

生物医学科研

—— 基本知识和技能

● 魏尔清 陈红专 编著

BIOLOGICAL
AND MEDICAL
RESEARCH

Essential
Knowledge
and Skills

科学出版社

220

220 2-23
W5

生物医学科研

——基本知识和技能

魏尔清 陈红专 编著

科学出版社

2001

内 容 简 介

本书针对初涉生物医学领域的年轻研究人员或研究生,为他们开展科学研究提供系统的基本知识和技能,帮助他们尽快入门。本书从科研的实际出发,并尽可能结合现代特点作介绍和说明,内容包括:科研工作的基本概念和技能、信息收集(着重于互联网)、方法类型及选择、文献综述、课题申请、研究设计、结果整理、科研统计、论著撰写、基础及临床研究的规范。本书还介绍了新药研究的基本知识,为各类研究人员提供一个开展规范化研究的借鉴。同时,本书注重实用性,列举了大量实例,便于读者深入理解及实际应用时参考。对国家发布的有关研究质量管理的法规性文件也作了相应介绍。

本书可作为生物医学类研究生教材,也可作为科研人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

生物医学科研——基本知识和技能/魏尔清,陈红专编著.-北京:科学出版社,2001.4

ISBN 7-03-009077-2

I. 生… II. ①魏…②陈… III. 生物工程:医学工程-研究方法 IV .R318-3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 84723 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

丽源印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001 年 4 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2001 年 4 月第一次印刷 印张:16 1/2

印数:1-3 500 字数:376 000

定价:28.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

前 言

生物医学涉及基础医学、临床医学及相关的生命科学研究领域。当代生物医学研究越来越受到关注和重视,形成自然科学中最有活力的一个部分。对于初涉生物医学研究的年轻研究人员或研究生,虽然怀有研究的激情和愿望,但是对于如何开展研究还缺乏系统的知识和技能。因此,非常需要有一门课程帮助他们走进生物医学研究之门。鉴于这种实际需求,作者根据自己多年来从事研究以及培养研究生的经验和体会,写出这本《生物医学科研——基本知识和技能》,为研究生开设这门课程提供一本教材,并为年轻研究者提供一个参考材料。

本书从当今研究的现状出发,系统介绍科研工作需要的各种基本知识和技能。对于研究的基本概貌、信息收集、方法选择、文献综述、课题申请、研究设计、结果整理、科研统计、论著撰写、基础及临床研究的规范等一系列科研必备的知识和技能,尽可能结合现代特点来作介绍和说明;还介绍了新药研究的基本知识,这不仅因为新药研制越来越重要,而且新药研究中包含多学科研究的特点,并且已经导入许多质量管理规范,对其他研究有较大的借鉴意义。同时,本书还注重实用性,尽可能多地列举一些实例,便于深入理解及实际应用时参考。为了提高研究的质量意识,本书对国家发布的有关质量管理的法规性文件作了相应介绍。为了不与其他课程有较多的交叉,对方法选择仅介绍一些要点,对研究设计主要从专业角度去写,读者对有关具体问题(如研究方法、统计学等)需要深入了解时,可以参考其他专著或教材。

本书作为试用教材,用在浙江大学医学院研究生教学中,取得一定的经验,为出版时的修改和充实提供了基础。科学出版社丁海珈、马学海老师和他们的同事们为本书的出版作了精心策划,提出建设性的意见。本书参考和采用了罗建红教授(第一、三章)和陆智勇老师(第八章)的一些观点和书面材料,还引用其他作者的一些材料。浙江大学医学院在国家理科基地建设经费中,给予立项支持。陆智勇、张纬萍、朱朝阳、朱丽君老师在技术、校对等方面给予帮助。作者谨向他们表示由衷的感谢!

盼望本书将为年轻科研人员从事研究时提供有用的参考。由于作者水平有限,加上各种内容都涉及很多的领域,只能作概要性介绍,希望读者能够对如何研究有一个基本框架,结合其他学习材料形成自己的科研观念。因为时间紧、范围广,对许多问题的阐述尚不完善,务请读者对其中的错误和疏漏给予批评和指正。

魏尔清 陈红专

2000年9月

第一章 走进生物医学研究之门

- 人类认识自我（生命过程）、保护自我（疾病防治）的努力延续至今，并且还将继续下去。
- 现在，人们能够在基因水平认识生命、改变生命、复制生命；却不能挽救恶性肿瘤、艾滋病、先天遗传缺损病人的生命。
- 中华民族创造了5000年以上的文明，但是我们却与诺贝尔奖无缘。
- 时代正召唤新一代科学家在中国这块土地上脱颖而出，现代科学正在古老国土上崛起。

一、生物医学科研类型

科学研究（scientific research）简称科研。科学就是探索未知的自然现象和自然规律；其探索的过程就是科学研究。生物医学（biomedicine）是指主要从生物学角度研究生命活动及医学问题，研究内容包括基础医学、临床医学、预防医学以及与医学有关的生物学研究。生物医学科研任务有：①探索生物医学中未知事物及其未知过程；②揭示已知事物中的未知规律；③研究已知规律的应用前景；④不断检验和更新已有的理论和学说。

