

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材配套教材
国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材

全国高等学校配套教材

供8年制及7年制（“5+3”一体化）临床医学等专业用

药理学 实验指导

主 编 陈建国 吕延杰
副主编 李晓辉 胡长平

Medical science
foundation

Medical professional
attitude, behavior and ethics

Clinical Skills

Information management capacity

Critical thinking

Group health and health system

Communication skills

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材配套教材
国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材
全国高等学校配套教材

供8年制及7年制(“5+3”一体化)临床医学等专业用

药理学 实验指导

主 编 陈建国 吕延杰

副 主 编 李晓辉 胡长平

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 华 安徽医科大学
王 芳 华中科技大学同济医学院
王 葳 中国医科大学
王志鹏 第四军医大学
吕延杰 哈尔滨医科大学
朱 玲 四川大学华西医学中心
朱 蕾 北京协和医学院
刘 雅 第三军医大学
刘慧青 山东大学医学院
汤慧芳 浙江大学医学院
孙秀兰 南京医科大学
纪影实 吉林大学基础医学院
李 晶 吉林大学基础医学院
李军霞 河北医科大学
李晓辉 第三军医大学

杨素荣 复旦大学上海医学院
张 妍 哈尔滨医科大学
张 政 中南大学湘雅医学院
陈建国 华中科技大学同济医学院
林明栋 中山大学中山医学院
金增亮 首都医科大学
胡 浩 西安交通大学医学部
胡长平 中南大学湘雅医学院
敖 英 武汉大学医学部
铁 璐 北京大学医学部
黄志力 复旦大学上海医学院
梅其炳 第四军医大学
崔永耀 上海交通大学医学院
强兆艳 天津医科大学
蔡国君 第二军医大学

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

药理学实验指导/陈建国,吕延杰主编. —北京:人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-22916-6

I. ①药… II. ①陈… ②吕… III. ①药理学-实验-医学院校-教学参考资料 IV. ①R965.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 159847 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药理学实验指导

主 编: 陈建国 吕延杰

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京机工印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 13

字 数: 333 千字

版 次: 2016 年 3 月第 1 版 2016 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22916-6/R·22917

定 价: 29.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前 言

药理学是一门以实验为基础的医学和药学、基础医学和临床医学的桥梁学科,药理学实验是药理学教学中的重要环节,既可使学生掌握药理学实验的基本方法,对药理学理论进行验证,促进理论与实践相结合,更牢固地掌握药理学的基本概念、基本知识和基本规律,也有助于培养学生的动手能力、严谨的工作态度和科学性科研思维,为将来的工作和科研奠定基础。

本书是国家卫生和计划生育委员会长学制规划教材《药理学》的配套教材,为了适应创新性人才培养和实验教学改革的需要,我们在编写这本书的过程中,力求体现科学性、启发性、适用性和创新性。在内容编排上,既有药理学实验的基本知识和基本实验方法,又有临床合理用药知识以及新药的临床研究和设计。实验项目难易兼顾,既有传统的定性实验,又有定量实验;既有整体实验,又有离体实验;既有验证性实验,又有综合性实验和设计性实验,使学生掌握药理学实验的要求和特点,为药理学研究人员提供整体的知识和概念,使学生掌握基本的药理学实验方法。

本书每个实验包括:实验目的、原理、对象、器材、药品、步骤、注意事项和思考题。为方便不同院校使用,本书选编的实验数量超过了实验学时数。因此,本书既可作为长学制临床医学专业学生药理学实验教材,也适用于其他专业学生的药理学教学,同时也可作为药理学及相关专业的研究生和医药科技工作者提供参考,各专业在使用中可根据实际需要对实验内容进行选择。

本书在编写的过程中,得到各参编单位的大力支持,深表谢意。由于水平所限,加之成书仓促,错误和不足之处在所难免,恳请广大师生和读者批评指正。

陈建国 吕延杰

2016年3月

目 录

药理学实验总论

第一章 药理学实验报告的书写要求	1
第二章 药理学实验数据的分析处理	3
第三章 常用实验动物的种类及选择	9
第四章 动物实验的基本操作方法和技术	14
第一节 常用手术器械的使用	14
第二节 实验动物的捉拿与固定	17
第三节 实验动物的给药方法	18
第四节 常用实验动物的麻醉方法	19
第五节 实验动物的取血方法	23
第六节 实验动物的处死方法	24
第五章 影响动物实验的因素	27
第六章 药理学实验设计	30

