

医学科研方法

主编 陈坤 陈忠



科学出版社

医学研究方法

主编 陈耀真

医学科研方法

主编 陈 坤 陈 忠

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书由多位从事医学科研方法理论和实践教学的学者共同执笔,涉及医学基础、预防和临床科学研究。目的在于为医药学类研究生医学科研方法的教学提供一部理论严谨翔实、实例丰富生动的教材和工具书。全书共二十二章,以系统的科研全过程为主线,讲解了医学科研基础知识、医学研究的设计类型与设计要点、医学科研相关的方法学应用、医学科研数据处理分析、循证医学与医学科研、科研论文的撰写及成果申报等相关的理论与方法,并辅以生动的实例解说和分析。

本书主要面向高等医药院校的研究生、高年级本科生,也可作为医学科研、教学人员以及医学继续教育人员的参考书籍。

图书在版编目(CIP)数据

医学科研方法 / 陈坤, 陈忠主编. —北京: 科学出版社, 2011. 3

ISBN 978-7-03-030415-5

I. 医… II. ①陈… ②陈… III. 医学-科学研究-研究方法 IV. R-3

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第032222号

责任编辑: 肖 锋 黄 敏 / 责任校对: 朱光兰

责任印制: 刘士平 / 封面设计: 范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年3月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2011年3月第一次印刷 印张: 26 3/4

印数: 1—2 000 字数: 639 000

定价: 49.90 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《医学科研方法》编委会名单

主 编 陈 坤 陈 忠

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 坤 浙江大学

范春红 浙江医学高等专科学校

韩 峰 浙江大学

乐园罗 浙江大学

李秀央 浙江大学

沈 毅 浙江大学

张善春 浙江大学

朱益民 浙江大学

金明娟 浙江大学

陈 忠 浙江大学

高建青 浙江大学

金明娟 浙江大学

李晓枫 大连医科大学

连晓媛 浙江大学

余运贤 浙江大学

张 扬 浙江大学

秘 书

金明娟 浙江大学

目 录

第一章 医学科学研究概述	(1)
第一节 医学科研的发展	(1)
第二节 医学科研的特点及基本步骤	(4)
第三节 医学科研的类型	(7)
第四节 医学科研的意义	(11)
第二章 医学科研的选题	(14)
第一节 医学科研选题的意义与过程	(14)
第二节 医学科研选题的原则	(17)
第三节 医学科研选题的来源与技巧	(20)
第四节 科研假说	(24)
第三章 医学科研设计的基本原则	(29)
第一节 随机化原则	(29)
第二节 对照原则	(37)
第三节 盲法原则	(39)
第四节 重复原则	(40)
第四章 医学科研设计的基本要素	(49)
第一节 研究对象	(49)
第二节 研究因素	(52)
第三节 研究效应	(56)
第五章 误差、偏倚与交互作用	(60)
第一节 误差的概念及分类	(60)
第二节 偏倚	(61)
第三节 偏倚的控制	(68)
第四节 交互作用	(74)
第六章 现场调查技术	(80)
第一节 问卷设计	(80)
第二节 问卷评价	(86)
第三节 现场访谈技术	(90)
第四节 敏感性问题的调查技术	(96)
第五节 质量控制方法	(104)
第七章 医学实验设计	(108)
第一节 随机分组设计与统计分析	(108)
第二节 有交互作用的实验设计与分析	(123)
第八章 实验室试验	(133)

第一节	概述	(133)
第二节	动物试验	(137)
第三节	体外试验	(143)
第九章	临床试验	(145)
第一节	临床试验概述	(145)
第二节	临床试验的设计与实施	(146)
第三节	临床试验的基本类型	(154)
第四节	多中心临床试验研究	(158)
第十章	描述性研究	(164)
第一节	现况研究	(164)
第二节	现况研究的设计与实施	(168)
第三节	实例	(174)
第四节	生态学研究	(176)
第十一章	队列研究	(180)
第一节	概述	(180)
第二节	队列研究的设计与实施	(183)
第三节	资料整理与统计分析	(190)
第四节	队列研究的偏倚及其防制	(196)
第五节	队列研究实例	(198)
第六节	队列研究的优点与局限性	(203)
第十二章	病例对照研究	(204)
第一节	概述	(204)
第二节	病例对照研究的设计与实施	(206)
第三节	病例对照研究的应用及优缺点	(213)
第四节	病例对照研究的常见偏倚与控制	(215)
第五节	病例对照研究常用分析方法及实例	(216)
第六节	病例对照研究的衍生类型	(222)
第十三章	诊断试验方法的评价	(231)
第一节	诊断试验评价的基本步骤	(231)
第二节	诊断试验的评价指标	(233)
第三节	确定临床参考值的方法	(240)
第四节	预测值与诊断价值的评价	(242)
第五节	疾病筛检	(246)
第十四章	新药临床试验与药物不良反应的监测评价	(250)
第一节	新药临床试验基本概述	(250)
第二节	新药临床试验的设计与实施	(252)
第三节	药物不良反应的监测评价	(256)
第十五章	医学科研数据的整理和统计描述	(262)
第一节	医学科研数据的整理	(262)
第二节	医学科研数据的描述性指标	(264)
第三节	统计表与统计图	(271)

