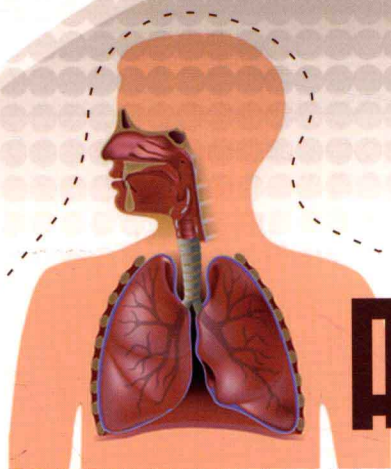


主编 胡良平 鲍晓蕾



呼吸系统

科研设计与统计分析

HUXI XITONG KEYAN SHEJI YU TONGJI FENXI

呼吸系统科研设计与统计分析

主 编 胡良平 鲍晓蕾

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 琪 毛 玮 吕辰龙 关 雪

刘惠刚 李子建 李长平 周诗国

胡良平 胡纯严 柳伟伟 贾元杰

高 辉 郭 晋 郭辰仪 陶丽新

程瑞专 鲍晓蕾

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

呼吸系统科研设计与统计分析/胡良平,鲍晓蕾主编.

-北京:军事医学科学出版社,2012.8

ISBN 978-7-5163-0006-0

I. ①呼… II. ①胡… ②鲍… III. ①呼吸系统疾病-
诊疗-科学研究-研究方法 ②呼吸系统疾病-诊疗-
统计分析 IV. ①R56

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 187226 号

策划编辑:赵艳霞 责任编辑:于庆兰

出版人:孙宇

出版:军事医学科学出版社

地址:北京市海淀区太平路 27 号

邮编:100850

联系电话:发行部:(010)66931049

编辑部:(010)66931127,66931039,66931038

传真:(010)63801284

网址:<http://www.mmsp.cn>

印装:三河市双峰印刷装订有限公司

发行:新华书店

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:22

字数:538千字

版次:2013年1月第1版

印次:2013年1月第1次

定价:55.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换



内 容 提 要

科研设计与统计分析是生物医学科研工作者、临床医生、杂志编辑和广大学生(本科生、研究生和博士生)不可缺少的知识和技能。如何正确实现复杂的试验设计和统计分析是很多人感到十分棘手的问题,但是市场上针对呼吸系统科研领域的统计书籍非常罕见,许多临床医生急需此类书籍。本书以近几年出版的与呼吸系统科研相关杂志为主要的资料来源,在阐述统计学的基本理论、知识和技能的基础上,突出培养统计学思维方法、科研设计能力和应用统计分析方法的能力,以及计算机在处理临床科研资料中的正确应用技术。书中还用较大篇幅介绍了呼吸系统科研课题和论文中常见统计学错误案例的辨析与释疑、SAS软件的基础知识和使用技巧,有利于人们“吃一堑长一智”,更好地把握统计思想、理论和方法的精髓。

本书叙述力求通俗易懂、简明扼要,富有启发性、针对性和实用性,便于自学。注重对读者基础知识的训练和综合应用能力的培养,各章配以丰富的实例,数据处理可通过书中提供的SAS引导程序实现,方便快捷、准确可靠。

主编简介



胡良平,教授,博士生导师,现任军事医学科学院生物医学统计学咨询中心主任,国际一般系统论研究会中国分会概率统计系统专业理事会常务理事,第八届中国现场统计研究会理事,中国生物医学统计学会副会长,《中华医学杂志》等10余种杂志编委,北京大学口腔医学院客座教授,国家食品药品监督管理局评审专家。主编统计学专著29部,参编统计学专著9部,发表第一作者学术论文200余篇,发表合作论文110余篇,获军队科技成果和省部级科技成果多项。在从事统计学工作的近30年中,胡教授为几千名研究生、医学科研人员、临床医生和杂志编辑讲授生物医学统计学,在全国各地作统计学学术报告100余场,举办十余期全国统计学培训班,培养多名统计学专业硕士和博士研究生;近几年来,参加国家级新药和医疗器械项目评审数十项;归纳并提炼出“八性”和“八思维”的统计学思想;独创了逆向统计学教学法和统计学三型理论。

前 言

一般来说,临床科研比以动物为受试对象的其他科研要复杂得多。原因在于临床科研大多数情况下以患者为受试对象,伦理道德问题、心理因素对结果的干扰和影响、如何提高受试者的依从性等都是不可回避的难题。呼吸系统科研属于众多临床科研中的一种,是呼吸科医护人员不可回避且具有挑战性的一项艰巨任务。

本书以统计思想(能透过现象看本质的统计特性和思维模式)为指导,以三型理论(任何事物都存在表现型、原型和标准型,弄清每个具体问题中的这三型,再有的放矢地去解决它,问题也就迎刃而解了)为武器,以基本常识和呼吸系统科研的实例为物质基础,透过呼吸系统科研领域中所反映出来的现象,帮助生物医学科研工作者(特别是临床医生)看清其本质。

