




NAOXUEGUANBING

KEYAN SHEJI YU TONGJI FENXI

脑血管病 科研设计与统计分析

主编 胡良平 贾元杰

 军事医学科学出版社

脑血管病科研设计与统计分析

主 编 胡良平 贾元杰

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 琪(军事医学科学院)

毛 玮(北京法马苏提克咨询有限公司)

吕辰龙(军事医学科学院)

刘惠刚(首都医科大学)

关 雪(北京军区北戴河疗养院)

李子建(济南军区疾病预防控制中心)

李长平(天津医科大学)

李顺飞(解放军150医院)

周诗国(北京中日友好医院)

胡良平(军事医学科学院)

胡纯严(军事医学科学院)

柳伟伟(军事医学科学院)

贾元杰(解放军522医院)

高 辉(解放军95969部队卫生队)

郭 晋(北京阜外医院)

郭辰仪(军事医学科学院)

陶丽新(首都医科大学)

葛 毅(解放军卫生信息中心)

程瑞专(解放军第273医院)

鲍晓蕾(军事医学科学院)

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

脑血管病科研设计与统计分析/胡良平,贾元杰主编.

-北京:军事医学科学出版社,2013.

ISBN 978-7-5163-0049-7

I. ①脑… II. ①胡… ②贾… III. ①心脏血管疾病-研究 ②心脏血管疾病-统计分析 IV. ①R54

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第214894号

策划编辑:赵艳霞

责任编辑:吕连婷

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:三河市双峰印刷装订有限公司

发行:新华书店

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:20.5

字数:503千字

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

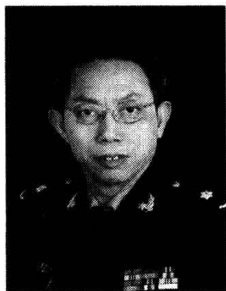
内容提要

本书结合脑血管病临床科研实际,比较全面地介绍了从事临床科研工作所必需的思维方法、统计学基础理论和基本的统计分析技术,内容包括统计思想与三型理论在脑血管病科研中的应用、脑血管病科研基础——统计表达与描述、脑血管病科研设计、脑血管病试验设计、脑血管病临床试验设计、脑血管病调查设计、样本量估计与检验效能分析、常见多因素试验设计类型辨析、定量与定性资料统计分析、简单相关与回归分析、多重线性回归分析与多重 logistic 回归分析。

本书叙述力求通俗易懂、简明扼要,富有启发性、针对性和实用性,便于自学;注重对读者综合应用能力的培养,各章配以丰富的实例,数据处理可通过书中提供的 SAS 引导程序实现,方便快捷、准确可靠。

本书虽取名为脑血管病科研设计与统计分析,是因为较多的实例取自脑血管病研究论文,但书中所介绍的统计思想、三型理论、统计理论和方法适合各自然科学研究领域,包括生物学及临床研究,故本书能满足广大生物医学科研工作者,特别是临床医生、杂志编辑、审稿专家和各层次学生的需要,可作为高等院校各专业本科生、研究生和博士生的参考书和工具书。

主编简介



胡良平,教授,研究员,博士生导师,现任军事医学科学院生物医学统计学咨询中心主任,国际一般系统论研究会中国分会概率统计系统专业理事会常务理事,第八届中国现场统计研究会理事,中国生物医学统计学学会副会长,《中华医学杂志》等 10 余种杂志编委,北京大学口腔医学院客座教授,国家食品药品监督管理局评审专家;主编统计学专著 31 部,参编统计学专著 9 部,以第一作者发表学术论文 200 余篇,发表合作论文 120 余篇,获军队科技成果和省部级科技成果奖多项;荣立三等功一次,曾被评为总后勤部优秀教师,多次被评为军事医学科学院优秀教师;在从事统计学工作的近 30 年中,为几千名研究生、医学科研人员、临床医生和杂志编辑讲授生物医学统计学,在全国各地作统计学学术报告 100 余场,举办 10 余期全国统计学培训班,培养多名统计学专业硕士和博士研究生;近年来,参加国家级新药和医疗器械项目评审数十项;归纳并提炼出“八性”和“八思维”的统计学思想;独创了逆向统计学教学法和三型理论。

前言

很多人把统计学视为计算工具,这是对统计学的一种严重误解!事实上,要想做好任何一件事,没有正确的思想指导、没有科学的技术方法的帮助,仅有一个“工具”,是无济于事的。本书将介绍学习和使用统计学所需要的正确的统计思想和科学的技术方法。

