

# 加强药物基因组学研究报告规范(STROPS)及解读

鲁欣然<sup>1</sup> 赖雪峰<sup>1</sup> 孙凤<sup>1</sup> 詹思延<sup>1,2</sup> 王胜锋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,北京 100191;<sup>2</sup>北京大学第三医院临床流行病学研究中心,北京 100191

通信作者:詹思延,Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn;王胜锋,Email: wangshengfeng@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 药物基因组学研究旨在探究遗传变异与药物的疗效和不良反应之间的关联,对样本量有很高的要求。为有效进行 Meta 分析以探究药物遗传关联,亟需提高药物基因组学研究报告质量。2020 年制定的加强药物基因组学研究报告规范(Strengthening the Reporting of Pharmacogenetic Studies, STROPS)在 STREGA 规范(Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies)的基础上进行补充和修改,为药物基因组学研究报告提供专门的指导。本文将重点介绍 STROPS 并对部分条目进行解读,同时给出实例以便理解和应用。

**【关键词】** 药物基因组学研究报告规范; 条目清单; 解读

**基金项目:** 国家自然科学基金(81502884); 国家重点研发计划(2018YFC1311704)

## Strengthening the Reporting of Pharmacogenetic Studies (STROPS) guideline

Lu Xinran<sup>1</sup>, Lai Xuefeng<sup>1</sup>, Sun Feng<sup>1</sup>, Zhan Siyan<sup>1,2</sup>, Wang Shengfeng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; <sup>2</sup>Center for Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding authors: Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn; Wang Shengfeng, Email: wangshengfeng@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Pharmacogenetic studies are designed to investigate the associations between genetic variation and treatment response for a particular drug in terms of both efficacy and adverse events and have high sample size requirements. To improve the quality of pharmacogenetic studies and facilitate the Meta-analyses to investigate statistically significant associations, Strengthening the Reporting of Pharmacogenetic Studies (STROPS) guideline was developed in 2020 based on the Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA) statement. The objective of this article is to present a brief introduction to the STROPS guideline and an interpretation of the key points in some items with examples for the better understanding and application.

**【Key words】** Strengthening the Reporting of Pharmacogenetic Studies Guideline; Checklist; Interpretation

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81502884); National Key Research and Development Program of China (2018YFC1311704)

一、加强药物基因组学研究报告规范  
(Strengthening the Reporting of Pharmacogenetic

Studies, STROPS)产生背景

精准医学是基于遗传、生物标志物或社会心理

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210402-00276

收稿日期 2021-04-02 本文编辑 李银鸽

引用格式:鲁欣然,赖雪峰,孙凤,等.加强药物基因组学研究报告规范(STROPS)及解读[J].中华流行病学杂志,2022,43(5):747-754. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210402-00276.

Lu XR, Lai XF, Sun F, et al. Strengthening the Reporting of Pharmacogenetic Studies (STROPS) guideline[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(5):747-754. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210402-00276.



特征,针对患者的个体需求进行的诊断和治疗<sup>[1]</sup>。药物基因组学是实现精准医学的重要工具,能够促进基于基因分型的精准用药,提高人群用药的安全性和有效性<sup>[2-3]</sup>。

药物基因组学研究的目的是探究遗传变异与药物疗效和不良反应之间的关联。鉴于单个遗传变异对结局的影响很小,为获得具有统计学意义的遗传关联结果,这类研究对样本量提出了很高的要求。单个研究往往受限于一定的成本,而 Meta 分析可以整合多项研究的数据,无疑成了增大样本量、降低假阳性或假阴性结果概率的一种替代手段。然而由于缺乏专门的规范指导,目前药物基因组学研究的报告存在较多问题,如参考不同的指南命名基因型或表现型,未明确定义单倍型和等位基因,仅报告阳性结果的基因型,未清晰给出实验设计等<sup>[4-5]</sup>。这些问题不仅妨碍 Meta 分析的有效进行和研究之间的横向比较,也严重损害研究的透明度和科学性,进而影响临床精准用药的有效实施。

