



周 达 生 编 著

江苏科学技术出版社

临床科研统计方法

临床科研统计方法

周 达 生 编著

出版：江苏科学技术出版社

发行：江苏省新华书店

印刷：泰州人民印刷厂

开本787×1092毫米 1/32 印张9.875 插页2 字数217,600

1985年8月第1版 1985年8月第1次印刷

印数1—6,210册

书号：14196·188 书价：2.15元

责任编辑 顾志伟

前 言

随着现代医学的发展,正确地运用统计学方法进行实验设计和处理实验数据,对提高临床科研水平,具有十分重要的现实意义。

当前许多临床医生迫切需要解决统计学基本知识不足的问题。鉴于国内有关临床科研实用的统计学书籍较少,作者从临床医生、医学院师生和医学科研工作者的实际需要出发,根据自己多年来的工作实践,在临床科研统计短训班讲义的基础上,编写了《临床科研统计方法》一书。在编写过程中,力求深入浅出,通俗易懂,结合临床,列举典型实例加以说明,便于读者学以致用。具有初等数学基础的临床医生,通过自学,就可掌握基本统计方法。

本书的内容不同于一般卫生统计学,除详细介绍基本统计原理与方法外,还着重阐述了各种临床科研信息的提取与分析利用,结合实际对临床科研设计的先进方法的运用进行了讨论,并对我国临床科研数据处理方法研究的新成果,如小值频数、等级型资料、零反应数据、多因素分析、数学模型、计量诊断、析因试验、序贯试验、极差分析等也作了浅显叙述。为了进一步适应医学科研现代化的需要,介绍了微型电子计算机语言及其在临床科研中的应用。书末附录有三十个思考题及其解答。

本书承薛仲三教授给予热心指导与审阅,郑州铁路中心

医院梅祖懿副院长从临床角度提出宝贵意见，王兆玉、杨植云同志协助绘图，特此一并致谢。

限于作者的水平，本书难免存在缺点和错误，恳请广大读者指正。

周达生

一九八四年四月于南京铁道医学院

目 录

第一章 临床科研设计	1
§ 1.1 临床科研设计的重要性	1
§ 1.2 临床科研基本类型	4
§ 1.3 临床科研的专业设计	11
§ 1.4 临床科研的统计学设计	19
§ 1.5 临床疗效观察设计方案	32
§ 1.6 临床科研程序	38
§ 1.7 医学论文中统计图表的设计	40
第二章 医学统计基本原理	54
§ 2.1 医学统计基本概念	55
§ 2.2 医学统计基本原理	62
§ 2.3 医学统计基本步骤	66
第三章 医学统计基本方法	71
§ 3.1 医学科研数据的初步分析	72
§ 3.2 两个均数的比较——t 检验	80
§ 3.3 多组均数间比较——F-Q 检验	88
§ 3.4 计数资料的分析——u 检验与 χ^2 检验	102
§ 3.5 零反应数据的统计处理.....	120
§ 3.6 多组小值频数的统计处理.....	125
§ 3.7 临床研究等级型资料分析.....	137

§ 3.8	临床远期疗效分析·····	146
§ 3.9	直线相关与回归分析·····	152
§ 3.10	曲线回归分析·····	157
第四章	正常值范围的确定方法·····	167
§ 4.1	正常值研究设计·····	167
§ 4.2	常用正常值范围的确定方法·····	170
§ 4.3	正常值估计的误差与可信度·····	174
第五章	小样本计量资料的极差分析·····	178
§ 5.1	极差分析的意义·····	178
§ 5.2	完全随机设计的极差分析·····	179
§ 5.3	配偶设计的极差分析·····	182
§ 5.4	随机设计多组比较的极差分析·····	183
§ 5.5	随机区组设计的极差分析·····	187
§ 5.6	分层随机子样本设计的极差分析·····	189
§ 5.7	正交试验设计的极差分析·····	191
§ 5.8	应用极差分析的注意事项·····	194
第六章	临床科研最省抽样研究法——序贯设计初步·····	196
§ 6.1	临床序贯试验概述·····	196
§ 6.2	序贯试验的适用范围·····	197
§ 6.3	序贯试验设计类型·····	198
§ 6.4	序贯试验实例分析·····	199
§ 6.5	常用序贯分析图的绘制与应用·····	202
第七章	计量诊断与多元分析初步·····	211
§ 7.1	计量诊断的优越性·····	211