按研究过程分为基础研究、应用研究和发展研究三类。

1. 基础研究

是以发现自然规律和发展科学理论为目标的研究。基础研究（fundamental research）一般又分为两类：一类是纯基础研究；另一类是应用基础研究。

（1）纯基础研究 即理论研究，指没有预定目的纯理论研究。生物医学纯基础研究主要任务是认识生命和疾病现象，揭示生命和疾病本质，探索健康与疾病相互转化的规律，增加新的生物医学科学知识。

（2）应用基础研究 指事先赋予一定应用目的的基础研究。生物医学应用基础研究主要任务是认识人体生理生化和病理变化，探索疾病，为建立有效的疾病诊断、预防、治疗、康复方法等提供理论依据。

2. 应用研究

是指为特定的应用目的或解决某种实际问题而进行的研究。它是运用基础理论成果，直接解决社会生产中的技术问题，着重研究如何把科学理论知识转化为新技术、新工艺、新方法、新产品，从而为发展研究提供比基础研究更为具体的指导性的理论和方法。生物医学应用研究（applied research），主要是指为解决临床防病治病中的各种实际

问题而进行的研究。如疾病的诊断、预防、治疗、康复的新方法与新技术的研究；新药、新生物制品的筛选和药理、毒理研究，新医疗器械设计等。

3. 发展研究（亦称开发研究）

是将基础和应用成果扩展到生产中，为创造新产品、新设备、新材料等，以生产产品或完成工程任务而进行的研究。如把实验室成果进一步放大，进行工业性小试、中试、产品定型到小批量试生产，都属于发展研究（development research）。生物医学发展研究，主要是指运用基础研究和应用研究新成果，对现有疾病诊断、预防、治疗、康复技术等进行实质性改进提高，新药、新生物制品、新医疗器械的研制开发及中试运用生物技术对医用微生物、动物、药用植物进行性能改良和特殊用途的医用转基因微生物、动植物的遗传操作及培育等。

二、研究者的素质

1. 对科学研究的认识

（1）日渐式微与蒸蒸日上 每个人从事的科学研究都是在一个非常限定范围内的探索，绝大多数人一生只能获得科学大海的一粟，是由于全世界科学家的共同努力，才使科学事业日新月异，飞速发展。

（2）科学研究这个行当 是许多人终身追求的目标，也是许多人的职业。取得一点成功，它可以给你带来无比的喜悦；成功与你很远，将给你无穷的痛苦和烦恼。孜孜不倦地从事科学研究，可能使你终于得到诺贝尔奖，使你成为院士、名人而周游世界演说科学；也可能在离成功一步之遥时，失望地放弃追求或改做他行，眼睁睁地看着别人摘取你的研究领域的硕果而名垂青史。科学研究这个行当，真可谓甜酸苦辣涩五味俱全。

（3）社会的期望 全社会都期望科学家能告诉我们生命到底是怎么回事，都期望人们能够健康平安地享受完 120~150 年的自然生命，都期望能够挽救癌症、艾滋病及一切处在生死关头人的生命，……。那么，你面对这些期望将做些什么？

（4）商业化的环境 现实生活越来越实在，全球商业给人们带来诱人炫目的金钱，造原子弹不如卖茶叶蛋的现实还将延续。是守着清贫继续你的科学研究，还是用你聪明的头脑改做发财的买卖？商人们渴望科学这只鸡不停地生下金蛋，抓住这个机遇！你可以给自己生金蛋，就如比尔·盖茨；你也可以利用他们的心理，给你的鸡喂饱美食，然后将生下的金蛋高价卖给他们！

（5）科学家的动机 动机可谓五花八门：有单纯追求在一个领域认识新现象新规律的；有追求名的；有追求利的；有追求名利双收的；有追求一个稳固职业的；等等。不管白猫黑猫，只要能捉老鼠就是好猫。只要你有一个强烈的追求，又规规矩矩地做学问，科学事业就会发展。最可悲的是胸无大志、没有明确目标、只图应付一周 40 小时工作的人，在他们那里没有科学，在科学发展和市场经济的大潮中，他们会发现越来越难以度日。

2. 你能成为一个科学家吗？

你想过这个问题吗？

(1) 良莠不齐的人员 当你走进一个实验室，你会发现这里与外界一样，有各式各样的人。有的人唱戏，有的人拆台；有的人会唱主角，有的人只会跑龙套；有的人活跃，有的人沉稳；有的人爱搞小聪明，有的人按部就班；有的人善于做实验，有的人善于写文章；有的人会吹牛，有的人埋头苦干；有的人成果累累，有的人碌碌无为；……。那么，你愿意作什么样的人呢？汲取每个人的优点，哪怕只有一点点；摒弃每个人的缺点，哪怕很微小；从而塑造你自己的科学人生。

(2) 科学狂人 这些人为数不多，但能量巨大。他们有超常旺盛的精力和超常丰富的想象力，敢做他人不敢做的事，因此，可能做出大事业，也可能招人厌烦。你可能一辈子做不了狂人，但是可以引入若干狂人精神，敢于超前地做别人未曾想到的事，痴迷于研究而不思食眠（当然应该是暂时的），善于捕捉实验中的蛛丝马迹而得到重大发现，也不妨作些攀月摘星的想象。

