

思路与方法学

临床医师实用 统计学讲座

第三讲 临床有效率的统计分析(二)

皖南医学院 孙瑞元 黄志力

一、两组配对资料的分析——配对卡方法

临床上有时在同一人体观察不同时间的疗效,如第一疗程的疗效和第二疗程的疗效,比较两疗程间有效率的差别有无显著意义。这种资料若用第二讲中谈到的 $X^2(2 \times 2)$ 法分析是不妥的,因为 $X^2(2 \times 2)$ 法比较的是两组不同的患者。在同一批患者身上进行疗效观察,每个患者的疗效可能有以下四种情况:(1)第一疗程有效,第二疗程仍然有效,记作 I + I +; (2)第一疗程有效,第二疗程反而无效,记作 I + I -; (3)第一疗程无效,第二疗程有效,记作 I - I +; (4)第一、二疗程均无效,记作 I - I -。请看例1。

例1: 有100例患者,第一疗程30例有效,第二疗程60例有效,比较两疗程的疗效差别。

用这个数据作为配对卡方分析是不够全面的,这只知道四格表的外围情况,即每个疗程的有效例数,而对它的内含情况则不清楚,即每个患者在两疗程中的疗效情况则无从知晓。只要知道上述四种可能性中任何一种的例数,作配对卡方分析即成为可能。现假定例1中,第一疗程和第二疗程有效的例数均为26例(即 I + I + 为26例),来介绍配对卡方的计算方法。

1. 配对卡方法计算公式:

$$X^2 = \frac{(|b-c|-1)^2}{b+c}$$

式中 b、c 为两法结果相异的例数,结果相同部分的例数 a、d 不参与计算。

2. 计算:

(1) 列表1

表1 两疗程治疗结果比较

	第二疗程		合计
	+	-	
第一疗程	+ 26(a)	4(b)	30
	- 34(c)	36(d)	70
合计	60	40	100

注: a: I + II + 的例数;
b: I + II - 的例数;
c: I - II + 的例数;
d: I - II - 的例数

(2) 代入公式计算:

$$X^2 = \frac{(|4-34|-1)^2}{4+34} = \frac{29^2}{38} = 22.14$$

自由度 $f=1$ 。查 X^2 界值表 $X^2_{0.05}(1)=3.84$, $X^2_{0.01}(1)=6.63$ 。现 $X^2=22.14 > X^2_{0.01}(1)$, 得 $P < 0.01$ 。

3. 结论: 两疗程有效率的差别有高度显著意义, ($P < 0.01$), 第二疗程的有效率高于第一疗程。

4. 讨论

(1) 配对卡方法适用于把两种处理分别施于条件相似的两个受试对象, 或先后施于同一受试对象, 逐对记录实验结果所得到的资料。配对资料可以是配对计数资料, 也可为配对计量资料。配对卡方法用于配对计数资料; 配对计量资料需用配对 t 检验 (方法后叙)。

(2) 配对卡方法是假设“第一疗程与第二疗程疗效相同”, 也即 I + I - 和 I - I + 的例数相等, 因此, 其无效假设就是 $b=c$ 。a、d 不参与计算, 这点有些临床统计学家持不同看法。

二、多行多列计数资料的分析—— $X^2(R \times C)$ 法

在计数资料中, 如存在多区组, 如甲药、乙药、丙药; 甲地、乙地、丙地……等等, 反应类型也在两种或两种以上时, 则应采用 $X^2(R \times C)$ 法进行显著性检验, 即称行 $\times$ 列表 X^2 检验。

$X^2(R \times C)$ 表曾有多种公式形式, 但计算均颇繁重, 我们推荐下面的公式, 因为(1)形式简单; (2)直接用观察值计算, 不必另求理论值; (3)便于用计算器计算; (4)精确度高, 不致因四舍六入引起误差。

1. 公式:

$X^2(R \times C)$ 公式:

$$X^2 = \left(\sum \frac{a^2}{r \cdot c} - 1 \right) \cdot N$$

$$f = (R-1)(C-1)$$

r 为 a 所在行的合计例数; c 为 a 所在列的合计例数; R 为行数; C 为列数; a 为各格中的实际例数。f 为自由度 (根据 f 查 X^2 界值表)。显然共有 $R \times C$ 个 a 值。

2. 步骤:

例 2: 一种药物的四种不同剂型对某病的治疗情况见表 2。

(1) 计算

$$X^2 = \left(\sum \frac{a^2}{r \cdot c} - 1 \right) \cdot N = \left[\left(\frac{80^2}{250 \times 100} + \frac{10^2}{80 \times 250} + \frac{120^2}{200 \times 250} + \frac{40^2}{100 \times 250} + \frac{20^2}{100 \times 230} + \frac{70^2}{80 \times 230} + \frac{80^2}{200 \times 230} + \frac{60^2}{100 \times 230} \right) - 1 \right] \times 480 = 92.327$$

