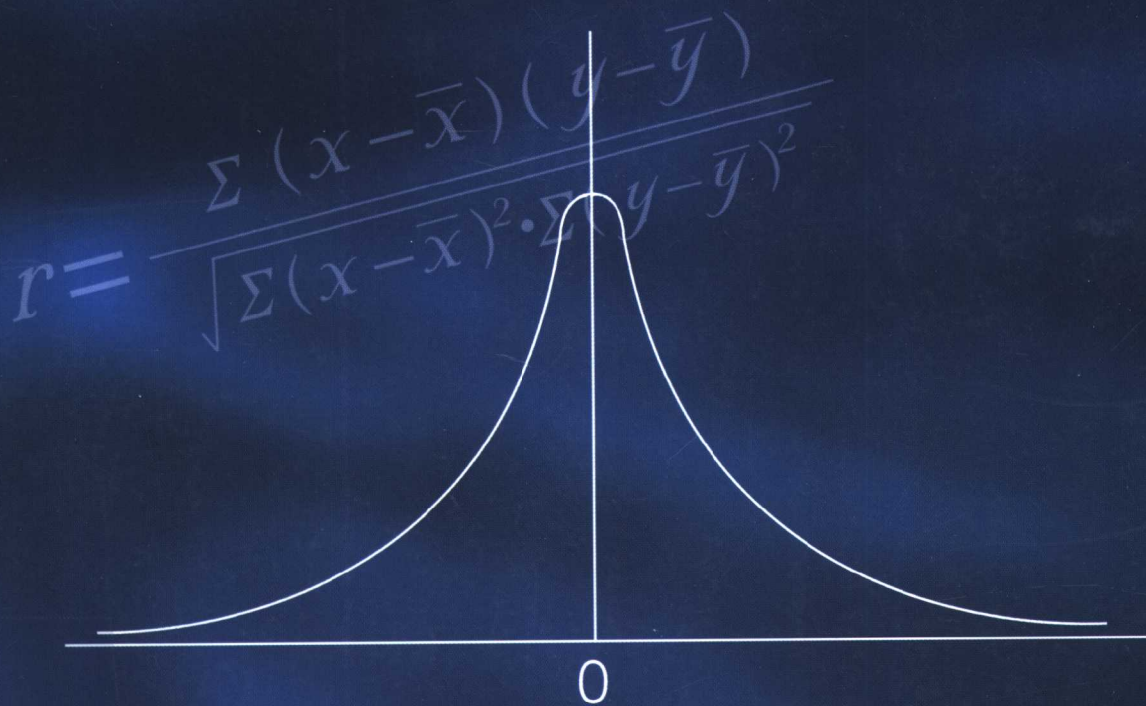


生物统计

在实验和临床药理学中的应用

徐端正 编著



科学出版社
www.sciencep.com

生 物 统 计

在实验和临床药理学中的应用

徐端正 编著

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书重点介绍了生物统计的基本理论及其在实验和临床药理学中的应用。全书分两部分,前部分偏于实验药理。主要有:假设检验、组间比较、回归与相关、实验设计与方差分析、析因设计、多元线性回归与复相关、协方差分析、 χ^2 检验、非参数方法、生物检定、半数效量法、连续序贯试验、药物联合作用评价等。后部分偏于临床药理。主要有:临床药物试验的基本原则(包括对照、随机、盲法与安慰剂)、病例数确定、交叉设计、药物等效性试验、重复测量的裂区设计、药物经济学、次组分析、诊断试验、优势比和相对危险度分析、一致性检验、生存曲线和 Logrank 检验、多元回归、logistic 回归和 Cox 比例风险回归分析、Mantel-Haenszel 检验、Meta 分析、中间分析、成组序贯试验等。

本书可供从事生物统计、生物医学、临床医学及药物生产等工作的人员和高等院校相关专业的教师、研究生及本科生参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物统计在实验和临床药理学中的应用/徐端正编著. —北京:科学出版社,2004.8

ISBN 7-03-013160-6

I. 生… II. 徐… III. ①生物统计-应用-临床-医学:药理学②生物统计-应用-实验医学:药理学 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 033490 号

责任编辑:王 静 贾瑞娜/责任校对:刘小梅

责任印制:安春生/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2004 年 8 月第一次印刷 印张:32

印数:1—3 000 字数:735 000

定价:58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈路通〉)

