用者通常需要寻找多篇同主题的系统评价来获取他们所需的相关证据, 因此, Overviews 最初的目的是为研究者快速提供数据库中相关的系统评价且能较全面地掌握各篇文献的概要^[4]。在对已发表的 Overviews 进行梳理分析时我们发现, 大部分研究者对此类研究方法的理解存在误区, 即把 Overviews 当作了某一研究主题 PICOS [即受试对象 (Participant)、干预措

施 (Intervention)、对照措施 (Comparison)、结局指标 (Outcomes)、研究类型 (Study type)] 均相同的系统评价方法学质量的严格评价。因此, 本文旨在对 Overviews 的研究步骤进行介绍, 尤其针对数据分析的方法进行探讨。

1 中医药领域的 Overviews 现状分析

以“系统评价的再评价”“系统综述的系统综述”“Meta 分析的汇总评价”联合“中医”“中药”“中医药”“针刺”“针灸”“太极”“气功”“穴位”“拔罐”“中成药”“草药”作为检索词, 对中国知网、重庆维普网、万方数据知识平台及 Pubmed 数据库自建库至 2019 年 7 月 31 日中医药领域发表的系统评价再评价进行全面检索。最终检索并筛选出研究类型为 Overviews 的文献共计 57 篇, 均发表于 2010 年以后。其中中文发表 21 篇、英文发表 36 篇, 纳入的系统评价数量 2 ~ 69 篇, 纳入原始研究 10 篇以上者有 36 篇。除 1 项研究评价中药注射液的安全性, 其余 56 项研究均以干预措施的疗效评价为主要目的, 涉及中药 (口服、注射剂)、针刺、拔罐、推拿、气功等多种疗法。关于 57 项中医药 Overviews 的研究方法方面, 文献的检索均检索系统评价/Meta 分析这一研究类型,

基金项目: 国家自然科学基金 (81804000)

* 通讯作者: huijuanca327@hotmail.com

35 项研究采用 AMSTAR 量表进行方法学质量评价, 12 项研究采用 PRISMA 声明进行报告质量的评价; 在数据分析方面, 54 项研究对纳入系统评价的结果/结论进行了定性描述(描述原系统评价的结果或者结论), 1 项研究^[5]针对系统评价中 Meta 分析的结果进行了二次 Meta 分析, 2 项研究^[6-7]进行了配对 Meta 分析以及网状 Meta 分析; 对于证据质量的评价, 有 24 项研究采用了 GRADE 进行证据质量评价。

从目前发表的中医药领域的 Overviews 来看, 虽然对于系统评价的制作流程以及各个部分的研究方法基本上都采用了普遍认可的标准或规范, 但对于 Overviews 结果部分的数据分析方法还没有统一的原则和规范, 使得现阶段 Overviews 的统计分析方法存在较大局限, 这与目前该领域方法学不完善及其资料分析的复杂性有关。因此, 本研究在简要介绍 Overviews 制作步骤的基础上, 根据研究目的的不同进一步探讨结果部分的数据分析方法以及研究结果的证据质量评价。

2 Overviews 的制作方法

Overviews 的制作步骤与系统评价大体相似, 同样包括选题, 制定纳入、排除标准, 检索、筛选文献, 提取资料, 质量评价, 资料分析和证据等级评价等步骤。在选题完成之后, 正式开展 Overviews 制作之前, 应当设计研究方案, 方案中应当包含选题之外的所有步骤的方法学细节。但是, 由于 Overviews 的主要研究目的有别于系统评价本身, 故而在每一步骤的设计上又有细节上的差异。

2.1 选题

Overviews 的选题不仅要基于临床问题, 还要考虑目前该领域已发表的系统评价的数量。Overviews 可以针对疾病的干预、诊断、预后/患病率、病因/危险因素等不同方面进行研究。以干预性 Overviews 为例, 可以分析: 1) 不同干预措施对同一疾病; 2) 同一干预措施对同一疾病的不同结局指标; 3) 同一干预措施对不同疾病; 4) 干预措施的不良反应^[8-9]。研究目的也可以分为两大类, 一是对目前研究领域现有证据的概况总结; 二是解决新的临床问题, 比如对具有某些特征的患者进行亚组分析(如将儿童患者和成年患者分别进行分析)。

2.2 制定纳入、排除标准

纳入、排除标准的制定也需要根据“PICOS”结构化问题, 而 Overviews 的 PICOS 四要素中往往

有一个是无限定的, 这与系统评价有明显不同。一般情况 Overviews 应该根据选题的 PICOS 范围纳入所关注问题的所有相关系统评价, 以使结果更全面。

2.3 文献的检索与筛选

Overviews 的检索策略较系统评价更为简单, 例如: 汇总某一疾病或者健康相关问题的所有干预措施的疗效, 那只需要确定疾病或者健康问题的名称, 同时联合“系统评价/系统综述/Meta 分析/荟萃分析”等检索词进行主题词检索即可。

