



SPIRIT 2025更新要点实例解读*

戴泽蕾¹, 赵人杰², 李可藩², 张永刚³, 李念⁴, 杨文杰⁵, 刘磊^{1△}, 陈玲敏^{6△}

1. 四川大学华西医院 头颈肿瘤科(成都 610041); 2. 四川大学华西临床医学院(成都 610041); 3. 四川大学华西医院 中国循证医学中心(成都 610041); 4. 四川大学华西医院 医务部(成都 610041); 5. 四川大学华西医院 临床研究管理部(成都 610041); 6. 四川大学华西医院 麻醉科(成都 610041)

【摘要】 高质量的临床试验方案是确保研究科学性和伦理合规性的基石。临床试验方案报告指南(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT)自2013年发布以来,已成为临床试验方案撰写的国际共识标准。为适应开放科学趋势和患者中心理念的发展, SPIRIT工作组于2025年完成了系统更新,在保留核心结构的同时,新增“开放科学”模块,引入患者与公众参与、试验监督、数据共享等新条目,并对既往5个条目进行修订。本文旨在通过解析 SPIRIT 2025的核心修订内容上的差异,并通过典型案例解析新报告规范在试验方案撰写中的具体应用,为国内研究者理解并落实新报告规范提供参考,提升我国临床试验方案的撰写质量。

【关键词】 SPIRIT 2025 临床试验方案 报告规范 解读

Interpretation and Examples: Key Updates in SPIRIT 2025 Statement

DAI Zelei¹, ZHAO Renjie², LI Kefan², ZHANG Yonggang³, LI Nian⁴, YANG Wenjie⁵, LIU Lei^{1△}, CHEN Lingmin^{6△}. 1. Division of Head & Neck Tumor Multimodality Treatment, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Medicine/West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Department of Medical Administration, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5. Clinical Research Management Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 6. Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, LIU Lei, E-mail: liuleihx@gmail.com; CHEN Lingmin, E-mail: 1010702289@qq.com

【Abstract】 A high-quality clinical trial protocol is the cornerstone for ensuring the scientific integrity and ethical compliance of a study. The Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) has become the international benchmark for developing clinical trial protocols since its release in 2013. To adapt to the developing trends of open science and patient-centered principles, the SPIRIT group completed a comprehensive update in 2025. While retaining its core structure, this updated guideline introduces a new open science module and incorporates several new elements, including patient and public involvement, trial monitoring, and data sharing, alongside substantial revisions of five pre-existing items. In this article, we critically examine the core revisions in SPIRIT 2025 and, through analysis of representative case studies, illustrate the practical application of the new reporting guideline in drafting trial protocols. Our goal is to provide Chinese researchers with a valuable reference for understanding and implementing this new reporting guideline, thereby enhancing the quality and rigor of clinical trial protocols developed in the country.

【Key words】 SPIRIT 2025 Clinical trial protocol Reporting guidelines Interpretation

随机对照试验(randomised controlled trials, RCTs)是评价医疗干预措施疗效与安全性的金标准研究设计,其科学价值依赖于研究在设计、实施与结果报告过程中各环节的准确性与透明性^[1-3]。临床试验方案是介绍了

试验的研究背景、研究目的、研究人群、干预措施、研究方法、统计方法、伦理道德、出版和实施等环节的计划内容,不仅用于指导试验的组织实施、研究团队协作与数据管理,更是伦理审批、注册备案、同行评议及后期研究评价的重要依据^[4]。临床试验方案的报告可以为临床试验的各利益相关方带来便利,因此标准规范的临床试验方案的报告对于后续研究具有重要意义^[5]。为提升临床试验方案报告的规范性,临床试验方案规范指南(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT)于2013年发布^[6]。该指南以《CONSORT

* 国家自然科学基金面上项目(No. 82174227),四川省科技计划项目(No. 2023NSFSC0706)和四川大学华西医院“启明星”青年人才科研启动基金(No. HXQM0002)资助

△ 通信作者,刘磊, E-mail: liuleihx@gmail.com; 陈玲敏, E-mail: [1010702289@qq.com</](mailto:1010702289@qq.com)

(Consolidated Standards of Reporting Trials)》声明为基础制定,后者最早于1996年由国际试验方法学专家与期刊编辑联合发布,旨在规范RCT结果报告^[7]。SPIRIT 2013由33个条目构成,并配有一份解释与拓展文件,用于规范临床试验方案的最小报告内容^[8]。自发布以来,该报告规范被翻译成多国语言,广泛被基金资助机构、伦理委员会、期刊、研究注册平台等认可与采纳,有效提升了方案报告的透明性^[9]。

然而,在临床试验实践不断演进的背景下,研究人员对研究方案内容的期望与需求已发生显著变化^[10-11]。因此,SPIRIT与CONSORT工作组于2020年正式启动联合修订流程,对相关研究、方法学文献与扩展规范进行归纳分析^[12-13],并借助三轮德尔菲调查与国际专家共识会议形成了SPIRIT 2025报告规范。该方案既保留了原有条目的核心结构,同时引入重要更新,以体现对临床试验方案报告的要求^[14]。SPIRIT 2025清单包括34个最小应报告条目,涵盖试验设计、干预措施、结果评估、伦理管理、数据处理与开放科学等关键内容;此外还配有受试者入组、干预与评估时间安排的示意图。SPIRIT 2025清单发布时同步发布了详细解释与阐述文档,对每一个条目的理论基础、科学依据及报告范例进行了逐条说明,为研究人员提供更为详尽的撰写指导^[15]。

