

ICS ****.*
C**



团体标准

T/CACM ****—202*
代替 T/CACM ****—****

中医药疗效证据链构建与评价方法

Construction and evaluation methods of evidence chain for efficacy of traditional Chinese
medicine

(文件类型：公示稿)

(完成时间：20**年*月)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前言.....	II
引言.....	III
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 中医药疗效证据链构建框架.....	1
5 中医药疗效证据链构建方法.....	2
6 中医药疗效证据链评价方法.....	6
附录 A（规范性）方法学及报告质量评价工具	8
参考文献.....	14

前 言

本文件参照GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由天津中医药大学提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：天津中医药大学、中国中医药科技发展中心、中国人民解放军总医院、天津中医药大学第四附属医院、成都中医药大学附属医院、上海中医药大学附属曙光医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、广州中医药大学第一附属医院、中国中医科学院西苑医院、四川大学华西医院、天津中医药大学第二附属医院、兰州大学、北京大学、天津中医药大学第一附属医院、中国中医科学院望京医院、北京市中医研究所

本文件主要起草人：张俊华、肖小河

本文件其它起草人：胡镜清、王保和、唐健元、元唯安、谢雁鸣、杨忠奇、高蕊、杜亮、黄宇虹、田金徽、孙凤、胡思源、魏戊、喻佳洁、郑文科、王彧、陈璐、杨剑、胡晶、王辉、刘春香、杨丰文、李霖、张冬、曹璐佳、庞博、庞稳泰、金鑫瑶、季昭臣、胡海殷、王佳宝、陈哲、马毓聪

引 言

中医药高质量发展的关键在于遵循中医药发展规律，用现代科学“说明白，讲清楚”中医药疗效，系统诠释其临床价值。这要求科学研究不仅回答“是否有效”，还要回答“为什么有效”问题。随着中医药现代化研究的推进，临床和基础研究数据不断发展丰富，为中医药临床价值评估及疗效解析提供了证据基础。临床研究相对宏观，回答是否有效问题；基础研究面向微观，回答为什么有效问题。既往，由于缺乏系统性规划，有组织的科研活动相对不足，导致临床与基础研究脱节，难以形成关联的证据链条，成为阻碍中医药临床价值解析和优势发挥的一个亟待解决的问题。因此，需要研制以临床价值为导向的临床与基础研究证据关联转化方法，形成可靠的证据链，进一步发现规律、确证疗效、彰显优势，也为中医药的国际认可夯实证据基础。

起草组先期以“三药三方”治疗COVID-19的证据链构建为载体，探索形成了中医药疗效证据链的构建与评价方法。在此基础上，起草组根据共识制定流程及中华中医药学会团体标准管理办法等相关要求，进一步研制《中医药疗效证据链构建与评价方法》以为该领域的研究提供指引及规范。

本标准的研制由国家自然科学基金（82074583、82305433）项目资助。

中医药疗效证据链构建与评价方法

1 范围

本文件提供了中医药疗效证据链的概念、构建及评价方法。

本文件适用于中医师、中西医结合医师、中医护理人员、中医药研究者、相关领域政策制定者及企业决策者，开展中医药疗效证据链研究，或参考证据链进行决策。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

中医药疗效证据链 Evidence chain for efficacy of traditional Chinese medicine

以临床价值为导向，通过结局指标将中医药临床研究与基础研究相链接，从临床、药效、机制等多个环节形成链条式证据集，既回答“是否有效”又回答“为什么有效”问题。

4 中医药疗效证据链构建框架

证据链共包括临床、药效、机制三个环节，涵盖临床、动物、细胞、分子四个层次的研究证据（图1）：

1) 临床环节是证据链的起点，以临床疗效证据为主，包括随机对照试验、队列研究等各类型的临床研究，用以证明中医药的疗效特点，明确临床价值定位，回答“是否有效”问题。

2) 药效环节，以各类药效学研究为主，包括动物、细胞等层面的药效学研究，是对临床价值的佐证和整体疗效的补充。当药效环节与临床环节在同类指标中得出相同方向的结论时，能够增强临床环节的证据强度。在临床研究中难以直接观测的指标，如心肌细胞、神经细胞的变化情况等，能够在动物、细胞层面进行观测，起到对临床疗效的深化认识。

