

· 循证理论与实践 ·

Meta分析系列之十：合格标准的制定

曾宪涛, 孙竹, 汤红明

[中图分类号] R4 [文献标志码] A [文章编号] 1674-4055(2013)01-0006-04

Meta分析属于二次研究, 是对同一类问题的定量合成, 要求具备系统性、可重复性和客观性^[1]。因此, 所有的Meta分析报告规范均强调要给出合格标准^[2], 所有的Meta分析质量评价工具也都要求对合格标准进行评价^[3]。遗憾的是, 笔者们在稿件审阅或阅读Meta分析时, 时常会发现制作者对合格标准及其制定存在理解不到位的情况。鉴于此, 本文拟从术语、报告规范中的要求、实例三个方面对其进行简要分析。

1 合格标准的相关术语

1.1 合格标准 在《A Dictionary of Epidemiology》第五版中, 对合格标准 (eligibility criteria) 的定义为^[1]: 对如病例-对照研究或随机对照试验的流行病学研究参与者条件的明确陈述。合格标准包括纳入标准 (inclusion criteria) /排除标准 (exclusion criteria) 两个方面。加拿大麦克马斯特大学的Guyatt GH教授等对纳入/排除标准的定义为^[4]: 是指决定候选人是否可以进入研究的医疗或社会标准, 一般应基于年龄、性别、疾病的类型和分期、既往史和其他一些与诊断、危害/病因、预后、治疗等相关的情况制定。需要注意的是, 纳入/排除标准并不是用来拒绝候选人的, 而是为了筛选出合适的参与者并保证他们在研究过程中的安全。因此, 简言之, 合格标准就是针对相应的研究主题, 在符合伦理道德及实际情况下所指定的一种进入到研究的研究对象所应具备的条件。

1.2 参与者/人群 参与者 (participant) 是指研究中涉及到的人。由于研究中的研究执行者也可以称为“participant”, 故参与者侧重指研究中的受试对象^[1]。在“Glossary of Cochrane terms” (<http://www.cochrane.org/glossary>) 中的定义为: 试验中被研究的个体, 但不一定是某病的患者。

人群 (population) 一是指某个国家或地区的全体居民, 或其数目。二是指在抽样中, 样本来源的总体 (units/universe); 这个“总体”不一定是具体的人 (persons), 可能是机构 (institutions)、档案 (records) 或事件 (events)^[1]。在“Glossary of Cochrane terms”中的定义为: 被研究的一组人群 (people), 通常指从总体 (population) 中抽取的样本; 可以是基于某一特征 (如地域、年龄、特

定疾病) 的全体。

1.3 干预 在Glossary of Cochrane terms中对 (intervention) 中的定义为: 在实验性研究中对个体、群组、实体或目标施加干预的过程。在对照试验中, “干预”一词有时用来描述所有比较组的治疗措施, 包括安慰剂和非治疗组。

1.4 比较/对照 对照 (comparison/control) 在病例-对照研究指作为病例组参照的一组人群, 随机对照试验中指作为治疗组参照的一组人群^[1]。在“Glossary of Cochrane terms”中的定义为: 在对照试验中, 对照组的参与者作为一种或多种实验性干预的比较 (comparator), 对照组可能接受安慰剂、无治疗、标准治疗或某一积极干预 (如标准药物); 在病例-对照研究中, 对照是指无目标疾病或结局的人群。

1.5 暴露 《A Dictionary of Epidemiology》第五版^[3] (详见第89页) 中给出了暴露 (exposure) 4个不同方面的定义。简言之, 暴露是指研究对象接触过某种待研究的物质 (如HIV), 具备某种待研究的特征 (如性别) 或行为 (如吸烟)。因此, 暴露在不同性质的研究中有不同的含义, 可以是有利的, 也可以是有害的, 但都是可以研究的。

1.6 结局 结局 (outcome/endpoint) 是指来自于暴露于某致病因素或预防/治疗干预后的所有可能的结果; 或指由于针对某个健康问题采取处理后所呈现的健康状态的变化^[1]。在“Glossary of Cochrane terms”中的定义为: 在干预实施之后参与者的临床和功能状态, 用以评估干预的效果。

1.7 研究设计 研究设计 (study design) 是指一项研究的体系结构^[1]: 它的结构、研究人群的具体细节信息、时间范围和流程, 包括伦理学问题, 所有这些都应该在研究方案中明确阐述。所有的研究设计细节都必须提供, 以便任何人都能够据此重复此研究。