药理学实验篇

第一篇 药理学总论实验

第一章 药物效应动力学实验	35
第一节 药物的量效曲线及竞争性拮抗药 pA_2 值测定	35
第二节 药物半数致死量及半数有效量的测定	37
第三节 药物的选择作用	39
第四节 药物的协同与拮抗作用	40
第二章 药物代谢动力学实验	43
第一节 药物对肝药酶的诱导和抑制作用	43
第二节 水杨酸钠血浆半衰期的测定	44
第三节 磺胺嘧啶钠的血浆药物浓度测定及药代动力学参数的计算	45
第四节 尿液 pH 值对阿司匹林排泄的影响	47

第五节 静脉注射酚磺肽的药代动力学参数的计算	48
第六节 二室模型及药代动力学参数的测定	50
第三章 影响药物作用的因素	53
第一节 不同给药途径对药物作用的影响	53
第二节 剂量与剂型对药物作用的影响	53
第三节 肾功能状态对药物作用的影响	55
第四节 肝功能状态对药物作用的影响	55

第二篇 作用于传出神经系统药物药理实验

第一章 传出神经系统药物对家兔瞳孔的影响	57
第二章 毛果芸香碱和阿托品对小鼠腺体分泌的影响	59
第三章 有机磷酸酯类农药中毒及解救	60
第四章 新斯的明对筒箭毒碱和琥珀胆碱肌松作用的影响	62
第五章 肌松药对骨骼肌的松弛作用	64
第六章 传出神经系统药物对家兔离体肠道平滑肌的影响	66
第七章 传出神经系统药物对家兔血压和心率的影响	68

第三篇 作用于中枢神经系统药物药理实验

第一章 巴比妥类药物催眠作用	70
第二章 不同药物对氯胺酮麻醉小鼠的催醒作用比较	72
第三章 苯巴比妥的抗惊厥作用	73
第四章 氯丙嗪对小鼠激怒反应的影响	75
第五章 氯丙嗪的体温调节作用	76
第六章 氯丙嗪的镇吐作用	77
第七章 氟哌啶醇对锥体外系的影响及东莨菪碱的对抗作用	78
第八章 氯胺酮对小鼠抑郁样行为的影响	79
第九章 药物的镇痛作用	80
第十章 尼可刹米对吗啡所致呼吸抑制作用的影响	84
第十一章 麻醉药理学实验	85
第一节 普鲁卡因的传导麻醉作用	85
第二节 普鲁卡因和丁卡因表面麻醉作用比较	86
第三节 肾上腺素对普鲁卡因浸润麻醉的增效作用	86

第四篇 作用于循环系统与血液系统的药物药理实验

第一章 强心苷对戊巴比妥钠引发急性心力衰竭的治疗	88
--------------------------------	----

第二章	强心苷对离体心脏的正性肌力作用	90
第三章	强心苷中毒对心电图的影响及其解救	92
第四章	药物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响	93
第五章	药物对清醒肾型高血压大鼠的降压作用	95
第六章	抗高血压药物对离体血管平滑肌的作用	97
第七章	普萘洛尔对抗肾上腺素诱发家兔心律失常的作用	99
第八章	利多卡因对哇巴因诱发心律失常的治疗作用	100
第九章	普萘洛尔和奎尼丁对氯化钡诱发心律失常的预防作用	101
第十章	枸橼酸钠和肝素的体外抗凝血作用	102
第十一章	药物对双香豆素抗凝作用的影响	104

第五篇 作用于内脏系统的药物药理实验

第一章	呋塞米与高渗葡萄糖对家兔的利尿作用	105
第二章	药物对胃酸分泌的影响	107
第三章	药物对肠蠕动的的影响	109
第四章	硫酸镁和液状石蜡的导泻作用	110
第五章	药物对大鼠的利胆作用	111
第六章	可待因对小鼠咳嗽反射的抑制作用	112
第七章	药物对豚鼠离体气管环的作用	114
第八章	氨茶碱对组胺-乙酰胆碱诱发豚鼠哮喘的影响	117
第九章	药物的祛痰作用	118
第十章	缩宫素和麦角新碱对离体子宫的作用	120

