

# 科学研究和论文撰写

陈莹莹

([bchenyy@zju.edu.cn](mailto:bchenyy@zju.edu.cn))

浙江大学医学院

2013.10

一、什么是科学研究？

二、科学研究的基本流程

三、如何进行科研课题设计

四、预实验

五、开题

六、正式试验

七、研究论文撰写

# 一、什么是科学研究（科研）？

- 科学研究：是指利用实验手段和装备，为了认识客观事物的内在本质和运动规律而进行的调查研究、实验、试制等一系列的活动

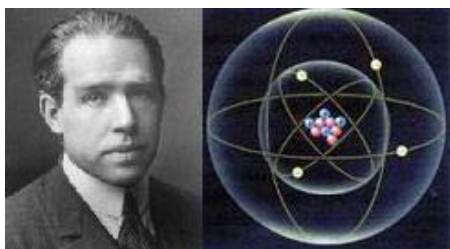
科研目的

科研思维

科研定位

# 1、科研目的：探索和认识人类的未知领域，追求真理

## 基础研究

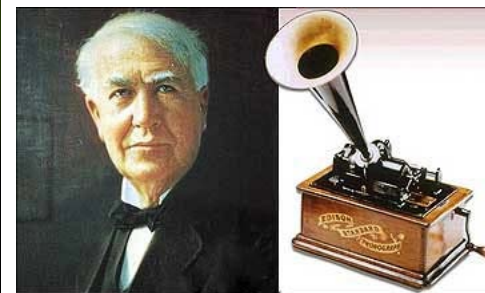


## 应用基础研究



数据积  
累活动

## 应用研究



## 2、科研思维

- “学习型” 向 “探索型” 转变 **科研思维能力需要培养**
- 不要学用分离，为用而学

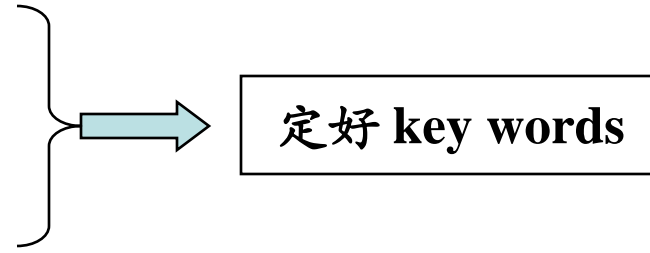
**Reading after a certain age, diverts the mind too much from its creative pursuits. Any man who reads too much and uses his own brain too little falls into lazy habits of thinking.**

过了一定年龄阶段后的学习，会太多地转移有利于创造性发挥的精力。任何一个人，如果学习太多，他用大脑进行思考的机会越来越少，进而就会养成懒于思考的习惯。  
(爱因斯坦)

### 3、科研定位

- 要有明确的目标：“三定”

- 定研究方向      很稳定
- 定研究领域      相对稳定
- 定研究课题      非常活跃



# 研究型实验的目的

初步掌握医学科学研究的基本程序

加强合作交流，培养团队协作精神

培养独立科研工作的基本能力

## 什么是独立科研工作的基本能力？

- 掌握信息, 复习文献的能力
- 创新思维能力
- 科学实验设计能力
- 科学实验操作能力
- 科学论文撰写发表能力
- 科学基金申请能力



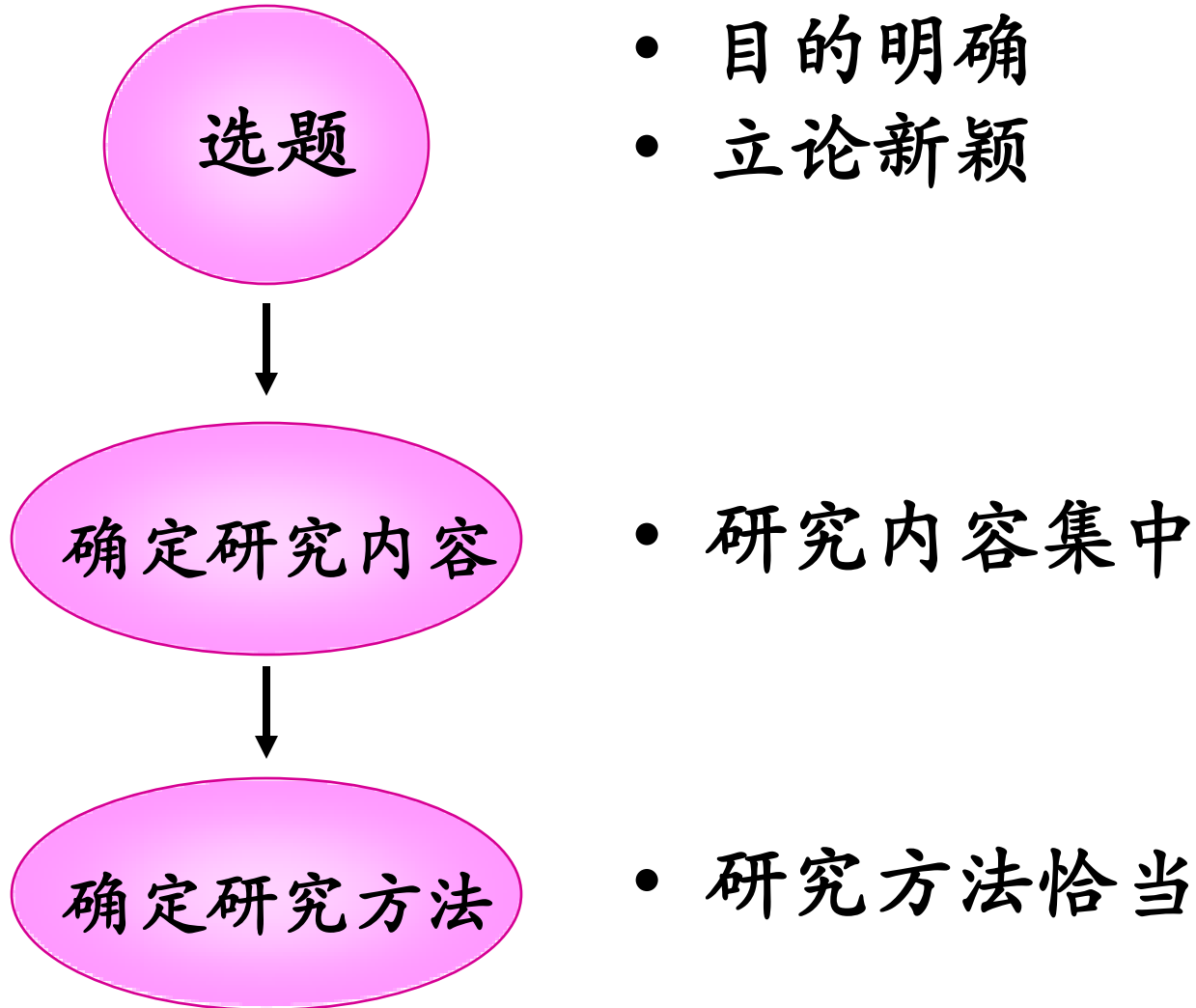


## 二、科学研究的基本流程

- 科研课题设计（查阅文献资料，调研，选择实验项目；设计实验方法和实验步骤）
- 进行预实验
- 开题论证
- 正式实验（收集、整理实验资料并进行统计分析）
- 总结和完成论文
- 进行论文答辩



### 三、如何进行科研课题设计



# 1、选题

(1) 目的明确：通过实验需要解决什么科学问题

- 选题的来源

- 临床实践中遇到的问题（临床疾病基础研究、临床问题的科学研究、利用临床资源的研究）
- 从前期工作和/或文献中凝练重大科学问题
- 选自己感兴趣的课题

课题不能背离“方向”和“领域”

有个人，他准备了一枚硬币，一根钉子



然后用电焊把钉子和硬币焊在了一起



比较完美啦，第一步搞定



就快大功告成了



他这么大费周章是要干嘛呢??

⋮

他就是想在家坐着看  
所有经过他们门口想捡钱的人  
抠呀。。抠呀。。  
死活就抠不出来那5块钱



焊好了哟。。有点丑



电钻，在自己家门口的水泥地上钻个窟窿



完全拍进去了，完工！！



表紧，再抛抛光



把刚才做好的硬币钉子拍进那个窟窿



给个远景。。。

## (2) 立论新颖：创新思维，敢于提出科学假说

- Idea的来源：建立在一定的科学理论和实验基础之上，符合科学规律
  - 临床实践的启迪
  - 交叉学科启迪
  - 文献
  - 自己工作的连续性

科研只有金牌没有银牌

谁都没有想过的，谁都没有作过的，谁都没有用过的？  
“看看有什么变化”，“研究甚少”，“填补空白”

等



## 文献依据（提示蛛丝马迹）---提出明确假说

### 知识爆炸时代如何复习文献？

- 复习文献不是为当“饱学之士”，而是将其用于科学实验研究
- 按“三定”决定掌握知识的程度：
  - 定研究方向——专业人员水平(大综述，专著)
  - 定研究领域——专家水平(小专论，综述)
  - 定研究课题——N0.1专家水平（尽可能收集相关原著文献建立自己的‘课题文献库’）