第四节	医学科研数据描述中的注意事项·····	(280)
第十六章	医学科研的数据分析方法·····	(281)
第一节	组间均衡性的检验方法·····	(281)
第二节	组间差异性的比较方法·····	(283)
第三节	相关与回归分析方法·····	(287)
第四节	Logistic 回归·····	(298)
第五节	各种临床试验的假设检验·····	(303)
第十七章	卫生经济学在医学科研中的应用·····	(307)
第一节	概述·····	(307)
第二节	成本测算·····	(311)
第三节	效果分析·····	(319)
第四节	药物经济学评价应用实例·····	(325)
第十八章	循证医学与 Meta 分析·····	(330)
第一节	循证医学概述·····	(330)
第二节	循证医学实践的一般过程·····	(334)
第三节	医学研究证据的评价·····	(336)
第四节	Meta 分析·····	(344)
第五节	研究实例·····	(348)
第十九章	医学文献检索和文献综述·····	(351)
第一节	医学文献检索·····	(351)
第二节	医学文献综述撰写·····	(360)
第二十章	医学科研项目申请书的撰写·····	(367)
第一节	选题的基本要求·····	(367)
第二节	项目申请书的书写·····	(368)
第二十一章	医学科研论文的撰写·····	(382)
第一节	概述·····	(382)
第二节	论文各主体内容的撰写·····	(385)
第三节	论文撰写的注意事项·····	(400)
第二十二章	医学科学研究中的伦理学·····	(407)
第一节	概述·····	(407)
第二节	医学研究设计与伦理·····	(409)
第三节	医学科学研究特定领域的伦理学问题·····	(412)
第四节	医学伦理委员会与伦理审查·····	(417)
参考文献	·····	(419)

第一章 医学科学研究概述

21 世纪是知识经济、信息科学和科技竞争日趋激烈的世纪,医学领域也不例外。由于医学研究的对象主要是人,而人类不仅有生理活动,还具有心理活动和明显的社会属性,所以医学被认为是兼具自然科学和社会科学属性的综合性学科,其研究方法的要求更高、更严。

医学科学研究简称医学科研,是在医学专业理论的指导下,围绕人类身心健康,对尚未研究或尚未深入研究的健康相关事物、现象进行探讨,旨在揭示矛盾的内在联系与客观规律,从而比较客观、正确地提出新观点、新理论和新技术,并对其进行评价。它是提高对疾病、健康的认识和比较各种医疗保健方法效果的重要途径,其目的是为改进医疗和保健措施等提供科学依据。

第一节 医学科研的发展

医学的发展,在历经了古代经验医学的奠基阶段和近代实验医学的发展阶段之后,从 19 世纪后半叶 20 世纪初进入第三个阶段——现代医学。社会生产力和自然科学技术作为医学发展的物质基础,其发展水平不同,对医学水平发展起指导作用的科学自然观和科学方法论的发展水平也不同,致使医学科研经历了三个历史发展阶段,产生了不同水平的科研成果和医学理论与技术。科学方法论是医学科研发展的向导。随着科学方法论的发展,医学科研经历着整体时代→分析时代→系统时代的发展历程。

一、医学科研的发展简史

纵观世界医学发展的历史,医学科研的发展可以划分为以下三个阶段。

(一) 古代经验医学——整体方法论(公元前 400 年至 16 世纪)