2.4 资料提取

主要提取纳入系统评价的 PICOS 信息以及文献的基本特征, 但对于结局指标的收集又不同于系统评价。在收集研究结果的相关信息时, 对于每个系统评价的结果部分应当按以下标准提取: 1) 提取不同比较类型中的每个结局的合并效应量、可信区间、异质性评价指标以及采用的模型, 以便于对纳入的系统评价的 Meta 分析结果进行定性描述。2) 如果需要进行原始数据的比较分析, 则提取纳入的系统评价中的每个原始研究的连续变量或者二分类变量结局的原始数据或者其效应值及其 95% 可信区间。

2.5 方法学质量评价

系统评价方法学质量评价的标准众多, 目前 Cochrane 协作网推荐的方法学质量评价工具主要有 2 个: 一是 2007 年荷兰自由大学医学研究中心和加拿大渥太华大学的临床流行病学专家们共同开发的 AMSTAR 量表是目前应用最广泛的评价工具, 主要用来评价随机对照试验的系统评价质量^[10-11]; 2017 年 AMSTAR 作者团队又对其进行了更新和升级, 形成新的 AMSTAR-2 量表, 升级后的量表可以评价随机对照试验以及非随机对照试验的系统评价质量^[12]; 二是 2016 年开发的 ROBIS 量表, 用来评价干预性、诊断、预后以及病因学系统评价的方法学质量^[13]。

2.6 报告质量评价

对纳入的系统评价采用 PRISMA 声明进行报告质量的评价^[14], 但 Cochrane 协作网并没有此要求。

2.7 数据分析

包括定性的结果总结和定量的数据合并两种数据分析形式, Overviews 作者应当根据研究目的选择适当的数据分析方法。如果研究目的仅是为了将目前同一领域可获得的证据进行概括总结, 那就可以仅对纳入的系统评价的结果进行如实报告, 比如小柴胡汤临床应用疗效以及安全性证据现状, 就可

以对小柴胡汤治疗各种疾病的系统评价结果进行重现和总结即可。如果需要对原系统评价进行特殊人群或者亚组分析,则需要对系统评价中的不重复的原始数据重新进行 Meta 分析(比如中医药领域治疗慢性乙型肝炎病毒携带者的疗效以及安全性证据现状,就应当把病毒携带者和有症状的患者分别进行分析)或者不同干预措施之间相互比较的网状 Meta 分析。针对数据分析注意的问题我们在下面一节中进行了重点阐释。

2.8 证据质量评价

Overviews 的制作者应从结局指标层面进行证据质量评价。若纳入的系统评价本身已进行了证据质量评价,则应该对评价结果谨慎评估以确保原评价结果的正确性。若未进行质量评价,则应依据 GRADE 系统进行评价。

3 Overviews 的数据分析应当注意的问题

3.1 纳入的系统评价是否存在数据重叠的问题

随着系统评价研究数量的日渐增多,除了 Cochrane 图书馆中的系统评价没有重复,同一主题的非 Cochrane 系统评价之间以及 Cochrane 系统评价与非 Cochrane 系统评价之间逐渐出现了重复制作或者不同系统评价之间有原始文献的重叠问题,

这个问题对文献的筛选、资料提取、数据分析以及证据质量评价均会造成一定的影响。2018 年的 Cochrane 干预性系统评价手册指出应根据研究目的来决定是否纳入重叠数据,即如果研究目的是为了描述当前的证据体,则无需在意数据重叠的问题;如果为了回答新的临床问题,或者对特定的亚组进行分析,作者可能会考虑重新进行 Meta 分析,则需要排除重叠数据以免增大重复使用的研究在数据合并时的权重。如何发现和处理数据重叠的问题见图 1^[15]。