2 报告规范中对合格标准的要求

为了提高Meta分析报告质量, 先后制定了多种报告规范^[1]。在这些报告规范中, 均对如何制定Meta分析的合格标准进行了要求, 这些要求大同小异, 对制定合格标准极具指导性。下面逐一介绍各种报告规范中的合格标准。

2.1 QUOROM声明 在1999年发表的针对随机对照试验Meta分析报告规范QUOROM (the Quality of Reporting of Meta-analyses)^[5]中, 使用的是“inclusion and exclusion criteria”, 主要从“PIOS”四个方面进行定义。其中P指研究对象 (population), I指干预 (intervention)、O指主要结局 (principal outcomes)、S指研究设计 (study design)。

2.2 PRISMA声明 在2009年发表的报告规范PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 声明^[6]中, 使用的是“eligibility criteria”, 主要从

基金项目: 湖北省教育科学“十二五”规划2012年度重点课题(2012A050), 湖北医药学院2011年度优秀中青年科技创新团队项目(2011CZX01), 湖北医药学院2010年度教学研究项目(2010017)

作者单位: 442000 十堰, 湖北医药学院附属太和医院口腔医学中心(曾宪涛); 北京军区总医院心内科(孙竹); 同济大学附属东方医院科研部(汤红明)

通讯作者: 汤红明, E-mail: thmlzrmht@163.com

doi: 10.3969/j.1674-4055.2013.01.003

研究特征 (PICOS、随访时间) 和报告特征 (如发表年份、语言及状态) 进行定义, 并给出理由。PICOS见表1^[7]。

2.3 Cochrane 报告规范 在《Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions》5.1版中^[8], 使用的是“eligibility criteria”, 仍旧沿用了“PICO”, 并指出可以根据情况增加“S”, 即“PICOS” (表2)。手册要求以表格的形式列出所有纳入及排除的研究。

2.4 MOOSE 声明 在2000年发表的针对观察性研究的Meta分析的报告规范MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology)^[9]中, 使用的是“located and excluded”, 从“PIOS”四个方面进行定义。其中P指研究人群 (population), I指暴露 (exposure) 或干预 (intervention)、O指结局 (outcome/outcomes)、S指研究设计 (study design)。MOOSE规范要求列出所有纳入及排除的研究, 并简要给出理由。

2.5 动物实验报告规范 在2006年发表的推荐针对动物实验的系统评价/Meta分析的报告规范^[10]中, 使用的是“inclusion and exclusion criteria”, 从“IOS”四个方面进行定义。其中I指干预 (intervention) 或暴露 (exposure)、O指结局 (principal outcomes)、S指研究设计 (experimental design)。对于研究对象的定义, 在研究方法部分进行了要求, 即要求定义研究动物的种系、品系, 若将此认为是“P”, 那么动物实验的报告规范中对纳入/排除标准的也可以概括为“PIOS”。同样, 此规范亦要求列出排除的实验及排除理由。

3 实例简析

3.1 纳入一种研究设计类型的Meta分析 在《心脏再同步治疗: 基于随机对照试验的Meta分析》^[11]中, 作者依据“PICOS”对合格标准的定义如下: ①研究对象为轻微症状或重度心衰的患者, QRS间隔超过120毫秒。②干预措施为在接受最佳药物治疗的患者中使用或不使用植入式心律转复除颤器行心脏再同步化治疗。③比较包括心脏再同步治疗与单独最佳药物治疗、心脏再同步治疗联合植入式心律转复除颤器与标准的植入式心律转复除颤器。最佳药物治疗定义为循证使用血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、螺内酯 (视患者病情决定是否使用) 和稳定剂量的利尿剂至少一个月。④结局为全因死亡率, 仅纳入提供了死亡率数据的研究。⑤研究设计类型为随机对照试验。

简析: 本文作者遵照“PICOS”原则制定的合格标准, 使读者一看就明白了; 而且对最佳药物治疗进行了较详细的定义, 这尤为难得。

3.2 纳入多种研究设计类型的Meta分析 在《勃起功能障碍与男性糖尿病患者的心血管事件: 基于观察性研究的Meta分析》^[12]中, 作者依照“PICOS”对合格标准的定义如下: ①研究设计类型为队列研究、病例-对照研究和横断面研究, 评估勃起功能障碍与心血管事件风险。②全文以英语发表。③报告了每个暴露因素的事件人数; ④报告了患/不

