

## · 临床试验方法学 ·

## PRISMA harms 清单简介及其对安全性系统评价报告规范的重要性

廖 星<sup>1</sup> 陈 薇<sup>2</sup> 刘雅莉<sup>3,4</sup> 谢雁鸣<sup>1</sup>

**摘要** 目前普通系统评价/Meta 分析都被要求遵循 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 进行规范报告。PRISMA harms 清单是 PRISMA 报告规范的衍生版,其主要针对安全性系统评价如何进行报告提出条件要求。PRISMA harms 清单包括标题、摘要、前言、方法、结果、讨论和资助等需要报告的 27 个条目内容。该规范包括了清单、详尽的解释性文本以方便使用。通过应用 PRISMA harms 清单,作者、期刊编辑和同行评议者可促进安全性系统评价报告的质量。

**关键词** PRISMA harms 清单;安全性系统评价;报告规范

An Introduction of the PRISMA Harms (2016) and Its Importance to Report Systematic Review for Harms LIAO Xing<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>2</sup>, LIU Ya-li<sup>3,4</sup>, and XIE Yan-ming<sup>1</sup> 1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Evidence Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou (730000); 4 Mobile Post-doctoral Research Station, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700)

**ABSTRACT** It was well known that general systematic review and Meta analysis were required to follow Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) to be reported. The PRISMA harms checklist developed based on PRISMA aims to improve harms reporting in systematic reviews, promoting a more balanced assessment of benefits and harms. PRISMA harms checklist included 27 items which were concerned with title, abstract, background, method, result, discussion and funding support. In order to improve the use of PRISMA, PRISMA harms checklist also included PRISMA and its detailed explanation. It was hoped that authors, journal editors, and peer reviewers in China can promote the quality of systematic reviews for harms by following such a reporting guidance.

**KEYWORDS** PRISMA harms checklist; harms reporting in systematic review; reporting standard

1983 年卫生保健领域的早期对照试验系统评价雏形“心肌梗塞后抗心律失常药物对病死率的效果”发表<sup>[1,2]</sup>,1987 年,Archie Cochrane 在 Iain Chalmers 等学者有关孕期和围产期卫生保健研究综合汇编文献的前言里提出系统评价是随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)史上和医疗评价中的

里程碑事件,应推广使用这种方法<sup>[3]</sup>。随着系统评价/Meta 分析制作方法的不断完善及用户对系统评价/Meta 分析的需求日益增大,系统评价/Meta 分析也越来越多。多年以来,治疗证据领域里系统评价和 Meta 分析的应用,很大程度上都是以评价干预措施的有效性为主要目的。系统评价所报告的内容虽然也根据其研究目的分为有效性结局指标和安全性结局指标评价,但是显然,从现有已发表的绝大多数系统评价来看,所涉及的内容主要是在报告干预措施的疗效指标,而安全性结局指标往往成了该篇系统评价的次要结局,报告者也只是点到为止。另外,在进行 Meta 分析时,由于大多数有效性结局指标的原始研究同质性较好,能够顺利进行定量合成,而很多安全性结局指标,由于散见于各个原始研究中,其异质性大,系统评价研

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81774159)

作者单位:1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所(北京 100700);2. 北京中医药大学循证医学中心(北京 100029);3. 兰州大学基础医学院循证医学中心(兰州 730000);4. 中国中医科学院博士后流动站(北京 100700)

通讯作者:谢雁鸣, Tel: 13911112416, E-mail: datamin-ing5288@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180822. 250

究者往往对其只是进行描述,较少对其进行定量合成分析。究其原因,大多数系统评价中的原始研究,如干预性临床试验,在验证某一干预措施疗效时,主要指标是关注疗效的指标,安全性指标列为次要指标,这可能和许多不良事件或不良反应都属于“小概率事件”有关。另外,国际上出台的系列系统评价报告规范中,也一直关注的是如何去规范报告系统评价中有效性结局指标,而对于如何规范报告那些专门针对安全性结局指标的系统评价尚未有专门的报告规范。如果不能平衡地评价一项干预措施的风险和受益,以及规范地报告干预措施所带来的利弊,那显然会误导临床实践。绝大多数干预措施客观存在有效性和有害性,因此,在证据获取和评价方面也应该平等且区分对待这两种对立的属性,理所当然地系统评价研究者在开展有关安全性结局评价的系统评价时从检索、纳入到评价以及报告均应有所不同。早在 2007 年,Cochrane 协作网正式注册建立 Cochrane 不良反应方法学组(Cochrane Adverse Effects Methods Group, <http://methods.cochrane.org/adverseeffects/>),旨在提高对干预措施不良反应的认识,促进 Cochrane 系统评价中不良反应数据的鉴定;为系统评价研究者和用户提供教育帮助,传播不良反应的评价原则并深化理解;对具体的不良反应的评价提供方法学方面的指导。Cochrane 系统评价手册第 14 章对于报道不良反应的必要性、评价不良反应的范畴、不良反应纳入的选择、不良反应的研究类型、不良反应搜索的方法,以及不良反应偏倚风险的评估等都进行了详细的阐述<sup>[4,5]</sup>。

