

面向**21**世纪高等医药院校精品课程教材

(供临床、护理、预防、麻醉、妇产、检验、影像、口腔、药学等专业用)

Y I X U E K E Y A N F A N G F A

医学科研方法

主 编 陈 坤

副主编 朱益民

浙江大學出版社

面向 21 世纪高等医药院校精品课程教材
(供临床、护理、预防、麻醉、妇产、检验、影像、口腔、药学等专业用)

医学科研方法

主 编 陈 坤

副 主 编 朱益民

编写人员 (按姓氏笔画排序)

乐园罗 朱益民 朱敏洁

陈 坤 陈 苘 沈 毅

张 扬 李秀央

浙江大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学科研方法 / 陈坤主编. — 杭州: 浙江大学出版社,
2004.8

ISBN 7-308-03870-X

I. 医... II. 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(2004)第088332号

责任编辑 葛娟 严少洁

出版发行 浙江大学出版社

(杭州浙大路38号 邮政编码310027)

(电话:0571-88273163 88273761(传真))

(网址: <http://www.zjupress.com>)

(E-mail: zupress@mail.hz.zj.cn)

排版 浙江大学出版社电脑排版中心

印刷 浙江大学印刷厂

开本 787mm×1092mm 1/16

印张 20.25

字数 518千

版印次 2004年8月第1版 2004年8月第1次印刷

书号 ISBN 7-308-03870-X/R·148

定价 30.00元

前 言

医学科研的进步促进了医药卫生科学的发展。医学科学研究正越来越受到重视:在医学部类中,不论是临床医学的内、外、儿、妇,还是公共卫生的疾病控制和预防等领域,都有许许多多未知的问题、疑问需要弄清;人类面临的生、老、病、死尚有许许多多未解之谜需要探索。在人类进行医学科学研究这一开拓性的活动中,医学科研方法学本身也日益受到重视。医学科学研究涉及到选题、设计、实施、数据处理与分析、论文撰写与成果表达等多个环节,不论哪个医学的分支学科和何种形式的研究,都有上述多个环节这一共性问题,这也就是有人将之称为“医学科研方法学”的由来,亦是目前在大学里开设“医学科研方法”这一课程的现实需要和科学基础。为了提高医学工作者的医学科研思想和理论水平,更好地开展医学研究工作,基于理论服务于实践的指导思想,我们编写了《医学科研方法》一书。

本书共分二十一章,以开展医学研究的一个完整过程为纵轴,从医学研究的一般理论扩展到各类研究设计、实施和评价等方面,并逐一作系统介绍。包括绪论一章,医学科研设计的基本原则、方法和误差来源及控制四章(第三、四、五、七章),医学临床问题的各类研究设计和现场研究方法十章(第六、八~十六章),医学研究数据资料的性质及分析处理一般方法两章(第二、十七章),医学证据的收集与评价两章(第十八、十九章),最后是关于医学课题的选题、申报以及医学综述和科研论文写作两章内容(第二十、二十一章)。

参加本书编写的人员绝大部分都是正在从事基础医学、临床医学和预防医学的科研设计和方法教学的同志,本书的许多内容是大家平时在教学或自身科研活动中积累的材料或讲义。编写过程中,我们力求通俗易懂,使本书成为学生能自学、教师能施教的教材和参考书。本书不仅可作为医药卫生各专业七年制或硕士研究生教材,也可作为中高级医务人员继续教育和科研实践中的参考书。

由于我们水平有限,编写时间仓促,书中难免会有错漏、疏忽之处,敬希读者和专家指正和谅解,以便我们在今后修订中予以改正和完善。

编 者

2004年7月于浙江大学湖滨校区

目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 医学环境变化对科研的挑战	(1)
第二节 医学科研的基本步骤	(3)
第三节 医学科研的类型	(4)
第四节 临床流行病学	(7)
第五节 医学科研的伦理与道德	(8)
第二章 医学科研资料的类型、来源和描述方法	(10)
第一节 医学资料的类型与特点	(10)
第二节 医学资料的来源	(10)
第三节 医学资料的基本描述	(11)
第三章 医学科研设计的基本原则和方法	(18)
第一节 医学科研设计的一般过程	(18)
第二节 医学科研设计的原则	(19)
第三节 科研设计的基本要素	(24)
第四章 误差、偏倚及其控制	(26)
第一节 误差的概念及分类	(26)
第二节 偏倚的概念和分类	(27)
第三节 偏倚的控制	(32)
第四节 效应修饰和交互作用	(36)
第五章 实验设计方法	(39)
第一节 实验设计方法的类型和选择	(39)
第二节 随机分组设计与统计分析	(41)
第三节 多因素且有交互作用的设计与分析	(52)
第六章 临床试验	(59)
第一节 临床试验的特点与基本要素	(59)
第二节 临床试验的设计要点和类型	(60)
第三节 随机对照试验设计	(66)

