

# 《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》及其系列解读（4）：药物流行病学研究的来源与方案制定



程吟楚<sup>1,2,3</sup>, 何娜<sup>1,2</sup>, 闫盈盈<sup>1,2</sup>, 詹思延<sup>4,5,6,7</sup>, 孙凤<sup>4,5,7,8,9,10</sup>

1. 北京大学第三医院药学部（北京100191）
2. 北京大学医学部药物评价中心（北京100191）
3. 美国哈佛大学医学院与哈佛朝圣者医疗保健研究所人群医学系（美国波士顿 02215）
4. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系（北京 100191）
5. 重大疾病流行病学教育部重点实验室（北京大学）（北京 100191）
6. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心（北京 100191）
7. 北京大学医学部药品上市后安全性研究中心（北京 100191）
8. 北京大学第三医院眼科（北京 100191）
9. 新疆医科大学中医学院（乌鲁木齐 830017）
10. 新疆石河子大学医学院（新疆石河子 832000）

**【摘要】**在药物流行病学研究中，提出合理的研究问题并制定科学的研究方案是确保研究质量的关键。本文基于《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》（以下简称“指南第2版”），对其中关于研究问题来源与研究方案制定的相关内容进行解读。首先，明确了研究问题的来源和范畴，从提出问题和定义问题两个步骤阐述了构建研究问题的方法，并介绍了相应的评价工具和定义框架。其次，对研究方案的构成要素进行了逐条解读，并重点分析了研究方案的内容和关键点。最后，强调了可行性评估的重要性，指出研究问题和方案的确定是一个动态迭代的过程。指南第2版相较于前版，针对研究问题构建和方案制定进行了细化和更新，新增了“方案的存档或注册”等三项方案构成要素及“研究目标”等三个内容条目，扩充了研究方法的内涵并强化了可行性评估等内容，进一步提升了指导实践时的全面性和严谨性。本文结合指南内容和实践经验，解读其对药物流行病学研究的指导意义，为相关研究人员提供参考。

**【关键词】**药物流行病学；方法学；指南；研究问题；研究方案

**【中图分类号】** R 181.3+5 **【文献标识码】** A

*Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition) and their series interpretation (4): sources of research question and study protocol development in pharmacoepidemiological research*

CHENG Yinchu<sup>1,2,3</sup>, HE Na<sup>1,2</sup>, YAN Yingying<sup>1,2</sup>, ZHAN Siyan<sup>4,5,6,7</sup>, SUN Feng<sup>4,5,7,8,9,10</sup>

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504010

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（71904002、72304010）；北京大学第三医院临床重点项目（BYSYZD2021028）；国家自然科学基金面上项目（72474008）；国家自然科学基金国际（地区）合作与交流项目（72361127500）；海南省科学技术厅重点研发专项（ZDYF2024LCLH002）

通信作者：孙凤，博士，研究员，博士研究生导师，Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

詹思延，博士，教授，博士研究生导师，Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
  2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China
  3. Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Healthcare Institute, Boston, Massachusetts 02215, United States
  4. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China
  5. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China
  6. Research Center of Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
  7. Center of Postmarketing Safety Evaluation PUHSC, Beijing 100191, China
  8. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
  9. School of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China
  10. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
- Corresponding authors: SUN Feng, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn; ZHAN Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Formulating a well-defined research question and developing a scientifically sound study protocol is important for ensuring the quality of pharmacoepidemiological research. Based on the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)*, this research provided an interpretation of the sections related to the formulation of research questions and the development of study protocols. First, it clarified the sources and scope of research questions, outlining a two-step approach—question generation and definition—and introduces relevant evaluation tools and defining frameworks. Furthermore, it systematically explained the key elements of a study protocol and provides an in-depth explanation of the research methodology and its critical aspects. Finally, the paper highlighted the importance of feasibility assessment, emphasizing that the process of defining research questions and study protocols is dynamic and iterative. Compared with the previous edition, the 2nd edition of the guidelines offers more detailed and updated guidance on question formulation and protocol development. It added three new elements—such as protocol archiving or registration—and three new content items, including study objectives. The 2nd edition also expanded the methodological framework and strengthens feasibility assessments, thereby enhancing the comprehensiveness and rigor of its practical guidance. By integrating guideline content with practical experience, this paper provided insights into its implications for pharmacoepidemiological research and serves as a reference for researchers in the field.

