

如何撰写高质量的流行病学研究论文

第六讲 非随机对照试验研究报告规范——TREND 介绍

罗晓敏 詹思延

【导读】 循证公共卫生决策不仅要采用随机对照试验的结果,也经常用到非随机对照研究的数据。严格评价非随机对照设计同样有赖于充分、准确的研究报告。本文介绍非随机对照设计报告规范(transparent reporting of evaluations with nonrandomized designs, TREND)清单的内容,并对一些重要条目进行详细说明。

【关键词】 非随机对照设计报告规范;非随机对照研究;清单

循证医学强调任何临床决策的制定仅凭医生的经验是不够的,还应当基于当前最好的科学证据,并充分考虑患者的意愿。公共卫生实践同样需要循证的理念,基于现有的最佳科学证据来进行公共卫生决策^[1,2]。在循证医学中,随机对照试验(RCT)常常被视为评价干预措施效果的最佳证据来源,而其他研究设计获得的证据相对较弱。但对许多公共卫生干预措施的效果评价应用 RCT 是不现实的,有时也不符合伦理学^[3]。实际上,有很多种非随机试验设计都可以为评价干预措施的效果提供重要资料,如类试验设计等^[4]。加入这些类型的设计,可以为循证公共卫生评价提供更完整的现有证据,并据此改进公共卫生实践。但前提是提高此类研究的报告质量。只有足够详细和清晰的报告才能使读者了解干预研究的设计和结果,以及与其他类似领域研究不同的原因。此外,循证决策还常常基于大量研究的系统综述和 Meta 分析,不充分或不清晰的报道无法确定这些研究是否可以合并,也很难解释异质性产生的原因。由于非随机设计每项研究均存在一定程度的偏倚,单纯地将这些研究的结果累加在一起无疑将加重这种偏倚。

1. 非随机对照设计报告规范的制定:美国疾病预防控制中心(CDC)HIV/AIDS 综合防治研究(PRS)小组通过总结 HIV 行为干预研究的 RCT 和非随机研究结果获得证据。PRS 小组发现很多研究报告未能包含对解读研究必要的信息(如干预的时间和剂量及效应大小的数据)^[5,6]。为提高对艾滋病防治行为干预研究的综合能力,PRS 小组于 2003 年 7 月 24-25 日在亚特兰大召开了 CDC 下属期刊编辑会议。来自 18 个相关期刊的编辑和代表参加了此次会议(可以从作者或 <http://www.trend-statement.org> 网上得到参加会议的全部期刊名册)。会议主要目的:①讨论制定适合报告标准的用途和重要性;②对行为干预的报告标准达成共识;③提出指导作者和期刊评审的报告标准清单;④为报告标准

制定传播策略。

会议讨论的关注点不仅是 HIV 行为干预,还延伸到一般的行为干预和公共卫生干预措施。与会者达成共识,认为更清晰和标准的研究评价报告不应只包括随机设计,还要扩展到非随机对照设计,由此提出非随机对照设计报告规范(TREND)。讨论认为,若要实现这个目标,在最终的报告标准通过前,需要各领域研究人员、期刊编辑和公共卫生领域的工作人员付出更多的努力。

2. TREND 清单中部分条目的解释与说明:表 1 列出 TREND 清单——行为和公共卫生干预非随机研究评价的报告规范。TREND 报告清单与 RCT 的临床试验报告统一标准(CONSORT)清单相符。清单中特别用黑体将使用非随机设计的行为和公共卫生干预研究涉及内容标示出来,并建议将这些内容增加到行为和公共卫生干预领域 RCT 的 CONSORT 中去。非黑体部分建议读者参考 CONSORT 中的详细报告(参见本刊 2006 年第 12 期系列讲座第四讲),该报告给表 1 中与 CONSORT 清单中共有的条目提供了基本原理和实例。TREND 清单中提及的一些条目(8、10 和 15 条)与 RCT 并无关系,因此并不出现在 CONSORT 清单中,但与非随机设计非常相关。

TREND 清单只适用于采用非随机设计的干预评价研究,而非所有采用非随机设计的研究。干预评价必须包括:①定义明确的干预研究;②一个提供了评价干预措施效果和效益的研究设计。因此,清单应着重于对干预措施的描述,包括理论基础、比较条件、完整的结果报告及设计中与评价结果数据可能存在的偏倚有关的资料。以下对 TREND 清单中部分条目进行解释。

