

# 如何选择科研课题

管远志

北京协和医学院  
微生物寄生虫学系  
医学教育研究与发展中心

2019-06



## 管远志

北京协和医学院微生物学系教授  
协和医学院教育研究与发展中心主任

教育部临床医学教育认证专家

北京医学教育学会副会长兼秘书长

“高等医学教育研究”杂志（电子版）副主编  
“协和医学”，“临床变态反应”及“基础医学与临床”等杂志编委

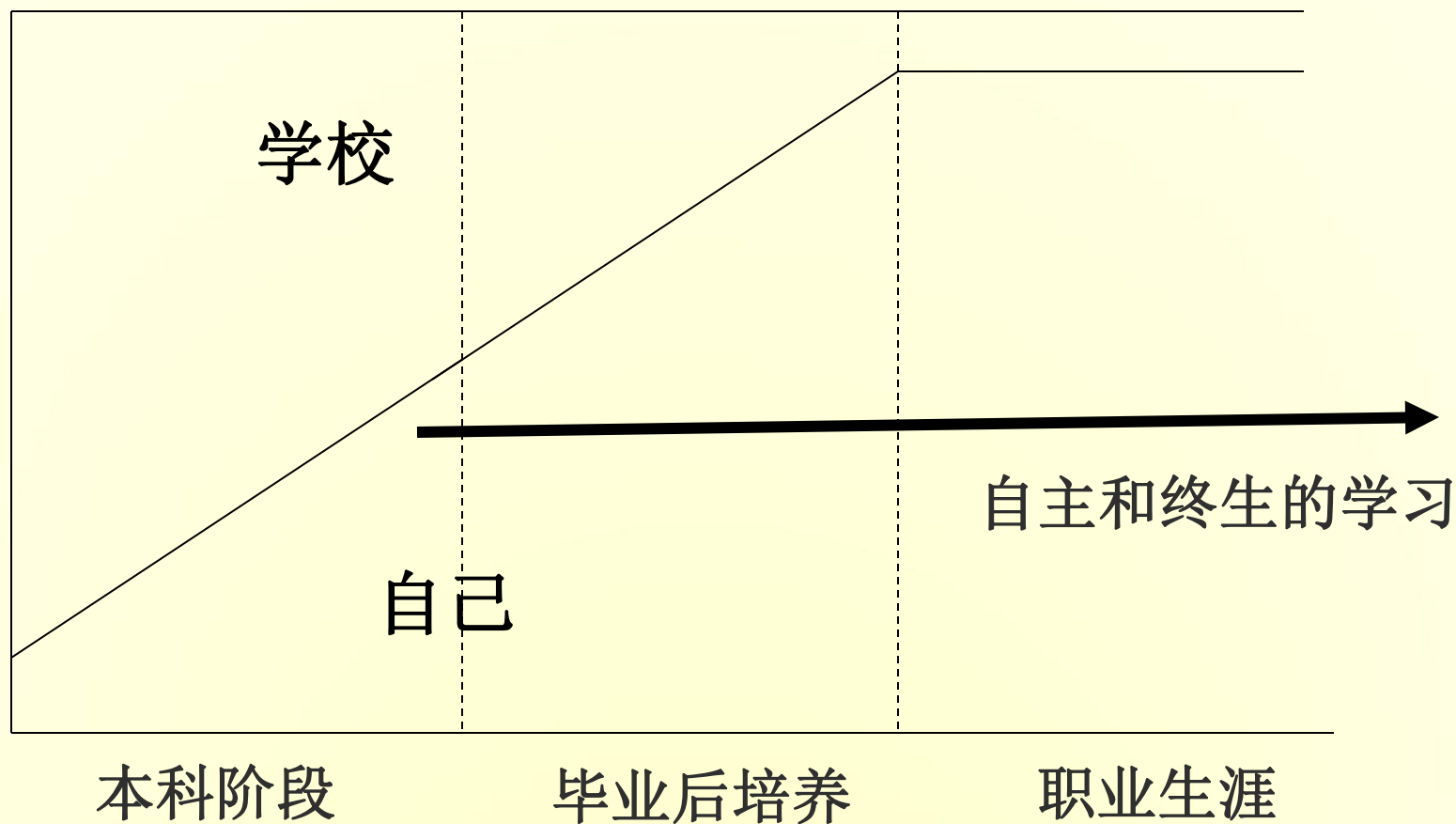
# 中国的医学生物学研究定位

- ← 长期以来重视的是实验室研究
- ← 随着资源的减少和国际研究环境的改变，开始重视应用型研究和转化研究
- ← 转换医学：应用研究的热门方向

# 为什么要做研究？

- ← 研究出自兴趣
- ← 研究出自临床工作的需要
- ← 研究是谋生的工具？
- ← 研究论文是晋升的唯一标准：SCI 和中国的理解误区

# 专业人员的成长道路



# 个人发展的理论



转换阶段1

转换阶段2

The expert holds  
the knowledge and  
transmits to the  
Learner  
专家向学生传授知识

Personal values,  
experiences and  
contexts influence  
**our knowledge**  
个人价值观和经验对获取  
知识的影响