**【Keywords】** Pharmacoepidemiology; Methodology; Guidelines; Research question; Study protocol

药物流行病学研究主要关注药品等医疗产品在人群中的使用情况、安全性和有效性，可以为合理用药和公众健康提供重要的循证医学证据<sup>[1-2]</sup>。希望从研究中产生有价值的证据，则离不开精准且有意义的研究问题，适用于研究目的的数据收集，合理的研究设计和恰当的统计分析<sup>[3]</sup>。这其中，提出一个好的研究问题往往是开展有价值研究的第一步，而围绕研究问题制定合理且可行的研究方案，则是保证研究质量的基石。

针对药物流行病学研究的问题来源和方案制定，国内外已有多项方法学指南提

出了指导性建议，包括国际药物流行病学学会（International Society of Pharmacoepidemiology, ISPE）发布的《规范药物流行病学实践指南（*Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice, GPP*）》<sup>[3]</sup>，欧盟药物流行病学和药物警戒网络中心（the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, ENCePP）发布的《药物流行病学研究方法学标准指导手册（*Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*）》<sup>[4]</sup>，以及中国药学会发布的《中国药物流行病学研究方法学指南》<sup>[5]</sup>等。

随着方法学领域的快速发展,研究问题和研究方案的内容及范畴不断拓展,各项指南均进行了持续的更新和优化。中国药学会在 2024 年启动了《中国药物流行病学研究方法学指南(第 2 版)》(以下简称“指南第 2 版”)制订/修订工作<sup>[6]</sup>,预计于 2025 年正式公开发布。

本文将重点解读指南第 2 版对于药物流行病学研究的问题来源和方案制定的建议,为开展高质量药物流行病学研究提供参考。

## 1 研究问题来源和构建

### 1.1 药物流行病学研究范畴

开展药物流行病学研究的核心目标是评价药物在人群中的使用情况、疗效和风险,为医疗决策提供科学依据。药物流行病学的研究范畴广泛,涵盖药物利用研究、药物疗效比较研究、药物经济学评价、药品安全和药物警戒研究等多个方面<sup>[7]</sup>。随着健康医疗大数据的兴起和相关技术的发展,药物流行病学在药物研发、监管决策和临床实践中的作用日益凸显,它的研究方法和理论也逐渐拓展到对疫苗、医疗器械、卫生保健系统、健康干预措施及健康相关行为的评估中<sup>[3,8]</sup>。

### 1.2 构建研究问题

在药物流行病学研究中,提出一个明确且有意义的研究问题是保证研究价值的关键。研究问题的提出不仅决定了研究的方向和目标,还直接影响研究方法的选择和数据的收集与分析。ENCePP 认为,研究问题的构建应遵循系统的方法和步骤,主要包括提出和定义两个阶段<sup>[4,9-10]</sup>。

首先,在提出问题阶段,研究主题可以来自于临床实践、患者体验、未满足的临床需求、药物研发计划、公共卫生挑战和药品监管问题等。通常建议在构思研究问题的过程中纳入所有的利益相关方,以综合考虑不同方面的意见。与此同时,充分且深入的文献综述也是必要的,它可以帮助研究人员评估现有证据,识别知识缺口,从而明确研究的必要性,进一步遴选出最有意义的研究问题,并建立研究问题的理论框架<sup>[3]</sup>。提出的研究问题可以是用于产生研究假设的探索性问题,也可以包含对于特定研究假设的检验。在提出研究问题时,可使用“FINE 标准”评估其质量、可行性与科学价值<sup>[11]</sup>: ①可行性(feasible),即研究问题应在资源允许的范围内可行,包括可获

