



国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材  
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材

全 国 高 等 学 校 教 材

供8年制及7年制（“5+3”一体化）临床医学等专业用

# 医学科学研究导论

Introduction to Medical Research

第2版

主 编 詹启敏 王 杉

副主编 刘 强 李宗芳 钟晓妮

Medical science  
foundation

Medical professional  
attitude, behavior and ethics

Clinical skills

MEDICAL  
ELITE EDUCATION

information management capacity

Critical thinking

Group health and health system

Communication skills



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 医学科学研究导论

Introduction to Medical Research

第2版

1. 细胞生物学 (第3版) Cell Biology
2. 系统解剖学 (第3版) Systematic Anatomy
3. 局部解剖学 (第3版) Topographic Anatomy
4. 组织学与胚胎学 (第3版) Histology and Embryology
5. 生物化学与分子生物学 (第3版) Biochemistry and Molecular Biology
6. 生理学 (第3版) Physiology
7. 医学微生物学 (第3版) Medical Microbiology
8. 人体寄生虫学 (第3版) Human Parasitology
9. 医学遗传学 (第3版) Medical Genetics
10. 医学免疫学 (第3版) Medical Immunology
11. 病理学 (第3版) Pathology
12. 病理生理学 (第3版) Pathophysiology
13. 药理学 (第3版) Pharmacology
14. 临床诊断学 (第3版) Clinical Diagnostics
15. 实验诊断学 (第3版) Laboratory Diagnostics
16. 医学影像学 (第3版) Medical Imaging
17. 内科学 (第3版) Medicine
18. 外科学 (第3版) Surgery
19. 妇产科学 (第3版) Obstetrics and Gynecology
20. 儿科学 (第3版) Pediatrics
21. 感染病学 (第3版) Infectious Diseases
22. 神经病学 (第3版) Neurology
23. 精神病学 (第3版) Psychiatry
24. 眼科学 (第3版) Ophthalmology
25. 耳鼻咽喉头颈外科学 (第3版) Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery
26. 核医学 (第3版) Nuclear Medicine
27. 预防医学 (第3版) Preventive Medicine
28. 医学心理学 (第3版) Medical Psychology
29. 医学统计学 (第3版) Medical Statistics
30. 循证医学 (第3版) Evidence-based Medicine
31. 医学文献信息检索 (第3版) Medical Literature Information Retrieval
32. 临床流行病学 (第2版) Clinical Epidemiology
33. 肿瘤学 (第2版) Oncology
34. 生物信息学 (第2版) Bioinformatics
35. 实验动物学 (第2版) Laboratory Animal Science
36. 医学科学研究导论 (第2版) Introduction to Medical Research
37. 医学伦理学 (第2版) Medical Ethics
38. 皮肤性病学 Dermatology and Venereology

策划编辑 / 刘 水

责任编辑 / 刘 水 肖宛凝

封面设计 / 李 蹊

版式设计 / 李秋斋

人卫社官网 [www.pmph.com](http://www.pmph.com)

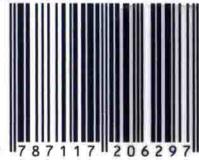
出版物查询, 在线购书

人卫医学网 [www.ipmph.com](http://www.ipmph.com)

医学考试辅导, 医学数据库服务,  
医学教育资源, 大众健康资讯



ISBN 978-7-117-20629-7



9 787117 206297 >

定 价: 43.00 元



国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材  
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材  
全国高等学校教材

供8年制及7年制(“5+3”一体化)临床医学等专业用

# 医学科学研究导论

Introduction to Medical Research

第2版

主 编 詹启敏 王 杉

副主编 刘 强 李宗芳 钟晓妮

编 者 (以姓氏笔画为序)

于双成(吉林大学公共卫生学院)

王 杉(北京大学人民医院)

刘 强(大连医科大学肿瘤中心)

张晋昕(中山大学公共卫生学院)

李一石(北京协和医学院阜外医院)

李宗芳(西安交通大学第二附属医院)

邵淑娟(大连医科大学基础医学院)

钟晓妮(重庆医科大学公共卫生与管理学院)

唐晓君(重庆医科大学公共卫生与管理学院)

詹启敏(北京协和医学院)

熊鸿燕(第三军医大学军事预防医学院)

学术秘书

朱成斌(北京协和医学院)

人民卫生出版社

图书在版编目 ( CIP ) 数据

医学科学研究导论 / 詹启敏, 王杉主编. —2 版. —北京:  
人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20629-7

I. ①医… II. ①詹… ②王… III. ①医学-科学研究-  
概论 IV. ①R-3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 078147 号

人卫社官网	<a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	<a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a>	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

医学科学研究导论

第 2 版

主 编: 詹启敏 王 杉

出版发行: 人民卫生出版社 ( 中继线 010-59780011 )

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 13

字 数: 358 千字

版 次: 2010 年 8 月第 1 版 2015 年 6 月第 2 版

2015 年 6 月第 2 版第 1 次印刷 ( 总第 2 次印刷 )

标准书号: ISBN 978-7-117-20629-7/R · 20630

定 价: 43.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

( 凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换 )

## 修订说明

为了贯彻教育部教高函[2004-9号]文,在教育部、原卫生部的领导和支持下,在吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠、刘德培等院士和知名专家的亲切关怀下,全国高等医药教材建设研究会以原有七年制教材为基础,组织编写了八年制临床医学规划教材。从第一轮的出版到第三轮的付梓,该套教材已经走过了十余个春秋。

在前两轮的编写过程中,数千名专家的笔耕不辍,使得这套教材成为了国内医药教材建设的一面旗帜,并得到了行业主管部门的认可(参与申报的教材全部被评选为“十二五”国家级规划教材),读者和社会的推崇(被视为实践的权威指南、司法的有效依据)。为了进一步适应我国卫生计生体制改革和医学教育改革全方位深入推进,以及医学科学不断发展的需要,全国高等医药教材建设研究会在深入调研、广泛论证的基础上,于2014年全面启动了第三轮的修订改版工作。

本次修订始终不渝地坚持了“精品战略,质量第一”的编写宗旨。以继承与发展为指导思想:对于主干教材,从精英教育的特点、医学模式的转变、信息社会的发展、国内外教材的对比等角度出发,在注重“三基”、“五性”的基础上,在内容、形式、装帧设计等方面力求“更新、更深、更精”,即在前一版的基础上进一步“优化”。同时,围绕主干教材加强了“立体化”建设,即在主干教材的基础上,配套编写了“学习指导及习题集”、“实验指导/实习指导”,以及数字化、富媒体的在线增值服务(如多媒体课件、在线课程)。另外,经专家提议,教材编写委员会讨论通过,本次修订新增了《皮肤性病学》。

本次修订一如既往地得到了广大医药院校的大力支持,国内所有开办临床医学专业八年制及七年制(“5+3”一体化)的院校都推荐出了本单位具有丰富临床、教学、科研和写作经验的优秀专家。最终参与修订的编写队伍很好地体现了权威性、代表性和广泛性。

修订后的第三轮教材仍以全国高等学校临床医学专业八年制及七年制(“5+3”一体化)师生为主要目标读者,并可作为研究生、住院医师等相关人员的参考用书。

全套教材共38种,将于2015年7月前全部出版。

# 全国高等学校八年制临床医学专业国家卫生和计划生育委员会 规划教材编写委员会

## 名誉顾问

韩启德 桑国卫 陈竺 吴孟超 陈灏珠

## 顾问(按姓氏笔画排序)

马建辉 王辰 冯友梅 冯晓源 吕兆丰 闫剑群 李虹  
李立明 李兰娟 杨宝峰 步宏 汪建平 张运 张灼华  
陈国强 赵群 赵玉沛 郝希山 柯杨 桂永浩 曹雪涛  
詹启敏 赫捷 魏于全

## 主任委员

刘德培

## 委员(按姓氏笔画排序)

丁文龙 于双成 万学红 马丁 马辛 丰有吉 王杉  
王兰兰 王宁利 王吉耀 王宇明 王怀经 王明旭 王建安  
王建枝 王庭槐 王海杰 王家良 王鸿利 尹梅 孔维佳  
左伋 冯作化 刘艳平 江开达 安锐 许能锋 孙志伟  
孙贵范 李和 李霞 李甘地 李明远 李桂源 李凌江  
李继承 杨恬 杨世杰 吴江 吴忠道 何维 应大君  
沈铿 张永学 张丽霞 张建中 张绍祥 张雅芳 陆林  
陈红 陈杰 陈孝平 陈建国 欧阳钦 尚红 罗爱静  
金征宇 周桥 周梁 赵旭东 药立波 柏树令 姜乾金  
洪秀华 姚泰 秦川 贾文祥 贾弘提 贾建平 钱睿哲  
徐志凯 徐勇勇 凌文华 高兴华 高英茂 诸欣平 黄钢  
龚启勇 康德英 葛坚 雷健波 詹希美 詹思延 廖二元  
颜虹 薛辛东 魏泓

## 教材目录

学科名称	主审	主编	副主编
1 细胞生物学(第3版)	杨 恬	左 伋 刘艳平	刘 佳 周天华 陈誉华
2 系统解剖学(第3版)	柏树令 应大君	丁文龙 王海杰	崔慧先 孙晋浩 黄文华 欧阳宏伟
3 局部解剖学(第3版)	王怀经	张绍祥 张雅芳	刘树伟 刘仁刚 徐 飞
4 组织学与胚胎学(第3版)	高英茂	李 和 李继承	曾园山 周作民 肖 岚
5 生物化学与分子生物学(第3版)	贾弘禔	冯作化 药立波	方定志 焦炳华 周春燕
6 生理学(第3版)	姚 泰	王庭槐	闫剑群 郑 煜 祁金顺
7 医学微生物学(第3版)	贾文祥	李明远 徐志凯	江丽芳 黄 敏 彭宜红 郭德银
8 人体寄生虫学(第3版)	詹希美	吴忠道 诸欣平	刘佩梅 苏 川 曾庆仁
9 医学遗传学(第3版)		陈 竺	傅松滨 张灼华 顾鸣敏
10 医学免疫学(第3版)		曹雪涛 何 维	熊思东 张利宁 吴玉章
11 病理学(第3版)	李甘地	陈 杰 周 桥	来茂德 卞修武 王国平
12 病理生理学(第3版)	李桂源	王建枝 钱睿哲	贾玉杰 王学江 高钰琪
13 药理学(第3版)	杨世杰	杨宝峰 陈建国	颜光美 臧伟进 魏敏杰 孙国平
14 临床诊断学(第3版)	欧阳钦	万学红 陈 红	吴汉妮 刘成玉 胡申江
15 实验诊断学(第3版)	王鸿利 张丽霞 洪秀华	尚 红 王兰兰	尹一兵 胡丽华 王 前 王建中
16 医学影像学(第3版)	刘玉清	金征宇 龚启勇	冯晓源 胡道予 申宝忠
17 内科学(第3版)	王吉耀 廖二元	王 辰 王建安	黄从新 徐永健 钱家鸣 余学清
18 外科学(第3版)		赵玉沛 陈孝平	杨连粤 秦新裕 张英泽 李 虹
19 妇产科学(第3版)	丰有吉	沈 铿 马 丁	狄 文 孔北华 李 力 赵 霞

学科名称	主审	主编	副主编
20 儿科学(第3版)		桂永浩 薛辛东	杜立中 母得志 罗小平 姜玉武
21 感染病学(第3版)		李兰娟 王宇明	宁 琴 李 刚 张文宏
22 神经病学(第3版)	饶明俐	吴 江 贾建平	崔丽英 陈生弟 张杰文 罗本燕
23 精神病学(第3版)	江开达	李凌江 陆 林	王高华 许 毅 刘金同 李 涛
24 眼科学(第3版)		葛 坚 王宁利	黎晓新 姚 克 孙兴怀
25 耳鼻咽喉头颈外科学(第3版)		孔维佳 周 梁	王斌全 唐安洲 张 罗
26 核医学(第3版)	张永学	安 锐 黄 钢	匡安仁 李亚明 王荣福
27 预防医学(第3版)	孙贵范	凌文华 孙志伟	姚 华 吴小南 陈 杰
28 医学心理学(第3版)	姜乾金	马 辛 赵旭东	张 宁 洪 炜
29 医学统计学(第3版)		颜 虹 徐勇勇	赵耐青 杨士保 王 彤
30 循证医学(第3版)	王家良	康德英 许能锋	陈世耀 时景璞 李晓枫
31 医学文献信息检索(第3版)		罗爱静 于双成	马 路 王虹菲 周晓政
32 临床流行病学(第2版)	李立明	詹思延	谭红专 孙业桓
33 肿瘤学(第2版)	郝希山	魏于全 赫 捷	周云峰 张清媛
34 生物信息学(第2版)		李 霞 雷健波	李亦学 李劲松
35 实验动物学(第2版)		秦 川 魏 泓	谭 毅 张连峰 顾为望
36 医学科学研究导论(第2版)		詹启敏 王 杉	刘 强 李宗芳 钟晓妮
37 医学伦理学(第2版)	郭照江 任家顺	王明旭 尹 梅	严金海 王卫东 边 林
38 皮肤性病学	陈洪铎 廖万清	张建中 高兴华	郑 敏 郑 捷 高天文

## 第三版序言

经过再次打磨,备受关爱期待,八年制临床医学教材第三版面世了。怀纳前两版之精华而愈加求精,汇聚众学者之智慧而更显系统。正如医学精英人才之学识与气质,在继承中发展,新生方可更加传神;切时代之脉搏,创新始能永领潮头。

经过十年考验,本套教材的前两版在广大读者中有口皆碑。这套教材将医学科学向纵深发展且多学科交叉渗透融于一体,同时切合了环境-社会-心理-工程-生物这个新的医学模式,体现了严谨性与系统性,诠释了以人为本、协调发展的思想。

医学科学道路的复杂与简约,众多科学家的心血与精神,在这里汇集、凝结并升华。众多医学生汲取养分而成长,万千家庭从中受益而促进健康。第三版教材以更加丰富的内涵、更加旺盛的生命力,成就卓越医学人才对医学誓言的践行。

坚持符合医学精英教育的需求,“精英出精品,精品育精英”仍是第三版教材在修订之初就一直恪守的理念。主编、副主编与编委们均是各个领域内的权威知名专家学者,不仅著作立身,更是德高为范。在教材的编写过程中,他们将从医执教中积累的宝贵经验和医学精英的特质潜移默化地融入到教材中。同时,人民卫生出版社完善的教材策划机制和经验丰富的编辑队伍保障了教材“三高”(高标准、高起点、高要求)、“三严”(严肃的态度、严谨的要求、严密的方法)、“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)的修订原则。

坚持以人为本、继承发展的精神,强调内容的精简、创新意识,为第三版教材的一大特色。“简洁、精练”是广大读者对教科书反馈的共同期望。本次修订过程中编者努力做到:确定系统结构,落实详略有方;详述学科三基,概述相关要点;精选创新成果,简述发现过程;逻辑环环紧扣,语句精简凝练。关于如何在医学生阶段培养创新素质,本教材力争达到:介绍重要意义的医学成果,适当阐述创新发现过程,激发学生创新意识、创新思维,引导学生批判地看待事物、辩证地对待知识、创造性地预见未来,踏实地践行创新。

坚持学科内涵的延伸与发展,兼顾学科的交叉与融合,并构建立体化配套、数字化的格局,为第三版教材的一大亮点。此次修订在第二版的基础上新增了《皮肤性病学》。本套教材通过编写委员会的顶层设计、主编负责制下的文责自负、相关学科的协调与磋商、同一学科内部的专家互审等机制和措施,努力做到其内容上“更新、更深、更精”,并与国际紧密接轨,以实现培养高层次的具有综合素质和发展潜能人才的目标。大部分教材配套有“学习指导及习题集”、“实验指导/实习指导”以及“在线增值服务(多媒体课件与在线课程等)”,以满足广大医学院校师生对教学资源多样化、数字化的需求。

本版教材也特别注意与五年制教材、研究生教材、住院医师规范化培训教材的区别与联系。①五年制教

材的培养目标:理论基础扎实、专业技能熟练、掌握现代医学科学理论和技术、临床思维良好的通用型高级医学人才。②八年制教材的培养目标:科学基础宽厚、专业技能扎实、创新能力强、发展潜力大的临床医学高层次专门人才。③研究生教材的培养目标:具有创新能力的科研型和临床型研究生。其突出特点:授之以渔、评述结合、启示创新,回顾历史、剖析现状、展望未来。④住院医师规范化培训教材的培养目标:具有胜任力的合格医生。其突出特点:结合理论,注重实践,掌握临床诊疗常规,注重预防。

以吴孟超、陈灏珠为代表的老一辈医学教育家和科学家们对本版教材寄予了殷切的期望,教育部、国家卫生和计划生育委员会、国家新闻出版广电总局等领导关怀备至,使修订出版工作得以顺利进行。在这里,衷心感谢所有关心这套教材的人们!正是你们的关爱,广大师生手中才会捧上这样一套融贯中西、汇纳百家的精品之作。

八学制医学教材的第一版是我国医学教育史上的重要创举,相信第三版仍将担负我国医学教育改革的使命和重任,为我国医疗卫生改革,提高全民族的健康水平,作出应有的贡献。诚然,修订过程中,虽力求完美,仍难尽人意,尤其值得强调的是,医学科学发展突飞猛进,人们健康需求与日俱增,教学模式更新层出不穷,给医学教育和教材撰写提出新的更高的要求。深信全国广大医药院校师生在使用过程中能够审视理解,深入剖析,多提宝贵意见,反馈使用信息,以便这套教材能够与时俱进,不断获得新生。

愿读者由此书山拾级,会当智海扬帆!

是为序。

中国工程院院士

中国医科科学院原院长

北京协和医学院原院长

劉德培

二〇一五年四月

## 主编简介

詹启敏,教授,博士生导师,中国工程院院士。现任中国医学科学院北京协和医学院副院校长,分子肿瘤学国家重点实验室主任、国家 863 高技术计划生物和医药领域专家、国家 973 重大基础研究项目(肿瘤转移)首席科学家、教育部长江学者、国家杰出青年基金获得者、国家基金委创新群体首席专家、中国微循环学会理事长、中国抗癌学会副理事长、新世纪百千万人才工程国家级人选,担任《中华肿瘤》和《转化医学》杂志副主编、担任 *J Biol Chem*(美国)、*Carcinogenesis*(英国)、*Cancer Biol Ther*(美国)等国际学术杂志编委。



詹启敏

致力于肿瘤分子生物学研究,在细胞周期调控、基因组稳定性和细胞癌变机制研究中取得原创性和系统性成果。发表 SCI 论文 175 篇,SCI 他引 12 000 多次,主编著作 5 部,申报发明专利 7 项,获得授权专利 3 项。作为第一完成人获得教育部自然科学一等奖(2009),中华医学科技二等奖(2006),北京市科技二等奖(2010),获科技部“十一五”国家科技计划突出贡献奖(2011)。应邀在国内外学术会议上作大会报告 70 余次,9 次担任国际(双边)会议共同主席。

王杉,外科教授、主任医师。现任北京大学人民医院院长,兼任国家卫生专业技术资格考试外科学专家委员会主任委员、教育部临床医学教学指导委员会副主任委员、教育部临床实践教学指导委员会主任委员、中国医师协会副会长、中国医院协会副会长、中国卫生经济学会副会长、中华医学会外科学分会副主任委员、中国医师协会外科医师分会会长、中国医师协会医学教育工作委员会副主任委员等职务。



王杉

长期从事外科医疗实践、医学教育和临床教学、基础和临床科研以及医院管理工作。先后承担和参与国家“十五”科技攻关、“十一五”科技支撑计划、国家自然科学基金、国家高技术研究发展计划(863 计划)、教育部科学技术研究重大项目等国家级和省部级项目 30 余项。曾获“第八届中国医师奖”“国家科技进步二等奖”“中国医院协会医院科技创新奖三等奖”“2012 年度中国医院管理突出贡献奖”“中国医院协会 2010 年度优秀院长”等荣誉。在医学教育工作领域耕耘逾 30 年,教学实践和研究成果曾获包括国家级教学成果一等奖(3 项)在内的各级教学成果奖 6 项,2009 年获教育部高等学校教学名师奖(国家级名师),是“2007 年教育部特色专业示范点”和“2008 年教育部创新团队”的第一负责人。

## 副主编简介



刘 强

刘强,教授,博士生导师。现任大连医科大学肿瘤中心主任、科技部中青年科技创新领军人才、重大科学研究项目(973)首席科学家、教育部创新团队带头人、国家杰出青年基金获得者、“百千万人才工程”国家级人选、国家卫生和计划生育委员会“有突出贡献中青年专家”、美国医学及生物工程院(AIMBE)院士、美国中华医学基金会(CMB)杰出教授等。

刘强教授主要从事肿瘤靶向治疗的转化医学研究,研究方向:①肿瘤分子靶向治疗基础及应用;②肿瘤干细胞信号网络与干预研究;③肿瘤表观遗传及分化诱导治疗。先后累计发表SCI论文72篇,总影响因子363.9。目前在研项目包括国家重大科学研究计划(973)、教育部创新团队发展计划、国家自然科学基金重点项目、国家外国专家局高端外国专家项目等。



李宗芳

李宗芳,教授,博士生导师。现任西安交通大学第二附属医院副院长兼肿瘤病学院院长、生物诊断治疗国家地方联合工程研究中心主任。“新世纪百千万人才工程计划”国家级人选,教育部“创新团队”带头人,享受国务院特殊津贴专家。国际肝胆胰协会会员,中华医学会外科学会脾脏功能及脾脏外科学组副组长,中华医学会西安市外科等学会主委,《中华实验外科》《国际外科学》等杂志副主编,《中国实用外科》《中华肝胆外科》等杂志编委。

从事临床医学教学、科研工作30年。在肝硬化门静脉高压症、脾脏及相关疾病的临床诊治与应用基础研究方面成绩卓著。主持、指导及参与国家自然科学基金重大研究计划等国家级科研项目31项。获国家职务发明专利11项。第一完成人获陕西省科技进步一等奖、二等奖。发表论文200余篇,SCI收录近100篇。主编(译)、参编(译)专著、全国规划教材21部。



钟晓妮

钟晓妮,教授,硕士生导师。现任重庆医科大学公共卫生与管理学院副院长,担任中国卫生信息学会第七届统计理论与方法专业委员会常务委员,国际生物统计学会中国分会理事等社会兼职,《中华肝脏病杂志》《中国卫生统计》等5本杂志编委。

从事医学统计学教学工作,主编副主编国家级规划教材4部,主编专著1部;从事卫生服务评价的理论与方法研究以及艾滋病等重大传染病防治研究;作为执行人,承担国家“十一五”、“十二五”重大科技专项各1项;参与“重庆市卫生事业发展规划”、“重庆市卫生资源配置标准”等编撰工作;获重庆市科技进步三等奖与重庆市科学技术奖二等奖各1项,获重庆市高等学校优秀中青年骨干教师及重庆“五一巾帼标兵”称号。

医学模式和医学科技的发展日新月异,对医学科学研究方法提出了更高更多的要求。古人云:“无规矩不成方圆”,指出了规则、方法的重要性。5年前,在人民卫生出版社的支持下,根据全国高等学校临床医学专业八年制教材第2轮教材修订论证会精神,新增的《医学科研方法导论》第1版经过全体编委十个月的共同努力得以面世。

5年后,《医学科研方法导论》迎来了第一次改版,除了延续第1版注重“三高”(高标准、高起点、高要求)、“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“三严”(严肃的态度,严谨的要求,严密的方法)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)以外,本次改版更加注重教材的系统性、全面性、简洁性、实用性和可读性的要求,在方法介绍时,更加突出以指导应用为主,理论背景和数理统计为辅。

得益于本次改版编委会组成上不仅考虑到了现代医学科研方法的广泛性,涵盖基础医学、临床医学和公共卫生与预防医学等多方面的专家学者,而且为了更有针对性,增加了来自临床一线的专家教授,举例时也有目的地更加贴近临床。我们依然希望通过多学科的交流互通,为八年制临床医学专业开展科学研究起到应有的引导作用。

经过全体编委热烈讨论和反复论证,第2版教材从整体架构到具体内容都有了明显改进,内容上继续覆盖从医学科研选题、科学思维、科研设计、科研实施到科研报告的科研全过程,紧紧围绕科研设计这个中心,兼顾与医学科研有关的基本要求和相关知识;从医学的系统分类上将基础医学、临床医学、转化医学和预防医学直接单独建章,系统介绍不同医学体系的科学研究,有助于医学生更全面、准确、简单、明了地掌握不同医学体系科研的特点;在与有关教材可能发生重复的地方,我们做了大胆的取舍和提示,使得本教材的篇幅有了明显缩减,但是又无损其应用性、实用性和指导性;第1版中关于转化医学和医学科学研究职业生涯方面的创新内容还得到了进一步加强和规范。应该说,基本实现了本教材的改版设想和改版要求。

在本教材的编写过程中,全体编委克服了时间紧、工作忙、困难的困难,牺牲了许多业余的休息时间,认真编写,并反复进行互审与修改,付出了辛勤的劳动。特别感谢姜可伟、董琳、张妍、李会敏、迟鑫明、吴瑛、蒋安老师对本教材的贡献。北京协和医学院的朱成斌博士作为第1版教材的秘书,继续承担起了第2版教材的秘书工作,和宁婕女士一起为教材的编写做了大量沟通协调和文字上的工作。

由于本教材覆盖范围广、编委学科背景多样、写作风格各异、编写时间和水平有限,缺漏或不当之处在所难免。诚挚希望得到广大师生朋友们的批评指正,以利于再版时修改。

本教材可供长学制临床医学专业使用,也可供其他临床医学类研究生使用。

詹启敏 王 杉

2015年4月

# 目 录

第一章 绪论	1
第一节 医学科学研究概述	1
一、医学科学研究的主要特征	1
二、医学科学研究的发展史	2
三、医学科学研究的目的是、任务和意义	4
第二节 医学科学研究分类	4
一、按医学科学研究性质分类	4
二、按科技活动类型分类	5
第三节 医学科学精神的培养	6
一、以人为本的科学态度	6
二、诚实守信的科学作风	6
三、乐于奉献的敬业精神	7
四、扎实开阔的知识视野	7
五、严谨缜密的思维习惯	7
六、继承发展的创新精神	8
七、协同合作的团队意识	8
八、做研究型的临床医生	9
小结	9
第二章 医学科学研究中的创新思维	10
第一节 医学思维的特征	10
第二节 医学科学研究假说	11
一、假说的特点和作用	11
二、假说的形成	12
三、假说的运用和注意事项	13
第三节 创新和创造性思维	14
一、创造的表现形式和过程	14
二、创造性思维的特征	15
三、创造性思维的来源	16
四、创造性思维的培养	16
第四节 学科交叉与渗透	18
一、学科交叉与渗透的意义	18
二、实现多学科交叉与创新	19
小结	20

第三章 医学科学研究的基本程序	21
第一节 选题	21
一、医学科研课题的来源	21
二、发现和提出问题的主观条件	22
三、形成研究思路的思维机制	23
四、选题的基本原则	24
第二节 文献调研	25
一、文献调研的意义	25
二、文献信息的类型	26
三、文献信息的管理工具	27
第三节 科研设计	28
一、科研设计的概念	28
二、科研设计的基本要素	29
三、科研设计的基本原则	30
四、科研设计方案的基本内容	31
第四节 研究的实施	31
一、精细观察	31
二、严谨操作	32
三、缜密思考	33
四、确切记录	33
第五节 研究结果的整理加工	33
一、研究素材的不同类型	33
二、整理加工的方式方法	34
三、整理素材的多重蕴意	35
第六节 撰写论文的准备	36
一、拟定论文中心内容	36
二、初步确定拟投刊物	36
三、拟定论文写作提纲	37
第七节 文献综述及其写作	38
一、综述性文献的类型	38
二、综述性文献的特点	39
三、相关素材的引证	40
四、综述写作的要点	40
小结	41
第四章 基础医学研究	42
第一节 基础医学研究设计的基本内容	42
一、研究方法基本类型与特点	42
二、研究方案的基本内容	43
第二节 基础医学实验技术	46
一、分子生物学实验	46
二、细胞生物学实验	47

三、基因组学实验技术	51
四、表观遗传学	53
五、转录组学和蛋白质组学	55
六、干细胞与再生医学	58
七、生物工程技术与抗体疫苗	59
八、动物学实验	61
九、代谢组学	63
十、系统生物学	64
第三节 数据处理分析	64
一、资料的整理	64
二、资料的分析	65
小结	66
第五章 临床医学研究	68
第一节 临床医学研究的基本概念	68
一、临床医学研究的定义	68
二、临床医学研究的分类	68
三、临床试验遵循的原则	69
第二节 临床试验的伦理学考虑	69
一、伦理学原则的产生	69
二、基本的伦理学原则	70
三、受试者的权利和义务	71
四、知情同意	71
五、临床试验设计的伦理学要求	73
六、伦理委员会	74
第三节 临床试验的科学设计	75
一、药物临床试验研究	75
二、医疗器械临床研究	78
三、人体临床医学科学技术研究	79
四、重视临床研究的复杂性	80
第四节 临床医学研究组织实施与管理	80
一、研究的组织实施	80
二、试验的管理	82
三、临床试验对实验室的质量管理要求	83
第五节 临床试验中的实验室研究	83
一、一般的实验室研究	83
二、临床药物基因/蛋白质/代谢组学研究	84
第六节 临床医学研究的数据管理与处理	92
一、临床医学研究的数据来源与采集	92
二、数据的管理与处理	93
三、电子数据的应用	94
四、大数据在临床医学研究中的应用和发展	94
五、研究数据对医学意义的判定	96

小结	96
<b>第六章 转化医学研究</b>	97
<b>第一节 转化医学概述</b>	97
一、转化医学的兴起和概念	97
二、转化医学的发展现状及未来趋势	98
<b>第二节 从实验室到临床应用的转化研究</b>	99
一、当前基础研究和临床实践的现状	99
二、转化医学的研究模式及方向	101
<b>第三节 转化医学面临的问题</b>	105
小结	107
<b>第七章 预防医学研究</b>	108
<b>第一节 预防医学研究领域方法概述</b>	108
一、宏观与微观相结合的研究方法	108
二、定量研究与定性研究相结合的研究方法	109
<b>第二节 现况调查</b>	109
一、现况调查的定义及特征	109
二、设计内容及研究步骤	111
三、疾病筛检	113
四、其他研究方法	115
<b>第三节 病例对照研究</b>	118
一、病例对照研究的特征	118
二、设计步骤及内容	119
<b>第四节 队列研究</b>	127
一、队列研究的定义及特征	127
二、设计内容及研究步骤	129
<b>第五节 流行病学实验</b>	133
一、实验研究的定义及特征	133
二、设计内容及研究步骤	135
<b>第六节 定性研究</b>	138
一、定性研究的特点和应用	138
二、定性研究方法的种类	138
三、定性研究资料的整理与分析	140
<b>第八章 医学科学研究报告</b>	141
<b>第一节 医学科研论文及其撰写与投稿</b>	141
一、概念	141
二、撰写医学科学研究报告的基本原则	141
三、医学科学研究报告的撰写程序	142
四、医学论文的写作规范	144
五、论文的格式及撰写方法	144
六、论文的投稿和修改	151

七、医学学位论文的写作	152
第二节 医学科研论文答辩	153
一、医学科研论文答辩概述	153
二、医学学位论文答辩	153
第三节 学术交流及其形式	155
一、学术交流的概念及意义	155
二、学术交流的主要形式及组织原则	155
小结	157
第九章 医学科学研究的规范要求	158
第一节 医学科学研究中的伦理学	158
一、医学科学研究应遵循的伦理原则	158
二、医学科学研究中涉及到的伦理学问题	158
三、动物实验与实验动物福利	162
第二节 医学科学研究与诚信	164
一、学术诚信涵盖的内容	164
二、正反两方面的典型案例	165
第三节 实验室生物安全	166
一、实验室生物安全的主要内容	166
二、实验室生物安全的注意事项	167
三、重组 DNA 技术与生物安全	170
四、实验室生物安全的教训	170
第四节 医学科研课题的申请、实施和结题	170
一、科研课题基金的申请	170
二、科研课题的实施	174
三、科研课题的结题	175
第五节 知识产权和科技成果	175
一、知识产权	175
二、专利	177
三、科技成果	179
小结	182
参考文献	183
中英文名词对照索引	185
致谢	190

# 第一章 绪论

## 第一节 医学科学研究概述

无论是中世纪欧洲梦魇般挥之不去的“黑死病”，还是至今我们依然无法忘怀的曾经肆虐一时的“SARS”，历史的经验和发达国家的实践向我们表明：任何重大疾病的最终控制均有赖于医学科学技术的突破，医学科学研究在提高人类疾病防治水平和公共卫生突发事件反应能力方面起着关键性作用。重大疾病防治、保障人民生命健康已经成为目前国家的重大社会需求，是我国国民经济稳定和持续发展的根本保证，也是国家科技战略发展的需求。在满足这一需求的过程中，医学科学研究举足轻重。能否建立有效的疾病防控机制和提高公众的医疗服务，能否建立高效的公共卫生突发事件应对体系，能否解决目前公众“看病贵、看病难”等重大医疗服务问题，在很大程度上依赖于医学科学研究水平的全面提高。因此，作为一名医学生学习医学科学研究的相关知识具有重要意义。

### 一、医学科学研究的主要特征

在医学科学研究活动中，运用科学实践和理论思维，充分发挥人类的聪明才智，去探索正常人体与疾病之间的联系或规律，从而发现疾病的发生机制，发现疾病预防与治疗措施的过程称为医学科学研究。医学科学研究具有如下的主要特征：

1. 医学科学研究具有探索性、创新性、继承性和连续性 医学科学与其他科学一样，具有明显的探索性、创新性、继承性和连续性。而其中的探索性和创新性则是科学研究区别于其他劳动的本质特征。科学研究就是向未知领域进行的探索，把未知变成已知，把知之不多变成知之较多，把知其然变成知其所以然，最后获得新知识，阐明新规律，建立新理论，发明新技术。一言以概之，要有所创新。探索是创新的前提，创新是探索的结果。探索性和创新性是由科学研究本身的性质所决定，它从实质上概括和反映了科学研究根本任务和科研劳动的真正价值。

2. 医学科学研究既有科学实践过程又有理论思维过程 医学科学研究是由两部分组成的：即科学实践和理论思维。人们在医学实践中运用正确的观点和科学的方法观察事物，通过理论思维反映事物的本质规律。因此医学科学研究是一种认识过程，是一个从感性认识到理性认识的思维过程。

3. 医学科学研究具有实用性 医学是一门应用性很强的科学。因此，医学科学研究具有明显的实用性。无论是预防医学、临床医学、基础医学还是中医药学等都属于应用研究范畴，研究成果都要最终指导临床实践和疾病防治。

4. 医学科学研究具有复杂性 医学科学研究的对象是人，而不是动物。人是自然界和社会长期发展的产物，是世界上最复杂的生命体，不但有自然科学属性（如生物学基本属性），而且具有社会科学的属性（如语言、思维、心理及社会活动），不仅有生理活动，而且还有心理活动及自主行为。人体的生理现象不能简单地用一般生物学规律来认识，更不能用一般的物理、化学的规律来解释，而要用现代医学模式，即生物-社会-心理的模式来分析问题、解决问题。因此医学科学研究兼具自然科学与社会科学特性。人的个体差异大，影响因素多，实验条件不易控制，

实验周期较长,同时还经常涉及伦理及道德等问题,因此医学科学研究具有很强的复杂性。

## 二、医学科学研究的发展史

纵观世界医学发展的历史,医学科学研究的发展可划分为以下三个历史阶段。

**1. 古代经验医学——整体观察方法** 公元前400年至15世纪末期,古代经验医学从朴素唯物主义的自然观出发,整体上把握人体与环境的联系,利用整体观察的方法来研究正常人体及其疾病的器官。坚持人体生命和疾病的物质性及运动性,强调对人体生命和疾病进行客观实际的观察,把观察到的客观现象综合概括为理性认识,建立起第一个科学的人体观和疾病观,从而战胜了当时占统治地位的“鬼神致病”邪说。这一时期的代表人物和成果是古希腊著名医学家希波克拉底(Hippocrates)的“四元素说”。他认为世间万物是由土、水、风、火四种元素组成,与人体的血液、黏液、黄胆和黑胆四种体液以及心、脑、肝、脾等器官相对应,从而影响人体的气质、性格、健康和疾病。他强调用统一和整体的观点分析人体的生理与病理过程,利用朴素的唯物论和辩证观使医学从巫术中解放出来,走向科学的道路。

公元前3世纪至公元前1世纪,自然科学开始从自然哲学中分化出来,医学解剖学有了重要进展。公元2世纪,罗马成为欧洲医学中心,以古代罗马医学家盖伦Galen为代表,注重观察与描述,为解剖学的发展做出了突出贡献,为古代实验生理学的研究开创了先河。

古代经验医学是在唯物主义与唯心主义,辩证法与形而上学的斗争中发展起来的。由于其合理内核而使医学得到了很大的发展。但是,由于当时的社会生产力、科学技术以及世界观的限制,人们只能直观地、笼统地认识人体的宏观结构与功能,对器官以下各层次的细节的认识,只能通过逻辑推理和形象比喻,缺少对人体物质内部结构及特殊本质的深入实践和了解,使得人们对人体和疾病的认识停留在表面属性上。因此,古代经验医学对人体生命本质和疾病机制的认识只能是现象的描述、猜测性的思辨,经验的总结,在很大程度上带有主观臆测的成分。这种历史的局限性,表现在对人体的结构与功能的认识还是朴素的、模糊的,还未能从根本上把握,还未能建立起确切的概念和范畴,还有很多内容尚未触及;已经形成的各种认识也多属于思辨和定性的,没有达到实证和定量水平;对机体功能调节的认识,对疾病机制的认识,也是粗略的、笼统的,缺少细节的把握。

**2. 近代实验医学——分析方法论** 从15世纪后半叶欧洲文艺复兴开始后的400年间,是近代实验医学时期。在这个时期英国著名的唯物主义哲学家和科学家培根倡导的实验分析的方法,在自然科学中被广泛应用。医学科学也因此取得许多划时代的成果。16世纪比利时解剖学家维萨里(Andreas Vesalius,)出版了人体解剖学一书,成为解剖学的奠基人;17世纪哈维通过大量的动物实验和人体测量观察,发表了著名的《论动物心脏和血液运动的解剖学研究》一书,使生理学从此走上独立发展的道路;18世纪意大利解剖学家莫干尼大量解剖尸体,注重从病灶实际研究病理改变,创立了器官病理学,成为病理解剖学的奠基人之一;19世纪法国微生物学家巴斯德(Louis Pasteur)和罗伯特科赫创立了病因细菌学;德国病理学家魏尔啸借助于显微镜技术成果,对细胞病理的改变进行了长期实验观察,于1858年创立了细胞病理学说,提出了“疾病的本质是细胞变化”的学术观点,这是人类对疾病认识的一个飞跃,标志着人类对疾病的认识从整体宏观的认识深入到组织、细胞的微观层面。19世纪,科学技术迅猛发展,医学家利用最新的科学技术和仪器设备开启了对人类疾病的全方位研究,摆脱了经验医学的局限,步入实验医学时代。人类对疾病的认识从表面现象逐渐深入到内部病理,大大加深了对自身的认识水平。

但是也应该认识到,这种将复杂的事物分解为较简单的事物的分析方法也存在一定的弊端,即分析问题时无法摆脱局部、静止和孤立的观点。17世纪法国哲学家笛卡尔提出生命体是一部精密机器,体现了机械唯物论对人体的认识,也导致了对人体及其疾病整体认识的人为割



裂,出现了局部和整体、形态与功能、外因与内因、机体与环境脱节的现象。容易把对疾病认识的部分真理说成终极真理。同时,机械唯物论注重人的生物属性,而忽略人的社会属性,忽视了社会、心理对健康的影响;过于强调疾病线性因果关系,而忽视因果的多样性,忽视社会、心理因素对健康的影响。

**3. 现代医学——系统方法论** 19世纪,马克思和恩格斯创立了辩证唯物主义,为医学科学的发展提供了科学的方法论。现代医学逐渐地认识到人体的各个部分在相互作用中形成相互关联的整体,任何局部的变化都会引起整体联系的变化。这些认识有力地推动了神经学说、内分泌学说、体液学说和免疫学说的建立和发展。人们的注意力开始从细胞、分子等实物形态转向微观与宏观、结构与功能、物质与运动、人体与环境的关系上来,标志着医学的分析时代将被系统时代所替代。生物医学模式将被生物-心理-社会医学模式所取代。俄国生理学家巴甫洛夫利用条件反射的方法对人和动物的神经活动进行了客观实验研究,在自己的研究领域内发扬了自然科学唯物主义传统,趋向辩证思维,建立了科学研究中的客观性原则、决定论原则、整体性原则和渐进性原则。20世纪,英国的生理学家贝里斯和斯塔林发现了激素,此后塞利学派提出应激学说,揭示了内分泌系统的调节功能,从侧面论证了人体的整体统一性。法国生物化学家吉尔曼和波兰生物化学家沙利确立了神经内分泌系统理论,阐述了神经系统和内分泌系统相互调节控制,实现各器官系统的协调统一,使生命与环境相适应,使人体成为具有自我调节能力的体系。现代免疫学的建立,也从一个侧面反映了只有从整体出发才能深入理解局部变化的原因和结果。分子生物学的深入发展对现代医学产生了巨大的影响,使人类对于疾病病因、病理的理解深入到分子水平,随着现代科学技术的不断发展,人们开始着手于人类基因组计划和蛋白质组学研究,从整体水平,定量的、动态的、关联地探讨生命的奥秘。

大数据(big data)是人类面临的新的历史性机遇。目前,人类已进入大数据时代。人们可以使用极为丰富的数据资源进行前所未有的实时分析。作为最活跃的科学研究领域之一,生物医学领域的大数据也备受关注。

生物医学大数据主要来源于以下几个方面:①生命的整体性和疾病的复杂性。例如,肿瘤发生具有复杂的遗传和分子机制,其病因学研究将产生大量的数据。②高通量技术的发展和组学研究的普及。高通量测序技术、转录组和蛋白质组都产生海量数据。③医院信息化和IT业的迅速发展。人体本身就是生物医学大数据的一个重要来源,随着医院信息化和IT业的迅速发展,越来越多的人体的检验数据和影像学能够获得储存和利用。生物医学大数据广泛涉及人类健康相关的各个领域:临床医疗、公共卫生、医药研发、医疗市场与费用、个体行为与情绪、人类遗传学与组学、社会人口学、环境、健康网络与媒体数据等。

大数据科学作为一个横跨信息科学、社会科学、网络科学、系统科学、生物医学、心理学等诸多领域的新兴交叉学科正在逐渐形成,并已成为科学研究热点。生物医学大数据可应用于以下方面:①开展组学研究及不同组学间的关联研究。从环境、个体生活方式到基因组学、蛋白组学、代谢组学等再到个体健康和疾病状态的表型组学,通过分析大数据,既能为疾病发生、预防和治疗提供全面的认识,也有利于开展个体化医学,预测个体患病风险和预后,有针对性地实施预防和治疗。②筛选生物标志物和加速药物研发。用某种疾病患者人群的组学数据,可以快速识别有关疾病发生、预后或治疗效果的生物标志物。③通过测序和大数据比对快速鉴定未知病原。④实时开展生物监测与公共卫生监测。⑤了解人群疾病谱的改变,制定新的疾病防治策略。⑥实时开展健康管理。

生物医学大数据越来越引起人们的关注,许多国家已经将大数据上升为国家层面战



略, 生物医学大数据产业化已经初现。但是我国的大数据挖掘和应用还刚刚起步, 还有许多工作要做。①需要建立新方法对大数据进行解析。②打破数据孤岛, 实现生物医学数据共享。③实现生物医学数据的标准化和规范化。④数据安全与隐私保护的技术亟待发展。⑤我国的生物信息学专家严重匮乏, 生物医学大数据专业人才培养亟待加强。

生物医学领域具有海量数据, 如何共享、规范、管理和利用是关键。相信随着生物医学大数据不断开发与利用, 它将改变医学实践模式, 改善医药卫生服务质量, 最终有利于实现个体化治疗和群体性预防的医学目的, 更快更好地造福健康, 服务社会。

### 三、医学科学研究的目的、任务和意义

医学科学研究与其他科学研究一样, 是认识客观事物、探索未知的认识过程。也就是要揭示人体生命本质与疾病发生、发展的现象和机制, 认识人和环境的相互关系, 为提高健康水平提供防治的技术、方法和手段。其任务就是要认识健康与疾病互相转换的规律(基础医学)、防止发生健康向疾病转化(预防医学)、促进实现疾病向健康转化(临床医学)、恢复健康所应有的功能(康复医学)。维护人身体、精神上的健康, 在生理与心理上实现与社会的和谐。

21 世纪, 3P 医学模式(predictive, personalized, preventive)越来越引起人们的关注, 它对解决人类的癌症、糖尿病、神经和精神疾病等慢性、复杂性重大疾病的预防、诊断和治疗问题具有突破性意义, 开辟了慢性疾病的早期预防和早期治疗的新思路和新途径。

## 第二节 医学科学研究分类

### 一、按医学科学研究性质分类

根据医学科学研究的性质可以把医学分为基础医学、临床医学和转化医学、预防医学。

1. 基础医学 基础医学是研究生命和疾病的本质及其规律的科学。基础医学的主要任务是为应用医学提供理论指导, 引导应用医学的发展, 促进医学技术的进步, 它是整个医学科学发展的基础。根据研究性质不同, 基础医学大致可以分为形态学、功能学和病原生物学三类。此外, 基础医学还包括医学遗传学等。形态学, 顾名思义, 是从形态方面对人体进行研究。形态学学科包括人体解剖学、组织学和胚胎学、病理学等。功能学科包括人体生理学、生物化学和病理生理学等。它是从机体不同方面来揭示生命活动的规律。病原生物学是从疾病的生物学原因方面进行的基础研究, 包括医学微生物学、寄生虫学和免疫学等。医学遗传学(medical genetics)是由遗传学和医学结合而成的一门科学。它研究的是人类疾病与遗传的关系, 揭示遗传疾病发生的原因和过程, 遗传学的理论和方法可以运用在遗传疾病的诊断、治疗、预后判定等多方面。随着科学技术日新月异的发展, 学科之间也出现交叉和渗透, 新的学科不断涌现并得到发展。

2. 临床医学 临床医学是对疾病进行诊断和治疗的科学。临床医学属于应用医学的范畴。从这个意义上讲, 临床医学和基础医学的关系类似基础科学和应用科学之间的关系。但是在诊断治疗患者的同时, 临床医学也和基础医学一样, 肩负着认识人体生命活动本质和疾病本质的任务。人们对一切疾病的认识过程似乎都存在着这样的规律: 先由临床医学发现新的疾病, 再由基础医学去深入研究其本质。因为人们对疾病临床表现的认识, 总是先于对疾病病因和发病机制的认识。

临床医学的学科分类, 按治疗手段建立的学科包括: 内科学和外科学。按治疗对象建立的学科包括: 妇产科学、儿科学、老年病学、围生期医学、危重医学等学科。按人体解剖学的系统



或器官建立的学科包括:口腔科学、皮肤科学、眼科学、神经科学、耳鼻咽喉科学、内分泌科学等学科。这些学科研究的疾病以一定的部位或系统为主,往往需要特殊的检查、治疗技术和设备。内科学与外科学在不断地按照人体的解剖生理系统形成专门化的分支学科,如血液病学、骨科学、肾脏病学等。按病种建立的学科包括传染病学、结核病学、肿瘤学、精神病学。这些疾病常常涉及多个系统,诊断与治疗往往需要综合利用内、外、妇、儿各科的知识,以及预防医学的知识与技术。由于这些疾病对社会危害很大,所以需要专业化的队伍来对其进行诊断治疗,研究和预防。研究疾病诊断的学科称为辅助学科,这类科室的主要任务是协助完成患者的诊断,包括临床病理科、检验科、放射科和超声科等。

**3. 转化医学** 转化医学(translational medicine)是近年来国际医学健康领域出现的新概念。转化医学是把医学基础研究的最新成果快速有效地转化为临床医学技术的过程,即从实验室到病床再从病床到实验室的连续过程。主要目的是为了打破基础研究与临床医学之间的屏障,努力缩短从基础研究到临床应用的时间,把基础研究获得的科研成果快速有效地转化为临床治疗新技术。随着科学研究复杂性的增加,临床和基础研究的间隔也在增大,这使得新知识向临床的渗透以及临床向基础研究的反馈都更为困难。因而,转化性研究的重要性愈加突出。转化性研究可填补基础研发与临床应用之间的鸿沟,加速了医学与理工技术紧密结合和知识产权的商业化,同时还刺激了新教育模式的产生,将以往独立的各学科整合到同一个基础研究和临床学科中去,促进多学科交叉研究策略和教育平台的建立,有助于培养新一代具有转化医学理念和能力的研究工作者和医疗工作者,培养能从事科学研究的临床医生和懂得临床治疗的医学研究工作者。

转化医学研究具有广阔的发展前景,能促进基础研究成果快速为临床医学服务,为疾病防治和完善政府公共卫生政策服务。结合中国国情,迅速把一些成熟的基础生物技术和成果转换成患者和普通大众健康的福音,这也是目前转化医学的发展方向和重要任务。

## 二、按科技活动类型分类

科学研究(scientific research)简称科研。按科技活动类型分类分为基础研究、应用研究和发展研究三类。

**1. 基础研究** 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,指没有预定目的的纯理论研究。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。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** 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。医学应用研究,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)** 生物学发展研究,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,包括新药、新生物制品、新医疗器械的研制开发及试验,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。

### 第三节 医学科学精神的培养

医学科学精神 (spirit of medical science) 是指在医学科学活动中, 人们的思维理念、行为方式和价值观念的总称。它在一定程度上指导着医学科学研究的方向, 是从事医学研究的灵魂。因此, 医学科研工作者在强调掌握医学知识与科研技能的同时, 更应大力弘扬医学科学精神。两者相辅相成, 才能更好地开展医学研究, 为推动医学科学的发展、为促进大众的健康服务。医学科学精神大致包括以下方面。

#### 一、以人为本的科学态度

医学的目标是人类健康, 因此它不是单纯的自然科学, 而是与社会文化密切相关。人本精神是医学科学精神的核心, 要求医学研究必须首先满足人的生存和生活质量, 关注人与自然的协调发展。医学的发展, 常由自然科学推动, 同时受到伦理、宗教、哲学等社会科学的指引。所以医学生在掌握科技知识的同时, 还需掌握社会学知识, 培养人文精神, 坚持以人为本的理念。

临床医学研究多数是以人为研究对象, 因此就必然涉及医学道德和伦理学问题。整个研究过程中, 必须考虑研究对象的不可伤害性、安全性以及伦理性。要仔细权衡受试者的切身利益和可能带来的不良后果, 必须严格尊重各种国内外伦理法规和准则。研究人员必须把受试者的利益放在科研和社会利益之上, 没有受试者安全保障的临床人体研究都是不允许的。因此, 伦理学意识和医德观念是医生综合素质的重要体现。

只有遵从了人本精神的科研活动及其成果, 才会被大众广泛接受。比如降低副作用提高疗效的靶向治疗药物、减少服药次数的缓释剂型、微创介入等治疗方法、快速康复外科理念等新技术、新疗法无一不是以人为中心, 使人的生命得到最大程度的尊重才获得广泛发展的。相反扩大根治术、联合断流术、冲击化疗等虽然对疾病的控制效果较好, 但由于太着眼于治病而对人本精神的关注不足, 所以难以广泛开展。因而医学生不仅要关注具体的疾病、患者, 还要面向社会, 建立大卫生观, 预防与治疗相结合, 培养自然科学与人文科学相结合的思维方法。

#### 二、诚实守信的科学作风

实事求是科学研究的最为基本的准则。医学是一门严肃认真的科学, 医学科研的各项实验或试验, 应做到真实、完整, 可回溯、可重复。科研工作者应该持有求真务实、谦虚谨慎的科学作风。医学研究者针对的是损害人类身心健康的疾病。出于个人目的而篡改数据、歪曲事实会玷污科学研究的纯洁性, 并有可能损害他人的健康甚至危及他人的生命。所以应坚持严谨的态度、严格的要求、严密的方法, 即“三严”作风。在整个科研过程中, 应该始终坚持真理、严于律己、力戒浮躁的科学作风, 始终保持诚实守信的科学态度。

对医学生科学作风、科学态度的培养, 应该从科研工作的起步阶段就开始强化, 在学术生涯的起始阶段, 努力提高自身素养, 在日后的医疗、科研或教学实践中, 养成经常检查自己的思想和行为是否符合诚信品质要求的习惯, 及时修正不符合诚信的倾向, 使自己真正具有诚信的道德品质。科研实施的全过程都应严格遵循科学规范, 保持严谨的科学态度。

科研工作者面对学术不良行为时还要以身作则, 坚决抵制学术不端的行为。学术不端 (academic misconduct) 行为是指在科学研究和学术活动中的各种造假、抄袭、剽窃和其他违背科学共同体惯例的行为。我国已于 2007 年发布了《科技工作者科学道德规范》, 引导广大科技工作者自觉遵守科学道德规范, 抵制学术不端行为, 净化学术风气。医学科研中所出现的造假, 不仅是学风问题, 而且还与医德和医学科学精神相违背, 最终害人害己, 不但造成自己时间、精力、



经费的浪费,更误导了后继的研究者,即便获得临床转化也会在临床实践的检验中暴露,患者和自身都会付出惨重的代价。比如日本的小保方晴子捏造、篡改实验结果的学术不端行为,造成其本人及所在单位的名誉损失,还导致了其导师笹井芳树教授以死谢罪。当前所提倡的循证医学(evidence-based medicine),就是要求“慎重、准确和明智地应用当前所能获得的最好的研究依据,制定出患者的治疗措施”,也是严谨、求实、求真科学作风的体现。

### 三、乐于奉献的敬业精神

科学研究是一个向未知领域进行探索,变未知为已知的过程,又是一个追本溯源、发现真理、逐步前进、不断创造的过程,追求真理、崇尚科学是科研工作者最基本的职业道德,其间充满艰辛和坎坷。因此,医学科研工作者必须具有乐于奉献的敬业精神,包括孜孜不倦、坚韧不拔的钻研精神,持之以恒、坚持不懈的科研信念、关爱生命的人文情感。只有这样才能全身心地投入到医学科学事业中,克服一切困难,勇往直前、坚持到底。

科学研究的性质决定了在科学研究的道路上不可能一帆风顺。因此科研人员还要能心无旁骛,不受各种干扰,把心思用在事业上,要能耐得住寂寞。这样才能视“富贵如浮云”,视奢华享乐如无物,以苦为乐,坚韧不拔,一往无前,坚定地去实现自己的理想目标。宁静方能致远,耐住清贫寂寞,不仅是人的品德修养,更是一种精神力量。这不仅可以提升个人的思想境界,亦能不断推动和促进科学事业的进步。相反,守不住清贫,耐不住寂寞,我们就很难战胜困难和挫折,很难有所成就。这也是对科研人员意志和毅力的另一种考验。

### 四、扎实开阔的知识视野

生命科学的不断发展,使得现代科学研究的复杂性更加凸显。现代科研工作学科间的交叉渗透,也使得学科间的界限趋向模糊,而多学科交叉融合又是创新的源泉,推动了科学研究的重大突破与高新技术的产生。因此在科学高度发达的今天,科研工作者只有具备扎实的理论基础、娴熟的实验技能、和广阔的学术视野才能把工作做好。科研工作者应该勤于学习、善于学习、不断地更新知识、充实自己,不仅要了解所在学科的研究成果和研究进展,还要了解和借鉴相关学科的进展情况,不断拓展自己知识面和开阔学术视野,“他山之石,可以攻玉”。扎实渊博的基础知识与开阔的学术视野也是科研工作者丰富想象力和敏感洞察力的基础。这样才能更有效地开展科研工作。

英语是国际公认的学术语言,从数据检索、阅读文献、撰写论文,到国际间的学术交流合作都需要较高的综合性外语尤其是英语能力。掌握了它,即获取了开启学术之门的钥匙。良好的外语能力不仅具有信息交流和表达能力的优势,可提高科研人员对现代医学信息的敏感性和洞察力,并能及时了解世界各国的科研水平和发展趋势以及学术研究动态;可以提高科研人员的自身业务素质,不断优化知识结构,及时掌握新知识、新理论和新技能,有利于熟练掌握和操作现代化信息技术设备,灵活运用国际最新技术,找准研究目标,以提高研究的水平,少走弯路。

### 五、严谨缜密的思维习惯

科学研究是人类对未知领域的探索,任何微小的疏忽都可能错失重大的科学发现。所以无论从实验的设计、实验的实施到实验的记录都应该本着尊重事实的态度,严谨求证、认真细致的完成。实验设计或实施过程中某个环节的考虑不周或实验结果的记录遗漏都可能导致实验结果无法使用,造成时间、精力和实验材料的浪费,有的损失甚至是无法挽回的。

对选题、实验设计、结果分析、提出假说等科研步骤的正确思考有赖于严谨缜密的思维方式。例如面对实验中出现的意外现象,不是搁置一旁而是在深思熟虑后不断追踪,反复验证,这样很可能会有重大的发现。对实验结果作出科学的解释是科研工作的重要环节。只有经过



严谨缜密的逻辑判断,才能最大程度地利用实验数据并科学合理地评价其理论和实际意义;同时,还要在推论时适度地控制自身想象力,使其不至于超过事实所能说明的极限。许多科学家和研究者之所以能够在其研究领域内有所成就,与其说是他们比他人更聪明,倒不如说是他们更善于准确地发现问题、探究问题、找到问题的关键。因此,科研工作者必须时刻关注在实验过程中所显露的所有现象,因为许多重要的发现恰恰是从观察事物的细微变化或细小事件中所得。

严谨缜密的思维习惯最晚要从开始学习实验时就积极培养,形成习惯后受用终身。不但有利于科学实验,对于日常的临床工作也是必不可少的优秀品格,可以极大地减少差错和事故的发生。在科研团队内部也应该培养严谨认真的研究风气,这是一个优秀的、不断进步的研究团队的重要特征之一。

## 六、继承发展的创新精神

创新是科学研究的精髓,是学术成果的核心价值所在。在创新精神和创造意识下开展的科研活动是科学发展的推动力。因此,只有那些具备创造性思维的人才能取得突出的科研业绩,成为一名卓有成就的科研工作者。创新思维应贯穿于从选题、假设、归纳、综合、质疑到观察、验证、判断、立论乃至成果实际应用的科学研究全部过程。作为一名科研工作者应做到与时俱进,开拓创新,特别是自主创新。墨守成规和故步自封都是不可取的。

原始性创新固然重要,但绝大多数创新却是在吸收、借鉴与继承前人或前期研究基础的前提下进行的跟踪性创新。由于受当时认识水平和相关学科局限性等原因的影响,以前的医学理论往往经过长期的实践检验出现了进一步改正的必要,这些正是创新的基础与所在。与原始创新相比这种创新成功率较高,也更容易获得接受和推广。

质疑(aggressive)精神是医学科学技术创新的前提和动力。质疑不是消极对抗或有意反对,而是一种思索和责任。要在科研工作中有所创新,就必须在充分理解他人科研工作的前提下大胆提出质疑。因此,科技工作者要做到不盲从、不迷信,坚持创新精神,反对因循守旧、故步自封。敢于质疑还体现在勇于向学术权威提出意见和建议;同时,也应具备科学从容地面对质疑的能力,对来自各方的争辩和质疑,能做到冷静思考、客观分析、理性总结,最后作出正确判断和选择。只有不断发现、大胆质疑以及深刻思考才会有真正的科研创新,得到真正的创新成果,使自己的科研水平和学术竞争力不断提升。

## 七、协同合作的团队意识

现代科技的发展需要多学科、多领域的相互渗透,在科学技术迅猛发展的今天,一个人的认识和精力有很大的局限性,由一个人完成重大科学发明的机会已微乎其微。只有靠团队成员的精诚团结、彼此合作、共同奋斗才能获得科研的持久、突破性发展。团队意识(team awareness)是现代科研人员取得成功的最为重要的条件保障,因此现代科研工作者更应该具备协同合作的团队精神。

现代科研活动是创造性的集体劳动,是集体智慧和共同劳动的结晶。具有继承性、综合性 and 整体性,不但需要充分发挥个人的能动性,还须发挥集团创造力。个人能动性与团体合作是科研成功缺一不可的基础。所以,要按照贡献大小进行科研成果的署名、知识产权归属和科研经费的分配;体现出大局观念、协作意识、服务精神和尊重他人,既能勇挑重担也能甘做配角。这样才能更好地维护团队的团结协作,持续不断的取得科研突破。

学术交流在团队协作中起着重要的作用。要积极主动的创造机会参加各个层面的学术交流,从而分享成果、完善思路、熟悉动态,紧跟前沿,对于开阔学术视野及时了解更多的科技信息大有裨益。

## 八、做研究型的临床医生

以上对医学科学精神的概述,不但适用于医学科学研究者也适用于临床医生,并有利于研究型临床医生的培养。现代临床医学与分子生物学、基因组学等学科的联系越来越密切。科研工作与临床工作密切联系、相互依赖、相互促进。真正有潜力的医学科学研究课题都源于临床实践,从实践中发现问题并通过科学研究解决问题。医学基础研究和应用基础研究的选题都应该紧密结合临床实际。只有这样其科研成果才容易向临床转化,只有为临床服务、使患者受益才具有生命力。如今的临床医学已从过去的经验医学模式向循证医学模式转变,以循证医学的证据来指导向精确的个体化治疗方向转变。然而,要实现这一转变就必须造就出更多的高素质“医学科学家”队伍。因此,临床实践与科学研究并重、创新与协作精神兼备的研究型临床医生更能适应现代医学的飞速发展,推动以从病床到实验室再回到病床(bedside to bench to bedside, B2B2B)为目标的转化医学进程,更好地为医学事业发展作出贡献。

我国的研究型临床医生做科研的优势很多,比如中国是人口大国,具有得天独厚的临床资源优势,病例数量多,疾病种类丰富,课题入组速度快,患者依从性总体上较好。基于这种优势,我们应该有效地发掘已有的临床研究资源,最大限度地动员现有临床机构的研发能力,把临床资源优势转化为创新优势。

总之,医学研究及医学临床的发展需要医学科学精神。在医学生教育中,不仅要传播医学知识,更要传播其精髓——医学科学精神,只有这样才能做到德、识、才、学兼备,综合素质提高,并形成热爱科学知识、崇尚科学精神的良好学风,为自己的不断壮大储存更多的发展动力。这是医学生的科学素质的体现,是改变应试教育为素质教育的要求,也是医学生和医学科研工作者应该实现的目标。

### 小 结

本章从医学科学研究的主要特征入手,介绍了它的探索性、创新性、实用性和复杂性,阐述了医学科学研究既是科学实践过程又是理论思维过程。概述了医学科学研究三个发展阶段:古代经验医学、近代实验医学、现代系统医学。明确了医学科学研究的目的是、任务和意义:维护人身体、精神上的健康,在生理与心理上实现与社会的和谐。并结合分子生物学、基因组学、表观遗传学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、生物信息学、分子影像学、系统生物学、干细胞与再生医学、生物技术与抗体疫苗等前沿领域的研究以及学科的交叉融合展望了医学科学研究的未来。

(詹启敏 邵淑娟 李宗芳)



## 第二章 医学科学研究中的创新思维

医学需要创新。创新(innovation)是指以现有的思维模式提出有别于常规或常人思路的见解为导向,利用现有的知识和物质,在特定的环境中,本着理想化需要或为满足社会需求而改进或创造新的事物、方法、元素、路径、环境,并能获得一定有益效果的行为。创新的核心是创造性思维,即人们依据科学有效的原则,以新颖独特的方法解决问题的思维方式。全球化、信息化社会的到来和医学科技的快速变革,迫切要求医务工作者具备创新思维,勇于创新并善于创新。

本章从思维的特征和形式入手介绍医学思维的特征,进一步对医学科学研究假说的特点、作用、形成和运用作简要说明,最后就医学科学研究中的创造性思维,论述其特征和来源,并介绍创造性思维的基本方法和培养途径。

### 第一节 医学思维的特征

医学最早来源于人类与疾病斗争的实践,因此狭义的医学思维也指临床思维。在现代,医学思维与临床思维已经不能视作同一内容。临床思维是指医生在临床实践中,对疾病的诊断、治疗、预后康复和预防等的思维活动;而医学思维的广义含义则是,从客观上认识生命和健康的基本原理。因此,医学思维具备如下特征:

1. 形象性和经验性 医学中有许多病症的诊断都依赖于形象思维活动来进行,随着现代医学技术的发展,先后出现X线、超声波、计算机断层扫描等,这些都为医学的形象思维活动提供了条件。医护人员在长期的医疗实践中根据习惯的、特定方式的经验,自发形成或进行了思维活动。这种经验性表现为:①个体差异性。经验思维是一种没有统一规则和一般模式的思维活动,它因个人的经历、感受和知识不同,形成不同的思维习惯、方法和定式,表现在对待同一疾病时,可以用多种多样的思路和方法来治疗疾病。②直接可行性。医护人员在自己的活动中往往可以观察到某种现象,或观察到自己的某种行为会引起某种结果。当这种结果有利于治疗患者时,医护人员往往就会专门记住它们之间的因果关系,并用自己的再次医疗行动来重复这种因果关系。

2. 个体性和系统性 虽然疾病有共同的特征和规律,但事实上,从来没有两个完全相同的患者,每一个患者都是一个独特的个体,每一次诊疗过程都是一次独特的科学研究过程。医学发展到理论阶段,思维过程是在对事物的属性作分析、综合、比较的基础上进行的,从而具备系统性。主要表现为:①抽象性。对医学临床而言就是病史客观、检查全面、病案资料真实,在此基础上进行抽象概括方能更好地反映疾病的本质。②自觉性。医护人员要有意识地、自觉地进行医学理论或抽象思维活动,需要自觉地遵守一定的思维规则,以保证不犯逻辑上的错误。③系统性。理论思维通常要建立起一般的知识和理论,并使它们系统化、条理化,构成理论知识体系。

3. 科学性 近年来,循证医学(evidence based medicine, EBM)得到了迅速发展。EBM强调收集最佳证据,特别是随机对照实验(randomized control trial, RCT)和系统综述(Meta分析),

为临床实践提供可靠证据,使临床思维进入注重证据和量化的科学思维阶段。例如过去的临床药理实验表明,盐酸恩卡尼和醋酸氟卡尼能降低室性心律失常的发生率。1987—1988年,欧美多中心合作进行了著名的心律失常抑制试验,即CAST试验。结果发现,服药组病死率明显高于安慰剂对照组,从而否定了这一疗法。在过去的临床实践中,我们虽然也在“循证”,但并没有像现在这样,研究如何快速地从全世界范围内获取最新的临床证据,也没有注重用严格的方法学原则去评价这些证据。EBM在临床医学界的兴起,标志着临床医学从经验科学迈入循证科学。

4. 动态性和概然性 医护人员的临床思维不是一次完成的,而是反复观察、反复思考、反复验证的动态过程,诊断作出后还要不断验证。随着病程的发展,由于并发症的出现等,可能要改变诊断或增加诊断。治疗进行后,还要不断观察疗效,观察患者的种种反应,以便调整治疗方案,消除副作用,增强疗效,加速痊愈和康复。从某种意义上说,临床诊断大多是假说,许多治疗都有一定的试验性。造成诊断和治疗判断的概然因素很多,有的来自个体差异,有的来自资料不全,有的来自客观上缺乏特异性很强的诊断根据和治疗措施,这些都是医护人员本人主观努力之外的客观因素。认识这种概然性,不是对医学思维的贬低,而恰恰说明临床工作必须建立在更科学、更可靠、更有效的基础之上。

5. 紧迫性和互动性 医护人员的临床工作涉及对危重患者的抢救,时间就是生命,在时间有限、资料不全的情况下,必须在很短时间内作出决断。这与一般的科学实验工作是大不相同的,也就决定了临床思维需要极灵敏、快速的思考反应能力。另外,患者是有主观能动性的人,他的体验和主诉的选择性、准确性等都有主体意识,会直接影响到诊断是否及时、正确。因此,医护人员必须正确、辩证地认识患者的主体性和客体性,改善医患之间的互动和交流。

## 第二节 医学科学研究假说

假说(hypothesis)是科学研究中的一种重要的理论思维形式,也是一种重要的研究方法。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成果提出假说,为研究提出努力的方向和途径。爱因斯坦说过:“提出一个问题往往比解决一个问题更重要。”要作出高水平的医学研究成果,应当首先通过科学思维提出具有真知灼见的假说,在实践中加以验证和修正,从而推动医学科学的发展。

### 一、假说的特点和作用

假说是根据已知的科学事实和科学原理,对未知的事物及其规律进行推断和假定,是一种带有推测性和假设性、尚未被实践所充分证实的理论思维。假说的提出以现有的经验、知识、理论和逻辑为出发点,具有既可被证实,也可被证伪这两种对立的性质。假说是科学发展的动力和源泉,纵观科学发展史,无不体现了假说的重要地位。

#### (一) 假说的特点

假说具有两个基本特征:①假说是以事实材料为基础,以科学知识为依据,故具有科学性;②假说是对事物存在的原因及其规律所做的某种推测性的说明和解释,故具有假定性。假说的内容,往往需要科研工作者摆脱传统观念、思维方式、常识性推论或权威性论断的束缚,以现有理论难以解释的现象为出发点,充分发挥想象力,科学地运用概念、判断和推理等思维模式,开辟从已知迈向未知的通途。

#### (二) 假说的作用

1. 激发创造性思维活动 科学家对所研究事物大胆想象、猜测和推断,进而形成假说,同时又为创新思维的进一步发展和完善提供了平台,成为科学家探索自然界本质和规律的动力和



源泉。假说的这种能动作用也有力地促进了不同学派间的争论,如细胞免疫学说与体液免疫学说、突触兴奋的化学传递说与电传递说之间的长期争论,均有赖于各自假说的驱动和导向,才得以经久不息地坚持下来。

2. 建立和发展生物医学理论的桥梁 自然科学沿着“假说—理论—新假说—新理论……”的途径,不断地向前发展。在生物医学研究中,假说的提出和完善一般经历4个阶段:①医学实践过程中出现某些现有医学理论无法解释或不够完善的新问题;②依据现有知识体系和实验事实,通过科学的思维方法,进而作出初步的假定性解释;③利用相关理论和更多的实验事实进行广泛论证,使“初步假定”发展为结构比较完整的假说;④经大量科学实践,被证实的假说上升为理论。

3. 科学研究的主线 观察和实验是科学研究的躯体,假说和理论是科学研究的灵魂。科学研究即提出假说和验证假说的过程。科研内容和科研设计均紧扣假说、围绕假说,从不同角度和层次实施。

### DNA 双螺旋结构模型的建立

在DNA被确认为遗传物质后,生物学家们面临一个难题:DNA应有什么样的结构,才能担当遗传的重任?它必须能携带遗传信息,能自我复制传递遗传信息,能让遗传信息得到表达以控制细胞活动,并能突变和保留突变。上述四点缺一不可,如何建立一个DNA分子模型来解释这一切?

威尔金斯采用“X射线衍射法”,获得世界上第一张DNA纤维X射线衍射图,并据此提出DNA是单链螺旋结构的假说。

沃森和克里克依据威尔金斯和他的学生富兰克林的研究结果和假说,开始建立DNA分子结构的模型。他们从糖基化合物的位置初步定位了含氮碱基,但X射线否定了该结果;随后这些碱基被认为是随机指向内部,但扭曲的分子又否认了这一点;最后,他们联想到在一个细胞的DNA中鸟嘌呤和胞嘧啶的数量与腺嘌呤和胸腺嘧啶的数量是相同的实验证据及查伽夫规则时,他们突然意识到鸟嘌呤和胞嘧啶与腺嘌呤和胸腺嘧啶乃成对出现,就像梯子的每个横档都须在宽度上相等,这完全吻合X射线所显示螺旋状结构的复杂度和走向,从而提出了著名的DNA双螺旋的结构模型假说。

## 二、假说的形成

### (一) 形成假说的基础

科学问题的提出是形成假说的关键。科学问题是存在于科学知识体系内有待解决的疑难。假说的形成是对科学问题不懈探求的知识结晶,它是对原始问题凝练而升华到的一个新的认知层次。随着现代科学技术的快速发展,研究者在自己熟悉的领域中找到一个适合自己的科学问题并非易事。前人留下的问题通常是历经几代人不懈研究尚未彻底解决的“经典问题”,对此,即便最有才华的研究者,也只能揭开“冰山一角”。另外,科学技术在不断解决问题的同时,又不断地产生新的问题。

科学问题的凝练过程可分为问项和答域两个阶段。问项涉及提问的内容,而答域则是对求解范围的限定。解答范围无任何限制的科学问题,其答域称为全域。例如“疟疾是由什么引起的”,这个问题肯定了疟疾病因的存在,却没有规定答案的范围。此类问题的指导作用较差,但往往会作为“潜问题”植根于研究者的脑中,一旦获得突破,通常会产生划时代的影响。当对一个科学问题有了初步认识,解答范围就有了一定的限定,其答域称为类域,如“清除污水为何能减少疟疾的发生”。限定范围越具体,指导性就越强。此类问题往往代表了科学研究的最前沿,



研究者必须不断跟踪最新的研究动态,不断丰富自己的相关知识,改善自己的研究策略。一旦科学问题的答域限定为某个具体答案时,其答域称为特域。特域通常是研究者根据科学推理给出的尝试性解答或假说。例如,“疟疾是由蚊子传播的”,问题提出的同时也提出了判断其是非的可能。

假说是以一定数量的客观事实和科学资料为认识基础,从中提炼出相关的科学问题。然后,围绕这一问题,运用已有的科学知识进行分析综合、归纳演绎、类比和想象,逐步形成回答问题的基本论点,并形成假说。因此,假说是想象和推理的结合体,假说的提出离不开想象。提出假说应既能解释以往理论、事实和现象,又能解释以往理论不能说明的事实和现象。假说能解释的范围越广,其解释的系统性就越好。在假说形成过程中,一方面应遵循和应用已有的知识和理论;另一方面原有理论并非完美无缺,尤其当它与新事实发生冲突时,在这种情况下,就应突破传统观念的束缚,提出新的假说。

## (二) 形成假说的思维方法

1. 类比推理 类比推理(analogical inference)的程序是:开展大量细致的观察,从纷繁复杂的现象中提炼出事物的本质属性,通过联想、比较、分析,进行类比推理,提出科学的假说,进行科学试验或临床验证。如科学家发现人干扰素具有抗病毒和免疫调节作用,可保护培养的新生大鼠心肌细胞免遭柯萨奇 B 病毒感染,由此联想到黄芪也具有抗病毒和免疫调节作用,即依据类比推理法建立了“黄芪治疗病毒性心肌炎”的假说,继而通过实验和临床研究,从分子、细胞及整体水平证实,黄芪对实验性病毒性心肌炎及临床患者均具有良好的心肌保护和治疗作用。

2. 归纳推理 归纳推理(inductive inference)的程序为:从大量生命和临床现象中,经综合和系统加工,探寻不同事物主要方面的共同特征,归纳概括形成假说。例如:制约中药现代化的核心问题是中药药效物质和中成药研制及生产每一环节的质量控制问题。据此,人们提出中药药效物质基础研究的假说,该假说是总的假说,还可进一步建立如下分假说:建立高效、准确、快速的中药化学分离方法和技术,建立新的药理模型和实验方法,从单体化合物、有效组分和总提取物多个层次分析药效物质的结构和功用等。

3. 演绎推理 演绎推理(deductive inference)是由一般到特殊的认识过程,即采用已知的一般规律和理论解释另一个特殊事物,此为演绎推理所建立的假说。例如:通过大量事实,人们已认识某种化学物质可致癌,科学家由此演绎推理:空气质量下降,大量有机物繁殖,赤潮形成并破坏海洋生态,残留农药污染河流、湖泊……这些因素最终是化学物质在起作用,但又超出化学物质本身而影响了生态环境,并据此提出“环境激素致癌”的假说。

## 三、假说的运用和注意事项

假说是一种具有高度创造性的思维形式,但须牢记假说并不等于事实。只有正确对待并运用假说的研究者,才不致走弯路,才可能最大限度地接近真理。

在假说运用过程中,须处理好坚持和放弃的关系。假说若正确,应持之以恒,尊重事实,不断提出新观点,并上升为理论;假说若仅部分正确,则须对不完善之处进行修改和补充;假说若错误,则要学会放弃,坚持错误不仅浪费人力、物力,且阻碍科学研究进一步发展。须经常警惕如下危险:一旦假说形成,偏爱可能影响观察、解释及判断。防止上述倾向的最好方法,是养成使个人意愿服从事实的思想习惯。英国生物学家 Thomas Huxley 说:“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,恭恭敬敬地照着大自然指的路走,否则将一无所得。”

科学史上常常有这样的情形,即对同类现象有两种或数种并存的假说,经验证后,可能只有一个正确,或几个都不正确,或通过相互补充和相互吸收,以其中一个较为正确的假说为基础,



发展为系统的(或统一的)理论。某些场合下,同时提出几种假说特别有好处。例如:医生对患者的病情一时难以作出明确判断的情况下,高明的医生常会提出几种假说进行猜测,然后通过化验或进一步检查,作出最后诊断。此外,还可能对同一事实作出两种完全相反的解释(假说),比如光的微粒性与波动性的争论。此时若随意淘汰任何一个假说,都会对科学发展造成巨大损失。实际研究工作中较常用的办法是提出一系列假说,首先选择可能性最大的假说进行实验,若证明有所欠缺,再转向其他假说。

### 第三节 创新和创造性思维

科学研究是一种创造性的劳动,科学研究成果强调创新,包括科学新发现,如新理论、新概念的提出,新方法、新技术、新模型的建立,新药物、新工艺、新材料、新仪器的发明都属于创新的内容。一个科学工作者要能作出创造性成果,首先在研究的全过程都要善于进行创造性思维。创造性思维是有意识的、自觉的思维。虽然先天素质是创造性思维能力形成的条件之一,但更重要的是要有浓厚的事业心和进取心,在科学实践中不断探索和提高自身的创新能力。

#### 一、创造的表现形式和过程

##### (一) 创造的表现形式

一般而言,创造(creation)主要包括发现、发明、改进、论证、重组等几种主要表现形式,一项创造可通过以上一种或数种形式共同结合而得以表现,故其表现形式多种多样。发现新事物、新现象、新问题是创造活动的基点。在了解“是什么”的基础上,通过进一步提出“为什么”,往往会使人发现更多东西,收获诸多意外。发明是创造出自然界原本不存在的东西。发明包括如下内涵:①全新物体的创造与产生,比如实验仪器,这是实体物质的创造发明;②原理、定律、方式、方法的全新发明和创造,属于虚的、原理性、理念范畴的创造发明。改进的最大特点即保持原有基本技术原理或方式、方法不变,在此基础上对产品进行革新和改造,以研制出形态好、功能多、效率高、成本低、使用方便的新产品、新方法、新工艺、新材料,这同样属于技术创新。提出问题须经论证才能得到最终确认,医学理论和其他学科一样存在逻辑论证问题,若无理性推理,就无法将具体而又紧密联系的现象联系起来。重组各种已有技术之所长,是实现创造的一种重要表现形式。医学领域中,重组常与先进技术的移植相结合,科学技术的新发现通常会很快反映到医学领域。例如:内镜、CT等医疗技术都是其他科学技术被移植和重组应用于医学领域的结果。

##### (二) 创造的过程

创造的过程包含在解决问题的过程中,包括发现问题、分析问题、提出新假设、检验新假设等环节。上述环节并非截然分开,有时交错进行。创造过程的四个阶段就体现在这些环节中。创造的第一个阶段是准备期,创造者在明确所要解决的问题后,围绕该问题进行相关的准备工作,包括收集必要的事实和资料、储存必要的知识和经验、筹措技术和设备等。由此形成自己的认识,了解问题的性质和关键所在,同时开始尝试和寻求初步的解决办法。创造的第二个阶段是酝酿期,在运用传统办法无法解决问题的情况下,思考者可能将问题暂时搁置,不再有意地思考。此时,思考活动表面上似乎已中断,但事实上仍在潜意识中继续进行。此时期可能很短暂,也可能持续很久。创造的第三个阶段是豁然期即顿悟期,经潜伏期酝酿后,由于创造者长时间的思考,新观念可能突然出现,使人有豁然开朗之感,此即灵感。创造的第四个阶段是验证期,将抽象的新观点落实于具体操作,须详细、具体地叙述解决办法,并在论证的基础上,通过实践对新观念、新思路加以检验。

## 顿悟和灵感

### (一) 概念和特征

人们在解决新问题时,有时是由于对情况的突然理解而获得的。这类突发性的认知,一般称为顿悟(insight)或灵感(inspiration)。灵感不是从天上掉下来的,它需要经历长期的酝酿。产生灵感最典型的条件是:对问题进行一段时间专注的研究,伴之以对解决方法的渴求;放下工作或转而考虑其他;然后一个想法戏剧性地突然到来,常有一种肯定的感觉,人们经常为先前竟然不曾想到这个念头而感到狂喜甚至惊奇。例如:格拉茨大学药理学教授 Otto Loewi 一天夜里醒来,想到一个极好的设想。他拿起纸和笔简单记了下来,次晨醒来后,他走进实验室,以生物历史上少有的利落、简单、肯定的实验证明了神经搏动的化学媒介作用:他准备了两只蛙心,用盐水使其保持跳动;刺激一只蛙心的迷走神经,使其停止跳动;然后取浸泡过这只蛙心的盐水,用于浸泡第二只蛙心。结果第二只蛙心也停止了跳动。

### (二) 探索与捕获灵感的方法

1. 须对问题抱有浓厚兴趣,有强烈愿望去解决它。然后对问题和资料进行长时间、持续性考虑,甚至达到思想的饱和,此乃最重要的前提。

2. 灵感常出现于不研究问题时 多数人发现:紧张工作一段时间后,悠游闲适和暂时放下工作期间,更易产生灵感。灵感最经常发生于散步、上下班时间、淋浴、睡觉、早上起床之前等。

3. 与他人交流对思维活动有积极的促进作用 ①与同事或外行进行讨论,有助于灵感产生;②阅读文献,包括与自己观点不同的论文;③写研究报告或作有关报告,参加学术交流会。

4. 灵感常一闪而过,极易忘记 一个普遍的好方法是养成随身携带纸笔的习惯,随时记录闪过脑际的灵感。

## 二、创造性思维的特征

创造性思维(creative thinking)指的是促进新思想、新理论、新经验、新发现、新技术诞生的思维,是创新和开拓的思维,是由已知领域向未知领域发展的思维。因此,创新性是创造性思维的本质特征,创造性思维贵在创新,表现为思路选择、思考技巧、思维结论等具有前无古人的独到之处,在前人、常人认识的基础上有新见解、新发现、新突破。弗莱明发现青霉素就是这样的典型例子,他没有将重点放在研究实验为何失败上,而是放在有效灭菌这一新事物上,从新的角度提出问题。

在医学领域中存在着许多现实难题需要人们去探索,从肿瘤发生的原因及治疗方法,到卫生可持续发展问题,都有着广阔的探索空间。创造性思维必须从特定的客观和主观条件出发,不能提出超越现实条件根本无法完成的任务,只能优选其中最适合现实条件的部分,以便以最少的代价取得最佳的研究成果。

最后,创造性思维必须转化为实际行动,这既是为了实现创造性思维提出的预想,也是为了进一步完善和发展创造性思维。例如,当 DNA 双螺旋模型建立后,便进一步提出密码子结构问题、由遗传密码翻译为蛋白质的过程问题、遗传工程问题,以及用体细胞克隆整个生命体的问题,使得新的思路一个接一个产生,也使得新的成果一个接一个产生。



### 三、创造性思维的来源

1. 前人的研究基础 从前人的工作中吸取营养,发现新意,这是创造性思维的重要来源。哈里斯曾说:“一般人爱把每一种发现与某个人的名字联系在一起,事实上,差不多总是有一大群人从事于某一课题的发展,每个人都借助于别人的经验,并把它向前方稍微推进一点。”科研成果的取得固然有其自身价值,而成果的开发利用则是新一轮创造性思维的源泉。例如,弗莱明、弗洛理、钱恩三人由于发现青霉素及其治疗不同传染病的效应,均获得1945年诺贝尔医学奖。

2. 工作中的好奇心 科学家常具有超乎常人的好奇心,通常表现为探索被他注意到、但尚未被人理解的事物。科学家的好奇心永远不会满足,因为每出现一个新进展,人们的认识随之加深,不断发现原先视野以外的东西,从而提出新的问题。以亨特为例,亨特在公园里看见一只鹿的鹿角在生长,他好奇地想知道,若切断头部一侧的血液供应将会发生什么情况。于是他做了一个实验,即系住一侧颈外动脉,顿时相应的鹿角温度下降,但过了一会儿鹿角温度又恢复原状。亨特发现,这是由于邻近血管扩张,输送了充足的血液,从而发现了侧支循环现象。

3. 细心实践 对平常的事考虑得深一些,做得细致些,有时能发现那些隐蔽的、易疏忽的现象,产生创新思维。兰斯坦纳在研究人体的血液时发现,当一个人的红细胞与另一个人的血清混合后,有时会凝成一团,虽经用力振荡也不能散开。继而进行广泛的实验和临床实践,发现人类红细胞中含有两种不同的凝集原,从而把人类血液分成4种基本类型。

4. 学科交叉 学科交叉是创新思维的孕育区。在自然科学迅速发展的今天,学科和研究领域被不断细化。对于科学研究,专注于一点进行探索虽然有利于学科的不断深化,但也很难有大的突破。学科交叉不仅有利于解决研究中遇到的技术问题,而且也有助于研究人员通过多个学科的交叉学习,找到新的创新点和突破口,大大推动了科学研究的进程。

### 四、创造性思维的培养

长期以来,人们对创造的本质缺乏深刻认识,对于创造存在各种偏见和误解,认为创造仅与“伟人”和“名人”相关。其实,创造学有两个基本观点:①每个正常人均具有创造的潜力;②创造能力可通过训练、学习而被激发,并可得到不断提高。因此,我们可以有意识地从几个方面培养自己的创造性思维。

1. 培养独立自主和敢于质疑的能力 科研实践中应着重学会独立思考,培养勇于探索的精神,逐步提高创造能力。科研工作者要培养敢于质疑的能力,勇于提出问题,这是一种可贵的探索精神,也是创造之萌芽。爱因斯坦认为,创造的机制是:由于知识的继承性,每个人头脑里都易形成一个较固定的概念世界,当某一经验与此概念发生冲突时,惊奇就开始产生,问题也开始出现。人们摆脱“惊奇”和消除疑问的愿望便构成创新的最初冲动。

2. 培养对某一领域创造的兴趣 创造需要思维者对所思维的对象有强烈兴趣,表现为好奇心、爱好等复杂心理活动形式。兴趣作为心理活动的态度倾向,能启动、调整心理活动诸要素,使注意力集中指向创造目标,甚至达到忘我程度,促使创造性思维灵感或顿悟的产生。古希腊哲学家柏拉图和亚里士多德认为:积极的创造性思维,往往是在人们感到“惊奇”时,在情感上燃烧起对这个问题追根究底的强烈的探索兴趣时开始的。

3. 具备丰富的知识储备和完善的知识结构 知识是构成思维方式的基本要素,创造性思维对已有知识进行重新加工,或从新的角度予以审视,从而发现其新的应用领域,或是探寻它们之间新的联系,从而创造出新的成果。所以,创造性思维须借助原有的知识体系,并通过联想、类比、比较、想象等思维方式将二者联系起来。创造性思维还与合理的知识结构有关。一般而言,创造性思维所要求的知识结构应是纵向深入性知识与横向互补性知识、理论知识与经验知识、基础知识与前沿知识、一般性知识与方法性知识、专业知识与边缘知识的有机结合。为获得更