We hold  
responsibility for  
knowledge; dynamic  
and contextual  
Accountability  
出于责任感对知识的  
不断追求

# 科研能力的构成

- ← 科学研究的基本过程（科研训练）
- ← 如何获得科研资助？
- ← 如何设计研究方案？
- ← 如何组织你的科研团队？
- ← 如何分析你的实验结果？
- ← 如何下结论？
- ← 如何写论文？

# 科学研究与大学的发展

- ← 研究型大学的定义与特色
- ← 研究型大学的培养目标与实现
- ← 研究型大学的科学研究应当如何定位？

基础研究

应用基础研究

应用研究





# 科学研究对教师本身的提高

- ← 科研的思维训练：循证，逻辑思维和批判性思维
- ← 科学研究的探索精神
- ← 科学研究的方法学训练对职业素养的影响
- ← 科研对教学和临床医疗及管理能力的影晌
- ← 教师的科研有什么特点？

# 科研和教学的关系

## 教学与科研的关系

- ← 研究员的科研？
- ← 教授的科研？

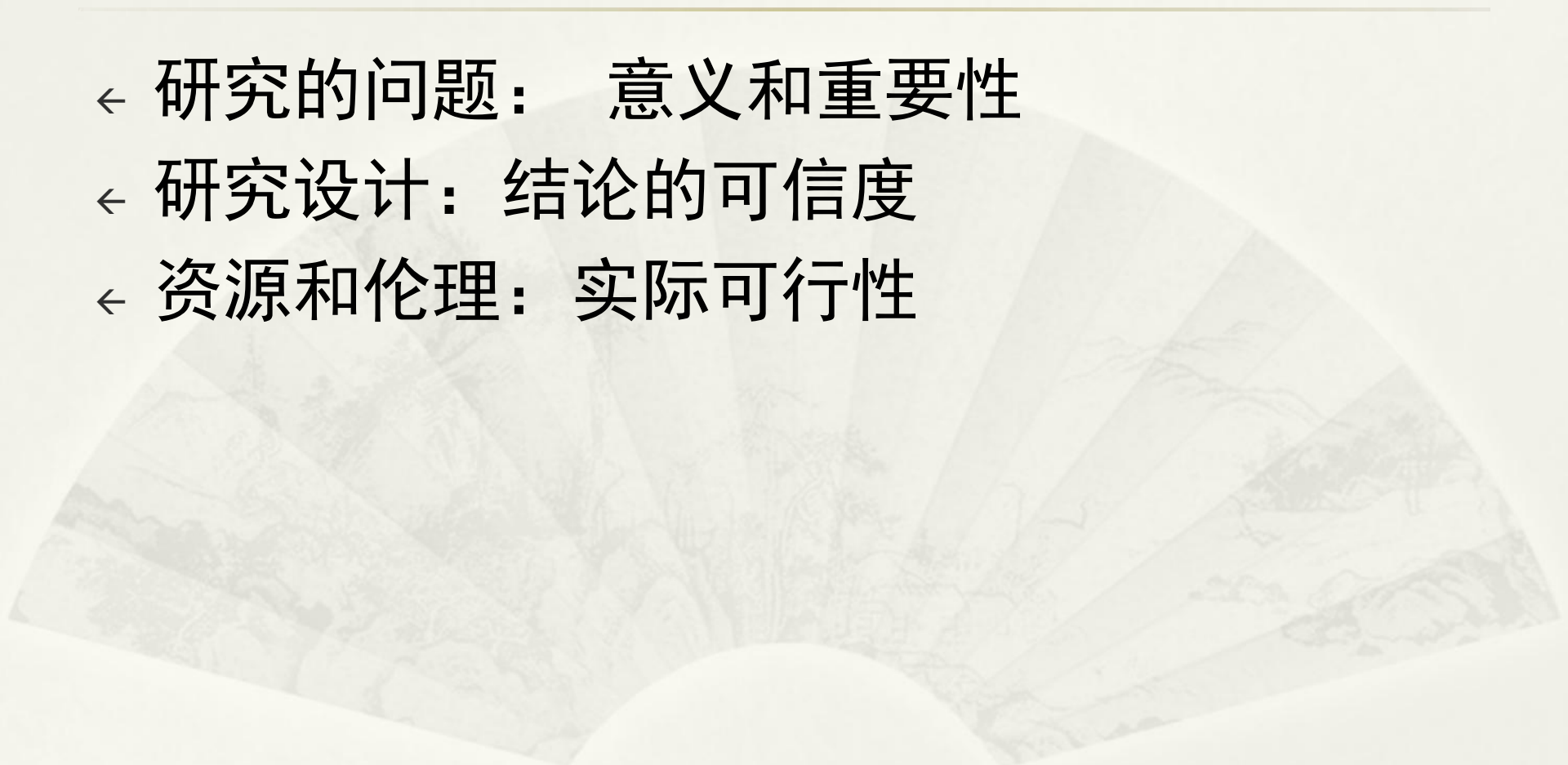
科学研究的探索精神、求证心理、  
严谨习惯和自信心是教学的必需！

# 科研课题的选择

- ← 三个选题的条件：兴趣，需要和资源
- ← 基础研究还是临床研究？
- ← 独立课题还是亚课题？

# 一项出色的研究有什么条件？

---

- ← 研究的问题：意义和重要性
  - ← 研究设计：结论的可信度
  - ← 资源和伦理：实际可行性
- 

# 科研伦理的四项原则

- ← 无害
- ← 有利
- ← 公平
- ← 尊重
- ?

