

继发性骨质疏松与恶性肿瘤相关性研究进展

刘薛萍¹, 张文兴^{2*}

1. 湖南中医药大学 研究生院, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学第一附属医院 肝胆外科, 湖南 长沙 410007

【摘要】 探讨恶性肿瘤与继发性骨质疏松之间相关性, 提出对骨质疏松及其并发症防治相关方面的建议。对过去发表的有关恶性肿瘤伴继发性骨质疏松的文献进行了回顾, 重点介绍了临床常见的恶性肿瘤与继发性骨质疏松相关的几个方面。这些文献阐述了继发性骨质疏松症与恶性肿瘤相关, 以及许多具体的可能相关机制。目前已知恶性肿瘤和继发性骨质疏松关系主要有三种, 广泛受到认可的关系是恶性肿瘤晚期骨转移所致的骨质疏松。在恶性肿瘤与继发性骨质疏松的相关性呈现出一些新的研究进展, 不单单再局限于骨转移以后的状态, 更多的关注点聚焦于医源性或恶性肿瘤本身。恶性肿瘤引起继发性骨质疏松病因众多, 了解其骨密度和潜在的骨折风险可能是癌症早期筛查要点, 以及提高恶性肿瘤诱发继发性骨质疏松的风险意识是必要的, 以方便提供早期的诊疗, 延长生存期。

【关键词】 恶性肿瘤; 骨质疏松; 综述

The progress of relative research of malignant tumor and secondary osteoporosis

Liu Xueping¹, Zhang Wenxing^{2*}

1. Graduate School, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Clinical Specialty of Hunan Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China

2. Hepatobiliary Surgery, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China

【Abstract】 To explore the correlation between malignant tumors and secondary osteoporosis, and to make recommendations on the prevention and treatment of osteoporosis and its complications. A review of the literature on malignant tumors with secondary osteoporosis published in the past was reviewed, focusing on several aspects related to clinically common malignant tumors and secondary osteoporosis. These documents describe the relationship between secondary osteoporosis and malignant tumors, and many specific possible related mechanisms. At present, there are three main known relationships between malignant tumors and secondary osteoporosis. A widely recognized relationship is osteoporosis caused by advanced bone metastasis of malignant tumors, and the relationship between malignant tumors and secondary osteoporosis. The correlation shows some new research progress, not only limited to the state after bone metastasis, but more attention is focused on iatrogenic or malignant tumors themselves. There are many causes of secondary osteoporosis caused by malignant tumors. Understanding its bone density and potential fracture risk may be the main points of early cancer screening, as well as raising awareness of the risk of secondary osteoporosis induced by malignant tumors. It is necessary to facilitate early diagnosis and treatment and prolong survival.

【Key words】 Malignant tumor; Osteoporosis; Review

继发性骨质疏松是恶性肿瘤的常见并发症之一, 而有关恶性肿瘤与骨质疏松的关系研究甚少^[1]。近年来随着科学技术的进步, 对恶性肿瘤动物实验模型及临床的不断探

究, 目前已知恶性肿瘤和继发性骨质疏松关系主要是恶性肿瘤晚期骨转移所致继发性骨质疏松, 在恶性肿瘤与继发性骨质疏松相关性方面出现新进展, 不再局限于骨转移之后的状态, 更关注在医源性或恶性肿瘤本身。本文就回顾近年恶性肿瘤与继发性骨质疏松相关性的研究进展展开综述。

* 通信作者: 张文兴, 主任医师, E-mail: moshipingfan@qq.com

1 恶性肿瘤晚期骨转移

骨骼是恶性肿瘤晚期患者最易受累部位,晚期肿瘤中有30%~70%的病例发生骨转移,且恶性肿瘤骨转移的发病率却仍在持续上升^[2]。临床发现恶性肿瘤骨转移患者出现骨折的风险显著增高。根据相关研究结果表明,恶性肿瘤患者骨转移同时易患骨质疏松症,由于骨量的过度丢失,致使骨骼脆性增加,容易造成骨折,引起骨痛和畸形,给患者带来更大的痛苦^[3]。