(3) 两大戒律 就是作假和剽窃。科学是实实在在的，容不得半点虚假；科学家应该是诚实的，应当严格遵守科学道德准则。作假和剽窃或许给你带来一时的好运，但是，终究会使你身败名裂。要踏进科学殿堂，就要牢记这两条戒律。

(4) 科学家的基本素质 科学家不同于常人之处，在于具备较高的素质（见下文）。

3. 科学家应当具备哪些基本素质？

(1) 勤于思捷于行 养成经常性思考问题的习惯，善于对研究思路进行不断的调整，对新的发现（特别是意外发现）有敏锐的洞察力。对待诸如选题、实验设计、结果分析、提出假说等，都需要思考。就像磨刀，不停的思考会使你的大脑对各种复杂问题有一种锐利的见解，会萌发灵感；否则，头脑就会生锈。特别对于一个研究者来说，在实验中发现一点意外的现象，如果能够抓住不放，在思考中追踪下去，可能就会得到重要发现。

同时，要对思索的问题及时创造条件（哪怕是最简单的条件），用实验来证实；不要迟迟不行动，而等待条件都具备了才动手，这样往往会损失了时机。有成就的科学家都是具有这种良好的习性，这是在高度竞争的科技界能保证多出快出成果的基本要素。

(2) 忠于真实 这是科学的灵魂；科学家的至诚，正如宗教界的至善，艺术家的至美，政治家的社会正义。

(3) 好奇 人类天性之一，科研的内在动机和动力。没有足够的好奇心，就会缺乏丰富的想象力，也就做不出创新性成果。

(4) 善于获取、积累、学习和应用知识 获取知识可通过多种途径，有各种各样的书面资料，也有会议、学者间交流的信息。在计算机技术高度发展的今天，通过国际互联网获取信息的途径应当引起重视。获取知识是手段，学习各种知识是目的。在知识爆炸的时代，学习知识的方式也与以往有很大不同，要更加注重自学本领的培养，在课堂上仅仅获得基础知识，更多的知识需要你自己去搜寻去积累。学到的知识只有应用于科学研究的实际，才真正体现知识的价值，而且丰富的知识会提高你的研究水平，促进你

得到更丰硕的成果。最终，你用你的研究成果向社会提供更多的知识。

在当今社会，学位相当于科研的护照，因此，修完你的学业，积累属于你自己的知识，将奠定今后的科学道路。国内常见的“近亲繁殖”，给专业知识的积累带来许多利和弊，它有利于某一方向的稳定发展（特别在重点实验室或院士、专家门下），但不利于学术思想的交叉融合，难以在学科碰撞中生出新的科学萌芽。是利是弊，由你判断。

(5) 善于获得资助 不容置疑，获取各种资金援助是科学研究的首要任务之一。社会提供给科学研究资金有限，因此有激烈的竞争。要在竞争中获胜，关键要看你的研究项目是否适合社会需要，是否具有创新性，还要看你的申请书写得好不好，具体内容参见第五章。

(6) 严谨的作风 你一开始从事科学研究，就应当养成严谨的作风。科学的土地你可以自由驰骋，你可以有多彩的想象和探索；但是，在研究的实施过程中，必须按照科学的规范进行，任何马马虎虎和粗枝大叶的习惯都将使你远离高水平的研究。

(7) 合作精神 成功合作的基础是自愿，要记住这一原则，自觉主动地与人合作，这会使你的研究取长补短获得成功，尤其在现在这个高度专业化的环境中。自视甚高与妄自尊大是科研合作的主要障碍。要在日常工作中做好合作，就要多和同事聊课题，多听同事聊课题；多请教，尽可能帮助别人；而且要有丑话在前的原则，明确各自的职、权、利才能真正合作好。合作精神还有一条，就是尊重你的技术员。

(8) 勤奋专注，逆境不折 勤奋专注是科学研究成功的基本保证，到了实验室就忘却世间种种诱惑和烦恼，只要你是科学家，孜孜不倦地攻克研究课题，你就会得到一切（精神的和物质的）。逆境不折是科学家应当具备的基本素质，研究中失败的概率总是远远超过成功的概率，在品尝失败带来痛苦滋味的同时，千万不要一蹶不振，牢记“失败是成功之母”的古训。

(9) 智商 智商是当今流行的说法。是的，智商对科学家是一项评判指标，因为人脑有反映客观真实的生物学基础；但并非绝对，用你的勤奋可以弥补智商不足。

(10) 性格多自立而稍孤僻 独立知识分子都有这种所谓的“清高”。但是，也不要忘记，必要的社会交际对你的生活对你的研究同样是重要的。

(11) 健康 是精力充沛从事科学研究的本钱，需要珍惜和保持。但健康与研究并非绝对，英国科学家 Stephen W Hawking 的故事就告诉我们，在你身体健康严重受损时，只要你的精神还健康，还有不屈的意志，仍然可以在科学事业上有所作为。

