

药学实验设计与优化

基本概念:

- 实验设计: **experimental design**
- 优化: **optimization (optimize,optimum)**
- 因素: **factors**
- 水平: **levels**
- 指标、结果、效应: **response**
- 统计学概念 (自变量、因变量、回归、多元回归、线性、非线性、方差分析等)

- 实验设计:
- 是数理统计学的一个分支，研究如何制定实验方案，以提高实验效率，缩小随机误差的影响，并使实验结果能有效地进行统计分析的理论与方法。
- 优化:
- 通过科学方法使条件趋向最佳。
- 限定式 (constrained) 与非限定式 (unconstrained) 优化

- 非限定式优化：优化工艺使指标（效应）尽可能增大。如：优化工艺使压制片硬度尽可能大；工艺使提取率尽可能大；优化工艺使生物利用度尽可能增大等。
- 限定式优化：有条件限制的优化。如压片工艺使硬度尽可能增大，但是崩解必须小于15分钟。

实验研究的一般过程

- 选题：实验的目标（目的）
- 资料调研：初步确定影响结果的因素及水平范围
- 预实验：掌握实验的方法，完善实验方案
- 单因素考察：每组实验考察一个因素（不能考察因素之间的相互作用，不完善优化）
- 实验设计与优化
- 结果分析
- 结论

优化的目的：（重要性）

- 寻找最佳条件
- 研究各影响因素之间的关系
- 新药研究法规的要求
- 节约成本，提高质量

优化法在药学实验中的应用

- 药剂学：处方优化、工艺参数优化
- 药物分析：分离、分析条件优化
- 药物化学：最佳反应条件
- 生物工程：发酵条件选择

一、科研方法

科研的定义：

- 本质的属性

- 1. 探索未知事物的认识活动

- 2. 必须依赖于实践（实验）——收集感性资料

↓
第一要素

通过科
研工作者

——理性认识

理论思维

↓
第二要素

- 第一、第二要素为科研工作者两大基本要素

- 3. 正确的观点（辩证唯物主义的观点）
- 按照严格的科学方法进行
- 科学方法——为了正确反映事物本质必须遵循的原则、必须采取的步骤、途径、方式的总和。

科学方法的特征

客观性：按照事物的本来面目去观察事物，不加个人偏见，

盲法、双盲法（国际杂志采纳）、三盲法。

精确性：准确性-和客观实际一致的

（仪器校对等）； 精密性-重复性

系统性

D

- **盲法**：是观察者和/或被研究对象不知道受试对象分配到试验组或对照组的研究方法。
- **单盲法**：是一种简单实验方法，通过对试验对象保密，避免有意或无意在实验中造成偏颇。
- 例如，在口味测试中，如果消费者事先知道测试的产品，他们通常都会称常用的知名品牌较佳。在单盲测试中，如果产品品牌被蒙住，消费者便可能选择另一产品。

- **双盲法**：双盲试验通常在**试验对象为人类**时使用，目的是避免试验的对象或进行试验的人员的**主观偏向**影响实验的结果，通常双盲试验得出的结果会更为严谨。
- 在**药物测试**中经常使用双盲测试。病人被**随机**编入**对照组及实验组**。对照组被给予**安慰剂**，而实验组给予**真正药物**。无论是**病人**或观察病人的**实验人员**都不知道谁得到真正的药物，直至研究结束为止。
- 有些试验会较难做成双盲，例如：如果治疗效果非常显著，或治疗的副作用非常明显，实验人员便可能猜想到哪组是对照。

- **三盲法**：如果解释研究结果的**统计学家**同样不知道哪组资料属于对照组，哪组属于测试组，这种测试被称为**三盲测试**。
- 因为**研究者**，**受试者**，**数据分析员**均不知道组别，可能冲突伦理，容易使受试者暴露于潜在的危害当中，故不常用。C

- 4. 验证、修正、发展已有的理论知识
- **科研**: 人类在实践中用**正确**的观点和**客观精确**的方法来观察**未知事物**, 并通过科研工作者**理论思维**、正确反映其本质和规律或**验证**和发展有关知识的认识活动。

二、科研的程序

1. 立题（选题）（提出问题）

应具备四性：

明确的**目的性**

充分的**科学性**

水平的**先进性**（创新）

现实的**可行性**

立题是科学假说的形成过程，收集大量资料（国内外）

有**争议**、**空白**的

提出**疑问**、**看法**、**假说**

研究工作者应具备:

