

## 循证医学中的医学统计学问题

# Meta-DiSc 软件在诊断试验 Meta 分析中的应用

张天嵩<sup>1</sup>, 钟文昭<sup>2</sup>

(1. 上海市静安区中心医院中医科, 上海 200040; 2. 广东省人民医院肿瘤中心, 广州 510080)

[关键词] 诊断试验; Meta 分析; Meta-DiSc; 软件

[中图分类号] R195.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2008)02-0097-04

Meta-DiSc Software in Meta-Analysis of Diagnostic Test // ZHANG Tian-song<sup>1</sup>, ZHONG Wen-zhao<sup>2</sup>

Key words: diagnostic test; Meta-analysis; Meta-DiSc; software

First-author's address: Department of TCM, Jing'an District Central Hospital, Shanghai 200040, China

准确的诊断是临床实践的基础, 如果没有它, 医师不能正确地治疗疾病和预测疾病转归<sup>[1]</sup>, 随着循证医学的发展, 不少学者致力于诊断试验的 Meta 分析方法及软件研究。其中, Meta-DiSc 软件是一免费软件, 可用于多个诊断或筛检试验评价的 Meta 分析。与另一 DOS 下操作的诊断试验 Meta 分析软件 Meta-Test 相比, 它功能强大, 可以视窗操作 (可运行于 Windows95、2000、XP 等视窗操作系统下), 界面友好, 操作简单, 易学易用<sup>[2,3]</sup>, 目前最新版本为 1.4。现以实例说明其在诊断试验 Meta 分析中的应用。

## 1 Meta-DiSc 的下载与安装

Meta-DiSc 可从 [http://www.hrc.es/investigacion/metadisc\\_en.htm](http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm) 免费下载, 下载后得到一个名为 metadisc.msi 的文件, 运行后, 用户只需要选择安装目录 (默认为 "c:/Program Files/Meta-Disc"), 其他都是自动安装。安装后可以从开始菜单中运行, 其运行后的画面如图 1 所示。

如果要安装新版本的 Meta-DiSc, 必须先卸载旧版本的 Meta-DiSc。卸载方法: 打开控制面板, 选

[作者简介] 张天嵩 (1970-), 男, 山东昌邑人, 副主任医师, 副教授, 医学博士, 主要从事呼吸系统疾病的中西医结合治疗及循证医学方法学研究。

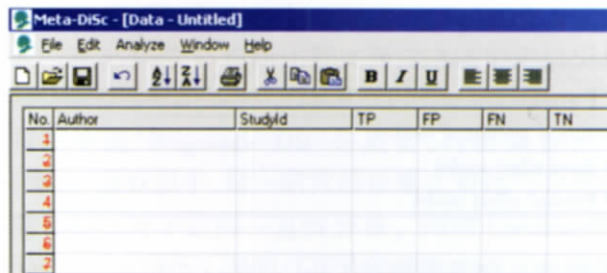


图 1 Meta-DiSc 启动画面

择“添加或删除程序”选项, 选择“Meta-DiSc”, 点删除即可自动卸载。

## 2 Meta-DiSc 的主要功能

Meta-DiSc 与 Meta-Test 相比, 不但可以合并灵敏度和特异度、拟合 sROC 曲线, 而且可以合并似然比、诊断比数比, 并能进行异质性检验和进行 Meta 回归分析<sup>[2]</sup>。其主要功能如表 1 所示。

## 3 Meta-DiSc 的数据输入

可以通过三种方法输入: 1) 直接用键盘输入数据; 2) 从其他电子表格 (如 Microsoft Excel) 复制并粘贴至 Meta-DiSc 数据表; 3) 通过 File—Import text file 菜单引入 \*.txt 或 \*.csv 格式的文本文件。在引入相应的文件之前, 要搞清楚文件是以何种标点符号为分界格式, 如某一文件中的数据是以分号分界的, 则要在下面的对话框中选“Semicolon”, 则可正确显示, 然后点击“Import column”, 即可引入到 Meta-DiSc 数据表, 如图 2。

