



医学科研

张月芳 倪祥庭 译

设计方法

中国科学技术出版社

前言

本书是根据联合国卫生组织 1985 年在中国沈阳举办的 National Workshop on Research Methodology 的英文文集中的一部分翻译成册的。内容是关于生物医学领域中科研设计与方法,可供生物学、医学科技工作者参考。

由于我们水平有限,翻译中错误之处,请专家与读者指正。

译者

1993 年 1 月

目录

一、科研设计与方法导言	(1)
二、研究结果的表达:组织材料的方法	(7)
三、研究结果的表达	(19)
四、流行病学的分析方法	(27)
五、队列研究的统计分析	(44)
六、假设检验	(48)
七、回顾性病例——对照研究的统计分析	(54)
八、调查研究中的抽样方法、样本大小、 分析研究及临床试验	(58)
九、生物统计学原理——描述性统计、 统计学推断、流程图的应用	(68)

科研设计和方法导言

Abdel R. Omran

一、定 义

科学研究是对知识的探求,对我们现在所举办的这个讲习班而言,可以看作是发现事实或信息的一种批判的探索过程,这些事实或信息能增加我们对人类健康和疾病的更深入的了解。

二、科学研究的分类

(一)实验性研究和理论性研究

从哲学的观点来看,科学研究基本可分为两型:实验性的研究和理论性的研究。医学研究主要是实验性,它主要建立在观察和实验的基础上,而不是在理论和抽象的基础上。例如,流行病学调查,是在限定的人群中,对所感兴趣的现象进行系统地观察和收集资料,流行病学调查和其他医学学科研究一样,即使对所研究的现象可以用数学模型抽象化,也必须把这个理论与在群体中实际观察结果相比较,否则,对疾病的发生和病因的了解就不能取得进展。医学科学中的实验性研究,必然涉及定量问题,这主要包括下列三方面:(1)变量的测定;(2)群体参数的估计(率、比、比率的确定和比较等);(3)假设的统计学检验,或者对单纯靠机率可能解释我们所发现的程度进行估计。

对于机率或概率的考虑,在生物科学研究中是绝对必要的,并且是研究设计的本质。科研设计中,非常重要的一点就是必须考虑和坚持机率的原则,以保证研究的有效性。在我们进行科研探索中,正是统计学方法保证了概率原则和能够对研究结果进行正确的分析和解释。统计学使得医学科研属于实验性的,而不是抽象性的,它允许我们用进一步的观察或实验来检验我们所发现结果的正确程度。

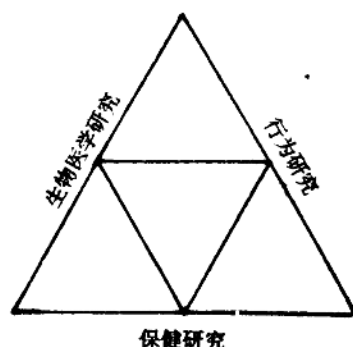
(二)基础性和应用性研究

从实用上讲,科学研究可分为基础性(纯粹的)和应用性研究。一般认为,基础性研究是寻求知识而没有固定的应用目标或具体目的;而应用性研究是专题性的,直接针对某一个确定的、有目的的目标,研究问题常常是由实际工作中的某些需要而提供的,是需要解决某个现实中的问题。关于基础性和应用性研究对社会的相对效益和价值问题,看法仍不一,有些人主张,科学主要依靠社会的支持,因此,科学研究应该是直接致力于解决与人类有关的问题;另一些人认为,科学研究在不受限制的情况下是最富有成果的,并且认为,科学的最伟大进展来

源于纯理论性研究。目前已普遍认为,在这两种类型的科学研究之间,需要适当的平衡,那些基金雄厚、技术先进的协会,比那些资金少、技术较落后的协会,更能够支持较大比例的基础性研究。

(三) 医学研究三角

医学研究中,无论是实验性的还是理论性的,基础性的还是应用性的,一般都包括在3个互相联系的范畴中,即生物医学研究、保健研究和行为研究,这三者即所谓的医学研究三角。



三、研究的科学基础

(一) 顺序

科学方法与常识的不同之处在于,科学方法是通过对按共同性质和行为而分类或排列的实体或事件的、有组织的观察来获得结论,正是由于这一性质和行为的共性,才能作出预言,而最终成为规律。

