

ICS 67.040

CCS X83

# T/CNHFA

## 中国营养保健食品协会团体标准



T/CNHFA 141—2025

### 保健食品真实世界研究指南

Sterilization for real world study on health foods

2025 - 02 - 28 发布

2025 - 02 - 28 实施

中国营养保健食品协会 发布

## 前 言

本文件按照GB/T 1.1—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。

本文件由中国营养保健食品协会保健食品研发专业委员会、中山大学公共卫生学院、中国标准化研究院、汤臣倍健股份有限公司提出。

本文件由中国营养保健食品协会归口。

本文件起草单位：中山大学公共卫生学院、中国标准化研究院、汤臣倍健股份有限公司、中国营养保健食品协会保健食品研发专业委员会、北京大学循证医学中心、四川大学华西第二医院、海南医科大学公共卫生学院、中山大学孙逸仙纪念医院、广东省妇幼保健院、福建医科大学公共卫生学院、南昌大学食品学院、中国食品工业发酵研究院、养生堂药业有限公司、健合(中国)有限公司、康宝莱(上海)管理有限公司、赫力昂(中国)有限公司、创达医药科技(上海)有限公司、昆拓信诚医药研发(北京)有限公司、广州金至检测技术有限公司、杭州环特生物科技股份有限公司、广州顺心技术开发有限公司、内蒙古蒙牛乳业(集团)股份有限公司、拜耳医药保健有限公司、无限极(中国)有限公司、庶正康讯(北京)商务咨询有限公司、完美(广东)日用品有限公司、河北御芝林药业有限公司。

本文件主要起草人：夏敏、兰韬、李忠霞、赵溪、詹思延、成果、邓超明、云振宇、柳雁、宁毅、陈超刚、吴婕翎、贺瑞坤、翟鹏贵、夏素琴、胡瑞标、万向红、张海军、郭海峰、刘明、张旭光、路蓉、张胜宜、曹兵兵、李芑、陈元瑶、杨珂、李浪、梁明、李寅庆、曹翠峰、杨一凡、陈炜俊、王冠慧、危士虎、刘显良、刘斐童、葛欢、李晓敏、张晓娜、张颐、王甜甜、张婷、王岗、吴琦、吴希、赵琳、刘凤琼、陈婷婷、罗诗慧。

本文件是首次发布。

## 引 言

长期以来，保健食品的功能学评价主要采用动物学功能评价和（或）小样本人群试食评价，其中，人体试食以随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）为主要研究方法。然而，消费者在购买使用保健食品时具有自主性，如食用时间（早中晚、饭前饭后等）、食用周期（1周、1个月或者1年不等）等可能存在差异，消费者年龄、性别、健康状况等也会有差别。因此当前科学认知和科技水平下，人为干预介入、纳排标准严格、样本量有限和随访时间通常较短的RCT试验方法难以完全契合保健食品功能作用的验证。而保健食品在不同人群真实使用情况对产品功能性和安全性的研究和评价具有重要作用，保健食品真实世界研究可用于探究相关科学问题，完善保健食品科学证据体系。

在药品和医疗器械领域，随着对RCT方法适用性和局限性的逐步认识，真实世界研究（Real World Research/Study, RWR/RWS）不断受到重视，真实世界证据（Real World Evidence, RWE）也被不断引入到监管决策的证据链收集体系。保健食品是声称特定保健功能的食品，具有相对安全程度高、消费人群范围广、食用周期长等特点，RWR/RWS能够进一步收集保健食品功能和（或）安全数据，探索长期食用保健食品的有效性和安全性、明确不适宜人群、精准定位适宜人群、制定推荐食用方法（食用周期、与其他产品联合食用等）、以及发现新的作用效果等，可作为保健食品RCT研究的有益补充。本标准主要用于制定保健食品真实世界研究科学实施通用原则，对于具体产品的RWR/RWS，应当具体情况具体分析，制定针对性的研究策略。

本标准旨在为真实世界研究应用于保健食品功能和安全性评价提供基础性指导，并针对真实世界数据如何转化为真实世界证据的关键要点，如数据来源、数据采集方式、数据治理、数据质量控制、统计分析等进行了规范性的指引，以确保真实世界证据质量。其正文内容中的每一个原则性要求都可以随着后续研究的不断深入，进一步丰富和发展为更详实具体的技术标准。本标准主要用于制定保健食品真实世界研究科学实施通用原则，对于具体产品的RWR/RWS，应当结合产品作用特点，具体情况具体分析，制定针对性的研究策略。

# 保健食品真实世界研究指南

## 1 范围

本文件规定了保健食品真实世界研究的研究设计、研究实施、数据管理、统计分析、必备文件管理、研究报告、研究信息公示等内容。

本文件适用于保健食品上市后的真实世界研究，其他食品健康益处研究可参考本指南执行。

## 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。

### 3.1

**保健食品真实世界研究** health food real world study, HFRWS

针对预设的健康问题，在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据（真实世界数据）或基于这些数据衍生的汇总数据，通过分析，获得保健食品的使用情况及潜在获益/风险的真实世界证据的研究过程。

