中国药典中的
生物检定统计法

内　容　提　要

本书是为正确理解和推广使用《中华人民共和国药典》(1985年版)中规定的“生物检定统计法”而编写的。全书共分三章。第一章“概率基本知识”和第二章“统计方法”是预备知识，第三章“生物检定统计法”对药典中相应部分的原理进行了解释和说明，对其中的例题做了详解。第一章和第三章由裴雪重同志编写，第二章由张书同志编写。

中国药典中的生物检定统计法

裴雪重　张书　编著

*

中国医药科技出版社　出版

(北京西直门外北礼士路甲38号)

北京市门头沟印刷厂　激光排版

印　刷

新华书店北京发行所　发行

*

开本 787×1092mm $\frac{1}{32}$　印张 $7\frac{5}{8}$　插页 1

字数 147 千字　印数 1—3,180

1989年8月第1版　1989年8月第1次印刷

ISBN 7—5067—0045—X/R·0046

定价：4.10元

序言

《中华人民共和国药典》（1985年版）中规定，某些药物效价的测定必须使用生物检定统计法。这是我国药物管理实现现代化的重要措施。

但是，目前许多医药工作者看不懂药典中有关生物检定统计法的章节。原因是生物检定统计法不仅涉及数理统计的基本知识，而且还涉及到数学的一些较复杂的部分。由于篇幅所限，药典只能扼要地介绍方法和公式。

为了帮助有关专业人员掌握生物统计学及生物检定统计法，1983年中国药学会和北京市制药工业研究所举办了全国学习班，1985年北京市药检所举办了北京市学习班，由本书作者裴雪重主讲生物统计学及生物检定统计法。这本书的主要部分就是在讲稿的基础上修改而成的。

为了帮助读者理解和使用生物检定统计法，并较为方便地查对药典，本书的第三章“生物检定统计法”与药典的相应部分的标题、格式相一致，但注重阐述原理，对过深的数学知识做直观解释，书中对药典中简要解答的典型例题，详细给出解答过程，以帮助广大读者看懂解法的来龙去脉和计算的依据出处，让更多的医药工作者理解和掌握生物检定统计法，并能应用到实际工作中去。为了使数学基础较差的专业人员能看懂第三章，本书在一、二章安排了一些必要的概率统计基本知识。这种安排并非长篇大论概率统计，而是扣紧药典中生物检定统计法最需要的知识，有针对性地介绍。

本书写作过程中曾得到北京协和医院陈兰英教授、北京市制药工业研究所王义雄高级工程师、新华制药厂程荣春总

工程师的支持和帮助，在此我们表示衷心的感谢。对本书存在的缺点和错误，恳请读者给予批评指正。

编　者

1988 年 3 月

目　　录

第一章　概率基本知识 …………………………………… (1)
　第一节　随机事件的概率 …………………………… (2)
　第二节　随机变量 …………………………………… (11)
　第三节　随机变量的数字特征 ……………………… (22)
第二章　统计方法
　第一节　样本均数和标准差 ………………………… (33)
　第二节　区间估计（可信限） ……………………… (42)
　第三节　假设检验 …………………………………… (48)
　第四节　方差分析 …………………………………… (72)
　第五节　相关与回归 ………………………………… (91)
第三章　生物检定统计法
　第一节　总则 ………………………………………… (111)
　第二节　直接测定法 ………………………………… (120)
　第三节　量反应平行线测定法 ……………………… (127)
　第四节　质反应平行线测定——简化概率单位法 … (191)
　第五节　实验结果的合并计算 ……………………… (201)
　第六节　符号 ………………………………………… (207)
附录：常用概率统计表 ………………………………… (210)

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

第一章　概率基本知识

生活中最重要的知识是什么？我们认为是人自身的经验。也就是统计。吃一堑长一智这就是朴素的统计学道理。现代科学的统计学方法叫做“数理统计”或“概率统计”。可以这样比喻数理统计的作用：只要打开几扇小窗户，你就可以了解全世界。即使你发现某些窗口一片漆黑，比如是一些不了解的生理病理过程，那也无妨，你只须输出一些数据，再收集一些数据，经过概率统计处理，便可了解这个过程的内在规律。这就是信息加工和信息处理。它是二十世纪最先进的技术之一。

