

# 基于试验序贯分析检验 Cochrane 泌尿外科学组 Meta 分析假阴性结果的研究



翁鸿<sup>1</sup>, 李晓东<sup>2</sup>, 尹晓红<sup>1</sup>, 宁向辉<sup>3</sup>, 赵宇航<sup>4</sup>, 曾宪涛<sup>1,5</sup>

1. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心; 武汉大学循证与转化医学中心; 武汉大学第二临床学院循证医学与临床流行病学教研室 (武汉 430071)

2. 河南大学淮河医院泌尿外科, 科研与研究生工作处 (河南开封 475000)

3. 北京大学第一医院泌尿外科 (北京 100034)

4. 武汉大学中南医院神经外科 (武汉 430071)

5. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)

**【摘要】** 目的 采用试验序贯分析 (TSA) 检验 Cochrane 泌尿外科学组累积 Meta 分析假阴性结果。方法 计算机检索 The Cochrane Library (2016 年 6 期) 泌尿外科学小组的系统评价, 查找具有阴性结果的 Meta 分析。由 2 位研究者独立进行文献筛选和资料提取, 然后采用 TSA 0.9 $\beta$  软件进行 TSA。结果 共纳入 11 篇文献, 包括 12 个 Meta 分析。TSA 结果显示, 12 个 Meta 分析中, 有 4 个 (33%) Meta 分析的结论既未穿过 TSA 界值, 也未达到期望信息量, 为潜在的假阴性结果。结论 TSA 可以辅助判断 Meta 分析的结果是否为假阴性结果。

**【关键词】** 试验序贯分析; Meta 分析; 假阴性结果; Cochrane 系统评价

## Examining the false-negative results of meta-analysis of Cochrane urology group using trial sequential analysis

WENG Hong<sup>1</sup>, LI Xiaodong<sup>2</sup>, YIN Xiaohong<sup>1</sup>, NING Xianghui<sup>3</sup>, ZHAO Yuhang<sup>4</sup>, ZENG Xiantao<sup>1,5</sup>

1. Center for Evidence-Based and Transitional Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University; Center for Evidence-Based and Transitional Medicine, Wuhan University; Department of Evidence-Based Medicine and Clinical Epidemiology, The Second Clinical Medical College of Wuhan University, Wuhan, 430071, P.R.China

2. Department of Urology, Management Office of Scientific Research and Postgraduate Affairs, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng, 475000, P.R.China

3. Department of Urology, First Hospital of Peking University, Beijing, 100034, P.R.China

4. Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430071, P.R.China

5. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430071, P.R.China

Corresponding author: ZENG Xiantao, Email: zengxiantao1128@163.com

**【Abstract】** **Objective** To detect the false-negative results of cumulative meta-analyses of Cochrane Urology Group with the trial sequential analysis (TSA). **Methods** The Urology Group of Cochrane Library (Issue 6, 2016) were searched to collect meta-analyses with negative results. Two researchers independently screened literature and extracted data of included meta-analyses. Then, TSA was performed using TSA software version 0.9 beta. **Results** A total of 11 paper involving 12 meta-analyses were included. The results of TSA showed that, four (33%) out of 12 meta-analyses were potentially false-negative results for failing to surpass the trial sequential monitoring boundary and to reach the required information size. **Conclusion** TSA can help researchers to identify the false-negative results of meta-analyses.

**【Key words】** Trial sequential analysis; Meta-analysis; False-negative result; Cochrane systematic review

由于随机误差的影响, 累积 Meta 分析的结论的假阳性和假阴性概率可能会随之增加<sup>[1-6]</sup>。前期

本团队采用试验序贯分析 (trial sequential analysis, TSA) 方法检验了 Cochrane 泌尿外科学组的阳性结果的系统评价/Meta 分析<sup>[7]</sup>, 本研究主要采用 TSA 方法来验证阴性系统评价/Meta 分析的结论, 研究对象仍为 Cochrane 泌尿外科学组的系统评价。

DOI: 10.7507/1672-2531.201608028

基金项目: 国家重点研发计划专项基金 (编号: 2016YFC0106300)