第六篇 作用于自体活性物质及内分泌系统的药物

第一章	阿司匹林对发热家兔的解热作用	122
第二章	阿司匹林对大鼠炎症部位前列腺素合成的影响	123
第三章	糖皮质激素对二甲苯所致小鼠耳部急性渗出性炎症的影响	125
第四章	糖皮质激素对鸡卵蛋白所致豚鼠过敏性休克的影响	127
第五章	甲状腺素对耗氧量的影响	129
第六章	胰岛素和格列本脲对家兔血糖的影响	130
第七章	胰岛素引起的低血糖反应及解救	131

第七篇 化学治疗药物

第一章	抗菌药物体外抑菌实验	132
第二章	抗菌药物体内抗菌实验	135
第三章	青霉素 G 钠盐和钾盐快速静脉注射的毒性	138
第四章	链霉素的毒性反应及氯化钙的解救作用	139
第五章	磺胺类药物对肾脏的毒性	141

第八篇 作用于免疫系统的药物及基因治疗

第一章	可的松对单核巨噬细胞吞噬功能的影响(小鼠碳粒廓清法)	142
第二章	糖皮质激素对迟发型超敏反应的影响	144

第九篇 综合性实验

第一章	传出神经系统药物对家兔血压的作用机制	146
第二章	急性中等量失血性休克的表现与抢救	148
第三章	地塞米松对大鼠急性肾衰竭模型的保护作用	151
第四章	药物对家兔血糖的影响	153

第十篇 设计性实验

第一章	设计性实验的目的和选题范围	154
第二章	开题报告、科研论文及文献综述的撰写	156
第三章	实验设计的基本要素与原则	164
第四章	实验设计的类型与方法	167
第五章	药理学实验设计内容	172

第十一篇 新药的临床研究与设计

第一章	新药临床研究的概述	177
第二章	新药临床研究的分期	178
第三章	新药临床研究设计原则与方法	180
第四章	新药的生物等效性试验与设计	182

第十二篇 临床用药病例讨论

病例一	184
病例二	184
病例三	185

病例四.....	185
病例五.....	186
病例六.....	187
病例七.....	188
病例八.....	188
病例九.....	189
附录.....	190
附录一 常用实验动物每公斤体重等效剂量折算系数表.....	190
附录二 常用实验动物生理参数.....	190
附录三 常用生理盐溶液组成成分及含量(g/1000ml)	193
附录四 实验动物常用麻醉药及其用法和剂量.....	194
附录五 随机数字表.....	194

药理学实验总论

第一章 药理学实验报告的书写要求

实验报告要求结构完整、文字简练、条理清楚、重点突出,注意书写的科学性。实验报告的主要内容包括:

1. 姓名、年级、班次、专业、组别、实验日期(年、月、日)、同组者。
2. 实验名称 即实验报告的题目。
3. 实验目的 简要说明实验目的,如通过本实验要学习和掌握的相关理论、实验方法和技术,所要达到的预期结果等。
4. 实验原理 指实验中涉及的基础理论,即反映设计实验方案的可行性的理论依据,根据具体的实验,既可用文字叙述,也可用公式、示意图等形式表达。
5. 实验对象 实验动物的种属、品系、数量、选择标准与动物特征(如性别、年龄、身长、体重、健康状况等)。若实验对象是人或者细胞等都应具体描述。
6. 器材和药品 所用的仪器设备名称,所用药品或试剂的名称、浓度、剂量、批号等相关信息。
7. 实验方法和步骤 简要写出主要实验方法。如实验操作改动较大时,应详细叙述。按照实际操作和具体情况,真实地记录以反映实验进行的实际过程,并使他人清楚了解实验过程。
8. 实验结果 是整个实验报告中最重要的一部分。根据实验目的,将原始记录系统化、条理化。其内容包括:①实验过程中所观察到的各种现象,包括记录的定性或定量结果,动态变化过程;②实验所测得的原始数据、图像,以及实验数据的计算过程、公式和单位,统计学处理结果等。其表达方式一般有三种:①叙述式:用文字将观察到的与实验目的有关的现象客观地加以描述。描述时要有时间概念和顺序。②表格式:能较为清楚地反映客观内容,有利于相互对比。每一幅图表应说明一定的中心问题,应有标目及计量单位。③简图(曲线)式:实验中描记的血压、呼吸等可用曲线图表示,也可取其明显变化的有关各段(不同的时相点)用直线图表示。定性实验结果,可用“—”、“±”、“+”、“++”、“+++”、“<”或“>”等表示。凡属计量资料应以正确的单位和数值表达,不能笼统地记录。优秀的实验报告或论文,常三者并用,可获得最佳表述效果。

