医药应用数理统计

山 东 教 育 出 版 社

医药应用数理统计

周怀梧 主编

山东教育出版社
一九八六年·济南

参加编写者

上海医科大学　　王　珍

南京药学院　　倪永兴

上海中医学院　　王家本　杨仁德

第二军医大学　　薛祉绥

浙江医科大学　　周怀梧　徐绍英　毛宗秀

医药应用数理统计

周怀梧　主编

*

山东教育出版社出版

(济南经九路胜利大街)

山东省新华书店发行　山东安丘印刷二厂印刷

787×1092毫米16开本　17.75印张4插页　412千字

1986年10月第1版　1986年10月第1次印刷

印数1—5,000

书号13275·42　　定价2.65元

前　　言

医药应用数理统计在医药学中的应用十分普遍。随着我国医药卫生事业的发展，人们感到只学习一些医学（或卫生）统计方法已经不够了。当前，在高等医药院校中的药学（包括中药）专业已将数理统计列为必修课；部分院校也为医学专业学生和研究生开设了这门课程；同时从事医学（或卫生）统计及医药研究的人员进修或自学概率论和数理统计的要求日益迫切。鉴于这些需要，我们编写了这本书。

本书除供高等医药院校数理统计课作教材用外，也可供广大医药学工作者自学或参考。讲授全部内容约需72学时，其中基本部分（不打＊号者）约需50学时。

在编写过程中，我们努力做到下述三点要求：

（1）根据医药、卫生专业教学和科研的实际需要，着重讲述有关概率论、实验设计、抽样及数理统计的基本概念和主要方法，以便使读者能正确理解和熟练运用概率、统计方法。

（2）紧密联系医药实际，适当反映概率、统计方法在医药研究中应用的新进展，如：疾病的计量鉴别诊断、威布尔分布的应用、正交试验设计与分析、药物动力学数据处理、以及质量管理等，以便使读者尽快地掌握这些新方法。

（3）有较强的系统性和逻辑性，各章配备适量的习题并附答案，既便于教，又便于学。

本书承山东医科大学张馥、郭怀兰、虞孝珍等老师审阅并提供宝贵意见，浙江医科大学陆琦、景荣荣等老师协助验做了大部分习题，在此一并致谢。对本书存有的错误和缺点，恳请读者指正。

编　者

1983年12月

目　录

绪 论

一、数理统计的研究对象和内容

客观世界中出现的种种现象，大体上可分为两类：一类是在一定条件下必然发生或决不可能发生的，称为确定性现象。例如，在标准大气压下把纯水加热到100℃时必然沸腾；人坐着的高度决不可能超过身高，等等。另一类是在一定条件下可能发生也可能不发生的，或者说可能出现这个结果也可能出现那个结果的，称为随机现象。例如，观察一种新药治疗某种疾病的疗效，对一个病人来说，可能有效也可能无效；在射击训练中，靶子上的弹着点可能出现在这里，也可能出现在那里，等等。

实践表明，对同一个随机现象作大量次数的观察，常可发现某种确定的数量规律性，即所谓"统计规律性"。例如，为评价一种新药的疗效，通过足够多个病例的试用和观察，可以对其有效率作出客观的估计。又如，对某个靶子连续射击，当射击次数不多时，弹着点的分布杂乱无章，没有什么明显的规律性。但射击次数足够多时，可发现靶子上的弹着点对某个中心近似于对称分布，越靠近中心越密，越离开中心越稀，并且这种疏密的变化服从确定的规律即所谓正态分布律（详见第二章第五节）。数理统计（*Mathematical statistics*）同概率论一样，都是研究随机现象的数量规律性的数学分支。

数理统计以概率论为其理论基础，它应用概率论的结果深入地研究试验的设计及进行统计资料的分析。虽然从理论上说，只要对随机现象进行大量次数的观察，就能发现一定的统计规律性，但是实际所允许的观察往往是有限的，甚至是少量的。因此，必需研究怎样合理地安排试验和观察，以便获得完整的、正确的、足够多的资料；还必需研究怎样有效地利用所获得的资料揭示随机现象内在的规律性，对实践中提出的问题作出尽可能精确、可靠的结论。这些就是数理统计所研究的基本内容，前者称为试验设计，后者称为统计推断。

