

21世纪高职高专规划教材 · 生化制药系列



制药试验设计与统计技术

ZHIYAO SHIYAN SHEJI YU TONGJI JISHU

● 主编 陈秀虎 杨敏 副主编 苏成柏 主审 白厚义



中国人民大学出版社

21 世纪高职高专规划教材·生化制药系列

制药试验设计与统计技术

主 编 陈秀虎 杨 敏

副主编 苏成柏

参 编 黄永敬 刘细群 李长洪 唐小付

主 审 白厚义

中国人民大学出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

制药试验设计与统计技术/陈秀虎, 杨敏主编.

北京: 中国人民大学出版社, 2010

21 世纪高职高专规划教材·生化制药系列

ISBN 978-7-300-12487-2

I. ①制…

II. ①陈… ②杨敏

III. ①制药工业-实验-高等学校: 技术学校-教材 ②制药工业-医学统计-高等学校: 技术学校-教材

IV. ①TQ46-33 ②R195.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 140291 号

21 世纪高职高专规划教材·生化制药系列

制药试验设计与统计技术

主 编 陈秀虎 杨 敏

副主编 苏成柏

参 编 黄永敬 刘细群 李长洪 唐小付

主 审 白厚义

出版发行 中国人民大学出版社

社 址 北京中关村大街 31 号

邮政编码 100080

电 话 010-62511242 (总编室)

010-62511398 (质管部)

010-82501766 (邮购部)

010-62514148 (门市部)

010-62515195 (发行公司)

010-62515275 (盗版举报)

网 址 <http://www.crup.com.cn>

<http://www.ttrnet.com>(人大教研网)

经 销 新华书店

印 刷 三河汇鑫印务有限公司

规 格 185 mm×260 mm 16 开本

版 次 2010 年 8 月第 1 版

印 张 9.75

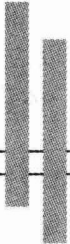
印 次 2010 年 8 月第 1 次印刷

字 数 209 000

定 价 22.00 元

版权所有 侵权必究

印装差错 负责调换



前 言

《制药试验设计与统计技术》是应用概率论与数理统计原理，对医药、生物等相关领域的资料进行正确的搜集、整理、分析和解释，以揭示其统计规律性的应用工具学科，是提高学生职业素质和今后可持续发展的重要应用工具。

本书作为职业教育类规划教材之一，以制药厂药品的质量检验和生产工艺参数的选择与调整为主要背景，以食品厂食品的质量检验和酶解工艺参数的选择与调整为知识拓展背景，以质量检验员和生产技术员的工作过程为主线组织构建 A 线课程教学框架和 B 线拓展训练结构。A、B 两条线都设计了两个项目，A 线是：药品 A 的质量检验和生产工艺参数的选择与调整；B 线是：食品 A 的质量检验和酶解工艺参数的选择与调整。本书本着“基础理论适度够用、实用、简化统计手段、应用真实背景、突出职业能力培养”的指导原则选择组织教学和训练内容。同时在保持数理统计知识系统性的前提下，把常用的基本试验设计与统计分析进行重组序化融合为一体，以 Microsoft Office Excel 作为统计分析工具，淘汰手工公式计算过程，实现统计理论与应用的融合，培养高职学生对常用办公软件的应用能力，突出高职学生知识应用能力的培养，体现“学以致用”和教学“与时俱进”的特点。

本书具有以下主要特点：

1. 教材的内容选择方面，在保证基础知识系统完整的前提下，以学生将来的工作岗位对知识和技能的需要为原则，以培养学生的职业能力为目的，坚持理论必需够用为度；以真实的科研和工作实例作为背景，以真实的或虚拟的任务为载体，以工作的基本过程为主线组织教学内容，把简洁易懂的 Microsoft Office Excel 自带统计分析工具引入实际统计工作过程，把常用的基本试验设计与统计知识进行重组与序化，以形成新的课程内容体系。教学内容的叙述通俗易懂，课后训练富于启发性，便于教学以及学生对知识的掌握，体现知识的应用与创新。