本书包含了18章内容。第1章统计学三型理论在呼吸系统科研中的指导与应用,介绍了统计学三型理论的含义及其在临床科研中的作用;第2章呼吸系统科研基础——统计表达与描述,结合呼吸系统科研实例,介绍了统计表达与描述方法;从第3章到第6章,分别介绍了呼吸系统科研设计、试验设计、调查设计和临床试验设计的概念、方法和要点;从第7章到第10章,介绍了定量与定性资料的统计分析方法与常见错误的辨析与释疑;从第11章到第14章,介绍了简单相关与回归分析、多重线性回归分析与多重 logistic 回归分析及常见错误的辨析与释疑;第15章介绍了“医学论文中统计学内容的报告”方法,这是科研工作者搞科研写论文很需要的内容,但在一般统计学教科书中却很少提及;最后三章介绍了 SAS 软件的基础知识,包括 SAS 软件用法入门、SAS 语句简介和 SAS 函数简介,这些内容是科研工作者希望借助 SAS 软件解决统计计算问题不可缺少的。

本书叙述力求通俗易懂、简明扼要,富有启发性,应用性强,便于自学,注重对读者的基础知识的训练和综合应用能力的培养,各章配以丰富的正反两个方面的实例,便于读者学习和使用。尤其是来自临床科研论文的反面案例以及对案例的辨析与释疑,可以启迪人们的思维,对读者具有“吃一堑长一智”的震撼力。

在本书即将出版之际,笔者要真诚感谢硕士研究生贾元杰同学,她在本书的初稿形成过程中给予了大力的支持和帮助!也感谢所有为本书直接和间接付出过辛勤劳动的人们!本书内容不仅适合于从事呼吸系统科研的临床医生,也适合于一切从事生物医学、临床各科研究的学者。

由于笔者水平有限,书中难免会出现这样或那样的不妥,甚至错误之处,恳请广大读者不吝赐教,以便再版时修正。

主编 胡良平
于北京军事医学科学院
生物医学统计学咨询中心
2012年8月

目 录

第 1 章 统计学三型理论在呼吸系统科研中的指导与应用	(1)
1.1 统计学三型理论概述	(1)
1.2 “三型”之间的相互关系	(3)
1.3 统计学三型理论提出的依据	(3)
1.4 三型理论在呼吸系统科研中的应用举例	(4)
第 2 章 呼吸系统科研基础——统计表达与描述	(9)
2.1 资料类型的划分	(9)
2.2 定性资料的统计描述	(12)
2.3 定量资料的统计描述	(17)
2.4 统计表	(27)
2.5 统计图	(28)
第 3 章 呼吸系统科研设计	(34)
3.1 科研设计概述	(34)
3.2 统计研究设计的分类及要点	(35)
3.3 统计研究设计的共性和个性	(36)
3.4 完善的统计研究设计的标志	(36)
3.5 统计研究设计中的名词概念	(36)
3.6 树立正确的科研工作指导思想	(41)
第 4 章 试验设计	(46)
4.1 试验设计的意义	(46)
4.2 试验设计的三要素	(46)
4.3 试验设计的四原则	(47)
4.4 试验设计类型	(48)
第 5 章 调查设计	(55)
5.1 调查设计概述	(55)
5.2 调查实施过程	(56)
5.3 常用抽样方法	(60)
5.4 调查设计类型	(62)

5.5	调查质量控制	(65)
5.6	调查研究中的伦理问题	(67)
第 6 章	临床试验设计	(68)
6.1	概述	(68)
6.2	临床试验设计的基本类型	(70)
6.3	临床试验设计的基本原则	(71)
6.4	临床试验统计检验类型	(73)
6.5	数据管理和分析集	(74)
第 7 章	定量资料统计分析	(76)
7.1	定量资料统计分析的前提条件	(76)
7.2	单组设计定量资料统计分析	(76)
7.3	配对设计定量资料统计分析	(82)
7.4	单因素两水平设计(即成组设计)定量资料统计分析	(86)
7.5	单因素 $k(k \geq 3)$ 水平设计定量资料统计分析	(93)
7.6	随机区组设计定量资料统计分析	(100)
7.7	析因设计定量资料统计分析	(106)
7.8	重复测量设计定量资料统计分析	(111)
第 8 章	定量资料统计分析中常见错误的辨析与释疑	(127)
8.1	忽视参数检验应用的前提条件	(127)
8.2	误用成组设计 t 检验处理单因素 $k(k \geq 3)$ 水平设计定量资料	(128)
8.3	误用成组设计 t 检验处理重复测量设计定量资料	(131)
8.4	误用配对设计 t 检验处理重复测量设计定量资料	(131)
8.5	误用单因素 $k(k \geq 3)$ 水平设计定量资料方差分析及 t 检验 处理析因(嵌套)设计定量资料	(134)
8.6	误用单因素 $k(k \geq 3)$ 水平设计定量资料方差分析处理重复 测量设计定量资料	(137)
8.7	误用两因素析因设计定量资料方差分析处理三因素析因(或嵌套) 设计定量资料	(140)
8.8	误用单因素 $k(k \geq 3)$ 水平设计定量资料的方差分析处理 多因素非平衡组合试验定量资料	(141)
第 9 章	定性资料统计分析	(144)
9.1	横断面研究设计的 2×2 表资料统计分析	(144)
9.2	队列研究设计的 2×2 表资料统计分析	(148)
9.3	病例-对照研究设计的 2×2 表资料统计分析	(152)
9.4	配对研究设计的 2×2 表资料统计分析	(155)

