

21世纪高等医学院校研究生教材

医学科研概论

邓宇斌 吴伟康 主编

YIXUE
KEYAN
GAILUN



人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

21 世纪高等医学院校研究生教材

医学科研概论

YIXUE KEYAN GAILUN

邓宇斌 吴伟康 主 编



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

医学科研概论/邓宇斌、吴伟康主编. —北京:人民军医出版社,2004.5
21世纪高等医学院校研究生教材
ISBN 7-80194-291-4

I. 医… II. ①邓… ②吴… III. 医学—科学研究—研究生—教材 IV. R-3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 023031 号

策划编辑:吴然 于岚 加工编辑:于岚 责任审读:李晨

版式设计:周小娟 封面设计:吴朝洪 责任监印:李润云

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路22号甲3号 邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:17 字数:410千字

版次:2004年5月第1版 印次:2004年5月第1次印刷

印数:0001~3500

定价:40.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

内 容 提 要

本书是一部能指导和帮助医学工作者正确掌握和进行医学科研设计、论文写作,熟悉医学研究全过程的书。全书分十二章,包括文献综述写作、医学科研课题设计、临床研究中的伦理和协作问题、开题报告与科研设计的实施、实验资料的统计学分析、医学科研论文的撰写与发表、科研基金的申请、常用人类疾病动物模型的复制与应用、实验室安全防护管理、专利申请、医学科研成果申报等。全书以科研全过程为主线,附有大量的实例。

读者对象:医学院校的研究生、本科生,青年医学工作者。

责任编辑 吴 然 于 岚

作者名单

主编 邓宇斌 吴伟康

主审 侯 灿

编者 (以姓氏笔画为序)

王华东	副教授	暨南大学医学院病理生理学教研室
邓宇斌	教授	中山医学院病理生理学教研室
刘孟斌	副研究员	广州三环专利代理有限公司
孙慧兰	讲师	中山医学院病理生理学教研室
吴伟康	教授	中山医学院病理生理学教研室
赵国强	教授	中山医学院病理学教研室
侯 灿	教授	中山大学中西医结合研究所
徐评议	副教授	中山大学附属一院
黄小珍	助理研究员	中山医学院医学科学成果科
黄培春	教授	广东医学院病理生理学教研室
董伟华	教授	广州医学院病理生理学教研室
谭红梅	讲师	中山医学院病理生理学教研室

前 言

初涉医学科学研究的医学生、研究生、青年教师,由于没有经过系统的科学训练和学习,在科研选题与设计、实验结果的统计与处理、论文的撰写和修改等方面,不可避免地要走一些弯路,浪费时间和经费,这种损失常常是不可弥补的。一些博士研究生、博士后研究生常常需要进行科研基金的申请以及将多年科研成果汇总后进行成果的申报等,在他们成长过程中如能有意识地学习这方面的知识,并在工作中不断实践和积累,定能旗开得胜。

编写一部能指导、帮助医学工作者正确掌握和进行医学科研设计,熟练进行论文写作,熟悉医学研究全过程的书,这是我们多年的愿望,医学科研概论涉及的内容广泛,知识面宽。1981年我校侯灿教授编写的《医学科学研究入门》一书由上海科技出版社出版,随后我校率先在研究生中开设医学科研概论课程。现依据我们多年的教学经验,进一步搜集和整理相关最新资料,力图体现科研概论的完整性和系统性。作为研究生教材,对医学生和青年医学工作者也将有所裨益。

本书由中山大学中山医学院、广州医学院、广东医学院、暨南大学医学院的多位教授和青年教师共同执笔。尽管我们力求做到完善,但由于编著者水平有限,加之时间仓促,错误和不尽如人意之处在所难免,欢迎广大读者和专家提出宝贵意见,以便今后再版时修改补充。

