

如何撰写高质量的流行病学研究论文

第五讲 医院感染暴发报告和干预研究的透明报告规范——ORION 介绍

张越伦 张欢 詹思延

【导读】 医院感染已成为增加医疗负担的重要原因。随着医院感染问题日趋严重,越来越多的研究者开展相关领域的研究,以期在医院感染防控工作提供参考和建议。然而相关研究的报告质量参差不齐,限制了这些研究结果的理解和进一步利用。本文介绍“医院感染暴发报告和干预研究的透明报告规范”(Guidelines for Transparent Reporting of Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection, ORION statement),并解读报告规范中一些重要的条目。

【关键词】 医院感染暴发报告和干预研究的透明报告规范; 医院感染; 清单

How to write high-quality epidemiological research paper V. Guidelines for Transparent Reporting of Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION statement) Zhang Yuelun¹, Zhang Huan² Zhan Siyan¹. ¹ Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, ² China Center for Health Development Studies, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Key words】 ORION statement; Nosocomial infection; List

1. ORION 报告规范背景: 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 是评价临床干预措施效果的金标准, 此类文章的透明报告规范 (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) 也广为接受。但在医学研究中, 也存在一些不适宜使用 RCT 评估或研究的疾病、结局和研究环境, 此时需要使用非随机对照试验 (或类试验研究)、队列研究、病例对照研究和横断面研究等设计。此前本系列讲座也解读了相应的报告规范^[1], 如非随机设计评价透明报告规范 (Transparent Reporting of Evaluations of Nonrandomized Designs, TREND)、流行病学观察性研究报告规范 (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)^[2]。然而, 由于感染性疾病的固有特征, 直接应用上述报告规范到医院感染领域可能并不恰当。因此需要制定一个专门的医院感染领域使用的报告规范来增加报告的透明性。

医院感染暴发报告和干预研究的透明报告规范

(Guidelines for Transparent Reporting of Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection, ORION statement) 于 2007 年正式发表^[3], 旨在提高医院感染领域内的流行病学研究质量和发表标准, 使读者能够把相关研究和自身工作实践相联系, 促进该领域内研究进一步发展, 有效影响政策和医疗实践, 最终找到解决耐药和院内感染等问题的有效方法。该报告规范由伦敦大学学院、英国感染性疾病研究中心、伦敦卫生与热带病学院等机构的学者起草, 其基本构架来源于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 暴发报告和干预研究报告规范。ORION 报告规范适用于医院环境中医院感染相关类试验设计、病例系列设计和暴发报告的评价。目前 ORION 报告规范已经获得国际临床微生物学会 (www.idrn.org/orion.php) 和英国抗感染与化疗学会 (www.bsac.org.uk) 的支持和认可, 可以预计未来会有更多学术机构和杂志社认可并推广 ORION 报告规范。

2. ORION 报告规范的内容: ORION 报告规范包含 22 个条目的清单 (表 1)。除应用清单中 22 个条目对研究进行评价外, ORION 报告规范还强烈推荐制作一个描述研究人群、临床环境和干预及结局

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.02.024

作者单位: 100191 北京大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (张越伦、詹思延), 北京大学中国卫生发展研究中心 (张欢)

