

国家科技重大专项课题资助

课题名称：中药新药临床评价研究技术平台

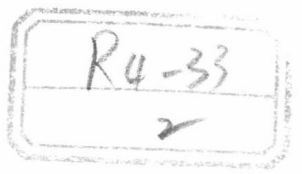
课题编号：2011ZX09302-006-01

临床试验设计 与统计分析

LINCHUANG SHIYANSHEJI YU TONGJI FENXI

主编 胡良平 陶丽新

 军事医学科学出版社



国家科技重大专项课题资助

课题名称:中药新药临床评价研究技术平台

课题编号:2011ZX09302 - 006 - 01

临床试验设计与统计分析

主 编 胡良平 陶丽新

副主编 田金洲 柳红芳 吴圣贤

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 琪 毛 玮 田金洲 吕辰龙

刘惠刚 关 雪 李子建 李长平

李顺飞 吴圣贤 周诗国 胡良平

胡纯严 柳伟伟 柳红芳 贾元杰

高 辉 郭 晋 郭辰仪 陶丽新

葛 毅 程瑞专 鲍晓蕾



中医学院 0627958

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

临床试验设计与统计分析/胡良平,陶丽新主编.

-北京:军事医学科学出版社,2013.3

ISBN 978-7-5163-0157-9

I. ①临… II. ①胡… ②陶… III. ①临床医学-
试验-设计 ②临床医学-试验-统计分析
IV. ①R4-33

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第057741号

策划编辑:赵艳霞

责任编辑:曲秋莲

出版人:孙宇

出版:军事医学科学出版社

地址:北京市海淀区太平路27号

邮编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,63827166

编辑部:(010)66931039,66931038,66931053

传真:(010)63801284

网址:<http://www.mmsp.cn>

印装:中煤涿州制图印刷厂北京分厂

发行:新华书店

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:22.5

字数:547千字

版次:2013年5月第1版

印次:2013年5月第1次

定价:58.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

目 录

第一章 临床前研究要览	(1)
一、何为临床前研究	(1)
二、新药临床前药理学研究	(1)
三、新药临床前药效学研究	(2)
四、新药临床前药代动力学研究	(2)
五、新药临床前毒性试验研究	(2)
六、新药临床前安全性评价研究	(3)
七、新药临床前研究与评价的试验设计	(3)
八、新药临床前研究与评价的统计分析	(6)
第二章 临床研究要览	(11)
一、何为临床研究	(11)
二、临床研究有哪四大类型	(11)
三、临床研究的特殊性	(11)
四、临床研究的分期	(14)
五、临床研究中的盲法设计	(14)
六、临床研究的中心效应与控制问题	(15)
第三章 新药或医疗器械临床试验研究中的陷阱与识别策略	(16)
一、新药或新医疗器械临床试验设计中存在的问题及防范策略	(16)
二、与试验设计三要素有关的陷阱与识别策略	(18)
三、与试验设计四原则有关的陷阱与识别策略	(20)
四、与判定设计类型有关的陷阱与识别策略	(21)
五、与质量控制有关的陷阱与防范措施	(21)
六、新药临床试验设计与统计分析案例的辨析与释疑	(22)
七、新医疗器械临床试验设计与统计分析案例的辨析与释疑	(25)
第四章 如何把握好临床试验中的三要素	(27)
一、通过一个实例直观感受三要素	(27)
二、如何把握好临床试验中的受试对象	(28)

三、如何把握好临床试验中的影响因素	(29)
四、如何把握好临床试验中的观测指标	(32)
第五章 如何把握好临床试验中的四原则	(34)
一、如何把握好临床试验中的随机原则	(34)
二、如何把握好临床试验中的对照原则	(43)
三、如何把握好临床试验中的重复原则	(45)
四、如何把握好临床试验中的均衡原则	(55)
第六章 如何合理选择临床试验的设计类型	(57)
一、临床试验设计类型总是单因素两水平设计吗	(57)
二、临床试验中心是否会改变设计类型	(58)
三、其他重要非试验因素是否会改变设计类型	(59)
四、专业上的设计类型与统计学上的设计类型总是等价的吗	(67)
五、在试验组与对照组之间处于平衡状态的所有重要非试验因素总可视而不见吗	(67)
第七章 如何合理选择临床试验的比较类型	(71)
一、四种比较类型的概念	(71)
二、四种比较类型下检验假设及结论的正确陈述	(71)
三、如何合理选择临床试验的比较类型	(73)
第八章 成组设计定量资料四种比较类型对应的假设检验	(75)
一、成组设计定量资料双侧差异性试验对应的假设检验	(75)
二、成组设计定量资料左单侧差异性试验对应的假设检验	(76)
三、成组设计定量资料右单侧差异性试验对应的假设检验	(78)
四、成组设计定量资料非劣效性试验对应的假设检验	(79)
五、成组设计定量资料等效性试验对应的假设检验	(80)
六、成组设计定量资料优效性试验对应的假设检验	(82)
七、基于原始数据的三种特殊检验	(83)
第九章 成组设计定性资料四种比较类型对应的假设检验	(88)
一、成组设计定性资料双侧差异性试验对应的假设检验	(88)
二、成组设计定性资料左单侧差异性试验对应的假设检验	(89)
三、成组设计定性资料右单侧差异性试验对应的假设检验	(90)
四、成组设计定性资料非劣效性试验对应的假设检验	(92)
五、成组设计定性资料等效性试验对应的假设检验	(93)
六、成组设计定性资料优效性试验对应的假设检验	(95)
七、基于 SAS 过程实现成组设计定性资料三种特殊检验	(96)