### (3) 理论意义和实践意义

- 科学发展导向；社会需求导向；功利导向
- 探索未知,不要过于功利；原创性强其意义和价值可能不明了，反之已显示出高价值的工作原创性已不强

### (4) 可行性：切合研究者的学术水平、技术水平和实验室条件



作为终末期心脏疾病的有效治疗方法，心脏移植已被广泛接受。尽管有报导认为冷保存6h后的心脏在移植术后有较好的预后，但临床统计证实随保存时间延长，移植后死亡率仍有从冷保存2h的9.8%上升到4h的17.6%的趋势[1]。……。延长供心保存时间，改善心脏保存质量，对抗移植后缺血再灌注损伤的发生成为亟待解决的问题。

需要解决的问题

近年来研究显示，ATP敏感性钾通道特别是线粒体ATP敏感性钾通道（mitochondrial ATP-sensitive potassium channel,  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ ）的开放可减少缺血心肌细胞的坏死和凋亡的发生[2-4]。……。故本研究将观察  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  选择性开放剂二氮嗪是否可改善离体大鼠心脏长时程低温保存后的效果，并探讨其可能的机制。

提出科学假说

## 2、确定研究内容

- 研究内容要集中
- 大胆假说，小心求证
  - ‘小题大做，深做’，不要‘大题小做，浅做’
  - 处理“深入”与“全面”的矛盾
  - 避免研究内容不足以得到预定目的
  - 避免研究内容超越预定目的



假说：A因子是心肌肥厚发病的新因子

确定研究内容以论证此假说

- 疾病过程中A因子动态变化与疾病表现关系
- 补充外源性A因子对疾病表现的影响
- 阻断内源性A因子对疾病表现的影响
- A因子发挥效应是否通过已知的心肌肥厚因素
- A因子效应的细胞分子机制

### 3、确定研究方法---方法要恰当

- 方法技术为研究目的服务
- 根据实验条件选方法
- 根据工作者熟练程度选方法
- 方法学的创新将开拓研究的新领域
- 引进新技术与避免“高射炮打蚊子”，最常见的误区:追求时髦方法忽略目标

用他人之所用,想他人之未想,  
做他人之未做,得他人之未得

# 研究方法

实验对象

实验模型

观察指标

统计分析

- 整体人或动物、离体器官、组织、细胞
- 选择要点
  - 动物种类
  - 动物品种和纯度
  - 健康状况和营养状况
  - 年龄和体重
  - 动物的性别

# 研究方法

实验对象

实验模型

观察指标

统计分析

- 经典与新建
- 是否需与人一致或接近
- 可行性

# 研究方法

实验对象

实验模型

观察指标

统计分析

- 背景指标：如证实疾病模型复制成功的指标；反映质控的指标；反映阴性或阳性的对照指标等 → 必须是肯定的结果（方法要稳定）
- 探索性指标：现象(如药效)观察与机理探索
- 前瞻性指标

- 多（广）或少（精）好？
- 明确每个指标的原理和意义，避免指标冲突
- 假设实验全部顺利，所得结果能否达到设计目的？
- 指标选定必须有依据
- 指标测定的具体步骤，包括标本采集时间、样本处理、测定方法和使用仪器等
- 特异性、客观性、重现性、灵敏性、技术和设备的可能性

# 研究方法

实验对象

实验模型

观察指标

统计分析

- 计数指标和计量指标



## • 实验设计的三大原则

### (1) 对照 (Control) :

- 空白对照
- 实验对照
- 自身对照
- 组间对照、阴性对照、阳性对照

(2) 随机化 (randomization)

(3) 重复 (replication) ---严格质控

动物	计量资料	计数资料
小 (小鼠、大鼠、蛙)	$\geq 10$	$\geq 30$
中 (兔、豚鼠)	$\geq 6$	$\geq 20$
大 (犬、猫)	$\geq 5$	$\geq 20$



## 四、预实验

- 预实验的目的：
  - 对原始假说作非正式验证
  - 实验方法和步骤是否切实可行，测试指标是否稳定可靠
  - 初步了解实验结果与预期结果的距离，为正式实验提供补充、修正的意见和经验

- **建立操作程序**

- 落实每个方法
- 预试成熟，建立程序。不仅用手更要用脑做实验
- 设计实验记录与观察内容（实验记录表；单项归纳表；汇总表等）

<b>No.</b>	<b>Control</b>	<b>Group 1</b>	<b>Group 2</b>
<b>1</b>			
<b>2</b>			
<b>3</b>			
<b>4</b>			



# 五、开题报告

- 论文题目（中文题目和英文题目）
- 选题背景及意义（附参考文献）
- 研究内容
- 研究方法和技术路线
- 拟解决的关键问题
- 可行性分析
- 预实验结果
- 实验进度安排
- 预期目标



# 六、正式实验

## 1、做好实验数据记录

- 原始记录本——注重原始性，即时记录
  - 按时间顺序记录
  - 实验对象：种类、体重、性别等
  - 实验药物：出处、剂型、浓度、剂量，给药途径等
  - 实验环境：时间、温度等
  - 实验方法及步骤
  - 记录好测量到得结果和数据，保存好原始描记图等
- 原始数据的整理——另设实验数据处理本
  - 按测定指标设立数据处理本
  - 不得涂改原始数据

## 2、正确处理实验结果

- 客观、求实
- 严格进行统计学处理，也需结合专业要求.
- 不要刻意追求阳性结果，不要忽视阴性（否定）结果的科学价值
- 正确对待和分析失败的实验，不仅用手而要用脑作实验

- 统计指标的计算
  - 计量资料: 平均数 $\pm$ 标准差/标准误
  - 计数资料: 百分数(率或比)  $\pm$ 标准误
- 统计学的显著性检验: t-检验、方差分析、回归分析、相关系数



# 七、研究论文撰写

- 摘要
- 引言
- 材料与amp;方法
- 结果

# 1、引言 Introduction

- 问题的提出(背景), 研究的历史与现状, 存在的问题 (明确的科学问题即作者自己的工作目的)
- 自己以前工作基础(作为提示)
- 本工作的目的、方法、研究思路

目的：在…模型上，观察…指标，以探讨…

## 2、材料与amp;方法 M & M

### (1) 材料的写法和意义

- 试剂和材料来源，质控标准
- 对象：人或实验动物的入选标准
- 注意伦理

**All animal care and experimental protocols complied with the Animal Management Rule of the Ministry of Health, People's Republic of China (documentation 55, 2001) and the Animal Care Committee of ...**

## (2) 排序

- 主要指标—次要—辅助指标
- 整体（模型）——离体；功能——结构；
- 生理-生化-分子生物学-形态学
- 引出参照文献简述,能序贯有可操作性;讲明改良之处

## (3) 统计学（正确选择很重要）

- 计量资料or计数资料
- 单因素或多因素
- 两组资料与多组资料
- 正态或非正态分布
- 配对或非配对
- 样本大小

### 3、结果 Results

- 用实验资料反映你的思路，不是工作汇报
- 方式
  - 文字叙述：直接体现出作者思路；罗嗦，难前后多指标比较；（应归类叙述）
  - 图和表

# 图表制作

- 图表的作用

- 真实、准确地展示和反映数据
- 以较小的空间承载较多的信息
- 启发作者和读者思考数据的本质和分析数据所揭示的内在规律
- 简明、直观、有效地表达复杂的数据和观点

# (1) 表格

- 特点：适于呈现较多的精确数值或无明显规律的复杂分类数据和平行、对比、相关关系的描述

**TABLE 2**  
**Brain Metabolite Ratios in Plane above Ventricle and Annual Decrease**

Metabolite Ratio	1995–1996 Ratio*	1999–2000 Ratio*	Annual Decrease in Ratio†
Cho/Cr			
Women	1.00 ± 0.11	0.84 ± 0.17	0.038 (0.031, 0.046)
Adjusted	0.98 ± 0.10	0.89 ± 0.16	
Men	1.00 ± 0.13	0.89 ± 0.18‡	0.027 (0.018, 0.035)§
Adjusted	1.00 ± 0.12	0.91 ± 0.15	
NAA/Cr			
Women	1.57 ± 0.17	1.46 ± 0.29	0.027 (0.013, 0.041)
Adjusted	1.56 ± 0.16	1.50 ± 0.27	
Men	1.54 ± 0.20	1.42 ± 0.32	0.029 (0.014, 0.045)
Adjusted	1.52 ± 0.16	1.47 ± 0.23	
Cho/NAA			
Women	0.64 ± 0.09	0.59 ± 0.14	0.012 (0.006, 0.018)
Adjusted	0.64 ± 0.08	0.58 ± 0.13	
Men	0.65 ± 0.10	0.65 ± 0.18‡	0.000 (–0.009, 0.008)‡
Adjusted	0.66 ± 0.09	0.63 ± 0.10	

Note.—Data are for 105 women (first examination, 137 women) and 96 men (first examination, 134 men), adjusted as described in Results.  
 \* Data are the mean ± SD.  
 † Data in parentheses are 95% CI.  
 ‡ Men differ from women, *P* < .02.  
 § Men differ from women, *P* < .05.  
 || Men differ from women, *P* < .01.

