

生物统计在 药理学中的应用

徐端正编著

科学出版社

内 容 简 介

本书重点介绍生物统计知识在药理学研究中的应用,内容偏重实用,适于供不熟悉数理统计的药理学、医学及生物学科学工作者阅读。很多实例便于读者借鉴。本书内容包括:总论;实验数据的集中趋向与离散度;假设检验;两组比较;多组比较;直线回归;相关分析;实验设计与方差分析;析因试验;多元线性回归与复相关;协方差分析; χ^2 检验;非参数统计及等级检验;数据变换;生物检定;半数效量法及应用;序贯试验;药物的联合作用;临床药物试验。可供药理研究工作者、医学及生物科学工作者、临床医师、药剂师以及其他有关科研人员参考。

生物统计在药理学中的应用

徐端正 编著

责任编辑 吴爱珍

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1986年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16

1986年10月第一次印刷 印张:28 1/4

印数:0001—2,250 字数:648,000

统一书号:14031·93

本社书号:4586·14

定 价: 6.60 元

前 言

药理学的发展与定量药理学研究密切相关。当今活跃于药理学领域的分子药理学、受体学说、药物代谢动力学、临床实验设计、生物检定、药物联合作用以及药物作用机理的定量分析等无不仰仗于生物统计。因此药理学工作者必须掌握这些知识才能使定量药理学研究顺利进行。目前国内尚缺乏有关这方面知识的详尽及系统介绍。《生物统计在药理学中的应用》一书出版可能对从事药理学定量研究工作者有所裨益。不仅如此,由于生物统计知识具有普遍的适用性,本书的出版还可供卫生统计、医学及生物学科学的研究,临床试验以及非医学的科学工作者参考。

生物统计源于概率论、线性代数、随机过程及数理统计等基础知识,由于一切从事于药理或生物学研究工作者并不熟练于这方面的基础知识,因此本书内容力求实用,不作或少作数学论证,使读者在不具备这些基础知识条件下,阅后也能基本掌握其中原理,并能灵活运用用于自己的研究工作。

本书分十九章,其中有广泛性应用的生物统计部分为第一章至第十四章;与药理学密切相关的为第十五章至第十九章。本书例题虽皆选自药物研究,但对非药理工作者可作为借鉴。由于本书各章具有相对独立性,因此在阅读本书时,可根据实际需要进行选读也不会感到多大困难。

本书内容涉及面较广,但作者学识有限,因此错误和缺点在所难免,希望读者阅后能提出批评及指正。

本书完稿后,曾请专家审阅的有:

- | | |
|------------|-----------------------|
| 第一、二章 | 中国科学院上海药物研究所丁光生教授 |
| 第三、四、五、十二章 | 上海第一医学院卫生统计教研室张照寰副教授 |
| 第六、七、十章 | 江苏南通医学院卫生统计教研室陆守曾副教授 |
| 第八、九、十一章 | 西安市第四军医大学卫生统计教研室郭祖超教授 |
| 第十三、十四章 | 成都市四川医学院卫生统计教研室祝绍琪教授 |
| 第十五、十六章 | 上海市卫生局药品检验所申蕴如主任药师 |
| 第十七章 | 上海第一医学院卫生统计教研室许世瑾教授 |
| 第十八、十九章 | 杭州市浙江医科大学药理学教研室朱恒璧教授 |

对以上专家们阅后提出宝贵意见并得以改正,作者表示衷心感谢!

徐端正

于上海第一医学院药理学教研室

1984年4月

目 录

前言	ix
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
1. 正态分布	6
2. 二项分布	7
3. 泊松分布	8
第四节 样本与总体	9
第五节 随机抽样与分配	9
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
1. 算术平均数	17
2. 中位数	18
第二节 几何平均数和调和平均数	19
1. 几何平均数	19
2. 调和平均数	20
第三节 总体标准差和样本标准差	21
第四节 范围与百分位范围	26
1. 范围	26
2. 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

