皮肤疾病临床研究选题和设计规范的理解

王瑞平，李 斌*
（上海市皮肤病医院/同济大学附属皮肤病医院，上海 200443）

摘要：近年来，基于临床诊疗实践开展的皮肤病临床研究越来越受到广大皮肤科医疗和科研人员的重视和认可。如何基于皮肤科临床实践提出科学问题，如何通过规范的临床研究设计解决临床问题是驱动皮肤科临床诊疗水平不断提升的策源力。该文以临床研究选题为切入点，提出皮肤疾病临床研究选题的来源，指出研究设计时需遵从的代表性、真实性、可比性及显著性的指导思想，并基于临床研究 PICO（patient，intervention，control，outcome）原则和临床试验报告统一标准，从皮肤疾病临床研究选题中所牵涉到的研究对象招募、样本量、对照设置、随机分组、盲法、干预方案实施、疗效评价、质量控制及统计分析等方面详细阐述皮肤疾病临床研究的设计规范和要点，以期为皮肤科临床研究的设计提供参考。

关键词：皮肤病；临床研究；规范设计；PICO 原则；临床试验报告统一标准
中图分类号：R751 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）04-0349-09
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.001

Outlook of topic selection and clinical research design standards for skin diseases

WANG Ruiping, LI Bin*
（*Shanghai Skin Diseases Hospital/Skin Disease Hospital of Tongji University, Shanghai 200443, China*）

Abstract: In recent years, clinical research on skin diseases based on clinical diagnosis and treatment practices has been increasingly valued and recognized by dermatology medical and scientific researchers. How to propose scientific questions based on clinical practice in dermatology, and how to solve clinical problems through standardized clinical research design are the driving forces for the continuous improvement of clinical diagnosis and treatment level of dermatology. This article took the selection of clinical research topics as the starting point, proposed the sources of clinical research topics for skin diseases, pointed out the guiding principles of representativeness, authenticity, comparability and significance that should be followed in research design, and elaborated the design norms and key points of clinical research on skin diseases from the aspects of patient recruitment, sample size, control setting, randomized grouping, blinding, intervention implementation, efficacy evaluation, quality control, and statistical analysis involved in the selection of clinical research topics, based on the principles of PICO（patient, intervention, control and outcome） and consolidated standards of reporting trials. To provide reference for the design of clinical research in dermatology.

Key words: skin diseases; clinical trial; design standard; the principles of PICO; consolidated standards of reporting trials

---

收稿日期：2024-04-18
作者简介：王瑞平，医学博士，主任医师，教授，硕士生导师，研究方向：临床流行病学、生物统计在临床研究中的应用。
通信作者：李斌，医学博士，主任医师，二级教授，博士生导师，研究方向：皮肤病中西医结合诊疗、基础和临床研究。
基金项目：国家自然基金面上项目（82174383）；上海人才发展基金（2021073）；上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项（202240371）；上海市皮肤病医院引进人才科研基金（2021KYQD01）；上海市申康医院发展中心第二轮三年行动计划研究型医师创新转化能力培训项目（SHDC2022CRS053）；上海市皮肤病医院引进人才科研基金（2021KYQD01）；上海市皮肤病医院IIT研究项目基金（LCIIT-2023-14）；第二轮《促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划（2023年－2025年）》CRU协同数据质量提升项目（SHDC2024CRX032）

皮肤是保护机体免受外界理化因子、病原微生物侵扰的重要屏障，是人体最大的器官[1]。目前已知的皮肤疾病多达2 000余种，不同程度影响着人们的身心健康[2]。随着分子生物学技术进展、皮肤疾病诊疗手段和治疗方案改进，特别是生物制剂的使用，许多皮肤疾病在临床上得到控制和有效治疗[3]。但慢性免疫性皮肤病［如白癜风（vitiligo）、红斑狼疮（lupus erythematosus）及硬皮病（scleroderma）等］、遗传性皮肤病［如鱼鳞病（ichthyosis）、白化病（albinism）等］以及皮肤肿瘤等仍是严重影响人们生活质量的皮肤疾病，需进一步研究[4]。近年来，基于临床实践的“皮肤疾病临床研究”越来越受到广大皮肤科临床和科研人员的重视和认可。皮肤疾病临床研究问题来源于临床实践，通过临床研究找出解决皮肤科临床问题的方法和治疗措施，不仅可以提高皮肤科疾病诊疗水平，同时也为深入开展机制探讨奠定基础。因此，如何基于皮肤科临床实践提出科学问题，如何通过规范的临床研究来解决临床问题是驱动皮肤科临床诊疗水平不断提升的策源力。本文拟基于临床研究PICO（patient，intervention，control，outcome）原则和临床试验报告统一标准（consolidated standards of reporting trials，CONSORT）[5—6]，从皮肤疾病的临床研究选题、研究对象招募、样本量估算、对照设置、随机分组、盲法、干预措施实施、疗效评估、质量控制及统计分析等方面阐述皮肤病临床研究的设计规范和要点，为皮肤科临床研究的设计提供参考。