3) 机制环节，以各类机制研究为主，包括动物、细胞、分子等层面的机制研究，用以解释中医药的作用机制，回答“为何有效”问题。

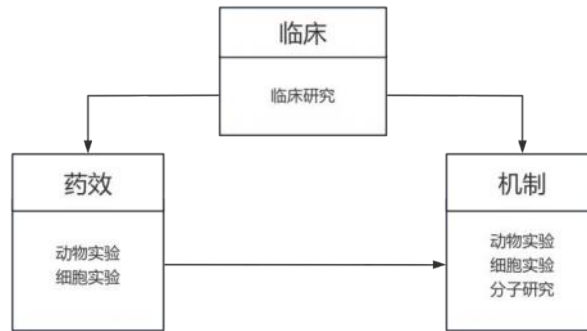


图1. 中医药疗效证据链构建框架图

5 中医药疗效证据链构建方法

5.1 概述

中医药疗效证据链的构建方法包括：成立专家组、临床价值定位、证据收集、质量评价、数据整合、证据链接等步骤，具体如下（图2）：

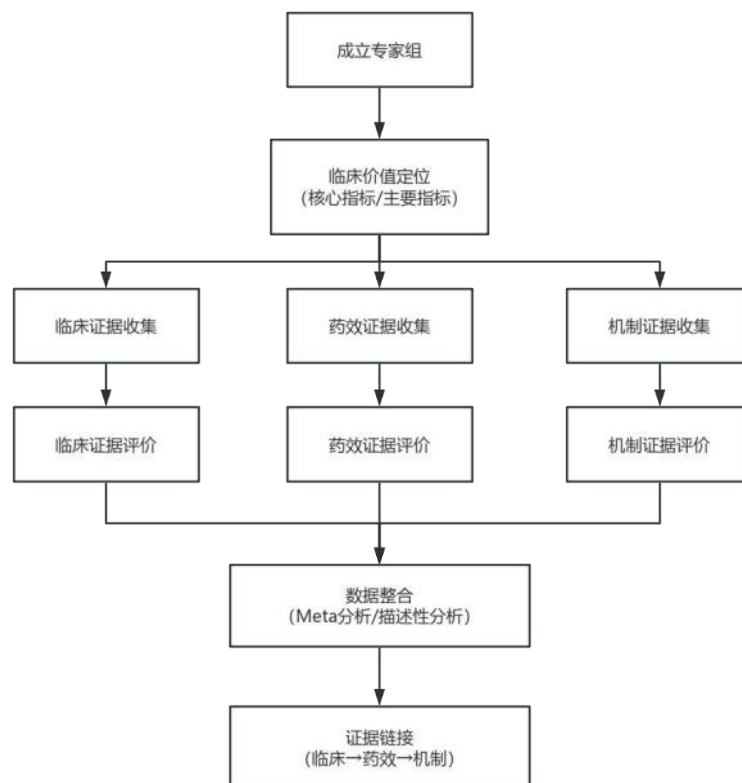


图2. 证据链构建技术路线图

5.2 成立专家组

中医药疗效证据链涉及临床、药效、机制三个环节，包含临床研究、动物实验、细胞实验、分子研究等多个层面。需形成多学科交叉的专家顾问团队，要求专家组在证据链构建的

全过程深度参与，各关键环节均需在与专家组充分交流的前提下进行，以保障证据链构建的科学性与公认性。专家组至少需要包括中医学、中药学、方法学、临床流行病学、药理学等领域的研究者以及临床中医师、患者代表等。专家组人数可根据实际情况确定，建议10-20人为宜。

5.3 临床价值定位

通过核心指标集（COS）遴选所研究疾病或健康问题的核心指标及主要指标。通过核心指标+主要指标相结合的方式定位临床价值。具体步骤包括指标收集、指标池构建、指标域划分、Delphi调查、专家共识等，详细内容可参考中医药核心指标集构建流程。

5.4 证据收集

5.4.1 文献检索

检索CNKI、VIP、Wanfang、SinoMed、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science等常用中英文数据库。检索策略基于具体研究对象和干预措施构建，检索PubMed的MeSH词表、SinoMed的《中国中医药学主题词表》等确定中英文主题词，将主题词的下位词作为非主题词。通过PubMed主题检索和Embase主题检索获取同义词，利用中国中医药一体化语言系统、中医临床诊疗术语国家标准对同义词进行补充。以非主题词及同义词为自由词，制定主题词+自由词的检索策略，根据不同数据库的检索系统调整检索式实施检索。

