

21 世纪

熊国强 主编
贺石林 主审

高等医学院校教材

供医学类专业研究生用

医学科研设计教程



科学出版社

21 世纪高等医药院校教材

(供医学类各专业研究生用)

医 学 科 研 设 计 教 程

主编 熊国强

主审 贺石林

编者 (按编写章节顺序)

熊国强 王乐三 胡平成

曾小敏 周 欢

科 学 出 版 社

2001

内 容 简 介

本书介绍医学科研设计的基本知识和基本原则,并针对不同学科特点阐述实验设计、调查设计、临床实验设计及干预试验设计的基本原理、具体实施和分析方法。书中各章节举出实例,便于读者理解课程内容。在各章前设置“学习目标”,章后有“结语”、“练习题”、“思考题”,分别提出必须掌握的内容,概括了全章的要点,以帮助读者练习和复习。本书可作为高等医学院校研究生教材,对从事临床医学、预防医学、社会医学、医学管理的卫生工作者也是一本理想的医学科研设计参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学科研设计教程/熊国强主编.-北京:科学出版社,2001.10

21世纪高等医学院校教材

ISBN 7-03-009743-2

I. 医… II. 熊… III. 医学-科学研究-设计-医学院校-教材

IV. R

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 060320 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年10月第一版 开本:850×1168 1/16

2001年10月第一次印刷 印张:13

印数:1—4 000 字数:266 000

定价:24.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

前言

医学科研设计是医学生的一门重要的基础课程,也是预防医师、临床医师、基础医学教师和卫生管理工作从事实践工作和科学研究必备的基本知识。医学科研设计方法被医学界比喻为“建筑现代化医学大厦的顶梁柱”。

尽管医药科学分支较多,专业性强,各学科科研都有各自的专业特点,但是无论何种学科的科研,其研究过程、原理、原则和基本方法都有一定的共同性。本教程就是针对医学科研中的共性问题进行论述,并且针对每种设计方法的难点,通过实例深入浅出地介绍基本知识和实际应用原则。试图为医药学各学科研究生、本科生与医师(药师、检验师、护师、教师)涉足科研领域起到抛砖引玉的作用。

医学科研过程包括选题、设计、实施、统计分析与总结成文五个环节,设计思路与统计分析紧密结合将五个环节牢牢地拴在一起,形成一个严密的整体。医学研究的结论往往关系到民众的健康,关系到疾病的预防、诊断、治疗与转归,甚至生死问题,如果设计不当将涉及到医学伦理学问题。

21 世纪的医学教育方式将随着电脑、统计软件、多媒体教学和医学新模式的引入而发生深刻的变革,在单位时间内授课的信息量将大幅度增加,这无疑给教师、学生和教材提出更高的要求。本教程在内容的编排上力求顺应这一变化趋势。书中详细介绍了科研设计的基本知识和基本原则,并针对不同学科特点介绍了实验设计、调查设计、临床实验设计及干预试验设计的基本原理和实施与分析方法。教师可根据不同的教学对象灵活选用。该教材的另一特点是各章节设置了学习目标、结语、练习题与思考题,提出了需掌握与熟悉的内容,结语还简明扼要地概括了本章节的基本要点,以便学生顺利完成练习和复习。对从事临床医学、预防医学、基础医学、社会医学和管理科学的卫生工作者也是一本有用的参考书。

本教程的作者都是多年从事医学统计学教学和科研工作的教师,具有丰富的教学经验和扎实的科研功底。总结多年积累的教学经验和科学知识,编写成一本实用性强的教科书,奉献给他们的学生,并用来与同行们交流,这就是主编和作者的初衷。

本教程编写过程中,特邀贺石林教授作为主审,在此衷心感谢贺教授接受我的邀请并为此付出的辛勤劳动。

本教程的编写得到科学出版社和中南大学的大力支持,特别是中南大学教务处刘富友、宋爱丽以及成教学院潘辉英、龚爱云等同志都非常关心这本书的编写,借此机会表示衷心的感谢。湘雅公共卫生学院卫生统计学教研室王一任老师承担了此书的排版打印、图表制作等工作,特此感谢。

