

# 如何撰写高质量的流行病学研究论文

## 第一讲 遗传风险预测研究报告规范——GRIPS 介绍

聂晓璐 吴涛 詹思延

**【导读】** 随着遗传流行病学的兴起,复杂疾病的遗传风险预测日益得到关注。近年来,遗传风险预测研究层出不穷,但其在报告的质量和完整性方面存在很大差别。对该类研究结果的正确评价有赖于规范、准确的报告。本文介绍加强遗传风险预测研究报告质量声明(Genetic Risk Prediction Studies, GRIPS)的清单内容,并对其中一些重要条目做详细说明。

**【关键词】** 遗传风险预测研究报告规范;遗传风险预测研究;清单

**How to write high-quality epidemiological research paper I. Statement of genetic risk prediction studies (GRIPS)—introduction and explanation** NIE Xiao-lu, WU Tao, ZHAN Si-yan. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Corresponding author: ZHAN Si-yan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

This work was supported by a grant from the Beijing Natural Science Foundation (No. 7111006).

**【Key words】** Statement of genetic risk prediction studies; Genetic risk prediction studies; List

1. 遗传风险预测研究:20世纪以来基因组学蓬勃发展,特别是全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)的出现,极大促进了与复杂疾病有关的单核苷酸多态性(SNP)的发现。如何将基础研究的成果转化到医疗卫生实践中来,例如将遗传危险因素应用于复杂性疾病的个体预防、诊断以及治疗干预,正是当前转化医学关注的焦点。目前,GWAS成果的应用转化主要集中在疾病遗传风险预测研究方面。遗传风险预测研究包括构建某种复杂疾病(如前列腺癌、乳腺癌和2型糖尿病等)的风险预测模型以及对预测模型进行评估这两方面内容<sup>[1-3]</sup>。该类研究常用于预测个体的发病风险,也可用于预测疾病预后。模型涉及的遗传危险因素通常为SNP,但也包括其他诸如插入/缺失等染色体异常、单体型和拷贝数变异等。风险模型可以仅基于遗传危险因素构建,也可同时包含遗传和非遗传危险因素。

模型的构建和评价不仅与待评价的遗传标志物有关,也受到多种其他因素影响,如研究人群选择、研究设计和方法、缺失值处理等。许多现有的遗传

风险模型的预测能力较差,一方面是因为明确与疾病相关的遗传危险因素较少;另一方面,由于许多发表的文献缺乏足够的细节信息,导致读者很难评价研究的优劣<sup>[4-6]</sup>。Attia等<sup>[7]</sup>对37篇关联研究进行Meta分析后指出,现有的关联研究对方法学关注较少,流行病学家和遗传学家有必要共同就此开展深入研究,完善研究报告的质量。

2. GRIPS的制定过程和用途:加强遗传风险预测研究报告质量声明(Genetic Risk Prediction Studies, GRIPS)正是为了规范该类报告而发起的,由风险预测研究、流行病学、遗传学、方法学、统计学、编辑等多学科总计25名专家共同参与讨论制定。讨论组成员从现有的遗传关联性研究报告规范(STREGA)、肿瘤标记物预测研究报告规范(REMARK)和诊断试验准确性研究的报告规范(STARD)中提取与遗传风险预测研究有关的条目,并形成GRIPS草案<sup>[8-10]</sup>,于2009年12月由美国疾病预防控制中心组织专家进一步讨论完善,并广泛听取同行专家意见。为与原有的各规范保持一致,该声明的每个条目仍采用与先前相同的表述和解释,其内容也尽量与原先有关心血管疾病和癌症的风险预测评价标准一致<sup>[11,12]</sup>。目前该声明已在*Annals of Internal Medicine*、*Public Library of Science Medicine*和*British Medical Journal*等期刊上公开发表并被推荐

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.05.026

基金项目:北京市自然科学基金(7111006)

作者单位:100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

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

使用。制定 GRIPS 的目的是为辅助作者撰写高质量的遗传风险预测研究,指导编辑及相关人员如何评审文章和读者如何系统评价文献。由于 GRIPS 中未列出遗传风险预测研究的设计以及实施和执行的标准,因此对该类研究还不能进行方法学的质量评价。

