



青年医师必读

临床医学科研 和统计方法

● 郭曰典 主编

天津科技翻译出版公司

1
R4-3
GYD

临床医学科研 和统计方法

—青年医师必读

主编 郭曰典

31.57.51

天津科技翻译出版公司

津新登字(90)010号

临床医学科研和统计方法

——青年医师必读

主编 郭曰典

责任编辑 于洪涛 耿根顺



天津科技翻译出版公司出版

(邮政编码: 300192)

新华书店天津发行所发行

河北省邯郸地区印刷厂印刷



开本850×1168 1/32 印张:17.25 字数:433(千字)

1992年11月第1版 1992年11月第1次印刷

印数: 1—3000册

书号: ISBN 7—5433—0376—0 /R-79

定价: 8.80元

临床医学科研和统计方法

——青年医师必读

主编	郭曰典
编著	(以姓氏笔画为序)
	王瑞娴 赵方臣
	吴琳 郭曰典
	李薇 高志敏
	李秀全 贾晋琴
	张京 戴庆棠
总审	杨开济

前 言

近年来，一些青年医师对临床科研的参与意识日益浓厚，写出了颇有见地、很有水平的论文，取得可喜的成果。但由于种种原因，还有相当多的青年医师对如何搞好临床科研和正确运用统计方法，不熟悉或不很熟悉，致使在他们撰写的论文中，屡见科研设计、统计学基本知识和方法应用方面的错误。由此，我们结合医学期刊论文中常见的问题和我们为青年医师“办班”的体会，编写了这本小书，以期“抛砖引玉”，能吸引更多的学者、专家，为提高青年医师的科研能力共同努力。

本书共分十七章，包括临床科研的选题、科研设计、诊断性试验、疗效研究、资料的收集与整理、数据处理、论文撰写、查阅文献及电子计算器在医学统计中的应用等内容。编者力求联系实际，着眼应用，深入浅出，简明扼要地介绍一些基本概念、常用方法、应用中容易发生的问题，并尽可能结合实例加以分析，注重解决学以致用问题。如果本书对青年医师，特别是对那些没有机会接受系统培训的青年医师能有所帮助，为普及临床科研和统计方法尽微薄之力，则心愿足矣。

由于我们的水平所限，不当之处在所难免，切望读者和专家们批评指正。

编著者

1992年1月于天津

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 临床科研发展的概述.....	(1)
第二节 临床科研的基本特性.....	(3)
第三节 临床科研的基本程序.....	(8)
第四节 搞好临床科研的要求.....	(13)
第二章 临床科研课题的选定与申报	(20)
第一节 选题的基本程序与要求.....	(20)
第二节 选题的类别.....	(24)
第三节 选题的来源.....	(32)
第四节 开题论证与申报.....	(37)
第三章 如何查找医学文献	(43)
第一节 查阅文献的意义和作用.....	(44)
第二节 医学文献的种类和用途.....	(46)
第三节 查找医学文献的方法.....	(51)
第四章 临床科研设计概说	(73)
第一节 临床科研设计的主要内容.....	(73)
第二节 临床科研设计方案分类与选择.....	(82)
第三节 临床科研中常用的设计方案.....	(84)
第五章 病因的研究与评价	(107)
第一节 基本概念.....	(108)
第二节 病因研究常用的设计类型.....	(112)
第三节 评价病因研究的九条原则.....	(129)
第六章 新的诊断方法的研究与评价	(136)

第一节	诊断性试验的指标与意义·····	(137)
第二节	提高诊断准确性的方法·····	(150)
第三节	评价诊断性试验的原则与标准·····	(154)
第七章	临床疗效的研究与评价·····	(158)
第一节	对临床疗效研究应有的认识·····	(158)
第二节	临床疗效研究中的伦理学问题·····	(165)
第三节	评价临床疗效研究的八条标准·····	(170)
第八章	数据的统计处理方法概说·····	(182)
一	数据统计处理的目的·····	(182)
二	数据统计处理中体现的辩证法·····	(182)
三	数据统计处理包括的主要内容·····	(183)
四	数据统计处理的必要性·····	(184)
五	数据统计处理的若干基本概念·····	(187)
第九章	临床科研中常用的统计特征值·····	(196)
第一节	表示变量集中特征的统计值·····	(196)
第二节	表示变量离散特征的统计值·····	(203)
第三节	从基本数据派生出来的几个常用统计指标	(206)
第四节	误用分析·····	(213)
第十章	搜集与整理资料·····	(224)
第一节	搜集资料·····	(224)
第二节	整理资料·····	(228)
第三节	在搜集与整理资料过程中容易发生的不足	(232)
第十一章	统计表与统计图·····	(243)
第一节	统计表·····	(243)
第二节	统计图·····	(254)
第十二章	参数估计与舍弃检验·····	(264)
第一节	总体均数的估计·····	(264)
第二节	观测数据的区间估计·····	(268)