前 言

本书是在《生物统计在药理学中的应用》(1986年由科学出版社出版)一书的基础之上,增加了新的内容修订而成,现更名为《生物统计在实验和临床药理学中的应用》。前一本书重点偏于实验药理学,内容涉及较多动物试验。然而,自20世纪80至90年代起,我国药理学界组建了全国性临床药理学组织,卫生部在全国医学院校范围内相继成立了临床药理学基地,特别是在90年代,我国GCP的实施对统计学有了较严格的要求,这些都使得本书介绍的统计应用从实验药理领域扩展至临床药理领域成为必要。

本书保留了前一本书主要的基础统计方法。但是由于计算机的普及和统计程序的应用,一些原来精确性较差的替代统计方法被删除,如第十六章 LD_{50} 的简化法。由于药物化学的发展,本书减少了很多生物检定的内容,如删去不常用的八点和七点法检定和前一本书第十七章序贯试验中的生物检定部分。近年来,由于药物联合作用越来越受到药理学家重视,因此在前一本书第十八章做了一些重要的补充。本书重点补充了药物临床试验部分。这部分主要有临床药物试验原则(包括对照、随机、盲法和安慰剂的使用等)、病例数估计、临床试验的道德问题、交叉试验的后遗因素分析、药物等效性试验、重复测量、临床试验的析因设计、药物经济学、Meta分析、次组分析、优势比和相对危险度分析、生存曲线和Logrank检验、多元回归、logistic回归、Cox比例风险回归以及ICH(International Conference of Harmonization)的临床试验统计原则中所强调的中间分析和成组序贯试验等。

本书内容力求实用,避免烦琐的数学论证,以方便不熟谙数理统计的读者阅读。本书还特别扩充了生物统计在临床药理学中的应用部分,可供从事生物统计、生物医学、临床医药学、药物生产等工作的人员和高等院校相关专业的教师、研究生及本科生参考。

由于本书涉及面较多,作者学识有限,错误、缺点和不到之处在所难免,希望读者阅后能提出宝贵意见并给予指正。

本书大量的文字录入和排版工作承蒙薛仁龙硕士协助,特此致谢。

徐端正

于复旦大学上海医学院药理学系

2003年10月

目 录

前言

第一章 总论	1
第一节 研究生物统计的目的	1
第二节 概率	2
第三节 概率分布	4
一、正态分布	6
二、二项分布	7
三、泊松分布	8
第四节 样本与总体	9
第五节 随机抽样与分配	10
第六节 实验指标的选择	11
第七节 精密度与正确度	13
第八节 有效数字	14
第二章 实验数据的集中趋向与离散度	17
第一节 算术平均数和中位数	17
一、算术平均数	17
二、中位数	18
第二节 几何平均数和调和平均数	19
一、几何平均数	19
二、调和平均数	20
第三节 总体标准差和样本标准差	21
第四节 范围与内百分位范围	26
一、范围	26
二、内百分位范围	27
第五节 相对离散度	28
第六节 平均数的标准误	29
第七节 属于质反应指标的离散度	31
第八节 函数方差与标准差	32
第三章 假设检验	36
第一节 无效假设与显著性水平	36
第二节 双侧和单侧检验	38
第三节 显著性检验的功效与两型错误	39
第四节 可信限与样本量	40

第五节 标准差的假设检验与可信限	41
一、 χ^2 分布	41
二、样本方差的假设检验	42
三、 σ^2 的可信限	42
第四章 两组比较	44
第一节 样本平均数与总体平均数比较	44
一、 t 检验	44
二、 μ 的可信限	45
三、样本量估计	46
第二节 两独立平均数比较	46
一、 t 检验($\sigma_x = \sigma_y$)	46
二、 t' 检验($\sigma_x \neq \sigma_y$)	48
三、两方差的齐性检验	49
四、可信限	49
五、样本量估计	50
第三节 量反应的配对比较	51
一、配对 t 检验	52
二、可信限	52
三、样本量估计	53
第四节 t 检验的性质	53
一、数据的正态性	53
二、数据的等方差性	54
三、数据的独立性	54
四、等样本分组	54
第五节 质反应率的显著性检验	55
一、样本率与总体率比较	56
二、配对样本率的比较	56
三、两组样本率比较	57
四、样本量估计	58
第六节 两平均数比的显著性检验	60
第七节 两质反应率比的显著性检验	61
第五章 多组比较	64
第一节 多组比较的方差分析	64
第二节 单向分组的模型	66
第三节 线性比较与正交比较	68
第四节 固定效应模型与随机效应模型	71
第五节 分析多组比较的条件	74
第六节 多组比较中的两两比较	78

