

<http://www.phei.com.cn>

医学综合统计设计与数据分析

◎ 胡良平 赵铁牛 李长平 主编



统计分析教材



电子工业出版社
PUBLISHING HOUSE OF ELECTRONICS INDUSTRY

医学综合统计设计与数据分析

◎ 胡良平 赵铁牛 李长平 主编

◎ 王泓午 尹立群 副主编



统计分析教材

电子工业出版社

Publishing House of Electronics Industry

北京·BEIJING

内 容 简 介

本书概括地总结了统计学应用的现状和存在的问题,首先从正面讲解了在生物医学和临床科研领域内如何正确地使用统计学的理论、技术和方法,然后又列举了常出现的误用和滥用的典型案例,对案例中出现的差错进行了辨析与释疑,从正、反两个方面启发和引导广大读者正确地运用统计学,提高识别统计学错误的能力。本书内容涉及科研设计、统计表达与描述、统计分析、SAS 实现、结果解释和结论陈述。最后以一章的篇幅提纲挈领、言简意赅地总结了学习统计学的方法。

本书适合从事生物医学、临床等工作的学生(专科生、本科生、进修生、硕士和博士研究生)、科技工作者和临床医护人员学习和使用。

未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书之部分或全部内容。

版权所有,侵权必究。

图书在版编目(CIP)数据

医学综合统计设计与数据分析/胡良平,赵铁牛,李长平主编. —北京:电子工业出版社,2014.5
统计分析教材

ISBN 978-7-121-23004-2

I. ①医… II. ①胡… ②赵… ③李… III. ①医学统计-统计分析-高等学校-教材 IV. ①R195.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 079862 号

策划编辑:秦淑灵

责任编辑:郝黎明 特约编辑:张燕虹

印 刷:三河市鑫金马印装有限公司

装 订:三河市鑫金马印装有限公司

出版发行:电子工业出版社

北京市海淀区万寿路 173 信箱 邮编 100036

开 本:787×1092 1/16 印张:20.75 字数:598 千字

印 次:2014 年 5 月第 1 次印刷

印 数:3000 册 定价:45.00 元

凡所购买电子工业出版社图书有缺损问题,请向购买书店调换。若书店售缺,请与本社发行部联系,联系及邮购电话:(010)88254888。

质量投诉请发邮件至 zlts@phei.com.cn,盗版侵权举报请发邮件至 dbqq@phei.com.cn。

服务热线:(010)88258888。

编委会名单

主 编 胡良平 赵铁牛 李长平

副主编 王泓午 尹立群

编 委 (以单位和姓氏笔画为序)

山西医科大学 罗天娥

广州中医药大学 陈新林 徐谦

山东中医药大学 崔 宁

上海中医药大学 戎 芬

天津中医药大学 尹立群 王泓午 赵铁牛 徐 芳 衡明莉

天津医科大学 李长平

军事医学科学院 胡良平

美国爱德华兹生命科学院 郭 贇

前言

很多实际工作者虽然学了多遍统计学，但仍然不得要领，还是几乎一用就出错。究其原因，其实也很简单，就是没有学明白。人们在本科或/和研究生阶段学习统计学时，若学的是数理统计学，学习者的主要精力用在统计公式的证明和推导上；若学的是医学统计学，学习者的主要精力用在如何用计算器一步一步地去实现统计计算上。这在方法论上显然犯了“大忌”！前者的学习前提应该是教会学习者“如何判断资料是否值得分析”，重点应该是启发学习者“如何开发创新性思维，提出新的统计学理论和方法”；后者的学习前提应该是教会学习者“如何获得值得分析的资料（如何制订科学完善的科研设计方案，如何在研究过程中进行严格的质量控制）”，重点应该是引导学习者“如何选择合适的统计分析方法处理给定的资料，如何巧妙地运用国际通用统计软件方便地实现统计计算”。

为了有效地帮助从事综合医学研究和一切需要统计设计与数据分析的人们正确地领悟统计思想，灵活地运用三型理论，把握统计学各部分的要领，将科研、教学、咨询等一切工作做得更加科学、严谨、经济、可靠，笔者邀请天津中医药大学医学统计学教研室的赵铁牛副教授共同组织山西医科大学、广州中医药大学、山东中医药大学、上海中医药大学、天津中医药大学的多名统计学方面的中青年专家教授，针对数十种医学综合类期刊中出现的问题，运用逆向思维和三型理论，按“科研设计”、“统计表达与描述”、“定量资料统计分析”、“定性资料统计分析”、“相关与回归分析”、“多因素方差分析和回归分析”、“多元统计分析”的顺序，从正、反两个方面介绍统计学的重要内容、人们常犯的统计学错误及对差错的辨析与释疑。最后，再以一章的篇幅从正面比较系统地介绍了统计学的核心内容，以“提纲挈领、言简意赅”的写作手法，将统计学本身和使用方法的精华呈现在读者面前。

本书概括地总结了统计学应用的现状和存在的问题，首先从正面讲解了在生物医学和临床科研领域内如何正确地使用统计学的理论、技术和方法，然后又列举了常出现的误用和滥用的典型案例，对案例中出现的差错进行了辨析与释疑，从正、反两个方面启发和引导广大读者正确地运用统计学，提高识别统计学错误的能力。本书内容涉及科研设计、统计表达与描述、统计分析、SAS 实现、结果解释和结论陈述。最后以一章的篇幅提纲挈领、言简意赅地总结了学习统计学的方法。

