

# 试验设计类型之无法考察交互作用的多因素设计:交叉设计

胡 完<sup>1</sup>,胡良平<sup>1,2\*</sup>

(1. 军事医学科学院生物医学统计学咨询中心,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:lphu812@sina.com)

【摘要】 本文目的是介绍一种无法考察交互作用的多因素设计类型,即交叉设计。通过详细介绍与交叉设计类型对应的“主要内容”“操作方法”和“设计变形”,全面展示了这种设计类型的核心内容、要领和注意事项,为用户正确、合理地选用交叉设计类型创造了有利的条件。

【关键词】 试验因素;区组因素;样本含量;单个体型;多个体型;交叉设计

中图分类号:R195.1 文献标识码:A doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.02.002

## Types of multifactor experimental designs with no interaction: crossover designs

Hu Wan<sup>1</sup>, Hu Liangping<sup>1,2\*</sup>

(1. Consulting Center of Biomedical Statistics, Academy of Military Medical Sciences, 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: lphu812@sina.com)

【Abstract】 The purpose of this paper was to introduce a kind of design type of multifactor, that was a crossover design, which can't be used to study in the situation with interactions among factors. The core contents, essentials and precautions of the crossover design was demonstrated comprehensively through definitely introducing the main contents, operation methods and deformed designs corresponding with the crossover design. The favorable conditions were created for users to choose the crossover design correctly and reasonably.

【Keywords】 Experimental factor; Block factor; Sample size; A single individual type; A multiple individuals type; Crossover design

### 1 问题与设计架构<sup>[1]</sup>

【例1】某麻醉科医生研究催醒宁对氟呱啉的作用,做了一个试验,其格式见表1。

表1 考察催醒宁对氟呱啉的作用试验结果

大鼠编号	是否用催醒宁与出现蹲和走动的时间(单位)		
	试验顺序:	第1次	第2次
1		T(X)	C(X)
2		T(X)	C(X)
3		T(X)	C(X)
.....		.....	.....
14		C(X)	T(X)
15		C(X)	T(X)
16		C(X)	T(X)

注:T为用催醒宁;C为不用催醒宁;X为评价指标待测定的具体数值

【例2】某研究者研究A(90402中药复方)、B(安慰剂)两种处理对提高高原劳动能力的影 响,做了一个试验,其格式见表2。

表2 两种药物对提高高原劳动能力的试验结果

受试者编号	药物与 PWC170		
	试验时间:	冬季	春季
1		A(X)	B(X)
2		B(X)	A(X)
3		B(X)	A(X)
4		A(X)	B(X)
.....		.....	.....
17		B(X)	A(X)
18		A(X)	B(X)
19		A(X)	B(X)
20		B(X)	A(X)

注:(1,2)、.....(9,10)号分别为配对组;A为90402中药复方,B为安慰剂;X为评价指标待测定的具体数值

## 2 交叉设计及有关的主要内容

### 2.1 何为交叉设计

交叉设计就是试验因素的两个水平 A 与 B 先后作用于同一批受试对象,而该试验因素的两个水平 B 与 A 先后作用于另一批受试对象。换言之,就是试验因素的两个水平在二批(或多个成对出现的两个个体)受试对象之间交替实施,故得名交叉设计。

### 2.2 交叉设计的主要内容

#### 2.2.1 考察的因素个数

在交叉设计中,通常可考察一个试验因素、两个区组因素。其中,一个区组因素为“个体编号”,即每个个体先后接受 A、B(或 B、A)两种处理,获得主要评价指标的两个测定值构成一个区组,故可称为“单个体型区组因素”;另一个区组因素为“测定次序”,即第 1 次测定(即测定接受 A 或 B 处理后的效应)与第 2 次测定(即测定接受 B 或 A 处理后的效应)。

#### 2.2.2 试验因素的性质

在单个体型交叉设计中,由于试验因素的两个水平要先后作用于同一个受试对象,故试验因素最好不会从根本上改变评价指标的取值,否则,第 2 次的测定结果或多或少会受到第 1 次接受的那个处理的影响。由此可知,一般来说,试验因素不应该是类似“药物种类”或“药物剂量”或“药物剂型”,而应该是像“重量计量器种类”或“体温计种类”那样根本不会改变评价指标(如物体重量或体温)数值的试验因素。当然,像“血压计种类”这样的试验因素虽然不会从根本上改变受试对象的血压数值,但不同的受试对象对“测量血压”这个操作的“心理感受”是不同的,部分受试对象的血压值会受心理因素影响有暂时的波动,其试验结果的准确程度会低于“重量计量器种类”或“体温计种类”那样的试验因素对应的试验结果的准确程度。

#### 2.2.3 交叉设计的应用场合

最好的试验因素对评价指标没有影响或仅仅只有暂时的微弱影响,只是对评价指标取值的一种度量;所涉及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;同一个体两次测定评价指标数值的时间间隔不应过长。