### 3.2

**保健食品真实世界数据** health food real world data, HFRWD

来源于各种途径所收集的与保健食品消费者健康及保健有关状况的数据。

### 3.3

**保健食品真实世界证据** health food real world evidence, HFRWE

通过对适用的真实世界数据进行恰当和充分的分析得到的保健食品食用情况和潜在获益-风险相关证据，包括通过观察性研究或干预性研究获得的证据。

### 3.4

**项目发起方** project initiator

发起一项保健食品真实世界研究，负责该保健食品人体试食试验或上市后研究的发起、管理和提供试验经费的个人、组织或者机构。

### 3.5

**研究者** Investigator

实施保健食品真实世界研究并对人体试食试验或上市后研究质量及受试者权益和安全负责的试验现场的负责人。

### 3.6

**受试者** research participant/subject

自愿参加保健食品真实世界研究，并提供个人健康信息的个体。

### 3.7

#### 伦理委员会 ethics committee

伦理委员会应由多学科背景的人员组成，包括保健食品相关领域人员，医学相关专业人员及其他背景人员组成，职责是通过独立地审查、同意、跟踪审查试验方案及相关文件、获得和记录受试者知情同意所用的方法和材料等，确保受试者的权益、安全受到保护的委员会。

### 3.8

#### 合同研究组织 contract research organization, CRO

通过签订合同授权，执行项目发起方或者研究者在保健食品真实世界研究中的某些职责和任务的单位。

### 3.9

#### 数据治理 data curation

针对研究问题，为达到适用于统计分析而对原始数据所进行的初步治理和分析。

### 3.10

#### 数据质量控制 data quality control

在数据记录、采集、传输和存储等过程中，采取相应的控制措施以保证数据完整性、准确性、透明性等要求。

### 3.11

#### 暴露 exposure

暴露是指研究者观察研究对象所接触过的某种物质或具有某种可量化的特征、行为或生物标志物等，用于分析其与健康结局的影响。

### 3.12

#### 干预 intervention

干预是指研究者对被研究对象主动施加的某种特定的措施，这种措施可以是食用某种保健食品、遵循某种膳食模式、实施某种运动规律等，用于评价该特定措施的安全性以及对健康结局的效果。

### 3.13

#### 被动数据 passive data

也称为现有数据，是指在开展真实世界研究之前，就已经通过其他的科学研究、日常的健康监测、企业的售后系统等渠道所采集到的数据。

### 3.14

#### 主动数据 active data

也称为前瞻性数据，一般来自于队列研究、注册登记研究、营养与健康状况监测或是实效性临床试验等，是指目前还不存在，需要基于具体的真实世界研究方案，按既定计划和标准所采的数据。主动数据在收集之前具有明确的收集目的、收集范围和收集形式，故具有规范性标准性高，完整性准确性好的特性。

## 4 研究设计

#### 4.1 研究策略

保健食品真实世界研究可参考图1开展，首先需要明确研究目的，针对研究目的所涉及的研究人群以及研究终点，确定所需的相关数据，并根据实际情况明确数据的收集方式，最后基于数据的情况选择合适的研究设计类型，设计并开展研究。

