



北京大学  
PEKING UNIVERSITY

# 研究方案撰写及 注意事项

北京大学临床研究所  
项目开发与管理部

# 内容

- 立项依据
- 研究目的
- 研究对象
  - 伦理学考虑
- 研究设计方法
- 统计分析（样本量估算）
- 研究终点
- 其它相关内容



# 研究方案的作用

- 正式开展研究之前制订的整个课题研究工作计划
- 初步规定课题研究的具体内容和步骤
- 避免无从下手
- 保障整体研究工作有条不紊地进行
- 研究方案的水平直接决定着研究的质量和水平

# 立项依据

- 问题是什么
  - 问题的来源、现状和发展趋势
- 问题有何意义？
  - 问题在多大范围被认可？
  - 问题解决预期可能产生什么样的影响？
- 关键部分
  - 是否提出了重要的研究问题
  - 近期相关证据是否支持其研究问题
  - 对人类健康/疾病治疗是否至关重要



# 立项依据基本结构

- Why did you carry out this research?
  - What's known?
  - What's unknown?
  - What are the gaps in knowledge this study will fill?
- What are you going to do and what do you expect to find?
  - State your hypothesis or question clearly (Objectives, Aims)

# 立项依据示例1

## COPD Case Finding

- What is known?
  - COPD is a costly disease
  - Often not diagnosed until late stages of disease
  - Under diagnosis due to lack of lung function testing in primary care
- What is unknown?
  - How to efficiently screen for COPD
- Why should I care about this issue?
  - NIH Workshop concluded this is an important research priority

# 立项依据示例2

## Weight Loss Maintenance Study

- What is known?
  - Overweight/obesity 2<sup>nd</sup> leading cause of preventable death
  - Short term weight loss is achievable and reduces CVD risk factors
- What is unknown?
  - How to maintain weight loss over time
- Why should I care about this issue?
  - Professional societies, NIH, and US Surgeon General all recommend long term weight loss as a core component of CVD risk management

# 研究目的

- 清晰
- 简明
- 精确具体
- 科学有效





# 研究目的（示例1）

- 研究目的：描述中国人\*\*病的临床和生物学特征，应用Affymetrix6.0 对800 名中国患者和2400 名对照者进行全基因组扫描研究（GWAS）。

- 无研究假设



## 研究目的（示例2）

- 研究目的：将无心跳死亡供体器官捐献用于临床实践，探讨其可行性及运行中的问题，提高北京大学在我国器官移植事业中的地位，为我国器官移植的健康发展作出贡献。

## ■ 无研究问题

# 研究目的（示例3）

- 研究题目：\*\*肿瘤的外科治疗研究
- 研究目的：本项目拟解决\*\*肿瘤外科技术中的疑难问题；通过循证医学的方法建立\*\*肿瘤治疗的指导性临床路径和治疗常规。
- 研究设计：六种不同肿瘤六种不同研究设计
- 过于宽泛



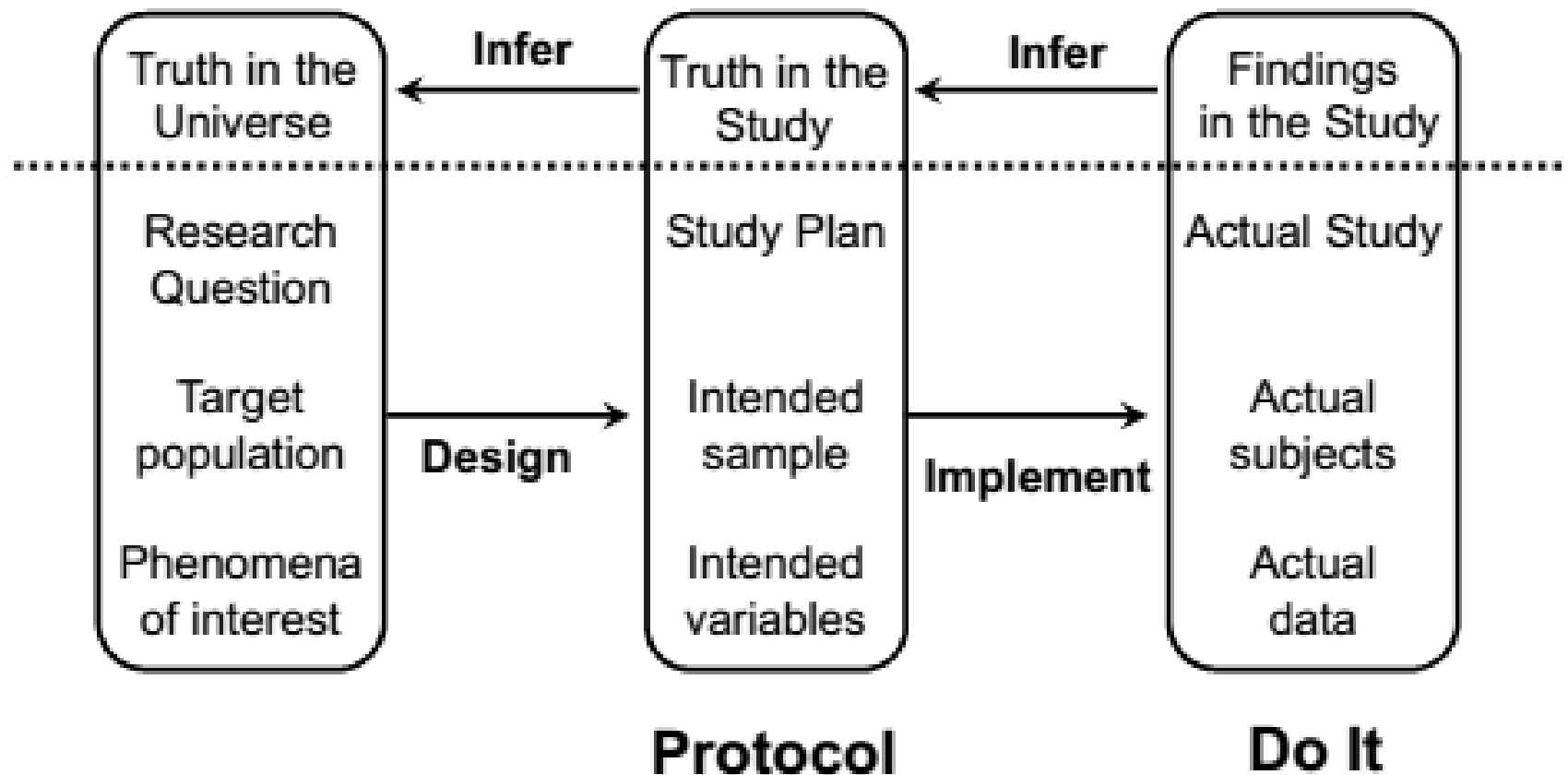
# 明确研究目的

- 研究目的：与安慰剂相比，评价试验药物对于治疗绝经后女性骨质疏松的有效性和安全性
- 主要目的：
  - 本试验是一项在X个中心进行的随机、双盲、安慰剂对照试验，根据骨密度（BMD）检测来评价试验药物治疗绝经后女性骨质疏松的有效性
  - 根据BMD检测来评价试验药物治疗绝经后女性骨质疏松的安全性
- 次要目的
  - 根据脊柱骨折的发生率评价试验药物的有效性
  - 根据骨转化生化指标评价试验药物的有效性

# 人群和样本



# Sample vs Target Population





确定研究人群

# 研究对象定义

- 纳入标准
- 排除标准



# 纳入/排除标准

- 纳入标准
  - 年龄  $\geq 18$ 岁
  - 无远处转移
  - 术后3~24月
  - 接受III型根治性子宫切除术的宫颈癌患者
  - 自愿参加研究并签署知情同意书
- 排除标准
  - 年龄  $< 18$ 岁
  - 有远处转移
  - 术后 $> 24$ 月
  - 未签署知情同意书

# 纳入标准

- 与研究问题相关目标人群的主要特征
  - 人口学特征
  - 临床特征
  - 空间/地域特征
  - 时间特征

# 排除标准

- 对研究有潜在不良影响
  - 失访风险高
  - 配合研究能力受限
  - 接受随机意愿不高
  - 发生不良反应风险较高
    - 临床试验（治疗禁忌）
  - 伦理问题：脆弱人群
- 一般性原则
  - 排除标准尽可能少
  - 额外的排除标准会降低研究的外推性