9.5	双向无序的 $R \times C$ 表资料统计分析	(158)
9.6	结果变量为有序变量的单向有序 $R \times C$ 表资料统计分析	(161)
9.7	原因变量为有序变量、结果变量为二值变量的 $R \times C$ 表资料统计分析	(163)
9.8	双向有序且属性不同的 $R \times C$ 表资料统计分析	(165)
9.9	双向有序且属性相同的列联表资料统计分析	(169)
9.10	结果变量为二值变量的高维列联表资料统计分析	(172)
9.11	结果变量为多值名义变量的高维列联表资料统计分析	(177)
9.12	结果变量为多值有序变量的高维列联表资料统计分析	(182)
9.13	具有重复测量设计的高维列联表资料统计分析	(187)
第 10 章	定性资料统计分析中常见错误辨析与释疑	(191)
10.1	忽视一般 χ^2 检验的前提条件	(191)
10.2	误用 t 检验处理定性资料	(192)
10.3	未进行统计分析直接得出结论	(193)
10.4	误用一般 χ^2 检验处理单向有序列联表资料	(194)
10.5	误用一般 χ^2 检验得出相关性结论	(195)
10.6	误用一般 χ^2 检验处理高维列联表资料	(196)
10.7	误用一般 χ^2 检验分析结果变量为多值有序变量的高维列联表资料	(197)
第 11 章	简单相关回归分析	(199)
11.1	简单线性相关与回归分析概述	(199)
11.2	简单线性相关分析	(201)
11.3	简单线性回归分析	(203)
11.4	简单线性相关和回归的联系与区别	(205)
11.5	简单线性相关与回归分析的实践与应用	(206)
第 12 章	简单线性相关与回归分析常见错误辨析与释疑	(216)
12.1	将不同质的数据放在一起进行相关与回归分析	(216)
12.2	散点图并不反映直线趋势,仍进行直线相关分析	(217)
12.3	对定性变量或非正态变量进行直线相关分析	(219)
12.4	应用直线相关分析得出没有实际意义的结论	(220)
12.5	误用简单相关分析取代多重线性回归分析	(221)
第 13 章	多重线性回归分析和多重 logistic 回归分析	(223)
13.1	多重线性回归分析	(223)
13.2	多重 logistic 回归分析	(234)
第 14 章	多重线性回归与多重 logistic 回归分析常见错误辨析与释疑	(240)
14.1	作多重线性回归分析时未进行自变量筛选	(240)

14.2	将单自变量分析的结果作为筛选自变量的依据	(242)
14.3	未对多值名义的自变量产生哑变量	(246)
第 15 章	医学论文中统计学内容的报告	(249)
15.1	医学论文中统计学内容表达的主体结构	(249)
15.2	“题目”和“摘要”中的统计学内容报告	(249)
15.3	“对象与方法”中的统计学内容报告	(249)
15.4	“结果”中的统计学内容报告	(251)
15.5	“讨论”中的统计学内容报告	(252)
第 16 章	SAS 软件及用法简介	(253)
16.1	SAS 软件简介	(253)
16.2	SAS 用法简介	(258)
第 17 章	SAS 语句简介	(267)
17.1	SAS 程序(SAS Program)	(267)
17.2	SAS 程序的构成和书写格式	(269)
17.3	SAS 语句概念	(271)
17.4	数据步文件处理语句	(284)
17.5	数据步动作语句	(298)
17.6	数据步控制语句	(303)
17.7	数据步信息语句	(309)
17.8	全局数据存取语	(315)
17.9	全局输出控制语句	(318)
17.10	全局程序控制语句	(319)
第 18 章	SAS 函数简介	(321)
18.1	日期时间函数应用举例	(321)
18.2	算术函数应用举例	(322)
18.3	截取函数应用举例	(323)
18.4	数学函数应用举例	(324)
18.5	样本统计函数应用举例	(325)
18.6	随机数函数应用举例	(326)
18.7	概率函数应用举例	(327)
18.8	分位数函数应用举例	(329)
附录	胡良平统计学专著及配套软件简介	(334)