第十章 成组设计定量资料四种比较类型所需样本含量的计算	(101)
一、成组设计定量资料双侧差异性试验所需样本含量的计算	(101)
二、成组设计定量资料左单侧差异性试验所需样本含量的计算	(102)
三、成组设计定量资料右单侧差异性试验所需样本含量的计算	(104)
四、成组设计定量资料非劣效性试验所需样本含量的计算	(105)
五、成组设计定量资料等效性试验所需样本含量的计算	(107)
六、成组设计定量资料优效性试验所需样本含量的计算	(109)
第十一章 成组设计定性资料四种比较类型所需样本含量的计算	(111)
一、成组设计定性资料双侧差异性试验所需样本含量的计算	(111)
二、成组设计定性资料左单侧差异性试验所需样本含量的计算	(112)
三、成组设计定性资料右单侧差异性试验所需样本含量的计算	(113)
四、成组设计定性资料非劣效性试验所需样本含量的计算	(114)
五、成组设计定性资料等效性试验所需样本含量的计算	(115)
六、成组设计定性资料优效性试验所需样本含量的计算	(117)
第十二章 成组设计定量资料四种比较类型检验效能的估计	(119)
一、成组设计定量资料双侧差异性试验检验效能的估计	(119)
二、成组设计定量资料左单侧差异性试验检验效能的估计	(120)
三、成组设计定量资料右单侧差异性试验检验效能的估计	(122)
四、成组设计定量资料非劣效性试验检验效能的估计	(123)
五、成组设计定量资料等效性试验检验效能的估计	(124)
六、成组设计定量资料优效性试验所需样本含量的计算	(126)
第十三章 成组设计定性资料四种比较类型检验效能的估计	(128)
一、成组设计定性资料双侧差异性试验检验效能的估计	(128)
二、成组设计定性资料左单侧差异性试验所需样本含量的计算	(129)
三、成组设计定性资料右单侧差异性试验所需样本含量的计算	(130)
四、成组设计定性资料非劣效性试验检验效能的估计	(131)
五、成组设计定性资料等效性试验检验效能的估计	(132)
六、成组设计定性资料优效性试验所需样本含量的计算	(133)
第十四章 临床试验设计中常见错误的辨析与释疑	(135)
一、对三要素方面出现错误的辨析与释疑	(135)
二、对四原则方面出现错误的辨析与释疑	(137)
三、对设计类型方面出现错误的辨析与释疑	(140)
四、对质量控制方面出现错误的辨析与释疑	(146)

第十五章 临床科研中常见试验设计类型要览	(150)
一、单因素设计	(150)
二、无法考察交互作用的多因素设计	(151)
三、可以考察部分或全部交互作用的设计	(161)
第十六章 临床试验资料统计分析中常见错误的辨析与释疑	(169)
一、分析定量资料方面出现错误的辨析与释疑	(169)
二、分析定性资料方面出现错误的辨析与释疑	(177)
三、相关分析方面出现错误的辨析与释疑	(183)
四、回归分析方面出现错误的辨析与释疑	(187)
第十七章 多个同类临床科研资料的 meta 分析	(196)
一、与 meta 分析有关的概念与设计	(196)
二、多个同类临床科研成组设计定量资料的 meta 分析	(197)
三、多个同类临床科研成组设计定性资料的 meta 分析	(200)
第十八章 临床科研诊断资料的统计分析	(204)
一、诊断资料一致性分析	(204)
二、常用诊断指标的统计描述与假设检验	(206)
三、诊断资料的 ROC 曲线分析与假设检验	(213)
第十九章 临床科研定量资料统计分析要览	(221)
一、一元定量资料区间估计与参数检验及 SAS 实现	(221)
二、一元定量资料非参数区间估计与假设检验及 SAS 实现	(239)
第二十章 临床科研定性资料统计分析要览	(256)
一、单组设计一元定性资料率的置信区间估计与假设检验及 SAS 实现	(256)
二、配对设计及扩大形式的一元定性资料的统计分析及 SAS 实现	(260)
三、成组设计一元定性资料的统计分析及 SAS 实现	(270)
四、单因素多水平设计一元定性资料的假设检验及 SAS 实现	(280)
五、二维列联表资料的线性趋势检验及 SAS 实现	(284)
六、多因素设计一元定性资料(即高维列联表资料)的假设检验与建模原理	(291)
第二十一章 临床科研资料相关与回归分析要览	(299)
一、相关分析的种类与常见错误辨析	(299)
二、回归分析的种类与常见错误辨析	(310)
第二十二章 临床科研资料常用多元统计分析要览	(326)
一、多元定量资料的数据结构及对应的多元统计分析方法的合理选择	(326)