取的数据、合理的样本量、适当的研究方法和可行的时间安排等;②重要性(important),即研究问题应对临床实践、公共卫生、监管决策或社会健康问题等具有现实意义或理论价值,同时应对研究者及学术界具有吸引力,能够推动科学发现或临床实践的进步;③创新性(novel),即研究应填补当前知识的缺口,验证现有理论,或提出新的方法和视角;④伦理性(ethical),即研究应符合伦理规范,保护研究对象的权益,并遵循数据保护法规。

在提出研究问题后,需要进一步对其进行具体化的拆解和定义,以确保在研究实施过程中能够清晰地界定目标、变量和方法。一个高质量的研究问题应当遵循逻辑推理,从现有知识出发,明确待解答的关键问题,并采用合理的方法进行验证<sup>[12]</sup>。一个模糊或不够具体的问题可能会导致研究方案不清晰,从而影响数据分析和研究结论的可信度。指南第 2 版建议根据研究问题的属性选择不同的定义框架。描述性研究问题通常不涉及比较,可采用研究对象(population)和结局(outcome)的 PO 框架来定义。分析性研究问题往往涉及对照和比较,推荐使用研究对象(population)、干预/暴露(intervention/exposure)、对照(comparison)、结局(outcome)的 PICO/PECO 框架来表述<sup>[13-14]</sup>。

## 2 方案制定

研究方案是药物流行病学研究的核心文件,贯穿整个研究的设计、实施和数据分析过程。严格执行一个完整且严谨的研究方案能够确保研究的科学性、可重复性和透明度,同时减少研究偏倚,提高研究结果的可信度和适用性。指南第 2 版在第 1 版的基础上对研究方案的制定进行了更新<sup>[15-16]</sup>,新增了三项构成要素(方案的存档或注册、不良事件/不良反应的管理与报告和利益冲突说明)及三个内容条目(研究目标、对照、数据质量保证和质量控制),并扩充了研究方法部分(新增研究流程、对照、数据质量保证和质量控制、以及研究方法的局限性和优势)。更新后,指南共列出以下 14 项研究方案构成要素,在指导研究实践时更加系统和严谨。

### 2.1 研究名称、版本号、注册号(如有)

研究名称应准确概括研究主题,避免宽泛或

模糊的表述, 确保清晰易懂。版本号用于追踪方案的修订历史, 确保研究团队成员在各个阶段使用的方案一致。若研究方案已在美国国立医学图书馆临床试验注册平台 (ClinicalTrials.gov)、中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR) 等平台注册, 则应提供注册号, 以增强研究的透明度和可追溯性。

## 2.2 主要研究者、协作研究者和研究发起者的基本信息

研究团队信息应清晰列出, 包括主要研究者、协作研究者、统计学专家、数据管理人员等, 以确保各环节的专业性和责任划分。此外, 研究发起者和资助方 (如政府机构、学术单位或制药企业) 也应列出并需明确其在研究中的角色, 如是否参与研究方案的制定和研究实施过程等, 以说明研究的独立性和科学性。

## 2.3 研究方案大纲

研究方案大纲应使用清晰的语言简明扼要地概括研究方案的核心内容, 包括研究背景、研究问题、研究目标、研究方法、伦理考虑等。大纲的制定有助于提高方案的结构化程度, 使研究团队及读者快速理解研究的关键要点。

## 2.4 研究任务、重要节点和时间表

明确研究的各项任务、重要节点和时间安排, 以确保研究按计划推进。如列出伦理审查、项目启动、数据收集、数据分析、初步结果报告等关键节点、及时间表, 并分配相应的责任人。

