


全国高等医药院校教材

供临床、预防、口腔、护理等专业用

医学科学

研究与设计

主 编 孙振球 副主编 曾小敏

 人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供临床、预防、口腔、护理等专业用

医学科学研究与设计

主 编 孙振球

副主编 曾小敏

编 者 (按章节顺序)

- | | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 曾小敏 (中南大学公共卫生学院) | 孙振球 (中南大学公共卫生学院) |
| 马 骏 (天津医科大学公共卫生学院) | 周 欢 (四川大学华西公共卫生学院) |
| 黄 鹏 (南昌大学公共卫生学院) | 陈 锋 (南华大学公共卫生学院) |
| 熊国强 (中南大学公共卫生学院) | 姚 晨 (北京大学医学部) |
| 孙 平 (美国加州大学圣地亚哥分校
临床药理研究中心) | 薛松林 (国际诺华公司全球药物
临床安全研究及药物流行病学部) |
| 邵艳晖 (广东药学院) | 陶育纯 (吉林大学公共卫生学院) |
| 黄刊迪 (中南大学第二临床学院) | 张福良 (大连医科大学) |
| 钟晓妮 (重庆医科大学) | 李忠民 (中南大学湘雅医学院) |
| 彭小宁 (湖南师范大学医学院) | 宾晓农 (广州医学院) |

学术秘书

- | |
|------------------|
| 许林勇 (中南大学公共卫生学院) |
| 王一任 (中南大学公共卫生学院) |
| 史静琤 (中南大学公共卫生学院) |
| 胡 明 (中南大学公共卫生学院) |

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

医学科学研究与设计/孙振球主编。—北京：
人民卫生出版社，2008.9

ISBN 978-7-117-10502-6

I. 医… II. 孙… III. 医学—科学研究—程序设计
IV. R-34

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第118682号

责任编辑 孙 主

姚小曾 编主隔

(书编学章第) 著 编

(国学主互共公学大南中)	姚小曾	(国学主互共公学大南中)	姚小曾
(国学主互共公西学大西)	刘 刚	(国学主互共公学大排国事天)	梁 巨
(国学主互共公学大南)	翁 润	(国学主互共公学大昌南)	潘 黄
(国学主互共公学大京北)	晏 焜	(国学主互共公学大南中)	迟国照
(国学主互共公学大南中)	林琳籍	(国学主互共公学大南中)	平 伟
(国学主互共公学大南中)	姚育国	(国学主互共公学大南中)	刘洪岩
(国学主互共公学大南中)	刘洪岩	(国学主互共公学大南中)	刘洪岩
(国学主互共公学大南中)	刘洪岩	(国学主互共公学大南中)	刘洪岩
(国学主互共公学大南中)	刘洪岩	(国学主互共公学大南中)	刘洪岩
(国学主互共公学大南中)	刘洪岩	(国学主互共公学大南中)	刘洪岩

医学科学研究与设计

主 编：孙振球

出版发行：人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址：北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编：100078

网 址：<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

印 刷：潮河印业有限公司

经 销：新华书店

开 本：850×1168 1/16 印张：20.25

字 数：613千字

版 次：2008年9月第1版 2008年9月第1版第1次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-10502-6/R·10503

定 价：42.00元

版权所有，侵权必究，打击盗版举报电话：010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

本书是在卫生部教材办公室的领导与支持下，按照人民卫生出版社关于全国高等医药院校规划教材的编写要求，而组织编写的第一部《医学科学研究与设计》全国规划教材。以适应新世纪高等医药院校各专业本科生教学改革和教育发展的需要，以适应培养创新型高级医药卫生人才的需要。

本教材作为医学科学研究与设计教学内容和教学方法的知识载体，作为医学科学研究设计教学与创新能力培养的基本工具，在编写内容与风格上有如下特点：

1. 全书内容以医学科学研究为主线，以医学科学研究设计为重点，贯穿了医学科学研究全过程。在对当代医学科学研究过程中的各个环节，包括选题、立题、标书写作、研究设计、数据收集与管理、数据筛选与分析、科研报告与论文写作、成果与专利申请等进行全面系统介绍的基础上，密切结合医学科学研究实践，着重阐明了医学科学研究设计的统计学原理、原则、类型和方法，以及医学科研数据在科学性与可用性评估方面的质量控制措施，使学生在全面了解医学科研程序与重点掌握医学科研设计的统计学原理方法和技巧的基础上，培养和提高科技创新与思维能力。

2. 本书以医学科学研究的基本程序来安排各章节（其中医学科研设计部分为第二、三、四、五及第六章），以基本理论、基本概念、基本知识、基本方法和基本技能的介绍为主，适当介绍了有关的前沿知识。文字简洁，层次清楚，重点突出，力图达到循序渐进，循循善诱的教学效果。各院校在本教材使用过程中，可根据各层次、各专业学生的培养目标、教学要求及课时安排，精选有关章节的教学内容。

本教材适用于全国高等医药院校各专业本科生；也可供各专业研究生教学用；还可供有关教学、科研、管理人员作参考书使用。

本书在编写过程中，得到中南大学、中南大学湘雅医学院、中南大学公共卫生学院以及流行病与卫生统计系的高度重视和大力支持；来自全国 12 所高等医药院校和来自美国两所院校的全体编委和编写人员为本教材按时出版付出了辛勤劳动；中南大学公共卫生学院黄镇南教授，硕士研究生龚德华、黄阳梅为本书的定稿、校稿做了大量细致工作；本书学术秘书许林勇、王一任、史静琚、胡明四位博士在联络各编委，筹备会议以及教材编写、定稿与编排方面做了大量卓有成效的工作。谨在此致以衷心的感谢。