在此书的编写过程中,虽然我室同仁全力投入编写并反复修改,但限于时间和我们的水平,难免出现疏误,鉴请读者批评指正,以利再版时更加完善。

熊国强

于 2001 年 7 月

序 言

本人有幸应主编之邀,首先阅读了《医学科研设计教程》一书,感受颇深。医学科研是以科学的观点和方法探索医学及其有关领域的未知事物与规律的认识活动。科研设计就是制定完成选题目标的技术路线和实施方案,它包括专业设计与统计学设计两部分。专业设计的特殊性较强,统计学设计对各专业科研均具有普遍指导意义。本教程从统计学设计出发,讲述了实验设计、调查设计和临床试验设计的基本原理和基本分析方法。全书内容丰富、新颖,实用性强。各章节均有实例、练习题、思考题、学习目标和要点总结,这对促进学生掌握统计学设计的思路、方法和分析问题的能力是十分有益的。本书既可作为医学各专业硕士研究生、本科生及专升本班的教材,又可作为各类医务人员从事科研的参考书。

参加本《教程》的编者都是长期从事医学统计学和医学科研设计方法教学及研究的教师,他们积累了丰富的经验。本书是他们多年共同努力的硕果,读者可从字里行间体会他们坚实的专业功底。祝愿本《教程》在培养学生科研能力中发挥良师益友的作用。

中南大学湘雅医学院 贺石林

2001年8月于长沙

目 录

第一章 医学科研设计概述	(1)	第一节 临床试验基本概念	(123)
第二章 医学科研的基本知识	(10)	第二节 诊断试验研究设计和评价	(130)
第一节 医学科研假说	(10)	第三节 防治效果研究设计与评价	(141)
第二节 医学科研的基本要素	(13)	第四节 疾病预后研究设计与评价	(149)
第三节 实验设计的基本原则	(17)	主要参考文献	(159)
第四节 数据处理的统计方法选择	(25)	附录 统计用表	(161)
第三章 常用实验设计及其分析方法	(31)	附表 1 随机排列表	(161)
第一节 方差分析	(31)	附表 2 随机数字表	(162)
第二节 完全随机设计与方差分析	(37)	附表 3 配对比较(t 检验)所需样本例数	(163)
第三节 随机区组设计与方差分析	(39)	附表 4 两样本均数比较(t 检验)所需样本 例数	(164)
第四节 拉丁方设计与方差分析	(43)	附表 5 两样本率比较时所需样本例数 (单侧)	(165)
第五节 多个样本均数间的两两比较	(47)	附表 6 两样本率比较时所需样本例数 (双侧)	(166)
第六节 序贯试验设计与分析	(52)	附表 7 ϕ 值表(多个样本均数比较时所需 样本例数的估计用表)	(167)
第七节 半数有效剂量试验设计与分析	(56)	附表 8 λ 值表(多个样本率比较时所需样 本例数的估计用表)	(168)
第四章 多因素设计及其分析方法	(62)	附表 9(1) q' 界值表(单侧)	(169)
第一节 2×2 析因试验设计与分析	(62)	附表 9(2) q' 界值表(双侧)	(170)
第二节 多因素多水平析因试验设计与分析	(66)	附表 10(1) F 界值表(方差分析用表)	(171)
第三节 交叉试验设计与分析	(70)	附表 10(2) F 界值表(方差分析用表)	(172)
第四节 正交试验设计与分析	(73)	附表 10(3) F 界值表(方差分析用表)	(173)
第五节 重复测量试验设计与分析	(77)	附表 10(4) F 界值表(方差分析用表)	(174)
第五章 调查设计和分析方法	(82)	附表 11 χ^2 界值表	(175)
第一节 调查设计的基本内容	(82)	附表 12 t 界值表	(176)
第二节 现况调查研究设计与分析	(87)	附表 13 q 界值表(Newman-keuls 法用表)	(177)
第三节 回顾性研究的设计与分析	(96)	附表 14 基本拉丁方设计表	(178)
第四节 前瞻性研究的设计与分析	(107)	附表 15 $m=2$ 的正交表	(179)
第六章 临床流行病学基础知识	(118)	附表 16 标准正态分布曲线下的面积: $\Phi(-u)$ 值	(186)
第一节 临床流行病学发展概况	(118)	附表 17 F 界值表(方差齐性检验用表)	(187)
第二节 临床流行病学的特点和任务	(119)		
第三节 临床流行病学研究的方法学	(120)		
第四节 临床流行病学在临床医学中的 作用	(122)		
第七章 临床试验设计	(123)		