1. 对研究题目有较高的学术水平、专业知识水平
2. 必须具有较高的科学思维能力
3. 洞察力、判断力、敏锐的感觉、清晰的思路

科研选题的一般程序

- 1) 提出问题

- 科学思维

- 理论实践

- 冥思苦想

瞬息闪念

思想火花

初始意念

※ 在科学工作中怎样捕捉思想火花

(1) 必须有充分的理论知识和实践经验

(2) 要观察细微的末节和不同点

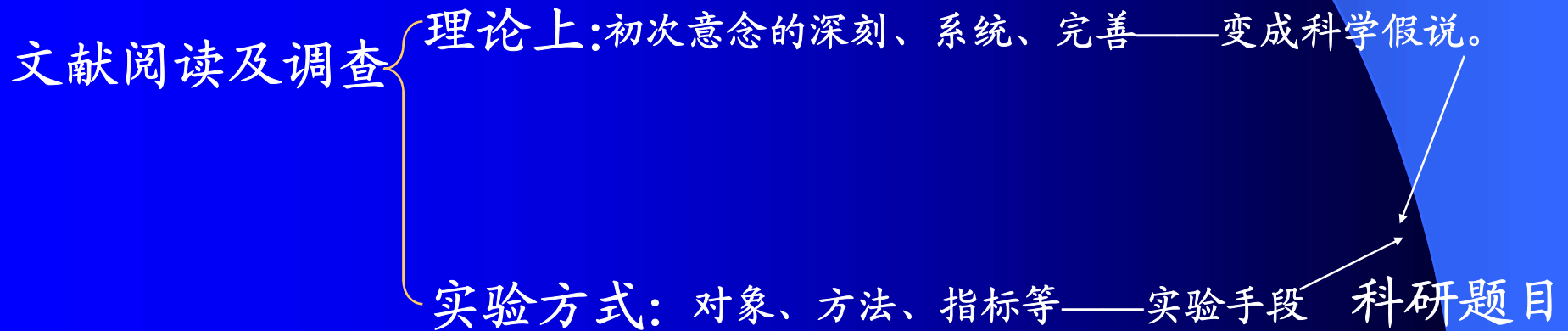
如：惰性气体的发现

研究N分子量，来源 { 空气
硝酸铵

发现小数点后第三位，0.00X空气中总比硝酸铵重一点，所以后来发现惰性气体。

- (3) 想要解释、解决到目前还不能解释、解决的问题。
- (4) 本人经验与前人经验不同或前人有几种不同说法 (差异)
- (5) 具有较高知识水平, 思维能力以及科学的洞察力、判断力

- 2) 调查研究 查阅国内外对该研究的详细情况
- 包括：历史、现状、哪些问题解决了、哪些问题没解决、关键在哪、前景如何、意义及实际价值、能力、条件等。



● 3) 提出题目

(1) 应体现出三大基本要素

研究对象、处理因素、实验效应

如：肺癌手术的远期效应

肺癌——对象，手术——因素，效应——术后情况

(2) 含蓄表现出科学假说

如：镭引起的小鼠骨髓嗜多红细胞微核率变化

镭——因素，小鼠——对象，

嗜多红细胞微核率——效应

- 4) 写出立题说明
- 名称、来源、性质、目的、意义、国内外研究进展和发展趋势。
- 研究内容和方法、技术关键和解决途径、指标和研究手段。
- 经费及设备
- 研究周期、预期结果、成果提供形式。
- 研究人员及分工。
- 5) 专家论证
- 6) 批准

2. 设计

内容

处理因素设计

受试对象设计

指标与方法设计

误差控制设计

对照与分组设计

统计处理设计

※专业知识、统计学、科学方法论

具体要求

- 1) 严密性和合理性 (科学性)
- 2) 高效性 (多因素、多水平)
- 预备试验: 假说准确、必要的统计数据, 如标准差。
- 如文献较全时可不必要做预实验

- 3. 实验 按设计方案进行观察和实验
- 1) 得到第一手客观资料
- 2) 科学机遇
(有准备的人可以捕捉到)
- 3) 熟练掌握操作
- 4) 客观、全面
- 5) 动脑思考 (手、眼、耳) 脑

● 4. 整理

- 1) 系统化
- 2) 判断各组之间差异的意义
- 3) 揭示个因素之间的相互关系

排除偶然、发现必然、透过现象、发现规律。

5. 分析

常用的分析方法:

抽象: 把本质的属性和必然的联系抽出来, 抛开非本质的、偶然的
(用统计理论——药物疗效)

概括: 把个别现象的共同本质属性和必然联系推理到同类对象的逻辑方法

分析: 化整为零的认识过程

综合: 归零为整的认识过程

归纳: 由个别理性认识前提下, 推出一般共同认识

演绎: 由一般到个别的推理方法

科研实验的基本要素



- 三大基本要素:
- 1) 处理因素——降压丸
- 2) 受试对象——高血压病人
- 3) 实验效应——血压下降情况

(一)、处理因素：实验因素、被试因素—处理

1. 处理因素的性质
- 物理
 - 化学
 - 生物
 - 心理、社会因素、体内外环境的因素

2. 处理因素数目和水平

单因素实验：（一个处理因素）水平不同——一个因素不同水平的研究，**单因素多水平。**

多因素实验：（多因素，多水平）**多因素、多水平**——正交设计、均匀设计

(二)、受试对象

- 1. 实验动物
- 2. 人

(三)、实验效应

实验的结果

二、实验设计原理及基本原则

- 实验设计是整个研究工作的依据，数据处理的先决条件是获得预期结果的重要保证。

(一) 原理

- 1. 单因素设计：一次实验解决问题，除了所研究因素以外其他条件不变
- 1) 实验标准化
- 2) 处理因素加入到实验中（其他因素不变）
- 3) 处理因素引起效应
- 缺点：其他因素不变很难做到；效率低，丢掉很多信息。