第四节	序贯试验设计	(67)
第五节	类试验设计	(69)
第七章	医学调查研究方法	(71)
第一节	问卷设计技术	(71)
第二节	访谈技术	(74)
第三节	敏感问题调查技术	(75)
第四节	资料整理与核查技术	(81)
第五节	预测技术	(82)
第八章	描述性研究	(84)
第一节	横断面研究	(84)
第二节	生态学研究	(94)
第九章	队列研究	(98)
第一节	概 述	(98)
第二节	队列研究的设计与实施	(103)
第三节	队列研究的资料整理与统计分析	(109)
第四节	队列研究的偏倚及其防止	(116)
第五节	队列研究实例	(117)
第六节	队列研究的优缺点	(121)
第十章	病例对照研究	(122)
第一节	概 述	(122)
第二节	研究类型	(123)
第三节	病例对照研究的特点	(123)
第四节	病例对照研究的设计与实施	(124)
第五节	病例对照研究的资料整理与统计分析	(131)
第六节	病例对照研究的多因素分析——logistic 回归分析	(136)
第七节	病例对照研究的应用范围及其优缺点	(137)
第十一章	人群病因研究新的研究类型	(140)
第一节	病因研究中几种新的研究类型的基本思路	(140)
第二节	巢式病例对照研究实例	(143)
第十二章	现场试验	(146)
第一节	基本概念与原理	(146)
第二节	现场试验的研究设计和实施	(147)
第三节	现场试验的资料分析	(150)
第四节	现场试验的应用实例	(151)

第十三章 诊断试验方法的评价	(153)
第一节 诊断试验评价的基本程序	(153)
第二节 诊断试验的评价指标	(154)
第三节 预测值	(161)
第四节 提高试验效率的方法	(162)
第五节 疾病筛检	(163)
第十四章 药物试验评价	(165)
第一节 临床药物试验概述	(165)
第二节 药物试验的设计	(171)
第三节 效果的判定	(175)
第四节 药物不良反应	(176)
附 14-1	(182)
第十五章 疾病预后研究设计与评价	(185)
第一节 疾病预后的概念	(185)
第二节 疾病预后的研究方法	(186)
第三节 预后研究中常见的偏倚及控制	(188)
第四节 疾病预后评价指标	(189)
第五节 Cox 比例风险回归模型	(189)
第十六章 医院感染的研究方法	(193)
第一节 医院感染概念与种类	(193)
第二节 医院感染的研究发展简史	(195)
第三节 医院感染状况、原因的调查研究方法	(196)
第四节 医院感染的管理与预防	(204)
第十七章 研究资料的统计推断和推论	(209)
第一节 研究资料的参数估计	(209)
第二节 医学科研中的假设检验	(211)
第三节 病因的因果联系及其判断	(216)
第十八章 循证医学与 Meta 分析	(220)
第一节 循证医学的产生	(220)
第二节 循证医学的基础和一般过程	(223)
第三节 医学研究证据的评价	(227)
第四节 Meta 分析	(231)
第五节 Cochrane 协作网	(236)

第十九章 医学文献的检索和利用	(239)
第一节 文献的概念和类型	(239)
第二节 文献检索	(240)
第三节 网络数据库	(244)
第四节 医学文献的利用	(256)
第二十章 医学科研的选题与项目申报	(259)
第一节 选题的原则	(259)
第二节 选题的方法	(261)
第三节 课题的来源与申报	(262)
第四节 项目申请书的书写	(266)
第二十一章 医学综述和科研论文撰写	(277)
第一节 综述写作的概述	(277)
第二节 综述的撰写	(279)
第三节 医学论文的撰写	(283)
第四节 评价医学文献的原则	(297)
附 表	(299)
附表 1 t 临界值表	(299)
附表 2-1 两样本率比较时所需样本含量(单侧)	(301)
附表 2-2 两样本率比较时所需样本含量(双侧)	(302)
附表 3 标准正态曲线下的面积表 $\Phi(u)$	(303)
附表 4 百分比的 95% 与 99% 可信区间	(304)
附表 5 χ^2 临界值表	(305)
中英文索引	(306)
主要参考书目	(314)