1 皮肤疾病临床研究选题

皮肤疾病临床研究的意义和价值很大程序上取决于研究选题。高质量的临床研究选题需植根于临床实践，同时紧跟学科前沿，以皮肤疾病的诊断、治疗及预防为“策源地”，深度思考和剖析当前皮肤学科领域所面临的问题和困难、堵点和难点，以科学思维凝练研究问题和解决方案，形成可行的临床研究方案，使临床研究成果能造福于皮肤病患者，解决临床实践中的困难和挑战。通常情况下，皮肤疾病临床研究选题可从社会热点、临床诊疗实践、文献阅读、诊疗指南及科研规划所提及的问题等方面进行思考和选择[7]。

1.1 社会热点

社会热点是临床研究选题的重要来源。例如，2023年发表在《Experimental Dermotology》的“COVID-19疫苗接种后病情出现进展的白癜风患者和未进展白癜风患者的特征比较现况研究”，是研究人员紧跟社会热点开展皮肤疾病临床研究的范例[8]。因此，皮肤科医生要有敏锐的“嗅觉”，要善于从社会热点中发现医学相关的科学问题，通过规范的研究设计和后期项目实施来解决这些科学问题，从而推动皮肤科临床诊疗的进步和发展。

1.2 临床诊疗实践

门诊和病房日常的诊疗工作是皮肤科医生的“主战场”。临床实践中，皮肤科医生要善于观察、勤于思考，对临床诊疗过程中碰到的问题要多提问、多思考，保持一种锲而不舍的钻研精神和严谨的科学态度。同时，对于临床诊疗过程中遇到的皮肤疾病临床问题要通过查文献、参加学术会议、请教同行和专家等途径来深入探讨和研究，在广泛阅读和长期积淀的基础上提出科学假说和问题。例如，对于痤疮（acne）患者的治疗，异维A酸（isotretinoin）为指南推荐的一线用药，其临床疗效确切，但用药后出现的胃肠道不适往往导致患者无法坚持按疗程用药。针对这一临床问题，上海市皮肤病医院王秀丽教授团队采用“ALA-PDT光动力＋短疗程异维A酸”联合方案与单独“异维A酸”治疗方案比较开展随机对照临床研究，取得重要研究进展，患者临床治疗效果和满意度显著提高，该研究成果发表在皮肤科著名杂志《Journal of the American Academy of Dermatology（JAAD）》[9]。因此，皮肤疾病临床诊疗实践是临床研究的基本来源，而临床诊疗过程中尚未解决的问题和不断产生的新问题是驱动临床

医学发展的动力。皮肤科医生一定要重视临床实践，多观察、勤思考，不断发掘潜在的皮肤疾病临床科研问题，从而带动皮肤疾病临床诊疗技术的发展。

1.3 文献阅读

医学文献相比于经典教科书可更高效地提供新知识和研究进展的动态更新。阅读文献不仅能帮助皮肤科医生了解其所关心的科学问题的最新进展，获得临床研究方法启迪，同时皮肤科领域文献阅读也能激发研究者产生新的研究思路、提出新的科学问题，尤其是综述类文献能让皮肤科医生短时间内掌握某一个临床研究专题的最新进展及尚需深入研究的问题[7,10]。此外，参加学术交流也能促进新的临床研究问题的发现。在学术会议交流过程中，皮肤科研究领域内的专家会高屋建瓴地展示学科最新进展，提出未来的研究方向[7]。

1.4 诊疗指南和科研规划

皮肤疾病诊疗指南通常会对每一种治疗或预防措施按照证据等级分类，并对皮肤病当前在诊断、治疗及预防方面尚未解决的问题进行总结和论述，一定程度上指明该疾病学科领域的后续研究方向。此外，国家科研管理部门和基金委员会定期发布研究方向的规划或指南，这些规划和指南是科研管理部门和基金委员会根据国家战略需要，通过征询行业内顶级专家制定而成，指明未来各学科方向需要研究的领域和科学问题，具有很好的参考价值，也是未来临床研究的风向标[10]。