(二) 推理和机率

推理是科学研究发展的动力。用逻辑术语来说,它意味着由一个或多个其他论述或前提(证据)是正确的,所以这种论述或结论应该被接受。推理的假设、推测或理论因此可以通过这样仔细的推敲而成立,从而提出可加以检验的假设。检验假说是使科学知识发展的基本方法。

在推理的发展过程中,有两种不同的论证方法,即演绎和归纳。在演绎时,前提必然导致结论,它类似于演绎推理(所有的A都是B,所有的B都是C,则,所有的A都是C),或代数方程。演绎的特点是从一般到特殊,不允许有机率存在。

医学科学研究主要是实验性的,它几乎完全依靠归纳推理,前提(或证据、事实)不一定导致结论。我们只能说,如果前提是正确,这个结论可能是有效的;但也可能前提是正确的,而结论是错误的。因此,必须充分考虑机率。此外,归纳推理的研究方法特点是从特殊到一般(归纳出的一般)。

(三) 概率的维持

在科研设计中,保证研究结果的有效性的关键就是,自始至终维持概率。维持概率和防止偏倚的最主要因素是:抽样有代表性,研究组选择随机化,设有对照组。对实验者和受试者采用

盲法,对结果的分析和解释采用概率统计方法。

(四)假说

假说是由推测产生的、并经仔细推敲过的论述,而且应用的是归纳的论据。医学研究中,最有用的方法之一就是得出假说。而在检验假说时,将能用于确定疾病的最有可能性的病因。显然使用归纳法,我们尚不能得出肯定的结论,或宣布已得到证明,但我们可以通过不断地推翻已有的假说,并代之以更有力的假说,从而使假说越来越接近于真理。

在医学研究中,经常使用建立及检验假说以确定疾病的原因以及解释疾病在人群中的分布情况。在形成与联系及因果有关的假说时,常用的是 Mills 归纳推理原则。其方法(简要地说)包括下列几种:

1. 求异法

当在两种情况下,某病的频率出现明显的差异,并且,在一种情况下,能确定某些因素存在,而在另一种情况下,则不存在这种因素,那么,这种因素存在(或不存在)就可能是这种疾病的原因(例如:吸烟者和不吸烟者肺癌发生率不同)。

2. 求同法

如果发现与某病的出现有关的若干不同条件,共同存在着(或不存在)一种因素,那么,这种因素(或不存在这种因素)就可能与这种病有因果关系。例如,肝炎的发生与其和患者的接触史、居住条件拥挤、卫生条件较差有关,而其中每一种情况都可导致肝炎病毒的传播。

3. 共变法

共变化或剂量反应效应,例如,随着食物中含碘量的减少,地方性甲状腺肿出现也增加;白血病的发生率随着接触放射性的增加而增高;丝虫病增加的地区,下肢象皮病的患病率也随之增加。这些都是共变的例子。

4. 类推法

例如,一种病或效应的分布和频率。表现为与另一种病或效应的分布和频率相当相似,则表明它们二者可能具有共同的原因。例如,乙型肝炎病毒感染的肝癌。

四、研究设计

(一)研究设计的流行病学模式

本讲习班应用了根据统计学原理的流行病学方法建立研究设计,这种方法把研究分成 2 个基本型:观察型研究和实验型研究。

(二)假说的产生和假说的检验的设计

在医学研究中,调查通常是在社区或单位的范围内进行的。在科学研究的发展中,调查是导致推理的最有用的方法,特别是关于因果关系的推理,它们可以发展成为可检验的问题。因此,可以认为,推理产生假说。

通过观察或实验可以检验假说。在流行病学研究中,大多数假说是通过对所谓“自然”实验的观察来检验的。因为,对人类疾病的病因因素往往是不可能直接进行试验的。流行病学研究方法是观察性的;用其检验假说是属于分析性的;在设计上,或用回顾性方法(病例——对照研究)或用前瞻性方法(队列研究)。这些方法都是将具有不同接触状况(回顾性的)或不同后果

(前瞻性的)的人群加以比较。这种观察性研究与实验性研究的最根本区别在于研究者对研究组不施加直接干预。

实验研究设计,指的是研究者施加干预,并记录干预对事件进程的效应,研究者选择接触组和非接触组,并控制实验条件。

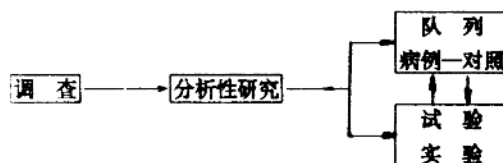
在假设检验中,可用试验或实验来预测在自然条件下哪种情况可能发生,或提供相关来支持观察性研究的发现结果。

