

如何撰写高质量的流行病学研究论文

第七讲 随机对照试验 Meta 分析的报告规范——QUOROM 介绍

夏愔愔 詹思延

【导读】 随机对照试验(RCT)的 Meta 分析是 Meta 分析中最常见的一种,用于整合与某一特定问题相关的多个 RCT 的研究结果,以得到更明确或更具有一般性的结论。RCT 的 Meta 分析报告应当提供其纳入单个试验及进行 Meta 分析过程的重要信息,尤其是可能造成潜在偏倚及影响 Meta 分析结论适用性的信息。本讲分析可能影响 RCT 的 Meta 分析质量的主要因素,同时介绍目前国际认可的 RCT 的 Meta 分析报告规范 QUOROM 的制定过程及详细清单内容。

【关键词】 随机对照试验; Meta 分析; QUOROM

随着循证医学的迅速发展,越来越多的医疗卫生服务者和研究者认识到了循证决策的重要性。如何系统地总结既往的研究成果,为循证决策提供高质量的证据日益受到重视,系统综述和 Meta 分析应运而生,近年来在医学研究领域得到了广泛的应用^[1]。

1. 系统综述与 Meta 分析: 系统综述属于二次研究,是在复习、分析、整理和综合原始文献的基础上进行。一个系统综述研究可能只包括一种类型的研究,也可以是不同研究方法的综合。一个好的系统综述应该具备如下特征:清楚地表明题目和目的;采用综合检索策略;具有明确的研究入选和排除标准;列出所有入选的研究;清楚地表达每项入选研究的特点并对其方法学质量进行分析;阐明所有排除研究的原因;如果可能,使用 Meta 分析合并合格的研究结果;如果可能,对合成的结果进行敏感性分析;采用统一的格式报告研究结果。

Meta 分析作为系统综述中使用的一种统计方法,是以综合研究结果为目的,从本质上讲是定量化综述,但与传统文献综述又有区别。传统文献综述往往是定性的,且依赖于综述者的主观分析;在复习文献时缺乏共同遵守的原则和步骤,同类文献由不同的研究者进行综述,结果可能大相径庭;此外,综述者常常注重研究结果统计学上是否“有意义”,而统计学是否“有意义”取决于研究样本的大小,许多小样本的研究可能得到的是假阴性的结果。Meta 分析则克服了传统文献综述的上述缺陷,而具有定量综合,对同一问题可提供系统、可重复、客观的综合方法,通过对同一主题多个小样本研究结果的综合,提高原结果的统计效能,解决研究结果的不一致性,改善效应估计值和回答原各项研究中尚未提出问题的功能。

目前,对随机对照试验(randomized control trail, RCT)的

Meta 分析是最常见的,且相关的统计学方法发展也较为成熟,Meta 分析十分适用于针对同一主题的 RCT 结果的综合,尤其存在以下指征:需要做一项紧急决定,而又缺乏时间进行一项新的试验;目前没有能力开展大规模的临床试验;有关药物和其他治疗,特别是副作用评价方法的研究;研究结果矛盾时,通过将各项研究结果进行整合,得到比任何一项单独的研究结果更有说服力的综合结果(证据),为循证临床及公共卫生决策提供良好依据。

2. 目前 RCT 的 Meta 分析报告存在的问题: 近年来国内外都有大量 RCT 的 Meta 分析报告,但从发表数量不断增加的 Meta 分析研究文章中还是暴露出一些问题,且有误用、滥用 Meta 分析的倾向。

1997 年 Sacks 等^[2]对 Meta 分析报告质量进行了调查研究,从研究设计、可合并性、偏倚控制、统计分析、敏感性分析以及可应用性 6 个方面 23 个项目对 86 篇英文 Meta 分析报告进行了评估,结果显示 86 份 Meta 分析中只有 24 份(28%)涉及到了所有 6 个方面。1996 年又在纳入新文献基础上进行了同样调查,结果显示 Meta 分析在报告的严谨性方面改善不大。孙福红等^[3]以同样条目对国内发表的 RCT 的 Meta 分析报告的质量进行评价后发现,国内的 Meta 分析存在主要问题有:文献查全率不高,没有列出被排除的试验,病例的特征范围、诊断标准和治疗范围不明确,对资料可合并性的检验较差,对潜在偏倚的控制和检测不足,统计分析不规范,缺少对原始研究的质量评价,未改变方法进行敏感度分析,缺少对发表偏倚的检测,缺少对结果应用价值的评估。