- 基本结构：三线表（顶线、栏目线、底线）、序号、标题、项目栏、表体、脚注

**TABLE 2**  
**Brain Metabolite Ratios in Plane above Ventricle and Annual Decrease**

Metabolite Ratio	1995–1996 Ratio*	1999–2000 Ratio*	Annual Decrease in Ratio†
Cho/Cr			
Women	1.00 ± 0.11	0.84 ± 0.17	0.038 (0.031, 0.046)
Adjusted	0.98 ± 0.10	0.89 ± 0.16	
Men	1.00 ± 0.13	0.89 ± 0.18‡	0.027 (0.018, 0.035)§
Adjusted	1.00 ± 0.12	0.91 ± 0.15	
NAA/Cr			
Women	1.57 ± 0.17	1.46 ± 0.29	0.027 (0.013, 0.041)
Adjusted	1.56 ± 0.16	1.50 ± 0.27	
Men	1.54 ± 0.20	1.42 ± 0.32	0.029 (0.014, 0.045)
Adjusted	1.52 ± 0.16	1.47 ± 0.23	
Cho/NAA			
Women	0.64 ± 0.09	0.59 ± 0.14	0.012 (0.006, 0.018)
Adjusted	0.64 ± 0.08	0.58 ± 0.13	
Men	0.65 ± 0.10	0.65 ± 0.18‡	0.000 (–0.009, 0.008)‡
Adjusted	0.66 ± 0.09	0.63 ± 0.10	

Note.—Data are for 105 women (first examination, 137 women) and 96 men (first examination, 134 men), adjusted as described in Results.

\* Data are the mean ± SD.

† Data in parentheses are 95% CI.

‡ Men differ from women,  $P < .02$ .

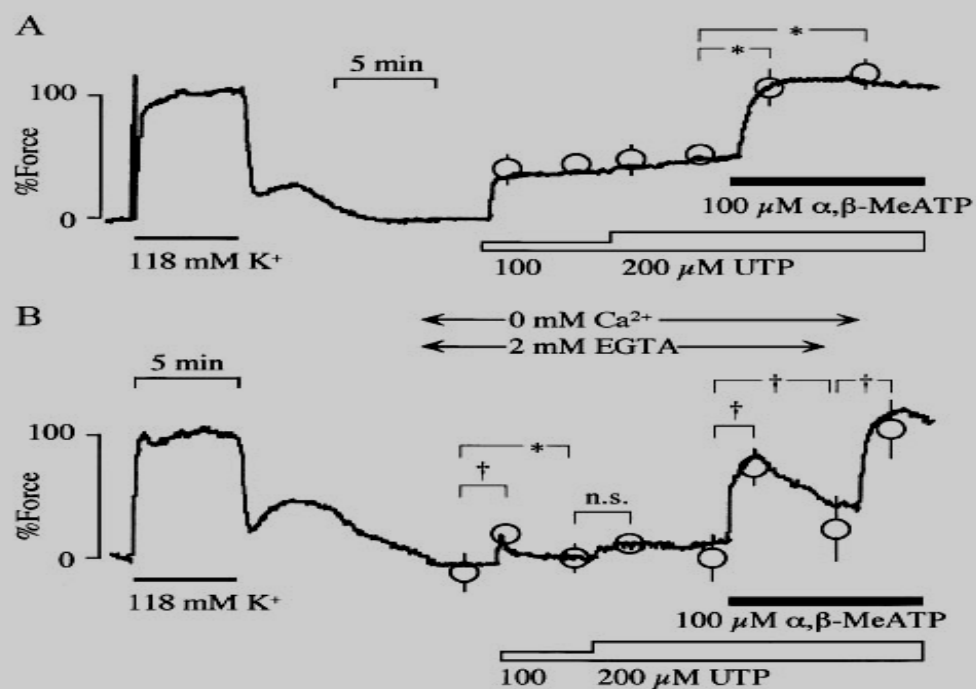
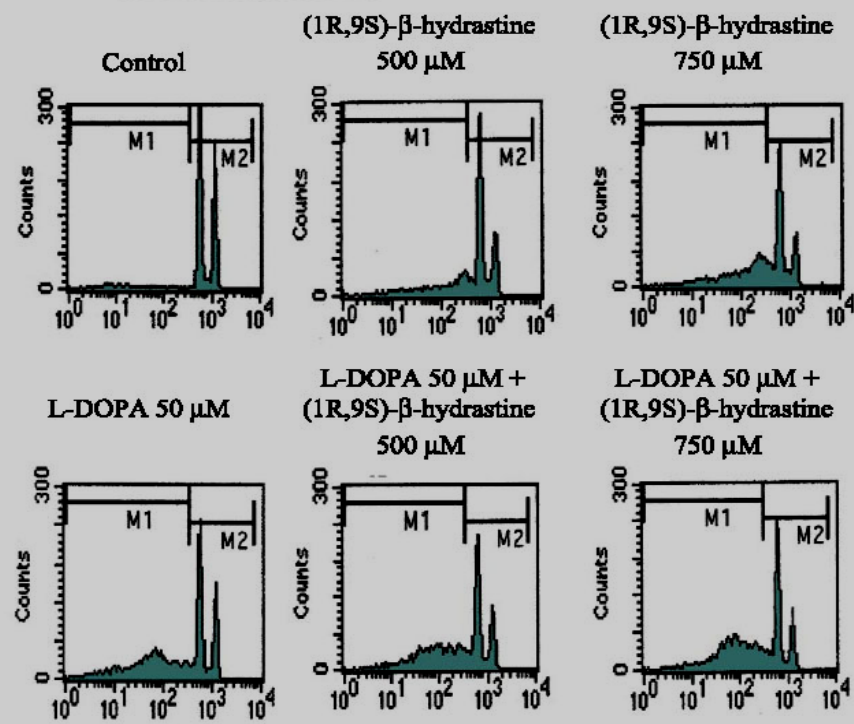
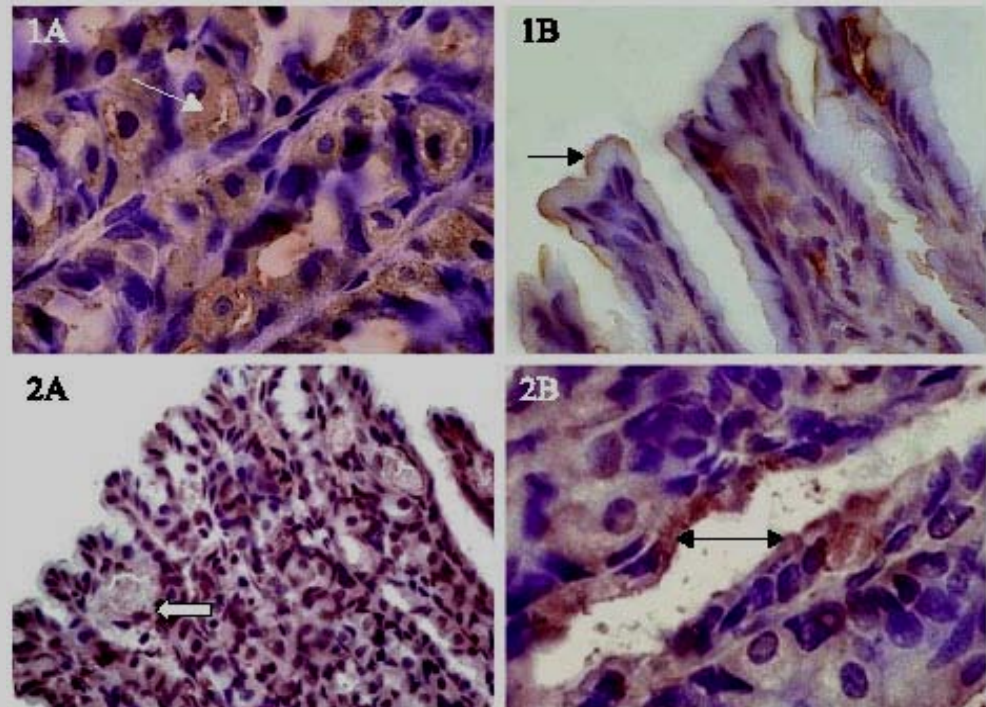
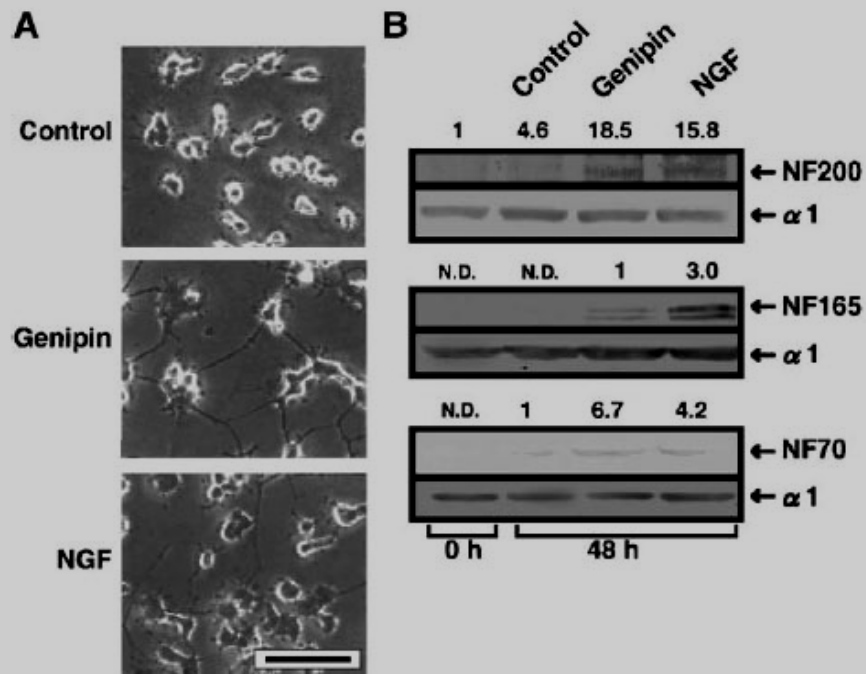
§ Men differ from women,  $P < .05$ .

|| Men differ from women,  $P < .01$ .