二、单组设计多元定量资料 11 种多元统计分析	(328)
第二十三章 特殊数据结构的多元统计分析要览	(331)
一、多个定性原因变量一个多值有序结果变量的定性资料判别分析	(331)
二、二维列联表与伪二维列联表(高维列联表与 burt 表)资料的对应分析	(332)
三、相似或不相似度矩阵的数据结构与多维尺度分析	(334)
附录 胡良平统计学专著及配套软件简介	(337)
一、统计学专著	(337)
二、配套软件	(341)

三、新药临床前药效学研究

新药的主要药效学试验是研究与新药防治作用有关的药理效应,是新药临床前评价的主要内容之一,主要目的在于确定受试药物有无疗效,阐明其作用特点和揭示其可能的作用机制。其主要内容包括受试品在不同模型上的疗效、有效剂量范围及最佳给药周期、起效和疗效维持时间、与阳性药物比较的作用特点及作用机制的探索等。新药的主要药效学试验设计,与其他药理学试验一样,应遵循对照、随机、重复和均衡原则。

在新药临床前药效学研究中需要考虑的内容:

(1)在主要药效学试验给药方案的设计中,需要考虑给药剂量范围、开始给药时间、给药持续时间和给药间隔等。

(2)主要药效学试验结果是通过公认的反映药效的指标来表示,因此选择合适的指标及指标的检测周期非常重要。

(3)选择合适的阳性对照药物非常重要。

(4)对主要药效学试验的结果需要进行综合分析,内容包括新药在特定模型上的有效性、有效剂量范围、量效关系、时效关系、有无辅助作用、可能的作用机制和与阳性对照药物比较有无特点等,通过合理的分析和评价,从主要药效学试验角度对新药开发的价值做出判断,同时为其他临床前研究方案的设计和临床试验方案的拟定提供试验依据。

四、新药临床前药代动力学研究

新药临床前药代动力学研究是通过动物体内、动物体外和人体外的研究方法,揭示药物在体内的动态变化规律,获得药物的基本药代动力学参数,阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程和特点。

新药临床前药代动力学研究在新药研发的评价过程中起着重要作用。在药效学和毒理学评价中,药物或活性代谢物浓度数据及其相关药代动力学参数是产生、决定或阐明药效或毒性大小的基础,可以提供药物对靶器官效应(药效或毒性)的依据;在药物制剂学研究中,非临床药代动力学研究结果是评价药物制剂特性和质量的重要依据;在临床研究中,非临床药代动力学研究结果能为设计和优化临床研究给药方案提供有关参考信息。

新药临床前药代动力学主要研究药物的吸收、分布、代谢转化、排泄、与蛋白质结合及药物相互作用等。

进行新药临床前药代动力学研究,要遵循以下基本原则:试验目的明确,试验设计合理,分析方法可靠,所得参数全面,满足评价要求,对试验结果进行综合分析,具体问题具体分析。

五、新药临床前毒性试验研究

根据我国发布的毒性试验基本技术要求,新药临床前毒性试验研究分为全身性用药的毒性试验、局部用药毒性试验、特殊毒理研究和药物依赖性试验4部分。

新药临床前毒性试验可以实现:

(1)确定毒性剂量:即单次给药和多次给药产生毒性的剂量。确定安全剂量范围,即单次或多次给药在多大范围内不仅有效而且不产生毒性和不良反应,安全范围越大越好。

(2)发现毒性反应:观测动物的毒性反应,为临床用药的安全性监护提供依据,预防毒性和不良反应的发生,一旦发生便可及时采取措施。

(3)寻找毒性靶器官:毒性试验能够找到毒性靶器官,它不仅能为药物毒性防治提供依据,还有可能为开发新药提供线索。

(4)判断毒性作用的性质:动物出现的毒性反应能否恢复。一般来讲,可逆性毒性反应不影响新药审批,如有不可逆性损伤,同时安全范围窄的药物则一般不批准上临床。

六、新药临床前安全性评价研究

新药临床前安全性评价是提供新药对人类健康危害程度的科学依据,预测上市新药对人体健康的有害程度,淘汰危害大的,权衡有危害的,通过危害小的,理想的是没有危害的新药,使新药成为人类同疾病作斗争的有力武器。

新药临床前安全性评价有以下基本内容:

(1)全身性用药小鼠和(或)大鼠及狗的急性毒性试验。

(2)全身性用药大鼠和(或)狗及猴的长期毒性试验。

(3)皮肤用药的急性毒性试验。

(4)皮肤用药的长期毒性试验。

(5)皮肤用药的刺激性试验。

(6)皮肤用药的过敏试验。

(7)眼用药的刺激性试验。

(8)滴鼻剂和吸入剂的急性毒性试验。

(9)滴鼻剂和吸入剂的刺激性试验。

(10)直肠、阴道用药的急性毒性试验。

(11)直肠、阴道用药的刺激性试验。

(12)直肠、阴道用药的长期毒性试验。

(13)遗传毒性试验。

(14)生殖毒性试验。

(15)致癌试验。

(16)药物依赖性试验。

(17)抗生育药的毒性试验。

(18)细胞毒类抗肿瘤药毒理试验。

(19)光毒试验。

(20)制剂的安全性试验(异常毒性试验、过敏试验、热原试验、卫生学检查、溶血试验和降压物质检查等)。

七、新药临床前研究与评价的试验设计

新药临床前研究与评价都不可避免地要涉及试验设计的三要素(即选择什么样的动物作为受试对象和选择的数量是多少、比较哪些同类药物和毒物及其剂量大小、观测哪些反应指标)、四原则(即如何遵循随机、对照、重复和均衡原则)以及试验设计类型(即采用单因素设计还是多因素设计,具体的设计类型是什么等),要涉及如何收集、整理、表达和描述试验资料,

要涉及如何合理选用统计分析方法处理试验资料,还要涉及统计分析结果的正确解释和结论的科学陈述。

(一)三要素

在统计学中,常把“影响因素、受试对象和试验效应”称为试验设计的三要素,之所以这样称呼,因为它们是哪一项试验研究所不可缺少的。现简要分述如下:

(1)影响因素分为试验因素和区组因素:所谓试验因素,就是在试验中,研究者希望着重考察的某些试验条件。如在某项化学试验中,温度是一个重要的试验条件,在不同的温度下做试验,其反应和最终的产物可能很不相同。在统计学上,习惯把温度称为此项试验的试验因素,而把温度在各次试验中的具体取值(如:20℃、40℃、60℃等)称为温度这个因素的不同水平。

所谓区组因素,就是为了尽可能减少各组受试对象的自身条件(称为非试验因素)对试验结果的影响,在试验设计时,常对重要的非试验因素(如体重或动物窝别等)作有计划的安排,便于在进行统计分析时将其作用排除,以便更准确地评价试验因素取不同水平时对试验结果的影响大小,这样的因素称为区组因素,如选“窝”作为区组因素,则不同窝就是其不同的水平。由于对试验因素和区组因素的安排和控制的方法不同,便产生了各种不同的试验设计类型。

试验因素的性质、强度和施加方法等必须标准化,在试验全过程中不应随便改变。试验因素的性质可分为物理的(如针刺、射线、理疗等)、化学的(如药物、毒物等)和生物的(如细菌、病毒等)。

(2)受试对象:试验因素的承受者被称为受试对象。试验因素必须作用于受试对象,这就需要结合专业知识确定选用什么作为本次试验的受试对象了。至于本次试验应当用多少受试对象,仍需结合专业知识和估计样本大小方面的统计知识来确定。

受试对象的同质性必须予以重视。用动物作为受试对象时,要注意种属、品系、年龄、性别、窝别、体重、营养和健康状况等因素的影响;用样品作为受试对象时,要注意品种、批号、有效期、用量等因素的影响;用人作为受试对象时,若选择的是某病患者,则应注意正确诊断、正确分期和病情的正确判断;若选的是正常人,他们至少应该没有与所研究的问题有关的疾病。在设计试验时,还应特别注意不要违反“伦理道德”和设法提高受试者的“依从性”。

(3)试验效应:试验效应就是试验因素作用于受试对象后产生的效果,它是通过试验中所选用的指标来体现的。所选用的指标与要反映的问题之间应具有较高的关联性,判断指标取值大小时应具有较高的客观性、特异性、灵敏性和精确性。因此,在选用指标时,应尽量多选定定量指标或少数量化起来较为方便的定性指标。

(二)四原则

随机、对照、重复和均衡是试验设计的四个基本原则。

(1)随机原则:所谓随机原则就是在抽样或分组时必须做到使总体中任何一个个体都有同等的机会被抽取进入样本以及样本中任何一个个体都有同等机会被分配到任何一个组中去。在受试对象的选取和分组时必须严格按这一原则实施。实现随机化的方法有多种,如抽签、查随机数字表或随机排列表、利用计算机产生的伪随机数。通过随机化,降低系统误差的影响。

(2)对照原则:进行试验研究,必须设立对照组。因为有比较才有鉴别,缺少对照的研究

是没有说服力的。通过对照来抵消或减少非试验因素对结果的干扰和影响,充分显露出处理因素不同水平对结果影响之间的差异。

(3)重复原则:由于个体差异等影响因素的存在,同一种处理对不同的受试对象所产生的效果不尽相同,其具体指标的取值必然有高低之分,只有在大量重复试验的条件下,该处理的真实效应才会比较确定地显露出来,因此,在试验研究中,必须坚持重复的原则。