本文结合例文,拟对SPIRIT 2025与SPIRIT 2013条目内容进行系统性比对分析,梳理其结构与内容上的更新与调整,探讨其在撰写论文时的具体应用,旨在为国内研究者理解并落实新指南提供借鉴与示范。

1 SPIRIT 2025概述

SPIRIT 2025由试验流程图和条目清单两部分组成。条目清单共包括34个主条目,结构上划分为管理信息、开放科学、引言、方法、伦理五大板块,其中方法部分覆盖患者与公众参与、试验设计、参与者、干预与对照、结局指标、不良事件、样本量计算、招募策略、随机化方法、分配隐藏、实施流程、盲法、数据收集与管理、统计分析、试验监查等关键内容。SPIRIT 2025流程图(附图1)和SPIRIT 2025条目清单(附表1)见网络资源附件。

2 SPIRIT 2025更新条目实例解读

本文以2025年5月发表于*BMJ Open*的研究方案《ASpirin for Acute Pneumonia in the elderly (ASPAPY): Protocol of a Multicentre Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial》^[16]为例,在解读条目的基础上逐条分析该试验方案的报告情况,并结合其他报告良好的

方案实例,以介绍实际应用中对SPIRIT 2025规范的符合程度,进而促进对条目的理解。

2.1 管理信息

条目1: 标题与结构化摘要

解读: SPIRIT 2025延续了SPIRIT 2013对标题和摘要的基本要求,同时在条目结构上进行了明确区分。SPIRIT 2013中将标题作为条目1,要求描述研究设计、研究人群、干预措施及研究简称,而结构化摘要内容则归入条目2b, SPIRIT 2025则将标题与结构化摘要合并为条目1, 1a要求标题应明确标注“试验方案”,并包含研究设计、研究人群及干预; 1b则规定摘要应结构化地报告试验设计与方法,内容同样应覆盖WHO TRDS的要求。

例文标题为:“ASpirin for Acute Pneumonia in the elderly (ASPAPY): Protocol of a Multicentre Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial”,该标题准确标示了研究为“试验方案(protocol)”,说明了研究设计为多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,并明确研究人群为老年急性肺炎患者,干预措施为阿司匹林,符合SPIRIT 2025条目1a对标题报告的要求。文章摘要部分为结构化格式,内容涵盖研究背景、研究目的(评估阿司匹林对90日全因死亡率的影响)、设计(优效性、Ⅲ期、随机、双盲)、人群(≥ 75 岁住院患者)、干预(100 mg阿司匹林或安慰剂,口服或静脉注射,持续90 d)、主要与次要结局指标、样本量估算、统计功效、伦理批准与注册号(EU CTIS: 2024-510811-32-00)等信息,亦体现了对SPIRIT 2025条目1b的报告要求。

条目2: 方案版本

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目基本要求一致,均要求提供试验方案的版本信息,包括方案版本号 and 日期。在其扩展清单中SPIRIT 2025建议需说明当前版本与上一版本之间的修改内容及其理由,以提高方案变更的透明度

这种修订说明在内容上具体明确,在理由上逻辑充分,为规范呈现方案版本修订提供了示范。

条目3: 职责与分工

解读: SPIRIT 2025对本条目进行了系统性扩展,并细化为四个子条目(3a~3d),相比SPIRIT 2013的条目5更为详尽。条目3a要求列出方案撰写人员的姓名、机构和具体贡献;3b要求报告试验赞助方的名称和联系方式;3c要求报告资助者在研究设计、数据分析、结果报告等环节中的角色及其权限;3d要求报告试验管理团队、协调中心、指导委员会、终点判定委员会、数据管理组等在试验中的构成与职责。在SPIRIT 2025扩展解释文件中特别强调,需披露是否使用人工智能技术,是否存在潜在的角色重叠,并建议明确各团队之间的关系和报告路径。这些细化旨在提高研究治理结构的透明性,并有助于识别可能影响试验独立性的环节。

例文在文末作者贡献部分清晰列出各研究者职责分工,基本满足了条目3a关于“撰写人员及其职责”的要求。方案在资助部分明确列出,试验由法国卫生部国家临床研究资助计划(PHRC-20-0704)提供支持,试验赞助单位为第戎大学附属医院,亦符合条目3b关于资助者名称与单位的报告规范。对于条目3c与3d,ASPAPY方案未详细列出资助方在设计、数据处理、结果报告等环节的具体权限,亦未描述具体指导委员会、终点评估委员会或数据管理团队的构成与分工。对于条目3c,充分报告的例子可参考2023年发表于*BMJ Open*的《Participate CP 2: Optimising Participation in Physically Active Leisure for Children With Cerebral Palsy—Protocol For a Phase III Randomised Controlled Trial》一文^[18],例文中指出,该试验由昆士兰大学担任赞助单位,昆士兰大学及资助方在试验设计、数据采集、管理、分析与解释、报告撰写以及提交发表决策中均无任何影响力。该例文在报告中明确说明了资助方与赞助机构的角色边界,并强调了资助者的非介入性,有助于保障研究的独立性与科学性。对于条目3d,另一典型案例来自2024年发表于《Trials》的一项由荷兰格罗宁根大学医学中心主导的多中心肾病试验方案^[19],方案中清楚说明了试验组织架构及其成员构成:指导委员会负责试验设计、整体完整性与进展,该委员会由格罗宁根大学及各研究中心的首席研究员组成。同时,方案中提及设立独立数据监查委员会,成员包括三位内科肾病专家与一位流行病学专家,均无利益冲突。此外,还特别说明由第三方学术合同研究机构负责监查试验进展与数据质量,另设患者顾问委员会提供患者视角的相关意见。该方案系统地描述了多个管理组织的构成、职责