## (2) 图

- 分类
  - 照片
  - 线形图
  - 柱状图
  - 圆形图
  - 多点图



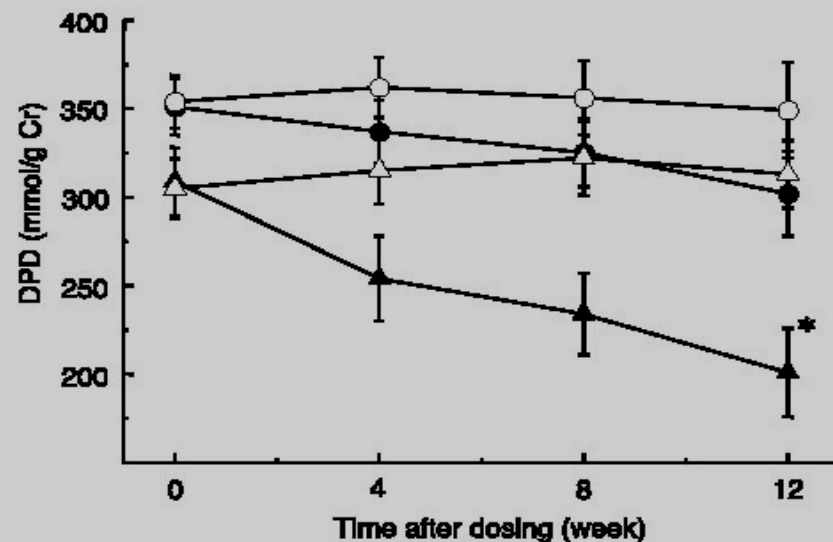
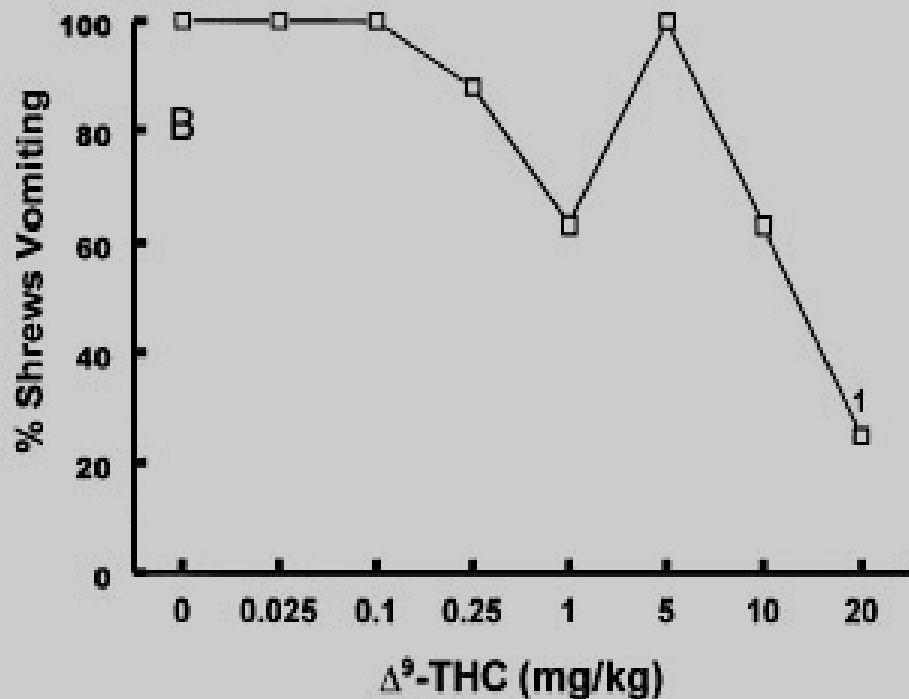


Fig. 7. Urinary deoxyypyridinoline excretion during a repeated dosing of oxalcalcitriol in aged SHRSP. Mean  $\pm$  S.E.,  $n=10$  in each. \* $P<0.05$  vs. each control. ● Oxalcalcitriol (2HALO), ○ vehicle (2HALO). ▲ Oxalcalcitriol (14HALO), △ vehicle (14HALO).

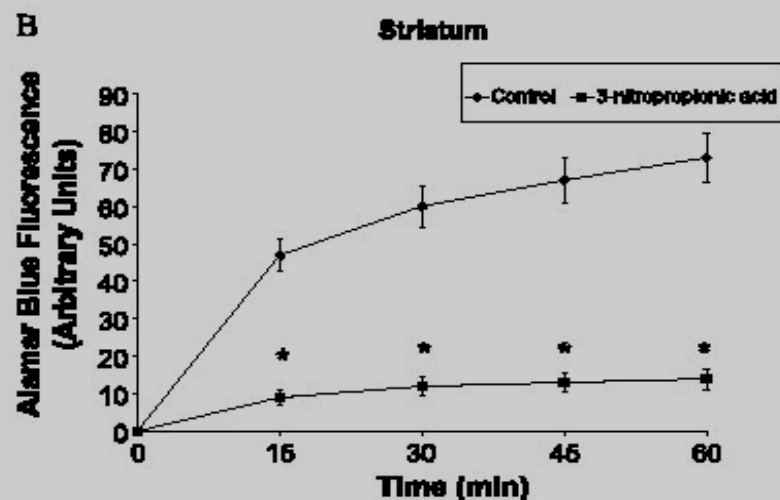
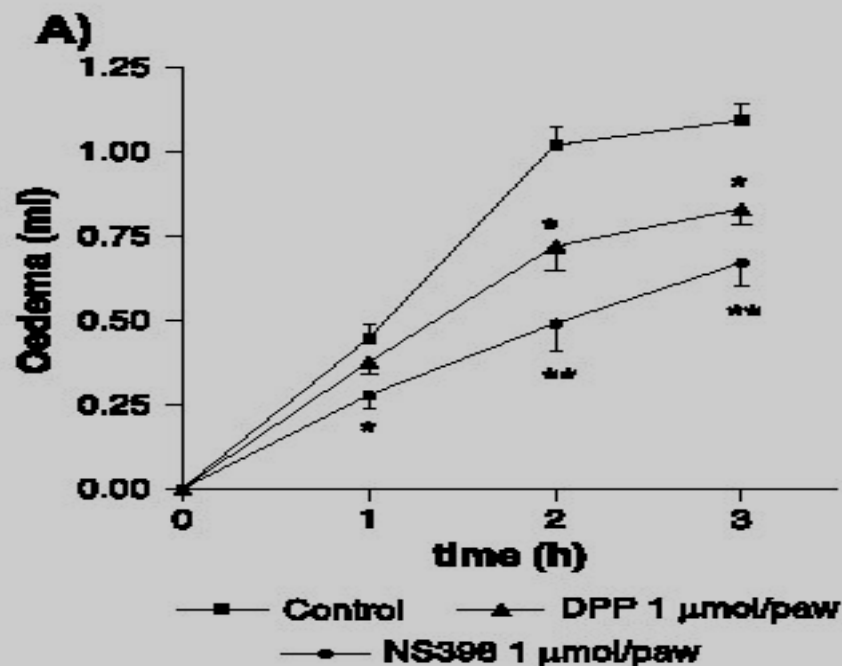


Fig. 1. Time course of the effect of the of succinate dehydrogenase inhibitor, 3-nitropropionic acid, on Alamar blue reduction in brain cortex (panel A) and striatal (panel B) synaptosomes. Values are means  $\pm$  S.E.M. \* $P<0.001$  versus control.