3. GRIPS 清单及其解读:共包含 25 个条目(表 1),包括题目和摘要(条目 1)、前言(条目 2、3)、方法(条目 4~13)、结果(条目 14~20)、讨论(条目 21~

23)及其他信息(条目 24、25)。

为了协助读者更好地理解和应用该清单,GRIPS 工作小组还对清单的 25 个条目从选取原因、方法学背景等方面逐一进行解释说明<sup>[14]</sup>。同时在每个条目的解释前均给出专家组认为是高质量的报告例文或列表。以下选取其中一些条目进行解读。

条目 1(题目和摘要) 为方便查找和索引,确保读者可以准确检索到相关文章,作者需要注意题目、摘要的写法和 MeSH 主题词的使用。在摘要部

表 1 GRIPS 清单(条目 1~25)

内容与主题	条目	描述	是否具备 (具备“√”)
题目和摘要	1	①通过题目识别该文章是否为纳入遗传因素进行风险预测的研究 ②摘要中使用推荐的关键词(遗传或基因组学;风险;预测)	
前言			
背景和原理	2	解释科学背景和预测研究的依据	
研究目标	3	阐述研究目标和具体模型,描述该研究内容是否为模型的构建、模型的验证或二者兼有	
方法			
研究设计/现场设置	4	阐明研究设计的关键要素,描述研究现场、具体场所、相关时间范围,包括研究对象征集或随访的数据收集时间	
研究对象	5	描述研究对象的纳入排除标准、来源和选择方法	
变量:定义	6	明确定义所有纳入研究对象的特征、危险因素和结局;以常用的系统命名法定义遗传变异	
评价	7	①描述数据来源以及对每个研究变量的测量方法 ②详细描述基因型检测方法和其他实验室方法	
编码	8	①描述分析基因变异的方法 ②解释分析中变量的处理方法,尽可能描述其分类方法和理由	
分析:模型构建	9	详述构建风险模型的过程和所用数据;阐明备选变量选择方法、模型的构建过程及风险预测的时间(如 5 年风险)	
有效性验证	10	详述验证风险模型的过程和所用数据	
缺失数据	11	说明缺失数据处理方法	
统计方法	12	详述所有风险模型的评估方法,包括模型拟合和预测能力的评价方法	
其他	13	描述所有亚组、交互作用和探索性分析	
结果			
研究对象	14	报告各阶段研究对象数量,解释每个阶段排除对象的原因,报告未进行基因型检测的人数和原因	
描述:人群特征	15	报告研究人群的人口学和临床特征,包括用于构建风险模型的危险因素	
模型估计	16	报告进入风险模型的变量与结局变量之间未经调整的关联关系,报告每个自变量在考虑所有自变量的总模型中的调整估计值和精确性	
风险分布	17	报告预测风险值和/或风险评分的分布	
评估	18	报告模型拟合及预测能力的评价方法	
验证有效性	19	报告风险模型的有效性验证方法	
其他分析	20	陈述所有其他分析,如亚组分析、交互作用分析以及探索性分析结果	
讨论			
局限性	21	讨论研究假设和局限性,特别是关于研究设计、研究对象选择、测量和分析等方面及其对研究结果产生的影响	
解释	22	结合研究目标、局限性、分析多样性、类似研究的结果和其他有关证据等方面给出一个总体的结果解释	
可推广性	23	讨论研究的可推广性(外部有效性),在可能的情况下描述研究结果与医疗卫生保健的相关联系	
其他			
补充信息	24	阐明数据库中的分析数据、风险模型和/或调查手册是否已经或即将公开,如已公开,则应描述使用和查询方法	
资助	25	指明资助来源以及资助者在研究中的作用,并陈述是否存在利益冲突	

注:条目 4~7、14、15、17 要求对研究中各人群给出相应信息报告<sup>[13]</sup>

分,建议使用“遗传(或基因组)”、“风险”、“预测”等关键词明确该研究为遗传风险预测研究,如题为“基于遗传、人口学与环境因素年龄相关性黄斑变性患病率与发病率预测模型研究”<sup>[15]</sup>。MeSH 主题词检索是检索此类文献的另一种方法,为方便以后总结该类文献,推荐该类研究至少应使用的 MeSH 主题词有“疾病的遗传易感性”、“风险评估”和“试验预测值”。