第 2 项 理论应用:行为和社会科学理论为积累知识提供了框架,如社区艾滋病干预的设计就是基于社会实践的理论,因此在研究背景部分应当介绍行为干预设计的理论基础,以帮助读者理解被评价的干预措施。此外,也有助于读者借鉴这种理论设计不同领域的干预措施。当然,有些干预措施的设计不需要理论基础或是单纯基于研究人员的经验。但此种情况下,根据研究结果去寻找应用理论毫无意义。

作者单位:100083 北京大学医学部公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

通讯作者:詹思延, Email:siyan-zhan@bjmu.edu.cn

表1 TREND 清单

内容与主题	条目	描述
标题和摘要	1	①研究对象如何分配到各个干预组;②摘要结构化;③研究对象或抽样的相关信息
介绍		
背景	2	①科学背景与理论的解释;②行为干预设计中应用的理论
研究对象	3	①入选标准;②征集受试者的方法;③征集环境;④数据收集的环境和地点
干预	4	各组干预的细节以及何时、如何实施
目标	5	设定的目标和假说
结局	6	明确定义主要和次要结局指标,描述收集数据的方法和提高测量水平的方法以及与证实测量工具有效性相关的信息,如对心理和生物学特性的测量
样本大小	7	样本量大小如何确定,如有可能,应解释中期分析和终止试验的条件
分配方法	8	①分配单位;②分配方法;③为减少因非随机化而可能出现的偏倚所采取的措施
盲法	9	研究对象、干预实施人员、结局评估人员是否并不知晓分组情况?如果是,盲法是否成功,如何评价?
分析单位	10	①描述用于评价干预措施效果的最小分析单位;②如果分析单位和分配单位不同,需要使用分析方法来进行换算
统计方法	11	①比较各组主要结局使用的统计学方法,包括相关数据的综合法;②其他分析方法,如亚组分析和调整分析;③如果用到缺失数据,还应考虑到缺失数据的处理方法;④统计软件或程序
结果		
研究对象的流动	12	各个阶段研究对象的流动情况,如登记、分配、实施干预、随访、分析(重点建议使用流程图)
征集研究对象	13	征集和随访的时间范围
基线数据	14	①各组基线人口学特征和临床特征;②与特定疾病预防研究有关的每个研究状况的基线特征;③总体和研究人群中失访组与在访组基线情况的比较;④基线研究人群和关注的目标人群的比较
基线一致性	15	各研究组基线一致性的数据和用于控制基线差异的统计方法
分析的数字	16	①纳入每个分析组的研究对象数目(分母),尤其是结局不同时会发生变化的分母,如可能使用绝对数字来表达结果;②是否进行了意向性分析(intention-to-treat),如果没有,应说明分析中如何处理不依从的研究对象数据
结局和估计	17	①对每个主要和次要结局,报告各组综合结果,估计效应大小,使用可信区间描述精确度;②列入无效和阴性结果;③如有其他干预的因果通路,还需附加列入
辅助分析	18	总结分析结果,包括亚组分析和调整分析,阐明哪些分析是预先设定的,哪些是探索性的
不良反应事件	19	各个干预组所有重要的不良反应事件或副作用
讨论		
解释	20	①结合研究假设、潜在偏倚的来源或测量的不精确性以及累加分析有关的风险,对结果进行解释;②关于结果的讨论,应考虑干预措施起作用的机制(因果通路)或可选的机制及解释;③讨论实施干预的成功和阻碍,干预的真实性;④对研究、计划或决策建议的讨论
可推广性	21	试验结果的可推广性(外部有效性)
证据总体	22	结合现有的证据,对结果进行全面解释

第4项 描述试验组实施干预和对照组提供服务情况:尽管很多期刊对文章的篇幅有限制,但仍然严格要求列出试验组实施干预和对照组提供服务情况的足够细节,例如,包括哪些干预措施?如何提供这些干预措施?是否将研究对象分成小组(例如5~8人/组)来实施这些干预措施?由谁提供这些干预服务?在哪里实施这些干预?希望进行多少次干预?总计持续多长时间?每次干预措施的时间,是否有提高依从性的奖励措施。以便读者能了解文章内容,并对比试验组的干预措施和对照组提供服务的差别。