附表 18	相关系数 γ 界值表	(188)	附表 23	M 界值表(随机区组比较的 秩和检验用表)	(195)
附表 19	百分率的可信区间	(189)	附表 24	D 界值表(各样本例数相等的 Nemenyi 法用表)	(196)
附表 20	T 界值表(配对比较的符号秩和 检验用表)	(192)	汉英名词索引	(197)	
附表 21	T 界值表(两样本比较的秩和检验 用表)	(193)	英汉名词索引	(199)	
附表 22	H 界值表(三样本比较的秩和检验 用表)	(194)			

第一章 医学科研设计概述

学习目标

- (1) 熟悉医学科研工作的基本任务。
- (2) 掌握医学科研工作的基本程序。
- (3) 掌握医学科研选题原则。
- (4) 掌握医学科研三类设计的特点和联系。
- (5) 了解医学统计学在医学科研设计中的地位。

医学科学研究工作由三部分组成:科研设计、科学地实施、观察与分析结果并得出结论。其中科研设计是关键的第一步,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。现代医学是由生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变而发展起来的。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注重这个目标。

一、医学科研的任务

医学科研工作的基本任务在于熟悉人体结构、功能与理化机制,认识疾病的分布,掌握疾病的发生、发展过程,揭示疾病与健康的转化规律及其影响因素,探索环境与健康的联系,提出有效的防、诊、治措施,改善人类生存的环境,增进人类的健康,延长人民的寿命,开发促进人民身心健康的科学技术等。

1. 发现医学中的未知事物及其内在规律

尽管现代医学技术相当发达,已从细胞、亚细胞医学水平发展到分子、基因、甚至量子医学水平,但是在医学客观世界中始终存在着大量的未知现象和未知的发展过程及规律。例如,现在发展的基因诊断和基因治疗,特别是基因治疗,虽说发展速度迅猛,但从全局观察与分析,所走过的道路仅为前进的第一步,研究和发展的前景还很广阔。

2. 寻找医学中已知事物的未知规律

科研的重要任务之一,就是揭示已知事物的外在表现(现象)的本质与内在联系(规律性)。因为只有了解事物的本质,掌握了它的规律性,才有可能对它进行利

用、干预或改造。例如恶性肿瘤的死因顺位总是排列在全死因顺位的第2~3位,给人类健康造成巨大的损害,其发病学至今未阐明;虽然医学家一致认为是抑制基因被抑制与癌基因被活化,但是对这两类基因抑制和活化的规律尚不了解,人类对癌症的防治还未取得根本性突破。

3. 探索生存环境对人类身心健康的联系

现代医学的许多难题和疑点,必须结合生命科学中各层次各专业分支综合解决,深入探讨生存环境对人民身心健康的影响,全方位寻找保护和增进健康、防治疾病的新途径。例如,北方地区的沙尘暴,沿海一带的赤潮,内陆地区江河湖泊的污染,大中城市的空气质量下降,食品和副食品的污染,还有地方病、疫源性等疾病等,都在潜移默化地损害和威胁着民众的健康。从全局来看,这也是医学研究的重要任务之一,而且意义更加深远。