第一章 绪 论

人类历史已经迎来了崭新的 21 世纪。这个世纪,将是各大科技空前融合、急速发展的大科学时代,而现代医学科研在人类基因组破译的突破性进展下,其发展也将面临着前所未有的机遇与挑战。

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,旨在揭示矛盾的内部联系与客观规律,从而比较客观、正确地提出新的观点和新的技术,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 医学环境变化对科研的挑战

20 世纪 70 年代中期,计算机技术、卫星通讯技术等的高速发展,引起了以信息技术为主的新技术革命,使产业结构、经济结构和社会结构发生了深刻的变化。“人类基因组计划”的实施和进展促进了生命科学和信息科学等学科的结合,使医学的环境进一步发生了巨大的变化,对医学科研提出了新的挑战。

一、医学环境的变化

在目前经济、技术、信息全球化的浪潮中,医学环境的深刻变化主要表现为以下几个方面。

1. 疾病谱的变化。由于经济、科学技术和人们生活水平的提高以及生活方式的改变,近几十年来疾病谱发生了翻天覆地的变化。在发达国家,传染性疾病已经得到了很好的控制,发病率逐渐降低,但慢性非传染性疾病特别是癌症、循环系统疾病、心理疾患和慢性呼吸系统疾病等对人类的威胁却日趋严峻。由于这些慢性病经常在生命的晚期发生,且通常是不可逆的,只能对症治疗,因此随着期望寿命的延长、社会的老龄化,慢性非传染性疾病的负担必然还要加重。发展中国家则仍主要挣扎在各种传染病的肆虐中,传染性疾病是造成早死的主要原因。

我国近年疾病谱与死因谱已接近发达国家,但兼有发展中国家的特点:虽然感染性疾病已下降,但是并未得到根本控制,而且新的传染病仍在不断出现甚至流行;慢性非传染性疾病、意外伤害导致的卫生问题也在不断上升,双重挑战非常严峻。根据《中国卫生科技发展第十个五年计划及 2010 年远景规划纲要》,当前我国已经进入以防治急性传染性疾病的“第一次卫生革命”和以防治慢性非传染性疾病的“第二次卫生革命”并存的新阶段。

2. 医学模式的转变。医学模式已经经历了单纯医学模式→生物医学模式→社会、心理、生物医学模式等三个阶段。近年又有人提出生物、心理、社会、生态环境医学模式。相应地,临床医疗模式也由经验模式→循证医学(evidence-based medicine, EBM)模式转变;护理模式由生理护理→责任制护理→系统化整体护理模式转变;医院管理模式由专家管理→MBA、MPA 管理模式转变。模式的转变也必然引起健康观念的扩展:由无病即健康,到社会、心理、身体的完

美状态,到社会、心理、身体、智力、环境的全健康。医疗卫生服务范围也不断扩大,大卫生观念、三级预防保健得到了更多的提倡;医疗不仅要进行生理服务,还要重视心理服务;社区医疗服务、全科医学崛起;健康管理理念的逐步平民化、个体化;加强环保意识,提倡合理膳食,适当运动的良好生活习惯。医学科研工作也朝向这一模式转轨,无论是从宏观观察还是从微观分析都需顺应这种模式的转变。

3. 卫生资源相对匮乏。随着人口增长、年龄老化、新技术和新药物的应用、人类健康需求层次的提高,全世界都面临着严峻的卫生资源不足的挑战、有限的卫生资源与无限增长的卫生需求之间的矛盾。尤其是我国,虽然卫生保健资源有所增加,但仍是非常有限,而医药费用却在快速上涨,卫生资源利用的有效性越来越重要。

4. 医学科技的发展。我国医疗水平、疾病防治的进步,得益于医学科学研究的进展。医学科学研究,20世纪50年代主要是病例分析;60年代开始临床与基础的结合研究;70年代才开始在某些疾病的高发现场开展临床—基础—现场相结合的防治研究;80年代以来,医药卫生中的重大科技问题已经列入到国家科技攻关计划中,国家自然科学基金、“863”计划、“973”计划等也将生命科学作为重点资助对象。

