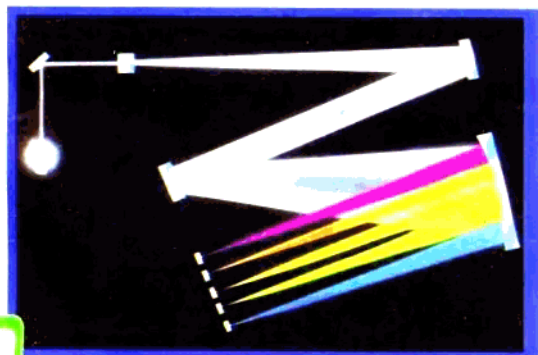


实用 临床检验统计学

SHI YONG LIN CHUANG JIAN
YAN TONG JI XUE

■ 杨春荣 姜 明 主编



新疆科技卫生出版社(K)

主 编

杨春荣 姜 明

编 著

杨春荣 姜 明 梁文瑛

朱 杰 冯立伟 阎立芬

序

《实用临床检验统计学》一书,是作者长期从事临床检验教学和研究工作的经验总结。作者在教学中紧扣实际工作中的常见问题,并从实例中推导出原理和方法,教学效果良好,深受广大学员欢迎。现应广大学员要求,在多年自编教材的基础上加工整理成本书。本书简明扼要地介绍了临床检验统计学的基本概念和原理,以及在实际工作中常用的统计分析方法,目的性和实用性强。本书文字通俗易懂,实例生动贴切,是一本很有特色的临床检验统计工具书,可供各级临床检验人员岗位培训之用,亦可作为大中专医学院校检验专业的教学参考书。

王国荃

1994年5月

前 言

为加强临床检验质量控制工作,帮助基层检验人员提高数理统计理论水平,我们特编写了这本《实用临床检验统计学》。

临床检验统计不但是正确处理检验数据的重要方法和手段,而且也是理论研究所必不可少的方法学和有力工具。临检人员一旦掌握了统计的基本原理和方法,对提高检验质量和科研水平将会有很大的帮助。

本书是在原讲义“临床检验常用数理统计方法”的基础上进行编写的,除对原稿进行了全面修订(包括采用法定计量单位)外,还增加了“临床化学质量控制”、“CASIO fx—3600P 计算器在统计运算中的应用”和“常用临床检验参考值范围及其临床意义”等新的章节,书后还附有实习题。

本书以实用为主,内容新颖,简明易懂,理论密切联系实际,除可作为基层临床检验人员的培训教材外,亦可作为大中专检验专业的教学参考书。

本书在编写过程中,承蒙我国著名临床检验专家、卫生部临床检验中心主任叶应秋教授和新疆医学院博士生导师王国圣教授的热情支持与鼓励,并为本书题词、作序,在此一并表示衷心的感谢。

由于编者水平有限,书中难免有误,诚恳希望广大读者批评指正。

杨春荣

1994年5月于新疆医学院第一附属医院

目 录

第一章 绪论	(1)
1.1 统计方法在临床检验工作中的作用	(1)
1.2 统计工作的基本步骤	(2)
1.3 临床检验统计学中的几个基本概念	(6)
思考要点	(11)
第二章 频数分布的集中趋势与离散趋势	(13)
2.1 频数分布及其特征	(13)
2.2 集中趋势	(15)
2.3 离散趋势	(23)
思考要点	(28)
第三章 正态分布及其应用	(31)
3.1 正态分布的概念和特征	(31)
3.2 正态曲线下面积的分布规律	(33)
3.3 正态分布的应用	(36)
思考要点	(37)
第四章 总体均数的估计和假设检验	(38)
4.1 均数的抽样误差与标准误	(38)
4.2 t 分布	(40)
4.3 总体均数的估计	(42)
4.4 假设检验的一般步骤	(43)
4.5 t 检验的类型	(46)
4.6 两样本方差的齐性检验	(54)