值得一提的是笔者的一位博士研究生李长平，她于 2009 年 6 月毕业，现在是天津医科大学公共卫生学院卫生统计学专业的副教授，在该校公共卫生学院从事医学统计学教学工作。她虽然工作非常繁忙，但仍挤出时间协助笔者审校了全书初稿，并参与本书中最后一章的编写工作，为提高本书的质量做出了很大的贡献。

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研究生部
生物医学统计学咨询中心
2013 年 11 月

目 录

第1章 绪论	(1)	3.1.3 调查设计的基本内容	(37)
参考文献	(11)	3.1.4 估计总体均数时所需的样本 大小	(39)
第2章 试验设计及对差错的辨析 与释疑	(12)	3.2 与调查设计类型有关的问题	(40)
2.1 概述	(12)	3.2.1 现况研究的错误辨析与释疑	(40)
2.2 与受试对象选取有关的问题	(12)	3.2.2 回顾性队列研究的错误辨析 与释疑	(41)
2.2.1 临床研究中选取受试对象的 一般原则	(12)	3.2.3 病例对照研究	(43)
2.2.2 研究对象种类多样, 同质性差	(12)	3.3 与随机抽样方法有关的问题	(45)
2.3 与因素选取有关的问题	(14)	3.3.1 如何进行随机抽样	(45)
2.3.1 处理因素不明确, 样本含量不足	(14)	3.3.2 与调查问卷设计有关的问题	(50)
2.3.2 多余的处理组	(14)	参考文献	(51)
2.4 与观测指标选取有关的问题	(15)	第4章 临床试验设计及对差错的辨析 与释疑	(53)
2.5 与随机分组有关的问题	(16)	4.1 概述	(53)
2.5.1 随机分组的概念	(16)	4.2 与医学伦理有关的问题	(54)
2.5.2 随机化不完善	(16)	4.2.1 样例展示及对差错的辨析 与释疑	(54)
2.5.3 随机化种类与 SAS 实现	(17)	4.2.2 样例 4-1 所涉及的背景知识概述 ——临床试验中的伦理问题	(54)
2.6 与设置对照有关的问题	(21)	4.3 与质量控制有关的问题	(59)
2.6.1 对照的形式	(21)	4.3.1 样例展示及对差错的辨析 与释疑	(59)
2.6.2 没有设置对照组, 样本例数少	(22)	4.3.2 样例 4-2 和样例 4-3 所涉及的背景 知识概述——临床试验中的 质量管理	(60)
2.6.3 应慎用自身对照设计	(23)	4.4 与特殊试验有关的问题	(64)
2.6.4 采用空白对照	(24)	4.4.1 样例展示及对差错的辨析 与释疑	(64)
2.7 与重复试验有关的问题	(25)	4.4.2 样例 4-4 所涉及的背景知识概述 ——临床试验中的特殊试验	(66)
2.7.1 如何有根据地估计出样本含量	(25)	参考文献	(67)
2.7.2 样本含量严重不足的案例	(28)	第5章 定量资料统计分析及对差错的 辨析与释疑	(68)
2.8 与组间均衡性有关的问题	(29)	5.1 概述	(68)
2.9 与试验设计类型有关的问题	(29)	5.2 辨析试验设计类型的策略	(69)
2.9.1 设计类型	(29)		
2.9.2 与设计类型相关的问题	(32)		
2.10 统计分析方法问题	(32)		
参考文献	(34)		
第3章 调查设计及对差错的辨析 与释疑	(36)		
3.1 调查设计的概述	(36)		
3.1.1 调查设计的定义、目的及特点	(36)		
3.1.2 调查设计的分类	(36)		

5.2.1 “对号入座”辨析法	(69)	5.8.2 样例 5-15 ~ 样例 5-21 所涉及的 背景知识概述——重复测量设计 一元定量资料方差分析	(114)
5.2.2 “结构变形”辨析法	(70)	5.9 实战练习	(118)
5.2.3 “拆分”辨析法	(71)	5.9.1 定量资料方法辨析题	(118)
5.3 配对设计定量资料统计分析的 错误辨析与释疑	(72)	5.9.2 定量资料计算题	(123)
5.3.1 样例 5-4 展示及对差错的辨析 与释疑	(72)	参考文献	(138)
5.3.2 样例 5-4 所涉及的背景知识概述 ——配对设计一元定量资料的 统计分析	(74)	第 6 章 定性资料统计分析及对差错的 辨析与释疑	(140)
5.4 成组设计一元定量资料统计分析的 错误辨析与释疑	(76)	6.1 概述	(140)
5.4.1 样例 5-5 ~ 样例 5-7 展示及对差错的 辨析与释疑	(76)	6.2 列联表资料的分类、命名及对应的 统计分析方法	(140)
5.4.2 样例 5-5 ~ 样例 5-7 所涉及的背景 知识概述——成组设计一元定量资 料统计分析	(82)	6.2.1 完全随机设计 2×2 列联表资料及 统计分析方法的选择	(140)
5.5 单因素 k 水平设计一元定量资料统计 分析的错误辨析与释疑	(84)	6.2.2 试验分组非完全随机设计 2×2 列 联表资料及统计分析方法的 选择	(143)
5.5.1 样例 5-8 和样例 5-9 展示及对差错的 辨析与释疑	(84)	6.2.3 配对设计 2×2 列联表资料及统计 分析方法的选择	(144)
5.5.2 样例 5-8 和样例 5-9 所涉及的背景 知识概述——单因素 k 水平设计一 元定量资料统计分析	(90)	6.2.4 $R \times C$ 列联表资料及其统计分析 方法	(148)
5.6 随机区组设计一元定量资料统计 分析的错误辨析与释疑	(92)	6.3 $R \times C$ 列联表资料统计分析的错误 辨析与释疑	(162)
5.6.1 样例 5-10 展示及对差错的辨析 与释疑	(92)	6.4 高维列联表资料统计分析的错误 辨析与释疑	(166)
5.6.2 样例 5-10 所涉及的背景知识概述 ——随机区组设计一元定量资料 统计分析	(95)	参考文献	(174)
5.7 析因设计一元定量资料统计分析的 错误辨析与释疑	(97)	第 7 章 直线相关与回归分析及对差错的 辨析与释疑	(175)
5.7.1 样例 5-11 ~ 样例 5-14 展示及对差 错的辨析与释疑	(97)	7.1 概述	(175)
5.7.2 样例 5-11 ~ 样例 5-14 所涉及的 背景知识概述——析因设计一元 定量资料方差分析	(101)	7.2 定量资料相关与回归分析中常见 错误的辨析与释疑	(176)
5.8 重复测量设计定量资料统计分析的 错误辨析与释疑	(102)	7.2.1 样例展示及对差错的辨析 与释疑	(176)
5.8.1 样例 5-15 ~ 样例 5-21 展示及对差 错的辨析与释疑	(102)	7.2.2 样例 7-1 和样例 7-2 所涉及的背景 知识概述——定量资料的相关分析 与回归分析	(177)
		7.3 定性资料相关分析中常见错误的 辨析与释疑	(182)
		7.3.1 样例展示及对差错的辨析 与释疑	(182)