2016 年初,来自加拿大 Alberta 大学的学者 Sunita Vohra 及其 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) harms 团队在 BMJ 杂志上发布了有关如何规范报告安全性结局评价系统评价的报告规范清单,即“PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews”<sup>[6]</sup>。PRISMA harms 清单是该研究团队基于既有已发布的系列 PRISMA 报告规范和 EQUATOR 协作网报告规范制定程序(如包含了三轮德尔菲法)来制定的,即 PRISMA 声明的一个拓展版。最终的 PRISMA harms 清单在原有 PRISMA 报告规范四部分内容基础上增加了新内容。如在标题中,强调提及安全性结局或相关术语或某一特别关注的安全性结局指标;结果合成部分,当不良事件或不良反应为 0 时,阐述如何处理 0 事件数据;研究特征方面,需要对每一种有害结局及其判定过程进行定义,如是患者报告还是主动检索获得,及其发生时段;结果的合成情况,

如描述可能的因果关系判定。另外当合成一些安全性结局信息时,针对现有 PRISMA 条目也有所改进。总体来讲,PRISMA harms 清单为针对安全性结局事件的系统评价报告提供了最低限度的条目参考。其制定宗旨就是针对无论安全性结局在研究中是主要结局还是次要结局的系统评价提供报告规范。

就目前已发表的安全性结局评价的系统评价来看,存在如下问题:多数系统评价,在标题中不提及是否进行了安全性评价;对于所评价的不良事件结局缺乏清晰的定义;对于纳入的研究设计类型缺乏明晰的界定;在评估安全性结局时,不对可能导致患者不良事件的相关危险因素及随访时间进行评估;整体评价情况来讲,有关安全性结局评价合成的系统评价远不充分,且质量也较差。基于上述问题,研究者们在原有有关 PRISMA 系列报告规范的基础上<sup>[7]</sup>,开发了 PRISMA harms 清单。

经过三轮德尔菲法,邀请有关系统评价研究者、安全性结局评价研究者、方法学专家、临床专家、杂志编辑、其他相关用户等参与到修订和意见反馈过程中来,最终形成了目前发表的 37 条清单。PRISMA harms 清单制作团队规定该清单的适用范围是以安全性结局为主要结局或次要结局的所有系统评价研究,而且从题目、摘要、方法、结果、结论四部分更加结构化和透明化规范报告内容;评价安全性结局的系统评价可以纳入来自干预性研究和或观察性研究(有无对照均可)。

无论是只纳入观察性研究的安全性系统评价还是兼顾观察性研究和干预性研究的安全性系统评价,无论是只针对安全性结局还是兼顾安全性结局和有效性结局的系统评价,凡是涉及到安全性结局的评价的系统评价,均应报告以下四个部分的内容:清单条目 1——标题:需要特别提及是否进行安全性评价;清单条目 14——结果合成:如有相关,需要详细报告 0 事件发生的处理过程;清单条目 18——研究特征:定义每个安全性结局,报告其被确定的方式(如患者报告,主动检索获得),及其发生过程;清单条目 21——结果合成:描述任何可能因果关系的评估过程。上述四个条目就是被添加到原有 PRISMA 声明中的内容,因此所有报告安全性结局的系统评价应该同时报告原 PRISMA 声明中的所有内容和这部分内容。由于是安全性系统评价,基于原始研究对于安全性结局评价有诸多说法,如“safety”、“harms”、“不良反应/不良事件”等。