2. 教材的组成结构方面，以制药厂药品的质量检验和生产工艺参数的选择与调整为主要背景，以质量检验员和生产技术员的工作过程为主线构建 A 线课程教学内容框架；以食品厂食品的质量检验和酶解工艺参数的选择与调整为知识拓展背景，以质量检验员和生产技术员的工作过程为辅线构建 B 线课程训练内容。根据质量检验员和生产技术员的工作过程，参考现代企业全面质量管理的 DMAIC 方法的工作过程，设置工作的任务背景和工作任务。遵循 DMAIC 方法，以具体的工作实例为构架，按照项目定义（Define）、数据收集（Measure）、数据分析（Analysis）、项目改善（Improve）和项目控制（Control）组织编排教学内容体系。

3. 突出教学过程中教、学、做的一体化。以往的统计课程的教学一般重视理论和方法，而忽视了统计实际应用技能的培养。本书以工作任务为驱动力，促使学生主动学习，



体现其在教学中的主体地位。本书以企业工作的标准为主要评价考核标准，以学生的工作过程表现和可展示的作品为主要评价考核的内容。在计算机机房上课，教师可以边演示，学生边练、边思考，同时师生互动，使课堂气氛活跃，从而达到“教、学、做一体化”的目的。

本书由陈秀虎、杨敏主编，白厚义教授主审。陈秀虎、杨敏负责全书的整体设计、教学大纲的拟订和全书统稿工作。苏成柏副教授参加了整体设计和修订。主要参编人员有：黄永敬、刘细群、李长洪、唐小付。广西大学白厚义教授对本书的编写提出了许多宝贵的意见。本书编著时注重所涉及内容的实用性与教学过程的可操作性，参考了国内外多种教材和参考文献，并得到中国人民大学出版社的大力支持，在此一并表示衷心的感谢。

尽管我们在编写和组稿的过程付出了不少努力，并进行了一个学期的教学试用和完善，但由于编写时间仓促和学识水平有限，书中疏漏和不妥之处在所难免，恳请各位专家、读者批评指正，以便今后修正完善。

编 者

2010年6月

目 录

项目一 药品检验的统计技术

项目导读	2
任务一 单因素试验设计	3
单元一 确定试验的基本要素	4
单元二 选取样本	5
单元三 合理安排试验因素	7
任务二 数据资料收集与整理	12
单元一 数据资料的收集	13
单元二 数据资料的整理	15
任务三 检验结果的判断	30
单元一 平均数的计算	31
单元二 变异性特征数的计算	34
单元三 生产过程能力评价	38
任务四 产品分布区间估算	43
单元一 产品的概率及分布	44
单元二 产品分布概率的计算	47
单元三 产品分布区间估算	51

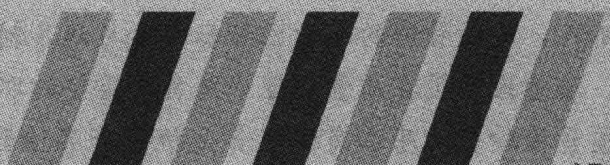
项目二 生产工艺参数的选择与调整

项目导读	64
任务五 计量指标单工艺参数分析	66
单元一 单因素对照组试验设计	67
单元二 单组数据资料分析	69
单元三 两组数据资料分析	75
任务六 分类计数指标单工艺参数分析	83
单元一 χ^2 -检验与多试验组设计	84
单元二 行×列表数据资料分析	85
单元三 四格表数据资料分析	91
单元四 行×列表数据资料分割分析	95

单元五 配对四格表数据资料	97
任务七 单工艺参数的寻优	101
单元一 单因素梯度试验设计	102
单元二 单因素回归分析	103
单元三 相关分析	115
任务八 多工艺参数的寻优	122
单元一 正交试验设计	123
单元二 试验数据的统计分析与寻优	129
附 录	138

