

· 循证研究与临床转化 ·

## 网络Meta分析研究进展系列（十三）： 生存数据的网络Meta分析

张天嵩<sup>1,2</sup>, 董圣杰<sup>3</sup>, 杨智荣<sup>4</sup>, 武珊珊<sup>5</sup>, 田金徽<sup>6</sup>, 孙凤<sup>7</sup>

**【摘要】**本文系统梳理了生存数据的基本类型和重建、效应量计算、转换、统计模型及实现软件等，以期提高NMA制定者和使用者规范实施和解读生存数据NMA的能力。

**【关键词】**网络Meta分析；生存数据；至事件时间数据；统计模型；统计软件

**【中图分类号】**R4

**【文献标志码】**A

开放科学（源服务）标识码（OSID）



**Network meta-analysis research methodological advances series(13) : Network meta-analysis of survival data** Zhang Tiansong\*, Dong Shengjie, Yang Zhirong, Wu Shanshan, Tian Jinhui, Sun Feng. \*Department of TCM, Jing'an District Central Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China.

Corresponding authors: Zhang Tiansong, E-mail: zhangtiansong@fudan.edu.cn; Sun Feng, E-mail: sunfeng@bjmu.edu.cn

**[Abstract]** This paper reviews the type and reconstruction of data, calculation and transition of effect size, statistical models, and statistical softwares for survival data network meta-analysis, so as to improve the abilities of NMA makers and users to perform and interpret an NMA correctly.

**[Key words]** Network meta-analysis; Survival data; Time-to-event data; Statistical models; Statistical softwares

在生物医学领域，有很多研究感兴趣的结局是到某个事件发生的时间，发生的事件可以是不利结果（如死亡、肿瘤复发等）、有益结果（如怀孕、出院等）、中性结果（如停止母乳喂养时间）<sup>[1]</sup>，这类数据称为至事件时间数据（time-to-event data），传统上称为生存数据或生存资料（survival data）、随访资料（follow-up data），对该类数据行的统计分析称为生存分析，主要考察每个研究对象出现某一结局所经历的时间，广泛应用于恶性肿瘤、慢性疾病等随访研究中事件分析，比如疾病的发生、复发、转移、伤口的愈合、某种症状的消失等<sup>[2-4]</sup>。生存数据具有独特的特点：①至事件发生的时间趋向于偏态分布，则采用正态似然不适合；②在随访期内并非每例患者都出现待观察的事件，即有截尾观测。

在生存数据中，结局事件和发生时间同等重要<sup>[5]</sup>，主要的分析方法为风险或生存函数<sup>[6]</sup>。针对生存数据进行经典的Meta分析和网络Meta分析

（network meta-analysis, NMA），与连续型数据和二分类数据相比更加棘手，既不能简单地将时间作为连续型数据处理，也不能把事件简单地作为二分类数据处理。生存数据NMA，一般可分为一步法和两步法两种分析策略，一步法适用个体参与者数据（individual participant data, IPD）<sup>[7,8]</sup>；两步法适用于IPD和聚合数据（aggregate data, AD），目前多使用两步法。本文主要梳理基于两步法生存数据NMA的相关方法和模型，以期为研究人员了解和开展相关工作提供参考。

### 1 生存数据类型

**1.1 个体参与者数据** 理想情况下，系统评价员能够获得纳入NMA每个原始研究的IPD，收集到原始研究的起点事件和终点事件及相关人数、生存时间、影响因素（协变量）等。IPD既直接用于一步法NMA建模；也可采用适合的模型计算出单个研究的尺度参数和位置参数，然后进行NMA效应量合并。

**1.2 聚合数据** 如果不能获得原始研究的IPD，则需要依赖于研究水平的聚合数据如相应的概括统计量（summary statistics）。一般情况下，报告的生存数据效应指标多为生存率、生存期、生存风险比/危险比（Hazard ratio, HR）等<sup>[2]</sup>。其中，生存率指标主要有总生存率（overall survival, OS）和无进展生存率（progression-free survival, PFS）等，有时也会报告在某个时间点患者存活比例（时点生存率）等；生存期指标主要有平均生存期、中位生存期、无病存活期、无“事”

基金项目：国家自然科学基金面上项目(72074011);2019年上海市静安区医学科研课题(2019ZY01)