(12) 商业意识 要平衡你的清高和利益。在科学知识转化为生产力的潮流中，要想方设法将你的研究成果变成实际产品，既有利于推动社会发展，又会给你干瘪的口袋带来财富。但是，严酷的事实是很多科学研究并不能转化成生产力（至少现在），因而也难以得到必要的资助，这是不公平的社会现实，而且很长时间内难以改变。怎么办？等待社会的醒悟？改行？转向有应用价值的方向？怀着对科学的一片忠心苦苦守住这片神圣的阵地？你自己来解答吧！

(13) 英语和电脑 这是必须武装的基本功。要活跃在国际学术舞台，就要用国际通行的语言，因此英语非学不行。科学从来就只认强者不认弱者，你要是有强烈的民族自尊心，那么就先把中国的科学事业搞成世界第一，那时那些趾高气扬的老外们就会一个个老老实实地学习中文，磕磕巴巴地用中文来作国际交流了。

把计算机形象地称为“电脑”实在是恰当不过，这个电脑还真的能帮你做许许多多的事情，检索文献、辅助实验、制作影像资料、传递信息、绘制图表、保存数据、统计分析、撰写论文、等等，趁着电脑还不能指挥你做什么的时候，你就指挥它去做繁杂的事务吧！当然，你不要把电脑当作奴仆，它是你最亲密的朋友，每天碰碰键盘摸摸鼠标，去和你的朋友沟通。

(14) 表达你的思想 演讲和论文撰写是两项必须逐步掌握的本领。口才和笔头功夫有好有差，贵在锻炼。只要你认真准备和完成每一次学术报告及每一次上课，你的口头表达能力就会提高；只要你认真写好每一篇论文及每一份申请书，你的写作能力就会提高。

(15) 面对错误的勇气 错误包括理解性错误和反映性错误，结果都将引来失败。犯错误在所难免，面对错误和改正错误的勇气就是科学家应该具备的素质。就像幼儿学习走路，跌跌撞撞中学会走稳走快。

三、科学假说

科学研究中离不开科学假说。假说就是对拟研究的问题提出假定性说明或试探性解释。生命现象纷繁多变，要在诸多因素中揭示内在规律，必须要针对即将开展的研究或得到的研究结果提出假说，为研究提出努力的方向和途径。在研究前提出的假说能够引导研究展开，称为工作假说；在得到研究结果后，还要根据研究中的发现对假说进行修正，提出对某一问题的观点。爱因斯坦说过，“提出一个问题往往比解决一个问题更为重要”。要做出高水平的研究成果，应当首先通过科学思维提出具有真知灼见的假说，在实验中加以验证和修正。

(一) 假说在科研中的作用

1. 提供新学说的基础

科学研究就是不断发现新的事物和新的现象，不断形成和更新各种学说，这就需要从现有的知识和理论的基础上，对尚未解决和说明的问题，提出新的观点（假说）。如果这种假说得到有力的证明，就会形成新的理论或学说。历史上诸如遗传、免疫、基因等理论形成的初期都是建立在科学假说的基础之上。

2. 提供研究的方向和途径

对确定研究方向需要有一个假说，以此为目标开展新的研究。例如，Wilmot I 等首次用成年绵羊体细胞克隆出子代绵羊，基本思路是既然每一个细胞（未分化和分化）都包含个体的全部基因，那么在适当条件下每一个细胞都有可能复制出一个完整的个体。基于这个假说，他们进行绵羊体细胞克隆子代的尝试，并获得成功。

3. 推动科学的发展

从科学发展历程上看，每一个新现象的发现和每一个新学说的形成，都建立在假说

的基础上。不仅正确的假说能推动科学的发展,不全面甚至错误的假说同样也起到重要的引导作用。由许多科学家提出各种假说,形成众说纷纭的局面,在不断的探索和研究中,就会不断摒弃错误的假说,完善和发展正确的假说,从而促进科学发展。在证实正确假说和错误假说的同时,丰富和完善现有的理论,才能有新的发展。

(二) 形成假说的基础

1. 科学依据

提出的假说应当以一定的事实作为依据,可以是以往的发现和学说,也可以是自己研究中积累的经验;但是,不能建立在毫无事实依据的臆想之上。例如,利用成年动物体细胞核复制出存活的子代个体,就是建立在体细胞拥有个体各种细胞的全部基因,而且两栖动物体细胞核移植至卵细胞能成功培育出蝌蚪这一事实的基础上。这一研究的成功,纠正了长期以来认为只有生殖细胞才能发育出个体的片面观点,从而丰富了高等动物生殖理论。但是,如果设想用爱因斯坦或希特勒的细胞能够克隆出一个杰出的科学大师或一个战争狂人,那是不可能的。因为一个人不仅有生物学属性,还有社会学属性,克隆技术只能解决相同生物遗传特性个体的复制,不能解决后天各种社会环境在塑造一个人上起的作用。

假说应当能够解释旧理论能够解释的现象,还要能够解释旧理论不能解释的现象。也就是说,提出的假说应当符合客观规律,能够合理解释各种有关现象。事实上,多数假说有它的局限性,只能解释部分现象,只有不断实践、不断发现、不断修正不全面或错误的假说,才能形成正确的学说。

