

# 浅谈临床研究

——Meta分析入门

吕军 副主任

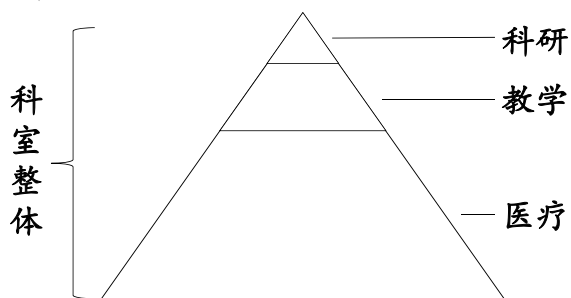
西安交大一附院临床研究中心

2015-10-17

## 临床研究

针对临床医师对患者的诊治过程中出现的临床实践问题所做的研究工作。

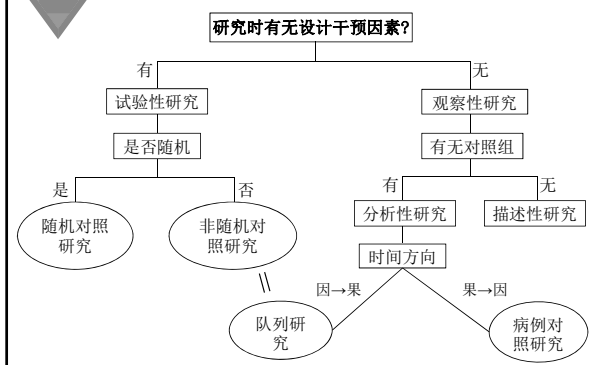
## 医疗与科研的关系



## 医院相关临床研究的主要内容

- ◆ 观察性研究：
  - 描述性研究：病例报告、横断面研究、纵向研究
  - 分析性研究：队列研究、病例对照研究
- ◆ 试验性研究：随机对照研究（RCT）
- ◆ 二次研究：系统评价、Meta分析、临床经济学分析

