

学习园地

Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用

谷鸿秋, 王杨, 李卫

关键词 Meta 分析; Cochrane 偏倚风险评估工具; 随机对照

20 世纪 70 年代, 随着随机对照试验以及循证医学的兴起, 系统综述和 Meta 分析的研究在医学领域的应用越来越普遍, 各种证据分级体系也将其列为最高的证据级别^[1]。但系统综述和 Meta 分析研究本身的质量也引起了研究者的注意, 因此学界也提出了规范此类研究的声明如 PRISMA^[2] (早期称为 QUOROM^[3]) 和 MOOSE^[4]。尽管如此, 诸多研究表明, 已发表的系统综述和 Meta 分析研究其本身的质量仍然存在着各种各样的问题^[5]。其实 Meta 分析作为定量系统综述的一种数据合并方法, 其结论的质量不仅依赖于严格的 Meta 分析操作流程, 更依赖于研究文献本身的质量及其对偏倚的控制。故对纳入 Meta 分析的研究文献的进行质量评价和偏倚评估, 一直是比较关注的议题。

Meta 分析中, 不同类型的研究文献有不同的质量评价标准。例如, 观察性研究常用的评价工具是 NOS 量表^[6]; 非随机对照研究常用的评价工具是 MINORS 条目^[7]; 而对随机对照研究进行质量评价, 目前应用最为广泛是 Jadad 量表^[8], 以及 Cochrane 协作组推荐的 Cochrane 偏倚风险评估工具^[9, 10]。其它评价工具如 CAPS 清单、Reisch 以及 AHRQ 评价等更多工具在此不作过多阐述^[11-13]。

随机对照试验作为证据级别仅次于 Meta 分析的研究形式, 是高质量 Meta 分析研究的基石。因此, 本文将对 Cochrane 协作组推荐使用的 Cochrane 偏倚风险评估工具作一简要介绍。

1 Cochrane 偏倚风险评估工具的内容

Cochrane 偏倚风险评估工具主要从选择 (包括随机序列产生和分配隐藏)、实施 (包括对研究者和受试者施盲)、测量 (研究结局盲法评价)、随访 (结局数

据的完整性)、报告 (选择性报告研究结果) 及其他 (其他偏倚来源) 这 6 个方面总计 7 个条目对偏倚风险进行评价。对每个条目依据偏倚风险评估准则做出“低风险偏倚”、“高风险偏倚”和“不清楚”的判定结果 (表 1)。

2 使用 Cochrane 风险偏倚评估工具评估偏倚的例子

Cochrane 协作组织提供的 Revman 软件内置了 Cochrane 风险偏倚评估工具, 并可提供可视化的结果。图 1 展示的便是 Cochrane 系统评价手册里提供的风险偏倚评估结果的例图。图中可用不同的颜色 (绿、红、黄) 及符号 (“+”、“-”、“?”) 来分别表示“低风险偏倚”、“高风险偏倚”和“不清楚”。

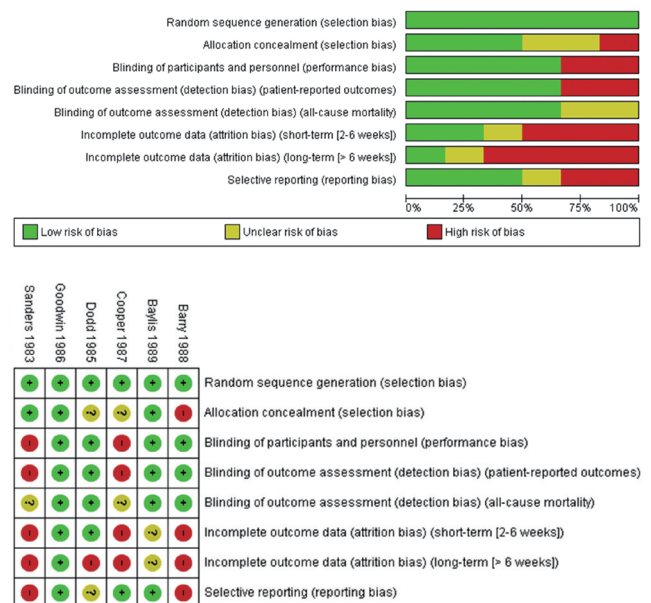


图 1 Cochrane 风险偏倚评估结果

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 心血管疾病国家重点实验室 医学研究统计中心

作者简介: 谷鸿秋 博士研究生 主要研究方向: 临床试验设计及统计分析 Email: guhongqiu@mrbc-nccd.com 通讯作者: 李卫

Email: liwei@mrbc-nccd.com

中图分类号: R54 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2014) 02-0147-02 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.02.017

对于随机对照研究的质量评价, 现有的评价工具众多, 并不断有新的评价工具出现。但这些工具繁简各异, 结构各异, 缺乏共识, Cochrane 协作组现已不推荐使用任何一种清单或量表, Cochrane 偏倚风险评估工具是 Cochrane 协作网的方法学家、编辑和系统评价员的共识, 也是 Cochrane 手册所推荐的偏倚风险评估工具^[10, 14], 其结构明晰, 方便易用, 研究者在进行 Meta 分析评估随机对照研究时, 应优先考虑此工具。

估工具是 Cochrane 协作网的方法学家、编辑和系统评价员的共识, 也是 Cochrane 手册所推荐的偏倚风险评估工具^[10, 14], 其结构明晰, 方便易用, 研究者在进行 Meta 分析评估随机对照研究时, 应优先考虑此工具。

