

· 继续教育园地 ·

如何正确把握实验设计中的均衡原则

胡良平, 陶丽新, 毛玮, 王琪

(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(8): 638-641 www.zggszz.com

实验设计的核心内容可以概括为:三要素(受试对象、实验因素、实验效应)、四原则(随机、对照、重复、均衡)和实验设计类型(观察性研究设计和实验性研究设计)。四原则中,均衡原则与实验设计的随机、对照和重复原则是密切相关的,而且均衡原则是核心,它贯穿于随机、对照和重复原则中,相辅相成,相互补充。然而,在实验设计中,均衡原则是最易被人们忽视的,同时又是最重要的原则。很多实验设计方案,若在均衡性方面考虑不周到,其研究结论就最容易被推翻,从而导致整个实验的失败。因而正确把握实验设计中的均衡原则是至关重要的。

1 均衡原则的概念及其作用

均衡原则的概念:要求同一个实验因素各水平组之间除所考察因素取不同水平外,在一切非处理因素方面达到均衡一致。

均衡原则的作用:使实验因素不同水平组中的受试对象受到的非实验因素的影响完全平衡,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的不平衡的干扰和影响,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^[1-3]。

2 提高均衡原则的策略

2.1 从人的主观能动性角度考虑 ①研究者应具有较好的专业知识和统计学知识,对整个实验研究的各个方面有整体的把握,能够制定出较为理想的实验设计方案;②实验设计方案制定出来以后,应该请从事本专业研究的有经验的专家帮助审阅和修改设计方案;③应当请对统计学有较深入研究的统计学工作者参与设计方案的制定,至少要请他们帮助审阅和修改设计方案^[4]。

2.2 从研究的整个过程角度考虑 ①制定合理的纳入和排除受试对象的标准;对参与的研究者进行严格的技术培训;②对实验条件进行标准化管理(如仪器、试剂的校准;制定出科学的诊断、测定和评价标准);③严格按随机(注意按重要非实验因素进行分层随机)、对照(特别要强调设置合理的对照组)和重复(各实验条件下应有足够的样本量,最好用特定的公式估算出来)原则选取和分配受试对象;④选取合适的设计类型安排多个实验因素;⑤注意整个实验过程中的质量控制;⑥在统计分析时,尽可能利用更多的信息,采取相应的统计分析方法(多因素设计定量资料的协方差分析)消除混杂影响对观测结果的影响。

3 违背均衡原则的实例

3.1 违背随机和均衡原则 例 1:关节镜下与切开逆行交锁

髓内钉治疗股骨远端骨折疗效比较^[5]一文,为比较关节镜下与切开逆行交锁髓内钉治疗股骨远端骨折的疗效。将 81 例股骨远端骨折患者根据入院顺序分组,分别采用切开复位 GSH 钉固定和关节镜引导下 GSH 钉治疗。切开手术组 32 例,均为闭合性骨折,男 24 例,女 8 例;年龄 22~59 岁,平均 34.7 岁;致伤原因:交通事故伤 23 例,高处坠落伤 9 例;骨折类型按 Muller 分型:A1 型 10 例,A2 型 6 例,A3 型 11 例,C1 型 4 例,C2 型 1 例,11 例合并其他部位骨折;受伤至手术时间 1 h~12 d,平均 29 h。关节镜组 49 例,男 32 例,女 17 例;年龄 20~61 岁,平均 36.2 岁;致伤原因:交通事故伤 35 例,高处坠落伤 11 例,跌伤 3 例。骨折类型:A1 型 18 例,A2 型 9 例,A3 型 14 例,C1 型 5 例,C2 型 3 例;28 例有合并伤,其中内脏损伤 7 例,其他部位骨折 21 例;受伤至手术时间为 2 h~15 d,平均 19 h。经统计学检验,两组平均年龄、性别、骨折类型及受伤至手术时间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

