

# 如何发表有影响力的口腔临床研究

赖红昌

医学科研可分为基础生物研究模式和临床研究模式。其中基础生物医学研究常着眼于细胞和分子水平,采用基础医学的研究途径,阐述疾病发生发展和治疗的相关机制。而临床研究模式则以人为研究对象,综合运用临床医学、流行病学、统计学等多学科的理论和方法,对高质量的临床诊疗数据进行整合分析,着重研究疾病的病因、诊断、治疗和预防。目前我国的基础医学研究进步迅速,但是临床研究进步则相对缓慢。根据知名医学期刊《柳叶刀》2019年的报道:该刊每年接收来自中国的投稿数量位列全球第三,但是见刊文章数量则远远不及此[1]。这体现了我国临床研究基础薄弱的真实困境。

与临床医学的发展现状类似,我国的口腔医学发展也面临类似的问题:作为人口大国,我国口腔医疗的诊疗人次、疾病种类和病例数量都有着显著优势,然而我国的口腔临床研究水平与国际发达国家仍存在明显的差距。纵观国际口腔临床诊疗指南,罕有来自我国的研究证据;国际主流口腔学术团体中,也鲜见我国的临床医师;自主研发的创新口腔

药物/医疗器械中,国人的创新成果更是屈指可数。

值得注意的是,临床研究是确证医学技术是否 安全和有效的重要依据,也是基础研究成果走向临 床应用的必经之路。任何未经临床研究证实的诊疗 或者预防方式都有可能无效,甚至还可能存在潜在 风险。因而,高质量的临床研究证据是选择治疗决 策的最重要依据,也是保障人民群众根本利益的重 要举措。

随着我国口腔医学的飞速发展,我国已经成为了名副其实的"口腔大国"。但是只有通过高水平的临床创新和证据支持才可能真正科学制定治疗决策并服务于患者。也只有发表有影响力的临床创新成果,积极亮相国际学术舞台,才有可能掌握学术话语权,实现我国从"口腔大国"向"口腔强国"的转变。因此开展具有临床诊断和治疗价值的临床研究,发表有影响力的临床研究成果,是我国口腔医学发展突破瓶颈的关键。以下笔者将针对开展临床研究的意义和如何发展有影响力的口腔临床研究做一介绍。

## 1 为什么要进行临床研究?

临床医生在专注于临床技能的同时,常常会忽 视临床科研的重要性,甚至将临床科研与临床实践 对立起来。笔者认为如果不具备良好的临床科研思维,以探索性、批判性的态度投入临床实践中,必然只能成为一个只知重复劳动的"开刀匠",甚至可能在不断的重复中对错误越来越自信。临床研究是与临床实践相辅相成的,临床医生从临床实践中发现问题,通过临床研究解决临床问题,从而提高了临床技艺。没有临床实践就无法提出临床问题,没有临床研究解决临床问题也就无法提高临床技艺。

以上颌后牙区骨高度不足的种植修复应对策略为例:上颌窦侧壁开窗术是解决这一问题的经典方案。综合临床治疗经验和文献阅读的线索,我们发现经牙槽嵴顶上颌窦提升术可能是一种更微创的替代方案,由此我们可以提出一系列临床问题:何种临床适应证下可以使用该种替代方案?该种治疗流程中植骨方案与经典术式是否相同?其长期效果如何?针对临床问题设计一系列临床研究不仅可以验证和解决这些临床问题,更可以推动临床治疗理念的提升和临床技术的进步,最终更好地服务于患者。

## 2 如何做好临床研究?

#### 2.1 大量阅读文献

阅读文献是发现和提炼临床问题的关键。大量的文献阅读和充分的文献综述不仅可以帮助解决许多临床的困惑,更可以发现和借鉴众多研究思路,他山之石,可以攻玉<sup>[2]</sup>。文献阅读可以分为泛读和精读两种,临床医生应当结合两种方式。对专业领域一般文献的摘要和前言进行泛读,大致了解学科的热点和前沿,而对与自己课题直接相关的文献进行精读,重点了解材料与方法中交代的具体过程和对结果进行批判性解读。通过泛读和精读两种方式