这一时期是医学方法论的初期发展阶段。这一时期的医学根据朴素唯物主义的自然观,从整体上把握人体及其与环境的联系,采用整体观察的方法考察人体及其疾病。这种科学认识的整体方法论,强调对人体生命和疾病进行客观实际的整体观察,把观察到的客观现象综合概括为理性认识。古代经验医学通过对人体的生命现象和疾病现象的大量观察和综合概括,建立起第一个科学的人体观和疾病观,从而战胜了当时占统治地位的“鬼神致病”邪说,使医学从巫术中解放出来,上升为初步的科学。这一发展阶段的代表成果有古希腊医学家希波克拉底的“四体液说”和古罗马医学家盖伦的“肝为生命中枢”模型。

作为医学方法论的初期发展阶段,古代经验医学不可避免地存在局限性,这也是历史的局限性。由于社会生产力和自然科学技术的发展水平低下,当时的医学研究不可能对人体生命活动和病理过程有科学精准的解释和阐述,只能仅限于对现象进行描述,并进行猜测性

思辨及经验总结。另外,虽然对人体结构和功能有了大体认识,但缺乏确切的概念和范畴,而且大部分是定性认识,尚未达到定量的水平。

(二) 近代实验医学——分析方法论(16至19世纪)

16世纪后,随着社会发展和机器生产的需要,力学和物理学有了长足进步。英国著名哲学家培根倡导采用实验分析法,并强调归纳推理,此方法论后来在自然科学领域得到了广泛应用。医学科研在这种分析性方法论的指导下,运用解剖分析方法和实验分析方法,对人体内部构造和生理功能进行深入探索,加深了对人体和疾病的认识,出现了许多具有划时代意义的科学成果,如16世纪维萨里的解剖学、17世纪哈维的血液循环学说、18世纪莫干宜的器官病理学说及19世纪巴斯德和郭霍的病因细菌学。特别是魏尔啸的细胞病理学说,是这一时期医学成果的杰出代表。

尽管近代实验医学的发展提高了人类的认识水平,使人类在器官、组织和细胞等多个层次都能开展对人体和疾病的深入研究。然而,由于过分依赖实验观察和分析技术,造成了当时普遍的形而上学的思维方式,其极端的表现就是机械唯物论中有关疾病防治的局部、孤立和静止的观点。然而人体是个多层次、系统、复杂的物质系统,是无法仅用简单的物理化学规律来进行解释的。

(三) 现代医学——系统方法论(19世纪之后)

19世纪后,自然科学迅猛发展,使自然现象过程的辩证性质逐渐被揭示出来。至19世纪40年代,马克思和恩格斯创立了唯物辩证法,为医学科研发展提供了更正确的思维方法和科学方法论,使医学科研进入了一个全新的历史发展时期。系统时代的医学科研不再是仅用分析法孤立、静止地研究医学,而是促使医学在整体与部分相结合的动态研究中得到迅速发展,并提出了生物-心理-社会这一新的医学模式。这一时期的代表学说有神经科学说、内分泌学说、体液学说和免疫学说等。

20世纪40年代后,起源于生命科学的系统方法,在经过30多年的发展后,也逐步成为了医学科研一个崭新的科学方法。其有三个主要的方法原则:整体性、互相联系和动态原则。由此可见,系统方法就是把研究对象放在系统形式中,以系统、联系、变化的观点,运用辩证统一的思想,对其加以考察的一种方法。然而,人们也认识到,任何一种方法学在其发展过程中,难免存在着一些问题和局限。系统方法作为一类新的医学研究方法,在实际运用过程中还应注意与其他方法综合使用,如分析方法可以为系统方法提供健康和疾病认识所需的细节。以观察和分析的科学事实为基础,再运用系统方法的辩证思维,才有可能对健康和疾病问题有更深入和科学的认识。

二、医学科学发展的几个重大前沿领域

科学研究的前沿领域往往代表一个时期科学发展的主流和方向,常常起着带动全局的作用,并对科学本身和人类社会产生重要而深远的影响。当前,生物医学飞速发展,其研究领域变得十分宽广,并且不断拓展延伸出新的研究领域和方向。因此,关注和研究当前医学科学发展中的前沿热点领域,加强科研管理的战略性导向,对推动医学科学发展具有十

分重要的意义。

(一) 基因组学

基因组学是研究生物体内基因组组成,组内各基因的精确结构、相互关系及表达调控的科学。人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)的提出、启动和草图的完成是基因组学发展的重要里程碑。而全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)则是目前基因组学最热点的研究领域。GWAS是指在全基因组层面上,开展多中心、大样本、反复验证的基因与人类健康、疾病的关联研究,全面揭示疾病发生、发展与治疗相关的遗传密码。目前,随着HGP草图的完成,在基因组学研究领域,科学家正就揭示遗传密码与人类健康、疾病的关联开展全球性国际合作研究。后基因组时代,开展基因组研究的核心技术是DNA芯片技术。DNA芯片或称基因芯片(gene chip)技术将改变生命科学的研究方式,革新医学诊断和治疗,极大地提高人口素质和健康水平。

