

· 继续教育园地 ·

【编者按】 本刊从 2008 年第 2 期至 2009 年第 1 期采用连载的形式刊登了“《中国骨伤》杂志论文中存在的统计学错误辨析”的系列文章,其目的就是强调统计学方法在科研工作中的正确应用是决定科研结果的科学性和严谨性的重要因素之一,如何避免和减少统计学方法在科研论文中出现的错误?正确的科研设计是首要和关键的一环,为此,今年继续邀请了胡良平教授结合骨伤科科研的实际,以本刊论文为实例,对科研设计的概念与要点,如何正确把握实验设计的三要素、四原则和设计类型等进行讲解。希望对读者和作者在科研设计和工作中能正确应用统计学方法有所帮助。

从《中国骨伤》看科研设计的概念与要点

胡良平,毛玮,王琪,陶丽新

(军事医学科学院生物医学统计学咨询中心,北京 100850)

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(3): 238-240 www.zggszz.com

通过对我国生物医学期刊论文进行的大规模调查研究,我们发现科研论文中在统计研究设计、统计表达与描述以及统计分析方法的合理选择和正确实施上都完全正确的论著所占的比例很低,而在科研设计上出问题的绝不在少数。作为科研工作首要和最关键的一环,如果科研设计不当,即便后来的统计表达和描述以及统计分析不出问题,所得到的科研结论也往往站不住脚。本文将从统计研究设计宏观的角度,概括地阐述科研设计的概念与要点。

1 科研设计的内涵

科研设计通常包括专业设计和统计研究设计。专业设计是从各专业角度考虑调查或实验的科学安排,是设计的“物质”基础,它包括选题、建立假说、确定研究对象、技术方法、难点和创新点的确定等。统计研究设计则是从统计学的角度考虑设计的科学性、严谨性、逻辑性和完备性,使研究结果具有重现性、可靠性和客观真实性,经得起时间和实践的检验。专业设计和统计研究设计既有区别又有联系。区别在于:专业设计主要取决于专业知识指导下所作的各种考虑和安排,而统计研究设计取决于在统计学上如何考虑和安排更加科学严谨、周到完善、正确可靠。联系在于:对每一个具体科研问题的考虑和安排,既需要专业知识的指导又需要统计研究设计的帮助,二者缺一不可、相辅相成、相得益彰。因此,一个完善的科研设计体现在专业设计和统计研究设计上的完美结合。

在进行任何科研工作之前,都必须有一个周密的科研设计。它是我们为了高质量地完成科研课题,达到预期的研究目标,所作的科学、严谨、完善和巧妙的安排。获得有意义的、准确可靠的实验或调查数据,是统计分析的基础。而一个好的科研设计,不仅是研究者获取科研数据的依据,而且是科学、高效地完成研究工作的前提。设计不当,不仅可以导致研究工作的失败,甚至有可能得出违背客观规律的、荒谬的结论,贻害无穷;完善的研究设计能以较少的人力、物力和财力,获取准确、可靠的科学结论。只有作好了科研设计,才有可能获取有价值的资料,为研究提供有益的信息,从而获得科学的结论,并为进一步的科学研究和探索打下良好基础。

2 统计研究设计的类型和精髓

统计研究设计由实验设计、临床试验设计和调查设计组成。各类统计研究设计中,最核心内容几乎都包含在实验设计之中,其要点概括起来就是“三要素、四原则和设计类型”^[1]。

2.1 实验设计的概念 实验设计中实验是指研究者根据研究目的主动给予受试对象不同的处理,控制重要非实验因素对观测结果的影响,并观察实验效应(通过具体的观测指标来体现),对研究假设作出回答的一种研究形式^[2]。由于在实验研究中,实验结果除受实验因素影响外,还会受到其他众多非实验因素的影响,这些因素有些是可控的,有些是不可控的。因此,为了有效地排除重要非实验因素对观测结果的影响,把实验误差降到最低限度,从而获得准确可靠的实验结果,就必须有一个高质量的实验设计方案,并注意在整个实验过程中实施质量控制。

