

全国高等学校教材  
供基础、临床、预防、口腔、护理等专业用

# 医学科学 研究与设计

(第2版)

主 审 孙振球

主 编 杨士保

副主编 曾小敏 马 骏 钟晓妮

 人民卫生出版社

全国高等学校教材  
供基础、临床、预防、口腔、护理等专业用

# 医学科学 研究与设计

(第2版)

主 审 孙振球

主 编 杨士保

副主编 曾小敏 马 骏 钟晓妮

编 者 (按照章节顺序排序)

杨士保 (中南大学)

曾小敏 (中南大学)

孙振球 (中南大学)

马 骏 (天津医科大学)

周 欢 (四川大学)

黄 鹏 (南昌大学)

胡平成 (中南大学)

史静琤 (中南大学)

石武祥 (桂林医学院)

马 露 (武汉大学)

许林勇 (中南大学)

孙 平 (University of California, San Diego)

郜艳晖 (广东药学院)

陶育纯 (吉林大学)

黄刊迪 (中南大学)

张福良 (大连医科大学)

钟晓妮 (重庆医科大学)

胡国清 (中南大学)

王学梅 (内蒙古医学院)

胡 明 (中南大学)

彭小宁 (湖南师范大学)

李忠民 (中南大学)

刘庆武 (湘南学院)

邹 焰 (遵义医学院)

石修权 (遵义医学院)

殷佩浩 (上海中医药大学)

彭 文 (上海中医药大学)

学术秘书

胡平成 (中南大学)

胡 明 (中南大学)

王一任 (中南大学)

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 / 杨土保主编. —2版. —北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-18293-5

I. ①医… II. ①杨… III. ①医学—科学研究  
IV. ①R-3

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第271227号

人卫社官网	<a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	<a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a>	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

医学科学研究与设计

第2版

主 编: 杨土保

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23 插页: 8

字 数: 574千字

版 次: 2008年9月第1版 2013年12月第2版

2013年12月第2版第1次印刷(总第5次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-18293-5/R·18294

定 价: 49.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

## 主审简介



孙振球,男,1942年3月生于湖南省长沙市。二级教授,博士生导师。现任中南大学卫生信息研究中心主任,中南大学人口研究所所长。国家精品课程“医学(卫生)统计学”负责人,国家重点学科“概率论与数理统计”医学统计学研究方向学科带头人。现任中华预防医学会理事,中华预防医学会卫生统计学专业委员会副主委,中国卫生信息学会常务理事,湖南省预防医学会副会长,卫生统计学专业委员会主委。曾先后受聘于《中国卫生统计杂志》、《中国现代医学杂志》、《中国现代预防医学杂志》、《中南大学学报医学版》等期刊编委、常务编委等职务。法国巴黎大学访问学者。主要研究方向为流行病学与卫生统计方法及其医学应用,综合评价方法及其医学应用。先后领导与主持多项国家级研究项目,获多项部省级科技进步奖,在国内外发表多篇论文,编著出版《医学统计学》等多部全国统编教材或参考书。1993年起享受国务院特殊津贴。

## 主编简介



杨士保,男,1962年7月生于湖南省郴州市。博士,教授,博士生导师。现任中南大学公共卫生学院副院长。主要社会兼职:全国全科医学教学指导委员会委员,国家精品资源共享课“医学(卫生)统计学”建设负责人,中国卫生信息学会统计理论与方法专业委员会常委,湖南省卫生统计专业委员会副主任委员,湖南省流行病学专业委员会副主任委员,湖南省肿瘤防治专业委员会副主任委员,《中国老年学杂志》、《中国预防医学杂志》和《药物流行病学》等3种杂志编委。加拿大渥太华大学和美国华盛顿大学访问学者。从事教学工作至今30年,参与编写国家规划教材10部。主持各级科研项目10余项,发表研究论文80余篇,获得省部级科研成果奖3项。湖南省高校青年骨干教师和“121”人才工程第三层次人才。