4.7	t' 检验	(56)
4.8	假设检验时应注意的问题	(57)
	思考要点	(58)
第五章	方差分析	(60)
5.1	概述	(60)
5.2	多个样本平均数比较的思考	(61)
5.3	完全随机设计的多个样本均数比较	(62)
5.4	配伍组设计的多个样本均数比较	(67)
5.5	多个样本均数间的两两比较	(71)
5.6	多个方差的齐性检验	(77)
5.7	变量变换	(78)
	思考要点	(79)
第六章	直线相关与回归	(81)
6.1	直线相关	(81)
6.2	直线回归	(87)
6.3	作直线回归分析时应注意的问题	(95)
6.4	直线相关与回归的关系	(96)
6.5	曲线直线化	(97)
	思考要点	(103)
第七章	相对数	(106)
7.1	相对数的意义	(106)
7.2	相对数的种类及计算	(107)
7.3	相对数在“临床诊断试验评价方法”中的应用	(109)
7.4	相对数的应用实例	(113)
7.5	应用相对数时的注意事项	(114)
	思考要点	(116)
第八章	χ^2 检验	(118)
8.1	四格表资料的 χ^2 检验	(118)

8.2	行×列表资料的 χ^2 检验	(124)
8.3	列联表资料的 χ^2 检验	(129)
8.4	比较配对诊断试验的 K 系数法	(133)
	思考要点	(136)
第九章	秩和检验	(139)
9.1	概述	(139)
9.2	配对设计差值的符号秩和检验(Wilcoxon 配对法)	(139)
9.3	成组设计两样本比较的秩和检验(Wilcoxon 法)	(142)
9.4	成组设计多个样本比较的秩和检验(Kruskal-Wallis 法)	(146)
9.5	配伍组设计的多个样本比较的秩和检验	(150)
9.6	多个样本两两比较的秩和检验	(152)
	思考要点	(157)
第十章	临床检验参考值范围的确定方法	(159)
10.1	概述	(159)
10.2	确定参考值范围的原则	(159)
10.3	确定参考值范围的一般方法	(161)
10.4	常用临床检验参考值范围及其临床意义	(176)
	思考要点	(176)
第十一章	统计表与统计图	(177)
11.1	统计表	(177)
11.2	统计图	(180)
	思考要点	(188)
第十二章	正交试验法	(190)
12.1	概述	(190)
12.2	正交表	(191)

12.3	试验方案的设计	(194)
12.4	试验结果的分析	(196)
12.5	应用正交设计时的注意事项	(200)
12.6	优缺点	(201)
12.7	应用举例	(201)
	思考要点	(205)
第十三章	统计数据处理的技术	(206)
13.1	有效数字的运算规则	(206)
13.2	可疑数据取舍	(210)
	思考要点	(215)
第十四章	临床化学质量控制	(216)
14.1	分析方法特征指标的测定	(216)
14.2	室内质控	(222)
14.3	室间质量评价(EQA)	(236)
	思考要点	(240)
附 I	CASIO $f_x-3600P$ 电子计算器在统计运算中的应用	(242)
附 II	统计用表	(269)
附表 1	标准正态分布曲线下的面积, $\Phi(-u)$ 值	(269)
附表 2	t 界值表	(271)
附表 3	F 界值表(方差齐性检验用)	(272)
附表 4	F 界值表(方差分析用)	(273)
附表 5	Newman-keuls 检验用 q 界值表	(275)
附表 6	q' 界值表(Duncan 新法用)	(276)
附表 7	相关系数 r 界值表	(279)
附表 8	χ^2 界值表	(280)
附表 9	T 界值表(配对比较的差数秩和检验用)	(281)
附表 10	T 界值表(两样本比较的秩和检验用)	(282)

附表 11	H 界值表(三样本比较的秩和检验用)	(284)
附表 12	D 界值表(多个样本两两比较的秩和检验用)	(285)
附表 13	D 界值表(正态性检验用)	(287)
附表 14	狄克松检验的统计量与临界值表	(289)
附表 15	格鲁布斯检验 $G_{\alpha,n}$ 界值表	(290)
附表 16	科克伦最大方差检验的临界值 $C_{\alpha,L,n}$ 表	(291)
附表 17	常用正交表	(293)
附 III	实习题	(301)
附 IV	希腊字母表	(335)
附 V	常用临床检验参考值范围及其临床意义	(336)