项目一

药品检验的统计技术



项目导读

药品生产企业的管理都是围绕着质量管理展开的。质量管理活动贯穿于药品制造的始终，从原材料供应商的审计到产品的终质量评价；从成品的发运到出现紧急情况时的药品撤回；从生产过程的监控到企业的自检，质量管理活动无所不在，质量管理的职责已经融入参与药品制造的各部门的所有员工的职责中了。质量检验员在质量管理中肩负着重要的职责，起关键性的作用。

质量检验员的基本岗位职责是执行产品检验标准，对生产过程进行控制。具体的工作是负责生产产品加工过程的质量检验和控制，以及产品的试验和测试，对出现的产品质量问题进行处理和分析，并针对较大质量问题做好反馈，提出改善方案。每月针对生产过程中产品的检验结果和质量状况进行汇总，并运用统计技术进行分析。配合公司做好新产品、新材料的开发和试验，以及工艺改良的检验和反馈。

检验员检验药品的基本工作流程和所需的知识点是：第一，设计检验方案（对象、获取样本的方法、样本的数量）；第二，按药典指定的分析方法对抽样药品进行样本分析（本课程不涉及）；第三，正确记录检验数据（数据收集）；第四，制作图表或报表数据（数据整理）；第五，根据药典标准判断检验结果（计算特征数）；第六，估算产品的分布区间（数据描述）；第七，出具检验报告或建议报告。

本项目根据质量检验的工作职责和基本的检验工作流程划分为4个基本的任务单元。同时考虑到后续内容的需要，进行了一定的拓展。

项目背景：微生物药物生产中的发酵是指将长好的种子移入发酵罐，微生物在发酵罐中生长与代谢活动得到最大限度的发挥。发酵期间为了确保全过程的各种条件符合微生物的需要，要进行科学的系列工艺参数的监测。在妥布霉素的生产和试验中需要监测的参数有温度、压力、溶氧度、搅拌转速、泡沫情况、发酵液黏度、菌丝形态、菌丝量、pH值和中间代谢物的浓度等，生产过程中最主要的因素是温度、pH值、压力、溶氧度和搅拌转速。在实际生产中要根据工艺要求，对各种参数进行适当的调整，以求妥布霉素发酵终结时达到最大产量（或发酵的最大利用率）。作为生产质量检验员，应考虑怎样才能在妥布霉素发酵的生产环节中履行自己的检验工作职责。

任务一 单因素试验设计

◎ 能力目标

能应用试验设计的基础知识,按特定的生产、研究试验条件的要求,设计一个单因素的试验方案,并能应用试验设计的基本要素和原则等知识,对其可行性进行正确的评价。

◎ 知识目标

1. 了解试验设计的基本作用、试验设计的基本术语。
2. 理解试验设计的含义、基本要素和基本原则的内涵。
3. 掌握试验设计的3个基本要素和4个基本原则在设计中的应用。

◎ 素质要求

要有科学试验的严肃性和职业道德。

◎ 任务背景

1. 如果质量主管指定你负责对某制药厂生产的3批药品A进行主含量检验,这3批药品的数量分别是412件、36件和3件。
2. 某药厂根据生产的状况,需对发酵工艺的技术参数进行调整,通过查阅资料和生产经验发现影响发酵终产量最主要的工艺参数有温度、pH值、压力、溶氧度和搅拌转速。经研究决定首先进行温度的调整试验(首先需要制订一个单因素试验方案)。

◎ 工作任务

1. 设计一个检验3批药品A(分别是412件、36件和3件)的检验方案,即试验方案。在检验方案中要明确检验的对象、抽样的方法、数量和检验的判定标准等基本要素。
2. 根据上述工作背景,协助技术员完成一个单因素试验方案的设计工作。

◎ 工作步骤

1. 制订药品检验方案的基本流程:第一步,确定检验的对象(性质和检验的内容);第二步,正确地获取样本(抽样的方法与数量);第三步,确定检验的方法(按药典进行,本课程不涉及);第四步,判断检验的结果;第五步,出具检验报告(包括对结果的评析)。
2. 安布霉素发酵工艺单一参数试验设计的工作过程:首先,明确试验目标(试验效果标准);第二步,拟订试验方案(计划),包括查阅资料或根据过去的生产经验确定影响试验目标的主要工艺参数(试验因素);第三步,合理安排试验因素(主要是因素水平的确定,基本方法是以资料查阅值或生产经验值为中间值,设置试验因素水平与梯度);第四步,完成试验方案。