由于本人能力及水平所限，本教材难免存在不足，希望广大师生和同仁拨冗指正。

点要讲代书卷味要管甜糕的能短末 孙振球
2008年6月于长沙

111 份野已书影突附能短末 章五第

111 书影突附能短末 章一第

111 书影突附能短末 章二第

111 书影突附能短末 章三第

131 书影突附能短末 章六第

131 书影突附能短末 章一第

目 录

第一章 绪论	1
第一节 医学科学研究概述	1
第二节 医学科学研究设计概述	7
第二章 观察性研究设计	15
第一节 观察性研究概况	15
第二节 调查设计	16
第三节 观察性研究中的问卷设计	25
第四节 横断面研究	31
第五节 队列研究	35
第六节 病例对照研究	44
第三章 实验性研究设计	55
第一节 实验性研究设计的基本要素与基本原则	55
第二节 完全随机设计	61
第三节 配对设计	66
第四节 随机区组设计	69
第五节 交叉设计	72
第六节 拉丁方设计	74
第七节 嵌套设计	76
第八节 析因设计	77
第九节 正交设计	79
第十节 重复测量设计	83
第四章 临床试验设计	89
第一节 临床试验概述	89
第二节 药物临床试验中的对照设置与常见设计类型	95
第三节 药物临床试验设计中的随机化方法	98
第四节 药物临床试验的数据管理和统计分析要点	101
第五节 实效性随机对照临床试验	106
第五章 临床诊断试验研究设计与评价	110
第一节 诊断试验研究设计	110
第二节 诊断试验的评价指标	112
第三节 提高诊断试验效率的方法	118
第六章 医学研究设计中的样本含量估计	123
第一节 参数估计中的样本含量估计	123

第二节 假设检验中的样本含量估计	128
第三节 生存分析中的样本含量估计	136
第四节 假设检验中的检验效能估计	140
第七章 医学科学研究数据管理	148
第一节 数据采集	148
第二节 数据处理	160
第三节 数据存储	179
第四节 数据共享与安全	180
第八章 数据的筛选	185
第一节 误差分析与控制	185
第二节 数据的缺失值	186
第三节 数据的离群值	189
第九章 数据分析	194
第一节 数据的变量变换	194
第二节 统计量的选择	196
第三节 参数估计方法应用策略	197
第四节 假设检验方法应用策略	200
第十章 医学科研论文写作	206
第一节 概述	206
第二节 英文论文写作	213
第三节 医学论文收录系统简介	218
第十一章 医药卫生科研项目基金的申请	224
第一节 概述	224
第二节 医药卫生科研项目基金主要来源	225
第三节 科学基金标书的写作	227
第四节 科研项目评审	234
第十二章 医学科技成果申请	236
第一节 医学科技成果概述	236
第二节 医学科技成果的分类	236
第三节 医学科技成果的表现形式	239
第四节 医学科技成果的认可方式	240
第五节 医学科技成果鉴定材料的准备与撰写	243
第六节 科技成果的推广与转化	245
第七节 科技成果推广应用与转化的形式	248
第八节 科技成果推广应用的评价与转化的测度	248
第九节 科技成果推广应用与转化的技术权益	250
第十节 科技成果的奖励	251

851	第 二 章
第十三章 医学科研专利申请	259
04	第一节 专利及专利制度基本知识	259
	第二节 专利申请在医学科研管理工作中的作用	261
84	第三节 医学科研中专利申请的范围	263
81	第四节 医学科研中专利申请的步骤	265
08	第五节 医学科研专利申请中应注意的问题	270
071	第 三 章
附录一 科研设计用表	272
	附表 1 随机数字表	272
88	附表 2 (1) 两样本率比较所需样本含量 (单侧)	274
88	附表 2 (2) 两样本率比较所需样本含量 (双侧)	275
88	附表 3 λ 界值表 (多个样本率比较所需样本含量的估计用)	276
08	附表 4 样本均数与总体均数比较 (或配对比较) 所需样本含量	278
	附表 5 两样本均数比较所需样本含量	279
10	附表 6 Ψ 值表 (多个样本均数比较所需样本含量的估计用)	280
10	附表 7 标准正态分布曲线下的面积, $\Phi(u)$ 值 ($u \leq 0$)	282
861	第 二 章
附录二 常用基本拉丁方表	283
附录三 常用正交表及表头设计	285
	英汉名词对照	291
	汉英名词对照	303
参考文献	315
818	第 二 章
818	第 三 章
438	第 十 章
438	第 一 章
338	第 二 章
338	第 三 章
438	第 四 章
838	第 十 章
838	第 一 章
338	第 二 章
838	第 三 章
048	第 四 章
348	第 五 章
348	第 六 章
348	第 七 章
848	第 八 章
298	第 九 章
138	第 十 章

第一章

绪论

第一节 医学科学概述

科学研究是人类在实践中运用正确的观点和精确的方法观察未知事物，并通过理论思维正确反映其本质规律或验证、发展有关知识的认识活动，最后获得新的启示，发现新的事实，阐明新的规律，建立新的理论，发明新的技术。医学科学研究主要以人为研究对象，从生物、心理、社会与环境等多维角度，揭示人体生命本质与疾病发生、发展的现象和机制，认识人与环境的相互关系，认识健康与疾病相互转化的客观规律，用理性的方法去整理感性的材料，从而为防治疾病、提高健康水平提供技术、方法和手段。

医学科学研究涉及到生命科学的各个层次。从宏观上要考虑生态、环境、社会因素对人类健康的影响，从微观上要从人体器官、细胞、分子水平揭示各种生命现象和疾病发生、发展和转归的机制。随着人类基因组学和蛋白质组学研究的深入，生命科学微观层次的研究已进入后基因组时代，大大扩大了科学家对人体疾病发生的生物学过程的认识，为建立新的诊断和治疗方法，发展个体化医疗、个体化用药奠定了基础。

随着现代医学与其他学科之间的相互渗透，以及“生物医学模式”到“生物-心理-社会医学模式”的转变，健康概念的更新，对于医学目的的重新认识，医学研究的内容逐渐扩展，已经由原来的寻求治疗疾病的方法，到寻找疾病发生的原因，到“预防（prevention）疾病、保护（protection）和促进（promotion）人们身心健康”上来。

一、医学科学的目的

(一) 目的与任务

在医学科学研究活动中，运用科学的实践和理论思维技巧，充分发挥人类的智慧，去发现新现象，提出新理论。其中反映了医学科学研究的最重要的特征就是不断探索、创新和发展。如果仅仅是重复已被公认的前人的研究，没有新的见解或新的发现，那只能算是新技术或新方法的引进，因此，医学研究的首要任务是创新。医学研究的对象看起来简单，仅仅是人体，但以人体为中心展开的研究范围却十分广泛。在深度方面，对人的生老病死的每个阶段都要进行研究；在广度方面，对周围环境和社会环境中可能影响人体健康的各种因素也要进行研究。深度和广度之间的关系交织在一起，使得医学科学的内容变得十分复杂而庞大，任何其他学科的研究都难以与之相比。