5.4.2 文献筛选

基于PICO原则制定纳排标准，依据该标准对检索获得的文献进行筛选。由两位研究者分别独立筛选，随后交叉核对，分歧讨论解决或第三位研究者裁定。

文献筛选步骤包括：①使用文献管理软件将初检文献归类、整理，排除重复文献；②阅读题目及摘要，排除明显不符合纳入标准的研究文献；③对初筛获得的文献下载并阅读全文分析；④分析、判定重复发表文献；⑤根据纳排标准复核初筛纳入的研究文献，详细记录排除文献原因，以备制作文献筛选流程图使用；⑥信息报告不全的文献，尽量联系原作者补充相关资料；⑦最终确定纳入研究。

5.4.3 数据提取

数据提取由两位研究者分别独立进行，第三位研究者交叉核对，核对无误后保存。提取内容主要包括研究发表相关信息（作者、期刊名称、发表时间、基金资助等）、研究类型（临床研究、动物实验、细胞实验、分子研究）、研究对象相关信息（患者基本信息、实验动物、造模方法、取样等）、干预/对照措施（药物名称、剂型、剂量、给药途径、溶媒等）、结局指标及具体数据（临床疗效指标、药理指标、基因指标及评价时点等）和研究设计等相关信息。

5.5 质量评价

临床、动物、细胞层面研究的质量评价，应通过公认的体系化质量评价工具进行。分子

层面研究尚未形成体系化质量评价工具，建议从结局测量的规范性及可重复性、实验模型的科学性进行评价。各层面推荐使用的评价工具见表1，详见附录A。由至少两位研究者分别独立进行评价，最终交叉核对，分歧讨论解决或请第三位研究者裁定。

表1. 质量评价工具

研究层次	研究类型	质量评价工具
临床	随机对照试验	随机对照试验偏倚风险评估工具（Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials, RoB 2.0）（附表 A.1）
	非随机对照试验	非随机对照试验方法学评价指标（Methodological index for non-randomized studies, MINORS）（附表 A.2）
	队列研究 病例-对照研究	纽卡斯尔-渥太华量表（the Newcastle-Ottawa Scale, NOS）（附表 A.3、附表 A.4）
动物	动物实验	SYRCLE 动物实验风险评估工具（SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies）（附表 A.5）
细胞	细胞实验	细胞实验偏倚风险评估条目（附表 A.6）
分子	分子研究	结局测量规范性、可重复性；实验模型的科学性

5.6 数据整合

以临床、药效、机制各环节为单位，整合同类研究证据。推荐使用Meta分析进行整合，计数资料采用相对危险度（RR）或比值比（OR）分析，计量资料采用均数差（MD）分析，计算95%可信区间（95%CI）。对研究间临床异质性和统计学异质性进行判断。临床异质性根据研究间的研究对象、干预措施、对照、结局指标是否相似来判断。统计学异质性采用Cochrane Q检验，以 I^2 评价其大小：若 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P > 0.1$ ，则认为统计学同质性好，采用固定效应模型进行合并；若 $I^2 > 50\%$ 或 $P \leq 0.1$ ，说明统计学异质性较大，需进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行Meta分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理。若无法进行Meta分析，则使用描述性分析进行整合。

5.7 证据链接

每条证据链围绕1个核心/主要临床结局指标构建，以临床环节为起点，通过结局指标匹配相应的药效、机制研究成链。优先构建涵盖三个环节的“临床-药效-机制”证据链，若在尽可能全面的检索后，药效或机制环节的证据依然缺失，则放弃缺失环节，仅构建“临床-药效”或“临床-机制”证据链。具体流程如下：

1) 基于临床重要性及研究目的，选取核心指标+主要指标集中的单个具体临床指标，围绕该指标构建证据链条；

2) 以所选临床指标为索引，收集相关的各类临床研究证据，经证据整合后形成临床环节；

3) 为临床指标匹配相应的药效指标, 以药效指标为索引, 收集相关的动物、细胞研究证据, 经整合后形成药效环节;

4) 为药效指标匹配相应的机制指标, 若药效环节证据缺失, 则直接匹配临床指标相关的机制指标。以机制指标为索引, 收集相关的动物、细胞、分子研究证据, 经整合后形成机制环节。

