

水迷宫重复测量数据的方差分析及其在 SPSS 中的实现

邱宏¹, 金国琴², 金如锋¹, 赵伟康³

1. 上海中医药大学基础医学院预防医学与卫生统计学教研室, 上海 201203

2. 上海中医药大学基础医学院生物化学教研室, 上海 201203

3. 上海中医药大学老年医学研究所, 上海 201203

目的: 介绍用 SPSS 11.0 实现水迷宫重复测量资料的方差分析, 以期对采用重复测量设计方案的临床和基础科研工作者提供可借鉴的统计学分析方法。

方法: 应用 SPSS 11.0 中一般线性模型 (general linear model, GLM) 的 repeated measures 和 multivariate 过程对水迷宫重复测量数据进行重复测量方差分析和多元方差分析, 并进行不同时间点和不同组间的两两比较。

结果: 首先通过球形检验 (Mauchly's test of sphericity) 的结果判断重复测量数据之间是否存在相关性, 如存在相关性 ($P \leq 0.05$), 宜进行多元方差分析, 或采用 Greenhouse Geisser 的校正结果; 通过计算个体间 (between subject) 变异, 可分析处理因素有无效应; 计算个体内 (within subject) 变异, 可分析时间因素有无效应, 时间与处理因素之间有无交互效应; 使用重复测量数据多重比较配对的 t 检验法 (Bonferroni 法), 可进行每个分组每个时间点上作用的两两比较; 使用多元方差分析的方法, 可进行每个时间点上每个分组之间作用的两两比较。

结论: 对于重复测量数据的方差分析, 宜采用一般线性模型的重复测量过程方法进行分析。SPSS 统计软件易于实现重复测量数据的方差分析。

关键词: 方差分析; 统计学; SPSS; 线性模型

中图分类号: R573; **文献标识码:** A; **文章编号:** 1672-1977(2007)01-0101-05

Analysis of variance of repeated data measured by water maze with SPSS

Hong QIU¹, Guo qin JIN², Ru feng JIN¹, Wei kang ZHAO³

1. Department of Preventive Medicine and Medical Statistics, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Department of Biochemistry, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

3. Institute of Geriatrics, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Objective: To introduce the method of analyzing repeated data measured by water maze with SPSS 11.0, and offer a reference statistical method to clinical and basic medicine researchers who take the design of repeated measures.

Methods: Using repeated measures and multivariate analysis of variance (ANOVA) process of the general linear model in SPSS and giving comparison among different groups and different measure time pairwise.

Results: Firstly, Mauchly's test of sphericity should be used to judge whether there were relations among the repeatedly measured data. If any ($P \leq 0.05$), multivariate ANOVA should be taken next, or Greenhouse Geisser corrected results should be taken. Treated effect could be evaluated by estimating between subject variance. Repeated measurement effect or its interactive effect with treated group could be evaluated by estimating within subject variance. The method of Bonferroni should be used to do pairwise comparisons of the repeatedly measured data in different measurement time of each treated group. With multivariate ANOVA, data in different treated group of each measurement time could be compared pairwise.

Conclusion: The repeated measures process of the general linear model is suitable for variance analysis of repeatedly measured data. SPSS statistical package is available to fulfil this process.

Keywords: analysis of variance; statistics; SPSS; linear models

基金项目: 国家自然科学基金重点资助项目 (No. 39830450)

Correspondence: Prof. Guo qin JIN; E mail: jinguoqin@yahoo.com.cn

Qiu H, Jin GQ, Jin RF, Zhao WK. *J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2007; 5(1): 104-105. Received March 1, 2006; published online January 15, 2007. Free full text (PDF) is available at www.jcimjournal.com