3.2 Overviews 的结果呈现形式

作者应该从临床实践出发,用便于证据使用者的方式进行结果的表述,根据不同的研究目的呈现不同的研究结果,通常有以下几种形式。

1) 直接报告纳入系统评价的研究结果,可以按照不同的结局指标依次罗列每个系统评价的结果,或者按照相似的人群/干预措施/结局测量方法分组汇报系统评价的结果。

2) 可以重新归类系统评价的研究结果,可以按照临床结局、非临床结局分类报告,也可以按照肯定有效的、有希望有效的、无效的以及可能无效的结局分类汇报。

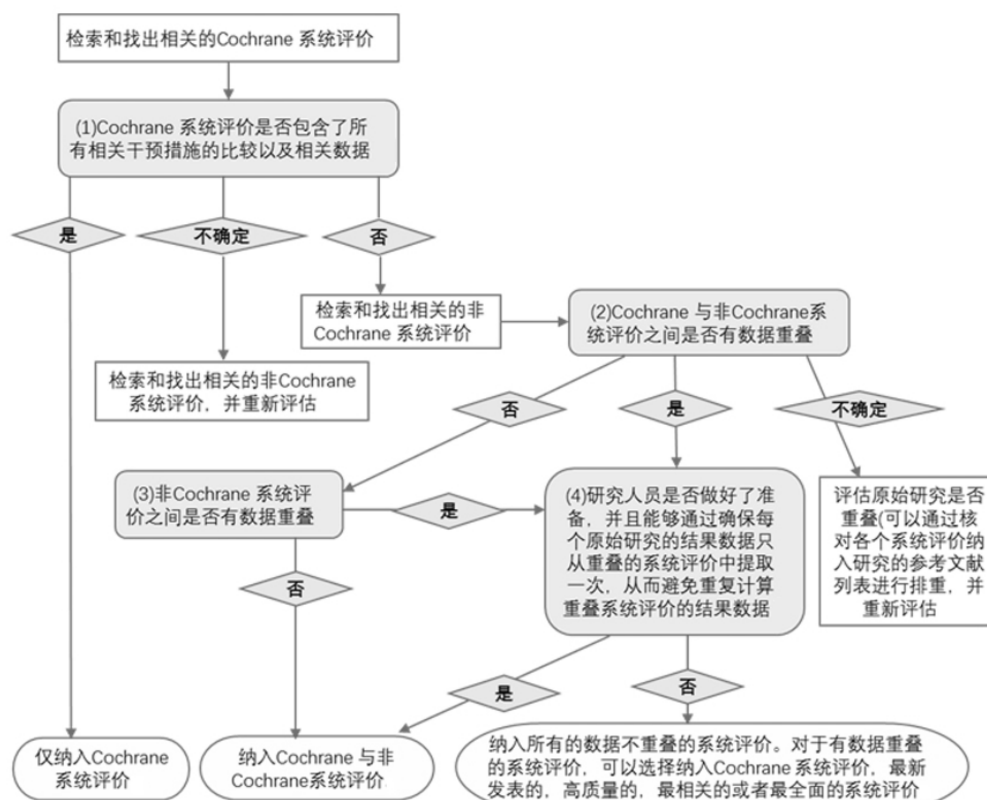


图1 系统评价再评价 (Overviews) 发现和处理数据重叠的流程图

3) 将系统评价纳入的原始研究按照 Overviews 作者的研究目的进行重新分析, 按照结局指标的重要程度以及亚组的特征进行 Meta 分析, 报告每个结局纳入的原始研究数量以及研究对象数量, 以及每个结局指标的合并效应值大小。

4) 如果纳入的系统评价/Meta 分析干预措施不同, 但有相同的对照措施, 即第一篇研究是 A 与 B 比较, 第二篇研究是 C 与 B 比较, 且各个系统评价的同质性良好, 此时还可以采取间接比较的方法比较 A 与 C 的效果, 得出间接比较的 Meta 分析的结果, 间接比较的证据级别较直接 (头对头) 比较级别低。欲进行间接比较或者进行多种干预措施 Meta 分析的作者应寻求合适的统计和方法学的支持, 比如配对 Meta 分析以及网状 Meta 分析^[16]。

对于 Overviews 的数据分析从文献筛选到质量评价的过程要点总结见表 1。

表 1 系统评价再评价 (Overviews) 的数据分析要点

研究目的	系统评价筛选	数据分析方法	证据质量评价
证据概括	允许系统评价之间存在重复数据	1) 直接重现纳入系统评价的研究结果; 2) 重新归类系统评价的研究结果	采用纳入系统评价已有的 GRADE 评价结果或者重新评价
回答新的临床问题	通过核对纳入系统评价的参考文献排除原始研究间的重复数据	1) 按照新的临床问题或者亚组重新进行 Meta 分析; 2) 对不同的干预措施和对照措施进行配对 Meta 分析以及网状 Meta 分析*	1) 重新对新梳理的结局指标进行 GRADE 证据质量评价; 2) 结合网状 Meta 分析的结果对证据质量进行 GRADE 评价

注: *, Cochrane 协作网 2018 年的干预性系统评价的研究者手册关于数据分析方面并没有推荐使用网状 Meta 分析, 但不论是 Cochrane Overviews 还是非 Cochrane Overviews 均有一定数量的研究采用网状 Meta 分析方法进行数据分析, 供研究者参考

4 小结

综上所述, 现阶段发表的中医药领域的 Overviews 在研究问题的选择、研究目的的制定和研究方法上存在一定的局限性。大多数研究者在制作 Overviews 之初并没有仔细考虑研究目的是证据概况的总结还是根据新的研究目的重新分析, 仅仅是将纳入的系统评价的结果进行了重现, 也没有考虑到纳入系统评价之间的数据重叠问题。本研究在简要介绍 Overviews 制作步骤的基础上根据研究目的的不同进一步探讨结果部分的数据分析方法。建议中医药 Overviews 作者在开展工作时充分考虑待研究领域研究现状, 针对中医药干预措施缓解症

