

剂量反应Meta分析中常见的统计学问题



蒋青青, 王世琦, 黄 申, 曹世义

华中科技大学同济医学院公共卫生学院 (武汉 430030)

【摘要】 剂量反应 Meta 分析 (dose-response Meta-analysis, DRMA) 是基于多项提供剂量反应关系数据的原始研究, 对其剂量反应结果进行定量合并后得出综合剂量反应直线或曲线的一类 Meta 分析, 广泛应用于循证证据产生及临床决策等方面。目前已发表 DRMA 结果的可靠性和文章质量水平不一, 而且国际上暂无 DRMA 的统一报告规范。本研究系统梳理了 DRMA 的本质、各步骤统计方法及常见统计分析问题, 以期从统计学角度提高国内学者对 DRMA 的整体理解, 为提高 DRMA 的整体质量奠定一定理论基础。

【关键词】 剂量反应; Meta 分析; 统计方法; 剂量值; 非线性; 限制性立方样条

Common statistical problems in dose-response Meta-analysis

Qing-Qing JIANG, Shi-Qi WANG, Shen HUANG, Shi-Yi CAO

School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Shi-Yi CAO, Email: caoshiyi@hust.edu.cn

【Abstract】 Dose-response Meta-analysis (DRMA) is a type of Meta-analysis based on multiple original studies that provide data on dose-response relationships and quantitatively combine their dose-response results to produce a comprehensive dose-response line or curve, which is widely used in evidence-based evidence generation and clinical decision-making. The reliability of published DRMA results and the quality of articles vary, and there is no uniform reporting standard for DRMA in the international arena. This study systematically review the nature of DRMA, statistical methods of each step and common statistical analysis problems, in order to improve the overall understanding of DRMA from a statistical perspective and lay a certain theoretical foundation for improving the overall quality of DRMA in China.

【Keywords】 Dose response; Meta-analysis; Statistical methods; Dose value; Nonlinearity; Restricted cubic splines

剂量反应关系指某种暴露或干预水平的动态变化与结局指标发生风险的潜在关系。其在流行病学领域应用非常广泛, 既可用于观察性研究, 也可用于随机对照试验, 甚至是基因多态性研究。根据 GRADE 证据评价体系, 基于多个提供了剂

量反应关系数据的原始研究, 合理使用函数模型及参数估计方法, 对其剂量反应结果进行定量合并, 得出综合的剂量反应直线或曲线的剂量反应 Meta 分析 (dose-response Meta-analysis, DRMA) 是证实因果关系的强有力证据。

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202212019](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202212019)

基金项目: 国家自然科学基金项目 (71603091); 华中科技大学人文社会科学自主创新重大及交叉项目 (2020WKZDJC015)

通信作者: 曹世义, 副教授, 博士研究生导师, Email: caoshiyi@hust.edu.cn

<http://whuznmedj.com>

DRMA 模型自 2014 年正式引入中国后, 以曾宪涛、徐畅等人为代表的中国学者发表了 20 余篇相关方法学及软件操作论著。相关 Meta 分析系列丛书不断更新关于 DRMA 的制作规范, 极大地促进了 DRMA 在国内的发展。虽然 DRMA 的写作方法日趋成熟, 但目前国际上尚无 DRMA 的统一报告规范, 且已发表 DRMA 结果的可靠性和文章质量水平不一。主要原因之一是 DRMA 的统计方法较为复杂, 部分作者在其统计学层面的理解和应用存在问题。本文系统梳理了 DRMA 的本质、各步骤统计方法及常见统计分析问题, 以期从统计学角度提高国内学者对 DRMA 的整体理解, 为提高 DRMA 的整体质量奠定一定理论基础。

1 确定 DRMA 研究必要性的相关统计问题

1.1 掌握 DRMA 的本质

DRMA 指将相同临床或公共卫生问题的不同研究中某种剂量反应关系加权合并, 以获得“平均”剂量效应。本质上, DRMA 是一种 Meta 回归模型, 不仅可采用线性分析, 也可采用非线性分析^[1-2]。线性模型即一次函数模型, 线性关系主要反映整体变化趋势, 即该直线的斜率; 而通过对线性模型引入二次项、三次项或高次项的非线性模型, 则更关注暴露剂量与结局指标发生风险的非线性关系, 即逼近曲线上横坐标任意一点对应的纵坐标值。