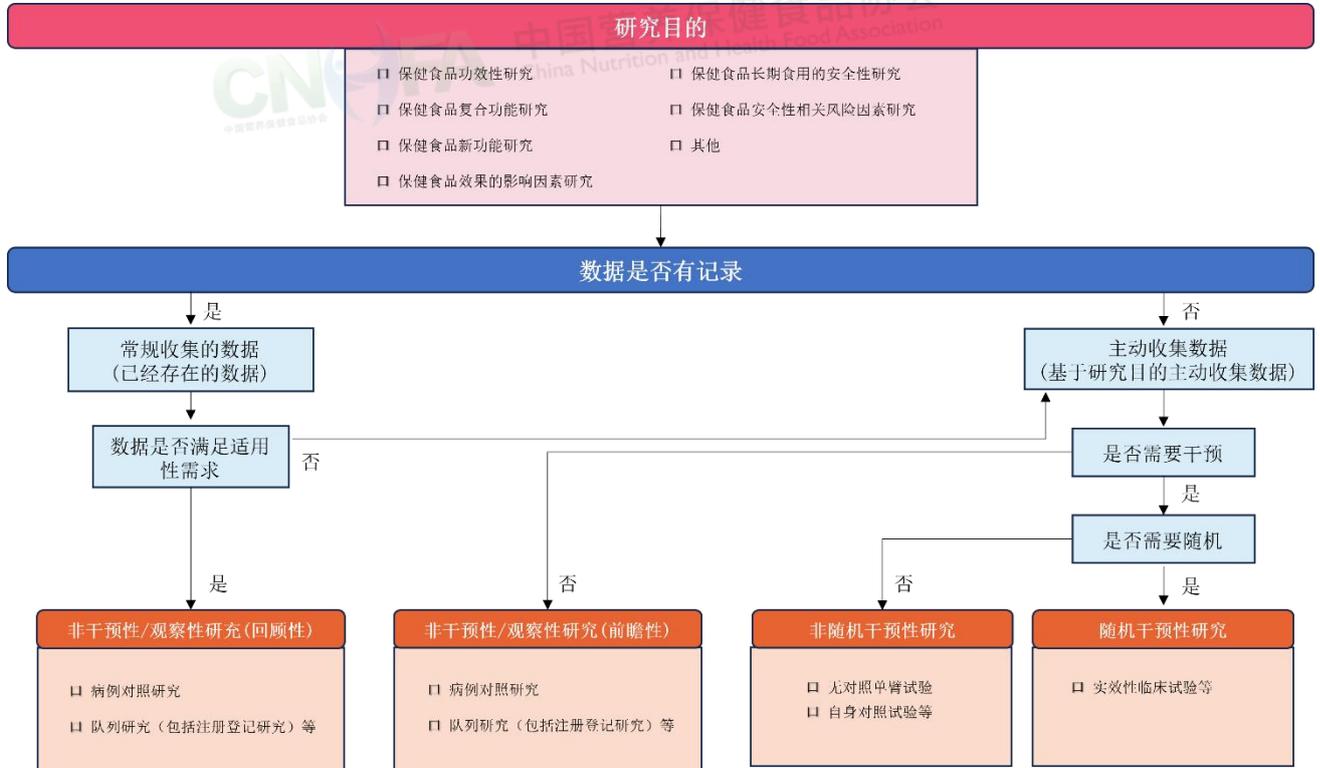


图1 保健食品真实世界研究流程图

#### 4.2 研究目的

根据研究计划要回答的科学问题确定开展真实世界研究的目的。与保健食品上市后研究相关的科学问题主要包括但不限于以下几个方面：

- 保健食品的功能研究：保健食品的长期食用对特定健康结局的改善作用；保健食品获批功能研究；保健食品新功能研究；保健食品功效的影响因素研究[如人群特征（如年龄、性别、健康状态等）、食用剂量、食用周期、与其他保健食品联用等]等；
- 保健食品的安全性研究：保健食品长期食用安全性研究、保健食品食用安全性有关的风险因素研究[如人群特征（如年龄、性别、健康状态等）、食用剂量、食用周期、与其他保健食品联用等]等。

#### 4.3 研究设计类型

真实世界研究的研究类型有多种，大致分为非干预性（观察性）研究和干预性研究。非干预性研究类型主要包括病例对照研究、前瞻性队列研究（包括注册登记研究）等；干预性研究包括实效性临床试验、无对照单臂试验、自身对照试验等。

根据需求和不同的研究目的，研究设计类型可参考表1选择。

表 1 常见的保健食品真实世界研究设计类型

| 研究目的  | 研究设计类型                  |
|---|-------------------------|
| 保健食品的食用是否对某个健康问题具有改善作用<br>保健食品的食用是否会对人体产生安全性问题  | 病例对照研究                  |
| 保健食品的长期食用对特定健康结局的改善作用<br>保健食品长期食用安全性<br>保健食品食用安全性有关的风险因素研究[如人群特征（如年龄、性别、健康状态等）、食用剂量、食用周期、与其他保健食品联用等]<br>保健食品获批功能<br>保健食品新功能<br>保健食品效果的影响因素研究[如人群特征（如年龄、性别、健康状态等）、食用周期、与其他保健食品联用等] | 队列研究（包括注册登记研究）          |
| 在保健食品真实食用场景下，在广泛的食用人群中给与特定的保健食品干预来验证保健食品功能及安全性  | 实效性临床试验、无对照单臂试验、自身对照试验等 |

#### 4.4 研究方案设计要点

##### 4.4.1 受试者

4.4.1.1 根据产品特点、研究目的等要求，制订合适的入选标准和排除标准来纳入具有代表性的人群，包括年龄、性别、健康状况、地区差异等，并对入排标准的科学性进行充分论证评估。

