

基于 Meta 回归算法评估烧伤临床营养系统评价的异质性



蔡斌 江华 杨浩 孙明伟 王文渊 曾俊

【摘要】 目的 基于 Meta 回归算法对烧伤临床营养系统评价研究的异质性进行量化评估。

方法 检索《PubMed 数据库》、荷兰《医学文摘》光盘数据库、《科学引文索引数据库》、《Cochrane 中心随机对照试验(RCT)注册数据库》、《中国生物医学文献数据库》、《中文生物医学期刊数据库》和《中国期刊全文数据库》1980 年以后的文献资料,鉴定烧伤临床营养系统评价研究。纳入标准包括:研究设计为干预性系统评价或 Meta 分析;烧伤患者年龄大于或等于 18 岁;采用临床营养类干预,制剂包括特殊营养素、途径包括肠内或肠外营养;结局指标为病死率。采用两步法分析系统评价的异质性,(1)定性分析:统计系统评价发表年份以及纳入临床研究外部设计、患者类型、营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入、结局的报告情况;(2)定量分析:对系统评价纳入有结局报告的临床试验,建立其研究外部设计、发表时间、营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入对病死率的 Meta 回归方程,采用广义线性回归模型以病死率作为回归结局变量得到各临床试验的预期死亡数,计算实际数/预期数(O/E)比及其 95% 置信区间鉴定系统评价中临床试验的异质性。 **结果** (1)检索获得 6 项系统评价研究,时间跨度为 10 年,其中 3 项针对成人患者的系统评价报告了营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入和结局 3 项特征指标中的 2 项。共纳入 11 项有患者结局报告的临床试验,包括 10 项 RCT、1 项病例对照试验。(2)Meta 回归分析显示,与另外 7 项研究不同,4 项 RCT(5 个研究组)存在显著异质性,不是来自于一个总体。对 3 项全面报告了营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入及结局的 RCT 进行 Meta 回归分析,结果显示其无异质性。 **结论** 烧伤临床营养系统评价质量不高,所纳入的 RCT 有显著的异质性;基于 Meta 回归技术的 O/E 统计量能有效识别 RCT 异质性并有助于鉴定异质性来源。

【关键词】 烧伤; 循证医学; 营养支持; 异质性; Meta 回归; 系统评价; 实际数/预期数比

Evaluation of the heterogeneity of systematic reviews on nutrition support for burn patients with Meta-regression algorithm CAI Bin, JIANG Hua, YANG Hao, SUN Ming-wei, WANG Wen-yuan, ZENG Jun. Department of Computational Mathematics and Biostatistics, Institute for Emergency and Disaster Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610101, China Corresponding author: JIANG Hua, Email: cdjianghua@gmail.com, Tel: 028-88424391

【Abstract】 Objective To evaluate the heterogeneity of systematic reviews (SRs) on nutrition support for burn patients with Meta-regression algorithm quantitatively. **Methods** SRs on nutrition support for burn patients since 1980 were searched in 7 databases, including PubMed, EMBASE on CD, Science Citation Index, Cochrane Library, Chinese Biomedicine Database, Chinese Medical Current Contents, and Chinese Journal Full-text Database. SRs were identified with inclusion criteria: the research was interventional SR or Meta analysis of clinical data of burn patients aged equal to or over 18 years who had received clinical nutrition intervention, with regimen including special nutrient given including enterally or parenterally; the outcome indicator was mortality. A two-step method was established to evaluate the heterogeneity of SRs. (1) Qualitative analysis: the publication time of SRs and the trial design, patient type, regimen or route of nutrition therapy, energy intake, and outcome reported by the included clinical trial were analyzed. (2) Quantitative analysis: a mortality Meta-regression model was established by trial design, publication time, regimen or route of nutrition therapy, and energy intake to calculate the expected mortality. Observation/expectation (O/E) ratio and its 95% confidence interval were calculated to identify the heterogeneity a-

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.04.004

基金项目:四川省科技厅基金(2011SZ0139);四川省卫生厅基金(090422)