根据医学研究过程的不同发展阶段，联合国教科文组织把医学科研究分为三大类：即基础研究（basic study）、应用研究（application study）、发展研究（development study）。每个阶段都有各自的任务。

基础研究是揭示生命现象的本质和机制的探索性和创造性研究活动。这类研究探索性强，研究周

期长,对研究手段要求高。其研究结果是新观点和新信息常常上升为普遍的原则、理论和定律,是医学学科发展的源泉,是新发明、新技术的基础,是医学科学研究发展的动力。

应用研究是基础研究的延伸,是从理论到实际应用的桥梁。主要以基础研究中揭示的一般规律、形成的学术观点和理论为指导,针对某个特定的有实际应用价值的目标开展的研究,如疾病诊断、治疗和预防方法的研究,新药物、新生物制品、新医疗技术及设备的研究等。对科学技术有所创新,形成解决这一问题的新技术、新方法。

发展研究,又称开发研究或试验研究,是运用基础研究和应用研究的知识,推广新产品、新材料、新技术、新试剂、新仪器或器械、新设计和新方法,或对之进行重大的、实质性改进的创造活动。直接造福于人类,有明显的实用价值。既能促进科研成果的转化,又能产生社会效益和经济效益。和前两种研究的区别在于基础研究与应用研究是为了增加和扩大科学技术知识,而开发研究则主要是为了推广和开辟新的应用领域。

以上三类研究互相补充,互相促进并可互相转化。基础研究是应用研究的基础,应用研究是基础研究的延伸。应用、开发研究不仅是对基础研究成果的进一步延续和证实,而且反过来又促进基础研究的发展。

知识 (二) 特点

1. 伦理性 医学研究,特别是临床医学研究,一般将人作为研究对象。所以在研究过程中应体现伦理价值和道德追求,应该优先考虑到人的利益以及相关伦理道德的问题,任何违背这一原则所开展的研究都是不道德的。因此,要求科研人员必须具有高尚的职业道德和严谨的科研作风,从事医学研究要符合伦理原则,保证安全可靠,绝不允许直接、间接地有损人的健康。尽管在实际的医学研究中,以人体为研究对象时,很多研究只能被动地观察,而很少能主动干预。例如,在研究基因与环境的交互作用时,研究对象的患病情况、基因分型、环境暴露等原则上是研究对象的自然属性,而不是研究者可以主动设置的干预措施。但涉及到人体试验的研究,都必须在严肃的道德准则和严格的法纪规定下进行,国际上共同遵守的“人体试验准则”、美国的食品及药品管理法 and 我国卫生部制定的药品临床试验管理规范等都对人体试验做了严格的规定,如知情同意原则、实/试验设计及进行过程的伦理道德原则等,是每个医学科研人员必须遵循的。

2. 复杂性 人既在自然界中生活,又在一定的社会环境中生活,具有自然与社会双重属性。人体的精神、心理状况、生理活动和疾病过程研究受到生物、心理、环境等因素影响,还受到社会因素的影响,从而增加了医学研究的复杂性。这就要求医学科研人员在制定研究计划,考虑研究方案时,更要有周密严谨的科学态度,以确保研究结果的可靠性。

变异是生物普遍存在的共同特征。人体生命系统通过自催化、超循环的方式不断与外界进行着物质、能量、信息的交换。外界环境中各种影响因子和自身遗传因素的交互作用使得不同的生命体内部处处存在随机涨落,表现出强烈的个体差异。例如,根据个体基因型的差异,可利用基因探针制备“基因指纹”,为每个人身份提供无可辩驳的证据,因为两个人具有相同“指纹”的概率只有三百万分之一。

医学研究中的干扰既有来自受试者的,也有来自研究者本身的;既有主观的,也有客观的。这些干扰可能严重影响研究的顺利进行,影响对研究结果的正确判断。可见,严谨的科学态度、严密的研究设计对于医学研究至关重要。只有应用科学严谨的科研设计方案,才能最大限度地减少和控制研究过程中可能产生的各种偏倚和错误,提高研究结果的重现性。

3. 多学科交叉综合性 随着科学领域的不断向前发展,科学已发展成为一个纵横交错、相互联系的巨大网络系统。医学门类内部以及医学与自然科学、社会科学等其他门类科学之间的交叉与融合,形成新的具有交叉性、综合性和系统性的知识体系。医学与自然科学的交叉是科学之间发生的外部交叉,这种交叉构成了医学发展的强大动力。例如,通过生物界全基因组的比较分析,大大促进了对人类致病基因及其在有关疾病诊断、预防和治疗中的研究。医学科学众多分支学科之间的交叉与融

合使医学研究以及整个医学领域都得到了进一步发展。免疫学与生命科学中其他学科的交叉、融合就是鲜明的一例。很多生命活动的基本问题，都是通过免疫学研究首先发现的。医学与其他学科的交叉和医学科学内部各学科的交叉，扩大了医学科学研究的视野，引发了多元思考，促进了医学的新发现，学科交叉点往往就成为医学科学新的生长点、新的医学科学前沿，推动了医学研究层次的深入。

4. 微观研究与宏观研究相结合 医学研究已经历了从整体水平到器官水平，细胞水平到分子水平，从个体水平到群体水平，到生态水平以至宇宙水平的发展历程。在微观研究不断深入的基础上向宏观研究不断拓展，从而出现微观研究与宏观研究相结合的新的研究领域和热点。人工器官、组织工程和生物材料的研究能很好地体现微观与宏观的综合研究这样一个特征。以组织工程为例，干细胞作为种子细胞定向分化为目标成体细胞和目标组织，不仅要关注种子细胞增殖成为目标组织，更要关注在这个过程中，哪些生长因子，在哪一个增殖环节上起作用，只有弄清楚了这些，才能把握干细胞向目标细胞转化，最后增殖形成目标组织这样一个宏观问题。干细胞定向转化的生长因子研究属于微观问题，但必须从研究胚胎发育以及组织修复这样一些宏观过程入手，才能找出影响过程的微观因素：生长因子的作用、具体成分与结构以及它们的作用环节与条件等。

(三) 研究方法

医学科学研究作为一种探索医学及相关未知领域的认识活动，必然要求具有科学的研究方法。要求运用正确的科研思维和方法，通过观察和实验获取有关资料，并通过理论思维将所获得的感性资料进行加工，上升为理论，以阐明事物内部的规律。通常是通过联合使用、交替使用和综合运用比较与分类、分析与综合、归纳与演绎、类比推理等方法，对各种信息进行选择、组织、解释、处理和转换，以认识生命现象的本质及其发生发展的规律。

