

随机（混合）效应模型 Meta 分析

Meta 分析是汇总众多研究结果的一种定量分析方法，主要目的是为了得到比单一研究更精确的结果估计，以及分析影响研究结果间差异的因素。Meta 统计分析可以分为确定性模型分析方法和随机模型分析方法。确定性模型要求 Meta 分析中的各个研究的总体效应指标(如：两组均数的差值或两组率的比等)是相等的，称为齐性的(Homogeneity)，而随机模型对效应指标没有齐性要求。因此如果各个研究的效应指标不满足齐性条件或者研究背景无法用确定性模型进行解释的，则采用随机模型进行 Meta 统计分析。

要理解随机模型首先要理解个体内变异与个体间变异的区别。例如，正常人的收缩血压随着时间变化呈随机性的变化，因此对于任一观察对象的一次收缩压观察值与该对象自身平均收缩压之间存在一个随机变异，称为个体内变异。而任一正常人的平均收缩压与所有正常人平均收缩压的总体均数之间也存在随机变异，称为个体间变异。Meta 分析中随机模型把随机变异分为 2 个层次。在第一个层面上，任一研究的总体均数（假定在同样的人群，同样的条件下重复该研究 n 次，每次得出的效应估计是不同的，计算这 n 次得出的效应均数，称为该研究的均数）与该研究的样本均数（本次观察到的效应）之间存在抽样误差，视为该研究内的变异；在第二个层面上，对同一科研假设的许许多多研究之间（不同人群、不同地点、不同研究者等）存在差异，视为研究间随机变异。Meta 分析的随机模型把随机变异分成了研究内部的抽样误差(个体内变异)和研究之间的随机变异(个体间变异)两部分，推断总体均数。

方法学文献：

1. Wolfgang Viechtbauer. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*. August 2010, Volume 36, Issue 3.
2. Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA (1995). "A Random-Effects Regression Model for Meta-Analysis." *Statistics in Medicine*, 14(4), 395–411.
3. Hedges LV, Vevea JL (1998). "Fixed- and Random-Effects Models in Meta-Analysis." *Psychological Methods*, 3(4), 486–504.

例 1：练习数据如下表，tpos、tneg、cpos、cneg 分别表示治疗（treatment）组阳性数、阴性数、对照组（control）阳性数、阴性数，ablat 表示研究地点的纬度（latitude），alloc 表示研究对象分组方法。

trial	author	year	tpos	tneg	cpos	cneg	ablat	alloc
1	Aronson	1948	4	119	11	128	44	random
2	Ferguson & Simes	1949	6	300	29	274	55	random
3	Rosenthal et al	1960	3	228	11	209	42	random
4	Hart & Sutherland	1977	62	13536	248	12619	52	random
5	Frimodt-Moller et al	1973	33	5036	47	5761	13	alternate

6	Stein & Aronson	1953	180	1361	372	1079	44	alternate
7	Vandiviere et al	1973	8	2537	10	619	19	random
8	TPT Madras	1980	505	87886	499	87892	13	random
9	Coetzee & Berjak	1968	29	7470	45	7232	27	random
10	Rosenthal et al	1961	17	1699	65	1600	42	systematic
11	Comstock et al	1974	186	50448	141	27197	18	systematic
12	Comstock & Webster	1969	5	2493	3	2338	33	systematic
13	Comstock et al	1976	27	16886	29	17825	33	systematic

首先在 Excel 里把数据整理好，然后复制粘贴到输入界面相应的框中。

输入界面

Meta 分析

标题: 输出文件名: 输出路径 (置空表示到我的文档, "."表示到当前工作目录):

选择各研究结果测量指标(Yi)与要输入的数据类型:

I. 相对危险度、比值比、危险度差 (原始数据来自2x2四格表)

	+	-	合计
组 1	ai	bi	n1i
组 2	ci	di	n2i

选择测量指标:

