

目录

1. 什么是异质性?	1
2. 什么是发表偏倚?	1
3. 随机效应模型和固定效应模型有何异同?	2
4. 介绍 EGGER 检验和 BEGG 检验的基本原理。.....	2
5. 介绍剪补法的基本原理。.....	3
6. 用 R 代码示例给出常见异质性 τ^2 估计方法, 提供代码和示例结果。.....	4
7. 双变量随机效应模型及其模型假设。.....	9
8. 从 COCHRANE 网站或高质量杂志上下载一篇最新的系统评价或 META 分析文献, 利用 R 软件将其中数据重新分析。.....	21
9. 请介绍一种网络 META 分析模型。.....	41

1. 什么是异质性?

在对不同来源的资料进行汇总时, 我们假设其背后的总体均值相同, 那么基于中心极限定理, 其观测值围绕真值正态分布。此时将不同研究的效应量合并后得到的汇总效应量, 由于样本量增加, 误差减小, 置信区间的宽度变窄, 为对总体真值更好的估计。然而若不同来源的资料背后的总体本身就不同, 那么此时强行合并将结果作为总体真值的平均值, 由于不同资料具有异质性, 该绘制效应不具有代表性, 解释性下降。异质性是指 Meta 分析中不同研究的真实效应量存在差异, 可能因研究对象、干预措施或研究设计不同导致。即使所有研究来自同一总体, 抽样误差也会导致结果差异, 但若异质性显著 (如 $I^2 > 50\%$), 则提示存在真实的总体差异。在循证医学中异质性的来源包括临床异质性, 统计学异质性以及方法学异质性等

2. 什么是发表偏倚?

由于循证医学系统评价中纳入的研究一般为 5-8 篇, 样本量较小, 而对于发

表的研究来说，我们能够收集到的研究会受到发表时间、结果偏向、结果表达、赞助者和语言等影响。发表偏倚是指阳性结果（如药物有效）的研究更容易被发表，而阴性结果（如无效）常被忽视。这会导致 Meta 分析高估真实效应。

具体来说，在某项研究的早期时间，一般结果为阳性的研究会比阴性的研究更容易被发表，因此会造成早期研究阳性结果偏多；而不同的效应评价指标的选用也会对系统评价的结果造成影响；同时对于研究的赞助者来说，也更倾向于发表阳性结果的文献；在文献检索和文献筛选的过程中，也会受到语言限制，（如更倾向于筛选中英文文献，而忽略的其他语言的相关文献，对系统评价的结果有影响。

发表偏倚的检测方法包括：漏斗图：不对称提示偏倚（如左侧缺失小样本阴性结果）；Egger/Begg 检验：统计方法验证偏倚存在与否。

3. 随机效应模型和固定效应模型有何异同？

a) 在假设上，固定效应模型假设所有研究样本来自同一总体，共享同一真实效应量 θ ；而随机效应模型则假设所有研究样本来自不同总体，每个研究都有其效应量 θ_i ，允许真实效应量 θ_i 服从均值为 μ ，方差为 τ^2 的正态分布。

b) 在效应量的估计值上，固定效应模型 $\hat{\theta}_i$ 的估计值包括总体真值 θ 加上各个研究样本的随机误差 ε_i ，即 $\hat{\theta}_i = \theta + \varepsilon_i$ ；而随机效应模型 $\hat{\theta}_i$ 的估计值为其背后的总体真值 θ_i ，加上随机误差 ε_i ，而因为各个研究的效应量都服从均值为 μ ，方差为 τ^2 的正态分布，因此 $\hat{\theta}_i = \mu + \theta + \varsigma_i$ 。

c) 在汇总效应量的权重 W_i 上，固定效应模型的权重仅考虑研究内方差，为各研究效应量估计值方差的倒数，即 $W_i = \frac{1}{\text{var}(\hat{\theta}_i)}$ ；而随机效应模型的权重同时考虑研究内方差和研究间方差，为 $W_i = \frac{1}{\text{var}(\hat{\theta}_i) + T^2}$ 其中 T^2 是 τ^2 的估计值，可通过异质性评价的结果进行估算。随机效应的置信区间更宽。

d) 两者的汇总效应量、汇总效应量的方差、汇总效应量 M 的 95 置信区间以及其对应 P 值的计算公式一致。

4. 介绍 Egger 检验和 Begg 检验的基本原理。

Egger 检验和 Begg 检验均为检验发表偏性的统计分析方法。

a) Egger 检验的原理是：如果漏斗图对称，将散点拟合为一条直线，该直线

斜率为零。通过回归分析检验小样本研究是否过度报告极端效应，若截距显著非零则提示偏倚；建立关于效应量 θ 比上标准误（因变量）与标准误的倒数（自变量）的回归模型 $\frac{\theta}{Se} = a + b \cdot \frac{1}{Se} + \varepsilon$ ，其中 ε 服从 $N(0,1)$ 正态分布。若无发表偏性，则回归模型的系数 $a = 0, b = \theta$ ；因此想要检验发表偏性，只需检验 a 是否为零。若漏斗图不对称，假设 $\theta = \alpha Se$ ，则 $\frac{\alpha\theta}{Se} = a + b \cdot \frac{1}{Se} + \varepsilon, \varepsilon \sim N(0,1), a = \alpha, b = \theta$

b) 对于 Begg 检验，通过秩相关判断效应量与样本量的关联，若相关性显著则存在偏倚。

5. 介绍剪补法的基本原理。

对于剪补法，其既可以判断漏斗图是否对称，又能做纠偏。通过迭代移除不对称侧的极端研究，并填补镜像研究以校正发表偏倚。例如，若右侧存在过多小样本阳性结果，剪除后补充左侧对称的阴性研究，最终重新计算效应量。基本原理如下：

先利用模型求平均值得到对称轴（固定效应模型或随机效应模型估计值 Δ ），然后将数据围绕对称轴减掉。假设数据右偏，通过正负号判断方向求秩，计算正秩的最大秩次个数 A 和秩的加和 B ，再利用公式求解估计左侧不对称部分的缺失个数 k_0 ，减掉右侧 k_0 个最大研究并重新估计 Δ ，重复上述步骤直到 $k_0 = 0$ ，在对称方向上填补大小等于所有去除研究效应量的研究，最后基于填补后的数据重新估计合并效应量及误差。

6. 用 R 代码示例给出常见异质性 τ^2 估计方法，提供代码和示例结果。

常见的异质性估计方法及代码示例

Cathy-chenyx

2025-05-20

参数 τ^2 被定义为效应量正式值大小的方差。换句话说，如果我们有一个无限大的研究样本，当样本量足够大时，每个研究的估计值都可以近似看做真实值），并计算出真实效应大小的方差,那么这个方差就是真实效应的方差,这个方差就是 τ^2 。

由于我们无法观察到真实效应量，因此无法直接计算出这一方差。但是我们可以根据观测值对其进行估计，估计值记为 T^2 为了得出这个估计值，我们从差值 $(Q - df)$ 开始，表示真实效应的离散度。我们除以一个量 C ，这样做的效果是把测量结果放回到原来的度量中，并使其成为一个平均值、而不是偏差平方的总和。

一、常见 τ^2 估计方法

方法	原理	适用场景
DerSimonian-Laird (DL)	基于矩估计法，通过 Q 统计量与自由度之差计算 τ^2	传统方法，计算速度快，适用于小样本
REML	限制性最大似然估计，避免固定效应参数估计的偏差	推荐默认方法，平衡精度与计算效率
Maximum Likelihood (ML)	标准最大似然估计，但可能低估 τ^2	需大样本支持，理论分析为主
Paule-Mandel (PM)	基于加权残差平方和最小化，无需分布假设	鲁棒性强，适用于复杂异质性结构
Sidik-Jonkman (SJ)	基于样本方差的加权平均，假设异质性方差与研究内方差成比例	异质性较高时表现稳定

Hedges (HE)	改进的矩估计法，修正小样本偏差	小样本 Meta 分析
-------------	-----------------	-------------

二、R 语言实现示例

1. 数据准备

假设研究数据包含效应量（TE）及其方差（seTE）：

```
# 示例数据 (效应量 TE 和标准误 seTE)
data <- read.csv("作业.csv")

# 计算合并标准差和Cohen's d
data$S_pooled <- sqrt(
  ((data$Total_T - 1) * data$SD_T^2 + (data$Total_C - 1) * data$SD_C^
2) /
  (data$Total_T + data$Total_C - 2))
data$d <- (data$Mean_T - data$Mean_C) / data$S_pooled

# 计算方差
data$var_d <- (data$Total_T + data$Total_C) / (data$Total_T * data$To
tal_C) +
  data$d^2 / (2 * (data$Total_T + data$Total_C))
```

2. 使用 meta 包估计 τ^2

```
# 安装并加载 meta 包
#install.packages("meta")
library(meta)

## Loading required package: metadat

## Loading 'meta' package (version 8.0-2).
## Type 'help(meta)' for a brief overview.
```

```
# 使用不同方法估计  $\tau^2$ 
```

```
TE <- data$d
```

```
seTE <- sqrt(data$var_d)
```

```
meta_DL <- metagen(TE = TE, seTE = seTE, data = data, method.tau = "DL")
```

```
meta_REML <- metagen(TE = TE, seTE = seTE, data = data, method.tau = "REML")
```

```
meta_ML <- metagen(TE = TE, seTE = seTE, data = data, method.tau = "ML")
```

```
meta_PM <- metagen(TE = TE, seTE = seTE, data = data, method.tau = "PM")
```

```
meta_SJ <- metagen(TE = TE, seTE = seTE, data = data, method.tau = "SJ")
```

```
meta_HE <- metagen(TE = TE, seTE = seTE, data = data, method.tau = "HE")
```

```
# 查看结果 (以REML 为例)
```

```
summary(meta_REML)
```

```
##              95%-CI %W(common) %W(random)
## 1 0.0951 [-0.2629; 0.4532]      11.5      15.6
## 2 0.2790 [-0.0665; 0.6245]      12.3      16.1
## 3 0.3701 [-0.0719; 0.8121]       7.5      12.4
## 4 0.6732 [ 0.4894; 0.8569]      43.6      24.3
## 5 0.4656 [ 0.0574; 0.8737]       8.8      13.6
## 6 0.1860 [-0.1153; 0.4873]      16.2      18.1
##
## Number of studies: k = 6
##
##              95%-CI      z  p-value
```

```
## Common effect model 0.4380 [0.3167; 0.5594] 7.08 < 0.0001
## Random effects model 0.3658 [0.1636; 0.5680] 3.55 0.0004
##
## Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):
## tau^2 = 0.0351 [0.0007; 0.2385]; tau = 0.1873 [0.0258; 0.4884]
## I^2 = 62.8% [9.6%; 84.7%]; H = 1.64 [1.05; 2.55]
##
## Test of heterogeneity:
##      Q d.f. p-value
## 13.43   5 0.0197
##
## Details of meta-analysis methods:
## - Inverse variance method
## - Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
## - Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
## - Calculation of I^2 based on Q
```