第8项 描述研究设计:为减少混杂,作者应尽量详细描述准备使用的设计,尤其是分组方法以及设计中可能产生的任何差异或变异。描述的内容包括分配单位(以何种单位分配,例如个人、小组、社区);将各单位分配到研究组的方法,例如,将单周(如1、3、5)周一、周三、周五去门诊的人作为干预组,而将周二、周四、周六来门诊的人作为对照组,双周再颠倒过来;有无任何限制情况(区组设计、分层、最小化);以及为尽可能减少因非随机化导致偏倚所采取措施,如匹配。

第10项 分析单位:需要描述用于评价干预措施效果

的最小分析单位(如个人、小组、社区),如果分析单位和分配单位不同,需要使用特殊的分析方法(例如调整设计效果估计的标准差或采用多元分析)来进行换算。例如,当研究对象以组为单位分配到研究组时,则分析就以组为标准,并且要使用混合效应模型计算组内随机效应。

第15项 基线一致性:作者应尽量描述各研究组基线一致性的数据和用于控制基线差异的统计方法。例如,一项研究如果干预组和对照组在人口统计学数据(如性别、年龄、种族等)上差异无统计学意义($P > 0.05$),但干预组报告使用注射药物基线频率较高($P = 0.03$),在进一步的回归分析中就要将使用注射药物的基线频率作为模型中的变量。

3. TREND清单面临的困难:TREND清单不作为发表论文的评价标准,而是为了改进同行评议出版物的数据报告质量,从而使研究的实施过程和结果报告更为清楚了。随着公共卫生领域的文献数量大量增加,系统综述成为累积知识和循证决策的重要手段。报告规范将减少非随机设计干预试验可能遗失系统综述中关键的信息,并使研究间的相似信息易于整理和转化为可归纳的信息,从而指导实践。

在改进和推广非随机干预评估报告规范中存在很多挑

战。最重要的是, TREND 清单只是一种建议形式的指南, 并且需要不断改进。某些具体领域的干预研究规范可能需要修改完善, 特定类型的非随机评价可能需要额外说明。此外, 很多期刊对于文章篇幅有限制, 给篇幅短的文章带来更大的压力。CDC 下属期刊编辑会议推荐了一些解决篇幅限制的办法供选择: 如从期刊网站或作者自己的网站获得信息, 或请作者将其他信息发给系统综述小组或中央数据库。迄今为止, 只有 CDC 的科学家以及参加筹备这个规范的期刊编辑参与了对规范的改进。尽管他们中很多人是 HIV 研究领域、公共卫生领域、预防药物滥用领域的著名研究人员, 但要成功地推广和传播这个规范, 需要持续的倡议以及其他各种健康相关领域的研究人员、方法学家和统计学家的共同努力。对规范的任何建议可发 Email: TREND@cdc.gov, TREND 小组将定期修订规范。为了解 TREND 声明的修订版可登录网站 <http://www.TREND-statement.org>。

循证公共卫生如果要取得成功就需要提高综合公共卫生干预研究的能力, 即不仅使用包括随机设计的干预措施评价数据, 也要包括非随机设计的干预措施评价数据。因此, TREND 声明是发展规范和透明的公共卫生相关领域干预措施非随机研究评价报告的第一步。

参 考 文 献

- [1] Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ's evidence-based practice centers. Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/epc>. Accessed January 5, 2004.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Guide to community preventive services. Available at: <http://www.thecommunityguide.org>. Accessed January 5, 2004.
- [3] Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health*, 2004, 94: 400-405.
- [4] Campbell DT, Stanley JC. *Experimental and Quasi-Experimental Designs for Research*. Boston, Mass: Houghton Mifflin Co, 1963.
- [5] Semaan S, Kay L, Strouse D, et al. A profile of US-based trials of behavioral and social interventions for HIV risk-reduction. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 30 Suppl 1: S30-50.
- [6] Semaan S, Des Jarlais DC, Sogolow E, et al. A meta-analysis of the effect of HIV prevention interventions on the sex behaviors of drug users in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 30 Suppl 1: S73-93.

(收稿日期: 2007-03-02)

(本文编辑: 张林东)