

影响人群营养干预研究质量关键问题的专家意见

中国营养学会基础营养学分会，中国营养学会营养与保健食品分会，
中国营养保健食品协会保健食品研发专业委员会

有关食物或食物成分与健康之间关系的科学共识的达成依赖于科学证据的强度和一致性^[1]。科学证据的来源主要有观察性研究、干预性研究、动物实验和体外试验。观察性研究往往可以揭示特定营养素、食物与生理功能或疾病相关终点之间的联系，但要验证它们之间的因果关系，通常需要进行干预性研究，特别是随机对照试验（randomized controlled trial, RCT），被视为验证因果关系的“金标准”之一^[2]。

由中国营养学会基础营养学分会、中国营养学会营养与保健食品分会、中国营养保健食品协会保健食品研发专业委员会等权威学术团体，邀请来自于科研临床、公共卫生、标准研究等领域的专家以及行业相关单位共同成立了《食品营养临床试验质量管理规范（暂定名）》团体标准编写工作组（后简称“标准工作组”）。在调研工作中，标准工作组向专家征集了影响人群营养干预研究质量的若干关键问题以及针对这些关键问题的相关意见，并在整理汇总后将相关内容形成了“专家意见”，为进一步提高人群营养干预研究的质量提供参考，为制定相关标准奠定基础。本专家意见主要涉及使用补充剂（如含有维生素、矿物质、动植物提取物、益生菌的产品）及其他以食物为基础的干预（如利用食物组分、改变膳食模式等）作为主要营养干预措施在受试者中开展的干预研究，即人群营养干预研究。

1 研究设计

1.1 设计方案的选择

人群营养干预研究的试验设计取决于研究的特点和目的，原则上以随机对照试验的方式进行。其试验设计通常以平行设计（parallel design）、交叉设计（crossover design）、析因设计（factorial design）等为主。平行设计是最简单的设计，允许同时比较 2 种或更多的干预措施。交叉设计适用于干预效果短期内显著且不会发生永久性改变的情况，不适用于营养教育等干预措施^[3]。而析因设计往往需要较大的样本量，用于解释干预措施之间的潜在交互作用^[4]。

随机化是随机对照试验的基本原则之一，其目的是通过随机分配研究对象，最大程度减少研究结果产生偏倚的可能性，保证各组别之间基线特征的相似性。研究者应考虑招募方式、样本量的规模以及对干预有影响的协变量来选择合适的随机化方法，常用的随机化方法包括：简单随机化、区组随机化、分层随机化、整群随机化以及动态随机化等^[3]。此外，研究者还应重视分配隐藏的技术实现（如信封法、中央随机系统等）。

为了减少偏倚和提高研究质量，研究者应根据研究目的合理实施盲法。由于人群营养干预研究的特点，除了使用安慰剂作为对照的研究外，在部分营养干预研究中往往无法对受试者、干预实施人员实施盲法，研究者应根据实际情况优化设盲策略，尽可能减少不同组别的受试者之间的接触，并对数据采集人员与统计分析人员设盲。

此外，随机对照试验是前瞻性的研究，应在设计阶段制定统计分析计划，明确研究相关的数据集、缺失数据的填补方法，并确保研究结果可靠及其解读与预定义的统计方法保持一致^[4]。

1.2 研究对象的选择

人群营养干预研究的目标人群广泛，不同受试者对干预措施的生理应答具有高度的可变性。根据研究目的，研究者需考虑决定：是关注特定人群的干预效果，还是在更广泛的人群中获得可推广的结

果^[5]。研究者应制定统一的受试者纳入/排除标准，并严格执行以确保干预组别之间的可比性。设置太多的限制条件会影响研究结果的外推性，也会增加招募受试者的难度。因此，研究者应根据实际情况进行权衡。