1. 比较与分类 有比较 (compare) 才有鉴别，比较是人们思维的基础，是医学研究的重要方法之一。在相同的条件下通过定性和定量比较，找出同类现象或事物，认识研究对象间的相同点与不同点，揭示事物之间的异同。按照比较的目的将同类现象或事物编组，即根据事物的共性与个性特征进行分类，分类 (classification) 是整理加工科学资料的基本方法。分类法和比较法是相关联的，没有比较就没有分类，没有分类就没有更深层次的比较。例如，同一生物活性物质作用于人体的不同器官或细胞，其生物效应不同，从而设想是由于各器官或细胞有不同的受体所致。进一步根据部位、结构和功能的异同，将受体分为若干亚型。肾上腺素受体分为 α 与 β 两类，而且 α -肾上腺素能受体又进一步分为 α_1 、 α_2 ， β -肾上腺素能受体分为 β_1 、 β_2 、 β_3 。

2. 分析与综合 分析 (analysis) 是医学科学研究中必不可少的方法，将研究对象的整体分解为各个层次、环节、部分、要素、单元等，然后分别研究每一个组成部分，获得研究对象各部分的特殊性、作用、本质，以及各部分的关系的认识。综合 (synthesize) 是建立在分析的基础上，将研究对象的各个部分联系起来加以综合、概括、提炼，从整体上认识它的本质，从而将认识引向深入。核内受体超家族学说的发展是一个典型例子。甾体激素受体、甲状腺受体、维 A 酸受体都属于核内受体，对它们分别深入研究的结果表明：在一级结构和基因结构上具有同源性。它们的一级结构均可分为六个区域：N 端的 A/B 区具有转录激活作用；C 区为 DNA 结合区；D 区与受体在核内定位有关；E 区为激素结合区，可与配基 (激素) 和热休克蛋白结合；F 区功能意义未明。由于这些结构区分别参与配基与受体、受体与 DNA 以及受体与其他核内转录因子的相互作用，综合起来考虑，核内受体超家族是一大类转录调节因子。

3. 归纳与演绎 归纳 (induce) 是从个别事实中推演出一般的概念、原理。即从个别到一般，从特殊到普遍的思维运动。通过列举某一类有限的、个别对象的正确判断，来获得该类对象的合乎逻辑的全部判断，在概括经验事实的基础上，形成医学理论的假说。在许多情况下，运用归纳推理可以得到新的知识。按照一定的目标，运用归纳推理的思维方法，取得新颖性结果。与归纳相反，演绎 (deduce) 是由普通性的前提推出特殊性结论的推理方法，从已知的一般原理、定量或概念出发，推理出个别或特殊的结论。只要前提是正确的，推理是合乎逻辑的，则演绎的结论必然是真实的。归纳

是演绎的基础,归纳又需要演绎为指导,两者相互依赖,互相促进,互为补充,相辅相成。例如,发现大量食用黑木耳可引起紫癜,而紫癜的常见原因是血小板功能障碍,提出黑木耳可能含有抑制血小板功能物质的假说。

4. 类比 类比(analogize)是根据两个或两类对象之间在某些方面有共性的、相似或相同的属性,从而推出它们在其他方面也可能具有相似或相同的属性。是从个别到个别,从特殊到特殊的推理过程。可以帮助形成假说。例如,阿托品(atropine)能扩张血管,改善微循环,并已知阿托品属于M-胆碱能受体阻滞剂。中药颠茄中分离出来的山莨菪碱也属于M-胆碱能受体阻滞剂,因此推测山莨菪碱也具有改善微循环的作用。

二、医学科学研究的基本程序

一般来说,一项完整的医学科学研究包括:在科学假说及其科学依据的基础之上,以探索和拟解决的医学问题为明确而且具体的目标来进行选题;确定研究计划、研究方案和技术路线,以及必要的信息和条件保障;设计整个研究工作中获取资料、整理资料和分析资料的方法与步骤;预计可能得到的研究结果与科学结论;形成研究报告、论文、专著;对研究成果与专利申请及转化的设想等。

(一) 选题与立题

选题就是研究者想研究或准备解决的问题,如某一疾病尚未解决的病因、发病机制、诊断、治疗、预防等各个方面的问题。选题和立题的过程就是建立假说的过程。假说是根据已知的科学实践和科学理论,对准备研究的课题提出一种假定的解释。凡是以客观的事实和科学理论为基础,能够揭示某种医学现象或某个医学问题内在特征和规律的奥秘的设想,就是科学的假说。选定要研究的问题后,才能确立研究的题目,进行设计,制定计划。实际工作中,供研究的题目很多,从疾病的发生到防治有许多环节,各环节中都有这样或那样的问题值得研究探索。在立题之前,为了少走弯路,不重复研究他人已经解决了的问题,必须全面系统了解国内外对该课题已作过的研究工作的成就、现状、动态及其方法学,进行比较选择和借鉴,改进或创新,因而必须全面系统查阅有关文献资料,特别是有代表性的各主要检索系统中的有关资料。然后根据专业知识,经验,以及大量文献中得到的启示,以事实为依据,对本领域某问题提出理论假设,并据此立题。

爱因斯坦曾说过:“提出问题比解决问题更重要。”科研过程就是提出问题、解决问题的过程。提出的问题是否可以立项,取决于该问题的科学性、创新性、先进性、实用性和可行性。例如:立论依据是否充分?是否符合当地政府科学发展战略的要求?是否符合人民群众对健康问题的迫切愿望?是否有助于阐明生命现象的本质?能否解决医学科学中防病治病的某些关键问题或关键技术?能否获取有价值的资料?所需要的经费和资源是否能解决?等等。

医学研究课题切忌过大或过于笼统。一个包罗万象,内容抽象,不切实际的研究课题是不可取的。搞科研要“有所为,有所不为”。特别对于刚刚加入科研行列者,应遵循先易后难,由小到大,由浅入深,不断积累,循序渐进的选题原则。

(二) 制定方案

研究课题确定后,需要一个周密的研究方案(protocol),为研究资料的收集、整理与管理、分析、研究工作的总结、论文的撰写,有关研究成果、专利的设想等做好组织安排,要求具体而明确,既要可信,又要可行。在研究方案中应注意:基础研究要能说明某一理论或机制;应用研究能说明创新点和改革方法;开发研究要能达到一定的经济和社会效益。这样才能使整个研究工作得以有效地进行。设计的优劣,直接关系到研究结果的成败。