目前,国内外医学科技已取得了较多的进展,且近年医学科研有综合化和国际化的趋势,这必然有利于出更大的医学科研成果。预计未来几年的医学科研重点将在重大疾病发生发展的规律与机理研究方面,主要包括:疾病与遗传背景的关系;疾病与环境的关系;疾病与心理行为的关系。同时,重大疾病的防治手段也依然是研究的重点,如微创和无创技术的创新、综合疾病防治方案的创新以及治疗手段和新型药物(包括生物制品)的创新等。

二、医学科研的基本要求

医学外环境的巨大改变,对医学科研的发展产生了深刻的影响,也对医学科研提出了更高的要求。

1. 创新。科学研究求新、求异、求真,要有独到的见解。因此,创新性是科学研究的灵魂,没有创新,就没有科研的生命力。创新体现科研的真正价值,一项研究如果没有创新,不能算作真正意义的科学研究,只是重复前人的工作。创新分为两大类:一是原始创新,即在所研究领域内建立或突破基本概念、建立新方法或在新的领域内拓展。基础研究主要属于这一类。二是次级创新,即对现有概念、理论或方法等的补充和改良。大部分应用研究属于这一类。创新从立意途径上说有以下七类:否定成说,补充前说,提出新观点,宣布新发现,开辟新领域,采用新角度,运用新方法。也就是说,创新既可以是在前人研究的基础上,超越前人的观点、技术;也可以是否定、修正或补充前人的观点、技术;更可以是独辟蹊径,另选研究方向,通过锲而不舍的刻苦钻研,最终得到全新的研究成果。

要在科学上有所创造、有所发现,就要培养创新思维、创新愿望。如何创新?一是具有前沿意识,时刻关注所从事学科、领域的研究特点和学术动态,把握最新研究成果。二是重视学术积累,即要有知识(专业及相关学科)、资料、研究能力与研究方法的积累。三是善于思考,培养想像力,不迷信书本、权威。四是善于发现,尤其对无意中观察到的偶然现象要及时抓住,还要能捕捉灵感,适当理解直觉。如青霉素的发现就是一个很偶然的机遇。五是转变科研思路,如可将注意力从中心转向边缘,从主流转向支流,从经典学科转向交叉学科、边缘学科。

最后需要说明的是,创新思维本身并不是一种具体的思维方法,也不是可以教出来的,任何现成的方法与模式都只能是创新思维的窠臼。创新思维最需要的是对世界保持一种追问的

态度,是一种思的状态。我们只能培养这种追问的兴趣和勇气。

2. 科学思维。所谓科学思维即在医学科研中应以唯物辩证的观点来思考问题,坚持社会普遍联系论、社会发展论和辩证法。

逻辑思维是科学的思维方式,应遵循严格的逻辑规律和规则,在概念与概念之间、概念和命题之间、命题和命题之间进行推演,证明或否定概念或命题。遵循逻辑思维的基本规律是人们正确思维的必要条件。任何科研成果都是正确进行思维的结果。医学概念、医学判断本身就具有较强的逻辑性,所以医学科研中逻辑思维极为重要。

归纳、演绎和类比是逻辑思维的三大主要推理模式。归纳推理是从个别推出一般,其显著特征是“以一推全”或“以少推全”;演绎推理是从普遍性的前提推出特殊性的结论,是应用最广的一种推理,其显著性特征是“以全推一”;类比推理是从特殊到特殊的一种推理,其显著特征是“以一推一”。归纳和演绎构成了一个“从个别到一般,从一般到个别”的辩证思维过程。

逻辑思维贯穿在医学科研的整个过程中,主要体现于假设形成和假设验证的过程中。假设是根据已掌握的事实材料和科学原理对某一未知事物及其发展规律所作出的一种推测。在假设形成中需要综合运用归纳和类比推理;而假设的验证过程中,则需要通过医学统计的描述和推断,主要用到演绎推理。

在病因探索中,因果联系是相当复杂的,有一因多果,也有多因多果,因此必须运用归纳推理的方式。主要有以下6种方法:

(1)求同法。如果多种不同情况与某种疾病的存在有联系,而在这多种情况中都有一个相同的因素存在,那么这个因素很可能是该病的病因。

(2)求异法。如果在A情况下存在某因素F,在B情况下不存在因素F,同时某病的发病率在A情况下高于B情况,并且两者的差别在统计学上有意义,则F因素可能为该病的病因。

