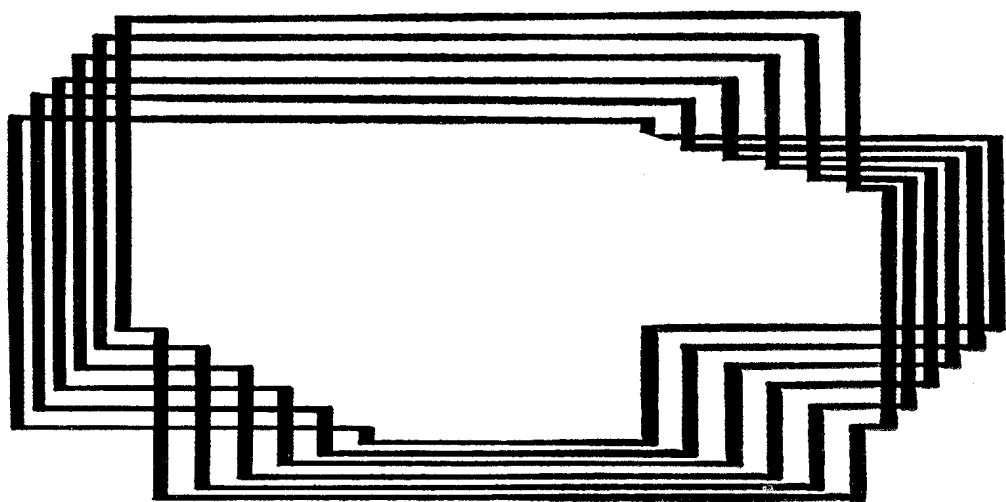




张文贵 林福生 李北波 编著

药理学计算与程序

人 民 卫 生 出 版 社

药理学计算与程序

张文贵 等编著

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 35+印张 4插页 827千字

1988年1月第1版 1988年1月第1版第1次印刷

印数: 00,001—3,400

ISBN 7-117-00339-1/R·340 定价: 8.60元

统一书号: 14048·5582

〔科技新书目 158—78〕

序

近二十年来药理学的发展很快,实验药理学的定量研究发展更为迅速。微电脑已普遍应用于各个领域,药理学研究也日益广泛地运用计算机技术进行实验设计和统计分析,在药物代谢动力学和受体动力学等方面的数据处理中尤为重要。国内个别的药理教学和科研单位曾自行编制一些所需的计算机程序,满足各自研究工作中的要求,但广大药理学工作者则还需要较全面而系统的有关计算机在药理学工作中应用的知识。

《药理学计算与程序》一书的作者为了应答广大药理学工作者的需求,发挥了他们各自的专长,通力协作,通过辛勤的劳动,编写了这本既全面系统而且实用的参考书籍。其内容既有药理学实验研究中常用的一般统计、统计分析的计算程序,也有一些专门的实验研究(如受体和酶动力学)方面的计算程序。对每种计算的论述也较系统,首先介绍其药理学基础、意义和用途,然后再叙述计算机的运用方法和程序,最后还举例示范和显示结果。所以本书读者可兼收融会贯通和便于应用之益。相信本书的出版必将为促进我国药理学的进一步发展作出贡献。

金荫昌 金有豫

1987. 2.

前 言

随着科学技术的进步,药理学已由“定性”的描述向“定量”化发展。数学方法和数学模型不断的在药理学各个分支领域中得到了应用,大量的丰富的实验数据需要分析处理,各种数学模型需要求解,刻划特定药理问题的参数需要计算,以便去伪存真、由表及里的总结出具有普遍意义的规律和得到正确的定量表达。由于计算技术的发展,特别是微电脑的普及应用,过去一些可望而不可及的事情现在有了实现的可能。广大药理学工作者早就迫切希望从繁杂的费时费力的手工计算中解脱出来,以便有更多的精力用于对本专业问题做进一步研究。有鉴于此,我们编写了这本《药理学计算与程序》奉献给药理学及其有关学科的工作者使用。

本书较为系统地、全面介绍了药理学中常见的计算问题和相应的计算方法,及用BASIC语言编写的计算机程序。对所介绍的计算方法只给出必要的计算公式和计算步骤,相应程序的使用全都举例做了示范。力求简明扼要,易于理解、便于使用,理论联系实际、侧重应用是我们编写本书的指导思想。

书中给出的程序清单,是配有WX4675型绘图仪PS-80型(与TRS-80型兼容)微机文本。相应的IBM-PC型微机文本也已建立。移植到其它型号的计算机上也是容易做到的,只须注意该型号计算机的随机函数RND的使用就可以了,这一点已从PS-80微机文本移植到IBC-PC微机时得到了证实。