“重复”一词在试验研究中至少有下面三层含意:①重复取样。即对某样品进行观测时,为了减少方法和操作等带来的误差,将每一个样品分成 k 份,测出各份样品单位容积中某指标的观测值,用它们的算术均数作为每份样品单位容积中该指标的直接观测值;②重复试验。即在相同的试验条件下,独立地重复观测 m 个样品(或受试对象),这就是人们通常所指的“重复试验”,其目的是为了降低以个体差异为主的各种试验误差;③重复测量。即在部分或全部试验条件有规律地变动时,从同一个样品(或受试对象)上重复测量到 k 个数值,称为具有重复测量的试验或设计。这种重复最有利于排除个体差异对观测结果的影响。

重复原则最重要的一个具体实施就是“样本含量估计”问题。值得注意的是,样本含量可分为整体样本含量与局部样本含量,整个试验过程中试验次数的总和称为整体样本含量或样本大小;而在一个完整的试验研究中,每个小组中的样本含量被称为局部样本含量。应强调局部样本含量的大小,因为当所考察的影响因素的个数和水平数很多时,即使整体样本含量较大,局部样本含量仍然很小,不可避免地会违反重复原则。

局部样本含量 n 过大(有时人力不够,工作粗枝大叶,资料可靠度低)或过小(统计规律无法显露出来)都有弊病,最好针对具体情况,根据专业知识和统计学知识作出合理的估计。

(4)均衡原则:所谓均衡,就是在单因素试验研究中,设法使对照组与试验组中的非试验因素尽量达到均衡一致,使试验因素的试验效应能更真实地反映出来;而在多因素试验研究场合下,对照是指同一个试验因素各水平之间互为对照。可以说,均衡性原则是试验设计中最易被人们忽视的,同时又是最重要的原则,它起着“检查、验收和把关”的作用。很多统计研究设计方案,若在均衡性方面质量不高,其研究结论就很容易被推翻。均衡原则不是一个具体的操作方法和技术,但它却涉及到试验设计的多个环节,如受试对象的纳入和排除标准制定得是否合理与全面、随机化的方式与实际实施后的效果如何、是否找准找全了重要的非试验因素、定量的重要非试验因素的数值是否全部测量到了。

(三) 试验设计类型

试验设计类型就是因素及其水平所决定的一种结构。这种结构不单纯取决于“形式”,还取决于“内容”。例如,在某项试验研究中涉及三个试验因素,设各试验因素都有2个水平,试验因素的全部水平组合共有8种,在这8种水平组合下均做了3次独立重复试验。现在若问:这个试验研究所对应的试验设计类型叫什么?在没有其他附加条件时,是无法判定的,因为前面所讲的这些信息实际上仅呈现了该试验设计类型的“形式”,缺少进一步用于判定试验设计类型的“内容”。若“内容”属于下面三种情形之一,就对应着三种特定的试验设计类型。

(1)因素同时施加,且各因素对观测结果的影响地位平等。即每次试验时,必然涉及到每个因素的一个水平,这就是因素同时施加之意;因没有充分的专业知识为依据,无法给各因素对观测结果的影响排出主次顺序,就是各因素对观测结果的影响地位平等之意。此时结合前面所具备的“形式”,再加上现在所讲的条件,所对应的试验设计类型就叫做三因素析因设计。

(2)因素同时施加,但各因素对观测结果的影响有主次之分。即每次试验时,必然涉及到

每个因素的一个水平,这就是因素同时施加之意;因有充分的专业知识为依据,可以将全部因素对观测结果的影响排出主次顺序。此时结合前面所具备的“形式”,再加上现在所讲的条件,所对应的试验设计类型就叫做三因素系统分组设计(或叫嵌套设计)。

(3)在整个试验过程中因素的施加有先后顺序之分。即在整个试验研究过程中,全部因素并非同时施加于试验,而是分期分批进入试验。例如有三种瘤株分别接种于三组动物,使它们长肿瘤,几天后,长出了肿瘤,将每一组的动物均分成三个小组,分别用三种不同的抑制肿瘤的药物治疗。最后以各小组动物肿瘤的体积作为观测指标来评价三种药物对三种瘤株的抑瘤效果。显然,在此项试验研究中涉及到“瘤株种类”与“抑瘤药物种类”两个试验因素,前者先作用于动物,后者后作用于动物,先后之间有一定的时间间隔。此时结合前面所具备的“形式”,再加上现在所讲的条件,所对应的试验设计类型就叫做两因素分割设计(或叫裂区设计)。