## 2.5 研究问题、研究目标和理论依据

研究问题在方案中的呈现参考本文“1”项。指南第2版建议遵循 FINE 标准来提出研究问题, 并明确区分为描述性或分析性问题, 进一步使用 PO 或 PICO/PECO 框架进行描述。

指南第2版对研究目标的确定进行了更为详细的阐述。研究问题需进一步转化为研究目标。研究目标应涵盖研究问题的所有方面, 同时比研究问题更具有实操性, 通常可分为主要目标、次要目标和探索性目标。主要目标是研究的核心目标, 通常与主要研究假设相关, 决定了研究设计、样本量估算和方法选择策略。次要目标可使用更多的研究设计、统计指标或分析方法以补充研究问题相关的信息, 提供更全面的研究视角。探索性目标则不受限于研究假设, 可以在数据分析过程中发现的潜在关联、新的模式、关系或变量,

但可能具有重要的科学价值, 为未来开展进一步的研究提供方向和基础。相应的, 不同研究目标所得到的研究结论, 其论证力度和证据强度也是不同的, 主要目标最强, 次要目标和探索性目标则相对较弱<sup>[17-18]</sup>。如在一项评估某新型抗肿瘤药物相较于标准治疗对于肺癌疗效的临床研究中, 主要目标是比较使用新药的观察组与对照组患者在无进展生存期上的差异, 次要目标是比较2组总生存期、客观缓解率等其他有效性指标或不良事件发生率等安全性指标的差异, 而探索性目标则可以是分析某些生物标志物是否与疗效相关、评估患者生活质量的变化或药物在某些非预设的亚组 (如年龄、性别、吸烟史) 患者中的反应差异等。制定研究目标可参考 SMART 原则, 即具体 (specific)、可衡量 (measurable)、可达到 (attainable)、相关 (relevant, 即与研究问题一致) 和时限明确 (time-bound)<sup>[19]</sup>。

理论依据部分应阐明研究方案的科学性与合理性。研究者需要回顾既往相关研究, 识别研究领域的知识缺口或争议点, 并基于现有证据建立研究问题或假设。同时, 理论依据还应涵盖研究方法的选择依据, 包括研究设计的适用性、数据来源的合理性、统计分析方法的科学性等。该部分强调研究的逻辑框架, 解释为何选择特定的研究路径和方法, 而非仅关注研究的现实背景。

## 2.6 研究背景

研究背景部分应概述该研究领域的现状, 说明研究的现实意义和应用价值, 包括疾病负担、未满足的医疗需求、政策需求或公共卫生挑战等。该部分常引用流行病学数据、临床指南、监管机构报告等信息, 以说明当前问题的严重性和研究的紧迫性。此外, 研究背景还应介绍相关药物或治疗措施的现有证据, 并强调本研究如何填补当前知识缺口或优化现有实践。

## 2.7 研究方法

研究方法是整个研究方案的主体内容。指南第2版对研究方法的内容进行了扩充, 包括研究设计、研究流程、研究人群、数据源、暴露/干预、结局、对照、协变量、研究样本量、数据分析方法、数据质量保证和质量控制、研究方法的局限性或优势等部分, 各部分内容的内涵见表1。专栏后续的系列解读文章将继续对研究设计、数据来源、对照组选择、统计分析

