

临床科研分析

LIN CHUANG KE YAN FEN XI

张选群 毛宗福 编著

3

武汉测绘科技大学出版社

92
R4-3
2

临床科研分析

张选群 毛宗福 编著

XH/K6/26



3 0131 8370 6

武汉测绘科技大学出版社

一九九二年十一月



3 576201

(鄂)新登字14号

封面设计: 张权

临床科研分析

张选群 毛宗福编著

武汉测绘科技大学出版社发行

(武汉市珞瑜路39号)

湖北医学院印刷厂印刷

787×1092mm 1/16 12.5印张 312千字

1992年11月第一版 1992年第一次印刷

ISBN 7-81030-213-2/R·3 印数01—1000 定价: 5.00

内 容 提 要

本书是根据统计学原理、流行病学方法,按照临床科研的思维模式,重点讲述了临床医学领域中以群作为对象的各类科研问题中的研究设计要点、数据分析方法及其研究的评价原则。以面向实际、立足实用、突出可操作性为编写指导思想。

全书共九章,包括临床科研设计、临床计量诊断、医学正常值范围的估计、致病因素的研究与分析、临床诊断试验的分析与评价、临床治疗效果的评价、疾病预后研究与评价、抽样调查研究、临床科研数据预处理及其再分析。各章之间相对独立,例题丰富,叙述清楚,易于理解和掌握,读者可视需要选阅有关章节。本书可供临床医药科研人员、高等医药院校有关教师、研究生及高年级本科生参考和阅读。

目 录

第一章 临床科研设计	(1)
第一节 临床科研设计的三大原则	(1)
一、对照的原则.....	(1)
二、重复的原则.....	(2)
三、随机的原则.....	(3)
第二节 临床科研设计的三个要素	(3)
一、如何确定被试因素.....	(3)
二、怎样选择受试对象.....	(4)
三、如何确定效应指标.....	(4)
第三节 临床科研误差及其控制	(5)
一、随机误差与系统误差.....	(5)
二、临床科研中的常见问题及措施.....	(6)
第四节 临床科研设计的评价	(9)
第二章 临床计量诊断	(11)
第一节 Bayes决策诊断模型	(13)
一、Bayes条件概率模型.....	(13)
二、最大似然诊断模型.....	(15)
三、Bayes逐步问诊模型.....	(16)
第二节 线性诊断模型	(19)
一、训练迭代模型.....	(19)
二、频率比计分法模型.....	(21)
第三节 信息诊断模型	(22)
第四节 模糊诊断模型	(24)
第五节 计量诊断的发展及问题	(27)
第六节 计量诊断的评价	(30)
第三章 医学正常值范围的估计	(34)
第一节 正常值范围的确定原则与方法	(34)
一、正常值的移植.....	(34)
二、正常值的调查研究.....	(35)
第二节 正常值范围估计中的问题	(38)
第三节 正常值范围估计的参数法	(39)
一、正态分布法.....	(39)
二、Weibull分布法.....	(40)
三、圆形分布法.....	(42)

四、参数容许区间法	(44)
第四节 正常值范围估计的非参数法	(45)
一、百分位数法	(45)
二、容许区间法	(46)
第五节 ROC曲线法确定正常值范围	(48)
第六节 多元医学正常值范围估计	(50)
一、多指标百分位数法	(50)
二、多元容许区间H值法	(51)
三、多维标度法	(52)
四、多元线性回归法	(54)
第七节 医学正常值范围研究的评价	(55)
第四章 致病因素的研究与分析	(57)
第一节 致病因素研究的步骤	(57)
一、建立病因假设	(58)
二、病因假设的推断	(58)
三、病因假设的实验研究	(59)
第二节 病因研究中的衡量指标	(59)
一、相对危险度	(59)
二、比值比	(61)
三、超额危险度	(63)
四、病因研究中的基本衡量指标	(63)
五、其它衡量指标	(64)
第二节 病例-对照研究方法	(64)
一、研究设计	(65)
二、统计分析	(68)
第四节 病例-对照研究的评述	(74)
一、研究中的偏倚	(74)
二、增强观察结果联系真实可能的措施	(75)
三、病例-对照研究的报告与评价	(75)
第五节 队列调查研究	(76)
一、研究设计	(76)
二、统计分析	(78)
第六节 队列调查研究的评述	(82)
一、队列研究的优缺点	(82)
二、与病例-对照研究的比较	(83)
第七节 病因分析中的多因素统计方法	(83)
一、logistic回归模型	(83)
二、多元线性回归模型	(84)
三、COX模型	(84)