多创造性思维的启示,在较扎实地掌握本领域知识(即专业知识)的基础上,应多涉猎其他领域的知识。后一类知识表面上与拟解决问题无直接关系,实际上却具有潜移默化的影响。若有意识、研究性地学习这些知识,会发现它们往往是创造性思维的真正源泉。

4. 善用搁置策略 灵感的发生有“三步曲”,即积累—集中—放下。其中,长期积累,思维处于高度集中、紧张、专注状态,是产生灵感的必要条件。而“放下”所研究的问题,暂时让大脑松弛下来,则是诱发灵感的条件。在一时无法解开问题时,不妨暂时将问题搁置一旁,听一段音乐、爬一次山,甚至休息一段时间。因为创造性思维是“显意识和潜意识相互作用”的结果,因此搁置并非放弃,而是为了更好地解决问题,即“有计划地等待”。

#### 5. 几种思维能力的培养

(1) 发散思维能力的培养:发散思维(divergent thinking)就是让思想自由驰骋,对信息进行分析和组合,产生出大量可能的答案、设想或方案。比如我们思考“砖头有多少种用途”,我们至少有以下各式各样的答案:造房子、砌院墙、铺路、刹住停在斜坡的车辆、作锤子、压纸头、代尺画线、垫东西、搏斗的武器……

(2) 收敛思维能力的培养:收敛思维(convergent thinking)就是从不同的方面和角度,将思维集中指向某一中心点,从而使问题得到解决,即从若干种方案中选出最佳方案。培养收敛思维能力主要有以下几点:一是训练分类能力,并训练从不同角度,按不同标准作多种划分;二是训练鉴赏能力,学习鉴别、分析、比较、欣赏某些事物,并逐步提高自身的鉴别与欣赏的能力;三是训练判断能力,要养成独立思考、独立判断和自己下结论的好习惯;四是训练选择能力,收敛思维的过程实际就是排除、选择的过程,要学会精益求精、优中选优。

(3) 直觉思维能力的培养:直觉是指并没经过一步一步地分析和推理,迅速而直接对问题的答案和事物的本质规律作出猜测和判断的思维。直觉是建立在对某种事物长期观察、深入探索和有丰富经验积累之上的。例如,物理学上的“阿基米德定律”是阿基米德在跳入浴缸的一瞬间,发现浴缸边缘溢出的水的体积跟他自己身体入水部分的体积一样大,从而悟出了著名的比重定律。

(4) 类比思维能力的培养:类比思维(analogy thinking)就是从两个或两个以上事物的某些共有、相同或相似的属性之中,抓住事物的特征和本质属性。类比思维对于创造十分重要。科学家贝弗里奇说:“独创常常在于发现两个或两个以上研究对象或设想之间的联系或相似之处。”

### 类比思维:肿瘤——分子网络疾病

随着人类基因组计划的完成以及高通量、大规模基因分析技术的出现,人们已对大肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肺腺癌、脑胶质瘤等进行了大规模的基因突变分析,发现患相同类型肿瘤的不同个体之间,其肿瘤组织的基因突变谱差异很大,这是造成相同病理类型的肿瘤具有不同临床表型的生物学基础。在细胞中,彼此相互联系的基因/蛋白构成了复杂的细胞网络,包括信号通路,基因调控网络和代谢网络等。突变基因在细胞网络中所处地位不同,对网络的影响可能会不同,而且不同的网络结构,对于基因突变的耐受能力也不同。恶性肿瘤不仅涉及纷繁复杂的基因突变,而且这些突变基因彼此交错联系,共同存在于一个精妙的生物网络中。

从这个意义上讲,肿瘤实际上是一种分子网络病,脱离整体而孤立的强调单基因的作用将是片面的。这也是近年来有学者提出,肿瘤研究要从着重考察单个癌基因/抑癌基因作用的“oncogene addiction”转向基于网络系统生物学的“network addiction”的原因。

分子肿瘤学国家重点实验室的研究团队通过对肺癌发生不同阶段的比较生物学研究,进一步发现肿瘤的发生发展可能不是相关基因遗传改变简单叠加作用的结果,而是



涉及细胞生长、分化等通路的基因群网络系统功能异常驱动下的细胞恶性转化。这种分子网络的异常程度及复杂性决定了肿瘤的恶性表型和个体差异。挡在人们眼前的是一种启动了错误程序的分子网络病,而对付这样一种复杂的疾病,人们也许需要改变现有的治疗策略,甚至挑战某些固有的治疗理念。

(5) 形象思维能力的培养:形象思维有很多时候表现为创造性思维,如对形象的重新排列组合、类比、联想、想象等均极富创造性。培养和训练形象思维能力,主要措施包括:①培养观察力,通过绘画、写作、实验等,培养观察力。②培养想象力,在绘画、阅读、写作、历史、音乐、物理、化学、地理等课程中,培养科学想象和创造想象的能力。③培养空间想象力,在立体几何、工程图学、地理课、绘画课及阅读与写作课中重点突出空间想象力的培养。④培养表达能力,在写作、阅读中努力培养文字表达和口头表达能力。

## 第四节 学科交叉与渗透

学科交叉与渗透是科学发展的必然趋势。当今的学术界正处于信息爆炸的时代,学科发展也已经到了“至精至纯”的程度。随着科学与社会的不断发展,人类面临的问题也日趋复杂和多元化,仅用一门学科的知识很难解决现阶段发现的科学问题,人们逐渐意识到科学研究要想取得大的突破,仅靠一门学科的知识是不够的,必须要多学科相互融合,才能有更多的新思路和新方法。但是任何一个研究人员都不可能掌握所有领域的知识和技能,这就需要不同领域的学者利用特定的学科优势开展合作,以提高科研项目的水平和成功几率。

### 一、学科交叉与渗透的意义

学科之间的交叉日益增多,其优势也逐渐凸显出来。多学科之间的交叉互补可以有效解决实验中遇到的多元问题,有时在一个研究领域遇到“瓶颈”时也可以利用其他领域的方法和技术。所以,研究人员在进行科学研究的过程中,逐渐认识到学科交叉的重要性。组建多领域人才团队,把多领域交叉融合放在一个突出位置,可以提高科研项目水平,解决更深入、更高层次的问题,为科学进步和人类生命与健康做出更大的贡献。

#### (一) 学科交叉与渗透,有助于学科间融会贯通、相互促进

每一个学科都有其优势,也必然有其局限性。科学的产生在于发现和解决世界的问题,而世界是一个统一的整体,所以,由科学探索而逐渐产生的一个学科绝对不会是封闭的、与其他学科无交流的。一个学科的内容必然有与其他学科相通的部分。换句话说,一个学科的问题可以用另一种学科甚至是多个学科的内容和方法来解决,掌握某一学科的知识也可能有助于对其他学科的理解。所谓“触类旁通”、“文理不分家”,说的就是这个道理。多学科之间相互渗透,可以促进学科间相互融合、相互促进。

#### (二) 学科交叉与渗透,有助于避免固守一方、思想僵化

随着自然科学的不断发展,学科划分越来越精细,单一学科的局限性也越来越明显。如果只研究一个学科领域的内容,不涉猎其他学科的知识技能,长此下去,研究人员和高校学生由于知识面的狭窄,很可能会成为学术领域的“井底之蛙”。更严重的是,知识面的狭窄,会造成思维的短路和保守,形成很难改变的思维习惯。多学科的相互交叉,有助于扩宽研究人员的知识面,在科学研究中不会因为单一学科的局限性造成思维方式的局限性,避免固守一方、思想僵化,在研究过程中能够从多角度、多领域共同思考,结合并运用不同领域的方法进行实验研究以解决问题。



### (三) 学科交叉与渗透,有助于全面了解问题、全面分析、多角度思考和综合判断

由于世界是一个统一的整体,在探索世界的过程中提出的问题也一定涉及方方面面的内容,单从一个角度很难把问题解释清楚。多学科领域的交叉与融合有助于研究人员从多个角度思考问题,用多个领域的知识同时解释问题,对所提出的问题进行多层次的分析,以便于科学研究者运用多领域的知识技能,优化实验结构,更好、更彻底地解决科学问题。

学科交叉的方式:从初级到高级可分为:捆绑式学科交叉、渗透式学科交叉、整合式学科交叉。

1. **捆绑式学科交叉** 捆绑式学科交叉是初级的学科交叉类型,也是普遍的综合研究类型。捆绑式学科交叉是指学科之间技术和方法层面上的交叉,但是学科之间并不存在内在联系。在科学研究中,有时单一领域的技能方法不能够支持实验的进行,所以研究者们为解决实验上技术的问题,把多门学科的实验技能和方法结合起来,或用多个领域的方法同时进行实验,以利于多角度、多层次对研究内容进行探讨。

2. **渗透式学科交叉** 渗透式学科交叉是指多学科的“立体”、“三维式”的学科交叉,相对于捆绑式学科交叉,渗透式学科交叉并不仅仅是把各学科的技能和方法结合起来,而是在一个相对小的尺度范围内,两门或多门学科之间的内容相互渗透,优势互补。

3. **整合式学科交叉** 整合式学科交叉是指深层次的学科交叉,前提是相关学科之间的理论具有内在联系,并且学科之间会发生“化学反应”,从而产生新的学科生长点,进一步促进学科的发展和进步。

## 二、实现多学科交叉与创新

多学科交叉是创新的源泉。在当今的学术界,学科前沿的重大突破和重大创新成果,大部分是多学科交叉、融合和汇聚的结果。要实现多学科交叉,就需要端正态度、转变观念,树立多学科交叉的意识,积极探索多学科交叉的有效途径,把学科交叉与融合运用到实际的科学研究中,激发创新活力,提高创新质量和科研项目的水平,解决人类迫切的、更加复杂的难题。作为当代大学生更应该树立多学科交叉融合的理念,在完成专业课程的同时,也要合理地安排自己的时间,尽可能多得学习其他专业的知识。在解决问题时也要尽可能做到从多个方面综合考虑,以寻找最有效、最彻底的方法和途径。

**微流控:**学科交叉产生的新技术。微流控芯片(microfluidic chip)技术是以微流体控制技术为基础,采用微细加工技术,在一块几平方厘米的芯片上制作出微通道网络和其他功能单元,把生物和化学等领域所涉及的样品制备、生物与化学反应、分离和检测等基本操作单元集成或基本集成在尽可能小的操作平台上,用以完成不同的生物或化学反应过程,并对其产物进行分析的技术。它是最近十几年来在微电子技术、生物技术、化学技术等多学科交叉的基础上发展起来的一种新型生化检测技术。它已经广泛应用于生物医学、高通量药物合成筛选、食品卫生和环境监测等诸多领域。由于它具有成本低、高通量、分析过程自动化、分析速度快、试剂消耗少、易于集成化等优点,目前已经成为分析学科领域最活跃的发展前沿,代表着未来分析仪器走向微型化、集成化的发展方向。它不仅使生物样品与试剂的消耗降低至纳升(nl)甚至是皮升(pl)级,而且使分析速度大大提高,分析费用大大降低。微流控芯片技术充分体现了当今分析设备微型化、集成化和便捷化的发展趋势,现已成为国内外生物化学、分析化学、环境医学和预防医学等领域的研究热点。



## 小 结

本章从介绍医学思维的特征入手,进一步对医学科学研究假说的特点、作用、形成和运用作简要说明,最后就医学科学研究中的创造性思维这一主题,论述创造性思维的特征和来源,并介绍创造性思维的培养途径。

(詹启敏 刘 强)



## 第三章 医学科学研究的基本程序

科学研究 (scientific research), 是人类在认识世界和改造世界的实践中, 应用正确的观点和方法, 去探索未知或未全知事物的本质和规律的一种认识和实践活动。这种科学活动不仅有其自身的特点和规律, 更有其严谨的程序与规则。科学研究类型各异, 但基本程序大致相同。下面以实验医学为例, 探讨科学研究的基本程序。一项完整意义上的实验研究, 包括选定课题、文献调研、形成假说、科研设计、实验操作、资料整理、统计分析、论文写作乃至择刊投稿等一系列环节, 本章仅就其中几个主要内容进行介绍 (其他内容请参考本书相关章节)。

### 第一节 选 题

科学研究始于问题, 选题是科研工作真正的起点, 已成为学界共识。爱因斯坦说: “提出一个问题往往比解决一个问题更重要。” 贝尔纳指出: “提出课题比解决课题更困难。” 然而, 如何发现、选择和提炼一个有价值的问题, 对初学者来讲似乎是一个不小的难题。

#### 一、医学科研课题的来源

作为一种客观存在的科学问题, 如何被研究者发现、形成主观反映, 进而生成问题意识, 一直是包括医学在内的整个科学界关注的热点。从创造性思维形成的信息触发这一基本前提来看, 医学科研课题的来源不外乎以下几个渠道。

##### (一) 医学实践

医学研究, 旨在寻求体现事物本质与规律的新知识, 借以对生命、健康、疾病等诸多自然与社会现象做出解释与说明, 并在此基础上形成治愈疾病、维护健康的方法与策略。因此, 医学实践便成为医学研究选题不竭的源泉。以临床医学为例, 医务人员每天从事的常规诊疗活动, 可视做单纯的医疗实践而非研究。但如果从某一典型病例入手, 从千差万别的临床表现入手, 从某一困惑或疑问入手, 采取有目的、有计划的措施与步骤, 主动分析该病的临床特点, 探讨病因线索或发病机制, 验证某种诊疗方法的效果或副作用等, 便属于临床研究的范畴。而这一系列活动的触发点, 无疑是临床上遇到的各种现象或实际问题。例如, 曾有学者在长期临床实践中注意到淋巴肿大患者的淋巴结病变随着对其饮食治疗和甘油三酯的控制水平而消长, 通过活检发现其淋巴结有大量脂质沉积, 经过进一步研究提出了淋巴结病变的另一种可能病因——高脂血症, 在高脂血症和淋巴肿大这两种常见的临床表现之间建立起联系, 丰富了淋巴肿大诊治的理论依据。

##### (二) 文献资料

以揭示报道最新科研成果、交流传递最新知识信息为宗旨的医学期刊成为科学研究最重要的知识信息来源。那么, 什么样的文献更有助于从中遴选课题呢? 首先, 是属于三次文献范畴的各种综述、述评和评介性文献。尤其应关注《美国医学会杂志》(*The Journal of the American Medical Association, JAMA*)、《柳叶刀》(*Lancet*)、《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine*)、《中华医学杂志》、《中国医学论坛报》等学术性期刊、报刊上揭示各学科进展及热点问题

题的综述性文献。英国医学杂志(中文版)2007年一篇题为“临床局限性前列腺癌”的综述,列出了一系列“正在进行的研究应优先考虑事宜”和“未解决的问题”。此类文献的特点是在一个较为宽阔的学术背景下,揭示和论证问题。其次,应关注“争鸣”性文献。《中华医学杂志》2002年19期开始增设“争鸣与评论”栏目,并配发了一个编者按:“为倡导学术争鸣,营造民主的学术氛围,展现不同的学术观点,通过争鸣达到去伪存真,促进学术发展的目的,本刊开辟了‘争鸣与评论’栏目。本期发表了于志恒‘对碘缺乏病病原学问题的探讨与思考’一文。对我国多年施行的食盐加碘的补碘政策提出了新的观点和不同看法,也是目前我国内分泌学和地方病学界关于我国居民碘摄入量增加与甲状腺疾病关系争论的热点。”这样的文章有利于读者在学术争鸣与相关问题辨析中寻找切入点。最后,关注一般性论文的讨论部分。任何科研活动都不可能是尽善尽美的,但对于许多问题、缺陷、遗憾可能是在走过一个完整研究历程之后才能意识到。因此,常常要在讨论部分对设计中的缺陷、操作上的失误、讨论中的未尽事宜和有待进一步探讨的问题做一提示,这些提示无疑成为思考选题时的重要启示。

### (三) 学术交流

著名物理学家李政道曾讲过:“我们那里每周三次教授们共进午餐,边吃、边谈。可能有一半的话没有用,但至少相互交流了情况,别人可以帮助你,这时就会说出来,你讲的话也可能对别人有启发。我和杨振宁合作获诺贝尔奖的发现,就是在吃饭时的交流中解决的。”作为一名医学工作者,不仅要善于从各种正式发表的文献资料中汲取营养,而且也应该学会从与同行交流中,乃至同边缘学科专业人员的交流中,捕捉那些可以激发创新思维的口头信息。这种直接交流的最佳机会是参加学术会议,聆听各种讲座以及面对面的沟通与交流。

## 二、发现和提出问题的主观条件

医学科学研究属于一种智力活动,除了智力因素以外,还受到研究者情感、意志等非智力因素的影响。能否发现和提出问题,取决于研究者是否具备如下一些基本的科学素养。

### (一) 强烈的事业心和责任感是发现问题的前提

科研选题的需要性原则是指符合社会的需要和学科自身发展的需要。只有对所从事的医学工作有极大的热情、浓厚的兴趣乃至迷恋,才会关注学科的发展和社会的需求,也才会产生强烈的求知欲,提高自己的注意力,才有可能发现别人所不大注意的问题、现象及其微细变化。例如20世纪50年代初,静脉尿路造影检查显示单侧肾结核患者的病肾破坏或无功能,若另侧肾正常,可切除病肾靠另侧肾维持生命;而双侧破坏或一侧破坏而另侧无功能的双侧肾结核患者则无异于被宣判死刑。年轻的吴阶平出于一个医生的责任感和对患者命运的深切关注,决心仔细研究这一疾病。最终,他弄清了这些患者的肾功能障碍不是源于结核病,而是输尿管下端梗阻所致。通过引流术,使积水的肾脏恢复了功能,挽救了无数患者的生命。

### (二) 渊博的知识和丰富的经验是发现问题的基础

科学研究是一种通过已知探索未知的活动,“已知的越多疑问也就越多”早已成为学界共识。对相关知识信息的获取、鉴别与综合,基于学科前沿背景的空白点的揭示,将已知与未知建立起内在联系从而明确研究问题的结构,以及对问题本身及解决思路的阐述,均以研究者已有知识和经验为基础。正如贝弗里奇在《科学研究的艺术》所说:“在其他条件相同的情况下,我们知识的宝藏越丰富,产生重要设想的可能就越大。”科研课题的选定实际上是一个长期积累的过程,是一个量变到质变的认识上的飞跃。此中的积累,一是将前沿知识成果与学科基础知识的不断融合;二是将学科专业知识与方法学的不断融合;三是将本学科知识与相关学科知识的不断融合;四是将理论层面的知识与已有经验的不断融合。由此,不断丰富、调整、重构和活化已有知识结构与经验内涵,使之成为一个能够及时有效反映客观科学问题的有准备的头脑,不仅可以避免见树不见林的就事论事的思维误区,更可以产生丰富的联想将相关信息构成多维联



系。例如,研究尿路结石治疗问题的艾森波格,是一位兴趣广泛而又博学的外科教授,偶尔得知冲击波可击碎体内用于测量的金属探针这一信息,突发联想,思索其医疗用途——粉碎结石的可能性,结果便有了今天人们熟知的体外碎石疗法。

### (三) 敏锐的观察力和多思善疑的怀疑精神是发现问题的根本

人类对自然界的了解和认识始于对自然界的观察,因而科学观察(scientific observations,包括自然条件下的观察和实验条件下的观察)便成为一种最基本的科学研究方法。著名医学家奥斯勒(Osler)的名言“Medicine is learned by the bedside, but not in the classroom”强调了观察对于医学的重要意义。在医学研究和临床工作中,观察不仅是了解情况、获取资料的基本途径,更是发现问题的重要手段。许多科学问题,其最初的萌芽都始于观察到的一些现象。绝大多数的临床研究题目,均萌生于对临床工作中各种现象和问题的关注与挖掘。正因如此,观察能力才被视为医学工作者科研能力之首。弗莱明发现青霉素、伦琴发现 X 射线,均得益于其敏锐的观察力。然而,从观察到的现象中辨别有希望的线索,还需要一个多思善疑的头脑,即怀疑精神。这不是怀疑一切的过分保守,而是对事物的深入剖析和深刻辨别,是发现问题和理清思路的有效途径。例如,对研究或临床中意外现象之背景的考察、对医学理论见解之前提的追问、对新知识成果的科学性和可信性的审视、对实验或临床研究方法及技术的鉴别等。医学界许多重大突破看似是机遇性的偶然,实际是这种多思善疑的必然结果。

## 三、形成研究思路的思维机制

选题,不仅是要确定一个要做的题目,也不仅仅是提出一个有待探讨的问题,而是要对其分析与论证,形成具体的问题结构和解题思路。

### (一) 不同渠道信息的序化重组

就触发创新思维形成与发展的信息而言,从文献类型来讲,有揭示最新成果且属一次文献范畴的原著,也有以汇总分析现有文献资料为基础的属三次文献范畴的综述和述评;从载体形式看,有以学术期刊为媒介的书面文字信息,有以会议、讲座、个人交流等形式的口头信息;从内容来看,有属于理性层面的思想、观点、学说等,有属于感性层面的事实、数据、现象等。所有这一切相关信息处于一种无序的混乱状态,有赖于围绕课题思路的形成与论证,以构建问题结构和梳理相关要素为目的,将其序化为有内在必然联系和一定逻辑顺序且能够清晰表述问题及其意义的信息组合。这种对相关知识、信息的综合整理之本身就是科学研究的一个组成部分,它决定着研究的主要内容,也规定着拟采用的方法和手段。

### (二) 不同层次信息的相互转化

马克思曾说过:“研究必须充分地占有材料,分析它的各种发展形式,探求这些形式的内在联系。”这不仅适用于科学问题的研究,同样适于为确立研究的问题而做的研究工作。这里所指的材料,自然是前面述及的多元信息,在此不妨将其归为感性与理性两个层次,由此来解析对材料的分析和利用之两层含义:

1. 感性的理性化 科学研究中获得的大量数据资料属于感性认识,而这感性层面的认识有待于深化,有待于发展到理性阶段。例如,为了救治烧伤患者,早期曾采取皮肤移植的做法,然而移植组织的破坏使之失去治疗的作用,为什么会出现同种排斥现象? 20 世纪 70 年代,从劳斯肉瘤病毒中分离出致癌基因 Src,然而却惊奇地发现不仅患癌症的动物,而且健康的动物细胞内也有 Src 基因存在,甚至正常人类细胞中也有 Src 基因,缘何没有致癌? 产棉区为何有集中不育现象? 由此,通过理性升华分别形成了移植免疫学说、癌基因开关学说和男性避孕学说。

2. 理性的感性化 无论是对事物现象的观察,还是上述感性认识的提升,都涉及相关理论的运用和指导,体现着认识的能动作用。属于理性层面的各种学说、观点、论断一旦被纳入研究者的视野,被用作思维的素材,便进入一个感性化阶段,可借此被检验、被修正、被丰富和完善,



尤其是进一步的理性升华。医学的整个理论体系是在这样不断的感性化——理性升华过程中形成和发展的。

选定课题不仅仅是发现和提出一个问题,更重要的是将其置于一定的理论背景之下,通过对问题的论证达到深入的理解和认识,在此过程中对理性素材的综合运用至关重要。

### (三) 不同思维方法的综合运用

作为连接研究者和研究问题之媒介的科学方法,对研究成败与成果优劣的关系甚大。而一提到研究方法,人们往往重视的是物质层面的技术方法和手段。其实,最为重要的是具有能动作用的思维方法。从整个科学认识过程看,从问题的提出和假说的构想,到课题的确立与论证,都是研究者理论思维或创造性想象的结果,是运用各种程序化与非程序化方法的结果,或者是将某些思维手段和操作步骤重新组合的结果。

## 四、选题的基本原则

### (一) 需要性原则

选题应从社会需要和科学自身发展的需要出发。就医学而言,选题应集中体现在维护和增进人民群众的健康这一永恒的话题,诸如常见病、多发病,尤其是严重威胁人类健康的恶性肿瘤、心脑血管疾病的预防、诊治和控制的技术、方法、策略等。上述内容通常反映在国家或地方所制订的各种科技发展规划、计划和科研招标指南中。这类研究往往有着明确的应用目的,属于应用研究和开发性研究范畴。

需要性原则的另一层涵义是考虑科学自身发展的需要。医学及其所属各学科在形成和发展过程中会遇到或提出种种带有根本性的问题或争论,会暴露出各式各样知识上的空白点或技术上的难点,解答这些基本规律和基本原则性质的问题正是科学发展的内在动力。例如恶性肿瘤的病因及发病机制、心脑血管疾病的危险因素与转归特征等。这类研究旨在增加科学技术知识和发现新的探索领域,目的在于揭示观察到的现象和事实的基本原理,而不是针对任何专门的用途,属于基础研究或基础理论研究的范畴。

### (二) 创新性原则

科学研究贵在创新,创新性是科研活动最为本质的特点。郑板桥曾写过一副名联:“删繁就简三秋树,领异标新二月花。”若以前一句来概括善于取其精华的读书学习,那后一句便是对科学研究创新本质的最为精美贴切的描述。然而,对于医学科学研究中新颖性的判定却是一个不可一概而论的复杂问题。一般来说,基础性的实验研究最忌低水平重复,如果受试对象、处理因素、观测指标和实验效应都与前人雷同,毫无新意,这样的论文就不值得发表。从理论上讲,如果一个科学问题已经被他人通过不同方法得到解决,你再去重复验证它就没有意义。然而在现实科学活动中,科学从不是如此简单和非此即彼的。在医学研究中,只有很小比例的研究内容开创了完全崭新的领域,而为数不少的研究却只是为判断某一假说正确与否提供了点滴的证据。因此,遵循创新性原则的关键,是要弄清楚所选课题的国内外研究现状,如果别人也在研究,则研究的起点要高,避免因掌握信息不全面而造成重复劳动。

### (三) 科学性原则

科学性是科学研究的意义和价值之根本之所在。选题的科学性原则就体现在课题的遴选应具有一定的事实根据和科学理论根据,课题的论证应符合逻辑规则和学术规范。选题的科学性原则和创新性原则并不矛盾。创新性原则要求选题敢于标新立异,打破传统观念的束缚;但标新立异也得有科学根据,突破旧观念也得以新的科学事实为依据。各种项目申请书的立题依据一栏,就是要申请者阐述立题的科学性之所在。依据不充分,科学性不强,就很难获得资助。

### (四) 可行性原则

选题的可行性原则指确定课题时应充分考虑从事研究的主客观条件,也包括研究方案的



切实可行与否。主要包括:①原有研究工作的积累。选题通常不是从零开始,一般都对拟选课题已具有某些工作基础,或在原有研究工作基础上找到了新的生长点,可以进一步深入;或者原先虽未开展该项研究,但具有一定的相关工作积累,为拟选题目做了理论或方法学的准备。②人才因素,包括课题负责人的学术素养和组织协调能力,课题组的年龄结构、知识结构与技能组合等。③实验条件,包括课题组本身的实验条件以及可借用的国家或部门开放实验室的条件、实验动物等。

## 第二节 文献调研

从现代信息学的角度来看,所谓的科学研究就是一个对知识信息的获取、吸收、利用和产出的活动及其过程,是一种创造知识、整理和修改知识,以及开拓知识新用途而进行的探索工作。因此,梳理相关领域知识脉络、发现知识的空白点、确立工作的切入点以及解决问题的思维路径,这一系列涉及文献信息获取与利用的工作称为文献调研,它是科学研究的基础和前提。

### 一、文献调研的意义

为了确切阐述文献调研对科学研究的意义,下面以实验医学研究为例,从立项、实验、总结3个阶段来说明文献调研的意义。

#### (一) 选题阶段

这里所说的选题或立项,不仅指选定或确立一个科研课题或研究方向,而且指包括科研设计在内的一系列创造性思维活动。在这一阶段,一项重要的基础性工作就是文献调研,即通过系统、全面地查阅有关文献资料,解决两个关键问题:①了解问题的历史和现状,避免重复劳动。科学研究贵在创新。要通过文献调研找出知识的空白点、问题的症结所在或争论的焦点,了解前人已经做过哪些工作,别人正在做哪些工作。如果在选题阶段掌握文献资料不够全面,就极有可能重复别人已做过的工作,造成人力、物力与宝贵时间的极大浪费。②借鉴经验,启发思路,完善设计。科学的继承性体现在任何一个科学或技术问题都不是孤立存在的,都有其来龙去脉,都与其他相关领域有着千丝万缕的联系。所以,要想从事一项科研工作,必须从前人、他人所做的相关工作中,从他们取得的经验、教训中吸取有益的启示。从事选题和科研设计这样的创造性思维活动,需要以大量现有知识成果作为思维素材,借以启迪自己,理清思路,遴选最佳方案,以便少走弯路,收到事半功倍之效。

#### (二) 实验阶段

这是按照科研设计方案具体实施实验和观察的阶段,同样需要不断地查阅相关文献资料。首先,可以寻求解决意外情况的他山之石。凡是创新性的科研工作都具有程度不同的探索性,都会出现一些意想不到的现象和问题,甚至使研究陷入“山重水复疑无路”的困境。对此,科研人员不仅要运用自己已有的知识、经验和技能来分析判断,更需要借助于文献资料,从他人的工作中汲取教益,求得解决问题的方法,从而踏入“柳暗花明又一村”的新境界。其次,可以寻求解释客观事实的相关理论。正如著名科学哲学家波普尔所说:“科学的进步其实并不是由于在时间进程中积累了愈来愈多的感觉经验,也不是由于我们愈来愈善于利用我们的感官。从未经诠释的感性经验中是蒸馏不出科学来的。”研究人员在实验中不仅要获取事实、现象、数据等感性素材,更要对其做出初步的解释和分析,这同样需要从相关文献资料中寻求理论依据以实现理性升华。

#### (三) 总结阶段

在实验工作告一段落,取得了第一手数据资料后,要进行分析 and 总结。在这一阶段,仍然要有计划、有目的地查阅一些最新的文献资料。这样做的目的有两个:①为了充实新内容。每一



项科研工作都有一定的周期,短则 1~2 年,长则 3~5 年,而在科技发展日新月异的今天,在一至数年的时间里,国内外可能会涌现出许多与所研究课题密切相关的新理论、新方法、新数据。这些新材料或者从不同角度支持了本课题所取得的结论,使论证更加充分;或者有助于解释本研究中出现的一些现象,使问题的阐述更加透彻;或者提出了与本研究不同的见解,需要去分析这一分歧的原因。能否将这些最新信息充实到论文中去,直接关系到论文的水平和质量,更关系到它的生命力。因此,有经验的科研人员,往往在整理素材、撰写论文的同时,挤时间查阅有关的最新文献资料,选择其中最有价值、最有意义的素材充实到自己的论文中去。②为了借鉴写作方法。对于缺乏医学写作经验的初学者来说,以科技论文形式表达科研成果,并非轻而易举。此时,有意识地阅读一些写作水平较高的相关文献,能从中模仿、借鉴一些有益的表达方式。在立题、实验阶段阅读时,关心的往往是使用什么方法、得到什么结果、最终结论是什么,而此时注意的是用什么样的语言叙述问题,以什么形式表述结果,以什么样的思路展开讨论等。“他山之石,可以攻玉”,中文写作如此,对于写作英文论文或摘要来说,这种模仿和借鉴更加重要。

综上所述,文献调研本身既是科学研究工作的起点,又贯穿于整个科研工作的全过程,是科学研究工作的重要组成部分。

## 二、文献信息的类型

在了解文献调研的重要意义之后,有必要熟悉科技文献信息的种类及其各自的特点,熟悉自己所处的文献信息资源环境,熟悉文献信息获取的途径和方法,这是有效吸收利用文献信息的前提和基础。所谓的信息资源(information resources),是指以各种记录形式存在的信息载体之总和,其外延大于文献资源。但基于有用的知识信息多以文献的形式存在这一客观事实,从用户的角度可不必严格区分这两个概念,可将其笼统称为文献信息资源。根据不同的划分标准,可将文献信息资源区分为不同的类型。

### (一) 不同级别的文献

根据文献资料的信息加工程度及其功能作用,通常分为如下几个级别:①一次文献。是以研究者自己的研究工作(如实验、观察、调查等)为基础写成的原始创作,如专著、期刊论文、科技报告、学位论文等。一次文献所记录的往往是作者的最新发现或发明,以及新的见解、理论和方法等丰富而新颖、具体而详尽的知识内容,因而成为科学研究工作的最主要信息来源,尤其是期刊论文,已成为科技文献的主体。但由于其量大、分散而无序,给读者的查找与利用带来极大的不便。②二次文献。为解决上述矛盾,将无组织的一次文献收集起来,进行加工、整理、排序、缩略,形成文献目录、索引、文摘等作为检索一次文献线索的新的文献形式,即检索类文献。这种工具性文献包括索引、文摘、目录及相应的数据库。因其具有的检索功能而被称为检索工具或检索系统。既然二次文献是关于文献的文献,由此定义的引申来看,关于信息的信息亦可称为二次信息。因此,现在互联网上的主题指南、搜索引擎等关于数据库和网页的信息集合,其功能作用等同于二次文献,所以称其为网络检索工具,特指提供网上信息资源检索和导航服务的专门站点或服务器。它同样是对采集到的网上信息进行加工整理,建立起存储和管理网络信息的索引数据库,为用户提供网络信息检索的导引。③三次文献。在充分研究现有相关文献的基础上,将有关内容进行系统整理、“浓缩”而成的新的文献,或综述已取得的进展或存在的问题,或加评论、分析,或预测发展趋势。三次文献属于经过高度智力加工的高层次信息产品,具有信息含量高、综合性强、参考价值大等特点。可使读者虽未阅读大量一次文献,也可大致了解某一领域当前的研究水平和发展趋向。三次文献根据不同载体而分为两大类:第一种是期刊文献型,即科技期刊上刊载的综述性文献,常有如下字样的出现,如综述(review)、评论(comment)、进展(advance/progress)、最新趋势(updated trend)等;第二种是图书文献型,即通常所说的参考工具书,如百科全书、年鉴、手册、指南、辞典等。



## (二) 不同出版形式的文献

从出版形式看,目前最常见的仍然是图书和期刊这两大类,包括纸质版和电子版。

1. 图书 常用的医学书籍包括:①教科书(textbook):如我国高等医药院校规划教材《病理学》《内科学》等,主要供医学生学习医学专业基础知识,构建基本知识结构所用。其结构和编排的系统性和逻辑性较强,内容以较为成熟的最基本的理论知识为主,但论述的详细程度和深度有限。②专科参考书(academic reference books):与教科书结构相似,但内容丰富得多,如黄家驷《外科学》、诸福棠《实用儿科学》等,主要供专业人员丰富和深化某一学科的系统知识。③专著(monograph):以某一专门领域、某一疾病或一个专题为中心的科学著作,如国内出版的《实用高血压》《风湿病学》等。专著往往不是按照学科体系,而是围绕一个专题来组织相关知识,因此论述较为详尽、深入,有利于专业人员在某一领域知识的深化。④系列丛书(series):如国外出版的病理学系列丛书(*Current Topic in Pathology*)。这类丛书一般卷数甚多,每一卷都相当于一本专著。⑤工具书(reference books):如国内出版的《中国医学科学年鉴》《中国医学百科全书》等。这类书籍一般不是用来系统学习,而是供人遇到问题时查找,因此在编排上往往采用条目式。由于图书的写作、出版周期一般较长,内容较为成熟、系统,因而其新颖程度不如期刊文献。从知识创新角度讲,图书难以成为科学研究的主要信息源;但在科研过程中还免不了要学习参照有关图书,特别是权威性著作,以保证立论的科学性、设计的合理性和实验观察方法的可靠性。

2. 期刊 以揭示报道最新科技成果、交流传递最新知识信息为宗旨的科技期刊(periodical or journal),具有周期短、出版快、内容新等特点,不仅成为科研人员展示科研成果的最佳园地,更是科学研究最主要的信息来源。目前,世界上科技期刊已过10万种,常用的生物医学期刊有4000种左右,我国出版的生物医学期刊已达到1000余种。如此众多的科技期刊中,有的属自然科学综合性期刊,如《中国科学》、*Science*、*Nature*等;有的属医学综合性期刊,如《中华医学杂志》、*Lancet*、*New England Journal of Medicine*等;有的属医学专科性期刊,如《中华内科杂志》、*Annals of Internal Medicine*等;有的是更为专业化的专科期刊,如《中华心血管病杂志》、*American Journal of Cardiology*、*Gastroenterology*等;有的甚至是以一种疾病名称命名的专题性期刊,如*Hypertension*、*Diabetes*;还有的是医学院校或研究机构出版的学报。这些期刊一般都以刊登原始研究报道(一次文献)为主。还有许多是以登载综述性文献(三次文献)为主的综述性期刊,如《医学综述》、*Annual Review of Biochemistry*、*Annual Review of Medicine*等。

## (三) 不同载体形态的文献

文献的经典定义是“记录有知识的一切载体”。进入以计算机、网络为代表的信息时代,除传统的印刷型图书和期刊外,还出现了数字化的电子版和声像型文献资料。我国目前已出版10余种电子版医学期刊,如2004年创刊的由中华医学会主办的报道一次文献的第一本医学电子期刊《中华医学超声杂志》(电子版),采用光盘、纸版、网络相结合的方式出版,报道信息量大、图文声像并茂(每期约有两百张图片和几十个动画图像),并且具有很强的交互性。其特色栏目“继续教育园地”,充分利用电子多媒体技术,邀请知名专家作30~40分钟的视频讲座,可视性强,成为超声临床医生了解当前学科最新知识、掌握最新技术的有效工具。

## 三、文献信息的管理工具

文献信息管理软件(bibliographic software),是用来存储、管理和输出研究与写作中相关参考文献资料的一种计算机应用软件,它着眼于解决两个最基本的问题:①几十篇、数百篇甚至上千篇相关文献的管理;②对这些文献中相关内容的引用以及其出处的著录。目前,常用的文献管理软件有国外研制的以处理英文文献为主的EndNote、Reference Manager、Bibloscape,国内以处理中文为主或中英文兼顾的有医学文献王、NoteExpress、PowerRef等,他们虽然各有特色,但功



能基本一致。下面以 EndNote 为例,简要介绍文献管理软件的功能。

### (一) 管理文献

通过网络从各种文献信息系统中查得大量全文文献的电子版本,以普通链接方法或嵌入式链接方法建立起个人电子全文数据库,然后通过 EndNote 的“link to PDF”或者“URL”等按钮,将上述文献的题录信息链接到文献库中的全文文档。被链接的全文文档可以是 PDF 格式,也可以是其他格式如 VIP、CAJ、DOC、XLS、PPT 甚至网页或图片等。全文文献的电子文档是文献管理的对象,可以对其进行分门别类的划分、组织、存储和提取,这是文献信息管理的基础,也是其最基本的文献组织与管理功能。

### (二) 联机检索

EndNote 软件内置常用数据库的搜索引擎以供检索,如 Web of Science、PubMed 等。软件能通过互联网对数据库检索,并将包括文献的题名、作者、刊名、年代、卷、期、页码、关键词、摘要乃至全文等检索结果直接导入。例如检索 PubMed 时,选择“Single Citation Matcher”,按系统提示输入刊名、卷号和起始页码等相关信息,查到所需文献,导入 EndNote 个人电子全文数据库,实现个人电子全文数据库与各种文献检索系统之间的无缝链接式的检索与查询。

### (三) 辅助引用

科学的继承性是指每个研究者的工作、每项成果的取得都不是孤立的,是与他人的工作、与已有的成果存在着千丝万缕的联系,而这种联系具体体现在科学论著的参考文献上。因此,在研究与著述的过程中,需要阅读大量的相关文献,对其中的相关内容做各种注释、标识,以便引用(citation)到自己的论文中。这一整理文献资料的工作,对于以上千篇文献为素材形成的一篇综述、对于撰写几十万字的专著而言,可谓繁琐、费力,且极易出现疏漏和差错。利用 EndNote 进行引文的整理、标注和顺序排列,实现了参考文献引用的自动化,这是 EndNote 最为突出的作用。

### (四) 自定义文献格式

为促进学术交流以推进科学的进步,科学工作者一般是要将研究成果以学术论文形式公开发表于各种学术期刊。就医学领域而言,尽管国际上早已出台了《对生物医学期刊文稿的统一要求》(即温哥华格式),且已为诸多医学期刊编辑出版遵循之蓝本,但缘于各自的传统、历史、风格,许多期刊在格式要求上有着诸多的细微差别,这为论文撰写与投稿带来些许的不便。为此,EndNote 软件内置了上千种科技期刊的包括著录参考文献在内的论文格式,可以借此将论文自动生成符合拟投期刊要求的规范格式,使论文不至于因书写格式问题而被直接退稿。

## 第三节 科研设计

通过文献调研等,选定了课题、形成了假说,意味着明确了要做什么。按照正常的逻辑,紧接着就是如何做的问题——科研设计,即形成一个既有科学性,更具可操作性的研究方案。

### 一、科研设计的概念

#### (一) 定义

科研设计(research design)是研究者对整个研究的预期目标、研究内容、研究方法,乃至技术路线的基本构想和计划安排,包括专业设计和统计学设计两个方面。专业设计(disciplinary design),是指运用专业理论知识和科学思维来选择研究课题,形成假说,构思调查或实验内容以验证假说,选定研究方法和技术路线,提出拟解决的关键问题,借以保证研究工作的目的性和先进性。统计学设计(statistical design),是科研设计的重要内容,指的是运用数理统计学知识指导调查或实验内容的合理安排,以保证研究结果的可重复性和经济合理性。

## (二) 意义

科研工作能否取得成果和成果的水平如何,很大程度上取决于科研设计的水平。好的科研设计可以用创造性思维来弥补客观条件之不足,用巧妙的构思和简洁明快的方法来解决复杂的问题。

有经验的科学家常常把自己的主要精力放在科研设计上。美国的细菌学家津泽(Hans Zinsser)在评论法国细菌学家尼科尔(Charles Nicolle)时说:“尼科尔属于那种在制订实验方案之前周密考虑、精心构思,从而取得成功的人。他绝不像第二流人物做那种心血来潮而常常是考虑不周的实验,相对来说,尼科尔做的实验很少,很简单。但是,他做的每一个实验都是长时期智力孕育的结果,要考虑到一切可能的因素,并要在最后的实验中加以检验。然后,他单刀直入,不做虚功。这就是巴斯德的方法,也是我们这个职业中所有伟大人物的方法。”

现在常常看到一些考虑不周的科研设计,得出的结果可以从不同方面去解释,既不能肯定什么,也不能否定什么;或者在总结资料、撰写论文时总感到不是缺了一些工作,便是发觉有些工作根本用不着做。毛病就出在实验前缺少周密思考和精心设计,而科研设计上的缺陷往往难以弥补。

## 二、科研设计的基本要素

在现代医学中,实验研究方法已广泛应用于基础、临床、预防医学各学科领域。因此,以实验研究为例阐述科研设计的基本要素。

### (一) 受试对象

根据研究对象的不同,可将医学研究划分为临床研究、实验研究和流行病学研究。

1. 临床研究 临床研究以患者为对象,在选择病例时应特别注意:①诊断必须明确可靠,最好采用国际通用的诊断标准,特别是诊断该种疾病的“金标准”,进行正确的分期或分型,以保证同组病例的同质性和同类研究之间的可比性。例如,同是急性病毒性肝炎,轻者可以临床症状不明显;重者可以发生广泛肝坏死、肝性脑病。不进行分类分型,笼统讲某药物的疗效,就没有科学性,也无法和别人的同类研究做比较。②要充分考虑对所研究疾病有影响的各种因素,如年龄、性别、居住地区、职业、生活习惯、经济条件、治疗用药情况等。可采用不同的限制法(限定年龄、职业或地区等),将研究对象限制在一定的范围内;或采取随机抽样等方法选择研究对象,以保证样本的代表性和组间的可比性。以患者或人群作为受试对象应遵循知情同意原则。

2. 流行病学研究 流行病学研究的受试对象是人群,应合理确定样本大小,最好从较大的人群中随机选择对象,随机分配到试验组或对照组,以保证样本的代表性和组间的可比性,避免发生偏倚(bias)。样本大小应遵循统计学要求,既要数量足够,又不宜盲目追求大数量的普查。但不必要的大数量普查也会造成人力物力浪费。

3. 实验研究 医学实验研究的受试对象主要是实验动物,也可能是分离培养的器官、组织、细胞、亚细胞结构或细胞外基质成分。在如何对待实验动物的问题上,近年来欧美国家普遍主张实行“3R原则”:替代(replacement),指尽量以单细胞生物、微生物或细胞、组织、器官等替代活体动物进行实验;减少(reduction),就是尽量减少实验中所用动物的数量,提高实验的精确度和实验动物的利用率;优化(refinement),指善待动物,减少动物的精神紧张和痛苦。

### (二) 处理因素

处理因素指研究中拟观察的给受试对象施加的或对象所遭受的各种因素。临床上常用的治疗手段如投药、手术、射线、针灸、理疗、康复措施、营养因素等,若从临床研究的角度都可视之为有意施加的处理因素。

疾病预防控制中的处理因素常有预防接种、预防投药、改良水质、改善营养、消灭传染源、阻断传播途径等。病因学研究所说的暴露因子(exposed factor),无论是环境中自然存在的或人



为造成的,如各种传染因子、化学性污染、职业暴露、噪声、辐射、吸烟、饮食习惯等,也属于处理因素范畴。

在实验研究中,以上各种与健康、疾病有关的因素,无论是物理的、化学的、生物的,均可作为处理因素。只是在实验研究中这些因素可以更加纯化和标准化,或有目的地加以强化或弱化。

一项研究中处理因素往往不只一个,每个因素还有不同剂量或强度,可分为若干等级或水平。如何在实验中合理地安排这些因素和因素的不同水平,是实验设计的重要内容。单因素、多水平或多因素、单水平的设计在实验研究中应用比较普遍。

### (三) 实验效应

处理因素作用于受试对象所显示出的结果被称为实验效应。实验效应由实验中所选用的观察指标来反映。指标(观察项目),是在研究中用来反映、说明研究目的的一种现象标志,也是确定研究数据的观察项目。通过指标所取得的各项资料,从中可归纳出研究结果。选择指标需要从其合理性与适用性、客观性与主观性、敏感性与特异性、专一性与综合性等诸多方面做综合考虑。

## 三、科研设计的基本原则

近代实验科学诞生以来,学术界所倡导的科学哲学理念,淋漓尽致地体现在医学研究的科研设计之中,具体表现为遵循如下4项原则。

### (一) 对照

对照(control)的作用在于减少和抵消种种非处理因素(如事物或现象的自然变化、难以完全控制的影响因素、实验对象的个体差异、实验误差等)的干扰,以便正确分析处理因素的作用。对照原则在医学、生物学研究中虽然已被普遍接受,但迄今存在的问题仍然不少。美国JAMA的总编辑在1989年列举研究工作常见的“致命性缺陷”时,第一个就是没有可比较的对照组。直到21世纪初,学者们在谈及如何评估医学论文时,仍把“没有设对照组或对照不充分”作为文稿被期刊拒绝发表的一个常见原因。对照的形式主要有空白对照、实验对照、有效对照、配对对照、组间对照、历史对照等。这诸多类型的对照,方式不同、意义迥然。在基础、临床和预防医学的各类研究中,可根据研究内容与研究目的的不同,有针对性地选用。

### (二) 均衡

均衡(balance)是保障对照科学有效的基本方式,也叫齐同。实验设计的均衡原则,要求组成实验的各组除了待观察的处理因素之外,其他一切条件应尽可能均衡一致。如在动物实验中,分配到各组的动物在种属、性别、体重以及饲养条件等方面应保持一致。在临床试验中,要求各组患者在年龄、性别、病情以及职业、生活条件等因素方面应基本一致。

### (三) 随机化

随机化(randomization)是保证均衡对照的重要手段,是按随机化原则进行抽样和分配。所谓随机化抽样,是指被研究的样本是从总体中无选择地抽取的,每一个受试对象都有完全均等的机会被抽取和分配到各个组,而不受研究者的主观意愿或其他能影响实验结果的因素所左右。在全部实验中,凡可能影响结果的实验顺序,也都应遵循随机化原则。随机化的操作方法,最好使用计算机产生的随机化数字。

### (四) 重复

重复原则(replication)要求实验中各组样本含量应适当,保证实验结果不是个别偶然现象,而是有机会重复出现。如果观察数量太少,实验结果可能受到个别极端值的影响,会产生较大的误差。但样本所含数目过大或实验重复次数很多也不符合经济原则。故样本含量既要保证实验结果可靠,又要避免不必要的浪费。



## 四、科研设计方案的基本内容

科学研究,强调周密而严谨的思维、精准而贴切的表达。这种思维与表达,集中体现在以标书形式呈现的科研设计方案之中。科研设计方案,在争取立项阶段,是同行评议的基本依据;在课题获准立项之后,是组织、安排、实施整个科研工作的蓝图。一项课题的科研设计方案通常应包含以下内容:

1. 题目 题目不宜过大或过于笼统,文字表述力求简短、具体、确切,应尽可能把该课题的主题词(关键词)包括在内。如果属于某个总的主题下的分题,应同时列出主题与分题名称。

2. 任务来源 写明系国家、部委、地方基金项目,企业资助横向课题,或个人自选、单位资助课题。

3. 研究的目的和意义 应明确说明该研究所要解决的问题,并应阐明研究该课题的必要性、迫切性。基础性课题着重阐述其科学价值,应用性课题则应着重讲清楚其在经济或社会发展中的实用价值。

4. 国内外研究现状和发展趋势 该课题国内外是否已有人研究过?如果已有同类或相关研究,现已达到什么水平?还有哪些问题没有解决,主要分歧或争论焦点何在?今后研究动向如何?最好能结合该课题内容分析其未解决的原因,提出本课题组现在能解决这些问题的基础和条件。在分析国内外研究现状时应按通用格式列出主要参考文献。

以上4项属于立项依据,是在选题阶段必须明确的,这些内容也属于广义的科研设计的范畴,是必须体现于标书之中的。

5. 研究内容 提出该课题的工作假设,确定研究目标和拟解决的关键问题,选择什么受试对象,观察哪几方面的内容。

6. 研究方法与技术路线 研究方法应规定受试对象如何抽样和分组;如果是动物实验,应说明动物模型的选择和复制方法;处理因素的种类、水平和施加方法;用什么指标来观察实验效应;实验起讫期间及观察时间安排;资料的收集记录方法;资料的统计处理方法等。技术路线泛指完成研究内容所采取的途径和步骤,并不单指工艺流程,也不一定都用图解方式来表述。国家自然科学基金申请书把研究方法、技术路线、实验方案列在一起,说明有时很难也没有必要严格加以区分。

5和6两项是包括专业设计和统计学设计在内的科研设计的主要内容。

7. 研究进度和预期结果 如该研究分阶段进行,应规定阶段目标以及阶段总结的内容和时间要求。

8. 设备条件和经费预算。

9. 课题组组成和分工 应责任明确,要求具体,落实到人。如果是多个单位共同完成的项目,应规定各自的分工和具体要求。

## 第四节 研究的实施

经过选题、文献调研、凝练假说,尤其是研究方案的制定这一至关重要的科研设计环节之后,科研便进入具体的操作实施阶段。因研究对象、研究类型、研究目的、研究规模、研究周期、研究条件等一系列情况的不同,在具体操作实施过程中会在内容组织、程序步骤、方式方法上呈现诸多的差异,但均会包括如下几个基本内容。

### 一、精细观察

科学研究最基本的方法就是观察。通过观察,人类得以不断地了解自然、了解社会乃至了



解人类自身。超越带有与生俱来的生物本能性质的一般意义上的观察,在经过系统训练而升华为科学本能层面的科学观察(包括自然条件下的观察和实验条件下的观察),自然成为一种最基本的科学方法,是从事医学研究与实践的最重要基础。无论是临床研究对患者那扑朔迷离病情的把握,还是实验研究中对那昙花一现实验现象的捕捉,或是现场调查中对那蛛丝马迹的线索的发现,均有赖于研究者的精细观察。著名生理学家巴甫洛夫把“观察力”作为题词写在他实验室的一所建筑物上,以示对其高度重视。科学观察强调其确切的的目的性、科学的客观性、严谨的准确性、系统的全面性,因此需要注意这样几个问题:

### (一) 耐心细致的治学态度

被达尔文誉为“举世无双的观察家”的昆虫学家法布尔,进行科学观察时具有坚强的意志和耐心。一天他在走路时看到许多蚂蚁正齐心协力搬运几只死苍蝇,他不顾潮湿肮脏,趴在地上用放大镜一连观察了4个小时。他这种异乎寻常的举动,引起行人的围观和议论,他全然不顾,依然颇有兴致地观察蚂蚁的习性。历史上一些著名医学家总是专心致志地观察患者的每一变化,即使对患者的排泄、分泌物,如尿、便、痰、脓等,也都用自己的感官细心体察,患者死后就在尸体脏器上进一步钻研。当代著名医学家裘法祖教授为了观察病情,弄清问题所在,曾住在病房细心观察了18天,同他一起工作的吴孟超教授则住了更长时间。

### (二) 丰富扎实的知识储备

“机遇偏爱有准备的头脑。”巴斯德的这句名言揭示一个科学真理:科学工作者观察能力的形成与发展,总是建立在一定知识和经验的基础上的。知道得多,看得到的东西也就多。一张癌细胞的病理切片放在显微镜下,没有病理知识的人看到的只是粉红色背景上散布无数或疏或密、或大或小的蓝点;有经验的病理医师一眼看去,就会注意到癌细胞的间变程度、排列方式、实质与间质的比例等一系列特征,并马上会想到它来源于何种组织,可能发生于何处。一个腹部包块,究竟是一般的慢性炎症、结核,还是肿瘤,有经验的临床专家隔着腹壁一摸,准确程度常令人惊叹不已。可见知识和经验有助于更丰富、更深刻地感知事物。这既要靠以往长久不断地积累,更有赖于针对具体的研究问题、特殊的观察对象做专门的资料准备。

### (三) 捕捉偶然的敏锐意识

科学研究探索的是未知领域,每一次实验、每一项观察都充满不确定性。因此,以开放的心态捕捉和关注偶然出现的、预想之外的特殊情况至关重要。否则,即使本应观察到的事项也可能被遗漏,那些未曾意料到的偶然现象或微细差别当然更容易被淹没。这种“偶然”和“意外”,可以是具体操作过程中的失误,可以是出现的与预想不一致的结果,还可以是与已有理论相悖的结果,却常常是弥足珍贵的科学发现的机遇,弗莱明发现青霉素、伦琴发现X射线均得益于此。

## 二、严谨操作

科学研究是靠智慧的头脑指导灵巧的双手来完成的,对于强调实践性的医学来说尤为如此。外科医生敏捷准确的止血、缝合,耳鼻喉科医生迅速巧妙的挟取气管异物,常常挽救生命于须臾之间。在这些情况下,操作能力的重要性是不言而喻的。在医学研究中,多数情况下只有通过操作才能实施观察。尽管现在实验室里使用的大多是自动、半自动的仪器,但研究人员的操作能力仍然是重要的前提。以抗肿瘤药物筛选中常用的体内实验方法——移植性肿瘤动物模型制备为例,涉及受试对象小鼠的抓取、固定,无菌环境的营造,肿瘤组织的选取与瘤块的制备,瘤细胞悬液的制备与接种,接种动物腹水的抽取与处理,细胞计数等一系列操作环节,其中每一个环节的毫厘之差均可能导致最终结果的千里之谬。生物医学实验的各种因素复杂多变,对操作能力提出了更高的要求。即便是一项普通的酶学分析指标,不仅在不同的实验室可能出现不同的结果,而且同一实验室,同一人操作,不同时间也会出现差异。就连使用加样器、吸管



的手法不同,也会引起程度不等的误差。亲手操作是对科研工作者的基本要求,从各种动物模型的制作,到细胞学、免疫学、遗传学、分子生物学等技术操作,均离不开严谨细致的操作技能为保障,它是通晓研究过程的多项环节、保证研究工作顺利进行的前提条件。

### 三、缜密思考

选题、文献调研、形成假说和制定研究方案是一种高度理性化的科学思维活动,以观察和操作为代表的科研实施过程及其一系列环节却不能被视作单纯的获取原始数据的感性活动。前面谈到的诸多形式的具体操作,每一个动作、每一个细节都是在主体意识的支配下为达某种的目的所进行的有意识活动;同样,进行任何形式的观察都要有意识地寻找可能存在的每个特点,寻找各种异乎寻常的特征,特别是寻找见到的各事物之间,或是事物与已有知识之间任何具有启发性的联系或关系等。因此,观察既包含知觉因素,又包含思维因素。

在实验操作或临床观察过程中,面对大量的事实、现象、实验数据、检查结果以及相关的知识、信息,研究者始终在进行不断的分析、判断、综合,以作出有利于实现研究目标的各种决策,这就是思维能力,经常称之为创新思维能力或科学思维能力,它是医学研究能力的核心。由于医学的特殊性,使医学科学思维既含有直觉、联想等非逻辑思维的成分,又包括判断、推理等逻辑思维的方法;既有以形态、图像、图表等为对象的形象思维,更有以语言为媒介对理论知识、相关信息进行的抽象思维;既有以想象、联想为特征的发散思维,还有以综合、概括为标志的集中思维。正因为科学思维具有这种综合性和复杂性,对其培养和训练才成为医学科研能力和创新素质培养的重中之重。没有理论的指导,没有思维的介入,就不会有科学意义上的医学观察,同样,也不会有实现医学目的的各种操作。而没有观察、没有操作,医学思维既无用武之地,又是无源之水。

### 四、确切记录

科学从来都是一种社会性事业,科研工作者通过观察、实验获得的结果不能只是个人的心得,而是要以科学论文或研究报告等形式表达出来,汇入人类知识的洪流。为此,作为一项重要的基础性工作,就是以文字、图示、摄影、录音等多种方式和手段,系统完整地记录下研究的过程,以及诸多的事实、现象等研究结果,尤其是蕴含于此过程中的思维活动及其结果。如果说可以用各种仪器设备及时、准确地记录下所有的客观素材的话,那么唯有以语言文字来表述主观思维活动及其内容。否则,看到的再多、思考的再多,也容易成为过眼烟云,过后在头脑中仅留下一些模糊印象而已。记录的本身也是通过对素材的选取与梳理,对相关知识信息的消化与吸收,深化对研究及其结果的认识,这是其他任何方式都无可比拟和替代的。

## 第五节 研究结果的整理加工

恩格斯说过:“事实上,直到上世纪末,自然科学主要是搜集材料的科学,关于既成事物的科学,但是在 21 世纪,自然科学本质上是整理材料的科学,关于过程、关于这些事物的发生和发展以及关于把这些自然过程结合为一个伟大整体的联系的科学。”这段文字,充分揭示了整理素材对现代科学研究的作用。

### 一、研究素材的不同类型

将事物进行分门别类的划分,进而深入分析其本质和规律,已成为科学研究的一种最基本思维方法。基于此,不妨将凌乱而庞杂的科研素材依据其范围、获取途径和认识层次的不同作如下划分。



### （一）狭义性和广义性的素材

狭义的素材,指本研究中的所闻、所见、所获,而广义的素材则指与本研究乃至本文写作相关的一切知识信息。仅就临床罕见病例或疑难病例报道而言,可以仅限于对该病例的完整临床资料做就事论事式的记录与描述,也可以将其与以往的相关病例和论述相联系,在一个更广泛的学术背景之下的阐述与解析。科学是以事实为基础来探寻世界的本真。所谓事实,有广义和狭义两种理解:狭义的事实是指经验事实,广义的事实是指一切有待综合的、孤立的经验和各种理论。

### （二）直接性与间接性的素材

直接素材是指通过亲身的科学实验、临床观察或调查研究所获得的第一手资料,也称原始资料,包括实验中的多项数据、患者的各种表现及检查结果,以及各种现象、事实等。而间接素材则指通过学术论文或学术会议等传播媒介获得的由他人、前人积累起来的相关资料。人的时间和精力是有限的,而科学研究是一个由无数科学工作者世代相承的无限发展的活动。唯有及时吸纳人类已有知识成果,才能丰富个体以有限时间和精力获取的相对有限的资料。

### （三）客观性与主观性的素材

医学研究中,无论是研究者本人,还是国内外的同行,通过亲身的科研实践活动获得的第一手资料,相对于研究者而言,属客观性素材,具有鲜活、具体、详细、直观等特点。研究者在获取这些资料的过程中,不是机械地摄录下这一切,而是伴随着动态的思维活动。例如,在心钠素的发现历程中,亨利在利用气囊升高猫的左房压实验中,发现尿量随之增加这一有趣现象,认为心房的这种作用可能是某种因素抑制了抗利尿激素的释放;吉米尔森观察到分布于心房肌高尔基复合体之间的特殊颗粒、复合体上有许多充满着颗粒样物质的小囊泡、这些颗粒与内分泌细胞的激素颗粒十分相似、囊泡与复合体间有小孔相通等,于是猜想这些颗粒是由高尔基复合体生成且极有可能是一种蛋白质。这些基于客观现象而萌生的想法、念头、主意、猜想、解释等,完全是研究者的一种主观反映,它们往往是带有浓重直觉与顿悟色彩,又闪现于瞬间的创造性思维的灵感火花,成为医学研究中弥足珍贵的主观性素材,对科研有难以估量的启迪作用。

## 二、整理加工的方式方法

波普尔说过:“科学的进步其实并不是由于在时间进程中积累了愈来愈多的感觉经验,也不是由于我们愈来愈善于利用我们的感官。从未经诠释的感性经验中是蒸馏不出科学来的。”对前面提及的多维度、多层次相关素材的诠释与蒸馏,包括如下几层含义。

### （一）感性素材的理性升华

透过千变万化、千姿百态的现象,寻求对事物本质及发展规律的把握,是科研的目的之所在。因此,对研究初期那属于“什么样”和“怎么样”的“知其然”层面的诸多事实、现象、数据等,做“为什么”和“何以如此”等“知其所以然”层面的解释和说明,成为科学研究中必不可少的,也是最为艰巨的一个环节。在实验室里做实验,在临床上做病例观察或试验,以及在现场做实地调查,这一系列的“做”,只是整个研究的前半部分,只是获取必要资料的手段,不是目的。接下来的工作,是如何以理论来解析这些观察及其结果。

### （二）孤立现象的系统综合

近代以来,包括医学在内的整个自然科学,为了有效地认识自然界这幅“由种种联系和相互作用,无穷无尽地交织起来的画面”,尤其是“为了认识这些细节,不得不把它们从自然的或历史的联系中抽出来,从它们的特性、它们的特殊的原因和结果等方面来逐个地加以研究。”但正如任何一个概念都只能在特定的概念框架中获得相互规定和自我规定,实现相互理解 and 自我理解一样,每项研究中所获得的有限资料必须置于完整学术背景之下,这些孤立的零星碎片才能显现其意义和价值。心钠素的最终发现者迪·博德(De·Bold),将凯升(Kisch)最先发现豚鼠心房



肌细胞内含有的一些颗粒、亨利(Henry)发现猫心房压升高导致尿量增加、高耶(Gauer)发现心房具有容量感受器、伍德(Woodd)证实了心腔可通过肾脏产生利尿效应这一理论假说并被随后的肾素-血管紧张素-醛固酮系统研究予以否定、吉米尔森(Jamieson)发现特殊颗粒由高尔基复合体形成及吗端叶(Maire)认定它与水钠平衡有关等一系列看似分散、孤立的现象与理论进行系统综合,梳理出相关脉络,借此提出心脏分泌的这种特殊颗粒可能进入血液循环而产生利尿、利钠作用这一科学假说,并设计一系列实验最终证明了心钠素的存在。那么,研究者如何在脑海里有效构造这种相关知识、经验、信息所构成的全景图呢?

### (三) 散乱资料的序化重组

分散于多学科领域、分属于不同认识层次、经由多种不同渠道获得的所有相关知识和信息,相对于某一具体研究问题的阐述,相对于这种阐述的标志性产品——医学论文,更确切讲,相对于这篇论文的有机组成而言,是一种无序的混乱。混沌理论的核心理念就是“order comes from disorder or disorder gives way to order”。这在医学研究,尤其是在相关素材的整理中体现得淋漓尽致。仅以论文写作中参考引用的他人文献为例,这几十篇、数百篇,甚至上千篇文献中的每一篇文章都是一个知识信息序化的有机整体。然而,分散在众多文献中的那些作为研究与思维素材的个别数据、现象、观点、理论等,对研究者、对论文写作者来讲,不就是一种无序的混乱吗?正因为如此,将这些繁杂零乱的相关信息序化重组为具有内在必然联系和一定逻辑顺序,有助于阐述整个研究活动及其成果的素材整理,才具有浓重的方法学意义。如何完成这一序化重组工作,最佳方式就是本章后面要讨论的拟定论文的写作提纲。作为整理素材模板的写作提纲,既是对前期研究工作的梳理,更是后期论文写作的基础,具有承前启后的重要作用。因此,作为科研方法训练乃至研究生培养过程中的一个重要环节,理应引起充分的重视。

## 三、整理素材的多重蕴意

### (一) 具体内容的抽象概括

医学研究的目的在于把握健康、疾病等人类的生命现象,而对其解释、说明乃至干预,所依赖的不是一个个具体而鲜活的感性内容,而是高度抽象化的以概念为核心的医学理论。通过研究过程中的科学思维活动,对相关素材的整理实现了认识上的飞跃——抽象化。抽象,作为一种思维活动,是对已经获得的大量感性材料、经验事实,经过比较、分类、分析、综合,抽取出普遍的、必然的、内在的规律。抽象,是概念形成的基本方法与过程。没有抽象就不能形成概念,没有概念,就无法建立起科学理论。库南德等人通过对心导管术的探索,形成了“介入”的概念;吴阶平对肾结核与肾积水关系的研究,提出了“肾结核对侧肾积水”的概念。以上述概念为核心的医学理论对医学产生了划时代的促进作用。

### (二) 潜在知识的显性挖掘

在整理研究素材的过程中,不仅将相关现象置于广泛背景之下以整合到自然现象之网上,通过联系凸显其意义,更要通过前面所述及的抽象过程形成概念,再以同样的方式将这些概念整合于理论体系的概念网络之上,赋予其更广泛的解释和说明功能。借此,可以推断、发现与已知的显性知识有内在必然联系、但尚不清晰或尚不知晓的潜在知识。作为以现代化信息网络为基础、以相关数据之潜在联系为前提的数据挖掘,已成为一种最具时代特征的医学知识发现的新方法、新途径。

### (三) 拓展未来的研究空间

整理素材,不仅仅是为了梳理总结前期研究工作以为后续论文写作奠定基础,也不仅仅是围绕当前在做的项目本身的如何完善,更重要的是通过这一综合性思维活动,尤其是在更广阔而深入的学术背景下对研究本身及其结果的反思性再认识的过程中,萌生新想法、发现新线索、提炼新问题,以此作为未来研究工作的新起点。正如爱因斯坦所说:“科学必须建立各种经验事



实之间的联系,这种联系使我们能够根据那些已经经验到的事实去遇见以后发生的事实。”每一项研究,就其本身而言,有一个结局。但对研究者、对学科发展而言,这个结局不是结束的句号,而是一个阶段性的逗号。从这个意义上说,从事一项医学研究,尤其是整理素材的过程中,倘若未能梳理出新的问题、未能形成新的思路、未能明确新的工作切入点,研究就不能算结束,更谈不上圆满。

## 第六节 撰写论文的准备

当科研进展到一定程度或阶段,就要着手论文撰写的准备,而不是非要等整个实验或调查工作结束,所有原始资料或数据搜集齐全以后,才开始这项工作。这项工作既有其相对独立性,更与其他环节有着密切联系,是前期科研操作与后期论文写作之间一个重要的转折点,担负着承上启下的作用。因此,其酝酿与准备几乎是随着科研的全过程而进行的,只不过因具体情况或个人习惯不同而采取多样的方式、各异的步骤。

论文是科研历程及其结果的记录与展示,更是新知识、新思想传播的载体,在有限篇幅表达什么和如何表达,是写作之前必须明确的关键问题。Huth在*How to write and publish medical papers*一书中指出,在写作之前首先应回答以下六个问题:①想写的中心内容是什么;②这篇文章值不值得写;③过去发表过这种文章没有;④最好用什么文体来表达;⑤哪些读者会对这种类文章有兴趣;⑥本文投什么杂志为好。这些问题集中起来主要是下面两点,即想写的主题是什么和文稿投向何处。

### 一、拟定论文中心内容

当一个研究项目产出多篇系列论文时,需拟定每篇论文相对独立的中心内容。此时,虽然整个研究项目的主题只有一个,但系列论文中每一篇均从相对独立的不同角度或不同层面论述各自的中心内容。另外,当研究结果与最初设想不一致时,需根据实际结果重新拟定中心内容。现代科学,尤其是实验科学是沿着“假说——理论——新假说——新理论……”的路径不断前行。作为通向科学理论的桥梁,假说经过实际的研究论证,可能会有三种结局或发展方向:发现许多矛盾、错误,抛弃该假说,提出新设想;发现部分正确、部分错误,需要修正;与实验结果相一致,假说转化为科学真理。如果出现前两种结局,就不能按研究最初的设想阐述内容,只能调整写作方向。事实上,什么可以写,什么值得写,是随着研究工作的进展和文献调研的深入而逐渐清晰,并不断调整、充实和完善。

### 二、初步确定拟投刊物

为了提高投稿的被接受率,不仅要在医学科研和写作上下工夫,而且要熟悉、了解医学专业学术期刊的状况,在投稿时做到心中有数、有的放矢,避免盲目性和随意性。

#### (一) 期刊的报道范围

科技期刊都有其相对固定的报道范围,依据每一种期刊涵盖的学科专业范围将其划分为综合性期刊、专科性期刊和相关性期刊。选定拟投期刊时可从两个角度考虑,一是综合性和专科性,二是本专业与相关专业。至于投向何刊,可大致遵循如下原则:文章的重点侧重于哪个学科;文章最可能的读者群在哪个学科;尽量选择专业性较强的期刊;若研究成果的意义不仅限于某一学科,则应尽量选择综合性较强的期刊。

#### (二) 期刊的出版周期

期刊均有相对固定的出版频率,有周刊、半月刊、月刊、双月刊等。此外,由于同行评议、编辑加工、印刷出版需要一定的时间,从编辑部收到文稿到该文得以刊出发表就有了一个时间差,



称为刊出间期(publication lag)。这个间期有长有短,短的一至两个月,长则一年多,因刊而异。目前的学术规范是以科技期刊的发表作为确定科学优先权的依据,时间从编辑部收到文稿之日算起。但一篇论文、一项成果的真正影响毕竟是在正式公开发表以后,在“以文会友”的学术交流中,逐渐为同行所接受和承认。能尽快、尽早地发表学术成果,既是作者的心愿,更是期刊的责任。为此,以往许多学术期刊均采用加快审稿速度、设置“快报”(rapid communication)栏目等手段,缩短出版时滞。近年来,为了适应知识经济时代的快速发展,许多学术期刊采取了一种更为新颖的加快论文发表的举措,即开通“快速通道”(rapid-track 或 fast-track)。例如,*Lancet* 在4周之内完成对优秀文稿的审核与出版,并在期刊目录的该文题前加标一个黑色小鸽子图案以示区别;心血管病方面最著名的 *Circulation*,对选中的重要文章在1周之内审核完毕,10日内发表于该刊网络版,5周内发表于印刷版,并在目录该文题前加一红色标记。目前,这种以“快速通道”发表的论文,已不仅仅是一个缩短发表时间的问题,更是论文水平的一个标志。

### (三) 期刊的栏目设置

医学期刊,一般按照科学、实用、体现特色的原则,设置一定的栏目。对作者而言,期刊的栏目设置反映了期刊的编辑思想、报道范围和读者对象等,作者可参照栏目设置规范撰写和修改文稿。目前医学期刊栏目设置有三种方式:按学科门类划分,如“基础医学”、“临床医学”、“预防医学”等栏目;按文体类型划分,如“论著”、“综述”、“述评”等栏目;按研究性质划分,如“基础研究”、“临床研究”、“实验研究”、“流行病学研究”等栏目。

### (四) 期刊的学术影响

学术界非常重视科技论文的被引情况,常藉此比较不同文献或期刊的学术影响力。美国情报学家 E.Garfield 创建的《科学引文索引》(*Science Citation Index*, SCI),其每年的《期刊引用报告》(*Journal Citation Report*, JCR)中,均列出所收录期刊的发文量、总被引频次、即时因子和影响力因子(impact factor, IF)。IF 指某刊前两年所载论文的总被引次数除以该刊前两年所载论文的总数,以此计算出每篇论文平均被引次数。理论上,IF 的大小仅仅表示每篇论文平均被引用的频率大小,虽然可以直观地体现期刊学术影响力的大小,但不能直接与研究水平的高低画等号。

## 三、拟定论文写作提纲

科技文献是认定科学发现与技术发明优先权的重要依据,将创新知识成果以论著的形式公之于世,赢得社会的承认,传播最新知识信息,为社会积累精神财富,是每一位科学工作者的追求和义不容辞的神圣使命。如何将前期研究获得的繁杂凌乱的诸多资料转化为一篇规范的学术性文章,至关重要的一个环节就是拟定论文写作提纲。写作提纲(outline),是文章思路的文字体现,是用序号和文字所构成的一种逻辑顺序,是写作论文的设计图。

### (一) 提纲的作用

1. 保证写作时思路连贯,条理清晰,层次分明 虽然一篇论文的内容较多,所用素材亦繁杂而分散,但通篇内容应有一条无形神韵的统领,这就是主题这一主线。务必做到思路连贯、条理清晰。为此,最有效的办法就是拟写提纲。模糊不清的想法写在纸上,思想上的混乱就会立即暴露无遗,明晰而确切的写作常导致思维的缜密和清澈。借助于提纲梳理思路、锤炼思想,不仅适用于科研论文,也同样适宜于综述的写作。

2. 有利于材料的组织安排,防止遗漏、重复或杂乱无章 论文写作的重要基础工作就是相关素材的整理,形成提纲恰恰是整理素材的过程和必然结果。在提纲上写出各级大小标题,并将有关材料分别归入相应的位置,使所有的素材组织得井然有序,并可显露某些材料不足或不当之薄弱环节。

3. 便于调整变动以实现最合理的篇章结构 论文的写作从最初的选题、资料的准备、思路的形成,乃至最后的成文,是一个动态的认识过程。对文章的整体构想与设计并非一成不变,是



随着工作的不断深入,进行不断的修改。借助于提纲对文中主要内容与表达方式予以调整,以清晰而准确地把握整体上的构思。

4. 使写作紧扣中心,突出重点,防止内容分散或离题 初学者撰写论文,常常想把所有的好素材都尽量用上,把所有的方面都力争谈清楚,以至于会使整篇论文显得庞杂、分散而无重点。纠正的办法,就是在提纲上做取舍、调整,使文章的结构错落有致,凸显中心和重点。

由此可见,编写提纲的过程实际上就是写作思路形成,篇章结构构架,乃至思想观点提炼的过程,其结果便自然形成了论文写作的基础——论文有机组成的框架结构图。

## (二) 提纲的种类

提纲的具体写法有两种:一是标题提纲(topic outline),即以标题的形式把文章各部分内容概括出来。其优点是简明扼要,文章各部分关系一目了然。缺点是不能明确表达作者的思想,只能本人了解,别人看不明白。而且立意谋篇的基本思想没有记录下来,时间久了自己也会模糊。二是句子提纲(sentence outline),即以能表达完整意思的句子形式把各部分内容概括出来。优点是能明确、具体地表达作者的思想,别人看得懂,自己在写作时也用得上。提纲中的句子,很可能就是成文后各部分、各段落的主题句。句子提纲特别适用于表达作者的论点。缺点是文字较多,写起来较费力。在实际写作中,不必严格区分或拘泥于这两种提纲形式,常常是将二者结合起来使用。

提纲经过反复修改之后,撰写论文的准备工作的全部完成。确切地说,写作论文的任务已经完成了一大半。材料在握,提纲在手,只剩下文字表述,是不难一气呵成的。关于论文乃至研究报告的撰写方法、程序及要求,详见本书第八章。

## 第七节 文献综述及其写作

在选题阶段的文献调研,面对海量的医学文献信息,人们习惯于从综述性文献入手梳理知识脉络,寻找知识的空白点或争论的焦点;同时,在研究问题时,常将众多的相关知识信息通过文献综述的形式系统化、条理化,加深理解、巩固记忆,使认识得以深化。综述性文献已成为一种重要的文献信息资源,撰写综述亦成为积累知识、锻炼能力、提升科学素养的一种基本治学方法与途径。医学综述性文献有其本质上的特点,进而决定其写作的基本规范。

### 一、综述性文献的类型

#### (一) 综述

综述(review),或称文献综述(literature review),常围绕某一问题,在大量引证他人论著的基础上,系统回顾某一领域、某一专题的进展,或展示现状、发掘问题,或预测发展趋势。综述的篇幅往往较长,它是三次文献的主要形式。综述常刊登于综述性期刊(如《医学综述》《生理学进展》*Progress in Cardiovascular Disease*, *Current Problems in Cancer*, *Endocrine Review*等)或一般性学术期刊的“综述”栏目下,尤其应关注 *JAMA* 的 *Contempo*(进展)、《中华医学杂志》每年的“中国医学科学进展”,以及《中国医学论坛报》的“临床医学进展”等栏目。

#### (二) 述评

述评(commentary)与综述的结构和写法基本相似,但更侧重于“评”,篇幅也小得多。尽管也同样基于已发表的文献资料,但引用文献的目的是为了论证作者的观点和见解,而不是整理资料、传递信息。因而撰写述评不必着重考虑收集资料是否完全。可就某一领域、某一专题的最新进展进行评述,指明发展趋势或争论的焦点;也可以针对某种期刊上刊载的某篇或某一系列论著进行评论。如 *JAMA*, 几乎每篇重要文献在当期都配有评论。这种评论可对研究的背景、结果的意义、设计的局限性、应用的注意事项等多方面给予客观评价,对读者理解原作极为



有益,被称作“导读文章”(leading article),通常由杂志编辑部约请该领域有声望的专家(leading investigator)撰写。

### (三) 系统评价

系统评价(systematic review)是20世纪80年代以来伴随循证医学的发展而形成的一种新的文献类型,是基于已发表的一次文献所揭示的知识信息为主要素材的进一步加工、整理而成。与前面介绍的综述、述评一样,同属三次文献的范畴,但又有明显的区别:①选题锁定某一特定的、具体的临床问题,而非关注某一领域或某一专题的进展;②作为研究素材的文献资料的检索、筛选和评价更为严格,业已形成一整套的科学方法;③运用统计学方法对相关知识、数据进行综合后,得出定量结果。目前,随着循证医学的推广与普及,利用系统评价等最佳证据指导临床实践已成为一种必然趋势。针对众多的临床问题,基于现有的文献资料,运用循证医学的原理和方法撰写出高质量的系统评价,同样是临床医学研究的一个重要领域。

## 二、综述性文献的特点

### (一) 研究素材的间接性

不同于以发表自己最新研究结果为目的的原始文献(或一次文献),综述性文献是以已经发表的原始文献中的知识信息,即以他人的研究结果为研究素材,对其分析、归纳、加工、整理而成。虽然偶尔在综述中也可能包含某些来自作者的实验或调查研究所获得的新素材,但主要是介绍在一次文献中已发表的材料。正因为如此,对文献的查找、筛选和鉴别,成为综述撰写的基础。选材在时间上过于陈旧,或引用科学性和可信性较差的研究报道,或间接引用转述他人最新知识成果的文献资料等,均会影响到综述的质量。

### (二) 内容叙述的评价性

综述性文献不是简单地堆砌和罗列一次文献中的材料,而是基于作者的学识对相关内容进行分析和评价,作者的见解和观点透过相关内容的叙述而得以体现。尽管作者在取材时应持客观、无偏见的态度,但毕竟要按自己的理解和意图选择和组织材料,寓个人见解的“论”于客观内容的“述”之中,这恰恰是对读者指导意义之所在。从这个意义看,撰写综述性文献是利用收集到的文献作为原料来进行再创造,因而具有浓重的研究性质。应避免综述写作中两个常犯的毛病:①述而无评。只是将一些相关素材按一定逻辑顺序加以组合,未能体现出作者的观点和见解,如针对某种疾病的若干种治疗措施,或其病因学上几个假说,在比较分析基础上,应明确指出哪个效果更好、哪个更具科学性和可信性。②评而无据。在阐述自己的观点和见解时,忽略了支撑这些观点和见解的客观依据,未能以已发表的相关文献中披露的知识、数据、事实、现象等证据来说明或佐证,给人以空谈泛论之印象。

### (三) 问题阐述的系统性

综述性文献的篇幅较原始科研论文要长,围绕某一问题的阐述常系统而详尽,尤其是综述性期刊上发表的综述。如 *Pharmacological Review* 1997 年的一篇题为“钙在平滑肌中的运动、分布及功能”的综述,正文长达 53 页,参考文献 1071 条。这样的综述颇似一本小型专著。一般专业期刊“综述”栏目下所刊载综述性文献的字数均在 5000~10 000。现在国内外有些期刊上登载“微型综述”(mini review),讨论的问题更集中,篇幅更小。在撰写综述之前的选题和酝酿阶段一定要目标明确,是为一般性学术期刊的“综述”性栏目撰写一般性综述,还是为综述性期刊撰写专著式的综述。这不仅是选题的大小与宽窄问题,更事关围绕某一论题论证的广度和深度。

### (四) 读者对象的广泛性

综述性文献的读者面较科研论著要宽,不仅包括本专业领域,还包括相关领域的读者。例如一位临床医生想了解某基础医学领域的问题,通常不会直接读那些高度专门化的基础科研论文,而是先找有关的综述。另外,综述也常作为教辅材料用于各层次教学之中。因此,综述性文



献在写作上更应体现深入浅出的特点,尽量用比较通俗的语言来表述那些专深的概念或解释某些生僻的术语。

### 三、相关素材的引证

综述是通过整理、重组现有文献资料中的相关知识信息构成新的有机整体,以体现作者的意图、反映作者的见解,所以需要引证大量的相关文献资料。在素材的选取上,学术界已有基本共识:从来源文献的类型来看,选取具有原创性和首创性的原著(original paper);文献的载体,自然是刊载一次文献(primary document)为主要的具有权威性的学术期刊;文献发表的时间以近三年为主,突出知识信息的时效性。

对他人素材的引用还应注意以下3点:①能够反映不同的学术观点。应客观、如实、全面地展示学术界对某问题的研究结果及可能存在的意见分歧,使读者对其能有较全面的了解。避免只介绍符合自己观点的材料,出现一家之言的片面性。②引用主要研究结果和结论性观点。由于篇幅所限,综述一般不详细列举具体细节,如研究的材料、方法、过程等,除非专门就方法学所做的综述。但不引用并不等于对此内容的忽略,研究方法和过程是否科学、严谨,直接关系到结果及结论的可信性。因此,对相关研究及文献报道的筛选、评价、鉴别是写好综述的重要前提,只是限于篇幅未能明确表述而已。③明确分清他人成果与自己的观点。综述是通过引证他人材料,在对其分析、综合基础上提炼新的见解和观点。这些结论性的认识,有的是作者颇有见地的心得,而有的属于他人之见解,一定要让读者对此有一个清晰的概念,不可混淆。这一方面要在文中注明出处,更有赖于行文中的用词和表达方式。如果引用的同类材料较多,或为比较不同作者的不同结果,可采用图表形式予以展示,使读者一目了然、抓住要领。目前,外文期刊中使用图表的综述已越来越多。

### 四、综述写作的要点

#### (一) 文脉的贯通流畅

综述是一段一段写出来的,每一段中均以引证、叙述他人的材料为主体。所以要特别注意每段中各层意思、各项内容之间,段落内部、段与段之间,甚至各部分之间的内在逻辑关系。科研论文往往沿着导言、材料与方法、结果、讨论、结论这一条主线展开,脉络清晰,写作时也容易把握。而综述一方面靠前后内容的衔接,另一方面更有赖于语言的表达,在于恰当地运用起关联作用的词语或句子,承上启下,使整篇综述浑然一体,没有“剪贴”、“拼装”的痕迹。

#### (二) 语言的准确规范

自然语言的丰富多彩,折射在医学领域便是一词多义、多词一义现象的颇为常见。加之撰写综述所引证的文献,可能来自不同文化背景、不同学科专业、不同民族语言习惯的诸多作者,所以在语言表述上可能也是千姿百态。作为综述的撰写者,在引证他人文献时,对容易出现模糊、混乱和歧义之处,应依本民族语言习惯、本国学术规范(如全国自然科学名词审定委员会审定、公布,科学出版社出版的《医学名词》),对有关概念在忠实于原意基础上做适当的规范化处理,切不可刻板地遵循“忠实于原文”这一宗旨,对其原封不动地照搬。如果作为逻辑起点的基本概念在表述上模糊不清的话,通篇文章便会给人以混乱的感觉。这种规范处理必须以真正吃透原文本意、真正弄清所述问题、真正明确自己的表达意愿为前提。

#### (三) 引证的详略适宜

综述是以引用的文献资料构建其主体,虽然每一项内容引用多少字为宜尚无定法,但一般不要整段整段地引用,应将最具代表性和典型性的材料详述,辅之以相关内容补充式的简述。在讨论一个问题的几个侧面时,尽管手头文献都很丰富、翔实,但最好不要将其统统写进综述中做并行推进式的展开,应依其主次,做必要的割舍和精选。



初稿写成后,作者要从充实内容、完善结构、核对数据、润色文字等方面做认真修改。然后应交由同行专家做进一步的审核指导。如果是研究生写的综述,多由其导师做指导。指导的程序最好分步进行,酝酿主题时即征求导师的意见,此时着眼于选题的意义及方向的把握;拟定写作提纲后请导师推敲、审定,意在整体结构及主要观点;成文后再做全面的加工、润色。如此三步,各有侧重,不仅可以及时纠正偏差与疏漏,保证综述的质量,更可以使学生从中得到许多的启示和教益。

通过前面的阐述不难看出,要想写好一篇综述,不仅需要专业知识和经验积累,而且要在语言修养及写作技巧等多方面下工夫。因此,在著名学术期刊上发表一篇综述性文献的难度绝不亚于发表一篇原著,一篇优秀综述的影响也绝不比原始文献逊色,其被引频次往往高于原始文献。

### 小 结

著名科学家贝弗里奇将其科学方法学名著命名为《科学研究的艺术》,颇有寓意。犹如科学思维不仅有严谨的逻辑判断与推理,更有超越逻辑思维的原则与程序之上的科学灵感与顿悟一样,作为一种特殊的高层次认识活动,科学研究与论文写作,不仅有可以遵循的科学规律、科学原则和科学方法,更要善于结合具体问题、具体背景,对这些属于科学层面的条条框框的灵活运用乃至超越,这恰是科学的艺术之所在。正因如此,科学才充满无穷的奥妙与魅力。本章介绍了医学科研过程中的若干个环节,其余内容体现在本书的其他章节之中。医学科学研究的基本过程可以下面的流程图(图3-1)表示。



图3-1 医学科学研究的基本过程

(于双成)

## 第四章 基础医学研究

基础医学是研究人的生命和疾病现象的本质及其规律的自然科学。研究内容既有微观层面,亦有宏观层面,对应的研究技术也丰富多样。

基础医学研究的目的一般来说,不外乎是对拟研究问题的正确认识或对拟研究的某一(些)因素效应(effect)的估计。统计学角度可以将研究概括为两类问题:①了解参数,用以揭示总体特征;②研究变量间的关系。因此,每一项研究均可视为是一种测量(measurement)。医学科学研究设计的目的是保证这种测量的准确性,以较小的误差来估计测量目标的参数值,使研究结果能较好地反映事物本来的实际情况。