1. χ^2 分布	41
2. 样本方差的假设检验	42
3. σ^2 的可信限	43
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
1. t 检验	44
2. μ 的可信限	45
3. 样本量估计	46
第二节 两独立平均数比较	46
1. t 检验 ($\sigma_x = \sigma_y$)	46
2. t' 检验 ($\sigma_x \neq \sigma_y$)	48
3. 两方差的齐性检验	49
4. 可信限	49
5. 样本量估计	50
第三节 量反应的配对比较	51
1. 配对 t 检验	51
2. 可信限	52
3. 样本量估计	53
第四节 t 检验的性质	53
1. 数据的正态性	53
2. 数据的等方差性	54
3. 数据的独立性	54
4. 等样本分组	54
第五节 质反应率的显著性检验	55
1. 样本率与总体率比较	55
2. 配对样本率的比较	56
3. 两组样本率比较	57
4. 样本量估计	58
第六节 两平均数比的显著性检验	59
第七节 两质反应率比的显著性检验	61
第五章 多组比较	63
第一节 多组比较的方差分析	63
第二节 单向分组的模型	65
第三节 线性比较与正交比较	67
第四节 固定效应模型与随机效应模型	70
第五节 分析多组比较的条件	72
第六节 多组比较中的两两比较	76
1. LSD 方法	76
2. k 个用药组与一个对照组比较	77
3. 多组平均数两两比较的 Tukey 检验	79
4. 多组平均数两两比较的 Newman-Keuls 检验	80

5. 多组比较的 Scheffé 检验	81
第六章 直线回归	83
第一节 简单直线回归	83
第二节 因变量有重复的直线回归	85
第三节 直线回归的方差分析	87
第四节 回归系数的显著性检验与可信限	91
第五节 回归直线的精密度	92
第六节 回归直线的斜率比较	96
1. 两条回归直线的斜率比较	96
2. m 条回归直线的斜率比较	97
第七节 加权直线回归	99
第八节 利用多项系数的回归分析	100
第七章 相关分析	106
第一节 相关系数的性质	106
第二节 相关系数的显著性检验	108
第三节 两个或两个以上相关系数差别的显著性检验	110
第四节 配对样本方差的齐性检验	112
第五节 非参数的等级相关	114
第八章 实验设计与方差分析	116
第一节 完全随机化设计	116
第二节 随机化区组设计	118
第三节 拉丁方设计	122
第四节 交叉设计	128
第五节 平衡不完全区组设计	130
第六节 尧敦方设计	135
第七节 裂区设计	137
第八节 希腊拉丁方设计	140
第九节 正交设计	141
1. 正交表	141
2. 表头设计	142
3. 一个用正交设计研究中药复方的实例	144
第十节 特异数据的处理	146
1. 单组数据中特异数据的剔除	146
2. 单向分组中特异数据的剔除	147
3. 两向分组中特异数据的剔除	147
第九章 析因试验	149
第一节 2^2 析因试验	149
第二节 一般的两因子试验	152
第三节 2^3 析因试验	155
第四节 一般的三因子试验	158

第五节	析因试验的数学模型	161
第六节	各组(细格)重复数不等的 2^2 及 2^3 析因试验	163
第七节	各组(细格)重复数不等的 $2 \times C$ 或 $R \times 2$ 析因试验	166
第八节	各组(细格)重复数不等的 $R \times C$ 析因试验	170
1.	各组重复数成比例法	170
2.	无权平均法	171
第十章	多元线性回归与复相关	174
第一节	二元线性回归方程	174
1.	二元线性回归的模型	174
2.	二元线性回归的方差分析	175
3.	由 x_1 与 x_2 估计 Y 及 y	176
第二节	三元线性回归方程	179
1.	三元线性回归的模型	179
2.	三元线性回归的方差分析	180
3.	由 x_1, x_2 与 x_3 估计 Y 及 y	180
第三节	多元线性回归方程的一般解法	183
第四节	复相关与偏相关系数	184
第十一章	协方差分析	187
第一节	完全随机化试验的协方差分析	187
第二节	随机化区组设计的协方差分析	190
第三节	有重复的两因子试验的协方差分析	192
第四节	拉丁方试验的协方差分析	195
第十二章	χ^2 检验	198
第一节	两计数比较	199
第二节	四格列联表或 2×2 表	200
第三节	四格表的配对检验	203
第四节	四格表的精确概率计算	204
第五节	$R \times C$ 列联表	206
第六节	多组阳性率比较 ($2 \times k$ 列联表)	209
第七节	百分率的趋势检验	212
第八节	逐级分组的 χ^2 检验	213
第九节	重复 2×2 表的加权合并检验	216
第十节	拟合优度检验	217
1.	泊松分布的拟合优度	217
2.	二项分布的拟合优度	218
3.	正态分布的拟合优度	219
第十三章	非参数统计及等级检验	221
第一节	符号检验	221
第二节	符号等级检验	223
第三节	两组比较的等级检验	224