4.4.1.2 入排标准应能够保证筛选出的特定代表性人群，观察性研究的入选标准可以较干预性研究设置更为宽松。

4.4.1.3 涉及到特定健康状况时，需明确健康状况的判断标准，如有不同的标准，应说明出处。

##### 4.4.2 暴露/干预

###### 4.4.2.1 通用要求

在设定保健食品暴露/干预时应考虑以下关键要素：

- 相关性：暴露/干预应与研究的研究终点有理论上或经验上的关联；
- 可测量性：暴露/干预应该是可以通过某种方式量化或分类的，例如观察性研究中可以通过问卷记录保健食品摄入信息；干预性研究中，研究者提供固定剂量的干预产品，并通过日记卡、照片、视频等方式记录其产品摄入的依从性；
- 明确性：应明确其具体定义内容，以便于在研究中准确测量。例如暴露/干预为某一个品种的保健食品，应明确保健食品的准确名称、品牌、生产厂家，功效成分/标志性成分及相应含量、频次、干预周期等信息；如暴露/干预为某一类保健食品，应明确该类保健食品的功效成分/标志性成分及相应含量、其他配方组分的限制要求、频次、干预周期等信息；
- 时间顺序：暴露/干预通常应该在研究终点之前发生，这是评估因果关系的一个重要考虑因素；
- 可操作性：应考虑其在实际研究中的可操作性，包括数据收集的可行性和成本；
- 分类：暴露/干预可以是二分类的（如有无食用某种保健食品）、有序分类的（如以保健食品周期划定为不同的暴露等级）、连续的（保健食品的不同摄入剂量），或者是时间依赖的（如随时间变化的摄入情况）；
- 潜在混杂因素：也应考虑可能影响暴露/干预和研究终点关系的混杂因素，并在分析中进行适当的调整，例如人群特征（如年龄、性别、健康状态等）、食用剂量、食用周期、与其他保健食品联用等；
- 伦理考量：应遵守伦理原则，确保研究参与者的隐私和权益得到保护。

###### 4.4.2.2 对照设置

- 病例对照研究一般分为观察组（发生指定结局）和对照组（未发生指定结局）；

- b) 队列研究选择对照组的基本要求是尽可能保证与暴露组具有可比性,即对照人群除未暴露或低水平暴露于所研究因素外,其他各种可能影响研究结局的因素或特征都应尽可能地与暴露组相同。有四种选择对照人群地方式,分别是内对照、外对照、总人口对照、多种对照。以保健食品队列研究为例,如果研究的暴露因素为是否食用保健食品,或者是保健食品不同的剂量水平,其对照组属于内对照;
- c) 干预性研究的对照组设置根据实际情况进行设计,包括自身前后对照、空白对照、阳性对照、外部对照等。如开展保健食品实效性临床试验,干预组为具备保健功能的保健食品,其对照组通常不使用安慰剂,可以考虑选择具备同种保健功能的其他产品,或者某个健康问题常规或者公认最佳的干预方法作为对照组;若干预组是补充类的保健食品,其作用是维持或者提升健康状态,其对照组也可考虑自身前后对照,或者是不给予任何干预措施的空白对照。

#### 4.4.3 研究终点

##### 4.4.3.1 有效性终点

有效性终点是基于研究目的,采集能反映保健食品对受试者感觉、功能或健康状态有改善作用、降低疾病发生风险因素的观测与评价指标。有效性终点应有完整的定义,应包括终点的名称、观测基线以及随访时间点或时间段、测量方法与工具、计算方法、评价方法等。确定有效性终点后,要结合研究人群的特点,确定对研究结果产生影响的重要协变量。

##### 4.4.3.2 安全性终点

应明确定义终点事件、终点事件的编码[如用监管活动医学词典(MedDRA)编码]、分级[如用常见不良事件评价标准(CTCAE)对安全性事件的严重程度分级]、发生时间、发生频率(如反复多次发生,如何计算发生率),以及不良事件处理的处理方式等。

#### 4.5 研究方案撰写框架

研究方案作为指导研究开展的重要技术文件,其框架内容应全面、科学、合理。

研究方案应包括但不限于以下部分:

- 方案摘要;
- 研究背景;
- 研究目的;
- 整体设计;
- 研究人群;
- 暴露或干预;
- 研究终点;
- 基线变量及重要协变量;
- 观察期/随访期与观测/随访时间点;
- 数据治理/数据管理计划;
- 偏倚考虑;
- 统计分析计划;
- 质量控制;
- 伦理审查;
- 注册登记;
- 方案修订;
- 组织实施。

### 5 研究实施

#### 5.1 伦理审查

5.1.1 开展保健食品真实世界研究的机构应委托相应机构的伦理审查委员会对真实世界研究的科学性、伦理合理性进行审查。

5.1.2 伦理委员会应在遵守国家法律法规相关规定及国际公认伦理原则的前提下，独立开展保健食品真实世界研究的伦理审查工作，并接受国家相关部门的指导和监督。

5.1.3 对于确实不具备设立伦理委员会条件的机构，鼓励通过委托其他在保健食品伦理审查方面具有经验和资质的伦理委员会进行审查。

5.1.4 保健食品真实世界研究伦理审查工作可参考《保健食品人群试食试验伦理审查工作指导原则（2023年版）》。

## 5.2 知情同意

### 5.2.1 特定知情同意

受试者理解被告知信息后，需以书面形式表示同意，如无法以书面形式表达同意，非书面同意必须被正式记录并有见证；无知情同意能力的受试者，需获得法定监护人知情同意。

### 5.2.2 泛知情同意

泛知情同意是指健康数据或生物样本在将来研究的范围内受制于告知内容和 / 或过程的非特定知情同意。需要采集、存储人体生物材料或者健康数据用于用途尚不明确的未来研究，研究人员可通过泛知情同意获取受试者授权。

