

· 循证研究与临床转化 ·

## 网络Meta分析研究进展系列（十五）： 证据网络断续的网络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】本文主要介绍了三种证据网络断续的网络Meta分析的统计模型、软件实现、应用实例简介，以期提高NMA制定者和使用者规范实施和解读证据网络断续NMA的能力。

【关键词】网络Meta分析；非连接网络；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）



**Advances in methodology of network meta-analysis (15): Linking Disconnected Networks of Evidence using Network meta-analysis** 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 introduces three statistical models, statistical softwares and some abstracts of worked examples for network meta-analysis of disconnected networks, so as to improve the abilities of NMA makers and users to perform and interpret an NMA of disconnected networks correctly.

【Key words】Network meta-analysis; Disconnected network; Statistical models; Statistical softwares

网络Meta分析（network meta-analysis, NMA）可允许在一个证据体中同时评估多个干预措施，通过合成直接和间接比较的证据，获得证据体中任一对于干预措施之间更为精确的相对效应估计，并根据测量结局（如有效性和安全性）的优劣进行排序<sup>[1-3]</sup>。干预措施形成相连的证据网络是NMA数据分析的必要条件<sup>[4]</sup>，但在实际情况下，也存在既无直接比较、也无可通过共同比较对象获得间接比较的证据结构，称为断续网络<sup>[5]</sup>，如在卫生技术评估（HTA）领域，断续或弱连接的证据网络很常见，此时相对效应不可估计或估计不准确<sup>[6]</sup>。众多研究者开始探索和建立了一些针对证据网络断续的干预措施间相对效应估计的分析方法<sup>[7]</sup>，实际应用中应基于数据类型进行模型的选择<sup>[8]</sup>。本文梳理和介绍新近涌现出的几种主要分析方法和策略，以期为研究人员了解和开展相关工作提供参考。

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

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.1674-4055.2021.08.02

### 1 证据网络断续示例

Goring等<sup>[5]</sup>列举了证据网络断续的情况（如图1所示），A：少数试验进行比较；B：许多试验进行比较；C：模式转移；D：因研究问题导致的网络断续，虚线和白色结点表示可通过附加药物来形成连接。

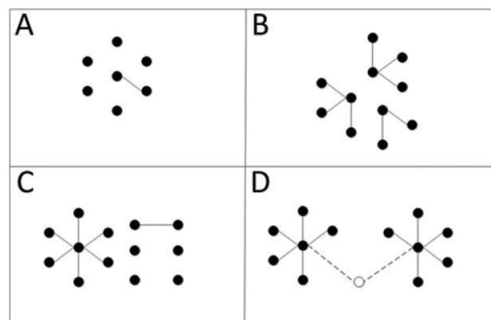


图1 证据网络断续结构示意图

### 2 层次模型

**2.1 基本模型** Goring等<sup>[5]</sup>根据效应量为干预反应和干预效应（如干预措施A vs. B的相对效应）的不同，在Dias等<sup>[9,10]</sup>提出的层次模型（实质上为广义线性模型）基础上，拓展提出了干预效应尺度网络Meta分析模型、干预反应和干预效应联合网络Meta分析模型、干预反应网络Meta分析模型等三种证据网络断续的NMA建模策略，分别讨论了每个模型的优缺点，并通过模拟数据对三种模型进行验证和比较<sup>[5]</sup>。

假设某NMA共有M个研究、含K个干预措施，测量结局为二分类数据，假定第1个干预措

施为参照干预,第*i* ( $i=1,2,\dots,M$ )个研究中第*k* ( $k=1,2,\dots,K$ )个干预措施相对于参照干预的研究特定效应为 $\delta_{i,1k}$  (如二分类数据为比值比的对数尺度),是来自均数为 $d_{1k}$ 、方差为 $\sigma^2$ 正态分布刻画的随机效应,根据一致性原理则有 $\delta_{i,jk}=\delta_{i,1k}-\delta_{i,1j}$  ( $j,k>1$ );假定第*i*个研究中参照干预措施臂的事件(如治疗成功)比值的对数为 $\alpha_i$ ,则第*i*个研究中第*j*个干预措施(非参照)臂事件(如治疗成功)比值的对数为 $\alpha_i+\delta_{i,jk}$ ,基于干预效应尺度的NMA (network meta-analysis of treatment effect, NMA-TE)模型为:

$$\begin{pmatrix} \delta_{i,12} \\ \dots \\ \delta_{i,1K} \end{pmatrix} \sim N_{K-1} \left( \begin{pmatrix} d_{12} \\ \dots \\ d_{1K} \end{pmatrix}, \Sigma^*(\sigma^2, 0.5) \right), \\ \alpha_i \sim N(a, v^2), a = 0, v^2 = 10^4.$$