常用的科研设计分类如下图解所示:

方 法	设 计	
观 察 性 的	描 述 性 的	单 位 调 查
		社 区 调 查
	分 析 性 的	队 列 研 究
		病 例 一 对 照 研 究

方 法	设 计	
实 验 性 的	分 析 性 的	试 验
		实 验 性 试 验

由假设产生到假设检验的过程,见下图:



五、研究计划和管理

(一)研究计划

科学研究是一项复杂的工程,从科研提出到进行过程都要有周密的计划和管理。目前,在世界性紧缩科研预算的情况下,越加要求医学科研应该是有规划的研究,有切合实际的、明确的短期、中期和长期研究目标。

提出一项研究规划的基本步骤包括

1. 确定从事研究的单位;
2. 确定研究单位的能力和资源,包括研究人员、设备、仪器、供应、时间、预算,以及能否获得研究材料;
3. 研究题目的选择中,应考虑下列诸因素:
 - (1)问题的大小及其影响;
 - (2)此问题需要解决的迫切性如何;
 - (3)该题目与提供资金的意图是否有关联;

- (4)该题目是否经得起研究的检验;
- (5)研究方法的可行性如何;
- (6)研究成功的机遇如何;
- (7)预期研究成功结果的影响有多大;
- (8)该题目对科研人员的训练和提高科研能力等其它因素有何好处。
4. 提出方案,作为进行监督和评价该研究题的指导性文件。
5. 建立明确的管理机构,进行对该研究题的指导、监督和协调。
6. 整理该研究课题最终结果的计划,发表论文(结果)的准备工作,包括在那些科学文献中发表的计划。

(二)研究的实施

进行一项科研的简单步骤是:形成问题、提出研究计划(研究设计),根据对具体目标的整体构思进行活动,直至问题的解决。



下面提供的是一个研究设计各基本要素的提纲:

1. 使研究的问题概念化
需要;背景;理由
2. 提出研究的目的
产生假说;检验假说
3. 设计研究方法
研究设计;战略途径;材料和方法
4. 确定人群
目标人群;研究人群
5. 确定测量(方法)
(材料)收集方法;精密性、准确性;可靠性
6. 研究结果的分析 and 解释

六、科学研究人员

要进行成功的科学研究,科研人员应具备下列诸项重要的素质:

- (一)探索新事物的探险精神。
- (二)坚持和耐心。
- (三)把自己和科学方法结合起来。
- (四)有分析能力,能进行批判性思维。

- (五)业务上敢于听取批评性意见。
- (六)思想开放,对意外的发现能看出其重要性。
- (七)客观性。

七、结 论

科学探索是人类最有挑战性的事业之一。它所得到的支持是对社会的强大、活力和远见卓识的衡量。科学研究方法已逐渐地发展得越来越精确和有效。我们已经掌握了探索未知的技术,但是它的成功,历来都是取决于科研人员个人和集体的才干,同时,他们又受制于严密的科研设计以及方法学中的科学准则(如处理顺序、推理和机率等准则)。

研究结果的表达:组织材料的方法

Dr K. M. Pathway

一、表 格

虽然如何制定表格尚无规定标准,但目前认为,表格的制定应有以下这些原则:

(一)表格应尽量简单。一个大表格中包含了许多细节或变项,倒不如用2个或3个小表格分开表示的效果好。为了便于阅读,一般表格中的变项不应超过3个以上。

(二)表格内容应该一目了然:

1. 表中用代号、缩写或符号,在表下注解中加以说明;
 2. 表中的行和列标记应简洁明了;
 3. 表中所示测定数据皆应标明其剂量单位;
 4. 表题要简短、明确,包括内容、时间和地点;
 5. 表中的测定值后面,都要有合计;
- (三)表题与表体之间有一划线或空行。小的表格中不用竖线分隔。
- (四)引用的数据,在表下应说明其来源。

二、线 条 图

定义:线条图是用坐标系(根据研究者的目的而设,通常是X和Y)表示定量数据的方法。线条图的种类有:直角坐标、极坐标、特殊型(如三维坐标)等。这里我们只讨论直角坐标图。

(一)一般概念

直角坐标图包括2条互相垂直的线,每条线上标明测量标度。直角坐标图的一般结构(见图1)。一般在X轴上表示自变量(分类方法),Y轴上表示因变量(频数或频率),即在绘图时,Y随X的变化而变化。