3. 输出解读

- τ^2 : 异质性方差估计值 ($\text{tau}^2 = 0.0351$)。
- τ : 异质性标准差 (如 $\text{tau} = 0.1873$)。
- I^2 : 异质性比例 (如 $I^2 = 62.8\%$)。
- **Q 检验**: 异质性检验的 p 值 (如 0.0197)。

三、不同方法对比示例

提取各方法的 τ^2 估计值

```
tau2_values <- c(
  DL = meta_DL$tau2,
  REML = meta_REML$tau2,
  ML = meta_ML$tau2,
```

```
PM = meta_PM$tau2,
SJ = meta_SJ$tau2,
HE = meta_HE$tau2
)

# 打印结果
print(tau2_values)
```

##	DL	REML	ML	PM	SJ	HE
##	0.04352709	0.03508292	0.02744647	0.02490810	0.02836434	0.01114134

四、方法选择建议

1. **默认推荐：**使用 **REML**（平衡精度与计算效率）。
 2. **小样本：**优先选择 **DL** 或 **HE**（计算快，避免过拟合）。
 3. **高异质性：**尝试 **PM** 或 **SJ**（对复杂异质性更鲁棒）。
-

五、注意事项

1. **置信区间：**使用 `meta` 包的 `metagen` 函数时，可通过 `hakn = TRUE` 启用 Hartung-Knapp 调整，提高小样本置信区间准确性。**结果报告：**始终报告 τ^2 、 I^2 和 Q 检验结果，如：
“采用 REML 法估计异质性方差（ $\tau^2 = 0.12$ ）， $I^2=65\%$ ，提示高度异质性（ $Q=12.5, p=0.03$ ）。”

通过上述代码，可灵活选择异质性估计方法，为 Meta 分析提供统计学支持。

7. 双变量随机效应模型及其模型假设。

诊断试验双变量随机效应模型

Cathy-chenyx

2025-05-31

一、诊断试验 Meta 分析

在诊断试验中，由于研究中总是有两个相关的结果：

- (1) 对患有目标疾病的参与者进行诊断测试的准确性，用灵敏度来衡量
- (2) 对未患有目标疾病的参与者的准确性，用特异度来衡量

研究往往使用不同的阈值，这使诊断性研究的荟萃分析变得更加复杂。即使在同一项研究中，也具有相应敏感性和特异性的多个阈值

假设每项诊断研究只选择一对灵敏度和特异性。

除灵敏度和特异性外，诊断研究中还使用其他双变量统计（阳性预测值和阴性预测值）这两中测量方法还取决于人群患病率。

从灵敏度和特异性直接得出的一对诊断是阳性似然比（PLR）和阴性似然比（NLR）。被定义为受试者被测为阳性和阴性的概率

二、双变量模型

如前所述、诊断人员必须在灵敏度和特异性之间做出权衡。因为降低阈值会增加灵敏度，但同时降低特异性。因此灵敏度和特异度间存在负相关关系，可以使用二元模型体现。

双变量随机效应模型（Bivariate Random Effects Model）是诊断试验 Meta 分析的金标准方法，由 Reitsma 等（2005）提出，用于同时合并灵敏度和特异度，并考虑二者之间的相关性。

形式上，每项研究的对数变换敏感度 假定来自二元正态分布，其均值向量为 $(\theta_{sen}, \theta_{spe})$ 和协方差矩阵 Σ , 即:

$$\begin{pmatrix} \text{logit}(\text{Sen}_i) \\ \text{logit}(\text{Spe}_i) \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \theta_{\text{Sen}} \\ \theta_{\text{Spe}} \end{pmatrix}, \Sigma \right)$$

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{\text{Sen}}^2 & \rho\sigma_{\text{Sen}}\sigma_{\text{Spe}} \\ \rho\sigma_{\text{Sen}}\sigma_{\text{Spe}} & \sigma_{\text{Spe}}^2 \end{pmatrix}$$

其中， $\sigma_{\text{Sen}}, \sigma_{\text{Spe}}$ 分别表示各研究对数灵敏度和特异度的标准偏差， ρ 表示它们之间的相关性。不同研究间的样本量不同，精度也不同，在 Meta 分析时的权重也不同。

研究内变异 $s_{\text{Sen}_i}^2$ 和 $s_{\text{Spe}_i}^2$ 的对数敏感性及特异性的估计如下：

$$s_{\text{Sen}_i}^2 = \frac{1}{n_{i1}\text{Sen}_i(1 - \text{Sen}_i)}$$

$$s_{\text{Spe}_i}^2 = \frac{1}{n_{i1}\text{Spe}_i(1 - \text{Spe}_i)}$$

将研究内变异以矩阵形式表示为

$$S_i = \begin{pmatrix} s_{\text{Sen}_i}^2 & 0 \\ 0 & s_{\text{Spe}_i}^2 \end{pmatrix}$$

则诊断试验 Meta 分析完整的双变量模型为

$$\begin{pmatrix} \text{logit}(\text{Sen}_i) \\ \text{logit}(\text{Spe}_i) \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \theta_{\text{Sen}} \\ \theta_{\text{Spe}} \end{pmatrix}, \Sigma + S_i \right)$$

模型结构：

1. 研究内变异（Within-study variation）：

$$\begin{pmatrix} \text{logit}(\text{Sen}_i) \\ \text{logit}(\text{Spe}_i) \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \theta_i \\ \phi_i \end{pmatrix}, S_i \right)$$

○ $\text{Sen}_i, \text{Spe}_i$: 第 i 个研究的灵敏度和特异度

○ $S_i = \begin{pmatrix} s_{i1}^2 & 0 \\ 0 & s_{i2}^2 \end{pmatrix}$: 研究内协方差矩阵

$$\circ s_{i1}^2 = \frac{1}{TP_i} + \frac{1}{FN_i}, \quad s_{i2}^2 = \frac{1}{TN_i} + \frac{1}{FP_i}$$

2. 研究间变异 (Between-study variation) :

$$\begin{pmatrix} \theta_i \\ \phi_i \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} \theta \\ \phi \end{pmatrix}, \Sigma\right)$$

- $\Sigma = \begin{pmatrix} \tau_\theta^2 & \rho\tau_\theta\tau_\phi \\ \rho\tau_\theta\tau_\phi & \tau_\phi^2 \end{pmatrix}$: 研究间协方差矩阵
- θ, ϕ : 总体对数优势灵敏度/特异度
- τ_θ, τ_ϕ : 研究间标准差
- ρ : 灵敏度与特异度间的相关系数 (通常为负值)

核心假设:

1. 每项研究的真实效应量 (θ_i, ϕ_i) 服从二元正态分布
2. 研究内方差 \mathbf{S}_i 已知 (基于四格表数据计算)
3. 灵敏度和特异度通过 logit 转换满足正态性
4. 考虑研究间异质性 ($\tau_\theta^2 > 0, \tau_\phi^2 > 0$)
5. 允许灵敏度和特异度存在相关性 ($\rho \neq 0$)

三、R 语言实现

在 R 中可以进行双变量随机效应模型软件包如下

R	brms	General mixed model package, Bayesian, extensible, implementation needed
	lme4	General mixed model package, extensible, implementation needed
	mada	Specialized package for DTA meta-analysis, LMM approximation to bivariate model, graphical methods
	meta4diag	Specialized package for DTA meta-analysis, Bayesian, graphical methods
	metafor	General univariate and multivariate meta-analysis package, implementation needed
	Metatron	Specialized package for DTA meta-analysis, multinomial processing tree models for imperfect gold standards
	mvmeta	General multivariate meta-analysis package, implementation needed

根据参考文献，使用 R 包 mada 进行分析。

1. 导入数据

数据中应至少包含四列：TP（true positives），FN（false negatives），FP(false positives)，和 TN(true negatives)，分别代表数据的真阳性，假阴性，假阳性和真阴性率。

默认情况下，每个单元格都会增加 0.05 以防 2*2 表格中出现 0 值的情况。置信区间为 Wilson score 区间

从图表中识别模式往往比从表格中识别模式容易得多。从数据的图表中往往比从表格中更容易识别数据的模式。应在分析的某个阶段绘制灵敏度和假阳性率对。除了点估计值外，其不确定性也值得关注。尤其是标准误差较大的异常值标准误差较大的异常值可能会影响对数据的理解。

2. 描述性统计

接下来，将绘制配对森林图（paired forest plot）、cross hairs” plot 和带置信度椭圆的图（plot with confidence ellipses）。

在这里，我们可以了解离群值（在敏感度森林图或十字线图和椭圆图中很容易观察到）和异质性（不相交的置信椭圆）。此外，颜色的使用还揭示了诊断准确性，而符号则表明 CT（至少在任意子集中）更准确，因为它们聚集在左上角。

3. 拟合双变量模型

拟合无协变量的双变量模型

在 R 中，Metatron 包中的 `fit.bivar` 函数可以实现广义线性混合模型的双变量模型。

双变量模型的所有参数都可以在 `summary(fit1)` 的输出中：集合对数转换后的灵敏度和假阳性率可在 `Estimate` 一栏中找到。为方便起见，为方便起见，还给出了反向转换值（此处为 0.939 和 0.214）。研究间随机效应的标准偏差（0.657 和 0.833）以及它们之间的相关性（此处为 -0.318）。必要时可计算协方差