除此之外，研究者还应充分考虑以下因素：①研究者应评估受试者的受教育水平和理解能力，判断其是否能配合完成干预研究；②受试者对干预措施的接受程度；③受试者是否存在可能增加干预风险的特定疾病或条件，如严重高血压、无独立生活能力、患有精神类疾病、晕血等；④受试者是否存在特殊的饮食文化、生活方式、信仰等；⑤研究者应持续跟踪招募进度，关注已招募人群中的性别、年龄等因素，确保在后续的随机分组中能够保持各组的均衡性；⑥应重视受试者的动机、积极性、配合程度，避免潜在的依从性问题；⑦孕妇、哺乳期妇女等特殊人群是否适合参与干预研究。

1.3 样本量的估算

在人群营养干预研究中，研究者必须预先估算达到研究目标所需的最小样本量。基于经典样本规模、经验法则或默认效应尺度的方法在估算样本量时都有其局限性，从而影响研究结果的可靠性^[6]。样本量的估算除了应基于主要结局（即结局变量）的假设，还受到效应尺度（effect size）、把握度（power）、显著性水平（ α ）以及试验设计等因素的影响。

首先，研究者需要确定预期的效应尺度，作为干预效能的关键指标。效应尺度一般通过参考前期研究获取相关的数据，或由研究者根据他们期望在干预组别之间检测到的主要结局的最小差异来确定^[7]。对于探索性研究，如果缺少前期研究的数据来估计效应尺度及其变异，在条件允许的情况下，可进行试点研究（pilot study）来获取相关的参数，并通过事后的把握度检验进一步验证样本量是否充足；也可以进行目标试验模拟（target trial emulation）来估算。其次，需要考虑把握度（通常为80%或90%）、显著性水平（通常设置为5%）以及进行单侧还是双侧检验。此外，研究者还应充分考虑试验设计方面（如多中心、研究对象分组数、交叉设计等）的影响，选择适合的统计学方法进行估算。最后，针对干预过程中可能发生的数据缺失和受试者脱落等情况，研究者在估算时应适当增加一定比例（如20%）的样本量。研究者应根据干预研究的实际情况进行综合估算，具体方法可参考针对营养研究统计问题的相关文献^[8-9]。

1.4 对照措施的选择

对照措施可以帮助研究者准确地评估干预的效果，但在人群营养干预研究中，尤其在膳食干预中，由于干预措施与日常饮食的营养成分存在重叠，往往无法设置“零暴露”的组别，且并非所有营养干预研究中都具备使用安慰剂的条件，同时还需要考虑对照措施的可接受程度。因此，对照措施的选择是研究设计中的一大挑战。对照措施通常为不含有被研究成分的食品（安慰剂），在其制备过程中应在总能量、物理特征（如总形态、外观、体积和质地）以及感官特征（如口感、味道、适口性等）上尽可能与干预措施相匹配，并以干预措施相同的方式进行食用^[10]。除了安慰剂以外，常见的对照措施还包括习惯饮食、替代饮食、行为干预或常规治疗等，研究者应根据研究目的进行选择^[3, 11]。

补充剂的干预研究通常更适合实施盲法，一般设置胶囊、片剂等类型的安慰剂作为对照措施。对于以食物为基础的干预措施的研究，研究者选择的对照措施通常不含有被研究成分且能量及其他营养成分与干预措施相似^[12]。同时，研究者应提供适当的指导或营养咨询，以确保受试者能够按照研究设计将干预措施融入日常饮食，提高研究的准确性和可靠性^[13]。研究者也可考虑使用能量相近的习惯性饮食作为对照^[11]。除此之外，研究者还应关注对照措施中可能含有未知的活性物质，其可能对研究结果产生影响。

1.5 干预措施的要求

研究者应优先考虑受试者的健康安全，故保障干预措施的安全性非常重要。对于已上市补充剂，研究人员应关注生产企业提供的基本信息（名称、性状、规格、批号、生产日期、保质期及其保存条件等）、主要成分和可能的有害成分分析报告。干预品应按照食品相关生产规范进行生产、贮存和运