2. 科学思维

提出假说必须有科学思维作为基础。科学思维包括非逻辑方法(如形象思维、直觉等)和逻辑方法。逻辑思维方法有以下类型,实际应用时常常需要多种方法同时使用。

(1) 比较分类法 首先比较对象之间的相同处和不同处,然后将对象区分为不同的类别。近年来,许多生物活性大分子相继发现,运用这种思维方式,根据它们分子结构和功能的特点,已经鉴定出许多分子家族和超家族。

(2) 分析综合法 分析就是将整体分解成部分或将复杂事物分解为简单要素,把动态事物化为静态进行研究;综合则是相反的思维过程。研究中,往往需要将复杂事物简单化,便于实际操作,得到一系列结果后,则需要将各种现象综合成完整的假说,给实验现象的规律性作出合理的解析。

(3) 归纳演绎法 归纳法是由个别到一般的思维方式,演绎法是由一般到个别的思维方式,研究中需要结合采用两种方法。

归纳法可采取:①求同法,根据事物发生的一致性提出假说。例如,某药在不同条件下均能抑制某种炎症的发生,就可以认定它是一种抗炎药。②求异法,根据事物之间的差异提出假说。在研究中设置的各种对照组,就是为了比较其他条件相同的情况下,由处理因素产生的特定作用。③共变法,某一因素总是与该事物某种现象伴随发生,从而提出该因素与某现象可能存在因果关系。科研中对两种因素作相关性分析是寻找因果

关系的常用方法。④剩余法，在逐一排除可能因素后，剩余的因素就是可能的原因。医疗实践中的鉴别诊断就常用这种方法。

演绎法就是推理，利用已知规律来推论未知事物。也称类推法。例如，利用一类受体蛋白的同源性，设计引物，从基因文库筛选其他结构和功能相似的蛋白分子，从而发现受体的多种亚型。

(三) 假说的检验

必须指出，虽然经过科学思维，但假说仍具有假定性，必须经过在实验中加以检验，以去伪存真，发展正确的学说。验证假说的过程就是研究的过程。假说建立在事实的基础上，因此应当有一定可预知性，应当在研究中进行肯定、修正或否定。验证工作应当具备一定的实验基础（包括研究条件、经验和规范），没有基础则很难得出肯定或否定的结论。

1. 假说检验应当尊重事实

在假说与事实发生矛盾时，如事实能够肯定，那么应当对假说进行修正或放弃。固执己见，坚持主观偏见，不愿接受新的事实，将使假说失去科学价值，阻碍科学的进步。应当记住英国生理学家赫胥黎的警句：“我要做的是让我的愿望符合事实，而不是试图让事实与我的愿望调和。你们要像一个小学生那样坐在事实面前。准备放弃一切先入之见，恭恭敬敬地按照大自然指的路走，否则，将一无所有。”

2. 慎重对待检验结果

得到预期的结果后，也要检验假说在哪些条件下符合事实，哪些条件下不符合，确定假说的适用范围和存在的局限性。得不到预期结果，要分析实验条件、操作程序是否符合要求，如得到的结果是真实、可靠的，则需考虑是否放弃或修改假说，或从其他角度再进行验证。

3. 假说检验需要逐步深化

科学假说遵循实践—认识—再实践—再认识的规律。即使假说已经得到充分验证并上升为理论，仍需要继续在研究中继续检验，继续修正和完善。例如，根据大量事实提出的遗传中心法则： $\text{DNA} \rightarrow \text{mRNA} \rightarrow \text{蛋白质}$ ，由于发现 $\text{mRNA} \rightarrow \text{DNA}$ 的反转录现象，对此法则修改为： $\text{DNA} \leftrightarrow \text{mRNA} \rightarrow \text{蛋白质}$ 。对于那些尚不确定的假说，更有必要不断实践不断完善。

(四) 历史上提出重要假说的实例

生命科学之所以能取得今天这样的突飞猛进，与许多科学家以杰出思维提出重要的科学假说，从而获得许多里程碑式的成果是分不开的。

1. DNA 双螺旋结构模型的提出 (*Nature* 4356: 737~738, 1953)

研究背景：19 世纪已经发现了核酸和组成核酸的几种核苷酸。20 世纪 40 年代证明 DNA 是执行生物遗传的功能分子。但是，长期以来不能圆满解释 DNA 分子结构及其与生物遗传的关系。

1953 年，年轻科学家 Watson JD 和 Crick FHC 根据核苷酸的结构特点，核酸中 4 种碱基的特殊比例关系（即 A 的含量与 T 相等，C 的含量与 G 相等），DNA 的 X 射线衍射参数分析，以及关于遗传信息的生物学特性方面的知识，经过卓越的科学思维提出 DNA 双螺旋结构模型。这一模型不仅合理地解释了 DNA 分子的结构特点，还很好地解释了 DNA 作为执行生物遗传功能的分子，从亲代到子代的 DNA 高保真复制的原理。DNA 双螺旋模型在以后的研究中不断得到支持，成为现代分子生物学研究中最重要理论基础。他们也因此获得 1962 年的诺贝尔奖。