1.1 骨转移引起骨质疏松的机制 肿瘤转移至骨,可以引起骨破坏的途径如下。癌细胞直接破坏骨的矿物性基质;通过间接刺激破骨细胞,加强骨溶解,使骨代谢的动态平衡受到破坏。骨转移常并发的疼痛、高钙血症、活动障碍、病理性骨折,甚至瘫痪等临床症状,严重影响患者生活质量和预后^[1]。

1.2 骨转移的治疗 目前骨转移的治疗包含手术治疗、放射治疗、化疗治疗、内分泌治疗、双膦酸盐治疗、中医药治疗等^[4],目的是为患者改良生存质量,延长生存期。

1.2.1 骨转移放射治疗 首先,放疗能直接杀伤肿瘤细胞,对骨质有直接的保护作用;其次,可以抑制肿瘤细胞的浸润;最后,放疗可损坏局部的造血微环境,使骨质结构改变,骨髓被脂肪替代,无益于肿瘤细胞的生长。治疗的目的主要是镇痛、防止病理性骨折、改善患者的活动能力及功能状态、延长患者的生命、提高生活质量^[5]。但是,放疗对单发骨转移镇痛效果相对而言明显一些,而对广泛的骨转移的具体实施困难且收效甚微。

1.2.2 骨转移的放射性核素治疗现状 ^{99m}Tc 亚甲基二膦酸盐注射液(^{99m}Tc methylenediphosphonate injection, ^{99m}Tc -MDP)、二氯化镭($^{89}\text{SrCl}_2$)均为临床常用的放射性核素,在多种原发性恶性肿瘤的诊断与治疗中广泛应用,夏梦华等^[6]报道核医学中的发射型计算机断层扫描仪(emission computed tomography, ECT)技术可有效诊断骨转移癌, $^{89}\text{SrCl}_2$ 可有效提高临床疗效,减轻疼痛程度。

1.2.3 双膦酸盐类药物在骨转移癌中的运用 双膦酸盐类药物与骨有高度亲和力,并能优先被转运到骨形成或吸收加快的部位。双膦酸盐被骨骼的破骨细胞选择性吸收、拦截破骨细胞对骨的溶解破坏、并选择性抑制破骨细胞活性,抑制破骨细胞合成释放前列腺素、乳酸等致痛介质和炎性介质,诱导破骨细胞凋亡,从而抑制骨吸收。还可作用于甲状旁腺相关肽、前列腺素 E2、白介素、肿瘤坏死因子及生长因子等,因此,对于以成骨性破坏较多的骨转移及以溶骨性骨破坏为主的骨转移疗效均明显^[7]。所以双膦酸盐这种骨靶向剂,既可以预防骨骼并发症(骨骼辐射、病理性骨折、骨外科手术和脊髓压迫),还可以改善转移性骨病患者的疼痛结局^[8]。

1.2.4 手术治疗 主要针对已经发生病理性骨折的患者,建议进一步行手术治疗。而恶性肿瘤骨转移导致的病理性骨折不仅需要单纯的骨折治疗,还需要根据骨折的部位、

范围、周围正常骨的质量等对患者进行整体评价,采取针对性治疗。目前常用内固定或肿瘤切除重建,以及一些新的微创治疗方式如经皮椎体成形术、后凸成形术与骨成形术等。当病变影响邻近的关节或内固定不能提供早期和完全的负重时,就应采取肿瘤切除和关节成形术进行重建。假体应采用骨水泥固定,以利于早期恢复功能^[9]。

1.2.5 经动脉化疗栓塞术治疗骨转移 经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)逐渐取代了全身化疗而成为骨肿瘤综合治疗的重要部分,TACE 通过向动脉内注射栓塞及化疗药物而被应用于富血供及存在手术禁忌的肿瘤姑息治疗中^[10]。冯丽帅等^[11]在 TACE 的优劣问题时提及缓解局部神经压迫所致疼痛等方面疗效超过了其他微创治疗手段;此外,TACE 还具有减轻病变组织水肿对椎体周围神经压迫及降低癌细胞或瘤栓经周围静脉血管网发生远处转移等独特优势。但单独使用 TACE 在维持椎体力学稳定性方面效果欠佳。

