

医学

科研设计与统计分析

Medical Study Design and Statistical Analysis

主 编 贺 佳

副主编 吴 骋 何 倩

马修强 金志超



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

科研设计与统计分析

Scientific Design, Experiment, and Statistical Analysis

主 编 傅 强
副主编 黄 勇 杨 强
编 者 王 俊 曹 强



清华大学出版社

TSINGHUA UNIVERSITY PRESS

医学科研设计与统计分析

Medical Study Design and Statistical Analysis

主 编 贺 佳
副 主 编 吴 骋 何 倩 马修强 金志超
编 委 (以姓氏笔画为序)
 马修强 王 睿 许金芳 吴 骋
 何 倩 吴美京 陆 健 金志超
 周宇豪 赵艳芳 贺 佳 谢 峰
学术秘书 吴美京



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

内 容 提 要

科研设计是医学科研的第一步。正确、合理、高效地进行设计,获得可靠的数据,解决医学科研问题,报告科研结果是医学工作者应该具备的基本科研素质。

本书从医学科研实例出发,针对常见的研究问题,详细介绍了如何进行设计、分析、报告结果和陈述结论的全过程。注重实际应用,对每个实例均给出相应的 SAS 软件实现过程,附有详细的语句说明;结合国际常见的医学论文报告规范对医学论文的撰写进行了详细介绍。本书思路清晰,语言通俗,易于理解、操作。

本书适合临床医学、基础医学、药学、公共事业管理、护理等专业的本科生、研究生,以及医学科研工作人员阅读、参考,亦可以作为《医学统计学》课程的辅助教材。

图书在版编目(CIP)数据

医学科研设计与统计分析/贺佳主编. —上海:第二军医大学出版社,2010.9

ISBN 978-7-5481-0084-3

I. ①医… II. ①贺… III. ①医学—科学研究—医学院校—教材②医学统计—统计分析—医学院校—教材 IV. ①R-3②R 195.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 141491 号

出 版 人 石进英

责任编辑 高 标

医学科研设计与统计分析

主 编 贺 佳

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

电话/传真:021-65493093

<http://www.smmup.cn>

全国各地新华书店经销

江苏南通印刷总厂有限公司

开本:787×1092 1/16 印张:14.25 字数:347千字

2010年9月第1版 2010年9月第1次印刷

ISBN 978-7-5481-0084-3/R·890

定价:39.00元

前言

科研设计是决定医学科学研究成败的关键环节之一。科学合理的设计是研究成功的基石,反之则可能会使其面临被葬送的风险。有文献报道:在公开发表的学术论文中,统计学的误用率高达 80%,其中科研设计方面的错误率达到 30%。目前一些期刊,特别是国外著名医学期刊,如 The Lancet、JAMA 等,在研究开始前均要求将研究方案进行登记注册,如果实验设计不正确,文章观点再新颖也难以发表。由此足可见设计在医学科研中的重要性。

本书从医学科研的各类实际问题出发,以“案例提出——问题分析——实验设计——统计方法——软件实现——结果解释——问题解决”为序的章节撰写结构,注重介绍解决问题的思路和方法,如何得到可信的、有指导实践意义的结论,取材强调实用,理论力求简洁严谨,将科学性和实用性相结合。读者可以根据所遇到的问题找到相应的章节,了解并熟悉从设计到分析,以及得出结论、解决问题的全过程。特别指出的是,本书对于设计和分析过程中所用到的统计方法均给出了 SAS 程序加以实现,操作简便,读者无需进行繁琐的计算就可以在科研工作中科学、正确地运用统计设计与统计分析,合理、高效地进行医学科研,使设计正确、结果可靠、结论可信。

本书从内容上整体可分为 4 个部分,包括概述、实验性研究设计及分析、调查研究设计及分析、医学论文撰写。第一章绪论对医学科研设计及医学科研工作的基本步骤进行概述。第二章至第六章不仅详细介绍了实验设计的基础知识和常用的单因素与多因素实验性研究的设计方法及其统计分析方法,还特别介绍了各类临床试验的设计及分析,包括平行组设计、交叉设计、成组序贯设计、动态、设计等,以及诊断试验的设计及分析,包括不同诊断试验设计类型的样本量估计方法、诊断试验的常用分析指标及 ROC 曲线。第七章和第八章介绍了常用调查设计及分析方法和调查问卷的设计及评价。第九章结合随机对照试验报告统一标准(CONSORT 声明)介绍了医学科研论文撰写的基本格式与要求,帮助读者更为规范地报告医学研究成果。