第八节	因素—疾病的因果分析	(85)
一、	人为的联系	(85)
二、	间接的联系	(85)
三、	因果联系	(85)
四、	病因分析证据分级	(85)
第九节	病因学研究的评价	(86)
第五章	临床诊断试验的分析与评价	(87)
第一节	诊断试验研究的设计	(87)
一、	确立金标准	(87)
二、	病例组的选择	(87)
三、	对照组的选择	(88)
四、	样本含量的估计	(88)
五、	分析与评价的指标	(88)
第二节	诊断试验的评价	(91)
一、	精确性评价	(91)
二、	临床价值评价	(92)
第三节	广义诊断试验价值评价	(93)
一、	概率评价法	(93)
二、	差异性检验法	(93)
三、	信息评判法	(94)
四、	诊断指数法	(94)
第四节	提高诊断效率的策略	(95)
一、	人群患病率相对提高法	(95)
二、	平行试验法	(96)
三、	系列试验法	(96)
第五节	临床诊断试验的选择原则	(97)
第六节	诊断试验研究的评价	(98)
第六章	临床治疗效果的评价	(99)
第一节	疗效评价研究的设计	(100)
一、	疗效评价研究的原理	(100)
二、	研究对象的选择	(101)
三、	疗法分配	(102)
四、	治疗效果的判定	(103)
五、	样本含量	(104)
第二节	常用临床疗效研究设计	(104)
一、	完全随机设计	(104)
二、	配对设计	(106)
三、	交叉设计	(108)
四、	随机区组设计	(109)

五、拉丁方设计	(110)
六、序贯试验设计	(111)
七、盲法设计	(121)
第三节 临床疗效统计分析举例	(122)
一、中位数检验	(122)
二、Mann—whitney U 检验	(123)
三、Wilcoxon 配对符号顺序 检验	(124)
四、配对符号检验	(125)
五、治疗过程的游程检验	(125)
六、疗效的Ridit分析	(126)
第四节 临床治疗决策	(128)
第五节 临床疗效研究的评价	(131)
第七章 疾病预后研究与评价	(133)
第一节 预后研究中的几个概念	(133)
第二节 预后研究的设计	(134)
一、预后研究与疗效及病因分析的联系和区别	(134)
二、预后研究的测量	(135)
三、预后研究中的偏倚及其控制	(140)
第三节 预后因素研究方法	(141)
一、单因素研究	(141)
二、多因素研究	(143)
第四节 影响疾病预后的要素	(144)
第五节 预后研究的评价	(146)
第八章 抽样调查研究	(147)
第一节 抽样调查设计	(147)
一、抽样调查目的和指标	(147)
二、调查对象和观察单位	(147)
三、抽样方法	(148)
四、调查项目和调查表	(148)
五、确定抽样数量	(150)
六、费用核算	(150)
七、误差控制	(151)
第二节 几种常见的抽样方法	(151)
一、简单随机抽样	(151)
二、分层抽样	(151)
三、系统抽样	(152)
四、整群抽样	(152)
五、重复抽样与不重复抽样	(153)
六、阶段抽样	(153)

七、	时序抽样	(153)
第三节	抽样误差的计算	(153)
第四节	抽样调查的推断	(156)
一、	参数的点估计	(156)
二、	参数的区间估计	(158)
第五节	抽样调查的优点及适用范围	(162)
第九章	临床研究数据预处理及其再分析	(164)
第一节	异常数值的取舍	(164)
一、	“4d” 准则	(164)
二、	Q 检验法	(165)
三、	Dixon 检验法	(166)
四、	Grubbs 检验法	(167)
五、	David 检验法	(168)
六、	处理异常值的实际考虑	(169)
第二节	数据假设条件的检验	(169)
一、	总体分布类型的检验	(170)
二、	随机性检验	(171)
三、	一致性检验	(171)
第三节	数据资料转换	(174)
一、	常见数据变换法	(174)
二、	定性资料量化转换	(175)
三、	资料缺失估计法	(179)
第四节	科研分析中阴性结果的再分析	(179)
第五节	研究结果分析的 Meta 分析法	(184)
参考文献		(188)
后记		(191)