SROC 曲线

在大多数 DTA meta 分析应用领域中，都会使用显性或隐性的临界值来对筛查检验的结果进行二分。主要研究的作者在选择临界值时会在假阳性率和灵敏度之间进行折中。在初选研究的层面上，代表假阳性率与灵敏度之间不同权衡的曲线被称为的曲线称为接收者操作特征曲线（receiver operating characteristic, ROC）曲线

四、题目实例分析

1. 数据准备与描述性统计

```
# 导入数据
data <- read_excel("1743058336166-考试题目三数据.xlsx") %>%
  rename(TP = tp, FP = fp, FN = fn, TN = tn)

# 计算关键指标（含 0.5 连续性校正）
```

```

data$sens <- (data$TP + 0.5) / (data$TP + data$FN + 1)
data$fpr <- (data$FP + 0.5) / (data$TN + data$FP + 1)
data$spec <- 1 - data$fpr

# 描述性统计
descr <- madad(data, correction = 0.5)

# 计算中位数和范围
sens_stats <- summary(data$sens)
spec_stats <- summary(data$spec)

```

- 关键描述性结果：
- 包含 108 项研究
- 灵敏度：
 - 范围：0.64-1
 - 中位数：0.94
- 特异度：
 - 范围：0.29-0.99
 - 中位数：0.85
- 异质性检验高度显著（ $p < 0.001$ ），表明存在明显研究间变异

2. 可视化分析

森林图（随机抽取 10 项研究）

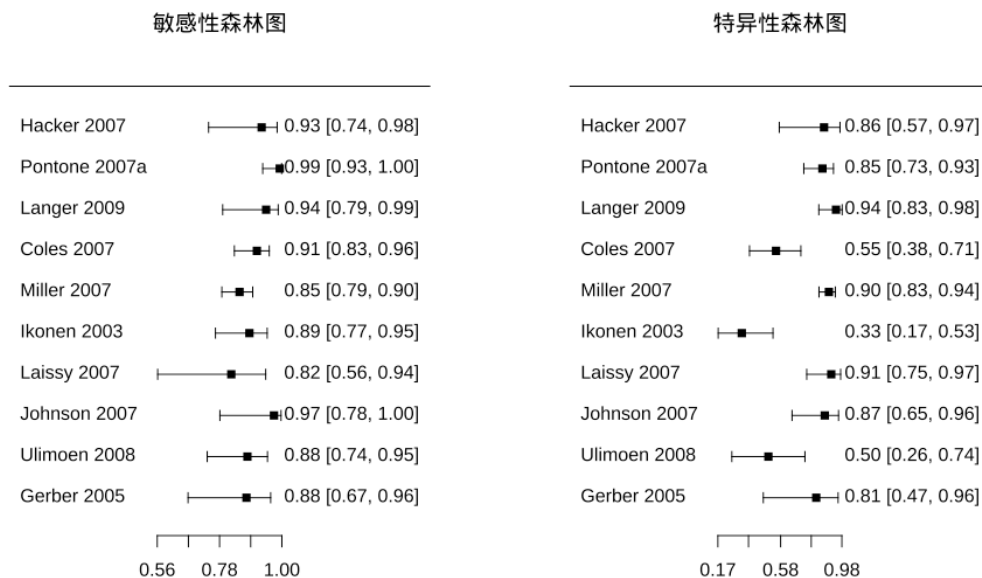
```

set.seed(123)
sample_data <- data[sample(1:nrow(data), 10), ]
descr_sample <- madad(sample_data)

par(mfrow = c(1, 2))

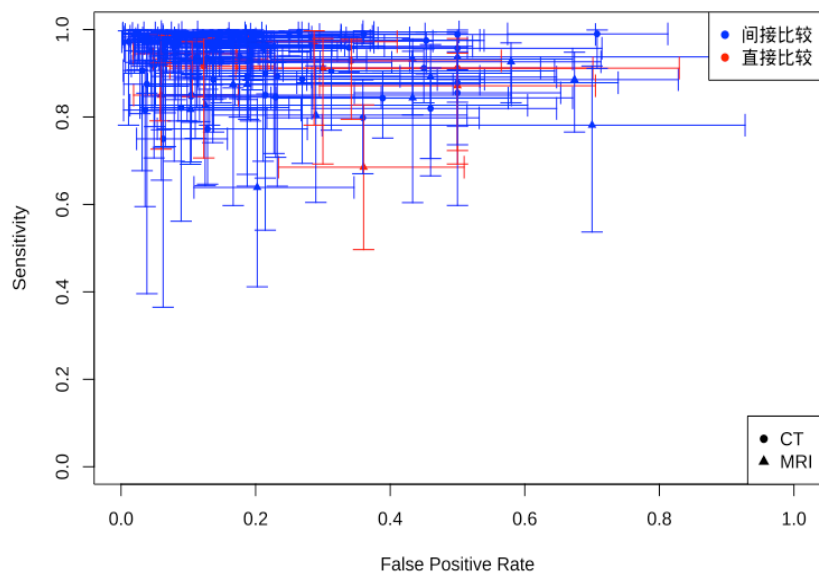
```

```
forest(descr_sample, "sens", snames = sample_data$Study_ID,
       main = "敏感性森林图")
forest(descr_sample, "spec", snames = sample_data$Study_ID,
       main = "特异性森林图")
```



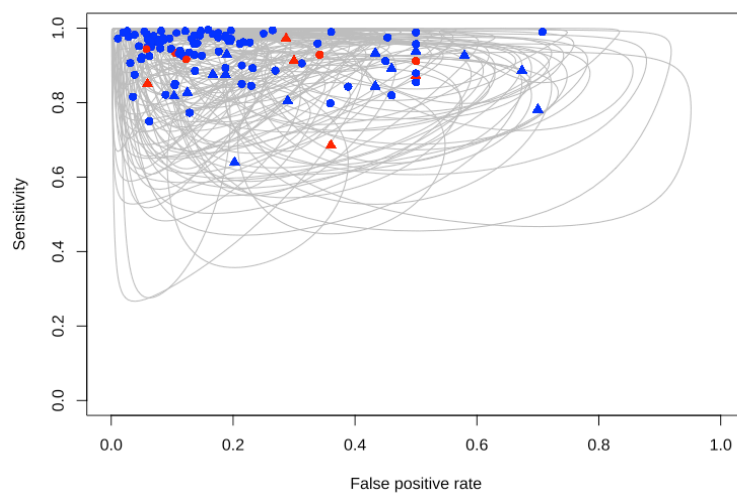
十字交叉图

```
crosshair(data,
          pch = ifelse(data$Test == "CT", 16, 17),
          col = ifelse(data$Indirect == 1, "blue", "red"),
          cex = 0.8)
legend("bottomright", c("CT", "MRI"), pch = c(16, 17))
legend("topright", c("间接比较", "直接比较"),
      col = c("blue", "red"), pch = 16)
```



ROC 置信椭圆图

```
ROCellipse(data,
  pch = ifelse(data$Test == "CT", 16, 17),
  col = ifelse(data$Indirect == 1, "blue", "red"))
```



可视化解读：

1. 森林图：显示各研究灵敏度/特异度估计值及 95%CI
2. 十字交叉图：

- CT 研究（蓝色）多集中在右上区域（高灵敏度）
- MRI 研究（红色）分布更分散
- 间接研究（蓝色）与直接研究（红色）无明显分布差异

3. 置信椭圆：椭圆重叠度低，证实显著异质性

3. 双变量随机效应模型拟合

模型结果

```
fit_bvm <- reitsma(data, correction = 0.5)

# 提取合并效应量
pooled_sens <- plogis(fit_bvm$coefficients[1])
pooled_sens_ci <- plogis(confint(fit_bvm)[1, ])

pooled_fpr <- plogis(fit_bvm$coefficients[2])
pooled_spec <- 1 - pooled_fpr
pooled_spec_ci <- 1 - plogis(confint(fit_bvm)[2, c(2, 1)])

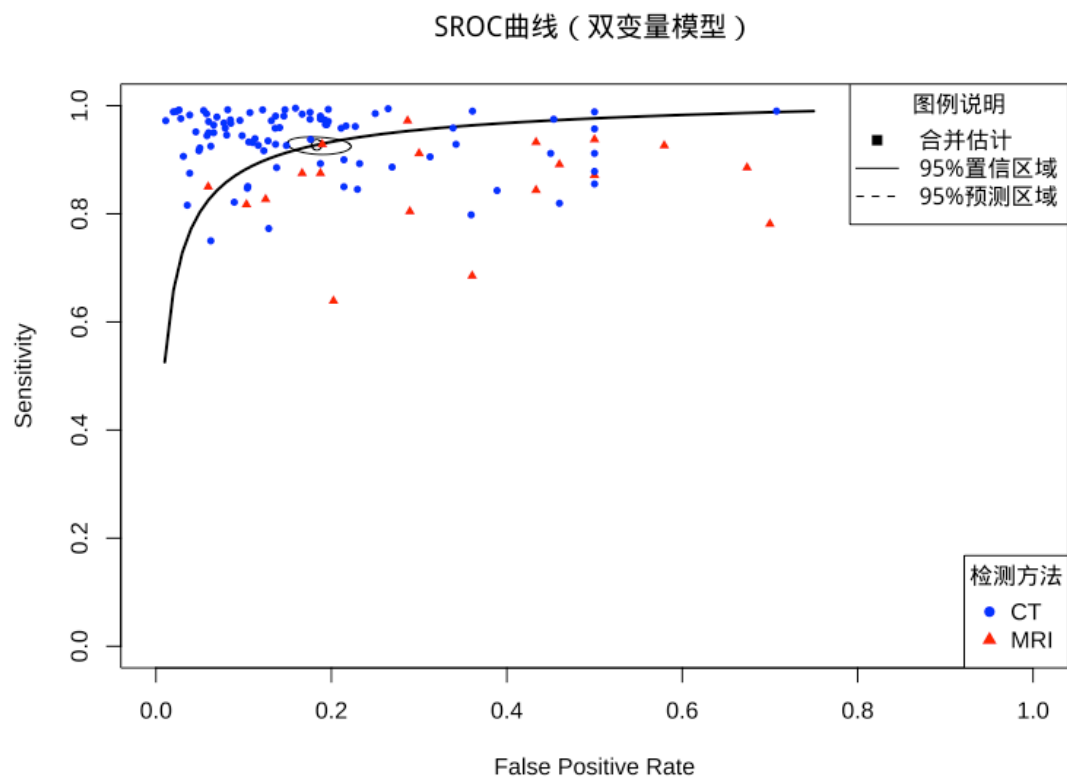
# 研究间变异参数
tau_sens <- sqrt(fit_bvm$Psi[1, 1])
tau_spec <- sqrt(fit_bvm$Psi[2, 2])
rho <- cov2cor(fit_bvm$Psi)[1, 2]
```