>> 第1章 统计学三型理论在呼吸系统科研中的指导与应用

何为统计学三型理论?即科研工作中任何与统计学有关的问题都存在“表现型”、“原型”和“标准型”,一旦正确把握了与每个具体问题对应的这“三型”,再有的放矢地去解决它,不仅可以使问题得到较好解决,而且,一般不会出现严重错误。此理论不仅可以用于指导试验设计,还可用于指导统计表达与描述和统计分析方法的合理选择,有利于提高人们对统计学思想的认识和对统计学精髓的把握,从而可以大大降低统计学方法的误用率,提高科研工作的质量和水平。本章将围绕统计学三型理论及其在具体问题中的应用作宏观概述和介绍。

1.1 统计学三型理论概述

统计学三型理论就是把科研工作中与统计学有关的问题归结为“表现型”、“原型”和“标准型”,从而有利于深刻揭示问题的本质,科学合理地运用统计学理论和方法解决各种实际问题的一种新理论。统计学三型理论可以使科研工作者在试验设计类型的识别和统计分析方法的合理选用上做到举一反三、触类旁通、由表及里、去伪存真。

具体地讲,什么叫“表现型”呢?所谓“表现型”就是科研工作者将一个与统计学有关的专业问题以自己最习惯的形式呈现出来的一种模式或结构,这种模式或结构常以一种假象出现,对合理选用试验设计方法或统计分析方法处理实际问题常会起到误导作用。比方说,某研究者同时用A、B两种药物治疗某病,每种药有大剂量和小剂量之分,一共形成4个试验组。假定观察的指标为血小板,每个条件下重复试验 $n=30$ 例,研究者常将试验结果以表1-1的形式呈现出来。

表1-1 A与B两药物治疗某病患者后对血小板所产生影响的测定结果($n=30$)

组别	血小板(单位, $\bar{x} \pm s$)
第1组	$\bar{x}_1 \pm s_1$
第2组	$\bar{x}_2 \pm s_2$
第3组	$\bar{x}_3 \pm s_3$
第4组	$\bar{x}_4 \pm s_4$

由表1-1可知,研究者习惯上就认为“组别”是该试验中的“试验因素”,在其下标出“第1组、第2组、第3组、第4组”,给出各组某些定量观测指标观测值的平均值和标准差,并误认为此试验设计是单因素四水平设计,接着进行6次 t 检验或做1次单因素四水平设计定量资料

的方差分析和 q 检验。显然,这些做法都是错误的,错误的实质就是研究者被问题的表现型所迷惑,没有透过问题的表面现象(即“表现型”)看清其本质(即“原型”)。

什么是“原型”呢?“原型”就是能全面正确反映科研工作者研究目的的一种模式或结构,这种模式或结构通常把问题的本质呈现出来了。例如,在前例中,在“组别”之下表示为“A 和 B 药均用小剂量、A 药小剂量 B 药大剂量、A 药大剂量 B 药小剂量、A 药和 B 药均用大剂量”。像这样把各药物组的含义明确表达出来,做统计分析时就会很慎重,一般不会盲目将其视为“单因素设计”了。将表 1-1 中的“组别”和各组的真实含义具体表达出来,就从本质上揭示了该问题的“原型”,见表 1-2。

表 1-2 A 与 B 两药物取不同剂量治疗某病患者后对血小板所产生影响的测定结果 ($n=30$)

A 与 B 药物的剂量组合	血小板(单位, $\bar{x} \pm s$)
A 药小剂量 B 药小剂量	$\bar{x}_1 \pm s_1$
A 药小剂量 B 药大剂量	$\bar{x}_2 \pm s_2$
A 药大剂量 B 药小剂量	$\bar{x}_3 \pm s_3$
A 药大剂量 B 药大剂量	$\bar{x}_4 \pm s_4$

此时,如果再问:此定量资料受到几个因素的影响?几乎没有人说仅受一个因素影响,因为第 1 列分明涉及两个因素,这两个因素分别叫做什么名称,可能的命名有下列两组,究竟哪一组适合本例,需要认真斟酌:

第一组:一个叫做“药物种类(分为 A 药与 B 药)”、另一个叫做“剂量大小(分为小剂量与大剂量)”。

第二组:一个叫做“A 药剂量”、另一个叫做“B 药剂量”。

若四个试验组中的每一组仅涉及一种药物的一个剂量,其两个因素的命名为第一组;若四个试验组中的每一组都涉及两种药物,但每种药物仅涉及一个剂量,其两个因素的命名为第二组。

此例属于第二种情形。但是,应当选择何种统计分析方法处理此定量资料合适呢?正确回答此问题的一个最关键点是:必须正确判定该定量资料所对应的试验设计类型。那么,它应叫做什么设计类型呢?我国人常称其为“两因素设计”,而外国人常称其为“Two-way design”,其实,这两种称呼是一个意思,都是“两因素设计”之意。然而,这种称呼仍是一个“表现型”,我们可以写出十几种不同的试验,它们都包含两个因素,故“两因素设计”不是一个“合格”的试验设计类型的名称。