### 5.2.3 远程电子知情同意

#### 5.2.3.1 通用要求

无法到达现场签署知情同意的潜在受试者（如老年人群）或者不会使用电子方式的受试者（如儿童和身体障碍者），可参考《药物临床试验质量管理规范》要求采用远程电子知情方式，应提前对受试者/监护人进行充分说明，如有必要，可以安排现场工作人员协助受试者完成电子知情，也可同时提供传统方式供受试者选择。

#### 5.2.3.2 实时沟通

当采用远程知情方式时，研究者应关注与潜在受试者的实时沟通，保证其在远程条件下充分理解内容，受试者如对知情同意书有问题，应保证可以联系到研究者，同时应保证知情同意过程和所产生信息的保密性。

#### 5.2.3.3 电子签名

如采用电子签名，其设置应符合《中华人民共和国电子签名法》的相关签署要求。

### 5.2.4 免除知情同意签字

对于知情同意签字可能给潜在受试者带来隐私泄露风险的情况，此类研究在获得伦理批准免除签署知情同意后，向受试者提供书面告知信息，进行口头知情同意，并保留知情过程的录音文件或者通过邮件知情。

## 5.3 隐私保护

5.3.1 实施方需注意对受试者的隐私保护，不得随意泄露受试者的信息。

5.3.2 研究文件应包含详尽的措施描述对采集得到的研究数据进行患者隐私保护的具体操作方法，如明确描述去标识化方法、必要时再链接的方法和管理权限。

5.3.3 需注意在去除敏感信息的同时，保留必要时进行溯源的相关信息。

## 5.4 依从性管理

5.4.1 研究者在研究实施过程中应充分考虑受试者参与的便利性和可执行性，应最大程度减少对受试者工作生活造成的不便影响。

5.4.2 可采用远程访视方式完成定期随访，并通过增加参与获益的形式，提高受试者的依从性。

5.4.3 如采用远程访视，应确认受试者身份并确保受试者的隐私被有效保护，防止个人信息和数据被泄露，确保该访视原始数据的有效保存及可溯源。

5.4.4 增加参与获益除考虑提供免费的研究产品以外，还包括向受试者提供及时提醒、互动沟通、定期健康评估、健康报告、健康教育等形式。

## 5.5 研究质量管理

5.5.1 研究者及项目发起方需建立研究质量管理体系。研究质量管理体系涵盖研究全过程，包括研究方案设计、研究实施、数据管理、统计分析、文件管理、结果报告等。

5.5.2 质量管理包括有效的研究方案设计、收集数据的方法及流程、对于真实世界研究中做出决策所必须的信息采集。

## 6 数据管理

### 6.1 数据来源

保健食品真实世界数据来源可分为被动数据来源以及主动数据来源。被动数据来源是指在开展真实世界研究之前，就已经存在的真实世界数据。主动数据来源是指基于已确定明确目标的真实世界研究方案，所采集的前瞻性真实世界数据。

#### 6.1.1 被动数据来源

国内缺少较为完善的保健食品真实世界被动数据来源，其潜在可利用的被动数据来源包括自然人群队列数据库、慢性疾病登记数据库、保健食品企业售后系统、互联网健康管理平台、智能穿戴设备数据、社会健康检测数据等，如表2所示。

上述提及的数据来源往往不是公开可直接使用的数据来源，需获得数据来源所有者的授权才能用于真实世界研究。对于因为仅缺少信息而无法开展真实世界研究的被动数据来源，建议可以通过合作的方式，在原有数据采集内容基础上补充所需要的信息，从而形成保健食品的真实世界数据的来源。

表 2 被动数据来源情况

| 数据来源       | 主要内容   | 可能需要完善的内容                              |
|------------|--|--|
| 自然人群队列数据库  | 用于研究各种健康和疾病相关的因素,其数据库通常包括大量个体在自然状况下的健康信息,如遗传信息、生活习惯、环境暴露数据、生物标志物等。   | 增加保健食品或其主要功效成分/标志性成分的食用情况,如食用剂量、食用周期等。 |
| 慢性疾病登记数据库  | 专注于收集、存储和管理慢性疾病的相关信息,这些信息通常包括但不限于患者的基本信息、病史、诊断结果、治疗方案、药物使用情况、膳食调查、治疗反应和跟踪随访数据。   | 增加保健食品或其主要功效成分/标志性成分的食用情况,如食用剂量、食用周期等。 |
| 保健食品企业售后系统 | 主要针对购买特定保健食品的人群展开的健康信息管理服务,根据企业售后管理的不同目的,其系统采集的信息会有所差异,包括但不限于购买人群的个体健康信息、保健食品的使用情况、产品使用期间的不良事件、产品满意度、保健食品功能的跟踪评价等。                       | 增加客观健康数据的收集,以及增加问卷信效度的检验。              |
| 互联网健康管理平台  | 通过收集、分析和解读个人的健康数据,为个人提供全面的健康管理方案。这些数据可能来自各种来源,如智能穿戴设备(如心率监测器、睡眠追踪器等)、健康应用程序、电子病历等。这些设备和应用能够实时或定期上传个人的生理指标、运动量、饮食习惯、睡眠质量等信息,形成一个全面的健康数据库。 | 增加保健食品或其主要功效成分/标志性成分的食用情况,如食用剂量、食用周期等。 |
| 智能穿戴设备数据   | 通过智能穿戴设备以及其应用管理程序采集个人基本信息,定期的运动数据、健康数据等。   | 增加保健食品或其主要功效成分/标志性成分的食用情况,如食用剂量、食用周期等。 |
| 社会健康检测数据   | 由企业、研究机构或者政府单位组织的相关健康监测活动所采集的数据(如健康快车、健康驿站等);以及日常体检机构所采集的个人体检数据。   | 增加保健食品或其主要功效成分/标志性成分的食用情况,如食用剂量、食用周期等。 |
| 临床研究       | 针对保健食品已开展的临床试验原始数据的收集,根据不同的试验设计,一般包含保健食品的食用信息(主要功效成分/标志性成分、食用/干预周期等)及待研究的健康结局信息。   | 需要注意不同研究之间的数据可能存在一定的异质性,考虑一定的原则筛选后使用。  |