(二)一般原则

图形可使读者对本文数据能迅速地了解。绘图原则中,最主要的有下列几点:

1. 每个图都应能自我说明。
2. 图题可放在图的上部,也可放在下部(我国规定及国际上一般都要求放在下部——译者注)。

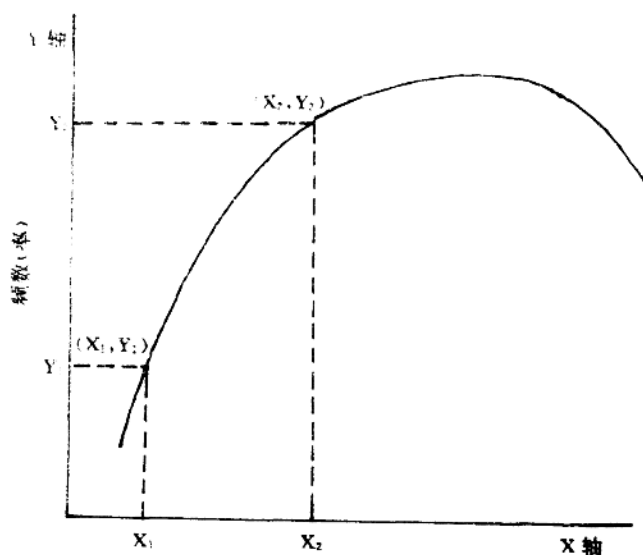


图1 直角坐标图的一般结构

3. 图的设计越简单,效果越好。为了让人看起来一目了然,图中不应用过多的线条或记号、文字等。

4. 在一个图中如表示2个以上的标度时,必须用插图或图解加以区别。

5. 为便于阅读,座标线不应过多。

6. 图线要比座标线粗。

7. 一般用纵座标表示频率,用横座标表示分类。

8. 对于算术标度、等长标度,必须代表相等的数字单位。

9. 标度的划分及其所表示的单位应十分清楚。

(三)具体举例

1. 算术标度的图线

算术标度是指座标轴上任何部位的相等标度代表其相等的数量,但在2个轴之间,不一定标度相等。在作图时,在2个轴上是否用相等的间距标度,应加以认真考虑。X轴上标度一般比Y轴上的标度要宽些或窄些。确定标度的方法是应使图形看起来很匀称。在线条图中,标度也可用中断方法,但此法使用要小心,避免因此而误解。图2为标度线图的例子。

2. 半对数线图

半对数线图是指在一条座标轴上,通常是Y轴以对数单位标出,而另一个轴则用算术单位标出。当我们在研究一段时间内的一系列数据时,人们感兴趣的往往是相对(或率)的改变,而不是绝对值(实际量)的变化,这种情况用半对数图最合适。

半对数图的优点是:

(1)直线表示变化率恒定。

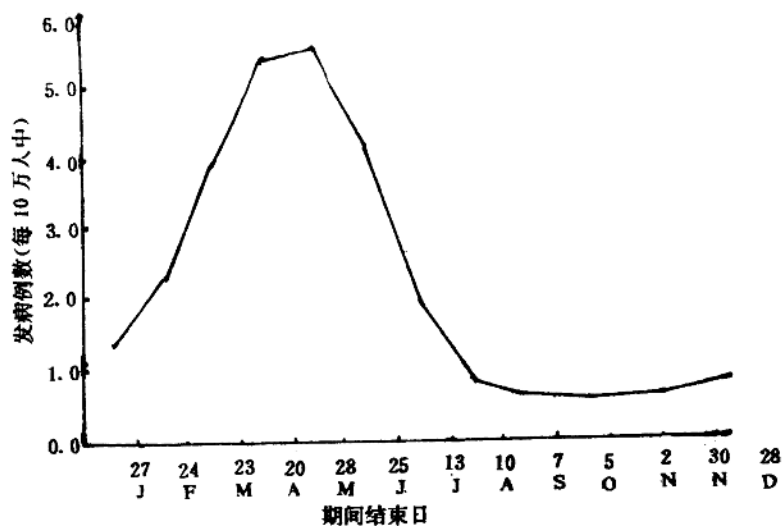


图2 美国于1968年上报的风疹发病率(共13个周期间)。(来源:风疹监视机构)