作者单位：<sup>1</sup> 200040 上海,复旦大学附属静安区中心医院中医科;<sup>2</sup> 200072 上海,上海市静安区中医医院;<sup>3</sup> 264000 烟台,烟台市烟台山医院骨关节科;<sup>4</sup> CB1 8RN 剑桥,英国剑桥大学临床医学院初级医疗中心;<sup>5</sup> 100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院国家消化系统疾病临床医学研究中心;<sup>6</sup> 730000 兰州,兰州大学循证医学中心甘肃省循证医学与临床转化重点实验室;<sup>7</sup> 100191 北京,北京大学循证医学中心 北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系;

共同通讯作者：张天嵩,E-mail:zhangtiansong@fudan.edu.cn;

孙凤,E-mail:sunfeng@bjmu.edu.cn

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2021.06.03

存活期 (event free survival, EFS) 等; 但在实践中, *HR* 是用来比较不同组别至事件时间干预效应最常用、最合适的指标<sup>[9]</sup>, 但遗憾的是有不少研究并未直接报告 *HR*, 但可以通过其他统计量转换或从 Kaplan-Meier (K-M) 曲线中提取来获得, 计算 *HR* 及其方差的主要方法如表1所示<sup>[9]</sup>。

表1 *HR* 及其方差的计算方法

方法	所需数据
直接方法	干预组与对照组的事件发生数及期望事件发生数 Cox回归模型 <i>HR</i> 及其可信区间
间接方法	时序检验P值及每个治疗组事件发生人数 带有风险人数的生存曲线 估计风险人数的生存曲线

## 2 效应量计算

在系统评价和Meta分析中, 生存数据最合适的效应量是 *HR*, 如果不能获得IPD, 则需要小心采用相应方法从研究中水平来获得 *HR* 及相应统计量<sup>[10]</sup>, 本文重点讨论从概括统计量转换或从 K-M 曲线中估算 *HR*。

**2.1 时序检验** Tierney等<sup>[10]</sup>提供了基于研究的报告信息如何从单个研究中计算 *HR* 及相应统计量, 并给出大量公式、详细解释、实用例子和基于 Excel 开发的计算工具, 非常有参考意义。例如, 假设能从时序检验 (log-rank test) 获得实验组相对于治疗组的  $\ln HR$  可通过  $(O-E)/V$  来估计, 标准误为  $1/\sqrt{V}$ 。式中  $O$  为每个研究中实验组事件发生数,  $E$  为实验组期望发生事件数,  $(O-E)$  为 log-rank 统计量,  $V$  为 log-rank 统计量的方差。一项新辅助化疗治疗口咽癌研究<sup>[11]</sup>的时序检验结果如表2所示, 则根据公式很容易的获得 *HR* 的对数及相应方差或标准误, 分别为:

$$\ln(HR) = -14.0 / 40.7 = -0.34;$$

$$\text{var}(\ln HR) = 1 / 40.4 = 0.02;$$

$$\text{se}(\ln HR) = \sqrt{0.02} = 0.16。$$

表2 新辅助化疗干预口咽癌的时序检验结果

化疗	死亡人数		$O-E$	$V(O-E)$	$P$ 值
	观察	期望			
否	92	78.0	14.0	40.7	0.03
是	73	87.0	-14.0	40.7	

**2.2 Cox比例风险回归模型** 在纳入Meta分析的随机对照或队列研究中, 常用Cox比例风险回归模型 (Cox proportional hazards regression models, 简称Cox回归模型) 来计算 *HR*<sup>[5]</sup>, 一般会直接给出校正后的 *HR* 值及其95%可信区间。有时, 多臂研究中存在两个及以上的干预措施, 但只报告相对于同一参照 (如安慰剂) 的相对干预效应, 如一项新辅助化疗治疗壶腹周围癌术后患者的临床研究<sup>[12]</sup>, 将性别、吸烟状态、干预措施等作为调节

因素纳入Cox回归模型进行分析, 选取干预措施相应结果如表3所示, 共分为三个治疗组, 分别为观察组、氟脲嘧啶 (fluorouracil) 联合亚叶酸 (folinic acid) 组、吉西他滨 (gemcitabine) 组。