作者单位:610101 成都,四川省医学科学院·四川省人民医院急诊医学与灾难医学研究所创伤代谢组多学科实验室计算数学与生物统计学教研组(蔡斌、江华、杨浩、王文渊、曾俊),创伤外科(孙明伟)

通信作者:江华,Email:cdjianghua@gmail.com,电话:028-88424391

among the clinical trials of SRs. **Results** (1) Six SRs were retrieved which were published within 10 years. Only three SRs reported two of the three important parameters of nutrition intervention: regimen or route of nutrition therapy, energy intake, and clinical outcome. Totally, 11 clinical trials that gave outcome information were included in the SRs, including 10 RCTs and 1 case control trial. (2) Meta-regression analysis showed that significant heterogeneity existed in 4 RCTs (including five study groups), which were different from the other 7 trials. The patient samples of these 4 RCTs were from different population. No heterogeneity was detected by Meta-regression model among the three RCTs that reported regimen or route of nutrition therapy, energy intake, and outcome. **Conclusions** Quality of SRs on nutrition intervention for burn patients is poor, and significant heterogeneity exists among trials that are included in these SRs. O/E ratio from Meta-regression could be an effective tool to identify heterogeneity and its source.

【Key words】 Burns; Evidence-based medicine; Nutritional support; Heterogeneity; Meta-regression; Systematic review; Observation/expectation ratio

系统评价中,通常使用 Meta 分析技术对纳入的临床研究进行数据合成。Meta 分析技术因其直观、结果易于解释及应用,成为循证医学和循证实践的基础和支柱。然而,纳入研究的异质性始终是困扰 Meta 分析结果解释的一大难题。通常认为,研究方法学质量、样本量等因素是异质性的主要来源^[1]。这一难题在临床营养研究领域又尤显突出,同类别的不同临床营养干预性研究之间往往存在较多混杂因素。如在给予谷氨酰胺、鱼油或免疫营养素等特殊营养素的同时^[2-3],还会输入蛋白质等常规宏量营养素,且有肠外、肠内或肠外肠内联合应用等不同输入方式^[4-5]。

现有的系统评价研究,一般通过设立纳入与排除标准实现对异质性的初步控制。在 Meta 分析数据合成前,通常还需对结局参数的数据分布状况进行方差齐性检验,进一步验证是否存在统计学异质性。如果发现有异质性,则采用随机效应模型进行样本合并,同时对纳入研究从研究质量、样本量以及设计等方面进行定性分层分析确认异质性来源。但在现有临床营养系统评价中,尚未建立统一的量化方法,用以确认异质性的来源^[6]。

Meta 回归分析的目的,是通过灵敏度分析得到导致各个研究效应不同的特征变量,主要用于探测异质性的来源和预测在不同特征变量的暴露水平下,研究资料的期望效应,进而定量确定异质性对临床结局的影响^[7-8]。通过将研究的发表时间、样本量、纳入研究类型以及热量等作为异质性来源因素建立病死率的广义回归方程,得出研究资料的预期死亡数,并计算实际数/预期数(O/E)比值,最终实现异质性的客观量化。

本研究通过引入 Meta 回归算法,计算 O/E 比及其 95% 置信区间(CI),对已发表的烧伤临床营养系统评价的异质性进行量化评估,以期为提高临床营养领域循证医学研究水平提供一种定量分析工具。

1 材料与方法

1.1 文献获取

1.1.1 纳入与排除标准 (1)纳入标准:研究设计为干预性系统评价或 Meta 分析;纳入患者为大于或等于 18 岁的烧伤患者;采用临床营养类干预,制剂包括特殊营养素(谷氨酰胺、 ω -3 多不饱和脂肪酸等)、途径包括肠内或肠外营养;结局指标为病死率。(2)排除标准:诊断性系统评价或 Meta 分析。