实验研究的周期是否较短,耗费的人力、物力是否较少,考察的影响因素是否较多,结论是否可靠,关键取决于实验设计的质量和对其遵照执行的严格程度。

2.2 实验设计的要点

2.2.1 三要素 三要素分别是受试对象、实验因素和实验效应,其选定是否正确主要取决于基本常识和专业知识。任何一项实验研究在进行设计时,应首先明确这 3 个要素,再据此制定详细的研究方案。①受试对象。受试对象是实验因素作用的客体,是根据研究目的确定的研究对象。受试对象的选择十分重要,对实验结果有极为重要的影响。根据研究目的不同,医学研究中受试对象可以是人、动物、微生物或来自动物和人的器官、组织、细胞、基因及代谢物等生物材料。②实验因素。根据研究目的确定的欲施加或观察的某些实验条件即实验因素或处理因素,简称因素^[2]。实验因素可以是生物学因素,如细菌、病毒等的感染以及生物制品等;化学因素,如药物、毒素、营养素等;物理因素,如外伤、温度、辐射等;心理因素,如健康教育等。实验因素可以是主动施加的某种外部干预措施,也可以是客观存在的某种因素。在实验研究中,除了实验因素外,还会有很多非实验因素对实验结果产生影响。因此在实验设

计时,常要对重要的非实验因素做有计划的安排,便于在进行统计分析时,将其作用排除,从而更准确地评价实验因素对实验结果的真实影响。③实验效应。实验效应是实验因素作用于受试对象的反应和结局,它通过观察指标来体现。如果指标选择不当,未能准确反映处理因素的作用,研究结果就会缺乏科学性,因此选择合适的观察指标是关系整个研究成败的重要环节^[3]。所选用的观察指标要与研究目的密切相关,应能反映研究的主要问题,此外观察指标应具有较高的客观性、特异性、灵敏性和准确性。

例 1^[4]:研究者欲评价牵引加干扰电疗法和单纯牵引疗法治疗腰椎间盘突出症的临床效果。选取 180 例腰椎间盘突出症患者,采用分层随机分组的方法,根据病程不同,将其分入牵引加干扰电疗法治疗组和单纯牵引治疗组。治疗效果采用日本矫形外科学会制订的“腰椎疾患治疗成绩评分表”进行评分。该实验设计的三要素分别是什么?

辨析:该实验设计的受试对象是“180 例腰椎间盘突出症患者”。实验因素是“不同的治疗方法”,它有 2 个水平:牵引加干扰电疗法和单纯牵引疗法。重要的非实验因素是“病程”,设计中已做了考虑,按病程对患者进行了分层随机化,这是控制或降低“病程”这个重要非实验因素对观测结果影响、提高试验组与对照组患者均衡性的很有力的措施!实验效应选用的是“腰椎疾患治疗成绩评分表”的评分结果作为观测指标。

2.2.2 四原则 四原则是指随机、对照、重复、均衡这 4 个原则。一项科研工作,在这 4 个基本原则上出问题,其结论很可能就是错误的。

(1)随机原则。即随机化原则,它是指在抽样或分组时,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的机会被分配到不同组中去^[2]。随机化的目的是为了保证大量不可控制的非实验因素对观测结果的影响在实验组和对照组间是一致的。实现随机化的方法有很多种,如抽签、查随机数字表和随机排列表等,现在一般通过统计软件来实现。

例 2^[5]:某临床研究选取专科门诊确诊的 L_{4,5} 腰椎间盘突出症患者 98 例,按就诊先后顺序分成治疗组与对照组。该研究的实验分组合理吗?

辨析:该研究设计中,研究者将先入组的患者分入治疗组,后入组的患者分入对照组,是不符合随机原则的。同时,这样的分组很可能造成病情轻重等非实验因素对结果产生的影响在治疗组与对照组间不平衡,违背了均衡原则。因此,结论的可信度会大打折扣。

(2)对照原则。有比较才有鉴别,而对照是比较的基础。进行实验研究,必须设立对照组。设立对照能有效地消除非实验因素的干扰和影响,更好地显露出实验因素各水平之间的差异,使结论更具有说服力。对照的形式有多种,可根据研究目的和内容加以选择。常用的有安慰剂对照、空白对照、自身对照、相互对照、实验对照、标准对照等。

例 3^[6]:研究者欲探讨中心减压自体骨与骨形态发生蛋白植入治疗缺血性股骨头坏死的疗效,对 36 例缺血性股骨头坏死患者进行了治疗,并对疗效进行了评价:优 21 例,良 8 例,可 4 例,差 3 例。得出结论是:该治疗方法对缺血性股骨头坏

死疗效显著。请问:这样的结论可信吗?