无论是运用观察性研究,还是实验性研究,从研究设计、实施、结果的解释以及推论的整个过程,有许多因素可影响这种测量的准确性,使研究结果与真实情况存在偏差,有时相去甚远,甚至会得出与实际情况完全相反的结论。造成这种偏差即影响测量准确性的原因,归纳起来有两个方面:①随机误差(random error),②系统误差(systematic error)即偏倚(bias)。因此医学科学研究设计的具体目的就是如何尽可能减少这两类误差的发生,以达到准确测量。减少随机误差以提高测量的精确性(precision),减少或避免偏倚以提高测量的真实性(validity)。

### 第一节 基础医学研究设计的基本内容

当研究选题(有关内容见本书第三章)确定后,接下来的工作即围绕选题及其研究目的制订具体实施计划,为该项课题的实施做好准备工作。这些工作包括研究总体范围的划定,研究对象的选择,研究方法或实验方法的选择,研究资料的收集与处理、分析方法,研究工具的准备,研究实施的组织以及研究的质量控制等。

#### 一、研究方法基本类型与特点

基础医学科学研究方法按照研究的设计类型可分观察性研究、实验性研究和理论性研究,此外还有在这几种基础研究类型基础上衍生的一些设计方法。通过研究不同状态下的多组个体,其效应指标是否居于不同水平,旨在考察此水平上的差别是否由某些因素引起或者是否与某些因素关联。每种研究方法各有其用途与适用条件,可根据研究目的选择适当的方法类型。

医学科学研究方法的基本类型与代表性方法如图 4-1 所示。

1. 描述性研究(descriptive studies) 描述性研究是调查、了解所研究疾病(事件等)在群体中的分布情况,通过这类研究可以把研究疾病及相关因素在特定时间的频率及其分布特点展示出来。描述性研究不仅可为当地卫生工作提供基础资料,也可提供疾病



图 4-1 医学科学研究方法的基本类型与代表性方法

病因或危险因素的线索。

2. 分析性研究(analytic studies) 分析性研究是用于分析疾病(事件等)的关联因素及其联系程度的一类方法。根据描述性研究或在工作实践中形成的假设,在选择的人群中进行检验。

3. 实验性研究(experimental studies) 或称干预研究(intervention study),是通过人为控制研究因素验证或证实假设的一类方法。此类方法由于人为地控制了研究因素,避免了外来因素的干扰,因此与观察性研究相比,结果说服力强,可强有力地验证各类假设。不足之处主要是在以人为研究对象时,往往涉及医学伦理问题,在应用上受到一定限制。此类研究方法主要包括以下几种:

(1) 动物实验(animal experiment study):是以实验动物为研究对象,施加研究因素,评价效果,对医学相关问题进行探讨的一类方法。这种方法可根据研究目的设计理想的实验条件,如随机化、对照等,因此结果可靠。动物实验是现代生物医学研究的基本手段之一,许多问题的研究往往是以动物研究为基础,根据结果再逐步过渡到人体的试验性研究。例如新药(或预防制剂)的效果与安全性评价、疾病发病机制的基础研究等。

(2) 临床试验(clinical trial):是以临床患者为研究对象,在医院或其他医疗机构照顾环境下进行的试验,用以评价治疗药物或治疗方法临床疗效等的一类方法。这种方法的基本特点是将研究对象随机分为试验组(干预组)与对照组,试验组给予拟评价的药物或方法,对照组给予安慰剂,根据两组的效果予以评价。

(3) 现场试验(field trial):是以未患所研究疾病的人或高危人群为研究对象,评价某一预防对策或措施的方法,如对某种新的预防接种制剂的人群保护效果评价、某因素对某疾病的病因学作用评价等。这类方法的特点是随机地将研究对象分为试验组与对照组,根据对两组的随访、观察数据等进行评价。

(4) 社区试验(community trial):是以社区人群或特定区域的人群整体作为单位,对某项预防疾病或促进健康的对策或措施予以评价的方法。如对某项健康教育项目对改变人们不良行为生活方式、促进健康水平的效果评价等。这类方法与现场试验的区别是强调以人群为研究单位,而现场试验是以个人为研究、观察单位进行研究。

4. 理论性研究(theoretical studies) 理论性研究是在对某些疾病发生、发展或流行过程基本了解的基础上,通过以影响该病发生或流行的主要因素为参数建立数学模型,对该病的发生、流行理论及其相关问题进行研究的一种方法。这种方法不仅可对某些疾病的发生、发展理论予以研究、探讨,还可用于对疾病控制对策与措施的效果评价,以及疾病流行趋势的预测等。如模拟传染性疾病的 Reed-Frost 模型、催化模型(catalytic model),模拟肿瘤发生的“单次攻击模型”等。

以上就研究方法的基本类型及其特点进行了简要介绍。根据研究目的可选择一种或一种以上的研究方法。目的复杂的研究常以多种方法联合应用进行研究。

## 二、研究方案的基本内容

当一项研究的有关内容计划完整、考虑成熟后,在研究实施之前,通常要把它整理成书面文件形式,即研究设计方案或研究设计书,作为研究进行过程中各环节实施与质量控制的依据,以保证能按计划顺利进行。研究方案是整个研究过程所遵循的文件,相关内容应详细、明确、具体。研究设计方案所包含的内容,可以根据研究内容和所用方法不同而有所取舍,这里给出一般需包括的内容。

### (一) 课题名称

研究课题名称的拟定原则是用极简练的文字表示研究的核心内容,是建立在研究目的及研究具体目标之上的。恰当而准确的名称往往需经反复斟酌、修改,方能最后确定。所用文辞要



简练,要一目了然,最好是用一句话或最少的文字将研究的核心内容表示出来。有时根据不同的研究课题需要题目表达的内容较多,必须使用较多文字时,可将拟表达的内容分为两个层次,即以主题加一副题的形式予以表达。如“××病发病机制研究——遗传与心理社会因素的作用”等。

一个完整的研究题目应包含研究的主要要素。如实验性研究应包括3个要素:①研究对象,如人或者动物,有时还需进一步限定,如患者、正常人群等;②处理因素,如某种治疗方法、某种预防措施等;③处理效应,即研究对象受到处理因素后的效应或结果,如治疗的效果、相关指标的变化等。当然不同的研究内容,研究题目所包含的要素不同,例如描述性研究、分析性研究等,需要根据具体内容与目的拟定。如“××激光对心肌梗死大鼠血清自由基的影响”,“××地区农民伤害现况调查”,前者为实验性研究,表明了研究对象、研究因素及观察指标;后者为描述性研究,研究对象为农民,研究问题是伤害现状。

### (二) 研究背景

研究背景即项目的立项依据,包括进行该项研究的意义及相关依据,如目前国内、外学者所进行相关研究的现状和趋势、进行研究的科学意义或其应用前景等。通常是根据文献复习或以往相关研究工作的结果或经验进行整理。与该研究课题密切相关的研究工作应予详细介绍,如研究的年代,所用的方法,研究结论,哪些问题已经清楚,哪些问题尚不明瞭、尚需验证或待进一步解决,以及解决这一(些)问题的意义、价值等。

研究背景通常分以下几方面叙述:①国内外研究现况与分析;②待解决的问题;③该项研究的意义。

### (三) 研究目的与内容

研究目的是研究课题的核心。因为与研究有关的一切工作都是围绕目的进行的,如研究对象的选择、研究方法的选择等。研究目的有定性、定量之分。描述性研究的目的往往是测量某疾病、健康状况或卫生问题在群体的分布或频率,如现患率、阳性率、期望寿命等,此类研究不需要作出因果关系的解释。分析性研究或实验性研究目的往往是测量分析某些因素或特征的效应,这种效应通常用观察组与对照组的效应值之比或之差来表示。对于目的较复杂的研究应详细说明要测量的参数,例如要评价吸烟对口腔黏膜的致癌作用在多大程度上受长期饮酒的影响,就必须说明所使用的交互作用参数。

一项研究通常只含一个目的,根据情况也可以有多个目的。研究目的的陈述应准确、清晰、具体。通常情况下,研究目的需要通过具体的指标来表示,研究指标是研究目的的具体体现。因此,要详细说明通过对哪些内容,从哪些方面(层次、角度)进行研究,达到哪些具体的研究指标,从而达到研究的目的。

### (四) 研究方法

研究方法是围绕研究内容为达到研究目标的总体技术设想,主要包括如何选择研究对象,通过何种技术与方法对哪些指标予以观察,观察数据的处理、分析方法以及技术路线等。

1. 研究对象的选择 说明研究对象是动物还是人,若研究对象为动物,则应说明动物的品系、规格、标准、数量、分组原则、造模标准等;若研究对象为人,则包括目标人群的确定,研究对象的样本大小,研究对象的选择原则、来源、纳入与排除标准,选择方法如抽样还是匹配,依从性控制与评价等。若涉及伦理问题须签署知情同意(informed consent)书。

#### 2. 采用的方法与技术

(1) 对所采用的研究方法类型要说明其设计,如是单一类型研究方法的应用,还是不同类型方法联合应用。对有关方法要说明其设计的核心内容,如在队列研究中暴露队列与非暴露队列的选择、临床试验中试验组与对照组的选择等。

(2) 实验室技术:主要包括所用实验室方法,如仪器设备、分析标本、分析技术、引物设计



等。重要仪器设备要标明型号,试剂、试药要标明规格、纯度等。对创新性的实验技术应予详细叙述。

3. 资料收集方法 资料收集方法包括观察指标、调查表的拟定;信息获取方法,如面访、函访、常规资料的摘录、检索等;以及测量项目、实验室分析项目的测量方法、记录方法、标准化等。

4. 资料整理、分析方法 资料整理方法包括是手工整理还是计算机整理以及拟整理的内容;资料分析方法包括所用计算机分析软件、资料分析策略、分析指标及具体分析方法,如多因素分析、交互作用分析等。技术路线是应用选定的方法与技术为达到研究目标所拟定的技术工作程序,应按实施过程或步骤依次简述。对相互关系紧密、连贯的技术路线可用流程图予以表示,使研究过程与方法一目了然。

### (五) 研究条件

研究条件包括工作基础与工作条件。工作基础包括与本研究相关的研究工作积累及已取得的研究成绩,此部分通常要附相关的说明,如已发表的相关研究论文等。工作条件包括与完成该研究有关的人力、物力条件,如课题组成员的构成、调查员的组织;所需仪器、设备、软件是否具备,尚缺少的设备、条件的解决途径;涉及现场工作的课题实施组织情况、现场以及协作单位的落实情况等,从而表明研究的可行性。

### (六) 预期成果

预期成果指完成该研究后可以达到的研究目标或可以得到的预期研究成果,说明该项研究所达到成果的学术或应用价值及特色与创新之处。此部分内容与研究的目的相呼应。

### (七) 研究进度

该部分介绍研究的总体时间安排,如整个研究工作分几个步骤,每一步骤计划于什么时间完成,以便对整个研究工作的时间安排心中有数,有利于控制整个研究工作的进度。一般是按照研究过程分为几个阶段,将每一阶段的时间进度予以安排,如研究计划制订阶段、研究实施阶段、资料整理分析与课题总结阶段等。一般是根据各阶段的时间安排编制研究时间进度表。

### (八) 质量控制方法

综上所述,研究设计的目的是为了研究提高研究的精确性与真实性,以达到准确的测量。研究的质量控制贯穿于研究设计、研究实施以及结果分析与总结的各个环节。在研究全过程的各个环节产生误差或偏倚,均可影响研究的精确性与真实性。因此在研究方案中应根据已有知识,分析在每个环节可能产生误差或偏倚的可能性,制定详细的质量控制对策或措施。

#### 1. 可能产生误差或偏倚的环节

(1) 研究对象的选择过程:如研究对象的来源、选择标准的制定、样本大小的估计、抽样方法,以及研究对象的分组(如试验组与对照组的划分)等。

(2) 资料收集过程:包括调查员的选择与培训、调查表的设计;用于测量的仪器、设备的校正,分析、测试人员的技术水平;研究信息获取的方式、方法。此外,还有研究对象的配合情况,如依从性、应答率等。

(3) 资料整理阶段:包括资料完整性的核对,对不符合要求资料的处理,数据的量化方法,数据录入人员的技术水平,录入准确性的核对等环节。

(4) 资料处理与总结阶段:包括选用的资料分析策略、分析模型,有关变量的使用以及对分析结果的解释与推论等。

有关在各研究环节可能出现的误差或偏倚及其控制方法,参见本书第五章。可根据研究内容与目的,制定具体的切合实际的质量控制方法。

2. 预试验(pilot study) 预试验也称预调查、预研究,是根据研究设计在正式实施研究之前进行的小规模的研究,目的是检验既定的研究方案是否可行,是否存在问题,以便及时修正。如①研究对象的选择是否合适,应答率如何;②所拟定的调查表是否适宜,有哪些项目需要修改;



③调查员是否适宜,对调查员的培训是否已达到预期目的;④所采用的仪器、设备是否适宜,实验条件是否具备;⑤研究对象依从性如何,现场组织工作是否适宜;⑥经费预算是否合适等。经过预试验后,可使原设计方案进一步完善。通常情况下,预试验是不可缺少的,它是对一项研究质量控制的重要环节。

## 第二节 基础医学实验技术

### 一、分子生物学实验

分子生物学广泛地渗透到医学各学科领域中,成为现代医学重要的基础。在医学各个学科中,包括生理学、微生物学、免疫学、病理学、药理学以及临床各学科都与分子生物学形成广泛地交叉与渗透,形成了一些交叉学科,如分子免疫学、分子病毒学、分子病理学和分子药理学等,大大促进了医学的发展。从事现代生物医学研究必须掌握最基本的分子生物学技术,本节介绍一些常用的分子生物学技术。

#### (一) 核酸的提取及纯化

核酸是细胞内的一类大分子,与生长、发育、遗传、增殖与变异等生命现象息息相关。细胞内的核酸有两大类,即核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)和脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)。DNA的主要功能是储存、复制和传递遗传信息,而RNA主要与信息的表达相关。

1. DNA的提取与纯化 核酸提取与纯化中的关键是保持核酸的完整性,但要做到这一点比较困难,原因在于细胞内存在活性很高的核糖核酸酶,以及某些化学因素(如pH过高或过低)、物理因素(如高温,过分的张力等)都会导致核酸降解。

核酸提取纯化的方法很多,如氯仿提取法、苯酚提取法、苯酚氯仿混合提取法、羟基磷灰石柱层析法、氯化铯密度梯度离心法、碱变性提取法等,应根据实验需要以及细胞性质采用不同的方法与程序,对于动物细胞通常采用酚和氯仿抽提,然后用不同程序纯化。

2. RNA的提取及纯化 由于在环境中广泛存在RNA酶,它们十分稳定,因此RNA的提取必须十分谨慎,以避免RNA降解。RNA提取方法也很多,常用的有异硫氰酸胍/酚法、异硫氰酸胍/氯化铯超速离心法和去污剂/酚/氯仿法等。

#### (二) 核酸杂交技术

核酸杂交(nucleic acid hybridization)技术主要用于特定DNA的定性、定量检测、基因克隆、酶切图谱制作、基因突变分析,以及疾病诊断等方面,因此无论在分子生物学、基础医学或是临床医学的相关研究中都得到广泛应用。

1. Southern印迹 Southern印迹(Southern blot)的原理是当将单链DNA或RNA与同源互补的DNA或RNA在合适的条件下混合,它们的互补区域会“退火(annealing)”或杂交形成同种或异种双链分子。由于这种“杂交的”双链分子具有很强的特异性,可以用来对某一特定的核酸片段进行定位、定量检测,确定基因的同源性。

2. Northern印迹 Northern印迹(Northern blot)与Southern印迹相对应,这是一种将琼脂糖凝胶中的RNA转印至纤维膜上,然后通过Southern印迹相似的步骤,鉴定特异RNA分子的含量及大小。该技术多用于基因表达调控、基因结构与功能、遗传变异及病理过程等研究。

除了上述常用的Southern blot和Northern blot之外,核酸杂交技术还有斑点印迹、菌落原位杂交,组织原位杂交,狭缝印迹以及夹心杂交等,都可根据实验目的、材料性质而选择运用。

#### (三) DNA扩增和测序技术

DNA分子中所携带的遗传信息是依靠DNA复制而传递给子代细胞的,由于DNA复制从两条互补的DNA链局部分离开始,以每条链为模板,在DNA聚合酶的作用下将脱氧核糖核酸加

在 DNA 链的 3' 末端,所加上去的核苷酸与模板链上的碱基互补,因此产生的子链与模板链序列是互补的。由于新形成的双链 DNA 分子在核苷酸或碱基序列上与亲代 DNA 分子完全相同,每条亲代 DNA 单链成为子代 DNA 双链中的一条链。利用这种复制机制、并通过控制温度、使 DNA 不断处于变性、复性和合成的反复循环中,便可以达到在体外快速扩增特异性 DNA 片段的目的,这种方法称为聚合酶链反应(PCR)。

1. 逆转录聚合酶链反应 逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)是一种以 RNA 为模板,以转录酶反转录成为 cDNA,再以 cDNA 为模板进行聚合酶链反应扩增目的片段的过程。作为模板的 RNA 可以是总 RNA、mRNA 或体外转录的 RNA 产物。RT-PCR 的灵敏度极高,可用于一些极微量的 RNA 样品分析,该技术常用于分析基因的转录产物、获取目的基因,合成 cDNA 探针,以及构建 RNA 高效转录系统等。

2. 原位聚合酶链反应 原位聚合酶链反应(in situ PCR)是在细胞(或组织)中进行的聚合酶链反应,具有定位功能。原位 PCR 可分为间接法和直接法两种类型,间接法是先固定组织或细胞并经蛋白酶处理后,通过 PCR 扩增特定的核苷酸序列,再结合原位杂交进行核苷酸序列的检测及细胞定位。直接法是在进行原位 PCR 之前,将标记好的核苷酸或引物加到 PCR 反应液中,随着扩增的进行,标记物直接掺入到 PCR 产物中,然后用放射自显影或免疫化学或荧光检测术对靶核酸分子进行细胞内定位及检测。鉴于原位 PCR 能鉴定出带有靶序列的细胞以及标出靶序列在细胞内的位置,因此对于分子细胞生物学研究以及疾病的发病机制研究甚至疾病发展过程的监测均是一个极为有利的工具。

除了上述两种主要 PCR 技术之外,还有许多 PCR 技术,其中包括实时 PCR(real-time PCR),是将荧光共振能量转移术(fluorescence resonance energy transfer, FRET)与聚合酶链反应相结合的一种 PCR 产物检测技术;荧光定量 PCR(fluorescence quantity PCR);免疫 PCR(immuno-PCR);巢式 PCR(nested PCR);多重 PCR(multiplex PCR);反向 PCR(reverse PCR)等。这些都可以根据研究目的、材料、设备条件而选择运用。

3. DNA 自动测序技术 测定 DNA 碱基序列是研究基因结构和功能的基础,借此可以鉴定新的 cDNA 克隆、基因是否突变以及基因的多态性等。无论对基础研究或是临床研究及疾病诊断均有重要帮助。近年来自动测序技术的快速发展使得测序的精度和可测片段的长度均有极大的提高,而单分子测序法更可以提高定性和定量效率。

## 二、细胞生物学实验

细胞生物学(cell biology)是从不同层次研究细胞基本生命活动的科学,其涉及范围包括细胞的起源与进化、发生和发育、增殖与分化、衰老与死亡、基因表达与调控、突变与疾病、细胞的操纵与组织工程等。早在 1925 年,细胞生物学先驱 Wilson 便提出“一切生命的关键问题都要到细胞中去寻求”。所以细胞生物学不仅是诸多基础医学以及临床医学的最基础的学科之一,而且细胞生物学实验技术,有助于各个学科的深入研究。

### (一) 细胞形态及其内部结构观察

观察细胞形态结构最常用的仪器即为各种类型的显微镜,因此掌握各种显微镜的使用是细胞生物学实验的最基本的技能。常用的光学显微镜有普通光学显微镜、相差显微镜、荧光显微镜、共聚焦显微镜等,为了看清和研究细胞内部结构,我们还须用放大倍数更大、分辨率更高的透射电子显微镜或扫描电子显微镜等。

1. 普通光学显微镜技术 使用普通光学显微镜(normal microscopy)观察组织或细胞时,一般需要予以固定(fixation),使细胞内的大分子物质保持在原有位置上,常用的固定液有甲醇、甲醛、乙醇、醋酸、丙酮、苦味酸、重铬酸钾等。常用的混合固定液有 Bouin、Carnoy、Zenker 固定液等。不同的固定液对细胞成分、酶类和细胞结构固定效果不同,因此选择合适的固定液是可否清楚



显示所观察结构的关键之一。若固定的是细胞,经染色后方可在显微镜下观察;若为组织,则还需石蜡或树脂等包埋剂包埋(embed)与切片(section)。常用的染液有苏木精(hematoxylin)和伊红(Eosin),简称HE染色,还有更简单的Giemsa染色。为了观察特殊的结构或成分则可以用特殊的染液,如用考马斯蓝(Comassie blue)染细胞骨架,用苏丹黑(Sudan black)来染脂肪等。

2. 相差显微镜技术 相差显微镜(phase contrast microscopy)利用光的衍射和干涉特性,使看不到的相位差变成显现明暗的振幅差,从而可用来观察无色透明的活细胞。如果将相差装置与倒置光装置相结合便成为一般生物学实验室最常用的倒置相差显微镜(inverted phase-contrast microscope)。倒置相差显微镜观察培养细胞的特性十分方便,如观察细胞的生长、运动、发育、分裂、分化、衰老、死亡以及在此过程中细胞形态及其内部结构的连续变化。在相差显微镜下,细胞核、核仁以及胞质中的颗粒状结构清晰可见,并呈一定的立体感。

3. 荧光显微镜技术 受紫外线照射可发出荧光的物质称为荧光物质。细胞内的天然荧光物质包括维生素、脂褐素等。荧光显微镜(fluorescence microscopy)的原理即利用一定波长的紫外线作为光源,激发组织或细胞中的荧光物质,使其发出不同颜色的光而成像。但有些组织或细胞的成分在紫外线照射下不发荧光,或者荧光很弱,为此在实际应用中需用荧光染料进行染色方能在显微镜下观察到,尤其将荧光染料与抗体分子相偶联,这样便可以很好地揭示细胞内或间质中的大分子物质。目前可供选择的荧光染料近百余种,常用的有联脒基苯吡啶(DAPI)可以染DNA, Hoechst 33258, 33342可以显示染色体,四环素(tetracycline)可以染骨骼、牙齿;吖啶橙(acridine orange)可以染DNA和RNA,碘化丙啶(propidium iodide, PI)可以染DNA。

4. 共聚焦激光扫描显微镜技术 普通光学显微镜不能显示被观察物体的三维结构。此外,普通光学显微镜采用的是全视野照明,来自焦面前后的漫射光线参与最后的成像。因此会降低图像的反差和分辨率,即使是荧光显微镜也有许多来自焦平面以外的荧光,也同样会使反差和分辨率降低。共聚焦显微镜(confocal laser scanning microscopy)则将物镜和聚光镜同时聚焦至同一个点上,使得只有从标本焦面发出的光线才聚焦成像,焦面以外的漫射光不参与成像,如此可以提高分辨率(比普通荧光显微镜的分辨率高1.4~1.7倍),使得图像更加清晰。通常共聚焦激光扫描显微镜以单色激光为光源,对样品焦平面进行扫描,产生二维图像,同时可改变焦平面即可得到一系列二维图像。图像信息再经叠加等计算机处理,即可得到完整的三维图像。共聚焦激光扫描显微镜多用于亚细胞结构与组分的定位和动态变化的研究,包括细胞骨架系统、染色体和基因排列等,还可对细胞进行切割、分离和筛选。

5. 电子显微镜技术 电子显微镜(electron microscopy)以电子束(即电子流)作光源,以电磁场为透镜,因此分辨率达0.2nm,放大倍数达100万~150万倍。可以观察到细胞膜、细胞核、线粒体、高尔基体、核糖体、中心粒、细胞表面等超微结构(ultrastructures)。电子显微镜广泛应用于基础医学和临床医学研究。

(1) 透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM):透射电镜揭示被观察标本的二维结构。透射电子显微镜观察一般要经下述技术程序,即取材、固定、脱水、渗透、包埋与聚合、切片、染色等步骤。固定液通常为2.5%戊二醛和锇酸,包埋剂常用环氧树脂,样品切片要求较高,厚度要求50~100nm,再以醋酸双氧铀和柠檬酸铅染色。经这样制作的标本在真空中承受电子束的轰击可以保持它应有的精细结构而不失真,并且有最大的物象反差。

(2) 扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM):SEM可以直接观察标本表面的三维结构。其原理是扫描电镜的电子束照射标本后产生二次电子成像,而二次电子产生的多少与样品的表面形貌以及标本的不同元素成分有关。SEM的操作程序包括取材、固定、导电处理、脱水、临界点干燥以及镀膜等步骤。固定程序与透射电镜相同,导电处理即是将一种极细微的金属颗粒植入生物标本内,以增强标本的电子染色过程,镀膜即在标本干燥之后镀上一层金属薄膜,用以增加二次电子的产生率,以及增加样品的导电性,避免样品表面的电荷积累。

除了光学与电子显微镜之外,近年来又出现了纳米显微技术,其中包括扫描探针显微镜(scanning probe microscope,SPM)及原子力显微镜(atomic force microscope,AFM),可以直接观察和操纵单个原子,研究其化学与生物化学特性及作用过程。此外,随着计算机辅助技术,成像技术在显微镜技术中的应用,由于形象逼真,彩色鲜艳,“观察入微”,电子显微镜以及光镜技术成为医学和生物学重要的研究手段。

## (二) 细胞动力学研究技术

如果说显微镜技术在观察细胞形态、内部结构中起着重要作用,那么要了解细胞的生长、分裂、运动、分化、突变(尤其是癌变)、死亡(尤其是凋亡)等生命现象则常需要对细胞进行动态性的观察,因此我们必须掌握细胞动力学观察技术。

1. 细胞培养 细胞培养是指细胞或组织在体外(in vitro)的生长与维持,由于培养中的细胞和组织是存活的,它们的活动规律一定程度反映机体中的真实情况,另外,由于它们脱离机体复杂的神经内分泌调控以及各种不同组织细胞间的相互作用,因此更易在人工干预下观察它们的反应。细胞培养已成为细胞生物学乃至整个生命科学及医学研究的最基本的实验技术之一。

细胞培养的全过程都需在无菌环境下,即通常须在无菌室(或超净工作台)中进行,同样一切要与细胞接触的培养基、试剂、器皿等也须灭菌,甚至即使不与细胞直接接触的CO<sub>2</sub>温箱也需经常灭菌与检查。

为了维持细胞的生长与增殖,适合的培养基十分重要。目前可供选择的基础培养基种类很多,常用的有Eagle、RPMI-1640、DMEM、F12等。这些培养基中含有细胞生长的必需氨基酸、维生素、葡萄糖、微量元素等。然而,为了细胞生长得更好,在多数情况下还必须添加一些天然的生物成分,其中最主要的是牛血清,因为它含有各种生长因子,可以促使细胞的贴壁和增殖。

有时为了进行某项特殊实验,需要特殊的细胞,我们还必须建立自己的细胞系(cell line),为此需进行原代培养(primary culture),即直接从动物或人体内取得细胞或组织进行首次培养。当细胞在培养容器中生长至一定密度(细胞数/cm<sup>2</sup>)或浓度(细胞数/ml)时,要将它们分散至更多的培养器皿中,这便是传代(subculture)。一般说来,来源于人体或动物的正常细胞,在体外的维持不超过30代,而来源于恶性肿瘤的细胞往往可在体外无限增殖。由于细胞长期在体外生长,许多特性会发生改变而与来源细胞不同,因此,为了保持其原来特性,还可将细胞长期冷冻保存于-196℃的液氮之中。

2. 细胞增殖、分化与死亡研究技术 细胞增殖(proliferation)研究技术方法很多,最常用的方法是逐日计数细胞,并绘制成生长曲线(growth curve),这样便可了解细胞的增殖动力学改变以及外加因子对它们生长的干涉。为了更准确、更全面地了解细胞的真实增殖能力,还有其他的技术,如MTT实验、CCK-8实验、3H-TdR掺入法、集落形成试验(colony forming test)等。

细胞分化(differentiation)是指细胞由未成熟至成熟,由多潜能向单一功能的渐进的过程,在分化过程中,细胞核及其所包含的基因起着关键的作用,基因的开启和关闭,或是基因的重编程(reprogramming)决定着细胞的发育方向。在细胞分化研究中,核移植实验证明细胞核具有分化发育的全能性(totipotency)。

从分化的角度看,癌细胞是一种分化异常的细胞,因此诱导分化被认为是肿瘤治疗的途径之一,目前已发现诸多的肿瘤细胞分化诱导物,例如环磷酸腺苷(cAMP)及其衍生物、维甲酸、二甲基亚砷(DMSO)、神经营养因子(neurotrophic factor,NTF),甚至As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>等都具有一定的诱导肿瘤细胞分化的作用。但是针对不同的肿瘤细胞应有特异的分化诱导物,它们必须调控与分化相关的基因,才能使得恶性细胞分化为“正常”细胞,因此分化相关基因的表达、分化相关产物的出现,肿瘤细胞形态的改变,功能的恢复都是分化的指标,这些工作无疑值得人们去探索。

细胞死亡(cell death)是指细胞生命现象的终结,通常分两种形式,即细胞坏死(necrosis)和细胞凋亡(apoptosis)。一般认为坏死源于病理性的死亡,而凋亡属于生理性死亡,是细胞为适



应机体整体需要,并遵循自身的程序而凋零的过程。所以从本质上说是一种程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。

细胞凋亡的研究方法很多,可以在器官、组织和细胞层面,从形态的、生化的、分子生物学等水平上进行。最简单与直接观察细胞凋亡的方法是在光镜和电镜下观察细胞凋亡的形态。此外, DNA ladder 法、缺口末端标记法(terminal deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling, TUNEL)以及彗星电泳法(comet assay)等,或许更为方便的,但属于间接的技术则数流式细胞技术(flow cytometry, FCM)。

### (三) 细胞组分的分离与显示技术

细胞由细胞膜、细胞核及各种细胞器,如线粒体、溶酶体、高尔基体、微粒体等所构成,出于不同的实验目的,有时需要分离与显示不同类型的细胞以及它们的构成组分。其中主要根据是各种组分大小不一,密度不同以及组成成分不同。

1. 细胞和细胞器的分离技术 通过差速离心(differential centrifugation)、密度梯度离心(density gradient centrifugation)、流式细胞技术(flow cytometry)、免疫磁珠(immunomagnetic microsphere)等方法可以分离不同的细胞组分,可根据不同的实验目的选择使用不同的方法。

2. 细胞化学和细胞内分子示踪技术 细胞化学(cytochemistry)技术是一类在保持组织、细胞原位结构的基础上研究细胞内活性大分子的分布、数量及动态改变的技术,可在光镜和电镜两个层次进行观察。

(1) DNA 和 RNA 的显示技术:通常利用脱氧核糖的醛基可与 Schiff 试剂反应而呈紫红色的原理可以很准确地显示细胞中的 DNA 分布以及作半定量分析。利用带有正电荷的碱性染料甲基绿-派洛宁可与单链 RNA 分子结合的原理则可以显示出 RNA 的分布。

(2) 酶细胞化学(enzyme cytochemistry):酶是细胞生命活动中的重要功能分子,它们的活性可反映出细胞生理与病理状态。细胞中酶的种类很多,包括蛋白酶、蛋白激酶、过氧化物酶、脱氢酶、水解酶、一氧化氮合酶等。各种酶可参与各种特异的化学反应,利用酶与其底物共同孵育,然后使其生成物与捕获剂作用,产生最终反应物,此时便可在标本上用光镜或电镜观察。

(3) 放射自显术(autoradiography):放射自显术是一种利用放射性同位素电离辐射对核子乳胶的感光作用,显示标本或样品中放射物的分布、定位及定量的方法。实验室常用的同位素有<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>131</sup>I、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>45</sup>Ca等。由于这些同位素可标记蛋白质前体如蛋氨酸、亮氨酸;胸腺嘧啶脱氧核苷(TdR)或尿嘧啶核苷(UR),以及诸如岩藻糖和甘露糖,因此经过前体物对细胞(或组织)的掺入、取材、固定、涂布乳胶、曝光、显影、染色、封片等步骤,即可显示这些标记物在组织(或细胞)中的分布及定位,借此也可了解蛋白质、核酸、糖等的合成与代谢状态。

### (四) 细胞工程技术

细胞工程(cell engineering)是将细胞生物学知识与生物工程学技术相结合而形成的一门新的学科领域,它主要通过细胞融合或拆分,核质交换或核移植,染色体或基因移植,再经由细胞培养和筛选,按照人们预先的设计,产生出新的细胞,并最终用于生产或医疗实践,或进行更深层次的研究与开发。

1. 细胞融合及单克隆抗体技术 细胞融合(cell fusion)又称细胞杂交(cell hybridization),是指2个或2个以上的细胞合并成一个细胞的过程,所产生的细胞称杂种细胞(hybrid cell)。该过程涉及质膜的连接与融合,胞质合并,染色体、细胞器以及各种胞浆成分的混合。基因型相同细胞间的融合所形成的杂交细胞称为同核体(homokaryon),基因型不同细胞融合所形成的杂交细胞称为异核体(heterokaryon)。

细胞间的融合可以自发发生,但在实验条件下常采用促融合因素加速细胞的融合以产生更多的融合细胞,常用的促融合因素有化学物质,如聚乙二醇(polyethyleneglycol, PEG)、溶血卵磷脂、油酸等;物理性刺激,如电穿孔(electroporation);也可用如病毒这样的生物学因子,如灭活的

仙台病毒等。

细胞杂交技术可用于研究细胞的遗传变异、进化、发病机制,它也是生产单克隆抗体的基本过程之一。此外,该技术可以在种内、种间、甚至动植物间进行细胞融合,产生新的品种,甚至物种。

单克隆抗体技术常以小鼠的B淋巴细胞与骨髓瘤细胞杂交,产生具有既可无限繁殖,又可产生针对单一抗原决定簇的抗体的杂交瘤(hybridoma)。将这种杂交瘤移植于小鼠腹腔则可产生大量的腹水,从腹水中便可源源不断地提取所需要的单克隆抗体(monoclonal antibody)。

**2. 细胞治疗(cell therapy)** 细胞治疗是将体外培养的,具有正常功能的细胞植入患者体内,或直接导入病变部位,代偿丢失或病变的细胞,以恢复已丧失功能的一种生物治疗方法。从理论上说,若采用基因工程技术将所培养的细胞进行体外修饰,然后再将其导入体内,则治疗的效果会更加良好,例如将血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)基因导入心肌干细胞,然后注入心肌梗死部位,则可以加速心肌细胞以及血管的再生。

如果让培养的细胞按一定的支架增殖而形成三维结构的复合体,然后植入机体受损部位,恢复器官或组织的功能,或部分功能,则这一组织替代技术则称之为组织工程技术,并构成再生医学的重要基础,具有广阔的应用前景。

### 三、基因组学实验技术

人类细胞的基因组包含核基因组(nuclear genome)和线粒体基因组(mitochondrial genome)。绘制所有基因的遗传图谱、物理图谱、转录图谱、分析核苷酸序列以及进行基因定位以及功能分析,乃是基因组学的主要任务。目前基因组学已经衍生出很多相关分支,如药物基因组学、环境基因组学、肿瘤基因组学、免疫基因组学、中医证候基因组学等。

#### (一) 基因文库的建立

基因文库(gene library)又称DNA文库,是指用重组DNA技术和DNA克隆方法,构建含有基因组全部DNA片段的DNA重组体贮文库。用这种方法构建的文库称为基因组基因文库。若从分离细胞的mRNA,然后在反转录酶作用下,合成互补DNA链(cDNA),通过DNA克隆的方法,与载体DNA重组,转入宿主细菌中,则称之为cDNA文库。cDNA更利于分离特异的基因以及真核基因的结构、功能及其调控的研究。

建立cDNA文库的一般程序包括如下步骤:①收集特定的组织(或胚胎发育特定阶段的细胞);②裂解细胞,提取mRNA;③反转录酶转录成为双链cDNA;④与载体DNA重组;⑤转入至宿主细菌或包装成噬菌体颗粒,获得一系列克隆菌;⑥重组子的筛选和鉴定,以及通过细菌培养扩增重组子,一旦基因子库建成后,即可从文库中筛查需要的目的基因和DNA片段,作为核酸探针。

#### (二) 转基因技术

转基因(gene transfer)是指将外源目的基因导入细胞,插入到宿主基因组内并利用宿主细胞基因表达机制进行表达的一类技术。按常用的载体或途径有①生物学方法,如反转录病毒载体法、胚胎干细胞转染法、精子载体法、体细胞核移植法(somatic cell nuclear transfer)等;②物理与机械方法,如电转移法、基因枪法、原核显微注射法等,以及③化学法,如磷酸钙转染法、脂质体法等。各种方法各有它们的优缺点及适用性。利用转基因技术可以达到治疗疾病的目的,即基因治疗(gene therapy)。

#### (三) 基因诊断技术

基因诊断(gene diagnosis)是利用分子生物学和分子遗传学的技术和方法,通过直接检测基因结构是否改变、基因表达是否异常,对疾病作出诊断。和其他诊断方法比较,基因诊断具有针对性强、灵敏度高、适用范围广,同时还可以实现早期诊断。下面介绍一些基因诊断方法。



### 1. 基因突变的诊断方法

(1) 点突变的诊断方法:对已知的点突变可用等位基因特异性寡核苷酸探针法(allele specific oligonucleotide, ASO)检查。针对突变分别合成一对寡核苷酸探针,其中一条为正常探针,另一条是突变探针。待测 DNA 只与正常探针杂交表示受检者基因是正常的,没有突变。待测 DNA 只与突变探针杂交说明两个等位基因都发生了突变,突变基因是纯合子。待测 DNA 既能与正常探针杂交也能与突变探针杂交,则突变基因是杂合子,一个等位基因突变,另一个等位基因正常。待测 DNA 与正常探针和突变探针都不能杂交,提示基因发生了新的突变。

对未知的点突变,先用单链构象多态性检查有没有点突变,然后再进行 DNA 序列测定确定突变的确切位置。单链 DNA 因其分子内碱基之间的相互作用可形成一定的立体结构。长度相同的单链 DNA 分子因碱基序列不同可形成不同的立体构象,在聚丙烯酰胺凝胶电泳中产生不同的迁移率,成为单链构象多态性(sing strand conformation polymorphism, SSCP)。

(2) 插入和丢失片段的诊断方法:利用 DNA 缺失区或片段插入区的 5' 和 3' 引物进行 PCR 扩增,通过凝胶电泳检查扩增 DNA 片段的大小确定有没有片段的丢失或插入。

(3) 限制性片段长度多态性分析:点突变如果发生在限制酶的切点上,可导致限制酶切点的丢失或产生新的限制酶切点。用限制酶切割 DNA 产生的限制性片段的数目和每个片段的长度就会发生改变。在限制酶切点附近如有片段的丢失或插入,酶切后的限制性片段长度也会发生变化。限制性片段数目和长度的改变可以通过凝胶电泳检测出来。由于基因突变导致限制性片段数目和每个片段长度的不同成为限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)。

2. 基因表达异常诊断 基因表达异常包括基因表达水平的改变,正常情况不表达的基因得到了表达或正常情况应该表达的基因没有表达。这三种情况都可能引起疾病。诊断基因表达的异常主要是应用 RT-PCR 来检查 mRNA 的量。

3. 外源基因侵入的诊断 病毒、细菌、立克次体、衣原体、寄生虫等侵入机体引起感染性疾病。可针对这些病原微生物的基因制备特异的探针,通过分子杂交对这些感染性疾病作出诊断。

### (四) 染色体遗传图和物理图的绘制

20 世纪 80 年代科学家们提出人类基因组计划(human genome project, HGP)。1990 年 10 月 1 日开始正式实施。HGP 的目标是解读人类基因组中的所有基因。为此,首要的工作是将人类基因组的全部基因和 DNA 序列制作遗传图(genetic map),物理图(physical map)和转录图(transcription map)。本节只介绍简单的原则。

1. 遗传图 亦称遗传连锁图(genetic linkage map),即以具有遗传多态性的标记为位标(sequence-tagged site),以遗传学距离(genetic distance)为图距,将遗传重组所得到的基因在染色体上作线性排列。它通过计算连锁的遗传标志之间的重组频率,从而可确定它们之间的相对距离,通常以分辨率厘摩(centimorgan, CM)来表示,CM 即每次减数分裂的重复频率为 1%。当前多用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分析来作图,因为 SNP 分布广、数量多,易于自动化检测,因此使得连锁图更加精确。

2. 物理图 物理图是利用限制酶将染色体切成片段,然后根据重叠序列确定片段间的连接顺序以及遗传标志之间物理距离(Kb 或 Mb)所制作的基因图谱。因此若明确序列标签位点(sequence tagged site, STS)在基因组中的位置即可作图。人类基因组的核苷酸序列图即为以分子为基础的最精确的物理图。将遗传图、物理图汇集在一起则可制作成为基因组整合图(integrated genome map)。

3. 转录图 转录图是用表达序列标签(expressed sequence tag, EST)作为标记所制作的基因图,EST 是通过从 cDNA 文库中随机挑取克隆进行测序所获得的 cDNA 序列,长约 300~500bp。迄今已揭示人基因组的 EST 达 180 万条以上,将这些 EST 定位至特定的染色体和亚染色体区域,



也可制作出基因图谱。

### (五) 比较基因组学技术

比较与分析人类与不同模式生物的基因组序列的同源性及差异,有利于解析人基因组的组成特征以及揭示生命衍化过程中各生物间的复杂关系。常用的模式生物有小鼠、斑马鱼、果蝇、线虫、酵母、细菌、病毒等。新近研究表明,人与黑猩猩(*pan troglodytes*)的基因组只有 1.32% 的差别,黑猩猩 22 号染色体与人的 21 号染色体相当,它包含有某些重要的疾病相关基因,对这些基因的分析无疑有助于揭示人类疾病的发病机制。

### (六) 癌基因组学

癌基因组学(cancer genomics)为基因组学派生的一个分支领域,旨在通过基因组学的理论和技术来研究肿瘤的遗传学和生物学本质。主要内容为研究与癌症发生、发展、侵袭和转移过程相关的基因表达和变化规律以及与环境的相互作用。

## 四、表观遗传学

表观遗传学(epigenetics)是研究没有 DNA 序列变化的可遗传的基因表达改变的学科。基因表达调控既受控于 DNA 序列,又受制于表观遗传学信息。表观遗传学主要通过 DNA 的甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 调控等方式调控基因表达。近年发现,副突变也包含有表观遗传性质的变化。

### (一) DNA 甲基化

DNA 甲基化是目前研究的最清楚、也是最重要的表观遗传修饰形式。在细胞分化的过程中,基因的甲基化状态将遗传给后代细胞。但在哺乳动物的生殖细胞发育时期和植入前胚胎期,其基因组范围内的甲基化模式通过大规模的去甲基化和接下来的再甲基化过程发生重编程,从而产生具有发育潜能的细胞。DNA 甲基化与人类发育和肿瘤疾病关系密切,特别是 CpG 岛甲基化使抑癌基因转录失活。DNA 甲基化能增加基因突变率。DNA 甲基化已经成为表观遗传学和表观基因组学的重要研究内容。因此,研究 DNA 甲基化对于了解生物生长发育及疾病治疗是非常有帮助的。或许在将来疾病的治疗过程中,去除某些外来基因的甲基化,可能会增加提高疾病治愈的机会。

DNA 甲基化检测方法有两种:①亚硫酸氢钠法:细分为甲基化特异性 PCR(MS-PCR)和亚硫酸氢钠法依赖的基因测序法(BSP bisulfite sequence-PCR):后者通过测序可获得样本 DNA 序列中较全面的甲基化信息。②甲基化敏感的限制性内切酶法,可分为两大类:一种是检测某个 DNA 序列或基因甲基化状态的方法。如 Southern 法,甲基化敏感的限制性图谱(MSRF 法);另一种是检测基因组或高通量检测许多基因的方法,如限制性标志物全基因组扫描(RLGS)、差异性甲基化杂交分析(DMH)和甲基化 CpG 岛扩增子分析(MCA)等。这种方法易进行自动化和高通量基因检测。

检测基因异常甲基化可用于肿瘤诊断,肿瘤细胞与正常细胞间基因组甲基化差异是其理论基础。另外,通过分析 DNA 甲基化改变可对肿瘤患者进行临床评估:①异常甲基化与肿瘤分级、分期相关;② DNA 异常甲基化与肿瘤侵袭转移相关;③基因甲基化与肿瘤复发相关;④异常甲基化影响肿瘤患者的生存期。

### (二) 组蛋白修饰

组蛋白修饰(histone modifications)是表观遗传修饰的一种重要方式。组蛋白氨基端的氨基酸残基可以被共价修饰,进而改变染色质构型,导致转录激活或基因沉默。组蛋白修饰除了简单地调控基因表达,更在于它可以招募蛋白复合体,影响下游蛋白,从而参与细胞分裂、细胞凋亡等。在细胞的生长状态下,DNA 以染色质形式存在于细胞核当中。染色体的多级折叠过程中,需要 DNA 同组蛋白结合在一起。这种常见的组蛋白外在修饰作用包括乙酰化、甲基化、磷酸化、



泛素化、糖基化、ADP 核糖基化、羧基化等,它们都是组蛋白密码的基本元素。通常组蛋白修饰是由一个或多个不同的共价修饰组成,从而构成了“组蛋白密码”,这些“组蛋白密码”被相应的调节蛋白所识别,影响一系列蛋白质的活动,从而调控真核生物的基因表达。组蛋白修饰最基本的作用是调控基因表达。例如组蛋白乙酰化一般使转录激活,去乙酰化则相反。另外磷酸化不仅是某些信号转导通路的重要中间步骤,而且常与其他类型的修饰相互作用,共同参与细胞分裂、影响细胞周期,所以组蛋白磷酸化渐渐受到研究者的重视。

### (三) 染色质重塑

染色质重塑(remodeling)是指染色质位置、结构的变化,主要包括紧缩的染色质丝在核小体连接处发生松动造成染色质的解压缩,从而暴露了基因转录启动子区中的顺式作用元件,为反式作用因子与之的结合提供了可能。染色质重塑已经成为目前生物学中最重要和前沿的研究领域之一,人们提出了与基因密码相对应的组蛋白密码来说明染色质重塑在基因表达调控中作用。染色质重塑的发生和组蛋白 N 端修饰密切相关,尤其是对组蛋白 H3 和 H4 的修饰,修饰直接影响核小体的结构,并为其他蛋白提供了和 DNA 作用的结合位点。通常,DNA 甲基化与染色体的压缩状态、DNA 的不可接近性以及和基因处于抑制和沉默状态相关;而 DNA 去甲基化、组蛋白的乙酰化和染色质去压缩状态则与转录的启动、基因活化和行使功能有关。动态的染色质重塑是大多数以 DNA 为模板的生物学过程的基础,如基因的转录、DNA 复制与修复、染色体浓缩以及分离和细胞凋亡,而这些生物学过程的失调与肿瘤的发生、发展直接相关。因此,染色质重塑不仅仅能够调节基因的转录,同时还参与了肿瘤发生。

### (四) 非编码 RNA 调控

具有调控作用的 RNA 分子种类非常丰富,如短链的包括 miRNA、siRNA、piRNA 等,以及长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等,这些 RNA 分子并不表达蛋白质,但它们在基因转录水平、转录后水平及翻译水平起了重要的调控作用。

1. 微小 RNA 微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类拥有基因调节功能的 RNA,它们仅由 20 几个核苷酸构成,通过与靶基因特定互补序列结合影响其表达。miRNA 可绑定到目标信使 RNA(mRNA)的互补序列进行转录后调节,通常在翻译抑制、目标退化和基因沉默中发挥作用。人类基因组可能超过 1000 个 miRNA 的编码。

2. 小干扰 RNA 小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)可以在 mRNA 水平上抑制靶基因表达,同时还可以在染色质水平上沉默基因。RNA 指导的 DNA 甲基化和 RNAi 介导的异染色质形成是染色质调控过程,会使胞嘧啶和组蛋白出现共价修饰。在 RNA 指导的 DNA 甲基化过程中,siRNA 以序列特异性的方式介导 DNA 甲基化,产生 5-甲基胞嘧啶(5mC),导致基因转录水平沉默。

3. 长链非编码 RNA lncRNA 一般是指大于 200nt 的 RNA,不编码蛋白质,而是以 RNA 形式在多种层面上(表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等)调控基因的表达水平。很多 lncRNA 来自具有染色质特征信号的基因位点,表明它们的转录受到动态地调节,这种调节具有明显的细胞特异性。生物物理学分析表明 lncRNA 可以折叠形成许多有功能的二级结构。有些 lncRNA 在不同的物种间相当保守,提示其具有重要的生物学功能。lncRNA 可以通过引起染色体重塑和组蛋白修饰、干扰转录、调节选择性剪接模式、调节蛋白质活性、改变蛋白质定位和产生小 RNA、发挥结构或组织作用等来行使功能。

### (五) 副突变

副突变是指一个等位基因可以使其同源基因的转录产生稳定可遗传变化,即一个等位基因被另外一个等位基因在转录水平上沉默且这种能力可遗传。

经典遗传学主要研究基因序列改变所致的基因表达水平的变化,是基因质的变化;表观遗传学则主要研究 DNA 甲基化形式和组蛋白密码、RNA 干涉等导致的基因表达改变,是以基因表



达水平为主的量变遗传学。表观遗传变异也能遗传,并具有重要的表型效应,但其不同于基因突变。首先,表观遗传学是渐变的遗传过程;其次,表观遗传变异是可逆的;最后,表观遗传改变多发生在启动子区,而遗传突变多发生在编码区等。在人体内,遗传学信息提供了合成包括表观遗传学修饰在内的各种蛋白质的蓝图,而表观遗传学信息提供何时、何地和怎样地应用遗传学信息的指令。在整个生命过程中,表观遗传学机制能感受激素、生长因子等调节分子传递的环境信息在不改变DNA序列的情况下作出反应。因此,只有二者彼此协同,生命过程才能按序正常进行,否则就会出现异常。

表观遗传学对“中心法则”有两方面的重要补充:①即哪些因素决定了基因的正常转录和翻译;②核酸并不是存储遗传信息的唯一载体。此外,DNA甲基化模式的改变,尤其是某些抑癌基因局部甲基化水平的异常增加,在肿瘤的发生和发展过程中起到了不容忽视的作用。而表观遗传学改变在本质上的可逆性,又为肿瘤的防治提供了新的策略。因此表观遗传学一定会对人类生长发育、肿瘤发生以及遗传病的发病机制及其防治作出新的贡献,也必将在相关领域中展示其不可估量的作用和广阔的前景。

## 五、转录组学和蛋白质组学

基因组学在基因和疾病的相关性方面为人类提供了有力根据,但实际上多数疾病并不是因为基因的改变所造成。基因的表达方式错综复杂,同一基因在不同条件、不同时期可能会发挥不同的作用。面对这些,基因组学无法回答的问题,科学家们又进一步提出了后基因组计划,主要阐明由基因编码产生的蛋白质的功能,以揭示基因组内核苷酸序列所蕴藏的生物学功能和意义。蛋白质组学研究揭示了基因活性的动态表达,而不是基因组的静态行为。

随着基因组学、蛋白质组学和生物信息学等的发展,人们已经发现蛋白质组表达的差异也是影响疾病的易感性和药物效应个体差异的重要因素之一。大多数药物效应是通过蛋白质的相互作用所致,可直接影响到药物的吸收、分布、代谢、排泄等药代动力学过程和与靶蛋白相互作用所致的药效学,从而体现个体化的药物反应差异。目前,蛋白质组学在医学方面应用的重点主要在于探索人类疾病的发病机制与治疗途径、发现新的疾病标志物、鉴定疾病相关蛋白质以作为早期临床诊断的工具等。人类许多疾病如肿瘤、神经系统疾病、心脑血管疾病、传染性疾病等均已从蛋白质组学角度展开了深入研究,并已取得了一系列进展。

### (一) 转录组学研究技术

转录组学(transcriptomics)是一门在整体水平上研究细胞中基因转录及转录调控规律的学科。转录组是一个活细胞所能转录出来的所有mRNA,也称表达谱,是研究细胞表型和功能的一个重要手段。目前,转录组学研究技术主要包括两种:基于杂交技术的微阵列(microarray)技术和基于测序技术的转录组测序技术。

### (二) 蛋白质分离与纯化技术

随着蛋白质组学研究的深入,在临床研究中又衍生出许多分支蛋白质组学,如血浆蛋白质组学研究、各种组织器官的蛋白质组学研究,甚至细化到血浆中的高密度脂蛋白(HDL)都进行了蛋白质组学的研究。自然界中的蛋白质数量很多,性质不一,结构迥异,因此,分离与纯化蛋白质应依据研究目的而采用不同方法,主要方案皆基于下述原理:①分子大小互异,②溶解度不一,③电荷性质不同,④物理性质不同,⑤生物学亲和性不同。在实践中常需将多种方法联合应用,方能达到高度纯化的要求,下列为在基础医学研究中最常运用的技术方法。

1. 电泳技术 电泳技术包括SDS-PAGE技术(electrophoresis)、双向凝胶电泳技术(two dimensional gel electrophoresis, 2-DE)、差异凝胶电泳(DIGE)和毛细管电泳(Capillary electrophoresis, CE)。DIGE技术是在双向电泳的基础上建立起来,在电泳前,将需要比较的蛋白质样品分别用不同的荧光染料进行共价标记,等量混合后在同一块胶上样做双向电泳。优点是:



劳动强度低、工作效率高、操作简单,还可以避免由于人为操作而引起的误差,准确性、重复性更高。目前,DIGE 技术已成为有较好应用前景的定量蛋白质组学研究方法;毛细管电泳是蛋白质分离技术中继高效液相色谱之后的又一大进展,是包含了电泳技术和色谱技术的一种新的分离技术。可分为三类:毛细管区带电泳(CZE)、毛细管等电聚焦(CIEF)和毛细管凝胶。在高电场强度作用下,不同的粒子因迁移速度不同而实现分离。可实现在线自动分析,使分子量范围不适应于 2-DE 的样品分析成为可能,是分离蛋白质及相关氨基酸和肽的有效工具,其缺点是对复杂样品分离还不完全。

近年来,随着电脑扫描技术,质谱技术,尤其是一种称之为 MALDI-TOF 技术(matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight spectrometry)的应用,使准确率大大提高,其原理是当蛋白质解析成多肽后,经激光爆破成为带有单种电荷离子化的多肽,根据不同质量/电荷比值的多肽离子飞行时间不同,从而达到分离鉴定的目的,借此可以测定出它们的正确质量。MALDI-TOF 也可用来准确地测定大致 200 000 道尔顿的完整蛋白质,再用这些信息来搜索基因组数据库(genomic database),在数据库中所有蛋白质及所有它们的预测多肽片段的质量都按配体的基因组序列以列表形式排列,因此只要知道某种蛋白质的少数几个肽的质量,即可以确定其与特殊的开放阅读框的配对。

2. 免疫印迹与免疫沉淀技术 免疫印迹(immunoblotting)又称 Western blotting(相对于测定 RNA 的 Northern blot 和测定 DNA 的 Southern blot 的一种命名法),是一种蛋白质转移技术,即将经 SDS-PAGE 分离后的蛋白质再转移至硝酸纤维素纸或尼龙膜上,当抗体与膜上的蛋白条带结合后,即可用酶联的二抗或生物素标记或胶体金标记的二抗等进行作用,最后以发色底物显色。免疫印迹技术主要用来检测样品中的特异性蛋白质,同时,还可以进行半定量分析。

同样,利用免疫学原理进行蛋白质相对分子量分析的方法还有免疫沉淀(immunoprecipitation)技术。这是一种利用特异性的抗体从细胞裂解物中分离目的蛋白质的沉淀方法。

3. 层析法 层析也称色谱分析(chromatography),其原理是蛋白质溶液(流动相)流经一个固态物质(固定相)时,由于蛋白质颗粒大小、电荷性质及净电荷数量以及亲和力的不同而呈差别性地流经固体相,从而可以最终将它们一一分开。层析法种类很多,最常用的是柱层析(column chromatography),它是将蛋白质混合液通过用固体颗粒充填的塑料(或玻璃)柱。不同蛋白质由于在柱子的流动速率不一,以及与柱子中颗粒相互作用不同而被不同程度地滞留,当它们从柱子底孔流出时可被一一收集分析。若所充填的颗粒带有正电或负电,则蛋白质按其表面电荷的分布而被分离,这种层析称为离子交换层析(ion exchange chromatography, IEC)。若填充的为多孔性凝胶颗粒,则根据蛋白质大小将它们分开,这种层析称为凝胶过滤层析(gel filtration chromatography, GFC)。

### (三) 蛋白质鉴定技术

目前常用的鉴定技术包括质谱(mass spectrometry, MS)技术和同位素亲和标签技术(isotope-coded-affinity tag, ICAT)。其中一级质谱又称肽质量指纹谱,是利用专一性蛋白酶水解蛋白质,由于每种蛋白质的氨基酸序列的不同,产生的肽片段序列也不同,其肽混合物的质量具有特征性,从而得到肽片段质量图谱,可用于蛋白质的鉴定。二级质谱又称串联质谱,同时将两个以上上述质谱连接在一起构成的串联质谱分析蛋白样品,从而更精确、更灵敏。ICAT 技术是质谱用于差异蛋白质组的典型技术。

### (四) 蛋白质结构分析和序列测定技术

虽然蛋白质由氨基酸组成,氨基酸的排列是形成蛋白质的结构基础,但蛋白质以独特的三维构象(three-dimensional conformation)形式存在的。这种结构的共同特征为多肽链的折叠(folding)。蛋白质的这些结构是与其特殊功能相联系的,尤其与独立的折叠单位,即结构域

(domain)有密切关系,因此对蛋白质结构分析具有重要意义。常见的技术包括X射线衍射和核磁共振分光学技术。

### (五) 蛋白质功能研究方法

综上所述,蛋白质种类繁多,功能复杂,因此针对不同种类蛋白质功能的研究也有多种方法,本节介绍几种主要的方法,它们具有较广泛的适用性。

1. 化学抑制技术 化学抑制剂(chemical inhibitors)在细胞生物学研究中已得到广泛的应用,例如,微管抑制剂秋水仙碱(colchicines)常规被运用来探讨微管在细胞生物学过程中的作用。

2. 酵母双杂交技术 双杂交系统(two-hybrid system)是研究细胞内蛋白质相互作用的一项十分重要的技术。其主要原理在于利用基因活化蛋白(gene activator protein)的调变性。这类蛋白可以与特异的DNA序列结合,又可激活基因的转录,并且这些活性还可通过两个独立的蛋白质结构域来完成。在该系统中采用酵母细胞作为宿主菌株,故称为酵母双杂交技术(yeast two-hybrid technique)。

迄今双杂交技术已广泛用于细胞间信号转导,细胞代谢、细胞活动、细胞凋亡等方面的研究,总体来说该系统相对简单,没有太多的干扰因素。虽然蛋白质之间的相互反应只发生于酵母菌的细胞核内,但是来自细胞其他部位的蛋白质或是其他机体的蛋白质也可用此系统进行研究。此外双杂交系统还可用于研究机体产生的所有蛋白质之间的相互作用。此时须设计每一种细胞蛋白的诱饵蛋白和猎物蛋白。而且诱饵蛋白/猎物蛋白的结合要能被监测。用此程序则无论酵母菌、线虫(*C.elegans*)和果蝇(*Drosophila*)中绝大多数蛋白质的相互作用图均可绘测出来。

3. 串联亲和纯化技术 串联亲和纯化(tandem affinity purification, TAP)是近年来发展起来的新技术,与酵母双杂交系统不同,此方法可在生理条件下研究多种蛋白质复合物的相互作用,兼具融合蛋白亲和色谱法和免疫共沉淀两种生化方法的优点。通过两步特异性的亲和纯化可获得与目的蛋白结合的高纯度蛋白质复合物。

4. 荧光共振能量转移技术 荧光共振能量转移技术(fluorescence resonance energy transfer, FRET)的基本原理是处于激活状态的供体能在足够近的距离(小于10nm)将本身的荧光传递到受体上。因此,用荧光标记的蛋白质,可以通过荧光体的能量传递来检测两蛋白质的相互作用。

5. 融合报告基因定位法 融合报告基因定位法是将目的蛋白基因与易于检测的报告基因进行融合,构建融合基因表达载体表达融合蛋白,然后借助于报告基因表达产物的特征来定位目的蛋白质的一项技术。目前,报告基因就其表达产物而言,以绿色荧光蛋白(GFP)应用最为广泛。

6. 免疫电镜技术定位法 免疫电镜技术是在免疫组织化学(immuno-histochemistry)技术的基础上发展起来的,它是利用抗原与抗体特异性结合的原理,在超微结构水平上定位、定性及半定量抗原的技术方法。该方法为精确定位各种抗原的存在部位、研究细胞结构与功能的关系及其在病理情况下所发生的变化提供了有效的手段。

7. 表面等离子共振技术 目前,表面等离子体共振(Surface Plasmon Resonance)技术已成为了当今一种全新的研究蛋白质之间相互作用的手段。通过将受体蛋白固定在金属膜上,检测受体蛋白与液相中配体蛋白的特异性结合。除了应用于检测蛋白质与蛋白质之间的相互作用外,还可检测蛋白质与核酸及其他生物大分子之间的相互作用,并且能对整个反应过程进行实时检测。

### (六) 蛋白质组学研究技术

蛋白质组学研究技术是确定基因功能的有效手段,是基因组学研究进入功能基因组时代的主要标志,也是功能基因组时代生命科学的核心内容。其中,亚细胞器蛋白质组和器官蛋



白质组研究是当前研究的重点,主要包括蛋白质表达谱(protein profile)、蛋白质相互作用分析以及结构基因组学等。

1. 蛋白质芯片 蛋白质芯片(protein chip)是基因芯片技术的延续与深入,它主要致力于研究蛋白质功能、蛋白质在细胞中的作用以及健康与患病生物个体间的差异分析等。功能蛋白的微阵列(functional protein microarray)分析是当前蛋白质组研究的关键,如同基因芯片一样。蛋白质芯片也可以同时分析上千种样品。蛋白质或多肽是以共价连接固化至固相支持物(如玻璃)上的,但玻片必须表面光滑平整,使蛋白质分布均匀、背景一致,然后进行有机物包被。一般说来,直径150~200 $\mu\text{m}$ 的点样针可以点1600点/ $\text{cm}^2$ ,点完样的载片通过蛋白质之间的相互作用可以和荧光标记的特异结合物结合,然后洗脱未反应的成分,此时检测灵敏度可达 $\text{pmol/L}$ 以上。此外,细胞裂解物中含有荧光标记的靶蛋白也可以通过此方法鉴别出来。

除了免疫反应类芯片之外,也可以利用配体配基反应、酶和底物反应制作芯片,还可用噬菌体抗体库点于芯片。蛋白质芯片的结果检测可以用酶标反应、荧光标记的抗体反应,但更多的是用质谱法检测。

2. 比较蛋白质组学研究技术 比较蛋白质组学(comparative proteomics)也称差异蛋白质组学(differential proteomics),其主要任务是比较健康与患病生物个体细胞或组织中蛋白质组的改变以及探索这种改变的意义。其主要内容包括蛋白质的鉴定,蛋白质的修饰,其中包括乙酰化、磷酸化和糖基化、蛋白质功能的确定等。因此在进行上述研究时常用到的具体技术包括酵母双杂交技术、噬菌体表面展示(phage surface display)以及激光捕获显微切割技术(laser capture microdissection, LCM),该技术可以从组织切片中精确地分离单个细胞,将它收集到容器中再进行各种分析。临床研究通过比较蛋白质组学(comparative proteomics)研究策略,对正常及病变标本中蛋白质种类和数量的比较分析,发现与疾病相关的特异性蛋白作为疾病诊断、治疗和预后的特异性标志物,目前已成为蛋白质组研究的重点和热点。

3. 生物信息学 生物信息学是一门数学、计算机和生物的交叉学科。其研究重点是从核酸和蛋白质序列出发,分析序列中所表达的结构和功能等信息。在生物信息学发展的过程中,数据库的建立是生物信息学发展的基础。生物信息学在蛋白质组学中有很广泛的应用,通过双向凝胶电泳、生物质谱等方法获得的大量数据都需要依赖生物信息学的方法和手段对蛋白质的种类、数量、结构和功能进行最后确定。随着生物信息时代的高速发展,生物信息学将会在蛋白质的结构和功能的预测、序列的对比、蛋白质的分析、系统发育分析等方面发挥越来越重要的功用。并且随着人类基因组学与蛋白质组学研究的不断深入,对人体复杂系统的组成元件将得到足够的信息量,加上数学与计算机技术的进一步发展、复杂系统研究方法上的突破,人们将有可能在人与细胞复杂系统研究方面取得突破性进展,随之将使医学得到一次新的飞跃。

## 六、干细胞与再生医学

干细胞(stem cells)是一类在一定条件下可自我更新(self-renew),又可向某一胚层方向分化的增殖性细胞,因此不仅是研究细胞增殖、分化的好材料,更为人类再生医学(regenerative medicine)创造了必要的前提,干细胞培养可为干细胞移植治疗提供种子细胞。种子细胞分化后(或改为分化的种子细胞)可替代丢失或失去功能的细胞达到恢复器官功能的目的。干细胞的多能分化功能,使再造气管和组织成为可能。近几年来,干细胞在再造器官和组织方面取得显著进展,目前实验研究成功构建出器官和组织所采用的技术主要有三种。

1. 利用自体器官或组织,通过去细胞过程,形成支架,然后将种子细胞种植。采取此项技术,目前实验研究已经成功再造出心脏、肺脏、肝脏和膀胱。

2. 应用囊胚互补技术,将外源多潜能干细胞分化发育形成器官。采取此项技术,目前实验研究已经成功再造出胰腺和肾脏。



3. 采用生物工程技术,结合外源多潜能干细胞,再造器官或组织。目前实验研究已经成功再造出气管、毛发和成骨细胞。

干细胞培养的一般程序与一般细胞相同,迄今最关键的技术问题是如何保持它们的无限繁殖特性以及如何调控它们的定向分化。

再生医学是由生命科学、材料科学、工程学计算机技术等学科交融发展起来的一门新兴学科,是人类医学发展的一次飞跃。所谓再生医学,是指利用生物学、工程学的理论方法,构建新的组织与器官,促进机体自我修复与再生,替代受损组织和器官的医学技术。组织工程学是以细胞生物学和材料工程学相结合在体外或体内构成组织或器官的一门新型学科。现已经明确把组织工程定为再生医学的一个分支,但由于组织工程的内涵不断扩大(包括干细胞治疗、细胞因子和基因治疗),两者几乎变成同义词了。

目前,干细胞移植技术已用于多种疾病的临床治疗,几乎涉及人体所有的组织和器官。随着生物医学研究的不断深入,按照一定的目的在体外培养扩增干细胞已成为现实,将干细胞作为种子细胞达到组织器官修复的作用。结合基因打靶技术以及干细胞克隆技术可以改变异种组织和器官的表型,使异种移植成为可能。再生医学的终极目标就是修复或再生各种组织和器官,解决因疾病、创伤、衰老或遗传因素造成的组织器官缺损和功能障碍。可以想象,通过细胞编程和干细胞诱导分化,生产制造出人类需要的器官,那时,延长寿命将不再是可望而不可即的梦。

## 七、生物工程技术与抗体疫苗

生物技术的发展为新型疫苗的研究开拓了广阔的空间,传统疫苗在生产过程中,必须大量培养致病的病菌和病毒。尽管现代的生产技术、设备和管理已经达到相当高的水平,人们依然还是担心病原体的泄漏和对环境的污染,从而引起疾病的发生和传播。减毒的病原体毕竟还是有一定的毒性,还存在恢复突变的问题。如果控制不好,生产的疫苗可能具有一定毒性,会对人产生伤害。而灭活疫苗生产使用的是高毒性的病原体,一旦泄漏,或灭活不彻底,对环境和人会产生很大的伤害。因此,传统疫苗的生产 and 产品质量都存在一定的风险。另外,传统疫苗的制剂组成比较复杂,制剂中不仅含有免疫原,还可能含有少量的在培养过程中产生的一些物质,以及培养基的组分等,这些物质都可能对人产生一定的影响。为了解决这些问题,就需要通过抗原纯化,制备纯化组分疫苗(如肺炎球菌荚膜多糖疫苗)和亚单位疫苗(如乙型肝炎表面抗原单位疫苗,霍乱毒素 B 单位疫苗),去除病原体中的有害成分,使其安全有效。随着分子生物学技术的迅猛发展,近年来国际上出现了新一代高新技术疫苗,主要包括:基因工程疫苗、合成肽疫苗、抗独特型抗体疫苗、病毒-抗体复合物疫苗、“自杀性”DNA 疫苗等。

**1. 基因工程疫苗** 基因工程疫苗是将病原的保护性抗原编码的基因片段克隆入表达载体,用以转染细胞或真核细胞微生物及原核细胞微生物后得到的产物,制成疫苗,或者将病原的毒力相关基因删除掉,使成为不带毒力相关基因的基因缺失苗。利用基因工程可以删除作为抗原的细菌和病毒的致病基因或基因片段,获得减毒更彻底、遗传性能更稳定,不易发生毒力返祖、安全的疫苗。例如,去除毒力基因的腺病毒,可用作减毒活疫苗。这样获得的减毒细菌和病毒也可作为载体,将外源抗原基因插到细菌或病毒载体的基因组中,用于表达外源抗体。这种减毒的细菌和病毒载体就可以制成新型疫苗。国际上大多数国家都使用基因工程乙型肝炎疫苗代替血源疫苗,它可以避免血源疫苗的潜在危险。现在人们几乎可以利用基因工程表达任何具有免疫原性的蛋白质或多肽,用来制备基因工程疫苗。还可以将具有免疫原性的多肽与载体偶联,以便增加其免疫原性。由于多肽疫苗具有有效的特异性免疫应答,避免了可能的危害作用。

**2. 基因工程亚单位疫苗** 基因工程亚单位疫苗是用 DNA 重组技术,将编码病原微生物保



护性抗原的基因导入受体菌(如大肠杆菌)或细胞,使其在受体细胞中高效表达,分泌保护性抗原肽链,提取保护性抗原肽链,加入佐剂即制成基因工程亚单位疫苗。研究表明有许多的病原体不能够通过培养的方法制备成疫苗,例如,乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、麻风杆菌、疟原虫等;有的虽然能够培养,但是有潜在危险,如登革热病毒、人免疫缺陷病毒;还有的免疫效果差或副反应大,也不适合制备成传统疫苗。而利用基因工程将病原体的某个抗原基因或某几个抗原基因,转入适当的宿主,进行表达,获得的表达产物作为免疫原使用,就可以克服上述缺点,用这种方法制成的疫苗称为基因工程亚单位疫苗,可归为灭活疫苗。

3. 重组活载体疫苗 这类疫苗以某种非致病性病毒(株)为载体携带并表达其他强致病性病毒的、与保护性免疫相关的抗原基因。以病毒或细菌为载体导入外来病原的保护性基因,制成的重组活载体疫苗可同时启动机体细胞免疫和体液免疫,克服了亚单位疫苗和灭活疫苗的不足,同时也不存在毒力返强的问题。

4. 基因缺失疫苗 基因缺失疫苗是通过基因工程手段在 DNA 或 cDNA 水平上造成毒力有关的基因缺失,从而达到减弱病原体毒力,而不丧失其免疫原性的目的,疫苗毒力不会返强而免疫原性不发生变化。

5. 核酸疫苗 核酸疫苗包括 DNA 疫苗和 RNA 疫苗,是近年备受人们关注的新型疫苗。它是将外源病原的保护性抗原基因与细菌的 DNA 或病毒的 DNA 连接后直接导入动物体内,在体内表达相应抗原,诱导机体免疫系统产生对相应抗原的免疫保护作用。核酸疫苗中只含有抗原的遗传物质,因而不会引起疾病或其他不良反应。对于现在尚缺乏实用疫苗的某些重要疾病,例如梅毒、流感、艾滋病及一些寄生虫病,具有很高的研究和应用价值。与其他疫苗相比,它的优点是:①制备的疫苗具有天然抗原形式,没有病原体在体内复制和复制后致病的问题,也不存在恢复突变和毒力返祖问题;②免疫应答全面,可引起细胞免疫和体液免疫,也能诱导细胞毒性 T 淋巴细胞,从而预防细胞内感染性疾病;③单次接种可诱导长期或终身免疫;④生产迅速简便,成本低;⑤制备的疫苗不需要冷藏,易于保存和运输;⑥可以将具有不同抗原性的疫苗联合接种,有利于制成联合疫苗;⑦核酸疫苗能够完善婴儿的抗体应答,促进细胞内抗原的清除,防止母体抗体介导的抑制。但是, DNA 疫苗也存在许多问题,比如,①刺激机体免疫反应的能力比较弱;②目的基因往往表达水平不高;③在体内抗原蛋白的表达能够持续多久还不清楚;④导入人体的外源 DNA 有整合的危险,且整合的位点难以控制,有可能诱发基因突变,还可能引起免疫系统自身紊乱。因此,对核酸疫苗需要进行深入研究,对其安全性和长效性进行观察,全面权衡核酸疫苗的利弊。

6. 合成肽疫苗 用基因工程技术或化学方法制备具有保护作用的类似天然抗原决定基的小肽,以其制成的疫苗称为合成肽疫苗。其优点是纯度高、稳定。

7. 抗独特型抗体疫苗 指的是针对抗体可变区的抗体,由于后者和诱导产生前者抗原一样,能与前者抗体的可变区结合,因此后者可以模拟抗原表位的构象,代替抗原作为疫苗使用。利用杂交瘤技术制备大量的抗独特型抗体,作为疫苗可以刺激产生抗相应抗原的抗体,其优点是安全、稳定,由于只针对单一抗原决定簇,所以不会有其他副作用,但这也是此种疫苗的缺点。

8. 病毒-抗体复合物疫苗 病毒-抗体复合物疫苗又称免疫复合物疫苗,是由特异性高免疫血清或抗体按照适当的比例与传染性病毒混合而成。该疫苗对病毒和抗体的比例要求非常严格,一般以“延缓病毒释放”为度。其优点是能提高疫苗的安全性和免疫效果。

9. “自杀性”DNA 疫苗 “自杀性”DNA 疫苗 (suicidal DNA vaccine) 是以常规的 DNA 疫苗和自主复制型 RNA 疫苗 (self-replicating RNA vaccine) 为基础发展起来的一种新的疫苗设计。与传统的核酸疫苗相比,“自杀性”DNA 疫苗不但具有其制备简易、运输储存方便等优点,而且更为安全有效,较低剂量就能诱导出较好的免疫应答,并能突破机体的免疫耐受。“自杀性”DNA 疫苗的载体是以甲病毒复制 (replica) 为基础的复制型 DNA 载体。

## 八、动物学实验

虽然分子生物学实验、细胞生物学实验以及近年来发展起来的基因组实验和蛋白质组实验等在研究各种生命现象,包括正常生理过程、疾病发生机制以及开创新的生物研究领域有着很大优越性。但比较能真实反映人体的各种生理和病理现象与过程,非动物实验莫属。动物可以替代人体进行各种实验和临床观察,如各种物理、化学、生物学因素对人体细胞、组织、器官、系统功能的影响、毒性作用、包括致畸、致癌、致突变作用、药物动力学观察、药品毒品鉴定、外科实践及手术效果等。因此,动物实验(animal experimentation)是从事医学科学研究不可或缺的重要工具。

### (一) 常用实验动物及选择

在进行科学实验时,可供选择的动物很多,我们必须找出最适合的动物作为实验模型,选择实验动物种类一般要考虑如下几方面的因素。

1. 对实验目的敏感性 要想取得预期的结果,除了实验设计的正确与严密之外,实验材料也是成败的关键。例如,兔子耳朵、皮肤可作为焦煤油诱导肿瘤发生的模型,比其他材料具有更强的致癌敏感性。

2. 动物数量 动物实验中,一定的样本数是非常重要的。从统计学分析观点看,动物数应是多多益善,但恰到好处的动物数不但可以达到实验目的的要求,而且可以节省不少人力和物力。一般的实验都要用10只以上的动物,但少数动物由于价格昂贵只能少用,如猴子,但至少也应在6只以上。为了把握正确的实验动物数往往需要通过预试验以及前期工作的经验,但通常准备的动物数要比估计数略多一些,尤其是那些在实验过程中可能死亡或疾病的动物。此外,各组动物数在原则上应当相等,以增加统计显著性以及避免实验误差。

3. 动物的一般生物学特性 需要了解实验动物的一般生物学特性。包括动物的窝别、月龄、性别、体重、精神状态、常见寄生虫以及某些生理基础数值和血液的生化基础数值。因为只有知道这些基本数值,方可观察是否异常,尤其当实验组与对照组对比时,即可看出作用因子的作用。

### (二) 动物模型的制作

根据医学科研的需要,需在动物体内建立类似人类疾病的模型。其理由是:①有些试验不能在人体中进行的;②缩短实验周期;③利用人类资料研究某些疾病,例如肿瘤,多根据患者的活检或尸检组织材料进行分析,不易获得疾病发生发展的全过程,但是在使用动物时,要严格遵守动物使用的相关规定。

1. 肿瘤的动物模型 实验性肿瘤诱发常用于验证环境中的致癌因子的作用,因此在肿瘤病因学研究中占有重要的地位,能诱发动物肿瘤的因素很多,概括起来有如下几类。①化学致癌因子,如偶氮染料、多环芳香烃、亚硝胺、烷化剂、黄曲霉毒素等生物毒性产物,某些重金属、某些人工合成的激素等;②物理致癌因素,如紫外线、X线等;③生物致癌因素,如某些病毒,甚至细菌、寄生虫等。一种致癌因子常可在多种动物、不同器官以及多个部位产生肿瘤,如吸烟常可诱发肺、食管、膀胱等处肿瘤;亚硝胺可诱发大鼠、小鼠的胃癌、食管癌等。但多数致癌往往有诱发肿瘤的器官特异性,如黄曲霉毒素主要引起动物的肝癌、紫外线诱发皮肤癌、芳香胺诱发膀胱癌等。

根据致癌物的性质以及实验动物品系和靶器官的不同,诱发途径也不全相同,常用的方法有:①涂抹法,即将致癌物直接涂布于动物的背侧或耳部皮肤,经典的实验即为以煤焦油涂抹于家兔的耳朵皮肤诱发皮肤肿瘤;②经口给药法,此法最为常用,也比较简便,又可分常规饮水法,即将致癌物溶于水中任动物饮用;③饲料法,即将非水溶性的致癌物与饲料混合,供动物定量食用;④灌喂法,即用特制的灌喂针头直接将致癌物注入受试动物的胃内;⑤气管内直接注入法,



这多用于肺癌的诱发,常用的动物主要有金仓鼠和大鼠;⑥注射法,即将致癌物直接注射于某个器官或部位,如皮下、肌肉、静脉、睾丸、胸腔、腹腔、肾包膜下等;⑦埋置法,即将致癌物制成棒状或小丸,直接埋置于拟诱发肿瘤的部位,脑肿瘤、骨肿瘤的诱发常采用该程序;⑧照射法,多用于射线诱癌实验,可全身照射或局部照射。用上述方法已成功诱发出大多数类似于人类的肿瘤,包括食管癌、肝癌、肺癌、子宫颈癌、乳腺癌、胃癌、鼻咽癌、大肠癌、膀胱癌、肾细胞癌、胶质细胞瘤、淋巴瘤、白血病等。

**2. 动脉硬化的动物模型** 目前,已在多种动物中建立起动脉粥样硬化实验模型。其中包括家兔、大鼠、小鼠、小型猪(mini-swine)、鹌鹑、猕猴等。这些模型均是通过在食物中添加大量的猪油、蛋黄、胆固醇等诱发的,所以称之为食物性动脉粥样硬化模型。除此之外,还可用药物或是机械性方法制作动脉粥样硬化模型,分别成为药物性动脉粥样硬化模型与机械性动脉粥样硬化模型。

除了动脉粥样硬化动物模型,用药物合并行为干扰也可以制作高血压模型。

**3. 糖尿病的动物模型** 人类糖尿病是以持续高血糖为基本生化特征的综合征,目前已经建立以下模型。

(1) 类似1型糖尿病的动物模型:通常用链脲霉素(streptozocin, STZ)诱发,这是一种亚硝基脲类化学药物,具有对 $\beta$ 细胞的特异毒性。模型动物可发生多食、多饮及多尿以及体重下降的症状及体征。

(2) 类似2型糖尿病的动物模型:这类糖尿病是机体对胰岛素反应低下,造成胰岛素相对缺乏所致,因此常给动物注射小量的STZ致成 $\beta$ 细胞轻度损伤,然后又喂以高热量饮食则可诱发糖尿病的发生。通过选择性破坏下丘脑腹内侧核的饱食中枢,使动物食量增加,体型肥胖,产生近似人类1型糖尿病,出现高血糖,高胰岛素和胰岛素抵抗,此方法为催肥法。国外有通过给小鼠注射谷氨酸钠获得类似2型糖尿病的动物模型。

(3) 内分泌型糖尿病动物模型:利用糖皮质激素、生长激素、甲状腺激素、胰高血糖素等拮抗胰岛素,可制备内分泌型糖尿病动物模型。但此法造模需要较长时间观察,停药后可缓慢恢复至正常。

除了上述三大疾病的动物模型之外,神经系统中的帕金森病、脑缺血、衰老、早老性病等(Alzheimer's disease);呼吸系统中的肺水肿、肺动脉高压、慢性支气管炎、哮喘、肺纤维化等都已有的实验程序可供参考制作相应的动物模型。

### (三) 免疫缺陷动物

免疫缺陷动物(immune-deficient animal, IDA)是指由于先天性遗传突变,或用人工方法造成一种或多种免疫系统组成成分缺陷的动物。先天性免疫缺陷是动物本身遗传特性改变所致,而人工方法则主要是采取手术切除淋巴器官,或以放射线照射等手段而获得IDA。

**1. 裸小鼠** 裸小鼠(nude mouse)是先天胸腺缺失的突变体,也称为无毛鼠(hairless mouse)、无胸腺鼠(athymic mouse)或无T细胞鼠。1966年Flanagan有次描述了这种小鼠,Pantelouris于1968年发现裸小鼠缺失胸腺,并且其外周血白细胞数量极度减少。无胸腺裸鼠作为一种新的动物模型,在免疫学、肿瘤学、毒理学等各个领域的研究工作中,尤其在免疫生物学、免疫病理学、移植免疫、肿瘤免疫、病毒和细菌免疫学等领域得到了广泛应用。

(1) 用于组织移植(人类肿瘤)研究:由于裸小鼠先天性胸腺缺损,T细胞不能正常分化,因此没有IgG和IgA反应,对来自异体的组织没有排斥作用,所以可较广泛地用于人类肿瘤的移植。

(2) 用于肿瘤药物治疗和肿瘤免疫研究:由于裸鼠体上接种成活的肿瘤对化疗药物的敏感性与临床所见十分相近,因此用裸鼠的肿瘤模型进行药物治疗的研究和进行药物疗效的评价已相当普及。由于裸鼠先天性胸腺缺损,不排斥杂交瘤,因此可以在腹腔内接种肿瘤,同时可以产生高效价抗体的腹水,其抗体量多于正常有胸腺的小鼠。



(3) 用于免疫学和遗传学研究:先天性无胸腺免疫缺陷裸小鼠的遗传因素、免疫动物原缺陷指标及解剖学特征和组织学特征等均与人类免疫缺陷疾病中的原发性细胞免疫疾病相似。裸鼠种群是研究人类各种免疫缺陷性疾病的发病机制和遗传规律的理想动物模型。

(4) 用于病原微生物学研究:1975年 Colston 等将麻风杆菌接种于裸鼠足掌,发现麻风杆菌可大量繁殖,全身扩散,引起瘤型麻风。这为研究麻风杆菌的生物学特性、免疫原性和麻风病发病机理提供了极为有用的实验模型。

(5) 用于病毒、细菌、寄生虫感染机制的研究:由于无胸腺裸鼠的 T 淋巴细胞缺损,免疫力低下,是研究病毒、细菌及寄生虫感染基质的极好模型动物。如用裸鼠研究乙型肝炎的发病机制和免疫功能等。

**2. 严重联合免疫缺陷小鼠** 严重联合免疫缺陷小鼠(severe combined immune deficient mouse, SCID)是一种 T 细胞和 B 细胞皆缺陷的小鼠。正因为此,SCID 可以接受和维持异种和同种异体组织和器官的移植以及各种肿瘤的移植。更有意义的是,在移植异种和同种单克隆抗体杂交瘤后,可产生腹水瘤,从而能获得高产量的单克隆抗体。此外,由于 SCID 小鼠缺乏自身的免疫球蛋白,因此所获得的单克隆抗体纯度高,无宿主免疫球蛋白的污染。

**3. 其他各种免疫缺陷动物** 上述两种免疫缺陷小鼠是实验室最常用的免疫缺陷动物,除它们之外,还有 T、B 和 NK 细胞三缺陷小鼠(NIH-nu-xid-bg)、裸大鼠(nude rat)、T 和 K 淋巴细胞双缺陷小鼠(NIH-nu-bg)、NK 细胞活性缺陷小鼠(Beige, bg)、性连锁免疫缺陷小鼠(X-linked immune deficiency mouse, xid)、T 和 B 淋巴细胞免疫缺陷小鼠(NIH-nu-xid)以及显性半肢畸形小鼠(dominant hemimelia mouse)即 B6C3-Dh 小鼠等。这些免疫缺陷动物均可有针对性地运用。

#### (四) 基因打靶技术与动物模型

基因打靶技术(gene targeting)包括基因敲除(gene knock-out)或基因削减(gene knock-down)以及基因敲入(gene knock-in),其基本原理是通过外源 DNA 与细胞内染色体 DNA 间的同源重组(homologous recombination),定点修饰和改造细胞内基因 DNA 片段,从而达到改造细胞遗传特性,以致生物个体的目的。如果靶细胞为胚胎干细胞,由于它们能分裂与分化,以及参与宿主囊胚中,若将它们移植入假孕母体子宫内,则可发育并产出基因缺陷的或是基因缺陷得到纠正的子代。迄今利用基因敲除技术已在小鼠基因组中敲除掉一万多个基因(几乎是小鼠基因总数的一半),从而建立起 500 多个人类疾病的小鼠模型,其中包括心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病、癌症等小鼠模型。这为人类疾病发病机制研究以及寻找基因药物提供了极好的平台。

## 九、代谢组学

代谢组学(metabolomics)是继基因组学和蛋白质组学之后新近发展起来的一门学科,它是对生物体内所有代谢物进行定量分析,并寻找代谢物与生理病理变化的内在关系。代谢组学的研究对象是相对分子质量在 1000 以内的小分子物质。代谢组学特点:①基因和蛋白表达的微小变化会在代谢物水平得到放大;②代谢组学的研究不需进行全基因组测序或建立大量表达序列标签的数据库;③代谢物的种类远少于基因和蛋白质的数目;④研究采用的技术更通用。完整的代谢组学分析流程包括样品的采集和预处理、数据的采集和数据的分析及解释。生物样品(如尿液、血液、组织、细胞和培养液等)采集后需进行生物反应灭活、预处理,然后运用磁共振、质谱或代谢指纹,而后使用多变量数据分析方法对获得的多维数据进行降维和信息挖掘,寻找关键代谢产物,并研究相关的代谢途径和变化规律,以阐述生物体对相应刺激的响应机制、发现生物标志物。代谢组学力求分析生物体系(如体液和细胞)中的所有代谢产物,所以整个过程中都强调尽可能地保留和反映总的代谢产物的全面信息。代谢组学所分析的代谢物质种类繁多,差异巨大,要对它们进行无偏向的全面分析,单一的技术手段难以胜任。色谱、质谱、磁共振等分离分析技术及其组合均被运用到代谢组学的研究当中。