第一章 临床科研设计

临床医学科学研究的范畴，主要是有关疾病的病因（危险因素）、疾病的诊断、防治、预后等。当人们去研究这些问题时，除了研究者应具备良好的医学理论基础和研究工作的素质，进行合理选题外（提出问题），必须解决好科研设计。科研设计是科研的先导，设计是否恰当，不仅关系到科研结果的准确性和可信度，而且也是科研成败的关键。

临床医学科研课题的种类，按研究的形式，可分为调查性研究课题、观察性研究课题、实验性研究课题。科研设计亦可划分为专业设计与统计设计。专业设计是科研创造性与学术水平的决定因素，专业设计方法因题而异；统计设计是保证专业设计布局合理和科研结果可靠性的关键，且对于各个科研课题的研究，在原则上都是大同小异的。

第一节 临床科研设计的三大原则

临床科研中，象对疾病病因、防治措施的研究等，很重要的目的在于观察处理因素（药物或疗法）作用于受试对象后所产生的效应有无意义，从而进行客观的评价，并科学地指导临床实践。为此在进行研究设计时必须遵循一定的原则，这些原则国内学者归纳为对照、重复、随机三大原则；国外也有人归纳为科研四大原则：合理性（Rationality）、代表性（Representativeness）、重复性（Replion）、随机性（Randomizatinm）。

临床科研中必须遵循上述原则的目的是为使对实验结果有影响的因素齐同或得到有效地控制，达到均衡可比目的，尽可能地减少误差，把处理因素的真实效应显示出来，使多种处理因素合理地安排在一个实验之中。

一、对照的原则

对照的原则就是“齐对比”的原则，也就是说，临床实验研究中，除设置试验组外，一定要有对照组。对照组与实验组对象除了要观察研究的因素外，其它条件应尽量相同。因为临床研究现象都有一个共同的特征——随机性。有些随机因素尚未能被认识，也无法加以有效的控制，不使用对照的方法，就难以消除或鉴别这些非研究因素的影响。例如，不少疾病本身具有自限性，象流行性感冒、急性肾炎、更年期综合症等，病人常在症状最严重时就诊，服药后症状改善，既可能是药物的效应、也可以是疾病本身自然发展的结果，还可能是二者的综合效应。例如，100个流感患者服用某药物，一周后治愈者达95人，此时，绝不可轻易作出某药治疗流感有特别明显作用的结论。因为，同样的100个流感患者，一周后治愈者也可达八、九十人之多。当然，临床科研也有不用对照的情况。例如，对一些无特效药物治疗的疾病（象一些恶性肿瘤、神经性皮炎）的研究，不设对照组也是可以的，因为恶性肿瘤如不治疗，就会继续恶化以至死亡；神经性皮炎如不治疗，短期内一般不会自愈。在这种情况下，如某一新药的治愈率或有效率很高，自然可以作出结论。临床科研中，对照的形式

多种多样，可以根据目的及要求加以选择。

1. 空白对照 空白对照指的是不给任何措施情况下观察反应自发变化的规律，这里值得一提的是，设空白对照应以不损害病人的健康为前提条件。例如，安慰剂等。

2. 实验对照 实验对照指的是采用与实验组相同操作的对照。如实验研究“冠心2号”方中丹参治疗心绞痛的作用，实验组用“冠心2号”方，包括丹参、川芎、红花、降香等几种药物，而对照组应不加丹参，其余成分同上。

3. 标准对照 亦称有效对照。即有已公认的标准方法处理的研究对象组作对照组。临床上常见于用常规疗法与标准诊断法作对照。

4. 相互对照 是指各实验组间互为对照。临床上常用于已知的几种药物对同一疾病均有疗效，目的是比较其疗效差别的大小。

5. 自身对照 是指对照与实验在同一受试对象进行，它可以最大限度地减少抽样误差。例如：自身用药前后的对比。

在临床科研中，过去的研究往往缺乏对照，现在的主要问题是对照选择不合理。例如新药和新疗法对某传染病的疗效不设平行的有效或标准对照组，而以若干年前疾病的疗效为对照，这是欠妥的，因为在病原、治疗条件、辅助措施等项目会有很大的变化。以空白替代实验对照也是常见的毛病，如有人报道膈俞穴位注射当归液可提高膈肌机能，但未与其它穴位或普通肌肉注射比较，就很难肯定这一特殊穴位的作用。另外设立对照时，对照组与实验组的性别、年龄构成、病情轻重等方面的因素要尽可能一致。否则对照组与实验组间缺乏可比性。一般，对照组与实验组除处理因素外，其它条件应当与实验组完全或基本一致，这也叫做均衡性好或可比性强。