4. 开发医学的应用

医学科研的另一重要任务,是探索如何利用医学事物的内外规律,在防治疾病和增进身心健康方面的应用。如基因工程技术在医学的应用就是典型的例子。

除了上述几方面以外,医学科研还能验证和发展已有的理论与学说,促进医学不断发展和防治水平的不断提高。

二、医学科研的分类

医学科研的分类,按分类方法不同,可分为以下几种。

(1) 按照医学中各专业的属性,医学科研可分为:基础医学科研、临床医学科研、预防医学科研、社会医学科研(包括医学心理学科研)。

(2) 按照研究对象的属性,医学科研可分为:实验性科研、临床试验性科研、社区干预试验性科研。

(3) 按照研究对象的属性和实验场所不同,医学科研可分为:调查性科研、实验性科研、临床试验性科研。

①调查性科研:又称横断面研究、横断面调查或现况研究。是根据研究目的,通过横断面调查,了解某一特定时间断面上特定人群中疾病或卫生服务的现状及其与之相联系的各种因素(如某病的患病率、人群中各种生理、生化指标或病理指标、卫生资源状况等)的分布情况。主要特点是研究过程中没有人为地施加干预措施,而是客观地观察记录某些现象的现状及其相关特征。

②社区干预试验研究:社区干预试验研究是在某一特定人群中通过干扰某些致病因素或施加某些保护性措施,观察对人群产生的效果。例如观察疫苗对预防某传染病发病的效果,观察某些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,因此又称为半试验性研究(quasi-experiment)。

③实验性研究:实验性研究是一种在人为严格控制条件下观察和分析客观事物的研究方法。其特点是对研究对象进行干预技术,较好地排除了外界因素的干

扰,因而可以获得较为可靠的科学数据。此类研究场所大多是在实验室进行,研究对象一般是动物,但有一部分研究须走向社区人群。

④临床试验研究:临床试验是一种局限于对研究对象的身心健康无伤害的试验研究方法。观察分析期限可分为短期、中期或远期跟踪。临床试验研究的目的通常是观察防治措施的效果。由于临床科研的实验条件不易严格控制,影响因素相对较多,因此通常将临床实验研究称为临床试验(clinical trial)。英文中 clinical 常与 laboratory(即实验室工作)相对而言,对 clinical trial 应理解为已经通过有关的实验室研究,即将走向人群(现场)进行流行病学实验。其研究对象是患者(在研究治疗效果时),也可以是“非病人”(在研究预防措施时)。在某些医学科研中,根据选择的课题和研究目的,需将实验室研究与临床试验研究结合起来进行。

三、医学科研的程序

开展一项医学科研工作大体要经过五个基本步骤,各个步骤丝丝入扣、紧密相连。这五个步骤是科研选题、研究设计、实施方法、统计分析和总结归纳。

1. 科研选题

医学科研的选题或立题就是确定所要研究的题目。选题是科研的起点,也是关系到科研成败的关键性问题。

(1) 准备工作:在科研设计前必须查阅大量的参考文献,认真收集、阅读与本课题有关的研究资料,前人和同行的经验与知识都是可借鉴的宝贵财富。科学文献也是人类智慧的结晶,是人们增长知识提高业务水平的重要工具,也是制定科研规划、决定科研题目的重要依据。只有通过全面了解国内外发展趋势,使你提出的问题得到进一步的深化、系统、完善,使其具有新颖性、科学性和可行性,也能有效地防止低水平、重复性选题的弊端。

科学文献的来源:教科书、专著、期刊、会议文件和内部资料。还可以通过光盘检索系统和因特网查阅中外文参考文献。当掌握了有关信息以后,选题将具有初步轮廓;以往解决了的问题,还有哪些问题未解决。对所拟题目的科学价值、社会效益、经济效益、技术性问题、解决的技术路径等都应做到心中有数。

(2) 选题原则:选择确定一个优秀的课题,必须遵循选题原则,即应严格遵循创新性、先进性、科学性和可行性四项基本原则。其中创新性是科研工作最主要的特征。创新是指别人没有研究和涉及的问题,是本学科的空白点,或者是别人虽对此研究过,但你的研究将会在理论或应用上有新的发展和补充。或者是别人过去对这类项目有一些零星报道,而你选择了具特色的系统性研究。在深思熟虑科学性的同时兼顾其他“三性”,所以选题时必须根据具体情况全面分析和考虑,使四项基本原则达到有机统一。

(3) 研究条件和优势:目前科研经费都比较紧张,都希望将有限的经费投入到极有可能获得成功的申请项目上,所以预试验结果及以往的研究基础对中标均有不同程度的影响,选择有研究基础形成优势的领域进行深入探讨,不失为明智之