1. 根据研究目的确定和合理安排研究因素,提高研究质量,如规定实验条件,设置适当的对照组,选择合适的分组方法和研究方法等。
2. 正确选择研究对象(subject)、确定效应指标、正确估计样本含量。
3. 严格控制非研究因素引起的误差,使研究结果保持较好的稳定性,如对混杂因素的处理,对

不同来源变异的控制与分析等。

在实际工作时,需根据研究目的、现有资源(人力、物力、财力)和时间要求等选择合理的研究设计,制定周密的研究方案。一般来说,从科学论证强度来看,前瞻性研究比回顾性研究强,随机对照研究比非随机对照研究强,纵向研究比横断面研究强,采取匹配控制的设计比完全随机的设计强。另一方面,科学论证性强的设计,操作起来往往相对较难。

(三) 资料收集

资料收集(collection of data)是指在研究设计方案指导下,力求取得准确可靠的原始数据信息。研究的指标与所研究的内容在科学理论上有着本质的联系,要求正确反映研究因素的效应。指标有客观(objective)和主观(subjective)之分。客观指标是指经仪器测定的结果记录或计算的有关指标,如身高、心电图、血细胞自动计数等。一般具有较好的真实性、可靠性,是研究设计中应着重选取的。主观指标包括研究者依据自己的经验判断和研究对象本身的主观感受所得结果的有关指标,易受心理状态及暗示程度的影响,如医生对病情、疗效的判定,患者自述的疼痛程度等。往往含有主观上的认识以及随意性、偶然性,有时难以保证指标值的真实和稳定,甚至可能出现矛盾、误判,故在研究设计中常作为辅助指标。有时指标的客观性和主观性集为一体,如某些仪器检查所得的图像直接显示了客观结果,但这些未经数值化或未完全数值化的图像经医生的分析判断才能做出临床诊断,此时就含有主观性的成分。

为保证研究的质量,在数据收集的过程中,一切可能影响研究结果的非研究因素均应有效地得到控制。例如,各种处理方法应保持不变,实验的条件、环境应保持不变,采集、测量数据的仪器、方法和手段应保持不变。如果是多人合作、多中心合作,则正式试验前应进行统一培训,并进行一致性检验。

研究过程中的所有观察结果,包括实验条件、环境条件等,都应该认真地、实事求是地记录和保存。对研究中出现的异常值,要持审慎的态度,不应简单的丢弃,应该查明原因,核查纠正。观察所得数据应及时交数据管理员进行管理。

(四) 数据整理与管理

为了充分有效地发挥数据的作用,必须对数据进行有效的管理,严格的数据管理(data manage)是研究质量的又一重要保证。包括:①数据录入;②数据审核,即检查数据的完整性、准确性;③数据筛选(data filter),将某些不符合要求的数据或有明显错误的数据予以剔除,获得符合条件的数据;④数据排序(data rank),按一定顺序将数据排列,以发现一些明显的特征或趋势,找到解决问题的线索等。大型研究数据必须专人负责,数据管理员有责任确保数据的完整性和准确性。一般采用计算机数据库程序进行管理,所用数据库必须是公认的数据管理软件,所建立的数据库文件必须能转换成统计分析软件能接受的数据格式,例如:Excel, EpiData, FoxPro。数据库的字段名需标准化,且便于记忆和分析。

为了减少数据录入的错误,对每个字段都要增加录入范围的控制和跳项选择。数据必须双份独立录入(double entry),且每一位数据录入人员只能录入单份。对两次录入的数据进行比对,对发现的错误同样双份独立修改,直至两个数据库完全一致为止。这样,如果每一位数据录入人员的错误率为1%,则两名数据录入人员同时出错的概率为1/10 000。

研究期限较长的课题,数据管理员需根据课题需要,定时报告所收集数据的质量(如果是双盲试验,则进行盲态核查)。包括:数据的逻辑检查,异常值、可疑数据的质询,缺失数据(missing data)的报告,课题进展速度的报告,数据质量评价等,为课题负责人掌握课题进展,进行质量控制提供依据。

(五) 数据分析

数据分析(data analysis)的目的是把隐含在一大批看来杂乱无章的数据中的信息集中、萃取和提炼出来,以找出事物的内在规律。在实际工作中,数据分析可帮助人们作出判断,以便采取适当行

动。数据分析中的统计分析方法的选择是以研究目的和资料的性质为依据,以统计理论为指导。对数据的分析(特别是大型资料)要有统计分析计划(statistical analysis plan)。且计划在先,分析在后,尤其是验证性研究。需知,每种统计分析方法均有其应用条件,且在满足该条件时方能达到最佳效果,在制订统计分析计划时应充分考虑到这一点,切不可没有计划,无视统计分析方法的应用条件,而根据统计分析结果的提示选择合乎主观愿望的方法和结果。大型资料的分析,最好有统计专业人员的参与。

统计分析的任务不仅仅是根据研究目的对结果直接进行分析,同时还应包括对本次研究的质量和有效性进行评价,包括收集数据的目的是否明确,收集到的数据是否真实和充分,数据分析方法是否合理,数据分析所需资源是否得到保障。并对研究过程中可能的干扰进行控制。例如,受试对象的依从性评价;处理因素在研究过程中是否标准化;各处理组是否均衡可比;设立的对照组是否恰当;缺失数据的处理;对混杂因素的干扰采用分层分析或协变量控制的方法进行调整;多中心合作研究中,中心间的一致性评价,以及中心效应的分析与控制等。这些均应在统计分析计划中全面考虑。

进行统计分析应尽可能选用专门的统计分析软件,如SAS、SPSS、STATA等。除了专门针对统计方法进行研究,一般应用的统计分析方法均需是国际公认的、争议少的方法。对尚未得到公认的、争议较多的方法要慎用。

应用统计分析软件时,要充分了解其功能和特性,正确选用相应的方法,谨慎设置各种方法的选择项(options),确保分析结果正确无误。并依据统计分析结果审慎做出结论。

(六) 研究报告的撰写

研究报告(report)包括研究总结和学术论文,是科研工作的深化和总结,是从实践到理论的提炼,可以全面地概括研究工作的过程,充分反映研究的成果及价值,体现研究的水平。可供医学学术期刊或学术会议发表、交流,目的在于将有价值的研究成果进行推广、应用、转化,并接受实践的进一步检验。