2 皮肤疾病临床研究设计指导思想

皮肤疾病临床研究设计应体现研究的代表性、真实性、可比性及显著性[7]。①代表性是保证研究结果科学性的前提，若临床研究的代表性不强，研究将可能不能被重复，研究结果便失去科学性。为提高临床研究的代表性，研究者应根据研究目的，制定严格的患者诊断标准、纳入标准及排除标准，在选择研究对象时尽可能采取随机化抽样，提高样本代表性。其次，研究者应管理好入组患者，与研究对象紧密沟通，提高依从性，降低脱落率[7,11]。②真实性是反映客观事物的正确程度，是临床研究设计科学性的核心要素。研究者在临床研究设计时应全面考虑研究各环节的真实性问题。例如，如何真实无偏地测量和记录患者疾病的严重程度，如何准确评估干预的疗效，如何平衡多中心临床研究的仪器校正、实验室检测结果的一致性问题等，进而做好研究全流程预防和控制可能出现的偏倚[11]。③可比性是研究设计科学性的表现。临床研究一定要设置对照组，在研究过程中要重视试验组和对照组患者在诊断标准、纳入标准、排除标准、数据采集、实验室检测及疗效评估等方面的可比性[11]。④显著性是研究科学性的前提保证，经统计检验得出有统计学差异的结果才能保证临床研究的科学性。在开展皮肤病临床研究设计时，研究者需在样本量估算和统计分析计划撰写时体现显著性，通常以检验水准 α 代表显著性，α 常规取值为 0.05 或 0.01。

3 皮肤疾病临床研究规范设计要点

3.1 研究对象选择

研究对象的选择关系着临床研究的成败。选择研究对象时，研究者应注意研究对象的诊断标准、纳入和排除标准、代表性、依从性及伦理符合性等问题[11]。首先，根据研究目标确定研究对象的诊断标准，一般依据皮肤疾病的临床诊疗指南和规范制定。例如，开展成人特应性皮炎（atopic dermatitis）研究时，研究者可明确 Williams 诊断标准为本研究特应性皮炎患者的诊断标准。其次，研究者应制定研究的纳入标准和排除标准，需要强调的是排除标准应该是在研究对象符合纳入标准的基础上具备一些特殊情况时应排除的条件，比如治疗禁忌证、严重基础性疾病等。例如，开展特应性皮炎临床研究时，可将纳入标准设定为：①符合特应性皮炎 Williams 诊断标准。②年龄 18 ～ 55 岁，性别不限。③靶皮损直径在 2 ～ 10 cm，湿疹面积及严重程度指数（eczema area and severity index，EASI）≤ 6 分

的轻度特应性皮炎。④治疗前皮损面积＜ 5% 体表面积。⑤签署知情同意书，自愿参加。排除标准为：①妊娠或哺乳期妇女。②有严重心、肺、胃肠道、肝、肾等系统性疾病或精神疾病。③患有可能影响试验结果评价的全身性疾病或活动性的皮肤疾病［如银屑病 (psoriasis)］。④患处有瘢痕、胎记、纹身及晒斑等可能会影响对皮损评价的患者。⑤患处并发细菌、病毒及真菌感染需应用抗感染治疗的患者。⑥一个月内参与或正在参与其他试验药物临床研究的患者。如图 1 所示，符合诊断标准的对象为 P1 人群；符合纳入标准的对象为 P1 人群的一个子集，为 P2 人群；符合排除标准的人群又是 P2 人群的一个子集，为 P3 人群，最终纳入研究的人群 P4 为 P2 － P3 这部分对象。

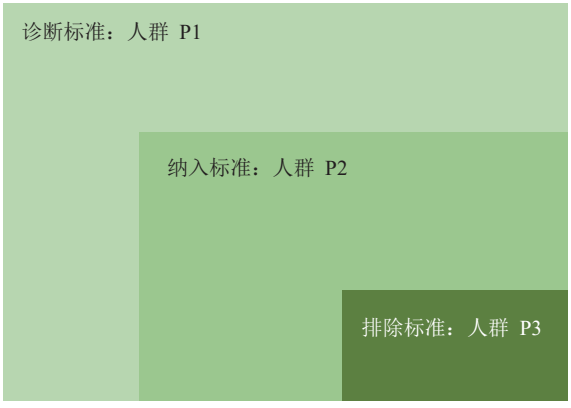


图 1 研究对象的选择过程中不同标准对应的人群
Figure 1 Population corresponding to different criteria in the selection process of research subjects