### 6.1.2 被动数据采集方式

在利用已存在数据开展真实世界研究时应对数据源的适用性进行判断,包括以下几点:

- a) 数据库处于活动状态且数据可及;
- b) 数据使用符合伦理和安全性要求;
- c) 关键变量的覆盖度满足研究要求;
- d) 样本量满足研究要求;
- e) 暴露/干预和临床结局定义的准确性;
- f) 目标人群的代表性;
- g) 多源异构数据的融合性。

### 6.1.3 主动数据来源

6.1.3.1 主动数据是通过前瞻性的研究设计基于健康结果的假说,通过对研究对象的追踪,观察不同群组健康结局的发生情况所获得的数据。通过主动获得的真实世界数据建立暴露因素和健康结局的联系。

6.1.3.2 主动数据采集过程应注意样本量和研究深度的平衡，提高受试者依从性，从而完成长期随访。在受试者开始主动数据提供之前应对受试者充分知情，鉴于保健食品真实世界研究受试者来源的多样性场景，对于无法到达现场签署知情同意的受试者，可采用远程电子知情方式。

6.1.3.3 为提高主动数据采集的完整性和及时性，减少数据缺失，应在研究过程中给予受试者必要的人文关怀，注重与受试者的互动，可以发放健康信息，更新研究结果等，争取受试者的配合。通过定期系统或人工提醒可提高受试者的依从性。

#### 6.1.4 主动数据采集方式

基于预先设定的研究目的主动收集健康数据，一般可通过开展前瞻性观察性研究如前瞻性队列研究、注册登记研究，营养与健康状况监测等，或者是实效性临床试验，针对保健食品开展的真实世界研究，主要采集的数据包含服用记录、效果评价、不良反应，其中效果评价又以受试者结局报告为主，因此采用客观、易用、可溯源的电子化数据采集方式是主动数据采集的有效途径。

##### 6.1.4.1 主动收集数据注意事项

- 在研究方案设计时应明确需要收集哪些数据、如何收集数据、哪些数据可从电子系统收集、哪些应通过访视收集；
- 采用标准化的数据收集工具或电子数据采集系统，以减少数据变异性和错误，所采用的电子数据采集系统应符合《临床试验的电子数据采集技术指导原则》的相关要求。通过电子化方式采集来自受试者的数据，应具有完整的轨迹记录和修改留痕，客观透明的呈现来自真实世界的研究数据；
- 负责数据收集的人员应进行适当的培训，确保他们理解研究目的、数据收集方法和数据记录要求；
- 采集基线数据应关注暴露因素的制定以及暴露水平的测量和评估。在考虑收集主要研究暴露因素和相关基线数据之外应考虑未来研究拓展的潜在可能性，尽可能收集丰富完整的数据；
- 基于保健食品的应用场景，如需采用量表工具来采集受试者结局指标数据时，如疼痛、生存质量等。

##### 6.1.4.2 量表使用注意事项

- 量表的适用性：评估研究目标人群是否与原研量表的适用人群一致；
- 规范文件或系统：是否具备相应的说明文件、用户使用手册、数据收集的标准格式、重要的参考数据（用于设计时的样本量估计）等；
- 研发过程：量表的使用目的是否明确定义，研发过程是否严格规范，量表的结构（维度和条目及其赋权）是否合理，发表的结果是否详尽；
- 权威性：研究成果是否在同评议期刊公开发布，是否得到较广泛的引用和应用，是否被指南推荐；
- 语言和文化：量表的有效性验证是否考虑了不同的教育、文化和种族背景；新的语种版本是否经过规范的翻译和回译以及验证。经翻译和/或文化调适后的量表其度量性能应与原研量表相近；
- 验证：是否通过足够大的样本量进行验证，条目设计和赋值是否合理，是否有足够的信度和效度；
- 可行性：实施过程的可操作性、使用多个量表时的条目重叠问题等。