与相互联系,符合SPIRIT 2025条目3d的报告规范。

2.2 开放科学

条目4: 试验注册

解读: SPIRIT 2025将“试验注册”作为开放科学章节的核心内容之一,与SPIRIT 2013中的条目2a相比,除要求在方案中报告试验注册的登记机构、注册号,如尚未注册,应说明预期注册平台外,进一步强调了注册信息的可访问性与可验证性,建议附上注册链接及日期,以便读者快速核实注册详情。此外,在扩展解释中还指出,若研究存在多个注册平台,应同步披露其信息;若尚未注册,也应如实报告意图并解释延迟原因。

例文在摘要、方法等章节多处清晰报告了其注册于欧洲临床试验信息系统,注册号为2024-510 811-32-00。虽然文章中未响应新要求直接提供CTIS系统的URL链接及日期,但已足以在公开数据库中快速检索试验信息。

条目5: 方案与统计分析计划

解读: SPIRIT 2025新增条目5强调应在试验方案中说明完整试验方案和统计分析计划可获取的方式与位置。该要求在SPIRIT 2013中未设置独立条目,仅在条目20a中提及“若方案未包含全部统计分析内容,应注明其获取方式”。SPIRIT 2025将其明确独立,扩展解释建议提供可访问链接(如注册平台、预印本、数据共享平台等),并指出若方案或SAP将于日后发布,也应说明计划发布时间与发布平台。

例文对主要与次要结局的分析方法有较详细描述,同时对亚组分析进行了提前规划,满足SPIRIT 2025条目5对方案获取的公开性要求。

条目6: 数据共享

解读: SPIRIT 2025新增条目6以回应近年来关于数据透明度的国际呼声,要求方案中说明是否计划共享个体层面匿名化数据、统计代码等内容。该条目在SPIRIT 2013中并无对应条目。扩展解释强调,不仅需说明将共享哪些内容,还应明确如何共享(如通过公共平台、需申请机制、是否需伦理审批等),并建议提供共享时间表与获取路径。若不共享,也需明确说明原因。

解读: SPIRIT 2025将SPIRIT 2013中第4条(资助)与第28条(研究者利益冲突)整合,确立为一个完整条目“资助与利益冲突”,并细分为两个子条目:7a报告资助来源与支持形式,7b报告研究者与委员会成员的财务及非财务利益冲突。在扩展解释中建议:对于7a,应列出所有资金与物资支持提供方及其性质(如直接资金、免费药品、数据管理服务);对于7b还应明确说明包括如股票持有、顾问服务、非财务关系等非直接经济利益,覆盖研究负责人、统计负责人及指导委员会成员等关键人员。

例文指出该研究由法国卫生部国家临床研究资助项目(PHRC-20-0704)资助,试验赞助单位为第戎大学附属医院,并声明作者声明无利益冲突。该研究虽未列出资金性质,考虑其来源为公共性质,未涉及任何企业资助或行业支持,可视为符合SPIRIT 2025条目7的报告要求。

条目8: 结果传播政策

解读: SPIRIT 2025提出应在方案中说明研究结果的传播计划,包括传播的对象(如试验参与者、医疗专业人员、公众等)、方式(如注册平台更新、同行评议期刊发表、通俗语言摘要、会议报告等)与时间节点,并建议说明是否拟通过开放获取渠道发表。此条目反映了开放科学趋势下,试验报告不仅面向学术同行,也应对试验参与者与社会公众负责。

例文明确指出研究结果将通过学术会议展示与开放获取期刊发表的方式予以传播。不过,文章未具体说明是否计划向研究参与者反馈研究结果,亦未提及是否提供通俗语言摘要。因此,尽管其在“向学术界传播”方面已具明确安排,但对于向非专业群体(如患者或公众)的传播路径与形式未作交代,在信息普及与公众透明方面仍有补充空间。

2.3 引言

条目9: 背景与研究依据

解读: SPIRIT 2025条目9延续了SPIRIT 2013对研究背景与理论基础的要求,同时在条目结构上作了细分,分别为9a“研究背景与干预合理性”和9b“对照选择理由”。9a要求提供研究所依据的科学背景与相关证据综述,阐明为什么该研究是必要的、所研究干预的生物学机制与可能益处,并应尽量参考系统评价或其他总结性证据;9b则强调应说明为何选择当前的对照组设置(如安慰剂、常规治疗或无干预),并指出其是否符合临床实践或伦理要求。

例文在引言部分对急性肺炎在老年人群中的流行病学负担、死亡风险和长期不良结局进行了充分阐述,引用多项流行病学研究,同时综述了前期有关抗血小板药物

与急性肺炎预后关系的文献,包括回顾性队列研究、前瞻性试验与随机对照试验。在机制方面,文章指出阿司匹林除抗血栓作用外,还可能通过调节免疫系统对微生物产生影响,体现了条目9a的要求。在9b对照选择理由方面,作者明确说明对照组为安慰剂,原因为该人群尚无统一预防用药标准,体现了对照组选择的伦理合理性,符合SPIRIT 2025条目9b的报告要求。

条目10: 研究目的

解读: SPIRIT 2025在条目10中要求应在方案中陈述研究目的,包括干预的预期益处与风险,以及研究所要回答的核心问题。该条目延续了SPIRIT 2013中第7条的基本要求,同时在扩展解释中进一步强调,目标应具体、可操作,并且应与主要和次要结局指标相一致。