## 副主编简介



曾小敏,女,1967年生于湖南省邵阳市。现为中南大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系副教授,硕士生导师。美国 MD Anderson 癌症研究中心流行病学系访问学者。从事医学(卫生)统计学、医学科学研究与设计的教学工作至今近二十年,参编普通高等教育“十一五”国家级规划教材、卫生部“十一五”规划教材《卫生统计学》(第六版);作为副主编编写了全国统编教材《医学科学研究与设计》、《SPSS 在医学科研中的应用》等。获得湖南省高校青年骨干教师称号,是国家精品资源共享课“医学(卫生)统计学”建设主讲教师。



马骏,男,1962年7月生于天津。博士,教授,博士研究生导师。天津医科大学卫生统计学学科带头人,天津市普通高等学校“卫生(医学)统计学”市级精品课程负责人。兼任药学院党总支书记,中国统计教育学会第五届理事,全国统计教材编审委员会第六届委员会委员,中国卫生信息学会统计理论与方法专业委员会委员,中国卫生信息学会卫生统计学教育专业委员会委员,中国卫生信息学会卫生管理统计专业委员会委员,天津市医疗保险研究会副会长,天津市统计学会常务理事,天津市现场统计研究会常务理事,天津市食品药品监督管理局审评专家等职。从事教学工作至今28年。近年,参编国家规划教材10余部。主持国家级课题3项,省部级课题3项,横向合作课题20余项。以第一及通讯作者发表论文80余篇,科研工作获各种奖励6项。



钟晓妮,女,1966年2月生于重庆市梁平县。硕士,教授,硕士生导师。现任重庆医科大学公共卫生学院副院长。主要社会兼职:全国高等学校信息管理与信息系统专业卫生部规划教材专家委员会委员,中国卫生信息学会第七届统计理论与方法专业委员会常务委员,中国卫生信息学会卫生统计教育专业委员会常务委员,国际生物统计学会中国分会理事等,重庆市研究生优质课程“生物统计理论与实践”负责人,重庆市高等学校优秀中青年骨干教师,重庆五一巾帼标兵。《中华肝脏病杂志》等4种杂志编委。从事教学工作至今15年,参编国家规划教材10部、专著6部,先后主持省部级、厅局级等项目10余项。获重庆市科技进步三等奖,重庆市科学技术奖二等奖各一项。

# 前 言

本教材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》全国高等医药院校教材。本教材第1版面世以来,在全国高等医药院校获得了良好应用与评价。为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,经人民卫生出版社立项批准,我们组织了国内外有关专家编写了本教材的第2版。

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. 教材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、成果与专利申报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. 本教材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章及第七章),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,在第1版的基础上,更新了部分内容(如系统评价),适当介绍了有关的前沿知识(如转化医学)。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书;还可供有关教学、科研、管理人员作参考用书。

本教材在编写过程中,得到人民卫生出版社的立项资助,得到中南大学、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10余所高等医药院校和来自美国1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;本教材第一版的专家们对本版教材作出了开创性工作和突出贡献;硕士研究生杨皓斌、张晶晶和田

旦平为本书的定稿、校稿做了大量细致工作；本书学术秘书胡平成、王一任、胡明三位博士以及虞仁和老师联络各编委，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。

由于我们的能力及水平所限，本教材难免存在不足，希望广大师生和同仁拨冗指正。

主审 孙振球

主编 杨士保

2013年11月于长沙



# 目 录

<b>第一章 绪论</b> .....	1
第一节 医学科学研究.....	1
第二节 医学科学研究设计.....	10
<b>第二章 观察性研究设计</b> .....	19
第一节 观察性研究概况.....	19
第二节 调查设计.....	20
第三节 观察性研究中的问卷设计.....	30
第四节 横断面研究.....	37
第五节 队列研究.....	41
第六节 病例对照研究.....	51
第七节 系统评价.....	62
<b>第三章 实验性研究设计</b> .....	72
第一节 实验性研究设计的基本要素与基本原则.....	72
第二节 完全随机设计.....	79
第三节 配对设计.....	81
第四节 随机区组设计.....	82
第五节 交叉设计.....	84
第六节 拉丁方设计.....	87
第七节 嵌套设计.....	89
第八节 析因设计.....	91
第九节 正交设计.....	92
第十节 重复测量设计.....	97
<b>第四章 临床试验设计</b> .....	102
第一节 临床试验概述.....	102
第二节 临床试验设计类型.....	109
第三节 临床试验设计中的对照设置与随机化方法.....	112
第四节 药物临床试验的数据管理与统计分析.....	119
第五节 实效型随机对照临床试验.....	125
<b>第五章 诊断试验研究设计与评价</b> .....	130
第一节 诊断试验研究设计.....	130