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

表 1 ORION 报告规范条目清单

条目编号	评估项目	具体说明
1	题目和摘要	描述研究的主题是暴发报告还是干预研究 如果是干预研究阐明其研究设计(包括对照组的时间序列设计,无对照组的时间序列设计,横断面研究等) 简要描述主要的干预措施和主要结局
2	前言	从科研和临床角度介绍研究背景和原理
	背景	描述病原流行强度
3	文章类型	描述研究主题是干预研究还是暴发报告 如果是暴发报告,应说明感染发生例数
4	日期	说明研究的具体起止日期
5	目的	暴发报告中说明研究目的,干预研究说明事先研究假设
6	方法	研究设计部分建议采用 EPOC 分类方法 ^[4]
	设计	研究时序性,是回顾性、前瞻性还是双向研究 暴发报告和干预措施是否受到结局指标的影响 研究是否按照事先制定的计划和终点事件实施
7	研究对象	报告感染暴发中或干预研究中入组的病例数;描述全部病例的年龄和住院时间分布;如有可能,应具体描述入组病例来自其他病房、医院、护理站或国外等来源的比例;说明潜在发生感染的危险因素;说明研究对象的纳入和排除标准;暴发报告中应有感染病例的定义和判定标准
8	环境	基本描述科室、病房和医院环境;如研究在医院进行,应说明包含哪些病房 介绍感染控制科室病床和人员数量及人员职称
9	干预措施	干预研究中详细列出干预前后两阶段的明确定义和起止时间、具体干预措施及各阶段实施情况
10	病原体培养和分型	提供培养基介质、抗生素选择及参照菌株的具体信息;如果涉及到环境采样,应介绍其细节
11	感染相关结局	主要和次要结局指标包括感染发病率、定植率及菌血症发病率等;每个研究时段应按照固定的时间间隔定期汇报,如每天、每周或每月报告上述数据,而非仅报告研究时段内的总体水平;每个研究时段内推荐至少报告 3 个时点上的结局指标;对常见的两时段前后对比研究,最好报告前后时段每月的数据,同时应明确给出分母数据,如入院病例数、出院例数、住院日等;如有可能,应同时报告同一时间段内感染现患率和新发率;提供对于入院判断感染、定植、感染直接导致死亡、全死因死亡的判别标准;对于短期研究和暴发报告,使用表格来描述病例住院时间及检测到病原的具体时间
12	经济学指标	如报告中具有正式的经济学分析,则应当对经济学分析的结局指标进行定义,描述实施干预措施耗费的资源,提供耗费物资的单价,并陈述经济学分析的研究假设
13	内部真实性	报告已纳入、记录并被调整的潜在混杂因素,包括住院时间、患者比例、病床占用情况、工作人员职称、手卫生执行情况、抗生素使用、病原分型、菌株分离季节等;为避免偏倚,描述研究应采取盲法、结局指标评估标准化、提供标准化的治疗护理措施
14	样本量	陈述合理统计效力的计算过程
15	统计方法	报告进行不同时期或不同组比较时采用的统计学方法;应提供亚组分析的具体情况;应重点指出任何研究计划外(试验性分析)的统计学分析;如研究结局指标不是独立的,应使用调整非独立性的统计学方法,并同时调整混杂因素;暴发报告应注意使用恰当的统计学方法
16	结果	对判断关联性研究,如交叉设计或有病例排除标准,应使用流程图描述各研究时段内病例入组和出组情况,并明确定义病例招募的时间点和随访时间
17	结局效应估计	给出主要结局的效应值及精确度(采用 95%CI 值);对于不独立的结局指标应使用图表描述其结局
18	辅助分析	说明是否已确定亚组分析;同时采用调整混杂的统计学方法
19	潜在风险	研究时应定义各组病例发生不良反应的分类和判断标准;在抗生素策略研究中这些不良事件可能包括药物不良反应和病死率(粗率及疾病专率),在隔离研究中可能是机会成本
20	讨论	干预研究中应对支持和反对研究假设的证据进行评估及讨论,对可能影响研究结论推断力度的问题加以评估并报告可能的偏倚(例如使用汇总数据进行回归分析时应讨论可能出现的偏倚);暴发报告应当考虑研究的临床意义并解释研究假设
21	外推性	估计研究的外部真实性(即研究结果可重复在其他环境和人群中使用)及评估长时期实施某种干预措施的可行性
22	与其他研究一致性	与现有研究结果进行比较并解释

具体情况的总结表格(表 2)。此外,ORION 报告规范建议使用流程图表明研究各阶段中患者入组的情况。以下讨论 ORION 报告规范中涉及的要点。

(1) 医院感染暴发报告和干预研究背景介绍: ORION 报告规范建议,在文章的背景部分应该清晰的引出研究问题。该研究仅是描述医院感染暴发,还是定量评价一种控制感染干预措施的效果。表 1

中条目 2~4 对研究背景做了详细要求。

(2) 研究目的和基本原理: 医院感染的干预通常是在出现超过正常级别感染时实施,而这种超出正常水平的感染本身就有向均数回归的趋势,如果不阐明使用特定干预的原因和目的,而把感染水平的下降简单归于干预的效果,可能带来偏倚。因此,对于医院感染干预研究,应当在摘要和题目中说明干

预的目的,并且说明研究的时序性(前瞻、回顾、双向)。亚组分析计划、研究起止时间、数据分析是否遵循原方案进行等内容的报告有助于避免向均数回归造成的偏倚。表1中条目4~6针对这些问题给出了具体建议。

(3)总结性表格:为了避免在医院感染报告中忽略研究对象、医院环境和干预细节的介绍,ORION报告规范建议使用总结性表格(如表2所示)来描述这些内容。发表文章应当说明如何定义使用干预前和干预后的时间截点。在每个时间段内,病例隔离情况、筛查感染、灭菌措施、手卫生、抗生素限制使用、病房关闭情况等均应有明确定义。