(二) 蛋白质组学

人类基因组计划的顺利实施,使生命科学研究的重心正逐步转移到生物功能的整体研究。作为基因研究的重要补充,蛋白质组学是在蛋白质水平上定量、动态、整体地研究生物体,即是对在不同时间和空间上发挥功能的特定蛋白质组群进行研究,进而在蛋白质水平上探索其作用模式、功能机理、调节调控以及蛋白质组群内的相互作用,从而为临床诊断、病理研究、药物筛选、新药开发、新陈代谢途径研究等提供理论依据和基础。蛋白质组学的研究内容不仅包括比较细胞在不同生理或病理条件下蛋白质表达的异同,蛋白质分类、鉴定、翻译后修饰,蛋白质功能确定及发现新药物靶点等内容,而且还包括分析蛋白质间的相互作用。

(三) 生物信息学

生物信息学(bioinformatics)是20世纪80年代末随着人类基因组计划的启动而兴起的一门新的交叉学科。它以计算机为主要工具,通过开发各种软件,对日益增长的DNA和蛋白质及其相关信息进行收集、储存、发行、提取、加工、分析和研究,同时建立理论模型,指导实验研究。其目的在于通过分析逐步认识生命起源、进化、遗传和发育的本质,破译隐藏在DNA序列中的遗传密码。生物信息学的研究内容包括:①收集、存储、管理与提供生物信息;②提取和分析基因组序列信息;③功能基因组相关信息分析;④生物大分子结构模拟和药物设计;⑤生物信息分析的技术与方法研究;⑥生物信息学的应用与发展研究。

(四) 克隆技术和人体组织工程技术

克隆技术是现代遗传学最伟大成就之一,有着十分广泛的应用前景。美国、瑞士等国家已能利用克隆技术培植人体皮肤进行植皮手术。我国整形外科专家曹谊林在世界上首次采用体外细胞繁殖的方法,成功地在白鼠上复制出人耳,为人体缺失器官的修复和重建带来了希望。克隆技术还可在繁殖重要基因、攻克遗传性疾病、研制高水平新药,如治疗糖尿病的胰岛素、使侏儒症患者长高的生长激素和能抗多种疾病感染的干扰素等研究中发挥重要作用。克隆技术已经成为当前乃至今后一个时期生命科学研究的重要领域。

此外,人体组织工程技术作为一门新兴技术,通过在体外培养干细胞,定向诱导分化为各种组织细胞供临床所需,也可在体外构建出人体器官,用于替代与修复性治疗。人体组织工程技术近年来发展迅猛,不少组织、器官的组织工程动物实验获得成功。软骨、骨、肌腱等组织再生成功,进一步展示了它广阔的发展和前景;血管、气管等复合组织的再生,标志着组织工程已从单一组织再生向复合组织预制迈出了重大一步;而胰腺、肝脏等组织再生研究取得了突破性进展,更说明通过组织工程人类有能力再生具有复杂组织结构和生理功能的器官。组织工程研究的不断深入和发展,必将给生命科学带来革命性变化。

(五) 数字虚拟人计划

20世纪末、21世纪初,科技最为活跃的两大领域——生命科学与信息技术相结合,形成了计算生物学和计算医学,其在人体模型、人体信息的数字化领域方面酝酿产生了“数字虚拟人”计划。“数字虚拟人”是把人体形态学、物理学和生物学等信息,通过大型计算机处理而实现的数字化虚拟人体,作为代替真实人体进行实验研究的技术平台。具体来说,就是通过对一具有一定特征的尸体标本进行切片,每切一片进行拍照、扫描,然后将采集到的信息资源处理转化为计算机数据,在电脑里整合、模拟、重建人体三维立体结构。因此,“数字虚拟人”又称为“数字人体”或“虚拟人体”。这一计划使人们可以三维的形式看到人体数千个解剖结构的大小、形态、位置及器官间的空间关系,从而实现人体解剖的数据化和可视化。“数字虚拟人”的起源要追溯到1989年美国国立医学图书馆发起的“可视人计划”。5年后,负责项目实施的美国科罗拉多大学宣布,他们已获得了一男一女两组光学照片数据,以及CT和核磁共振断层扫描图像。

