

全国高等医药院校药学类规划教材

# 均匀设计及其应用

(供药学类、中药学类专业用)

主 编 曾昭钧 (沈阳药科大学)

副主编 (按姓氏笔画排列)

刘鹰翔 (广东药学院)

张为革 (沈阳药科大学)

编 委 (按姓氏笔画排列)

王松青 (天津大学药学院)

金 杰 (沈阳药科大学)

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书简要介绍了实验设计的发展历程及其在科技发展中的积极作用,着重介绍了均匀设计的构思、均匀设计表及其使用表的构成方法。通过实例介绍了应用均匀设计表优化制药工艺条件的具体步骤及其在使用中需要注意的一些事项。同时收集了30多个在药学领域应用均匀设计优化试验条件的实例,供大家参考。还对应用均匀设计优化工艺的软件进行了简单的介绍,同时介绍了调优运算——在现场进行优化工艺条件的方法。书后的附录还收录了必要的数学工具供读者使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

均匀设计及其应用/曾昭钧主编. —北京:中国医药科技出版社, 2005.12

全国高等医药院校药学类规划教材

ISBN 7 - 5067 - 3171 - 1

I. 均... II. 曾... III. 均匀性 - 试验设计(数学) - 医学院校 - 教材 IV. 0212.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 010205 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010 - 62244206

网址 [www.mpsky.com.cn](http://www.mpsky.com.cn)

规格 787 × 1092mm  $\frac{1}{16}$

印张  $9\frac{1}{4}$

字数 190 千字

印数 1—5000

版次 2005 年 12 月第 1 版

印次 2005 年 12 月第 1 次印刷

印刷

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7 - 5067 - 3171 - 1/G·0430

定价 15.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 目录

第一章 试验设计的发展简介.....	( 1 )
第一节 试验设计及其应用.....	( 1 )
第二节 正交设计及其简介.....	( 1 )
第三节 均匀设计及其简介.....	( 3 )
第四节 现场中的试验设计法——调优运算简介.....	( 5 )
第二章 均匀设计.....	( 7 )
第一节 均匀设计简介.....	( 7 )
第二节 均匀设计的思想及均匀设计表.....	( 9 )
第三节 均匀设计表的构造.....	( 15 )
第四节 均匀表的使用表的产生.....	( 19 )
第五节 如何选择均匀设计表及安排试验方案.....	( 23 )
第六节 如何处理试验结果数据.....	( 25 )
第七节 应用均匀设计表安排试验方案时要注意的几个问题.....	( 26 )
第三章 回归分析.....	( 35 )
第一节 问题的提出.....	( 35 )
第二节 回归分析.....	( 35 )
第三节 回归方程的显著性检验.....	( 39 )
第四节 逐步回归分析.....	( 40 )
第四章 《均匀设计》应用软件及其使用方法.....	( 43 )
第一节 《均匀设计》应用软件及功能简介.....	( 43 )
第二节 《均匀设计》应用软件的使用方法.....	( 44 )
第五章 应用均匀设计的实例集锦.....	( 49 )
第一节 均匀设计在化学合成方面的应用实例.....	( 49 )
第二节 均匀设计在生物制药方面的应用.....	( 56 )
第三节 均匀设计在药剂学方面的应用.....	( 68 )
第四节 均匀设计在药物分析领域的应用.....	( 79 )
第五节 均匀设计在中药领域的应用.....	( 88 )
第六节 均匀设计在其他领域的应用.....	( 98 )
第六章 调优运算的试验设计.....	( 105 )
第一节 概述.....	( 105 )

第二节	调优运算试验设计的一般步骤.....	(106)
第三节	二因素调优运算试验设计.....	(108)
第四节	三因素调优运算试验设计.....	(114)
附录一	常用均匀设计表.....	(122)
附录二	F 检验临界值表 .....	(127)
附录三	正态分布的双侧分位数 ( $U_{\alpha}$ ) 表.....	(135)

## 试验设计的发展简介

### 第一节 试验设计及其应用

试验设计 (Experimental Design) 是统计数学的一个重要分支。自上世纪二十年代问世迄今, 试验设计技术的发展大致经历了三个阶段, 即早期的单因素和多因素方差分析法、传统的正交试验设计法和近年来刚刚兴起的均匀设计法。

试验设计是二十世纪初由英国生物统计学家费歇尔 (R. A. Fisher) 首创的。他将试验设计方法应用于农业、生物学和遗传学等方面, 取得了丰硕成果, 从实践和理论上丰富和发展了统计学。试验设计法首先在英国的罗隆姆斯台特农业试验站被应用于田间试验设计上。据报道, 当时英国由于采用了试验设计方法, 使农业大幅度增产。1925 年, 费歇尔在《研究工作中的统计方法》一书中, 把这种方法称为“试验设计” (Experimental Design)。后来, 费歇尔在进一步试验研究的基础上, 总结试验设计技术和方法, 于 1935 年出版了他的专著《试验设计》。从此开创了一门新的应用技术学科。

二十世纪的三、四十年代, 英国、美国和前苏联等国继续对试验设计进行了研究, 并将试验设计法逐步推广到工业生产领域中去, 在采矿、冶金、建筑、纺织、机械和医药等行业都有所应用。

第二次世界大战期间, 英、美等国在工业试验中采用试验设计法取得了显著效果。二次大战结束后, 英国皇家军需工厂管理局出版了一个备忘录, 公布了一批应用实例。战后, 日本把试验设计作为质量管理技术之一, 从英美引进。

### 第二节 正交设计及其简介

1949 年, 以田口玄一博士为首的一批研究人员, 在日本电讯研究所 (ECL) 研究电话通讯设备的系统质量时, 他们发现, 在农业生产上应用的试验设计技术, 不论全因素试验法, 还是拉丁和希腊拉丁方等在工业生产中的应用都受到了限制。于是, 田口玄一等人, 在实践中努力研究和改进英国人的试验设计技术, 用阿拉伯数字代替拉丁字母创造了正交表, 创造了用正交表安排、分析试验的正交设计法。

1952 年, 田口玄一在日本东海电报公司, 运用  $L_{27} (3^{13})$  正交表进行正交试验, 并取得了成功。之后, 正交试验设计法在日本的工业生产中得到迅速地推广。据统计, 推广正

交试验设计法的头十年, 试验项目超过 100 万项, 其中三分之一的项目, 效果十分显著, 获得极大的经济效益。现举日本电讯研究所研制“线形弹簧继电器”一例说明。他们运用正交试验设计技术, 对数十个特性值 2000 多个变量进行研究, 经过七年的努力取得了成功, 制造出比美国先进的产品。这一产品本身只值几美元, 而设计研制费用花去了几百万美元, 但研究成果给该所带来了几十亿美元的利益。几年之后, 他们的竞争对手美国西方电器公司 (Western Electric) 不得不停产, 转而从日本引进这种先进的继电器。在日本, 正交试验设计技术已成为企业界人士、工程技术人员、研究人员和管理人员必备的技术, 已成为工程师们共同语言的一部分。

国外实践表明, 正交试验设计技术具有巨大的经济效益。日本在二次大战后工业生产飞速地发展的原因之一, 就是在各工业领域里普遍推广、应用正交试验设计技术。日本质量管理权威石川馨教授曾在《质量管理》杂志上载文写道: “日本是世界上应用正交表很广泛的国家之一。这是由于以田口玄一先生为首的很多人努力的结果。正交表这个试验设计法对日本生产的发展做出了很大的贡献, 这是众所周知的事实”。日本利用正交试验设计技术来优选的项目, 经济效益十分显著。日本昭和石油公司所属的川崎炼油厂用中东石油生产高级润滑油, 他们用正交试验设计技术进行 16 次试验后, 就成功地降低了油的凝固点, 提高了产量。该炼油厂的利润一年之内就增加了 1000 万日元以上。日本把试验设计技术誉为“国宝”是有一定道理的。

我国从上世纪五十年代开始, 由中国科学院数学研究所的研究人员, 开始研究试验设计这门学科, 并逐步应用到工农业生产中去。六十年代末, 中国科学院系统研究所统计学室的研究人员, 在正交试验设计的观点、理论和方法上都有新的创见, 编制了一套较为适用的正交表, 简化了试验程序和试验结果的分析方法, 创立了简单易懂、行之有效的正交试验设计法。自 1973 年以来, 特别是推广全面质量管理以来, 研究和推广正交试验法又有了很大的进展, 在正交理论的研究上有了新的突破。许多研究、生产单位和大专院校, 应用正交试验设计技术解决了不少科研和生产中的关键问题, 取得了显著的效果。

仅就上海地区来说, 据统计, 机电、冶金、化工、仪表、轻工、纺织、医药和电业等行业从 1978 年至 1980 年 5 月, 有 227 个工厂企业应用了正交试验设计技术, 其中 103 个单位取得了显著成效。上海机电一局所属 30 多个工厂有 100 多项课题中, 已完成 40 多项, 取得 2000 多万元的经济效益, 攻克技术关键 18 项。

许多工厂企业采用正交试验设计法后取得十分显著的效果。上海高压油泵厂生产的 32MPa 的高压轴向柱塞泵, 原来由于摩擦时的结构参数配合不当, 经常发生“异常发热”的质量问题。通过正交试验设计找到了最佳参数组合, 使成品校验合格率从原来的 69% 提高到 90% 以上; 容积效率从原来的 83.4% 提高到 87.4%; 止推板及斜盘的不平度从原来需要 0.005mm 放宽到 0.01mm; 使该工序平面磨削加工一次合格率从原来的 10% 提高到 95%。上海某汽车附件厂生产的化油器, 经过应用正交试验技术优化设计参数后, 比油耗从原来的 180g/(kw·h), 下降到 165.5g/(kw·h)。每辆汽车按年运行 2750km 计算, 可节约汽油 185.2kg, 若按 0.54 元/kg 计算, 该厂已按新的设计参数生产 10 万台化油器, 将取得的社会经济效益达 1050 万元。上海地毯总厂生产手工全羊毛地毯。长期以来, 洗毯这一关键工序质量不高, 副次品在 59%, 采用正交试验设计技术后, 1984 年 1~4 月, 一

级品率从 92.89% (1982 年) 提高到 98.12%, 洗毯色差从原来的 2~3 级提高到 3~4 级。上海吴淞化工厂应用正交试验设计技术找到了生产 1,4-丁二醇的最佳工艺条件, 如按收率提高 10% 计算, 每年生产 100 吨, 售价 18000 元/吨, 则每年多收入 18 万元。上海大中华橡胶厂“橡胶钢丝粘合配方”采用正试验设计优化后, 粘合水平提高 10%~15%, 赶上日本 BS 水平, 机床寿命提高 20%, 轮胎变形下降 10%~15%, 以每年生产 5 万条计算, 社会经济效益达 382.5 万元, 每条轮胎节约 2~20 元, 全年节约 11 万元。

### 第三节 均匀设计及其简介

上世纪七十年代, 为了研制我国自己的飞航式导弹 (即巡航导弹), 争取在最短的时间里赶上国际先进水平, 七机部提出了一个五因素的试验, 希望每个因素的水平数要多于 10, 而试验总数又不能超过 50 次。这样的试验仅用传统的优选法和正交试验设计技术是不可能完成的。因为它们虽然与全面试验相比大大减少了试验次数, 但是, 它的试验次数是水平数平方的整数倍。在生产和科研中当因素的水平数大于 5 时, 往往因试验次数太多而不适用了。尤其对试验周期长、费用高的试验更是如此。人们迫切需要一种试验次数更少的试验设计法, 以满足多因素多水平试验的需要。我国著名数学家王元 (中国科学院院士, 中科院数学所所长) 和方开泰 (中科院应用数学所副所长) 经过 100 多个日夜的潜心研究, 将数论和多元统计相结合, 创造了一种新的试验设计方法——均匀设计 (Uniform Design)。他们分析了正交试验设计法的特点指出: “正交试验是将试验点在试验范围内安排得‘均匀分散、整齐可比’。‘均匀分散’性使试验点均衡地分布在试验范围内, 让每个试验点有充分的代表性; ‘整齐可比’性使试验结果分析十分方便, 易于估计各因素的主效应和部分交互效应, 从而可以分析各因素对指标的影响大小和变化规律。可是为了照顾‘整齐可比’性, 它的试验点并没有能够做到充分地‘均匀分散’; 为了达到‘整齐可比’性, 试验点就必须比较多。这启示我们不考虑‘整齐可比’性, 而让试验点在试验范围内充分地‘均匀分散’, 就可以大大地减少试验点的数量。这种单纯从均匀性出发的设计我们称之为均匀设计”。在因素数和水平数相同的情况下, 均匀试验设计法较正交试验设计法按排的试验次数大大地减少了, 是水平数的一次方; 试验数据利用电子计算机进行多元统计处理, 方便、准确, 可以定量地分析各因素对试验结果的影响, 定量地预报优化条件及优化结果的区间估计。他们应用均匀设计表  $U_{31}(31^{30})$  安排了 31 次试验, 就成功地解决了巡航导弹控制系统的参数设计难题, 使得“海鹰一号”巡航导弹的首发命中率达到 100%。均匀设计在我国飞航式导弹的设计中得到有效的应用, 使设计周期大大缩短, 并节省大量费用; 为我国巡航导弹的飞速发展作出了重要贡献。

方开泰教授 1978 年 5 月完成了题为“均匀设计——数论方法在试验设计的应用”的研究论文, 1980 年首次发表在《应用数学学报》上, 并于 1985 年暑期在青岛举办的“多元统计”学习班上做了初步推广。上世纪 80 年代, 在几项航天工程的设计中采用均匀设计法和其他高新技术, 获得了空前好的成果, 先后荣获国家科技进步二等奖、三等奖和特等奖。北京的一家公司采用均匀设计法, 对花费 200 万美元引进的“可溶塑料”生产技术中的专利配方进行了成功的改进。现在该公司年生产“可溶塑料”产品 1500 吨, 全部出

口, 每吨售价 2000 美元, 一年就收回了进口生产技术的成本。

在国际上, 均匀设计法已经得到普遍承认和应用, 并引起国际数学界的高度重视。由方开泰、王元合著, 以论述“均匀设计”为主要内容的 40 万字的“统计中的数论方法”一书, 已由英国著名的卡帕兰 - 霍尔出版社出版。美国福特汽车公司正将均匀设计作为他们推行 6 Sigma 以及研制新型引擎的常规方法, 福特汽车公司的工程部经理 A. Sudjianto 邀请方教授 2002 和 2003 年夏去福特汽车公司讲学, 并合作研究课题。福特汽车公司是美国最大的汽车公司, 均匀设计在福特汽车公司的应用成功, 将会产生巨大的影响。方开泰教授目前在 ISI (International Statistical Institute)、IMS (Institute of Mathematical Statistics)、AMS (American Statistical Association)、泛华统计学会 (International Chinese Statistical Association)、东南亚数学会、香港数学会、香港统计学会、香港科协等众多国际学会中任职。

二十多年来, 均匀设计的理论发展迅速, 应用日益广泛, 成功的案例与日俱增, 读者不难从各种文献库中发现这些案例, 而且数量逐年上升。近年来, 均匀设计走向国际, 试验设计学术研讨会 (2003, 深圳)、理论与应用统计新进展国际会议 (2003, 淡水) 相继召开; 我国有关均匀设计和均匀性的文章在国际刊物上已发表了几十篇, 包括国际上一些顶尖的杂志, 如 “Biometrika”、“Technometrics”、“Mathematics Computation”, SIAM 等刊物。国际同行也对均匀设计给予了充分肯定和关注。如 Cox and Reid (2000) 的著作 “The Theory of the Design of Experiments” 及近年来有关计算机仿真试验的综述 Bates, Buck, Riccomagno and Wynn (1996) 和 Koehler and Owen (1996) 都对均匀设计给予肯定和好评。2000 年 Technometrics 刊登了方开泰教授和他的合作者介绍均匀设计的文章和近期的研究成果。著名的统计学家 C.R. Rao 主编的统计手册, 邀请方教授撰写了一章来介绍均匀设计的理论和在工业中的应用。即将出版的统计百科全书 (第二版) 有方教授撰写的介绍均匀设计的内容。近些年来, 方教授在各种国际性的学术会议上屡获邀请作关于均匀设计的主题报告。单从 2002 年以来就在诸如 2002 韩国统计学会研讨会 (2002, Daejeon)、2002 国际统计研讨会及贝努利学会 EAPR 会议 (2002, 台北)、第 5 届 MCQMC 国际会议 (2002, 新加坡)、安徽省 6 Sigma 管理论坛 (2003, 合肥)、中国汉语言学会第 9 届年会 (2003, 武汉)、2003 国际统计试验设计学术会 (2004, 北京) 等国际会议上作了邀请报告。另外, 在第 8 届 ISSAT 国际会议: 设计中的可靠性与质量 (2002, 美国加州) 上也作了关于均匀设计的理论与方法的报告。在第 50 届戈登 (Gordon) 研究会: 化学与化工中的统计 (2001, 美国马萨诸塞州威廉斯学院) 上, 有一个均匀设计的专题, 除了方教授与中南大学的梁逸增教授的报告外, 还有 1 小时 40 分钟的讨论。

1985 年沈阳药学院制药系合成药物研究室的在职硕士研究生隋治华参加了在青岛举办的“多元统计”学习班。并于同年率先在药物合成中应用均匀设计优化工艺条件。自 1986 年以来, 沈阳药学院制药系合成药物研究室讲师曾昭钧在隋治华的工作基础上, 进一步发展了均匀设计在药物合成中的应用研究。同时, 编写了《均匀设计在制药工艺条件考察中的应用》的教材, 举办研讨班推广其应用; 还与沈阳药学院其他学科的老师们合作, 在学院内的科研工作中开始多种学科的广泛应用。除化学制药专业外, 均匀设计还应用于微生物制药、中药提取、药物制剂、药物分析、药理学及自动化仪表控制等学科的研究工作中, 均取得了可喜的成果。1989 年在总结几年来的科研成果基础上, 首次在学院



内为研究生、本科生开设了《均匀设计及其应用》选修课，受到广大师生的欢迎。1990 年与张晓菁同志合作，在学院内部印刷了《均匀设计及其在制药化学中的应用》一书，作为选修课的教材。目前，均匀设计在沈阳药科大学（即前沈阳药学院）已经全面取代了正交试验设计法，有力地推动了学校的科研工作进程。1990 年暑期，沈阳药学院受中国制药工业总公司的委托，在沈阳举办了“均匀设计学习研讨班”，共有 34 人参加学习讨论。通过沈阳药学院历届毕业生及参加学习班的人员，均匀设计法正在医药工业企业和研究单位中逐步推广应用。1994 年在老一代科学家钱学森、朱光亚、周光召等的关怀和支持下成立了中国数学会均匀设计学会，方开泰任理事长。沈阳药学院为理事单位，曾昭钧为理事，后又增补为常务理事（连任三届）。

辽宁省朝阳制药厂和沈阳药学院合作，利用均匀设计法优化庆大霉素发酵配方，仅用两个多月就取得了降低原材料成本、提高发酵单位效价、预计年增效益达 47 万多元的可喜成果。东北制药总厂在脑复康生产中应用均匀设计优化工艺条件，取得年增效益 37 万多元的效果。华北制药厂研究所应用均匀设计法优化青霉素筛选培养基配方、选育菌种的工作中，使新选育的菌种在新培养基中的发酵单位效价较原菌种在原培养基中的发酵单位效价提高了 29.27%。河南省平原制药厂新乡分厂与沈阳药学院合作，应用均匀设计法，仅用两个多月的时间就完成了利用当地丰富廉价的棉籽饼粉代替黄豆饼粉作四环素生产中的氮源课题的小试阶段任务。同时，还优化了新的培养基配方，小试结果发酵单位效价比原配方提高 52.6%，原材料单耗比原来下降 39.0%。沈阳药学院制药系研究生李伯勇，在研究二肽甜味剂——天冬甜精（Aspsrtame，APM）的化学合成工艺时，应用均匀设计法对关键中间体  $\alpha$ -甲酰门冬酰苯丙氨酸甲酯（FAPM）的合成工艺条件进行了优化处理，考察了四个因素（每因素分七个水平），仅进行了八次实验（包括验证优化结果）就得到了令人满意的收率。

## 第四节 现场中的试验设计法——调优运算简介

以上介绍的正交设计和均匀设计法都是用于实验室里的试验设计方法，下面再介绍一个适用于生产现场中的试验设计法——调优运算。

调优运算（Evolutionary Operation，简称 EVOP）是美国威斯康星（Wisconsin）大学教授博克斯（Box）在 1957 年首先提出的，接着博克斯 - 亨特（Box - Hunter）于 1959 年给出了计算机根据，并使之表格化、程序化。它是按照一个仔细规划好的、对生产条件作细微变化的循环来操作装置、设备，再用简单数理统计方法来处理获得的信息，从而可以确定好的效果的生产条件变化方向。人们把这种在生产现场中现有设备上一面维持生产、一面寻找最佳生产条件的方法叫做调优运算试验设计，简称调优运算、调优设计或调优法。

由于这种试验设计方法有许多优点，因此，它一出现就引起人们普遍地注意。上世纪六十年代，调优运算法在国外化工、石油、纺织、造纸、机械、制药、食品加工等工业部门有广泛应用，并收到显著效果。日本三菱化学公司的崎令司博士在七十年开发了 M-EVOP（Modified EVOP），他使用一些数理统计方法（多元线性回归），利用数据得到操作条件和优化目标间的数学关联式，然后在等值线图上寻找优化操作条件。此外，美国的沃

伦 (Warren) 提出的操作模拟分析法 (Operation Simulation Analysis, OSA) 在一些著名的化学公司得到广泛应用, 也获得较好的效益。据估计, 到 1967 年为止, 美国使用调优运算试验设计技术每年节约两千万美元左右。其它国家如英国、印度、墨西哥等也都应用了这种试验设计方法。

在国内, 随着试验设计技术的推广应用, 调优运算技术在一些化工企业里进行过一些试验研究, 也取了较好的效益。例如, 上海天原化工厂在氯碱生产中, 在电解槽上试验调优操作, 结果每吨烧碱的总成本降低 6 元左右, 若以年产量 10 万吨计, 则每年取得 60 万元的经济效益。再如, 南京烷基苯厂脱氢装置上的调优运算的试验设计, 在不干扰正常生产的情况下, 得到最优的生产条件。结果使产量提高 20%, 油耗下降 10%, 电耗下降 10%, 日增加利润近二万元, 年增加利率近六百万元之多。

国内外的实践经验证明, 调优运算试验设计方法能给企业带来极大的经济效益, 应该积极研究、大力推广, 使之为我国社会主义现代化建设事业的飞速发展贡献力量。

## 均匀设计

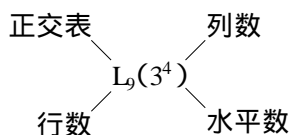
## 第一节 均匀设计简介

在工农业生产、科学研究和经营管理中，经常需要为进行各种试验寻找最佳设计参数、优化生产条件及合理的配方等。正交设计（Orthogonal Design）是广泛应用于多因素、多水平试验的有效设计方法。

正交设计是利用数理统计学的观点，应用正交性原理，从全面试验（Full Test）的点中挑选具有代表性的点进行试验设计。被挑选的点在其试验范围内，具有“均匀分散，整齐可比”的特点。“均匀分散”使被挑选的点具有代表性；“整齐可比”是为了使分析结果方便。为了保证这两个特点，用正交设计安排的试验次数必须是水平数平方的整数倍。对于多因素试验来讲，如果水平数是 3，试验次数是  $3^2=9$ ；水平数若是 5，试验次数是  $5^2=25$ ；……。正交设计是利用正交表（Orthogonal Layout）来安排试验、分析试验结果的。下面举一个常用的正交表  $L_9(3^4)$  来看看，见表 2-1。

表 2-1  $L_9(3^4)$ 

列 行	1	2	3	4
1	1	1	1	1
2	1	2	2	2
3	1	3	3	3
4	2	1	2	3
5	2	2	3	1
6	2	3	1	2
7	3	1	3	2
8	3	2	2	3
9	3	3	1	1



利用正交设计安排的试验次数虽然比全面试验次数大大地减少了，但对于多因素、多水平的试验来讲，其安排的试验次数仍嫌过多。实际上，当要考察的多因素的水平数大于5时，人们就望而生畏了。对于周期长、费用高的试验项目就更加不适用了。因此，人们迫切希望能有一种试验次数更少的适合多因素、多水平试验的新设计方法。

我国数学家方开泰和王元将数论与多元统计相结合，在正交设计的基础上，创造出一种新的适用于多因素、多水平试验的设计方法。他们指出，正交设计具有“均匀分散，整齐可比”的特点。但是，正交设计为了照顾“整齐可比”性，对任意两因素，它必须是全面试验，每个因素的各水平必须有重复，这样试验点在其试验范围内，并不能做到充分地“均匀分散”；为了达到“整齐可比”性，试验点就必须比较多。若舍弃“整齐可比”性，让试验点在其范围内，充分地“均匀分散”，这样，每个试验点就可以有更好的代表性；试验点的数目也可能较正交设计大幅度的减少。这种单纯地从“均匀分散”性出发的试验设计法，方开泰和王元称之为均匀设计（Uniform Design）。

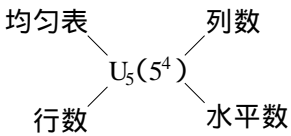
均匀设计和正交设计相似，也有现成的均匀表（Uniform Layout）可以方便地利用。不同之处在于，均匀表必须同与之配套的使用表结合起来，才能正确地应用。如表 2- 2 和表 2- 3 是配套组成的。

表 2- 2  $U_5(5^4)$

列 行	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	1	3
3	3	1	4	2
4	4	3	2	1
5	5	5	5	5

表 2- 3  $U_5(5^4)$  的使用表

因素数	列 号
2	1 , 2
3	1 , 2 , 4



与正交设计相比较，均匀设计有如下优点：

(1) 试验次数少，每个因素的每个水平只做一次试验，试验次数与水平数相等。而正交设计安排的试验次数是水平数平方的整数倍。

(2) 因素的水平可以适当调整，避免高档次水平或低档次水平相遇，以防止试验中发生意外或反应速度太慢。尤其适合在反应剧烈的情况下考察工艺条件。

(3) 利用电子计算机处理试验数据，方便、准确、快速地求得定量的回归方程式。便

于分析各因素对试验结果的影响；可以定量地预报优化条件及优化结果的区间估计。

## 第二节 均匀设计的思想及均匀设计表

先看一个例子。

例 1. 无粮上浆是纺织工业的一项重要改革，用化学原料来代替淀粉，可以节省大批粮食。羧甲基纤维素钠（CMC- Na）就是一种代替淀粉的化学原料。为了寻找 CMC- Na 的最佳生产条件，考察有关的三个因素：碱化时间 A（min），烧碱浓度 B（ $^{\circ}\text{Be}'$ ）\* 和醚化时间 C（min）。它们的变化范围选择为：

碱化时间 A（min） 120 ~ 180

烧碱浓度 B（ $^{\circ}\text{Be}'$ ）\* 25 ~ 29

醚化时间 C（min） 90 ~ 150

由于时间变化范围较大，取五个水平来考察。将上述三个因素的考察范围平均分成五个水平，列入表 2-4 内。

表 2-4 因素水平表

水 平 因 素	1	2	3	4	5
A（min）	120	135	150	165	180
B（ $^{\circ}\text{Be}'$ ）	25	26	27	28	29
C（min）	90	105	120	135	150

这样一项实验如何来设计呢？有如下几种常见的方法：

全面试验：每一个因素的每一个水平彼此都有组合在一起试验的机会。如用组合  $A_i B_j C_k$ （ $i, j, k = 1, 2, 3, 4, 5$ ）表示当因素 A 取  $A_i$  水平、B 取  $B_j$  水平、C 取  $C_k$  水平时所做的试验，这样共需做  $5^3 = 125$  次试验。

全面试验的优点是全面、仔细、结论精确；其缺点是试验次数太多。如果有  $m$  个因素，各有  $1_1, 1_2, \dots, 1_m$  个水平时，则试验次数为  $1_1 \cdot 1_2 \cdot \dots \cdot 1_m$ 。若  $1_1 = 1_2 = \dots = 1_m$  时，则为  $1^m$ 。显然对于多因素、多水平的试验是不可取的，在实践中甚至不可能做到。

正交试验：一种直观而自然的想法是在全面试验中挑选出最具代表性的试验点做试验，既可减少试验次数，又可达到既定目的。关键是要解决如选择最有代表性的试验点的问题。

有一类正交表，它可以帮助我们挑选试验点。如表 2-5 是一个正交表，代号为“L”是 Orthogonal Layout 的缩写符号（也有人认为是 Latin Square 的缩写），表示正交表；下标的“25”表示共有 25 行（相当于试验次数）；括号内的“5”表示该表由 1 ~ 5 自然数组成（相当于每个因素都有 5 个水平）；“6”表示有 6 列（最多可安排 6 个因素）。每个正交表都用类似的符号表示。常用的正交表还有  $L_4(2^3)$ ， $L_8(2^7)$ ， $L_9(3^4)$ ， $L_{16}(2^{15})$ ， $L_{16}(4^5)$ ， $L_{27}(3^{13})$ ， $L_{32}(2^{31})$ ， $L_{25}(5^6)$ ……等等。

表 2- 5 正交表 L<sub>25</sub> (5<sup>6</sup>)

列 行	1	2	3	4	5	6
1	1	1	1	1	1	1
2	1	2	2	2	2	2
3	1	3	3	3	3	3
4	1	4	4	4	4	4
5	1	5	5	5	5	5
6	2	1	2	3	4	5
7	2	2	3	4	5	1
8	2	3	4	5	1	2
9	2	4	5	1	2	3
10	2	5	1	2	3	4
11	3	1	3	5	2	4
12	3	2	4	1	3	5
13	3	3	5	2	4	1
14	3	4	1	3	5	2
15	3	5	2	4	1	3
16	4	1	4	2	5	3
17	4	2	5	3	1	4
18	4	3	1	4	2	5
19	4	4	2	5	3	1
20	4	5	3	1	4	2
21	5	1	5	4	3	2
22	5	2	1	5	4	3
23	5	3	2	1	5	4
24	5	4	3	2	1	5
25	5	5	4	3	2	1

表 2- 6 正交试验方案

条 件 因 素	(min)	( <sup>0</sup> Be')	(min)
试 验 号	1 (A)	2 (B)	3 (C)
1	1 (120)	1 (25)	1 (90)
2	1 (120)	2 (26)	2 (105)
3	1 (120)	3 (27)	3 (120)
4	1 (120)	4 (28)	4 (135)
5	1 (120)	5 (29)	5 (150)
6	2 (135)	1 (25)	2 (105)
7	2 (135)	2 (26)	3 (120)
8	2 (135)	3 (27)	4 (135)
9	2 (135)	4 (28)	5 (150)

续表

条 件 试 验 号	因 素 (min) 1 (A)	( <sup>0</sup> Be') 2 (B)	(min) 3 (C)
10	2 (135)	5 (29)	1 (90)
11	3 (150)	1 (25)	3 (120)
12	3 (150)	2 (26)	4 (135)
13	3 (150)	3 (27)	5 (150)
14	3 (150)	4 (28)	1 (90)
15	3 (150)	5 (29)	2 (105)
16	4 (165)	1 (25)	4 (135)
17	4 (165)	2 (26)	5 (150)
18	4 (165)	3 (27)	1 (90)
19	4 (165)	4 (28)	2 (105)
20	4 (165)	5 (29)	3 (120)
21	5 (180)	1 (25)	5 (150)
22	5 (180)	2 (26)	1 (90)
23	5 (180)	3 (27)	2 (105)
24	5 (180)	4 (28)	3 (120)
25	5 (180)	5 (29)	4 (135)

对于例 1，用正交表设计试验的大体步骤如下：

1. 选择合适的正交表。此例是三因素、五水平试验，用  $L_{25}(5^6)$  较合适。
2. 将 A、B、C 三因素放到  $L_{25}(5^6)$  的任意三列的表头上，例如放在前三列上。
3. 把 A、B、C 对应的三列中放入具体的水平，如表 2-6 所示，则 25 次试验的条件就清楚了，试验方案也就安排好了。

正交表  $L_{25}(5^6)$  从全面试验的 125 个试验点中挑选了 25 个试验点，这些试验点的特征是：

(1) 对任意两个因素而言，这 25 次试验都是全面试验。这样就可以保持全面试验的一些优点，并使试验有可比性。

(2) 任一因素各水平试验的重复数都是相等的（此例每水平都重复 5 次）。

(3) 对绝大部分正交表而言，各列是完全等价的。即此例用的是前三列，若用 1, 2, 4 三列或用 4, 5, 6 三列（六列中任取三列），其试验效果是一样的。

这三条特点概括起来，就是说，对每个因素每个水平都是一视同仁，挑选的试验点在其试验范围内有“均匀分散，整齐可比”的特性，可以用较少的试验点来考察众多的因素。

由正交表的这三个特点，容易看出，试验次数是水平数平方的整数倍。因此，正交设计只适用于水平不太多（一般  $\leq 5$ ）的多因素试验。当水平较多时，试验次数也是很可观的，如 11 个水平的多因素试验，至少要做到  $11^2 = 121$  次试验。而多因素、多水平的试验

是经常遇到的。特别是周期长、费用高的多因素、多水平试验，应用正交设计法就更加不适用了。人们迫切需要一种试验次数更少的新的试验设计方法，来满足客观实际上的要求。均匀设计法就是为了解决这一类问题而产生的。

上面说过，正交试验有“均匀分散，整齐可比”的特点。“均匀分散”性使试验点均衡地分布在试验范围内，让每个试验点有充分的代表性。因此，即使在正交表中各列都排满的情况下，也能得到满意的结果。“整齐可比”性使试验结果的分析十分方便，可以估计各因素对指标的影响，找出事物变化的主要矛盾。但是，为了照顾到“整齐可比”性，对任意两个因素它必须是全面试验，每个因素的各水平必须有重复，这样做的结果是，试验点在其试验范围内并不能做到充分“均匀分散”；为了达到“整齐可比”性，试验点的数目就必须比较多。若舍弃“整齐可比”性，让试验点在其试验范围内充分地“均匀分散”，这样每个试验点就可以有更好的代表性。试验点的数目也可以较正交设计大幅度地减少。这种单纯地从“均匀分散”性出发的试验设计方法称为均匀设计。

与正交设计相似，均匀设计也有一系列与正交表类似的均匀表可以方便地利用。不同之处是每张均匀表后面还附有一张使用表，二者结合起来，才能正确地应用。如表 2-2 是均匀表  $U_5(5^4)$ 。它由五行、四列数字组成。其中“U”是仿照正交表的“L”，由 Uniform Design 缩写而来的，表示均匀表；U 下标的“5”是行数（相当于试验次数）；括号内的“5”表示该表由 1~5 自然数组成（相当于因素的水平数）；指数“4”表示列数（相当于最多供挑选的列）。表 2-3 是  $U_5(5^4)$  的使用表，用均匀表设计例 1，只需要做 5 次试验。具体做法，大致如下：

- (1) 选择合适的均匀表。本例是三因素、五水平试验，可以选用  $U_5(5^4)$  表。
- (2) 根据  $U_5(5^4)$  的使用表要求，选取  $U_5(5^4)$  表的 1, 2, 4 三列组成  $U_5(5^3)$  表。
- (3) 把 A、B、C 三因素分别放在  $U_5(5^3)$  表中的三列上面，将各因素的对应水平（具体的试验条件）填入  $U_5(5^3)$  表内，如表 2-7 所示。则 5 次试验的条件就清楚了，试验方案也就安排好了。

表 2-7  $U_5(5^3)$  均匀设计试验方案

条 件 试 验 号	因 素	(min)	( <sup>0</sup> Be')	(min)
		1 (A)	2 (B)	4 (C)
1		1 (25)	2 (26)	4 (135)
2		2 (26)	4 (28)	3 (120)
3		3 (27)	1 (25)	2 (105)
4		4 (28)	3 (27)	1 (90)
5		5 (29)	5 (29)	5 (150)

对于同一个例 1 而言，应用三种不同的试验设计法安排试验，得到三种不同的方案。比较一下三者的结果，就可以一目了然地看出均匀设计法的优点了。见表 2-8 所示。



表 2-8 三种试验设计法比较

试验次数 试验设计方案	因素、水平数	3 因素 5 水平	S 因素 q 水平
		$5^3 = 125$	$q^S$
全面试验		$5^2 = 25$	$n^* \cdot q^2$
正交设计		$5^1 = 5$	q
均匀设计			

\*注：n 为正整数

均匀设计表的特点是：

- (1) 每个因素每个水平只做一试验。见表 2-2、表 2-9 和表 2-11，其他的均匀表（见附录二）也有这个性质。
- (2) 任意两个因素的试验点画在平面的格子点上，每行每列恰好只有一个试验点。见图 2-1 (a)，就是将表 2-9 的第一列和第三列点图的结果。

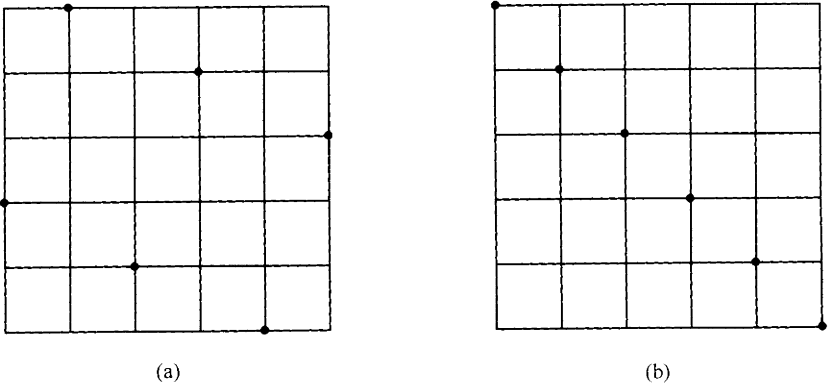


图 2-1

- (3) 均匀表的任意两列之间不一定是平等的。例如用  $U_6(6^6)$  表的 1, 3 列和 1, 6 列分别点图得图 2-1 (a) 和图 2-1 (b)，可以直观看出来 (a) 的点分布均匀，(b) 的点分布不均匀。又如将  $U_9(9^6)$  (见表 2-11) 的 1, 3 列，1, 2 列和 1, 6 列分别点图得图 2-2 (a)、(b)、(c)，可直观地看出 (a) 最均匀，(b) 次之，(c) 最不均匀。

表 2-9 均匀表  $U_6(6^6)$

列 行	1	2	3	4	5	6
1	1	2	3	4	5	6
2	2	4	6	1	3	5
3	3	6	2	5	1	4
4	4	1	5	2	6	3
5	5	3	1	6	4	2
6	6	5	4	3	2	1

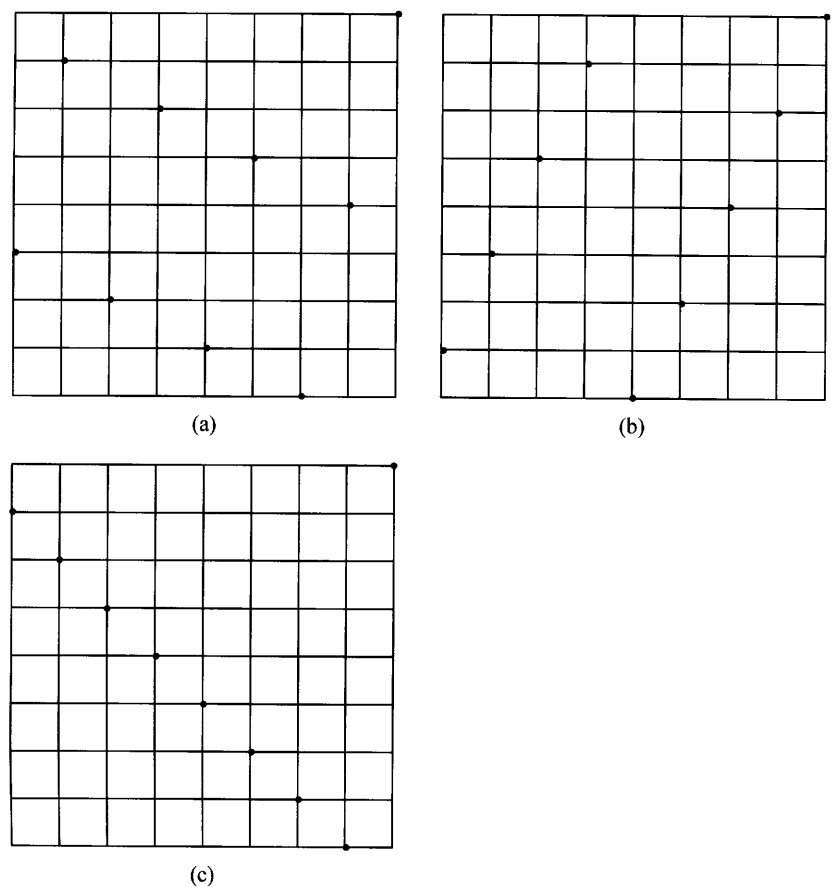


图 2- 2

表 2- 10  $U_6(6^6)$  的使用表

因素数	列 号
2	1 , 2
3	1 , 2 , 3
4	1 , 2 , 3 , 6

表 2- 11 均匀表  $U_9(9^6)$

列 行	1	2	3	4	5	6
1	1	2	4	5	7	8
2	2	4	8	1	5	7
3	3	6	3	6	3	6
4	4	8	7	2	1	5
5	5	1	2	7	8	4

续表

列 行	1	2	3	4	5	6
6	6	3	6	3	6	3
7	7	5	1	8	4	2
8	8	7	5	4	2	1
9	9	9	9	9	9	9

 表 2-12  $U_9 (9^6)$  的使用表

因素数	列 号
2	1 , 3
3	1 , 3 , 5
4	1 , 2 , 3 , 5

### 第三节 均匀设计表的构造

由上节的图 2-1 和图 2-2 可看出,按均匀表安排的试验点总是很有规律的。为什么各种均匀表有固定的行数和列数?它们之间有什么内在联系?附录二中给出了一些水平数为奇数的均匀表,它们是怎样构造出来的呢?掌握这些知识,对在实践中使用均匀表,毫无疑问将是有益处的。

#### 一、均匀表的结构

观察一下  $U_5 (5^4)$  和  $U_9 (9^6)$  表,我们可以直观地看到:

(1)  $U_5$  为五行四列表,  $U_9$  为九行六列表。由均匀设计的特点,每个因素的每个水平各做一次试验,可知表中的行数体现了水平数,即试验次数;表中的列数是最多可供选择的列数。

(2) 若令  $n$  表示水平数和试验次数,表中第一列的数字有明显的规律:按自然数的顺序由 1 排到  $n$ 。第一行的数字对  $U_5$  表来讲,也有明显的规律:按自然数顺序由 1 排到  $n-1$  (注意!此时  $n=5$  为素数);但是,  $U_9$  表有些不同,没有 3 和 6 两个数字 (此时  $n=9$  为一般奇数)。

(3) 无论是  $U_5$  表还是  $U_9$  表,表中任一列的  $n$  个数字没有重复。

问题是:对试验次数是  $n$  的均匀表,应该有几列?表中的数字究竟是按什么规律产生的?怎样寻求一种法则,完成均匀表的构造呢?