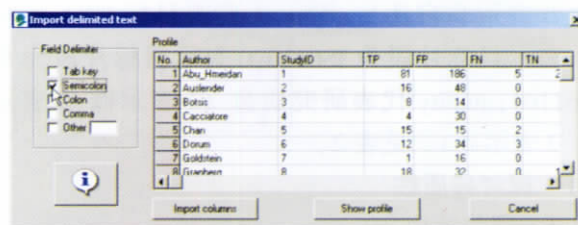


图 2 从文本文件中引入数据对话框

有时在探索研究间异质性来源时, 需要增加列

表 1 Meta-DiSc 软件的主要功能

主要功能	说明
Describing primary results and exploring heterogeneity	描述原始结果和探索异质性
• Tabular results	将结果以表格形式列出
• Forest plots(sensitivity, specificity, LRs, dOR)	以森林图形式显示灵敏度、特异度、似然比和诊断性比值比
• ROC plane scatter-plots	ROC 平面散点图
• Cochran Q, Chi-Square, Inconsistency index	Q 指数、 $I^2$ 值、异质性指数, 判断研究间异质性
• Filtering/subgrouping capacities	亚组分析
Exploring Threshold effect	探讨阈值效应
• Spearman correlation coefficient	Spearman 相关系数
• ROC plane plots	ROC 平面图
sROC curve fitting. Area under the curve(AUC) and Q	拟合 sROC 曲线、计算 AUC 和 Q 值
Meta-regression analysis	Meta 回归分析, 探讨异质性来源
• Univariate and multivariate Moses & Littenberg model (weight and unweight)	(加权或未加权) 单变量及多变量 Moses & Littenberg 模型
Statistical pooling of indices:	合并统计量
• Fixed effect model	固定效应模型
• Random effect model	随机效应模型

的数目, 则需要通过 **Edit** — **Date Columns** — **Add Column**, 在出现的对话框中加入列的名字如 “design”, 点 **Aceptar** 按钮即可, 如图 3。

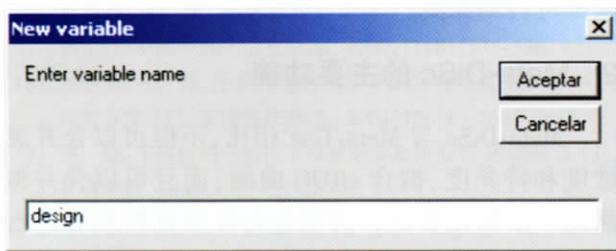


图 3 增加列对话框

#### 4 Meta-DiSc 软件在诊断性试验 Meta 分析中的应用

以文献中数据(原文献未给出真阳性数、假阳性数、假阴性数及真阴性数, 但给出了新的诊断方法所测得的阳性和阴性结果的灵敏度、特异度, 从而可以计算出相关数据) 为例<sup>[4]</sup>: 将数据按 Meta-DiSc 要求输入数据表, 其中 design 代表研究设计 (1 表示病例对照研究, 0 表示横断面研究); blind 代表诊断试验是否与金标准盲法参考 (1 表示盲法, 0 表示非盲法); sequence 代表目标 DNA 片段 (1 表示目标片段为 IS6110, 0 表示目标片段为非 IS6110); quality 代表研究质量 (1 表示低, 2 表示中, 3 表示高)。见表 2。

##### 4.1 探讨异质性

##### 4.1.1 阈值效应

探讨异质性是了解影响精确估计的可能因素和评价统计合并不同研究的精确估计是否恰当的

表 2 26 个结核性胸膜炎 in-house NAA test 研究的特点及数据

No.	Author	StudyId	TP	FP	FN	TN	design	blind	sequence	quality
1	Abanto	Brazil(2000)	25	0	3	17	1	1	0	2
2	Almeda	Spain(2000)	8	0	1	16	1	1	1	2
3	Chan	China(1996)	11	1	14	75	0	0	1	2
4	Dar	India(1998)	17	1	11	15	1	1	0	2
5	de Lassence	France(1992)	9	0	6	10	1	0	1	1
6	de Lassence	France(1992)	3	0	12	10	1	0	0	1
7	de Wit	SAfrica(1992)	41	7	9	24	0	1	0	3
8	de Wit	SAfrica(1990)	11	0	0	5	0	0	0	2
9	Gunisha	India(2001)	1	1	3	25	0	1	1	2
10	Kaltwasser	Chile(1993)	14	0	1	11	1	1	0	2
11	Laniado-Laborin	Mexico(2001)	1	2	2	10	0	1	0	3
12	Mangiapan	France(1996)	13	0	4	25	1	0	1	2
13	Martins	Brazil(2000)	13	1	6	10	0	1	0	3
14	Miyazaki	Japan(1993)	4	7	1	98	0	0	0	1
15	Nagesh	India(2000)	14	0	6	40	0	1	0	3
16	Pao	Taiwan(1990)	11	8	0	29	0	0	0	2
17	Parandaman	India(2000)	30	6	0	14	0	0	1	2
18	Protillo-Gomez	Mexico(2000)	16	0	1	56	1	1	1	3
19	Querol	Spain(1995)	17	1	4	85	1	1	1	3
20	Reechaipichittikul	Thailand(2000)	26	29	10	33	0	0	0	3
21	Tan	Singapore(1995)	7	0	3	13	1	0	1	1
22	Tan	Singapore(1995)	7	0	3	13	1	0	0	1
23	Tan	Singapore(1997)	16	6	0	43	0	1	1	3
24	Verma	India(1995)	24	2	14	27	1	1	0	2
25	Villegas	Colombia(2000)	31	7	11	63	0	1	1	3
26	Villena	Spain(1998)	14	1	19	97	0	1	1	3