何做？

该不该做

如

# 科研的基本过程



# 如何启动你的研究设计？



# 从已有的研究领域寻找题目

- ← 先要有自己的方向性判断（自己熟悉的领域，成熟的条件和资源，类似的研究经历和经验）
- ← 对文献报告的独立评价非常重要（有可能影响到你的研究方向和路径）
- ← 主要检索有无重复的研究或类似的研究
- ← 下面是一个失败的例子







不要单干  
寻找合作伙伴



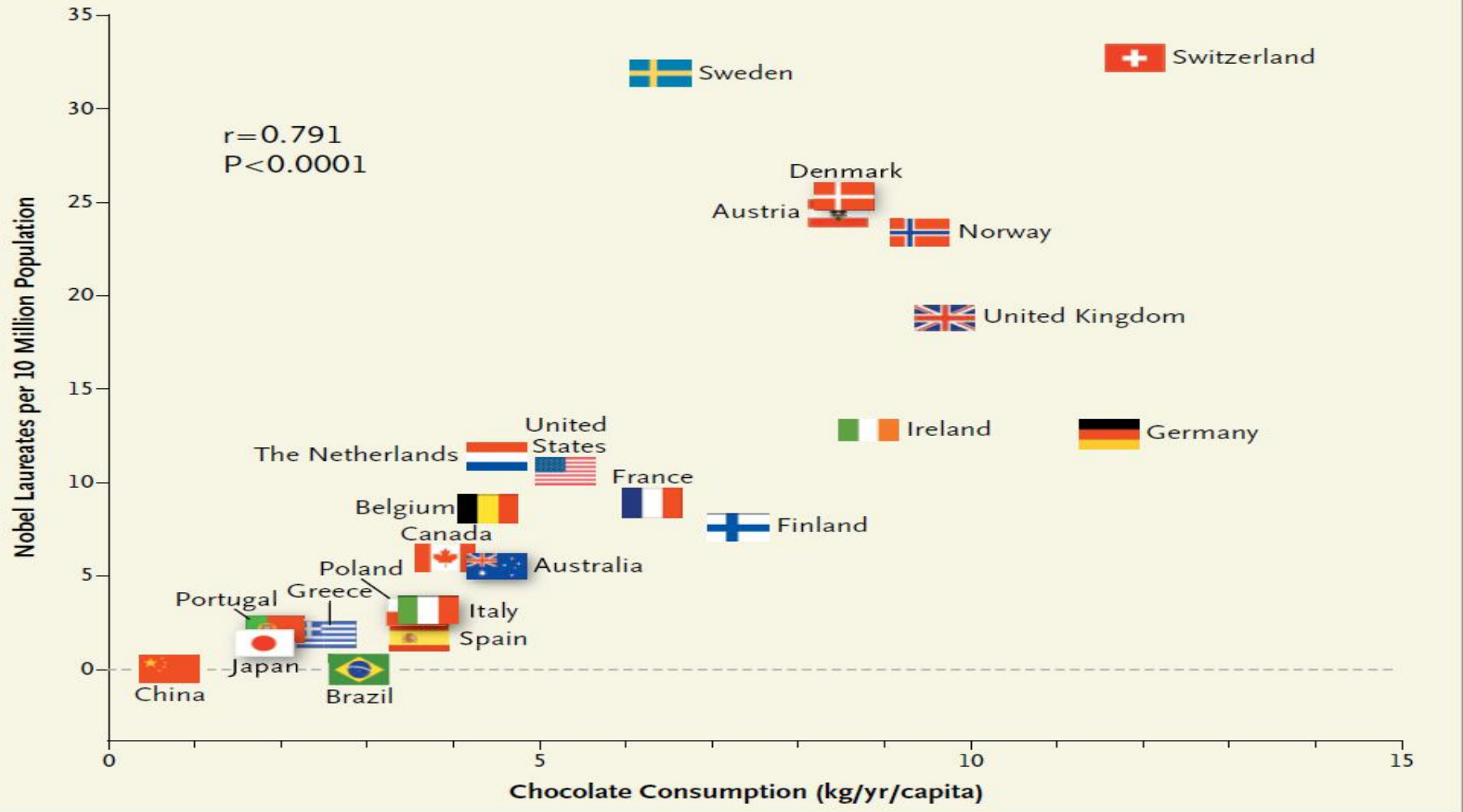
	NEJM	Lancet	Pediatrics
Single department	5		
Single institute	10	5	30
National	20	10	40
International	70	85	30

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



## Chocolate Consumption, Cognitive Function, and Nobel Laureates

Franz H. Messerli, M.D.