的结合可以最大限度的利用有限的时间获得充足的 学术信息。

#### 2.2 热点解析

大量的文献阅读有助于熟悉专业领域当前热点。当你研究的内容属于当前学科的热点时,你的论著被引用的几率会大大上升,因此会更受主编青睐,也就更易于被接受。这并不是说我们只能针对当前的热点进行研究,而不能进行比较生僻领域的研究。应当认识到在绝大多数情况下,专业领域的热点都代表着该学科当前发展的关键科学问题,针对该问题的回答有助于促进学科发展,也就更受到关注。

2016年笔者团队在种植领域权威杂志《Clinical Oral Implants Research》的第一期一共发表了 4 篇论著(图 1),分别关注了种植体周围炎、上颌窦提升、前牙美学和种植体稳定性测量等四个方面。截止 2019 年 8 月我们查询到其被引用次数:种植体周围炎 67 次,前牙美学 21 次,上颌窦提升 19 次和种植体稳定性 5 次。从中可以发现当你的研究属于学科热点且能帮助解决学科关键科学问题时,该文章的被引用次数会远高于其他论著,因此该类型的文章通常也会更容易被接受和发表在更好的杂志上。

#### 2.3 走出创新误区

许多研究生和年轻医生在开展临床研究时常会 走进同一个误区:在获得研究灵感后却发现已经有 一篇或者数篇的相似研究发表,从而怀疑课题的创 新性。这里需要强调的是没有一篇文章能够论证所



图 1 四篇论著被引用情况

有的问题,同样的每一篇文章也总存在着一定的局限性和不足,当进行一些原位创新较为困难的时候,对原有文献局限性或不足的一点修正或创新同样是一个非常有意义的研究。

以笔者的自身经历为例,在十余年前我们预期对种植修复美学效果进行客观评价,检索文献后发现当时已经有文献报道了粉色美学指数 (PES) 作为评价美学的客观指标。然而进一步精读文献发现该指标仅被应用于骨水平种植体,那么对于临床广泛应用的软组织水平种植体是否同样适用呢。我们对此进行了相关的研究,而研究成果很快被接受并发表在种植领域权威杂志上。

## 3 研究设计

### 3.1 合适的设计方案

合理的研究设计是临床研究成功的第一步,研究设计选择的不当是不可挽回的错误<sup>[2]</sup>,将会导致整个研究被完全否定。常见的临床研究文献可以根据是否以作者本人的研究成果为依据分为一次文献和二次文献。一次文献主要基于作者本人的原创研究设计与成果,包括常见的期刊论文、研究报告、专利说明书、会议论文,二次文献是基于一次研究的结果进行分析研究综合概括而成,包括常见的系统综述、专家共识和临床指南等。这里简单介绍一次文献中常采用的临床设计(图 2):第一种称之为描述性研究,主要包括病例报告、病例系列和横断面研究;第二类称之为分析性研究,根据是否进

行了临床干预又可以分为两类,分别是观察性研究 (病例对照研究和队列研究)和干预性研究(随机 对照试验和非随机对照试验)。病例报告和病例系 列通常用于报道临床新技术和新发现,横断面研究 用于描述某种疾病或者并发症的"率"。病例对照 研究均为回顾性,是从果到因,反推暴露因素,因 此不能确切论证因果关系。而队列研究可以是回顾 性,也可以是前瞻性,甚至可以设计成双向性,它 是从因到果,因此可以确切论证因果关系。而临床 试验通常用于验证临床干预措施的疗效,随机对照 临床试验是证据等级最高的一类研究,是决定临床 干预措施能否临床应用的主要参考依据。通过随机 化可以最大程度控制患者的混杂因素,因此在临床 应用广泛。

#### 3.2 合理的样本量

在临床研究中,如果样本量过小,则可能会由于检验效能降低而容易导致 II 类错误的发生;相反,如果样本量过大,则容易造成人力、物力和时间方面的浪费,影响项目的可行性和研究质量。因此,科学合理的估计样本量具有重要的意义。

估计样本量的目的在保证临床研究结论具有一定科学性、真实性和可靠性的前提下确定所需的最小样本数。估计样本量的大小主要和下面因素有关: 1、检验水准( $\alpha$ ) 指对 I 类错误的要求,通常  $\alpha$  取 0.05,即要求出现假阳性结果的可能性控制在  $\alpha$  %以下。 $\alpha$  的取值越小,所需的样本量越大。 $\alpha$ 