为了便于使用和理解,PRISMA harms 工作组,将 PRISMA harms 清单和原有 PRISMA 声明放入同一个表格中,见表 1。

表 1 PRISMA harms 清单条目

| 项目        | 条目 | PRISMA 清单条目                                                                                                            | PRISMA harms (简化)           | 系统评价报告有害结局的建议                                                                                                                                                                       |
|-----------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 标题        |    |                                                                                                                        |                             |                                                                                                                                                                                     |
| 标题        | 1  | 明确本研究报告是系统评价、Meta 分析, 还是两者兼有                                                                                           | 写明有害性或其他相关术语, 或本系统评价关注的有害结局 |                                                                                                                                                                                     |
| 摘要        |    |                                                                                                                        |                             |                                                                                                                                                                                     |
| 结构式摘要     | 2  | 提供结构式摘要包括背景、目的、资料来源、纳入研究的标准、研究对象和干预措施、研究评价和综合的方法、结果、局限性、结论和主要发现、系统评价的注册号                                               |                             | 如果伤害作为主要或次要结局, 摘要应该报告本综述中任何伤害结局的分析情况                                                                                                                                                |
| 前言        |    |                                                                                                                        |                             |                                                                                                                                                                                     |
| 理论基础      | 3  | 介绍当前已知的研究理论基础                                                                                                          |                             | 应在前言和方法部分明确描述哪些事件是伤害, 同时对具体的伤害、疾病、纳入的患者给出合理的说明                                                                                                                                      |
| 目的        | 4  | 以研究对象、干预措施、对照措施、结局指标和研究类型 (participants, intervention, comparison, outcomes, study design, PICOS) 5 个方面为导向提出所需要解决的研究问题 |                             | PICOS 结构应该具体化, 虽然在安全性系统评价里针对 P、C、O 的选择标准会很宽 (同一干预措施 I 可能会针对不同适应症, 用于不同疾病人群)                                                                                                         |
| 方法        |    |                                                                                                                        |                             |                                                                                                                                                                                     |
| 方案和注册     | 5  | 如果已有研究方案, 则说明方案内容并提供可获得该方案的途径 (如网址), 并且提供现有的已注册的研究信息, 包括注册号                                                            |                             | 此处无特殊说明                                                                                                                                                                             |
| 纳入标准      | 6  | 将指定的研究特征 (如 PICOS 和随访的期限) 和报告的特征 (如检索年限、语种和发表情况) 作为纳入研究的标准, 并给出合理的说明                                                   |                             | 当所关注的结局未在原始研究中被报告时, 需要 (基于所纳入的研究人群和干预措施) 报告是如何处理这些相关研究的; 还需报告特定研究设计和随访时间的选择情况                                                                                                       |
| 信息来源      | 7  | 针对每次检索及最终检索的结果描述所有文献信息的来源 (如数据库文献, 与研究作者联系获取相应的文献)                                                                     |                             | 报告对已发表和未发表数据的 (如来自作者、药厂和管理机构) 检索情况, 如果纳入未发表资料, 应该提供获取的来源及其过程                                                                                                                        |
| 检索        | 8  | 至少说明一个数据库的检索方法, 包含所有的检索策略的使用使得检索结果可以重现。                                                                                |                             | 如果有针对不良事件的其他检索, 作者应该描述检索过程, 以便能够重复                                                                                                                                                  |
| 研究选择      | 9  | 说明纳入研究被选择的过程 (包括初筛、合格性鉴定及纳入系统评价和 Meta 分析的过程)                                                                           |                             | 如果仅仅是纳入研究报告所关注的不良事件, 则明确在筛选文献时是基于问题/摘要, 还是全文。如果全文中无报告伤害, 需要报告是否尝试联系了原作者获得相关资料                                                                                                       |
| 资料提取      | 10 | 描述资料提取的方法 (例如预提取表格独立提取、重复提取) 以及任何向报告作者获取或确认资料的过程                                                                       |                             | 此处无特殊说明                                                                                                                                                                             |
| 资料条目      | 11 | 列出并说明所有资料相关的条目 (如 PICOS 和资金来源), 以及做出的任何推断和简化形式                                                                         |                             | 如果可以, 报告每个纳入研究对于伤害及其严重程度的定义。如果可以, 报告在相同的个体是否发生了多种不良事件。考虑伤害可能和研究对象的各种因素 (如年龄、性别、药物使用) 或医生的各种因素相关 (如从医年限、培训水平)。具体描述信息是否提取了及其在后续结果中的使用情况。具体描述有关获取伤害信息特定方法的提取细节 (不良事件是来自主动/被动报告及其发生的时间) |
| 单个研究存在的偏倚 | 12 | 描述用于评价单个研究偏倚的方法 (包括该方法是否用于研究层面或结局层面), 以及在资料综合中该信息如何被利用                                                                 |                             | 风险偏倚评估应该区分有效性和有害性结局                                                                                                                                                                 |
| 概括效应指标    | 13 | 说明主要的综合结局指标, 如危险度比值 (risk ratio) 均值差 (difference means)                                                                |                             | 此处无特殊说明                                                                                                                                                                             |
| 结果综合      | 14 | 描述结果综合的方法, 如果进行了 Meta 分析, 则说明异质性检验的方法                                                                                  | 如有相关, 具体描述 0 事件的处理情况        |                                                                                                                                                                                     |
| 研究偏倚      | 15 | 详细评估可能影响数据综合结果的可能存在的偏倚 (如发表偏倚和研究中的选择性报告偏倚)                                                                             |                             | 陈述缺失信息的程度 (未报告伤害结局的研究), 任何可能导致这种缺失的因素, 并告知这些因素是否和结果相关                                                                                                                               |