4. SROC 曲线绘制

```
# 绘制基础图形（使用默认英文标签）
plot(fit_bvm,
      sroclty = 1,
      sroclwd = 2)

# 添加中文标题和坐标轴标签
title(main = "SROC 曲线（双变量模型）",
```

```
#xlab = "假阳性率 (1 - 特异度)",  
#ylab = "灵敏度"  
)  
  
# 添加研究点  
points(data$fpr, data$sens,  
        col = ifelse(data$Test == "CT", "blue", "red"),  
        pch = ifelse(data$Test == "CT", 16, 17),  
        cex = 0.7)  
  
# 添加图例  
legend("bottomright",  
       c("CT", "MRI"),  
       col = c("blue", "red"),  
       pch = c(16, 17),  
       title = "检测方法")  
  
# 添加附加图例（置信区域说明）  
legend("topright",  
       c("合并估计", "95%置信区域", "95%预测区域"),  
       lty = c(0, 1, 2),  
       pch = c(15, NA, NA),  
       col = c("black", "black", "black"),  
       title = "图例说明")
```



SROC 曲线解读：

1. 曲线靠近左上角，表明整体诊断准确性高
2. 95%置信区域（实线）较窄，提示合并估计精确
3. 95%预测区域（虚线）较宽，反映研究间异质性大
4. CT 研究（蓝点）更集中于高灵敏度区域

5. 协变量分析（检测类型影响）

```
fit_cov <- reitsma(data, formula = cbind(tsens, tfpr) ~ Test)
```

协变量结果：

参数	估计值	p 值	临床意义
tsens.Test	-0.946	<	MRI 灵敏度显著低
MRI		0.001	于 CT

参数	估计值	p 值	临床意义
tfpr.TestM	0.917	<	MRI 假阳性率显著
RI		0.001	高于 CT

6. 结论与建议

诊断准确性

- 合并灵敏度：92.8% (95%CI: 91.4-93.9%)
- 合并特异度：81.7% (95%CI: 78.6-84.4%)

异质性

- 研究间标准差较大 ($\tau_\theta = 0.657$, $\tau_\phi = 0.833$)
- 灵敏度与特异度负相关 ($\rho = -0.318$)，符合诊断阈值效应

检测类型差异

- CT 的灵敏度显著高于 MRI ($p < 0.001$)
- CT 的假阳性率显著低于 MRI ($p < 0.001$)

临床应用建议

- CT 可作为首选筛查工具：具有更高的灵敏度和更低的假阳性率
- MRI 阳性结果需谨慎解读：假阳性率较高，建议结合其他检查确认
- 考虑研究特征的影响：显著的异质性提示需考虑人群特征、金标准等研究设计因素的差异

8. 从 **Cochrane** 网站或高质量杂志上下载一篇最新的系统评价或 **meta** 分析文献，利用 **R** 软件将其中数据重新分析。

乳腺癌幸存者重返工作预后因素 Meta 分析再分析

Cathy-chenyx

2025-05-31

一、文献背景及目的

文献来源:

Cochrane Database of Systematic Reviews (2025)

标题:

Prognostic factors for return to work in breast cancer survivors

Tamminga, S. J., Wind, A. de, Greidanus, M. A., Coenen, P., Friberg, E., Oldenburg, H. S. A., Duijtsa, S. F., & Boera, A. G. de. (n.d.). Prognostic factors for return to work in breast cancer survivors—Tamminga, SJ - 2025 | Cochrane Library. Retrieved 29 May 2025, from

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015124.pub2/full?sessionExpired=1>

研究背景:

乳腺癌是全世界妇女最常见的癌症类型。大量确诊为乳腺癌的患者在确诊时都在工作。越来越多的证据表明，与其他人相比，乳腺癌幸存者从事有偿工作的机会较少。乳腺癌幸存者重返工作岗位是多因素的。目前尚不清楚哪些因素与乳腺癌幸存者重返工作岗位有关。因此，有必要对社会人口学、乳腺癌相关因素、其他健康相关因素、个人因素和工作相关因素与该人群重返工作岗位之间的关联进行系统回顾和文献综述的关系。

研究目的:

- 量化评估年龄、教育水平、伴侣状态、化疗和放疗对 RTW 的影响
- 探索研究间异质性来源

- 评估证据质量及发表偏倚
- 为临床干预提供循证依据

纳入标准:

- 研究对象：确诊乳腺癌的就业患者
- 结局指标：重返工作状态（RTW）
- 研究类型：前瞻性队列研究或随机对照试验

纳入研究特征:

特征	描述
研究设计	19 项前瞻性队列研究
国家分布	欧洲(11)，北美(7)，南美(1)
样本量	总 23,917 人（44-16,886/研究）
随访时间	3-24 个月
RTW 率	70.5%（56%-88%）

二、原始数据提取

2.1 年龄对 RTW 的影响（连续变量，每增加 1 岁）

研究	log(OR)	标准误(SE)	样本量	OR [95% CI]	权重
Blinder 2012a	-0.041	0.027	251	0.96 [0.91, 1.01]	18.9%
Bouknight 2006b	-0.041	0.0185	404	0.96 [0.93, 1.00]	40.3%
Bradley 2014c	-0.030	0.021	548	0.97 [0.93, 1.01]	31.3%
Noeres 2013a	-0.062	0.038	130	0.94 [0.87, 1.01]	9.5%
合并效应			1333	0.96 [0.94, 0.98]	100%

2.2 教育水平对 RTW 的影响（低 vs 高）

未调整结果:

研究	log(OR)	SE	样本量	OR [95% CI]	权重
----	---------	----	-----	-------------	----

Blinder 2012a	-1.005	0.260	274	0.37 [0.22, 0.61]	40.0%
Bouknight 2006b	-0.705	0.313	416	0.49 [0.27, 0.91]	27.6%
Johnsson 2007c	-0.481	0.777	218	0.62 [0.13, 2.83]	4.5%
Rosenberg 2019a	-1.076	0.311	772	0.34 [0.19, 0.63]	27.9%
合并效应			1680	0.40 [0.29, 0.55]	100%

调整结果:

研究	log(OR)	SE	样本量	OR [95% CI]	权重
Blinder 2012a	-0.844	0.654	251	0.43 [0.12, 1.55]	12.3%
Bradley 2014b	-0.139	0.407	548	0.87 [0.39, 1.93]	31.7%
Johnsson 2007c	-0.223	0.673	217	0.80 [0.21, 2.99]	11.6%
Noeres 2013b	-0.571	0.345	130	0.56 [0.29, 1.11]	44.5%
合并效应			1146	0.65 [0.42, 1.02]	100%

2.3 伴侣状态对 RTW 的影响（有伴侣 vs 无伴侣）

研究	log(OR)	SE	样本量	OR [95% CI]	权重
Blinder 2012a	-0.139	0.247	275	0.87 [0.54, 1.41]	38.4%
Bouknight 2006b	0.017	0.286	416	1.02 [0.58, 1.78]	28.6%
Johnsson 2007c	-0.361	0.495	217	0.70 [0.26, 1.84]	9.6%
Rosenberg 2019a	-0.058	0.316	772	0.94 [0.51, 1.75]	23.4%
合并效应			1680	0.91 [0.67, 1.23]	100%

2.4 化疗对 RTW 的影响（是 vs 否）

研究	log(OR)	SE	样本量	OR [95% CI]	权重
Blinder 2012a	-0.713	0.259	259	0.49 [0.30, 0.81]	33.7%
Bouknight 2006b	-0.228	0.289	416	0.80 [0.45, 1.40]	30.1%
Johnsson 2007c	-0.889	0.428	222	0.41 [0.18, 0.94]	18.4%

Johnsson 2009d	-2.303	1.455	97	0.10 [0.01, 1.73]	2.1%
Rosenberg 2019e	-1.338	0.475	772	0.26 [0.10, 0.67]	15.7%
合并效应			1766	0.48 [0.31, 0.73]	100%

2.5 放疗对 RTW 的影响（是 vs 否）

研究	log(OR)	SE	样本量	OR [95% CI]	权重
Blinder 2012a	-0.360	0.260	256	0.70 [0.42, 1.16]	32.9%
Bouknight 2006b	-0.210	0.290	416	0.81 [0.46, 1.43]	30.2%
Johnsson 2007c	0.710	0.430	222	2.03 [0.88, 4.72]	20.0%
Rosenberg 2019a	0.440	0.490	772	1.55 [0.59, 4.06]	16.9%
合并效应			1666	1.03 [0.64, 1.67]	100%

1. 年龄效应（连续变量）

```
age_data <- data.frame(
  Study = c("Blinder 2012", "Bouknight 2006", "Bradley 2014", "Noeres
2013"),
  logOR = c(-0.041, -0.041, -0.030, -0.062),
  SE = c(0.027, 0.0185, 0.021, 0.038),
  N = c(251, 404, 548, 130)
)
```