## 十、系统生物学

系统生物学(systems biology)是研究一个生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质等)的构成,以及在特定条件下这些组成成分间的相互关系的学科。显然,系统生物学是以整体性研究为特征的一种大科学。系统生物学的基本工作流程如下:①确定某一生物系统的所有组分,描绘系统的结构,包括作用网络和代谢途径,以及细胞内和细胞间的作用机制,建立一个系统模型;②系统地改变研究对象的内部组成成分(如基因突变)或外部生长条件,观测系统组分或结构所发生的相应变化,包括基因表达、蛋白质表达和相互作用、代谢途径等变化,对相关信息进行整合;③通过实验得到的数据与模型预测的情况进行比较,并对初始模型进行修正;④不断地通过实验数据对模型进行修正和精炼。系统生物学的目标就是要得到一个理想的模型,使其理论预测能够反映出生物系统的真实性。

系统生物学有别于基因组学、蛋白质组学等各种“组学”,是一种整合型大科学。首先,它要把系统内不同性质的构成要素(基因、mRNA、蛋白质、生物小分子等)整合在一起进行研究。其次,系统生物学要实现从基因到细胞、到组织、到个体的各个层次的整合。系统科学的核心思想是:“整体大于部分之和”;系统特性是不同组成部分、不同层次间相互作用而“涌现”的新性质;对组成部分或低层次的分析并不能真正地预测高层次的行为。如何通过研究和整合去发现和理解涌现的系统性质,是系统生物学面临的一个带根本性的挑战。系统生物学整合性还包括研究思路和方法的整合。经典的分子生物学研究是一种垂直型的研究,基因组学、蛋白质组学和其他各种“组学”是水平型研究。系统生物学则是把水平型研究和垂直型研究整合起来,成为一种“三维”的研究。此外,系统生物学还是典型的多学科交叉研究,它需要生命科学、信息科学、数学、计算机科学等各种学科的共同参与。

## 第三节 数据处理分析

研究资料的整理与分析是一般研究工作最后一个阶段的内容,将在研究实施过程中收集到的资料、信息通过研究方案既定的方法、技术予以处理、分析,以明确拟研究的参数或检验事先的假设。

### 一、资料的整理

一些研究常常收集到大量的数据,可以有几千、上万甚至更多的记录,每一个记录可以包括几十甚或上百个变量。起初收集起来的资料可能是杂乱的,残缺不全的。因此首先应对资料进行一定整理,然后才可进行分析。资料在分析前的整理准备工作,是科学研究中一项必不可少的步骤,其包括补缺、改错、缺失值和不合理观察值的处理,以及有关数据的转换等。

1. 适合的计算机处理软件 目前,常用的数据管理软件包括 Epi Data、Microsoft Fox Pro、Microsoft Access、Excel 等。常用的数据分析软件有 SAS、SPSS、Stata Statistic、Minitab、Epi Info 等。数据管理软件一般具备简单的数据分析功能,可满足描述性统计的需要。数据分析软件也具有一定的数据管理功能。在实际工作中,只要熟练掌握一种数据管理软件和数据分析软件,即可满足绝大多数研究数据的管理与分析需要。

2. 原始数据的核查 在计算机录入前,要对原始资料进一步核查,对不完整者尽量予以补充,对不符合要求者采取适当的补救措施。如对调查表中缺失的实验数据,核查实验记录,使用储存的标本重新检测;对调查表中遗漏或可能错误的信息与调查员核实,通过适当的方法再次询问研究对象或核查有关的记录等。对不符合要求又不能补救的原始数据,弃之不用。

3. 数据的量化与转换 若资料收集时所用调查表的设计是编码式的,可将变量的编码直接录入计算机;若调查的变量是非编码式的,则需要将有关变量的数据予以量化。根据所选分



析方法的需要,应将有序变量处理成适当的变量类型,如恰当的等级变量、二分类变量等。

4. 数据录入后的核查 数据库建立后,可应用逻辑校对等方法,发现并纠正存在的数据错误。对分类变量如性别,若将男、女分别量化为 0、1 录入,则在数据库中只可能出现 0 与 1 两种数值;若出现第三种编码则说明有错,应予改正。对数值变量要检查其最小值、最大值、中位数、均数等。若发现极端值,如极大值或极小值,应核查其是真实情况还是原始资料错误或录入错误,将错误应予纠正。通常通过上述核查方法,可找到大多数的数据错误。

5. 缺失值的处理 缺失数据是指在信息收集时不完整而又无法弥补的数据。样本量较大的研究往往难以避免。研究数据缺失可导致信息损失,缺失值较多时,可影响研究的精确性。因此在信息采集过程中,应采取措施尽可能避免缺失数据的发生。在进行单因素分析时,可用数据分析软件识别有缺失数据的变量,将该变量无缺失数据的研究对象纳入分析,此时对其他变量进行分析时,样本含量不受影响。但进行多因素分析时,分析软件纳入分析的是所有变量均无缺失值的研究对象,在这种情况下,如果有缺失值的变量较多,又分布在不同的研究对象中,进入分析的样本含量会受较大影响,从而影响研究的精确性。多因素分析在数据分析前应了解缺失数据的多少及可能对研究结果的影响,为保证研究的精确性,通常是对缺失数据予以适当的填补,例如众数法、回归模型法、多重填补法等。

## 二、资料的分析

研究获得的数据资料分为定量资料、定性资料两大类,依据资料特征与研究目的选择相应的统计分析方法,可以准确地呈现数据中蕴涵的规律,并通过组间比较推断资料所来自的不同总体之间是否具有某种关系。图 4-2 给出了如何基于资料特征和研究目的选用合适的统计分析方法。

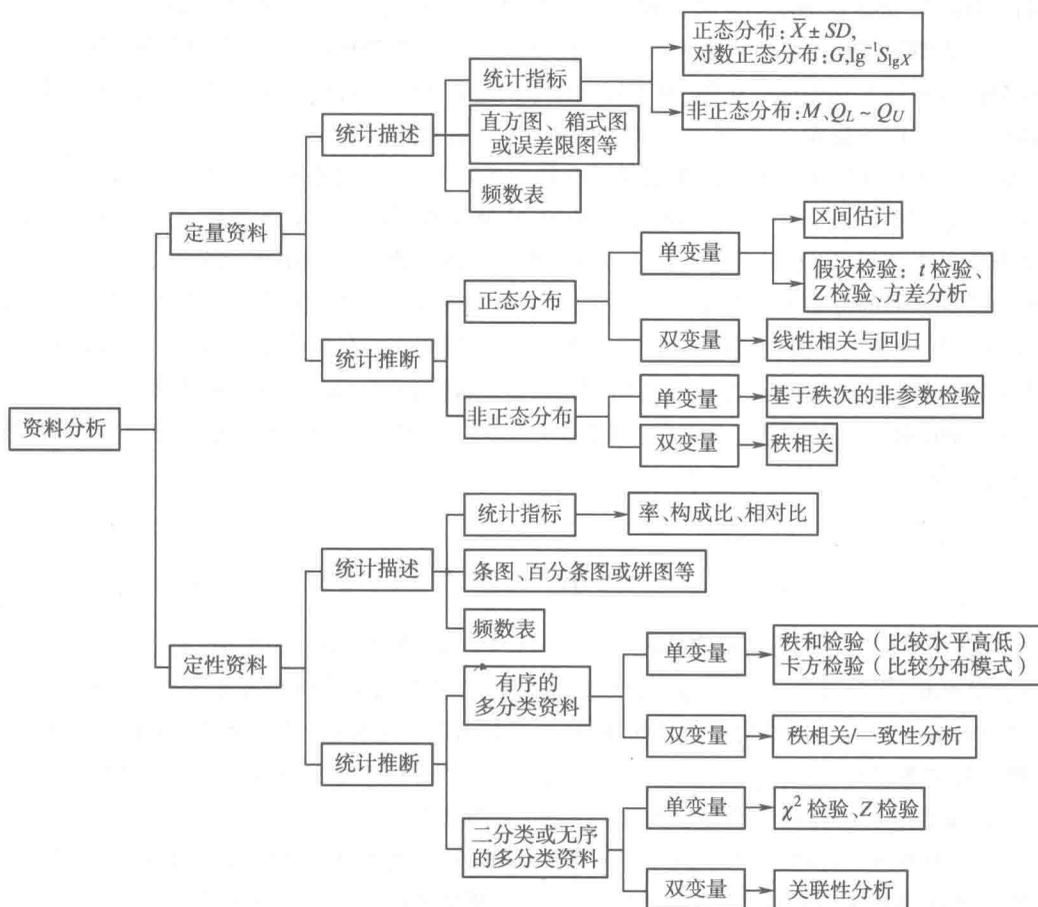


图 4-2 资料分析的常用统计方法



1. 定量资料的统计分析 统计分析包括统计描述和统计推断两个方面。统计描述是基于样本信息,充分地呈现收集到的资料所蕴涵的资料特点。统计推断则是利用样本提供的信息,揭示其对应总体具有的特征,还可以比较不同组别的总体之间的关系。

定量资料的统计描述方法有统计表、统计图、统计指标。①利用频数表,可以了解不同组段内个体数目的分布情况,从而揭示变量分布的对称性、有无离群值(outlier)等分布特点。②利用恰当的统计图形,可以描述不同侧面的样本信息。直方图的包络线在大样本条件下可用于估计变量的总体分布特征;箱式图常用于不同组别间取值水平、取值范围的对比;误差限图常用于比较多个组别间平均水平的高低。③统计指标一般从平均水平、变异度两个方面刻画变量的特征。服从正态分布的资料用均数、标准差,不服从正态分布的资料用中位数结合四分位数间距刻画。如果变量服从对数正态分布资料,则平均水平用几何均数,变异度则采用对数转换后变量所对应标准差的反对数。

定量资料的统计推断包括区间估计和假设检验两个方面。①如果变量满足正态分布,则可以通过点值估计、区间估计的手段了解分布参数所在位置。②不同分组之间进行结局变量的对比,结局变量服从正态分布时选用 $t$ 检验、 $Z$ 检验或方差分析,结局变量不服从正态分布时可选用基于秩次的非参数检验,最常用的是秩和检验。③如果研究者关心的是两个或两个以上变量的关系,且这些变量是等级变量或定量变量,则需要用到相关分析、回归分析。

2. 定性资料的统计分析 定性资料的统计描述方法也是借助统计表、统计图、统计指标这3个手段。①对定性资料进行统计描述的常用指标统计有率、构成比、相对比。其中率用于描述一定因素作用下某事物发生的强度,例如放射性环境下小鼠患癌的比率;构成比用于描述某因素作用下发生阳性反应的个体中,不同类型阳性结局在有反应个体中所占比例,例如全身X线高剂量暴露后观察到小鼠不同器官被首先观察到癌变,首发于消化系统32%,首发于呼吸系统25%等。②如果仅就率或相对比的水平进行组间对比,一般选用条图。而利用百分条图或饼图,可以刻画各属性类别的构成比例,基于较大样本时它们就能很好地反映总体中各属性类别的分布特点。③利用频数表,可以呈现各属性类别内个体数目的分布情况。

定性资料的统计推断主要是根据结局变量的类别不同,选用不同的统计分析方法。①如果结局变量是二分类或无序分类,一般用 $\chi^2$ 检验,实则是在比较各组的分布模式。②如果结局变量是有序分类变量,对于研究者关心各组的等级水平孰高孰低,就需用秩和检验;对于研究者仅关心各类别结局的分布模式有无异同,就采用 $\chi^2$ 检验。③如果研究两个有序分类变量的关联关系,就可以用秩相关分析、一致性分析等方法;如果研究两个二分类变量或两个无序分类变量的关联关系,可以用关联分析,关联强度用列联系数(contingency coefficient)来体现。有时分组变量是有序的,而结局变量是二分类的,例如3个不同吸烟剂量高、中、低暴露下肺癌发病率的研究,需用趋势 $\chi^2$ 检验。

## 小结

基础医学研究设计需要考虑研究因素、观察对象、效应指标3个方面,需遵循对照、均衡、随机化、重复的原则。通过周密的设计,旨在提高研究的精确性与真实性。一项研究设计的基本内容包括研究方法的选择、研究资料的来源与收集、研究资料的整理与分析、研究的质量控制等。研究设计方案是保证一项研究顺利进行、达到预期研究目的的文件,其包括拟进行研究的各有关内容及质量控制方法。

在动物水平、细胞水平、分子水平、基因水平、蛋白质水平开展实验研究,可以尽可能地明确疾病发生的机理,为最终的预后判断、干预治疗提供依据。与此对应,基础医学实



验技术也不断发展进化出诸如分子生物学实验、细胞生物学实验、基因组学实验技术、表观遗传学、转录组学和蛋白质组学、干细胞与再生医学、生物工程技术与抗体疫苗、动物学实验、代谢组学、系统生物学等技术。

每种数据处理方法都有相应的使用条件,选用合适的方法,要考虑变量的属性、分布特点、变量之间的联系形式,还要结合研究目的。同一份资料,研究目的不同,则需选用的方法不同。

(张晋昕 邵淑娟 章静波)

## 推荐阅读

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Desiging Clinical Research: 3rd edition*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007



# 第五章 临床医学研究

## 第一节 临床医学研究的基本概念

### 一、临床医学研究的定义

临床医学研究是指在医疗卫生机构内开展的所有涉及人的药品(含试验药物)、医疗器械(含体外诊断试剂)医学研究,及人体医学科学技术研究等。以人类疾病的诊断、治疗、预后和病因为主要研究内容,以患者为主要研究对象,以医疗服务机构为主要研究基地,通常由医务专业人员在人体实施的药物、医疗器械和卫生服务系统新技术的研究。但是研究的结果评定则需要临床医学、临床流行病学、统计学、医学科研管理学等多学科人员共同参与、组织、实施。

### 二、临床医学研究的分类

临床医学研究分类国内外学者各有说辞。国内将其分为药物临床试验研究、医疗器械临床研究、人体医学科学技术研究三大类,并具有相适应的法律、法规、指南与指导原则。

但是国外不同的学者、研究机构对临床研究的分类方法、定义和研究内容有各自的理解,发展出了诸如 Edward Ahrens、美国医学研究所(IOM)(Kelley 小组)、美国国立卫生研究院(NIH)(Nathan 小组)、舒尔曼(Lawrence Shulman)等分类方法。1998年11月的临床研究峰会达成共识,建议采纳 Nathan 小组和舒尔曼的定义及临床研究分类方法。

#### 1. 美国国立卫生研究院(NIH)(Nathan 小组)分类(1996-1997年)

(1) 研究以患者为导向:以人体为对象(或人体来源的材料,如组织、标本和认知现象)进行研究,研究者们直接与被研究个体接触互动。研究领域包括:人类疾病的机制、治疗性干预、临床试验和新技术的发展;

(2) 流行病和行为学研究;

(3) 结局研究和医疗服务研究。

#### 2. 劳伦斯·舒尔曼(Lawrence Shulman)分类(1998年)

(1) 疾病机制(发病机理)和综合性研究(双向的);

(2) 疾病临床背景、诊断(包括诊断的仪器)、疾病的自然史;

(3) 对疾病干预性治疗研究,即临床试验研究:包括药物,生物制剂,医疗设备和器械,行为干预等;

(4) 疾病预防(尤其是一级预防和二级预防);

(5) 疾病转归、结局、医疗服务研究和成本效益研究;

(6) 以健康、疾患者群为基础的流行病学,和以社区人口为基础的研究。

#### 3. Edward Ahrens 分类(1992年)

(1) 人类疾病的机制研究:疾病进程特点的细化、对人类生物学中尚未解决问题的探索;

(2) 疾病管理的研究:新的诊断、治疗技术和装置的评价、药物试验、患者的依从性和预防措施研究、寻求精确的预后标志物;

- (3) 人体来源材料的体外研究;
- (4) 人类健康或疾病的动物模型;
- (5) 现场调查;
- (6) 新技术开发;
- (7) 卫生保健服务的评估。

4. 美国医学研究所(IOM)(Kelley小组)分类(1994年) 广义上来说,临床研究包括所有对人类疾病的预防、诊断、预后、处理和治理有帮助的研究,也包括在来源于人体的器官、组织、细胞、亚细胞成分、蛋白质和基因水平的研究。也还可能包括服务于人类疾病的在动物或微生物领域的研究。

### 三、临床试验遵循的原则

无论何种人体临床研究的基本原则均是一致的,包括伦理性原则、科学性原则与各国现行法律法规。

#### (一) 伦理原则

任何一项新药在广泛应用到临床之前,为了确定其疗效和安全性,必须在人体(患者或健康志愿者)开展临床试验。最终目的是为了减轻患者的痛苦,提高人民的健康水平,造福人类。但是,临床试验可能会对参加试验的受试者带来潜在的风险,有时甚至是致命的伤害。因此,必须遵循伦理道德原则,把保护受试者的权益、保障受试者的安全作为首要原则。国际上曾先后制订了多个涉及人类受试者的伦理学准则,其中最重要、也具有普遍性指导意义的是《赫尔辛基宣言》和《涉及人类受试者生物临床研究的国际伦理准则》,其中的核心内容是“公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害”,药物临床试验必须遵循这些基本伦理准则。

#### (二) 科学原则

为了保证临床研究结果真实、准确、可靠,任何以人体为研究对象的临床试验必须遵循科学性原则。

#### (三) 法律法规原则

法律法规原则强调的是为了保障临床试验在人体实施时对于受试者个体有法律和法规的保护依据。中国的相关法规有《科学技术进步法》《执业医师法》《中华人民共和国药品管理法》《医疗机构管理条例》《加强医疗卫生行风建设“九不准”》等。

此外,药物临床试验研究还有《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP),这也是各国药品监督管理部门对临床试验全过程的标准规定,为保证试验过程规范,结果科学可靠,又要保护受试者权益并保障其安全。我国还有《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》《药物临床试验机构资格认定办法》《药物研究监督管理办法(试行)》及若干技术指导原则、指南等药物临床试验的法律法规,要求临床医学研究中实施。医疗器械临床研究有《医疗器械监督管理条例》《医疗器械临床评价技术指导原则》等。

## 第二节 临床试验的伦理学考虑

### 一、伦理学原则的产生

临床医学研究的伦理审查,源于第二次世界大战期间。当时法西斯分子强迫使用无辜的人参加人体医学试验(如用俘虏做活体高空试验、冷冻试验和克隆人试验等),实际是对这些受害者惨绝人寰的杀戮。二战后的《纽伦堡法典》,是第一个指导涉及人类受试者试验的国际标准,其中10条基本原则是普遍应用于所有涉及人的研究的伦理原则。1964年世界医学协会(World



Medical Association)发表了《赫尔辛基宣言》,该宣言长期以来一直被看做是临床研究伦理道德规范的基石,并分别于1975、1983、1989、1996、2000和2008年进行了六次修订。1993年国际医学科学组织理事会(CIOMS)制订了更为具体的、更可操作的、涉及人的生物临床研究的国际伦理准则《涉及人的生物临床研究的国际伦理准则》,现在各国政府、各种医学组织制定的相关人体临床研究的伦理法规、法律也都基于这些原则。

1999年,我国在《赫尔辛基宣言》基本原则的指导下,借鉴世界各国及世界卫生组织的法规和·经验,颁布了《药品临床试验管理规范》(GCP),并于2003年6月进行了修订,该规范明确提出临床试验必须经伦理委员会审议同意,并签署批准意见后方能实施,为受试者在临床试验中的权益提供公众保证,其中有详细的实施方法。

## 二、基本的伦理学原则

1978年,美国“国家保护生物医学和行为研究人类受试者委员会”发表了《贝尔蒙报告》,明确提出了人体研究的三个基本伦理原则:对受试者尊重、不伤害/有利和公正。这些原则作为制订临床试验伦理学与生命伦理学的基本原则和规范的基础,适用于受试者、研究者,更多地指向受试者,在临床研究中具可操作性。

### (一) 尊重(respect)

包括尊重受试者的自主性、自我决定权、知情同意、隐私、保密等。

1. **自主性(autonomy)** 自主性是一个人按照她/他自己所选择的选择,决定她/他的行动方针的一种理性能力。一个人的自主性受内在和外在的限制,例如未成年人、精神患者、患有痴呆症的老人、智力低下的人受本身内在的限制;监狱里的犯人则受外在限制等,所以自主性意味着一个人不受外部环境或自身心理、身体局限性的限制。

2. **知情同意(informed consent)** 在经历了第二次世界大战后的纽伦堡审判后,知情同意成为涉及人体受试者的生物临床研究中最受人注意的伦理学问题。《纽伦堡法典》规定“人类受试者的自愿同意是绝对必要的”。我国执业医师法第37条第八款规定:未经患者或家属同意,对患者进行实验性临床医疗的,要承担法律责任。

3. **保密(confidentiality)** 临床试验的研究结果,及与此有关的个人信息应属于保密范围,也是对患者或受试者的尊重。但是当保守秘密会给患者本人、给他人或给社会带来不利或危害时,研究人员可以而且应该打破保密承诺,例如发现列车信号员有色盲、飞机驾驶员有心脏病等。

4. **隐私(privacy)** 临床试验涉及的隐私主要有两个含义:一是指受试者个人的身体未得到本人许可时,与他人保持一定的距离,不被观察。二是指不播散受试者个人的私人信息。掌握医疗记录的人,未获受试者本人的同意,不得透露有关她/他的信息,更不得透露不准确或歪曲的信息。同保密一样,唯一能否定患者隐私权的情况是,当继续保护患者隐私权给患者自己、给他人或给社会带来的危害大于披露隐私给患者带来的损失时。

### (二) 不伤害(nonmaleficence)/有利(beneficence)

1. **不伤害** 在生物临床研究中,伤害主要指身体上的伤害如疼痛和痛苦、残疾和死亡,精神上的伤害,以及其他负担和损失(如经济上的损失)。孔子曰“己所不欲,勿施于人”,就包括不伤害原则。

对受试者的不伤害,包括有意的伤害和伤害的风险。伤害是指在研究时实际发生的损失,风险是指在研究时可能发生的伤害,一些并无恶意甚至完全无意造成的伤害也违反了不伤害原则。临床试验在研究设计时要考虑到可能发生的种种伤害或风险,并及时发现、监测,加以处理。

2. **有利** 即不仅要求临床试验不伤害受试者,而且要求研究者必须认真权衡利弊,进行代价/利益分析,促进受试者的健康和福利,保护他们这样的合法的利益。即所采取的行动不但能



够预防伤害、消除伤害,而且要对患者/受试者确实有利。

### (三) 公正(justice)

临床试验中对于受试者而言,包括“分配公正”、“回报公正”和“程序公正”。

1. **分配公正** 临床试验中由于试验的设计,在随机分组、入选和排除标准、对不良反应的治疗、补偿等问题上可能存在受试者之间有差别。对于受试者在试验中可能的获益、或不获益的公平分配差异,在临床试验方案中需要从伦理的角度考虑。

2. **回报公正** 保障受试者无论接受哪一种研究方法、药品、技术,参加受试者的获益是公平的。

3. **程序公正** 要求所建立的试验操作程序适用于所有的受试者,任何研究负责人都要按照既定程序接受伦理委员会审查,并得到监督。

## 三、受试者的权利和义务

在临床试验中必须严格遵守国际公认的伦理学准则,研究者应该将受试者的利益放在第一位,包括在研究设计中确保受试者的安全性,对于研究的利益与风险进行审慎的评估,按照公正原则选择受试者,按照有利原则选择对照组中的干预措施,严格执行知情同意原则,保护受试者隐私和严格保密,对专业研究领域中的某些特殊问题严格地按照伦理学原则来处理等。

### (一) 受试者的权利

1. 受试者拥有自由决定参加或在任何时候退出的自主权;
2. 受试者拥有知情同意的权利;
3. 受试者拥有尊重他们隐私的权利;
4. 受试者拥有他们个人信息受到保密的权利;
5. 受试者拥有他们的人格受到尊重的权利;
6. 受试者拥有不受伤害的权利,在不可避免时这种伤害应该是轻微的、可逆的;
7. 受试者拥有在研究中得到公平对待的权利;
8. 受试者拥有在发生严重不良事件时获得赔偿的权利。

### (二) 受试者的义务

1. 受试者在决定参加后有义务遵守知情同意书规定的程序;
2. 受试者在参加研究的过程中有义务如实提供有关身体状况的信息;
3. 受试者在参加研究的过程中有义务与研究人员合作;
4. 受试者有义务尊重研究人员。

## 四、知情同意

知情同意指向受试者告知一项试验的各方面情况后,受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程,须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。受试者具有知情同意能力是理解信息自愿采取行动的先决条件,知情同意能力是指能够理解将要参加临床研究的性质、目的和程序,权衡其利弊,并有能力根据这些知识作出决定。

### (一) 定义

1. **知情** 知情即信息的充分告知,以及受试者对信息的充分理解。首先是强调研究人员给患者/受试者提供了什么样的信息、告知了多少试验相关的信息。研究者要尽可能用患者/受试者能够理解的语言和方式,提供信息,并以适当方式测试患者/受试者对所提供信息的理解程度。

2. **同意** 自由的、自主的同意,包括受试者具有知情同意能力。受试者做出同意参与试验的决定,并不受其他人不正当的影响或强迫。不是通过利诱或者相当于利诱手段,或者强迫(可



能是身体、精神、经济或政治的)参加试验等。

3. 知情同意书(Informed Consent Form) 是每位受试者表示自愿参加某一试验的文件证明。研究者需向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等,使受试者充分了解后表达其同意,我国现行的常规医疗处理程序中已多处采用此方法。

我国的GCP明确规定,无书写能力的人员不能由他人代其签名同意参加临床试验。应用“监护人”代为签名参加试验的问题,在罕见病、急危重疾病研究时,临床试验研究的相关法规中没有明确的定论。但此情况涉及复杂的法律问题和程序,这与正常医疗工作中对于昏迷患者、幼儿等抢救情况不同,需要伦理委员会同律师、专家、医疗行政管理部门研究,对受试者研究的利大于弊时,有充分的保护措施,研究解决处理具体问题。

### (二) 受试者的真正知情同意

我国GCP规定,受试者签署临床试验知情同意书时必须了解以下内容。

1. 受试者参加试验应是自愿的,而且在试验的任何阶段有权随时退出试验而不会遭到歧视或报复,其医疗待遇和权益不受影响。

2. 参加试验及在试验中的个人资料均属保密。必要时,药品监督管理部门、伦理委员会或申办者,按规定可以查阅参加试验相关的受试者资料。但是,这种保密能力受到法律或其他方面的限制,事先让受试者理解这点至关重要,研究者承担双重伦理学责任,既有义务保护受试者的隐私和秘密,又必须对国家、社会和公众健康负责。

3. 告知受试者可能被分配到不同组别,让受试者了解试验的目的、过程、期限、检查操作、预期可能的受益、可能发生风险、试验中的不适感受等。

4. 必须给受试者充分的时间以便考虑是否愿意参加试验,对无能力表达同意的受试者,应向其法定代理人提供上述介绍与说明。知情同意过程应采用受试者或法定代理人能理解的语言和文字,试验期间,受试者可随时了解与其相关的信息资料。

5. 如发生与试验有关的损害时,受试者应获得治疗和适当的保险补偿。

### (三) 获取知情同意的过程

书面的知情同意只是保证了该项研究在程序上符合有关规定,它本身并不能保证该研究真正达到了所要求的伦理学标准,需要强调知情同意的过程。关于知情同意书的获得,我国GCP也明确提出,须经充分和详细解释试验的情况后方可获得书面知情同意书,由受试者或其法定代表人在知情同意书上签字并注明日期,执行知情同意过程的研究者也需在知情同意书上签署姓名和日期。对于无行为能力、儿童受试者,必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书,当儿童能做出同意参加研究的决定时,还必须征得其本人同意。在紧急情况下,无法取得本人及其合法代表人的知情同意书,如缺乏已被证实有效的治疗方法,而试验药物有望挽救生命、恢复健康或减轻病痛,可考虑作为受试者,但需要在试验方案和有关文件中清楚说明这些受试者所接受的方法,并事先取得伦理委员会同意。试验期间,如果知情同意书有修改并送伦理委员会批准后,需要再次取得受试者同意。

### (四) 确信受试者理解了知情同意书中的内容

参加临床试验前,知情同意不应该只是在宣读同意书后,让受试者签字的例行公事。研究医师应拿出足够的时间和热忱,向受试者尽可能详细的解释与研究有关的各种细节,考察受试者是否真正理解了知情同意书中的内容,给受试者足够的时间和机会进行询问,允许受试者在反复考虑并和他认为必要的人商议后再做决定。至少研究者、受试者各保留一份知情同意书。

临床试验过程中发生以下问题,需要受试者重新确定其知情同意,或取得新的知情同意书。

①研究方案发生实质性改变时;②在研究结束前就已经获得可能影响受试者研究态度的研究结果时;③出现了有可能影响试验药物风险效益评估的新的文献资料时;④出现了有可能影响研

究的其他新的诊断、治疗、预防方法时。

## 五、临床试验设计的伦理学要求

伦理学原则贯穿在研究项目的设计、实施和随访的全过程中。

### (一) 研究设计应达到的伦理学要求

1. 研究项目所要回答的问题应该符合受试者及受试者的健康需要。
2. 研究项目的设计必须符合公认的科学原则,以科学文献提供的全部知识、充分的实验室工作和动物实验为基础。
3. 受试者的人选和排除标准应该符合利益和负担公平分配的原则。
4. 研究设计应该避免倚偏并采用随机对照方法。对照药的选择应该充分考虑到安全有效原则。
5. 研究设计中应就如何取得受试者的知情同意作出具体规定,包括研究过程中获取知情同意的程序和监督措施。
6. 对于研究中的利益和发现应进行认真的伦理学分析,力求做到风险最小化和利益最大化。设计中应尽可能制定包括降低风险的措施,以及试验过程中对受试者风险进行定期监督的计划。
7. 研究设计中应含有保护个人隐私和资料保密的具体措施。

### (二) I 期临床试验特殊的伦理问题

由于 I 期临床试验是将干预性措施首次应用于人类的试验,有许多未知因素和发现,其比 II 期以上的试验有着更加严格的实施条件,以限制风险。

1. I 期临床试验的风险和知情同意 在受试者(健康志愿者)的招募中,必须提供足够的药物信息,诚实、详细、充分而清晰地解释试验的利益(意义和科学价值)、风险(毒副作用和死亡的可能性)和安全措施,取得受试者自愿的知情同意。

2. 并不是健康人就能够完全抵御药物,或相应的试验问题造成的人体或心理影响。特别是试验中有些既往的研究尚未揭示的、未知的严重不良反应,可能给受试者带来严重的伤害。隐瞒、截留信息或隐瞒、淡化试验可能带来的风险,是违反伦理原则的。也不是受试者对于试验的知情同意,就可以替代对于安全性的认知,而是需要有对临床试验安全性足够的考虑,准备好应对预防措施,将试验的风险降到最低。

3. 患者参加 I 期临床试验 有些毒副作用严重、但可能挽救生命的药物(如抗癌、抗 HIV 等药物)会带来较大的伤害和风险,以正常人为此类药物的受试者是不恰当的,会从患者中招募受试者。对于这类患者的参与,伦理委员会应该进行格外严格的审查。知情同意过程应该是诚实的、富有同情心的、知识性较强的,在知情同意书中应该明确说明参与试验的利益(新药治疗的机会,好转的希望,减免费用)、风险(说明尚无人体试验经验,可能无效,可能发生毒性作用,包括死亡)、有无其他治疗选择、试验目的(确定有效剂量和毒副作用)等,要确保这些患者在充分知情的基础上完全自主地作出决定的权利。

### (三) 孕妇、儿童等人群能否成为临床试验的受试者

原则是不能的! 要求科学问题只要能在普通受试者中得到解决,就不能在孕妇、儿童等人群中进行试验。因为这些人等在研究中易受伤害,缺乏自我保护能力,况且孕妇涉及母婴两个人。有时候出于科学的需要,必须在这些特殊人群中开展研究的问题,目前在全球范围内业界是有争议的。尤其鉴于我国计划生育的国策,这些人群不能作为临床试验的受试者。

### (四) 新技术应用于临床试验带来的伦理问题考虑

随着科学技术的发展,新的研究技术在不断的应用到临床试验领域内。比如 2005 年 3 月 22 日,美国食品药品监督管理局(FDA)颁布了面向制药企业的“药物基因组学资料呈递”指南,敦



促药厂在申报新药时提供药物的药物基因组学资料。中国食品药品监督管理局(SFDA)颁布的新药药代动力学研究指导原则中也提出了相应的要求。说明药物基因组学在给临床研究带来益处的同时,涉及许多法律、伦理问题也提出来了,包括:①公众的知情权问题;②个人隐私保护问题;③基因改进问题;④安全问题;⑤基因组数据共享问题;⑥遗传平等问题;⑦人类责任问题等。但是目前就该类问题在知情同意、保护隐私、科技创新等原则下,学者们已基本达成共识。

## 六、伦理委员会

### (一) 伦理委员会建立的历史

1975年修订的《赫尔辛基宣言》中首次提到伦理审查委员会:“每个涉及人类受试者的实验程序的设计和执行均应在实验方案中清楚地说明,并提交给特别任命的独立的委员会进行考虑、评议及指导”。CIOMS/WHO的《涉及人的生物临床研究的国际伦理准则》规定,“所有涉及人类受试者的研究申请书必须呈送给一个或更多个科学与伦理委员会,以便对其科学价值和伦理可接受性进行审查。审查委员会必须独立于研究组之外,不得从研究中获得直接经济利益或其他物质利益。任何临床研究在开始之前,必须得到伦理委员会的批准或准入。伦理委员会必要时应该在研究过程中作进一步审查,包括监督研究过程。”

为了使伦理审查委员会工作规范化,在UNAIDS(联合国艾滋病规划署)、CIOMS(国际医学科学组织理事会)、UNESCO(联合国教科文组织)、WMA(世界医学协会)等国际组织的支持下,2000年WHO发布了《审查生物临床研究的伦理委员会工作指南》。另外有美国的《共同规则》、WHO与国际协调会议(ICH)的GCP、欧盟的指导意见、UNAIDS的《HIV预防疫苗研究的伦理考虑》等。这些准则与指南共同规定:

1. 所有涉及人的生物临床研究除应对其科学性进行审查外,还必须进行伦理审查,以切实保障受试者和有关社区及群体的尊严、权利和利益,并把参与研究的风险减到最低限度;
2. 伦理审查应该按照伦理学原则和规定的程序,在一个组织健全的正式伦理委员会中进行。根据研究的性质和要求,伦理审查可以在国家的、行业的、地区的、地方的或单位的伦理委员会中进行,有些项目的伦理审查需要在国际范围进行;
3. 伦理委员会的独立自主性必须得到保证。在委员会的人员组成、审查和决策程序上,都应该考虑其独立自主性,保证委员会在工作中能不受经济、政治、单位、行业等外界压力的干扰,对研究申请书能进行独立、有效、及时的审查;
4. 伦理委员会应遵循国际公认的伦理准则,遵守国家的现行法律和法规,并符合社区的价值观和原则。

### (二) 我国伦理委员会的要求

我国对于伦理委员会的要求,无论工作目的、建制、工作程序等原则与ICH-GCP一致。我国GCP中明确规定,为确保临床试验中受试者的权益,须成立独立的伦理委员会,并向我国国家食品药品监督管理局备案。伦理委员会应有从事医药相关专业人员、非医药专业人员、法律专家及来自其他单位的人员组成,并有不同性别的委员。伦理委员会的组成和工作不应受任何参与试验者的影响。试验方案需经伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。在试验进行期间,试验方案的任何修改均应经伦理委员会批准;试验中发生严重不良事件,应及时向伦理委员会报告。伦理委员会对临床试验方案的审查意见应在讨论后以投票方式作出决定,参与该临床试验的委员应当回避。因工作需要可邀请非委员的专家出席会议,但不投票。伦理委员会应建立工作程序,所有会议及其决议均应有书面记录,记录保存至临床试验结束后五年。伦理委员会应从保障受试者权益的角度严格按下列各项审议试验方案:

1. 研究者的资格、经验、是否有充分的时间参加临床试验,人员配备及设备条件等是否符合试验要求;

2. 试验方案是否充分考虑了伦理原则,包括研究目的、受试者及其他人员可能遭受的风险和受益及试验设计的科学性;

3. 受试者入选的方法,向受试者(或其家属、监护人、法定代理人)提供有关本试验的信息资料是否完整易懂,获取知情同意书的方法是否适当;

4. 受试者因参加临床试验而受到损害甚至发生死亡时,给予的治疗和/或保险措施;

5. 对试验方案提出的修正意见是否可接受;

6. 定期审查临床试验进行中受试者的风险程度。

### (三) 对伦理委员会监督和考察

伦理审查越来越成为临床试验研究中的重要组成部分,人们也越来越关注伦理审查在保护个人与社区利益方面能否达到最高标准,因而,需要建立伦理审查标准,并对伦理审查系统的运作情况进行评估。WHO于2002年制订了《伦理审查实践的考察与评估——对审查生物临床研究的伦理委员会工作指南的补充意见》,临床实践规范欧洲论坛(EFGCP)也出台了《审查独立伦理委员会工作的欧洲指南》,目的是保证伦理委员会正确、适当的执行其功能,提高伦理审查的质量和增加其透明度,提供一个质量保证机制,并通过对伦理审查工作的考察与评估建立一个对伦理委员会的教育体系,也为了提高公众对伦理审查的信心。

伦理委员会委员的伦理素养是执行高标准伦理审查的基本保证。伦理委员会委员需要在生物临床研究的伦理学和科学方面接受初始教育和继续教育。委员应该清楚地了解伦理委员会的功能、职责、工作方法和对委员的要求,并得到伦理委员会考察、监督和评估。

### (四) 关于 IEC 和 IRB 的名称理解

伦理委员会的组成根据伦理审核的工作目的分为两种组成形式,一是较为单一的伦理委员会(Independent Ethics Committee, IEC),工作目的主要聚焦在伦理审核。另外一种则是在伦理审核的同时,对于临床试验的科学性也给予严格审核的伦理委员会(Institutional Review Board, IRB)。这两种伦理委员会的组成在中文的解释均称“伦理委员会”,但实际工作目的和性质有差异。中国国内现在医疗机构中的伦理委员会,一般能够完成 IEC 性质的基本工作任务。

虽然 IEC 和 IRB 的伦理审核的目的是相同的,但在伦理审核时常涉及到一些技术、科学问题,单一的伦理委员会(IEC)有时不能完全满足新药伦理审核与科学评价的要求。特别是对于新药、新医疗器械、医疗新技术审核的伦理委员会,更加强调需要有 IRB 形式的伦理委员会。要求伦理委员会必须能够了解、掌握前沿专业知识,才能够适应完成伦理审核工作,要求伦理委员会的组成必须有相关的专业人员等。

IRB 的性质则要求伦理委员会的构成人员中,除了伦理审核需要的人员和专家外,还需要药物临床试验专业相应的、更多的专家参与,包括药理学、药理学、药代动力学、毒理学及临床研究相关专业的专家,以满足 IRB 伦理审核的需要。所以创新药物的临床试验,IRB 的工作能够给予临床试验实施中的帮助更多。

## 第三节 临床试验的科学设计

### 一、药物临床研究

我国历史上“神农尝百草”的历史记载,以及魏晋时代的医学家皇甫谧 42 岁时患风痹症,为了寻求治疗风痹症的针灸方法,体验针灸的气得感觉,在自己儿子身上进行千百次的针灸试验,写成了我国第一部针灸专著《针灸甲乙经》。这些记载,实际上就是临床试验的最早探索研究。随着新药的不断出现,药物临床试验研究监督管理体系不断发展和完善,也有力地推进了世界各国临床试验管理规范,进而也促进了相关疾病诊断、治疗和预防的临床研究认识发展。



### (一) 药物临床试验的基本方法

药物临床试验(Clinical Trial)是在人体(患者或健康人)进行的系统性、研究性的试验。评价试验药物对人体的疗效与安全性,试验药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,及试验药物对其他药物、食物在体内相互影响等,以治疗疾病、指导药物合理应用为最终目标的临床医学研究。

药品作为特殊的“商品”,各国均有严格的特殊管理法律、法规。国际通用的药物临床试验分为I、II、III、IV期,是表明临床试验的阶段性,每期试验不能颠倒期别次序。未曾在人体使用的新药,在国家批准临床应用(上市)前,必须进行I、II、III期临床试验。批准上市后,可进行IV期临床试验。这种临床试验分期研究,采取分级、分阶段循序渐进的方法进行,是为了把试验研究对人体的损害降到最低,及时发现药物对人类的不良反应或严重不良反应,早期中止试验或修正研究方法。但是根据药物的特点,每期的试验可能需要进行若干项研究目的各异的人体临床研究,从不同的评价角度、应用不同的评价方法对于新药进行研究,尽可能多的获得临床用药的经验和知识,为临床医疗服务。

1. I期临床试验(Phase I clinical trial) 指最初的临床药理学及人体安全性评价试验,观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学,为制定给药方案提供依据。药代动力学的研究是I期临床试验的重要内容,它需要医学、药学等特别的专业技术人员完成此项研究。新药首次用于人体的I期临床试验的安全性尤其重要,首次应用的新药药物的剂量、给药方法和途径,药物本身的特殊性等,在临床研究进行前应慎之又慎的考虑。

2. II期临床试验(Phase II clinical trial) 是新药治疗作用的临床初步评价阶段,其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,也包括为III期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。

3. III期临床试验(Phase III clinical trial) 是新药治疗作用的确证阶段,其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。

4. IV期临床试验(Phase IV clinical trial) 即新药上市后的临床研究(Post-Marketing Study),是新药上市后申请人进行的应用研究阶段。有些国家、地区(美国、欧盟等)法规要求新药上市后,在一定的年限内,需要向本国的卫生药监督管理部门提供新药临床应用的疗效和不良反应情况,评价新药在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系,以及改进给药剂量等。制药企业常常组织一些与疾病的诊断、治疗和预防相关目的的大规模临床试验,为临床医学的循证研究提供了良好的途径。

5. 0期试验 近年来提出了0期临床试验,希望能将新近研发的药物从实验室快速进入临床,及早排除无效药物,减少药物的开发时间和资金投入。0期临床试验实际是药物的微剂量临床试验,是在短时间内(一周),对少数受试志愿者(通常少于15人)进行微剂量的药物分子给药,以分析药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)数据,从0期试验中得到的数据,使得跳过I期试验,直接进入了II期试验。因为省略了I期试验药物开发时间,显著减少并且节省了大量资源。FDA(美国食品药品监督管理局)和EMA(欧洲药物管理局)将微剂量定义为预期药理剂量的百分之一或100微克,取其中较小者。

0期临床试验可在人体与动物上进行平行的实验,因此在药物开发早期就能了解人体对药物的反应,是临床前和传统临床试验之间的衔接试验,使得研究者在进行I期临床试验前对新药的变量,如药代动力学、药效靶点等有所了解。

然而有资料表明微剂量试验人体ADME和PK数据中有25%~30%是不正确数据。微剂量试验并不能提供药物的安全性、毒理学和有效性数据,所以尚不能完全取代传统的I期试验。而只有在较大剂量给药时才能得到人体药物有效性、安全性等信息。

## (二) 试验方案的设计原则

1. 制订试验方案 制订完善的试验方案是临床试验的重要任务之一。整个临床试验涉及的相关问题都将写入试验方案当中,必须包括描述试验的背景、理论基础和目的,试验设计、方法和组织,包括统计学考虑、试验执行和完成的条件。所有参与临床试验的受试者、研究者、申办者等均以该试验方案为研究核心完成试验。任何的临床试验(I~IV期),无论研究的对象是少的人群、还是大规模临床试验,是健康人、还是患者,均须按照临床试验方案进行。

2. 试验方案的内容 试验方案(Protocol)中的主要内容是描述试验的背景、理论基础和目的,试验设计、方法和组织,包括统计学考虑、试验执行和完成的条件等。试验方案一般由申办者(研究的主导者)与研究共同商讨确定,签名、盖章并注明日期。按照我国GCP的要求,试验方案包括以下内容:

- 1) 试验题目;
- 2) 试验目的,试验背景,临床前研究中有临床意义的发现和与该试验有关的临床试验结果、已知对人体的可能危险与受益,及试验药物存在人种差异的可能;
- 3) 申办者的名称和地址,进行试验的场所,研究者的姓名、资格和地址;
- 4) 试验设计的类型,随机化分组方法及设盲的水平;
- 5) 受试者的人选标准,排除标准和剔除标准,选择受试者的步骤,受试者分配的方法;
- 6) 根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需的病例数;
- 7) 试验用药品的剂型、剂量、给药途径、给药方法、给药次数、疗程和有关合并用药的规定,以及对包装和标签的说明;
- 8) 拟进行临床和实验室检查的项目、测定的次数和药代动力学分析等;
- 9) 试验用药品的登记与使用记录、递送、分发方式及储藏条件;
- 10) 临床观察、随访和保证受试者依从性的措施;
- 11) 中止临床试验的标准,结束临床试验的规定;
- 12) 疗效评定标准,包括评定参数的方法、观察时间、记录与分析;
- 13) 受试者的编码、随机数字表及CRF的保存手续;
- 14) 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施、随访的方式、时间和转归;
- 15) 试验用药品编码的建立和保存,揭盲方法和紧急情况下破盲的规定;
- 16) 统计分析计划,统计分析数据集的定义和选择;
- 17) 数据管理和数据可溯源性的规定;
- 18) 临床试验的质量控制与质量保证;
- 19) 试验相关的伦理学;
- 20) 临床试验预期的进度和完成日期;
- 21) 试验结束后的随访和医疗措施;
- 22) 各方承担的职责及其他有关规定;
- 23) 参考文献。

## (三) 试验设计的相关重要问题

因为临床试验的研究对象是人,而人体是复杂的,人是有敏捷思维能力的。特别是II期以上的临床试验,涉及的研究区域广博,季节与天气的变化,各地受试人员的人文地理差异,研究者的临床水平和经验等不尽相同,周期往往又比较长等原因,会造成收集研究资料、得出研究结果的错误。为了避免这些错误,临床试验设计时遵循统计学的原则,将特别会影响研究结果的原则问题纳入到试验方案中:

1. 随机化 随机是指临床试验中的受试者有同等的机会,分配到试验组或对照组中,避免



受试者分组时可能导致的偏倚。这种分组不受研究者/受试者主观意愿的影响,以保障各研究组影响因素分布趋于相同或相似。随机化方法包括分组随机和试验顺序随机。试验用药物应根据试验统计学专业产生的随机分配表,以随机化的要求进行编码。受试者应严格按照试验用药物编号的顺序入组,不得随意变动,否则会破坏随机化效果。

**2. 设立对照组** 临床试验设立对照组是相对于试验组而言的。一般临床试验是通过试验组、对照组(一组或多组对照)研究结果的对比分析,才能对得出的研究结果进行判断。设立对照时,应使对照组与试验组的非试验因素尽量保持一致。只有对照方法设立正确,才能平衡非试验因素对试验结果的影响,使试验药物的效应、不良反应充分表现出来。

临床试验中常用的对照方法有阳性对照,或安慰剂对照。阳性对照是采用现有公认的、并且已知有较好疗效的同类药物作对照。安慰剂是采用一种无药理作用的物质,无试验药物的成分,但其外观、大小、颜色、剂型、形状、口味等与试验药完全一致,不能为研究者或受试者识别,给予受试者服用研究的替代“药品”。使用安慰剂作为对照时,可避免研究者和受试者对于试验产生心理偏倚因素,消除疾病自然进程的影响,有助于分析试验药物疗效、不良反应的真实性。但临床试验应用安慰剂,在业界是有争议的,焦点在于所在试验中应用的安慰剂的受试者作为对照组,是否符合医学伦理,是否损害受试者的健康,加重患者的病情或贻误治疗等问题。

**3. 样本量的确定** 样本量是指人体临床试验中观察受试对象的数量。由于人类个体的差别,临床试验中抽样误差的存在等,只有具有一定代表性与可靠性的条件下,保证试验研究样本达到的足够例数,才能得到科学的临床试验研究结论。但是样本量并不是越大越好,况且也要考虑到伦理的问题。所以统计学中估计样本量的标准是根据研究目的,要求保证试验的统计检验,能发现试验组间差异和关联结果为“足够例数”。样本量的估算根据不同的试验设计和方法来确定,包括了试验设计的类型、主要指标的性质、意义的差值、检验统计量、检验假设 I、II 类错误的概率等。样本量的具体计算方法、计算过程中所需用到的统计量的估计值及依据,在临床试验方案中应明确列出,并提供这些估计值的来源依据。

**4. 盲法的选择** 盲法分为双盲、单盲和非盲,盲法是避免临床试验出现结果的主观偏倚的措施之一。双盲指受试者和研究者均不清楚受试者的分组情况,对在临床试验过程中采集观察指标、数据,和对结果进行判断,避免偏倚。单盲指受试者不清楚自己的分组情况,即是分配到试验组还是对照组,但研究者却清楚。非盲即不设盲。试验条件许可应尽可能采用双盲试验,双盲不可行应优先考虑单盲试验。即使是单盲或非盲的临床试验,也需要设法采取相应的控制试验偏倚的措施。盲法的原则应自始至终地贯穿于整个试验之中。

**5. 多中心试验** 多中心试验系指多个单位(中心)的研究者合作,按同一个试验方案同时进行的临床试验。多中心试验可以在较短的时间内入选所需的病例数,且入选的病例范围广,试验的结果更具代表性,但影响因素亦更趋复杂。所以多中心试验必须在统一的组织领导下,遵循一个共同制定的试验方案完成整个试验。各中心的研究人员需采用相同的试验方法,试验前对人员统一培训,试验过程要有监控措施。但此时主要的临床研究评价指标,为避免在不同的实验室检验结果可能会有较大差异,或参考值范围不同时,则要求使用“中心实验室”统一进行检验。甚至有些结果的分析也需要统一“盲法”进行,以避免多因素对研究结果的干扰。

## 二、医疗器械临床研究

医疗器械的临床研究方法与药物有相似之处,但不完全一致。因为医疗器械本身不仅可能含有药物成分,而且还有制作器械的材料、理化、工艺、制造等相关的复杂问题。所以在临床研究中要求临床评价的深度和广度、需要的数据类型和数据量应与产品的设计、关键技术、预期用途和风险程度相适应,也应与非临床研究的水平和程度相适应。

临床评价应对产品的适用范围(如适用人群、适用部位、与人体接触方式、适应证、疾病的

程度和阶段、使用环境等)、使用方法、禁忌证、防范措施、警告等临床使用信息进行确认。注册申请人通过临床评价应得出以下结论:在正常使用条件下,产品可达到预期性能;与预期受益相比较,产品的风险可接受;产品的性能和安全性均可得到适当的证据支持。特别强调要求医疗器械所有利益相关方都有责任维护医疗器械的安全,包括卫生保健机构、临床医生、患者和生产商。但是医疗器械临床研究的实施过程与药物临床试验是一致的。

### 三、人体临床医学科学技术研究

#### (一) 概念

人体临床医学研究除了药物和医疗器械临床试验,还有一大类涉及人体的医学研究,就是更宽泛的、与人类的疾病诊断、治疗、预防相关的科学技术研究,称之为人体的医学科学技术研究,其目的是促进医学科学技术的发展。

#### (二) 研究方法

涉及人体的医学科学技术研究是指采用现代物理学、化学和生物学等方法在人体上对人的生理、病理现象以及疾病的诊断、治疗和预防方法进行研究的;通过生物医学研究形成的医疗卫生技术或者产品在人体上进行试验性应用的活动,包括临床新技术、预防医学、公共卫生和食品营养等研究活动。同样需要按照符合科学标准和伦理原则,有序地开展。适用于所有开展涉及人体的医学科学研究、技术开发与科学技术应用研究。接受各级卫生行政部门监管和社会监督。

涉及人体的医学科学技术研究必须建立在科学文献和包括动物实验在内的临床前研究基础上,整个试验设计、数据收集、处理等应当科学严谨,符合普遍认可的科学规范和研究诚信原则。进行伦理审查、指导实施、受试者需要知情同意,判定风险程度,制定具体风险管理措施。

研究结果的评估主要是对安全性、有效性及伦理符合性的评估,并可在此基础上进一步针对技术的经济学特性和社会适应性进行系统全面的评价。研究结果的伦理符合性,主要评估对受试者权益和尊严、某些群体的宗教信仰或文化道德观念、现有社会秩序、不同利益群体期望的影响等。研究结果评估旨在为医学科学技术应用管理决策,对医学科学技术的开发、应用、推广与淘汰提供初步科学信息和决策依据,提高卫生资源的利用质量和效率,促进卫生资源合理配置。

研究结果的安全性,主要评估在特定的条件下应用技术时可能出现的不良反应及其发生率和严重程度,患者的可接受程度,技术潜在风险类型、发生率、可能持续时间和严重程度、所造成危害的影响,以及高危、易感人群等。

研究结果的有效性,主要评估在应用时改善或提高健康状况的潜在价值,包括对病死率、致残率、复发率,症状和结果缓解程度及频率,以及对健康相关生命质量的影响等。

#### (三) 基础研究转向临床应用的转化医学研究

转化医学在本书中有专门的章节论述,但是在这里表述的是在临床医学研究中的重要作用。

转化医学是从实验室到病床,再反馈回实验室。转化医学研究是基础研究和临床研究及应用之间的纽带,加快基础研究成果向临床应用的转化进程,同时将临床应用效果快速反馈给基础研究人员,实现利用这样一种双向互动循环往复的转化机制产生一系列新药物、新疗法、新诊疗技术和工具,惠及患者,提升人民健康水平,在临床研究中展现了广阔的前景。

转化医学研究使基础科研和临床研究及应用之间,优势互补;尽快地将科学技术的发展,应用到人类疾病的诊断、治疗和预防过程中。为解决人类自身的疾病谱越来越广,且越来越复杂的问题,满足在比以往更短的时间内产生较高质量的药物,诊疗方法和技术应用到临床的要求。



所以转化医学概念已不仅仅是一个新理念、新模式,科学家们已经在具体实践。随着理念和实践的深入,理想的转化医学研究将是集合各方力量,包括政府,大学和研究机构,制药公司,医院等部门,整合资源,建立各种互动渠道,逐渐摸索形成一套转化的流程和体系,囊括研究全程中的各个主要节点以及主要解决的问题,为疾病的诊治做出贡献。

#### 四、重视临床研究的复杂性

过去往往需要先动物身上进行一定的实验,取得相关的科学依据后,再进行人体研究。由于科学技术的发展和人类对于人体生命科学认识的增加,现在往往有一些基础研究的新理念,为了早日服务于患者,相比过去可能较早地开始人体的临床试验,但也可能从中忽略了某些人体研究重要的安全性问题。同时,即使有些临床研究需要借鉴部分临床前动物实验或实验室某些研究结论为人体研究所用,但是这些结果尚不能取代人体的研究。在动物实验表现安全的药物,人体试验不一定就安全,比如人体有的记忆细胞,在实验动物体内不存在,这在临床试验研究中已经证实了。加之不同期别、不同种类的研究涉及的实验研究种类不同,所以临床试验的复杂性是不容忽视的。

### 第四节 临床医学研究组织实施与管理

#### 一、研究的组织实施

世界各国通过若干人体医疗不良事件的沉痛教训,认识到任何新的医学治疗方法、手段在大规模应用之前,必须经过科学的、规范的临床医学研究,以充分证明其安全性和有效性是必要的。规范实施临床试验研究,以保障人民生命健康这一至关重要的理念,已被各国医学界、制药企业和政府管理部门所接受并高度重视。临床医学试验研究监督管理体系不断发展和完善,也有力地推进了世界各国临床试验管理规范,进而也促进了相关疾病诊断、治疗和预防的临床研究认识发展。

##### (一) 完成试验设计、方案、药品及相关文件的准备

试验开始前不同期别、类别、品种的试验方案中,涉及的各种临床试验的主要文件,包括 CRF 的设计、知情同意书的印刷,制订该试验的标准操作规程等均应完成。药品按照试验设计包装。

##### (二) 完成纸质 CRF 或电子(eCRF)的设计

人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)对 CRF 的定义是:一种印刷的、可视的或者是电子版的文件,用于记录试验方案要求的每位受试者的所有信息。

1. 临床病历及病例报告表(CRF, eCRF) 《药物临床试验质量管理规范(2003)》第四十八条规定:“病历作为临床试验的原始文件,应完整保存。CRF(注:临床研究观测表)中的数据来自原始文件并与原始文件一致,试验中的任何观察、检查结果均应及时、准确、完整、规范、真实地记录于病历和正确地填写至 CRF 中”。

病历是临床试验数据采集记录的第一手资料,对临床试验数据采集记录的管理要求是及时、准确、完整、规范、真实。由于在处理临床研究的数据时,不可能随时携带病历,否则也不符合研究的伦理性。所以在一项临床试验方案制定时,即须同时制定一个临床研究观测表,即病例报告表(CRF),将临床试验的相关数据记录于此,用以数据分析和统计。现在越来越多的发达国家采纳电子 CRF(eCRF),使数据处理和统计的效率大大提高。

2. CRF 填写的要求 CRF 中的数据来自原始记录,并与原始记录一致。只有经授权的研究者才能将数据填入 CRF。研究者必须保证 CRF 填写正确,完整,易辨认,并在每页签字确认。CRF 应采用试验编码代替受试者姓名。

3. CRF 的更正 只有经授权的研究者才能在 CRF 上作更正。不允许监查员或申办者在 CRF 上作更正。研究者的任何更正应当使原记录清晰可见并旁注解释,不能涂改原记录。观察项目缺乏数据应加以说明。必须注意 CRF 的任何更正,应有原文件的记录予以证实,否则其真实性将可能受到怀疑。任何未加解释的错误和遗漏均可能引起对信息的质疑。

4. CRF 的审核 CRF 的审核由监查员完成。确认其填写正确、完整,任何更正后的数据与原始记录一致,并且原始记录没有任何修改。

5. CRF 的保存 CRF 由研究者、申办者各自保存一份。按照我国 GCP 的要求,保存至临床试验结束后至少 5 年。

6. 电子 CRF (eCRF) 获得授权的研究者根据原始记录或患者就诊病历填写 eCRF。eCRF 的审核由监查员完成,更改由获得授权的研究者完成。eCRF 与纸质 CRF 一同由研究者保存。

### (三) 选择资质合适的研究者

研究者不仅是实施临床试验的设计者、执行者,同时是临床试验的质量及受试者安全和权益的责任人。每一项临床试验有一位研究者总负责,其他人员在其指导和协调之下进行工作,这位研究者称为主要研究者。

研究者应具备的条件:在医疗机构中具有相应专业技术职务任职和行医资格,具有试验方案中所要求的专业知识和经验,对临床试验方法具有丰富经验或者能得到本单位有经验的研究者在学术上的指导,熟悉申办者所提供的与临床试验有关的资料与文献,有权支配参与该项试验的人员和使用该项试验所需的设备,有能力入选足够数量的受试者,有充分的时间参加临床试验。

研究者在临床试验中的职责体现在以下几个方面:临床试验开始前充分了解研究者手册、试验方案,选择合格的研究人员参加临床试验,明确分工和职责,并相互协作。熟悉试验药物的性质、作用、疗效及安全性,为临床试验中可能出现的不良事件做好医疗准备。

研究者在临床试验进行中负责招募受试者,并向受试者详细介绍经伦理委员会同意的有关试验的详细信息,并取得知情同意书。严格按照伦理委员会批准的试验方案和相关 GCP 原则实施试验。制订和采用标准操作规程,对临床试验进行质量控制和质量保证,接受申办者派遣的监查员和稽查员的监查和稽查,确保临床试验的质量。密切观察任何不良事件,做出与试验相关的医疗决定,保证受试者出现的不良事件得到适当的治疗。对于试验过程中发生的严重不良事件,应立即对受试者采取适当的治疗措施,同时报告药品监督管理部门、卫生行政部门、申办者和伦理委员会。保证试验数据真实、准确、完整、及时、合法地载入病历和 CRF。

中止临床试验时,负责通知受试者、申办者、伦理委员会和药品监督管理部门,并阐明理由。

试验结束后根据试验方案和申办者提供的数据统计报告,撰写总结报告。按规定保存临床试验中的资料,研究者应保存临床试验资料至临床试验结束后五年。

### (四) 明确申办者的职责

申办者是发起一项临床试验,并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的企业公司、代理研究机构或组织。它在临床试验中的职责主要体现在以下几个方面。

1. 临床试验开始前 申请临床试验、选择临床试验医疗机构和主要研究者、提供研究者手册、提供试验药物(包括标准品、对照药品、安慰剂)、制订试验方案。

2. 临床试验进行中 监查或稽查临床试验。申办者应向研究者提供法律上与经济上的担保,但由医疗事故所致者除外。对参加临床试验的受试者提供保险,对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿;与研究者共同迅速报告研究所发生的严重不良事件,采取必要的措施以保证受试者的安全和权益,并及时向药品监督管理部门和卫生行政部门报告,同时向涉及同一药物的临床试验的其他研究者通报。

3. 临床试验结束后 申办者负责向国家卫生和计划生育委员会及药监督管理部门递交试验的总结报告;保存临床试验资料至试验药物被批准上市后五年。



### (五) 临床试验的参与人员培训

临床研究在生命科学和生物技术等相关前沿科学相结合的新领域,体现了多学科交叉的创新与集成。临床试验参与的人员包括受试者、研究者、申办者等人群,研究团队不仅应包括临床医学、药理学、药学、生物学、生物统计学等专业人员,还应包括管理和文档管理等人员,专业技术性要求多次经常的参加培训、接受监督检查、试验行为规范化等。这些人员不仅仅有自己的专业知识,还要有临床试验的相关法规知识,接受所要进行试验相关试验方案的培训。

### (六) 标准操作规程的制订

标准操作规程(Standard Operating Procedure, SOP)是为有效地实施和完成某一临床试验中每项工作所拟定的标准和详细的书面规程。SOP 可以是针对试验的某个环节、也可以是针对某个具体行为或某项具体操作的。制订 SOP 的目的在于实施,因此 SOP 在试验中不应随便修改。参与临床试验的所有人员必须熟悉 SOP,经过培训后方可上岗。

撰写 SOP 的具体内容时应遵循依据充分、简明准确、可操作性强和标准规范的原则。SOP 的内容应符合我国 GCP、其他法律法规及药物研究技术指导原则,符合国际通用的准则和指导原则,符合本专业、本领域的科学性原则。SOP 是规范工作人员操作行为的文字记述,因此文字应简单易懂,便于执行者理解和遵循。SOP 是实际工作的指南,其制订应当基于 GCP 的原则,但应比 GCP 更具体,更具有可操作性。所有类型的 SOP 应采用统一的格式进行规范,便于查阅、检索和管理。

## 二、试验的管理

### (一) GCP 法规实施管理

GCP 是药物临床试验管理规范的英文名称缩写(Good Clinical Practice, GCP)。对于临床试验的管理,实施 GCP 的管理理念是全球各国的共识。世界各国对药物临床试验的规范化管理,是伴随着临床研究和制药工业的发展而逐步形成并日臻完善的。1938 年美国出现“磺胺酞剂”引起肾衰竭事件后,美国政府认识到了药品上市前确定其安全性的必要,催生了《食品、药品和化妆品法》法规出台,这是世界上第一部把药品上市前需进行其安全性临床试验并提交试验证据的、政府批准的法律。60 年代震惊世界的“反应停”药物致产生“海豹肢畸形”事件后,1962 年美国国会通过法案强化药物管理,提出了不批准药品上市、增加规范试验等研究内容。在 1970 年美国制定并公布了全球第一部药物临床试验管理规范,《药品临床试验的技术指导手册—完善和良好的对照试验》。20 世纪 80 年代欧共体等国家先后制定和颁布了各自的药物临床试验质量规范,1993 年 WHO 颁布和实施了《WHO 药品临床试验的技术指导原则》,使全球范围内的药品临床试验进入了一个规范化管理的新时期。后由欧共体、美国、日本等六个成员国发起《人用药品注册技术规定国际协调会议(International Conference Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,简称 ICH)》制定了统一的 GCP 标准,即药物临床试验管理规范国际统一标准指导原则(ICH-GCP)。目前在全世界各国的药物临床试验,特别是多国多中心的药物临床试验均以 WHO 和 ICH 的临床试验规范指导原则为参考标准。

实施 GCP 是保证药物临床试验过程规范、结果科学可靠、保护受试者权益并保障其安全的有效手段,亦是保证药物临床研究质量的重要措施。GCP 实施强调的是临床试验全过程的质量管理,包括相关临床试验的设计、组织、实施、监查、稽查、记录、分析和报告的规范标准。这些标准保证了试验结果的准确、可靠,使受试者的权利、整体性和隐私权受到保护。药物临床试验的质量管理适用于研究者、申办者、批准者,全球各国的卫生药品监管部门均采纳该管理理念。

我国的药物临床试验管理经历了从无到有和快速发展的阶段。1998 年、1999 年、2003 年卫生药政管理部门三次修订颁发了中国的《药品临床试验管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)。在“十五”、“十一五”期间,国家卫生科技支持、药物监管部门监督医疗单位必须进行合乎

GCP 规范的临床试验,促使我国药物临床试验研究逐步达到国际新药研发的统一标准。

### (二) 临床试验过程中设立若干分工明确的“执行委员会”

这主要指在涉及研究对象人群大,地域广阔,研究内容多的一些临床试验时,尤其大规模临床试验时,可能将试验管理相关人员分为若干职能不同、分工明确的试验执行委员会,如:课题执行委员会、数据管理委员会、安全咨询委员会等。其目的是为了更好的、系统的管理试验的实施,及时的、专业化的评估临床试验中发生的问题,包括对于临床试验方案的制订、修改及研究结果的评定。小人群的研究不需要这样做,因为会增加试验成本。

## 三、临床试验对实验室的质量管理要求

实验室临床检验检测数据,是药物临床研究的重要组成部分。临床试验对于实验室的要求包括质量要求、法规要求、检测能力要求、能满足各类设计试验的特殊要求等,以保证实验室数据真实、可靠、可用性。在多中心的临床试验中,实验室检查还要求使用“中心实验室”,确保不同的临床试验中心结果的可比性和一致性。

### (一) 选择国际认可/认证实验室对临床试验的重要性

实验室质量管理体系的导入和有效实施,使得实验室管理和检测活动标准化和规范化,通过参加实验室认可和认证活动,取得相应的资质,不仅可以向社会和申办者/制药企业证明实验室检测技术的能力,同时通过实验室质量管理体系的运行,可不断改进和完善检测工作,从而进一步提高实验室检测能力。

实验室的标准化管理和参加国际认可,有利于提高我国实验室在检测工作中的国际竞争力。例如,参加 ISO17025 或 ISO15189 认可的实验室,其临床试验的检测数据可以获得签署互认协议方国家和地区认可机构的承认。参加 CAP 认证的实验室提供的临床试验的检测数据,是美国食品药品监督管理局(FDA)对新药上市进行评价的重要参考依据。

### (二) 提高实验室的国际可信度

随着中国经济的迅猛发展,许多国际知名的制药企业将临床试验的研究重心逐渐转移到国内,因此对实验室的检测能力提出了更高的要求。良好的实验室管理体系和资质,有助于赢得申办者/药厂对实验室检测能力的信任,通过认可/认证实验室提供的检测数据,可为临床试验提供准确、客观的数据,有助于提高药物评价的可信度,保障临床评价的质量。

## 第五节 临床试验中的实验室研究

生物医学领域科学技术的进步和发展,更多的揭示了人类对生命科学的认识盲点,也为科学家们带来了临床试验研究的无限生机和新的课题。在临床试验中包括了多种实验室的实验与研究。实验室的研究为诊断疾病、评价药物、判断病情发展和预后的提供了重要参数。药物代谢动力学/基因/蛋白质组学临床研究,已经成为不是一个简单的各自研究的内容和课题,而是转换为以人体临床研究为核心的、结合的研究模式。

### 一、一般的实验室研究

一般的实验室研究也就是指基本的人体体液常规检测。临床试验中涉及的体液常规检验主要包括:临床血液学检验、临床体液检验、临床化学检验、临床免疫学检验等内容,其检测结果是临床试验结果的重要依据之一。

1. 临床血液学检验 临床血液学检验包括血细胞一般性检验、骨髓细胞检查、贫血检查、血栓和止血检验、血液寄生虫检查和血型检查等,一般临床试验中常用的检查项目是血细胞计数。对于抗凝血药和纤维蛋白溶解药物的临床试验,还需要进行凝血、纤溶指标、血型的测定。血液



学检查使用的仪器包括全自动血细胞分析仪、凝血纤溶分析仪、血小板聚集仪、血流变分析仪等。

2. 临床体液检验 临床体液检验包括尿液检验、粪便检查、体液及排泄物的检查等。临床试验常用的检查包括尿常规十项检查、尿沉渣检查、妊娠试验、粪便的隐血试验等,对于有特殊要求的临床试验还可能进行脑脊液、精液、阴道分泌物、胃液、痰液等的检测。临床体液检验常用的仪器包括尿液分析仪、尿沉渣分析仪和显微镜等。

3. 临床化学检验 临床化学检验包括蛋白质、糖类、血清无机离子、血清酶活性、脂类、血清非蛋白含氮类化合物、血气分析、激素分析等。临床试验常用的检查包括血清电解质、肝功能、肾功能以及血脂的检验。对于有特殊要求的临床试验还可能进行甲状腺激素、肾上腺激素、性激素等的测定。临床化学检验普遍采用全自动生化分析仪进行测定。

4. 临床免疫学检验 临床免疫学检验包括天然免疫功能测定、免疫球蛋白、补体、细胞免疫相关指标、传染病免疫学检查、自身抗体测定、肿瘤标记物等。临床试验常用检验方法包括病毒性肝炎血清学检查、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体检测、梅毒抗体检测、甲胎球蛋白检测等。对于有特殊要求的临床试验还可能进行IgA、IgG、IgM、淋巴细胞亚群、白细胞介素等的测定。临床免疫学检验使用的仪器包括:特殊蛋白分析仪、电化学发光免疫分析仪、流式细胞分析仪、酶联免疫分析仪等。

5. 治疗药物监测 治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是临床药代动力学的一项重要内容,其工作可概括为:测定血液中的药物浓度,观察临床药效,根据药代动力学原理调整给药方案,使临床用药更加安全有效。这一工作通常适用于治疗指数较窄的药物。随着分析技术和群体药代动力学的发展,使零星分散的血药浓度数据可用于估算群体参数值,方便了指导临床个体化用药。

## 二、临床药物基因/蛋白质/代谢组学研究

随着科技的进步,临床试验仅仅依靠应用半个世纪前发达国家当时采用的那些比较简单、成熟的研究方法和实验室技术,已经不能满足人类对于生命科学的认识、要求和评价。尤其近20年来的生物科学技术的发展,使多种多样的临床研究进展迅速,相关的学科有了广博的进步。在人类基因“工作框架图”完成之后,基因组研究的重心之一是基因功能的研究,即由测定基因的DNA序列转向从分子整体水平对生物学功能的研究上,在分子层面上探索人类健康和疾病的奥秘。现在的蛋白质组学是对某一个体、器官、组织,或者细胞内的全部蛋白,不同的发育阶段、不同生理状态、疾病的不同时期的蛋白质组的变化等研究。已经发现基因、蛋白质、代谢组表达的差异,也是影响疾病的易感性和药物效应个体差异的重要因素之一,直接影响到药物的吸收、分布、代谢、排泄等药代动力学过程,改变药物靶向作用的药效学,药物基因/蛋白质/代谢组学成为临床研究的重要支撑点。

在药物临床试验中,个体化治疗的理念贯穿试验的全过程。从I期临床试验开始,研究不同基因多态性的药代动力学特征,在II期临床试验中确证涉及对药物应答的基因多态性,而III期试验研究受试者基因分型用药,可能得知受试者对药物反应的个体化的差异(即基因分型),就可以减少参试人的数量,明显缩短试验的时间,使得临床试验有更好的重复性,安全性,甚至改变现有的药物临床试验模式。

### (一) 药物基因组学

基因组学的研究已经在生物研究领域有了广博的进展和应用。药物基因组学研究不以发现新的基因和探明疾病的发生机制、预见发病风险及诊断疾病为目的。药物基因组学研究是从已知基因入手,通过对与药物起效、活化、排泄等过程相关的候选基因进行研究,来鉴定基因序列的变异,阐明在决定药物反应个体差异中起作用的、最终可能成为有功能意义的候选蛋白和它们的相关基因与它们的基因家族,以及导致药物反应多态性的常见基因多态性。以统计学来

分析基因突变与药效的关系,将基因多态性与药物效应个体多样性紧密地联系在一起,并使其对个体化治疗具有更强的针对性和应用价值。

### 1. 研究方法

- 1) 选定要研究的可能与某个或多个药物疗效相关的候选基因或基因群;
- 2) 在临床前和临床试验中对药物疗效与该基因或基因群多态性的关系进行研究分析;
- 3) 完成人群中该基因或基因群多态性分布的统计学资料分析,指导临床合理用药;
- 4) 与流行病学病因学结合,加强疾病相关基因的鉴定,对疾病相关基因及其产物进行分类并与流行病学调研分析相结合,可为临床诊断、疾病防治提供重要线索。
- 5) 研究疾病易感基因与环境的作用,人类疾病的发生是基因组与环境相互作用的结果,可研究①在同样的环境条件下,具有不同遗传背景的人与发病的几率或者病情进展不同的关系;②在遗传背景完全相同的条件下,环境因素的影响与发病的关系,为疾病的预防提供了科学依据。

### 2. 应用范围:

1) 诊断:基因芯片在遗传性疾病和恶性肿瘤等疾病的临床诊断方面具有独特的优势。目前已开发出了 p53 基因芯片,将已知的 p53 基因全长序列和已知突变的探针固定在芯片上,为健康人和患者提供恶性肿瘤的早期诊断。“Oncotype DX”的基因组测试能用来评估患者乳腺癌复发的个体危险率以及化疗效果。

2) 预防:通过基因检测,可向人们提供个性化健康指导服务、个性化用药指导服务和个性化体检指导服务。人们可以在疾病发生之前的几年、甚至几十年进行准确的预防,而不是盲目的保健。通过调整膳食营养、改变生活方式、增加体检频度、接受早期诊治等多种方法,有效地规避疾病发生的环境因素。

3. 指导临床药物治疗研究 药物基因组学涉及所有编码与药物代谢、转运蛋白、靶蛋白等相关的基因,从基因水平研究基因多态性与药物疗效关系,分析不良反应的发生与基因多态性之间的关系,分析基因多态性与个体化治疗。药物基因组学将成为临床传统药物治疗选择,及制定给药方案的重要补充,成为疾病临床治疗新的切入点。

4. 药物基因组研究的拓展 每一种药物可能约有 10%~40% 的人对其无效,对有的人还有不良反应,甚至严重不良反应。药物基因组学通过对患者的基因型分析,可以开发靶向特定人群的基因分型诊断试剂盒,以便根据患者的基因分型把正确的药物以正确的剂量给予正确的患者。特别在新药临床试验中做到根据基因特征有针对性地选择试验人群,可以获得良好的治疗效果,能够更快速、小规模地完成临床试验,取得与大样本量等同的试验效果,减少临床试验的费用和时间,使临床试验结果的统计处理更令人信服,临床用药更有的放矢。

药物基因组的研究不仅与药物在人体内药效学和毒理学研究相关,也与药物在体内的吸收、分布、运转、代谢和消除的动态变化规律相关。其中药物代谢酶、药物转运蛋白、药物通路、药物靶点分子、致病基因的基因多态性都会直接或间接地影响个体对药物的反应,所以拓展了药物基因组学的研究领域。包括:

1) 药物代谢酶研究:进行药物代谢的酶主要存在于肝脏,可分为 I 相酶和 II 相酶。I 相酶主要是细胞色素 P450 家族 (cytochrome P450, CYP),其通过对药物进行氧化、还原、水解或羟化等作用来修饰药物的功能基团,使药物代谢,该酶系统不稳定,易受药物的诱导或抑制,且个体差异大,其遗传多态性可造成酶活性的增强或减弱,甚至改变酶的结构,从而增强或减弱酶对药物的代谢,个体因此而表现出不同的临床疗效及药物的不良反应。目前人类已发现该酶系统中有 18 个家族,43 个亚家族。世界上约有 90% 的药物经 CYP 代谢。例如,CYP2D6 在人群中有 4 种代谢表型,分别为弱代谢型 (poor metabolism, PM) 也叫慢代谢型、中间代谢型 (intermediate metabolism, IM)、强代谢型 (extensive metabolism, EM)、超强代谢型 (ultraextensive metabolism,



UM)。和 PM 相比,IM、EM 和 UM 为快代谢型,IM 者应属于快代谢者中较慢的一部分,但与慢代谢者差别较大,EM 是正常人群的代谢表型,UM 是比 EM 更快的一种代谢表型。

抗高血压药异喹胍为 CYP2D6 代谢,人群中对异喹胍即有上述 4 种代谢表型,这主要是 CYP2D6 基因的 SNP 多态性 or 大片段基因丢失造成的,CYP2D6\*5 多态性导致 PM,CYP2D6\*10A (CYP2D6B)、CYP2D6\*10B (CYP2D6J) 的多态性导致酶的活性略微降低,产生 IM 代谢型;EM 是正常等位基因未突变产生的正常酶表达;UM 则是由于 CYP2D6 活性位点的复制增多,使酶的表达增多,如 CYP2D6\*2 (CYP2D6L)。所以根据药物所通过的代谢酶,来研究该酶的基因多态性与药物疗效之间的关系,是药物临床研究中常用的一种研究策略。

2) 药物转运蛋白研究:药物转运蛋白是负责将药物吸收并分布到各个器官组织,是影响药物效应以及产生药物相互作用的重要因素。药物转运蛋白分为两个系统:①泵入系统:包括有机阴离子转运体 (organic anion transporter, OATP)、有机阳离子转运体 (organic cation transporter, OCT)、多肽转运体 (dipeptide transporter, PEPT)、核苷转运体 (nucleoside transporter, CNT)、一元羧酸酯转运体 (monocarboxylate transporter, MCT);②泵出系统:ATP 结合盒转运体超家族,其中亚家族 ABCB1 (MDR1) 基因编码产生的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是重要的药物转运体,可从细胞内向外泵出某些药物或其代谢物,这些药物包括抗肿瘤药、地高辛、环孢素 A 等。MDR1 基因多态性以 SNP 为主,其在第 26 外显子的 C3435T 的多态性与肠道 P-gp 表达水平、药物的应答显著相关,在白人,MDR1 3435TT 基因型个体服用地高辛后,其体内的地高辛稳态血浆药物浓度明显高于 3435CC 基因型个体,主要是因为 3435TT 基因型个体的肠道 P-gp 表达水平明显低于 3435CT 和 3435CC 基因型个体。在亚洲,韩国人群中,3435T 和 3435TT 基因型个体的口服清除率比正常个体低 26.6%。

3) 药物受体研究:药物需要与机体中的特定部位结合才能引起药物效应,这一特定结合药物进而触发药理效应的生物大分子即是受体。按照受体在细胞上的定位,可分为膜受体和细胞内受体两类:膜受体分布在质膜表面,是复杂的跨膜蛋白,能特异性识别并结合许多重要的内源性配体 (如神经递质、肽类激素等) 或外源性配体 (大多数药物),产生快速细胞生物效应,是大多数药物作用的受体。其包括蛋白激酶活性受体、离子通道型受体和 G 蛋白偶联受体等,其中, G 蛋白偶联受体是最重要的药物受体之一。细胞内受体又称为基因激活受体,分布在细胞浆或细胞核,它们的配体主要是一些激素。受体是基因表达的产物,在进化过程中呈现出多态性,这种多态性一旦有意义,就会影响药物的效应。通过临床研究,很多受体的多态性与药物效应个体差异之间的关系得到证实,肾上腺素受体、阿片受体、多巴胺受体、5-羟色胺 (5-HT) 受体、血管紧张素 II 受体、维生素 D 受体 (VDR) 的多态性等。如  $\beta_2$ -肾上腺素受体是其中研究较多的一类。它有 3 种多态性 (Arg16Gly、Gln27Glu、Thr164Ile) 能够改变受体功能。具有 16Gly 多态性的哮喘患者,比具有 16Arg 的患者对支气管扩张药沙丁胺醇介导的受体下调脱敏感增加。沙丁胺醇对精氨酸纯合子个体比对甘氨酸纯合子个体的作用强数倍。

4) 药物基因组学对老药的再评价与再认识研究:药物基因组学不仅为新药研究开辟了新领域,同时对于那些毒副作用大而被淘汰的药物,利用基因多态性选择特定的患者群,很有可能在临床上得到应用。如非典型抗精神病药—氯氮平,由于有 1% 的患者服用后会出现严重的粒细胞缺乏症,药品说明书注明、医生用药的经验也告知,只有其他药物使用无效时,才给予患者服用此药。但是药物基因相关研究已经能够确定患者服药后,是否会发生粒细胞缺乏症的药物效应,明确了少数敏感的患者不能服用此药之外,99% 的需要服用此药的患者,还是可将其作为临床一线治疗药物,而且此药的性价比高于同类药品。

5) 药物基因组学指导个体化合理用药研究:在诸多导致药物不良反应的可能原因中,遗传变异 (使得个体对药物的反应过于敏感) 的可能性较大。能够引起药物不良反应相关的基因变异有三类:药物代谢酶类、药物转运体和人白细胞抗原 (HLAs) 的变异,前两类基因变异影响药

物的药代动力学和药效动力学,药物在体内的清除率下降会使体内血药浓度增加达到毒性水平从而产生不良反应。例如,如果巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT)基因在 A179G 位点发生变异,会导致该酶活性降低,是造成嘌呤类药物不同强度的毒副作用的基础,因此硫唑嘌呤或伊立替康对 GG 基因型的患者有很强的造血细胞毒副作用,对 AG 基因型的患者有中度的剂量毒性。许多药物不良反应都与 HLA 有关。如 HLA-B1502 等位基因与使用卡马西平出现严重的皮肤不良反应相关,临床表现为中毒性表皮坏死溶解、Stevens-Johnson 综合征。以上 3 种药物以及与其有关的基因在 FDA 批准的药物标签中已明确要求列出。

6) 为新药的研发提供了便捷的途径:药物基因组学有可能改变现有的临床试验模式,从 I 期临床试验开始,以涉及药物代谢相关基因为分组研究的条件,研究不同基因多态性的药代动力学特征。在 II 期临床试验中确证涉及药物应答的基因多态性,而 III 期试验重点研究给定基因分型的受试者的用药。近年来国外新药临床研究不乏出现在 III 期临床研究中、甚至是大规模 IV 期试验时,决定新药撤市的例子。

III 期临床试验因其涉及研究对象例数多、评价内容多的需求,往往成为新药试验过程中资金投入最大的阶段。如果能早期对受试者基因分型,了解其对药物的反应,就可以减少参试人的数量,明显缩短试验的时间,使得临床试验有更好的重复性,安全性。如治疗抑郁症的去甲丙咪嗪对于 CYP2D6 有着广泛的代谢,但在弱代谢个体中,这种动力学特性消失了;如果利用基因分型,便可排除那些弱代谢试验的个体,提高受试者临床用药的安全性。新药临床试验的这种预先选择研究,可以筛选出适合的服药临床试验人群,更有效的监控试验结果,不仅缩短上市前的临床研究时间,还可以为患者提供合适的药物治疗意见。

## (二) 蛋白质组学

药物蛋白质组学是指在临床前研究发现的药物、作用靶点、药物作用模式、毒理学研究等,在临床研究中进一步探索相关疾病特异性蛋白,并作为患者选择药物有效性的依据和临床试验的标志物。

主要研究内容是在疾病的预防、早期诊断和治疗等方面推进基础医学与临床医学的结合,包括:①临床样品储存与处理;②建立新方法,如蛋白质芯片、生物质谱、纳米技术等;③生物信息学工具的开发;④从临床组织样本发现和确认生物标记物;⑤以临床组织样本研究信号转导通路;⑥从临床组织样本发现和确认新的药物作用靶点;⑦将蛋白质组学技术用于新药研发过程,包括指导新药的筛选、优化以及药物的临床前研究;⑧将蛋白质组学技术用于预后监控、治疗效果评价、药物毒性及药效学临床评价;⑨以蛋白质组学的研究思路开展临床试验;⑩以蛋白质组学的研究思路开展个体化治疗研究。

1. 研究方法 蛋白质组学研究中,现在多用两类分析策略:“由下至上”法(bottom up)和“由上至下”法(top down)策略。bottom up 策略又分为电泳法和鸟枪法(shotgun)。

2. 应用范围 近年来,蛋白质组学技术在研究细胞的增殖、分化、异常转化、肿瘤形成等方面进行了有力的探索,涉及到白血病、乳腺癌、结肠癌、肺癌、神经母细胞瘤等,鉴定了一批肿瘤相关蛋白,为肿瘤的早期诊断、药靶的发现、疗效判断和预后提供了重要依据。

### 3. 药物蛋白质组学研究的拓展

(1) 诊断:通过比较蛋白质组学(comparative proteomics)研究策略,对正常及病变标本中蛋白质种类和数量的比较分析,发现与疾病相关的特异性蛋白作为疾病诊断、治疗和预后的特异性标志物,目前已成为蛋白质组研究的重点和热点,并在多种人类肿瘤组织或细胞系中取得了一些成果。

(2) 肿瘤的诊断与治疗:主要通过蛋白质分离技术比较正常组织和肿瘤组织,从中找出肿瘤的早期标志蛋白分子,并建立相应的疾病诊断模型。

(3) 神经系统研究:新西兰的奥克兰大学已经构建了人脑海马区的蛋白质组图谱,鉴定出



了在精神分裂症中 18 个异常表达的蛋白质,其中的一些被发现定位在 6 号染色体的同一区域。此外,应用蛋白质组学研究技术可对阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)的发病机理及治疗方法进行研究,并可进一步开发治疗药物。

(4) 心血管疾病研究:蛋白质组学已经应用在动脉粥样硬化(AS)发病机制的研究中,采用二维凝胶电泳技术,比较 AS 患者和正常健康人蛋白质组的差异,在 AS 患者中有 39 种蛋白与正常人不同,其中有 27 种在蛋白质数据库中得到确认,这些蛋白涉及许多生物学反应,包括钙离子介导的血管平滑肌细胞迁移、基质金属蛋白酶激活、致炎细胞因子的调节等。随后这些表达有差异的蛋白质通过蛋白印迹分析进行进一步确认,这些研究结果对于进一步探索 AS 的发病机制具有重要作用。临床研究中又衍生出许多分支蛋白质组学,如血浆蛋白质组学研究、各种组织器官的蛋白质组学研究,甚至细化到血浆中的高密度脂蛋白(HDL)都进行了蛋白质组学的研究。现在在健康人 HDL 蛋白质组中已检测到 56 种蛋白质,包括①脂质代谢和转运蛋白,②炎症和免疫相关蛋白,③生长因子,④受体和激素相关蛋白,⑤血栓和凝血相关蛋白等。