我国中医药正在开展循证医学研究,RCT 资料越来越多,优秀的 Meta 分析研究数量增长很快。李廷谦等^[4]对中文期刊发表的中医药系统评价/Meta 分析的现状调查也指出了中医药 Meta 分析的一些问题。其一是选题范围太大,部分文章将各种不同功能、主治的中药一并评价,并不合适;其二是对对照组的选择和设置不合理;其三是对纳入文献的质量评价不足或不规范。其他还有一些各方面的不规范实施

作者单位:100083 北京大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学系

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

Meta 分析的问题。究其原因,除了某些因我国中药的特点导致 RCT 实施的困难外,主要还是与实施 Meta 分析的人员对 Meta 分析方法的不够全面有关,另一方面也与缺乏清晰、明确的 Meta 分析报告格式要求有关。因此,要提高 Meta 分析的质量有必要规范系统综述和 Meta 分析的报告格式。

3. QUOROM 的制定:鉴于上述提到 RCT 的 Meta 分析可能存在多种来源的偏倚,且 Meta 分析报告的撰写存在问题,相继有不同研究者就如何较好的撰写 Meta 分析报告提出指导性意见,但一直未形成统一的规则,直至 1999 年加拿大渥太华大学成立了由 David Moher 领导的专家小组,召开 Meta 分析质量(the quality of reporting of Meta-analyses of randomized controlled trials, QUOROM)会议,对 RCT 的 Meta 分析报告质量进行了方法学的评价,并提出了一套 Meta 分析的统一报告格式,也称评价指南,即 QUOROM 规范^[5]。

QUOROM 会议指导委员会首先对关于 Meta 分析报告的出版物进行了全面的回顾,检索的数据库包括 Medline 和 Cochrane 图书馆。对检出的文章,由 QUOROM 指导委员会进行严格评审。委员会制定了一份会议议程草案,包括需要讨论的 6 个方面。预备性讨论后对讨论内容稍做修改,调整为证据的检索、引入证据的决定、主要研究特征的描述、资料定量综合、可靠性和内在有效(或质量)相关问题、个别有效性(或普遍性)相关问题。会议要求每个小组确认他们认为应纳入核查单中的项目,以便最终形成一个对研究者、编辑和同行审查者确实有用的核查单。会议希望列入核查单上的项目应尽可能的由研究证据来指引,即最好有证据显示如不遵守这

些项目可能会导致偏倚的结果。例如已知仅使用 Medline 进行检索,全面检到 RCT 研究的敏感性和特异性都不如综合检索策略。因此,建议调查者应明确描述用以查找纳入 Meta 分析文献的所有检索策略。在考虑候选项目是否重要时,每个小组都采用了修正的 Delphi 法,全体会议时也是如此。

4. QUOROM 的详细清单及文献纳入流程图: QUOROM 清单所涉及的条目分为题目、摘要、引言、方法、结果和讨论 6 大部分(表 1),其中摘要为结构式的,由目的、资料来源、综述方法、结果和结论 5 个条目组成;方法部分包括文献检索方法、选择方法、真实性评价方法、资料提取方法、研究特征介绍、数据定量合成方法 6 个条目,结果部分包括试验流程图、研究特征、数据定量合成 3 个条目,共计 6 个部分 18 个条目。流程图(图 1)则给出了关于鉴定、纳入和排除于 Meta 分析的随机对照试验数量和被排除的原因。

5. RCT 的 Meta 分析报告要素:由于 Meta 分析是对各原始研究结果的统计合成,它不仅不能排除原始研究中存在的偏倚,而且在文献查找和选择过程中,如果处理不当,还会引入新的偏倚,导致合并后的结果歪曲了真实的情况,合并分析过程中也可能存在一些问题。因此,在 Meta 分析的设计、实施以及报告阶段均应注意考虑可能存在的偏倚,加以控制或在研究报告中加以讨论说明,尽量保证研究目的明确、文献检索全面、文献纳入排除及质量评价科学规范、资料提取方法及统计分析方法合理可靠、对结果的解释说明科学准确、结论恰当且讨论充分。在撰写和报告 Meta 分析论文时应当详细描述研究过程,使读者能够获得这些方面的信息,从而评估 Meta 分析研究的质量。