二、重复的原则

所谓重复原则指在相同条件下所进行的实验。换句话说，就是同一实验的实验次数或观察例数，统计学称它为样本含量。重复的目的在于排除偶然因素的影响，求得正确的均数或差数，及合理地分析实验误差。总之，临床科研中，为了显示真正存在的差异，受试样本必须达到一定的数量。同时，如果实验结果可靠，应经得起重复考验（即可重复性），重复实验也是检验科研成果可靠性的唯一方法。因此，重复实验也是结论可靠性的保证。例如，使用某药过程中，一例肝癌获得痊愈，那么能否作出该药具有特效抗癌的作用呢？肯定是不能贸然做出这种结论的。但若连续治疗100例或更多的肝癌患者，那么这个结论的可靠性就比较大了。科研成果能被别人的重复实验反复证实，这样的结论才是科学的、可靠的。临床科研设计中的重复原则是科研结论可信性的重要保证。但不同的科研内容，其重复实验的次数（或是样本含量）不尽相同，决定样本大小的因素通常有：

1. 样本变异度大的例数相应增加。
2. 计数资料的例数应多于计量资料。
3. 两组对比资料间差异小的例数应当大些。
4. 检验水准 α 愈小，把握度 $(1 - \beta)$ 愈大，则样本例数应愈多。

5. 双侧检验样本数多于单侧检验样本数。
6. 配对的实验设计例数可少些，完全随机的实验例数应多些。
7. 实验因素能够较好控制的科研样本可少些。
8. 调查性课题研究的样本较实验性研究的样本量要大些。

总之，样本大小既要取决于科研目的和科研结果的精度要求，也取决于研究对象自身的特性和研究的手段、方法等因素，致于样本含量的估计往往是凭经验，或是凭有关试验进行估算。一般用公式估算要求事先要已知一些数据，这些数据往往要通过“预试验”确定，或凭经验估计。

关于样本含量的问题，有的学者主张“精选小样本”，并认为经过精心设计的小样本，比同质性差的大样本能提供更好、更精确的信息。因此往往在科研设计时要求采取一些纯化样本的方法，保证样本的同质性（例如分层、分组、配对。）或采用序贯试验设计或其它多因素实验设计法（例随机区组设计法）。

三、随机的原则

在临床科研中，象受试对象的分组及施于受试对象的实验顺序等都必须遵循随机化的原则。其结果可防止主观上的选择偏性，增强组间的均衡可比性，减少抽样误差。随机化是数理统计学处理的先决条件，否则一切统计检验与估计都会失去意义。临床科研设计中一定要注意“随机”与“随意”的区别。例如动物分组随意抓不等同于随机，因为随意抓常常先抓到的是不活跃者，后抓到的是活跃者，这样，前组与后组就不具备均衡齐同性。正确的随机方法有抽签法、拈阄法、随机数字表法等。

为进一步有效地保证组间均衡齐同，达到随机化目的，临床科研设计中往往可采用分层随机化法、序贯平衡法等方法来减少抽样分组误差，增强研究对象间的可比性。

第二节 临床科研设计的三个要素

医学科科研设计的三个要素，即科研设计的三个基本组成部分：被试（处理）因素、受试对象和反应（效应因素）。科研设计的科学性与合理性，完全取决于如何选择与安排这三个要素。

一、如何确定被试因素

临床科研设计首先必须明确什么是被试因素，是单因素还是多因素等。目前，被试因素的安排有：

1. 单因素单水平 这是科研中最常见的类型。如夏枯草对肾性高血压作用的研究，就属这种类型。其优点是设计简单，操作易行。
2. 单因素多水平 这属于单因素多组成的研究设计，如黄芩不同剂量对 I 型变态反应的疗效观察。
3. 多因素多水平 摸索化验的最佳条件、或探索联合用药的最佳组成，通常用这类研究方法。例如，中药汤头大多是由多味药组成，为了分清主次，寻找最适量与明确彼此间相互影响作用，往往需要采用这类实验。