## 6.2 数据治理

包括但不限于数据安全性处理、数据提取（含多个数据源）、数据清洗（逻辑核查及异常数据处理、数据缺失处理）、数据转化（数据标准、通用数据模型、归一化、自然语言处理、医学编码、衍生变量计算）、数据传输和存储、数据质量控制等环节。具体可参考《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》的相关要求。

## 6.3 数据质量控制

### 6.3.1 基本要求

6.3.1.1 数据的完整性：评估数据的缺失程度，如涉及缺失数据的填补问题，应在统计分析时根据缺失原因和机制采用恰当的填补方法。

6.3.1.2 数据的准确性：保证数据与描述的客观特征一致，包括源数据是否准确、数据值域是否在合理范围、结局变量随时间变化趋势是否合理、编码映射关系是否对应且唯一等。

6.3.1.3 数据的透明性：数据源可追溯，数据处理全过程有清晰记录和存档。

6.3.1.4 要有质量控制措施，在数据治理的各个环节均有质量控制。

6.3.1.5 要有数据质量保证措施，指的是预防、探测和纠正研究过程中出现的数据错误或问题的系统性措施。

### 6.3.2 控制方法

6.3.2.1 保证数据源信息的完整性和准确性，减少数据源本身的缺失和偏差。

6.3.2.2 在采集数据前，制定详细的研究设计方案和分析计划。评估确立采集字段，确认关键字段已被收集，制定相应的临床数据库和数据库架构。

6.3.2.3 建立数据采集和录入的标准指南，确保录入数据与数据源的一致性。对于录入过程中的任何修改，需要提供修改原因并留下完整的稽查轨迹。

6.3.2.4 制定完善的数据质量管理计划，确立关键字段。对于关键字段，可进行 100%原始数据核查，其他字段可根据实际情况降低核查率。

6.3.2.5 制定系统质控和人工质控计划，确保数据的真实性、准确性和完整性。

6.3.2.6 可充分利用系统实时自动逻辑核查来加强质控，降低人工质控成本。

6.3.2.7 可使用标准化字典来保证数据标准化，保障数据质量。

## 7 统计分析

### 7.1 样本量估算

7.1.1 样本量估计通常要考虑的因素有：研究类型、比较类型（优效性或非劣效性）、统计分析方法、结局变量预期的效应量或参数、统计分布、检验水准、单双侧检验、检验效能、分配比例、多重性、脱落剔除率、依从性等。

7.1.2 真实世界研究应采用主分析所对应的样本量估计方法，在估计时，除了需要考虑上述因素外，还需考虑混杂因素等的调整对样本量的影响。

7.1.3 观察性研究，特别是回顾性研究，应充分考虑数据缺失率较高的情况，适当增加样本量。

### 7.2 入组基线分析

真实世界研究需对纳入受试者和排除受试者的基线特征进行对比，以避免研究人群的选择偏倚，保证研究结果的外推性。

### 7.3 主分析

主分析围绕要主要研究终点进行统计，是研究结论的最主要的依据。当主要终点变量和协变量都是连续性指标时，可采用协方差分析方法；当主要结局变量和协变量是分类指标时，可采用分层分析方法；当有多个不同数据属性的协变量需要考虑时，常采用相应的统计学模型进行校正，如logistic回归、Cox回归、Poisson回归等。

### 7.4 针对混杂因素的统计分析

#### 7.4.1 描述性分析

采用如描述性分析识别研究数据中与暴露因素和/或结局因素关联的变量，发现组间不均衡的协变量，作为潜在的混杂因素调整集的重要组成部分。

#### 7.4.2 混杂因素的调整分析

常用的混杂因素调整分析方法包括但不限于各种回归模型、倾向性评分、疾病风险评分、工具变量等。

### 7.5 缺失值和异常值处理

#### 7.5.1 缺失值处理

评估数据的缺失程度，如涉及缺失数据的填补问题，应在统计分析时根据缺失原因和机制采用恰当的填补方法。

#### 7.5.2 异常值处理

研究者需要通过统计学方法进行识别，采用箱式图或散点图方法判断数据的分布情况，采用 $\pm 3$ 倍标准差或 $\pm 1.5$ 倍四分位数为范围，明确测量结果中的异常值。如果明确存在异常数值，需考虑其异常原因，并经研究者沟通确定合适的处理办法，异常值的处理包括删除数据、转换数据后分析、使用其他统计方法进行分析。

### 7.6 敏感性分析

7.6.1 敏感性分析主要用于评估研究结果的稳健性。

7.6.2 常用的敏感性分析方法有对缺失数据采用不同的填补处理方法，对数据集采用不同划分方法，对评价指标的采用不同的分析模型，对暴露因素采用不同的分类方法等。

## 8 必备文件管理

参与研究的相关方应当建立必备文件的管理制度及流程，确认有保存必备文件的场所和条件。项目合作合同应约定必备文件的相关保存规定及保存年限。保健食品真实世界研究宜对必备文件进行保存，必备文件目录见表3，如研究实施中产生的一些文件，不在以下文件目录中，项目参与方可以根据必要性和关联性将其列入各自的必备文件档案中保存。