为提高观察性流行病学研究报告质量,2007年,WHO发布观察性流行病学研究报告规范(The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)<sup>[6]</sup>。2009年,又在 STROBE 的基础上制定了用于指导遗传学关联研究报告的 STREGA 规范(Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies)<sup>[7]</sup>。但遗传学关联研究关注遗传变异与特定性状、代谢途径或疾病的关联<sup>[7]</sup>,药物基因组学研究则聚焦于遗传变异与药物疗效和不良反应之间的关系<sup>[8]</sup>,上述两个规范不能完全适用于药物基因组学研究。基于此,由利物浦大学 Jorgensen 教授牵头的研究小组于 2020 年 9 月制定 STROPS, 以期为药物基因组学研究的报告提供专门指导<sup>[8]</sup>。

## 二、STROPS 的制定过程

STROPS 条目清单的制定遵循已经发布的研究计划<sup>[9]</sup>,由 6 位跨学科专家组成的指导委员会完成。在此过程中,指导委员会通过 2 轮德尔菲(Delphi)法征询过程,向 71 名外部专家(研究人员、审稿人和期刊编辑)征询意见和建议,最终就具体条目达成共识,完成 STROPS 指南的制定及解释性文件的草拟。

## 三、STROPS 的内容

在 STREGA 的基础上<sup>[10]</sup>,STROPS 新增了 17 个条目,并对部分原有条目进行修订(表 1)。现就 STROPS 新增和修改条目进行重点介绍和讨论。

1. 适应于药物基因组学研究的修改:①将条目 5 中的“遗传关联”明确为“药物遗传关联”。②删除条目 14 中不适用于药物基因组学研究的“预测因子”。③条目 16 建议明确研究关注的遗传变异。在药物基因组学研究中,“暴露”即为遗传变异,因而删除条目 14 中对“暴露”进行定义的相关内容。④条目 36 建议将遗传位点信息与结局信息一起报告,而非作为基线信息报告。此非强制性条目,若继续作为基线信息报告也可接受。

2. 标准术语的使用:“遗传”“药物”“临床反应”等都建议使用标准术语定义。①条目 17~19 说明了对基因的命名要求。为识别不同研究中相同的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),建议标注参考 SNP(reference SNP, rs)编号,每个 rs 号对应一组同一位置的 SNP。对于单倍体型或星号等位基因,建议参考 PharmVar 数据库中的标准术语明确涉及的基因<sup>[11-12]</sup>。由于某一人群的次要/突变/风险或效应(频率较低)等位基因可能是另一人群的主要/野生型/参考(频率较高)等位基因,在使用这些名词时应说明具体所指的基因和人群。②新增条目 9 建议报告研究对象所接触的药物、疗程和接触时长,并使用 Drug Bank 等标准化数据库中的通用药品名称。③条目 13 和 14 均建议使用标准术语报告患者的临床指征,可参考医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)或国际系统医学术语全集(Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine Reference Terminology, SNOMED)。

3. SNP 的选取和报告:①新增条目 3 建议在引言部分阐述基因位点和 SNP 基因型的选择依据。②条目 35 建议报告最初认为较为重要却未纳入分析的 SNP 并说明理由,如数据缺失过多等。③条目 38 建议报告所有偏离 Hardy-Weinberg 平衡的 SNP 并说明理由。

4. 对研究队列已发表相关结果的声明:在药物基因组学研究中,常见多篇文章报道同一患者队列的不同结局或遗传变异的情况。若其他研究已发表本研究同一队列或队列子集的结果,条目 12 建议提供重叠部分队列的信息和相关文章作为参考。

5. 样本和对照:①条目 25 建议报告样本量计算过程和依据,如果研究是对已有数据的二次利用,建议报告针对一定范围关联强度所计算的把握度。②对于病例对照研究,条目 8 建议说明对照的类型是确定对照还是一般人群对照,前者指从研究

人群中选取确定不会发生结局的人群作为对照组(多以医院为基础),而后者指使用现有数据库中已知基因型的一般人群作为对照组(多以社区为基础)。

6. 结局的选择:研究者应说明结局选择的依据,不能仅凭统计学意义或主观感觉选择性报告结局,统计学结果不显著而既往研究已确定存在关联或有重要临床意义,以及 COMET 数据库(<http://www.comet-initiative.org/>)中总结的结局也需要考虑。

