

· 循证研究与临床转化 · 方法学 ·

应用R软件的robumeta程序包实现基于鲁棒方差估计的Meta回归分析

冯雨嘉¹, 郭梓鑫¹, 曾宪涛², 刘小平²

【摘要】 robumeta是R软件中用来进行非独立效应量鲁棒方差估计的Meta分析方法。传统的Meta回归分析方法不具备处理非独立效应量之间未知且复杂的相关性的能力。robumeta程序包提供了一种使用不同加权算法进行大样本和小样本鲁棒方差估计(Robust variance estimation, RVE)的Meta回归分析的方法。过去的RVE只适用于大样本, 而robumeta程序包对传统的鲁棒方差估计进行了一定的调整, 使RVE同样适用于小样本。本文以实例介绍了用robumeta程序包实现鲁棒方差估计的Meta回归分析方法的数据准备、执行运算、汇总结果及绘制图形的全部功能。

【关键词】 鲁棒方差估计; Meta分析; R软件; robumeta程序包

【中图分类号】 R4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4055(2018)02-0143-04

Performing robust variance estimate analysis using R robumeta package Feng Yujia^{*}, Guo Zixin, Zeng Xiantao, Liu Xiaoping. ^{*}ZhongNan Hospital of Wuhan University/ Second Clinical College of Wuhan university, Wuhan 430071, China.

Corresponding author: Zeng Xiantao, E-mail: zengxiantao1128@163.com; Liu Xiaoping, E-mail: liuxiaoping2015@hotmail.com

[Abstract] The robumeta package provides functions for performing robust variance meta-regression. Traditional means of meta-regression couldn't deal with the complicated and unknown correlations among dependent effect sizes. The robumeta package provides a new method of using different weighting schemes to establish both large and small sample robust variance estimation (RVE) to performing robust variance meta-regression. The traditional RVE can just use in the large sample, but it can be used in the small sample after some adjustments have been done. This article uses examples to introduce the whole functions of robumeta package in performing robust variance meta-regression, including data preparation, calculation implementation, result summary, and plots drawing.

[Key words] Robust variance estimation; Meta-analysis; R; Robumeta package

本文是基于鲁棒方差估计的方法学介绍^[1]。鲁棒方差估计(robust variance estimation, RVE)是一种处理非独立效应量的方法, 由Hedges, Tipton和Johnson提出^[1], 广泛的应用于物理学, 医学, 生物学等方面^[2,3]。在通常使用的多元Meta分析中, 要求组内变异是已知的, 而使用RVE方法, 即使组内变异未知, 也可以提供有效的标准误, 点估计和可信区间^[4]。

R软件拥有强大的Meta分析功能, robumeta程序包是R软件基于鲁棒方差估计实现Meta回归分析的程序包。robumeta程序包由Zachary Fisher, Elizabeth Tipton, Hou Zhipeng研发^[5], 本文以Oswald等发表的文章中的oswald2013.ex1组数据(附件)为例^[6], 演示该程序包的使用方法。

1 R软件及robumeta程序包的安装

本文使用R软件版本为R-3.4.1^[7], 可在R

语言官方网站(<https://www.r-project.org/>)下载最新版R软件, 安装可参阅《R软件Metafor程序包在Meta分析中的应用》^[8]一文。在R软件安装完毕后, 双击桌面的R软件图标, 即可启动R软件。于命令提示符“>”后输入命令install.packages("robumeta"), 在弹出的对话框中选择某个镜像安装(CRAN), 安装完成后可由library("robumeta")命令完成加载。至此, 软件及robumeta程序包^[5]已安装完毕。

2 数据加载

使用程序包自带的数据oswald2013.ex1^[6]进行演示, 该数据集是oswald2013数据集^[6]的一个子集, oswald2013数据集包含从46个个体研究中采集的308个效应量, oswald2013.ex1数据集包含从9个个体研究中采集的32个效应量, 该数据集为内隐联想测验(Implicit attitude Test, IAT)得出的数据。加载数据的指令为data(oswald2013.ex1), 具体数据参见附表1。