第二军医大学卫生统计学教研室的科研设计与统计分析选修课程已开设了 7 年,与公共课程《医学统计学》相辅相成,深受学生欢迎。此次正式出版,融合了任课老师多年的授课实践经验,强调科学与实用并重,设计以实例讲解,相应的统计分析辅以 SAS 软件实现,



科学但不枯燥,实用却又不失严谨,编写方式新颖独特,简洁实用。

本书适合临床医学、基础医学、药学、公共事业管理、护理等专业的本科生、研究生,以及医学科研工作人员阅读、参考。也可作为《医学统计学》课程的配套教材。

本书在编写与修订的过程中,得到了第二军医大学卫生统计学教研室孟虹副教授的指导和帮助,在此表示衷心地感谢。

因编者的能力有限,对于书中不足之处还望广大读者提出宝贵的意见和建议。

贺佳

2010年8月于上海

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 医学科研设计的基本概念	(1)
第二节 医学科研工作的基本步骤	(4)
第二章 实验设计的基础知识	(7)
第一节 实验设计的基本要素	(7)
第二节 实验设计的原则	(9)
第三节 实验误差及其控制	(18)
第四节 临床试验设计的基础知识	(20)
第三章 单因素实验设计及分析	(29)
第一节 完全随机设计	(29)
第二节 随机区组设计	(36)
第三节 拉丁方设计	(42)
第四章 多因素实验设计及分析	(49)
第一节 析因设计	(49)
第二节 正交设计	(55)
第三节 重复测量设计	(63)
第五章 临床试验设计及分析	(72)
第一节 平行组设计	(72)
第二节 交叉设计	(85)
第三节 成组序贯设计	(94)
第四节 动态设计	(99)
第六章 诊断试验	(104)
第一节 诊断试验的概念	(104)
第二节 诊断试验设计	(105)
第三节 常用指标及 ROC 曲线	(112)



第七章 常用调查设计及分析	(131)
第一节 调查研究的分类	(131)
第二节 现况研究.....	(132)
第三节 队列研究.....	(144)
第四节 病例-对照研究	(152)
第八章 调查问卷的设计及评价	(163)
第一节 调查问卷的设计	(163)
第二节 问卷的信度及效度分析	(174)
第九章 医学科研论文的撰写	(187)
第一节 医学科研论文的基本格式与撰写	(187)
第二节 CONSORT 声明	(190)
第三节 医学科研论文中统计结果的表述	(211)
附录 ROC 宏程序代码	(215)
参考文献	(222)

第一章

绪 论

医学研究历经漫长的发展,已经从根据现有医学理论和医生良好愿望进行临床决策转变为以证据为基础的循证医学(evidence-based medicine, EBM)。如何获得可靠的“证据”成为医学研究的主要问题之一。研究设计是解决该问题的第一步,其在医学科研中的重要地位如著名统计学家 R. A. Fisher 所言:“To call in the statistician after the experiment is done may be no more than asking him to perform a postmortem examination; he may be able to say what the experiment died of.”(当实验结束后寻求统计学家的帮助,就好像请他为实验进行尸检,统计学家可能会告诉你实验失败的原因。)可见,正确合理的设计是医学科研成功的基础。

第一节 医学科研设计的基本概念

医学科研设计是对医学科研具体内容与方法的设想和计划安排,是保证课题能否取得预期结果的重要一环。如果设计不合理、不严谨,将会导致整个研究工作的失败,造成人力、物力和时间的浪费。与其他科学研究不同,医学研究有其特殊性,因此医学科研设计也有其特殊的要求。下面,首先了解一下医学研究的特点。