“数字虚拟人”计划包括三个阶段:①第一阶段是“虚拟可视人”。它是把人尸体做成切片,然后在计算机中变成三维数据图像,其仅具有几何图形视觉效果,还不能反映生理变化,在医学上应用有限。②第二阶段是“虚拟物理人”。它在可视人体基础上加上物理化学信息,使其像真人一样对外界有反应。如,在做汽车碰撞试验时,“虚拟人”会出现骨头断裂与血管出血,因此可以提供人体意外创伤相关数据,从而帮助改进汽车的安全防护体系。③第三阶段是“虚拟生物人”或“虚拟生理人”。“虚拟生物人”含有人体各种生物信息,是对人体从分子到细胞、组织、器官、系统和整体的精确模拟。它可用于研究人体疾病的发生发展机制,预测疾病的发展规律,并可进行药物筛选研究及辅助医学培训等。目前,各国研究尚处于“虚拟可视人”阶段,即已获取了其几何图像信息,而对“虚拟物理人”和“虚拟生物人”的研究和探讨还限于局部器官。

“数字虚拟人”计划是21世纪科技发展新的制高点,它从根本上改变了医学可视化模式,为计算机图像处理和虚拟现实进入医学领域开启了大门。研究者可以利用来源于自然人的解剖信息和生理信息,集成虚拟的数字化人体信息资源,经计算机模拟构造出虚拟人,从而开展无法在自然人体身上进行的一系列诊断和治疗研究。

第二节 医学科研的特点及基本步骤

医学科研中不同课题有着各自不同的目的和任务,所采取的具体技术路线、方法以及措施也不一样,但都具有共同的基本特征和程序。

一、医学科研的特点

医学科研同其他科学研究一样,创新性、科学性和可行性等是其基本特点。除此以外,医学科研还具有自身鲜明的特征。

(一) 科学研究的一般特点

1. 创新性 科学研究是一类具有探索意义的社会生产活动,其主要任务是探索未知,生产和发展知识。科学研究的过程是科技知识从无到有,从少到多的过程。因此,创新性也是科学研究有别于其他一般性生产劳动的本质特征所在。

2. 科学性 牛顿说过:“如果说我看得比别人更远些,那是因为我站在巨人的肩膀上”。这也正体现了科学的一般发展过程,即科学知识是一个连续增长的积累过程。任何一项科学活动,无不是在前人的基础上进行的再开拓和再探索。因此,科学研究的另一个重要特征是科学性,即对前人知识的继承与继续深入研究。

3. 可行性 虽然创新性是科学研究的本质特征,但并不意味着科学研究是脱离现实的想象和天马行空的幻觉。科学研究的基础是前人的知识和研究结果,而科学研究的目的是解决现实中存在的尚未被理解和认识的问题。因此,实际能开展的研究活动才是我们所需要的科学研究,才能有助于完成科学研究的任务,实现探索未知的目的。

(二) 医学科研的特征

1. 研究对象的特殊性 医学科研的对象主要是人。人是世界上最复杂、最高级的生命体,既具有生物性,又具有社会性;既具有生理活动,又具有心理活动。医学科研中的每个研究对象都是自然社会和人类社会中的一员,研究对象间的差异性不仅与遗传和变异有关,也与自然、社会环境、对象的心理密切相关。因此在医学科研中,除了要研究人类的生物因素以外,还要考虑其心理因素、自然环境因素和社会环境因素等对人体产生和可能产生的各种影响。而且,由于难以控制与预料这些因素和其他干扰因素,试验对象个体间的差异变大,试验结果变异程度加大。在对不同环境同一研究对象或同一环境不同研究对象进行试验时,可能会得到截然不同的试验结果。所以,医学科研研究对象的特殊性是其他学科研究难以与之相比较的。

2. 研究方法的困难性 医学科研成果最终要被应用于指导疾病预防、诊断以及治疗的医学实践中,在防病治病中发挥积极作用。但由于医学科研的研究对象是人,因而对其研究方法的要求倍加严格,即任何研究必须在确保对人体无害并征得研究对象知情和同意的前提下开展。这体现了医学科研的伦理道德和严肃性,但也给医学科研增加了其他学科研究工作中极少碰到的困难。其他学科可以直接向研究对象施加各种干预措施,甚至将其完全毁坏。医学科研显然不能这样,如果研究中存在可能对人体造成一定影响的任何处理措施,都必须先在动物中建立相应的模型进行研究,再将动物实验的结果外推到人。但由于动物体和人体存在较大差异,因此动物实验结果往往只能作为对人体的一种参考。此外,医学科研还必须遵循对照、随机化、重复、均衡和盲法等原则。