在中医药防治老年性痴呆的作用机制研究中, 为了动态观察药物对痴呆大鼠空间记忆能力的改善情况, 可测量大鼠在治疗前后不同时间点进行水迷宫实验的潜伏期数据, 此类设计属重复测量设计。不少研究者对此类资料的分析都采用一般类型实验设计资料的单因素方差分析甚至 *t* 检验等不妥当的方法, 而没有考虑到该指标在不同时间点上的关联性或该指标随时间变化的趋势。许多统计学教科书对重复测量资料的方差分析方法有论述但不全面, 特别是方差分析有统计学意义时对其后的进一步在不同时点或不同组间两两比较的方法较少介绍。

我们数年前曾进行中药调心方防治 Alzheimer 型痴呆 (Alzheimer dementia, AD) 作用机制的实验研究^[1]。其中水迷宫重复测量数据的分析是用 SAS 软件完成的。但 SAS 软件过于专业化, 且必须通过编程才能完成运算, 一般人不易掌握。近年来 SPSS 统计软件以它的普及实用性和完美的窗口菜单式操作界面赢得广大医务工作者和科研人员的青睐。在此以一实例介绍用 SPSS 11.0 实现对水迷宫重复测量资料的方差分析, 以期对研究中采用重复测量设计方案的临床和基础科研工作者提供可借鉴的统计分析方法。

1 资料和方法

1.1 资料来源 本文资料来源于国家自然科学基金重点项目“中药防治老年性痴呆的机理研究”(No. 39830450), 为我们数年前进行中药调心方对氧化损伤类 AD 大鼠“有害网络”作用的实验研究中的部分实验数据。

1.2 动物及分组 SD 雄性大鼠, 体质量 (200±10)g, 随机分为 5 组: 正常对照组、假手术组、模型组、模型+中药调心方组 (简称调心方组) 和模型+西药 Aricept 组 (简称 Aricept 组)。

1.3 空间记忆能力测试 采用 Morris 水迷宫法。平台设于迷宫西南象限正中, 水面高出平台 1.5 cm, 水温保持在 19~20℃, 大鼠每天训练 2 次,

分别从正北和正东两个起始点投放, 设定最长游动时限为 70 s, 以秒表计时, 记录大鼠找到平台所需要的时间, 或称潜伏期 (latency)。

1.4 统计学方法 首先对重复测量数据在各时间点之间的关系是否满足 Huynh Feldt 条件进行球形检验 (Mauchly's test of sphericity), 当检验的结果为 $P>0.05$ 时, 说明重复测量数据之间实际上不存在相关性, 资料满足 Huynh Feldt 条件, 可以用重复测量设计资料的单变量方差分析处理资料; 反之, 当 $P\leq 0.05$ 时, 表明资料不满足 Huynh Feldt 条件, 此时需采用校正方法对单变量方差分析进行校正, 或将从各时间点上测得的数据视为测自不同的指标, 采用多变量方差分析。还可进一步考察各时间点上数据之间是否具有某种特殊关系 (称为协方差结构), 从而采用更细致的混合模型分析法。

本文主要讨论用一般线性模型 (general linear model, GLM) 的重复测量过程实现重复测量资料的单变量方差分析, 并用多因素方差分析过程实现每个时间点上组间的两两比较。

数据文件格式: 每个变量按列记录。以 group 变量表示资料的分组 (1~5 分别代表正常对照组、假手术组、AD 模型组、调心方组和 Aricept 组), 以 day 11 和 day 12、day 21 和 day 22、day 31 和 day 32、day 41 和 day 42、day 51 和 day 52 变量分别代表 5 d 中每天两次测量的潜伏期数据。并求出每天两次测量结果的算术平均值分别以 day 1~day 5 五个变量存入数据文件中。

2 分析步骤及结果

2.1 通过球形检验的结果判断重复测量数据之间是否存在相关性 球形检验的结果 $P<0.01$, 说明 5 次重复测量的数据间存在高度的相关性, 宜用多元方差分析进行检验或按表右侧给出的 3 种校正方法对一元方差分析进行校正 (校正系数为 Epsilon)。一般推荐使用 Greenhouse Geisser 的校正结果。主要结果见表 1。