7. 基因分型的质量控制:基因分型技术种类繁多,不同方法的可靠性差异较大<sup>[13]</sup>,因此基因分型过程应进行严格质控<sup>[14]</sup>。条目 22 建议报告所有基因分型质量控制方法和结果,常用方法包括使用阴性对照、对全体或随机抽取部分样本重新进行基因分型。

8. 治疗依从性的报告:一般来说,控制一个非混杂协变量可以降噪,增强检测药物遗传关联的能力<sup>[15]</sup>。患者的治疗依从性会影响用药量进而影响其对药物的反应,是药物基因组学研究关注的重要

协变量。因此新增条目 24 和 33 建议报告治疗依从性的评估方法和控制方法。

9. 人群分层:遗传变异与治疗反应之间的显著关联可能是研究关注的 SNP 与真正存在药物遗传关联的 SNP 存在较强的连锁不平衡所致。不同人群中连锁不平衡的模式不同<sup>[16]</sup>,可能导致观察到的药物基因组学关联存在差异。因此条目 39 建议报告人群分层的所有检验结果,对于包含多种族人群的研究,条目 41 建议报告各个种族的结果。

10. 假阳性结果的控制:药物基因组学研究可同时关注多个位点、多种结局或采用多种遗传模式假设,多重比较现象十分普遍,导致研究结果存在较大的假阳性风险。因此条目 32 建议报告多重比较调整的具体方法,以便读者评估出现假阳性结果的可能性。

11. 其他信息的报告:新增条目 51、52、54 建议提供研究的登记信息、伦理审批和数据库的公开情况。

表 1 加强药物基因组学研究报告规范(STROPS)的条目清单

分类	序号	STREGA 相关条目	STROPS 修改或新增条目
摘要	1	简要总结所做的工作和获得的结果	
引言			
背景/原理	2	解释问题的科学背景和研究原理	
	3		提供基因和 SNP 的选择原因
目的	4	明确说明研究目的,包括所有预先拟定的假设	
	5	说明研究是首次报告某个遗传关联,或是重复研究或者二者兼有	“遗传关联”明确为“药物遗传关联”
方法			
研究设计	6	阐明研究设计的要素	
研究现场	7	描述研究现场、具体场所和时间,包括研究对象的招募、暴露、随访和数据收集的时间	
研究对象	8	描述纳入标准和排除标准,研究对象的来源和选择方法;对于队列研究,描述随访方法;对于病例对照研究,描述选择病例和对照的方法	对于病例对照研究,补充说明选择的是确定对照还是一般人群对照 报告研究对象所接触的药物、疗程和接触时长
	9		
	10	对于匹配的病例对照研究,给出匹配标准和匹配比例(一个病例所匹配的对照数目)	
	11	如果研究对象来自一个大型研究的一部分,说明选择的条件和方法	
	12		如果其他研究已发表同一患者队列或队列子集的结果,请提供该研究队列的信息和相关文章作为参考
变量	13		使用标准术语报告患者的疾病或临床指征
	14	清晰定义所有的结局、暴露、预测因子、潜在的混杂因子和效应因子,尽可能给出诊断标准	删除对“暴露(遗传变异)”和“预测因子”的要求
	15		提供结局的选择依据
	16	用公认的命名法清晰定义遗传变异,确定与人群分层(不同种族)有关的变量	
	17		报告每个 SNP 的 rs 编号
	18		清晰定义单倍体型或星号等位基因
	19		说明次要等位基因、主要等位基因、野生型、突变型、参考等位基因、风险等位基因、效应等位基因对应的具体基因及其对应的人群
数据来源/测量	20	重要的变量需给出数据来源,详细描述测量或评估方法,如有多组需描述数据的组间可比性	
	21	描述实验方法,如 DNA 来源,保存方法,基因分型方法相关技术平台(等位基因判定算法和版本),错误率和检出率。说明基因分型实验室和实验中心的名称。如果是多中心实验室,说明不同实验中心方法的比较性。说明是否从所有研究对象或是部分研究对象获得基因型数据	