2. 抗恶性贫血因子的发现

若干年前，澳大利亚一些地区发生绵羊贫血，而这些地区水草丰茂，各种营养及一般维生素都不缺乏，推测可能由于缺铁引起。通过饲料中不加或添加粗制铁剂（铁粉末）对比试验，发现添加粗制铁剂后可不发生贫血，初步认为是缺铁引起贫血，提出第一个假说，即缺铁假说。但是，随后添加纯铁剂（硫酸亚铁）后并不能预防贫血，这样否定了第一个假说，设想可能缺乏粗制铁剂中某种杂质所致。经过添加不同微量元素的对比试验，发现钴具有预防效果，因此提出第二个假说，即缺钴假说。然而，口服和注射钴盐的对比试验表明，只有在饲料中添加钴盐才有效，注射无效，因此第二个假说也要加以修正。由此提出第三个假说，即假定肠道微生物利用钴制造抗贫血物质。经过不同肠道微生物利用钴的试验，发现大肠杆菌能利用钴合成维生素 B₁₂，维生素 B₁₂具有抗恶性贫血作用。

这一事例表明要建立一个正确的假说，需要通过研究者的科学思维，不断提出假说，不断验证，不断修正。开始提出的假说虽然不正确，但为随后的研究作了准备，在形成正确理论的过程中同样是必不可少的桥梁。也说明一个理论的形成需要经历反复提出假说反复验证的曲折过程。

3. 用成年动物体细胞克隆子代动物 (*Nature* 385: 810~813, 1997)

研究背景：①传统的观点是在高等动物只有生殖细胞才能发育成一个新的个体，成年动物细胞已经分化成熟，不能发育成为新的个体。②在两栖类动物，用成年动物角质细胞核移植至卵细胞，培育出存活的蝌蚪，但未发育成成年动物。

英国胚胎学家 Wilmut I 等认为：鉴于每一个细胞的细胞核（包括未分化和已经分化的细胞）都包含个体的所有基因，设想在适当的条件下分化细胞也有可能发育成一个完整的个体。他们用成年绵羊分化的体细胞（乳腺上皮细胞）与去核绵羊卵细胞融合，将成年动物体细胞核移植到卵细胞，观察是否能够发育出存活的子代动物。结果成功地培育出存活的仔羊“多莉”，其 DNA 特征与亲代细胞一致，与代理母亲的特征不同。1997 年发表的这一成果修正了传统生殖理论，开创了以成年动物体细胞克隆子代动物的新时代。

四、科学研究的资源

1. 信息

收集和积累有关信息 (information) 是生物医学研究的首要工作, 也是一项经常性的日常工作。信息来源大致上有: ①科学文献, 如图书 (教科书、专著、辞书、百科全书、手册、年鉴等)、期刊文献、专利文献、技术标准、学位论文、技术档案等; ②学术会议, 会议资料及学术演讲和交流; ③个人交流; ④国际互联网, 这是现代最主要最有效的信息获取和交流的方式, 也是必须掌握的一项基本技能。信息获取的具体内容将在第二章介绍。

2. 资金援助

没有资金援助 (financial support) 也就谈不上开展研究。资金援助大致有各级政府、部门、甚至单位提供的各类基金, 还有企业资助的研究基金或合作课题。这些资助是需要有一定的研究基础和条件, 还需要积极去争取。

3. 材料

研究材料 (material) 包括仪器设备、试剂药品、动物和细胞等生物材料。为了你的研究得到国内外的承认, 采用的材料应当符合相应的质量要求, 具有相当高的可靠性、稳定性和可重复性。

仪器设备应当符合研究的要求, 并且按照计量管理要求做好测试、维护, 如果这些设备性质或定量不准确, 那么研究结果就不可靠。试剂药品的纯度、含量、有效期等质量指标应当符合要求, 必要时进行分析测试以确保质量。实验动物品系、健康状况、年龄等, 细胞株及其他生物材料的质量都应当符合要求。如果在国际期刊发表论文, 研究的材料应当符合国际要求, 并且尽可能采用国际通用的材料。

4. 实验室

实验室 (laboratory) 是从事研究的场所, 因此, 按照研究方向和研究内容建立好自己的实验室至关重要。实验室的设置、工作程序的制订和执行, 都应按照国际或国内的一流标准。利用他人的实验室或国家、省部级重点实验室, 是充分利用研究资源的方式, 可以补充自己实验室的不足, 还可以吸取其他实验室的许多长处。

5. 人员

实验室或研究室由不同层次的研究人员 (staff) 组成。除了主动发挥你的积极性之外, 还应当与其他人员同心协力, 尽可能与他人良好合作。这同样是取得研究成功的必要条件。

6. 工具软件

计算机技术越来越多地进入科学研究, 因此要善于充分而正确地使用计算机。除了

要用好仪器配套的计算机外，还有掌握各种实用的软件（software），如处理文字的 Word、处理数据的 Excel、制作图表的 SigmaPlot、处理图像的 Photoshop、统计分析的 SPSS 等。熟练地掌握这些计算机应用技术，无疑会给你的研究插上翅膀。