3.2 样本量

样本量估算是临床研究设计的重要内容之一。样本量过小不能保证得出可靠的研究结论，而样本量过大造成不必要的人力、物力及财力浪费，同时增加研究难度。在样本量估算时，需要明确几个参数：① Ⅰ类错误 α，一般取 0.01 或 0.05，α 越大样本量越小。②把握度 β，一般取 0.1 或 0.2，β 越大样本量越小。③允许误差 δ，δ 越大样本量越小。④干预的有效率 P_1 和 P_0 或疗效评价结果均值差值 D 和标准差 SD，干预的有效率 P_1 和 P_0 的差异越小，样本量越大；标准差与均数差值的比值越小，样本量越小。研究者可根据实际情况，通过调整参数来确定合适的样本量。此外，临床研究的类型不同，研究的主要疗效评价指标不同，样本量计算公式也不相同，本文仅举例说明两组同期平行对照设计的临床试验研究的样本量估算方法[11－12]。

以定性变量（痊愈率）为主要疗效结局指标的临床试验研究。例如，研究者拟开展本维莫德 (benvitimod) 乳膏治疗寻常型银屑病的临床试验研究。预试验结果显示，本维莫德乳膏治疗组 12 周的有效率为 70%，安慰剂组 12 周的有效率为 30%，假设本研究的Ⅰ类错误 $\alpha = 0.05$，Ⅱ类错误 $\beta =$ 10%，试估算本研究所需要的样本量[12]。根据式①公式估算样本量。

$$n=\frac{P_1\times(1-P_1)+P_2\times(1-P_2)}{(P_2-P_1)^2}\times(\mu_{\alpha/2}+\mu_{\beta})^2 \quad 式①$$

其中 $P_1 = 70\%$，$P_2 = 30\%$，$\alpha = 0.05$，$\beta = 0.1$，带入公式：

$$n=\frac{0.7\times(1-0.7)+0.3\times(1-0.3)}{(0.7-0.3)^2}\times(1.96+1.28)^2=28$$

计算结果显示，每组 28 例，考虑 20% 脱落率，每组需至少招募 35 例，两组共计 70 例。

以定量变量［视觉模拟评分法评分、湿疹面积及严重程度指数 (eczema area and severity index，EASI) 评分］为主要疗效结局指标的临床研究。例如，2020 年日本开展的一项用无花果树叶治疗轻度特应性皮炎成年患者的安慰剂随机对照临床研究中，研究者以治疗 12 周的 EASI 评分为主要疗效指标，假设研究的Ⅰ类错误 $\alpha = 0.05$，二类错误 $\beta =$ 20%，治疗 12 周后试验组和对照组患者 EASI 评分差值 $(\mu_1 - \mu_2)$ 为 3.3，标准差 $\sigma = 3.5$[13]。根据临床试验研究的设计，结合主要疗效结局指标，采用

式②公式进行样本量估算。

$$n_1=n_2=\frac{2(z_{\alpha/2}+z_{\beta})^2\times\sigma^2}{(\mu_2-\mu_1)^2} \quad 式②$$

其中 $\mu_1-\mu_2=3.3$，标准差 $\sigma=3.5$，$\alpha=0.05$，$\beta=0.2$，带入公式：

$$n_1=n_2=\frac{2(1.96+0.84)^2\times(3.5)^2}{(3.3)^2}=18$$

计算结果显示，每组 18 例，考虑 10% 脱落率，每组需至少招募 20 例，两组共计 40 例。

3.3 对照组设置

无论是观察性临床研究还是试验性临床研究，在研究设计阶段或数据分析阶段都会涉及到对照组的设置问题。例如，开展皮肤疾病现况调查研究时，尽管在设计阶段不设对照组，但数据分析阶段，研究者通常会根据研究对象的某一特征进行分组，比较不同组研究对象之间的差异，这无形中也相当于设置了对照组。

病例对照和队列研究在研究设计阶段就会确定对照组。例如，2015 年发表在《Journal of the American Academy of Dermatology（JAAD）》的“酒渣鼻与慢性系统性疾病存在皮损严重程度依赖性的病例对照研究”中，研究者在设计阶段选择酒渣鼻（rosacea）患者为病例组，同时选择健康人为对照组开展研究[14]。2018 年同样发表在《Journal of the American Academy of Dermatology（JAAD）》的“HIV 感染与皮肤癌风险：一项丹麦全国性队列研究”中，研究者在设计阶段选择 4 280 例人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染者为暴露组，同时采用匹配法纳入 21 399 例健康人为非暴露组，分析 HIV 暴露是否会增加皮肤癌（epidermal cancer）的发病风险[15]。