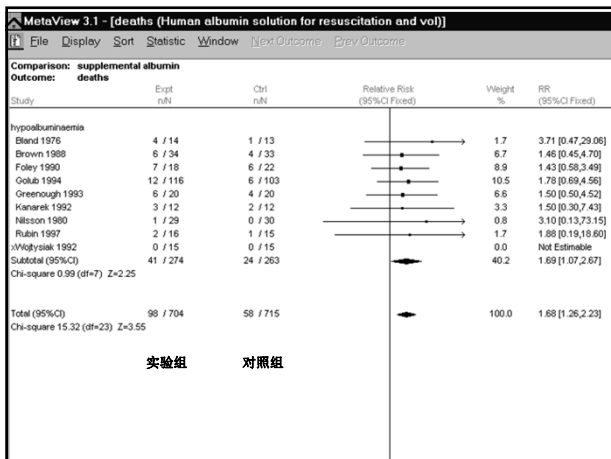
## 医院相关临床研究的主要内容



## 对待临床研究应有的态度

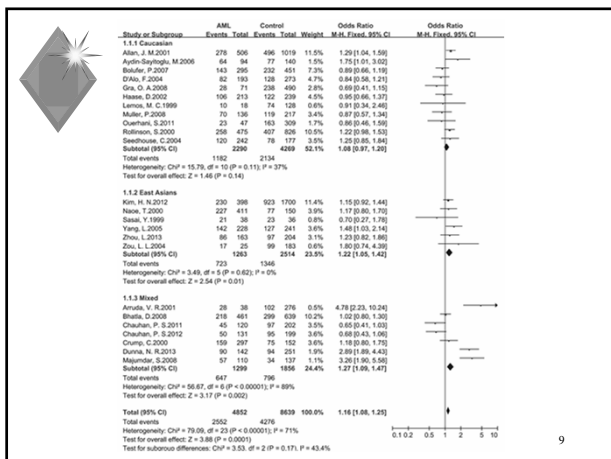
在战略上不畏惧

在战术上不轻敌



## Meta分析的作用

使用所有可用的资料增  
加某结论的可用性和说服力  
，解决争议。



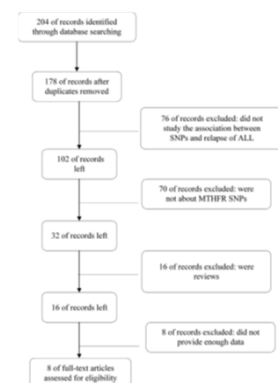
## Meta分析的选题

- ◆本领域较热门课题，有足够多的临床试验数据支持
- ◆三年内，无META发表

## Meta分析所需收录文章数

≥5篇

## Meta分析所需收录文章数

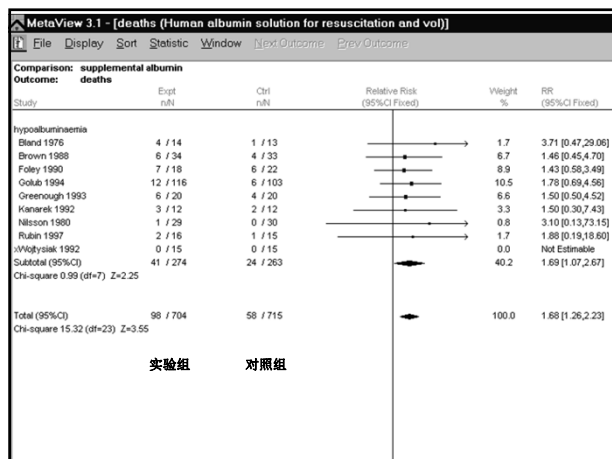




每篇文章可用关键数据数

4个

(有效文献)



Meta分析文章是否有效

◆ 结果是否为阳性 (阴性结果很难发)

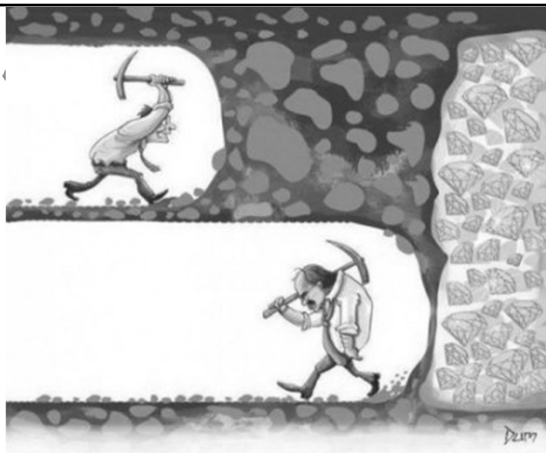
◆ 异质性是否合格 ( $I^2 < 50\%$ )

个人经验: 有效率 > 70%



发Meta SCI所需精神

百折不挠



Meta分析文章优点

◆ 快

◆ 不花一分钱发SCI

◆ 了解本领域现状 (站在国际最前沿)



## Meta分析文章缺点

- ◆ 零食，而非主食
- ◆ 申请国金不可多用
- ◆ 少发，多了臭名声



## Meta SCI文章评职称算不算

### 西安交通大学医学部文件

西交医人〔2014〕36号

关于印发《西安交通大学附属医院  
专业技术职务聘任申报条件》的通知

#### 第七条 附则

6. 论文一般指研究论著（即Original Article）。



## Meta SCI文章评职称算不算

论文分类（SCI论文分类）：

**Article:** 论著，Original Article, Research Article, 四段式

**Reviews:** 综述，Review Article

**Communication:** 通讯，short communication, brief communication

**Report:** 报道，病例报道

**Letter:** 给期刊的一封信

**Comments:** 评论，Personal View



## Meta SCI文章评职称算不算

The Pharmacogenomics Journal (2014) 14, 432–433  
© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins  
www.lippincott.com/jpg

