

57

·专题笔谈·

拉丁方设计及其统计分析方法

——常用的临床试验设计方案及其统计分析方法之四

杨俊英 王晓波[✓] 王孙准

(河北医科大学,河北 石家庄 050017)

R159.1

关键词: 拉丁方;拉丁方设计;方差分析

中图分类号: R159.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-7239(2000)03-0224-03

1 概述

拉丁方设计是指拉丁方试验设计。之所以称做拉丁方试验是因为最初设计试验方案时,用拉丁字母组成的方阵来表示。后来,尽管方阵中的元素改用了阿拉伯数字或其它的符号,人们仍称这种试验方案为拉丁方试验。

如果一个方阵是用 r 个拉丁字母排成的 r 行 r

列,方阵的每行每列中,每个拉丁字母只出现一次,那么这个方阵就叫 r 阶拉丁方,或 $r \times r$ 拉丁方。按拉丁方的字母及其行和列来安排各因素的试验设计叫拉丁方设计。

当实验过程中只涉及到三个因素,各个因素间无交互作用且各个因素的水平数相等时,便可以考虑用拉丁方设计。拉丁方试验的资料可以用表 1 的方差分析公式进行统计处理。

表 1 拉丁方设计方差分析的计算公式

变异来源	SS	ν	MS	F
总	$\sum X_{ij}^2 - c$	$r^2 - 1$		
行间	$\frac{1}{r} \sum X_i^2 - c$	$r - 1$	$\frac{SS_{行}}{r - 1}$	$\frac{MS_{行}}{MS_{误差}}$
列间	$\frac{1}{r} \sum X_j^2 - c$	$r - 1$	$\frac{SS_{列}}{r - 1}$	$\frac{MS_{列}}{MS_{误差}}$
处理间	$\frac{1}{r} \sum X_k^2 - c$	$r - 1$	$\frac{SS_{处}}{r - 1}$	$\frac{MS_{处}}{MS_{误差}}$
误差	$SS_{总} - SS_{行} - SS_{列} - SS_{处}$	$(r - 1)(r - 2)$	$\frac{SS_{误}}{(r - 1)(r - 2)}$	

表中: X_i —— 第 i 行合计 $c = (\sum X_{ij})^2 / r^2$
 X_j —— 第 j 行合计 X_{ij} —— 第 i 行第 j 列的观察值
 X_k —— 第 k 种处理合计 r —— 拉丁方的阶

2 应用举例

例 1 在某项研究中,将某药液的 4 种不同剂量,分别注射于 4 个受试对象,每个受试对象以不同的剂量静脉给药各一次(即每个受试对象给药共 4 次),试做拉丁方设计,并对试验结果进行不同剂量、

不同的受试对象、不同的药次对血糖升高值是否有影响的分析。

第一步 选择合适的拉丁方。因本例每个因素为 4 个水平,故选择一个 4 阶拉丁方。

A	B	C	D
B	C	D	A
C	D	A	B
D	A	B	C

第二步 为实现随机分配,将所选拉丁方随机化。即将任意整行、整列之间对调,使之随机化。

收稿日期:2000-02-15

作者简介:杨俊英(1945-),女,天津人,河北医科大学卫生统计学教授。毕业于南开大学,主要从事多因素分析研究。

ABCD	ADCB	CBAD
BCDA	BADC	BADC
CDAB	CBAD	ADCB
DABC	DCBA	DCBA

$\xrightarrow{2,4 \text{ 列对调}}$ $\xrightarrow{1,3 \text{ 行对调}}$

第三步 规定方阵中字母表示四个不同剂量, 行为药次, 列为受试对象号。

	受试对象号			
给药次数	I	II	III	IV
1	C	B	A	D
2	B	A	D	C
3	A	D	C	B
4	D	C	B	A

一般三个因素中有一个最重要的称之为处理因素, 用字母表示, 另外两个是需要加以控制的因素, 分别用行和列表示。

第四步 按上面的拉丁方设计去安排试验, 比如第 3 次试验(看拉丁方中第一行第三列)是编号为 III 的受试对象, 进行第 1 次注射, 取剂量为 A 的药液; 又如第 14 次试验(看拉丁方中第四行第 2 列)是对编号为 II 的受试对象, 进行第 4 次注射, 取剂量为 C 的药液; 试验结果见表 2。

第五步 统计分析: 应先对各行, 列, 字母(处理)间做齐性检验(本例略)。如方差齐再做方差分析。

H_0 : 四种剂量组间, 药次间, 受试对象间的总体均数相等

H_1 : 四种剂量组间, 药次间, 受试对象间的总体均数不等或不全相等

$\alpha = 0.05$

表 2 4 × 4 拉丁方资料的方差分析计算(血糖升高值 $mg \cdot dl^{-1}$)