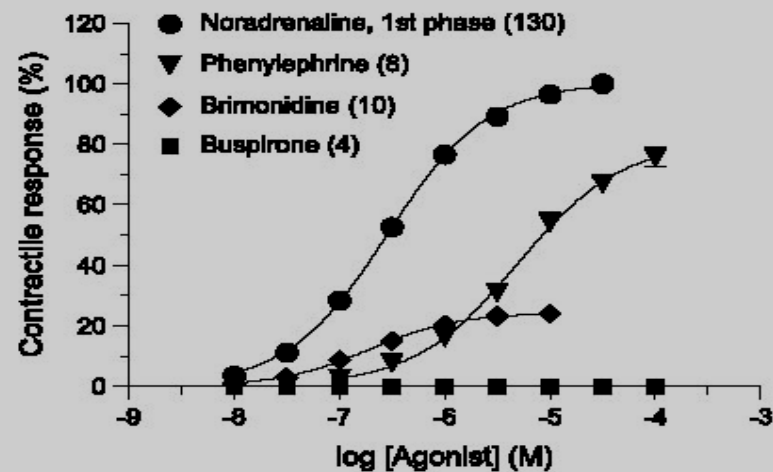
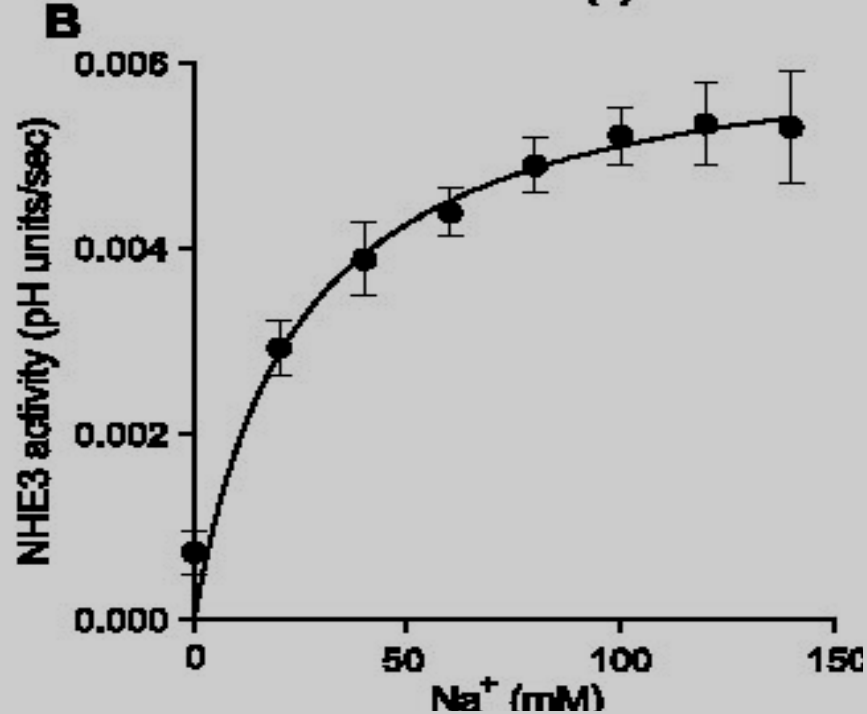


Fig. 2.  $E/[A]$  curves (first curves) to  $\alpha$ -adrenoceptor agonists in the continuous presence of B8805-033 (3  $\mu$ M). The curve to noradrenaline constitutes the first component of contraction in the presence of B8805-033 shown in Fig. 1. Points are mean values (percentage of the response to 100

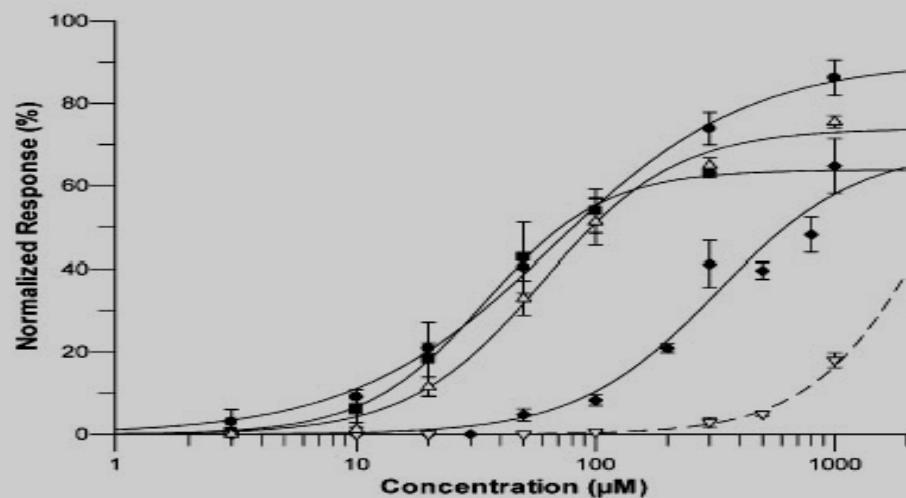
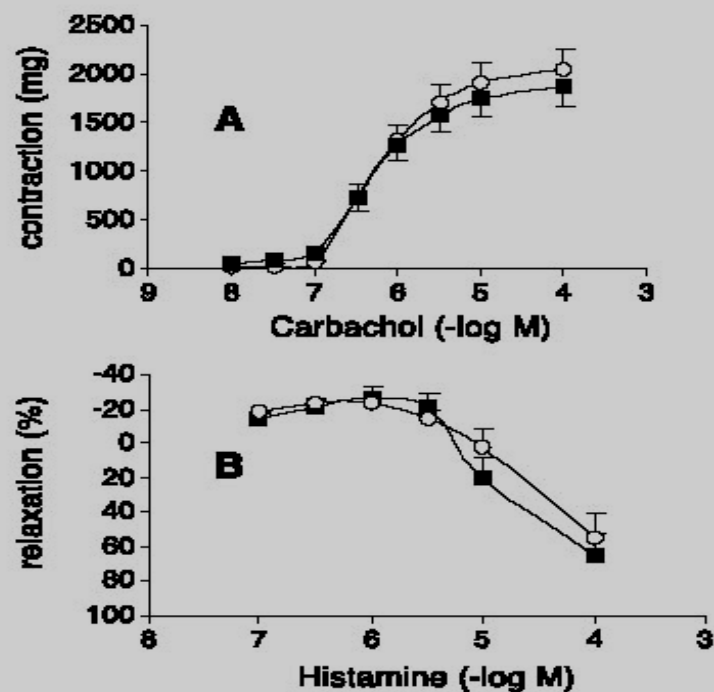


Fig. 3. The normalised average concentration–response relationships of the quisqualate-induced response to (*R*)-2 (●), (*RS*)-5 (■), (*RS*)-8 ( $\Delta$ ), (*S*)-AP4 (◆) and (*S*)-AP5 ( $\nabla$ ). The responses were normalised to the maximal response of NMDA (80  $\mu$ M). Continuous lines are non-linear curve fits to the average data points. The dashed line is a sigmoidal curve approximated visually to the average data points. In both cases, the equation described in Materials and Methods was used. Note that non-linear curve fits were determined on individual slices (Table 1) instead of on the average data shown in this figure. Data from 3–5 slices.

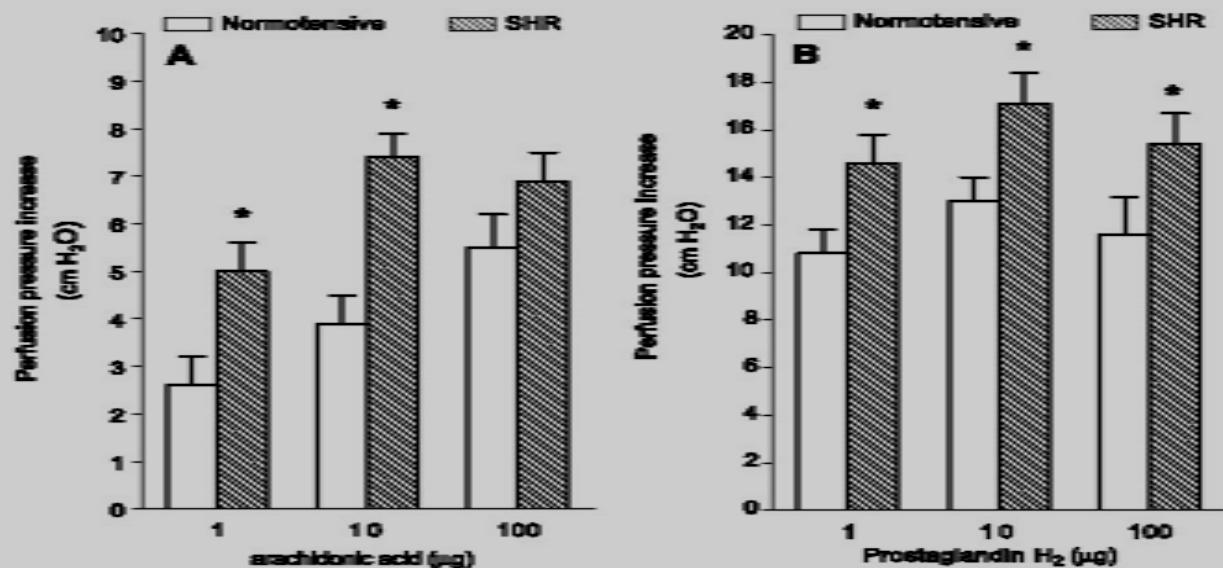


Fig. 2. Constrictor responses of perfused airways in isolated lungs from SHR or normotensive rats to arachidonic acid (A) or prostaglandin H<sub>2</sub> (B). Bronchoconstrictor effects were measured as described earlier. The heights of the bars represent the mean ( $\pm$  S.E.M.) pressure increase for each dose, given to  $n=6$  (arachidonic acid) or 7 (prostaglandin H<sub>2</sub>) lungs. For either agonist, the responses in the SHR lungs were greater than those in lungs from normotensive rats. \*Significantly different from corresponding value in normotensive lungs;  $P<0.05$ .