一、LSD 方法	78
二、 k 个用药组与一个对照组比较	79
三、多组平均数两两比较的 Tukey 检验	81
四、多组平均数两两比较的 Newman-Keuls 检验	82
五、多组比较的 Scheffé 检验	83
第六章 直线回归	85
第一节 简单直线回归	85
第二节 因变量有重复的直线回归	87
第三节 直线回归的方差分析	90
第四节 回归系数的显著性检验与可信限	94
第五节 回归直线的精密度	95
第六节 回归直线的斜率比较	99
一、两条回归直线的斜率比较	99
二、 m 条回归直线的斜率比较	99
第七节 加权直线回归	102
第八节 利用多项系数的回归分析	103
第七章 相关分析	109
第一节 相关系数的性质	109
第二节 相关系数的显著性检验	111
第三节 两个或两个以上相关系数差别的显著性检验	114
第四节 配对样本方差的齐性检验	116
第五节 非参数的秩次相关	117
第八章 实验设计与方差分析	119
第一节 完全随机化设计	119
第二节 随机化区组设计	121
第三节 拉丁方设计	125
第四节 交叉设计	131
第五节 平衡不完全区组设计	133
第六节 尧敦方设计	138
第七节 裂区设计	140
第八节 希腊拉丁方设计	142
第九节 正交设计	143
一、正交表	143
二、表头设计	145
三、一个用正交设计研究中药复方的实例	147
第十节 特异数据的处理	149
一、单组数据中特异数据的剔除	149
二、单向分组中特异数据的剔除	150

三、两向分组中特异数据的剔除	150
第九章 析因试验	152
第一节 2^2 析因试验	152
第二节 一般的两因子试验	155
第三节 2^3 析因试验	158
第四节 一般的三因子试验	161
第五节 析因试验的数学模型	164
第六节 各组(细格)重复数不等的 2^2 及 2^3 析因试验	166
第七节 各组(细格)重复数不等的 $2 \times C$ 或 $R \times 2$ 析因试验	169
第八节 各组(细格)重复数不等的 $R \times C$ 析因试验	172
一、各组重复数成比例法	172
二、无权平均法	174
第十章 多元线性回归与复相关	176
第一节 二元线性回归方程	176
一、二元线性回归的模型	176
二、二元线性回归的方差分析	177
三、由 x_1 与 x_2 估计 Y 及 y	178
第二节 三元线性回归方程	181
一、三元线性回归的模型	181
二、三元线性回归的方差分析	182
三、由 x_1, x_2 与 x_3 估计 Y 及 y	183
第三节 多元线性回归方程的一般解法	185
第四节 复相关与偏相关系数	187
第十一章 协方差分析	189
第一节 完全随机化试验的协方差分析	189
第二节 随机化区组设计的协方差分析	192
第三节 有重复的两因子试验的协方差分析	194
第四节 拉丁方试验的协方差分析	196
第十二章 χ^2 检验	199
第一节 两计数比较	200
第二节 四格列联表或 2×2 表	201
第三节 四格表的配对检验	204
第四节 四格表的精确概率计算	205
第五节 $R \times C$ 列联表	207
第六节 多组阳性率比较($2 \times k$ 列联表)	210
第七节 百分率的趋势检验	212
第八节 逐级分组的 χ^2 检验	214
第九节 重复 2×2 表的加权合并检验	217

第十节 拟合优度检验	218
一、泊松分布的拟合优度	218
二、二项分布的拟合优度	219
三、正态分布的拟合优度	220
第十三章 非参数统计及秩次检验	222
第一节 符号检验	222
第二节 符号秩次检验	224
第三节 两组比较的秩次检验	225
第四节 多组比较的秩次检验	228
第五节 各组与对照组比较的秩次检验	229
第六节 随机化区组设计的秩次检验	231
第七节 rankit 分析	232
第八节 ridit 分析	235
第九节 非参数的相关分析	239
一、列联系数	239
二、Spearman 相关系数 r_s	239
三、Kendall 相关系数 τ	240
第十四章 数据变换	244
第一节 稳定方差的变换	244
一、对数变换	244
二、平方根变换	245
三、反正弦变换	246
四、倒数变换	247
第二节 直线化变换	248
一、量反应的直线化变换	249
二、质反应的直线化变换	253
第三节 使数据呈正态的变换	255
第十五章 生物检定	257
第一节 直接检定	258
第二节 直接检定中 $R = \bar{d}_S / \bar{d}_T$ 的误差估计	260
第三节 间接检定	262
第四节 生物检定的实验设计	269
一、影响实验的因素	269
二、定型对称设计及有效性检验的简化	270
三、误差估计	272
四、生物检定的特殊设计	272
第五节 对称设计的平行线检定	277
一、四点法检定	277