第三节	舍弃检验·····	(269)
第四节	总体率的估计·····	(274)
第十三章	显著性检验·····	(279)
第一节	卡方检验·····	(279)
一	四格表资料的 χ^2 检验·····	(280)
二	四格表校正 χ^2 检验·····	(282)
三	列联表的 χ^2 检验·····	(284)
四	配对计数资料的 χ^2 检验·····	(285)
五	四格表的确切概率法·····	(288)
第二节	t检验·····	(291)
一	样本均数与总体均数比较·····	(292)
二	两样本均数比较·····	(292)
第三节	方差分析·····	(301)
一	单因素多组的方差分析·····	(302)
二	多个样本均数间两两比较·····	(311)
第四节	非参数统计·····	(314)
一	符号检验·····	(315)
二	差数秩和检验·····	(318)
三	秩和检验·····	(320)
四	H检验·····	(322)
五	多个样本间两两比较的秩和检验·····	(326)
六	Ridit分析·····	(329)
第五节	误用实例分析·····	(335)
第十四章	直线相关与回归·····	(344)
第一节	直线相关·····	(345)
第二节	直线回归·····	(352)
第三节	回归系数的显著性检验·····	(356)
第四节	直线相关与回归应用时需注意的事项·····	(358)

第十五章 临床试验的样本含量估计	(362)
第一节 几个基本原则和必备条件.....	(362)
第二节 估计样本含量的常用方法.....	(365)
第三节 估计样本含量的两种倾向.....	(371)
第十六章 怎样撰写医学论文	(375)
第一节 如何写好论文.....	(376)
第二节 如何写医学论文的英文摘要.....	(385)
第十七章 电子计算器在临床统计中的应用	(394)
第一节 一般知识.....	(394)
第二节 普通运算简介.....	(400)
第三节 统计键的应用.....	(402)
第四节 编制程序的运算方法.....	(408)
附录一 统计用表	(424)
附表 1 T_n 值表.....	(424)
附表 2 标准正态曲线下的面积表.....	(425)
附表 3 t 值表.....	(427)
附表 4 F 值表 (方差齐性检验 用).....	(429)
附表 5 F 值表 (方差分析用).....	(432)
附表 6 q 值表.....	(444)
附表 7 χ^2 值表.....	(445)
附表 8 相关系数界值表.....	(447)
附表 9 符号检验用表.....	(453)
附表 10 配对比较的秩和检验界值表.....	(455)
附表 11 两组比较的秩和检验界值表.....	(457)
附表 12 正态性 D 检验界值表.....	(461)
附表 13 差数秩和检验 (Wilcoxon 法) 用表.....	(463)
附表 14 三组比较的秩和检验界值表.....	(464)
附表 15 两样本率比较时所需样本含量.....	(465)

附表16	配对比较 (t检验) 时所需样本含量.....	(469)
附表17	两样本均数比较 (t检验) 时所需样本含量.....	(472)
附表18	随机数字表.....	(475)
附表19	百分率的可信限.....	(478)
附表20	David w/s界值表.....	(492)
附录二	统计符号与缩写.....	(493)
附录三	英汉医学统计学词汇.....	(499)
附录四	希腊字母表.....	(539)

第一章 绪 论

当代临床医学的发展具有以下 3 个特点：（1）由定性研究向定量研究和计量科学发展；（2）由经验科学、半经验科学向实验科学发展；（3）多学科相互渗透、补充，形成“边缘学科”。可以预见，不久的将来，临床医学必将出现鼓舞人心的新局面：许多“不治之症”，将被征服；一些不明原因的疾病，将被人们认识；人类的保健和防治体系，会日臻完善。因而，人类会更加健康和长寿。