#### 二、同余运算规则

为了使均匀表中任一列的  $n$  个数字没有重复,且和因素的水平数  $n$  一致起来,在此定义如下的同余运算规则:

$$ba \equiv c \pmod{n} \quad \text{式 (2-1)}$$

$$\text{式中 } c = \begin{cases} ba & \text{当 } ba < n \\ ba - kn & \text{当 } ba \geq n \end{cases}$$

其中  $k$  为正整数, 使得  $0 < ba - kn \leq n$ 。

记  $(a, n) = 1$  表示  $a$  与  $n$  的最大公约数是 1。

例 2.  $n=5$   $a=2$   $b$  取  $1, 2, 3, 4, 5$  时, 按同余规则有:  $1 \cdot a \equiv 1 \times 2 = 2$ ,  $2 \cdot a \equiv 2 \times 2 = 4$ ,  $3 \cdot a \equiv 3 \times 2 - 5 = 1$ ,  $4 \cdot a \equiv 4 \times 2 - 5 = 3$ ,  $5 \cdot a \equiv 5 \times 2 - 5 = 5$ ,  $(\text{mod } 5)$  得出  $1 \sim 5$  之间不同的 5 个自然数。

例 3.  $n=9$   $a=2$   $b$  取  $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$  时, 按同余规则有:  $1 \cdot a \equiv 1 \times 2 = 2$ ,  $2 \cdot a \equiv 2 \times 2 = 4$ ,  $3 \cdot a \equiv 3 \times 2 = 6$ ,  $4 \cdot a \equiv 4 \times 2 = 8$ ,  $5 \cdot a \equiv 5 \times 2 - 9 = 1$ ,  $6 \cdot a \equiv 6 \times 2 - 9 = 3$ ,  $7 \cdot a \equiv 7 \times 2 - 9 = 5$ ,  $8 \cdot a \equiv 8 \times 2 - 9 = 7$ ,  $9 \cdot a \equiv 9 \times 2 - 9 = 9$ ,  $(\text{mod } 9)$  得出  $1 \sim 9$  之间不同的 9 个自然数。

例 4.  $n=9$   $a=3$   $b$  取  $1 \sim 9$  的自然数时, 按同余规则有:  $1 \cdot a \equiv 1 \times 3 = 3$ ,  $2 \cdot a \equiv 2 \times 3 = 6$ ,  $3 \cdot a \equiv 3 \times 3 = 9$ ,  $4 \cdot a \equiv 4 \times 3 - 9 = 3$ ,  $5 \cdot a \equiv 5 \times 3 - 9 = 6$ ,  $6 \cdot a \equiv 6 \times 3 - 9 = 9$ ,  $7 \cdot a \equiv 7 \times 3 - 2 \times 9 = 3$ ,  $8 \cdot a \equiv 8 \times 3 - 2 \times 9 = 6$ ,  $9 \cdot a \equiv 9 \times 3 - 2 \times 9 = 9$ ,  $(\text{mod } 9)$ 。只得出  $3, 6, 9$  三个不同的自然数。

例 2、例 3 因满足  $(2, 5) = 1$ 、 $(2, 9) = 1$ , 按同余规则产生了  $1 \sim n$  之间不同的  $n$  个自然数。例 4 中, 因  $(3, 9) = 3 \neq 1$ , 所以只得到  $3, 6, 9$  三个自然数, 得不出其余 6 个数字。同样, 数 6 也是如此, 故  $U_9$  表中只有 6 列, 而  $U_5$  表中为 4 列。

一般情况下, 若水平数为  $n$ ,  $a$  为小于  $n$  的某一自然数, 且满足  $(a, n) = 1$  时, 可以保证:

$$1 \cdot a, 2 \cdot a, 3 \cdot a, \dots, na \pmod{n}$$

是  $n$  个不同的自然数。因此, 为了保证  $U_n$  表中任一列是  $n$  个不同的自然数, 对第一行的某一数, 应满足条件  $(a, n) = 1$ , 再按同余运算规则即可得出该列上  $n$  个不同的自然数。

### 三、构造均匀表的规则

综上所述, 构造均匀表应遵循如下规则 (此处只讨论水平数  $n$  为奇数时的情况,  $n$  为偶数时的均匀表一般可由奇数表获得):

(1)  $U_n$  表的第一列是  $1, 2, 3, \dots, n$ ,  $U_n$  表的第一行是由一切小于  $n$  的自然数  $a_i$  组成, 且满足  $(a_i, n) = 1$ 。

(2)  $U_n$  表的第  $i$  列第  $j$  个元素  $U_{ij}$  为:

$$U_{ij} \equiv j \cdot a_i \pmod{n}$$

其中  $a_i$  为第  $i$  列的第一个元素,  $i = 1, 2, \dots, m$  ( $m < n$ ),  $j = 1, 2, \dots, n$ 。

例 5. 按上述规则构造  $U_5$  表。

现在  $n=5$ , 第一行满足  $(a_i, 5) = 1$ , 且小于 5 的自然数有  $1, 2, 3, 4$  四个数, 故此表应有四列, 按规则 (2) 可分别产生各列数值如下:

第一列  $a_1 = 1$ , 有  $1 \times 1 \equiv 1$ ,  $2 \times 1 \equiv 2$ ,  $3 \times 1 \equiv 3$ ,  $4 \times 1 \equiv 4$ ,  $5 \times 1 \equiv 5 \pmod{5}$

第二列  $a_2 = 2$ ，有  $1 \times 2 \equiv 2, 2 \times 2 \equiv 4, 3 \times 2 \equiv 6 - 5 = 1, 4 \times 2 \equiv 8 - 5 = 3, 5 \times 2 \equiv 10 - 5 = 5 \pmod{5}$

第三列  $a_3 = 3$ ，有  $1 \times 3 \equiv 3, 2 \times 3 \equiv 6 - 5 = 1, 3 \times 3 \equiv 9 - 5 = 4, 4 \times 3 \equiv 12 - 2 \times 5 = 2, 5 \times 3 \equiv 15 - 2 \times 5 = 5 \pmod{5}$

第四列  $a_4 = 4$ ，有  $1 \times 4 \equiv 4, 2 \times 4 \equiv 8 - 5 = 3, 3 \times 4 \equiv 12 - 2 \times 5 = 2, 4 \times 4 \equiv 16 - 3 \times 5 = 1, 5 \times 4 \equiv 20 - 3 \times 5 = 5 \pmod{5}$

于是得到与表 2-2 一致的  $U_5 (5^4)$  表。

例 6. 按上述规则构造  $U_7$  表。

现在  $n = 7$ ，第一行满足  $(a_i, 7) = 1$ ，且小于 7 的自然数有 1, 2, 3, 4, 5, 6 六个数，故此表应有六列，按规则 (2) 可分别产生各列数值如下：

第一列  $a_1 = 1$ ，有  $1 \times 1 \equiv 1, 2 \times 1 \equiv 2, 3 \times 1 \equiv 3, 4 \times 1 \equiv 4, 5 \times 1 \equiv 5, 6 \times 1 \equiv 6, 7 \times 1 \equiv 7 \pmod{7}$

第二列  $a_2 = 2$ ，有  $1 \times 2 \equiv 2, 2 \times 2 \equiv 4, 3 \times 2 \equiv 6, 4 \times 2 \equiv 8 - 7 = 1, 5 \times 2 \equiv 10 - 7 = 3, 6 \times 2 \equiv 12 - 7 = 5, 7 \times 2 \equiv 14 - 7 = 7 \pmod{7}$

第三列  $a_3 = 3$ ，有  $1 \times 3 \equiv 3, 2 \times 3 \equiv 6, 3 \times 3 \equiv 9 - 7 = 2, 4 \times 3 \equiv 12 - 7 = 5, 5 \times 3 \equiv 15 - 2 \times 7 = 1, 6 \times 3 \equiv 18 - 2 \times 7 = 4, 7 \times 3 \equiv 21 - 2 \times 7 = 7 \pmod{7}$

第四列  $a_4 = 4$ ，有  $1 \times 4 \equiv 4, 2 \times 4 \equiv 8 - 7 = 1, 3 \times 4 \equiv 12 - 7 = 5, 4 \times 4 \equiv 16 - 2 \times 7 = 2, 5 \times 4 \equiv 20 - 2 \times 7 = 6, 6 \times 4 \equiv 24 - 3 \times 7 = 3, 7 \times 4 \equiv 28 - 3 \times 7 = 7 \pmod{7}$

第五列  $a_5 = 5$ ，有  $1 \times 5 \equiv 5, 2 \times 5 \equiv 10 - 7 = 3, 3 \times 5 \equiv 15 - 2 \times 7 = 1, 4 \times 5 \equiv 20 - 2 \times 7 = 6, 5 \times 5 \equiv 25 - 3 \times 7 = 4, 6 \times 5 \equiv 30 - 4 \times 7 = 2, 7 \times 5 \equiv 35 - 4 \times 7 = 7 \pmod{7}$

第六列  $a_6 = 6$ ，有  $1 \times 6 \equiv 6, 2 \times 6 \equiv 12 - 7 = 5, 3 \times 6 \equiv 18 - 2 \times 7 = 4, 4 \times 6 \equiv 24 - 3 \times 7 = 3, 5 \times 6 \equiv 30 - 4 \times 7 = 2, 6 \times 6 \equiv 36 - 5 \times 7 = 1, 7 \times 6 \equiv 42 - 5 \times 7 = 7 \pmod{7}$

于是得到与附录二中所列一致的  $U_7 (7^6)$  表。见表 2-13。

表 2-13  $U_7 (7^6)$

列 行	1	2	3	4	5	6
1	1	2	3	4	5	6
2	2	4	6	1	3	5
3	3	6	2	5	1	4
4	4	1	5	2	6	3
5	5	3	1	6	4	2
6	6	5	4	3	2	1
7	7	7	7	7	7	7

例 7. 按上述规则构造  $U_9$  表。

现在  $n = 9$ ，第一行满足  $(a_i, 9) = 1$ ，且小于 9 的自然数有 1, 2, 4, 5, 7, 8 六个数，故此表应有六列，按规则 (2) 可分别产生各列数值如下：

第一列  $a_1 = 1$ ，有  $1 \times 1 \equiv 1, 2 \times 1 \equiv 2, 3 \times 1 \equiv 3, 4 \times 1 \equiv 4, 5 \times 1 \equiv 5, 6 \times 1 \equiv 6, 7 \times 1 \equiv$

$7, 8 \times 1 \equiv 8, 9 \times 1 \equiv 9 \pmod{9}$

第二列  $a_2 = 2$ , 有  $1 \times 2 \equiv 2, 2 \times 2 \equiv 4, 3 \times 2 \equiv 6, 4 \times 2 \equiv 8, 5 \times 2 \equiv 10 - 9 = 1, 6 \times 2 \equiv 12 - 9 = 3, 7 \times 2 \equiv 14 - 9 = 5, 8 \times 2 \equiv 16 - 9 = 7, 9 \times 2 \equiv 18 - 9 = 9 \pmod{9}$

第三列  $a_3 = 4$ , 有  $1 \times 4 \equiv 4, 2 \times 4 \equiv 8, 3 \times 4 \equiv 12 - 9 = 3, 4 \times 4 \equiv 16 - 9 = 7, 5 \times 4 \equiv 20 - 2 \times 9 = 2, 6 \times 4 \equiv 24 - 2 \times 9 = 6, 7 \times 4 \equiv 28 - 3 \times 9 = 1, 8 \times 4 \equiv 32 - 3 \times 9 = 5, 9 \times 4 \equiv 36 - 3 \times 9 = 9 \pmod{9}$

第四列  $a_4 = 5$ , 有  $1 \times 5 \equiv 5, 2 \times 5 \equiv 10 - 9 = 1, 3 \times 5 \equiv 15 - 9 = 6, 4 \times 5 \equiv 20 - 2 \times 9 = 2, 5 \times 5 \equiv 25 - 2 \times 9 = 7, 6 \times 5 \equiv 30 - 3 \times 9 = 3, 7 \times 5 \equiv 35 - 3 \times 9 = 8, 8 \times 5 \equiv 40 - 4 \times 9 = 4, 9 \times 5 \equiv 45 - 4 \times 9 = 9 \pmod{9}$

第五列  $a_5 = 7$ , 有  $1 \times 7 \equiv 7, 2 \times 7 \equiv 14 - 9 = 5, 3 \times 7 \equiv 21 - 2 \times 9 = 3, 4 \times 7 \equiv 28 - 3 \times 9 = 1, 5 \times 7 \equiv 35 - 3 \times 9 = 8, 6 \times 7 \equiv 42 - 4 \times 9 = 6, 7 \times 7 \equiv 49 - 5 \times 9 = 4, 8 \times 7 \equiv 56 - 6 \times 9 = 2, 9 \times 7 \equiv 63 - 6 \times 9 = 9 \pmod{9}$

第六列  $a_6 = 8$ , 有  $1 \times 8 \equiv 8, 2 \times 8 \equiv 16 - 9 = 7, 3 \times 8 \equiv 24 - 2 \times 9 = 6, 4 \times 8 \equiv 32 - 3 \times 9 = 5, 5 \times 8 \equiv 40 - 4 \times 9 = 4, 6 \times 8 \equiv 48 - 5 \times 9 = 3, 7 \times 8 \equiv 56 - 6 \times 9 = 2, 8 \times 8 \equiv 64 - 7 \times 9 = 1, 9 \times 8 \equiv 72 - 7 \times 9 = 9 \pmod{9}$

于是得到与表 2-11 完全一致的  $U_9 (9^6)$  表。

注 1: 若令  $a_i = 1$ , 则  $U$  表的第一列也符合规则 (2) 的产生规律。

注 2: 如果  $n$  为素数, 则符合  $(a_i, n) = 1$  的不大于  $n$  的自然数为  $1, 2, \dots, n-1$ 。这表明  $n$  为素数时, 相应的  $U_n$  表有  $n-1$  列。例  $U_5$  表有  $(5-1)$  列,  $U_7$  表有  $(7-1)$  列。

注 3: 当  $n = p^l$  时, 其中  $p$  为素数,  $l$  为正整数, 则相应的  $U_n$  表的列数为:

$$p^l \cdot \left(1 - \frac{1}{p}\right) = n \cdot \left(1 - \frac{1}{p}\right)$$

例如,  $U_9$  表中,  $n = 9 = 3^2$ , 此处  $p = 3, l = 2$ , 因此,  $U_9$  表有  $9 \cdot (1 - 1/3) = 6$  列。

注 4: 因为任一正整数均可分解为素因子的连乘积, 当

$$n = p_1^{l_1} \cdot p_2^{l_2} \cdot \dots \cdot p_m^{l_m}$$

时, 其中  $p_1, p_2, \dots, p_m$  为不相同的素数,  $l_1, l_2, \dots, l_m$  为正整数, 则相应的  $U_n$  表有  $n \cdot \left(1 - \frac{1}{p_1}\right) \cdot \left(1 - \frac{1}{p_2}\right) \cdot \dots \cdot \left(1 - \frac{1}{p_m}\right)$  列。

例如,  $n = 6 = 2^1 \times 3^1$ , 此处,  $p_1 = 2, p_2 = 3, l_1 = l_2 = 1$ , 则  $U_6$  表有  $6 \times \left(1 - \frac{1}{2}\right) \times \left(1 - \frac{1}{3}\right) = 2$  列。

这说明当  $n$  为偶数时, 也采用对奇数的办法造表, 得到的列数较少。在均匀表中,  $U_6$  表是将  $U_7 (7^6)$  表的最后一行划去而形成的, 因此有六列。所以, 偶数的均匀表一般要从奇数的均匀表划去最后一行来获得。

通过以上说明, 可以清楚地知道各种  $U_n$  表为什么有那么多的列数, 且只有当  $n$  为素数时, 才能达到  $n-1$  列, 其余情况均少于  $n-1$  列, 这就是素数的优点。

## 第四节 均匀表的使用表的产生

只有均匀设计表，尚不能直接使用，它们只是具体使用时根据均匀性原则选择布点的基础。如对  $n$  行  $m$  列的均匀表  $U_n (n^m)$ ，由第二节中已经知道均匀表中的各列是不等价的，若安排  $S$  个因素  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_S$  ( $S \leq m$ ) 的试验，应该选择表中的哪  $S$  列安排试验方案呢？特别是若用通常的回归模型分析试验结果时，对表中给出的列数实际上不能全部安排上。因此，必须对具体使用均匀表安排不同因素的试验时，给出具体的使用表。

附录一中对每张均匀表都给出了一个相应的使用表。现在来说明这个使用表是怎样产生的。

### 一、均匀设计中安排因素的限制

分析数据时，均匀表  $U_n = (U_{ij})_{\max}$  中的  $U_{ij}$  (第  $j$  个因素的第  $i$  个水平数)，相当于回归模型中的  $X_{ij}$  (第  $j$  个因素的第  $i$  次观测值)，通常要求  $U_n$  满秩。但是，很容易看出附录一中每张  $U$  表的列之间是线性相关的。例如  $U_5$  表，将其中的 1, 2 列分别加到 4, 3 列后立得结论；对  $U_9$  表，若将其中的 1, 2, 3 列分别加到 6, 5, 4 列上也是如此。这个结论带有普遍性。上海师范大学的丁元等人在他的题为“均匀设计统计优良性初探”的文章中，证明了对任意一张均匀表  $U_n (n^m)$ ，若采用通常的回归分析处理试验数据，至多只能安排  $\frac{m}{2} + 1$  个因素。具体证明过程，在这里就不复述了。若有兴趣，请看参考文献 3 原文。

因引，就统计分析而言，若给出各种大于  $\frac{m}{2} + 1$  列的使用表是没有什么实用价值的。

### 二、 $U_n (n^m)$ 的使用表的布点原则

设  $n$  为试验次数， $m$  为  $U_n$  表中的列数，现有  $S$  个因素 ( $S \leq m$ )，各有  $n$  个水平。应该选择  $U_n$  表中的哪  $S$  列安排试验呢？或者说怎样产生  $S$  个因素的使用表呢？

前面虽然说明，若采用通常回归分析法处理数据，均匀设计表所能安排的因素个数限制在  $\frac{m}{2} + 1$  以内。我们仍就一般情况 ( $S \leq m$ )，仅从布点均匀的原则出发，讨论使用表的产生。

令  $a_1, a_2, \dots, a_s; b_1, b_2, \dots, b_s$  为两组正整数，且  $a_i \neq a_j, b_i \neq b_j, i \neq j$   
 $(a_i, n) = (b_i, n) = 1, i, j = 1, 2, \dots, S$

按照均匀表构成规则可以分别产生  $U_n$  表的两个  $S$  列。问题是这两个  $S$  列，哪一个均匀性更好一些。通过理论推导证明，就是比较：

$$f(a_1, a_2, \dots, a_s) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \prod_{v=1}^s [1 - \frac{2}{\pi} \ln(2 \sin \pi \frac{a_{vk}}{n+1})]$$

与

$$f(b_1, b_2, \dots, b_s) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \prod_{v=1}^s [1 - \frac{2}{\pi} \ln(2 \sin \pi \frac{b_{vk}}{n+1})]$$

其中  $a_{vk} \equiv ka_v \pmod{n}$ ;  $b_{vk} \equiv kb_v \pmod{n}$  ( $v=1, 2, \dots, S$ )

如果  $f(a_1, a_2, \dots, a_s) < f(b_1, b_2, \dots, b_s)$ , 就是说由  $a_1, a_2, \dots, a_s$  组成的  $S$  列, 比由  $b_1, b_2, \dots, b_s$  组成的  $S$  列更均匀。

设满足条件  $(a_i, n) = 1$  的自然数  $a_i$  有  $m$  个, 则在  $m$  个中任取  $S$  个的可能有  $(S^m)$  个。所谓均匀性原则, 就是由这  $(S^m)$  个  $S$  列中选择其中使  $f(a_1, a_2, \dots, a_s)$  达到极小的组合, 用它来安排试验方案。不失一般性总可令  $a_1 = 1$ , 否则可改变试验次序使  $a_1 = 1$ , 即一定要包含  $U_n$  表中的第一列。这时只须比较  $(S-1)^{m-1}$  种情况, 可以节省许多计算量。就是说为了得到  $S$  个因素的使用表, 在  $m$  个满足  $(a_i, n) = 1$  ( $i=1, 2, \dots, m$ ) 的自然数  $a_i$  中, 按均匀性原则挑选出  $S$  个, 其中  $a_1 = 1$ 。按下式布点即得使用表:

$$P_n(K) = (Ka_1, Ka_2, \dots, Ka_s) \pmod{n} \quad \text{式 (2-2)}$$

其中  $K=1, 2, \dots, n$

例如:  $n=5, S=3$  时, 按上述均匀性原则, 选择  $a_1=1, a_2=2, a_3=4$ , 由式 (2-2) 可得:

$$P_5(1) = (1, 2, 4) \pmod{5}$$

$$p_5(2) = (2, 4, 3) \pmod{5}$$

$$p_5(3) = (3, 1, 2) \pmod{5}$$

$$p_5(4) = (4, 3, 1) \pmod{5}$$

$$p_5(5) = (5, 5, 5) \pmod{5}$$

这正是  $U_5(5^4)$  表的 1, 2, 4 列。因此, 在  $U_5(5^4)$  的使用表中, 当因素数为 3 时, 列号取 1, 2, 4。见表 2-2 和表 2-3。

### 三、水平数 $n$ 为素数时使用表的产生

当  $n$  较大时, 可以放在  $U_n$  表中第一行的数字往往很多, 特别是当  $n$  为素数时,  $U_n$  表有  $n-1$  列。如果  $n=31$ , 可放在  $U_{31}$  表中第一行的数字有 1, 2, ..., 30, 共计 30 个。为了得到因素为 15 的使用表, 按上所述, 就要比较  $(14^{29}) = 77558760$  种可能, 计算量实在太大了。于是在  $n$  为素数的情况下, 采用另外一种布点原则。

因为素数有许多好的性质, 在讨论布点原则之前, 先看两个例子:

例 8. 设素数  $n=11$ , 小于 11 的自然数  $a=2$ , 按同余规则有:

$$2^1 \equiv 2, 2^2 \equiv 4, 2^3 \equiv 8, 2^4 \equiv 5, 2^5 \equiv 10, 2^6 \equiv 9, 2^7 \equiv 7, 2^8 \equiv 3, 2^9 \equiv 6, 2^{10} \equiv 1 \pmod{11}$$

结果在同余的意义下正好产生  $n-1$  个小于  $n$  的不同的数字。

例 9. 设素数  $n=11$ ,  $a=3$  时, 按同余规则有:

$$3^1 \equiv 3, 3^2 \equiv 9, 3^3 \equiv 5, 3^4 \equiv 4, 3^5 \equiv 1, 3^6 \equiv 3, 3^7 \equiv 9, 3^8 \equiv 5, 3^9 \equiv 4, 3^{10} \equiv 1 \pmod{11}$$

结果在同余的间义下只能产生出 1, 3, 4, 5, 9 这五个不同的数字, 别的数字产生不了。

这两个例子是说, 对某一素数  $n$ , 若取小于  $n$  的不同的正整数  $a$ , 分别按乘方  $a^l$  ( $l=1, 2, \dots, n-1$ ) 运算, 在同余意义下, 第一次使  $a^l \equiv 1 \pmod{n}$  成立的正整数  $l$ , 是个特殊的



数。由以上两个例子中，可以看出，例 8 中是  $l=10$ ，例 9 中是  $l=5$ ， $l$  的数值便是可以产生不同数字的个数。在这里我们一般的给出正整数  $a$  对素数  $n$  的次数与原根的定义：

在同余意义下，按乘方  $a^l$  ( $l=1, 2, \dots, n-1$ ) 运算，用  $a$  能产生不同数的个数称作  $a$  对素数  $n$  的次数。凡次数达到  $n-1$  的  $a$  叫做  $n$  的原根。

例 8 中的  $2^{10} \equiv 1 \pmod{11}$ ，例 9 中第一次  $3^5 \equiv 1 \pmod{11}$ ，故 2 对 11 的次数是  $10=11-1$ ，所以 2 是 11 的原根；例 9 中 3 对 11 的次数是 5， $5 \neq 11-1$ ，所以 3 不是 11 的原根。

关于次数与原根的严格定义参见文献 4。表 2-14 中列出了 31 以内素数的原根个数，及小于它的正整数对它的次数。在此我们关心的是次数。本节中要用到这个概念，请读者对表 2-14 有具体的了解，以便具体构造均匀设计表时，可直接查用。

利用素数的这个特点，给出  $n$  素数时， $U_n$  的使用表的布点原则是，若因素数  $s$  已经确定，可选出所有这样的正整数  $b_i$  ( $0 < b_i < n$ ,  $i=1, 2, \dots, q$ )，使每一个  $b_i$  对  $n$  的次数  $\geq s$ ，就保证了  $b_i^0, b_i^1, \dots, b_i^{s-1} \pmod{n}$  为  $s$  个不同的数。此时令  $a = b_i$  ( $i=1, 2, \dots, q < n$ )，可按下式布点：

$$P_n(K) = (K_{a0}, K_{a1}, K_{a2}, \dots, K_{a^{s-1}}) \pmod{n} \quad \text{式 (2-3)}$$

其中  $K=1, 2, \dots, n$

这样可以得到  $q$  个  $s$  列的均匀表。

如果用  $b_1$  来造表时，令  $a_1=1, a_2=b_1, a_3=b_1^2, \dots, a_s=b_1^{s-1} \pmod{n}$ ，显然  $a_1, a_2, \dots, a_s$  是互不相同的，用它们做表  $U_s$  的第一行，按式 (2-4-2) 可得到相应的  $s$  列。同理，用  $b_2, \dots, b_q$  按同样的办法造表，可以得到  $q$  张  $U_n(n^s)$  表。根据均匀性原则，用函数  $f$  来比较它们的优劣，从中选择一个  $a$  使布点原则式 (2-3) 达到最均匀，得到最终的  $s$  个因素的使用表。

这种布点原则的好处是大大减少了工作量。例如， $n=31, s=15$ ，通过表 2-14 可知，一切可能的  $b_i$  为 3, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 28 共 16 个。只要比较 16 个  $f$  函数的值，就能得到  $U_{31}(31^{15})$  的使用表。比前面谈到的要比较 77558760 个组合是简单多了，可以大大地减少了计算工作量。因此，当  $n$  为素数时，都采用式 (2-3) 的原则造表。一般来说，布点原则式 (2-2) 比式 (2-3) 为优。但是，当  $n$  较大时，布点原则式 (2-2) 的运算工作量太大。这时，布点原则式 (2-3) 就成为一种可行的办法。经验和计算证明，式 (2-3) 比式 (2-2) 差得不算太多。

表 2-14 是按均匀性原则挑选之后的结果。如  $p=31, s=15$  时，表中的数是 22，即  $b_i=22$  时，用它来造的  $U_{31}(31^{15})$  表，比用其余 15 个数造得都均匀。后面附录一中当  $n$  为素数时的使用表，就是根据这个表而具体化的。

#### 四、 $n$ 为非素数时使用表的产生

(一) 令  $p$  为素数， $n$  为水平数，当  $n=p-1$  时，采用下式布点：

$$P_n(K) = (K, Ka^1, Ka^2, \dots, Ka^{s-1}) \pmod{n} \quad \text{式 (2-4)}$$

其中  $K=1, 2, \dots, n$

其中  $0 < a < p$ ， $s$  为因素数， $a$  对  $p$  的次数  $\geq s$ 。也就是说，利用素数  $p$  的  $U_p(p^s)$  表，



续表

$\begin{matrix} S \\ a \backslash p \end{matrix}$	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
17	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10					
19	8	8	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14			
23	7	17	17	17	17	17	15	15	15	15	15	7	7	17	17	17	17	17	7	7
29	12	9	16	16	16	16	8	8	8	8	8	14	14	14	8	8	8	8	8	8
31	12	22	22	12	12	12	12	12	12	12	12	22	22	22	22	22	22	22	12	12

 表 2-16  $n$  和  $n-1$  的均匀设计表

$\begin{matrix} S \\ a \backslash p \end{matrix}$	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
9	4	4, 7	4, 4, 4,																
			7, 7, 7,																
			2, 2, 2,																
			5, 5,																
11			8																
	11	4, 7	4, 4, 2, 2,																
			7, 7, 4, 4,																
			13, 13, 7, 7,																
13			2, 11, 11,																
			14, 14,																
			13																
	13	4, 10	4, 4, 4, 4, 2, 2, 2, 2, 4,																
15			10, 10, 10, 10, 5, 4, 4, 4, 5, 8,																
			13, 16, 13, 13, 8, 5, 5, 5, 10,																
			19, 16, 16, 10, 8, 8, 8, 11, 13,																
			19, 19, 11, 10, 10, 10, 16,																
17			20, 17, 11, 11, 11, 17,																
			19, 17, 16, 16, 19,																
			19, 17, 17, 20																
			19, 19																
25	11	11	11	11	4	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
27	8	8	20	20	20	16	16	16	20	5	5	20	20	20	5	5	5		

## 第五节 如何选择均匀设计表及安排试验方案

在实践中，如何选择合适的均匀设计表，主要是由试验中要考察的因素个数决定的。例如，若因素数是 6，想尽量减少试验次数，则根据前面所叙述过的关系式： $m/2 + 1$  为  $U_n(n^m)$  的使用表中最多能安排的因素个数。

令  $m/2 + 1 = 6$ , 解得  $m = 10$ , 因为对素数来讲  $n = m + 1$ , 所以  $n = 11$ 。选择  $U_{11}$  ( $11^{10}$ ) 表可使试验次数最少。再根据其使用表的规定, 选择其中的 1, 2, 3, 5, 7, 10 列组成  $U_{11}$  ( $11^6$ ) 表。将各因素均分成 11 个水平, 填入  $U_{11}$  ( $11^6$ ) 表中, 试验方案就安排好了。

还用前述的例 1 来说明。因素数是 3 个,  $m/2 + 1 = 3$ ,  $m = 4$ ,  $n = m + 1$ ,  $n = 5$ , 故选择  $U_5$  ( $5^4$ ) 表可以使用试验次数最少。再根据  $U_5$  ( $5^4$ ) 的使用表的规定, 选择其中的 1, 2, 4 列组成  $U_5$  ( $5^4$ ) 表; 将 A、B、C 三因素的考察范围平均分成 5 个水平; 把 A、B、C 三因素分别放在  $U_5$  ( $5^4$ ) 表的各列上; 同时把各因素对应的各水平, 填入表  $U_5$  ( $5^4$ ) 中, 试验方案就安排好了。这就是前面的表 2-7 的产生过程。

若因素为 5, 则  $m/2 + 1 = 5$ ,  $m = 8$ ,  $n = m + 1 = 9$ , 不是素数, 所以没有  $U_9$  ( $9^8$ ) 表, 只有  $U_9$  ( $9^6$ ) 表, 而  $U_9$  ( $9^6$ ) 表的使用表只能安排 4 个因素。因此, 该例还得选用  $U_{11}$  ( $11^{10}$ ) 表或者由该表衍生出来的  $U_{10}$  ( $10^{10}$ ) 表。然后根据该表的使用表的规定选择其中的 1, 2, 3, 5, 7 列组成  $U_{11}$  ( $11^5$ ) 或  $U_{10}$  ( $10^5$ ) 表。再将各因素的考察范围平均分成 11 或 10 个水平, 分别对应地填入表内即成。

但是, 这里要特别注意!!! 为了便于试验结果数据的统计处理, 试验次数一定不要小于因素数的两倍。这就是说如果是 3 因素的问题, 必须选用  $U_6$  ( $6^6$ ) 表或者是  $n$  大于 6 以上的均匀设计表, 做 6 次以上的试验。因为有些多元统计程序在试验次数小于因素数的 2 倍时, 就不能进行数据处理。此外, 试验次数太少, 获得的相关信息量也太少, 不利于数据处理工作的进行。一般数学家都要求样本数 (即试验次数) 要大于因素数的 3~4 倍才行。

根据因素数决定了均匀设计表以后, 因素的水平就好解决了, 它是根据各因素的考察范围来确定的。若考察范围较大, 在试验中又能做得到, 可以将水平数分成上述  $U_n$  ( $n^m$ ) 表中确定的  $n$  个水平。若考察的范围较小, 不易分成  $n$  个水平时, 可以采用正交设计中的拟水平的方式, 将水平数少者重复 (或循环) 一次或几次达到  $n$  个水平即可。

对于前述的例 1 来说, 若想考察得仔细一些, 碱化时间间隔为 10min, 醚化时间间隔为 10min, 因素水平表可如表 2-17 所示:

表 2-17 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7
A	120	130	140	150	160	170	180
B	24	25	26	27	28	29	30
C	105	115	125	135	145	155	165

因而可选择  $U_7$  ( $7^6$ ) 表的 1, 2, 3 列组成  $U_7$  ( $7^3$ ) 表以此表来安排试验方案。当然也可以利用相应的  $U_6$  ( $6^3$ ) 表安排试验方案。此时, 因素水平表则如表 2-18 所示:

表 2-18 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6
A	120	130	140	150	160	170
B	25	26	27	28	29	30
C	105	115	125	135	145	155

如果想再仔细一些，碱化和醚化的时间间隔为 5min。可将 A，C 分成 10 水平，B 仍保留 5 水平（因为在实践中波美浓度不易按  $0.5^\circ\text{Be}$  划分）重复一次成 10 水平，则因素水平表如表 2-19 所示：

表 2-19 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170
B	25	26	27	28	29	25	26	27	28	29
C	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150

选择  $U_{10}(10^{10})$  表 [由  $U_{11}(11^{10})$  表划去最后一行得到，其使用表仍为  $U_{11}(11^{10})$  的使用表]，由其中的 1，5，7 列组成  $U_{10}(10^3)$  表来安排试验方案。

在化学实验中，为了避免高档次水平或低档次水平相遇，以防反应太剧烈发生意外或反应速度太慢甚至不起反应，可以通过适当地调整因素的水平数，达到上述目的。具体做法是将原来的各水平按顺序头尾相接，形成一个闭合的环。然后，任选一水平为第一水平，按顺时针或逆时针方向，依次重新排列水平的序号，以保证达到上述目的。下面举一个 7 水平的例子来说明：

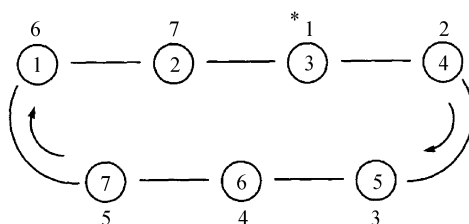


图 2-3

图中圆圈内的序号是原来的序号，圆圈外的序号是经过调整后的新序号。带 \* 号者是新选定的第一水平（可以根据需要任意选定）。

总之，可以根据试验的要求和可能，灵活地选择合适的均匀设计表来安排试验方案。

## 第六节 如何处理试验结果数据

按照上一节讲述的过程，确定好试验方案后，按照方案规定的各实验号的条件，分别

做试验，可以得到各组的试验结果数据。

根据计算机的型号及数据处理软件的要求，将各因素的各水平及结果数据组成的数据矩阵输入计算机，进行回归分析（有关回归分析内容请见第三章），得到一个回归方程式；经统计检验通过后，就可以根据专业知识分析该方程，寻找出优化条件；根据优化条件，计算出优化号的优化结果及其区间估计；然后按优化条件进行试验，实际结果应在预测范围内或相距不远（详见后面的实例 1）。

数据处理的软件有很多种，如中国数学会均匀设计分会的软件是在方开泰教授指导下编制的，功能齐全，界面友好，适用于各种复杂问题的数据处理。沈阳药科大学制药工程学院的曾昭钧教授领导的课题组为适应教学改革的需要，为该校学生编制了“CSZ”——应用计算机仿真技术优化制药工艺条件软件包。该软件包是一个数据处理程序（包括多元统计回归分析和回归方程的优化），它将计算机强大的计算功能和全面试验的优点相结合，利用多元逐步回归分析得到的回归方程（经统计检验和专业知识分析认可）作为计算机仿真的数学模型，让计算机按此数学模型进行全面试验——计算机试验（computer experiments），同时将最好的试验结果（收率最高或成本最低）显示出来，并且将优化条件也同时显示出来供利用。该软件有在“DOS”环境下运行的英文版和在“Windows”平台上运行的中文版两种。

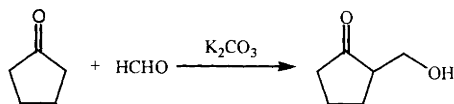
## 第七节 应用均匀设计表安排试验方案时要注意的几个问题

均匀设计是一种最新的试验设计法，它在化学中的应用实例很多，我们仅就在推广应用遇到的一些问题，经验和教训，谈一谈我们的看法及处理意见，仅供参考。

### 一、应用均匀设计法进行试验设计的一般程序

下面通过一个具体实例来说明：

#### 实例 1 环戊酮的 2-羟甲基化的均匀设计法



这是制备 2-羟甲基环戊酮的常用方法之一。根据文献调研及初步预试验结果，确定考察的因素及范围如下：

A：环酮:甲醛 (mol/mol)	1 ~ 5.4
B：反应温度 ( )	5 ~ 60
C：反应时间 (h)	1 ~ 6.5
D：碱量 (1mol/L 碳酸钾水溶液, ml)	15 ~ 70

将各因素的考察范围平均分成 12 个水平，列入表 2-20 中。

表 2-20 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1.0	1.4	1.8	2.2	2.6	3.0	3.4	3.8	4.2	4.6	5.0	5.4
B	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
C	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5
D	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70

选择  $U_{13}$  ( $13^{12}$ ) 表, 根据其使用表的规定, 选取其中的 1, 6, 8, 10 列, 同时将最后一行去掉, 组成  $U_{12}$  ( $12^4$ ) 表。把 A, B, C, D 四因素分别放在  $U_{12}$  ( $12^4$ ) 表的四列上面, 将对应的各因素的各水平填入表内, 试验方案就安排好了, 如表 2-21 所示。按照表 2-21 中安排的条件进行试验, 将每个试验号的结果列入表 2-21 后面的收率栏目内。

表 2-21  $U_{12}$  ( $12^4$ ) 均匀设计试验方案及收率

条 件 试验号	因 素 A	B	C	D	收率* (%)
1	1 (1.0)	6 (30)	8 (4.5)	10 (60)	2.20
2	2 (1.4)	12 (60)	3 (2.0)	7 (45)	2.83
3	3 (1.8)	5 (25)	11 (6.0)	4 (30)	6.20
4	4 (2.2)	11 (55)	6 (3.5)	1 (15)	10.49
5	5 (2.6)	4 (20)	1 (1.0)	11 (65)	4.20
6	6 (3.0)	10 (50)	9 (5.0)	8 (50)	9.87
7	7 (3.4)	3 (15)	4 (2.5)	5 (35)	10.22
8	8 (3.8)	9 (45)	12 (6.5)	2 (20)	24.24
9	9 (4.2)	2 (10)	7 (4.0)	12 (70)	9.88
10	10 (4.6)	8 (40)	2 (1.5)	9 (55)	13.27
11	11 (5.0)	1 (5)	10 (5.5)	6 (40)	12.43
12	12 (5.4)	7 (35)	5 (3.0)	3 (25)	27.77

\*注: 每个试验号重复三次 (偏差 < 3%), 取平均值。

利用 BASIC 语言编制的多元线性回归程序, 在 Apple- II 型微机上, 将表 2-21 中各因素的各水平对收率进行回归分析, 得到回归方程式如下:

$$y = -3.200 + 4.500A + 0.118B + 0.600C - 0.146D \quad \text{式 (2-5)}$$

$$R = 0.9281 \quad F = 10.88 \quad S = 4.354 \quad N = 12$$

查表 (见附录二) 得:

$$F_{4,7}^{0.01} = 7.85 \quad F > F_{4,7}^{0.01}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.01$ )。式中 y 代表收率。

从方程式 (2-5) 中, 可以看出 A, B, C 越大, y 越大; D 越小, y 越大。亦即, 在所考察的范围内, 反应物的配比越大, 时间越长, 温度越高, 收率越高; 而碱溶液的用量越小, 收率越高。分析所考察范围内各因素的水平, 按式 (2-5) 选择最佳反应条件。即

$A=5.4$  ,  $B=60$  ,  $C=6.5$  ,  $D=15$ 。将优化条件代入式 (2-5), 得:

$$y = 29.89$$

即计算的优化号收率为 29.89%。

因为  $y$  的区间估计为:

$$y = y \pm U_{\alpha} \cdot S \quad \text{式 (2-6)}$$

$\alpha=0.01$  时查表 (见附录三) 得  $U_{\alpha}=2.5758$ , 代入式 (2-6) 中, 得  $y = 29.89 \pm 11.23$ , 即在最佳条件下安排试验, 收率  $y$  的范围是 18.66% ~ 41.22%。

按优化条件进行试验, 实际收率为 34.54%。比文献报道的结果高 16% 以上, 实验值在估计范围之内, 且较前 12 个试验号的收率都高。

上述实例, 若用正交设计法进行考察, 至少要做  $12^2 = 144$  个试验号数据, 按每个数据重复三次计算, 要做 432 次试验。用均匀设计法, 只需 12 个试验号数据, 36 次试验就完成了。由此可见均匀设计的优越性。

应用均匀设计优化试验条件的一般程序可以归纳如下:

1. 明确试验目的, 确定指标及其意义;
2. 根据文献调研和预试验, 确定影响考察对象结果的因素个数及其考察范围;
3. 根据实际需要和可能, 划分各因素的水平数, 组成因素水平表;
4. 选择合适的均匀表, 根据其使用表的规定组成实际应用的均匀设计表;
5. 对号入座, 将各因素的相应水平填入均匀设计表内, 组成试验方案表;
6. 按照试验方案安排好的条件, 进行试验, 将结果填入试验方案后面相应的栏目内 (每个试验号重复三次, 偏差  $< 3\%$ , 取其平均值);
7. 利用合适的统计软件在电子计算机上, 将各因素的各水平对结果进行多元回归处理, 求得回归方程式;
8. 结合实践经验及专业知识, 分析回归方程, 寻找优化条件, 计算出预测的优化结果及其区间估计;
9. 按照优化条件安排试验, 其优化号的结果应在预测范围内, 较做过的实验号好。

## 二、如何确定各因素的考察范围

在上面讲的实例中, 最后求得一个定量的回归方程式 (2-5):

$$y = -3.200 + 4.500A + 0.118B + 0.600C - 0.146D \quad \text{式 (2-5)}$$

$$R = 0.9281 \quad F = 10.88 \quad S = 4.354 \quad N = 12$$

分析一下该方程,  $A, B, C$  项前的系数为正值;  $D$  项前的系数为负值。所以, 优化条件是, 在考察范围内  $A, B, C$  取最大值,  $D$  取最小值。这样做的结果, 预测的优化值和实验结果都很好, 较文献报道及前 12 个试验号的收率均有较大提高。但是, 各因素均取极值, 使人们不得不考虑: 若将  $A, B, C$  的取值范围再扩大一些,  $D$  的取值再缩小一些, 是否会得到更好的结果呢?

因此, 对上述反应的工艺条件考察有必要继续进行下去, 将各因素的考察范围再扩展一些, 求得更好的结果。



为避免重复考察的麻烦，需要在进行均匀设计之前，将各因素的考察范围确定好。下面我们通过另外一个实例说明一下这个问题。

实例 2 均匀设计在 L- 亮氨酸发酵中的应用

这是一个应用均匀设计法，优化 L- 亮氨酸产生菌 R19 发酵培养基的配方的实例。根据文献调研及预试验结果，将要考察的因素及其范围确定如下：

- A：磷酸二氢钾（%） 0.05 ~ 0.35
- B：磷酸氢二钾（%） 0.00 ~ 0.30
- C：硫 酸 镁（%） 0.020 ~ 0.050

将 A，B，C 三因素的考察范围平均分成 7 个水平，列于表 2- 21 内。

表 2- 22 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7
A	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35
B	0.00	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30
C	0.020	0.025	0.030	0.035	0.040	0.045	0.050

选择  $U_7(7^6)$  表，根据其使用表的规定，选择其中的 1，2，3 列组成  $U_7(7^3)$  表。把 A，B，C 三因素分别放在  $U_7(7^3)$  表的三列上面，将对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 2- 23 所示。按照表 2- 23 中安排的条件配制培养基，每个试验号装 3 个摇瓶，分别进行三个批号的摇瓶试验，将三批 9 个摇瓶的结果平均，得到每个试验号的结果值填入表 2- 22 后面的结果栏目内。

表 2- 23  $U_7(7^3)$  均匀设计试验方案及结果

条 件 试 验 号	因 素 A	B	C	结果 (mg/ml)
1	1 (0.05)	2 (0.05)	3 (0.030)	11.60
2	2 (1.0)	4 (0.15)	6 (0.045)	10.30
3	3 (0.15)	6 (0.25)	2 (0.025)	9.70
4	4 (0.20)	1 (0.00)	5 (0.040)	9.20
5	5 (0.25)	3 (0.10)	1 (0.020)	8.40
6	6 (0.30)	5 (0.20)	4 (0.035)	8.10
7	7 (0.35)	7 (0.30)	7 (0.050)	5.70

利用 BASIC 语言编制的多元逐步回归程序，在微机上进行多元逐步回归处理，得如下回归议程式：

$$y = 8.14 - 1.34A + 3.79B + 247.6C - 18.46B^2 - 3845.9C^2$$
 式 (2- 7)

R = 1      F = 6585.46      S = 0.025      N = 7

查表（见附录二）得：

$F_{5,1}^{0.01} = 576 \quad F > F_{5,1}^{0.01}$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.01$ )。式中 y 代表结果。

从方程式 (2- 7) 中可以看出, A 项前的系数为负值; B 和 C 均有一极大值, 分别为 0.103 和 0.032。因此, 可选择  $A = 0.05, B = 0.10, C = 0.030$  为优化条件。代入方程式 (2- 7) 中, 得:

$y = 11.63$

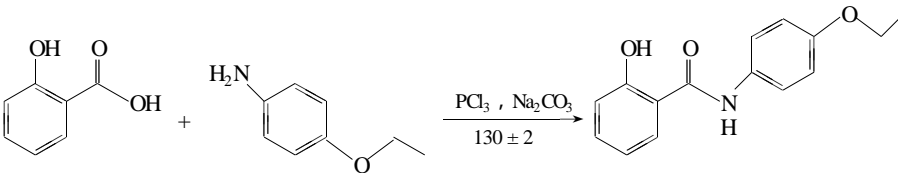
按照优化条件安排试验, 优化号的实际结果为  $y = 12.37$ 。与预测值比较接近, 比前 7 个试验号的结果都好。

在上述实例 2 中, B, C 的优化条件没有选择极值, 其值恰好落在考察范围中间。说明因素的考察范围选择得比较合适, 从而避免了重复考察的麻烦。究其原因这是由于做了许多预试验的结果, 这也就说明了文献调研及预试验的重要性。

三、怎样使水平少的因素与水平多的因素相适应

下面讨论一下水平少的因素如何与水平多的因素相结合安排试验方案的问题。

实例 3 益肤酰胺合成路线的研究



根据文献调研及预试验结果, 确定如下考察的因素及其范围:

- A: 水杨酸: 氨醚 (mol/mol) 0.5 ~ 1.5
- B: 反应时间 (h) 1.5 ~ 7.0
- C:  $PCl_3$  用量 (ml) 1.0 ~ 3.5

将因素 B 等分成 12 个水平, 因素 A, C 不便等分成 12 个水平, 只均分成 6 个水平, 各循环一次拟合成 12 个水平, 列入表 2- 24 内。

表 2- 24 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A*	1.3	1.5	0.5	1.7	0.9	1.1	1.3	1.5	0.5	0.7	0.9	1.1
B	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0
C	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5

\*注: A 的水平已经调整过了。

选择  $U_{12} (12^3)$  表。把 A, B, C 三因分别放在  $U_{12} (12^3)$  表的三列上面, 将对应的各因素的各水平填入表内, 试验方案就安排好了, 如表 2- 25 所示。

表 2- 25  $U_{12} (12^3)$  均匀设计试验方案及收率

条 件 试 验 号	A	B	C	收率*
1	1 (1.3)	3 (2.5)	4 (2.5)	0.395
2	2 (1.5)	6 (4.0)	8 (1.5)	0.315
3	3 (0.5)	9 (5.5)	12 (3.5)	0.075
4	4 (0.7)	12 (7.0)	3 (2.0)	0.162
5	5 (0.96)	2 (2.0)	7 (1.0)	0.197
6	6 (1.1)	5 (3.5)	11 (3.0)	0.352
7	7 (1.3)	8 (5.0)	5 (1.5)	0.283
8	8 (1.5)	11 (0.5)	6 (3.5)	0.309
9	9 (0.5)	1 (1.5)	10 (2.5)	0.118
10	10 (0.7)	4 (3.0)	1 (1.0)	0.276
11	11 (0.9)	7 (4.5)	5 (3.0)	0.119
12	12 (1.1)	10 (6.0)	9 (2.0)	0.409

\*注：每个试验号重复三次（偏差 < 3%，取平均值）。

按照表 2 - 25 安排的条件进行试验，将每个试验号的结果列入表中收率栏目内。

利用 BASIC 语言编制的多元回归程序，在 Apple - II 型微机上，将表 2 - 25 中各因素的各水平对收率进行回归处理，得到回归方程式如下：

$$y = 7.79 \times 10^{-3} + 8.66 \times 10^{-2}B - 3.99 \times 10^{-3}B^2 + 9.53 \times 10^{-2}AC - 2.62 \times 10^{-2}BC \quad \text{式 (2 - 8)}$$

$$R = 0.842 \quad F = 4.82 \quad S = 0.0905 \quad N = 12$$

查表（见附录二）得：

$$F_{4,7}^{0.05} = 4.12 \quad F > F_{4,7}^{0.05}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.05$ )。式中  $y$  代表收率。

根据方程式 (2 - 8)，结合实践经验及专业知识，应用尝试法，选择优化条件为：A = 15，B = 4.0，C = 2.0，代入式 (2 - 7) 中，得：

$$y = 0.3699$$

$$\text{因为} \quad y = y \pm U_{\alpha} \cdot S$$

查表（见附录三）得  $U_{\alpha} = 1.96$ 。代入上式得优化号的结果的区间估计为： $y = 0.3699 \pm 0.17$  即在优化条件下安排试验，结果在 19.25% ~ 54.73% 之间。实际上优化号的收率为 42.60%，在预测范围内，比上述 12 个试验号的收率都高。

#### 四、划分因素的水平时要注意的问题

上面介绍的实例 3 中，因素 C 为  $PCl_3$  的用量 (ml)，考察范围是 1.0 ~ 3.5。每个水平的间隔为 0.5ml。这个间隔很小。该实例中，用移液管量取  $PCl_3$ ，以保证量取的量的精度。若用小量筒来量取，其相对误差就会增大，就不会有好结果。另外，温度的量度、固体物料的称量等，都要考虑到相对误差不能太大。以保证均匀设计的均匀性及实验数据回归处

曾有一例，将反应温度 -10 ~ -25℃，取间隔为 3℃，划分成 6 个水平。结果，所得数据无法进行回归分析。究其原因，是因为反应时用干冰和丙酮的混合物做外浴，用手动的装置来调节温度控制，很难保证温度稳定在某一点上。因而使对反应结果影响很大的因素——温度在水平的划分上产生了很大的误差，导致应用均匀设计考察工艺条件的失败。事后反思一下，该反应若在半导体冷阱中进行，温度间隔再大一点，用自动化仪表调控温度，可能会取得成功。

总之，在划分因素的水平时，既要考虑到实际需要，又要照顾到在实践中是否能保证实验的误差比较小。这就是在第七节第一部分中讲到的“应用均匀设计优化试验条件的一般程序”里的第3点中所讲的“根据实际需要和可能，划分各因素的水平数”的含义。这个问题，看似简单，实则很重要。许多失败的教训，都是由于忽视了这一点所引起的。

现在通过一个应用实例来说明一下这个问题。

$$\text{Asp} \xrightarrow{\text{HCOOH}, \text{Ac}_2\text{O}} \text{HCO}-\text{Asp}-\text{O}$$

A：反应时间 (h)	2 ~ 7
B：反应温度 ( )	45 ~ 70
C：配料比 (mol/mol)	2.0 ~ 2.5
D：加料时间 (h)	0 ~ 2.5

表 2-26 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6
A	2	3	4	5	6	7
B	45	50	55	60	65	70
C	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5
D	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5