书中给出的屏幕显示、询问及回答,以及打印出的计算结果是在PS-80型微机上运行时得到的。由于该型号微机的限制,无法给出上下角标、希腊字母、小写英文字母等,因此请读者注意方法简介一节中所用的一些符号的习惯写法,如显著性水平为0.05的t值 $t_{0.05}$ 、卡方 χ^2 、常用对数lg等,用该机给出的分别是T0.05、X2、LG等,这里不再一一列举。

本书写作过程中,防化研究院四所领导王崇铨和李灵源研究员等曾给予大力支持和帮助;中国药理学会数学药理专业委员会主任委员孙瑞元教授全面的审阅了本书的初稿,提出了许多十分宝贵的意见;本书责任编辑认真细致审校书稿,做了大量工作,提出了很多很好的建议。我们向上述各位,以及关心本书写作的其他同志表示衷心的感谢。

这里我们要特别感谢药理学界的老前辈金荫昌教授,他一直十分关心本书的写作和出版,而且还为本书作序。对序中的赞誉之词,我们自知是受之有愧的。

药理学计算是一门较新的应用学科,内容十分丰富,既有药理学专业内容,又涉及数学和计算技术等专业内容。我们虽曾力求全面系统,也难免挂一漏万;特别是由于我们的水平有限,不足之处,乃至错误在所难免,恳请专家、读者批评指正。

《药理学计算与程序》

编、审者

1987年2月

目 录

序	[1]
前言	[2]
第一章 药理实验设计	1
第一节 完全随机分组设计	1
第二节 随机区组设计	3
第三节 拉丁方设计	4
第四节 正交实验设计	6
第五节 样本大小	8
第二章 药理统计分析	17
第一节 实验数据的统计指标	18
1.1 计量数据的统计指标	18
1.2 计数数据的统计指标	24
第二节 t 检验	27
2.1 配对或同体比较 t 检验	27
2.2 成组比较 t 检验	29
2.3 两直线平行性的 t 检验	32
第三节 方差分析	36
3.1 单因素方差分析	36
3.2 双因素方差分析	39
3.3 三因素方差分析	43
3.4 正交实验设计的数据分析	45
第四节 率的差别显著性检验	49
第五节 卡方检验	51
5.1 $\chi^2(2 \times 2)$ 法	51
5.2 加权 χ^2 检验法	53
5.3 配对计数数据的 χ^2 检验	55
5.4 行 $\times$ 列表 χ^2 检验	57
第六节 非参数统计	59
6.1 符号等级检验法 (Wilcoxon法)	60
6.2 两组记序校正法	62
6.3 等级指数法	63
6.4 M 检验法	65
第三章 回归与拟合	68
第一节 直线回归	69
第二节 多元线性回归	74
第三节 逐步回归	78
第四节 五种常用曲线的回归与拟合	82
第五节 多项式的逐次拟合	86

第六节	非线性最小二乘曲线拟合	90
第七节	S型曲线的非线性最小二乘拟合	92
第八节	指数曲线的非线性最小二乘拟合	97
第四章	半数效应量计算	100
第一节	Logit 法	100
第二节	Bliss 法	108
第三节	L-W法	117
第四节	序贯法	121
第五节	综合法	124
第五章	解离常数和 pA_2 值计算	131
第一节	激动剂的解离常数计算	132
1.1	等效法	132
1.2	改良等效法	135
第二节	部分激动剂的解离常数计算	138
2.1	等效法	139
2.2	改良等效法	141
第三节	用扰动法计算解离常数	144
第四节	竞争性拮抗剂的 pA_2 值计算	147
4.1	Schild作图法	147
4.2	时间相关法	150
4.3	约束作图法	152
4.4	改良等效法	155
第五节	曲线拟合法	159
第六章	受体结合实验数据分析	164
第一节	一配基一受体的 Scatchard 法	164
第二节	Hill 法	168
第三节	一配基二受体结合参数计算	171
第四节	一配基三受体结合参数计算	175
第七章	酶反应动力学计算	179
第一节	米-曼方程	179
第二节	竞争性抑制作用	182
第三节	非竞争性抑制作用	186
第四节	乙酰胆碱酯酶的老化速率常数 K_a 值的计算	189
第五节	在底物存在的条件下, 有机磷农药抑制胆碱酯酶作用的初始反应速度的计算	192
第八章	药代动力学的计算	196
第一节	药代动力学参数计算	196
1.1	静脉注射线性房室模型	199
1.2	静脉滴注线性房室模型	205
1.3	血管外途径给药的线性房室模型	211
第二节	血药浓度预报	216
2.1	静脉注射用药	217
2.2	静脉滴注用药	220