续表 1

分类	序号	STREGA 相关条目	STROPS 修改或新增条目
	22		描述基因分型质量控制的方法和结果
	23	对于量化的结局,说明因药物治疗可能带来的偏倚,描述偏倚的特点、表现及避免偏倚的方法	
	24		报告治疗依从性的评估方法,并报告评估结果
样本量	25	描述样本量的计算过程及依据	如果研究是对已有数据的二次利用,报告针对一定范围关联强度所计算的把握度
定量变量	26	解释定量变量的分析方法,如适用说明如何分组及原因	
统计方法	27	(a)描述所有统计方法,包括用来控制混杂的方法 (b)描述亚组和交互作用的分析方法 (c)描述缺失值的处理方法 (d)队列研究—说明失访的分析处理方法 (e)病例对照研究—说明病例组和对照组的匹配方法 (f)描述敏感性分析方法	
	28	说明是否考虑了 Hardy-Weinberg 平衡以及如何分析	
	29	描述用于推测基因型或单倍体型的方法	
	30	描述所有评估或发现人群分层的方法	
	31	描述用于评估和纠正研究对象之间亲缘关系的方法	补充报告亲缘性评估的结果
	32	描述用于多重比较调整或控制结果假阳性的方法	新增适用于药物基因组学的多重比较的来源;关注多个遗传变异位点、多种结局、或采用多种遗传方式假设
	33		描述治疗依从性的控制方法
结果			
研究对象	34	报告研究各阶段研究对象的数量,如潜在合格的人数、检查合格的人数、确认合格的人数、纳入研究的人数、完成随访的人数及完成分析的人数	
SNPs	35		报告所有被排除在分析之外的 SNP 的情况和原因
描述性数据	36	描述参与者的特征(如人口统计学、临床和社会特征)、暴露和潜在混杂因素	建议“暴露(遗传变异)”不作为基线信息报告,而是与结局信息一起报告
	37	队列研究—概括随访时间(如平均随访时间和总体随访时间)	
	38		若已进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,重点说明偏离平衡的 SNP
	39		报告人群分层评估的结果
结局数据	40	(a)队列研究—按基因型分组报告结局(表型)随时间的变化;(b)病例对照研究—按基因型分组报告结局;(c)横断面设计—按基因型分组报告结局(表型)	
	41		若研究中包含一个以上的种族,则根据第(40)项报告每个种族的结局
主要结果	42	报告未经校正的估计值,若适用,给出混杂因子校正后的估计值及其精确度(如 95%CI),说明按照哪些混杂因子进行了校正以及选择这些因素进行校正的原因	
	43	对连续性变量分组时应报告分组界值	
其他分析	44	报告所做的其他分析,如亚组分析、交互作用分析和敏感性分析	
	45	若涉及数量较多的遗传变异,综合报告结果	
	46	若其他地方有更详细的结果(如补充信息),请给出获得的途径	
讨论			
关键结果	47	概括与研究假设有关的重要结果	
局限性	48	讨论研究的局限性,包括潜在偏倚或不精确的来源,讨论潜在偏倚的方向和大小	
解释	49	结合研究目的、局限性、多重比较分析、类似研究结果和其他相关证据,谨慎给出总体的结果解释	
外推性	50	讨论研究结果的可推广性(外推有效性)	
其他信息			
研究立项	51		说明该研究是否已注册,若已注册,披露详细的注册信息
伦理审批	52		说明收集基因数据是否已获得伦理审批
资助	53	提供研究资金的来源和资助机构在研究中的作用,若适用,提供资助机构在原始研究中的作用	
数据库	54		说明所用的数据库是否公开,若公开,提供访问方法

#### 四、实例解读

##### 1. 实例背景:以一项队列研究和一项病例对照

研究为例,分别探讨其是否符合 STROPS。队列研究的实例于 2015 年发表在 *Journal of Clinical*

*Oncology*。巯嘌呤(mercaptopurine, MP)是治疗急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的主要药物,在 ALL 治疗期间 MP 的活性代谢产物水平升高,血液毒性增大,影响总体治疗效果,称为 MP 不耐症。Yang 等<sup>[17]</sup>从 2 项前瞻性临床试验中分别纳入 657 名和 371 名儿童,通过探索性全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)和队列研究,全面探究 ALL 儿童 MP 不耐症的遗传学基础。病例对照研究的实例来自 2021 年的 *British Journal of Pharmacology*。García-Martín 等<sup>[18]</sup>为了探索导致对非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)产生交叉反应性超敏反应的遗传易感位点,以对 NSAIDs 有交叉反应性超敏反应的患者为病例组,以健康人群为对照组,采用针对 PTGS1 和 PTGS2 的全基因组测序,基于 100 对训练样本和 540 对验证样本发现并验证了两个 PTGS1 上的遗传位点。