为了适应临床医学发展的新形势，促进我国临床医学的腾飞，作为一个年轻医师来说，肩负的责任是十分重大的。因此，学习、熟悉和掌握临床科研的基本知识和常用的统计学方法，就越发显得重要了。因为它有可能使我们在临床科研工作中，少走弯路，提高研究工作的水平，增加所得结果的论证强度，促进临床科研工作的进展。

第一节 临床科研发展的概述

临床医学一向被认为属于经验科学，研究方法长期停留在经验积累、医案报告上。这种以直观经验为主的研究方法，对临床医学的产生、发展，曾起过重要作用。神农氏尝百草，开辟了用药物治疗疾病的道路，对人类是一个划时代的伟大贡献。但直观经验有它的局限性和盲目性，这也正是为什么在临床医学上一些无效的甚至是有害的疗法，长期得不到纠正的根本原因。鸡血疗法曾在我国风靡一时；金制剂“抗痨”沿用了半个世纪；放血疗法

曾被滥用于治疗许多疾病，代代相传，盛行了一千多年。1799年，美国开国元勋乔治·华盛顿(G. Washington 1732—1799)患了化脓性扁桃体周围炎，在两三天内，总共被医师放掉了约4斤半的血，一命归阴。直到本世纪中叶(1953年)，斯大林(J. V. Stalin 1879—1953)发生脑溢血时，苏联的医师仍用水蛭为他进行放血疗法，也未能阻止一颗“巨星”的陨落。

随着时间的推移与相关学科的技术进步，临床医学的研究方法也跨入了一个迅速发展的新阶段。一般认为，1948年英国医学研究委员会组织的对链霉素治疗肺结核的效果观察，是第一个正确应用随机对照的临床试验。这次试验在计划、实施和报告方面的周密程度，都是非常出色的，它具有现代临床科研的很多特点。这个试验包括有几个中心积累的病人，每例都随机配置以链霉素治疗加卧床休息，或仅卧床休息。分配病人是通过密封系统进行的。由两位放射科医生和一位内科医生，各自独立地评价病人的X线照片，他们每一位都不知道另一位的评价，也不知道病人接受什么治疗。这种盲法和重复的评价，明显地增加了评价的客观性。结果证明，在病人的存活率和放射学改善方面，链霉素组都显著优于对照组。此后，在欧美各国正确实施的随机对照的临床试验，日益增多。在我国，自本世纪50年代以来，临床科研方法也有了长足进步，临床医学的发展也随之进入了一个突飞猛进的新时期，就连素以“古老的经验学科”著称的中医，也因积极地引入科学的观察实验手段和数学方法，焕发出了新的活力。正是在这个大气候的影响下，近30多年来，“实验医学”发展了，“计量医学”问世了，一个新的临床研究方法——“临床流行病学”(Clinical Epidemiology)，于10余年前在加拿大的麦克马斯特大学形成了。它把临床研究方法从少数优秀的临床学家的经验，变成一门大多数人通过学习可以掌握的科学，从而加快临床研究工作的进度，提高了临床研究的水平，受到欧美各国

的普遍重视，在许多国家得到普及。1983年世界银行向我国教育卫生建设提供贷款时，建议我国推广这一新学科，对于临床流行病学还加了个解释性的名称：“设计、测量与评价”（Design, Measurement, Evaluation），取其字头，简称DME。得到我国卫生部的认可和支持，在上海、广州和重庆建立了三个培训中心，并派人到加拿大去学习这门学科。但也有不少学者认为DME这一名称过于泛化，不能反映它与临床医学的直接关系。但无论如何，这门学科是集临床、流行病和统计为一体的边缘学科，是临床科研方法的重大发展。

第二节 临床科研的基本特性

临床科研的主要对象是活生生的具有思维和社会属性的病人，它比其他自然科学的对象要复杂的多。研究对象的复杂性决定了研究工作的特殊性：

一、必须强调临床科研的科学性与伦理学相结合

临床医学虽然也属于应用科学，但它与一般的应用科学（如工程技术）又有很大的不同。一般应用科学在“认识与改造世界”的过程中，可以不过多顾及被研究对象可能遭受的损害。但在临床科研中的“认识与改造世界”——即在发现与诊治疾病的实践中，必须优先考虑病人的利益，只能在为病人解除痛苦的过程中，才有权对他进行研究。