一、医学研究的特点

由于医学研究与其他科学研究在研究对象、研究内容及研究目标等方面的差异,使医学研究具有许多与其他学科领域研究不同的特点,主要包括以下几点。

(一) 研究条件不易控制

医学研究的对象主要是人和动物,以人多见。由于人同时具有生物属性和社会属性,以人为对象的研究要比以动物为对象的研究复杂得多,实验条件也难以控制。

(二) 研究周期较长

在不了解实验对人体可能产生的影响或危害的情况下,不允许研究者按自己的意愿在人体上直接进行实验,而需要采用模拟的方法,先建立动物模型,在充分了解实验对动物所产生的效应后,方可进一步进行人体试验。动物实验的目的是为人体试验做准备,从动物实验到人体试验需要的时间周期可能很长。



(三) 实验对象个体差异大,影响因素多,实验结果变异程度大

人在形态、生理和精神等方面的个体差异大,影响医学研究结果的因素多。因此,在设计、实施和结果分析时要充分考虑、合理控制可能的影响因素,否则,得到的实验结果就可能无法正确地反映真实情况。

(四) 涉及伦理道德问题

在以人为研究对象的研究中,经常涉及伦理和道德问题,所以在人体研究中应遵循知情同意的原则,并注意保护个人隐私。目前,动物的伦理问题也越来越受到研究者的重视。

鉴于医学研究的这些特点,医学研究设计也有相应的严格要求。如:考虑到个体变异,研究中需具备一定数量的观测,即样本量;为了平衡研究因素以外的其他因素的干扰,需设立对照组等。

二、常见的医学研究及其设计类型

根据研究者是否能主动地对研究对象施加干预,医学研究从整体上分为两大类:研究者可以主动施加干预的实验性研究(experimental study)和研究者无法施加干预的观察性研究(observational study)。医学研究的类型不同,其设计方法也有所不同。

(一) 实验性研究

实验(experiment)是指在人为地控制一些条件与因素的基础上,对研究对象施加干预措施,观察或测量由此引起的结构、功能、生化或疾病过程的变化,这种变化以效应指标来表示,通过相应的效应指标揭示事物发生发展的规律性。其主要特点是研究者能主动地对研究对象施加干预,并能进行随机分组。如为考察某种药物的3种不同剂量对大白鼠肝脏ATP含量的影响,研究者可以将符合条件的大白鼠随机分成3组,对不同组别的大白鼠给予不同剂量的药物,一段时间后测量不同组别大白鼠肝脏中ATP的含量。这里,研究者主动地给不同组别的大白鼠服用了不同剂量的药物,即为干预。

根据研究对象的不同,实验性研究分为以动物或生物材料为对象的动物实验(animal experiment)、以人为对象的临床试验(clinical trial)和以人群为对象的社区干预试验(community intervention study)。

1. 动物实验

动物实验是以动物作为研究对象,再根据获得的结果逐步过渡到人体。动物实验分急性、亚急性及慢性3种,前两种多用。如毒物的致畸、致癌、致突变实验,药理实验及其损伤,手术的病理变化实验研究等。其优点在于,许多方面可由研究者任意安排,因而可使研究设计得更严密,在比较实验中可使各组间的可比性更好。但动物实验也有其局限性,需注意以下几点。

(1) 动物实验的结果不能直接用来解释人类的疾病现象

用臭咸菜卤(浓缩)或霉玉米在小白鼠中诱发肝癌成功,并不能说明这两者就是人类肝癌的病因,还需要更多的研究才能证实这一点。



(2) 动物种系间生物学特点存在差异

不同种系的动物有不同的生物学特点(包括发病特点),有些动物易患肝癌,有些动物好发乳癌,因而应设立同一种系(或株)的动物作为对照,以鉴别某种物质的致癌性。

(3) 动物实验中,常会发生意外死亡

一方面应尽量防止这种情况的发生;另一方面,一旦有动物死亡,要分清是实验药物中毒还是其他原因死亡。要根据研究工作的实际情况决定是否放弃死亡动物的实验数据,绝不能一律弃之。

2. 临床试验

临床试验是以人作为研究对象,对治疗效果作出评价的实验性研究。一般局限于对受试者身心无损伤的试验。可以是短期观察,也可以是中期或远期追踪观察,目的多是为了观察某种药物或疗法的安全性和疗效。如采用某新型化学药物治疗类风湿性关节炎的安全性和疗效等。