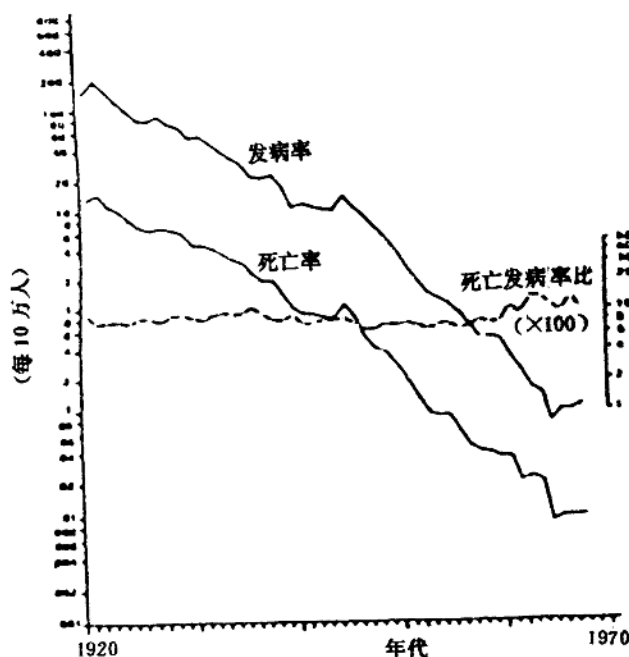


图3 美国于1920~1968年上报的白喉的年发病率、死亡率及死亡发病率比(来源:白喉监视机构)

- (2)直线的斜率表示增加率或减少率。
 (3)2条以上线平行时,表明它们的增加(或减少)率一致。
 例见图3。

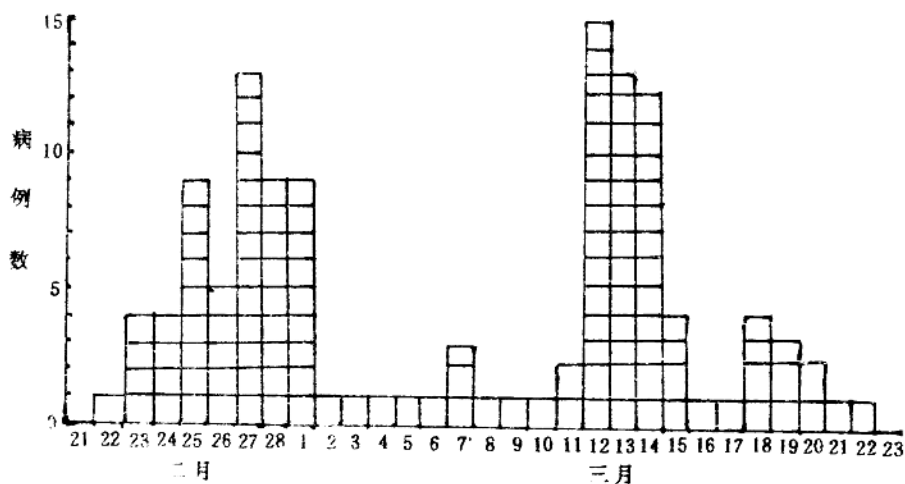


图4 1970年2月21日~3月23日在采样城市小学中的皮疹病例(每1方格表示1例)

3. 直方图

直方图只用于表示定量数据的频率分布。其方格间没有空隙。注意不可与条图相混淆,条图格间有空隙。直方图中的标度不能中断,因为直方图描绘的是图线下面的总面积。由于有这个特点,所以直方图组距是相等的。例见图4。

为了示例,故图4的图线下面面积划分为每1病例1方格。而通常这种图只画出代表每列高度的线。

为了使直方图中每个方框代表一定数量的病例,我们以其高度代表每个测定单位的病例数(图4中是每天),以其宽度代表分类方法(图4中以天数为时间间隔)。所以,高 $\times$ 宽即等于1天内的病例数,正如高 $\times$ 宽等于一个长方形面积一样。

由于直方图是以总面积为概念的,所以,以不相等的间隔作直方图时,需要更加仔细,例见图5。

一般说来,直方图只表示一套数据,但是,在公共卫生领域中,也常可同时用以表达发病病例-死亡病例,或男性-女性等。

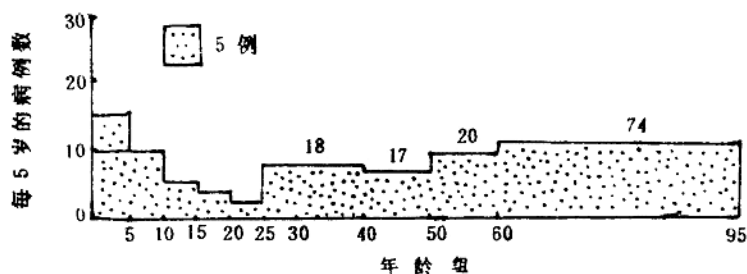


图5 美国于1968年上报的破伤风病例以5岁年龄分组(来源:1968年MMWR年度增刊)