第四节	多组比较的等级检验	226
第五节	各组与对照组比较的等级检验	228
第六节	随机化区组设计的等级检验	230
第七节	rankit 分析	231
第八节	ridit 分析	234
第九节	非参数的相关分析	237
1.	列联系数	237
2.	Spearman 相关系数 r_s	238
3.	Kendall 相关系数 τ	239
第十四章	数据变换	243
第一节	稳定方差的变换	243
1.	对数变换	243
2.	平方根变换	244
3.	反正弦变换	245
4.	倒数变换	246
第二节	直线化变换	247
1.	量反应的直线化变换	247
2.	质反应的直线化变换	252
第三节	使数据呈正态的变换	254
第十五章	生物检定	256
第一节	直接检定	257
第二节	直接检定中 $R = \overline{ds}/\overline{d_T}$ 的误差估计	259
第三节	间接检定	261
第四节	生物检定的实验设计	267
1.	影响实验的因素	267
2.	定型对称设计及有效性检验的简化	268
3.	误差估计	270
4.	生物检定的特殊设计	270
第五节	对称设计的平行线检定	275
1.	四点法检定	275
2.	六点法检定(附八点法检定公式)	280
第六节	质反应对称设计的平行线检定	287
1.	四点法检定	288
2.	六点法检定	289
第七节	斜率比检定	290
1.	三点法检定	291
2.	五点法检定	293
3.	七点法检定	295
第八节	2+1 剂量检定	299
1.	2+1 剂量的平行线检定	299
2.	2+1 剂量的比较平均法检定	300

3. 2+1 剂量的对数内插法检定	301
第十六章 半数效量法及应用	303
第一节 最大或然性法 (Bliss 法)	304
第二节 简化概率单位法	307
第三节 加权近似法	309
第四节 作图法 (Litchfield 和 Wilcoxon 法)	310
第五节 克贝尔法 (Kärber 法)	311
第六节 移动平均法	313
第七节 累计法 (Reed-Muench 法)	315
第八节 序贯法 (上下法)	315
第九节 求 LD_{50} 各种方法的比较	320
第十节 半数效量法的应用	321
1. 测定药物的相对效力	321
2. 测定治疗指数	322
第十七章 序贯试验	325
第一节 开放型单向序贯试验	326
1. 质反应试验	326
2. 量反应试验	327
3. 配对试验	329
4. 平均样本量估计	331
第二节 开放型双向序贯试验	332
第三节 质反应闭锁型序贯试验	337
第四节 序贯 t 检验	344
1. 开放型序贯 t 检验	345
2. 闭锁型序贯 t 检验	349
第五节 序贯试验在生物检定中的应用	352
1. 热原试验	353
2. 洋地黄检定	353
3. 毒性检定	355
第十八章 药物的联合作用	357
第一节 药物的相似联合作用	357
第二节 药物相似联合作用的 Q 检验	359
第三节 药物的独立与相关联合作用	361
第四节 等效线	363
第五节 受体学说的竞争性交互作用	367
1. 竞争性协同作用	367
2. 竞争性二重作用	367
3. 竞争性颉颃作用	368
4. pA_2 的误差估计	371
第六节 受体学说的非竞争性颉颃作用	372

第十九章 临床药物试验	374
第一节 对照试验	374
1. 历史性对照	374
2. 自身对照	375
3. 配对对照	376
4. 平行对照	377
第二节 随机化分组	378
第三节 盲法设计与安慰剂	379
第四节 临床实验设计	381
附录 统计用工具表	384
附表 A1 随机数字表	384
附表 A2 标准正态曲线的纵高	385
附表 A3 标准正态曲线下的面积 ($0-z$)	386
附表 A4 t 检验临界值表 (双侧检验)	387
附表 A5 χ^2 检验临界值表	388
附表 A6a 单侧 F 检验的 5% 临界值表	389
附表 A6b 单侧 F 检验的 1% 临界值表	390
附表 A7 双侧 F 检验的 10%, 2.5% 及 0.5% 临界值表	391
附表 A8 两组 t 检验所需样本量 n	393
附表 A9 配对 t 检验所需样本量 n	394
附表 A10a 两质反应率差别显著性检验所需每组样本量 $n\alpha=0.05, \beta=0.10$	395
附表 A10b 两质反应率差别显著性检验所需每组样本量 $n\alpha=0.01, \beta=0.05$	395
附表 A11a $P=r/n \times 100\%$ 的 95% 可信限	396
附表 A11b $P=r/n \times 100\%$ 的 99% 可信限	397
附表 A12 Cadwell 检验的 $W(k, n)$ 5% 及 1% 临界值表	398
附表 A13a 单侧 Dunnett t 检验 5% 及 1% 临界值表	399
附表 A13b 双侧 Dunnett t 检验 5% 及 1% 临界值表	400
附表 A14 多组比较的 $Q(k, v)$ 5% 及 1% 临界值表	401
附表 A15 相关系数 r 显著性检验的临界值表	402
附表 A16 Spearman 等级相关系数 r_s 双侧检验的显著性水平	403
附表 A17 由 r 转化 Z 表 ($Z = (1/2)/\ln(1+r)/(1-r)$)	403
附表 A18 由 Z 转化 r 表 ($r = (e^{2z} - 1)/(e^{2z} + 1)$)	404
附表 A19 正交表 ($a-h$)	404
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))	408
附表 A20b 特异数据剔除用表	409
附表 A21 特异数据剔除用表 (用于 $R \times C$ 表)	410
附表 A22 符号等级检验用表	410
附表 A23 两组比较的等级检验用表 (Mann-Whitney 检验)	411
附表 A24 多组比较的等级检验用表 (Kruskal-Wallis 检验)	412