例文在方法部分明确列出研究目的。首先指出其主要结局指标是评估阿司匹林对急性肺炎后90天全因死亡率的影响,其次列出一系列次要结局指标,包括30天与120天死亡率、心血管事件死亡率、主要心血管事件发生率、ICU住院天数等结局,以及阿司匹林的不良反应等,符合该条目的报告要求。

2.4 方法

2.4.1 方法: 患者与公众参与, 试验设计

条目11: 患者与公众参与

解读: SPIRIT 2025新增条目11,首次将患者与公众参与(patient and public involvement, PPI)纳入标准方案条目,要求研究者说明是否以及如何让患者或公众参与研究设计、实施与结果传播。该条目反映了近年来临床研究强调“以患者为中心”的理念转向,在英国NIHR和加拿大CIHR等资助机构中已作为核心要求写入研究指南。SPIRIT 2025不仅鼓励PPI的引入,还强调应具体

解读: SPIRIT 2025 条目 12 要求方案应详细描述试验设计的核心要素,包括试验类型(如平行设计、交叉设计等)、分配比例(如 1:1)、理论框架(如优效性、非劣效性、等效性、探索性)以及随机化单位(如个体或集体)。与 SPIRIT 2013 中第 8 条相比, SPIRIT 2025 在表达方式上更强调结构清晰和术语标准化,并强调应在方案中明确使用规范术语以及区分统计设计和实际执行方式。

例文明确说明其为一项 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验,采用优效性设计,同时指出患者将按 1:1 比例被随机分配至每日接受 100mg 阿司匹林或安慰剂组,干预持续 90 天。试验为个体随机化设计,未采用集群随机化或交叉设计。这些设计要素均在方案中明确表述,术语规范,符合 SPIRIT 2025 报告要求。

2.4.2 方法: 参与者、干预措施与结局

条目 13: 研究环境

解读: SPIRIT 2025 与 SPIRIT 2013 在本条目中的要求基本一致,均强调应在方案中明确描述研究将在何种医疗环境和地理位置下开展。SPIRIT 2025 保留了对研究地点类型与研究数量关注,同时在扩展解释中进一步建议研究者报告招募场所的层级,并在多中心研究中标明各研究中心的性质。此外,还建议提供完整研究中心列表的附录或链接,以提高研究的可追溯性和可复制性。

例文在方法部分“研究设计与实施地点”中明确指出,本试验将在法国 15 家大学医院与非大学医院开展,涵盖多种医疗科室,说明该研究面向的试验环境为综合性医院中的住院病房环境,其中多数患者为急性入院状态的高龄人群,较为全面地介绍了研究的空间结构与环境背景,总体上符合 SPIRIT 2025 的报告规范。

条目 14: 纳入排除标准

解读: SPIRIT 2025 与 SPIRIT 2013 在本条目的核心要求保持一致,均要求明确列出参与者的纳入与排除标准,以界定试验的研究人群。不过 SPIRIT 2025 在条目结构上做了进一步拆分,将原 SPIRIT 2013 中统一描述的“研究对象标准”细化为 14a: 受试者的纳入与排除标准,以及 14b: 实施干预者与研究中心的标准(如适用)。在扩展解释中指出,纳排标准应详尽、明确,便于复制与筛选,并与试验目的、干预适用性、伦理考虑保持一致。此外,排除标准中如涉及高风险或特殊人群,应说明其科学或伦理依据;若有对研究中心或治疗实施人员的选择标准,也应在方案中加以报告。

例文在方法部分以清单形式清晰列出纳入与排除标准,属于典型的结构化呈现。研究的纳入标准包括: 年龄 ≥ 75 岁、有急性肺炎诊断(临床症状加影像学证据)、

症状起病时间少于 7 天、住院时间 ≥ 48 小时、已签署知情同意等;排除标准则包括: 呼吸机相关肺炎、SARS-CoV-2 肺炎、吞咽障碍影响服药、既往 3 次误吸性肺炎、预计寿命不足 90 天、抗凝/抗血小板治疗史、消化道出血史、出血风险疾病等,以及阿司匹林禁忌或严重肝肾功能障碍等情况。这些标准与试验目的紧密相关,既体现了对目标人群的界定,也对干预安全性作出合理规避。对于 SPIRIT 2025 条目 14b 所要求的“对试验中心或实施人员的要求”, ASPAPY 研究虽未设置特定筛选标准,但明确试验将由经过 GCP 培训的临床研究人员执行,整体上符合 SPIRIT 2025 对本条目的规范性报告要求。

条目 15: 干预与对照

解读: SPIRIT 2025 与 SPIRIT 2013 在本条目的结构一致,均分为 4 个子条目,分别为干预与对照的描述(15a/11a)、中止或调整干预的标准(15b/11b)、依从性策略(15c/11c)以及伴随治疗的允许与禁止情况(15d/11d)。该条目要求研究方案提供足够信息,便于理解干预的实施流程、安全性控制措施、受试者依从性管理方式及干预过程中的并行治疗安排。SPIRIT 2025 在扩展解释中强调,应说明干预由谁执行、何时何地实施、是否提供补充材料,以及在何种情况下允许停止、调整或中断干预。

例文描述了干预组每日接受阿司匹林 100 mg,对照组接受外观相同的安慰剂,两组治疗持续

例文明确了主要与次要结局指标。主要结局为随机分组后90天的全因死亡率,该指标明确了测量对象、分析单位及观察时间点。次要结局包括:30天与120天的全因及心血管死亡率、主要心血管相关不良事件发生率、ICU及住院时长、再入院、日常生活能力下降、新入养老机构的比例、生存时间等。此外,研究设定了两个安全性结局:严重出血事件和所有等级的出血事件,在多个时间点进行评估。整体来看,ASPAPY方案列出了主要与次要结局的测量内容与时间点,覆盖疗效与安全性,基本符合SPIRIT 2025的要求。