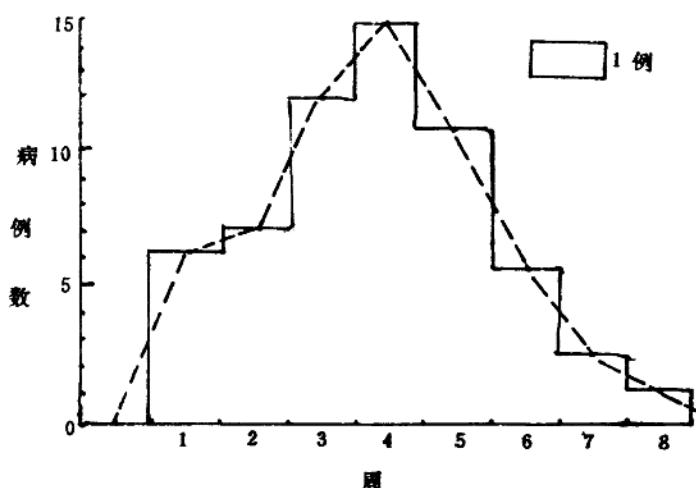


图 6 1970 年抽样城市每周患感冒例数

4. 多边形

表示 2 套以上数据的频率分布, 应该使用多边形。多边形来源于直方图, 是用一条直线将直方图中的分类间隔中点连接起来, 见图 6。

由于多边形是根据直方图绘制的, 因此, 关于曲线下的面积、相等或不等的分类间隔等规则, 也同样适用于多边形的绘制。多边形应该是“封闭”式的, 以便绘制其面积。只要将第 1 点和最后 1 点与图形基线连接起来, 就成了“封闭”的图形。作多边形时的面积必须大约等于作直方图时的面积。以图 7、图 8 为例, 图 7 表示封闭的多边形正确的方法, 图 8 是不正确的方法。

如果用直方图绘制, 则图 7 中的 A 区所代表的面积应是这个直方图的一部分。绘制多边形时, 就缺失了 A 区这块面积, 故应以 C 点和基线连结, 使 B 这块面积等于 A 区, 这样就得到了补偿。

而图 8 的连结方法就不正确, 因为 D 区面积被漏掉了, 而且没有得到补偿。

图 9 表示相等分类间隔的多边形。图 10 为不相等分类间隔的多边形。

图 11 表示在一个多边形中表示 3 套数据的图形。

5. 散点图

散点图是一种用于表示 2 个变量之间关系的特殊图形。在同一图中可以点出许多代表成对变量的点, 这些点的分布模式可表达变量间的可能关系。如果这些点趋向于一条直线分布, 那么这种关系就是线性的; 如果不是直线的, 则其关系就是曲线的; 如果出现的只是一些散乱分布的点那就表明 2 个变量之间可能不存在关系, 见图 12。