DRMA 中两个最基本的问题就是估算回归系数和合并回归系数。回归系数的估算方法有多种, 如普通最小二乘法 (ordinary least square, OLS)、广义最小二乘法 (generalized least squares method, GLST) 和最大似然估计 (maximum likelihood estimation, ML) 等; 回归系数的合并包括将所有原始研究看成一个整体的“一阶段法”和考虑了各原始研究之间异质性的“二阶段法”。根据不同回归系数估算方法以及剂量趋势合并方法的任意组合可知, DRMA 模型存在多种情况, 其中基于“二阶段法”的 GLST 模型是 DRMA 中应用最多的模型^[3]。首先通过 GLST 估算单篇研究的剂量反应斜率或曲线, 然后根据经典的固定效应、随机效应或混合模型将每篇研究的斜率或曲线进行合并。

1.2 明确进行某项 DRMA 的可行性

为了避免重复研究, 我们首先可以在系统评价与 Meta 分析注册平台上查询是否已经存在类似主题且“正在进行中”的研究, 其中医学领域内应用较广泛的是 Cochrane 协作网和 PROSPERO 国际化注册平台^[4-5]。目前只有随机对照试验的 Meta 注册是必须的, 其他类型的 Meta 是非强制性注册。徐畅等学者评估了 2011—2017 年间发表的 DRMA 注册情况, 发现仅有 8.51% (45/529) 的 DRMA 于研究前完成注册, 且多变量回归结果显示注册过的 DRMA 整体报告质量更高^[6]。因此, 鼓励并建议大家在进行 DRMA 前进行注册, 提高系统评价与 Meta 分析的透明性、可靠性, 同时避免偏倚和加强国际合作。

其次, 明确相关原始研究暴露因素有三个及以上剂量组对应的效应值, 并提取文献中最高剂量组与最低剂量组的相对危险度 (relative risk, RR) 或比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 等数据。对提取的相关数据进行二分类 Meta 分析, 得到效应量 RR 或 OR 的合并值。如果合并的效应值有统计学意义, 说明暴露与疾病之间是有关联的, 则进一步探讨这种关联是否存在剂量反应关系。

1.3 了解纳入的原始研究类型和基本数量

通常情况下, 原始研究按目的可分为分析性研究和描述性研究。分析性研究包括随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、临床对照试验、队列研究、病例对照研究等, 描述性研究包括横断面研究和生态学研究。DRMA 只能纳入同种研究或同类研究, 要么只纳入 RCT 或只纳入队列研究等; 要么纳入同类研究, 如只纳入分析性研究或只纳入描述性研究。

大部分初学者会遇到纳入文献偏少而产生能否继续做 DRMA 的质疑。对这个问题, 可从研究可行性和统计效能角度综合考虑。首先, 2 篇及以上的数量就足够; 其次, 评估合并后的统计效能。按照传统回归分析的统计效能计算原则, 回归分析中要求每一个变量至少需要 10 个样本 (部分资料也建议用 20 个样本, 当然样本越多越好), 反映在回归图里面, 每个样本就是一个点。同理, 将 DRMA 里面的“暴露层次 (每篇至少 3 层)”当作样本, 当纳入研究暴露层次总和大于 10 时, 合并的结果被认为具有足够的统计效能。

2 实施DRMA前数据处理工作的相关统计问题

2.1 剂量值的确定

确定暴露水平分类的剂量值是 DRMA 的关键问题。研究通过分析 2017 年发表的 DRMA 中剂

量值的确定方法发现第一组（向下开区间）、最后一组（向上开区间）和闭合区间的剂量值并没有统一的计算标准^[7]，各类计算方法见表 1。除此之外，将上限值除以 1.5 或是除以 1.2 都可能作为向下开区间的剂量值^[8]。建议将多种方法都试一下，看看结果是否有明显改变。