7.3.2 样例 7-3 所涉及的背景知识概述 ——定性资料的相关分析 (等级相关)	(184)	10.1.3 多重线性回归分析的 指标数量化	(207)
参考文献	(184)	10.1.4 多重线性回归分析的应用	(213)
第 8 章 诊断性试验中统计分析及对错的 辨析与释疑	(185)	10.2 多重线性回归分析的 SAS 实现	(214)
8.1 概述	(185)	10.3 多重线性回归分析的应用 实例	(223)
8.1.1 诊断试验的真实性评价	(185)	10.3.1 因变量为连续变量	(223)
8.1.2 诊断试验的可靠性评价	(186)	10.3.2 自变量为连续变量、分类变量和 有序变量	(225)
8.2 与设立金标准(gold standard)有关 的问题	(186)	10.3.3 样本量	(226)
8.3 与选择研究对象有关的问题	(187)	10.3.4 自变量选入和剔除的检验 水准	(229)
8.3.1 无对照	(187)	10.3.5 多重共线性	(231)
8.3.2 选择对照有问题	(188)	10.3.6 变量的交互作用	(232)
8.4 与样本大小有关的问题	(189)	参考文献	(233)
8.5 与金标准进行比较有关的问题	(190)	第 11 章 多重 logistic 回归分析及对差错的 辨析与释疑	(236)
8.6 与分析方法有关的问题	(191)	11.1 概述	(236)
8.7 与 ROC 曲线分析有关的问题	(192)	11.2 如何全面评价“Ⅱ型糖尿病颈动 脉内膜中层病变及相关危险 因素分析”	(236)
参考文献	(193)	11.2.1 主要内容摘要	(236)
第 9 章 一致性检验中统计分析及对差错 的辨析与释疑	(195)	11.2.2 对差错的辨析与释疑	(237)
9.1 样例 9-1 ~ 样例 9-3 展示及对差错 的辨析与释疑	(195)	11.2.3 如何正确实施科研课题	(238)
9.2 样例 9-1 ~ 样例 9-3 所涉及的背景 知识概述——定性资料的一致性 检验	(200)	11.3 如何全面评价“儿童抽动障碍 logistic 相关因素分析”	(255)
9.2.1 2×2 配对设计四格表资料的 Kappa 检验	(201)	11.3.1 主要内容摘要	(255)
9.2.2 有序分类资料的加权 Kappa 检验	(202)	11.3.2 对差错的辨析与释疑	(257)
9.3 实战练习	(202)	11.3.3 样例 11-1 所涉及的背景知识概述 ——病例对照研究	(258)
9.3.1 一致性检验方法辨析题	(202)	11.4 本章小结	(261)
9.3.2 一致性检验计算题	(203)	参考文献	(262)
参考文献	(206)	第 12 章 常见多因素试验设计类型及对 差错的辨析与释疑	(263)
第 10 章 多重线性回归分析及对差错的 辨析与释疑	(207)	12.1 概述	(263)
10.1 概述	(207)	12.2 介绍两个重要概念	(263)
10.1.1 多重线性回归方程	(207)	12.2.1 交叉(Crossed)和 嵌套(Nested)	(263)
10.1.2 多重线性回归分析的 适用条件	(207)	12.2.2 固定效应(Fixed Effect)和随机 效应(Random Effect)	(264)