纵观近五十年来药理学的发展,有一个趋势甚为明显：数学向药理学的渗透不断增加。药理学已从描述性的定性研究向精确化的定量研究迈进。

1926 年 Crark 提出了原始的“受体占领学说”，这是对药物作用机制的定量研究的开端。它有力地刺激了关于受体的实验研究，以及受体学说的理论探索，促进了药效动力学研究的发展。1937 年 Ieorell 首先把室模型的研究方法应用到药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等动力学过程的研究中来，这代表了药物动力学的出现。随着而来的是生物药剂学、临床药物动力学的崛起。1964 年 Hansch 首先提出关于研究药物的结构与活动关系（即构—效关系）的一种定量分析方法，使药物设计成为引人瞩目的新学科。六十年代以来药理学的研究随着分子生物学的发展而前进，运用了数学模型和统计方法，现代生化的分离和测定手段以及核磁共振、X 线衍射、圆二色性、电子计算机等新技术。总之，

药理学在近半个世纪以来取得的重大成就，是与运用数学方法密切相关的。当前一个药理学工作者必须具备的数学水平较之二十年前已经大大提高了。我们必须学会数学的基本知识，尤其是概率统计的基础知识，才能适应当代药学发展的需要。

第一节　随机事件的概率

一. 频率和概率

我们在广播、电视广告中经常听到对药物疗效的宣传，比如有这样一条广告“某药疗效达到 95%”。你相信这条广告吗？不应该相信。即使有材料说明用药有效人数占全部用药人数的 95%，你也不应该相信。因为这种说法是不科学的，是不符合概率论原理的。

现在我们就来指出这条广告的错误。如果考查一位患者，他使用了某药，效果良好，那么用药有效人数是 1，全部用药人数也是 1。它们的有效率为 100%。我们能因此说该药有效率超过了 95%，甚至达到了 100%吗？显然不能。因为这种判断，是武断的，不全面的。为了讲清这个问题，我们需要引入几个概念。

1. 随机事件

定义　在一定条件下，可能发生也可能不发生的事件，叫做随机事件。常用字母 A、B……或文字表示。

如掷一枚二分硬币，落下后“二分”面朝上这一事件是随机事件。因为在一次试验的条件下，它可能发生，也可能不发生。诸如此类的事件在自然界和人类社会中都广泛地存在着。

2. 随机事件发生的频率

定义　在 n 次试验中，随机事件 A 发生 μ 次，$\frac{\mu}{n}$叫做事件 A 发生的频率。

频率是不稳定的，如掷 10 次硬币，第一个人掷 10 次，硬币“二分”朝上的频率和第二个人掷 10 次硬币“二分”朝上的频率往往是不同的。

但是试验表明，大量重复试验，频率趋于稳定。如果大量重复地掷二分硬币，落下后“二分”朝上的频率会很接近$\frac{1}{2}$。

3. 随机事件的概率

定义　在一定的条件下，大量重复试验频率具有稳定性，频率的稳定值叫做随机事件的概率。如事件 A 的概率记作 $P(A)$。

一次掷二分硬币，落下后“二分”朝上记作事件 A，那么它的概率 $P(A)=\frac{1}{2}$。这是由于硬币结构均匀，正面朝上或是反面朝上这两个投掷的结果处于相等的可能状态。以上我们介绍了随机事件的频率和概率的概念，有几个问题需要加以强调或说明。

第一、随机事件具有两重性，这就是事件的随机性和频率的稳定性。频率反映偶然现象，概率反映随机事件的本质，内在规律和它的固有特性。

第二、频率与概率是不同的，但它们有关系。当试验次数 n 很大时，频率$\frac{\mu}{u}$接近于概率 P。因此当我们还不知道一

个随机事件的概率时，可以用它的大量重复试验的频率近似地代替概率。前面所提广告“某药疗效达 95%”，这里的 95%可理解为概率。那么必须有大量病人使用该药，有效的频率达到 95%，才能做此断语。这个广告的致命错误在于没有交待临床案例的数目。