(4)干预措施的描述:在医院感染发表文章中,诸如“肠道预防”、“皮肤预防”等词汇非常常见。即便这些词汇出自相关临床指南,仍然不能准确清晰的表达干预措施的具体内容。例如,“皮肤预防”具体是如何实施的;是仅针对医护人员进行皮肤干预,还是同时干预了患者;采用了何种干预方法,消毒、隔离,还是防护等。因此ORION报告规范建议作者采用清晰、易于理解、描述性的表达方式描述研究中的干预措施。例如,对于医护人员的干预措施,可以描述穿着隔离服及佩戴手套等。这有助于读者理解具体的干预措施内容。表1中条目9对干预措施的描述进行说明。对于相关术语表达方式,ORION

报告规范推荐1篇研究作为表达相关术语的参考^[5],同时在附件中提供了对于医院感染一些常用词汇表达方式的建议。

(5)控制潜在混杂和偏倚:由于受研究设计的限制,医院感染暴发报告不可避免存在混杂和偏倚因素。ORION报告规范建议应当对预估、控制这些因素的方法进行报告。在研究设计阶段应考虑如何预防偏倚出现。在涉及两组间比较的研究中应当考虑到选择偏倚的可能。对非随机对照试验设计,盲法同样重要,即便在很多医院感染研究中无法对临床实践者和患者实施盲法,但对结局评估者而言仍应采用盲法,如果盲法不能应用则应明确说明。诸如住院天数的变化、床位占用情况、工作人员职称和工作强度、季节因素、抗生素使用变化、手卫生、病房停用等均有可能成为医院感染报告中的混杂因素,如有可能应在分析中进行调整。在可能的混杂因素信息不可获得的情况下,作者仍然应该提供总结性表格,其提供的研究基本信息有助于判断研究结果的可用性。

与其他疾病相比,实验室检测结果对研究结局影响非常大。同一种病原体感染往往存在不同的特性和临床表现。基于此点考虑,ORION报告规范中单独列出条目10和11来讨论这个问题。

(6)采用适当统计学方法:在研究实施前,ORION报告规范建议最好能就研究结果的统计分

表2 研究人群、干预情况、临床环境举例汇总

项 目	内 容 举 例
环境	1 200张床位3级医院;3个老年急诊病房78张床位;平均0.3名全职感染控制医生和4.5名感染控制护士
日期	1999年9月1日至2003年3月31日
人群特征	连续纳入6 129例≥80岁急症患者;月均住院11.93~13.53 d; CDI及E-MRSA 15和16型感染;未发现院内传播
主要感染控制措施变化	干预前阶段从1999年9月1日起至2001年6月30日止;干预后阶段从2001年7月1日起至2003年3月31日止。干预前阶段感染控制措施为头孢菌素限制策略,每2~3个月反馈报告;干预后阶段感染控制措施为窄谱抗生素使用策略,每2~3个月反馈报告,并分发写有当前感染控制措施的小卡片
抗生素使用策略:第1阶段	头孢菌素控制策略(见参考文献[6])
抗生素使用策略:第2阶段	窄谱抗生素策略,将抗生素使用策略写在卡片上随身携带 ^[6]
反馈	以每月为时间单位,每2~3个月反馈100名住院病例1周内抗生素使用情况,报告每月CDI病例数和MRSA新发病例数
隔离措施(CDI)	所有证实CDI感染者均实行病房隔离;接触病例时均穿着隔离服和手套
隔离措施(MRSA)	所有发现定植或感染者均实行病房隔离;接触病例时均穿着隔离服和手套
头孢菌素限制措施:第1阶段	疾病/用药策略:社区获得性肺炎/阿莫西林;尿路感染/甲氧苄苄啉;蜂窝织炎/氟氯西林及氨苄青霉素;社区获得性吸入性肺炎/氨苄青霉素、甲硝唑;严重社区获得性肺炎、医院获得性吸入性肺炎,伴肾功能衰竭的尿路感染/头孢曲松;伴休克的尿路感染,无显性感染表现或腹腔内感染的败血症/庆大霉素合并氨苄西林及甲硝唑;对青霉素类药物过敏时可使用红霉素
隔离具体信息	3个病区共有10间隔离病房,其中1间MRSA隔离病房,每间病房内均置4张病床,并有液体肥皂及手消毒设备(普通病房内均备有液体肥皂,2002年1月后普通病房增加手消毒设备)
MRSA筛检策略	对护理院转入的病例及有既往MRSA感染史的病例,入院时即进行鼻腔、会阴、伤口和随身物品的采样;与新发MRSA同室病例也应进行MRSA筛检
MRSA灭菌策略	鼻腔内使用莫匹罗星,体表使用洗必泰液,如无伤口则使用溶液清洁;连续3次拭子检测阴性则判为已清除MRSA
CDI阳性判定标准	腹泻样本毒素试验阳性,无需进行培养分型确认
MRSA新发感染标准	入院48 h通过筛查或临床样本检测出MRSA; E-MRSA 15及16型需要分型,其他类型MRSA不需分型