$RR = \log((a_i/n_{1i})/(c_i/n_{2i}))$, 对数危险度比

$OR = \log((a_i*d_i)/(b_i*c_i))$, 对数比值比

$RD = (a_i/n_{1i}) - (c_i/n_{2i})$, 危险度差

选择输入数据类型:

测量指标与其方差: y_i, v_i

测量指标与其标准误: y_i, se_i

原始数据: a_i, b_i, c_i, d_i

原始数据: a_i, n_{1i}, c_i, n_{2i}

II. 均数差、标化的均数差(两组均数比较)

III. 相关系数

IV. 率及其转换值

V. 其它测量指标

第一步: 选择结果测量指标与要输入的数据类型。本例研究为队列研究计算 RR (相对危险度), 数据是来自四格表的 a_i 、 b_i 、 c_i 、 d_i 。

第二步: 把相应的数据拷入数据框内, 如下图所示:

复制粘贴数据到下表：

- 第一行为变量名，第二行开始为数据，每行代表一个研究；
- 数据顺序为：研究测量结果，年份，作者，研究水平的调整因素(可选)，测量结果依所选的输入数据类型有相应的列数；
- 年份用变量名"Year"，作者用变量名"Author"。研究水平的调整因素：如为分类变量在变量名后加"。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	ai	bi	ci	di	year	author	ablat	alloc	
2	4	119	11	128	1948	Aronson	44	random	
3	6	300	29	274	1949	Ferguson & Simes	55	random	
4	3	228	11	209	1960	Rosenthal et al	42	random	
5	62	13536	248	12619	1977	Hart & Sutherland	52	random	
6	33	5036	47	5761	1973	Frimodt-Moller et al	13	alternate	
7	180	1361	372	1079	1953	Stein & Aronson	44	alternate	
8	8	2537	10	619	1973	Vandiviere et al	19	random	
9	505	87886	499	87892	1980	TPT Madras	13	random	
10	29	7470	45	7232	1968	Coetzee & Berjak	27	random	
11	17	1699	65	1600	1961	Rosenthal et al	42	systematic	
12	186	50448	141	27197	1974	Comstock et al	18	systematic	
13	5	2493	3	2338	1969	Comstock & Webster	33	systematic	
14	27	16886	29	17825	1976	Comstock et al	33	systematic	
15									

测量结果变量注解:

D+,D-,D+,D-

研究分组注解:

Treatment,Control

左 (<0)、右(>0)侧效应注解:

Favor treat,Favor control

开始计算

点击“开始分析”，得出如下结果：

注：点击结果文件目录，选择文件名，查看相应文件。点击“<<<、>>>”查看前后页。

数据

ai	n1i	ci	n2i	year	author	ablat	alloc
4	123	11	139	1948	Aronson	44	2
6	306	29	303	1949	Ferguson & Simes	55	2
3	231	11	220	1960	Rosenthal et al	42	2
62	13598	248	12867	1977	Hart & Sutherland	52	2
33	5069	47	5808	1973	Frimodt-Moller et al	13	1
180	1541	372	1451	1953	Stein & Aronson	44	1
8	2545	10	629	1973	Vandiviere et al	19	2
505	88391	499	88391	1980	TPT Madras	13	2
29	7499	45	7277	1968	Coetzee & Berjak	27	2
17	1716	65	1665	1961	Rosenthal et al	42	3
186	50634	141	27338	1974	Comstock et al	18	3
5	2498	3	2341	1969	Comstock & Webster	33	3
27	16913	29	17854	1976	Comstock et al	33	3

