

最小二乘法估计半数致死量的计算机程序

钟以禧 (首都医学院数学教研室, 北京 100054)

提要 本文提出用最小二乘法原理通过 Marquardt 氏方法计算出半数致死量, 并编制了其计算机程序。

关键词 半数致死量; 最小二乘估计; 计算机程序

过去计算 LD 50 的比较精细的方法是加权直线回归法⁽¹⁻³⁾。其缺点有:

1. 首先要有目测的回归直线;
2. 对于死亡率为 0% 及 100% 的实验组的资料不能直接加以利用;
3. 计算过程中还要查表, 作内插等;
4. 计算所得的结果仅仅是经过变换的数据 (probit) 离直线的加权残差平方和达到最小值而已。况且其权 W 与目测回归直线紧密有关;
5. 计算很复杂, 时间长, 容易出错。

本文提出的方法, 克服了以上前 4 项缺点, 至于本文方法的计算过程, 虽然比加权直线回归法更为复杂, 但都编进到本计算机程序之中, 仅需按剂量对数从小到大的顺序输进原始数据。这也就克服了加权直线回归法的第 5 项缺点。

在应用 Marquardt 方法时, 原来难以处理的人工初始值的设定, 本程序已设法加以处理。本程序不必输进初始值, 其初始值的选定由计算机自动完成。

本程序有自动计算死亡率曲线 $F(\mu, \sigma, x)$ 的部份⁽⁴⁾, 并把加权的 Marquardt 过程编成了 BASIC 程序; 在估计 LD 50 的置信区间时, 还自动计算 probit, 权 W 等, 并都无需查表。

方 法

设某药物对动物毒性试验中, 死亡率 p 对

于剂量对数 x 是一条正态分布 $N(\mu, \sigma^2)$ 的分布函数 $F(\mu, \sigma, x)$ 曲线。用剂量对数 x_1, x_2, \dots, x_m 分别试验了 n_1, n_2, \dots, n_m 只动物, 其死亡率分别为 p_1, p_2, \dots, p_m 。

本文提出可以用 Marquardt 方法⁽⁵⁾, 求得加权残差平方和

$$Q = \sum_{i=1}^m n_i [p_i - F(\mu, \sigma, x_i)]^2$$

在 $\mu = \mu_0, \sigma = \sigma_0$ 点上达到极小值。

从而计算出 $\lg LD 50 = \mu_0$, 以及算出 10% 与 90% 致死量对数之值。

用 PC-1500 计算机实现这种计算。其中 μ, σ 的初始值由计算机自动选定。在多次的实践过程中, 均未见迭代过程产生不收敛的现象。

例如, 用以下数据⁽²⁾计算 LD 50

lg dose	0.301	0.398	0.477	0.544	0.602	0.699
动物数	6	5	6	5	6	1
死亡数	1	2	4	4	5	1
死亡率	0.167	0.400	0.667	0.800	0.833	1.000

运行本程序得以下结果, 从中看出半数致死量 $LD 50 = 2.69258$ 。

本程序打印出加权残差平方和 Q 的值; 还计算了 LD 50, LD 10, LD 90 及各自 95% 区间估计。

在程序中, LD 50, LD 10, LD 90 的区间估计的计算引用了文献⁽⁸⁾中的公式(7.38)-(7.42)。

计算结果;

$\mu = \text{MU} = 4.301690737$
 $E-01$
 $\sigma = \text{SIGMA} = 1.426220$
 $042E-01$
 $Q = 2.925960202E-02$

$\lg \text{LD}_{50} = 4.30169073$
 $7E-01$
 $\text{LD}_{50} = 2.69258284$

95% INTERVAL OF LD_{50}

LOWER = 2.259396921
 UPPER = 3.208821914

$\text{LD}_{10} = 1.767631955$

95% INTERVAL OF LD_{10}

LOWER = 1.203735749
 UPPER = 2.595688241

$\text{LD}_{90} = 4.101533879$

95% INTERVAL OF LD_{90}

LOWER = 3.029757494
 UPPER = 5.552451043

860: DATA LOG 2, 0/5
 , LOG 2.8, 0/5,
 LOG 3.5, 1/5,
 LOG 4, 3/5, LOG
 4.8, 2/5, LOG 5.
 6, 5/5, LOG 8, 5/
 5

计算结果:

$\mu = \text{MU} = 6.303097134$
 $E-01$
 $\sigma = \text{SIGMA} = 1.191160$
 $699E-01$
 $Q = 6.959458501E-01$

$\lg \text{LD}_{50} = 6.30309713$
 $4E-01$
 $\text{LD}_{50} = 4.268838388$

95% INTERVAL OF LD_{50}

LOWER = 3.671024768
 UPPER = 4.964003878

$\text{LD}_{10} = 3.00369972$

95% INTERVAL OF LD_{10}

LOWER = 2.327055667
 UPPER = 3.87709333

$\text{LD}_{90} = 6.066845187$

95% INTERVAL OF LD_{90}

LOWER = 4.635609839
 UPPER = 7.93997161

再如, 用文献⁽⁷⁾表 33.1 的数据计算 LD_{50}

剂 量	2.0	2.8	3.5	4.0	4.8	5.6	8.0
动物数	5	5	5	5	5	5	5
死亡数	0	0	1	3	2	5	5

为了使用本程序来计算, 在程序的 860 行可打
 进:

