

統合分析臨床試驗實之文 獻品質評分：以針灸療法 之統合分析為例

September Journal Club

指導老師：蔡佩珊 教授

學生：謝育蓉

進行文獻評讀的原因

- 研究所產生的證據都是可信的嗎？
- 研究的品質決定我們可否相信其結果。
- 實際評讀文獻的過程，即是審視研究中有可能的偏誤(Bias)。

文獻評讀工具

- The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials
 - ✓ 選擇性誤差 (Selection bias)
 - ✓ 表現性誤差 (Performance bias)
 - ✓ 偵測性偏差 (Detection bias)
 - ✓ 削弱性誤差 (Attrition bias)
 - ✓ 通報性誤差 (Reporting bias)
 - ✓ 其他誤差 (Other bias)

Study Name:

Entry	Author's Judgement	Support for judgment
Random sequence generation (selection bias)	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: Comment:
Allocation concealment (selection bias)	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: Comment:
Blinding of participants and personnel (performance bias)	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: Comment:
Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: Comment:
Blinding of outcome assessment (detection bias) (Objective outcome)	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Short-term outcomes (2-6 weeks))	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Longer-term outcomes (>6 weeks))	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	
Selective reporting (reporting bias)	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	

選擇性偏差(Selection bias)

- 隨機分派(Random sequence generation)
- 分組隱匿(Allocation concealment)

隨機分派

Random sequence generation

- 隨機分派指的是採用隨機的方式將受試者分派至不同的試驗情境，以確保受試者被指派到任何一個試驗情境的機率是均等的
- 詳細說明如何分派順序以及是否能產生可比較的組別

評讀標準：‘Low risk’ of bias

- 亂數表
- 亂數產生器
- 擲銅板
- 抽牌或是信封袋擲骰子
- 抽籤
- 最小化

評讀標準：‘High risk’ of bias (1)

- 有些系統性的敘述，但並非隨機分派：
 - 生日的奇數或偶數日
 - 根據加入研究的日期(或星期)
 - 根據醫院或診所的紀錄號碼

評讀標準：‘High risk’ of bias (2)

- 明顯的非隨機方式：
 - 由醫師指派
 - 依受試者喜好
 - 根據實驗室的數據或測驗結果分派
 - 對介入措施有效者

評讀標準：‘Unclear risk’ of bias

- 沒有足夠的資訊能辨別是否為高或低風險

分組隱匿

Allocation concealment

- 解釋如何進行分組隱匿性，並可使讀者了解在受試者及執行者在試驗前、中、後皆不可預知分組結果。

評讀標準：‘Low risk’ of bias

- 中央分配(包括電話、資訊系統及隨機的藥物控制)
- 相同外觀，按照順序編排好的藥罐
- 有序號、不透明、密封的信封袋

評讀標準：‘High risk’ of bias

- 使用開放式的隨機分組表格(例如:隨機號碼名單)
- 分組的信封沒有完善的保護措施(例如:信封沒有密封、透明的或沒有按順序編號排列)
- 交替或轉換
- 生日
- 病歷號碼
- 其他沒有隱匿性的程序

評讀標準：‘Unclear risk’ of bias

- 沒有足夠的資訊去判別為高或低風險。
- 例如：有解釋使用信封袋，但未解釋信封是否有密封、序號或透明與否。

表現性誤差

Performance bias

- 是否有解釋測量工具的使用，並能否使受試者及研究人員不知道在接受任何一種介入措施。
- 說明其使用盲性之方法及是否有效。

評讀標準：‘Low risk’ of bias

- 研究結果不受盲性與否影響。
- 確保受試者及研究人員的盲性，且這種盲性不會輕易被破壞。

評讀標準：‘High risk’ of bias

- 沒有盲性或不完全，且其結果會受影響。
- 嘗試對受試者及主要研究人員進行盲性，但盲性有能會失敗，且其研究結果亦會受影響。

評讀標準：‘Unclear risk’ of bias

- 沒有足夠的資訊能辨別為高或低風險
- 此研究沒有多著墨

偵測性偏差

Detection bias

- 說明測量研究結果的方式，且施測者對受試者所接受的介入措施為不知情的。
- 提供盲化的資訊及其是否能有效盲化。

評讀標準：‘Low risk’ of bias

- 沒有盲性，但評讀的作者不認為會影響受試結果。
- 確定有盲化，且不會輕易被破壞。

評讀標準：‘High risk’ of bias

- 施測結果沒有盲化，且其結果會受沒有盲化而影響。
- 施測結果測量有盲化，但這樣易被破壞，且結果會受沒有盲化所影響。

評讀標準：‘Unclear risk’ of bias

- 沒有足夠的資訊可判別為高或低風險。
- 此研究為多著墨。

削弱性誤差 Attrition bias

- 說明主要研究結果的數據完整性，包括資料分析的耗損或流失。是否有說明耗損及流失的原因，每一組別(與總人數作比較)耗損及流失的原因以及使否在分析時重新納入。

評讀標準：‘Low risk’ of bias

- 沒有遺失的數據
- 個案流失之原因與介入措施及結果無關
- 遺失的數據採用適當的方式將之補齊(例如意向分析或依計畫書分析)