在临床科研设计中，除明确被试因素外，对于被试因素的程度、持续时间与施加方法，

也应作出最佳规定。一旦进入正式研究试验，不许轻易改变，并应严格执行。同时，对于一些需作剂量换算的问题，也必须予以明确，例如，按单位体重、单位面积换算用药剂量等。

二、怎样选择受试对象

在临床科研中，受试对象的选择十分重要。对于临床实验研究，一般总是先在动物体上模拟实验，某些动物与人类较为接近和相似，较为适合某些研究。但有些动物则完全不同，不能诱发与人类相似的结果。如观察中草药抗过敏休克的疗效，就不应用猴，而应用豚鼠。因此，搞实验研究前必须考虑动物的种类，对被试因素的敏感性和稳定性与人类的相仿的程度，麻醉方法等问题。

当临床研究最终以人为对象时，由于人是高等动物，对病情的反应不一定是治疗的效果，有时受心理、社会等各方面因素所影响，对处理因素产生的效应有时改善、有时恶化，个体间差异大，对不受道德、法律约束的一些观察条件必须加以控制，如年龄、性别、职业精神情绪等。病例对象选择的集中性与代表性不容忽视。同时，对于病种和病情必须是确诊的。

三、如何确定效应指标

被试因素作用于受试对象所产生的效应，通常总是以具体指标来反映的，这些监测或观察指标按其性质可分为定性指标，例如病人症状、X线变化、口渴、疼痛；计量指标，如血压值，体温高度；等级指标，如疗效（痊愈、好转、无变化、恶化）、阳性（+ 卅卅）。在科研设计中，正确选择监测指标非常重要，监测指标一般应具备以下条件：

1. 有效性 选用的指标必须与所研究的题目有本质联系，且能确切反映被试对象的效应。所选指标是否符合有效性要求，这往往反映科研工作者的专业知识与技术水平。切忌“想当然”的作法。如以脑电图作为疼痛指标，以心电图作为心脏收缩性能指标显然是不恰当的。

2. 客观性 主观指标易受心理状态、暗示程度与感官误差的影响，科研中应尽量少用，倘若全部结果都是主观指标，那么它的可靠程度就值得怀疑。当然，临床科研中，完全避免主观指标也难以作到，因此，应设法增加主观指标的客观性。例如为消除判定者的主观因素影响，可采用多人分别判断，再综合的方法等。

3. 灵敏度 衡量指标的灵敏度，通常由该指标所能正确反映的最小数量级或水平及测定的准确性与精密性来确定。例如光学显微镜可判断组织和细胞水平的改变，电子显微镜可判定细胞超微结构的改变，细胞分光光度计可观察细胞内某些物质含量的改变。当然作为科研指标，只要求其灵敏度足以准确反映受试因素所引起的改变，而不是说灵敏度无止境地越高越好。例如测定小鼠体重的改变，使用感量为千分之一克的药物天平即可，不必使用万分之一的天平。

指标的准确性是指测定值与真实值的接近程度，精密性指标是各次测定值集中的程度。衡量指标的准确性常以测定值偏差系数来反映（公式1.2.1），因为准确性与偏差系数成反比。精密性通常以变异系数来反映（公式1.2.2）。因为精密性与变异系数也成反比关系。

$$\text{偏差系数 (CB)} = \frac{\text{真实值} - \text{测定均值}}{\text{真实值}} \times 100\% \quad (1.2.1)$$

$$\text{变异系数 (CV)} = \frac{\text{标准差 (S)}}{\text{均值 (X)}} \times 100\% \quad (1.2.2)$$

这里应强调的是准确性，精密性除与指标、仪器、试剂及实验条件有关外，还取决于技术水平及操作情况。因此，在固定其它条件下，往往利用分析系数来考核科研技术人员的技术情况。分析系数与技术精确水平成正比。

$$\text{分析系数 (CA)} = 100\% - \sqrt{\text{CB}^2 + \text{CV}^2} \quad (1.2.3)$$

4. 敏感性与特异性 临床科研指标具备高敏感性和高特异性是十分重要的。高敏感性和特异性指标可减少判断中的 I 型错误和 II 型错误率。

随着科学技术的进步，及临床科研水平的提高，观察或监测手段，若还是仅凭感官观察或仅凭病人的主观感官，已显得远远不够。因此在条件允许的情况下，应尽量采用现代科学技术方法，如同位素示踪、同位素扫描、酶学、电镜等，必须高度重视实验方法的可靠性。观察指标尽可能是定量、直观的，相应减少间接的定性的指量作为衡量依据。