表3 新辅助化疗壶腹周围癌术后的Cox回归模型分析结果

干预措施	<i>HR</i> 及95%可信区间(LCI, UCI)	样本量
观察 (A)	1 (参照)	144( $n_A$ )
氟脲嘧啶+ 亚叶酸 (B)	0.95(0.78, 1.28)	143( $n_B$ )
吉西他滨 (C)	0.77(0.57, 1.05)	141( $n_C$ )

针对表3中的数据, 可以按下列方法获得两两比较的效应量 (如 *HR* 对数尺度) 及其标准误。首先, 根据Tierney法<sup>[10]</sup>分别获得 B vs. A 和 C vs. A 风险比 *HR* 对数尺度的相应标准误:

$$\text{se}(\ln HR_{BA}) = (\ln(UCI_B) - \ln(LCI_B)) / 3.92 = (\ln(1.28) - \ln(0.78)) / 3.92 = 0.13$$

$$\text{se}(\ln HR_{CA}) = (\ln(UCI_C) - \ln(LCI_C)) / 3.92 = (\ln(1.05) - \ln(0.57)) / 3.92 = 0.16$$

其次, 根据Woods法<sup>[13]</sup>获得 C vs. B 风险比的对数尺度及相应近似标准误:

$$\ln(HR_{CB}) = \ln(HR_{CA} / HR_{BA}) = \ln(0.77 / 0.95) = -0.21$$

$$\text{se}(\ln HR_{CB}) = \sqrt{\frac{((\text{se}(\ln HR_{BA}))^2 + (\text{se}(\ln HR_{CA}))^2) \times (1/n_B + 1/n_C) / (1/n_B + 1/n_C + 2/n_A))}{= \sqrt{\frac{((0.13^2 + 0.16^2) \times (1/143 + 1/141)) / (1/143 + 1/141 + 2/144))}{= 0.15}}$$

**2.3 Kaplan-Meier曲线** K-M曲线法是一种用于评估风险函数的非参数方法, 不需要对生存时间的分布进行特殊指定<sup>[6]</sup>, 并图示化结果显示数据的风险函数估计。如果原始研究采用K-M曲线报告了OS、PFS等生存结局, 则可从中获得随时间变化的生存比例等数据。如Guyot等<sup>[14]</sup>建立了一种算法, 可从已发表的K-M曲线中重建“伪 (pseudo)” IPD, 从而获得相应的 *HR* 等效量, 可用于进行经典的Meta分析或NMA。国内已有学者<sup>[15-17]</sup>介绍了采用图形数据提取软件 (如 Engauge Digitizer 软件) 处理K-M曲线、提取数据, 并计算 *HR* 及其方差的具体操作过程, 均可供参考, 本文不再赘述。

**2.4 二分类数据或计数数据转换** 有的研究可能报告了时点生存率, 但未报告 *HR* 等其他数据, 如果没有截尾值, 可通过相对危险度 ( $RR$ ) 或者比值比 ( $OR$ ) 替代计算 *HR*, 但  $RR$  或者  $OR$  并未考虑时间因素, 与 *HR* 相比丢失了一些重要的信息, 故这种处理方法不作为常规选择。新近Watkins<sup>[18]</sup>提出了一种合并二分类数据与 *HR* 的简单方法, 与Woods<sup>[13]</sup>法异曲同工, 其中也提供了二分类数据 (计数或比例) 转换为 *HR* 的方法: 为简单起见, 假设每个两臂研究中的臂为  $k(k=1, 2)$ , 每个臂的总人数为  $n_k$ , 时间为  $t^*$  上观察到事件发生人数为  $r_k(t^*)$ , 或比例  $p_k(t^*) = r_k(t^*) / n_k(t^*)$ , 则 *HR* 的对数尺度及相应标准误分别为:

$$\ln(HR) \approx \ln(-\ln(1 - p_1(t^*)) - \ln(-\ln(1 - p_2(t^*))))$$

$$se(\ln HR) = \sqrt{\frac{-1}{(1-p_1(t^*))\ln(1-p_1(t^*))} \frac{p_1(t^*)(1-p_1(t^*))}{n_1} + \frac{-1}{(1-p_2(t^*))\ln(1-p_2(t^*))} \frac{p_2(t^*)(1-p_2(t^*))}{n_2}}$$

