

如何合理选择统计分析方法 处理实验资料（IV）

胡良平

编者按

生物医学期刊是宣传和反映生物医学科研与临床研究成果的重要媒体，是培养年轻科研工作者的摇篮，也是一个国家科研实力的重要象征。期刊中学术论文的质量是期刊存在的重要保证，而学术论文质量高低的重要标志之一是科研设计和统计分析质量的高低。本刊在 2007 年中，拟邀请军事医学科学院生物医学统计学咨询中心主任、博士生导师胡良平教授，以“如何合理选择统计分析方法处理实验资料”为题，撰写 6 篇文章，每期发表 1 篇，较系统地介绍在生物医学论文写作中，如何正确地应用医学统计学知识，从而提高学术论文的质量。需要指出的是，论文中统计学应用正确，并不能说明科研课题做得一定正确。广大作者和读者更应高度重视科研工作之前的科研设计的质量。事实上，由一个错误的科研设计产生出来的实验结果，即使其论文写得再漂亮，统计分析方法用得再正确，对于一个国家科技事业的发展 and 人才培养都是有害无益的。

从本次讲座开始，将分两次讲解如何合理选择统计分析方法处理定性资料。所谓定性资料，就是拟分析的資料中，其结果变量的性质是定性的。定性资料可分为名义资料和有序资料。名义资料是指变量的取值无数量大小之分，也没有先后顺序之分。例如，某病患者治疗结果为“治愈”或“未治愈”，检测结果为“阳性”或“阴性”；血型的测定结果为“A 型”、“B 型”、“AB 型”或“O 型”。有序资料是指变量的取值 ≥ 3 且各取值之间没有明确的数量大小之分，但有时有先后顺序之分，有时有质量好坏之分。例如，某病患者治疗结果为“治愈”、“显效”、“好转”、“无效”或“死亡”；血糖测定结果为“-”、“+”、“++”、“+++”或“++++”。对每个具体的观察单位或个体来说，若观测的指标是定性的，其表现形式通常都不是真实的数据，而只是一个“名称或符号”。

一般来说，定性资料的表达不适合按每一个体将其定性观测结果和原因一一表达出来，而是按某种分组的形式将多个同类个体的情况一并表达出来，并以表格的形式具体呈现，这种表被称为“列联表”。根据列联表中定性变量的个数，常将其分为“二维列联表”和“高维列联表（即定性变量的个数 ≥ 3 ）”。二维列联表又可细分为“四格表（也叫 2×2 表）”、“ $2 \times C$ 表或 $R \times 2$ 表”和“ $R \times C$ 表”，这里“R”是“Row（行）”的第一个字母，代表“行数”；“C”是“Column（列）”的第一个字母，代表“列数”。还可根据列联表中定性变量的具体情况（原因变量还是结果变量、名义变量还是有序变量、分析结果变量上的差别还是分析变量的取值是否一致、分析变量之间是否有独立性还是分析变量之间是否呈现相关性等），给列联表取一些特有的名称，如双向无序列联表、结果变量为有序变量的单向无序列联表、结果变量为二值变量的三维列联表等^[1-2]。

合理选用统计分析方法分析定性资料的关键在于以下 4 点^[1-2]：①正确辨析资料所对应的列联表类型；②认真检

查定性资料所具备的前提条件；③分析结果变量的性质；④注意分析的目的。

1 横断面研究设计的 2×2 表资料及对应的统计分析方法

对一组受试者进行某项问题的调查或进行某项实验研究，在短期内可按 2 个水平分别就原因和结果变量对受试对象进行分组，从而获得的 2×2 表资料，称为来自横断面研究设计的 2×2 表资料，见表 1~3。

表 1 两种药物治疗相同疾病患者疗效的观察结果

药物种类	患者例数		
	疗效：	治愈	未治愈 合计
药物 A		30 (a)	10 (b) 40 (e)
药物 B		11 (c)	49 (d) 60 (f)
合计		41 (g)	59 (h) 100 (n)

表 2 某病患者接受手术的时间及伤口感染情况的观察结果

手术时间 (h)	患者例数		
	疗效：	感染	未感染 合计
≤ 5		13	229 242
> 5		7	56 63
合计		20	285 305

表 3 某病患者组织分化程度与某种基因表达情况的观察结果

组织分化程度	患者例数		
	表达情况：	表达	未表达 合计
高度分化		6	1 7
低度分化		8	0 8
合计		14	1 15

作者单位：100850 北京，军事医学科学院生物医学统计学咨询中心

表 1~3 都可被称为来自横断面研究设计的 2×2 表资料,虽然表面上看不是 2 行、2 列,但其真正的“原始频数(表中的粗体数字)”只有 4 个,而且写在 2 行、2 列上。