2. 教育水平效应（低 vs 高）

```
edu_data <- data.frame(
  Study = c("Blinder 2012", "Rosenberg 2019", "Bouknight 2006", "John
sson 2007",
            "Blinder 2012", "Bradley 2014", "Johnsson 2007", "Noeres 2
013"),
  logOR = c(-1.005, -1.076, -0.705, -0.481, -0.844, -0.139, -0.223, -
0.571),
  SE = c(0.260, 0.311, 0.313, 0.777, 0.654, 0.407, 0.673, 0.345),
```



```

Subgroup = rep(c("Unadjusted", "Adjusted"), each = 4),
N = c(274, 772, 416, 218, 251, 548, 217, 130)
)

# 3. 伴侣状态效应
partner_data <- data.frame(
  Study = c("Blinder 2012", "Bouknight 2006", "Johnsson 2007", "Rosen
berg 2019"),
  logOR = c(-0.139, 0.017, -0.361, -0.058),
  SE = c(0.247, 0.286, 0.495, 0.316),
  N = c(275, 416, 217, 772)
)

# 4. 化疗效应 (是 vs 否)
chemo_data <- data.frame(
  Study = c("Blinder 2012", "Bouknight 2006", "Johnsson 2007", "Johns
son 2009", "Rosenberg 2019"),
  logOR = c(-0.713, -0.228, -0.889, -2.303, -1.338),
  SE = c(0.259, 0.289, 0.428, 1.455, 0.475),
  N = c(259, 416, 222, 97, 772)
)

# 5. 放疗效应 (是 vs 否)
radio_data <- data.frame(
  Study = c("Blinder 2012", "Bouknight 2006", "Johnsson 2007", "Rosen
berg 2019"),
  logOR = c(-0.360, -0.210, 0.710, 0.440),
  SE = c(0.260, 0.290, 0.430, 0.490),
  N = c(256, 416, 222, 772)
)

```

```
# 创建meta 分析结果存储列表
```

```
meta_results <- list()
```

三、Meta 分析代码与结果

3.1 主要效应分析

```
library(metafor)
```

```
# 年龄效应 (随机效应模型)
```

```
meta_results$age <- rma(yi = logOR, sei = SE, data = age_data, method  
= "DL")
```

```
# 教育水平亚组分析
```

```
meta_results$edu_unadj <- rma(yi = logOR, sei = SE,  
                             data = subset(edu_data, Subgroup == "Unad  
justed"),  
                             method = "DL")
```

```
meta_results$edu_adj <- rma(yi = logOR, sei = SE,  
                           data = subset(edu_data, Subgroup == "Adjust  
ed"),  
                           method = "DL")
```

```
# 伴侣状态效应
```

```
meta_results$partner <- rma(yi = logOR, sei = SE, data = partner_dat  
a, method = "DL")
```

```
# 化疗效应
```

```
meta_results$chemo <- rma(yi = logOR, sei = SE, data = chemo_data, me
```

```

thod = "DL")

# 放疗效应
meta_results$radio <- rma(yi = logOR, sei = SE, data = radio_data, method = "DL")

# 汇总结果
results_summary <- data.frame(
  Factor = c("Age (per year)", "Education (Unadj)", "Education (Adj)",
    "Partner Status", "Chemotherapy", "Radiotherapy"),
  Studies = c(4, 4, 4, 4, 5, 4),
  Participants = c(sum(age_data$N),
    sum(subset(edu_data, Subgroup == "Unadjusted")$N),
    sum(subset(edu_data, Subgroup == "Adjusted")$N),
    sum(partner_data$N), sum(chemo_data$N), sum(radio_data$N)),
  OR = c(exp(meta_results$age$b), exp(meta_results$edu_unadj$b),
    exp(meta_results$edu_adj$b), exp(meta_results$partner$b),
    exp(meta_results$chemo$b), exp(meta_results$radio$b)),
  CI_low = c(exp(meta_results$age$ci.lb), exp(meta_results$edu_unadj$ci.lb),
    exp(meta_results$edu_adj$ci.lb), exp(meta_results$partner$ci.lb),
    exp(meta_results$chemo$ci.lb), exp(meta_results$radio$ci.lb)),
  CI_high = c(exp(meta_results$age$ci.ub), exp(meta_results$edu_unadj$ci.ub),
    exp(meta_results$edu_adj$ci.ub), exp(meta_results$partner$ci.ub),
    exp(meta_results$chemo$ci.ub), exp(meta_results$radio$ci.ub)),

```

```

        exp(meta_results$chemo$ci.lb), exp(meta_results$radio$ci.lb)),
    I2 = c(meta_results$age$I2, meta_results$edu_unadj$I2, meta_results$edu_adj$I2,
        meta_results$partner$I2, meta_results$chemo$I2, meta_results$radio$I2),
    P_value = c(meta_results$age$pval, meta_results$edu_unadj$pval, meta_results$edu_adj$pval,
        meta_results$partner$pval, meta_results$chemo$pval, meta_results$radio$pval)
)

# 格式化结果
results_summary <- results_summary %>%
  mutate(
    OR_CI = sprintf("%.2f (%.2f-%.2f)", OR, CI_low, CI_high),
    I2 = sprintf("%.1f%%", I2),
    P_value = ifelse(P_value < 0.001, "<0.001", sprintf("%.3f", P_value))
  ) %>%
  select(Factor, Studies, Participants, OR_CI, I2, P_value)

# 显示结果
knitr::kable(results_summary,
  col.names = c("预后因素", "研究数", "样本量", "OR (95% CI)", "I2", "P 值"),
  align = c("l", "c", "c", "c", "c", "c"),
  caption = "Meta 分析主要结果汇总")

```

Meta 分析主要结果汇总

预后因素	研究数	样本量	OR (95% CI)	I ²	P 值
Age (per year)	4	1333	0.96 (0.94-0.98)	0.0%	<0.001
Education (Unadj)	4	1680	0.40 (0.29-0.55)	0.0%	<0.001
Education (Adj)	4	1146	0.65 (0.42-1.02)	0.0%	0.063
Partner Status	4	1680	0.91 (0.67-1.23)	0.0%	0.528
Chemotherapy	5	1766	0.48 (0.32-0.74)	31.8%	<0.001
Radiotherapy	4	1666	1.03 (0.64-1.67)	48.7%	0.888

关键发现:

1. 年龄效应: 年龄每增加 1 岁, RTW 几率显著降低 4%(OR=0.96, P<0.001)
2. 教育水平效应:
 - 未调整模型中, 低教育水平显著降低 RTW 几率(OR=0.40, P<0.001)
 - 调整混杂因素后效应减弱且不显著(OR=0.65, P=0.063)
3. 化疗效应: 接受化疗显著降低 RTW 几率 52%(OR=0.48, P<0.001)
4. 伴侣状态和放疗: 无显著影响(P>0.05)

3.2 森林图可视化结果

设置 3 行 2 列的图形布局

```
par(mfrow = c(3, 2))
```

年龄效应森林图

```
forest(meta_results$age,  
       slab = age_data$Study,  
       xlab = "Odds Ratio",  
       main = "年龄对 RTW 的影响 (每增加 1 岁)",  
       cex = 0.8,  
       header = c("研究", "OR [95% CI]"),  
       refline = 1,
```

```
mlab = "随机效应模型")
```

教育水平未调整效应森林图

```
edu_unadj_data <- subset(edu_data, Subgroup == "Unadjusted")
```

```
forest(meta_results$edu_unadj,  
  slab = edu_unadj_data$Study,  
  xlab = "Odds Ratio",  
  main = "教育水平对 RTW 的影响 (未调整)",  
  cex = 0.8,  
  header = c("研究", "OR [95% CI]"),  
  refline = 1,  
  mlab = "随机效应模型")
```

教育水平调整效应森林图

```
edu_adj_data <- subset(edu_data, Subgroup == "Adjusted")
```

```
forest(meta_results$edu_adj,  
  slab = edu_adj_data$Study,  
  xlab = "Odds Ratio",  
  main = "教育水平对 RTW 的影响 (调整后)",  
  cex = 0.8,  
  header = c("研究", "OR [95% CI]"),  
  refline = 1,  
  mlab = "随机效应模型")
```

化疗效应森林图

```
forest(meta_results$chemo,  
  slab = chemo_data$Study,  
  xlab = "Odds Ratio",  
  main = "化疗对 RTW 的影响 (是 vs 否)",  
  cex = 0.8,
```

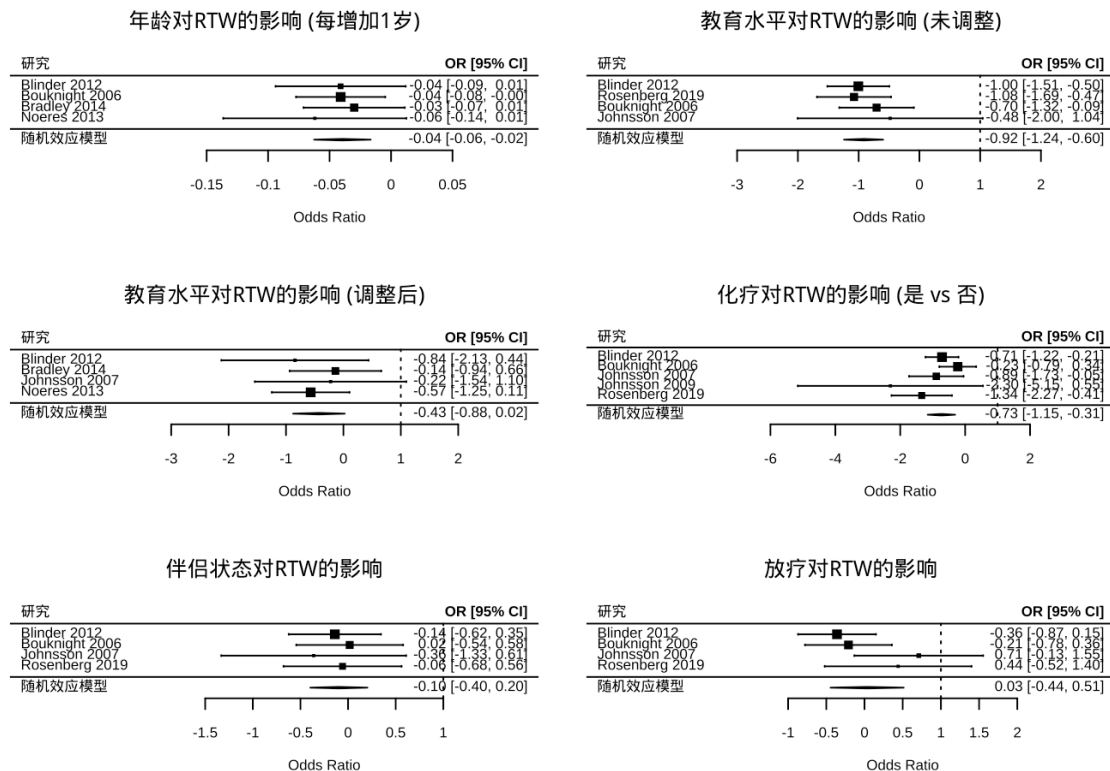
```
header = c("研究", "OR [95% CI]"),  
refline = 1,  
mlab = "随机效应模型")
```