第三、随机事件有两种极端的情况，不可能发生的事件为不可能事件，记作 V；必定要发生的事件为必然事件，记作 U。比如我们掷硬币，如果事件是“掷后它落下来”，那么这种就是必然事件，这个事件的频率为 1，概率 $P(U)=1$；若事件是“掷后它飞上天”，那么这种就是不可能事件，这个事件的频率为 0，概率为 $P(V)=0$。概率在取值上有这样的性质：0≤P≤1。生活中有人这样讲话：“做某事有 200%的把握”。这种说法是不科学的。

第四、随机事件的概率反映的是试验前事件发生可能性的大小。试验一旦完成，结果明了，随机事件便成为确定性的事件，或不可能事件、或必然事件。如掷一枚硬币，其“贰分”这面朝上这一事件的概率为$\frac{1}{2}$，指的是试验前。如果试验结束，结果是“贰分”这面朝下，那么“贰分朝上”已成为不可能事件，它的概率为 0。如果试验结束，结果“二分朝上”，那么“贰分朝上”成为必然事件，它的概率为 1。认识这一点对于初学概率的人特别重要。

二、概率的基本运算法则

1.条件概率和事件的独立性

定义　如果在事件 A 已发生的条件下计算事件 B 的概率，则这种概率称为事件 B 在事件 A 已发生的条件下的条件概率。记作 $P(B/A)$

例 1　6 个相同的药瓶编号分别为 1、2、3、4、5、6。任取一瓶为偶数号记作 A。任取一瓶为 2 号记作 B。求 $P(B)$，$P(B/A)$。

解　任取一瓶，6 个瓶处于平等地位，所以 $P(B)=\frac{1}{6}$。

$P(B/A)$ 表示在取一瓶为偶号的条件下，恰为 2 号的概率。因为偶号有三个，处于平等地位，所以 $P(B/A)=\frac{1}{3}$。

定义　如果 $P(B)=P(B/A)$，则称事件 B 对事件 A 是独立的。

在事件 A 发生的条件下，事件 B 发生的概率与没有事件 A 发生的条件下事件 B 发生的概率相等。也就是说 A 是否发生对事件 B 的发生没有影响。这个独立概念和我们生活中所说的独立自主的意思是一致的。如 A、B 二人独立射击，A 击中的概率 $P(A)=0.6$，B 击中的概率 $P(B)=0.7$，也就是说，有没有 A 击中的条件，B 击中的概率都是 0.7。容易理解，B 对 A，或者 A 对 B 都是独立事件。独立是指二事件相互的关系。