续表

| 项目       | 条目 | PRISMA 清单条目                                                         | PRISMA harms(简化)                              | 系统评价报告有害结局的建议                                                                                            |
|----------|----|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 其他分析     | 16 | 对研究中其他的分析方法进行描述(如敏感性分析或亚组分析,Meta 回归分析),并说明哪些分析是预先制定的                |                                               | 由于不良事件通常偶发或以不同形式被报告,因此敏感性分析可能会受到不良事件的不同定义、分级、特征的影响。需报告每个亚组纳入的人数和研究数                                      |
| 结果       |    |                                                                     |                                               |                                                                                                          |
| 研究选择     | 17 | 报告初筛的文献数,评价符合纳入标准的文献数以及最终纳入研究的文献数。同时给出每一步排除文献的原因,最好提供流程图            |                                               | 如果该综述涉及报告有效性和安全性,需展示两者各自的流程图                                                                             |
| 研究特征     | 18 | 说明每一个被提取资料的文献的特征(如样本含量、PI-COS 和随访时间)并提供引文出处                         | 对每个所报告的伤害结局进行定义,报告其结局如何确定的(如患者报告,主动检索),及其发生时间 | 另外需要额外增加的特征描述:P,被认为很可能影响伤害结局发生危险的患者危险因素。I,如果相关,对于相关的专业技能和经验也需要报告(如该干预是一种操作过程,比如针灸或手术)。T,所有伤害结局评估的时间和随访时间 |
| 研究内部偏倚风险 | 19 | 说明每个研究中可能存在偏倚的相关数据,如果条件允许,还需要说明结局层面的评估(见条目 12)                      |                                               | 考虑那些能够影响本综述中特定伤害结局可能的偏倚来源。抽样选择、脱落和不良事件的测量区别于有效性结局,正如条目 12 所描述的                                           |
| 单个研究的结果  | 20 | 针对所有结局指标(有效性或有害性),说明每个研究的各干预组结果的简单合并(a),以及综合效应值及其可信区间(b),最好以森林图形式报告 |                                               | 报告每个研究中不同干预措施的不良事件的实际发生数                                                                                 |
| 结果综合     | 21 | 说明每个 Meta 分析的结果,包括可信区间和异质性检验的结果                                     | 描述任何可能的因果关系的评估过程                              | 如果纳入的资料来自未发表文献,需明确报告资料来源及其对最后系统评价结果的影响                                                                   |
| 研究间偏倚    | 22 | 说明研究间可能存在偏倚的评价结果(见条目 15)                                            |                                               | 此处无特殊说明,见条目 15                                                                                           |
| 其他分析     | 23 | 如果有,给出其他分析的结果(如敏感性分析或亚组分析,Meta-回归分析,见条目 16)                         |                                               | 此处无特殊说明                                                                                                  |
| 讨论       |    |                                                                     |                                               |                                                                                                          |
| 证据总结     | 24 | 总结研究的主要发现,包括每一个主要结局的证据强度;分析它们与主要利益集团的相关性(如医疗保健的提供者、使用者及政策决策者)       |                                               | 此处无特殊说明                                                                                                  |
| 局限性      | 25 | 探讨研究层面和结局层面的局限性(如偏倚的风险),以及系统评价的局限性(如检索不全面,报告偏倚等)                    |                                               | 识别罕见不良事件 Meta 分析可能的局限性(如数据量和质量),以及一些之前提及的和资料收集和报告相关的注意事项                                                 |
| 结论       | 26 | 提供对结果的概要性的解析,并提出对未来研究的提示                                            |                                               | 结论应该和结果相一致。当不良事件未识别出来,应该谨慎作出“该干预措施安全”的结论,因为实际中该干预措施安全与否尚未知                                               |
| 资金支持     |    |                                                                     |                                               |                                                                                                          |
| 资金       | 27 | 描述本系统评价的资金来源和其他支持(如提供资料)以及资助者在完成系统评价中所起的作用                          |                                               | 此处无特殊说明                                                                                                  |

**PRISMA harms 清单条目解读。**

**1 条目 1: 标题** 题目应该清晰地报告系统评价的所有目的,且读者可获得,而且能够以一行高度概括作者意图的语句呈现。如果不良事件是该系统评价的主要研究目标,应该在标题中阐明其是主要还是次要结局。可以写明该系统评价中特定的不良事件或者是任何相关伤害的术语(如风险、并发症、不良效应或不良反应)。如果伤害是共同主要结局(如同时测量有效性和伤害性),题目中应该注明这种情况。