辨析与释疑:该例按“入院顺序”对患者进行分组,这是临床实验研究中常见的一种分组习惯,看似是一种比较随机的分组方式,但是不同性别、年龄、致伤原因、骨折类型、受伤至手术时间和是否有合并伤等基础情况各异的患者不可能是按随机原则进行分组的。这种分组方式可能会导致两组患者在某些重要的非实验因素方面相差悬殊,组间缺乏均衡性,因为患者来医院就诊,在患病严重程度、患病时间等重要的非实验因素方面不一定是均衡的,可能带有某种程度上的“聚集性”,即某一段时间上来的患者多数为骨折较严重的患者,另一段时间上来的患者多数为骨折较轻的患者。如果情况果真如此,会使研究结论的可信度大大降低。

从文中可以看出,两组患者在致伤原因方面:切开手术组没有患者属于跌伤而关节镜组有 3 例患者属于跌伤;骨折类型方面:切开手术组有 11 例合并其他部位骨折而关节镜组没有描述这方面的情况;有无合并伤方面:切开手术组没有描述这方面的情况,而关节镜组对这方面的情况作了详细的描述;受伤至手术时间方面:切开手术组为 1 h~12 d,平均为 29 h,而关节镜组为 2 h~15 d,平均为 19 h。两组患者在这几个重要的非实验因素方面都是不可比的,严重违背了均衡原则,并且受伤至手术时间跨度比较大,对均衡性也会造成影响,从而使结论的可靠性大大降低。

为了排除患者基础条件等非实验因素对实验结果可能造成的影响,一定要对重要的非实验因素实施人为控制。对本例而言,一是在分组时用更加科学的方法,比如使用“最小不平

衡指数法”^[4]对患者进行随机分组;二是对年龄、致伤原因、骨折类型、合并伤情况和受伤至手术时间等重要的非实验因素进行分层随机化,可以达到组间均衡性的要求。

例 2: 全髋关节置换术中局部注射混合镇痛液疗效的临床对照试验^[6]一文,为研究全髋关节置换术中向关节周围局部注射混合镇痛液的疗效。将 76 例行全髋关节置换术的患者分成 2 组,住院号为单数的患者划入注射组,术中关节周围局部注射镇痛液,共 38 例,男 14 例,女 24 例,平均年龄 73 岁,手术时间(88±15) min;住院号为复数的患者划入对照组,不注射镇痛液,共 38 例,男 12 例,女 26 例,平均年龄 75 岁,手术时间(80±20) min。术后采用直观模拟疼痛量表(visual analog scale, VAS)评估患者疼痛程度;所有患者术后 24 h 内使用患者自控镇痛泵(patient-controlled analgesia, PCA),于不同时间点分别记录 PCA 的用量。得到的结论是:全髋关节置换术中向关节周围注射混合镇痛液能够显著降低患者术后疼痛并减少镇痛泵的用量。

辨析与释疑: 该研究资料在对受试对象进行分组时违反了随机原则,住院号为单数的患者划入注射组,住院号为复数的患者划入对照组,这种分组方式可能会导致两组患者在某些重要的非实验因素方面相差悬殊,两组间缺乏均衡性,并不是一种随机化的分组方法,同时也违反了均衡原则。这样分组,有可能导致一组患者的病情较轻,另一组患者的病情较重,从而导致两组患者最后测得的疼痛评分和 PCA 的用量不能真实地反映术中局部注射混合镇痛液的疗效。并且该资料也没有对两组患者的病情、病程等基本情况进行详细的描述和相应的统计处理,以便确认两组间的一般情况是否均衡,这样的临床实验设计最后得到的结论缺乏可靠性和说服力。

鉴于以上错误,应做如下修改:对受试对象进行分组时,可以采用“最小不平衡指数法”对患者进行随机分组;同时,对两组患者的一般情况,如病情、病程等重要的非实验因素进行详细的描述和相应的统计分析,确保符合均衡原则,使实验结果具有说服力。