(3)求同求异共用法。该方法是上述求同法和求异法的综合运用。

(4)共变法。当某个因素F出现的频率或强度变化时,该病发生的频率或强度也随之变化,则F因素可能为该病的病因。

(5)剩余法。如果已经知道复合现象T是符合现象S的原因,并知道T的一部分A、B、C是S的一部分a、b、c的原因,则T剩余部分D是S的剩余部分d的原因。

(6)类推法。当一种疾病的分布与另外一种病因已研究清楚的疾病的分布相似时,则这两种疾病可能具有共同的病因。

上述6种方法为医学科研中病因推断提供了基本思路,实际应用中这几种方法往往是结合使用的。另外还要注意不可生搬硬套,要结合专业知识和流行病学的知识和原理。

第二节 医学科研的基本步骤

与其他学科研究的过程相似,医学科研也由5个阶段组成:科研选题、科研设计、实施方法、统计分析和总结归纳。各个步骤丝丝入扣,紧密相连,其中科研选题、科研设计是关键的两个步骤,确定一个创意新颖、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。

1. 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。其基本程序为:原始想法的形成或提出问题→文献评价→假设形成→立项。应遵循四个基本原则:科学性原则、意义性原则、创新性原则、可行性原则。

2. 科研设计。科研设计是对科学研究具体内容与方法的设想和计划安排,它是整个科研过程的纲领。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,而且还决定了完成课题的速度与经费的开支等问题。科研设计主要包括专业设计和统计学设计:专业设计是运用专业理论和知识技术来进行设计;统计学设计是运用数理统计学理论和方法来进行设计。

3. 实施方法。按照研究对象属性和实验场所的不同,医学科研实施方法一般可分为观察、实验和理论三大类型。这个阶段,也就是通常所说的资料搜集阶段。

4. 统计分析。大多数情况下,医学科研通常是在研究对象的总体中随机抽取部分即样本来进行研究,通过样本的结果来推断总体参数。这就需要运用医学统计学方法,包括统计描述和统计推断。医学科研中,研究者不仅应具备丰富的专业知识,还需具备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学手段(如统计表、统计图、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,如集中趋势和离散程度、百分比(率)等。注意,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,对未知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、资料的性质、实验设计的类型以及样本的大小,选择正确的统计方法。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。

5. 总结归纳。总结归纳是科研过程中的最后一个步骤,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,得出科研结论。总结归纳的基本形式是撰写科研论文和课题鉴定总结。在归纳总结中,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,即只能推断出本科研设计的总体特征,切不可轻易外延推断。

第三节 医学科研的类型

医学科研类型由于不同的科研目的,有多种不同的分类方法。如,按科技活动类型分为基础研究、应用研究和开发研究(发展研究);按照医学中各专业的属性,可分为基础医学科研、临床医学科研、预防医学科研、社会医学科研(包括卫生事业管理学研究和医学心理学科研);等等。

一般来说,医学科研的分类,常按设计类型的不同,分为以下几种基本类型(图 1-1)。

一、观察性研究

医学研究由于其对象的特殊性,在很多科研中,研究者不能主动地控制研究因素。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,认识疾病的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. 横断面研究(cross-sectional study)。也称现况研究、患病率研究,是研究特定时点与特