§ 7.2 计量诊断的含义·····	213
§ 7.3 简易计量诊断方法·····	217
§ 7.4 多元分析初步·····	233
第八章 微型电子计算机语言及其在临床科研中的应用 ·····	236
§ 8.1 微型电子计算机的特点·····	236
§ 8.2 微型电子计算机的基本结构和程序语言·····	237
§ 8.3 BASIC语言基本知识 ·····	241
§ 8.4 微型电子计算机在临床科研中的应用·····	250
第九章 临床科研实例剖析 ·····	257
§ 9.1 临床科研数据统计处理原则·····	257
§ 9.2 临床科研实例剖析·····	258
附录一 医学统计思考题与解答 ·····	277
附录二 临床科研设计与统计分析流程图 ·····	310

第一章 临床科研设计

§ 1.1 临床科研设计的重要性

临床科研设计是一种现代医学科研方法在临床医学上应用的新技术，近代医学界对临床科研设计的重要性已有充分认识。然而，要使这种现代科研技术在临床科研中真正发挥作用，还必须在医学统计理论指导下，经过周密设计，科学实验，数据处理，逻辑推断，方能得到可靠的结论。

现代医学已从经验的、定性的描述进入到实验的、定量的研究阶段，数理化正以空前的规模和速度被用来解决预防医学、临床医学和基础医学中的问题，医学已大踏步地进入精密科学的行列。

既往，临床科研不够严谨，主要有两方面原因：一方面固然研究对象——人体活动规律复杂，另一方面也因为在过去很长时间内医学界未能充分重视数学理论与医学的关系，特别是对科研设计认识不足。种种经验教训告诉我们，单凭经验的临床观察，虽然化了很长的时间，许多临床问题仍不易获得解决。

早在200多年前，英国James Lind就曾作过有控制的临床试验来研究坏血病的治疗效果。本世纪20年代Fisher学派创立了试验设计的基本原理，后来广用于农业、生物、医学研究领域，大大提高了研究的效率。

在医学发展史上，世界各国自古至今，临床上凭着经验而得的良药、良法，数目极多。这种凭经验作为估价疗效的方法（其实也有对照，不过这种对照只是过去经验中模糊的印象），在减轻人类疾苦上曾有过卓越的贡献。但是，我们不能忘记，凭经验治病，流传后世的疗法往往仅是他们在经治的病例中获得成功的经验，而失败的例子则很少见于文献，这就难怪有些验方在甲地灵验，而在乙地就不显效了。这些不系统、经不起重复试验的材料积累起来，只能代表某个医生的经验，故难于科学地加以比较，更不易下精确的结论。因此，在现今各门学科走向“数学化”的时代，仍沿袭单凭经验估价疗效的方法是不恰当的，运用现代临床科研设计技术开展有控制的临床研究，这不是过去主观估价所能比拟的。

在国内外医学史上，忽视临床科研设计而使结论不可靠的教训，并非罕见。国内曾风行一时的鸡血疗法，国际上曾誉为重大突破的肝素治疗肝昏迷，都是缺乏现代科研方法指导的事例。从下面一个实例，我们也可看出科研设计的重要性。1952年Ducci首次报道应用肾上腺皮质激素治疗暴发型肝炎有效，经过四分之一个世纪，皮质激素在暴发型肝炎治疗中的地位还争论不休。1978年Ware用双盲法前瞻性试验，研究皮质激素治疗暴发型肝炎的效果，认为皮质激素并不能降低其病死率。

众所周知，疾病病程受多种因素影响，服药与治愈的先后不一定是因果关系，不少疾病是有自然缓解和自愈趋势的，临床观察不设对照，难于排除假象。根据现代医学概念，先进的疗效估价方法应是经过周密设计和严格控制的临床试验。实践证明，只有采用现代先进实验研究方法，医学才能成为一门严谨的科学。

临床科研设计是临床医学科研计划中关于研究方法步骤的一项内容。所谓科研设计，就是事先对要研究的问题进行合理的安排，将计划、设想、方案的纲目与细目全部拟订出来。科研结果的价值，首先决定于研究目的与课题设计，而研究结果是通过一定的方法步骤获得的。如果研究设计周密，就可以用较少的人力、物力和时间，最大限度地获得丰富而可靠的资料（信息或实验数据），从而可以由它作出较为可信的结论，以指导尔后的实践。