通信作者: 曾宪涛, Email: zengxiantao1128@163.com

# 1 资料与方法

## 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 选择 Cochrane 泌尿外科学组的具有阴性结果, 并采用了 Meta 分析方法, 结局指标为二分类数据的系统评价。

1.1.2 排除标准 基于结局指标的 Meta 分析所纳入的研究数量小于 5 个。

## 1.2 文献检索

计算机检索 The Cochrane Library (2016 年 6 期), 纳入 “Urology Group” 的系统评价/Meta 分析。由于 The Cochrane Library 将 Cochrane 系统评价按组别已分类, 故无需使用检索词, 只需按组别进行查看即可。

## 1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献和资料提取, 若遇分歧, 交由第 3 位研究者协助裁决。首先阅读文题和摘要, 按纳入与排除标准排除明显不符合纳入标准的文献; 进一步阅读全文, 确定最终纳入文献。采用自制的资料提取表提取资料, 主要提取资料内容包括: 第一作者、发表时间、干预措施、纳入研究数量、结局指标、基于结局指标的 Meta 分析所需数据。

## 1.4 统计分析

由于不同的系统评价/Meta 分析采用的效应量有所不同, 因此, 我们统一采用风险比 (RR) 及其 95% 可信区间 (CI) 为效应量。若研究间异质性 >30%, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析<sup>[2,7]</sup>; 反之, 则采用固定效应模型。期望信息量 (required information size, RIS) 的计算采用先验差异校正信息量 (a priori diversity-adjusted information size, APDIS), 定义相对危险度减少率 (RRR) 为 25%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$  来进行 APDIS 的估算和 TSA 界值的计算。采用 TSA 0.9  $\beta$  软件进行 Meta 分析和 TSA 分析<sup>[9,10]</sup>, 并提供 TSA 校正 95% CI。

# 2 结果

## 2.1 文献筛选结果

The Cochrane Library 泌尿外科学组发表的系统评价共计 40 篇, 经逐层筛选, 最终纳入 11 篇文献<sup>[11-21]</sup>, 共计 12 个 Meta 分析。文献筛选流程及结果见图 1。

