

对毒力测定机率值分析法的新见解

卢思双¹, 郭满才¹, 李 刚², 解小莉¹, 袁志发¹

(1 西北农林科技大学 生命科学学院; 2 无公害农药研究服务中心, 陕西 杨陵 712100)

[摘 要] 对毒力测定的机率值分析法进行研究, 结果表明, 用机率值 y 关于剂量值 x 的加权直线回归来估计致死中量及其方差不符合统计学原理, 建议用 x 关于 y 的加权直线回归方法估计。

[关键词] 毒力测定; 机率值; 致死中量; 估计方差

[中图分类号] S11+4

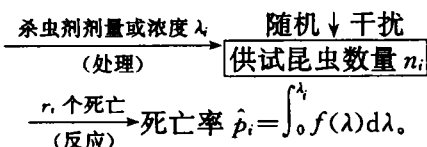
[文献标识码] A

[文章编号] 1000-2782(2001)03-104-03

毒力测量试验的目的是估计致死中量 LD_{50} 及其方差, Gaddum(1933 年)和 Bliss(1934 年)提出的毒力测定机率值分析法至今仍广泛应用。然而, 机率值分析法利用机率值 y 关于剂量值 x 的加权直线回归来估计 LD_{50} 并不符合统计学原理, 尤其是把 S_y^2 当作 S_m^2 。为此本研究提出了估计 LD_{50} 及其方差的新机率值分析法。

1 Gaddum 等的机率值分析法

杀虫剂毒力测定的试验与统计模型为



其中, 死亡率 $\hat{p}_i = \frac{r_i}{n_i}$ 不与剂量的增加成比例, 而是与剂量增加的比例成比例, 因而分布密度 $f(\lambda)$ 为偏态, 累积死亡率和 λ 的关系是一条不对称的“S”曲线。

为了把分布变为对称的, 把

$$x_i = \lg \lambda_i \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (2)$$

称为剂量 λ 的剂量值(剂量对数值), 并假定 x 服从正态分布 $N(m, \sigma^2)$ 。其中, m 为杀死昆虫群体半数的剂量值; σ^2 为 x 的方差, σ^2 愈小, 反应愈强烈。

毒力即是毒性程度, 常用的表示方式为致死中量 LD_{50} , 即

$$m = \lg LD_{50} \quad (3)$$

在毒力测量试验中, 一般仅采用 5~6 个剂量, 即 $k=5$ 或 6, 用它们要拟合一条 x 分布的对称的“S”型曲线来估计 LD_{50} 是很难保证其准确度和精确

度的, 由此导致了估计 LD_{50} 的统计方法研究。目前常用的方法为 Gaddum 和 Bliss 提出的机率值分析法。

将 x 标准化

$$u = \frac{x - m}{\sigma} \quad (4)$$

则 $u \sim N(0, 1)$ 。在剂量值 x_i 之下, 死亡率为

$$\hat{p}_i = \varphi(u_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{u_i} e^{-\frac{1}{2}u^2} du \quad (5)$$

其中, $\varphi(u)$ 为标准正态分布函数, $z = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}u^2}$ 为概率密度函数。Bliss 把式(5)变为

$$\begin{cases} \hat{p}_i = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{y_i-5} e^{-\frac{1}{2}u^2} du, \\ y_i = 5 + u_i = 5 + \frac{1}{\sigma}(x_i - m), y \sim N(5, 1). \end{cases} \quad (6)$$

提出了估计 LD_{50} 的机率值法(Bliss 称 y 为机率值), 该方法把试验数据 $(\lambda_i, n_i, r_i, \hat{p}_i)$ 变为 (x_i, n_i, y_i) , 用 y 关于 x 的直线回归来估计 m 及其方差, 其中通过 $\hat{p}_i$ 由 $\varphi(u)$ 反查出 u_i 而得到 y_i 。

机率值分析法的步骤和结果为:

1. 由 k 个试验点 (x_i, y_i) 求回归方程 $\hat{y} = b_0 + bx$, 用相关系数 r 判断回归方程的显著性。

2. 若回归显著, 要用 χ^2 分布检验回归方程是否符合试验实际。由 $\hat{y}_i = b_0 + bx_i$, 用 $\varphi(\hat{y}_i - 5)$ 反查出理论死亡率 p_i , 得出理论死亡数 $n_i p_i$, 死亡数方差为 $n_i p_i (1 - p_i)$ 。在回归方程符合试验实际的原假设下, 有

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(r_i - n_i p_i)^2}{n_i p_i (1 - p_i)} \sim \chi^2(k - 2) \quad (7)$$