本书包含了十二章内容。第一章统计思想与三型理论在脑血管病科研中的应用,介绍了能透过现象看本质的统计思想,同时,介绍了在解决和分析具体问题如何落实统计思想的思维方法,即三型理论。第二章脑血管病科研基础——统计表达与描述,比较全面地介绍了统计表的编制方法、统计图的绘制方法和相对数的正确运用。第三章到第八章分别介绍了脑血管病科研设计、试验设计、临床试验设计、调查设计、样本量估计与检验效能分析、常见多因素试验设计类型辨析等内容,这些都是从事生物医学和临床科研的精华之所在。第九章到第十二章分别介绍了定量与定性资料统计分析、简单相关与回归分析、多重线性回归分析与多重 logistic 回归分析,这些内容是最常用的统计分析技术,是绝大多数实际工作者必备的知识和技能。书中实例全部取自科研实际,数据分析一律采用国际著名统计分析系统——SAS 软件实现。读者只需用自己的数据替换掉书中相应程序中的数据,所有 SAS 程序就变成读者定制的程序了。

本书叙述力求通俗易懂、简明扼要,富有启发性、应用性强,便于自学,注重对读者的基础知识的训练和综合应用能力的培养,各章配以丰富的实例,便于读者学习和使用。尤其是来自临床科研和临床试验论文的反面案例以及对案例的辨析与释疑,可以启迪人们的思维,对读者具有“吃一堑长一智”的震撼力。

在本书即将出版之际,笔者要真诚感谢我的硕士研究生贾元杰同学,本书的绝大部分内容由她完成,还有少量内容由鲍晓蕾同学完成。笔者还要感谢所有为本书直接和间接付出过辛勤劳动的人们!

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
生物医学统计学咨询中心
2013年4月

目 录

第一章 统计思想与三型理论在脑血管病科研中的应用	(1)
一、统计思想概述	(1)
二、三型理论概述	(4)
三、缺乏统计思想可能导致的后果	(5)
四、统计思想与三型理论在脑血管病科研中的应用举例	(6)
第二章 脑血管病科研基础——统计表达与描述	(10)
一、资料类型的划分	(10)
二、定量资料的表达与描述	(11)
三、定性资料的表达与描述	(26)
四、常用统计表编制方法	(33)
五、常用统计图绘制方法	(35)
第三章 脑血管病科研设计	(50)
一、脑血管病科研设计概述	(50)
二、树立正确的科研工作指导思想	(52)
三、研究设计基本内容	(52)
四、研究类型	(56)
五、脑血管病科研中的质量控制	(61)
六、统计研究设计中的名词概念	(61)
第四章 脑血管病试验设计	(63)
一、试验设计要点概述	(63)
二、如何正确把握三要素	(64)
三、随机化种类与实现	(64)
四、如何设置合理的对照组	(67)
五、如何遵循重复原则	(68)

六、如何提高均衡性	(69)
七、试验设计类型	(69)
第五章 脑血管病临床试验设计	(71)
一、临床试验设计概述	(71)
二、脑血管病临床试验中的伦理问题	(81)
三、数据管理和分析	(87)
四、盲法的运用	(92)
五、临床试验中动态随机化方法	(93)
六、提高依从性的策略	(97)
七、临床试验中的比较类型	(97)
八、临床试验中诊断指标评价	(101)
第六章 脑血管病研究的调查设计	(104)
一、调查研究的概念	(104)
二、调查研究设计方法	(106)
三、常见的随机抽样方法	(111)
四、调查设计	(116)
第七章 样本量估计和检验效能分析	(121)
一、样本量估算的意义	(122)
二、如何确定合适的样本含量	(122)
三、均数估计与假设检验的样本量估算	(123)
四、病例 - 对照与队列研究中的样本量估计	(124)
五、生存分析中的样本量估计	(126)
六、抽样调查中样本量的估计	(127)
七、单组、配对设计定量资料统计分析样本量估计	(128)
八、成组设计定量资料统计分析样本量估计	(128)
九、单因素多水平设计定量资料统计分析样本量估计	(130)
十、重复测量设计定量资料统计分析样本量估计	(131)
十一、直线相关与回归分析样本量估计	(132)
十二、检验效能的计算概述	(135)
十三、单组、配对设计定量资料检验时检验效能的计算	(135)
十四、单因素两水平设计样本均数比较时检验效能的计算	(135)
十五、单因素多水平设计定量资料方差分析时检验效能的计算	(136)