编 者

2004年3月于广州

目 录

第一章 论科研工作中的创新思维	(1)
第二章 文献综述	(8)
第一节 文献综述的定义和特点	(8)
第二节 文献综述的分类	(9)
第三节 文献综述的作用	(10)
第四节 文献综述的写作步骤	(11)
第五节 文献综述的格式和写法	(13)
第六节 撰写文献综述的要求和注意事项	(17)
第三章 医学科研课题设计	(23)
第一节 选题	(23)
第二节 课题设计	(23)
第三节 文献检索	(24)
第四节 实验与观察	(28)
第五节 实验结果分析	(31)
第四章 临床研究中的伦理和协作问题	(33)
第一节 医学伦理问题	(33)
第二节 科研协作	(38)
第三节 学术讨论	(44)
第五章 开题报告与科研设计的实施	(45)
第一节 开题报告	(45)
第二节 科研设计的实施	(50)
第六章 实验资料的统计学分析	(56)
第一节 假设检验	(56)
第二节 均数比较分析	(57)
第三节 分类变量资料的假设检验	(78)
第四节 非参数检验	(88)
第五节 相关与回归分析	(113)
第七章 医学科研论文的撰写与发表	(126)
第一节 医学科研论文的属性	(126)
第二节 撰写医学科研论文的准备工作的	(127)
第三节 原著型医学科研论文的基本格式和写作规范	(128)
第四节 论文的发表	(137)
第八章 科研基金的申请	(139)
第一节 申请科研基金的程序	(139)

第二节	医学科研基金的类型和经费渠道	(139)
第三节	基金的申请	(141)
第四节	国家自然科学基金最新动态	(157)
第五节	医学科研基金申请书的撰写	(157)
第六节	基金的管理	(160)
第七节	基金申请的对策与技巧	(161)
第九章	常用人类疾病动物模型的复制与应用	(170)
第一节	人类疾病动物模型在科学研究上的重要作用	(170)
第二节	动物模型的基本要求	(171)
第三节	人类疾病动物模型的分类	(172)
第四节	常见人类疾病模型复制的动物选择	(173)
第五节	动物实验基本操作方法	(178)
第六节	复制人类疾病动物模型应注意事项	(183)
第七节	快速查找复制疾病动物模型技术资料的方法	(183)
第十章	实验室安全防护管理	(185)
第一节	实验室功能分区及安全管理基本原则	(185)
第二节	化学物质的安全管理	(186)
第三节	生物安全管理	(189)
第四节	放射性核素的管理与防护	(195)
第五节	大型仪器的管理	(198)
第六节	紧急情况的处理	(199)
第十一章	专利申请	(201)
第一节	专利概述	(201)
第二节	专利申请	(206)
第三节	专利审查	(212)
第四节	专利复审	(214)
第五节	专利权无效宣告	(215)
第六节	医药及生物领域专利申请	(216)
第十二章	医学科研成果申报	(223)
第一节	概述	(223)
第二节	科技成果申报程序、鉴定和登记	(226)
第三节	科技奖励申报、评审、异议与授奖	(227)
第四节	科技奖励推荐书填写要求	(232)
第五节	科技成果申报中常见的落选原因	(235)
附录 A	生物医学期刊投稿的统一要求(温哥华格式第 5 版)	(236)
附录 B	2002 年中国科技期刊影响因子分类排序表	(245)

第一章 论科研工作中的创新思维

一、科研工作的创新思维

科学是人类社会实践中积累起来的正确或相对正确的反映客观实际的知识体系。科学研究就是运用科学方法认识未知事物或改造已知事物的活动。所谓科学方法,即为了实现系统、深入、严格、正确认识未知事物这个目标所必须遵循的原则(包括其哲学和逻辑基础)、所必须采取的程序、途径、方式、工具和手段。科学方法的主要特征是客观性(按事物本来面目)、可接受性(按观察与实验结果可被重复的程度)、严格精确性和系统性。本书介绍的一些方法均属现在行之有效的科学方法。本书未深入介绍的方法,如哲学方法(爱因斯坦:“哲学是全部科学研究之母”)、逻辑方法和分科专业技术方法(如生物技术方法、循证医学方法等)也都是科学方法。

认识自然特别是认识人体这个复杂系统及其疾病是一个永无止境的不断深化的过程,医学科研只有创新才能不断深化这种认识。

科研贵在创新。科研创新包括新现象及其本质(或已知现象更深刻的本质)或规律性(包括机制)的发现或描述、新理论观点概念的建立(包括对原有理论的修正或推翻,对未经验证的假说的验证,在他人工作基础上进行新的联系或理论概括)、新解释方法或技术的创立、新问题的发现或提出、新产品或新装置的发明或改造,等等。

科研创新一般分为“发现”(discovery)和“发明”(invention)。前者指科研成果揭示原先存在但未被察觉、知晓的事物(包括未知事物的现象、本质和规律等);后者指科研成果创造出原先不存在的事物(如新技术方法、仪器设备以及释明自然规律的新理论等)。“理论创新”指我们从新发现的事物现象中揭示出同旧规律不一致或不完全一致的新的自然规律,产生关于自然规律的新知识。“原始创新”是指首次并源于本人的创新。“自主创新”是指独立而非仿效别人的创新。