二、数理统计的发展简史

数理统计同其他自然科学一样，是应社会的需要而产生，随生产和科学技术的发展而发展的。早在十七世纪中叶，人们便开始研究随机现象的数量规律性，典型的课题是赌博中的机遇问题。由于赌博为随机现象提供最简单、直观、又便于研究的模型，所以至今在概率论中仍广泛采用掷钱币、掷骰子、打扑克、摸球等例子。在这些研究中建立了概率、随机变量、数学期望等基本概念。之后，在解决有关人口统计、生命保险、测量误差、射击理论等实际问题中，数理统计的理论和方法获得了迅速的发展。皮尔逊（*Karl Pearson*，1857—1936）将数理统计应用于生物科学研究，提出了著名的 χ^2 分布，创办了"生物统计"（*Biometrika*）杂志及数理统计学校，为数理统计的发展作出了卓越的贡献。他的学生哥赛特（*W. Gosset*，1876—1937）以"学生"（*Student*）

的笔名提出了著名的t检验。费歇（*R·A·Fisher*，1890—1962）受到皮尔逊和哥赛特的影响，和他的学生为数理统计方法在许多学科中的应用，尤其是在农业科学、生物学和遗传学中的应用作出了重要的贡献，他于1925年所著的《研究工作者用统计方法》（*Statistical Mathod for Research Workers*）一书，标志着数理统计作为一门独立学科的开端。

由于近代生物学、遗传学、工业产品质量控制、农业试验、计算机科学技术发展的推动，数理统计更加迅速地发展，出现了一些新分支，如质量控制、试验设计、序贯分析、非参数统计推断理论及多元分析等。数理统计的应用范围大大地扩张了，已经成了研究自然现象和社会现象不可缺少的工具。

三、数理统计在医药工作中的应用

数理统计作为认识随机现象数量规律性的有效工具，在医药工作中已经被经常的广泛的应用。现在，无论在基础医学、临床医学和预防医学各个方面的科学研究中，无论在疾病防治工作计划的拟订和效果的正确评价、以及在药物生产中处方的选择、工艺的改进、质量的控制等方面，都必须合理地设计试验（包括调查、实验、观察），正确地收集和整理资料，并进行恰当的统计分析。

医药学的研究对象主要是人（健康人和病人），而人的个体差异相当大。比如，同是二十岁健康的男青年，他们的身长、体重、血压、脉搏、白细胞等数值往往不同，而且可能相差悬殊。又如，让同一种病人口服一定剂量的某种药物，可能有的有效，有的无效。既然如此，我们就不可仅凭对个别人的观察结果，贸然作出一般性的结论，而应通过多次的观察去揭示统计规律性。这是数理统计在医药工作中被广泛应用的基本原因之所在。

随着现代医药科学技术的进展，尤其是电子计算机在医药研究中的推广使用，使得数理统计在医药工作中的应用更加广泛、更加深刻。因此每一个医药学工作者都应当不同程度地掌握数理统计的基本原理和方法。

第一章　随机事件与概率

第一节　事件及其运算

一、随机试验

为了研究随机现象的规律性，需要进行足够多次的试验、实验、调查或观测，我们把这些工作统称为试验。概率论中所说的试验是指随机试验（*Random triats*），它具有下列三个特性：

1.可在相同的条件下重复进行；

2.有多个（两个及以上）可能的结果；

3.每次试验之前，不能肯定将会出现哪个结果。

例 1　抛一枚硬币，观察字面、徽面出现的情况。

例 2　临床上试验一种复方抗结核片对肺结核的疗效——治愈、有效或无效。

例 3　调查某地正常成年男子尿汞的含量。

上面列举的都是随机试验的例子。应该注意，医药学研究中的试验，尤其是临床试验，影响试验结果的因素往往很多，而且不易控制。换句话说，要使试验在相同的条件下重复进行，有时不易办到。因此，要特别重视试验设计（见第三章），否则尽管表面上运用概率统计方法没有错误，但作出的结论则不一定可靠。

二、随机事件

随机试验的结果称为随机事件（*Random events*），简称事件。由于在一次试验中，可能出现这个结果，也可能出现那个结果，所以，指定的一个随机事件便可能发生，也可能不发生。对于例 1，若用 A、B 分别表示"出现字面"和"出现徽面"，则 A、B 都是随机事件。对于例 3，用 X 表示尿汞的含量（微克/升），若记 E 为"$X=1.8$"，F 为"$X\leqslant 3.5$"，G 为"$X>3.5$"……则它们都是随机事件。