患勃起功能障碍的人数。⑤报告了心血管事件, 对心血管事件的定义为心血管疾病死亡率和/或冠心病。冠心病包括冠状动脉疾病、心肌梗死、心绞痛、缺血性心肌病或其他类型。外周动脉病变包括外周动脉病、足部溃疡和下肢截肢。⑥若多个研究涵盖了相同的队列, 则纳入信息最全面的研究, 以避免对同一人群进行重叠分析。

简析: 本文遵照“PICOS”原则制定了合格标准, 纳入了三种研究设计类型; 此外, 还对发表的语言、文章的类型进行了补充定义。在对结局的定义上, 对结局所涵盖的内容进行了简要但清晰的陈述。对重复人群的处理做了说明。这样一来, 使读者能够一目了然。需要注意的是, 在观察性研究中, “I”表示暴露; 此处笔者保留了“C”, 是指纳入的病例-对照研究中的“对照”。

3.3 诊断准确性试验的Meta分析 在Cochrane系统评价《半乳甘露聚糖检测诊断免疫功能低下患者的侵袭性曲霉病》^[13]中, 作者依照“PICOS”对合格标准的定义如下: ①研究设计类型为探究Platelia $\bar{\alpha}$ 三明治ELISA法诊断侵袭性曲霉病的准确性的前瞻性或回顾性研究 (包括病例-对照研究、横断面研究)。②研究对象为嗜中性白血球减少症或者嗜中性粒细胞功能性减退的患者, 包括: i 有血液性肿瘤且接受干细胞移植的病人, 使用化疗或免疫抑制剂。ii 实体器官移植接受者或其他接受免疫抑制剂以延长时间的病人。iii 患肿瘤且正在接受化疗的病人。iv 患者的处于免疫系统不健全的状态, 如患艾滋病HIV/AIDS和慢性肉芽肿病 (CGD, 一种遗传的嗜中性粒细胞异常症)。③采用一种商业上可用的半乳甘露聚糖三明治ELISA (Platelia $\bar{\alpha}$) 用于诊断测试。只纳入通过检测血清中半乳甘露聚糖的试验, 而检测其他液体或组织中半乳甘露聚糖的研究被排除。④诊断目标为侵袭性曲霉病。⑤确定目标疾病的标准有尸体解剖, 欧洲癌症治疗组织及真菌病研究组 (EORTC/MSG) 标准, 活组织检查发现菌丝入侵、同时从同一种标本中发现曲霉菌的阳性培养物。金标准是尸体解剖伴随曲霉菌培养阳性或者伴随组织病理学的曲霉菌存在的证据。由于尸体解剖鲜有报道, 作者决定采用EORTC/MSG的标准作为金标准。

简析: 诊断性准确性试验从本质上说仍属于观察性研究, 多采用病例-对照研究设计, 也可以采用队列或横断面研究设计。在这类Meta分析中, “I”可视为待评价的诊断标准, “C”为金标准。本文依据“PICOS”定义了合格标准, 且对研究对象、金标准、本文选用的金标准及其原因进行了详细的说明。整个合格标准简洁明了。

4 小结

Meta分析为二次研究, 研究对象为原始研究; 原始研究的研究对象为具体的人。因此, 两者的合格标准存在一定的区别。很明显, 本文术语中“合格标准”的定义是针对原始研究而言的。而Meta分析的合格标准仅将原始研究的合格标准作为了一部分, 还涉及到干预措施/暴露因素、比较措施/对照、结局指标、研究设计、随访时间等, 可以说