选择  $U_7(7^6)$  表, 根据其使用表的规定, 选取其中的 1, 2, 3, 6 列, 同时去掉最后一行, 组成  $U_6(6^4)$  表的 4 列上面, 将 A、B、C、D 四因素分别放在  $U_6(6^4)$  表的 4 列上面, 将对应的各因素的各水平填入表内, 试验方案就安排好了, 如表 2-27 所示。

表 2-27  $U_6(6^4)$  均匀设计试验方案及收率

条 件 因 素 试验号	A	B	C	D	收率 (%)
1	1 (2)	2 (50)	32.2	62.5	85.5 *
2	2 (3)	4 (60)	62.5	52.0	89.5
3	3 (4)	6 (70)	22.1	41.5	81.5
4	4 (5)	1 (45)	52.4	31.0	95.2
5	5 (6)	3 (55)	12.0	50.5	75.6 * *
6	6 (7)	5 (65)	43.3	10.0	88.4

注：\* 采用 HPLC 定量，收率为三次实验均值；\* \* 两次实验平均值

按照表 2-27 中安排的条件进行试验，将每个试验号的结果列入表 2-27 后面的收率栏目内。

利用 BASIC 语言自己编制的多元逐步回归程序，在微机上，将表 2-27 中各因素的水平对收率进行回归处理。得到回归方程式如下：

$$y = 137.66 + 0.035B^2 - 4.2B + 31.19C \quad \text{式 (2-9)}$$

$$R = 0.9779 \quad F = 14.6 \quad S = 2.248 \quad N = 6$$

查表 (见附录二) 得：

$$F_{3,2}^{0.1} = 9.16 \quad F > F_{3,2}^{0.1}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.1$ )。

分析一下该方程式 (2-9) 可以看出式中没有 A 和 D 项，表明反应时间和加料时间在考察范围内的改变对收率影响甚微，可以忽略不计；在考察范围内，任取一水平作优化条件即可。C 项的系数为正值，应取最大值。综合考虑 B 和  $B^2$  项，在考察范围内，取值越小，对收率的负影响越小。根据实践经验选择：A=5，B=45，C=2.5，D=1.0，为优化条件。代入式 (2-9) 中，得：

$$y = 97.5$$

按照优化条件安排试验，优化号的实际收率为 95.5%。与预测值很接近，比前 6 个试验号的收率都高。

从表 2-27 中可以看出，若没有计算机可利用，可以从表中选择最佳的试验号，第 4 号的条件为优化条件。其结果同根据回归方程式 (2-9) 选择的优化条件及优化号的收率均相差很小。如表 2-28 所示。

表 2-28 试验号 4 和优化号的比较

条 件 因 素 试验号	A	B	C	D	收率 (%)
No.4	5	45	2.4	1.0	95.2
优化号	5	45	2.5	1.0	95.5

前面介绍的几个实例，也与此例相类似。

从以上比较中可以知道，如果试验目的是为寻找一个优化条件，但又缺少计算工具，这时，可以从所有的试验号中，挑选一个指标最优的作为“优化号”。该号相应的试验条件即为欲寻找的优化条件。这种作法是建立在试验点的分布是均匀的基础上的。由于均匀设计的特点是安排的试验点得到充分均匀分散。因此，试验点中最佳的工艺条件，距离试验范围内的最优工艺条件不会很远。这种处理方法看起来很粗糙，但是，大量实践证明，这样做是有效的，很实用。

## 六、选择数据处理工具的重要性

同样是实例 1 中的原始数据矩阵（见表 2-21），方开泰教授应用多项式逐步回归程序进行处理得到的回归方程如下：

$$y = -6.5301 + 6.4343A - 0.0467AD + 0.0277BC \quad \text{式 (2-10)}$$

$$R^2 = 0.9622, S = 2.5129, F = 33.2491, n = 12$$

将该方程式 (2-10) 与隋治华得到的方程式 (2-5) 比较一下：

$$y = -3.200 + 4.500A + 0.118B + 0.600C - 0.146D \quad \text{式 (2-5)}$$

$$R = 0.9281 \quad F = 10.88 \quad S = 4.354 \quad n = 12$$

可以看出：式 (2-10) 的  $R^2 = 0.9622$ ，而式 (2-5) 的  $R = 0.9281$ ，前者的  $R$ （复相关系数）要大得多；式 (2-10) 的  $S = 2.5129$ ，而式 (2-5) 的  $S = 4.354$ ，前者的  $S$ （标准偏差）要小得多；式 (2-10) 的  $F = 33.2491$ ，而式 (2-5) 的  $F = 10.88$ ，前者的  $F$ （ $F$  检验临界值）要大得多。这表明式 (2-10) 比式 (2-5) 的拟合效果好，偏差小，置信度高。从统计学的角度看式 (2-10) 比式 (2-5) 要好得多。

查表（见附录二）得  $F_{3,8}^{0.01} = 7.59$   $F > F_{3,8}^{0.01}$   $F$  检验通过（ $\alpha = 0.01$ ）。分析该方程，得到的优化条件为  $A = 5.4$ ， $B = 60$ ， $C = 6.5$ ， $D = 15$ 。与式 (2-5) 一样。但是代入该方程后得到的优化结果为 35.24% 与实际优化结果（34.54%）相当接近，而式 (2-5) 的优化结果为 29.89%。即预报结果要比前者的结果准确得多。说明该方程要比前面的方程好得多，更接近客观实际。这说明进行数据处理时，选择合适的数据处理工具是很重要的。有个合适的数据处理工具可以帮你取得很好的优化结果。用我们编制的“CSZ”——应用计算机仿真技术优化制药工艺条件软件包处理该例，所得结果与方开泰教授得到的结果完全一样。

## 回 归 分 析

### 第一节 问题的提出

当我们观察自然现象时，会遇到一些相互联系，相互制约的量。这些互有联系的现象和变量间关系的紧密程度各不相同。自然科学各种现象之间的相互联系和制约是自然科学中的普遍规律。为了深入了解事物的本质，往往需要找出描述这些变量之间相互关系的数学表达式。通常，变量之间的关系可分为两大类。一类是两种变量间完全表现为一种确定性关系的，即函数关系；另一类是两种变量之间有密切联系但又没有密切到由一个完全可以确定另一个的程度，表现为一种非确定性关系。由于涉及问题的复杂性，许多因素因为我们的认识及其他客观因素的限制，并没有包含在内，或由于试验误差、测量误差及其他偶然因素的影响，使得另外一个或一些变量的取值带有随机性，因而当一个或一些变量取定值后，不能以确定值与之对应。在统计学中，我们把上述变量间具有密切关联而又不能用函数精确表达的关系，称为变量间的统计关系。回归分析就是采用量化的方法，通过试验和观测，去寻找隐藏在变量间的这种统计关系的一种数学方法。它是数理统计的一个重要分支，在实践中有着广泛的应用。回归分析不仅能揭示变量间的相互关系，解释变量  $x$  对变量  $y$  的影响大小，还可以用回归方程进行预测和控制，因此在均匀设计的数据分析中成为主要的手段。本章从应用的角度出发，简要地讨论回归分析方法，有关数理统计的基本知识和回归分析更详细地讨论，请读者查阅相关的参考书籍。

### 第二节 回 归 分 析

#### 一、一元线性回归分析

一元线性回归是回归分析的基础。一元线性回归只用于处理两个变量之间的关系。设  $x$  为自变量， $y$  为因变量，若通过实验观测得到了  $n$  对数据  $(x_i, y_i)$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ )，把各个数据点画在坐标纸上，如果各点的分布近似一条直线，则可用一元线性回归模型进行数据分析。一元线性回归的理论方程为：

$$y = a + bx \quad (3-1)$$

式中  $a$ 、 $b$  称为回归系数， $y$  为实际观测值  $y$  的估计值。

对自变量  $x$  的一系列取值  $x_1, x_2, \dots, x_n$ ，根据上述回归方程可得到因变量  $y$  的一系列估计值：

$$y_1 = a + bx_1$$

$$y_2 = a + bx_2$$

...

$$y_n = a + bx_n$$

每一个实测值  $y$  与它对应的估计值  $y$  之间的差值称为残差，用下式表示：

$$\sigma_i = y_i - \hat{y}_i = y_i - (a + bx_i) \quad (3-2)$$

其残差平方和为

$$Q = \sum_{i=1}^n \sigma_i^2 = \sum_{i=1}^n [y_i - (a + bx_i)]^2 \quad (3-3)$$

$Q$  的意义是它等于各点离开直线  $y = a + bx$  的偏差平方和，反映了各点偏离直线的程度。合理选择  $a$  和  $b$  的值，使所得到的残差平方和为最小，称为最小二乘法原则。

根据微积分学中的极值原理，将式 (3-3) 分别对  $a$  和  $b$  求偏导数并令其等于零，得：

$$\frac{\partial Q}{\partial a} = 2 \sum_{i=1}^n [y_i - (a + bx_i)] = 0 \quad (3-4)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial b} = 2 \sum_{i=1}^n [y_i - (a + bx_i)] x_i = 0 \quad (3-5)$$

这样就得到关于  $a$  和  $b$  的线性方程组：

$$\begin{cases} na + b \sum_{i=1}^n x_i = \sum_{i=1}^n y_i \end{cases} \quad (3-6)$$

$$\begin{cases} a \sum_{i=1}^n x_i + b \sum_{i=1}^n x_i^2 = \sum_{i=1}^n x_i y_i \end{cases} \quad (3-7)$$

解此方程组得

$$a = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i - \frac{b}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \bar{y} - b\bar{x} \quad (3-8)$$

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{1}{n} (\sum_{i=1}^n y_i) (\sum_{i=1}^n x_i)}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum_{i=1}^n x_i)^2} \quad (3-9)$$

令

$$L_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{1}{n} (\sum_{i=1}^n y_i) (\sum_{i=1}^n x_i)$$

$$L_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum_{i=1}^n x_i)^2$$

则

$$b = \frac{L_{xy}}{L_{xx}} \quad (3-10)$$



式中  $\bar{y}$ 、 $\bar{x}$  分别是  $y_i$  和  $x_i$  实际观测值的平均值。

于是，对于给定的  $n$  个点  $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$ ，先按 (3-9) 式算出  $b$ ，再由 (3-8) 式算出  $a$ ，将  $a$  和  $b$  的值代入式 (3-1) 中，就得到所求的回归方程

$$y = a + bx_0$$

例 1. 根据表 3-1 中得到的实验观测数据，计算回归方程。

表 3-1 实验观测数据表

x	0.015	0.020	0.050	0.080	0.105	0.130	0.200
y	0.20	0.21	0.25	0.30	0.35	0.40	0.50

解：(1) 根据实验观测数据，作  $y-x$  散点图，见图 3-1。

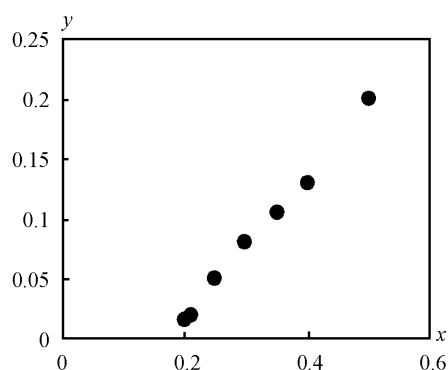


图 3-1  $y-x$  散点图

从图 4-1 可以看出， $y-x$  基本呈线性关系。

(2) 列表计算各值，如表 3-2 所示。

表 3-2 一元线性回归计算表

项目 序号	$x_i$	$y_i$	$x_i^2$	$y_i^2$	$x_i y_i$
1	0.20	0.015	0.040	0.0002	0.0030
2	0.21	0.020	0.044	0.0004	0.0042
3	0.25	0.050	0.063	0.0025	0.0125
4	0.30	0.080	0.090	0.0064	0.0240
5	0.35	0.105	0.123	0.0110	0.0368
6	0.40	0.030	0.160	0.0169	0.0520
7	0.50	0.200	0.250	0.0400	0.1000
$\sum$	2.21	0.600	0.770	0.0774	0.2325
$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n$	0.316	0.086	0.110	0.0111	0.0332

(3) 计算统计量  $L_{xx}$ 、 $L_{xy}$

$$L_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n x_i \right)^2 = 0.77 - \frac{1}{7} \times 2.21^2 = 0.072$$

$$L_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n y_i \right) \left( \sum_{i=1}^n x_i \right) = 0.2325 - \frac{1}{7} \times 2.21 \times 0.600 = 0.0431$$

(4) 求回归系数

$$b = \frac{L_{xy}}{L_{xx}} = 0.0431 / 0.072 = 0.6$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x} = 0.086 - 0.6 \times 0.316 = -0.104$$

则回归方程为  $y = a + bx = -0.104 + 0.6x$

## 二、多元线性回归分析

设因变量  $y$  随着  $m$  个自变量有  $x_1, x_2, \dots, x_m$  变化, 并有如下线性关系

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_{k1} + \beta_2 x_{k2} + \dots + \beta_m x_{km} + \epsilon \quad (3-11)$$

上式称为多元线性回归方程, 式中  $\beta_0$  为常数项,  $\beta_i$  ( $i = 1, 2, \dots, m$ ) 称为偏回归系数,  $\epsilon$  是随机变量, 亦称剩余误差。

将通过试验测得的  $x_1, x_2, \dots, x_m$  及  $y$  的  $n$  ( $n > m$ ) 组观测数据

$$(x_{12}, x_{22}, \dots, x_{11}, \dots, x_{m2}, y_2)$$

$$(x_{12}, x_{22}, \dots, x_{12}, \dots, x_{m2}, y_2)$$

...

$$(x_{1j}, x_{2j}, \dots, x_{ij}, \dots, x_{mj}, y_j)$$

$$(x_{1n}, x_{2n}, \dots, x_{in}, \dots, x_{mn}, y_n)$$

代入多元线性回归方程, 则方程可表示为

$$y_k = \beta_0 + \beta_1 x_{k1} + \beta_2 x_{k2} + \dots + \beta_m x_{km} + \epsilon_k \quad k = 1, 2, \dots, n \quad (3-12)$$

其中  $\epsilon_k$  是各观测值的误差, 假设  $\epsilon_k$  相互独立地服从正态分布, 则可得到上述方程的估计式

$$y_k = b_0 + b_1 x_{k1} + b_2 x_{k2} + \dots + b_m x_{km} \quad (3-13)$$

式中  $b_0$  和  $b_i$  ( $i = 1, 2, \dots, m$ ) 分别是  $\beta_0$ 、 $\beta_i$  的估计值, 与一元线性回归相似, 根据最小二乘法原理, 令多元线性回归方程的残差平方和为最小, 即可求得  $b_0$  和  $b_i$  ( $i = 1, 2, \dots, m$ )。

多元线性回归方程的残差平方和可表示为

$$Q = \sum_{i=1}^n (y_k - \hat{y}_k)^2 = \sum_{i=1}^n y_k - [(b_0 + b_1 x_{k1} + b_2 x_{k2} + \dots + b_m x_{km})]^2 \quad (3-14)$$

将残差平方和分别对  $a$  和  $b_i$  ( $i = 1, 2, \dots, m$ ) 求偏导数可得

$$\frac{\partial Q}{\partial a} = -2 \sum_{i=1}^n y_k - [(b_0 + b_1 x_{k1} + b_2 x_{k2} + \dots + b_m x_{km})] = 0 \quad (3-15)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial b_i} = -2 \sum_{i=1}^n x_{ik} [y_k - (b_0 + b_1 x_{k1} + b_2 x_{k2} + \dots + b_m x_{km})] = 0 \quad i = 1, 2, \dots, m$$

(3-16)

式 (3-15) 和 (3-16) 组成了一个共有  $m+1$  个方程的方程组, 解此方程组即可求得  $b_0$  和  $b_i$  ( $i=1, 2, \dots, m$ )。

残差平方和  $\sigma^2$  的估计值可用式 (3-17) 式求得。

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-m-1} \sum_{i=1}^n [y_k - b_0 - b_1 x_{k1} - b_2 x_{k2} - \dots - b_m x_{km}]^2 \quad k=1, 2, \dots, n \quad (3-17)$$

实际工作者不必担心自己的数学知识, 许多统计软件包都提供了计算  $b_i$  及  $\sigma^2$  的功能。

### 第三节 回归方程的显著性检验

在实际问题中, 根据实验样本得出的回归方程是否真正反映变量之间的线性关系, 用它来预测或估计的可靠性如何, 是否有实用价值, 是应用回归方程进行数据分析时首先要解决的问题。因此在建立回归方程之后, 必须对它进行检验和评价, 其目的就是判断方程是否有意义, 即变量之间是否存在一定的线性关系。

由于  $x$  的取值不同, 实验误差及其他因素的影响, 各次实际测量结果  $y_i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) 与实际测量结果的总平均值  $\bar{y}$  有一定的偏差, 通常用总偏差平方和  $SS_t$  来表示, 即

$$SS_t = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 + \sum_{i=1}^n (\bar{y} - \bar{y})^2 \quad (3-18)$$

将上式分解成两个部分:

$$\begin{aligned} \text{令} \quad SS_e &= \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \\ SS_R &= \sum_{i=1}^n (\bar{y} - \bar{y})^2 \quad SS_t = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \\ \text{则} \quad SS_t &= SS_e + SS_R \end{aligned} \quad (3-19)$$

其中  $SS_R$  称为回归平方和, 反映了因素  $x$  取值不同而引起的偏差平方和, 其大小反映了  $x$  与  $y$  之间线性关系的相关程度,  $SS_e$  称为残差平方和, 反映了除  $x$  对  $y$  的线性关系影响以外的其他因素引起的偏差平方和。当全部实验点都落在回归线上时,  $SS_e = 0$ ,  $SS_t = SS_R$ , 若  $y$  与  $x$  之间不存在线性关系, 则  $SS_R = 0$ ,  $SS_t = SS_e$ 。

在回归方程的显著性检验中, 通常利用方差分析的方法对方程进行检验和评价。定义统计检验量  $F$

$$F = \frac{SS_R/df_R}{SS_e/df_e} \sim F(df_R, df_e) \quad (3-20)$$

回归平方和  $SS_R$  的自由度

$df_R =$  自变量的个数;

残差平方和  $SS_e$  的自由度

$df_e = df_t - df_R = (n-1) -$  自变量的个数

根据  $F$  检验可知, 当  $F \geq F_\alpha$  时, 在显著水平  $\alpha$  ( $\alpha=0.05$  或  $\alpha=0.01$ ) 下, 所建立的回归方程是显著的, 变量  $y$  对  $x$  的线性关系密切, 回归方程有意义。

方差分析表如表 3 - 3 所示。

表 3 - 3 回归分析的方差分析表

方差来源	偏差平方和	自由度	方差	F 值	显著性
回归	$SS_R$	自变量的个数	$SS_R/df_R$	$F = \frac{SS_R/df_R}{SS_e/df_e} \sim F$ ( $df_R, df_e$ )	
残差	$SS_e$	(n - 1) - 自变量的个数	$SS_e/df_e$		
总计	$SS_t = SS_e + SS_R$	(n - 1)			

## 第四节 逐步回归分析

对于实验中观测得到的大量数据，如何用系统的方法从全部自变量中选择一部分自变量，得到最优的估计的回归方程，一直是人们普遍关注的问题。逐步回归分析作为一种变量筛选技术，已经得到广泛的应用。

逐步回归分析的基本思想是从一个自变量开始按自变量对  $y$  作用的显著程度，从大到小地依次逐个地引入回归方程。当先引入的变量由于后面的变量引入而变得不显著时，则随时将它们从回归方程中剔除。在变量的选择过程中，预先确定两个阈值  $F_{in}$  和  $F_{out}$ ，是增加一个自变量到回归模型上，还是从回归模型中剔除一个变量的准则是在逐步回归的每一步都要作显著性检验，以保证每次在引入新的显著变量之前回归方程中只包含显著的变量，直到没有显著的变量可以引入到回归方程时，逐步回归分析过程将停止。

逐步回归分析在每一步有三种可能的情况：

- (1) 将一个新变量引进回归模型，这时相应的  $F$  统计量必须大于  $F_{in}$ 。
- (2) 将一个变量从回归模型中剔除，这时相应的  $F$  统计量必须小于  $F_{out}$ 。
- (3) 将回归模型内的一个变量和回归模型外的一个变量变换位置。

假设在当前步骤中有  $s$  个变量不在回归模型中，有  $t$  个变量在回归模型中。若想从  $s$  个变量中挑选一个变量加入到回归模型中，一定要满足挑选的变量应使回归效果为最好的原则。回归的效果用方差分析中的  $F$  值来衡量，显然我们要从  $s$  个变量中挑选一个变量使  $F$  值达到极大。类似的，若想从  $t$  个变量中删除一个变量使其离开回归模型，要选择删除后使回归效果为最好的变量，或选择对当前回归模型贡献最小的变量。如果在某一步的逐步回归分析中，既能实现情况 1 又能实现情况 2，两者之和就是情况 3。大部分统计软件包都有逐步回归分析功能。

例 2 设在某一项试验中考察 3 个因素，用均匀设计表  $U_7(7^3)$  来安排试验，试验结果如表 3 - 4 所示。

表 3-4 试验观测数据

y	$x_1$	$x_2$	$x_3$
0.330	10	13	15
0.366	14	19	30
0.294	18	25	10
0.476	22	10	25
0.209	26	16	0.5
0.451	30	22	2.0
0.482	34	28	3.5

应用多元回归统计软件我们求得  $y$  和三个因素  $x_1$ ,  $x_2$  和  $x_3$  的回归方程如下:

$$y = 0.201 + 0.037x_1 - 0.00343x_2 + 0.077x_3 \quad (3-21)$$

$\sigma^2$  的估计为  $\sigma^2 = 0.0049$ 。

对回归方程 (3-21) 作 F 统计检验。统计软件包提供表 3-5 的方差分析结果。

表 3-5 回归方程 (3-21) 的方差分析表

方差来源	自由度	平方和	均方	F
回归	3	0.048770	0.016257	3.29
误差	3	0.014838	0.004946	
总和	6	0.063608		

表中的 F 值应与  $F_{m,n-m-1}(\alpha)$  来比较, 若  $F > F_{m,n-m-1}(\alpha)$ , 回归方程显著, 方程可信。该例  $n = 7$ ,  $m = 3$ , 取  $\alpha = 0.05$ ,  $F_{m,n-m-1}(\alpha) = F_{3,3}(0.05) = 9.28 > F = 3.29$ , 显然  $F < F_{m,n-m-1}(\alpha)$  回归方程不显著, 回归方程 (3-21) 不可信。

统计软件包提供给例 2 的每个变量的  $t$  值分别是

$$t_0 = 0.204, \quad t_1 = 0.96, \quad t_2 = -0.67, \quad t_3 = 2.77$$

$t$  值越大 (按绝对值计算) 表示该因素越重要。显然三个因素中以  $x_3$  对  $y$  影响最大,  $x_1$  次之,  $x_2$  最小。这些  $t$  值都是随机变量, 他们遵从  $t_{n-m-1}$  分布。若取  $\alpha = 0.05$ , 这时  $n = 7$ ,  $m = 3$ ,  $t_{n-m-1} = t_3$  的临界值  $t_3(0.05) = 3.18$ 。 $t$  值大于该值的因素表示对方程有显著贡献, 否则表示不显著。现  $t_1$ 、 $t_2$ 、 $t_3$  均小于  $t_3(0.05) = 3.18$ , 说明回归方程 (3-21) 的三个变量中存在有不起显著作用的变量。按逐步回归分析的原则, 将贡献最小的  $x_2$  删去, 重新建立  $y$  和  $x_1$  和  $x_3$  的线性回归方程, 得

$$y = 0.169 + 0.025x_1 + 0.0742x_3 \quad (3-22)$$

$\sigma^2$  的估计为  $\sigma^2 = 0.06526$ , 此时三个  $t$  值分别为  $t_0 = 2.12$ ,  $t_1 = 0.79$ ,  $t_3 = 1$ , 三个  $t$  值遵从含四个自由度的  $t$  分布, 临界值为  $t_4(0.05) = 2.78$ 。再一次将  $x_1$  从方程中剔除, 然后对  $y$  和  $x_3$  建立回归方程

$$y = 0.2141 + 0.079x_3 \quad (3-23)$$

相应的  $t_3 = 3.34 > t_5 (0.05) = 2.57$  ,  $\sigma^2 = 0.063$ 。至此 , 逐步回归过程结束 , 回归方程 (3 - 23) 为最终的回归模型。

回归方程 (3 - 23) 的方差分析结果见表 3 - 6。

表 3 - 6 回归方程 (3 - 23) 的方差分析表

方差来源	自由度	平方和	均方	F
回归	2	0.046574	0.023287	5.47
误差	4	0.017033	0.004258	
总和	6	0.063608		

此时  $m = 2$  ,  $F_{m,n-m-1}(\alpha) = F_{2,4}(0.05) = 4.32 < F = 5.47$  , 回归显著 , 方程 (3 - 23) 可信。

# 《均匀设计》应用软件及其使用方法

## 第一节 《均匀设计》应用软件及功能简介

随着计算机的普及和广大科技工作者对均匀设计试验方法的广泛使用,《均匀设计》应用软件从早期的 DOS 版本到现在基于 Windows 平台的各种均匀设计软件包相继应运而生,以充分满足人们快节奏高效率进行各种科学试验和处理数据的需求。

东北制药总厂研究院 1990 年开始研制,1994 年正式推出的“均匀设计软件包”的 JT 版本,一经问世便受到广大科技工作者的青睐。该软件包遵循均匀设计的基本原理和试验设计方法,让试验点在高维空间内充分均匀分散,使数据具有更好的代表性,从不同的角度、用不同的图表描述变量间复杂的因果关系,为用户在工作实践中揭示和运用规律,实现工艺参数优化提供了很大的方便。此后该版本经多次修改,使之具有了功能实用、操作简单、使用方便等特点。“均匀设计软件包”的 UST 版本于 1998 年正式推出,该版本为方便用户操作,又新增加了配方均匀设计、均匀设计表、设立不同变量模式的回归方程等十几项新功能。

1998 年中国数学会均匀设计分会由方开泰做方法指导、杜明亮为程序设计者开发的均匀设计软件有了中、英文两个版本。该软件中包含了用好格子点法、优化方法等生成的众多的均匀设计表,并给出了多种数据分析方法。该软件较具权威性,可用于与试验设计相关的大学本科或研究生课程教学、自然科学研究的试验设计、工业试验和国防科研系统工程、仿真试验等。

关于均匀设计的实用软件包很多,都是用户根据自己的工作性质和需求自行开发和设计的,具有各自的特点,研究解决不同领域的应用方案。本书作者利用自己多年从事药学科研及应用推广均匀设计试验方法的经验,开发设计了基于 Windows 平台的均匀设计应用软件,为广大的药学科研人员及本科生、研究生学习使用均匀设计方法进行科学研究提供了方便。

我们开发的均匀设计应用软件具有如下的基本功能:

(1) 遵循均匀设计基本原理,根据试验者拟定的试验数和因素数自动生成能够用于指导试验者进行试验安排的均匀设计表;

(2) 能根据试验各因素间水平组合关系,对用户原始试验设计数据根据均匀设计表进行排列并自动生成试验方案,试验者根据此表中规定的各因素水平组合进行每次试验;

(3) 具有丰富的回归分析功能模块和模型优化功能模块,用于建立描述各试验因素在其条件范围内与试验指标间关系的数学模型,对试验结果进行线性回归或多项式回归分析;

(4) 具有试验最优条件筛选功能模块,寻找使试验指标取得最大值或使试验指标取得最小值的试验条件,并可找出使试验指标达到最好的各试验因素水平间的组合方式,并给出此最优值;

(5) 具有统计检验功能模块,对回归方程和回归方程中的因素按不同的显著性水平进行显著性检验,保证回归方程的有效性。

(6) 其他功能。如文件保存功能,对输入的试验原始数据、自动生成的试验方案、回归分析结果等以文件的方式进行保存;文件读取功能,读取并显示以前保存到磁盘上的均匀设计相关文件和内容;显示功能,显示当前试验选用的均匀设计表和当前因素数、回归系数、标准回归系数、偏回归平方和及回归方程等;文本编辑功能,对分析结果窗口数据的样式进行编辑、复制、粘贴、剪切、删除、撤消等操作。

## 第二节 《均匀设计》应用软件的使用方法

### 一、《均匀设计》应用软件的安装与运行环境

(1) 将装有《均匀设计》应用软件的光盘放入光驱中,打开《均匀设计》应用软件文件夹,直接运行 Setup.exe 安装文件;

(2) 双击该文件夹中的“《均匀设计》.exe”文件,即可直接启动本软件。

(3) 软件运行环境推荐配置奔腾处理器,64MB 以上内存,Windows 98 以上中文操作系统。

### 二、《均匀设计》应用软件的操作方法

运行《均匀设计》.exe 文件启动本软件后,弹出的软件启动窗体如图 4-1 所示。

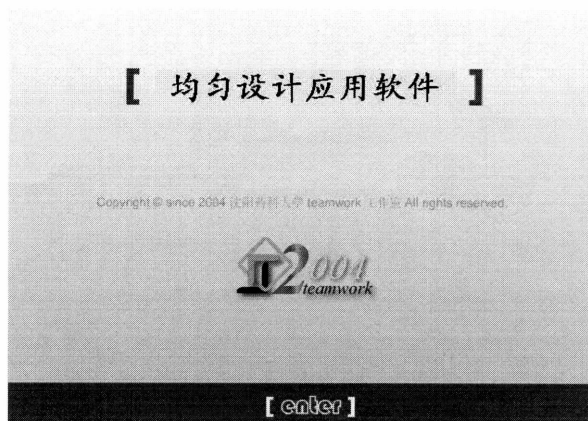


图 4-1 《均匀设计》应用软件的启动窗体



进入该软件后的工作窗体如图 4-2 所示。

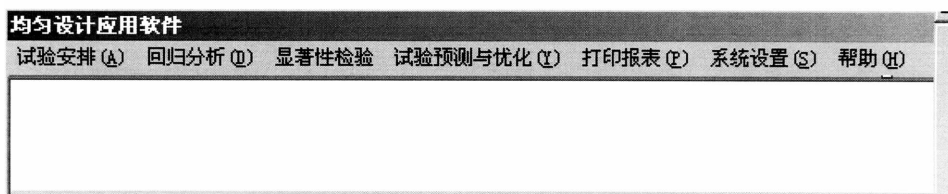


图 4-2 《均匀设计》应用软件工作窗体

用本软件进行试验设计与数据分析，一般应按下面的步骤进行操作：

(1) 输入试验因素数与试验水平数，操作如图 4-3 所示。

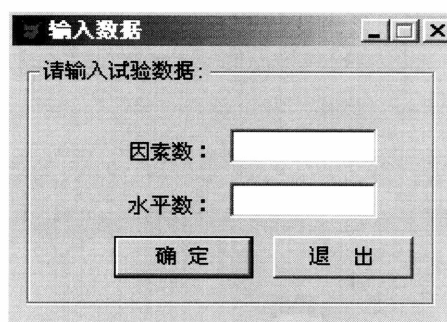


图 4-3 试验数据输入窗体

(2) 建立试验方案，设置是否为拟水平试验，输入拟定的各试验因素的水平值。选择“建立试验方案”按钮并显示试验方案，结果如表 4-1 所示。

表 4-1 试验方案显示

	结果	因素 1	因素 2	因素 3
1	0.022	1.0	30	4.5
2	0.028	1.4	60	2.0
3	0.062	1.8	25	6.0
4	0.102	2.2	55	1.0
5	0.042	2.6	20	5.0
6	0.098	3.0	50	2.5
7	0.102	3.4	15	6.5

(3) 按试验方案进行试验，取得试验结果数据，将其输入到数据表中，操作如上表 4-1 所示。

(4) 根据专业知识和经验，选取回归分析模型进行试验数据分析，建立回归方程。

(5) 设置显著性检验水平，对回归方程进行显著性检验，判断方程的可靠性。

(6) 优化试验条件，通过选择使试验结果取得“最大值”或“最小值”来寻找使试验结果取得最大值或最小值的试验条件，并根据试验者的试验范围进行仿真试验，预报其结果。

(7) 输出分析结果，对试验的原始数据和分析结果进行打印输出，并可通过执行“文件”菜单的“保存”命令实现自动保存分析结果的功能。

(8) 对分析结果输出窗口中的内容进行样式设定、复制、剪切、删除、移动等编辑操作。

### 三、《均匀设计》应用软件应用举例

应用《均匀设计》试验设计方法优化环戊酮的 2- 羟甲基化工艺，要考察的四个因素和试验范围分别为

A：(mol/L)	1.0 ~ 5.4
B：( )	5 ~ 60
C：(h)	1.0 ~ 6.5
D：(ml)	15 ~ 70

将 A、B、C、D 各因素的考察范围平均分成 12 个水平，应用《均匀设计》应用软件进行试验设计，方法如下：

第 1 步：输入试验因素数和水平数。见图 4- 5。

图 4- 5 输入数据窗体

第 2 步：输入要考察因素的试验范围，见图 4- 6。

图 4- 6 输入试验范围窗体

第 3 步：选择相应的均匀设计表安排试验，结果见表 4 - 2。

表 4 - 2 试验安排表

因素 水平	A	B	C	D
1	1.0	30	4.5	60
2	1.4	60	2.0	45
3	1.8	25	6.0	30
4	2.2	55	3.5	15
5	2.6	20	1.0	65
6	3.0	50	5.0	50
7	3.4	15	2.5	35
8	3.8	45	6.5	20
9	4.2	10	4.0	70
10	4.6	40	1.5	55
11	5.0	5	5.5	40
12	5.4	35	3.0	25

第 4 步：输入按试验设计安排进行试验得到的试验结果数据，见图 4 - 7。

实验结果

请按实验安排表的顺序输入实验结果

第1组	2.20	第2组	2.83
第3组	6.20	第4组	10.49
第5组	4.20	第6组	9.87
第7组	10.22	第8组	24.24
第9组	9.88	第10组	13.27
第11组	12.43	第12组	27.77

确定 取消

图 4 - 7 输入试验结果窗体

第 5 步：进行回归分析，输入 F 临界值，建立回归方程，见图 4 - 8。

回归方程为： $Y = -6.503 + 6.434x_1 - 0.0467x_1x_4 + 0.0277x_2x_3$

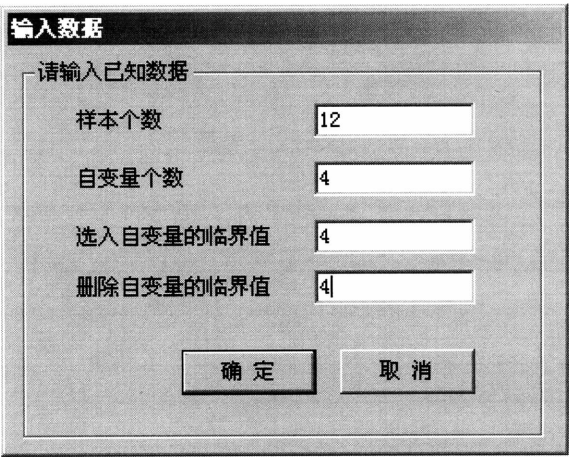


图 4 - 8 输入临界值窗体

第 6 步：方差分析（ANOVA）。

$$S = 2.5129, R^2 = 0.9621, F = 33.24909$$

查表  $F_{3, 8(0.01)} = 7.59$ ,  $F > F_{3, 8(0.01)}$ , 回归方程在置信度为 99% 的水平下是显著的。

第 7 步：优化回归方程，预报优化结果及优化条件，见图 4 - 9。

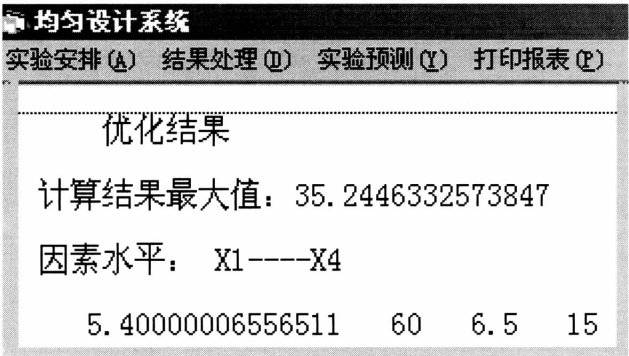


图 4 - 9 试验优化与预报窗体

需要均匀设计应用软件，可与本书主编联系。

## 应用均匀设计的实例集锦

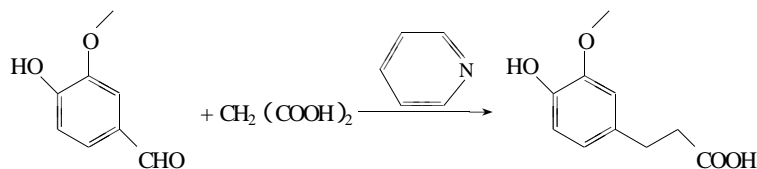
目前均匀设计法在各行各业中的应用实例已经很多了。从互联网上以均匀设计为主题词经检索，至 2004 年 5 月仅仅有关化学合成方面的报道就有 682 条。我们只能挑选一些典型例子收集在本章中供大家参考。

### 第一节 均匀设计在化学合成方面的应用实例

均匀设计在各行各业中的应用实例多，我们接触的也只是有关医药行业中的一些报道。尽我们所能，将收到的应用实例收集起来，供读者参考。

#### 一、均匀设计在工艺考察中的应用——合成阿魏酸条件考察

阿魏酸是常用中药川芎中的一种有效成分，其钠盐对心血管和血液系统均有良好的作用，此外，还具有解热镇痛及抗炎作用。其特点是毒性极低，副作用轻微。我们对其合成的工艺条件进行考察。



根据文献调研及初步预试验结果，确定考察的因素及其范围如下：

A：香兰醛：丙二酸 (mol/mol)	1.0 ~ 3.4
B：吡啶量 (ml)	10 ~ 28
C：反应时间 (h)	0.5 ~ 3.5

将 A，B，C 三因素的考察范围平均分成 7 个水平，列于表 5-1 内。

表 5-1 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7
A	1.0	1.4	1.8	2.2	2.6	3.0	3.4
B	10	13	16	19	22	25	28
C	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5

选择  $U_7(7^6)$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1, 2, 3 列，组成  $U_7(7^3)$  表。把 A, B, C 三因素分别放在  $U_7(7^3)$  表的 3 列上面，将对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5-2 所示。

表 5-2  $U_7(7^3)$  均匀设计试验方案及收率

条 件 因 素 试 验 号	A	B	C	收率
1	1 (1.0)	2 (13)	3 (1.5)	0.3298
2	2 (1.4)	4 (19)	6 (3.0)	0.3660
3	3 (1.8)	6 (25)	2 (1.0)	0.2936
4	4 (2.2)	1 (10)	5 (2.5)	0.4758
5	5 (2.6)	3 (16)	1 (0.5)	0.2089
6	6 (3.0)	5 (22)	4 (2.0)	0.4507
7	7 (3.4)	7 (28)	7 (3.5)	0.4822

按照表 5-2 中安排的条件进行试验，每个试验号重复三次，偏差小于 3%，取平均值做为结果数据，分别列入表 5-2 后面的收率栏目内。

利用 BASIC 语言编制的多元线性统计程序，在 Apple-II 型微机上，将表 5-2 中各因素的各水平对收率进行回归分析，得到回归系数如下：

$b_0 = 0.201$                        $b_1 = 0.037$

$b_2 = -3.43 \times 10^{-3}$                $b_3 = 0.077$

$b_2$  的数值很小，提示吡啶的量影响不大，剔除因素 B，再次回归，得回归方程如下：

$$y = 0.1685 + 0.0251A + 0.0743C$$
                      式 (5-1)

$R = 0.857$        $F = 5.51$        $S = 0.092$        $N = 7$

查表 (见附录二) 得：

$F_{2,4}^{0.1} = 4.32$        $F > F_{2,4}^{0.1}$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.1$ )。

分析上述方程式 (5-1)，可以看出，A, C 项前的系数均为正值，若要 y (收率) 值最大，A, C 在考察范围内应取最大值。故优化条件为：A=3.4, C=3.5, B=10 (因其在考察范围内的变化对收率影响甚小，可忽略不计，所以可任取一水平为优化条件，为节约及环保计取其最小值)。代入式 (5-1) 中，得：

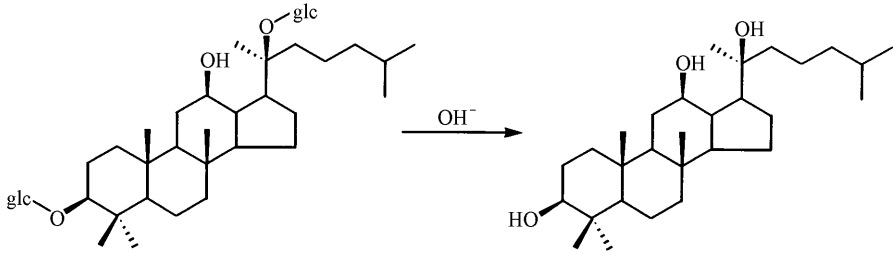
$$y = 0.514$$

按照优化条件进行试验，优化号的实际收率为 0.486，即 48.6%，与预测值很接近，较前 7 个号都好。

从表 5-2 中可以直观地看出，欲取得最大收率可选用试验号 7 的条件为优化条件；若同时考虑成本、生产效率时，可选试验号 4 的条件做为优化条件。可见，应用均匀设计考察工艺条件时，若无电子计算机，也可以从均匀设计表中直观地选取适宜的反应条件作为优化条件。

二、用均匀设计法考察人参皂苷的碱水解条件

为探讨人参皂苷结构与活性间的构效关系，并进行人参皂苷的半合成及结构修饰工作，常常需要将人参皂苷水解制取其苷元。人参皂苷在常用的酸水解条件下得不到真正的苷元，只是次级苷元；在碱水解条件下，其苷元结构不变化，可以得到真正的苷元。为探索最佳的碱水解条件，采用均匀设计法进行考察。



式中 glc 为葡萄糖

根据文献调研及预试验结果，将考察的因素及其范围确定如下：

- A：NaOH 用量 (g) 1 ~ 6
- B：水解时间 (h) 2 ~ 12
- C：皂苷用量 (mg) 20 ~ 120

将 A，B，C 三因素的考察范围平均分成 6 个水平，列入表 5 - 3 内。

表 5 - 3 因素水平表

因素 \ 水平						
	1	2	3	4	5	6
A	1	2	3	4	5	6
B	2	4	6	8	10	12
C	20	40	60	80	100	120

选择  $U_7 (7^6)$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1，2，3 列，同时将最后一行去掉，组成  $U_6 (6^3)$  表。把 A，B，C 三因素分别放在  $U_6 (6^3)$  表的 3 列上面，将对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了。如表 5 - 4 所示。

表 5 - 4  $U_6 (6^3)$  均匀设计试验方案及收率

条 件 \ 因素 试 验 号	A	B	C	收 率 ( % )
1	1 (1)	2 (4)	3 (60)	23.0
2	2 (2)	4 (8)	6 (120)	34.0
3	3 (3)	6 (12)	2 (40)	19.0
4	4 (4)	1 (2)	5 (100)	12.0
5	5 (5)	3 (6)	1 (20)	11.0
6	6 (6)	5 (10)	4 (80)	9.0

注：反应温度为 100℃，溶剂正丁醇 (20ml)，每个号重复 3 次，取均值。

按照表 5 - 4 中安排的条件进行试验，将每个试验号的结果分别列入表 5 - 4 后面的收率栏目内。

利用 BASIC 语言编制多元逐步回归程序，在 Apple - II 型微机上，将表 5 - 4 中各因素的各水平对收率进行回归处理，得到回归方程式如下：

$$y = 0.1788 + 0.0387A - 0.0158B + 2.5 \times 10^{-3}B^2 + 0C^2$$
 式 (5 - 2)

$$R = 0.999 \quad F = 1140.43 \quad S = 0.0031 \quad N = 6$$

查表 (见附录二) 得：

$$F_{4,1}^{0.01} = 563 \quad F > F_{4,1}^{0.01}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.01$ )。

结合实践经验分析上述方程式，得到优化条件为：A = 6，B = 1，C = 100。

将优化条件代入方程式 (5 - 2) 中，得：

$$y = 0.3677$$

即计算的优化号的收率为 36.77%。

因为 y 的区间估计为

$$y = y \pm U_{\alpha} \cdot S$$

$\alpha = 0.01$  时查表 (见附录三) 得  $U_{\alpha} = 2.5758$ ，代入上式中得： $y = 0.3677 \pm 0.0080$ 。即在优化条件下安排试验，收率 y 的范围是 0.3597 ~ 0.3757，即 35.97% ~ 37.57%。

按优化条件进行试验，优化号的实际收率为 0.3600，即 36.0%。在预测范围之内，较前 6 个试验号的收率都高。

三、均匀设计法优化安息香单琥珀酸酯合成工艺研究

1. 合成安息香单琥珀酸酯 (BHSE) 的均匀设计试验：

试验因素及考察范围如下：

X <sub>1</sub> ：琥珀酸酐 / 安息香 (摩尔比)	1.0 ~ 1.3
X <sub>2</sub> ：吡啶 / 安息香 (摩尔比)	0 ~ 1.3
X <sub>3</sub> ：反应时间 (h)	3 ~ 6
X <sub>4</sub> ：反应温度 ( )	85 ~ 100

表 5 - 5 U<sub>12</sub> (12<sup>4</sup>) 均匀设计试验方案及收率

条 件 试验号 \ 因 素	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	收率 (%)
1	1.0	0.5	5	100	80
2	1.1	1.3	4	85	85
3	1.2	0.0	4	90	72
4	1.3	1.0	3	100	91
5	1.0	1.3	6	85	88
6	1.1	0.5	5	90	82



续表

条 件 因 素 试验号	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	收率 (%)
7	1.2	1.0	5	95	92
8	1.3	0.0	4	90	74
9	1.0	0.5	3	95	79
10	1.1	1.3	3	100	89
11	1.2	0.0	6	85	70
12	1.3	1.0	6	95	92

按照表 5 - 5 中安排的条件进行试验，将每个试验号的结果分别列入表 5 - 5 后面的收率栏目内。

## 2. 结果与讨论

### (1) 工艺条件寻优

将试验结果数据在微电脑上进行一次回归计算，得到 BHSE 的回归方程为：

$$Y = -13.8265 + 87.7899X_1 + 52.2318X_2 - 74.9683X_1^2 - 15.2616X_2^2 - 0.0067X_1^4 - 31.3868X_1X_2 + 1.3234X_1X_4 + 1.2298X_2X_3 + 0.1288X_2X_4 \quad \text{式 (5-3)}$$

$$N = 12 \quad S = 0.6385 \quad RR = 0.9994 \quad F = 187.1739$$

回归方程的 F 值 = 187.1739，大于  $F_{9,2}^{0.01} = 99.4$ ，通过 F 检验 ( $\alpha = 0.01$ )。对值 Y 求最大值，得最佳条件为  $X_1 = 1.1$ ， $X_2 = 1.3$ ， $X_3 = 6$ ， $X_4 = 95$ ； $Y_{\max} = 95.0548$ ，其 99% 置信度的预测区间为  $Y = Y_{\max} \pm U_{\alpha}S = 95.0548 \pm 1.6646$ ，即在优化条件下的收率应在 93.4102% ~ 96.6994% 之间。

### (2) 工艺条件的验证

按计算所得最佳工艺条件重新安排试验，结果列于表 5 - 6。

表 5 - 6 优化号的结果

条 件 因 素 试验号	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	收率 (%)
优化号 1	1.1	1.3	6	95	94.1
优化号 2	1.1	1.3	6	95	94.6