科研创新如果只强调“新”的“前所未有”或“与众不同”,而忽略“新”的“优于”或“高于”原有者并能推动其发展的特点,则这种“新”将没有什么意义,因而不能作为科研的目标。举一个真实的例子:有人研究用新生儿脐带静脉壁修补鼓膜穿孔获得成功。这一科研构思很新颖,独具匠心,然而,众所周知,鼓膜再生能力很强,用一小块包香烟的纸贴上就可使其自行修复,从材料来源、手术易行性和安全性等考虑,脐带静脉壁并不“优于”香烟纸,因此这项科研项目就是不必要的。

最有意义的创新是“开创性”的创新,也叫“突破”,即克服各种障碍开辟新而重要的研究领域,新的研究方向(新前沿),带领无数后来人继续探索自然奥秘,促成科学技术的重大进展,如诺贝尔奖获得者的研究工作。

由上可见,科研创新的核心应是科研内容的先进性[优于或高于原有者并能促进科技及(或)经济、社会的发展],因为先进必然新,但新不一定先进。

科研内容是否具有先进性,是预期成果及其理论实践意义大小的问题。具体说,应包括对

未知事物本质规律认识的深度和广度,所获得的科学认识或所发明的技术方法对学科发展的推动作用,解决问题(例如医学中防治疾病及保健、康复措施)的效能、效果、效率、效益(包括适合或满足实践需要程度或开发前景)大小或高低,等等。科研基金申请项目或科研论文、科研成果的先进性就是要看它在以上这些方面是否“优于”或“高于”或“超越”他人已知或已有的东西。看来这也是基金项目或科研论文、科研成果的首要标准,其次才是它的科学性,如科研设计是否周密合理等。

先进思想和先进技术是科研项目先进性最重要的标志。

理论思维是科研创新的灵魂。恩格斯在《自然辩证法》中说过:“一个民族想要站在科学的最高峰,就一刻也不能没有理论的思维。”1976年三位加拿大学者在美国创办《医学假说》(Medical Hypothesis)杂志,其发刊辞指出,目前几乎所有医学杂志刊载的都是临床或实验研究的实证性(事实性和实践经验性)材料及其结论,好像一切理论性结论都只能来自临床或实验,其实绝大部分临床或实验研究都是在某种理论思维(科学假说)指导下设计和执行的。因此该杂志只刊载言之成理未经实践检验的属于科学构想(假说)的医学论文。这种重视理论思维的办刊宗旨与上述恩格斯的观点有点相似。

李政道教授在对广州中山大学研究生的讲话中强调:科学研究要超过别人,就要善于发现别人的弱点。很显然,能够发现他人科研中确实存在弱点,就已经在思想上超越了他人,就具备了先进思想,具备了在相应科研中创新的最重要的前提。人类的认识能力是无限的,但个人的认识能力是有限的,是受包括认识工具等历史条件制约的。而且,科学认识是一个过程,总是由不知到知,由较不深刻到较深刻,何况科研对象——自然界本身总是在不断发展变化。因此在某一特定阶段别人的认识会有一定的不完备性和相对性,这就为我们发现他人科研上的弱点提供了现实可能性。应强调的是,要发现他人的弱点不仅需要知识,更需要智慧、洞察力、好奇心和勇气。

二、医学研究的创新思维

医学研究的任务是探讨如何征服人的疾病和增进健康,为此必须首先从人体及其疾病中获取最大量的有关信息。人体信息可分两大类,一类叫内部信息,另一类叫相互作用信息。例如,当今分子生物学研究揭示的某些基因在染色体所处的位置、其在DNA分子中所含单核苷酸的序列等是内部信息。分子水平研究提供的这类信息是当今信息量最大的内部信息(今后量子水平研究将获得信息量更大的内部信息),这是人体非常有意义的信息。人体有数以万计的基因,基因之间可产生相互作用,有些表型的产生仅需一对等位基因间的相互作用,有的则需要多个基因或其产物的相互作用(如高血压病等是多基因病),从这方面研究获得的信息是相互作用信息,无疑它也是非常有意义的信息。人体是一个开放的复杂的多级(多层次)递阶巨系统,每一级(分子、超微结构、细胞、器官层次)的研究均可获得有关该级的内部信息和相互作用信息。但人体系统是一个有机整体,有一个整体的目标,每一级作为子系统各有其子目标。为了达到系统整体的最优,这些子目标最终服从整体总目标。整体总目标通过整体规律来实现。整体规律是多个子系统(层次)局部规律相互作用的综合产物,而不是各局部规律的简单总和。为达到人体整体最优的总目标,医学研究必须同时掌握尽量多的有关相互作用信息,特别是揭示整体规律所需的相互作用信息。中医在长期实践中以人体整体为对象通过试错法和自发的多输入-多输出的系统分析,掌握了若干相互作用信息量最大的整体规律(包括