第二节 诊断试验的评价指标	133
第三节 提高诊断试验效率的方法	140
<b>第六章 样本含量估计</b>	<b>145</b>
第一节 参数估计中的样本含量估计	145
第二节 假设检验中的样本含量估计	151
第三节 观察性研究方法的样本含量估计	157
第四节 生存分析中的样本含量估计	160
第五节 假设检验中的检验效能估计	165
<b>第七章 医学科学数据管理</b>	<b>174</b>
第一节 数据采集	174
第二节 数据处理	187
第三节 数据存储	205
<b>第八章 数据的筛选</b>	<b>207</b>
第一节 误差分析与控制	207
第二节 数据的缺失值	208
第三节 数据的离群值	212
<b>第九章 数据分析</b>	<b>218</b>
第一节 变量的数值变换	218
第二节 描述统计量应用策略	220
第三节 参数估计方法应用策略	223
第四节 假设检验方法应用策略	226
<b>第十章 医学科研论文写作</b>	<b>235</b>
第一节 概述	235
第二节 论著的基本内容	239
第三节 综述的写作	241
第四节 英文论文写作	246
<b>第十一章 医药卫生科研项目基金的申请</b>	<b>253</b>
第一节 概述	253
第二节 医药卫生科研项目基金主要来源	254
第三节 科学基金标书的写作	257
第四节 科研项目评审	266
第五节 医学论文收录系统简介	267
<b>第十二章 医学科技成果申请</b>	<b>273</b>
第一节 医学科技成果的分类	273

第二节	医学科技成果的表现形式	275
第三节	医学科技成果的认可方式	277
第四节	鉴定材料的准备与撰写	281
第五节	医学科技成果的推广应用与转化	283
第六节	医学科技成果推广应用与转化的形式	286
第七节	医学科技成果推广应用的评价与转化的测度	287
第八节	医学科技成果的推广应用与转化的技术权益	289
第九节	医学科技成果的奖励	290
<b>第十三章</b>	<b>医学科研专利申请</b>	<b>297</b>
第一节	专利及专利制度基本知识	297
第二节	专利申请在医学科研管理工作中的作用	300
第三节	医学科研中专利申请的范围	302
第四节	医学科研中专利申请的步骤	305
第五节	医学科研专利申请中应注意的问题	310
<b>第十四章</b>	<b>转化医学概述</b>	<b>313</b>
第一节	转化医学基本概念	313
第二节	转化医学的应用	319
<b>附录一</b>	<b>科研设计用表</b>	<b>325</b>
附表 1	随机数字表	325
附表 2(1)	两样本率比较所需样本含量(单侧)	326
附表 2(2)	两样本率比较所需样本含量(双侧)	327
附表 3	$\lambda$ 界值表(多个样本率比较所需样本含量的估计用)	328
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	329
附表 5	两样本均数比较所需样本含量	330
附表 6	$\psi$ 值表(多个样本均数比较所需样本含量的估计用)	331
附表 7	标准正态分布曲线下的面积, $\Phi(u)$ 值( $u \leq 0$ )	332
<b>附录二</b>	<b>常用基本拉丁方表</b>	<b>333</b>
<b>附录三</b>	<b>常用正交表及表头设计</b>	<b>335</b>
<b>英汉名词对照</b>		<b>340</b>
<b>汉英名词对照</b>		<b>351</b>
<b>参考文献</b>		<b>362</b>