二、六点法检定	280
第六节 质反应对称设计的平行线检定	287
一、四点法检定	288
二、六点法检定	289
第七节 斜率比检定	290
一、三点法检定	291
二、五点法检定	293
第十六章 半数效量法及应用	297
第一节 最大或然性法	298
第二节 克贝尔法	301
第三节 序贯法	302
第四节 半数效量法的应用	307
一、测定药物的相对效力	307
二、测定治疗指数	309
第十七章 序贯试验	312
第一节 开放型单向序贯试验	313
一、质反应试验	313
二、量反应试验	315
三、配对试验	316
四、平均样本量估计	318
第二节 开放型双向序贯试验	319
第三节 质反应闭锁型序贯试验	324
第四节 序贯 t 检验	332
一、开放型序贯 t 检验	333
二、闭锁型序贯 t 检验	337
第十八章 药物联合作用评价	341
第一节 药物的相似联合作用	341
第二节 药物相似联合作用的 Q 检验	343
第三节 药物的独立与相关联合作用	344
第四节 等效线	346
第五节 半数效应法	351
第六节 多药物联合作用评价的推广 Q 检验法	353
第七节 药物联合作用的 logistic 回归模型	356
第十九章 临床药物试验(I)	360
第一节 临床药物试验原则	360
第二节 对照试验	362
一、历史性对照	362
二、自身对照	363

三、配对对照	364
四、平行对照	365
第三节 随机分组	366
第四节 盲法与安慰剂	368
一、盲法的必要性与实施	368
二、安慰剂的应用	369
第五节 临床试验的道德问题	371
第六节 临床试验的病例数估计	372
一、对定量指标的病例数估计	372
二、对定性指标的病例数估计	374
三、病例数确定与估计参数的关系	374
四、多组比较的病例数估计	376
第二十章 临床药物试验(Ⅱ)	379
第一节 临床试验的两对比组	379
一、两独立组的 t 检验——成组 t 检验	379
二、两非独立组的 t 检验——配对 t 检验	380
第二节 临床试验的交叉设计	383
一、交叉设计的要求	383
二、交叉试验的统计分析	383
第三节 药物等效性试验	386
一、药物等效性试验的方差分析	386
二、药物等效性试验的双单侧检验	389
第四节 临床重复测量的裂区设计——研究方法与设计	393
第五节 临床试验的析因设计	396
第六节 药物与经济学	400
一、成本-效果分析	400
二、成本-效益分析	401
三、成本-效用分析	402
四、增量成本-效果分析	403
五、成本鉴定分析	404
六、敏感度分析	404
第七节 Meta 分析	406
第二十一章 临床药物试验(Ⅲ)	411
第一节 临床试验中的次组分析	411
一、量反应	411
二、质反应	412
第二节 诊断试验	413
一、敏感性与特异性	414

二、两种诊断试验的比较	415
三、阳性预估值与阴性预估值	416
第三节 优势比和相对危险度分析	417
第四节 一致性检验	419
一、两分类数据的一致性检验	420
二、多属性或多分级数据的一致性检验	420
第五节 生存曲线与 Logrank 检验	422
一、Kaplan-Meier 生存曲线	422
二、生存曲线比较的 Logrank 检验	423
三、生存率与预后因素	425
第六节 多元回归在临床药物试验中的应用	426
一、多元线性回归	426
二、logistic 多元线性回归	427
三、Cox 比例风险回归	429
第七节 Mantel-Haenszel 检验	430
第八节 中间分析	432
一、中间分析的设计方法	433
第九节 成组序贯试验	434
一、单向序贯三角形设计	434
二、单向三角形设计的平均样本量	436
三、双向序贯三角形试验设计	437
四、双向三角形设计的平均样本量	439
附录 统计用工具表	440
附表 A1 随机数字表	440
附表 A2 标准正态曲线的纵高	441
附表 A3 标准正态曲线下的面积(0~Z)	442
附表 A4 t 检验临界值表(双侧检验)	443
附表 A5 χ^2 检验临界值表	444
附表 A6a 单侧 F 检验的 5% 临界值表	445
附表 A6b 单侧 F 检验的 1% 临界值表	446
附表 A7 双侧 F 检验的 10%, 2.5% 及 0.5% 临界值表	447
附表 A8 两组 t 检验所需样本量 n	449
附表 A9 配对 t 检验所需样本量 n	450
附表 A10a 两质反应率差别显著性检验所需每组样本量 $n(\alpha=0.05; \beta=0.10)$	451
附表 A10b 两质反应率差别显著性检验所需每组样本量 $n(\alpha=0.01; \beta=0.05)$	451
附表 A11a $P=r/n \times 100\%$ 的 95% 可信限	452
附表 A11b $P=r/n \times 100\%$ 的 99% 可信限	453
附表 A12 Cadwell 检验的 $W(k, n)$ 5% 及 1% 临界值表	454
附表 A13a 单侧 Dunnett t 检验 5% 及 1% 临界值表	455
附表 A13b 双侧 Dunnett t 检验 5% 及 1% 临界值表	456