辨析:此研究结论不可信。理由是实验研究未设置对照组,所有患者均接受同一种处理,违背了实验设计的对照原则。没有对照就没有比较的基础,所得结论就缺乏说服力。

(3)重复原则。重复是指在相同实验条件下进行多次独立的研究或观察,以提高实验的可靠性和准确性,即“相同实验条件下的独立重复实验的次数足够多”^[1]。只有在大量重复实验的条件下,实验因素的真实效应才会比较确定地显露出来。这里所讲的“大量重复实验”,就是相同实验条件下要有足够的“样本含量”。样本量过小,会把个别情况误认为具有普遍性,把偶然性或巧合的现象当成必然的规律,以致实验结果错误地推广到群体。反之,样本量过大,不仅造成不必要的浪费,而且增加了控制实验条件的难度,以致实验结果可靠性差。

例 4^[7]:某基础研究中,研究者欲应用计算机三维仿真模拟技术,探讨骨盆受到冲击载荷作用的力学行为特征,为临床分析及判断骨盆骨折类型、力学分布、冲击载荷的影响提供力学基础。为此,研究者选取 1 名女性志愿者进行了相关实验。该研究结果可信吗?

辨析:该实验设计违背了重复原则。生物医学研究的现象常带有变异性,只有在相同实验条件下进行多次独立重复实验,随机现象的变化规律才能正确地显露出来。在该研究中,只选取了 1 名受试对象进行实验,分析出来的结果只是在该对象本身机体上体现个性,并不能体现共性,其相关结论不能随意外推。

(4)均衡原则。均衡原则就是要求同一个实验因素各水平组之间除了所考察的因素取不同水平外,在其他因素和一切非实验因素方面都应达到均衡一致^[3]。均衡原则的作用是确保实验因素各水平组间不受其他实验因素或重要的非实验因素不平衡所造成的干扰和影响,以便使所考察的实验因素取不同水平条件下对观测结果的影响真实地显露出来。

例 5^[8]:研究者想评价骨牵引法、多枚折尾钉内固定法和动力髁螺钉内固定法,对高龄股骨粗隆间骨折的治疗效果。受试对象为 1997 年 6 月至 2003 年 7 月收治的高龄股骨粗隆间骨折患者 115 例。病情按 Evans 分型: I 型 22 例, II 型 24 例, III 型 34 例, IV 型 27 例, V 型 8 例。按如下方式分组:不愿意接受内固定法治疗的分到骨牵引法治疗组; Evans I 和 II 型分到多枚折尾钉内固定法治疗组; III、IV 和 V 型患者分到动力髁螺钉内固定法治疗组。该研究的实验分组正确吗?

辨析:患者并不是随机地被分入 3 个组中去的!也未按病型进行分层随机化。三组患者在病情分型上明显不具有可比性,而且没有考虑性别、年龄、病程等其他重要非实验因素对疗效的影响。实验设计违背了随机和均衡原则,所得结论很难令人信服。

2.2.3 实验设计类型 实验设计类型是指因素及其水平在特定研究中所取的一种组合关系或结构形式^[3]。我们所说的“水平”是指每个因素在强度或数量上的不同取值或表现^[2]。每个因素必须具有 2 个或 2 个以上的水平。

例 6:如果要评价药物 A 和药物 B 对骨质疏松的治疗效果,研究者设立了两个实验组:药物 A 治疗组和药物 B 治疗组。该实验设计涉及哪些因素和水平?

辨析:该实验设计仅涉及到一个实验因素,即“治疗药物的种类”,它有 2 个水平,即药物 A 和药物 B。

例 7:如果要评价药物 A 和药物 B 在不同剂量下(高剂量和低剂量)对骨质疏松的治疗效果,研究者设立了 4 个实验组:高剂量药物 A 治疗组、低剂量药物 A 治疗组、高剂量药物 B 治疗组和低剂量药物 B 治疗组。该实验涉及哪些因素和水平? 叫什么实验设计类型?

辨析:该实验涉及到了 2 个实验因素,即“药物种类”和“药物剂量”。它们分别具有 2 个水平,前者含有药物 A 和药物 B 2 个水平,后者含有高剂量和低剂量 2 个水平。

若将全部该病患者随机均分入这 4 个组中去接受试验,若这 2 个因素对疗效的影响地位平等,这 4 个组所构成的实验设计类型在统计学上叫做 2x2 析因设计;若两种药物对疗效的影响之间的差别远远大于任何一种药物两种剂量对疗效的影响,则这 4 个组所构成的实验设计类型在统计学上叫做两因素嵌套(或系统分组)设计。

实验设计类型非常之多,如果按设计中涉及到的因素个数多少来划分,可分为单因素设计、两因素设计和多因素设计。但这样分是不科学的,因为它没有揭示出问题的本质。正确的分法是给出能反映实验设计本质的具体名称,如随机区组设计、交叉设计、拉丁方设计、析因设计、正交设计、重复测量设计等。