单元一 确定试验的基本要素

科学的萌芽产生于生产实践,但人们往往只能从表面上或整体上去比较,肤浅地、笼统地认识所发生的现象。要想深入地认识和掌握事物的内在规律性,还必须借助于科学试验。科学试验就是用人工的办法使欲研究的现象发生在便于研究的条件和环境中,用严密的手段和方法来检验假设能否成立,在日常工作和生活中简称为试验。科学试验已成为人们认识世界、改造世界的有力武器。试验设计是科学试验的有效工具和手段,属于数理统计的范畴,是一门复杂的学科,根据专业不同可以分成不同的试验设计学科。

试验设计 (design of experiment, DOE) 是指在试验研究工作进行前应用一些数理统计原理,制订合理的试验方案,正确地安排试验条件,控制试验误差,使研究者可以利用较少的人力、物力和时间,而获得全面、可靠的数据信息,再通过科学工作者对数据的处理,得出科学结论的工作。它的核心意义在于为消除或控制非处理因素的干扰,把试验误差控制在最低的限度。

试验设计的基本要素包括研究对象、处理因素和试验效应。例如用降压灵治疗高血压患者,观察患者使用该降压药物前后的血压变化。在这一临床试验中,高血压患者是研究对象,治疗用药物是处理因素,血压的变化是试验的效应指标。

一、研究对象

研究对象 (study subject) 也称为观察对象或受试对象,可以是人,也可以是动物。不同的研究类型常选择不同的研究对象。选择研究对象应满足以下基本条件: (1) 敏感性,即研究对象应对施加的处理因素比较敏感,容易显示处理因素所引起的试验效应; (2) 特异性,即研究对象对处理因素有较强的特异性,便于排除非处理因素的干扰和影响; (3) 稳定性,即研究对象对施加的处理因素的反应有较好的稳定性,以便有效地控制试验误差; (4) 可行性,即在试验中,应考虑在一定的时间内是否能够得到足够的、符合条件的研究对象。由于研究对象的选择,对试验结果有着极为重要的影响,一旦研究对象的来源、组成、标准、条件及选择方法确定后,在整个研究过程中就不应轻易更改,即要求研究对象尽可能标准化。

二、处理因素

处理因素 (treatment factor) 也叫试验因素或被试因素,它是指给研究对象施加的不同的处理内容 (包括物理、化学、生物等处理因素),以观察研究对象所产生的效应。如每项试验设计只有一个处理因素,即为单因素设计。如一项试验设计有多个处理,则称为多因素试验设计。本章主要介绍单因素试验设计。

确定处理因素时应注意以下几个问题:

- (1) 明确处理因素,控制非处理因素。
- (2) 确定处理因素的数量和水平。
- (3) 处理因素必须标准化。

三、试验效应

试验效应 (experimental effect) 是指处理因素作用于研究对象而产生的各种反应。反映试验效应的指标可分为定性指标和定量指标两大类,如是否痊愈、有无血尿等为定性指标,而血压、心率、身高、体重、激素含量等为定量指标。一般来说,在样本容量一定的情况下,定量指标优于定性指标。凡是能用定量指标反映的试验效应,最好用定量指标来反映。如必须选择定性指标,一定要将该指标标准化。

根据以上内容,任务中要检验的药品和发酵的工艺就是试验要研究的对象,发酵工艺的参数(如温度)就是试验的处理因素,发酵的产量的高低(原料利用率)就是试验的效应。

单元二 选取样本

在生产和试验中,人们常常从研究对象的总体中抽出部分个体进行研究,用个体中的共性来估算和描述整体的性质和变化的趋势,用个性的变异情况来分析和估计研究的偏差程度。所以,抽样的方法和抽取样本的多少都会影响试验的结果。在实际工作中,研究的对象不同或同一对象的研究目的和研究方法不同,抽样的方法和数量也不相同。