两次重复试验结果表明，由最佳工艺条件所得到的实际收率都在其方程 Y 的预测区间内，且均比均匀设计表中的收率有较大提高。

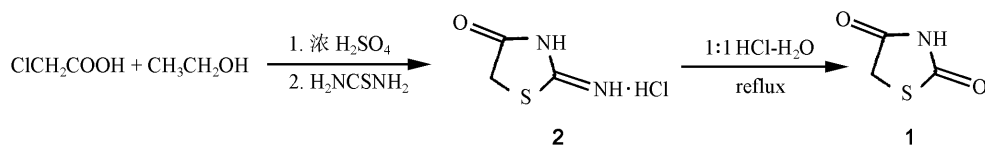
## 3. 结论

均匀设计优化 BHSE 的最佳工艺条件为：琥珀酸酐/安息香 = 1.1，吡啶/安息香 = 1.3，反应时间 6h，反应温度 95。预测优化收率：93.41% ~ 96.70%，实际优化收率：94.35%，较前 12 次试验结果都好，达到了优化目的。

## 四、应用均匀设计研究 2-4-噻唑二酮的合成工艺

王旭等对主要反应步骤采用了均匀设计这一统计方法安排实验，优化了反应条件。经

过改进后的工艺保留了原有的优点，操作简化，条件温和，反应一步完成，反应原料价格更便宜。



### 1. 实验设计及结果

初步实验表明，影响反应收率的主要因素有：反应温度 ( $X_1$ )、反应时间 ( $X_2$ ) 及硫脲的用量 ( $X_3$ )。各因素变化范围为： $X_1$  40 ~ 70 ； $X_2$  1 ~ 4h ； $X_3$  0.32 ~ 0.38mol。应用  $U_7$  ( $7^3$ ) 表安排实验，每因素划分成 7 水平，每次实验重复 3 批，相对误差在 3% 以下，取其平均值添入表 5-7 后面的收率栏目内，见表 5-7。

表 5-7  $U_7$  ( $7^3$ ) 均匀设计试验方案及收率

条 件 试 验 号	因 素	A	B	C	收 率 ( % )
1		40	1.5	0.34	45.70
2		45	2.5	0.37	60.40
3		50	3.5	0.33	64.20
4		55	1.0	0.36	65.80
5		60	2.0	0.32	71.60
6		65	3.0	0.35	45.10
7		70	4.0	0.38	38.90

### 2. 实验结果及分析

对表 5-7 的数据进行逐步回归分析，用 BASIC 语言编制运算程序，在微机上运行，得回归方程如下：

$$Y = 1511.655 + 12.18 X_1 - 10115.13 X_3 - 0.1144 X_1^2 - 0.4614 X_2^2 + 14445.05 X_3^2 \quad \text{式 (5-4)}$$

$$N = 7, R = 0.999, S = 1.373, F = 99.932$$

查表得： $F_{(5,1)}^{0.10} = 57.2$ ， $F > F_{(5,1)}^{0.10}$ ， $F$  检验通过 ( $\alpha = 0.1$ )。

通过分析回归方程并结合反应实际，得出优化条件为： $X_1 = 53$ ， $X_2 = 2\text{h}$ ， $X_3 = 0.38\text{mol}$ 。将优化条件代入回归方程得  $Y = 72.28$ ，从而优化结果收率的区间估计为  $Y \pm U_{\alpha S} = 72.28\% \pm 2.25\%$ 。

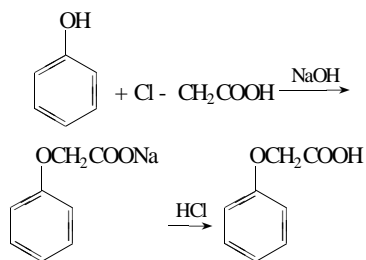
按优化条件安排实验，实际收率为 75.5%，说明本实验结果可靠。

## 五、均匀设计在苯氧乙酸合成中的应用

李寿芬，杨新平．均匀设计在苯氧乙酸合成中的应用。

苯氧乙酸是重要的合成中间体，常用来合成除草剂、植物激素和中枢神经兴奋药等。

我们在合成避蚊剂苯氧乙酰二乙胺时，先由苯酚合成苯氧乙酸，合成线路如下：



根据文献，合成苯氧乙酸的产率约为 60%，且常常得不到较好的结晶状态。为此对苯氧乙酸合成的条件，用均匀设计安排实验进行研究。

### 1. 方法

实验中固定苯酚的用量为 0.1mol，考察四个因素：

- A NaOH (mol) 0.25 ~ 0.35,      B ClCH<sub>2</sub>COOH (mol) 0.11 ~ 0.15,  
C 反应温度 (°C) 70 ~ 90,      D 时间 (min) 40 ~ 80。

根据上述四因素及考察区间采用  $U_9(9^4)$  表安排试验方案如下，见表 5 - 8。

表 5 - 8  $U_9(9^4)$  均匀设计试验方案及收率

条 件 因 素 试验号	A	B	C	D	收率 (%)
1	0.250	0.115	77.5	70.0	67.1
2	0.262	0.125	87.5	60.0	77.0
3	0.275	0.135	75.0	50.0	65.8
4	0.287	0.145	85.0	40.0	73.0
5	0.300	0.110	72.5	75.0	57.2
6	0.313	0.120	82.5	65.0	58.6
7	0.325	0.130	70.0	55.0	52.6
8	0.338	0.140	80.0	45.0	50.7
9	0.350	0.150	90.0	80.0	75.0

按照表 5 - 8 中安排的条件进行试验，将每个试验号的结果分别列入表 5 - 8 后面的收率栏目内。

### 2. 结果

根据实验结果进行带平方项的逐步回归，得回归方程为：

$$Y = 262.75 + 812.63A + 8.89C + 0.18D - 1798.35A^2 + 1787.83B^2 + 0.06C^2 + 0.001D^2$$

式 (5 - 5)

$$R = 1 \quad S = 0.18 \quad F = 3364.13 > F_{7,1}^{0.05} = 237$$

优化条件：A = 0.288    B = 0.135    C = 89.9    D = 79.9 估算出最大收率为 87.7%。其区间估计为：87.2% ~ 88.1%。

按照上述优化条件进行试验，实得收率为 88.0%，在预报范围内且较前 9 个试验号都好。

### 3. 讨论

从回归方程的系数上可以看出，增加氯乙酸和延长反应时间对反应是有利的。而氢氧化钠用量和反应温度都存在有负效应，说明①氢氧化钠用量小时，碱性不够，产率低。但氢氧化钠用量过大时，导致氯乙酸钠水解成羟乙酸钠对反应不利；②反应温度低时，反应速度慢，产率低。但温度太高可加速氯乙酸钠的水解，对反应亦不利。

## 第二节 均匀设计在生物制药方面的应用

### 一、均匀设计在抗生素发酵培养基优化考查中的应用

抗生素发酵培养基的优化考查是工作量很大的工作，既费时间，又费精力，用常规方法，结果尚不完全可靠。为寻找最佳的发酵培养基配方，以往常常是首先进行单因素试验，得到影响抗生素发酵的因素，然后运用正交设计法找出较为理想的发酵培养基配方。这个过程往往需要几年的时间才能完成。由于均匀设计法的最大优点是试验次数少，试验次数是水平数的一次方。例如对一个三因素七水平试验，只需进行七组培养基试验就行了。下面我们将应用均匀设计法考察抗生素产生菌发酵培养基配方的工作简单介绍一下。

首先根据多年工作经验、单因子试验结果和试验可行性等确定考察的组分（因素）及其范围如下：

A：葡萄糖（%）	0.8 ~ 2.0
B：淀粉（%）	0.8 ~ 2.6
C：K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> （%）	0.08 ~ 0.20
（*注：% = g/100ml 介质）	

将 A，B，C 三因素的考察范围平均分成 7 个水平，列入表 5-9 内。

表 5-9 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7
A	0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0
B	0.8	1.1	1.4	1.7	2.0	2.3	2.6
C	0.08	0.10	0.12	0.14	0.16	0.18	0.20

为避免高档次或低档次水平相遇，对因素 A 和 C 水平进行调整如图 5-1 所示。将原来的 7 个水平头尾相连形成一个闭合的环，把原来的 7 水平定为新的 1 水平，逆时针移动，形成新的编号，如表 5-10 所示。

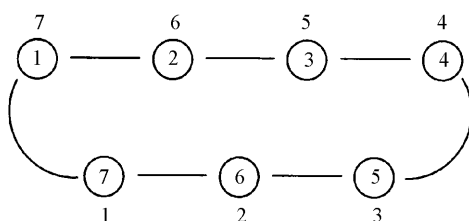


图 5-1 因素 A、C 水平调整

\* 注：括号内为原来的水平序号，括号外为调整后的水平序号。

表 5-10 调整后的因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7
A	2.0	1.8	1.6	1.4	1.2	1.0	0.8
B	0.8	1.1	1.4	1.7	2.0	2.3	2.6
C	0.20	0.18	0.10	0.14	0.16	0.12	0.08

选择  $U_7 (7^6)$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1, 2, 3 列，组成  $U_7 (7^3)$  把 A, B, C 三因素分别放在  $U_7 (7^3)$  表的 3 列上面，将表 5-10 中对应的各因素的水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5-11 所示。

表 5-11  $U_7 (7^3)$  试验方案及结果

条 件 试 验 号	因 素 A	B	C	结果 (U/ml)
1	1 (2.0)	2 (1.1)	3 (0.16)	2805
2	2 (1.8)	4 (1.7)	6 (0.10)	2969
3	2 (1.6)	6 (2.3)	2 (0.18)	2932
4	4 (1.4)	1 (0.8)	5 (0.12)	2560
5	5 (1.2)	3 (1.4)	1 (0.20)	2650
6	6 (1.0)	5 (2.0)	4 (0.14)	2525
7	7 (0.8)	7 (2.6)	7 (0.08)	2234

注：结果数据为三次试验平均值。

按照表 5-11 中安排的条件进行试验，将每个试验号的结果分别列入表 5-11 后面的结果栏目中内。

利用 BASIC 语言编制的多元统计程序，在 Apple- II 型微机上，将表 5-11 中各因素的水平对收率进行回归处理，得到回归方程式如下：

$$Y = 1478.01 + 559.48A + 111.30B + 1552.60C \quad \text{式 (5-6)}$$

$$R = 0.9198 \quad F = 5.50 \quad S = 143.23 \quad N = 7$$

查表（见附录二）得：

$$F_{3,3}^{0.1} = 5.39 \quad F > F_{3,3}^{0.1}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.1$ )。

分析上述方程式，可以看出 A，B，C 三项前的系数均为正值，即在考察范围内，A，B，C 的取值越大。Y（单位效价）越高。因此优化条件为：A = 2.0，B = 2.6，C = 0.20。代入式 (5-6)，得：

$$y = 3196.87 \text{ (U/ml)}$$

即计算的优化号的结果（单位效价）为 3196.87 (U/ml)。

因为 y 的区间估计为

$$y = y \pm U_{\alpha} \cdot S$$

$\alpha = 0.1$  时，查表（见附录三）得  $U_{\alpha} = 1.6448$  代入上式，得：y = 3196.89 ± 235.74，即在优化条件下安排试验，优化号的结果应该在 3432.61 (U/ml) ~ 2961.63 (U/ml) 之间。

按优化条件进行试验，优化实验的实际结果为 3260 (U/ml)。在预测范围之内，且比优化前提高 11.6%。

该实验用 7 组数据就获得了比正交设计 49 组数据还准确的信息。因此，均匀设计不仅在化学制药中，而且在微生物制药领域也有广阔的应用前景。

## 二、用均匀设计法考察庆大霉素的通氨补料工艺

庆大霉素是由小单孢菌产生的广谱抗生素，多年来其发酵单位一直停滞在 1000 ~ 1300 (U/ml)，与其他抗生素比较，发酵单位没有更大的突破。近年来，在抗生素的生产过程中，通氨工艺日益被人们所认识。据行业内部报道，青霉素、链霉素、四环素类抗生素等均采用了通氨补料工艺，发酵单位效价均有不同程度的提高。庆大霉素的通氨补料也曾有过报道，但只报道了对组分的改善，我们力图在发酵单位效价方面能有所提高。

均匀设计方法是一种新的试验设计方法是将数论和多元统计相结合的产物，它适用于多因素多水平的试验设计。以往对抗生素发酵配方的考察多采用正交设计方法它所需试验次数至少为  $n^2$  (n 为水平数)，在进行多水平的试验时，其工作量很大。而采用均匀设计所需试验次数中是 n 次，既避免了大工作量，又可利用电子计算机方便、快速、准确地得到定量的信息是目前制药及其密切协作行业考察工艺条件的一个行之有效的方法。

根据文献调研及预试验结果，确定考察的因素及其范围如下：

A: $\text{KNO}_3$ (%)	0.1 ~ 0.05
B: $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (%)	0.1 ~ 0.05
C: $\text{CaCO}_3$ (%)	0.2 ~ 0.6
D: 玉米粉 (%)	1.0 ~ 2.0
E: ** 通氨量 (ml/30ml)	0.6 ~ 1.0
F: 黄豆饼粉 (%)	1.5 ~ 3.5

\* 注: % = g/100ml 介质；

\*\* 注: 通氨时间为 24 小时，36 小时和 48 小时

将 A，B，C，D，E，F 六因素的考察范围分成 3 个水平，并分别循环 3 次成 10 水平，列入表 5-12 内。

表 5- 12 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	0.01	0.03	0.05	0.01	0.03	0.05	0.01	0.03	0.05	0.01
B	0.01	0.03	0.05	0.01	0.03	0.05	0.01	0.03	0.05	0.01
C	0.2	0.4	0.6	0.2	0.4	0.6	0.2	0.4	0.6	0.2
D	1.0	1.5	2.0	1.0	1.5	2.0	1.0	1.5	2.0	1.0
E	0.6	0.8	1.0	0.6	0.8	1.0	0.6	0.8	1.0	0.6
F	1.5	2.5	3.5	1.5	2.5	3.5	1.5	2.5	3.5	1.5

选择  $U_{11} (11^{10})$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1, 2, 3, 5, 7, 10 列，同时去掉最后一行，组成  $U_{10} (10^6)$  表；将 A, B, C, D, E, F 六因素放在  $U_{10} (10^6)$  表的 6 列上面，将对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5 - 13 所示。

表 5- 13  $U_{10} (10^6)$  均匀设计试验方案及结果

条 件 因素 试验号	A	B	C	D* *	E	F	结果* (相对值)
1	1 (0.01)	2 (0.03)	3 (0.6)	5 (2.0)	7 (0.6)	10 (1.5)	1.001
2	2 (0.03)	4 (0.01)	6 (0.6)	10 (1.0)	3 (1.0)	9 (3.5)	0.941
3	3 (0.05)	6 (0.05)	9 (0.6)	4 (1.5)	10 (0.6)	8 (2.5)	1.013
4	4 (0.01)	8 (0.03)	1 (0.2)	9 (1.0)	6 (1.0)	7 (1.5)	0.946
5	5 (0.03)	10 (0.01)	4 (0.2)	3 (1.0)	2 (0.8)	6 (3.5)	1.178
6	6 (0.05)	1 (0.01)	7 (0.2)	8 (2.0)	9 (1.0)	5 (2.5)	0.999
7	7 (0.01)	3 (0.05)	10 (0.2)	2 (2.0)	5 (0.8)	4 (1.5)	1.078
8	8 (0.03)	5 (0.03)	2 (0.4)	7 (1.5)	1 (0.6)	3 (3.5)	1.187
9	9 (0.05)	7 (0.01)	5 (0.4)	1 (1.5)	8 (0.8)	2 (2.5)	1.107
10	10 (0.01)	9 (0.05)	8 (0.4)	6 (1.0)	4 (0.6)	1 (1.5)	0.969
对照号							1.000

\* 注：结果为三批平均值；

\* \* 注：D 的水平经过调整。

按照表 5 - 13 中安排的条件安排试验，将每个试验号的结果分别填入表 5 - 13 后面的结果栏目内。

利用 BASIC 语言编制的多元统计程序，在 Apple - II 型微机上，将表 5 - 13 中各因素的各水平对收率进行回归处理得到回归方程式如下：

$$y = 1.49 + 0.94A - 2.76B - 0.40C + 0.033D - 0.51E + 0.044F \quad \text{式 (5 - 7)}$$

$$R = 0.9885 \quad F = 21.33 \quad S = 0.0248 \quad N = 10$$

查表（见附录二）得：

$F_{6,3}^{0.05} = 8.94 \quad F > F_{6,3}^{0.05}$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.05$ )。

分析上述方程式，可以看出 A，D，F 项前的系数均为正值，B，C，E 项前的系数为负值。因此，若要使 y（单位相对效价）最大，在考察范围内 A，D，F 应取最大值；B，C，E 应取最小值。即优化条件为：A = 0.05，B = 0.01，C = 0.0，D = 2.0，E = 0.6，F = 3.5。代入式 (5 - 7)，得：

$y = 1.200$

即计算的优化号的单位相对效价为 1.200。其区间估计为

$y = y \pm U_{\alpha} \cdot S$

$\alpha = 0.05$  时，查表（见附录三）得  $U_{\alpha} = 1.96$  代入上式，得： $y = 1.200 \pm 0.048$  即在优化条件下安排试验，优化后的结果在 1.152 ~ 1.248 之间。

按优化条件配制发酵培养基，进行发酵试验，优化号的单位相对效价实际值为 1.177，比对照组提高了 17.7%。

三、均匀设计在 L- 异亮氨酸发酵中的应用

L- 异亮氨酸属于人体必需氨基酸，目前国内外有许多关于发酵条件研究的报道，但仅限于运用正交设计的方法，尚未有采用均匀设计方法的报告。本文应用均匀设计方法优化了 L- 异亮氨酸产生菌印齿棒状杆菌 A11 的发酵培养基中的九种组分的含量。与正交设计法相比，具有试验次数少，工作效率高和便于分析各因素的影响等优点。

首先将九种组分分成两组分步考察。

第一组：葡萄糖、硫酸铵、尿素对菌株 A11 的 L- 异亮氨酸产量的影响。

根据文献调研及预试验结果，对三组分的考察范围确定如下：

- A：葡萄糖（%） 8.0 ~ 14
- B：硫酸铵（%） 2.0 ~ 8.0
- C：尿素（%） 0 ~ 0.30

将 A，B，C 三因素的考察范围平均分成 7 水平，列入表 5 - 14 内。

表 5 - 14 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7
A	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0	13.0	14.0
B	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0
C	0.0	0.05	0.10	0.15	0.20	0.20	0.30

选择  $U_7 (7^6)$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1，2，3 列，组成  $U_7 (7^3)$  表。把 A，B，C 三因素分别放在  $U_7 (7^3)$  表的 3 列上面，将对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5 - 15 所示。



表 5-15  $U_7(7^3)$  均匀设计试验方案及结果

条 件 试 验 号	因 素 A	B	C	结果 (mg/ml)
1	1 (8.0)	2 (3.0)	3 (0.10)	7.33
2	2 (9.0)	4 (5.0)	6 (0.25)	5.96
3	3 (10.0)	6 (7.0)	2 (0.05)	6.15
4	4 (11.0)	1 (2.0)	5 (0.20)	9.59
5	5 (12.0)	3 (4.0)	1 (0.0)	8.91
6	6 (13.0)	5 (6.0)	4 (0.15)	6.47
7	7 (14.0)	7 (8.0)	7 (0.30)	4.82

按照表 5-15 中安排的条件, 配制发酵培养基进行摇瓶试验, 将各试验号的结果分别填入表 5-15 后面的结果栏目内。

利用 BASIC 语言编制的多元逐步回归程序, 在微机上将表 5-15 中的数据进行多元逐步回归处理。得如下回归方程式:

$$y = 9.105 + 3.672A - 0.159A^2 - 0.768B - 4.914C \quad \text{式 (5-8)}$$

$$R = 0.999 \quad F = 344.03 \quad S = 0.092 \quad N = 7$$

查表 (见附录二) 得:  $F_{4,2}^{0.01} = 99.3$ ,  $F > F_{4,2}^{0.01}$  F 检验通过 ( $\alpha = 0.01$ )。

分析上述方程式, 由于  $A^2$  前系数为负, A 项系数为正, A 有一极大值 11.55; B, C 项前的系数为负值, 在考察范围内应取最小值, 才能保证 y 值最大。因此, 优化条件为: A = 12, B = 2.0, C = 0.0, 代入上述回归方程中得:  $y = 10.5$

即优化号的结果为: 10.5mg/ml。

按照优化条件安排试验, 优化号的实际结果为 10.0mg/ml。与预测值十分相近, 较前 7 个试验号的结果都好。

根据上述试验结果, 确定第一组的三个组分的优化配比为: 葡萄糖 12%, 硫酸钠 2.0%, 尿素 0.0%。

第二组: 磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、硫酸镁、生物素、硫胺素和碳酸钙对产酸量的影响。

将六种组分的考察范围确定如下:

A: 磷酸二氢钾 (%)	0.01 ~ 0.55
B: 磷酸氢二钾 (%)	0.0 ~ 0.45
C: 硫酸镁 (%)	0.010 ~ 0.055
D: 生物类 ( $\mu\text{g}\%$ )	1.0 ~ 5.5
E: 硫胺素 ( $\mu\text{g}\%$ )	10 ~ 55
F: 碳酸钙 (%)	0.5 ~ 5.0

将上述六组分的考察范围平均分成 10 个水平列入表 5-16 内。

表 5- 16 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55
B	0.0	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45
C	0.010	0.015	0.020	0.025	0.030	0.035	0.040	0.04	0.050	0.055
D	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
E	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
F	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0

选择  $U_{11} (11^{10})$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1, 2, 3, 5, 7, 10 列，同时去掉最后一行，组成  $U_{10} (10^6)$  表。把 A, B, C, D, E, F 六因素分别放在  $U_{10} (10^6)$  表的 6 列上面，将对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5- 17 所示。

表 5- 17  $U_{10} (10^6)$  均匀设计试验方案及结果

条 件 试验号	因素 A	B	C	D	E	F	结果 (mg/ml)
1	1 (1.0)	2 (0.05)	3 (0.020)	5 (3.0)	7 (40)	10 (5.0)	11.9
2	2 (1.5)	4 (0.15)	6 (0.035)	10 (5.5)	3 (20)	9 (4.5)	11.5
3	3 (2.0)	6 (0.25)	9 (0.050)	4 (2.5)	10 (55)	8 (4.0)	12.07
4	4 (2.5)	8 (0.35)	1 (0.010)	9 (5.0)	6 (35)	7 (3.5)	10.60
5	5 (3.0)	10 (0.45)	4 (0.025)	3 (2.0)	2 (15)	6 (3.0)	12.81
6	6 (3.5)	1 (0.0)	7 (0.040)	8 (4.5)	9 (50)	5 (2.5)	5.46
7	7 (4.0)	3 (0.10)	10 (0.055)	2 (1.5)	5 (30)	4 (2.0)	5.75
8	8 (4.5)	5 (0.20)	2 (0.015)	7 (4.0)	1 (10)	3 (1.5)	3.86
9	9 (5.0)	7 (0.30)	5 (0.030)	1 (1.0)	8 (45)	2 (1.0)	3.02
10	10 (5.5)	9 (0.40)	8 (0.045)	6 (3.5)	4 (25)	1 (0.5)	2.05

按照表 5- 17 中安排的条件，配制发酵培养基进行摇瓶发酵试验，将各试验号的结果分别填入表  $U_{10} (10^6)$  后面的结果栏目内。

利用 BASIC 语言编制的多元逐步回归程序，在微机上对表 5- 17 中的数据进行多元逐步回归处理。得如下回归方程式：

$$y = 14.64 - 7.44A + 2.73B + 15.52C - 0.00528E - 3565A^2 + 15.20B^2 - 0.06D^2 + 0.00046E^2$$

式 (5- 9)

$$R = 0.9999 \quad F = 5022.9 \quad S = 0.063 \quad N = 10$$

查表（见附录二）得：

$$F_{8,1}^{0.01} = 596 \quad F > F_{8,1}^{0.01}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.01$ )。

分析上式回归方程式，结合实践经验选择优化条件如下：A = 0.1，B = 0.45，C = 0.055，D = 1.0，E = 15，F = 4.0，代入上述方程式中得： $y = 17.8$ 。即计算的优化号的结果为 17.8mg/ml。

按照优化条件安排试验，优化号的实际结果为 15.1mg/ml。与预测值比较相近，较前 10 个试验号的结果都好。

根据上述两组实验结果，优化后的发酵培养基配方为：葡萄糖 12.0%，硫酸铵 2.0%，磷酸二氢钾 0.1%，磷酸氢二钾 0.45%，硫酸镁 0.055%，生物素  $1\mu\text{g}\%$ ，硫胺素至少  $15\mu\text{g}\%$ ，硫酸亚铁 2ppm%，硫酸锰 2ppm%，碳酸钙 4.0%，pH7.0 ~ 7.2。在此条件下，菌株 A11 可产 L- 异亮氨酸 15.1mg/ml。

#### 四、棉籽饼代替黄豆饼作氮源—用均匀设计优化四环素产生菌发酵培养基

为解决利用河南新乡地区丰富价廉的棉籽饼粉代替黄豆饼粉作抗生素生产中的氮源这一课题，我们于 1991 年 3 月在平原药厂新乡分厂进行小试工作，参加试验工作的还有沈阳药学院制药系微生物制药专业 54 期毕业生刀力、彭洋、高先庆和卢君强等四名同学。

菌种采用该厂生产上用的 1 - 27 四环素产生菌；棉籽饼粉系新乡小吉镇榨油厂提供的棉籽饼，经粉碎过筛、选取 80 目以上部分备用。

根据车间生产批报及专业知识，确定对五种组分进行优化处理。这五种组分就是五个因素，其考察范围如下：

A：	10.7 ~ 64.3 (%)
B：	0.2 ~ 0.7 (%)
C：	1.0 ~ 0.5 (%)
D：	1.5 ~ 4.0 (%)
E：	0.0 ~ 0.01 (%)

将上述各因素分成 6 个水平，并且循环一次成 12 水平，列入表 5 - 18 中。

表 5 - 18 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	10.7	21.4	32.1	42.9	53.6	64.3	10.7	21.4	32.1	42.9	53.6	64.3
B	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7
C	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5
D	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
E	0.00	0.003	0.006	0.010	0.012	0.015	0.00	0.003	0.006	0.010	0.012	0.015

选择  $U_{13}$  ( $13^{12}$ ) 表，同时去掉最后一行，形成  $U_{12}$  ( $12^{12}$ ) 表。根据其使用表的规定，选取其中的 1, 6, 8, 9, 10 列组成  $U_{12}$  ( $12^5$ ) 表；把 A, B, C, D, E 五个因素分别放在  $U_{12}$  ( $12^5$ ) 表的 5 列上面，将对应的各因素的各水平填入表，试验方案就安排好了，如表 5 - 19 所示。

表 5- 19  $U_{12} (12^5)$  均匀设计试验方案及结果

条件 因素 试验号	A	B	C	D	E	结果 (U/ml)		原料单耗 (元/十亿 U)
						三批平均值	相对效价	
1	10.7	0.7	0.9	2.5	0.010	7475	0.9744	37.615
2	21.4	0.7	0.8	3.5	0.000	7238	0.9436	39.192
3	32.1	0.6	0.6	1.5	0.010	8970	1.1693	28.361
4	42.9	0.6	0.5	3.0	0.000	8756	1.1414	27.573
5	53.6	0.5	1.0	4.0	0.012	6056	0.7895	43.924
6	64.3	0.5	0.8	2.0	0.003	7219	0.9411	33.537
7	10.7	0.4	0.7	3.5	0.012	7249	0.9450	36.888
8	21.4	0.4	0.5	1.5	0.003	8779	1.1444	27.564
9	32.1	0.3	1.0	2.5	0.015	6236	0.8129	39.270
10	42.9	0.3	0.9	4.0	0.006	5972	0.7785	43.650
11	53.6	0.2	0.7	2.0	0.015	9156	1.1936	24.369
12	64.3	0.2	0.6	3.0	0.006	6310	0.8226	36.235
对照	0.0	0.25	0.8	1.8	0.015	7671	1.0000	31.720

按照表 5- 19 中的安排，配制 12 种不同的培养基，每种培养基装 3 个摇瓶；对照号用原来的培养基，也装 3 个摇瓶；按照原来的条件进行摇瓶发酵试验，分别做三批重复试验，将三批结果的平均值填入表 5- 19 后面的结果栏目内。同时将各试验号及对照号的原材料单耗也列入表中相应的栏目内。

将表 5- 19 中的各因素的各水平分别对结果数据和原料单耗数据进行多元逐步回归处理。数据处理工作是在 Apple - II 型微机上完成的，结果得到如下两个回归方程式（5- 10）和式（5- 11）：

$$y_1 = 1.551 + 0.35B^2 + 0.44C - 0.719C^2 - 0.3873D + 0.0596D^2 - 27.9904E + 2520.57E^2$$

式（5- 10）

$$R = 0.9650 \quad S = 0.072 \quad F = 6.8126 \quad N = 12$$

查表（见附录二）得：

$$F_{7,4}^{0.05} = 6.09 \quad F > F_{7,4}^{0.05}$$

F 检验通过（ $\alpha = 0.05$ ）。

结合专业知识和实践经验，分析上述方程，得优化条件：A = 64.3，B = 0.7，C = 0.5，D = 1.5，E = 0.015。将优化条件代入上式（5- 10）中，得：

$$y_1 = 1.459 \quad (\text{优化号的计算结果})$$

因为  $y = y \pm U_\alpha \cdot S$

查表得  $U_{\alpha(0.05)} = 1.96$ ，所以  $y_1 = 1.459 \pm 1.96 \times 0.072 = 1.459 \pm 0.0141$

优化号的相对单位效价的区间估计为：1.318 ~ 1.360

$$y_2 = 10.2159 - 0.00529A - 5.2034B^2 + 25.6715C + 3.1504C + 813.09E - 74488.59E^2$$

式（5- 11）

$$R = 0.9692 \quad S = 2.3653 \quad F = 12.9113 \quad n = 12$$

查表（见附表二）得：

$$F_{6,5}^{0.01} = 10.7 \quad F > F_{6,5}^{0.01}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.01$ )。

经分析上述方程式 (5 - 11)，得优化条件：A = 64.3，B = 0.7，C = 0.5，D = 1.5，E = 0.015。将优化条件代入方程式 (5 - 11) 中，得优化号计算结果为：

$$y_2 = 17.256$$

因为  $y = y \pm U_\alpha \cdot S$

查表得  $U_{\alpha(0.01)} = 2.58$ ，所以  $y_2 = 17.256 \pm 2.58 \times 2.3653 = 17.256 \pm 6.102$ ，优化号的原材料单耗的区间估计为：11.154（元/十亿 U）~ 23.358（元/十亿 U）

上述两个回归方程的优化条件完全一致。

按优化条件进行发酵试验，所得结果为： $y_1 = 1.4030$ （%）在预测范围内，且较前 12 个试验号的相对单位效价都高； $y_2 = 22.11$ （元/十亿 U）也在预测范围内，且较前 12 种配方的原材料单耗都低。实际验证结果表明，上述两回归方程式及对其分析、预测的结果是可信的。

通过对上述结果分析，对方程式 (5 - 10) 和式 (5 - 11) 的进一步分析，提示我们：因素 A 的水平可以再提高一些。于是，在保持其他因素的优化水平不变的前提下，将因素 A 的水平从 64.3% 提高到 100%。按此条件进行试验，结果如下：

$$y'_1 = 1.526 \text{（%）} \quad y'_2 = 19.45 \text{（元/十亿 U）}$$

试验结构表明，新的优化条件确实比前面的优化结果又有所提高，证明上述分析是正确的。

## 五、均匀设计在庆大霉素工艺中的应用

辽宁省朝阳制药厂为了提高庆大霉素生产工艺中的发酵单位，降低原材料单耗成本，结合本厂实际情况对庆大霉素的发酵培养基进行了优化。

根据文献调研及预试验结果，确定如下因素及其范围进行考察：

A：玉米粉 1.0 ~ 2.2（%）

B：淀粉 2.6 ~ 3.8（%）

C：葡萄糖 0.2 ~ 0.8（%）

将上述三因素的考察范围分成 7 个水平，列入表 5 - 20 中。

表 5 - 20 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7
A	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0	2.2
B	3.8	3.6	3.4	3.2	3.0	2.8	2.6
C	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8

选择  $U_7(7^6)$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1, 2, 3 列，组成  $U_7(7^3)$  表。将 A, B, C 三因素分别放在  $U_7(7^3)$  表的三列上面，把对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5-21 所示。

表 5-21  $U_7(7^3)$  均匀设计试验方案及结果

条 件 试 验 号	因 素	A	B*	C	结果 (U/ml)
1		1.0	3.6	0.4	1735
2		1.2	3.2	0.7	1588
3		1.4	2.8	0.3	1590
4		1.6	3.8	0.6	1630
5		1.8	3.4	0.2	1435
6		2.0	3.0	0.5	1489
7		2.2	2.6	0.8	1396
对照					1424

按照表 5-21 中的安排，配制 7 种不同的培养基，每种不同的培养基装 3 个摇瓶；对照号用原来的培养基，也装 3 个摇瓶；按照原来的发酵条件进行摇瓶试验。分别做三批重复试验，将三批结果的平均值填入表 5-21 的结果栏目内。

利用 BASIC 语言编制的多元逐步回归程序，在 Apple- II 型微机上，将表 5-21 中各因素的各水平对结果进行逐步回归处理。得如下方程式：

$$y = 3836.5 - 241.6071A - 1253.3036B + 203.125B^2$$
$$R = 0.9432 \quad F = 8.0677 \quad S = 55.6072 \quad N = 7$$

式 (5-12)

查表（见附录二）得：

$$F_{3,3}^{0.1} = 5.39 \quad F > F_{3,3}^{0.1}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.1$ )。

分析上述方程，得优化条件为：A = 1.0, B = 3.0, C = 0.5，将优化条件代入方程式 (5-12) 中，得优化号的计算结果为：

$$y_1 = 1663.108$$

因为  $y = y \pm U_\alpha \cdot S$

查表（见附录三）得  $U_{\alpha(0.1)} = 1.645$ 。

所以  $y = 1663.108 \pm 1.645 \times 55.6702 = 1663.108 \pm 91.577$ 。优化号的发酵单位相对效价为：1571.542 (U/ml) ~ 1754.674 (U/ml)。

按优化条件安排试验，实际结果为 1694 (U/ml)，在预测范围内。

按此条件进行大罐发酵试验。试验十批（不包括染菌罐），平均发酵单位效价高于对照罐。结果见表 5-22 和表 5-23。

表 5- 22 庆大霉素原配方发酵罐试验结果

时间	批号	罐号	周期 (h)	体积 (T)	发酵单位 (U/ml)	总亿 (亿)	发酵指数
5.13	900538	370	120	12.903	1123	144.901	
5.17	900604	303	124	12.480	1119	139.651	
5.23	900611	303	128	12.577	1281	161.111	
6.30	900720	302	138	12.87	1014	130.502	
7.2	900722	306	115	12.48	1225	152.88	
7.3	900724	307	116	12.804	1146	146.734	
7.4	900725	304	123	12.707	1127	143.208	
7.5	900726	303	115	12.838	1175	150.846	
7.6	900728	302	115	12.544	935	117.412	
平均值			121	12.724	1116	142.032	0.0783

表 5- 23 庆大霉素新配方发酵罐试验结果

时间	批号	罐号	周期 (h)	体积 (T)	发酵单位 (U/ml)	总亿 (亿)	发酵指数
5.15	900540	302	113	12.936	1110	143.590	
5.18	900605	307	112	12.642	1204	152.210	
5.23	900612	307	120	12.610	1211	152.707	
7.3	900723	301	113	13.095	1246	163.164	
7.5	900727	305	117	12.901	1216	156.876	
7.7	900729	306	120	12.319	1203	148.198	
7.8	900731	307	116	12.740	1131	144.089	
7.9	900732	304	104	12.838	1099	141.090	
7.10	900733	303	113	12.480	1099	137.155	
7.10	900734	305	117	13.034	1195	155.756	
平均值			114.5	12.760	1172	149.483	0.0870

新配方和原配方在罐上试验的结果比较见表 5- 24 所示。

表 5- 24 新配方与原配方罐上试验比较

配方	周期 (h)	体积 (T)	发酵单位 (U/ml)	总亿 (亿)	发酵指数
新	114.5	12.760	1172	149.483	0.0870
原	121	12.724	111.6	142.032	0.0783
二者差值	- 6.5	+ 0.036	+ 56	+ 7.161	+ 0.0087

从表 5- 24 中可以看出新配方较原配方优越，采用新配方后全年增加效益 47.64 万元。

第三节 均匀设计在药剂学方面的应用

一、甲氨蝶呤人血白蛋白微球制备工艺的优化

根据预试验的结果，了解影响微球粒径的主要因素有：白蛋白水溶液百分浓度  $x_1$  (%)，乳化搅拌速度  $x_2$  (rpm)，乳化时间  $x_3$  (min)，乳化剂用量  $x_4$  (ml)。各因素均取三个水平，进行拟水平处理填入表 5 - 25 中。

表 5 - 25 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$x_1$ (%)	20	20	20	30	30	30	40	40	40
$x_2$ (rpm)	250	250	250	350	350	350	450	450	450
$x_3$ (min)	2	2	2	4	4	4	6	6	6
$x_4$ (ml)	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.6

选择  $U_9(9^6)$  表，根据其使用表的规定选择 1, 2, 3, 5 四列组成  $U_9(9^4)$  表。将表 5 - 25 中对应的各因素各水平的数据填入  $U_9(9^4)$  表内，就构成了试验方案，按方案规定的条件进行试验，将试验结果附在  $U_9(9^4)$  表后面的栏目内就形成了表 5 - 26。

表 5 - 26  $U_9(9^4)$  均匀设计试验方案及结果表

条 件 试验号	因 素 $x_1$ (%)	$x_2$ (rpm)	$x_3$ (min)	$x_4$ (ml)	粒径 ( $\mu\text{m}$ )
1	1 (20)	2 (250)	4 (4)	7 (0.6)	8.58
2	2 (20)	4 (350)	8 (6)	5 (0.4)	4.43
3	3 (20)	6 (350)	3 (8)	3 (0.2)	5.66
4	4 (30)	8 (450)	7 (6)	1 (0.2)	3.38
5	5 (30)	1 (250)	2 (2)	8 (0.6)	8.76
6	6 (30)	3 (250)	6 (4)	6 (0.4)	9.55
7	7 (40)	5 (350)	1 (2)	4 (0.4)	8.15
8	8 (40)	7 (450)	5 (4)	2 (0.2)	6.76
9	9 (40)	9 (450)	9 (6)	9 (0.6)	6.89

将表 5 - 26 中数据输入计算机中，进行多元回归处理，得如下方程式：

$$y = 9.5217 + 0.1613X_1 - 0.0218X_2 - 0.1100X_3 + 1.5667X_4 \qquad \text{式 (5 - 13)}$$

$$R = 0.9415 \qquad F = 7.806 \qquad S = 0.9956 \qquad n = 9$$

查表（见附表二）得：

$$F_{4,4}^{0.05} = 6.39 \qquad F > F_{4,4}^{0.05}$$



所以 F 检验通过 ( $\alpha = 0.05$ )。

分析上述方程式可知,  $x_1$  的优化值以越小越好, 但考虑到微球制备量不宜太小, 故选定  $x_1$  的优化值为 25%;  $x_2$  和  $x_3$  的值越大越好, 分别选定 450rpm 和 6min;  $x_4$  值越小越好, 选定为 0.2ml。将上述优化条件, 代入式 (5-13) 中得预报的优化值为:

$$y = 3.39 (\mu\text{m})$$

按照上述优化条件进行实际操作, 实验结果为微球粒径为 3.37 ( $\mu\text{m}$ ), 与预报值基本一致。说明回归结果是可信的, 预测的结果是准确的。利用均匀设计法进行微球制备工艺条件的优化, 获得优化的制备工艺参数, 为定量地描述制备过程提供一个新的方法。

## 二、阿克拉霉素聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒制备条件优化

毫微粒 (Nanoparticles, NP) 是七十年代提出的新型药物载体, 其粒径、表面电荷与体内分布间关系的研究表明: 粒径在 50~300nm 范围, 表面带负电荷有利于肝脏浓集, 适宜作药物的肝脏靶向载体。阿克拉霉素 A (Aclacinomycin A, ACM) 是第二代代蒽环类抗肿瘤抗生素, 具有优先抑制 RNA 合成、抗癌谱广、作用较强等特点。目前临床应用仅限于冻干粉针剂型。为增加肝脏药物浓度及其维持时间, 降低药物对正常组织器官的细胞毒作用, 开发 ACM 的抗肝癌新剂型, 作者选用临床应用多年, 无毒副作用、可生物降解的医用  $\alpha$ - 氰基丙烯酸异丁酯 ( $\alpha$ - Isobutylcyanoacrylate, IBC) 为载体材料, 用均匀设计方法与微机技术优化了乳化制备法的条件。在优化条件下制备的产品乳黄色胶体溶液, 胶体颗粒的 Zeta 电位为 -14.08mV, 药物包封率为 94.57%, 载药量为 47.28%, 毫微粒粒径在  $84 \pm 31\text{nm}$ , 达到了实验设计要求。

### 实验部分

#### (一) 仪器与药品

Startorius 1712 型电子天平 (西德); L8-80M 型超速冷冻离心机 (美国 Beckman 公司); JEM-100SX 型透射电子显微镜 (日本电子公司); UV-250 型紫外分光光度计 (日本岛津); DDS-11 型电导仪 (上海第二分析仪器厂); WSO-II 型稳压稳流电泳仪 (江苏兴华分析仪器厂)。

阿克拉霉素 A, 由国家医药管理局四川抗菌素工业研究所提供;  $\alpha$ - 氰基丙烯酸丁酯, 由西安化工研究所提供; 聚醚 F-68, 由金陵石化公司表面活性剂研究所提供; 无水硫酸钠为 AR 试剂, 其余均为药用规格, 符合中国药典 1990 年版要求。

#### (二) 方法与结果

##### 1. 均匀设计与实验方法

单因素考察实验结果表明, 影响 ACM-IBC-NP 粒径、表面电荷及药物含量的主要因素是: IBC 浓度 ( $x_1$ )、ACM 浓度 ( $x_2$ )、聚醚 F-68 浓度 ( $x_3$ )、稳定剂 I 浓度 ( $x_4$ )、稳定剂 II 浓度 ( $x_5$ )、无水硫酸钠浓度 ( $x_6$ )、溶液 pH ( $x_7$ ) 等。由于因素数多, 为满足水平数至少二倍于因素数的要求, 使计算的结果可靠, 采用拟水平方法, 将各因素所取五个水平重复使用, 见表 5-27。按  $U_{15}(15^8)$  表安排试验。

表 5- 27 因素水平表

水平 因素	x <sub>1</sub> ( % )	x <sub>2</sub> ( % )	x <sub>3</sub> ( % )	x <sub>4</sub> ( % )	x <sub>5</sub> ( % )	x <sub>6</sub> ( % )	x <sub>7</sub>
1	0.40	0.04	0.50	0.02	0	0	1.5
2	0.40	0.04	0.50	0.02	0	0	1.5
3	0.40	0.04	0.50	0.02	0	0	1.5
4	0.80	0.08	1.00	0.06	0.25	0.08	2.0
5	0.80	0.08	1.00	0.06	0.25	0.08	2.0
6	0.80	0.08	1.00	0.06	0.25	0.08	2.0
7	1.20	0.12	1.50	0.10	0.50	1.60	2.5
8	1.20	0.12	1.50	0.10	0.50	1.60	2.5
9	1.20	0.12	1.50	0.10	0.50	1.60	2.5
10	1.60	0.16	2.00	0.14	0.75	2.40	3.0
11	1.60	0.16	2.00	0.14	0.75	2.40	3.0
12	1.60	0.16	2.00	0.14	0.75	2.40	3.0
13	2.00	0.20	2.50	0.18	1.00	3.20	3.5
14	2.00	0.20	2.50	0.18	1.00	3.20	3.5
15	2.00	0.20	2.50	0.18	1.00	3.20	3.5

表 5- 28 U<sub>15</sub> (15<sup>8</sup>) 均匀设计试验方案与结果

条 件 因素 试验号	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</sub>	x <sub>6</sub>	x <sub>7</sub>	y
1	1 (0.40)	2 (0.04)	4 (1.00)	7 (0.10)	11 (0.75)	13 (3.20)	14 (3.5)	36
2	2 (0.40)	4 (0.08)	8 (1.50)	14 (0.18)	7 (0.50)	11 (2.40)	13 (3.5)	46
3	3 (0.40)	6 (0.08)	12 (2.00)	6 (0.06)	3 (0.00)	9 (1.60)	12 (3.0)	43
4	4 (0.80)	8 (0.12)	1 (0.50)	13 (0.08)	14 (1.00)	7 (1.60)	11 (3.0)	46
5	5 (0.80)	10 (0.16)	5 (1.00)	5 (0.06)	10 (0.75)	5 (0.80)	10 (3.0)	49
6	6 (0.80)	12 (0.16)	9 (1.50)	12 (0.14)	6 (0.25)	3 (0.00)	9 (2.5)	42
7	7 (1.20)	14 (0.20)	13 (2.50)	4 (0.06)	2 (0.00)	1 (0.00)	8 (2.5)	30
8	8 (1.20)	1 (0.04)	2 (0.50)	11 (0.14)	13 (1.00)	14 (3.20)	7 (2.5)	25
9	9 (1.20)	3 (0.04)	6 (1.00)	3 (0.02)	9 (0.50)	12 (2.40)	6 (2.0)	20
10	10 (1.60)	5 (0.08)	10 (0.14)	10 (0.14)	5 (0.25)	10 (2.40)	5 (2.0)	27
11	11 (1.60)	7 (0.12)	2 (0.02)	2 (0.02)	1 (0.00)	8 (1.60)	4 (2.0)	29
12	12 (1.60)	9 (0.12)	9 (0.10)	9 (0.10)	12 (0.75)	6 (0.80)	3 (1.5)	25
13	13 (2.00)	11 (0.16)	1 (0.02)	1 (0.02)	8 (0.50)	4 (0.80)	2 (1.5)	12
14	14 (2.00)	13 (0.20)	8 (0.10)	8 (0.10)	4 (0.25)	2 (0.00)	1 (1.5)	32
15	15 (2.00)	15 (0.20)	15 (0.18)	15 (0.18)	15 (1.00)	15 (3.20)	15 (3.5)	27

按表 5- 28 的实验安排称取一定量 ACM，加入适量 0.1mol/L HCl 溶液。待药物分散溶解后，依次加入聚醚 F- 86 溶液、稳定剂Ⅰ和稳定剂Ⅱ溶液，调整 pH 至所需值，搅拌下滴加 IBC，搅拌 3h 后，加入无水硫酸钠，继续搅拌 1h 后，经 G3 玻璃砂漏斗过滤，即得产

品（乳黄色胶体溶液）。

## 2. 质量评价方法

### (1) 形态观察与粒径测定

取样品溶液，经超速冷冻离心分离后，取沉降物，加蒸馏水少量使之分散，滴于镀膜后的电镜制样铜网上，自然干燥后，放入电镜中观察形态并拍照，用测微尺随机测量电镜照片上粒子粒径，经放大倍数折算后，得粒子直径及其分布，每照片测量数目不少于 500 个。结果表明，在所列实验条件下，ACM- ICB- NP 为均匀规则的球形粒子，粒径分布符合肝脏靶向分布的粒径要求，且有粒径随 pH 值增高与 IBC 浓度增高而增大的趋向。

### (2) Zeta 电位测定

取样品溶液适量，置透析袋内透析至电导率低于  $50\mu\Omega^{-1}$  后，用电泳法测定 Zeta 电位。

### (3) 药物包封率与载药量测定

精密量取样品溶液 5ml 置玻璃蒸发皿中，在水浴上挥散干后，残留物用溶剂分散溶解，定容至一定体积后，用分光光度法测定吸收度，按标准曲线法计算其浓度  $c_1$ ；另取样品溶液适量，经超速冷冻离心后，取上层清液测定吸收度，按标准曲线法计算其浓度  $c_2$ 。以  $(c_1 - c_2/c_{IBC} \times 100\%)$  计算载药量 (DL)；以  $(1 - c_2/c) \times 100\%$  计算包封率 (ER)，式中 C 为处方 ACM 浓度。