3. 社区干预试验

社区干预试验是以社区人群作为对象的实验性研究。多在某一地区的人群中进行,持续时间一般较长,其目的是观察某项保护措施对抑制某种危险因素致病的效果。如观察新生儿注射乙肝疫苗对预防乙型肝炎的作用;在克山病流行地区对人群加服硒剂,观察克山病发病率的变化等。由于社区干预试验难于对受试对象进行良好的随机分配,因此又称为准(类)实验性研究(quasi-experimental study)。

实验性研究的设计称为实验设计(experimental design)。根据实验性研究的特点与分类,实验设计中动物实验与临床试验的研究对象接受何种干预措施应该由随机分配而定,以使各处理组间受试对象具有较好的均衡性,即除处理因素外,其他因素对不同组别的影响应保持均衡,组间具有可比性,从而可以客观地评价干预措施的作用;实验设计能将多种干预措施同时安排在较少次数的实验之中,更有效地控制误差,达到高效、精确的目的。

实验设计的有关概念、常用设计类型及分析方法,将分别在第二章至第四章进行介绍。评价新药、新疗法的临床试验设计与分析将在第五章进行介绍,评价新诊断技术的诊断试验的设计与分析将在第六章进行介绍。

(二) 观察性研究

观察性研究又称为调查(survey)。研究中,研究者只是“被动”地观察客观情况,不对研究对象施加任何干预措施,无需或者不能对研究对象进行随机分组。如:调查了解某市2009年40岁以上居民冠心病患病率。该市40岁以上居民冠心病的患病率在调查时已经客观存在,研究者只需客观记录调查结果。

调查是现场研究的一个重要部分,调查研究的设计称为调查设计(survey design)。调查设计区别于实验设计的主要特征是:所研究的现象及相关特征(包括研究因素和非研究因素)客观存在,研究者不施加干预措施,也不能采用随机分配的方法来平衡或消除非研究因素对研究结果的影响。调查设计的基本步骤是:根据研究目的,确定调查对象(目标人群)和对象的选择方法;将研究指标转化为调查项目,设计成调查表或问卷(questionnaire);确定资料的收集方法、整理计划和统计分析等。常用的调查设计及分析、调查问卷的设计与评价将分别在第七章、第八章进行介绍。



一般而言,实验性研究比观察性研究能更好地控制误差,两者在统计设计上也不尽相同。但两种设计方法并非彼此完全独立,实际工作中经常结合应用,相互补充。现场调查可为实验性研究提供线索,而实验性研究的结果又必须回到现场实践去验证,再通过调查来说明。如开发新药通常经过如下研究阶段:低等动物→高等动物→人体,如果是预防性药物还需进行人群的预防性干预实验。此例的设计方法经历了实验设计、临床试验设计和调查设计的过程。尽管调查研究在流行病学与病因学研究中具有重要的地位,但是调查所得的线索,往往需要实验室与临床试验的进一步结合研究,才可能得到较为可靠的结论。

第二节 医学科研工作的基本步骤

开展一项医学科研工作大体要经过 5 个基本步骤:科研选题、科研设计、具体实施、数据整理与统计分析、科研结论与研究报告。5 个步骤丝丝相扣,密不可分。完成好一项研究,既要有扎实的专业知识,也要有严谨的统计思维与统计设计和分析方法的正确运用。

一、科研选题

医学科研选题就是确定所要研究的题目。科研人员选题一般是在原有工作的基础上,或是在非常熟悉的研究领域,经过长期的观察和反复思考拟定的,选题要具有创新性、先进性,要具有研究价值与科学意义。选题的好坏影响到整个研究的水平与最终成果的认可程度。

(一) 准备工作

在确定科研选题前,必须充分查阅大量国内外有关文献资料,熟悉本研究领域的国内外最新研究进展,并精读一部分前沿文献,寻找突破点,论述问题,提出假说,在现有研究结果的基础上,结合自身特点,提出具体、可行的研究目标。