表 1 球形检验的结果
Table 1 Mauchly's test of sphericity

Measure: MEASURE_1								
Within subject effect	Mauchly's W	Approx. Chi Square	df	Sig.	Epsilon			
					Greenhouse Geisser	Huynh Feldt	Lower bound	
Day	0.435	67.694	9	0.000	0.769	0.840	0.250	

其分析步骤如下:

Analyze→General Linear Model→Repeated Measures

Within subject factor name 框: 改为 day(定义重复测量的变量名为 day)

Number of levels 框: 键入 5: (重复测量的天数为 5 d)

Within subject variables 框: day+ day5 (day+ day5 代表 5 d 测量结果)

Between subject factor 框: group

选中 Custom(自定义模型)

Within subject Model 框: day(分析 5 次重复测量间有无随时间变化的趋势)

Between subject Model 框: group(只分析主效应)

2. 2 分析时间、分组因素的作用以及时间和分组之间的交互作用 重复测量资料的单变量方差分析较一般类型实验设计资料的方差分析要复杂一些, 由于由个体形成的区组因素与处理因素之间存在包含关系, 需要从其中分解出反映个体间变异的部分作为度量处理因素效应大小的误差项; 而度量“时间因素”和“处理与时间之间的交互作用”效应的大小时, 需要用个体内(within subject) 变异部分算得的结果作为误差项。

个体内变异部分的计算结果显示, 时间因素(day) 有统计学意义($P < 0. 05$), 说明测量指标(潜伏期) 有随时间变化的趋势; 但时间和分组的交互作用(day× group) 没有统计学意义($P > 0. 05$), 说明时间因素的作用不随着分组的不同而不同。见表 2。

个体间变异部分的计算结果显示, group 的 P 值小于 0. 05, 说明分组因素起作用, 各组潜伏期指标总体而言不同。见表 3。

表 2 个体内变异部分的计算结果
Table 2 Tests of within subject effects

Measure: MEASURE_1					
Source	Type III sum of squares	df	Mean square	F	Sig.
Day					
Sphericity assumed	18 904. 952	4	4 726. 238	46. 387	0. 000
Greenhouse Geisser	18 904. 952	3. 075	6 147. 179	46. 387	0. 000
Huynh Feldt	18 904. 952	3. 361	5 624. 645	46. 387	0. 000
Lower bound	18 904. 952	1. 000	18 904. 952	46. 387	0. 000
Day× group					
Sphericity assumed	1 143. 810	16	71. 488	0. 702	0. 792
Greenhouse Geisser	1 143. 810	12. 302	92. 981	0. 702	0. 753
Huynh Feldt	1 143. 810	13. 444	85. 077	0. 702	0. 766
Lower bound	1 143. 810	4. 000	285. 952	0. 702	0. 593
Error (Day)					
Sphericity assumed	33 826. 378	332	101. 887		
Greenhouse Geisser	33 826. 378	255. 257	132. 519		
Huynh Feldt	33 826. 378	278. 971	121. 254		
Lower bound	33 826. 378	83. 000	407. 547		

表 3 个体间变异部分的计算结果
Table 3 Tests of between subject effects

Measure: MEASURE_1. Transformed variable: average					
Source	Type III sum of squares	df	Mean square	F	Sig.
Intercept	159 748. 892	1	1 159 748. 892	250. 097	0. 000
Group	17 446. 070	4	4 361. 517	6. 828	0. 000
Error	53 016. 075	83	638. 748		

借助于 Plots 子菜单作出 5 d 重复测量指标的均数变化趋势图,可以直观地看出测量指标随时间的变化趋势,而且 5 组资料随时间变化的趋势大致相同。见图 1。