(5) 消化系统:通过对比正常和 HBV 感染患者的血清的蛋白质组研究,寻找 HBV 感染导致肝炎的血清标志物。研究发现结合珠蛋白、载脂蛋白 AI(apo-AI)和 apo-AIV、抗胰蛋白酶和 DNA 拓扑异构酶 II 等 7 种蛋白水平发生了改变,这些蛋白改变不仅表现在量上的变化,而且有些蛋白的表达模式或特异性也发生了改变。采用 SELDI-TOF-MS 的方法寻找大鼠模型肝硬化分级的生物标志物,通过对 8 只正常、22 只硫代乙酰氨导致肝硬化和 5 只胆管结扎导致肝纤维化大鼠的血清进行分析,发现 1 个分子量为 3495 的蛋白,该蛋白在肝硬化过程中表达量持续下降;经质谱鉴定,该蛋白与 1 个富含缬氨酸的糖蛋白同源,为新药的开发研究提供了科学依据。

蛋白质组学的许多研究领域取得了令人欣喜的进展,但蛋白质组学的研究方法仍存在着一些问题,研究技术体系的优化和改进仍成为蛋白质组学研究的主要目标之一,其分离检测技术仍有待进一步提高。但它必将不断深入发展,并在揭示诸如生长、发育和代谢调控等生命活动的规律上有所突破,并对重大疾病的机理、疾病诊断、疾病防治和新药开发等领域提供重要的理论依据。蛋白质组学与其他学科特别是基因组学、转录组学、代谢组学和生物信息学也将交叉和结合,为研究生命现象的规律和本质提供更有效的研究平台。

### (三) 临床药代动力学

药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)简称药代动力学,是定量研究药物(包括外来化学物质)在生物体内变化的规律,是研究药物在机体内吸收、分布、代谢和排泄规律的科学。它揭示了机体对药物的处置过程以及这些处置对药物疗效和毒性的影响,对于新药的研发,指导临床安全、合理用药均具有十分重要的意义。全面认识药物在体内的代谢过程,也是临床制定合理用药方案的依据。药代动力学研究内容还包括人体与药物间相互作用,这些统称药物体内过程,缩写为 ADME。

#### 1. 研究内容和方法

(1) 健康人药代动力学研究:由于各种疾病的病理状态均可不同程度的对药物的药代动力学产生影响,为了客观反映药物在人体的药代动力学特征,故多选择健康受试者,进行单次与多次给药的药代动力学研究,进食对口服药物制剂药代动力学影响的研究,药物代谢产物的药代动力学研究,药物-药物药代动力学相互作用研究等。

(2) 目标适应证患者的药代动力学研究:在目标适应证患者,若其疾病状态可能对药物的药代动力学产生重要影响,如胃肠道功能紊乱影响药物吸收、慢性心力衰竭因减慢肝肾血流而影响药物消除等,应进行目标适应证患者的药代动力学研究。一般这类研究应在 II 期和 III 期临床试验期间进行。

#### (3) 特殊人群的药代动力学研究:

1) 在儿童和老年人的药代动力学研究:不同年龄,特别是新生儿和老年人对药物的处置和

效应往往与成年人不同。小儿胃液的 pH 低,胃肠蠕动慢,各组织水分的含量高,血浆蛋白含量低,血脑屏障处于发育阶段,对药物代谢能力较弱,儿童的生长发育对药物的吸收、分布、代谢、排泄这四个过程均有影响。老年人胃肠功能减弱,血浆白蛋白浓度降低,肝肾血流量和酶活性降低,使药物消除的速率和量减少。由于在老年人和儿科人群多次取血比较困难,因此可考虑使用群体药代动力学研究方法。

2) 肝肾功能不全患者的药代动力学研究:肝功能不全患者体内肝药酶活性下降,血浆蛋白浓度降低;肾功能不全患者可使药物代谢半衰期延长,血药浓度升高,造成体内药物蓄积。因此,对于主要经肝脏代谢、肾脏排泄的药物,应考察肝肾功能不全患者的药代动力学特征,为临床剂量调整提供依据。

(4) 遗传变异对药代动力学的影响研究:近年来的临床研究表明,机体对药物反应(包括药代动力学和药效学)的巨大个体差异主要源于机体内各种功能蛋白的分子变异,如药物代谢酶、药物靶标和受体、药物转运体等。肝药代谢酶的遗传变异表现出不同的遗传表型即强代谢型和弱代谢型,由它们所介导的代谢就会表现出非常显著的个体差异。转运体蛋白分别介导肝细胞摄取和胆汁外排,被认为是影响药物清除的重要因素。此外,肝细胞基底膜上的外排泵可将内源性物质或药物代谢物转运至血液,然后通过肾脏消除。这些肝药酶/转运体的遗传药理学特征及其对药代动力学、药效动力学、药物毒性反应等方面影响的研究越来越受到重视。

## 2. 药代动力学实验设计

(1) 设计的一般考虑:由于受试者年龄、性别、体重、健康状况、饮食、环境、遗传因素、昼夜节律、药物相互作用等因素都会影响药物的体内过程,在设计实验和制定受试者入组标准时应充分考虑,尽量排除可能引起结果明显不同的对象参加试验。

(2) 受试者例数:一般要求每个剂量组 8~12 例。生物等效性研究为 18~24 例。

(3) 药物剂量与途径:根据 I 期临床耐受性试验的结果,并参考动物药效学、药代动力学及毒理学试验的结果,以及经讨论后确定的拟在 II 期临床试验时采用的治疗剂量推算。一般采用临床应用该类药物的最大剂量为本试验的最大剂量。同一受试者只能接受一个剂量试验,不得参加剂量递增和累积试验。

(4) 试验条件:所有受试者必须遵循相同的试验条件。试验期间的食物类型,体力活动的程度和强度等能明显影响药物吸收过程的因素应有严格控制。禁服茶、咖啡及其他含咖啡和醇类饮料,并禁止吸烟。

(5) 生物标本及采集:包括血、尿、粪及可能排泄途径的样品。一个完整的血药浓度-时间曲线,应至少包括药物的吸收相(2~3 个采样点)、分布相(3 个采样点)、消除相(3~5 个采样点)等,一般不少于 11~12 个采样点。可参考动物的药物动力学试验结果,也可根据预实验数据进行设计。采样时间应有 3~5 个消除半衰期,或采样持续到血药浓度为  $C_{max}$  的 1/10~1/20。尿样、粪应按时间段定时收集。

(6) 药代动力学参数的估算和评价:应用被认可的药代动力学软件,如 WinNonlin 等,选择科学合理的数据处理及统计方法,计算得到主要药代动力学参数,包括 AUC、 $t_{1/2}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、Vd、 $K_{el}$ 、MRT、CL 或 CL/F 等。从尿药浓度估算药物经肾排泄的速率和总量。

应根据试验结果,分析药物是否具有非线性动力学特征。1 类新药必须阐明排泄途径和排泄量。

## 3. 药代动力学参数计算及其临床意义

(1) 峰浓度( $C_{max}$ )和达峰时间( $T_{max}$ ):指血管外给药后药物在血液中的最高浓度值及其出现的时间,分别代表药物吸收的程度和速度。一般采用药时曲线上的实测值。不同的血管外给药途径、不同的药物制剂均可能影响药物的吸收程度和速度。临床应用的控释、缓释、速释和透皮吸收贴剂通过控制药物释放达到控制  $C_{max}$  和  $T_{max}$ ,从而产生理想的治疗效果。



(2) 半衰期 (half life,  $t_{1/2}$ ): 半衰期指药物在体内消除半量所需要的时间, 其计算公式为:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$$

$t_{1/2}$  的临床意义: ①反映药物自体内消除(生物转化和排泄)的快慢程度, 一次用药后经过 4~6 个  $t_{1/2}$ , 体内药量消除 93.5%~98.4%; ②按  $t_{1/2}$  的长短不同可分为短效(1 小时~4 小时)、中效(4 小时~8 小时)、长效(8 小时~24 小时)和超长效(>24 小时), 是临床确定给药次数和间隔的重要依据之一; ③反映消除器官的功能(肝脏的生物转化和肾的排泄), 可通过测定患者的肝肾功能调整临床给药方案。

重复给药与单次给药后测得的药物半衰期可能不同, 这是因为多次给药可能诱导肝微粒体酶系统或激发肾转运机制。

(3) 血药浓度曲线下面积 (area under the curve, AUC): 指血药浓度对时间作图后所得的曲线下面积, 可用梯形法计算。该参数是计算生物利用度和其他动力学参数的重要基础。

(4) 生物利用度 (bioavailability, F): 生物利用度是指药物经血管外给药后, 药物被吸收入血液循环的速度和相对量。它是评价药物吸收程度的重要指标, 包括绝对生物利用度和相对生物利用度, 可分别用下式表示:

$$\text{绝对生物利用度 } F = \frac{AUC_{(\text{血管外})}}{AUC_{(\text{静脉})}} \times \frac{Dose_{(\text{静脉})}}{Dose_{(\text{血管外})}} \times 100\%$$

$$\text{相对生物利用度 } F = \frac{AUC_{(\text{被试制剂})}}{AUC_{(\text{参比制剂})}} \times \frac{Dose_{(\text{参比制剂})}}{Dose_{(\text{被试制剂})}} \times 100\%$$

(5) 表观分布容积 (apparent volume of distribution,  $V_d$ ): 表观分布容积是假定药物均匀的分布在各组织和体液中, 其浓度与血浆中相同时所占有的体液体积, 其单位为 L 或 L/kg。该参数本身不代表真实的容积, 因此无直接的生理学意义, 主要反映药物在体内分布的广范程度和与组织的结合程度。公式表示如下:

$$V_d = \frac{Dose}{AUC \times K_e}$$

(6) 体内总清除率 (clearance,  $CL_{total}$ ):  $CL_{total}$  是反映药物从体内消除的另一个重要的参数, 指在单位时间内, 从体内清除的药物的表观分布容积数, 其单位为 L/h 或 L/(h·kg), 是肝清除率、肾清除率和其他消除途径清除率的总和。公式表示如下:

$$CL_{total} = \frac{F \times Dose}{AUC}$$

(7) 多次给药药代动力学参数: 临床常用药物大部分是多次给药, 并固定给药间隔和剂量, 使得体内药物浓度水平达到稳态。当给药间隔等于半衰期时, 约 4~6 个半衰期后就达到稳态。在稳态时血药浓度可以在一定范围内波动, 其最高值称为峰浓度 ( $C_{max}$ ), 最低值称为谷浓度 ( $C_{min}$ )。多次给药的主要药代动力学参数有:

平均稳态浓度 (steady state concentration,  $C_{ss}$ ): 为药时曲线下面积除以给药间隔 ( $\tau$ ) 所得的商。

$$C_{ss} = \frac{AUC_{0-\tau}}{\tau}$$

波动度 (degree of fluctuation, DF):

$$DF = \frac{C_{max} - C_{min}}{(C_{max} + C_{min})/2} \times 100\%$$

蓄积系数 (accumulation index, AI): 表示多次给药后药物在体内的蓄积程度。

$$AI = \frac{1}{1 - \exp(-K_e \cdot \tau)}$$

其中  $K_e$  为单次给药消除速率常数,  $\tau$  为给药间隔。

#### 4. 常用血药浓度测定方法和体内药物分析

(1) 常用血药浓度的测定方法: 对于生物样品中微量药物的定量分析目前常用的有以下几种方法: ①光学法: 可见紫外吸收光谱法 (ultraviolet absorption spectrophotometry, UV) 和荧光发射光谱法 (fluorescence emission spectrophotometry, FL), 适用于检测有紫外吸收或荧光特性的化合物, 但抗干扰能力弱、检测灵敏度不高; ②色谱法: 薄层色谱法 (thin layer chromatography, TLC)、高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC)、气相色谱法 (gas chromatography, GC)、色谱-质谱联用法 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 和液相色谱-质谱联用法 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 等, 这种方法适用于绝大多数药物的分析测定; ③免疫学方法: 放射免疫分析法 (radio immunoassay, RIA)、酶免疫分析法 (enzyme immunoassay, EIA)、荧光免疫分析法 (fluorescence immunoassay, FIA) 等, 这种方法多用于蛋白质多肽类药物检测; ④放射性同位素标记法 (radioisotopic method): 目前常用的同位素标记有  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{125}\text{I}$ , 这种方法主要用于药物在体内的分布和排泄研究, 阐明药物在体内的去向; ⑤微生物学法 (micro biological analysis), 主要用于抗生素类药物的测定。

在上述的几种分析方法中, 生物样品的分析一般首选色谱法, 如 HPLC、GC 法或 LC-MS、GC-MS 法, 这类方法灵敏度、特异性、准确性一般都能适应临床药代动力学研究的需要, 大约 90% 的药物浓度测定可以用色谱法来完成。具体选用何种分析方法应根据药物的化学结构、理化性质、仪器条件以及借鉴文献方法等多方面因素来综合考虑确定。

(2) 血药浓度测定方法的技术要求: 由于待测物在生物样品中的浓度较低, 通常在  $\mu\text{g}$ 、 $\text{ng}$  甚至  $\text{pg}$  水平上, 而且样品中含有的各种内源性杂质 (如激素、脂质、盐、蛋白质等) 都可能干扰测定, 因此用于血药浓度检测的分析方法必须满足特异、灵敏、精密、准确等条件。

1) 特异性 (Specificity): 特异性指样品中存在干扰成分的情况下, 分析方法能够准确、专一地测定分析物的能力。必须证明所测定的物质是受试药品的原形药物或特定活性代谢物, 生物样品所含内源性和外源性物质及其相应代谢物不得干扰对样品的测定。

2) 标准曲线 (Calibration Curve) 和定量范围: 标准曲线是测定物质浓度与仪器响应值之间的关系, 标准曲线高低浓度范围为定量范围, 在定量范围内浓度测定结果应达到试验要求的精密度和准确度。可接受范围一般规定最低浓度点为定量下限 (Lower Limit of quantitation, LLOQ), 偏差在  $\pm 20\%$  以内, 其余浓度点的偏差在  $\pm 15\%$  以内。不允许将定量范围外推算未知样品的浓度。如果有待测样品超限, 则应再考察样品稀释效应合格后, 用空白基质稀释后检测。

3) 精密度与准确度 (Precision and Accuracy): 精密度是指在确定的分析条件下, 相同介质中相同浓度样品的一系列测量值的分散程度。通常用质控样品 (高、中、低 3 个浓度) 的批内和批间相对标准差 (RSD) 来考察方法的精密度。一般 RSD 应小于 15%, 在 LLOQ 附近 RSD 应小于 20%。

准确度是指在确定的分析条件下, 测得的生物样品浓度与真实浓度的接近程度。一般应在 85% ~ 115% 范围内 (一般偏差应少于 15%), 在 LLOQ 附近应在 80% ~ 120% 范围内。

4) 样品稳定性 (Stability): 根据具体情况, 对含药生物样品在室温、冰冻和冻融条件下以及不同存放时间进行稳定性考察, 以确定生物样品稳定的存放条件和时间, 应在确保样品稳定的条件下进行测定。

5) 提取回收率: 从生物样本基质中回收得到分析物质的响应值除以标准品产生的响应值即为分析物的提取回收率。应考察高、中、低 3 个浓度的提取回收率, 其结果应精密并具有可重现性。

5. 群体药代动力学基本概念 群体药代动力学 (population pharmacokinetics, PPK) 是将经典的药代动力学基本原理和统计学模型相结合, 分析药物代谢动力学特性中存在的变异性 (确定性变异和随机性变异), 研究药物体内过程的群体规律、药动学参数的统计分布及其影响因



素。通过 PPK 参数,包括群体典型值、固定效应参数、个体间变异、个体内变异,考察患者群体中药物浓度的决定因素。与传统的药代动力学研究方法不同,群体药代动力学分析把群体而不是把个体作为分析的单位,通常对每个个体单位只需要 2~4 次采血点,但要求较多的病例数。从伦理学角度,群体药代动力学更适合在危重患者、老人、儿童等患者群体中进行,避免频繁取血,可随机设计试验,数据直接来源于患者群体,代表性和针对性强,并能定量地分析生理、病理、合并用药等固定效应对 PK 的影响。美国 FDA 鼓励新药群体药代动力学研究并发布了研究指南。

群体药代动力学参数的估算方法包括单纯聚集法 (naive pooled data method, NPD)、二步法 (two-stage method, TS)、非线性混合效应模型法 (nonlinear mixed effect model method, NONMEM) 和非参数期望极大值法 (nonparametric expectation maximization algorithm, NPEM)。其中 NONMEM 法是目前应用最广的群体参数估算方法,该法将患者的药物浓度数据、生理病理因素(固定效应)和群体参数的个体差异(随机效应)及个体内差异(残余误差)用一个药动学-统计学模型来处理,通过最大似然法(maximum likelihood method, ML)直接求算 PPK 参数。尽管存在模型较复杂的缺点,但由于该方法能处理临床收集的零散数据、每例取样点少(2~3 次)、可直接估算各类参数并能定量考察各种病理因素对群体参数的影响,比较符合临床实际,从而得到了广泛的应用和发展。

进行新药群体药代动力学研究的前提条件是已建立可靠的定量方法测定生物样本中血药浓度;已证实血药浓度与新药毒性、疗效的相关性;新药在人体内的生物转化及 PK 规律已基本阐明。因为新药群体药代动力学研究中收集的稀疏数据(sparse data)并不能提供建立 PK 模型的充分信息,因此新药群体 PK 研究不能替代 I 期临床试验中的经典 PK 研究。

## 第六节 临床医学研究的数据管理与处理

临床医学研究数据管理的主要目标是及时获取正确、有效的数据,使之符合统计分析与报告的要求。

### 一、临床医学研究的数据来源与采集

临床医学研究中的数据主要来自受试者医疗病历文件,包括主诉、生命体征、体格检查、不良事件、实验室检查、特殊检查等。

1. 受试者主诉 主诉指受试者感受最主要的痛苦或最明显的症状或(和)体征,也就是受试者主动向研究医师告知的内容和就诊最主要的原因,是对原发疾病或服药后的自身感受的说明。

采集与记录受试者主诉由具有相应资质的临床医生完成。I 期临床试验中,研究医师按照试验方案的要求在规定时间内询问受试者主诉,并完整、准确、及时记录于试验原始记录中,并签字确认。II~III 期临床试验中,研究医师按照试验方案的要求在患者就诊时询问患者主诉,并完整、准确、及时记录于患者就诊病历中,并签字确认。I~IV 期临床试验中,受试者出现任何不适的症状和体征,可以随时告诉研究医师,并做记录。

2. 生命体征和体格检查 对受试者的生命体征检查及记录由具有相应资质的临床医生,按照试验方案的要求完成。在原始记录或就诊病历上详细记录阳性体征出现的时间、部位、大小、性质,对于重要的阴性体征也需要详细记录。在随时记录阳性体征的变化,并签字确认。

(1) 血压:试验期间使用同一台血压计测量同一侧上臂,受试者休息至少 5 分钟后测血压两次,舒张压差别不超过 4mmHg。I 期临床试验中,研究医师将两次血压的测量值及测量时间记录于原始记录中,并签字确认。II 至 IV 期临床试验中,研究医师按照试验方案的要求测量两次血压,取均值为该次血压,记录于就诊病历中,并签字确认。

(2) 心率与呼吸:受试者接受测量前,休息至少 5 分钟。研究医师需测量 1 分钟,将测量数

值及时间记录于原始记录或就诊病历中,并签字确认。

(3) 体温:受试者按照临床试验方案的要求测量体温,由具有资质的研究护士或研究助理记录于体温单上。

(4) 体格检查:包括头颈、皮肤、心肺、腹部、四肢、神经系统等。

3. 不良事件 不良事件(Adverse Event, AE)是指研究中(如用药后)出现的任何不良症状,异常体征及异常化验结果,不论是否与药物有关。不良事件的记录由具有资质的临床医生完成。对每一例不良事件应记录:发作情况(表现,出现时间,距用药时间和缓解时间等);严重程度(轻,中,重);药品与不良反应的出现有无合理的时间关系;不良事件是否造成死亡、永久或器质性劳动力丧失、住院等;停药后反应是否消失或减轻;不良反应结果(治愈,好转,有后遗症);与试验药品之间的关系(不可能有关,可疑,可能有关,很可能有关,肯定有关);处理经过:停药观察或需用药或非药物治疗。

4. 严重不良事件 严重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)普遍应用定义为:“导致死亡,危及生命,需要住院治疗或延长住院时间,导致永久或显著的残疾或功能丧失,导致先天畸形或出生缺陷”。在临床试验开始前,根据既往动物实验的结果、同类药物临床试验经验的借鉴、制药过程中原料或辅料可能对人体的影响等,提出严重不良事件的问题,并且制定积极和必要的预防措施,以保障受试者不受损害。临床研究中从试验开始到试验结束,发生的任何严重不良事件,应立即对受试者采取医疗措施,并及时在24小时内报告药品监督管理部门、卫生行政部门、申办者和伦理委员会。必要时修改试验方案,甚至中止试验。

5. 特殊检查 在不同专业会有其专业特点的检查,如心脏冠状动脉性疾病是需要行冠状动脉血管造影检查,胃肠道疾病需要行胃镜或肠镜检查等,这些检查结果将作为重要的药物疗效与安全性的评价指标。

6. 实验室数据 临床医学研究的实验室检查应在具有资质或经过认证的实验室进行。每项检查应开具检查单,注明试验名称、申办者、研究者、受试者姓名及入组号、性别、年龄、检查项目、采集时间及送检时间。实验室检查应在规定时间内完成,报告由具有资质的人员签发。研究医师在收到报告后,需核对试验名称、申办者、研究者、受试者姓名及入组号、性别、年龄、检查项目、采集时间及送检时间,并仔细阅读报告内容,并在报告上签字及时间确认,并将报告收入原始记录或就诊病历中。

7. 数据记录 临床研究的数据由相应资质的人员与原始记录核实、记录并签字。研究医师在收到各类数据报告后,需核对受试者姓名、性别、年龄、检查时间、检查内容等信息,仔细阅读报告内容后,应在报告上签字及时间确认。

电子病历对于患者的疾病相关数据的采集与纸质病历相同,但是对医生作出准确的诊断并临床处理疾病的相关信息,具有更快捷、准确的作用。因此,国内外许多医院都建立并使用了电子病历系统平台。在这个平台上,随着移动医疗在中国的发展,药品的服务等,电子病历则是核心的一环,电子数据的采集管理为临床医学研究提供了更好使用契机。

## 二、数据的管理与处理

目前,临床试验的数据管理模式大多基于纸质病例报告表(Case Report Form, CRF)的数据采集阶段,电子化数据采集与数据管理系统(Electronic Data Capture, EDC)平台的开发和应用,将提高临床试验数据采集的准确性、缩短数据采集和管理时间,从而缩短研究进程和减少研究成本。

1. 试验方案制定时即开始数据的管理 在临床试验方案设计时,临床研究者须同统计学家一起协商讨论临床试验中的相关数据问题。包括临床试验方案中的样本量、应用的盲法、主要指标和次要指标确定、随机分组方法、如何控制试验中的偏倚、是否采用复合指标、全局评价



指标和替代指标、测量指标是否转换为分类指标及 CRF 的制定等。

2. **试验实施前制定统计分析计划** 根据 ICH 的要求,一个临床试验方案中应该有专门的统计段落描述数据的主要统计分析方法。它是对试验方案中描述的分析原则的更加详细的说明,包括关于主要评价指标、次要评价指标和其他数据的详细的可执行的分析程序。统计分析计划应由统计单位提供,并由研究者根据临床试验的要求确认。临床试验结果应当依据方案中规定的分析计划进行分析;如果试验方案有所修改,应该在报告中说明。对于盲法试验,在揭盲之后所作的任何变更都要在临床和统计报告中说明变更的理由。统计分析计划的内容应包括:分析研究的人群,疗效与安全性评价的主要指标、次要指标,统计学方法,缺失数据的处理,亚组分析等。

3. **数据录入后发放数据质询表(可疑问题表)** 统计人员检查 CRF、数据双输入、建立数据库,并对数据进行检查后,发现差异,会向研究者提供数据质询表。发放数据质询表是统计人员对临床试验审核的重要过程。研究者应根据原始记录,对数据质询表的每一个问题给予详细的回答及解释。

4. **数据库锁定前盲态审核** 对于应用盲法的临床试验,在数据库锁定之前,要进行盲态审核。盲态审核会由研究者、申办者及统计人员共同参加。审查盲底及应急信件是否完好无损,并对试验进行揭盲,并于当时按统计要求将盲底即试验组、对照组分组信息数据录入数据库。并提供书面盲态审核及揭盲记录,并有揭盲人及证明人签字。

5. **数据库锁定** 在完成临床试验数据审核及盲态审核工作后,进行数据库锁定。可以将锁定后的数据集传递给相关统计师,按照统计计划书的要求进行统计分析。

6. **完成统计分析报告** 临床研究的数据处理与统计分析,是一门关于收集、分析、解释和表达数据的科学,贯穿在整个临床试验过程中。数据统计应由有资质的统计学家完成,统计学家在试验方案开始制定的时候,就应该参加其中。特别是受试者人数较多的 II 期以上的临床研究,统计学家的专业知识和经验对于临床试验的设计是重要的。

符合统计学原则完成的试验统计,或者有资质的统计学家根据统计分析计划,进行数据处理及统计分析,完成统计分析报告。

### 三、电子数据的应用

随着互联网和计算机技术的应用和普及,越来越多的临床研究采纳电子数据采集技术。使得医学研究数据可以及时录入,实时审核,发现和纠正数据错误,优于临床研究的结果记录于纸质 CRF。目前移动电子设备的发展,包括平板电脑、智能手机等也逐渐列为 EDC 终端的条件,成为电子数据采集、分析和报告系统信息技术的组成部分。电子 CRF (Electronic Case Report Form, eCRF) 的设计是临床试验电子数据采集系统的核心和关键,它已成为新药临床试验中被认可的标准数据载体。

我国临床研究监管部门也鼓励采用电子数据采集技术,但同时要求电子数据的采集、分析、交换、提交等环节必须满足一定的基本要求并符合操作规范。世界各国均有相应的技术指南,制定发布电子数据管理相关的临床研究数据标准、临床研究中计算机系统的验证、EDC 系统的软硬件要求等标准、指导原则或指南等。

### 四、大数据在临床医学研究中的应用和发展

大数据在临床医学研究中必将发挥越来越大的作用。大数据技术将促进医疗数据分析,以患者为核心的数据分析结果,用以指导临床治疗和发展。挖掘宝贵的数据,更好地理解未满足的医疗需求等。帮助科学家更好地理解人类疾病及其治疗方法,有望给医学研究和医疗服务带来革命性变化,吸纳更多的科研人员搜集、存储和分析大量医疗信息,从海量的专业化统计数据

中挖掘研发灵感,开发出更多市场需要的药物。确定新药研发方向,减少药物开发成本,并为发现新的治疗手段提供线索。

### (一) 大数据在临床医学研究的优势

1. 大数据可建模,预测识别可能具有被成功开发为药物的安全有效的潜力备选新分子;
2. 提升临床试验的效率,如可以瞄准特定人群,筛选临床试验受试者;
3. 使临床试验规模减小、时间缩短、成本降低;
4. 实时分析监控临床试验,及早发现可能出现的问题,避免试验过程中成本增加或出现不必要的延误;
5. 使用大数据可以帮助数据在临床试验不同的部位和功能之间的信息壁垒,扩展申办者(制药公司)、研究者(医生)和 CRO 共享关键数据。
6. 监测不良反应:过去临床研究和追踪监测药品、医疗器械的不良反应一直依靠医生和患者的报告,但不乏漏报或无时间妥当处理。发现的不良反应往往也是在患者付出了代价后才认识到,甚至花上好几年时间。现在可以应用互联网进行研究,建立药品和医疗器械副作用数据库,发现、报告不良事件。制药企业、监管部门也可以在从互联网上收集药品、医疗器械方面的反馈意见,分析患者们有关他们药品、医疗器械应用情况的结果,寻找更充分有效的信息,得到比临床试验报告更接近真实的结果。

### (二) 大数据分析和传统统计学方法有什么样的关系

传统的统计学方法解决是通过对样本的分析,然后推断整体的趋势和规律,并且可以发现不同因素之间的因果关系,根据经验和实际情况进行有人参与分析数据的过程。

大数据是以大量数据,甚至所有数据为基础计算分析,找到各个因素之间的相关关系(不是因果关系),以发现数据之间的规律。大数据分析的算法基于计算机固化的模式,原来由人对数据分析的那部分工作,把它约定到计算机的算法里了。

理论上大数据分析更精准,也可以弥补传统误差的缺陷。但是大数据分析会严重受到数据源的影响,准确度未必高非常多,也不一定能发现更多新规律。

### (三) 临床医学研究中大数据技术面临的问题

1. 信息采集不足 大数据需要足够的患者、药物等相关信息,这是数据分析的基础。但是出于患者隐私考虑,患者及医师不愿提供这些信息,制药企业也有可能因为商业利益不愿共享药物成分等敏感信息;

2. 从海量信息中得出有用的结论,专业的数据分析要求高 采集到足够信息后,需要由相关领域的专业人士与信息技术专家一起对数据进行有针对性的归纳和分析,而这种跨学科、跨领域合作能否顺利实现,是大数据技术实际应用中的关键问题。

3. 技术层面还存在网络容量有限的问题 很多新药研发机构现有的基础设施无法满足海量信息分析和处理的需求,因此如何降低存储成本,提升应用价值就成为大数据所面临的关键技术难题。

4. 寻找有价值的信息 “互联网思维”推动临床医学研究加速用互联网的力量改造升级。随着大数据的发展,以及互联网技术创新和产品成本的不断降低,人工智能将会逐步深刻影响人的生活。未来临床医学研究数据收集,难点在于找到什么数据是有价值的。比如一个电子装置可以记录跑了多少步,消耗多少卡路里,却没办法来预测疾病的发生。在海量数据中挖掘有价值的信息,需要跨领域思考的能力。

5. 临床数据共享 制药公司在战胜疾病、维护公众健康方面为社会发挥了关键作用。但是网络化的发展使公众质疑,医药科学界有围绕着临床试验与医疗实践,是否多年以来制药公司隐瞒了大量对其生产的药物不利的数据。由欧洲制药工业协会联盟(EFPIA)和美国药品研究制造商协会(PhRMA),于去年7月签署的“临床试验数据共享共同原则”,在2014年1月1日



生效。开展的临床试验的患者数据、研究数据、完整的临床研究报告和(数据传递)协议,将按照“保护患者隐私和机密商业信息必要条款”,在符合条件的科学和医学研究人员提出申请后共享。为发布研究成果的研究人员可获授权访问这些数据。提交至美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局或欧盟成员国国家药品监管机构的临床试验报告摘要,一旦新药或新适应症获批,可以公开。无论研究成果如何,公司将公布临床试验结果。根据原则,所有Ⅲ期研究结果和“有重大意义的医药”临床试验报告应公开发表。

## 五、研究数据对医学意义的判定

### (一) 数据意义的判定

试验数据的临床结果判定,不仅仅是试验统计报告的翻版,需要经过临床研究医师根据试验方案、试验目的对试验数据的临床意义进行解读及判定。临床试验中有些临床数据会超出正常值范围,但这些“异常值”不一定具有临床意义;同时一些数据虽然在正常范围,但连续检查发现其出现连续升高或下降的趋势,提示药物的疗效/不良反应或机体的损伤。所以,需要研究者根据自己丰富的临床经验及对于临床试验方案深刻的理解,对每一个临床数据意义进行解读及判定,对药物的安全性及有效性进行评价。

### (二) 临床意义的判定

临床试验最终的问题是解决临床诊断、治疗、预防疾病的问题。基本围绕这些问题为核心,进行临床意义的判定。

1. 疗效评价 每一项临床试验都有自己的试验目的,针对试验目的明确试验的主要疗效指标和次要指标。主要指标是指能够为临床研究主要目的提供可信证据的指标,一般选择1或2个主要指标。次要指标指与试验主要目的有关的附加支持指标。

2. 安全性评价 安全性指标的确定和评价是临床试验的重要组成部分。安全性评价指标包括临床观察指标和实验室观察指标两个方面。临床观察指标包括生命体征、体格检查、受试者的主诉与症状及不良事件(包括严重不良事件)。实验室观察指标为反映身体脏器功能的实验室评价指标。

3. 疾病相关指标 这是个涉及相关研究药物、疾病、实验室检测、研究方法、数据处理与统计等多方面的复杂问题,但是在某单一的临床试验中常常不能得到满意的结论,而需要多个试验从多方面去研究、评价临床意义。这也就是为什么在Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期别试验中,往往包含有多项目的不同但内容相关的试验的原因。

## 小 结

临床医学研究包括疾病、药物、医疗器械、流行病学等多学科的交叉,开展人体药物、医疗器械和医学新技术的研究。

随着科学技术的进步和发展,临床医学研究的设计、实施、评估采用了新的标准和研究方法,为人体的临床研究提供了许多可借鉴的经验、方法和科学依据。这些研究包括了医学对疾病和健康规律的理解认识,干预、控制和消灭疾病,增进人类的身心健康,提高生活质量等广义的范畴,涉及生物技术相关的多种科学技术、学科领域。研究方法的应用原则是遵循科学规律,得到各种人体研究的结果,为疾病的准确诊断、安全有效治疗和正确估计预后提供依据,指导临床实践和医学决策。

(李一石 王 杉)

## 第六章 转化医学研究

### 第一节 转化医学概述

#### 一、转化医学的兴起和概念

20世纪以来,在信息科学和生物学等相关学科迅猛发展的同时,医学取得了革命性的进步,一系列严重危害人类生命和健康的疾病得到了有效的控制。应对各种疾病药物的出现,医疗器械及治疗技术的发展,使得人类平均寿命延长,疾病谱发生了根本性的变化。但是人们对于某些疾病的挑战结果仍然不尽如人意,如癌症。自20世纪70年代美国“攻克癌症”计划开始,至今人类攻克癌症的计划尚未取得明显的进展,死于癌症的患者仍逐年增加。据联合国癌症署预测,到2030年,每年死于癌症的人数将达到1700万,超过现阶段的两倍,在发展中国家尤其明显,其中人口老龄化、不良的生活方式,如饮食习惯、吸烟、饮酒、缺乏运动等,都增加了癌症的发病率。

长期以来,面对癌症研究的停滞不前,癌症研究方法主要还是沿用生命科学的思路,重心也是偏向于基础研究,研究方向则因癌症发生、发展的各种理论而无法统一。癌症研究的目的是利用基础研究的成果,转化为临床上治疗癌症的新技术、新疗法。因此,基础研究和临床应用之间的固有屏障必须被打破,使得医学研究获得实在的成效。转化医学(translational medicine)这一新概念的出现和发展,顺应了这一潮流,从而跨越基础研究和临床应用之间的鸿沟,于两者之间建立紧密联系,将基础研究获得的知识、成果快速转化为临床治疗的新方法。

“转化医学”名词最早出现在20世纪90年代,当时发现BRCA1及其他肿瘤相关基因可作为肿瘤早期诊断及治疗的标志物而运用到医学上,从而诞生了这样一个崭新的概念。转化医学在90年代并未受到关注,直到2000年转化医学这一概念才得到发展,并开始引发人们对将基础研究成果快速导向应用的转化科学模式的重视。

从狭义上说,转化医学是医学研究的一个分支,试图在基础研究与临床医疗之间建立更直接的联系。转化医学实际上是指将基础研究的成果进行转化,从而提供给实际患者真正的治疗手段,强调的是从基础实验室到临床病床旁的连接,这通常被称为“从实验台到病床旁”(from bench to bedside, B2B),在基础研究与临床医学之间架起桥梁,努力缩短从基础研究到临床应用的时间,把基础研究获得的科研成果快速有效地转化为临床治疗的新技术、新方法。

此外,转化医学也包含更广泛的含义,主要是指从患者本身出发,开发应用新的技术,着重关注患者的早期检查,进行疾病的早期评估及对患者的个体化治疗(图6-1)。从上述内容可以看出,转化医学是一门综合性的学科,核心宗旨是以患者为中心,利用包括现代分子生物学及基因组测序技术在内的方法将实验室研究成果转化为临床应用;同时,通过临床观察和分析来帮助实验人员更好地认识人体和疾病,优化实验设计,促进基础研究的发展,最终实现整体医疗水平的提高,帮助患者解决健康问题。在当代医疗中,我们发现研究进程向一个更合理、更符合医学科学研究规律、围绕患者为中心的正确方向发展,以及基于医学基础研究出发的临床实践的包容。因此,转化医学研究提倡打破以往研究的传统模式,将单一学科的有限合作转变为由多

学科合作组成的课题协作小组,优势组合,必将为临床实际工作带来极大的裨益。

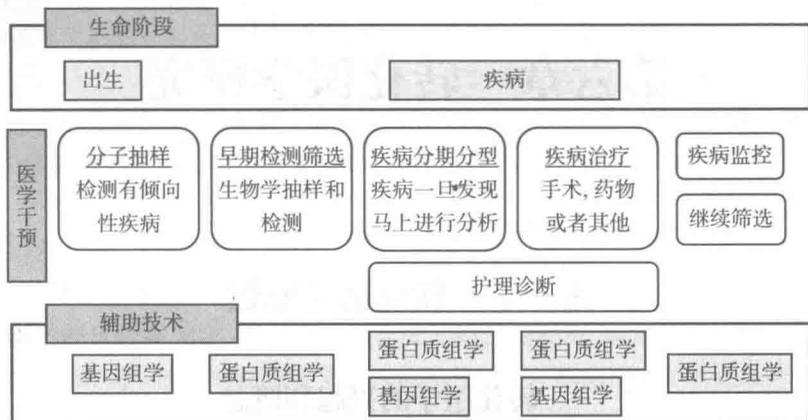


图 6-1 转化医学的含义

## 二、转化医学的发展现状及未来趋势

医学上许多研究成果的应用实质上可以说都是转化医学的成果,众多实验发现的临床应用也都是转化性研究的贡献。目前,转化医学研究已成为医学研究最前沿领域之一。

医工转化的范例:1965年,形状记忆合金在实验室被发现,4年后应用于工业领域。1971年,研究者利用镍钛记忆合金的超弹性设计了矫正牙齿的形状弹性丝,开始了其在医学中的运用。1979~1982年,我国研究者在骨科率先将其用于临床实践,成功治疗了髌骨骨折病例,并随后设计出了双髌髌假体和肩锁关节固定器等形状记忆合金内固定装置。除了在临床骨科中的使用,镍钛记忆合金也被用于制作防止血栓转移的过滤器、堵塞血管的栓塞器、血管夹、血管、计划生育节育环、输卵管绝育夹及尿道、胆道、食管扩张支架、心脏修补器、介入导丝和手术缝合线等。目前形状记忆合金各种制品广泛应用于临床,其应用将继续扩大发展。

转化医学最早来自美国,2003年美国国立卫生研究院(NIH)明确指出转化医学对医疗发展的重要性并制定了路线图,并于2006年设立了临床与转化科学基金(CTSA项目)。2009年SCIENCES杂志推出转化医学子刊SCIENCES translational medicine。2011年国际转化医学学会成立,来自中国、澳大利亚、美国、英国、印度等国的专家在北京召开了国际转化医学学会(ISTM)成立大会,大会推选中国科学家为学会主席。国际转化医学学会成立后,有望把国际转化医学工作带入一个有组织的、合作有序的快速发展阶段。转化医学已成为生命科学研究领域的战略共识,每年国际上都投入大量的资金和物力进行转化医学的研究,2012年仅美国这一个国家在转化医学的投资就已经超过了5亿美元。2013年美国医学科学院对CTSA项目的成果和进展进行了评估,提出了在已经知道该做什么的情况下,如何做得更好的问题。

转化医学在我国虽然只处于起步阶段,但也逐渐受到了重视。目前全国已成立了130多家临床与转化医学中心,旨在建立国家级转化医学协作平台,重点突破在肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、糖尿病等代谢系统疾病中的诸多重大转化研究问题。但是,我国的转化医学领域还没有把关注重点放在建立转化医学教育机制和综合功能架构上来,也没有明确规划出基础研究、临床验证、疾病预防等多个环节的转化研究路线图,更为重要的是,转化医学领域的领军人才和专业化团队的培养仍缺乏行之有效的思路。

目前,随着各地医学院校与理工科院校的合并,所建立起的综合性大学也间接促进了生物学、心理学、物理学、机械学、材料学等与医学科学的交流和联系,便于形成各种转化研究团队,为转化医学研究中心的建立创造更为有利的基础和机遇。目前国内介绍转化医学的文献为数不多。在中国发展转化医学研究中心,应着重于探查和积累中国患者基因及生物标记物方面的资源和信息,加强药物研发领域的研究转化。当今,在强调以应用为风向标开展的科学研究中,转化医学是一个值得重视的发展方向,它所带来的创新理念和实践将有助于实现基础科学成果的最优化,快速提升知识竞争力,加快创新成果服务于大众和社会的进程。

基因医学转化:耳聋的早期诊断治疗是将转化医学运用于预防医学领域的一个典型案例。我国科技工作者研究开发的“遗传性耳聋基因芯片检测系统”,结合了传统测序技术和基因芯片技术的优势,可以同时快速准确地对与遗传性耳聋密切相关基因的突变位点进行测序,帮助临床医生从病因学角度辅助进行耳聋诊断,同时也可以指导患者用药、评价电子耳蜗疗效、指导生活注意事项、指导生育等,为耳聋出生缺陷的“早发现、早预防、早治疗”提供了有效手段。据了解,从2007年正式进入临床以来,该技术已应用于数千名耳聋病患者的基因检测,找到其耳聋的基因病因,同时还为几百对家族中有耳聋患者的育龄夫妇作了耳聋基因筛查,使这些家庭规避了生育聋儿的风险,获得了健康的孩子。

## 第二节 从实验室到临床应用的转化研究

### 一、当前基础研究和临床实践的现状

转化医学概念的产生是有时代发展的历史原因的。一方面当今时代的生命科学、基础医学与临床医学及药物研发都在快速地发展,其任务更加繁重,它们之间特有的屏障呈现出扩大的趋势;另一个方面,伴随着近几年来以人类基因组项目为基础的生命科学的长足发展和后基因组时代提出的路线图计划,以及转化医学向临床医学的各方面渗透,人类正迈向新的医学时代。同时,在最先进的高分辨率、高通量条件下的全基因组相关分析,微阵列基因芯片技术以及其他各种先进组学的支撑下,在实验室进行基础研究所获得的结果有希望快速转化为实践,为临床实际工作提供新方法和手段。

首先,基础研究与临床实践之间的联系有待加强。在20世纪50年代,从事实验研究的科学家都是由临床医生来充当,医生在实验室研究临床中所遇到的问题,经过实验研究再把研究结果应用到临床。此后,在20世纪70年代,随着社会经济的发展和医学知识的不断丰富,特别是分子生物学和细胞生物学的迅速发展,科研活动逐渐自成体系,形成了专门研究的机构。科学家有了更多的自主权决定自己的研究方向,并建立了一整套独特的实验室工作方法,逐步将对疾病的研究推向深入,但同时也使基础研究逐渐与临床分离,导致临床医生只是直接利用基础研究得到的成果,对实验室工作方法不了解,较少参加研究活动。目前从事医学科学研究的大都是理学博士(PhD),临床医生仅是少数,而具有PhD及医学博士(MD)双重知识背景的学者就更为罕见了,而这样的人才正是转化医学领域所迫切需要的。

此外,基础研究与临床的分离实际上是医学科学向纵深发展的结果,导致出现了科研领域人力、物力的投入与问题解决之间的不对应,投入大而产出少,大量的资金背后获得了众多研究论文,但离实际应用还有很长的距离。



转化医学面临的难题:在肿瘤治疗研究中,分子机制方面的研究获得了极大的进展,美国近40年来动用两千多亿美元的科研经费和大量的人力用于肿瘤的研究,发表了超过100万篇与肿瘤相关的研究论文。然而大批高质量研究论文的不断涌现,并未成功实现应用性的成果转化,提高广大肿瘤患者的长期生存率。

在干细胞研究领域,尽管我国每年发表大量科研论文,但临床上至今没有成熟的干细胞分离、提纯和扩增平台,也没有制定统一的操作规范和疗效评价标准。目前除了白血病的治疗可采用骨髓移植法之外,临床上尚无其他用细胞治疗作为常规手段的疾病治疗方法。因此,基础研究与临床研究之间存在的脱节导致了研究成果转化效率不高,从而使新兴分子及细胞技术的应用存在非常大的局限性。

基础科学研究与实际临床应用存在明显脱节现象的原因,一方面是由于在权威杂志发表高影响力的文章成为医学研究机构的动力,而严重忽略了研究的应用性;另一方面临床医生又将自己的精力完全集中在治病救人上,缺乏时间进行学术前沿的学习。同时,基因组学、蛋白质组学等学科技术的发展促进了药物靶向治疗的迅猛发展,而制药工业无法及时对众多的新技术进行消化利用,从而出现了投入大、产出小的情况。

基础研究和医学实践分离的局面使大量的资源被浪费,并且不能高效率地解决问题。这就造成了现在医疗费用成倍上涨,但实际上并未有效解决医学中的根本性问题。所以如何以患者的实际需求为风向标(patient driven research process)开展医学基础研究,才是转化医学的最本质目标。通过这两者的紧密结合,提高解决临床医学重大实际问题的效率,是解决转化医学本质性问题的最有效途径,而如何培养对临床及基础研究相结合的“两栖人才”也成为急需解决的问题。

在我国的一些大型综合性医院缺乏对临床和基础都精通的人才;同时,由于临床医生接受基础研究训练的机会少,交流也很少,导致临床医生很难把握研究前沿,设计的研究项目可能有所欠缺;基础研究人员对临床工作也不够了解,导致他们的研究结果不能真正应用于临床。目前,我国部分研究机构开展的临床与基础的合作主要有以下几种形式:①合作式,基础科研人员与临床医生共同承担科研任务。它的好处在于责任明确,个人能够发挥自己的特长;缺点是存在组织、协调问题。②独立式,临床医生同时承担临床和科研任务,拥有自己的实验室。这种方式的优点是组织协调简单,课题负责人了解临床和基础研究的进展;缺点是临床医生往往承担较为繁重的医疗任务,缺乏充足的时间进行基础研究。③联合培养式,临床和基础的导师共同培养研究生,从事一些临床和基础相结合的研究工作。这种方式有助于培养临床、基础兼修的人才,但由于培养时间较短,缺乏一定的研究深度。

国外研究机构/医院的临床医生大多具有双学位(PhD/MD),医院投入很大的精力从事临床研究,研究课题由临床医生提供,从事研究的人员既包括临床医生,还有很多从事分子生物学、化学、药理学等研究的PhD辅助。因此,促进临床与基础研究结合,需要增进临床医生与基础研究人员之间的互相沟通,临床医生要重视基础研究,主动和基础研究人员合作;基础研究人员也要主动从临床医生那里获知临床需求,双方在思维的碰撞中产生新思路。

其次,疾病谱的转变促使对个体化治疗的需求。在发达国家和地区,疾病谱以一些慢性病为主,而在发展中国家,传染性疾病和营养缺乏所致疾病占主导。在我国,随着改革开放的进程和经济的迅猛发展,生活方式发生了根本性的变化,我国最新的疾病谱已从急性病向慢性病转化,其同时具有发达国家和发展中国家相互结合的疾病谱特征。而不断增高的慢性疾病发病率,增加了医疗消耗及医疗负担。因此,各种急慢性疾病的预防及干预必将成为极其重要的方向。传统的研究方法已经满足不了这些复杂疾病的防治需要,而应该采用多因素分析思路,将基础



医学和临床医学等学科进行有机的结合。由于每个人的遗传背景不同,因此对于疾病表现出很大的个体差异性,对同样疾病用同种方法或同种药物治疗所取得的疗效和副作用可能不同,这就使以个体分子分型为基础的个性化治疗的重要性逐步被大家所认识。

最后,基础医学科学研究积累了大量的基因组学、蛋白质组学等各种组学的数据,我们需要对这大量的数据进行解析。假如不能有效利用这些数据,就失去了前期研究的意义。继续将海量的数据的分析结果转化为解决实际临床问题的有用资源是亟待解决的难题。医学、生命科学及信息科学等各领域科学家的有效合作才是破解这个难题的关键。综上所述,现在的科学研究方向已经从微观走向宏观,系统生物学的时代即将到来,对从根本上改变医学研究的模式提出了更大的需求。

## 二、转化医学的研究模式及方向

什么是转化医学? 不同人具有不同的答案。对于一个探索新药的基础研究者来说,转化医学应该包括医学化学、动物实验;而对于从事于诊断、医学影像或者普查预防的专家来说,转化医学又将有不同的内涵。临床医学注重于疾病的预防、诊断和治疗,而基础研究侧重于探寻和创造。因此转化医学的最重要特点是以人的健康为根本出发点,将研究的出发点聚焦于具体重大疾病,以将基础研究成果转化为临床医疗实践为最终目标。鼓励基础和临床合作,将带来全新的生物医学研究模式,极大地缩短转化所需要的时间,培养出更多的转化医学研究专家。总之,探索更高效、更方便地从实验室(探索、发现、创造)到病床(临床预防、诊断、治疗)的转化是转化医学的核心内容。

转化医学是多学科交叉发展,特别是在各种组学,如基因组学和蛋白质组学以及生物信息学向纵深发展的产物,这些组学所得到的庞大的数据库,结合分子生物学所得数据,可筛选各种标志物,用于疾病预测、诊断、预后评估、治疗和新药的开发。转化医学将通过 3P 促进医学的发展:

首先,分子标志物的鉴定和应用。基于各种组学方法筛选出用于早期诊断、预测、判断疗效和评估预后的生物标志物及药物靶标。分子标志物的确立,可为探索新的药物和治疗方法提供基础,缩短药物研究从开发到实际应用的时间,提高研究成果的转化效率。这些分子标志物的开发,将针对疾病的预防、诊断及治疗发挥指导作用。

当前,信息技术的高速发展使医学的跨地区、跨国界合作成为了可能,同时也出现了基础和临床各学科间的交叉合作。转化医学以临床实际中的重要疾病为出发点,以解除患者的病痛为目的,通过多方协作促进医学成果的转化。包括计算机科学及生物信息学在内的高分辨、高通量技术的日益成熟,以及各种新型检测、分析设备及技术的应用,使得许多以前难以分辨和检测的疾病能在基因/蛋白质水平得到检测,甚至可以在患者还未出现症状就能作出预测。正是这些协作的方式和技术的进步,使得人们在检测疾病的准确率,以及诊断时间的提前上都有了明显进步,从而促进转化医学快速地发展。据统计,我国 70% 的残疾患者是由出生缺陷所致。目前,我国每年新增出生缺陷儿总数高达 90 万例,约占出生人口总数的 5.6%,已成为威胁人口健康的严重问题。其中 20%~25% 的婴儿出生缺陷和发育相关疾病与基因组紊乱相关。高分辨、高通量的全基因组微阵列的比较基因组杂交芯片(CGH 微阵列)和单核苷酸芯片(SNP 微阵列)等相关技术为检测婴儿出生缺陷和发育有关疾病的早期诊断提供了一个有力的平台,将检测效率提高了 10 倍,并且可以运用有效的产前诊断方法控制有缺陷的婴儿出生。目前,部分高校及研究机构正在研发适合我国人群的高分辨率的全基因组微阵列芯片,以成功的检测出婴儿出生缺陷和发育相关疾病。

各种与肿瘤发生发展相关标志物的鉴定也是当前研究的热点。分子靶向治疗作为转化医学的研究重点逐渐显示其在诊断、预防、治疗中的作用。可以预计未来的几年会有更多的成果



甚至有实质意义的转化,但这些还要依靠于转化医学各领域的协作研究。

**肿瘤标志物与靶向治疗:**极光激酶 Aurora-A 是 Aurora 激酶家族的一个重要成员,传统的研究认为其参与中心体成熟、有丝分裂启动、纺锤体两极形成等过程的调控。作为调控细胞有丝分裂的关键激酶,Aurora-A 还与人类恶性肿瘤的发生发展密切相关。在急性髓系白血病和许多部位的实体瘤,如乳腺癌、肝癌、食管癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌及膀胱癌中,均发现 Aurora-A 的基因扩增、突变或蛋白高表达。有研究表明,Aurora-A 是一种潜在的癌基因,其过表达是导致肿瘤发生的原因之一。基于 Aurora 激酶在肿瘤发生、发展中所起的核心作用,随着新近对该激酶活性位点晶体结构的阐明,一些抗癌药物的知名生产商开始致力于小分子抑制剂的设计与研究,以抑制癌变中 Aurora 激酶的过度活性,包括 VX-680, Hesperadin, ZM447439, AKI, MLN8054 和 AZD1152 等。该类抑制剂通过阻止细胞正常分裂并诱导凋亡对肿瘤细胞产生长效抗癌作用。Aurora 激酶小分子抑制剂的靶向治疗以其选择性强、毒力低的优势已试用于实体肿瘤,如非小细胞性肺癌、大肠癌的临床治疗,并显示出此新靶点的疗效优势,部分已处于临床前期和 I、II 期临床实验阶段,使 Aurora 激酶在癌症发生、治疗的研究中成为新的热点。

其次,疾病治疗效果和预后的评估与预测。因为遗传背景、环境等因素的差别,同种疾病的患者对同种治疗方法或同种药物的效果可表现出较大的差异。由于转化医学的目标之一就是发现和鉴定与疾病相关的生物标志物,因此,在分子生物学研究的基础上,我们可利用经评估有效的生物标志物,进行患者药物敏感性和预后的检测,选择敏感的药物和适当的剂量,对症下药,以提高治疗效果和改善疾病预后,阐明疾病的病因和发展机制,以循证医学为基本原则开展临床实际医疗工作。

再次,基于分子分型的个体化治疗。如果医生给不同患者开同样的药,每个人的药效不尽相同,有些人对青霉素过敏,而有些人对庆大霉素过敏,这种不同的药物副作用反应与基因差异有关。恶性肿瘤、糖尿病、心脑血管病等以及大多数慢性病都是多病因导致的疾病,其发病机制非常复杂。因此,“单一的药物或诊治方法适用所有患者”(one size fits all)的医疗时代已经过去。在以患者的遗传背景和疾病基本特征的基础上进行个体化的分子分型,并在此基础上实施个体化治疗是当代医学的目标以及未来的发展方向。个体化医疗的实施,可以使医生针对每个患者特点,合理选择治疗方法和药物,从而达到最有效、最经济和最小毒副作用的目的。转化医学研究产生了分子医学(molecular medicine)和个体化医学(personalized medicine)。针对基因与疾病的有关难题,科学家们正在尝试制作针对每个人基因的卡片。当个体来到医院诊病时,医生就可以根据卡片中的基因信息提供个性化的诊断和治疗。例如患者携带某个疾病的基因,医生就会为其提供个性化的医疗方案,从而使其得到有效的治疗,避免误诊、误治。从个体来到个体去,是未来医学的发展趋势。

**转化医学在个体化治疗中的应用:**“一针致聋”的预防是基础研究转化为临床应用的成功例子。在我国,有相当比例的耳聋患者是由于链霉素等氨基糖苷类抗生素的使用不当引起的。研究结果证明这类患者的线粒体基因突变,从而对此类药物敏感度较正常人高,由此造成某些儿童“一针致聋”。现在通过基因检测技术,用一根头发或者一滴血液,就可以检测出是否有此类基因的变异,变异者就不能使用该类抗生素,从而预防耳聋的发生。

类似的例子还包括西妥昔单抗的药物敏感性检查。西妥昔单抗可用于对以伊立替康

为基础的化疗方案耐药的转移性直肠癌的治疗。西妥昔单抗可与表达于正常细胞和多种肿瘤细胞表面的 EGF 受体特异性结合,并竞争性阻断 EGF 和其他配体,阻断细胞内信号转导途径,从而抑制癌细胞的增殖,诱导癌细胞的凋亡。随着西妥昔单抗的不断推广,人们逐渐发现其在一部分的病例中的治疗效果并不理想。研究发现,西妥昔单抗的治疗效果与 *K-ras* 基因状态密切相关。西妥昔单抗仅对部分 *K-ras* 野生型有效,而对 *K-ras* 突变型无效。当 *K-ras* 基因突变后,可以通过旁路激活细胞内信号转导,从而导致西妥昔单抗的抗癌活性丧失。并且随着研究的不断深入,发现 *K-ras* 基因野生型的结直肠癌患者如果出现 RRAF、PI3K 的突变或 PTEN 的缺失,也不能从抗 EGFR 的治疗中获益。所以对于结肠直肠癌患者,如果进行多基因检测分析,对不同基因型的患者采用不同的治疗方案,可以达到更好的治疗效果。

除了推动 21 世纪 3P 医学的发展外,在制药工业中,转化医学可降低实验中药物靶标的失败率,从而达到节约成本、提高效率的目的。组合化学、高通量筛选,以及人类基因组序列信息的利用带来了两个主要的后果:①显著增加了药物靶标的数量,医药公司可供临床研发候选药物的数量翻了数倍,但同时面临着临床试验的单位成本提高这一束缚药物研发机构的重大问题;②为我们打开了许多通向崭新靶标的大门。转化医学的重要任务是,通过对分子标记物和基础性研究的把握,保证研究的功效以及安全性。

转化医学带来的创新理念和实践将有助于快速实现基础科学成果应用于临床,服务于大众,加快医学的发展。全球范围对转化医学意义及价值已高度关注,各国着手开始制定各种计划并加以实施,鼓励转化医学的发展,并催生战略行动。

转化医学在全世界受到高度关注:在美国,NIH 已经逐步认识到为临床与转化科学新学科发展创造机会是顺应科学的持续发展所必备,因此加大了支持力度,重点加强临床和转化科学学科建设。2003 年,NIH 宣布了发展生物医学的长期计划,2004 年初步投入 1.25 亿美元,到 2009 年总额达到 20 亿美元,现今美国投入生物医学的费用高达 300 亿美元。这其中大部分项目的目标就是培养拥有不同知识背景、能协调基础科研与临床工作协作研究的团队,包括培养一批可进行转化研究的临床医生,在总投入资金中,90% 是用在马里兰州、贝塞斯达的国立卫生研究院。例如,COX 抑制剂是一种重要的止痛药,而之前该抑制剂因为强烈的心脏毒性作用被制药商所忽略,菲茨杰拉德中心的研究工作正是通过探索一些生物标志物,以确定该抑制剂的适用人群。

在欧洲,转化医学的研究也迅速发展起来,有 20 家国家研究机构相继成为 CTSCs。转化医学的研究必将推动全世界药品研发的个体化,并将会给生物医药产业带来新的契机。此外,早在 2003 年 BioMed Central 出版集团推出了转化医学领域的专业期刊“*Journal of Translational Medicine*”,并设立了转化医学领域的专业奖金“The Excellence in Translational Medicine Award”,以鼓励为转化医学作出突出贡献的专业人员。现如今转化医学领域的杂志相继推出,例如“*SCIENCES translational medicine*”在医学科学领域中占有非常重要的地位。

目前,国内还没有较大规模的专门转化医学中心,但很多高等院校、医院的科研部门与生物医药公司进行的合作均可以划分为转化医学范畴,专业的转化医学中心已逐步建立。很多国内的学者已经在转化医学领域获得了全世界同行的认可,以我国目前的条件,转化医学的发展拥有足够的基础,因此应当充分利用我国丰富的资源,在转化医学发展所带来的各种创新理念指



引下,使基础研究成果能够尽快向临床转化。

**转化医学成功案例:**白血病是严重危害人类健康的疾病之一。20世纪60年代以前,缺乏有效的治疗方法。对于某些急性白血病如急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL),化疗可加重和促进出血,导致患者早期死亡。20世纪70年代后期,我国科学家成功运用“诱导分化”探索出治疗白血病的新突破。研究者从文献上获悉维甲酸类化合物(retinoic acids)在体外可诱导类APL白血病的细胞株分化。科学家们在体外对全反式维A酸(all-trans retinoic acid, ATRA)进行研究,证明了它对HL-60和APL细胞都有明显的诱导分化作用。之后,他们把该研究成果推向临床并得到了可喜的结果。

20世纪90年代,科学家们用 $As_2O_3$ 治疗复发APL,CR率达85%以上。他们研究发现,在高浓度下, $As_2O_3$ 通过激活线粒体介导的内源凋亡途径诱导凋亡;在低浓度下, $As_2O_3$ 能促进APL细胞分化。该成果在Blood上发表后,引起国际同行的高度关注,Science为此发表专题讨论。进一步的研究证实,ATRA可作用于RAR $\alpha$ 而 $As_2O_3$ 作用于PML,两者通过不同的途径实现促进凋亡和诱导分化的双重作用。为了明确ATRA与 $As_2O_3$ 联用能否进一步提高对APL的疗效,中国科学家们与国外实验室合作,在动物体内外的实验以及临床研究中证实了这一设想。这是典型的转化医学成功的典范,先由临床发现问题,再由基础研究得到一定的结论,反馈指导临床,最终使患者获益。

转化医学从最初概念的提出到现在虽然才十多年,但其发展极其迅速,并引起了广泛的关注与重视,特别是在现阶段医学研究遇到许多困境的情况下,转化医学将新的曙光带给了临床和基础研究。

**肿瘤免疫治疗:**近几年来,随着细胞生物学的快速发展,在细胞治疗领域全世界已经进行了大量的探索,细胞治疗在肿瘤治疗领域也出现了一些令人振奋的试验结果。例如DC-CIK细胞抗肿瘤的基础研究和临床应用。树突状细胞(DC)和细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)在人体免疫中起重要作用。DC为抗原递呈细胞,CIK在抗肿瘤的过程中可诱导肿瘤细胞凋亡。肿瘤患者一般存在功能性的DC缺乏,并且肿瘤细胞会对抗肿瘤的免疫效应细胞发生抵抗导致过继免疫治疗疗效不佳。DC与CIK细胞通过共培养可降低CIK细胞群中的免疫抑制T细胞而达到削弱Treg对抗肿瘤免疫细胞的抑制作用。CIK细胞和DC共培养能显著增加树突状细胞和共刺激分子递呈抗原的特异性,促进树突状细胞IL-12的分泌和CIK细胞的细胞毒性,而IL-12摄取阻断则会减弱CIK细胞的细胞毒性。DC可促进CIK细胞高表达CD28和CD40及其配体,这对介导DC-CIK细胞的细胞毒活性有重要意义。依据这些原理,有些肿瘤医院对接受过化疗的患者进行自体免疫细胞治疗,并取得了一定的疗效,这为抗肿瘤的治疗提供了一个很好的辅助治疗方法。

程序性死亡因子1(programmed death-1, PD1)及其配体(programmed death ligand, PDL)属于B7家族的共刺激因子,介导免疫反应的负性调节。PDL1蛋白分子在正常组织中几乎不表达,但普遍存在于人肺癌、卵巢癌、结肠癌等多种肿瘤细胞表面。肿瘤细胞表面的PDL1能诱导肿瘤特异性CTL凋亡,从而抑制机体对肿瘤的免疫应答;而在淋巴器官内,抗原呈递细胞表面的PDL1与初始T淋巴细胞相互作用,诱导T淋巴细胞的无能。因此,PDL1是参与肿瘤免疫逃逸的重要分子。在免疫治疗中,通过阻断PD-1/PDL1来抑制肿瘤的免疫逃逸,提高初始T细胞的激活能力和CTL的杀伤活力,从而提高其对抗原物质的免疫应答,为肿瘤的辅助治疗提供了一个新的思路。

### 第三节 转化医学面临的问题

转化医学,作为一个新兴的多学科多领域交叉的医学亚分类,其发展与成熟必将最终推动医学科学的进步。这需要经过长时间的积累,也需要融合多个学科,互相取长补短互相完善,才能将转化医学的作用最大限度地发挥出来。事实上,转化医学的发展面临了诸多的挑战,主要来自学术、工业及政府等多个层面(表 6-1)。

表 6-1 转化医学中所遇到的挑战

区域	过程	问题
学术	生物医学研究	对专业化的需求以及数据整合的不足
	知识产权、出版和资金	竞争
	动物模型	动物和人体生理学上有显著性差异
	人体研究	个体差异、病患和样本的有限、伦理观念和法律的限制
工业	与学术的联系	缺乏联系以及复杂化使得难以制订研究方向,缺乏制造工艺和毒理研究等资源
	小生物技术公司状态	高度不稳定性、更加紧迫地需要成熟的产品以获得资本的支持
	内部文化	厌恶冒险;陈旧的操作流程
政府	增加调节需求	医疗事业的花费大幅度增加
	经济萎缩	减少的国内或国际研究经费

学术层面上,20 世纪末生物医学的迅猛发展,出现了真正的分子医学革命,针对临床问题及向临床转化的研究提出了前所未有的强烈需求。人类基因组测序完成后,当人们为新技术战胜疾病的光明前景而欢欣鼓舞时,科学家们又面临着两大严峻问题。首先是大规模、高通量的各种新型检测、分析设备产生了海量的数据,但是面对这么强大的数据库,研究人员并不能合理地进行准确评估。而同时,现有的基础研究通常停留在采用常规技术来证明与人类病理生理相关的问题,从而导致成果的获得及转化速度极为缓慢。这两方面出现的严重摩擦,导致实验室的研究成果距离成为临床可以应用的治疗手段还有相当远的距离。

工业层面上,制药公司倾向于采用成熟的、陈旧的传统工艺,经常以保守的观点对待新技术及挑战。一个典型的例子就是采用从动物到人的传统评估模型,这是最经典的产品评估方法。但是,众所周知,动物模型并不能完全反映人体的各种反应,从而会出现临床实验与动物实验的巨大差别。同时,新药的研发需花费很大的成本,而企业的后备基金有限,通常只有少数的大企业拥有自己的研发部门,可参与这种风险投资。除了资金投资收缩的问题外,在资金到位之前如何验证各种有效数据,包括药物成分的合成分析、毒性试验、知识产权的获得等都是制药公司面临的巨大问题。

政府层面上,国际机构以及一些政策、法规、伦理道德相关的团体对国家政府部门提出了更高的要求,如呼吁出台新的调控政策法规,该问题在一些药物的联用方案以及生物标志物的鉴定领域表现得尤为突出。重要的是,当前在医学领域出现的过调节现象导致了医学成果的转化如新药开发的速度缓慢,使制药公司成本上升,而这些成本最终将由社会所支付。在一些国家中,医药成本的提高将使人民得不到应有的医疗保障。

在面临各种挑战的今天,转化医学的发展需要一个连续的过程,从一种概念到临床试验,最终到一种新的技术或药物的发明。这个复杂、多维、相互联系的过程需要具备不同的技能,这些



技能涉及了学术、工业以及政府各个层次(表 6-2)。任何一个解决方法都应该从深刻地认识我们当前转化医学领域存在的问题开始,用全面的、创新的眼光处理变化多端的问题。

表 6-2 转化医学研究中所需要的技能

项目	需要的工具和技能
生物医学研究	综合知识,基础研究工作的能力,课题设计所具备的知识
知识产权	专长于知识产权和专利的发展和保护,了解其基本流程、策略和重要性
资金	资金来源,谈判能力以及与政府和工厂发展良好关系的能力
管理机构	各种管理体制的知识(国内、国际、超国际),通过该体系解决问题的能力并了解所涉及的形式和过程
法律问题	了解知识产权相关法律,患者权益、研究者权益和有关学术界、创业公司、工厂三者之间协作的基础法律
伦理问题	了解患者和动物权益、大学和管理体制中有关协议和规定,了解风险利益分析
沟通技能	能够与各层次的人员沟通、具有写作能力、文件组织能力以及部门之间互通协调能力
临床前实验	懂得临床实验前的监管要求,能够评估标准操作流程的可行性以及策略性优化资源的能力
设计临床前实验和临床试验	挑战和关注问题,能够有效计划,拥有迎接挑战的批判性思考技能,能够发展一项草案并构建合作
基础技能	网络操作、团队构建和沟通技能以及战略思考、创造性解决问题

转化性研究可加速医学与其他科学技术紧密结合和知识产权的商业化,同时也刺激新型教育模式的产生。转化医学是将相对独立的学科整合到同一个包含临床与基础研究的学科中去,必将促进多学科交叉策略以及新型平台的建立。转化医学的模式有助于培养具有新型医学理念和能力的医疗工作者和研究人员,培养既能治疗疾病又能进行研究的“两栖人才”,进一步推进各学科的综合发展。一方面鼓励临床学生在完成医学博士学位过程中,能够积极参与医学基础研究,另一方面,基础科研人员要掌握基本的医学临床知识。很多世界著名大学,实行了医学博士/理学博士的双博士学位培养计划,就是学生利用 3~6 年拿到理学博士学位后,再通过医学课程的学习及考试,拿到医学博士学位。我国也有一些高校与国际接轨,采用了这种双博士学位培养体系。另外,在世界顶级学府哈佛大学和麻省理工大学,还设有理学博士研究生的临床轮转计划,学生被看为三年级的医学学生,被分配至一些临床科室学习。美国得克萨斯州立大学安德森癌症中心在医学教学过程中,运用灵活机动的培养模式,鼓励所有学生在完成临床工作的同时,积极进行基础科研以及经常参与多学科的研究会议。只有将转化医学的概念深入人心,对于此交叉学科的人才培养,做到个体化因材施教,才能真正在基础和临床之间架起一道桥梁,从而促进医学学科的进步。

面对转化医学的发展障碍,要根据实际情况找到解决问题的对策,最基本的需要先建立转化性研究的科学理念。通过宣传使人们理解其重要性,促使人们观念发生转变,以转化医学的理念来指导医学科学研究和患者治疗工作。其次是整合资源、建立平台。建立整合患者病理、临床诊治、生存和预后等数据资料库,以及具有完整患者生物标本的、开放式的疾病研究平台。通过对分子生物学和生物信息学技术发现鉴定的生物标志物进行评估,以真正实现研究成果应用于临床实践的目的。只有整合生物学、数学、生物信息学、计算机科学和临床医学等多学科资源,推动相关学科的交叉研究,才能揭示遗传、环境等因素对疾病发生发展的相互作用,最终实现恶性肿瘤等人类重大复杂疾病的防治。最后是增加政策引导和对生物基础研究的支持力度,减少临床调查的成本,使科研机构与公司企业之间合作关系达到最大程度的优化。转化医学最

终的实现及发展需要转化医学研究中心、研究型医院实验室、医学院校、企业联合研发中心、制药公司、医疗器械公司及相关管理机构共同的努力(图 6-2)。

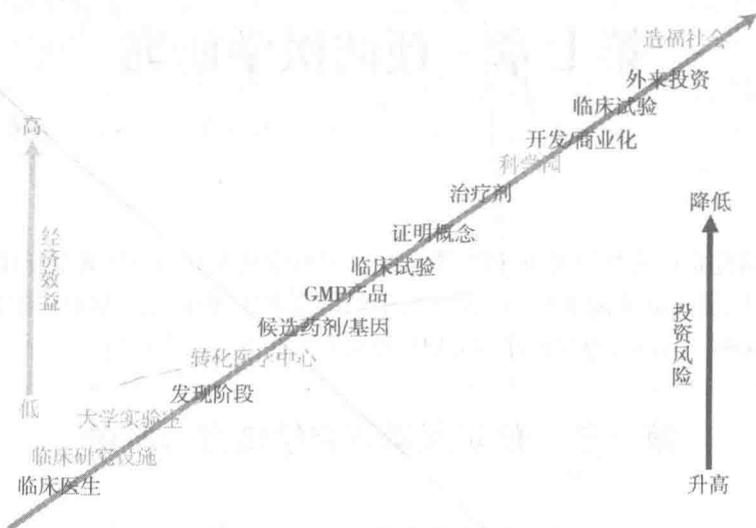


图 6-2 转化医学的产业转化

## 小 结

基础研究的发现必须应用于临床实践,才能真正造福于人类。基础研究与临床是否能够很好的结合将是 21 世纪医学科学发展的关键。转化医学要利用拥有多种交叉学科平台的优势,以临床工作中的实际需求作为出发点,借助拥有的强大的基础研究力量,解决医学上的实际问题,最终给患者带来福音。在未来医学的发展道路上,转化医学必将扮演非常重要的角色,在世界各国都给予高度重视的情况下,我国必须抓住机遇,加强转化医学的理念,为基础研究和临床实践构建交流和沟通的平台,为医学的发展和突破带来核心性的改变。

(刘 强)

## 推荐阅读

1. 张守勤. 超高压生物技术及应用. 北京:科学出版社,2012
2. 葛胜德. MEEK 微型皮片移植技术的临床转化与探索. 北京:人民卫生出版社,2013



## 第七章 预防医学研究

预防医学研究是以人群为对象,研究影响疾病或健康状况的相关因素及作用规律,从而为预防和控制疾病、促进群体健康服务。预防医学的研究方法,根据不同研究对象和研究目的而确定,在同一项研究工作中,也往往需要采用几种研究方法进行综合研究。

### 第一节 预防医学研究领域方法概述

#### 一、宏观与微观相结合的研究方法

宏观思维研究方法是预防医学研究的基本方法。这些研究方法具有严格的设计、测量和评价标准,重点体现在研究过程中要求观察和分析程序密切联系、不可分割;提出对研究纳入样本的代表性、可比性以及信息采集真实性的严格要求。根据研究性质,流行病学研究方法可以分为三个类型,即描述性研究、分析性研究和实验性研究。这些分类中,描述性研究所需时间短,工作量较少,适合于初步信息收集和探索性研究;分析性研究设计比较复杂,但结果相对更为准确,适合深入探索和验证性研究;实验性研究现场工作量大,所需时间长,但其结果的准确性高,论证强度高,适合病因的最后验证和防治方法验证。

有关人群研究中的几个术语:

目标人群(target population):研究结果能够适合推论到的人群。

源人群(source population):目标人群中适合研究的人群,或者说能提供合格研究对象的人群。

研究对象(study participants):来自源人群的直接用于研究的个体。

“暴露”(Exposure):指曾经接触过某种研究因素或具备某种特征。如接触过某化学物质或物理因素,食用过或饮用过某食品、饮料和药物;具备性别、年龄、职业、身高、体重的某种特征,处于什么疾病状态,从事何种体力劳动等。

近年来,分子生物学技术有了突破性进展,并已渗透到医学科学各个领域。微观研究如各种实验室检测技术方法:核酸技术、蛋白质技术、酶学技术和生物芯片技术等应用到人群生物标本的检测,使分子流行病学的发展带来新的机遇,特别是慢性非传染性疾病,其致病因素复杂,遗传因素和环境因素如生活方式、饮食行为、职业和生活环境等多因素共同作用的结果。分子流行病学是在人群流行病学研究中应用分子生物学理论与技术,研究和应用各种生物学标志物,从分子基因水平来探讨遗传危险因素与疾病发生的关系,阐述遗传与环境对疾病发生的作用大小及两者间的交互作用等。分子生物学与流行病学的交叉融合,使流行病学传统的宏观研究与微观研究有机结合起来,既能从群体水平,又能从细胞水平阐明疾病的病因、发病机制及其影响因素。此外,借助统计学分析方法,如:多变量模型的应用、时间序列资料的分析和效能的估计、生存分析、Bayes方法的应用等,帮助我们透过“偶然性”来揭示事物的客观规律。因此,宏观研究与微观研究相结合的研究方法,二者相辅相成,互为补充,从而使人们对疾病及健康相关问题的认识更全面、更深刻。例如2型糖尿病易感基因的研究,随着全基因组关联研究

(Genome-wide Association Study, GWAS)技术的推出,目前已有约 40 余个与 2 型糖尿病相关的位点被鉴定出来,但大多数的 GWAS 是在欧洲裔人群中进行的,而不同种族人群的遗传背景和环境因素存在种族差异,研究显示在中国人群中基因 CDKN2A/B, CDKAL1, IGF2BP2, NOTCH2 和 TCF7L2 等多个基因区域鉴定出 2 型糖尿病相关的多态位点,但到目前为止,在易感基因研究中所取得的进展亦只能解释 2 型糖尿病约 10% 的遗传变异,具有遗传易感性的个体在环境因素如肥胖、高脂饮食、体力活动不足等因素的作用下,更易发生 2 型糖尿病。

## 二、定量研究与定性研究相结合的研究方法

定量研究(quantitative research)也称为量化研究,是指确定事物某方面量的规律性的科学研究,是将问题与现象用数量来表示,进而去分析和解释,从而检验研究者关于该事物的某些理论假设的研究方法。定量研究设计的方法主要有观察法、调查法和实验法。它通过对研究对象的特征按某种标准予以量化来测定对象特征数值,或计算出某些因素间的量的变化规律,由此得出“科学的”、“客观的”研究结果。

定性研究(qualitative research)也称为质的研究,目前尚无一个明确、公认的定义。一般认为定性研究是以研究者本人作为研究工具,在自然情境下采用多种资料收集方法对社会现象进行整体性探究,使用归纳法分析资料和形成理论,通过与研究对象的互动理解他们行为的意义和他们对事物的看法,然后在这一基础上建立假设和理论的研究方法。

定性研究是社会科学领域常用的研究方法。随着疾病谱由传染病向慢性非传染病和伤害转变,医学模式由生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,定性研究方法也逐渐进入医学研究领域。如果说定量研究是解决“是什么”的问题,那么定性研究是解决“为什么”的问题。研究者在同一个研究项目中使用定性研究和定量研究,两者相互补充,在不同层面和角度对同一研究问题进行探讨,共同揭示研究现象的不同侧面,从而更好地回答研究的问题。如一项对上海市生态环境的调查,研究者既需要了解每个家庭一个月的平均用水量,也需要了解家庭成员用水的观念,前者就可以使用定量的方法进行抽样调查,后者则可以采用定性研究的方法进行个人访谈以及参与型或非参与型观察。

## 第二节 现况调查

### 一、现况调查的定义及特征

#### (一) 定义

现况调查(prevalence study)是研究特定时间与特定空间内人群中的有关变量与疾病或健康状况的关系。由于所获得的资料是在某一特定时间上收集的,好似时间的一个横断面,故又称横断面调查(cross sectional study)。

#### (二) 用途

开展现况调查能掌握人群中疾病或健康的状态及分布特点,可开展以下五个方面的工作。

1. 探索和建立病因假设 病因研究是医学研究中最重要、最复杂的工作,一种新的疾病或健康状况出现时,其“病因”的探索必须从现况调查开始,从“事件”的分布入手,依据分布的一致性和差异性,进行逻辑推论并提出病因的假设,为深入的验证分析奠定基础。

2. 为拟定健康促进对策提供依据 卫生机构在拟定卫生工作计划和健康促进对策时必须根据实际情况进行。一个地区的健康状况和相关问题的数据和信息可以通过现况调查获得,在分析中进一步找出重点问题、重点人群和应对方法即可提出较科学的对策和方案。

3. 开展二级疾病预防 早期诊断、早期治疗可以明显消除疾病的危害。利用现况调查,在



人群中开展大规模的疾病筛检,是早期发现患者的有效方法。随着人们生活水平的提高,医疗服务质量的快速发展,以现况调查形式开展社区卫生活动将被推广。这种调查一方面有利于社区早期检出患者,另一方面也为医疗机构提供了良好的健康基线信息。

4. 评价防治工作效果 在大规模防治工作开展的前后,分别作现况调查,根据患病率差别的比较,可以评价该防治措施的效果。

5. 开展主动性疾病监测 疾病监测是各级疾病预防控制中心的重要工作内容,除常规的监测内容外,对于一些重要的疾病和健康问题应当有针对性的收集资料,以弥补疾病监测和常规登记报告的不足,从而提高监测工作质量。

### (三) 现况调查的种类

1. 普查 普查(census)是指对特定时间,特定范围人群的全面调查。特定时间应该较短,甚至指时点,可以是1~2天或1~2周,大规模普查不宜超过2~3个月,不宜太长。特定范围指某个地区或某种特征的人群。

普查可完成现况调查的常见应用范畴的任务,而其最具优势的工作任务是早期发现患者,以便早期诊断、早期治疗疾病,提高治愈率,控制或降低疾病的伤害程度。如对社区40岁以上女性人群开展宫颈癌的普查;对矿工进行尘肺筛检,对石棉工进行石棉肺、肺癌的筛检。这种以发现某病的全部现患患者,特别是临床前期患者为目标的调查又被称为筛检(screening)。此外,当疾病发生暴发或流行时,通过普查可获得疾病分布的更为完整的信息,有利于了解疾病流行的全貌。如某单位发生甲型流感疫情,对该地区进行普查可以掌握该单位全部的疾病病例,甚至包括轻型病例、隐型病例等。

#### 2. 抽样调查

(1) 定义及特点:抽样调查(sampling survey)是指调查某人群中一部分有代表性的样本人群,根据这种调查结果可估计出该人群某病的患病率或某些特征的情况。这是以小窥大,以样本估计总体的调查方法。

抽样调查的优点:

- 1) 较普查节省人力、时间和经费。
- 2) 由于调查对象相对较少,工作容易仔细进行,研究质量容易控制。

抽样调查的缺点:

- 1) 不适合低发病率的疾病调查。因为小样本量不能提供足够的信息。而所需样本量大到总体的75%时则不如直接进行普查。
- 2) 不适合变异大的变量的调查。
- 3) 设计、实施与资料分析相对比较复杂。
- 4) 不容易发现重复或遗漏的样本信息。
- 5) 不能满足普查、普治和普及卫生知识的工作要求。

#### (2) 常用抽样调查的方法

单纯随机抽样(simple random sampling):即随机地从研究人群中抽取样本。这是最简单的随机抽样方法,可以使研究人群的每一个体都有同等的机会被抽取出来。抽样前应有研究对象的总名单,在该名单中对每个人或单位编号,根据样本大小利用随机数字抽取研究对象。例如从某中学3850人中随机抽取500人以了解网络成瘾症时,先将3850人编号,于随机表上取500个4位数,大于3850者或重复者弃去,再按顺序补充,到500个即止。如果样本量较小,可采取抽签的简单方式。

系统抽样(systematic sampling):也称机械抽样。是按照一定顺序机械地、每隔一定数量单位(比例)抽取一个样本的方法。其抽样的起始点也必须是完全随机的。例如某市共计有1500个中学,决定抽取100个中学进行调查,则比例为每15个中抽1个。可以从1~15中随机抽出

1个作起点,以后每隔15号再抽1个,直至抽足为止。

**分层抽样(stratified sampling):**指先将欲调查的总体按不同特征,例如年龄、性别和疾病严重性等分成不同层次,然后在各层中做随机抽样。分层抽样不但减少由各层特征不同而引起的抽样误差,而且对各层情况有清晰的了解。不同层里抽样的比例根据总体的分布特点而定,即构成比大的多抽,小的少抽。但是,如果根据实际情况,一些构成比小的层次中某种健康事件具有明显的特点,即可以对这种构成比小的层次加大一定的抽样比例,以防止由于随机抽样导致具有一定特征的样本失落。如在城市地区,流动人口比例相对很少,但是一些健康问题,如传染病感染及预防、心理和行为健康和社会资源服务在此人群中表现特点鲜明,值得重点观察分析,可适当增加抽样比例。

**整群抽样(cluster sampling):**指从被调查的总体抽出有代表性的小群体(如城市的街道、地区某些住宅或某些特殊人群),然后对这些抽出的群体全部个体进行调查的方法。若对每个群体再随机抽取其中的个体作调查时,称整群二级抽样。分级还可以是二级以上,称多级整群抽样。

整群抽样比单纯随机抽样的抽样误差要大。因此,抽样时应当多抽一些小的整群,这样的结果比抽大的整群更接近总体。如以家庭为单位比以街道为单位的代表性好。整群抽样的顺应性较高,在实际工作中易于执行。而且可以特别了解某种特殊群体的情况,例如调查因静脉吸毒而导致的HIV携带情况,电磁波暴露导致的神经系统伤害情况等。

## 二、设计内容及研究步骤

### (一) 调查对象的选择

研究对象的确定以研究目的而定。如果是进行普查,研究设计是比较简单的,全部纳入对象人群即可;如果进行抽样调查,设计就相对复杂,要求被纳入的对象具有被研究人群的代表性。代表性包括人群的地区范围、经济状况、民族、职业、生活习惯等特征。

从理论上讲,研究对象的代表性与研究质量相关,因此,代表性越高越好。但在实际中,由于现场条件的限制,在诸多特征方面追求对总体的代表性无疑会增加工作难度,因此,在实践中一般根据实际条件,对代表性的主要指标进行严格的要求即可。

### (二) 抽样调查的样本估计

样本量大小是设计抽样调查必须考虑的问题。样本过大,浪费人力、物力,而且因工作量过大,造成调查不细致;样本不足,可导致样本代表性不够,使结果出现偏倚。样本大小主要取决于两个因素:①预期现患率或阳性率。其高则样本可以小些,相反,则需要较大样本;②对调查结果精确性的要求。调查设计时,要求精确性越高,即容许误差越小,则样本要大,相反则小。

计数资料可按下式计算样本大小:

$$N = t_{\alpha}^2 pq / d^2 \quad (7-1)$$

式中N为样本大小,p为预期现患率或阳性率,q=1-p,t<sub>α</sub>为自由度为无限大时的t值,t<sub>0.05</sub>=1.96≈2,d为容许误差,样本现患率或阳性率与总体的差异。

对于计量资料可用下面公式进行计算:

$$N = 4s^2 / d^2 \quad (7-2)$$

式中N为样本含量;s为总体标准差的估计值;d为容许误差。

例如:某学校有一万余名学生,现需估计全校学生的网络成瘾症状况。通过资料检索,同类学校的现患率为10%,现采用抽样调查,分别设d=0.2p、0.15p、0.1p,计算所需调查人数如下。

$$d=0.2p, \quad p=0.1, \quad q=1-0.1=0.9, \quad N=2^2 \times 0.1 \times 0.9 / (0.2 \times 0.1)^2 = 900 (\text{人})$$

$$d=0.15p, \quad p=0.1, \quad q=1-0.1=0.9, \quad N=2^2 \times 0.1 \times 0.9 / (0.15 \times 0.1)^2 = 1600 (\text{人})$$

$$d=0.1p, \quad p=0.1, \quad q=1-0.1=0.9, \quad N=2^2 \times 0.1 \times 0.9 / (0.1 \times 0.1)^2 = 3600 (\text{人})$$



从以上可见,不同容许误差,调查人数有很大区别,上述公式适用于二项分布性质的资料,阳性率在 20%~80% 范围时适用此公式计算样本含量。若阳性率小于 20% 或大于 80%,则可用下式计算样本含量,其中反三角函数的值用角度表示。

$$N = \left\{ \frac{57.3 \times t_{\alpha}}{\sin^{-1} \left[ d / \sqrt{p(1-p)} \right]} \right\}^2 \quad (7-3)$$

例如,某地区阳性率为 0.4%,现拟调查邻近地区阳性率,要求误差为 0.04%, $\alpha=0.05$ ,问应调查多少人数。 $t_{0.05}=1.96 \approx 2, d=0.0004, p=0.004$

$$N = \left\{ \frac{57.3 \times 2}{\sin^{-1} \left[ 0.0004 / \sqrt{0.004(1-0.004)} \right]} \right\}^2 = 99\ 668 \text{ (人)}$$

在总体样本量确定后,分层随机抽样的样本含量估计也需要通过计算获得。

例如:某地区 10 万人学生(N),分为三层(高、中、小学),每层人数( $N_i$ )及过去的阳性率( $p_i$ )如表 7-1 所示。现共抽出 1000 人(n),问每层应抽多少人( $n_i$ )?