第一章 绪 论

1.1 统计方法在临床检验工作中的作用

医学科学的发展,特别是分子生物学、生物化学、遗传学和免疫学等基础学科的发展,以及电子技术、电子计算机、仪器分析等新理论、新技术取得的一系列重大突破,大大推动了临床检验的发展。由于自动化分析仪的生产和推广使用,临床检验技术已发展到较高的水平。在这种情况下通过临床检验可搜集和积累大量资料,这些资料常常需要进行统计学处理,因此临床检验统计在检验工作中的作用是非常重要的。例如,评价实验方法的准确性和灵敏性,确定允许误差,估计正常参考值范围,说明抽样误差,分析实验的干扰因素,绘制标准曲线,实验室的质量控制等都必须用临床检验统计方法进行处理。

临床检验统计的理论基础是概率论和数理统计。因此,我们在学习临床检验统计学时应以辩证唯物主义为指导思想,结合临床检验实际,着重理解临床检验统计学的基本原理与基本概念,掌握常用统计指标与基本统计方法,明确抽样研究的目的,做到理论联系实际。对计算公式只要求了解其意义、用途和应用条件,不必深究其数学推导。切忌单纯追求计算方法和演算技巧,机械地乱套公式。

临床检验统计学与其他学科一样,只能阐明而不能创造事物

的规律。只有按设计要求有计划地搜集资料,正确合理地整理、分析资料,才能得出符合事物客观规律的结论,才能用于指导临床检验工作。只从主观愿望出发、滥用或乱用统计方法去凑合预定的结论,这是违背唯物主义认识论的,这种玩弄数字的行为是非常错误的。

医学检验通常是检查人体体液(血液、尿液、脑脊液、组织液等)或组织中某种化学物质的质与量的变化,为疾病的诊断、治疗及预后提供客观的数据,以反映机体的生理与病理变化。由于事物之间存在着变异,故统计必须在一定数量观察的基础上进行。通过现象观察,研究事物间的相互关系,从而阐明事物内在的规律,作出种种合理的估计和推断。

统计学的研究对象是有变异的大量随机现象。统计学的任务就是在同质分组的基础上通过对个体变异的研究,透过偶然现象反映同质事物的本质特征和规律。

1.2 统计工作的基本步骤

在临床检验统计工作中,对检验方法的评价,检验质量的保证等均可分为四个步骤,即设计、搜集资料、整理资料和分析资料。

1. 设计(design)

研究课题确定后,首要的问题就是设计。科研设计是科研工作的先导,是科研进行过程中的依据,是科研结果准确、可靠的保证。设计的内容包括明确的研究目的和假说,确定研究对象、方法和指标,合理分组,对照形式,控制实验条件,减少实验误差,提高检验效率,确保实验结果准确、可靠、真实,还包括实验设计方法的选择及统计处理的设计。总之,设计是统计工作中最关键的一步,它

是资料的搜集、整理和分析全过程总的设想和安排。

设计要求具有严密性、合理性、高效性。设计有专业设计和统计设计之分,后者是本书讨论的重点。统计设计是运用数理统计的原理和方法进行设计,主要解决实验观察结果的科学性、可靠性、可重复性和经济性。

统计设计根据研究性质和特点又可分为调查设计和实验设计。临床检验是临床试验(clinical trial)的重要组成部分,通常局限在患病人群中,但有时也扩展到健康人群,如确定医学参考值范围(reference ranges)。因此,它归属于实验性研究。

实验设计的基本原则是:

(1)对照(control)的原则 要求相互比较的各组间必须具有可比性,提高组间均衡可比性的最好办法是随机化分组。

对照的形式有多种,可根据研究目的和内容加以选择。常用的对照形式有:空白对照、安慰剂对照及弱阳性对照、实验对照、标准对照、相互对照、双重对照、交叉对照等。

(2)随机(random)的原则 随机化分组不但是提高组间均衡可比性的一个重要手段,而且也是资料统计分析时,进行统计推断的前提条件。因为统计上的假设检验,要求各组均为随机样本,统计中许多公式(包括标准误的计算公式)都是根据随机原理建立的,故遵循随机化原则可正确地估计出抽样误差和进行统计推断。

常用的随机化方法有:①简单随机化,如抽签、投掷硬币,但最科学、最方便的方法是随机数字表(常用于抽样研究及受试对象的分组随机化)法,亦可利用电子计算器上随机数字键进行随机化分组;②分层随机化。

(3)重复(replication)的原则 所谓重复系指在相同条件下所进行的实验。统计学指的是样本含量。样本含量的概念,是指在保证一定精密度和检验效能的前提下,确定最少的样本例数。