JJCO Japanese Journal of  
Clinical Oncology

Jpn J Clin Oncol 2014;44(11):1070–1081  
doi:10.1093/jco/kwt271  
Advance Access Publication 21 August 2014

### Glutathione S-transferase Gene Polymorphisms and Susceptibility to Acute Myeloid Leukemia: Meta-analyses

Hai-Rong He\*, Hai-Sheng You\*, Jin-Yue Sun, Sa-Sa Hu, Ying Ma, Ya-Lin Dong\* and Jun Lu\*

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, People's Republic of China

\*For reprints and all correspondence: Jun Lu and Ya-Lin Dong, Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Yanta West Road 2777, Xi'an 710061, People's Republic of China.  
E-mail: lujun2006@mail.xjtu.edu.cn (J.L.); dongyilin@mail.xjtu.edu.cn (Y.-L.D.);  
Hai-Rong He and Hai-Sheng You contributed equally to the study.

Received May 26, 2014; accepted July 25, 2014



## Meta SCI文章评职称算不算

书面证据——SCI收录证明

Web of Science说了算

Article——论著（算！）

Review——综述（不算！）



## 2013. 8–2014. 8 META论文



Pharmacogenomics J

(IF: 4.229)



Tumor Biology

(IF: 3.611)



Leukemia & Lymphoma

(IF: 2.891)



Cancer Epidemiology

(IF: 2.711)



Japanese Journal of  
Clinical Oncology

(IF: 2.016)



Genetics and  
Molecular Research

(IF: 0.775)

IF合计: 16.233

## 专题生完成的META论文



Genetics and  
Molecular Research  
(IF: 0.775)



OncoTargets and  
Therapy  
(IF: 2.311)

× 2

IF合计: 5.397

## 学习Meta分析应有的理念

“首要的”是：态度和观念

“次要的”是：方法

## Meta-分析方法入门提要

## 何人在讲？

——主要学术背景

主要研究方向为循证医学、临床药理学、药物基因组学。

已发表论文40余篇，其中SCI收录34篇，第一作者和通讯作者IF>50；主持国家自然科学基金一项、博士后基金一项、陕西省自然科学基金一项、西安交通大学基金一项、主持医院新医疗新技术一项。

## 何人在讲？

——主要学术背景

现任中国药理学学会药物基因组专业委员会委员、中国医药教育协会临床合理用药专业委员会常务委员、陕西省药理学学会临床个体化用药专业委员会委员；陕西省科技计划评审专家；《中国医院药学杂志》审稿专家；主编参编论著8部。

获2013年陕西省科学技术二等奖1项（第5完成人），获得专利5项。西安交大一附院2014年度“优秀青年科研工作者”。

## 一、系统评价、Meta-分析的概念与作用

- ◆ 系统评价的概念
- ◆ 学习系统评价的意义



## 什么是系统评价?

- ◆ 全面收集全世界所有有关研究
- ◆ 对所有纳入的研究逐个进行严格评价
- ◆ 联合所有研究结果进行综合分析和评价
- ◆ 必要时进行 Meta-分析(一种定量合成的统计方法)
- ◆ 得出综合结论(有效、无效、应进一步研究)
- ◆ 提供尽可能减少偏倚, 接近真实的科学证据



## 什么是Meta-分析?

1. 广义: 系统评价的一种类型(目前普遍采用的定义)  
 “A systematic review that uses quantitative methods to summarize the results”  
 —David Sackett等 2000
- ◆ 用定量的统计学方法分析、综合、概括各研究结果的一种系统评价(定量系统评价)。
- ◆ Meta-分析是一种系统评价, 而系统评价可以是Meta-分析也可以不是Meta-分析。
2. 狭义: 一种定量合成的统计分析方法



## 什么是Cochrane 系统评价?

是Cochrane协作网协作者在Cochrane统一工作手册指导下完成的系统评价, 其结果发表在Cochrane图书馆(The Cochrane Library 光盘和因特网)上。