3 原理阐释

如前所述, 本文为基于RVE方法学介绍^[1],

作者单位: ¹ 430071 武汉, 武汉大学中南医院/武汉大学第二临床学院; ² 430071 武汉, 武汉大学中南医院循证与转化医学中心

共同通讯作者: 曾宪涛, E-mail: zengxiantao1128@163.com;

刘小平, E-mail: liuxiaoping2015@hotmail.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.02.04

RVE是一种处理非独立效应量的方法，由Hedges, Tipton和Johnson 提出^[1]，现被广泛的运用于医学，物理学，生物学方面^[2,3]。最近，Tipton等对传统的RVE进行了一些调整^[9]，很好的提升了RVE在小样本中的适用性，当研究的数目小于40时，这样的调整显得尤其重要。下面将对RVE的原理进行简单的介绍。

RVE的基本原理公式^[1,3]如下：

$$T = X\beta + \varepsilon, b = \left(\sum_{j=1}^m X'_j W_j X_j \right)^{-1} \left(\sum_{j=1}^m X'_j W_j T_j \right)$$

其中j=1, ……， m, (研究总数为m,)， T表示效应量估计， X=(X' 1, ……， X' m)表示设计的矩阵， ε表示残差， β表示未知的回归系数， W表示加权的分块对角矩阵， b表示用最小二乘法估计的β值。

4 数据分析

在完成数据加载之后，即可开始数据的分析。robumeta程序包的功能主要分为鲁棒方差Meta回归模型拟合，敏感性分析，绘制相应的森林图。以下将展示具体命令及相关说明。

4.1 鲁棒方差Meta回归模型拟合 鲁棒方差Meta回归模型拟合主要依靠robu()命令实现^[1]

robu()命令及其结果(表1)如下：

```
data(oswald2013.ex1)
```

```
oswald_intercept<-robu(formula=effect.size~1,data=oswald2013.ex1,studynum=Study,var.eff.size=var.eff.size,rho=0.8,small = TRUE)
```

命令中：data(oswald2013.ex1)表示加载robumeta包自带的数据库oswald2013.ex1。formula可以理解为一个常规格式的线性模型，它的形式大致为y ~ x1 + x2...， y为效应量， x1 + x2...为用户指定的协变量，在intercept-only模型中，可以指定y~1，这是可选择的，不是固定的，因而，式中的effect.size ~ 1可以理解为由y~1。effect.size为

一系列从原始数据计算得到的，用户指定的效应量。formula = effect.size~1表示选用的线性模型为effect.size~1。data = oswald2013.ex1表示使用的数据为oswald2013.ex1， studynum=Study表示选用Study列作为识别研究的特殊值。var.eff.size=var.eff.size表示用户指定的反映每个效应量组内变异的一列值。rho的缺省值为0.8，用户指定的值必须在0~1之间。small=TRUE表示使用小样本调整程序，此命令的缺省值为TURE。

4.2 敏感性分析 敏感性分析主要靠sensitivity()命令实现

sensitivity()命令及其结果(表2)如下：

```
sensitivity(oswald_intercept)
```

若要对Meta回归模型进行有效的加权，则需要建立组间变异的估计值τ²，而要对τ²值进行点估计，则需要建立ρ，ρ是效应量之间常见的相关关系。灵敏性分析可用来判定ρ对τ²的效应大小。大量的研究表明，τ²值和Meta回归系数通常对ρ的变化不敏感^[10]，但当组间变异明显小于组内变异时，以上结论可能不成立。

4.3 生成研究内部和研究间的协变量 生成研究内部和研究间的协变量主要靠group.mean()和group.center()命令实现

group.mean()和group.center()命令及其结果(表3~4)如下：

```
hierdat$followup_m <- group.mean(hierdat$followup, hierdat$studyid)
```

```
hierdat$followup_c <- group.center(hierdat$followup, hierdat$studyid)
```