1.1.2 文献检索 (1)以数据库为依据,计算机检索《PubMed 数据库》(1990 年 1 月—2013 年 2 月)、荷兰《医学文摘》光盘数据库(1990—2012 年)、《科学引文索引数据库》(1990—2012 年)、《Cochrane 中心随机对照试验(RCT)注册数据库》(至 2012 年 12 月)、《中国生物医学文献数据库》(1980—2012 年)、《中文生物医学期刊数据库》(1980—2012 年)、《中国期刊全文数据库》(1980—2013 年)。(2)以关键词为依据,检索含有 systematic review、nutrition、burn 或 meta-analysis、nutrition、burn 的英文文献,以及系统评价、营养、烧伤或 Meta 分析、营养、烧伤的中文文献。

1.2 数据提取、分析与判断

获取所有系统评价所纳入研究全文。采用两步法分析系统评价的异质性。(1)定性分析:统计系统评价发表时间以及纳入临床研究外部设计、患者类型、营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入、结局的报告情况。(2)定量分析:对系统评价所纳入有结局报告的临床试验,建立其研究外部设计、发表时间、营养素摄入(制剂或途径)和热量摄入对病死率的 Meta 回归方程,采用广义线性回归模型以病死率作为回归结局变量得到各临床试验的预期病死数,计算 O/E 比鉴定研究间的异质性。O/E 比的 95% CI 估计公式为 $d/P \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{d}/P$, d 表示死亡数, P 代表总样本数, $Z_{\alpha/2}$ 表示正态分布的 $\alpha/2$ 分位数。

在不同发表时间、样本量、研究类型以及热量水

平下,假设所有研究资料来自同一总体,具有相同的病死率分布,那么研究资料的实际病死率应与预期相同,其 O/E 比及其 95% CI 应该分布在 1 附近,且越靠近 1 说明该研究资料的实际病死率与预期相符度越高。如果研究资料的 O/E 比及其 95% CI 均远离 1,说明该研究资料不服从假设的病死率分布,与其余的研究相比存在显著异质性。

1.3 软件与数据分析平台

所有数据分析工作均在笔者单位创伤代谢组多学科实验室计算数学与生物统计学教研组的高性能计算平台上完成。硬件:中央处理器为 Intel XUN E5645 * 2 (12 核心),内存 96 GB。软件环境:Windows 7,计算系统:R-2.15.2。

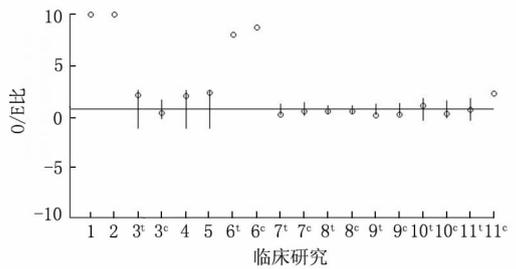
2 结果

2.1 定性分析

检索获得 6 项系统评价研究^[9-14],时间跨度为 10 年,无一项研究同时报告了患者营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入和结局。其中 3 项针对成人患者的系统评价,报告了上述 3 项特征指标中的 2 项。6 项系统评价纳入研究有重叠,共纳入 11 项有患者结局报告的临床试验(18 个研究组),包括 10 项 RCT、1 项病例对照试验。见表 1。

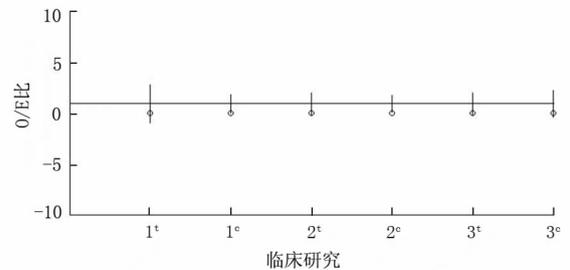
2.2 定量分析

对有患者结局报告的 11 项临床试验进行 Meta 回归分析,结果显示其中 4 项 RCT^[15-18](5 个研究组)存在显著异质性(图 1),与另外 7 项研究不同,不是来自于一个总体。考虑异质性的来源是研究设计在营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入以及病死率方面的差异。对 3 项全面报告了营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入及结局的 RCT^[18-20]进行 Meta 回归分析,结果显示其间不存在异质性,这 3 项研究的样本可视为来自于同一总体(图 2)。