## Cochrane系统评价的特点

特点	Cochrane系统评价	一般系统评价
资料收集	较全面	不一定全面
质量控制措施	较完善	不一定完善
方法学	较规范	不一定规范
不断更新	是	否
反馈意见及修正	及时	不一定及时



## 学习系统评价方法的意义

有助于:

- ◆ 会做系统评价/Meta-分析
- ◆ 会看懂和使用系统评价/Meta-分析结果
- ◆ 会鉴别证据和研究结果的真伪及可靠性
- ◆ 会设计临床试验
- ◆ 会做卫生技术评估(HTA)



## 做系统评价的要点

- ◆ 研究设计: 需临床专业知识及研究能力
- ◆ 严格评价: 需临床流行病学知识
- ◆ 统计分析: 需统计学基础
- ◆ 结果解释: 需临床专业及研究能力, 客观, 理性
- ◆ 基本原则与原始临床试验的设计类似, 原始试验以人为研究对象及单位, 系统评价以单个的临床研究论文为研究对象及单位

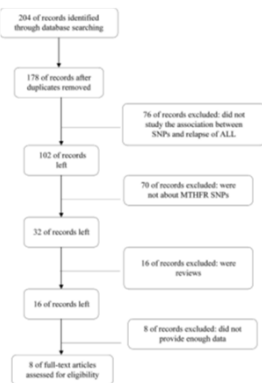
## 二、系统评价方法和步骤

- ◆ 提出问题：临床重要并可行的问题
- ◆ 背景和目的：国内外现状、研究问题的重要性
- ◆ 纳入和排除临床研究的标准：范围适当
- ◆ 制定资料收集策略：尽可能全面
- ◆ 提取每个研究的资料：基线、方法学质量及结果
- ◆ 评价每个临床研究的质量
- ◆ 分析资料：统计处理、Meta-分析图表
- ◆ 得出结论
- ◆ 结果解释（讨论）：证据的可靠性、临床意义、研究意义
- ◆ 结论

## （一）收集相关研究

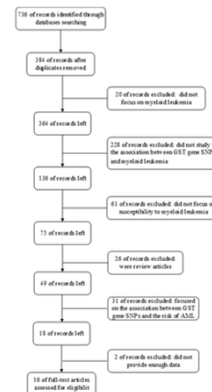
- ◆ 根据计划书制定的检索策略进行检索
- ◆ 尽可能地全面和系统
- ◆ 注意包括发表和未发表的研究及以各种语言发表的研究

### MTHFR SNPs in relapse risk of ALL



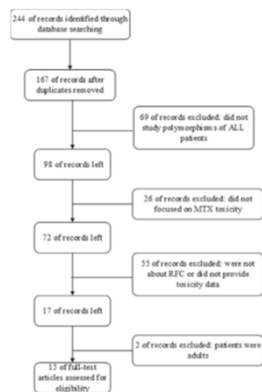
39

### GST SNPs in susceptibility to CML



40

### RFC1 SNP in MTX toxicity in pediatric ALL



41

## （二）资料提取和分析

Table 1. List of seven studies that analyzed the association between the MTHFR SNPs and ALL relapse

Study	Year	Sample size	Ethnicity	Median age at diagnosis (range)	Median follow-up (months range)	Results	
						C677T	A1298C
Aplenc et al. <sup>20</sup>	2005	520	Mixed	1-10	120	+	NA
Chiusolo et al. <sup>16</sup>	2007	81	European Caucasian	31.5 (12-75)	21 (1-240)	NA	NA
Tantawy et al. <sup>18</sup>	2010	40	Egyptian	6.1 ± 1.2 (3-15)	60 (37.2-78)	+	NA
D'Angelo et al. <sup>17</sup>	2011	151	Caucasian European origin	5 (0.25-15)	60	+	NA
Pietrzyk et al. <sup>14</sup>	2011	319	European	(1-18)	72 (60-84)	NA	—
El-Khodary et al. <sup>19</sup>	2012	40	Egyptian	(2-16)	2-year relapse	A	—
Sepe et al. <sup>21</sup>	2012	483	Mixed	4	—	+	—
Essa et al. <sup>15</sup>	2013	50	Egyptian	47.5 (22-74)	29 (10-36)	+	—