**2 条目 2: 摘要** 通常摘要会有广泛的读者进行阅读,因此系统评价的摘要应该是对全部内容进行

清晰明了的概述。正如《PRISMA 摘要声明》所提倡的,如果伤害是主要或者是次要结局,摘要应该报告本系统评价所关注伤害结局的分析情况。

**3 条目 3: 前言** 前言部分应该告知读者整篇系统评价的整体目标,并阐述所用方法的理由。安全性系统评价既可以被设计成聚焦评价某一特定类型的不良事件,也可以是针对某一给定干预措施所有相关的不良事件。应该在前言和方法部分明晰哪些事件被认为是伤害,并对那些纳入研究的伤害、疾病和患者说明理由。

**4 条目 4: 目的** 系统评价的目的应该被明确

阐述,特别是在前言结束部位。**PRISMA** 声明建议使用 **PICOS** 结构化来表述。虽然安全性系统评价在人群、对照组、结局选择方面比较宽泛,但是 **PICOS** 结构也应该具体化。例如同一种干预措施可能会在比较广泛的人群中用于不同适应症,为此,会有多个对照组被纳入系统评价中。同理,如果系统评价是尝试评价任一或所有与某一干预措施相关的可能的有害结局(包括新的或非预期的),则这些潜在的结局指标(不良事件)很难在方案制定阶段就被详细地预先定义。

**5 条目 6: 纳入标准** 在考虑伤害结局时,研究人群和患者特征显得尤为重要,应该详细报告。系统评价作者应该报告当他们所感兴趣的结局未在原始研究中时,他们是如何处理这类研究的(即原始研究中未提及不良事件,但是基于研究人群、干预措施和对照组又纳入的相关研究)。好的系统评价方法可告知读者该系统评价是否可能被一些缺失结局或缺失研究受到影响的重要信息。如果为了针对某些伤害结局选择特定研究设计类型时,透明化的报告还应该涉及作者纳入特定研究类型的选择(如仅限于 **RCT**,而不纳入其他研究设计类型)情况。基于研究所关注的不良事件的特征,不同研究设计类型各具优缺点,为此,合适的研究设计类型应该针对特定的所关注的结局而被选择报告。无论研究者选择何种方法,这都将决定纳入的研究类型,而这一过程应该清晰明了,能够使读者更好地理解不良事件是如何被确认的,资料又是如何从这些研究中被提取的。

**6 条目 7: 信息来源** 系统评价作者应该明确报告是否仅仅检索了已发表的资料,还是检索了未发表资料,或者直接向作者、药厂和管理部门索要了资料。已发表资料和未发表资料截然不同,特别是在涉及到伤害结局评价时。如果系统评价纳入了未发表资料,应该报告资料来源和获取过程。

**7 条目 8: 检索** 如果有针对不良事件的额外检索,作者应该列出所有的检索过程,以便可以重复。不良反应系统评价可能会有不同于有效性系统评价的检索方法和研究选择标准。有效性系统评价基于有效性研究问题(该干预措施提供了所预期的效应吗,如治愈了该疾病)制定检索策略,进行文献筛选。往往有效性系统评价不能够充分体现干预措施的危害性,即不良反应[如与干预措施相关的非预期的效应(伤害)是什么?]。因此,不良反应系统评价可能需要特别的数据库检索过滤器以及相关的资料检索源。

**8 条目 9: 研究选择** 不良反应系统评价作者应该明确是否仅纳入那些报告了不良事件的原始研

究,如条目 6 所示。如果是,该系统评价应该明确指出文献的筛选是基于题目或摘要出现不良事件还是全文中出现不良事件进行的。一般来讲,题目和摘要中提及不良反应的原始研究情况较少见,因此仅依据此来筛选文献会导致排除一些相关的文献。另外,有些研究可能在全文中不会报告不良反应,如果这类研究被纳入了,则需要研究者通过其他途径获得额外的信息。

**9 条目 11: 资料条目 (1) 分类报告。** 某种有害结局可能会被原始研究作者做不同形式的报告。例如,研究出血性中风,一些原始研究可能会报告成一组“神经性事件”,而另外一些研究可能会报告成一组“心血管事件”,而还有一些可能会报告成“中风”而不再进一步细分(是缺血性还是出血性)。另外,许多不良反应可能会有不同的严重程度,且不同研究对于严重程度的定义也各有所不同。而这些注意事项应该在方案设计阶段就有所考虑。所有用于分辨不良事件的操作定义在系统评价中应该被研究者明确定义。

