

关于临床科研中的一些统计问题

流行病学教研室 吴本璞

医学研究质量的优劣,很大程度上与实验设计、资料整理及分析方法有密切关联。临床资料采用的分析方法,若不遵循统计学的基本原则,不但导致所得结果的可靠性降低,而且还造成很大的浪费。因此,对医学资料处理中最易被忽视和最易犯错误的一些统计问题有必要进行深入的讨论。本文试以医学实例对此作一介绍。

关于资料的均衡性的一些问题

众所周知,临床研究中各组间的均衡性愈好,则所得结论的可靠性愈高,但在临床研究中对此常常忽略。

一、组间的可比性

为保证组间的均衡性,力求使组间的比较除一些试验因素不同外,其他可能对结果有影响的因素要尽量一致,条件愈均衡,可比性愈高。因此,临床上常采用自身对照的设计方法,此方法不但简便,而且均衡性较好。但在临床上适用此种设计者并不多见,因这种设计受严格的条件限制,仅当观察指标不因时间(偏因)的变化而发生影响,以及除实验因素外的一切因素在处理前后均相同的情况下,才可考虑采用此种设计。如有人观察用复方当归液穴注治疗高血压病⁽¹⁾,以用药前后的血压值变化进行疗效判断。仔细推敲,该例选用此种设计方法是很不合适的,因高血压病人完全有可能单经休息而使症状改善,即使药物无效、治疗后的效应也会高于治疗前,血压值可因时间的变迁(休息)而发生变化,由于两组并不均衡,致使

可比性差。上例若采用配对设计、组间设计及序贯设计方法则较为合适,其他如关节炎、溃疡病、急性病毒性肝炎,气管炎等临床研究,均不适合采用自身对照设计方法。

二、两组例数的一致性

在两组病例的分配上,临床上最常见的是对照组例数比治疗组例数偏少,这种病例分配不符合统计学原则。根据统计学原理,总例数不变,两组例数相等时统计效率最高,因此时两组间的合并误差最小。例如计量资料,两组显著性差异的水平,决定于t值的大小,而t值与 $\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$ 成反比,如有10例,两组例数相等,则 $\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$
 $= \sqrt{\frac{1}{5} + \frac{1}{5}} = 0.63$,若两组例数不等, $n_1 = 8, n_2 = 2$,则 $\sqrt{\frac{1}{8} + \frac{1}{2}} = 0.79$ 。在总例数和标准差不变的情况下,两组例数不等时求出的t值要比例数相等时数值小。因此,若原来两组间确有差异,可由于两组分配不合理出现假阴性的结果,从而使真正有效的药物或措施不能及时推广。应当理解对照是比较的基础,有比较才能有鉴别。因此,对照组例数多些,可使比较的可靠性大大提高。

合理应用t检验

在临床资料分析处理中,最常用的统计方法是t检验,而t检验只适用于两组均数的检验,若在处理时多于两个均数,则应有下列考虑,设有n组均数,如用t检验则需作

$n(n-1)/2$ 次的两两比较 [如有甲、乙、丙三组均数, 则需作 $3(3-1)/2 = 3$ 次的两两比较]。这种组—组多次比较, 不但计算麻烦, 而且不符合统计学要求。因为此种两两比较, 使 I 型误差 (设为 0.05) 的概率增高至 0.05 的 $n(n-1)/2$ 倍, 致使原来无显著性的组间差异误为差异有显著性。因此, 临床资料以 t 检验分析时, 应遵循以下三个原则⁽²⁾: ① t 检验仅可用于检验两组均数有无显著性; ②如在观察中包含有两个以上的多组时, 在比较各组间差异时, 应采用其他统计方法 (如方差分析等), 而不应采用组—组多次比较; ③若比较多组均数采用 t 检验, 应将求得的 P 值乘以 t 检验次数, 以计算出真正的 P 值。

一、各组与共用对照组比较

当有多组均数与共用对照组进行对比时, 为了使总的显著性水平不超过 0.05, 可用以下方法处理^(3,4)。

1. 计量资料

(一)若各组例数不等时, t 检验应用下式:

$$t = \frac{|\bar{X}_i - \bar{X}_0|}{\sqrt{S^2 \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_0} \right)}}$$

$$S^2 = \left[\sum X^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n_i} \right] / (n - k)$$