# 根据这一结论的深入研究

- ← 巧克力的什么成分起了作用？（似乎很有逻辑）
- ← 分子机理是什么？（开始有高科技的味道了）
- ← X成分（如5-羟色胺）对神经细胞的X蛋白表达的影响（进入了当今基础科研的主流）
- ← X成分对神经细胞基因序列的影响（如果有）
- ← 如果没有影响，从表观基因学的角度解释（更有高科技的味道了）
- ← 结论：巧克力中的5-羟色胺通过调控神经细胞中X蛋白的表达而起到提高智商的作用

# 巧克力的作用：


...

a) ...让你长胖！

b) ...让你快乐！

c) ...让你聪明！





**你相信这样的研究成果吗**

**?**

# 中国的研究资源

- ← 国家级
- ← 省部级
- ← 市级
- ← 部级（卫生部，教育部等）
- ← 国际组织
- ← 企业和其他机构

# 基础研究

- ← 选题首选考虑相应的资源条件
- ← 理论性研究
- ← 应用基础研究
- ← 应用研究（R & D）
- ← 基础研究的选题应当结合应用
- ← 目前基础研究的局限性

# 关于“软课题”研究

- ← 教育学研究的重要性尚未得到应有的重视
- ← 可供投稿的刊物较少
- ← 研究的自主性较强、
- ← 所需的研究资源比较容易获得
- ← 研究的结论需要较长的验证周期
- ← 国内外研究的误区



# 教学研究

---

- ← 教学研究的重点在教学方法学
- ← 比较差异主要是同一批对象的前后比较
- ← 研究的结论评价依赖考核考试方法的质量
- ← 设计十分复杂，混杂因素 (confounding factor) 较多客观存在，需要排除

举例：教育研究

## 医学教育研究所遵循的原则

1. 科学性原则（实验证明，可重复，具有普遍意义）
2. 创新性原则（没有人做过）
3. 理论与实践相结合的原则（工作、研究、改革三位一体）
4. 可操作性原则（有条件做）；

## 2、医学教育研究基本类型特点

	基础研究	应用研究	
目的	发现规律，建立理论	创新技术、新模式	
计划	比较自由	比较有弹性	
成果形式	学术论文、著作	专利或论文、著作	
成果转化	间接 周期长 不能预测	中介 周期短 大致预测	
成果价值	丰富理论，影响科学	形成模式，影响特定领域	
研究人员	理论家	教研员、校长、教师	
工作方式	个人创作	集体合作	
风险系数	高	中	
管理特点	自由创作，组织松散	强调管理，组织有序	
实例	人的发展理论	素质教育	

# 研究类型举例

- ★ 基础研究：建构主义对PBL的理论指导价值：  
大学本质与教育制度
- ★ 应用研究：医学教育临床见习的考核问题：  
临床教学质量的过程监控
- ★ 预测研究：信息化技术对医学教育方式的影响研究：  
教育投入机制与政府的关系
- ★ 评价研究：十年来我国医学教育硕士学术成效的调查研究：  
从两类不同的学位论文看研究生培养改革
- ★ 发展研究：教师流动研究：历史、现实与趋向

## 4、医学教育论文的分类与特点

### 基于研究类型的分类

理论型论文：对某些教学理念、观点和思路的探讨；

建构主义理论在医学教育领域中的应用

综述型论文：

一般院校五年制医学人才培养方案的研究与实践

描述型论文：如对某项教学改革的介绍

特色专业建设的实践与思考

实验型论文：有对照和统计分析；

PBL与LBL教学效果的研究与比较

# 临床研究

- ← 比较容易获得国际资源（巨大的人口资源）
- ← 比较容易获得企业的资助（可预见的利益）
- ← 易于根据自己的临床资源条件选择课题
- ← 操作和结果分析的要求很高
- ← 需要组建较大的团队

# 临床试验注册

国外期刊认可的主要临床试验注册网站：

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry ([www.anzctr.org.au](http://www.anzctr.org.au))
- ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- ISRCTN Register ([www.isrctn.org](http://www.isrctn.org))
- UMIN Clinical Trials Registry ([www.umin.ac.jp/ctr/index.htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm))
- Nederlands Trial Register ([www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl))

(未完待续)