表1 PRISMA声明中的PICOS

描述	解释
P 研究对象 (participants) 或定义	提供了需要确切定义的一组参与者 (通常为患者) 的有关人群信息, 如对年龄大于65的男性的基本特征的定义 (通常为疾病), 可能考虑到治疗的环境 (如急性治疗医院)
I 干预 (intervention) 或暴露 (exposures)	需明确报告系统评价/Meta分析中考虑的干预措施 (暴露)。例如, 评价者想评估妇女产前暴露于叶酸与后代神经管缺损的相关性, 报告纳入的不同研究的剂量、频率和持续时间很可能对读者解读结果和结论很重要。其他干预 (暴露) 可能包括诊断、预防或治疗处理, 具体治疗过程的安排, 生活方式的改变, 心理或教育的干预, 或危险因素
C 比较/对照 (comparator/control)	清楚的报告比较 (对照) 组的干预措施, 如常规治疗、药物或安慰剂, 这对于读者充分理解系统评价/Meta分析纳入的原始研究入选标准是不可或缺的, 并且可能为调查者提供一种异质性来源。比较措施经常缺乏充分描述。清楚的报告比较组的干预措施非常重要, 且有时可能会影响系统评价/Meta分析对研究的纳入——很多系统评价/Meta分析与“标准治疗”相比较, 但未对“标准治疗”进行定义, 作者们应该对此进行妥善处理
O 结局 (outcome/endpoint)	被评估的干预 (暴露) 的结果 (如死亡率、发病率、症状或生活质量的改善) 应该进行明确的定义, 因为这对系统评价/Meta分析结果的真实性和适用性是必不可少的
S 研究设计 (study design/designs)	应该报告纳入研究的设计类型。一些系统评价/Meta分析报告仅纳入随机试验, 然而有的纳入的研究设计类型更为广泛 (如纳入随机试验和某些类型的观察性研究)。还有一些 (如特定评估危害) 的系统评价/Meta分析, 纳入了从队列研究到病例报告的广泛研究设计类型。不管纳入的研究设计类型是什么, 均应该进行报告

表2 Cochrane Handbook中的PICOS

描述	解释
P 研究对象 (participants)	从7个方面考虑: ①疾病/病情是如何定义的; ②描述这些人 (研究对象) 的最重要的特征是什么; ③是否有相关的人口学因素 (如年龄、性别、种族); ④研究环境是什么 (如医院、社区等); ⑤应该对准做出诊断; ⑥是否有需要被系统评价排除的人 (因为他们很可能以不同的方式反映干预效果); ⑦如何处理涉及小部分相关研究对象的研究 ^[1]
I 干预 (interventions)	I和C从5个方面考虑: ①试验组和对照 (比较) 组的干预措施是什么; ②干预措施是否有变异的 (如剂量/强度、给药方式、给药人员、给药频率、给药时机); ③这些变异是否纳入了 (例如是否有无法达到适当临床干预效果的一个临界剂量以下的剂量); ④如何处理仅纳入了部分干预措施的试验 ^[2] ; ⑤如何处理目标干预措施合并了另外一种干预措施 (联合干预) 的试验 ^[3]
C 比较 (comparisons)	
O 结局 (outcomes)	从6个方面考虑: ①对决策制定必不可少的主要结局 (包括结果总结表), 且通常应该有一个是强调患者最重要结局的指标; ②如果有足够的研究, 一级结局应该是最能够代表系统评价所有主要结局中的二或三个, 以便能够得出干预效果 (有利的或不利的) 的结论; ③二级结局应包括一级结局之外的所有主要结局及有助于解释干预效果的其他结局; ④保证结局包括了潜在的结局, 如不良反应; ⑤考虑结果与所有潜在决策者的相关性, 包括经济数据 ^[4] ; ⑥考虑结局测量的方法及时机
S 研究设计 (study design)	Cochrane系统评价主要关注随机试验 ^[5] , 如平行随机对照试验、群组随机试验, 交叉试验、半随机对照试验、非等量随机对照试验等

注: 1: 如研究某种药物对心肌梗死的效果, 有些研究为研究这种药物对所有类型冠心病的效果; 2: 如研究硝酸酯类和中药合剂治疗冠心病的效果, 有些试验仅为研究中中药合剂治疗冠心病的效果, 这些研究的对照药物均为硝酸酯类; 3: 如研究中中药合剂治疗冠心病的效果, 有些研究治疗组合用了硝酸酯类, 这些研究的对照药物均为硝酸酯类; 4: 决策者除医生外, 还有政府机构人员、药物公司人员、指南制定者等; 5: 现在还有诊断准确性研究的Cochrane系统评价

是涵盖了原始研究所有的核心内容。

通过报告规范中对合格标准的要求可以看出, Meta分析的合格标准基本上可以“PICOS”来进行概括。但需要注意的是, 在观察性研究中的“I”指的是“暴露”^[7,9], 且一般没有直接定义“P”; 在诊断性准确性试验中, “P”可视为疾病, “I”可视为待评价的诊断标准, “C”为金标准。Cochrane手册^[8]尽管持续更新且给出了清楚的解释, 但因其主要关注的是随机试验, 对非随机试验可以借鉴; PRISMA声明^[6-7]对这部分解释最为完善, 考虑到了所有的研究设计类型。