关键。在诊断试验中, 引起异质性的重要原因之一是阈值效应。当存在阈值效应时, 灵敏度和特异度呈负相关(或灵敏度与 1- 特异度呈正相关), 其结果在 sROC 曲线平面图上呈 “肩臂状” 点分布。值得

注意的是灵敏度和特异度之间的相关性还可由其他众多原因引起(如不同疾病谱或不同设计等)。

Meta-DiSc 软件通过三种方法评价阈值效应: 1) 视图检验: 森林图中检验成对精确估计量。如果存在阈值效应, 森林图显示灵敏度增加的同时特异度降低, 同样的负相关现象可见于阳性似然比和阴性似然比。2) 每一个研究的精确估计量在 sROC 曲线平面图所形成的图像: 如果是典型的“肩臂”状分布则提示存在阈值效应。3) 计算灵敏度对数与(1-特异度)对数的 spearman 相关系数: 强正相关提示有阈值效应。

对于本例, 先通过 sROC 曲线平面图检验有无阈值效应: **Analyze**—**Plots...**在 **...select plot...** 下拉框中选“ROC Plane”并点击, 则绘制出“ROC 平面图”, 结果发现不呈“肩臂”状分布, 提示不存在阈值效应, 如图 4。

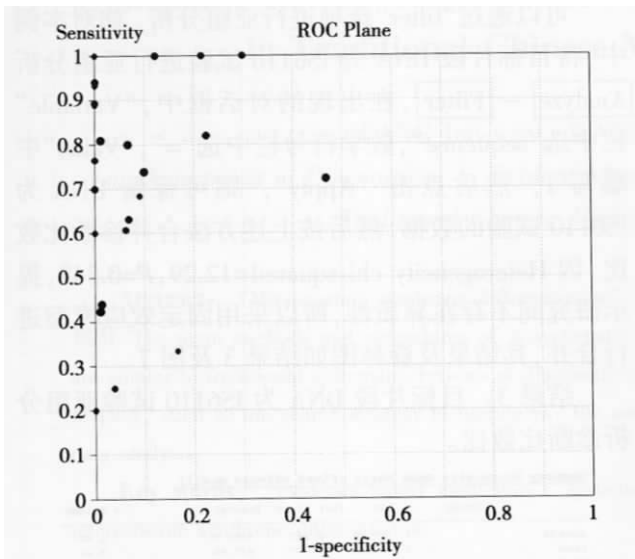


图 4 各研究精确估计量在 sROC 曲线平面图中的分布

进一步计算灵敏度对数与(1-特异度)对数的 spearman 相关系数=0.21,  $P=0.303$ , 也表明不存在阈值效应, 如结果 1。

结果 1: 灵敏度对数与(1-特异度)对数的 spearman 相关系数。

**Analysis of Diagnostic Threshold**

---

Spearman correlation coefficient: 0.210 p-value= 0.303  
(Logit(TPR) vs Logit(FPR))

---

Hosmer's model ( $D = a + bS$ )  
Weighted regression (Inverse Variance)

Var	Coeff.	Std. Error	T	p-value
a	3.653	0.410	8.908	0.0000
b(1)	-0.054	0.161	0.339	0.7375

---

Tau-squared estimate = 1.1105 (Convergence is achieved after 7 iterations)  
Restricted Maximum Likelihood estimation (REML)