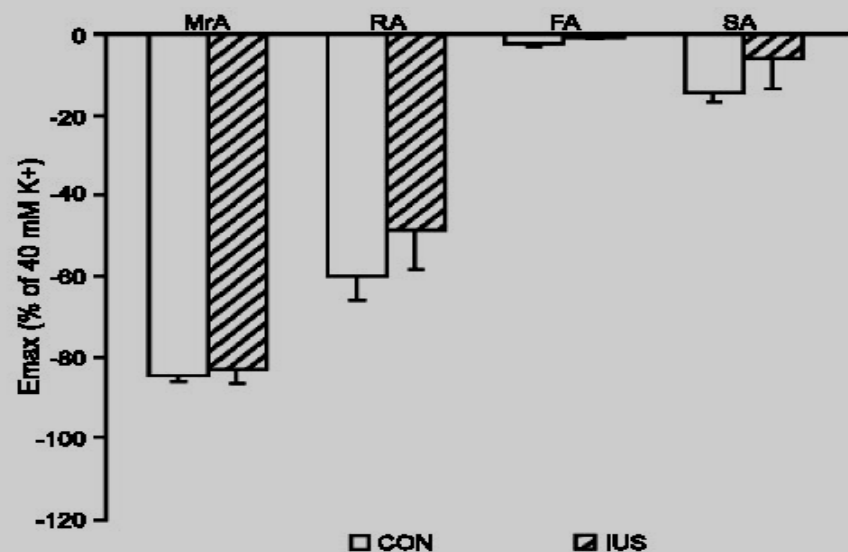
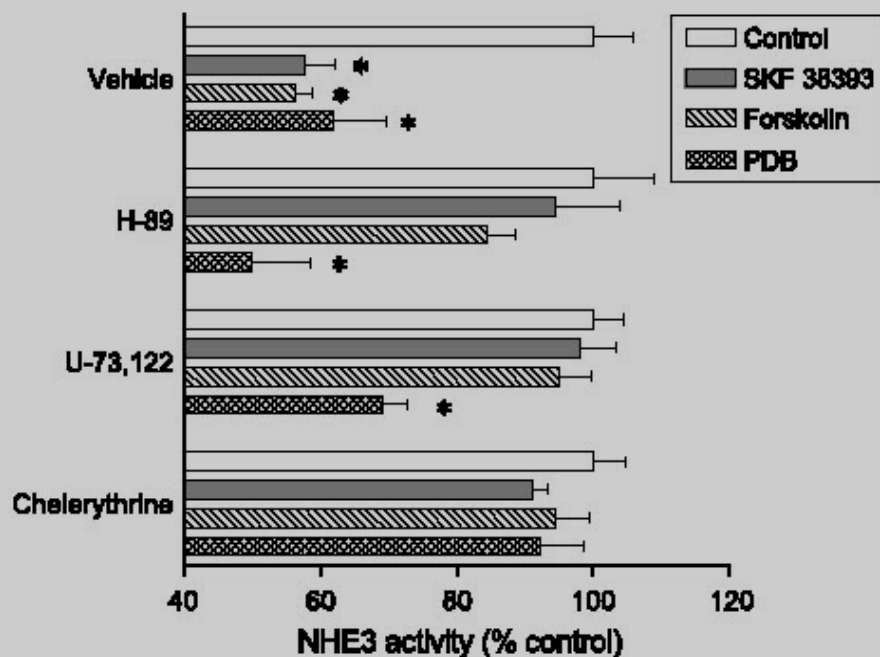
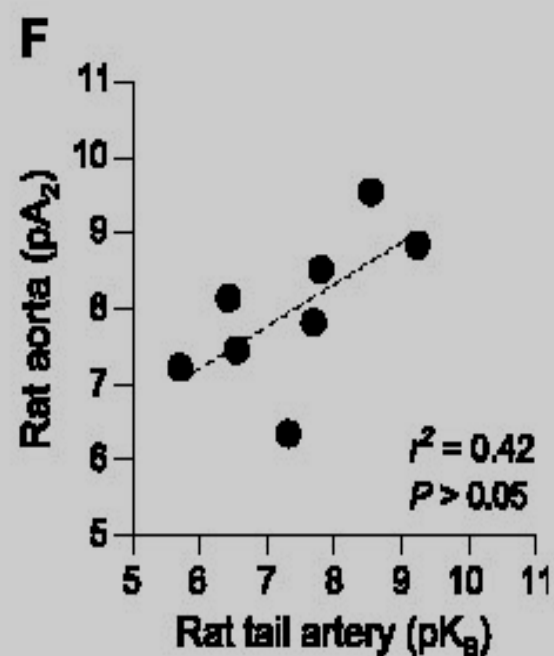
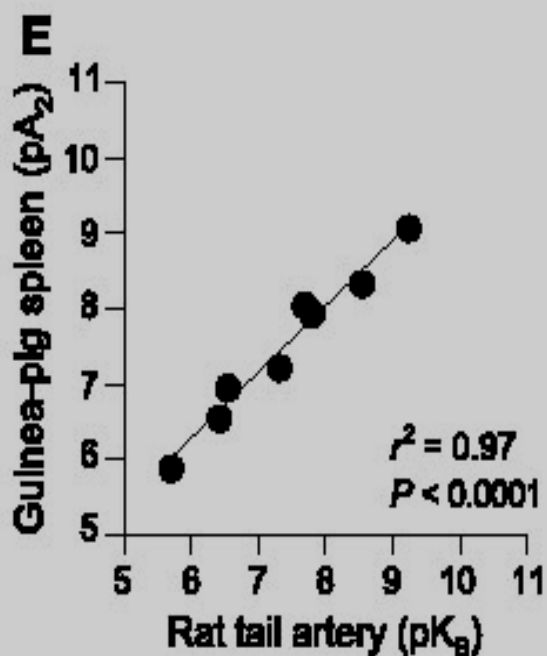
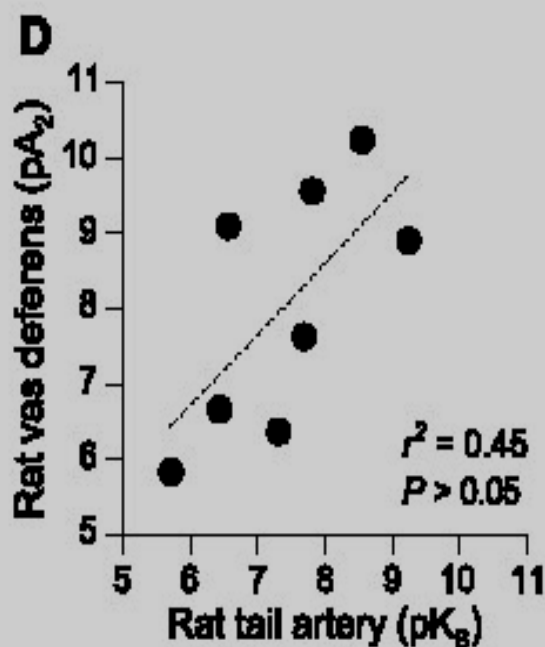
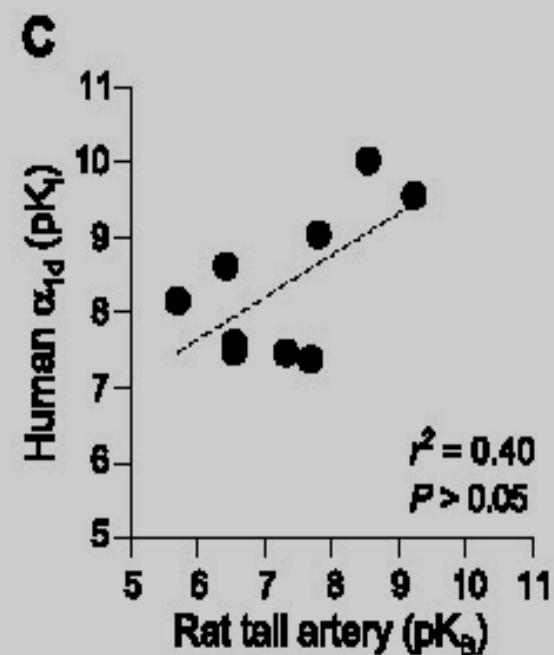
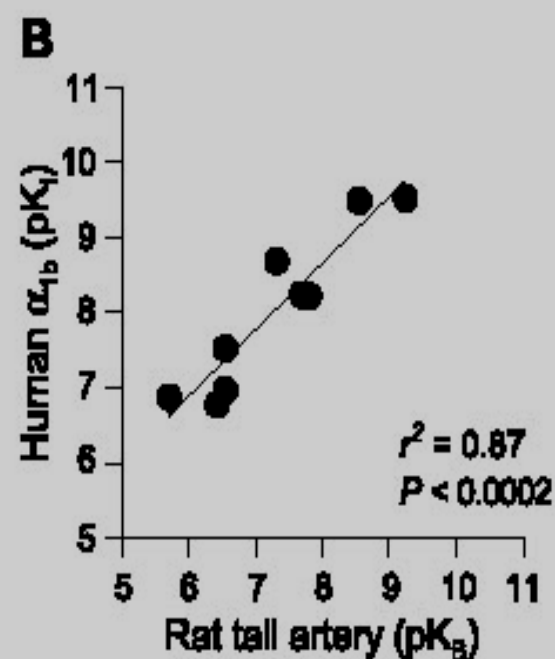
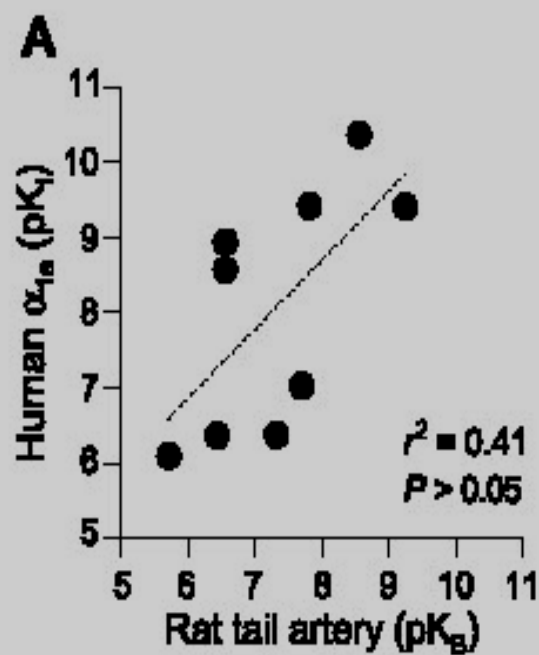


Fig. 5. Maximal relaxing responses (% of 40 mM K<sup>+</sup>) to CGRP in first-order mesenteric resistance (MrA), renal (RA), femoral (FA) and saphenous arteries (SA) of control rats ( $\square$ , CON) and rats that survived intrauterine stress ( $\blacksquare$ , IUS). Data are mean  $\pm$  S.E.M.