综上所述,试验设计类型需要根据因素及其水平组合情况、因素作用于受试对象的时间、因素对观测结果的影响情况等方面来决定。

八、新药临床前研究与评价的统计分析

(一) 定量资料的统计分析

1. 单组设计及相应资料的统计分析

对来自同一总体的一个随机样本在一个特定条件下观测其定量指标的数值,若定量指标有 m 个($m \geq 1$),就有 m 组观测值。欲对这些定量指标的均值作假设检验,必需提供 m 个标准值或总体平均值。这样的设计叫做单组设计。在单组设计中,若定量指标只有 1 个,其资料就叫做单组设计一元定量资料;若定量指标有 m 个($m > 1$),其资料就叫做单组设计 m 元定量资料。

考察该样本所取自的总体均数 μ 与理论均数 μ_0 之间的差别是否有统计学意义。若定量资料服从正态分布,资料处理可采用单组设计一元定量资料的 t 检验。如果资料不服从正态分布,可采用单组设计一元定量资料的符号秩和检验。

2. 配对设计及相应资料的统计分析

与同一个定量指标对应的两组数据成对出现,这些成对数据中的每一对数据有三种可能的来源。①来自同一个体,则叫做自身配对设计;②来自母体相同的两个个体,则叫做同源配对设计;③来自条件接近的两个个体,则叫做条件相近者配对设计。在配对设计中,若定量指标只有 1 个,其资料就叫做配对设计一元定量资料;若在专业上有联系的定量指标有 m 个($m > 1$),其资料就叫做配对设计 m 元定量资料。

配对设计可将每对中的两个数据相减求出差值 d ,将 d 作为变量值计算均数。若处理因素的两水平之间的差别无统计学意义,则理论上差值 d 的总体均数 μ_d 应为 0,常用的统计分析方法有配对设计定量资料的 t 检验或符号秩和检验。

应特别注意三种形式的配对设计各自的最恰当应用场合:自身配对设计适合用于一种处理,观测处理前后指标的取值,两次观测的时间间隔不应过长;同源配对设计适合于两种处理,特别有利于控制遗传因素作为重要非试验因素的试验研究场合;条件相近者配对设计要慎用,除非能找准找全重要非试验因素且可依据全部重要非试验因素形成足够数量的配对受试者。

3. 成组设计及相应资料的统计分析

试验中仅涉及一个具有两水平的试验因素,若试验因素独立于受试对象,则可将全部受试

对象完全随机地分入该试验因素的两个水平组中去;反之,将从特定的两个子总体中随机地抽取受试对象。观测两组受试对象接受不同处理后某个或某些定量观测指标的数值,这样安排试验的方法叫成组设计。

当两组资料满足独立性、正态性和方差齐性时,可以选用成组设计定量资料的 t 检验,当资料满足正态性不满足方差齐性时,可以选用成组设计定量资料的 t' 检验,当资料不满足正态性和方差齐性时,可以选用成组设计定量资料的秩和检验,或者对资料进行某种变量变换,如果变量变换后满足正态性和方差齐性时,可以对变换后的数据实施成组设计定量资料的 t 检验。

4. 单因素多水平设计及相应资料的统计分析

在试验研究中所考察的试验因素只有一个,并且该试验因素的水平数 $k \geq 3$ 时,叫做“单因素多水平设计”,它是单因素两水平设计(即成组设计)的扩大。根据受试对象的选取方式和随机化程度不同可分为单因素 k 水平完全随机设计(即当试验因素的水平与受试对象的分组无关时,可将全部同质受试对象完全随机地分配到 k 个处理组中去)和从 k 个子总体中随机抽取样本的单因素 k 水平设计(即当试验因素的水平与受试对象的分组有关时,仅能从特定的受试对象所在的子总体中随机抽取样本,如考察“A、B、AB、O”4种血型的正常成年男性身高平均值之间的差别是否有统计学意义)。若定量指标只有1个,则试验获得的定量资料叫做单因素 k 水平设计一元定量资料;若定量指标有 m 个($m > 1$),则试验获得的定量资料叫做单因素 k 水平设计 m 元定量资料。

对单因素多水平($k \geq 3$)设计定量资料进行方差分析时,当定量资料满足参数检验的前提条件(即独立性、正态性、方差齐性)时,可选用单因素多水平($k \geq 3$)设计定量资料一元方差分析;若定量资料满足独立性和正态性,但不满足方差齐性时,可选用近似方差分析,被称为 Welch 检验;若定量资料不满足参数检验的前提条件时,则可选用秩和检验进行分析,或者对资料进行某种变量变换,如果变量变换后满足参数检验的前提条件时,可对变换后的资料实施单因素多水平($k \geq 3$)设计定量资料方差分析。

5. 随机区组设计及相应资料的统计分析

在单因素多水平设计的场合下,有意识地多考虑一个重要的非试验因素(简称区组因素)对观测结果的影响。此时,所采用的试验设计类型叫随机区组设计。当然,区组因素通常仅指一个重要非试验因素,有时,也可以由多个重要非试验因素复合而成,如病情轻重(2个水平)、患病时间长短(2个水平)、年龄(3个水平)和性别(2个水平)都是重要非试验因素时,则它们共有24种不同的水平组合,将全部符合纳入标准且不符合排除标准的受试对象按前述的4个重要非试验因素分成24个小组,就说此时的区组因素由前述的4个重要非试验因素复合而成。