2 医源性的骨质疏松

2.1 药物治疗增加患骨质疏松概率

2.1.1 抗肿瘤药物 癌症患者术后常规应用化疗药物后续治疗,可以提高生存率,降低肿瘤进一步转移。长期的临床实践发现术后化疗引起继发性骨代谢异常会导致多种肿瘤患者的骨密度发生明显变化,进一步导致骨质疏松及其并发症(骨痛和病理性骨折)^[12,13]。Yip 等^[14]研究发现乳腺癌诊断和辅助化疗后约5年,>50%接受辅助化疗的绝经前患者被发现患有骨质减少/骨质疏松症,而40%的股骨颈和腰椎骨矿物质密度评分异常。甲氨蝶呤治疗的儿童(如急性淋巴白血病)特别容易引起骨的大量吸收,但是随着甲氨蝶呤治疗的停止,由此产生的骨减少是可逆的^[15]。甲氨蝶呤对骨量的影响并不是特异性针对急性淋巴白血病。在87例骨肉瘤患儿中,有7例患有严重的骨质疏松症,6例患儿因治疗出现骨折^[16]。

2.1.2 内分泌治疗 任何合并内分泌治疗的化疗方案都可能引发严重的骨质疏松,有些性激素依赖瘤,如乳腺癌,会同时合并内分泌治疗中所使用的芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)使绝经后女性乳腺癌(postmenopausal breast cancer, PBC)患者的雌激素水平大大降低的同时,骨骼失去雌激素的调节,骨量进一步减少,骨密度降低,极易引起骨折。Ramin 等^[17]的前瞻性研究中相对于无癌女性,在≤50岁的幸存者中雌激素受体阳性肿瘤以及仅用 AI 或化学疗法加任何激素治疗的患者中,患骨质疏松症的风险较高。乳腺癌内分泌相关骨质疏松的形成是由于雌激素缺乏导致破骨细胞、成骨细胞、维生素 D、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)之间的相互作用发生改变^[18]。

前列腺癌是常见的男性癌症之一,是仅次于肺癌的男性癌症死亡原因。与乳腺癌抗雌激素治疗一样,长期雄激素抑制疗法是一种对晚期患者非常有效的全身治疗。促性腺激素释放激素类似物的广泛应用成为睾丸切除术的替

代方法,受雄激素抑制的前列腺癌患者被认为有发展成骨质疏松症的高风险。去势治疗使血清睾丸激素水平降低约90%,但不影响雄激素的合成^[19]。Maillefert等^[20]研究中6例前列腺癌接受GnRH激动剂治疗的患者18个月内腰椎骨密度下降了7.1%,股骨颈骨密度下降6.6%。

2.1.3 糖皮质激素 糖皮质激素性骨质疏松(glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP)属于继发性骨质疏松,是一种因内源或外源糖皮质激素所致的,以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的代谢性骨病^[21]。被诊断患有胰高血糖素分泌型胰腺神经内分泌肿瘤的患者,在接受了甲泼尼龙治疗后出现糖皮质激素性骨质疏松症并伴有左股骨转子周围骨折和椎骨骨折^[22]。患有霍奇金淋巴瘤(Hodgkins lymphoma, HL)患者的化疗方案中包括大剂量的类固醇皮质激素,在Cohen等^[23]的研究中,接受常规一线化疗的HL患者在常规正电子发射型电子计算机断层摄影(positron emission computed tomography, PET-CT)扫描中显示出骨密度显著下降。

2.2 放射治疗诱发骨质疏松 放射治疗后对正常的非肿瘤骨组织增加了癌症患者骨折的风险^[24]。一项小鼠实验的组织学分析发现,射线可直接破坏骨髓细胞,导致骨髓细胞减少,血管肿胀,骨髓脂肪化,成骨细胞数目大幅度下降,说明成骨细胞减少或功能受损致使骨形成减少是放射性骨损伤的重要细胞机制^[25]。在康玉梅等^[26]的回顾性研究中,接受放疗的直肠癌幸存者,尤其是女性中,发生骨盆骨折的风险增加。