举。

2. 科研设计(research design)

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。设计的好坏不仅直接关系到科研的创新性、科学性、先进性和可行性,而且还决定了完成课题的速度与经费的开支等问题。要搞好科研设计,设计者不仅应具备丰富的专业知识,还具备必要的相关知识,如医学统计学、临床流行病学和流行病学知识等。

科研设计由专业设计和统计设计两部分构成。专业设计的第一个问题是课题的选定,即研究什么问题。科研选题非常重要,科研成果的大小取决于选题水平高低;高水平的选题就能获得高水平的科研成果。统计设计就是控制误差、改善实验有效性和确定资料分析的方法,也是保证专业设计的布局合理性和实验结论可信性的关键因素。为了确保医学科研的“四性”,必须做好这两类设计。如果专业设计不科学,统计设计不正确,必然导致错误的结论,结果造成人力、物力和财力的浪费。统计学设计的内容有研究对象数量的确定,对照组的选定、随机化分组原则与统计分析方法的选定。控制误差也是重要内容之一。

总之,只要在科研设计前认真检索、阅读有关文献,全面了解研究专业的过去与现在,确立正确的研究方向,并能选定一个好的题目;在专业设计上做到周密、严谨,在统计设计上做到随机、客观、科学,就能够设计出一个优秀的设计方案,并得到满意、可信的结论。

3. 实施方法

按照研究对象的属性和实验场所不同,医学科研实施方法一般可分为调查、实验和观察三大类型。

(1) 调查:调查是在现场进行研究设计的一个重要部分,调查设计区别于实验设计的重要特征是:在调查中,所研究的现象及其相关特征(包括研究因素和非研究因素)是客观存在的,不施加干预措施,不能采用随机分配的方法来平衡或消除非研究因素对研究结果的影响。故调查资料的分析常需借助标准化法、分层分析以及多因素统计分析等方法对混杂因素加以调整。调查设计的基本步骤是:根据研究目的,确定调查对象(目标人群)和对象的选择方法,将研究指标转化为调查项目,进而设计成调查表或问卷,然后确定资料的收集方法、整理的计划和统计分析等。

(2) 实验:实验是在人为地控制一些条件与因素的基础上,对研究对象施加考核因素(防治措施),观察或观测由此引起的结构、功能、生化或疾病过程的变化,这种变化以效应指标表示,通过相应的效应指标揭示事物发生发展的规律性。

实验设计的特点是:①研究者能人为设置处理因素。②研究对象接受何种处理因素或水平是经随机分配而定的。能使对照组与各处理组间具有较好的均衡性,即非处理因素对不同处理组的影响保持均衡,组间具有可比性,可以客观地评价处理因素的作用。③实验设计能使多种处理因素和水平同时安排在较少实验的次数之中,更有效地控制误差,达到高效、精确的目的。

(3) 临床观察:主要是指临床试验,是一种经过精心设计的医学科研方法,常用来评价药物、疗法、诊断技术和预防性干预措施的效果。临床试验的基本原理是:①根据研究目的和客观条件,选择适当的研究对象,然后遵循随机化分组原则将研究对象分为两组或多组。一组不接受处理因素,称为对照组;其他组接受处理因素,称为实验组。②处理因素包括要评价的药物、诊治方法或预防、预后措施等。在有些研究中,研究对象本身的某些特征,如性别、年龄、疾病的类型与病情等,也可成为试验的处理因素。③对不同组的研究对象采用相同的方法,随访观察相同的时间,测量、记录其效应指标,然后比较或鉴别这些指标的差别,以此评价处理因素的效果。

一项成功的临床试验必须具备如下两个基本条件:①对实验组的干预效果及不良反应做出无偏估计。②确定试验结果能够外延推论到总体病人或总体人群,因参与试验的研究对象仅为随机样本。