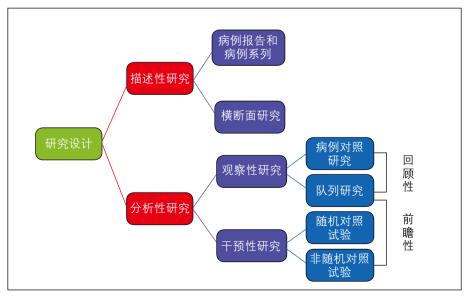


图 2 常见的临床研究设计

的取值存在单双侧之分,单侧检验的样本量少于双 侧检验。2、检验效能(1-β)指当两个总体确有 差异时,按规定检验水准 α 所能发现该差异的能力。 β 一般取单侧 0.1 或 0.2, 对应的检验效能 (1-β) 为 0.8 或 0.9 (即有 80 % 或 90 % 的把握能够发现 显著性差异)。β的取值越小,所需的样本量越大。 3、容许误差(δ)容许误差δ是指研究者要求或 者客观存在的样本统计量与总体参数间或样本统计 量直接的差值。δ值越小,所需的样本量越大。4、 总体标准差(σ)或总体率(π)总体标准差σ 反映了数据的变异程度, σ 值越大, 所需的样本量 越大。总体概率 π 越接近50%, 所需的样本量越大。 5、单双侧检验研究所需的样本量和设计的类型及 研究指标的资料性质有关,一般而言,在其他条件 相同时,单双侧检验所需的样本量不同,双侧检验 所需的样本量要大于单侧检验。

此外, 研究设计与假设也会影响样本量的计算。 在临床试验中,通常会进行优效性或非劣性假设, 此时计算样本量时需要设定优效性或非劣性阈值。 临床试验中常见的错误是在研究开始时进行了优效 性假设, 在研究结束时并未发现阳性结果, 则做了 非劣性假设, 殊不知同等情况下非劣性设计的样本 量要远大于优效性设计的研究, 因此在计算样本量 时就应当考虑研究设计与假设。

#### 3.3 合适的伦理考量

近年来学术界对临床研究的伦理规范愈加重

参考文献 [1] The Lancet. China'S research renaissance[J]. Lancet,

- 2019, 393(10179), 1385. [2] Tetzlaff JM, Chan AW, Kitchen J, et al. Guidelines for
- randomized clinical trial protocol content:a systematic

视[3],多数学术期刊要求临床研究投稿同时上传研 究伦理委员会批准的伦理申请文件,这也体现了临 床研究回归为临床患者服务的本质。所有涉人的研 究都需要通过伦理审批后才可进行,这类研究也包 括从临床患者上取得标本进行实验室指标测定的研 究。涉及患者召回的研究都要求签署知情同意书, 而对患者既往医学资料的整理和分析不需要知情同 意书。

值得强调的是, 近年来对临床研究中进行的临 床检查也有了明确的伦理规范。总体原则为临床检 查应当是临床治疗所需而非进行临床研究所需。以 口腔临床研究中常用的 CBCT 检查为例, 从伦理考 量出发该项检查仅能在临床治疗所需时进行, 而不 能为了收集临床研究数据而要求患者接受额外的放 射检查。虽然国内对此内容限制较少,但在笔者与 国际主流学术杂志主编交流中和参与的编委会讨论 中都明确提出此情况下,即使有研究者本国的伦理 批件仍会被视作违反医学伦理而予以拒稿。

综上所述,尽管我国口腔医学蓬勃发展,但是 口腔医学的临床研究水平仍存在明显不足。在这个 由"口腔大国"向"口腔强国"转变的关键时期, 争取发表更多高影响力的临床创新成果,争取国际 学术话语权是突破瓶颈的重中之重。因而, 从根本 上重视口腔临床研究, 以探索性、批判性的临床科 研思维投入到临床实践和创新中去, 从而更好地服 务于广大患者,进一步推动学科发展,是中国口腔 医师的重要素质和时代使命。

review[J]. Systematic Rev. 2012, 1(1), 43.

[3] Altman DG. Transparent reporting of trials is essential[J]. Am J Gastroenterol. 2013, 108 (8):1231-1235.