### 3 生存数据NMA模型

#### 3.1 图论法

**3.1.1 基本模型** 由Rücker等<sup>[19-21]</sup>基于电网理论提出。假设在NMA中有n个不同干预措施(点),存在m个比较(线),显然,如果纳入的均为两臂研究,则m为纳入分析研究的个数,假设干预措施(点1, …, n)和研究(边1, …, m)按固定顺序任意编号。令向量 $y=(y_1, L, y_m)^T$ 和 $w=(w_1, L, w_m)^T$ 分别表示观测效应量及其抽样方差倒数,并定义对角线 $m \times m$ 矩阵 $W=diag(w)$ ,含有研究(边)在其对角线上的权重 $w_i$ ,令 $W_y$ 为经方差倒加权观测效应 $(w_i y_i)_i$ 的点乘向量。为了给定比较,首先要定义网络结构,Rücker引入几个非常重要的概念,一是边点发生矩阵(edge-vertex incidence),是 $m \times n$ 设计矩阵,行表示研究(边),在同一行中,某列用“1”表示干预措施(点)所在研究(边)的起点,“-1”表示终点;二是拉普拉斯矩阵(Laplacian matrix),是 $n \times n$ 矩阵,定义为 $L=B^T W B$ ;三是拉普拉斯矩阵的摩尔-彭若斯广义逆(Moore-Penrose pseudoinverse)矩阵 $L^+=(L-J)^{-1}+J/n$ ,其中,J为含1的 $n \times n$ 矩阵。通过这些矩阵,可以计算直接比较和间接比较的方差,进而估计Q统计量、成对比较的效应量等。

**3.1.2 软件实现** 如果能够获得每个研究中配对比较干预措施的HR及其方差或标准误,该模型可通过R软件的netmeta包拟合来实现。netmeta包是基于频率框下NMA的R软件扩展包,由Rücker等编写,目前版本为1.3-0,于2021-1-18发布,需要在3.5.0及以上版本的R软件运行<sup>[21]</sup>。该包的数据输入格式、计算编程极其简单易行,感兴趣的读者可阅读其自带帮助文件<sup>[21]</sup>或相关文献介绍<sup>[19,22,23]</sup>。

#### 3.2 参数化生存曲线法

**3.2.1 基本模型** 参数化生存曲线(parametric survival curves)法由Ouwens等<sup>[24]</sup>与Jansen<sup>[25]</sup>提出,是用参数化生存曲线的参数替代HR建模。假设 $\ln(h_{jkt})$ 表示第j个研究第k个干预措施在时间点t的风险率(Hazard rate);向量 $\begin{pmatrix} \mu_{1,jb} \\ \mu_{2,jb} \end{pmatrix}$ 为研究特定效应,用来表示基线干预(baseline treatment)b的尺度参数 $\nu$ 和形状参数 $\theta$ ;向量 $\begin{pmatrix} \delta_{1,jbk} \\ \delta_{2,jbk} \end{pmatrix}$ 表示第j个研究中干预措施威布尔生存曲线在尺度参数和形状参数 $\theta$ 上的差异,可通过合并由参照干预(reference treatment)表达的效应估计来刻画; $\Sigma$ 表示协方差矩阵,用来表示异质性; $\sigma_1$ 和 $\sigma_2$ 分别表示在尺度参数 $\nu$ 和形状参数 $\theta$ 上的异质性, $\rho$ 表示两参数的相关性,则两臂研究的NMA随机

效应模型为<sup>[24]</sup>:

$$\ln(h_{jkt}) = \nu_{jk} + \theta_{jk} \ln(t)$$

$$\begin{pmatrix} \nu_{jk} \\ \theta_{jk} \end{pmatrix} = \begin{cases} \begin{pmatrix} \mu_{1,jb} \\ \mu_{2,jb} \end{pmatrix} & \text{如果 } k=b, b=A, B, C, \dots \\ \begin{pmatrix} \mu_{1,jb} \\ \mu_{2,jb} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \delta_{1,jbk} \\ \delta_{2,jbk} \end{pmatrix} & \text{如果 } k \text{ 在 } b \text{ 之后, } b=A, B, C, \dots \end{cases}$$

$$\begin{pmatrix} \delta_{1,jbk} \\ \delta_{2,jbk} \end{pmatrix} \sim \text{Normal} \left( \begin{pmatrix} d_{1Ak} \\ d_{2Ak} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} d_{1Ab} \\ d_{2Ab} \end{pmatrix}, \Sigma \right), \Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1 \sigma_2 \rho \\ \sigma_1 \sigma_2 \rho & \sigma_2^2 \end{pmatrix}$$