表2 一种药物的四种不同剂型对某病的治疗情况

药物剂型	粉剂	片剂	水剂	胶囊	合计
有效例数	80(a ₁₁)	10(a ₁₂)	120(a ₁₃)	40(a ₁₄)	250(r ₁)
无效例数	20(a ₂₁)	70(a ₂₂)	80(a ₂₃)	60(a ₂₄)	230(r ₂)
合 计	100(c ₁)	80(c ₂)	200(c ₃)	100(c ₄)	480(N)

(2) 判断结果作出结论: 根据自由度 $f = (R-1)(C-1) = (2-1)(4-1) = 3$, 查卡方界值表, $X^2(3)0.01 = 11.345$ 。现 $X^2 = 92.327 > 11.345$, 故 $X^2 > X^2_{0.01}$, $P < 0.01$, 差别有极显著意义, 说明四种不同剂型对该病的疗效有所不同。

3. 讨论: (1) $X^2(R \times C)$ 法只说明“各区组数据均来自同一总体”的可能性有多大, 是就各区组总的差别来说的。它并不比较各组中阳性率的差别有无显著意义。因此不能据此作出任何两组间差别都有显著意义的结论, 也不能断言“某阳性率最高”。如果要具体分析, 还应以 $X^2(2 \times 2)$ 法进行两两比较。

(2) $X^2(R \times C)$ 法各区组例数不宜过少, 各理论频数 $\left(\frac{r \cdot c}{N}\right)$ 不能小于 5, 否则应将区组合并, 但要注意并组的合理性, 由于并组自由度将随格数减少而减小。

(3) $X^2(2 \times K)$ 法是 $X^2(R \times C)$ 法的特例。当数据为两行或两列时, $X^2(R \times C)$ 法就转成 $X^2(2 \times K)$ 法,

仍可用 $X^2(R \times C)$ 法计算。若行数和列数均为 2 时(四格表) 用 $X^2(R \times C)$ 计算出的为未经校正的 X^2 值。

(4) X^2 分布与自由度有关, 每个自由度都有一条 X^2 分布曲线, 因此, $X^2(R \times C)$ 法中判断显著性的水平由自由度 f 决定, 下面列出几个常用的 X^2 值见表 3。

表3 X^2 值简表

自由度 f	1	2	3	4	5	6
$X^2_{0.05}$	3.841	5.991	7.815	9.488	11.070	12.592
$X^2_{0.01}$	6.635	9.210	11.345	13.277	15.088	16.812

(5) $X^2(R \times C)$ 法不考虑各反应类型间的等级顺序关系, 等级型计数资料不宜用 $X^2(R \times C)$ 法计算。

三、等级型计数资料的统计分析——等级序值法

当反应类型有等级关系时(如痊愈、显效、有效、无效; +、++、+++、++++ 等)可用 Radit 法、记序法或等级序值法进行统计分析, 其中等级序值法原理易于理解、计算简便、准确, 特别便于多个实验组与对照组的对比分析, 在药效统计分析中较为适用。

1. 等级序值法公式:

$$\text{第 } i \text{ 组平均等级序值 } M_i = \frac{F_i}{n_i}$$

$$\text{显著性检验 } U = \frac{|F_i - n_i(n_c + 1)|}{\sqrt{\frac{1}{3} n_i n_c (n_i + n_c)}}$$

$$U_{0.05} = 1.96, \quad U_{0.01} = 2.58$$

式中 F_i 为第 i 值等级序值总和; n_i 为该组总例数; n_c 为对照组例数。

2. 步骤: 例 3: 某次临床药效评价, 原始资料如下, 试予统计分析见表 4。

表4 某次临床药效评价的结果

组别	药物	痊愈	显效	有效	无效	总计例数
A	对照组	5	20	15	20	60
B	酸性提取物	20	15	10	5	50
C	碱性提取物	20	5	10	15	50
D	氨茶碱	14	20	15	11	60

(1) 先将数据列成表 5。无效得分低, 痊愈得分

表5 等级序值法计算表

疗 效 等 级	A 组(对照组)			等级序值 $i = s' + s$	B 组		C 组		D 组	
	例数 r_c	累加 s	记序 $s' \rightarrow s$		例数 r_1	$i \times r_1$	例数 r_2	$i \times r_2$	例数 r_3	$i \times r_3$
无 效	20	20	1 → 20	21	5	105	15	315	11	231
有 效	15	35	21 → 35	56	10	560	10	560	15	840
显 效	20	55	36 → 55	91	15	1365	5	455	20	1820
痊 愈	5	60	56 → 60	116	20	2320	20	2320	14	1624
合 计	60(n_c)			-	50 (n_1)	4350 (F_1)	50 (n_2)	3650 (F_2)	60 (n_3)	4515 (F_3)