(二) 选题原则

确定一个有意义的研究课题,必须严格遵循创新性、先进性、科学性和可行性的基本原则。其中,创新性是科研工作中最重要的原则。创新是指别人没有研究和涉及的问题,是本学科或领域的研究空白点,或者是别人虽对此研究过,但你的研究将会在理论或应用上有新的发展和补充。在重点考虑创新性的同时兼顾其他“三性”,根据具体情况全面分析和考虑,使四项原则达到协调统一。

(三) 研究条件和优势

当前科研经费都很紧张,因此在选题时还要考虑课题组的研究工作基础、实验室仪器和设备条件等因素,以便准确地把握课题的研究目标和研究方向。因此,选题时应选择已有研究基础且形成优势的领域进行深入研究,以充分利用自身优势。



二、科研设计

科研设计是对医学科研项目实施的整体规划,形成清晰、明确、严谨、对研究具有指导价值的研究方案(protocol),通常包括专业设计与统计设计2个方面的内容。专业设计是在科研选题的基础上确定主要研究问题、次要研究问题、研究对象、结局指标等;而统计设计,则如第一节所述,根据医学科研的特点与不同类型,其内容也不尽相同,整体上分为实验设计与调查设计。

科研设计不仅要以丰富、坚实的专业知识、统计学知识和科学的方法学作为基础,还要注意实验误差的控制和统计计划的制定,从而得到严谨、科学、高效的研究方案。

三、具体实施

医学研究的实施过程就是对数据进行收集的过程,可信的结果源于可靠的数据和正确的分析、准确的推断。而高质量的数据收集是基础,因此,要严格按照设计方案执行,有效地控制一切可能干扰研究结果的因素。例如:实施前对所有参与研究的工作人员进行培训,以保证各种处理方法和结果的记录按照统一标准进行。在数据记录时,应做到及时、准确、忠实,不应主观剔除异常值,而应该查明原因、核查纠正。

四、数据整理与统计分析

在生物医学研究领域,实验或调查的结果往往是不确定的偶然现象。通过重复观察发现这种不确定的偶然现象背后所隐藏的事件发生、发展的必然规律,是统计方法应用的显著特征。医学统计方法在医学科研中的运用主要有3个方面。

- 1) 以正确的方式收集资料,这种“正确的方式”须在科研设计时确定。
- 2) 描述资料的统计特征。如数据归类简化、统计指标的选择与计算、统计结果的表达等。这里的描述仅针对样本。
- 3) 统计推断,得出正确结论。如根据不同的分布特点,对实验和观察结果存在的差异和关联做出统计推断,即由样本特征推断得到总体的结论。

正确掌握和运用统计方法是科研中最重要的基本功之一,在科研课题的选题、设计、实施、分析到总结成文的全过程中,统计方法已渗透到各个环节,尤其是设计阶段。有的研究者在设计阶段未考虑统计方法,得到数据以后再咨询统计学专家,这样的例子屡见不鲜,而其结果就可能如 R. A. Fisher 所说“统计学家或许只能告诉你研究失败的原因”。因此,没有坚实的专业基础和必要的统计学知识是不可能圆满完成科研课题的。

五、科研结论与研究报告

有了好的选题、设计、严格的实施与正确的分析之后,如何报告研究结果、给出合理的科研结论是医学科研成果分享的重要一步。



科研结论要根据观察事实与统计分析结果,运用分析、综合、归纳与演绎方法,把感性认识上升为理性概念。在总结概括时应注意以下 2 个方面。

1) 根据已有的研究数据来推理。在推理中既要违背公理,又要不拘泥于传统观念,应当在继承的基础上发展,推陈出新。

2) 按照本次研究的范围得出结论,即推断在科研设计时所确定的总体的特征,轻易外延推断可能导致错误的结论。

科研结论的基本形式是撰写科研论文。研究完成后应全面衡量研究的学术水平,选定相应的杂志,根据其要求进行论文撰写、投稿。科研论文撰写时有其基本格式与相应的统计学要求,如针对随机对照试验(RCT)的临床试验报告统一标准(CONSORT)清单和流程图,目前已被柳叶刀(The Lancet)、美国医学会杂志(JAMA)、英国医学杂志(BMJ)等著名医学期刊所采用,成为当前公认的、最权威的随机平行对照试验的报告规范。我国医学类期刊也已开始采用。科研论文撰写的基本格式与要求将在第九章进行介绍。在论文发表之后,需要注意收集论文被他人引用的情况与评价。

