



普通高等教育“十二五”规划教材

医学科研方法

YI XUE KE YAN FANG FA

主编 苏秀兰



科学出版社



第九版 医学科研方法

医学科研方法

DI XIU BAN YIXUE KEYAN FANGFA

主编 王德明



人民卫生出版社

普通高等教育“十二五”规划教材

医学科研方法

主 编 苏秀兰

副主编 闫晓红 毕力夫 欧阳晓晖 瑞 云

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

医学的基本任务是保护人群健康,提高人群健康水平与生活质量。目前在医学领域仍然存在许许多多未知的疑问需要探索,诸如人类面临的生、老、病、死等未解之谜。在这一探索性活动中,医学科学研究正越来越受到重视。本书主要内容包括医学科研方法学概论,科研道德,科研选题与设计,论文撰写,如何用网络开展文献检索,医学标本采集及储运,实验动物、常用统计学方法及实例等。本书可供医学院校研究生、本科生及专科生学习时使用,也是临床医生必备的一本参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学科研方法 / 苏秀兰主编. —北京: 科学出版社, 2011

ISBN 978-7-03-030108-6

I. 医… II. 苏… III. 医学—科学研究—研究方法—高等学校—教材 IV. R-3

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第013389号

责任编辑: 相 凌 / 责任校对: 桂伟利

责任印制: 张克忠 / 封面设计: 陈四雄

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>

明辉印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年2月第一版 开本: B5 (720×1000)

2011年2月第一次印刷 印张: 16

印数: 1—5 000 字数: 307 000

定价: 32.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

医学是一门科学，其融自然科学和人文科学于一体，利用现代科学技术和思维方法服务于人类，其目标在于预测、预防、探索疾病的发生发展规律，从而有效治疗疾病，促进健康，提高生命质量及延长寿命。随着科学技术的发展进步以及人类基因组计划的完成，医学科学取得了瞩目的进展。但是，人类尚须对自己有更深刻的认识，不论是预防医学、基础医学，还是临床医学，仍然存在许多未解决的问题，包括如何确定疾病的病因，如何确定干预措施，如何早期发现、诊断和治疗疾病，如何正确判断疾病的预后，以及如何使得医学实践更具有成本效益等问题仍然亟待解决。以医学方法学为指导开展深入细致的研究，是解决医学科学中诸多问题的途径，而医学科学研究与论文写作是医学工作者的必经之路。因此，医学科研方法是每一位从事医学科学研究人员需要了解的基本知识。

本书以医学研究为主线，针对本科、研究生教学特点与需求编写而成，适用于研究生、本科生学习，同时也适用于工作繁忙的临床医生使用。本书遵循适宜、实用、具有指导性的原则组织编写，在内容上贯穿了医学研究的道德，医学科研方法学的原则与方法，文后附有参考文献，便于读者查阅原文，同时也体现了对原著者的尊重。

编者们在活跃在教学与科学研究一线的学者、博士，他们在繁忙的工作中抽出时间参与了本书有关章节的编写工作，在此表示衷心的感谢。相信此书对读者会有所启发，有助于启发读者的科学研究思维。

在本书的编撰中参考了有关学者的论著和资料，谨向原著者致以谢意！由于书中内容、实现形式需要不断探索和研究，以及编写时间仓促，难免有纰漏之处，诚恳希望使用者提出批评和改进意见。

苏秀兰

内蒙古医学院附属医院临床医学研究中心

2010年11月28日

目 录

前言

第一章 绪论	1
第二章 医学科研道德	9
第一节 医学科研道德的内涵和意义	9
第二节 医学科研道德的基本准则及意义	15
第三节 医学科研工作者的基本道德要求和应具备的素养	18
第四节 人体实验与医学伦理	23
第五节 尸体解剖与医学伦理	27
第三章 医学科研的基本要素	30
第一节 受试对象	30
第二节 被试因素	31
第三节 实验效应	33
第四章 科研方向、专业目标与科研课题的选择	36
第一节 确定科研方向及专业目标	36
第二节 科研选题的基本思路及原则	39
第三节 选题的来源	48
第四节 选题前的准备工作	52
第五章 科研计划的拟订	58
第一节 制订研究计划的一般原则	58
第二节 科研计划的内容	59
第六章 实验误差及其控制	66
第一节 误差公理与误差的表达	66
第二节 随机误差	67
第三节 系统误差	68
第四节 过失误差	72