第八章 常见多因素试验设计类型辨析	(138)
一、脑血管病科研中最常见的多因素试验设计类型概述	(138)
二、多因素非平衡的组合试验	(139)
三、多因素重复测量设计	(140)
四、多因素析因设计与重复测量设计交织在一起	(141)
第九章 定量资料统计分析	(143)
一、单组设计定量资料统计分析	(143)
二、配对设计定量资料统计分析	(148)
三、成组设计定量资料统计分析	(152)
四、单因素 $k(k \geq 3)$ 水平设计定量资料统计分析	(159)
五、单因素设计定量资料统计分析的其他内容	(167)
六、随机区组设计定量资料统计分析	(170)
七、析因设计定量资料统计分析	(177)
八、嵌套设计定量资料统计分析	(182)
九、重复测量设计定量资料统计分析	(192)
十、定量资料统计分析中常见错误及对差错的辨析与释疑	(207)
第十章 定性资料统计分析	(212)
一、横断面研究设计的 2×2 表资料统计分析	(212)
二、队列研究设计的 2×2 表资料统计分析	(216)
三、病例 - 对照研究设计的 2×2 表资料统计分析	(220)
四、配对研究设计的 2×2 表资料统计分析	(223)
五、双向无序的 $R \times C$ 表资料统计分析	(226)
六、结果变量为有序变量的单向有序 $R \times C$ 表资料统计分析	(228)
七、原因变量为有序变量、结果变量为二值变量的 $R \times C$ 表资料统计分析	(230)
八、双向有序且属性不同的 $R \times C$ 表资料统计分析	(232)
九、双向有序且属性相同的列联表资料统计分析	(237)
十、结果变量为二值变量的高维列联表资料统计分析	(240)
十一、结果变量为多值名义变量的高维列联表资料统计分析	(245)
十二、结果变量为多值有序变量的高维列联表资料统计分析	(250)
十三、定性资料统计分析中常见错误及对差错的辨析与释疑	(256)

第十一章 简单相关与回归分析	(263)
一、简单线性相关与回归分析概述	(263)
二、简单线性相关分析的概念与计算原理	(272)
三、简单线性回归分析的计算	(277)
四、直线相关与回归分析的异同点及注意事项	(280)
五、简单线性相关与回归分析常见错误及对差错的辨析与释疑	(281)
第十二章 多重线性回归分析和多重 logistic 回归分析	(284)
一、多重线性回归分析	(284)
二、多重 logistic 回归分析	(299)
三、多重回归模型的合理选用与正确解释	(305)
四、多重回归分析的应用条件	(305)
五、自变量的筛选方法	(305)
六、变量的数量化	(306)
七、多重线性回归与多重 logistic 回归常见错误及对差错的辨析与释疑	(306)
参考文献	(310)
附录 胡良平统计学专著及配套软件简介	(311)
一、统计学专著	(311)
二、配套软件简介	(315)

维”、“跳出简单思维步入复杂思维”、“活用横向思维发展纵向思维”。

(二) 统计思维中的“八性”

1. 系统性 实际工作者在科研中经常考虑不周,忽视一些对试验结果有影响的因素,应当系统地、全面地考虑问题,以免所做的研究工作前功尽弃。任何一项科研工作,从开始构思到得出结论,需要经历很多步骤,其中任何一步考虑不周,都可能会使整个研究失败。比如,试验设计错了,或数据整理的格式错了,或统计分析方法选择错了,或结果解释错了,都可能导致结论的错误,这就要求在专业和统计学上考虑问题要全面、系统,才能得出正确的结论。

2. 代表性 统计学不单纯是处理试验数据的学问,它更关注试验数据的来源和专业含义,强调试验数据的代表性如何。更明确地说,试验数据反映的信息是否全面、准确,将直接影响结果和结论的正确性。例如,想通过抽样调查了解全国 60 岁以上老年人脑血管病发生的平均水平,若在城镇地区与农村地区抽样的人数与当地正常老年人的人口数不成正比例,或在不同受教育程度区域抽样的人数与当地正常老年人的人口数不成正比例:在城镇地区抽取的人数占的比重大了,或在受教育程度低的区域抽样人数占的比重大了,其脑血管病发生的平均水平会明显高于全国相应指标的平均水平;反之亦然。这就是说,样本必须具有良好的代表性,在此基础上,基于足够大的样本得到的信息去推论总体规律性才不易出错。

