

如何正确运用方差分析——交叉设计 定量资料一元方差分析

胡纯严¹, 胡良平^{1,2*}

(1. 军事科学院研究生院, 北京 100850;

2. 世界中医药学会联合会临床科研统计学专业委员会, 北京 100029

*通信作者: 胡良平, E-mail: lphu927@163.com)

【摘要】 本文目的是介绍交叉设计定量资料一元方差分析的计算公式和 SAS 实现。在计算中, 涉及三个检验统计量, 即 $F_{\text{处理}}$ 、 $F_{\text{阶段}}$ 和 $F_{\text{个体}}$, 它们分别用于评价处理因素、阶段因素和个体因素对定量结果变量的影响是否有统计学意义。一般来说, 假定交叉设计中的三个因素之间不存在交互作用或交互作用可以忽略不计, 故不需要评价交互作用项是否有统计学意义。本文借助 SAS 软件, 分别对 2×2 交叉设计、3×3 交叉设计和三阶段交叉设计的三个实例进行交叉设计定量资料一元方差分析, 并给出计算结果, 作出统计结论和专业结论。

【关键词】 方差分析; F 检验; 定量资料; 设计类型; 交叉设计; 交互作用

中图分类号: R195.1

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20220310003

How to use analysis of variance correctly——an analysis of variance for the univariate quantitative data collected from the crossover design

Hu Chunyan¹, Hu Liangping^{1,2*}

(1. Graduate School, Academy of Military Sciences PLA China, Beijing 100850, China;

2. Specialty Committee of Clinical Scientific Research Statistics of World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100029, China

*Corresponding author: Hu Liangping, E-mail: lphu927@163.com)

【Abstract】 The purpose of the paper was to introduce the calculation formulas and the SAS implementation of the analysis of variance for the quantitative data of the crossover design. In the calculation, three test statistics were involved, namely $F_{\text{treatment}}$, F_{stage} and $F_{\text{individual}}$. They were three test statistics used to evaluate the statistical significance of the effect of the treatment factor, the stage factor, and the individual factor on the quantitative outcome variable, respectively. In general, it was assumed that there was no or negligible interaction among the three factors in a crossover design, so there was no need to evaluate whether the interaction term was statistically significant. With the help of SAS software, this paper conducted the univariate analysis of variance for the quantitative data of crossover designs for three examples of 2×2 crossover design, 3×3 crossover design and three-stage crossover design, and presented the calculation results and drew the statistical and professional conclusions.

【Keywords】 Analysis of variance; F test; Quantitative data; Design type; Crossover design; Interaction

交叉设计是考察一个试验因素和两个区组因素(即重要非试验因素)对定量观测结果影响的一个试验设计方法。本文将介绍该设计类型的要点、定量资料一元方差分析的计算公式, 并基于 SAS 软件实现交叉设计定量资料一元方差分析。

1 交叉设计的要点

1.1 概述

当试验中涉及一个试验因素, 还涉及两个区组因素(其中一个为时期因素, 另一个为个体因素)时, 若它们之间的交互作用不存在或可以忽略不计, 一种节省样本含量的设计方法为交叉设计。根据试验因素的水平数和时期因素的水平数, 可将交

叉设计分为三种类型, 即 2×2 交叉设计(或二阶段交叉设计)、3×3 交叉设计和三阶段交叉设计^[1]。

若每个区组中只有一个受试对象(观察单位), 则称为“单个体型交叉设计”; 否则, 就称为“多个体型(不能节省样本含量)交叉设计”^[2]。

1.2 2×2 交叉设计

【例 1】在针麻研究中, 为比较 A、B 两种参数电针刺刺激后痛阈值上升情况, 以条件近似的 16 只大白鼠进行交叉试验。先将每两只条件相同的大白鼠配成一对, 共 8 对。用随机方法决定每对中一只大白鼠接受刺激的顺序, 另一只大白鼠接受刺激的顺序相反。试验结果如表 1 所示^[3]。

表1 给大白鼠两种不同参数电针刺激后痛阈值上升数(mA)

大白鼠 编号	两种参数与痛阈值上升数					
	I:	参数	Y值	II:	参数	Y值
1		A	2.5		B	2.0
2		B	2.2		A	2.9
...	
16		B	1.9		A	2.0

