

## • 讲座 •

# 如何正确进行生物医学科研设计

## I. 科研设计的指导思想与内容

胡良平, 刘惠刚

### 编者按

由于生物医学科研的研究对象是生物体, 而生物体具有极大的变异性。科研的目的就是要从表面上看似杂乱无章的事物或现象中找出规律性的东西来, 以便正确地解释和揭示事物或现象的变化、发展、乃至消亡的规律, 从而达到认识人类社会并促进其发展、认识自然、改造自然以至于征服自然之目的。人类要完成此重任, 仅靠热情和苦干是不够的, 必需加上巧干。所谓巧干, 就是要充分利用人类已经积累起来的宝贵经验, 加上人类特有的创造性思维和勇于实践的精神, 在确立了可行的奋斗目标之后, 对未知事物或现象进行调查或试验。要想使调查或试验得出的结论真实可信, 同时, 花费的人力、物力、财力和时间又比较少, 就需要有科学完善严谨的科研设计方案的指导。本刊特邀军事医学科学院生物医学统计学咨询中心主任胡良平教授, 以“如何正确进行生物医学科研设计”为题, 撰写系列统计学讲座。希望该系列讲座能对生物医学科研工作者制定科研设计方案有所帮助。

搞科研就是要探索前人未知的事物和现象。在科学技术尚不够发达的国度里, 人们较多的科研工作可能是在模仿科技发达国家。但从事科研活动, 绝对不能单靠模仿, 需要有创造性的思维。在具有一定科技知识的基础上, 科技工作者应破除“迷信”、解放思想, 在充满活力的思想上插上想象的翅膀。一旦科研目标明确, 科研思路清晰、正确且具有可操作性, 就需要通过调查或试验去验证, 在这个过程中必需收集大量的科学数据, 通过去粗取精、去伪存真, 方可揭示事物或现象的内在规律, 从而透过事物表面现象把握其本质。为达此目的所进行的周密而完善的考虑和安排, 称之为科研设计。

### 1 科研设计的指导思想

任何一项科研课题, 无论是大还是小, 要想得出的结论经得起时间和实践的检验, 就需要事先进行科研设计, 否则, 科研结论公布时间不长, 可能就会被他人的研究结果所否定。例如, 希腊约阿尼纳大学的 Ioannidis 等人对 1990—2003 年期间发表在 *New England Journal of Medicine*、*JAMA* 和 *Lancet* 三大著名医学杂志上, 而且引用次数在 1000 次以上的文献进行调查。结果显示, 在 49 篇高引用率的原始文献中, 45 篇声称干预方法有效。而报告结果被以后的研究所否定的有 7 篇 (15.6%), 最初报告的疗效被夸大的有 7 篇 (15.6%), 因此接近 1/3 的研究结果没有经受住时间的检验。

进行科研设计需要有正确的指导思想, 否则, 所制定的科研设计方案只能是一个缺乏理论指导和无实际价值的“假指路牌”, 有害无益。那么, 科研设计的正确指导思想是什么? 可以表述如下。

(1) 确定的研究目标必须具有物质基础, 绝对不能是虚无缥缈的。例如, 有人想制造出“永动机”、也有人想用水制造出“油”, 这都是痴人说梦。

(2) 在理论和实践上都有可能实现的目标一旦确立之后, 就要牢牢锁定研究目标, 所做的一切考虑和所采取的各种措施都是为了多快好省地实现这一目标。

(3) 应遵从各种研究类型自身的规律, 把握其个性特征。如调查研究, 关键在于调查表的设计质量和调查过程中的质量控制; 临床试验研究, 关键在于伦理道德的考虑、受试者的纳入和排除标准的制定、受试者依从性的提高和临床试验实施过程中的质量控制; 而试验研究, 关键在于试验设计三要素、四原则和设计类型高质量的安排和落实。

(4) 开展科研工作之前, 应制定出科学、完善、严谨和具有可操作性的科研设计方案。

### 2 科研设计包括哪些具体内容

科研设计包括的内容很多, 从大的方面看, 包括专业设计和统计研究设计。专业设计是从专业知识角度考虑问题和作出的各种计划或安排, 它是建立在基本常识之上的; 而统计研究设计就是从统计学角度考虑问题和作出的各种计划或安排。在有些方面它们似乎是彼此独立的, 而在另一些方面它们似乎又是密切相关的。事实上, 二者相辅相成、相得益彰。一般地说, 应以专业知识为基础、为主导, 以统计学知识为辅助、为护卫。涉及到具体问题, 应以专业知识为立足点; 而一旦涉及到原则问题, 则应以统计学知识为依据。

由于专业设计必须从专业知识角度出发, 涉及的内容极为广泛而具体, 难以一概而论。以下将主要围绕统计研究设计进行讨论。

### 3 统计研究设计的类型和特点

统计研究设计可进一步划分为实验设计、临床试验设计

作者单位: 100850 北京, 军事医学科学院生物医学统计学咨询中心 (胡良平); 100069 北京, 首都医科大学基础医学院 (刘惠刚)