附表 A25a	各组与对照组比较的等级检验用表(单侧检验).....	414
附表 A25b	各组与对照组比较的等级检验用表(双侧检验).....	415
附表 A26	随机化区组设计的 Friedman 检验用表(M 的 5% 临界值).....	416
附表 A27	rankit 变换表.....	416
附表 A28	概率单位与权重系数表.....	417
附表 A29	质反应率 $P = 0\%$ 或 100% 的估计概率单位及权重.....	417
附表 A30	由估计概率单位 Y 查 $Y - P/Z$, $Y + Q/Z$ 及 $1/Z$	418
附表 A31	估计概率单位与权重系数对照表.....	418
附表 A32	质反应单向序贯试验边界系数表.....	419
附表 A33	量反应单向序贯试验边界系数表.....	421
附表 A34	质反应单向配对序贯试验边界系数表.....	422
附表 A35	质反应双向序贯试验数值用表($2\alpha = \beta = 0.05$).....	422
附表 A36	质反应双向序贯试验数值用表($2\alpha = 0.01$; $\beta = 0.05$)	423
附表 A37	质反应双向序贯试验边界系数表.....	423
附表 A38	Armitage 设计的边界系数与最大样本量.....	424
附表 A39	小样本 Armitage 设计的边界点坐标($2\alpha = 0.05$; $\beta = 0.05$).....	424
附表 A40	小样本 Armitage 设计的边界点坐标($2\alpha = 0.01$; $\beta = 0.05$)	426
附表 A41	双向序贯 t 检验上、下界限数值表($2\alpha = \beta = 0.05$).....	427
附表 A42	双向序贯 t 检验上、下界限数值表($2\alpha = \beta = 0.01$)	428
附表 A43	双向序贯 t 检验的楔型设计边界坐标($2\alpha = \beta = 0.05$), $\delta = 0.50$...	429
附表 A44	双向序贯 t 检验的楔型设计边界坐标($2\alpha = \beta = 0.05$), $\delta = 1.0$...	429
英中名词对照表		430
中文名词索引		434

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的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现象,也称必然现象,而使本质和基本现象出现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上,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。

利用生物统计学可对取得的实验资料进行综合与分析,它是结果判断的有力工具。但试验者必须善于运用这个工具,才能使研究工作收到事半功倍的效果。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,使最终结论引入歧途。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、分析资料以及作出结论的方法,它确能使试验收到经济、有效、省时、省力的效果,对试验的最终结果作出科学的判断,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,有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 $1/2$ 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) 作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，对实验作出精心的安排，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，以减轻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”的统计方法也决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整个过程的一个重要环节，必须充分利用已取得的所有料资，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作出结论，这是因为对存在变异的现象，要作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，或者认为生物统计既根据于严密的数学理论，一切结论只要由统计通过，就深信勿疑，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) 的概念作出解释。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 到 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。

在生物科学研究中, 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象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 (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 $p = 0.2$ 。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 (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 (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。例如以某药的一定剂量注射于 1,000 只小鼠, 结果有 800 只死亡, 我们可以说死亡概率 $p = \frac{r}{n} = \frac{800}{1,000} = 0.8$ 。由于 $n = 1,000$ 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致有很大出入。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作出一些运算规则, 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, 则顺次发生事件为 $E_1, E_2, \dots, E_k$ 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 $E_1 \cdot E_2 \cdot \dots \cdot E_k$ 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 $P(5 \text{ 次皆雄性}) = (1/2)(49/99)(48/98) \cdot (47/97)(46/96) = 0.02814$ 。