表1 研究方法的内容及内涵  
Table 1. Components and descriptions of study methods

研究方法要素	内涵
研究设计	研究设计应围绕研究问题，根据研究目标和假设在流行病学研究设计框架中选择最合适的设计。指南第2版新增原始研究（实验性研究、观察性研究）、二次研究（系统综述和Meta分析、经济学分析等）和三次研究（伞形综述等）的分类，并对各类研究的主要设计类型和要点进行了逐一介绍。同时补充了一些方法学进展，如在队列研究中介绍了目标试验仿真设计（target trial emulation） <sup>[20]</sup> 在因果推断中的应用等
研究流程	指南第2版新增内容：应描述研究的整体流程和步骤，包括研究对象筛选、暴露/干预分配、基线数据收集、干预或观察过程、随访安排以及数据分析的时间点等
研究人群	定义目标研究人群，确定研究起止时间、纳入排除标准和抽样方法（如涉及人群抽样）。确定研究人群时可能引入选择偏倚，应充分考虑研究人群的代表性和研究设计的合理性
数据源	区分一次数据源（为研究目的而收主动集数据）和二次数据源（如电子健康记录、医保数据等）。评估并说明数据的收集方法、可获取性、质量和适用性。指南第2版新增了常用数据源的介绍以及使用不同数据源的方案报告要求
暴露/干预	指南第2版补充了对应实验性研究设计的“干预”概念，并强调了在定义暴露/干预时应当考虑的内容。在研究中应当清晰地定义研究涉及的暴露（队列研究）或干预措施（实验性研究），并考虑暴露时间窗、剂量、频率、依从性等关键因素。时间窗的定义包括处方日期、处方期限、连续用药的宽限期、如何处理重叠的处方期，以及暴露期/干预期的结束日期等。采用新用药者设计时，应说明新用药及洗脱期的定义。若使用二次数据源，用于识别暴露因素的规则和医学术语编码表应列出
结局	所有结局都应当在研究设计阶段明确定义。指南第2版新增了主要结局、次要结局和探索性结局的概念，需根据相应的研究目标加以定义。结局定义的描述应包括评估时间、评估方法（如何判断和归类结局事件，是否包括现患病例、新发病例、恶化病例，以及是否包括多次发生的结局等）、计算公式等。若使用二次数据源，应优先采用经过验证的结局识别算法，并提供结局事件的医学术语编码列表
对照	指南第2版新增了关于如何选择对照组的介绍，指出应根据研究设计选择合适的对照组，以减少偏倚和混杂因素的影响。常见对照包括安慰剂对照、阳性药物对照（active comparator）等。应在研究方案中说明对照组选择的理由及方法
协变量	协变量主要用于识别和控制潜在的混杂因素和效应修饰因子。准确评估协变量对获得可靠的研究结果至关重要，同时需要考虑协变量的时间变异性。在研究方案中应明确定义协变量，描述识别协变量的时间点和方法（若通过医学术语编码定义，则需提供编码列表）
研究样本量	研究的样本量通常基于主要研究目标确定。应说明样本量的计算方法，包括确定相关参数和假设的合理依据，样本量计算公式及对于失访率的估计
数据分析方法	应在研究方案中详细描述数据的处理和分析策略，包括缺失值和异常值的处理、描述性统计、关联性分析、偏倚控制方法、亚组分析、敏感性分析、统计原则、分析集、检验水准和使用的统计软件等。指南第2版强调，应明确定义和区分主要分析、次要分析和探索性分析。此外，最晚需在首次检查数据前制定统计分析计划并严格遵守，这有助于提高研究过程的透明度，并确保分析不受数据的影响，增加研究结果的科学性和可重复性
数据质量保证和质量控制	指南第2版新增内容：研究方案应明确数据收集、管理和分析的质量保证和控制措施。在数据收集过程中，应建立标准化的数据录入和审核流程，对相关研究人员进行培训，确保数据的完整性和一致性。所有研究数据的存储和处理应符合预定的质量控制计划，并提供详细的操作记录，以保证数据处理的可追溯性。此外，应采取适当的安全措施，限制数据访问权限，防止未经授权的篡改或泄露。对于涉及主观判断的变量（如结局判定等），应采用盲法评估，并记录评估标准
研究方法的局限性或优势	指南第2版新增内容：应充分讨论研究设计、数据来源和分析方法的局限性或优势，分析可能的偏倚及对研究结论的影响，同时说明研究采取了哪些措施以最大程度地控制偏倚，并在解读研究结果时谨慎考虑其适用性和局限