解读：首先列出数据以核实数据读入是否正确

Effect summary

Study	样本量	yi	vi
Aronson, 1948	262	-0.889311333920205	0.325584765003961
Ferguson & Simes, 1949	609	-1.58538865720143	0.194581121398144
Rosenthal et al, 1960	451	-1.34807314829969	0.415367965367965
Hart & Sutherland, 1977	26465	-1.44155119002131	0.0200100319022476
Frimodt-Moller et al, 1973	10877	-0.217547322211296	0.0512101721696309
Stein & Aronson, 1953	2992	-0.786115585818864	0.00690561845590876
Vandiviere et al, 1973	3174	-1.62089822359839	0.223017247572315
TPT Madras, 1980	176782	0.0119523335238405	0.00396157929781773
Coetzee & Berjak, 1968	14776	-0.469417648738149	0.056434210463249
Rosenthal et al, 1961	3381	-1.37134480347278	0.0730247936130289
Comstock et al, 1974	77972	-0.339358828338391	0.0124122139715597
Comstock & Webster, 1969	4839	0.445913400571379	0.532505845200153
Comstock et al, 1976	34767	-0.0173139482168798	0.0714046596839863

解读：上面列出各研究的效应估计值（RR）及其方差

随机效应模型分析（Random-Effects Model）

k= 13 ; tau^2 estimator: REML

tau^2 (estimate of total amount of heterogeneity):	0.3132 (SE = 0.1664)
tau (sqrt of the estimate of total heterogeneity):	0.3132
I^2 (% of total variability due to heterogeneity):	92.22 %
H^2 (total variability / sampling variability):	12.86
Test for Heterogeneity:	Q(df = 12) = 152.23 , P<0.001

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.7145	0.1798	-3.9744	1e-04	-1.0669	-0.3622

解读：上面是随机效应模型分析结果。显然，齐性检验 $p < 0.001$ ，不宜用确定性模型。估计出来的总体效应是 -0.7145 ，转换成 RR 为 $\exp(-0.7145) = 0.489$ ，95%可信区间（ci.lb, ci.ub）为 $\exp(-1.0669)$, $\exp(-0.3622)$ ，即 RR 的 95%可信区间为 $0.344-0.696$ ， $P=0.0001$ 。

Leave 1 study out analysis

Leave 1 Out	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	Q	Qp	tau2	I2	H2
-------------	----------	----	------	------	-------	-------	---	----	------	----	----

Include all study	-0.7145	0.1798	-3.9744	1e-04	-1.0669	-0.3622	152.233	0	0.3132	92.2214	12.8558
- Aronson, 1948	-0.7071	0.19	-3.7223	2e-04	-1.0794	-0.3348	151.5826	0	0.3362	93.2259	14.7622
- Ferguson & Simes, 1949	-0.654	0.1807	-3.6195	3e-04	-1.0082	-0.2999	145.3176	0	0.2926	92.254	12.9098
- Rosenthal et al, 1960	-0.6856	0.1857	-3.6916	2e-04	-1.0495	-0.3216	150.197	0	0.3207	92.9354	14.1551
- Hart & Sutherland, 1977	-0.6284	0.1766	-3.558	4e-04	-0.9746	-0.2822	96.5626	0	0.2628	90.4125	10.4302
- Frimodt-Moller et al, 1973	-0.7642	0.1918	-3.9845	1e-04	-1.1401	-0.3883	151.32	0	0.3278	92.7634	13.8187
- Stein & Aronson, 1953	-0.7109	0.2003	-3.5499	4e-04	-1.1034	-0.3184	128.1867	0	0.3596	90.9118	11.0033
- Vandiviere et al, 1973	-0.6552	0.1805	-3.6307	3e-04	-1.009	-0.3015	145.8296	0	0.293	92.2777	12.9495
- TPT Madras, 1980	-0.7948	0.1799	-4.4184	0	-1.1473	-0.4422	67.9858	0	0.2732	87.0314	7.7109
- Coetzee & Berjak, 1968	-0.7412	0.1967	-3.7686	2e-04	-1.1267	-0.3557	152.2051	0	0.3495	93.2133	14.7346
- Rosenthal et al, 1961	-0.653	0.1843	-3.5439	4e-04	-1.0142	-0.2919	139.8271	0	0.2987	92.2322	12.8737
- Comstock et al, 1974	-0.7579	0.1958	-3.8708	1e-04	-1.1416	-0.3741	151.4655	0	0.3405	91.811	12.2114
- Comstock & Webster, 1969	-0.7598	0.1821	-4.1727	0	-1.1167	-0.4029	150.7868	0	0.3082	92.6782	13.6579
- Comstock et al, 1976	-0.7775	0.1855	-4.1908	0	-1.1412	-0.4139	149.7884	0	0.3037	92.3444	13.0623