和调查设计,其中每一类设计又可细分为很多内容。它们之间有共性的东西,也有一些个性的东西。

### 3.1 3 种统计研究设计的共性

在开展科研工作之前,制定完善的统计研究设计方案,在尽可能节省人力、物力和时间的前提下,严格控制各种非试验因素的干扰和影响,尽可能准确地反映多个试验因素及其交互作用对观察结果的效应大小,使随机变量的规律性更好地显露出来,从而达到“经济高效、科学严谨、准确可靠”的研究目的。

### 3.2 3 种统计研究设计的个性

(1)实验设计:一般指在实验室进行的小规模实验研究所对应的设计。受试对象通常是动物或样品,各试验因素可由研究者根据专业知识选定,非试验因素也比较容易控制。科学的实验设计可同时考察多个试验因素及其交互作用对观测结果的影响,可将重要非试验因素的干扰和影响控制在最低水平。

(2)临床试验设计:一般来说其受试对象是正常人和患者,必然要面对“伦理道德”和“受试者依从性”两大问题的挑战。怎样设置对照组、如何遵守伦理道德、如何选择和剔除受试者、如何提高受试者的依从性、如何控制整个临床试验过程中可能产生的偏性等问题的合理解决,就是临床试验设计的最重要的内容。

(3)调查设计:是指在没有人干预措施的前提下,对客观存在的事物或现象进行被动的观察。需要根据拟完成的调查任务,结合专业知识和统计学知识,把现场可能碰到的各种问题尽可能考虑周到,以免在调查结束后,面对“漏项和缺项无法弥补”所带来的尴尬,甚至导致调查研究前功尽弃的悲惨结局。

## 4 统计研究设计的要领和精髓

无论是调查设计,还是实验设计、临床试验设计,其最关键的内容是完全相同的,即三要素、四原则和设计类型,它们是统计研究设计的要领和精髓。

三要素:研究或受试对象;试验和重要非试验因素;观测指标。

四原则:随机;对照;重复;均衡。

设计类型:①调查研究设计类型,包括横断面设计、队列设计、病例对照设计、混合设计;②实验和临床试验设计类型,包括各种单因素设计(如单组设计、成组设计等)和各种多因素设计(如随机区组设计、交叉设计、析因设计、重复测量设计等)。

第一,考察“研究对象”。应根据研究目的,确定同质的研究对象的总体。为此,需要结合具体情况,制定出相应的“纳入和排除标准”。没有标准或标准定得不恰当,其研究结论不可信。

第二,考察“影响因素”。3 种类型的研究都不可避免地存在对观测结果可能有干扰作用的因素,它们可以来源于

客观环境、研究者和被研究者自身的条件和心理状态、研究者特意安排的因素。研究者关心的因素(称试验因素)和对观测结果有不可忽视作用的重要非试验因素考虑得是否周到、处置得是否妥当,都将直接影响结论的正确性。

第三,考察“观测指标”。研究结果通常都是通过一系列指标来体现的,指标的客观性和灵敏度的高低,也将严重影响结论的可信度。

第四,考察“随机原则”。在调查研究中,涉及到如何随机抽取调查对象;在试验研究中,涉及到如何随机分组。随机化是保证研究对象“代表性”很重要的技术手段,也是保证组间具有可比性的重要措施。随机化环节出了问题,其研究结论的可信度不会高。

第五,考察“对照原则”。除了“病例对照研究”之外,在调查研究中一般不设立对照组。而在实验或临床试验研究中一般都设立对照组,需强调指出的是,对照组设立得必须合理,否则,其结论没有任何说服力。

第六,考察“重复原则”。无论是调查研究还是试验研究,特定条件下必须有足够的样本含量,否则,随机变量的取值规律无法真实地显露出来,其结论自然是不可信的。

第七,考察“均衡原则”。对比的各组之间,除了试验因素取不同水平外,其他一切非试验因素(特别是重要的非试验因素)的影响应接近相同。为了实现这一目标,常需在研究过程中多个阶段采取有效措施。一是制定合适的研究对象“纳入和排除标准”;二是采取最佳的随机抽样或分组方法;三是设立合适的对照组;四是各组包含足够的样本含量;五是对定量的影响因素采用“特定设计定量资料的协方差分析”进行数据处理。