策略等进行详细介绍<sup>[16]</sup>。

## 2.8 研究对象保护计划（伦理要求、患者隐私和数据保护）

药物流行病学研究涉及人类数据，应严格遵循伦理原则，确保研究对象的权利、隐私和安全不受侵犯。涉及人的研究通常需要通过伦理审查委员会的审批，研究方案需详细说明研究的伦理考虑，包括受试者招募方式、数据保护措施以及知情同意程序（如适用）。在患者隐私保护方面，

研究应遵守相关法律法规，采用数据去标识化或匿名化技术，以降低隐私泄露的风险。研究者应最小化数据访问权限，确保数据仅用于本研究，且不会用于未经批准的目的。

## 2.9 结果发布计划

研究者有义务发布可能具有科学意义或公共卫生价值的研究结果。研究方案应明确研究结果的发布策略，主要途径包括向监管机构或申办方提交报告、在学术会议上交流展示、在同行评

议的学术期刊上发表论文、面向患者或公众的科普交流等。研究结果的发布应遵循客观、真实、完整和透明的原则，避免选择性报告或误导性解读。

## 2.10 参考文献

研究方案应包括完整、权威且反映最新研究进展的参考文献，以支持研究的立项依据、方法选择和结果解读。引用的文献应尽量来自学术影响力高、代表前沿观点的同行评审期刊、权威指南、监管机构报告、系统综述或大型流行病学研究等，确保信息的科学性、时效性和可靠性。

## 2.11 方案修订时间和理由

研究方案可以根据需要进行修订或更新，但必须对修订的原因和时间进行书面说明和记录，以确保研究的透明度和可追溯性。此外，方案的修订通常也需要报送伦理委员会进行修正案审查。

## 2.12 方案的存档或注册

方案的存档或注册是指南第2版新增的要素。研究方案的存档和注册是确保研究透明性、可追溯性和可重复性的重要步骤。研究方案存档通常要求保留在研究机构的内部数据库、伦理委员会存档系统，或研究资助方的项目管理系统，以便在研究过程中随时参考，并在需要时接受审查。

随机对照试验必须在研究开始前进行方案的注册，观察性研究可视需求进行注册。常用的国际或国家级注册平台包括 ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)，ChiCTR (<https://www.chictr.org.cn>)，以及整合了多国注册平台信息的世界卫生组织国际临床试验注册平台 (WHO International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP; <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>) 等。

除了注册，研究方案还可以在学术期刊上发表，以增加研究的公开性和影响力，并允许同行对研究设计提供反馈。需要注意的是，发表的方案不能随意修改，若研究过程中有重大调整，应在期刊上发布修正声明或增补研究计划。同时，发表研究方案并不意味着可以替代注册，仍需遵循相关机构的注册要求。

## 2.13 不良事件/不良反应的管理与报送 (如适用)

药物流行病学研究可能涉及药品不良事件/不良反应的识别与分析，研究方案应明确不良反

应的管理和报告流程，确保在研究过程中若发现受试者面临潜在风险，可及时采取应对措施。这也是指南第2版新增的要素。对于一次数据源的研究，研究者必须遵守相关法律法规，如《药品管理法》及《药品不良反应报告和监测管理办法》，按要求向药品监管机构或伦理委员会报告不良事件/不良反应。一份个案报告通常包括患者的基本信息和病史、用药信息、不良事件描述和药物与不良事件的因果关系评价四个方面。对于基于二次数据源的研究，如果研究结果提示某药物可能增加非预期的特定风险，研究者应及时通过研究报告进行总结，并考虑与相关监管机构或药品上市许可持有人沟通。

## 2.14 利益冲突说明

指南第2版新增要素，研究方案应明确披露所有可能影响研究公正性的利益冲突，包括研究者与制药公司、基金资助方等的财务或非财务关系。利益冲突的披露有助于提高研究结果的可信度，并符合伦理和期刊投稿要求。