输,并确保产品标签符合相关法规、标准的规定^[14]。对于尚未在市场上销售的产品,则应按照相应类别食品的生产规范进行生产、贮存和运输,产品标签参照食品相关法规、标准列明主要信息。此外,还应要求相关企业提供毒理学试验报告、卫生学检验报告等安全性资料备查。对于以食物为基础的干预研究,开展研究的机构需要具备相应的食材储藏条件,保证干预措施的安全性。涉及餐食加工和供应的,供应商应具备合适的资质并遵循相关食品安全标准。同时,研究者还需要关注配送形式与就餐环境是否满足研究的要求。

除此以外,还需要考虑可行性方面的问题。使用补充剂的干预研究需关注剂量、制剂的生物利用度、不同储存条件下的稳定性、与食物摄入时间的关系,以及与其他食物、营养素或生物活性物质的交互作用,这些都可能影响其生物利用度和有效性^[13]。对于研究中所使用的干预措施和对照措施,研究者应对其编码、分发、储存、回收等制定标准作业程序(standard operation procedure, SOP),实施标准化管理。研究者应尽可能使用同一批次的干预品。在无法实现的情况下,也应做好批次记录和管理,避免造成研究结果偏倚。以食物为基础的干预还要考虑食谱设计的营养均衡、食材获取的成本以及烹饪方法的可行性等问题。为了改善干预期间受试者的依从性,应避免设计过于复杂的食谱,同时保证食谱的多样性以及循环周期。另外,还应定期对干预措施中营养成分进行检测,以确保其营养组成符合研究要求。

1.6 结局指标的设置

在人群营养干预研究中,结局指标(包括安全性以及与干预相关的指标)通常由研究目的决定,其设置情况将直接影响到干预研究的科学性和有效性。研究者应预先设置好主要、次要以及其他结局,包括结局测量的方法、受试者层面的分析指标、数据表达的方法、特定的测量时间等,同时还应考虑测量结局的方法与设备的可靠性以及伦理方面的可行性^[15]。所有的结局指标都应该在研究方案中明确定义并说明。

对于营养失衡及一些慢性疾病的终点结局(如疾病、死亡等),往往无法在短时间内观察到显著改变。基于这种生物学变化和终点结局之间的时间延迟,营养干预研究中常选择与疾病风险相关的生物标志物作为替代结局(surrogate outcome)来反映干预的效果^[13]。研究者应谨慎选择替代结局,保证其必须具有生物学有效性、生物学相关性和方法学有效性,如作为2型糖尿病替代结局的糖化血红蛋白、作为骨质疏松症替代结局的骨密度等,这些指标也体现了该领域专家的共识^[2,16]。此外,在单一指标无法全面反映研究目的时,可考虑使用复合结局(composite outcome),但需确保子结局在临床重要性和受干预影响程度上具有一致性,以避免误导性的解释。

研究者通常会设定多个结局指标来评估干预措施在多个方面的效果。需要注意的是,虽然设置较多的指标有助于扩大研究的范围,但也意味着需要更频繁的随访次数和更长的随访时间,会增加受试者的负担与研究成本。此外,也因进行了多重比较进而需要更多的统计学调整,这可能会降低统计学效力,在以组学特征作为结局的研究中较为常见^[13]。

营养干预的周期是由以实施干预措施后主要结局指标发生预期变化的时间决定的,同时还会受到预设的显效率、研究设计以及随访时间等因素的影响^[2]。较长的干预周期也往往会面临较高的研究成本、脱落率以及较低的依从性。

2 伦理审查、人类遗传资源的申报以及研究注册

伦理审查、人类遗传资源的申报以及研究注册是临床研究必须遵循的准则。2023年2月,国家卫健委、教育部、科技部、中医药局联合出台《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》(后简称《办法》)进一步规范了临床研究的伦理审查^[17]。人群营养干预研究在项目的准备阶段应遵循上述规定进行伦理审查,并根据伦理审核机构要求进行备案。而对已批准实施的研究,研究者应当按伦理委员会的要求及时提交研究进展、严重不良事件、方案更新、偏离、暂停、终止或完成总结等各类报告。