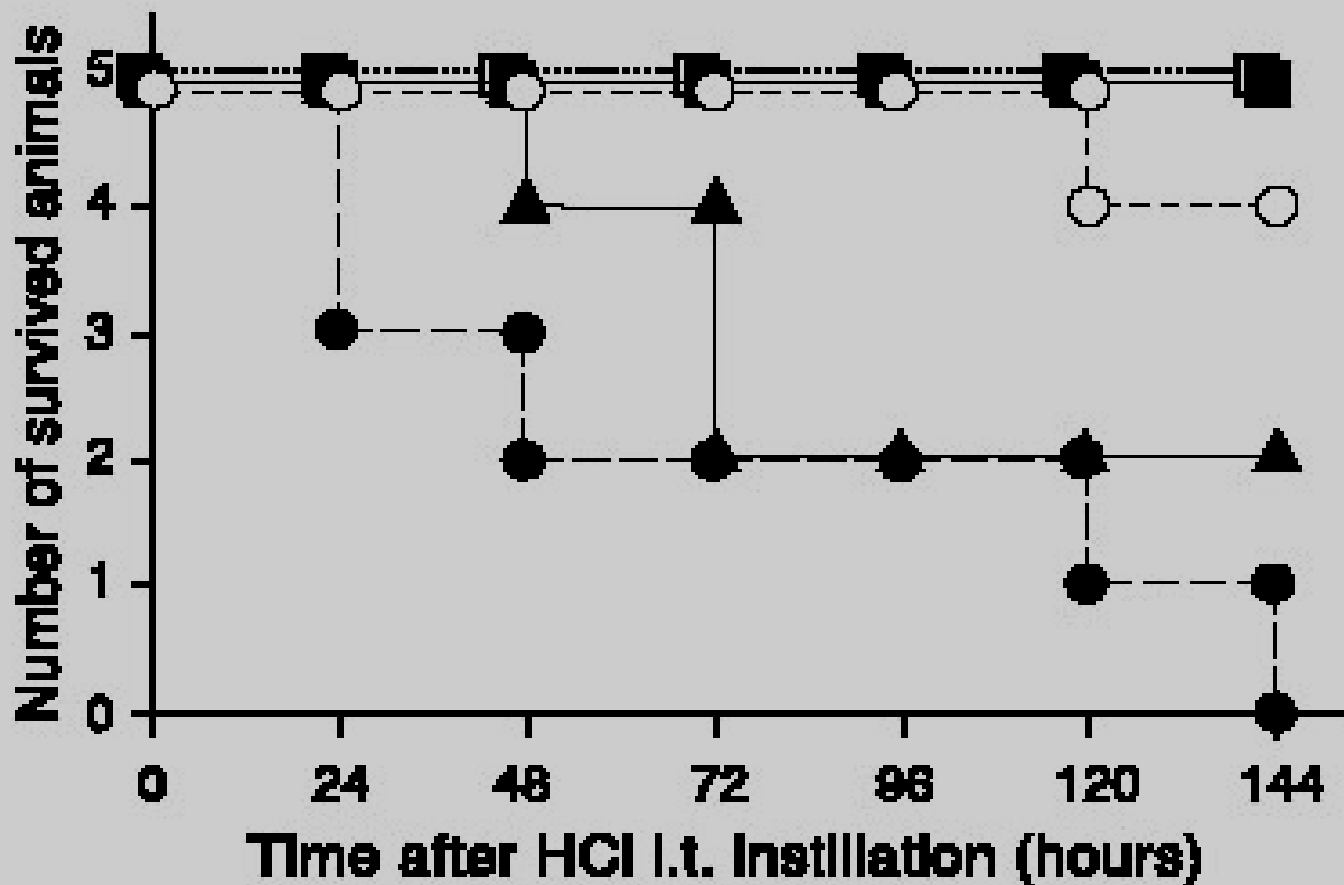


Fig. 1. HCl dose finding study. Different volumes (100 and 200  $\mu$ l) and concentrations (0.1 and 0.2 N) of HCl were intratracheally instilled to five animals in each group, and animal survival was monitored. Legend: normal control group (■ closed squares: PBS 200  $\mu$ l) and HCl control groups (□ open squares: 0.1 N 100  $\mu$ l, ○ open circles: 0.1 N 200  $\mu$ l, ▲ closed triangles: 0.2 N 100  $\mu$ l, ● closed circles: 0.2 N 200  $\mu$ l).

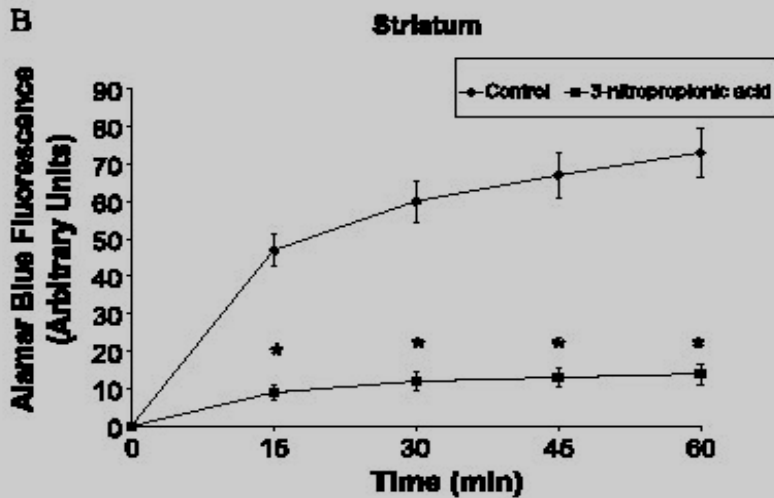


Fig. 1. Time course of the effect of the of succinate dehydrogenase inhibitor, 3-nitropropionic acid, on Alamar blue reduction in brain cortex (panel A) and striatal (panel B) synaptosomes. Values are means  $\pm$  S.E.M. \* $P < 0.001$  versus control.

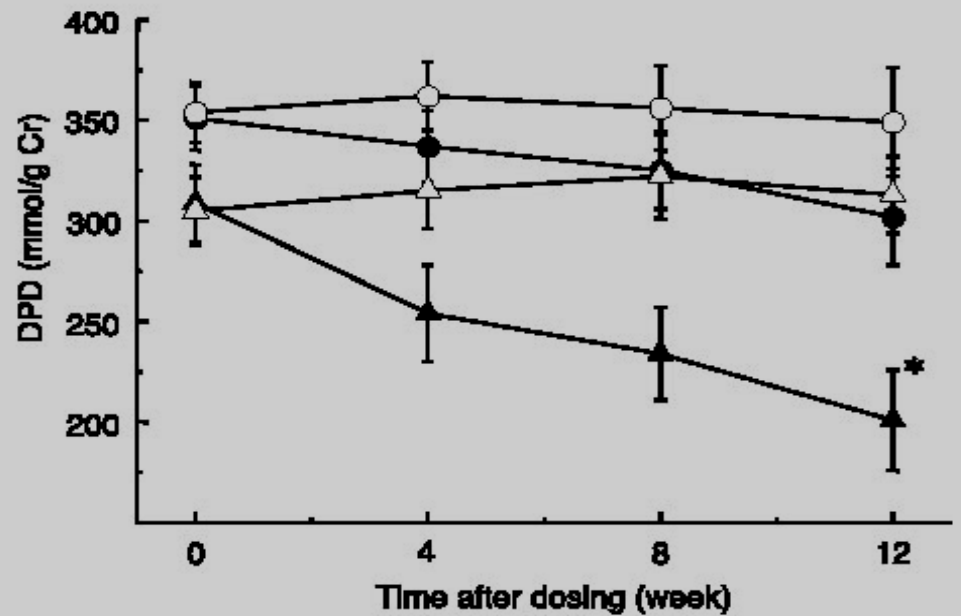


Fig. 7. Urinary deoxypyridinoline excretion during a repeated dosing of oxalcalcitriol in aged SHRSP. Mean  $\pm$  S.E.,  $n = 10$  in each. \* $P < 0.05$  vs. each control. ● Oxalcalcitriol (2HALO), ○ vehicle (2HALO). ▲ Oxalcalcitriol (14HALO), △ vehicle (14HALO).



# 正确地使用图表

- 确定你的主题-你想表达什么观点?
- 采用图表还是文字更有效?
- 哪种图表形式最适合你的目的?
- 读者能理解图表的内容吗?
- 揭示了数据的本质和你的观点吗?