表 1 Cochrane 偏倚风险评估工具中偏倚风险的评估准则

偏倚类型	偏倚风险评估等级		
	低风险偏倚	高风险偏倚	不清楚
选择偏倚			
随机序列的产生	研究者在随机序列产生过程中有随机成分的描述, 例如: 利用随机数字表; 利用电脑随机数生成器; 抛硬币; 密封的卡片或信封; 抛色子; 抽签; 最小化。	研究者在随机序列产生过程中有非随机成分的描述, 例如随机数的产生通过: 奇偶数或出生日期; 入院日期(或周几); 医院或诊所的纪录号。或者直接用非随机分类法对受试者分类, 如依据如下因素分组: 医生的判断; 病人的表现; 实验室或一系列的检测; 干预的可行性。	无充足的信息判定为以上两种等级。
分配隐藏	因为使用了以下或等同的方法, 受试者和研究者无法预测分配结果: 中央随机(包括基于电话, 网络, 药房控制的随机); 有相同外观的随机序列药箱; 有随机序列的不透明, 密封信封。	受试者和研究者有可能预测分配结果, 如基于以下的分配: 开放的随机分配清单; 分配信封无合适的保障(如没有密封, 透明, 不是随机序列); 交替或循环; 出生日期; 病历号; 任何其他明确的非隐藏程序。	无充足的信息判定为以上两种等级。
实施偏倚 (研究者和受试者施盲)	无盲法或不完全盲法, 但综述作者判定结局不太可能受盲法缺失的影响; 对受试者、主要的研究人员设盲, 且不太可能破盲。	盲法或不完全盲法, 但结局可能受盲法缺失的影响; 对受试者和负责招募的研究者设盲, 但有可能破盲, 且结局可能受盲法缺失的影响。	无充足的信息判定为以上两种等级; 未提及。
测量偏倚 (研究结局盲法评价)	未对结局进行盲法评价, 但综述作者判定结局不太可能受盲法缺失的影响; 保障了结局的盲法评价, 且不太可能被破盲。	未对结局进行盲法评价, 但综述作者判定结局可能受盲法缺失的影响; 进行结局的盲法评价, 但可能已经破盲, 且结局的测量可能受盲法缺失的影响。	无充足的信息判定为以上两种等级; 未提及。
随访偏倚 (结果数据的完整性)	结局无缺失数据; 结局指标缺失的原因不太可能与结局的真值相关; 缺失的结局指标在组间平衡, 且原因类似; 对二分类结局指标, 结局指标的缺失比例同观察到的事件的风险不足以确定其对干预效应的估计有临床相关的影响; 对于连续结局指标, 缺失结局的效应大小不足以确定其对观察到的效应大小有临床相关的影响; 缺失数据用合适的方法作了填补。	结局指标缺失的原因可能与结局的真值相关, 且缺失数量或原因在组间不一致; 对二分类结局指标, 结局指标的缺失比例同观察到的事件的风险足以确定其对干预效应的估计有临床相关的影响; 对于连续结局指标, 缺失结局的效应大小不足以对观察到的效应引入临床相关的偏倚; 当有大量干预违背随机分配时, 应用“当作治疗”策略来分析; 缺失数据用了不合适的填补方法。	报告里对随访或排除的信息不足以判定为以上两种等级; 未提及。
报告偏倚	可获得研究方案, 所有关注的预先申明的结局都已报告; 研究方案不可得, 但发表的报告包含了所有期望的结果, 包括那些预先申明的。	并非所有预先申明的主要结局都已报告; 一个或多个主要结局指标使用了未事先申明的测量指标, 方法或子数据集。一个或多个主要结局指标未事先申明; 综述研究者关注的一个或多个主要结局指标报告不完全, 无法纳入 Meta 分析; 研究报告未报告期望的主要结局。	无充足的信息判定为以上两种等级。
其他	没有明显的其他偏倚。	存在着与特定的研究设计相关的潜在偏倚; 有作假; 其他问题。	无足够的信息评价是否存在重要的偏倚风险; 无充分的理由或证据表明现有问题会引入偏倚。

注: * 实施最小化时可能没有随机元素, 但可认为等同于随机

参考文献

- [1] 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进. 中国循证医学杂志, 2008, 8: 127-133.
- [2] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, 2009, 151: 264-269.
- [3] Moher D, Cook D J, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet*, 1999, 354: 1896-1900.
- [4] Group M, Others. Meta-Analysis of Observational studies in Epidemiology. A proposal for reporting. *JAMA*, 2000, 283: 2008-2012.
- [5] Sacks HS, Berrier J, Reitman D, et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. *The New England Journal of Medicine*, 1987, 316: 450-455.
- [6] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25: 603-605
- [7] Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*, 2003, 73: 712-716.
- [8] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*, 1996, 17: 1-12.
- [9] 马捷, 刘莹, 钟来平, 等. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10: 417-422.
- [10] Higgins J, Green S. *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. 0* [updated March 2011]. John Wiley & Sons Ltd and The Cochrane Collaboration, Chichester, 2011.
- [11] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4: 297-299.
- [12] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4: 183-185.
- [13] 曾宪涛, 庄丽萍, 杨宗国, 等. Meta 分析系列之七: 非随机实验性研究、诊断性试验及动物实验的质量评价工具. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4: 496-499.
- [14] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2011, 343: d5928.

(投稿日期: 2014-01-14)

(助理编辑: 许菁)