根据实验观察的记录加以整理,随后写出实验结果。只有充分理解实验原理,严格按照实验操作步骤认真操作,实验中认真观察、准确记录,才能得出可靠的实验结果。切忌以理论推导结果代替实验结果,特别是实验结果与相关理论不一致时,更要认真分析、寻找原因。

9. 实验结果分析与讨论 运用所学理论对实验观察的现象和结果进行分析和解释,论证

实验目的,阐明实验结果揭示了哪些问题。若出现“异常现象”,应加以分析,找出实验中的失误、误差或总结成功的经验和体会,指出需要进一步探讨的问题。

10. 实验结论 本实验所发现或所能证明的问题。要求证据充分,简单明了。

实验报告必须根据本组实际的实验情况进行书写,切忌脱离实际内容空谈理论。实验报告力求简练,全部内容一般控制在 1000 字以内。

(吕延杰 张 妍)

第二章 药理学实验数据的分析处理

药理学实验所得的资料应进行统计学处理。这是因为,实验取样的前提是假设按实验标准入选的样本(少量动物)可以代表样本的总体情况。然而,由于样本个体差异及抽样误差等多种因素必定影响样本对总体的代表性,所以,需要通过统计学方法来根据样本的数据推断其对总体(所有动物)的效果,以及各实验样本分组间的实验资料差异是否有本质上的不同,以使实验结论具有科学依据。药理实验结果统计学推断常用显著性检验法,显著性检验的目的在于指检验两组实验结果的差别。在统计学上有没有显著意义,通常以 P 值来表示, P (probability, 概率)表示无效假设可以成立的概率, P 值越小,表示无效假设成立的可能越小,此时,两组差异的统计学意义越大。通常以 $P=0.05$ 为分界,如果药物效应处理组与对照组经统计检验 $P<0.05$,表明具有统计学意义,药物效应显著。

药理实验结果的类型很多,按观察资料的性质可分为量反应资料与质反应资料两大类。量反应资料指药效强度等可用数字或量的分级表示的实验数据。如体重、血压、心率、尿量、肌肉收缩幅度等观察指标属量反应资料。质反应资料是指观察的效应是有或无的一类实验结果。有效应称阳性反应,无效则称阴性反应。动物实验中观察死亡或存活、惊厥的有无等都属于质反应指标。质反应资料一般用百分率来表示,如死亡率、生存率等。

一、量反应资料的统计方法

量反应资料可用 t 值检验法检验两组间均数,自身对比或配对对比的差值均数等数据的显著性。

1. 配对资料(或同批对象实验前后)的比较 欲确定新药是否有某种作用,可通过自身对照的比较,即通过检验同一组动物给药前后某种指标的变化。结果可采用下列公式进行显著性检验:

$$t = \frac{|\bar{x} - 0|}{S_{\bar{x}}} = \frac{\bar{x}}{S_{\bar{x}}}$$

式中的 $\bar{x}$ 为用药前与用药后差值的均数,总体均数为 0, $S_{\bar{x}}$ 为差值均数的标准误。

例 1. 为证明异丙肾上腺素扩张支气管的作用,用灌流豚鼠肺支气管进行实验,观察异丙肾上腺素对灌流量的影响。分别记录每只豚鼠给药前后每分钟流出的滴数(表 0-2-1),检验异丙肾上腺素有无扩张支气管作用。