2.3 肿瘤切除功能器官后激素变化 多项回顾性研究表明,胃癌手术后会发骨骼疾病^[27,28]。研究表明,胃酸分泌减少,胃的消化功能丧失以及通过小肠的快速转运会导致钙和维生素D缺乏症^[29],从而导致甲状旁腺功能亢进,矿物质流失,骨骼疾病和骨折。在Atsumi等^[30]的研究中提示胃切除术后长达24个月(不仅是12个月),骨密度(bone mineral density, BMD)都显著降低。不仅胃癌手术,食管切除术后也有发生骨质疏松风险^[31]。

3 肿瘤自身引发的继发性骨质疏松

白梦海等^[1]对22例恶性肿瘤患者进行骨密度检查时,偶然发现恶性肿瘤患者骨质疏松发生率为50%,较其他疾病高。除上述的几种机制外,恶性肿瘤细胞的本身分泌也可刺激单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等其他细胞分泌一些细胞因子,如:白介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)、转移生长因子(TGF)。这些细胞因子过去曾被称之为破骨细胞激活因子^[32]。在彭春伟等^[33]的研究中,39例胃癌患者中,15例(38.5%)IL-6表达水平升高,21例(53.8%)IL-8表达水平升高,32例(82.1%)TNF- α 表达水平升高。另外,恶性肿瘤可分泌一种能起全身性作用的体液因子,它有甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)样作用,故被称为甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP),PTHrP可使患者骨组织的破坏作用明显增加,而骨形成受到抑制^[34]。

PTHrP被骨源性转化生长因子 β (TGF- β)上调。肿瘤细胞因子继而作用于骨细胞,导致失调的骨破坏和形成。PTHrP增加RANK(NF- κ B受体激活剂)配体的成骨细胞表达,进而激活破骨细胞^[35]。

4 及时预防与治疗

恶性肿瘤继发性骨质疏松早诊断要先从BMD测量开始,骨密度能反映约70%的骨强度,骨折发生的危险与骨密度低下有关,检测骨密度是目前诊断骨质疏松、预测骨质疏松性骨折风险定量检测指标^[36]。当诊断建立,需按照检验结果采用恰当的措施预防及治疗。双膦酸盐治疗的选择、剂量、持续时间和间隔取决于骨丢失的严重程度和患者的危险因素。当仔细选择和正确治疗时,骨缺陷可以被根除,达到一个积极的骨平衡,可增加高达10%的骨密度^[15]。结合相关研究依据及《中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)》推荐主要药物有活性维生素D、双膦酸盐类药物、降钙素类、甲状旁腺素类似物等^[37]。

在癌症患者中,骨流失严重影响了生存质量。骨折是一个重要并发症,可能由肿瘤转移引起,也可能因肿瘤自身引起,甚至因肿瘤治疗方案诱发。

随着现状医学技术的发展,肿瘤早发现、早诊断、早治疗的落实,患者5年生存率显著提高,但其并发症也越来越明显,如骨转移所致的骨质疏松,极易引起病理性骨折及疼痛,严重影响了肿瘤患者的生活质量,缓解骨转移所致的各种并发症须多方面联合综合治疗以达到更优化的治疗效果。

由于癌症治疗方法,幸存的癌症患者遭受加倍的骨质流失。癌症治疗引起的骨质流失率可能比普通人群高10倍^[38]。肿瘤学中使用的许多方案包含的物质,如果系统地给予这些物质,对骨骼造成不良影响,导致骨质疏松。而在Bartl等^[15]的研究中,患有恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者的化疗方案中包括大剂量的类固醇皮质激素,但这些方案是间歇性给药,而不是连续给药。与卵巢功能不全的女性相反,尽管累积剂量足够高的给予泼尼松龙,这些患者并没有出现骨丢失。因此,损害的程度和程度骨质流失可能取决于放化疗周期的频率和/或每次持续时间。在肿瘤的治疗过程中不可避免的相关性疾病就是骨质疏松,在了解其病因及机制后应在治疗的同时采取及时的“骨保护”可有效提高肿瘤患者生活质量。对于某些癌症,其治疗方法本身已经被提出存在对骨骼有影响的并发症。但大多数治疗方法并未完全罗列出对骨骼运动系统的保护。未来的研究关键方向还是需要癌症治疗过程的早期引入骨骼保护和改善相关功能。