表1 2017年发表的剂量反应Meta分析SCI中剂量值的确定

Table 1. Determination of dose value in SCI of dose-response Meta-analysis published in 2017

| 剂量组类别 | 剂量值 | 篇数 (n) | 占比 (%) |
|-------|-----------------|--------|--------|
| 闭区间 | 区间内剂量的中位数或平均数 | 44 | 47.31 |
| | 区间的中点 | 53 | 56.99 |
| 向上开区间 | 下限值的1.2倍 | 4 | 4.30 |
| | 下限值的1.25倍 | 3 | 3.20 |
| | 下限值的1.5倍 | 5 | 5.34 |
| | 下限值+临近区间宽度的0.5倍 | 42 | 45.20 |
| | 下限值+临近区间宽度的1.5倍 | 1 | 1.10 |
| | 未报告 | 38 | 40.86 |
| 向下开区间 | 上限值的0.5倍 | 38 | 40.86 |
| | 0 | 14 | 15.05 |
| | 未报告 | 41 | 44.09 |

部分原始研究没有暴露分组的具体数值，仅对剂量进行了定性描述，如 low、moderate、high。建议参照类似研究或权威数据中同地区人群的暴露量化标准，使用此标准当作 low、moderate、high 分组的剂量。因此，可明确近似原则为量化剂量的核心，未来研究需进一步探究剂量值的确定方法。

2.2 参照剂量中心化

DRMA 原始研究中数据要求至少具有三个及以上组别，且需统一各项原始研究参照剂量。通常以每个研究最低剂量组为参照，其它剂量组均与参照组进行对比。在汇总评价剂量反应关系时，如果所有研究的参照暴露水平剂量均为 0，则原始剂量直接用于拟合模型。若参照暴露水平不同或不为 0，如体重指数等，则需对参照剂量进行中心化。对于线性模型，将每个原始剂量 X_j 减去同研究参照剂量 X_0 ，而在 Liu^[9] 等提出的二次随机效应模型中，一次和二次项的中心化值不同，分别为 $X_j - X_0$ 和 $X_j^2 - X_0^2$ 。为便于操作，可以通过 Excel、R 软件等对参照组进行转换，具体方法可参考周权等学者的研究^[10-11]。

2.3 效应指标的数据转换

DRMA 对原始研究数据的依赖程度较高，一

般需要提取研究 (id)、研究类型 (type)、剂量 (dose)、病例 (cases)、人数/年数 (per-years)、效应量、效应量的标准误 (SE) 等数据，但原始研究常未提供标准格式数据。一方面，可以向原文作者申请索取数据，但通常应答率较低；其次是利用已有数据进行估算和转换。具体公式可参考徐畅等发表的关于 DRMA 模型中缺失值的评估及效应指标的转换一文，其中指标转换大致包括以下几种情况^[12]：

(1) 估算 SE：①原始研究中只提供了 RR 值及 95% CI，可通过 Stata 中的代码实现估算 SE：`gen double se=(logub-loglb)/(2*invnorm(.975))`。②原始研究提供了 90%、99% 或其他置信区间，估算方法类似^[12]。

(2) 估算置信区间（具体计算公式见参考文献）：①根据 P 值，计算置信区间^[13]。②根据四格表资料，计算置信区间^[14]。③根据标准误，计算置信区间^[15]。

(3) 将 OR 转换为 RR：假设 P_1 是暴露组结局事件的发生率， P_0 是非暴露组结局事件的发生率，则 $RR=P_1/P_0$ ， $OR=[P_1/(1-P_1)]/[P_0/(1-P_0)]$ 。 P_0 在小于 10% 时，OR 跟 RR 基本相等； P_0 在大于 10% 时，需要利用公式互换： $RR=OR/[(1-P_0)+P_0*OR]$ 。

3 利用软件实操DRMA的相关统计问题

3.1 线性和非线性剂量反应关系的统计推断与模型选择

DRMA 本质是回归分析, 关键是选择线性、分段线性或非线性模型(包括限制性立方样条函数模型、多项式模型、灵活分段多项式模型)对其进行拟合^[1,16]。通常情况下, 首先进行非线性 DRMA, 然后根据得出的核心变量结果对其线性情况进行统计学检验。以下是判断 DRMA 线性和非线性关系常用的三种统计方法: 一是非线性检验, 又称 Wald 检验, 实质是卡方检验, 即检验函数非线性部分的回归系数均为 0 的可能性, 若 $P < 0.05$, 则可认为该函数为非线性, 反之亦然; 二是似然比检验, 分别构建并比较线性模型和非线性模型的似然函数, 再进行统计推断, 选择似然性大的模型^[3]; 三是拟合优度检验, 又称决定系数, 它是回归平方和与总离均平方和的比, 在线性和非线性关系中选择比值较大的模型。研究显示, 48.39% 发表的 DRMA 未报告非线性检验的指标值^[7]。未来需根据统计检验结果, 确定 DRMA 到底是线性关系还是非线性关系, 并注明模型的显著性。