表 7-1 某地某病分层随机抽样表

层次	人数( $N_i$ )	过去患病率( $p_i$ )	$\sqrt{q_i p_i}$	$N_i \sqrt{q_i p_i}$	$n N_i \sqrt{q_i p_i}$	$n_i$
1	60 000	0.004	0.063	3786	3 786 000	578
2	10 000	0.002	0.0447	447	447 000	68
3	30 000	0.006	0.0772	2316	2 316 000	354
共计	100 000			6549	6 549 000	1000

即每层分别抽 578、68 及 354 人。

### (三) 调查方式和内容

1. 调查方式 现场调查的方式主要包括资料查询、询问、现场查看和样本检测等,应当根据调查的目的具体选用。

(1) 资料查询:一些调查研究所需要的人口资料、疾病(健康事件)资料、环境暴露资料和信息可以通过资料检索、查询获得。但值得注意的是资料的来源必须可靠并且完整。可靠是指必须真实,资料完整是指所收集的资料应当是相对整齐,不能漏项、缺失,否则会影响后期的分析结果。

(2) 询问:询问是现况调查非常重要的采集信息步骤,一些新的现象和问题的信息往往在这一阶段被获得。询问的方式包括座谈访问,面对面问答和电话访问。询问对象包括患者、患者家属、同事、邻居、单位负责人等。为使信息的收集完整、便于整理和归纳,一般要使用调查表进行填写。

(3) 查看现场:根据不同的健康问题,在调查中要有重点地查看相关环境状况。如饮食、饮水、居住和劳动的条件,有关传播媒介与鼠类的孳生,家畜、家禽的饲养管理情况,以及危害物品暴露场所等情况。察看过程中可采用填表登记、录像、照相等方式记录信息。

(4) 样本检验:根据调查目的,调查对象的生物样本(如血、尿液、粪便、呕吐物、鼻咽分泌物、脓液等采样)和相关环境采集样本(如食品、水、空气、树叶、泥土、用品等的采样)必须进行检验和实验室分析。可以采用现场立即检测或带回实验室检测的方法。

2. 调查内容 调查内容与调查目的和对象紧密相关。调查内容是否正确、科学,决定调查的成功与否。在设计调查内容时应当结合广泛的文献检索、研究小组讨论和专家咨询,设置的内容既要全面,又要精简扼要。由于现况调查涉及的调查样本量大,调查内容不能过细,否则会增加工作量,降低工作效率。

(1) 诊断标准问题:在现况调查中,对疾病(或健康事件)的确认一定要有严格的标准,否则



会使信息错误,降低工作质量,甚至导致结果错误。一般采用国内外公认的标准(金标准)进行确定。如果还没有标准,也可采用同行协定标准。

(2) 调查表问题:在现况调查中,调查表是重要的信息记录工具,调查表的设计直接关系到调查的质量,因此是重要的设计内容。调查表一般包括三个部分:一般特征部分,疾病或健康相关特征部分,流行病学调查部分。

1) 一般特征部分:是采集调查对象的基本特征,包括姓名(或编号)、性别、年龄、职业、居住地、婚否、民族、文化程度、经济水平等。

2) 疾病或健康相关特征部分:是采集与健康事件直接相关的信息,如发病时间、主要症状、体征、病程、与诊断有关的实验室检查结果等。如果研究的健康事件是心理健康问题,其采集信息则包括各种心理量表的评分和专业评价等内容。

3) 流行病学部分:此部分涉及重要的调查内容,根据调查目的不同可设置不同的调查项目。要求全面,但要简明扼要。如在网络成瘾症的调查中即包括调查对象个人心理行为特征(如逃学、焦虑、沮丧等)、同伴行为特征(逃学、进网吧次数、打架行为等)、家庭情况(父母婚姻状况、父母受教育程度、酗酒行为等)、社区特征(网吧数、治安、健身场所等)。

在调查表的各部分项目中,将要体现精简扼要,又要准确、科学,尽量使纳入信息准确、标准。如选用研究同行公认的指标,选用灵敏度和特异度高的指标,尽量选用定量指标。

#### (四) 资料的整理分析

现况调查数据的整理分析是非常重要的工作步骤,涉及以下内容。

1. 检查与核对原始资料 进入资料分析之前,应当详细对资料的准确性、完整性进行检查,对于缺失的资料要进行及时的填补、修正,纠正错误。如果无法弥补,即对调查资料进行删除。

2. 分组归类 按设计所定的标准,将资料齐全的调查对象资料进行分组归类,记录相关数据。在归类和信息记录中可采用计算机软件录入信息,不但可以快速分类,还利于分析图表和统计检验结果的深入进行。如 Excel 和 Epi Info 软件即非常适用于人群研究的大量数据录入和分组。

3. “三间分布”描述 根据录入数据和分组情况,制作统计图表,将原始资料分组进行比较,了解疾病或某种状况在不同地区、不同时间以及不同人群组中的分布特征。根据调查指标的特点,现况调查相关数据可采用  $t$  检验,  $F$  检验,  $\chi^2$  检验等方法进行统计学分析。如果调查涉及多种影响因素,要进行多因素相关的统计分析,如 logistic 回归分析。

### 三、疾病筛检

#### (一) 定义及特点

疾病的筛检是指通过快速的筛检试验(screening test)和相关的检测措施,在人群中去发现和检出患者或感染者(或有疾病倾向者)。筛检试验不是确诊试验,只是一个初步检查,筛检试验阳性者必须进一步确诊。

现况调查中经常涉及疾病筛检的内容,其目的主要是通过通过对危险因子的筛检达到对疾病的一级或二级预防。同时,其早期对患者群的发现也有利于疾病自然史的研究。由于研究对象是健康者和无症状患者,在对人群开展筛检试验时要特别要注意人群的顺应性和工作效益,要根据实际情况作好研究设计。

#### (二) 应用原则

疾病筛检是公共卫生健康促进项目中广泛应用的流行病学方法。其采用的筛检试验与临床医学中的诊断试验是完全不同的应用技术(表 7-2)。



表 7-2 筛检试验与诊断试验的差异比较

	筛检试验	诊断试验
对象	群体(社区健康人群)	个体(临床病人)
目的	确定可能患病	核实诊断
针对阳性结果的措施	进一步确诊	进行治疗
灵敏度和特异度要求	要求高灵敏度	要求高特异度
费用	费用低	费用较高
准确性	低	高

为达到满足社会效益和经济效益的目的,疾病筛检的开展必须遵守以下原则。

1. 针对严重危害人群身心健康的疾病开展筛检。
  2. 有可以识别的早期症状。
  3. 有安全、可靠、快速、实用、经济的筛检方法。
  4. 有进一步进行确诊的方法。
  5. 对确诊病例具备有效治疗方法。
  6. 卫生事业投资和卫生资源能保障疾病筛检计划的顺利完成。
  7. 疾病筛检、诊断和治疗全程的费用与促进人群健康(降低患病率和病死率)相比具有较高的效益。
  8. 足够了解疾病的自然史,利于早期诊断、合理治疗、有效评价筛检的效益。
- 在以上 8 条原则中,前 4 条是务必遵守的,否则不但造成卫生资源浪费,还会给患者或高危人群带来精神压力,增加个人、家庭和社会的负担,造成不良后果。

### (三) 设计内容及步骤

1. 筛检的分类 根据筛检具体的任务、目的、内容和对象不同可设计不同种类的筛检方法。

(1) 人群筛检(population screening, mass screening): 人群筛检是指用一定筛检方法对一个人群进行筛检,找出其中患该病可能性较大的人,然后,对其进一步诊断及治疗。如先用尿糖测定筛检出可疑糖尿病患者,再血糖测定以确诊,然后进行治疗。

(2) 多级筛检(multiple screening): 在人群筛检中,同时应用多种筛检方法进行筛检,可以同时筛检多种疾病。

(3) 定期健康检查(periodical health examination)或目标筛检(targeted screening): 对有某种暴露的人群(如铅作业工人)、高危人群、某一单位、某种职业人群定期进行健康检查,以早期发现患者,及时给予治疗。

(4) 病例搜索(case-finding)或机会性筛检(opportunistic screening): 筛检的对象局限于因其他原因而找临床医师或卫生医师诊治或咨询的人。即是临床医师或卫生医师对来诊者加用其他筛检方法,以发现与主诉无关的疾病。

### 2. 筛检试验的选择

(1) 选用高灵敏度的筛检试验: 对病死率高、预后差、严重危害人群健康的疾病应当选择灵敏度高的试验,或通过减低阳性判断标准来提高灵敏度。也可以采用“并联”试验(全部筛检试验中,任何一项筛检试验结果阳性就可定位阳性)来提高筛检的灵敏度。

(2) 选用高特异度的筛检试验: 对不十分严重的疾病,而假阳性会给受试者带来沉重的心理负担时,应当选用特异度高的试验,或通过提高阳性判断标准来提高特异度。也可以采用“串联”试验(全部筛检试验结果均为阳性者才可定位阳性)来提高特异度。

3. 筛检对象的来源确定 由于筛检对象绝大部分是健康者,为提高工作效益,应当选择患病率高的地区和人群进行疾病筛检。如开展 HIV 的筛检时,其对象应当是 HIV 感染的危险人群。在静脉吸毒、男性同性恋人群中开展筛检将会明显提高工作效益。

4. 取得行政机构和卫生机构的支持 疾病筛检涉及的人群量大,工作量大,需要充分的行政、技术和财力资源。因此,开展此项工作时必须采取有效措施取得相关行政部门和卫生机构的支持和帮助。

5. 对筛检对象进行广泛的宣传教育 对筛检对象进行广泛的卫生知识的宣传教育,一方面可以提高对象人群的顺应性,保证筛检试验质量。另一方面,也是利用现场提供的机会,及时开展健康教育,普及社区卫生知识。

6. 筛检试验的质量控制 疾病筛检需要大量的工作人员参与,也需要大量的仪器设备、试剂和耗材。为保证筛检质量,必须开展工作人员培训、统一标准、校准仪器设备等准备工作。

7. 实施过程 在筛检的实施过程中要尽量做到工作细致、程序连贯。一方面认真填写记录,随时检查,避免漏查;另一方面要对检出的阳性病例及时进行确诊并进行治疗。

#### 8. 工作总结

对筛检结果进行整理、分析,报告疾病阳性率、早期患者检出率、受治率等。在深入开展受治患者随访的情况下要开展生存率分析,筛检效益分析,并提出人群健康促进的建议。

(1) 新发现的病例(或有缺陷人)数:筛检试验应当能从人群中发现一些过去未被识别的患者(或有缺陷的人),一般认为发现率愈高说明这项筛检效果愈好。

(2) 对疾病结局的影响:筛检试验应当能导致改善疾病预后,降低发病率,死亡率、合并症发生率,提高生存率。在进行效果评价时可利用随机对照试验的方法,比较由筛检发现的患者和因症状而来就医的两组人。改善愈大,说明筛检效果愈好。

(3) 成本效益分析(cost-benefit analysis, CBA):成本效益分析是通过比较项目的全部成本和效益来评估项目价值的一种方法,成本-效益分析作为一种经济决策方法,将成本费用分析法运用于政府部门的计划决策之中,以寻求在投资决策上如何以最小的成本获得最大的效益。进行筛检试验是很费人力、时间和财力的。所以疾病筛检的效果必须从成本效益方面进行分析。筛检试验的成本指的是筛检试验所花费的全部费用,而效益则为通过筛检所取得的社会效益(给社会、社会活动、人群的精神和健康所带来的好处,提高生活质量和卫生服务质量)和经济效益(早期发现患者,节省医疗费用)。在患病率低的情况下开展疾病筛检尤其应当进行成本效益分析。

## 四、其他研究方法

### (一) 生态学研究

生态学研究(ecological study)是以群体为观察和分析单位,描述不同人群中某因素暴露情况与疾病的频率,分析该因素与疾病关系的描述性研究方法。它与其他研究的区别是不以个体为观察和分析单位。在收集资料时只掌握研究因素和疾病等结局变量的暴露比例和病例数,而不知道暴露者和非暴露者的具体数值。在分析中以暴露比例为自变量,以疾病频率作为因变量,分析因素与疾病之间的关系。

如 Wolf C 通过生态学分析,认为在德国 Cologne 地区,在人群的社会地位、家庭居住密度、室外空气污染等多种环境因素中,室外空气污染与慢性鼻窦炎相关(图 7-1)。

生态学研究的用途与现况研究近似,其主要的优点是:①可利用常规资料和现成资料,节省人力、物力和时间。②有些病因研究目前只能用生态学研究的方法。如空气污染与疾病的关系探索;暴露变量范围较小的病因研究问题。③适合于群体干预措施评价。④在研究初期快速提供方向性信息。其主要的限制是:①由于无法控制混杂因素,容易产生生态学偏倚(ecological



bias),造成虚假联系。②由于收集信息多属于宏观数据,不能获得深入、细致内容,因此在评价疾病程度、时间关系、暴露水平等指标时准确性较低,结果的论证强度有限。因此生态学研究的结果需要与进一步的描述性研究和分析性研究结果进行综合对比。

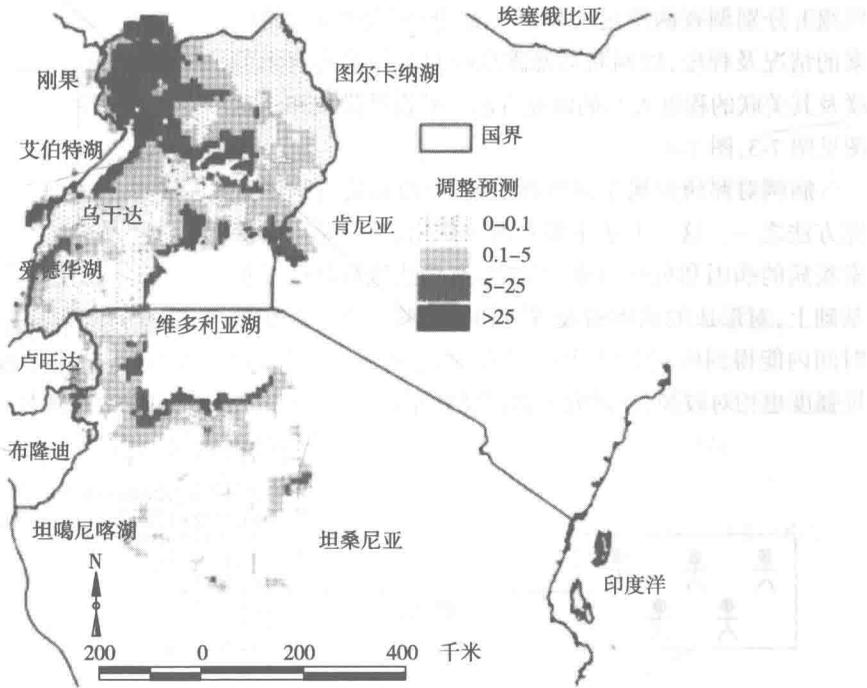


图 7-1 Cologne 地区室外空气污染与慢性鼻窦炎相关性的生态分析图

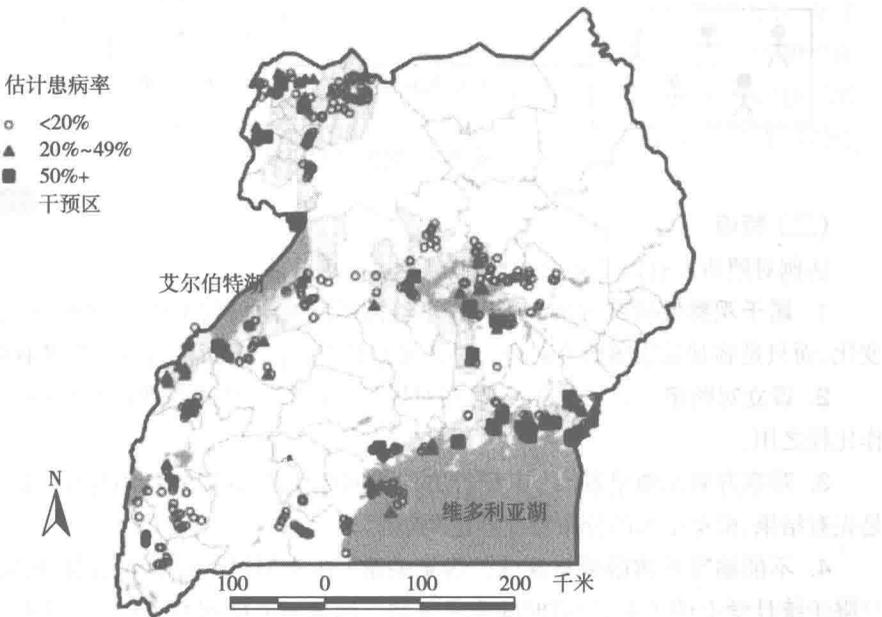
## (二) 空间流行病学

空间流行病学(spatial epidemiology)是一门描述、定量和解释疾病在地理上分布变化的学科,是流行病学、生物学、气象学、地质学、土壤学、生物信息技术、环境卫生学等的交叉学科。其利用多学科的现代化技术,综合描述和分析疾病(或健康事件)的空间特征,在疾病防控、环境保护、伤害干预、卫生资源服务等领域的研究中发挥着重要作用。空间流行病学适合于环境暴露与疾病(健康事件)的现象及规律研究。由于引入了地理信息系统(GIS)、遥感技术(RS)、全球定位系统(GPS)和贝叶斯模型的MCMC等新兴技术,使对相关问题的研究更加准确和深入。如在

进行血吸虫病的流行规律研究时,空间流行病学使病原学、生态学和社会因素等多种因素整合显现,更加直观和生动。但是,由于其中学科纵横交叉,对其中偏倚的认识和控制难度较大。除常见流行病学研究的偏倚外,空间流行病学研究中还存在空间相关性偏倚 (spatial dependency)、生态学偏倚、社会 - 经济混杂偏倚 (socio-economic confounding) 等。因此,在实施空间流行病学研究时应仔细考虑这些问题,研究结果慎重解释。图 7-2 为 Brooker S 报道的利用空间流行病学方法对东非地区血吸虫病的预测结果。



A 利用血吸虫病分布预测2006年乌干达的感染强度



B 东非血吸虫病分布

图 7-2 非洲地区血吸虫病的空间流行病学研究

### 第三节 病例对照研究

#### 一、病例对照研究的特征

##### (一) 定义

病例对照研究(case-control study)是选定患有某病的患者(病例组)与未患该病的人群(对照组),分别调查两组过去暴露于某个(或某些)危险因素的情况及程度,以判断某暴露危险因素与某病有无关联及其关联的程度大小的研究方法。其设计模式和示意图见图 7-3,图 7-4。

病例对照研究属于回顾性研究,是分析流行病学研究方法之一。这一方法主要有两个作用,其一是用于探索疾病的病因和危险因素,其二是在描述流行病学工作基础上,对形成的病因假设进行初步检验。由于其在短时间内能得到研究结果,样本量相对较少,并且,研究论证强度也相对较高,在研究中被广泛使用。

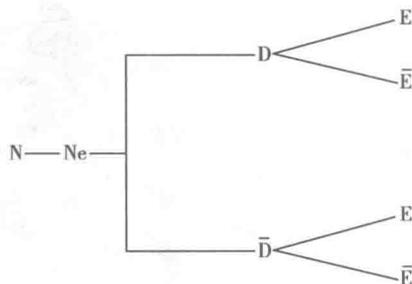


图 7-3 病例对照研究的设计模式  
N 为总人群,  $N_e$  为纳入研究对象, D 为病例组,  $\bar{D}$  为对照组, E 为有暴露,  $\bar{E}$  为无暴露。

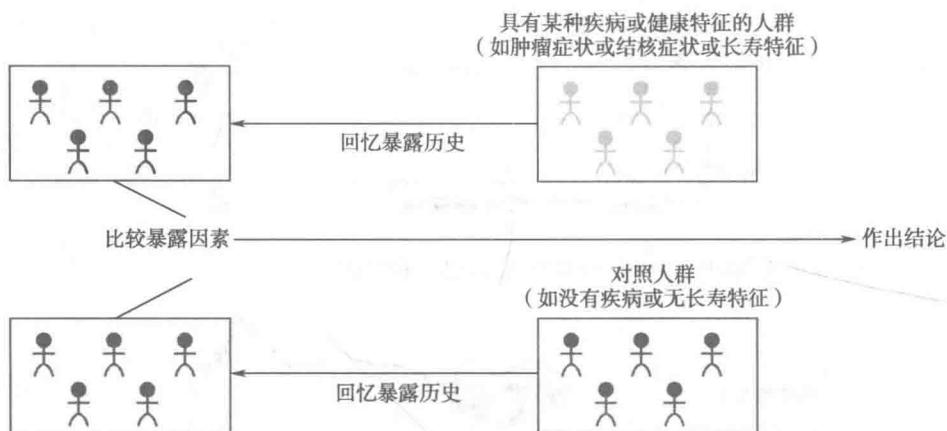


图 7-4 病例对照研究示意图

##### (二) 特点

病例对照研究有以下 4 个基本特点。

1. 属于观察性研究方法 研究者不给被研究对象任何干预,也不能主动控制研究因素的变化,而只是客观地收集研究对象的过去暴露情况,这是分析流行病学的共有特点。

2. 设立对照组 研究中设立严格的对照。对照组是由未患所研究疾病的人组成,供病例组作比较之用。

3. 观察方向是由果及因 其研究方向是回顾性的,在研究疾病与暴露因素的先后关系时,是先有结果,根据结果的分布特征推论“病因”。

4. 不能确定暴露因素与疾病的因果关系 由于回顾性观察的限制,疾病和暴露因子之间只限于统计学上的关联,没有时间先后关联。因此只能推测判断暴露与疾病是否有关联,而不能明确因果关系。

##### (三) 用途

1. 广泛探索疾病的可疑危险因素 如在冠心病的病因研究中,在病因尚不明的阶段,可

广泛的从机体内外诸多因素中筛选可疑的危险因素,可包括家族遗传史、个人患病史、饮食、吸烟、饮酒、体力活动情况及职业史、经济情况和居住地区等,从以上因素中探索可能的致病因素。

2. 初步检验病因假说 经过描述性研究形成的病因假说,可以利用精心设计的病例对照研究加以检验。例如对吸烟是肺癌的病因假说,可通过对病例组(肺癌)与对照组(非肺癌),调查他们过去吸烟量、吸烟年限、吸烟方式、吸烟种类或戒烟历史、被动吸烟等有关吸烟的暴露情况,以验证吸烟与肺癌有关联的假说。

3. 为队列研究提供明确的病因线索 利用病例对照研究提供的或初步检验的病因假设的结果,可进一步进行队列研究,以进一步验证病因假说。

#### (四) 病例对照研究的优缺点

##### 1. 优点

(1) 因为需要的样本量少,故特别适用于罕见病的研究,往往是罕见病检验病因的唯一研究方法。

(2) 省时、省钱、省人力,并易于组织实施,可较快得出结果。

(3) 此法既可检验有明确假设的危险因素,又可广泛探索尚不够明确的众多可疑因素。

##### 2. 缺点

(1) 容易产生偏倚:如通过回忆得到的资料,可靠性稍差,易产生偏倚;选择研究对象时,难以避免选择性偏倚;混杂因素的影响较难控制;暴露与疾病的时间先后,有时难以判断。

(2) 当病例组和对照组都不能代表总体时,其结论不能推论全体。

(3) 一般不能计算发病率或死亡率,只能计算相对危险度(relative risk RR)的估计值OR。

(4) 只能初步检验病因假说或提出病因线索,不能得出暴露与某病的因果关系。

## 二、设计步骤及内容

### (一) 明确研究目的

明确本研究是为了检验某病因假设还是为了广泛探索可疑危险因素。如研究者根据工作的需要,拟广泛探索与结核病相关的非生物危险因素,以有助于确认肺结核病的高危人群,便于采取有针对性的结核病预防控制措施。因此,需要广泛纳入危险因素项目的调查,纳入研究的危险(暴露)因素不能作为病例组与对照组匹配项目的指标;相反,如果研究者只验证居住环境对结核病的影响作用,纳入研究的危险(暴露)因素只有居住环境,其他影响因素可考虑尽量全部作为匹配项目指标。

### (二) 拟定研究计划

1. 病例的要求、选择病例方法、病例来源及病例与对照的比例(成组或配对);

2. 对照的要求、选择对照的方法及对照组的来源;

3. 根据OR和暴露率的估计,确定样本量;

4. 调查的暴露因素的种类及其定性或定量的规定;

5. 设计调查表;

6. 确定调查方法和时间;

7. 调查人员及其培训;

8. 可能发生的偏倚及其控制方法等。

在以上计划项目中,一些方法和内容与现况调查的要求相似。如调查表的设计,调查研究培训等。

### (三) 病例与对照的分类

1. 病例与对照不匹配 在设计所规定的病例和对照人群中,分别抽取一定数量对象,不要



求对照组与病例组在某些分布特征方面类似。

2. 病例与对照匹配 匹配就是要求对照组在某些因素或特征上与病例组保持一致,目的是进行两组比较时排除匹配因素的干扰,是一种限制手段。如以年龄做匹配因素,在分析比较两组资料时,可免除由于年龄差异而引起发病率高度的影响,因而可以更清楚地说明其他因素与疾病的关系,能增加分析时的流行病学检验能力或流行病学效率。匹配可分为频数匹配和个体匹配两种。

(1) 频数匹配(frequency matching):也叫成组匹配。在选取对照时,按所要求的匹配因素,在比例上与病例组一致。如病例组中男女各半,各年龄组分布均匀,而对照组中人群也是如此。

(2) 个体匹配(individual matching):即以病例和对照的个体为单位进行匹配。1:1配对最为常用,又称配对(pair matching)。若病例较少,而对照易得时,可以1:2、1:3、1:4匹配,但多于4个以上对照,效率增加不明显,而工作量显著增加,因此对照数不宜超过4。

匹配设计中注意的问题:

1) 匹配过度(over-matching):在研究中,病例组与对照组进行匹配有利于提高研究效率(study efficiency)和结果的精确性。因为匹配因素一般是已知的混杂因素,当混杂因素在两组间分布一致时,一方面研究结果的偏倚降低,另一方面分层分析时样本量得到充分利用。但是,在进行匹配的同时也相对增加了选择对照组样本的难度。此外,如果将某种因素进行匹配,这种因素的影响作用和对其他因素的交互作用就不能被分析出来。因此,在研究设计中要特别注意匹配过度问题,不能为使病例组与对照组尽量保持一致而把不必要的项目列入匹配中。这样不但会增加实际工作难度,也会损失可贵的信息,使工作效率降低。在实际工作中,一般除年龄、性别外,引入其他因素进行匹配时要非常慎重。

2) 中间变量被引入匹配:中间变量(如吸烟与心血管疾病间关系研究中的血脂指标)一般不能设计为匹配因素,否则,变量和疾病间的关联将被人为丢失。但是,如果需要验证某种因素是否为中间变量,即可将其进行匹配,分析匹配前后的结果变化。

3) 匹配因素与暴露因素有关,但与疾病无关:当某种变量与暴露因素有关,但与疾病无关时(如避孕药与内分泌疾病研究中的宗教信仰问题),不能将其纳为匹配因素,否则会损失统计效率,低估暴露与实际的联系程度,甚至丢失关联信息。

4) 匹配变量一致性的标准:在病例对照研究中,一般要求两组样本中匹配变量要一致,但一致性没有明确的标准,主要根据具体变量的特征而定。在实际工作中,一般离散变量要求完全一致,如性别、职业、居住地等;连续变量则进行分组或分类。如年龄可以按5岁一个组段进行匹配。

大样本是人群研究的一个重要条件,但是其往往也产生许多副作用,如对人、物力资源的高要求、延长研究时间、引入更多的混杂因素等。在分子流行病学和遗传流行病学研究中,要求大样本量更显得不够现实。因此在课题设计时应该在保证检验效能的前提下选择样本需求量较小的方法。如在探索基因与基因、基因与环境交互作用的病例对照研究中,可选用病例-父母研究和病例-同胞研究的匹配方式,其效率高于普通配比病例-对照研究。

#### (四) 研究对象的选择

在方法设计中,要根据研究目的和实际条件进行研究对象的确。可以先确定目标人群、源人群后再确定病例选择方法,也可以先确定病例后再决定源人群和目标人群。但研究对照一定是代表能产生病例的人群,而且与病例组有可比性。

1. 病例的选择 病例的代表性是研究质量控制的重要指标之一。从理论上讲,病例组样本应当能代表所有该病的病例,包括不同病程、不同严重程度和不同分布特征的病例。但是,在实际工作中,由于条件的限制,绝大多数研究所纳入的病例在代表性方面都是相对的、有限的。如只是某个地区的病例、某个年龄段的病例、某种损伤程度的病例、无夹杂症病例,或某种职业人

群中的病例。

病例选择必须遵守以下原则:

(1) 病例应有明确的诊断标准:尽量采用国际通用或国内统一的诊断标准,此外,还要有研究样本的纳入标准和排除标准,以保证纳入病例明确、可靠。

(2) 尽量选用新病例:新病例回忆的数据相对可靠,而且临床指标和环境暴露指标较易获得,使收集的信息可靠;而老病例因时间久远,且由于生活方式及环境的改变,收集的信息可靠性较差。

(3) 避免选用有夹杂病或死亡病例:一般不选用病情复杂或具有明显综合症的病例,因为这种样本疾病效应多样,结果分析复杂,使研究难度更高,甚至导致结果偏倚。但是,如果研究目的所致,如研究结核病合并 HIV 感染危险因素时,病例则是既具有结核病,又有 HIV 感染特征的患者。

除非研究死亡原因,否则尽量不用已故病例。因为数据收集的难度增加,且可靠性降低。

(4) 所选的病例要有一定的代表性:根据研究设计的目标人群和源人群,尽量选取源人群在一定时期内发现的全部病例或随机抽样病例,以便使结果能有效推论。

## 2. 病例的来源

(1) 在一定人群的普查或抽样调查中查出的所有病例,或从特定社区选择所有确诊的病例:此来源样本的代表性好,但实际执行较困难。

(2) 从一个或多个医院门诊、住院患者来源的病例:此来源样本的收集比较容易,但易产生偏倚。

(3) 选自一定地区一定时期的疾病报告或死亡报告病例:此来源样本收集比较容易,但要注意诊断的准确性和漏诊问题。

3. 对照的选择 正确选择对照也是病例对照研究的核心工作。虽然病例的来源已经基本决定了对照的来源,但在实际研究工作中对照的选择往往比病例的选择更困难。因此,对照组样本的纳入质量更能影响和决定整个研究的质量和水平。

对照最好选自与病例来源相同的人群中(源人群),用相同的诊断方法确认为不患所研究疾病的人,包括健康人和其他患者。

## 4. 对照的来源

(1) 社区人口的非该病病例或健康人群的抽样:这种来源样本的代表性最好,是最理想的样本来源途径,在研究设计中经常用到。

(2) 同一或多个医疗机构(多为医院或门诊部)中诊断的其他病例:此来源方便、资料可靠,在实际工作中经常用。但这种来源的样本易产生选择性偏倚。还需要注意的是患有与研究因素有关的疾病的患者不得选作对照,否则会出现抽样过头(oversampling)现象。如研究吸烟与肺结核关系时,不应选用因呼吸和心血管系统疾病入院的病人(其与吸烟有关)。因为,一方面,这样会导致吸烟特征样本过度纳入研究,出现抽样过头现象,人为降低了研究样本的代表性。另一方面,会低估暴露与疾病的关联程度。当然,选入的对照也可以是具有呼吸和心血管系统疾病症状的患者(因为肺癌患者中也有这些特征的样本),如有一定感冒症状、有高血压病。但这些疾病不是入院的原因,也与肺结核无明显关系。

(3) 病例的邻居或所在同一居委会、住宅区内的健康人或其他患者。

(4) 社会团体人群中非该病患者或健康人群中抽样。

(5) 病例的配偶、同胞、亲戚、同班同学、同事等:此来源可使病例和对照在种族和社会背景等因素方面达到相似,但如果研究的因素属于生活习惯、膳食、遗传等,不宜用此种对照,因为亲属、配偶、兄弟姐妹大多生活习惯、饮食、遗传相近。

以社区和医院来源的样本设计在实际中广泛使用。调查中也常同时选用这两种对照,如研



究结果一致,则增强评价效果。

### (五) 样本含量

病例对照研究适用于少发疾病的病因研究,往往从医疗机构和社区中选取全部病例,所以一般不考虑抽样问题。如在不匹配、成组匹配或某些个体匹配中,选择病例与对照时,需要抽取样本时,其抽样方法可用单纯随机抽样、系统抽样方法。

1. 样本含量影响因素 样本含量大小主要取决于研究因素的暴露强度、研究因素与疾病的关联强度(预测值或参考值)和研究者对研究质量的水平要求。主要涉及以下四个参数:

- (1) 欲研究因素在对照人群中的估计暴露率( $p_0$ )
- (2) 估计该因素与暴露的比值比( $OR$ )
- (3) 第一类错误的概率 $\alpha$ 或准确度( $1-\alpha$ )
- (4) 第二类错误的概率 $\beta$ 或把握度( $1-\beta$ )

2. 样本含量计算方法 样本含量的计算有多种方法,包括公式法、查表法和计算机软件分析,这些方法的计算原理相同,均涉及 $p_0$ 、 $OR$ 、 $\alpha$ 和 $\beta$ 值。

(1) 成组匹配样本估计:在病例组与对照组人数相等,但不匹配时,可用下列公式计算样本含量:

$$n = \frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + Z_{\beta}\sqrt{p_0q_0 + p_1q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2} \quad (7-4)$$

式中 $n$ 为病例组或对照组样本含量, $Z_{\alpha}$ 、 $Z_{\beta}$ 可从相关统计书中查表获得。 $p_1$ 、 $p_0$ 为估计两组某因素的暴露率, $p_1 = \frac{OR \times p_0}{1 - p_0 + OR \times p_0}$ ,  $q_0 = 1 - p_0$ ,  $q_1 = 1 - p_1$ ,  $\bar{p} = (p_0 + p_1)/2$ ,  $\bar{q} = 1 - \bar{p}$ 。

例如:一次吸烟与肺癌关系的研究。已知一般人群中有吸烟史的人所占比例为20% ( $p_0$ ),比值比( $OR$ )为2,设 $\alpha=0.05$ (单侧), $\beta=0.1$ ,求样本量( $n$ )。

$$p_0=0.2, p_1=2 \times 0.2 / (1-0.2+2 \times 0.2)=0.333, q_0=1-0.2=0.8, q_1=1-0.333=0.667$$

$$\bar{p} = (0.2+0.333)/2=0.267, \bar{q} = 1-0.267=0.733, Z_{\alpha}=1.96, Z_{\beta}=1.282$$

$$n = \frac{(1.96 \sqrt{2 \times 0.267 \times 0.733} + 1.282 \sqrt{0.2 \times 0.8 + 0.333 \times 0.667})^2}{(0.333-0.2)^2} = 230$$

即每组需230人。

利用上述方法求得的样本量是设想研究单一暴露因素,但研究中往往同时探索多个因素,而每个因素有各自的 $OR$ 及 $p_0$ 值。因此,估计样本含量时,应以它们中最小的 $OR$ 值最适宜的 $p_0$ 为计算参数。此外,也可以采取以研究因素的数量为基础,乘以10~20的方法进行经验性估计。对于基因与环境、基因与基因交互作用的研究,由于交互与未交互、交互作用大小等因素均影响所需样本的估计值,计算相对复杂,可应用Gauderman和Morrison共同开发的QUANTO软件进行设计。此软件可用于Windows系统界面,能计算基因-环境、基因-基因交互作用研究的样本量和检验效能。只需将研究方法、参数以及检验水准输入程序,就可以根据预定检验效能计算出所需样本量,或根据样本量计算出研究的检验效能。该软件可以从美国南加利福尼亚州大学网站(<http://hydra.usc.edu/gxe>)免费下载。

(2) 病例组与对照组人数不相等样本含量估计:当病例组与对照组人数不相等时,病例与对照组例数之比为1:c。当 $c$ 为0.5时,表明对照组的例数比病例组少;当 $c$ 为1.5时,表明对照组的例数多于病例组。此时病例组的样本量按下述公式计算:

$$n = \frac{(Z_{\alpha}\sqrt{(1+\frac{1}{c})\bar{p}\bar{q}} + Z_{\beta}\sqrt{p_0q_0/c + p_1q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2} \quad (7-5)$$

$$\begin{aligned} \text{式中} \quad \bar{p} &= \frac{(p_1 + cp_0)}{1+c} \\ \bar{q} &= 1 - \bar{p} \end{aligned}$$

当  $C=1$  时,此公式与公式(7-4)相同。

在实际中,公式(7-5)也可近似表达为:

$$N = \frac{\left(1 + \frac{1}{c}\right) \bar{p}\bar{q} (Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(p_1 - p_0)^2} \quad (7-6)$$

另一简化计算的方法是,先用病例对照样本数相同的计算公式计算出所需的样本数  $n$ ,再求病例组与对照组例数比为  $1:c$  的病例组样本含量  $n'$  和对照组样本含量  $Cn'$ 。

$$n' \approx (1+C)n/2C \quad (7-7)$$

(3)  $1:1$  配对样本含量估计:个体配对时,病例与对照暴露情况不一致的对子数比较才有意义,因而样本量估计可参照下面公式:

$$\begin{aligned} m &= \frac{[Z_\alpha/2 + Z_\beta \sqrt{p(1-p)}]^2}{(p-1/2)^2} \quad (7-8) \\ p &= \frac{OR}{1+OR} \approx \frac{RR}{1+RR} \end{aligned}$$

$m$  为需要结果不一致的对子数,令  $p_e$  为配对结果表现为暴露与非暴露不一致对子数出现的概率, $M$  为需要的总对子数,则

$$p_e \approx p_0q_1 + p_1q_0 \quad M = m/p_e \approx m/(p_0q_1 + p_1q_0)$$

$p_0$  为目标人群估计暴露率  $p_1$  为病例组的估计暴露率

$$q_1 = 1 - p_1 \quad q_0 = 1 - p_0$$

例如:研究口服避孕药与婴儿先天性心脏病的关系, $1:1$  配对,需要多少样本量?

$$\text{设 } \alpha = 0.05 \text{ (双侧)} \quad \beta = 0.1$$

$$\text{对照组暴露率 } P_0 = 0.3, \text{ 估计 } OR = 2, P = \frac{OR}{1+OR} = \frac{2}{1+2} = 2/3$$

$$p_1 = 0.3 \times 2 / [1 + 0.3(2-1)] = 0.46$$

$$m = \frac{[1.96/2 + 1.282 \sqrt{2/3(1-2/3)}]^2}{(2/3 - 1/2)^2} = 90$$

$$M \approx \frac{90}{0.3 \times 0.54 + 0.46 \times 0.7} = 186, \text{ 即 } 186 \text{ 对}$$

## (六) 调查因素的选择及调查方法

1. 调查因素的确定 调查因素即为暴露因素,是指真正的致病因子,或可能与患病有关的因素。其涉及的范围宽,包括环境和机体因素,如生物的、化学的、物理的有害物质接触,保护因子或某些因子的缺乏,生活方式、行为、免疫、遗传等。根据研究目的,把相关项目设计在调查表中,即可进行调查。

2. 调查表的设计 调查表的格式基本同现况调查,但是,由于病例对照研究的样本量相对少,调查的深度和精度要求高,调查表中项目设计的详细程度明显加强。暴露因素要深入分类,暴露因素的强度最好定量分级。如吸烟为暴露因素时,调查项目要列出:不吸烟、吸烟、吸什么烟、开始吸烟年龄、吸烟年数、平均每天吸的支数、每天最多吸几支、深吸或浅吸、戒烟年龄及戒烟年数等,以便分析该因素与患病的剂量效应关系。

3. 调查的方法 调查要有良好的组织工作,可用通信、访问或电话的方式,结合查阅记录资料,如医疗记录、工作记录、化验记录等。最好以盲法进行调查,即调查者和被调查者都不知道谁是病例组或谁是对照组。两组调查内容相同,调查时间相近,不要先调查病例组,然后再调



查对照组。一个调查者,不只调查病例组,也调查对照组。

### (七) 资料整理和分析

检查资料是否齐全和可靠,做必要的补充或修正,然后整理、归纳、列表。比较病例组和对对照组差别有无统计学显著意义,以判断所调查因素与疾病有无关联。计算比值比及其可信限,判断关联的强度。流行病学资料的整理分析的程序及方法要求符合统计学的要求,重点落在暴露因素的效应估计和关联作用。

#### 1. 一般整理、分析步骤

(1) 检查、核对调查资料:方法同现况调查。

(2) 整理资料:方法同现况调查。

(3) 分析暴露因素与疾病的关联:首先用 $\chi^2$ 检验分析病例组与对照组的暴露率有无显著差异,然后计算RR(当研究疾病的发病率非常低时,RR值与OR值近似)或OR,求暴露因素与患病的联系强度,以及RR(或OR)的95%可信限。

(4) 分析并控制混杂因素:若怀疑存在混杂因素(confounding factors)时,则应按混杂因素进行分层分析(stratified analysis)或进行多因素回归分析。

#### 2. $\chi^2$ 检验及 OR 和 OR 95%可信限计算

(1) 成组病例对照资料:先按暴露因素整理成四格表形式,如表 7-3。

表 7-3 病例对照研究资料整理表格

	疾病		合计
	病例	对照	
有暴露	a	b	a+b
无暴露	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad (7-9)$$

$$OR = \frac{\text{病例组暴露率比值}}{\text{对照组暴露率比值}} = \frac{\frac{a/(a+c)}{c/(a+c)}}{\frac{b/(b+d)}{d/(b+d)}} = \frac{ad}{bc} \quad (7-10)$$

OR 值的意义见表 7-4。

表 7-4 OR 值在暴露与疾病关联上的意义

OR(RR) 值范围	意义
0~0.3	高度保护
0.4~0.5	中度保护
0.6~0.8	微弱保护
0.9~1.1	无影响
1.2~1.6	微弱有害
1.7~2.5	中度有害
≥2.6	高度有害

估计 OR 的可信限区间:上面计算出的 OR 表示一个点的估计值,即用一次研究的样本人群所计算的一次 OR,而未顾及抽样误差。这一缺陷可用区间估计来弥补,即按一定的可信度来估

计总体的  $OR$  在哪个范围, 这个范围叫  $OR$  可信区间。其上、下限的数值可信限, 通常用 95% 的可信限。用 Miettinen 法,  $OR$  95% 可信限  $=OR^{(1 \pm Z/\sqrt{Z^2})}$ 。  $Z$  为 1.96 (双侧)。

例如: 在某地区有男性 85 万人, 1 年半内共诊断膀胱癌病例 507 例, 从中随机抽样调查 375 例。以患者同年龄组的男性为对照, 调查制革、染料、化工等职业与患膀胱癌的关系。见表 7-5。

表 7-5 某些职业与膀胱癌的关系

可疑致癌职业史	病例人数	对照人数	合计
有	118 (a)	69 (b)	187 (a+b)
无	257 (c)	299 (d)	556 (c+d)
合计	375 (a+c)	369 (b+d)	743 (N)

$$\chi^2 = \frac{(118 \times 229 - 69 \times 257)^2 \times 743}{187 \times 556 \times 375 \times 368} = 15.92 \quad df=1 \quad P < 0.01$$

$$OR = \frac{118 \times 229}{69 \times 257} = 1.99$$

$$OR \text{ 95\% 可信限} = 1.99^{(1 \pm 1.96/\sqrt{15.92})} = 1.42, 2.79 (OR_L, OR_U)$$

结论: 有无可疑致癌职业史患膀胱癌的危险性, 相差非常显著。说明制革、染料、化工等职业工作患膀胱癌的危险性为其他人的 1.99 倍, 有 95% 把握说制革、染料、化工工作患膀胱癌的危险性是其他人的 1.42~2.79 倍。

(2) 1:1 配对资料: 配对资料的整理表和分析指标的计算公式约有不同, 以下以实例予以说明。

$$\chi^2 = \frac{(b-c-1)^2}{b+c} \quad (7-11)$$

$$OR = b/c \quad (7-12)$$

例如: 研究使用雌激素与患子宫内膜癌的关系。用 317 个患者, 并按诊断年份及年龄选 317 个对照, 配成 317 对, 如表 7-6。

表 7-6 使用雌激素和患子宫内膜癌的关系配对调查

		对照组用雌激素		合计
		+	-	
病例组	+	39 (a)	113 (b)	152 (a+b)
用雌激素	-	15 (c)	150 (d)	165 (c+d)
合计		54 (a+c)	263 (b+d)	317 (N)

$$\chi^2 = \frac{(|113-15| - 1)^2}{113+15} = 73.51 \quad df=1 \quad P < 0.01$$

$$OR = 113/15 = 7.5$$

说明使用与不使用雌激素患子宫内膜癌有非常显著差异。使用雌激素患子宫内膜癌的危险性是不使用雌激素的 7.5 倍。

对于配对资料, 分析时不应将对子拆开, 不应按成组资料分析, 因为会使效率降低。

配对资料  $OR$  的可信限计算公式与成组资料相同,  $OR_L, OR_U = OR^{(1 \pm Z/\sqrt{Z^2})}$ 。按上述例子, 计

算 OR 95% 可信限。95%  $OR_L, OR_U = 7.5^{(1 \pm 1.96/\sqrt{2})} = 7.5^{(1 \pm 0.2286)} = 4.73, 11.89$ 。说明有 95% 把握说, 使用雌激素妇女患子宫内膜癌的危险性是其他人群的 4.73~11.89 倍。

3. 分层分析、多因素分析、多因素效应分析问题 在针对多因性疾病和多影响(危险)因素研究时, 分析内容不但涉及多种暴露因素与疾病的关联问题, 还涉及因素间的相互作用效应问题, 内容相对复杂, 必须深入分析。

多因素与疾病的关联作用分析 一般采用分层的方法进行暴露率的比较, 并获得危险度的估计。但如果研究的暴露因素多, 此方法非常繁琐。因此可以利用计算机软件进行多因素相关分析, 如利用 logistic 回归模型即可进行单因素和多因素分析。在模型选择时, 非配对资料选用非条件 logistic 回归模型, 配对资料选用条件资料 logistic 回归模型; 对参与 logistic 回归的变量进行归类和量化处理(变量赋值), 然后, 采用单因素 logistic 回归筛选具有统计学意义的因素, 再对筛选所得因素进行多因素 logistic 回归分析, 对显示具有统计学意义的变量进行综合分析后, 即认为这些变量与疾病有关联作用。

交互作用(interaction)是指两个或多个因素相互依赖发生作用产生的一种效应。若交互作用存在时, 当两个或两个以上的因子共同作用于某一事件时, 其效应大于或小于两因子或多因子单独作用的效应。交互作用是由于效应修饰所致, 是需要观察和描述的特征, 与混杂作用不同(见表 7-7)。

效应修饰(effect modification)是指一种效应的测量值随第三个(除暴露和疾病外的)变量而改变, 这第三个变量即称效应修饰因子(modification factor or modifier)。效应修饰是效应修饰因子对暴露因子作用的影响, 是一种客观的效应。

回归模型是评价交互作用的常用方法。其中采用相加模型评价时可用直线回归法, 采用相乘模型评价时可采用 logistic 回归、cox 模型、对数直线模型等。

表 7-7 交互作用与混杂作用的区别

交互作用	混杂作用
属于研究兴趣内容, 需要观察分析	属于需要避免和控制的内容
与研究设计无关	与研究设计有关, 在设计中可以预防、控制
不影响结果真实性, 有定量效应变化	影响结果真实性, 发生定量或定性效应变化
分层分析可揭示交互作用	分层分析可排除混杂作用
有交互作用: $OR_1 \neq OR_2 \neq OR_3$	有混杂作用: $OR_{粗} \neq OR_{调整}$
无交互作用: $OR_1 = OR_2 = OR_3$	无混杂作用: $OR_{粗} = OR_{调整}$
可用统计学检验方法进行评价	不能用统计学检验方法进行评价

#### 巢式病例 - 对照研究(nested case-control study)

巢式病例对照设计, 又称队列内病例对照设计(case-control study within cohort), 是 1977 年 Thomas 等探索、建立的一种改良的病例对照研究方法。其针对的问题是, 在病因研究的实际工作中, 有时所研究疾病的发生很稀少, 如果要进行队列研究, 就要求所考察的队列样本量要很大。在这种状态下, 队列的随访、暴露资料的收集、发病或死亡资料的登记等方面都比病例 - 对照研究复杂得多。如果再加上需要采集研究对象的血、尿等样品, 检测指标的费用昂贵, 队列研究就将耗费巨大的人力和物力, 甚至研究的质量也难以保证。巢式病例对照设计是在队列研究的基础上开展病例 - 对照研究。其基本思想是将病例 - 对照研究与队列研究的设计思路重新组合。与传统的病例 - 对照研究一样, 研究对象为病例和对照。与传统的队列研究一样, 首先根据研究目的确定一组人群作为研究队列, 对整个队列进行随访观察。随访一段事先规定好的时间,

将发生在该队列内的某病(即所要研究的疾病)的新发病例全部挑选出来,组成病例组,同时在队列中随机抽样,为每个病例选取一定数量的研究对象作为对照组。对照应为其对应的病例发病时尚未发生相同疾病的人,并且按年龄、性别、环境因素等进行匹配(即危险集抽样),然后分别抽出病例组和对照组的相关资料及生物标本进行检查、整理,最后按病例对照研究(主要是匹配病例对照研究)的分析方法进行资料的统计分析和推论。巢式病例对照研究的设计原理见图 7-5。

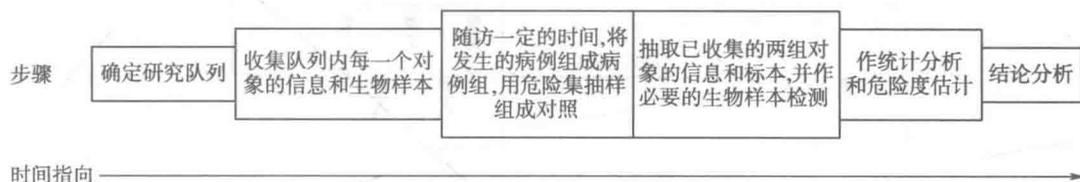


图 7-5 巢式病例对照研究的设计原理示意图

与传统的病例-对照研究相比,巢式病例对照研究有以下优点:①病例与对照来自于同一队列,因此降低了效应估计时的选择偏倚且可比性好;②暴露资料是在疾病诊断前收集的,如果研究结果显示暴露与疾病存在关联,那么该关联与因果推断的时间顺序相符合,而且回忆偏倚小或可以避免,因果联系的推断更有力;③统计效率和检验效率高于病例-对照研究,而且可以计算疾病频率。其缺点是:①效率比队列研究略低;②其探索病因的能力依赖于回顾性地评价研究因素水平的能力,这可能会导致测量偏倚或遗漏而导致偏倚。

采用巢式病例对照研究的适宜情况是:①在前瞻性队列研究的随访开始后又出现了一种新的病因假设,而这种因素未被测量或者测量队列中每个成员的暴露水平太昂贵时;②在研究某些生物学前体(biologic precursors)与某些疾病的联系时。因为生物学前体的检测费时费钱。

## 第四节 队列研究

### 一、队列研究的定义及特征

#### (一) 定义

队列研究(cohort study)是指将特定人群按暴露和未暴露于某因素(危险因素、致病因素或保护因素)分为两组,然后追踪观察一定时间后,比较两组发病或死亡的结局,从而判断暴露因素与疾病的关联及关联强度的一种研究方法。队列研究也称群组研究或定群研究,属于前瞻性研究,它同病例对照研究一样,属于分析流行病学研究方法。由于这种方法可以直接观察到人群暴露于病因的情况及其结局,从而确定危险因素与疾病的关系,故其论证强度高于病例对照研究,可以进一步检验病因假设和防治效果评价。在病因研究程序中是一种介于病例对照与人群实验研究之间的一种验证方法。其示意和设计模式见图 7-6,图 7-7。

根据人群进入队列的时间不同,队列可分为两种形式:一种叫固定队列,是指人群都在一固定时间或一个短期之内进入队列,并对他们随访观察,直至观察期终止,不再加入新成员;另一种叫动态队列,即根据某时期确定的队列后,原有的队列成员可以不断退出,新的观察对象亦可随时加入。



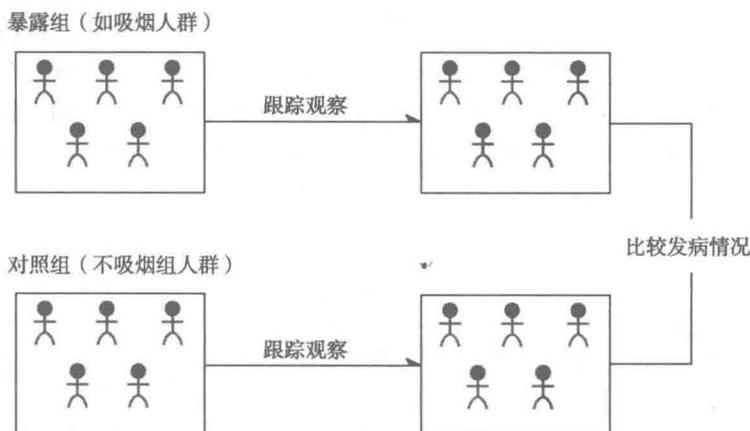


图 7-6 队列研究示意图

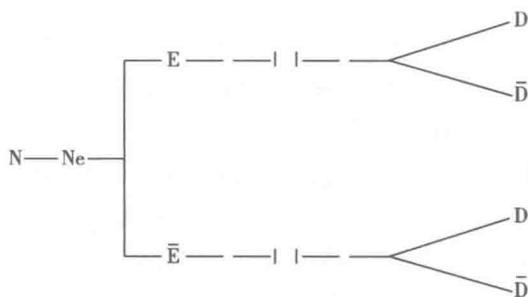


图 7-7 队列研究设计模式图

$N$  为总体人群,  $N_e$  为纳入对象(合格研究对象),  $E$  为暴露组,  $\bar{E}$  为非暴露组, —| |—为随访观察时间,  $D$  为患者,  $\bar{D}$  为非患者。

## (二) 特点

1. 属于观察法 暴露因素不是人为给予,而是客观存在,研究者不主动控制研究因素,这一点与流行病学实验研究不同。
2. 设立了对照组 即非暴露组。与描述流行病学不同,队列研究设计了有可比性的对照进行研究,其与暴露组有良好的可比性。
3. 由因及果地进行病因推论 在探索暴露因素与疾病发生先后的关系上,先确定其危险因素,再纵向观察其发生结果,可以由因及果地进行病因推论。这一点与流行病学实验是一致的。
4. 能计算发病率或死亡率,从而求出危险程度,即相对危险度(RR)和归因危险度(attributable risk, AR)。

## (三) 用途

1. 检验病因假设 经过病例对照研究初步检验的病因假设,可用队列研究进一步检验。通常一次队列研究只检验一种暴露因素与一种疾病的因果关联。但有时也可同时检验一种因素与多种疾病的关联,如吸烟与肺癌,同时与慢性支气管炎、心脏病的关联。
2. 评价治疗和预防的效果 队列研究的暴露组可以暴露于某一自发选择的有治疗或预防作用的因素下,与非暴露组比较,可以评价其保护因素的预防效果。如研究吸烟与肺癌的效应时,有一部分吸烟者自动戒烟或减少吸烟剂量一定时间后,比较戒烟(或减少吸烟剂量)人群和不戒烟人群肺癌的发病率,即可验证吸烟与肺癌的关系。
3. 描述疾病的自然史 疾病自然史是指疾病自然发生、发展的全过程,包括起病到痊愈或死亡。疾病自然史是基础医学和临床医学的重要研究内容,是医务工作者认识疾病、掌握预后、正确指导临床实践的理论基础。队列研究可以弥补临床研究的不足,系统地同时观察、分析个

体或群体的疾病自然史。

#### (四) 分类

按研究对象进入队列研究的时间可分为3种类型。

1. 前瞻性队列研究(prospective cohort study) 即研究对象的两组样本来自同一群体,同期进行追踪观察。此类研究的论证强度较高。

2. 历史性队列研究(historical cohort study) 根据过去已有记载的资料作出队列组成及分组,研究时结局已经产生,可不再观察。

3. 双向性队列研究(ambispective cohort study) 如果既要应用历史队列的结果,又继续(从现在开始)随访至将来,这种研究称双向性队列研究。此类研究的缺点是前期资料的可靠性受到一定限制,容易产生回忆性偏倚,使研究结果可靠性降低。因此,历史性队列适用于过去有可靠记录或可以通过一定措施弥补记录的情况。

#### (五) 队列研究的优缺点

##### 1. 优点

(1) 资料由研究者前瞻性观察,回忆可靠,偏倚少。

(2) 因果现象的时间顺序合理。

(3) 可以获得两组人群的发病率或死亡率,可计算RR和AR等反映疾病危险关联的指标,可以充分而直接地分析病因的作用,论证强度高。

(4) 可估计全体人群的发病率或死亡率,不同地区人群可以比较。

(5) 有助于了解人群疾病的自然史,有时还可获得预期以外的疾病结局资料。

(6) 较适于研究常见病的病因。

##### 2. 缺点

(1) 不适于发病率很低的疾病的病因研究,对罕见病进行研究时需要的样本量大。

(2) 随访时间长,容易失访并易改变暴露水平而产生偏倚。

(3) 研究消耗大量的时间、人力和经费,组织工作难度大。

(4) 设计科学性要求严密,资料收集分析难度较大。

(5) 每次只能研究一个或一组因素,不适于多种病因研究;若得不出预期结果,则损失大。

## 二、设计内容及研究步骤

队列研究中要求准确测定暴露因素,追踪观察的时间较长,使研究设计和实施较为复杂,难度较大,如果设计不周密,将导致研究失败。因此需要事先周密考虑以下问题:①研究因素的可靠性,即拟验证的因素应当得到病例对照研究或其他较高论证强度的研究方法所证实。②结局的可测定性,即有明确规定的结局变量,有获得结局变量的简便而可靠的手段,所研究的疾病的发病率或死亡率不宜太低。③暴露指标可测定,即有把握获得观察人群暴露、非暴露资料,能长期随访,并获得可靠完整的资料,历史性队列需考虑历史资料的完整可靠。④有研究条件,即有足够的人力、财力和时间,保证长期随访、测定工作。

### (一) 确定研究目的

队列研究的目的通常是进一步验证经病例对照研究初步检验的病因假设和评价某项防治措施的效果。

### (二) 拟定研究计划

研究计划包括确定研究因素、研究现场和研究人群的来源、样本大小、调查内容、时间及调查分析方法,可能发生的偏倚及其控制方法,调查员的培训、器材的准备、预期结果等。

### (三) 样本大小估计

队列研究因观察时间较长,难免发生失访。因此在估计样本量时,预先估计可能的失访率,



以扩大样本量,防止在研究后阶段因数量不足而影响结果分析。通常以 10%估计失访率,故需增加 10%实际样本量。

样本量计算公式同病例对照研究样本含量公式。也可用查表法。不过  $p_0$  为非暴露组估计发病率。 $p_1$  为暴露组发病率。

例如:研究孕妇服某药物与其婴儿先天性心脏病关系。若已知非暴露组(未服药组)其婴儿先天性心脏病发病率  $p_0=0.008$ (双侧), $\alpha=0.05$ , $\beta=0.10$ ,则能查出相对危险性( $RR$ )=2.2,所需样本量计算如下:

$$\begin{aligned} q_0 &= 1 - 0.008 = 0.992 & p_1 &= RR \cdot p_0 = 2 \times 0.008 = 0.016 \\ q_1 &= 1 - 0.016 = 0.984 & \bar{p} &= (0.008 + 0.016) / 2 = 0.012 \\ \bar{q} &= 1 - 0.012 = 0.988 & Z_{\alpha} &= 1.96 & Z_{\beta} &= 1.282 \end{aligned}$$

$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + Z_{\beta} \sqrt{p_0q_0 + p_1q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

$$= \frac{(1.96 \times \sqrt{2 \times 0.012 \times 0.988} + 1.282 \times \sqrt{0.008 \times 0.992 + 0.016 \times 0.984})^2}{(0.016 - 0.008)^2} = 3892$$

即每组各需 3892 人,考虑失访可能性,尚须加 10%样本量,故实验所需样本量为  $(1+0.1)n = 1.1 \times 3892 = 4282$ 。

#### (四) 研究对象的选择

##### 1. 暴露组的选择

(1) 要求:暴露组必须处于所研究的暴露因素之中,并对所研究因素有较高的暴露率或特殊的暴露史或某种特殊职业暴露,如研究联苯胺的致癌作用,选择染料工人为暴露组;研究放射线与白血病关系选择接受放射治疗的人群为暴露组。所选研究对象人群流动性小,稳定,依从性好。所研究的结局应当有可测定的效应变量和方便的测定方法。如果结局是疾病,应当有较高的发病率或死亡率。

(2) 来源:①一定地区或单位内具有一定特征的全部人口或其样本:例如一个区、镇、乡或工厂、机关、团体的全部人口,或从其中抽选一定年龄或职业的人群做研究对象。如从某市教师人群中,选择吸烟和不吸烟人群做吸烟与肺癌关系的队列研究对象。②暴露于某特殊因素的人群:其暴露率高,所需样本小,易发现暴露与患病之间的关联。例如,研究杀虫药与患病的关联,选择制造或使用某杀虫剂的工人或农民,他们有较长时间接触史。③有关因素的职业人群:如研究某职业人群中肺癌的病因,可选石棉工人、炼焦工人或锡矿工人。④国外经常使用医疗或人寿保险的人群为队列研究对象:因有详细可靠的记录,如健康检查记录、治疗、诊断、化验、痊愈及死亡记录,有利于追踪观察。

##### 2. 非暴露组的选择

(1) 要求:非暴露组(对照组)的基本要求是有尽可能高的可比性,除了所研究的因素外,非暴露组与暴露组的主要特征及可能的混杂因素,如年龄、性别、地区、民族、文化水平等应一致,并进行两组均衡性检验,做到齐对比。

(2) 来源:①内对照:在同一对象的人群中,将其中暴露于某研究因素的对象选出来,做为暴露组,其余为非暴露组。也可在同一人群中,按暴露水平不同,分成若干层次,以最低暴露水平人群为对照组。如研究放射线的职业损伤时,以放射科的所有工作人员被纳入研究对象,结合暴露强度和暴露时间(暴露剂量)进行分组,最低暴露剂量组作为对照。②外对照:也叫特殊对照。以一特殊人群为暴露组,以另外一人群做非暴露组。例如研究放射线的致病作用时,以放射医生为暴露组,另找其他科不接受放射线的医生做对照组(外对照)。③多重对照:纳入多种非暴露人群同时作对照组。分析时分别与暴露组比较,这样更增加结论的可靠性,减少可能产生的偏倚。



### (五) 暴露组与非暴露组的均衡性

和病例对照研究一样,暴露(或保护)组与非暴露(非保护)组在主要特征或混杂因素方面应进行均衡性比较或检验,并作必要的调整。

### (六) 追踪观察

追踪观察的内容涉及登记暴露因素及暴露程度,观察其中两组的发病日期、诊断日期,用国内或国际统一诊断标准核实诊断。如果死亡,也要核实死亡诊断、死亡日期、地点和死因。登记人口迁移、外出、返回及出生等。追踪结局不仅限于发病和死亡,还可以同时收集各种化验结果和多种结局资料,如血清抗体的滴度、血脂、尿糖等。在队列研究中,非预定结局的疾病、死亡的信息也要收集。此外,基础资料(信息本底)和与产生混杂有关的因素也要注意收集。要规定收集资料间隔时间,要多次收集。在收集资料中,研究者易带主观的偏性,因此,最好用单盲或双盲法追踪。

追踪观察的目的是收集资料,这一过程的质量与结果的准确度紧密相关。因此,要建立收集资料人员的严密组织系统,严守规定的制度。设定抽样检查,以评价调查结果的一致性。最后要实行资料的核查验收制度。

### (七) 资料的整理分析

将调查资料认真核对整理,计算以下指标:计算人年数(person year)、发病率(死亡率)及其两组差异显著性、相对危险性(RR)、归因危险性(AR)、人群归因危险性(population attributable risk, PAR)及标化死亡比(SMR)等。

1. 人年的计算 队列研究计算发病率或死亡率的分母有两种方法。一是若研究对象比较固定,观察期间无明显变化,则可用暴露人群或非暴露人群数作分母即可;二是研究对象不太固定,由于加入或退出队列时间不同和失访或死亡发生,使人口数不断变化,则分母须用暴露人年。由此计算的发病率也叫发病密度(incidence density)。

$$\text{暴露人年} = \text{暴露人数} \times \text{暴露年数} \quad (7-13)$$

100人暴露1年则暴露人年数为100。若某人从1970年2月1日开始加入队列,至1984年12月12日死亡,则此人至1984年底暴露人年数为14;从1984年2月1日至12月12日共暴露9个月12天,相当于 $9/12+12/365=0.75+0.03=0.78$ 人年,此人共暴露14.78人年。

队列人数多时,常将暴露期间分成若干小段,根据各小段进入人口数计算该月暴露人月数,并将每月增加及发病、死亡或迁出而减少者均按暴露半个月,则暴露人年计算如表7-8。

表 7-8 暴露人年计算方法

月份	月初人口 A	月内减去人口 B	月内加入人口 C	暴露“人月”数 $A+C/2-B/2$
1	80	8	14	83
2	86	2	10	90
3	94	0	9	98.5
4	105	3	17	112
5	119	4	29	130
6	141	11	22	146.5
7	152	9	8	151.5
8	151	14	5	146.5
9	142	3	11	146
10	150	6	18	156
11	162	7	13	156
12	168	1	9	172
合计	1550	68	162	1597



月内减少人口(B)包括发病、死亡及迁出人口。

$$\text{平均暴露“人年”数} = \Sigma \frac{(A+C/2-B/2)}{12} = \frac{1597}{12} = 133 \quad (7-14)$$

## 2. 相对危险度计算

表 7-9 队列研究资料基本整理模式表

队列	发病人数(D)	未发病人数(D)	发病率	合计
暴露组(E) a/(a+b)	a	b		a+b
非暴露组(E) c/(c+d)	c	d		c+d
合计	a+c	b+d		N

相对危险度(relative risk RR),又称危险比(risk ratio,RR)或率比(rate ratio,RR),它是反映暴露与发病(死亡)关联强度的指标。计算RR之前一般按是否暴露和是否发病将队列研究资料整理成表7-9,然后代入下面的公式:

$$\begin{aligned} RR &= \text{暴露组的发病率(或死亡率)} / \text{非暴露组发病率(或死亡率)} \\ &= [a/(a+b)] \div [c/(c+d)] \end{aligned} \quad (7-15)$$

RR表明暴露组发病或死亡的危险是对照组的多少倍。RR值说明的关联强度同OR值。

以上求出的RR是估价暴露与疾病关联的一个点的估计值,是一个样本值。若用以估计此值的总体范围,应考虑到抽样误差的存在,故用区间估计,以便按一定可信度(通常为95%)来估计总体范围。计算方法同OR的95%可信限。

## 3. 归因危险度 归因危险度(attributable risk,AR)又称特异危险度或超额危险度。

$$AR = \text{暴露组发病率(或死亡率)} - \text{非暴露组发病率(或死亡率)} = a/(a+b) - c/(c+d) \quad (7-16)$$

AR表明暴露于某危险因素的人群与未暴露于某危险因素的人群发病(或死亡)危险相差的绝对值,即危险特异地归因于某暴露因素的程度。RR与AR同为估计危险度的指标,彼此关系密切,见表7-10。

表 7-10 吸烟者与非吸烟者死亡与不同疾病的RR与AR

疾病	吸烟者 (1/10万人年)	非吸烟者 (1/10万人年)	RR	AR (1/10万人年)
肺癌	48.33	4.49	10.8	43.84
心血管疾病	294.67	169.54	1.7	125.13

从表7-10可见,吸烟对每个受害者来说,患肺癌的危险性比患心血管病的危险大得多。但就整个人群来看,吸烟引起的心血管疾病的死亡率比肺癌为高,前者有病因学意义,后者更具有疾病预防和公共卫生上的意义。RR是反映某危险因素对个体作用大小的指标,说明暴露于危险因素对个体来说比未暴露情况下能增加相应疾病(或死亡)发生的危险是多少倍;AR则是反映某危险因素对人群作用大小的指标,表明暴露于某危险因素比未暴露于某危险因素情况下,增加超额疾病的数量,如暴露因素消除,就可减少这个数量的疾病。

$$\begin{aligned} AR\% (\text{归因危险度百分比}) \text{计算: } AR\% &= [AR/a(a+b)] \times 100\% \\ &= [(RR-1)/RR] \times 100\% \end{aligned} \quad (7-17)$$

是指暴露人群中发病归因于暴露部分占全部病因的百分比。按表7-11例子,计算:

$$AR\% = \frac{48.33-4.49}{48.33} \times 100\% = 90.7\%$$

说明吸烟者中发生的肺癌并不是百分之百由吸烟所致,而是 90.7% 归因于吸烟。

人群归因危险度(population attributable risk-PAR)与人群归因危险度百分比(PAR%):人群归因危险度又称人群特异危险度,  $PAR = \text{全人群发病率或死亡率} - \text{非暴露者发病率或死亡率}$ 。假设全人群肺癌死亡率为 0.0005,非暴露者肺癌死亡率 0.000176,则  $PAR = 0.0005 - 0.000176 = 0.000324$ ,说明人群中因吸烟所致的肺癌死亡率为 0.0324%。

AR 是用研究样本计算出来的,PAR 是代表目标人群的归因危险度:

$$PAR\% = \frac{\text{全人群发病率或死亡率} - \text{非暴露者发病率或死亡率}}{\text{全人群发病率或死亡率}} \times 100\% \quad (7-18)$$

$$\text{用以上假设计算: } PAR\% = \frac{0.0005 - 0.000176}{0.0005} \times 100\%$$

$$= \frac{0.000324}{0.0005} \times 100\% = 64.8\%$$

说明人群中死于肺癌者有 64.8% 是由吸烟引起的。

## 第五节 流行病学实验

流行病学实验(epidemiological experiment),也称实验流行病学(experimental epidemiology),是一种以人群为对象,进行人为干预性研究的方法,所以又称干预试验(intervention trial)。由于这种研究的观察和测定内容全部被研究者所控制,出现系统误差的可能性较小,因此论证强度最高。在病因研究和评价防治方法评价中是必不可少的方法。但是,由于此种研究需要较强的人力、物力支持,花费的时间也较长。

### 一、实验研究的定义及特征

#### (一) 定义

流行病学实验是将选定的人群随机分为实验组和对照组,对其人为地施加或减少某种处理因素,然后追踪随访观察这种处理的结果,比较两组人群的结局及效应上的差异,从而判断处理因素的效果(图 7-8,图 7-9)。

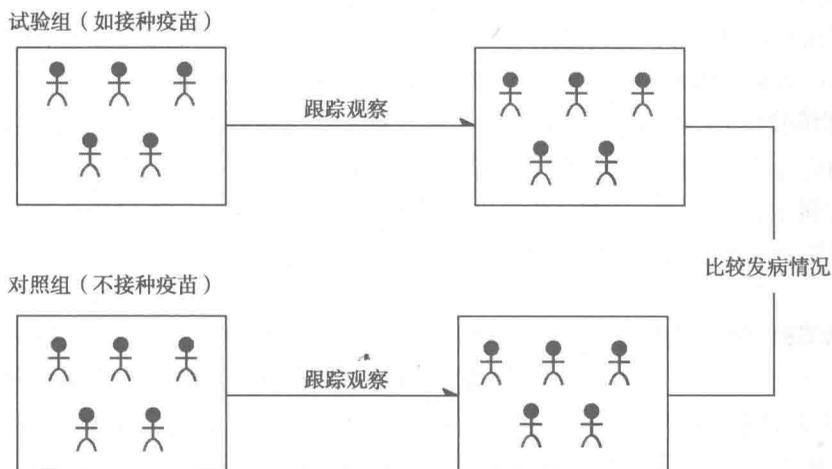


图 7-8 流行病学实验示意图



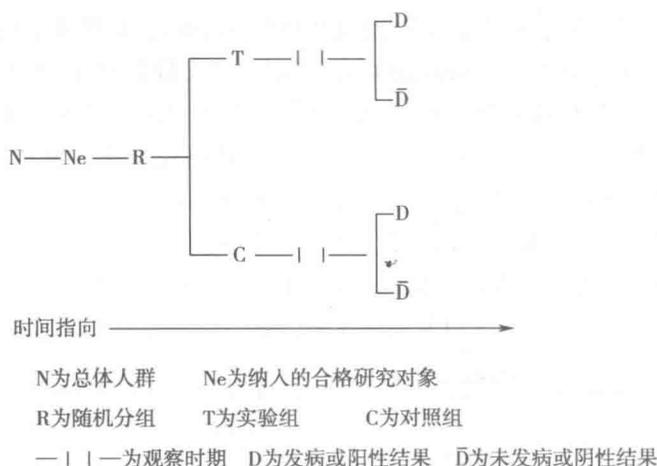


图 7-9 实验研究设计模式图

实验流行病学对病因假设可作出可靠的验证,所以是病因研究的重要步骤。

## (二) 特点

流行病学实验与描述性研究和分析性研究不同,主要有 3 个特点:

1. 是实验法,有人为的干预措施 如某种治疗新药物、新方法或预防措施的临床实验研究;在病因研究中,人为去除或施加某个因素等。
2. 有严格的平行对照组 试验组和对照组是按照严格的随机分组方法进行。
3. 涉及伦理问题和失访问题 由于实验对象是人,要求实验对象的选择及实验方法的选择都要有严格条件限制;由于要进行人为干预,对象的依从性直接影响研究结果的质量。因此,如何既遵守医学伦理要求又提高依从性,是实验研究需要慎重考虑的。

## (三) 用途

1. 在病因和影响因素研究中可验证假设。
2. 评价疾病的防治措施(方法)效果。
3. 评价卫生保健设施和措施的效果。
4. 评价药物(技术)的效果。

## (四) 种类

根据不同研究目的和研究对象,实验流行病学可分为临床试验和现场试验;根据具体用途又可分为治疗试验、预防性试验、病因验证试验和卫生保健措施评价试验等种类。

1. 临床试验(clinical trial) 是以患者为研究对象,以临床治疗措施为研究内容,采用随机分组的原则进行分组,对试验组加以治疗措施,以对照组作对比观察,用客观、严谨的方法分析评价新型的临床救治方法和药物效果。临床试验是医学临床科研的重要内容,其研究方法得到国内外医学研究者的高度重视,近年来发展迅速,应用非常广泛。相关内容将在第九章予以介绍。

2. 现场试验(field trial) 现场试验又称干预试验,是在现场(社区、学校、家庭等)以个体或群体为研究单位,以未患(正常人群)所研究疾病的人群或高危人群为主要研究对象,按照随机化原则,将研究对象随机分为试验组和对照组。给试验组施加干预措施,同时随访一段时间并比较两组人群效应上的差异,从而判断或评价干预措施的效果。

现场试验主要是针对群体性疾病进行的控制研究,研究者关心的是疾病的预防效果,而不是疾病的后果。由于现场试验涉及的人数多,工作量大,因此,一般只针对危害严重,影响广泛的疾病开展现场试验。为提高试验的效益,应当使研究尽可能在高危人群中进行。如在母亲 HBsAg 阳性者的婴儿中进行预防乙型肝炎感染的现场试验就能得到高效率的预防结果。

根据现场试验接受干预的基本单位不同,可分为社区分组试验和个体分组试验。

**社区分组试验**(community trial)又称为以社区为基础的公共卫生试验(community-based public health trial)或社区干预试验(community intervention trial),是以尚未患所研究疾病的人群作为整体进行试验观察,常用于对某种预防措施或方法进行考核或评价。社区试验接受干预的基本单位是整个社区,有时也可以是某一人群的各个亚群。如果某种疾病的危险因素分布广泛,不易确定高危人群时,也需要采用社区试验。如人群中血清胆固醇升高和吸烟(均为心脑血管疾病的危险因素)很普遍,确定高危人群就必须对人群进行详细的筛查。这样做不但费用高,而且需要人群的大力配合,在这种情况下,就应该采取针对整个人群的干预措施以降低危险因子的暴露(降低血清胆固醇措施),从而降低人群心脑血管疾病的发病率。

**个体分组试验**(individual trial)是对尚未患所研究疾病的个体进行试验观察,分析、评价某种预防措施或方法的效果。其接受干预的基本单位是个体。个体分组试验常用于评价在健康人群中推行预防接种、药物预防等措施的效果。如1955年Francis开展了最大规模疫苗现场试验,涉及百万在校儿童,其结果为脊髓灰质炎的有效预防奠定了坚实的基础。

### (五) 实验流行病学的优缺点

#### 1. 优点

(1) 研究者根据实验目的,预先制定实验设计,能够对选择的研究对象、干预因素和结果的分析判断进行标准化处理。

(2) 按照随机化的方法,将研究对象分为实验组和对照组,做到了各组具有相似的基本特征,提高了可比性,减少了偏倚。

(3) 试验为前瞻性研究,在整个试验过程中,研究者直接观察和测定研究对象的反应和结局,并将实验组和对照组同步进行比较,最终能作出肯定性的结论。

#### 2. 缺点

(1) 实验设计和实施条件要求高、控制严、难度较大,但在实际工作中有时也难以完全按照设计要求实施。

(2) 有时受干预措施适用范围的约束,所选择的研究对象代表性不够,以致会不同程度的影响实验结果推论到总体。

(3) 研究人群数量较大,实验计划实施要求严格,随访时间长,因此依从性较差,影响实验效应的评价。有时可涉及伦理学问题。

## 二、设计内容及研究步骤

### (一) 确定实验目的

流行病学实验研究方法可用于多种医学课题的研究,可根据具体研究目的而定,实验研究的目的必须明确。只有目的明确,才能围绕目的制订出可行的研究计划。通常一项试验研究集中解决一个问题,这样目的明确、方法具体、措施得力,才能取得满意的研究结果。

现场试验主要是针对群体性疾病进行控制研究,如疫苗接种试验,疾病防控效果,健康影响因素的效果等。进行设计时必须明确是考核防治效果还是验证病因、危险因素和确认流行因素。近年来,现场试验越来越多地应用于慢性非传染性疾病的预防控制。

### (二) 选择实验现场

选择实验现场必须遵守以下原则。

1. **稳定性** 实验现场人口相对稳定,流动性小,并要有足够的数量。

2. **发病率高** 实验研究的疾病在该地区有较高而稳定的发病率,以期在实验结束时,能有足够的发病人数达到充分的统计学分析效率。

3. **具有易感性** 评价疫苗的免疫学效果时,应选择近期内未发生该疾病流行的地区。



4. 卫生资源和条件较好 实验地区必须有较好的医疗卫生条件。当地卫生防疫保健机构健全,登记报告制度完善,临床诊断及治疗技术水平高。

5. 具有良好的现场平台 实验地区必须(单位)领导重视,群众愿意接受,有较好的协作条件。

现场试验将耗费大量的人力、时间和经费,因此,一般纳入研究的社区数量不能过多。当然,也要防止因社区数量太少而达不到统计分析要求,使无法测定干预效果。选择实验社区和对照社区时,要特别注意二者在主要因素,如地理特征、人口规模、经济、种族构成等方面的可比性,否则将影响试验的分析结果。

### (三) 选择研究对象

根据研究目的确定目标人群,即打算将实验组和对照组的实验结果推论的总体人群(N),其范围可以设计,大到全体人群,小到某地区、某单位,某性别、或某年龄组。再从N中确定适合的源人群,并从中选入研究对象(Ne)。再将Ne随机分成实验组及对照组。

选择研究对象时应制订出严格的纳入和排除的标准,避免某些外来因素的影响。选择的主要原则如下。

1. 代表性 即样本应具备总体的某些基本特征,如性别、年龄、种族等的比例均要能代表总体。

2. 易感性 在现场试验中,对某疫苗的预防效果进行评价,应选择某病的易感人群为研究对象,要防止将患者或非易感者选入。

3. 高发病率 选择预期发病率较高的人群,如评价疫苗的预防效果,应选择疾病高发区人群中。如抗疟药物的预防试验,最好选择近期疟疾发病率较高的人群作为研究对象。

4. 无伤害 选择干预对其无害的人群。若干预对其有害,不应选作研究对象。如在进行新药(疫苗)预防试验时,往往将老年人、儿童、孕妇除外,因为这些人对药物易产生不良反应。

5. 持续性和依从性 选择能将实验坚持到底并能密切配合的人群。

### (四) 样本量

1. 同分析性研究的样本量决定因素一样,实验性研究的样本量,也决定于四个因素。

(1) 某病在一般人群中发生率大小,小者需要样本量大,反之则小;

(2) 实验组、对照组比较数值差异的大小,差异小样本量大,反之则小;

(3) 检验的显著性水平 $\alpha$ 、 $\beta$ 大小, $\alpha$ 、 $\beta$ 定得越小,需样本量大,反之则小;

(4) 单侧或双侧检验。

2. 计数资料样本量计算 当流行病学实验的评价指标是计数(如发病率、感染率、阳性率、死亡率、病死率等)时,可按下列公式计算样本量。

$$n = \frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2p\bar{q}} + Z_{\beta}\sqrt{p_0q_0 + p_1q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2} \quad (7-19)$$

$n$ 为一组样本量; $p_0$ 为对照组发生率, $p_1$ 为实验组发生率; $p = (p_0 + p_1)/2$

$Z_{\alpha}$ 为 $\alpha$ 水平相应的标准正态界值;

$Z_{\beta}$ 为 $\beta$ 水平相应的标准正态界值。

3. 计量资料样本量计算

当流行病学实验的评价指标是连续变量(如身高、体重、血压、血脂、血糖和胆固醇等)时,按下列公式计算样本量。

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2} \quad (7-20)$$

$n$ 为一组样本量, $Z_{\alpha}$ 为 $\alpha$ 水平相应标准正态界值, $Z_{\beta}$ 为 $\beta$ 水平相应的标准正态界值, $\sigma$ 为估计标准差, $d$ 为连续变量之差。

例如:某研究者拟进行合理膳食干预研究,使干预组的血清胆固醇水平较对照组降低 15mg/dl。通过文献查阅,人群中胆固醇方差为  $(25\text{mg/dl})^2$ 。此例中  $\sigma$  为 25,  $d$  为 15, 从表查得  $Z_\alpha$  为 1.96,  $Z_\beta$  为 1.64, 设计双侧检验,  $\alpha$  水平定为 0.05,  $\beta$  定为 0.05。各组样本含量的计算为:

$$n = \frac{2(1.96+1.64)^2 25^2}{15^2} = 72$$

可见,此例各组需观察 72 例。

### (五) 随机分组

研究对象的样本量确定之后,下一步是用随机分配(random allocation)方法将研究对象分配到实验组与对照组。随机分配是使每个研究对象都有可能被分配到两组中的任何一组中去,使已知和未知的混杂因素在两组分布均衡,从而提高两组的可比性。

随机分配的方法很多,通常选用的方法有:掷硬币、查随机数字表、从计算器取出随机数,也可用区组随机和分层随机分配方法。

研究对象分组后,实验组接受干预措施,如预防或治疗措施,对照组给予安慰剂或某种标准处理。

### (六) 应用盲法

盲法是对应于开放试验而言。所谓开放试验是研究者与研究对象都了解分组情况。开放试验容易受主观因素的影响,从而产生偏倚。但是,如果试验中处理因素、观察和描述指标非常客观(如定量计数、计算机处理)则可以用开放试验的。盲法试验避免了来自研究对象及研究者的主观偏见而产生的偏倚,故在研究的实施中应重视采用盲法。

### (七) 确定观察期限及随访方法

观察期长短是由所研究疾病发病率高及其潜伏期长短而决定的。发病率低、潜伏期长的疾病,观察随访时间要长。一般传染病要观察一个流行季节。研究对象易变动不稳定时,在观察期间内,要保证能获得试验组与对照组显示明显差别的足够数量的病例数。要明确观察多少“人年”、随访次数及随访中应进行的工作内容并作好安排。随访次数和随访问隔时间,视疾病潜伏期长短和随访期长短而定。一般按最长潜伏期或略长于最长潜伏期时间来安排随访问隔时间。

随访中应进行的工作涉及两方面问题:一方面是在研究对象中及时发现并诊断病人,并了解其活动情况,采集标本做诊断试验,进行准确无误地登记;另一方面每次随访注意了解有无死亡、迁出或因某种原因终止试验者并及时予以登记。

### (八) 资料收集与分析

对于收集的完整原始资料,要用正确的统计分析方法处理,以得出正确的结论。分析中一般要计算以下指标:

$$\text{有效率} = \frac{\text{治疗有效例数}}{\text{治疗的总例数}} \times 100\% \quad (7-21)$$

$$\text{治愈率} = \frac{\text{治愈人数}}{\text{治疗人数}} \times 100\% \quad (7-22)$$

$$n \text{ 年生存率} = \frac{n \text{ 年存活的病例数}}{\text{随访满 } n \text{ 年的病例数}} \times 100\% \quad (7-23)$$

$$\text{保护率} = \frac{\text{对照组发病(死亡)率} - \text{实验组发病(死亡)率}}{\text{对照组发病(死亡)率}} \times 100\% \quad (7-24)$$

$$\text{效果指数} = \frac{\text{对照组发病(死亡)率}}{\text{实验组发病(死亡)率}} \times 100\% \quad (7-25)$$

此外,还可计算病死率、抗体阳转率、抗体几何平均滴度及实施前后的病情变化等。“人年”的计算同队列研究所述。



对慢性非传染性疾病干预和健康促进效果进行评价时,相关内容和指标非常丰富,包括知识、态度、行为、生存质量、社会效益和经济效益等。引入的变量可涉及控烟、合理膳食、体育运动、生理功能、心理功能、社会功能、疾病症状(或体征)、干预投入、产出效果、生长发育、生育率、健康寿命、病痛(或残疾)、失业率、居住条件、空气质量、DNA、免疫缺陷等。

## 第六节 定性研究

### 一、定性研究的特点和应用

#### (一) 定性研究的特点

1. 定性研究注重事物的过程,而不是事物的结果 在定量研究中,人们按事先拟定好的问卷去收集资料,通过对不同人群的比较,用统计分析的手段探讨相关因素与事物的联系,因此,重点是了解事物的结果,即什么因素导致什么结果。

而定性研究则不同,它注重由原因导致结果的中间过程,要了解事件发生过程中的许多细节,所以,有人认为定量和定性研究的一个主要区别是研究的广度和深度的区别。

2. 定性研究中采用“目的性抽样”来选择研究对象,其结果不能外推到抽样整体 定量研究通常采用概率抽样的方法选择研究人群,用统计分析得出对总体的推断结果。而定性研究一般采用“非概率抽样”的方法,又称为“目的性抽样”来选择研究对象,即按照研究目的抽取能够为研究问题提供最大信息量的研究对象,样本量遵循信息饱和原则,样本量较小,分析的是研究人群的特殊情况,如社区人群的信仰和风俗习惯、人们对事物的态度、信念和行为习惯等,结果只适用于研究人群,不强调将其研究结果“推论”到抽样整体。

3. 定性研究要求研究者需要与研究对象建立相互信任的关系 定性研究中研究者本人亦是一种研究工具,要求研究者与研究对象之间有深入的接触,需要建立相互信任的关系,强调在一种轻松自然的环境中收集资料。了解人们在普通状况下的态度、信念、行为,因而收集资料的手段往往较灵活,缺乏固定的模式。这种研究对调查员有更高的要求。

4. 定性研究的结果很少用概率统计分析 定性研究一般是用归纳法对收集的资料进行分析,去探索、解释或描述某些新发现。这类研究无法提供定量的信息,很少应用概率统计分析。

#### (二) 定性研究的应用

1. 定性研究是定量研究的先前步骤 定性研究可以探讨人们的行为、情感、思想等领域里的一系列问题,了解这些问题的变化范围,为定量研究的问卷设计提供必要的信息,同时也是进行定量研究前的重要步骤。