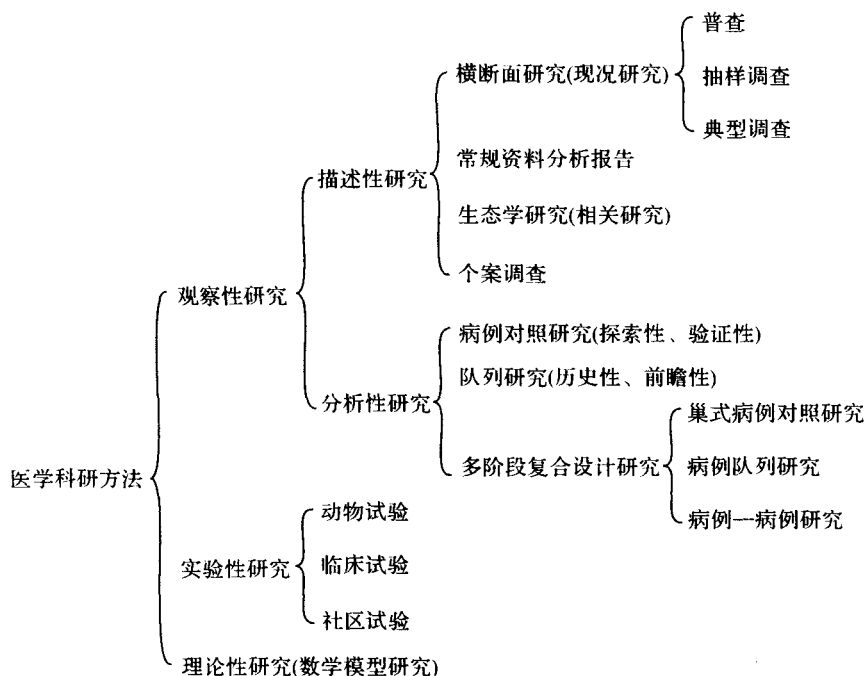


图 1-1 医学科研方法基本类型

定范围内人群中的有关变量(因素)与疾病或健康状况的现况及其相互关系。其特点是研究过程中没有人为地施加干预措施,而是客观地观察和记录某些现象在某个时间断面上的现状及其相关特征。根据研究对象的范围,横断面研究可分为普查、抽样调查和典型调查。

(1)普查。即对特定范围的人群中的每一成员均于某一特定时间内进行调查,可避免抽样误差,了解全貌,但较为费时费力。

(2)抽样调查。在研究对象的总体中随机抽取一部分有代表性的人群(样本)进行调查,通过对样本的调查结果来估计总体的参数。这是以局部估计总体的调查方法,节省人力物力和时间,但对样本的代表性要求较高,实施和数据分析比较复杂。

(3)典型调查。又称案例调查。指在对事物做了全面分析的基础上,选择特征典型、集中的观察单位进行进一步的调查,有利于更深入了解事物的特征。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,故不能用于估计总体的特征。

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,是医疗机构不断积累并长年保存的可供随时查阅、提供医学科研信息、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等。其实,国家的任何一个部门都有它自己的经常性资料,如各级统计部门有人口资料或国民经济发展资料,公安部门有人口出生、死亡、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其治理的资料,等等。医学科研工作者可根据自己的需要,去相应部门查阅索取,将之与疾病资料结合应用。

3. 生态学研究(ecological study)。指在搜集疾病或健康状态以及某些因素的资料时,不是以个体为分析单位,而是以群体为分析单位。它描述的是疾病或健康状况、各种(特征)暴露因素在人群中所占的百分数或比数,分析人群中疾病或健康状况分布与人群中哪个特征分布相关,故也称相关性研究。由于生态学研究是以人群为单位的,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. 个案调查。某些传染病往往需进行病家调查,其目的是调查其发病的“来龙去脉”,包括对病例、病例家属和周围情况的调查。

(二)分析性研究

1. 病例对照研究(case-control study)。又称回顾性研究、病例比较研究等,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和病因,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,需设立对照组。病例对照调查方法要求的样本含量较少,省钱、省时、省人力物力,一次调查可研究多个因素与疾病的联系,适宜于罕见病的危险因素的研究。

2. 队列研究(cohort study)。又称定群调查、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。

3. 巢式病例对照研究(nested case-control study)。又称套叠式或嵌入式病例对照研究,指以队列中所有的病例为病例组,再根据病例发病时间,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,具有省时、省钱、省力的特点;相对于病例对照研究而言,由于暴露资料的搜集在疾病发生之前,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。

4. 病例—队列研究(case-cohort study)。也称病例参比式研究,指搜集全部研究对象(全队列)中的一个随机样本(子队列)和所有发病者的资料进行分析。该设计吸取了病例对照研究和队列研究的许多优点。

5. 病例—病例研究(case-only study)。研究对象均为患病的病例,不另设非患者为对照,而是直接在不同临床类型或具有不同标志的病例亚组之间进行比较,并按病例对照研究的方式处理数据,因而称为病例—病例研究。