由此可知,写出了问题的“原型”,通常并不一定能非常清楚地判断出其所对应的试验设计类型是什么,最好能写出其“标准型”。什么是“标准型”呢?“标准型”就是统计学教科书上对各类问题习惯上采用的一种表达模式或结构,这种模式或结构常以“不言自明”的方式把问题的本质呈现出来。

下面,将表 1-2 进行变形,使其更加一目了然,见表 1-3。

试验中确实涉及两个试验因素,采用表 1-3 表达资料比用表 1-2 表达资料要清晰得多。故表 1-3 就可被称为此问题的“标准型”,基于此标准型,再来判断其试验设计类型就容易多了。

表 1-3 A 药剂量与 B 药剂量共同对某病患者血小板所产生影响的测定结果

A 药剂量	血小板(单位, $\bar{x} \pm s$)	
	B 药剂量:小剂量	大剂量
小剂量	$\bar{x}_1 \pm s_1$	$\bar{x}_2 \pm s_2$
大剂量	$\bar{x}_3 \pm s_3$	$\bar{x}_4 \pm s_4$

表 1-3 有两种可能的试验设计类型:其一,两因素析因设计或 2×2 析因设计。它有多个特点,其中一个最突出的特点是:多个试验因素同时进入试验且对观测结果的影响地位平等;其二,两因素嵌套设计(或称系统分组设计)。它也有多个特点,其中一个最突出的特点是:两个因素要么存在自然属性上的嵌套关系要么对观测结果的影响有主次之分(有专业知识为依据)。

表现型在不同问题中有两种可能的情形:第一,试验设计是非标准的,并以含糊不清的形式将资料或试验表达出来;第二,试验设计是标准的,仅以含糊不清的形式将资料或试验表达出来。

原型通常只有一种,就是清楚地将问题的实质呈现出来。问题中涉及几个因素、每个因素有几个水平等信息,是有一定迹象的,只不过没有将它们以显而易见的形式呈现出来而已。

标准型通常也只有一种,由于它已将问题中涉及的因素个数、每个因素有哪几个水平、它们是如何组合起来的等信息,以最易于理解的形式呈现出来;若分析者再结合实际问题,进一步弄清有无重复测量因素(有重复测量因素时就称为重复测量设计)、因素施加有无先后顺序(有先后顺序时常称为裂区或分割设计)、因素之间是否存在自然属性上的嵌套关系或因素对观测指标的影响有无主次之分(有自然属性上的嵌套关系或有主次之分都属于嵌套设计)等信息,就可以准确判定其试验设计类型了。

1.2 “三型”之间的相互关系

通过分析和总结医学科研工作中出现的大量实际问题,不难发现:有些问题的“表现型”就是问题的“原型”;有些问题的“表现型”需要通过结构变形使其转变成“原型”;还有些问题的“表现型”需要通过拆分使其转变成“原型”。

“原型”和“表现型”之间存在什么样的关系呢?有些问题的“原型”就是问题的“标准型”;有些问题的“原型”需要分解成多个“标准型”;还有些问题的“原型”根本不存在与之对应的“标准型”,这种情形通常发生在试验设计不规范、甚至有严重错误的场合中。此时,最好是推翻原先的设计,重新设计,重做试验。这也说明了正确的试验设计的重要性。

1.3 统计学三型理论提出的依据

统计学本身的理论和方法很多,但其指导思想和精髓是概率论和数理统计。概率论和数理统计的理论和方法在不同学科中的具体应用就产生了工业统计学、农业统计学、经济统计学、生物统计学、医学统计学、卫生统计学、遗传统计学等学科。可以说,某一特定研究领域中的统计学总是以解决这一领域中一系列具体问题为目的,而绝不是数理统计学中复杂公式的

计算原理和推导过程的“翻版”。

那么,怎样的统计学教材能解决实际问题呢?一本能够解决实际问题的统计学教材应具备如下特征:其理论和方法来源于概率论和数理统计,但不拘泥于公式的推导和繁琐的统计计算;着眼于科研中的实际问题,但不是仅呈现其脱胎换骨后的结果,而是从科研工作者习惯的“表现型”入手,通过对实际问题的“表现型”由浅入深、由表及里地分析,揭示出问题的“原型”,最后,根据问题的“原型”并结合统计学中处理各类问题所形成的规则,将“原型”转化成统计学中的“标准型”,从而使实际问题能够得到合理的解决。由此可见,统计学三型理论来源于实践,是在处理各种实际问题中归纳总结出来的,是自然形成的,而不是凭空臆造的。它之所以具有很强的生命力,就在于它在提出的短短的时间里就受到很多学过统计学的人们的认可与青睐,它将在未来统计学教材内容的选取和组织形式方面发挥决定性的作用,它将为未来统计学教学改革提供崭新的思路和技术方法。