表1 RCT 的 Meta 分析(QUOROM)推荐报告规范

标题	次标题	要 求
题目		能鉴定出是否为 RCT 的 Meta 分析或系统综述
摘要		使用结构化的格式
	目的	明确描述临床问题
	资料来源	列出文献数据库和其他信息来源
	综述方法	概括研究选择的标准(如对象、干预、结局和研究设计);详细描述真实性评价、资料提取和数据定量合成的方法,以及研究的特征,使读者能够重复
	结果	描述纳入与排除 RCT 的特征,给出定性、定量的分析结果(例如点估计值及可信区间)及亚组分析结果
	结论	对主要结果加以论述
引言		明确描述临床问题、干预的生物学合理性和系统综述的理由
方法	文献检索	详细介绍信息来源(如文献数据库、注册库、个人档案、专家信息、机构、手工检索),对检索的限制(如年代、发表状态、发表语言等)
	选择	描述纳入、排除标准(定义对象、干预、主要结局和研究设计)
	真实性评价	描述评价标准和过程(例如设盲的情况、质量评价方法及评价结果)
	资料提取	描述提取过程和方法(例如双人平行摘录)
	研究特征	描述研究设计的类型、对象特征、干预方案、结局定义、研究来源、临床异质性评估
	数据定量合成	描述主要效应测量指标(例如相对危险度),合并结果的方法(统计学检验与可信区间),缺失资料的处理、统计学异质性评价,敏感性分析和亚组分析,发表偏倚的评估
结果	试验流程图	提供 Meta 分析流程的概括图示(图 1)
	研究特征	描述每个试验的特征(例如年龄、样本量、干预、剂量、疗程、随访期限)
	数据定量合成	报告符合入选标准和有效性评价的研究情况,给出简单的合并结果(按每种治疗、每种主要结局进行合并),提供按意向治疗分析(ITT)原则计算效应大小和可信区间所需要的数据(例如四格表资料、均数和标准差、比例)
讨论		总结关键的发现,根据内外部真实性讨论临床相关性,根据已有的各种证据解释 Meta 分析的结果,描述 Meta 分析过程中潜在的偏倚(例如发表偏倚),提出进一步研究的建议

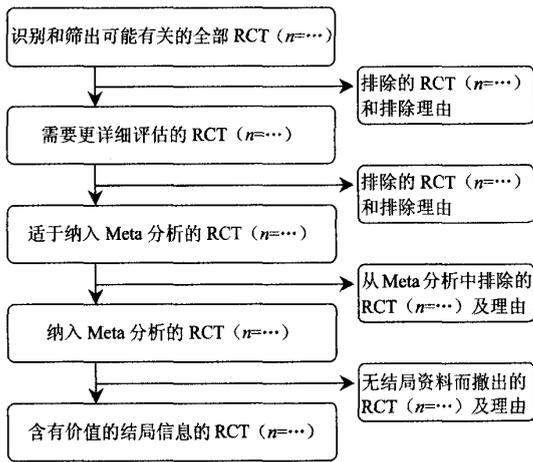


图1 RCT 的 Meta 分析流程图

首先,在研究的题目、摘要及前言部分,应表明 Meta 分析有明确的研究问题,包括研究对象、干预措施、对照类型以及研究结局,即 PICO 格式问题(P: Patient/Population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome)^[6]。明确的研究问题将有助于研究者后续的 Meta 分析的检索分析过程,也有助于读者确定其是否是读者关心的,是否适用于读者的循证实践。

其次,在研究方法部分,应说明 Meta 分析已根据研究问题的需要,制定了合理可行的检索策略,报告包括检索资源,是否采用综合检索方法,具体的检索策略如检索词的选择等内容。检索策略直接影响到文献的检索是否全面,是否范围太宽、太窄或偏离了研究问题的需要等,所以在报告中应详细的说明检索资源和策略,使读者可重复检索或进行评价。