# 临床试验注册

- 在不确定是否有必要注册试验时，建议注册
- 不能事后注册
- 严格遵循注册要求（即，描述试验）不影响原稿发表



# 临床研究的常用方式

回顾性研究

前瞻性研究

# 回顾性研究

- ← 比较容易控制但需要有完善的资料管理
- ← 费用较少
- ← 研究的可行性受到资源限制

# 前瞻性研究

- ← 研究内容和方向比较明确
- ← 入组标准和排除标准
- ← 失访状况的控制
- ← 费用较高时间可能比较长

# 最关键的是因果关系的确定

- ← 如何控制混杂因素？
- ← 冰激凌和汽车的故事
- ← 如何确定统计学意义？
- ← 你的样本量是否足够？
- ← 实验中的盲法设计必须严谨

# 科研选题的基本原则

---

← 要想获得确切的答案，必须首先提出具体的问题

托宾·韦伯斯特

# 如何得出一项出色的研究题目？

---

- ← 文献检索全面
- ← 研究问题具体，切入点准确
- ← 数据的获取质量
- ← 数据和结果的分析准确
- ← 严谨的逻辑和谨慎的推论

# 研究计划一览表

- ✓ 确保研究设计适用于假设检验
- ✓ 确立受试者纳入和排除标准
- ✓ 确定充足的样本量
- ✓ 确定适当的统计分析操作和所用统计软件
- ✓ 研究计划应当让所有参加研究的成员知晓

# 写好一篇综述（1）

---

- ← 整理自己的思路，确认：研究的意义，有无创新性，何其它研究结果的关系（否定？支持？增加新内容？）
- ← 向研究团队介绍一个清晰的研究背景
- ← 帮助写好论文



# 写好一篇综述（2）

---

- ← 文献检索检索（多大的范围？）
- ← 突出重点而不是简单的罗列
- ← 综述中可以有自己的观点和评价
- ← 适当引出自己的研究方向

# 写好一篇综述（3）

- ← 搜集材料的方法包括检索和从文献找文献两种方法（尤其是综述性的文章）
- ← 用于其他用途的综述（与自己的研究无关）
- ← 引用文献的种类：已发表，待发表和未发表
- ← 引用主要的文献（结论，方法等等）

临床儿科杂志 28 (10) : 995-997, 2010  
剖宫产与儿童过敏性疾病 (文献综述)

举例

北京协和医学院微生物学系 管远志 (北京 100730)

**摘要** 文章综述了新生儿肠道菌群的形成过程, 肠道菌群的构成及其对人体免疫系统的调控作用; 剖宫产和非母乳喂养方式对新生儿肠道菌群的不良影响, 由此而发生过敏症等疾病的机理。简要介绍了益生菌的定义, 其生理学意义和治疗及预防婴儿过敏性疾病的作用。

**关键词:** 肠道菌群 益生菌 免疫调节

C-section, immuno-regulation and children health Review:  
Guan Yuanzhi (Department of microbiology and parasitology,  
Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China)

**Abstract:** The colonization of neonatal gut flora and its identification by molecular technology, the biological mechanism of immune regulation by gut flora in infants and the potential outcome of abnormal colonization of bacteria in the gut of neonates through C-section as well as formula feeding are reviewed. The evidence of allergy origination from abnormal gut microbiota of infants resulted from C-section and formula feeding is described

**Key words:** gut flora probiotics immune regulation

大量的临床观察和实验研究都表明，人的生命早期，即从出生到3岁左右属于生长发育的窗口期，是决定一生健康的一个关键阶段。近年来提出的DOHaD（健康与疾病的发育起源）理论，正是根据大量研究结果，对于人体发育早期的健康状况和发育后期乃至成年时期各种疾病的关系做了有说服力的阐述。这些疾病包括肥胖，心血管疾病，糖尿病，过敏症和腹泻，上呼吸道感染及自身免疫病，生理和心理发育异常等等。其中，研究得比较充分的是新生儿的肠道菌群的生理学、生物学意义，尤其是其与过敏症的关系。本文将就这一方面的研究进展作简要的介绍。

**新生儿肠道菌群的形成及生理学意义。** 胎儿在母体内基本上是无菌的，并受到母体的免疫系统和胎盘屏障的保护。而且，为了防止胎儿和母体的免疫冲突，胎儿和母体的免疫系统都处于Th1功能弱而Th2功能相对较强，即免疫的耐受状态<sup>1</sup>。这种相对的免疫耐受状态随着新生儿期的发育逐渐向Th1主导的免疫功能发展，使Th1的功能增强而Th2的功能相对减弱，表现为婴儿对病原性微生物的抵抗力增强，而过敏反应和自身免疫反应受到一定的抑制。从而使机体的免疫系统达到新的平衡<sup>2, 3</sup>。在新生儿的这一免疫功能再平衡的过程中，肠道菌群起到至关重要的作用。激活新生儿免疫细胞，特别是Th1细胞功能的正是种类繁多的肠道菌。