命令中：hierdat\$followup表示包含组均值的协变量， hierdat\$studyid表示一组用于计算组均值的数据。group.mean()是用于计算组间变异的函数， group.center()是用于计算组内变异的函数。

4.4 Meta回归分析 进行完以上的数据准备之后，就可以开始进行Meta回归分析了，具体的命

表1 robu()命令执行后的结果

	Estimate	StdErr	t-value	dfs	P(t >)	95% C.I.L	95% C.I.U	sig
IX.Intercept	0.277	0.181	1.53	7.84	0.164	-0.141	0.695	

注：Estimate表示鲁棒方差估计值，StdErr表示标准误，t-value表示t值，dfs表示自由度，P(|t|>)表示P值，95% C.I.L表示95%可信区间的下限，95% C.I.U表示95%可信区间的上限，sig表示预测结果的显著性，非常显著通常用“***”号表示；显著通常用“**”表示；比较显著通常用“*”号表示；略微显著通常用“.”号表示；不显著则通常没有符号。预测结果的准确性：P<0.01 ***，P<0.05 **，P<0.10 *；若自由度<4，那么这个结果的可信度很低

表2 Sensitivity()命令执行后的结果

type	Variable	Rho=0	Rho=0.2	Rho=0.4	Rho=0.6	Rho=0.8	Rho=1
1	Estimate intercept	0.277	0.277	0.277	0.277	0.277	0.277
2	Std. Err. intercept	0.181	0.181	0.181	0.181	0.181	0.181
3	Tau.Sq	0.184	0.184	0.184	0.185	0.185	0.185

注：type表示结果的名称，Variable表示可变量的名称，Rho表示ρ值，Estimate表示鲁棒方差估计值，Std. Err表示标准误，Tau.Sq表示τ²值

令和结果(表5)如下：

```
model_hier<-
```

```
wup_c+followup_m+binge,data=hierdat,modelweights="HIER",studynum=studyid, var.eff.size = var, small = TRUE)
```

命令中：modelweights="HIER"表示选用分层

表3 group.center()命令执行后的结果

	X		X		X		X
1	17.14286	18	-2.69388	35	0	52	-27.1133
2	0	19	-19.8367	36	0	53	-44.2562
3	-17.1429	20	35.14286	37	8.571428	54	-27.1133
4	0	21	-35.1429	38	-8.57143	55	-27.1133
5	0	22	-11.2381	39	0	56	252.3153
6	-17.1429	23	-81.5238	40	252.3153	57	-9.97044
7	17.14286	24	92.7619	41	-44.2562	58	-44.2562
8	0	25	0	42	-44.2562	59	-27.1133
9	0	26	0	43	-9.97044	60	-27.1133
10	0	27	0	44	-27.1133	61	-44.2562
11	78.57143	28	0	45	-27.1133	62	-44.2562
12	-78.5714	29	0	46	-27.1133	63	43.17241
13	-19.8367	30	0	47	-27.1133	64	-27.1133
14	67.59184	31	0	48	50.60099	65	-27.1133
15	-19.8367	32	0	49	139.1724	66	-9.97044
16	14.44898	33	0	50	-27.1133	67	-27.1133
17	-19.8367	34	0	51	-44.2562	68	-45.399

注: X表示划分到group.center()中的设计的矩阵

表4 group.mean()命令执行后的结果

	X		X		X		X
1	34.28571	18	36.97959	35	51.42857	52	61.39901
2	34.28571	19	36.97959	36	51.42857	53	61.39901
3	34.28571	20	69.42857	37	25.71428	54	61.39901
4	34.28571	21	69.42857	38	25.71428	55	61.39901
5	34.28571	22	115.8095	39	51.42857	56	61.39901
6	34.28571	23	115.8095	40	61.39901	57	61.39901
7	34.28571	24	115.8095	41	61.39901	58	61.39901
8	34.28571	25	34.28571	42	61.39901	59	61.39901
9	51.42857	26	34.28571	43	61.39901	60	61.39901
10	51.42857	27	34.28571	44	61.39901	61	61.39901
11	130	28	51.42857	45	61.39901	62	61.39901
12	130	29	51.42857	46	61.39901	63	61.39901
13	36.97959	30	51.42857	47	61.39901	64	61.39901
14	36.97959	31	51.42857	48	61.39901	65	61.39901
15	36.97959	32	51.42857	49	61.39901	66	61.39901
16	36.97959	33	68.57143	50	61.39901	67	61.39901
17	36.97959	34	34.28571	51	61.39901	68	61.39901