此外, 需要注意的是, 临床环节指标相对宏观, 多难以与药效、机制环节的微观指标进行直接对应, 如疾病转归情况、证候变化情况, 往往难以直接匹配与其一致的微观指标, 需要通过生理、病理机制对临床指标进行转化匹配。该过程可通过文献调查结合专家共识的形式进行, 以确保其科学性。

5.8 证据链可视化

证据链可视化方式如图3所示。以临床环节为起点, 从左往右依次为临床、药效、机制各环节。以圆形代表证据, 以颜色区分各证据类型, 红色代表临床研究、绿色代表动物实验、黄色代表细胞实验、蓝色代表分子研究。以圆形的大小代表研究数量, 圆形内的数字代表样本量, 细胞及分子研究不涉及样本量。圆形下方的文字为指标名称, 多个不同类型的证据报告相同指标时, 将多个圆形置于方框中, 与其他证据通过直线相连。直线代表各环节证据的链接关系。

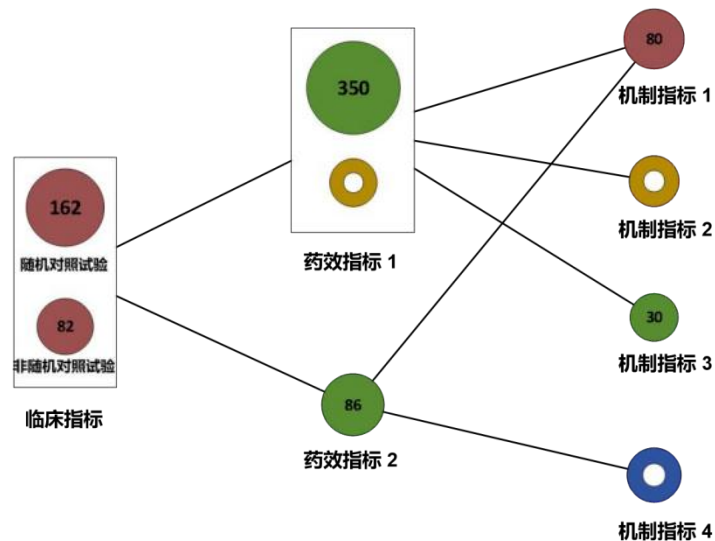


图3. 中医药疗效证据链构建示意图

6 中医药疗效证据链评价方法

6.1 评价工具

证据链评价包括重要性、真实性、系统性、稳健性四个维度。应由两位研究者分别独立根据具体情况, 对四个质量评价维度分别评价(表2)。评价结果交叉核对, 分歧通过讨论或请第三位研究者裁定。

(1) 重要性。

证据链以临床价值为导向,重在解析中医药的临床疗效。其围绕临床结局指标进行构建,以临床环节为起点,药效环节和机制环节是对临床环节的补充和解析。因此,临床环节的结局指标是证据链条的核心,指标的重要性关乎证据链整体的重要性。建议以临床环节结局指标是否被相应疾病或健康问题的COS收录作为主要评价标准。若没有相关的COS,则需要开展相应指标的重要性评价研究。

(2) 真实性。

真实性评价以临床研究的内在真实性为主,若临床研究质量不高,将影响整个证据链的评价。药效和机制研究的质量控制情况也是真实性评价的内容,应综合各环节证据的质量,确定证据链的真实性。

(3) 系统性。

系统性评价的是证据链的完整程度,是否全部涵盖临床、药效、机制各环节。在评价系统性时还需考虑研究间指标连结的合理性和直接性,避免无效连结。应结合完整程度与连结质量判断系统性。

(4) 稳健性。

稳健性评价的是证据链的强度,反映研究结果被反转的可能性。稳健性与不同研究结果的一致性和数量相关。一致性指研究结果(阳性、阴性)的分布情况,如临床研究(各环节研究都存在一致性问题)得到的结果方向一致,则内部一致性较好;若研究结果方向不一致,则一致性较差。此外,证据链强度还与研究数量和样本量相关。应综合研究一致性和数量,对证据稳健性进行评估。

表 2. 证据链评价条目表

评价维度	内容
重要性	以临床环节结局指标的重要性代表证据链的重要性。若指标为与患者获益相关的核心指标,则重要性评价为“高”。
真实性	以临床研究的内在真实性为主,结合药效、机制研究的质量综合判定。若各研究均具有良好的质量控制,则真实性评价为“高”。
系统性	以证据链的完整性及连结质量进行综合判定。若涵盖全部三个环节,且研究间指标连结的合理性和直接性较好,则系统性评价为“高”。
稳健性	以纳入研究结果的一致性、研究数量/样本量进行综合判定。若纳入研究结果方向一致,数量/样本量较大,则稳健性评价为“高”。