高,故按无效、有效、显效、痊愈的次序,由上向下排列。

表中累加项(s)是各级例数自上而下累加而得。记序项为该等级所分配的序号范围,首尾两数相加即为该等级的等级序值。这样记序的结果,获得对照组的平均等级序值恒为 n_c+1 (即 $Mc=n_c+1$)。

(2)计算:①实验B组: $M_1 = \frac{F_1}{n_1} = \frac{4350}{50} = 87$, 大于对照组 $Mc(61)$ 。

$$U = \frac{|4350 - 50(60+1)|}{\sqrt{\frac{1}{3} \times 60 \times 50 \times (60+50)}} = 3.92 (> 2.58)。$$

$P < 0.01$, 差异有极显著意义。

②实验C组: $M_2 = \frac{F_2}{n_2} = \frac{3250}{50} = 65$, $> Mc(61)$ 。

$$U = \frac{|3250 - 50(60+1)|}{\sqrt{\frac{1}{3} \times 60 \times 50 \times (60+50)}} = 1.81 (< 1.96)。$$

$P > 0.05$, 差异无显著意义。

③实验D组: $M_3 = 75.25$, $U = 2.25 (> 1.96)$, $P < 0.05$, 差异有显著意义(计算方法同上)。

3. 讨论

(1)等级序值法是先按对照组各等级例数由小到大给以序号(或由大到小,结果相同),由此算出各级的等级序值,并以此为标准计算各实验组的平均等级序值进行比较。

(2)等级序值法显著性检验的原理较容易理解,计算U值的公式中每组总序值 $F = \sum fr$ 是按照对照组确定的“标准”等级序值算出的该实验组实际等级序值之和。对照组的平均等级序值恒为 (n_c+1) ,乘以实验组例数 n_i 则为该实验组预期的总序值。若无效假设成立(即实验组和对照组的疗效相同)则实验组实际总序值 F_i 和预期总序值 $n_i(n_c+1)$ 之差的绝对值 $F_i - n_i \cdot (n_c+1)$ 不会很大。式中 $\sqrt{\frac{1}{3} n_i \cdot n_c (n_i + n_c)}$ 为标准差的近似估计值。若上述差的绝对值过大,等于或超过标准差的1.96倍(临界水平),就说明仅由于抽样误差所致可能性很小,于是我们就拒绝无效假设,承认两组疗效确有不同。

(3)等级序值法计算结果与Ridit法或分级记序法将各组例数混合后记分所进行的显著性测验完全相同,但计算过程大为简化。

(4)等级分型的资料也可列成 $R \times C$ 表,形式上似可用 X^2 检验处理。但是,正如在 X^2 检验一节中讨论的那样, X^2 检验只能说明比较各组数据均来自同一总体的可能性有多大,不能具体说明对比各组的疗效优劣,也不考虑资料中的等级关系,故不宜采用。

现将例3分别用几种不同的检验方法分析所得结果列于表6。

表6 等级资料几种计算方法的比较

检验方法	B组与A组		C组与A组		D组与A组	
等级序值法	$U=3.92$	$P<0.01$	$U=1.81$	$P>0.05$	$U=2.25$	$P<0.05$
Ridit法 (合并积分)	$U=3.92$	$P<0.01$	$U=1.81$	$P>0.05$	$U=2.25$	$P<0.05$
分级记序法 (合并记分)	$T=3.90$	$P<0.01$	$T=1.80$	$P>0.05$	$T=2.24$	$P<0.05$
$X^2(R \times C)$ 法	$X^2=18.96$	$P<0.01$	$X^2=18.96$	$P<0.01$	$X^2=6.86$	$P>0.01$

(5)等级序值法中各组均与对照组对比,如要进行实验组中任何两组的对比,则不应采用这两组之外的对照组来决定等级序值,这时可任选其中一组数据

定序值,另一组相应地计算等级序值,结果均相同。
(待 续)

(上接第727页)

3. 中西医结合研究会第一次全国活血化瘀学术会议. 瘀证诊断试行标准. 中西医结合杂志 1983; 3(3):封二.
4. 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准. 中西医结合杂志 1983; 3(2):117.
5. 陈健民. 癌症患者血液高粘状态与活血化瘀治疗. 中西医结合杂志 1985; 5(2):89.
6. Growther D, et al(武永吉译). 恶性肿瘤时的血液变化. 国外医学参考资料内科分册 1974; 7:824.
7. 卢兴国. 血液凝固机制在防治癌细胞增生转移方面的研究

进展. 国外医学肿瘤分册 1981; 2:62.

8. L·丁坦法思(廖福龙,等译). 血液流变学在诊断和预防医学中的应用. 第1版. 北京:科学出版社, 1981:144—171.
9. 铁衣,等. 恶性肿瘤患者血清纤维蛋白(原)降解产物含量测定与活血化瘀治疗探讨. 中西医结合杂志 1985; 5(2):95.
10. 梁富义. 中医药、中西医结合防治研究肿瘤新进展. 中西医结合杂志 1985; 5(2):123.