第五节 实验误差的控制	72
第七章 医学文献信息检索	81
第一节 医学文献概述及意义	81
第二节 医学文献信息检索	85
第三节 Internet 与网络医学文献信息检索	88
第八章 医学统计基本原理与方法	112
第一节 统计学基本概念	112
第二节 统计工作步骤	113
第三节 统计学描述与统计分析	115
第九章 医学科学发展的重大前沿领域	126
第一节 人类基因组计划	126
第二节 后基因组时代及前沿技术	128
第三节 干细胞研究	139
第十章 实验动物在医学科研中的应用	145
第一节 医学实验动物学概述	145
第二节 实验动物概念及分类	150
第三节 医学科研中实验动物选择的基本原则	156
第四节 人类疾病动物模型复制方法概述	165
第十一章 组织标本的采集与保存规范	171
第一节 仪器设备使用规范	171
第二节 组织及其他标本的分离和保存	175
第三节 标本质量控制	178
第四节 标本库的建设	182
第五节 实验操作规范	185
附录一 标本 RNA 稳定化处理办法	187
附录二 常用申请表格	189
第十二章 医学论文和文献综述的撰写	196
第一节 医学论文的分类	196
第二节 医学论文撰写的基本原则	198
第三节 医学论文的写作步骤与方法	200
第四节 医学论文撰写技巧	202

第五节 文献综述的撰写·····	214
第六节 投稿与著作格式·····	221
第十三章 医学研究的经费来源与项目的申报及成果申报·····	225
第一节 我国医学科技经费的来源·····	225
第二节 项目的申报·····	226
第三节 医学科研成果申报·····	232
第十四章 循证医学·····	237
第一节 循证医学的形成·····	237
第二节 循证医学的基本内涵·····	237
第三节 正确地评价证据·····	238
第四节 循证医学与传统医学的比较·····	239
第五节 循证医学的局限性·····	240
参考文献·····	241

第一章 绪 论

一、基本概念

研究 (research) 是有计划和有目的的探索和创造的过程。方法是人们为了达到预期目的而采取的行为方式及主观手段的总和。

科学研究是人们以科学的观点与方法,对未知事物进行探索、观察和分析,从而揭示客观规律,创造新理论、新技术,发展有关科学知识的认识活动。科学研究是一个严肃的探索和思维过程,其落脚点是发展科学理论和技术。联合国教科文组织界定的科技活动包括研究与实验性发展活动 (R&D)、科技教育与培训活动 (STET)、科学技术服务活动 (STS)。在我国科研工作一般特指 R&D。

在医学科学研究活动中,运用科学的实践和理论思维的技巧,充分发挥自己的智慧,去探索正常与疾病之间的联系或规律,从而发现疾病发生的原因及发病机制,进行疾病预防与治疗以及提出新理论的途径、手段、工具和方式的科学方法称为医学科研方法。

二、医学科学研究的特征

医学科学研究具有一般自然科学研究的特征。

(一) 探索性与创新性

这是科研工作区别于一般劳动性工作之所在。探索的目的在于获得新的认识、发现新的事实、阐明新的规律、建立新的理论、发明新的技术、研制新材料、新产品,探索是手段,创新是目的。

(二) 继承性和积累性

科学研究工作必须建立在科学知识和方法的基础上,而这些知识和方法是人们通过大量的科学研究所积累发展形成的,我们利用了这些知识和方法,既体现科学研究的继承性,而在科学研究中的创新,又为科学的发展积累了知识。科学研究首先是收集和积累相关信息,对他人的研究工作、思路、方法进行分析、评价,提出自己的研究目标、任务和做出研究方案。