解读：上面首先列出包含所有研究的模型结果，然后是逐个剔除一个研究的模型结果，以判断哪个研究对总体效应估计影响较大（敏感性分析）。

Random-Effects Model Residual analysis

Study	standard. resid	standard. se	standard. z	student. resid	student. se	student. z
Aronson, 1948	-0.1748	0.7788	-0.2244	-0.1822	0.8354	-0.2181
Ferguson & Simes, 1949	-0.8709	0.6896	-1.2629	-0.9314	0.721	-1.2918
Rosenthal et al, 1960	-0.6335	0.8344	-0.7592	-0.6625	0.8778	-0.7547
Hart & Sutherland, 1977	-0.727	0.5486	-1.3253	-0.8131	0.5603	-1.4512
Frimodt-Moller et al, 1973	0.497	0.5763	0.8624	0.5466	0.6448	0.8477
Stein & Aronson, 1953	-0.0716	0.5365	-0.1334	-0.0752	0.6376	-0.118
Vandiviere et al, 1973	-0.9064	0.7099	-1.2768	-0.9657	0.7407	-1.3037
TPT Madras, 1980	0.7265	0.5337	1.3611	0.8067	0.5563	1.4501
Coetzee & Berjak, 1968	0.2451	0.5808	0.422	0.2718	0.6668	0.4076
Rosenthal et al, 1961	-0.6568	0.5949	-1.104	-0.7183	0.6369	-1.1277
Comstock et al, 1974	0.3752	0.5416	0.6927	0.4185	0.6255	0.6691
Comstock & Webster, 1969	1.1604	0.9019	1.2867	1.2057	0.9348	1.2898
Comstock et al, 1976	0.6972	0.5936	1.1746	0.7602	0.64	1.1879

Standard: internally standardized residuals; Student: externally standardized residuals

解读：上面是随机效应模型各研究的残差分析。

上面列出的随机效应模型中没有引进研究水平 ablat 与 alloc 的因素，引入这两个变量（固定效应）后称为混合效应模型。下面是混合效应模型与残差分析。

混合效应模型分析 (Mixed-Effects Model)

k= 13 ; tau² estimator: REML

tau ² (estimate of total amount of heterogeneity):	0.1152 (SE = 0.0867)
tau (sqrt of the estimate of total heterogeneity):	0.1152
Test for Residual Heterogeneity:	QE(df = 12) = 27.18 , P=0.0024
Test for Moderators:	QM(df = 2) = 11.87 , P=0.0026

Model Results:

	estimate	se	zval	pval	ci. lb	ci. ub
intrcpt	0.1391	0.4729	0.2941	0.7687	-0.7878	1.066
ablat	-0.0287	0.0084	-3.4208	6e-04	-0.0451	-0.0122
alloc	0.0431	0.1724	0.2503	0.8023	-0.2947	0.381