**(2) 事件/参与者。** 那些往往只报告事件数目的研究很有可能不会真实反映真正发生了这些事件的参与者人数。例如,同样的患者可能会有心肌梗死,之后又心绞痛,最后会有心血管相关的死亡。原始研究可能会以独立结局形式来报告这三种事件(即:心绞痛、心梗、死亡),但实际上这三种事件在同一个研究中是发生在同一个患者身上。参与者也可能会多次发生同一事件。如果数据可获得,应该报告同一个体发生多重事件的情况。与事件相关的各种因素——当报告不良事件时,需要考虑不良事件的发生率是否和那些与患者相关的因素(比如年龄,药物治疗的使用情况)或者是与治疗提供者相关的因素(如执业年限,受训水平)相关。这些信息应该被详细报告是否被提取及其如何被用于结果分析之中。

**(3) 测量。** 对不良反应的不同测量方法会导致不同的结果。主动方法(主动地寻求有关不良事件的信息)通常较之被动方法(等待患者报告)能获得更多的不良事件报告。不良事件的时间和频率测量方法同样重要。例如测量如果只在研究干预结束时进行(此时,参与者可能不能确切地回忆起他们在整个研究过程中的感受情况),或在整个治疗期间定期测量。在涉及到针对获得不良事件结局测量方法时,研究者应该具体报告他们是否提取了相关细节。

**(4) 报告。** 对于那些报告质量低或者是报告不清的原始研究应该在系统评价方案时就应被预估计和提出相应的对策。

**10 条目 12: 单个研究存在的偏倚** 那些设计

良好的用于评价干预措施有效性的研究很可能在评价有害结局时不一定仍然保持这些优良特质。有关有利结局和有害结局的风险偏倚评估应该单独考虑。

**11 条目 14: 结果综合** 由于不良反应通常是罕见结局,研究报告无特定的不良反应发生是非常常见的。这种情况需要系统评价研究者考虑相关的统计学问题,最好是预先考虑并记录在研究方案中。系统评价研究者应该清晰地报告在 **Meta** 分析时,对于那些研究组中结局事件为 0 的情况的处理步骤。不良反应在评价有效性的研究中肯定不会是主要结局。研究者应该制定计划并具体化他们将如何处理这些无报告不良反应的研究,以及那些仅仅提及未发生不良事件的研究(如“研究中所有研究组未发现严重不良事件”这样的言论并无对严重程度进行定义),又或是那些未报告任何不良事件的研究。研究者应该明确报告是否存在无不良事件发生或未报告不良事件。研究者应该报告对于“无事件被报告”的情况处理为“0 事件”还是以其他方式进行了处理。另外,研究者应该报告是否尽最大努力和原始研究作者对研究中不清晰的地方进行了确认。

**12 条目 15: 研究偏倚** 诸多证据表明有关不良反应报告偏倚的风险较之有效性结局更为常见。许多有关原始研究的报告会选择性降低对于有害结局的估计而强调干预措施有效性的评估。因此,选择性结局报告和发表偏倚(由于事先对某个干预措施的某个不良结局并不了解,因此无关于该结局的文章发表)有别于有效性评价研究。因为这些研究往往强调有效性而忽视,甚至歪曲有害性。当有相应统计方法用于这些偏倚报告可能性的探索时,它们应该被详细描述并谨慎使用。一种常见错误就是统计检验(如漏斗图)能够确证发表偏倚不存在。研究间的风险偏倚评估应该更聚焦于缺失信息的陈述(那些无伤害结局的研究),任何导致其缺失的因素的分析,以及这些原因是否可能和伤害结局的评价有关系。