12.3 随机区组设计	(265)	结论	(284)
12.3.1 样例 12-3 展示及对差错的辨析 与释疑	(265)	13.3 论文表述时,要写出统计量的值 和具体的概率 P 值	(285)
12.3.2 样例 12-3 所涉及的背景知识 概述	(265)	13.4 统计分析时的计算错误	(286)
12.3.3 样例 12-4 展示及对差错的辨析 与释疑	(267)	13.5 统计表纵横标目颠倒	(287)
12.4 拉丁方设计	(271)	13.6 不同类型资料统计量放在同一张 统计表内	(288)
12.4.1 样例 12-5 展示及对差错的辨析 与释疑	(271)	13.7 概率 $P=0.000$ 错误表述	(292)
12.4.2 样例 12-5 所涉及的背景知识 概述	(271)	13.8 统计表格内不宜留有空格	(293)
12.4.3 样例 12-6 展示及对差错的辨析 与释疑	(273)	13.9 一眼看不明白的统计描述	(294)
12.5 析因设计	(274)	13.10 统计表中数据含义不清,计算 相对数时分母太小	(296)
12.5.1 样例 12-7 展示及对差错的辨析 与释疑	(274)	13.11 统计表同列数据精度应一致	(297)
12.5.2 样例 12-8 展示及对差错的辨析 与释疑	(275)	13.12 “%”应写到纵标目 “阳性率”后	(298)
12.6 含区组因素的析因设计及 样例解析	(278)	参考文献	(299)
12.7 如何应用协方差分析	(281)	第 14 章 学习统计学的方法	(300)
12.7.1 样例 12-10 展示及对差错的辨析 与释疑	(281)	14.1 统计学包含的内容	(300)
12.7.2 样例 12-10 所涉及的背景知识 概述	(281)	14.1.1 统计学究竟是什么	(300)
12.7.3 样例 12-11 展示及对差错的辨析 与释疑	(282)	14.1.2 统计学包含的八个方面的 内容	(300)
12.8 实战练习	(283)	14.1.3 统计学内容中的重点	(302)
参考文献	(283)	14.2 统计学的核心内容及应把握的 要领	(302)
第 13 章 统计资料表达和描述及对差错的 辨析与释疑	(284)	14.2.1 三型理论及应把握的要领	(302)
13.1 概述	(284)	14.2.2 试验设计及应把握的要领	(306)
13.2 未报告统计分析结果直接得出 结论	(284)	14.2.3 统计分析方法合理选择及 应把握的要领	(309)
		14.2.4 常见试验设计类型下试验资料 及对应的统计分析方法	(311)
		附录 A 胡良平统计学专著及配套软件 简介	(317)

第1章 绪 论

1. 医学科学研究的定义

医学科学研究是指在专业理论的指导下,围绕人类身心健康对尚未研究或尚未深入研究的事物进行探讨,不断提高和加深对人体生理现象和病理现象及其规律的认识,比较正确地回答和解决所提出的新观点、新技术。

2. 统计思想

统计就是根据一定的研究目的,运用一定的理论和方法,制订科学完善的科研设计方案,并注意实施过程中的质量控制,客观地收集所产生的统计资料并进行科学的整理和分析,得出所需结论的过程。统计思想,就是统计分析工作、统计学理论及应用研究中必须遵循的基本理念和指导思想。正确的统计学思想是用辩证的思维去观察事物、用透视的眼光去洞察事物,即能够透过现象看本质的统计学思维模式,概括为“八性”和“八思维”,具体地说,即“系统性与代表性”、“随机性与均衡性”、“延展性与概括性”和“自悖性与相合性”;“从静态思维到动态思维”、“从正向思维到逆向思维”、“从简单思维到复杂思维”和“从横向思维到纵向思维”。

3. 科研设计

1) 科研设计的概念

科研设计就是要根据科研课题提出科研假说,为证明所提出的科研假说,科学合理地选择和安排研究方法、计划安排所设想科学研究具体内容的研究顺序、关键步骤、核心和要领、质量控制措施,在实施研究中收集到能客观真实地反映被研究事物的本质特征的数据资料,并对资料进行相应的统计分析和专业理论分析,有效地完成这些研究内容,验证科研假说,从而达到该项研究目的的整体计划或方案。科研设计是完成研究课题的科学实施方案,是用最少的人力、物力和时间取得高效性科研成果的有力手段,是保证科研结果有用性、先进性、可重复性、经济性的重要条件,是获得科研成功的重要保证,也是学术论文质量的保证。科研设计是为了使所收集到的信息能与所研究的问题密切相关。高质量的科研论文有赖于高质量的科研设计,高质量的科研设计从研究设计阶段开始,就需要有医学统计学工作者参与,而且需要自始至终地参与。

2) 科研设计的正确指导思想

科研设计的正确指导思想体现在以下几个方面。

(1) 确定的研究目标必须具有物质基础。

(2) 在理论和实践上都有可能实现的目标,一旦确立之后,就要牢牢锁定研究目标,所做的一切考虑和所采取的各种措施都是为了多快好省地实现这一目标。

(3) 应遵循各种研究类型自身的规律,把握其个性特征。例如,调查研究关键在于调查表的设计质量和调查过程中的质量控制;临床试验研究关键在于伦理道德的考虑、受试者的纳入和排除标准的制订、受试者依从性的提高和临床试验实施过程中的质量控制;试验研究关键在于试验设计三要素、四原则和设计类型高质量的安排和落实。

(4) 在开展科研工作之前,应制订出科学、完善、严谨和操作性强的科研设计方案。

3) 科研设计计划的内容

科研设计计划的内容包括:

- (1) 人力、物力和时间满足设计要求。
- (2) “三要素”和“四原则”均符合专业和统计学要求。
- (3) 重要试验因素和观测指标无遗漏,并做了合理安排。
- (4) 重要的非试验因素都得到了有效的控制。
- (5) 将研究过程中可能出现的各种情况都已考虑在内,并有相应的对策。
- (6) 对操作方法、试验数据的收集、整理、分析等均有明确的规定和方法。