2.3 血管外途径用药·····	223
第三节 给药方案计算·····	226
3.1 基于平均稳态血药浓度·····	226
3.2 基于最小稳态血药浓度·····	228
3.3 基于最大稳态血药浓度·····	229
3.4 基于最大和最小稳态血药浓度的差值·····	231
主要参考文献·····	234
〔附录〕程序·····	235
CHAPTER 1: EXPERIMENT DESIGN·····	235
P1: COMPLETELY RANDOM DESIGN·····	235
P2: RANDOMIZED BLOCK DESIGN·····	235
P3: LATIN SQUARE DESIGN·····	235
P4: ORTHOGONAL DESIGN·····	235
P5: DEFINITIVE SAMPLE SIZE·····	235
CHAPTER 2: STATISTICAL ANALYSIS·····	245
P6: ANALYSIS FOR MEASUREMENT DATA·····	245
P7: ANALYSIS FOR ENUMERATION DATA·····	245
P8: STUDENT'S TEST FOR PAIRING DATA·····	245
P9: STUDENT'S TEST FOR GROUPING DATA·····	246
P10: TEST FOR PARALLELISM·····	246
P11: SINGLE FACTOR ANALYSIS OF VARIANCE·····	246
P12: TWO FACTORS ANALYSIS OF VARIANCE·····	246
P13: ANALYSIS OF DATA FOR LATIN SQUARE DESIGN·····	246
P14: ANALYSIS OF DATA FOR ORTHOGONAL DESIGN·····	246
P15: TEST FOR DIFFERENCE BETWEEN RATES·····	246
P16: '2 * 2' CHI-SQUARE TEST·····	246
P17: WEIGHTING CHI-SQUARE TEST·····	246
P18: CHI-SQUARE TEST FOR PAIRING DATA·····	246
P19: 'R * C' CHI-SQUARE TEST·····	246
P20: RANK TEST FOR PAIRING DATA·····	246
P21: RANK TEST FOR GROUPING DATA·····	246
P22: METHOD RANK EXP.·····	246
P23: METHOD OF 'M' TEST·····	246
CHAPTER 3: REGRESSION AND FITTING·····	298
P24: LINE REGRESSION, $Y = A + B * X$ ·····	298
P25: MULTIPLE LINEAR REGRESSION·····	298
P26: STEPWISE REGRESSION·····	298
P27: FITTING FOR FIVE CURVES·····	298
P28: STEPWISE FITTING FOR MULTINOMIAL·····	298
P29: NONLINEAR LEAST SQUARE CURVE FITTING·····	298
P30: FITTING FOR LOGISTIC CURVE·····	298
P31: EXPONENTIAL CURVE FITTING·····	298

CHAPTER 4: CALCULATE ED50 (IC50)	351
P 32: CALC. 'IC50' BY LOGIT METHOD	351
P 33: CALC. 'ED50' BY BLISS METHOD	351
P 34: CALC. 'ED50' BY L-W METHOD	351
P 35: CALC. 'ED50' BY SEQUENTIAL METHOD	351
P 36: CALC. 'ED50' BY SYNTHESIZE METHOD	351
CHAPTER 5: CALCULATE DISSOCIATION CONSTANT AND PA2	390
P 37: DISSOCIATION CONSTANT, AGONIST	390
P 38: IMPROVE EQUIVALENT METHOD, AGONIST	390
P 39: DISSOCIATION CONSTANT, PARTIAL AGONIST	390
P 40: IMPROVE EQUIVALANT METHOD, PARTIAL AGONIST	390
P 41: DISSOCIATION CONSTANT, PERTUBATION METHOD	390
P 42: PA2 ANALYSIS, SCHILD PLOT	390
P 43: PA2 ANALYSIS, TIME-DEPENDENT METHOD	390
P 44: PA2 ANALYSIS, RESTRAINT PLOT	390
P 45: IMPROVE EQUIVALENT METHOD, ANTAGONIST	390
P 46: CALCULATE 'KD' BY CURVE FITTING	390
CHAPTER 6: DATA ANALYSIS OF RECEPTOR BINDING	453
P 47: SCATCHARD ANAL. OF ONE BINDING SITE	453
P 48: FIND HILL-COEFFICIENT	453
P 49: DATA ANAL. OF TWO BINDING SITES	453
P 50: DATA ANAL. OF THREE BINDING SITES	453
CHAPTER 7: ENZYME KINETICS	482
P 51: MICHAELIS-MENTEN EQUATION	482
P 52: CALC. 'KI' FOR COMPETITIVE INHIBITION	482
P 53: CALC. 'KI' FOR NONCOMPETITIVE INHIBITION	482
P 54: REACTIVATING RATIO DETERMINATION	482
P 55: CALC. ENZYME PEACTION RATE	482
CHAPTER 8: PHARMACOKINETICS	514
P 56: CALC. PARAMATERS FOR INTRAVENOUS INJECTION	514
P 57: CALC. PARAMATERS FOR IV INFUSION	514
P 58: CALC. PARAMATERS FOR IM OR PO	514
P 59: CONC. FORECAST OF IV INJECTION	514
P 60: CONC. FORECAST OF IV INFUSION	514
P 61: CONC. FORECAST OF IM OR PO	514
P 62: CALC. 'DM' OR 'T'	514
P 63: CALC. 'DM, DL' BY C (MIN)	514
P 64: CALC. 'DM, DL' BY C (MAX)	515
P 65: CALC. 'DM, DL' BY C (MIN) AND C (MAX)	515