上述三种设计方法并非彼此完全独立,某些医学科研需要三者或二者互相紧密结合。如开发新药必须经过如下阶段研究:低等动物→高等动物→人体(包括急性、慢性实验、毒理学测试等),如果是预防性药物还需进行人群的预防性干预实验。此例说明设计方法经历了实验设计、临床试验设计和调查设计过程。尽管现场调查研究在流行病学与病因学研究中具有重要的地位,但是调查所得的线索,往往需要实验室与临床试验进一步结合研究,才可能得到比较正确的结论。

4. 统计分析

在生物医学研究领域,实验或观察的结果往往是不确定的偶然现象。描述或推论这种不确定偶然现象,通过重复观察发现不确定偶然现象背后隐藏着事件发生或发展的必然规律性,这就是统计方法应用的显著特征。

医学统计学是将统计学原理和方法应用于生物医学研究的一门学科。医学统计方法在医学研究中的运用主要有三个方面:①以正确的方式收集资料,这种“正确方式”须在科研设计时确定下来。②描述资料的统计特征,如数据归类简化、统计指标的选择与计算、统计结果的表达等。此处的结果仅为局部(样本)的结果。③统计判断并得出正确结论,如根据各种概率分布,对实验和观察结果存在的差异和关联作出统计推断,即由样本推断到总体的结论。

综上所述,正确掌握和运用统计方法是科研中最重要的基本功之一,从科研课题的选题、设计、实施、分析到总结成文的全过程中,统计方法已渗透到各个环节,尤其是设计阶段。有的在设计阶段未考虑统计方法,得到数据以后再咨询统计学专家,这样的例子屡见不鲜,试想这些数据的真实性和可靠性如何?因此没有坚实的专业基础和统计学与流行病学知识,是不可能圆满完成科研课题的。

5. 总结归纳

总结归纳是科研过程中的最后一个步骤,就是根据观察事实与统计分析结果,运用分析、综合、归纳与演绎方法,把感性认识上升为理性概念。在总结概括时应注

意两点:①要根据已有的研究数据来推理。在推理中既要不得违背公理,又要不拘束于传统观念,应当在继承的基础上发展,推陈出新。②按照自己本次研究的范围做出结论,即推断在科研设计时所确定的总体特征,轻易外延推断往往是错误的结论。

总结归纳的基本形式是撰写科研论文。论文写作完成之后应全面衡量论文的学术水平,再将论文投向相应的杂志社发表。在论文发表以后,应注意收集论文被他人引用的情况与评价。

医学科研与其他学科研究的过程相类似,都包括上述五个环节,且环环紧扣,结合严密。其中选题和设计是最重要的两个步骤,能否把握住这两个环节,是科研成败的关键。

虽然医药科学分科较多,专业性强,各学科科研都有自己的专业特点,但是无论何种学科的科研,其研究过程、原理、原则和基本方法均具有一定的共同性。

四、控制科研中的误差

在科研设计、实验过程及研究结果分析等各个阶段中都可能产生误差。如果不加控制,即使出现明显的效果并作了统计处理,也将违背科研的科学性、真实性和可靠性的宗旨。不注意控制误差,研究结果的重复性也往往很差,甚至会得出相反的结论。因此,研究者必须了解和掌握实验中的各种误差和对误差控制的方法,确保研究结果的真实性和可靠性。

误差(error)是指实测值与其真值之差,统计量与参数之差。

1. 误差种类

根据误差产生的来源和性质,可将误差分为系统误差(systematic error)和随机误差(random error)。

(1) 系统误差:在实际观察过程中,由于仪器未经校准、测量者感官的某种偏差、医生掌握的疗效标准偏高或偏低等原因,使观察值不是分散在真值两侧,而是有方向性、系统性或周期性地偏离真值,即测得值普遍偏高或偏低。这类误差可通过科研设计和技术措施来消除或使之减少。观察性研究由于组间无可比性产生的系统误差称为偏倚(bias),如比较两组冠心病患者的死亡率时,其中年龄、伴有糖尿病、伴有脑血管疾病等因素造成两组死亡率的偏倚,失去比较的意义。