条目17: 不良事件

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目中均要求研究方案说明如何定义、评估、收集和报告干预相关的不良事件。SPIRIT 2025在表述上更加系统,区分了系统性评估(如主动监测)与非系统性评估(如自发报告)的不同方式,并建议明确每类不良事件的分级标准、归因方法、观察时间点、评估人员和盲法安排。扩展解释提出,若采用标准化分类体系(如CTCAE或BARC),应予以说明,并指出如研究未计划系统收集不良反应数据,也应明确说明,并给出理由。

例文将出血作为主要的安全性指标之一,并采用BARC(Bleeding Academic Research Consortium)分级系统定义严重出血(>2级)及所有等级出血事件。方案指出,出血事件将在30天、90天与120天三个时间点进行收集,作为安全性结局进行分析。伤害评估过程中,住院阶段由研究人员记录所有不良事件,出院后则通过门诊随访或电话访谈获取信息。整体来看,ASPAPY方案对出血事件的定义、评估方法及时间点作了基本说明,采用了标准化分级体系。但对其他不良事件的收集机制及安全性监测流程的说明相对简略,未涉及盲法评估或归因标准等内容,信息覆盖相对集中于一个领域,其他方面未作展开。

条目18: 受试者流程

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目中的要求一致,均建议在方案中提供参与者在整个试验过程中的时间安排和操作节点,包括筛选、入组、干预、评估和随访等各阶段的时间点和活动内容,并强烈推荐应在文字描述的基础上提供示意图,以更清晰直观地展示试验时间流程。

例文在方案中包含了文字说明与图示流程图,展示了从患者入组到试验结束共计120天各时间点所执行的检查与数据收集,图示信息清晰,流程结构明确,满足SPIRIT 2025的报告要求。

条目19: 样本量

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目的内容要求基本一致,均强调应在研究方案中清楚说明样本量的计算方法与所依据的假设。SPIRIT 2025在扩展解释中进一步明确,样本量估算应包括以下要素:主要结局指标、各组的预期事件率或均值、效应大小(组间差异)、显著性水平(α)、检验效能($1-\beta$)、样本量调整因素(如失访率、依从性下降等),以及(如适用)所用统计方法或软件。若为非劣效性或集群随机等特殊设计,还应说明相关参数如非劣效界值或组间相关系数。

例文在方法部分报告了样本量的估算过程。研究假设对照组的90天全因死亡率为25%,阿司匹林干预组期望可将其降低至15%,即10%的绝对风险差。方案设定的显著性水平为0.05,检验效能为80%,采用双侧检验。根据该设定,估算得出两组共需500例可分析患者(每组250例)。考虑筛查失败与知情同意撤回等因素,研究最终决定招募600例患者(每组300例)以补足样本量。内容结构清楚,符合SPIRIT 2025报告要求。

条目20: 招募策略

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目的内容要求基本一致,均强调应在研究方案中清楚说明为实现目标样本量而采取的受试者招募策略。SPIRIT 2025在扩展解释中进一步明确,方案中应具体描述招募将在何处进行(如初级保健机构、社区、医院等)、由谁负责(如研究医生、护士或其他研究人员),以及在何时开展(如确诊后的具体时间窗口)。此外,还鼓励报告为提高招募效率而采取的措施,如通过广告、健康档案预筛查、降低受试者负担等方式。

化, SPIRIT 2025 强调, 除分层因素外的随机限制细节(如区组大小、最小化算法等)应在另行保密文件中说明, 以避免分配顺序的可预测性, 保障分配的实施盲性。

例文在方法部分对随机序列的生成进行了清晰报告。研究采用中心化网络系统(CleanWeb 平台)进行随机分配, 并列出生成因素, 包括研究中心、年龄分层(< 85 岁与 ≥ 85 岁)、心血管病史以及肺炎严重程度评分, 符合 SPIRIT 2025 的要求。

条目 22: 分配隐藏机制

解读: SPIRIT 2025 与 SPIRIT 2013 在本条目均要求研究方案说明用于实现随机分配序列的机制, 并描述用于在干预分配前隐藏该序列的具体措施。SPIRIT 2025 在扩展解释中进一步明确, 应具体说明用于分配隐藏的方式, 如中心电话系统、中央计算机系统, 或依赖现场的顺序编号、不透明、封闭信封等方法; 同时强调分配隐藏不应与盲法混淆, 两者在目的与实施上各自独立。

例文在方法部分明确指出, ASPAPY 研究采用 CleanWeb 系统进行中心化随机分配, 并通过最小化算法结合随机扰动进行分组。研究未使用现场手工分配工具, 而是完全依赖计算平台进行分配操作, 受试者招募人员无法直接访问下一组分配结果。这种集中管理模式本身即构成了一种高度有效的分配隐藏机制, 且未让实施者接触到分配序列, 符合 SPIRIT 2025 对分配隐藏机制完整性与保密性的要求。

条目 23: 实施

解读: SPIRIT 2025 与 SPIRIT 2013 在本条目的要求保持一致, 均要求研究方案说明哪些人员将负责受试者的招募与干预分配, 并指出这些人员是否能接触到随机分配序列。SPIRIT 2025 在扩展解释中进一步明确, 应报告三类角色的具体身份和权限: 谁生成了随机分配序列、谁负责受试者的招募、谁执行干预分配, 并进一步强调如果这些角色存在重合, 应说明如何防止接触到序列的人员影响分配过程。此外, 若分配隐藏和实施人员为同一人, 应具体说明分配列表的保管方式及其访问权限控制措施, 以降低研究人员操控分配流程的风险。