如果在每次试验中，某个结果必定出现，或者必定不出现，则分别称为必然事件和不可能事件。为讨论方便起见，把它们也当作随机事件，并把必然事件特记为 U，把不可能事件特记为 V。例如，在例 1 中，"出现字面或徽面"是必然事件 U，而"既不出现字面也不出现徽面"是不可能事件 V。

三、事件间的关系和运算

同一随机现象下的各个随机事件，有的简单，有的比较复杂。例如，从野外移栽三株中草药——"一枝黄花"到花盆里，其成活情况是一个随机现象，"活二株"是一个简单的事件，而"至少活一株"则是较为复杂的事件。为了研究各种事件发生的可能性大小，需要讨论事件之间的关系。

1.事件的包含与相等。

设有事件A与B，若事件A发生，则事件B必发生，则称事件B包含事件A，记作$A\subset B$或$B\supset A$。对于上述例子，用A表示"活二株"，用B表示"至少活一株"，显然有$B\supset A$。

若事件A包含事件B，同时事件B也包含事件A，则称事件A与B相等(或等价)，记作$A=B$。

2.事件的和与差.

设有事件A与B，若两者中至少有一个发生，这样所组成的复杂事件"A或B"称为事件A与B的和（或并），记作$A+B$或$A\cup B$。

若事件A发生而事件B不发生，这样所组成的事件称为事件A与B的差，记作$A-B$。

例4 抛两枚硬币，用A表示事件"正好一个字面朝上"，B表示事件"正好两个字面朝上"，C表示事件"至少一个字面朝上"，则事件C为事件A与B的和事件，即$C=A+B$；而事件A为事件C与B的差事件，即$A=C-B$。

3.事件的积与互不相容性.

设有事件A与B，若A与B同时发生，这样所组成的事件"A且B"称为事件A与B的积（或交），记作AB或$A\cap B$。

对于例4，我们有：$AB=V$（不可能事件）；$AC=A$。

若事件A与B不可能同时发生，即$AB=V$，则称A与B是互不相容（或互斥）事件。在例4中，A与B是互不相容事件。

4.对立事件.

设有事件A与B，若两者中必有一个发生且仅有一个发生，即同时满足条件

$$A+B=U\text{及}AB=V$$

则称A与B为互相对立（或互逆）事件。事件A的对立事件记作$\overline{A}$。则上式常被写成

$$A+\overline{A}=U\text{及}A\overline{A}=V$$

这里我们可以看出，两个互逆事件一定是互斥事件，但两个互斥事件不一定是互逆事件。因为互斥事件只具备"两个事件中只能发生一个"的性质，而不一定具备"两个事件中必然发生一个"的性质。例如从工厂的产品中抽取两件，则"其中有一件废品"与"两件都是废品"这两个事件是互斥事件，但不是互逆事件，因为很可能抽取的两件产品都是合格品。

对于例4，$\overline{C}$表示事件"没有一个字面朝上"，亦即"正好两个徽面朝上"。

为直观起见，设事件U是随机点落在某正方形内，事件A是随机点落在其中的一个小圆内，事件B是落在一个大圆内，则事件U、A、$\overline{A}$、$A+B$、$A-B$、AB便可分别以阴影表示出（如图1·1）。容易想到，$B\supset A$相应于A圆完全包含在B圆内；A与B互不相容，则相应于两圆互不相交。这种表示法称为文（Venn）图。

最后指出，事件的和与积的概念可推广到有限个或可列个事件注的情形。对于n个事件A_1，A_2，…，A_n，用$A_1+A_2+\cdots+A_n$或$\sum_{i=1}^{n}A_i$表示事件A_1，A_2…，A_n中至少发生

注：可按自然数顺序编号的无穷多个事件序列称为可列个事件.