研究者可以根据研究目的,实验能投入的人力、物力、财力和时间,并结合专业要求选择适合的实验设计类型。一般来说,标准的实验设计类型,均有与之对应的标准的统计分析方法。

3 实验设计方案是否完善的标志

一般来说,在以人为受试对象的临床试验设计方案中,应特别关注伦理道德问题和尽可能提高受试者依从性问题。在实验设计中应明确以下内容:重点考察哪些实验因素;如何控制重要的非实验因素的影响,以便控制和估计实验误差;选

用什么作为受试对象,并制定合理的纳入和排除标准;实验效应通过哪些观察指标来体现;如何根据观察指标的性质和设计类型的特点,合理地收集实验数据;运用哪些统计分析方法对数据进行分析。所以,完善的实验设计的标志有以下几点^[1]:①人力、物力和时间满足设计要求;②“三要素”和“四原则”均符合专业要求和统计学要求;③重要的实验因素和观测指标没有遗漏,并作了合理安排;④重要的非实验因素都得到了很有效的控制;⑤研究过程中可能出现的各种情况都已考虑在内,并有相应的对策;⑥对操作方法、实验数据的收集、整理和分析等均有一套明确的规定和方法。

在这些问题中,贯穿始终且起着纲举目张作用的是实验设计的“三要素、四原则和设计类型”,应当引起科研工作者的关注。

参考文献

- [1] 胡良平. 统计学三型理论在实验设计中的应用. 北京:人民军医出版社,2006. 1-43.
- [2] 刘桂芬. 医学统计学. 第 2 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2007. 165-179.
- [3] 胡良平. 科研课题的研究设计与统计分析一错误案例辨析与释疑(第一集). 北京:军事医学科学出版社,2008. 21-42.
- [4] 何杰民,许杰,唐勇,等. 干扰电疗法治疗腰椎间盘突出症疗效的对照研究. 中国骨伤,2006,19(12):708-710.
- [5] 黄仕荣,詹红生,石印玉. 单穴电针对腰椎间盘突出症患者腰腿痛及外周血血栓素 B2、前列腺素的影响. 中国骨伤,2006,19(7):398-400.
- [6] 赵建彬,张洪磊,魏鑫. 中心减压自体骨与 BMP 植入治疗缺血性股骨头坏死. 中国骨伤,2006,19(2):83-84.
- [7] 苏佳灿,管华鹏,张春才,等. 冲击载荷作用下骨盆三维有限元分析及其生物力学意义. 中国骨伤,2007,20(7):455-457.
- [8] 唐吉平,蒋顺琬,曾强,等. 高龄股骨粗隆间骨折治疗方法的选择. 中国骨伤,2006,19(2):81-82.

(收稿日期:2009-01-09 本文编辑:李为农)

全国股骨头坏死保髋治疗及其相关疾病研究进展专题研讨会 征文及会议通知

为了加强股骨头坏死的研究,提高保髋治疗效果,结合重点专科建设,由中华中医药学会骨伤分会主办,中华中医药学会骨伤分会股骨头坏死专业委员会和中国骨伤杂志社共同承办的“全国股骨头坏死保髋治疗及其相关疾病研究进展专题研讨会”定于 2009 年 5 月 15-17 日在北京举行。

会议内容:本次会议除了交流股骨头坏死诊疗经验外,还拟邀请国内股骨头坏死资深专家就股骨头坏死的诊断与保髋治疗疗效评价标准作专题演讲与深入讨论,并达成专家初步共识。参会者可获得 I 类继续教育学分 10 分。

征文要求:符合会议议题,具有科学性、先进性、实用性的论文;文章全文不超过 4 000 字(附 400 字以内的摘要,包括目的、方法、结果和结论);注明论文题目、作者姓名、单位、邮政编码、联系电话、邮箱地址;投稿请以 Word 文档格式,以电子邮件发出。

截稿日期:2009 年 4 月 30 日

联系方式:①中国中医科学院望京医院(朝阳区花家地街)刘道兵收。邮政编码:100102。联系电话:13810753496(刘道兵);13581570630(周宇)。邮箱地址:hcl2076@163.com(刘道兵);zhouyu0527@126.com(周宇)。②广州中医药大学第一附属医院(广州市机场路 16 号)王海彬收。邮政编码:510405。联系电话:13711540346(王海彬);13662395019(陈镇秋)。邮箱地址:whbb8@tom.com(王海彬);qiu5413@yahoo.com.cn(陈镇秋)。