三、图 形

图形是仅用一条座标线象征性地表达统计学资料的一种方法。

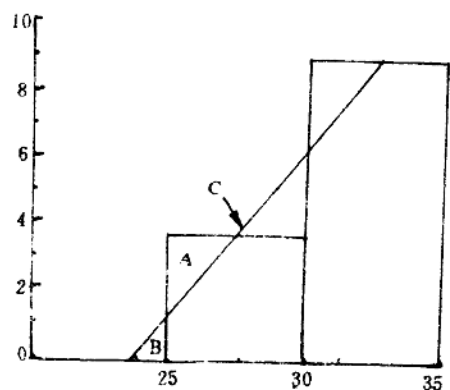


图7 封闭多边形的正确方法

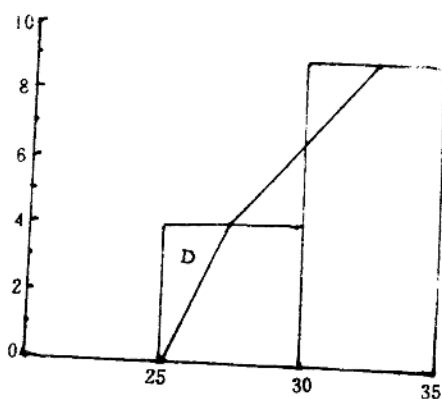


图8 封闭多边形的不正确方法

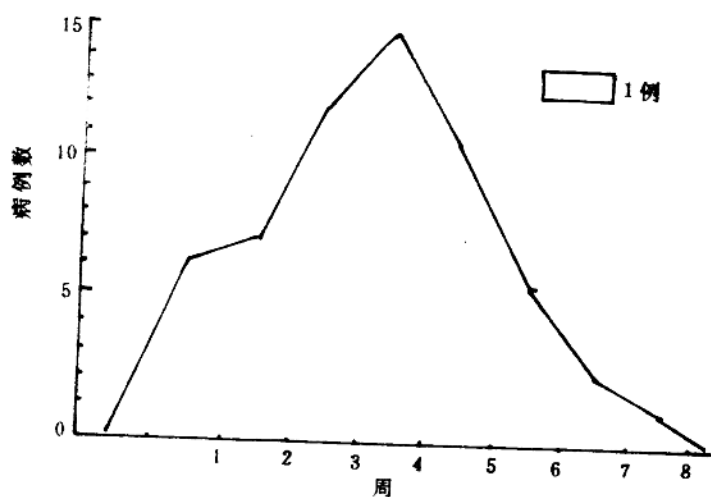


图9 1970年抽样城市每周患感冒的病例数

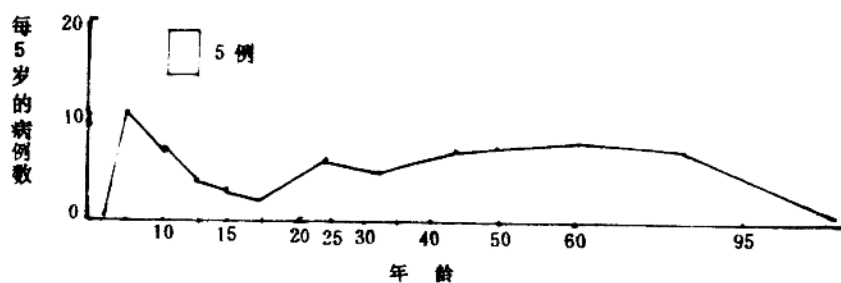


图10 1968年美国上报的破伤风病例数(以5岁年龄分组)(来源:MMWR1968年增刊)

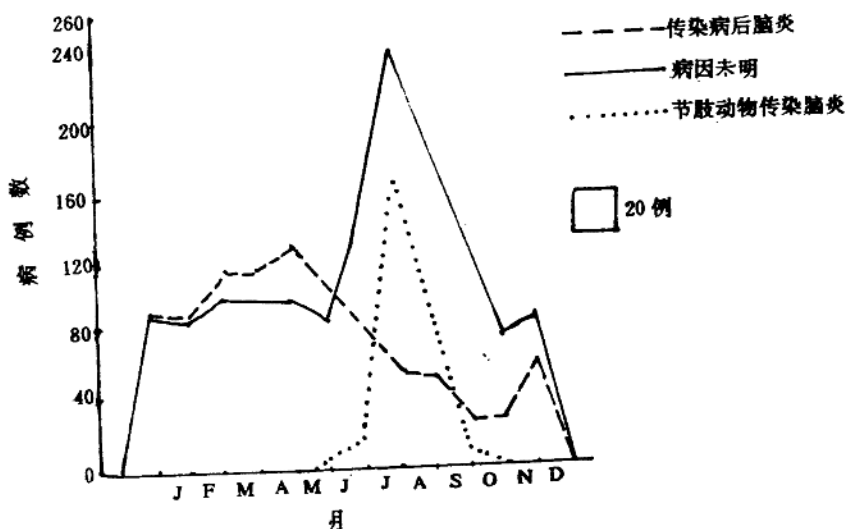


图 11 美国 1965 年上报的按病因的每月脑炎病例(资料来源:1965 年总结监视报告)