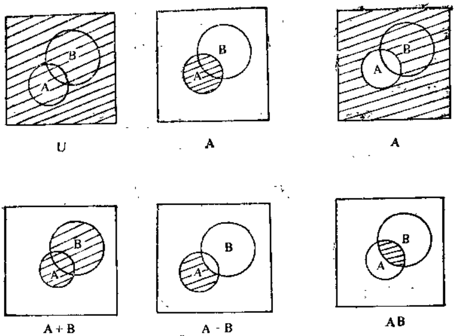

图1·1

一个，称为这n个事件的和；而用$A_1A_2\cdots A_n$或$\prod_{i=1}^{n}A_i$表示事件A_1，A_2，…，A_n同时发生，称为这n个事件的积。

例5 有个电子系统由n个元件e_1，e_2，…，e_n并联或串联而成（如图1·2）。

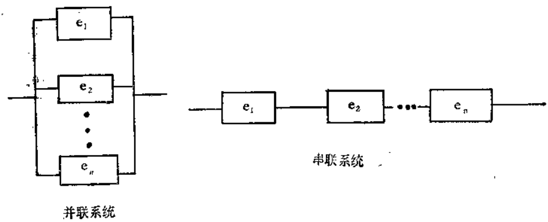

图1·2

今用E_i表示事件“元件e_i工作可靠”（$i=1$，2，…，n），用S表示事件“系统工作可靠”，那么，对于并联系统，有

$$S=\text{“}e_1,\ e_2,\ \cdots,\ e_n\text{中至少有一个元件工作可靠”}=\sum_{i=1}^{n}E_i$$

对于串联系统，则有

$$S=\text{“}e_1,\ e_2,\ \cdots,\ e_n\text{全部元件工作可靠”}=\prod_{i=1}^{n}E_i$$

第二节　频率与概率

一、频率的概念

定义　设在n次试验中，事件A发生m次，比值

$$f_n(A)=\frac{m}{n}=\frac{A\text{发生的试验次数}}{\text{试验的总次数}} \qquad (1 \cdot 1)$$

称为事件A在这n次试验中出现的频率（*Frequency*），称m为频数。

医药工作中通常所说的发病率、病死率、治愈率等都是频率，常用百分数表示。显然，频率具有下列性质：

$$0 \leqslant f_n(A) \leqslant 1$$

例 1　为调查某地区居民患结核病的情况，在该地抽查了400人，发现有 6 人患结核病，所以，该地区居民患结核病的频率为

$$f=\frac{6}{400}\times 100\% = 1.5\%$$

二、频率的稳定性

例 2　今有甲、乙、丙、丁四人分别作投掷硬币的试验，结果见表 1 · 1。

表1·1

试　　验　　者	甲	乙	丙	丁
试验次数　　　(n)	1500	2800	4800	8500
出现字面的次数 (m)	739	1405	2395	4252
出现字面的频率 (f)	0.4927	0.5018	0.4990	0.5002

每次掷币结果可能出现字面也可能出现微面。由表 1 · 1 可见，投掷次数愈多，出现字面的频率愈来愈接近0.5。

例 3　打开任意一本英文书，查阅某行的某字母，它可能是26个字母中的一个，也可能是“空格”（或标点）。经过大量统计，发现各个字母被使用的频率相当稳定，其值见表 1 · 2。

字母使用频率的研究对于打字机键盘的设计，印刷铅字的铸造，信息的编码及密码的破译等方面都十分有用。

实践表明，在重复试验中，事件A出现的频率，随着试验次数的逐渐增多，总的趋势是越来越接近一个确定的常数，明显地呈现出稳定于该常数的特性，这就是通常所说的频率的稳定性。

三、概　率

频率的稳定性充分说明随机事件出现的可能性是事物本身固有的一种客观属性，因此可以对它进行度量。

定义　在大量重复试验中，如果事件A出现的频率稳定地在某一常数p的附近摆动，

表1·2

字母	空格(或标点)	E	T	O	A	N	I	R
频率	0.2	0.105	0.072	0.0654	0.063	0.059	0.055	0.054
字母	S	H	D	L	C	F	U	M
频率	0.052	0.047	0.035	0.029	0.023	0.0225	0.0225	0.021
字母	P	Y	W	G	B	V	K	X
频率	0.0175	0.012	0.012	0.011	0.0105	0.008	0.003	0.002
字母	J	Q	Z					
频率	0.001	0.001	0.001					

便称常数p为事件A的概率（*Probability*），记作$P(A)=p$。

这一定义通常称为概率的统计定义。容易看出，频率一般为变数，概率则为常数；当试验次数足够多，频率相当稳定时，便可把频率作为概率的近似估计，即

$$P(A)\approx f_n(A) \tag{1·2}$$

由于频率总是介于0和1之间，因而根据概率的定义可知概率有下列性质：

（1）对于任何事件A，有

$$0\leqslant P(A)\leqslant 1 \tag{1·3}$$

（2）对于必然事件U，有

$$P(U)=1 \tag{1·4}$$

（3）对于不可能事件V，有

$$P(V)=0 \tag{1·5}$$

如某事件的概率几乎接近于0，说明这个事件即使在大量次数的试验中出现的次数也非常少，由此推知这种小概率事件虽不是不可能事件，但在一次试验中可认为实际上是不会发生的。由此引伸出所谓"小概率原理"，它是统计假设检验中的一条重要原理（见第五章）。