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)。对分布的涵义可作以下说明:

某药物以一定剂量 x 给予一生物系统,使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^[1],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使心跳停止,小于或大于 0.65mg/kg 剂量的洋地黄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 1.1a 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 1.1a 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 1.1a 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 1.1b 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 7mg/kg ^[2],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，它是以横轴上所有可能发生的数与对应于这个数的纵高即发生这个数的概率作图。

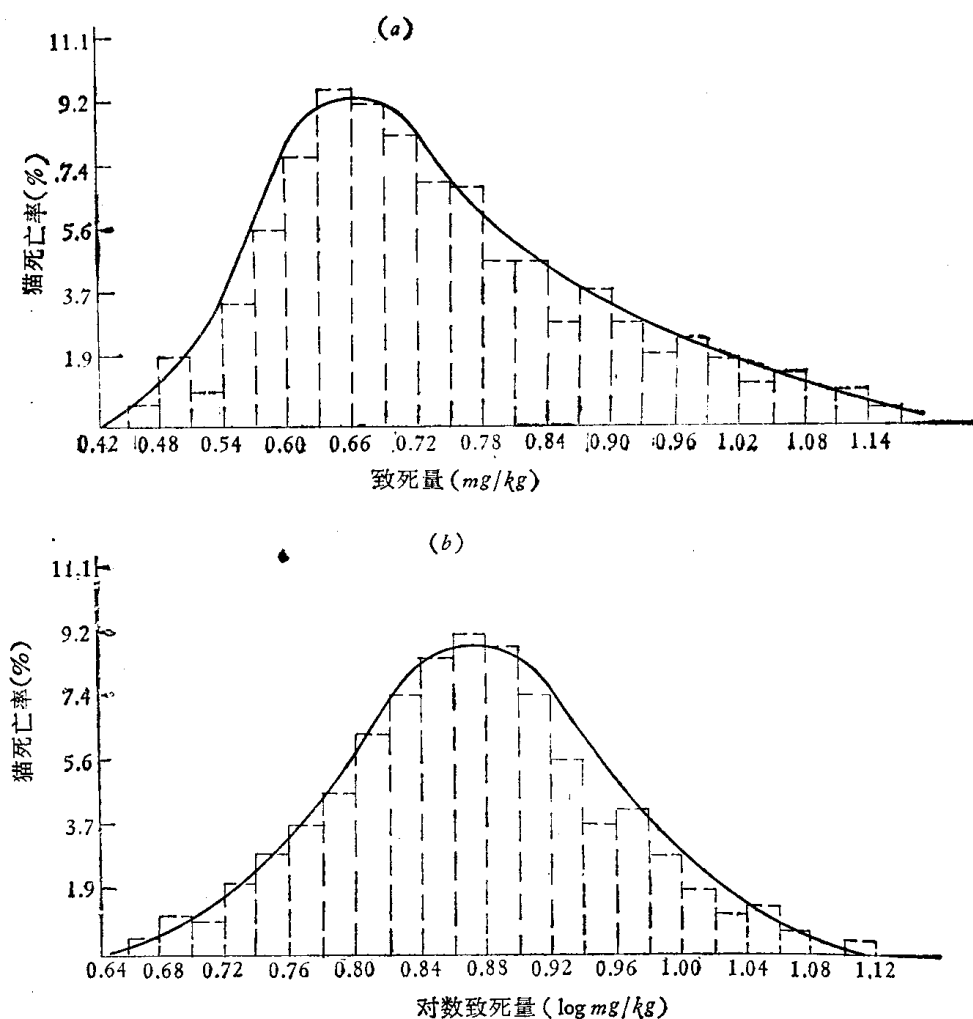


图 1.1 (a) 静脉注射洋地黄酊使猫心跳停止的概率分布曲线(猫总数 216 只)^[1]
(b) 将剂量变换为对数后的概率分布曲线(猫总数 216 只)^[1]