注: I 和 II 为时间因素的两个水平, 分别代表第 1 阶段和第 2 阶段; Y 为痛阈值上升数

1.3 3×3 交叉设计

【例2】假定为了研究 A、B、C 三种药物对高血压的治疗效果, 希望考察三种药先后用于同一位患者的疗效, 于是进行了如下试验研究。从高血压患者中随机选取 12 名, 随机均分成 6 组, 每组患者接受药物的顺序依次为 ABC、ACB、BAC、BCA、CAB、CBA, 观测每次服药后的血压值。设计与资料见表 2^[1]。

表2 A、B、C 三种药物用于每一位高血压患者的疗效观测结果(kPa)

患者编号	组别	药物与血压值			
		时期:	1	2	3
1	1		A 174	B 146	C 164
2	1		A 145	B 125	C 130
3	2		A 192	C 150	B 160
4	2		A 194	C 208	B 160
5	3		B 184	A 192	C 176
6	3		B 140	A 150	C 150
7	4		B 136	C 132	A 138
8	4		B 145	C 154	A 166
9	5		C 206	A 220	B 210
10	5		C 160	A 180	B 145
11	6		C 190	B 145	A 160
12	6		C 180	B 180	A 208

1.4 三阶段交叉设计

【例3】假定有 A、B 两种治疗高血压的药物, 拟通过小规模预试验来进行探索性研究, 以判断两种药物的疗效之间的差别是否有统计学意义。研究者给出了以下两种设计方案。

方案一: 从高血压患者中随机选取 12 名, 再用随机的方法让其中 6 名患者在三个时期内按先 A 后 B 再 A 的顺序接受治疗, 记为 ABA; 另外 6 名患者在三个时期内按先 B 后 A 再 B 的顺序接受治疗, 记为 BAB。观测的指标是血压下降值(kPa)。设计与资料见表 3^[1]。

方案二: 从高血压患者中随机选取 12 名, 按病情、性别、年龄等重要的非试验因素将 12 名患者配成 6 对, 每对中的两名患者在前述重要的非试验因素方面非常接近。再采用随机的方法让每对中的一名患者在三个时期内按先 A 后 B 再 A 的顺序接受治疗, 记为 ABA; 另外一名患者在三个时期内按先 B 后 A 再 B 的顺序接受治疗, 记为 BAB。观测的指标是血压下降值(kPa)。设计与资料见表 4^[1]。

表3 方案一中高血压患者在三个时期服用两种药的血压下降值(kPa)

患者编号	药物与血压下降值			
	时期:	1	2	3
1		B 3.1	A 2.8	B 2.1
2		B 1.3	A 1.5	B 2.3
3		B 1.9	A 3.6	B 2.5
4		B 1.1	A 1.5	B 2.4
5		B 2.3	A 1.9	B 3.2
6		B 3.5	A 3.5	B 2.4
7		A 4.4	B 3.7	A 4.0
8		A 3.2	B 2.7	A 3.7
9		A 3.7	B 1.6	A 3.2
10		A 4.1	B 2.7	A 2.9
11		A 1.1	B 1.7	A 3.2
12		A 2.4	B 1.7	A 3.2

注: 该设计为“成组三阶段交叉设计”

表4 方案二中高血压患者在三个时期服用两种药的血压下降值(kPa)

患者编号	药物与血压下降值			
	时期:	1	2	3
1		B 3.1	A 2.8	B 2.1
2		A 4.4	B 3.7	A 4.0
3		B 1.9	A 3.6	B 2.5
4		A 3.2	B 2.7	A 3.7
5		A 3.7	B 1.6	A 3.2
6		B 1.9	A 3.6	B 2.5
7		A 4.1	B 2.7	A 2.9
8		B 1.1	A 1.5	B 2.4
9		B 2.3	A 1.9	B 3.2
10		A 1.1	B 1.7	A 3.2
11		B 3.5	A 3.5	B 2.4
12		A 2.4	B 1.7	A 3.2

注: 该设计为“配对三阶段交叉设计”

2 交叉设计定量资料一元方差分析的公式

2×2 交叉设计定量资料一元方差分析的计算公式见表 5^[3-4]。

表 5 2×2 交叉设计定量资料一元方差分析表

变异来源	离均差平方和(SS)	自由度(df)	均方(MS)	F
处理	SS _{处理}	1	SS _{处理} /1	MS _{处理} /MS _{误差}
阶段	SS _{阶段}	1	SS _{阶段} /1	MS _{阶段} /MS _{误差}
个体	SS _{个体}	n-1	SS _{个体} /(n-1)	MS _{个体} /MS _{误差}
误差	SS _{误差}	n-2	SS _{误差} /(n-2)	
总变异	SS _总	2n-1		