3. 随机性 在自然界(特别是医学研究)中,由于变异性的普遍存在,并且研究者通常无法研究总体中的全部个体,随机抽样研究(包括从已知总体中进行随机抽样和根据已知样本进行随机分组)是确保样本具有代表性和组间样本具有可比性的重要措施。例如,每个正常成年人的白细胞数值并非一样,若将全国成年人的白细胞数值都测量出来,自然就知道了全国正常成年人的平均白细胞水平,但测定的数量太大,费用、时间和人力都承受不起;若从全国各地随机抽取(不是人为选取)最有代表性的一部分正常成年人,由他们的测定值也能较好地估计全国正常成年人白细胞的平均水平。估计的结果是否足够准确,主要取决于随机化的效果(体现了代表性的好坏,为了提高样本的代表性,分层随机抽样是十分有效的措施)和样本含量的大小(体现了重现性的好坏),这就是统计学上强调的“随机原则”,简称为随机性。

4. 均衡性 与所研究问题有关的因素往往很多,作为试验分组的因素通常是反复挑选出来的为数较少的几个,由它们决定的各小组之间在其他因素方面是否均衡一致,将直接关系到结论的正确性。例如,要考察一种新药的疗效如何,若试验组患者使用新药,对照组患者使用目前市面上治疗该病最好的药,但由于患者入组时未严格地进行随机化,年龄大的患者比较保守,绝大多数都进入了对照组,试验结果显示,新药疗效优于对照药疗效。但这个结论却令人怀疑,因为两组患者在年龄上相差悬殊,而且往往年龄大的患者病情较重,患病时间较长,难以治愈。所以,要使试验研究的结果具有较高的可信度,组间在重要的非试验因素(例如,前面提及的年龄、病情、病程等)方面的均衡性是不可忽视的,这就是统计学上强调的“均衡原则”,简称为均衡性。

5. 概括性 统计学不是堆放全部数据的仓库,而是抽象出数字特征,用以概括表达数据内在的规律性,不仅形象生动,而且言简意赅。例如:普查全国卒中患者的血脂值,计算出“平均值、标准差、95% 正常值范围和总体均值的 95% 置信区间”等统计量的数值,就相当于掌握了全国卒中患者血脂值的变化规律,这就是所谓的统计学具有的概括性。

6. 延展性 人们所面对的研究对象的数目往往是庞大的,对每个研究对象逐一进行研究几乎是不可能的,有时对仪器设备质量的检测还具有损毁性(如精密仪器的抗腐蚀性试验

等)。从统计学的角度来解决这些问题是很容易的,只要有合理的、正确的设计,就可以只研究其中很小一部分,由这一小部分去推论总体的规律性。比如,我们要研究一种新的治疗方法的疗效,通过正确合理的设计,根据几十人,最多几百人的临床试验研究结果,运用统计学上的假设检验方法,就可以得出这种新的治疗方法的疗效是否优于原来的治疗方法,是否可以用于临床治疗相应疾病的患者,这就是所谓的统计学上的延展性。

7. 自悖性 统计学中的方法并非总是万能的,有时不同方法处理同一个实际问题其结果是自相矛盾的;有时统计学结论与专业结论是相悖的。例如,Simpson(1951)提出的关于吸烟是否会导致肺癌发生的调查资料显示,不同的分析策略,将得到自相矛盾的结论。当然,Simpson悖论的本质错误是其提供的调查数据不仅在调查设计上存在严重瑕疵,而且我们甚至有理由怀疑其数据是造假的产物。

8. 相合性 统计学不能脱离专业知识,应根据研究目的、设计类型、资料性质和具备的条件,选择合适的统计方法描述和分析资料,整个过程应具有相合性。例如,研究两种诊断方法的诊断结果是否具有-致性,诊断结果有三种,即治愈、有效、无效,研究者若将结果写成两行,一行是甲种诊断方法对于全部患者的诊断结果,一行是乙种诊断方法对于全部患者的诊断结果,这样记录和整理资料,其统计分析方法也就跟着发生了改变,也就不可能达到原先预想达到的研究目的了。因为研究目的与资料列表方式和统计分析方法不相吻合,这就是说在应用统计学时必须注意相合性。

(三) 统计思维中的“八思维”