各研究间异质性的的大小是对单篇研究参数进行加权合并时模型选择的判断依据。常用的 Meta 分析异质性统计学指标有 Q 统计量、 I^2 统计量、 H 统计量等。若 Q 统计量对应的 P 值 < 0.10 或 $I^2 > 50\%$ 则认为纳入的研究之间存在显著异质性^[17],

此时效应值的合并采用随机效应模型中的 D-L 法 (DerSimonian-Laird method); 反之采用固定效应模型^[18]。在线性模型中, 固定效应模型或随机效应模型均可, 因为并不会改变异质性检验的 P 值。目前一般分析软件默认的是固定效应模型, 随机效应模型需要添加相应命令。黄育北等基于 Stata 的 GLST 模块, 利用饮酒与肺癌发病风险的分析数据, 详细介绍了 DRMA 中各种模型的选择及分析流程, 张超等介绍 Stata 中 DRMA 中两种不同随机效应模型(普通模型和考虑参数间相关性的随机效应模型)的应用也为初学者提供了理论参考^[19-20]。

3.2 限制性立方样条函数中节点数量和位置的选择

非线性 DRMA 作图通常用限制性立方样条 (restricted cubic spline, RCS) 作为链接函数, 限定自变量数据范围首尾两端区间内是线性函数。定义曲线拟合中平滑的拐点为节点, 实质上是一条各节点处光滑的分段多项式^[21]。区间分段使用百分位数法, 不同节点数量及其相应百分位数的选择见表 2。

目前节点个数的取值没有固定标准, 需根据样本量及参考比较不同节点数下模型的拟合优度进行调整。Orsini 提出, 通常使用 3 或 4 个节点进行 DRMA 绘图^[3]。本研究总结已发表的 DRMA 发现, 三个节点的使用占比最高^[7], 详见表 3。需要注意的是, 模型或节点的选择不只是依赖统

表2 常见不同节点数量及其相应百分位数的选择

Table 2. Selection of number of common different nodes and their corresponding percentile

| 节点数量 | 百分位数 (%) | | | | | | |
|------|----------|-------|-------|------|-------|-------|------|
| 3 | 10 | 50 | 90 | | | | |
| 4 | 5 | 35 | 65 | 95 | | | |
| 5 | 5 | 27.5 | 50 | 72.5 | 95 | | |
| 6 | 5 | 23 | 41 | 59 | 77 | 95 | |
| 7 | 2.5 | 18.33 | 34.17 | 50 | 65.83 | 81.67 | 97.5 |

表3 2017年发表的剂量反应Meta分析SCI中限制性立方样条的节点数

Table 3. Number of restricted cubic spline in SCI by dose-response Meta-analysis published in 2017

| 节点数类别 | 篇数 | 占比 (%) |
|--|----|--------|
| 5th, 35th, 65th and 95th percentiles | 9 | 19.15 |
| 25th, 50th and 75th percentiles | 3 | 6.38 |
| 10th, 50th and 90th percentiles | 32 | 68.09 |
| 5th, 50th and 95th percentiles | 1 | 2.13 |
| 1st, 25th, 50th, 75th and 99th percentiles | 1 | 2.13 |
| 10th, 60th and 90th percentiles | 1 | 2.13 |

计学方法,也需结合临床实际问题,且往往其对模型或节点的选择意义更重要^[22]。

3.3 统计分析软件的选择应用

目前,DRMA 的实操软件主要包括 Stata, R 和 SAS 软件等。罗美玲^[23]、周权^[24-25]、徐畅^[26]、郭鹏^[27]等结合实例阐述了 DRMA 各步骤的方法并演示了各统计分析软件中的代码操作;曾宪涛^[28]、张天嵩^[29]等编著的 Meta 分析指导书籍也为初学者探索 DRMA 提供了重要指导。上述 3 种软件进行 DRMA 时各有特点和优劣。Stata 软件的操作界面简约,代码运用灵活,可结合使用面板和代码,具有较强的可操作性。R 是一款自由开源软件,软件包种类繁多,更新快,图形制作方面较 Stata 软件更精美,呈现能力更强大。SAS 软件做 DRMA 只需要较少的代码就能得到所有的分析结果,但其局限性在于绘图不够美观,以及灵活性不够。建议合理选用一种统计分析软件或三者联合起来使用,充分发挥软件特点,以达到最佳效果。