生物统计学家丁光生指出，周密的科研设计是科学实验过程的依据，是对实验数据进行统计学处理的前提，也是提高科研工作质量的一个重要保证；完善的实验设计，可使误差减少到最低限度，可以对实验数据的误差大小作出比较准确的估计，可以使多种处理因素合理地安排在一个实验之中，使实验取得更高的效率。如研究影响药物的疗效有四个因素，每个因素定出三个水平，若用普通单因素简单对比设计观察，需作81次试验；而采用复因素正交设计方法研究，只需9次试验，即可得出较为可靠的结论，同时还可获悉主要因素、各因素间交互作用、各因素水平间的趋势等信息。因此，临床上采用现代科学实验方法的优越性是显而易见的。

如果一项科研设计不周密或有错误，就会造成不应有的浪费或减损研究结果的价值，甚至造成假象而得出错误的结论，使研究招致失败。因此，在辩证唯物主义思想指导下，运用创造性思维与科学实验方法，恰当地选择科研设计类型与技术，肯定会有利于科研水平的提高。

要做好临床科研工作，必须具有较广博的基础与临床医学理论知识，同时还必须紧密联系预防医学（如卫生统计学、流行病学、社会医学等），勇于实践，敢于创新。要加快医

学科研究的步伐，必须采取现代科研方法来进行，其中少不了数理统计、逻辑推理的理论和技術。要做好临床研究工作，必须充分认识到临床研究工作的重要性、艰巨性和复杂性，它同其他医学科研工作一样，要求我们既要有全心全意为人民服务的好思想，又要有一定的业务工作能力，对技术精益求精，同时有百折不挠的毅力去攀登医学高峰。

§ 1.2 临床科研基本类型

临床科学研究，实质上就是在临床医学领域里探索未知的过程，是发现问题、分析问题和解决问题的过程。有的学者把繁多的医学科研的问题概括为两大类：一类是评价性的问题，如药物疗效研究。这是目前临床医学研究，特别是中西医结合研究中大量需要解决的问题，据统计，国内医学期刊论文中有50~70%是属于临床疗效研究方面的论文。另一类为发展性的问题，如新药物、新疗法、新技术以及病因和发病机制方面的研究。有的学者从现代医学控制论（有关复杂系统调节控制的理论）和信息论（关于信息获取和传递的理论）的角度，将医学科研分为三类：（1）预测（推断）性问题的研究：如临床疗效观察研究。给病人服用某种药物（输入信息），该药在体内代谢规律与特性是已知的，那么就可预测（直接推断）病人的治疗效应（输出信息）。（2）逆推断性问题的研究：如病因诊断的研究。已知病人症状、体征和化验结果（输出信息）及其产生机理（系统的特性与规律），推断是由何病因（输入信息）引起的。（3）“黑箱”问题的研究：如发病机理的研究。例如对心脏病人给以运动负荷（输入），即显示出心电图ST段变化（输出），要求推断该病人是否有冠

状动脉供血不足（特性）。此外，还可以给予特定的输入，输出信息，要求推导出机体系统中的规律和特性。如中草药新疗法的治疗机制及中医基础理论的研究，都属于此类。

归纳起来，临床科研基本类型有以下几种：

一、诊断与防治方法的研究

在临床实践中，特别在诊治方面研究是大有可为的。临床诊治研究一般要先经过体外试验、动物模拟试验、筛选试验和预初试验等，然后再作正式临床试验。

诊断方法包括临床和实验室的方法，通常是运用物理、化学、生物、生理学、社会学、心理学和数学原理去认识疾病。治疗方法有心理治疗、护理、化疗、术疗、药疗、放疗和营养疗法等。临床预防工作的研究包括防止交叉感染、病程中并发症的发生、急性病的慢性化、医疗事故所致的不良后果、抗生素的抗药性、病因探索、临床流行病学研究等。

二、病因、发病机理和治疗机理的研究

现代医学科学证明，整体的性质不是各局部器官系统的简单总和，而是各局部规律性的对立统一的有机整体。因此，现代医学在深入分析到分子、量子水平的同时，已开始出现以系统综合为主要研究形式的新兴学科，如医学控制论和系统生理学等。这些学科把人体看作是一个特大的复杂的调节控制系统——“黑箱”，给这个“黑箱”若干作用（输入信息），测定它每次对作用的效应（输出信息），然后分析综合作用与效应之间的关系，可以不用打开“黑箱”，就能够推导其内部的特性与规律。这就是控制论中的黑箱理论。用医学上通俗的话说，就是发病机理和治疗机理等的研究。近年来，疾病社会心理因素的致病机理研究也日趋重视。A型性格与心脏病关系的研究就是一例。