Meta 分析需要在设计阶段即确定文献的纳入排除标准和质量评价方法,使最终进入 Meta 分析的文献更加符合研究要求,更有助于回答研究问题,避免某些可能对合并结果造成偏倚因素的影响。同样的,文献的纳入排除过程决定了最终进入分析的文献,纳入排除标准的合适与否与研究结果的有效性和可信度休戚相关。质量评价是评价原始文献的过程,包括对原始文献的真实性、有效性的各方面评价,如研究设计是否包含双盲、随访过程中失访率如何、结果分析是否采用意向治疗分析原则以及该研究可能存在的偏倚的描述等。报告对原始文献质量评价的结果,可使读者了解 Meta 分析的“原材料”的情况,从而评价 Meta 分析的可信度。

对研究将采取的资料提取方法和 Meta 分析统计分析方法或方案的描述也是必不可少的。资料提取过程及统计分析方法如果有偏差或不当,将导致得到不正确的结果。因此,应报告具体的资料提取和统计分析方法,如数据是否采用双录入,使用何种指标和何种模型的统计分析,统计分析是否包含衡量研究异质性的内容,对缺失资料如何处理,是

否有合并亚组分析,是否将对合成的结果做敏感性分析,是否将对发表偏倚进行评估等。

整个 Meta 分析所使用的质量控制方法也应予以报告。

第三,结果报告部分。在结果报告中应提供根据各纳入排除标准纳入文献的流程图,而后对纳入的文献特征有一个详细的说明,使读者了解各纳入文献的基本资料。如有定量或半定量的文献质量评价结果及 Meta 分析质量控制结果指标等也应报告。而后以规范标准的形式展示合并结果以及异质性检验、敏感性分析、发表偏倚评估结果等。

第四,讨论部分。讨论部分应总结关键的发现,根据已有的各种证据解释 Meta 分析的结果,与相关研究做联系对比等。还应根据内外部真实性讨论本研究与临床应用的相关性,描述 Meta 分析过程中潜在的偏倚(例如发表偏倚),原始研究的不足偏倚或某些特征对研究的影响等,并提出进一步研究的建议。

总体而言,报告内容应尽可能全面详细,使读者能够获得足够的信息,甚至可以完全重复 Meta 分析过程。在说明选择研究问题、研究方法时,不仅应说明选择了什么,更重要的是应说明选择的理由,在结果报告和解释当中也是如此。

QUOROM 的规范,为作者提高 Meta 分析报告的质量提供了指导,增强了报告的清晰性和条理性,使报告不至于遗漏重要信息,能最大程度地提供研究信息,以供读者容易和准确的理解 Meta 分析报告,这一特点也为审稿人评审稿件带来极大的便利。因此,已有多家期刊签约使用 QUOROM 规范,包括 Lancet、JAMA 等,要求作者在投送 RCT 的 Meta 分析报告时,不但应当在论文中提供 QUOROM 规范清单中的所有信息,还要注明清单中各条目对应于原稿的页数,稿件寄送时将论文原稿连同该核查单一并发给审稿人。QUOROM 规范没有版权限制,可以自由出版和使用,且还在发展完善中。

参 考 文 献

- [1] 詹思延. Meta 分析//詹思延. 循证医学和循证保健. 北京: 北京医科大学出版社, 2002: B80-150.
- [2] Sacks HS, Berrier J, Reitman D, et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med, 1987, 316(8): 450.
- [3] 孙福红, 魏水易, 许自明, 等. 随机对照试验 Meta 分析的质量评价. 药物流行病学杂志, 2002, 11(1): 31-35.
- [4] 李廷谦, 刘雪梅, 张鸣明, 等. 中文期刊发表的中医药系统评价/ Meta 分析现状调查. 中国循证医学, 2007, 7(3): 180-188.
- [5] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of Meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Lancet, 1999, 354: 1896-1900.
- [6] 詹思延. 提出可以回答的临床问题//詹思延. 循证医学实践和教学. 3 版. 北京: 北京大学医学部出版社, 2006: 18-19.

(收稿日期: 2007-04-25)

(本文编辑: 张林东)