4 已有 DRMA 的不足及对未来的展望

DRMA 模型提出并发展至今已有 30 余年,尽管模型已较为完善,但其统计方法上仍存在不足之处^[2]。其一,DRMA 对数据完整性要求较高,通过不同估算方法得出的结果通常存在差别,建议进行稳定性检验,以观察这些估算及转换是否会对整体结果产生明显影响^[12,30]。其二,当前无特定的 DRMA 偏倚校正方法,一方面可借鉴观察性研究 Meta 分析偏倚校正方法,同时还需要根据反映研究质量的内部偏倚、反映目标设置普遍性的外部偏倚和实际临床意义等继续攻克偏倚处理这一难题^[31]。其三,DRMA 目前无有效手段进行检测与调整亚组分析中各亚组间的交互作用。

曹世义^[7]等发现已发表的 DRMA 论文对 PRISMA 和 AMSTAR 的总体依从率相对较低,整体在方法学和统计学方面存在不足;张维欣^[32]、徐畅^[33-34]等发现中文和英文期刊上发表的 DRMA 整体报告质量还有待提高。目前国际上暂无统一的 DRMA 报告规范,基于 DRMA 统计分析的复杂性,一方面可以参考徐畅^[35]等研制的适用于中国作者的 DRMA 报告指南,另外也期望更多学者致力于剂量反应方法学的研究,促使 DRMA 在统计分析方法上早日形成国际统一的报告规范,提高 DRMA 的整体报告质量。

参考文献

- 1 于云祥,张超,翁鸿,等. 剂量-反应 Meta 分析之线性关系及分段线性回归模型的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(1): 111-114. [Yu YX, Zhang C, Weng H, et al. How to conduct dose-response meta-analysis by using linear relation and piecewise linear regression model[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2016, 16(1): 111-114.] DOI: [10.7507/1672-2531.20160020](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20160020).
- 2 徐畅,张永刚,韩芳芳,等. 剂量-反应关系 Meta 分析的方法学简介 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(10): 1236-1239. [Xu C, Zhang YG, Han FF, et al. How to perform dose-response meta-analysis: a brief introduction of methodology[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2015, 15(10): 1236-1239.] DOI: [10.7507/1672-2531.20150204](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20150204).
- 3 Orsini N, Li R, Wolk A, et al. Meta-analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software[J]. Am J Epidemiol, 2012, 175(1): 66-73. DOI: [10.1093/aje/kwr265](https://doi.org/10.1093/aje/kwr265).
- 4 米子硕,高锦,李昊洋,等. 临床实践指南与系统评价/Meta 分析注册平台的比较与应用 [J]. 医学新知, 2022, 32(2): 90-98. [Mi ZS, Gao J, Li HY, et al. Comparison and application of clinical practice guidelines and system review/Meta-analysis registration platforms[J]. New Medicine, 2022, 32(2): 90-98.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202201029](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202201029).
- 5 方程,邓巍,樊景春,等. 系统评价与 Meta 分析的注册平台简介 [J]. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(3): 380-387. [Fang C, Deng W, Fan JC, et al. Platforms for systematic review and meta-analysis registration: a briefly introduction[J]. Journal of Tongji University (Medical Science), 2019, 40(3): 380-387.] DOI: [10.16118/j.1008-0392.2019.03.022](https://doi.org/10.16118/j.1008-0392.2019.03.022).
- 6 Xu C, Cheng LL, Liu Y, et al. Protocol registration or development may benefit the design, conduct and reporting of dose-response meta-analysis: empirical evidence from a literature survey[J]. BMC Med Res Methodol, 2019, 19(1): 78. DOI: [10.1186/s12874-019-0715-y](https://doi.org/10.1186/s12874-019-0715-y).
- 7 Jiang Q, Liu Q, Chen F, et al. Reporting quality and statistical analysis of published dose-response meta-analyses was suboptimal: a cross-sectional literature survey[J]. J Clin Epidemiol, 2019, 115: 133-140. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2019.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.07.008).