例 3: 锁骨外固定器和锁骨翼状解剖加压钢板治疗锁骨粉碎性骨折的病例对照研究^[7]一文,探讨内外固定两种方法治疗锁骨粉碎性骨折的疗效。一共 768 例患者,应用自行设计的锁骨外固定器保守治疗 528 例,男 321 例,女 207 例,年龄 15~82 岁,青壮年多,男多于女,骨折成 3 部分 165 例,3 部分以上 363 例;应用切开复位锁骨翼状解剖加压钢板内固定手术治疗 240 例,男 152 例,女 88 例,年龄 17~64 岁;骨折成 3 部分 178 例,3 部分以上 62 例。伤后至就诊时间 2 h~8 d,平均 1.3 d。致伤原因依次为车祸伤、摔伤及直接暴力伤,外固定治疗均为单纯性损伤,6、7 块等多发性粉碎性骨折均采用锁骨外固定器保守治疗。外固定与手术组在年龄、骨折粉碎情况等各方面比较差异无统计学意义,有可比性,部分结果见表 1。

辨析与释疑: 该研究设计严重违背了随机和均衡原则,两组之间的病例总数相差较大,锁骨外固定组 528 例,手术内固定组 240 例;两组之间年龄构成可能也不均衡,锁骨外固定组年龄最小 15 岁,最大 82 岁,青壮年多,而手术内固定组年龄 17~64 岁,两组之间的年龄差距也比较大,手术内固定组的患者可能更年轻一些,但是也没有交代各年龄段的患者

表 1 外固定与手术内固定治疗锁骨粉碎性骨折结果(例)

分组	骨折愈合	延迟愈合	不愈合	总计
锁骨外固定组				
骨折 3 块	141	21	3	165
骨折 3 块以上	310	56	7	363
手术内固定组				
骨折 3 块	146	27	5	178
骨折 3 块以上	35	14	13	62

比例,很难让人相信在年龄方面两组之间是可比的;在性别构成上两组之间也是不均衡的,锁骨外固定组,男女比例为 321/207,手术内固定组比例为 152/88;在骨折程度上两组之间也不可比,锁骨外固定组,骨折成 3 部分的患者例数与骨折成 3 部分以上的患者例数之比为 165/363,手术内固定组,骨折成 3 部分的患者例数与骨折成 3 部分以上的患者例数之比为 178/62;病程和致伤原因也没有详细的描述可以证实两组之间具有可比性;并且原文描述“外固定治疗均为单纯性损伤,6、7 块等多发性粉碎性骨折均采用锁骨外固定器保守治疗”,而手术内固定组在这方面没有相应的描述。而原文中虽然给出经统计学检验,外固定与手术组在年龄、骨折粉碎情况等各方面比较差异无统计学意义,有可比性,但是两组之间在重要的非实验因素方面是否均衡确实令人质疑。

该研究没有对影响骨折治疗疗效的重要的非实验因素采取相应的控制措施,此临床研究的实验设计是不正确的,严重违反了实验设计的均衡原则,得到的结论可信度是很低的,从而导致了整个实验的失败。正确的做法应该是对年龄、骨折类型、伤后至就诊时间、致伤原因和是否是单纯性损伤等重要的非实验因素方面进行分层随机化,在实验设计阶段就采取有效的控制措施,得到的结论可靠性才比较高。

3.2 违反对照和均衡原则 例 4: 滋阴清热中药对生长延滞中骺板软骨细胞血管内皮生长因子表达的影响^[8]一文,通过检测滋阴清热中药对地塞米松诱导的生长延滞中骺板软骨细胞血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的影响,探讨滋阴清热中药拮抗地塞米松诱导的生长延滞机制。将 1 月龄新西兰兔 30 只,随机分为 3 组:正常对照组、地塞米松组和中药治疗组,每组 10 只。地塞米松组和中药治疗组给予地塞米松 5 mg/kg,每天肌肉给药。中药治疗组给予混有滋阴清热中药的颗粒饲料,正常组及地塞米松组均给予普通饲料,动物分别在给药第 6、12 周时各处死一半,取材。TUNEL 染色法检测细胞凋亡指数。免疫组织化学染色测定生长板软骨细胞中 VEGF 表达的阳性指数,实时荧光定量 PCR 检测 VEGF mRNA 在各组的表达,结果见表 2。