注:1~11 为 11 项临床试验的 18 个研究组;t 表示试验组,c 表示对照组;圆圈表示研究资料的 O/E 比,竖线表示该 O/E 比的 95% CI 估计,横线表示 O/E 比为 1 的情况

图 1 11 项临床试验实际数/预期数(O/E)比及其 95% 置信区间(CI)显示有 4 项研究(5 个研究组)存在显著的异质性



注:1~3 为 3 项临床试验的 6 个研究组;t 表示试验组,c 表示对照组;圆圈表示研究资料的 O/E 比,竖线表示该 O/E 比的 95% CI 估计,横线表示 O/E 比为 1 的情况

图 2 纳入营养素摄入(制剂或途径)、热量摄入及结局的 3 项随机对照试验的实际数/预期数(O/E)比及其 95% 置信区间(CI)显示研究不存在异质性

3 讨论

烧伤患者伤后早期,可出现严重的代谢紊乱。随着对严重烧伤患者代谢机制研究的深入,越来越多的学者开始关注营养治疗在稳定患者代谢水平、维持体质量以及支持患者恢复等方面的积极作用,肠外与肠内营养支持已广泛应用于烧伤领域。随着大量临床试验的产生,各国学者对这些研究进行循证医学再评价,产生了许多系统评价和 Meta 分析,它们被广泛用于制订临床指南和操作规范^[21-22]。

表 1 检索获得 6 项系统评价及纳入研究的特征

论文第一作者	发表年份	纳入研究类型	纳入研究数量(项)	样本量	营养素摄入(制剂或途径)		患者类型	是否报告	是否报告
					试验组	对照组		热量	结局
Lin JJ	2013	随机对照试验	4	155	谷氨酰胺	未报告	成人	是	否 ^b
Masters B	2012	随机对照试验	2	87	肠内营养	肠内营养	成人	否	是
虞耀华	2012	随机对照试验	10	733	谷氨酰胺	安慰剂	成人	否	是
江华	2009	随机对照试验	7	629	谷氨酰胺	安慰剂	成人	否	是
Wasiak J	2007	随机对照试验 + 病例对照试验	4	90	早期肠内营养	晚期肠内营养	成人	否	否 ^b
周勇	2004	随机对照试验	9	732	重组生长激素	未报告	成人 + 儿童 ^a	否	是

注:6 项系统评价中纳入研究有重叠;a 表示该系统评价的纳入标准为成人而实际纳入研究涉及儿童;b 表示该系统评价纳入的部分临床研究有患者结局报告

虽然基于“目前可获得的最好证据”原则,一般意义上,系统评价和 Meta 分析是我们能够获知的最佳研究证据,但这些研究仍然有值得进一步探讨的必要。例如,同为“重症烧伤患者中的谷氨酰胺临床营养系统评价研究”,其研究设计的热量、谷氨酰胺摄入途径以及患者病情严重程度的差异,将决定研究之间是否有基本的相似性,这一点是系统评价结论合理性的基石。大部分系统评价和 Meta 分析的作者在结论中都会提出:“还需要更多大样本和高质量的 RCT”,何为“高质量”?对于临床营养研究而言,除了需要更大样本和更好的外部质量设计,研究内部设计的质量显得尤为关键。