基于干预基线反应和干预效应联合建立的NMA (network meta-analysis of baseline response and treatment effect, NMA-BRTE)模型为:

$$\begin{pmatrix} \delta_{i,12} \\ \dots \\ \delta_{i,1K} \end{pmatrix} \sim N_{K-1} \left( \begin{pmatrix} d_{12} \\ \dots \\ d_{1K} \end{pmatrix}, \Sigma^*(\sigma^2, 0.5) \right), \\ \alpha_i \sim N(a, v^2), a \sim N(0, 10^3), v^2 \sim \text{Gamma}(10^{-3}, 10^{-3}).$$

NMA-TE模型和NMA-BRTE模型比较:NMA-TE模型虽然将干预反应参数纳入但只将其作为讨厌参数,而NMA-BRTE模型将其作为基本参数;NMA-BRTE模型允许数据对 $v^2$ 值产生影响,意味着单臂研究可以提供信息,可以用于对断续证据进行推断;两种模型虽然基于跨研究间相对干预效应服从正态分布的假设,但NMA-BRTE模型也要求基线风险(logit尺度)服从正态分布,因此在利用数据方面更能获益。

在NMA-BRTE模型的基础上,可以再发展为基于干预反应的NMA (network meta-analysis of treatment response, NMA-TR)模型,假定NMA中共含有*K*+1个干预措施,分别为对照(将其作为第0个干预)和除对照外其他*K*个干预措施,则有:

$$\begin{pmatrix} \delta_{i,01} \\ \dots \\ \delta_{i,0K} \end{pmatrix} \sim N_K \left( \begin{pmatrix} d_{01} \\ \dots \\ d_{0K} \end{pmatrix}, \Sigma^*(\sigma^2, 0.5) \right), \alpha_i \sim N(a, v^2).$$

假定第*i* ( $i=1,2,\dots,M$ )个研究中第*k* ( $k=1,2,\dots,K$ )个干预措施的事件发生概率为 $\rho_{i,k}$ ,令 $Y_{i,k}=\text{logit}(\rho_{i,k})$ ,则NMA-TR模型为:

$$\begin{pmatrix} Y_{i1} \\ \dots \\ Y_{iK} \end{pmatrix} \sim N_K \left( \begin{pmatrix} h_1 \\ \dots \\ h_K \end{pmatrix}, \Sigma^* \left( \sigma^2 + v^2, \frac{\sigma^2/2 + v^2}{\sigma^2 + v^2} \right) \right), \text{式中 } h_k = a + d_{0k} (k=1,2,\dots,K).$$

**2.2 模型拟合** 上述模型在贝叶斯分析框架下可由WinBUGS/OpenBUGS、JAGS、R等软件来拟

合。Goring等<sup>[5]</sup>在文献附加材料中给出了模型的WinBUGS程序代码及相应数据输入格式,可供参考。

### 3 组分网络Meta分析模型

**3.1 基本模型** Rücker<sup>[4,11]</sup>等提出了组分网络Meta分析(component network meta-analysis, CNMA)模型,可以作为断续网络的一般模型,适用于由一个或多个组分构成的复合干预措施,或者在分离的网络中存在至少一个共同组分的干预措施间的分析比较,可分为CNMA加性模型(Additive CNMA model)和CNMA交互模型(interaction CNMA models)两种:

假定NMA数据中有*n*个干预措施,*m*个干预措施配对比较,干预措施中含有多组分者为*c*,则有 $c \leq n$ 。每个配对 $j=1,2,\dots,m$ 比较可以通过观察到的(相对)干预效应 $d_j$ 及其标准误 $SE(d_j)$ 来表达,如为多臂研究,可按文献方法<sup>[12]</sup>对标准误进行校正。加性模型的设计矩阵为 $m \times n$ 矩阵 $X=BC$ ;矩阵 $X$ 将网络结构信息(有*m*行,表示干预措施配对比较;有*n*列,表示干预措施)和组分信息( $n \times c$ 矩阵 $C$ )联合起来,其元素为0、1、-1表示每行中配对比较中的组分(列),则共同效应加性模型为 $d=X\beta+\epsilon$ 。式中向量 $d \in i^m$ ,为研究中观察到的相对效应(差);为 $X$ 设计矩阵;参数向量 $\beta \in i^c$ ,长度为*c*,可由加权最小二乘回归方法估计;多元正态分布误差 $\epsilon \in i^m$ 。加性模型可以扩展为交互模型<sup>[13]</sup>,如双因素交互模型,可以通过针对每一感兴趣的交互因素在矩阵 $C$ 中增加一列来实现。模型选择可以采用前进法或后退法。