医学科研论文的质量,既反映了医学科研水平,也反映了医学发展动态,同时也为后人进一步的研究发现和发明提供线索。它不同于一般的工作报告或工作总结,是将科研与实践工作中所得到的资料进行科学的归纳、分析、推理,并形成能够反映客观规律的论点。论文质量的高低取决于:①研究课题本身的学术价值,包括研究问题本身的理论价值和应用价值;②取决于研究设计和手段的科学性、先进性、创新性;③取决于研究质量的可靠性和可信性;④取决于成果推广应用的普遍性、安全性和有效性等。

有了好的研究课题,并获得了可靠的资料及相应的结果,对研究结果的正确表述与分析依赖于研究者的写作水平,一篇医学科研论文一般应表述清楚如下四个问题:为什么要作该项研究?是如何进行该研究的?发现了什么?对研究中的发现是如何思考和评价的?在撰写时要求:用词准确、表达清晰;行文规范;层次清晰、便于审读;相互衔接;排版美观、图文并茂。

1. 规范化 主要是论文行文格式的规范化,包括:论文格式的规范化,计量单位的规范化,专业术语和缩略语的规范化,引用参考文献的规范化,统计图/表的规范化。规范化的目的是便于阅读,便于索引,便于交流。

2. 语言文字的表达 论文是用文字形式表达的,因此,用词要准确、通顺、简明、严密。问题的阐述要有逻辑性,层次分明,论证充分、严谨,说理清楚,以理服人,首尾一贯,明白确切。行文规范、文笔流畅。

3. 统计图与统计表的表达 统计表用表格形式,有条理地罗列数据和统计量。统计图将统计数据形象化。二者是研究结果的重要表现形式,是研究论文的重要组成部分,与论文相互补充。因此,图表应具有可读性,简单明了,并可独立于论文。一个图或表表达一个专题内容,同一内容图与表一般不重复。在一篇论文中图表不宜过多,一般平均一个版面配一个图表。

4. 研究论文的基本格式 一般包括:①论文题目,论文研究内容的概括;②作者及作者单位;

③论文摘要，准确、完整地浓缩了论文的内容；④关键词，为一些代表论文特征的名词或词组；⑤正文，是一篇研究论文的最主要的部分，包括前言，研究目的，研究对象与研究方法，结果，讨论，结论；⑥致谢；⑦参考文献。

(七) 成果申请

医学科研成果是通过考察、试验、研制、观测等一系列医学科研活动取得，具有学术意义或实用价值的创造性成果，具有新颖性、先进性和实用价值。并通过鉴定、验收、评估、评价或在刊物上公开发表的方式获得社会的承认或者实践的验证。促进了科学的发展，产生了社会或经济效益。包括发明、发现、技术进步以及技术改造与推广等方面的内容。目前，由于研究的对象、任务和目的不同，所取得的研究成果的表现形式、特点、评价标准和方法也不相同。参照国际上对科学研究的分类，结合我国科技成果管理的实际情况，分为：理论研究成果、应用技术研究成果和软科学研究成果三大类。成果申请时首先要进行成果鉴定，即对科学技术研究工作获得的结果，就其成熟性、实用性、先进性、创造性，以及经济价值、学术价值和社会价值等，进行综合性的审查和评价，最后做出一个恰如其分的结论，并提出推荐意见和建议。

在进行鉴定时要注意：申请的成果是否具备有关鉴定管理办法规定的条件；申请资料是否齐全完整，并符合规定；组织好鉴定委员会；用实事求是的科学态度进行成果的鉴定等。

(八) 专利申请

专利是由国家专利主管机关依据专利法授予申请人的一种实施其发明创造的专有权。授予专利权的发明，应当具备新颖性、创造性和实用性。申请专利是一种法律程序，可以使研究发明获得最大限度地地保护。

在申请专利前，要学习和熟悉专利法及其实施细则，了解什么是专利，谁有权申请并取得专利，如何申请和取得专利；对准备申请专利的项目是否具备专利性进行较详细的调查；从市场经济的角度对申请专利进行认真考虑；了解专利申请文件的书写格式和撰写要求、专利申请的提交方式、费用情况和审批过程；在提出专利申请以前，申请人应当对申请内容保密，以确保专利申请的新颖性。

第二节 医学科学研究设计概述

医学科研设计是对科学研究的具体内容的设想和计划安排，直接关系到科研课题的科学性、创新性、可行性，影响课题完成的速度和研究结果的可靠性等。任何设计上的缺陷，都很难在事后得到弥补。

一、医学科学研究设计的目的和任务

医学科研设计是关于研究方法步骤的具体内容。无论实验研究、临床疗效观察或现场调查，都应根据具体的研究内容和目的，结合统计学的要求，针对研究的全过程进行研究设计。目的是使所进行的研究具有：目的性、独创性、适用性、可行性、可重复性和经济性。

医学科研设计的设计思路是，首先要明确研究目的，根据研究目的拟定一个科研课题的题目。内容包括：选定能反映所研究问题的各项分析指标，使抽象的研究目的具体化；划定研究的总体范围；确定调查方法或实/试验方法；估计样本含量大小；制订资料的整理分析计划；在整个研究过程中的每一个环节进行质量控制；进行经费预算；确定研究工作的步骤与时间进度等。

一个周密而完善的研究设计，能合理地安排各种研究因素，严格地控制误差，从而用较少的人力、物力和时间，最大限度地获得丰富而可靠的资料，减少误差，达到高效、快速和经济的目。为此，在设计时必须遵循对照、随机化、重复和均衡的原则。反之，如果研究设计存在缺陷，就可能造成不应有的浪费，且足以减损研究结果的价值。尤其在医学科学飞速发展的今天，对客观事物的认识越来越深入，实验研究中考虑的因素也越来越多，所用的指标越来越多样化，对结果的精确度要求也

越来越高，因而，对相应的研究设计方法亦提出了越来越高的要求。总之，研究设计是研究工作过程的依据，是研究数据处理的前提，也是提高科研成果质量的一个重要保证。

二、医学科学研究设计的分类及其特点

医学研究的类型很多，不同的分类标准有不同的研究类型，相应地有不同的研究设计类型。医学研究从研究的目的可以分为验证性研究（confirmatory study）与探索性研究（exploratory study）；从研究的方式可以分为观察性研究（observational study）与实验性研究（experimental study）两种；从研究的指标可以分为单因素研究与多因素研究；从研究的时限来看，可以分为前瞻性研究（prospective study）、回顾性研究（retrospective study）和横断面研究（cross-sectional study）；从研究的对象可分为：以一般人群为基础的社区研究（community survey）、以患者为基础的临床试验（clinical trial）和以动物、标本或其他生物材料为基础的实验性研究。研究设计类型取决于不同研究类型的特点及其所研究内容的专业特点、研究目的和研究对象等条件。