(2) 随机误差:又称偶然误差,是指排除了系统误差后尚存的误差。它受多种因素的影响,能使观察值无方向性、无系统性而随机地变化。此类误差变量一般服从正态分布。

随机误差也包括重复测量误差。因为机体是受精神、环境、遗传等多方面因素制约,个体间的变异是客观存在的,因此从同质总体中随机抽样,统计量(样本指标)总是与其参数(总体指标)有一点差异,这种差异用抽样误差指标来描述(标准误)。因此,抽样研究出现抽样误差是必然的。

2. 误差的来源

(1) 生物变异:生物个体之间的差异称为变异,为不明因素所致的随机误差且客观存在。

(2) 判断误差:由于感觉器官(视、听、嗅、触等)判断某项指标时所产生的误差。其中,既有操作者技术熟练程度引起的,也有被试者的主观因素引起的。这也是为何提倡多用客观指标的道理。

(3) 条件误差:由于环境条件不同所产生的误差。此处环境条件系指研究对象所处的“小环境状况”,包括仪器、操作、用具、室温、照明、噪声、季节及动物的饲养条件等。若实验组处于有利条件时,容易出现假阳性结果;若实验组处于不利条件时,容易出现假阴性结果。这种误差既包括实验组与对照组之间条件不同所致的误差,也包括组内各次条件变化所造成的误差。因此,科研设计时应注意这些非处理因素在组间保持均衡,在组内保持稳定。

(4) 分配不均误差:这类误差多发生在调查研究中,由于疾病的分布不均匀,有时呈现一种自然顺序排列,在调查设计时未考虑这些因素的影响往往会产生分配误差或非均匀误差或顺序误差。一般采用分层随机抽样方法消除这类误差。

(5) 过失误差:由于科研设计错误,或实验者的主观片面、粗心大意引起的误差。如不遵守随机化分组原则、主观选择研究对象、记录错误、技术路线不清、计算错误等。

(6) 估计误差:估计误差是研究者对观察结果进行分析或评价时发生的误差。这种误差是因为研究者心理上的偏性和技术上的原因所导致。

3. 误差的控制

误差可产生于科研过程的各个环节,因此应切实注意控制误差,力求使科研得到接近真实与可靠的结果。

(1) 设计阶段:控制误差,应在科研设计的起始阶段就严密防止。事先估计各个环节可能产生的误差,研究者应了如指掌。尽可能控制或减少过失误差和系统误差。其中预试验或预调查可找到产生误差的根源,并对误差大小进行评估,再修订设计方案,对研究总体规定得更明确更具体,或改用能更有效控制实验误差的试验方法,如交叉设计、正交设计或多元分析设计方法。

(2) 分组阶段:遵循随机化原则是控制实验误差的主要方法。尽管随机误差的出现是不可避免的,然而它的大小是预先可以得到控制和估计的。在随机抽样或随机分组的前提下,适当加大观察例数可以缩小误差。小样本研究时,提高样本中个体之间的同质性,使个体之间的变异变小。组间均衡性,是指实验组之间或实验组与对照组间的非处理因素保持一致,目的在于充分突出处理因素的效应结果。

(3) 抽样或实验阶段:重复试验、平行试验或抽样研究,适当加大样本含量是增加样本可靠性的又一有效手段。

概括起来,采用随机抽样或随机分组方法,定期、经常校准仪器,处理因素标准

化,实验过程统一编号、统一的记录表格,完整的实验记录,完善操作人员的技术水平考核、提高专业素质都是减少实验误差的重要措施。

结 语

(1) 医学科研设计是确定一个创意新颖、设计周密、指标合理、科学性强又切实可行的实施方案和工作计划,也是科研工作中第一个关键性的步骤。

(2) 医学科研工作的基本任务是熟悉人体结构、功能与理化机制,认识疾病的分布,掌握疾病的发生、发展过程,揭示疾病与健康的转化规律及其影响因素,探索环境与健康的联系,提出有效的防、诊、治措施,改善人类生存的环境,增进人类的健康,延长人民的寿命,开发促进人民身心健康的科学技术等。