例文在方法部分对随机分配的实施流程有明确描述。研究方案指出, 使用 CleanWeb 中心平台进行在线随机分配, 实施者即研究人员通过系统进行分配操作, 分组结果自动生成, 明确指出分配采用平台自动执行, 研究者仅作为操作者调用, 不具备访问完整序列的权限。整体来看, ASPAPY 研究方案虽未逐项列出三类人员的职责分工, 但通过集中化系统控制和封闭式操作流程, 确保了分配实施过程的盲性与独立性, 符合 SPIRIT 2025 在本条目

中的要求。

条目 24: 盲法

解读: SPIRIT 2025 与 SPIRIT 2013 在本条目的要求基本保持一致, 但 SPIRIT 2025 将原有内容扩展为三个子条目(24a~24c), 在扩展解释中明确指出应逐一报告: (1) 盲法的对象; (2) 盲法的实施方式及干预的外观、味道、剂型等相似性描述; (3) 在特殊情况下允许揭盲的情形及其操作程序。同时强调, 研究方案还应说明是否设计了评估盲法有效性的机制, 如试验前的盲性测试或事后盲法认知调查, 以进一步验证盲法实施的有效性。

例文在方法部分较为详尽地说明了盲法的设计与实施, 明确指出受试者、医护人员以及结果评估者均处于盲态, 未被告知分组信息。干预组每日口服阿司匹林 100 mg, 对照组每日口服外观相同的安慰剂, 若不能经口服药, 住院期间则由不参与研究的非盲护士配制静脉注射用药, 继续保证患者和研究医护人员的盲态。此外, 方案明确指出, 仅在发生严重出血事件或药物被非参与人员误用的紧急情况下才允许揭盲, 揭盲操作需由临床医师判断。

2.4.4 方法: 数据收集、管理与分析

条目 25: 数据收集方法

维度下均提供了详尽规范的内容,符合SPIRIT 2025的报告要求。

条目26: 数据管理

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目的内容要求基本一致,均强调应在研究方案中清楚说明数据的录入、编码、安全与存储的计划,包括为提升数据质量而采用的措施,如双重数据录入、数值范围检查等。SPIRIT 2025在扩展解释中进一步明确,应具体说明数据管理的技术流程与责任分工,例如数据由谁录入、是否使用电子系统、如何进行逻辑校验与数据审核、数据存储的时间与地点安排,以及信息安全保护机制。此外,还应指明若完整数据管理方案另附于研究方案之外,需说明其获取方式和所在位置。

例文对数据管理的相关内容明确且较为系统的描述。研究采用CleanWeb电子数据管理系统,由研究者在各评估时间节点录入数据,并由临床研究技师协助,确保数据及时性与一致性。系统配备自动缺失值提示、逻辑矛盾检查、数值范围控制等质量控制功能,以提升数据录入的准确性与完整性。数据存储采用中央服务器,符合数据保护规范,数据锁定与解锁流程由协调中心控制。此外,方案中还提及如需了解更详尽的数据管理流程,可参考独立的数据管理计划文件,符合SPIRIT 2025对本条目的报告标准。

2.4.5 方法: 统计方法

条目27: 统计分析方法

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013均要求在研究方案中说明用于比较主要和次要结局(包括不良事件)的统计方法, SPIRIT 2025将本条细化为四个子条目,分别要求报告: 用于分析主要与次要结局的统计方法(27a)、每项分析中纳入哪些受试者及其分组方式(27b)、缺失数据的处理方法与假设前提(27c),以及所有补充分析(如亚组分析、敏感性分析等)的计划与方法(27d)。

例文在方法部分对统计分析方案进行了系统阐述。关于主要与次要结局的分析方法(27a), 其将主要分析定义为对90天全因死亡率进行比较,采用logistic回归模型,调整最小化算法中设定的分层变量(研究中心、年龄分层、心血管病史、肺炎严重度评分)。次要结局亦使用多变量logistic或线性回归模型进行评估,视数据分布情况而定,必要时采用非参数检验。生存结局将以Kaplan-Meier法绘制生存曲线, log-rank检验组间差异,并使用Cox回归模型调整协变量估算HR及其95% 置信区间。就分析人群的定义与归类(27b), 方案界定三类分析人群: 意向性分析(intention-to-treat, ITT)、修正意向性分析(modified ITT,

mITT)与符合方案分析(per-protocol, PP)。ITT人群包括所有被随机分配并签署知情同意的患者, mITT人群排除那些在事后确认不符合纳入/排除标准的患者。PP人群在30 d与90 d两个时间点分别定义,排除未接受随机分配治疗或在相应时间点治疗依从性低于50%的患者。在缺失数据的处理方面(27c), 研究预期在随访过程中将出现一定比例的缺失数据,处理方法为多重插补,并实施敏感性分析,以检验结果的稳健性。对于补充分析(27d), 方案列出若干预设亚组,包括年龄、既往心血管事件、肺炎严重程度等变量。此外,还将实施多种敏感性分析,包括使用不同人群集(mITT与PP)、不同模型设定以及对插补缺失数据方法的验证,以检验主要分析结论的稳健性。综上所述, ASPAPY研究在统计方法的四个关键维度上均报告充分、结构清晰,符合SPIRIT 2025的报告规范。