# 伦理学考虑

## ■ 风险 vs. 受益

### ➤ 风险

- 个人信息暴露
- 参加研究产生的额外风险
- 没有必要的评估或标本采集

### ➤ 受益

- 经济补助
- 临床治疗受益

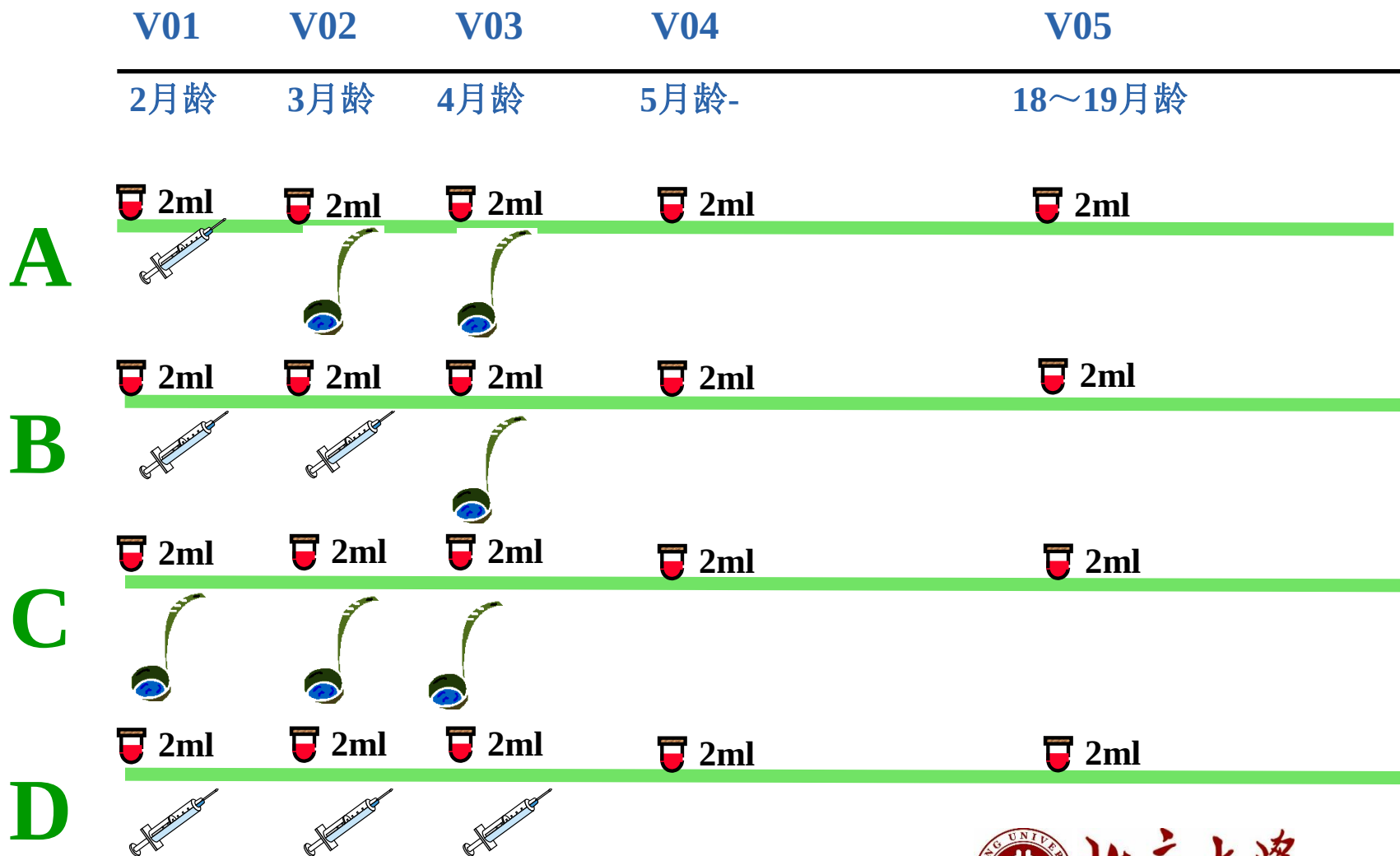
## ■ 伦理审批

## ■ 知情同意

## ■ GCP培训



# 受试者保护



北京大学  
PEKING UNIVERSITY

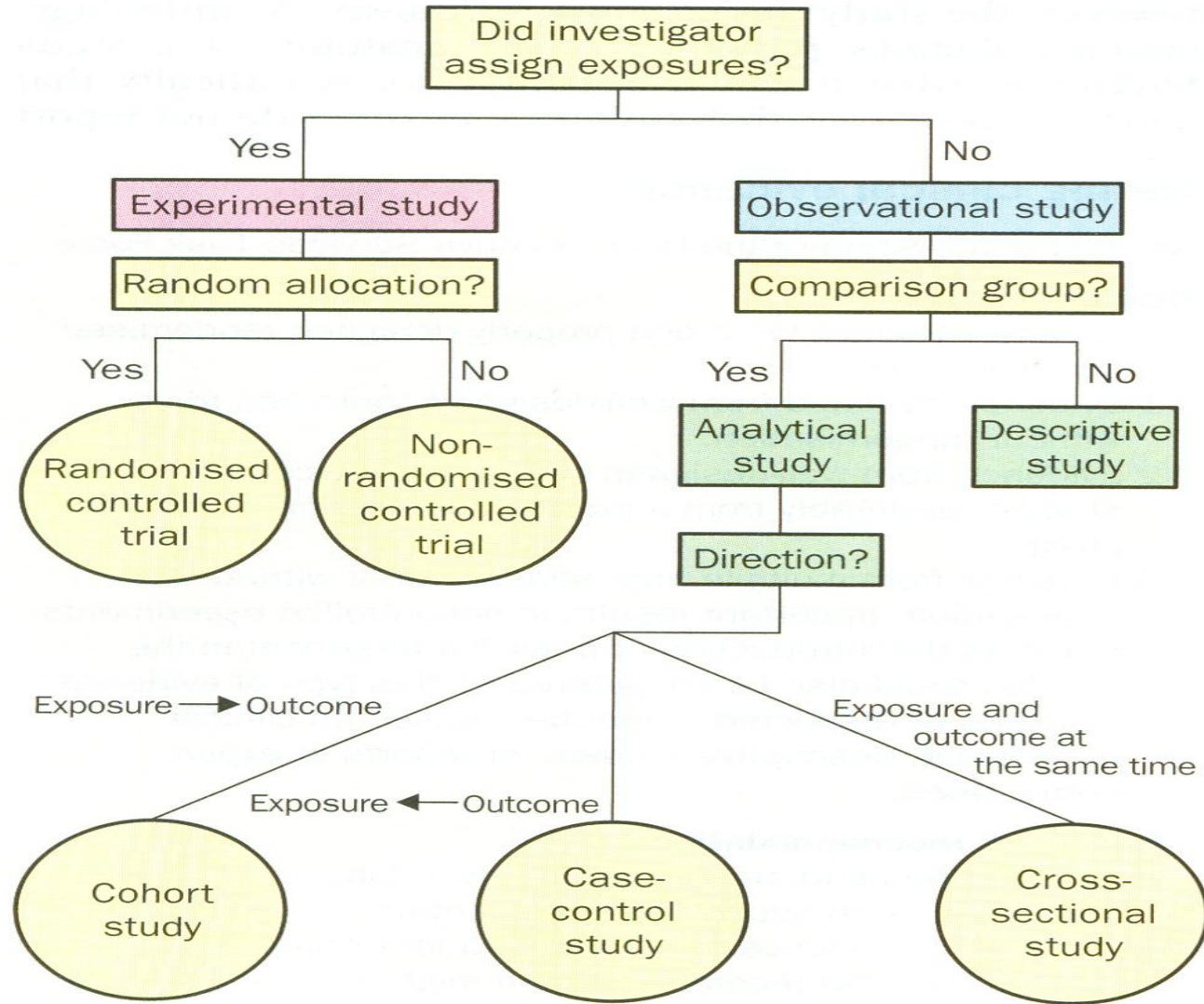
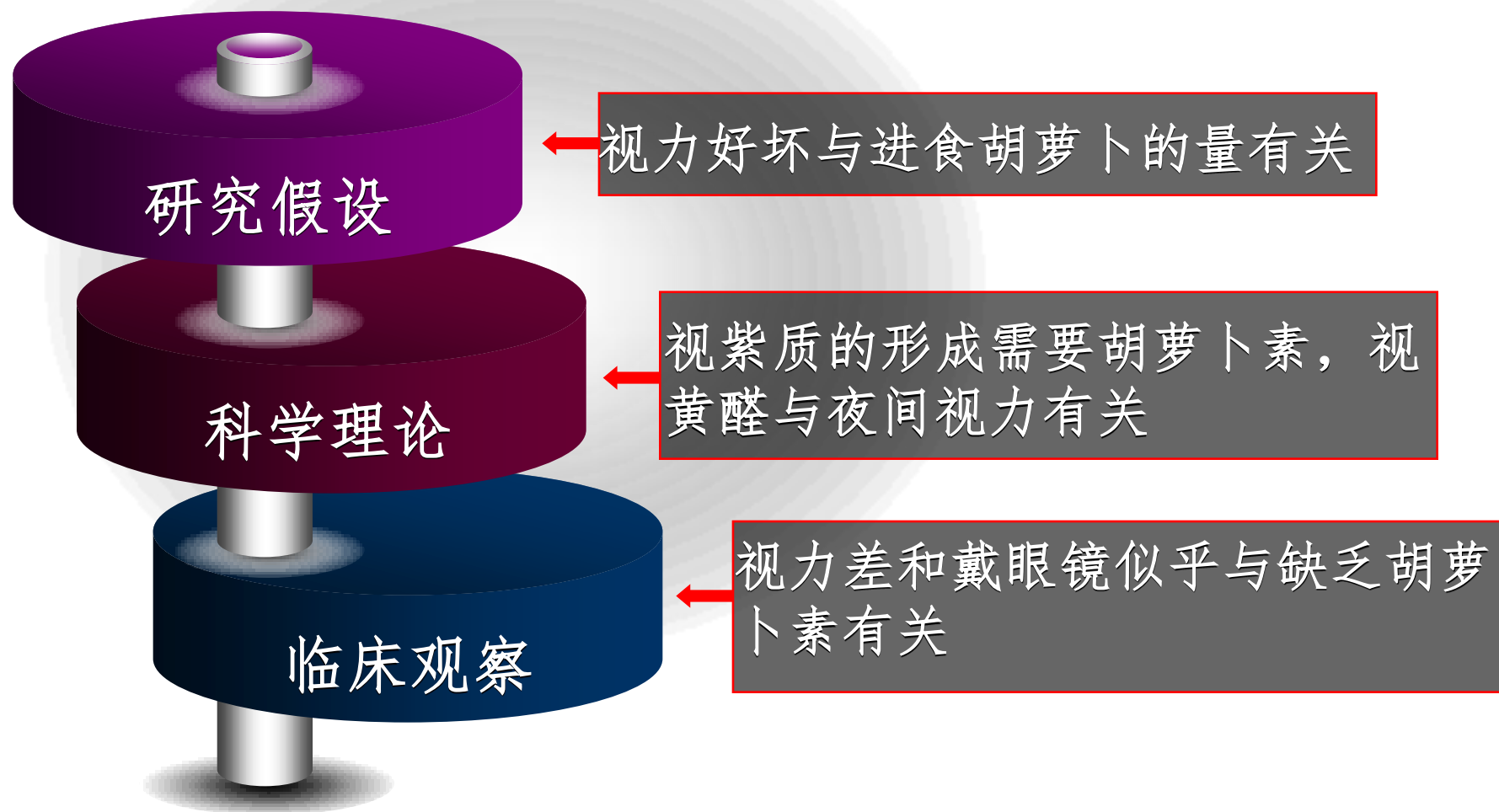
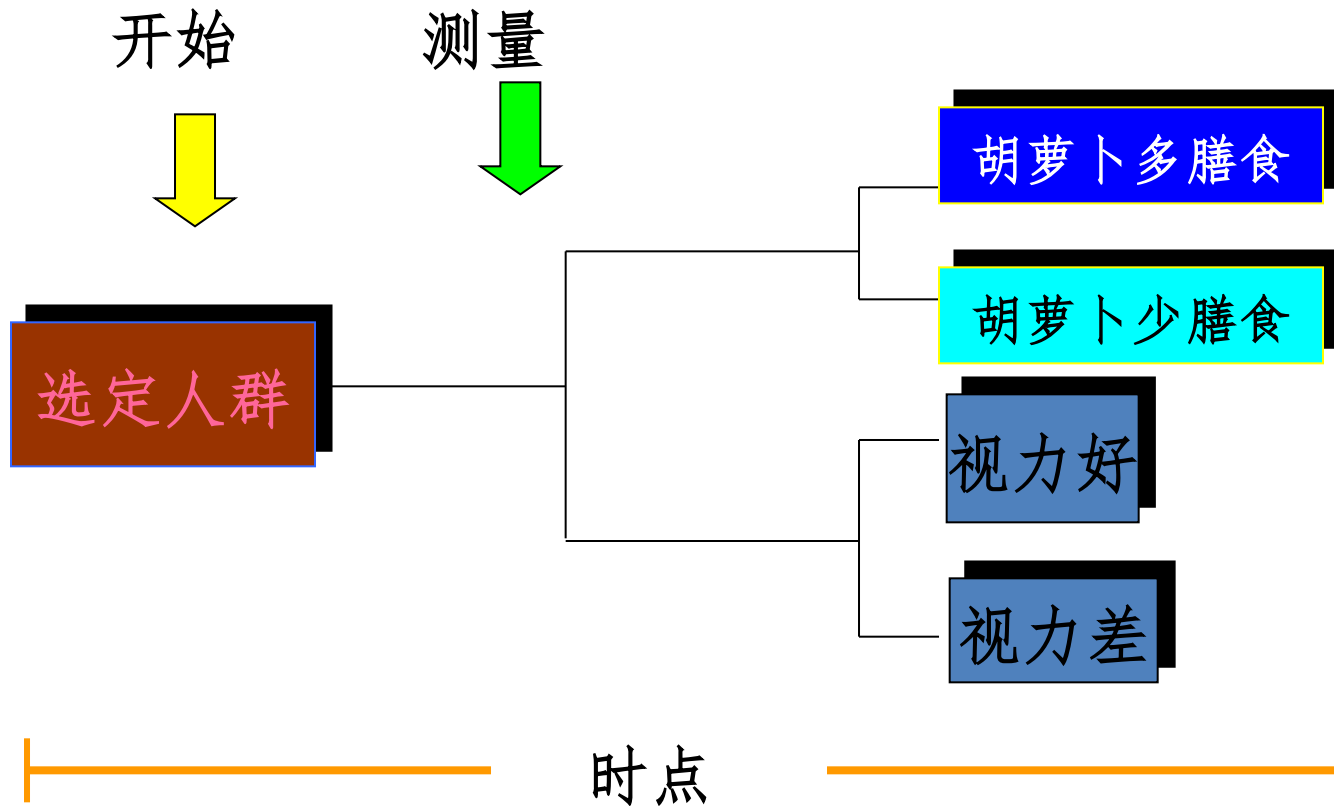