辨析与释疑: 该实验资料中涉及到 3 个实验因素,分别是“是否用地塞米松”、“是否用中药”和“时间”,分别有两个水平。各水平完全组合一共有 8 种组合,而该资料中共给出 6 种组合,缺少了单用中药治疗组在两个时间点上的测定结果,显然,正常对照组和中药治疗组在用药种类方面是不可比的,即属于“对照不全”,其本质是违反了实验设计的“均衡原则”。

对本资料而言,应该考虑采用三因素的析因设计,这样不但能分析出每个因素的实验效应,而且能分析出任意几个实

表 2 滋阴清热中药对兔胫骨生长板 VEGF 影响 ($\bar{x}\pm s$, 兔数=10)

组别	VEGF 阳性指数		VEGF mRNA		细胞凋亡指数	
	6 周	12 周	6 周	12 周	6 周	12 周
正常对照组	1.50±0.55**	1.29±0.39**	1.05±0.27**	0.98±0.07**	0.23±0.04**	0.23±0.06**
地塞米松组	0.79±0.20	0.72±0.16	0.49±0.17	0.35±0.23	0.62±0.07	0.62±0.10
中药治疗组	1.09±0.26**	1.05±0.28**	0.85±0.62**	0.79±0.47**	0.33±0.02**	0.33±0.03**

表 3 滋阴清热中药对兔胫骨生长板 VEGF 影响 ($\bar{x}\pm s$, 兔数=10)

地塞米松用否	中药用否	VEGF 阳性指数		VEGF mRNA		细胞凋亡指数	
		6 周	12 周	6 周	12 周	6 周	12 周
不用	不用	1.50±0.55	1.29±0.39	1.05±0.27	0.98±0.07	0.23±0.04	0.23±0.06
	用
用	不用	0.79±0.20	0.72±0.16	0.49±0.17	0.35±0.23	0.62±0.07	0.62±0.10
	用	1.09±0.26	1.05±0.28	0.85±0.62	0.79±0.47	0.33±0.02	0.33±0.03

验因素之间的交互作用效应的大小。正确的列表方式见表 3。

3.3 违反随机、对照和均衡原则 例 5: 经皮钢板固定技术在胫骨远端骨折中的应用^[9]一文, 为探讨经皮微创钢板固定技术(minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis, MIPPO)治疗胫骨远端骨折的方法和临床效果。采用 MIPPO 治疗 65 例胫骨远端骨折的患者, 其中男 42 例, 女 23 例; 年龄 13~75 岁。致伤原因: 交通事故伤 36 例, 工伤 10 例, 坠落伤 19 例, 其中开放伤 30 例(I 度 19 例, II 度 11 例), 多发伤 27 例。骨折按 AO 胫腓骨远端分: A1 型 5 例, A2 型 22 例, A3 型 32 例, C1 型 6 例。伤后至手术时间 3 h~12 d, 平均 4 d。得到的结论是经皮微创钢板固定技术创伤小、并发症少、骨愈合率高, 是治疗胫骨远端骨折的最佳选择之一。

辨析与释疑: 该资料在实验设计上违反了随机和均衡原则, 因为患者的年龄在 13~75 岁, 跨度较大, 年龄在考察的某些影响因素的不同水平组间的影响很难均衡一致, 由常识知道, 年龄越大, 骨折的预后越差; 同时各致伤原因和骨折类型的患者例数相差较大, 也违反了均衡原则。这样得出的结论很难令人信服。

该文的目的是探讨 MIPPO 治疗胫骨远端骨折的方法和临床效果, 但是通篇没有提及治疗骨折方法的疗效, 缺乏对照组, 并且也没有进行必要的统计分析, 没有比较的基础, 因而不能对该疗法的疗效做出一个准确、客观的评价, 也就失去了该研究的意义, 结论更是缺乏说服力。应该设立必要的对照组, 如其他公认的较好的治疗方法, 采取必要的措施保证各组在重要的非实验因素方面达到均衡, 以使各组之间具有可比性。经过治疗, 得到实验数据, 在有了比较的基础上, 再选用合适的统计分析方法, 得到的结论就比较可信。