- 8 Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, et al. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2014, 311(15): 1536–1546. DOI: [10.1001/jama.2014.2269](https://doi.org/10.1001/jama.2014.2269).
- 9 Liu TZ, Xu C, Rota M, et al., Sleep duration and risk of all-cause mortality: a flexible, non-linear, meta-regression of 40 prospective cohort studies[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 32: 28–36. DOI: [10.1016/j.smrv.2016.02.005](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.005).
- 10 Hamling J, Lee P, Weitkunat R, et al. Facilitating meta-analyses by deriving relative effect and precision estimates for alternative comparisons from a set of estimates presented by exposure level or disease category[J]. *Stat Med*, 2008, 27(7): 954–970. DOI: [10.1002/sim.3013](https://doi.org/10.1002/sim.3013).
- 11 周权, 郭鹏, 钟国超, 等. 有序多分类剂量反应资料 Meta 分析中原始研究参照组转换及软件实现 [J]. 循证医学, 2016, 16(1): 60–64. [Zhou Q, Guo P, Zhong GC, et al. Transforming the reference group of discrete correlated data in original study of dose-response meta-analysis[J]. *The Journal of Evidence-Based Medicine*, 2016, 16(1): 60–64.] DOI: [10.12019/j.issn.1671-5144.2016.01.015](https://doi.org/10.12019/j.issn.1671-5144.2016.01.015).
- 12 徐畅, 刘同族, 邝心颖, 等. 剂量-反应 Meta 分析模型中缺失值的评估及效应指标的转换 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(8): 984–987. [Xu C, Liu TZ, Kuang XY, et al. How to estimate the missing data and transform the effect measure in dose-response meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2015, 15(8): 984–987.] DOI: [10.7507/1672-2531.20150164](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20150164).
- 13 Altman DG, Bland JM. How to obtain the P value from a confidence interval[J]. *BMJ*, 2011, 343: d2304. DOI: [10.1136/bmj.d2304](https://doi.org/10.1136/bmj.d2304).
- 14 李立明, 主编. 流行病学, 第 6 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- 15 Orsini N. From floated to conventional confidence intervals for the relative risks based on published dose-response data[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2010, 98(1): 90–93. DOI: [10.1016/j.cmpb.2009.11.005](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.11.005).
- 16 Xu C, Kwong JS, Zhang C. The use of piecewise linear spline function on dose-response meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(19): 389. DOI: [10.21037/atm.2016.09.28](https://doi.org/10.21037/atm.2016.09.28).
- 17 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557–560. DOI: [10.1136/bmj.327.7414.557](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557).
- 18 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177–188. DOI: [10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2).
- 19 黄育北, 李卫芹, 席波, 等. 剂量反应关系 Meta 分析的模型选择及分析流程 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(2): 223–228. [Huang YB, Li WQ, Xi B, et al. Model selection and statistical process of meta-analysis of dose-response data[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2016, 16(2): 223–228.] DOI: [10.7507/1672-2531.20160035](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20160035).
- 20 张超, 高峥岩, 黄静宇, 等. 剂量-反应 Meta 分析之两种不同随机效应模型的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(5): 616–620. [Zhang C, Gao ZY, Huang JY, et al. The application of two random-effect models for dose-response meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2017, 17(5): 616–620.] DOI: [10.7507/1672-2531.201703042](https://doi.org/10.7507/1672-2531.201703042).
- 21 黄静宇, 张超, 李胜, 等. 剂量-反应 Meta 分析之限制性立方样条函数的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(12): 1471–1474. [Huang JY, Zhang C, Li S, et al. How to conduct a dose-response meta-analysis: the use of restricted cubic spline model[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2015, 15(12): 1471–1474.] DOI: [10.7507/1672-2531.20150239](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20150239).
- 22 Xu C, Zhang C, Kwong JS. Be care the risk of under fit in dose-response meta-analysis when using cubic spline[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(19): 388. DOI: [10.21037/atm.2016.09.27](https://doi.org/10.21037/atm.2016.09.27).
- 23 罗美玲, 林希建, 刘如春, 等. 剂量反应关系 Meta 分析在 Stata 软件中的实现 [J]. 循证医学, 2014, 14(3): 182–187. [Luo ML, Lin XJ, Liu RC, et al. Realizing the dose response meta analysis in stata software[J]. *The Journal of Evidence-Based Medicine*, 2014, 14(3): 182–187.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-5144.2014.03.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5144.2014.03.012).
- 24 周权, 李卉, 罗美玲, 等. 剂量反应关系 Meta 分析在 R 软件中的实现 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(5): 789–794. [Zhou Q, Li H, Luo ML, et al. Implementation of dose-response for meta-analysis in R software[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2015, 42(5): 789–794.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/xdyfyx201505007>.
- 25 周权, 罗美玲, 王冕, 等. 应用 SAS 软件宏命令实现剂量反应关系 Meta 分析 [J]. 循证医学, 2015, 15(1):