## 2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征情况见表 1。

## 2.3 Meta 分析结果和 TSA 结果

Meta 分析结果和 TSA 结果见表 2。5 个 Meta

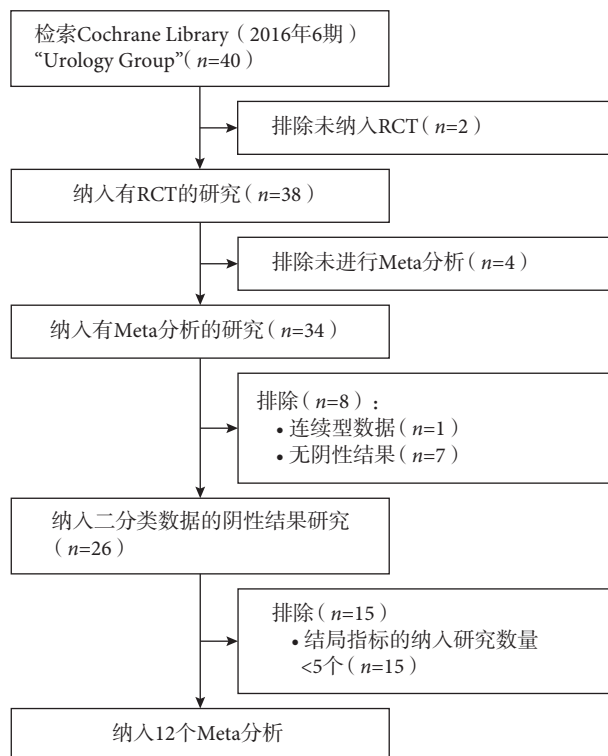


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入 Meta 分析的基本特征

纳入研究	干预措施		结局指标	纳入研究的数量
	试验组	对照组		
Schmitt 1999 <sup>[11]</sup>	全雄激素阻断	单一疗法	1年总生存率	13
Schmitt 1999 <sup>[11]</sup>	氟他胺	睾丸切除术或 LHRHa	1年总生存率	9
Wilt 2001 <sup>[12]</sup>	早期雄激素抑制	延迟雄激素抑制	1年总生存率	6
Sze 2002 <sup>[13]</sup>	单次放疗	多次放疗	总缓解率	13
ABCMAC 2004 <sup>[14]</sup>	新辅助放疗+局部治疗	局部治疗	总生存率	10
Vale 2006 <sup>[15]</sup>	辅助化疗+局部治疗	局部治疗	总生存率	6
Wilt 2008 <sup>[16]</sup>	5 $\alpha$ 还原酶抑制剂	$\alpha$ 受体阻滞剂	失访	5
Zani 2011 <sup>[17]</sup>	短期治疗	长期治疗	尿路感染	5
Hoffman 2012 <sup>[18]</sup>	微波热疗	经尿道前列腺电切术	尿路感染	5
Tacklind 2010 <sup>[19]</sup>	非那雄胺	安慰剂	疾病进展	7
Tacklind 2012 <sup>[20]</sup>	锯叶棕榈	安慰剂	失访	11
Ilic 2013 <sup>[21]</sup>	筛选	控制	前列腺癌病死率	5

LHRHa: 黄体生成素释放激素激动剂。

表 2 Meta 分析及 TSA 结果

纳入研究	AIS (事件发生数)	Meta 分析			TSA 结果		
		模型	RR (95% CI)	D <sup>2</sup> (%)	TSA 校正 CI	APDIS	无效线
Schmitt 1999 <sup>[11]</sup>	4 970 (4 191)	随机	1.00 (0.97, 1.03)	40.73	1.00 (0.96, 1.05)	234	穿过
Schmitt 1999 <sup>[11]</sup>	4 119 (3 518)	随机	1.00 (0.96, 1.03)	51.27	1.00 (0.96, 1.04)	714	穿过
Wilt 2001 <sup>[12]</sup>	2 167 (1 878)	固定	1.02 (0.99, 1.06)	0	1.02 (0.97, 1.07)	495	穿过
Sze 2002 <sup>[13]</sup>	3 548 (2 097)	固定	1.01 (0.96, 1.06)	5.67	1.01 (0.95, 1.07)	385	穿过
ABCMAC 2004 <sup>[14]</sup>	2 809 (1 691)	随机	0.98 (0.91, 1.06)	47.35	0.98 (0.90, 1.07)	617	穿过
Vale 2006 <sup>[15]</sup>	491 (283)	固定	0.86 (0.75, 1.00)	0	0.86 (0.73, 1.02)	329	穿过
Wilt 2008 <sup>[16]</sup>	3 286 (830)	随机	1.03 (0.85, 1.25)	63.48	1.03 (0.82, 1.28)	3 847	穿过
Tacklind 2010 <sup>[17]</sup>	6 583 (99)	固定	0.84 (0.55, 1.29)	23.91	0.84 (0.30, 2.38)	31 268	未穿过
Zani 2011 <sup>[18]</sup>	1 312 (36)	固定	1.40 (0.73, 2.68)	0	1.40 (0.10, 19.86)	18 801	未穿过
Hoffman 2012 <sup>[19]</sup>	395 (64)	固定	1.15 (0.70, 1.86)	16.59	1.15 (0.16, 8.35)	3 341	未穿过
Tacklind 2012 <sup>[20]</sup>	1 453 (143)	固定	0.94 (0.69, 1.27)	0	0.94 (0.55, 1.61)	3 925	未穿过
Ilic 2013 <sup>[21]</sup>	341 342 (2016)	随机	0.94 (0.85, 1.04)	58.65	0.94 (0.84, 1.04)	141 855	穿过

AIS: 累积信息量; APDIS: 先验差异校正信息量; CI: 可信区间; D<sup>2</sup>: 差异; RR: 相对危险度; TSA: 试验序贯分析。