#### 2.2.4 交叉设计的样本含量

在进行交叉设计时,应结合已知条件或预试验的结果,有根据地估计出所需要的最低样本含量,参见文献[1-3]。

## 3 交叉设计的具体操作方法

### 3.1 单个体型二阶段成组交叉设计的具体操作方法

以例 1 为例,介绍单个体型二阶段成组交叉设计的具体操作方法:

第 1 步:确定受试对象的种类。本例选定的受试对象为大鼠。再制订出受试对象的纳入标准和排除标准,具体内容此处从略。

第 2 步:依据有关先验知识和前提条件,有根据地估算出所需要的最低样本含量(假定计算结果为  $n = 16$ )。

第 3 步:确定试验因素及其具体水平。试验因素为“是否使用催醒宁”,其两个水平分别为“不用催醒宁”与“使用催醒宁”。

第 4 步:确定主要评价指标。本例为受试对象“出现蹲和走动的时间(单位)”。

第 5 步:从研究目的对应的总体中随机抽取规定样本含量的受试对象,接着,将所抽取的全部受试对象随机均分成两部分。再随机决定其中一部分受试对象接受处理的顺序为先 A 后 B,于是,另一部分受试对象接受处理的顺序为先 B 后 A。

第 6 步:编制出规范化的表格以便实施试验和记录试验数据,表格式样参见前表 1。

第 7 步:将表 1 中各行上对应位置的试验结果记录下来,在表中“X”处填上相应的数据。

### 3.2 单个体型二阶段配对交叉设计的具体操作方法

以例 2 为例,介绍单个体型二阶段配对交叉设计的具体操作方法:

第 1 步:确定受试对象的种类。本例选定的受试对象为正常成年人。再制订出受试对象的纳入标准和排除标准,具体内容此处从略。

第 2 步:依据有关先验知识和前提条件,有根据地估算出所需要的最低样本含量(假定计算结果为  $n = 20$ )。

第 3 步:确定试验因素及其具体水平。试验因素为“药物种类”,其两个水平分别为 A(90402 中药复方)、B(安慰剂)(注意:这与两种药物都具有一定疗效的场合是有区别的)。

第 4 步:确定主要评价指标。本例为受试对象在高原上的劳动能力,即“PWC170”。

第 5 步:从研究目的对应的总体中随机抽取规定样本含量的受试对象,接着,将所抽取的全部受试对象按某些重要非试验因素(如性别相同、年龄相近、基础劳动能力接近)进行两两配对,随机决定每对中两个个体中的一个接受处理的顺序(如先 B 后 A),另一个接受处理的顺序正好相反(如先 A 后 B),即两种处理在同一个配对组中形成“交叉”。

第 6 步:编制出规范化的表格以便实施试验和记录试验数据,表格式样参见表 2。

第 7 步:将表 2 中各行上对应位置的试验结果记录下来,在表中“X”处填上相应的数据。

### 4 交叉设计的变形

#### 4.1 多个体型二阶段成组交叉设计

【例 3】假定某公司原生产药物 B,现对其剂型进行改造,生产出药物 A。用血药浓度-时间曲线下面积(AUC)作为评价指标。试验目的是评价 A 药与 B 药是否具有相等的生物利用度。选取 24 个(假定是计算的结果)双胞胎家庭(每个家庭有两个受试者属于同一个双胞胎),将全部家庭随机均分为两组,用药顺序为:第 1 组每个家庭中的双胞胎在第一与第二试验周期分别接受 A 药与 B 药,用 AB 表示;第 2 组每个家庭中的双胞胎在第一与第二试验周期分别接受 B 药与 A 药,用 BA 表示。在两个试验周期期间设立“洗脱期”。做了一个试验,其格式见表 3。注意:每个家庭有两个受试对象,他们属于双胞胎。

表 3 A、B 两种剂型药物影响下的血药浓度-时间曲线下面积(AUC,μg/mL)

组 别	家庭编号	AUC, μg/mL	
		周期 1	周期 2
AB	1	X	X
	2	X	X
	.....	X	X
	21	X	X
	23	X	X

组 别	家庭编号	AUC, μg/mL	
		周期 1	周期 2
BA	3	X	X
	5	X	X
	.....	X	X
	22	X	X
	24	X	X

注: B 为原研药; A 为 B 药的仿制药; X 为评价指标待测定的具体数值

说明:因为每个家庭有双胞胎的两个个体,故被称为“多个体型区组因素”;又由于在两个试验周期进行试验,故被称为“二阶段”;还由于全部家庭被随机均分成两组,故具有“成组设计”的特性。

#### 4.2 多个体型二阶段配对交叉设计

【例 4】沿用例 3 的背景资料,只是将全部选中的家庭按某些重要非试验因素(如父母的年龄、职业、受教育程度、经济状况)进行配对。两种处理在每一个配对组中的两个家庭之间施加的顺序交叉开,这就形成了“多个体型二阶段配对交叉设计”。具体表格形式与表 2 类似,此处从略。