1.4 三型理论在呼吸系统科研中的应用举例

在科研工作中,试验设计是其极为重要的一环。一个好的试验设计能很好地解决问题,得出可靠的结论;反之,一个不好的试验设计则很可能得出错误的结论,对于时间、经费、人力、物力各方面而言都是一种浪费。试验设计的核心内容是“三要素”、“四原则”和“试验设计类型”。人们在设计生物医学和临床试验时,常常在“设计类型”方面出错,其本质则很可能是在“三要素”与“四原则”方面出错。可用“三型理论”来指导试验设计,也可用于辨析试验设计方面出现的错误。本节将以呼吸系统研究杂志中的实例进行分析,使读者对“统计学三型理论”有具体的认识。

【例 1-1】 某研究通过内毒素(脂多糖, LPS)导致的急性肺损伤(ALI)大鼠模型,探讨全氟化碳(perfluorocarbon, PFC, 分子式为 C_8F_{18})腹腔预注射对内毒素导致 ALI 大鼠中性粒细胞(PMN)肺浸润的抑制作用。方法:取健康雄性 Wistar 大白鼠 108 只,用 SAS 统计软件随机化分组,将大鼠分为 4 组,每组再随机分配 3 个时间点:(1)正常对照组:阴茎背静脉注射 7 ml/kg 生理盐水;(2)PFC 对照组:试验前 48 h 在健康大鼠腹腔注射 PFC 15 ml/kg,试验时阴茎背静脉注射 7 ml/kg 生理盐水;(3)LPS 组:阴茎背静脉注射 LPS 7 mg/kg,制作 ALI 大鼠;(4)PFC + LPS 组:试验前 48 h 腹腔注射 PFC 15 mg/kg 进行干预,试验时于阴茎背静脉注射 LPS 7 mg/kg (ALI 大鼠)。各组分别于 2、4、6 h 各处死 9 只大鼠。行支气管肺泡灌洗,对支气管肺泡灌洗液(BALF)和血液进行白细胞计数和 PMN 分类,对病理组织进行 PMN 计数,免疫组化检测肺组织 E-选择素和胞间黏附分子 1(ICAM-1)。结果:(1)LPS 组 BALF 在 2、4、6 h 白细胞计数分别为 (1.98 ± 0.21) 、 (2.98 ± 0.43) 、 $(3.95 \pm 0.29) \times 10^6/L$, PMN 分类分别为 (0.170 ± 0.069) 、 (0.250 ± 0.046) 、 (0.351 ± 0.054) ,均较正常对照组升高[白细胞计数分别为 (1.27 ± 0.20) 、 (1.27 ± 0.18) 、 $(1.26 \pm 0.11) \times 10^6/L$, PMN 分类分别为 0.041 ± 0.008 、 0.041 ± 0.007 、 0.041 ± 0.007 , t 值为 $5.680 \sim 18.924$, P 均 < 0.01],而 PFC + LPS 白细胞计数 [(1.45 ± 0.39) 、 (2.67 ± 0.44) 、 $(3.29 \pm 0.45) \times 10^6/L$], PMN 分类 (0.065 ± 0.024) 、 0.102 ± 0.033 、 0.174 ± 0.049 显著低于 LPS 组 (t 值为 $-4.224 \sim -12.033$, P 均 < 0.01),详见表 1-4。采用的统计学处理:数据以 SAS 8.1 统计软件进行单因素方差分析,组间比较采用 t 检验。

表 1-4 PFC 对 BALF 白细胞计数和 PMN 分类的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	白细胞计数			PMN 分类		
		2 h	4 h	6 h	2 h	4 h	6 h
正常对照组	9	1.27 ± 0.20	1.27 ± 0.18	1.26 ± 0.11	0.041 ± 0.0008	0.041 ± 0.0007	0.041 ± 0.0007
PFC 对照组	9	1.28 ± 0.13	1.28 ± 0.13	1.28 ± 0.14	0.040 ± 0.0005	0.040 ± 0.005	0.040 ± 0.0005
LPS 组	9	1.98 ± 0.21	2.98 ± 0.43	3.95 ± 0.29	0.170 ± 0.069	0.250 ± 0.046	0.351 ± 0.054
PFC + LPS 组	9	1.45 ± 0.39	2.67 ± 0.44	3.29 ± 0.45	0.065 ± 0.024	0.102 ± 0.033	0.174 ± 0.049
F 值		13.99	66.94	89.16	25.26	122.54	136.63
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

【对差错的辨析与释疑】 本例中,研究者共设 4 个小组,分别为正常对照组、PFC 对照组、LPS 组和 PFC + LPS 组。在研究者所列的表格中,这 4 个组分别被放置在“组别”下,因此研究者认为本试验属于单因素 4 水平设计,因此采用了单因素方差分析处理该资料。