2.概率乘法定理

定理　设 A、B 为两个随机事件，其概率 $P(A)$ 和 $P(B)$ 不等于 0，则 $P(AB)=P(A)\cdot P(B/A)$

我们用图1.1来说明这个定理。

矩形表示必然事件 U，两个圆分别表示随机事件 A、B，它们有公共的部分，说明 A、B 两事件能够同时发生。事件 A、B 的这种关系叫做相容关系。如果 A、B 在

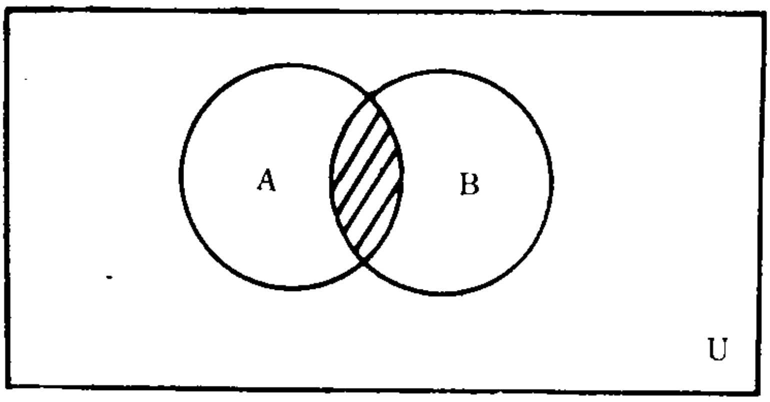

图 1.1

图中无相交的部分，说明一次试验，A、B 两事件不能同时发生。这种关系我们称之为互不相容或互斥。

用 AB 表示事件 A、B 同时发生，读作 A 乘 B，在图 1.1 中就是 A、B 相交的阴影部分。$P(AB)$ 表示 A、B 都发生的概率，数值上可以理解为阴影部分的面积与整个矩形面积的比，这是等式左边的几何意义。

再看等式右边。$P(A)$ 数值上可表示为 A 的面积与整个矩形面积的比，$P(B/A)$ 是 A 发生条件下，B 发生的概率，数值上就是 A 圆范围内 B 部分所占的比例，即阴影部分面积与 A 圆面积的比。两个比式的乘积，约去 A 圆的面积得阴影面积与矩形面积之比。这就说明等式左边与等式右边的数值相等。即 $P(AB)=P(A)\cdot P(B/A)$

同样方法可以说明另一个等式也成立。即 $P(AB)=P(B)\cdot P(A/B)$

这两个公式的变形

$P(B/A)=\dfrac{P(AB)}{P(A)}$ 和 $P(A/B)=\dfrac{P(AB)}{P(B)}$ 又称为条件概率公式。

如果 A、B 是相互独立的事件，由于 $P(B/A)=P(B)$，所以有如下定理成立。

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

定理　若 A、B 是相互独立的事件，则 $P(AB)=P(A)\cdot P(B)$。

这个定理可以推广到多个事件的情形。

显然，当 $A_1,A_2,\cdots,A_n$ 相互独立时有 $P(A_1A_2\cdots A_n)=P(A_1)P(A_2)\cdots P(A_n)$

例 2　某药品生产主要经过三道工序，它们的工作情形相互独立，而且三道工序都合格的，产品才可出厂。如果第一道工序合格品率为 99.5%，第二道工序合格品率为 99%，第三道工序合格品率为 98%。求三道工序都合格的概率。

解　设用 A_1、A_2、A_3 分别表示第一、二、三道工序

因为 $P(A_1)=0.995$；$P(A_2)=0.99$；$P(A_3)=0.98$ 又因为 A_1，A_2，A_3 三道工序相互独立，所以 $P(A_1A_2A_3)=P(A_1)P(A_2)P(A_3)=0.995\times 0.99\times 0.98=0.965$