## 3. 数据处理与结果分析

将均匀设计各次实验所得样品进行上述质量参数的测定，以 Zeta 电位、包封率 (ER)、载药量 (DL) 为指标，按下式综合评分，结果见表 5- 28 中的 y 值。

$$y = 100\% ER + 20\% DL - 70\% Zeta \quad \text{式 (5- 14)}$$

在 IBM 微机上对表 5- 28 中的数据进行多元逐步回归分析，得回归方程式如下：

$$y = 27.38 - 6.85x_1 - 31.24x_2 + 1.239x_3 + 46.13x_4 - 5.744x_6 + 7.840x_7 \quad \text{式 (5- 15)}$$

$$N = 15 \quad R = 0.9057 \quad F = 4.5637 \quad S = 6.6.4448$$

查表（见附表二）得：

$$F_{6.8}^{0.05} = 3.58 \quad F > F_{6.8}^{0.05}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.05$ )，回归方程显著。

由回归方程可知， $x_1$ 、 $x_2$  和  $x_6$  的系数为负值，在考察范围内它们的取值越小，y 值越大，所以优化条件时，它们宜取下限值； $x_3$ 、 $x_4$  与  $x_7$  的系数为正值，表明它们的取值越大，y 值越大，所以优化条件时，它们宜取上限值。 $x_5$  与 y 间相关性不明显，逐步回归分析时被去除，表明在所考察的范围内，其取值的变化对结果影响不大，可选择一适中的值，本实验定为 1.0%。经综合考虑，ACM- ICB- NP 制备的优化条件为： $x_1 = 0.3\%$ ， $x_2 = 0.15\%$ ， $x_3 = 3.0\%$ ， $x_4 = 0.02\%$ ， $x_5 = 1.0\%$ ， $x_6 = 0$ ， $x_7 = 2.5$ 。将优化条件代入方程式 (5- 15) 中得预测优化值：

$$y = 53$$

其区间估计

$$y = y \pm U_{\alpha} \cdot S = 53 \pm 12.6$$

即优化条件下制备的产品其评分应在  $53 \pm 12.6$  之间。

按上述优化条件进行试验，制备三批样品，其平均得分  $y = 56$ ，高于前 15 个试验号的结果，而且在预测范围内。

上述结果表明：应用均匀设计法优化毫微粒制剂的制备工艺条件科学性强，可信度高，重现性好。

三、白蛋白微球作为肝靶向给药载体的研究

近年来，微球作为抗癌药物靶向载体的研究非常引人注目，其中用于肝动脉栓塞的研究较成熟，已进入临床治疗阶段；而对注射用抗癌药物微球肝靶向给药的研究，因其技术要求高，涉及面广，尚属实验研究摸索阶段。微球的靶向原理是基于微球的大小和给药途径不同，与机体的物理和生物物理作用不同。已知肝脏大量存在的网状内皮细胞能对血液循环中  $0.1 \sim 2\mu\text{m}$  的颗粒产生内吞和融合作用。若通过药剂学的技术和手段将白蛋白载带抗癌药物制成  $0.1 \sim 2\mu\text{m}$  的抗癌药物微球，注射后大部分浓聚在肝脏，载带的药物释放而起效，达到肝靶向给药，使药物的选择性提高，增加疗效，减少毒性。本文基于制备理想的肝靶向微球是肝靶向给药的基础这一原则，将均匀设计方法用于乳化化学交联法制备白蛋白微球的工艺条件考察中，筛选了 6 个因素，12 个水平；辅以计算机进行数字正规化和多元逐步回归统计，优化出白蛋白微球的最佳制备工艺条件，并以此工艺制备了  $^{125}\text{I}$ -白蛋白微球。

(一) 材料与仪器

牛血清白蛋白， $^{125}\text{I}$ - NaI（中国原子能所），昆明种小白鼠（本校动物中心提供）。

电动搅拌器，CQ- 250 型超声波处理机，r- 免疫计数器，日本 S- 450 型电子扫描显微镜，Olympus 光学显微镜和显微摄影仪。

(二) 方法与结果

1. 均匀设计优化白蛋白微球的制备工艺

均匀设计方法安排试验：经预试验和总结文献资料，筛选对白蛋白微球的形成、外观、大小及分布有影响的 6 个因素，每个因素分成 12 个水平（拟水平），见表 5 - 29。根据均匀设计的原理和使用原则，将表 5 - 29 中的数据填入  $U_{12}$  ( $12^6$ ) 表中，形成试验方案。

表 5 - 29 因素水平表

因素 水平	$x_1$ 油品及黏度	$x_2$ 水/油	$x_3$ ( % ) 司盘 80 浓度	$x_4$ ( min ) 超声均化时间	$x_5$ ( M ) 甲醛浓度	$x_6$ ( min ) 固化时间
1	液体石蜡 (22.6242)	1/40	0	10	0.01	15
2	液体石蜡 (22.6242)	1/40	0	10	0.01	15
3	液体石蜡 (22.6242)	1/40	0	10	0.01	15
4	菜油 (73.7130)	1/60	1	15	0.05	30
5	菜油 (73.7130)	1/60	1	15	0.05	30
6	菜油 (73.7130)	1/60	1	15	0.05	30
7	香油 (59.3123)	1/80	3	20	0.10	45

续表

因素 水平	x <sub>1</sub> 油品及黏度	x <sub>2</sub> 水 / 油	x <sub>3</sub> ( % ) 司盘 80 浓度	x <sub>4</sub> ( min ) 超声均化时间	x <sub>5</sub> ( M ) 甲醛浓度	x <sub>6</sub> ( min ) 固化时间
8	香油 ( 59.3123 )	1 / 80	3	20	0.10	45
9	香油 ( 59.3123 )	1 / 80	3	20	0.10	45
10	蓖麻油 ( 585.7242 )	1 / 100	5	25	0.015	60
11	蓖麻油 ( 585.7242 )	1 / 100	5	25	0.015	60
12	蓖麻油 ( 585.7242 )	1 / 100	5	25	0.015	60

表 5 - 30 U<sub>12</sub> ( 12<sup>6</sup> ) 均匀设计试验方案与结果

条 件 试验号	因素 x <sub>1</sub> ( 黏度 )	x <sub>2</sub> ( V <sub>水</sub> / V <sub>油</sub> )	x <sub>3</sub> ( ml )	x <sub>4</sub> ( ml )	x <sub>5</sub> ( ml )	x <sub>6</sub> ( ml )	结果 ( 满分 65 )
1	22.6242	0.0250	0.4	20	1.44	60	19
2	22.6242	0.0167	3.0	10	0.80	45	31
3	22.6242	0.0167	0.6	25	0.16	30	26
4	73.9130	0.0125	4.0	15	2.61	15	20
5	73.9130	0.0100	1.0	10	0.95	60	28
6	73.9130	0.0100	5.0	20	0.19	45	20
7	59.3123	0.0250	0	15	2.16	30	35
8	59.3123	0.0250	1.2	25	1.44	15	25
9	59.3123	0.0167	0	20	0.16	60	30
10	585.7242	0.0125	2.4	10	2.61	45	44
11	585.7242	0.0125	0	25	1.74	30	52
12	585.7242	0.0100	3.0	15	0.95	15	52
优化号	585.7242	0.0100	0	10	0.19	15	59

白蛋白微球的制备，按表 5 - 30 的实验安排，将油相、乳化剂和白蛋白水相搅拌制成 W/O 型乳剂，超声均化，倾入搅拌的乙醚中，加入甲醛，搅拌固化，放置，离心，倾去上层油醚液，再用乙醚洗涤 3 ~ 4 次，挥尽乙醚，得固态的白蛋白微球。

数据处理与结果分析：将各种条件下制备的微球的外观、色泽、疏松程度、在水中分散的难易程度以及显微观察时微球成形的好坏、大小及均匀程度进行综合打分。满分为 65 分，使结果数字化。见表 5 - 30 结果栏。在 IBM 微机上将表 5 - 30 中的数据进行正规化处理，再进行多元逐步回归处理，得回归方程如下：

$$y = 0.4455 + 0.1793x_1 - 0.1437x_3 - 0.1134x_4 - 0.0941x_5 - 0.0924x_6$$
$$R = 0.9595 \quad S = 0.0249 \quad F = 13.9211 \quad N = 12$$

式 ( 5 - 16 )

查表 ( 见附表二 ) 得：

$$F_{5,6}^{0.01} = 8.75 \quad F > F_{5,6}^{0.01}$$

F 检验通过 (  $\alpha = 0.01$  )，回归方程显著。

分析回归方程结合实践经验确定制备白蛋白微球的最佳工艺条件为：x<sub>1</sub> = 585.7 ( 蓖

麻油),  $x_2 = 0.01$  (水/油 = 1/100),  $x_3 = 0$  (不加司盘 80),  $x_4 = 10$  (超声均化 10min),  $x_5 = 0.01M$  (甲醛 0.19ml),  $x_6 = 15$  (固化 1.5min)。将优化条件的数据正规化后代入方程式 (5-16) 中得优化条件下优化结果的预测值:

$$y = 0.6248$$

其区间估计

$$y = y \pm U_{\alpha} \cdot S = 0.6248 \pm 0.089$$

即优化号的结果应在 0.5349 ~ 0.7147 之间。

按优化条件安排实验, 所得白蛋白微球的得分为 59 (即  $y = 0.5900$ ), 在预报范围内, 较前 12 个实验号的结果都好。

## 2. $^{125}\text{I}$ - 白蛋白微球的制备及稳定性考查

取适量  $^{125}\text{I}$ - NaI 加到含白蛋白的水相中, 混匀, 按上述优化工艺条件制备  $^{125}\text{I}$ - 白蛋白微球, 其外观、水平中分散和显微观察与前述白蛋白微球一致。将适量  $^{125}\text{I}$ - 白蛋白微球混悬于 0.1% 吐温 80 生理盐水中, 超声分散均匀, 精密量取微球液测其总放射性, 放置 24h, 离心, 分取上清液测游离放射性。结果表明, 本法制备的  $^{125}\text{I}$ - 白蛋白微球其载上的同位素稳定性较好, 不容易游离。

## 3. 小鼠对白蛋白微球的耐受性

用 0.1% 吐温 80 生理盐水将白蛋白微球配制成 5mg/ml 的混悬液。将 8 只体重 18 ~ 22g 的健康小鼠分为 2 组, 每组 4 只; 一组每只尾部静脉注射 0.2ml, 另一组每只尾部静脉注射 0.4ml; 观察 48h, 未见发生任何异常反应, 更未见死亡。说明小鼠对白蛋白微球的耐受性良好, 20g 体重的小鼠一次可耐 2mg 微球。

## 4. $^{125}\text{I}$ - 白蛋白微球的体内分布研究

将 45 只体重 18 ~ 22g 的健康小鼠随机分 9 组, 每组 5 只, 每只尾部静脉注射 2.5mg/ml 的  $^{125}\text{I}$ - 白蛋白微球液 (0.1% 吐温 80 生理盐水) 0.2ml, 定期处死各组小鼠, 对每只小鼠分别摘取脾、肝、肾、胃、心、肺、甲状腺和脑, 同时取血样, 测放射性, 并同时取 0.2ml 同浓度的  $^{125}\text{I}$ - 白蛋白微球液测其放射性。以各组织器官的放射性与注入的总放射性比, 求得各组织器官中白蛋白微球的分布量占注入总量的百分比。

实验结果表明, 本优化条件制备的  $^{125}\text{I}$ - 白蛋白微球, 静脉注射后大部分浓集至肝脏, 注射后 15min 左右, 在肝脏中的浓度达最大, 约为注入剂量的 68%, 其次是肺部, 最大量为注入剂量的 12.63%, 血和其他组织器官中的微球量很少。随着时间的延长, 肝脏中的微球逐渐减少, 24h 后仍有 20% 注入剂量的微球留聚在肝脏。由此可见, 该白蛋白微球在肝脏特异性地分布浓集是显著的, 验证了本课题的设计思想, 达到了预期的目的。

## 四、均匀设计在芦丁控释片研究中的应用

芦丁 (Rutin, 芸香苷, 维生素 P) 是一种从植物中提取的黄酮类化合物, 具有多方面的生理活性, 临床常用于防治脑溢血、高血压、视网膜出血、紫癜和急性出血性肾炎, 治疗慢性支气管炎; 效果肯定, 副作用少, 并且价廉易得; 但其溶解度小, 生物利用度低, 为此作者研制芦丁 HPMC 控释片, 以此来减慢药物释放的速度, 减少用药次数, 提高生物

利用度，从而提高疗效。

(一) 材料与方法

1. 材料

TU- 1201 紫外可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司), RCZ- 5A 型智能药物溶出仪 (天津大学精密仪器厂), TDP 单冲压片机 (上海第一制药机械厂)。芦丁 (四川彭县植化厂, 批号 001107), 羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、可压性淀粉 (pregelatinized starch)、微晶纤维素 (MCC) (泰安瑞泰纤维素有限公司), 硬酯酸镁 (药用), 分析用试剂 (分析纯)。

2. 方法

采用均匀设计法安排试验。主药芦丁量固定为 100g, 设三因素七水平, 其中考察羟丙基甲基纤维素 (A)、可压性淀粉 (B)、微晶纤维素 (C), 按  $U_7 (7^6)$  表之 1, 2, 3 列安排试验, 因素水平见表 5- 31。加入硬脂酸镁适量, 压制成片, 以体外累积溶出百分率综合评分作为考察指标, 试验设计及结果见表 5- 32。

表 5- 31 均匀设计因素水平

水平	因 素		
	A (g)	B (g)	C (g)
1	30	90	10
2	35	95	15
3	40	100	20
4	45	105	25
5	50	110	30
6	55	115	35
7	60	120	40

表 5- 32  $U_7 (7^3)$  均匀设计试验方案及结果 \*

试验号	因 素			结 果		
	A (g)	B (g)	C (g)	$F_2$	$F_{10}$	$y = 100 - F_2 + F_{10}$
1	30	95	20	56.9	97.2	140.3
2	35	105	35	55.3	95.0	139.7
3	40	115	15	47.7	92.6	144.9
4	45	90	30	40.3	90.1	149.8
5	50	100	10	35.5	88.7	153.2
6	55	110	25	32.6	84.2	151.6
7	60	120	40	28.9	76.2	147.3

\* 注：表中结果为药物在  $F_2$  和  $F_{10}$  的累积溶出百分率,  $y$  为实验结果综合评分。

利用均匀设计程序，通过微型计算机计算得回归方程：

$$y = 150.4000 + 5.4091A - 2.1623B - 2.1403C$$

式 (5- 17)

标准偏差： $S = 1.4167$ ，复相关系数： $R = 0.9821$ ，F 检验值： $F = 27.1400$ 。

查表（见附表二）得：

$$F_{3,3}^{0.05} = 9.28 \quad F > F_{3,3}^{0.05}$$

F 检验通过（ $\alpha = 0.05$ ）。

### 3. 最佳条件的判定

由上述实验可得出如下的最佳处方：芦丁 100g，羟丙基甲基纤维素 60g，可压性淀粉 90g，微晶纤维素 10g，硬脂酸镁适量。

### 4. 优化处方的验证

按上述优化处方，制备芦丁控释片的样品，处方粉末流动性好，不黏冲，片剂外观光洁，体外释放特性良好，释放度测定结果令人满意。优化处方实验指标为 156.4，高于表 5-32 中的值。以 0.5~12h 累积释放百分率（Q）对时间 t 拟合，拟合曲线符合 Higuchi 方程， $t_{0.5} = 4.23h$ ， $t_{0.9} = 10.86h$ 。

## （二）结果

本文采用均匀设计法进行实验，筛选出优化处方，与正交试验比较节省大量实验，简便快速，且有效。实验观察指标同时兼顾了处方是否有突释（ $F_2$ ）和处方是否溶出完全（ $F_{10}$ ）两个方面。

从回归方程可以看出，HPMC 是芦丁控释片体外释放特性的主要影响因素，符号为正，HPMC 用量越大，芦丁释放速率越慢。优化时，作者取其较高值（HPMC 与主药比例 0.6:1）可压性淀粉和微晶纤维素在回归方程中系数符号为负，作者取其低值，主要用作稀释剂和润滑剂，优化处方实验结果高于表 5-32 中的值，说明优化成功。由于可压性淀粉及 MCC 的存在，药物释药机理是扩散和溶蚀协同作用的过程，故释药曲线符合 Higuchi 方程。

## 五、均匀设计法筛选双氯芬酸钠经皮离子导入凝胶剂

离子导入是利用电场促进药物离子通过皮肤转运的一种物理促渗手段，可提高药物的局部浓度，以产生较好的治疗作用。研究表明，离子导入对一些非甾体抗炎药的经皮渗透有显著促进作用，但药物经皮离子导入剂型的设计与制备研究较少。

双氯芬酸钠能有效地渗入关节囊和滑液，并在其中保持比血浆中更高的药物浓度，多次给药无蓄积，它在血中消除较快，而在滑液中维持时间较长，对局部应用治疗关节炎有利。目前临床理疗科用于离子导入的药物剂型比较粗糙，高建青等选择双氯芬酸钠制成亲水凝胶，采用均匀设计法考察以不同处方离子导入时药物的经皮渗透率，并筛选获得较好的双氯芬酸钠离子导入凝胶，为其临床应用打下基础。

### （一）实验材料

双氯芬酸钠（江苏常州卜弋生化制药厂）；月桂氮杂酮（广州助剂化工厂）；羧甲基纤维素钠（CMC-Na，上海化学试剂采购站）；聚乙烯吡咯烷酮（PVP，上海化学试剂采购供应站）；聚乙烯醇 0488（PVA 0488，北京有机化工厂）；羟丙甲纤维素（HPMC，福州第二化工厂）；改良 Franz 扩散池及 Ag/AgCl<sub>2</sub> 电极（自制）。



(二) 均匀设计因素与水平

经预试验和总结文献资料，根据均匀设计的原理和使用原则，取 PVP 为固定量，选择双氯芬酸钠凝胶中 PVA 用量 ( $x_1$ )、CMC - Na 用量 ( $x_2$ )、HPMC 用量 ( $x_3$ )、丙二醇用量 ( $x_4$ )、月桂氮䓬酮用量 ( $x_5$ ) 和甘油用量 ( $x_6$ ) 6 个因素，每个因素 12 个水平，以双氯芬酸钠凝胶的离子导入透皮速率作为  $y$  值来进行药物凝胶的筛选。选择  $U_{12}$  ( $12^6$ ) 表进行处方设计，实验安排见表 5 - 33。

表 5 - 33 均匀设计因素水平

	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$
1	1.5	0	0	0	0	0
2	3	1	1	5	1.5	1.5
3	5	2	2	10	3	3
4	8	3	3	15	5	5
5	1.5	0	0	0	0	0
6	3	1	1	5	1.5	1.5
7	5	2	2	10	3	3
8	8	3	3	15	5	5
9	1.5	0	0	0	0	0
10	3	1	1	5	1.5	1.5
11	5	2	2	10	3	3
12	8	3	3	15	5	5

将表 5 - 33 中的数据填入  $U_{12}$  ( $12^6$ ) 表中，形成均匀设计试验表 5 - 34。

表 5 - 34  $U_{12}$  ( $12^6$ ) 均匀设计试验方案

试验号	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$
1	1.5	2	3	15	0	1.5
2	3	0	1	10	0	3
3	5	2	0	10	0	5
4	8	0	2	5	1.5	0
5	1.5	2	1	0	1.5	3
6	3	0	1	0	1.5	5
7	5	3	2	15	3	0
8	8	1	0	15	3	1.5
9	1.5	3	3	10	3	5
10	3	1	1	5	5	0
11	5	3	0	5	5	1.5
12	8	1	2	0	5	3

各处方双氯芬酸钠离子导入透皮速率见表 5 - 35。

表 5- 35 各处方药物凝胶的体外透皮速率

处方号	体外透皮速率 [ $\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{cm}^2)$ ]
1	$18.4 \pm 1.05$
2	$16.6 \pm 4.54$
3	$18.6 \pm 4.46$
4	$109 \pm 15.7$
5	$55.3 \pm 7.05$
6	$28.8 \pm 7.96$
7	$59.8 \pm 11.5$
8	$89.0 \pm 23.7$
9	$86.7 \pm 29.1$
10	$103 \pm 23.5$
11	$49.4 \pm 6.90$
12	$17.0 \pm 1.29$

将实验结果数据在微型计算机上进行处理，采用多元非线性逐步回归法，得回归方程：

$$y = 88.75633 - 13.26632x_6 - 2.636556x_4^2 - 2.334506x_1x_2 - 4.09186x_2x_5 + 4.62718x_2x_6 + 2.28263x_4x_5 \quad \text{式 (5- 18)}$$

$$N = 12 \quad S = 14.48496 \quad R = 0.9315851 \quad F = 31.74151$$

F 检验表明具有显著性。从方程可知： $x_2x_6$  和  $x_4x_5$  的交互作用非常显著， $x_2x_5$  的交互作用显著并且在方程中为一负系数，说明 CMC- Na 的存在可能影响月桂氮䓬酮的作用， $x_6$  的负性作用也非常明显，显示甘油的存在不利于药物的渗透。

采用逐步向量法求最佳值，并根据实际经验将  $x_2$  和  $x_6$  定为最小， $x_2 = 0$ ， $x_6 = 0$ ； $x_4$  和  $x_5$  为中间值时较好，所以取  $x_4 = 5$ 、 $x_5 = 3$ ； $x_3$  不作为影响因素列入，考虑到外观及成型性，选择  $x_1 = 8$ ， $x_3 = 2$  为优化条件。代入方程式 (5- 18) 中得到  $y = 116.5$ ，允许范围  $y = 116.5 \pm 1.96 \times 14.48 = 88.12 [\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{cm}^2)] \sim 144.9 [\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{cm}^2)]$ 。

根据选定的处方所制备的凝胶，离子导入实验得到透皮速率为  $116.8 \pm 21.9\mu\text{g}\cdot(\text{h}\cdot\text{cm}^2)$ ，在允许范围之内。而且此药物凝胶外观及保湿性均较理想。从而为双氯芬酸钠凝胶的经皮离子导入提供了一种较好的剂型。

从体外释药试验结果（见表 5- 36）中的相关系数可知，所制备的双氯芬酸钠凝胶呈零级释放，被动扩散时，凝胶释药速率为  $1.19 \pm 0.23\text{mg}/(\text{h}\cdot\text{cm}^2)$ ，5min 内释药约 1%，30min 约释放 5%，1h 释药约 10%，2h 内释药 17.4%，给予  $0.1\text{mA}\cdot\text{cm}^2$  的电场时释药速率达到  $2.23 \pm 0.84\text{mg}/(\text{h}\cdot\text{cm}^2)$ ，30min、1h 及 2h 的释药百分率分别为 8.27%、17.1% 和 31.3%，与药物凝胶经皮渗透速率相比，说明双氯芬酸钠经皮渗透的限速屏障主要为皮肤角质层而不是药物从凝胶中的释放。

表 5-36 凝胶体外释药速率

释药方式	透皮速率 (mg/h·cm <sup>2</sup> )	相关系数
被动扩散	1.19 ± 0.23	0.9984
电场下扩散	2.23 ± 0.84	0.9985

## 第四节 均匀设计在药物分析领域的应用

### 一、流动注射分析——在线萃取分光光度法快速测定硫酸阿托品片的含量均匀度

片剂含量均匀度的检查是一种受随机因素严重影响的抽样检查。为了减小取样误差，样本容量就要足够大，因而所用分析方法的快速性就成为其适用性的一个重要条件。本文在充分研究了用于硫酸阿托品含量测定的众多分析方法后。采用 FIA (Flow Injection Analysis)——流动注射分析法进行硫酸阿托品片的含量均匀度的检查，分析条件的优化用均匀设计进行，获得与中国药典一致结果。分析速度为 60 样/h，回收率为 100.0%，相对标准差为 0.7%，最低检测浓度为 0.24μg/ml。

影响流动性注射分析结果的因素甚多，主要有取样量、显色溶液的浓度、萃取管长度及载流、试剂和氯仿的流速。

预试验结果表明，在硫酸阿托品片含量均匀度检查中，中国药典 1985 年版二部所用比色法的显色溶液的浓度是适当的，在分析条件的优选中可不作为考察因素；预试验结果还表明萃取管的长度在一定范围内对分析结果有严重影响，在分析条件下的优选中需要安排较多的水平进行考察。将要考察的因素及其范围确定如下：

A：采样环长 (cm)	5 ~ 30
B：萃取管长 (cm)	40 ~ 240
C：载流流速 (ml/min)	0.88 ~ 2.64
D：试剂流速 (ml/min)	0.88 ~ 2.64
E：氯仿流速 (ml/min)	0.88 ~ 2.64

根据优化的需要，将 B 因素的考察范围平均分成 11 个水平；A 因素分成 6 个水平；载流、试剂和氯仿的流速都分成 5 个水平；水平少的因素用拟水平的办法拟合成 11 个水平，列入表 5-37 内。

表 5-37 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	5	5	10	10	15	15	20	20	25	25	30
B	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240
C	0.88	0.88	0.88	1.5	1.5	1.77	1.77	2.24	2.24	2.64	2.64
D	0.88	0.88	0.88	1.5	1.5	1.77	1.77	2.24	2.24	2.64	2.64
E	0.88	0.88	0.88	1.5	1.5	1.77	1.77	2.24	2.24	2.64	2.64

选择  $U_{11} (11^{10})$  表, 根据其使用表的规定, 选取其中的 1, 2, 3, 5, 7 列组成  $U_{11} (11^5)$  表。把 A, B, C, D, E 五个因素分别放在  $U_{11} (11^5)$  表的 5 列上面, 将对应的各因素的各水平填入表内, 试验方案就安排好了, 如表 5-38 所示。

表 5-38  $U_{11} (11^5)$  均匀设计试验方案及结果

条 件 试验号	因素	A	B	C	D	E	结果 (mg/ml)		
							吸光度 A	存储时间 T	A/T
1		1 (5)	2 (60)	3 (0.88)	5 (1.215)	7 (1.77)	0.229	56"	0.246
2		2 (5)	4 (100)	6 (1.77)	10 (2.64)	3 (0.88)	0.345	1'20"	0.259
3		3 (10)	6 (140)	9 (2.24)	4 (1.15)	10 (2.64)	0.548	38"	0.865
4		4 (10)	8 (180)	1 (0.88)	9 (2.24)	6 (1.77)	0.307	1'24"	0.219
5		5 (15)	10 (200)	4 (1.15)	3 (0.88)	2 (0.88)	0.686	1'45"	0.392
6		6 (15)	1 (40)	7 (1.77)	8 (2.24)	9 (2.24)	0.334	38"	0.527
7		7 (20)	3 (80)	10 (2.64)	2 (0.88)	5 (1.15)	0.730	56"	0.782
8		8 (20)	5 (120)	2 (0.88)	7 (1.77)	1 (0.88)	0.556	1'48"	0.309
9		9 (25)	7 (160)	5 (1.15)	1 (0.88)	8 (2.24)	0.471	1'6"	0.428
10		10 (25)	9 (200)	8 (2.24)	6 (1.77)	4 (1.15)	0.672	1'8"	0.593
11		11 (30)	11 (240)	11 (2.64)	11 (2.64)	11 (2.64)	0.636	43"	0.888

按照表 5-38 中安排的条件进行试验, 把各试验号的结果分别填入表 5-38 后面的栏目内。

利用 BASIC 语言编制的多元逐步回归程序, 在微机上对表 5-38 中的数据进行回归处理。得如下回归方程式:

$$y = 0.324 + 1.715A - 0.089B + 0.193D - 0.471E - 4.692A^2 + 0.038B^2 + 0.078C^2 - 0.080D^2 + 0.172E^2 \quad \text{式 (5-19)}$$

$$R = 0.9999 \quad F = 108 \quad S = 0.25 \quad N = 11$$

y 为 A/T 值, y 越大结果越好。

查表 (见附录二) 得:

$$F_{9,1}^{0.1} = 59.9 \quad F > F_{9,1}^{0.1}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.1$ )。

结合实践经验及专业知识分析上述方程, 选择优化条件如下: A = 18, B = 240, C = 2.64, D = 1.15, E = 2.24, 代入式 (5-19) 中得:

$$y = 0.954$$

即在优化条件下进行试验、优化号的结果 (A/T) 计算值为 0.954。

按照优化条件安排试验, 优化号的实际结果 (A/T) 为 0.960。与预测值比较接近, 比前 11 个试验号的结果都好。

综合上述试验结果, 选择优化的试验条件为: 萃取管长 240cm, 采样环长 18cm, (ID1.19mm), 载流、试剂、氯仿的流速分别为 2.64, 1.15 及 2.24ml/min, 泵速 40r/min, 记录仪量程 10mV, 纸速 4mm/min, 进样体积 200 $\mu$ l。

本文建立的流动注射分析法的线性范围为  $5 \sim 60 \mu\text{g/ml}$ ，相对标准差为  $0.7\%$ 。该片剂所含的辅料对测定结果无影响。本法和中国药典法测定硫酸阿托品回收率的结果一致。

本文不仅简化了硫酸阿托品片含量均匀度检查法（药典法）的分析过程（包含传统的萃取、分离），而且解决了药典法分析速度慢、污染环境、重现性差等问题。可以预见，FIA 将为快速、准确地测定片剂含量均匀度提供一条新途径。

## 二、均匀设计法考察影响活性炭吸附替硝唑的因素

大量文献报道，活性炭对硝基咪唑类药物如甲硝唑、替硝唑等有较强的吸附作用。王长虹等在配制替硝唑葡萄糖注射液的过程中，发现活性炭对替硝唑具有明显的吸附作用，使其含量下降。因此，作者通过均匀设计法对活性炭吸附替硝唑的影响因素，如药物浓度、加炭量、pH、加热温度、加热时间等进行多因素实验考察，为替硝唑葡萄糖注射液的配制提供科学的依据。

### （一）仪器与试剂

DMS-100 型紫外分光光度计及 DS-15 数据站（美国 Varian Co）；753WB I 型紫外可见分光光度计（上海光学仪器厂）、小型三用恒温水浴箱（ $37 \sim 100^\circ\text{C}$ ）（北京医疗设备厂）；WZZ-2 旋光仪（上海物理光学仪器厂）；pHS-3C 型精密 pH 计（上海雷磁仪器厂）；替硝唑（印度产，批号 77371）；767 医用活性炭（上海活性炭厂）。

### （二）方法

研究发现活性炭吸附替硝唑实验影响活性炭吸附的主要因素有药物浓度、加炭量、温度、pH、时间等。根据预试验结果，作者用均匀设计法对以上影响活性炭吸附替硝唑的因素进行考察。考察的因素及其范围为：替硝唑浓度（ $x_1$ ） $0.2\% \sim 2\%$ ，pH（ $x_2$ ） $3.0 \sim 7.5$ ，温度（ $x_3$ ） $50 \sim 100^\circ\text{C}$ ，加炭量（ $x_4$ ） $0.02\% \sim 0.35\%$ ，时间（ $x_5$ ） $10 \sim 30\text{min}$ 。

将上述各因素及其考察范围分成 10 水平（拟水平法），形成因素水平表，见表 5-39。

表 5-39 均匀设计因素水平表

水平	因 素				
	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$
1	0.2	3.0	60	0.02	10
2	0.4	3.5	70	0.05	15
3	0.6	4.0	80	0.08	20
4	0.8	4.5	90	0.11	25
5	1.0	5.0	100	0.14	30
6	1.2	5.5	60	0.17	10
7	1.4	6.0	70	0.20	15
8	1.6	6.5	80	0.23	20
9	1.8	7.0	90	0.26	25
10	2.0	7.5	100	0.30	30

选择  $U_{11}$  ( $11^{10}$ ) 表, 去掉最后一行成为  $U_{10}$  ( $10^{10}$ ) 表, 根据其使用表的规定, 选择其中的 1、2、3、5、7 列组成  $U_{10}$  ( $10^5$ ) 表, 将表 5-39 中对应各因素的各水平填入均匀设计表中, 形成实验方案见表 5-40。按表 5-40 安排实验, 以  $(C/C_0) \times 100\%$  为评价指标考察活性炭对替硝唑的吸附程度, 将各实验号的测定结果填入表 5-40 后面的结果栏内。

表 5-40  $U_{10}$  ( $10^5$ ) 均匀设计试验方案及结果表

试验号	因素水平					结果 ( $C/C_0$ )
	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$\times 100\%$
1	1 (0.2)	2 (7.0)	3 (80)	5 (0.14)	7 (15)	$76.7 \pm 1.0$
2	2 (0.4)	4 (6.0)	(60)	(0.30)	(20)	$72.16 \pm 0.6$
3	3 (0.6)	6 (5.0)	(90)	(0.11)	(30)	$94.21 \pm 0.11$
4	4 (0.8)	8 (4.0)	(60)	(0.26)	(10)	$87.8 \pm 0.4$
5	5 (1.0)	10 (3.0)	(90)	(0.08)	(15)	$98.1 \pm 0.4$
6	6 (1.2)	1 (7.5)	(70)	(0.23)	(25)	$91.13 \pm 0.24$
7	7 (1.4)	3 (6.5)	(100)	(0.05)	(30)	$100.3 \pm 0.6$
8	8 (1.6)	5 (5.5)	(70)	(0.20)	(10)	$93.8 \pm 0.5$
9	9 (1.8)	7 (4.5)	(100)	(0.02)	(20)	$100.0 \pm 0.0$
10	10 (2.0)	9 (3.5)	(80)	(0.17)	(25)	$94.9 \pm 1.5$

将表 5-40 中的数据用逐步回归程序进行多元回归处理, 得回归方程:

$$y = 104.0 + 72.19x_1 + 1.103x_5 - 9.882x_1^2 - 0.0012x_3^2 - 0.5291x_1x_3 - 7.901x_2x_4 - 2.374x_3x_4 - 0.0060x_3x_5 \quad \text{式 (5-20)}$$

复相关系数  $R = 1$ ,  $S = 0.0036$ ,  $F = 999999.9$ 。

查表 (见附录二) 得:

$$F_{8,1}^{0.01} = 5981.448 \quad F > F_{8,1}^{0.01}$$

则 F 检验通过 ( $\alpha = 0.01$ )。方程显著。

经程序分析得优化条件为:  $x_1 = 1.9$ ,  $x_2 = 3.2$ ,  $x_3 = 60$ ,  $x_4 = 0.02$ ,  $x_5 = 10$ 。结合替硝唑和葡萄糖在 pH 4.0 时均较稳定, 因此将 pH 调整为 4.0, 其他条件不变, 按优化条件进行验证实验, 结果为  $99.6\% \pm 0.8\%$ 。这一结果使人满意。

(三) 结论

在配制替硝唑葡萄糖注射液过程中, 加入一定量的活性炭, 在提高注射液的澄明度、吸附热原及起到助滤等作用的同时, 活性炭对替硝唑也有较强的吸附作用, 并且随着活性炭加入量的增加, 加热时间的延长, 其吸附量也逐渐增加。通过以上均匀设计实验的结果也验证了这个结论。

根据实验结果, 对替硝唑葡萄糖注射液的配制工艺进行调整, 即采用浓配法, 称取处方量的葡萄糖用注射用水溶解成浓度为 50% 左右的浓溶液, 加适量盐酸调 pH 4.0 ~ 4.5, 加入活性炭煮沸 20min, 关闭蒸汽待凉至 60 左右, 加入处方量的替硝唑搅拌 10min, 使

完全溶解。过滤脱炭，加入注射用水使成全量，精滤灌封，115℃ 湿热灭菌 30min。按照以上工艺配制后的替硝唑葡萄糖注射液经全面质量检查，其含量、pH、澄明度、微粒、热原等项目均符合质量要求。证明通过上述均匀设计实验优化的工艺条件是可行的。

### 三、均匀设计法在薄层分析中的应用

崔成等在试验中使用计算机模拟筛选的方法，解决了一个多指标，并且是复杂极值求解的最佳条件摸索问题。

测定药物成分的薄层色谱问题中，展开剂常由多种试剂混合组成。为摸索各试剂在混合剂中用量的最佳配比，采用均匀设计的方法，选用  $U_9(9^4)$  表，试验因素、水平及结果如表 5-41 所示。其中试验指标由斑点比移值  $R$  与圆点形状综合确定优势。

表 5-41  $U_9(9^4)$  均匀设计试验方案及结果

试验号	$x_1$ EtOAc	$x_2$ $H_2O$	$x_3$ HCOOH	$x_4$ 冰醋酸	试验结果指标	
					比移值	斑点赋分
1	7.0	1.0	1.2	1.6	0.861	1
2	8.0	2.5	0.6	1.4	0.521	3
3	9.0	4.0	0	1.2	0.213	5
4	10.0	0.5	1.4	1.0	0.553	2
5	11.0	2.0	0.8	0.8	0.310	7
6	12.0	3.5	0.2	0.6	0.093	6
7	13.0	0	1.6	0.4	0.312	4
8	14.0	1.5	1.0	0.2	0.172	8
9	15.0	3.0	0.4	0	0.044	9

#### 二次回归模型及分析

由于试剂之间一般存在交互作用，所以考虑采用逐步回归分析方法，经计算机统计软件处理后，所得结果如下：

$R_f$  值的回归方程为：

$$R_f = 0.1889 - 0.0520x_2 + 0.1599x_4^2 + 0.0133x_2x_3 + 0.1562x_3x_4 \quad \text{式 (5-21)}$$

$$RR = 0.99995$$

各项对应的标准回归系数分别为： $b_1 = -0.2732$ ； $b_2 = 0.5579$ ； $b_3 = 0.0316$ ； $b_4 = 0.3985$ 。

由于  $RR$  值较大，方程可以使用。在标准回归系数中第二项 ( $x_4^2$ ) 值最大，表明冰醋酸对  $R_f$  值的影响最大，呈正比关系；而第一项 ( $x_2$ ) 为负值，即水的作用将降低  $R_f$  值。

斑点赋分值回归方程为： $y = 0.8603 + 0.3965x_1 + 1.5625x_2x_3 - 2.6258x_3x_4$  式 (5-22)

$RR = 0.97145$

各项对应的标准回归系数分别为： $b_1 = 0.3965$ ； $b_2 = 0.3540$ ； $b_3 = -0.6377$ 。

由于  $RR$  值较大，方程可以使用。在标准回归系数中，第一、二项（前三个因素）值较大，而第三项（ $HCCOH$  与冰醋酸的交互作用）绝对值最大，且为负值，表明为提高分离效果需要降低冰醋酸的用量。

#### 最佳配比条件的筛选

把两项指标综合起来考虑，期望斑点赋分越高越好，但却要求  $R_f$  趋近于 0.5 为好。这样一个较为复杂的分析，如果采用一般的分析方法，如微积分求极值的方法等，则较为困难。为此，作者设计了一个计算机“拉网格”的方法来解决。即以 4 个因素取值范围内的各不同同剂量彼此搭配，可组成  $9^4$  种条件。用计算机程序代入前面求出的回归模型中预测各配比条件下的  $R_f$  值和斑点赋分，再加以比较筛选出较好的搭配条件。作者在  $|R_f - 0.5| < 0.01$  和  $y > 14$  下筛选出 5 组较好的配比方案。经实践检验，而后分析，确定最佳配比条件为乙酸乙酯 14.0，水 1.5，甲酸 1.6，冰醋酸 0。

#### 结论

均匀设计法较正交设计法所用的试验点更少，但因其不具备可比性而数据分析过程较难。如今，应用计算机程序来解决繁杂的计算问题例如本试验中使用的多元回归分析，已经不成问题。因此，采用均匀设计法来解决多因素问题不仅是可行的，而且是有效的。

上面的研究实例采用计算机“拉网格”的方法，通过计算机模拟筛选最佳因素搭配的做法是一种有益的探索。在多因素分析中，药学工作者往往希望方法简单实用。使用微积分求极值、线性规划等方法难于掌握。“拉网格”模拟筛选的方法，不仅程序易于编制，而且易于使用，分析过程具有直观性和快捷性。因此它是一种适合推广的做法。

### 四、均匀设计在硫软膏含量测定条件选择中的应用

硫软膏为中国药典和中国医院制剂规范收载的外用制剂。当药学工作者测定其含量时，结果受配制后的亚硫酸钠溶液放置时间和测定试剂的影响，而采用均匀设计对其含量测定条件进行探讨，结果满意。

#### 仪器与药品

AEL-120 电子天平（湘仪厂）；冷凝管。烧瓶等。无水亚硫酸钠、甲醛溶液、乙酸（均为分析纯）；碘液  $0.1000\text{mol/L}$ ，淀粉指示剂。

根据文献报道和预备实验的结果以及硫软膏含量测定的四个因素，将要考察的因素及其范围确定如下：

A：无水亚硫酸钠（g）	0.05 ~ 0.45
B：甲醛（ml）	0.4 ~ 2.0
C：乙酸（ml）	0.7 ~ 1.5
D：时间（min）	5 ~ 30

将 A、B、C、D 四因素的考察范围划分为 9 个水平，列于表 5-42 内。



表 5- 42 均匀设计因素水平表

水平	因 素			
	A	B	C	D
1	0.05	0.4	0.7	5
2	0.10	0.6	0.8	10
3	0.15	0.8	0.9	15
4	0.20	1.0	1.0	15
5	0.25	1.2	1.1	20
6	0.30	1.4	1.2	20
7	0.35	1.6	1.3	25
8	0.40	1.8	1.4	25
9	0.45	2.0	1.5	30

选择  $U_9(9^6)$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1、2、3、5 列组成  $U_9(9^4)$  表，把 A、B、C、D 四因素分别放在  $U_9(9^4)$  表 1、2、3、5 列上面，将对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5- 43 所表示的那样。

 表 5- 43  $U_9(9^4)$  均匀设计试验方案及结果

试验号	因 素				Target calc.	相对误差
	A	B	C	D	Y (calc./found)%	
1	1 (0.05)	2 (0.6)	4 (1.0)	7 (25)	7.38/4.94	- 49.56
2	2 (0.10)	4 (1.0)	8 (1.4)	5 (20)	7.78/9.38	+ 17.06
3	3 (0.15)	6 (1.4)	3 (0.9)	3 (15)	7.80/9.43	+ 17.30
4	4 (0.20)	8 (1.8)	7 (1.3)	1 (5)	8.24/7.46	- 10.50
5	5 (0.25)	1 (0.4)	2 (0.8)	8 (25)	9.23/9.81	+ 5.91
6	6 (0.30)	3 (0.8)	6 (1.2)	6 (20)	9.62/9.89	+ 2.71
7	7 (0.35)	5 (1.2)	1 (0.7)	4 (15)	9.64/9.72	+ 0.82
8	8 (0.40)	7 (1.6)	5 (1.1)	2 (10)	10.03/9.26	- 8.33
9	9 (0.45)	9 (2.0)	9 (1.5)	9 (30)	10.15/10.0	- 1.57

### 数据处理及结果

将表 5- 43 中的数据，经统计处理得回归方程：

$$y = 7.2050 + 8.9370A - 0.6861B + 0.4148C - 0.01074D \quad \text{式 (5- 23)}$$

$R = 0.6461$ ， $F = 0.7164$ ， $S = 1.7934$ ， $F_{4,6}^{0.1} = 4.11$ ，方程不显著。根据表 5- 43，第一次实验的相对误差为 - 49.56%，亚硫酸钠用量少于理论计算量 0.079g，不合理，去掉第一次实验数据，进行逐步回归计算。将甲醛因素剔除得方程：

$$y = 8.7329 + 1.1696A - 1.0075C + 0.082D \quad \text{式 (5- 24)}$$

$R = 0.8839$ ， $F = 4.7603$ ， $S = 0.5042$ ， $F_{4,6}^{0.1} = 4.19$ ，方程成立。由这一方程不难看出，甲醛的用量对含量测定基本无影响。故采用最小用量 (0.4ml)。根据含量测定原理，甲醛的用量与亚硫酸钠的用量有关，而 0.4ml 甲醛溶液可以消耗掉的亚硫酸钠已足够满足含量测定要求。

利用回归方程  $y = 7.2050 + 8.9370A - 0.6861B + 0.4148C - 0.01074D$ ，对硫软膏含量进行预测并与实测值比较，其中  $A = 0.3g$ ， $B = 0.4ml$ ， $C = 1.5ml$ ， $D = 30min$  作为条件 1 时预测值 (10.03) 与实测值 (9.88) 相差较小。故选择条件 1 作为硫软膏含量测定的条件。该条件作回收试验得  $X = 99.67\%$ ， $S = 0.368\%$ ， $RSD = 0.390\%$ 。

五、用均匀设计优选人工肾透析液中氯化钾含量测定方法

人工肾透析液是《中国医院制剂规范》收载的血液透析制剂，其中氯化钾含量的测定采用四苯硼钠法，由剩余滴定测得，发现测定结果受温度、pH、四苯硼钠用量等若干因素的影响而不稳定。王雅君采用均匀设计，对含量测定条件进行探讨，得出各影响因素与氯化钾含量测定结果的关系，效果令人满意。

仪器与试剂

FA1604 型电子天平；PHS-3C 型酸度计；DG-2A 多功能恒温箱；氯化钾为 GR 级；氯化钠、氯化钙、氯化镁、醋酸钠均为 AR 级；0.02mol/L 四苯硼钠滴定液、0.01mol/L 羟铵盐滴定液、溴酚蓝指示剂均为自制。

根据文献及实验结果，确定影响人工肾透析液中氯化钾含量测定的 4 个因素：pH (A)、温度 (B)、四苯硼钠用量 (C) 和溴酚蓝指示剂用量 (D)。其取值范围如下：

- A：pH 3.27 ~ 6.33
- B：温度 ( ) 5 ~ 35
- C：四苯硼钠用量 (ml) 4.0 ~ 10.0
- D：溴酚蓝指示剂用量 (ml) 0.1 ~ 0.5

选择 4 个因素在 10 个水平上变化，按照均匀设计要求，设计因素水平表如表 5-44 所示。

表 5-44 均匀设计因素水平表

因 素 水 平	A	B	C	D
1	3.27	5	4.0	0.10
2	3.49	10	4.5	0.10
3	3.72	10	5.0	0.15
4	3.90	15	5.5	0.20
5	4.33	15	6.0	0.25
6	4.69	20	6.5	0.30
7	5.10	20	7.0	0.35
8	5.52	25	7.5	0.40
9	5.89	30	8.0	0.45
10	6.33	35	8.5	0.50

选择  $U_{10} (10^4)$  表安排试验，将上述四因素放在该表的四列上，将对应的各因素的水平填入其中就组成了表 5-45 均匀设计试验元素。按照表中的试验条件对人工肾透析液中氯化钾含量进行测定，将测定结果填入表 5-45 后面的浓度栏内。

表 5- 45  $U_{10} (10^4)$  均匀设计试验方案及结果

试验号	A	B	C	D	测得 KCl 浓度
1	3.27	10	5.5	0.35	0.55099
2	3.49	15	8.0	0.25	0.51760
3	3.72	20	5.0	0.15	0.50418
4	3.90	25	7.0	0.10	0.53254
5	4.33	35	4.5	0.50	0.49046
6	4.69	5	6.5	0.40	0.52858
7	5.10	10	4.0	0.30	0.49930
8	5.52	15	6.0	0.20	0.50799
9	5.89	20	9.0	0.15	0.52217
10	6.33	30	10.0	0.45	0.61090

对表 5- 44 中的数据矩阵进行统计处理，得回归方程：

$$y = 0.419324 + 0.006317A + 0.001268B + 0.009950C - 0.037520D \quad \text{式 (5- 25)}$$

