

临床 医学 科研 指导

姜国厚 季树荣 宋黎 著
山东科学技术出版社

临床医学科研指导

姜国厚 季树荣 宋 黎 著

山东科学技术出版社

临床医学科研指导

姜国厚 季树荣 宋 黎 著

*

山东科学技术出版社出版

(济南市玉函路16号 邮编250002)

山东科学技术出版社发行

(济南市玉函路16号 电话2014651)

山东旅科印务公司印刷

787mm×1092mm1/32 开本 8.75印张 183千字

1998年11月第1版 1998年11月第1次印刷

印数: 1-4000

ISBN 7-5331-2334-4

R·700 定价 15.00元

前 言

医学科研工作对于整个医疗卫生事业的促进作用，越来越引起人们的注意和重视，“科教兴医”已成为各级医疗卫生行政管理部门和各级各类医院领导开展工作的重要决策，不仅从口头上，而且从行动上、从政策上、从行政措施上，都突出地强调和支持科研工作的开展。广大医药卫生科技工作者，也从实现自身价值、有益社会和本人发展角度出发，都想积极投身于医学科研工作。“想干”之风已经形成，但“如何干”尚是摆在许多青年医务工作者面前的一个难题。为此，我们结合多年从事基层临床医学科研工作的经验和体会，参考有关资料，编写此书，向准备或刚踏上临床医学科研工作的青年医务工作者介绍一些有关临床医学科研的基本知识。

如何搞好科研，从总体上讲，需要三方面条件：一是要有足够的能反映国内外研究动态的图书资料；二是要有良好的实验设备和临床基地；三是要有较高科研素质的研究人员。后者除了要具备良好的专业知识、外语水平、敏捷的思维能力之外，还要熟悉科研工作的基本思路与方法（常被称为科研基本功）。有了良好的科研思路与方法，就会尽快利用各种新的物理的、化学的（包括生物化学的）、生物的各种方法和手段，去探索新的问题，取得新的成果，对科学

研究作出应有的贡献。如果没有良好的科研基本功，即便有良好的实验设备，也难出好的成果。

诸多问世的有关科研设计和统计学专著，为广大科研工作者提供了极其便利的手段和工具。但是对于一个基层医药卫生科技工作者来说，特别是基层临床医务工作者，不仅难于随心所欲地找到这些高、精、深的参考书，而且由于专业特点，对于一些生疏的统计学术语和繁多的计算公式常望而生畏，却步不前。笔者根据多年从事基层临床医学科研工作的体会，参考有关文献，从方便实用的角度出发，编写此书。

本书按照科研工作的 4 大基本程序展开，向广大临床医务工作者介绍有关临床医学科研工作的基本知识和常用的统计学用表，希望“一册在手”基本上能解决基层医学科研工作科研设计与统计学处理之需。但是，此书毕竟不是科研设计和统计学专著，只能择其常用和简便的方法加以介绍，比较特殊的和复杂的设计和统计学问题请参考有关专著。另外，由于个人水平有限，错误和遗漏之处敬请批评指正。

希望本书能有助于我国年青一代的医学科技工作者。

作者

1998 年 5 月于烟台

目 录

第一章 临床医学科研的意义和基本程序.....	(1)
第一节 临床医学科研的意义.....	(1)
第二节 临床医学科研的基本程序.....	(2)
第二章 选题.....	(8)
第一节 课题的提出.....	(8)
一、注重实践, 积累“灵感”	(9)
二、重视文献工作, 不断拓宽知识面	(11)
三、掌握国内外动态, 结合实际, 确立研究课题	(17)
第二节 立题原则	(18)
一、需求性原则	(18)
二、创新性原则.....	(19)
三、可行性原则.....	(19)
四、协作性原则	(21)
第三章 临床医学科研课题的实验设计	(22)
第一节 临床实验设计的类型	(22)
一、临床诊断性试验研究.....	(23)
二、病因学研究.....	(26)
三、临床疗效研究	(29)
第二节 临床实验设计的内容	(30)
一、具体研究目的	(30)
二、研究对象	(30)
三、周围环境	(30)
四、具体研究方法 & 观察指标	(31)
五、制定完整的原始记录表格和记录方式.....	(32)
六、明确采用何种统计学处理方法	(33)
第三节 临床实验设计应遵循的原则	(33)