因此, 若非制作Cochrane系统评价, 我们推荐参考PRISMA声明制定Meta分析的合格标准。

参考文献

- [1] Porta M. A Dictionary of Epidemiology[M]. 5th edition. Oxford: Oxford University Press, 2008.
- [2] 曾宪涛, 李胜, 马钻, 等. Meta分析系列之八: Meta分析的报告规范[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(6): 500-3.
- [3] 曾宪涛, 黄伟, 田国祥. Meta分析系列之九: Meta分析的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(1): 3-5.
- [4] Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, et al. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice[M]. 2nd Edition. Chicago: AMA Press, 2008.
- [5] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses [J]. Lancet, 1999, 354(9193): 1896-900.
- [6] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for

systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(10):1006-12.

[7] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration [J]. *BMJ*, 2009, 339:b2700.

[8] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0[EB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011[2012-03-30]. <http://www.cochrane-handbook.org>.

[9] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. *JAMA*, 2000, 283(15):2008-12.

[10] Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, *et al.* A systematic review of systematic reviews and meta-analyses of animal experiments with guidelines for reporting [J]. *J Environ Sci Health B*, 2006, 41(7):1245-58.

[11] Wells G, Parkash R, Healey JS, *et al.* Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *CMAJ*, 2011, 183(4):421-9.

[12] Yamada T, Hara K, Umematsu H, *et al.* Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e43673.

[13] Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, *et al.* Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4):CD007394.

(收稿日期: 2012-11-15; 修回日期: 2012-12-25)

《中国循证心血管医学杂志》 第二届编辑委员会名单

主任委员	文 俭 符 琨																		
副主任委员	魏万林 张金荣 韩雅玲 陈韵岱 白晓鸿																		
顾 问	刘力生 陈灏珠 高润霖 崔吉君 郭继鸿 袁聚祥 李天德 魏经汉 杨 晔																		
主 编	赵步长 蒋文平																		
副 主 编	魏万林 胡大一																		
编 辑 部 主 任	霍 勇 李学斌 李俊峡 吕树铮 马长生 孟庆义 万 征 王 文 王 显																		
编 辑 部 副 主 任	杨新春 杨跃进 詹思延 张海澄 赵连友																		
委 员	魏万林 (兼)																		
委 员	田国祥																		
委 员	曹雪滨 陈鲁原 陈 维 陈韵岱 慈书平* 崔俊玉* 丁世芳 冬 兰 杜武勋																		
委 员	范中杰 费宇行 冯 玲 高全胜 高 伟 郭继鸿 郭 涛 郭 毅 郭月玲																		
委 员	韩雅玲 韩运峰 何国祥 胡大一 胡桃红 黄榕翀 霍 勇 金 华* 金雪娟																		
委 员	孔 筠 李广平 李海涛 李俊峡 李晓燕 李学斌 林金秀 林 运* 刘朝中																		
委 员	刘肆仁 刘 文* 刘兴鹏 柳 茵 陆建国 骆雷鸣 吕树铮 马长生 马依彤																		
委 员	孟庆义 宁田海 牛丽丽* 浦 奎 齐书英 钱远宇 宋现涛 宋治远* 孙 凤																		
委 员	孙 尧 孙世光 孙志军 唐发宽 田 丰 田福利 田国祥 田小利 拓西平																		
委 员	万 征 王冬梅* 王海昌 王其新 王 青 王世宏 王 显 王晓兵 王晓明																		
委 员	王亚平 王 禹 王增武 魏经汉 魏万林 魏毅东 吴永健 吴宗贵 夏常泉																		
委 员	薛小临 杨丽霞 杨 萍 杨新春 杨跃进 姚建民 姚依群 余金明 余明莲																		
委 员	张冬梅 张国辉 张海澄 张金荣 张亮清 张 灵* 张寿清 张树林* 张 薇*																		
委 员	张微微* 张孝忠 张 永 张玉顺 赵连友 赵 学 赵晓玲 赵秀欣 朱 俊																		
委 员	侯静波 景 涛 刘 彤 刘玉洁 任 洁 孙燕楠 肖 军 朱俊明 曾宪涛																		
委 员	周 永																		

(注: 副主编、编委按姓氏拼音为序, *为常务编委)