当然，在临床科研计时，研究对象、处理因素、观察指标或实验效应指标的确定，还有赖于科研目的及时间、形式。例如研究方式是突击性抑细水长流？急性实验抑长期观察？经费、人力、物力及设备条件等。

第三节 临床科研误差及其控制

临床科研误差直接影响临床研究质量的优劣，正确认识、分析影响临床科研的因素，在科研设计时考虑如何避免、排除或防止它们对研究工作的干扰，确保研究结果的可靠性及结论的准确性和科学性是十分重要的。

一、随机误差与系统误差

科研误差可分为两大类：

一类是随机误差，又称偶然误差（机遇）；另一类是系统误差，又称偏倚。两类误差的特点见表 1.3.1，两类误差的表现形式、产生原因及控制办法见表 1.3.2。

据目前临床科研的状况看，系统误差的影响较为突出，通常一旦发生，一般无法克服。因此，对系统误差因素应强调在设计及执行中预防。按临床流行病学家的观点，临床科研中的系统误差（偏倚）主要有三大类：选择性偏倚、衡量性偏倚、混杂性偏倚。混杂性偏倚又可简称为混杂。混杂性偏倚可以通过统计学方法进行衡量，并能得到适当纠正。至于系统性误差的控制办法，主要是在科研设计时正确选择实验方案，严格规定纳入研究的样本标准，以及采用配对、分层和盲法测量与盲法判定结果的办法。

无论是系统误差还是随机误差，都是影响临床研究结果真实性和重复性的重要原因。

他们常常同时存在同一研究中，系统误差理论上是可以过完善的临床设计，正确的客观衡量方法和适当的分析手段来避免。当然，对于未知的系统误差，除了严格的随机化研究方法外，尚无控制办法。随机误差是任何抽样研究及临床测量固有的特点，虽然能通过适当的研究设计（例如扩大样本含量及重复测量）减小其影响，并由统计学估计其大小，将其限制在能够接受的范围内，但是随机误差总是不可避免的存在。

二、临床科研中的常见问题及措施

临床科研设计周密、严谨，不仅能减少科研时间和物耗，而且还能得出高水平的科研结论。但这是件不容易的事情，特别对一些缺乏临床科研经验，又没有良好的科研设计理论基础的科研人员而言，设计中往往会存在一些这样或那样的缺陷和不足，从而导致其科研过程中出现各种问题。现将一些常见的临床科研问题归纳如下：

表 1.3.1 两类误差特点的比较

随 机 误 差	系 统 误 差
1. 它是由个体之间的差异所造成的，存在于抽样研究中，其误差分布服从正态分布	1. 它是由实验方法不标准，仪器性能不好及研究人员的习惯与偏性等原因而造成的，广泛存在于各类临床研究中
2. 误差的控制，一般可用统计学方法来解决。比如，改进抽样技术（代表性、随机化、分层抽样），增加样本含量	2. 不能通过增加样本含量来控制系统误差，主要靠专业知识和科学思维判断（如对混杂性偏倚的剖析），故不能单靠统计技术来解决
3. 无一定方向，正、负误差可互相抵消	3. 有一定方向，正、负偏倚不能互相抵消
4. 影响实验结果的精密度 常用S, CV表示	4. 影响实验结果的准确度， 常用回收率表示