2. 实例评价:具体评价结果及原因见表 2。整体上,队列研究的实例未充分阐释随访时间、失访的处理、研究对象的人口统计学特征、伦理审批等原始研究的基本信息,未提供研究队列已发表相关结果的声明,未考虑基因型质量控制的方法和 Hardy-Weinberg 平衡的检验。病例对照研究的实例未充分报告对照的选择及匹配方法、药物接触时长、基因分型的错误率和检出率、结果的外推性。两项研究均忽视了药物依从性、研究对象的亲缘关系等偏倚的影响,未报告样本量计算方法、缺失值处理方法、研究各阶段研究对象的数量、未经校正的估计值。因此,两者虽基本遵循 STREGA 的基本准则,但对 STROPS 修改或新增条目的报告仍不充分,整体报告质量有待提高。

五、结语

鉴于药物遗传关联的复杂性和影响结局的多种偏倚,清晰报告药物基因组学研究对结果的解

表 2 加强药物基因组学研究报告规范(STROPS)的实例解读

分类	序号	STROPS 条目	Yang 等 (2015) <sup>[17]</sup>		García-Martín 等 (2021) <sup>[18]</sup>	
			规范性评价	原因	规范性评价	原因
摘要	1	简要总结所做的工作和获得的结果	符合	结构性摘要,报告了目的、研究对象和方法、结果和结论	符合	结构性摘要,报告了目的、研究对象和方法、结果和结论
引言	2	解释问题的科学背景和研究原理	符合	说明了巯嘌呤对遗传变异的急性淋巴细胞白血病患者治疗效果和遗传机制	符合	说明了对非甾体抗炎药有交叉反应性超敏反应的患者的遗传机制
		3	提供基因和 SNP 的选择原因	符合	系统回顾与研究内容相关的基因	符合
目的	4	明确说明研究目的,包括所有预先拟定的假设	符合	在摘要中报告了研究目的	符合	在引言中报告了研究目的
	5	说明研究是首次报告某个药物遗传关联,或是重复研究或者二者兼有	符合	二者皆有	符合	重复研究
方法	6	阐明研究设计的要素	符合	在摘要中报告了研究设计,在方法部分报告了队列研究的人群信息	符合	在方法中详细报告了研究设计
研究现场	7	描述研究现场、具体场所和时间,包括研究对象的招募、暴露、随访和数据收集的时间	部分符合	描述了研究现场和具体场所,给出了原始试验补充信息的获取途径,未在文中给出时间信息	符合	描述研究现场、具体场所和时间
研究对象	8	描述纳入标准和排除标准,研究对象的来源和选择方法;对于队列研究,描述随访方法;对于病例对照研究,描述选择病例和对照的方法,说明选择的是确定对照还是一般人群对照	符合	描述了纳入和排除标准、研究对象的来源和选择方法,以及随访方法	部分符合	描述了纳入和排除标准、研究对象的来源、病例的选择方法,选择的是一般人群对照,未给出对照的选择方法
	9	报告研究对象所接触的药物、疗程和接触时长	符合	报告了药物、疗程和接触时间长度	不符合	未报告药物、疗程和接触时间长度
	10	对于匹配的病例对照研究,给出匹配标准和匹配比例(一个病例所匹配的对照数目)	不适用		部分符合	匹配比例为 1:1,未给出匹配标准
	11	如果研究对象来自一个大型研究的一部分,说明选择的条件和方法	符合	说明了已纳入全部研究对象	不适用	