一、总体与样本

总体 (population) 是指研究对象的全体,也就是我们所指事件的全部,又分为无限总体与有限总体。例如:欲研究广东省 2008 年 7 岁健康男孩的身高,那么,观察对象是广东省 2008 年的 7 岁健康男孩,观察单位是每个 7 岁健康男孩,变量是身高,变量值(观察值)是身高测量值,则广东省 2008 年全体 7 岁健康男孩的身高值构成一个总体;本任务单元中待检的全部 3 批药品就是总体。在自然界中大部分事物为无限总体,对于无限总体的研究是抽取部分个体作为研究对象,通过对这部分抽样个体的统计分析来推断全体总体。

样本 (sample) 是从研究总体中抽出的若干作为研究对象的个体单元。例如,在 3 批待检药品中,抽出一定数据的药品作为全部待检药品的代表接受检验,那么,这些抽出来接受检验的药品就是样本。为什么要抽样检验呢?因为被研究的总体常常是很大的或者是无穷的,我们无法得到它,或者是生产不允许。统计学好比是总体与样本间的桥梁,能帮助人们设计与实现如何从总体中科学地抽取样本,使样本中的观察单位数(样本容量, sample size)恰当,还能帮助人们挖掘样本中的信息,在一定可信程度上推断总体的规律性。

二、随机抽样

总体中每个个体均有相等的机会抽作样本的这种抽样方法,称为随机抽样 (random sampling)。随机抽样可以避免主观和偏见,是一种常用的抽样方法。生产试验中,常用的随机抽样方法主要有以下 4 种。

1. 简单随机抽样

适用于个体性质均匀的总体,抽样前需要对每个样本都编号,然后借助随机数字表或计算机进行随机抽样。用随机数字表抽样时,可随机确定一个起始数字,之后向任意方向读数,直到选够所需样本数。对于简单的总体,如药品的检验抽样可采用日常生活中的抓

阄、抽签等方式进行随机抽样。

2. 系统抽样

系统抽样也称等距抽样,也适用于个体性质均匀的总体。抽样时,研究者可先随意选取一个样本作为起始样本,然后按一定间隔加以抽取。但是应当注意的是,其样本必须是随机排列的。否则,所采用的间隔一旦与样本排列的规律性相符,抽出的样本就不具有随机性了。这种方法较为简单省力,在同一批药品检验中常采用这种抽样法。

3. 分层抽样

当样本对象的性质差异比较大时,可以将对象按照一定属性预先分成若干类,这些类就是所谓的“层”,然后再对各层中的样本分别进行随机抽取,这样的方法叫做分层抽样。该方法可以使较大规模的调查变得较为简单,同时也便于对样本中的不同群体进行比较,调查的精确性也会有所提高,因此适用于多批药品抽样。如把每批药品作为一层,有几批药品就分几层,然后在每层中进行简单随机抽样。

4. 多级抽样

多级抽样就是当调查规模、样本数量太大时,可以对样本分为几级抽取对象,这样就使得大面积调查易于实施。应当注意的是,由于每抽取一级都会产生误差,级数越多误差越大,因此多级调查的分级一般不会超过3级。这种方法适用于药品营销的市场调查。

三、样本容量的确定

样本中所包含个体的个数,或样本所含的元素个数,称为样本容量,常用 n 表示。样本容量的确定是比较复杂的问题,既要有定性的考虑也要有定量的考虑。样本量的大小不取决于总体的多少,而取决于研究对象的变化程度、所要求或允许的误差大小(即精度要求)和要求推断的置信程度。也就是说,当研究的现象越复杂,差异越大时,样本量要求越大;当要求的精度越高,可推断性要求越高时,样本量要求越大。