第三节 古 典 概 型

按概率的统计定义，为了确定一个随机事件的概率，就得进行大量重复试验。可是，在一些情况下依据事物本身所具有的某种"对称性"，就可直接计算某事件的概率。

例1 掷一颗骰子，出现3点或4点的概率是多少？

解：由于骰子是一个正六面体，各点出现的可能性一样，可认为都是$\frac{1}{6}$，所以，在一次投掷中，出现3点或4点的概率为$\frac{2}{6}$。

例2 在1、2、3、4、5这五个数字中任取两个，取得的两数之和为偶数的概率是多少？

解：从五个数字中任取两个，共有$C_5^2=10$种不同的取法，它们是（1，2），（1，3），（1，4），（1，5），（2，3），（2，4），（2，5），（3，4），（3，5），（4，5）。既然是"任取"，那么这10种结果出现的机会都一样，而事件"两数之和为偶数"（记为A）的出现，相当于（1，3），（1，5），（2，4），（3，5）这四个结果之一出现，于是所求的概率为

$$P(A)=\frac{4}{10}=0.4$$

这类简单的随机现象具有下列三个特征：

（1）可能结果只有有限个，记为A_1，A_2，…，A_N，它们出现的机会相等（等可能性）；

（2）在任一次试验中，A_1，A_2，…，A_N至少有一个出现（完备性）；

（3）在任一次试验中，A_1，A_2，…，A_N至多有一个出现（互不相容性）。

一般把具有上述特征的随机现象的数学模型称为古典概率模型，简称古典概型。因为这类随机现象在概率论发展的初期是主要的研究对象。

我们把具有上述特征的事件组A_1，A_2，…，A_N称为基本事件组，其中任一事件A_i（$i=1$，2，…，N）称为基本事件。如果试验时某一基本事件的出现导致事件A的出现，则称该基本事件是有利于事件A的。例如，在例2里10种不同的结果就构成基本事件组，有利于事件A的是其中四个基本事件，即（1，3），（1，5），（2，4），（3，5）这四个结果。

定义 设试验的全部可能结果可表为由N个互不相容且等可能的事件构成的基本事件组，其中M个基本事件有利于事件A，则事件A的概率为

$$P(A)=\frac{M}{N}=\frac{\text{有利于A的基本事件数}}{\text{基本事件的总数}} \qquad (1\cdot6)$$

这就是概率的古典定义。

例3 瓶中装有30片药，其中有6片已失效，今从瓶中任取5片，求其中有2片失效的概率。

解：记A为任取5片中有2片失效这一事件，按题意可知

基本事件总数$N=C_{30}^5=142506$

有利于A的基本事件数$M=C_6^2\cdot C_{24}^3=30360$

$$\therefore \quad P(A)=\frac{C_6^2\cdot C_{24}^3}{C_{30}^5}=\frac{30360}{142506}=0.2130$$

第四节 概率的基本运算法则

一、概率加法定理

定理1 两个互不相容事件A与B之和的概率，等于这二事件的概率之和，即

$$P(A+B)=P(A)+P(B) \tag{1·7}$$

证： 就概率的古典定义来作出证明。设试验的可能结果是N个基本事件构成的事件组，其中M_1个有利于事件A，M_2个有利于事件B。由于A与B互不相容，因而有利于A的基本事件与有利于B的应该完全不相同；所以，有利于$A+B$的基本事件共有M_1+M_2个。于是，有