---

No. studies = 26  
Filter OFF  
Add 1/2 to all cells of the studies with zero

#### 4.1.2 非阈值效应

在诊断试验系统评价中, 除了阈值效应引起研究间异质性外, 其他原因包括: 人群(如疾病严重程度和伴发疾病)、试验条件(如不同的技术、化验、操作者)、标准试验等。

Meta-DiSc 软件通过两种方法评价非阈值效应引起的异质性: 1) 精确估计量森林图的可视化检验, 如果研究同质, 则每一研究的精确估计值与合并估计值一致地沿一直线分布。2) 统计学检验, 包括 Cochran-Q、Chi-Square、Inconsistency index 等方法。

对于本例, 以诊断比数比探讨非阈值效应引起的异质性: **Analyze**—**Plots...**在 **...select plot...** 下拉框中选“Diagnostic OR”并点击, 可得到森林图(略)。森林图中, 每一研究的诊断比数比与合并诊断比数比并不沿同一直线分布, 同时 Cochran-Q=54.72,  $P=0.0005$ , 表明存在非阈值效应引起的异质性。

#### 4.2 Meta 回归

如果通过上述方法证明研究间确实存在有异质性, 则可以用 Meta 回归探讨异质性来源, 主要是与研究有关的复合变量(如人群、试验、标准试验、方法学特点等)。

**Analyze**—**Meta-regression...** 在出现的对话框中, 依次将 design、blind、sequence、quality 等从左面“Covariates”栏中加入到右面的“Model”栏中, 然后点 Analyze; 并按 P 值由大到小, 逐个剔除“quality”、“blind”、“design”(在上面的对话框中, 依次选中, 点“-”后, 再点“Analyze”即可), 分别进行 Meta 回归分析。结果发现, 研究间异质性来源与目标 DNA 片段有关, 目标片段 DNA 为 IS6110 试验的精确性要比非 IS6110 试验高 3.53 倍 [RDOR=3.53 (95%CI 1.03~12.08),  $P=0.0447$ ], 如图 5、结果 2。

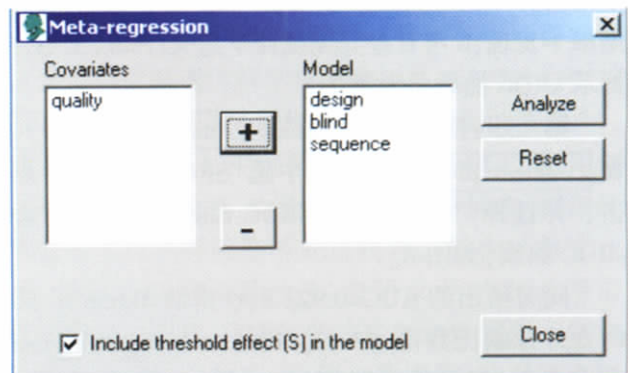


图 5 Meta 回归对话框



结果 2: Meta 回归。

Meta-Regression(Inverse Variance weights) (1)					
Var	Coeff.	Std. Err.	p - value	RDOR	[95%CI]
Cte.	3.458	1.3682	0.0200	----	----
S	0.136	0.1610	0.4097	----	----
quality	-0.484	0.5801	0.4137	0.62	(0.18;2.07)
blind	0.878	0.7373	0.2477	2.41	(0.52;11.20)
sequence	1.433	0.5706	0.0207	4.19	(1.27;13.78)
design	0.879	0.7208	0.2367	2.41	(0.54;10.84)

Meta-Regression(Inverse Variance weights) (2)					
Var	Coeff.	Std. Err.	p - value	RDOR	[95%CI]
Cte.	2.381	0.4980	0.0001	----	----
S	0.095	0.1533	0.5441	----	----
blind	0.476	0.5495	0.3966	1.61	(0.51;5.04)
sequence	1.374	0.5617	0.0233	3.95	(1.23;12.70)
design	1.226	0.5882	0.0495	3.41	(1.00;11.58)

Meta-Regression(Inverse Variance weights) (3)					
Var	Coeff.	Std. Err.	p - value	RDOR	[95%CI]
Cte.	2.630	0.3943	0.0000	----	----
S	0.070	0.1504	0.6471	----	----
sequence	1.383	0.5584	0.0215	3.99	(1.25;12.69)
design	1.227	0.5853	0.0477	3.41	(1.01;11.49)

Meta-Regression(Inverse Variance weights) (4)					
Var	Coeff.	Std. Err.	p - value	RDOR	[95%CI]
Cte.	3.065	0.4002	0.0000	----	----
S	-0.015	0.1486	0.9182	----	----
sequence	1.262	0.5944	0.0447	3.53	(1.03;12.08)