新生儿出生时，母体的肠道菌群通过产道接触，皮肤接触和母乳喂养三条途径在婴儿的肠道内定植<sup>(4)</sup>，从而形成婴儿的肠道菌群。每个成年人的肠道菌数量相当于自身细胞总数的十倍<sup>(5)</sup>。肠道中细菌的种类超过800种，但是其中能在体外培养基中培养的还不到一半。大肠中细菌量最多，因为每克大便中有 $10^{11}$ 个细菌，而小肠和胃的细菌少得多，每克内容物分别含 $10^{4-8}$ 个细菌。回肠部位主要菌群是链球菌，乳酸杆菌，大肠菌，肠球菌和拟杆菌，而在大肠中定植的主要是梭状芽孢杆菌，拟杆菌，普罗维氏菌，梭菌，粪链球菌，丁酸弧菌，真细菌和很多未知的细菌<sup>(6)</sup>。虽然很多肠道细菌尚无法用人工培养基去培养，但是新的分子生物学技术为探究肠道生态系统提供了全新的手段，尤其是宏基因组学技术<sup>(7)</sup>，这种技术可以不依赖培养而研究微生物的结构，功能以及和宿主之间的相互作用。根据这一技术而开展的大量研究发现，我们人类真的可称为“超级生物”，因为人的基因组包括人体自己的和身上所定植细菌的基因，因此，我们的代谢特点也应当是人体和微生物代谢特点的总合<sup>(7)</sup>

肠道菌群的检测及肠道上皮的识别功能。目前非依赖培养的分子生物学方法是以16S核糖体RNA (rRNA) 的基因序列为靶分子的荧光原位杂交技术 (FISH)，采用荧光标记寡核苷酸探针，以完整细菌细胞的16S rRNA序列为靶分子<sup>8</sup>。也可用多聚酶链反应 (PCR) 方法与变性或温度-梯度电泳相结合，由此确定样本中大部分细菌的生物指纹<sup>8</sup>。定量实时PCR 技术则是用荧光标记的寡核苷酸探针来扩增靶DNA/RNA，根据产物的浓度变化计算出靶物质的初始浓度<sup>8</sup>。近来出现的一种将微阵列技术和16S rRNA 基因测序相结合的创新方法问世，可以从一份样品中同时分析几千个基因<sup>9</sup>。用上述分子生物学方法进行的研究表明，人体肠道中的细菌种类之多远远超出我们的认识，目前人类所知的可能还不到10%，其中，双歧杆菌和乳酸杆菌是已确认的益生菌，而拟杆菌类，大肠杆菌类等等属于条件致病菌，假单胞菌，梭菌类等等则属于有害菌<sup>9</sup>。胃肠道 (GI) 的一个常被忽略的功能是它对肠腔中细胞和大分子的选择性调节，从而调控微生物和大分子在肠腔和粘膜下组织间穿行。

生理状况下，GI的粘膜上皮是致密而又有选择性的物理屏障；微生物和大多数抗原大分子都无法进入粘膜下组织，而营养物则被主动吸收。肠道的这种功能结构，需要由肠道菌群通过肠道粘膜细胞上的构型识别受体家族（TLRs）的刺激和复杂的信号系统才能建成<sup>(10,11,12)</sup>这种复杂而完善的选择性屏障功能使机体可以阻止病原微生物的入侵，从而防止由此而引发的炎性反应，也能阻止大部分过敏原进入血液和淋巴系统引发过敏反应。肠道益生菌和TLRs等分子的作用还能调控Th1，Th2等免疫活性细胞，从全身免疫系统的层面平衡机体的反应性<sup>(13,14)</sup>

剖宫产和人工喂养与过敏的关系。大量的临床研究发现，破宫产的婴儿比阴道分娩的婴儿更易发生过敏症。阴道分娩婴儿的食物过敏比值比（Odd ratio）为1.0时，破宫产婴儿为2.5，而如果母亲有过敏史则高达7.815。同样，破宫产婴儿的哮喘，过敏性皮炎，枯草热等的发生率也明显高于阴道分娩的婴儿<sup>(16,17)</sup>更值得注意的是，即使到成年后，这种效应依然没有消失，如经破宫产分娩者成年后，哮喘的发生率仍然比正常分娩者高出约10%<sup>(18)</sup>虽然目前尚无免疫学研究的直接证据来解释这些临床观察到的结果，但微生物学的研究证明，破宫产婴儿和用普通奶粉喂养的婴儿肠道的菌群组成是有很大的不同。前者的粪便中双歧杆菌等益生菌的量较少而大肠杆菌，拟杆菌等条件致病菌的量较多。同样有趣的是，患有过敏症的婴儿肠道菌群和正常婴儿相比较也有类似的结果<sup>(9,19,20)</sup>如前所述，新生儿的免疫系统是处于Th2相对强势状态，因而易发生过敏和自身免疫性炎症等具有Th2细胞特征的免疫应答。双歧杆菌等益生菌能有效刺激免疫功能，尤其是肠道粘膜免疫系统的发育和成熟，通过促进Th1细胞的机能而恢复Th1/Th2的平衡<sup>(21,22)</sup>婴儿出生时从母体菌群的获得自己的肠道菌群，相当于获得了一套复杂的免疫调节器。