附表 A14	多组比较的 $Q(\kappa, \nu)$ 5% 及 1% 临界值表	457
附表 A15	相关系数 r 显著性检验的临界值表	458
附表 A16	Spearman 等级相关系数 r_s 双侧检验的显著性水平	459
附表 A17	由 r 转化 Z 表 $[Z = (1/2) \ln(1+r)/(1-r)]$	459
附表 A18	由 Z 转化 r 表 $[r = (e^{2Z} - 1)/(e^{2Z} + 1)]$	460
附表 A19	正交表(a~h)	460
附表 A20a	特异数据剔除用表[单组样本(c_1)与单向分组样本(c_2)]	464
附表 A20b	特异数据剔除用表	465
附表 A21	特异数据剔除用表(用于 $R \times C$ 表)	466
附表 A22	符号秩次检验用表	466
附表 A23	两组比较的秩次检验用表(Mann-Whitney 检验)	467
附表 A24	多组比较的秩次检验用表(Kruskal-Wallis 检验)	468
附表 A25a	各组与对照组比较的秩次检验用表(单侧检验)	470
附表 A25b	各组与对照组比较的秩次检验用表(双侧检验)	471
附表 A26	随机化区组设计的 Friedman 检验用表(M 的 5% 临界值)	472
附表 A27	Rankit 变换表	472
附表 A28	概率单位与权重系数表	473
附表 A29	质反应率 $P=0\%$ 或 100% 的估计概率单位及权重	473
附表 A30	由估计概率单位 Y 查 $Y-P/Z, Y+Q/Z$ 及 $1/Z$	474
附表 A31	估计概率单位与权重系数对照表	474
附表 A32	质反应单向序贯试验边界系数表	475
附表 A33	量反应单向序贯试验边界系数表	477
附表 A34	质反应单向配对序贯试验边界系数表	478
附表 A35	质反应双向序贯试验数值用表($2\alpha=\beta=0.05$)	478
附表 A36	质反应双向序贯试验数值用表($2\alpha=0.01; \beta=0.05$)	479
附表 A37	质反应双向序贯试验边界系数表	479
附表 A38	Armitage 设计的边界系数与最大样本量	480
附表 A39	小样本 Armitage 设计的边界点坐标($2\alpha=0.05; \beta=0.05$)	480
附表 A40	小样本 Armitage 设计的边界点坐标($2\alpha=0.01; \beta=0.05$)	482
附表 A41	双向序贯 t 检验上、下界限数值表($2\alpha=\beta=0.05$)	483
附表 A42	双向序贯 t 检验上、下界限数值表($2\alpha=\beta=0.01$)	484
附表 A43	双向序贯 t 检验的楔形设计边界坐标($2\alpha=\beta=0.05$), $\delta=0.50$; 最大样本数 79	485
附表 A44	双向序贯 t 检验的楔形设计边界坐标($2\alpha=\beta=0.05$), $\delta=1.0$; 最大样本数 21.2	485
英汉名词对照表		486
中文名词索引		492

第一章 总 论

第一节 研究生物统计的目的

药理学研究的对象是生物，而变异（variation）是生物的固有特征，在相同条件下生活的人，身体的发育程度以及某些生理、生化等指标的测量可各不相同，在相同条件下的动物试验结果可以相互矛盾。这种变异的存在，常使人们不能对所看到的现象作出肯定的答复。但实践证明，尽管存在变异，大量的同类现象却蕴藏着必然规律性。