$N = 10$ ,  $R = 0.8931$ ,  $F = 4.9258$ ,  $S = 0.02085$ ,  $F_{4,5}^{0.1} = 3.52$ ,  $F > F_{4,5}^{0.1}$ 。

根据实践经验及回归方程可知，pH 的变化，对终点颜色变化有一定影响，但对氯化钾含量的测定结果影响较小；温度与四苯硼钠滴定液的影响较大；而溴酚蓝指示剂的用量与测得的氯化钾呈负相关，且影响最小。因此，将溴酚蓝指示剂用量控制在能清楚显示终点的最低用量 0.2ml，配制浓度为 0.5200% 的氯化钾溶液，对 pH、温度及四苯硼钠用量进行优选。结果见表 5- 46。

表 5- 46 优选的试验条件及结果

编号	1	2	3	4	5
pH	3.90	4.30	4.30	4.30	3.90
温度 ( )	20	25	25	20	20
四苯硼钠 (ml)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
溴酚蓝 (ml)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
KCl 含量计算量 (%)	0.51157	0.53038	0.52043	0.51409	0.52152
KCl 含量实测量 (%)	0.51119	0.51988	0.51073	0.50921	0.52018
相对值	100.07	102.02	101.90	100.96	100.26

## 结论

按均匀设计表安排实验条件，明显减少了多因素实验的实验次数。得出回归方程，指导以后的实验。实验所得方程，使各影响因素对氯化钾含量测定结果的影响定量化。方程可用于估算温度等测定条件变化时测定结果的变异情况。实验筛选出的氯化钾含量测定条件与《中国医院制剂规范》所载条件比较，前者试剂用量小，pH 限定范围大，对醋酸盐、碳酸盐等现在医院中应用的不同 pH 的血透液均适用。测定条件中温度的取值范围是根据冬、夏两季室温的变化取舍的。温度过低时，羟铵盐滴定液析出结晶，影响测定结果。

第五节 均匀设计在中药领域的应用

一、从人参花蕾粉中提取人参皂苷（Re）的工艺考察

从人参花蕾粉中提取人参皂苷是一变废为宝的有益工作。我们对该工艺用均匀设计法进行了优化，使人参皂苷的收率有大幅度的提高。

根据文献调研及预试验结果，将需要考察的因素及其范围确定如下：

- A：提取溶剂的浓度（%）70~95
- B：原料与大孔树脂比（w/w）0.5~3.25
- C：洗脱溶剂浓度 1（%）5~15
- D：洗脱溶剂浓度 2（%）20~30

将因素 A 平均分成 6 个水平，循环一次拟合成 12 个水平；因素 B 均分布 12 个水平；因素 C 和 D 各均分成 3 个水平，分别循环 3 次拟合成 12 个水平。把各因素的水平列入表 5 - 47 内。

表 5 - 47 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	70	75	80	85	90	95	70	75	80	85	90	95
B	0.5	0.75	1.0	1.25	1.50	1.75	2.0	2.25	2.50	2.75	3.0	3.25
C	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15
D	20	25	30	20	25	30	20	25	30	20	25	30

选择  $U_{13} (13^{12})$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1，6，8，10 列，同时去掉最后一行，组成  $U_{12} (12^4)$  表。把 A，B，C，D 四因素分别放在  $U_{12} (12^4)$  表的 4 列上面，将对应的各因素的各水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5 - 48 所示。

表 5 - 48  $U_{12} (12^4)$  均匀设计试验方案及结果表

条 件 试验号	因 素 A	B	C	D	收 率（%）
1	1 (0.70)	6 (1.75)	8 (0.10)	10 (0.20)	1.40
2	2 (0.75)	12 (3.25)	3 (0.15)	7 (0.20)	1.40
3	3 (0.80)	5 (1.5)	11 (0.10)	4 (0.20)	1.51
4	4 (0.85)	11 (3.0)	6 (0.15)	1 (0.20)	1.59
5	5 (0.90)	4 (1.25)	1 (0.05)	11 (0.25)	1.36
6	6 (0.95)	10 (2.75)	9 (0.15)	8 (0.25)	0.31
7	7 (0.70)	3 (1.0)	4 (0.05)	5 (0.25)	2.01
8	8 (0.75)	9 (2.5)	12 (0.15)	2 (0.25)	1.85
9	9 (0.80)	2 (0.75)	7 (0.05)	12 (0.30)	1.59
10	10 (0.85)	8 (2.25)	2 (0.10)	9 (0.30)	1.86
11	11 (0.90)	1 (0.5)	10 (0.05)	6 (0.30)	1.13
12	12 (0.95)	7 (2.0)	5 (0.10)	3 (0.30)	0.49

按照表 5 - 48 中安排的条件安排试验，将每个试验号的结果分别填入表 5 - 48 后面的收率栏目内。

利 BASIC 语言编制的多元逐步回归程序，在 Apple - II 型微机上，将 5 - 48 中的数据进行逐步回归处理。得如下回归方程式：

$$y = -34.85 + 74.27A + 0.31B + 61.90D - 47.95A^2 - 37.28C^2 - 19.55D^2 \quad \text{式 (5 - 26)}$$

$$R = 0.9562 \quad F = 8.8945 \quad S = 0.2248 \quad n = 12$$

查表（见附录二）得：

$$F_{6,5}^{0.05} = 4.95 \quad F > F_{6,5}^{0.05}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.05$ )。

分析上述回归方程，结合实践经验确定优化条件为：A = 0.75，B = 3.25，C = 0.05，D = 0.25，代入式 (5 - 26) 中，得：

$$y = 2.81$$

即计算的优化号的收率为 2.81%。因为 y 的区间估计为

$$y = y \pm U_{\alpha} \cdot S$$

$\alpha = 0.05$  时，查表（见附录三）得  $U_{\alpha} = 1.96$ 。代入上式，得  $y = 2.81 \pm 1.96 \times 0.22$ 。即按照优化条件进行试验，优化号的收率应在 3.24% ~ 2.38% 之间。

按照优化条件进行试验，优化号的实际收率为 2.47%，在预测范围之内，较前 12 个试验号的收率都高。

## 二、大黄清胃冲剂活性成分提取工艺的均匀设计优化选择

大黄是传统中药，具有泻下实热，消炎镇痛，收敛止血，清胃泻热，调中化食等功效。大黄的化学成分复杂，其中蒽醌类化合物是重要的活性成分之一。现代药理学研究表明，大黄主要致泻成分为结合蒽醌，而游离蒽醌包括大黄酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄素甲醚和大黄酚等几乎无泻下作用。随着大黄生物活性成分分析和生化作用机理研究的不断深入，大黄及其炮制品良好的胃溃疡抑制作用和胃黏膜保护功能引人注目。作者曾以甘肃产掌叶大黄为原料研制了大黄清胃冲剂，并以大鼠幽门结扎型胃溃疡模型验证了其临床治疗价值，但试验大鼠个体存在明显的泻下作用。为了有效控制质量、保证临床疗效和降低副作用，范国荣等在综合分析古今中医药文献资料的基础上，以大黄有效成分游离蒽醌为指标，采用均匀设计法优选清胃冲剂提取工艺条件，从而达到提高活性成分浸出、降低致泻成分含量和增加大黄药材利用率的目的。

岛津 UV2265 紫外分光光度计（日本岛津），CS501 型超级恒温水浴锅（江苏南通）。18-二羟基蒽醌标准对照品由中国药科大学药物分析教研室提供。大黄药材购自甘肃礼县，经中国药科大学生药教研室鉴定为正品掌叶大黄（*Rheum palmatum* L.）。大黄药材干燥切片，粉碎过 60 目筛，在 60℃ 下烘 3 小时后取出，置于干燥器中储存备用。氢氧化钠、氨水、冰醋酸、乙醇、无水乙醚等实验试剂均为国产分析纯。

优选大黄提取工艺条件采用均匀设计方法，选取的试验点均匀地分散在所考察的范围

内，且具有代表性。具体影响因素及试验方案见表 5 - 49。

表 5 - 49  $U_8(8^4)$  均匀设计试验方案

试验号	因 素			
	浸渍溶剂 (A)	浸渍时间 (B)	回流溶剂 (C)	回流时间 (D)
	乙醇 (%)	(h)	乙醇 (%)	(min)
1	水	2	50	70
2	10	6	10	50
3	20	10	60	30
4	30	14	20	10
5	40	0	70	80
6	50	4	30	60
7	60	8	80	40
8	70	12	40	20

表 5 - 50  $U_8(8^4)$  均匀设计试验结果

试验号	游离蒽醌 (%)	结合蒽醌 (%)	总蒽醌 (%)
1	0.4804 ± 0.009852	0.4268	0.9072 ± 0.02436
2	0.3712 ± 0.007701	0.5258	0.8070 ± 0.02501
3	0.6428 ± 0.01325	0.8462	1.489 ± 0.03569
4	0.3013 ± 0.006345	0.5606	0.8619 ± 0.02374
5	0.6186 ± 0.01278	0.7934	1.412 ± 0.03606
6	0.5431 ± 0.01124	0.4879	1.031 ± 0.02251
7	0.8449 ± 0.01726	0.4381	1.283 ± 0.02870
8	0.4906 ± 0.009386	0.8204	1.311 ± 0.02633

考虑到均匀设计试验点分布的均匀性和代表性，由表 5 - 49 和表 5 - 50 可知，选择第 7 试验号操作条件（浸渍溶剂：60% 乙醇，浸渍时间：8 小时，回流溶剂：80% 乙醇，回流时间：40min）为大黄提取工艺，即可保证在足够高的游离蒽醌提取率的前提下，使结合蒽醌含量尽可能降低。如果以大黄药材中游离蒽醌提取率为考察指标，进一步对表 5 - 49 和表 5 - 50 的试验数据作多元逐步回归处理，得回归方程为：

$y = 0.09842 + 0.005648C - 0.00005311AB + 0.00004103AD + 0.0006703BD$  式 (5 - 27)

复相关系数  $RR = 0.9966$ ， $F = 507.1064$  ( $P < 0.001$ ) 说明回归方程有显著意义，其中回流溶剂 (C) 是影响游离蒽醌提取率的主要因素，且浸渍时间和回流时间的协同作用对游离蒽醌提取率也存在明显的影响。因此考虑到大生产操作的实际情况，本实验确定大黄提取最佳工艺条件为：70% 乙醇浸渍 14 小时，回流提取 80min；其相应的大黄提取液中游离蒽醌量为 0.8731%，结合蒽醌量为 0.4625%。

三、均匀设计法优选微波辅助萃取何首乌中有效成分的研究

何首乌系蓼科植物何首乌 (Polygonum multiflorum Thunb.) 的干燥块根，是经典的补

药，始载于《神农本草经》，列为上品。临床应用有生首乌、制首乌之别。研究表明，其有效成分包括以大黄酚、大黄素、大黄酸、大黄素甲醚为主的蒽醌类成分及 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷（简称二苯乙烯苷）等。其中蒽醌类成分能解毒、消痈、润肠通便，而二苯乙烯苷具有明显的降低胆固醇和保肝作用。

长期以来，提取何首乌中的有效成分一直停留在传统乙醇回流方式上，该法不仅加热时间长，而且需要消耗较多的溶剂。王娟等采用一种新的提取工艺——微波辅助萃取法，该法具有溶剂用量少、萃取时间短等优点。作者通过均匀设计考察微波功率、微波辐射时间、溶剂用量、浸泡时间等参数对提取效果的影响，以何首乌中的总蒽醌和二苯乙烯苷为指标，确定了微波辅助萃取何首乌的最佳工艺条件。

### 1. 材料及仪器

生首乌（产地河南）由上海浦东新区养和堂饮片厂提供，经上海中药研究所鉴定，符合《中华人民共和国药典》规定，为蓼科植物何首乌（*P. multiflorum* Thunb.）的干燥块根。

1,8-二羟基蒽醌对照品和二苯乙烯苷对照品均购自中国药品生物制品检定所，乙腈为色谱纯，其他试剂均为分析纯。美国 Waters 510 高效液相色谱仪，PDA 检测器，Millennium32 色谱工作站；UV-2102PCS 型紫外可见分光光度计。微波萃取器由 Whirlpool 家用微波炉改造而成，具有常压回流装置。

### 2. 微波萃取方法与优化

**均匀设计与选表** 采用连续微波照射的微波萃取工艺，分别将微波功率（ $x_1$ ）、微波辐射时间（ $x_2$ ）、原料浸泡时间（ $x_3$ ）、溶剂浓度（ $x_4$ ）、溶剂用量（ $x_5$ ）作为微波辅助萃取何首乌中有效成分的影响因素进行考察。采用均匀设计 4.0 版软件筛选出  $U_{10}$ （ $10^5$ ）表安排试验，因素与水平列于表 5-51 中，实验设计及结果列于表 5-52 中。

表 5-51 均匀设计因素与水平表

水 平	因 素				
	$x_1$ 微波功率/W	$x_2$ 辐射时间/min	$x_3$ 浸泡时间/h	$x_4$ 乙醇浓度/%	$x_5$ 原料用量/倍
1	170	10	1	55	4
2	340	20	2	65	6
3	510	30	3	75	8
4	680	40	4	85	10
5	850	50	5	95	12

表 5-52  $U_{10}$ （ $10^5$ ）均匀设计试验方案及结果

实验号	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	浸膏得率 $y_1$ /%	总蒽醌含量 $y_2$ /%	二苯乙烯苷含量 $y_3$ /%
1	1	2	2	3	5	6.14	0.27	3.64
2	1	3	4	5	4	1.59	0.54	4.61
3	2	5	1	2	3	14.33	0.13	3.37
4	2	1	3	5	2	2.18	0.64	7.92

续表

实验号	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	浸膏得率	总蒽醌含量	二苯乙烯苷含量
						$y_1/\%$	$y_2/\%$	$y_3/\%$
5	3	2	5	2	1	10.31	0.21	5.61
6	3	4	1	4	5	7.78	0.22	3.79
7	4	5	3	1	4	15.77	0.096	4.34
8	4	1	5	4	3	4.75	0.38	5.92
9	5	3	2	1	2	11.41	0.089	3.13
10	5	4	4	3	1	10.30	0.21	5.36

工艺条件优化 将测定的结果采用均匀设计 4.0 版软件中自选变量法进行数据分析，结果如下：

$$y_1 = 0.696246 + 0.394856x_1x_4 - 0.062176x_2^2 + 0.373197x_3x_5 - 0.705024x_4^2 - 0.163872x_4x_5$$
，复相关系数  $R = 0.9907$ 。式 (5-28)

$$y_2 = 0.588934 + 0.527512x_2x_3 - 0.431366x_2x_5 + 0.161626x_3x_4 - 0.617762x_4^2 - 0.416626x_5^2$$
，复相关系数  $R = 0.9979$ 。式 (5-29)

$$y_3 = 0.527126 - 1.17296x_1 + 1.37699x_1^2 + 0.658854x_1x_4 - 0.720959x_2x_3 - 0.282465x_5^2$$
，复相关系数  $R = 0.9976$ 。式 (5-30)

根据回归方程，求出最优组合，并在此基础上进一步进行综合分析，得出综合最优组合： $x_1 = 340$ ， $x_2 = 10$ ， $x_3 = 1$ ， $x_4 = 95$ ， $x_5 = 1:5$ 。

验证试验 用均匀设计优选出的条件制备 3 批样品，测定产品得率、总蒽醌含量和二苯乙烯苷的含量，测得  $y_1 = 6.87$  ( $n = 3$ )， $y_2 = 0.563$  ( $n = 6$ )， $y_3 = 11.23$  ( $n = 6$ )。

通过采用均匀设计优化微波萃取何首乌中有效成分的工艺研究，发现所涉及的工艺参数彼此间有交互作用。且通过验证实验发现，优化出来的结果较均匀设计表中的其他数据更合理、优越。说明采用均匀设计的方法，不仅可以有效地指导实验，而且可以帮助我们更好地挖掘微波辅助萃取中药中有效成分的潜力和优势。

通过均匀设计优选出微波辅助萃取何首乌中有效成分的最优工艺条件：微波功率 340W、微波辐射时间 10min、溶剂乙醇浓度 95%、固液比例 1:5，浸泡时间 1h。

讨论

在传统加热回流方式中，热量传递由外向内、质量传递由内向外，而在微波辅助萃取法中，传热和传质的方向均由内向外，因此微波辅助萃取法更有利于有效物质的溶出。与传统方法相比，虽然微波辅助萃取法中干浸膏产率较低，但具有溶剂用量少、萃取时间短和干浸膏中有效成分含量高等优点（见表 5-53）。

表 5-53 微波萃取工艺与传统工艺的比较

萃取方法	溶剂用量	萃取时间	浸膏产率	总蒽醌含量	二苯乙烯苷含量
传统回流法	2400	270	8.92	0.32	6.03
微波萃取法	600	10	6.63	0.65	9.86



#### 四、用均匀设计和回归分析法优化黄连提取工艺

浸提往往是中成药生产的首要环节，直接关系到提取物中有效成分的含量和组成。我国中成药上千种，所采用的浸提方式雷同，缺乏对具体对象工艺条件的系统研究。这种粗放的制药工艺已经不适应现代中药产业的发展，故当前十分需要对不同的药材研究其合理的浸提工艺条件，以改善中药提取物质量，节约药材资源，提高中药制药工艺水平。

在提取过程里，影响最终效果的主要工艺因素有温度、溶剂浓度、溶剂量、提取时间、药材颗粒大小等，对于不同的药材，这些参数影响的方式和程度显然不同。如果对所有参数变量进行全面试验，所获得的结果自然精确，但需要的试验次数太多，在多因素多水平的场合常常是不可取甚至不可能的。正交实验设计在考虑的范围内具有均匀分散、整齐可比特性，可以用较少的试验来考察众多的因素，已在各行各业得到广泛应用。但在正交设计里，实验次数是水平数平方的整数倍，当考察的因素水平较多时，实验次数依然十分可观。而均匀设计方法放弃了正交设计的整齐可比特性，单纯从均匀性出发进行设计，试验点在考察范围内分布得更均匀，更具有代表性，因而可以大幅度减少实验次数，尤其适合多因素多水平的未知经验模型研究。均匀设计方法也已在诸多领域得到了应用。但由于均匀设计不具有整齐可比性，故难以直观分析得出实验结果，需借助回归分析方法获得模型，然后据此预测最佳的工艺参数。

黄连是我国名贵药材之一，其有效成分主要为药根碱、巴马亭、小檗碱等生物碱，具有抗菌、消炎和止泻作用，广泛用于中药各种制剂里。应用正交实验设计优化黄连的提取工艺已有文献报道，但大多只考虑了小檗碱提取率的优化，没有考虑对其他生物碱的影响，且只考虑了溶剂的浓度、用量、提取时间等三个因素。杨南林等运用均匀设计方法优化黄连的提取工艺，考察溶剂浓度、溶剂用量、温度、时间、药材颗粒度等五个因素对黄连主要有效成分提取率的影响，用回归分析方法建立经验模型，进而预测合理的提取工艺条件，预测结果和实验基本吻合。根据本文方法优选得到的工艺条件优于文献报道，可以推广用于黄连的工业提取。本实例所建立的方法也适用于对其他中药材的提取工艺优化研究。

##### 仪器与试剂

Agilent HP1100 高效液相色谱仪，G1311A 单泵，G1313A 自动进样器，G1316A 柱温箱，G1315BDAD，HPChem 工作站。AB204. N 电子天平（Mettler. Toledo），手提式粉碎机（上海淀久中药机械制造有限公司），分样筛 32 目、60 目、100 目、300 目（浙江上虞建工仪器厂）。

黄连购于杭州中药饮片厂，经生药学专家鉴定。对照品盐酸小檗碱（X）、盐酸巴马亭（Y）、盐酸药根碱（Z）购于中国药品生物制品检定所。乙腈为色谱纯（MERCK 公司），水用娃哈哈纯净水（大桶装）。其余试剂为分析纯。

根据文献报道和预备实验的结果，选择乙醇浓度 A、乙醇用量 B、浸提时间 C、浸提温度 D、黄连颗粒大小 E 等 5 个因素进行考察，前 4 个因素在考察范围内划分为 10 个水平。黄连颗粒大小分为 5 个水平并进行拟水平设计，饮片经粉碎后分别筛分为 300 目以下、100~300 目、60~100 目、32~60 目、饮片 5 个水平，其颗粒大小取相邻筛子孔径的

平均值，分别为 0.054mm、0.113mm、0.236mm、0.450mm，饮片取为 5mm。因素水平如表 5 - 54。

表 5 - 54 均匀设计因素水平表

水平 \ 因素	A (L/L)	B (ml)	C (h)	D ( )	E (粒度)
1	0	120	0.5 × 2	45	Piece
2	0.1	180	1.0 × 2	50	32 ~ 60 目
3	0.2	240	1.5 × 2	55	60 ~ 100 目
4	0.3	300	2.0 × 2	60	100 ~ 300 目
5	0.4	360	2.5 × 2	65	300 目
6	0.5	420	3.0 × 2	70	Piece
7	0.6	480	3.5 × 2	75	32 ~ 60 目
8	0.7	540	4.0 × 2	80	60 ~ 100 目
9	0.8	600	4.5 × 2	85	100 ~ 300 目
10	0.9	660	5.0 × 2	90	300 目

每次投料 30g，提取前先用相应溶剂室温浸泡 1h 后，再按表 5 - 55 条件分别进行提取实验，温和搅拌。实验采用 1000ml 三颈烧瓶，装有球形冷凝器，双叶式机械搅拌器，水浴加热。提取液过滤后 60 减压浓缩去除大部分乙醇，再水浴蒸至稠状，80 真空干燥过夜，称量、备用。实验设计及结果见表 5 - 55。

表 5 - 55  $U_{10} (10^5)$  均匀设计实验方案和结果

试验号	因 素					产 率		
	A	B	C	D	E	x	y	z
1	1 (0)	2 (180)	3 (1.5 × 2)	5 (65)	7 (0.45)	6.75	16.66	45.51
2	2 (0.1)	4 (300)	6 (3.0 × 2)	10 (90)	3 (0.236)	8.75	20.36	55.97
3	3 (0.2)	6 (420)	9 (4.5 × 2)	4 (60)	10 (0.0054)	8.59	20.09	53.55
4	4 (0.3)	8 (540)	1 (0.5 × 2)	9 (85)	6 (5.0)	8.05	18.98	51.76
5	5 (0.4)	10 (660)	4 (2.0 × 2)	3 (55)	2 (0.45)	9.26	21.90	63.66
6	6 (0.5)	1 (120)	7 (3.5 × 2)	8 (80)	9 (0.113)	8.87	20.47	56.48
7	7 (0.6)	3 (240)	10 (5.0 × 2)	2 (50)	5 (0.054)	9.74	21.93	61.03
8	8 (0.7)	5 (360)	2 (1.0 × 2)	7 (75)	1 (5.0)	8.43	19.61	57.42
9	9 (0.8)	7 (480)	5 (2.5 × 2)	1 (45)	8 (0.236)	10.48	24.02	69.58
10	10 (0.9)	9 (600)	8 (4.0 × 2)	6 (70)	4 (0.113)	10.36	24.19	68.14

实验数据经标准化处理后用 Excel 与 S - PLUS 统计软件进行多元线性回归 (MLR) 和二次多项式逐步回归 (SMLR)，回归方程见表 5 - 56。在方程里，对因素 B 即溶剂的用量进行了变换，采用  $B / (B + 20)$  的形式，提高了 SMLR 的回归效果，但对 MLR 不显著。提取黄连前由于先用溶剂室温浸泡了 1 小时，提取时间对最终提取效果的影响不大，故在逐步回归时该因素 (提取时间) 未被选入 SMLR 回归方程。由表 5 - 56 中明显可见，虽然

MLR 和 SMLR 的 F 检验都可以通过, 但 SMLR 由于考虑了因素之间的交互作用, 剔除了不具有显著影响的次要因素, 因而具有更好的回归效果, 预测所获的工艺条件更合理, 故选用 SMLR 模型考察工艺参数。

表 5-56 回归方程表

试验对象	回归方法	回归方程	复相关系数	F value	$F_{0.05}$ (95% probability)	显著性
盐酸 药根碱	MLR	$y = 6.387 + 2.535A + 0.00193B + 0.0882C + 0.005371D - 0.170E$	0.8871	$F(5, 4) = 6.29$	$F_{0.05}(5, 4) = 6.26$	+
	SMLR	$y = -17.853 + 40.552A + 27.632B/(B+20) - 0.297E - 40.138AB/(B+20)$	0.9506	$F(4, 5) = 24.05$	$F_{0.05}(4, 5) = 5.19$	++
盐酸 巴马亭	MLR	$y = 15.516 + 5.229A + 0.005B + 0.0964C + 156D - 0.498E$	0.9271	$F(5, 4) = 10.17$	$F_{0.05}(5, 4) = 6.26$	+
	SMLR	$y = -11.893 + 18.120A + 26.639B/(B+20) + 0.0748D - 0.730E - 5.959A^2 - 0.101AD$	0.9974	$F(6, 3) = 195.01$	$F_{0.05}(6, 3) = 8.94$	++
盐酸 小檗碱	MLR	$y = 46.437 + 19.182A + 0.0148B - 0.238C + 0.0167D - 1.743E$	0.9156	$F(5, 4) = 8.68$	$F_{0.05}(5, 4) = 6.26$	+
	SMLR	$y = -122.210 + 273.552A + 191.953B/(B+20) - 1.021C - 2.888E - 267.686AB/(B+20)$	0.9758	$F(5, 4) = 32.24$	$F_{0.05}(5, 4) = 6.26$	++

### 优化工艺条件的确定和验证

SMLR 回归方程显示, 药材颗粒愈小, 三个生物碱的提取率愈高, 但增加趋势变缓。这是由于粒度减少以后, 溶质在溶剂化作用下, 从药材内部溶解到固液界面的距离将缩短, 但随着粒度进一步减小, 传质阻力将主要来自溶质从固液界面向溶剂主体扩散的过程。同时考虑到粉碎粒度越小, 将增加企业设备投资和操作的负担, 因此, 将药材粉碎到 300 目以下 (粒度  $\leq 0.054\text{mm}$ ) 即可。

回归方程和等高图 (图略) 均表明, 乙醇的浓度对提取效果具有十分显著的影响。在考察的范围内, 随着乙醇浓度的不断增加, 提取率是上升的, 但乙醇浓度过高时, 可使植物体内细胞蛋白质很快凝固, 妨碍乙醇向细胞内渗透, 影响浸出, 因此不宜过高, 以在 70% ~ 75% 为妥。增大溶剂倍数能提高盐酸巴马亭的收率, 从 10 倍增加到 22 倍时, 收率的增幅为 0.881。但过高的溶剂倍率将使回收浓缩溶剂的任务加重, 增加了能耗和生产时间, 因此选择 10 倍为妥。

浸提时间 C 对盐酸药根碱和盐酸巴马亭不具有明显影响, 而对盐酸小檗碱是愈小愈好, 因此决定最优的时间 C 为 1h, 即每次 0.5h, 提取 2 次。温度对盐酸药根碱和盐酸小檗碱不具有显著影响, 对盐酸巴马亭较高为好, 考虑到温度提高对传质总是有利的, 因此选用 90 作为优化条件, 但也选择 22 倍溶剂体积、45 作为另一提取优化条件进行验证。

单纯从回归方程和等高图预测所得的最优条件见表 5-57。

表 5- 57 用 SMLR 和等高图预测的最优工艺参数

	A	B	C	D	E	预测收率
盐酸药根碱	0.9	300	1	90	0.054	10.67
盐酸巴马亭	0.75	660	1	90	0.054	24.08
盐酸小檗碱	0.9	300	1	90	0.054	76.91

结合上述讨论，确定了最终预测优化的合理浸提工艺参数。条件 1： $A_8B_{10}C_1D_1E_5$ ，即 75% 浓度乙醇 660ml，45℃，提取 2 次，每次 0.5h，300 目的药粉 30g；条件 2： $B_4C_1D_{10}E_5$ ，来源于表 5- 55 中盐酸药根碱和盐酸小檗碱的优化结果，即 90% 浓度乙醇 300ml，90℃，提取 2 次，每次 0.5h，300 目的药粉 30g，但考虑了乙醇浓度太高不利于有效部位浸出，故结合专业知识调整乙醇浓度为 74% 而不是 90%，同时按正交实验设计优化的条件进行实验，以比较均匀设计的优化效果。

根据优化结果，发现条件 1 的提取率都好于条件 2，而后者的实验结果较接近或超过原均匀设计的 No.9、No.10 实验结果；考虑到它的溶剂倍率只有 10 倍，提取时间较短，而且大大优于文献已报道的优化条件的实验结果，因此推荐条件 2 为黄连提取的合理最优工艺。

五、均匀设计法在中药复方剂量配比筛选中的运用

国家中医药管理局和有关部门把中药复方的研究列为“九五”攻关重点支持项目。作为中药复方的研究，其中复方的剂量配比问题是所有研究的基础和出发点，因为开展中药复方的研究多以古方为重点，但由于历史等原因，处方中药材的质量有较大的差异，所以导致了中药临床疗效的不稳定以及药理研究结果的不可重复性。为了所有研究具有可重复性，刘俊等运用均匀设计方法用中药的有效部位尝试确定了秘方茶调散的剂量配比，现将研究结果报告如下。

秘方茶调散主治伤风感冒，由五味中药组成，其来源如下：

荆芥：唇形科植物荆芥 *Schizonepeta tenuifolia* Briq 的干燥地上部分。

白芷：伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fish exHoffm) Benth et Hookf. 的干燥根。

白芍：伞形科植物川芍 *Ligusticum chuanxiong* Hort 的干燥根茎。

薄荷：唇形科植物薄荷 *Mentahaplocalys* Briq 的干燥地上部分。

黄芩：唇形科植物黄芩 *Schtellaria baicalensis* Georgi 的干燥根。

上述五种药材均购自成都市中药材公司，所有药材都经成都中医药大学中药鉴定教研究鉴定确认。

每味药材按处方用量、制备工艺要求进行提取分离。综合处方历史应用和药味的现代研究，选取具有一定代表性指标，运用均匀设计法优选出处方并制成了滴丸，从而使处方药味更合理，提高散剂的疗效，使方中药味具有定量可控的特点，体现中药研究的现代化要求，使制剂稳定发挥药效，药效具有可重复性，避免因药材不稳定造成药效的差异，更好的体现中医用药的剂量考究。

药味的剂量范围选择

根据处方中五味药物提取限量和处方药味常用剂量范围，作者采用各中药的有效部位作指示成分，拟定各中药指示提取物的每日用量如下：

因素 A：黄芩总黄酮（以黄芩苷计含量不低于 80%）0 ~ 800mg/日

因素 B：荆芥挥发油 0 ~ 120 $\mu$ l/日

因素 C：薄荷挥发油 0 ~ 80 $\mu$ l/日

因素 D：白芷提取物 0 ~ 120mg/日

因素 E：川芎挥发油 0 ~ 80 $\mu$ l/日

试验的方案选择

根据药味剂量的范围以及实验的可操作性（取样误差在 5% 范围内），确定各药味的各水平数相等（水平数为 5）。为使各因素的水平数与因素数之比不少于 2，采用拟水平法。选取  $U_{11}$  ( $11^{10}$ ) 表去掉最后一行得  $U_{10}$  ( $10^{10}$ ) 表安排试验，进行二甲苯诱发小鼠耳廓肿胀试验。另设汤剂对照与空白对照，试验结果见表 5-58。

表 5-58  $U_{10}$  ( $10^{10}$ ) 均匀设计试验方案及结果

试验号	A	B	C	D	E	耳廓肿胀率 (%)
1	0	0	20	60	60	87.82
2	0	30	40	120	20	78.12
3	200	60	50	80	80	65.08
4	200	90	0	120	40	60.12
5	400	120	20	30	0	53.22
6	400	0	60	90	80	55.69
7	600	30	80	0	40	48.05
8	600	60	0	90	0	46.32
9	800	90	40	0	60	37.14
10	800	120	60	60	20	32.23

数据处理

将表列数据输入计算机，利用 JYSJ 程序进行回归处理，计算结果如下：

$$y = 93.012 - 0.558A - 0.1016B - 0.0717C - 0.086D - 0.0173E \quad \text{式 (5-31)}$$

复相关系数  $R = 0.9937$ ，剩余标准差  $S = 2.8956$ ，F 检验值  $F = 63.2508$  ( $P < 0.01$ )，因素数： $f_1 = 5$ ，自由度  $f_2 = 4$

回归方程经最大剂量最大效应标准化为：

$$y = 93.012 - 44.64A - 12.192B - 6.453C - 7.74D - 1.384E$$

从标准化系数可以看出，处方中各药对抗炎作用的贡献大小：黄芩 > 荆芥 > 白芷 > 薄荷 > 川芎，其中以黄芩、荆芥的贡献为最大。

为更好优选散剂的剂量，作者还对抗炎作用较优剂量组进行镇痛作用的比较研究，试验安排和结果见表 5-59。

表 5-59 茶调散剂不同配方的镇痛作用结果

试验号	A	B	C	D	E	镇痛率 (%)
5	400	120	20	30	0	77.63
7	600	30	80	0	40	49.20
8	600	40	0	90	0	36.99
9	800	90	40	0	60	90.58
10	800	90	60	60	20	80.06

试验结果经回归处理：

$$y = 0.009A + 0.576B + 0.103C + 0.095D + 0.457E \quad \text{式 (5-32)}$$

根据镇痛结果，该散剂对镇痛作用贡献次序为：荆芥 > 川芎 > 薄荷 > 白芷 > 黄芩，其中荆芥、川芎对药理活性起决定性作用。

综合上述抗炎镇痛作用研究结果，我们选出了抗炎与镇痛效果最优剂量组为 9，10 组，结合临床表现，除了固定对抗炎作用贡献最大的黄芩与对镇痛作用贡献最大的荆芥剂量为最大剂量外，其余各药剂量采用模糊综合评判来决定。

综合考虑处方的功能主治并暂时略去其他作用，就抗炎镇痛作用而言，它们的权重系数分别为 55% 和 45%。作者对抗炎最优剂量组和镇痛作用较优剂量组进行综合评判，最后确定各成分定量的剂量如下：黄芩总黄酮 800mg、荆芥挥发油 120 $\mu$ l、薄荷油 50 $\mu$ l、白芷提取物 30mg、川芎挥发油 40 $\mu$ l。

按上述优选处方进行重复试验结果是：肿胀率为 32.4%，镇痛率为 93.0%，试验结果在估计范围内，说明优化处方较为合理。

讨论

运用均匀设计筛选处方，其中最关键在于指标的选择。对中药复方研究而言，选择指标具有相当的难度，因此就可选取比较重要的一两项指标结合综合评判筛选出较优处方。

第六节 均匀设计在其他领域的应用

一、PID 参数的均匀设计

控制系统调节质量的优劣与调节方案密切相关。在调节系统组成已定的情况下，参数整定对系统的调节质量起着十分关键的作用。

采用均匀设计的方法，在线整定 PID 参数，通过离线计算（BASIC 语言），可以实现 PID 参数的优化。

令以绝对值误差积分准则为整定目标：

$$IAE = \int_0^t |e| dt = \min$$

若将其改为求和的形式即可适合离散系统：

$$IAE^* = \sum_{t=0}^n |ei| \Delta t$$

实际应用中, 单板机内存设立一个误差累积单元, 每次采样后, 将偏差  $|e_i|$  加到该单元中, 同时计数累积次数。每至一小时, 打印机打印出测量值及平均误差 ( $S_d$ ), 由此可得符合 IAE 的整定参数。

在调节器参数整定中, 设  $P, I, D$  各有  $n$  个可选用的值, 如果做全面试验, 共有  $n^3$  种组合。

一种直观的想法是在全面整定的试验中的  $n^3$  个点中挑选出一部分作为代表。均匀设计是让试验点在整个试验范围内均衡分布, 使每个点都具有很好的代表性。与正交设计相比较, 它保留了正交设计中的“均匀分散”性, 舍弃了“整齐可比”性, 从而使试验次数大为减少。其试验次数与水平数相等。这种只考虑均匀分散性的试验设计就是均匀设计的基本思想 (以下  $K_p, K_i, K_d, \beta$  等调节器参数称为因素, 各参数的值称为水平)。

### (一) 均匀设计表及使用表

与正交设计一样, 均匀设计也有类似的均匀设计表 (U 表)。

$U_9(9^6)$  为九行六列表, 由均匀设计的要求可知, 每个因素每一水平只做一次试验。故表中行数体现了水平数, 列数则是能安排的最大因素数 (见表 5-60)。

表 5-60  $U_9(9^6)$  表

行 列	1	2	3	4	5	6
1	1	2	4	5	7	8
2	2	4	8	1	5	7
3	3	6	3	6	3	6
4	4	8	7	2	1	4
5	5	1	2	7	8	3
6	6	3	6	3	6	2
7	7	5	1	8	4	1
8	8	7	5	4	2	9
9	9	9	9	9	9	?

表 5-61  $U_9(9^6)$  的使用表

因素数	列号
2	1, 3
3	1, 3, 5
4	1, 2, 3, 5

只有均匀设计表尚能直接使用。它只是具体使用时根据均匀性原则选择布点的基础。均匀设计表只能安排  $(m/2 + 1)$  个因素,  $m$  为均匀设计表的列数。均匀设计表的各列是不平等的, 在均匀设计表中给出  $m$  列是为了当因素数不同时, 选择的列号可以不同。使用表能确定所选的列数, 因此只有均匀设计表与使用配套使用才能正确地进行均匀设计, 见表 5-61。

### (二) 参数整定试验

在参数整定范围内将  $K_p, K_i, K_d, \beta$  四个因素划分为九个水平。根据整定经验, 一般

不要较大  $K_p$  与较小的  $K_i$  相遇，那样会使系统产生振荡，甚至发散而失去控制。而且较小的  $K_p$  可以用较大的  $K_i$  来补偿。因此将最小的  $K_p$  与最大的  $K_i$  分在同一水平，依次类推。 $K_p, K_i, K_d, \beta$  被离线放大若干倍后，填入因素水平表（见表 5 - 62）。

表 5 - 62 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$K_p$	10	15	20	25	30	35	40	45	50
$K_i$	90	80	70	60	50	40	30	20	10
$K_d$	10	15	20	25	30	35	40	45	50
$\beta$	1	2	3	4	5	6	7	8	9

在 PID 算法中，我们采用四因素九水平，根据均匀设计的要求选用  $U_9(9^6)$  表，再按  $U_9(9^6)$  的使用表选其中的 1, 2, 3, 5 列组成  $U_9(9^4)$  表。将对应的各因素各水平的数据填入  $U_9(9^4)$  表内，构成了试验方案，将各次试验的结果附在其后面的栏目内就形成了表 5 - 63，试验计划及结果表。

表 5 - 63  $U_9(9^4)$  均匀设计试验计划及结果

条 件 试验号	因 素 $K_p$	$K_i$	$K_d$	$\beta$	结果 *
1	1 (10)	2 (80)	4 (25)	7 (7)	$(2.04 + 2.01) / 2 = 2.025$
2	2 (15)	4 (60)	8 (45)	5 (5)	$(1.02 + 1.16) / 2 = 1.09$
3	3 (20)	6 (400)	3 (20)	3 (3)	$(0.45 + 0.441) / 2 = 0.446$
4	4 (25)	8 (20)	7 (40)	1 (1)	$(0.326 + 0.34) / 2 = 0.333$
5	5 (30)	1 (90)	2 (15)	8 (8)	$(1.13 + 1.17) / 2 = 1.15$
6	6 (35)	3 (70)	6 (35)	6 (6)	$(0.836 + 0.886) / 2 = 0.861$
7	7 (40)	5 (50)	1 (10)	4 (4)	$(0.418 + 0.385) / 2 = 0.402$
8	8 (45)	7 (30)	5 (30)	2 (2)	$(0.343 + 0.292) / 2 = 0.318$
9	9 (50)	9 (10)	9 (50)	9 (9)	$(0.354 + 0.36) / 2 = 0.357$

\* ①先将手操作器置向手动，由手动拨盘控制调节阀开度，使温度稳定在 27.5 （满量程为 0 ~ 50 ）。将第 1 号试验的  $K_p, K_i, K_d, \beta$  值及新给定值 ( $t = 30$  ) 通过键盘输入内存。由于  $S_d$  为一个小时内的平均误差，则要求时钟的分秒都定为“0”。同时将手动/自动开关置于自动位置。系统进入自动控制。记录仪记下过渡过程曲线，单板机自动累积偏差，一旦时间达到一小时，打印机就打印出当前测量值  $T$  及平均差  $S_p$ 。

②为了提高精度，每组参数下的试验要做两次。第二次试验仍用手动控制，使温度稳定在 27.5 ，重复上述过程。最后将两次结果取算术平均值，填入  $S_d$  栏内。

③将其他组  $K_p, K_i, K_d, \beta$  参数输入，重复①、②项工作，直至九组试验全部完成。实验结果见表 5 - 63。

（三）确定回归方程

将表 5 - 63 中的数据输入 Apple - II 计算机中，进行逐步回归处理，得如下回归方程：

$$y = 1.943 - 0.115K_p + 1.6 \times 10^{-3}K_p^2 + 1 \times 10^{-4}K_i^2 \quad \text{式 (5 - 33)}$$

$$R = 0.985 \quad F = 57.093 \quad S = 0.1223 \quad N = 9$$

查 F 检验的临界值得：



$$F_{3,5}^{0.01} = 12.1 \quad F > F_{3,5}^{0.01}$$

所以 F 检验通过 ( $\alpha=0.01$ )。

分析式 (5-33) 可知, 只要  $y$  值最小就符合绝对误差积分准则 IAE 的指标。对式 (5-33) 求偏导数, 以确定极值。

$$\partial y / \partial K_p = -0.1115 + 3.2 \times 10^{-3} K_p$$

令  $\partial y / \partial K_p = 0$ , 则

$$K_p = 0.1115 / 3.2 \times 10^{-3} \approx 35$$

当  $K_p$  为最小值时,  $y$  值亦为最小。其他参数在方程式 (5-33) 中没有出现, 可取任意值。所以优化的  $K_p$ 、 $K_l$ 、 $K_d$ 、 $\beta$  参数为  $K_p=35$ ,  $K_l=10$ 。将其代入 (5-33) 得:

$$\begin{aligned} y &= 1.9343 - 0.1115 K_p + 1.6 \times 10^{-3} K_p^2 + 1 \times 10^{-4} K_l \\ &= 1.8 \times 10^{-3} \end{aligned}$$

区间估计

$$y = \bar{y} \pm U_\alpha \cdot S$$

查  $U_\alpha$  表得  $U_{\alpha(0.01)} = 2.5758$  代入上式则得

$$y = 1.8 \times 10^{-3} \pm 0.315$$

通过计算机的回归分析及优化处理, 预测出平均误差的范围  $S_d$  在  $0.3168 \sim -0.3132$  之间。我们取单边误差:  $0 < S_d < 0.3168$ 。将  $K_p=35$ ,  $K_l=10$  输入到单板机内存, 对优化的  $K_p$ 、 $K_l$ 、 $K_d$ 、 $\beta$  参数进行实际验证。两次验证的平均误差都在预测的范围内。打印出的  $S_{d1}=0.299$ ,  $S_{d2}=0.279$ 。两次试验的算术平均值  $S_d=0.289$ 。 $S_d$  值较前九次试验结果都小。说明这组  $K_p$ 、 $K_l$ 、 $K_d$ 、 $\beta$  参数的水平组合是最优化的。

## 二、尿素包合法纯化 DHA 的工艺优化

早在 1929 年, 科学家发现一种膳食要素, 称之为必需脂肪酸 (Essential Fatty Acids) 缩写为 EFAs。和维生素一样, EFAs 主要由动物体外摄取而得到。

所有 EFAs 在结构上都属于长链多烯酸, 但仅有少数的长链多烯酸是必需脂肪酸。这是因为具备 EFAs 的活性, 要求某些高度专属的特征化学结构。例如, 分子中的多个双键必须处于非共轭体系中: 所有的双键均具顺式构型等等。现已了解到有两大系列的 EFAs, 即由顺-亚油酸衍生的 Omega-6 ( $\omega-6$ , 又称  $n-6$ ) 系列和由  $\alpha$ -亚麻酸衍生的 Omega-3 ( $\omega-3$ , 又称  $n-3$ ) 系列。在名称中,  $\omega$ - 或  $n$ - 后面的阿拉伯数字表示从羧酸分子中的甲基一端数起, 第一个双键开始的位置。

和维生素相象的另一点是: 上述两系列脂肪多烯酸, 本身能进入生物膜参与脂肪代谢平衡, 在动物体内发生特定的生化转换, 表现出独特的生理活性; 在人体内, 这种转换常不免受到一些因素的干扰。因此, 膳食中由外界供给一定量的 EFAs 更具有特殊重要意义。

现代科学认为, EFAs 的生理活性是由于它们是体内各组织的所有膜的组成成分, 并在决定这些膜的生物性质上起到重要作用。此外, EFAs 又是体内一类存在短暂、具高度活性且品种繁多的物质分子, 如前列腺素 (PGs) 和白三烯 (LTs) 等的前体。因而它们的

存在与数量必然对动物体内复杂的代谢过程有不容忽视的影响。

前述  $\omega$ -3 系列 EFAs 是从  $\alpha$ -亚麻酸转换生成。生成的两种  $\omega$ -3 必需脂肪酸的系统名称及缩写分别为：全顺式-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸 EPA；和全顺式-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸 DHA。进一步研究结果表明： $\omega$ -3EFAs 对抑制哺乳动物血小板凝聚过程起着重要作用，从而降低了心脏病发作的危险。

本文着重介绍尿素包合法纯化 DHA 的工艺研究。针对影响尿素包合效果的四种主要因素：尿素的粒度；干燥程度；用量和甲醇与石油醚的比例。利用均匀设计法进行优化。

根据预试验结果，将各因素的考察范围确定如下：

- A：尿素粒度（目） 20~140  
B：60℃下烘烤尿素的时间（min） 0~120  
C：尿素用量（g） 60~150  
D：每 100ml 石油醚中甲醇量（ml） 1~7

将各因素均分成七个水平，列入表 5-64 中。

表 5-64 因素水平表

水平 因素	1	2	3	4	5	6	7
A	20	40	60	80	100	120	140
B	0	20	40	40	80	100	120
C	60	75	90	105	120	135	150
D	1	2	3	4	5	6	7

选择  $U_7(7^6)$  表，根据其使用表的规定，将取其中的 1 2 3 6 四列组成  $U_7(7^4)$  表；将表 5-64 中各因素的水平对应地填入  $U_7(7^4)$  表中形成试验方案表；按试验方案规定的条件进行试验，每个试验号重复两次取平均值做为结果数据附在试验方案后面的结果栏目内。表 5-65 试验方案和结果表就形成了。

表 5-65  $U_7(7^4)$  均匀设计试验方案及结果

条 件 试验号	因 素 A	B	C	D	DHA 含量 (%)
1	1 (20)	2 (20)	3 (90)	6 (6)	56.5
2	2 (40)	4 (60)	6 (135)	5 (5)	60.9
3	3 (60)	6 (100)	2 (75)	4 (4)	58.8
4	4 (80)	1 (0)	5 (120)	3 (3)	60.9
5	5 (100)	3 (40)	1 (60)	2 (2)	30.5
6	6 (120)	5 (80)	4 (105)	1 (1)	30.7
7	7 (140)	7 (120)	7 (150)	7 (7)	62.7