该模型虽然以威布尔分布为例,但从原理上而言,也适用于其它参数化生存分布<sup>[24]</sup>,如龚帕兹分布(Gompertz distribution)、对数逻辑斯谛分布(Log-logistic distribution)、对数正态分布(log-normal distribution)等。

**3.2.2 软件实现** Ouwens等<sup>[24]</sup>提出的模型在贝叶斯分析框架下由WinBUGS/OpenBUGS、JAGS、R等软件来拟合。实际上,文献<sup>[24]</sup>中给出了模型的WinBUGS程序代码、数据输入格式、实例数据分析等,可供参考;研究者们也可以根据分析目的、数据类型、软件功能和自己对软件的掌握程度等方面来综合考虑选择其他合适的软件。

#### 3.3 分段多项式模型

**3.3.1 基本模型** 分段多项式(Fractional polynomials, FP)是一族灵活参数模型,用于描述变量间的相关性,模型假定随时间变化干预效应不呈线性变化<sup>[26]</sup>。Jansen等<sup>[25,27]</sup>提出将FP模型应于NMA中,如将第s个研究中第j个干预措施M阶次FP结构的测量平均值定义为:

$$\theta_{st} = \begin{cases} \beta_{0sj} + \sum_{m=1}^M \beta_{msj} t^{p_m}, & \text{如果 } p_1 \neq \dots \neq p_M \\ \beta_{0sj} + \beta_{1sj} t^p + \sum_{m=2}^M \beta_{msj} t^p [\ln(t)]^{m-1}, & \text{如果 } M > 1, p_1 = \dots = p_M = p \end{cases}$$

式中,  $\begin{pmatrix} \beta_{0sj} \\ \vdots \\ \beta_{Msj} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_{0s} \\ \vdots \\ \mu_{Ms} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \delta_{0sj} \\ \vdots \\ \delta_{Msj} \end{pmatrix}$ ,  $\begin{pmatrix} \delta_{0sj} \\ \vdots \\ \delta_{Msj} \end{pmatrix} \sim \text{Normal} \left( \begin{pmatrix} d_{0j} - d_{01} \\ \vdots \\ d_{Mj} - d_{M1} \end{pmatrix}, \Sigma \right)$ ,

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_0^2 & \dots & \sigma_0 \sigma_M \lambda_{0M} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_0 \sigma_M \lambda_{0M} & \dots & \sigma_M^2 \end{pmatrix}$$

其中 $\mu_s$ 表示研究平均值, $\delta_j$ 表示干预措施j相对于参照干预的研究和时间特定效应,协方差矩阵 $\Sigma$ 表示干预效应参数 $\delta_{msj}$ 的研究间异质性。令 $t^0 := \ln(t)$ ;模型中感兴趣的协变量(时间)幂次p从 $S = \{-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2, 3\}$ 中选取;阶次为 $m=1, L, M$ ,在医学应用中,一阶和二阶转换最常见,故M选1和2即可。

**3.3.2 软件实现** Jansen等<sup>[25]</sup>提出的模型可以在贝叶斯分析框架下,由WinBUGS/OpenBUGS、JAGS、R等软件来拟合。文献<sup>[25]</sup>中给出了模型的WinBUGS程序代码、数据输入格式、实例数据分析等,可供参考。

**3.4 其他模型** 针对生存数据,有研究者探索一些适用于结构更为复杂的数据的统计模型,如Woods等<sup>[13]</sup>基于研究中每个臂的事件风险对数尺度及其方差或标准误,建立了合并计数和HR统计量的NMA模型;Saramago等<sup>[28]</sup>建立了合并IPD和AD不同数据类型的NMA模型;Cope等<sup>[29]</sup>认为Ouwens<sup>[24]</sup>和Jansen<sup>[25,27]</sup>提出的模型存在一定的不足,并对其进行改良,提出基于生存函数参数的两步法即多元NMA策略。在实践中,研究者可以参考这些模型,并可根据实际情况灵活选用文献中所提供的分析代码。如只获得了HR统计量,则可从Woods<sup>[13]</sup>模型代码中选择合HR统计量的部分用于分析自己的数据。