随机对照试验研究中，研究者可根据研究目的和研究设计，选择同期平行对照、自身前后对照、交叉对照、非随机对照及历史对照。其中，同期平行对照是目前科学性最好、论证强度最高的一种对照，是指将研究对象按照不同的随机分配方案分为试验组和对照组，试验组给予待研究的干预因素，对照组给予现有的治疗措施、标准疗法或安慰剂，在选择安慰剂对照或空白对照时，应注意伦理学问题[10—11]。例如，2018 年发表在《柳叶刀》的“瑞莎珠单抗治疗中重度斑块性银屑病的疗效和安全性的Ⅲ期临床试验”，研究者采用随机、双盲研究方案，并同时将安慰剂和乌司奴单抗（ustekinumab）作为同期平行对照开展临床研究，证实瑞莎珠单抗（risankizumab）治疗中重度斑块性银屑病的临床疗效和安全性[16]。

3.4 随机化方案

皮肤疾病随机对照临床试验会涉及随机分组问题。随机分组是保证试验组和对照组除干预因素外，其他因素在两组之间保持均衡可比的一项重要措施，也是控制偏倚的重要方法。皮肤病临床试验中，常用的随机方法包括：简单随机、简单排序随机、系统随机、分层随机、区组随机、整群随机、动态随机及中央随机系统。受篇幅限制，本文仅介绍简单排序随机和区组随机[11,17]。

简单排序随机是通过选取大小不等的随机数字进行排序，可保证各组例数相等，提高组间的均衡性和统计效率。例如，拟将 30 例斑块性银屑病患者随机分为 2 组，两组样本量相等。首先，可以利用随机数字表或 SAS 软件产生 30 个大小不等的两位数随机数字。本文以随机数字表为例，从表 1 随机数字表中第一行第一列开始，选取 30 个大小不等的两位数随机数字（遇到相同的随机数字需舍弃），共得到 30 个大小不同的二位数随机数字。然后，按随机数字的大小从小到大排序，规定排序号 1～15 为 A 组，16～30 为 B 组。如表 2 所示，30 例斑块性银屑病患者经简单排序随机化分组为两组，其中 A 组 15 例，B 组 15 例（见表 1 和表 2）。

如表 2 所示，尽管通过简单排序随机化法可以将银屑病患者随机分为病例数相等的两组，但如果患者入组顺序受某些特征的影响（如疾病严重程度、经济收入等），采用简单排序随机化法将可能导致两组患者基础信息不均衡，组间的可比性差。如表

表 1 临床研究随机化方案——随机数字表

Table 1 Randomization scheme for clinical trial—random number table

编号	1～10	11～20	21～30	31～40	41～50
1	22 17 68 65 81	68 95 23 92 35	87 02 22 57 51	61 09 43 95 06	58 24 82 03 47
2	19 36 27 59 46	13 79 93 37 55	39 77 32 77 09	85 52 05 30 62	47 83 51 62 74
3	16 77 23 02 77	09 61 87 25 21	28 06 24 25 93	16 71 13 59 78	23 05 47 47 25
4	78 43 76 71 61	20 44 90 32 64	97 67 63 99 61	46 38 03 93 22	69 81 21 99 21
5	03 28 28 26 08	73 37 32 04 05	69 30 16 09 05	88 69 58 28 99	35 07 44 75 47
6	93 22 53 64 39	07 10 63 76 35	87 03 04 79 88	08 13 13 85 51	55 34 57 72 69
7	78 76 58 54 74	92 38 70 96 92	52 06 79 79 45	82 63 18 27 44	69 66 92 19 09
8	23 68 35 26 00	99 53 93 61 28	52 70 05 48 34	56 65 05 61 86	90 92 10 70 80
9	15 39 25 70 99	93 86 52 77 65	15 33 59 05 28	22 87 26 07 47	86 96 98 29 06
10	58 71 96 30 24	18 46 23 34 27	85 13 99 24 44	49 18 09 79 49	74 16 32 23 02
11	57 35 27 33 72	24 53 63 94 09	41 10 76 47 91	44 04 95 49 66	39 60 04 59 81
12	48 50 86 54 48	22 06 34 72 52	82 21 15 65 20	33 29 94 71 11	15 91 29 12 03
13	61 96 48 95 03	07 16 39 33 66	98 56 10 56 79	77 21 30 27 12	90 49 22 23 62
14	36 93 89 41 26	29 70 83 63 51	99 74 20 52 36	87 09 41 15 09	98 60 16 03 03
15	18 87 00 42 31	57 90 12 02 07	23 47 37 17 31	54 08 01 88 63	39 41 88 92 10
16	88 56 53 27 59	33 35 72 67 47	77 34 55 45 70	08 18 27 38 90	16 95 86 70 75
17	09 72 95 84 29	49 41 31 06 70	42 38 06 45 18	64 84 73 31 65	52 53 37 97 15
18	12 96 88 17 31	65 19 69 02 83	60 75 86 90 68	24 64 19 35 51	56 61 87 39 12
19	85 94 57 24 16	92 09 84 38 76	22 00 27 69 85	29 81 94 78 70	21 94 47 90 12
20	38 64 43 59 98	98 77 87 68 07	91 51 67 62 44	40 98 05 93 78	23 32 65 41 18