1. 弱化静态思维强化动态思维 很多人习惯用静态思维模式取代动态思维模式,因为静态条件下,可使复杂问题变得非常简单。事实上,这样做在很多场合下得出的结论是经不起推敲或经不起时间和实践考验的,更确切地说,其结果不具有“重现性”。例如:有人用某药治疗某病患者6人,治愈3人,便得结论:该药对该病的治愈率为50%。很显然,在如此小的样本上,显示出的药物疗效具有一定的偶然性,谁也没有把握断言,再用该药治疗该病患者100人,会有多少患者能够被治愈。应当在较大范围内选取足够多的该病患者用此药进行治疗,并对所获得的试验结果进行统计学推断,以95%以上的置信度推断用此药治疗该病患者所获得的治疗效果,其结论才令人信服。再比如,人们常常需要考察多个因素(如药物种类、药物剂量、作用时间、反应温度等)对观测结果的影响,习惯的做法是:分别将其他因素控制在各自特定的水平上,每批试验仅允许1个因素的水平取值变化,总能找到该因素取某特定水平时试验结果最为理想,称此水平为“最佳水平”。然后,依次类推,去寻找其他因素的最佳水平,将全部因素的“最佳水平”组合起来,就号称其为进行本试验研究的“最佳试验条件”。这种“以多次单因素设计取代多因素设计”的做法是静态思维的典型代表,当因素之间存在不可忽视的交互作用时,易得出错误的结论。

2. 突破正向思维巧用逆向思维 在统计学教科书中,通常都是从正面入手,告知一堆复杂的公式、概念,再举个很简单的例子就结束了,这和我们的惯性思维很一致,但对于复杂的问题常常很难通过正向思维解决,而通过逆向思维,有时却能轻而易举地使之得以解决。

统计学上常用逆向思维思考问题。比如,运用统计学上的“假设检验”方法进行统计推断时,通常先假设对比组之间的差别没有统计学意义,再根据相应统计学方法进行实际计算,若根据样本信息计算出检验统计量后发现,统计量的值大于相应临界值时,就作出对比组之间的差别有统计学意义的推断。这个过程就是一种“逆向思维”的过程。

3. 跳出简单思维步入复杂思维 当我们在做课题时,比如临床试验,考察某种新药的治疗方法或新药的疗效时,我们要充分考虑试验设计的“三要素”、“四原则”和设计类型。在三要素中,要特别注意制定出合理的关于受试对象的纳入和排除标准、找全找准重要的非试验因素(如年龄、病情、病程)、选定合适且主要的疗效和安全性评价指标;在四原则中,应采用最合适的随机化方式、设置合理的对照组、有根据地估计出最小的样本量,以确保组间具有高度的均衡性;在调查或试验过程中,应高度重视质量控制,减少偏性产生,如失访率和脱落率的控制,来自研究者和受试者心理因素的干扰,来自环境和条件(如测量方法不统一、指标度量单位不一致、仪器和试剂型号和批次不同)的干扰。

4. 活用横向思维发展纵向思维 当人们希望了解事物内在联系时,不仅要进行横断面研究,还需要进行纵向追踪研究。因为横断面研究只能揭示事物之间的静态联系,而且有时可能带有一定的假象,甚至不知道谁是原因,谁是结果;纵向追踪观察,则可以比较真实地展现事物的内在联系和发展变化规律。例如,同时抽样调查 55~65 岁的老年人支架置入术治疗血管狭窄的情况与对一群 55 岁患血管狭窄的老年人进行支架置入术治疗连续 10 年观察治疗效果所得的 2 批调查数据,其结果和结论可能相差很多,前者的结论仅供参考,若质量控制做得好,样本量足够大,则后者的结论具有很高的可信度,对血管狭窄的治疗方法远期疗效的评价更符合实际情况,对未来的临床研究具有更大的指导意义。

二、三型理论概述

(一) 什么是三型理论

国内外统计学应用水平亟待提高。这是由于在现实生活中存在如下的现象:很多人反复学习统计学,一到用时就出错!这是什么原因呢?道理很简单,传统和现代的统计学教科书上所写的内容都是“标准型”,即常见的统计表有哪几种、常见的统计图有哪几类、标准的设计类型有哪些、标准的统计分析方法有哪些等。当实际工作者使用统计学来解决他们的实际问题时,遇到的绝大多数都不是统计学教科书上能找到的那些“标准模式”,而是按使用者的理解呈现出来的原始形式,这些各种各样的原始形式,就是所谓的“表现型”。只要“表现型”与“标准型”稍有出入时,简单地根据“表现型”的外观去盲目套用处理类似“标准型”的方法,其结果必错无疑!