将表 5-65 中的数据输入微机中进行多元逐步回归分析。结果得到如下回归方程：

$$y = -8.7071 + 0.191C + 20.3964D - 2.0679D^2 \quad \text{式 (5-34)}$$

$R = 0.9567 \quad F = 10.8154 \quad S = 5.95 \quad N = 7$

查 F 检验的临界值得：

$$F_{3,3}^{0.05} = 9.28 \quad F > F_{3,3}^{0.05}$$

F 检验通过 ( $\alpha = 0.05$ )。

分析方程式 (5-34)，并结合实践经验，选择优化条件为：A = 20，B = 120，C = 150，D = 5，代入上述方程 (5-34) 中得预测优化结果为：

$$y = 70.04$$

区间估计

$$y = \bar{y} \pm U_{\alpha} \cdot S$$

查  $U_{\alpha}$  表得  $U_{\alpha(0.05)} = 1.96$ 。所以优化条件下的优化结果为  $70.04\% \pm 11.66\%$ 。按优化条件进行试验，其结果为产品中 DHA 的含量为 63.8%。在预测范围内，且较前七个试验号的结果好。所以上述回归方程及其预测结果是可信的。

运用均匀设计方法很快地找到尿素包含纯化 DHA 的优化条件，为进一步精制高纯度 DHA 奠定了基础。

### 三、均匀设计在药理实验中的应用初探

均匀设计是一种新的试验设计方法，由我国著名数学家王元和方开泰将数论和多元统计相结合创造出来的。在我国飞航式导弹的研制中得到有效应用，使设计周期大大缩短，并节约大量费用。我们初次在药理实验中应用，考察给药剂量和给药时间对药效的影响，以期得到最佳的试验条件。

利用小白鼠二氧化硫引咳法验证卷丹的给药剂量、给药时间对药效的影响。

根据文献调研和预试验结果，将考察的因素及其范围确定如下：

A：给药剂量 (g/kg) 10 ~ 30

B：药物作用时间 (min) 30 ~ 90

将 A、B 两因素的考察范围平均分成 5 个水平，列入表 5-66 内。

表 5-66 因素水平表

	1	2	3	4	5
A	10	15	20	25	30
B	30	45	60	75	90

选择  $U_5(5^4)$  表，根据其使用表的规定，选取其中的 1 2 列组成  $U_5(5^2)$  表。把 A、B 两因素分别放在表  $U_5(5^2)$  的两列上面，将对应的各因素的水平填入表内，试验方案就安排好了，如表 5-67 所示。

表 5-67  $U_5(5^2)$  均匀设计试验方案及结果

	A	B	结果潜伏期 (s)
1	10	45	$41.16 \pm 2.27$
2	15	75	$22.00 \pm 2.98$

续表

	A	B	结果潜伏期 (s)
3	20	30	35.07 ± 4.78
4	25	60	27.67 ± 5.06
5	30	90	14.80 ± 1.41
对照组	0	30	15.40 ± 2.55

取停食 8h 的小白鼠 80 只，随机分成 6 组雌雄各半。按照表 5 - 67 中安排的给药剂量灌胃给药，对照组给生理盐水；按照表 5 - 67 中安排的作用时间分别将各组的小白鼠放入 500ml 广口瓶内，注入 5ml SO<sub>2</sub> 气体（自制），加盖密封。观察并记录小白鼠的咳嗽潜伏期，以考察卷丹的给药剂量和给药时间对药效的影响。潜伏期越长，药效越高。将各试验号的结果分别填入表 5 - 67 后面的结果栏目内。

利用 BASIC 语言编制的多元逐步回归程序，在 Apple - II 型微机上，将表 5 - 67 中的数据进行处理得如下回归方程式：

$$y = 71.4279 - 3.0266A + 0.0699A^2 - 0.0035B^2 \quad \text{式 (5 - 35)}$$

$$R = 0.9986 \quad F = 116.7688 \quad S = 1 \quad 11 \quad N = 5$$

查表（见附录二）得： $F_{3,1}^{0.1} = 53.6$   $F > F_{3,1}^{0.1}$   $F$  检验通过（ $\alpha = 0.1$ ）。

分析上述方程，可以看出： $B^2$  前的系数为负值；若要  $y$  值最大，则  $B$  在考察范围内应取最小值；综合考虑  $A$  和  $A^2$  项，当  $A$  取最小值时，对  $y$  值的负影响最小。所以，优化条件为： $A = 10$ ， $B = 30$ 。代入式（5 - 35）得： $y = 44.96$ 。即计算的优化号的结果为 44.96 (s)，其区间估计为： $44.96 \pm 1.82$  (s)。

按照优化条件进行试验，优化号的实际潜伏期为  $43.84 \pm 2.89$  (s)，在预测范围之内，较前 5 个试验号的结果都好。证明回归方程式（5 - 35）的预报是可信的。

## 调优运算的试验设计

### 第一节 概 述

调优运算 (Evolutionary Operation, 简称 EVOP) 是美国威斯康星大学 (Wisconsin University) 教授博克斯 (Box) 在 1957 年首先提出, 接着博克斯 - 亨特 (Box - Hunter) 于 1959 年给出了计算根据, 并使之表格化、程序化。它是按照一个仔细规划好的, 对生产条件作细微变化的循环来操作装置、设备, 再用简单的数理统计方法处理获得的信息, 从而可以确定向优化结果逼近的生产条件变化的情况。人们把这种在生产现场中的现有设备上一面维持生产, 一面寻求最佳生产条件的方法叫调优运算试验设计, 简称调优运算、调优设计或调优法等。

由于这种试验设计有许多优点, 因此它一出现就引起人们普遍地注意。六十年代, 调优运算在国外化工、石油、纺织、造纸、机械、制药、食品加工等工业部门有广泛应用, 并收到显著效果。日本三菱化学公司的日崎司令博士在七十年代开发了 M- EVOP (Modified EVOP), 他使用一些数理统计方法 (多元线性回归), 利用数据得到操作条件和优化目标间的数学模型, 然后在等值线图上寻找优化操作条件。此外, 美国的沃伦 (Warren) 提出的操作模拟分析法 (OSA - Operation Simulation Analysis) 在一些著名的化学公司得到广泛应用, 也获得较好的效益。据估计, 美国至 1967 年为止, 使用调优运算试验设计技术每年节约二千万美元左右。其他国家如英国、印度、墨西哥等国也都应用了这种方法。

在国内, 随着试验设计技术推广应用, 调优运算技术在一些化工企业进行过试验研究, 也取得较好的效益。例如, 上海天原化工厂的氯碱生产中, 在电解槽上试验调优操作, 结果每吨烧碱的总成本降低 6 元左右, 若以年产量 10 万吨计, 则每年可取得 60 万元的经济效益。再如, 南京烷基苯石脱氢装置上的调优运算的试验设计, 在不扰动正常生产的情况下, 得出最优生产条件, 结果使产量提高百分之二十, 油耗下降百分之二十, 电耗下降百分之十, 日利润增加近二万元, 年利润增加近六百万元。

由上述实例中可以看出, 不论是国外还是国内, 调优运算试验设计技术都能给企业带来极大的经济效益。

调优运算技术适合于如下场合: 人们在试验室里试制一种新产品或研究一种新工艺, 用正交试验设计或均匀设计等方法找到了某个指标的最优化生产条件。但这种产品进入工厂成批生产或放大时, 试验室里得到的最优条件往往不正好是工厂实际生产的最优条件,

必须进行某些调整，也就是说，实际生产中总是从试验室的最优条件开始，逐步过渡到工厂的最优生产条件；另一方面，随着生产的发展，技术的进步，新材料、新设备、新技术的不断采用，原来的最优条件，就不一定是最优条件了。于是，人们就需要探索新的最优生产条件。然而，无论从试验室的最优条件开始，还是从现有的生产条件开始，要想使之达到最优条件，必须有计划、非盲目地采用一定科学方法才能取得优化结果。调优运算技术就是在生产过程中，无需增加设备，无需增加人员和费用，科学地安排试验，以求得在生产每个发展阶段中的最优条件的一种优化方法。这种方法实际上是一种不扰动生产，对生产条件作微量变化的极为谨慎的优化试验设计。

概括起来，调优运算技术有如下几个特点：

一、适合在工厂现场中，一面生产，一面试验，逐步探索出最优生产条件以提高生产效率；

二、试验条件是从现在的生产条件为中心，在其附近安排试验，由于因素的水平变化幅度较小，不致因水平的改变而出现废品或影响正常生产；

三、计算简单又已表格化，便于现场操作人员掌握；

四、该方法是边生产边试验，一般不需要多少试验经费，又不需要专家指导，一经得到满意结果，随时就可以停止试验。

## 第二节 调优运算试验设计的一般步骤

调优运算方法是以现有生产条件为基础，围绕着这个生产条件探求更好的生产条件，或者以实验室得到的最优条件为基础，寻找大生产中的最优条件。采用调优运算方法时，对指标特性值影响的因素通常只有少数几个，一般在不考虑因素间交互作用时，可以安排 2~6 个因素；如果考虑交互作用，只能安排 2~3 个因素。因此，如果对试验结果影响的因素还很多，抓不住主要因素时，就不应该考虑运用调优运算的试验设计，而应该采用正交试验或均匀设计等方法，找出主要影响因素，然后应用该技术调优。

调优运算的试验设计具体步骤如下：

### 一、选择考察的因素，确定考核指标

在工业生产中，凡是影响指标特性值的因素都可以选用，但因素很多时，计算变得十分复杂，因此，通常只选择 2~3 个因素。

考核的指标，与其他试验设计技术一样。指标可以是一个，称单指标调优运算试验设计；指标亦可以是多个，称多指标调优运算试验设计。

### 二、选择因素变化的范围和水平

因素变化范围应尽量小，要求试验生产中的不合格品数量基本上不会比正常生产条件下的多，并在此范围内确定 2 个水平。

### 三、进行第一个循环

现以 A、B 二因素为例。以现有的（或标准的）生产条件为中心，在中心条件的周围每个因素选取 2 个水平，共有五组条件①、②、③、④、⑤，其中①是中心条件，各做一次试验，称为一个循环，如图 6-1 所示。

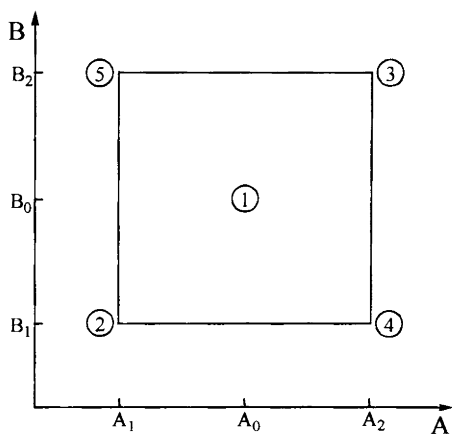


图 6-1 二因素调优运算

由图可知，五组条件是：①  $A_0B_0$ （原条件或中心条件），②  $A_1B_1$ ，③  $A_2B_2$ ，④  $A_2B_1$ ，⑤  $A_1B_2$ 。

在上述五个点所表示的条件下进行试验，将试验结果记录在调优运算工作表中。

### 四、进行下一个循环

第一个循环取得数据后，在一般情况下，在同样条件下，进行第二个，第三个循环……。从第二个循环开始，每做完一个循环的试验，都要对所得数据进行计算，求出平均值、标准差、效应和误差限，以便判断是否再继续循环下去。从第三循环开始，经过统计分析，若发现有些因素效应是显著的，则循环到此为止，这叫做一个“周相”。但是一般地说，在第三个循环以前，即使发现有些效应显著，最好还是继续下去。

### 五、效应比较

在每一周相中，经过三个循环，如果发现某因素效应有显著差异，就对该效应各水平的平均值进行比较，并把中心条件①迁移到较好的水平上去，开始下一周相的试验。

### 六、认定条件

在任一周相中，若经过六至十个循环仍未发现显著性效应时，可以认为中心条件为最优条件而停止试验。

### 七、确定生产条件

对所考察的指标进行综合分析判断，以确定最终的最优生产条件。

### 第三节 二因素调优运算试验设计

下面举化工方面的例子说明二因素调优运算的试验设计与计算方法。

例如某化学反应中，目前采用的反应条件为时间 A 取  $A_0 = 60\text{min}$ ，温度 B 取  $B_0 = 120$  试验指标为收率。根据实践经验，时间增减 5min，温度升降 5 都不会严重地影响试验指标。现按图 6-2 所列试验设计来进行试验。图中的①、②、③、④、⑤是试验条件组的编号，其中①是现有的反应条件，而②、③、④和⑤是改变后的条件组合，即通常的二因素试验设计。其中：

- ②的反应条件是
- 55min 和 115
- ③的反应条件是
- 65min 和 125
- ④的反应条件是
- 65min 和 115
- ⑤的反应条件是
- 55min 和 125

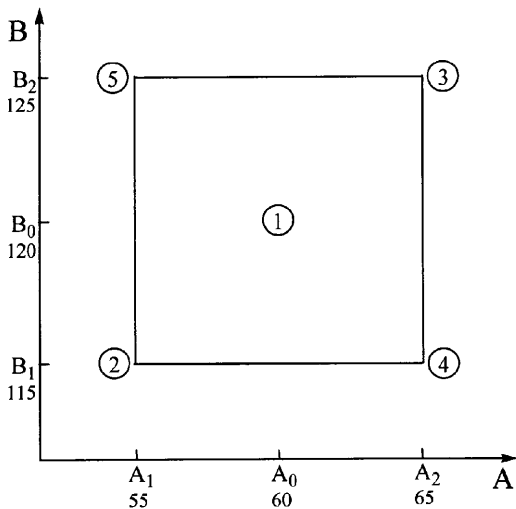


图 6-2 二因素调优设计实例

今已知在前三个循环的试验中得到的数据如表 6-1 所示。

表 6-1 某化学反应的收率数据 (%)

收 率 条 件 循 环	①	②	③	④	⑤
1	73.8	72.6	73.4	77.4	70.6
2	72.2	75.8	75.5	77.8	71.1
3	69.4	72.2	71.8	75.0	71.0



平均值 (y)						标准差
生产条件	①	②	③	④	⑤	
(1) 前循环之和	73.8	72.6	73.4	77.4	70.6	(1) 前循环 $\sigma$ 之和 =
(2) 前循环的平均	73.8	72.6	73.4	77.4	70.6	(2) 前循环 $\sigma$ 之平均 =
(3) 本循环的数据	72.2	75.8	75.5	77.8	71.1	(3) 左边 (4) 的极差 $R=4.8$
(4) 差数 (2) - (3)	1.6	- 3.2	- 2.1	- 0.4	- 0.5	(4) 新的 $\sigma = K \cdot R = 1.5$
(5) 新的和 (1) + (3)	146.0	148.4	148.9	155.2	141.7	(5) 新 $\sigma$ 之和 (1) + (4) = 1.5
(6) 新的平均 (5) / n	73.0	74.2	74.4	77.6	70.8	(6) 新 $\sigma$ 平均 $\bar{\sigma} = \frac{(5)}{n-1} = 1.5$
效应						误差限 (95%)
A 的效应估计 $a = (y_3 + y_4 - y_2 - y_5) / 2 = 3.5$ B 的效应估计 $b = (y_3 + y_5 - y_2 - y_4) / 2 = - 3.3$ A×B 的效应估计 $ab = (y_2 + y_3 - y_4 - y_5) / 2 = 0.1$ 平均变化效应 $CIM = (y_2 + y_3 - y_4 - y_5 - 4y_1) / 5 = 1.0$						对平均值: $L \cdot \bar{\sigma} = \pm 2.1$ 对效应: $L \cdot \bar{\sigma} = \pm 2.1$ 对平均变化效应: $M \cdot \bar{\sigma} = \pm 1.9$

表 6-4 二因素调优运算工作表 (Ⅲ)  
考察指标: 收率 循环数  $n=3$  周相数  $=1$  1990 年 8 月 6 日

生产条件	平均值 ( $y$ )					标准差
	①	②	③	④	⑤	
(1) 前循环之和	146.0	148.4	148.9	155.2	141.7	(1) 前循环 $\sigma$ 之和 $=1.5$
(2) 前循环的平均	73.0	74.2	74.4	77.6	70.8	(2) 前循环 $\sigma$ 之平均 $=1.5$
(3) 本循环的数据	69.4	72.2	71.8	75.0	74.0	(3) 左边 (4) 的极差 $R=6.8$
(4) 差数 (2) — (3)	3.6	2.0	2.6	2.6	- 3.2	(4) 新的 $\sigma = K \cdot R = 2.4$
(5) 新的和 (1) + (3)	215.4	220.6	220.7	230.2	215.7	(5) 新 $\sigma$ 之和 (1) + (4) $=3.9$
(6) 新的平均 (5) / $n$	71.8	73.5	73.6	76.7	71.9	(6) 新 $\sigma$ 平均 $\bar{\sigma} = \frac{(5)}{n-1} = 2.0$
效应						误差限 (95%)
A 的效应估计 $a = (y_3 + y_4 - y_2 - y_5) / 2 = 2.5^*$						对平均值: $L \cdot \bar{\sigma} = \pm 2.3$
B 的效应估计 $b = (y_3 + y_5 - y_2 - y_4) / 2 = - 2.4^*$						对效应: $L \cdot \bar{\sigma} = \pm 2.3$
$A \times B$ 的效应估计 $ab = (y_2 + y_3 - y_4 - y_5) / 2 = - 0.8$						对平均变化效应: $M \cdot \bar{\sigma} = \pm 2.0$
平均变化效应 $CIM = (y_2 + y_3 - y_4 - y_5 - 4y_1) / 5 = 1.7$						

调优运算工作表分为四个部分: 平均值的计算; 标准差的计算; 效应的计算和误差限的计算 (见表 6-4)。计算方法如下:

### 1. 平均值的计算

- 行 (1) 记入前循环的总和。本例中记入表 6-3 中 (5) 的数据。
- 行 (2) 记入前循环的平均。本例中记入表 6-3 中 (6) 的数据。
- 行 (3) 记入本循环的数据。
- 行 (4) 记入 (2) 减 (3) 的差数。
- 行 (5) 记入 (1) 加 (3) 的新和数。这是到本循环为止的各条件总和。
- 行 (6) 记入 (5) /  $n$  的值。这是到本循环为止的各条件的平均值。

### 2. 效应计算:

我们把因素所处的不同条件或状态, 如时间 55min, 65min 称为水平。因素的不同水平的试验值之差为主效应。

设  $y_{ni}$  为条件 I 在第  $n$  循环中的平均值, 由图 6-2 可知,  $\bar{y}_{n4} - \bar{y}_{n2}$  是因素 A 在因素 B 固定于水平  $B_1$  时的效应估计值,  $\bar{y}_{n3} - \bar{y}_{n5}$  是因素 A 在因素 B 固定于水平  $B_2$  时的效应估计值, 于是 A 的主效应  $a$  的估计值为:

$$a = [(\bar{y}_{n4} - \bar{y}_{n2}) + (\bar{y}_{n3} - \bar{y}_{n5})] / 2 = (\bar{y}_{n3} + \bar{y}_{n4} - \bar{y}_{n2} - \bar{y}_{n5}) / 2 \quad \text{式 (6-1)}$$

同样, B 的主效应  $b$  的估计值为:

$$b = [(\bar{y}_{n5} - \bar{y}_{n2}) + (\bar{y}_{n3} - \bar{y}_{n4})] / 2 = (\bar{y}_{n3} + \bar{y}_{n5} - \bar{y}_{n2} - \bar{y}_{n4}) / 2 \quad \text{式 (6-2)}$$

当 A 与 B 存在交互作用  $A \times B$  时, 其效应  $ab$  的估计值为:

$$ab = [(\bar{y}_{n3} - \bar{y}_{n5}) + (\bar{y}_{n4} - \bar{y}_{n2})] / 2 = (\bar{y}_{n2} + \bar{y}_{n3} - \bar{y}_{n4} - \bar{y}_{n5}) / 2 \quad \text{式 (6-3)}$$

本例表 6-4 中, 时间 A 的效应估计值为:

$$a = (73.6 + 76.7 - 73.5 - 71.9) / 2 = 2.5$$

温度 B 的效应估计值为：

$$b = (73.6 + 71.9 - 73.5 - 76.7) / 2 = -2.4$$

时间 A 与温度 B 的交互作用的效应估计值为：

$$ab = (73.5 + 73.6 - 76.7 - 71.9) / 2 = -0.8$$

表 6-4 中 CIM 称为平均变化效应，记为  $m$ ，它由五种生产条件的平均值与中心条件试验结果之差来表达， $m$  的估计值为：

$$\begin{aligned} m &= (\bar{y}_{n1} + \bar{y}_{n2} + \bar{y}_{n3} + \bar{y}_{n4} + \bar{y}_{n5}) / 5 - \bar{y}_{n1} \\ &= (\bar{y}_{n2} + \bar{y}_{n3} + \bar{y}_{n4} + \bar{y}_{n5} - 4\bar{y}_{n1}) / 5 \end{aligned} \quad \text{式 (6-4)}$$

表 6-4 中的 CIM 的估计值为：

$$m = (73.5 + 76.3 + 76.7 + 71.9 - 4 \times 71.8) = 1.7$$

### 3. 标准差的计算

标准差  $\sigma$  是表示数据离散程度的一个参数。 $\sigma$  的精确估计是需要比较复杂的计算。我们现在用极差对  $\sigma$  进行简易的估计。

设  $y_{ni}$  为条件  $i$  在第  $n$  循环的试验值，并设  $\bar{y}_{(n-1)i}$  为条件  $i$  在前  $(n-1)$  个循环的平均值，写出数据结构式为：

$$y_{ni} = \mu + (ab)_i + r_n + \epsilon_{ni} \quad \text{式 (6-5)}$$

$$\bar{y}_{(n-1)i} = \mu + (ab)_i + \bar{r}_{(n-1)} + \bar{\epsilon}_{(n-1)i} \quad (i = 1, 2, 3, 4, 5) \quad \text{式 (6-6)}$$

上式中

$\mu$ ——总平均值；

$(ab)_i$ ——条件  $i$  对总平均值的效应；

$r_n$ ——第  $n$  循环的区组效应；

$\epsilon_{ni}$ ——条件  $i$  在第  $n$  循环中的误差。

根据调优运算工作表中平均值栏内行 (4) 的计算，取式 (6-5) 和式 (6-6) 之差，则有：

$$y_{ni} - \bar{y}_{(n-1)i} = r_n - \bar{r}_{n-1} + \epsilon_{ni} - \bar{\epsilon}_{(n-1)i} \quad (i = 1, 2, 3, 4, 5) \quad \text{式 (6-7)}$$

式 (6-7) 中，条件  $i$  对总平均值的效应  $(ab)_i$  已被消去故可得

$$y_{ni} = \bar{y}_{(n-1)i} \quad (i = 1, 2, 3, 4, 5)$$

看成随机变量  $X$  的 5 次独立试验的观察值。把这 5 个独立的观察值按递增顺序排列如下：

$$X_1 \leq X_2 \leq X_3 \leq X_4 \leq X_5$$

则：

$$R = X_5 - X_1 \quad \text{式 (6-8)}$$

利用随机变量的标准差与极差的关系，得到随机变量  $X$  的方差  $V(X)$  为

$$V(X) = [E(R) / d_2]^2 \quad \text{式 (6-9)}$$

式 (6-9) 中， $d_2$  是质量控制图中采用的一个系数，其大小与  $i$  有关，当  $i = 5$  时， $d_2 = 2.326$ 。

当利用式 (6-9) 给出随机变量  $X$  的方差  $V(X)$  时，式 (6-7) 中的  $r_n - r_{n-1}$  不起作用。因此，若我们把

$$\epsilon_{ni} - \bar{\epsilon}_{(n-1)i} \quad (i = 1, 2, 3, 4, 5)$$

看成另一随机变量  $y$  的 5 次独立试验观察值，则随机变量  $y$  与  $x$  的方差相同，但是随机变量  $Y$  的方差  $V(y)$  为：

$$V(y) = \sigma^2 + \sigma^2 / (n - 1) \quad \text{式 (6-10)}$$

式 (6-10) 中的  $\sigma^2$  为误差方差。由式 (6-9) 和式 (6-10) 得：

$$[E(R) / d_2]^2 = \sigma^2 + \sigma^2 / (n - 1)$$

$$\text{则 } E(R) / d_2 = \sigma [n / (n - 1)]^{1/2}$$

$$\text{即 } \sigma = E \cdot R [ (n - 1) / n ]^{1/2} / d_2 \quad \text{式 (6-11)}$$

由式 (6-11) 中可以看出

$$\sigma = [ (n - 1) / n ]^{1/2} R / d_2$$

是  $\sigma$  的无偏估计。令

$$[ (n - 1) / n ]^{1/2} / d_2 = K \quad \text{式 (6-12)}$$

于是，得到二因素调优运算工作表中系数  $K$  的值（见表 6-5），例如  $n = 3$  时，

$$K = [ (3 - 1) / 3 ]^{1/2} / 2.326 = 0.35$$

因而求得

$$\sigma = KR$$

为方便起见，工作表中  $\sigma$  仍记作  $\sigma_0$ 。

表 6-5 计算用系数表

n	K	L	M	N	P
1	—	2.00	1.79	1.41	1.26
2	0.30	1.41	1.27	1.01	0.89
3	0.35	1.16	1.03	0.82	0.73
4	0.37	1.00	0.89	0.71	0.63
5	0.38	0.89	0.80	0.64	0.56
6	0.39	0.82	0.73	0.58	0.52
7	0.40	0.76	0.68	0.54	0.48
8	0.40	0.71	0.63	0.50	0.44
9	0.40	0.67	0.60	0.47	0.42
10	0.41	0.63	0.57	0.45	0.40
11	0.41	0.60	0.54	0.43	0.38
12	0.41	0.58	0.52	0.41	0.36

本例的标准差计算如下：

行 (1) 记入前循环的  $\sigma$  的总和。本例记入表 6-3 中 (5) 的数值为 1.5。

行 (2) 记入前循环的  $\sigma$  的平均值。本例记入表 6-3 中 (6) 的数值为 1.5。

行 (3) 记入左边 (4) 的极差  $R$ ，其值为

$$R = 3.6 - (-3.2) = 6.8$$

行 (4) 记入新的  $\sigma$  估计值由于  $n = 3$ ，查表 6-5 得  $K = 0.35$ ，故有  $\sigma = K \cdot R = 0.35 \times 6.8 = 2.4$ 。

行 (5) 记入新的  $\sigma$  的之和。即 (1) 加 (4) 的值, 这是到本循环为止标准差的总和。  
本例中,  $(1) + (4) = 1.5 + 2.4 = 3.9$

行 (6) 记入新的  $\sigma$  的平均值, 即

$$\bar{\sigma} = (5) / (n - 1)$$

这是到本循环为止标准差的平均值。本例中,

$$\bar{\sigma} = (5) / (n - 1) = 3.9 / 2 = 2.0$$

#### 4. 误差限的计算

当用一组试验值估计某个未知参数, 往往带有估计误差, 为了知道误差的大小, 一般采用区间估计方法。今设

$\bar{y}_{ni}$  为条件  $i$  在  $n$  个循环的平均值, 假定区组效应  $\bar{r}_n$  很小, 忽略不计, 则数据结构为

$$\bar{y}_{ni} = \mu + (ab)_i + \bar{\epsilon}_{ni} \quad \text{式 (6-13)}$$

于是  $\bar{y}_{ni}$  的方差为

$$V(\bar{y}_{ni}) = \frac{1}{n} \sigma^2 \quad \text{式 (6-14)}$$

设条件  $i$  的真平均值为  $\mu_i$  那么根据正态分布理论

$$-1.96 < \frac{\bar{y}_{ni} - \mu_i}{[V(\bar{y}_{ni})]^{1/2}} < 1.96$$

即:  $\bar{y}_{ni} - 1.96 [V(\bar{y}_{ni})]^{1/2} < \mu < \bar{y}_{ni} + 1.96 [V(\bar{y}_{ni})]^{1/2}$  的概率为 95%,

$\bar{y}_{ni} \pm 1.96 [V(\bar{y}_{ni})]^{1/2}$  称为置信限, 其中

$\pm 1.96 [V(\bar{y}_{ni})]^{1/2}$  称为误差限。

这样, 由式 (6-14) 得到  $\bar{y}_{ni}$  的 95% 的误差限为

$$\pm 1.96 \sigma / n^{1/2} \doteq \pm 2 \sigma / n^{1/2}, \text{ 令 } L = 2 / n^{1/2}$$

则得到二因素调优运算工作表中的系数  $L$  (见表 6-5)。例如  $n = 3, L = 1.16$ 。

由式 (6-1) 有

$$V(a) = (0.5)^2 \cdot 4 (\sigma^2 / n) = \sigma^2 / n$$

同样, 由式 (6-2), (6-3) 有

$$V(b) = V(ab) = \sigma^2 / n$$

由此看来, 平均值和因素效应 (包括交互作用效应) 的 95% 误差限由  $L_{\sigma}$  给出, 也就是说, 二因素调优运算中, 主效应和交互作用的误差限与平均值的误差限完全相同。

同样, 由式 (6-4)

$$V(m) = (0.2)^2 \cdot (4\sigma^2 + 4^2 \sigma^2) / n = 0.8 \sigma^2 / n$$

于是平均变化效应的 95% 的误差限为

$$\pm 2 \cdot (0.8 / n)^{1/2} \cdot \sigma, \text{ 令}$$

$$M = 2 \cdot (0.8 / n)^{1/2}$$

则得到二因素调估运算工作表中的系数  $M$  (见表 6-5)

例如,  $n = 3, M = 1.03$

这样, 平均变化效应的 95% 的误差限由  $M_{\sigma}$  给出。

有了误差限, 便可给出各生产条件的平均值和各种效应的置信限, 并通过置信限来检

验效应是否显著。本例中，对平均值。

$$\bar{L}\sigma = \pm 2.3$$

于是各个生产条件下平均值的 95% 置信限分别为：

①的置信限是  $7.18 \pm 2.3 = (69.5, 74.1)$

②的置信限是  $73.5 \pm 2.3 = (71.2, 75.8)$

③的置信限是  $73.6 \pm 2.3 = (71.3, 75.9)$

④的置信限是  $76.7 \pm 2.3 = (74.4, 79.0)$

⑤的置信限是  $71.9 \pm 2.3 = (69.7, 74.2)$

效应 a、b 和交互效应  $a \times b$  的 95% 置信限为

a 的置信限中  $2.5 \pm 2.3 = (0.2, 4.8^*)$

b 的置信限中  $-2.4 \pm 2.3 = (-4.7^*, -0.1)$

$a \times b$  的置信限中  $1.7 \pm 2.3 = (-0.6, 4.0)$

因为效应是条件（水平）的平均值之差，所以当置信限不包括“0”时，则判断该效应为显著，否则判断它为不显著。亦即，当效应的绝对值不小于它的 95% 的误差限就判断它为显著，否则判断为不显著。显著效应在工作表上记上 \* 号。

本例中，反应时间 A 和反应温度 B 的效应是显著的。我们希望收率越大越好。从平均值栏的行 (6) 中可以看出，条件④的收率最大。于是到第三循环即可结束第一周相的试验，并以条件⑤即反应时间 65min 和反应温度 115 作为优化条件。如果继续考察，则以此条件为中心点开始第二周相的试验，如图 6-3 所示。重复类似第一周相的记录，计算和评估寻找更优条件。再做第三周相的试验，以此类推，直至找到令人满意的最优条件为止。

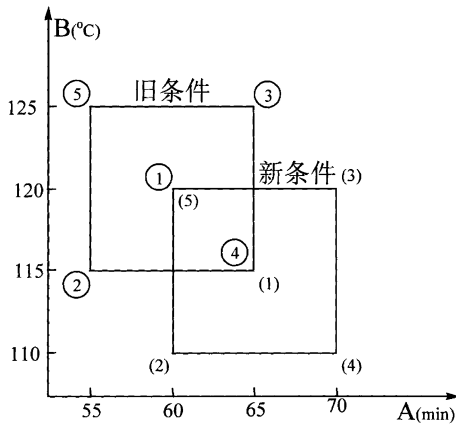


图 6-3 周相的变迁

#### 第四节 三因素调优运算试验设计

三因素调优运算的试验设计如图 6-4 所示的正立方体。每一个循环有 10 个试验，分在两个区组中进行。

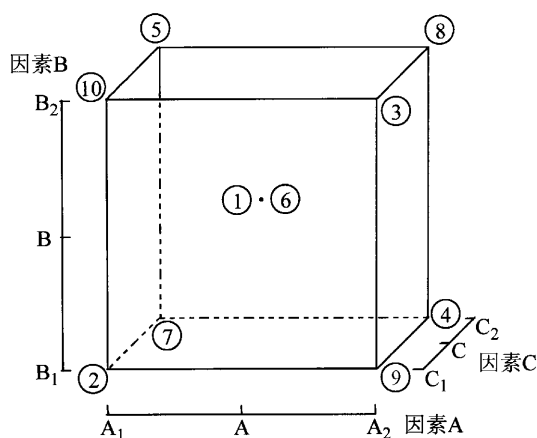


图 6-4 三因素调优设计

①, ②, ③, ④, ⑤构成区组 I; ⑥, ⑦, ⑧, ⑨, ⑩构成区组 II, 其中①和⑥是两个相同的中心条件, 即中心条件在一个循环中需做两次试验, 使每个区组都包含一个中心条件。这样安排的优点是:

1. 有时完成一个循环的试验需要较长的时间, 在这个循环中原先未考察的条件变化可能影响试验结果, 把一个循环分成两个区组可以部分地消除误差波动, 从而提高效应的估计精度。

2. 当用极差来估计  $\sigma$  时, 采用五个样本值能够给出  $\sigma$  的精度较高的估计。

现举例说明三因素调优运算的试验设计与分析。

例如为提高某化工产品的产量, 欲对时间、温度和 pH 三个因素进行调优。三因素的试验条件如图 6-4 所示。

第一区组中: ①ABC (中心条件), ② $A_1B_1C_1$ , ③ $A_2B_2C_1$ , ④ $A_2B_1C_2$ , ⑤ $A_1B_2C_2$ 。

第二区组中: ⑥ABC (中心条件), ⑦ $A_1B_1C_2$ , ⑧ $A_2B_2C_2$ , ⑨ $A_2B_1C_1$ , ⑩ $A_1B_2C_1$ 。

已知在第三个循环的试验中得到的数据如表 6-6 所示。

表 6-6 某化工产品的产量 (kg)

循环	区组 条件	I					II				
		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
1		80	84	83	90	83	77	73	76	76	95
2		89	74	93	74	72	80	84	73	73	86
3		66	83	86	80	85	95	65	82	82	71

表 6-7 至表 6-9 是三因素调优运算的一种计算表格。由表中可以看出, 三因素调优运算的计算方法与二因素情形相似。明显不同处是每一个循环的试验在两个区组中进行, 因此较之二因素调优运算复杂些。在效应计算时, 需分别求出两个区组的效应后合并得到这个循环的效应。例如时间 A 的效应, 需要把区组 I 的部分效应  $E_1$  和区组 II 的部分效应  $E_5$  合并得到的。由表 6-9 中可知:

A 的效应估计为  $a = (E_5 + E_1) = [(-3.5) + (-2.0)] = -2.8$

这是因为三因素的完全试验共八个(不包括中心条件),而  $E_1$  仅由其中四个试验值求得,所以它既表达 A 效应又表达  $B \times C$  效应。于是,当求  $E_1 = (A - BC)$  和  $E_5 = (A + BC)$  的平均时, $B \times C$  效应消失,只剩下 A 的效应。

表 6-7 三因素调优运算工作表(I)  
考察指标:产量 循环数  $n=1$  周相数=1

区组 I 日期:1991 年 9 月 2 日						
平均值(y)						标准差
生产条件	①	②	③	④	⑤	
(1) 前循环区组 I 之和						(1) 前循环(全区组)之 $\sigma$ 之和 =
(2) 前循环区组 I 之平均						(2) 前循环(全区组)之 $\sigma$ 之平均 =
(3) 本循环区组 I 的数据	80	84	65	83	90	(3) 左边(4)的极差 $R =$
(4) 差数(2) - (3)						(4) 新的 $\sigma = K \cdot R =$
(5) 新的区组 I 之和(1) + (3)	80	84	65	83	90	(5) 新的 $\sigma$ 之和(1) + (4) =
(6) 新的区组 I 之平均(5) / n	80	84	65	83	90	(6) 新的 $\sigma$ 之平均 $\bar{\sigma} = (5) / (2n - 3) =$

$$E_1 = (A - BC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_3 + y_4 - y_2 - y_5) = -13$$

$$E_2 = (B - AC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_3 + y_5 - y_2 - y_4) = -6$$

$$E_3 = (-C + AB) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_2 + y_3 - y_4 - y_5) = -12$$

$$E_4 = \text{平均变化效应} = \frac{1}{5} (y_2 + y_3 - y_4 + y_5 - 4y_1) = -0.4$$

区组 II 日期:1991 年 9 月 7 日						
平均值(y)						标准差
生产条件	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	
(1) 前循环区组 II 之和						(1) 区组 I 求得的 $\sigma$ 之和 =
(2) 前循环区组 II 之平均						(2) 区组 I 求得的 $\sigma$ 之平均 =
(3) 本循环区组 II 的数据	83	77	73	76	65	(3) 左边(4)的极差 $R =$
(4) 差数(2) - (3)						(4) 新的 $\sigma = K \cdot R =$
(5) 新的区组 II 之和(1) + (3)	83	77	73	76	65	(5) 新的 $\sigma$ 之和(1) + (4) =
(6) 新的区组 II 之平均(5) / n	83	77	73	76	65	(6) 新的 $\sigma$ 之平均 $\bar{\sigma} = (5) / (2n - 2) =$

$$E_5 = (A + BC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_8 + y_9 - y_7 - y_{10}) = 3.5$$

$$E_6 = (B - AC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_8 + y_{10} - y_7 - y_9) = -7.5$$

$$E_7 = (C + AB) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_7 + y_8 - y_9 - y_{10}) = 4.5$$

$$E_8 = \text{平均变化效应} = \frac{1}{5} (y_7 + y_8 - y_9 + y_{10} - 4y_6) = -8.2$$



续表

效 应	误差限 (95%)
$A: \text{时间效应} = \frac{1}{2} (E_5 + E_1) = -4.5$ $A \times B: \text{时间} \times \text{温度} = \frac{1}{2} (E_7 + E_3) = -3.75$ $B: \text{时间效应} = \frac{1}{2} (E_6 + E_2) = -6.75$ $A \times C: \text{时间} \times \text{pH} = \frac{1}{2} (E_6 - E_2) = -0.75$ $C: \text{pH 效应} = \frac{1}{2} (E_7 - E_3) = 8.25$ $B \times C: \text{温度} \times \text{pH} = \frac{1}{2} (E_2 - E_1) = -8.25$ $\text{CIM: 平均变化效应} = \frac{1}{2} (E_8 + E_4) = -3.9$	对平均值: $L \cdot \bar{\sigma} = \pm$ 对效应: $N \cdot \bar{\sigma} = \pm$ 对平均变化效应: $P \cdot \bar{\sigma} = \pm$

表 6-8 三因素调优运算工作表 (II)  
考察指标: 产量 循环数  $n=2$  周相数 = 1

区组 I 日期: 1991 年 9 月 12 日						
平均值 (y)						标准差
生产条件	①	②	③	④	⑤	
(1) 前循环区组 I 之和	80	84	65	83	90	(1) 前循环 (全区组) 之 $\sigma$ 之和 =
(2) 前循环区组 I 之平均	80	84	65	83	90	(2) 前循环 (全区组) 之 $\sigma$ 之平均 =
(3) 本循环区组 I 的数据	80	74	77	93	774	(3) 左边 (4) 的极差 $R=2.8$
(4) 差数 (2) - (3)	0	10	-12	-10	16	(4) 新的 $\sigma = K \cdot R = 8.4$
(5) 新的区组 I 之和 (1) + (3)	160	158	142	176	164	(5) 新的 $\sigma$ 之和 (1) + (4) = 8.4
(6) 新的区组 I 之平均 (5) / n	80	79	71	88	82	(6) 新的 $\sigma$ 之平均 $\bar{\sigma} = (5) / (2n - 3) = 8.4$

$$E_1 = (A - BC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_3 + y_4 - y_2 - y_5) = -1.0$$

$$E_2 = (B - AC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_3 + y_5 - y_2 - y_4) = -7.0$$

$$E_3 = (-C + AB) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_2 + y_3 - y_4 - y_5) = -10.0$$

$$E_4 = \text{平均变化效应} = \frac{1}{5} (y_2 + y_3 - y_4 + y_5 - 4y_1) = 0$$

区组 II 日期: 1991 年 9 月 17 日						
平均值 (y)						标准差
生产条件	①	②	③	④	⑤	
(1) 前循环区组 II 之和	83	77	73	76	65	(1) 前循环 (全区组) 之 $\sigma$ 之和 = 8.4
(2) 前循环区组 II 之平均	83	77	73	76	65	(2) 前循环 (全区组) 之 $\sigma$ 之平均 = 8.4
(3) 本循环区组 II 的数据	72	80	84	73	86	(3) 左边 (4) 的极差 $R=32$
(4) 差数 (2) - (3)	11	-3	-11	3	-21	(4) 新的 $\sigma = K \cdot R = 9.6$
(5) 新的区组 II 之和 (1) + (3)	155	157	157	149	151	(5) 新的 $\sigma$ 之和 (1) + (4) = 18.0
(6) 新的区组 II 之平均 (5) / n	78	79	79	74	76	(6) 新的 $\sigma$ 之平均 $\bar{\sigma} = 5 / (2n - 2) = 9.0$

续表

$E_5 = (A + BC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_8 + y_9 - y_7 - y_{10}) = -1.0$

$E_6 = (B - AC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_8 + y_{10} - y_7 - y_9) = -1.0$

$E_7 = (C + AB) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_7 + y_8 - y_9 - y_{10}) = 4.0$

$E_8 = \text{平均变化效应} = \frac{1}{5} (y_7 + y_8 - y_9 + y_{10} - 4y_6) = -0.8$

效 应	误差限 (95%)
A: 时间效应 = $\frac{1}{2} (E_5 + E_1) = -1.0$ A × B: 时间 × 温度 = $\frac{1}{2} (E_7 + E_3) = -3.0$	对平均值: $L\cdot\bar{\sigma} = \pm 12.7$
B: 时间效应 = $\frac{1}{2} (E_6 + E_2) = -3.0$ A × C: 时间 × pH = $\frac{1}{2} (E_6 - E_2) = 4.0$	对效应: $N\cdot\bar{\sigma} = \pm 9.0$
C: pH 效应 = $\frac{1}{2} (E_7 - E_3) = 7.0$ B × C: 温度 × pH = $\frac{1}{2} (E_2 - E_1) = 0$	对平均变化效应: $P\cdot\bar{\sigma} = \pm 8.0$
CIM: 平均变化效应 = $\frac{1}{2} (E_8 + E_4) = -0.4$	

表 6-9 三因素调优运算工作表 (Ⅲ)  
考察指标: 产量    循环数 n = 3    周相数 = 1

区组 I    日期: 1991 年 9 月 22 日					
平均值 (y)					
生产条件	①	②	③	④	⑤
(1) 前循环区组 I 之和	160	158	142	176	164
(2) 前循环区组 I 之平均	80	79	71	88	82
(3) 本循环区组 I 的数据	66	83	69	86	80
(4) 差数 (2) - (3)	14	- 4	2	2	2
(5) 新的区组 I 之和 (1) + (3)	226	241	211	262	244
(6) 新的区组 I 之平均 (5) / n	75	80	70	87	81

$E_1 = (A - BC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_3 + y_4 - y_2 - y_5) = -2.0$

$E_2 = (B - AC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_3 + y_5 - y_2 - y_4) = -8.0$

$E_3 = (- C + AB) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_2 + y_3 - y_4 - y_5) = -9.0$

$E_4 = \text{平均变化效应} = \frac{1}{5} (y_2 + y_3 - y_4 + y_5 - 4y_1) = 3.6$

续表

区组 II 日期：1991 年 9 月 27 日						
平均值 (y)						标准差
生产条件	①	②	③	④	⑤	
(1) 前循环区组 II 之和	155	157	157	149	151	(1) 前循环 (全区组) 之 $\sigma$ 之和 = 24.3
(2) 前循环区组 II 之平均	78	79	79	74	76	(2) 前循环 (全区组) 之 $\sigma$ 之平均 = 8.1
(3) 本循环区组 II 的数据	85	95	65	82	71	(3) 左边 (4) 的极差 R = 30
(4) 差数 (2) - (3)	- 7	- 16	14	- 8	5	(4) 新的 $\sigma = K \cdot R = 10.5$
(5) 新的区组 II 之和 (1) + (3)	240	252	222	231	222	(5) 新的 $\sigma$ 之和 (1) + (4) = 34.8
(6) 新的区组 II 之平均 (5) / n	80	84	74	77	74	(6) 新的 $\sigma$ 之平均 $\bar{\sigma} = 5 / (2n - 2) = 8.7$

$$E_5 = (A + BC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_8 + y_9 - y_7 - y_{10}) = - 3.5$$

$$E_6 = (B - AC) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_8 + y_{10} - y_7 - y_9) = - 6.5$$

$$E_7 = (C + AB) \text{ 效应} = \frac{1}{2} (y_7 + y_8 - y_9 - y_{10}) = 3.5$$

$$E_8 = \text{平均变化效应} = \frac{1}{5} (y_7 + y_8 - y_9 + y_{10} - 4y_6) = - 2.2$$

效 应	误差限 (95%)
A: 时间效应 = $\frac{1}{2} (E_5 + E_1) = - 2.8$ A × B: 时间 × 温度 = $\frac{1}{2} (E_7 + E_3) = - 2.8$	对平均值: $L \cdot \bar{\sigma} = \pm 10.1$
B: 时间效应 = $\frac{1}{2} (E_6 + E_2) = - 7.2$ A × C: 时间 × pH = $\frac{1}{2} (E_6 - E_2) = - 0.8$	对效应: $N \cdot \bar{\sigma} = \pm 7.1$
C: pH 效应 = $\frac{1}{2} (E_7 - E_3) = 6.2$ B × C: 温度 × pH = $\frac{1}{2} (E_2 - E_1) = - 0.8$	对平均变化效应: $P \cdot \bar{\sigma} = \pm 6.3$
CIM: 平均变化效应 = $\frac{1}{2} (E_8 + E_4) = 0.7$	

因素 B 的效应, 因素 C 的效应以及 A × B, A × C, B × C 的效应亦是如此。

计算标准差时, 两个区组都要进行计算。但在估算误差限时用的整个循环的标准差, 是在区组 II 求出的平均标准差  $\bar{\sigma}_0$  计算误差限用的系数与二因素情形不同。平均值、因素效应和平均变化效应的 95% 的误差限分别由  $L \cdot \bar{\sigma}$ ,  $N \cdot \bar{\sigma}$ ,  $P \cdot \bar{\sigma}$  给出。其中  $L = 2 / (n)^{1/2}$  同二因素情形。而  $N = 2 / (2n)^{1/2}$ ,  $P = 2 \cdot [2 / (5n)]^{1/2}$  推导如下:

因素 A 的效应估计为

$$a = (E_5 + E_1) / 2 = (\bar{y}_{n8} + \bar{y}_{n9} - \bar{y}_{n7} - \bar{y}_{n10} + \bar{y}_{n3} + \bar{y}_{n4} - \bar{y}_{n2} - \bar{y}_{n5}) / 4$$

因此, a 的方差为

$$V(a) = (0.25)^2 \cdot 8\sigma^2 / n = \sigma^2 / 2n$$

同样, 对于因素 B、因素 C 以及交互作用 A × B, A × C, B × C 则有

$$V(b) = V(c) = V(ab) = V(ac) = V(bc) = \sigma^2 / 2n$$

对于平均变化效应的估计为

$$m = (E_8 + E_4) / 2 = (\bar{y}_{n7} + \bar{y}_{n8} + \bar{y}_{n9} + \bar{y}_{n10} - 4\bar{y}_{n6} + \bar{y}_{n2} + \bar{y}_{n3} + \bar{y}_{n4} + \bar{y}_{n5} - 4\bar{y}_{n1}) / 10$$

因此，m 的方差为

$$V(m) = (0.1)^2 \cdot (8\sigma^2 + 2 \cdot 4^2 \sigma^2) / n = 2\sigma^2 / 5n$$

因而，主效应和交互效应的 95% 的误差限为  $\pm 2\sigma^2 / (2n)^{1/2}$ ，平均变化效应的 95% 的误差限为  $\pm 2 \cdot (2/5n)^{1/2} \sigma$ 。

$$\text{令 } N = 2 / (2n)^{1/2}, P = 2 \cdot (2/5n)^{1/2}$$

系数 L、N、P 如表 6-5 所示。

平均值和效应的区间估计及检验效应的区间估计及检验效应是否显著均与二因素的情形相同。

本例中，由表 6-9 知，经过三个循环的试验后，因素 B 的效应为 -7.2，其绝对值超过 95% 的误差限为  $N\sigma = \pm 7.1$ ，故 B、A × C、B × C 均不显著，平均变化效应 (CIM) 也不显著。

表 6-10 列出 A、B、C 三因素各水平的平均值。

表 6-10 因素水平的平均值

因素与水平	试验条件	和	平均值
A $\begin{cases} A_1 \\ A_2 \end{cases}$	②⑤⑦⑩	319	79.75
	③④⑧⑨	308	77.00
B $\begin{cases} B_1 \\ B_2 \end{cases}$	②④⑦⑨	328	82.00
	③⑤⑧⑩	299	74.75
C $\begin{cases} C_1 \\ C_2 \end{cases}$	②③⑨⑩	301	75.25
	④⑤⑦⑧	326	81.50

由上表可以看出，A 因素的  $A_1$  水平的平均值比  $A_2$  的高；B 因素的  $B_1$  水平的平均值比  $B_2$  的高；C 因素的  $C_2$  水平的平均值比  $C_1$  的高。因此，可以认为因素水平  $A_1B_1C_2$  为最优条件因素的主次顺序为 BCA (主→次)。

由图 6-4 可知，因素水平组合  $A_1B_1C_2$  即为试验条件⑦。但由表 6-9 中可以看出，条件④的平均值比条件⑦的高一些，它们的置信限是：

$$\text{条件⑦} : (84 - 10.1, 84 + 10.1) = (73.9, 94.1)$$

$$\text{条件④} : (87 - 10.1, 87 + 10.1) = (76.9, 97.1)$$

因此，可以认为，两者之差是不显著的。这样，在下一周相的试验中将条件⑦或条件④当作中心条件均可。

按上述程序，进行第二、第三周相的试验，直到找出令人满意的最佳条件为止。

## 参 考 文 献

- 1 栾军编著. 试验设计的技术与方法, 上海交大出版社, 1985
- 2 方开泰. 均匀设计——数论方法在试验设计的应用. 应用数学学报, 1980. 3 (4): 363
- 3 丁元. 均匀设计优良性初探, 应用概率统计, 1986, 2: 153 - 160
- 4 华罗庚. 数学导论, 科学出版社, 北京, 1957
- 5 隋治华等. 环戊酮的 2- 羟甲基化的均匀设计法. 化学通报, 1987, 7: 29
- 6 隋治华, 计志忠, 徐荣华等. 均匀设计在工艺考察中的应用. 沈阳药学院学报, 1986, 3 (3): 218 - 220
- 7 刘党生等. 均匀设计在 L- 异亮氨酸发酵中的应用. 生物工程学报. 1991, 7 (3): 247
- 8 郑新立等. 均匀设计在抗生素发酵培养基优化考查中的应用. 抗生素副刊, 1989, (4): 5
- 9 方常福等. 用均匀设计法考察庆大霉素的通氨补料工艺. 抗生素副刊, 1990, 7: 1
- 10 陈英杰等. 用均匀设计法考察人参皂甙的碱水解条件. 沈阳药学院学报, 1990, 7 (4): 283
- 11 孟宪纾等. 均匀设计在药理实验中的应用初探. 中国中药杂志, 1991, 16 (4): 244
- 12 曲秀云等. 流动注射分析—在线萃取分光光度法快速测定硫酸阿托品片的含量均匀度. 药学学报, 1990, 25 (3): 198
- 13 关中玉等. PID 参数的均匀设计. 自动化仪表, 1993, 14 (4): 13
- 14 张晓菁等. 均匀设计在庆大霉素工艺中的应用. 沈阳药学院学报, 1993, 10 (2): 116
- 15 蒋学华等. 阿克拉霉素聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒制备条件优化. 华西药学杂志, 1993, 8 (3): 127
- 16 程宇慧等. 白蛋白微球作为肝靶向给药载体的研究. 药学学报, 1993, 28 (1): 68
- 17 方开泰著. 均匀设计与均匀设计表. 科学出版社, 1994.
- 18 何晓群著. 现代统计分析方法与应用. 中国人民大学出版社, 1998.
- 19 裴鑫德著. 多元统计分析及应用. 北京农业大学出版社, 1991.