由于人体肠道免疫细胞最重要的功能之一就是区别致病菌和非致病菌，并维持对自身组织和细胞成分的耐受性。这一耐受性的不足或受损就会导致各种过敏反应和自身免疫性炎症。当肠道粘膜上皮识别出特定的病菌时会释出趋化因子和细胞因子，促进抗原特异性的免疫应答<sup>(23)</sup>。这种识别不同细菌的机制非常有趣，因为它同时牵涉到益生菌在抑制自身免疫方面的作用，而一些自身免疫病如I型糖尿病正是和肠道屏障功能受损有关<sup>(24)</sup>

另一方面，很多临床研究证明了益生菌对婴儿过敏症的治疗作用。举例来看，从2001年到2004年的三年间，有四项研究报告指出，使用益生菌治疗婴儿腹泻，可以使腹泻持续时间缩短18-30个小时<sup>(25)</sup>；从六个月时开始添加益生菌，随访至4岁时，发现过敏性皮炎的发生率比对照减少50%<sup>(26)</sup>；给早产儿添加乳酸双歧杆菌时，婴儿粪便中分泌型IgA的量增加近一倍<sup>(27)</sup>，这正是Th1细胞的反应特点而Th2细胞活跃时，有代表性的抗体是IgE和IgG11。

当肠道粘膜上皮识别出特定的病菌时会释出趋化因子和细胞因子，促进抗原特异性的免疫应答<sup>23</sup>。这种识别不同细菌的机制非常有趣，因为它同时牵涉到益生菌在抑制自身免疫方面的作用，而一些自身免疫病如I型糖尿病正是和肠道屏障功能受损有关<sup>(24)</sup>

另一方面，很多临床研究证明了益生菌对婴儿过敏症的治疗作用。举例来看，从2001年到2004年的三年间，有四项研究报告指出，使用益生菌治疗婴儿腹泻，可以使腹泻持续时间缩短18-30个小时<sup>(25)</sup>；从六个月时开始添加益生菌，随访至4岁时，发现过敏性皮炎的发生率比对照减少50%<sup>(26)</sup>；给早产儿添加乳酸双歧杆菌时，婴儿粪便中分泌型IgA的量增加近一倍<sup>(27)</sup>，这正是Th1细胞的反应特点而Th2细胞活跃时，有代表性的抗体是IgE和IgG11。

近年来，有关肠道微生物和免疫功能的关系引起越来越多的研究者的关注。有一种学说认为，在包括美国在内的工业化国家，30-40年来由于强化卫生和环境的清洁，人体因此缺乏与各种微生物的接触，是导致自身免疫病“流行”的原因，即所谓“卫生学假说<sup>28</sup>”。“卫生学假说”的核心是，越来越多的证据表明，免疫疾病（包括自身免疫病）的增多至少部分与“太干净”的生活方式和环境有关。支持这一假说的免疫学研究结果发现，新生儿的抗微生物免疫应答能更多诱导Th1细胞因子的表达，从而抵消Th2细胞因子的生物学作用。在没有足量微生物特别是益生菌的条件下，肠道的免疫细胞会加速生成IgE和激发过敏和炎症。另一可能是，在缺乏肠道微生物和寄生虫刺激的条件下，儿童期正常的Th1上调无法实现，于是形成了偏向Th2的免疫环境，其特点正是炎症和自身免疫病<sup>(29)</sup> 不论自身免疫病是否源自与微生物的接触太多或太少，目前一致的观点是，获得性免疫和Th1，Th2，Th17亚群与调节T细胞亚群之间的失衡是自身免疫病发病过程中的关键因素<sup>(30)</sup>

**结论。** 影响新生儿肠道菌群形成的主要因素是两条：一、剖宫产，新生儿在手术过程中几乎无法接触母体的菌群，代之以医院环境中的细菌；二、用普通的标准婴儿配方粉代替母乳喂养，如此新生儿既失去经母乳喂养弥补肠道菌群定植缺陷的机会，又无法获得刺激肠道益生菌生长的必要营养物质，如被称为益生元的某些低聚糖。这样的状况下，肠道菌群异常的新生儿较容易发生皮炎等过敏症，腹泻等感染和克罗恩氏肠炎等疾病，甚至影响到其一生的健康。况且，有研究表明，无论新生儿的肠道菌群来自何处，其肠道菌群一旦建立起来，在一生中都是相对稳定的<sup>(31)</sup>这就意味着异常的肠道菌群一旦形成也是颇难纠正的。因此决不能低估异常肠道菌群的，强调和鼓励自然分娩和母乳喂养对于儿童的健康是至关重要的。