Meta-Regression(Inverse Variance weights) (5)					
Var	Coeff.	Std. Err.	p - value	RDOR	[95%CI]
Cte.	3.245	0.4010	0.0000	----	----
S	-0.004	0.1557	0.9794	----	----
design	1.074	0.6362	0.1048	2.93	(0.79;10.92)

4.3 合并统计量

在诊断试验的系统评价中,合并统计量并不是必需或适当的,但如应用恰当,合并统计量可以提供有益的信息。合并灵敏度、特异度、阴性似然比和阳性似然比等单一指标的前提必须是不同研究或结果具有同质性(或无明显的异质性,包括存在阈值效应)。如果存在阈值效应,则最好的合并数据方法是拟合 sROC 曲线和计算 ROC 曲线下面积,或应用其他统计量如 Q 指数;如果异质性是由非阈值效应所致,则可尝试在同质的亚组内合并分析。

4.3.1 拟合 sROC 曲线

第一步:判断 sROC 曲线是否对称,并选择相应的拟合 sROC 曲线方法。如果 sROC 曲线是对称的,可以通过 Mantel-Haenszel (固定效应模型)、DerSimonian-Laird (随机效应模型)和 Moses-Shapiro-Littenber 模型来合并 DOR;如果 sROC 曲线是不对称的,则只能用 Moses-Shapiro-Littenber 模型来合并 DOR,从而来拟和 sROC。在本例中,通过结果 1 发现, b 与 0 差异无统计学意义(P=0.737 5),提示 sROC 曲线是对称的。

第二步:拟合 sROC 曲线。[Analyze]—[Plots...] 在 [...select plot...] 下拉框中选“SROC Curve”后点击,并选择“Symmetrical SROC Curve”,则可拟合 sROC 曲线,如图 6。

同时给出的 AUC=0.922 8; Q 指数=0.856 6。同时合并诊断比数比=43.42,提示 in-house NAA test 高准确性,但是灵敏度(Heterogeneity chi-squared = 113.57, P=0.000)和特异度(Heterogeneity chi-

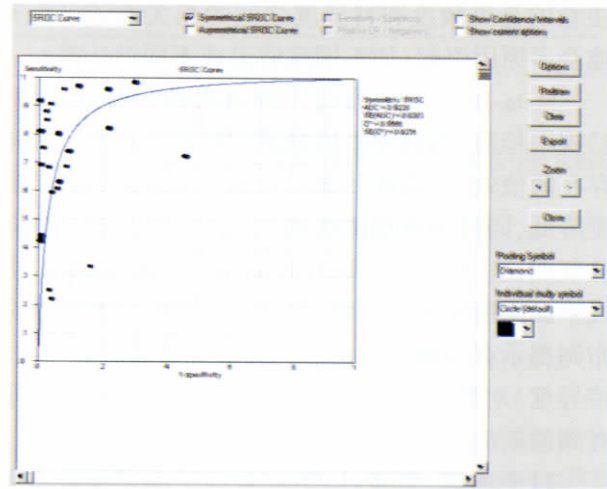


图 6 拟合 sROC 曲线图

squared=151.92, P=0.000)高度异质性,限制了该方法诊断结核性胸膜炎的应用。

4.3.2 亚组分析

可以通过“filter”选项进行亚组分析。如对本例中,将目标片段 DNA 为 IS6110 试验进行亚组分析 [Analyze]—[Filter], 在出现的对话框中,“Variable”栏中选“sequence”,数学符号栏中选“=”,“Value”中填写 1,然后点击“Apply”,则可保留 DNA 为 IS6110 试验的数据。然后按上述方法合并诊断比数比,因 Heterogeneity chi-squared=12.29, P=0.343,提示研究间不存在异质性,所以采用固定效应模型进行合并,其结果及森林图如结果 3 及图 7。

结果 3: 目标片段 DNA 为 IS6110 试验亚组分析诊断比数比。

Summary Diagnostic Odds Ratio (Fixed effects model)				
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]	Weight	
Almeida	187.00	6.857 - 5099.9	1.85	
Chan	58.929	7.037 - 493.48	9.25	
de Larence	30.692	1.517 - 621.02	8.03	
Gunisha	8.333	0.407 - 170.67	6.67	
Mangapalan	153.00	7.453 - 3058.7	3.41	
Parandaman	136.08	7.168 - 2583.3	4.17	
Portillo-Gomez	1243.0	48.328 - 31970.0	0.67	
Querol	361.25	37.987 - 3435.5	2.49	
Tan	57.857	2.620 - 1277.5	4.67	
Tan	220.85	11.772 - 4143.1	3.24	
Villegas	25.364	8.959 - 71.804	45.87	
Villena	71.474	8.862 - 576.42	9.68	
<b>(FEM) pooled DOR</b>	<b>68.534</b>	<b>37.483 - 125.31</b>		