Figure 1: **Algorithm for classification of types of clinical research**

# 实例1

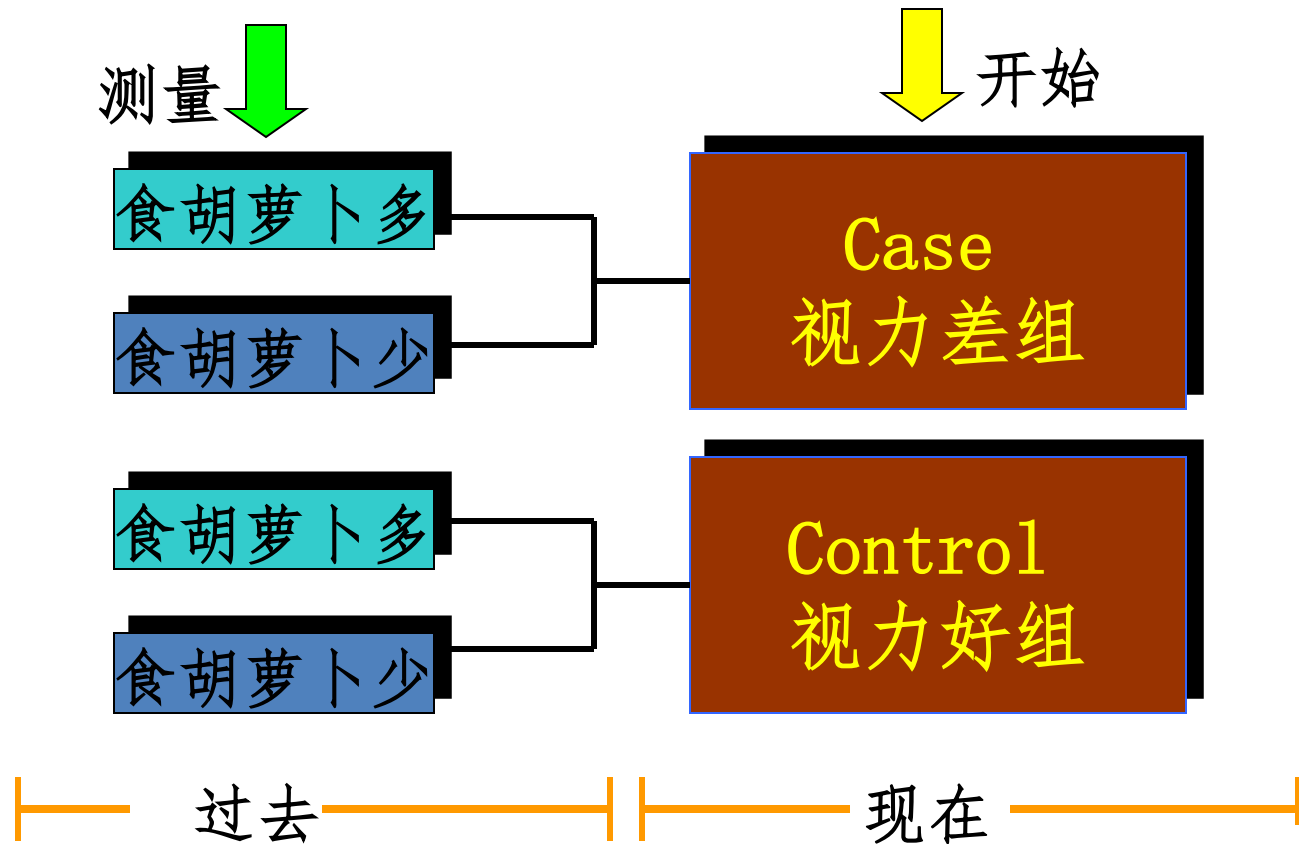


# 横断面研究 (cross-sectional study)

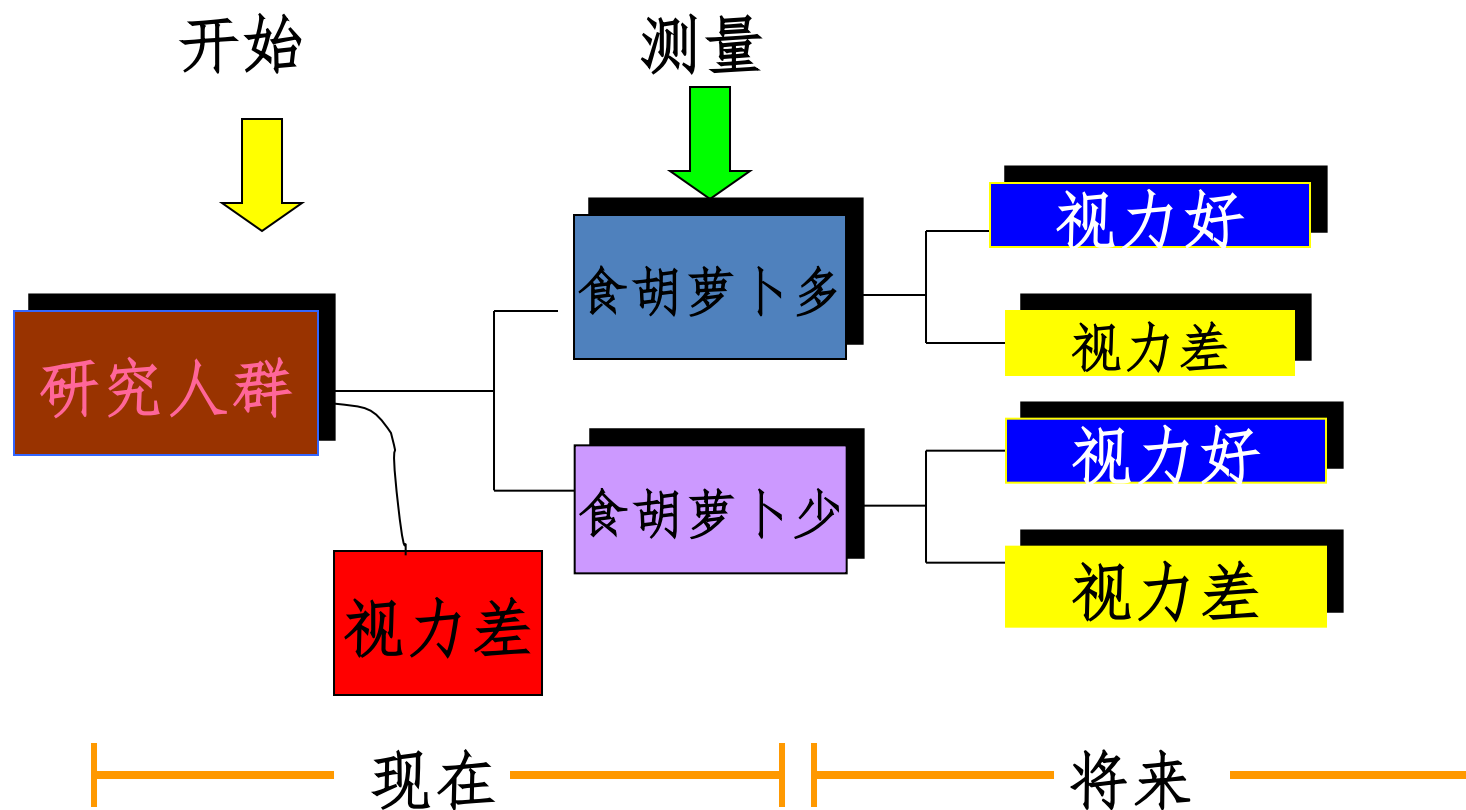




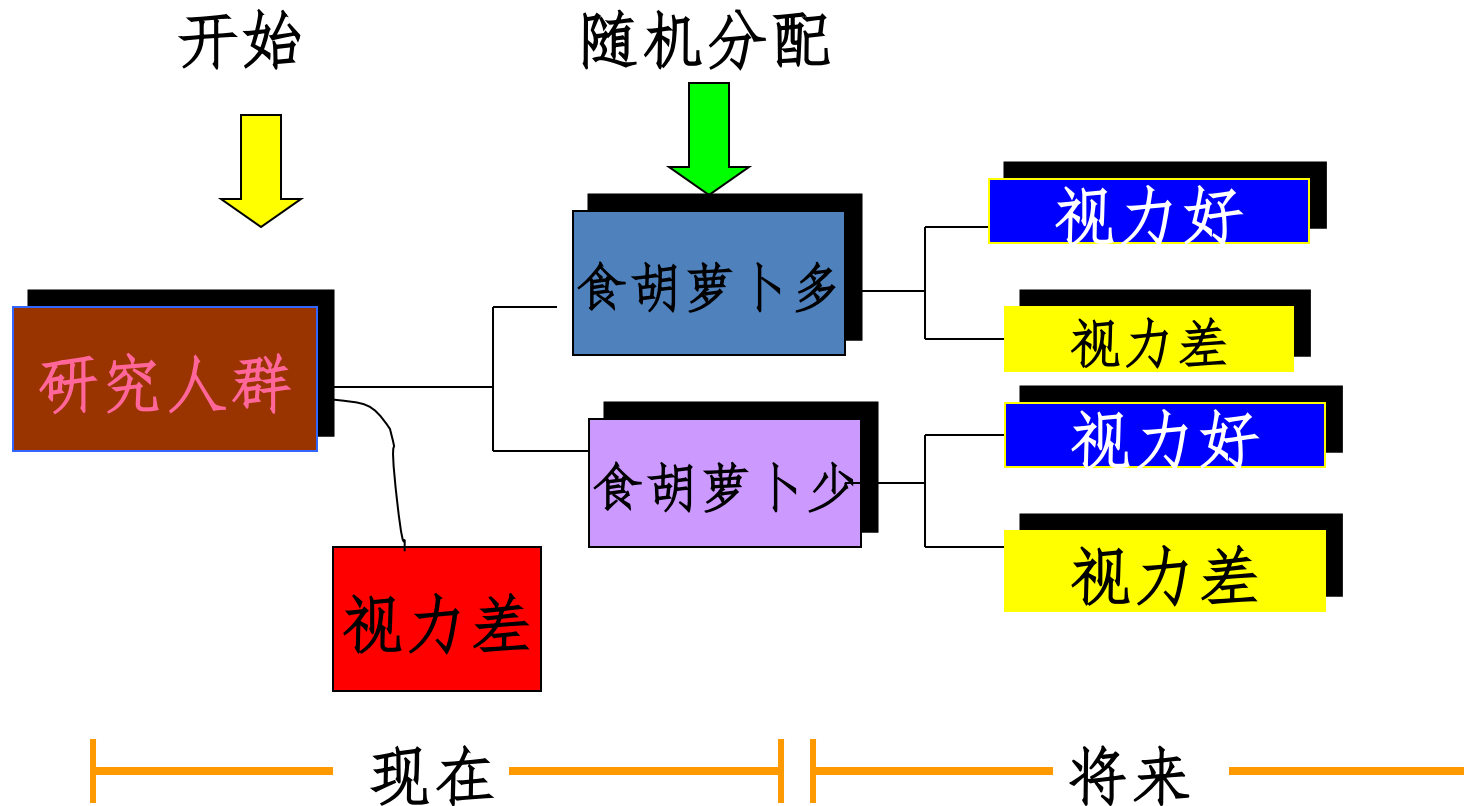
# 病例对照研究 (case-control study)



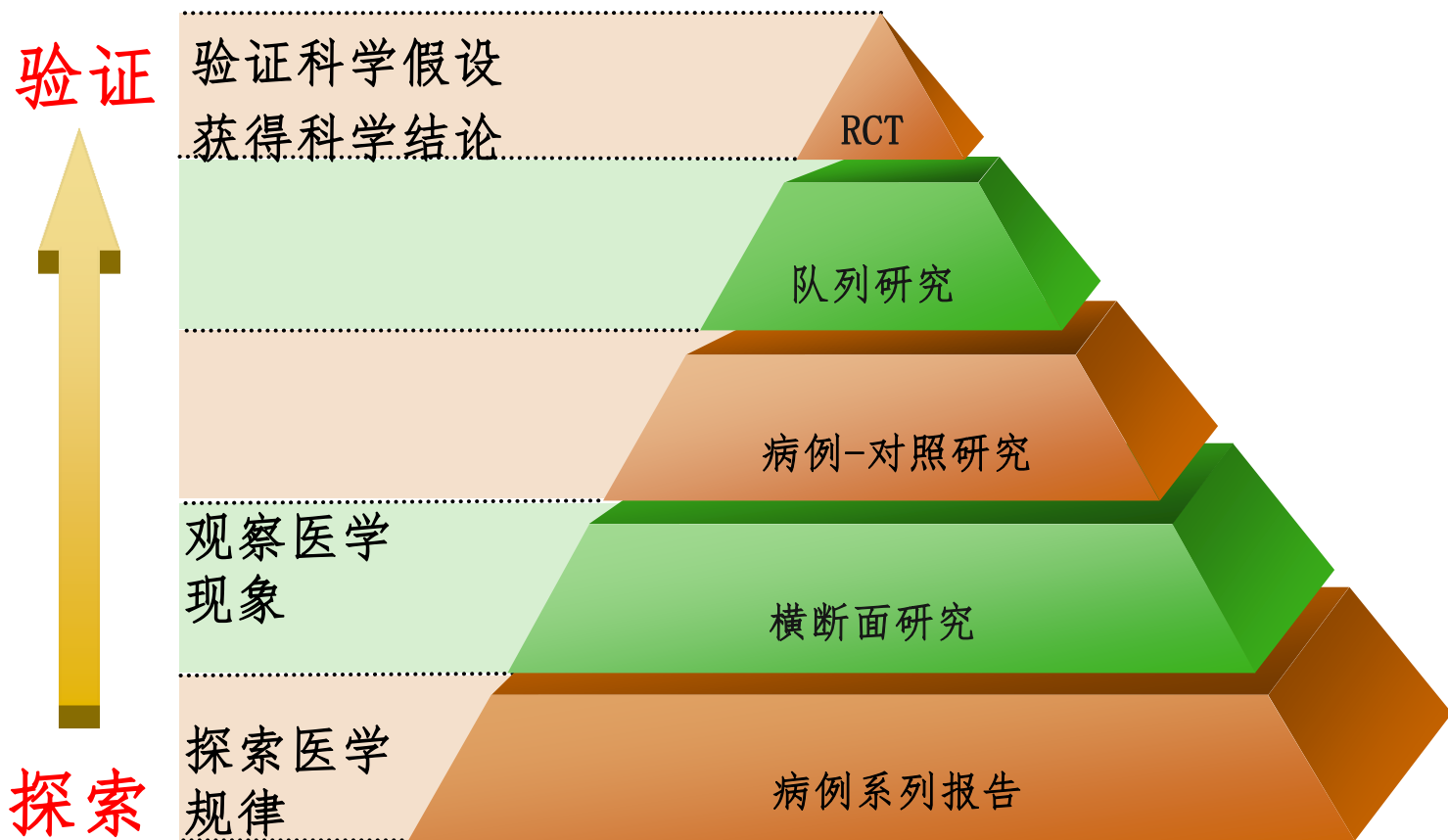
# 队列研究 (cohort study)