第八,考察“设计类型”。调查研究与试验研究对应的设计类型是统一的,只不过习惯上根据收集资料的方式来给调查设计类型命名,而根据试验中涉及到的因素个数及其组织形式来给试验研究设计类型命名。事实上,横断面设计、队列设计、病例对照设计、混合设计在本质上通常都是“成组(或叫单因素两水平)设计”。在分析调查设计资料时,若观测结果是定量的,当同时考察的因素个数  $\geq 2$  时,照样可以采用多因素析因设计、多因素重复测量设计、多因素嵌套设计。当观测结果是定性资料时,人们习惯将资料整理成所谓的“ $2 \times 2$  列联表资料”、“ $R \times C$  列联表资料”和“高维列联表资料”,若从设计类型角度来看,“ $2 \times 2$  列联表资料”对应的是“成组设计定性资料”,“ $R \times C$  列联表资料”对应的是“单因素  $R$  水平设计定性资料”,而“高维列联表资料”对应的是“多因素析因设计定性资料”或“具有重复测量的多因素设计定性资料”。总之,无论是常用的统计分析方法还是多元统计分析方法,它们所处理的统计资料都来源于某种或某些特定设计类型。例如,可进行直线相关与回归分析的资料,应当是来源于“单组设计的资料”;如果对析因设计二元定量资料直接进行简单直线相关与回归分析,由于这些数据是“不同质”的,因此其结论是错误的。

### 5 完善的统计研究设计的标志

完善的统计研究设计体现以下几个重要方面。

- (1)人力、物力和时间满足设计要求。
- (2)“三要素”和“四原则”均符合专业和统计学要求。
- (3)重要试验因素和观测指标无遗漏，并作了合理安排。

(4)重要的非试验因素都得到了有效的控制。

(5)研究过程中可能出现的各种情况都已考虑在内，并有相应的对策。

(6)操作方法、试验数据的收集、整理、分析等均有明确的规定和方法。

## · 协会之窗 ·

### 中国医药生物技术协会纳米生物技术分会在北京成立

2008 年 1 月 22 日上午，中国医药生物技术协会纳米生物技术分会成立仪式在卫生部一层会议厅隆重举行。来自全国各地的 49 位纳米生物技术研究与应用领域的专家学者作为分会第一届委员会委员出席了成立仪式。成立仪式由中国医药生物技术协会刘海林副理事长兼秘书长主持，卫生部肝胆肠外科研究中心主任张阳德教授作为纳米生物技术分会的发起人就分会成立的背景情况作了报告。经与会委员的民主选举，卫生部肝胆肠外科研究中心主任张阳德教授当选为分会第一届委员会主任委员，第四军医大学细胞工程研究中心陈志南教授、中国科学院化学研究所江雷教授、华南理工大学王小宁教授、四川大学魏于全教授、中山大学肿瘤医院曾益新教授当选为副主任委员，大会还选举出 25 位常务委员。中国医药生物技术协会刘海林副理事长兼秘书长为分会的成立致贺辞，并向当选的主任委员、副主任委员等颁发了证书。

随着纳米科技的发展及其向医药领域的渗透，一门崭新的学科——纳米生物技术学便由此产生，并以其强劲的生命力，为现代医学的应用提供了广阔的空间。纳米生物技术是国际生物技术领域的前沿和热点问题，在医药卫生领域有着广泛的应用和明确的产业化前景，特别是纳米药物载体、纳米生物传感器和成像技术以及微型智能化医疗器械等，将在疾病的诊断、治疗和卫生保健方面发挥重要作用。目前，国际上医药领域纳米生物技术研究已取得一定的进展。美国、日本、德国等国家均已将纳米生物技术作为 21 世纪的科研优先项目予以重点发展。我国纳米生物技术的发展与先进国家相比，起步较晚，但“九五”期间国家高技术研究发展计划（863 计划）启动了国家纳米振兴计划，“十五”期间 863 计划将纳米生物技术列为专题项目予以优先支持发展。

中国医药生物技术协会纳米生物技术分会是一个由纳米生物医药科研人员、预防医学、临床医学、医药卫生管理人员以及行业内相关企业等发起成立的团体，标志着我国纳米生物技术研究进入了一个新的发展阶段，具有重要意义。

（张雯）

### 中国医药生物技术协会纳米生物技术分会第一届委员会成员名单

#### 主任委员

张阳德

#### 副主任委员（按姓氏汉语拼音排序）

陈志南 江 雷 王小宁 魏于全 曾益新

#### 常务委员（按姓氏汉语拼音排序）

陈富韬 陈继营 崔大祥 樊春海 顾忠伟 郭亚军 郭应禄 李 峰 李 亮 刘蔚东  
孟 群 王立基 王 岩 闻立时 阎锡蕴 杨志明 张 建 张闽元 张宗久

#### 委员（按姓氏汉语拼音排序）

常 津 陈保平 陈长水 崔海信 高明远 高 新 葛广路 何农跃 胡军辉 姬尚义  
金讯波 李晓辉 李异凡 李银妹 李 颖 刘昌胜 刘玉杰 吕建新 彭 江 钱志勇  
瞿 佳 石 文 唐芳琼 唐劲天 田卫东 王 洪 王深明 汪忠镐 魏希亮 吴季霖  
谢民强 谢 伟 许鑫华 徐雪青 鄢国平 张 强 张生彬 张 涛 张亚卓 张英鸽  
郑玉峰 朱 宏