第一章 药理实验设计

药理学研究离不开实验。为了提高实验的质量和效率，以便能够通过较少的实验，对所研究的问题得出正确的结论，就必须对实验做出科学的安排。实验设计指的就是这种安排，它不但用来指导整个实验，而且也是选择处理实验数据方法的依据。因此，实验设计是药理学研究的一个很重要的环节。

随机、重复、对照是药理实验设计的三个基本要求。

一个好的药理实验设计，应具有较强的随机性。例如，需要对实验对象进行分组时，随机性就是要按照机遇的原则分组，即把哪一个实验对象分配至哪一个组，完全是随机的、偶然的，主观因素不起任何作用，每一个实验对象均有同等的机会被分配至任何一个组。这样就可使一切干扰因素分配至各组时，只受纯机遇的抽样误差影响。如何按照随机性原则进行分组，是本章要讨论的问题之一。

一个好的药理实验设计，还应当能够使其实验结果稳定地重复出来。为此，应尽量减少干扰因素对实验的影响，尽可能使实验中各种条件保持一致。在此基础上，还要有适当例数的重复实验。例数太少，说明不了问题；例数太多，增加工作量，经济效益差。究竟应做多少例实验才行呢？这是本章要讨论的另一个问题。

对照意义在于通过对照以鉴别处理因素与非处理因素的差异，减少和消除实验误差。设立对照组，还可以随时了解实验条件的变化，有利于判断和对比，有利于进行统计分析。对照有多种形式，一般常采用空白对照或标准品组对照。

实验设计除应考虑其随机性和重现性外，还应注意针对不同问题，在现有可供选用的实验设计方法中挑选既有效又经济的方法。例如，要求通过实验评价多种药物、多种剂量，同时考虑消除个体差异和用药顺序及后遗影响问题，宜用拉丁方设计；而对多种因素，每个因素又有多种水平的问题，为了选择最佳条件，不仅要考虑各因素本身的影响，还应当考虑各因素间的相互影响，要想用较少次数的实验来达到选择最佳条件的目的，可选用正交实验设计，等等。

本章将对药理学研究中常用的几种实验设计方法，和如何确定样本大小等，做简单扼要的介绍，并分别举例说明如何利用给出的程序在电子计算机上完成相应的工作。

第一节 完全随机分组设计

一、意义和用途

随机化是药理实验设计三大原则之一。随机不等于随便，实际工作中应注意防止误解和错用随机概念。例如，对动物进行分组时，如果以抓到的先后顺序进行编组，那么，反应敏捷、活泼不易抓到的势必集中于最后几组，各组条件就有了偏性误差。正确的分组方法应按照机遇原则，将受试动物完全随机的配置到各组，以便使各组之间除要考查的因素不同外，其它条件在各组的分配是完全随机的。

完全随机分组设计用于只考虑一种因素（即处理因素）的实验，它把受试对象完全随机的分配到各处理组，对实验条件要求不高，设计较为简单，实验也较为方便，适用

于一只动物只能供一次试验的测定方法,在药理学中较为常用。因为它只考虑一种因素,因而误差较大,效果并不十分理想。

二、方法简述

药理实验,过去一般是采用随机数字表来完成随机分组设计的。这里提供的完全随机分组程序(程序清单见附录的程序1)是利用 BASIC 语言的随机函数 RND 产生的随机数来完成的。使用者只需提供受试对象(如动物)的数目N和分组数M,程序就会将随机取出的1到N这N个数排成M行,每一行表示一组,一行中的各数字即为该组受试对象的编号(受试对象的编号由实验者预先编好)。当N不是M的整数倍时,本程序也能完成分组,只不过是某些组的受试对象比其它组少一个。