3.概率加法定理

定理　若事件 A、B 互不相容，则有 $P(A+B)=P(A)+P(B)$（见图 1.2）

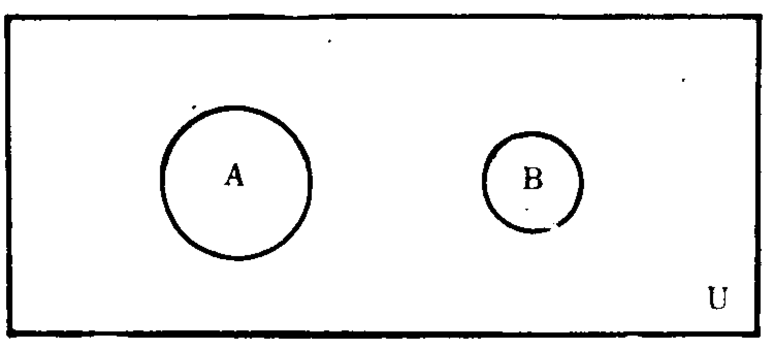

图 1.2

A、B 两事件互不相容，图 1.2 中没有相交部分。A

$+B$ 的含意是 A、B 两事件至少有一个发生。由于 A、B 互不相容，$A+B$ 在这里表示 A，B 恰有一个事件发生了。因为

$P(A+B)$ 在数值上可理解为，A 圆面积加 B 圆面积与矩形 U 面积的比。

$P(A)+P(B)$ 在数值上可理解为，A 圆面积与矩形 U 面积之比加 B 圆面积与矩形 U 面积之比。所以 $P(A+B)=P(A)+P(B)$

这个定理的推广是：若 A_1、A_2…，A_n 是互不相容的几个事件，则

$P(A_1+A_2+\cdots+A_n)=P(A_1)+P(A_2)+\cdots+P(A_n)$

这个定理还有一个重要的特例。如果 A、B 互不相容，且在一次试验中必有一个发生，我们则称 A、B 为对立事件。B 可写成 $\overline{A}$。那么 $A+\overline{A}$ 成为必然事件。它的概率为

$P(A+\overline{A})=P(A)+P(\overline{A})=1$ 又可写成 $P(A)=1-P(\overline{A})$

这个公式的意义是，当事件 A 的概率不好算时可先算出其对立事件 $\overline{A}$ 的概率，从而得到事件 A 的概率。

例 3　口袋中有红球 5 个，黄球 2 个，蓝球 3 个。任取一球，求此球恰是红球或黄球的概率。

解　任取一球，用 A 表示红球，用 B 表示黄球，用 C 表示蓝球。从题中可知

$$P(A)=\frac{5}{10};\ P(B)=\frac{2}{10};\ P(C)=\frac{3}{10}$$

因为红球与黄球是互不相容的，所以有

$$P(A+B)=P(A)+P(B)=\frac{5}{10}+\frac{2}{10}=\frac{7}{10}。$$

这个问题的第二种解法，设$\overline{C}$表示非蓝、即红或黄。$P(\overline{C})=1-P(C)=1-\frac{3}{10}=\frac{7}{10}$

定理　设A、B为二相容事件，则有

$$P(A+B)=P(A)+P(B)-P(AB)$$

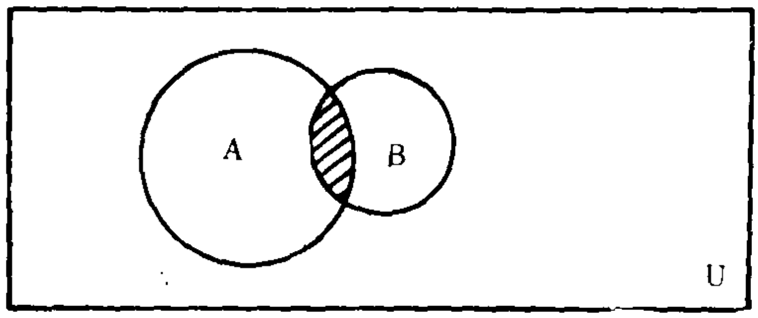

图1.3

$A+B$表示A、B至少有一个发生，图1.3中是两圆圈起来的部分，其面积并不是A的面积加B的面积，因为阴影部分AB重叠，因此只应算一次。

$P(A+B)$在数值上可理解为A圆面积加B圆面积减AB阴影面积，再与矩形U面积之比。

$P(A)+P(B)-P(AB)$在数值上可理解为，A圆面积比矩形U的面积加B圆面积比矩形U的面积减AB阴影面积比矩形U的面积。

以上二数值是相等的，所以有:

所以$P(A+B)=P(A)+P(B)-P(AB)$。

例4　每颗种子的发芽率为0.9，若一个坑内播两粒，求坑内有苗的概率。

解　设 A_1 表示第一粒种子发芽，A_2 表示第二粒种子发芽，A_1 与 A_2 相互独立，

"坑内有苗"即至少有一粒种子发芽，因此等价于"A_1+A_2"，且 $P(A_1)=0.9$，$P(A_2)=0.9$ 所以 $P(A_1+A_2)=P(A_1)+P(A_2)-P(A_1A_2)$ $=P(A_1)+P(A_2)-P(A_1)P(A_2)=0.9+0.9-0.9\times0.9=0.99$