$$P(A+B)=\frac{M_1+M_2}{N}=\frac{M_1}{N}+\frac{M_2}{N}=P(A)+P(B)$$

这一定理称为概率加法定理，不难推广到有限多个事件的情形。设事件$A_1, A_2, \cdots A_n$两两互不相容，则有

$$P(A_1+A_2+\cdots+A_n)=\sum_{i=1}^{n}P(A_i) \tag{1·8}$$

利用概率加法定理可推出以下定理：

定理 2 设$\overline{A}$是A的对立事件，则有

$$P(A)=1-P(\overline{A}) \tag{1·9}$$

证： 因$A+\overline{A}=U$，$A\overline{A}=V$，故由（1·4）式有

$$P(A+\overline{A})=P(U)=1$$

由定理1又有

$$P(A+\overline{A})=P(A)+P(\overline{A})$$

于是有

$$P(A)+P(\overline{A})=1$$

从而（1·9）式得证。

定理 3 设有事件A与B，其中$A\supset B$，则有

$$P(A-B)=P(A)-P(B) \tag{1·10}$$

证： 因$A\supset B$，故等式$A=(A-B)+B$成立，又由于$(A-B)$与B互不相容，所以由定理1有

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

从而（1·10）式得证。

定理 4 设A、B为任意两个事件，则有

$$P(A+B)=P(A)+P(B)-P(AB) \tag{1·11}$$

证： 由$A+B=A+(B-AB)$，$B\supset AB$，且事件A与$(B-AB)$互不相容，所以由定理1和3有

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

例 1 设50支针剂中有3支不合格，今从中任取4支，求其中有不合格品的概率。

解： 取出的4支针剂中有不合格品这一事件记为A，有1支、2支、3支不合格品的事件分别记为A_1、A_2、A_3。显然，A_1、A_2、A_3互不相容，且$A=A_1+A_2+A_3$。首先，由概率的古典定义，有

$$P(A_1)=\frac{C_{47}^{3}\cdot C_{3}^{1}}{C_{50}^{4}}=0.2112,$$

$$P(A_2)=\frac{C_{47}^{2}\cdot C_{3}^{2}}{C_{50}^{4}}=0.0141,$$

$$P(A_3)=\frac{C_{47}^{1}\cdot C_{3}^{3}}{C_{50}^{4}}=0.0002$$

然后，根据概率加法定理，得

$$P(A)=P(A_1)+P(A_2)+P(A_3)=0.2255$$

本题也可利用定理 2 来求解。显然，A 的对立事件 $\overline{A}$ 表示取出的 4 支针剂中没有不合格品（即全部为合格品），其概率为

$$P(\overline{A})=\frac{C_{47}^{4}}{C_{50}^{4}}=0.7745$$

从而

$$P(A)=1-P(\overline{A})=1-0.7745=0.2255$$

二、条件概率和事件的独立性

先考虑一个例子。设一袋中有质量和大小都相同的红球 6 只，白球 4 只，从中任意摸取二次，每次摸出一球，不再放回。摸出红球记为 A，摸出白球记为 B。第一次摸出的可能是红球（事件 A），也可能是白球（事件 B）。显然，$P(A)=\frac{6}{10}$，$P(B)=\frac{4}{10}$。但在第一次摸出红球的条件下，第二次摸出白球的概率便不再是 $\frac{4}{10}$，而是 $\frac{4}{9}$ 了。

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（*Conditional probability*），记作 $P(B|A)$。

在上述例子里，$P(B|A)=\frac{4}{9}$，这说明事件 A 发生与否对事件 B 的概率是有影响的，这时我们说事件 B 对事件 A 不是独立的。倘若第一次摸出的红球仍然放回、混匀后再作第二次摸球，则 $P(B|A)$ 就等于 $P(B)=\frac{4}{10}$ 了；在这个试验中，我们说事件 B 对事件 A 是独立的。

定义 若事件 B 的概率 $P(B)$ 等于在事件 A 已发生的条件下的条件概率 $P(B|A)$，即

$$P(B)=P(B|A) \tag{1·12}$$

则称事件 B 对事件 A 是独立的（*Independent*）。

三、概率乘法定理

定理 5 设 A、B 为两个随机事件，其概率 $P(A)$ 和 $P(B)$ 不等于 0，则

$$P(AB)=P(A)P(B|A)=P(B)P(A|B) \tag{1·13}$$

证：就概率的古典定义来作出证明。设试验的可能结果是 N 个基本事件构成的事件组，其中有利于事件 A 的有 M_1 个，有利于事件 B 的有 M_2 个，而有利于事件 AB 的有 M 个（显然，$M\leqslant M_1$，$M\leqslant M_2$），如果已知事件 A 发生，则表明有利于 A 的 M_1 个基本事件中必有一个发生。这时，有利于事件 B 的基本事件有而且仅有 M 个，即有利于事件 AB 的那些基本事件。于是，我们有