4) 科研设计的步骤

(1) 科研选题。

根据国家和人民的需要(包括科学发展本身的需要),提出和选定合适的科研课题。医学科研选题既要解决当前现实问题为主,也要注意考虑国家国防、卫生事业以及医学科学发展本身的需要;既要积极承担国家题目,也要适当安排发展本学科所需的以及个人原有专长的题目;既要紧密结合临床防治实践,也要注意相应的医学基础理论的研究。

(2) 收集文献资料。

尽可能多地收集、研究有关课题的文献资料,并根据研究单位人员主观和客观条件明确主攻方向,规定具体的研究范围和目标。

(3) 提出假说。

根据已有知识经验和一定数量的事实材料,提出有关研究问题的假定答案。科学假说是科学实践加上理论思维的产物。科学假说要有创造性,这种创造性建筑在变革客观事物的实践中和充分利用已有科学知识经验的基础上,而又不受已有知识经验所形成的传统观念所束缚。

(4) 验证假说。

根据已有情况资料经验,设计一些试验观察内容和方法以验证所提出的假说是否正确。科学假说的验证,总的来说是通过科学实践,方法可以多种多样,主要是试验和观察。通过试验观察,检查假说是否与已知的事实现象符合,是否与预期的事实现象符合。试验观察内容方法的具体安排首先要进行专业设计,然后才从统计学角度来进行统计设计,两者互相配合,才能保证验证假说的结果结论比较确实可靠。

(5) 进行统计分析,撰写结题报告。

根据研究目的、设计类型、比较类型、资料性质和资料所具备的前提条件,选择合适的统计分析方法处理科研资料,采用合适的统计分析软件实现统计计算并解释输出结果,做出统计和专业结论,撰写结题报告。

5) 科研设计的类型

(1) 根据涵盖的内容,将科研设计分为专业设计和统计设计,二者相互交融、同等重要、缺一不可。

专业设计是从专业理论角度,选定具体的科研课题,提出假说,运用专业理论和知识技术设计围绕科研假设的技术路线和试验方案,从试验观察结果中证实或否定假说或回答有关问题,保证试验观察结果的有用性和独创性,是科研成败的决定因素。专业设计的每一项内容都应运用现代医学、生物学以及其他相关学科的相对正确成熟的最新理论作为依据,而不能把相对真理或一些无理论依据的设想作为专业设计的基础。

统计设计是从统计学的角度,运用统计学上的理论和技术来进行设计,在尽可能节省人力、物

力和时间的前提下,对各种有关情况的考虑以及资料收集、整理、分析整个过程的总体设想和合理安排,严格控制各种非试验因素的干扰和影响,减少抽样误差和排除系统误差,保证样本的代表性和样本间的可比性,对试验观察结果进行最有效的统计分析,以最少的观察例数得出相对最优的、具有重现性、可靠性、经济性、科学性的结果。统计设计包括研究设计类型选择、受试对象选择、样本含量估计、受试对象分配、对照组设置、试验因素安排、确定研究变量及统计分析方法等。

统计设计常见的错误有以下几个方面。

- ① 缺乏完善的统计设计方案。
- ② 对情况不明的科研工作缺乏必要的预试验。
- ③ 没有把握好试验设计的三要素和没有严格遵守试验设计的基本原则。
- ④ 用单因素设计取代多因素设计。
- ⑤ 试验设计缺乏统计学依据和未考虑质量控制问题。

因此,在科研工作开始前制订完善的统计设计方案,一直按方案认真实施,还要在成果报告或学术论文中,明确交代所采用的统计研究设计的类型。

(2) 根据受试对象和方法不同,将统计设计分为试验设计、临床试验设计和调查设计。

试验设计是指以动物、样品、标本为受试对象,为达到预期的试验目的所做的科学和完善的安排。试验设计分为广义和狭义两种。广义的试验设计指所研究课题的设计,即整个试验计划的拟定,包括课题名称、试验目的、研究依据、内容及预期效果,试验方案,试验单位的选取、重复数的确定、试验单位的分组,试验的记录项目和要求,试验结果的分析方法,经济效益和社会效益的估计,已具备的条件,需要购置的仪器设备,参加研究人员的分工,试验时间、地点、进度安排和经费预算,成果鉴定,学术论文撰写等内容。狭义的试验设计指试验设计的三要素、四原则、设计类型和质量控制。狭义的试验设计类型主要有以下几种:单组设计、配对设计、单因素 k ($k \geq 2$) 水平设计、随机区组设计、拉丁方设计、交叉设计、析因设计、重复测量设计、正交设计和均匀设计等。每一种试验设计类型都有各自的优缺点,在科学研究中根据试验目的和具体条件合理选用设计类型,编制与各种设计类型对应的表格,以便合理地收集准确可靠且有代表性的资料。

试验设计的特点如下。

- ① 以动物、样品、标本为受试对象。
- ② 研究者可以人为主动施加处理措施,受试对象接受试验因素的种类或水平是由随机分配的。
- ③ 试验因素可由研究者根据专业知识选定,多种试验因素包括在较少次数的试验之中。
- ④ 对各种重要的非试验因素进行严格控制,减少试验误差。
- ⑤ 同时考察多个试验因素及其交互作用对观测结果的影响,可将重要非试验因素的干扰和影响控制在最低水平。