续表2

分类	序号	STROPS 条目	Yang 等 (2015) <sup>[17]</sup>		García-Martín 等 (2021) <sup>[18]</sup>	
			规范性评价	原因	规范性评价	原因
变量	12	如果其他研究已发表同一队列或队列子集的结果, 请提供该研究队列的信息和相关文章作为参考	部分符合	提供了使用同一临床试验数据的文章, 未提及重叠研究对象的信息	不适用	
	13	使用标准术语报告患者的疾病或临床指征	符合	使用了标准术语报告疾病	符合	使用了标准术语报告疾病
	14	清晰定义所有的结局、潜在的混杂因子和效应因子, 尽可能给出诊断标准	部分符合	给出了结局的清晰定义和诊断标准	部分符合	给出了结局的清晰定义和混杂因子, 给出了诊断标准的参考文献
	15	提供结局的选择依据	符合	具有临床应用的重要意义, 并且是先前研究中已经确定的重要关联	符合	具有临床应用的重要意义, 并且是先前研究中已经确定的重要关联
	16	用公认的命名法清晰定义遗传变异, 确定与人群分层(不同种族)有关的变量	符合	给出了 SNP 和不同种族的定义	符合	给出了 SNP 的定义, 报告了所有参与者均为西班牙高加索人
	17	报告每个 SNP 的 rs 编号	符合	报告每个 SNP 的 rs 号	符合	报告每个 SNP 的 rs 号
	18	清晰定义单倍体型或星号等位基因	不适用		符合	定义了星号等位基因
	19	说明次要等位基因、主要等位基因、野生型、突变型、参考等位基因、风险等位基因、效应等位基因对应的具体基因及其对应的人群	符合	报告了风险等位基因对应的具体基因和人群	符合	报告了次要等位基因的具体基因
	数据来源/测量	20	重要的变量需给出数据来源, 详细描述测量或评估方法, 如有多组需描述数据的组间可比性	符合	给出了结局、药物剂量和基因分型的数据来源、测量和评估方法	符合
21		描述实验方法, 如 DNA 来源、保存方法, 基因分型方法相关技术平台(等位基因判定算法和版本), 错误率和检出率。说明基因分型实验室和实验中心的名称。如果是多中心实验室, 说明不同实验中心方法的可比性。说明是否从所有研究对象或是部分研究对象获得基因型数据	符合	报告了 DNA 来源、基因分型方法和软件、错误率和检出率, 从所有研究对象获得基因型数据	部分符合	报告了基因分型方法和软件, 未给出 DNA 来源、错误率和检出率
22		描述基因型质量控制的方法和结果	不符合	未描述质量控制的方法和结果	符合	描述了质量控制的方法和结果
23		对于量化的结局, 说明因药物治疗可能带来的偏倚, 描述偏倚的特点、表现及避免偏倚的方法	不符合	未说明药物治疗可能带来的偏倚	不适用	
样本量	24	报告治疗依从性的评估方法, 并报告评估结果	不符合	未报告治疗依从性的评估方法	不符合	未报告治疗依从性的评估方法
	25	描述样本量的计算过程及依据, 如果研究是对已有数据的二次利用, 报告针对一定范围关联强度所计算的把握度	不符合	未提及如何从原始试验中获得最佳样本量	不符合	未给出样本量计算过程
定量变量	26	解释定量变量的分析方法, 如适用说明如何分组及原因	部分符合	仅给出了种族分析方法、分组方式及原因	不适用	
统计方法	27	(a)描述所有统计方法, 包括用来控制混杂的方法	符合	描述了使用的统计方法	符合	描述了使用的统计方法
		(b)描述亚组和交互作用的分析方法	符合	描述了种族的亚组分析方法	不适用	
	(c)描述缺失值的处理方法	不符合	未描述原始试验的缺失值处理方法	不符合	未给出缺失值的处理方法	
	(d)队列研究—说明失访的分析处理方法	不符合	未说明失访的分析处理方法	不适用		
	(e)病例对照研究—说明病例组和对照组的匹配方法	不适用		不符合	未说明病例组和对照组的匹配方法	
	(f)描述敏感性分析方法	符合	使用两项试验验证结论	符合	使用两项病例对照研究探索并论证结果	
28	说明是否考虑了 Hardy-Weinberg 平衡以及如何分析	不符合	未考虑 Hardy-Weinberg 平衡	符合	考虑了 Hardy-Weinberg 平衡	
29	描述用于推测基因型或单倍体型的方法	不适用		符合	描述了用于推测单倍型的方法	
30	描述所有评估或发现人群分层的方法	符合	描述了评估人群分层的方法	不适用		