評讀標準：‘High risk’ of bias

- 個案流失是因為介入措施或不良的結果所造成的，沒有詳細敘述流失的原因
- ‘As-treated’分析大幅使用在因隨機分組後之介入措施所流失的數據
- 使用不合適的方法將遺失的資料補齊

評讀標準：‘Unclear risk’ of bias

- 沒有提出耗損/流失的足夠資料(例如:沒有說明隨機數字、沒有提供遺失數據的理由)
- 此研究未多著墨

通報性誤差 Reporting bias

- 研究的結果是否有選擇性的報導。

評讀標準：‘Low risk’ of bias

- 研究方案是合適的及研究預期之結果(主要或次要)是符合預先想看到的。
- 雖然研究方案不合適，但清楚明瞭且發表的結果包含所預設的研究結果的及最主要想看到的結果。

評讀標準：‘High risk’ of bias

- 研究預想看到的結果沒有呈現
- 一個或一個以上的主要結果測量分析沒有包含預先想看的結果
- 一個或一個以上的主要結果並非預先想看的，除非有明顯的理由，例如意料之外的附加作用
- 一個或一個以上重要的資料不完整，不能進行統合分析。
- 研究的呈現不包含所期待之結果。

評讀標準：‘Unclear risk’ of bias

- 沒有足夠的資訊辨別高或低風險。
- 大部分的研究屬於這類。

其他誤差

Other bias

- 敘述此工具未包含之誤差。
- 假如特定問題/項目預先在方案中便呈現了，那應該在文章中可以找到作者回答那些問題/項目的答案。

評讀標準：‘Low risk’ of bias

- 此研究似乎沒有其他的誤差。

評讀標準：‘High risk’ of bias

- 有潛在的各書研究設計之誤差。
- 曾經被指出是不適當的設計。
- 有其他的問題。

評讀標準：‘Unclear risk’ of bias

- 沒有足夠資訊來評值是否有重要風險誤差的存在。
- 沒有足夠的理由或證據辨別誤差。

評讀練習

Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trail

Alimi et al.

Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 22, 2003:
pp4120-4126

Study Name: Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trial

Entry	Author's Judgement	Support for judgment
Random sequence generation (selection bias)	☒ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: p.4121 Comment: Centralized computerized randomization system
Allocation concealment (selection bias)	☒ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: p.4121 Comment: This system precludes foreknowledge of the assignment of the next patient and prevents allocation being changed after assignment.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	☒ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: p.4122 Comment: pain intensity was evaluated by a clinician who was blinded to treatment received.
Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	☒ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: p.4122 Comment: Throughout the trial, patients and nurses remained blinded to the treatment received and the analysis was performed independently of the clinicians.
Blinding of outcome assessment (detection bias) (Objective outcome)	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Short-term outcomes (2-6 weeks))	☒ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	p.4122 carry forward the last measurement for the outcome; the last evaluation, even if performed on D30, was used as final evaluation data.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Longer-term outcomes (>6 weeks))	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	
Selective reporting (reporting bias)	☒ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	p.4125

Acupuncture combined with point injection of Chinese angelica injection for pain of advanced stomach carcinoma

Wang, Yin, Li, 2010

Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, Vol. 17, No. 18, 2010: pp1487-1490

Study Name: Acupuncture combined with point injection of Chinese angelica injection for pain of advanced stomach carcinoma

Entry	Author's Judgement	Support for judgment
Random sequence generation (selection bias)	☒ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: p.1488 Comment: 按照看就診先後順序查隨機數字表
Allocation concealment (selection bias)	☐ Low risk ☒ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: .1488 Comment: 沒有提到如何保存隱匿性
Blinding of participants and personnel (performance bias)	☐ Low risk ☒ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: Comment: 沒有盲化
Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	☐ Low risk ☒ High risk ☐ Unclear risk of bias	Quote: Comment: 沒有盲化
Blinding of outcome assessment (detection bias) (Objective outcome)	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Short-term outcomes (2-6 weeks))	☐ Low risk ☐ High risk ☒ Unclear risk of bias	此研究未多著墨
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Longer-term outcomes (>6 weeks))	☐ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	
Selective reporting (reporting bias)	☒ Low risk ☐ High risk ☐ Unclear risk of bias	有將欲探討之結果報導出來