1. 抽样调查

在实际工作中,一般抽样调查的样本量都要大于30。在精确度要求在95%时,根据调查对象的目的指标,具体的大小可以用下面的公式进行计算:

$$\text{公式 1 (计量或计数指标)} \quad n=4S^2/\Delta^2$$

$$\text{公式 2 (百分率指标)} \quad n=4pq/\Delta^2$$

公式中的 n 为抽样样本数, S 为总体标准差或前人做试验得到解到的样本标准差, p 为调查的估计百分率, q 等于 $1-p$, Δ 是允许误差度。

例 1.1 某药品连锁总店想了解药店营业员服务情况,对顾客进行满意度调查。估计本次调查顾客满意率为90%,需要调查多少顾客才能满足调查的要求?(置信度为95%)。

解: $n=4pq/\Delta^2=4\times 90\%\times (1-90\%)\div 0.05^2=144$ (人)

本次调查至少需要调查144名顾客才能满足调查的要求。

2. 抽样检验

检验的对象(产品)属于均匀个体的总体,检验抽样与调查抽样相比要求的样本容量较小。抽样的多少根据总体(待检产品)的大小来确定。一般情况下,待检产品个数(N)小于或等于3时,进行全检;大于3时需要利用公式进行计算,具体的计算公式如下:

$$(1) 3 < \text{待检产品} \leq 300: n = \sqrt{N} + 1$$

$$(2) \text{待检产品} > 300: n = \frac{\sqrt{N}}{2} + 1$$

公式中的 n 为抽取的样本数, N 为总体 (待检产品) 数。

例 1.2 现对两批药品进行质量检验, 已知第一批药品有 412 件, 第二批有 36 件, 计算每批药品需要抽样的个数。

解: 第一批抽样数 $n = \frac{\sqrt{N}}{2} + 1 = \frac{\sqrt{412}}{2} + 1 = 11$ (件)

第二批抽样数 $n = \sqrt{N} + 1 = \sqrt{36} + 1 = 7$ (件)

从第一批产品中随机抽出 11 件, 第二批产品中抽出 7 件, 然后再从这抽出的 18 件中, 随机抽取药典要求检验用量的 3~5 倍, 每样重复 3 次进行检验。

四、试验误差

(1) 误差 (error): 观察或测定结果与它对应的真值之差。按其来源和性质可分为随机误差、系统误差和人为误差 3 种。

(2) 随机误差 (random error): 试验过程中, 由于各种无法控制的随机因素所引起统计量与参数之间的偏差。主要是由抽样造成的样本指标与总体指标间的差异。此种误差不能消除, 试验设计时常利用样本的代表性、样本量适度和随机化的原则等手段将其减小。

(3) 系统误差 (system error): 由于某个或某些固定因素 (如仪器不准、灵敏度不一致和试验人员操作不统一、不规范等) 所引起的误差。此误差遵循一定的变化规律, 可以通过校正仪器、规范操作规程等办法进行控制。

(4) 人为误差或错误 (error): 非自然因素引起的, 由于人为的粗心大意, 比如抄写错误、计算错误、不合理的合并等, 引起统计量和参数之间较大的偏差, 此种误差可以消除。

单元三 合理安排试验因素

试验设计的关键之一就是合理的安排试验因素。如果试验因素安排得合理, 试验的误差就小、数据就真实、结果就正确, 能够指导生产。否则, 试验的误差就大、数据就不正确、结果就错误, 会误导生产, 造成不必要的损失。由此可见, 合理的安排试验因素是取得试验成功的关键。在试验设计中, 合理的安排试验因素要遵守以下 4 个基本原则。

一、对照原则

有比较才能有鉴别。要探讨处理因素对受试对象的影响, 在试验设计中必须设立对照。有无对照及设置对照是否合理, 是衡量试验设计是否科学、严谨的重要标志。

通常情况下, 对照分为如下几类:

(1) 空白对照: 也叫正常对照, 它是指给对照组不施加任何处理因素。

(2) 安慰剂对照: 是指给予对照组安慰剂。安慰剂是指外形、大小、色泽、气味等特征与试验组所用药物或试剂相同, 但无处理效应。使用安慰剂可以避免对照组病人与试验

组病人产生不同的心理作用。

(3) 标准对照：是指对照组的研究对象接受使用公认的标准方法处理，而试验组研究对象接受新的药物或方法。

(4) 相互对照：是指几种处理因素互为对照。

(5) 历史对照：是将以往的研究结果作为对照。

(6) 自身对照：是试验与对照在同一受试对象身上进行，这种对照叫做自身对照。

研究设计中，设置对照组应注意 3 个问题：第一，保持组间一致；第二，对照组例数要适当；第三，避免多余对照。

二、随机原则

随机原则是对研究数据进行统计推断的前提。这里的“随机”包含两层含义：一是随机抽样；二是随机分配。随机抽样是指被每一观察对象都有相等的机会从总体中被抽出。随机分配是指样本中的每一个研究对象都有完全相等的机会被分配到每个处理组。

三、重复原则

重复 (replication) 是指各处理组和对照组要有足够的例数。重复的第一个意思是指重复试验或平行试验；第二个意思是指样本容量大小和重复次数的多少。这里的样本容量是指观察例数的多少，习惯上也叫做样本大小。

四、均衡原则

均衡原则也称为齐同原则。它包括两层含义：一是不同的试验组之间的非处理因素应该均衡一致；二是试验组和对照组中的非处理因素应该均衡一致。非处理因素控制的好，就能有效地反映出处理因素的试验效应。

当试验的对象、处理因素、因素水平和试验效果指标确定后，我们就可以根据试验设计的原则，进行试验方案的设计了。

例如，影响妥布霉素发酵工艺的单一参数试验方案设计过程如下：

第一步，确定试验的效果标准是发酵的终产量；第二步，确定主要试验因素，通过查阅资料和根据生产经验知道温度是影响发酵终产量最主要的工艺参数；第三步，确定试验因素水平，根据资料和生产经验，该生产工艺常用的温度是 35.5℃，那么，35.5℃就是本试验的中水平；第四步，根据生产经验或理论知识，因素的水平梯度为 0.5℃，上限是 37℃，下限是 34℃，因此共设 7 个处理，每个处理重复 3 次。具体的试验方案如表 1—1 所示。

表 1—1 温度对妥布霉素发酵率影响的试验方案

温度(℃)	34.0	34.5	35.0	35.5	36.0	36.5	37.0
处理	1	2	3	4	5	6	7
重复	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
发酵率							

注：本试验设计采用的是不同温度间的相互对照。本试验的对象是发酵工艺，为了保证其均衡性，在发酵试验中，除温度外其他工艺参数不能改变。

小 结

试验设计是指在试验研究工作进行前应用一些数理统计原理,制订合理的试验方案,正确地安排试验条件,控制试验误差,使研究者可以利用较少的人力、物力和时间,获得全面、可靠的数据信息,再通过科学工作者对数据的处理,得出科学结论的工作。总体是指研究对象的全体,也就是我们所指事件的全部,又分为无限总体与有限总体。样本是从研究总体中抽出的若干作为研究对象的个体单元。总体中每个个体均有相等的机会抽作样本的这种抽样方法,称为随机抽样。误差是指观察或测定结果与对应的真值之差。按其来源和性质可分为随机误差、系统误差和人为误差3种。

试验设计的基本要素有3个:研究对象也称为观察对象或受试对象,是接受试验的人或者动物;处理因素也叫试验因素或被试因素,是指给研究对象施加的不同的处理内容(包括物理、化学、生物等处理因素),以观察研究对象所产生的效应;试验效果是指处理因素作用于研究对象而产生的各种反应。

试验设计的基本原则有对照原则、随机原则、重复原则和均衡原则。这4个基本原则是试验的科学性、结果的可比性和推断的正确性的重要保证。

◎ 课后训练

一、基础知识练习(单选题)