表 2 简单排序随机化对研究对象分组示意表

Table 2 Example for simple sorting randomization method

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
随机数字	**22**	**17**	**68**	**65**	**81**	**95**	**23**	**92**	35	87	2	57	51	61	9
排序	**8**	**6**	**23**	**22**	**25**	**30**	**9**	**28**	12	27	1	18	17	21	4
分组	**A**	**A**	**B**	**B**	**B**	**B**	**A**	**B**	A	B	A	B	B	B	A
编号	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
随机数字	43	6	58	24	82	3	47	19	36	27	59	46	13	79	93
排序	14	3	19	10	26	2	16	7	13	11	20	15	5	24	29
分组	A	A	B	A	B	A	B	A	A	A	B	A	A	B	B

2 中的 1～8 号银屑病患者，随机化分组后，A 组 3 例，B 组 5 例，如果 1～8 号在招募时恰巧碰到的均是重症病例，就会出现 B 组重症病例多，而 A 组重症病例少的情况，影响后续整体疗效评估。为解决这个问题，可采用区组随机化方案。

区组随机化是先依据临床研究的总体样本量将全部研究对象按照相同或不同间距划分为小的区组，然后在区组内应用简单排序随机化法进行分组，保证各组例数相等，提高组间均衡性和统计分析效能。以上述研究为例，拟将 30 例斑块性银屑病患者随机分为 2 组，要求两组样本量相等，同时排除经济状况、年龄等潜在的因素影响。采用区组随机方案，从表 1 随机数字表中第一行第一列开始选取 30 个大小不等的两位数随机数字（遇到相同的随机

数字需舍弃），共得到 30 个大小不同的二位数随机数字。然后，将 30 个斑块性银屑病患者的入组编号划分为区组长度为 4/6/4/6/4/6 组合的六个区组，见表 3，每个区组内部按照简单排序随机化方案进行分组，可以将 30 个对象分为样本量相等的两组，同时也排除经济情况的潜在影响。

表 3　区组随机化对研究对象分组示意表

Table 3　Example for block randomization method

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
随机数字	22	17	68	65	81	95	23	92	35	87
排序	2	1	4	3	3	6	1	5	2	4
分组	A	A	B	B	A	B	A	B	A	B
编号	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
随机数字	2	57	51	61	9	43	6	58	24	82
排序	1	3	2	4	2	4	1	5	3	6
分组	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
编号	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
随机数字	3	47	19	36	27	59	46	13	79	93
排序	1	4	2	3	2	4	3	1	5	6
分组	A	B	A	B	A	B	A	A	B	B

3.5　盲法

为避免研究人员、皮肤病患者或评估人员的主观心理作用造成的偏倚，临床研究过程通常会采用盲法，常用的盲法包括单盲（指患者不清楚分组，而研究人员清楚患者分组情况）、双盲（患者和研究人员均不清楚分组情况）及三盲（患者、研究人员及评估人员均不清楚分组情况）[11]。研究者应根据研究设计、干预措施等情况综合考虑，选择合适的盲法。此外，无论临床试验研究方案是否设盲，为保证随机分配方案在执行过程中不受人为因素干扰，需采取分配隐藏，保证包括研究人员、医生与患者均不知道随机化分配的顺序，常用的方法有不透明密封信封或药品容器。