了解临床医学的这一特点，就不难理解为什么在临床科研中，必须把科学性与伦理学的要求紧密地结合起来。舍此，断然搞不好临床科研工作。比如一个设计良好的临床试验，专业设计和统计设计都无可挑剔，如不取得病人的同意，没有实施过程中病人的密切配合，科研的科学性往往是纸上谈兵，得不到保证。反之，一味满足个人伦理的要求，专业设计的“四固定”、统计

设计的“三要素”（详见第四章），就不可能落实，也无法获得临床医学的进步。从长远看，未必就真的符合伦理学的要求。Albert R. Johnson指出：“伦理学的地位既不完全属于私人的意愿，也不是一般性的原则。它是意愿、原则和实际情况的综合体。”有人说“医学是一门艺术”，无疑医师就是“艺术家”了。一位成熟的医师，在他从事一项临床科研时，总会运用他的渊博知识、艺术才能，巧妙地在科研的科学性和伦理学要求之间求得平衡，使科研工作顺利进行下去。可见，这不仅是临床科研的特性，也是对一位临床医师的要求。

二、必须采取个体与群体研究相结合的研究方法

临床医师日常接触的是一个个具体的病人，他们更喜欢通过每一个个体病人来研究疾病的病因以及发生、发展、诊断、治疗及预后等方面的问题。正象著名临床医学家张孝骞所说：“每一个病人都是一个独特的个体，每一例病人的诊疗过程都是一次独特的科学研究过程。”临床医师重视个体病人的研究是必要的、重要的。但仅此是很不够的，它无法回答许多问题。如某个症状和体征，某种治疗的效果，某一疾病发生的概率，自然史，疾病的全貌，在人群中的分布及影响分布的因素等，这都是个体研究难以回答的。因此，临床医师要强化群体研究的观念，向流行病学家学习，引用他们进行研究的方法。流行病学的研究更重视自然人群，包括病人、健康人、未患某病的其他病人，以及影响某病发生和流行的物理、化学、人文和地理环境因素等等。流行病学的研究方法有其可取之处，但也有其固有的不足，即，它研究的对象是人群而不是病人个体，所以它可以回答疾病是否发生，发生的概率是多少，而不能解决单个病人的具体问题。由此可见，要想把临床科研工作真正搞好，必须把个体与群体研究紧密结合起来，相辅相成，才能对疾病的本质有全面的了解，采取有效的防治措施，保障人民的健康和促进社会的进步。

三、必须适应生物—心理—社会医学发展的新模式

随着科学的发展和人类的进步，医学的模式也在演变，古老的生物医学模式正在被生物—心理—社会医学模式所代替，这是现代医学科学发展的必然。“在科学中，当一个模式不能解释所有资料时，就要修改或者摈弃这个模式”（G. L. Engel语）。这种医学模式的演变，对临床科研工作的开展提出了更高的要求。

在临床科研中，一个医师只考虑病人的生理、病理等生物属性的变化，而不考虑病人的社会与心理特点，使病人得不到应有的尊重和体贴，一切仅从诊治需要（生物学角度）出发，置病人的社会属性与心理特点于不顾，得不到病人的密切配合，许多科研项目是无法实施的。如在高血压、冠心病的研究中，要是不把病人的内分泌、代谢、调节、遗传等生物学因素与其职业、生活环境、经济状况、文化素养、个人习惯等社会与心理特点通盘加以考虑，就不可能对这两种疾病有深刻全面的了解，也不可能提出正确全面的防治措施，更谈不上有良好效果了。

不言而喻，要适应这种新的医学模式，从事临床科研的医师，必须开阔自己的视野，无论是选题、设计、实施计划，还是分析结果，都不能仅从生物学一个方面，而必须从生物学、心理学和社会学三个方面来研究问题，解释问题和解决问题。这虽然增加了研究工作的复杂性和艰巨性，但舍此就搞不好临床科研。

四、必须设置对照组——实施并行的对比研究

设置对照组是科研设计中重点要解决的问题，后文在第四章中还要专题讨论。但设置对照组也是近年临床科研的基本特征之一。下文准备从这个角度，略加讨论。对照的根本目的在于客观地评价试验性措施的效果。有人说，在临床科研中，“不论如何强调对照的重要性都不过份”。的确，没有对照的试验研究，其结论很难避免“偏倚”，更难以得到别人的承认。这里，突出强