**3.2 应用实例** Rücker等<sup>[4]</sup>采用CNMA模型重新分析了Schmitz等<sup>[8]</sup>分析过的多发性骨髓瘤数据,以前进法或后退法来选择合适的模型,比较了加性模型、交互模型以及Schmitz匹配法等不同模型的计算结果。研究认为,虽然CNMA模型基于随机对照试验,但在实践中,如果要引入观察性研究的证据,则CNMA模型也可作为匹配法的替代分析策略。

**3.3 模型拟合** 该模型可以由基于频率学分析框架下R语言netmeta(当前最新版本为1.4-0版)扩展包的discomb()函数轻松实现<sup>[14]</sup>。

### 4 基于模型的剂量-效应网络Meta分析模型

**4.1 基本模型** Pedder等认为,基于模型的网络Meta分析(model-based network meta-analysis, MBNMA)可以扩展经典的NMA模型来处理剂量-反应关系,是一种有潜力的连接证据网络的新方法<sup>[6]</sup>。

假定第*i*个研究中第*k*个臂某药物 $\alpha_{ik}$ 的剂量为 $x_{ik}$ ,则剂量-反应MBNMA模型为:

$$g(\theta_{ik}) = \begin{cases} \mu_i & \text{若 } k=1 \\ \mu_i + \delta_{ik} & \text{若 } k \geq 2 \end{cases}, \delta_{ik} : N(f(x_{ik}, \alpha_{ik}) - f(x_{i1}, \alpha_{i1}), \tau^2).$$

式中,  $g()$ 表示链接函数, 可根据不同的数据类型来选择;  $\theta_{ik}$ 表示效应量参数(如概率、均数等);  $\mu_i$ 表示第*i*个研究中对照臂的效应, 为讨厌参数;  $\delta_{ik}$ 为研究中特定相对于干预效应;  $f(x_{ik}, \alpha_{ik})$ 表示药物  $\alpha_{ik}$  剂量  $x_{ik}$  的剂量-反应函数;  $\tau^2$ 表示研究间异质性。该模型有指数模型和Emax模型两个常用模型:

指数模型为:  $f(x_{ik}, \alpha_{ik}) = E_{0i} + \beta_{aik}(1 - e^{-x_{ik}})$ 。式中  $E_{0i}$  表示第*i*个研究中剂量  $x_{ik}=0$  时对照的治疗反应;  $\beta_{aik}$  表示第*i*个研究中臂*k*的率参数(rate parameter)。

Emax模型为:  $f(x_{ik}, \alpha_{ik}) = E_{0i} + \frac{E_{\max, aik} x_{ik}}{ED_{50, aik} + x_{ik}}$ 。式中,  $E_{\max, aik}$  指理论上的最大效应值;  $ED_{50, aik}$  指达到最大效应50%的药物剂量。

**4.2 应用实例** Pedder等<sup>[6]</sup>以MBNMA策略重新分析了曲坦类药物缓解偏头痛有效性的研究数据<sup>[15]</sup>, 从中不但可得到连续网络中不同干预措施之间的相对于干预效应, 也能从断续网络中获得连续网络中不能得到的不同干预措施之间相对于干预效应。认为, 如在NMA时, 存在不同剂量数据, 采用MBNMA策略可连接证据断续网络, 能提高研究精度; 与其他模型相比也不需要更多的强假设。

**4.3 模型拟合** 该模型可由基于贝叶斯分析框架下R语言MBNMAdose扩展包(当前最新版本为0.3.0版)来拟合<sup>[16,17]</sup>。

## 5 其它分析策略

**5.1 分析策略** 此外, 还有不少研究者针对证据网络断续的NMA方法进行了探索, 如使用外对照(external controls)<sup>[7,18,19]</sup>、干预效应参数(treatment effect parameter)<sup>[5,7]</sup>、随机基线模型(random baseline models)<sup>[20,21]</sup>、校正干预反应(adjusted treatment response)<sup>[22-24]</sup>、多元Meta分析(multivariate meta-analysis)<sup>[7,25]</sup>、类效应模型(class effect models)<sup>[7,26]</sup>等。其中, 倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)法和匹配校正间接比较(matching-adjusted indirect comparisons, MAIC)等匹配法(matching method)是利用个体参数者数据(individual participant data, IPD)建模对观察到的协变量进行校正来获得不同干预措施间的比较结果<sup>[7,8,22,23]</sup>。