**13 条目 16: 其他分析** 由于不良事件通常少见或以“同质异构形式”被报告,因此敏感性分析可能会受到不良事件的不同定义、分级、属性的影响(见条目 11)。如果要研究有关不良结局的影响因素,研究者应该报告每组的研究数和研究人数。

**14 条目 17: 研究选择** 如果一项系统评价关注有效性和安全性两方面的评价,则最好是分别以不同形式的流程图对两者进行展示,以便读者能够清晰地了解有多少研究针对有效性结局和安全性结局分别被纳入和排除。如图 1 所示。

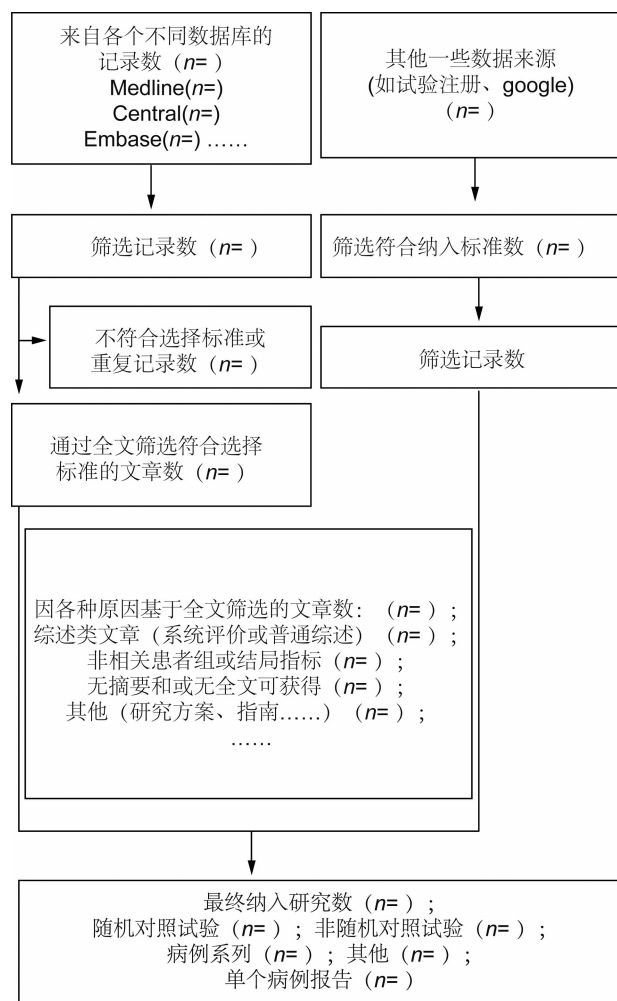


图 1 研究筛选流程图

**15 条目 18: 研究特征** 报告纳入研究的特征对于读者评估研究结果的效度和推广性方面具有重要作用。由于不良反应结局通常并未以标准形式报告或测量,因此,建议针对每个纳入研究应该报告以下内容,可以列入“研究特征”中或单独陈述:(1)每一种不良事件的定义;(2)有关不良事件确定的方法,即所使用的被动方法(患者报告的),还是主动方法(主动寻找获得的不良反应);(3)测量方法,即是否使用了任何有效测量工具及其合适的针对该工具效度的参考文献;(4)如何测量其严重性和严重程度。

**PRISMA 声明**建议遵照 **PICOS** 原则,对于安全性系统评价来说,建议添加另外一些需要注意的特征性内容:(1)人群:那些很有可能被认为影响伤害结局的患者危险因素;(2)干预措施:任何相关的职业技能和技巧(如该干预措施为某一人工操作过程);(3)时间:记录所有伤害结局评估的时间和随访时间。伤害结局评估时间将会在不同研究中有所差异,这些差异应该重点记录下来。

研究者还应明确报告研究的选择是否基于不同的随访期。一些不良结局很可能会要经过较长时间才会发生,而这个时间长度要长于测量干预措施有效性的时间长度(例如,髋关节置换术后再次入院)。在方案制定阶段,针对每种被评价的不良事件,应该提前就对随访时间间隔做出具体规定。如果原始研究收集测量指标的时间不充分(结局发生必要时间的间隔),那么可能会低估事件发生数。

**16 条目 19: 研究内部风险偏倚** 研究者应该考虑系统评价内那些可能会影响特定伤害结局的偏倚来源。研究设计是作为有效性测量的理想考虑(如有关风险偏倚的标准化指针:分配隐藏,序列产生和双盲)。然而,有关样本选择,脱落,不良事件的测量的评价应该如条目 12 所描述的单独区分于有效性结局的评价。

**17 条目 20: 单个研究的结果** 对于研究者来说尤为重要的是应该报告每个研究中实际发生的不良事件,特别是要具体到不同的干预措施。当原始研究报告以不同类别/分类形式[如不良事件发生率大小、特定阈值之外的频率(即并非报告罕见不良结局)]报告不良事件时,对于研究者而言都具有挑战性。这时需要联系原始研究作者以获得确切信息。报告本条目内容时,可以结合条目 18 来报告每个研究是如何进行不良事件评价的。以森林图的形式展示通常会很有用,即使有时候当数据并无以 Meta 分析定量合成(如异质性显著)也可以使用。

**18 条目 21: 结果的综合** 安全性系统评价中有关因果关系的评估也很重要,评估应该基于所获得的数据资料来进行,以及是否基于对于干预措施和不良反应之间的关系进行评判,如“相关”、“可能相关”、“很有可能相关”,以及这些类别是如何被定义的。研究者应该报告因果关系是否被评估了,是如何判定的,以及用于因果关系建立的各种定义,如是使用的 Bradford Hill 准则<sup>[8]</sup>还是 WHO 因果评判工具<sup>[9]</sup>。

当系统评价中有罕见不良结局时,结果的合成会大有不同。研究者应该明确报告对照组数目及其对照组选择的理由。如果纳入了未发表的信息,应该明确报告数据来源以及这些研究结果对整个系统评价结果的影响。