那么,用单因素方差分析处理本试验到底是否正确?答案是否定的,原因在于原作者被“组别”这样的所谓“分组因素”蒙蔽了。因为“组别”这样的“分组因素”具有很大的欺骗性,原作者正是因为没有透过现象看到该试验的本质,被“组别”这一概括性极强的所谓“分组因素”蒙蔽了眼睛,没有看到该试验的原型和标准型。

显然,本试验的表现型就是以上的表格,以“组别”这样的“分组因素”给出,下设几个组就认为是单因素几水平设计,采用单因素方差分析处理。这样的做法是错误的,也是很危险的,研究者必须要透过这一表现型看到原型和标准型。

那么,本试验的原型是什么呢?我们先来分析一下试验的四个分组。原作者所设的四个分组分别为正常对照组、PFC 对照组、LPS 组和 PFC + LPS 组,看似像单因素四水平,其实不然。这四个分组中共涉及两个因素,分别是“是否用 PFC”和“是否用 LPS”,两因素分别有“是”和“否”两个水平,“组别”下的四个组其实是这两个因素的全面组合。另外,在本试验中,还考虑到另外一个因素,即“时间”。本试验共涉及三个时间点,分别为 2 h, 4 h, 6 h。由于试验数据的收集是在各个时间点后处死大鼠得到,因此“时间”因素不是重复测量因素,而是一个试验分组因素。考察的指标有两个,分别为白细胞计数和 PMN 分类。因此,本试验共涉及三个因素,分别为“是否用 PFC”、“是否用 LPS”和“时间”。经过以上分析,便可以很容易地得到本试验的原型,如表 1-5 所示。

表 1-5 PFC 对 BALF 白细胞计数和 PMN 分类的影响 ($n=9, \bar{x} \pm s$) (表 1-4 原型)

是否用 PFC	是否用 LPS	白细胞计数			PMN 分类		
		时间: 2 h	4 h	6 h	时间: 2 h	4 h	6 h
否	否	1.27 ± 0.20	1.27 ± 0.18	1.26 ± 0.11	0.041 ± 0.0008	0.041 ± 0.0007	0.041 ± 0.0007
	是	1.98 ± 0.21	2.98 ± 0.43	3.95 ± 0.29	0.170 ± 0.069	0.250 ± 0.046	0.351 ± 0.054
是	否	1.28 ± 0.13	1.28 ± 0.13	1.28 ± 0.14	0.040 ± 0.0005	0.040 ± 0.005	0.040 ± 0.0005
	是	1.45 ± 0.39	2.67 ± 0.44	3.29 ± 0.45	0.065 ± 0.024	0.102 ± 0.033	0.174 ± 0.049

若三个试验因素对观测结果的影响无主次之分,通过以上的表格,我们就可以很容易地判

断本试验设计类型为三因素析因设计,而非单因素四水平设计。因此,若数据符合参数检验的前提条件,应该选用三因素析因设计定量资料一元方差分析(两个定量指标分别处理)去处理,而不是选用单因素方差分析处理该资料,因此,原作者得出的结论是不可信的。

那么,本试验的标准型是什么呢?其实,本试验的原型就可以作为标准型,因为原型表格的写法符合统计教科书上的标准写法。本例还有一种表达标准型的方法,可以使我们更方便地看清本试验的实质,如表 1-6 所示。

表 1-6 PFC 对 BALF 白细胞计数和 PMN 分类的影响 ($n=9, \bar{x} \pm s$) (表 1-4 标准型之二)

是否用 PFC	是否用 LPS	时间(h)	白细胞计数	PMN 分类
否	否	2	1.27 ± 0.20	0.041 ± 0.0008
		4	1.27 ± 0.18	0.041 ± 0.0007
		6	1.26 ± 0.11	0.041 ± 0.0007
	是	2	1.98 ± 0.21	0.170 ± 0.069
		4	2.98 ± 0.43	0.250 ± 0.046
		6	3.95 ± 0.29	0.351 ± 0.054
是	否	2	1.28 ± 0.13	0.040 ± 0.0005
		4	1.28 ± 0.14	0.040 ± 0.0005
		6	1.28 ± 0.14	0.040 ± 0.0005
	是	2	1.45 ± 0.39	0.065 ± 0.024
		4	2.67 ± 0.44	0.102 ± 0.033
		6	3.29 ± 0.45	0.174 ± 0.049

【例 1-2】糖皮质激素(GC)治疗急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)争论已久。GC 对严重急性呼吸综合征(SARS)显示出治疗效果,但更多的研究对 GC 治疗 ALI/ARDS 提出异议。某研究同步复制脂多糖(LPS)静脉注射与盐酸(HCl)吸入 ALI 大鼠模型,探讨不同原因所致 ALI 炎症反应、受体水平及地塞米松(Dex)干预效果的差异,试图为 GC 治疗不同 ALI 的指征与机制寻找依据。