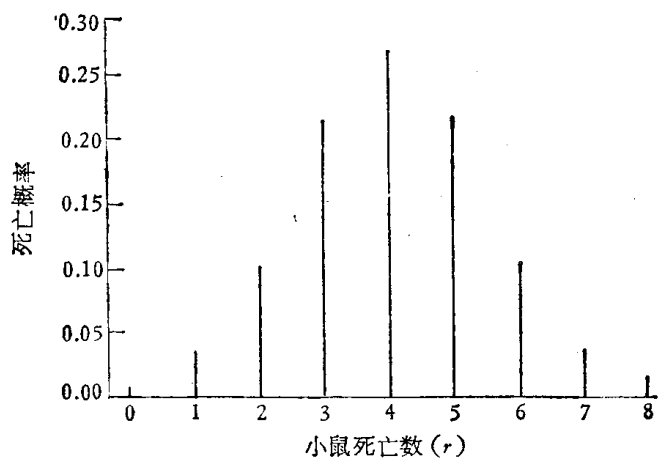


图 1.2 Guthion 的 LD_{50} 对 8 只小鼠的死亡概率分布

除连续的正态分布与不连续的二项分布外,尚有描述稀有事件的泊松分布* (Poisson distribution); 统计学家还推导了一些随机变数函数的分布,如 t 分布、 χ^2 分布、 F 分布等。

1. 正态分布

实验者常会遇到大量重复的实验数据具有如图 1.3 所示的两头小中间大的倒立钟状的频率分布曲线。如果横轴为出现变量 x , 纵轴为对应的频率, 则当变量 x 出现次数不断增大时, 频率分布曲线即趋于概率分布曲线, 这种形状的分布称正态分布, 又称高斯分布** (Gaussian distribution)。如果令 x 代表实验观察值, y 代表纵高, 则正态分布曲线的方程为

$$y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad (1.5)$$

以上 μ 与 σ 为正态分布的两个参数, μ 为分布中心, 它标志了曲线的位置; σ 为分布的离散度, 它标志曲线的“腰”距中心 μ 的距离。从图 1.3 可知, σ 愈大, 曲线愈低矮而宽大, 标志了实验观察值愈分散; σ 愈小, 曲线愈高纵而狭窄, 标志数据愈集中, μ 又称总体平均数或期望值; σ 又称总体标准差。图 1.3 是 3 种假想的 A, B, C 药物^[2], 剂量为 $\mu\text{g/kg}$, 以对数剂量表示在 x 轴上, y 轴为对应于对数剂量的死亡概率, 这是呈对称的正态分布曲线, 分布中心是使半数动物死亡和半数动物存活的对数剂量。曲线 A 的分布中心 $\mu = 1$, 也就是半数致死量为 $10\mu\text{g/kg}$, 使小鼠死亡对数剂量的标准差 $\sigma = 0.5$; 曲线 B 为另一药, 标准差与 A 相同, 因此曲线的形状完全一样, 但由于分布中心 $\mu = 2.2$, 这相当于曲线 B 是曲线 A 右移了 1.2 个对数单位, 即 B 药的半数致死量为 $160\mu\text{g/kg}$; 曲线 C 又代表一种药, 由于 $\mu = 1$, 因此曲线的位置与 A 药相同, 唯 C 药的标准差为 0.16, 曲线形状表现得纵高, 与曲线 A 和 B 有很大不同。由此可见, 正态分布完全由两个参数 μ 与 σ 所决定。

对于公式 (1.5), 若使用变换式 $Z = \frac{x-\mu}{\sigma}$, 这时 Z 的标准差应为 1, 于是公式 (1.5) 可简化为

$$y = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}Z^2} \quad (1.6)$$

或者还可近似地简化为

$$y = 0.3989 e^{-\frac{Z^2}{2}} \approx 0.4 e^{-\frac{Z^2}{2}} \quad (1.7)$$

不管正态分布的 μ 与 σ 为何值, 只要这两个值已知, 则总可用 Z 变换, 使分布简化为 (1.6) 式。它又称为标准正态分布, 这个分布的 $\mu = 0$, $\sigma = 1$ 。从公式 (1.7) 可知, 当 $Z = 0$ 时, $y = 0.4$; 当 $Z = \pm 1$ 时, $y = 0.243$ 。以下为不同 Z 值所对应的 y :

Z	0	± 0.5	± 1.0	± 1.5	± 2.0	± 2.5	± 3.0
y	.4	.35	.243	.13	.054	.018	.004

利用上表可画出标准正态分布曲线。附表 A2 给出标准正态分布曲线对应于 Z 值的纵高; 附表 A3 给出标准正态分布的累积概率, 表内为 Z 所对应的由 0 到 Z 的概率。这个概

* 泊松 (Simeon-Denis Baron Poisson, 1781—1840), 法国数学家, 对概率论有杰出贡献。

** 高斯 (Carl Friedrich Gauss, 1777—1855), 德国数学家, 也是近代数学伟大奠基者之一。