三、输入和输出

输入:受试对象(如动物)个数;分组数。

输出:各组受试对象的编号。

四、使用说明

例1-1 为测定1-对氯苯基硅特兰灭鼠剂对小白鼠的急性毒性,取36只雌性昆明种小白鼠,按其体重轻重依次编号为1到36,请用完全随机分组设计方法将它们分为6组。

假定附录的程序1已经以名字P1存储于软磁盘(注1)。具体应用程序1如下:

1. 调入程序

LOAD "P1" ↓ (注2)

2. 运行程序

RUN ↓ (注3)

3. 程序运行中的显示、询问及回答

**** COMPLETELY RANDOM DESIGN ****

NUMBER OF ANIMALS = ?36 ↓

NUMBER OF GROUPS = ?6 ↓

4. 输出结果

COMPLETELY RANDOM DESIGN

-*-NO. OF ANIMALS : 36

GROUP # 1 : 32 5 28 35 9 31

GROUP # 2 : 12 10 19 20 2 16

GROUP # 3 : 14 6 21 26 25 23

GROUP # 4 : 11 8 34 17 13 30

GROUP # 5 : 4 36 29 15 22 7

GROUP # 6 : 33 27 18 3 24 1

注1:以后凡是用到的程序,均假定已经存储于软磁盘,所用的名字一律以字母P开头,后接该程序在附录中的顺序号。例如附录的第15个程序,它在软磁盘上的名字就是P15。

注2:以后凡是黑体字符,均是使用者通过按键盘的相应键打入的。↓表示按回车键。

注3:应用程序时,1.调入程序,2.运行程序,这两个操作都是要做的,而且除了在P1位置上换上相应程序的名字以外,其它完全一样,例如,要用附录的第23个程序,此时在P1位置上就是P23。因此,为了节省篇幅,以后对这两个操作就不一一写出了。

COMPLETELY RANDOM DESIGN (注4)

-*-NO. OF ANIMALS : 36

GROUP # 1 : 15 6 11 20 12 35

GROUP # 2 : 19 29 21 27 16 31

GROUP # 3 : 3 23 17 10 1 9

GROUP # 4 : 2 7 5 30 13 14

GROUP # 5 : 28 34 32 25 33 4

GROUP # 6 : 24 8 36 26 22 18

第二节 随机区组设计

一、意义和用途

当除了处理因素外，没有其它因素对实验结果有值得重视的影响时，使用完全随机分组设计是合适的。但有些实验，即使对某些实验对象作同样处理，也将产生差异较大的结果。这说明，对这些实验来说，除了处理因素外，实验对象之间的差异也是值得考虑的一个因素，此时还使用完全随机分组设计就不合适了。随机区组设计是这类实验的一种合适的设计。

如此，随机区组设计考虑两个因素（即处理因素和区组因素）对结果的影响，比完全随机分组设计多考虑了一个因素。因此，它比完全随机分组设计的误差要小，效果也较好，在药理学研究中更为常用。

在随机区组设计中，一只动物也只能供一次试验用。

随机区组的设计思想也可用于完全随机分组设计。例如，对于一些实验，虽然不同的实验对象经相同的处理，不至于产生值得重视的不同结果，但也事先将实验对象按某些条件（如性别、体重等等）分成若干小组，然后将各小组的实验对象像随机区组设计那样分配到各处理组，这将进一步使各处理组的条件趋于一致、均衡。此时，虽然还象完全随机分组设计那样，只考虑处理因素这一个因素的影响，但无疑将一定程度地改善完全随机分组设计的实验结果。

二、方法简述

使用者先按某些主要条件将实验对象分为若干区组，并从某一区组开始（至于从一个区组开始可随意选定）将实验对象从1开始顺序编号（一个区组内的实验对象的编号规则可同完全随机分组设计时一样）。附录的程序2，通过随机函数 RND，将各区组内的实验对象分配至各处理组，从而完成随机区组设计。当区组内的受试对象数不是分组数的整数倍时，如同程序1一样，本程序也能完成分组工作。

三、输入和输出

输入：受试对象总数；区组数；各区组的受试对象数目；分组数。

输出：各组受试对象的编号。

四、使用说明

例1-2 为测定新保灵对大鼠的亚急性毒性，今有威士特大鼠60只，其中雄性24

注4：这里给出了程序运行两次分别得到的结果。因为随机函数 RND 产生的随机数随时间而随机地变化着，所以程序每次运行得到的分组结果是不一样的，这正象用随机数字表分组时，因在随机数字表内指定不同的起点和走向后，会得到不同的结果一样。