给药次序	受试对象号				合计
	I	II	III	IV	
1	C 42	B 96	A 53	D 110	301
2	B 50	A 31	D 78	C 55	214
3	A 50	D 64	C 55	B 70	239
4	D 98	C 41	B 79	A 49	267
合计	240	232	265	284	1021
剂量	A	B	C	D	
合计	183	295	193	350	

$$\sum X_{ij}^2 = 72907$$

$$c = (\sum X_{ij})^2 / r^2 = 1021^2 / 4^2 = 65152.5625$$

$$SS_{总} = 72907 - c = 7754.4375$$

$$\nu_{总} = 4^2 - 1 = 15$$

$$SS_{药次} = \frac{1}{4} (301^2 + 214^2 + 239^2 + 267^2) - c = 1049.1875$$

$$\nu_{药次} = 4 - 1 = 3$$

$$SS_{受试对象间} = \frac{1}{4} (240^2 + 232^2 + 265^2 + 284^2) - c = 423.6875$$

$$\nu_{受试对象间} = 4 - 1 = 3$$

$$SS_{剂量} = \frac{1}{4} (183^2 + 295^2 + 193^2 + 350^2) - c = 4913.1875$$

$$\nu_{剂量} = 4 - 1 = 3$$

$$SS_{误差} = 7754.4375 - 1049.1875 - 423.6875 - 4913.1875 = 1368.3750$$

$$\nu_{误差} = (4 - 1)(4 - 2) = 6$$

由表 3 可见, 对于剂量间的检验按 $\alpha = 0.05$ 的水准, 拒绝 H_0 , 接受 H_1 , 故不同剂量的药液对受试对象血糖升高值是有影响的; 其余的均无差别, 即其余两

因素对受试对象血糖升高值无影响。

拉丁方设计可以看成纵横两向都是配伍组, 比配伍组设计多了一个控制因素, 但并不因此增加实验例

数。显然比配伍组设计误差更小,效率更高。

表 3 方差分析结果

变异来源	SS	ν	MS	F	P
总	7754.4375	15			
药次间	1049.1875	3	349.7292	1.5335	>0.05
受试对象间	423.6875	3	141.2292	0.6193	>0.05
剂量间	4913.1875	3	1637.7292	7.1811	0.01 < P < 0.05
误差	1368.3750	6	228.0625		

有时用一个拉丁方的受试对象数较少,所得结果不够精确,可以把几个阶数相同的拉丁方结合起来进行设计。例如:将某药液的不同剂量,分别注射到 8 个受试对象,每个受试对象给药 4 次,进行不同剂量、不同受试对象、不同药次对血糖升高值是否有影响的分析。可以把两个四阶拉丁方结合起来进行设计。见表 4(各字母代表的内容同前):

表 4 相同阶数的拉丁方结合设计举例

给药次序	受试对象号							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1	C	B	A	D	A	D	C	D
2	B	A	D	C	B	A	D	C
3	A	D	C	B	C	B	A	D
4	D	C	B	A	D	C	B	A

参考文献:

- [1] 杨俊英. 医学统计学[M]. 北京: 新华出版社, 1998. 199-201.
- [2] 郭祖超. 医用数理统计方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988. 783-784.
- [3] 孙玉文. 医学统计学[M]. 沈阳: 东北大学出版社, 1995. 244-245.
- [4] Walpole R. Probability and statistics for engineers and scientists[M]. United states of America: Macmillan Publishing, 1978. 428-431.

(本文编辑: 李胜利)

(上接第 221 页)

参考文献:

- [1] 王晋芬, 田相义, 丛 鹏, 等. 几种抗原修复方法研究[J]. 诊断病理学杂志, 1997, 4(1): 34-35.
- [2] Norton AJ, Jordan S, Yemomans P. Brief, high temperature heat denaturation (pressure cooking): a simple and method of antigen retrieval for routinely processed tissue[J]. J Pathol, 1994, 173: 371.
- [3] 蔡文琴, 王伯云. 实用免疫细胞化学与核酸分子杂交技术[M]. 四川: 科学技术出版社, 1994. 119, 505.
- [4] 韩显晨, 贾心善. 免疫组织化学抗原修复处理方法的改进[J]. 解剖科学进展, 1998, 4(2): 1923.
- [5] Pearse AGE, Polak JM. Bifunctional reagents as vapour and liquid phase fixatives for immunohistochemistry[J]. Histochem J, 1975, 7: 179-186.
- [6] 沈德凯, 金文秀, 潘朝宠, 等. 不同的固定剂及 H₂O₂ 溶液对神经肽免疫染色的影响[J]. 解剖学杂志, 1999, 22(3): 267-269.

(本文编辑: 刘鹤香)