条目 2(背景部分) 应告知读者关于该主题的研究现状,以及立题依据和可能填补的知识空白。背景介绍应包括的内容:首先介绍遗传因素对所研究疾病发生风险的影响,特别是描述纳入预测模型具体的遗传变异,如简述相关遗传变异的数量及其效应值范围;其次,介绍关于该疾病现有的其他风险预测模型,评价这些风险模型可为评估当前研究的价值提供参考。推荐作者简要系统回顾研究现状,并描述如何基于现有的证据开展当前研究。

条目 3(研究目标) 应明确研究人群、研究所处环境、结局指标和所使用的预测模型。此外,还需阐述研究旨在探讨构建新的风险模型还是对已有模型的验证性应用,并相应描述研究中涉及的亚组分析、交互作用。

条目 4(研究设计) 关键要素包括研究类型、研究现场和具体场所。研究设计类型可以是队列研究、横断面研究或病例对照研究;研究现场是指研究对象的招募渠道,如来自医院、门诊、监测中心或者登记注册人群;具体场所指开展研究所在的国家、地区和城市。明确提供研究者信息收集的起止时间要优于仅给出随访时间段(特别是在诊断方法、基因型或其他危险因素测定方法发生变化的情况下)。研究者应阐述收集的数据是用于建立风险预测模型,还是既往研究中基于其他目的而收集的数据,这将有利于解释研究的局限性。

条目 5(研究对象) 入选标准、来源和选择方法可提示读者研究人群和样本对总体人群的代表性。选择标准的制定对于评价模型有效性和结果外推有重要意义。选择标准应包括纳入标准和排除标准及人群重要特征,如年龄、性别、系谱、种族、地理环境等信息。其中队列研究适当的选择标准应包括年龄、性别、种族、特定危险因素、疾病诊断、病程、疾病阶段和合并症;对于病例对照研究,选择标准需指明疾病谱。诊断标准必须明确,最好按照现有公认的疾病诊断标准制定,还需说明依据何种疾病诊断标准选择病例和对照。此外,应说明病例和对照是

否进行匹配和如何匹配,因为过度匹配可影响模型对危险因素的预测能力。应避免将严重的病例和非常健康的对照进行匹配<sup>[16,17]</sup>。尽管严格的选择策略在基因筛检方面很有效,但将其用于遗传风险预测研究时会高估结果。研究对象来源是指在普通人群中选择研究对象,还是基于某个特定地区或医院选取或为随机选取。

条目 6(研究变量) 应明确定义所有研究对象的特征、遗传因素和非遗传因素以及研究结局(如可能,给出参考的诊断标准),并说明遗传或非遗传危险因素的选择方法。应阐明是否纳入了所有已知的危险因素,如剔除了一些已知危险因素,应说明其原因。研究中描述遗传变异应使用规范术语<sup>[18]</sup>。如研究采纳了替代位点,还需定量表示其与预期位点之间的相关性(如  $R^2$ )。若相关位点的基因型是通过填补测算(imputation)而得,则还需要描述其具体方法、参考数据库、填补测算的质量控制。

条目 7(变量评价) 数据来源、变量评价及测量方法在一定程度上可以影响研究质量,并与危险因素或疾病结局的错分和基因型准确划分相关。测量方法是指研究应用的特定技术或问卷。应尽量详述测量生物标记物的实验过程,以便读者日后可重复实施及评价预测模型的可推广性。对于非广泛使用的测量方法,如研究人员自行设计的问卷和方法,还需提供测量方法的信度和效度信息。当基线和随访采用不同方法时需要给予特别说明。

条目 8(变量编码) 应详述遗传危险因素的分析方法。有多种分析遗传变量的方法,例如回归模型可为显性遗传或隐性遗传模型,遗传变异可为等位基因(采用加法模型或对数加法模型)或基因型。另外,综合遗传危险因素遗传风险评分也可作为回归模型的自变量。采用遗传风险评分时,应明确各比较组的具体等位基因或基因型,以便读者重复研究过程从而验证或改进风险模型。定量变量可当做连续变量或分类变量处理。当结局和变量之间不存在线性关系时,需要指明变量的转换方法。在对连续变量进行分组时需明确其界值,特别是在分界点与常用的临床或流行病学研究分组方法不一致时。