一、对照原则	(33)
二、随机原则	(35)
三、重复原则	(38)
四、均衡原则	(39)
五、盲法原则	(39)
第四节 临床实验设计方法	(42)
一、估计实验样本所需用量的方法	(43)
二、常用临床实验设计方法	(51)
三、现场调查性实验设计方法	(71)
第四章 实验观察与资料整理	(83)
第一节 可靠地实验操作	(83)
一、实验仪器、试剂及实验动物的一致性	(83)
二、实验环境的一致性	(84)
三、技术人员及熟练程度的一致性	(84)
第二节 严密地实验观察	(85)
一、系统性	(87)
二、客观性	(88)
三、精确性	(88)
第三节 客观的实验记录	(88)
一、认真做好原始记录	(89)
二、妥善保管好原始资料	(89)
三、意外现象的记录	(89)
第四节 实验资料的收集和整理	(90)
一、实验资料的收集	(90)
二、实验资料的整理	(92)
第五章 常用医学统计学处理方法的选择	(100)
第一节 医学统计学的目的	(101)
一、由样本推测总体	(101)

二、对两种或多种事物进行比较，确定其差异有无显著性意义	(101)
三、确定两种或多种现象之间的相互关系	(102)
第二节 医学统计学的一些基本概念	(102)
一、总体与样本	(102)
二、正态分布与非正态分布	(103)
三、概率与可信限	(106)
四、正常值	(107)
五、计量资料、计数资料及等级资料	(107)
六、“率”和“比”	(108)
七、抽样与抽样误差	(109)
八、无效假设	(110)
九、显著性检验与显著性水平	(111)
十、显著性检验中的Ⅰ类误差与Ⅱ类误差	(111)
十一、精密度与准确度	(112)
十二、单侧检验与双侧检验	(112)
十三、统计学结论与专业结论	(113)
第三节 选择适当的统计学处理方法	(114)
一、选择统计学处理方法之前需弄清的问题	(114)
二、计量资料常用统计学处理方法的选择	(115)
三、计数资料常用统计学处理方法的选择	(116)
四、两种现象间相互关系的统计学处理方法的选择	(117)
第六章 计量资料的统计学处理方法	(118)
第一节 集中趋势指标	(118)
一、算术平均数	(118)
二、几何均数	(121)
三、中位数	(123);
四、调和均数	(126)
第二节 离散趋势指标	(127)

一、标准差	(127)
二、变异系数	(129)
三、方差	(130)
四、标准误	(131)
第三节 计量资料差异的显著性检验	(131)
一、显著性检验的一般步骤及注意事项	(132)
二、t 值检验法的判断标准	(133)
三、计量资料差异显著性检验方法	(134)
四、计量资料显著性检验方法选择图示	(155)
第七章 计数资料的统计学处理方法	(156)
第一节 计数资料抽样误差的计算及可信限	(157)
第二节 不同样本率之间的比较	(158)
一、u 检验	(158)
二、 χ^2 检验——四格表法	(160)
三、两组百分率构成比不同时的 χ^2 检验——权重 χ^2 法	(161)
四、 χ^2 ($R \times C$) 法	(163)
第三节 等级顺序型计数资料的比较 —— Ridit 分析法	(166)
一、计算方法	(166)
二、两个样本的比较	(166)
三、多个样本比较	(169)
第四节 相对危险性的计算	(172)
一、基本概念	(172)
二、定群研究相对危险性的计算方法	(173)
三、病例——对照研究相对危险性的计算方法	(174)
第五节 计数资料显著性检验方法选择图示	(176)
第八章 相关回归分析	(177)
第一节 基本概念	(177)