2.4.6 方法: 监察

条目28: 数据监察委员会

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目的内容要求基本一致, 28a要求说明研究是否设立了数据监察委员会(Data Monitoring Committee, DMC), 并描述其组成、角色、汇报路径、独立性及利益冲突情况,或说明未设立DMC的理由。28b要求报告是否计划开展中期分析,并说明分析实施时间、方法、提前终止或修改试验的统计准则,以及谁有权限访问中期结果并作出决策。

例文明确指出本研究未设立DMC, 且未计划进行中期分析, 理由

With Anaemia: Study Protocol for an International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial》研究方案^[22]。研究团队采用基于风险的混合监查策略,结合中央统计监查、远程监查与现场监查三种形式:当中央统计监查或其他中心监查程序发现某试验中心为高风险时,即安排现场监查;现场监查将对不少于10%的病例报告表进行原始数据核查。此外,对于特定中心还安排由主要研究者或指定人员执行的自我监查,基于统一的标准化核查清单进行自评。

2.5 伦理审查

条目30: 伦理批准

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目的内容要求基本一致,均强调应在研究方案中说明计划获得伦理委员会或机构审查委员会(Research Ethics Committee/Institutional Review Board, REC/IRB)批准,扩展解释中进一步明确应提供伦理委员会的具体名称、批准时间与编号,以及研究开展国家/地区的伦理和法规框架。

例文对伦理审查的报告较为规范,明确说明本研究已获得法国伦理委员会CPP Est 1批准,批准时间为2024年11月7日,批准编号2024-510811-32-00,并将遵守法国相关法律以及欧洲第536/2014号临床试验法规。该研究为多中心试验,但所有中心均位于法国,因此无须说明跨国伦理协调策略,符合报告规范。

条目31: 方案修订

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目中的核心要求基本一致,均要求在研究方案中说明对重要方案修订(如纳排标准、主要结局、样本量或分析方法等)将如何通知相关方。扩展解释提出,研究者应说明谁具有修订方案的决策权、通过何种程序决定方案修改,以及将如何将这些修改通知伦理委员会、注册机构、监管部门、研究团队、数据监查委员会(如适用)和发表平台。

例文方案在数据管理部分指出,凡是可能影响研究执行、患者权益或安全的重要方案修改,将需经伦理委员会批准的正式修订。所有此类修订必须在实施前获得伦理委员会批准,并按本国监管规定通知有关机构。虽然方案未具体列出由谁负责决策、如何评估修改的实质性、如何通知注册平台及发表系统等细节,但已体现出对主要审批路径与伦理监管要求的遵守。

条目32: 知情同意/授权代理

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目的结构与内容要求基本相同。32a要求在研究方案中说明将由谁、以何种方式获得潜在受试者或其授权代理的知情同意,32b则要求说明是否就收集和未来使用参与者数据和生

物样本获取额外授权。在扩展解释中进一步丰富了对这两个子条目的具体说明,尤其强调脆弱人群的伦理保护、获得代理同意的条件,以及对未来使用数据/样本的授权范围与保护机制。

例文在条目32a的报告非常清晰且细致。研究对象为≥75岁的老年急性肺炎住院患者,其中部分人因意识障碍或认知损害可能一时无法理解研究内容。方案规定:若患者具备决策能力,将由研究医师进行知情说明并获取书面同意;若患者无法理解研究信息,但有亲属或信任代理人在场,将向代理人提供说明并征得其书面同意;一旦患者恢复认知能力,研究人员将补充获取其本人的同意;若患者为受监护人,则由其法定代理人授权。此流程充分体现了对脆弱人群的伦理保护,符合SPIRIT 2025对条目32a的操作性指导与伦理合规性要求。但在条目32b方面,研究方案未提及是否收集参与者的生物样本,也未说明是否计划将参与者的数据用于本研究以外的目的,未能体现报告要求。32b的报告可参考2022年发表于*Trials*杂志的ASCOT ADAPT研究方案^[23]。该方案指出,尽管主试验不强制采集生物样本,但为支持与COVID-19相关的广泛研究,受试者可自愿提供生物样本(包括呼吸道拭子、外周血单个核细胞、血清和血浆),采集时间从基线至入组后第14天不等。方案还说明所有样本将存储于参与单位的生物样本库,样本采集、处理与储存依照统一的实验室标准操作流程进行;后续使用样本的研究必须获得伦理批准,并由中央样本库委员会依据科学价值与获取公平原则审批

发表于新英格兰杂志的Murdoch儿童研究所主持的研究^[24],为减少在数据采集、分析与存储过程中的身份识别风险,研究团队采取了如下措施:(1)仅采集完成主要与次要研究目标所需的最小量个人信息,避免不必要的敏感变量;(2)为每位受试者分配唯一研究编号,作为“可再识别”方式使用,用以替代真实身份信息;(3)研究者将参与者姓名与对应编号的信息保存在主索引文件中,并实施访问权限限制,仅限指定研究人员访问,主文件与研究数据分别存储于加密数据库中,密码分开管理;(4)负责数据分析的研究团队成员仅接触已去标识化数据,与负责身份信息管理的成员分工明确,实现职能分离。该研究还说明了数据访问权限的边界控制及数据安全责任归属,避免了数据传输过程中的未经授权访问,同时兼顾数据可用性与个人隐私保护。

条目34: 辅助治疗与试验后照护

解读: SPIRIT 2025与SPIRIT 2013在本条目的内容要求基本一致,均强调应在研究方案中说明试验期间将提供哪些辅助治疗,以及试验结束后是否为受试者或其所在群体提供任何照护安排或补偿措施。SPIRIT 2025在扩展解释中进一步明确,方案应说明是否在试验期间为受试者提供除干预以外的额外支持措施(如心理支持、社会服务转介、并发症管理等),以及在试验结束后是否提供后续照护(如延续治疗、用药支持、随访评估)或其他福利(如参与证明、社区反馈等)。此外, SPIRIT 2025鼓励对因试验导致伤害的赔偿机制作出明确说明,包括是否提供保险保障、由谁负责赔偿、赔偿标准为何。