## 3 基于可行性评估迭代研究问题与方案

在研究问题明确后，最终研究方案确定前，进行可行性评估是至关重要的一步。它不仅有助于确保研究能够按照预期顺利实施，还能识别可能影响研究质量的潜在挑战。可行性评估的核心目标是确定所提出的方法和方案是否能够在设定的时间范围内，以足够的统计学效能回答研究问题<sup>[4]</sup>。可行性评估的关键考量因素包括：①研究对象的可获取性，即目标人群的数量是否足够，是否能够满足研究的纳入和排除标准？②数据的可用性与质量，即所需的暴露变量、结局变量及协变量是否可收集、或在数据源中完整可得？数据的时效性、更新频率和准确性是否符合研究需求？③研究所需的时间和资源，即研究团队是否具备必要的专业能力，研究经费和基础设施是否足以支持研究的顺利进行？④潜在的挑战和偏倚，即是否存在可能导致研究无法按照方案实施的困难或挑战？它们的存在是否会引入偏倚？是否有相应的方法来避免或减小这些影响？

一些研究已经提出了针对不同研究类型的可行性评估方法<sup>[21-22]</sup>。此外，近年来开发的一些系统化工具和方法，如SPACE框架<sup>[23]</sup>、StARt-RWE模板 (Structured template and reporting tool for

real world evidence) [24] 和数据适用性评估框架 [25], 可以为研究人员提供更结构化的方法, 在研究规划阶段就明确研究设计与数据选择的合理性、适用性与可行性, 从而减少后期调整的需求。

因此, 研究问题和研究方案的确定是一个动态和迭代的过程。如果可行性评估结果表明原始研究问题难以实施, 例如因数据要素不足或符合纳入标准的研究对象过少, 研究人员可能需要调整研究目标、优化研究设计, 或选择替代数据源, 以确保最终研究方案的可执行性和科学价值。