大量实践告诉人们,要想正确使用统计学解决科研中的实际问题,必须弄清实际问题的本质,即“原型”。任何一个实际问题(统计学问题为其特例)都存在着“三型”,即“表现型”、“原型”和“标准型”。弄清每个实际问题的“三型”,再有的放矢地去应用统计学,才能做到正确运用统计学。事实上,三型理论就是把拟解决的实际问题归结为“表现型”、“原型”和“标准型”,从而有利于深刻揭示问题的本质,科学合理地运用有效的方法解决各种实际问题的一种新理论。此理论的关键点在于:在试图解决具体问题之前,弄清与每个实际问题对应的“三型”是什么,这就如同医生治病一样,首先是“准确诊断”,接着是“对症下药”,最终自然是“手到病除”。

1. 表现型 具体地讲,什么叫“表现型”呢?“表现型”就是实际工作者将一个有关的专业问题以自己最习惯的形式呈现出来的一种模式或结构,这种模式或结构常以一种假象出现,对合理选用统计分析方法处理资料常会起误导作用。比如说,某研究者同时用 A、B 两种药做某试验,每种药又考虑大剂量和小剂量两个水平,一共可以形成 4 个试验组,研究者习惯上就

认为“组别”是此试验中的“试验因素”，在其下标出“第一组、第二组、第三组、第四组”，给出各组某些定量观测指标测定值的平均值和标准差，并误认为此试验设计是单因素四水平设计，接着进行6次 t 检验或做一次单因素四水平设计定量资料的方差分析和 q 检验，显然，这都是错误的！这是由于研究者被“表现型”的假象迷惑所致。此处的“组别”在本质上是A药剂量与B药剂量的复合结果，即以单因素的形式表达了一个实际上包含两个因素的试验研究问题，以假乱真，常常使人误入歧途。

2. 原型 什么是“原型”呢？“原型”就是能全面、正确地反映实际工作者研究目的的一种模式或结构，这种模式或结构通常把问题的本质呈现出来了。例如，在前例中，在“药物分组”之下表示出“A和B药均用小剂量、A药小剂量B药大剂量、A药大剂量B药小剂量、A和B药均用大剂量”，这样把各药物组的含义明确表达出来，做统计分析时就会很慎重，一般不会盲目地去进行单因素四水平设计所对应的统计分析，也不会稀里糊涂地进行两两比较。

3. 标准型 什么是“标准型”呢？“标准型”就是统计学教科书上对各类问题习惯上采用的一种表达模式或结构，这种模式或结构常以清晰明了的方式把问题的本质呈现出来。例如，在前例中，不用“组别”或“药物分组”等字样，而用“药物名称”与“药物剂量”两个词，在统计学上称它们为两个试验因素，“药物名称”有“A药”和“B药”两个水平，“药物剂量”有“大剂量”和“小剂量”两个水平，与此试验对应的试验设计名称自然就是“两因素设计”了，更确切地说，应叫做两因素析因设计或 2×2 析因设计（注意：在两因素试验中，根据某些假设，还有其他的试验设计类型，如两因素系统分组设计、两因素分割设计等。因此，称某设计为两因素设计，只讲出了其表面现象，没有涉及其本质。有关这些设计类型的异同点，因篇幅所限，此处就不详述了）。

（二）提出三型理论的依据

三型理论并非是高深莫测的“理论”，而是正常人看待任何一个陌生事物的思维发展过程。人们看待事物，总是经历“由表及里、由外向内、由浅入深”的一个进程。无数事实和数千年的历史都证明这是一个行之有效且简便易行的做法。遗憾的是，人们在解决复杂问题（包括撰写统计学教科书和运用统计学解决实际问题）时，却总是将上述的“有效方法”丢弃，进而冥思苦想、钻牛角尖，甚至拿鸡蛋去碰石头。笔者提出三型理论，并非是一种新的发明创造，仅仅是把人类早已创造出来的“财富”贴上一个原本就有的“醒目标签”而已。

三、缺乏统计思想可能导致的后果

缺乏统计思想使我国科研质量提高缓慢。大量数据显示，我国现代科技水平在不断地提高，但与世界发达国家的水平和发展速度相比还有相当大的差距。文献计量学家发现：被科学引文索引（SCI）和工程索引（EI）收录的我国科技期刊的种类和论文数量虽在逐年递增，但从总量上来看还是相当少的，无法与美国、英国、荷兰、德国等国家相比；从质量上来看，被SCI收录的我国医药卫生类的期刊和论文的数量更是少得可怜。这是为什么？有些专家分析了影响我国科技领域高质量论文产出量少的客观原因：除了科技、财政、企业的投入不足，设备跟不上外，还有人才流失严重；论文的深度、前瞻性不够；研究的范围和内容与国际脱钩，不被国际学术界认可；部分科研单位和个人强调科技成果应用，忽视论文写作等等。类似的客观原因不胜枚举。根据笔者对我国科技成果管理的政策和科技成果本身的质量的研究，认为问题的症结可能出在以下三个方面：①我国科技管理政策中对科研工作的科学性与严谨性的要求不够全