第二节 相关分析·····	(178)
一、计量资料之间的相关分析·····	(179)
二、等级资料之间的相关分析·····	(182)
三、计数资料之间的相关分析·····	(184)
四、相关分析时应注意的事项·····	(187)
第三节 直线回归·····	(187)
一、直线回归的意义·····	(188)
二、直线回归方程的计算步骤·····	(189)
三、作回归线图·····	(190)
四、回归效果评价·····	(191)
五、作直线回归分析时应注意的事项·····	(194)
第九章 实验结果的综合分析及结论·····	(196)
第一节 临床医学科研中常用的逻辑思维方法·····	(197)
一、类比法·····	(198)
二、归纳法·····	(198)
三、演绎法·····	(198)
四、共变法·····	(199)
五、剩余法·····	(199)
第二节 作结论时应注意的几个问题·····	(200)
一、避免“转移论题”的逻辑错误·····	(200)
二、注意“体外”和“体内”的差别·····	(200)
三、注意“种”的差别·····	(200)
四、注意病种的差别·····	(201)
五、避免单纯以“先因后果”为根据的推理错误·····	(201)
六、避免简单地把“统计学结论”当做“实验结论” ·····	(201)
七、避免把“部分原因”当成“唯一原因”的错误·····	(201)
八、注意专业理论的合理性·····	(202)
第十章 计划内课题申报、科技成果鉴定及科技进步奖	

申报·····	(203)
第一节 计划内课题的申报程序与要求·····	(203)
一、计划内课题的申报条件·····	(203)
二、计划内课题的申报时间与程序·····	(204)
三、计划内课题的申报材料及其填写方法·····	(205)
四、山东省“九五”科技攻关计划目录有关部分·····	(213)
第二节 医学科技成果鉴定·····	(215)
一、科技成果鉴定的范围与条件·····	(215)
二、医学科技成果鉴定材料的要求·····	(216)
三、科技成果鉴定的组织与申报程序·····	(221)
四、鉴定形式·····	(222)
第三节 科技进步奖的申报及材料要求·····	(222)
一、科技奖励的种类·····	(222)
二、科技进步奖的申报途径及时间·····	(223)
三、科技进步奖的申报材料及其填写方法·····	(224)
附录	
一、临床医学科研常用统计学公式索引·····	(233)
二、临床医学科研常用统计学界值表·····	(240)
(一) 随机化拉丁方表·····	(240)
(二) 随机数字表·····	(248)
(三) 两百分数之差显著或非常显著时所需观察数表 ·····	(252)
(四) 均数 t 检验所需观察数表·····	(256)
(五) 两均数相差的 t 检验所需观察数表·····	(258)
(六) 等级相关系数界值表·····	(260)
(七) t 值、 χ^2 值及 r 界值简表·····	(262)
(八) F 值表·····	(264)
(九) 计数资料单侧序贯检验边界系数表·····	(272)
(十) q 界值表·····	(274)

第一章 临床医学科研的意义和基本程序

临床医学科研的意义及其基本程序，是每个从事临床医学科研工作者必须首先搞清楚的头等大事。只有充分认识临床医学科研工作的意义，才能积极主动地投身于临床医学科研工作中去；只有搞清楚临床医学科研工作的基本程序，才能有条不紊地按照科研自身发展规律去认识客观事物，去伪存真，由表及里，从繁杂的表面现象中，抓住事物的本质，得出科学的结论。才能有所发现，有所发明，有所创造，有所前进，有益于医学科研工作及医疗卫生事业的发展。

第一节 临床医学科研的意义

临床医学科研是整个医学科研的一个重要组成部分，是提高临床诊疗水平的一个重要手段。可以讲，如果没有临床医学科研工作，就不会有现代医学，人们就会仍然停留在经验医学与巫医时代。不论现代医学发展到如何高、精、尖的程度，如彩色超声检查、计算机 X 射线层析成像法（Computerized tomography, CT）、核磁成像法（magnetic resonance image, MRI）、正电子发射层析成像法（positron emission tomography, PET）等在心血管病、肿瘤、脑皮质