Mixed-Effects Model Residual analysis

Study	standard. resid	standard. se	standard. z	student. resid	student. se	student. z
Aronson, 1948	0.1467	0.6441	0.2277	0.1586	0.6985	0.227
Ferguson & Simes, 1949	-0.2341	0.5063	-0.4623	-0.2851	0.6367	-0.4478
Rosenthal et al, 1960	-0.3694	0.7126	-0.5184	-0.3853	0.7516	-0.5126
Hart & Sutherland, 1977	-0.1762	0.3016	-0.5843	-0.2551	0.4893	-0.5213
Frimodt-Moller et al, 1973	-0.0271	0.2984	-0.0908	0.0105	0.6331	0.0167
Stein & Aronson, 1953	0.293	0.2507	1.1688	0.5694	0.4875	1.1682
Vandiviere et al, 1973	-1.3016	0.5582	-2.332	-1.4065	0.5417	-2.5964
TPT Madras, 1980	0.1592	0.2815	0.5657	0.2529	0.4861	0.5203
Coetzee & Berjak, 1968	0.0792	0.3934	0.2014	0.0983	0.4866	0.202
Rosenthal et al, 1961	-0.4359	0.3737	-1.1663	-0.5887	0.5071	-1.161
Comstock et al, 1974	-0.0919	0.2764	-0.3324	-0.1595	0.5306	-0.3007
Comstock & Webster, 1969	1.1234	0.7795	1.4412	1.1969	0.8232	1.454
Comstock et al, 1976	0.6602	0.3828	1.7246	0.8543	0.3525	2.4235

Standard: internally standardized residuals; Student: externally standardized residuals