（一）以是否对研究对象施加干预为主干进行分类

从统计学的角度出发，医学科学研究按照对研究对象是否进行干预分为观察性研究和实验性研究两大类（图 1-1）。

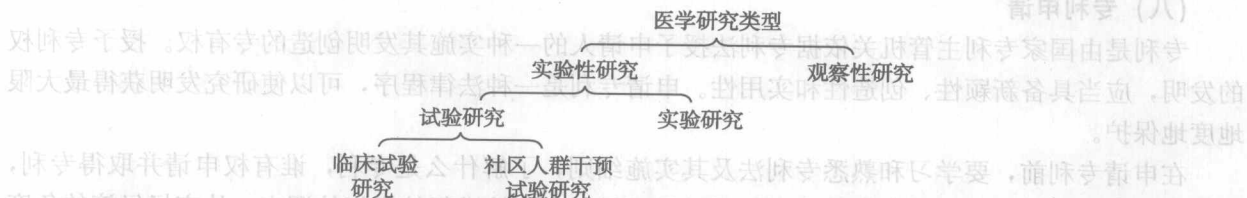


图 1-1 医学研究类型以是否对研究对象施加干预为主干分类示意图

1. 观察性研究设计 观察性研究工作往往不需对研究对象采取任何干预措施，只要到现场对已显示的结果、存在的现况等有关因素进行观察或调查就可以了，是客观地反映事物的实际情况，能为今后决策和进一步深入研究提供依据。如了解某年某省恶性肿瘤死亡率；某地学龄前儿童贫血的患病率；某地某年学龄儿童的身体发育状况等。其目的在于摸清某一事物的水平和分布现状。常用的方法有横断面研究、病例一对照研究（case-control study）和队列研究（cohort study）等。

观察性研究，又称调查研究。调查研究设计的基本内容包括调查计划的制订、资料的整理分析和质量控制以及抽样方法的选择等。调查设计是调查研究工作的先导和依据，也是调查结果准确可靠的保证。调查设计的特点是：研究因素是客观存在的，如职业、地域、民族等。不能用随机化分组来平衡混杂因素对调查结果的影响，故重点是调查表、分析表与抽样方法设计。研究中需特别注意：事先明确研究对象总体，以及样本的选择方法，样本需有代表性，因此选择样本时需遵循“随机抽样”的原则，避免偏倚；在确定调查目的、范围、对象的基础上拟定一套完善的调查表，既要方便记录，又要方便数据管理和数据的计算机录入，同时编写相应的“调查须知”、“填表须知”等，以便随时参照；正式调查前最好作一次小规模预调查，以取得经验，并对调查表进行必要的修改和完善；若调查涉及范围广，参与人员多，则应事先对调查员进行统一培训，对调查中所用仪器设备进行统一调试、统一标准和统一要求。第二章将详细介绍观察性研究设计。

2. 实验性研究设计 实验性研究设计以人、动物或生物材料为研究对象，在研究实施过程中研究者根据研究目的对研究对象主动施加干预措施，控制非研究因素的干扰，并观察总结其结果，回答研究假设所提出的问题。例如研究魔芋精粉可否降低大白鼠血中的胆固醇含量，首先可将若干只条件相近的大白鼠随机地分配入两组，用高胆固醇饲料和高胆固醇饲料加魔芋精粉作为干预措施，在试验过程中控制其他因素对试验结果的影响。经过观察总结和分析，得出魔芋精粉是否有降低胆固醇作用的结论。实验研究的特点是：研究者能人为设置研究因素；研究对象接受研究因素的种类或水平是由

随机分配决定的。因此，实验研究中能够更有效地控制误差，使多种研究因素包括在较少次数的实验之中。根据研究对象不同分为：以动物、标本或其他生物材料为研究对象的实验研究和以人为对象的试验研究。实验研究中最常见的是动物实验研究，无论是药理学、毒理学、微生物学、寄生虫学、遗传学直到近代的分子生物学、分子遗传学等学科，以及新药的临床前试验等无不需要动物实验研究。动物实验的优点之一是在许多方面可以由实验者作任意的安排，可以根据研究目的采用较严格的控制措施。因此，可以设计得更严密一些，在比较实验中可以要求对比各组间可比性更强一些。但我们必须清醒地认识到，动物和人对同一研究因素的反映既有共同性又有差异性。认识这种共同性和差异性，对评价动物实验结果对人类医学的作用有重要的意义。例如，动物实验的结果不能直接用来解释人类的现象。如动物常常存在代谢途径的缺陷，如大鼠有胺氮 N 羟基缺陷，猪有硫酸酯形成障碍、狗有芳香胺乙酰化缺陷、豚鼠有硫醚氨酸形成障碍等。另外，也有些代谢反应仅存在于人和某些灵长类动物。不同种系的动物有不同的生物学特点（包括发病特点），如有些小白鼠好发乳腺癌，这时应设立同一种系（或株）的动物作对照，以鉴别某种物质的致癌性。

此外，动物实验中常会发生意外死亡。一方面应尽量防止这种情况的发生；另一方面，一旦有动物死亡，要分清是实验药物中毒死亡还是其他原因死亡。要根据研究工作的实际情况决定是否放弃死亡动物的实验数据，决不能一律弃之。第三章将详细介绍实验性研究设计。

以人为对象的试验研究包括临床试验研究和社区人群干预试验研究。在设计时必须充分考虑以人为对象的特点，如人的社会性、心理因素等。在试验研究设计中受试者情况复杂，应注意以下几个方面：