在定量资料满足参数检验的前提条件(即独立性、正态性、方差齐性)时,可采用随机区组设计定量资料一元方差分析,若定量资料不满足参数检验的前提条件,可采用 Friedman 秩和检验,或者对定量资料进行某种变量变换,如果变量变换后的定量资料满足参数检验的前提条件时,可以选用随机区组设计定量资料一元方差分析。

6. 拉丁方设计及相应资料的统计分析

当试验中只考察一个 k 水平的试验因素,其水平被排成 $k \times k$ 的方阵,但同时又涉及两个都具有 k 水平的区组因素且它们之间的交互作用无统计学意义时,所采用的一种试验设计类

型,被称为拉丁方设计。

在进行拉丁方设计定量资料的假设检验时,若定量资料满足独立性、正态性和方差齐性,采用拉丁方设计定量资料一元方差分析处理。若不满足前述的前提条件,需进行适当的变量变换,再采用拉丁方设计定量资料一元方差分析处理变换后且满足前提条件的定量资料。

7. 交叉设计及相应资料的统计分析

当试验中涉及一个2水平的试验因素时,根据专业知识的需要,研究者希望该试验因素的两个水平先后作用于同一个受试对象,以便更好地考察该试验因素的效应,这时用到的设计被称为交叉设计。

在进行交叉设计定量资料的假设检验时,若定量资料满足独立性(严格地说,在两个不同条件下测自同一个体的两个数据之间不满足独立性,通常假定满足独立性、正态性和方差齐性),采用交叉设计定量资料一元方差分析。若不满足前述的前提条件,需进行适当的变量变换,再采用交叉设计定量资料一元方差分析处理变换后且满足前提条件的定量资料。

8. 析因设计及相应资料的统计分析

当试验中涉及 k 个试验因素时,若将这 k 个因素的水平全面组合,设组合数为 m (即全部因素的水平数相乘),就说全部试验有 m 个不同的试验条件,在每个试验条件下至少做2次独立的重复试验,若因素同时实施且地位平等,则这样安排试验的方案就叫做 k 因素析因设计或称为全因子试验设计。

如果定量资料满足独立性、正态性和方差齐性,可以使用析因设计定量资料一元方差分析;如果不满足,可以进行变量变换,如果变换后的定量资料满足独立性、正态性和方差齐性,可以使用析因设计定量资料一元方差分析处理变换后且满足参数检验前提条件的定量资料。

9. 重复测量设计及相应资料的统计分析

具有重复测量的设计,即在给予某种处理后,在几个不同的时间点上从同一个受试对象(或样品)上重复获得指标的观测值;有时是从同一个个体的不同部位(或组织)上重复获得指标的观测值。

对重复测量设计定量资料,如果其满足正态性和方差齐性,可以使用重复测量设计定量资料一元方差分析,但此时的方差分析比较复杂,因为此时的定量资料不满足独立性,而且,不同重复测量点数据之间具有不相等的相关性。

(二) 定性资料的统计分析

1. 横断面研究设计 2×2 表资料及统计分析

在某个时间断面(时点或很短时间内)进行调查或试验研究时,对一组受试对象同时按两个定性变量来划分,每个定性变量都只有2个水平,其目的是了解某个时间点的现状,由此获得的 2×2 表资料称为横断面研究设计的 2×2 表资料。当然,每个定性变量的水平可大于等于2,一般情况下,可称为 $R \times C$ 表资料($R, C \geq 2$)。

在 2×2 表资料中,当 $n \geq 40$,无小于5的理论频数时,使用一般 χ^2 检验;当表格中 $n \geq 40$,但至少有一个理论频数为 $1 < T \leq 5$ 时,需使用连续性校正的 χ^2 检验;当表格中 $n < 40$ 或至少有一个理论频数为 $T \leq 1$ 时,应使用Fisher精确检验。

2. 队列研究设计的 2×2 表资料及统计分析

队列研究设计的 2×2 表资料,就是依据专业知识,通过对不同暴露水平的对象进行追踪观察,确定其疾病发生情况,从而分析暴露因素与疾病发生之间的因果关系,它是由因溯果的

前瞻性研究设计,是论证疾病因果关系的一个重要研究方法。

首先将其按照横断面研究设计的 2×2 表资料进行处理,计算 χ^2 值或进行 Fisher 精确检验,看其两行上的频数分布之间的差别是否有统计学意义,若得到 $P < 0.05$ 的结果时,需要进行第二步计算,否则,停止计算;第二步,计算相对危险度 RR ;第三步,运用 $MH\chi^2$ 检验,检验总体 RR 与 1 之间的差别是否具有统计学意义。