二、实验性研究

实验性研究(experimental study)是一种在人为控制一些条件和因素的基础上,主动给予研究对象某种干预措施,继而观察或观测由此引起的结构、功能、生化或疾病过程的变化,通过对相应效应指标的分析,揭示客观事物发生发展规律的研究方法。其特点是:研究者能人为设置处理因素;研究对象接受处理因素的种类或水平由随机分配决定,因而能较好地排除外界因素的干扰,有效控制误差,从而获得更为可靠的科学数据。广义的实验研究包括动物试验、临床试验和社区试验。

(一)动物试验

动物试验(animal experimental study)是把动物作为研究对象,在动物身上施加处理因素,并对其效果进行评价,再根据实验结果,逐步过渡到人体的实验性研究,是临床试验的基

础。动物试验,容易随机化分组,设立对照组,研究者可根据研究目的设计较为理想的实验条件。

(二) 临床试验

由于人比动物情况复杂得多,动物试验的结果不能简单地外推到人,还需进行针对人的临床试验(clinical trial)。临床试验是一种经过精心设计的、局限于对研究对象的身心健康无伤害的实验研究方法。临床试验只能是造福人民的实验,即须是评价临床疗效的研究,如研究药物、手术、理化因素的效应,营养、护理等辅助措施与预防措施的作用,也可以是对一整套治疗方案或某种特定形式的治疗措施的研究。临床试验应当遵循随机化、设立对照和盲法观察等基本原则。常见的临床试验设计类型包括:随机对照试验(RCT)、随机自身交叉同期试验、半随机同期对照试验、单个病例的随机对照试验、自身前后(阶段)对照试验和交叉试验。

(三) 社区试验

社区试验(community trial)指在某一特定人群中,通过药物、健康教育、饮食或环境改变等干预措施,干扰某些致病因素或施加某些保护性措施,观察其对人群产生的效果,从而对这些干预措施进行考核的一种试验。例如观察疫苗接种、预防药物的效果,饮水中加氟预防龋齿、某些营养食品对儿童身体发育的作用等。由于社区干预试验难以将研究对象进行随机分组,因此又称为准实验性研究(quasi-experimental study)。

上述三种设计方法并非彼此完全独立,在某些医学科研中,需要两者或三者互相紧密结合。如新药的开发必须经过低等动物→高等动物→人体(包括急性、慢性实验、毒理学测试等)试验三个阶段的研究,如果是预防性药物还需进行人群的预防性干预试验。

三、理论性研究

理论性研究多指数学模型(mathematical model)研究,指抽象地用不同符号代表有关病因、机体与环境的各项因素,当有足够的资料把所掌握的某病规律性用各种符号组成的数学公式反映出来,且能经受客观实际的考验时,就建立了数学模型。可用来进行理论研究,如预测疾病的发生,或进行仿真。

第四节 临床流行病学

临床流行病学(clinical epidemiology)是一门采用近代流行病学、生物统计学、卫生经济学和医学社会学的原理和方法去设计、测量和评价临床医学的问题的医学交叉学科。也就是说,临床流行病学是以临床疾病和病人为基础,探索其所属人群中疾病分布的特征、可能致病因素、转归以及评价防治措施的效果和效益,为改进医疗和保健措施等提供依据的科学。

临床流行病学是医学的交叉学科,所以具有临床和流行病学的特点。

其临床特点表现为:

(1)研究对象。临床流行病学的研究对象是患者及其相应的患病群体,即可认识人群的特点,有利于达到研究群体规律的目的,这与临床医学和传统的流行病学不同。

(2)研究基地。临床流行病学的任务是解决各种临床问题,因此它的研究基地应在临床各学科。临床流行病学专家首先应该具有临床知识和经验。

(3)医学道德的限制。因为研究的对象是人,一切可能对人体有害的因素都不能用实验方法来进行研究。因而,临床流行病学中,观察法用得极为普遍。

其流行病学特点为:

(1)群体观念。临床工作者已日益认识到群体观念在临床医学中应用的重要性,临床流行病学的发展,还需要流行病学家、生物统计学家、卫生经济学家和医学社会学家的共同努力。

(2)观察的限制。由于临床流行病学多采用观察法,很难控制研究因素和研究条件。因此,要求有严格的研究设计,足量的研究对象,并且要求研究者客观反映研究过程和研究结果。