临床试验设计是指以某病患者或健康志愿者为受试对象,为正确评价某种药物或医疗器械对该病患者的治疗效果和对患者的安全性所做的科学安排。不能任意采取严格的控制措施,设计时采取相应的措施控制误差和偏倚,以保证研究结果不受干扰。一个新药或新医疗器械,经过试验研究,发现它具有较好的应用前景,需要在临床医生的大力协助下,以健康志愿者和患者作为受试对象,在人体上进行试验研究,以观察药物或医疗器械的疗效性和安全性,进一步确定合适的剂型、剂量和给药途径等,这就是临床试验研究。由于临床试验研究的对象是人,既要考虑到伦理道德问题,又要考虑到受试对象的依从性问题。需要控制的影响因素比动物试验要复杂得多,特别是心理因素对观测结果的干扰和影响不可忽视,因此,需要制订出科学、严谨的临床试验设计方案。临床试验设计类型:随机对照试验、半随机对照试验、非等量随机对照试验、组群随机对照试验、交叉设计试验、非随机同期对照试验等。

临床试验设计的特点：受试对象是正常人和病人。必然要面对伦理道德和受试者依从性两大难题的挑战。怎样设置对照组、如何遵守伦理道德、如何选择和剔除受试者、如何提高受试者的依从性、如何控制整个临床试验过程中可能产生的偏性等问题的合理解决，就是临床试验设计最重要的内容。

调查设计是指对一定时间和一定范围内的事物或特定群体的某些方面进行调查了解，以便弄清所要回答的问题所做的科学安排。对客观存在的事物或现象进行被动观察，包括询问一些有关的情况和测量一些有关指标的数值，以便弄清引起某种结果的原因和已产生的影响或关于未来情况的预测。调查设计的主要内容是制定出完善、合理的调查研究设计方案，包括内容全面又具有可操作性的调查表设计、抽样方法设计等。写清调查的时间、地点、范围、对象及数量、指标、指标的测定方法和精度。另外，在调查设计方案中，还应考虑到参与调查人员的质量和数量及其培训标准、数据的收集方法。需要尽可能将各方面的影响因素和各种可能的结果考虑得全面一些，以使用较少的人力、物力和时间，获得较为全面的、高质量的调查结果。调查设计的类型有：横断面设计、队列设计、病例对照设计、混合设计等。

调查设计的特点：研究因素是客观存在的，如职业、地域、民族等；不能用随机化分组来平衡混杂因素对调查结果的影响。在没有人干预的前提下，对客观存在的事物或现象进行被动的观察，要根据拟完成的调查任务，结合专业知识和统计学知识，把现场可能碰到的各种问题尽可能考虑周到，以免在调查结束后，面对漏项和缺项无法弥补所带来的尴尬，甚至导致调查研究前功尽弃的悲惨结局。

调查设计与试验设计的类型是统一的。横断面设计、队列设计、病例对照设计和混合设计在本质上通常都是成组设计的。在分析调查设计资料时，若观测结果是定量的，当同时考察的因素是2个时，照样可以采用与多因素析因设计、多因素重复测量设计、多因素嵌套设计对应的差异性统计分析方法或多重回归分析方法；当观测结果是定性资料时，人们习惯将资料整理成 2×2 列联表资料、 $R \times C$ 列联表资料和高维列联表资料，若从设计类型角度来看， 2×2 列联表资料对应的是成组设计定性资料、 $R \times C$ 列联表资料对应的是单因素 R 水平设计定性资料、高维列联表资料对应的是多因素析因设计定性资料或具有重复测量的多因素设计定性资料。总之，无论是常用的统计分析方法还是多元统计分析方法，它们所处理的统计资料都来源于某种或某些特定设计类型。

6) 统计设计的要点

(1) 试验设计的要点。

① 选取合适的设计类型。应根据具体试验的特点，选择合适的试验设计类型科学地安排试验因素和重要的非试验因素，使合适的对照形式出现在分组中，使组间具有高度的可比性和均衡性。

② 把握试验设计的三要素。应紧密结合专业知识和统计学知识，将各种重要的影响因素和观测指标全部包括在试验设计之中。

③ 遵循试验设计的四个基本原则。应采取随机的方法选取和分配受试对象，并按设计类型估计出恰当的样本含量，使各试验条件下处理的效应能真实地显露出来。

(2) 临床试验设计的要点。

临床试验设计的要点是，除了严格按试验设计中的四个基本原则操作外，还应采用盲法，提高受试对象的依从性，降低其脱落率，尽可能减少各种人为因素对结果的干扰和影响。需要控制的影响因素比试验设计要复杂得多，特别是心理因素对观测结果的干扰和影响不可忽视。在临床试验设计中，必须认真考虑、妥善安排各个环节，在整个临床试验实施过程中一丝不苟、自始至终地贯彻落实。

(3) 调查设计的要点。

调查设计的要点是,在整个调查设计中制定完整的收集资料的调查计划,主要有以下几个方面。

① 明确调查目的及其指标。从统计学角度,可将调查目的分为两种。了解参数用以描述总体特征,如某地居民某病患率、死亡率;探索变量之间的关系用以探索病因,如是否患糖尿病与体重指数的关系。调查目的要通过具体指标来说明,是选定指标的依据,而调查指标是调查目的的具体体现。尽量选用客观性强、灵敏度高和精确性好的定量指标。② 确定调查对象和观察单位。首先要明确总体的同质范围,在确定的总体的同质范围内组成的调查对象的每个个体即为观察单位。③ 确定调查方法。理论上只有普查才能获得总体参数,也没有抽样误差,但非抽样误差大;而抽样调查是医学科研中最为常用的方法,通常采用随机抽样的方法使样本对总体有较好的代表性。常用的基本抽样方法有单纯随机抽样、系统抽样、整群抽样、分层抽样,典型调查。④ 确定观察单位样本含量。在保证一定精度和检验效能的前提下确定最少的观察单位数。必须根据资料的性质,在选定抽样方法的前提下,借助适当的公式进行样本含量的估计。研究者也可根据需求和可能来确定一个适合的样本含量。⑤ 确定调查项目和调查表或问卷。根据调查指标确定对每个观察单位的调查项目,以调查项目为主要内容设计调查表。