分析采用随机效应模型<sup>[11, 14, 16, 21]</sup>, 7 个 Meta 分析采用固定效应模型<sup>[12, 13, 15, 17-20]</sup>。TSA 结果显示, 共有 7 个 Meta 分析<sup>[11-15, 21]</sup>的累积信息量达到了 APDIS, 并穿过了 TSA 阈值线; 此外, 还有 1 个 Meta 分析<sup>[16]</sup>的累积信息量未达到 APDIS, 但穿过了 TSA 无效线 (图 2)。其余 4 个<sup>[17-20]</sup>Meta 分析的累积 Z 曲线既未穿过 TSA 无效线, 其累积信息量也未能达到 APDIS (图 3)。结果表明, 12 个 Meta 分析中, 有 4 个 (33%) Meta 分析的结果可能是潜在的假阴性结果, 尚需进一步研究加以验证。

### 3 讨论

本研究全面评价了 Cochrane 泌尿外科学组的阴性系统评价结果, 共计 11 个研究, 包括 12 个 Meta 分析。结果显示, 12 个 Meta 分析中仅有 8 个 Meta 分析的结果穿过了 TSA 无效线, 其中 7 个 Meta 分析的累积信息量达到了 APDIS。因此, 4 个 Meta 分析的结果可能是潜在的假阴性结果, 表明当前的证据并不充分, 尚需进一步开展相关研究加以验证。同本团队前期研究<sup>[7]</sup>, 本研究采用的先验

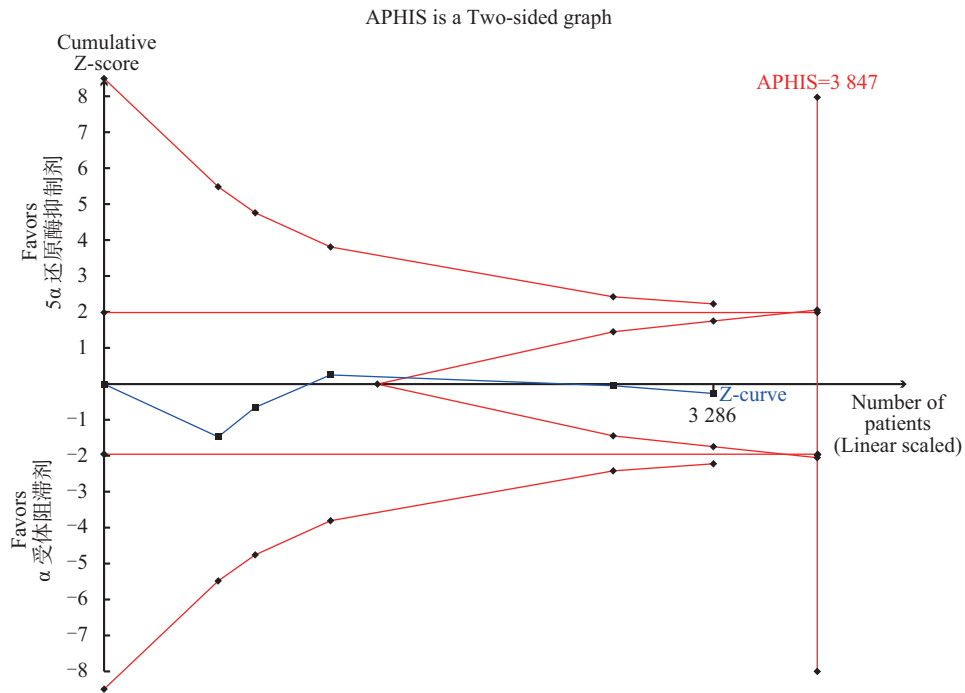


图2 越过无效线的 TSA 界值图 ( Wilt 2008 )