注：“阶段”为“时期”或“时间”

表 5 中各统计量的计算公式如下：

$$SS_{总} = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^2 y_{ijk}^2 - \frac{y_{...}^2}{2n} \quad (1)$$

$$SS_{处理} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^2 y_{i..}^2 - \frac{y_{...}^2}{2n} \quad (2)$$

$$SS_{个体} = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^n y_{.j.}^2 - \frac{y_{...}^2}{2n} \quad (3)$$

$$SS_{阶段} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^2 y_{.k.}^2 - \frac{y_{...}^2}{2n} \quad (4)$$

$$SS_{误差} = SS_{总} - SS_{处理} - SS_{个体} - SS_{阶段} \quad (5)$$

其中, $y_{...}$ 、 $y_{i..}$ 、 $y_{.j.}$ 和 $y_{.k.}$ 的计算如下：

$$y_{...} = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^2 y_{ijk} \quad (6)$$

$$y_{i..} = \sum_{j=1}^n y_{ij.} \quad (7)$$

$$y_{.j.} = \sum_{k=1}^2 y_{.jk} \quad (8)$$

$$y_{.k.} = \sum_{j=1}^n y_{.jk} \quad (9)$$

源	自由度	平方和	均方	F	Pr>F
模型	17	12.950 312 50	0.761 783 09	29.68	<0.000 1
误差	14	0.359 375 00	0.025 669 64		
校正合计	31	13.309 687 50			

源	自由度	III型SS	均方	F	Pr>F
treat	1	2.257 812 50	2.257 812 50	87.96	<0.000 1
time	1	0.007 812 50	0.007 812 50	0.30	0.589 9
block	15	10.684 687 50	0.712 312 50	27.75	<0.000 1

以上第一部分输出的是交叉方差分析模型的计算结果,因 $F=29.68, P<0.000 1$, 说明该模型具有统计学意义。

以上第二部分输出的是交叉设计模型中的三

源	自由度	平方和	均方	F	Pr>F
模型	16	12.942 500 00	0.808 906 25	33.04	<0.000 1
误差	15	0.367 187 50	0.024 479 17		
校正合计	31	13.309 687 50			

3 交叉设计一元定量资料的实例与SAS实现

3.1 对例 1 的分析与解答

【分析与解答】设例 1 资料所需要的 SAS 程序如下：

```

data abc;
do block=1 to 16;
do time=1 to 2;
input treat $ Y @@;
output;
end;
end;
cards;
A 2.5 B 2.0 B 2.2 A 2.9
A 2.3 B 1.6 B 3.0 A 3.3
...
B 2.1 A 2.8 A 3.0 B 2.6
A 3.8 B 3.2 B 1.9 A 2.0
;
run;
proc glm data=abc;
class treat time block;
model y=treat time block/ss3;
means treat;
run;
quit;
    
```

【SAS输出结果及解释】

个因素的方差分析结果,除时间因素(time)外,另两个因素都有统计学意义。可以在上面的过程步骤中删除时间因素(time)后重新运行程序,得到如下结果：

源	自由度	III 型 SS	均方	F	Pr>F
treat	1	2.257 812 50	2.257 812 50	92.23	<0.000 1
block	15	10.684 687 50	0.712 312 50	29.10	<0.000 1

在以上第一部分结果中,与前文类似结果相比,误差自由度由 14 增加为 15,误差均方由 0.025 669 64 下降为 0.024 479 17。

在以上第二部分结果中,与前文类似结果相比,两个因素对应的 *F* 值都有所增加且 *P* 值相应地有所变小。说明采用现在的随机区组设计定量资料一元方差分析模型拟合此定量资料更合适。

“treat”的 水平		数目	Y	
		均值	标准差	
A	16	2.868 750 00	0.610 703 15	
B	16	2.337 500 00	0.603 185 99	