选取雄性 SD 大鼠 96 只,平均体重为(250 ± 20 g),按随机数字表法分为 6 组:(1)生理盐水组(NS):尾静脉注射生理盐水 0.6 ml;(2)LPS 组:尾静脉注射 LPS 8 mg/kg;(3)HCl 组:气管内缓慢滴注 HCl 2 ml/kg(pH 值 1.8);(4)NS + Dex 组;(5)LPS + Dex 组;(6)HCl + Dex 组。NS + Dex 组、LPS + Dex 组与 HCl + Dex 组在造模前 2 d 及当日腹腔注射 Dex 2 mg/kg,每天 1 次,3 d。每组再随机分为灌洗组与非灌洗组两个亚组,各组 8 只。在预试验中发现尾静脉注射与气管内滴入 NS 对动物动脉血气和肺病理学变化无明显差异,所以只采用了经尾静脉注射 NS 作为对照。复制模型后 4 h 采集标本。

方法:(1)灌洗组:行全肺支气管肺泡灌洗(BAL),收集支气管肺泡灌洗液(BALF),分离上清与细胞沉淀物。计数白细胞与分类,用考马斯亮蓝法测定 BALF 中蛋白含量。(2)非灌洗组:颈动脉插管放血,一份离心(3000 r/min,4℃、10 min)制备血清,-80℃冻存;另一份抗凝后用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(PBMC),以³H-Dex 放射性配体法测定 PBMC 上的糖皮质激素受体(GR)表达;处死动物左下肺进行肺组织病理半定量分析。(3)细胞因子的测

定:用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法(ABC-ELISA)检测 BALF 和血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 4(IL-4) 和 IL-10 的含量;用放射免疫法测定血清中 GC 浓度。所得数据如表 1-7 和表 1-8 所示。

统计学处理:数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SAS 6.12 软件;多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验。

表 1-7 各组大鼠 BALF 中细胞总数及分类计数的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	细胞总数($\times 10^6/L$)	中性粒细胞	巨噬细胞	淋巴细胞
NS 组	8	1.7 \pm 0.6	0.0625 \pm 0.0024	0.78 \pm 0.04	0.163 \pm 0.029
HCl 组	8	2.5 \pm 0.5	0.2020 \pm 0.0518	0.66 \pm 0.08	0.134 \pm 0.032
LPS 组	8	2.5 \pm 0.7	0.2100 \pm 0.0821	0.65 \pm 0.11	0.149 \pm 0.048
NS + Dex 组	8	1.9 \pm 0.4	0.0575 \pm 0.0191	0.80 \pm 0.06	0.143 \pm 0.025
HCl + Dex 组	8	2.5 \pm 0.4	0.1900 \pm 0.0717	0.60 \pm 0.07	0.194 \pm 0.027
LPS + Dex 组	8	1.7 \pm 0.5	0.1075 \pm 0.0489	0.75 \pm 0.49	0.139 \pm 0.012

表 1-8 各组 GR 表达、BALF 中蛋白含量及病理评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	GR(位点/细胞)	蛋白含量(g/L)	病理评分
NS 组	8	6568 \pm 1797	0.71 \pm 0.37	-
HCl 组	8	4111 \pm 1332	2.20 \pm 0.64	11.00 \pm 1.69
LPS 组	8	5880 \pm 1569	1.48 \pm 0.50	10.00 \pm 0.27
NS + Dex 组	8	2953 \pm 1024	0.73 \pm 0.48	-
HCl + Dex 组	8	3570 \pm 1703	1.47 \pm 0.46	12.19 \pm 1.03
LPS + Dex 组	8	6963 \pm 1963	0.70 \pm 0.38	8.75 \pm 0.96

【对差错的辨析与释疑】 本例中,“组别”下共有 6 组,看起来很像单因素 6 水平设计,原作者正是因为把它当做单因素 6 水平设计才采用单因素方差分析进行多组间的比较。现在让我们来分析一下该试验的表现型、原型和标准型分别是什么。

很显然,上表显示的即为本试验的表现型,即分组方式以“组别”的形式呈现,共有 6 个组,因此作为单因素 6 水平处理,采用单因素方差分析。这样做法在很多科研试验中都可以见到。但这种做法是否正确?答案是否定的。因为原作者同样被“组别”这样所谓的“分组因素”所欺骗。那么,本试验的原型是什么呢?

通过分析,我们知道,在本试验中“组别”并不是一个简单的分组因素,其实它包含两个真正的分组因素,分别是“是否加 Dex”和“注射药物种类”两个试验因素,其中“是否加 Dex”这一因素有“加”与“不加”两个水平,而“注射的药物种类”有“NS”、“HCl”、“LPS”三个水平,两个因素组合起来才成为“组别”下的 6 个试验条件。研究者再将每组随机分为灌洗组与非灌洗组,每组各 8 只,分别用以计数白细胞与分类,以及测定 PBMC 上的糖皮质激素受体(GR)表达及肺组织病理半定量分析,即研究者分两批试验来进行。现以表 1-9 为例,为方便理解,我们下面给出其原型的表格形式。