此外,研究者还应按《办法》中的要求,规范知情同意流程,在签署知情同意书之前不得开展研究相关活动。

为了有效保护和合理利用人类遗传资源,我国相继实施了《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》《人类遗传资源管理条例实施细则》(后简称《细则》)等法规政策^[18, 19]。这些政策进一步明确了涉及人类遗传资源研究的开展条件,对符合《细则》中相关要求的人群营养干预研究,应提前进行申报,获批后才可开展研究。此外,研究者应在受试者入组前,选择适合的临床研究数据库(如中国临床试验注册中心 www.chictr.org.cn 等)进行预注册以提高研究的透明度,保证科研的公正性。

3 研究实施

3.1 受试者依从性的评估与维持

受试者的依从性对研究的有效性和可靠性至关重要,依从性差会导致系统性地低估干预措施的实际效果,可能增加出现假设检验第二类错误的风险,而不同组别之间依从性的差异也可能产生潜在的误导性结果^[10, 13]。研究者应根据不同的研究设计、持续时间及干预类型来选择适合的依从性评估方法,常见的评估方法有膳食记录、日记卡以及回收干预品后计数或称重等。在可能的情况下,应尽量选择生物标志物等独立客观的依从性评估依据^[2, 10]。由于每种评估方法都有其局限性,研究者应根据干预的实际情况结合不同的方法进行评估,并与受试者保持良好的沟通。

研究者应在设计阶段考虑可能影响依从性的因素,并在干预开展时采取维持依从性的措施。常见的维持措施有:①充分筛选受试者,例如提供研究中使用的主要或有特点的干预措施供潜在受试者品尝,或是在干预基线之前设置导入期,使受试者熟悉干预措施,并最大限度地减少不依从的个体的加入^[13];②提供一定的激励机制,例如报销或补偿参与访视的交通费;③对受试者提供充分的监督和支持,例如定期通过电话或微信进行提醒;④研究者需要耐心解答受试者关于健康方面的问题,及时处理不良事件或其他问题;⑤定期对受试者进行依从性的评估和反馈。

3.2 膳食调查方法与实施

在人群营养干预研究中,受试者的背景饮食以及研究过程中的营养状态是影响研究结果的重要因素^[20]。因此,膳食调查的重要性不容忽视,必须由经过培训并考核合格的调查员来严格执行。同时,合理选择调查方法和频次并利用膳食分析来进行质量控制也非常重要。

膳食调查方法众多,包括称重法、24 h 回顾法、食物频率法、生物标志物和图像辅助技术等,每种方法都有其优点和不足^[21]。称重法和 24 h 回顾法可以收集受试者关于特定食物消耗和能量营养素摄入等的详细数据。但是,膳食称重的过程对受试者选择食物的种类以及食用量都有影响,这本身也是一种干预。24 h 回顾法需要调查员投入大量的时间,且调查员的专业水平、受试者的动机和记忆以及用于计算能量和营养素摄入的软件和数据库都会影响调查的准确性。干预期间受试者的饮食情况会发生变化,往往还需要多次采集来减少误差^[22]。食物频率法可以通过简单的问卷收集数据,用于计算食物的摄入量,但无法获取在问卷中未列出的食物信息^[11]。另外,在膳食调查中使用食物模型等工具可以更准确地评估受试者的食物摄入量。此外,生物标志物(如尿代谢物),可以作为评估食物短期摄入量的客观替代指标,与其他自我报告的评估方法结合,可以更好地评估和验证食物的摄入情况^[11]。利用新技术(如图像自动识别)可以提高数据的可靠性和准确性,但对不熟悉新技术的受试者使用上存在一定困难^[11, 21]。

3.3 研究数据的收集

人群营养干预研究的数据收集至关重要,直接影响研究的可靠性和准确性。但由于经费和资源限制,往往难以对数据收集全过程进行质量管理。研究者应重点关注对数据收集影响较大的关键环节。