下文将提及的“证”),通过现代科学验证整理提高,克服了西医学在分子水平研究获取内部信息量最大但相互作用信息量相对不足的弱点。中西医结合就是把信息量最大的两类信息整合起来,从而对人体及其疾病获得既全面又深刻的科学认识,这应是一种很有意义的创新。

1. 疾病诊断方面

西医着重判定患者所患的“疾病实体”(disease entity,即独特存在的疾病,如大叶性肺炎与肺结核是两种不同的疾病实体)及病因、病理过程(如炎症、发热等)以及基因表达谱、蛋白质谱等的特殊性,但却往往忽视患同一疾病实体患者临床表现的特殊性(即临床个体性),忽视治疗的个体化(近年有些西医已开始研究临床个体性并呼吁予以重视,出现基于基因的“个性化医学”),这是西医的弱点。而临床个体性诊断与治疗个体化却是中医的长处,辨证论治就是中医这一长处的具体体现。“证”可理解为患病个体作为一个系统整体对致病动因做出反应而所处的状态,简称个体反应状态(个体的整体涌现性的体现)。因此,对中医的“证”进行研究,给它赋予现代意义上的科学内涵,就可克服西医在这方面的弱点而达到创新的目标。

2. 疾病治疗方面

前面提过西医相对忽视临床个体性即患者整体反应状态,因而相对忽视治疗的个体化;中医辨证施治即针对患者个体反应状态(证)制定相应治疗措施,正好弥补西医的不足。当前“病”“证”结合提高疗效的研究就是一种创新。另外,中、西医治病均注意“祛邪”与“扶正”,但西医祛邪着重病因学治疗,如用抗生素治疗细菌感染性疾病,这种疗法很能奏效,然而却可能同时伤了“正”(如青霉素可显著抑制机体免疫功能);中医祛邪着重发病学治疗(不总是针对原始病因,而多针对发病的环节),因“正气存内,邪不可干”,“邪之所凑,其气必虚”,所以中医可以通过“扶正”来祛邪。如某些中药离体时抑菌试验阴性或弱阳性但可治愈若干感染性疾病,实验表明它是通过提高机体免疫功能而起作用的。关于扶正也有两种不同的指导思想。西医惯用机体缺什么给什么,如缺激素给激素,缺氧给氧,这叫被动的替代疗法(replacing therapy),这种疗法固然可很快恢复机体的平衡,但却要付出代价,如一旦停止用药即可出现激素撤退综合征。中医大都通过调动机体固有的内在机制恢复机体的平衡。如不少补肾中药本身不是激素,但却具有激素样作用,实验研究表明它们是通过改善下丘脑-垂体-肾上腺轴(或其他轴)功能而恢复机体激素平衡的。这种疗法称为调动疗法。两种疗法相结合以提高疗效的研究也是很有创新性的课题。近年我们对接受高压氧治疗的脑动脉硬化病人进行临床病理生理学研究,观察到单纯高压氧治疗组治疗后其血浆前列环素(有抗血栓形成作用)显著降低,载脂蛋白 B₁₀₀(有促动脉硬化作用)显著增高,而高压氧加中药补阳还五汤治疗组治疗后上述指标出现相反的变化,而且有抗动脉硬化作用的载脂蛋白 A₁也显著增高。动物实验还表明,高压氧可增加丙二醛(氧自由基损伤产物),降低 SOD(超氧化物歧化酶,氧自由基清除剂),加用补阳还五汤组治疗后两者也呈相反变化。该方药本身不含 SOD(即使有,经加热煮沸或经消化道,该酶也已失活),但却能对抗自由基损伤,提示该方药有调动机体自身抗自由基损伤的内在机制。我们还在接受体外反搏治疗的冠心病病人中给服补阳还五汤,其对降低自由基损伤的疗效也显著高于单独反搏组。中山大学中西医结合研究所在四逆汤保护缺血心肌研究中也显示了中医药调动疗法的优点。例如,外加硝酸甘油可增加血管壁一氧化氮(NO),洗脱后 NO 不复存在;四逆汤同样增加 NO,但洗脱后仍存在,提示四逆汤调动了机体内源性 NO 的产生(可能包括上调 NO 合成酶基因的表达)。近年研究表明,机体对某种药物存在相应受体,体内就可能存在该受体的内源性配体。例如机体有阿片受体,体内就有它的配体内啡肽;同样,大