只（按体重大小编号 1 至 24），雌性 36 只（按体重大小编号 25 至 60），请将它们按随机区组设计方法分成 3 组。

具体应用附录的程序 2 如下：

1. 调入程序
2. 运行程序（见第一节的注 3）
3. 程序运行中的显示、询问及回答

** RANDOMIZED BLOCK DESIGN **

NUMBER OF ANIMALS = ? 60 ↓

NUMBER OF BLOCKS = ? 2 ↓

NUMBER OF ANIMALS FOR BLOCK # 1 = ? 24 ↓

NUMBER OF ANIMALS FOR BLOCK # 2 = ? 36 ↓

NUMBER OF GROUPS = ? 3 ↓

4. 输出结果

RANDOMIZED BLOCK DESIGN

-* -NO. OF ANIMALS : 60

NO. OF BLOCK : 2 (24 36)

GROUP # 1 : 15 24 19 13 18 4 8 21

58 55 60 35 54 30 43 50 29 56 36 27

GROUP # 2 : 17 12 22 7 14 2 6 10

48 28 42 33 34 51 46 31 53 41 38 47

GROUP # 3 : 11 23 3 16 20 5 1 9

59 49 45 44 26 37 39 57 25 40 32 52

第三节 拉丁方设计

一、意义和用途

拉丁方是由 n 个字母或符号排成一个 n 行 n 列的方阵，并且这 n 个字母或符号在该方阵的每一行、每一列中都只出现一次。由于最早是用拉丁字母排列如此方阵的，因此称这样的方阵为拉丁方。数字 n 叫做拉丁方的阶数。例如用英字母 A、B、C 可排出如下一个三阶拉丁方：

A B C

B C A

C A B

如果对一个给定的拉丁方，经过若干次行间或列间或行间和列间的互换，又可得到许多字母或符号排列形式不同的拉丁方。例如上面给出的那个三阶拉丁方，经行间或列间或行间和列间的互换后，可得到

B C A A C B C B A

A B C B A C B A C

C A B C B A A C B

等等字母排列形式不同的三阶拉丁方。

在一个拉丁方中,如果以行表示一个因素的各水平,以列表示另一个因素的各水平,以拉丁方中的字母或符号表示第三个因素的各水平,则由此可知:对于三个因素、且各因素间没有交互影响、每个因素又具有相同水平数的实验,可以用拉丁方安排之。这就是所谓拉丁方设计。至于行、列、字母各表示三个因素中的那一个因素,以及各行、各列、各字母分别表示对应因素的那一个水平,可完全随机的做出安排。一个具有 n 个水平的拉丁方设计需做 n^2 次实验。

在拉丁方设计中,一只动物可供多次处理,因而节省动物、经济效益好。对于拉丁方实验数据可用三因素方差分析方法分析处理。

二、方法简述

这里提供的拉丁方设计程序(程序清单见附录的程序3)是利用 BASIC 语言的随机函数 RND 能够产生随机数和字符串函数 CHR\$(x) 能将代码 x 转换成相应字符等功能。当使用者提供了因素的水平数、各因素的名称或代号后,程序就会随机地安排好行、列、字母各是那一个因素,以及各行、各列、各字母分别是对应因素的那一个水平。程序还会从同阶的各种拉丁方中完全随机的选出一个拉丁方供使用者使用。

当使用者提供了重复实验数之后(如果不做重复实验,重复实验数就是1),程序会给出与重复实验数一样多的、每次实验使用的拉丁方设计的实验安排。

三、输入和输出

输入:三个因素的名称或代号;因素的水平数;重复实验的次数。

输出:行是什么因素,每一行是该因素的那一个水平;列是什么因素,每一列是该因素的那一个水平;英文字母是什么因素,每一个英文字母是该因素的那一个水平;英文字母组成的拉丁方阵。

四、使用说明

例 1-3 今欲分析四种不同食物中的残毒,现有四套仪器和四名实验员,仪器及实验员的操作都可能存在差异,应怎样设计实验及怎样安排实验顺序,才能以最短的时间,得到最合理的结果(引自:杜荣骞.《生物统计学》1985:431)。

本例有三个因素(食物、仪器、实验员),每个因素都有四种水平,且各因素间又没有交互影响,因此用拉丁方设计安排实验最为合适。具体应用附录程序3如下:

调入附录程序3并运行之,会有如下显示、询问及回答:

```
**LATIN SQUARE DESIGN**  
NUMBER OF REPEAT EXPERIMENT=?1↓  
WHAT ARE THREE FACTORS?  
FACTOR(1)=? INSTRUMENT ↓  
FACTOR(2)=? EXPERT ↓  
FACTOR(3)=? FOOD ↓  
NUMBER OF LEVELS FOR FACTOR=?4↓
```