6.2 分类方法

在证据链的构建中,临床环节不可或缺,药效与机制环节均可与临床环节单独成链。证据链包含的环节不同,其功能存在一定差异。根据功能的不同可将证据链分为三类:①临床-药效-机制证据链,该类证据链各环节齐全,能够全面说明疗效,并对疗效机制进行解释,属I类证据链;②临床-机制证据链,该类证据链缺乏药效环节,但已能够在一定程度上说明

疗效，解释部分机制，属Ⅱ类证据链；③临床-药效证据链，该类证据链缺乏机制环节，仅能说明疗效，无法对疗效机制进行解释，属Ⅲ类证据链（表3）。

表3. 中医药疗效证据链分类表

证据链类别	临床环节	药效环节	机制环节	功能
I类证据链	有	有	有	说明疗效，解释机制
Ⅱ类证据链	有	无	有	说明疗效（在一定程度上），解释机制
Ⅲ类证据链	有	有	无	说明疗效

6.3 分级方法

在证据链分类的基础上，根据质量评价的结果，将各类证据评为“a级、b级、c级”。以I类证据链为例：若质量评价的四个维度均为高质量，则评为Ia级；若不全为高质量，则为Ib级；若均为低质量，则为Ic级。

附录 A
(资料性)
方法学及报告质量评价工具
表 A.1 随机对照试验偏倚风险评估工具

领域	信号问题	供选答案*
随机化过程中的偏倚	1.1 分配序列是否随机?	<u>Y</u> /PY/PN/N/NI
	1.2 直至受试者参加并分配到干预措施, 分配序列是否隐藏?	<u>Y</u> /PY/PN/N/NI
	1.3 组间基线差异是否提示随机化过程中有问题?	Y/ <u>PY</u> /PN/N/NI
偏离既定干预措施的偏倚 (干预措施分配的效果)	2.1 在试验中受试者是否知道他们分配到哪种干预措施?	Y/ <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.2 在试验中护理人员和干预措施提供者是否知道受试者分配到哪种干预措施?	Y/ <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.3 若 2.1 或 2.2 回答 <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>NI</u> : 是否存在由于研究环境造成的偏离既定干预措施的情况?	“NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.4 若 2.3 回答 <u>Y</u> / <u>PY</u> : 偏离既定干预措施的情况是否很可能影响结局?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.5 若 2.4 回答 <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>NI</u> : 偏离既定干预措施的情况是否在组间均衡?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.6 是否采用了恰当的分析方法估计干预措施分配的效果?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.7 若 2.6 回答 <u>N</u> / <u>PN</u> / <u>NI</u> : 分析受试者时分组错误是否有(对结果)造成实质影响的潜在可能?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
偏离既定干预措施的偏倚 (干预措施依从的效果)	2.1 在试验中受试者是否知道他们分配到哪种干预措施?	Y/ <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.2 在试验中护理人员和干预措施提供者是否知道受试者分配到哪种干预措施?	Y/ <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.3[如果适用]若 2.1 或 2.2 回答 <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>NI</u> : 重要的计划外的干预措施是否在组间均衡?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.4[如果适用]未完成干预措施的情况是否有可能影响结局?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.5[如果适用]不依从干预措施的情况是否有可能影响受试者结局?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	2.6 若 2.3 回答 <u>N</u> / <u>PN</u> / <u>NI</u> , 或 2.4 或 2.5 回答 <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>NI</u> : 是否采用了恰当的分析方法估计干预措施依从的效果?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
结局数据缺失的偏倚	3.1 是否可以获取全部或者几乎全部受试者的结局数据?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	3.2 若 3.1 回答 <u>N</u> / <u>PN</u> / <u>NI</u> : 是否有证据证明结局数据的缺失?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N
	3.3 若 3.2 回答 <u>N</u> / <u>PN</u> : 结局数据的缺失是否有可能依赖于其真值?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	3.4 若 3.3 回答 <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>NI</u> : 结局数据的缺失是否很可能依赖于其真值?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
结局测量的偏倚	4.1 结局测量方法是否不恰当?	Y/ <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	4.2 结局测量或认定是否有可能有组间差异?	Y/ <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	4.3 若 4.1 回答 <u>N</u> / <u>PN</u> / <u>NI</u> : 结局测量者是否知道受试者接受到哪种干预措施?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	4.4 若 4.3 回答 <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>NI</u> : 如果知道接受哪种干预措施, 是否有可能影响结局测量?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	4.5 若 4.4 回答 <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>NI</u> : 如果知道接受哪种干预措施, 是否很可能影响结局测量?	NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
选择性报告结果的偏倚	5.1 结果的数据分析是否与在获取揭盲的结局数据之前就已预先确定的分析计划相一致?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	5.2 正在评价的数值结果是否很可能是从多个合格的结局测量(例如: 多个分值、多个定义标准、多个时间点)的结果中选择性报告的?	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI
	5.3 正在评价的数值结果是否很可能是从多个合格的数据分析的结果中选择性报告的?	Y/ <u>PY</u> / <u>PN</u> /N/NI