参考文献

- [1] 白孟海,葛宝丰,高梅,等.恶性肿瘤与骨质疏松关系的初步探讨[J].西北国防医学杂志,2000,21(3):241-242.
- [2] 钱军,陈映霞,秦叔逵,等.骨转移癌149例临床分析[J].临床

- 肿瘤学杂志,2000,5(2):120-121.
- [3] 崔建和,崔芹,谭维琴,等.恶性肿瘤患者全身骨显像与骨密度检查的临床分析[J].中国骨质疏松杂志,2008,14(2):123-125.
- [4] 郑翰林,申鹏飞,朱腾飞,等.骨转移癌 217 例临床分析[J].实用医学杂志,2017,33(18):3070-3074.
- [5] 赵元华,罗燕,臧爱华.骨转移癌的治疗进展[J].药品评价,2012,9(12):13-16.
- [6] 夏梦华,程义壮,夏俊勇,等.骨转移癌诊断与治疗中核医学的应用价值研究 [J]. 实用中西医结合临床,2018,18(6):136-137,145.
- [7] 车波. 骨转移癌治疗现状及进展分析 [J]. 中国实用医药,2012,7(20):240-241.
- [8] PATRICK D L, CLEELAND C S, VON MOOS R, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents [J]. Supportive Care Cancer, 2015, 23(4): 1157.
- [9] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 骨转移瘤外科治疗专家共识[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2010,2(02):65-73.
- [10] VOGL T J, NAGUIB N N, NOUR - ELDIN N E, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: results and prognostic factors governing treatment success [J]. Int J Cancer, 2012, 131(3): 733-740.
- [11] 冯丽帅,马旭,田庆华,等.微创介入技术治疗脊柱转移瘤的现状和展望[J].介入放射学杂志,2016,25(8):738-742.
- [12] 夏英鹏,王辉.唑来膦酸(密固达)治疗绝经后无骨转移乳腺癌患者骨质疏松的效果观察 [J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(4):463-466.
- [13] 黄晓红,智生芳,毕伟.乳腺癌术后化疗对骨质密度的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(03):355-357.
- [14] YIP C H W, LIEM G S, MO F K F, et al. Bone Health in Premenopausal Chinese Patients after Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer[J]. Breast Care, 2020, 15(6): 655-666.
- [15] BARTL R, BARTL C. Tumour therapy-induced osteoporosis[M]// The osteoporosis manual. Springer, Cham, 2019: 413-416.
- [16] MAENAUT K, WESTHOVENS R, DEQUEK J. Methotrexate osteopathy, does it exist? [J]. J Rheumatol, 1996, 23(12): 2156-2159.
- [17] RAMIN C, MAY B J, RODEN R B S, et al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women:a prospective cohort study[J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): 134.
- [18] 郭鱼波,郭林涛,沈静,等.乳腺癌内分泌相关骨质疏松的机制及其防治的前景探讨[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(10):1375-1383.
- [19] PFEILSCIFTER J, DIEL I J. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(7): 1570-1593.
- [20] MAILLEFERT J F, SIBILIA J, MICHEL F, et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma [J]. J Urol, 1999, 161(4): 1219-1222.
- [21] 孟瑞,王菊宁.糖皮质激素性骨质疏松的防治进展[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(01):123-126.
- [22] BOJOGA I, ENACHE O, PARFENI O, et al. Challenges in diagnosing and treating a glucagon secreting tumor—case report [C]//21st European Congress of Endocrinology. BioScientifica, 2019, 63:412.
- [23] COHEN B, HILLER N, SZALAT A, et al. Opportunistic Evaluation of Bone Mineral Density By Pet -Ct in Hodgkin Lymphoma Patients[J]. Endocr Pract, 2019, 25(9): 869-876.
- [24] WILLEY J S, LLOYD S A J, NELSON G A, et al. Ionizing radiation and bone loss: space exploration and clinical therapy applications[J]. Clin Rev Bone Miner Metab, 2011, 9(1): 54-62.
- [25] CHANDRA A, LIN T, TRIBBLE MB, et al. PTH1-34 alleviates radiotherapy-induced local bone loss by improving osteoblast and osteocyte survival[J].Bone, 2014, 67(2):33-40.
- [26] KANG Y M, CHAO T F, WANG T H, et al. Increased risk of pelvic fracture after radiotherapy in rectal cancer survivors: A propensity matched study [J].Cancer Med,2019,8 (8):3639-3647
- [27] INOUE K, SHIOMI K, HIGASHIDE S, et al. Metabolic bone disease following gastrectomy: assessment by dual energy X-ray absorptiometry[J]. Br J Surg, 1992, 79(4): 321-324.
- [28] LIEDMAN B, BOSAEUS I, MELSTROM D, et al. Osteoporosis after Total Gastrectomy Results of a Prospective, Clinical Study [J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(11): 1090-1095.
- [29] RINO Y, YAMAMOTO Y, WADA N, et al. Changes in vitamin D after gastrectomy [J]. Gastric Cancer, 2007, 10(4): 228-233.
- [30] ATISUMI Y, RINO Y, WADA H, et al. Changes in bone metabolism after gastric cancer surgery in male patients: a prospective observational study [J]. Gastric Cancer, 2019, 22(1): 237-243.
- [31] ELLIOTT J A, CASEY S, MURPHY C F, et al. Risk factors for loss of bone mineral density after curative esophagectomy [J]. Arch Osteoporos, 2019, 14(1): 6.
- [32] 邱慧敏,蔡海东,陆思琦,等.骨密度测定对恶性肿瘤与骨质疏松的相关性评价 [J]. 同济大学学报(医学版),2008,29(5):132-134.
- [33] 彭春伟,刘广杰,余昌俊.胃癌患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 表达水平及其临床意义分析[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):125-129.
- [34] 徐海前,宋震亚,方美玉.老年消化系统恶性肿瘤对骨密度的影响 [J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(8):1148-1149,1240.
- [35] KOZLOXW W, GUISE T A. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005, 10(2): 169-180.
- [36] 杨迪生.癌症治疗相关骨质疏松的诊治[A].浙江省医学会