调了两点：一是必须设置对照组；二是对照组的观察对象除缺少处理因素外，其它条件与试验组要争取基本一致，而且还要同步进行对比研究。这样，才能保持两组相对的一致性和可比性，排除许多难以控制的非实验干扰因素的影响，提高研究结果的可信性。

虽然临床研究设置对照组的重要性已被人们广泛承认，但在实际研究工作中，对它的重视程度至今仍不尽人意。例如，中华内科杂志1984—1985年发表的治疗性文章56篇（论著32篇，简报24篇），无对照组者占62.2%，1985年占51.9%。此外，对照有缺陷的文章仍大量存在，使研究结果的可靠性与可重复性大大降低，特别是对那些自限性或心理和社会因素偏倚较大的疾病，没有严格的对照试验研究，常可导致错误的结论。艾钢阳氏等曾报导了一个有趣的实例。1978年，北京协和医院接到一项任务，验证口服苦瓜粗提物的降血糖作用。他们选择十余名确诊血糖比较稳定的病人，给予苦瓜制剂，服药前向病人说明试验目的和意义，要求病人充分合作，在试验期间不改变自己饮食、生活方式，及时进行血糖、24小时尿糖的检查。服药数周后病人的血、尿糖普遍下降，这时试用的药物告罄。他们被初步的结果所鼓舞，建议卫生部继续投资扩大进行临床试验。在停药观察期间他们发现病人的血糖、尿糖继续好转。这种现象只有两种解释：一是苦瓜制剂不仅有近期疗效还有远期疗效，能使病人残存的胰岛功能有所恢复，这将是具有巨大意义的发现；二是苦瓜根本没有疗效，而是一种“学习班疗效”，即病人注意控制饮食，生活规律的效果。他们决定进行有对照的观察，考虑找到能合作的病人很困难，便在四个较大的医院采用了自身对照的方法验证，即在病情与血、尿糖比较稳定的90多名确诊病人中，先服用一个疗程的苦瓜制剂，如血、尿糖确有明显下降，停药观察，血、尿糖如果升高，再给予苦瓜制剂治疗，如血、尿糖再次降低者，称为有

效。扩大验证的结果是90多名患者中只有一名有效，其它全部无效。卫生部为了支持第二次试验，花费了五万多元，但避免了把苦瓜误认为有效、盲目推广而造成难以估量的人力、物力的浪费。

五、必须防止“偏倚”，保证研究结果的准确性

防止“偏倚”是科研设计的中心任务。可以说，在科研设计中的所有措施、方法都是围绕这一中心而采取的。本文拟从近年临床科研基本特点的角度，略加讨论。临床科研常以病人为研究对象。由于病情不同、病程不同、机体对疾病的反应不同，临床表现会差异很大，对治疗的反应也会不同。另外，由于医生的经验、水平不同，判定标准的差异，所观察的结果也会有出入。再有，不同地区、不同医院因收治标准、诊治水平不同，病人的转归也会有所差别，甚至人为的干扰（医生和病人任意增减处理因素）等等，都可造成研究结果的失真。由此可见，在临床研究工作中面临的情况是复杂的，搞不好（主要是科研设计和测量不当）就会出现“偏倚”，即由样本测得的变量值系统地偏离了总体的实际值，使研究结果发生方向性的误差。

不容置疑，任何一位临床医师都不希望自己的研究工作存在“偏倚”，但在现实中，从国内外期刊登载的临床科研论文中，常常可以看到这种“偏倚”严重影响研究结论，误人又误己。例如，一位以善治肝炎著称的名医，对治疗前后资料完整的全部病例（共20余名）进行分析，发现某种方剂对慢性或迁延性肝炎有极佳疗效，主客观症状及实验室检查完全恢复正常者达85%，其余均有进步，总有效率达100%。然而，这一疗法推广后却得不到满意的效果。原因在于这项研究所观察的只是“资料完整”的病例，而资料完整往往是治疗反应良好的病人，反应不佳的病人，多不愿再去找这位医师就诊。因此，这一研究在对象的选择上存在着致命的“偏倚”，即在成百成千的病人中，研究者只选