# 用不用图表?

**Table 3. Oxygen requirements of various species of *Streptomyces***

Organism	Growth under aerobic conditions <sup>a</sup>	Growth under anaerobic conditions
<i>Streptomyces griseus</i>	+	-
<i>S. coelicolor</i>	+	-
<i>S. nocolor</i>	-	+
<i>S. everycolor</i>	+	-
<i>S. greenicus</i>	-	+
<i>S. rainbowenski</i>	+	-

<sup>a</sup> See Table 1 for explanation of symbols. In this experiment, the cultures were aerated by a shaking machine (New Brunswick Shaking Co., Scientific, NJ).

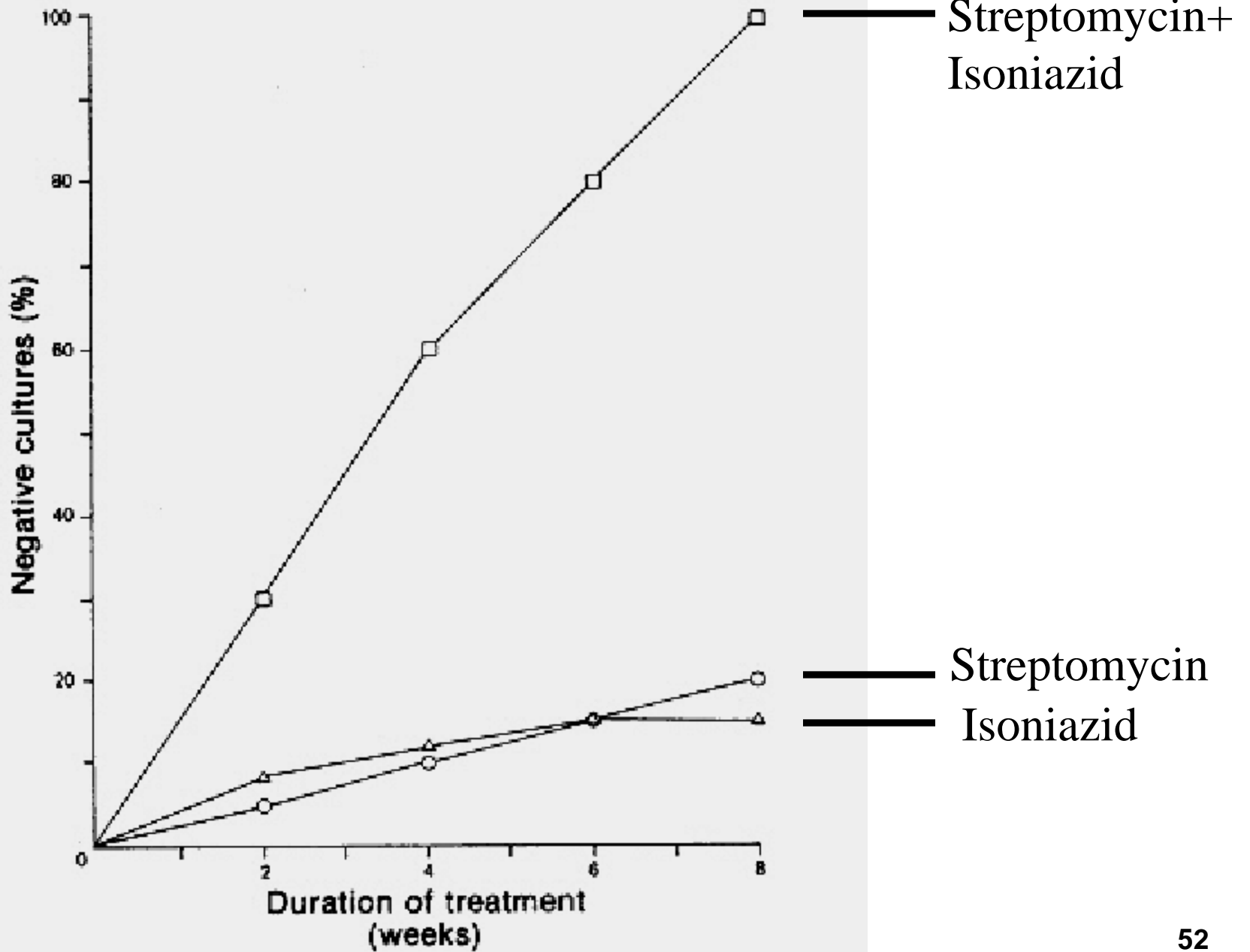
没有必要时不要用<sub>50</sub>

# 用表格还是图？

- 表：很多数据，缺乏趋势，侧重数字、描述
- 图：表现关联、趋势、因果关系等

**Table 9. Effect of streptomycin, isoniazid, and streptomycin plus isoniazid on *Mycobacterium tuberculosis*<sup>a</sup>**

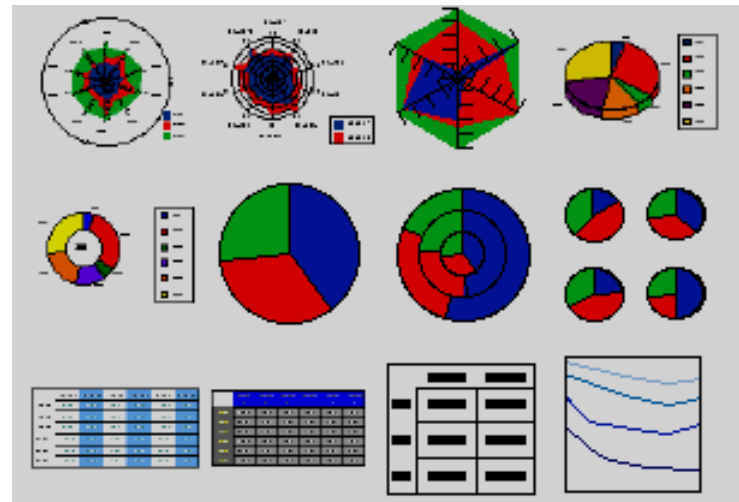
Treatment <sup>b</sup>	Percentage of negative cultures at:			
	2 wk	4 wk	6 wk	8 wk
Streptomycin	5	10	15	20
Isoniazid	8	12	15	15
Streptomycin + isoniazid	30	60	80	100



- 图像的获取
  - 使用扫描仪、使用数码相机、截取屏幕
- 分辨率
  - 图像仅用于显示在电脑上时，可选择100—150Dpi
  - 图像用于打印或出版时，可选择300—600Dpi
- 图像格式
  - 图像仅用于显示在电脑上或网上交流，可选择JPG格式
  - 图像用于资料保存、打印或出版，可选择TIF格式
- 图像大小

# 图表制作软件

- **GraphPad Prism 5.0**
- **Sigmaplot**
- **DeltaGraph 5.0**
- **Microcal Origin 7.0**
- **SmartDraw**
- **Excel**
- **SAS**
- **SPSS**



# GraphPad Prism-特点

- 自动更新功能
- 数据的统计容易理解
- 自动添加误差线
- 曲线拟合非常方便
- 可以选择各种分辨率输出图片

# 数据的分析与统计

- 对数据进行曲线拟合和回归的功能：线性回归、非线性拟合、曲线平滑、模拟理论曲线、对曲线的积分和求导、存活曲线及曲线下面积的计算等
- 统计分析功能：频度分布、t 检验(及非参数t 检验)、单因素和双因素的方差分析、相关性检验等
- 对数据进行变换的功能：对数据按指定公式进行数值变换、归一化、去除行、消除基线、X 和Y 数据进行置换等





## 4、讨论 Discussion

### 论文深度取决于选题和实验结果。四段论式讨论

- 背景材料：展开问题的提出，避免与前言重复；有关本研究的一些基本知识(不要离题太远)
- 实验结果的分析讨论：归纳结果；各指标的意义（与文献值比较）；结果说明什么问题和方法存在什么问题；最后可有一个小结（归纳）
- 对结果分析讨论：本实验观察到的现象的
  - 可能的发生机制（多参照文献推测）
  - 可能的（生理病理生理）意义（作用）
- 本实验存在的不足，如何进一步研究的分析，进一步提出的新问题
- Summary

其它注意点:

- ① 引证讨论文献知识太多(不同于学位论文), 掩盖了本工作的贡献
- ② 分析不合逻辑, 结论不当
- ③ 讨论太浮浅, 文献知识不熟悉
- ④ 写成工作总结, 缺乏学术高度
- ⑤ 要正确使用缩写词, 尤其是组别缩写词

## 5、致谢

- 参与部分工作
- 提供直接帮助:思路、材料、方法技术、实验条件及指教
- 基金资助

## 6、参考文献：为什么要引文献

- 立论依据的文献(第一段)：新、权威性文献；不用快报或摘要
- 自己工作的自引：工作连续性
- 实验结果与文献资料比较(第二段)：新，可用快报,会议及个人咨询资料
- 机理和工作意义分析(第三段):广引文献
- 方法学：经典文献,注意引文准确，不要转引

## 7、摘要

- 问题的提出 (Background)
- 本工作目的
- 对象; 方法(指标, 分组)
- 主要结果 (不要太多;要有数据和统计)
- 结论与展望

## 8、再推敲文章题目

- 切题,明确结果,缩写词?

## 9、投稿

- 按杂志稿约修定 (留底).
- 引用该杂志文章?
- 忌一稿两投

## 10、致命伤

- 目的不明确
- 重复性工作无创新
- 方法学或数据问题致结果不可信
- 临床研究:伦理;病例和对照选择;临床关系分析不充分