# 随机对照研究 (randomized control study)



# 常用的研究设计方法

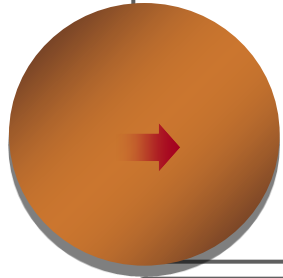


# 研究设计方法其它相关概念

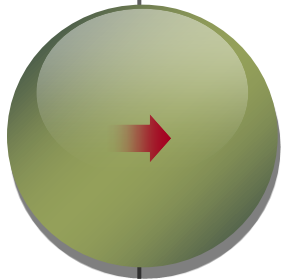
- 随机
- 盲法
- 对照



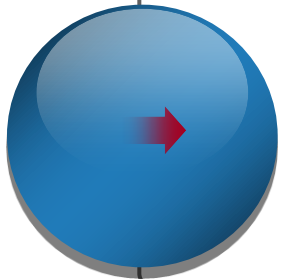
# 随机意义



- 随机无处不在（彩票、两限房摇号、小客车摇号）
- 随机  $\neq$  随意（单号进入A组，双号进入B组）

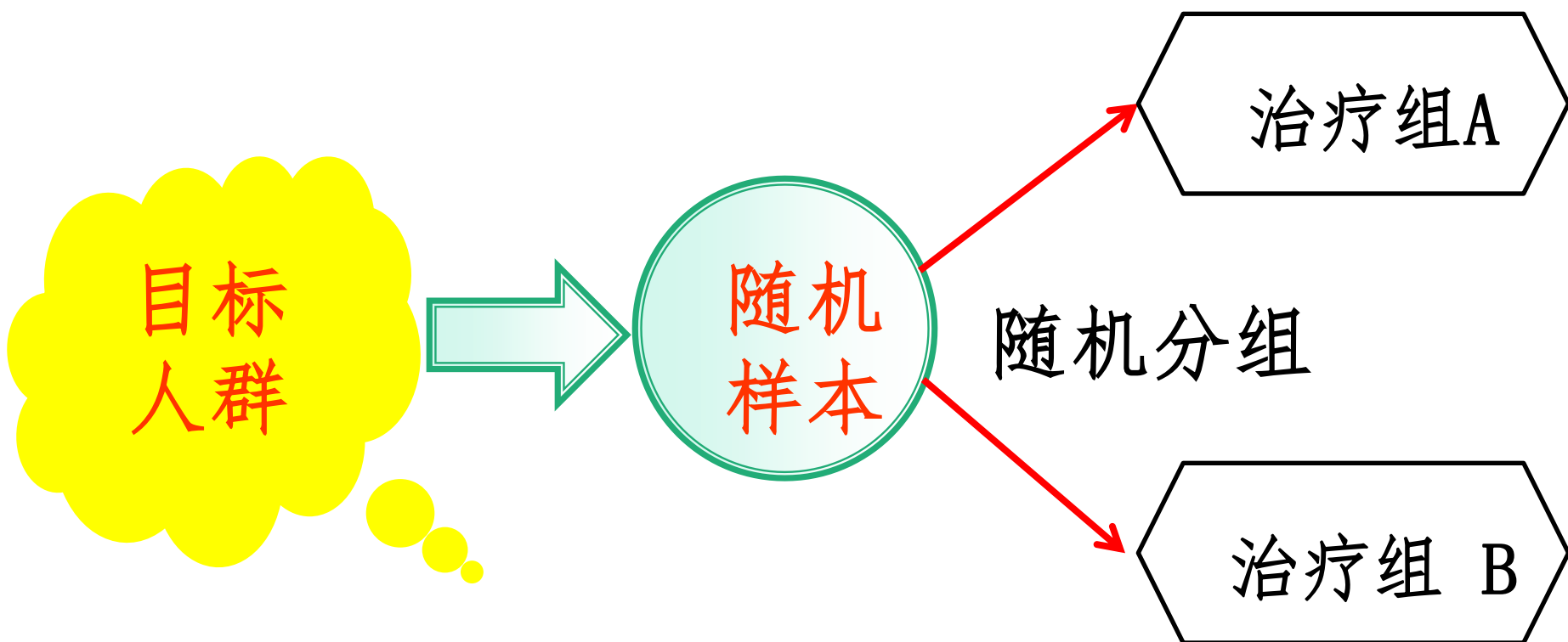


- 随机选择的目标样本具有群体代表性
- 临床试验随机，参加临床试验的每一个研究对象都有相同机会进入试验组或对照组

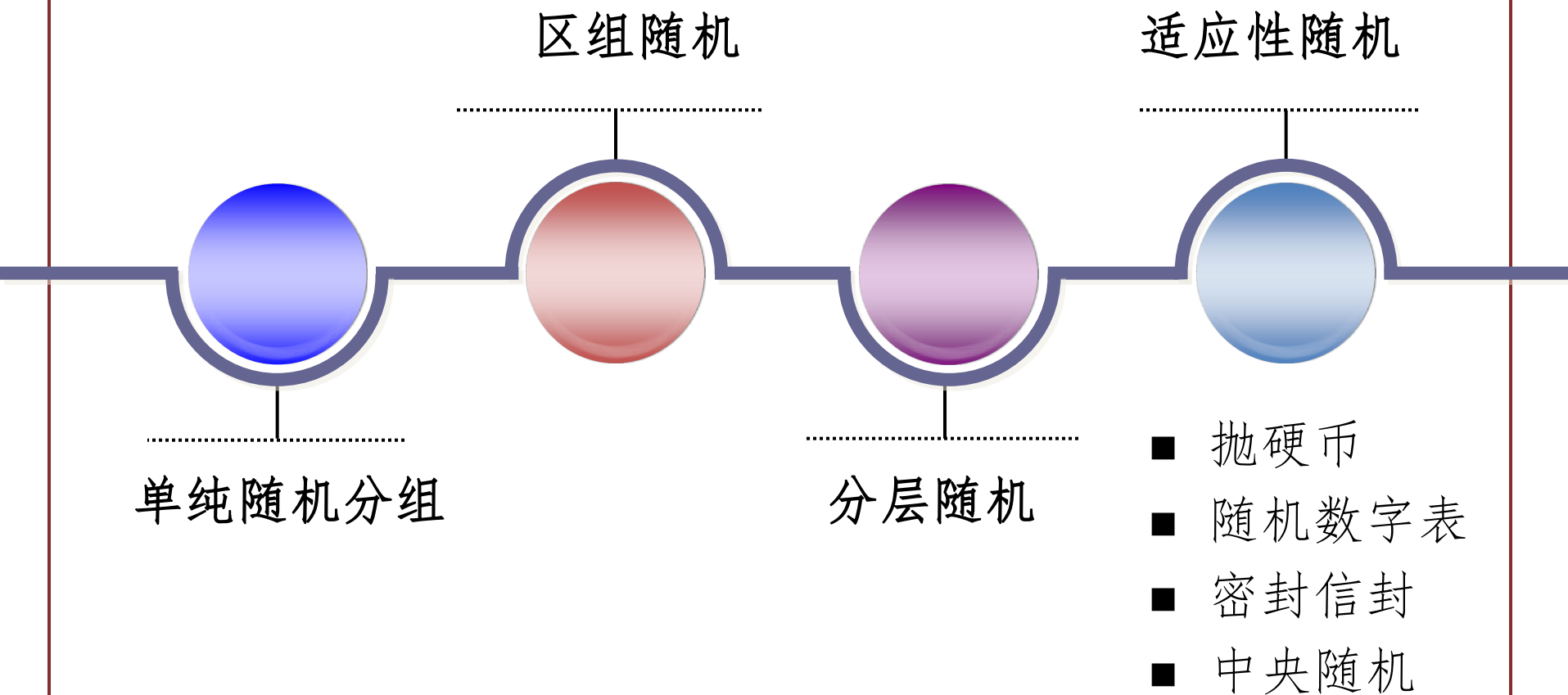


- 避免试验组和对照组两组之间的系统差异
- 组间基线特征均衡，具有可比性
- 各种影响因素（包括已知和未知）在两组中趋于相似
- 有助于消除选择偏倚和混杂偏倚

# 随机化vs. 随机抽样



# 随机方法





# 盲法

## ■ Why?

- Co-intervention
- Biased assessment of outcome

## ■ Who?

- 患者
- 医生
- 评估人员
- 分析人员

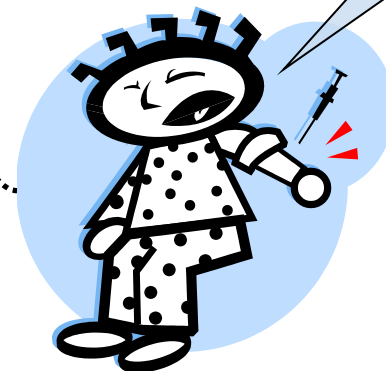
研究设计者



研究者



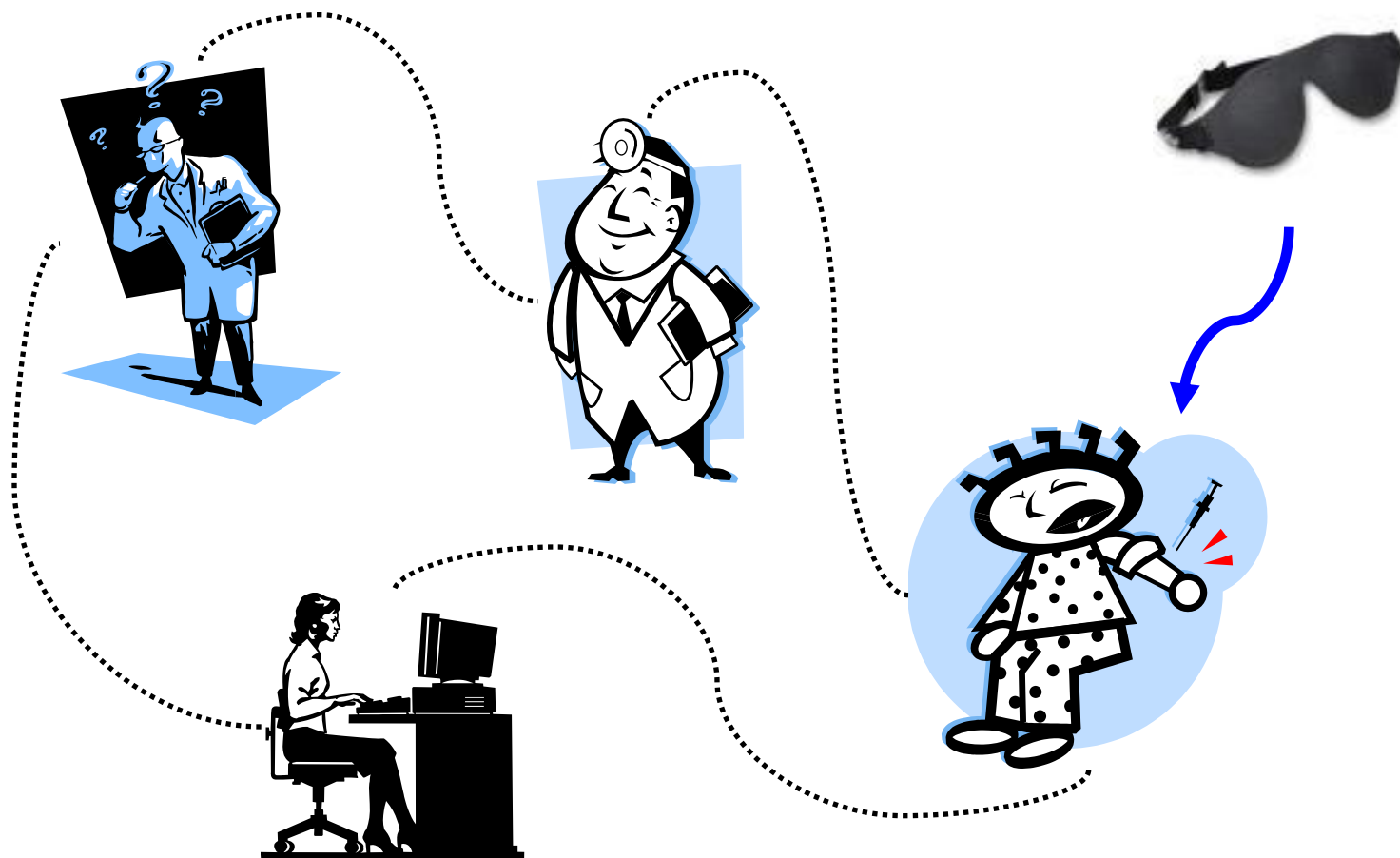
研究对象



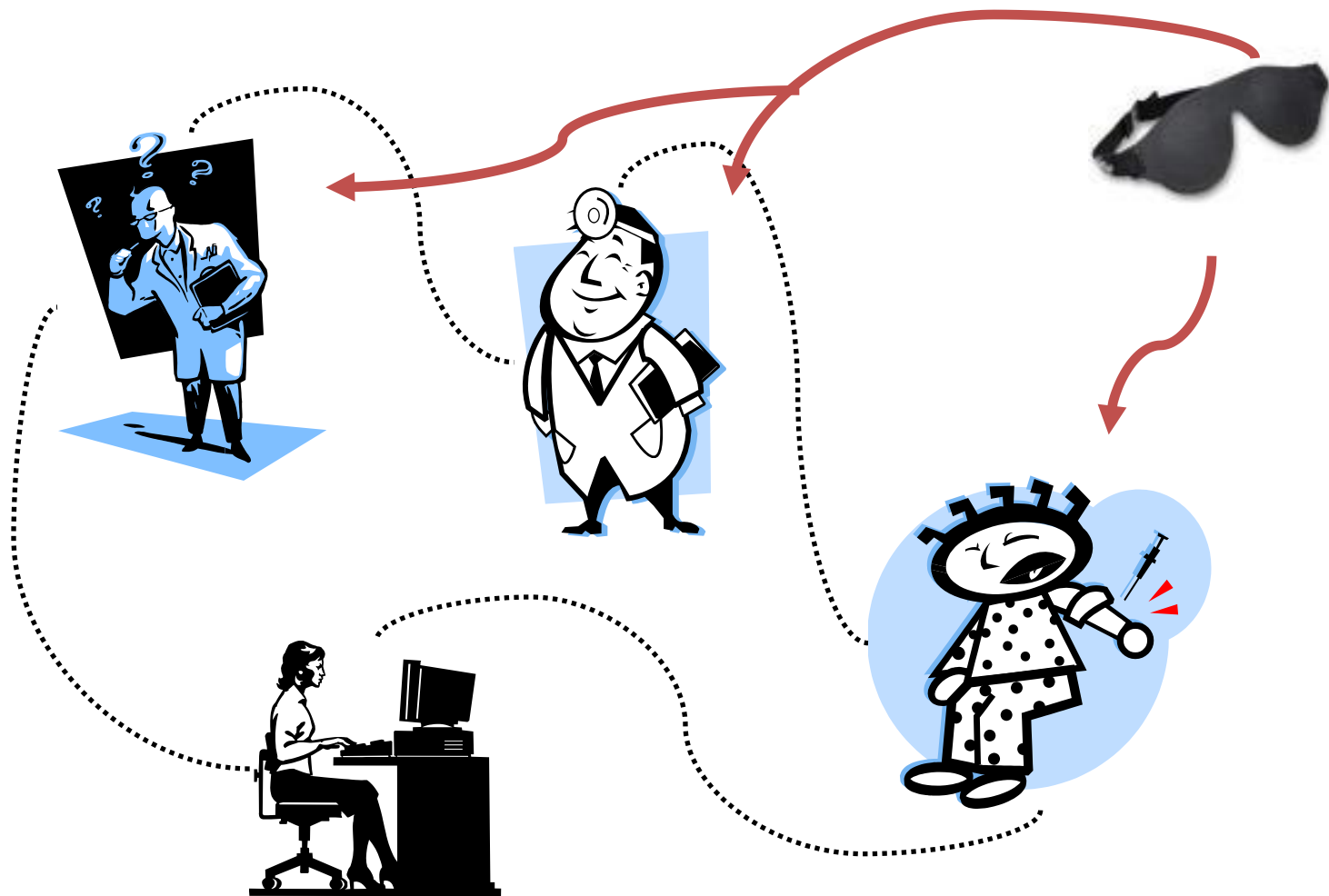
治疗收集分析人员



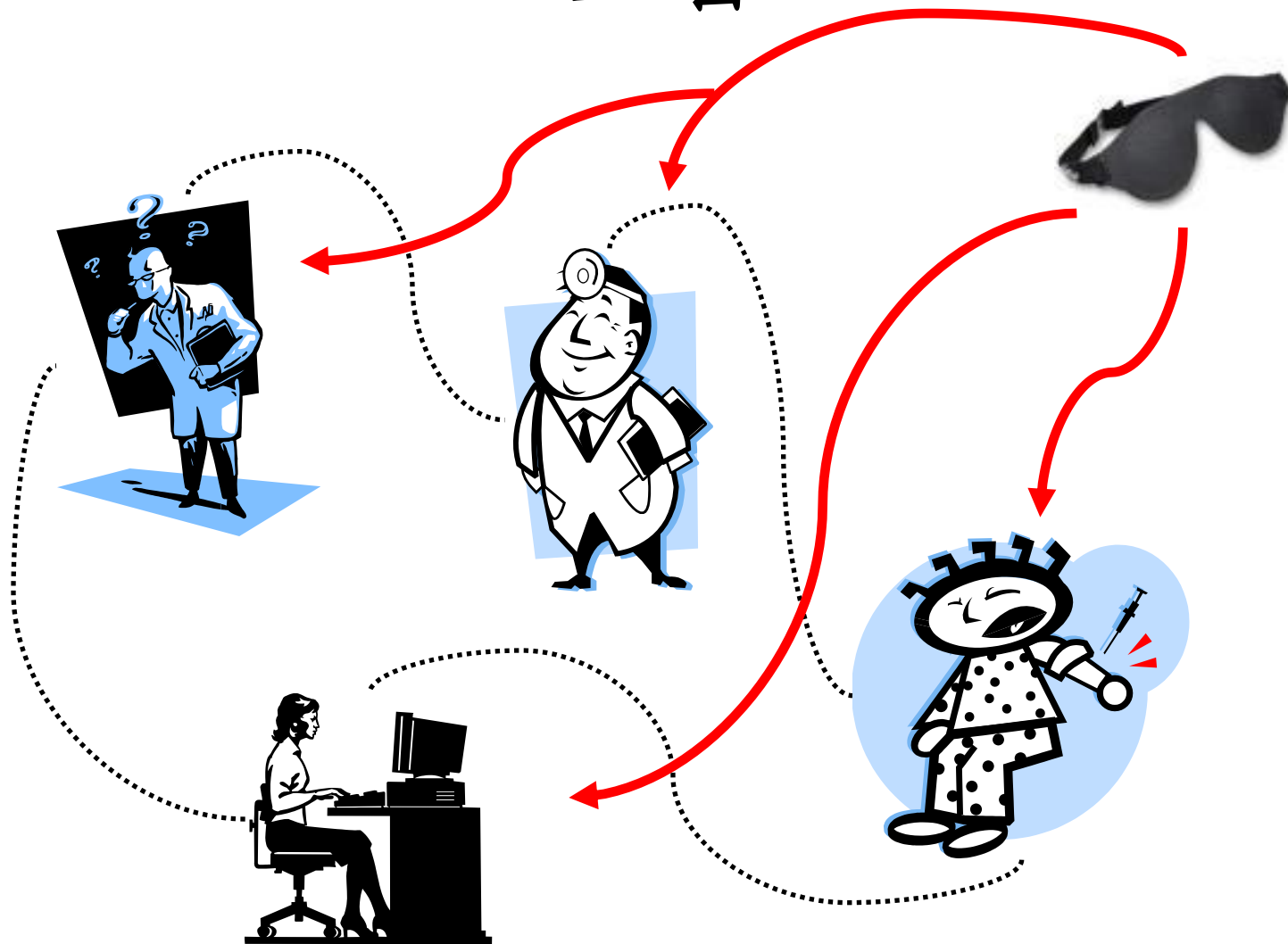
# 单盲



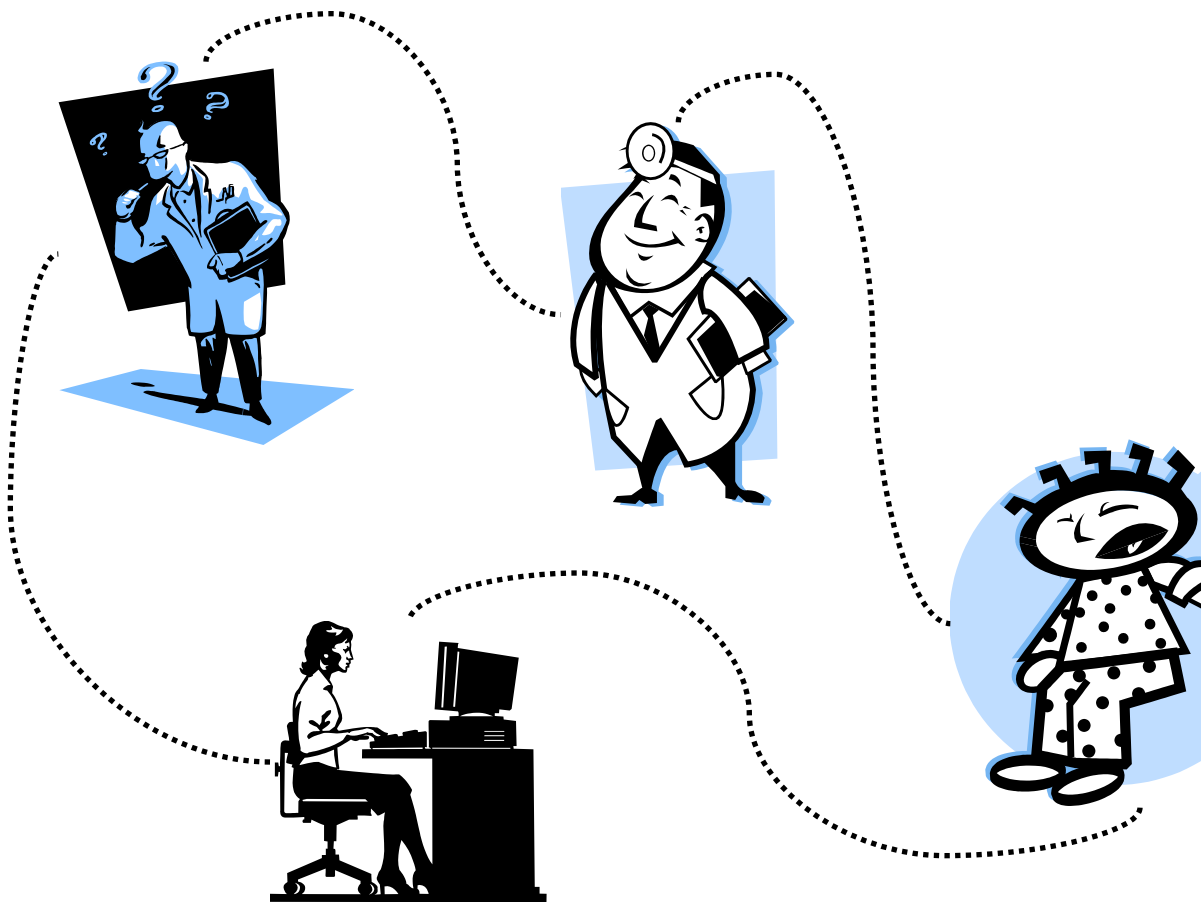
# 双盲



# 三盲



# 开放试验



较难实现盲法

😊 外科手术

😊 锻炼

😊 饮食

😊 教育

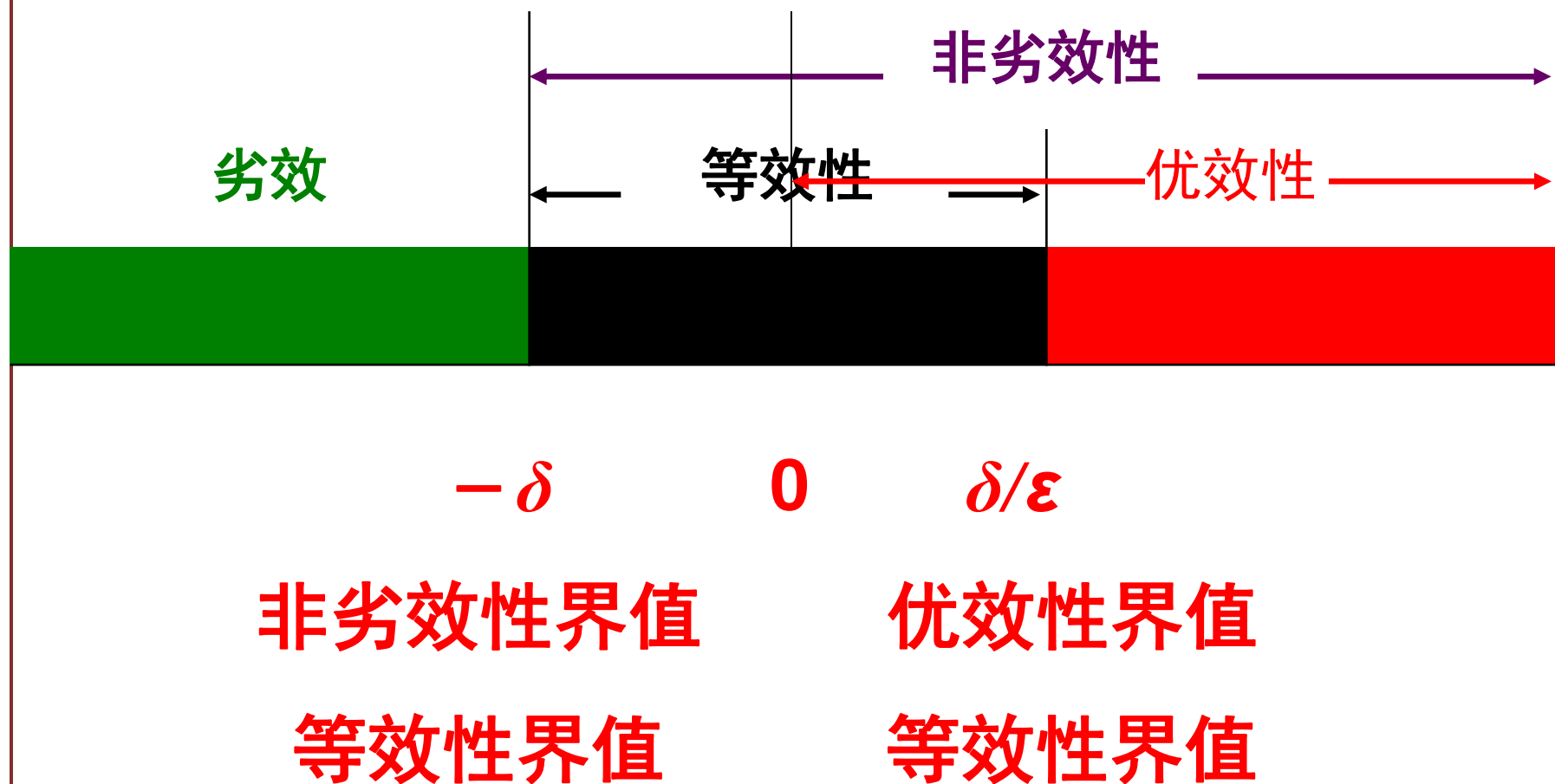
😊 .....  
😊

# 对照的选择

- 安慰剂对照
- 标准治疗
- 阳性对照
  - 等效性试验
  - 非劣效性试验
  - 优效性试验



# 非劣效性/等效性/优效性检验





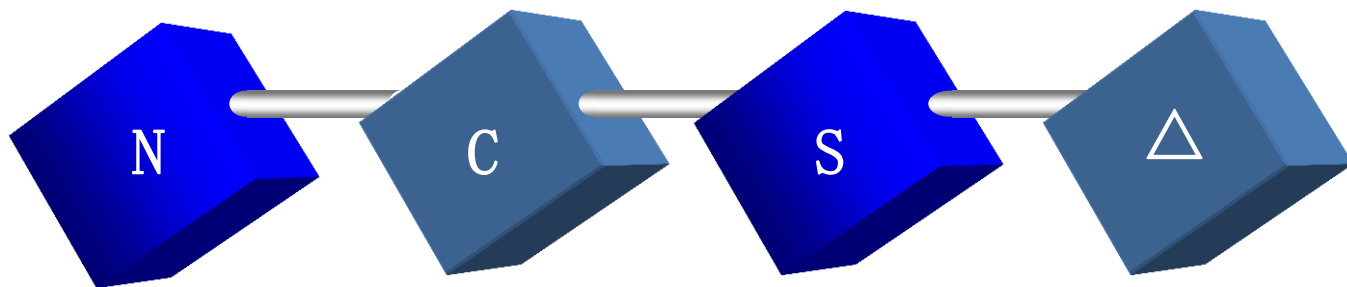
# 不同试验类型检验假设

| 试验类型  | 无效假设                       | 备选假设                    | 检验统计量                      |
|-------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 非劣效性  | $H_0: T-S \leq -\delta$    | $H_a: T-S > -\delta$    | $Z = (d + \delta) / S_d$   |
| 等效性   | $H_{10}: T-S \leq -\delta$ | $H_{1a}: T-S > -\delta$ | $Z_1 = (d + \delta) / S_d$ |
|       | $H_{20}: T-S \geq \delta$  | $H_{2a}: T-S < \delta$  | $Z_2 = (\delta - d) / S_d$ |
| 统计优效性 | $H_0: T-S \leq 0$          | $H_a: T-S > 0$          | $Z = d / S_d$              |
| 临床优效性 | $H_0: T-S \leq \delta$     | $H_a: T-S > \delta$     | $Z = (d - \delta) / S_d$   |



# 样本量估算

$$N = c \left( \frac{S}{\Delta} \right)^2$$



每组样  
本大小

常数，由  
α 和 1 -  
β 水平决  
定

合并标  
准差

有临床  
意义的  
差异

# 样本量估算

## 决定因素

- 研究经费
- 通过研究观察到所研究干预方法的临床效应差别

## 研究相关因素

- 研究设计方法
- 研究终点
- 疗效大小

## 统计学

- 数据变异性
- I 型错误
- II 型错误
- 单侧 vs. 双侧检验
- 治疗分组比例
- 期中分析
- ----

样本量的确定就是经费与研究目的之间的平衡取舍

# 样本量计算软件



[caigou.com.cn](http://caigou.com.cn)

nQuery  
Advisor



PASS 11



East 5.2.Ink

East

# 研究终点重要性

- 检验效能
- 样本量
  - 基于主要终点指标