3.4 统计分析过程中没有考虑均衡原则 例 6: 鹿瓜多肽治疗类风湿关节炎临床疗效观察^[10]一文, 为评估鹿瓜多肽注射液对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的临床疗效。选择 50 例活动期 RA 患者, 分为对照组和治疗组。两组均给予基础治疗, 同时, 治疗组应用松梅乐(鹿瓜多肽注射液)静脉点滴; 对照组给予西乐葆口服。于治疗前后检测血沉、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、肝功、血常规及尿常规, 并观察患者关节疼痛、肿胀症状

改善情况及化验检查的变化。统计学方法: 计量资料包括其他状况资料比较(年龄、病程、压痛关节数、肿胀关节数等)以及治疗前后两组临床和实验室指标的对比采用 *t* 检验, 部分结果见表 4。

表 4 两组患者观察期前后临床指标 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
晨僵(min)	85±73	74±61	90±79	52±45*
压痛关节数	20±7	16±9	21±7	9±6**
关节压痛指数	16±7	14±5	17±6	7±5**
肿胀关节数	12±5	10±7	12±5	5±4**
关节肿胀指数	11±4	9±3	12±4	5±3**

辨析与释疑: 该资料采用 *t* 检验是不正确的, 该资料一共涉及到两个因素, 一个因素是实验分组因素, 即“用药种类”; 另一个因素是“时间”, 属于一个重复测量因素, 可以采用具有一个重复测量的两因素设计定量资料的方差分析进行处理。

但是, 因为不同患者在治疗前的各指标水平不同, 治疗前各指标的测定值是基础值, 可以将其视为协变量的观测值来处理会更合适。如果这 5 个指标在专业上认为是有联系的, 可以采用单因素两水平设计定量资料的 5 元协方差分析; 如果这 5 个指标在专业上没有联系, 可以采用 5 次独立的单因素两水平设计定量资料的一元协方差分析。这样可以消除“因基础值不同”对治疗后观测结果的影响, 从而也就达到了均衡原则的要求, 尽可能地控制了非实验因素对观测结果的影响, 使实验因素的效应能完全显露出来, 更好地达到实验研究目的。

总之, 遵循均衡原则对于实验设计来说是至关重要的, 从以上案例中, 我们可以看出违反均衡原则, 可能会导致整个实验的失败, 付出的代价是很大的。实际工作者应该给予足够的重视, 才能制定出比较理想的实验设计方案。

参考文献

[1] 胡良平. 口腔医学科研设计与统计分析. 北京: 人民军医出版社, 2007. 108-112.

[2] 胡良平, 李子建, 刘惠刚. 医学论文中统计分析错误辨析与释疑(17)——实验设计原则的正确把握. 中华医学杂志, 2004, 84

· 经验交流 ·

铍针治疗上肢皮神经卡压综合征的临床观察

尹辛成¹, 张翔¹, 董福慧², 陈力夯¹, 雷仲民¹, 靳宜¹

(1. 首都医科大学附属北京中医医院骨按科, 北京 100010; 2. 中国中医科学院骨伤科研究所)

关键词 皮神经; 卡压综合征; 铍针疗法

Clinical observation on treatment of cutaneous nerve entrapment syndrome of upper limb by *Pizhen* (铍针) YIN Xin-cheng*, ZHANG Xiang, DONG Fu-hui, CHEN Li-hang, LEI Zhong-min, JIN Yi. *Beijing TCM Hospital of Capital Medical University, Beijing 100010, China

Key words Cutaneous nerve; Entrapment syndrome; Acupuncture therapy

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(8): 641-642 www.zggszz.com

上肢皮神经卡压综合征是由于现代人们长期伏案工作, 上肢使用较多, 致使局部组织劳损, 上肢肌肉筋膜紧张, 出现张力增高病理改变, 挤压刺激通过的皮神经, 进而产生上肢疼痛等症状的综合征。为解决临床上经常出现的此类疾患, 自 2006 年 1 月至 2008 年 6 月运用铍针疗法治疗上肢皮神经卡压综合征 30 例, 疗效满意, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 治疗患者 30 例, 男 15 例, 女 15 例; 年龄 32~64 岁, 平均 47 岁。病程 1 d~1 年。其中, 腋神经浅支卡压综合征 7 例, 前臂外侧皮神经卡压综合征 13 例, 前臂内侧皮神经卡压综合征 4 例, 桡神经浅支卡压综合征 1 例, 正中神经掌皮支卡压综合征 3 例, 尺神经手背支卡压综合征 2 例。