状、改善生活质量、减轻疾病负担这些优势, 而区别于西医研究主要集中在实验室指标和影像学指标的疗效评价上, 选取合适的结局指标来制定研究目的, 按照恰当的数据分析方法和质量评价方法来实施研究。

参考文献

- [1] BECKER LA, OXMAN AD. Overviews of reviews. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [M]. John Wiley & Sons: Chichester, 2008: 607-631.
- [2] SINGH JA, CHRISTENSEN R, WELLS GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009 (4): CD007848. doi: 10.1002/14651858.
- [3] 陈耀龙, 王梦书, 张文娟, 等. 如何阅读系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(9): 1010-1017.
- [4] 高洪阳, 赵阳, 高蕊, 等. Cochrane Overview 的研究现状及制作方法调查 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(12): 1514-1519.
- [5] XI J, CHEN H, PENG ZH, et al. Effects of acupuncture on the outcomes of assisted reproductive technology: An overview of systematic reviews [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 7352735. doi: 10.1155/2018/7352735.
- [6] WU X, CHUNG VC, LU P, et al. Chinese herbal medicine for improving quality of life among nonsmall cell lung cancer patients: overview of systematic reviews and network meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(1): e2410.
- [7] WU IXY, WONG CHL, HO RST, et al. Acupuncture and related therapies for treating irritable bowel syndrome: overview of systematic reviews and network meta-analysis [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2019, 12: 1-34. doi: 10.1177/1756284818820438.
- [8] HUNT H, POLLOCK A, CAMPBELL P, et al. An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview [J]. Syst Rev, 2018, 7(1): 39.
- [9] 田金徽. 系统评价再评价撰写注意事项 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(1): 1-4.
- [10] SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WELLS GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10.
- [11] HARTLING L, CHISHOLM A, THOMSON D, et al. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011 [J]. PLoS One, 2012, 7: e49667. doi: 10.1371/journal.pone.0049667.

- [12] SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. BMJ, 2017, 358: j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
- [13] WHITING P, SAVOVIC J, HIGGINS JP, et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed [J]. J Clin Epidemiol, 2016, 9: 225 - 234. doi: 10.1016/j.jclinepi. 2015. 06. 005.
- [14] DAVID M, ALESSANDRO L, JENNIFER T, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. Plos Med, 2009, 6(7): 1 - 6.
- [15] POLLOCK M, FERNANDES RM, BECKER LA, et al. Chapter V: Overviews of Reviews [M/OL]//HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons. (2018 - 10 - 08) [2019 - 11 - 27]. <https://training.cochrane.org/node/923>.
- [16] SALANTI G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool [J]. Res Synth Methods 2012, 3(2): 80 - 97.

Data Analysis Method for Overview of Systematic Reviews and Research Status in the Field of Traditional Chinese Medicine

HAN Mei¹, LIU Jianping¹, PENG Rongyan², YU Zeyu², CAO Huijuan¹

1. Evidence-Based Medicine Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Clinical School of Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT With the increasing number of systematic reviews, researchers can make more use of the secondary research results to comprehensively evaluate the current status of evidence in a certain intervention or disease field. Therefore, the research type of overviews of systematic review has emerged. Through a comprehensive understanding of the current situation of overviews in the field of traditional Chinese medicine (TCM), the current deficiencies in this field have been discovered. The author referred to the latest Cochrane Handbook to introduce the production method of overviews, briefly outlined the steps of overviews, and focused on the difference of the crucial procedure in the topic selection, inclusion and exclusion criteria, research quality evaluation methods, data analysis and the quality of evidence between overviews and systematic review. Meanwhile, the method of data analysis was discussed according to the different research purposes, including the reproduction of the original system evaluation results, the classification and sorting of the original system evaluation results, and the new meta-analysis, indirect comparison and network Meta-analysis according to the new research purpose. The method to deal with duplicate documents in the included systematic reviews was introduced, in order to provide a basis for researchers to choose appropriate research methods to carry out overviews.

Keywords overview of systematic reviews; data analysis; traditional Chinese medicine methodology; systematic review

(收稿日期: 2019 - 11 - 21; 修回日期: 2019 - 12 - 17)

[编辑: 柴倩云]

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011 (缺 5、6 期) —2013 年每册 9.80 元, 2014 (缺 21 期) —2017 年 (缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元 (缺 5、7、9 期), 2020 年每册 20 元 (缺 7、8 期)。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本 (每年 4 本), 全年 400 元。2018、2019 年合订本 (4 本), 600 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgz) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。