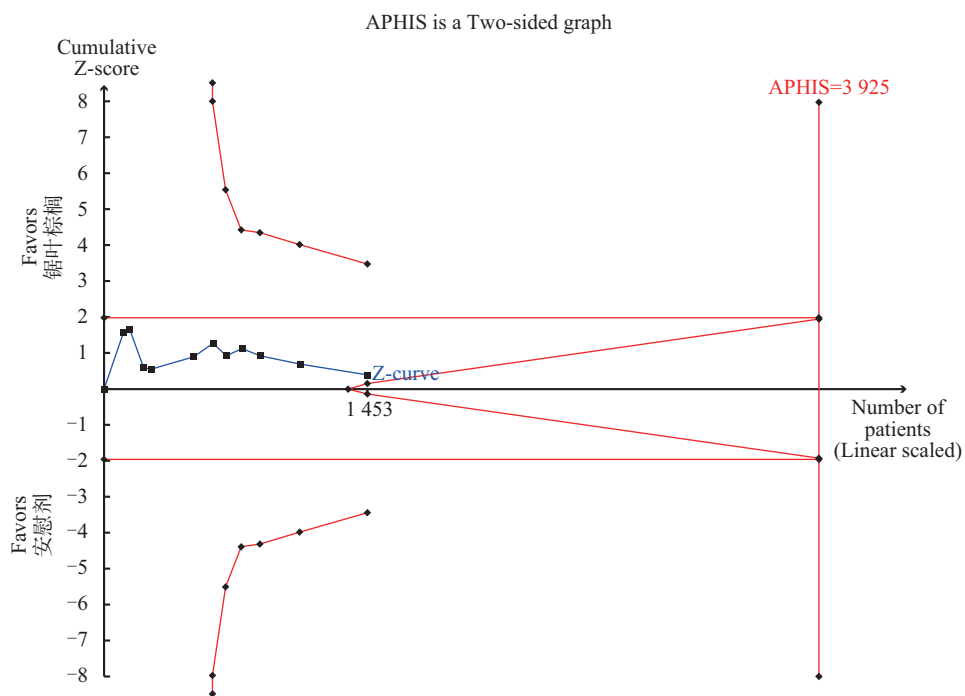


图3 未越过无效线的 TSA 界值图 ( Tacklind 2012 )

RRR 为 25%，若先验 RRR 定义为 15%，则结果可能会更为保守，即潜在假阴性结果数量可能会增加。本研究表明，TSA 不仅可以对阳性结果进行验证，同样可以验证阴性的 Meta 分析结果，采用提供信息量的计算和无效界值的计算的方法来验证。

参考文献

1 Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials:

utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials*, 1997, 18(6): 580-593.

2 Wetterslev J, Thorlund K, Brok J. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(1): 64-75.

3 Brok J, Thorlund K, Gluud C. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(8): 763-769.

4 Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-

- analyses?. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(1): 276-286.
- 5 翁鸿, 武珊珊, 张永刚. 序贯 Meta 分析方法学简介. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(10): 1216-1220.
  - 6 翁鸿, 郭成城, 吕军. 试验序贯分析之信息量的计算. *中国循证医学杂志*, 2016, 17(1): 113-116.
  - 7 翁鸿, 王朝阳, 贺大林. 试验序贯分析检验累积 Meta 分析假阳性结果的研究. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(4): 458-462.
  - 8 Wetterslev J, Thorlund K, Brok J. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*, 2009, 9(1): 1-12.
  - 9 Thorlund K, Engström J, Wetterslev J, *et al*. User manual for trial sequential analysis (TSA). Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research, Copenhagen, Denmark. 2011. Available at: [www.ctu.dk/tsa](http://www.ctu.dk/tsa).
  - 10 翁鸿, 李胜, 曾宪涛. 试验序贯分析软件在 Meta 分析中的应用. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(5): 604-611.
  - 11 Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 1999(4): CD001526.
  - 12 Wilt TJ, Nair B, MacDonald R. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): CD003506.
  - 13 Sze WM, Shelley M, Held I. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): CD004721.
  - 14 Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(1): CD005246.
  - 15 Vale CL. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2): CD006018.
  - 16 Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): CD007091.
  - 17 Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5): CD006576.
  - 18 Hoffman RM, Monga M, Elliott SP. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9): CD004135.
  - 19 Tacklind J, Fink HA, Macdonald R. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): CD006015.
  - 20 Tacklind J, MacDonald R, Rutks I. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(12): CD001423.
  - 21 Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD004720.

收稿日期: 2016-08-08 修回日期: 2017-02-09

本文编辑: 熊鹰、张永刚