三、调查性研究

为了探讨某病的发病情况，病征和病情发生发展规律，需进行有设计的现场观察和调查研究，从而阐明病因或发病规律与特点。前瞻性随访研究，如远期疗效观察，用某中草药预防病毒性肝炎二代发病率的研究；回顾性调查研究，又称病例对照研究，如恶性肿瘤的死亡回顾调查、吸烟与肺癌关系的研究。这些研究有时是临床医学研究不可分割的一部分，可为疾病防治提供有用的科学数据。

四、实验性研究

为了配合临床研究，有时需作一些专门在实验室进行的研究工作。由于实验条件可以用人工加以控制，从而获得较少干扰的信息，较精确地揭示实验对象的某些规律性。实验性研究包括实验方法研究和动物实验。根据临床需要开展实验性研究可以解决以下几个问题：（1）为新药、新疗法、新技术的临床应用创造条件，通过动物实验或实验室研究，熟悉操作，掌握技术，观察疗效，防止意外。（2）协助解决临床诊断上的困难，研究提高专科诊断技术。（3）动物实验，研究发病机理，确定药物有无疗效、毒性以及在体内的代谢过程等，然后再进入临床研究，寻找新的有效的防治方法。

五、关于药品、医疗器械以及实验仪器的研究

随着医学科学的发展，各种新的药物、医疗器械和检测方法不断涌现，这个领域内的研究有广阔的前景。七十年代以来，微电子技术的发展特别迅速，遗传工程研究在全世界蓬勃发展，目前国内外这方面的研究主要包括：

1. 微型计算机在仪器中的应用：例如，临床化验室可用内装微型机的医疗仪器进行试样数据的收集、存贮、分析计

算和制成报表。

2.大型医学仪器的研制和改进：例如，计算机断层摄影扫描机（CT）的结构还在演变与完善，美国研制的第二代CT动态空间重构器已能快速扫描，很快地重构器官的三维图象，并能显示器官移动、形状改变，因此完整的心脏跳动，肺及大血管组织等完全可以通过CT重现出来。

3.心电、脑电、肌电图仪在医学上的应用：在各种监护仪中，心电是最主要的部分，如果与计算机联合使用，做心电图模式识别，可直接从心电图中诊断几十种心脏疾病。脑电图仪、脑电声仪等可增加对脑电图诊断的正确性与客观性。此外，它对鉴别智能优劣、麻醉指示等都有帮助。肌电仪可用作控制假肢、肌肉疲劳监护等。

4.电刺激器的临床应用：近年来电刺激器已跳出生理实验框框，广泛用于病理机理、临床诊断、治疗等方面。如截瘫病人小便、癫痫发作、睡眠的控制等。

5.康复医学、电子技术为伤残者服务的研究：假肢、盲人、聋哑人、麻风畸残病人等在电子技术帮助下，可以自由活动、重见光明、学会说话。又如微处理器人工喉可以使哑人发出声音。

6.计算机图象识别：在遗传学、细胞学和放射学方面应用尤广。如白细胞识别、核染色体系统排列、同位素闪烁图象等。

六、医学理论问题的研究

基础理论的研究在临床科研中也占有一定的比重。不少医学家的实践证明，临床科研也可以作一些理论问题的探讨。当然，要真正创立重大科学理论，也不是轻而易举的事，需要长时间的、艰苦的劳动和丰富的临床经验。不少医学理论，

都是首先通过临床实践反映出一些问题，然后通过基础理论的研究来阐明的。

为了寻求新的诊治方法和探讨一些医学理论问题，近年来在生物医学工程的理论和方法方面也在大力探索研究。

七、复因素的综合研究

在生物学和医学科学研究中，实验对象是受多因素作用的。如临床疗效研究，影响效果优劣的因素就有年龄、病情、病程等。治疗药物中单用或并用，如心得安与硝酸甘油，或巴比妥与氨基比林单用与并用，其效果也不同。这时，它们表现出来的治疗效果不是 $1 + 1 = 2$ ，而是 $1 + 1 = 3$ ；数理统计上把这两种药物配合产生的第三效应，叫做药物的交互作用。我们用 $1 + 1 = 3$ 这个形象化的数学语言来表达这个概念。1923 年英国数理统计学家 Fisher 提出了方差分析法后，便从单因素的简单的对比设计发展到随机化的复因素析因设计。通过方差分析的应用才揭开了 $1 + 1 = 3$ 的秘密。一般来说，药物的交互作用有正值、负值和零值三种。所谓交互作用是正值，系指两种药物配伍用后表现为增效，又称协同作用；零交互作用则效果不增不减；负交互作用表现为拮抗或降低疗效。因此，拟定一个合理的治疗方案，必须从药物交互作用的分析中，确定最佳组合，以便使用少量的药物，不增加其毒性，而能获得更好的治疗效果。