对表 1 而言,总频数 $n = 100 > 40$ (统计学上通过模拟实验研究,当 $n > 40$ 时用一般 χ^2 检验不会增大犯假阳性错误的概率),4 个格内没有小于 5 的理论频数,故该表资料可以选用一般的 χ^2 检验公式计算。与各原始频数对应的理论频数的计算方法为:与特定格对应的行合计与列合计相乘后除以 n 。例如,与观察频数“a”对应的理论频数 = $(e \times g) / n$ 。

对表 2 而言,虽然总频数 $n = 305 > 40$,但与观察频数“7”格内对应的理论频数为 $(63 \times 20) / 305 = 4.13$,该理论频数小于 5,需要改用校正的 χ^2 检验公式计算。

对表 3 而言,总频数 $n = 15 < 40$,故需采用 Fisher 的精确检验法。若 $n > 40$,但只要有一个观察频数格内的理论频数小于 1,也需采用 Fisher 精确检验法。

一般认为,2×2 表资料采用 Fisher 精确检验法结果比较可靠,若用统计软件实现统计计算,均可选用 Fisher 精确检验计算的结果,否则,选用校正的 χ^2 检验公式计算为宜。特别是当用一般的 χ^2 检验公式计算所得到的 χ^2 检验统计量的值稍大于检验水准 0.05 的临界值 3.841 时,很容易得出假阳性的结果,此时,选用校正的 χ^2 检验公式计算或 Fisher 精确检验就比较保险。

2 队列研究设计的 2×2 表资料及对应的统计分析方法

依据专业知识,提出可能的危险因素,按“接触”、“不接触”此危险因素将全部受试者分成 2 组,相当于将他们排成 2 个队伍,研究者对此 2 个队列人群随访追踪观察若干年,最后记录各组中的受试者患某病与不患该病的人数,这样收集到的 2×2 表资料称为来自队列研究设计的 2×2 表资料,见表 4。对表 4 资料进行统计分析时,需要完成以下 3 步计算。第 1 步,先将其视为来自横断面研究设计的 2×2 表资料进行处理,若得到 $P < 0.05$ 的结果,需要进行第 2 步;否则,停止计算。第 2 步,计算相对危险度 (relative risk, RR)。第 3 步,检验总体 RR 与 1 之间的差异是否具有统计学意义,需要运用 MH χ^2 检验公式计算。

表 4 按受试者体检时血压状况分成 2 组追踪观察 6 年后患冠心病的结果

体检时 血压状况	例数		
	患冠心病情况:	患病	未患病
血压偏高		19	61
血压正常		20	465
合计		39	526

3 病例-对照研究设计的 2×2 表资料及对应的统计分析方法

为什么有些人会患某种病,而另一些人却没患该病?研究者依据专业知识,提出产生该病的可疑危险因素,寻找与患者条件相近的另一组人作为正常对照者,对他们进行回顾性调查,并按“接触”、“不接触”此危险因素将 2 组被调查者再分成 2 组,并记录各组中的接触与不接触者的人数,这样收集到的 2×2 表资料称为来自病例-对照研究设计的 2×2 表资料,见表 5。对表 5 资料进行统计分析时需要完成以下 3 步计算。第 1 步,先将其视为来自横断面研究设计的 2×2 表资料进行处理,若得到 $P < 0.05$ 的结果需进行第 2 步,否则停止计算。第 2 步,计算优势比 (odds ratio, OR)。第 3 步,检验总体 OR 与 1 之间的差异是否具有统计学意义,需要运用 MH χ^2 检验公式计算。

表 5 妇女妊娠前半年内是否服用某药者其子代染色体异常与否的调查结果

妊娠前服 某药与否	例数		
	子代染色体:	异常	正常
服药		34	68
未服药		20	128
合计		54	196

4 配对研究设计的 2×2 表资料及对应的统计分析方法

对一组样品同时用 2 种检测方法进行检测,每种检测方法检测的结果都分为“阳性(+)”与“阴性(-)”,数出 2 种方法检测结果一致与不一致的样品数,将结果列成配对研究设计的 2×2 表资料格式,见表 6~8。

表 6 2 种探针同时检测一组同类样品的结果

生物探针 检测结果	例数		
	P 探针检测结果:	+	-
+		40	4
-		3	39
合计		43	43

表 7 2 种培养基对同一批痰液标本同时培养的结果

甲培养基 培养结果	例数		
	乙培养基结果:	+	-
+		36	34
-		0	135
合计		36	169

表 8 2 种检测方法对同一组受试者检测的结果

试验法 检测结果	例数		
	金标准检测:	+	-
+		31	4
-		3	30
合计		34	34

表 6~8 这 3 张来自配对研究设计的 2×2 表资料在细节上是有区别的。对表 6 而言, 2 种检测方法不知何者为优, 任何一种方法检测的结果都有假阳性和假阴性, 比较它们检测结果不一致的 2 个频数, 无论差异有无统计学意义, 都不能说明两种检测方法中何者为优, 这种 2×2 表资料称为缺乏“金标准”的 2×2 表资料, 不值得做统计分析。