3.6　研究因素

皮肤病临床试验中，研究因素通常为药物、非药物或其他治疗等干预措施。首先，研究者要明确干预措施的具体内容，给出详细定义。例如，开展“度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎随机对照临床研究”中，干预措施为度普利尤单抗（dupilumab），研究者撰写研究方案时应给出药物商品名（达必妥，300 mg）、生产厂家（法国 Sanofi Winthrop Industrie）、生产批号（S20200017）；若使用安慰剂，需注明制备方法［制备同度普利尤单抗药物，但不含靶向白介素 -4 受体亚基 α 的全人单克隆抗体（IgG4 型）］、安慰剂材料（包括组氨酸、盐酸组氨酸、盐酸精氨酸、聚山梨酯 80、醋酸钠、冰醋酸、蔗糖及注射用水）、剂量（300 mg）及外观形状（透明至略带乳白色、无色至淡黄色溶液）等内容。其次，要给出干预措施的具体操作方法。例如，开展针刺干预带状疱疹后遗神经痛临床研究时，研究因素要明确穴位、进针方式、进针深度、留针时间及治疗频次等信息。需注意的是，随机对照临床试验中，研究因素是整个临床的核心和灵魂，研究者一定要重视临床试验的研究因素，详细描述患者所接受的干预措施的每一个细节，保证“研究因素”的可复制性[11]。

3.7　疗效评价指标

皮肤病临床研究疗效指标的选择应把握其真实性和可靠性。首先，研究者应优先选择真实性和可靠性均良好的指标，提高研究结论的证据等级。其次，疗效评估指标一定要区分主要疗效指标和次要疗效指标，主要疗效指标一般只设一个，评估临床研究疗效或安全性，同时也是计算样本量的指标。最后，疗效指标选择时还应重视指标的科学性，指标不宜过多，应与研究团队的人力、物力相匹配，与实验室的检测能力和课题经费相匹配[11,17]。

3.8　质量控制

为保障临床试验研究顺利开展，需要在研究设计阶段、项目启动阶段、项目实施及数据统计分析阶段开展全流程的质量控制。临床研究质量控制的核心是采取措施来避免或降低研究过程中可能会出现的偏倚，包括选择性偏倚（明确研究对象的诊断标准、纳入标准和排除标准，并严格执行；严格落实随机化分组方案；做好与患者的沟通，提高应答

率，降低失访率等）、信息偏倚（研究人员的统一培训；正确选择测量工具和检测方法，并进行统一校对；做好研究资料的复查和复核，提高数据质量等）及混杂偏倚（随机化分组;限制研究对象;匹配;标准化；分层分析；多因素分析等）[11]。

3.9 统计分析

临床研究统计分析要考虑数据集，其选择直接影响分析结果的可靠性[11]。临床研究数据分析一般遵从意向性分析（intention to treat，ITT）原则。ITT原则指主要分析应包括所有随机化的受试者，按其所分到的组别进行随访、评价和分析而不管其是否依从计划完成试验过程。意向性分析保证原始的随机化分组，可避免由于破坏随机化而造成的偏倚。但在研究实践中，由于可能存在受试者脱落、改变治疗方案等情况，ITT原则贯彻困难[6,11]。因此，临床研究数据一般按照ITT原则将数据集分为全分析集（full analysis set，FAS）和符合方案集（per protocol set，PPS）。FAS集是指尽可能按照ITT原则，将所有随机化的受试者以合理的方法尽可能少的排除受试者，部分受试者由于退出或剔除导致的数据缺失，可通过统计学手段进行数据填补并在数据统计分析中说明。PPS集是FAS数据集的子集，一般由完成预先确定的治疗量、主要变量可测定、无重大方案违背的受试者组成，是更加符合研究方案的受试者数据集合[10—11]。临床研究数据统计分析优先使用FAS集，特别是对于采用优效性设计的临床研究，基于FAS集的分析结果更加保守和稳健，应优先选择。在描述统计分析计划时，应明确四个方面的内容:①统计分析软件（SAS、SPSS及R软件等）。②统计描述。③统计推断。④检验水准（$\alpha = 0.05$或0.01），并指明单侧检验还是双侧检验[11]。

4 皮肤疾病研究设计注意事项

开展皮肤病临床研究设计时，研究者按照上述“皮肤病临床研究规范设计要点”九个方面设计并执行，基本能够保证临床研究方案设计的完整性、科学性及规范性[10—12]。此外，研究者在开展临床研究设计时还要注意以下几个方面问题。①临床研究设计阶段，建议项目组邀请流行病学和统计学专家参与研究方案讨论，提高方案设计的规范性[10]。②研究设计要遵从PICO原则，在代表性、真实性、可比性及显著性的指导下开展[5]。③样本量估算时，要给出样本量计算公式中主要疗效指标参考值的来源，建议优先选择预试验结果，其次是通过参考文献获取。此外，样本量计算所选择的主要疗效指标要和研究方案后面的“疗效评价指标”中的主要疗效指标保持一致[12]。④选择对照时，优先使用同期随机对照，提高研究对象的可比性。⑤无论临床研究选择开放性试验还是选择盲法，均要设置分配隐藏，保障随机分配方案在执行过程中不受人为因素干扰[11]。⑥研究因素是临床研究的核心内容，研究者要详细描述试验组和对照组研究对象所接受的干预措施的每个细节[17]。⑦临床研究一般仅设置一个主要疗效指标，研究者应避免设置多个主要评价指标，同时尽可能选择客观评价指标[12]。⑧统计分析部分，要注意区分定量变量和定性变量在统计学描述和统计学推断选择指标的不同；此外，要注意P值解读的规范性，一般将“$P < 0.05$（或0.01）”描述为差异有统计学意义[10—11,17]。