\bar{X}_0 为对照组均数, n_0 为对照组例数, \bar{X}_i 为 i 组均数, n_i 为 i 组例数, n 为总例数, k 为组数。

例: 观察两种不同药物对钩虫感染的疗效, 今用大白鼠作实验⁽⁵⁾, 结果见表 1。

S^2 (总的误差方差)

$$= \left[\sum X^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n_i} \right] / (n - k)$$

$$= \left[797,285 - \left(\frac{1452^2}{5} + \frac{813^2}{3} + \frac{612^2}{3} \right) \right]$$

$$/ (11 - 3) = 3806.65$$

表 1 两种药物治疗钩虫感染的效果

	对照组	甲药物	乙药物	合计
	279	229	210	
	334	274	285	
X_i	303	310	117	
	338			
	198			
$\sum X_i$	1452	813	612	
n_i	5	3	3	11(n)
\bar{X}_i	290.4	271.0	204.0	
$\sum X_i^2$	434,654	223,817	139,014	797,285($\sum X^2$)

分别求出甲、乙两种药物与对照组的 t 值。

$$t(\text{甲}) = \frac{|\bar{X}_i - \bar{X}_0|}{\sqrt{S^2 \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_0} \right)}}$$

$$= \frac{|271.0 - 290.4|}{\sqrt{3806.65 \left(\frac{1}{3} + \frac{1}{5} \right)}} = \frac{19.4}{45.06} = 0.43$$

$$t(\text{乙}) = \frac{|204.0 - 290.4|}{\sqrt{3806.65 \left(\frac{1}{3} + \frac{1}{5} \right)}} = \frac{86.4}{45.06} = 1.92$$

$n' = n - k = 11 - 3 = 8$, 查合用对照组的 t 检验临界值表⁽³⁾, $k = 3$, $t_{0.05} = 2.67$, $t(\text{甲})$ 与 $t(\text{乙}) < t_{0.05}$, $P > 0.05$ 。

结果表明, 两种药物治疗钩虫感染的效果无显著性差异, 其结果与方差分析相同, 但计算要比方差分析简便。

(二)若各组例数相等时, 则用下式:

$$t = \frac{|\bar{X}_i - \bar{X}_0|}{\sqrt{\frac{2 S^2}{n_i}}} \quad n_i \text{ 为各组观察例数}$$

2. 计数资料

$$t = \frac{|P_i - P_0|}{\sqrt{P \bar{q} \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_0} \right)}}$$

$$P = \frac{\sum a + 1}{\sum n + 2}$$

$$\bar{q} = 1 - P \quad n' = \sum n - 1$$

P_i 为 i 组的阳性率, P_0 为对照组阳性率,

a_i 为第*i*组阳性反应数, n_i 为第*i*组观察数,
 n_0 为对照组观察数。

例: 观察胺草灵对小鼠精子形态的影响⁽⁶⁾(表2)。

表2 胺草灵对小鼠精子形态的影响

药 物	剂量(mg/kg)	动物数	检查精子数	畸形精子数	畸形率(P)= $\frac{a+1}{n+2}$
空白对照	—	5	5000	58	0.0118
食 油(1)	10ml/kg	5	5000	60	0.0122
环磷酸胺(2)	30	5	5000	159	0.0320
胺 草 灵(3)	100	5	5000	156	0.0314
胺 草 灵(4)	20	5	5000	72	0.0146
合 计	—	—	25,000	505	0.0202(\bar{P})

注: (1)、(2)、(3)、(4)分别代表相应药物

$$\begin{aligned} \text{先求出总的精子畸形率 } \bar{P} &= \frac{\sum a + 1}{\sum n + 2} \\ &= \frac{505 + 1}{25,000 + 2} = 0.0202 \end{aligned}$$

$$q = 1 - \bar{P} = 1 - 0.0202 = 0.9798$$

次求出各组与对照组间的*t*值:

$$t_{(1)} = \frac{|0.0122 - 0.0118|}{\sqrt{0.0202 \times 0.9798 \left(\frac{1}{5000} + \frac{1}{5000} \right)}} = 0.142$$

$$t_{(2)} = \frac{|0.0320 - 0.0118|}{\sqrt{0.0202 + 0.9798 \left(\frac{1}{5000} + \frac{1}{5000} \right)}} = 7.18$$

$$t_{(3)} = \frac{|0.0314 - 0.0118|}{\sqrt{0.0202 \times 0.9798 \left(\frac{1}{5000} + \frac{1}{5000} \right)}} = 6.97$$

$$t_{(4)} = \frac{|0.0146 - 0.0118|}{\sqrt{0.0202 \times 0.9798 \left(\frac{1}{5000} + \frac{1}{5000} \right)}} = 0.99$$

$$n' = \sum n - 1 = 25,000 - 1 = \infty, \text{查表}^{(4)}$$

$K = 5, t_{0.05} = 2.47$ 。观察表明, 环磷酸胺、胺草灵(100mg/kg)组所致小白鼠精子畸形率与对照组相比差异有显著性。

二、对比限法

当多组均数非与共用对照组进行对比, 而是为了判明何组疗效最佳或某两组间差异

是否有显著意义, 如果各组例数基本相等, 方差大致相齐的情况下, 可采用“对比限法”。

$$\text{公式}^{(4)} \text{为: } d = (1.4 + \frac{1}{n_i}) S_{\bar{x}}$$

$$t = (1.96 + \frac{2.4}{n_1 + n_2 - 3}) \times \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{d_1 + d_2}$$