条目 9(模型构建) 由于风险模型构建方法的多样化,作者需要按照实际操作描述构建模型的方法和使用的数据,以及选择该方法的原因。阐明选择备选变量和确定纳入模型的变量方法。如果最终纳入分析的研究人群与纳入研究对象不一致,也需予以说明。还应阐明变量赋值的方法、统计

模型选择、对纳入模型各因子间交互作用的处理,进行亚组分析的原理和依据以及说明风险预测的时间跨度等。对于较为复杂的风险预测模型,例如支持向量计算法、随机森林法等最好给出较为详细的解释过程,以便读者可使用这一模型在其他人群中予以验证。

条目10(模型验证) 应用风险模型在源人群中评估要比独立人群更易得到阳性结果<sup>[19]</sup>,因此模型评价时有必要用其他独立数据重新验证模型的评估能力(特别是将模型评估结果用于医疗卫生保健时)。包括两种主要的验证类型:在源人群中评估内部有效性和在独立人群中评估外部有效性。内部有效性评估是防止对模型预测性过高,但无法证明模型在其他人群中使用效果,且许多内部评估法如交叉验证法,即便使用正确,依然有可能过高估计模型分类的准确性。作者需要报告是否进行了内部或外部有效性验证以及描述检验步骤。例如,针对内部有效性,作者需要分别描述用于构建和验证模型的人群以及是否使用交叉验证或bootstrapping重抽样法。对于外部有效性,需描述用于验证的人群,特别是其与构建模型人群的可比性。如果既往研究已验证过模型有效性,也应予以说明。

条目11(处理缺失数据) 数据缺失在观察性研究中不可避免。作者需要说明缺失数据所占比例,并从理论或依据经验解释这些缺失数据是否具有非随机性,以及用何种方法处理缺失数据(如完整病例分析、填补测算、重新加权等)并给出处理方法的假设条件,包括数据分布、数据是否完全随机缺失或是与其他变量或研究结局有关等信息。

条目12(统计方法) 完整的风险预测模型评估应包含模型对现有数据的适合程度及其预测能力两方面内容<sup>[20,21]</sup>。还需说明研究所用的评价方法。模型拟合优度的测量方法有Hosmer Lemeshow统计检验、 $R^2$ 、对数似然比和赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)等方法;预测能力的测量方法(分类方法)包括ROC曲线下面积(AUC)、判别斜率和Brier评分法等。可附表格、数字说明,包括校准图、风险分布图、AUC图、判别图和预测度曲线等。研究者还需报告是否使用95%CI以及使用何种方法判断其有无统计学意义。若报告P值,需要明确判断有统计学意义的P临界值。如比较两种风险模型,且其中一种是另一种的扩展时,对每个模型的评价同样需包含上述两方面内容。增大的ROC曲线下面积或者总体识别优值(integrated

discrimination improvement, IDI)是评价模型改进程度的简便方法。近来也有研究通过用分类表计算再分类优化差值(net reclassification improvement, NRI),以评价风险模型预测能力是否优化。如需划分风险类别(对再分类表测量计算),还应说明界值的取值原理。

条目14(研究对象) 应报告各阶段中研究对象的数量,如入选人数以及最终纳入分析的人数,并说明不符合纳入分析的原因,以便读者判断研究中入选标准的人群是否有代表性。还应指出任何非随机的缺失,如未进行基因型检测的人数及其原因。

条目16(模型估计) 应报告各因素的模型估计参数,如比值比(odds ratio, OR)或风险比(hazard ratio, HR)以及考虑所有危险因素时单个因素的95%CI,以便读者判断当模型中其他危险因素改变时结果的变化程度。当使用回归模型方法预测风险时,还需报告纳入所有自变量模型的截距以便此后验证和重复该模型。

条目21 讨论需综合研究结果,并考虑到研究的局限性。该部分内容可包括研究人群的特征、研究对象的选择、数据收集方法、随访时间、缺失数据、可影响结果的潜在偏倚和混杂及其效应大小等。

条目22 应与其他研究进行比较,参比对象可以是具有相同结局的遗传风险预测模型,也可为仅基于传统非遗传危险因素构建的模型或遗传与非遗传因素相结合的模型。除比较主要结果,还可对比研究设计和实施过程等方面。