5 结语

规范的临床研究设计和过程实施是得出可靠研究结论的重要前提和保障。皮肤病临床研究人员应基于临床实践，深度思考和剖析当前皮肤学科领域所面临的问题和困难、堵点和难点，以科学思维凝练科学问题。同时，在PICO原则和CONSORT声明指导下，严格贯彻代表性、真实性、可比性及显著性的临床研究方案设计指导思想，提升皮肤病临床研究方案设计的科学性、规范性和可行性，并在后续研究过程中严格落实和执行方案，控制潜在的混杂因素，提升数据质量，得出有效和可靠的研究结论，解决临床实践中的困难和挑战，造福于广大皮肤病患者。

参考文献：

[1] 何黎. 重建皮肤屏障在湿疹治疗中的重要性[J]. 皮肤病与性病, 2009, 31(3): 12-13.

[2] 刘伦, 黄爱丽, 曾云, 等. ICD-11和ICD10皮肤疾病的分类比较研究[J]. 中国病案, 2024, 25(1): 22-25.

[3] 马晓蕾, 周城, 蔡林, 等. 生物制剂治疗银屑病的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41(9): 3-9.

[4] 姜启君, 王贺, 魏庆宇. 慢性皮肤病对患者生活质量的影响[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(1): 3-10.

[5] 王瑞平. 临床研究规范设计PICO原则[J]. 上海医药, 2022, 43(3): 67-72.

[6] 王瑞平, 李斌. 随机对照临床试验CONSORT声明解读[J]. 上海医药, 2022, 43(5): 5-7.

[7] 王瑞平, 李斌. 临床医学研究选题的规范和要点[J]. 上海医药, 2023, 44(17): 47-50.

[8] Hou XY, Wu NH, Xu MY, *et al.* Demographic and clinical feature disparity between progress and non-progress patients with vitiligo after COVID-19 vaccination: a cross-sectional study[J]. Exp Dermatol, 2023, 32(9): 1344-1349.

[9] Zhang LL, Yang YT, Wang B, *et al.* Modified red light 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus low-dose isotretinoin therapy for moderate to severe acne vulgaris: a prospective, randomized, multicenter study[J]. J Am Acad Dermatol, 2023, 89(6): 1141-1148.

[10] 王瑞平, 李斌. 临床研究理论规范和实践[M]. 上海: 上海科技出版社, 2023.

[11] 王瑞平, 肇晖, 李斌. 随机对照临床试验设计要点和规范[J]. 上海医药, 2022, 43(7): 6-9.

[12] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. 上海医药, 2023, 44(1): 48-52.

[13] Tatsuya A, Yukari K, Kosaku, N, *et al.* Efficacy and safety of fig (*Ficus carica L.*) leaf tea in adults with mild atopic dermatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled preliminary trial[J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4470.

[14] Barbara MR, Alexander HF, Dimitre LFDS, *et al.* Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study[J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 73(4): 604-608.

[15] Omland SH, Ahlstrom MG, Gerstoft J, *et al.* Risk of skin cancer in patients with HIV: a danish nationwide cohort study[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 79(4): 689-695.

[16] Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, *et al.* Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo controlled and ustekinumab controlled phase 3 trials[J]. Lancet, 2018, 392(10148): 650-661.

[17] 邓伟, 贺佳. 临床试验设计与统计分析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

（编辑：沈　盈）

祝贺李斌教授当选“中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会”主任委员



李斌，医学博士，主任医师，二级教授，博士生导师，上海市皮肤病医院／同济大学附属皮肤病医院院长，中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会主任委员，上海中医药大学皮肤病研究所所长。享受国务院特殊津贴，上海市名中医，全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师，国家重点研发计划项目首席科学家，2023 李时珍医药创新奖，上海市领军人才、上海市优秀学术带头人，第十届“中国医师奖”获得者，第四届“白求恩式好医生”。主持国家重点研发计划、国家自然基金（7项）等科研课题 40 余项，培养硕博士研究生 70 余名，发表论文 300 余篇。