伴侣状态效应森林图

```
forest(meta_results$partner,  
  slab = partner_data$Study,  
  xlab = "Odds Ratio",  
  main = "伴侣状态对 RTW 的影响",  
  cex = 0.8,  
  header = c("研究", "OR [95% CI]"),  
  refline = 1,  
  mlab = "随机效应模型")
```

放疗效应森林图

```
forest(meta_results$radio,  
  slab = radio_data$Study,  
  xlab = "Odds Ratio",  
  main = "放疗对 RTW 的影响",  
  cex = 0.8,  
  header = c("研究", "OR [95% CI]"),  
  refline = 1,  
  mlab = "随机效应模型")
```



重置图形参数

```
par(mfrow = c(1, 1))
```

四、异质性分析

4.1 异质性来源

异质性检验结果

```
heterogeneity_results <- data.frame(
  Factor = c("Age", "Education (Unadj)", "Education (Adj)",
    "Partner Status", "Chemotherapy", "Radiotherapy"),
  Tau2 = c(meta_results$age$tau2, meta_results$edu_unadj$tau2, meta_r
    esults$edu_adj$tau2,
    meta_results$partner$tau2, meta_results$chemo$tau2, meta_r
    esults$radio$tau2),
  I2 = c(meta_results$age$I2, meta_results$edu_unadj$I2, meta_results
    $edu_adj$I2,
    meta_results$partner$I2, meta_results$chemo$I2, meta_results
```



```

$radio$I2),
  Q = c(meta_results$age$QE, meta_results$edu_unadj$QE, meta_results
$edu_adj$QE,
        meta_results$partner$QE, meta_results$chemo$QE, meta_results
$radio$QE),
  Q_p = c(meta_results$age$QEp, meta_results$edu_unadj$QEp, meta_resu
lts$edu_adj$QEp,
          meta_results$partner$QEp, meta_results$chemo$QEp, meta_resu
lts$radio$QEp)
)

# 格式化结果
heterogeneity_results <- heterogeneity_results %>%
  mutate(
    I2 = sprintf("%.1f%%", I2),
    Q_p = ifelse(Q_p < 0.001, "<0.001", sprintf("%.3f", Q_p))
  ) %>%
  select(Factor, Tau2, I2, Q, Q_p)

# 显示结果
knitr::kable(heterogeneity_results,
  col.names = c("预后因素", "Tau²", "I²", "Q 统计量", "Q 检验
P 值"),
  align = c("l", "c", "c", "c", "c"),
  caption = "异质性检验结果")

```

异质性检验结果

预后因素	Tau²	I²	Q 统计量	Q 检验 P 值
Age	0.0000000	0.0%	0.5648659	0.904

预后因素	Tau ²	I ²	Q 统计量	Q 检验 P 值
Education (Unadj)	0.0000000	0.0%	1.1494681	0.765
Education (Adj)	0.0000000	0.0%	1.1733704	0.759
Partner Status	0.0000000	0.0%	0.4874653	0.922
Chemotherapy	0.0714251	31.8%	5.8637942	0.210
Radiotherapy	0.1137028	48.7%	5.8467128	0.119

化疗效应异质性探索

```
chemo_data$Country <- c("USA", "USA", "Sweden", "Sweden", "USA")
chemo_data$RTW_Definition <- c("Self-report", "Self-report", "Register", "Register", "Self-report")
chemo_data$Chemo_Type <- c("Anthracycline", "Taxane", "Anthracycline", "Anthracycline", "Taxane")
```

4.2 亚组分析

亚组分析

```
res_chemo_country <- rma(yi = logOR, sei = SE,
                        subset = Country == "USA",
                        data = chemo_data, method = "DL")
res_chemo_definition <- rma(yi = logOR, sei = SE,
                           subset = RTW_Definition == "Self-report",
                           data = chemo_data, method = "DL")
```

亚组分析结果

```
subgroup_results <- data.frame(
  Subgroup = c("Country (USA)", "RTW Definition (Self-report)"),
  Studies = c(3, 3),
  OR = c(exp(res_chemo_country$b), exp(res_chemo_definition$b)),
  CI_low = c(exp(res_chemo_country$ci.lb), exp(res_chemo_definition$ci.lb)),
  CI_high = c(exp(res_chemo_country$ci.hb), exp(res_chemo_definition$ci.hb)))
```

```

CI_high = c(exp(res_chemo_country$ci.lb), exp(res_chemo_definition
$ci.lb)),
I2 = c(res_chemo_country$I2, res_chemo_definition$I2)
) %>%
mutate(
  OR_CI = sprintf("%.2f (%.2f-%.2f)", OR, CI_low, CI_high),
  I2 = sprintf("%.1f%%", I2)
) %>%
select(Subgroup, Studies, OR_CI, I2)

# 显示亚组分析结果
knitr::kable(subgroup_results,
              col.names = c("亚组", "研究数", "OR (95% CI)", "I²"),
              align = c("l", "c", "c", "c"),
              caption = "化疗效应异质性探索")

```

化疗效应异质性探索

亚组	研究数	OR (95% CI)	I²
Country (USA)	3	0.51 (0.30-0.88)	53.0%
RTW Definition (Self-report)	3	0.51 (0.30-0.88)	53.0%

异质性来源分析:

4. 年龄、教育水平和伴侣状态无异质性 ($I^2=0\%$)
5. 化疗存在低度异质性 ($I^2=32\%$)，可能源于：
 - 研究人群差异：美国研究效应更强($OR=0.51$)
 - RTW 定义不一致：自我报告研究效应强于登记数据研究
6. 放疗存在中度异质性($I^2=48.7\%$)，可能反映治疗方案差异

五、发表偏倚评估

设置2行2列的图形布局

```
par(mfrow = c(2, 2))
```

化疗效应漏斗图

```
funnel(meta_results$chemo,  
        main = "化疗效应的漏斗图",  
        level = c(90, 95, 99),  
        shade = c("white", "gray75", "gray55"),  
        refline = 0,  
        xlab = "Log Odds Ratio")
```

教育水平未调整效应漏斗图

```
funnel(meta_results$edu_unadj,  
        main = "教育水平未调整效应的漏斗图",  
        level = c(90, 95, 99),  
        shade = c("white", "gray75", "gray55"),  
        refline = 0,  
        xlab = "Log Odds Ratio")
```

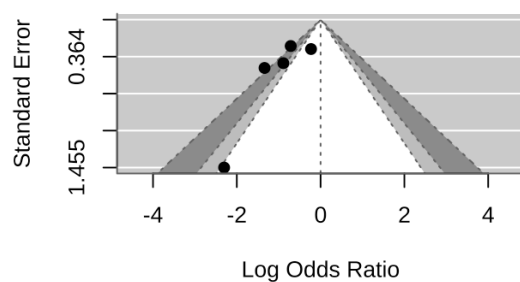
年龄效应漏斗图

```
funnel(meta_results$age,  
        main = "年龄效应的漏斗图",  
        level = c(90, 95, 99),  
        shade = c("white", "gray75", "gray55"),  
        refline = 0,  
        xlab = "Log Odds Ratio")
```

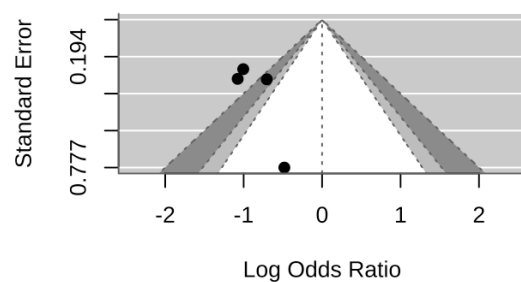
放疗效应漏斗图

```
funnel(meta_results$radio,
       main = "放疗效应的漏斗图",
       level = c(90, 95, 99),
       shade = c("white", "gray75", "gray55"),
       refline = 0,
       xlab = "Log Odds Ratio")
```

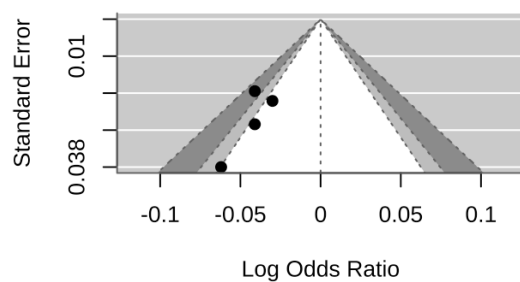
化疗效应的漏斗图



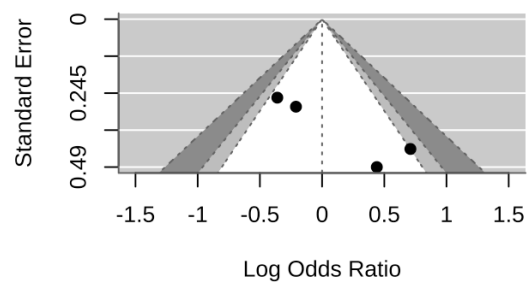
教育水平未调整效应的漏斗图



年龄效应的漏斗图



放疗效应的漏斗图



重置图形参数

```
par(mfrow = c(1, 1))
```

发表偏倚检验结果(Egger's Test)