3. 病例-对照研究设计的 2×2 表资料及统计分析

病例对照研究是指在要了解暴露于某种因素对疾病的发生有无影响及其影响程度时,针对某因素从部分患者发病之后开始调查,将患者设为病例组,并选择相应的非患者(他们至少应未患与当前所研究的疾病有关的疾病)设为对照组,分别调查这两组人暴露于可疑致病因子的情况。

首先,先将其按照横断面研究设计的 2×2 表资料进行处理,计算 χ^2 值或进行 Fisher 精确检验,看两行上的频数分布是否有统计学意义,若得到 $P < 0.05$ 的结果时,需要进行第二步计算,否则,停止计算;第二步,按照公式计算优势比(odds ratio, OR);第三步,运用 $MH\chi^2$ 检验,检验总体 OR 与 1 之间的差别是否具有统计学意义。

4. 配对研究设计的 2×2 表资料及其统计分析

配对研究设计 2×2 表资料是指按照配对原则分别接受两种不同的处理方法,每种处理方法的结果都可分为“阳性”和“阴性”两种,数出两种处理方法同时判定为阳性、阴性的频数以及它们结果不一致的频数。

若研究目的是为了比较两种检测方法不一致部分的频数之间的差别是否具有统计学意义,就应选用配对设计定性资料的 χ^2 检验,即 McNemar χ^2 检验;若研究目的是为了检验两种检测方法的检测结果是否一致,就应采用一致性检验,即 Kappa 检验。

5. 双向无序的 $R \times C$ 表资料及其统计分析

双向无序的 $R \times C$ 表资料是指在二维列联表中,两个定性变量都是名义变量,并且这两个名义变量分别有 R 个与 C 个可能取值,由此排列成的 $R \times C$ 表称之为双向无序的 $R \times C$ 表。

对双向无序的 $R \times C$ 表资料,可用一般卡方检验或 Fisher 精确检验(当表中小于 5 的理论频数的格子数超过了总格子数的 $1/5$ 时用此法)分析。

6. 结果变量为有序变量的单向有序 $R \times C$ 表资料及其统计分析

结果变量为有序变量的单向有序 $R \times C$ 表资料是指表中仅结果变量的取值为有序的,而原因变量是无序的,如某资料中,原因是“治疗与对照”、结果是“治愈、显效、好转、无较”或某指标的取值为“-、+、++、+++”等。

结果变量为单向有序的 $R \times C$ 表资料的统计分析方法可选用秩和检验、Ridit 分析或者有序变量的 logistic 回归分析。

7. 双向有序且属性不同的 $R \times C$ 表资料及其统计分析

当 $R \times C$ 表中的两个定性变量,即原因变量与结果变量都是有序变量,并且它们的性质不同,这样的列联表资料称为双向有序且属性不同的 $R \times C$ 表资料。

对于双向有序且属性不同的 $R \times C$ 表资料所采用统计分析方法不能一概而论,应视具体的分析目的而定。一般来说,有四个可能的分析目的,即:

(1) 只关心各组结果变量“平均”取值之间的差别是否具有统计学意义。此时,原因变量的有序性就变得无关紧要了,可将此时的“双向有序 $R \times C$ 列联表资料”视为“结果变量为有

序变量的单向有序 $R \times C$ 列联表资料”,可以选用的统计分析方法有秩和检验、Ridit 分析和有序变量的 logistic 回归分析。

(2) 希望考察原因变量与结果变量之间是否存在线性相关关系。此时,需要选用处理定性资料的相关分析方法,通常采用 Spearman 秩相关分析。

(3) 若两个有序变量之间存在的相关关系有统计学意义,研究者希望进一步了解这两个有序变量之间的变化关系是呈直线关系还是呈某种曲线关系,此时宜选用线性趋势检验。

(4) 希望考察各行上的频数分布是否相同。此时,将此资料视为双向无序的 $R \times C$ 列联表资料,可根据资料具备的前提条件,选用一般 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。

8. 双向有序且属性相同的列联表资料及其统计分析

当行变量与列变量的性质相同且取值的水平数及含义也相同时,我们称这样的资料为双向有序且属性相同的列联表资料。

在处理双向有序且属性相同的列联表资料时,人们更关心的是两种检测方法检测的结果之间是否具有-致性,故常用的统计分析方法叫做-致性检验或称为 *Kappa* 检验。

(三) 相关与回归分析

简单线性相关分析是描述和揭示两定量变量间是否呈直线关系以及直线关系的方向和密切程度的分析方法。此分析方法主要是通过计算相关系数的大小并对其进行假设检验以及结合专业知识来评价得到的相关系数是否有实际意义来完成的。

直线回归分析是用直线回归方程表示两个定量变量间依存关系的统计分析方法。此分析方法主要由三部分组成:①计算反映两定量变量依赖关系的直线回归方程,即计算直线回归方程的截距 a 、斜率 b ;②根据样本截距 a 、斜率 b ,检验样本所抽自的总体截距 α 是否为 0、总体斜率 β 是否为 0;③结合专业知识,评价此直线回归方程是否有实用价值。