本研究 6 项系统评价所纳入的临床试验,主题涉及早期肠内营养、特殊营养素(谷氨酰胺)及代谢治疗(生长激素)等。定性分析结果显示,1 项系统评价存在明显的混杂因素,该研究将儿童与成人作为相同的研究对象纳入并进行合并分析。然而,儿童与成人无论是在生理状况抑或疾病状况下,机体代谢状况均存在明显差异。6 项系统评价中仅有 3 项较为全面地报告了纳入研究的试验设计指标,即营养素摄入(制剂或途径)和结局。对这 3 项研究进行进一步分析,结果显示其中 1 项对于重症烧伤的定义与临床有偏差,该研究将烧伤总面积大于或等于 10% TBSA 定义为重症烧伤。另 2 项是关于谷氨酰胺在烧伤患者中使用的系统评价研究,其中 1 项研究的纳入标准不规范,没有限定亦没有报告谷氨酰胺的输入途径究竟是肠内还是肠外。现有研究已证明,经不同途径进行谷氨酰胺干预对患者临床结局的影响存在明显差异^[23]。

由于各个 RCT 的设计和实施缺乏同一性,因此需要引入异质性来评价研究资料中可能存在的差异。2011 年,本研究团队在发表的外科低热量肠外营养系统评价和 Meta 分析中提出,对于临床营养系统评价研究而言,异质性检验是研究者应当首先考虑的要素^[24]。如果异质性较低,表明各个研究的暴露因素具有相同的效应,建模时采用固定效应模型。如果异质性较高,表明各个研究资料的暴露因素具有随机效应,此时建模需要采用随机效应模型来合并计算出所纳入研究资料的暴露因素总效应。目前在 Meta 分析中,异质性检验采用 H 统计量以及 Q 统计量和 I^2 统计量^[25]。但是,这些检验方法均是基于方差齐性的检验,没有将主要结局指标纳入研究资料的异质性分析中。换言之,对于一个根本性问题“纳入的 RCT 中的患者是否来自于同一总体”,现有

的异质性分析方法不能给出明确定量的答案。

本研究采用 Meta 回归思想,应用广义线性回归模型计算出所有研究资料的预期病死率,计算 O/E 比并给出 95% CI,从而判断实际病死率与预期病死率的差异是否超出 CI,并以可视化的方式展现异质性检验结果。病死率是衡量急性重症患者病情的重要指标,病死结局的 O/E 比也因此可用于衡量患者是否来自于同一总体。本研究结果显示,基于 Meta 回归给出的病死结局 O/E 比,能够特异和敏感地鉴定重症烧伤临床营养 RCT 间存在的异质性。

综上所述认为,在本研究统计范围内所发表的关于烧伤临床营养的系统评价文章质量不高,大多数未能有效控制存在于临床试验间的混杂因素和偏倚,异质性显著。未来的烧伤营养干预系统评价研究,在设计中除了应该关注各 RCT 的外部特征(随机化方法、随机方案隐藏、盲法、样本量)之外,还应进一步对患者的实际摄入热量、主要营养干预措施的输入途径等内部特征进行深入考察,以确保纳入样本来自于同一研究总体。

参考文献

- [1] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011 (2011-03) [2013-04-03]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [2] Marín MC, Osimani NE, Rey GE, et al. n-3 Fatty acid supplementation in burned paediatric patients. *Acta Paediatr*, 2009, 98 (12):1982-1987.
- [3] Peng X, Yan H, You Z, et al. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burned patients. *Burns*, 2006, 32(5):589-593.
- [4] Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2008, 32(4):403-411.
- [5] Boelens PG, Houdijk AP, Fonk JC, et al. Glutamine-enriched enteral nutrition increases in vitro interferon-gamma production but does not influence the in vivo specific antibody response to KLH after severe trauma. A prospective, double blind, randomized clinical study. *Clin Nutr*, 2004, 23(3):391-400.
- [6] Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. *Introduction to meta-analysis*. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2009.
- [7] Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted?. *Stat Med*, 2002, 21(11):1559-1573.
- [8] Roberts CJ, Stanley TD. *Meta-regression analysis: issues of publication bias in economics*. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2005.
- [9] Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, et al. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns*, 2013, 39(4):565-570.
- [10] Masters B, Aarabi S, Sidhwa F, et al. High-carbohydrate, high-protein, low-fat versus low-carbohydrate, high-protein, high-fat enteral feeds for burns. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 1:

- CD006122.
- [11] 虞耀华,徐庆连.大面积烧伤患者使用谷氨酰胺的临床疗效比较:基于临床研究的 Meta 分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(10):2713-2718.
- [12] 江华,陈伟,胡雯,等.谷氨酰胺增强型肠内营养对危重病患者临床结局的影响:随机对照试验的系统评价.中华烧伤杂志,2009,25(5):325-330.
- [13] Wasiak J, Cleland H, Jeffery R. Early versus late enteral nutritional support in adults with burn injury: a systematic review. J Hum Nutr Diet, 2007,20(2):75-83.
- [14] 周勇,伍晓汀,卫茂玲,等.生长激素治疗烧伤的随机对照试验的系统评价.中国循证医学杂志,2004,4(2):92-97.
- [15] Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements; a prospective, controlled, randomized clinical trial. Crit Care Med, 2003,31(10):2444-2449.
- [16] Peng X, Yan H, You Z, et al. Clinical and protein metabolic efficacy of glutamine granules-supplemented enteral nutrition in severely burned patients. Burns, 2005,31(3):342-346.
- [17] Ramirez RJ, Wolf SE, Barrow RE, et al. Growth hormone treatment in pediatric burns: a safe therapeutic approach. Ann Surg, 1998,228(4):439-448.
- [18] Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1990,14(3):225-236.
- [19] Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, et al. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. Crit Care Med, 2001,29(11):2075-2080.
- [20] Garrel DR, Razi M, Larivière F, et al. Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1995,19(6):482-491.
- [21] Prelack K, Dylewski M, Sheridan RL. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. Burns, 2007,33(1):14-24.
- [22] Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr, 2006,25(2):210-223.
- [23] 罗斌,江华,杨稼宁,等.谷氨酰胺与谷氨酰胺双肽用于外科营养支持的证据:中英文文献随机对照研究的系统评价.中国临床营养杂志,2003,11(4):252-258.
- [24] Jiang H, Sun MW, Hefright B, et al. Efficacy of hypocaloric parenteral nutrition for surgical patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Nutr, 2011,30(6):730-737.
- [25] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ, 2003,327(7414):557-560.

(收稿日期:2013-04-03)

(本文编辑:谢秋红)

《中华烧伤杂志》第四届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏拼音顺序)

巴特	贲道锋	卞徽宁	蔡晨	蔡景龙	蔡少甫	陈斌	陈国贤	陈辉	陈建
陈俊杰	陈敏亮	陈铭锐	陈晓东	陈旭	陈旭林	陈忠勇	程飏	程君涛	程勇
段红杰	段鹏	樊东力	范锟铄	冯晋斌	官浩	郭毅斌	郝岱峰	贺伟峰	侯春胜
胡晓燕	胡晓燕	黄红军	黄沙	贾晓明	姜笃银	姜丽萍	赖文	李栋梁	李峰
李利平	李晓东	李晓鲁	李永林	李永勤	李跃军	李志清	梁钢	梁尊鸿	林才
林国安	刘德伍	刘宏伟	刘洪琪	刘淑华	刘文军	刘晓雪	刘琰	刘勇	吕大伦
吕根法	吕开阳	马兵	马显杰	牛轶雯	祁少海	乔亮	青春	任利成	石富胜
宋国栋	宋知仁	孙炳伟	孙勇	孙瑜	覃凤均	滕苗	童亚林	汪虹	王德运
王光毅	王洪涛	王先成	王杨	王志永	吴红	吴继炎	吴祖煌	夏培元	向军
肖仕初	谢立华	谢松涛	许喜生	薛宏斌	杨建民	杨磊	杨仁刚	杨晓东	姚敏
姚兴伟	叶祥柏	易南	尹会男	游贵方	于东宁	于冶	查天建	翟红军	张兵
张博	张恒术	张红艳	张玲娟	张庆红	张涛	张彦琦	张逸	张元海	章宏伟
赵洪良	赵全	赵雄	赵永健	郑朝	郑健生	郑军	朱峰	朱维平	邹立津