五、研究课题的选择、设计和实施的原则

（一）课题选择和放弃

1. 课题选择

选择的课题要有理论意义和（或）应用的前景，并具有显著的创新性、科学性、可行性；也要注意政府基金的投向，申请课题前查阅国家自然科学基金委员会或其他相应基金会的项目指南，选择重点资助的领域，以增加批准的可能性；从企业获得资助，一定要适合企业的开发目标，并与企业有良好的合作基础。此外，一定注意平时从文献、研究工作积累信息，形成研究思路，这样才能提出更合适的课题；还要注意科研工作的连续性，在具有相当深入的前期研究的基础上，就容易获得资助。

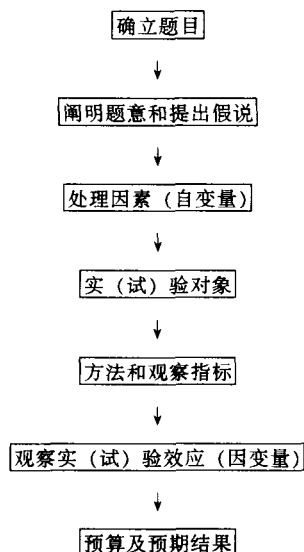
2. 课题的放弃

与资助单位意向相距较远的课题，或者成功概率低或技术不成熟，需要调整方向或作必要的探索后，再考虑申请课题。

（二）课题设计的原则

研究设计的核心是选题与假说，具体实验设计的核心是样本和分组。

1. 研究设计的基本框架



2. 具体的实验设计

实验设计需要从两个方面去考虑：①专业设计，按照专业思路考虑，确定试验技术路线和方法，要强调创造性科学思维的重要性。②统计学设计，按照统计学原理和方法，控制实验误差，改善实验有效性，保证专业设计布局的合理性和实验结论的可行性，有助于揭示科学发现的规律性。同时，要根据以下几个要素合理设计好实验。

(1) 处理因素 人为施加不同试验条件，以揭示生物体内在的规律。例如，制作各种动物病理模型，应用各种工具药、治疗药或抗体等，给受试对象以各种物理、化学或生物学刺激；并且控制处理水平（如剂量、强度等）在合理的范围。

(2) 试验对象 选择合适的病人、动物、细胞等。试验对象应当对处理因素敏感，并且反应稳定。

(3) 试验效应的观察 效应的观察要采用适当的观察指标，这些指标有定量指标、定性指标和半定量指标。选择指标时应当考虑到指标的关联性、客观性、灵敏度和可用性，以提高效应观察的敏感性和特异性。

设计中还应当充分注意以下几个原则：①对照，控制试验条件；②随机，保持分组的客观化，减少抽样误差；③重复，要有足够的样本数及重复次数，以提高结果的可靠性；④盲法，采用单盲、双盲、三盲法等，降低人为主观因素对试验结果的干扰。

（三）课题实施的原则

1. 充分的准备

课题研究的实施，包括受试对象（病人或动物）、试剂、其他材料的准备，仪器的调试，人员的分工等。还应该做些小规模预实验，以摸清实验条件或预期结果。

2. 实验记录及原始数据

应当在一定格式的实验记录本上，实时登记每天、每次、每一实验对象的变化情况，并且应当注意保存这些原始数据。原始记录上不应任意涂改，确属记录错误，应当在错误处填上正确的数据，并且由修改者签名，原数据仍应保留并清楚可见。照片、标本等资料，也应妥善归类保存。课题负责人应当定时检查原始记录。

3. 实验条件的控制

实验条件直接关系到结果的正确性，应当对温度、麻醉、pH、离子浓度、离心速度、电压、电流、反应条件等作前后一致的处理，以免因条件改变而造成结果参差不齐。病人为实验对象时，必须严格掌握入选和淘汰条件；对整体动物（特别对麻醉动物）则应保持生理条件（如体温、血压、血氧分压等）的恒定。

4. 实验质量管理规范的制订与实施

为了提高研究质量，逐步向国际先进水平靠近，实验研究中必须牢固树立质量管理的意识。基础科研应当参照原国家科委颁发并由国家药品监督管理局修订的《药品非临

床研究质量管理规定》(GLP), 实行人员、设施、材料、操作规程、档案等的全面质量管理(见第十章)。临床研究应当参照《中华人民共和国执业医师法》和卫生部颁发(国家药品监督管理局修订)的《药品临床试验管理规范》(GCP), 在研究中严格遵守客观科学性和伦理学原则(见第十一章)。在基础和临床研究中, 都要对研究设备等硬件条件作规定, 还要制订标准操作规程(standard operating procedure, SOP), 以确保研究质量。

今后, 国家对医学研究的管理将越来越严格, 因此, 进入研究之门的研究者必须按照这些规范进行研究。任何不规范的管理和随意的操作, 都将给自己的研究事业带来不良影响, 难以在国内外确立自己的学术地位。