表 0-2-1 异丙肾上腺素对豚鼠支气管-肺灌流量的影响

豚鼠号 (1)	滴/分			X^2 (5)=(4) ²
	用药前 (2)	用药后 (3)	差数 (4)=(3)-(2)	
1	32	48	16	256
2	36	48	12	144
3	50	54	4	16

续表

豚鼠号 (1)	滴/分			X^2 (5)=(4) ²
	用药前 (2)	用药后 (3)	差数 (4)=(3)-(2)	
4	48	52	4	16
5	56	54	-2	4
6	44	62	18	324
7	30	60	30	900
8	54	50	-4	16
9	44	52	8	64
10	46	56	10	100
11	42	34	-8	64
12	48	56	8	64
			$\Sigma X=96$	$\Sigma X^2=1968$

(1)无效假设:设异丙肾上腺素对支气管灌流滴数无影响(注药前后滴数差值的均数无差别)

(2)列统计表和计算 t 值:

$$\text{求差值均数: } \bar{x} = \frac{\sum x}{n} = \frac{96}{12} = 8 (\text{滴/分})$$

$$\text{求标准差: } S = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}} = \sqrt{\frac{1968 - \frac{(96)^2}{12}}{12-1}} = 10.44$$

$$\text{求标准误: } S_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{10.44}{\sqrt{12}} = 3.02$$

$$\text{求 } t \text{ 值: } t = \frac{\bar{x}}{S_{\bar{x}}} = \frac{8}{3.02} = 2.649$$

(3)确定 P 值:自由度 $n' = n - 1 = 12 - 1 = 11$,查附录表(t 检验临界值表), $t_{0.01}(11) = 3.106$, $t_{0.05} = 2.201$ 。本例 $2.649, 2.201 < t < 3.106$,故 $0.05 > P > 0.01$ 。

(4)判断结果:豚鼠给药前后灌流液滴数差异显著($P < 0.05$),可以认为给药后滴数明显增加,说明异丙肾上腺素有扩张支气管作用,即推翻了原来拟定的无效假设。

例 2. 为观察某药对大鼠体重的影响,将 20 只大鼠配对,随机分配于给药组与对照组,用药 10 天后体重的降低值(表 0-2-2),问两组体重降低的差别有无显著意义。

(1)无效假设:假设用药组体重降低与对照组无显著差异。

(2)列统计表和计算 t 值:

$$\text{求差值均数: } \bar{X} = \frac{\sum x}{n} = \frac{274}{10} = 27.4$$

$$\text{求标准差 } S = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}} = \sqrt{\frac{9814 - \frac{(274)^2}{10}}{10-1}} = 16.01$$

$$\text{求标准误: } S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{16.01}{\sqrt{10}} = 5.06$$

求 t 值: $t = \frac{x^2}{S_x} = \frac{27.4}{5.06} = 5.41$

(3)确定 P 值:自由度 $n' = n - 1 = 10 - 1 = 9, t_{0.001(9)} = 4.781$ 。本例 $t = 5.41 > t_{0.001(9)}$, 故 $P < 0.001$ 。

(4)判定结果:用药组的体重降低比对照组大,其差异在统计学上有非常显著意义。

表 0-2-2 药物对大鼠体重的影响

大鼠号 (1)	滴/分			$X^2(5) = (4)^2$
	用药前 (2)	用药后 (3)	差数 (4) = (2) - (3)	
1	60	41	19	361
2	72	20	52	2704
3	99	59	40	1600
4	59	35	24	576
5	40	47	-7	49
6	127	88	39	1521
7	110	78	32	1024
8	82	55	27	729
9	86	69	17	289
10	117	86	31	961
$\sum X_2 = 852$		$\sum X_2 = 578$	$\sum X = 274$	$\sum X^2 = 9814$
$\sum X_2^2 = 79704$		$\sum X_2^2 = 38006$		

2. 两样本均数的比较 不能在同一动物身上进行对照或在条件接近的动物身上进行对照或在条件接近的动物身上进行配对比较时,可在不同组的动物身上比较两个样本均数的差别,并检验差别的显著性。