表 3 保健食品真实世界研究必备文件

| 序号  | 必备文件  | 研究者 | 研究发起方（非研究者） |
|-----|---|-----|-------------|
| 1.  | 已签字的研究方案及相应更新版本   | √   | √           |
| 2.  | 原始数据记录文件的样稿及相应更新版本（如量表、调查问卷等）   | √   | √           |
| 3.  | 提供给受试者的文件及相应更新版本<br>—知情同意书（或电子知情）<br>—其他提供给受试者的任何书面资料<br>—受试者的招募广告（若使用） | √   | √           |
| 4.  | 已签署的知情同意书   | √   |             |
| 5.  | 受试者保险的相关文件（如有）  | √   | √           |
| 6.  | 参与真实世界研究各方之间签署的研究合同（或包括经费合同）  | √   | √           |
| 7.  | 伦理委员会批件   | √   | √           |
| 8.  | 干预产品的检验报告（如有）   |     | √           |
| 9.  | 盲法试验的揭盲程序（如有）   | √   | √           |
| 10. | 总随机表（如有）  |     | √           |
| 11. | 原始数据记录文件  | √   |             |
| 12. | 严重不良事件记录  | √   | √           |
| 13. | 研究者职责分工及签名页   | √   | √           |
| 14. | 研究报告  | √   | √           |

## 9 研究报告

研究报告应包括报告封面、项目概要、正文内容。正文内容应包括研究背景、研究目的、研究设计、研究人群、暴露/干预方式、研究终点、协变量、偏倚及控制方法、样本量、统计方法、结果、结论、参考文献等内容。

## 10 研究信息公示

保健食品真实世界研究若要进行信息公示，可以参考结构式摘要，包括：研究标题、研究目的、研究设计、研究对象及样本量、暴露因素/干预、结局指标、研究结果、研究结论。

附 录 A  
(资料性)  
研究信息公示案例

|          |   |
|----------|---|
| 研究标题     | 孕前补充叶酸预防出生缺陷：在中国开展的一项前瞻性基于人群的队列研究   |
| 研究目的     | 在真实世界中评估围孕期妇女补充叶酸对出生缺陷的预防作用   |
| 研究设计     | 前瞻性队列研究   |
| 研究对象及样本量 | 已婚夫妇，且计划6个月内怀孕（数据来源：国家孕前登记数据）；<br>样本量：567547 对夫妇  |
| 暴露因素/干预  | 叶酸摄入  |
| 结局指标     | 新生儿出生缺陷发生率  |
| 研究结果     | 研究人群中共有74.7%的妇女补充了叶酸，599例自我报告了出生缺陷。与未服用叶酸的妇女相比，服用叶酸的妇女其婴儿出生缺陷的发生率较低（0.102% vs 0.116%， $P < 0.001$ ）。在多元logistic回归分析中，补充叶酸的婴儿出生缺陷发生率较低（OR = 0.78, 95%CI: 0.66 ~ 0.95, $P = 0.011$ ），特别是神经管缺陷的发生率较低（OR = 0.56, 95%CI: 0.39 ~ 0.82, $P = 0.003$ ）。1:4和1:10病例对照分析证实了这种关联。妊娠前补充叶酸3个月以上的妇女婴儿出生缺陷的几率显著降低（ $P < 0.001$ ），而且唇裂（ $P = 0.007$ ）和神经管缺陷（ $P = 0.007$ ）的几率显著降低。 |
| 研究结论     | 该项研究结果为制定降低新生儿神经管缺陷和唇裂风险的公共卫生战略提供了证据支持。   |

## 参 考 文 献

- [1] 国家药品监督管理局. 2020. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）
- [2] 国家药品监督管理局. 2021. 真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则
- [3] 国家市场监督管理总局. 2023. 保健食品人群试食试验伦理审查工作指导原则（2023年版）
- [4] 国家药品监督管理局. 2021. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）
- [5] 国家药品监督管理局. 2021. 真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则（试行）
- [6] 中华中医药学会团体标准《中医真实世界研究技术规范通则》
- [7] 中华中医药学会团体标准《中医药真实世界研究技术规范 数据库构建和数据预处理》
- [8] 中华中医药学会团体标准《中医药真实世界研究技术规范 统计分析计划制定》
- [9] 中华中医药学会团体标准《中医药真实世界研究技术规范 证据质量评价与报告》
- [10] 中华中医药学会团体标准《中医药真实世界研究技术规范 伦理审查》
- [11] 中华中医药学会团体标准《中医药真实世界研究技术规范 基于证据的中药有效性及安全性评价》
- [12] Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making. CIOMS Working Group report. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2023
-