*: 绿色下划线的答案是低偏倚风险的潜在标志, 红色标识的答案是偏倚风险的潜在标志。如果问题仅与其他问题相关, 则不使用标记; **: 未采用盲法或盲法失败造成的偏离属于由于研究环境造成的偏离既定干预措施, 例如: 对照组的受试者因知道自己是对照组而沾染试验组的干预措施, 实施者因知道分组情况而破坏研究计划。但是注意, 因为受试者发生严重毒副作用而按照规范流程提前破盲不属于由于研究环境造成的偏离既定干预措施。

表 A.2 MINORS 评价条目

序号	条目	提示
1	明确的给出了研究目的	所定义的问题应该是精确的且与可获得文献有关
2	纳入患者的连贯性	所有具有潜在可能性的患者(满足纳入标准)都在研究期间被纳入了(无排除或给出了排除的理由)
3	预期数据的收集	收集了根据研究开始前制定的研究方案中设定的数据
4	终点指标能恰当的反映研究目的	明确的解释用来评价与所定义的问题一致的结局指标的标准。同时, 应在意向性治疗分析的基础上对终点指标进行评估
5	终点指标评价的客观性	对客观终点指标的评价采用评价者单盲法, 对主观终点指标的评价采用评价者双盲法。否则, 应给出未行盲法评价的理由
6	随访时间是否充足	随访时间应足够长, 以使得能对终点指标及可能的不良事件进行评估
7	失访率低于 5%	应对所有的患者进行随访。否则, 失访的比例不能超过反映主要终点指标的患者比例
8	是否估算了样本量	根据预期结局事件的发生率, 计算了可检测出不同研究结局的样本量及其 95%可信区间; 且提供的信息能够从显著统计学差异及估算把握度水平对预期结果与实际结果进行比较
9~12 条用于评价有对照组的研究的附加标准		
9	对照组的选择是否恰当	对于诊断性试验, 应为诊断的“金标准”;对于治疗干预性试验, 应是能从已发表研究中获取的最佳干预措施
10	对照组是否同步	对照组与试验组应该是同期进行的(非历史对照)
11	组间基线是否可比	不同于研究终点, 对照组与试验组起点的基线标准应该具有相似性。没有可产生偏倚的混杂因素
12	统计分析是否恰当	用于计算可信区间或相对危险度(RR)的统计资料是否与研究类型相匹配

表 A.3 队列研究的NOS评价标准

栏目	条目*	评价标准
研究人群选择	暴露组的代表性如何 (1分)	①真正代表人群中暴露组的特征*；②一定程度上代表了人群中暴露组的特征*；③选择某类人群，如护士、志愿者；④未描述暴露组来源情况
	非暴露组的选择方法 (1分)	①与暴露组来自同一人群*；②与暴露组来自不同人群；③未描述非暴露组来源情况
	暴露因素的确定方法 (1分)	①固定的档案记录 (如外科手术记录)*；②采用结构式访谈；③研究对象自己写的报告；④未描述
	确定研究起始时尚无要观察的结局指标 (1分)	①是*；②否
组间可比性	设计和统计分析时考虑暴露组和未暴露组的可比性 (2分)	①研究控制了最重要的混杂因素*；②研究控制了任何其他的混杂因素* (此条可以进行修改用以说明特定控制第二重要因素)
结果测量	研究对于结果的评价是否充分 (1分)	①盲法独立评价*；②有档案记录*；③自我报告；④未描述
	结果发生后随访是否足够长 (1分)	①是 (评价前规定恰当的随访时间)*；②否
	暴露组和非暴露组的随访是否充分 (1分)	①随访完整*；②有少量研究对象失访但不至于引入偏倚 (规定失访率或描述失访情况)*；③有失访 (规定失访率) 但未行描述；④未描述随访情况