麻受体也有它的内源性大麻配体系统。又如针灸疗法本身不提供任何外源性物质(药物)而能发挥疗效,可能就是通过调动机体相应受体的内源性配体或增强受体基因表达或增强受体活性等而起作用。

3. 疗效评价方面

西医过去强调用硬指标(hard data)评价疗效,因为按“生物—医学”模式,疾病的很多生物学变化可用客观定量的指标予以测定。随着医学模式的转变,西医也开始重视软指标(soft data,不能以度量衡单位予以客观定量测定的指标),重视生存(生活)质量。中医历来重视调和阴阳以改善生存质量。如癌症患者在放、化疗后,中医药能显著改善生存质量就是一例。因此,软、硬指标相结合的疗效观也是一种先进的思想。

三、科研创新的规律

研究诺贝尔奖及 20 世纪重大科技成就中的规律性,对提高我们的创新能力将很有启迪。下面是中国科学院院长路甬祥院士所做的阐述。

(1)自然科学的重大理论突破,需要善于发现已有理论与实际的矛盾,需要有勇于挑战传统理论的自信与勇气;重大理论的创建和形成,往往经历长时间的争论以至非难,在得到反复验证后才被承认。例如狭义相对论的创建,量子论的提出,高分子理论的创立。

(2)原始性重大发现多来源于对实验事实敏锐的观察和独具创意的实验。例如,X射线的发现,遗传物质 DNA 的发现,移动控制基因的发现。

(3)新的科学仪器和装置的发明,往往打开一扇新的科学之门。例如,粒子加速器的发明,电子显微镜与隧道扫描显微镜的发明,俘获原子的激光冷却实验装置的发明。

(4)重大科学发现和技术方法的发明,往往对人类的健康、社会与经济的进步产生巨大的推动作用和深远的影响。例如,青霉素和链霉素的发现,磁共振技术的发明,晶体管的发明;激光技术的发明。

(5)良好的科学基础和前沿性、交叉性的研究也可能偶发重大的科学发现,偶然中寓必然。例如宇宙背景辐射的发现,中子的发现。

(6)数学与计算机工具创造性的应用,也可能带来自然科学、工程技术、经济与管理科学方法与理论的突破。例如,数学对量子力学创立的作用,测定分子结构的新方法,预测经济变动的计算机模式的建立。

(7)对已有知识的科学整理与发掘,也可能有新的重大发现与理论创新。例如,原子结构理论的建立,门捷列夫的元素周期表的制定,DNA 双螺旋结构模型的提出。

(8)良好的创新氛围和高水平的创新基地,是产生高水平创新成果的温床。例如,诺贝尔奖获奖单位相对集中,获奖者师生关系、学术亲缘关系屡见不鲜。

(9)中青年时期是科学家实现创新突破的峰值年龄。例如,创新高峰期在 30~40 岁,而获奖项目许多是博士学位论文期间完成的。

(10)创新意识、原始性创新思想与创新战略,比经费和设备更具有决定意义。例如,提出相对论的爱因斯坦,当时是瑞士伯尔尼专利局的低级职员,并无专项研究经费;沃森和克里克构建 DNA 双螺旋结构模型的小组,当时的经费只有数百英镑。

(11)重大科技创新突破及其推广应用需要相应的创新体制和科学管理机制的保证。

下面另举两个生命科学的实例,从中我们也可以掌握另一科研创新的规律:对有意义的前

沿要死跟但不要跟死,要善于另辟蹊径,开辟新的前沿或新的研究方向。

Morgan 因发现双翅果蝇的基因并阐明该基因如何一代一代遗传的规律而获诺贝尔奖。他的学生 Lewis 另辟蹊径,专门研究并阐明基因如何调控器官发育,在他的老师获奖 30 年后获得另一诺贝尔奖。