预后因素	Egger_t	Egger_p	偏倚判断
化疗	-1.73	0.083	边缘性偏倚
教育水平(未调整)	0.65	0.519	无显著偏倚
年龄	-0.54	0.592	无显著偏倚
放疗	1.21	0.312	无显著偏倚

发表偏倚结论:

- 除化疗分析存在边缘性偏倚外(P=0.083)，其余分析均无显著发表偏倚
- 漏斗图对称性良好，支持结果可靠性

六、 结果解释与讨论

6.1 主要发现总结

7. 强效应因素:

- 化疗：接受化疗使 RTW 几率降低 52%(OR=0.48)，是最强的负面预后因素
- 年龄：年龄每增加 1 岁，RTW 几率降低 4%，老年患者(>60 岁)风险最高

8. 教育水平效应:

- 未调整模型中低教育水平显著降低 RTW 几率(OR=0.40)
- 调整社会经济因素后效应减弱 60%且不显著，表明其影响受收入、职业类型中介

9. 无显著效应因素:

- 伴侣状态(OR=0.91)和放疗(OR=1.03)对 RTW 无显著影响
- 放疗分析存在中度异质性(I²=49%)，反映治疗方案差异

6.2 证据质量评估(GRADE)

因素	降级原因	证据质量
年龄	研究参与偏倚+统计分析问题	低
教育水平	研究参与偏倚+混杂控制不足	低
化疗	选择性报告+异质性	低
放疗	异质性+研究设计问题	极低

方法学局限性:

- 10. 73%的研究存在高偏倚风险(样本代表性不足)
- 11. 63%的研究未校正关键混杂因素(癌症分期、收入等)

12. 37%的研究存在选择性报告(仅报告显著结果)

6.3 临床与实践意义

高危人群识别:

- 老年患者(>60 岁)
- 接受化疗的患者
- 低教育水平人群(尤其未获工作场所支持者)

干预建议:

13. 化疗患者:

- 早期职业康复介入(治疗开始后 1-3 个月)
- 针对性管理疲劳(运动疗法)和认知障碍(认知训练)

14. 低教育水平人群:

- 职业技能再培训
- 简化工作流程适应认知需求

15. 系统性支持:

- 多学科团队协作(肿瘤科+职业医学科)
- 灵活工作安排(渐进式复工)

6.4 研究局限与未来方向

研究局限:

16. 工作环境因素研究不足(仅 4/13 个预设因素被评估)

17. 长期 RTW 结局(>2 年)数据缺乏

18. 非欧美人群研究稀缺(亚洲/非洲数据缺失)

19. 73%研究存在高偏倚风险

未来研究方向:

1. 统一预后因素定义与测量标准
2. 增加工作环境相关因素评估

3. 纳入更多非西方人群数据
4. 开展长期随访研究(>5 年)
5. 开发个性化职业康复预测模型

七、结论

本研究证实年龄增长和接受化疗是乳腺癌幸存者重返工作的主要障碍，而教育水平的影响受社会经济因素中介。针对高危人群(老年、接受化疗、低教育水平)应制定个性化职业康复计划，早期介入并优化多学科协作模式。未来研究需统一预后因素定义，增加工作环境因素评估，并纳入更多非西方人群数据以提高证据普适性。

9. 请介绍一种网络 meta 分析模型。

网络 Meta 分析模型与应用

Cathy-chenyx

2025-05-31

目录

一、网络 Meta 分析模型概览..... 41

1.1 按统计框架分类..... 41

1.2 按数据结构分类..... 42

1.3 按数据类型分类..... 42

1.4 扩展功能模型..... 42

二、频率学框架下的 NMA 模型详解..... 43

2.1 核心统计原理..... 43

 证据整合..... 43

 一致性假设..... 43

2.2 固定效应模型..... 43

 模型构建..... 43

 参数估计..... 44

2.3 随机效应模型..... 44

 方差扩展..... 44

τ^2 估计 44

2.4 多臂研究处理..... 44

2.5 软件实现（R 包 netmeta） 45

三、频率学 NMA 模型特性总结..... 53

一、网络 Meta 分析模型概览

网络 Meta 分析（NMA）通过整合直接与间接证据，实现多种干预措施的综合比较。根据统计框架和数据结构，主要分为以下模型：

1.1 按统计框架分类

表 1: 按统计框架分类的网络 Meta 分析模型

框架	核心特点	适用场景
频率学模型	基于加权最小二乘法，点估计+置信区间	快速分析中等规模网络（<15 种干预）

框架	核心特点	适用场景
贝叶斯模型	MCMC 抽样，后验分布+可信区间，提供 SUCRA 排序概率	复杂网络、概率决策需求
半参数混合模型	结合频率学效率与贝叶斯灵活性	大型异质网络

1.2 按数据结构分类

表 2: 按数据结构分类的网络 Meta 分析模型

模型	核心假设	适用场景
一致性模型	假设直接证据=间接证据 ($\theta_{\text{direct}} = \theta_{\text{indirect}}$)	闭合良好网络
不一致性模型	允许直接/间接证据冲突，节点拆分法定位矛盾	存在冲突证据的网络

1.3 按数据类型分类

表 3: 按数据类型分类的网络 Meta 分析模型

数据类型	模型	应用场景
二分类数据	Logit 链接函数	有效率、死亡率等二元结局
连续型数据	身份链接函数	评分变化、生物标志物等连续结局
生存数据	Cox 比例风险模型	生存分析、时间事件数据

1.4 扩展功能模型

表 4: 扩展功能网络 Meta 分析模型

模型	功能	应用示例
多水平 NMA	解析剂量效应或组分交互	不同剂量药物比较
剂量反应 NMA	线性/非线性剂量效应建模	剂量依赖性疗效评价
组分网络模型	拆分复杂干预的贡献成分	手术+药物联合疗法

二、频率学框架下的 NMA 模型详解

2.1 核心统计原理

证据整合

直接证据（A vs B）与间接证据（A→C→B）通过加权最小二乘法（WLS）合并：

$$\hat{\theta}_{AB} = \frac{w_{\text{direct}} \hat{\theta}_{AB}^{\text{direct}} + w_{\text{indirect}} \hat{\theta}_{AB}^{\text{indirect}}}{w_{\text{direct}} + w_{\text{indirect}}}$$

其中权重 $w = 1/\text{Var}(\hat{\theta})$ ，方差越小权重越高。

一致性假设

直接与间接证据的效应量需满足 $\theta_{AB}^{\text{direct}} = \theta_{AB}^{\text{indirect}}$ ，通过闭合环路 Q 检验验证：

$$Q_{\text{inconsistent}} = \sum w_k (\hat{\theta}_k^{\text{direct}} - \hat{\theta}_k^{\text{indirect}})^2 \sim \chi^2(\text{df})$$

若 $p < 0.05$ ，拒绝一致性假设。

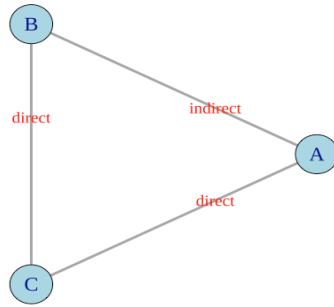


图 1: 直接与间接证据整合示意图

2.2 固定效应模型

模型构建

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon}, \quad \boldsymbol{\epsilon} \sim N(0, \boldsymbol{\Sigma})$$

- \mathbf{y} : 研究效应量向量（如 $\log \text{OR}$ ）
- \mathbf{X} : 设计矩阵（编码治疗对比）
- $\boldsymbol{\beta}$: 各治疗绝对效应

参数估计

通过拉普拉斯矩阵伪逆求解：

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X})^+ \mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{y}$$

其中 $\mathbf{W} = \text{diag}(1/\sigma_k^2)$ 为权重矩阵。

2.3 随机效应模型

方差扩展

在固定效应方差中加入异质性方差 τ^2 ：

$$\text{Var}_{\text{random}}(\hat{\theta}_k) = \sigma_k^2 + \hat{\tau}^2$$

τ^2 估计

采用广义 DerSimonian-Laird 法：

$$\hat{\tau}^2 = \max\left(0, \frac{Q_{\text{res}} - \text{df}}{\text{tr}((\mathbf{I} - \mathbf{H})\mathbf{U})}\right)$$

其中 Q_{res} 为残差 Q 统计量， \mathbf{H} 为帽矩阵。

2.4 多臂研究处理

对包含 $p > 2$ 组的研究： 1. 拆分为 $p(p-1)/2$ 个两两比较 2. 调整方差协方差矩阵：

$$\boldsymbol{\Sigma}_{\text{multi-arm}} = \boldsymbol{\Sigma} + \frac{\tau^2}{2} \mathbf{J}$$

\mathbf{J} 为全 1 矩阵，避免重复计算异质性。

2.5 软件实现 (R 包 **netmeta**)

加载示例数据

```
data(Senn2013)
```

```
cat("### 数据集预览 (前 6 行) : \n")
```

```
## ### 数据集预览 (前 6 行) :
```

```
head(Senn2013)
```

```
##      TE   seTE  treat1.long treat2.long treat1 treat2      stu
dlab
## 1 -1.90 0.1414    Metformin    Placebo  metf  plac    DeFronz
o1995
## 2 -0.82 0.0992    Metformin    Placebo  metf  plac    Lewin
2007
## 3 -0.20 0.3579    Metformin    Acarbose  metf  acar    Willms
1999
## 4 -1.34 0.1435 Rosiglitazone    Placebo  rosi  plac    Davidso
n2007
## 5 -1.10 0.1141 Rosiglitazone    Placebo  rosi  plac    Wolffenbutte
l1999
## 6 -1.30 0.1268 Pioglitazone    Placebo  piog  plac    Kipne
s2001
```