Abbreviations: A: the SNP is associated with ALL relapse; ALL, acute lymphoblastic leukemia; NA, no association between the SNP and toxicity; +, the SNP is associated with increased relapse risk; —, the SNP is associated with decreased relapse risk.

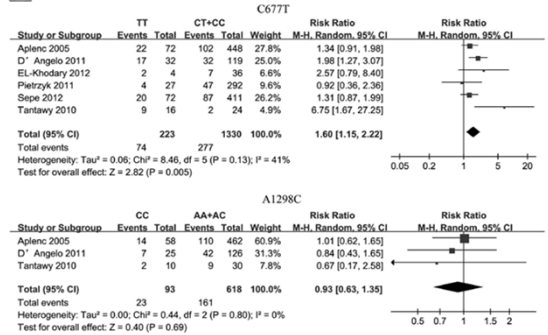
## (二) 资料提取和分析

Table 1 List of 43 studies that analyzed association between the *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* SNPs and the susceptibility to CML.

Study	Year	Ethnicity	No. of cases	Median age of cases	No. of male cases	No. of controls	Median age of controls	No. of male controls	GST SNPs studied	Main results
Bajpai, P. [16]	2007	Indian	80	36.2±10.9	55	105	36.8±11.3	59	MI T1	Ti(+) MI(-)
Bhat, G. [17]	2012	Kashmiri	75	42.3±13.4	43	124	41.5±12.9	76	MI T1	Ti(+) MI(-)
Chen, H. C. [18]	2008	Chinese	108	NA	NA	204	40.9	137	MI T1	Ti(-) MI(-)
Hishida, A. [19]	2005	Japanese	51	47.4	32	476	49.7	291	MI T1	Ti(-) MI(-)
Karkucak, M. [1]	2012	Turkish	71	49±12.84	31	67	49.86±10	29	PI	PI(-)
Loffler, H. [20]	2001	German	141	NA	78	150	NA	97	MI T1	Ti(-) MI(-)
Lozano, G. S. [21]	2012	Brazilian	105	NA	54	273	NA	128	MI T1	Ti(-) MI(+)
Lozano, G. J. [22]	2005	Mixed	125	39.0±16.4	73	341	53.0±4.3	198	MI T1	Ti(-) MI(-)
Mondal, B. C. [23]	2005	Indian	81	40	57	123	35	68	MI T1	Ti(+) MI(-)
Ovchinnikov, V. A. [24]	2010	Russian	83	56.9	NA	205	NA	NA	MI T1	Ti(+) MI(-)
Ozdemir, N. [25]	2012	Turkish	106	35.1±10.4	60	190	38.3±12.9	107	MI T1	Ti(+) MI(-)
Sallaja, K. [12]	2010	Indian	260	NA	178	248	NA	NA	PI	PI(+)
Souza, C. L. [26]	2008	Brazilian	53	41±21	30	304	29±9.5	131	MI T1	Ti(-) MI(-)
Taspinar, M. [6]	2008	Turkish	107	40.6±13.3	64	135	34.3±9.7	90	MI T1	Ti(+) MI(-)
Lenos, M. C. [27]	1999	Portuguese	11	NA	NA	128	30.8±14.2	56	MI	MI(-)
Ouchani, S. [28]	2011	Tunisian	49	NA	NA	309	NA	NA	MI T1	Ti(-) MI(-)