下面是按研究时间排序后，看累积性的 Meta 分析结果

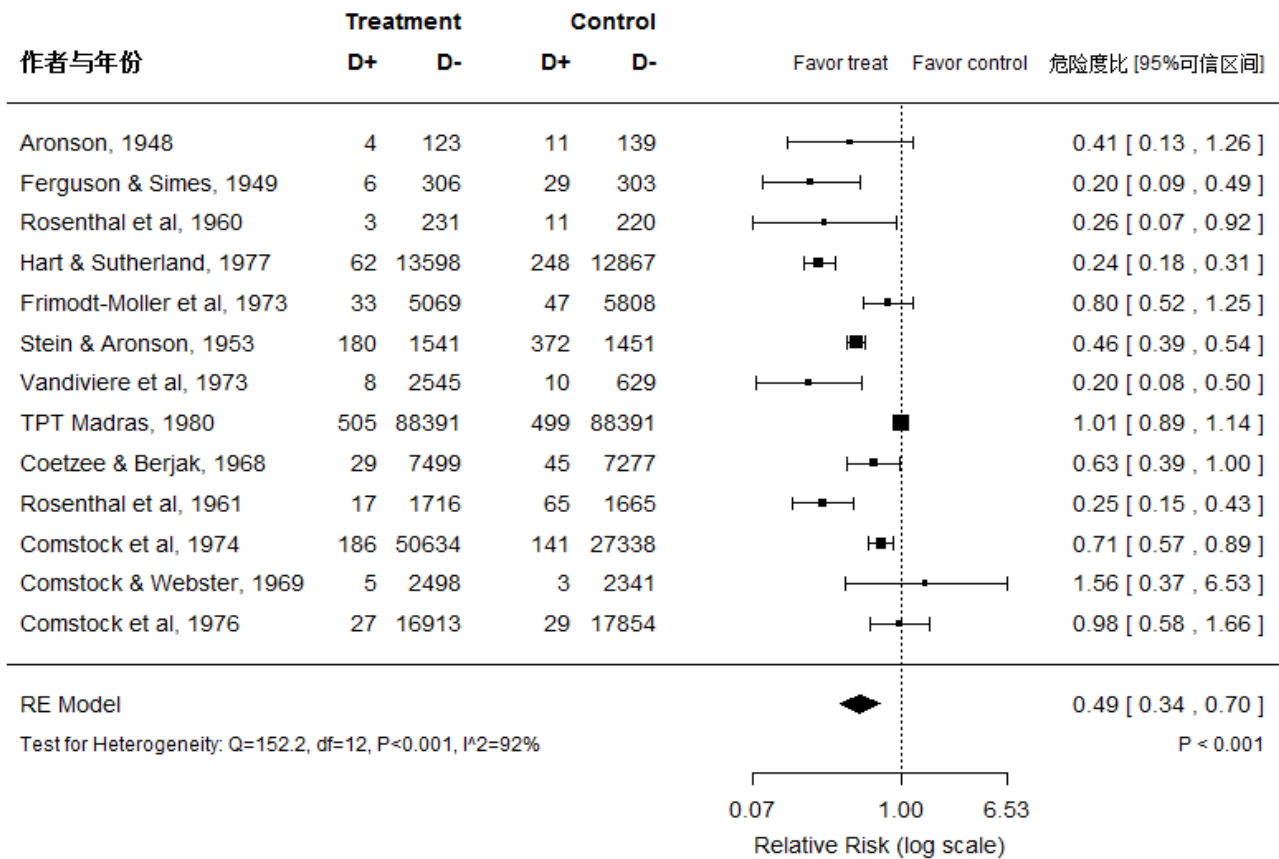
累积性 (Cumulative) Meta Analysis

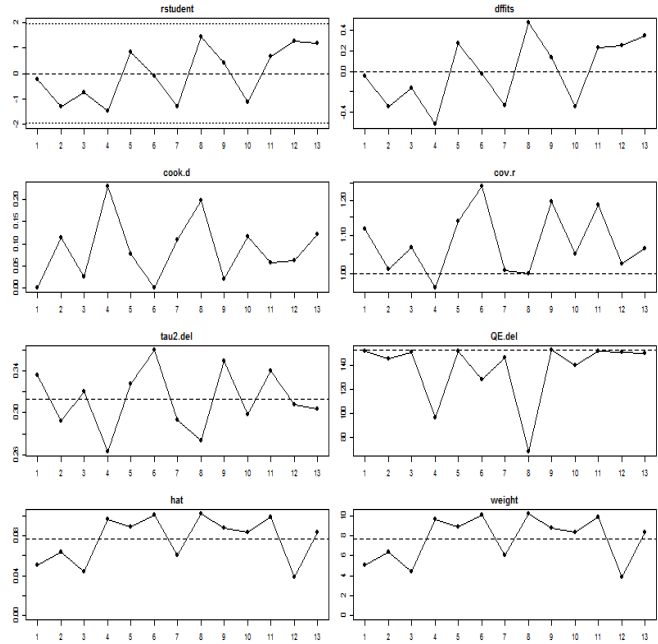
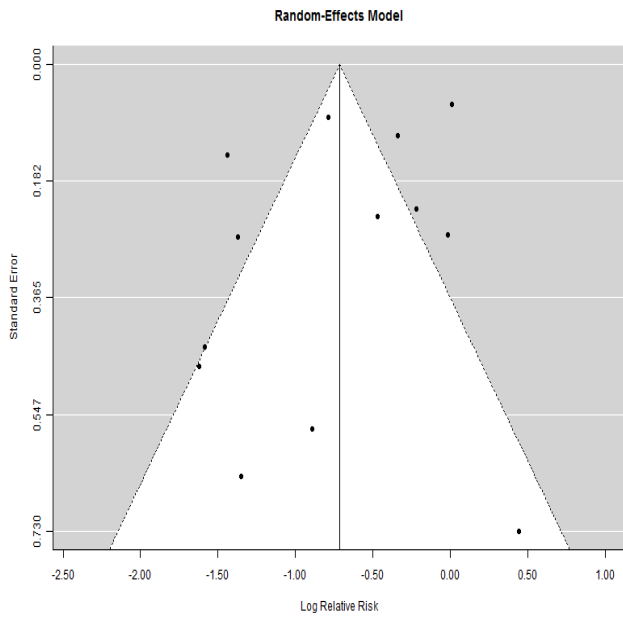
Study	estimate	se	zval	pval	ci. lb	ci. ub	QE	QEp	tau2	I2	H2
Aronson, 1948	-0.8893	0.5706	-1.5586	0.1191	-2.0077	0.229	0	1	0	0	1
Ferguson & Simes, 1949	-1.325	0.349	-3.7967	1e-04	-2.009	-0.641	0.9315	0.3345	0	0	1
Stein & Aronson, 1953	-0.9721	0.2455	-3.9602	1e-04	-1.4532	-0.491	3.1879	0.2031	0.0872	40.709	1.6866
Rosenthal et al, 1960	-1.0011	0.2223	-4.5037	0	-1.4368	-0.5654	3.8614	0.2768	0.0763	33.975	1.5146
Rosenthal et al, 1961	-1.1014	0.1997	-5.5164	0	-1.4928	-0.7101	7.6415	0.1056	0.0858	48.412	1.9384
Coetzee & Berjak, 1968	-0.9735	0.1877	-5.1875	0	-1.3413	-0.6057	10.1854	0.0702	0.1046	60.0008	2.5
Comstock & Webster, 1969	-0.9013	0.1907	-4.725	0	-1.2751	-0.5274	13.2116	0.0398	0.1205	59.9982	2.4999
Frimodt-Moller et al, 1973	-0.7886	0.197	-4.0039	1e-04	-1.1746	-0.4025	19.5749	0.0066	0.178	72.3904	3.6219