[收稿日期] 2001-01-12

[作者简介] 卢思双(1952-), 男, 陕西南郑人, 副教授, 主要从事应用数学的教学和科研工作。

3. 回归方程符合试验实际且显著,将其改写为 $\hat{y}=5+b(x-\hat{m})$, 则 $\hat{m}=(5+b_0)/b$ 为致死中量对数值的估计, $\bar{x}$ 为平均致死剂量值,它不是 m 的估计。

4. 当 $x=\hat{m}$ 时, $\hat{y}=\bar{y}+b(\hat{m}-\bar{x})$, $\hat{y}$ 的方差为

$$S_{\hat{y}}^2 = \left[\frac{1}{k} + \frac{(\hat{m}-\bar{x})^2}{l_{xx}} \right] \hat{\sigma}^2. \quad (8)$$

其中, $l_{xx} = \sum_{i=1}^k (\hat{x}_i - \bar{x})^2$, $\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{b^2}$ (由式(6))。

式(8)对一般直线回归是成立的,但对毒力测验是不妥的,因为对 x_i 来讲, n_i 个昆虫有 r_i 个死亡,其余未死亡,即对各 x_i 不能等同看待,必须有一个权重 w_i 。取 w_i 为

$$w_i = \frac{z_i^2}{p_i(1-p_i)} = \frac{1}{p_i(1-p_i)} \left[\frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}(y_i-5)^2} \right]. \quad (9)$$

其中, $\frac{-z_i}{p_i}$ 和 $\frac{-z_i}{1-p_i}$ 分别为反应者和不反应者的标准化平均剂量值,即

$$-\frac{z_i}{p_i} = \frac{1}{p_i} \int_{-\infty}^{y_i-5} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} u e^{-\frac{1}{2}u^2} du, \quad (10)$$

$$-\frac{z_i}{1-p_i} = \frac{1}{1-p_i} \int_{-\infty}^{y_i-5} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} u e^{-\frac{1}{2}u^2} du. \quad (11)$$

这样, $\frac{1}{k}$ 和 l_{xx} 被权重 w_i 校正为

$$\frac{1}{\sum n_i w_i}, \sum_{i=1}^k n_i w_i (x_i - \bar{x})^2. \quad (12)$$

而式(8)被校正为

$$S_{\hat{y}}^2 = \frac{1}{b^2} \left[\frac{1}{\sum n_i w_i} + \frac{(\hat{m}-\bar{x})^2}{\sum n_i w_i (x_i - \bar{x})^2} \right]. \quad (13)$$

表1 辛硫磷对玉米螟5龄幼虫的毒力统计分析($n_i=120$)

Table 1 The toxicity statistic and analysis of phoxim to *Ostrinia furnacalis* (5 larva) ($n_i=120$)

λ_i	x_i	$\hat{p}_i/\%$	y_i	x_i^2	y_i^2
6.522	0.814 4	7.6	3.567 5	0.663 2	12.727 1
8.696	0.939 3	27.1	4.390 2	0.882 3	19.273 9
13.043	1.115 4	51.7	5.042 6	1.244 1	25.427 8
17.391	1.240 3	81.4	5.892 7	1.538 3	34.723 9
26.087	1.416 4	93.2	6.490 9	2.006 2	42.131 8
Σ	5.525 8		25.383 9	6.334 1	134.284 5
$x_i y_i$	$n_i w_i$	$n_i w_i x_i$	$n_i w_i x_i^2$	$n_i w_i y_i$	$n_i w_i y_i^2$
2.905 4	39.12	31.859 3	25.946 2	139.560 6	497.882 4
4.123 7	62.76	58.950 5	55.372 2	275.529 0	1 209.627 2
5.624 5	75.84	84.591 9	94.353 8	382.430 8	1 928.445 5
7.308 7	62.76	77.841 2	96.546 5	369.825 9	2 179.272 8
9.193 7	28.92	40.962 3	58.019 0	187.716 8	1 218.451 2
Σ	269.4	294.205 2	330.237 7	1 355.063 1	7 033.679 1

$$\sum (x-\bar{x})^2 = 0.227 2, \sum (y-\bar{y})^2 = 5.416 0,$$

$$\sum (x-\bar{x})(y-\bar{y}) = 1.102 7,$$

常见的资料均将 $\hat{m}$ 及其方差写为

$$\hat{m} \pm S_{\hat{m}}. \quad (14)$$

$S_{\hat{m}}$ 的计算均按式(13),这是不符和统计学原理的。不符之处有两点,首先,该推导假定了 y 的方差为 σ^2 ,实际上为 1;其次,式(13)是 $\hat{y}$ 在 $\hat{m}$ 处的方差,而不是 $\hat{m}$ 的方差。