由上述结果可知,A 参数电针刺刺激后痛阈值的均值(2.87)高于 B 参数电针刺刺激后痛阈值的均值(2.34)。

3.2 对例 2 的分析与解答

【分析与解答】设例 2 资料所需要的 SAS 程序如下:

```
data abc;
do block=1 to 12;
do time=1 to 3;
input treat $ Y @@;
output;
```

源	自由度	平方和	均方	F	Pr>F
模型	15	20 699.750 00	1 379.983 33	9.95	<0.000 1
误差	20	2 775.222 22	138.761 11		
校正合计	35	23 474.972 22			

源	自由度	III 型 SS	均方	F	Pr>F
treat	2	2 460.722 22	1 230.361 11	8.87	0.001 7
time	2	293.388 89	146.694 44	1.06	0.366 1
block	11	17 945.638 89	1 631.421 72	11.76	<0.000 1

以上第一部分输出的是交叉方差分析模型的计算结果,因 $F=9.95, P<0.000 1$,说明该模型具有统计学意义。

以上第二部分输出的是交叉设计模型中的三个因素的方差分析结果,除时间因素(time)外,另两个因素都有统计学意义。可以在上面的过程步程序中删除时间因素(time)后重新运行下面的程序:

```
end;
end;
cards;
A 174 B 146 C 164
A 145 B 125 C 130
A 192 C 150 B 160
A 194 C 208 B 160
B 184 A 192 C 176
B 140 A 150 C 150
B 136 C 132 A 138
B 145 C 154 A 166
C 206 A 220 B 210
C 160 A 180 B 145
C 190 B 145 A 160
C 180 B 180 A 208
;
run;
proc glm data=abc;
class treat time block;
model y=treat time block/ss3;
run;
quit;
【SAS输出结果及解释】
```

```
proc glm data=abc;
class treat block;
model y=treat block/ss3;
means treat;
means treat/tukey;
run;
quit;
【SAS输出结果及解释】
```

源	自由度	平方和	均方	F	Pr>F
模型	13	20 406.361 11	1 569.720 09	11.25	<0.000 1
误差	22	3 068.611 11	139.482 32		
校正合计	35	23 474.972 22			

以上第一部分结果中,与前文类似结果相比,误差自由度由 20 增加为 22,误差均方由 138.761 11 上升为 139.482 32。

以上第二部分结果中,与前文类似结果相比,两个因素对应的 *F* 值略微减少,*P* 值也变小。说明采用现在的随机区组设计定量资料一元方差分析模型拟合此定量资料更合适。

“treat”的水平	数目	Y 均值	Y 标准差
A	12	176.583 333	25.670 847 8
B	12	156.333 333	24.095 768 5
C	12	166.666 667	25.899 572 9

以上输出的结果是三种降压药对应的血压平均值及标准差。

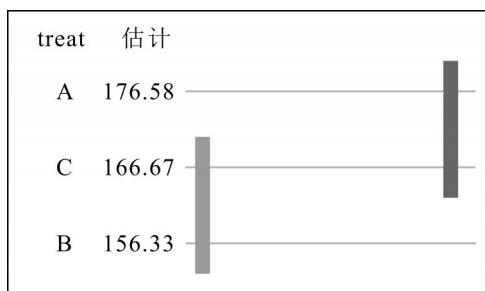


图 1 采用 TUKEY 法对三种药物所对应的均值的两两比较结果

由图 1 可看出:A 药与 B 药所对应的均值之间的差别具有统计学意义,B 药的疗效好于 A 药的疗效。

3.3 对例 3 的分析与解答

【分析与解答】设例 3 资料所需 SAS 程序如下:

```
data abc;
```

源	自由度	平方和
模型	14	16.772 222 22
误差	21	9.597 777 78
校正合计	35	26.370 000 00

源	自由度	III 型 SS
treat	1	3.467 222 22
time	2	0.781 666 67
block	11	11.296 111 11

均方	F	Pr>F
1 569.720 09	11.25	<0.000 1
139.482 32		
1 230.361 11	8.82	0.001 5
1 631.421 72	11.70	<0.000 1

```
do block=1 to 12;
do time=1 to 3;
input treat $ Y @@;
output;
end;
end;
cards;
```

```
B 3.1 A 2.8 B 2.1
A 4.4 B 3.7 A 4.0
B 1.9 A 3.6 B 2.5
A 3.2 B 2.7 A 3.7
A 3.7 B 1.6 A 3.2
B 1.9 A 3.6 B 2.5
A 4.1 B 2.7 A 2.9
B 1.1 A 1.5 B 2.4
B 2.3 A 1.9 B 3.2
A 1.1 B 1.7 A 3.2
B 3.5 A 3.5 B 2.4
A 2.4 B 1.7 A 3.2
;
```

```
run;
proc glm data=abc;
class treat time block;
model y=treat time block/ss3;
run;
quit;
```