- 成功的关键
  - 实现研究目标的概率
  - 可行性
  - 研究价值
    - ✓ 准确度
    - ✓ 精确度

# 研究终点类型

## ■ 数据类型

- 连续性变量
- 二分类变量
- 顺序变量
- 生存时间

## ■ 评价内容

- 疗效终点
- 安全性终点
- 探索性终点



# 研究终点类型

## ■ 临床终点

- 疾病、症状/体征、实验室异常值
- 硬终点 vs. 软终点
- 复合终点、协同主要终点

## ■ 替代终点

- 时间、经费或测量方面受限
- 颈动脉中膜厚度

## ■ 生物标记物终点

- 预示临床预后、治疗效果

## ■ 衍生终点

- 绝对变化值、相对变化、应答率



# 研究终点选择策略

- 最少的样本量实现研究目标
- 成功实现研究目标
- 业内广泛认可，具有可比性
- 能够得到监管部门审批同意





# 其它内容

- 研究程序或研究过程
- 研究内容/收集数据内容
- 研究流程图、随访程序
- 数据、统计分析
- 质量控制/项目管理

# BMJ Reporting guidelines

## *Reporting guidelines*

The guidelines listed below should be followed where appropriate. Please use these guidelines to structure your article. Completed applicable checklists, structured abstracts and flow diagrams should be uploaded with your submission; these will be published alongside the final version of your paper.

- **CONSORT Statement** (for reporting of randomised controlled trials: please use the appropriate extension to the CONSORT statement, including the extension for writing abstracts)
- **COREQ**(for reporting qualitative research)
- **STARD** (for reporting of diagnostic accuracy studies)
- **STROBE**(for reporting of observational studies in epidemiology)
  - Checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies (combined)
  - Checklist for cohort studies
  - Checklist for case-control studies
  - Checklist for cross-sectional studies
- **PRISMA** (for reporting of systematic reviews)
- **PRISMA-P** (for reporting of systematic review and meta-analysis protocols)
- **MOOSE** (for reporting of meta-analyses of observational studies)
- **SPIRIT** (for reporting protocols for RCTs)
- **STREGA** (for reporting of gene-disease association studies)
- **CHEERS** (for reporting of health economic evaluations)



表1 STROBE 声明:必需项目清单 第3版 (2005年9月)

| 条目    | 队列研究                                                                                                                     | 病例对照研究                                                                          | 横断面研究                  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 题目和摘要 | 1 ①在题目或摘要中有“队列研究”<br>②摘要应当是全文的一个内容丰富、结构化的摘要,包括了清单里的重要项目                                                                  | ①在题目或摘要中有“病例对照研究”                                                               | ①在题目或摘要中有“横断面研究”       |