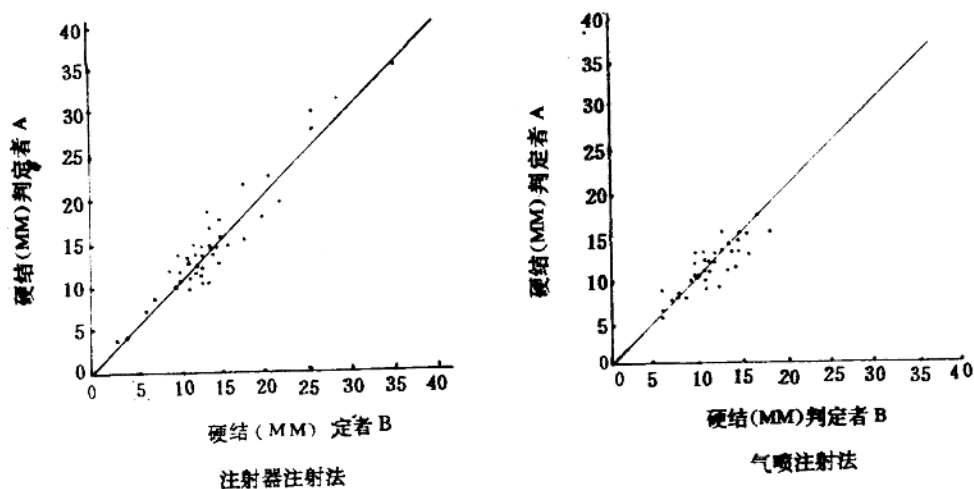


图 12 组织紫液素皮肤试验 2 个判定者对 51 例的观察比较(Greenword, South Caroline, 1963)

图形有许多不同的类型,其中,有一些是根据长度、比例,或地理座标,这里给大家介绍几个有特殊用图的图形。

(一)根据长度的图形

这类图中,最重要的有 2 种,一种是条图;另一种是象形图。

1. 条图

条图或条柱图,所示的各条柱宽度均等(故其与直方图不同),各条柱之间可有空隙(这一点也与直方图不同)。条柱图特别适用于说明比较性的资料。这种图可竖排,也可横排(见图13、14)。各条柱最好以高低(长短)递增或递减顺序排列,以便于直观比较。条图中不得使用标度中断,否则会造成误解。条柱框内可涂实、画影或涂色,以便区别醒目。条柱的标记应在其底部,而不应在其中部,以免造成混乱。在作比较时,同一组内的条柱间的空隙可有可无,但不同组间则应留有空隙。

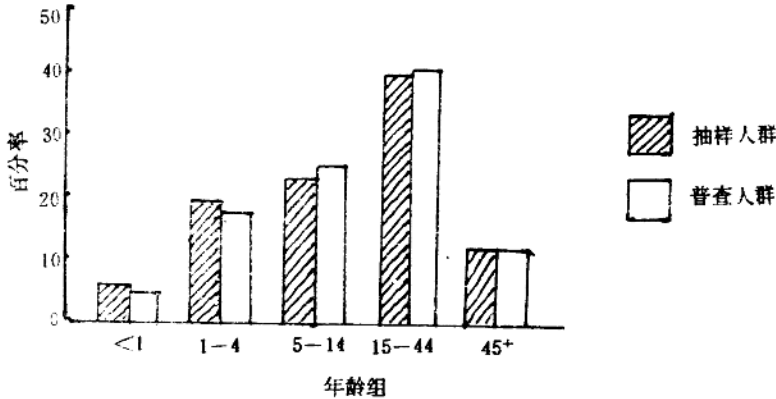


图 13 抽样人群与人口普查人群年龄分布百分比(1970 年抽样城市免疫接种调查)

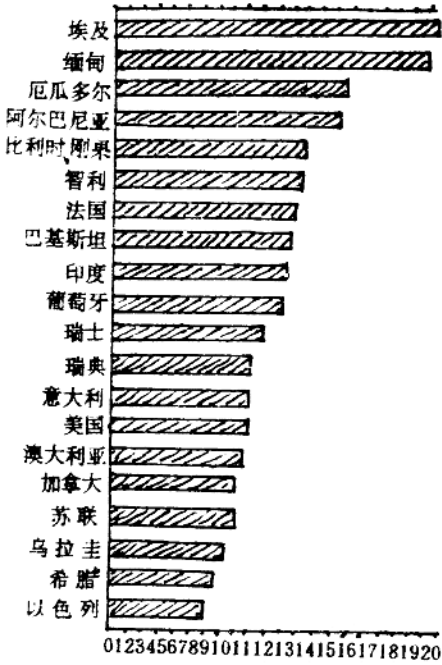


图 14 1955 年 20 个国家自然死亡率(每 1000 人死亡数)