d 为对比限, $S_{\bar{x}}$ 为标准误, \bar{X}_i 为各组的均数; n_i 为各组例数。

计算各组的对比限 $\bar{X} \pm d$, 任两组对比限无交叉, 差异有显著性, 反之则无显著性, 或用以下标准判断:

$$\text{① } \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{d_1 + d_2} < 1, \quad P > 0.05$$

$$\text{② } \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{d_1 + d_2} > 1, \quad P < 0.05$$

$$\text{③ } \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{d_1 + d_2} > 1.33, \quad P < 0.01$$

例: 观察健康男子各年龄组淋巴细胞转化率(%)的资料⁽⁷⁾(表3)。

表3 各年龄组淋巴细胞转化率(%)比较

	11~20岁(1)	41~50岁(2)	61~75岁(3)
	58 78	54 60	43
	61 68	57 63	52
X_i	61 70	57 64	55
	62 70	58 66	56
	63 74	60	60
n_i	10	9	5

经方差齐性检验 $G = 0.43, P > 0.05$

经适当计算, 将上表变成表4形式。

表4 各组淋巴细胞转化率(%)

	(1)组	(2)组	(3)组
X	66.5	59.9	53.2
n _i	10	9	5
S \bar{x}	2.06	1.29	2.85
d	3.09	1.95	4.56
X \pm d	63.41~69.59	57.95~61.85	48.64~57.76

如第1组(11~20岁) $d_1 = (1.4 + \frac{1}{n_1})$

$S_{x_1} = (1.4 + \frac{1}{10}) \cdot 2.06 = 3.09$, 余类推。

判断: ①组与②组相比差异有显著性 ($\frac{|66.5 - 59.9|}{3.09 + 1.95} = 1.31, P < 0.05$); ①组与③组相比差异有显著性 ($\frac{|66.5 - 53.2|}{3.09 + 4.56} = 1.74, P < 0.01$); ②组与③组相比差异亦有显著性 ($\frac{|59.9 - 53.2|}{1.95 + 4.56} = 1.03, P < 0.05$)。

此与方差分析的结果一致, 且计算简便。

如将上述结果代入t检验公式, 结果亦相同, 如①组与②组比较, $t = (\frac{2.4}{10 + 9 - 3}) \frac{|66.5 - 59.9|}{3.09 + 1.95} = 2.76$, $t_{0.05(18)} = 1.75, t > t_{0.05(18)}, P < 0.05$, 余类推。

方差一致性

参数统计方法一般要求处理数据能满足线性可加法、正态性和方差一致性的基本假定。判断资料是否齐同, 可通过方差齐性检验, 只有在两个方差无差异时, 才可应用t检验。许多人分析临床资料时常忽略此点, 不论资料的方差是否相同, 均以t检验进行显著性测验, 以致所得结果不准确。

一、两组计量资料的方差齐性

例: 比较克山病区及非病区饮水中Mg⁺⁺含量有无差异⁽⁹⁾(表5)。

两组计量资料的方差一致性检验的方法很多, 读者可查阅有关统计学即可。上例经

F测验表明差异有显著性(F = 25.44, P < 0.01), 此不符合t检验要求, 需对资料进行处理后再作显著性检验。

表5 病区与非病区饮水中Mg⁺⁺含量

	病区				非病区		
Mg含量(mg/l)	4.1	2.5	7.4	2.4	38.2	42.9	34.6
	5.6	12.3	5.3	6.6	56.2	60.2	64.3
	3.2	3.1	6.2	3.5	48.3	28.0	55.2
	4.4	2.3	7.6		26.5	39.6	54.7
	7.2	2.5	8.8		35.5	19.6	
样品数	18				14		
X	5.28				43.15		
S	2.71				13.67		

二、多组计量资料的方差齐性

例: 莪术结晶I、II对小鼠艾氏腹水癌的疗效⁽¹⁰⁾(表6)。

表6 结晶I、II对艾氏腹水癌的疗效

药物	剂量mg/kg/d	动物数	X	S
结晶I	75	10	30.8	14.0
结晶I	18.75	10	28.2	9.9
结晶II	75	10	27	14.2
结晶II	18.75	10	25.2	13.7
对照	—	10	18.0	2.71