3. 研究内容的复杂性 为促进人类健康,各种医学科研大都以人体为中心而展开。人

体生命现象既不能简单地用一般的物理化学运动规律来解释,也不能简单地用一般的生物学规律来解释。其研究内容的庞大和复杂远远大于其他学科,既涉及人体生老病死的每一个阶段,揭示人类生命运动的本质和规律,又要阐明疾病和健康状态的发生发展规律以及周围自然环境和社会环境中可能影响人体健康的各种因素,探讨疾病防治策略。近几十年来,随着医学飞速发展,许多新兴学科和边缘学科层出不穷,使得医学科研呈现出多学科交叉、宏观与微观相结合、向各学科深度和广度发展的格局,使医学科研的研究内容变得更为广泛和复杂。

4. 统计分析的艺术性 作为医学科研的重要内容之一,统计学方法贯穿于医学科研的始末。在医学科研方案的设计阶段,统计学方法可被应用于实验方案的设计、样本含量的估计和检验效能的估计等。而在医学科研的具体实施阶段,统计学方法可应用于质量控制和数据分析等。同时,依据不同的医学科研设计类型,在结果分析阶段,应有针对性地选择正确的统计学方法。此外,随着各类交叉学科的长足发展,在医学科研中交叉应用其他学科常用的数据挖掘与分析技术,如计算机随机模拟技术等,也有助于对医学科研活动中可能产生的海量数据进行深入挖掘和开发,获得更多的研究结果。

二、医学科研的基本步骤

与其他学科研究的过程相似,医学科研由五部分组成:科研选题、方案设计、课题实施、统计分析和结果的报告与应用。各个步骤丝丝入扣,紧密相连。其中科研选题和方案设计是医学科研中最关键的步骤。确定一个立意新颖、设计周密、指标合理、科学性强又切实可行的实施方案是取得高新成果的根本保证。

(一) 科研选题

医学科研的选题就是确定所要探索的题目。它是科研的起点,也是关系到科研成败和成果大小的关键性问题。科研选题的基本程序为:文献复习,提出原始想法或问题→形成假说→文献评价→科研立项。如前所述,选题应遵循的基本原则包括创新性、科学性、可行性、需要性与效益性。创新性是指思路要新,即要善于在疾病现象或错综复杂的矛盾中寻找新的切入点和突破口,科研思路要独辟蹊径,使人耳目一新;科学性是指在国内外已有的理论知识和实践的基础上,通过深入的分析 and 反复的思考后形成的科学性较强的假设;可行性是指方案可行,即技术路线新颖、简洁,方法先进而又具有实际可操作性;需要性与效益性是指研究课题的方向应该是医药卫生领域中有重要意义的或迫切需要解决的关键问题,同时还要考虑课题所产生的社会效益及经济效益。

(二) 方案设计

方案设计是对科学研究具体内容和方法的设想和计划安排,是整个科研过程的纲领。医学科研方案设计的好坏不仅直接影响到科研的创新性、科学性和可行性,而且还决定了课题完成速度和经费开支等问题。方案设计包括专业设计和统计学设计。专业设计是指运用专业理论和知识技术对课题进行设计;统计学设计是运用数理统计学理论和方法对课题进行设计。方案设计的内容包括以下三部分:①研究目的,即为什么要选这个题目,这部分要

描述该研究的意义与重要性;②研究方法,主要包括研究对象、实验方法、测定指标和偏倚控制,反映了研究者学术水平和科研素质的高低;③进度和经费预算,可以根据工作量大小和研究流程的需要来安排,时间进度既要紧凑,又要留有机动的余地;经费预算的基本要求是科学合理,符合规范。

(三) 课题实施

按照研究对象的属性和研究场所不同,医学科研实施方法一般可分为观察、实验和理论三大类型。在实施阶段要按照前述制定的科研设计方案来开展研究,获得第一手客观事实资料,所以这个阶段也称为资料收集阶段。收集的资料必须能够全面、客观、准确地反映研究对象的本来面目,其中原始数据的保存是关键。同时,研究者要注重资料的完整性、可重复性和真实性,切忌主观性和片面性。