续表2

分类	序号	STROPS 条目	Yang 等 (2015) <sup>[17]</sup>		García-Martín 等 (2021) <sup>[18]</sup>	
			规范性评价	原因	规范性评价	原因
	31	描述用于评估和纠正研究对象之间亲缘关系的方法和结果	不符合	未评估研究对象的亲缘关系	不符合	未评估研究对象的亲缘关系
	32	描述用于处理多重比较或控制结果假阳性的方法,多重比较可能来自:关注多个遗传变异位点、多种结局、或采用多种遗传方式假设	符合	描述了多种遗传变异及其组合的方法	符合	关注了多个遗传变异位点、多种结局,使用多种方法论证结果
	33	描述治疗依从性的控制方法	不符合	未报告治疗依从性的控制方法	不符合	未报告治疗依从性的控制方法
结果						
研究对象	34	报告研究各阶段研究对象的数量,如潜在合格的人数、检查合格的人数、确认合格的人数、纳入研究的人数、完成随访的人数及完成分析的人数	不符合	未报告原始试验的各阶段研究对象数量	不符合	未报告研究各阶段对象的数量
SNPs	35	说明所有被排除在分析之外的 SNP 的情况和原因	符合	说明了排除在外的 SNP 的原因	符合	说明了排除在外的 SNP 的原因
描述性数据	36	描述参与者的特征(如人口统计学、临床和社会特征)和潜在混杂因素	部分符合	仅报告种族的特征	符合	分别报告了病例组和对对照组的性别、年龄、疾病史、临床表现和用药史
	37	队列研究—概括随访时间(如平均随访时间和总体随访时间)	符合	概括了随访时间	不适用	
	38	若已进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,突出说明偏离平衡的 SNP	不适用		符合	所有 SNP 都符合 Hardy-Weinberg 平衡
	39	报告人群分层评估的结果	符合	报告了种族分层评估的结果	不适用	
结局数据	40	(a)队列研究—按基因型分组报告结局(表型)随时间的变化	符合	按照基因型分组报告了结局,但未报告随时间的变化	不适用	
		(b)病例对照研究—按基因型分组报告结局	不适用		符合	按照基因型分组报告了结局
		(c)横断面设计—按基因型分组报告结局(表型)	不适用		不适用	
	41	若研究中包含一个以上的种族,则根据第(40)项报告每个种族的结局	符合	分别报告了每个种族的结局	不适用	
主要结果	42	报告未经校正的估计值,若适用,给出混杂因子校正后的估计值及其精确度(如 95%CI),说明按照哪些混杂因子进行了校正以及选择这些因素进行校正的原因	不符合	未报告未经校正的估计值	不符合	未报告未经校正的估计值
	43	对连续性变量分组时应报告分组界值	不适用		不适用	
其他分析	44	报告所做的其他分析,如亚组分析、交互作用分析和敏感性分析	符合	分别报告了每个种族的的结果、两组原始试验的结果和 3 种回归模型的结果	符合	报告了多种方法的敏感性分析的结果
	45	若涉及数量较多的遗传变异,综合报告结果	符合	使用图表展示了全基因组关联研究的结果,并标注了显著的基因	符合	使用图表展示了测序的结果和分析
	46	若其他地方有更详细的结果(如补充信息),请给出获得的途径	符合	补充信息中给出了部分结果的图表	符合	补充信息中给出了部分结果的表格
讨论						
关键结果	47	概括与研究假设有重要结果	符合	概括说明了关键结果	符合	概括说明了关键结果
局限性	48	讨论研究的局限性,包括潜在偏倚或不精确的来源,讨论潜在偏倚的方向和大小	符合	讨论了局限性和偏倚的来源	符合	讨论了局限性和偏倚的来源
解释	49	结合研究目的、局限性、多重比较分析、类似研究结果和其他相关证据,谨慎给出总体的结果解释	符合	结合多方面证据给出了谨慎的解释	符合	结合多方面证据给出了谨慎的解释
外推性	50	讨论研究结果的可推广性(外推有效性)	符合	讨论了不同人群中结果的适用性	不符合	未讨论研究结果的外推性
其他信息						
研究立项	51	说明该研究是否已注册,若已注册,请提供详细的注册信息	符合	提供了注册信息	符合	提供了注册信息