面和具体;②我国科技管理政策和课题实施中缺乏统计思想和技术(特别是科研设计和数据分析水平)支持;③我国基础教育的理念有待更新和教育质量有待进一步提高。在科研工作中,国内外科研设计能力和统计分析水平低下的案例不胜枚举,可以说其错误案例俯拾即是,因篇幅所限,此处从略。这些问题的存在,严重地影响了我国科研人才素质和科研课题质量的提高。

四、统计思想与三型理论在脑血管病科研中的应用举例

【例 1-1】 探讨应用氙(Xe) - CT 评价动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SAH)患者的脑血流量变化以及与经颅多普勒超声(TCD)检测脑血流速度的关系。方法:对 7 例在 SAH 后 1 ~ 4 天和 7 ~ 14 天的颅内动脉瘤患者进行 2 次 Xe - CT 检查,检测全脑平均脑血流量。数据见表 1-1。

表 1-1 Xe - CT 检测 7 例 SAH 患者 2 次扫描的全脑平均脑血流量($\bar{x} \pm s, \text{ml} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)

检测时间	病例序号						
	1	2	3	4	5	6	7
1~4 天	38 ± 8	42 ± 7	47 ± 6	43 ± 13	40 ± 3	48 ± 14	62 ± 13
7~14 天	70 ± 19	36 ± 10	52 ± 8	33 ± 8	26 ± 8	38 ± 8	39 ± 12
t 值	-5.514	2.155	-1.451	2.449	6.85	2.103	10.163
P 值	0	0.06	0.181	0.037	0	0.065	0

【对差错的辨析与释疑】 表 1-1 仅仅是本试验研究表格设置的表现型,其存在的主要错误有:纵横标目倒置。一般来讲,表格的横标目应代表“原因”,而纵标目应代表“结果”。此例中纵标目代表“原因”,横标目代表“结果”,故应将横、纵标目调换。此例的原型与标准型见表 1-2。

表 1-2 Xe - CT 检测 7 例 SAH 患者 2 次扫描的全脑平均脑血流量($\bar{x} \pm s$)

病例序号	脑血流量($\text{ml} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)		t 值	P 值	
	检测时间:	1~4 天			7~14 天
1		38 ± 8	70 ± 19	-5.514	0.000
2		42 ± 7	36 ± 10	2.155	0.060
3		47 ± 6	52 ± 8	-1.451	0.181
4		43 ± 13	33 ± 8	2.449	0.037
5		40 ± 3	26 ± 8	6.85	0.000
6		48 ± 14	38 ± 8	2.103	0.065
7		62 ± 13	39 ± 12	10.163	0.000

【例 1-2】 动脉溶栓后辅以中药治疗急性脑梗死的短期疗效观察,2005 年 10 月至 2007 年 10 月,对在神经内科住院的经头部 CT 或 MRI 确诊的急性脑梗死患者 48 例均进行动脉溶栓治疗。采用抽签法将患者随机分为溶栓 + 中药治疗组(联合治疗组)和溶栓组,每组 24 例。48 例患者中,男 30 例,女 18 例,年龄为 38 ~ 78 岁,平均(65.4 ± 7)岁。发病至溶栓时间:3 小时内有 15 例,3 ~ 6 小时有 30 例,>6 小时有 3 例;临床表现为急性意识障碍 15 例,一侧肢体瘫痪 46 例,口角歪斜 35 例,失语 38 例;全脑血管造影显示颈内动脉系统病变 40 例,椎 - 基底动脉系统病变 8 例。两组患者均行脑血管造影和动脉内尿激酶溶栓治疗,联合治疗组术后继续服用中药治疗,溶栓组术后不服用中药汤剂治疗。其余治疗两组均采用相同的内科常规治疗方法。分别在溶栓术前当日,溶栓术后第 2、7、14 日,对患者进行 NIHSS 和中风病症状分级量化表评分,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异显著性采用 t 检验和 χ^2 检验。数据见表 1-3,结果:联合治疗组第 14 天与溶栓术前当日比较,NIHSS 的 $t = 5.500$ 、中医症状的 $t = 6.250$ 、FIB 的 $t = 2.885$, $P < 0.01$;溶栓组第 14 天与溶栓术前当日比较,NIHSS 的 $t = 4.479$ 、中医症状的 $t = 4.170$ 和 FIB 的 $t = 2.822$, $P < 0.01$ 。对两组治疗第 14 天的 NIHSS 和中医症状评分进行组间比较, $t = 2.500$ 和 $t = 1.667$, $P < 0.05$;对术后第 14 天的 FIB 进行组间比较, $t = 1.584$, $P < 0.01$ 。