生物统计学（biostatistics, biometrics）是数理统计在生物科学中的应用，是研究大量生物变异中必然规律性的一门科学。例如在药物研究中，尽管影响药物作用的因素繁多，但在一定条件下，药物作用总是遵循着一定规律。适当剂量的肾上腺素不论对人或对哺乳类动物都可引起一定的血压升高，这是因为各种属或个体间虽存有很大差别，但它们的心血管系统对肾上腺素的反应基本上是相同的。一个升压药能使血压升高的反应是属于本质和基本的现象，也称必然现象；而使本质和基本现象复杂化并改变其升压的程度是属于非本质和次要的现象，也称偶然现象。药理研究的目的是要从试验中获得本质和基本现象的规律，即必然规律性。生物统计学能帮助试验者了解和控制影响必然规律性的偶然现象，也就是可借助生物统计学在实验的安排与设计，预先设法减轻或避免偶然因素的纠缠，使实验经济、有效、减少浪费，并以最科学的方法对实验结果作出应有的评价。

生物统计学是结果判断的有力工具，利用生物统计学可对取得的实验资料进行综合与分析。但试验者必须善于运用这个工具，才能使研究工作取得事半功倍的效果。这里应注意以下几点：

（1）试验者运用生物统计应注意统计方法与演算技术来源于数理统计的概念与原理，一切公式都在一定条件下成立，因此对概念与原理要有一定程度的了解，否则就易犯机械套用公式的毛病，将最终结论引入歧途。例如常用的 t 检验方法，要求原始资料服从正态或近似正态分布，一堆严重偏离正态的数据，应用 t 检验可能会得出错误结论；又例如生物检定中的 4 点法平行线检定，必须具备对数剂量和反应间有直线关系的条件，如果不考虑应具备的条件，生搬硬套地运用公式，会导致荒谬的结果。

（2）应用生物统计的同时，不可忘记专业知识的重要性。生物统计是对试验提供如何收集资料、分析资料以及做出结论的方法，它能使试验取得经济、有效、省时、省力的效果，对试验的最终结果做出科学的判断，但必须结合专业知识进行全面分析才能获得实事求是的结论。例如在检定药物毒性时，将试验的药物用恒速静脉滴注于麻醉动物，以观察动物心跳停止时所用药物总量。一个在体内代谢快速的药物用慢速滴注所得的中毒量要比快速滴注来得大；一个在体内代谢缓慢的药物用慢速滴注所得的中毒量往往由于作用的叠加要比快速滴注来得小。这个道理显然不能用生物统计而只能用药理学知识来解释。又例如一组服安眠药 A 的病人比另一组服安眠药 B 的病人平均睡眠时间

延长 0.5 小时，经统计分析，两组有显著差别。但任何一个有经验的医生都知道，这个差别并无实际意义。因此利用统计显著性 (statistic significance) 做出的结论还必须结合专业知识考虑其是否有实质显著性 (material significance)。

(3) 生物统计从来不仅仅是在实验最终结束后对取得的实验资料进行分析，而应该在实验开始前，就在生物统计学的理论指导下，对实验做出精心的安排，以消耗最少的人力、物力和时间换得最多最有效的资料。在实验过程中，还必须对产生误差的因素或可能的意外进行估计，并随时改进和控制实验条件，以减少这些额外因素的干扰。只有这样，才能使生物统计发挥充分效果。反之，一堆未经设计的实验数据，实验本身安排不合理、资料不正确，则任凭用什么“高超”的统计方法也绝不能从中找出正确的答案来。

(4) 生物统计有时需要冗长繁复的计算，近年来由于电子计算机的应用，这个问题已获得逐步解决。但仍有大量的计算工作要借助于袖珍计算器，对复杂的统计分析仍花时较多。为此，试验者常追求一些简单且粗糙的方法代替，甚至为了减轻计算工作，不惜放弃一些有用的资料。须知应用生物统计方法对最终的实验数据所耗的演算劳动和用于整个实验的劳动相比，毕竟只占很小部分。因此，试验者应把生物统计的计算工作看作是实验过程的一个重要环节，必须充分利用已取得的所有资料，不厌其烦地将资料分析与演算工作完成得正确无误。

(5) 应用统计学总是在一定的显著性水平上做出结论，这是因为对存在变异的现象要做出完全正确的判断是不可能的，其中还包含了结论错误的可能性，尽管这种错误的可能性很小。因此，试验者必须对结论的性质做到“胸中有数”，并可根据具体情况，对规定的显著性水平结合专业知识进行斟酌，必要时可提高或降低显著性水平，并根据具体情况，使最终结论分寸得当。