注：#：给分条目；*：给分点

表 A.4 病例-对照研究的NOS评价标准

栏目	条目*	评价标准
研究人群选择	病例确定是否恰当 (1分)	①恰当，有独立的确定方法或人员*；②恰当，如基于档案记录或自我报告；③未描述
	病例的代表性 (1分)	①连续或有代表性的系列病例*；②有潜在选择偏倚或未描述
	对照的选择 (1分)	①与病例同一人群的对照*；②与病例同一人群的住院人员为对照；③未描述
	对照的确定 (1分)	①无目标疾病史 (端点)*；②未描述来源
组间可比性	设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性 (2分)	①研究控制了最重要的混杂因素*；②研究控制了任何其他的混杂因素* (此条可以进行修改用以说明特定控制第二重要因素)
暴露因素的测量	暴露因素的确定 (1分)	①固定的档案记录 (如外科手术记录)*；②采用结构式访谈且不知访谈者是病例或对照；③采用未实施盲法的访谈 (即知道病例或对照的情况)；④未描述
	采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素 (1分)	①是*；②否
	无应答率 (1分)	①病例和对照组无应答率相同*；②描述了无应答者的情况；③病例和对照组无应答率不同且未描述

注：#：给分条目；*：给分点

表 A.5 SYRCLE动物实验风险评估工具

条目	偏倚类型	涉及领域	具体描述	结果判断
1	选择性偏倚	序列产生	描述分配序列产生的方法,以评价组间可比性。	分配序列的产生或应用是否充分/正确? (*)
2	选择性偏倚	基线特征	为保证实验开始时两组基线可比,需描述所有可能的预后因素或动物特征。	各组基线是否相同或是否对混杂因素进行了调整?
3	选择性偏倚	分配隐藏	描述分配隐藏的方法,以判断动物入组前/或入组过程干预分配可见。	分配隐藏是否充分/正确? (*)
4	实施偏倚	动物安置随机化	描述动物房中随机安置动物的方法	实验过程中动物是否被随机安置?
5	实施偏倚	盲法	描述对动物饲养者和研究者施盲,以避免其知晓动物接受何种干预措施的具体方法;提供所实施盲法的有效性的任何信息	实验中是否对动物饲养者和研究者施盲以使其不知晓动物所接受的干预措施?
6	测量偏倚	随机性结果评估	描述是否随机选择动物以用于结果评估,及选择动物的方法	结果评价中的动物是否经过随机选择?
7	测量偏倚	盲法	描述对结果评价者施盲,以避免其知晓动物接受何种干预措施的具体方法;提供所实施盲法的有效性的任何信息	是否对结果评价者施盲?
8	失访偏倚	不完整数据报告	描述每个主要结局数据的完整性,包括失访和在分析阶段排除的数据;说明这些数据是否被报告以及每个干预组下(与最初随机分组的总数相比)失访或排除及任何重新纳入分析的原因	不完整数据是否被充分/正确说明和解释? (*)
9	报告偏倚	选择性结果报告	说明如何审查选择性报道结果的可能性及审查结果	研究报告是否与选择性结果报告无关? (*)
10	其他偏倚	其他偏倚来源	说明不包括在上述偏倚中的其他一些重要偏倚	研究是否无其他会导致高偏倚风险的问题? (*)