注: CDI为梭状芽孢杆菌; MRSA为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

析方法应征求一名相关领域统计专家的意见。一般来说,传统的统计学方法(如 χ^2 检验、Fisher精确概率法、线性回归等)均假设研究对象的结局间相互独立,而感染性疾病中一例患者罹患可增加其他人患病风险,从而导致结局不独立,在医院感染数据分析中这些方法应尽量避免使用。

对于时间序列设计,干预措施前后的结局变量应该有详细的描述。为了增加证明研究假设成立的力度,对于时间序列设计,如果不能在比较干预前后效果时纳入超过3个时间点的数据,那么应该设立对照组来排除时间趋势的影响。3个时间点是ORION报告规范中规定的最少的数据收集时点个数。在理想的情况下,应当在干预前后1年,共2年内每月收集结局变量数据,以获得充分的数据支持排除向均数回归的自然趋势。在能够获得每个时点的具体数据时,应当避免使用平均水平(如均数)的数据。

在暴发报告中,对纳入研究个体的住院天数、病原体检测时间及相同暴露但未感染者的信息应采用表格描述可以使报告更加清楚。对于暴发报告,可不采用统计学方法分析数据,仅对患者情况进行描述性报告即可。

(7)经济学评价:经济学评价在医院感染研究中不是必须开展和报告的内容,但经济学评价在多种干预措施环境下特别是医院感染控制中非常重要。目前尚无医院感染领域实施经济学评价的标准方案。为了使经济学评价发挥更大作用,ORION报告规范建议研究实施者应全面记录与干预相关的经济学信息,包括那些看似与费用无关的信息,如医护人员工作时间及培养皿消耗情况。此类信息应尽可能精确。研究报告中还应注意记录那些与研究不相关事项费用的变化。进行经济学评价时最好有卫生经济学家的参与,以保证经济学评价正确合理。

(8)干预风险:干预措施导致所有发生或潜在的风险均应报告。这些不良事件应该在干预措施开始实施就进行监测。在研究开始前,研究者应当对这些潜在的不良事件进行定义并制定监测方案。

3. 结论:ORION报告规范内容翔实,基本涵盖了相关领域研究常见的问题,是规范医院感染领域研究报告的重要参考工具,对该领域设计相关研究也有借鉴意义。虽然高质量的报告不等同于高质量的研究,但ORION对医院感染领域常见关注点进行了详细解读和阐述,如果研究者能够按照ORION报告规范要求开展研究并报告,可以有效提高该领域的报告质量乃至研究质量。此外,该规范也可以在

RCT以及其他观察性研究设计中使用,因为ORION报告规范中有对医院感染研究中一些特别的要求和关注,这恰好补充了CONSORT等报告规范中缺乏医院感染相关内容说明的缺陷。因此研究中应予以灵活使用。

尽管如此,ORION报告规范仍有改进空间。首先,由于涉及到医院感染领域,在报告规范中采用了大量的专业词汇,非医院感染领域的研究人员使用ORION报告规范时可能会在一些条目中有理解上的困难。其次,该报告规范涉及研究设计类型较少,研究者在设计、实施、报告其他设计类型的医院感染研究时如使用ORION报告规范可能会产生困惑。最后,ORION报告规范中各条目均以描述为主,少见实例解析,这样在不同人员使用时对同一条目的理解可能会产生偏差。就此,国内同行可以进一步对ORION报告规范展开讨论,切实提高ORION报告规范的可读性和易用性,扩大其适用范围,与全世界范围医院感染控制工作者一起共同提高研究质量和报告质量。

参 考 文 献

- [1] Zhan SY. How to write high quality RCT research paper II. Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2010, 5(2): 146-150. (in Chinese)
詹思延. 第二讲:如何报告随机对照试验——国际报告规范CONSORT及其扩展版解读[J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(2): 146-150.
- [2] Wang B, Zhan SY. How to write high quality epidemiological research paper I. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE[J]. Chin J Epidemiol, 2006, 27(6): 547-549. (in Chinese)
王波, 詹思延. 如何撰写高质量的流行病学研究论文 第一讲 观察性流行病学研究报告规范——STROBE介绍[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(6): 547-549.
- [3] Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(5): 833-840.
- [4] Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling [J]. Health Technol Assess, 2003, 7(39): 1-194.
- [5] Effective Practice Organisation of Care Group [EB/OL]. <http://www.epoc.uottawa.ca/index.htm> (15 Nov 2013, date last accessed).
- [6] Fowler S, Webber A, Cooper BS, et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(5): 990-995.

(收稿日期:2013-12-20)

(本文编辑:张林东)