总之，试验者既不可视生物统计为累赘，又不可将生物统计看作万能，惧怕生物统计中某些艰涩难懂的抽象理论以及烦琐冗长的数学运算而加以回避，或者认为生物统计依据严密的数学理论，一切结论只要由统计通过，就深信无疑。这两种极端想法都是错误的。

第二节 概 率

要说明什么是概率 (probability)，先对事件 (event) 的概念做出解释。事件可分为必然事件、不可能事件与随机事件。事件发生的可能性可用一个 0 到 1 的数来度量。这个可能性的度量称为该事件发生的概率。通常用拉丁字母 P 表示这个概率，这里可用一个简单的例子来说明：

人要衰老——必然事件；

体温升高至 60°C ——不可能事件；

某抗病毒药对流感的治疗效果——随机事件。

必然事件就是通常人们所讲的 100% 发生的事件。把这类事件发生的概率定义为 $p=1$ ；不可能事件也就是通常人们讲的 100% 不发生的事件，或者说发生的可能性是 0，把这类事件发生的概率定义为 $p=0$ ；随机事件是可能发生也可能不发生的事件，这类

事件发生的概率当然应定义为 0~1 之间的某一个数, 这个数的大小应根据事件发生的可能性大小来决定。

在生物学研究中, 观察到的现象一般皆为随机事件, 对随机事件发生的概率这里不拟像数理统计或概率论一样对它下严格的定义, 而直观地描述如下:

一个随机事件在 n 次试验中出现 r 次, 不出现 $n-r$ 次, 则当 n 充分大时 (以后将提到对 n 的要求), 这个随机事件出现的概率可估计为

$$p = \frac{r}{n} \quad (1.1)$$

不出现的概率估计为

$$q = 1 - p = \frac{n-r}{n} \quad (1.2)$$

由公式 (1.1) 与公式 (1.2) 可知随机事件的概率估计与通常所用的百分率是一致的。譬如, 某事件的发生率为 80%, 也就是这个事件发生的概率估计为 $p=0.8$, 不发生的概率估计为 $q=0.2$ 。这里以小写的拉丁字母 p 与 q 作为概率 P 与 Q 的估计。不管是概率本身或其估计值, 事件发生与不发生的概率和恒等于 1, 且公式 (1.1) 与公式 (1.2) 中的 p 与 q 都不会大于 1, 也不会是负数。一个随机事件出现的概率是这个事件在特定条件下的属性, 它是一个固定的常数, 但由公式 (1.1) 或公式 (1.2) 所估计的概率却不会是常数, 试验次数 n 愈小, 估计概率 p 与 q 的变异愈大, 但可以肯定: 随着 n 的增大, 估计概率接近真正概率 (常数) 的可能性也愈大。例如, 将某药的一定剂量注射到 1000 只小鼠中, 结果有 800 只死亡, 我们可以说死亡概率 $p=\frac{r}{n}=0.8$ 。由于 $n=1000$ 很大, 可以认为 $p=0.8$ 接近真正概率的可能性很大。简言之, 将 $p=0.8$ 作为小鼠的死亡概率不会有很大出入。反之, 当 n 很小, 譬如 $n=10$, $r=8$, 同样可得出 $p=0.8$, 但由于 n 很小, 这个 0.8 与真正概率有较大差别的可能性就很大, 因此我们就很少有把握认为将它作为真正概率的估计是可靠的。

根据概率定义, 可对事件及相应的概率定义出一些运算规则, 这对分析较复杂事件的概率将会十分有用。

(1) 等概率规则。试验的所有结果有 k 个, 如果发生任一结果的概率相等, 一次试验只可能有 k 个结果之一, 则任一结果发生的概率为 $1/k$ 。

(2) 加法规则。如果所有可能发生的事件 $E_1, E_2, \dots, E_k$ 是互不相容的, 即事件 $E_1, E_2, \dots, E_k$ 中只可能发生其中之一。则将事件 E 定义为事件 $E_1, E_2, \dots, E_k$ 中至少发生其一的事件, 这个事件 E 为以上 k 个事件的和, 即 $E=E_1+E_2+\dots+E_k$ 。于是有

$$P(E) = P(E_1) + P(E_2) + \dots + P(E_k) \quad (1.3)$$

(3) 乘法规则。如果有 k 次独立试验, 则顺次发生事件 $E_1, E_2, \dots, E_k$ 的这个事件的概率为各个事件概率的乘积。

$$P(E_1 E_2 \dots E_k) = P(E_1) \cdot P(E_2) \cdot \dots \cdot P(E_k) \quad (1.4)$$