表 A.6 细胞实验内在偏倚风险评估工具

偏倚类型	编号	涉及领域	具体描述	结果判断
选择性偏倚	1	细胞计数方法	描述实验过程中细胞计数的方法	实验分组前细胞计数是否采用同样的操作？
	2	随机化序列的产生	描述实验组和对照组细胞分配序列产生的方法，以评价组间可比性。	分配序列的产生或应用是否充分/正确？
	3	隐蔽分组	描述隐蔽分组的方法，以判断细胞入组前/或入组过程中干预分配可见。	隐蔽分组是否充分/正确？
实施偏倚	4	盲法	描述对实验操作者施盲，以避免其知晓细胞接受何种干预措施的具体方法；提供所实施盲法的有效性的任何信息	是否对实验操作者施盲，以使其不知晓细胞所接受的干预措施？
	5	实验实施操作过程	提供实验操作者的操作过程/规范相关的信息	实验操作者是否经过专业培训，或按照预定操作手册规范进行，以保证实验操作过程的科学性？
	6	干预暴露等待时间	描述暴露处理等待时间；提供暴露处理等待时间对结果的影响的相关信息	实验操作者是否在合理的时间控制内完成实验，以避免由于干预暴露时间过长导致对结果产生影响？实验中是否说明此操作无时间限制？
测量偏倚	7	干预暴露细节	提供实验组及对照组干预/暴露处理的剂量、时间及频率	实验组及对照组暴露处理的具体细节是否保持一致，以避免各组不同的干预措施对结果产生影响？
	8	盲法	描述对结果测量者施盲，以避免其知晓细胞接受何种干预措施的具体方法；提供所实施盲法的有效性的任何信息	是否对结果测量者施盲，以使其不知晓细胞所接受的干预措施？
	9	实验结果测量过程	提供结果测量者的操作过程/规范相关的信息	结果测量者是否经过专业培训，或按照预定操作手册规范进行，以保证结果测量过程的科学性？
	10	阳性结果判断	描述细胞阳性结果的判断依据及测量方法	阳性结果的具体判断方法是否合理？阳性细胞计数是采用机器法还是人工法？人工计数是否采用同一人多次计数后取平均值的方法？
	11	测量时细胞培养条件的变化	描述结果测量时和干预实施时细胞的培育环境	结果测量时细胞的培育环境与干预实施时是否发生改变？
	12	试剂及仪器规范化	提供测量所使用的试剂及仪器的型号、规格及厂家信息，描述试剂的配制方法	测量所用的试剂及检测仪器是否正规？试剂的配制方法是否规范？
	13	结果的检测方法	描述具体的实验结果检测方法是是否遵循固定的操作规程或流程	测量结果的操作是否按照试剂厂家的说明书或如《分子克隆》等经典的操作手册进行？
	14	检测等待时间	描述结果检测等待时间；提供检测等待时间对结果影响的相关信息	实验操作者是否在合理的时间控制内完成实验，以避免由于检测等待时间过长导致对结果产生影响？实验中是否说明此操作无时间限制？
失访偏倚\不完整数据报告	15	细胞污染	说明实验过程中细胞是否被污染而造成数据丢失	实验过程中细胞是否被污染？污染后是否剔除被污染细胞的实验数据？

表 A.6 细胞实验内在偏倚风险评估工具（续表）

	16	实验结果数据缺失	说明实验结果数据是否丢失或实验重复次数	同一实验操作是否至少重复三次并获取相应的结果数据？
报告偏倚\选择 性结果报告	17	研究计划书	提供原始实验设计计划书	可获取研究计划书，所有的主要和次要结局均按计划书预先说明的方式报告；无法获取研究计划书但已发表的参考文献中很清楚地报告了所有预期结果
细胞相关偏倚	18	细胞培养条件	描述细胞入组前的培养条件及生长状态	实验组和对照组细胞入组前是否处于同样的培养条件？
	19	细胞来源	提供细胞的来源、种属、厂家信息及筛选培养方法	是否采用 ATCC 或有明确来源说明厂家的细胞株？培养过程中是否按时进行筛选以保障无细胞种属间的污染？
其他偏倚	20	实验设计	描述实验设计本身是否存在缺陷	实验所采用的细胞株是否恰当或已有文献用过此细胞株完成相关实验？
	21	研究的资助	报告本项研究的资助情况	描述是否存在资助者的不恰当影响？

参 考 文 献

- [1] Sterne J, Savović J, Page M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019,366:l4898.
- [2] 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 Sep;73(9):712-6.
- [3] Wells, G.A., Wells, G., Shea, B., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, Losos, M., Tugwell, P., Ga, S.W., Zello, G.A., & Petersen, J.A. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses.3rd Symposium on Systematic Reviews, 2000
- [4] Hooijmans C R, Rovers M M, de Vries R B, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies[J]. BMC Med Res Methodol, 2014,14:43.
- [5] 赵霏,赵晋,郭忠,等.细胞实验系统评价制作流程的构建[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(06):658-663+669.