2. 定性研究和定量研究相结合为某一研究问题带来不同的视角 定性研究可以帮助理解和解释定量研究的结果,使研究者对所研究的问题有较为客观、全面的解释。

3. 定性研究是收集原始资料的一种方法 通过开放式问题或访谈提纲的形式来收集资料,所收集的资料较为全面,可以客观、准确的反映被研究者的情感、思想、行为等方面的问题,是一种较好的、有时甚至是唯一可以应用的收集资料的方法。

### 二、定性研究方法的种类

医学领域常用的定性研究方法主要有:个人深入访谈,焦点小组访谈和观察法。

#### (一) 个人深入访谈(In-depth interviews)

它是一种直接的、个人的访问,即在访问过程中,一个掌握高级技巧的研究者深入与一个被调查者访谈,以揭示对某一问题的潜在动机、信念、态度和感情。就研究者对访谈结构的控制程度而言,访谈可分为三种类型:结构式访谈、半结构式访谈和深入访谈。



1. 结构式访谈 通过使用固定结构的统一问卷完成访谈,这需要在开始访谈之前培训访问者用标准的方式提出问题。

2. 半结构式访谈 研究者事先备有一个粗线条的访谈提纲,根据自己的研究设计对受试者提出问题。访谈提纲主要作为一种提示,访谈者在提问的同时鼓励受试者提出自己的问题,并根据访谈的具体情况对访谈的内容进行灵活的调整。

3. 深入访谈 没有固定的访谈提纲,可能仅针对一两个主题做深入细致的访谈。访谈者只是起一个辅助的作用,尽量让受访者根据自己的思路自由联想,了解受试者自己认为重要的问题、他们看待问题的角度、他们对意义的解释等,访谈者可以根据当时的情况随机应变。

## (二) 焦点小组访谈(Focus group discussions, FGD)

1. 定义 又称为专题小组访谈,是一种特殊形式的小组访谈,它利用访谈小组成员的相互交流和互动获得信息。研究者创造一个鼓励参加者分享观点和看法的环境,而不是强迫参加者进行投票表决或达成共识,相对个人访谈,焦点小组访谈可以在短时间内获得大量信息。

### 2. 访谈前的准备工作

(1) 首先组建研究团队:一般包括访谈员,记录员和观察员各一名。访谈员即主持者应具备让人们放松的能力、倾听他人、鼓励别人的能力;能激励组员间相互交流,并能对事态的变化作出迅速反应,知道何时进行引导;研究者要注意策略,多观察参与者的行为和语言线索,顺着他们的思路鼓励他们发言,不要造成勉强和尴尬的局面。

(2) 参与者的选择:为了便于交流,所有的成员都应该可以面对面地看到对方及充分发言的机会,因此,样本不宜过大,一般6~8人比较合适;在挑选参与者时应注意其同质性和异质性,“异质性”指的是参与者的个人背景和生活经历方面的不同,而不是态度和看法上的不同,后者正是小组访谈所希望发现的。同质性的成员通常有比较多的共同语言,相互之间容易沟通,当然,如果研究目的是了解具有不同背景的人聚在一起时如何互动,也可以有意把他们放在一起进行访谈。因此,样本应该是“同质”或“异质”的问题,主要取决于研究的问题和目的。

(3) 确定好进行小组访谈的时间和地点,并在访谈房间准备好设备,有时还准备些茶点,以创造个良好轻松的氛围。

### 3. 访谈的实施

(1) 首先研究者介绍访谈的研究团队及本次研究项目的主要问题和目的,处理结果的方式、自愿原则和保密原则等,获取参与者一些基本信息。总之,在开始访谈前,研究者应该尽一切努力,使参与者感到放松、舒服和安全。

(2) 进行访谈时研究者可以使用访谈提纲进行,让每一位参与者向其他组员简要地介绍自己,提出一些探索性的问题鼓励参与者进行深入讨论,并尽量使每一个人都参与到讨论中。当参与者对一些问题形成了对抗,有的人表示同意,有的人表示反对时,研究者应注意他们彼此的态度和神情,了解他们在面对冲突时的处理方式。

(3) 结束访谈的时候,研究者总结要点,并和参与者一起核查要点是否正确,询问每个人是否有什么内容需要补充。当然,访谈结束后,研究者还应该向参与者表示感谢,在财力允许的范围内,赠送小礼品。

## (三) 观察法(Observation methods)

定性观察法需要在自然状态下对行为和谈话进行系统、详细的观察,即观察并记录人们的一言一行。也就是说,研究者在无任何人为干涉的情况下观察人们的言行、发生的事件及其互动,故又称为“自然主义的研究”。它不同于流行病学研究方法中的观察法(非实验法)。观察法分为参与型观察和非参与型观察。

1. 参与型观察 指观察者加入到其所研究对象的活动中去,试图观察并记录他们在“自然状态下”的行为。



2. 非参与型观察 即观察者完全不参与被观察对象的活动,这仅仅是一项研究,观察者的责任是观察并记录。

### 三、定性研究资料的整理与分析

#### (一) 资料的整理

定性研究中资料的整理要求比较严格,通常需要将资料的内容一字不漏地记录下来。比如,访谈中的录音记录逐字逐句地整理出来,不仅包括访谈对象的言语行为,甚至他们的非言语行为(如叹气、哭、笑、语气中所表现的迟疑等)。此外,需要对每份转录的资料(如 Word 文档记录)进行编号,并和原始录音资料保持一致,以便今后分析时查找,同时至少备份一份。

#### (二) 资料的分析

定性资料分析的过程是一个对资料进行分类、描述、综合、归纳、解释的过程,它遵循归纳逻辑,即从一个个具体的个别经验事件,概括和抽象到普遍理论认识的过程。

定性研究者本人就是基本的分析工具,在分析过程中,研究者利用已有的经验和对研究目标的理解,从资料中引出假设和理论,进行推理和验证,且这种分析是反复进行的,因为它是建立在不断对比、参照和形成概念的基础上的。目前,资料的分析方法主要采用主题框架法(Thematic Framework approach),通过设立主题框架,从文字资料中提取有用信息,归纳为主题(编码),用以描述主题特征或解释现象规律。其基本步骤如下:

1. 熟悉原始资料(Familiarization) 实际上是研究者与访谈者交流的继续,通过反复阅读转录资料,研究者不仅可以弄清资料中的事实,同时也可以提炼出一份资料的核心概念或主题词汇,并进行“标注”,这些词汇往往可以成为编制主题框架的依据。

2. 建立主题框架(Developing a thematic framework) 在熟悉原始资料后,确定出现可能的主题和概念,这些可以是研究对象的态度、行为、动机和观点或是探索某特定事物的难易程度等。在明确了这些主题之后,就需要利用它们以及根据研究目的所设计的问题制订出主题框架。在此基础上,将主题进一步分类及汇总,形成若干总主题及相应的分主题,从而使主题框架更精炼有序。

3. 编码(Coding or Indexing) 根据制订的主题框架对原始转录资料进行编码。编码主要用数字表示资料的某些类别或者概念,编码的过程其实就是将定性资料由具体上升到抽象,由特殊上升到一般的过程。编码是一个不断发展的过程,在编码的过程中应不断的补充和改进。编码过程可以手工操作,也可以应用定性分析软件来管理文件,如 MaxQDA 软件。

4. 制表(Charting) 相当于对资料进行归纳的一个过程,使分析人员能够专注于每一个分析主题。

5. 做图并解释(Mapping and Interpretation) 通过制表得出的结果进行描述性分析及深度分析。

深度分析是在初步分析的基础上,运用类别分析或事件分析的方法,把经验资料 and 理论分析结合在一起,用以诠释、说明或构建某种理论。

总之,定性分析既是一门科学,也是一门艺术;其分析没有一套固定的程序来进行,不存在什么可以保证成功的现成步骤。

(钟晓妮 熊鸿燕 唐晓君)

#### 推荐阅读

1. Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellstrom, T. Basic Epidemiology. World Health Organization, 2007
2. Brownson, R.C., Petitti, D.B. Applied Epidemiology, 2nd ed. Oxford University Press, 2006

## 第八章 医学科学研究报告

近年来,我国医疗卫生事业的快速发展,为医学科技进步提供了广阔的平台。大量的医学科研成果转化为医学科技信息,刊载于以报纸杂志、专业网站等为平台的交流媒介上,在传播科研成果、交流实践经验、推动医学科研的发展方面起到了重要作用。医学科学研究报告是基础医学科研和临床医疗实践工作的书面总结,是医学领域研究中获得成绩的文章、医学论文。医学科学研究报告使科研成果进入知识库存,能够表达学术观点、启迪学术思想、促进经验交流。医学科学研究报告的质量是反映医疗、科研水平的重要标志,因此医务人员应善于总结医疗工作中的经验,撰写论文,以扩大医学交流,不断提高医疗水平。

### 第一节 医学科研论文及其撰写与投稿

#### 一、概 念

医学科学研究论文,是医学科研工作者在科学研究的基础上,运用归纳、综合、判断和推理等逻辑思维方法,对前人积累的和自己在实验中观察到的研究资料进行整理、分析而撰写的文章,它不仅是医学科学研究信息储存、交流的重要形式,也是某一时期医学某一领域科学研究成果的展示。可见,医学科研论文的撰写是医学科研工作的重要环节,是感性认识向理性认识飞跃的过程。通常,研究者根据自己的科学研究资料总结出的科研论文被称作“原著”或“论著”;而研究者在自己研究工作的基础上,结合其他研究者的研究资料 and 观点,对某一问题进行综合论述写成的评述性文章,则称为“综述”或“文献综述”。本节主要介绍原著型医学科研论文的属性、规范格式和写作要领,并对撰写与发表过程中出现的一些常见问题进行分析和探讨。

#### 二、撰写医学科学研究论文的基本原则

在具备扎实的专业基本功、广博的知识和一定的文学基础的前提下,应符合下列原则。

##### (一) 创新性

医学科学研究论文是科学研究和技术创新成果的科学记录,用来交流医学成就、发表新理论、报道新发现、突出新方法、介绍新经验,以推进医学进步和指导医学实践。医学科学研究论文的主要内容需要是前人未发表过的,其研究成果是他人没有做过的新实验、新理论、新见解等。

##### (二) 科学性

医学研究作为实验科学中的一个重要类别,其科学性是其重要特点,也是衡量相关医学论文的重要条件。

论文的科学性需要体现在4个方面:首先是真实性。医学研究要尊重客观事实,取材确凿可靠,实验设计合理,方法先进正确,研究结果忠于事实和原始资料,论点论据真实有据。其次,医学论文要具有准确性。论文的实验方法、实验材料、实验结果等应该客观而准确地反映研究

过程和研究结果的真实情况。第三,医学论文需要逻辑性。用科学的逻辑思维方式,将实验中或临床上收集到的材料,经过分析、综合、概括和推理,论证所产生现象的本质。第四,医学论文要有重复性。他人采用同样的实验方法和实验材料,能够重复出所报道的研究结果,论文才具有实践性和指导性。

### (三) 实践性

论文需要具有实用价值。医学科研的目的必定是解决医学问题、指导临床治疗,从而促进医学发展。研究结果一定要实用,这是进行课题研究的基础。

### (四) 可读性

论文发表是为了传播交流,或为了储存性的医学科技知识,以便读者利用。一篇具有可读性的论文首先要使读者受益:研究工作取得了实质性的进展,所得结论真实可靠,结果深刻并具有启发性,从而使读者阅读后获得知识或得到启发。其次,具有可读性的论文要科学而严谨。论文有完整的构思,体现严谨的科学思维,不仅有新颖而充实的科学内涵,而且合乎逻辑,达到结构严谨、内容充实、论述完整。要使论文具有可读性,还要论述准确规范。论述方式深入浅出,表达清楚简练,专业术语准确、前后一致,语言生动规范,文字与图表配合合理。具有可读性的论文,其标题、摘要和关键词应该能够引起读者兴趣。标题应清晰地表达文章主要内容,体现创新性;摘要简明、具体地阐述论文的主要观点;关键词标引恰当、意义明确。

### (五) 规范性

医学科学研究论文具有固定的格式和统一的规范,论文撰写应符合规范以及各期刊编辑部的具体要求。使用医学名词、计量单位应规范。

## 三、医学科学研究论文的撰写程序

近年来,我国生物医学的科学研究发展迅速,与国际先进水平的差距正在逐步缩小,对外学术交流也越来越广泛。在这种形式下迫切需要加快国际学术交流的能力。医学科研论文的英文写作能力的培养,正是其中的一个关键。《科学引文索引》(Science Citation Index, SCI)是由美国科学信息研究所(ISI)1961年创办出版的引文数据库。该数据库覆盖生命科学、临床医学、物理化学、农业、生物、兽医学、工程技术等多学科。SCI收录文献以生命科学及医学、化学、物理所占比例最大,遵循严格的选刊原则及专家评审制度,能反映自然科学研究的最新进展,具有独特的科学参考价值,在学术界占有重要地位。下文主要以英文论文为例,简述的医学研究论文的撰写与投稿。

### (一) 资料准备

资料准备即搜索和积累文献资料、实验室观察数据、调查研究所得结果等资料。搜集的资料越多、越丰富,观察的问题就越全面,对分析研究问题越有利。

搜索和积累文献资料的目的是为撰写论文开拓思路,提供理论依据,因此在搜集资料时,应根据论文的需要,围绕问题收集研究资料,下载与科研课题有密切关系、需要引用的资料,并使用Endnote等专业文献管理软件进行资料整理。

对于实验室观察数据的资料准备,包括对材料的取舍和整理、对实验观察数据资料的审核与统计处理、合理选用恰当的图表、从实验结果出发提炼观点以及必要的补充实验等。

在上述工作完成后,要根据文献资料和实验观察资料,针对调查研究所得结果,提炼观点,明确结果,提出结论。重新核对实验设计中所包含的思想,分析哪些观点在实验中的到证实、哪些观点未完全证实并需要修改、哪些现象和指标有新的启示。提炼出实验材料能说明的观点和能得出的结果,继而提出结论,使实验材料和理论认识充分结合起来。

### (二) 论文撰写

科技文献是认定科学发现与技术发明优先权的重要依据。将创新知识成果以论著的形式



发表,传播知识信息,积累精神财富,是每一位科学工作者的追求和使命。

将前期研究获得的资料转化为文章,至关重要的环节就是拟定论文写作提纲(outline),写作提纲在论文写作中有如下几个作用。

1. 保证写作时思路连贯,条理清晰,层次分明 虽然一篇论文内容较多,但通篇内容应有一个主线统领全文。务必做到文章的思路连贯、条理清晰。为避免由于表述的原因,令读者对文章内容不明白,最有效的办法就是使用提纲,借助于提纲梳理思路、明确思想。

2. 有利于材料的组织安排,防止遗漏、重复或杂乱无章 论文写作的重要基础工作就是相关素材的整理,形成提纲正是整理素材的过程和结果。在提纲上列出各级标题,并将有关材料归入相应的位置,能使所有的素材组织得井然有序,并显露某些材料不足或实验设计上的薄弱环节。

3. 由于提纲简短扼要,便于调整变动以实现最合理的篇章结构 论文的写作从选题、资料准备、思路形成,至最后成文,是一个动态的认识过程。对文章的整体构想与设计并非一成不变,是随着工作的不断深入,进行不断的修改,并体现在提纲上,利用提纲可以提纲挈领地做文章的推敲、调整。

4. 使写作紧扣中心,突出重点,防止内容分散或离题 初学者撰写论文,常常想把所有的好素材都尽量用上,想把所有的方面都谈清楚,以至于使整篇论文显得庞杂、分散、缺乏重点。在撰写之前先在提纲上做调整,使文章的结构错落有致、凸现中心和重点是一种纠正的方法。

由此可见,编写提纲的过程实际上就是写作思路形成、篇章结构构架,乃至思想观点提炼的过程,其结果便自然形成了论文写作的基础——论文有机组成的框架结构图。

提纲的具体写法有两种,一是标题提纲(Topic Outline),即以标题的形式把文章各部分内容概括出来。其优点是简明扼要,文章各部分关系一目了然。缺点是不能明确表达作者的思想,只能本人了解,别人看不明白。而且,立意谋篇的基本思想没有记录下来,时间久了自己也会模糊;二是句子提纲(Sentence Outline),即以能表达完整意思的句子形式把各部分内容概括出来。优点是能明确、具体地表达作者的思想,别人看得懂,自己在写作时也用得上。提纲中的句子很可能就是成文后各部分、各段落的主题句。句子提纲特别适用于表达作者的论点。缺点是文字较多,写起来较费力。在实际写作中,不必严格区分或拘泥于这两种提纲形式,常常是将二者结合起来使用。

提纲经过反复修改之后,撰写论文的准备工作的全部完成。确切地说,写作论文的任务已经完成了一大半。绝大多数情况下,科研论文都不是一次定稿的,总是经历草稿、反复修改、定稿的过程。论文撰写的草稿需把作者构思全部写进去,力求内容的层次结构清晰、逻辑合理。修改是对草稿内容不断加深认识,对表达形式不断选择的过程。修改需要重点考虑内容,同时检查格式、序号、表格、插图是否符合要求,有无错别字。只有达到层次清楚、数据无误、判断合理、论点明确、结论得当、文字通顺时,才能定稿。

文稿初步定下来以后,在未向期刊编辑部供稿之前,应征求同事与专家的意见,这对最后定稿是十分必要的。

### (三) 送审与回修

对定稿确认无误后,就可以有选择地投给有关刊物的编辑部。编辑部如认为不宜刊登则退稿;如认为可以考虑刊登,便会邀请有关专家对该文进行审阅,由专家提出能否采用与修改意见。一般地说,编辑部与专家的修改意见与要求,作者都应该接受并逐条予以认真修改或说明。如果作者通过慎重考虑与查阅资料后,对修改意见有不同见解时,可按作者本人意见修改,但在寄回修改稿时,应附函说明作者的理由与根据。



## 四、医学论文的写作规范

### (一) 医学英文论文的用词选择

撰写医学论文时,要注意选用适合的词语。一般应符合下列原则:首先,科学论文用词应当准确。对变化(如增加、减少等)、时间、数量、实验方式、实验对象等问题,不能笼统含混地叙述,而应当用准确具体的单词来描绘。其次,英文论文中用词(尤其是非专业用语)应尽可能简单,要用常用词汇,不要用冷僻单词。同时,论文撰写中应省略不重要、重复或无意义的词汇,保留能够说明信息的词汇即可。再者,英文论文中应当选用读者熟悉的词汇。专业词汇要符合规范,同时注意不自造单词、不用晦涩的单词和尽量少用缩写词。此外,在英文论文撰写的过程中需要注意单词在句子中的作用,区别相似而不相同的单词,并在多读、多体会、多模仿的基础上,有选择地使用词汇。

### (二) 医学英文论文的句子结构

在英文医学科研论文的写作中,句子结构是构成论文的基础。句子结构最重要和最基本的要求是简单和直截了当。简单和直截了当的句子可以使论文的科学内容表达得更加清楚、有力和易于阅读;而复杂的句子使读者阅读速度减慢,甚至造成概念混淆。第一,句子结构应以主题作为主语,需要强调的变化特征作为谓语。做到在句子的主语、谓语、宾语成分中表达核心内容。其次,句子结构应避免多个名词堆砌,采取适当的形式,使每一个名词的意义都能够清楚的表达。同时,句子结构应不要使单个句子包含过多的内容,避免将一连串事情放在一起进行描述,应在一个句中仅陈述一件事情,控制句子的平均长度。此外非常重要的一点是,要避免写作的纰漏,注意保持主语和动词在逻辑关系上的一致性,如时态、单复数等。

### (三) 医学英文论文的段落结构

一篇论著即使有了恰当的用词和句型,如果没有清晰的段落结构,依然难以令读者理解。每个段落组成必须要有明确的主题,正如我们通常所讲述的一个“故事”,有统一的思路和清晰的主线。要写好一个清楚的段落,首先应当合理组织每个段落的内容和观点。做到用主题句陈述段落的主题或信息,以逻辑关系组织支持句。恰当地选用赞同、反对、比较、平行等方式排列句子。其次要使段落内的内容和观点具有连贯性。保持叙述顺序一致,不改变已提及的叙述内容的次序,不增加或减少叙述内容,不插入无关的话题,对同一论题保持一致的观点。

## 五、论文的格式及撰写方法

医学研究论文包括前置部分(title, author, abstract, keywords),主体部分(introduction, material and method, result, discussion),和附属部分(acknowledgement, reference, table, figure)等。

### (一) 前置部分

1. 题目 题目(title)是论文核心内容的高度综合和概括。题目犹如“窗口”,关系着整篇论文的形象。读者常以题目为主要依据判断论文的阅读价值,因此通常是在论文全部完成之后经过反复推敲而得。题目的作用有两点:一是提示论文的主题或要点;二是引起读者的注意。一般情况下,读者在查阅文献时很难有时间阅读每一篇文章的全文。他们首先查阅的是文章的题目,通过题目发现文章与自己的研究工作密切相关后,才会进一步了解论文的细节。

医学研究论文的题目一般以短语形式表示,长度一般控制在100个印刷字符以内。题目在论文的交流中有重要作用,一个好的题目应该尽可能地向读者提供足够的论文信息。例如结果论文的题目应该包含这项研究的实验操作、观察或测定的项目和研究对象,如动物种数或实验人群以及材料等;方法论文题目则应当写明采用的方法、装置或材料,也应当包括方法中采用的动物种属、受试人群,还应指出方法是新方法还是改进方法。

(1) 撰写论文题目时应注意的问题:①题目要与论文内容相符,切忌文不对题或题目外延

扩大。②要充分反映论文的主题,表达论文的中心内容。③题目中的词语要规范。规范的题目用词有助于论文主题词的选定,并为文献检索提供特定、实用的信息。论文的主题词应该在题目中得到直接或间接的反映。④一般情况下,题目宜采用直叙式,尽量不用或少用副标题和标点符号。

(2) 写好题目的要点:要写好题目,首先要强调创新性。题目是包含各种主要信息的短语,当论文有多个结果和论点时,突出强调最有创新性的一个论点。其次,题目用词应尽量简练,短的题目给人的印象更为深刻,在不影响准确、完整、明确的前提下,应尽可能写较短的题目。但是也要注意尽可能避免使用缩写词。第三,将重要的词放在题目的开始,以吸引读者的兴趣。此外,还应该注意恰当选择意思明确的形容词。如修饰定量主题词可用 increased, decreased, reduced 等,修饰定性主题词时可用 improved, impaired 等。尽量少用意思模糊的形容词,如 affected, drastically, several 等。避免使用非公认的、或同行不熟悉的简称、缩写和符号等。

(3) 撰写简答题的要点:简答题(running title)是印在论文页面顶端或底端的简要题目,其目的是给论文做标识。简答题可以印在每一页面,或与作者姓名隔页交替印刷。简答题必须简短,一般不超过 40 个印刷字符(包括空格)。简答题是短于题目的简要形式,应当反映题目的主要特征。

在结果论文中,简答题应当表示自变量和因变量,动物种属或实验人群常常可以省略。可以按照与题目相同的结构选择重要的单词组成,也可以选择最重要的词,中间用 AND 连接。

方法论文的简答题只能写方法,可以包括方法和动物种属或实验人群,或者包括类别词和方法,或者包括方法名称和简要目的。

## 2. 署名

(1) 署名:作者(author)应该是参加论文研究工作,并能对论文内容负责、解释论文有关问题的人员。作者应该是在实验研究的概念形成、设计、获得数据、数据分析和解释的过程做出贡献的人,或者起草文章或对文章内容做出重要修改的人。所有的作者均同意修改稿发表后再进行投稿。

(2) 署名的时候需要注意一些问题:署名应该遵循实名制原则,论文投稿时作者排序应当没有争议,特别在两家以上单位合作时,应当事先充分协商;作者排序应严格按照研究工作中的实际贡献来排列,作者负有社会责任,并受法律约束;文章的第一作者应该是论文主要设计和研究者,一般应承担论文修改、与编辑部联系等工作;同时还应注意,作者人数不宜过多,在有大量研究人员参加的论文中,作者名单上仅需列出主要研究人员,其余人员在致谢中感谢其为论文做出的贡献。在作者作用相差不多的情况下,可按姓氏字母排列;在学位论文中,学生的名字在前,导师应注明通讯作者。

3. 摘要 摘要(abstract)也称内容提要,单独成文时也称文摘,是论文核心内容的高度概括。摘要的特点是具有科学性、简明性、完整性和检索性。

摘要在论文中的作用十分重要。摘要是论文的内容简介,是论文核心内容的高度浓缩和精华所在,起着报道性作用。读者浏览论文,除先看题目外,其次就是看摘要。摘要可以让编辑和读者迅速了解论文的内容和概要,以补足文题的不足。摘要将论文的重要内容介绍给读者,可使读者决定是否阅读全文。摘要还可以为读者搜集文献资料提供摘录内容,也为学术会议提供前期资料,对不能全文刊登的论文、会议文集或期刊可独立刊登论著的摘要。同时,摘要可为文摘或索引等二次文献提供直接信息,为文献检索数据库提供方便。国内外重要的文献数据库,如 Medline 等,主要是以摘要形式收录的。摘要质量的优劣,直接影响论文的利用度。

根据摘要的格式可分为两种。一种是结构式摘要,其内容有统一的格式,必须包括 4 部分,即目的、方法、结果和结论,并冠以相应的标题。其中,结果部分应给出主要的数据。部分实验研究需采用此种形式的摘要。另一种是概述性摘要。概述性摘要没有固定的格式,不分四个部



分叙述,而需要综合概括论文的主要内容,指明论文的论题及成果的性质和水平,使读者对论文的主要内容有一个轮廓性的了解。

医学研究者撰写的大部分论文属于结果论文,结果论文是指描述在实验中所获得结果的论著,与之相对应的是方法论文。在结果论文的摘要中,首先应明确提出问题(question),在问题不止一个的情况下,在摘要中提出最重要的问题。其次应该写清楚做了什么(what was done),叙述研究对象和材料,说明实验的目的和重要步骤。然后写研究主要发现了什么(what was found),摘录有针对性的主要研究结果,对最重要的结果可给出数据说明。尽可能使用变化的百分比代替确切数据,不必附图表。最后应该描述清楚研究的答案(answer),用明确的语句陈述问题的答案,并确信该答案回答了所提出的问题。

如果读者不明白为何提出该问题,可在摘要的开头用1~2个句子介绍一下背景知识(background)。这种背景介绍应与论著开头部分一致,但更为简练。如果论著的部分或全部发现是所研究问题答案的意义,或是基于结果的推测,则应在摘要末尾用一句话来陈述该意义或推测(implication or speculation)。

撰写摘要的时候有下列注意事项:因为摘要需要反映论文要点,取其精华,突出主题,体现创新性,所以要简明扼要,摘要内容要求简短,一般占全文的1/10,字数控制在100~300字。摘要应是一篇可以单独刊登的段落,可作为“内容提要”或“文摘”单独使用,所以要保持其独立完整的特点,包含全文的必要信息。摘要应只叙述论文的客观内容,不进行主观的评论。由于摘要不分段落,因此要表达简明,语义确切,句型简短,避免使用长句、疑问句或感叹句。每句话要表意明确,切忌空谈、笼统、含混。

**4. 关键词** 关键词(keywords)是表达科技文献的要素特征且具有实质意义的词或词组。只有准确选择关键词,才能便于读者了解文献的主题内容,判断是否值得花费时间细读全文。一篇文章有几个关键词,就可提供几条检索途径,也便于二次文献的整理即检索系统收录文章时的标引处理。

在文章的撰写工作完成之后,作者首先要根据文章的题目、摘要和全文内容及所涉及的范围,统筹考虑以选择恰当的关键词。确定关键词最简单的方法是从标题中选择,因为标题最能够说明文章的中心内容。其次,对初选出的关键词还应进行严格筛选,仔细推敲,判断是否能准确全面地反映文章的中心内容。最后,查阅医学主题词表(MeSH词表),被选出的关键词如能查到,则说明该词是经过规范化的非自由词,适合检索语言的要求。选择关键词应尽量使用MeSH词,这样更适合用于编制关键词索引,使计算机检索更加方便、准确。

关键词应该是从文中提炼出最能反映论文内容、最能说明论文意义的名词、词组或短语。同时,关键词应该能够正确反映论文关键内容,并且尽量使用MeSH词表内列出的词。其中,第一个标引词是解释作者研究课题中最直接的目的及结果的词,对读者理解论文起导向作用,应该慎重选择。不宜把常规研究对象或常规方法手段作为首标词。

## (二) 主体部分

正文是科研论文的主体,是展现研究工作成果和反映学术水平的部分。论文的论点、论据、论证和具体达到预期目标的整个过程都要在这一部分论述,是全文篇幅最长的部分。除了要有论点、材料、概念、推理外,还要求合乎逻辑、顺理成章、通顺易读。必须让读者感受到文章的精髓,体会到论文的思想和主题。

**1. 前言** 前言(introduction)在全文中的作用非常重要。首先,前言可以点出论点,给读者一些有关本课题必要的预备性知识。读者通过阅读前言可提纲挈领地了解论文的研究目的、研究内容和主要观点。其次,前言可以引导下文,通过前言导入论文的核心部分。前言可以提供撰写结构式摘要的“目的”部分提供所需的资料。

在前言中应该写明选题原因,说明课题的来源,阐明选择该课题的理由,论述该课题的研究



背景和创新之处,提出理论依据或实验依据,介绍国内外的研究现状;还要阐述研究目的,说明本课题的研究目的、意义和价值。通过对选题相关文献的综述,说明前人已做过的工作和尚未解决的问题,从而点明该课题的创新之处。还应在前言中对文中涉及的术语进行介绍,简介重要的名词术语、缩略语以及相关文献内容。

一般论文的前言部分不列文内标题,但由于通常前言篇幅短小,因此要求言简意赅,突出重点,开门见山地点明主题。前言的内容不必面面俱到,只要简明扼要地说明内容的纲目即可。不要涉及研究中的数据;不要重复叙述其他文献中的原话;不要与概要和讨论的内容重复;不要进行各种解释。在前言中对他人或自己前期研究成果进行评价时,一定要实事求是、客观公正,不要轻易使用“未见报道”“首次”等描述方法。

前言的标准格式是漏斗型。从叙述已知的知识开始,一步步将话题引至论文拟提出和解决的问题,这种引导就是前言的关键步骤。前言通常以一个主题句开始,陈述关于论文主题的一些已知或被承认的信息,通常是读者所熟悉的该领域研究现状,也可以是长期以来公认的观点。主题句应当是论文总的主题。随后,陈述该领域未知情况或存在的科研难题,引出本论文所要解决的问题。前言可以以提出问题结束,也可以继续陈述解决问题的实验方案。

撰写英文前言需要注意一些细节。如动词时态,用现在时表述真实的内容以及未知内容;用过去时表述发现的内容,以及过去考虑过或做过的内容;引用中提出的问题总用现在时叙述,而不能用过去时。在引用他人工作时,避免直接使用作者的姓名,在引用的结果或观点处注明参考文献即可。

**2. 材料与方法** 材料(material and method)与方法部分是文章论据的主要内容,是判断论文科学性、先进性的主要依据。该部分能反映样本的代表性,提供如何选取样本的信息,包括是否按已确定的国际标准选择收集对象,是否力求做到“典型”,是否遵循随机化原则。材料与方法部分还可反映样本间的均衡原则——是否遵循齐同对照原则。同时,该部分反映研究指标和使用方法的精确性。

根据论文的内容不同,材料与方法部分的内容也有所不同。在临床研究中,该部分要明确病例来源及选择标准、诊断及分型标准和病理诊断依据,观察方法与指标,一般资料(例数、性别、年龄、职业、病程、病因等),药物剂量、剂型等。对于实验研究,该部分则主要描述实验条件、分组标准与方法、模型复制方法、标本制备过程、实验手段与方法等。在这部分应该标示出论文涉及的研究类型,如实验研究、临床研究、流行病学调查、回顾性研究、前瞻性研究、对照研究、随访研究、国际合作研究等。材料中所用的试剂、生产厂家、仪器规格与型号、研究对象、实验观察和统计方法等要交代清楚。还要注意引用他人的方法时要注明文献出处。

前所未有的技术创新、发明创造、实验设计等必须详细阐述,说明设计原理、实验步骤、操作要点等,以便他人重复实验,判断其准确性和精确程度;重复前人的方法及公认的方法,则只需写出要点、列出参考文献即可。此外,要抓住论文的主要论点和关键问题,按照研究工作的逻辑顺序和疾病发生发展的客观规律安排介绍材料和叙述实验过程,而不要根据自己实验时间的先后顺序撰写。

在撰写材料与方法时,要注意不要把对结果的描述混入材料和方法部分中。如实验中使用了动物模型,要写明动物模型的复制方法和过程,取材的部位、方法、时间及标本制备方法,以便读者了解该模型对研究的适用性和意义。对采用多种方法的实验研究,应做全面介绍。临床研究的论文应详细介绍研究对象的选择标准和原则、诊断标准、治疗方案和治愈标准。避免重复介绍陈旧过时的方法及无关资料。

在撰写英文文章中的材料与方法时,需要注意一些细节,如该部分要用过去式,要尽量做到准确用词,使用能准确表达所做工作的动词。常用的有 measured, calculated, estimated 等,如需同时描述测量和计算,则应使用适合两者的动词 determined。如 We determined heart rate,



ventricular pressure, and maximal positive  $dP/dt$ . Study 表示针对某一现象、发展或问题进行的持续、系统的探索或调查; experimental 则是为检验一个假设的有效性而进行的实验; series 是由两个或两个以上相关实验组成的系列; group 则是经相似的处理或具有相似特征的若干实验动物或人类对象。简单来说, 一篇论文等于一个 study, 但它能包括许多实验 (experiments), 一系列实验 (series of experiments) 和许多组 (groups of) 动物或对象。

**3. 结果** 结果 (result) 是论文的核心, 是表达研究获得的重要发现和成果。结果是科研成果的汇总。它反映研究水平的高低和价值的大小, 也是判断科研成败的依据。读者阅读结果部分, 可了解该研究有什么新发现。“结果”部分具有承上启下的作用。上承“材料与方法”, 反映根据材料与方法所列出的指标与标准所获得的成果; 下启“讨论”部分, 根据结果引发下面讨论的内容并作出结论。“结果”部分还可为撰写结构式摘要的“结果”部分提供资料依据。

结果部分的内容包括观察的对象和获得的数据。结果部分应描述在科研中观察到的各种现象、获得的图像、事物间的差异等。应根据科研记录客观地陈述, 特别是新发现等应重点介绍。科研中会获得大量的原始数据, 对各种原始数据一般不直接用于写作, 而是进行分类整理和统计分析后进行写作。数据的统计分析包括统计描述和统计推断等。统计分析的结果常用统计图表进行描述。

结果部分应按照结构层次和逻辑关系, 设立小标题, 分项陈述与分段叙述。首先, 各级小标题要求结构严谨、脉络清晰、层次清楚, 围绕课题撰写结果, 使结果中陈述的所有问题都围绕研究的主题, 不应将无关资料写入结果, 脱离主题的结果是毫无意义的, 不能起到论据的作用, 反而会使结果显得毫无头绪、杂乱无章。其次, 结果的内容必须真实可靠, 是研究者的第一手资料, 而不是使用他人的资料。再次, 撰写结果要求指标明确, 数据准确, 实事求是, 真实可靠。结果要体现数据的原始性和客观性, 不随意掺杂个人的观点, 不用主观偏见来扭曲客观事实, 更不能篡改结果和伪造结果。第四, 结果要全面报道, 科研的结果可能多种多样, 只要是真实的、有价值的, 都应采取科学的态度, 实事求是地予以报道, 特别是对不符合主观设想的数据和问题, 在结果中应做客观的分析和标示, 对研究中出现的问题, 要实事求是地加以说明。这对于全面认识某一事物和发现新问题都是有益的。同时要避免重复, 对结果的陈述要内容充实, 简明扼要。对结果可进行文字描述、指标描述和图表描述。文字描述与图表描述并重, 但应避免重复。要注意不作评论, 结果中的数据可进行统计分析, 做出统计结论和专业结论。但对各种结果不进行系统的分析、论证或综合。分析论证和综合评价应该是后面“讨论”部分的内容。

科研所得的原始数据必须进行统计学处理。最基本的统计分析就是统计描述。在统计描述的基础上, 进行统计推断, 即假设检验。假设检验后可对统计数据做出统计结论和专业结论。论文中, 需列出计算的检验统计量数值如  $t$  值、 $P$  值等。要善于使用统计图表对结果中的资料或数据进行描述。图表一是便于结果表达, 使结果简明易懂; 二是便于统计分析。统计图表的绘制应该正确合理、简明清晰。

撰写英文论文该部分时, 时态应使用过去式。应尽可能简洁明了, 使读者既能抓住要领, 又能注意到重要的细节。在结果部分, 应至少提及一次动物种属和材料 (组织、细胞系) 等, 并且最好放在第一句中。同时需注意选词要精确, 尽量使用意思比较的动词, 如比较结果时, 用 *than*, 而不要用 *compared with*; 如果使用了不精确的定量词描述变化幅度 (如 *markedly* 等), 应随即通过引用图表或正文中列举的数据使之量化; *significant* 已经成了 *statistically significant* 的专用同义词, 因此不能作为普通副词使用。

**4. 讨论** 讨论 (discussion) 是作者通过对实验观察结果的思考、分析和科学推论, 从广度和深度两个方面丰富和提高对试验结果的认识、阐明事物间的内部联系与发展规律, 为文章的结论提供理论上的依据。该部分可以引用前人的材料进行论证, 充分发挥作者的才能, 对所得的



试验结果进行多方面的探讨。撰写讨论部分的成功与否,直接关系到论文的结果能否被他人承认和接受。

讨论的主要内容包括对引言中所提问题的解答,以及对该答案的论证、解释及辩护。针对引言中所提出的问题做出回答,注意在问题和答案中尽可能采用统一的关键词、动词和视角,动词应采用现在式。不要对引言中未提到的问题进行阐述。要在该部分解释与回答不符合的结果,指出创新点及其与他人结果的不同之处,解释意外的发现,解释方法的局限性、实验设计上的弱点及假设的有效性,说明研究的重要性。

撰写讨论要从实验结果出发,紧扣研究课题的假说,简明扼要,有的放矢。归纳分析问题应以实验或临床资料为依据,利用摆事实讲道理的方法明确观点。用科学的方法分析试验结果或临床资料,阐明自己的观点。论证提出的假说要有科学依据。讨论的逻辑性要强,有新的或独特的见解。提出新观点、新理论时,一定要阐述清楚,不能模棱两可、含糊其辞。结合在分析结果过程中所获得的重要发现,从中引出的结论进行讨论。要尽可能地将论文的结果提高到理论水平。要理论与实践相结合。讲明实验条件,尤其是未控制的部分和未解决的问题。结合文献阐明自己的结果与他人结果的异同,突出自己的新发现、新发明、新创造和新观点。

如果讨论的问题有几个方面,可按照结果的顺序并结合文献分段撰写,列出分标题,标出序号。排序可从时间、因果、重要性、复杂程度、相似与相反的对比等方面考虑,使内容有条理、有联系、重点突出。每段应集中围绕一个论点提出论据,加以论证。介绍尚未定论之处、相反的结论,以及论文的不足之处。提出进一步研究的方向、展望、建议和设想。

总之,讨论的内容要严格选择,按照逻辑推理顺序,根据实验结果有重点地逐项分析,然后归纳、综合,由现象到本质,由感性认识到理性认识,进行正确的判断和推理,得出相应的结论。

撰写讨论部分应注意下列事项:讨论部分应结合前期研究成果及论文结论进行有逻辑的阐述,不能泛泛而谈。应肯定前人及他人的研究成果,实事求是地评价自己的研究结果。讨论过程中不要长篇综述参考文献。要区分“结果”和“讨论”,不要在讨论部分重复叙述实验结果。

撰写英文论文中的讨论部分时,注意用动词的时态区分问题的答案和结果,无论答案和结果是自己得出的还是源于他人研究的,所使用动词时态相同。问题的答案和答案的提示用语应采用现在时;结果则应采用过去时。在用词选择方面,标示和陈述答案、应用、提示及推测时,都应选择语气和确定性强度适当的动词。如 prove 和 demonstrate 是非常强烈的,适合标示可靠答案;show, indicate, found 不太强烈,适合标示不太确定的答案;suggest, imply 表达的强度更弱,适合标示提示句。在表示推测的语句中,can 和 will 表示中度确定性;should 和 probably 表示不太确定,较不肯定;could 则用于不肯定的推测。小标题在讨论中不是必须的。但是,当有三四个小节的长篇讨论中,每一小节都是一个重要主题时,可用小标题来标示每一小节的开始。

### (三) 附属部分

1. 致谢 致谢(acknowledgement)一般是对不计报酬者致以谢意,其对象为对该论文科研工作提出过指导性建议者,协助和指导该论文科研工作的实验人员,技术协助、物质支援、资金资助者,为本文绘制图表、协助进行统计资料处理者以及对文稿作审阅和修改者。

致谢时应征得被致谢本人的同意,致谢的文字说明写在文章结束之后,参考文献之前。

2. 参考文献 在科研论著中引用参考文献(reference)的目的在于对其他作者的观点和发现表示赞同和尊重,同时为读者提供更多的信息来源。在撰写研究论文的过程中只需引用最相关的文献,且所引文献应具有以下特点。

(1) 有效:最有效的参考文献是期刊论文,其他有效的参考文献包括书籍、Ph.D 论文及经过



审查的会议论文汇编。有效性较低的文献包括会议摘要(所含信息量不足以用来评价所做的工作)和未经审查的会议论文汇编,这些文献主要用于确认一些观点的来源,而不用于支持一个结论或论点。

(2) 易获得:对大多数读者来说,最易获得的参考文献也是期刊论文。已被期刊接受但尚未发表的论文,在参考文献中需注明 in press(美式)或 in the press(英式)。未被接受的论文读者无法获得,因此不能列入参考文献中。

(3) 最少:应确保所引用的参考文献最少而且必要。应当选择第一手的、最重要的、风格最优雅的、最新的文献,也可以引用综述性文献,但是数量不宜过多。

(4) 准确:保证参考文献目录中每篇文献的准确性是作者的责任。大多数期刊对参考文献的格式有不同要求,这主要表现在一些细节上。作者向某期刊投稿前,需查看该刊的 instructions to authors,同时也要查看该期刊最新发表的3~4篇论文样本,并利用文献管理软件,按照编辑部投稿要求插入参考文献。

3. 图 广义的图(figure, chart, graph)包括图解(figure illustration)、画(drawing)和照片(photograph)。它们的主要作用,是以形象化的方式来表达信息,以鲜明、突出、直观的形式来显示某些因素之间的相互关系或变化趋势。这比文字表述有更好的效果(efficiency),有时还可用图来突出某些重点(emphasis),或为文中论点提供直接的论据(evidences)。这三个“E”,即 efficiency, emphasis, evidences 是文稿中决定是否用图、用哪些图的根本依据。

科研论文中的图包括直观图、示意图和原始证据。直观图用图片的形式说明动物结构、检测仪器等具体事物;示意图用以阐明反应流程、实验过程等;原始证据则指包含重要研究数据、支持研究结果的素材,如显微照片、电泳图片等。论文撰写中除原始证据外,还可用图形展示研究结果中的数据,常见的图形形式有线形图、散点图、柱形图、直方图、频数分布图等。作者应根据资料的性质(例如有无连续性,是绝对数还是相对数,是一个变数还是两个以上变数)和试图表达的思想内容(是单纯的差异对比,还是表示动态、趋势或相关关系)来选定适当的图形。如果把无连续性的统计资料画成曲线图,那么就违背了科学性。

一个好图首先应该清楚易读。为适合期刊栏的宽度而缩小图后,字母仍要能清晰可辨。图形内的线条、柱形等不能太密集,若图中没有空间做标注或注释,则在图的说明中注明。其次,图的重点要突出,利用线条色度的不同强调图中的重要信息(如数据等)。例如在线形图中,曲线的颜色最深,坐标轴标注的颜色次之,坐标轴、刻度标记、误差线和标注的颜色最淡。同时,图应当能够反映结果中的要点,例如,当要点是“某某数值降低”,则该数值在图中看上去就应该是降低的。

图的说明(figure legend)是位于图的底端或旁边的文字性描述,它使读者即使不参考正文也能够轻易地理解图,典型的说明包括简短的标题、实验细节、有关符号及缩写的注释、统计学资料四部分。标题是一个不带动词的短语,要尽量简洁,其详细程度依图的类型而定。图中要提供实验方法、动物种属、细胞种类、处理时间等细节。对图中统计学资料的解释包括数据点或柱形是代表个体值还是均值;误差线是代表标准差、均值的标准误、可信区间还是范围;样本数是多少。

在确定基本图形的基础上,作者可以根据具体资料情况进行种种修改或创新。除了考虑美观之外,作图要求简洁明快,要容纳足够的信息量,也要重点突出。应摒弃那种过于繁杂、令人难以看懂的图。

4. 表 科研论文中的表格(table)有两个目的:提供与实验方法有关的背景资料和给出支持结果的数据。提供数据的表格有两个目的:给出所研究的对象、动物的原始数值和给出要点。提供原始数据的表格可能非常庞大,优点是可供其他学者从不同的角度来分析该表格,或把它与类似的表格进行比较,发现不曾引起研究者注意的趋势或关系。



表格按作用分类主要有计算用表、研究用表、对比表、数据表(统计表)等。统计表按其表达的内容又可分单项表、分组表、组合表、相关表等。

表格的内容应力求简洁明了。必须把整理实验结果所列的原始表格和最终用于论文中的表格明确区分开来。整理资料时列表力求详尽,不拘形式,主要是为了方便研究者和撰稿人观察趋势、分析问题和提取信息。故这种表格常常比较大,项目比较多。正式发表时,表格是论文的有机组成部分,同样要求层次清楚,逻辑严密。每个表自成一个单元,有一个中心内容,如同论文的一个段落,突出说明一个问题。切不可把几方面性质不同的结果列在一个表内进行比较。

所有的表格都有相同的组成,并按类似的模式编排,有四个主要部分。①表的标题,以一个短语的形式指出表的主题或要点,力求简洁,详细程度按照表格的类型而定。②栏的标题(column headings),包括该栏中信息的标题、小标题(必要时)和计量单位。标题需精确、简洁;计量单位使用正确的国际制缩写。③表格主体,包括左侧栏中的各项目 and 右侧栏中的相应数据。左侧栏内各项应按逻辑次序排列;右侧栏内数据应合理安排,使之更易解释变化趋势、更便于比较。④脚注(footnotes),用来解释表格标题和表格主题中某些项目的短语(或句子),写在表格下面。脚注注释栏的标题时,可以包括实验方法、检测变量方法和缩写的含义。脚注注释表格主体时,除说明一些详细资料和指明缩写含义外,还可用来替代相同数据所在的栏。脚注内容的编排次序应与图的说明类似。

表格的格式很多,医学论文中最常用的是三线格统计表,即用3条水平线分割表格,栏的标题上方、下方各一条,数据下一条。但是,表格的格式仍需要遵循稿约,有些稿约要求数据行之间要有水平线,而有些稿约要求在每行和每栏之间分别要有水平线和垂直线。

#### (四) 全文检查和修整

与读者见面的论文是包含各部分内容的整体,因此在论文完成之际,需对全文做最后的检查。使论文的论点、主题、观点等保持一致,使论文各组成部分前后衔接,从而使得论文能够清楚地阐明作者的观点和学术价值。在检查和修整全文时,可参照下列提纲来进行。

1. 信息是否明确(试用一个句子陈述全文的信息)。
2. 故事是否完整。
3. 前后连接是否紧密。
4. 是否包含所有重要信息。
5. 总体与局部是否一致。

## 六、论文的投稿和修改

作者撰写的医学科研论文只有发表才能得到医学界的承认,并成为医学知识宝库的组成部分。论文的发表包括投稿、退修和清样校对等环节。作者在论文发表过程中应注意以下几个方面的问题。

在论文写作前,作者应确定投稿的刊物,了解该刊的办刊宗旨。每一种刊期都有自己的办刊宗旨,它决定了论文发表的专业范围。论文的内容超出所投期刊的专业范围,是退稿的原因之一。因此,作者在投稿前应该了解各种刊物刊登的内容和栏目,做到有的放矢。在同类期刊中,可先投高水平的刊物。所有高水平的杂志都有一批高水平的审稿专家,不管论文被接受还是被退稿,作者都有收获,因为审稿专家的意见对提高论文的水平是十分重要的。投稿前,要认真阅读杂志的征稿简则,投稿时检查杂志要求的相关资料是否齐全,以免影响论文的发表周期。例如一些杂志要求作者在投稿时附上单位证明;一些中文期刊接受英文稿件时,要求作者同时提交相应的中文稿。缺少这些资料都会影响稿件的受理和评审。对期刊编辑部反馈的修改意见要认真对待,这些意见对指导作者修改论文具有重要的作用,对没有争议的问题,可按照审稿意



见直接修改,对一些值得商榷的问题,要另文解释说明。

科研论文严禁一稿多投。一篇论文如果同时投往不同刊物,或将一组资料用不同的组合方式以多篇论文的形式发表,或将已发表的中文论文翻译成英文再次发表,都属于一稿多投,是不允许的。这些做法也违背了科学研究道德规范。

## 七、医学学位论文的写作

### (一) 医学学位论文的概念和特点

1. 医学学位论文的概念 医学学位论文是指医学本科生和研究生或具有同等学力者将其研究成果作为内容进行撰写,而形成的用于申请相应医学学位的学术论文。

#### 2. 医学学位论文的特点

(1) 专业性:医学学位论文的选题要以作者的专业知识为基础,不能超出所学的专业范围。

(2) 科学性:医学学位论文要求从命题开始就符合科学性原则。因为科学本身不能凭主观猜想、臆断或编造,所以从选题、设计、实验到撰写论文,每一步都要做到严谨认真。选题要有足够的科学依据;设计要有充分的可靠性、可比性和必要的随机性;实验要做到尊重事实、严谨可靠;撰写论文时要求数据准确、内容观点正确,避免层次不合理,观点不明确。

(3) 创新性:因为医学学位论文只有有新观点、新方法、新内容才会对阅读者产生启发,所以一篇合格的医学学位论文要具有创新性,不能重复别人的内容和见解。例如在基础研究方面,要求选题新、方法新、观点新;在临床研究方面,可以是调查的病例更多、观察更深入,或是诊断治疗的方法具有创新性、应用于临床上的效果更好、提出了新见解等。

### (二) 医学学位论文的撰写要求

医学学位论文的写作要求,总体来说,除了前置部分、附录部分和结尾部分要按照特定的格式撰写外,其主体部分与一般学术论文的写作要求基本相同。医学学位论文的撰写原则:选题要新颖,应准确概括学位论文的中心内容;立论要科学,应充分体现学位论文的创新原则;论证要严密,应全面反映学位论文的专业水平。医学学位论文可分为医学学士学位论文、医学硕士学位论文和医学博士学位论文,其要求也各不相同。

1. 医学学士学位论文的要求 医学学士学位论文应能表明作者已经较好地掌握了本专业的的基本理论和技能,并具有从事医学科学研究工作和承担医疗、预防等专门工作的初步能力。国家对学士学位论文在创新性上没有明确要求,但鼓励大学生独立思考、积极创新。因为学士学位论文的作者一般在专业理论知识和研究能力方面受到限制,所以论题的范围不宜太宽,应选择小而专的题目,最好选择有一定的素材积累并感受较深的论题,发挥自己的专业知识,撰写出言之有物的学位论文。

2. 医学硕士学位论文的要求 医学硕士学位论文应该反映出作者已经具有从事医疗科学研究工作或独立担负医疗、预防等专门技术工作的能力。硕士学位论文,必须有创新之处。这就要求学位论文作者不能只限于列出实验的数据和结果,而是在叙述完实验结果之后,能够从实验结果中提出自己的观点,对实验结果作出科学的理论解释。对于医学硕士论文的作者来说,已经掌握了坚实的基础理论和系统的专门知识,具有一定的科研能力,因此论题的难度应大一些,应在前人的基础上选题。

3. 医学博士学位论文的要求 医学博士学位论文应该能够反映出作者已经具有独立从事医学科学研究的能力,所研究的课题在学术上或对促进医学科学的发展具有较大的理论和应用价值。医学博士学位论文,其核心就是要有创新性。这就要求医学博士论文的写作,不仅要对课题进行系统的阐述,更重要的是应该充分体现出其研究成果在医学领域中有所发现,或者是提出了新的理论,对本学科的发展有重要的推动作用。撰写医学博士学位论文时应根据自己的实力和专业特长,选择具有“前沿性”的论题,力求有创新性,有较高的学术价值。

## 第二节 医学科研论文答辩

### 一、医学科研论文答辩概述

#### (一) 答辩的概念

医学论文答辩就是在论文简介或论文宣读以后,医学论文完成人在现场对他人的提问进行回答或辩解。答辩的目的在于检验答辩者科研成果的真实性,同时评价科研成果的水平和论文质量,考察答辩者的知识深度和能力水平。

答辩包括答询和辩说两种内涵,必须同时具备。答询即回答他人询问的问题。答辩人对答辩小组成员提出的一般性问题,根据真实情况做出简要的回答。答询时不需要进行辩解或辩论,答辩时的交流方式常采用问答式。辩说即对考核性提问进行辩解性说明。答辩人对答辩小组成员提出的考核性疑问,从学术观点上或概念事实上进行阐述和辩解。辩说时需要为自己的观点进行辩护或辩论,答辩时的交流方式常采用追问式。

#### (二) 答辩的分类

根据答辩目的不同,答辩大致可分为四类。第一类是毕业论文答辩,目的在于考察学生的基本知识和科研思维,多由答辩委员会成员提问。答辩过程以答询为主,辅以适当辩论。第二类是科研成果鉴定答辩,其目的在于鉴定科研人员的理论研究成果或应用技术成果,以进行奖励推广。多由同领域的专家进行提问,问题较为深刻。答辩以答询为主,对研究成果进行解释说明。第三类是学术会议论文交流答辩,用于会议中学术交流和咨询讨论。由听众提问,问题随意。第四类是学术报告论文答辩,适用于位于学术前沿、具有突出新颖性的论文,主要目的在于进行学术推介,对听众进行答疑指导。答辩以讲解为主,具有权威性。

论文答辩大部分为现场答辩。答辩按照提问方式分为2类:第一类是提问回答,即在论文宣读完以后,主持答辩的老师在现场采用口头方式,随即提问,答辩者随问随答。答辩场上,答辩人与提问人的交流方式有两种:一种为问答式,你问我答,一般不进行质疑和辩解;另一种为追问式,答辩人对提出的问题进行答询的同时,提问人可随时插话进行质疑追问,问答双方可对问题进行讨论、切磋、辩解或辩论。第二类为抽题回答,即答辩者在论文宣读完以后,采用抽签的方式,抽取问题并进行回答。此种方式的答辩适用情况较少,某些院校的研究生答辩采用该形式。

### 二、医学学位论文答辩

医学学位论文答辩,是由教师组成的评审小组或评委会,针对医学生论文的主题和内容质疑疑难,由学生根据所写论文及其所依据的材料给予答复与辩解。最后,由评审组织给出答辩分数。

准备答辩的过程,应视为写作论文的继续。作者要继续熟悉自己写过的内容,同时要考虑答辩提问的范围会略大于撰写论文的范围,因此,对论文观点的提炼和材料的运用等要了然于胸,以便正确应答。

不仅如此,答辩也是一种对口才、辩才和应变能力的训练。这种训练超出了论文写作的范畴,从过程、内容、形式等各个方面都相当于演说、讲授、辩论的训练,完全可以视为教学内容在这方面的延伸。准备毕业论文答辩,不仅是在准备应对即将面临的提问,而且是在继续学习新的知识。在答辩过程中,教师提出的问题,能帮助学生进一步完善自己的论文,他们的提问方式、质询角度和知识层次,则能给予有心的学生以更多的启发和学习机会。

1. 答辩要求 答辩应发扬学术民主,以公开方式举行(保密专业除外)。会议要有详细记

录。如有一名答辩教师(或答辩委员)因故缺席,则应将他的评语及表决意见在答辩会上宣读,其意见作为有效票计算。如有两名以上委员(或答辩教师)缺席,则不能组织答辩。答辩教师(或委员)将要在答辩会上提出的问题,答辩之前应严格保密,不得泄露。

论文答辩的提问,应该在论文所涉及的学术范围之内,而不是对整个学科知识的全面考查,因此作者在论文答辩之前必须根据论文内容做好充分准备。可以对所研究课题的价值和意义,课题研究的历史和现状,论文的中心论点和主要论据,本人对课题研究纳新见解、新发展以及因其他条件的关系有待进一步研究的某些问题等方面做好准备,写成较具体的提纲,以备答辩时使用。

## 2. 答辩程序

(1) 系学位评定分会主席宣布答辩委员会(或答辩小组)成员名单。

(2) 答辩委员会主席(答辩小组组长)主持答辩,宣布答辩有关事项、作者答辩次序。

(3) 导师介绍论文作者的政治表现、课程考试成绩和论文工作情况。

(4) 论文作者用二十分钟左右时间报告论文的主要内容。

(5) 答辩委员(或答辩教师)根据论文本身所涉及的学术范畴,提出3~5个问题。

(6) 论文作者必须精神集中,认真仔细地听取教师的提问,并简要地记录下来。如果对提出的问题没有理解清楚,可以请求重说一遍,搞清提问的意思。

(7) 答辩教师提问完毕,论文作者退出答辩席,在旁边座位上利用15分钟左右时间,作好回答准备。

(8) 规定的准备时间已到,听到答辩委员会主席(或组长)点名后,论文作者再入答辩席回答提出的问题。回答问题应冷静沉着,切忌心慌意乱。要针对提出的问题进行回答,不要答非所问,偏离题目,也不要遗漏提问内容,使答题不完善。要尽量做到条理清楚、语言流利、态度从容、声调适度。

(9) 各论文作者回答提问完毕,答辩会暂时休会。答辩委员会(或答辩小组)举行会议,宣读导师对论文的评阅意见,然后讨论答辩情况。答辩委员会(或小组)通过对论文的评语,并以无记名投票方式对论文是否通过和是否建议授予学位进行表决,做出决议。决议需经2/3的答辩成员通过,方可生效。论文答辩未获得通过,但答辩委员会(或答辩小组)认为可以考虑进一步修改时,应经不记名投票,全体委员(或小组成员)过半数通过,对论文作者作出在一年内修改论文,重新答辩一次的决议。否则,任何人事后无权同意。

(10) 答辩会复会,主席(或组长)宣布答辩委员对论文的表决结果和论文评语。

(11) 答辩会结束。

**3. 答辩注意事项** 进入答辩现场,给主持答辩的教师留下的直观印象十分重要。答辩者应从保持良好的仪态开始,保持态度谦虚,言辞简洁,神情镇静,回答问题自信,行为举止礼貌而得体。答辩者的仪态不在答辩的内容之中,但属于答辩形式的一部分,对答辩质量会产生影响,答辩者不得对此掉以轻心。因为答辩者的仪态不仅反映其对答辩的重视程度,而且能反映他的修养和学养,以致对主持答辩教师的评判发生影响。

开始答辩时,要掌握好节奏,评审老师提出问题后,可以稍作停顿,考虑一下再作答。一定要明白老师提问的准确含义,不要造成歧义的理解,如果不清楚,宁可再问一次,也不要贸然作答。开始回答问题时,层次感要强,要有逻辑条理,言语要简明流畅。对于自己熟悉的问题要详细地回答,对于自己不太熟悉的问题要谨慎地回答,对于自己不甚了解的问题如能回避最好,不能回避则应明言,不能不懂装懂。如果论文有遗漏,经老师提问有所触动,自己又知其原理,应敏捷地用言语做补充。

答辩结束时,主持答辩的老师通常会对论文和论文答辩情况做一小结,对论文及其答辩给予肯定、补充和纠谬,答辩者应虚心听取。最后,答辩者表示感谢后离席。



当然,在毕业论文的答辩中要重视答辩的基本方法和技巧,但也不要过多依赖技巧,最重要的是打好专业知识基础和做好逻辑思维方法的训练。做研究的基本功好了,自然很容易从容应对论文答辩,而不必过多考虑繁复的答辩技巧。

4. 答辩辞的写作 论文答辩辞是为了顺利进行论文答辩,事先书面准备的供口头使用的参考答案。其目的是在答辩时做到心中有数,从容应对,减少忙中出错。

论文答辩辞具有应用性、简洁性、明了性、备用性的特点。要针对答辩中所阐述的论文内容进行假设提问。文字要简洁,点到为止。答辩辞应提纲挈领,不做详细阐述。答辩辞逻辑严密,层次清楚,条理分明。答辩辞是与论文配套使用的为现场答辩预先准备的书面材料,只做答辩使用,不用于发表。

答辩辞写作应该注意围绕论文,对论文的背景、方法、结论、讨论等部分分别进行模拟提问。宁多勿少,要充分估计可能的提问,尽量设想可能出现的情况。准备充分,才能确保答辩顺利通过。答辩有时间限制,答辩辞应力求文字精练,罗列要点。答辩辞需要层次清楚,有利于临场发挥,备用问答每条只写一个问题,这样在答辩时才能迅速对问题进行分析 and 合并问题,以利于重新组合答案。在同一个问题中,如有几个层次,则最好使用标题序号并列叙述或接连叙述。撰写答辩辞要讲求技巧,对字词句要认真推敲。分析面对不同问题答辩时可采用的多种应答方式,如正面回答、侧面回答、直接回答、间接回答、婉转回答、设定条件回答、补正条件回答、否定预设回答等。

### 第三节 学术交流及其形式

#### 一、学术交流的概念及意义

科技发展史表明,科学技术的发展离不开学术交流。学术交流是科技团体与生俱来的基本职能之一,是广大科技工作者交流思想、观念和 information 的一种重要方式,是启迪智慧、获得灵感的有效途径。学术交流对于繁荣学术园地,推动学科发展,促进人才成长,具有积极和独到的意义。

#### 二、学术交流的主要形式及组织原则

学术交流的形式多种多样,主要有学术会议、讲学、短期的科研合作和访问等。有的是国内研究人员走出去,参加其他国家组织的会议 and 活动,也有的是国内科研机构组织类似的学习交流活动。不同学科领域学术交流活动的组织形式有些差别,有的学术会议仅就专门的问题开展研讨,所涉及的问题具体、详细、深入,参加会议的人员一般相对较少;有的学术会议内容比较广泛,涉及的领域也较多,有新技术、新项目,也涉及新兴学科、边缘学科和交叉学科,会议规模很大。无论会议的类型如何,其基本特点均类似,掌握学术活动的基本特点、方法和规律,对我们在每次学术会议上获得更大收益极为重要。

高校学术交流的形式包括直接的学术交流和间接的学术交流、横向的学术交流和纵向的学术交流、层次性学术交流、需求性学术交流。学术交流的组织策略应坚持务实性原则,加强计划性和组织性,有完善的制度和充裕的经费作保障。

##### (一) 学术会议

学术会议作为学术交流的主要形式,在交流学术思想、了解学术发展动态、结识国际学者、提高我国学者在国际学术领域的知名度等方面起到了重要作用。根据美国科学情报所统计,每年各学科的重大学术会议达1万次以上,这尚不包括区域性会议和一些学会的年度会议。

学术会议是短时间内的高层次、高水平、密集型科技信息交流,会期集中、高效。会议一般为期一周,其中2~3天开展学术交流,其余时间参观与会议内容相近的实验室、研究中心或进行



科技考察。根据会议的类型不同,与会人数可有几十人、几百人,大型会议可达上万人。会议组织的本身就是高科技的体现,一般经过1~2年的准备,将会议主题领域内的各国科学家在短时间内组织在一起,展示科技成果,进行科学讨论,交流意见。

### 1. 会议基本程序

(1) 提交论文:参加会议的学者一般要求会前提交论文或论文提要,所提交的论文应代表最新的研究成果。

(2) 会议安排:会议的组织者根据与会者提交论文的内容和作者本人的要求,安排大会报告、分组讨论、展板张贴等。

(3) 发言及提问:一般会议的发言时间为10~15分钟,发言后有2~5分钟的提问和学术讨论时间。由于会议日程紧张,发言和讨论都要严格控制时间。发言者在十几分钟的时间内,将几年的研究成果清楚、明了、简洁直观地介绍给与会者,其准备工作是相当紧凑、精细和科学的。

**2. 会议的主要活动** 会议主要活动包括正式会议、非正式会议、教学和咨询、产品展示、参观及其他活动。

(1) 正式会议:由大会、全会、讨论会、分组会和论文张贴会组成。

(2) 非正式会议:常包括无特定议题的交流会、午餐或晚宴,给与会者相互了解提供空间;教学与咨询活动常要求知名学者为不同层次的与会者提供一个学习、交流和详细讨论的机会。

(3) 成果展示:为使学术会议取得更好的效果,把与会议有关的新设备、新工艺、新产品及书刊、论文以实物或海报等形式展示给与会代表。

(4) 其他活动:会议期间常安排参观、拜会、晚会等。

**3. 学术会议交流的形式** 学术会议包括国内学术会议及国际学术会议。随着国内医学科研水平的不断提高,国内学术会议无论组织形式还是学术水平,都逐渐向国际会议靠拢。

(1) 国际会议按照组织者分,有以下5种形式:①联合国组织机构召开的学术会议。②国际科学组织召开的定期(如年会)或不定期学术会议。③地区性科学组织主办的国际学术会议。④一国学术团体、研究机构及大学组织主办的国际性学术会议。⑤企业、商业机构、公司、著名科技刊物主办的国际会议。

(2) 国际会议的组织原则:国际学术会议不分大小,其组织原则都是一致的。如果大会由国际组织或与一国共同举办,则设立国际组委会(international organizing committee);如果是多边或双边科技会议,则常设联合委员会(joint committee)或各自的委员会;一国主办的会议,则由主办国组织委员会。

通常,大会组织委员会(organizing committee)设有主席与副主席、秘书长与副秘书长。与此同时,在组织委员会之下,设立学术委员会(scientific committee, programmed committee)、大会秘书处(conference secretariat),甚至还设立协调委员会(coordinate committee)、指导委员会(steering committee)、地方委员会(local committee)等若干机构。

### (二) 学术讨论

学术讨论是加强信息交流,促进信息流通的重要方法,也是科研协作所需要的。21世纪是知识经济时代,知识成为发展的最重要的直接资源,信息是决策的基础和向导,贯穿于科研活动的始终。科研工作者获取最新信息资料,最重要的一种途径就是参加学术讨论,加强信息交流,了解其他研究单位的科研动态及研究进展,这有利于及时确定和调整课题方向,保证研究课题的科学性和先进性,从而提高科研工作的效率和效益。

科研工作者在工作过程中,常常遇到独自难以解决的问题。通过参加学术讨论,能够拓宽科研思路,从而了解并掌握其他研究者的研究方法,不断进行改进,在集思广益的基础上,解决医学科研中的难题,促进医学的发展。

参加学术讨论时,应本着实事求是、严谨治学的精神,保证其交流的信息及提供的数据准确



可靠。学术讨论应发扬民主作风,做到百家争鸣、畅所欲言,对于与自己不同的观点,不要轻易否定,也不能全盘接受,应取其精髓、去其糟粕,吸取对自己工作有益的知识。

### 小 结

本章主要以医学研究论文为例,阐述了医学论文的撰写方法,同时对医学答辩和会议等学术交流形式进行了介绍。在医学工作者进行实际应用的时候,由于形式总是取决于内容,因此无论是医学科研论文,还是答辩会议,常常因学科不同,研究项目、过程和结果不同等,相关论文也有多种更加具体的写作方式和体例结构。因此,很难列出一切医学科研论文共同遵循的千篇一律的体例章法。但是,任何题材的医学论文,其主要功能都是阐述医学卫生领域重要的理论和技术问题,讨论人类疾病发生、发展规律,寻找预防和控制疾病的方法。只有客观、准确、及时地将医学研究中产生的医学新理论、新技术、新方法、临床经验等转化为文字,才能更加有利于将其运用到后续研究和临床应用中,有利于加强国际范围的学术交流和合作,从而推动人类医学研究进一步发展。

(刘 强 于双成)

### 推荐阅读

1. (美)戴,(美)盖斯特尔编著,顾良军,林东涛,张健主译. 科技论文写作与发表教程(第7版). 北京:中国协和医科大学出版社,2013
2. 魏尔清. 生物医学论著的英文写作. 北京:科学出版社,2006
3. 董哲. 生物医学英语写作教程. 北京:北京大学医学出版社,2004



## 第九章 医学科学研究的规范要求

### 第一节 医学科学研究中的伦理学

医学科学研究的过程,必然会涉及人的生理和心理活动并受各种社会因素的影响。因此,现代医学科技工作者在从事这一与人类健康乃至生命密切相关的特殊社会实践活动时,必须把握好研究的尺度,正确对待涉及医学伦理学的一系列问题。

#### 一、医学科学研究应遵循的伦理原则

医学科学研究中的伦理学应该遵循不伤害(nonmaleficence)、有利(beneficence)、尊重(respect)和公正(justice)四大原则。(具体参见第五章第二节)。

#### 二、医学科学研究中涉及到的伦理学问题

利用人类受试者或采自其身体实验样本所开展的科学研究具有重要的实验医学尤其是转化医学(translational medicine)意义。临床医学研究的对象是人,其研究成果有可能在临床上推广应用,该领域研究与人的生命、健康、幸福等密切相关。因此就要求医学科研课题的设计、实施和结果分析具有更高的科学性、严谨性和可靠性。

##### (一) 人体生物样本的采集、使用及管理

人体生物样本是重要的生物医学科学研究资源,基因学、蛋白质组学及生物技术的飞速发展,在很大程度上依赖于人体样本的规范采集和样本数量。包括为了开展研究工作收集的各种人体组织器官,如血液、毛发、皮肤、骨髓、肌肉、分泌物、内脏器官等所有类型的标本。采集、处理、使用和储存样本及其数据时,应格外尊重样本提供者的基本权益。

1. 知情同意 知情同意是对样本提供者权益保护的基本要求。所有涉及人的科学研究都必须得到伦理委员会批准,由样本提供者本人或法定监护人亲自签署知情同意书。一个完整的知情同意书至少应包括以下内容:①项目名称;②项目实施单位;③项目的目的和意义;④项目的内容和标本提供者的义务;⑤标本提供者隐私权的保护措施;⑥标本的用途及如何处理使用后的样本。

2. 隐私保密 医学科学研究的实施者应尊重研究对象的人格和人权,泄露个人生物信息可能会对个人或家族在保险、就业、婚恋和就学等方面造成不利影响,因此必须对研究资料建立完善的保密措施,不得向公共媒体散布,保护研究对象的隐私和尊严,尽量减少给研究对象带来的影响。

3. 规范取材 人体生物样本取材的规范性对于医学科学研究结果的可靠性至关重要。应由专业人员按各种生物样本采集规范进行采集。在取材过程中,应最大限度地尊重被研究者,当取材大小或多少与被研究者的健康、疾病诊断甚至生命安全发生冲突时,应绝对以被研究者的利益为重。另外,还应对采集到的实验样本进行妥善保管,以免遗失和变质。

4. 人类遗传资源保护 人类遗传资源是指含有人体基因组、基因及其产物的器官、组织、细胞、血液、制备物、DNA 构建体等遗传材料及相关的信息资料。人类遗传资源管理和保护的范

围包括:资源的采集、收集、研究、开发、买卖、出口、出境等活动。我国在未来巨大的新药开发和医疗保健领域中能否获得自主知识产权,很重要的一个方面是能否有效地收集、保护并开发利用我国宝贵的人类遗传资源。

在涉及人类遗传资源的国际合作研究中,应明确各方享有的权利和承担的义务,应当遵循平等互利、诚实守信、共同参与和共享成果的原则,应自觉遵守《生物多样性公约》(Convention On Biological Diversity),该公约是一项保护地球生物资源的国际性公约,旨在最大限度地保护地球上多种多样的生物资源。同时还要注意充分、有效地保护知识产权。

对于我国境内的人类遗传资源信息,我国研究开发机构享有专属持有权。因此,当涉及研究机构与搜集者以及基因提供者之间的诸多法律问题,特别是其中涉及知识产权的时候,国内的研究机构和研究者更要尽可能主动承担起维权的义务。

关于管理机构和管理程序:国家对人类遗传资源实行分级管理,统一审批制度。人类遗传资源管理部门主要行使以下职责:起草有关的实施细则和文件,经批准后发布施行,并进行协调和监督;负责重要遗传家系和特定地区遗传资源的登记和管理;组织审核涉及人类遗传资源的国际合作项目;受理人类遗传资源出口、出境的申请,办理出口、出境证明;与人类遗传资源管理有关的其他工作。

## (二) 干细胞研究

1. 干细胞研究技术 干细胞(stem cell)是人体内一种独特的具有自我繁殖、分化和再生能力的细胞。由于其对改进神经退行性疾病、糖尿病、心脏病、多样硬化症、烧伤和脊髓损伤等疾病的治疗方法意义重大,干细胞研究已成为21世纪生物医学领域的热点课题之一。该领域研究尤其是人类胚胎干细胞研究涉及伦理学问题。

2. 干细胞研究的伦理纷争 针对人类干细胞研究的伦理问题在全球范围内存在很大争议,其焦点在于胚胎是否应该得到尊重、是否具备道德人格和道德地位。反对者认为,人的生命是从受孕那一刻开始,科学家不可以救人生命为理由,杀害另一人的生命。正是由于这个伦理学问题,美国前总统布什于2001年8月9日下令停止的美国人类胚胎干细胞研究直到2009年3月才被解禁。目前,支持人类胚胎实验的研究者均同意英国华诺克委员会(Warnock Committee)的建议,即所有胚胎实验不能超过卵子受精后14天,因为14天之后人的系统开始发育,属于真正意义的胚胎,已是具有人格意义的“人”。只可以在严格管理条件下对受精后14天之内的前胚胎进行实验。

3. 我国对于干细胞研究的基本观点 干细胞研究在我国方兴未艾,对一些难治性疾病的治疗进行了有益的探索,2003年年底我国出台了《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》。其基本观点是“支持胚胎干细胞研究,但必须遵循严格的伦理规范,经过严格的伦理程序”。其中提出了“行善和救人”、“尊重和自主”、“无害和有利”、“知情和同意”、“谨慎和保密”五大伦理原则。该原则申明,坚决反对生殖性克隆,即克隆人的个体;囊胚体外培养不能超过14天;囊胚不能植入人体子宫或其他动物子宫;“人-动物”细胞融合术可用于基础研究,其产物严禁用于临床;材料的收集和利用要贯彻自愿、知情、非商业化的原则;从立项到成果必须接受伦理评估和监督。2013年为进一步规范干细胞临床试验研究活动,加强干细胞临床试验研究管理,促进干细胞治疗技术健康发展,国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理局在开展干细胞临床研究和应用规范整顿过程中,组织制定了《干细胞临床试验研究管理办法(试行)》《干细胞临床试验研究基地管理办法(试行)》和《干细胞制剂质量控制和临床前研究指导原则(试行)》。其主要精神是“开展干细胞临床试验研究应当在相关管理部门备案,得到相关管理部门的监管。干细胞临床试验研究应当遵守伦理准则,符合《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》和《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》的要求,保证受试者的权益得到充分尊重和保护”。



### (三) 克隆技术研究

1. 克隆技术 克隆技术作为生物工程的关键性技术,在基础生命科学和医学中具有广阔的应用前景。1996年,世界第一例从成年动物细胞克隆出的哺乳动物绵羊多莉诞生;此后几年,克隆动物的种类不断增加并在2000年克隆出人类的近亲猴子。由于伦理道德的底线,尽管技术上不存在问题但克隆人至今没有问世。

2. 克隆人的伦理纷争 随着克隆技术中哺乳动物无性繁殖的成功,人们不免担忧克隆技术是否会被滥用,围绕克隆人涉及的技术、伦理和道德问题,国际社会关于克隆人的问题也一直争论不休。各国伦理学界乃至政府首脑都高度重视,因为这些问题已经涉及人类社会生存和发展的根本利益。

目前在针对克隆人的争论中,反对方的主要观点为克隆技术还不成熟,克隆人可能存在先天性生理缺陷;克隆人的身份难以确定,他们与被克隆者之间的关系无法纳入现有的伦理体系;克隆技术把人的出生当成了一种手段,把当事人工具化,是不道德的;克隆技术有可能被滥用,成为恐怖分子的工具;从生物多样性来说,大量基因结构完全相同的克隆人可能诱发新型疾病的广泛传播,对人类的生存和发展产生威胁;克隆人可能因为自己的特殊身份而产生心理缺陷,形成新的社会问题。而支持方的主要观点为克隆技术是可以不断完善的;人的尊严不在于人的生育方式,而在于人的社会人格;克隆技术可以保留优秀人物的优良遗传物质;克隆技术可以解决不孕症。

3. 我国对克隆人的态度 国家卫生和计划生育委员会明确表示了对待研究克隆人的态度是:不赞成、不支持、不允许、不接受任何克隆人实验。

### (四) 基因诊断和治疗

1. 基因诊断和基因治疗技术 基因诊断(gene diagnosis)和基因治疗(gene therapy)是以DNA分子上的基因为对象开展对疾病诊断和治疗的方法。基因诊断是探测基因的存在,分析基因类型和缺陷及其表达功能是否正常,从而达到诊断疾病的方法。与传统的诊断手段相比,基因诊断能更早地发现或预测有关疾病的隐患。目前,基因诊断已应用于产前检测和新生儿筛查,以便早期检测出严重的遗传性疾病,达到优生优育的目的。不能用于性别选择。该技术还可应用到感染性疾病和肿瘤的诊断。不过,对大多数肿瘤而言,基因诊断尚处于辅助性阶段。基因治疗是运用DNA重组技术修复患者细胞内有缺陷的基因,使细胞恢复正常功能而达到治疗疾病的目的。基因治疗已应用于多种疾病,在一些单基因遗传病的治疗中已取得一定疗效并逐步扩展到多基因病的治疗。近年来功能性基因组学的研究表明,疾病形成和发展过程还与表观遗传学改变(epigenetic alteration)有关,即在DNA序列没有改变的情况下,表现型或基因表达的可逆及可遗传的改变。来自诸多疾病的研究表明,与DNA序列变化的频率相比,表观遗传变化发生的几率更高而且表观遗传变化是可以遗传的,会影响下一代。因此,表观遗传学异常与疾病的诊断和治疗成为人们关注的话题。

2. 基因诊断和基因治疗的伦理学问题 基因诊断和基因治疗是全新临床诊断和治疗的方法和手段。但它们在解除一些疾病对人类健康威胁的同时,也存在一定的潜在危险,基因科学和技术给社会、伦理、文化和法律带来的巨大冲击不能低估。

(1) 父母的知情权和胎儿的生命权:公民的知情权需要保障,但胎儿的生命权也同样重要。基因诊断是父母获得知情权的有效手段,通过产前检查,可能发现某些先天性遗传疾病,父母可能站在生命质量的立场上选择流产。问题是,患遗传疾病的胎儿是否和健康胎儿一样享有生命权利。因此,父母的知情权和胎儿的生存权在某种程度上形成了一种矛盾。

(2) 受试对象的选择:目前,先进的基因诊断和治疗技术还难以普惠于民,有限的资源只能满足少数人的需要。因此,公平、科学地选择受试对象,使公众享有同等的医疗权利是现阶段医学伦理学和社会伦理学的主要问题之一。另外,对于某些患有遗传缺陷疾病但却并未影响健康

的个体,是否应该进行遗传病的基因诊断也值得商榷。

(3) 生殖细胞的基因治疗:基因治疗如果用于生殖细胞,将从根本上消除某一疾病的垂直传播,而且可以改变人的某些特征,但这一技术可能违背生物多样性及其保护原则,因此,目前生殖细胞的基因治疗还不被伦理学所接受。

(4) 检测结果的辩证分析:作为研究者,对目前应用的基因诊断方法所得结果应进行辩证的分析,应结合受试者的家族史、遗传史和疾病史等进行系统分析。片面地根据基因检测结果作出的诊断有可能增加受试者的心理负担甚至社会压力。

### (五) 疗效评估

疗效评估是要对拟采用的治疗方案进行客观的科学评价,以明确治疗措施是否能对疾病的转归和预后确有改善作用。在疗效评估的过程中,人体试验是必须采取的试验方式。人体试验和动物实验不同,动物实验可以根据研究需要采用各种科研设计方案,但研究者不能完全支配人体试验中受试者的行为。因此,必须在遵循人体试验伦理原则的前提下设计试验方案,国际社会非常重视对人体试验中受试者的保护,制定并通过了大量伦理法规文件,如《纽伦堡法典》《赫尔辛基宣言》《伦理学与人体研究国际指南》《人体研究国际伦理学指南》《贝尔蒙报告》以及我国的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》和《药物临床试验质量管理规范》等。因此,在开展疗效研究之前,要认真查阅上述规定,避免发生有违医学伦理学的事件。

1. 伦理学审查 所有涉及人类受试者的临床试验计划书都必须呈送给一个或多个科学与伦理审查委员会,以便对其科学价值和伦理可接受性进行审查。伦理审查委员会依据相关规定,对人体试验的设计、实施及其结果进行伦理审核、评判、批准、指导和监管等活动。只有得到伦理委员会批准,方可实施临床疗效研究的试验计划。

2. 知情同意 在开始临床试验程序之前,研究者应将疗效测试的目的、方法、预期结果以及可能出现的副作用如实告知每名受试者,使其在充分理解并进行考虑后自由选择是否参与此项研究。试验必须在受试者知情、同意、自愿的前提下进行。《赫尔辛基宣言》中明确指出:“除非受试者已被说服同意参加,对在试验工作过程中所遇风险或出现偶然性事故有所了解,否则就不能进行人体试验”。

3. 自愿原则和用药依从性 正如《赫尔辛基宣言》中明确指出的那样,必须向受试者公开试验全部信息,使其充分理解并在知情的基础上,自愿同意参加并履行承诺手续,然后才能在其身体上进行试验。对缺乏或丧失自主能力的受试者,应由其直系亲属、监护人或代理人代表提供知情认可。当患者能遵守医师确定的治疗方案和遵从药师对其用药健康方面的指导时,可认为患者的用药依从性(compliance)良好,而患者不能坚持按时、按量用药,不遵从医师的指导时,可认为患者的用药依从性差。研究者应注意的是,已参加试验的受试者享有不需要陈述任何理由而随时退出人体试验的权利,不论用药依从性如何,不能因此影响其正常的治疗和护理。应指出的是,相对医生而言,患者处于弱势的境地。因此,在人体实验中采取蒙骗、强迫和金钱诱惑等手段使人们接受试验是违背伦理道德甚至触犯法律的行为。

4. 对象的选择与保护 选择受试者时,要遵循公平原则。而在试验的全过程中,如何对待受试者,尤其是弱势人群,如何能够真正保护他们的利益不受损伤,是研究者必须高度重视的问题。弱势人群是指没有能力参与知情同意的患者,包括患痴呆和危重病等无决断能力或决断能力低下的患者,如婴儿、儿童、神志不清的患者、精神病患者以及文化水平极低的患者等。对这类受试者,可请其代理人、监护人或是家属代为决定是否参与试验以及维护相应的权利。同时,在试验过程中,一些特殊人群如老年人和妇女的权益,应得到充分保护。



### 三、动物实验与实验动物福利

动物实验是医学科学研究的基本手段之一,是指在人为改变环境的条件下,观察并记录实验动物的反应、表现及其发生机制和发展规律,以期揭示生命科学领域客观规律的行为。历史上绝大多数的医学科学进展都有动物实验的内容。但动物实验必定会给受试动物带来不同程度的疼痛、痛苦、伤害,而处死是大多数受试动物的最终结局。随着人类文明的进步和科学与社会的发展,人们的动物保护意识不断加强并产生出对动物实验的不同观点。因此,动物保护与科学实验之间的矛盾日渐突出,成为生物医学研究面临的棘手问题。

动物福利(animal welfare)是指人类应该合理而人道地利用动物,尽量保证那些为人类作出贡献的动物在生理上和精神上享有最基本的权利与关怀,如在饲养时给予一定的生存空间,处死时尽量减轻动物痛苦和缩短死亡时间等。这个人性化的理念体现了人类善待动物、珍视生命的精神。1966年,美国制定了《实验室动物福利法》,旨在给予实验动物尽可能的善待和保护;2006年,我国科技部发布了《关于善待实验动物的指导性意见》,分别对实验动物饲养过程、使用过程和运输过程中如何善待实验动物提出了具体意见。虽然国际上对实验动物福利还没有确切的定义,但有人们公认的“5个自由”准则,即不受饥渴的自由、生活舒适的自由、不受痛苦伤害和疾病威胁的自由、生活无恐惧的自由、表达天性的自由。尽管在实验中难以完全满足上述标准,但作为以救死扶伤为己任的医学科学研究者应更加注重善待动物,尊重和珍惜它们的生命。在可能的条件下尽量减少动物的使用量并为受试动物提供更多的福利,是每一个医学科学工作者和实验动物工作者所必须具备的伦理道德。

#### (一) 动物实验的正当性与合理性

在医学科学研究中,必须科学、合理地使用实验动物并在使用过程中善待它们。动物实验的目的必须有助于我们进一步了解人体的功能、健康和疾病,并在实验给动物带来的伤害与实验产生的潜在受益之间加以权衡。在实验设计上应当将伤害最小化和受益最大化。对实验动物的无意义滥用和滥杀违背动物保护的精神。如果实施动物实验是科学研究的一部分,是为了某一特定地区人的共同利益且该科研是必需的,是为了开发一种治愈人类疾病的新药,或为了探究某种侵害动物的疾病是否会传染给人类,那么动物实验即具有一定的正当性;如果动物实验的目的只是为了满足实验者的好奇心而无任何明显的科学价值和实际意义,或开展的不过是重复性和认证性实验则应严禁和杜绝。由于人类文明的进步和动物保护运动的高涨,在动物实验中实行“3R”原则,即替代(replacement)、减少(reduction)和优化(refinement)“替代”、“减少”和“优化”是相互联系的。采纳减少和替代原则减少动物使用量,而优化原则又加速了实验手段的改进,促进了替代方法的研究过程。“3R”原则已为发达国家的科技工作者普遍接受。

#### (二) 动物实验的伦理学审查

在动物实验开始实施之前,研究计划应该交由实验动物伦理委员会审查批准。伦理委员会审查依据的基本原则如下。

**1. 动物保护原则** 对实验目的、预期收益与对实验动物造成的伤害和死亡进行综合评估,优化实验方案以保护实验动物。在不影响实验结果科学性和可比性的情况下,鼓励利用非生命的细胞芯片和组织芯片代替有生命的动物;用体外方法或其他非生物学方法减少活体动物使用的数量,或使用同等数量的动物获取更多实验数据,或通过科学的设计,减少实验中的动物数量。用组织细胞替代整体动物;用分子生物学、人工合成材料和计算机模拟等非动物实验方法替代动物实验。用低等动物鱼等代替高等灵长类动物等,用非脊椎动物替代脊椎动物。

**2. 动物福利原则** 指通过改进和完善实验程序,减轻或减少给动物造成的疼痛和不安,提高动物福利。在动物实验过程中,应通过改善动物设施、饲养管理、实验条件和实验操作技术,做到不同种类的实验动物管理要符合该类实验动物的操作技术规程,尽量减少实验过程对动物

机体的损伤,减轻动物的疼痛、紧张和恐惧。动物处死应该由富有经验的专业人员完成。这也属于实验动物的“优化”原则,不但符合伦理学的要求,而且从实验技术和科学研究的角度对保证实验结果的科学性、重复性也非常有价值。