Vandiviere et al, 1973	-0.8656	0.1963	-4.4107	0	-1.2503	-0.481	22.8208	0.0036	0.2023	73.5065	3.7745
Comstock et al, 1974	-0.7852	0.1801	-4.3588	0	-1.1383	-0.4321	34.1203	1e-04	0.2005	81.4029	5.3772
Comstock et al, 1976	-0.7082	0.1784	-3.9701	1e-04	-1.0578	-0.3586	39.6122	0	0.2281	83.011	5.8862
Hart & Sutherland, 1977	-0.7948	0.1799	-4.4184	0	-1.1473	-0.4422	67.9858	0	0.2732	87.0314	7.7109
TPT Madras, 1980	-0.7145	0.1798	-3.9744	1e-04	-1.0669	-0.3622	152.233	0	0.3132	92.2214	12.8558

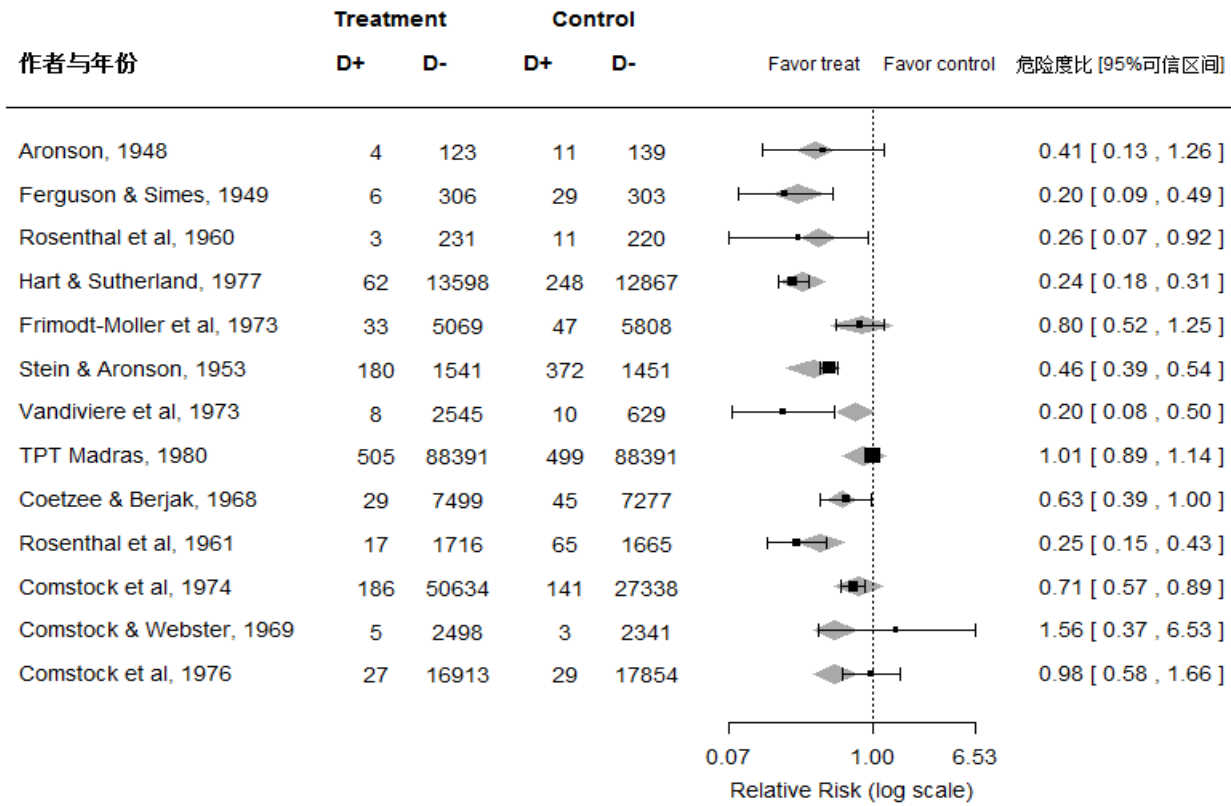
下面是有关图形输出:

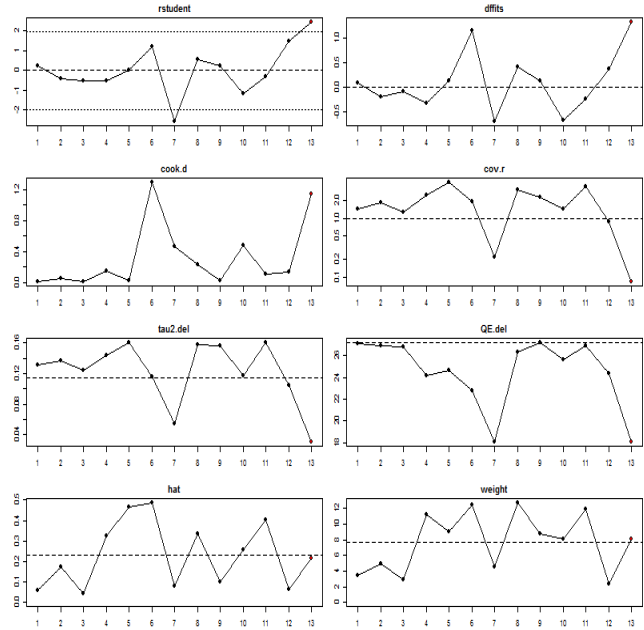
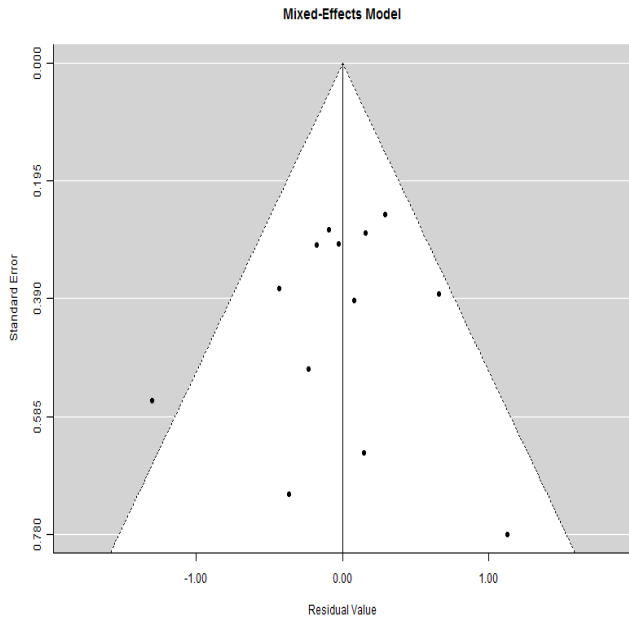
Random-Effects Meta 分析





Mixed-Effects Meta 分析





累积性 Meta 分析 (cumulative meta-analysis)