绝大多数研究者都希望继续分析每组资料在不同时间点上的差别,特别是每一个时间点上 5 组均数的差别,这就需要进一步做不同时间点或不同组间的两两比较。

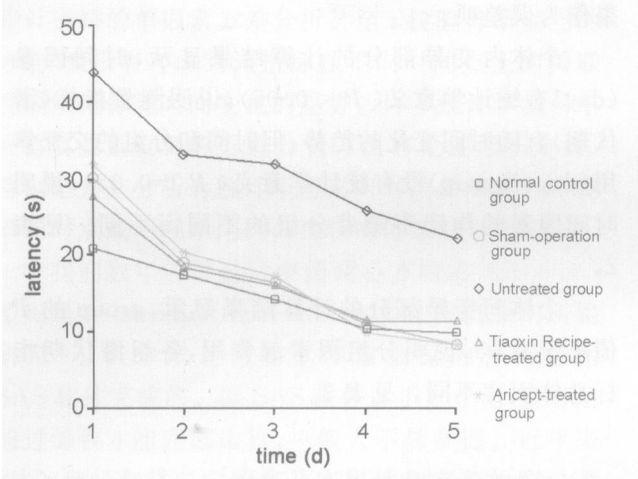


图 1 各组 5 d 重复测量指标的均数变化趋势图

Figure 1 The trend for average latency of each group during 5 days

2.3 每个时间点上 5 个分组之间的两两比较 与正常组比较,假手术组大鼠潜伏期无显著变化,提示假手术对大鼠空间学习记忆能力无明显影响;AD 模型鼠潜伏期则显著延长 ($P<0.05$),提示 AD 模型鼠空间学习记忆能力出现障碍,调心方和 Aricept

对 AD 模型鼠延长的潜伏期有显著的改善作用 ($P<0.05$)。见表 4。

其分析步骤如下:

Data→Split Files

选中 Analyze all cases, do not create groups (取消对数据文件的拆分)

Analyze→General linear model→Multivariate (调用多元方差分析过程)

Dependent variables: 选入 day1+ day5

Fixed factors: group

Continue

Model

选中 Custom

Model 框: group

Continue

Post Toc

Post Toc Tests for: group

选中 LSD(选择 LSD 为两两比较的方法,两两比较方法的选择原则同单因素方差分析)

Continue

Options

Display means for: group

Display: Descriptive statistics(输出对资料的描述)

Continue

OK

表 4 调心方对氧化损伤 AD 大鼠空间学习记忆障碍的影响

Table 4 Effects of Tiaoxin Recipe on spatial memory of deleterious network of oxidative damaged AD rats

($\bar{x}\pm s, s$)

Group	n	Latency at different time				
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Normal control	16	20.8±8.3	17.3±8.5	14.1±9.3	10.3±5.8	9.9±6.7
Sham operation	12	30.1±12.9 [△]	19.0±7.1 [△]	16.4±8.9 [△]	10.9±5.7 [△]	8.3±5.5 [△]
Untreated	20	43.9±17.9 [*]	33.1±23.4 [*]	31.8±25.1 [*]	25.9±24.3 [*]	22.2±24.9 [*]
Tiaoxin Recipe treated	20	27.6±14.1 [△]	18.4±15.5 [△]	15.9±9.1 [△]	11.4±5.4 [△]	11.3±10.2 [△]
Aricept treated	20	31.8±16.8 [△]	21.5±17.0 [△]	17.2±13.6 [△]	10.0±7.1 [△]	8.4±3.6 [△]

^{*} $P<0.05$, vs normal control group at the same time point; [△] $P<0.05$, vs untreated group at the same time point.