科学研究 (scientific research) 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。通过科学研究最终可获得新的启示, 发现新的事实, 阐明新的规律, 建立新的理论, 发明新的技术。医学科学研究以人和动物等为研究对象, 从生物、心理、社会与环境等多维角度, 揭示生物体生命本质与疾病发生、发展的现象和机制, 认识生物与环境的相互关系, 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。通过科学研究可以获得理论成果、取得研究专利、产生良好的社会成果和经济效益。

### 第一节 医学科学研究

医学科学研究涉及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; 从微观上要从生物体器官、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, 扩大了科学家对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”向“生物 - 心理 - 社会医学模式”的转变, 健康概念需要更新, 医学目的需要重新认识, 医学研究的内容需要逐渐扩展, 由原来的寻求治疗疾病的方法, 到寻找疾病发生的原因, 再到“以预防 (prevention) 疾病、保护 (protection) 和促进 (promotion) 人们身心健康”方面上来。

#### 一、医学科学研究的目的是与方法

##### (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, 医学科学研究的首要任务是创新。医学研究的对象看起来简单, 主要是人体, 但以人体为中心展开的研究范围却十分广泛。在深度方面, 对人体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。

### 1. 按任务来源分类

(1) 纵向科研任务:是指各级政府主管部门下达的项目、课题。包括国家、部委和专项发展规划中确定的科研任务。如国家科技部支撑项目、“863”、“973”重大科技项目、国家自然科学基金以及各部(省、委、局)专项基金项目等。这些课题有规定的项目指南、研究任务明确、有经费保障。

(2) 横向科研任务:这类研究是以横向科技合同为依据的,主要由企、事业单位委托进行,研究经费以及具体研究任务一般由委托单位提供。

(3) 自由选题科研任务:是根据学科发展和科技人员的专长,结合医学研究的实际需要,由科技人员自己提出的研究课题。其研究经费由个人或所在单位提供,自主设置研究任务,通常是科技人员根据自己的兴趣或是在科研、教学和医疗实践中遇到的实际问题而自行选择的研究课题。

2. 按科技活动类型分类 根据医学研究过程的不同发展阶段,联合国科教文组织把医学科研分为三大类:即基础研究(basic study)、应用研究(application study)、发展研究(development study)。

(1) 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。我国自然科学基金资助的范围以基础研究项目为主。

(2) 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。一些行业(如国家卫生和计划生育委员会)资助的科研项目基本上属于应用研究项目。

(3) 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。与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。开发研究主要来源于企业科研开发的项目。

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。

### (二) 特点

科学研究的本质是创造知识,具有继承性、创造性、探索性等基本特点。医学研究除了上述基本特点外,还具有以下一些特点。

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。国际上共同遵守涉及人体试验的10个道德标准《纽伦堡法典》和《赫尔辛基宣言》,即《世界医学协会赫尔辛基宣言》,该宣言制定了涉及人体对象医学研究的道德原则,是一份包括以人作为受试对象的生物医学研究的伦理原则和限制条件,也是关于人体试验的第二个国际文件,比《纽伦堡法典》更加全面、具体和完善。美国的食物、药品管理法和我国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订研究计划,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”的概率只有三百万亿分之一。

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。他们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为重要。只有应用科学严谨的科研设计,才能在最大程度上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、预防和治理中的研究。医学科学众多分支学科之间的交叉与融合是医学内部发生的交叉。通过这种交叉使医学研究以及整个医学领域都得到了进一步发展。免疫学与生命科学的交叉、融合就是鲜明的一例。转化医学融合基础医学研究成果与临床医学的实际应用。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。我国发布的重大科研任务均需要跨学科、跨系统联合攻关,通过优化组合的多学科群体的通力协作来实现研究目标,既要有分子生物学、生物信息学等基础学科研究方法,又需要现场流行病学研究、卫生经济学评价等预防医学以及社会医学研究方法。医学与其他学科的交叉,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,学科交叉点往往就是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。如在鼻咽癌的病因学研究中,既有横断面研究、病例对照研究等流行病学方