**5.2 应用实例** Thom等<sup>[21]</sup>基于随机基线效应模型, 采用贝叶斯分析框架, 将单臂研究、自身前后对照、观察性研究等不同设计类型的IPD或聚合数据纳入NMA, 比较分析探讨不同干预措施对肺动脉高压的治疗作用, 认为其提出的模型虽然有缺陷, 但仍建议可作为证据网络断续的分析策略。

Signorovitch等<sup>[24]</sup>采用MAIC分析策略在没有头

对头研究数据情况下, 通过对IPD研究中的个体参与者与基线进行校正后与聚合数据进行匹配, 比较了阿达木单抗和依那西普治疗银屑病的疗效, 发现对于中、重度银屑病阿达木单抗与依那西普相比, 可明显减轻症状。

Schmitz等<sup>[8]</sup>针对多种干预措施治疗多发性骨髓瘤的数据(两个分离的NMA数据), 采用匹配的方法试图将观察性研究连接到断续的证据网络中, 基于协变量信息计算研究间距离大小来评价研究间相似性对研究进行匹配, 若是无需比较的观察研究则可采用单臂研究, 可找到5个对子可以将分离的NMA结构连接起来, 并发现达雷木单抗+地塞米松+来那度胺或硼替佐米对无进展生存率(progression free survival, DFS)的提高具有较大优势。

## 6 结语

针对证据网络断续的NMA, 目前已有不少建模方法, 虽模型创建者也声称对模型进行验证<sup>[8]</sup>, 但在实际应用时还应谨慎: 一要注意假设问题, 所有模型应遵循NMA经典的假设如同质性、一致性和相似性, 特别是跨研究间干预效应调节因素的可传递性等; 同时, 不同模型还应基于自身模型的独有假设, 如CNMA加性模型假定多组分干预措施中组分效应是可加的。二是待分析的数据要适用于待拟合的模型。IPD数据允许对干预效应调节因子和预后因子不平衡进行校正分析, 但实际情况下常缺乏IPD; 基于聚合数据的分析易导致聚合偏倚(即生态学谬误), 在解释结果要高度小心。三是对证据网络断续的干预措施间相对效应进行估计, 多数研究会将观察性研究数据纳入分析, 则更需考虑处理和校正研究间干预效应调节因子和预后因子不平衡的统计策略和模型假设等。我们期待, 针对不同决策需求, 研究者推出更多更为适用的模型和方法, 提高该类证据制定的科学性和规范性。

### 参考文献

- [1] Efthimiou O, Debray TP, van Valkenhoef G, et al. GetReal in network meta-analysis: A review of the methodology[J]. Res Synth Methods, 2016, 7(3):236-63.
- [2] 张天嵩, 孙凤, 董圣杰, 等. 网络Meta分析研究进展系列(二): 网络Meta分析统计模型及模型拟合软件选择[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(7):769-74, 793.
- [3] 张天嵩. 网络Meta分析. 见王吉耀主编. 循证医学与临床实践[M]. 4版. 北京: 科学出版社, 2019, 133-82.
- [4] Rücker G, Schmitz S, Schwarzer G. Component network meta-analysis compared to a matching method in a disconnected network: A case study[J]. Biome J, 2021, 63(2):447-61.
- [5] Goring S, Gustafson P, Liu Y, et al. Disconnected by design: analytic approach in treatment networks having no common comparator[J]. Res Synth Methods, 2016, 7(4):420-32.

(下转914页)

- critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. The Journal of clinical investigation, 2007, 117(6):1538–49.
- [22] Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration[J]. Cell and Tissue Research, 2016, 365(3):563–81.
- [23] Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction[J]. Nature Reviews Cardiology, 2018, 15(4):203–14.
- [24] Liu Y, Xiao Y, Liu J, *et al.* Copper-induced reduction in myocardial fibrosis is associated with increased matrix metalloproteins in a rat model of cardiac hypertrophy[J]. Metallomics, 2018, 10(1):201–8.
- [25] Zhou Q, Zeng Y, Xiong Q, *et al.* Construction of CNA35 Collagen-Targeted Phase-Changeable Nanoagents for Low-Intensity Focused Ultrasound-Triggered Ultrasound Molecular Imaging of Myocardial Fibrosis in Rabbits[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(26):23006–17.
- [26] Fujita K, Maeda N, Sonoda M, *et al.* Adiponectin Protects Against Angiotensin II-Induced Cardiac Fibrosis Through Activation of PPAR- $\alpha$  [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2008, 28(5):863–70.
- [27] López BA, González A, Ravassa S, *et al.* Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 65(22):2449–56.
- [28] Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, *et al.* Equilibrium Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance for the Measurement of Diffuse Myocardial Fibrosis[J]. Circulation, 2010, 122(2):138–44.
- [29] Nakamori S, Dohi K, Ishida M, *et al.* Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy[J]. JACC: Cardiovascular Imaging, 2018, 11(1):48–59.
- [30] 韩炳钰. 心肌纤维化因子sST2、GDF-15、GAL-3表达与急性心肌梗死的相关性[D]. 上海:上海交通大学, 2019, 2–12.
- [31] Xu G, Zhang C, Yang H, *et al.* Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 126.