- 2. 复因素设计 提高效率，扩大信息量
- 1) 假说检验法、误差大小的估计
- 2) 不仅是多个因素，各因素之间交互作用——最大信息

如：病毒培养条件

培养基 (A、B)
温度 (37°C、38°C)
pH值 (7.0、7.5)
时间 (24h、48h)

基本原理： $T \longrightarrow e$ 实际 $T + S \longrightarrow e + S$
某种药 效果 处理因素 非处理因素

原则：非处理因素一定要控制。

如： $T + S_1 \longrightarrow e + S_1$
 $M + S_2 \longrightarrow 0 + S_2$

应该 $S_1=S_2$

※实验组与对照组的各种非处理因素应控制等同

T、S有四种类型

1种类型

$$T_1 + S_1 \longrightarrow e_1 + S_1 \quad (T_1=T_2, S_1=S_2, e_1=e_2)$$

$$T_2 + S_2 \longrightarrow e_2 + S_2 \quad \text{阴性结果 (合理) (如T1和T2是两种药)}$$

2种类型

$$T_1 + S_1 \longrightarrow e_1 + S_1 \quad (T_1 \neq T_2, S_1 = S_2, e_1 \neq e_2)$$

$$T_2 + S_2 \longrightarrow e_2 + S_2 \quad \text{阳性结果 (需要的结果)}$$

3种类型

$$T_1 + S_1 \longrightarrow e_1 + S_1 \quad (T_1=T_2, S_1 \neq S_2, e_1 \neq e_2)$$

$$T_2 + S_2 \longrightarrow e_2 + S_2 \quad \text{假阳性结果 (不合理)}$$

4种类型

$$T_1 + S_1 \longrightarrow e_1 + S_1 \quad (T_1 \neq T_2, S_1 \neq S_2, e_1 = e_2)$$

$$T_2 + S_2 \longrightarrow e_2 + S_2 \quad \text{假阴性结果 (不合理)}$$

(二) 原则

- 1. 对照的原则 (无法比较鉴别)
- 意义
 - 1) 通过对照才能够鉴别出处理因素和非处理因素差异
 - 2) 通过对照才能够消除和减少试验误差
- 形式
 - 1) 空白对照: 对照组不加任何处理因素 (片剂 → 空白片)

2) 试验对照: 加试验因素, 但不是处理因素。

如: 预防感冒疫苗 { 对照—无疫苗, 只换气、空气消毒
实验—有疫苗, 换气、空气消毒

3) 标准对照:

(1) 用标准值做对照组 如: 脉搏数等 (一般不采纳)

(2) 标准疗法做对照

如: { 实验——抗菌素
对照——青霉素 (常用)

- 4) 自身对照:
 - (1) 不设对照组: 实验前——实验后
 - (2) 一个组: 两种药 前期是A→效果, 后期是B→效果
 - 一个人的不同部位 实验—左耳, 对照—右耳
- 5) 相互对照: 不设对照组, 几种药对比 (前提是都有效)
- ※ 根据实验目的、内容选择哪种对照形式

- 不完善的对照:

- 1) 历史对照:

- 如 食道癌

手术死亡率

- 1960年美国 70%

- 1970年英国 50%

- 1980年日本 40%

- 1990年中国 30%

- 1998年本人 10%

- 数字客观，结论错误。早期诊断和晚期诊断不同，60年代大部分是晚期诊断，现在科学发展的，早期诊断较多，所以没有可比性。
- 这种方法一般不用，可比性差。但是肿瘤死亡率、生成率指标可用。
- 2) 对照重叠现象
- 3) 多余对照 互相能够对照时，不再单独设对照组，否则多余

- ※4) 对照不足
- 如：杀虫剂 → 米（是否有毒）
- (1) 对照组——未污染的米
- (2) 实验组——污染的带糠皮的米
- (3) 实验组——污染的米
- 假如 (1) 与 (2)、(3) 有显著性差异
- (1) 与 (2)、(3) 无差异
- (1) 与 (3) 无差异，(1) 与 (2)
- 有差异（污染、营养不良）——不如不下结论
- ※ 应加未污染的带糠皮的为对照组

- 习题：
- 某保健茶的研究——防治中毒性肝炎，

茶（不同）+ $\left\{ \begin{array}{l} \text{甘草酸} \\ \text{L—半胱氨酸} \end{array} \right.$

- 动物实验应设几个组？

- 5) 缺少基础对照物
- 羽毛尘 → 肺 → 纤维化
- 对照——0.85%NaCl
- 实验组——0.85%NaCl+羽毛尘
- 羽毛尘里含有18%SiO₂，所以对照组还要有18%SiO₂。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/378040017011006071>