首先,问卷调查是人群营养干预研究中数据收集的重要组成部分。研究者通常会通过问卷调查采集人口统计学特征、疾病史、药物使用、烟草暴露、酒精摄入、膳食摄入、体力活动、不良事件等信

息。研究者应及时检查已完成的问卷,并将发现的问题及时向调查员进行反馈,以便尽快联系受试者核对修正,还应通过营养专业人士对膳食调查的数据进行整理。

其次,人群营养干预研究中应使用经过验证的设备和方法对结局指标进行测量,符合相关的国内或国际公认的标准。研究者应根据这些设备和方法制定相应的 SOP,参与数据采集的人员应进行统一培训与考核,以保证数据收集、处理和存储的标准化,对于多中心研究的方案执行尤为重要^[13]。现场工作中,研究者应抽取一定比例(5%~10%)的数据重复测量来进行质量控制。

再次,研究者应重视生物样本采集过程及样本检测环节的质量控制。在干预研究的现场工作中,生物样本的完整性受多种因素的影响。研究者应提前规划生物样本的采集、处理、分装、储存、运输等步骤,并对可能发生的样本污染、冻融等突发事件制定应对措施。同时研究者还需考虑采集场地、设备、温度、耗材、操作人员、受试者等因素的影响,并记录样本采集过程中发现的所有问题。样本检测的质量受到设备、试剂、方法、人员、时间、批次以及样本完整性等多个因素的影响。研究者应该使用经过验证、标准化的检测方法,尽可能将干预中不同时间点或不同中心采集的生物样本统一进行检测,以减少系统误差。此外,研究者应关注第三方实验室的资质并通过设置质控样本或进行复测来进行质控,还需核查检测数据的单位、格式、异常值、分布情况等。

最后,研究者应建立完善的数据管理体系,包括编制数据录入、储存、核查以及备份的方案,数据更新和修订的操作规程,并制定数据质控的措施,以确保数据的准确性、完整性和安全性。

本文以人群营养干预研究的特点为切入点,针对研究开展过程中研究设计、伦理审查、干预实施等方面的常见关键问题,提出了相应的专家建议,但对于随机化、盲法的具体实施方式、统计分析相关要求以及参与研究的各方责任等内容尚未进行深入探讨。上述内容将在随后的标准编制工作中进一步明确。

专家组成员名单

主任顾问 顾东风

顾问 杨月欣 厉梁秋

主笔专家 林旭 刘烈刚 黄国伟

执笔专家(按姓氏汉语笔画排序) 冯丽君 孙亮 刘刚 刘鑫 张旭光 张胜宜

袁长征 鲁玲 贺瑞坤 褚熙 张中朋

参与审阅专家(按姓氏汉语笔画排序) 丁钢强 王欣 李可基 孙桂菊 杨燕 朱惠莲

吴婕翎 何方 郑璇 周瑾 荣爽 郭海峰

薛长勇

秘书(按姓氏汉语笔画排序) 马姗姗 陈希民 郑禾 赵溪

【参考文献】

- [1] 付佳, 杨月欣. 食物健康声称—欧洲 PASSCLAIM 的循证程序[J]. 中国食品卫生杂志, 2007, 3: 280—283.
- [2] Woodside JV, Welch RW, Patterson CC, *et al.* Study design: intervention studies[M]//Lovegrove J A, Hodson L, Sharma S. Nutrition research methodologies. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2015: 28—47.
- [3] Martínez-López. E, Pérez-Guerrero. EE, Torres-Carrillo NM, *et al.* Methodological aspects in randomized clinical trials of nutritional interventions[J]. *Nutrients*, 2022, 14: 1—19.
- [4] Petersen KS, Kris-Etherton PM, McCabe GP, *et al.* Perspective: planning and conducting statistical analyses for human nutrition randomized controlled trials: ensuring data quality and integrity[J]. *Adv Nutr*, 2021, 12: 1610—1624.
- [5] Rigutto-Farebrother J, Ahles S, Cade J, *et al.* Perspectives on the application of consort guidelines to randomised controlled trials in nutrition[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62: 2319—2332.