- 骨质疏松与骨矿盐疾病分会.2009年浙江省骨质疏松与骨矿盐疾病学术年会暨《骨质疏松症诊治进展》专题研讨会论文汇编[C].浙江省医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会:浙江省科学技术协会,2009,5:24-28.
- [37] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2557-2575.
- [38] STURGEON K M, MATHIS K M, ROGERS C J, et al. Cancer - and Chemotherapy - Induced Musculoskeletal Degradation [J]. JBMR plus, 2019, 3(3): e10187.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1 统计学研究设计 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法等)。主要做法应围绕4个原则:随机、对照、重复、均衡进行概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2 资料的表达与描述 用 $(\bar{x}\pm s)$ 表达近似正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的意义表达清楚,可使用表注在表格下方进行详细说明;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上的刻度值的标法符合数学原则,可使用图注进行必要的说明;用相对数时,分母不宜少于20,要注意区分百分率和百分比。

3 统计分析方法的选择 对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料条件和分析目的,选择合适的统计方法,不能盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选择合适的统计分析方法,不能盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不能盲目套用简单直线回归分析,对于具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面和合理的解释和评价。

4 统计结果的解释和表达 当 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 时应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间的两两比较的 q 检验等)、统计量的具体值(如 $t=3.12, \chi^2=4.36, F=6.86$ 等)、具体的 P 值(如 $P=0.012$);当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%CI。