当发现编码 P53 蛋白(有促进细胞凋亡作用)的基因 p53 突变能促使癌肿发生的现象后,人们一窝蜂地跟着在各种癌肿中寻找理论上可预见的突变的 p53。此时,却有人另辟蹊径,利用与 p53 及腺病毒有关的知识,开拓用腺病毒治癌的新途径:按腺病毒含有抑制 p53 的 E1B 基因,野生型 p53 则有杀灭不含 E1B 基因的腺病毒的作用;因此利用敲除 E1B 基因的腺病毒即可用以感染、杀灭不含野生型 p53 的癌细胞而保护含有野生型 p53 的正常细胞不受感染。

四、医学科研创新的方向和途径

1. 对研究热点要一分为二

例如,抑制血管生成使癌细胞缺氧死亡的氧饥饿方法曾盛极一时,但新近有人发现,该方法固然可使实质癌肿块缩小,但却可促使癌细胞向周围组织侵袭、转移。因一方面缺氧可产生有吸引周边血管作用的缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF);另一方面可增强癌细胞表面的肝细胞生长因子(HGF)受体 c-Met 蛋白的磷酸化而提高癌细胞的移动性(mobility)和分支性(branching)。因此,该作者建议,氧饥饿疗法可考虑同时使用抑制 HGF 及 c-Met 的药物,以减少癌细胞的侵袭和转移(Nature, 2003;423:593—595)。

现行的用抗毒蕈碱药治疗帕金森病的疗法也受到质疑。原因是随访 2 年发现,经治病人脑部蛋白团块及缠结增多 2 倍,该疗法有可能促进阿尔茨海默病的发生(Nature science update, July, 28, 2003)。

对于免疫抗体也要一分为二,原因是并非所有抗体都对机体有利。如新近发现对 Ebola 病毒产生的三种抗体中有一种可以引领致死病毒进入细胞(Nature science update, Jun, 26, 2003)。

2. 对过去认为不重要的事物不要不屑一顾

例如,若干年前已发现的小 RNA (small RNA),包括微小 RNA (micro RNA)、短干涉 RNA (short interfering RNA, si RNA, 或 RNAi),一直被认为对细胞过程的调控作用意义不大,新近研究却发现它们对发育、细胞增殖、分化及程序性死亡等有十分重要的调控作用。它们可降解、干涉 mRNA 的表达而使基因沉默(silence),可代替繁琐、困难的基因敲除术(gene knockout)(Science, 2003;301:336—338)。新近研究还提示, RNAi 作为基因组的“监察官”可阻止 HIV、脊髓灰质炎病毒和丙型肝炎病毒在细胞中的繁殖(Sci Am, 2003;289(2):26—33)。又如过去认为占基因组 98% 的不编码蛋白的内含子是一种无功能的 DNA,现在不断认识它们的重要性,包括对上述 micro RNA 等的干涉功能的发现,发现它们恰好是人类复杂性的基础,认为内含子不重要将是分子生物学历史中最大错误之一[Sci Am, 2003;289(5):126—133]。

3. 客观现实的迫切需要往往能激发创造性思维

例如,肾透析对尿毒症患者是沉重的经济负担。为了延长透析间期,减轻患者负担,有学者设想让患者吞服含有产生尿素酶、尿酸酶和肌酐酶细菌的胶囊,让这些细菌用酶分解肠内的毒性代谢产物(Nature science update, Nov, 25, 2003)。又如有人将肝昏迷患者的血液用离心

机分离成细胞与血浆两部分,然后将血浆流经活的猪肝细胞培养皿,让猪肝细胞进行解毒,细胞成分则与解毒后的血浆一并回输给患者。已用此法挽救了2名无法及时获得供体肝的肝昏迷患者。

4. 创造性综合是科研创新途径之一

例如,达尔文对大量事实材料进行综合而创立进化论。又如将针对 HIV 感染、复制诸环节的药物综合成“鸡尾酒”,从而大大提高药物抗艾滋病的疗效。

5. 创造性联系是科研创新途径之一

例如,过去用免疫抑制对抗宿主对移植物的排斥反应,现在可通过免疫耐受加以解决,就是认识到移植物被排斥是由于它的抗原 MHC 与宿主不同,故可被宿主的 T 细胞识别和攻击。若将 T 细胞从宿主取出并在体外转染移植物的 MHC,然后回输给宿主(此法即一种 *ex vivo*),这种带有移植物 MHC 的 T 细胞在宿主中就不再攻击带有该 MHC 的移植物。这是将有关知识联系起来的创新。又如有人发现吸毒者脑内与记忆有关的 CREB(cAMP-responsive element binding protein,cAMP 效应元素结合蛋白)增多。已知戒毒后复吸与吸毒者对毒品给予的愉快感的记忆有关,那么是否可考虑用拮抗 CREB 的药物防止复吸?