7) 试验设计的三要素

试验设计的三要素包括影响因素、受试对象和试验效应。在试验研究中,对受试对象施加某些因素,通过对某些指标的观察,最后得到试验结果。人们把影响因素、观测指标和试验结果结合在一起进行考察,从中找出内在规律,从而阐明某些试验因素作用于受试对象后产生了什么样的试验效应。

(1) 影响因素。

影响因素可分为试验因素和非试验因素。试验因素是指根据研究目的,人为地施加于受试对象的因素。研究者希望通过试验考察其对试验结果是否有影响的性质相同的不同试验条件(如五种不同的温度、某药物的三种不同剂量)或某措施用否(如A药用否、结扎与否)的总称,包括物理的、化学的、生物的以及社会的因素等。生物本身的某些特征如性别、年龄、民族、遗传特性、心理因素等,通常可被视为重要非试验因素,但必要时也可作为试验因素被观察。试验因素的强度、频率、持续时间与施加方法等,都要通过查阅文献和预试验找出各自的可能取值范围,然后通过试验研究使之相对固定,试验因素必须标准化,否则会影响试验结果的评价。非试验因素是指那些与试验因素同时存在,能使受试对象产生效应的其他因素。一般是受试对象自身具有的、可影响其发展过程的某些因素。因考察的效应指标不同,有些重要的非试验因素对试验结果的影响是不容忽视的,必须在试验设计阶段或在统计分析阶段加以控制,只有这样才能消除它们的干扰作用,减小试验误差;而有些非试验因素是可以忽略不计的。研究者关心的试验因素和对观测结果有不可忽视作用的重要非试验因素考虑得是否周到、处置得是否妥当,都将直接影响结论的正确性。

(2) 受试对象。

在调查设计中,称为调查对象;在试验设计中,称为受试对象。受试对象是试验因素作用的客体,是接受试验因素的基本单位。大多数医学科研的受试对象是动物和人,也可以是器官、细胞或分子。但中药种植中培育品系的研究则将药用植物列为受试对象。根据研究的目的不同,受试对象可以是人、动物或植物,也可以是某个器官、组织、细胞、亚细胞或血清等生物材料。在医学科学研究中,受试对象的疾病应诊断明确,需要结合具体情况,制定出相应的纳入和排除标准;受试对象必须同时满足两个基本条件:① 必须对试验因素敏感;② 反应必须稳定。受试对象选择得当,能够为试验成功创造有利条件。受试对象的选择应以试验研究的目的为依据,并结合专业知识

来确定。医学研究一般需要先进行动物试验,在确定无严重毒副作用且具有较好疗效和安全性的条件下,再进行临床试验。以人为受试对象,必须考虑人的心理状况、情绪起落、病情程度、病程长短、生活习惯、个人嗜好、家庭经济收入、食品种类等,对这些影响因素必须很好地加以控制,使组间均衡化。若属于临床试验研究,通常受试对象是某病患者,应特别注意此临床试验是否符合伦理要求。在开展临床试验研究之前,一定要将临床试验设计方案提交给有资质的伦理委员会审批,并与受试者签订知情同意书。以动物为受试对象,注意考虑动物的种类、品系、年龄(月龄)、性别、体重、窝别、营养状况和生活环境等。

(3) 试验效应。

试验效应是指试验因素作用于受试对象的反应,是研究结果的最终体现,也是试验研究的核心内容。试验效应内容包括试验指标的选择和观察方法两个部分。试验效应是通过具体的观测指标实现的,而观测指标则是反映试验因素作用强弱的重要指标。观测指标的选择必须结合试验因素的性质和特点、仪器、试剂和技术水平等多方面综合考虑。这些指标包括定性指标和定量指标,也包括主观指标和客观指标。选择指标的基本要求是:指标应具有关联性、客观性、特异性、灵敏性和精确性。指标的关联性是指选用的指标必须与所研究的题目具有本质性联系,且能确切反映被试因素的效应。指标的客观性是指指标数据来源决定它的主、客观性质。主观性指标来自观察者或受试对象,易受心理状态与暗示作用的影响。客观性指标是指通过精密设备或仪器测定的数据,能真实显示试验效应的大小或性质,排除了人为因素的干扰。指标的灵敏度通常是由该指标所能正确反映的最小数量级或水平来确定。一般要求其灵敏度能够正确反映试验因素对受试对象所引起的反应。对于大多数试验而言,在样本含量确定的条件下,宜将敏感性与特异性综合起来考虑。指标的精确性:精确性具有指标的精密度与准确度双重含义。准确度是测定值与真实值接近的程度。精密度是重复测定值的集中程度。从设计角度来分析,第一强调准确,第二要求精密。保证指标既准确又精密最好。指标的精确性除与检测指标的方法、仪器、试剂及试验条件有关外,还取决于研究者的技术水平及操作情况。指标的有效性:指标的有效性是由该指标的敏感度与特异度来决定的。如果指标选择不当,未能准确地反映试验因素的作用,获得的研究结果就缺乏科学性。因此,选择好的指标是关系研究成败的重要环节。另外,确定合适的观测时间也十分重要。