说明:因为每个家庭有双胞胎的两个个体,故被称为“多个体型区组因素”;又由于在两个试验周期进行试验,故被称为“二阶段”;还由于全部家庭按某些重要非试验因素(如父母的年龄、职业、受教育程度、经济状况)进行了配对,故具有“配对设计”的

特性。

#### 4.3 单个体型三阶段成组与配对交叉设计

【例 5】假定要研究 A、B 两种针灸治疗高血压方案的疗效差异是否有统计学意义,拟通过小规模 的预试验来进行探索性研究。

试验设计方案一:从很多高血压患者中随机选取 12 名(假定是计算的结果),再随机让其中的 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。观测指标是 血压下降值。设计与资料分别见表 4 左边,它是单 个体型三阶段成组交叉设计。

试验设计方案二:从很多高血压患者中随机选取 12 名(假定是计算的结果),按病情、性别、 年龄等重要非试验因素将 12 名患者配成 6 对,每 对中的两名患者在前述重要非试验因素方面非常接

近。再随机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。观测指标是血压下降值。设计与资料分别见表 4 右边,它是单个体型三阶段配对交叉设计。

表 4 高血压患者在三个时期接受两种针灸疗法治疗的血压下降值(kPa)(两种设计格式)

患者号	针灸疗法与血压下降值(kPa)			患者号	针灸疗法与血压下降值(kPa)				
	时期:	1	2		3	时期:	1	2	3
1		B(X)	A(X)	B(X)	1		B(X)	A(X)	B(X)
2		B(X)	A(X)	B(X)	2		A(X)	B(X)	A(X)
3		B(X)	A(X)	B(X)	3		B(X)	A(X)	B(X)
4		B(X)	A(X)	B(X)	4		A(X)	B(X)	A(X)
5		B(X)	A(X)	B(X)	5		A(X)	B(X)	A(X)
6		B(X)	A(X)	B(X)	6		B(X)	A(X)	B(X)
7		A(X)	B(X)	A(X)	7		A(X)	B(X)	A(X)
8		A(X)	B(X)	A(X)	8		B(X)	A(X)	B(X)
9		A(X)	B(X)	A(X)	9		B(X)	A(X)	B(X)
10		A(X)	B(X)	A(X)	10		A(X)	B(X)	A(X)
11		A(X)	B(X)	A(X)	11		B(X)	A(X)	B(X)
12		A(X)	B(X)	A(X)	12		A(X)	B(X)	A(X)

注:A、B 分别代表两种针灸疗法;X 为评价指标的待测定的具体数值

4.4 单个体型 3 × 3 交叉设计

【例 6】假定为研究三种体温计 A、B、C 对体温的测定结果,希望考察三种体温计先后对同一位受试者测定的结果是否有差异,该研究者进行了如下的试验研究:从众多的受试者中随机选取 12 名(假定是计算的结果),再将他们随机均分成 6 组,各组接受体温计测定的顺序依次为 ABC、ACB、BAC、BCA、CAB、CBA,观测每次测定的体温值,设计与资料见表 5。此种安排被称为单个体型 3 × 3 交叉设计。

表 5 A、B、C 三种体温计用于每一位受试者的测定结果

患者号	组 别	体温计种类与体温值(℃)			
		时期:	1	2	3
1	1		A(X)	B(X)	C(X)
2	1		A(X)	B(X)	C(X)
3	2		A(X)	C(X)	B(X)
4	2		A(X)	C(X)	B(X)
5	3		B(X)	A(X)	C(X)
6	3		B(X)	A(X)	C(X)
7	4		B(X)	C(X)	A(X)
8	4		B(X)	C(X)	A(X)
9	5		C(X)	A(X)	B(X)
10	5		C(X)	A(X)	B(X)
11	6		C(X)	B(X)	A(X)
12	6		C(X)	B(X)	A(X)

注:A、B、C 分别代表三种体温计;X 为评价指标待测定的具体数值

4.5 多个体型 3 × 3 交叉设计

【例 7】沿用例 6 的背景资料。假定在表 5 中的每一行上不是一位受试对象,而是来源相同(如同一胎)或是在对体温有影响的重要非试验因素(如:性别、年龄、身体健康状况、体能锻炼程度等)方面取值接近的三个个体,此时的安排可被称为多个体型 3 × 3 交叉设计。

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, 215 – 220, 244 – 245.

[2] Ryan TP. Sample size determination and power[M]. John Wiley & Sons, Inc. 2013: 212 – 217.

[3] Chow SC, Shao J, Wang HS. Sample size calculations in clinical research[M]. 2<sup>nd</sup> Edition. Chapman & hall/CRC, 2008: 95 – 98.

(收稿日期:2017 – 04 – 05)

(本文编辑:陈 霞)