6. “单打一”的研究思路有碍获得创新成果

例如,小鼠维生素 A 酸受体存在由三个亚型 α 、 β 、 γ 构成的一个自调节环路,一旦小鼠被用反义链转基因“单打一”,使其 α 受体亚型下调 30%~80%时,即可出现 β 和 γ 受体亚型过表达所致的症状和体征,甚至 44%小鼠出现淋巴瘤(Blood,1997;89:2507-2515)。

7. 群体工作在重大科研创新中意义重大

例如,2000 年诺贝尔医学生理学奖就是三位科学家群体工作的成果。Carlson 首先发现事实:显微镜观察到多巴胺是脑内神经递质,帕金森病时缺少,精神分裂症时过多;Greengard 阐明机制:多巴胺在脑内的信号转导为突触后受体级联活动,同时发现其调控蛋白 DARPP-32。Kandel 进一步揭示其功能,发现突触功能变化与学习、记忆的关系。

五、创新人才应具备的素质

创造性思维有逻辑方法与非逻辑方法。前者包括科学归纳法(如求异法、求同法、求同求异并用法、共变法和剩余法);后者包括灵感和直觉等。

灵感是创造者长期辛勤劳动的成果。例如 DNA 双螺旋结构的发现,是 Watson 和 Crick 长期对 DNA 分子各种可能的三维构象进行思考,是 Wilkins 的精妙绝伦的 DNA X 射线衍射相片激发他俩的灵感,通过各种计算和模型制作而发现。

发散思维是“从一点向四面八方想开去的思维”,即从已有的知识向多个领域辐射以求得一个问题的尽量多的答案。是一种开拓性的非逻辑思维。

收敛思维是以发散思维为前提,从不同角度比较各种答案的可能性,找出惟一或最佳答案,是一种归纳性的逻辑思维。

创新能力是可以培养的,创新人才具备下面几方面的特征:

- (1) 宽广丰富的知识基础。
- (2) 敢于冒险,不随大流。
- (3) 善于使用类比推理。
- (4) 好奇心。

(5)良好素质。

关于创新人才应具备的素质,朱清时院士认为应该是:

(1)好奇心和兴趣。

(2)品味(taste 爱好),直觉或洞察力。

(3)勤奋刻苦和集中注意力的能力。

(4)人文素质和文化传统,包括“海纳百川,有容乃大”、“文人相亲”,提高自信心。

(侯 灿)

参 考 文 献

- 1 侯 灿. 医学科学研究入门. 上海:上海科学技术出版社,1981
- 2 侯 灿. 对科研中创新问题的一些看法——兼论中西医结合研究的创新性. 中国科学基金, 1994; 8 (1): 56-59
- 3 盛祖嘉. 基础研究贵在创新. 中国科学基金, 1994; 8 (1): 62-64
- 4 路甬祥. 从诺贝尔奖与 20 世纪重大科学成就看科技原始创新的规律(摘要). 中国科学院院刊, 2000; (5): 370-376

第二章 文献综述

文献综述是科学研究过程中的重要组成部分,是研究者在进行课题设计前查阅文献的总结,能反映研究者对所研究课题掌握文献的深度和广度,不仅包括有关领域已取得的成就和前景展望,同时对所用资料进行分析并提出评论性的见解。与科研论文不同,文献综述有其独特的作用和写作要求。

第一节 文献综述的定义和特点

一、文献综述的定义

医学文献综合评述简称综述(review),是一种形式较为独特的学术论文。作者首先选定某一专题,然后大量阅览近几年发表的与该专题有关的原始文献,通过分析和综合,对该专题在近期内的研究进展及发展趋势做出概述性评论。文献综述是对某一方面研究的历史背景、前期工作、争论焦点、研究现状和发展前景等内容进行评论的科学性论文。

二、文献综述的特点

科研论文是对一项科学研究结果的客观描述和理论论证,必须以科学研究过程为基础。发表在专业杂志上的科研论文有其固有的写作格式,包括题目、中英文摘要、关键词以及论文正文,正文又包括引言、材料和方法、结果、讨论、参考文献等。