(3)统计学方法和相关统计软件是临床流行病学研究必不可少的工具,研究者须具备相应的基础知识。

临床流行病学与医学科研设计有一定的联系,又有一定的区别。

(1)实质一致。临床流行病学的实质是临床研究的方法学,是流行病学在临床医学的应用,也可将其看作是临床医学中的医学科研设计。

(2)适用范围不同。临床流行病学只研究临床医学相关内容,主要是疗效的评价。而医学科研设计则是对基础医学、临床医学、预防医学等所有医学相关内容科研的方法学。

(3)侧重不同。临床流行病学侧重于医疗技术和水平的提高,而医学科研设计包括医学理论和技术双方面的研究,可能更多的是基础性研究。

第五节 医学科研的伦理与道德

伦理即道德理论,伦理和道德有相通之意,都是指人们处理相互关系时所应遵循的行为准则。医学科研道德是医务人员和医学科研工作者在医学科研活动中调整与他人和社会之间相互关系的行为准则。“健康所系,性命相关”。医学科研由于其对象及目的的特殊性,研究过程的高度复杂性以及研究结果的双重性,因此在各种科研活动中,医学科研涉及的伦理道德历来引人注目,应有比较完备和严格的道德标准。

随着现代医学科技的进步,研究生命延长、优生优育、行为控制、器官移植、基因工程、人工生殖等高新医学技术带来的伦理问题以及人口控制、安乐死、医学公正、生态环境保护等重大社会医学伦理问题层出不穷。那么是不是医学科技的进步,必然带来某些医德的败落和丧失呢?我们应该看到,医学科研的发展,其目的在于造福人类;而医学道德是为了医学更好地为人类健康服务。所以从本质上讲,医学科研的发展与医学道德的进步是同步的,它们互相促进、互相渗透、互相制约。

医学科研道德包含在医学科研的整个过程中,主要表现在科研选题、实验设计、资料搜集、动物实验、人体实验、科学发现的优先权、科学的社会关系调节以及科学管理等方面。提倡良好的医学伦理道德,必须严肃对待各种违反医学伦理道德的做法。医学科研道德规范的主要内容有以下内容。

1. 追求真理、造福人类是医学科研道德首要的道德准则。

(1)医学目的原则。医学科研的直接指向和目的是在宏观和微观上发展医学,积累医学知识,为人类的健康服务。马克思曾说过:“科学绝不是一种自私自利的享受。有幸能够致力于科学研究的人,首先应拿自己的知识为人类服务。”科研人员在医学研究中应避免为获取医学知识而不顾研究手段方法的正确性、道德性和科学性,避免不合医学目的的、违背人道的、危害社会和人类进步的科学研究。

(2)医学知情同意、自主原则。主要指人体实验中尊重研究对象的知情权和自主权,强调病人的依从性。医患关系观念的转变、公民权益意识的建立、相关法律条文的明晰和可操作性

是知情同意原则实施的必要条件。

(3) 人道主义原则。爱因斯坦告诫人们：“关心技术本身是不够的，首先应当关心人本身”。医学科研工作者必须具有高度的社会责任感和预见性，人体试验须严格遵守《赫尔辛基宣言》，做到有利无害；实验进行中应强调受试对象的依从性，一旦出现不利现象，应认真分析，及时采取相应处理措施，确保受试对象的安全。动物试验也要遵循有关使用实验动物的准则。

2. 勇于探索，合理怀疑。

科研的灵魂在于不断创新，勇敢探索。科学研究是创造性的活动，研究者首先应是一个具有首创精神的创造者。不迷信、盲目、墨守成规，科学的想像有助于拓宽思想，寻求科研突破口；具有独创性、开拓性、先导性；还要善于学习，充分汲取前人的知识成果。科学具有继承性，学习是创新的前提，知识是进取的先导。

3. 树立实事求是、坚持真理的科研道德，摒弃弄虚作假的陋习。

医学科研工作的对象和性质决定了医学科研工作者要有严肃的科学态度，严谨的科学作风，严格的科学方法，严密的科学思维，在科研活动中始终坚持实事求是的科学精神。科研选题要严肃认真，注重实效；科研实施要尊重客观，精确可靠；科研成果的鉴定、推广、应用要公正诚实，对社会负责；要团结协作，尊重他人，保护知识产权，打击剽窃行为，促进良好学风的建立；另外，还要有坚持真理，百折不挠，敢于修正错误的勇气。

4. 审慎对待国家主权、人权和肖像权问题，严守科研秘密，确保国家利益与发明者的专利权。

(陈 坤 俞维萍 范春红)