例 3. 如果例(2)不属于配对资料,是随机分配两组样本的体重降低值,问两组体重降低的差别有无显著意义。

用药组 $n_1 = 10, \bar{x}_1 = 85.2, \sum X_1^2 = 79\ 704$

对照组 $n_2 = 10, \bar{x}_2 = 57.8, \sum X_2^2 = 38\ 006$

(1)检验假设:假设用药组体重降低与对照组无显著差别

(2)计算 t 值:

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}} \tag{1}$$

式中 $S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$ 为两样本均数的标准误,按式(2)计算

$$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{S_c^2 \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \right)} \tag{2}$$

式中 S_c^2 为合并样本方差,按式(3)计算

$$S_c^2 = \frac{\left[\sum x_1^2 - \frac{(\sum x_1)^2}{n_1} \right] + \left[\sum x_2^2 - \frac{(\sum x_2)^2}{n_2} \right]}{n_1 + n_2 - 2} \quad (3)$$

将上表的全计数字代入合并方差公式得:

$$S_c^2 = \frac{\left[79\,704 - \frac{(852)^2}{10} \right] + \left[38\,006 - \frac{(578)^2}{10} \right]}{10 + 10 - 2} = 650.6$$

$$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{S_c^2 \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \right)} = \sqrt{650.6 \left(\frac{10 + 10}{10 \cdot 10} \right)} = 11.41$$

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}} = \frac{85.2 - 57.8}{11.41} = 2.40$$

(3) 确定 P 值: 自由度 $n' = n_1 + n_2 - 2 = 10 + 10 - 2 = 18$, 查附录表 (t 检验临界值表) $t_{0.05(18)} = 2.101$, $t_{0.01(18)} = 2.878$ 。本例 $t = 2.40 > t_{0.05(18)}$, 故 $P < 0.05$ 。

(4) 判定结果: 用药组的体重下降比对照组大, 差别有显著意义。

由例 2 和例 3 可看出相同的实验数据, 实验设计不同时, 实验效果不同。自身对照和配对比较设计的实验误差小, 结果比较精确, 两个样本均数比较设计的实验误差较大。

注意: ① t 值检验法仅判断统计结论, 有非常显著意义并不等于两组差别非常大, 在作正式结论时, 不仅要考虑统计结果, 还要考虑药理和临床的意义。统计分析绝不能代替专业思考。② 多组对比时, 可用两组 t 检验公式进行两两对比, 因在药理实验中每组有其独立性, 甲、乙的对比并不受丙组或丁组的影响。

二、质反应资料的统计方法

质反应(计数)资料的统计方法, 通常以卡方(χ^2)法进行显著性测验。

1. χ^2 检验的基本步骤

(1) 检验假设: 两组或两组以上计数资料无差别。

(2) 求 χ^2 值: χ^2 值是反映假设的理论值与观察值的实际差异程度的指标。基本公式为:

$$\chi^2 = \sum \frac{(A - T)^2}{T}$$

式中 A 为实际值, T 为理论值。实际值与理论值越接近, 则 χ^2 值越小, 反之越大, 而 χ^2 值越大, P 值则越小。 T 是根据“无效假设”推算出来的, 某行某列的理论值均可由下式求得:

$$T_{RC} = \frac{n_R \cdot n_C}{n}$$

式中 R 为行, C 为列, n_R 为所求理论数的行合计, n_C 为所求理论数的列合计, n 为总例数。

(3) 确定 P 值: 查 χ^2 值表确定 P 值时, 应首先确定自由度。 χ^2 检验的自由度可按下式计算

$$n' = (\text{行数} - 1) \cdot (\text{例数} - 1)$$

根据 n' , χ^2 值查附表 8, 求出 P 值。

(4) 判定结果

2. 四格表(2×2 法)资料的 χ^2 检验

例 1. 为了解某新研发药物对原发性高血压的疗效, 将 36 名原发性高血压患者随机分组, 对照组和试验组各 18 名, 对照组为安慰剂加辅助治疗, 试验组为该药物加辅助治疗, 观察结果如下表, 问该药对原发性高血压是否有效。