2 毒力测定机率值新方法探讨

正确的方法应把式(6)改写为

$$x = m + \sigma(y - 5), \quad (15)$$

显然, $y=5$ 时, $x=m$ 。

求 x 关于 y 的回归,得

$$\hat{x} = a_0 + ay = \bar{x} + a(y - \bar{y}), \quad (16)$$

则 m 和 σ^2 的估计分别为

$$\hat{m} = \bar{x} + a(5 - \bar{y}), \hat{\sigma}^2 = a^2. \quad (17)$$

根据(9)~(12)式的权重修正, $\hat{m}$ 的方差为

$$S_{\hat{m}}^2 = a^2 \left[\frac{1}{\sum n_i w_i} + \frac{(5 - \bar{y})^2}{\sum n_i w_i (y_i - \bar{y})^2} \right]. \quad (18)$$

在表达估计结果时,致死中量对数值应为

$$\hat{m} \pm S_{\hat{m}}, \quad (19)$$

而致死中量 LD_{50} 的估计量为 $10^{\hat{m}}$,其标准差为 $10^{S_{\hat{m}}}$,即

$$LD_{50} \pm S_{LD_{50}} = 10^{\hat{m}} \pm 10^{S_{\hat{m}}}. \quad (20)$$

3 新旧方法实例比较与探讨

[例]^[2] 辛硫磷对玉米螟5龄幼虫的毒力测定及分析部分计算见表1。

$$\sum nw(x-\bar{x})^2 = 8.943\ 3, \sum nw(y-\bar{y})^2 = 217.806\ 8, r = 0.988\ 2^{**}$$

χ^2 检验不显著。 $b = 4.853\ 4, b_0 = -0.287\ 0,$
 $a = 0.203\ 6, a_0 = 0.071\ 53。$

机率值方法估计结果为

$$\hat{m} = (5 - b_0)/b = 1.089\ 3, S_{\hat{y}} = 0.012\ 6, \hat{\sigma} = 0.206\ 0。$$

新机率值方法估计结果:

$$\hat{m} = \hat{x} + a(5 - \bar{y}) = 1.089\ 5,$$

$$S_{\hat{m}} = 0.012\ 4, \hat{\sigma} = 0.203\ 6。$$

综合以上结果,有几点讨论。

(1)当 $r \approx 1$ 时,新、旧方法在 m 的估计上基本是一致的。

一般毒力试验有 5 个处理,回归方程若要极显

著必须 $r > 0.959$ 。在 $r \approx 1$ 情况下,旧方法的估计为 $\hat{m} = \frac{(5 - \hat{y})}{b} + \bar{x}$,新方法的估计为 $\hat{m} = a(5 - \hat{y}) + \bar{x}$,

由于 $r^2 = l_{xy}^2 / l_{xx}l_{yy} \approx 1$,有 $l_{xy}/l_{xx} \approx \frac{l_{yy}}{l_{xy}}$,即 $a \approx \frac{1}{b}$,故两个估计基本上是一致的。

(2)当 $r \approx 1$ 时, $S_{\hat{y}}^2$ 与 $S_{\hat{m}}^2$ 基本上是一致的。

由于 $a \approx \frac{1}{b}, r^2 \approx l_{xy}^2 / l_{xx}l_{yy} \approx 1$,故 $l_{xy}^2 / l_{yy} \approx l_{xx}$,而 $(5 - \bar{y})^2 = (\bar{x} - \hat{m})^2 / \hat{\sigma}^2, \hat{\sigma}^2 = l_{xy}^2 / l_{yy}$,故 $\hat{\sigma}^2 l_{yy} \approx l_{xx}$,即 $(\bar{x} - \hat{m})^2 / l_{xx} \approx (5 - \bar{y})^2 / l_{yy}, S_{\hat{y}}^2 \approx S_{\hat{m}}^2$ 。

(3)旧方法把 $S_{\hat{y}}^2$ 作为 $\hat{m}$ 的方差,在统计学上是不合理的,因为它是 $x = \hat{m}$ 时 $\hat{y}$ 的方差。新方法推导出来的 $S_{\hat{m}}^2$ 是符合统计学原理的,因为它是当 $y = 5$ 时 $\hat{x}$ 的方差。

[参考文献]

- [1] 张宗炳. 昆虫毒理学[M]. 北京:科学出版社,1959. 695—705.
 [2] 慕立义. 植物化学保护研究方法[M]. 北京:中国农业出版社,1997. 39—45

New opinion of the probit analysis method for toxicity

LU En-shuang¹, GUO Man-cai¹, LI Gang², XIE Xiao-li, YUAN Zhi-fa¹

(1 College of Life Science, 2 Research and Development Center of Biorational pesticide, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: The probit analysis method for toxicity has been studied. The result show that using probit value y about dosage x 's weight regression to estimate half dead dosage (LD_{50}) and it's variance is not in accordance with the statistical priciple. The x to y 's weight linear regression method should be adopted.

Key words: toxicity; probit value; half dead dosage; estimative variance