1. 观测、测定中由于偶然因素如微气流、微小的温度变化、仪器的轻微振动等所引起的误差称为_____。

- A. 偶然误差 B. 系统误差 C. 疏失误差 D. 统计误差

2. 下列哪种措施是减少统计误差的主要方法是_____。

- A. 提高准确度 B. 提高精确度
C. 减少样本容量 D. 增加样本容量

3. 抽取样本的基本首要原则是_____。

- A. 统一原则 B. 随机原则 C. 完全原则 D. 重复原则

4. 下列误差中,可以消除的是_____。

- A. 偶然误差 B. 系统误差 C. 疏失误差 D. 统计误差

5. 下列_____不是试验设计的基本要素。

- A. 试验对象 B. 处理因素 C. 试验效果 D. 试验条件

6. 在试验设计中,如受试对象不均匀,通常采用分层抽样,这样能较好实现_____原则。

- A. 随机原则 B. 对照原则 C. 重复原则 D. 均衡原则

7. 样本容量的确定下面说法合理的是_____。

- A. 样本越大越好 B. 保证一定检验效能条件下尽量增大样本容量
C. 样本越小越好 D. 保证一定检验效能条件下尽量减少样本容量

8. 试验设计的主要目的是_____。

A. 排除干扰

B. 找出差异

C. 验证方法

D. 保证科研成果质量

9. 试验设计的基本原则是_____。

A. 对照、随机、均衡、重复

B. 随机、重复、均衡、齐同

C. 对照、随机、齐同、均衡

D. 随机、重复、齐同、对照

10. 统计学中所说的总体是指_____。

A. 任意想象的研究对象的全体

B. 根据研究目的确定的研究对象的全体

C. 根据地区划分的研究对象的全体

D. 根据时间划分的研究对象的全体

二、基本技能训练

根据背景资料，从生产过程的最主要因素——温度、pH 值、压力、溶氧度、搅拌转速中选择其中的一个因素，以求发酵终结时达到最大产量为目标，设计一个完整的单因素试验方案（要求：因素的水平合理、水平梯度适度，符合试验设计的基本原则）。

三、应用拓展练习

拓展训练 1 硝苯地平控释片和舒氟美联合治疗喘息型慢性支气管炎的对照试验

1. 一般资料

观察对象全部是从 2003—2005 年间来本院门诊随诊的慢性支气管炎患者中挑选出来的，选择的标准是，有不同程度的咳嗽、咯痰、喘息，急性发作 1 周以上，伴肺部哮鸣音，均符合喘息型慢性支气管炎的诊断标准，且处于急性发作期。全部病例经 X 线胸片及心电图等检查排除肺结核、肺癌和心脏病变。

2. 试验设计

采用随机单位组设计，把 137 例患者分成两个组，治疗组 72 例，其中男 43 例，女 29 例，平均年龄 66 岁。对照组 65 例，其中男 40 例，女 25 例，平均年龄 68 岁。两组间性别、年龄、病程和症状均无明显差别，两组间有良好的可比性。在试验过程中，采用盲法试验，患者不知道自己的分组情况，2 名医生合作分工，1 人负责治疗与疗后回访，不参与体征检查，1 人负责体征检查与记录，不知道分组情况。试验方案确定后 2 人互不过问对方的工作情况。试验结果利用 SPSS 软件进行 χ^2 - 检验，并规定 $P < 0.05$ 具有临床意义。

3. 治疗方法

对照组以口服舒氟美每次 100mg，1 次/12h，同时给予抗感染，祛痰及氧疗、补液等治疗，1 周为 1 个疗程。治疗组是在对照组治疗方法的基础上，口服硝苯地平控释片每次 30mg，1 次/d。两组患者治疗期间均按要求随诊，记录症状、体征变化情况。

4. 症状体征判断标准

(1) 咳嗽：重度（+++），昼夜咳嗽频繁，严重影响工作和睡眠；中度（++），为阵咳，对工作和睡眠有一定影响；轻度（+），只是偶尔咳嗽；无咳嗽（-）。

(2) 喘息：重度（+++），为呼吸困难；中度（++），为静息时喘息；轻度（+），为活动后喘息；无喘息（-）。

(3) 肺部哮鸣音：多（+++），两肺满布哮鸣音；中（++），两肺散在哮鸣音；少（+），两肺偶有或深呼吸后出现哮鸣音；无（-），两肺及深呼吸后均听不到鸣音。