#### 4 结语

当前,尚无明确的指南或推荐意见用于指导生存数据进行NMA。理想情况下,直接利用IPD建模进行统计分析。如果不能获得IPD,则针对AD有两种主要建模方法,一是拟合HR数据,但需要注意的是,合并分别由时序检验和Cox回归得到的HR统计量时要小心,因为后者一般是得到了校正;二是拟合基于K-M曲线重建的伪IPD。建议在实践中要报告这两种分析方法的结果:如NMA网络中含有足够的K-M曲线数据,推荐基于分段多项式模型展示结果;如NMA网络中没有足够的K-M曲线数据,则推荐展示基于HR的NMA分析结果。

#### 参考文献

- [1] Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data[J]. *BMJ*, 1998, 317(7156):468.
- [2] 张天嵩,董圣杰,周支瑞. 高级Meta分析方法—基于Stata实现[M]. 上海:复旦大学出版社, 2015, 130-40.
- [3] 方积乾,宇传华. 如何处理随访资料[J]. *中华预防医学杂志*, 2003, 37(1):63-5.
- [4] 孙振球,徐勇勇. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010, 382-99.
- [5] Yerasi C, Kolm P, Waksman R. Time-to-Event Meta-Analysis—Time to Do it Right![J]. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2020, 21(5):692-3.
- [6] Dias S, Ades AE, Welton NJ, et al. *Network Meta-Analysis for Decision-Making*[M]. Hoboken, NJ: Wiley, 2018, 293-322.
- [7] Saramago P, Chuang LH, Soares MO. Network meta-analysis of (individual patient) time to event data alongside (aggregate) count data[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14(1):105.
- [8] 张天嵩,董圣杰,杨智荣,等. 网络Meta分析研究进展系列(十):个体参与者数据的网络Meta分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(3):257-9, 267.
- [9] Antoniou GA, Antoniou SA, Smith CT. A guide on meta-analysis of time-to-event outcomes using aggregate data in vascular and endovascular surgery[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(3):1002-5.
- [10] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2007, 8(1):16.
- [11] Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma[J]. *British Journal of Cancer*, 2000, 83(12):1594-8.
- [12] Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(2):147-56.
- [13] Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: a tutorial[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2010, 10:54.
- [14] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12(1):9.
- [15] 周支瑞,张天嵩,李博,等. 生存曲线中Meta分析适宜数据的提取与转换[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(3):243-7.
- [16] 孟详喻,靳英辉,程小珂,等. 生存资料的二次研究系列之一:应用R软件实现生存曲线中数据提取与生存曲线的合并[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 18(1):2-6.
- [17] 孟详喻,田国祥,拜争刚,等. 生存资料的二次研究系列之二: R软件重建time-to-event结局的单个患者数据[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 18(2):135-7.
- [18] Watkins C, Bennett I. A simple method for combining binomial counts or proportions with hazard ratios for evidence synthesis of time-to-event data[J]. *Res Synth Methods*, 2018, 9(3):352-60.
- [19] 詹思延主编. 系统综述与Meta分析[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019, 79-107.
- [20] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory[J]. *Res Synth Methods*, 2012, 3(4):312-24.
- [21] Rücker G, Schwarzer G, Krahn U, et al. Package ‘netmeta’.[EB/OL](2021-01-18). <https://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/netmeta.pdf>.
- [22] 王吉耀主编. 循证医学与临床实践[M]. 4版. 北京:科学出版社, 2019, 133-82.
- [23] 刘小平,黄静宇,李胜,等. 生存资料的二次研究系列之八:使用R软件netmeta程序包实现生存资料的网状Meta分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 18(8):904-6.
- [24] Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves[J]. *Res Synth Meth*, 2010, 1(3-4):258-71.
- [25] Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2011, 11:61.
- [26] Tallarita M, Iorio MD, Baio G. A comparative review of network meta-analysis models in longitudinal randomized controlled trial[J]. *Stat Med*, 2019, 38(16):3053-72.
- [27] Jansen JP, Vieira MC, Cope S. Network meta-analysis of longitudinal data using fractional polynomials[J]. *Statist Med*, 2015, 34(15):2294-311.
- [28] Saramago P, Chuang LH, Soares MO. Network meta-analysis of (individual patient) time to event data alongside (aggregate) count data[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14(1):105.
- [29] Cope S, Chan K, Jansen JP. Multivariate network meta-analysis of survival function parameters[J]. *Res Syn Meth*, 2020, 11(3):443-56.

本文编辑:孙竹