綜合評讀結果

Risk of methodological bias score of the studies

<i>First Authors</i>	<i>Random sequence generation</i>	<i>Allocation concealment</i>	<i>Blinding of participants and personnel</i>	<i>Blinding of outcome assessment</i>	<i>Incomplete outcome data addressed</i>	<i>Selective reporting</i>
Alimi et al., 2003	+	+	+	+	+	+
Bian et al., 1999	?	-	-	-	?	+
Chen et al., 2013	+	-	?	?	+	+
Dan et al., 1998	?	-	-	?	?	+
Hsiao et al.,2002	?	?	-	-	?	+
Hu et al., 2004	-	-	-	-	?	+
Hu et al., 2005	?	-	-	-	?	+
Mi et al., 2010	?	-	-	-	?	+
Sun et al., 2000	?	-	-	-	?	+
Tsuei et al., 2013	?	-	-	-	?	+
Wang et al., 2010	+	-	-	-	?	+
Yang et al., 2011	?	?	-	-	?	+
Zhang et al., 2000	?	-	-	-	?	+
Zhou et al., 2007	?	+	?	?	?	?

+= low risk; -=high risk; ?= unclear risk of bias.

統合分析結果判讀

異質性檢定

- 目的：研究之間的效果和綜合性效果是否有極大的差異性
- 分析各論文間是否有很大的異質性，可以用卡方異質性檢定（chi-square test for heterogeneity, Cochran Q test）統計法來分析
- p 值 < 0.1 可以判定研究間存在有明顯的異質性，如果 Q 值接近零，代表無異質性

異質性的比例

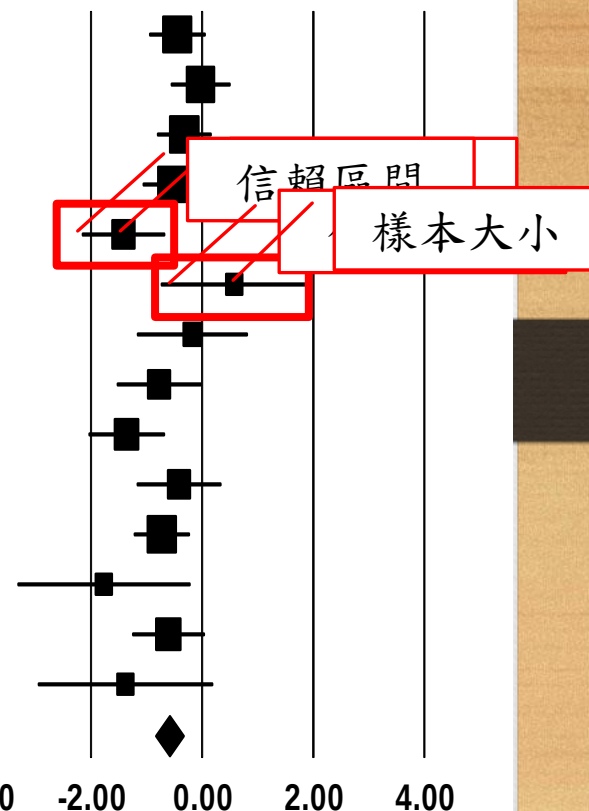
- 以 I^2 統計參數加以表示
- I^2 test檢測異質性大小，每25%做區隔
 - ✓ 等於0表是有極佳的一致性
 - ✓ $\leq 25\%$ 低度異質性
 - ✓ $> 50\%$ 異質性大，不宜統合

Study name

Statistics for each study

Hedges's g and 95% CI

	Hedges's g	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Alimi, 2003	-0.4453	0.2646	0.0700	-0.9639	0.0734	-1.6827	0.0924
Bian, 1999	-0.0266	0.2800	0.0784	-0.5755	0.5223	-0.0949	0.9244
Chen, 2013	效果量	65	0.0658	信賴區間		-1.2527	0.2103
Dan, 1998	效果量	52	0.0757	信賴區間		-1.9682	0.0491
Hsiao, 2002		83	0.1508			-3.6471	0.0003
Hu, 2004	0.5784	0.6802	0.4627	-0.7548	1.9116	0.8503	0.3951
Hu, 2005	-0.1751	0.5148	0.2650	-1.1841	0.8338	-0.3402	0.7337
Mi, 2010	-0.7738	0.3950	0.1561	-1.5481	0.0005	-1.9588	0.0501
Sun, 2000	-1.3577	0.3568	0.1273	-2.0569	-0.6584	-3.8055	0.0001
Tsuei, 2013	-0.4146	0.3942	0.1554	-1.1873	0.3581	-1.0516	0.2930
Wang, 2010	-0.7255	0.2633	0.0693	-1.2416	-0.2095	-2.7555	0.0059
Yang, 2011	-1.7670	0.7999	0.6398	-3.3348	-0.1992	-2.2091	0.0272
Zhang, 2000	-0.6060	0.3394	0.1152	-1.2711	0.0591	-1.7857	0.0742
Zhou, 2007	-1.3794	0.8111	0.6579	-2.9692	0.2104	-1.7006	0.0890
	-0.6068	0.1280	0.0164	-0.8578	-0.3559	-4.7399	0.0000