功能定位等物理诊断方面的应用；单克隆抗体标记技术、聚合酶链反应（PCR）、遗传基因工程图谱等在实验室诊断方面的应用；以及干扰素、白细胞介素类（ILs）、克隆刺激因子（GM - CSF、G - CSF、M - CSF）、肿瘤坏死因子（TNF）、细胞生长肽（bFGF）等生物医学工程高新技术产品等在某些疑难病症治疗中的应用等等，可谓日新月异，使许多以往诊断不明、治疗无法的疾病的患者，获得了新生。但是临床医学科研工作仍是医学科研工作的重要基础，是促进整个医学发展的重要环节。另一方面，临床医学科研对医疗科技工作者素质的锻炼和提高具有十分重要的作用，从医学理论到医疗实践，甚至包括社会关系的处理，包括各种有利因素的利用、各种困难的克服等等。

医学科研总的看来大体可分为基础研究、临床科研和流行病学调研 3 大部分。就基层医疗卫生单位及医疗科研单位来讲，主要是临床医学科研，包括服务于临床的特检及实验室检查。如何开展和搞好临床医学科研工作，是个十分复杂的问题，这里面既有理论问题，也有实践经验和实际技术问题。

第二节 临床医学科研的基本程序

医学科研与其他科学研究一样，是人们对客观事物认识不断深化的过程，符合实践——认识——再实践的一般认识论的规律。一个科研项目从课题的提出到作出结论，大体分以下 4 个基本过程，即提出课题，实验观察，统计学处理，分析和总结。从临床医学科研来讲，基本程序如下：临床实

践中遇到需要解决的问题（问题提出的第一步）；查找国内外文献，了解国内外动态，看别人是否搞过，能否找出答案，如果前人没有搞过，找不出答案，即可确定研究方向，确定研究课题（问题提出的第二步）；根据已有的理论和科研思路提出新的假说；为验证新假说确定实验设计方案和技术路线；预备性实验，修改并确定实验设计，进行正式实验观察；实验数据的分析与统计学处理；作出结论，撰写论文（实践向理论的升华）；科研成果的鉴定，成果的推广应用（理论返回实践，为实践服务，认识的进一步深化）。

科学研究的实质就是发现问题，分析问题，解决问题。所谓问题，就是指在工作、生活或医疗实践中存在的、用已有理论或方法难以解释或解决不了的矛盾。只有发现问题或存在的矛盾，才能进而想法解决矛盾；熟视无睹发现不了问题，永远不会提出科研课题，也不会进行什么研究。善于发现问题，是一个科研工作者重要的科研素质之一。如众所周知的先例，许多人可能遇到牛顿在树下被落下的苹果打在头上的情景，为什么别人就得出“万有引力”的伟大科学发现呢？就是一般人不具备牛顿那种善于发现问题、善于思考的科研素质。所以如何培养自己善于发现问题、提出问题，是培养和提高自己科研素质的一个重要方面。

科学研究的形式多种多样，大体可分为两大类：一类叫评价性研究（Evaluative Study），即对已有客观事物进行评价。例如，对已有各种降血脂药物疗效或副作用的评价；对某种仪器或方法的优缺点的评价；对某种新治疗方法与传统疗法优缺点的比较等等。这类研究没有明显的创造性，但对指导医疗实践有着重要的现实意义。近年来我们在一些杂

志上，常看到一些某药治疗某病的疗效的证实性观察报道，即其作者在杂志上看到某种方法治疗某病，自己也用该法治疗，果然取得较好效果或没有明显效果等等。这种评价性研究对促进医学科学的发展，也是很有意义的。如果我们在国内的杂志上，能经常看到一些否定性评价研究的报道，那将是很有意义的。国内期刊上发表的文章肯定的多，否定的少，当然这只是一现象，未进行详细的统计分析。另一类研究叫发展性研究（Developmental Study），就是如何创造发明一种新的药物、器械或方法等，去解决现存的矛盾。这类研究需要发挥创造性思维能力。如 70 年代以来研制的维甲酸类药物、钙通道拮抗剂等等。