法,也有临床试验的临床医学研究方法,还有基因组学、蛋白质组学等分子生物学研究方法。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核目标组织,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领域未知的认识活动,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)是整理加工研究资料的基本方法。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。肾上腺素能受体分为 $\alpha$ 与 $\beta$ 两类,而且 $\alpha$ -肾上腺素能受体又进一步分为 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ , $\beta$ -肾上腺素能受体分为 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ 。

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的,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(视黄酸)受体都属于核内受体,对他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。他们的一级结构均可分为6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)是从一般原理、概念推出个别结论的推理方法,本身不能为自己准备好作为出发点的一般原则,是从已知的某一般原理、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,从而推出他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,以及必要的信息及条件保障;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等。选题和立题的过程就是建立假说的过程。假说是根据已有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,制订计划。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题目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。

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) 研究假说

科学研究的假说是根据已有的科学实践和科学理论对拟研究问题的某些现象和规律作出假定性的说明和推断。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。假说是工作的主线,假说



具有科学性(以科学事实为基础)和假定性(猜测与推断、需要验证)的特征,有待研究予以验证。形成假说的方法如下。

1. 求同法 A和B均与C有关,A和B均有D存在,则D可能是C的发生原因。例如,某单位有3个食堂,有2个(A和B)卖螃蟹(D)给职工吃,就餐者均有食物中毒发生(C),1个食堂没有卖螃蟹,没有食物中毒发生,因此螃蟹(D)可能是这次食物中毒(C)的原因。

2. 差异法 A、B两组的C有差异,而D在两组也有差异,则D可能是C的发生原因。在上例中1个食堂(A)与其他2个食堂(B)在是否卖螃蟹(D)方面有差别,没有卖螃蟹的食堂没有发生食物中毒,而卖螃蟹的食堂则有食物中毒发生,因此可以认为螃蟹(D)可能是这次食物中毒(C)的原因。

3. 共变法 D的数量发生变化时,C也随之变化,则D可能是C的发生原因。例如,在一次原因不明的下肢麻痹症的流行病学调查中,发现该病例中,较多的家庭食用山厘豆豆粉(D),且食用山厘豆豆粉(D)量越多的患者,病情越重,因此推测山厘豆豆粉可能是下肢麻痹症(C)的原因。

4. 类推法 若已知C1和C2的分布相似,则C1和C2可能存在共同的D。例如,某地暴发原因不明疾病,该病(C1)的分布特征具有明显的季节性(于6~7月发生),主要分布在农村,患者多远离交通线,其分布特征与流行性乙型脑炎(C2)相似,故提出该病可能是一种自然疫源性疾病。后来证实为钩端螺旋体病。

5. 剩余法 若C可能有多种D,则在逐一排除一些D后,剩余不能排除的D可能是C的发生原因。例如,1972年7月,上海市某郊县突然出现许多皮炎(C)病例,形成暴发流行,曾经提出过许多假设(多种D),后经过调查分析与实验,逐一排除一些假设,最后证实了一个假设,即这次流行的皮炎是由寄生在桑树和杨树上的桑毛虫毒毛引起的。

研究目的是对假说的具体化,在确定研究目的过程中要明确研究的主要目的是什么,目的是否定义清楚,目的是否有实际价值,次要目的是否定义清楚。一项研究的目的不宜太多,一般为1~2个,常称之为研究的主要问题。在回答主要问题的同时,回答几个与研究假说有关的其他问题,称之为次要问题。在实际研究过程中,假说与目的一般不容易区分。

例如,关于初次分娩的主动管理政策的假说:①可减少剖宫产的比例;②可减少延长分娩时间的比例;③并不影响产妇在分娩过程的满意度。

### (三) 制订方案

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、专利的设想等内容做好组织安排,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(即处理因素),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、确定效应指标、正确估计样本含量 选择研究对象的原则包括:①受益;②代表性;③均衡可比;④依从性。在统计设计时要明确研究对象的总体范围,要注意样本的代表性,只有当样本具有代表性时,所得研究结果才具有普遍性、可推论性和推