(三) 医学科学研究具有研究对象的特殊性和研究工作的复杂性

医学研究的对象：①人，包括正常人和患者；②离体组织细胞；③动物。医学研究的三个层次：①群体水平；②器官组织水平；③细胞分子水平。医学研究的场所：①社区；②医院；③实验室。医学研究的方法：①观察法；②实验法；③理论法。

三、医学科学研究的基本任务

(一) 揭示医学活动中已知事物的未知规律

医学科研的重要任务之一是揭示已知事物外在表现（现象）的本质及内在联系（规律性）。人们只有认识了事物的本质，掌握了它的规律性，才能考虑如何对它进行利用、干预或改造。

(二) 探索医学活动中已知规律的应用

发现未知事物和揭示未知规律，这只是认识自然的过程，而科研的另一重要任务就是探索如何利用自然规律，能动地适应和改造自然。因此，探索医学科学的基本规律在于防治疾病和增进身心健康方面的应用，是医学科研的基本任务之一。

(三) 验证与发展医学中已有的理论和学说

任何真正的科学理论与学说都需要不断修正、补充和发展，一成不变的理论 & 学说是违背科学发展规律的。例如，对休克的认识，就经历了脱证、动脉压骤降、微循环灌流不足、弥散性血管内凝血、氧自由基骤增、促炎-抑炎因子失衡、细胞凋亡等一系列逐步深入的认识过程。时至今日，感染性休克并发 DIC 死亡率仍然很高，说明现有休克理论和学说仍不完善，还需要进一步修正、补充和发展。由此可见，验证和发展已有理论与学说是医学科研促进医学进步与防治疾病水平提高的另一重要任务。现代的临床医学已进入循证医学（evidence-based medicine）时代。循证医学的两大基本支柱是大规模多中心的随机对照实验和 Meta 分析，其中心内容是通过临床科研对基础研究提出的线索和临床工作积累的经验进行验证和发展，为临床实践提供最佳的证据。

(四) 发现医学中未知事物与未知过程

随着人类基因组计划的完成，人类对遗传与疾病的研究将进入后基因组时代。后基因组时代的主要任务之一，就是阐明每个基因的功能以及基因与其产物

间的相互作用，即所谓功能基因组学。它将研究每个基因在何位置，并在何时及什么条件下怎样表达，相关基因为何在时间、空间和功能上相互配合，从而在维持机体稳态和疾病发生发展中发挥作用。

四、医学研究的分类

(一) 按照研究目的分类

1. 描述性研究 (descriptive research)

又称记述性研究。客观描写记述研究对象的某些现象特征的研究。例如，对个案病例的描述，症状体征及病情发展经过的记述等。

2. 阐述性研究 (declarative research)

又称说明性研究。阐明研究对象的本质及其规律性。例如，卡铂碳包铁纳米磁性微球对移植性肝癌热疗疗效机制的研究等。以上两者区别在于描述性研究回答：“是什么？”，阐述性研究回答“为什么？”，两者都是科学地认识未知事物所不能缺少的。

(二) 按照科技活动类型分类

1. 基础研究 (basic research)

又称基础理论研究。是旨在增加科学技术知识和发现探索领域的任何未知的创造性活动，解决理论问题，而不考虑任何特定的实际应用目的。其特点是对研究手段要求高，研究结果是新观点和新信息，这类研究未知因素多，探索性强，研究周期长，成果对广泛的科学领域产生影响，并常常说明一般的和普遍的真理，其成果成为普遍的原则、理论或定律，产生社会效益。基础研究的举例：①细胞膜跨膜电位的研究；②血卟啉和光对体外细胞的生物学效应。

2. 应用研究 (applied research)

使用基础研究获得的科学理论直接解决当前临床具体实际问题的研究。应用研究是预防医学和临床医学主要研究的内容，旨在利用基础理论针对某一问题提出解决的方案和方法。其特点是具有针对一定的实际应用目的去发展基础研究成果的性质，又是为达到某些特定的和预先确定的实际目标提供新的方法或途径。其成果对科学技术领域的影响是有限的，但针对性强，产生社会效益。应用研究的举例：①某种药物对细胞膜跨膜电位的影响；②卟啉光敏治疗肿瘤的机制研究。