综上所述, 构建研究问题和制定研究方案既是药物流行病学研究的开端, 也直接决定了研究的科学性与实践价值。指南第 2 版在第 1 版的基础上, 针对研究问题来源和研究方案制定进行了拓展和深化, 内容更加前沿、系统、规范和严谨, 以更好地适应该领域方法学的快速发展。本文结合实践经验, 对指南第 2 版的相关要点进行了全面解读和探讨, 旨在为不同背景的读者提供参考, 以促进高质量药物流行病学研究的开展, 为临床实践和医疗决策提供更加坚实的循证支持。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- Sabaté M, Montané E. Pharmacoepidemiology: an overview[J]. J Clin Med, 2023, 12(22): 7033. DOI: 10.3390/jcm12227033.
- International Society of Pharmacoepidemiology. About pharmacoepidemiology[EB/OL]. [2025-03-17]. <https://www.pharmacoepi.org/about-ispe/about-pharmacoepidemiology/>.
- Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP)[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(1): 2-10. DOI: 10.1002/pds.3891.
- The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (revision 11) [R/OL]. (2023-07-13) [2024-03-16]. [https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide\\_en](https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en).
- 中国药学会药物流行病学专业委员会. 中国药物流行病学研究方法学指南(T/CPHARMA 002-2019)[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(10): 1180-1185. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-6450.2019.10.002.
- 颜济南, 吴响效, 聂晓璐, 等. 《中国药物流行病学研究方法学指南(第2版)》的制订/修订过程[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(2): 121-135. [Yan JN, Wu YX, Nie XL, et al. Revision process of the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)*[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(2): 121-135.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502028.
- 曾繁典, 郑荣远, 詹思延, 等主编. 药物流行病学, 第2版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 1-650.
- Schneeweiss S, Desai RJ, Ball R. A future of data-rich pharmacoepidemiology studies: transitioning to large-scale linked electronic health record + claims data[J]. Am J Epidemiol, 2025, 194(2): 315-321. DOI: 10.1093/aje/kwae226.
- Kloda L, Bartlett JC. Formulating answerable questions: question negotiation in evidence-based practice[J]. J Can Health Librari, 2014, 34(2): 55-60. DOI: 10.5596/c13-019.
- Tully MP. Research: articulating questions, generating hypotheses, and choosing study designs[J]. Can J Hosp Pharm, 2014, 67(1): 31-34. DOI: 10.4212/cjhp.v67i1.1320.
- Browner WS, Newman TB, Cummings SR, 等主编. 彭晓霞, 唐迅, 主译. 临床研究设计, 第5版[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2024: 19-27.
- Lipowski EE. Developing great research questions[J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(17): 1667-1670. DOI: 10.2146/ajhp070276.
- Willis LD. Formulating the research question and framing the hypothesis[J]. Respir Care, 2023, 68(8): 1180-1185. DOI: 10.4187/respcare.10975.
- Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, et al. How to formulate research recommendations[J]. BMJ, 2006, 333(7572): 804-806. DOI: 10.1136/bmj.38987.492014.94.
- 曹卉娟, 金雪晶, 吴嘉瑞. 药物流行病学研究的方案制定清单及案例解读[J]. 药物流行病学杂志. 2021, 30(10): 647-650, 678. [Cao HJ, Jin XJ, Wu JR. Formulation and examples of pharmacoepidemiological study protocol[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(10): 647-650, 678.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.001.
- 吴响效, 颜济南, 聂晓璐, 等. 《中国药物流行病学研究方法学指南(第2版)》及其系列解读(1): 概述[J]. 药物流行病学杂志. 2025, 34(1): 2-11. [Wu YX, Yan JN, Nie XL, et al. *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)* and their series interpretation (1): an overview[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(1): 2-11.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412131.
- Cheng Y, He N, Yan Y. How do we credit the evidence generated from subgroup analyses in randomized clinical trials?[J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(6): 623. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.0668.
- Sun X, Briel M, Busse JW, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review[J]. BMJ, 2012, 344: e1553. DOI: 10.1136/bmj.e1553.
- Bjerke MB, Renger R. Being smart about writing SMART objectives[J]. Eval Program Plann, 2017, 61: 125-127. DOI: 10.1016/j.evalprogplan.2016.12.009.
- Hernán MA, Wang W, Leaf DE. Target trial emulation: a framework for causal inference from observational data[J]. JAMA, 2022, 328(24): 2446-2447. DOI: 10.1001/jama.2022.21383.

- 21 Willame C, Baril L, van den Bosch J, et al. Importance of feasibility assessments before implementing non-interventional pharmacoepidemiologic studies of vaccines: lessons learned and recommendations for future studies[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(12): 1397–1406. DOI: [10.1002/pds.4081](https://doi.org/10.1002/pds.4081).
- 22 Rivera DR, Gokhale MN, Reynolds MW, et al. Linking electronic health data in pharmacoepidemiology: appropriateness and feasibility[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(1): 18–29. DOI: [10.1002/pds.4918](https://doi.org/10.1002/pds.4918).
- 23 Gatto NM, Reynolds RF, Campbell UB. A structured preapproval and postapproval comparative study design framework to generate valid and transparent real-world evidence for regulatory decisions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1): 103–115. DOI: [10.1002/cpt.1480](https://doi.org/10.1002/cpt.1480).
- 24 Wang SV, Pinheiro S, Hua W, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies[J]. *BMJ*, 2021, 372: m4856. DOI: [10.1136/bmj.m4856](https://doi.org/10.1136/bmj.m4856).
- 25 Gatto NM, Campbell UB, Rubinstein E, et al. The structured process to identify fit-for-purpose data: a data feasibility assessment framework[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(1): 122–134. DOI: [10.1002/cpt.2466](https://doi.org/10.1002/cpt.2466).

收稿日期: 2025年04月02日 修回日期: 2025年04月16日  
本文编辑: 洗静怡 杨燕