医学科研的上述 5 个基本环节中,选题和设计最重要,能否把握住这 2 个环节是科研成败的关键。

(贺 佳 吴 骋)

第二章

实验设计的基础知识

实验性研究的主要目的是阐明某种或某些干预措施对研究对象产生的效应。

例 2-1

为研究饲料中维生素 E 的缺乏对大鼠肝中维生素 A 含量的影响,将大鼠随机分为两组,第一组给予缺乏维生素 E 的饲料,第二组给予正常饲料,一段时间后将大鼠处死,测量并比较两组大鼠肝中维生素 A 的含量,评价饲料中维生素 E 的缺乏对肝中维生素 A 含量的影响。

在这一研究过程中,研究者需要确定 3 个基本要素。

- 1) 采取怎样的干预措施,如给予正常饲料或缺乏维生素 E 的饲料。
- 2) 作用于何种研究对象,如大鼠。
- 3) 哪些指标可以反映干预措施作用于研究对象后产生的效果,如大鼠肝中维生素 A 的含量。

实验设计中,上述 3 个要素分别称为处理因素、受试对象和实验效应。具备了这 3 个要素后就可以依据一定的设计原则将其组合起来进行实验。后文将首先介绍实验设计中基本要素的确定与实验设计的原则。

第一节 实验设计的基本要素

实验研究的基本要素包括处理因素、受试对象和实验效应 3 个部分。如用两种降压药治疗高血压病人,观察比较两组病人血压值的下降情况,这里的降压药即为处理因素,高血压病人即为受试对象,血压值即为实验效应。这 3 个部分缺一不可。基本要素确定的正确与否,会直接影响实验结果,其确定在实验设计中占有重要的地位。

一、处理因素

处理因素(treatment factor),又称研究因素(study factor),指研究者根据研究目的,欲施加或欲观察的能作用于受试对象并引起直接或间接效应的因素。一般都是外部施加的因素,如欲施加给大白鼠的某种药物等。与处理因素相对应,与研究目的无关的,也能使受试对象产生效应的因素称为“非处理因素”,如实验动物的窝别、体重,实验时的季节、气温等。这些因素均可影响实验结果,混杂于处理因素之中,当非处理因素干扰了处理因素的作用,夸大或缩小了处理效应时,又称为混杂因素(confounding factor)。在确定处理因素的同时,应该根据专业知识与实验条件,找出混杂因素加以控制,以保证将处理因素的作用真实地反



映出来。确定处理因素时一般应注意以下几点。

(一) 抓住实验中的主要因素

实验中的主要因素通常根据以往研究的基础提出。一次实验所设计的处理因素不宜太多,否则会使分组增多,受试对象的例数增多,需要控制的非处理因素增多,难以实施。而处理因素过少,又难以提高实验的广度和深度。因此,常根据研究目的确定 1~2 个主要的、关键性的处理因素。

(二) 找出非处理因素

非处理因素虽然不是研究因素,但有些可能会影响实验结果,成为混杂因素,产生混杂偏倚。如 2 种降压药治疗高血压病人的临床试验中,不同的年龄、性别降压效果可能不一样,年龄、性别作为非处理因素,可能会影响 2 种降压药疗效的比较等。即当两组病人的年龄、性别构成不同时,可能影响 2 种降压药疗效的比较。设计时明确了非处理因素,可以通过一定的设计消除其对实验结果的干扰。

(三) 处理因素必须标准化

处理因素的标准化是指在整个实验过程中,处理因素的性质、强度、作用途径等应该始终保持一致,如果实验的处理因素是药物,则药物的剂量、出厂批号、用药时间等都应在整个实验中保持相同;如果是某种手术方法,则需要在实验前对实施手术的人进行培训,并进行一致性检验,确保所实施的手术符合统一的标准。