临床疗效研究是一个综合的复因素研究。如果说单因素对比设计是医学科学研究的初级阶段，那末复因素设计就是医学科学研究的高级阶段。然而单因素与复因素研究是密切配合、相辅相成、且不断发展的。单因素与复因素的配合，既是科学的设计思想，又是科学研究较好的试验方法。大量事实证明，一项科学研究与试验能否成功，不仅取决于严密的设

计，而且取决于科学的试验方法。

对于复因素综合研究资料宜采用多元分析方法。多变量（多指标）的多元分析方法从应用角度可归纳为两大类：

1. 由多指标求综合指标的多元分析方法，如主成分分析等。

2. 根据许多自变量来预报准则变量的多变量分析法，如多元回归分析、逐步回归分析等。此外，尚有多元方差分析、判别分析、因子分析、列联表分析、聚类分析、典型相关分析等。

多元分析是一类别开生面的数理统计方法。现已用于临床研究中的联系、分类、鉴别、监测、决策、质量控制等方面。

八、电子计算机诊断技术的研究

电子计算机技术不仅应用于医院现代化管理（情报系统、医事系统、检验系统等），而且在临床诊断、鉴别诊断、临床分型以及治疗方面都有广泛的用途。我们可以通过一定数量的已确诊的病人（称为参照组）的症状、体征和化验检查数据以及确诊资料，按照一定的数学模型，经过计算归纳为一定的数学公式（如判别函数），这样当尚未确诊的病人的临床表现和检验报告等数据收集来后，就可代入计算公式，算出以概率或数量大小表示的结果，然后依此结果判断病人属于哪一种疾病。这种用数理统计方法诊断疾病的技术，往往计算工作量较大，常借助于电子计算机完成。这种诊断方法的正确率可达80~90%。

如在胃癌的早期发现与诊断中，国内陶志等采用简易的“胃癌普查调查表”，应用电子计算机筛选，诊断正确率可达85%。应用电子计算机普查表方法，不必化巨资在人群中

用钡餐、胃镜检查即可达到早期发现胃癌的目的。现将调查表及其填表说明介绍如下：

表1.1 胃癌调查表

调查项目	回答项目	数量化	调查项目	回答项目	数量化
1.性别	女	0	9. 嘈杂与饮食关系	无	0
	男	1		有	1
2.年龄	岁	岁数	10. 恶心	无	0
3.三餐不按时	无	0		有	1
	偶有	1	11. 食欲减低	无	0
	经常	2		有	1
4.常吃油炸烟熏制品	不吃	0	12. 体重减轻	无	0
	吃	1		有	1
5.常吃腌菜	不吃	0	13. 咽下困难程度	无	0
	吃	1		半流质	1
6.新鲜蔬菜	少吃	2		流质	2
	一般	1	14. 大便隐血	(-)	0
	多吃	0		(+)	1
7.上腹部疼痛	无	0	15. 血型	非A型	0
	有	1		A型	1
8.胃溃疡病史	无	0		B型	2
	有多少年	无0, 年数	16. b.回归系数		
			合 计		

胃癌普查调查表填表说明：

- 1.此表供胃癌普查初筛时应用。若同时将判别函数的系数 放在表内，则调查结果可直接上电子计算机予以判别。如合计数大于某一数值 者为 胃癌 可疑者，需进一步作胃镜及活检以确诊之。小于某一数值者，为非胃癌者。
- 2.年龄需填实足年龄岁数，如询得虚岁者应折成实岁，方法是再询问是否已过“生日”。如已过生日，则从虚岁中减去一岁，如未过生日则减去二岁计算。
- 3.“上腹部疼痛”一项中包括上腹部闷胀、早饱感等。
- 4.“饮食情况”，指十年前的饮食情况。
- 5.“三餐不定时”不包括三班制。每周超过三天者为经常，三天以下者为偶有，每月 1~2次者或全部定时者作为无。
- 6.“少吃或不吃”标准是指逢年过节吃或每月 1~2次者。