**3. 伦理原则** 尊重实验动物的生命,充分考虑实验动物的利益,善待动物,防止或减少动物的应激、痛苦和伤害,禁止对动物的野蛮行为,采取痛苦最少的方法处置动物;动物实验方法和目的应符合人类的道德伦理标准和国际惯例。

#### 4. 综合性科学评估原则

(1) 公正性:实验动物伦理委员会的审查工作应该保持独立、公正、科学、民主、透明、不泄密,不受政治、商业和自身利益的影响。

(2) 必要性:实验动物的应用或处置必须有充分的理由。

(3) 利益平衡:以社会公认的道德伦理价值观,兼顾动物和人类的利益,在全面、客观地评估动物所受的伤害和应用者由此可能获取的利益基础上,负责任地出具实验动物或动物实验伦理审查报告。

#### (三) 善待实验动物的主要措施

**1. 饲养过程** 根据我国科技部于2006年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》,在实验动物的饲养过程中,应注意以下几点。

(1) 为实验动物提供清洁、舒适、安全的生活环境。饲养室内环境指标应符合相关标准。

(2) 实验动物笼具、饮水和垫料的质量应符合相关标准。笼具应定期清洗、消毒;垫料应灭菌、除尘,定期更换,保持清洁、干爽。

(3) 各类动物所占笼具最小面积应符合标准,保证笼具内每只动物都能实现自然行为,包括转身、站立、伸腿、躺卧、舔梳等。笼具内应放置供实验动物活动和嬉戏的物品。孕、产期实验动物所占用笼具面积,至少应达到该种动物所占笼具最小面积的110%以上。

(4) 对于非人类灵长类实验动物及犬、猪等天性喜爱运动的实验动物、种用动物(用于繁育后代)应设有运动场地并定时遛放。运动场地内应放置适于该种动物玩耍的物品。

(5) 饲养人员不得戏弄或虐待实验动物。在抓取动物时,方法应得当,态度温和,动作轻柔,避免引起动物的不安、惊恐、疼痛和损伤。在日常管理中,应定期对动物进行观察,若发现动物行为异常,应及时查找原因,采取有针对性的必要措施予以改善。

(6) 饲养人员应根据动物食性和营养需要,给予动物足够的饲料和清洁的饮水。其营养成分、微生物控制等指标必须符合国家标准。应充分满足实验动物妊娠期、哺乳期、术后恢复期对营养的需要。对实验动物饮食、饮水进行控制时,应有充分理由,并使控制程度和持续时间最小化。

(7) 大型实验动物如犬、猪分娩时,应由兽医或经过培训的饲养人员进行监护,防止发生意外。对出生后不能自理的幼仔,应采取人工喂乳、护理等必要的措施,严禁遗弃。

#### 2. 应用过程

(1) 在实验动物应用过程中,应将动物的惊恐和疼痛减少到最低程度。在保证科学性的情况下,应积极采用实验动物替代方法的研究与应用。

(2) 在对实验动物进行手术、解剖或器官移植时,必须进行有效麻醉。术后恢复期应根据情况,进行镇痛和针对性的护理及饮食调理。

(3) 研究中应考虑非侵入性的生理样本(例如粪便、尿、唾沫和毛发等)。如需通过创伤性方式获取样本,则应设法使动物的疼痛最小化。当要求反复获取样本时,应采取合适的麻醉和止痛措施。

(4) 保定实验动物时,应遵循“温和保定,善良抚慰,减少痛苦和应激反应”的原则。保定是指为使动物实验或其他操作顺利进行而采取适当的方法或设备限制动物的行动。保定器具应



结构合理,规格适宜,坚固耐用,环保卫生,便于操作。在不影响实验的前提下,对动物身体的强制性限制宜减少到最低程度并不造成额外痛苦和创伤。

(5) 处死实验动物时,应由专业人员采用无痛苦的方式实施并回避其他动物。确认动物死亡后,方可妥善处置尸体。

(6) 在不影响实验结果判定的情况下,应选择仁慈终点(humane endpoint),避免延长动物承受痛苦的时间。仁慈终点是指动物实验过程中,选择动物表现疼痛和压抑的较早阶段为实验的终点。

(7) 灵长类实验动物的使用仅限于非用灵长类动物不可的实验。除非因伤病不能治愈而备受煎熬者,猿类灵长类动物原则上不予处死,实验结束后单独饲养,直至自然死亡。

### 3. 运输过程

(1) 运输的笼具应能防止动物逃逸和其他动物进入,并可有效避免外部微生物侵入。运输过程中要保证动物自由呼吸,必要时应提供通风、防震设备。空运实验动物,发运方应将飞机航班号、到港时间等相关信息及时通知接收方,后者接收后应尽快运送到最终目的地。以最直接的途径,本着安全、舒适和卫生的原则尽快完成。

(2) 实验动物不应与感染性微生物、害虫及可能伤害动物的物品混装在一起运输。患有伤病或临产的怀孕动物不宜长途运输;必须运输时,应得到监护和照料。长途运输时,途中应为实验动物提供必要的饮食和饮用水。

(3) 装卸时,实验动物应最后装上运输工具;而到达目的地时,应最先离开运输工具。地面或水陆运送实验动物应有人负责照料。

(4) 在恶劣天气运输实验动物时,应对实验动物采取及时有效的防护措施。运输人员应经过专门培训,了解和掌握有关实验动物方面的知识。

## 第二节 医学科学研究与诚信

诚信是人最重要的品德之一,而学术诚信是指在科学研究中诚实和负责,是学术人格的重要组成部分。科技工作者应该成为社会诚信的示范群体,而学术诚信是社会诚信在知识界的具体体现。虽然绝大多数科研工作者都养成了良好的科学作风,但在学术界抄袭、剽窃、造假,杜撰和一稿多投等学术不端行为仍时有发生。这些行为玷污了科学的纯洁性,丧失了学术道德,在社会上造成恶劣的影响。而医学科学研究的学术失实所引起的后果更加严重。

对于医学生而言,“诚信”更多地体现在诚实守信的学习态度上。通过社会和学校的学风建设与诚信教育,学生们应从学术生涯的起始阶段,努力提高自身素养。在日后的医德、师德和学术道德实践中,养成经常检查自己的思想和行为是否诚信的习惯,及时修正不符合诚信的倾向。道德自律就是这个社会、时代对我们新一代医学生不断提高自身综合素质所提出的奋斗目标,是激励我们自我成才的心理动力机制。所以,从某种意义上来说,医学生道德自律是提高医学生科研道德的必由之路。教育部出台的高校《关于加强学术道德建设的若干意见》,提出了建立一个公平、公正、公开的“学术惩戒处罚制度”。中国科学院和中国工程院于1997年分别设立了科学道德委员会。2001年中国科学院制定并通过了《中国科学院院士科学道德自律准则》,它应该是我们全体从事科学研究工作人员的行为准则。科研道德已经得到国家的重视,相信一个有秩序的医学科研道德环境已经到来。

### 一、学术诚信涵盖的内容

学术诚信(academic integrity)主要包含诚实、信任、公平、尊重和责任等要素。

#### (一) 诚实(honesty)

诚实原则可以说是科研伦理的核心,是诚信的基础,也是其他几个要素的必要前提。要想

获得旺盛的科研生命力和课题研究的健康发展,诚实是必要条件。因此,一名科研工作者不论是在实验、论文撰写中,还是在与其他科研人员交流过程中,都应该坚持诚实守信的原则,使诚实成为学术生涯中恪守的准则。诚实是勇气、洞察力、自我认知能力和社会责任感的体现。面对结果与自己的初衷不符的事实,科研工作者必须去伪存真,保持彻底的诚实。否则,他将丧失科学的目标、同行的信任、合作交流的机会和社会的公信与支持,落入身败名裂的境地。

## (二) 信任(trust)

诚实和信任是相辅相成的,而不诚实就会催生不信任和怀疑。信任是对诚实的自然反应,因此,诚实是信任的前提。相互信任是学术界和谐发展的重要基础,而缺乏信任会使科研之路漫长而艰难。例如当一名科研工作者对他人的科研结果缺乏信任时,就得亲自验证与实验有关的数据和事实,也就是说耗费大量的精力和时间来重复别人已经完成的结果。如果他能做到充分信任,就可以从别人遗留下来的工作做起,深入开展研究。因此,信任是取得进步的必要条件,而缺乏必要的信任会使人寸步难行。

## (三) 公平(fairness)

与社会生活诸方面一样,公平原则在科学研究领域至关重要。科研团队的每个成员都应得到公平对待,每个人都应因其努力和贡献而获得相称的名誉。因此,在获得科研成果时要顾及他人所做的贡献并根据贡献大小分配物质利益和精神荣誉。只有这样才能最大限度地发挥各成员的积极性和创造性,使课题研究的成果最大化。公平也是维持科研团队之间平等竞争、相互提携、共同提高的保证。另外,公平原则还体现在各种学术评价活动中。作为评价方,科研工作者应客观对待他人的研究,以公正的标准对其进行判断和评价,对各类人员一视同仁,不应以学术地位、行政地位、所在地域和隶属关系的不同而区别对待。而作为被评价方时,应自觉杜绝用各种不道德甚至非法手段干扰影响他人的学术观点和评价意见。

## (四) 尊重(respect)

尊重原则应始终贯穿于科学研究的全过程,并体现在多个方面。如尊重合作方的能力、贡献和价值取向,与合作方共享研究成果,不侵害合作方的利益;尊重来自同行和其他方面的争论和批评,对他人的质疑采取开诚布公和不偏不倚的态度;尊重他人的著作权,以引证方式承认和尊重他人的研究成果,包括书面的、口头的、出版的或未出版的材料,不抄袭、剽窃他人论文、专利或科研成果。尊重与学术诚信的其他要素有着密切联系,尊重他人包含了公平和诚实待人,而这些又是信任的前提。

## (五) 责任(responsibility)

责任是学术诚信的重要保证。科研工作者不仅要在学术诚信行为上发挥示范作用,在面对学术不良行为时还要以身作则,坚决抵制学术不端的行为。学术不端(academic misconduct)行为是指在科学研究和学术活动中的各种造假、抄袭、剽窃和其他违背科学共同体惯例的行为。我国已于2007年发布了《科技工作者科学道德规范》,引导广大科技工作者自觉遵守科学道德规范,抵制学术不端行为,净化学术风气。

## 二、正反两方面的典型案例

### (一) 学术道德的楷模

我国老一代的外科学家黄家驷、吴英恺、吴阶平、曾宪九、黄萃庭、裘法祖等之所以受到同行和患者的尊重,除了他们精湛的医术,更是由于他们实事求是的科学作风和淡泊名利、严谨求实的科学态度。

### (二) 学术不端的典型

2006年,韩国“克隆之父”黄禹锡事件被披露。黄禹锡在《科学》杂志发表伪造的干细胞论文,夸张干细胞治疗绝症的可能性,由此获得20亿韩元研究经费等,并支付提供卵子的妇女报



酬,违背了伦理道德。事件被披露后,黄禹锡被韩国政府撤销了“最高科学家”称号,并免去了一切公职。

### 第三节 实验室生物安全

实验室生物安全(laboratory biosafety)是指用以防止发生病原体或毒素无意中暴露及意外释放的防护原则和技术与实践,目的在于避免实验室人员、来访人员、社区及周边环境受到损害。国际上十分重视实验室的生物安全问题,WHO出版的《实验室生物安全手册》对生物安全的各个方面做了详细解释。我国也于2004年颁布了《实验室生物安全通用要求》并于2008年进行修订,旨在促进我国实验室生物安全管理水平的普遍提高,消除实验室安全管理存在的隐患,防止生物安全事故的发生。

#### 一、实验室生物安全的主要内容

##### (一) 微生物危险度评估

危险度评估是生物安全工作的核心内容。评估的方法有多种。在进行微生物危险度评估时,需要列出微生物的危险度等级。

1. 危险度1级 没有或极低的个体和群体危险,不太可能引起人或动物致病的微生物。
2. 危险度2级 个体危险中等,群体危险低,病原体能够对人或动物致病,但对实验室工作人员、社区、牲畜或环境不易导致严重危害。实验室暴露也许会引起严重感染,但有对感染有效的预防和治疗措施,并且疾病传播的危险有限。
3. 危险度3级 个体危险高,群体危险低,病原体通常能引起人或动物的严重疾病,但一般不会发生感染个体向其他个体的传播,并且有对感染有效的预防和治疗措施。
4. 危险度4级 个体和群体的危险均高,病原体通常能引起人或动物的严重疾病,并且很容易发生个体之间的直接或间接传播,对感染一般没有有效的预防和治疗措施。

此外,还应考虑其他一些因素,如微生物的致病性和感染数量、暴露的潜在后果、自然感染途径、微生物在不同季节和环境中的稳定性等。危险度评估可以确定所计划开展的研究工作的生物安全水平级别,选择合适的个体防护,并结合其他安全措施制定标准操作规程(standard operating procedure, SOP),以确保在最安全的条件下来开展工作。

##### (二) 实验室生物安全分级

常根据实验室所操作的生物因子的危害程度和采取的防护措施,去判断实验室的生物安全水平(biosafety leve, BSL),一般分为4级,即BSL-1、BSL-2、BSL-3、BSL-4。动物实验室的生物安全水平也就以ABSL-1、ABSL-2、ABSL-3、ABSL-4表示。据此可将实验室分为基础实验室(1级生物安全水平、2级生物安全水平)、防护实验室(3级生物安全水平)和最高防护实验室(4级生物安全水平)。实验室的级别决定实验室的设计特点、建筑构造、防护设施及各种仪器设备。不同级别实验室的生物安全情况见表9-1。

表 9-1 与微生物危险度等级相对应的生物安全水平、操作和设备

危险度等级	生物安全水平 基础实验室	实验室类型	实验室操作	安全设施
1级	(1级生物安全水平)	基础的教学、研究	GMT	不需要;开放实验台
2级	基础实验室 (2级生物安全水平)	初级卫生服务; 诊断、研究	GMT加防护服、生物危害 标志	开放实验台,此外需 BSC 用于防护可能生成的气 溶胶

续表

危险度等级	生物安全水平 基础实验室	实验室类型	实验室操作	安全设施
3级	防护实验室 (3级生物安全水平)	特殊的诊断、研究	在2级生物安全防护水平上增加特殊防护服、进入制度、定向气流	BSC和(或)其他所有实验室工作所需要的基本设备
4级	最高防护实验室 (4级生物安全水平)	危险病原体研究	在3级生物安全防护水平上增加气锁人口、出口淋浴、污染物品的特殊处理	Ⅲ级BSC或Ⅱ级BSC并穿着正压服、双开门高压灭菌器(穿过墙体)、经过滤的空气

BSC:生物安全柜;GMT:微生物学操作技术规范

摘自WHO.实验室生物安全手册.第3版.2004

### (三) 实验室和实验动物设施的试运行和认证

1. 实验室的试运行 是指对已经完成安装、检查、功能测试的指定实验室的结构部分、系统和系统的组成部分进行系统性检查,然后形成文件,证明其符合国家或国际标准。试运行工作通常在实验室或动物设施的项目计划阶段就开始,就要建立确定合格标准、并贯穿于整个施工过程和随后的保修期。

2. 实验室的认证 实验室是一个复杂、动态的环境。当今的生物医学研究和临床实验室必须能够快速适应不断发展的公共卫生需要和压力。例如实验室需要调整重点以应付新的或重新出现的传染病的挑战。为确保实验室的环境适应能力,应定期对所有实验室进行认证。从而确保实验室采用了正确的工程控制并按设计要求正常运行且管理措施到位,个体防护装备能满足工作要求,建立起废弃物管理程序和常规实验室安全程序等。

实验室认证与实验室试运行工作的区别在于,认证是对实验室内部的所有安全要求包括工程控制、个体防护装备以及管理控制所进行的系统性检查和对生物安全操作和规程的检查。是一种定期的、持之以恒保证质量和安全的活动。

### (四) 实验室生物安全保障设施

实验室生物安全保障(laboratory biosecurity)是指单位和个人为防止病原体或毒素丢失、被窃、滥用、转移或有意释放而采取的安全措施。

有效的生物安全规范是实验室生物安全保障活动的根本。通过危险度评估,可以收集关于生物体类型、物理位置、接触这些生物体的人员以及负责这些生物体人员的身份等信息。每个单位有义务根据本单位的需要、实验室工作的类型以及本地的情况等来制定和实施特定的实验室生物安全保障规划。其中包括对病原体和毒素的贮存位置、进出人员资料、使用记录、设施内及设施间进行内部或外部运送的记录文件以及对实验材料进行灭活或丢弃等情况的最新调查结果。总之,安全保障预防是实验室常规工作的一部分。

### (五) 人员培训和许可证制度

实验室工作人员必须经过生物安全防护相关知识的培训才能正式上岗。培训的主要内容即生物安全防护知识及安全意识教育,包括加强工作人员实验技能的培养,使其了解生物安全相关知识及生物危险以及提高生物安全防范意识。培训合格后,统一发放培训合格证书,持证上岗。

## 二、实验室生物安全的注意事项

### (一) 微生物学操作技术规范

1. 实验室技术 规范、良好的实验室技术是实验室生物安全的重要保证。相反,人为失误、



不良实验技术和仪器使用不当会造成一定的实验室伤害和与工作有关的感染。要防范此类常见问题,涉及以下的技术和方法:

(1) 实验室中标本的安全操作:实验室标本的收集、运输和处理不当,会带来使相关人员感染的危险。

(2) 移液管和移液辅助器的合理使用。

(3) 避免感染性物质的扩散、食入、与体表接触和注入。

(4) 生物安全柜的使用:生物安全柜运行正常时才能使用,且使用中不能打开玻璃观察挡板;安全柜内不能使用本生灯,否则燃烧产生的热量会干扰气流并可能损坏过滤器;所有工作必须在工作台面的中后部进行,并能够通过玻璃观察挡板看到;操作者不应反复移出和伸进手臂以免干扰气流;不要使其他物品阻挡空气格栅而引起物品的潜在污染;使用前应对生物安全柜的表面进行消毒剂擦拭并使安全柜的风机应至少运行5分钟。

(5) 血清的安全分离。

(6) 实验设备的正确使用。

(7) 装有感染性物质安瓿的开启和储存:应该小心打开装有冻干物的安瓿,因其内部可能处于负压,突然冲入的空气可能使一些物质扩散进入空气,建议安瓿应该在生物安全柜内打开。装有感染性物质的安瓿不能浸入液氮中,如果需要低温保存,安瓿应当储存在液氮上面的气相中。

(8) 对血液和其他体液、组织及排泄物的标准防护方法。

(9) 对可能含有朊蛋白物质的防护:朊蛋白(prion,也称作为“朊病毒”)由于朊蛋白不能被普通的实验室消毒和灭菌方法所灭活,所以尽可能地穿戴一次性防护服并使用一次性器具,应当使用专用仪器设备,即不与其他实验室共用仪器。所有操作必须在生物安全柜中进行。必须特别小心以避免产生气溶胶、意外食入、划伤或刺伤皮肤。含有朊蛋白的组织标本暴露于96%甲酸1小时可以基本失活。

**2. 意外事故应对方案和应急程序** 在任何涉及处理或储存危险度3级和4级微生物的实验室,都必须制定一份关于处理实验室和动物设施意外事故的书面方案。国家和当地的卫生和计划生育委员会都要参与制定应急预案。

(1) 意外事故应对方案:意外事故应对方案应当提供的操作规范包括防备自然灾害、生物危害的危险度评估,意外暴露的处理,人员和动物的紧急撤离,人员暴露和受伤的紧急医疗处理,暴露人员的医疗监护和临床处理,流行病学调查以及事故后的继续操作等。

(2) 微生物实验室应急程序:微生物实验室应急程序主要包括刺伤、切割伤或擦伤、潜在感染性物质的食入、潜在危害性气溶胶的释放、容器破碎及感染性物质的溢出、离心机盛有潜在感染性物质的离心管发生破裂、火灾和自然灾害、紧急救助的联系对象以及急救装备等。

**3. 消毒和灭菌** 消毒和灭菌的基本常识对于实验室生物安全是至关重要的。由于严重污染的物品不能迅速地消毒或灭菌,所以了解预清洁的基本原理十分必要。消毒和灭菌的主要内容包括:

(1) 实验室材料的清洁:清洁是指去除污垢、有机物和污渍,必须通过预清洁才能达到消毒和灭菌的目的。许多杀菌剂只对经过预清洁的物品才具有杀菌活性。

(2) 化学杀菌剂:正确使用化学杀菌剂可以确保实验场所的安全,减少来自感染性物质的危险。许多杀菌剂对人或环境有害,应当按生产商的说明小心地进行选择、贮存、操作、使用和废弃。

(3) 清除局部环境的污染:需要联合应用液体和气体消毒剂来清除实验室空间、用具和设备的污染。

(4) 清除生物安全柜的污染:清除I级和II级生物安全柜的污染时,要使用能让甲醛气体独



立发生、循环和中和的设备。

(5) 洗手清除手部污染:处理完生物危害性材料和动物后以及离开实验室前均必须洗手。如果没有条件彻底洗手或洗手不方便,应该用酒精擦手来清除双手的轻度污染。

(6) 热力消毒和灭菌:加热是最常用的清除病原体污染的物理手段。“干”热没有腐蚀性,可用来处理实验器材中许多可耐受 160℃或更高温度 2~4 小时的物品。高压灭菌的湿热法则最为有效。

(7) 焚烧:只有在实验室可以控制焚烧炉的条件下,才能用焚烧代替高压灭菌来处理感染性物质。理想的是一级焚烧室的温度至少应达到 800℃,二级焚烧室的温度至少应达到 1000℃。

(8) 废弃物处理:实验室废弃物处置的管理应符合国家、地区和地方相关要求。所有不再需要的样本、培养物和其他生物性材料应弃置于专门设计的、专用的和有标记的用于处置危险废弃物的容器内。所有弃置的实验室生物样本、培养物和被污染的废弃物在从实验室中取走之前,应使其达到生物学安全。有害气体、气溶胶、污水、废液应经适当的无害化处理后排放,应符合国家相关的要求。动物尸体和组织的处置和焚化应符合国家相关的要求。

4. 感染性物质的运输 感染性及潜在感染性物质的运输要严格遵守国家和国际规定,包括如何正确使用包装材料以及其他运输要求。实验室人员必须按照运输规定来运送感染性物质,以降低包装受损和泄漏的可能性,减少可能造成传染的暴露和提高运输效率。

## (二) 化学品、火和电的安全

1. 危害性化学品 在医学科学研究实验室中的人员不仅会接触致病微生物,也会接触化学品,因此需要充分了解这些化学品的毒性作用、暴露途径以及可能与操作和储存这些化学品有关的危害。

(1) 暴露途径:人们可以通过吸入、接触、食入、针刺以及通过破损皮肤接触危害性化学品。

(2) 化学品的储存:实验室应该只保存满足日常使用量的化学品。大量的化学品应储存在专门指定的房间或建筑物内。

(3) 关于不相容化学品的一般原则:为了避免发生火灾或爆炸,有些化学品在贮存和操作中应避免接触另一类化学品。

(4) 化学品的毒性作用:许多化学品都有不同的毒性作用,可能对呼吸系统、血液、肺、肝脏、肾脏和胃肠道系统以及其他器官和组织造成不良影响或严重损害,有些化学品甚至具有致癌性或导致畸形。

(5) 爆炸性化学品。

(6) 化学品溢出的处理。

(7) 压缩气体和液化气的贮存。

2. 火 除了化学危害以外,还必须考虑火及其对感染性物质播散的可能影响。在实验室的每个房间、走廊以及过道中应设置显著的火警标志、说明和紧急通道标志。在实验室中引起火灾的通常原因有超负荷用电;电器保养不良,例如电缆的绝缘层破旧或损坏;供气管或电线过长;仪器设备在不使用时未关闭电源;使用不是专为实验室环境设计的仪器设备等。

3. 电 实验室内所有电器设备都必须定期进行检查和测试,包括接地系统。在实验室电路中要配置断路器和漏电保护器。断路器不能保护人,只是用来保护线路不发生电流超负荷从而避免火灾。漏电保护器用于保护人员避免触电。实验室的所有电器均应接地,最好采用三相插头。实验室的所有电器设备和线路均必须符合国家电气安全标准和规范。

4. 电离辐射 为了限制电离辐射对人体的有害影响,应该控制使用放射性核素,并遵守相应的国家标准。所有操作或接触放射性核素的实验室人员应接受放射性基础知识、相关技术和放射性防护的指导和培训,应符合放射性安全规定和程序。需要遵循的原则有:尽可能减少辐



射暴露的时间;尽可能增大与辐射源之间的距离;隔离辐射源;尽量使用非放射测量技术来取代放射性核素。

### 三、重组 DNA 技术与生物安全

重组 DNA 技术(recombinant DNA technique)是指在体外重新组合 DNA 分子,并使它们在适当的细胞中增殖的遗传操作,因为其涉及组合不同来源的遗传信息,从而创造自然界以前可能从未存在过的遗传修饰生物体(genetically modified organisms, GMO)。事实证明,只要进行适当的危险度评估并采用适当的安全措施,就可以安全地进行遗传工程工作。

### 四、实验室生物安全的教训

实验室的生物安全事故时有发生,这与从事实验操作人员接触病原生物体机会较多、传播途径不明、实验条件有限和缺乏足够的个体防护措施等有关。须要强调的是,实验中安全防护的关键是人的意识,实验室人员应高度重视安全问题,以避免对自己、他人甚至社会造成危害。历史上有多次教训惨痛的生物安全事故:

1956年,前苏联的一个实验室有9支装有感染了委内瑞拉马脑炎病毒鼠脑的安瓿被打破,由于没采取必要的措施,结果在几天内造成24名工作人员感染。

1961年,莫斯科一家研究所的实验人员从流行性出血热疫区捕捉到一些野鼠带回实验室。而这些野鼠被放在了室内暴露的场所。结果,实验室有接近100人出现流行性出血热症状。

1967年,欧洲的3个城市为研制疫苗,从乌干达等地进口了一批黑长尾猴,而这些猴子携带一种特殊的病毒,引起了13名工作人员患病并使这种疾病在德国马堡等地区流行,马堡病毒由此得名。

1979年,位于前苏联乌拉尔南部的大工业城市斯维尔德洛夫斯克的生物武器实验室发生爆炸,约10公斤的炭疽芽胞粉剂泄露,爆炸释放出大量的细菌毒雾,造成附近一千多人发病,数百人死亡。

2001年,在英国波布特莱尔实验室东北方向50公里的布伦特伍德地区首先发生了口蹄疫。而口蹄疫病毒很可能就是从波布特莱尔实验室里泄漏出来,经过空气传播到布伦特伍德的地区,从而造成了大规模的口蹄疫暴发。

## 第四节 医学科研课题的申请、实施和结题

### 一、科研课题基金的申请

#### (一) 医学科研项目基金的主要来源

科研基金可以由国家和政府行业主管部门提供,也可由企业财团或社会著名人士机构等设立的私有科研基金会提供。科研项目按照属性分为纵向课题(如国家、部省级及市级等)和横向课题(如国内外企业、事业单位委托项目或合作项目等)。纵向课题按基金设立的部门主要分为4类,包括国家级、部省级、厅局级和地市级或单位。目前,我国各级政府提供的科研基金仍占主导地位。因不同来源的科研基金资助的侧重点、资助的对象和资助的强度有所不同,因此,作为一名医学科研工作者,不但要有很强的基金申请意识,具备开阔的视野,善于捕捉各种信息,还要了解各级课题的资助特点,掌握申请基金的方法和技巧,多种渠道获得科研基金的资助。



我国资助医学科研的机构主要包括科技部、国家自然科学基金委员会、教育部等。种类繁多,且随国家调控政策、政府部门职能划分的变更而变化,这里只对医学生可能会涉及的课题申请做简要介绍:

1. 国家自然科学基金([www.nsf.gov.cn](http://www.nsf.gov.cn)) 国家自然科学基金是目前国内覆盖面最大、影响最为广泛、资助经费适度的基金类型。为了适应当前医学科学前沿发展的趋势,国家自然科学基金委员会于2009年将医学科学从生命科学部独立出来,成立了医学科学部,此举将进一步推进医学科学研究的不断进步。国家自然科学基金对医学类的资助包括各类基础研究和应用基础研究,资助额度和范围在不断扩大。

与医学科学有关的国家自然科学基金项目包括了面上项目、重点项目、重大项目、国家杰出青年科学基金项目、优秀青年科学基金项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目、创新研究群体科学基金、海外及港澳学者合作研究基金、国家基础科学人才培养基金、国际(地区)合作与交流项目、联合资助基金项目和专项项目等多个层次。其中面上项目是国家自然科学基金研究项目体系中的主要部分,其定位是全面均衡布局,瞄准科学前沿,促进学科发展,激励原始创新;支持从事基础研究的科学技术人员在国家自然科学基金资助范围内自由选题,开展创新性的科学研究,力图通过研究得到新的发现或取得重要进展;鼓励开展具有前瞻性、勇于创新的探索性研究工作。

## 2. 教育部基金([www.moe.gov.cn](http://www.moe.gov.cn))

(1) 教育部回国留学人员科研启动基金:为充分发挥广大回国留学人员在科技发展中的作用,支持他们回国后的教学和科研工作,教育部特设立留学回国人员科研启动基金。凡获得国内、外博士学位,在外留学1年以上,年龄45岁以下,回国后在教学和科研单位从事教学、科研工作的回国留学人员均可在回国后两年内提出申请。

(2) 高等学校全国优秀博士学位论文作者专项资金:为支持全国优秀博士学位论文作者在高等学校不断做出创造性成果,特设立该专项。该资金资助申请者的基本条件为全国优秀博士学位论文作者并且申请者是在国内高等学校工作(包括在高等学校博士后工作站做博士后研究工作)。

(3) 教育部长江学者与创新团队发展计划:1998年,教育部和李嘉诚基金会共同启动实施了“长江学者奖励计划”,包括特聘教授、讲座教授岗位制度和长江学者成就奖,旨在延揽海内外中青年学界精英,培养造就高水平学科带头人,带动国家重点建设学科赶超或保持国际先进水平。

(4) 教育部博士后科学基金 国家拨款专款设立博士后科学基金,旨在资助博士后研究人员中的优秀者,以利于他们完成科研工作任务,并迅速成长为各类高水平专业人才,为我国的科技发展作出贡献。博士后基金在申请、评审和管理的各个方面中都营造了促进博士后“出人才”、“出成果”的良好氛围,发挥了对部分有科研潜力和杰出才能的年轻优秀人才进行鼓励和支持的作用。

3. 霍英东教育基金会高等院校青年教师基金(<http://www.hydef.edu.cn>) 霍英东教育基金会高等院校青年教师基金是由香港著名实业家霍英东先生与教育部合作成立的,旨在鼓励中国高等院校青年教师脱颖而出和出国留学青年回国到高校任教,对从事科学研究和在教学与科研中做出优异成绩的青年教师进行资助和奖励。该基金会设立的高等院校青年教师基金已备受我国高等教育界瞩目,资助35岁以下青年科技人才的基础性、应用基础性和哲学研究。

4. 国家中医药管理局科研基金([www.satcm.gov.cn](http://www.satcm.gov.cn)) 国家中医药管理局科研基金是指依据中医药事业发展规划安排实施,由个人或单位承担,在一定时间周期内进行的中医药科学技术研究开发活动,用于资助中医药基础研究类课题和中医药应用研究类课题。基金面向全社会招标,每两年集中受理一次,具有重大科学意义的研究课题随时受理。

5. 省科技厅、卫生厅科研基金 各省虽然也都对基础研究和应用基础研究进行项目经费支持(省自然科学基金项目),但更多强调的是为本地区经济和社会发展服务,强调应用目标产生经济和社会效益,主要资助应用研究和开发研究项目(各类科技攻关项目)。因此,应侧重选择申



报临床应用型研究等具有明显经济和社会效益的项目。

## (二) 科研项目课题基金申请书的撰写

科研项目申请书是参与科研竞争的媒体。申请书的书写质量是决定项目能否获得资助的关键环节。因为大多数项目是评议专家根据申请者提交的申请书、按照评审原则和相应评审标准进行评价,据此提出是否资助的建议。因此,申请者在申请书中应力求阐明学术思想的新颖性和研究路线的可行性,尤其须阐明拟开展研究工作的意义以及课题的创新性等。作为一名科研人员,写好申请书应该视为开展科研工作的一项必备技能。虽然各部门的项目申请书在形式上多种多样,但申请书的书写要求基本类同。一般来说,申请书的主要内容包括以下几个方面:

**1. 项目名称** 项目的名称是研究目标、具体内容及特点的浓缩和集中体现,因此必须简明、具体并有一定的新颖性。项目名称的字数不宜太多,要求准确、精炼,能使评议人基本明了项目的大体信息。

### 2. 信息简表

(1) 申请者的基本信息:包括负责人的姓名、学历、职称、主要研究领域、所在单位等,应真实反映实际情况。

(2) 依托单位信息:包括单位名称、单位代码、联系人、联系方式等。有合作单位的,应同时加盖协作单位公章。

(3) 研究项目基本信息:包括项目名称、类别、关键词、研究年限、研究属性等,应科学体现项目的特色和创新点。

(4) 课题摘要:主要包括研究内容和研究意义等,是整个课题的核心。摘要一般是评议专家最先阅读的内容,是专家获取项目信息的第一来源,高水平的摘要通常会给专家留下深刻印象。摘要的字数一般有严格限制。因此,要运用高度精炼的语言,力求清楚地阐明研究现状、研究目的、课题构想、预期成果和科学意义。

(5) 项目组主要成员:包括直接参与本项目的研究团队情况,成员的年龄结构、职称结构、人员数量、工作分工等都应合理,可以满足项目的实际需求。

(6) 经费预算:一般的经费预算包括①科研业务费;②实验材料费;③仪器设备费;④实验室改装费;⑤国际合作与交流费;⑥协作费;⑦劳务费等。经费的概算务必合理,应尽可能细化、准确、实事求是,并严格按照各基金项目的管理办法。

### 3. 立项依据

(1) 研究意义:申请者要阐明拟开展本研究项目的充足理由以及理论和学术意义,即项目提出的必要性和可能性,或围绕国民经济和社会发展中的重要科技问题,论述其应用前景。

(2) 国内外研究状况的分析:对国内外研究状况的了解程度反映了申请者的科研阅历和能力,因此,申请项目前必须对国内外在该领域的研究现状进行广泛深入的调研,对最新的文献资料掌握,对本研究领域的最新进展熟知。在论述国内外的研究成果和进展后,能提出目前存在的主要问题和研究的难点,结合已有的工作基础,提出解决科学问题和难点的可能方法,为确立研究目标奠定充分的基础。

(3) 主要参考文献:紧密结合研究内容,列出查阅文献中对形成研究课题理论依据有主要影响的参考文献。要重视国际前沿文献,结合国内最有影响的进展,或同行知名专家的文献。参考文献的书写要规范,主要引用最近3~5年的文献,以表明本课题紧跟最新研究进展。

### 4. 研究方案

(1) 研究内容、研究目标以及拟解决的关键科学问题

1) 研究内容:一般来说,课题的研究内容不宜过多,难度适当,突出创新,以确保在研究周



期内可以完成。要紧紧围绕研究目标,内容要具体,切忌内容分散、涉及面大而庞杂,要重点突出,不要面面俱到。

2) 研究目标:是申请项目的精髓,是拟解决的学术性问题,因此必须具体、明确。申请者要根据研究的目的、研究周期和可资助的经费额度确定合理可行的研究目标。

3) 拟解决的关键科学问题:是研究内容中涉及的科学问题的关键点,可能是对预期目标有重要影响的影响因素或必须掌握的关键技术或研究手段。是整个课题研究成败的决定性环节。因此,应经认真推敲后确定。

#### (2) 研究方案和可行性分析

1) 研究方法:应以研究目的为前提,说明研究内容中提到的观察指标所用的方法和技术。应尽量采用先进的方法和手段,将项目所涉及的技术和方法逐项具体说明。应注意的是,在研究方法的书写中,既要避免过于简单或含糊不清,也不要过于繁琐,列出大量具体的常规实验方法和步骤,喧宾夺主。

2) 技术路线:是科研设计基本思路的直观体现。列出研究的关键步骤、解决关键问题的方法和技术等,可采用流程图或示意图,直观、清晰地展示整个项目的流程和关键点。技术路线的拟定和展示在很大程度上反映出课题申请人的逻辑思维能力。

3) 可行性分析:①要求对整个项目各个方面的可行性进行阐述,包括立题的科学性,对课题立项依据的可靠性和立项的必要性进行分析,阐明课题思路的创新性和科学意义;②项目组成员的科研实力:简明扼要地介绍主要成员的研究经历与经验、人员构成和分工的合理性和对相关理论和技术方法的掌握和运用情况;③实验条件和技术:阐明单位或实验室的科研实力,可满足实验所需的仪器设备、试剂和实验动物的需求。

5. 项目的特色和创新之处 科学研究的核心就是创新,没有创新的项目是没有研究价值的,是否有创新性是衡量项目质量重要标准。因此,必须凝练本项目的学术特色,阐明其学术价值。

#### 6. 年度研究计划及预期研究成果

(1) 研究计划:每年的主要研究内容和可能产生的阶段性研究成果。申请人要按照项目的实际情况制定可行的研究总进度和年度计划进度,项目一旦获批,相应的管理部门每年会按对应的研究计划检查科研项目的完成情况,以此决定是否继续拨付经费给予资助。

(2) 预期成果:是对本课题完成后预期达到的成果进行科学价值、经济效益和社会效益进行分析,包括科研论文的发表,新技术、新方法的推广使用,新药的研制开发以及人才培养成果等,另外还包括了研究过程中可能得到的新发现或其他有价值的结果等。预期成果要与研究目标和研究内容相吻合,客观、实际地进行预测。

#### 7. 研究基础和工作条件

(1) 研究基础:是指申请者和项目组成员前期开展的与本项目有关的研究工作的积累。应介绍预实验、初试验及准备工作情况和已取得的研究工作成绩,包括研究结果、研究论文;成果和专利等。应实事求是地阐述已取得的科研成果与申请项目之间的联系。

(2) 工作条件:包括已具备的实验条件,如实验场所、仪器、设备等,尤其是一些大型仪器应以表格的形式列出来。如果本单位尚缺少某些实验条件,应提出拟解决的途径,提倡利用国家重点实验室和部门重点实验室已有的实验条件。良好的工作条件是完成项目和取得高水平成果的保证,因此,应对本项目可利用的实验设施进行介绍。

(3) 申请者简历:应如实介绍包括申请者和项目组成员主要成员的学历和研究经历,近期发表的与本项目有关的主要论著、获得的学术奖励以及在本项目中承担的任务等情况,以反映研究团队的研究能力和技术水平。

#### 8. 申请者承担科研项目情况 主要指申请者和项目组主要成员正在承担的科研项目情



况,应列出项目的名称及编号、课题来源、起止年月以及负责的内容等,有助于评议专家对申请者的科研能力以及从事本课题研究的时间精力作出综合判断。

9. 已承担的科研项目情况 主要是指申请者和项目组主要成员已结题的科研项目情况,应如实反映项目的名称、编号、经费来源、起止年月,还要简要阐述项目的完成情况,必要时列出已发表的论文、专著,已取得的科研成果和奖励等。以往科研课题中取得的研究成果有助于提升申请者的科研竞争力,如果项目完成优异,其他条件同等时可考虑优先资助。

## 二、科研课题的实施

科研课题立项后项目负责人应当立即按照项目计划书组织开展研究工作,在具体实施过程中,应注意以下几个主要问题。

### (一) 安排研究时间

时间安排是保证项目能按计划进度组织实施的前提。一般根据项目的内容,制定项目的初步实施步骤并将项目分成若干阶段,根据不同阶段的研究内容,预测完成项目的所需时间,并确定各阶段的指标成果。

### (二) 合理使用研究经费

经费的合理应用能够有效保证项目的顺利进行。一般情况下,大部分研究经费用于实验相关支出,包括试剂、耗材、测试等,小部分用于人员劳务费、出版费、参加学术会议等。一般对于常用的技术方法,经条件优化而建立实验室标准化技术,供实验室人员选用,既省钱又稳定;对于不常用的实验技术和方法,一般购买试剂盒,无需重新建立方法,可节省时间,并能避免因失败而造成的浪费。

### (三) 联系科研管理部门

科研人员应经常性地与各级科研管理部门联系,按时提供各种材料,包括阶段性成果汇报、阶段性课题小结、结题报告等,以便管理部门及时掌握项目进展情况。以保证剩余经费的顺利划拨及课题的正常进行。

### (四) 保存实验记录和原始数据

任何事情若未被记录,即被视为未曾发生。因此,实验记录的及时性、规范性和全面性是保证实验质量的另一重要环节。详尽的实验记录有利于总结工作,并寻找实验中的差错和漏洞,而实验记录所体现的实验细节可使实验者在日后的结果分析总结过程中免于因遗忘而错过某些重要信息,因此,每个实验者都应养成详细进行实验记录的习惯。

实验记录的内容通常包括实验名称、实验目的、实验设计、实验方法、溶液的配制、实验时间、实验条件、实验现象、原始实验数据或观察指标;实验结果包括所收集的原始数据、可视图及实验结果的整理、出现的问题以及实验小结。简短的实验结果总结和解释将有助于指导后续的研究,其内容包括主要结论、存在问题、改进方法和实验体会等。实验记录书写的基本原则是客观、及时、完整、实事求是,使实验记录具有真实性、客观性、完整性、系统性和时效性。实验记录不应用铅笔书写。

### (五) 实验结果的观察和分析

在对实验结果进行科学分析之后,实验者才能得出科学的结论。对实验结果加以合理的分析,是实验过程中的重要环节。在实验结果的观察和分析中,尤其要注意客观性与真实性,不应有倾向性地取舍实验结果,或忽视意料之外的实验现象,或预先设定实验结果并用预期设想解释实验结果等。另外,还要注意实验结果的实时性和完整性。因此,要培养科学的观察习惯,提高科学观察能力,从实验中获取更多有用的信息。

### (六) 实验数据的整理和分析

实验数据的处理是指从获取数据到得出结论的整个加工过程,包括实验现象的观察及实验

数据的记录、整理、计算、分析、制图表等,是科研工作的主要内容。在对资料进行统计整理时,必须掌握统计学分析的方法,学会应用各种软件对实验数据进行整理和分析,并进行统计检验,得出科学、准确的结论。通过捕获实验结果中的各种信息,对实验数据进行整理和分析后,对整个科研课题作出结论,形成课题的进展汇报和结题报告。

### 三、科研课题的结题

科研课题的最后环节是撰写结题报告,即客观、准确、实事求是地总结课题的研究过程,介绍取得的研究成果及其科学价值和实际意义,围绕研究线索提出后续研究的设想,或展望课题成果对社会经济等的可能影响。它是课题研究的所有材料中最主要的部分,也是科研课题结题验收最主要的依据。一般来说,课题的结题报告包括3个方面。

1. 选题的背景及意义 这一部分要回答“为什么要选择这项课题进行研究”的问题,即项目提出的背景和研究此项课题的理论意义和现实意义。应简明扼要地阐述立项依据及课题的科学价值,包括前期实验基础、理论假设、课题的研究意义和研究前景等。

2. 研究的过程 这一部分要回答“如何进行这项课题的研究”的问题,着重阐述研究的理论依据、目标、内容、方法、步骤。介绍研究的主要过程,主要包括研究目标和研究内容。应具体和明确地介绍研究目的和研究内容,清晰地表明研究所要达到的最终目的和采用的方法和手段,避免空洞或偏离主题。

3. 研究结果和课题成果 这一部分要回答“课题研究取得哪些研究成果、课题存在哪些问题和今后设想”的问题,也是整个结题报告的主要内容。应以研究内容为主线阐述研究结果,并对结果进行客观分析。研究结果一般以图表方式表示,但必须以真实的原始实验数据为基础。课题成果是评价课题研究成败的关键,是衡量课题预期目标是否实现的主要标准之一。主要包括实际成果,如研究论文、科研奖励、专利或人才培养情况;理论成果,如项目产生的新发现、新观点、新认识和新方法等;应用成果,指某些具有应用价值的成果,如新的药物、疫苗和技术等。另外,还应对课题实施过程中存在的主要问题和有待改进的事宜加以说明,并分析出现这些问题的原因和探讨解决这些问题的办法。此外,还应根据项目取得的进展提出今后的工作设想,最后对课题研究成果的应用前景进行展望。

## 第五节 知识产权和科技成果

### 一、知识产权

#### (一) 知识产权的概念

知识产权(intellectual property)是指权利人对其创造性智力劳动所产生的知识产品和商业标志及其他具有商业价值的信息依法享有的专有权利。知识产权是基于以创新性的智力劳动为主要形式的专有权利,是著作权、专利权、商标权、商业秘密权等一系列权利的总称。研究生常涉及的知识产权问题包括:科研项目、学位论文以及论文发表所涉及的知识产权问题。

#### (二) 保护知识产权的重要性

科学研究最重要的特征之一就是继承性和积累性。作为医学科研工作者,要学会善于借鉴、吸收别人的成果,但在运用这些成果的过程中,应特别注意避免侵犯他人的合法权益;同时,也要善于保护自己的研究成果和知识产权。创造知识产权就是创造生产力,保护知识产权就是保护自主创新。

#### (三) 医学科研成果知识产权的保护措施

1. 理论成果的保护 医学科研理论成果的主要表现形式多为研究报告、科研论文、专著等



文字作品。这些形式的成果主要通过著作权(版权)形式获得保护。著作权是法律上规定的某一单位或个人对某项著作享有印刷出版和销售的权利,任何人要复制、翻译、改编或演出等均需得到版权所有人的许可,否则就是对他人权利的侵权行为。

2. 诊断、治疗方法等技术成果的保护 疾病的诊断、治疗、预防、康复、保健和优生优育等新方法、新技术等,属于知识产权的范畴,应从专利法、著作权法等途径获得保护。

3. 药品、医疗器械等物化类成果的保护 药品、生物制品、医疗器械等物化类成果的保护形式主要有司法保护、行政保护、双轨制保护和技术秘密保护等。

4. 药用植物、中药新品种的保护 优良的药用植物新品种可通过著作权法保护其技术思想的客观表现形式,通过商标法保护其申请注册的商标,还可通过行政手段、技术秘密等途径加以保护。

5. 科研项目的知识产权保护 2002年我国科技部、财政部制定了《关于国家科研项目研究成果知识产权管理的若干规定》,对“以财政资金资助为主的国家科研项目”产生的研究成果及其形成的知识产权,除涉及国家安全、国家利益和重大社会公共利益的以外,项目研究成果的知识产权原则上归属于项目承担单位。如联合资助方是企业或国家财政在联合资助中的出资比例不超过50%的情况下,联合资助方应和项目承担方应根据事先签订的知识产权协议执行。科研项目在申请、审批课题的过程中可能被他人抢先使用。因此,此时应先申请专利、版权等保护知识产权,再申请科研项目。只要专利申请日早于课题申报日,就可获得相应的知识产权保护。

6. 学位论文的知识产权保护 高校学位论文是指本科生和研究生为获得学位资格而撰写提交的学术研究论文。每一篇学位论文均凝聚了作者和导师的大量心血,是我国高层次的智力劳动成果。我国的学位论文是版权作品,受《中华人民共和国著作权法》和《中华人民共和国著作权法实施条例》的保护。属于未对社会公开发表的非正式出版物。其专业性、实用性和本位性较强,在一定范围和一定时间内还具有传递和检索的隐蔽性和保密性问题。

7. 学术论文相关的知识产权保护 保护学术论文的知识产权主要为保护著作权。写作学术论文时,研究者参考引用的文献,必须建立完整严格的文献参考制度,指明著作权人的姓名、作品名称、出处等,属合理引用范畴,无须经著作权人认可,也不用向其支付报酬。这是区别合理引用和剽窃行为的重要界限。

按照国际惯例,在多作者署名的论文中,第一作者应是直接参加课题研究的全部或主要部分的工作,并做出主要贡献者;其往往是某一实验室的研究生。其应为论文的创作者和直接责任者,且具有答辩能力,为论文的直接责任者。

通讯作者为主要学术思想的提出者,并是读者对有关论文提出各种问题能与之讨论和联系的作者,通常是课题负责人。通信作者署名必须同时具备以下条件:①对确定选题起主要作用者;②对科研设计起主要作用者;③参与论文撰写者;④能够答疑读者问题者;⑤能对论文负全部责任者。

研究生是导师所在单位的学生,其研究课题大多是导师所承担的科研课题,实验过程中也实际在使用导师所在单位的软硬件资源,研究生客观上是导师课题组的一员,其研究成果的知识产权理应属导师所在单位拥有,此种情况下,身为第一作者的研究生发表论文时将自己所属单位标注为导师所在单位是合适的,但近年来出现了研究生同时标注有原所在单位的情况。但著作权的享有单位仍是导师所在单位,研究生原所在单位的标注只起说明或提示作用。但是,如果是自带研究项目和经费的访问学者或在职研究生进行合作研究,并有偿使用在读单位的科研资源,或者双方对知识产权的归属有不违背法律精神的书面协议,那么他们就可以以自己原单位名义发表论文,原单位享有科研成果的著作权。

## 二、专 利

### (一) 专利的概念

专利(patent)通常是专利权的简称,是指一个国家或地区的专利行政部门对申请人就一项发明创造提出专利申请后,经依法审查合格,向申请人授予的在规定的时间内对该项发明创造享有的专有权。专利是世界上最大的技术信息源,约占世界科技信息量的95%。

### (二) 专利的类型

依据我国的专利法,专利包括发明(invention)专利、实用新型(utility model)专利和外观设计(design)专利。

1. 发明专利 根据我国《专利法实施细则》第二条第一款的定义,该类专利是指对产品、方法或者其改进所提出的新的技术方案,是专利法保护的主要对象。其特点包括:

(1) 发明是一项新的技术方案,是利用自然规律解决生产、科研、实验中各种问题的技术方案,一般由若干技术特征组成。

(2) 发明分为产品发明和方法发明两大类型。产品发明包括所有由人创造出来的物品,方法发明包括所有利用自然规律通过发明创造产生的方法。

发明专利保护的不仅是产品本身的结构、组分、配方等,还可以保护产品的生产工艺即产品制造方法。发明专利的保护期限为自申请日起20年。

2. 实用新型专利 是指对产品的形状、构造或者其结合所提出的适于实用的新的技术方案。同发明专利一样,实用新型专利保护的也是一个技术方案。但实用新型专利保护的的范围较窄,它只保护有一定形状或结构的新产品,不保护方法以及没有固定形状的物质。实用新型的技术方案更注重实用性。其技术水平较发明专利要低。多数国家实用新型专利所保护的都是一些比较简单的、改进性的技术发明。实用新型专利的保护期限为自申请日起10年。

3. 外观设计专利 指对产品形状、图案或者其结合以及色彩与形状、图案的结合所做出的富有美感并适于工业应用的新设计。保护期限为自申请日起10年。

### (三) 医学科研中专利申请的重要性

生物医学研究具有高科技、高投入、高风险以及高效益的特点。因此,生物医学科研成果的专利申请就显得尤为重要。对于那些有专利属性和产业化前景的研究结果如果以论文形式抢先发表,就等于主动放弃了法律赋予的权利,将国家资金投入和研究团队创造性工作换来的科研成果无偿地奉献给世界。对于单位本身来说,科研成果的专利申请与保护也十分重要。只有这样才能依法独占和享有专利带来的经济效益和丰厚利润,继续开展新的科研项目,形成良性循环。而对医学科研工作者来说,通过专利申请和授权后的依法公布达到实现自我价值、医学技术信息资源共享,避免重复研究和资源浪费的目的。

### (四) 专利申请的步骤

1. 确定专利申请的类型 由于3种不同类型专利的保护对象、审批方式、审批程序、保护年限有所不同,因此,专利申请前要有针对性地认真选择专利申请的类型。专利代理人会提供有价值的建议。

2. 职务发明与非职务发明的界定 根据我国《专利法》第6条规定,执行本单位的任务或者主要是利用本单位的物质技术条件所完成的发明创造为职务发明创造。职务发明创造申请专利的权利属于该单位;申请被批准后,该单位为专利权人。而非职务发明创造,申请专利的权利属于发明人或者设计人;申请被批准后,该发明人或者设计人为专利权人。

### 3. 专利申请文件的撰写

(1) 说明书:说明书应当对发明专利或者实用新型专利作出清楚、完整的说明,以便使所属技术领域的一般技术人员能够按照说明书的描述不通过任何创造性劳动而实现。必要的时候,



应当有附图。说明书摘要应当简要说明发明或者实用新型专利的技术要点。

(2) 权利要求书:权利要求书应当以说明书为依据,清楚、简要地限定要求专利保护的范围。权利要求书是申请人向国家申请保护其发明创造及划定保护范围的文件,一旦批准,就具有法律效力。权利要求书中体现了发明创造所有的新颖性和创造性内容,是判断发明创造所要求的保护范围的依据,是发明技术方案申请人的利益所在,因此是专利申请文件的核心。

(3) 请求书:请求书记载了发明的名称、发明人或者设计人的姓名、申请人姓名、地址及其他事项,它是发明创造的权利主体。

4. 专利申请与审批 包括专利受理、初步审查、公布审查以及专利授权等。发明专利的申请流程通常是:申请→初步审查→公开→实质审查→授予专利权;实用新型和外观设计的申请流程则为:申请→初步审查→授予专利权。

#### (五) 专利的维护

1. 专利保护期限 发明专利权的保护期限 20 年;实用新型专利权和外观设计专利权的保护期限均为 10 年。专利权人应当自被授予专利权的当年开始缴纳年费。

2. 专利权的终止 专利权终止是指专利权因某种法律事实的发生而导致其效力消灭的情形。专利权的终止有两种情形:因保护期限届满而终止,即专利因其保护期限届满而终止其效力;另一种是专利权在保护期限届满前终止,如没有按照规定缴纳年费或专利权人以书面声明放弃其专利权的。

#### (六) 专利的转让方式

专利转让是指专利权人即转让方将其发明创造专利的所有权或将持有权移转受让方,受让方支付约定价款,并订立合同。通过专利权转让合同取得专利权的当事人,即成为新的合法专利权人,同样也可以与他人订立专利转让合同、专利实施许可合同。专利转让方式分主动许可方式和被动许可方式两种。

1. 主动许可方式 又分为独家许可、独占许可、普通许可、分许可、交叉许可。

2. 被动许可方式 则包括计划许可和强制许可。

#### (七) 专利的侵权纠纷与处理

##### 1. 专利的侵权行为

(1) 专利实施的侵权:是指未经专利权人许可,以生产经营为目的,制造、使用或销售专利产品或者使用其专利方法等。

(2) 对标记的侵权:是指未经专利权人许可,在自己的产品、广告宣传和技术合同书上标记专利权人的专利号。伪造或者变造他人的专利证书、专利文件或者专利申请文件也属于此类侵权行为。

2. 侵权应承担的法律责任 假冒专利的,除依法承担民事责任外,由管理专利工作的部门责令改正并予公告,没收违法所得并处违法所得 4 倍以下的罚款;构成犯罪的,依法追究刑事责任。

##### 3. 专利侵权的处理

(1) 专利机关的处理:指专利机关如知识产权局等收到专利侵权纠纷处理请求材料后,依法进行审查和处理,包括责令侵权人停止对专利的侵权,并赔偿损失和恢复专利权人的信誉等。

(2) 诉讼:《中华人民共和国专利法》规定,引起专利纠纷的,由当事人协商解决;不愿协商或者协商不成的,专利权人或者利害关系人可以向人民法院起诉,也可以请求管理专利工作的部门处理。管理专利工作的部门处理时,认定侵权行为成立的,可以责令侵权人立即停止侵权行为,当事人不服的,可以自收到处理通知之日起 15 日内依照《中华人民共和国行政诉讼法》向人民法院起诉。

### 三、科技成果

#### (一) 科技成果的概念

科学技术成果(achievement in science and technology)简称科技成果,是指人们通过研究活动,如实验观察、调查研究、综合分析、研制开发、生产考核等一系列脑力、体力劳动所取得的,并经过同行专家审评或鉴定,或在公开的学术刊物上发表,确认具有一定的学术意义或实用价值的创造性结果。

医学科技成果是指人们在医学科学研究中,通过调查分析、探索观察、实验研究、综合分析等一系列创造性活动后取得的,并经过同行专家鉴定或评审,或以其他方式得到社会公认的具有一定学术价值和社会、经济价值的研究成果。

#### (二) 医学科技成果的分类

由于医学科学研究的任务和目的不同,所取得的科技成果的表现形式、特点和评价标准也不尽相同。因此,应根据科技成果管理的不同需要对科技成果进行分类。目前国内外对于医学科研成果的分类并无统一标准,我国惯用的分类大致有以下几种方式:

##### 1. 按功能分类

(1) 科学理论成果(achievement of science theory):是指为认知生命和疾病现象,探索医学自然现象、特征、规律及内在联系所取得的具有理论意义和学术价值的成果。科学理论成果分为基础理论研究成果和应用基础理论研究成果,其主要形式是论著或研究报告,具有普遍的指导意义和学术理论价值,但不能直接转化为现实生产力。

(2) 应用技术成果(application technology achievement):是指在防病治病过程中所取得的具有新颖性、先进性和实用价值的研究成果,包括新技术、新疗法、新药物、新材料和新设计等。应用技术成果分为物化型和非物化型,前者能够进一步开发或直接应用于社会生产,转化为现实生产力;后者能够通过进一步完善或直接应用于社会发展和社会服务。医学应用技术成果多属于后者。

(3) 软科学研究成果(soft science achievements):指推动决策科学化和管理现代化,对促进科技、经济与社会协调发展起重大作用的研究成果。在医学领域,主要指研究医学与社会的协调发展并发挥实际效应的成果,并不直接转化为现实生产力,如卫生政策、医院管理、疾病预防体系的研究成果等。

##### 2. 按性质分类 按性质分类的方法与我国科技奖励的种类相对应。

(1) 科学发现:指的是在科学活动中对未知事物或规律的揭示,主要包括事实的发现和理论的提出。医学领域的科学发现是指人们发现、阐明人体及其疾病的现象、特征或规律的研究成果。任何对于疾病病因、病理变化或某些生理现象的首次发现都属于科学发现。科学发现通常是通过基础研究与应用基础研究获得的成果,属于人类认识活动的范畴,对于推动医学科技的进步和丰富科学理论知识具有重要意义。科学发现是一切科学活动的直接目标和科学进步的主要标志,但它不能直接应用于社会生产。

(2) 技术发明:指的是应用自然规律解决技术领域中特有而提出创新性方案、措施的过程和成果,其特点是创造出过去没有的事物或者是发明在原理、结构特别是功能上优于现有技术的新产品。医学领域中的技术发明分为两种:①预防、诊断、治疗、康复、优生优育等新方法和新技术等不可物化的发明;②药物、制剂、医疗器械与设备、医用高分子材料与制品、生物材料等及其制备方法、生产工艺等可物化的发明以及微生物菌种、生物材料与生物制品、保健用品等及其制备方法、加工技术和利用技术等的发明。技术发明是人类改造世界的主观行为,是在科学发现的基础上,利用科学发现的成果,创造出自然界本不存在的物质,它可以转化为现实的生产力。



3. 其他分类方法 医学科研成果按物化程度可分为可物化型成果和非物化型成果。前者指能够直接转化为生产力的一类应用技术成果,后者指不能直接转化为生产力的一类技术成果。

按科学研究的体系分类,可把医学科研成果分为基础研究成果、应用研究成果和发展研究成果等。

按学科专业分类,医学科研成果可分为基础医学成果、临床医学成果、预防医学成果、药学成果、中医学成果和军事医学成果等。

### (三) 研究生在校期间科技成果的知识产权

1999年4月8日,教育部颁发了《高等学校知识产权保护管理规定》。规定提示:执行本校及其所属单位任务,或主要利用本校及其所属单位的物质技术条件所完成的发明创造或者其他技术成果,是高等学校职务发明创造或职务技术成果。职务发明创造申请专利的权利属于高等学校。此外,主要利用高等学校的物质技术条件创作,并由高等学校承担责任的职务作品,作者享有署名权,高等学校享有著作权。

### (四) 医学科技成果的鉴定

1. 鉴定的范围 我国《科学技术成果鉴定办法》规定,科技成果鉴定的范围指列入国家和省、自治区、直辖市以及国务院有关部门科技计划内的应用技术成果,以及少数科技计划外的重大应用技术成果。而以下科技成果不组织鉴定:基础理论研究成果;软科学研究成果;已申请专利的应用技术成果;已转让实施的应用技术成果;企业、事业单位自行开发的一般应用技术成果;国家法律、法规规定,必须经过法定的专门机构审查确认的科技成果。

#### 2. 鉴定的条件

- (1) 不违反国家法律、法规规定,未对社会公共利益或者环境和资源造成危害。
- (2) 已全面完成科研合同的约定或者计划任务书规定的各项任务,达到规定的要求。
- (3) 项目的主要完成单位、协作单位以及研究者对名次排列申请鉴定无异议。
- (4) 技术资料齐全并符合档案管理部门的要求。
- (5) 有经过国家科委或省、自治区、直辖市科学技术委员会或国务院有关部门认定的科技信息机构出具的查新结论报告。

#### 3. 鉴定的形式

(1) 检测鉴定:指由专业技术检测机构通过检验、测试性能指标和评价等方式,对科技成果进行评价,主要涉及计量器具、仪器仪表、新材料等科技成果。组织鉴定单位或主持鉴定单位指定经过国家或省市有关部门认定的专业检测机构进行检测和评价,并出具检测报告。

(2) 会议鉴定:指由同行专家采用会议形式对科技成果作出评价。一些涉及面广、难度较大的科技成果需要进行现场考察、测试,并经过讨论答辩才能作出评价,因此可以采用会议鉴定形式。

(3) 函审鉴定:指同行专家通过书面审查有关技术资料,对科技成果作出评价。一般理论成果及不需要进行现场考察、测试和答辩即可作出评价的科技成果,可以采用函审鉴定形式。

#### 4. 鉴定的内容

- (1) 对成果的总体性评价,即是否完成合同或计划任务书要求的指标。
- (2) 技术资料是否齐全完整并符合规定。
- (3) 应用技术成果的创造性、先进性和成熟程度。
- (4) 应用技术成果的应用价值及推广的条件和前景。
- (5) 存在的问题及改进意见。

### (五) 医学科技成果的推广与转化

1. 科技成果推广应用和转化的概念 科技成果的推广应用是指有目的地将技术上先进、



成熟的,生产和服务上可行的,经济上合理的,具有科学、社会和经济价值的科技成果,通过示范、培训、指导、咨询、交流、展览、实施,以及技术转让、许可证贸易等向经济建设和社会发展领域扩散转移,扩大其应用范围的活动。科学研究的最终目的就是将获得科技成果推广应用到实际生产中去。

科技成果的转化(transformation)是指为提高生产力水平而对科学研究与技术开发所产生的有实用价值的科技成果所进行的后续实验、开发、应用、推广直至形成新产品、新工艺、新材料,发展新产业等活动。

科技成果推广应用和转化包括两个方面:一是通过承担各级各类科研任务所取得的医药卫生科技成果,符合推广应用和转化条件的,除本单位应用或转化外,进一步向社会推广、扩散或转移,创造更大的社会和经济效益。二是引进国内外已有的,实践证明先进适用、成熟可靠的,符合本单位实际、可行的,对于提高本单位技术水平有价值的科技成果,通过消化、吸收和创新,转化为自己的技术。

**2. 医学科技成果应用和转化的目的和意义** 科技成果只有通过不同形式的推广应用和转化,才能真正实现它的自身价值。只有通过推广应用才能使科技成果转化为生产力,创造社会效益和经济效益,推动社会的进步和经济的发展。

医药卫生科技成果的推广应用和转化形式主要有:

(1) 科学理论成果:包括基础理论研究成果和应用基础理论研究成果,主要通过发表论文、出版专著、在学术会议上交流、举办学术讲座等形式进行推广应用。

(2) 应用技术成果

1) 非物化型应用技术成果:包括新的预防、诊断、治疗、康复、保健、优生优育等方法,主要通过举办推广学习班、专题培训班、成果宣传展览,开展技术咨询、技术指导、技术服务,以及发表论文、学术交流等形式进行推广应用。

2) 物化型应用技术成果:包括药物、制剂、生物制品、化学试剂、检测盒、医疗器械、保健用品、生物材料、医用敷料、生物新品种、微生物新菌种、医用计算机软件等及其生产工艺方法,主要通过技术开发、技术贸易活动和创办科技产业,包括技术转让、专利实施许可、技术入股、自产自销、联合开发生产等形式进行推广应用和转化。

3) 软科学成果:主要通过发表论文、进行学术交流、提供咨询服务、提交研究报告供决策部门、管理部门和有关单位采纳和使用等形式进行推广应用。

### 3. 科技成果推广应用和转化注意事项

(1) 被推广应用和转化的成果应具有科学性和可靠性:被推广应用和转化的科技成果应对医药卫生事业的发展有重要意义,对提高预防、保健、诊断、治疗、康复和优生优育技术水平等有显著的推动作用。另外,被推广的成果应当是近期取得的技术先进、成熟可靠和适用范围较广的项目并已通过科技成果鉴定或已获专利权或获得过政府科技奖励。

(2) 遵守相应的法律法规:在推广应用和转化工作中,应当遵守法律,维护国家利益,不得损害社会公共利益。如果科技成果转化关系国家安全和利益,一旦泄露将削弱国家的防御和治安能力,影响我国技术在国际上的先进程度、竞争能力和技术的独有性时,应该遵循我国科学技术保密的规定。属于技术出口的,应按照《国家科委技术出口项目技术审查暂行规定》等执行。有关技术转让、技术咨询、技术服务、技术培训、技术开发、专利实施许可证贸易、技术入股、创办科技产业等,应按照《中华人民共和国促进科技成果转化法》《中华人民共和国合同法》《中华人民共和国专利法》《财政部国家税务总局关于企业所得税若干优惠政策的通知》等有关法律、法规执行。

(3) 增强知识产权保护意识:由于知识产权在国际经济竞争中的重要性,越来越多的国家都实施了知识产权战略。面对国际上对知识产权保护的重视和我国在经济全球化条件下面临

的知识产权形势,应该制定知识产权的国家战略以保护国家的技术安全,促进国内的自主创新能力和限制国外垄断企业的知识产权滥用。在科学研究中不能只注重科技成果的鉴定、论文发表、申请评奖,而轻视了申请专利。应该把科技人员的思想观念转变到市场经济的轨道上来,按照市场经济规律办事,减少无形资产的流失。在科技成果的推广应用和转化工作中,在自觉维护各方合法权益的同时,要避免和防止侵犯他人知识产权的行为发生。

### 小 结

本章从医学科学研究中的伦理学原则,医学科研中的诚信问题,实验室的生物安全,科研课题的申请、实施和结题的基本流程以及知识产权和科研成果的保护五个方面介绍了医学应遵循的规范要求。可见,医学科研虽然是针对某个具体科学问题的本质和规律的深入认识过程,但其外延的涉及面很广,需要方方面面规则和制度的规范和保护。只有严谨认真地履行医学研究的各种规范,才能顺利地申请经费,系统地组织研究,进而获得真实可靠的科研成果并得到知识产权的支持和保护。希望各位研究工作者都能认真履行科研规范得到真实可靠的研究结果,不辜负自己和社会对科研工作者的期望,在为提高人类健康和疾病防治水平作出贡献的同时,实现自己的人生价值。

(李宗芳)

### 推荐阅读

1. 斯宾诺莎著,贺麟译. 伦理学. 北京:商务印书馆,1983
2. 徐平著. 实验动物管理与使用操作技术规程. 上海:上海科学技术出版社,2007
3. 范宪周,孟宪敏著. 医学与生物学实验室安全技术管理. 北京:北京大学医学出版社,2013
4. 李卓娅,龚非力主编. 医学科研课题的设计、申报与实施. 北京:人民卫生出版社,2008
5. 吴汉东. 知识产权法. 第4版. 北京:法律出版社,2011



## 参 考 文 献

1. 魏建香. 学科交叉知识发现及可视化. 南京: 南京大学出版社, 2011
2. 李战华, 吴健康, 胡国庆等. 微流控芯片中的液体流动. 北京: 科学出版社, 2012
3. W.I.B. 贝弗里奇(陈捷译). 科学研究的艺术. 北京: 科学出版社, 1984
4. 李建珊. 科学方法概览. 北京: 科学出版社, 2002
5. 李广生. 医学研究与论文写作. 长春: 吉林大学出版社, 2011
6. Greenhalgh T. How to Read a Paper——The basics of evidence based medicine[M]. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group, 2001
7. 纪树立编译. 科学知识进化论——波普尔科学哲学选集. 北京: 生活·读书·新知三联书店, 1987
8. 于双成, 李玉玲, 张子琪. 医学综述性文献的特点及写作规范. 医学与哲学(人文社会医学版); 2006, 27(2): 76
9. 于双成, 张云秋, 袁长吉. 从科学认识形成及发展机制看医学研究中整理素材的方法学意义. 医学与哲学(人文社会医学版) 2009, 27(12): 76
10. Huth EJ. How to write and publish papers in the medical science. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990
11. Mohr SE, Smith JA, et al. RNAi screening comes of age: improved techniques and complementary approaches. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Sep; 15(9): 591-600
12. Hu X, Feng Y, et al. A functional genomic approach identifies *FAL1* as an oncogenic long noncoding RNA that associates with *BMI1* and represses *p21* expression in cancer. *Cancer Cell.* 2014 Sep 8; 26(3): 344-357
13. Wang Y, Chen D, et al. The splicing factor *RBM4* controls apoptosis, proliferation, and migration to suppress tumor progression. *Cancer Cell.* 2014 Sep 8; 26(3): 374-389
14. Jourdain AA, Koppen M, et al. *GRSF1* regulates RNA processing in mitochondrial RNA granules. *Cell Metab.* 2013 Mar 5; 17(3): 399-410
15. Tseng YY, Moriarity BS, et al. *PVT1* dependence in cancer with *MYC* copy-number increase. *Nature.* 2014 Aug 7; 512(7512): 82-86
16. Shenoy A, Belloch RH. Regulation of microRNA function in somatic stem cell proliferation and differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Sep; 15(9): 565-576
17. Aghaeepour N, Finak G, et al. Critical assessment of automated flow cytometry data analysis techniques. *Nat Methods.* 2013 Mar; 10(3): 228-238. Epub 2013 Feb 10. Erratum in: *Nat Methods.* 2013 May; 10(5): 445
18. Antonicka H, Sasarman F, et al. The mitochondrial RNA-binding protein *GRSF1* localizes to RNA granules and is required for posttranscriptional mitochondrial gene expression. *Cell Metab.* 2013 Mar 5; 17(3): 386-398
19. Petschnigg J, Groisman B, et al. The mammalian-membrane two-hybrid assay (MaMTH) for probing membrane-protein interactions in human cells. *Nat Methods.* 2014 May; 11(5): 585-592
20. Maddika S, Kavela S, et al. *WWP2* is an E3 ubiquitin ligase for *PTEN*. *Nat Cell Biol.* 2011 Jun; 13(6): 728-733
21. Tan D, Zhou M, Kiledjian M & Tong L. The ROQ domain of Roquin recognizes Mrna constitutive-decay element and double-stranded RNA. *Nature Structural & Molecular Biology.* 2014, 21(8): 679-685
22. Nakamori M, Sobczak K, Puwanant A, et al. Splicing biomarkers of disease severity in myotonic dystrophy. *Annals Neurology.* 2013, 74(6): 862-872
23. Jourdain AA1, Koppen M, Wydro M, et al. *GRSF1* regulates RNA processing in mitochondrial RNA granules. *Cell Metabolism.* 2013, 17(3): 399-410
24. Liu C, Karam R, Lu Y, et al. The *UPF1* RNA surveillance gene is commonly mutated in pancreatic adenocarcinoma. *Nature Medicine.* 2014, 20(6): 596-598
25. nerjee I, Miyake Y, Nobs SP, et al. Influenza A virus uses the aggresome processing machinery for host cell entry. *Science.* 2014, 346(6208): 473-477

26. Alonso-Curbelo D, Riveiro-Falkenbach E, Pérez-Guijarro E, et al. RAB7 controls melanoma progression by exploiting a lineage-specific wiring of the endolysosomal pathway. *Cancer Cell*. 2014, 26(1):61-76
27. Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, Wedge DC, et al. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science*. 2014, 346(6206):256-259
28. Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Cell biology. Metabolic control of cell death. *Science*. 2014, 345(6203):1250-256
29. Guenther CA, Tasic B, Luo L, et al. A molecular basis for classic blond hair color in Europeans. *Nature Genetics*. 2014, 46(7):748-752
30. Ledford H. Stem-cell success aids diabetes fight. *Nature*. 2014, 514(7522):281.
31. 莱什纳 (Alan I. Leshner). 转化医学的研究与探索. 北京: 科学出版社, 2014
32. 李岩. 肿瘤分子靶向治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2007
33. 郝希山, 任秀宝. 实体肿瘤细胞免疫疗法. 北京: 人民卫生出版社, 2010
34. Fitzgerald GA. Opinion: anticipating change in drug development: the emerging era of translational medicine and therapeutics. *Nature reviews. Drug discovery*. 2005
35. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nature reviews. Genetics* 2009
36. 邓艳霞等. 湖南省中学生网络成瘾症现状调查. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(5):445-448
37. Wolf C. Urban air pollution and health: an ecological study of chronic rhinosinusitis in Cologne, Germany *Health & Place* 2002, 8(2): 129-139
38. Brooker S. Spatial epidemiology of human schistosomiasis in Africa: risk models, transmission dynamics and control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2007. 101(1):1-8
39. 郭继军. 医学文献检索与论文写作. 北京: 人民卫生出版社, 2013
40. 孟红旗, 邢雪梅. 医学科研设计与论文写作. 北京: 人民军医出版社, 2010
41. 罗隆明. 医学科学学. 北京: 人民卫生出版社, 2007
42. 殷国荣. 医学科研方法与论文写作. 北京: 科学出版社, 2002
43. 魏尔清. 生物医学论著的英文写作教程. 北京: 科学出版社, 2000

## 中英文名词对照索引

MALDI-TOF 技术 matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight spectrometry 56

Northern 印迹 Northern blot 46

SDS-PAGE 技术 electrophoresis 55

Southern 印迹 Southern blot 46

### A

癌基因组学 cancer genomics 53

### B

半衰期 half life,  $t_{1/2}$  90

包埋 embed 48

保密 confidentiality 70

暴露 Exposure 108

暴露因子 exposed factor 29

比较蛋白质组学 comparative proteomics 58

编码 Coding or Indexing 140

标题提纲 topic outline 38

标准操作规程 standard operating procedure, SOP 82, 166

标准曲线 Calibration Curve 91

表达序列标签 expressed sequence tag, EST 52

表观分布容积 apparent volume of distribution,  $V_d$  90

表观遗传学 epigenetics 53

表观遗传学改变 epigenetic alteration 160

表面等离子体共振 Surface Plasmon Resonance 57

病床到实验室再回到病床 bedside to bench to bedside, B2B2B 9

病例对照研究 case-control study 118

病例搜索 case-finding 114

波动度 degree of fluctuation, DF 90

不伤害 nonmaleficence 158

### C

差速离心 differential centrifugation 50

差异凝胶电泳 DIGE 55

长链非编码 RNA long non-coding RNA, lncRNA 54

巢式 PCR nested PCR 47

成本效益分析 cost-benefit analysis, CBA 115

诚实 honesty 164

程序性细胞死亡 programmed cell death, PCD 50

抽样调查 sampling survey 110

传代 subculture 49

串联亲和纯化 tandem affinity purification, TAP 57

创造 creation 14

创造性思维 creative thinking 15

### D

单纯随机抽样 simple random sampling 110

单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism, SNP 52

单克隆抗体 monoclonal antibody 51

单链构象多态性 single strand conformation polymorphism, SSCP 52

蛋白的微阵列 functional protein microarray 58

蛋白质芯片 protein chip 58

倒置相差显微镜 inverted phase-contrast microscope 48

等位基因特异性寡核苷酸探针法 allele specific oligonucleotide, ASO 52

电子CRF eCRF 80

电子显微镜 electron microscopy 48

定量研究 quantitative research 109

定期健康检查 periodical health examination 114

定性研究 qualitative research 109

动物福利 animal welfare 162

队列研究 cohort study 127

对照 control 30

顿悟 insight 15

多级筛检 multiple screening 114

多重 PCR multiplex PCR 47

### F

发明 invention 177

发散思维 divergent thinking 17

反向 PCR reverse PCR 47  
放射自显术 autoradiography 50  
分层抽样 stratified sampling 111  
分子医学 molecular medicine 102

## G

干细胞 stem cell 159  
个人深入访谈 In-depth interviews 138  
个体化医学 personalized medicine 102  
个体匹配 individual matching 120  
工具书 reference books 27  
公平 fairness 165  
公正 justice 158  
共聚焦显微镜 confocal laser scanning microscopy 48  
关键词 keywords 146  
观察法 Observation methods 139  
归纳推理 inductive inference 13

## H

核基因组 nuclear genome 51  
核酸杂交 nucleic acid hybridization 46  
横断面调查 cross sectional study 109  
彗星电泳法 comet assay 50  
混杂因素 confounding factors 124

## J

机会性筛检 opportunistic screening 114  
基础研究 fundamental research 5  
基因打靶技术 gene targeting 63  
基因活化蛋白 gene activator protein 57  
基因敲除 gene knock-out 63  
基因敲入 gene knock-in 63  
基因文库 gene library 51  
基因削减 gene knock-down 63  
基因诊断 gene diagnosis 51, 160  
基因治疗 gene therapy 51, 160  
基因组数据库 genomic database 56  
基因组整合图 integrated genome map 52  
激光捕获显微切割技术 laser capture microdissection, LCM 58  
甲基化特异性 PCR MS-PCR 53  
假说 hypothesis 11  
减少 reduction 29, 162  
建立主题框架 Developing a thematic framework 140  
交互作用 interaction 126

焦点小组访谈 Focus group discussions, FGD 139  
教科书 textbook 27  
酵母双杂交技术 yeast two-hybrid technique 57  
结构域 domain 56  
进展 advance/progress 26  
精密度与准确度 Precision and Accuracy 91  
句子提纲 sentence outline 38  
聚合酶链反应 PCR 47  
均衡 balance 30

## K

刊出间期 publication lag 37  
考马斯蓝 Coomassie blue 48  
科学观察 scientific observations, 23  
科学技术成果 achievement in science and technology 179  
科学理论成果 achievement of science theory 179  
科学研究 scientific research 5, 21  
科学引文索引 Science Citation Index, SCI 37  
科研设计 research design 28  
空间流行病学 spatial epidemiology 116

## L

类比思维 analogy thinking 17  
类比推理 analogical inference 13  
厘摩 centimorgan, CM 52  
离群值 outlier 66  
离子交换层析 ion exchange chromatography, IEC 56  
历史性队列研究 historical cohort study 129  
列联系数 contingency coefficient 66  
灵感 inspiration 15  
流式细胞技术 flow cytometry, FCM 50  
流行病学实验 epidemiological experiment 133  
伦理委员会 Institutional Review Board, IRB 75

## M

毛细管电泳 Capillary electrophoresis, CE 55  
酶细胞化学 enzyme cytochemistry 50  
密度梯度离心 density gradient centrifugation 50  
免疫 PCR immuno-PCR 47  
免疫沉淀 immunoprecipitation 56  
免疫磁珠 immunomagnetic microsphere 50  
免疫印迹 immunoblotting 56  
免疫组织化学 immuno-histochemistry 57  
描述性研究 descriptive studies 42

目标人群 target population 108  
目标筛检 targeted screening 114

## N

逆转录聚合酶链反应 reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR 47  
凝胶过滤层析 gel filtration chromatography, GFC 56

## P

配对 pair matching 120  
匹配过度 over-matching 120  
偏倚 bias 29  
频数匹配 frequency matching 120  
平均稳态浓度 steady state concentration,  $C_{ss}$  90  
评论 comment 26  
普查 census 110  
普通光学显微镜 normal microscopy 47  
期刊 periodical or journal 27  
II期临床试验 Phase II clinical trial 76  
IV期临床试验 Phase IV clinical trial 76  
III期临床试验 Phase III clinical trial 76  
I期临床试验 Phase I clinical trial 76

## Q

前瞻性队列研究 prospective cohort study 129  
切片 section 48  
全能性 totipotency 49  
缺口末端标记法 terminal deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling, TUNEL 50  
群体药代动力学 population pharmacokinetics, PPK 91

## R

染色质重塑 remodeling 54  
人类基因组计划 human genome project, HGP 52  
人群筛检 population screening, mass screening 114  
仁慈终点 humane endpoint 164  
软科学研究成果 soft science achievements 179

## S

三维构象 three-dimensional conformation 56  
扫描电子显微镜 scanning electron microscope, SEM 48  
扫描探针显微镜 scanning probe microscope, SPM 49  
色谱分析 chromatography 56  
筛检试验 screening test 113

上市后的临床研究 Post-Marketing Study 76  
生长曲线 growth curve 49  
生态学研究 ecological study 115  
生物安全水平 biosafety level, BSL 166  
生物利用度 bioavailability, F 90  
生物学前体 biologic precursors 127  
实时 PCR real-time PCR 47  
实验流行病学 experimental epidemiology 133  
实验室生物安全 laboratory biosafety 166  
实验室生物安全保障 laboratory biosecurity 167  
实用新型 utility model 177  
收敛思维 convergent thinking 17  
熟悉原始资料 Familiarization 140  
述评 commentary 38  
双向凝胶电泳技术 two dimensional gel electrophoresis, 2-DE 55  
双向性队列研究 ambispective cohort study 129  
苏丹黑 Sudan black 48  
苏木精 hematoxylin 48  
随机对照实验 randomized control trial, RCT 10  
随机分配 random allocation 137  
随机化 randomization 30

## T

特异性 Specificity 91  
体内总清除率 clearance  $CL_{total}$  90  
体细胞核移植法 somatic cell nuclear transfer 51  
替代 replacement 29, 162  
同核体 homokaryon 50  
同位素亲和标签技术 isotope-coded-affinity tag, ICAT 56  
统计学设计 statistical design 28  
透射电子显微镜 transmission electron microscope, TEM 48  
团队意识 team awareness 8  
外观设计 design 177

## W

微小 RNA microRNA, miRNA 54  
微阵列 microarray 55  
位标 sequence-tagged site 52  
文献信息管理软件 bibliographic software 27  
文献综述 literature review 38  
稳定性 Stability 91  
物理图 physical map 52

## X

- 系列丛书 series 27  
 系统抽样 systematic sampling 110  
 系统评价 systematic review 39  
 系统生物学 systems biology 64  
 细胞凋亡 apoptosis 49  
 细胞分化 differentiation 49  
 细胞工程 cell engineering 50  
 细胞化学 cytochemistry 50  
 细胞坏死 necrosis 49  
 细胞融合 cell fusion 50  
 细胞生物学 cell biology 47  
 细胞死亡 cell death 49  
 细胞系 cell line 49  
 细胞杂交 cell hybridization 50  
 细胞增殖 proliferation 49  
 细胞治疗 cell therapy 51  
 现况调查 prevalence study 109  
 限制性片段长度多态性 restriction fragment length polymorphism, RFLP 52  
 线粒体基因组 mitochondrial genome 51  
 相差显微镜 phase contrast microscopy 48  
 小干扰 RNA small interfering RNA, siRNA 54  
 效率 study efficiency 120  
 效应修饰 effect modification 126  
 效应修饰因子 modification factor or modifier 126  
 写作提纲 outline 37  
 信任 trust 165  
 信息资源 information resources 26  
 序列标签位点 sequence tagged site, STS 52  
 蓄积系数 accumulation index, AI 90  
 学术不端 academic misconduct 6, 165  
 学术诚信 academic integrity 164  
 血药浓度曲线下面积 area under the curve, AUC 90  
 循证医学 evidence based medicine, EBM 10

## Y

- 亚硫酸氢钠依赖的基因测序法 BSP bisulfite sequence-PCR 53  
 严重联合免疫缺陷小鼠 severe combined immune deficient mouse, SCID 63  
 研究对象 study participants 108  
 演绎推理 deductive inference 13

- 药物代谢动力学 pharmacokinetics, PK 88  
 药物临床试验 Clinical Trial 76  
 一次文献 primary document 40  
 医学科学精神 spirit of medical science 6  
 医学遗传学 medical genetics 4  
 依从性 compliance 161  
 遗传连锁图 genetic linkage map 52  
 遗传图 genetic map 52  
 遗传修饰生物体 genetically modified organisms, GMO 170  
 遗传学距离 genetic distance 52  
 异核体 heterokaryon 50  
 引用 citation 28  
 隐私 privacy 70  
 应用技术成果 application technology achievement 179  
 荧光定量 PCR fluorescence quantity PCR 47  
 荧光共振能量转移技术 fluorescence resonance energy transfer, FRET 57  
 荧光共振能量转移术 fluorescence resonance energy transfer, FRET 47  
 荧光显微镜 fluorescence microscopy 48  
 影响因子 impact factor, IF 37  
 优化 refinement 29, 162  
 有利 beneficence 158  
 原代培养 primary culture 49  
 原位聚合酶链反应 in situ PCR 47  
 原子力显微镜 atomic force microscope, AFM 49  
 源人群 source population 108

## Z

- 杂交瘤 hybridoma 51  
 杂种细胞 hybrid cell 50  
 再生医学 regenerative medicine 58  
 责任 responsibility 165  
 折叠 folding 56  
 整群抽样 cluster sampling 111  
 知情同意 informed consent 70  
 知情同意书 Informed Consent Form 72  
 知识产权 intellectual property 175  
 制表 Charting 140  
 质谱 mass spectrometry, MS 56  
 质疑 aggressive 8  
 治疗药物监测 therapeutic drug monitoring, TDM 84  
 重编程 reprogramming 49  
 重复原则 replication 30

重组 DNA 技术 recombinant DNA technique 170  
柱层析 column chromatography 56  
专科参考书 academic reference books 27  
专利 patent 177  
专业设计 disciplinary design 28  
专著 monograph 27  
转化 transformation 181  
转化医学 translational medicine 5,97,158  
转基因 gene transfer 51

转录图 transcription map 52  
转录组学 transcriptomics 55  
“自杀性”DNA 疫苗 suicidal DNA vaccine 60  
自主复制型 RNA 疫苗 self-replicating RNA vaccine 60  
自主性 autonomy 70  
综述 review 26,38  
组蛋白修饰 histone modifications 53  
最新趋势 updated trend 26  
尊重 respect 70,158,165

## 致 谢

---

继承与创新是一本教材不断完善与发展的主旋律。在该版教材付梓之际,我们再次由衷地感谢那些曾经为该书前期的版本做出贡献的作者们,正是他们辛勤的汗水和智慧的结晶为该书的日臻完善奠定了坚实的基础。以下是该书前期的版本及其主要作者:

全国高等医药教材建设研究会规划教材·卫生部规划教材  
全国高等学校教材·供8年制及7年制临床医学等专业用  
《医学科学研究导论》(人民卫生出版社,2010)

主 编 詹启敏 赵仲堂

副主编 刘 佳 刘 强

编 者(以姓氏笔画为序)

于双成(吉林大学公共卫生学院)

邵淑娟(大连医科大学基础医学院)

刘 佳(大连医科大学基础医学院)

赵仲堂(山东大学公共卫生学院)

刘 强(中山大学)

黄国荣(第三军医大学军事预防医学院)

李一石(北京协和医学院阜外医院)

章静波(北京协和医学院基础医学院)

吴尚洁(中南大学湘雅二医院)

詹启敏(北京协和医学院)

张晋昕(中山大学公共卫生学院)

熊鸿燕(第三军医大学军事预防医学院)

秘 书 朱成斌(北京协和医学院)