2.4 每个分组在 5 个时间点上的两两比较 因每个分组在 5 个时间点上的两两比较结果输出内容较多,本文省略,研究者可根据自己的分析目的和需要选用。本例资料结合均数图即可直观看出各组大鼠潜伏期随时间的变化趋势,可不必做 5 个时间点上的两两比较。

其分析步骤如下:

Data→Split Files

选中 Organize output by groups: group(按分组对数据文件进行拆分)

Analyze→General linear model→Repeated measures

Within subject factor name 框: 改为 day (定义重复测量的变量名为 day)

Number of levels 框: 键入 5; (重复测量的次数为 5 次)

Within subject variables 框: day1 day5 (day1-day5 代表 5 次测量结果)

选中 Custom (自定义模型)

Within subject Model 框: day (分析 5 次重复测量间的趋势)

Display means for: day

选中 Compare main effects

Confidence interval adjustment: LSD (none) (但当校正系数 Epsilon < 0.7 时推荐选择 Bonferro-ni 法进行两两比较)

3 讨 论

重复测量是指对同一观察对象的同一观察指标在不同时间或环境下进行的多次测量, 用于分析观察指标的变化趋势及有关的影响因素。临床和基础研究中常见这样的设计: 中医药防治神经退行性疾病的作用机制研究中, 为了动态观察药物对痴呆大鼠空间记忆能力的改善情况, 测量大鼠在治疗前后不同时间(治疗前, 治疗后 1、2、3、4、5、6 和 7 d)进行水迷宫实验的潜伏期; 中西医结合治疗哮喘, 为了动态观察治疗方案对病人生命质量的改善情况, 测量病人治疗前后不同时间(治疗前, 治疗后 1 个月、3 个月、半年、1 年和 2 年)的生命质量量表的评分。此类设计均属重复测量设计, 应该考虑用重复测量设计的方差分析方法。

就本文实验资料而言, 若要对 5 个时间点上的测量结果进行两两比较, 由于各次测量结果间存在

相关, 故不宜采用成组比较的 t 检验方法或一般类型实验设计的单因素方差分析进行两两比较, 而应使用重复测量数据多重比较配对的 t 检验法 (Bonferroni 法)。另外, 可以采用重复测量数据的方差分析, 用数学模型精确地表达反应变量随时间的变化趋势, 如建立多项式函数等^[2]。

本文借用中医药防治老年性痴呆实验研究中的水迷宫实测资料, 详细探讨了用 SPSS 11.0 统计软件进行重复测量设计资料方差分析的具体步骤和分析结果的解释与运用^[3]。所得结果与 SAS 6.12 统计软件的分析结果完全一致^[4]。SPSS 窗口式、菜单式的操作界面美观易学, 深受广大医学科研工作者的喜爱, 有较高的普及率。我们将 SPSS 软件处理水迷宫重复测量数据的分析方法整理成此文, 以期对水迷宫测试数据及其他采用类似重复测量设计的研究者进行资料分析提供借鉴和参考。

REFERENCES

- 1 Qiu H, Jin GQ, Zhao WK, *et al*. Establishment of analogous oxidative damaged Alzheimer's disease rat model and effect of Tiaoxin Recipe on it. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2003; 23(8): 603-605. Chinese with abstract in English.
邱宏, 金国琴, 赵伟康, 等. 氧化损伤类阿尔茨海默病大鼠模型的建立及调心方的作用. *中国中西医结合杂志*. 2003; 23(8): 603-605.
- 2 Hu LP. Data analysis of repeated measurements. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2003; 37(4): 293-294. Chinese.
胡良平. 如何比较重复测量结果. *中华预防医学杂志*. 2003; 37(4): 293-294.
- 3 Zhang WT. Textbook of statistical analysis with SPSS 11. Beijing: Beijing Hope Electronic Press. 2002; 32-63. Chinese.
张文彤. SPSS 11 统计分析教程 (高级篇). 北京: 北京希望电子出版社. 2002; 32-63.
- 4 Yu SL, Xiang HY. Methods of data analysis of repeated measurements and SAS. Beijing: Science Press. 2004; 1-48. Chinese.
余松林, 向惠云. 重复测量资料分析方法与 SAS 程序. 北京: 科学出版社. 2004; 1-48.