3. 开发性研究

研制新产品、新技术，产生经济效益。

(三) 按照研究对象所属学科领域分类

1. 专科性研究 (disciplinary research)

研究对象属于某一专门学科领域的研究。例如, 精神病学研究、神经病学研究等。

2. 边缘研究 (borderline research)

研究对象属于两个原有专门学科互相渗透交叉处的领域的研究。例如, 生理心理学研究, 采用心理性技术方法研究生理学中的心理学问题。

3. 多学科研究 (multi disciplinary research)

研究对象属于多学科领域的研究。例如, 精神病和肿瘤。这里需强调的是, 多学科协同研究是 21 世纪科学技术研究的总趋势, 这是由于研究复杂性以及科学认识的历史任务所决定的。

(四) 按学科属性分类

1. 基础医学科研 (basic medicine research)

基础医学科研对医学科学与技术的带动作用不言而喻, 医学科学发现带来的新知识转化为新技术, 而这必然导致医学技术产业升级。基础医学科研需要两个驱动力: 一个是医学科学家的兴趣与好奇心; 另一个是国家与社会以及医学科学自身发展的需求。

2. 临床医学科研 (clinical medicine research)

临床医学科研是生物医学科研的一个分支, 提出新的或更好的方法, 认识、发现、处置和控制疾病的科学研究, 包括以下几个方面的研究: 以患者为研究对象的研究、流行病学和行为学的研究、疾病结局和健康服务研究。临床医学科研促进了临床医学的发展和进步。

3. 预防医学科研 (preventive medicine research)

预防医学科研以环境-人群-健康为模式, 以人群为研究主要对象, 利用流行病学统计原理和方法, 充分利用对健康有益的因素, 控制或消除环境中的有害因素, 达到预防疾病, 增进身心健康的目的。其特点是工作对象包括个体及群体, 主要为群体; 着眼于健康和无症状者; 研究重点为人群健康与环境(包括自然环境和社会环境)的关系; 采取的对策更具积极的预防作用; 方法是微观和宏观相结合。

4. 社会医学科研 (social medicine research)

社会医学科研重点研究社区卫生服务的提供与管理, 其内容有: ①研究社会卫生状况, 主要是人群健康状况, 目的是寻找主要的社会卫生问题, 发现健康弱势群体及重点防治对象, 找出危害人群健康状况的主要危险因素以及采取的重点

策略，对社会卫生问题做出社会医学的诊断，即社会诊断；②研究影响人群健康的因素，特别是社会因素（包括社会制度、经济状况、文化因素、人口因素、生活行为与心理因素等），进行社会病因学分析，为“开出”社会处方提供政策依据；③研究社会卫生策略与措施，是指通过找出当前存在的主要社会卫生问题以及严重程度（社会诊断），提出改善社会卫生状况、提供人群健康水平的综合性的社会卫生策略与措施（社会处方）。

（五）按照研究的性质分类

1. 探索性研究（exploratory research）

主要属于开拓新领域的研究。这种研究具有较大的风险性，又具有较强的创造性。

2. 发展性研究（developmental research）

在前人开拓的研究领域中发展已有成果的研究。这种研究风险小，但具有较少的创造性。

（六）按照研究的手段分类

1. 实验性研究（experimental research）

用实验方法作为收集资料的一种研究。实验是人们为了暴露隐藏在事物内部的情况而进行的一种主动变革对象的操作或活动。其主动特点是预先计划、控制条件，使用工具而主动引起事物的过程，并对其出现的现象进行观察和记录，然后作出结论。通常实验指的是严格控制条件下进行的实践。在某些场合下，如临床医疗中的实践研究，由于各方面条件不易严格控制，影响因素很多，因而这种临床实验研究一般称为临床实验，而不称其为临床实验，但在设计上同样要求尽量符合实验设计的原则。