Heterogeneity: chi-squared = 12.29 (d.f. = 11) p = 0.343  
 Inconsistency (I-square) = 10.5 %  
 No. studies = 12  
 Filter: ON (sequence = 1)  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero

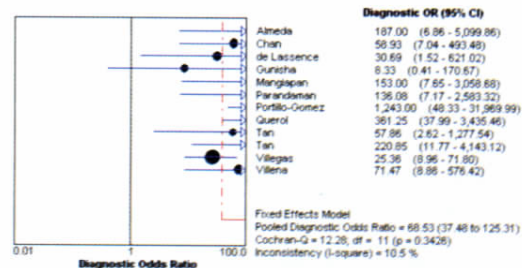


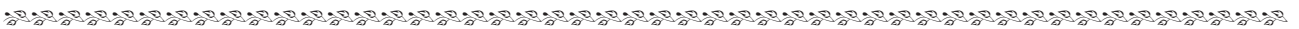
图 7 合并诊断比数比的森林图

(下转第 108 页)

- 指南形成的方法
  - 检索方法和检索策略(确立检索词、明确检索范围、制定检索策略)
  - 证据分级系统-证据级别
  - 文献质量评估方法
  - 推荐强度确立方法
- 疾病的定义、诊断和治疗
  1. 病症的 ICD 定义、中医病名
  2. 疾病的流行病学情况
  3. 疾病的预防及早期发现
  4. 患病的危险因素
  5. 疾病的临床特点——病史、症状和体征
  6. 疾病的中西医诊断标准
  7. 该病的西医治疗现状
    - 治疗思路、方法、疗效、经济学指标以及副反应、禁忌证等
  8. 该病的针灸治疗原则和方法
    - 针灸治疗原则
    - 针灸治疗方法
      - 针灸治疗总论
      - 针灸治疗分论

注:根据指南纳入的文献进行推荐[文献的引用,应包括文献的分类、分级;文献的质量评估;证

- 据的推荐强度;疗效和安全性(包括副反应和禁忌证)、经济学指标,或者患者的记录]。
9. 指南总结
    - 作者介绍
      - 指南生成过程中所有相关专业人员,包括编写指南过程中的工作、职务、背景、资格以及在委员会任职情况
      - 指南生成过程中患者的参与情况
      - 指南中的干预措施在目标人群中的预试验
    - 术语的解释
    - 附件
      - 指南委员会构成与相关负责人员的背景、经历等情况;参与指南编写成员的培训情况
      - 证据评估后的级别、推荐强度等相关统计分析等记录和总结
      - 指南形成过程的会议纪要等
      - 缩写
  - ◇参考文献
    - 指南的后序
      - 指南初稿修改后形成终稿(国内外同行的评议、修改)
      - 指南终稿的宣传、推广、更新计划及实施
- [收稿日期] 2007- 11- 23



(上接第 100 页)

## 5 结 语

Meta-DiSc 是一款功能全面而专用于诊断试验 Meta 分析的软件,采用多种计算方法进行 Meta 分析,而且不断更新,如果有新的 Meta 分析方法将及时被纳入到软件中<sup>[2]</sup>。这一软件已被多种高级别杂志的论文应用或引用<sup>[4-6]</sup>,足以证明其功能强大,值得循证医学特别是诊断试验工作者关注。

### [参 考 文 献]

[1] Thomson R, McElroy H, Sudlow M. Guidelines on anticoagulant treatment in atrial fibrillation in Great Britain: Variation in content and implications for treatment [J]. BMJ, 1998, 316: 509- 513.

[2] Zamora J, Abaira V, Muriel A, et al. Meta-Disc: A software for meta-analysis of test accuracy data [J]. BMC Med Res Methodol, 2006, 6: 31.

[3] U.de Bioestadística-Software: Meta-DiSc. [http://www.hrc.es/investigacion/metadisc\\_en.htm](http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm).

[4] Pai M, Flores LL, Hubbard A, et al. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2004, 4: 6.

[5] Gisbert J, Abaira V. Accuracy of helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101: 848- 863.

[6] Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis [J]. Ann Intern Med, 2005, 143: 129- 139.

[收稿日期] 2007- 08- 17