条目23 研究可推广性是指研究的外部有效性或者预测模型在其他人群中的应用。对于研究外推的讨论可就研究人群代表性与开展验证研究的目标人群进行比较,特别是比较关键的人口学特征,如性别、年龄和种族以及其他重要的危险因素等方面的差异。

4. 结语:GRIPS致力于提高遗传风险研究报告的透明度、质量和完整度。尽管该清单现还仅适用于核查该类报告是否包含必要的内容,但相信随着GRIPS的不断改进和广泛应用,遗传风险预测研究的报告质量将不断完善,其研究结果将更有效地转化为临床和公共卫生实践。

#### 参 考 文 献

- [1] de Miguel-Yanes JM, Shrader P, Pencina MJ, et al. Genetic risk reclassification for type 2 diabetes by age below or above 50 years using 40 type 2 diabetes risk single nucleotide polymorphisms. *Diabetes Care*, 2011, 34(1):121-125.

- [2] Kim ST, Cheng Y, Hsu FC, et al. Prostate cancer risk-associated variants reported from genome-wide association studies: meta-analysis and their contribution to genetic Variation. *Prostate*, 2010, 70(16):1729-1738.
- [3] Mealiffe ME, Stokowski RP, Rhee BK, et al. Assessment of clinical validity of a breast cancer risk model combining genetic and clinical information. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(21):1618-1627.
- [4] Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, et al. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med*, 2012, 9(5):e1001216.
- [5] Kyzas PA, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. Quality of reporting of cancer prognostic marker studies: association with reported prognostic effect. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(3):236-243.
- [6] Kyzas PA, Loizou KT, Ioannidis JP. Selective reporting biases in cancer prognostic factor studies. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(14):1043-1055.
- [7] Attia J, Thakkinian A, D'Este C. Meta-analyses of molecular association studies: methodologic lessons for genetic epidemiology. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56(4):297-303.
- [8] Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association studies (STREGA): an extension of the STROBE Statement. *Ann Intern Med*, 2009, 150(3):206-215.
- [9] McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 100(2):229-235.
- [10] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract*, 2004, 21(1):4-10.
- [11] Freedman AN, Seminara D, Gail MH, et al. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(10):715-723.
- [12] Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2009, 119(17):2408-2416.
- [13] Janssens AC, Ioannidis JP, van Duijn CM, et al. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: the GRIPS statement. *Eur J Epidemiol*, 2011, 26(4):255-259.
- [14] Janssens AC, Ioannidis JP, Bedrosian S, et al. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies (GRIPS): explanation and elaboration. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(9):1010-1035.
- [15] Seddon JM, Reynolds R, Maller J, et al. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(5):2044-2053.
- [16] Wang J, Ban MR, Zou GY, et al. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(18):2894-2899.
- [17] Maller J, George S, Purcell S, et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 2006, 38(9):1055-1059.
- [18] Wain HM, Bruford EA, Lovering RC, et al. Guidelines for human gene nomenclature. *Genomics*, 2002, 79:464-470.
- [19] Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology*, 2008, 19(5):640-648.
- [20] Janes H, Pepe MS, Gu W. Assessing the value of risk predictions by using risk stratification tables. *Ann Intern Med*, 2008, 149(10):751-760.
- [21] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*, 2008, 27(2):157-172, 207-212.

(收稿日期:2013-01-21)

(本文编辑:张林东)

## 读者·作者·编者

### 关于中华医学会系列杂志投稿网址的声明

为维护广大读者和作者的权益以及中华医学会系列杂志的声誉,防止非法网站假冒我方网站诱导作者投稿、并通过骗取相关费用非法获利,现将中华医学系列杂志稿件管理系统网址公布如下,请广大作者加以甄别。

1. “稿件远程管理系统”网址:中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)首页的“业务中心”栏目、中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页的“稿件远程管理系统”以及各中华医学会系列杂志官方网站接受投稿。作者可随时查阅到稿件处理情况。

2. 编辑部信息获取:登录中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn>)首页,在《中华医学会系列杂志一览表》中可查阅系列杂志名称、编辑部地址、联系电话等信息。

3. 费用支付:中华医学会系列杂志视杂志具体情况,按照有关规定,酌情收取稿件处理费和版面费。稿件处理费作者在投稿时支付;版面费为该稿件通过专家审稿并决定刊用后才收取。

欢迎投稿,并与编辑部联系。特此声明。