- (1) 严格设立合理的对照：因为研究对象是人，如何设立对照组（control group）必须慎重考虑。决不允许研究工作由于设立对照组而对人的健康有所危害。
- (2) 严格遵照随机分组（random allocation）：试验中的受试对象进入哪个处理组必须十分严格、科学，以保证各处理组间非研究因素的均衡性。
- (3) 避免研究者的主观偏见，注意受试对象反映的真实性：医生总是有“被治的患者病情好转”的愿望。临床试验中尽可能采用“双盲法”（double blind），就是研究者方（医生、护士等直接参与临床试验的观察者）和受试者方（受试者、家属等）都不知道受试者使用的是试验药还是对照药。这是避免偏倚的一种技巧，但有时患者依据他对医生及治疗措施的信心程度可能会有某些不自觉地、不真实地反映。这就要求研究者应尽可能选择客观指标作为评价疗效的根据，谨慎使用主观性较大的指标。第四章将详细介绍临床试验设计。

（二）以研究时限为主干进行分类

从研究的时限来看，可以分为纵向研究（longitudinal studies）与横断面研究（图 1-2）。

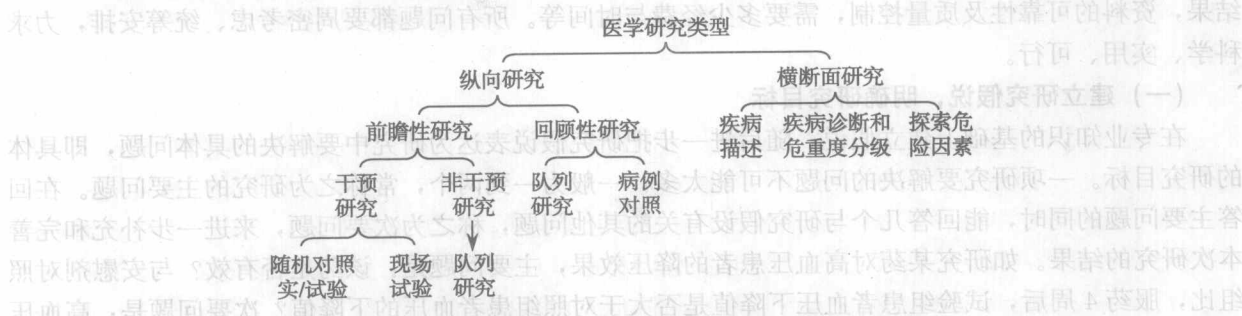


图 1-2 医学研究类型以研究时限为主干分类示意图

1. 纵向研究：是先施加干预然后再观察结果，能够有效地判断研究因素与结局的关联，因此主要应用于检验疾病的病因假设。如社区人群干预试验；或先得到观察结果再分析产生结果的原

因,如某病治疗后的疗效分析。常用于外部因素对人体的影响及其影响程度的研究。纵向研究中,在研究开始时将研究对象是否“暴露”于某因素进行分组,再获得观察结果,称为前瞻性研究。在研究开始时将研究对象是否有“阳性”结果进行分组,再追溯以前获得是否“暴露”于某因素的信息,称为回顾性研究。联合运用前瞻和回顾两种方式的称为历史前瞻性研究(historical prospective study)。“暴露”因素可以是人为设计的干预,如临床试验中的不同治疗方法;也可以是不可人为干预的某些因素,如各种遗传、环境因素。若“暴露”因素是人为设计的干预且做到随机化分组的研究又被称为实验性研究。“暴露”因素为非干预因素或不能进行随机化分组的研究又被称为观察性研究。

2. 横断面研究 通常没有干预因素,在同一时间点或短的时间段内,同时得到两个或两个以上的研究结果。如在某人群中应用普查或抽样调查方法收集特定时间内人群中有关疾病与健康状况的资料,以描述疾病或健康状况在地区、时间和人群中的分布规律以及观察某些因素与疾病之间的关联。属于观察性研究方法。横断面研究可以为分析性研究中待检验的疾病因果关系(disease causation)提出初步假设,由于在调查时暴露变量与结局变量是同时测量的,两者的先后顺序不清楚,因此不能得出因果关系的结论。

重复横断面调查(repeated cross-sectional surveys)用来检查疾病或危险因素随时间变化所呈现的趋势。如美国疾病控制中心(CDC)通过全国药物滥用家庭调查(national household survey on drug abuse, NHSDA),在1974年、1980年、1985年和1991年分别收集12岁至19岁儿童的吸烟情况,检查美国青少年吸烟分布状况。

三、医学科学研究设计的基本内容

对于具体的科研工作,科研设计涵盖了其全过程,从选题和立题,课题的具体实施,到研究工作的总结。科研设计分为两个方面,即专业设计和统计设计:①专业设计是运用专业理论知识来进行的设计,即从专业理论角度来选定具体的研究课题,提出假说,围绕检验假设制订技术路线和实验方案。主要解决科学研究的有用性和独创性,决定了科研成果的大小。专业设计的正确与否是科研成败的决定因素。②统计设计是运用统计学知识和方法进行的设计。减少抽样误差和排除系统误差,保证样本的代表性和样本间的可比性,确保实验观察内容的合理安排,以便使研究结果进行高效率的统计分析,以最少的实验观察次数(例数)得出相对最优的结果和可靠的结论。主要解决科研的可重复性和经济性问题,是科研成果可靠性和经济性的保证。总之,专业设计和统计设计是科学研究设计的两个重要组成部分,二者相辅相成,缺一不可。

从统计学角度来讲,研究设计的基本内容包括:建立研究假说,明确研究目标,确定研究对象、研究单位和总体(population)、样本(sample),对研究对象是否施加干预和如何施加干预,确定研究设计类型,确定研究指标及获得指标值的方法,制订数据的管理及统计分析计划,预计会得到什么结果,资料的可靠性及质量控制,需要多少经费与时间等。所有问题都要周密考虑、统筹安排,力求科学、实用、可行。

(一) 建立研究假说,明确研究目标

在专业知识的基础上建立假说,随后进一步把研究假说表达为研究中要解决的具体问题,即具体的研究目标。一项研究要解决的问题不可能太多,一般为一到两个,常称之为研究的主要问题。在回答主要问题的同时,能回答几个与研究假设有关的其他问题,称之为次要问题,来进一步补充和完善本次研究的结果。如研究某药对高血压患者的降压效果,主要问题是:该药是否有效?与安慰剂对照组比,服药4周后,试验组患者血压下降值是否大于对照组患者血压的下降值?次要问题是:高血压患者服用该药后血压的波动情况,受试者的依从性如何?是否增加了治疗成本?等。

在研究中必须围绕主要问题进行各种安排,拟定研究计划,并采取有效的措施控制各种非研究因素的干扰,以确保本次研究的结果对主要问题做出确切的回答。不能试图通过一次研究解决或回答很