| 前言    |                                                                                                                          |                                                                                 |                        |
| 背景/原理 | 2 对所报告的研究背景和原理进行解释                                                                                                       |                                                                                 |                        |
| 目标    | 3 阐明研究目标,包括任何预先确定的假设                                                                                                     |                                                                                 |                        |
| 方法    |                                                                                                                          |                                                                                 |                        |
| 研究设计  | 4 陈述研究设计中的重要内容,如果文章是来自正在进行研究的系列文章之一,应陈述原始研究的目的                                                                           |                                                                                 |                        |
| 研究现场  | 5 描述研究现场、数据收集的具体场所和时间范围                                                                                                  |                                                                                 |                        |
| 研究对象  | 6 ①描述纳入和排除标准,研究对象的来源和选择方法<br>②描述随访的时间范围和方法                                                                               | ①分别给出病例和对照的纳入和排除标准,来源和选择方法<br>②给出精确的病例诊断标准和对照选择的原理<br>③对匹配研究,应描述匹配标准和每个病例匹配的对照数 | 描述纳入和排除标准,研究对象的来源和选择方法 |
| 研究变量  | 7 对所有感兴趣的研究变量列出明确定义,并区分结局、暴露、潜在预测因子、潜在的混杂因子或效应修正因子                                                                       |                                                                                 |                        |
| 测量    | 8* 对每个研究变量,描述详细的测量方法,还应描述各组之间测量方法的可比性                                                                                    |                                                                                 |                        |