8) 试验设计的四原则

在医学科研中,试验设计应遵循的基本原则是对照、随机、重复和均衡。对照原则是试验设计的首要原则,是比较的基础;随机化原则是提高组间均衡性的一个重要手段;重复原则是保证试验结果可靠的基本方法,是统计推断可靠的前提;均衡原则是起验收和把关作用的。

(1) 对照原则。

在调查研究中,除了病例对照研究、队列研究之外,一般不设立对照组。在试验研究中,一般需要设立对照组。对照是指在试验研究中使受试对象的试验因素和非试验因素的试验效应的差异有一个科学的对比。除了受观察试验因素外,其他影响效应指标的一切条件在试验组与对照组中应尽量齐同,要有高度的可比性,才能排除混杂因素的影响,对试验观察的项目做出科学结论。主要目的是为了排除对照组和试验组中非试验因素对试验效应的影响或干扰作用,并使得试验组和对照组具有可比性。在试验研究中,如不设置对照组,而只设置一个试验组,则无法估计试验效应中试验因素和非试验因素的作用大小及差别。

常用的对照形式有下列几种:空白对照、标准对照、试验对照、安慰剂对照、自身对照、历史对照。

① 空白对照,对照组不施加任何真实的处理。这种方法简单易行,但容易引起试验组与对照组在心理上的差异,从而影响试验效应的测定。如观察某种疫苗预防肾综合征出血热的效果,选择人口数量和构成、发病水平、地理环境、主要宿主鼠类基本相似的两个疫区。一个作为试验区,在

人群中接种疫苗,另一个作为对照区,不施加任何干预措施,试验因素完全空白。这种对照只有在试验因素很强(在本例中就是是否接种疫苗的结果之间相差较大)、非试验因素很弱的情况下才能使用。在临床试验中,一般不用空白对照。

② 标准对照,用现有的标准或正常值或常规方法做对照。在观察评价某种药物或疗法对某病的疗效时,为不延误病人的治疗,对于急性病、危重病和有特殊治疗办法的疾病,均应采用已知的有效药物、有效疗法或公认的标准疗法作对照。但试验研究一般不用标准对照,因为试验条件不一致,常常影响对比效果。

③ 试验对照,对照组不施加试验因素,但施加某种与试验因素相同的试验条件。试验条件包括操作技术、被试因素的溶媒等。凡对试验效应产生影响的试验条件,宜采用此法。如观察赖氨酸对儿童发育的影响,对试验组儿童在课间加食含赖氨酸的面包,对对照组儿童在课间加食不含赖氨酸的面包。试验因素是否加赖氨酸,两组非试验因素的面包量是相同的。

④ 安慰剂对照,对照组采用一种无药理作用的安慰剂,药物剂型或处置上不能为受试对象识别。因为精神心理因素也可通过神经与内分泌多途径对机体与疾病产生重要影响。

⑤ 自身对照,对照组与试验组在同一受试者身上进行,如用药前后作为对比。一般情况下还要求设立平行对照组。

⑥ 历史对照,以本人过去的研究或他人研究结果与本次研究结果做对照。除了非试验因素影响较小的少数疾病外,一般不宜使用这种对照。用时要特别注意资料的可比性。

(2) 随机原则。

随机化指在选取和分配受试对象时,符合试验或观察条件的总体中任何一个个体有同等的机会被抽取进入试验组或对照组;试验时,每个受试者的试验顺序也是根据随机化决定的。随机的作用在于避免主观因素产生的偏性,使样本具有极好的代表性,是使试验组和对照组除试验因素外,在其他非试验因素方面具有极好的均衡性,提高组间试验资料的可比性,也是资料统计分析时,进行统计推断的前提。

随机抽样根据医学研究的范围大小、专业类型和受试对象的不同而有所区别。在流行病学调查研究中,常采用简单随机、系统、整群、分层抽样以及多阶段分层随机抽样。在试验研究中,采用完全随机分配或分层随机分配;大多数小动物试验采用先配对或配伍,然后在队内或伍内进行随机分配,但大动物多半先分层后在层内随机分配。随机是按一定的规则和方法进行抽样分配,它的基本方法有拈阄、抽签、掷硬币、随机数字表以及计算器上产生的随机数字等,研究者可视具体情况而定。

(3) 重复原则。

重复是指试验应有一定的规模,观察一定的例数,即应考虑足够的样本量。这样才能反映抽样误差的大小,从而保证结果的可重复性。要使样本统计量代表总体参数,除用随机抽样方法缩小误差外,重复试验是保证试验结果可靠的方法。重复的次数越多,越能反映机遇的客观情况,代表性越好。要求一定重复数,其目的是使均数逼真,并稳定标准差。只有这样,样本统计量才能代表总体的参数,统计推断才具有可靠的前提。重复例数(样本例数)的决定因素包括处理的效果的明显性、试验误差的大小、生物个体变异的大小、资料性质、确定的第Ⅰ类错误、第Ⅱ类错误的大小和试验设计的类型。总之,样本例数太少不利于揭示事物间的差别;例数太多,可操作性差。对样本含量的要求,既要保证试验结果的可靠,又要避免浪费。分配样本时,对试验组和对照组要一视同仁,不能采取选择性分配样本,也不要使组间例数悬殊,因为那样将导致误差增大、检验效率降低。

(4) 均衡原则。

为保证样本间可比性,必须遵守均衡的原则,即试验组与对照组之间除试验因素取不同水平