表 1.3.2

误差产生原因及控制方法

分类	表现形式	产生原因	控制方法
随机误差	随机测量误差	由于各种偶然因素的影响,造成同一对象多次测定的结果不完全一致	是不可避免的,但应努力作到仪器性能及操作方法稳定
	抽样误差	由生物的种属、品系和个体差异(变异)所造成	是不可避免的,但可通过增加样本含量和随机分组(使样本均匀)加以控制
系统误差 (偏倚)	条件误差	由于仪器性能不好,刻度不准,标准试剂未经校正,时间、气候、季节、温度、光照、营养等试验条件不同而引起	1.消除原因,实验方法要尽量标准化 2.对照加随机 3.严格控制干扰因素(配对设计) 4.均衡性试验
	顺序误差	它是条件误差的一种。不同组实验观察不是同时进行,而是按一定顺序先后进行,如果时间拖得较久,即可发生顺序误差;同一个体按一定顺序先后给予不同处理时,如果时间相隔较短,先前的处理可能影响机体对后继处理的反应,也会产生误差	1.观察顺序随机化 2.采用个体先后对照的交叉设计 3.另加并列的额外对照,以便估计在没有处理的情况下,指标本身的顺序变化
	估计误差	研究人员的习惯与偏性。这个偏性是由研究者的主观愿望造成的,尤其表现在临床估计病情好坏时更易发生	校正方法,克服主观性,推广盲法
	分配误差	实验分组时产生的误差,常常和抽样误差同时发生	分配随机化
	非均匀性误差	样本不均匀,结果缺乏代表性	分层抽样
	心理偏倚	可来自受试者和观察者两个方面。比如,病人的情绪,医生的语言,都可能产生偏性	1.盲法试验和安慰剂的使用 2.少用或不用主观指标

1.有对照,不可比 例如某篇科研论文报导,对某地1955年~1957年300例肝癌患者作疗效分析,结果是手术者比非手术者一年生存率高(60%、30%)。手术后加化疗的比不加化疗的一年生存率更高(75%、45%)。因此认为肝癌患者均应手术加化疗,乍看似乎有对照分析,合情合理。但仔细推理会发现五、六十年代,尚未应用检测甲胎蛋白的方法来诊断肝癌,所以中晚期病人多,当时肝癌的切除也做得少,手术后病情较为稳定的才使用化疗,而手术病人情况较差一般都不用化疗,也有的手术后不久病情恶化病死,根本来不及化疗。所以手术者比非手术者一年生存率高、及手术加化疗和手术后未加化疗者一年生存率的差别,究竟是手术、化疗所致、还是病人病情不同的关系,就无法判断了。还有人在试验预防晕船药时,以乘客为一组,船员为一组观察效果,表面上看有对照,但也经不起推敲,因为船员基本上是不“晕船”的。

2.设计分组不恰当 例如有人研究男性吸烟量与慢性支气管炎发病有无关系,病人组145人,健康组127人,统计检验结果是吸烟量与慢性支气管炎没关系(表1.3.3)。

这种统计推断是不符合医学实际的。出现这种现象的原因在于设计分组不当。在三列吸烟量中“1~”、“20~”与“10~”人数相差悬殊,同时“20~”是开口资料,从而导致错误的统计结论。这里也告诉我们一个很重要的启示,设计不当所造成的缺陷,统计处理是无法弥补的。

表 1.3.3 吸烟量与慢性支气管炎发病关系

	吸烟量			合计 (支/日)
	1~	10~	20~	
病人组	22	28	25	145
对照组	22	89	16	127
结 计	44	189	41	272

$$\chi^2 = 1.36 < \chi^2_{0.05} \quad P > 0.05$$

3.效应指标(观察指标)缺乏有用性 临床科研的结论主要从观察的效应指标提供的事实推导出来,指标的选择能否反映对象在实验或其它因素作用下产生相应的特征性变化,是否使观察者从中得出相应的信息,并作出正确结论非常重要。例如有人观察某中药对冠心病的有效性,选用血脂作指标,那么即使观察结果证实某中药确有降脂作用,也不一定能证实该药对冠心病确有治疗作用。又如青光眼疗效指标,若选用视力,它虽可部分反映青光眼的性质,但它却不是青光眼所特有,其它眼病也可能使视力变化,所以视力不及眼压这个指标的客观性和特异性好。再如诊断肺结核时,选择结核菌素比X线变化好。

4.有统计、无对照 例如某院采用雾视法治疗中学生调节性近视224人。视力改善138人则认为雾视法治疗调节性近视效果好(62.14%)。这里虽有统计但没有对照,那么这个效果究竟归因于雾视法呢?还是“休息”的作用,或二者兼有之就不清楚了。

关于临床科研中的常见问题除上述四种外,象统计方法选用不当,相对数的误用等问题也是较为普遍的,解决这些存在的问题的有效办法是在科研工作实施之前,必须进行严密和细致的设计,从而尽量减少或排除科研中可能出现的各种问题。