(四) 统计分析

医学科研通常是对研究对象总体进行随机抽样后,对抽取的样本进行研究,依靠样本的结果来推断总体参数。这一过程中需要医学统计学方法,包括统计描述和统计推断。因此,在高质量的医学科研中,研究者不仅应具备丰富的专业知识,还需具备一定的流行病学和医学统计学等知识。

统计描述是指运用各种统计手段(如统计表、统计图和统计指标等)对观测数据的数量特征进行客观如实的描述和表达,如集中趋势、离散程度和百分比(率)等。应注意的是,描述的结果仅为局部(样本)的结果。

统计推断是指根据观测数据(样本)所提供的信息,对总体作出具有一定概率保证的估计和推断,包括假设检验和参数估计两大内容。在实际应用中要根据推断目的、资料性质、实验设计类型以及样本大小,选择正确的统计分析方法。例如,成组设计的两样本均数比较选用 t 检验;成组设计的多样本均数比较则选用 F 检验;对两组或两组以上计数资料的样本率比较需选用 χ^2 检验等。

(五) 结果的报告与应用

结果的报告与应用是医学科研过程中最后一个步骤,即根据研究事实与统计分析结果,运用综合、归纳与演绎等方法,把感性认识上升为理性概念,从而得出科研结论,应用于实际的医学活动或生产活动中。结果总结与报告的基本形式是撰写科研论文和课题鉴定总结,应注意两点:①推理要基于已有的研究数据。既要尊重研究证据和客观公理,不可天马行空、凭空捏造,又要不拘泥于传统观念,敢于怀疑,推陈出新。②重视研究对象的固有特征,即只能推断出本研究设计的总体特征,切不可轻易外延推断。

第三节 医学科研的类型

医学科研有多种不同的分类方法。如按照科技活动类型可分为基础研究、应用基础研究和应用研究;按照医学专业属性,可分为基础医学、临床医学和预防医学研究等。一般来说,常按设计类型不同,将医学科研分为以下几种基本类型(图 1-1)。

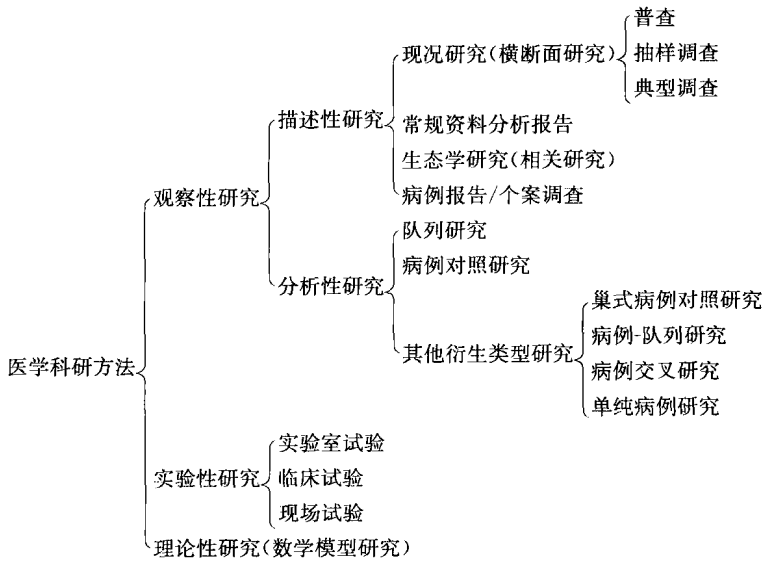


图 1-1 医学科研方法的基本类型

一、观察性研究

医学研究由于其研究对象的特殊性,在很多科研活动中,研究者往往无法主动控制研究因素。这种在自然状态下,观察疾病发生发展过程中表现出来的特点和规律,以阐述疾病的分布特征,认识疾病病因和影响因素的研究方法,称为观察性研究(observational study)。观察性研究分为描述性研究和分析性研究两大类。

(一) 描述性研究

1. 现况研究 也称横断面研究(cross-sectional study)或患病率研究(prevalence study),是研究特定时点与特定范围内人群中的有关变量(因素)与疾病或健康的现况及其相互关系。其特点是研究过程中没有人为施加干预措施,而是客观观察和记录某些现象在某个时间断面上的现状分布及其相关特征。根据研究对象的范围,现况研究可分为普查、抽样调查和典型调查。