**19 条目 25: 局限性** 有关数据收集过程中缺失数据和异质性或不良结局定义的问题是通常应该在安全性系统评价的局限性里进行阐述的。对于罕见不良事件的 Meta 分析(即数据的质量和数量)以及前面

提及的和数据收集和报告相关的一些可能的局限性的分析也很重要。

**20 条目 26: 结论** 结论和结果必须一致。不常见的情况是,研究者在讨论部分报告了那些有不良事件报告的研究的局限性和弱点(如高风险,不良事件的低质量报告),而在结论部分却未提及这些缺点。因为如果有关不良结局的数据质量和数量都处于低水平的话,通常结论应该也是值得商榷的。特别是,当不良事件并未识别,更应谨慎作出诸如这方面的结论,如该干预措施“安全”,实际上该干预措施的安全性在现实中并未确知。

**21 对于条目 5: 方案和注册、条目 10: 资料提取、条目 13: 概括效应指标、条目 22: 研究间偏倚、条目 23: 其他分析、条目 24: 证据总结、条目 27: 资金等七个条目中的评价内容,无特别需要强调的内容,谨遵 PRISMA 声明即可。**

从上述有关 PRISMA harms 的清单介绍来看,安全性系统评价的确在诸多方面不同于既往许多已发表的安全性系统评价在制作过程。有效性和安全性是任何药物/医疗器械整个生命周期,从上市前到上市后都要同等关注的重要方面。上市前进行的临床试验样本量有限,病种单一,且有严格的纳入和排除标准,因此一些罕见的药物不良反应、迟发型过敏反应、以及一些特殊人群(如儿童、孕妇、老年人)的不良反应难以发现。这些潜在危险往往在大量人群使用后,长期使用后才会出现。由于现实世界中难以通过伦理审批而开展专门针对安全性问题的临床试验,另外单个 RCT 研究纳入的样本量有限,时间较短,且不良反应在 RCT 中一般作为次要目的进行研究,因此其对不良反应的分析效能通常较低,特别是由于无分母的存在,更无法获得药物不良反应的发生率,往往作为不良反应评价的辅助证据,而不是既往有效性证据研究中的高级主要证据。因此,从各类原始研究获得有关不良反应的证据有限,而借助循证医学证据评价如系统评价进行二次研究将是目前最佳选择。在大量同时报告有效性和安全性以及单独针对安全性评价的临床研究被报告的现今医学研究领域,PRISMA harms 清单制作小组鼓励将有意针对安全性评价的系统评价的报告更具自身特色和规范化。有研究者报告 Cochrane 系统综述中所纳入研究不报告有害结局的比例高达 75%,而在非 Cochrane 系统综述的比例也达到 47%<sup>[10]</sup>。这对于基于系统评价构建的临床实践指南来讲,将是一不可忽视的潜在问题。PRISMA harms 清单的制作目的不仅仅在于促进安全性系统综述报告的透明化

和规范化,更在于刺激研究者们对于任何干预措施有害性结局的报告。

致谢:本研究获得 PRISMA harms 清单主要制作者,加拿大 Alberta 大学的学者 Sunita Vohra 教授的授权和指导。

### 参 考 文 献

- [1] 李幼平,刘雪梅.系统评价的起源、发展和作用[J].中国循证医学杂志,2011,11(1):2-6.
- [2] Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1983, 52(6): 32C-36C.
- [3] Chalmers I, Enkin M, Marc K. Effective care in pregnancy and childbirth[M]. New York: Oxford University Press, 1989: 1516.
- [4] 夏芸,李昕雪,刘建平.国际 Cochrane 协作网有关药品安全性评价的证据概括[J].中国药物警戒,2010,7(4):208-210.
- [5] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration,

2011[OL]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>, 2011-03/2018-06-20.

- [6] Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews[J]. BMJ, 2016, 352: i157.
- [7] 张珺,葛龙,赵晔,等. PRISMA 系列报告规范简介[J].中国药物评价,2015,32(5):257-261.
- [8] Hill B. The environment and disease: association or causation? [J]. Proc R Soc Med, 1965, 58: 295-300.
- [9] Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. [EB/OL]. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHO-causality\\_assessment.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO-causality_assessment.pdf?ua=1), 2014-10/2018-06-20.
- [10] Loke YK, Mattishent K. If nothing happens, is everything all right? Distinguishing genuine reassurance from a false sense of security [J]. CMAJ, 2015, 187(1): 15-16.

(收稿:2016-09-21 在线:2018-09-11)

责任编辑:汤静

## 欢迎订阅 2019 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2002—2017 年 15 次被评为“百种中国杰出学术期刊”;2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”,2018 年共计 22 篇论文入选“F5000 中国精品科技期刊顶尖学术论文”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目;2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:30.00 元/期。全年定价:360.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62876547-815;E-mail: [cjim@cjim.cn](mailto:cjim@cjim.cn);网址: <http://www.cjim.cn>。