1.2 诊断标准 根据董福慧等^[1]皮神经卡压综合征诊断标准: ①长期慢性局部疼痛或感觉异常; ②明确的局部压痛点; 触诊局部可及皮下结节或条索样包块; ③局部肌肉紧张但不影响躯体运动; ④除外其他神经系统疾病。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准: ①年龄在 18~65 岁; ②符合上肢皮神经卡压综合征诊断标准的患者; 排除标准: ①局部

软组织存在炎症反应者; ②有出血倾向者; ③患有严重心脑血管疾病或脏器衰竭不能耐受刺激者; ④糖尿病患者有肢体缺血或软组织感染倾向者; ⑤有其他神经系统疾病者; ⑥意识不清不能配合治疗者。

2 治疗方法

2.1 铍针治疗 30 名患者均应用铍针治疗, 每周治疗 1 次, 治疗 1~3 次。

2.2 铍针规格 直径 0.5~0.75 mm, 全长 5~8 cm, 针头 1 cm, 针体长 4~7 cm, 末端扁平带刃, 刀口为斜口, 刀口线为 0.5~0.75 mm。针柄是用钢丝缠绕的普通针柄, 长 3~5 cm。治疗时要使刀口线和手柄的平面标记在同一平面上, 以辨别刀口线在体内的方向。

2.3 操作方法 定位: 首先在患者上肢部寻找压痛点作为进针点。选定进针点后用甲紫标记。消毒: 局部以 2% 碘酒和 75% 乙醇常规消毒。进针: 主要有 4 种方法, ①疾刺法: 医者左手拇指按压在痛点的旁边, 右手用腕力将铍针按预定好的尺度直接垂直刺入卡压点, 不捻转, 不留针, 疾刺速拔的一种方法; ②点刺法: 医者左手拇指按压在痛点旁, 右手持铍针垂直在卡压点上将针尖点刺, 不留针, 轻点后即迅速出针的一种方法。一般进针较浅(不超过 0.5 cm); ③刺割法: 主要适用于卡压后有索形成的皮神经卡压综合征。医者持针刺入预先选

基金项目: 北京市中医管理局中医药科技发展基金(编号: jj-2006-22)
通讯作者: 尹辛成 E-mail: yinxincheng@hotmail.com

(17): 1481-1482.

[3] 徐天和, 王玖. 医学实验设计(第四讲): 均衡原则. 中国医刊, 2005, 40(10): 57-58.

[4] 胡良平, 陶丽新, 王琪, 等. 实验设计不容忽视随机原则. 中国骨伤, 2009, 22(6): 474-477

[5] 李杰. 关节镜下与切开逆行交锁髓内钉治疗股骨远端骨折疗效比较. 中国骨伤, 2008, 21(2): 145-146.

[6] 翁文杰, 王锋, 陈东阳, 等. 全髋关节置换术中局部注射混合镇痛液疗效的临床对照试验. 中国骨伤, 2008, 21(11): 834-835.

[7] 马毅, 陈海啸, 林列, 等. 锁骨外固定器和锁骨翼状解剖加压钢板治疗锁骨粉碎性骨折的病例对照研究. 中国骨伤, 2008, 21

(7): 494-496.

[8] 沈欢嗣, 陈朝蔚, 李玉梅, 等. 滋阴清热中药对生长延滞中骺板软骨细胞血管内皮生长因子表达的影响. 中国骨伤, 2009, 22(1): 14-16.

[9] 刘成招, 吴李勇, 何晓宇, 等. 经皮钢板固定技术在胫骨远端骨折中的应用. 中国骨伤, 2008, 21(3): 213-214.

[10] 郭生玉, 林连捷, 楚华, 等. 鹿瓜多肽治疗类风湿关节炎临床疗效观察. 中国骨伤, 2008, 21(8): 610-612.

(收稿日期: 2009-07-22 本文编辑: 李为农)