表 1-3 两组急性脑梗死患者治疗前后 NIHSS、中医症状评分($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS	中医症状评分
联合治疗组	24		
溶栓术前当日		10.7 ± 3.1	16 ± 4
溶栓第 2 天		10.3 ± 3.2	16 ± 5
溶栓第 7 天		8.5 ± 3.0	15 ± 5
溶栓第 14 天		5.1 ± 2.9	10 ± 3
溶栓组	24		
溶栓术前当日		10.5 ± 3.1	17 ± 3
溶栓第 2 天		10.6 ± 3.7	16 ± 4
溶栓第 7 天		8.8 ± 3.0	15 ± 4
溶栓第 14 天		6.8 ± 2.5	12 ± 4

【对差错的辨析与释疑】

(1) 原作者之所以采用 t 检验处理表 1-3 资料,是将其视为单因素设计定量资料,将测量时间作为组别之一,表 1-3 就是“表现型”。但实际上此资料有两个因素,一个是“在溶栓的基础上是否用中药治疗”,一个是“测量时间”,其中“测量时间”是一个重复测量因素,“溶栓术前当日”应看作一个协变量,故此设计应为带有一个协变量且具有一个重复测量的两因素设计,其设计的原型见表 1-4。

表 1-4 两组急性脑梗死患者治疗前后 NIHSS、中医症状评分(原型) ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NIHSS	中医症状评分
联合治疗组		24		
	溶栓术前当日		10.7 ± 3.1	16 ± 4
	溶栓第 2 天		10.3 ± 3.2	16 ± 5
	溶栓第 7 天		8.5 ± 3.0	15 ± 5
	溶栓第 14 天		5.1 ± 2.9	10 ± 3
溶栓组		24		
	溶栓术前当日		10.5 ± 3.1	17 ± 3
	溶栓第 2 天		10.6 ± 3.7	16 ± 4
	溶栓第 7 天		8.8 ± 3.0	15 ± 4
	溶栓第 14 天		6.8 ± 2.5	12 ± 4

若直接基于表 1-4 的形式对资料进行统计分析,很不方便。需要将其“结构变形”,以适应现代统计分析软件的要求。同时,也可更清楚地展示此资料所对应的试验设计类型的标准形,见表 1-5。

表 1-5 两组各 24 例急性脑梗死患者治疗前后 NIHSS、中医症状评分(标准型)

治疗方案	NIHSS ($\bar{x} \pm s$)				中医症状评分 ($\bar{x} \pm s$)			
	t(天): 0	2	7	14	0	2	7	14
联合	10.7 ± 3.1	10.3 ± 3.2	8.5 ± 3.0	5.1 ± 2.9	16 ± 4	16 ± 5	15 ± 5	10 ± 3
溶栓	10.5 ± 3.1	10.6 ± 3.7	8.8 ± 3.0	6.8 ± 2.5	17 ± 3	16 ± 4	15 ± 4	12 ± 4

(2)资料中显示,原作者对在神经内科住院的经头部 CT 或 MRI 确诊的急性脑梗死患者 48 例均进行动脉溶栓治疗,采用抽签法将患者随机分为溶栓 + 中药治疗组(联合治疗组)和溶栓组,每组 24 例。但文中又提示 48 例患者中,男 30 例,女 18 例,年龄为 38 ~ 78 岁,平均(65.4 ± 7)岁。发病至溶栓时间:3 小时内有 15 例,3 ~ 6 小时有 30 例, > 6 小时有 3 例。临床表现有急性意识障碍 15 例,一侧肢体瘫痪 46 例,口角歪斜 35 例,失语 38 例。全脑血管造影显示颈内动脉系统病变 40 例,椎 - 基底动脉系统病变 8 例。对于脑梗死患者进行溶栓治疗,年龄越小,恢复的效果越好;从发病到治疗的时间越短,恢复的效果越好;临床急性意识障碍表现症状越轻,恢复效果越好。年龄、病情程度、病程这些重要的非试验因素对治疗结果是有影响的,但根据资料所述,原作者并没有对这三个重要的非试验因素进行分层后再随机化分组,这样就不能控制重要的非试验因素。若年龄偏小、发病至溶栓时间偏短、临床急性意识障碍表现症状偏轻的患者多数恰好被随机抽签到溶栓 + 中药治疗组中,剩下的年龄偏大、发病至溶栓时间偏长、临床急性意识障碍表现症状偏重的患者多数被分到溶栓组中,真出现了这样的分组结果,表明试验组与对照组之间在重要非试验因素方面很不