本文编辑：张超

(上接901页)

- [6] Pedder H, Dias S, Bennetts M, *et al.* Joining the Dots: Linking Disconnected Networks of Evidence Using Dose-Response Model-Based Network Meta-Analysis[J]. Med Decis Making, 2021, 41(2):194–208.
- [7] Stevens JW, Fletcher C, Downey G, *et al.* A review of methods for comparing treatments evaluated in studies that form disconnected networks of evidence[J]. Res Synth Methods, 2018, 9(2):148–62.
- [8] Schmitz S, Maguire Á, Morris J, *et al.* The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: A network meta-analysis in multiple myeloma[J]. BMC Med Res Methodol, 2018, 18(1):66.
- [9] Dias S, Sutton AJ, Ades AE, *et al.* Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Med Decis Making, 2013, 33(5):607–17.
- [10] Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, *et al.* Evidence synthesis for decision making 5: the baseline natural history model[J]. Med Decis Making, 2013, 33(5):657–70.
- [11] Rücker G, Petropoulou M, Schwarzer G. Network meta-analysis of multicomponent interventions[J]. Biom J, 2020, 62(3):808–21.
- [12] Rücker G, Schwarzer G. Reduce dimension or reduce weights? Comparing two approaches to multi-arm studies in network meta-analysis[J]. Stat Med, 2014, 33(25):4353–69.
- [13] Welton NJ, Caldwell DM, Adamopoulos E, *et al.* Mixed treatment comparison meta-analysis of complex interventions: Psychological interventions in coronary heart disease[J]. American Journal of Epidemiology, 2009, 169(9):1158–65.
- [14] Rücker G, Krahn U, König J, *et al.* Package ‘netmeta’ [EB/OL] (2021–5–11). <https://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/netmeta.pdf>
- [15] Thorlund K, Mills EJ, Wu P, *et al.* Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis[J]. Cephalalgia, 2014, 34(4):258–67.
- [16] 董圣杰, 张天嵩, 武珊珊, 等. 网络Meta分析研究进展系列(十二): 基于模型的剂量-效应网络Meta分析[J]. 中国循证心血管医学志, 2021, 13(5):519–22.
- [17] Pedder H, Li Lu, Karim A. Package ‘MBNMAados’ [EB/OL] (2020–09–10). <https://cran.r-project.org/web/packages/MBNMAados/MBNMAados.pdf>
- [18] Viele K, Berry S, Neuenschwander B, *et al.* Use of historical control data for assessing treatment effects in clinical trials. Pharm Stat, 2014, 13(1):41–54.
- [19] Korn EL, Liu PY, Lee SJ, *et al.* Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4):527–34.
- [20] Dias S, Welton N, Sutton A, *et al.* Evidence synthesis for decision making 5: the baseline natural history model[J]. Med Decis Making, 2013, 33(5):657–70.
- [21] Thom HH, Capkun G, Cerulli A, *et al.* Network meta-analysis combining individual patient and aggregate data from a mixture of study designs with an application to pulmonary arterial hypertension[J]. BMC Med Res Methodol, 2015, 15(1):34.
- [22] Phillippo DM, Ades AE, Dias S, *et al.* Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal[J]. Med Decis Making, 2018, 38(2):200–11.
- [23] Signorovitch JE, Sikirica V, Erder HM, *et al.* Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research[J]. Value Health, 2012, 15(6):940–7.
- [24] Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, *et al.* Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept[J]. Pharmacoeconomics, 2010, 28(10):935–45.
- [25] Achana FA, Cooper NC. Network meta-analysis of multiple outcome measures accounting for borrowing of information across outcomes[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 4(1):92.
- [26] Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, *et al.* Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3 mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma[J]. Oncologist, 2012, 17(11):1376–85.

本文编辑：孙竹