注: X表示被划分至group.mean()中的设计的矩阵

表5 Meta回归分析的结果

		Estimate	StdErr	t-value	dfs	P(t >)	95% C.I.L	95% C.I.U	sig
1	X.Intercept	-0.154226	0.147671	-1.044	6.07	0.3361	-0.51461	0.20615	
2	followup_c	-0.000162	0.000695	-0.233	1.30	0.8470	-0.00534	0.00502	
3	followup_m	0.003467	0.002320	1.495	3.28	0.2243	-0.00357	0.01050	
4	binge	0.666645	0.115623	5.766	4.33	0.0035	0.35514	0.97815	***

注: Estimate表示鲁棒方差估计值, StdErr表示标准误, t-value表示t值, dfs表示自由度, P(|t|>)表示P值, 95% C.I.L表示95%可信区间的下限, 95% C.I.U表示可信区间的上限, sig所表示的含义与上述相同。预测结果的准确性: P<0.01 ***, P<0.05 **, P<0.10 *; 若自由度<4, 那么这个结果的可信度很低

效应的加权模型, 另一种模型为“CORR”, 表示相关效应模型。命令中其他部分所表示的含义与robu()命令中各项的含义一致。

4.5 输出Meta分析结果 在以上的前期计算准备完成后, 就可以进行森林图的绘制了。绘制的命令如下:

```
forest.robu(oswald_intercept,es.lab="Crit.Cat",study.lab="Study","EffectSize"= effect.size, # optional column "Weight" = r.weights) # optional column
```

命令中: oswald_intercept表示使用的模型为intercept-only模型, es.lab="Crit.Cat"表示用户指定的个体效应量例如“数学分数”, “物理分数”等, 这里指定的个体效应量为"Crit.Cat"。study.lab="Study"表示用户指定的一系列群组效应量例如“作者姓名”, “出版年份”等, 这里指定的群组效应量为"Study"。"Effect Size"= effect.size表示一系列效应量, 这里使用的这列效应量的名称是effect.size。"Weight" = r.weights表示使用一个名为"Weight"的RVE加权。"Effect Size"= effect.size