例文虽然对研究期间的标准治疗(如抗生素治疗、氧疗、心血管并发症的监测等)作了详尽描述,但这些属于常规医疗流程,与SPIRIT 2025所要求报告的“额外支持”概念并不相同。方案亦未提及在试验结束后是否向受试者提供延续性安排,也未说明是否存在任何赔偿机制。鉴于ASPAPY研究对象为高龄住院患者群体,其脆弱性及潜在药物相关风险不容忽视,因此建议在方案中补充说明试验期间的额外支持措施及试验结束后的照护安排以全面响应该条目的要求。

3 总结

与SPIRIT 2013相比, SPIRIT 2025在保持总体结构稳定的基础上,进行了系统性更新与实质性扩展,主要包括以下几个方面:新增两个条目(患者与公众参与、试验监查)、修订五个条目的内容、合并删除五个冗余或被吸收的条目,并整合了多个相关扩展声明(如CONSORT Harms、SPIRIT-Outcomes、TIDieR)的关键内容。尤其值

得注意的是,2025版新增了“开放科学”板块,集中呈现试验注册、方案与统计分析计划的获取、数据共享政策、资金来源与利益冲突等内容,反映了对试验可验证性、数据开放与科学责任的高度重视。SPIRIT 2025最终形成了由34个最低报告条目组成的清单,配套包含一幅试验流程图(覆盖受试者纳入、干预、评估时间点),并附有详细的扩展解释文档和要点说明。

在本文的条目实例解读中,我们以ASPAPY研究为案例,结合SPIRIT 2025清单条目对其研究方案进行逐条分析。该研究在多数条目中均体现出较高度度的规范性与方法透明性,尤其在研究背景、主要结局定义、样本量估算、统计分析方法与知情同意程序等方面报告良好。然而,部分条目如监查机制(29)、对数据隐私保护的技术性说明(33)及辅助治疗与试验后照护(34)等仍存在信息缺失或描述不充分的问题。整体而言, ASPAPY方案在遵循SPIRIT 2025报告标准执行上具有一定的参考价值。

SPIRIT 2025作为临床试验方案撰写与注册的报告标准,与CONSORT 2025清单共同构成从研究设计到结果发表的完整报告链条^[25]。建议我国研究人员及伦理审查机构、注册平台和资助方在方案撰写与项目审批等过程中广泛采纳SPIRIT 2025指南,以推动临床试验全过程的质量提升。

- of protocol submissions to Trials - what have we learned in 10 years? *Trials*, 2016, 18(1): 34. doi: [10.1186/s13063-016-1743-0](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1743-0).
- [3] KRLEZA-JERIĆ K, CHAN A W, DICKERSIN K, *et al.* Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*, 2005, 330(7497): 956-958. doi: [10.1136/bmj.330.7497.956](https://doi.org/10.1136/bmj.330.7497.956).
 - [4] LASSERE M, JOHNSON K. The power of the protocol. *Lancet*, 2002, 360(9346): 1620-1622. doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11652-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11652-7).
 - [5] CHAN A W, HRÓBJARTSSON A. Promoting public access to clinical trial protocols: challenges and recommendations. *Trials*, 2018, 19(1): 116. doi: [10.1186/s13063-018-2510-1](https://doi.org/10.1186/s13063-018-2510-1).
 - [6] CHAN A W, TETZLAFF J M, ALTMAN D G, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*, 2013, 158(3): 200-207. doi: [10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583).
 - [7] ALTMAN D G. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ*, 1996, 313(7057): 570-571. doi: [10.1136/bmj.313.7057.570](https://doi.org/10.1136/bmj.313.7057.570).
 - [8] CHAN A W, TETZLAFF J M, GÖTZSCHE P C, *et al.* SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*, 2013, 346: e7586. doi: [10.1136/bmj.e7586](https://doi.org/10.1136/bmj.e7586).
 - [9] ZARIN D A, FAIN K M, DOBBINS H D, *et al.* 10-year update on study results submitted to ClinicalTrials.gov. *N Engl J Med*, 2019, 381(20): 1966-1974. doi: [10.1056/NEJMs1907644](https://doi.org/10.1056/NEJMs1907644).
 - [10] GRYAZNOV D, VON NIEDERHÄUSERN B, SPEICH B, *et al.* Reporting quality of clinical trial protocols: a repeated cross-sectional study about the Adherence to SPIrit Recommendations in Switzerland, Canada and Germany (ASPIRE-SCAGE). *BMJ Open*, 2022, 12(5): e053417. doi: [10.1136/bmjopen-2021-053417](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053417).
 - [11] SPEICH B, ODUTAYO A, PECKHAM N, *et al.* A longitudinal assessment of trial protocols approved by research ethics committees: the Adherence to SPIrit REcommendations in the UK (ASPIRE-UK) study. *Trials*, 2022, 23(1): 601. doi: [10.1186/s13063-022-06516-1](https://doi.org/10.1186/s13063-022-06516-1).
 - [12] NEJSTGAARD C H, BOUTRON I, CHAN A W, *et al.* A scoping review identifies multiple comments suggesting modifications to SPIRIT 2013 and CONSORT 2010. *J Clin Epidemiol*, 2023, 155: 48-63. doi: [10.1016/j.jclinepi.2023.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.01.003).
 - [13] ØSTENGAARD L