2. 调查性研究（survey study）

又称观察性研究，用现场调查观察方法作为收集资料的一种研究。如流行病学调查研究。按调查时事件是否已经发生，调查性研究又可区分为：

1) 前瞻性调查，又称预计性调查，一般指在事件（如乳腺癌）发生之前的调查。

2) 回顾性调查，又称既往资料的调查，病例对照研究。在事件（如乳腺癌）发生之后所做的研究。回顾性调查优点是时间短，耗费少。缺点是研究结论精确度较低。

按调查时间特点区分，调查研究又可分为：横向和纵向研究。

1) 横向研究（cross-sectional study），又称横断面研究，在一个规定时间地点中对某事件的特征进行的研究。如一年一次普查某种疾病发生率，该次普查称

医学科研

为横向研究。

2) 纵向研究 (longitudinal study), 在一个长时间内对某事件的特征进行连贯的比较研究, 如比较研究上述各年度某种疾病发生率的变化。大多数前瞻性和回顾性调查均属此类研究。

按研究目的, 调查性研究又可区分为:

1) 总体特征调查 (population survey): 为了估计研究对象总体的某些属性特征的参数而进行的调查性研究。此研究强调使用统计学抽样理论以控制误差, 保证样本代表性, 以期获得对总体特征参数的比较正确可靠的估计。

2) 相互关系调查 (association survey): 为了探讨研究对象某些变量 (如乳腺癌发病率与人种) 的相互关系而进行的调查研究。很多病因学调查就是这种相互关系调查。一般在调查中要解决两个问题: 某病是否与某因素的存在有关系? 某病与某因素关系的密切程度如何? 这种关系程度一般以“相对危险性”来表示。

(七) 按照研究的理论性和经验性分类

1. 理论性研究 (theoretical research)

主要是通过思维从已有的经验事实材料中探求发现普遍原理, 再从这些原理推导出结论的研究。

2. 经验性研究 (empirical research)

又称实验性研究, 主要是通过直接观察现象, 特别是科学实验, 发现、收集新的经验事实材料的研究。

这里需说明的是, 理论研究所付出的劳动决不亚于实践性研究。

五、医学科学研究的主要内容

- 1) 病因学研究。
- 2) 发病机制研究。
- 3) 形态与功能研究。
- 4) 症状与体征。
- 5) 预防实验。
- 6) 诊断实验。
- 7) 治疗实验。
- 8) 预后实验。
- 9) 疾病自然史研究。

六、医学研究的程序

一项医学研究的全过程主要由四个程序构成, 下面分别介绍这些程序的大体

内容。

(一) 提出问题

不言而喻，没有问题就不需要进行医学研究，要进行医学研究，首先需要将解决的问题提出来。对所提问题要进行分析，也就是说，要把比较大的、全面的问题分解成较小的、较局部的问题，以便能更细致地揭露问题的性质，并提出解决的办法。因为我们知道，每一个科研项目只能解决问题的某一个侧面。为了确切地提出所发现问题到底在什么上面，还应找出问题的核心，比如各问题中带全局性、共性的问题，各问题的共同之处，往往就是问题的核心。

总之，医学研究中提出的问题要逐一加以研究解决。总的思路是：先从总的方面考虑，提出各方面的问题，再从事针对某一具体问题的实际研究，这样就不容易迷失方向，容易获得成功。

(二) 建立假说

提出问题后，下一步就要根据先前实践积累的经验（包括文献资料和调研、来自他人的反馈信息中获得的间接经验知识），大体分析对象的内部联系，提出对该问题的可能答案或解释。这种预先假定的答案或解释，称之为假说（假定的说明，也称假设 hypothesis）。也可把假说看成是对问题的一种初步分析和综合。一般程序为：先建立假说，再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，那么后者就有可能问题的真正答案或解释。这里需强调的是，医学文献中广泛存在着假说这种形式，而且由于它是解决科学课题的必经阶段，我们在复习有关文献时要有意识地注意学习作者如何建立它的科学假说，如何在假说指导下设计新的实验，收集新的材料，又如何根据后者修正甚至推翻他原先的假说，提出自己新的假说。一般来讲，一个好的假说，应该是比较简单明了的，符合已知的事实材料，可以被验证的。