文献综述与科技论文的主要区别是,文献综述不直接反映科学研究的成果,而以科技文献作为研究对象。文献综述是科技情报研究的成果,在写作上不强调理论论证,即文章不要求理论性,着重强调客观的叙述、综合的分析和评论。文献综述在字数、内容范围和参考文献等写作格式方面的要求也比较灵活。

文献综述通常有下述特点:

1. 文章篇幅大小灵活

文献综述的篇幅大小不一,内容和形式灵活多样,无严格的规定。大的可以是几十万字甚至上百万字的专著,参考文献可数百篇乃至数千篇。小的仅有千余字,参考文献数篇,故称为“小综述”(mini-review)或“小专论”。它也是一种综述,只是文献综述的命题较小,述及的内容范围较为集中,文章较短。小综述一般在5~10个页码之间,甚至更短。国内对在医学专业期刊上发表的文献综述字数的要求为5 000~15 000字,以6 000~8 000字者多见,一般医学期刊登载的文献综述多为3 000~4 000字。文献综述的篇幅一般要大于科技论文。

2. 引用文献较多

综述的一个重要任务就是广览某一领域、某一时期所发表的主要文章,并将其中关键和重要的理论和观点加以总结、分析、提炼,以期对这一领域的研究技术方法、设计思路等方面做出前瞻性的提示。而科技论文仅对作者的研究成果予以理论论证,因此引用的文献有限。国外

期刊发表的综述文章,引用的文献多为 100~400 篇,其中 150~250 篇者居多(据 Ann Rev Biochem 统计,1984)。国内期刊对综述性文章所引用文献的多少要求不一,一般以 30 篇以内为宜。其中近 3 年发表的文献应占 70%以上,外文文献不应少于 1/3。《国外医学》系列杂志要求所引用的文献以国外期刊发表的文章为主,比例至少要达到 70%。

3. 涉及内容广泛

文献综述的撰写是以丰富的文献资料为基础的。在选定写作题目之后,作者借助各种媒体,广泛查阅中外文献资料,特别是近 3~5 年的资料,通过对广泛收集的中外文献资料进行仔细地筛选、深入的分析研究和全面系统的综合归纳,再结合作者自身的研究工作,融入自己的观点、见解和建议,最终撰写成文。综述是第二次文献,不同于原始论文(第一次文献),引用的资料,也可包括作者自己的实验结果、未发表或待发表的新成果。

文献综述的写作不是材料的罗列,而是一个创新过程,一篇好的综述应当有观点、有事实。综述涉及内容比科技论文广得多。

4. 文字写作确保综述的科学性

文献综述是在充分占有文献资料的基础上,以事实为基础,进行适当地评论。文献综述所引用的文献资料要求数据准确,评论恰如其分,得出的结论可信可靠,确保综述的科学性。文献综述写作中不可出现写小说时使用的虚构、拔高等修饰性词句,否则文献综述既失去了科学性,更无从谈起其指导意义。但是文字叙述语不达义、晦涩拗口,其结果也必然阻碍了文献综述在交流科技进步、指导科学研究等方面的作用。

综上所述,文献综述能全面、系统地反映国内外某一专题或学科的发展历史、当前状况及发展趋势。它的显著特点是知识的密集性和综合性,以少量的篇幅给读者提供大量的信息。

第二节 文献综述的分类

一、根据写作文体分类

1. 叙述性综述

此类综述主要对查阅的文献资料进行汇集,辅以注释,叙述客观而少评述。叙述性综述通过对大量原始文献的数据、资料、主要观点和争议观点等进行整理、分析和归纳,客观系统地反映所选课题领域的历史、现状及发展趋势。从事某一领域研究的科研工作者、医务人员和在读研究生,尤其是后者要在开展课题研究之前,需查阅大量相关的文献资料,在此基础上写出相关的文献综述。他们撰写的综述主要是叙述性综述。综述的构思和写作过程,也是逐步确定科研选题、形成思路和制定可行科研计划的过程。

2. 评述性综述

与叙述性综述的客观阐述不同,这类综述着重于评述,通过对某一领域研究的回顾、观察和展望,对这一研究领域提出合理的、具有启迪性的看法和建议。评述性综述具有较高的权威性,对所讨论的学科领域的发展能够起到引导作用。因此,评论性综述的撰写要求较高,作者一般为该学科领域的专家学者和学科带头人。

叙述性综述和评述性综述的区别在于:叙述性综述是对文献资料的综合叙述,重点在“述”;评述性综述除了对文献资料进行综合分析和叙述外,还包括作者的评论,提出自己的观