续表2

分类	序号	STROPS 条目	Yang 等 (2015) <sup>[17]</sup>		García-Martín 等 (2021) <sup>[18]</sup>	
			规范性评价	原因	规范性评价	原因
伦理审批	52	说明收集基因数据是否已获得伦理审批	不符合	未给出原始试验的伦理审批信息	符合	说明了收集的基因数据已获得伦理审批
资助	53	提供研究资金的来源和资助机构在研究中的作用,若适用,提供资助机构在原始研究中的作用	符合	提供了研究资金的来源和资助机构的作用	符合	提供了研究资金的来源和资助机构的作用
数据库	54	说明所用的数据库是否公开,若公开,提供访问方法	符合	提供了原始试验的获取途径	符合	提供了原始试验的获取途径

释、评价和应用至关重要。标准术语的正确使用、研究内容和结果的完整报告以及对重要协变量的评估与控制都是提高报告质量的重要内容。对此,STROPS 及其解释文件在 STREGA 的基础上进行补充和修改,为研究者报告药物基因组学研究提供专门指导。随着 STROPS 的广泛运用,期望药物基因组学研究更加科学、完善、透明,促进 Meta 分析的有效进行,从而为精准医学提供指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 鲁欣然,赖雪峰:论文撰写和修改;孙凤,詹思延:论文修改;王胜锋:论文修改、研究制定、经费支持

参 考 文 献

[1] Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision medicine from a public health perspective[J]. *Annu Rev Public Health*, 2018, 39(1): 153-168. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-040617-014158.

[2] Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(4):698-721. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04328.x.

[3] Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic[J]. *Nature*, 2015, 526(7573): 343-350. DOI: 10.1038/nature15817.

[4] Caudle KE, Keeling NJ, Klein TE, et al. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(10):847-860. DOI:10.2217/pgs-2018-0028.

[5] Kalman L, Agúndez J, Appell ML, et al. Pharmacogenetic allele nomenclature: International workgroup recommendations for test result reporting[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(2): 172-185. DOI: 10.1002/cpt.280.

[6] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies[J]. *Ann Int Med*, 2007, 147(8): 573-577. DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010.

[7] Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, et al. Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the STROBE Statement[J]. *Hum Genet*, 2009, 125(2):131-151. DOI:10.1007/s00439-008-0592-7.

[8] Chaplin M, Kirkham JJ, Dwan K, et al. Strengthening the

reporting of pharmacogenetic studies: development of the STROPS guideline[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(9): e1003344. DOI:10.1371/journal.pmed.1003344.

[9] Richardson M, Kirkham JJ, Dwan KM, et al. Protocol for the development of the strengthening the reporting of pharmacogenetic studies (STROPS) guideline: checklist of items for reporting pharmacogenetic studies[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7): e030212. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030212.

[10] 孙凤,曾宪涛,杨智荣. 医学研究报告规范解读[M]. 北京:北京医学出版社, 2015.  
Sun F, Zeng XT, Yang ZR. Explanation of reporting guidelines for medical research[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2015.

[11] Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) consortium: incorporation of the human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature database[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(3):399-401. DOI:10.1002/cpt.910.

[12] Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. The evolution of pharmVar[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(1):29-32. DOI:10.1002/cpt.1275.

[13] Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges[J]. *Pharmacogenomics J*, 2007, 7(2):99-111. DOI:10.1038/sj.tpj.6500417.

[14] Jorgensen AL, Williamson PR. Methodological quality of pharmacogenetic studies: Issues of concern[J]. *Stat Med*, 2008, 27(30):6547-6569. DOI:10.1002/sim.3420.

[15] Mefford J, Witte JS. The Covariate's dilemma[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(11): e1003096. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003096.

[16] Ardlie KG, Kruglyak L, Seielstad M. Patterns of linkage disequilibrium in the human genome[J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(4):299-309. DOI:10.1038/nrg777.

[17] Yang JJ, Landier W, Yang WJ, et al. Inherited *NUDT15* variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(11):1235-1242. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4671.

[18] García-Martín E, García-Menaya JM, Esguevillas G, et al. Deep sequencing of prostaglandin-endoperoxide synthase (*PTGE*) genes reveals genetic susceptibility for cross-reactive hypersensitivity to NSAID[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(5): 1218-1233. DOI: 10.1111/bph.15366.