之后得到输出结果

LATIN SQUARE DESIGN

NUMBER OF REPEAT EXPERIMENT=1

FACTOR OF ROW is FOOD

ROW 1 is 4 LEVEL

ROW 2 is 1 LEVEL

ROW 3 is 3 LEVEL

ROW 4 is 2 LEVEL

FACTOR OF COLUMN is EXPERT

COLUMN 1 is 2 LEVEL

COLUMN 2 is 3 LEVEL

COLUMN 3 is 4 LEVEL

COLUMN 4 is 1 LEVEL

FACTOR OF WORD is INSTRUMENT

WORD A is 2 LEVEL

WORD B is 4 LEVEL

WORD C is 1 LEVEL

WORD D is 3 LEVEL

LATIN SQUARE MATRIX

	COLUMN 1	COLUMN 2	COLUMN 3	COLUMN 4
ROW 1	D	A	B	C
ROW 2	C	D	A	B
ROW 3	A	B	C	D
ROW 4	B	C	D	A

第四节 正交实验设计

一、意义和用途

正交设计是科学安排多因素实验，实现高效、快速、经济的实验设计方法。使用这种方法安排实验，可用较少次数的实验，解决多因素、多水平的比较复杂的问题。例如，要安排具有四个因素、每个因素有三个水平的实验，如果将各种因素、各种水平的不同组合全都实验一次，则要进行 $3^4 = 81$ 次实验；而用正交设计方法安排实验，9 次实验即可解决问题。

正交设计是利用一套现成的规格化表格（称为正交表）来安排实验。习惯上将正交表简记为 $L_a(b^c)$ ，字母 L 是正交表的记号，

a 是实验次数，b 是水平数，c 是因素数。

例如最简单的正交表 $L_4(2^3)$ 是如下一张表格：

其中 L 右下角的数字 4，表示这张正交表共有四个横行，如按这张表安排实验需做四次实验；括号内右上角的数字 3，表示这张正交表共有三个纵列，如按这张表安排实验最

实验号	因 素		
	1	2	3
1	1	1	1
2	1	2	2
3	2	1	2
4	2	2	1

多可安排三种因素；括号内的另一个数字 2，表示如按这张表安排实验，各因素只能有两种水平。例如，上表的第三个横行，表示做第三次实验时，因素 1 取第二种水平、因素 2 取第一种水平、因素 3 取第二种水平。

从上表可以看到，按正交表安排的实验具有均衡搭配的性质，即第一、每个因素的各个不同的水平在实验中出现的次数相等，例如， $L_4(2^3)$ 表中，每个因素的每种水平在总共的四次实验中各出现两次；第二、每两种因素的各种不同水平的搭配在实验中出现的次数也相等，例如， $L_4(2^3)$ 表中，每两种因素的两种不同水平的搭配在实验中都出现一次。正因为按正交表安排实验具有均衡搭配的性质，才使得用正交表选出的部分实验具有了代表性，从而得出的结论才是可靠的。

对于正交设计的实验数据可用方差分析方法进行分析处理。

二、方法简述

这里提供的正交设计程序（见附录的程序 4），事先将正交表 $L_{12}(2^{11})$ 、 $L_{16}(2^{15})$ 、 $L_{27}(3^{13})$ 、 $L_{16}(4^5)$ 、 $L_{25}(5^6)$ 以数据语句 DATA 的形式写在程序里，也以数据语句 DATA 的形式依次写出了上述各正交表的实验次数和因素数。当使用者给定水平数和因素数后，程序将从上述的正交表中形成所需要的正交表，并根据使用者给出的每个因素的名称、单位及每个因素的各水平值，最后将实验次数及各次实验条件打印出来。

考虑到药理学实验的实际要求，本程序可用于建立 2 水平时因素数小于或等于 15；3 水平时因素数小于或等于 13；4 水平时因素数小于或等于 5；5 水平时因素数小于或等于 6 的正交表。当要求建立超出上述范围的正交表时，将在屏幕上显示出：THERE AREN'T THE TABLE ABOUT $L = (\text{水平数})$ AND $F = (\text{因素数})$ 字样后停机。