NA not available, MI *GSTM1*, T1 *GSTT1*, PI *GSTP1* Ile105Val

## (二) 资料提取和分析



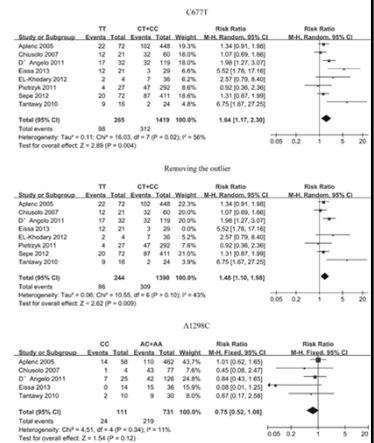
## Meta-分析的统计方法及选择

### (1) 用森林图展示结果

### (2) 异质性检验：了解各研究结果合并的合理性

- ◆ 无显著异质性  $I^2 \leq 25\%$ ：固定效应模型
- ◆ 有显著异质性  $25\% < I^2 \leq 50\%$ ：随机效应模型
- ◆ 异质性过大  $I^2 > 50\%$ ：结果不可用

- ◆ 一条短横线代表一个试验结果的  
可信区间(CI)，越短结果越精确、  
越肯定
- ◆ 中线代表OR=1
- ◆ 最下方的横线符号代表所纳入试验的综合结果
- ◆ 短横线/横线符号与中线接触或相交差异无统计学意义。对不利结局，短横线在中线左边示有效，在右边示无效，对有利结局则相反。



## 异质性检验及意义

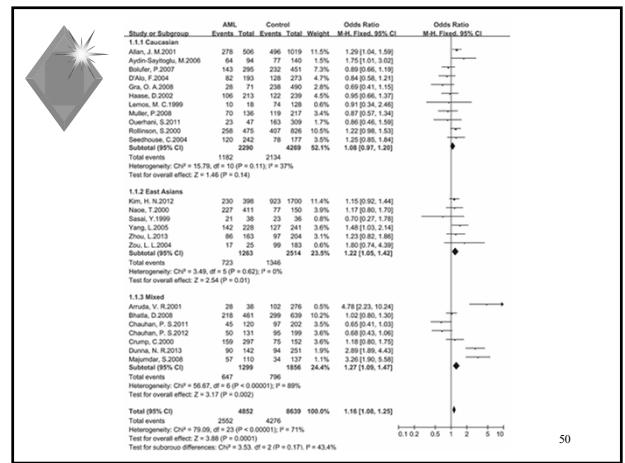
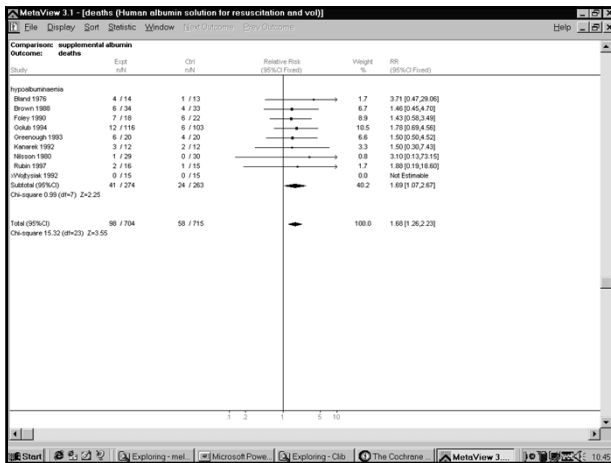
- ◆ 了解合并各单个研究的结果是否合理？
  - ◆ 理论上各单个研究结果应该是相同的 - 合并才合理
  - ◆ 实际上不可能完全相同（机遇的作用），但差异不应该有统计学的显著性
  - ◆ 如果各试验结果之间差异有显著性，应该了解原因进行相应处理
- ◆ 各试验治疗效果一致则支持这可能是真正的效果