- [6] Anderson SF. Best (but oft forgotten) practices: sample size planning for powerful studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110: 280–295.
- [7] Browner WS, Newman TB, Pletcher MJ. Getting ready to estimate sample size[M]//Cho J, Winter AS. *Designing clinical research*. Philadelphia: LWW, 2022: 108–128.
- [8] Zhang W, Liu A, Zhang Z, et al. Best (but oft-forgotten) practices: sample size and power calculation for a dietary intervention trial with episodically consumed foods[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112: 920–925.
- [9] Candel M, van Breukelen GJP. Best (but oft forgotten) practices: efficient sample sizes for commonly used trial designs[J]. *Am J Clin Nutr*, 2023, 117: 1063–1085.
- [10] Welch RW, Antoine JM, Berta JL, et al. Guidelines for the design, conduct and reporting of human intervention studies to evaluate the health benefits of foods[J]. *Br J Nutr*, 2011, 106 (Suppl 2): S3–S15.
- [11] Staudacher HM, Yao CK, Chey WD, et al. Optimal design of clinical trials of dietary interventions in disorders of gut-brain interaction[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117: 973–984.
- [12] Frestedt J. Similarities and difference between clinical trials for foods and drugs[J]. *Austin J Nutr Food Sci*, 2017, 5: 1086–1093.
- [13] Lichtenstein AH, Petersen K, Barger K, et al. Perspective: design and conduct of human nutrition randomized controlled trials[J]. *Adv Nutr*, 2021, 12: 4–20.
- [14] 国家卫生和计划生育委员会. 食品生产通用卫生规范[S]. 2013.
- [15] 赵晶晶, 龙泳, 刘学东. 2013 临床试验方案规范指南 (SPIRIT) 及其解读[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9: 381–388.
- [16] 王波, 詹思延, 孙凤, 等. 营养干预的循证评价: 对现有循证评价方法的系统综述与评价[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31: 1062–1067.
- [17] 国家卫生健康委, 教育部, 科技部. 涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法[Z]. 2023.
- [18] 中华人民共和国科学技术部. 人类遗传资源管理条例实施细则[Z]. 2023.
- [19] 中华人民共和国人类遗传资源管理条例[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2019, 18: 29–35.
- [20] Weaver CM, Miller JW. Challenges in conducting clinical nutrition research[J]. *Nutr Rev*, 2017, 75: 491–499.
- [21] Laville M, Segrestin B, Alligier M, et al. Evidence-based practice within nutrition: what are the barriers for improving the evidence and how can they be dealt with?[J]. *Trials*, 2017, 18: 425–433.
- [22] Mattes RD, Rowe SB, Ohlhorst SD, et al. Valuing the diversity of research methods to advance nutrition science[J]. *Adv Nutr*, 2022, 13: 1324–1393.

《营养学报》获奖情况

时间	奖励名称	时间	奖励名称
1990	期刊印制质量奖	2005	第三届国家期刊奖百种重点期刊
1992	优秀学术期刊 二等奖	2008	中国营养学会先进集体奖
1992	第一届全国优秀科技期刊 三等奖	2008	2008 年度中国精品科技期刊
1992	先进集体	2008	中国权威学术期刊
1996	优秀期刊奖	2009	2008 年百种中国杰出学术期刊
1997	优秀期刊奖 一级期刊	2010	2009 年百种中国杰出学术期刊
1998	优秀期刊 一级期刊	2010	全军优秀医学期刊
1999	优秀期刊奖 一等奖	2011	2011 年度中国精品科技期刊
2000	CAJ-CD 规范执行优秀奖	2011	RCCSE 中国权威学术期刊
2001	中国科技期刊方阵 双效期刊	2013	RCCSE 中国权威学术期刊 (A+)
2003	2002 年百种中国杰出学术期刊	2014	第 3 届中国精品科技期刊
2004	中国营养学会先进科普集体	2015	RCCSE 中国权威学术期刊 (A+)
2004	优秀期刊奖	2015	全国营养科学先进优秀科研团队