(1) 检验假设: 试验组和对照组总体效率相符。

(2) 列四格表 0-2-3 和计算 χ^2 值。

表 0-2-3

组别	有效	无效	合计
对照组	4(8)*	14(10)	18
试验组	12(8)	6(10)	18
合计	16	20	36

* 括号内为理论数

表 0-2-3 中

4	14
12	6

 这四个格子的数字是整个表的基本数字, 其余数字都是由这四个数

字计算得到的, 这种资料称四格表资料。

用基本公式计算: $\chi^2 = \sum \frac{(A \cdot T)^2}{T}$ $T_{RC} = \frac{n_R \cdot n_C}{n}$

本列第一行第一列格子中的 $T_{11} = \frac{18 \cdot 16}{36} = 8$, 由于四格表的每行或每列都是两个格子,

而行、列四个格子的理论数又是固定的, 故求出任何一个格子的理论数后, 其余三个格子的理论数均可用相应的行或列合计减得。如 $T_{12} = 18 - 8 = 10$, $T_{21} = 16 - 8 = 8$, $T_{22} = 20 - 10 = 10$ 。将每个格子的实际数和理论数代入公式

$$\chi^2 = \sum \frac{(A-T)^2}{T} = \frac{(4-8)^2}{8} + \frac{(14-10)^2}{10} + \frac{(12-8)^2}{8} + \frac{(6-10)^2}{10} = 7.2$$

(3) 确定 P 值: 四格表 0-2-3 中 $n' = 1$, 本例 $\chi^2 = 7.2 > 6.63$, 故 $P < 0.01$ 。

(4) 判定结果: 该药对原发性高血压有效。

3. 四格表专用公式 用四格表专用公式可省去计算理论值, 使计算过程简化。其公式为:

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

式中 a, b, c, d 分别表示四个格子的实际数, N 是总例数。

例 2. 甲药治疗组 50 人, 有效 25 人, 乙药治疗组 50 人, 有效 10 人, 列四格表 0-2-4:

表 0-2-4

药物	有效	无效	合计
甲药组	25(a)	25(b)	50(a+b)
乙药组	10(c)	40(d)	50(c+d)
合计	35(a+b)	65(b+d)	100N

(1) 检验假设: 甲乙给药组疗效相同。

(2) 计算 χ^2 值

$$\chi^2 = \frac{(25 \times 40 - 25 \times 10)^2 \times 100}{50 \times 50 \times 35 \times 65} = 9.89$$

(3)确定 P 值: $n'=1$, 本例 $X^2=9.89>6.63$, 故 $P<0.01$ 。

(4)判断结果: 甲乙两药治疗组疗效有极显著差异。

4. 四格表 χ^2 检验的校正算法

因为四格表的自由度等于 1, 所以对于自由度为 1 的四格表, 在 $1<T<5$, 且 $n>40$ 时, 其 χ^2 值的概率偏离表上的概率较远, 则不宜用上述方法处理, 常采用下列公式:

$$\chi^2 = \sum \frac{(|A-T|-0.5)^2}{T} \text{ 可转化为下式}$$

$$\chi^2 = \frac{(|ad-bc|-N/2)^2 \cdot N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

例 3. 甲乙两药治疗某病的效果如表 0-2-5: 问两种药物有效率的差别有无显著性。

表 0-2-5

药物	有效	无效	合计	有效率(%)
甲药组	3(a)	25(b)	28(a+b)	10.7
乙药组	6(c)	8(d)	14(c+d)	42.9
合计	9(a+c)	33(b+d)	42(N)	21.4

(1)检验假设: 甲乙两药治疗某病有效率相同。

(2)求 χ^2 值

$$\chi^2 = \frac{(|3 \times 8 - 25 \times 6| - \frac{42}{2})^2 \times 42}{24 \times 14 \times 9 \times 33} = 3.98$$

(3)确定 P 值: $n'=1$, $\chi^2=3.98>3.84$, 故 $P<0.05$ 。

(4)判定结果: 甲乙两药的有效率差别有显著性。

注意: 当四格表中有 0 或 1 时, χ^2 法误差大, 可采用简化直接概率法公式:

$$P = 2 \times \left(\frac{1+c+2d}{a+c+2d+2b} \right)^c \times \left(1 + \frac{abc}{N} \right)$$

式中 a, b, c, d 需先做行列转换, 使 $a=0$ 或 1, $c<b$, 再代入公式, 即可直接算出 P 值。

(吕延杰 张 妍)