## 异质性的识别

### 1)、通过图表

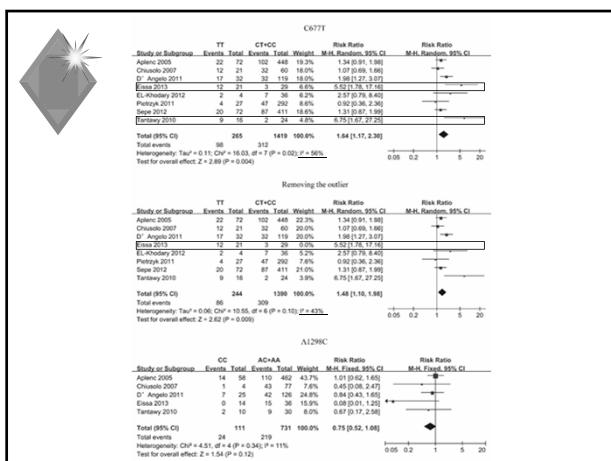
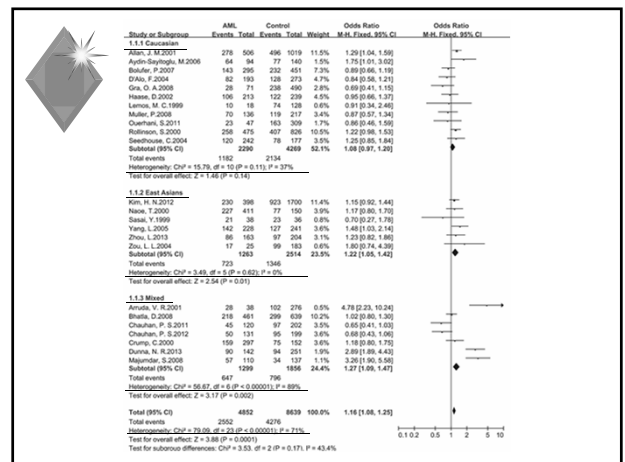
- ◆ 各研究的可信区间重叠越多，同质性越好
- ◆ 各研究的可信区间重叠越少，异质性越明显
- ◆ 不重叠者异质性有显著性差异

### 2)、通过数值（P，I<sup>2</sup>）



## 异质性的处理

- ◆ 解释：亚组分析、Meta-回归
- ◆ 剔除部分数据
- ◆ 不进行结果的定量合并：只做定性的描述分析



## 结果解释的其他内容(讨论)

除一般内容外，也要在讨论中说明：

- ◆ 纳入研究的质量：该系统评价的局限性
- ◆ 结果的维度：
  - 1、证据强度：级别、质量和精确性(CI)
  - 2、效果的大小(权重)
- ◆ 结果的机制、生物学合理性，其他证据：
  - 生物的、剂量反应等研究的证据



## 结果解释的其他内容(讨论)

### ◆应用性:

- ◆对临床实践的意义: 结果是否能帮助指导一般的决策或特殊情况下的决策?
- ◆对临床研究的意义: 重视说明结果的不肯定性(如果存在), 指出进一步研究的方向



## 如何开始



## 论文写作的三个境界

——初级阶段



照猫画虎  
模 仿



## 论文写作的三个境界

——中级阶段



生龙活虎  
创 新



## 论文写作的三个境界

——高级阶段



虎啸山林  
立 说



## 如何开始——建议套路

- ◆从CNKI上下载文章
- ◆专找本专业相关meta文章
- ◆硕、博士论文更详细
- ◆找到自己感兴趣的题目, 换一个要素作为自己的题目
- ◆开整!



## 如何选杂志

- ◆ <http://www.medsci.cn/sci/>
- ◆ 列表、总结
- ◆ 近年来Meta发表情况
- ◆ Meta算综述还是论文
- ◆ 初期IF1-2，逐步提高
- ◆ Revman 5.3
- ◆ Endnote, notexpress



## 投稿要点

无缝连接



# 谢谢聆听！

西安交大一附院

临床研究中心

029-85323614

xjtuyfy\_crc@163.com