六、生物医学写作要点

要成为一个真正的科学家, 除了要有善于思考的头脑和坚韧不拔的钻研精神之外, 另一项基本素质就是具备熟练的写作能力, 并且勤于写作。通过各种文字的介导, 才能将自己的成果和学术观点公布于世; 才能与国内外学术界进行交流; 才能使自己的研究设想和成果得到认可, 并获得资助和奖励。

(一) 写作类型

生物医学研究中涉及许多文字工作, 除了一些原始记录(如实验记录、病历记录、手术记录、病程记录等)外, 重要的有三大类: 用于公开发表的原著、编著类文章; 用于科研项目的申请、结题、鉴定、报奖的应用性文章。

1. 原著(包括学位论文)

原著的材料来自研究者自己从基础或临床研究得到的第一手资料, 除了客观报道研究发现之外, 还应包含一定程度的创新性, 即作者的新发现、新观点、新方法。

(1) 论著 也称为研究论文(research paper), 是前瞻性论文。在充分论证的基础上, 通过严密的实验设计, 实验操作、统计分析、合理推理, 得到作者自己的新发现、新观点、新方法, 提出作者自己的科学假说。一般而言, 在各类原著中, 论著的学术价值最高, 需要花很大精力去认真掌握其写作方法。论著写作要点见第九章。

论著还包括流行病调查报告, 即在一定的人群内, 对某种疾病(传染病、职业病、地方病等)的病因、发病趋势、分布特点、预后预测、防治措施及效果进行调查, 经数据的统计分析后, 提出这种疾病某一特点及防治方案。

(2) 实验报告 根据某一具体目的按照一定的规范而进行的实验或临床试验, 在研究结束后, 按照规定格式整理和提交的报告, 一般以提供客观数据为主要目的。例如, 新药的临床前药理试验或 I~IV 期临床试验, 实验结束后都需要按照实验方案的要求, 向研制单位(如制药公司)提交合乎国家规范的研究报告。

(3) 经验总结 是一类回顾性论文, 一般以临床研究中多见。在总结以往积累的病例资料的基础上, 分析其中一个或几个特点, 得到某种见解。这种回顾性论文往往因为

研究条件未能事先设计和控制，因而常常影响到正确结论的得出。

(4) 病例报告 报告一个或少数病例，提出临床少见的疾病表现、罕见的药物特殊反应、一些经验教训等。由于造成上述个别现象的因素很多，论文写作时应当合理而充分地排除与论述问题无关的因素。

(5) 临床病例（病理）讨论 针对一些临床疑难病例，从临床表现、发病机制、诊断、治疗、病理检查结果等，将各项内容及临床讨论会发言要点加以报道，可促进临床诊疗水平的提高。

2. 编著

与原著的主要区别，在于编著主要取自于第二手资料。第二手资料包括自己或他人已经发表的论文、文献综述、专著及其他各种有效文献资料。

(1) 文献综述 在某一具体的学术领域，针对一个问题广泛收集资料，经过作者的思考、分析、综合、归纳，从不同资料中提取精华，形成自己的观点，并按照这一观点来组织写作。好的文献综述不应简单地罗列各家数据或论点，而应当有作者自己独到的观点，并且用自己的思路、逻辑和文笔来写作。为了使自己的观点更新颖、客观、科学，应当根据选题的宽窄程度，尽可能全面地收集新近发表的论文。具体写法见第四章。

(2) 讲座 讲座是对某一专题或某一领域介绍国内外新理论、新知识、新技术、新方法的一类文体，其写作要点类似于文献综述。根据不同目的和对象，可以有普及讲座或高级讲座。

(3) 评述 由学术期刊邀请某一领域的专家，针对当前某一问题的现状、热点、焦点、今后发展趋向等作出点评。评述往往对于研究具有较大的指导价值，但也代表作者的一家之说，存在不同争议时，还需要读者自己分析和吸收。评述还包括对新出版著作的评论。

(4) 专著 是系统介绍某一领域理论知识、技术方法等的正式出版物。专著由主要作者提出具体的编写提纲、要求、格式，参编作者应当按照这些规格广泛收集、整理资料、完成撰写。专著的写作要点类似于上述文体，作者可以有自己的写作风格，但整本专著还要保持统一的风格和规范。

(5) 翻译和编译 翻译是直接将外文资料译成中文，反映原作者的观点、文体和风格；编译是在翻译一本或几本外文资料的基础上，结合其他有关资料编写而成，应当有编译者自己观点和写作风格。翻译和编译中，应当正确领会和把握要点，用规范的中文深入浅出地表述，要避免直译，以免国内读者难以阅读，这是这类写作中最突出的问题。

(6) 教材 是用于教学的材料，应当针对学生的特点编写。鉴于学时的限制和学生的负担，教材往往对篇幅作严格规定，因此，要注意重点突出、简明扼要；也要注意与先行课程的衔接以及知识的连贯性。

(7) 科学普及作品 科普作品要求用简单通俗的语言介绍科学知识。作者既要精通有关科学领域的知识，又要有相当的文学修养。目前，文学工作者是我国写作科普作品的主体，这就相对缺乏对科学问题深入准确的理解，因此，科学家投入科普作品的写作