设置重复,既可满足随机分组,又可对抽样误差的大小作出比

较准确的估计。

样本含量太少,有可能把个别情况误认为普遍情况,把偶然性的现象当作必然的规律性现象,以至把实验结果错误地推广到群体。但也不是样本含量越多越好,样本含量过多,反而会增加严格控制实验条件的困难。从公式 $S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$ 来看,当 S 基本稳定时,

$S_{\bar{x}}$ 与 $\sqrt{n}$ 成反比,似乎是样本含量(n)越多越好,其实不然,样本含量越多,越有可能导致系统误差加大,尽管理论上讲系统误差是可以避免的,但在实际工作中随机误差和系统误差往往是同时存在的。更何况样本含量过多是一种浪费。

样本含量的估计是临床抽样研究的核心内容之一。摆在我们面前的矛盾,就是如何用较少的样本含量去分析较大的个体变异和较多的影响因素,从而排除偶然性,获得必然规律。有的学者提出以下三个解决矛盾的途径:①设法减小标准差;②设法选择敏感的对比指标;③选择较优的实验设计方案。

那么,在进行科研时,样本含量到底多少比较合适呢?这是一个比较复杂的统计理论问题。常用的估计方法有公式估算或查表法(本书从略)。

2. 搜集资料(collection of data)

搜集资料要求准确、及时、完整。如果第一手资料不准确、不完整,势必造成整理和分析上的困难,并导致错误的结论。

检验统计资料来自:①经常性资料,如临床检验登记簿,上面记录有门诊(或住院)病人的病历号、姓名、年龄、性别、族别、诊断及各项检验的测定结果。这类资料可用于研究实验方法的改进,新方法的建立等;②一时性资料,是根据工作或研究项目的需要,临时组织人力、物力进行专题调查研究或实验研究所搜集的资料,如对某种疾病引起体内某些化学物质变化的研究,确定医学参考值

范围,两种实验方法的比较等。

3. 整理资料(sorting data)

整理资料的步骤可分为检查资料、设计分析表和资料的分组、归纳与汇总。

(1)检查资料 首先要对原始资料进行逻辑检查和计算检查,检查资料的完整性、正确性和合理性。

(2)设计分析表和资料的分组 先拟订整理表(它是分析表的前身,是过渡性表格,作归纳汇总用),在整理表的基础上设计分析表,分析表是论文撰写中陈述结果的重要表达形式。

拟订整理表时,尽量把整理表设计成复合表及相关表,以免漏掉两指标间存在的相关信息。

设计分组是将性质相同的资料归类。分组方法一般分为:①类型分组,即按被研究事物的性质或类型分组,如按性别、工种、检出或未检出、阳性或阴性、治愈或死亡等分组;②数量分组,即按被研究事物的数量大小分组,如按年龄大小,血压高低等分组。在实际工作中,两种分组方法往往结合使用,如在性别的基础上再按年龄分组;在白细胞计数的基础上再按绝对值的多少来分组等。

按数量分组的原则是:保持同质性,先粗后细,先分后合。

为便于资料间的相互比较,应注意分组的合理性。例如 HDL—C 及 LDL—C 参考值的年龄(岁)分组,男性可分为 20~、40~、55~。

正确的写法	错误的写法
20~	20~40
40~	40~55
55~	55~

(3)归纳与汇总 归纳与汇总原始数据的方法有手工汇总和计算机汇总。手工汇总一般采用划记法或分卡法。

4. 分析资料(analysis of data)

分析资料是在整理资料的基础上计算有关指标,反映数据的综合特征,阐明事物的内在联系和规律。统计分析包括统计描述(descriptive statistics)和统计推断(inferential statistics)。

(1)统计描述 主要描述样本特征,不考虑抽样误差,不涉及由样本推论总体问题。描述的形式有:①列表描述,如频数表;②图示描述,如直条图、直方图、构成图等;③数字描述,如平均数、标准差等。

(2)统计推断 通过样本提供的信息来推断总体特征,考虑了抽样误差问题。推断的内容有:①总体参数的估计;②假设检验。

资料的搜集、整理和分析是属于对客观事物的认识过程,而资料的运用则是属于改造客观事物的过程。科研的最终目的是理论指导实践能动地改造客观世界。

1.3 临床检验统计学中的几个基本概念

1. 变量及其类型

观察单位(亦称个体)的研究特征称为变量,变量的观察结果称为变量值或观察值,不同的变量类型采用不同的统计分析方法。

变量类型有:

(1)数值变量(numerical variable,亦称计量资料),它是用定量的方法测定某项指标的数值大小所得到的资料,一般以法定计量单位表示。如浓度(mmol/L)、红细胞数($\times 10^{12}/\text{L}$)、血红蛋白(g/L)、钾(mmol/L)等。常用 t 检验、方差分析、回归与相关、秩和检验等分析方法。

(2) 无序分类变量(unordered categorical variable, 亦称计数资料), 它是按每个观察单位的某一类别或属性进行分类记数的资料。无序分类包括二项分类(如小学生粪便检查蛔虫卵, 结果分为阳性、阴性两组, 分别清点两组人数)和多项分类(如调查某人群的血型分布, 按 A、B、O、AB 四型分组, 然后清点各组人数)。前者常用二项分布法、*Poisson* 分布法、 χ^2 检验等分析方法; 后者多用行 $\times$ 列表资料的 χ^2 检验。

(3) 有序分类变量(ordinal categorical variable, 亦称等级资料), 临床检验中, 有些资料具有计数资料的特点, 同时又兼有半定量的性质, 比如尿蛋白定性和尿糖定性的判定标准, 以一、 $\pm$ 、 $++$ 、 $+++$ 等符号表示, 可将检验结果按上述等级进行分组。这类资料可用秩和检验或列联表资料的 χ^2 检验进行处理。

根据分析需要, 各类变量可以互相转化。例如, 白细胞总数属计量资料, 但亦可按白细胞总数正常、不正常(多于 $10 \times 10^9/L$ 或少于 $4 \times 10^9/L$)分为两组, 然后清点各组人数, 就成为计数资料。如按白细胞总数过低、正常、过高分为三组, 便成为等级资料。

2. 总体、样本与抽样研究方法

总体(population)是根据研究目的确定的同质观察单位的全體。总体又有无限总体与有限总体之分。临床检验研究的“总体”往往是无限的, 例如病人体内的血液、24 小时的尿液量等。水质检验可将一个湖泊, 一条河流的水视为总体。

从总体中随机抽取的一部分个体称为样本(sample)。样本是总体中有代表性的一部分。样本含量常用 n 表示。

从总体中随机抽样, 用样本指标推断总体指标的方法, 叫抽样研究。前者是手段, 后者才是目的。

临床检验的每份标本, 如血液标本、尿液标本、脑脊液标本等均作为样本, 研究的方法均采用抽样研究。

3. 参数与统计量

根据总体分布的特征而计算的总体指标,称为参数(parameter)。一般用小写的希腊字母表示,如 ρ 表示总体相关系数, β 表示总体回归系数, μ 表示总体均数, σ 表示总体标准差等。

从样本数据中算得的统计指标,称为统计量(statistic)。一般用小写的拉丁字母表示,如 r 表示样本相关系数, b 表示样本回归系数, $\bar{X}$ 表示样本均数, $S(SD)$ 表示样本标准差等。

简言之,总体的指标称之为参数,样本的指标称之为统计量。

4. 误差(error)

误差是指测定值与真值之差,亦是指样本的指标与总体指标之差。

误差按其产生的原因和性质可以归纳为下列三种:

(1)系统误差(systematic error):是在样本分析过程中,由于仪器性能不好、试剂及标准液未经标定等,使测定结果呈倾向性的偏大或偏小,系统误差可影响原始资料数据的准确性,应尽力避免。

系统误差可分为两种类型:恒定系统误差(CE)和比例系统误差(PE)。恒定系统误差是具有一定大小的误差,它与被测物质的浓度(重量)无关;比例系统误差是随被测物质浓度(重量)而变化,与被测物浓度(重量)成一定比例的误差。例如对三个已知不同重量的样品称重,若每个样品称量结果均较已知重量高出相同的重量,表示该天平存在恒定系统误差,可能由于零点调置或砝码不准所致。假如三个样品称量结果均比原重量重10%,这是比例系统误差,可能由于天平校正不当(如天平臂不等)所致。

(2)随机误差(random error):是在实验过程中,仪器和试剂等虽已校正,但由于各种偶然因素的影响造成同一样本多次测定