【SAS 输出结果及解释】

均方	F	Pr>F
1.198 015 87	2.62	0.022 5
0.457 037 04		
3.467 222 22	7.59	0.011 9
0.390 833 33	0.86	0.439 5
1.026 919 19	2.25	0.053 3

以上第一部分输出的是交叉方差分析模型的计算结果,因 $F=2.62, P=0.0225$, 说明该模型有统计学意义。

以上第二部分输出的是交叉设计模型中的三

源	自由度	平方和
模型	1	4.6944444
误差	34	21.6755556
校正合计	35	26.3700000

以上输出结果是单因素两水平设计定量资料一元方差分析模型的计算结果, $F=7.36, P=0.0104$, 说明此模型有统计学意义。此结果的第一行,与前面关于模型的分析结果相同(因为模型中只有一个两水平的试验因素)。

“treat”的水平	数目	Y	
		均值	标准差
A	18	3.1111111	0.89237877
B	18	2.3888889	0.69187630

由上述结果可知, A 药的平均血压下降值(3.11)大于 B 药的平均血压下降值(2.39)。

4 讨论与小结

4.1 讨论

本文给出的 3 个实例都属于“单个体型区组因素(即每个区组内只有一个受试对象)的交叉设计”,在时期因素的两个或多个水平下对每个区组里的一个受试对象进行重复试验和测量,严格地说,各区组上的多个测定结果之间存在一定程度的相关性,故不符合方差分析关于定量资料应满足“独立性”的要求;更为严重的是,在第 1 个时间点之后的多次测定结果不可避免地要受到之前“处理”的影响,特别是当试验因素类似“药物种类”或“药物剂量”时,这种影响可能是持续的逐渐累积的过程,这种现象被称为“携带效应”^[5]。因此,单个体型交叉设计定量资料一元方差分析结果的精确度不够高。解决这个问题的措施有如下三个:其一,采用多个体型区组因素的交叉设计,即每个区组里应包含多个受试对象(其数目应等于时期因素的水平

个因素的方差分析结果,仅试验因素(treat)具有统计学意义($F=7.59, P=0.0119$)。若按单因素两水平(因为试验因素只有两个水平)设计定量资料一元方差分析计算,则输出结果如下:

均方	F	Pr>F
4.6944444	7.36	0.0104
0.63751634		

数);其二,可尝试采用混合效应模型处理定量资料,通过寻找适合的方差和协方差结构的混合效应模型^[6-7],最大限度地提高结果的精确度;其三,可尝试采用广义估计方程方法求解交叉设计定量资料方差分析模型中的参数^[8-9]。

4.2 小结

本文介绍了交叉设计的要点,介绍了交叉设计定量资料一元方差分析的计算公式;借助 SAS 软件对三个实例(即三种不同类型)进行交叉设计定量资料的一元方差分析。在讨论中,指出单个体型交叉设计存在的不足之处,并提供了三个解决措施。

参考文献

- [1] 胡良平. 统计学三型理论在实验设计中的应用[M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 77-84.
- [2] 胡良平. 科研设计与统计分析[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 234-237.
- [3] 郭祖超. 医用数理统计方法[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 778-781.
- [4] 杨树勤. 中国医学百科全书 医学统计学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 62-63.
- [5] Dean A, Voss D. Design and analysis of experiments[M]. 北京: 世界图书出版公司, 2010: 390.
- [6] SAS Institute Inc. SAS/STAT®15.1 user's guide[M]. Cary, NC: SAS Institute Inc, 2018: 3957-4142.
- [7] Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, et al. SAS system for mixed models[M]. Cary, NC: SAS institute Inc, 1996: 87-134.
- [8] 胡良平, 王琪. 定性资料统计分析及应用[M]. 北京: 电子工业出版社, 2016: 178-204.
- [9] 周勇. 广义估计方程估计方法[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 264-291.

(收稿日期:2022-03-10)

(本文编辑:戴浩然)