多组资料的方差一致性测验, 常用G检验⁽¹⁰⁾公式:

$$G = \frac{S^2 \max}{S_1^2 + S_2^2 + \dots + S_n^2}$$

S²max为各组间方差最大值, S₁², S₂²... S_n²为各组的方差值, 上例检验结果为:

$$G = \frac{14.2^2}{14^2 + 9.9^2 + 14.2^2 + 13.7^2 + 2.71^2} = 0.292 \quad n' = 50 - 1 = 49$$

查G界限值表⁽¹⁰⁾, K = 5, G_{0.05} = 0.288, G > G_{0.05}, P < 0.05。

表明该资料的方差不同, 不能直接采用t检验方法。

“典型”病例

“随机化”是统计中的一个重要原则, 其含意是总体中每一个对象都有相同的机会

被选为对象,被分入某一处理组,而非人为地主观挑选。这个原则有时常被遗忘。例如有的研究者为了强调某药的有效性,常以所谓“典型”病例的介绍形式作为佐证。所谓“典型”即经研究者有意识、有目的地对病例进行严格挑选,对于那些疗效不佳或治疗后恶化者,不予选择,如某药疗效在100例中治好1例,研究者就以此1例作为“典型”病例加以介绍,如此当然是非常不正确的。评价一种药物是否有效,应通过对比以获得正确的结果,如需要介绍病例,亦应优劣并列,典型病例介绍是主观选择的,不遵守统计中的对比原则,因而是不可取的。

在医学杂志上有时还可看到所谓“医案报道”,实际上这也是一种典型病例介绍。这种医案报道的主要弱点是没有对照,只报有效,不报无效,缺乏重现性,常常经不起时间的检验。

大多数疾病均有自愈倾向,唯其自愈率有大小不同而异,如某病自愈率仅为1%,该病发病率为10%,则10万人口中每年有1000人发病,这些病人分布于各处,其中有1人自愈,而此人适遇某医师采用某疗法治愈,就认为该法有效,显然是不正确的。因此,对典型病例及医案报道应采取分析谨慎的态度,切勿盲目相信。

小 结

临床资料通过统计分析,能从纷乱的客

观现象中,阐明其规律性,从而加深对现象间联系的认识。因此,统计分析已日益成为探索现象间联系的一种重要手段。但目前一些临床资料的统计分析,常不遵循数理统计的基本原则。由于统计分析方法的应用不当,不但有损于资料分析结果的科学性,且造成不必要的错误结论,本文对一些资料分析中最易被忽视和最易犯错误的统计问题进行讨论,以期共同提高。

(本文蒙焦登鳌副教授审阅,特此致谢)

参 考 文 献

1. 新医疗法室. 复方当归液穴注治疗高血压病37例效果观察, 浙江医科大学附属第一医院年报, 1972.
2. Giantz A. 国外医学(心血管疾病分册)1981; (1): 38.
3. 杨纪珂, 等. 应用生物统计, 第1版, 科学出版社, 1983; 227.
4. 徐叔云, 等. 药理实验方法学, 第1版, 北京: 人民出版社, 1982.
5. 上海第一医学院统计教研组. 医学统计方法, 第1版, 上海科技出版社, 1979; 40.
6. 徐惟安, 等. 浙江医科大学学报, 1982; 11(4): 169.
7. 四川医学院等. 卫生统计学, 第1版, 北京: 人民卫生出版社, 1978; 30.
8. 中国医学科学院卫生研究所等. 卫生统计学, 第1版, 北京卫生出版社, 1982; 382.
9. 张英远. 辽宁医药 1980; 9: 40.
10. 周怀梧. 医学和生物学实验数据处理方法(内部资料)1973.
11. 西尔费斯坦 R M, 等. 有机化合物光谱鉴定 北京: 科学出版社, 1982: 148, 161.
12. 高桥浩. 波谱有机化学, 北京: 化学工业出版社, 1982: 67.
13. Simons W W. Sadtler Handbook of proton NMR Spectra, Philadelphia; Sadtler Research Laboratories, 1978: 6, 1015.
14. Pouchert C J. Aldrich Library of Infrared Spectra, Aldrich Chem Co, 1970; 179, 531.
15. Barton S D and Ollis W D. Comprehensive Organic Chemistry, Vol 2, Pergamon Press, 1979: 41.

(上接第172页)

1. Akihiko Meakawa(前川昭彦), et al. Jap J Cancer Res 1977; 168(1): 18.
2. 浙江医科大学农药研究室. 含氮有机农药的亚硝化致癌性, (内部资料), 1977.
3. Knowles C O and Benzet H J. J Agric Food Chem 1977; 25(5): 1022.
4. 徐宗藩, 等. 浙江医科大学学报 1984; 13(1): 3.
5. 陈早若, 等. 浙江医科大学学报 1980; 9(4): 181.
6. Stahl E. Thin-Layer Chromatography. New York: Academic Press, 1969: 871, 900.