对表 7 而言, 相同的痰液标本, 若甲培养基能培养出阳性结果, 而乙培养基却培养出阴性结果, 则表明甲培养基优于乙培养基, 这种阳性结果就是“真阳性”, 而不会出现假阳性。此时, 比较 2 种培养基培养的结果不一致的样品数之间的差异是否有统计学意义是有价值的。这种 2×2 表资料称为隐含“金标准”的 2×2 表资料, 值得做统计分析。

对于表 8 资料而言, 有“金标准”检测方法作为标准对照, 可以明确地判定检测方法的优劣。这种 2×2 表资料

称为特设“金标准”的 2×2 表资料, 值得做统计分析。

对于隐含金标准和特设金标准的 2×2 表资料, 可有 2 种统计分析方法: ①检验 2 种方法检测结果不一致部分差异是否具有统计学意义, 可用 McNemar χ^2 检验公式计算; ②检验 2 种检测方法检测结果是否具有一致性, 可用 Kappa 检验(即一致性检验)法。

参考文献

- [1] Hu LP, Li ZJ. Fundamental of medical statistics and discrimination of typical misuse. Beijing: Press of Military Medical Sciences, 2003:1-247. (in Chinese).
胡良平, 李子建. 医学统计学基础与典型错误辨析. 北京: 军事医学科学出版社, 2003:1-247.
- [2] Hu LP, Liu HG, Li ZJ, et al. Scientific research design and statistical analysis of laboratory medicine. Beijing: People's Military Medical Press, 2004:86-250. (in Chinese).
胡良平, 刘惠刚, 李子建, 等. 检验医学科研设计与统计分析. 北京: 人民军医出版社, 2004:86-250.

· 环球动态 ·

胚胎植入前基因筛选是否有助于受孕

筛选出具有染色体畸形的胚胎和植入健康的胚胎, 是体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 妇女胚胎植入前基因筛选 (Preimplantation Genetic Screening, PGS) 的主要目的。但是一项针对数百名妇女的多中心随机双盲研究显示, 这项在范围内广泛应用的筛选手段可能使得不育的妇女更难受孕。今年 7 月 5 日出版的 *New England Journal of Medicine* 报道了阿姆斯特丹大学生殖生物学家 Sjoerd Repping 博士及其研究小组的这项研究结果。

PGS 的雏形是先天性疾病的产前基因诊断。对于携带特定致病基因的夫妇, 通过产前基因诊断可以降低先天性疾病和畸形胎儿的出生率。很快, 生育学家便将这一检验手段推广到对体外受精妇女进行胚胎植入前基因筛选, 并得到了迅速推广。2006 年针对 186 家美国生殖机构的调查显示, 其中 2/3 的机构为患者提供 PGS。截至 Sjoerd Repping 博士及其研究组进行本项研究, 针对 PGS 的研究则仅有 1 项, 即 2004 年比利时的学者称 PGS 并不增加受孕率。

Sjoerd Repping 博士及其同事们的研究对象是 2003 年 5 月至 2005 年 11 月间接受 IVF 的 408 名妇女 (年龄 35~41 岁), 其中 202 人仅接受 IVF, 206 人同时接受 PGS。研究采用标准的 PGS 检测方法, 从受精后 3 d 的胚胎取出 1 个细胞, 检查 8 条染色体以确定胚胎是否存在染色体畸形; 检测后将正常的胚胎植入母体。结果显示, PGS 组受孕率 (25%, 52/206) 和活产率 (24%, 49/202) 均明显低于单纯 IVF 组 [受孕率为 37% (74/202), 活产率为 35% (71/202)]。Sjoerd Repping 博士说, 很可能从胚胎取出细胞的活检过程对胚胎造成了损害, 影响了胚胎在子宫内的发育。此外, 一些胚胎可能为嵌合体, 即活检细胞内染色体的数目可能与胚胎内其他细胞内染色体的数目不同。这可能使得一些胚胎得到错误的检验结果。

此项研究成果报道之后, 部分学者对其观点持怀疑态度。新泽西的基因诊断专家 Santiago Munné 认为取材 20% 的胚胎组织活检对胚胎不会造成任何影响, 可能是植入的胚胎本身存在基因缺陷, 因此导致 PGS 组具有较低的生育率。目前, 他正联合其他 9 名生育学家对 PGS 的安全性进行进一步研究。但是, 更多学者认为, 虽然此项研究并非尽善尽美, 但应该减少 PGS 在不孕不育治疗中的应用。同时, 也提醒广大的医学工作者: 类似 PGS 的检测方法在大规模临床推广前, 需要通过严格的临床试验, 从而为其有效性及安全性提供有力的证据。

(王菁, 铃儿)