第二种解法是设 $\overline{A}_1$ 表示第一粒种子不发芽，$\overline{A}_2$ 表示第二粒种子不发芽。$P(\overline{A}_1)=1-P(A_1)=0.1$，$P(\overline{A}_2)=1-P(A_2)=0.1$。至少有一粒种子发芽的对立事件是两粒种子都不发芽，即 $\overline{A}_1\cdot\overline{A}_2$。

$1-P(\overline{A}_1\overline{A}_2)=1-P(\overline{A}_1)\cdot P(\overline{A}_2)=1-0.1\times0.1=0.99$。得到答案，结果与第一种解法相同。即减去都不发芽的情况，就是至少有一粒发芽的情形。

例 5　某人患 A，B 两种病，只要其中一种病发作，此人便不能工作。某一时期内 A 病发作率为 0.1，B 病发作率为 0.2，且当 A 病发作时引起 B 病发作的概率为 0.3，求该时期此人不能工作的概率并求 B 病发作时引起 A 病发作的概率。

解　根据题意，两种病至少一种发作此人便不能工作，不能工作的概率为 $P(A+B)$。

$P(A+B)=P(A)+P(B)-P(AB)$

又因为 A 与 B 不相互独立，所以根据乘法定理 $P(AB)=P(A)\cdot P(B/A)$

因为

$P(A)=0.1$，$P(B/A)=0.3$，$P(B)=0.2$

所以

$$P(A+B)=P(A)+P(B)-P(A)\cdot P(B/A)=0.1+0.2-0.1\times 0.3=0.27$$

当B病发作时引起A病发作的概率为$P(A/B)$

$$P(A/B)=\frac{P(AB)}{P(B)}=\frac{P(A)P(B/A)}{P(B)}=\frac{0.1\times 0.3}{0.2}=0.15$$

第二节 随机变量

一、 随机变量及其分布

1. 随机变量及其分类

定义 随试验结果而变化的量叫做随机变量。

引进这个概念的意义在于把随机事件表示为随机变量，便于数学上的处理。

例 1 某人射中率为$\frac{1}{3}$，射击一次，命中次数ξ可能取值为 0、1。

例 2 公共汽车 5 分钟发一辆，人们随机来到车站，等车时间为ξ，$0<\xi\leqslant 5$。

以上两例中的ξ都是随机变量，但类型不同。例 1 中ξ取值可以一一例举，即随机变量取值只可能取有限个或者一串值，这类随机变量叫做离散型随机变量。例 2 中ξ取值充满了一个区间，不能一一列举出来，这类随机变量就叫做连续型随机变量。

2.离散型随机变量的概率分布

定义　　若离散型随机变量 ξ 可能取的值为 X_1，X_2，…，X_K，…则称 $P\{\xi=X_K\}=P_K$ 为 ξ 的概率分布（或称为概率函数）。

顾名思意，概率分布指的是分给随机变量每一个取值对应的概率值。如例 1 中，$P(\xi=0)=\frac{2}{3}$，$P(\xi=1)=\frac{1}{3}$，这就是概率分布，或概率函数。概率分布除这种解析式表达外，常常还用列表法表示。例 1 中 ξ 的概率分布可以列成下表

ξ	0	1
P	0.3	0.7

容易看出，离散型随机变量的概率分布有如下两条性质:

第一、$P_K>0$，随机变量可能取的值，对应的概率一定大于 0。

第二、$\Sigma P_K=1$，各种可能性的和构成必然性。

3.二项分布

例 3. 某人射击命中率为$\frac{1}{3}$，独立射击 3 次，没击中次数为 ξ，求 ξ 的概率分布。

解　ξ可能取的值为0、1、2、3，

$$P\ (\xi=0)\ =(\frac{2}{3})^3=C_3^0(\frac{1}{3})^0(\frac{2}{3})^3=\frac{8}{27}$$

这里根据独立事件的概率乘法定理，即 $\xi=0$ 表示三次

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com