三、输入和输出

输入：水平数；因素数；各因素的名称、单位；各因素的各水平值。

输出：实验次数；各次实验所使用的各因素的水平值和单位。

四、使用说明

例 1-4 某药理实验，研究四种中药各取三个水平，如下表所示，请用正交实验设计安排此药理实验。

水 平	因 素 (中药)			
	A	B	C	D
1	高剂量	高剂量	高剂量	高剂量
2	中剂量	中剂量	低剂量	低剂量
3	低剂量	低剂量	不用	不用

（引自：徐叔云等，《药理实验方法学》1982:395）。

调入附录的程序 4 并运行之。程序运行中的显示、询问及回答如下：

ANALYSIS OF DATA FOR ORTHOGONAL DESIGN
NUMBER OF LEVELS = ? 3 ↓

NUMBER OF FACTORS = ? 4 ↓

FACTOR (1) : ? A ↓

= => UNIT : ? ↓

LEVEL (1 1) = ? high ↓

LEVEL (1 2) = ? median ↓

LEVEL (1 3) = ? low ↓

FACTOR (2) : ? B ↓

= => UNIT : ? ↓

LEVEL (2 1) = ? high ↓

LEVEL (2 2) = ? median ↓

LEVEL (2 3) = ? low ↓

FACTOR (3) : ? C ↓

= => UNIT : ? ↓

LEVEL (3 1) = ? high ↓

LEVEL (3 2) = ? low ↓

LEVEL (3 3) = ? no ↓

FACTOR (4) : ? D ↓

= => UNIT : ? ↓

LEVEL (4 1) = ? high ↓

LEVEL (4 2) = ? low ↓

LEVEL (4 3) = ? no ↓

最后得如下打印结果:

ORTHOGONAL DESIGN

--* *--NUMBER OF TESTS : 9

CONDITION FOR EACH TEST :

	A	B	C	D
TEST (1) : high	high	high	high	high ()
TEST (2) : high	median	low	low	low ()
TEST (3) : high	low	no	no	no ()
TEST (4) : median	high	low	no	high ()
TEST (5) : median	median	high	low	low ()
TEST (6) : median	low	high	no	low ()
TEST (7) : low	high	no	high	low ()
TEST (8) : low	median	high	no	no ()
TEST (9) : low	low	low	high	high ()

第五节 样本大小

一、意义和用途

药理学研究以生物(包括人)为其主要研究对象。世间生物多种多样,即便是同一

种生物，也因个体差异，对同一药理现象的反映不尽相同。因此，对某一药理问题通过实验进行研究时，既不可能对每个个体都进行实验后才得出结论，也不能只对一个或少数几个个体做了实验就武断地得出结论。究竟做多少次实验才合适呢？次数太多浪费人力物力；次数太少，又不能得到正确结果。诸如实验时，重复实验的次数；抽样调查时，抽查的数目等等样本大小问题，都是实验设计要考虑的一个很重要的方面。

解决样本大小问题，需用相应的统计分析方法。首先，应根据以往的经验或经预试验，对实验对象的个体差异有一概括了解。在此基础上，对实验的标准差等给出估计值，对允许误差等给出期望值。然后，对不同问题用不同的公式计算出所需样本量。

这里提供的程序（附录的程序5）可用来确定如下六种药理学研究中经常碰到的样本大小问题：

1. 估计总体均数时所需的样本量；
2. 估计总体率时所需的样本量；
3. 检验样本均数与总体均数的差别是否显著时所需的样本量；
4. 成组比较时，检验两个样本均数的差别是否显著所需的样本量；
5. 配对或同体比较时，检验其差别是否显著所需的样本量；
6. 检验两个率的差别是否显著时所需的样本量。

二、方法简述

1. 估计总体均数时所需的样本量

用样本均数表示总体均数时，用公式

$$n = \left(\frac{t_{\alpha} SD}{\varepsilon} \right)^2 \quad (1-1)$$

计算所需样本量 n 。其中 SD 是样本标准差，由使用者根据以往的经验或经预试验给出其估计值； ε 是允许误差，即样本均数与总体均数之间的差别所允许的限度，由使用者根据问题的精度要求给出其期望值； t_{α} 是显著性水平为 α 、自由度为 $n-1$ 的 t 值。

假设给定了显著性水平 α 。因为 t 值还与 n 有关，在 n 求出之前， t_{α} 是确定不下来的；反过来， t_{α} 不确定， n 也求不出来。为此，采用如下尝试法求之：

第一步、用显著性水平为 α 、自由度为 ∞ 的 t 值（等于对应的正态分布的 u 值， u_{α} ），由公式（1-1）计算出 n 的近似值，记做 n_1 。

u_{α} 采用如下近似公式计算：

$$u_{\alpha} = \begin{cases} u_{\beta}, & \text{当 } 0 < \alpha < 0.5 \text{ 时, } \beta = \alpha \\ 0, & \text{当 } \alpha = 0.5 \text{ 时} \\ -u_{\beta}, & \text{当 } 0.5 < \alpha < 1 \text{ 时, } \beta = 1 - \alpha \end{cases} \quad (1-2)$$

其中

$$\begin{aligned} u_{\beta} &\approx \left(y \sum_{i=0}^{10} b_i y^i \right)^{1/2} \\ y &= -\ln [4\beta(1-\beta)] \\ b_0 &= 0.1570796288 \times 10 \\ b_1 &= 0.3706987906 \times 10^{-1} \end{aligned}$$