参考文献：

- 1 Trustram G, Paslow, Daniel P, Stites, Abba I, Terr and John B. Imboden: Medical Immunology (M) : 10th Edition McGraw-Hill Inc, 2001: 386-393
- 2 Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al: Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection method (J) JPGN 2000, 30(1): 61-67
- 3 Jijon H, Backer J, Diaz H et al: DNA from probiotic bacteria modulate murine and human epithelial and immune functions (J) Gastroenterology 2004, 126(4): 1358-1373
- 4 Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S et al: Breast milk, A source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? (J) Neonatology 2007, 92(1): 64-66
- 5 Hao WL and Lee YK: Microflora of the gastro-intestinal tract, a review. (J) Method Mol Biol 2004, 268(6): 4914-5020
- 6 Björkstén B, Naaber P, Seppe MK: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children (J) Clin Exp Allergy 1999, 29(3): 342-346
- 7 Perterson DA, Frank DN, Pace NR et al: Metagenomic approaches to defining the pathogenesis inflammatory bowel diseases (J): Cell Host Microbe 2008 3(3): 417-427
- 8 Zoetendal EG, Collier DT, Koike S et al: Molecular ecological analysis of the gastro-intestinal microbiota a review (J) J Nutr 2004, 134: 465-472
- 9 Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB et al: Development of the human infant intestinal microbiota. a review (J) Plos Biol 2007, 5(6): 1556-1573
- 10 Cario E, Gorkon G, Podolsky DK: Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C (J) Gastroenterology 2004, 127(2): 224-238
- 11 Rumio C, Besussod, Polazzo M: Degranulation of Paneth cells via toll-like receptor 9 (J) Am J Pathol 2004, 165(4): 373-381
- 12 Otte JM, Cario E and Podolsky DK: Mechanisms of cross hyporesponsiveness to toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells (J) Gastroenterology (J) 2004, 126(8): 1054-1070
- 13 Osman S, Rask C, Wold AE et al: Impaired regulatory T cell function in germ-free mice (J) Eur J Immunol 2006, 36(5): 2336-2346
- 14 Ishikawa H, Tanaka K, Maeda Y et al: Effect of microbiota on the induction of regulatory CD4+CD25+ T cells (J) Exp Immunol 2008, 153(1): 127-135
- 15 Eggesbo M Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy (J) J Allergy Clin Immunol (J) 2003, 112(3): 420-426
- 16 Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T et al: Characterizing the composition of th

- 16 intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic diseases(J) FEMS Immunol Med Microbiol (J) 2001, 32(1): 1-7
- 17 Panders J, Stobberingh EE, k van den brandt PA et al:The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders (J) Allergy 2007 62(6): 1223-1236
- 18 Xu B, PekkanenJ, Hartikainen AL et al Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood . (J) J Allergy Clin Immunol 2001, 107(4): 732-733
- 19 Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E et al: Distinct pattern of neonatal gut flora in infants in whom atopy was and was not developing (J) J allergy Clin Immunol (J) 2001, 107(1): 129-134
- 20 Bjorksten B Sepp E, Julge K et al: Allergy development and intestinal microflora during the first year of life (J) J.Allergy Clin Immunol 2001, 108(4): 516-520
- 21 Alm JS, Swartz J Bjorksten B et al: An anthroposophic life style and intestinal microflora in infancy (J) Pediat r Allergy Immunol 2002, 13(1): 402-411
- 22 Dicksved J, Floistrup H, Bergstrom A et al: Molecular fingerprinting of children raised according to different lifestyle (J) Appl Environ Microbiol 2007, 73(10): 2284-2289
- 23 Xavier Rs, Podolsky: Unravelling pathogenesis of inflammatory bowel disease (J) Nature 2007, 427-434
- 24 Yadav H, Jain S, Sinha PR et al: effect of probiotic dahi containing acidophilus and L Casei in high fructose-fed rats (J) Nutrition2007, 23(1): 62-68
- 25 Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J and Guandalini S::Probiotics in gastrointestinal diseases in children:hard and not-so-hard evidence of efficacy (J) . JPGN 2006, 42: 454-475
- 26 Kallio M, Salminen S ,Poussa T et al: Probiotics and prevention of atopic disease : a 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial (J) lancet 2003, 361: 1869-1871
- 27 Geier MS, Butler RNGiggard PM et al:Lactobacillus fermentum BR11, a potential new probiotic, alleviates symptoms of colitis induced by

- 28 Rook GA and Brunet LR: Microbes, immuno-regulation and the gut (J) Gut, 2005 54: 317-320
- 29 Korzenik JR: Past and current theories of etiology of IBD, toothpaste, worms and refrigerators (J) J Clin Gastroenterol 2005, 39(1): 59-65
- 30 Korenik JR and Podolsky DK: Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease (J) Nat Rev Drug Discov 2006, 5:197-209
31. Frank DN and Pace NR: Gastrointestinal microbiology enters metagenomics era
- 32 (J) Curr Opin Gasenterol 2008, 24(1): 4-10

# 总结

---

- ← 科研课题的选择要先提出问题或假设
- ← 确保这个题目没有人做过
- ← 对这个课题有兴趣
- ← 有必要的研究资源（方法，技术和资金等）
- ← 符合伦理要求



# 集中精力在你的研究领域

新生或原创想法或路径

好的疑问，有回答的可行性

熟知行业现状-小道消息，会议，关键人物

---



在科学领域寻找你的立足之处



保持清醒  
勿忘四周!

赵学军：飞鹤研发副总裁

---

# 谢谢

!