以上 $E_1, E_2, \dots, E_k$ 代表 k 个事件顺次发生的事件, 并定义为这 k 个事件的积。

等概率规则是要求发生每种结果的概率相等, 这就保证了任一事件的发生是完全随机的。例如, 从一群小鼠的笼子中任意取一只小鼠, 如果不能达到随机抽取的要求, 则小鼠被抽到的概率将不相等。加法规则的前提是事件必须互不相容, 如毒物注射于小鼠

可发生死与活两个事件，它们显然是互不相容的。如果把小鼠可发生的事件规定为存活、惊厥与死亡，这三个事件就不是互不相容的，因为存活与惊厥可同时发生。例如，毒物注射于小鼠的死亡概率为 0.6，则存活的概率必为 0.4，如果惊厥的概率为 0.2，则三个事件的概率和为 1.2，这与概率的定义相悖。乘法规则要求事件必须独立，即一个事件发生不影响另一事件发生的概率。例如，从雌雄各半的 100 只小鼠笼中随机取一只小鼠为雄性的概率为 $1/2$ ，问连续取 5 只皆为雄性的概率是多少？如果每次取到小鼠后又放回原笼，则每次取得雄性小鼠这一系列事件是相互独立的，即前一次抽到雄性或雌性小鼠不影响下一次抽到雄性的概率，因此符合乘法规则，即 $P(5 \text{ 次皆雄性}) = (1/2)^5 = 0.03125$ 。如果每次抽到后不放回原笼，则前一次抽到的不论是雄性或雌性皆会影响下一次抽到雄性的概率，于是乘法规则就不成立。例如第一次抽到的是雄性，则第二次再抽到雄性的概率为 $49/99$ ，第三次为 $48/98$ ，依此类推，于是有 $P(5 \text{ 次皆雄性}) = (1/2)(49/99)(48/98)(47/97)(46/96) = 0.02814$ 。

第三节 概率分布

与概率相联系的为概率分布(probability distribution)，或简称分布(distribution)。对分布的含义可做以下说明：

某药物以一定剂量 x 给予一生物系统，使其产生某特定反应的概率 y 应是剂量 x 的函数，可用 $y=f(x)$ 表示。它也称为特定反应的概率 y 在剂量 x 上的分布。例如用洋地黄酞静脉滴注于猫，观察其产生心跳停止的总剂量。可以设想一定有一个剂量可使猫产生心跳停止的概率最大。假定这个剂量为 0.65mg/kg ，也就是大多数猫会在这个剂量或近于这个剂量时心跳停止，小于或大于 0.65mg/kg 剂量的洋地黄酞使猫心跳停止的概率就较小。剂量距 0.65mg/kg 越远，使猫心跳停止的概率也越小。图 1.1(a) 代表猫发生心跳停止反应的概率分布曲线。如果要用实验方法得出这样的分布曲线，可将剂量 x 分成若干连续区间，在各个剂量区间内，用猫的死亡百分率来估计该剂量区间内的死亡概率，于是可得出如图 1.1(a) 中用虚线表示的直方图，它与分布曲线是近似的。可以设想，如果将剂量区间缩小，试验的动物数增多，直方图就会越来越接近分布曲线。

图 1.1(a) 的概率分布曲线左右不对称，右侧拖着一个有少数猫对药物耐受力特强的尾巴。如果将剂量代换为对数剂量，则呈左右对称的倒立钟状分布曲线，这就是在统计学中占极重要地位的正态分布(normal distribution)。在医学研究中，很多连续量的测量指标值是符合正态或近似正态分布，例如，正常成年人的身高，血压，血液中钙、钠、钾等的测定值等即是；读数或称量误差也服从正态分布；生物的差异性也普遍地接近正态或对数正态分布(lognormal distribution)，即图 1.1(b) 中将剂量代换为对数剂量后呈正态分布。

有机磷酸酯胆碱酯酶抑制剂(guthion)对小鼠的 LD_{50} 为 $7\text{mg/kg}^{[1]}$ ，将该剂量注射于 8 只小鼠，所有可能的死亡数为 $r=0, 1, 2, \dots, 8$ ，图 1.2 为其死亡的概率分布。以死亡半数，即死亡 4 只的概率为最大，约为 0.273；全不死或全死亡的概率最小，两者都为 0.004。这个概率分布又称二项分布(binomial distribution)。二项分布不是一个连续的分布曲线，它是以横轴上所有发生的数与对应于这个数的纵高即发生这个