- 54–59. [Zhou Q, Luo ML, Wang M, et al. Application of SAS software macro for realizing the dose response meta-analysis[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2015, 15(1): 54–59.] DOI: 10.3969/j.issn.1671–5144.2015.01.015.
- 26 徐畅, 曾宪涛, 张超, 等. 应用 R 软件 dosresmeta 程序包和 mvmeta 程序包实现剂量 – 反应关系 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(4): 479–483. [Xu C, Zeng XT, Zhang C, et al. Performing meta-analysis of dose-response data using dosresmeta and mvmeta packages in R [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2015, 15(4): 479–483.] DOI: 10.7507/1672–2531.20150079.
- 27 郭鹏, 徐畅, 周权, 等. 剂量 – 反应 Meta 分析之软件的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(3): 363–368. [Guo P, Xu C, Zhou Q, et al. How to conduct dose-response meta-analysis: the application of software[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2016, 16(3): 363–368.] DOI: 10.7507/1672–2531.20160056.
- 28 曾宪涛, 主编. 应用 STATA 做 Meta 分析 (第二版) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017.
- 29 张天嵩, 主编. 实用循证医学方法学 (第三版) [M]. 北京: 中南大学出版社, 2021.
- 30 Xu C, Zhang C, Wang XL, et al. Self-fluid management in prevention of kidney stones: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(27): e1042. DOI: 10.1097/MD.0000000000001042.
- 31 徐畅, 张超, 邝心颖, 等. 剂量 – 反应 Meta 分析系列之非随机误差导致的偏倚的处理方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(4): 488–491. [Xu C, Zhang C, Kuang XY, et al. How to conduct dose-response meta-analysis: method of adjustment of non-randomized error[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2016, 16(4): 488–491.] DOI: 10.7507/1672–2531.20160075.
- 32 张维欣, 熊莺, 徐畅, 等. 中文期刊发表的剂量 – 反应 Meta 分析方法学质量及报告质量现状 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(11): 1300–1304. [Zhang WX, Xiong Y, Xu C, et al. Methodological and reporting quality of dose-response meta-analyses published in Chinese journals[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2017, 9(11): 1300–1304.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–4055.2017.11.04.
- 33 Xu C, Liu Y, Jia PL, et al. The methodological quality of dose-response meta-analyses needed substantial improvement: a cross-sectional survey and proposed recommendations[J]. J Clin Epidemiol, 2019, 107: 1–11. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2018.11.007.
- 34 Xu C, Liu TZ, Jia PL, et al. Improving the quality of reporting of systematic reviews of dose-response meta-analyses: a cross-sectional survey[J]. BMC Med Res Methodol, 2018, 18(1): 157. DOI: 10.1186/s12874-018-0623-6.
- 35 徐畅, SUHAIL A.R.DOI, 张超, 等. 剂量 – 反应 Meta 分析报告指南 (中文版) [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(10): 1221–1226. [Xu C, SUHAIL A.R.DOI, Zhang C, et al. Proposed Reporting Guideline for Dose-response Meta-analysis (Chinese Edition) [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2016, 16(10): 1221–1226.] DOI: 10.7507/1672–2531.20160185.

收稿日期: 2022 年 12 月 23 日 修回日期: 2023 年 01 月 14 日
本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 蒋青青, 王世琦, 黄申, 等. 剂量反应 Meta 分析中常见的统计学问题[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(2): 81–87. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202212019
Jiang QQ, Wang SQ, Huang S, et al. Common statistical problems in dose-response Meta-analysis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2023, 36(2): 81–87. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202212019