二、受试对象

受试对象(study subject)是处理因素作用的客体,又称实验对象(experimental subject)。实验对象代表的是根据研究目的而确定的观察总体。医学研究的受试对象一般分为人、动物和生物材料(血清、细胞等),在实验开始前必须对受试对象的条件做出严格的规定,以保证其同质性。

(一) 两个基本条件

受试对象应满足两个基本条件:对处理因素敏感、反应稳定。如观察某药物治疗高血压的疗效,一般Ⅲ期高血压患者对药物不够敏感,而Ⅰ期患者本身血压波动较大,因此宜选择Ⅱ期高血压患者作为受试对象。

(二) 入选标准

受试对象应具有明确的入选标准,如动物实验时,受试动物的种属、性别、体重和窝别要具有可比性,因为这些条件可能影响实验结果。临床试验时,应根据研究目的拟定严格的纳入排除标准,如知情同意、年龄、性别、症状等,对受试对象进行筛选,保护受试对象利益的同时,保证受试对象具有较好的行为能力,能确保研究的顺利进行,如妊娠试验为阳性的女性不能纳入研究,非精神类药物的研究中患有精神疾病的患者不能纳入等。



三、实验效应

实验效应(experimental effect)是处理因素作用于受试对象的反应和结果,通过具体的观察指标来表达。如果指标选择不当,未能准确地反应处理因素的作用,所获得的研究结果就缺乏科学性,因此选择恰当的观察指标是关系研究成败的重要环节。选择观察指标的依据是:客观性强、特异性与敏感性高。

(一) 客观性强

观察指标有主观指标与客观指标两种。主观指标是由受试者回答或医生定性判断来描述观察结果,如疼痛的程度,易受研究者和受试对象心理因素的影响;而客观指标是借助仪器、工具等手段进行测量来反映观察结果,比主观指标准确、可信。因此,实验设计中应尽量选用易于量化的客观指标作为实验观察指标。如实验室检查化验数据、仪器测量数据等,这些数据比临床问诊获得的资料客观、可靠。例如要评价某药对胃溃疡的疗效,用胃镜检查结果作为观察指标比用病人对疗效的自我评价作为观察指标更加客观。必须使用主观指标时,如评价镇痛药物的效果,需要借助病人疼痛程度的主观描述加以反映,可以采用一定的措施来量化主观指标,如借助疼痛测量尺,尺的正面为微笑符号☺(不痛)到悲伤符号☹(非常痛),在两者之间设置游标,面向受试对象,让其根据疼痛感觉划动游标,选择两个等级之间的某个位置;而尺的背面为0~10的评分,反映疼痛由轻到重的等级,面向测试者,根据病人所划动的游标位置进行记录,由此采用统一的标准,将病人的主观疼痛感觉量化,减少病人主诉的主观影响。

(二) 特异性与敏感性高

特异性(specificity)反映指标鉴别真阴性的能力。敏感性(sensitivity)反映指标检出真阳性的能力。选择的指标应能反映处理因素的效应,高特异性、高敏感性是指标可用性的较好体现。特异性高的指标能较好地揭示处理因素的作用,不易受混杂因素的干扰。如甲胎球蛋白(AFP)对于原发性肝癌就是特异性较高的指标。糖化血红蛋白高低是诊断糖尿病患者的基本依据,在糖尿病研究中特异性较高。而敏感性高的指标可以减少假阴性率。如血沉在结核活动期明显升高,属敏感性高的指标,但它在风湿病活跃期也发生改变,显然对研究结核病不具有高特异性,仅能作为辅助指标或次要指标。缺铁性贫血的研究中,可以选择临床症状、体征,也可以选择血红蛋白含量作为观测指标,但这些指标只有在缺铁性贫血比较严重的情况下才有较大改变,不够灵敏,而血清铁蛋白会随着疾病的变化发生改变,是敏感性较高的指标。

第二节 实验设计的原则

从统计学角度讲在严格设计的实验条件下收集资料,不仅可以减少或避免实验过程中可能产生的偏倚,而且可以用最小的消耗获取最多的信息。实验设计中应遵循3个基本原则:对照、重复、随机化。