| 偏倚    | 9 对可能的潜在偏倚进行描述                                                                                                           |                                                                                 |                        |
| 样本大小  | 10 描述决定样本大小的原理,包括统计学计算和实际考虑                                                                                              |                                                                                 |                        |
| 统计学方法 | 11 ①描述统计方法,包括控制混杂的方法<br>②描述对失访和缺失值的处理<br>③如果可能,应描述亚组分析和敏感性分析的方法                                                          | ②描述匹配和缺失值的处理                                                                    | ②描述设计效应和缺失值的处理         |
| 计量变量  | 12 ①解释计量变量如何分析,如怎样选择分组<br>②如果可能,给出连续分析和分组分析的结果                                                                           |                                                                                 |                        |
| 资助    | 13 给出当前研究的资助来源和资助者(如果可能,给出原始研究的资助情况)                                                                                     |                                                                                 |                        |
| 结果    |                                                                                                                          |                                                                                 |                        |
| 研究对象  | 14* ①报告研究的各个阶段研究对象的数量,如可能合格的数量、被检验是否合格的数量、证实合格的数量、纳入研究的数量、完成随访的数量和分析的数量<br>②描述各个阶段未能参与者的原因<br>③推荐使用流程图<br>④报告研究对象征集的时间范围 | ⑤匹配研究应给出每个病例对应对照数量的分布                                                           |                        |
| 描述性资料 | 15* ①描述研究对象的特征(如人口学、临床和社会特征)以及关于暴露和潜在混杂因子的信息<br>②指出每个研究变量数据的完整程度<br>③总结平均的和总的随访数量以及随访天数                                  |                                                                                 |                        |

# 研究论文报告管理规范

- 随机平行对照试验报告规范（CONSORT）
- 观察性流行病学研究报告规范（STROBE）
- 诊断试验报告规范（STARD）
- 非随机对照试验报告规范（TREND）
- 肿瘤报告规范（REMARKS）
- 遗传风险报告规范（STREGA）
- 随机对照试验Meta分析的报告规范（QUOROM）
- 医院感染暴发报告和干预研究的透明报告规范（ORION）

中华流行病学杂志

# Thank You !

hbwang2005@163.com