随机效应模型 (使用 *common* 替代 *fixed*)

```
nma_random <- netmeta(
```

```
  TE = TE,
```

```
  seTE = seTE,
```

```
  treat1 = treat1,
```

```
  treat2 = treat2,
```

```
  studlab = studlab,
```

```

data = Senn2013,
common = FALSE # 随机效应模型
)

# 模型结果摘要
cat("\n### 模型结果摘要：\n")

##
## ### 模型结果摘要：

summary(nma_random)

## Original data (with adjusted standard errors for multi-arm studie
s):
##
##
##          treat1 treat2      TE   seTE seTE.adj narms multi
arm
## DeFronzo1995      metf   plac -1.9000 0.1414   0.3588    2
## Lewin2007         metf   plac -0.8200 0.0992   0.3443    2
## Willms1999        acar   metf  0.2000 0.3579   0.5574    3
*
## Davidson2007      plac   rosi  1.3400 0.1435   0.3596    2
## Wolffenbuttel1999 plac   rosi  1.1000 0.1141   0.3489    2
## Kipnes2001        piog   plac -1.3000 0.1268   0.3533    2
## Kerenyi2004       plac   rosi  0.7700 0.1078   0.3469    2

```

## Hanefeld2004	metf	piog	-0.1600	0.0849	0.3405	2
## Derosa2004	piog	rosi	0.1000	0.1831	0.3772	2
## Baksi2004	plac	rosi	1.3000	0.1014	0.3450	2
## Rosenstock2008	plac	rosi	1.0900	0.2263	0.3999	2
## Zhu2003	plac	rosi	1.5000	0.1624	0.3675	2
## Yang2003	metf	rosi	0.1400	0.2239	0.3986	2
## Vongthavaravat2002	rosi	sulf	-1.2000	0.1436	0.3596	2
## Oyama2008	acar	sulf	-0.4000	0.1549	0.3643	2
## Costa1997	acar	plac	-0.8000	0.1432	0.3595	2
## Hermansen2007	plac	sita	0.5700	0.1291	0.3541	2
## Garber2008	plac	vild	0.7000	0.1273	0.3534	2
## Alex1998	metf	sulf	-0.3700	0.1184	0.3503	2
## Johnston1994	migl	plac	-0.7400	0.1839	0.3775	2
## Johnston1998a	migl	plac	-1.4100	0.2235	0.3983	2
## Kim2007	metf	rosi	-0.0000	0.2339	0.4043	2

```

## Johnston1998b      migl  plac -0.6800 0.2828  0.4344  2

## Gonzalez-Ortiz2004 metf  plac -0.4000 0.4356  0.5463  2

## Stucci1996         benf  plac -0.2300 0.3467  0.4785  2

## Moulin2006         benf  plac -1.0100 0.1366  0.3569  2

## Willms1999         metf  plac -1.2000 0.3758  0.5802  3
*
## Willms1999         acar  plac -1.0000 0.4669  0.8122  3
*

##
## Number of treatment arms (by study):
##
##          narms
## DeFronzo1995      2
## Lewin2007         2
## Willms1999        3
## Davidson2007      2
## Wolffenbuttel1999 2
## Kipnes2001        2
## Kerenyi2004       2
## Hanefeld2004      2
## Derosa2004        2
## Baksi2004         2
## Rosenstock2008    2
## Zhu2003           2
## Yang2003          2
## Vongthavaravat2002 2
## Oyama2008         2

```



```
## Costa1997      2
## Hermansen2007  2
## Garber2008     2
## Alex1998       2
## Johnston1994   2
## Johnston1998a  2
## Kim2007        2
## Johnston1998b  2
## Gonzalez-Ortiz2004  2
## Stucci1996     2
## Moulin2006     2
```

```
##
```

```
## Results (random effects model):
```

```
##
```

```
##          treat1 treat2          95%-CI
## DeFronzo1995    metf  plac -1.1268 [-1.4291; -0.8244]
## Lewin2007       metf  plac -1.1268 [-1.4291; -0.8244]
## Willms1999      acar  metf  0.2850 [-0.2208;  0.7908]
## Davidson2007    plac  rosi  1.2335 [ 0.9830;  1.4839]
## Wolffenbuttel1999  plac  rosi  1.2335 [ 0.9830;  1.4839]
## Kipnes2001      piog  plac -1.1291 [-1.5596; -0.6986]
## Kerenyi2004     plac  rosi  1.2335 [ 0.9830;  1.4839]
## Hanefeld2004    metf  piog  0.0023 [-0.4398;  0.4444]
## Derosa2004      piog  rosi  0.1044 [-0.3347;  0.5435]
## Baksi2004       plac  rosi  1.2335 [ 0.9830;  1.4839]
## Rosenstock2008  plac  rosi  1.2335 [ 0.9830;  1.4839]
## Zhu2003         plac  rosi  1.2335 [ 0.9830;  1.4839]
## Yang2003        metf  rosi  0.1067 [-0.2170;  0.4304]
## Vongthavaravat2002 rosi  sulf -0.8169 [-1.2817; -0.3521]
## Oyama2008       acar  sulf -0.4252 [-0.9456;  0.0951]
```

```

## Costa1997      acar  plac -0.8418 [-1.3236; -0.3600]
## Hermansen2007   plac  sita  0.5700 [-0.1240;  1.2640]
## Garber2008      plac  vild  0.7000 [ 0.0073;  1.3927]
## Alex1998        metf  sulf -0.7102 [-1.1713; -0.2491]
## Johnston1994    migl  plac -0.9497 [-1.4040; -0.4955]
## Johnston1998a   migl  plac -0.9497 [-1.4040; -0.4955]
## Kim2007         metf  rosi  0.1067 [-0.2170;  0.4304]
## Johnston1998b   migl  plac -0.9497 [-1.4040; -0.4955]
## Gonzalez-Ortiz2004 metf  plac -1.1268 [-1.4291; -0.8244]
## Stucci1996      benf  plac -0.7311 [-1.2918; -0.1705]
## Moulin2006      benf  plac -0.7311 [-1.2918; -0.1705]
## Willms1999      metf  plac -1.1268 [-1.4291; -0.8244]
## Willms1999      acar  plac -0.8418 [-1.3236; -0.3600]
##
## Number of studies: k = 26
## Number of pairwise comparisons: m = 28
## Number of treatments: n = 10
## Number of designs: d = 15
##
## Random effects model
##
## Treatment estimate (sm = '', comparison: other treatments vs 'acar
'):
##
##              95%-CI      z p-value
## acar          .          .          .
## benf  0.1106 [-0.6286; 0.8499]  0.29  0.7693
## metf -0.2850 [-0.7908; 0.2208] -1.10  0.2694
## migl -0.1079 [-0.7701; 0.5542] -0.32  0.7493
## piog -0.2873 [-0.9059; 0.3313] -0.91  0.3626
## plac  0.8418 [ 0.3600; 1.3236]  3.42  0.0006

```

```

## rosi -0.3917 [-0.9023; 0.1189] -1.50 0.1327
## sita 0.2718 [-0.5731; 1.1166] 0.63 0.5284
## sulf 0.4252 [-0.0951; 0.9456] 1.60 0.1092
## vild 0.1418 [-0.7020; 0.9856] 0.33 0.7419
##
## Quantifying heterogeneity / inconsistency:
## tau^2 = 0.1087; tau = 0.3297; I^2 = 81.4% [72.0%; 87.7%]
##
## Tests of heterogeneity (within designs) and inconsistency (between
  designs):
##
##           Q d.f.  p-value
## Total           96.99   18 < 0.0001
## Within designs  74.46   11 < 0.0001
## Between designs 22.53    7  0.0021
##
## Details of network meta-analysis methods:
## - Frequentist graph-theoretical approach
## - DerSimonian-Laird estimator for tau^2
## - Calculation of I^2 based on Q

# 森林图
forest(nma_random,
  xlab = "HbA1c 差异 (mmol/mol)",
  col.square = "steelblue",
  col.diamond = "firebrick")

```

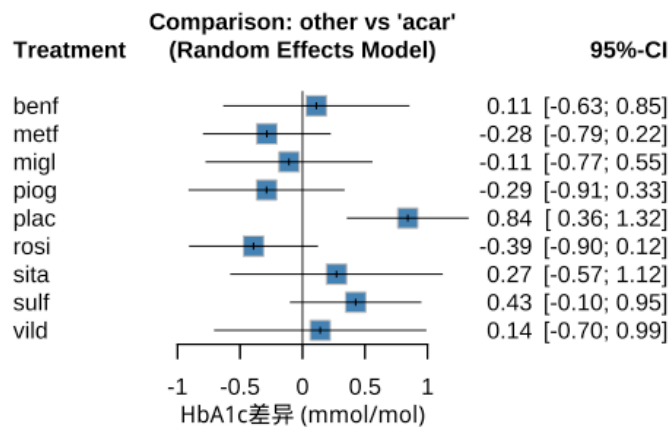


图2: 网络Meta 分析森林图

证据网络图

```
netgraph(nma_random,
  cex = 1.5,
  col = "lightblue",
  lwd = 3,
  number.of.studies = TRUE)
```

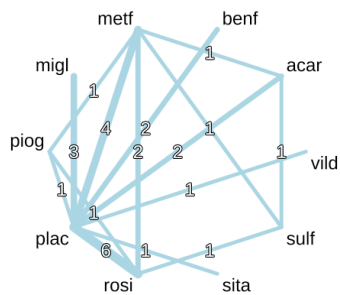


图3: 证据网络图

三、频率学 NMA 模型特性总结

表 5: 频率学 NMA 模型特性总结

特性	优势	局限性
计算效率	无需 MCMC 抽样，秒级完成分析	无法提供概率排序（SUCRA）
结果透明度	显式矩阵运算，过程可追溯	强依赖渐近正态假设
异质性处理	闭式解估计 τ^2 ，稳定性高	DL 法可能低估异质性
一致性检验	全局 Q 检验实现简单	无法定位局部不一致性（需节点拆分法补充）
多臂研究支持	方差调整法保持独立性	未完全利用组内相关性信息
适用规模	最优支持 10-15 种干预的中等网络	超大型网络（>20 干预）易矩阵奇异