科研项目必须进行的第二个过程，就是提出假说（Hypothesis）。所谓假说（假定的说明，也可叫假设）就是指问题提出后，根据已有的理论知识和实践经验，对已获取的该问题的有关信息，进行初步分析，运用类比、归纳和演绎等推理方法，提出对该问题的初步的可能的答案或解释。只有建立起假说，才能进一步设计一些实验或观察来加以验证。如果实验观察结果与假定的答案一致，那么后者就有可能是问题的真正答案或解释。如毛冬青原来用于治疗血栓闭塞性脉管炎有效，研究人员根据冠心病与闭塞性脉管炎病理上的共同点，假说毛冬青治疗冠心病可能有效。在这种假说的指导下，研究者设计了一系列临床实验观察，最后被证实。如果实验观察结果与假说不符，就是说假说被否定，那就需要建立新的假说，在新的假说的指导下，设计新的实验或观察，搜集新的实验研究材料，对新的假说进行验证。经过如此反复的研究，揭示被研究对象的客观规律，创立新的科学

理论。一个重大科学理论的建立，常常是经过一系列或多方面的假说而完成的。譬如用扁桃酸（mandelic acid）治疗泌尿道感染，就是经过长时间反复假说和验证而最后确定的。古人认为饥饿（fasting）可以使癫痫病患者症状得到改善。Geyelin 对此进行研究，获得了有益的结果。这一结果使 Wilder 考虑，饥饿对癫痫的效果是否是由于饥饿产生的酮血症（Ketonaemia）的结果。在此假说的指导下 Wilder 决定以生酮食物（Ketogenic Food）诱发酮尿治疗癫痫，结果取得较好的治疗效果。后来，Helmholz 在一次偶然机会发现，接受这种生酮食物治疗的患者，其尿液放在暖房内 1 周左右仍然清彻透明，无泡沫（unspoiled），Helmholz 推想（假说）此类病人排泄的尿液有杀菌作用。10 多年后，Fuller 证明，这种病患者的尿液所以有杀菌能力，是由于其尿液中的酮类物质（Ketones），特别是其中的对羟基丁酸（P-hydroxybutyric acid）。但由于这种疗法难于被患者接受，且酮酸类物质在体内很快被代谢，所以未能在临床上大量推广应用。后来 Rosenheim 在上述研究工作的基础上，研究成功扁桃酸治疗尿路感染的疗法。

有些假说限于当时研究者的主客观条件没有被证实，但不一定都是假的。譬如早在 1775 年英国医生伯特（Pott）就在医学杂志上做了扫烟筒工人因阴囊经常接触煤烟而发生阴囊癌的报道。之后，又有许多关于煤焦油引起皮肤癌的报道。然而由于人们长时间未能找到合适的动物模型，因此煤焦油与皮肤癌关系的假说一直未能得到证实。直到 1914 年，即假说提出的 139 年之后，日本学者山极和市川用煤焦油长期涂抹兔子的耳朵，成功地诱发了家兔的皮肤癌，才证实了

伯特的假说，使该领域的研究有了进一步深入的发展。

假说不是随意瞎说，是根据已有理论知识对已有资料通过逻辑推理得出的符合科学假说规律的推测。假说的提出反映了研究者的专业水平和科研素质，只有具备高深的专业知识和较好科研素质的人，才能提出较好的假说，才能进而取得较好的科研成果。

假说提出之后，究竟是否符合客观实际，是否符合科学规律，这就需要对假说进行验证，通过实验和观察证实。实验和观察是一项研究工作的中心环节，它是由实践到认识，又由认识再回到实践的认识上的又一次飞跃。“实践是检验真理的唯一标准”，只有严格按照科研规律，严格按照科研要求，进行严格的实验和观察，才能获取严格反映客观事实的数值，才能为进一步推导出符合客观规律的科学结论获取“物质基础”。在这里，稍有疏忽就会把许多假象或错误的东西误为“事实”，而使最后结论若“空中楼阁”。

假说的验证需要周密的科研设计和严密的实验观察两大部分，从而才能从中获取大量有代表性的、可比性的反映事物本质特征的资料和数据。

实验设计和实验观察一般要分两步走：第一步是在初步作出设计方案之后，首先进行小规模预备实验。一方面“练练兵”，熟悉实验设计的技术路线和实验方法，另一方面初步验证设计的合理性。如果发现问题，可以及时修改设计方案；第二步是在预备性实验确定实验设计方案之后进行的正式实验观察。

严密的实验观察有两方面含义：一是指周密系统的观察。只有如此，才能准确、系统地记录有关观察数据。而且