(3) 医学科研的分类大致可分为调查性研究、社区干预试验性研究、实验性研究和临床试验性研究。

(4) 医学科研工作的基本程序是科研选题、科研设计、实施方法、统计分析和总结归纳。其中科研选题和科研设计是关系到科研成败的关键性步骤。

(5) 科研选题原则是选择具有创新性、先进性、科学性和可行性的课题。其中创新性就是敢于标新立异,勇于坚持和发展真理,不拘泥于旧概念和旧观点,善于根据自己的研究结果,正确运用唯物辩证法,通过科学的理论思维,在学术上有所创新。重点考虑创新性的同时,兼顾其他“三性”。

(6) 科研设计是科研的具体内容与方法的设想和计划安排。科研设计由专业设计和统计学设计两部分构成。专业设计是针对专业性课题进行的研究设计,其内容有选题、形成假说、干预措施、研究对象、实验方法和技术路线等。统计设计是针对统计数据收集进行的设计。其内容有样本来源、样本含量、随机化分组、统计设计类型、选择指标和误差的控制等。统计设计是统计分析的基础。任何设计上的缺陷,都不能寄希望于统计分析阶段弥补和纠正。

(7) 按照研究对象的属性和实验场所不同,医学科研设计一般可分为调查设计、实验设计和临床试验设计三种类型。调查设计的特点是所研究的现象及其相关特征是客观存在的,不施加干预措施,也不能采用随机分配的方法来平衡或消除非处理因素对研究结果的影响,只能借助统计方法加以调整。实验设计的特点是可以人为设置处理因素,并能随机化分组,保持了组间的均衡性和可比性,有效地控制实验误差,因此能达到高效精确的目的。临床试验设计的特点是可将研究对象随机化分组,同时施加防治措施,设置对照组的意义更大,但不容许设置空白对照组,须注意医学伦理学问题。混杂因素较多,需采取方法消除或缩小,尽量保持效应结果的真实性和可靠性。

(8) 统计分析的任务是统计描述和统计推断。统计描述是描述样本信息的某些特征,统计推断是根据统计量来推断参数的特征。统计方法贯穿于医学科研的各个环节,尤其是科研设计阶段,因此在设计时须考虑采用何种统计方法去验证假说,怎样收集资料以及资料的类型等。

(9) 误差在科研过程中都可能存在,只是大小不同而已,但研究者须尽可能设

法消除系统误差,控制和缩小随机误差,让处理因素产生的效应突显出来。

思考题

- (1) 结合自己的专业能否解释预防性干预试验和治疗性干预试验?
- (2) 科研选题的原则是什么? 其重要性是什么?
- (3) 科研设计中的专业设计和统计设计的基本内容是什么?
- (4) 统计学方法在科研设计中的地位如何?
- (5) 医学科研的基本程序中的关键步骤是什么?

(熊国强)

第二章 医学科研的基本知识

学习目标

- (1) 了解科研假说的概念、作用和建立假说的方法。
- (2) 掌握医学科研的三大基本要素。
- (3) 掌握实验设计的四大基本原则。
- (4) 熟悉数据处理的统计方法的选择原则。

第一节 医学科研假说

在医学科研中,人们通过实验和观察积累了一定的实验资料之后,依据已有的理论知识对研究的问题的某些现象和规律作出假定性的说明和推断。这种根据已知的科学事实和科学理论,对研究的问题提出的假定性说明和推测就是假说(hypothesis)。

一、假说的特征

1. 科学性(characteristic of science)

假说的科学性表现在,它来源于已有的事实材料,是以一定的科学理论为依据,绝不是随意的幻想和毫无根据的猜测。例如哈维(Harvey)提出的血液循环假说,是根据他多年的实验结果,即发现在半小时内通过心脏的血液,已经达到人体血液的全部。他认为人体无论如何不可能在半小时内产生这么多血液,血液是沿着一条封闭的管道不断地在全身循环。因此,他提出了血液循环假说,并预言了联结动脉和静脉的毛细血管的存在。

在这里也可看出,假说的两个条件——事实和科学理论中,事实更为重要。科学理论虽然也是假说的科学依据,但科学理论不是真理,它只是相对完成的认识,需要随着新事实的发现而完善其内容,理论要服从事实,假说必须能解释事实。

2. 假定性(characteristic of suppose)

假说虽然有一定的科学依据,但毕竟是对未知的研究问题及其规律的猜测和