# 附录一

## 常用均匀设计表

附表 1.

U <sub>5</sub> (5 <sup>4</sup> )				
水 平 试验号 \ 列 号	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	1	3
3	3	1	4	2
4	4	3	2	1
5	5	5	5	5

U <sub>5</sub> (5 <sup>4</sup> ) 的使用表	
因素数	列号
2	1 2
3	1 2 4

附表 2.

U <sub>7</sub> (7 <sup>6</sup> )						
水 平 试验号 \ 列 号	1	2	3	4	5	6
1	1	2	3	4	5	6
2	2	4	6	1	3	5
3	3	6	2	5	1	4
4	4	1	5	2	6	3
5	5	3	1	6	4	2
6	6	5	4	3	2	1
7	7	7	7	7	7	7

U <sub>7</sub> (7 <sup>6</sup> ) 的使用表	
因素数	列号
2	1 3
3	1 2 3
4	1 2 3 6

附表 3.

U <sub>9</sub> (9 <sup>6</sup> )						
水 平 列 号 试验号	1	2	3	4	5	6
1	1	2	4	5	7	8
2	2	4	8	1	5	7
3	3	6	3	6	3	6
4	4	8	7	2	1	5
5	5	1	2	7	8	4
6	6	3	6	3	6	3
7	7	5	1	8	4	2
8	8	7	5	4	2	1
9	9	9	9	9	9	9

U <sub>9</sub> (9 <sup>9</sup> ) 的使用表	
因素数	列号
2	1 3
3	1 3 5
4	1 2 3 5

附表 4.

U <sub>11</sub> (11 <sup>10</sup> )										
水 平 列 号 试验号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	2	4	6	8	10	1	3	5	7	9
3	3	6	9	1	4	7	10	2	5	8
4	4	8	1	5	9	2	6	10	3	7
5	5	10	4	9	3	8	2	7	1	6
6	6	1	7	2	8	3	9	4	10	5
7	7	3	10	6	2	9	5	1	8	4
8	8	5	2	10	7	4	1	9	6	3
9	9	7	5	3	1	10	8	6	4	2
10	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

U <sub>11</sub> (11 <sup>10</sup> ) 的使用表	
因素数	列号
2	1 7
3	1 5 7
4	1 2 5 7
5	1 2 3 5 7
6	1 2 3 5 7 10

附表 5.

U <sub>13</sub> (13 <sup>12</sup> )												
水平 列号 试验号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2	2	4	6	8	10	12	1	3	5	7	9	11
3	3	6	9	12	2	5	8	11	1	4	7	10
4	4	8	12	3	7	11	2	6	10	1	5	9
5	5	10	2	7	12	4	9	1	6	11	3	8
6	6	12	5	11	4	10	3	9	2	8	1	7
7	7	1	8	2	9	3	10	4	11	5	12	6
8	8	3	11	6	1	9	4	12	7	2	10	5
9	9	5	1	10	6	2	11	7	3	12	8	4
10	10	7	4	1	11	8	5	2	12	9	6	3
11	11	9	7	5	3	1	12	10	8	6	4	2
12	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13

U<sub>13</sub> (13<sup>12</sup>) 的使用表

因素数	列号
2	1 5
3	1 3 4
4	1 6 8 10
5	1 6 8 9 10
6	1 2 6 8 9 10
7	1 2 6 8 9 10 12

附表 6.

U <sub>15</sub> (15 <sup>8</sup> )								
水平 列号 试验号	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1	2	4	7	8	11	13	14
2	2	4	8	14	1	7	11	13
3	3	6	12	6	9	3	9	12
4	4	8	1	13	2	14	7	11
5	5	10	5	5	10	10	5	10
6	6	12	9	12	3	6	3	9
7	7	14	13	4	11	2	1	8
8	8	1	2	11	4	13	14	7
9	9	3	6	3	12	9	12	6
10	10	5	10	10	5	5	10	5
11	11	7	14	2	13	1	8	4



续表

水平 列号 试验号	1	2	3	4	5	6	7	8
12	12	9	3	9	6	12	6	3
13	13	11	7	1	14	8	4	2
14	14	13	11	8	7	4	2	1
15	15	15	15	15	15	15	15	15

### U<sub>15</sub> (15<sup>8</sup>) 的使用表

因素数	列号
2	1 6
3	1 3 4
4	1 3 4 7
5	1 2 3 4 7

附表 7.

$$U_{17} \quad (17^{16})$$
[illegible]

$U_{17}(17^{16})$  的使用表

因素数	列号
2	1 10
3	1 10 15
4	1 10 14 15
5	1 4 10 14 15
6	1 4 6 10 14 15
7	1 4 6 9 10 14 15
8	1 4 5 6 9 10 14 15
9	1 4 5 6 9 10 14 15 16

附录二

F 检验临界值表

$\alpha = 0.25 \quad P(F > F_{\alpha}) = \alpha$															
$F_1$ $F_2$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	60	
1	5.83	7.50	8.20	8.58	8.82	8.98	9.19	9.26	9.26	9.26	9.41	9.49	9.58	9.76	9.85
2	2.57	3.00	3.15	3.23	3.28	3.31	3.35	3.37	3.37	3.38	3.39	3.41	3.43	3.46	3.48
3	2.02	2.28	2.36	2.39	2.41	2.42	4.44	2.44	2.44	2.44	2.45	2.46	2.46	2.47	2.47
4	1.81	2.00	2.05	2.03	2.07	2.08	2.08	2.08	2.08	2.08	2.08	2.08	2.08	2.08	2.08
5	1.69	1.85	1.88	1.89	1.89	1.89	1.89	1.89	1.89	1.89	1.89	1.89	1.88	1.87	1.87
6	1.62	1.76	1.78	1.79	1.79	1.78	1.78	1.78	1.77	1.77	1.77	1.76	1.76	1.74	1.74
7	1.57	1.70	1.72	1.72	1.71	1.71	1.70	1.70	1.69	1.69	1.68	1.68	1.67	1.65	1.65
8	1.54	1.66	1.67	1.66	1.66	1.65	1.64	1.64	1.64	1.63	1.62	1.62	1.61	1.59	1.58
9	1.51	1.36	1.63	1.63	1.62	1.61	1.60	1.60	1.59	1.59	1.58	1.57	1.56	1.54	1.53
10	1.49	1.60	1.59	1.59	1.59	1.58	1.57	1.56	1.56	1.55	1.54	1.53	1.52	1.50	1.48
11	1.47	1.58	1.58	1.57	1.56	1.55	1.54	1.53	1.53	1.52	1.51	1.50	1.49	1.47	1.45
12	1.46	1.56	1.56	1.55	1.54	1.53	1.52	1.51	1.51	1.50	1.49	1.48	1.47	1.44	1.42
13	1.46	1.55	1.55	1.53	1.52	1.51	1.50	1.49	1.49	1.48	1.47	1.46	1.45	1.42	1.40
14	1.44	1.53	1.53	1.52	1.51	1.50	1.49	1.48	1.47	1.46	1.45	1.44	1.43	1.40	1.38
15	1.43	1.52	1.52	1.51	1.49	1.48	1.47	1.46	1.46	1.45	1.44	1.43	1.41	1.38	1.36
16	1.42	1.51	1.51	1.50	1.48	1.47	1.46	1.45	1.44	1.44	1.43	1.41	1.40	1.36	1.34
17	1.42	1.51	1.50	1.49	1.47	1.46	1.45	1.44	1.43	1.43	1.41	1.40	1.39	1.35	1.33
18	1.41	1.50	1.49	1.48	1.46	1.45	1.44	1.43	1.42	1.42	1.40	1.39	1.38	1.34	1.32
19	1.41	1.49	1.49	1.47	1.46	1.44	1.43	1.42	1.41	1.41	1.40	1.38	1.37	1.33	1.30
20	1.40	1.49	1.48	1.47	1.45	1.44	1.43	1.42	1.41	1.40	1.39	1.37	1.36	1.32	1.29
21	1.40	1.48	1.48	1.45	1.44	1.43	1.42	1.41	1.40	1.39	1.38	1.37	1.35	1.31	1.28
22	1.40	1.48	1.47	1.45	1.44	1.42	1.41	1.40	1.39	1.39	1.37	1.36	1.34	1.30	1.28
23	1.39	1.47	1.47	1.45	1.43	1.42	1.41	1.40	1.39	1.38	1.37	1.35	1.34	1.30	1.27
24	1.39	1.47	1.46	1.44	1.43	1.41	1.40	1.39	1.38	1.38	1.36	1.35	1.33	1.29	1.26
25	1.39	1.47	1.46	1.44	1.42	1.41	1.40	1.39	1.38	1.37	1.36	1.34	1.33	1.28	1.25
30	1.38	1.45	1.44	1.42	1.41	1.39	1.38	1.37	1.36	1.34	1.34	1.32	1.30	1.26	1.23
40	1.36	1.44	1.42	1.40	1.39	1.37	1.36	1.35	1.34	1.33	1.31	1.30	1.28	1.22	1.19
60	1.35	1.42	1.41	1.38	1.37	1.35	1.33	1.32	1.31	1.30	1.29	1.27	1.25	1.19	1.15
80	1.34	1.40	1.39	1.37	1.35	1.32	1.31	1.30	1.29	1.28	1.26	1.24	1.22	1.16	1.10
	1.32	1.39	1.37	1.35	1.33	1.31	1.29	1.28	1.27	1.25	1.24	1.22	1.19	1.12	1.00

$\alpha = 0.10$ 

F1 F2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	30	50	100	200	500
1	39.9	49.5	53.6	55.8	57.2	58.2	58.9	59.4	59.9	60.2	61.2	61.7	62.3	62.7	63.0	63.2	63.3
2	8.53	9.00	9.16	9.24	9.29	9.33	9.35	9.37	9.38	3.39	9.42	9.44	9.46	9.47	9.48	8.49	9.49
3	5.54	5.46	5.39	5.34	5.31	5.28	5.27	5.25	5.24	5.23	5.20	5.18	5.17	5.15	5.14	5.14	5.13
4	4.54	4.32	4.19	4.11	4.05	4.01	3.98	3.95	3.94	3.92	3.87	3.84	3.81	3.80	3.78	3.77	3.76
5	4.06	3.78	3.62	3.52	3.45	3.40	3.37	3.34	3.32	3.30	3.24	3.21	3.17	3.15	3.13	3.12	3.10
6	3.78	3.46	3.29	3.18	3.11	3.05	3.01	2.98	2.96	2.94	2.87	2.84	2.80	2.77	2.75	2.73	2.72
7	3.59	3.26	3.07	2.96	2.88	2.83	2.78	2.75	2.72	2.70	2.63	2.59	2.56	2.52	2.50	2.48	2.47
8	3.46	3.11	2.92	2.81	2.73	2.67	2.62	2.59	2.56	2.54	2.46	2.42	2.38	2.35	2.32	2.31	2.29
9	3.36	3.01	2.81	2.69	2.61	2.55	2.51	2.47	2.44	2.42	2.34	2.30	2.25	2.22	2.19	2.17	2.16
10	3.28	2.92	2.73	2.61	2.52	2.46	2.41	2.38	2.35	2.32	2.24	2.20	2.16	2.12	2.09	2.07	2.06
11	3.23	2.86	2.66	2.54	2.45	2.39	2.34	2.30	2.27	2.25	2.17	2.12	2.08	2.04	2.00	1.99	1.97
12	3.18	2.81	2.67	2.48	2.30	2.33	2.28	2.24	2.21	2.19	2.10	2.03	2.01	1.97	1.94	1.92	1.90
13	3.14	2.76	2.56	2.43	2.35	2.28	2.23	2.20	2.16	2.14	2.05	2.01	1.96	1.92	1.88	1.86	1.85
14	3.10	2.73	2.52	2.39	2.31	2.24	2.19	2.15	2.12	2.10	2.01	1.96	1.91	1.87	1.83	1.82	1.80
15	3.07	2.70	2.49	2.36	2.27	2.21	2.16	2.12	0.09	2.06	1.97	1.92	1.87	1.83	1.79	1.77	1.76
16	3.05	2.67	2.46	2.33	2.24	2.18	2.13	2.09	2.06	2.03	1.94	1.89	1.84	1.79	1.76	1.74	1.72
17	3.03	2.64	2.44	2.31	2.22	2.15	2.10	2.06	2.06	2.00	1.91	1.86	1.81	1.76	1.73	1.71	1.69
18	3.01	2.62	2.42	2.29	2.20	2.13	2.08	2.04	2.00	1.98	1.89	1.84	1.78	1.74	1.70	1.68	1.66
19	2.99	2.61	2.40	2.27	2.18	2.11	2.06	2.02	1.98	1.96	1.86	1.81	1.76	1.71	1.67	1.65	1.63
20	2.97	2.59	2.38	2.25	2.16	2.09	2.04	2.00	1.96	1.94	1.84	1.79	1.74	1.69	1.65	1.63	1.61
22	2.95	2.56	2.35	2.22	2.13	2.06	2.01	1.97	1.93	1.90	1.81	1.76	1.70	1.65	1.61	1.59	1.57
24	2.93	2.54	2.33	2.19	2.10	2.04	1.98	1.94	1.91	1.88	1.78	1.73	1.73	1.62	1.58	1.56	1.53
26	2.91	2.52	2.31	2.17	2.03	2.01	1.96	1.92	1.88	1.86	1.76	1.71	1.71	1.59	1.55	1.53	1.50
28	2.89	2.50	2.29	2.16	2.06	2.00	1.94	1.90	1.87	1.84	1.75	1.69	1.69	1.57	1.53	1.50	1.48
30	2.88	2.49	2.28	2.14	2.05	2.98	1.93	1.88	1.85	1.82	1.72	1.67	1.67	1.55	1.51	1.48	1.45
40	2.84	2.44	2.23	2.09	2.00	1.93	1.87	1.83	1.79	1.76	1.66	1.61	1.54	1.48	1.43	1.41	1.38
50	2.81	2.41	2.20	2.00	1.97	1.90	1.84	1.80	1.76	1.73	1.63	1.57	1.50	1.44	1.39	1.36	1.33
60	2.79	2.39	2.18	2.04	1.95	1.87	1.82	1.77	1.74	1.71	1.60	1.54	1.48	1.41	1.36	1.33	1.20
80	2.77	2.37	2.15	2.02	1.92	1.85	1.79	1.75	1.71	1.68	1.57	1.51	1.44	1.38	1.32	1.28	1.24
100	2.76	2.36	2.14	2.00	1.91	1.83	1.78	1.73	1.70	1.66	1.56	1.49	1.42	1.35	1.29	1.26	1.21
200	2.73	2.33	2.11	1.97	1.88	1.80	1.75	1.70	1.66	1.63	1.52	1.49	1.38	1.31	1.24	1.20	1.14
500	2.72	2.31	2.10	1.96	1.86	1.79	1.73	1.68	1.64	1.61	1.50	1.44	1.36	1.28	1.21	1.16	1.09
	2.71	2.30	2.03	1.94	1.85	1.77	1.72	1.67	1.63	1.60	1.49	1.42	1.34	1.26	1.18	1.13	1.00

$\alpha = 0.05$ 

F1 F2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20
1	161	200	216	225	230	234	237	239	241	242	244	245	246	247	248
2	18.5	19.0	19.2	19.2	19.3	19.3	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4
3	10.1	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.74	8.71	8.69	8.67	8.66
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.99	5.91	5.87	5.84	5.82	5.80
5	6.01	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.68	4.64	4.60	4.58	4.56
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.00	3.96	3.92	3.90	3.87
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.57	3.53	3.49	3.47	3.44
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.28	3.24	3.20	3.17	3.15
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.07	3.03	2.99	2.96	2.94
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.91	2.86	2.88	2.80	2.77
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.88	2.79	2.74	2.70	2.67	2.65
12	4.75	2.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.69	2.64	2.60	2.57	2.54
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.60	2.55	2.51	2.48	2.46
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.53	2.48	2.44	2.41	2.39
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.48	2.42	2.38	2.35	2.33
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.42	2.37	2.33	2.30	2.28
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.38	2.33	2.29	2.26	2.23
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.34	2.29	2.25	2.22	2.19
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.31	2.26	2.21	2.18	2.16
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.49	2.39	2.35	2.28	2.22	2.18	2.15	2.12
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.25	2.20	2.16	2.12	2.10
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.23	2.17	2.13	2.10	2.07
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.20	2.15	2.11	2.07	2.05
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.18	2.13	2.09	2.05	2.03
25	2.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24	2.16	2.11	2.07	2.04	2.01
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27	2.22	2.15	2.09	2.05	2.02	1.99
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.39	2.31	2.25	2.20	2.13	2.08	2.04	2.00	1.97
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19	2.12	2.06	2.02	1.99	1.96
29	2.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22	2.18	2.10	2.05	2.01	1.97	1.94
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.09	2.04	1.99	1.96	1.93
32	4.15	3.29	2.90	2.67	2.51	2.40	2.31	2.24	2.19	2.14	2.07	2.01	1.978	1.94	1.91
34	4.13	3.28	2.88	2.65	2.49	2.38	2.29	2.23	2.17	2.12	2.05	1.99	1.95	1.92	1.89
36	4.11	3.26	2.87	2.63	2.48	2.36	2.28	2.21	2.15	2.11	2.03	1.98	1.93	1.90	1.87

续表

F1 F2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20
38	4.10	3.24	2.85	2.62	2.46	2.35	2.26	2.19	2.14	2.09	2.02	1.96	1.92	1.88	1.85
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.00	1.95	1.90	1.87	1.84
42	4.07	3.22	2.83	2.59	2.44	2.32	2.24	2.17	2.11	2.06	1.99	1.93	1.89	1.86	1.83
44	4.06	3.21	2.82	2.58	2.43	2.31	2.23	2.16	2.10	2.05	1.98	1.92	1.88	1.84	1.81
46	4.05	3.20	2.81	2.57	2.42	2.30	2.22	2.15	2.09	2.04	1.97	1.91	1.87	1.83	1.80
48	4.04	3.19	2.80	2.57	2.11	2.29	2.21	2.14	2.08	2.03	1.96	1.90	1.86	1.82	1.79
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.29	2.20	2.13	2.07	2.03	1.95	1.899	1.85	1.81	1.78
60	4.00	3.15	2.75	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.92	1.86	1.82	1.78	1.75
80	3.96	3.11	2.72	2.49	2.33	2.21	2.13	2.06	2.00	1.95	1.88	1.82	1.77	1.73	1.70
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.31	2.19	2.10	2.03	1.96	1.93	1.85	1.79	1.75	1.71	1.68
125	3.92	3.07	2.68	2.44	2.29	2.17	2.08	2.01	1.96	1.91	1.83	1.77	1.72	1.69	1.65
150	3.90	3.06	2.66	2.43	2.27	2.16	2.07	2.00	1.94	1.89	1.82	1.76	1.71	1.67	1.64
200	3.89	3.04	2.65	2.42	2.26	2.14	2.06	1.98	1.93	1.88	1.80	1.74	1.69	1.66	1.62
300	3.87	3.03	2.63	2.40	2.24	2.13	2.04	1.97	1.91	1.86	1.78	1.72	1.68	1.64	1.61
500	3.86	3.01	2.62	2.39	2.23	2.12	2.03	1.96	1.90	1.85	1.77	1.71	1.66	1.62	1.59
1000	3.85	3.00	2.61	2.38	2.22	2.11	2.02	1.95	1.89	1.84	1.76	1.70	1.65	1.61	1.58
	3.84	3.00	2.60	2.38	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83	1.75	1.69	1.64	1.60	1.57

续上表  $\alpha = 0.05$ 

F1 F2	22	24	26	28	30	35	40	45	50	60	80	100	200	500	
1	249	249	249	250	250	251	251	251	252	252	252	253	254	254	254
2	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5
3	8.65	8.64	8.63	8.62	8.62	8.60	8.59	8.59	8.58	8.57	8.56	8.55	8.54	8.53	8.53
4	5.79	5.77	5.76	5.75	5.75	5.73	5.72	5.71	5.70	5.69	5.66	5.66	5.65	5.64	5.63
5	4.54	4.53	4.52	4.50	4.60	4.48	4.46	4.45	4.44	4.43	4.41	4.41	4.39	4.37	4.37
6	3.86	3.84	3.83	3.82	3.31	3.79	3.77	3.76	3.75	3.74	3.72	3.71	3.69	3.68	3.67
7	3.43	3.41	3.40	3.39	3.38	3.36	3.34	3.33	3.32	3.30	3.29	3.27	3.25	3.24	3.23
8	3.13	3.12	3.10	3.09	3.08	3.06	3.04	3.03	3.02	3.01	2.99	2.97	2.95	2.94	2.93
9	2.92	2.90	2.89	2.87	2.86	2.84	2.83	2.81	2.80	2.79	2.77	2.79	2.73	2.72	2.71
10	2.75	2.74	2.72	2.71	2.70	2.68	2.66	2.65	2.64	2.62	2.60	2.59	2.56	2.55	2.54
11	2.63	2.61	2.59	2.58	2.57	2.55	2.53	2.52	2.51	2.49	2.47	2.46	2.43	2.42	2.40
12	2.52	2.51	2.49	2.48	2.47	2.44	2.43	2.41	2.40	2.38	2.36	2.35	2.32	2.31	2.30
13	2.44	2.42	2.41	2.39	2.38	2.36	2.34	2.33	2.31	2.30	2.27	2.26	2.23	2.22	2.21
14	2.37	2.35	2.33	2.32	2.31	2.28	2.27	2.25	2.24	2.22	2.20	2.19	2.16	2.14	2.13
15	2.31	2.29	2.27	2.26	2.25	2.22	2.20	2.19	2.18	2.16	2.14	2.12	2.10	2.08	2.07

续表

F1 F2	22	24	26	28	30	35	40	45	50	60	80	100	200	500
16	2.25	2.24	2.22	2.21	2.19	2.17	2.15	2.14	2.12	2.11	2.08	2.07	2.04	2.02
17	2.21	2.19	2.17	2.16	2.15	2.12	2.10	2.09	2.08	2.06	2.03	2.03	1.99	1.97
18	2.17	2.15	2.13	2.12	2.11	2.08	2.06	2.05	2.04	2.02	1.99	1.98	1.95	1.93
19	2.13	2.11	2.10	2.08	2.07	2.05	2.03	2.01	2.00	1.93	1.98	1.94	1.91	1.89
20	2.10	2.08	2.07	2.05	2.04	2.01	1.99	1.98	1.97	1.95	1.82	1.90	1.88	1.86
21	2.07	2.05	2.04	1.91	1.90	1.87	1.85	1.84	1.82	1.80	1.78	1.76	1.73	1.71
22	2.05	2.03	2.01	1.90	1.88	1.86	1.84	1.82	1.81	1.79	1.76	1.74	1.71	1.69
23	2.02	2.00	1.99	1.88	1.87	1.84	1.82	1.80	1.79	1.7	1.74	1.73	1.69	1.67
24	2.00	1.98	1.97	1.87	1.85	1.83	1.81	1.79	1.77	1.75	1.73	1.71	1.67	1.65
25	1.98	1.96	1.95	1.85	1.84	1.81	1.79	1.77	1.76	1.74	1.71	1.70	1.66	1.64
26	1.97	1.95	1.93	1.91	1.90	1.87	1.85	1.84	1.82	1.80	1.78	1.76	1.73	1.71
27	1.95	1.93	1.91	1.90	1.88	1.86	1.84	1.82	1.81	1.79	1.76	1.74	1.71	1.69
28	1.93	1.91	1.90	1.88	1.87	1.84	1.82	1.80	1.79	1.77	1.74	1.73	1.69	1.67
29	1.92	1.90	1.88	1.87	1.85	1.83	1.81	1.79	1.77	1.75	1.73	1.71	1.67	1.65
30	1.91	1.89	1.87	1.85	1.84	1.81	1.79	1.77	1.76	1.74	1.71	1.70	1.66	1.64
32	1.88	1.86	1.85	1.83	1.82	1.79	1.77	1.75	1.74	1.71	1.69	1.67	1.63	1.61
34	1.86	1.84	1.82	1.82	1.80	1.77	1.75	1.73	1.71	1.69	1.66	1.65	1.61	1.59
36	1.85	1.82	1.80	1.79	1.78	1.75	1.73	1.71	1.69	1.67	1.64	1.62	1.59	1.56
38	1.83	1.81	1.79	1.77	1.76	1.73	1.71	1.69	1.68	1.65	1.62	1.61	1.57	1.54
40	1.81	1.79	1.77	1.76	1.74	1.72	1.69	1.67	1.66	1.64	1.61	1.59	1.55	1.53
42	1.80	1.78	1.76	1.74	1.73	1.70	1.68	1.66	1.65	1.62	1.59	1.57	1.53	1.51
44	1.79	1.77	1.74	1.73	1.72	1.69	1.67	1.65	1.63	1.61	1.58	1.56	1.52	1.49
46	1.78	1.79	1.74	1.72	1.71	1.68	1.65	1.64	1.62	1.60	1.57	1.55	1.51	1.48
48	1.77	1.75	1.73	1.71	1.70	1.67	1.64	1.62	1.61	1.59	1.56	1.54	1.49	1.47
50	1.76	1.74	1.72	1.70	1.69	1.66	1.63	1.61	1.60	1.58	1.54	1.52	1.48	1.46
60	1.72	1.70	1.68	1.66	1.65	1.62	1.59	1.57	1.56	1.53	1.50	1.48	1.44	1.41
80	1.68	1.65	1.63	1.62	1.60	1.57	1.54	1.52	1.51	1.48	1.45	1.43	1.38	1.35
100	1.65	1.63	1.61	1.59	1.57	1.54	1.52	1.49	1.48	1.45	1.41	1.39	1.34	1.31
125	1.63	1.60	1.58	1.57	1.55	1.52	1.49	1.47	1.45	1.42	1.39	1.36	1.31	1.27
150	1.61	1.59	1.57	1.55	1.53	1.50	1.48	1.45	1.44	1.41	1.37	1.34	1.29	1.25
200	1.60	1.57	1.55	1.53	1.52	1.48	1.46	1.43	1.41	1.39	1.35	1.32	1.26	1.22
300	1.58	1.55	1.53	1.51	1.50	1.46	1.43	1.41	1.39	1.36	1.32	1.30	1.23	1.19
500	1.56	1.54	1.52	1.50	1.48	1.45	1.42	1.40	1.38	1.34	1.30	1.28	1.21	1.16
1000	1.15	1.53	1.55	1.49	1.47	1.44	1.41	1.38	1.36	1.33	1.29	1.26	1.19	1.13
	1.54	1.52	1.50	1.48	1.46	1.42	1.39	1.37	1.35	1.32	1.27	1.24	1.17	1.11

$\alpha = 0.01$ 

F1 F2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20
1	405	500	540	563	576	586	593	598	602	606	611	614	617	619	621
2	98.5	99.0	99.2	99.2	99.3	99.3	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4	99.4
3	34.1	30.8	29.5	28.7	28.2	27.9	27.7	27.5	27.3	27.2	27.1	26.9	26.8	26.8	26.7
4	21.2	18.0	16.7	16.0	15.5	15.2	15.0	14.8	14.7	14.5	14.4	14.2	14.2	14.1	14.0
5	16.3	13.3	12.1	11.4	11.0	10.7	10.5	10.3	10.2	10.1	9.89	9.77	9.68	9.61	9.55
6	13.7	10.9	9.78	9.15	8.75	8.47	8.26	8.10	7.98	7.87	7.72	7.60	7.52	7.45	7.40
7	12.2	9.55	8.45	7.85	7.46	7.19	6.99	6.84	6.72	6.62	6.47	6.36	6.27	6.21	6.16
8	11.3	8.65	7.59	7.01	6.63	6.37	6.18	6.03	5.91	5.81	5.67	5.56	5.48	5.41	5.36
9	10.6	8.02	6.99	6.42	6.06	5.80	5.61	5.47	5.35	5.26	5.11	5.00	4.92	4.86	4.81
10	10.0	7.56	6.55	5.99	5.64	5.39	5.20	5.06	4.94	4.85	4.71	4.60	4.52	4.46	4.41
11	9.65	7.21	6.22	5.67	5.32	5.07	4.89	4.74	4.63	4.54	4.40	4.29	4.21	4.15	4.10
12	9.33	6.93	5.95	5.41	5.06	4.82	4.64	4.50	4.39	4.30	4.16	4.05	3.97	3.91	3.86
13	9.07	6.70	5.74	5.21	4.86	4.62	4.44	4.30	4.19	4.10	3.96	3.86	3.78	3.71	3.66
14	8.86	6.51	5.56	5.04	4.70	4.46	4.28	4.14	4.03	3.94	3.80	3.70	3.62	3.56	3.51
15	8.68	6.36	5.42	4.89	4.56	4.32	4.14	4.00	3.89	3.80	3.67	3.56	3.49	3.42	3.37
16	8.53	6.23	5.29	4.77	4.44	4.20	4.03	3.89	3.78	3.69	3.55	3.45	3.37	3.31	3.26
17	8.40	6.11	5.18	4.67	4.34	4.10	3.93	3.79	3.68	3.59	3.46	3.35	3.27	3.21	3.16
18	8.29	6.01	5.09	4.58	4.25	4.01	3.84	3.71	3.60	3.51	3.37	3.27	3.19	3.13	3.08
19	8.18	5.93	5.01	4.50	4.17	3.94	3.77	3.63	3.52	3.43	3.30	3.19	3.12	3.05	3.00
20	8.10	5.85	4.94	4.43	4.10	3.87	3.70	3.56	3.46	3.37	3.23	3.13	3.05	2.99	2.94
21	8.02	5.78	4.87	4.37	4.04	3.81	3.64	3.51	3.40	3.31	3.17	3.07	2.99	2.93	2.88
22	7.95	5.72	4.82	4.31	3.99	3.76	3.59	3.45	3.35	3.26	3.12	3.02	2.94	2.88	2.83
23	7.88	5.66	4.76	4.26	3.94	3.71	3.54	3.41	3.30	3.21	3.07	2.97	2.89	2.83	2.78
24	7.82	5.61	4.72	4.22	3.90	3.67	3.50	3.36	3.26	3.17	3.03	2.93	2.85	2.79	2.74
25	7.77	5.57	4.68	4.18	3.86	3.63	3.46	3.32	3.22	3.13	2.99	2.89	2.81	2.75	2.70
26	7.72	5.53	4.64	4.14	3.82	3.59	3.42	3.29	3.18	3.09	2.96	2.86	2.78	2.72	2.66
27	7.68	5.49	4.60	4.11	3.78	3.56	3.39	3.26	3.15	3.06	2.93	2.82	2.75	2.68	2.63
28	7.64	5.45	4.57	4.07	3.75	3.53	3.36	3.23	3.12	3.03	2.90	2.79	2.72	2.65	2.60
29	7.60	5.42	4.54	4.04	3.73	3.50	3.33	3.20	3.09	3.00	2.87	2.77	2.69	2.62	2.57
30	7.56	5.39	4.51	4.02	3.70	3.47	3.30	3.17	3.07	2.98	2.84	2.74	2.66	2.60	2.55
32	7.50	5.34	4.46	3.97	3.65	3.43	3.26	3.13	3.02	2.93	2.80	2.70	2.62	2.55	2.50
34	7.44	5.29	4.42	3.93	3.61	3.39	3.22	3.09	2.98	2.89	2.76	2.66	2.58	2.51	2.46
36	7.40	5.25	4.38	3.89	3.57	3.35	3.18	3.05	2.95	2.86	2.72	2.62	2.54	2.48	2.43



$\alpha = 0.01$ 

F1 F2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20
38	7.35	5.21	4.34	3.86	3.54	3.32	3.15	3.02	2.92	2.83	2.69	2.59	2.51	2.45	2.41
40	7.31	5.18	4.31	3.83	3.51	3.29	3.12	2.99	2.89	2.80	2.66	2.56	2.48	2.42	2.37
42	7.28	5.15	4.29	3.80	3.49	3.27	3.10	2.97	2.85	2.78	2.64	2.54	2.46	2.40	2.34
44	7.25	5.12	4.26	3.78	3.47	3.24	3.08	2.95	2.84	2.75	2.62	2.52	2.44	2.39	2.32
46	7.22	5.10	4.24	3.76	3.44	3.22	3.06	2.93	2.82	2.73	2.60	2.50	2.42	2.35	2.30
48	7.20	5.08	4.22	3.74	3.43	3.20	3.04	2.91	2.80	2.72	2.58	2.48	2.40	2.33	2.28
50	7.17	5.06	4.20	3.72	3.41	3.19	3.02	2.89	2.79	2.70	2.56	2.46	2.39	2.32	2.27
60	7.08	4.98	4.13	3.65	3.34	3.12	2.95	2.83	2.72	2.63	2.50	2.39	2.31	2.25	2.20
80	6.69	4.88	4.04	3.56	3.26	3.04	2.87	2.74	2.64	2.55	2.42	2.31	2.23	2.17	2.12
100	6.90	4.82	3.98	3.51	3.21	2.99	2.82	2.69	2.59	2.50	2.37	2.26	2.19	2.12	2.07
125	6.84	4.78	3.94	3.47	3.17	2.95	2.79	2.66	2.55	2.47	2.33	2.23	2.15	2.08	2.03
150	6.81	4.75	3.92	3.45	3.04	2.92	2.76	2.63	2.53	2.44	2.31	2.20	2.12	2.06	2.00
200	6.67	4.71	3.88	3.41	3.11	2.89	2.73	2.60	2.50	2.41	2.27	2.17	2.09	2.02	1.97
300	6.72	4.68	3.85	3.38	3.08	2.86	2.70	2.57	2.47	2.38	2.24	2.14	2.06	1.99	1.94
500	6.69	4.65	3.82	3.36	3.05	2.84	2.68	2.55	2.44	2.36	2.22	2.12	2.04	1.97	1.92
1000	6.66	4.63	3.80	3.34	3.04	2.82	2.66	2.53	2.43	2.34	2.20	2.10	2.02	1.95	1.90
	6.63	4.61	3.78	3.32	3.02	2.80	2.64	2.51	2.41	2.32	2.18	2.08	2.00	1.96	1.88

续上表  $\alpha = 0.01$ 

F1 F2	22	24	26	28	30	35	40	45	50	60	80	100	200	500	
1	622	623	624	625	626	628	629	630	630	631	633	633	635	636	637
2	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5
3	26.6	26.6	26.6	26.5	26.5	26.5	26.4	26.4	26.4	26.3	26.3	26.2	26.2	26.1	26.1
4	14.0	13.9	13.9	13.9	13.8	13.8	13.7	13.7	13.7	13.7	13.6	13.6	13.5	13.5	13.5
5	9.51	9.47	6.43	9.40	9.38	9.33	9.26	9.26	9.24	9.20	9.16	9.13	9.08	9.04	9.02
6	7.35	7.31	7.28	7.25	7.23	7.18	7.14	7.11	7.09	7.06	7.01	6.99	6.93	6.90	6.88
7	6.11	6.07	6.04	6.02	5.99	5.94	5.91	5.88	5.86	5.82	5.78	5.75	5.70	5.67	5.65
8	5.32	5.28	5.25	5.22	5.20	5.15	5.12	5.00	5.07	5.03	4.99	4.96	4.91	4.88	4.86
9	4.77	4.73	4.70	4.67	4.65	4.60	4.57	4.54	4.52	4.48	4.44	4.42	4.36	4.33	4.31
10	4.36	4.33	4.30	4.27	4.25	4.20	4.17	4.14	4.12	4.08	4.04	4.01	3.96	3.93	3.91
11	4.06	4.02	3.99	3.96	3.94	3.89	3.86	3.83	3.81	3.78	3.73	3.71	3.66	3.62	3.60
12	3.82	3.78	3.75	3.72	3.70	3.65	3.62	3.59	3.57	3.54	3.49	3.47	3.41	3.38	3.36
13	3.62	3.59	3.56	3.53	3.51	3.46	3.40	3.40	3.38	3.34	3.30	3.27	3.22	3.19	3.17

续表

F1 F2	22	24	26	28	30	35	40	45	50	60	80	100	200	500	
14	3.46	3.43	3.40	3.37	3.35	3.30	3.27	3.24	3.22	3.18	3.14	3.11	3.06	3.03	3.00
15	3.38	3.29	3.26	3.24	3.21	3.17	3.13	3.10	3.08	3.05	3.00	2.98	2.92	2.89	2.87
16	3.22	3.18	3.15	3.12	3.10	3.05	3.02	2.99	2.97	2.93	2.89	2.89	2.81	2.78	2.75
17	3.12	3.08	3.05	3.03	3.00	2.96	2.92	2.89	2.87	2.83	2.79	2.76	2.71	2.68	2.65
18	3.03	3.00	2.97	2.94	2.92	2.87	2.84	2.81	2.78	2.75	2.70	2.67	2.60	2.59	2.57
19	2.96	2.92	2.89	2.87	2.84	2.80	2.76	2.73	2.71	2.67	2.63	2.60	2.55	2.51	2.49
20	2.90	2.86	2.83	2.80	2.78	2.73	2.69	2.67	2.64	2.61	2.56	2.54	2.48	2.44	2.42
21	2.84	2.80	2.77	2.74	2.72	2.67	2.64	2.61	2.58	2.55	2.50	2.48	2.42	2.38	2.36
22	2.78	2.75	2.72	2.69	2.67	2.62	2.58	2.55	2.53	2.50	2.45	2.42	2.36	2.33	2.31
23	2.74	2.70	2.67	2.64	2.62	2.57	2.54	2.51	2.48	2.45	2.40	2.37	2.32	2.28	2.26
24	2.70	2.66	2.63	2.60	2.58	2.53	2.49	2.46	2.44	2.40	2.36	2.33	2.27	2.24	2.21
25	2.66	2.62	2.59	2.56	2.54	2.49	2.45	2.42	2.40	2.36	2.32	2.29	2.23	2.19	2.17
26	2.62	2.58	2.55	2.53	2.50	2.45	2.42	2.39	2.36	2.33	2.28	2.25	2.19	2.16	2.13
27	2.59	2.55	2.52	2.49	2.47	2.42	2.38	2.35	2.33	2.19	2.25	2.22	2.26	2.12	2.10
28	2.56	2.52	2.49	2.46	2.44	2.39	2.35	2.32	2.30	2.26	2.22	2.19	2.13	2.09	2.06
29	2.53	2.49	2.46	2.44	2.41	2.36	2.33	2.30	2.27	2.23	2.19	2.16	2.10	2.06	2.03
30	2.51	2.47	2.44	2.41	2.39	2.34	2.30	2.27	2.25	2.21	2.16	2.13	2.07	2.03	2.01
32	2.46	2.42	2.39	2.36	2.34	2.29	2.25	2.22	2.20	2.16	2.11	2.08	2.02	1.98	1.96
34	2.42	2.38	2.35	2.32	2.30	2.25	2.21	2.18	2.16	2.12	2.07	2.04	1.98	1.94	1.91
36	2.32	2.35	2.32	2.29	2.26	2.21	2.15	2.14	2.12	2.08	2.03	2.00	1.94	1.90	1.87
38	2.35	2.32	2.28	2.26	2.23	2.18	2.14	2.11	2.09	2.05	2.00	1.97	1.90	1.87	1.84
40	2.33	2.29	2.26	2.23	2.20	2.15	2.11	2.08	2.06	2.02	1.97	1.94	1.87	1.83	1.80
42	2.30	2.26	2.23	2.20	2.18	2.13	2.09	2.06	2.03	1.99	1.94	1.91	1.85	1.80	1.78
44	2.28	2.24	2.21	2.18	2.15	2.10	2.06	2.06	2.01	1.97	1.92	1.89	1.82	1.78	1.75
46	2.26	2.22	2.19	2.16	2.13	2.08	2.04	2.01	1.99	1.95	1.90	1.86	1.80	1.75	1.73
48	2.24	2.20	2.17	2.14	2.12	2.06	2.02	1.99	1.97	1.93	1.88	1.84	1.78	1.73	1.70
50	2.22	2.18	2.15	2.12	2.10	2.05	2.01	1.97	1.95	1.91	1.86	1.82	1.76	1.71	1.68
60	2.15	2.12	2.08	2.05	2.03	1.98	1.94	1.90	1.88	1.84	1.78	1.75	1.68	1.63	1.60
80	2.07	2.03	2.00	1.97	1.94	1.89	1.85	1.81	1.79	1.75	1.69	1.66	1.58	1.53	1.49
100	2.18	1.98	1.94	1.92	1.89	1.84	1.80	1.76	1.73	1.69	1.63	1.60	1.52	1.47	1.48
125	1.98	1.94	1.91	1.88	1.85	1.80	1.76	1.72	1.69	1.65	1.59	1.55	1.47	1.41	1.37
150	1.96	1.92	1.88	1.85	1.83	1.77	1.73	1.69	1.66	1.62	1.56	1.52	1.43	1.38	1.33
200	1.93	1.89	1.85	1.82	1.79	1.74	1.69	1.66	1.63	1.58	1.52	1.48	1.39	1.33	1.28
300	1.89	1.85	1.82	1.79	1.76	1.71	1.66	1.62	1.59	1.55	1.48	1.44	1.35	1.28	1.22
500	1.87	1.83	1.79	1.76	1.74	1.68	1.63	1.60	1.56	1.52	1.45	1.41	1.31	1.23	1.16
1000	1.85	1.81	1.77	1.74	1.72	1.66	1.61	1.57	1.54	1.50	1.43	1.38	1.28	1.19	1.11
	1.83	1.79	1.76	1.72	1.70	1.64	1.59	1.65	1.52	1.47	1.40	1.36	1.25	1.15	1.00

附录三

正态分布的双侧分位数 ( $U_\alpha$ ) 表

$\alpha$	0.00	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	$\alpha$
0.0		2.5758	2.3263	2.1701	2.0537	1.9600	1.8808	1.8119	1.7507	1.6954	0.0
0.1	1.6448	1.5982	1.5548	1.5141	1.4758	1.4395	1.4051	1.3722	1.3408	1.3106	0.1
0.2	1.2816	1.2536	1.2265	1.2004	1.1750	1.1503	1.1264	1.1031	1.0803	1.0581	0.2
0.3	1.0364	1.0152	0.9945	0.9741	0.9542	0.9346	0.9154	0.8965	0.8779	0.8596	0.3
0.4	0.8416	0.8239	0.8044	0.7892	1.7722	0.7554	0.7388	0.7225	0.7063	0.6903	0.4
0.5	0.6745	0.6588	0.6433	0.6280	0.6128	0.5978	0.5828	0.5681	0.5534	0.5388	0.5
0.6	0.5244	0.5101	0.4959	0.4817	0.4677	0.4538	0.4399	0.4261	0.4125	0.4124	0.6
0.7	0.3853	0.3719	0.3585	0.3451	0.3319	0.3186	0.3055	0.224	0.2793	0.2663	0.7
0.8	0.2533	0.2404	0.2275	0.2147	0.2019	0.1891	0.1764	0.1647	0.1510	0.1383	0.8
0.9	0.1257	0.1130	0.1004	0.0878	0.0753	0.0627	0.0502	0.0376	0.0251	0.0125	0.9
$\alpha$	0.001		0.0001		0.00001		0.000001		0.0000001		$\alpha$
$U_\alpha$	3.2905		3.8906		4.4172		4.8916		5.3267		$U_\alpha$