(1) 普查:即对特定范围内人群中的每一成员于某一特定时间内进行调查,可避免抽样误差,了解全貌,但实施较为费时费力。

(2) 抽样调查:在研究对象总体中随机抽取一部分有代表性的人群(样本)进行调查,用样本的调查结果来估计总体参数。这是以局部估计总体的调查方法,节省人力物力和时间,但要求所选取样本要具有较好的代表性,调查实施和数据分析比较复杂。

(3) 典型调查:又称案例调查。指在对事物作了全面分析的基础上,选择特征典型和集中的观察单位进行进一步调查,有利于更深入了解事物特征。但典型调查由于没有经过随机抽样,观察单位不能代表总体,故不能用于总体特征的推断和估计。

2. 常规资料分析报告 常规资料一般指医疗卫生系统的工作原始记录,是医疗卫生机构不断积累并长期保存的可供随时查阅、提供医学科研信息和评价防治工作的资料。包括

日常填写的工作记录和定期整理归档的统计报表两类,如传染病登记报告,医院病案,门诊登记资料,疾病监测资料,职业病、地方病防治资料和健康检查资料等。国家的任何一个部门一般都有它自己的常规性资料,如各级统计部门有人口资料和国民经济发展资料,公安部门有人口出生、死亡和交通事故等资料,气象部门有气象资料,环境部门有环境污染及治理的相关资料等。医学科研工作者可以根据实际需求,到相关部门查阅索取,与疾病资料进行结合分析。

3. 生态学研究(ecological study) 指在搜集疾病或健康状况及某些因素的资料时,不是以个体而是以群体为分析单位。它描述的是疾病或健康状况、各种暴露因素(特征)在人群中所占的百分数或比,分析人群中疾病或健康状况分布与人群中哪些特征分布相关,故也称为相关性研究。由于生态学研究是以人群为单位,缺乏个体数据,所以只是一种粗线条的描述性研究,只能提供病因线索。

4. 病例报告/个案调查 是研究疾病过程最基本的医学科研方法。通过对特殊病例个案进行资料收集和整理,了解其发病的“来龙去脉”。某些传染病往往还需要进行病家调查,包括对病例、病例家属和周围情况等等的调查。

(二) 分析性研究

1. 队列研究(cohort study) 又称定群调查或前瞻性研究。指选择两组人群进行追踪调查,其中一组人群处在所研究的危险因素影响中(暴露组),另一组人群除了不处于这个危险因素影响中以外,其他方面应尽可能与前一组人群相同(非暴露组),两组对象在入组时都不患所要研究的疾病。通过研究这两组人群发病率的差异,来判定危险因素与发病有无关联以及其关联程度的大小。队列研究是“由因及果”的前瞻性研究,可直接获得发病率或死亡率,可靠性好,并可同时调查多种疾病与暴露的关系。

2. 病例对照研究(case-control study) 又称回顾性研究或病例比较研究。指根据研究目的,选定患有某病(病例)和未患某病(对照)的人群,分别调查其既往是否受过某种或某些致病因素的影响以及影响程度(即暴露于某个或某些危险因素的情况和程度),从而推测判断所暴露的危险因素与疾病在统计学上的相关性和关联程度,主要用于探索疾病的危险因素或病因,是对病因假设进行检验的一种方法。它是一种从“果”到“因”的回顾性调查研究,需要设立对照组。病例对照调查方法要求的样本量较少,省钱、省时、省人力与物力,一次调查可研究多个因素与疾病的联系,适合罕见病危险因素的研究。

3. 其他衍生类型 随着医学科研的发展,特别是分子生物学技术的引入,要求医学科研方法的效力有所提高和改进,因而分析性研究尤其是病例对照研究衍生出了许多经过改进、非传统的病例对照研究方法。主要包括以下几种:

(1) **巢式病例对照研究(nested case-control study)**:又称叠套式或嵌入式病例对照研究,指以队列中所有病例为病例组,再根据病例的发病时间,在队列研究的非病例中随机匹配(按年龄、性别、住址、民族等)一个或多个对照,组成对照组,其实质是病例对照研究。它的研究对象都是从同一个全队列(即通常所说的队列研究)中选取。相对于队列研究而言,巢式病例对照研究具有省时、省钱和省力的特点;相对于病例对照而言,由于暴露资料的收集在疾病发生之前,因此巢式病例对照研究的因果关系明确,不存在暴露与疾病之间的时间顺序问题,观察偏倚可以得到有效控制。