$Q=22.01, p=0.06; I^2=40.94$

Favours acupuncture

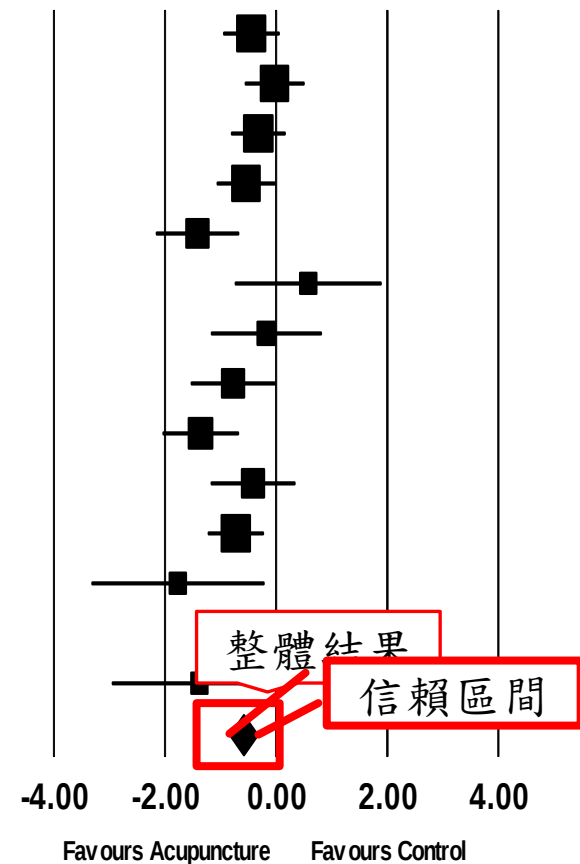
Favours control

Study name

Statistics for each study

Hedges's g and 95% CI

	Hedges's g	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Alimi, 2003	-0.4453	0.2646	0.0700	-0.9639	0.0734	-1.6827	0.0924
Bian, 1999	-0.0266	0.2800	0.0784	-0.5755	0.5223	-0.0949	0.9244
Chen, 2013	-0.3213	0.2565	0.0658	-0.8241	0.1814	-1.2527	0.2103
Dan, 1998	-0.5416	0.2752	0.0757	-1.0810	-0.0023	-1.9682	0.0491
Hsiao, 2002	-1.4163	0.3883	0.1508	-2.1774	-0.6552	-3.6471	0.0003
Hu, 2004	0.5784	0.6802	0.4627	-0.7548	1.9116	0.8503	0.3951
Hu, 2005	-0.1751	0.5148	0.2650	-1.1841	0.8338	-0.3402	0.7337
Mi, 2010	-0.7738	0.3950	0.1561	-1.5481	0.0005	-1.9588	0.0501
Sun, 2000	-1.3577	0.3568	0.1273	-2.0569	-0.6584	-3.8055	0.0001
Tsuei, 2013	-0.4146	0.3942	0.1554	-1.1873	0.3581	-1.0516	0.2930
Wang, 2010	-0.7255	0.2633	0.0693	-1.2416	-0.2095	-2.7555	0.0059
Yang, 2011	-1.7670	0.7999	0.6398	-3.3348	-0.1992	-2.2091	0.0272
Zhang, 2000	-0.6060	0.3394	0.1152	-1.2711	0.0591	-1.7857	0.0742
Zhou, 2007	-1.3794	0.8111	0.6579	-2.9692	0.2104	-1.7006	0.0890
	-0.6068	0.1280	0.0164	-0.8578	-0.3559	-4.7399	0.0000



$Q=22.01, p=0.06; I^2=40.94$

產生異質性的原因

- 不同的病人群研究 (patient population studies)
- 治療方法 (interventions used)
- 附加治療 (co-interventions)
- 結果評估方式 (outcomes measured)
- 研究設計不同 (different study design features)
- 研究品質 (study quality)
- 隨機誤差 (random error)

異質性解決方法

- 次群組分析（subgroup-analysis）：將欲選取的論文，找出具有明顯的category 差別的變項，按照此變項的等級分別作統合分析。因此就可能產生兩個或三個的森林圖。
- 統合性迴歸分析（meta-regression）：原則上如果總論文數小於10篇以下，則不要作統合性迴歸分析。統合性迴歸分析的目的是在將某些變數當作共變數（covariates），去探索（explore）有哪幾個變項會造成異質性。

Thanks for your listening!