和"Weight" = r.weights是用来阐明在命令中加入另外的列所需遵循的规则。此命令的使用需要grid程序包。所绘制的图形如图1。

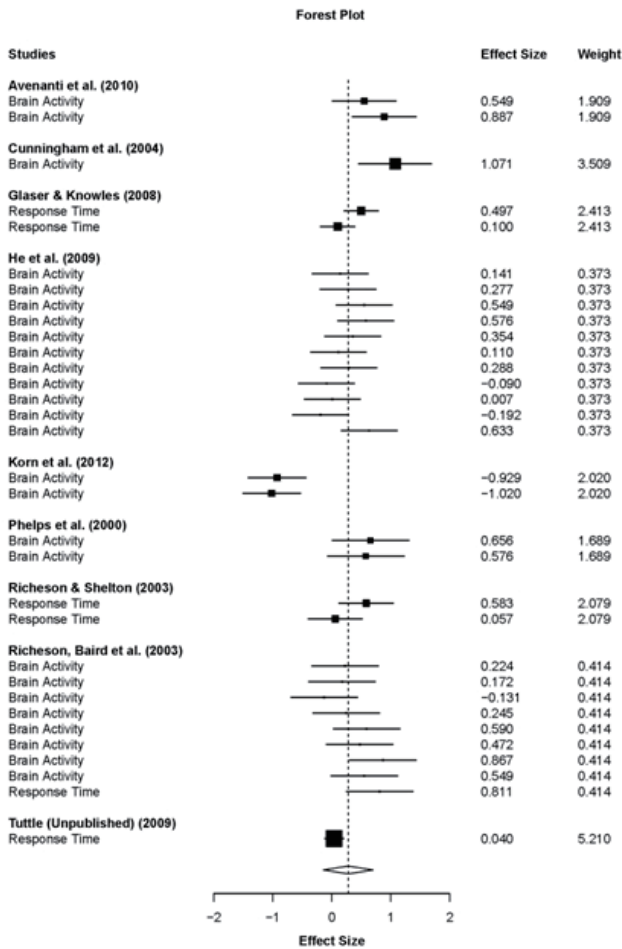


图1 robumeta程序包绘制的森林图

5 结果汇总

在完成上述运算命令后，即可对结果进行汇总和图形的绘制。执行表6所示命令则可查看表1~表5的结果。若要将结果导出，可采用如下命令(以group.center()命令为例)：

```
write.csv(hierdat$followup_c, "D:/data/hierdat$followup_c.csv")
```

上述命令中：hierdat\$followup_c表示要输出的结果的名称，"D:/data/hierdat\$followup_c.csv"表示文件导出的位置和文件名称。此命令导出的结果为csv文件，若要保存为xls或xlsx格式的文件，则用excel软件打开后保存为所需格式即可。

表6 执行结果汇总的命令

数据分析函数	命令	结果
robu	oswald_intercept	表1
sensitivity	sensitivity(oswald_intercept)	表2
group.center	hierdat\$followup_c	表3
group.mean	hierdat\$followup_m	表4
Meta回归分析	model_hier	表5

6 结语

R作为当前最受欢迎的软件之一，当前国内尚无介绍robumeta程序包的文章，本文以实例对R软件robumeta程序包实现基于鲁棒方差估计的Meta回归分析的过程及结果进行了全面展示。

鲁棒方差估计提供了一种处理非独立效应量的方法^[1]，但传统的鲁棒方差估计只适用于大样本的分析，而最近对传统的鲁棒方差估计进行改进后，它同时也适用于小样本的分析^[9]。robumeta程序包正是基于鲁棒方差估计的原理，采用了改良的鲁棒方差估计方法，实现了利用鲁棒方差估计进行的Meta回归分析。

总之，robumeta程序包可以满足常大样本和小样本的鲁棒方差估计和Meta回归分析，且R的开放特性也决定了该程序包会在后期不断完善。

参考文献

- [1] Hedges LV, Tipton E, Johnson MC. Johnson. Robust variance estimation in meta-regression with dependent effect size estimates[J]. Res Synth Methods, 2010, 1(1):39-65.
- [2] Mente S, Kuhn M. The use of the R language for medicinal chemistry applications[J]. Curr Top Med Chem, 2012, 2(18):1957-64.
- [3] Tipton E. Robust variance estimation in meta-regression with binary dependent effects[J]. Res Synth Methods, 2013, 4(2):169-87.
- [4] Jackson D, Riley R, White IR. Multivariate meta-analysis: potential and promise[J]. Stat Med, 2011, 30(20):2481-98.
- [5] Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, et al. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet[J]. Epilepsia, 2009, 50(2):322-5.
- [6] Oswald FL, Mitchell G, Blanton H, et al. Predicting ethnic and racial discrimination: a meta-analysis of IAT criterion studies[J]. J Pers Soc Psychol, 2013, 105(2):171-92.
- [7] R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- [8] 董圣杰, 曾宪涛, 郭毅. R软件Metafor程序包在Meta分析中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2012(09):1141-7.
- [9] Tipton E. Small sample adjustments for robust variance estimation with meta-regression[J]. Psychol Methods, 2015, 20(3):375-93.
- [10] Ishak KJ, Platt RW, Joseph L, et al. Impact of approximating or ignoring within-study covariances in multivariate meta-analyses[J]. Stat Med, 2008, 27(5):670-86.

本文编辑：张超，姚雪莉