(三) 实验和观察

假说的真实性还有待实践来验证，即假说的验证工作。在医学中大多是实验或观察，有时也需要用动物模型及数学模型。验证假说的过程一方面是拟订由假说推出的结果，另一方面是设计实验或观察，再将拟订的预期结果与实验观察的实际结果相比较。如果结果一致，那么该假说一般说可能成立，如果前者均一致外还能借此预见新的事实现象，且实践中多次被证实，那么该假说就可转化为科学理论。验证假说的实验观察要事先经过周密设计，所收集到的资料才有代表性、可比性、精确性，最后有可重复性。一般，假说的验证要经过科研设计、科研设计的实施、实验观察结果的统计学处理及实验观察结论和资料的解释四个步骤。

(四) 结论与解释

科学研究经过科研设计和按设计收集数据资料并对它进行统计学处理后，就可从中作出结论，但是，这个结论要回答原先建立的假说是否正确，从而对所提的问题作出解答。另外还应对实验中发现的现象和收集到的资料作出理论解释。实验观察结论指的是从实验观察结果本身概括或归纳出来的判断。医学科学研究中更有理论与实践意义的部分就是结论和解释这部分，因而很重要，要对它们持以慎重和严肃的态度。

七、学习医学科研方法的意义

1) 掌握正确的科研思维方法和研究工作方法，增长及促进创造性才华。

2) 使医药专业的学生了解医学科研的基本方法和基本程序，开阔学生的视野，激发学生对医学科学研究的兴趣以及对本专业的热爱。

3) 培养和增强学生以及科研人员的创新意识、创新能力、严谨的科学态度、科研能力、科研道德和社会责任感。对医学生而言，为其毕业课题论文的完成做好铺垫；对医学科研人员而言，可使医学科研工作者提高科学素养，增长才干，提高科学的见识力，从而认识科学发展的主流和趋势、前沿和远景，恰当地安排研究工作；

4) 使医学科研工作者早出成果，多出成果；

5) 只有在正确观点指导下，采用科学的理论思维和方法，才能做既有知识，又能善于捕捉信息，不断进行科学创新、技术创新的人才，成为信息密集时代发展知识经济所需的人才。

第二章 医学科研道德

医学与道德具有互为依存，互相影响，相互促进，共同发展的关系。医学科学本身就要求医学工作者必须具有高尚的医德，而高尚的医德又是医学科学事业的必要保证。医学科学研究的基本任务是认识和揭示人类生命运动的本质和规律，探索疾病的发生、发展和转化过程，提出防治疾病，增进人类健康的有效措施和方法，以达到提高医学科学水平、保障人类健康和促进社会发展的目的。尽管医学科研的实验对象较为广泛，包括人体实验、动物实验和尸体解剖等，均为医学科研的基本方法，但研究成果最终必须要运用到人的身上，直接关系到人的生命安危和健康长寿。因此，医学科学研究具有它的特殊性，注定我们的科研活动不仅要有理性层面的要求，同时亦需要感性的统一。这里的感性就是指对科学的热爱，对患者和实验对象的关爱，以及致力于人类健康的强烈责任心。但是，我们也不能忽略在医学科研过程中存在的科研工作者、受试者、医学、社会等方面的利益冲突；同时许多新技术的出现也使得伦理学进退维谷。人兽胚胎、基因测序、换脸术、克隆人、试管婴儿等这些新技术、新名词代表的医学技术革命在发展，它们带来的争议也是对伦理的巨大挑战。因此，作为医学生以及医学科研工作者，更需要遵循医学科研道德原则，以规范思想和行为，保证医学科研的正确方向。

第一节 医学科研道德的内涵和意义

一、医学科研道德的内涵

在科学社会化、科研职业化、科技全球化的背景下，随着科学技术的发展，科学道德问题日益凸显。近年来，国内外出现的科研不端行为屡屡被披露，已经引起了全球科技界的高度重视和社会的普遍关注。因此，重建现代科学技术的发展和社会进步所依赖的良好科研道德，成为众多人士特别是科学家们在痛心疾首之余的深刻反思。

（一）医学科研道德的思想性内涵

医学科研道德是一种职业道德，属于社会道德范畴，是在一定思想支配下，带有明确的人类共同动机性的理性活动。著名的科学家往往也是伟大的思想家和