程 序

```

5:REM ZHONG YIXI
  MADE
7: CLEAR : INPUT "
  GROUPS=?";N
10:D=.01:M=2:MAXP
  =50:EPS=1E-4:B
  =1E-5
15:O1=.0705230784
  :O2=.042282012
  3:O3=.00927052
  72
16:O4=.0001520143
  :O5=.000276567
  2:O6=.00004306
  38
20: DIM B(M),B0(M)
  ,E(N),G(M+1),H
  (M+1),A(M,M+1)
  ,A0(M,M+1),N(N
  )
31: DIM X(N),Y(N),
  KW(N):FOR I=1
  TO N:READ X(I)
  ,Y(I):NEXT I:
  RESTORE
32:FOR I=1TO N-2:
  IF Y(I)<=.5AND
  Y(I+1)>.5GOTO
  35
33:NEXT I:IF Y(I+
  1)<=Y(I)LET B(
  1)=Y(I):B(2)=1
  :GOTO 40
35:K5=(X(I+1)-X(I
  ))/(Y(I+1)-Y(I
  ))
36:B(1)=(.5-Y(I))
  *K5+X(I)
38:B(2)=.24*K5
40:WAIT 0:FOR I=1
  TO N:CLS :
  PRINT "N";STR$
  I;"=";N(I);"--
  >";:INPUT N(I)
42:NEXT I
44:CLS :INPUT "CH
  ECK(Y/N)?" :Q$:
  IF Q$="Y"GOTO
  40
46:IF Q$<>"N"GOTO
  44
50:PRINT "BE PATI
  ENT !"
60:GOSUB 700
70:P=P+1:Q0=Q:FOR
  I=1TO M:B0(I)=
  B(I)
72:FOR J=1TO M+1:
  A0(I,J)=0:NEXT
  J:NEXT I
80:FOR K=1TO N:
  READ T,U:XX=(T
  -B(1))/B(2):
  GOSUB 850:U0=U
90:FOR I=1TO M:B(
  I)=B(I)+B:XX=(
  T-B(1))/B(2):
  GOSUB 850:G(I)
  =(U-U0)/B:B(I)
  =B(I)-B:NEXT I
120:G(M+1)=E(K)
122:FOR I=1TO M:C=
  G(I)
124:FOR J=1TO M+1:
  A0(I,J)=A0(I,J
  )+C*G(J)*N(K)
126:NEXT J:NEXT I:
  NEXT K:RESTORE
140:FOR I=1TO M:IF
  A0(I,1)=0WAIT
  :PRINT "A(I,1)
  =0":END
142:H(I)=1/√A0(I,1
  ):NEXT I
150:IF Q0<EPSGOTO
  300
152:H(M+1)=1/√Q0
160:FOR I=1TO M:C=
  H(I)
162:FOR J=1+1TO M+
  1
164:A0(I,J)=A0(I,J
  )*C*H(J)
166:NEXT J:NEXT I
170:IF D>2E-7LET D
  =D/10
172:W=1:D0=D
180:FOR I=1TO M:
  FOR J=1TO M+1:
  A(I,J)=A0(I,J)
  :NEXT J:NEXT I
182:FOR I=1TO M:A(
  I,1)=1+D:NEXT
  I:FOR I=1TO M:
  C=1/A(I,1)
184:FOR J=1+1TO M+
  1:IF J<M+1LET
  A(J,1)=A(I,J)
186:A(I,J)=C*A(I,J
  ):NEXT J
188:IF I=MGOTO 195
190:FOR K=I+1TO M:
  C=A(K,1)
192:FOR J=KTO M+1:
  A(K,J)=A(K,J)-
  C*A(I,J)
194:NEXT J:NEXT K
195:NEXT I
196:C=1/H(M+1)
200:FOR I=MT0 1
  STEP -1
202:FOR J=I+1TO M:
  IF I=MGOTO 206
204:A(I,M+1)=A(I,M
  +1)-A(J,M+1)*A
  (I,J):NEXT J
206:G(I)=A(I,M+1)*
  H(I)*C
208:B(1)=B0(1)+G(I
  ):NEXT I
220:GOSUB 700
222:IF D0<DGOTO 23
  0
224:FOR I=1TO M:IF
  ABS G(I)/(ABS
  B(I)+.001)>EPS
  GOTO 230
226:NEXT I:GOTO 30
  0
230:IF P>MAXPGOTO
  300
232:IF Q<Q0GOTO 70
234:IF D=0GOTO 70
236:IF D<20LET D=0
  *10:GOTO 180

```

```

240: W=W/4: IF W=0
      GOTO 300
242: FOR I=1 TO M: B(
      I)=B0(I)+W*G(I
      ):NEXT I
244: GOSUB 700
246: IF Q<Q0GOTO 70
248: GOTO 240
300: WAIT :F=B(I):G
      =B(2):S=1.2815
      5:R=1.96
310: F1=F-G*S:F9=F+
      G*S
500: KW=0:KX=0:FOR
      I=1 TO N:READ X
      ,Y
510: XX=(X-F)/B(2):
      Z=EXP(-XX*XX)
      /2/PI:GOSUB 850
520: KW(I)=N(I)*Z/U
      /(I-U):KW=KW+K
      W(I)
525: KX=KX+KW(I)*X
530: NEXT I:RESTORE
      :XM=KX/KW
535: K2=0:FOR I=1 TO
      N:READ X,Y
540: K2=K2+KW(I)*(X
      -XM)^2:NEXT I:
      RESTORE
542: L=F:GOSUB 853:
      SF=H
544: L=F1:GOSUB 853
      :S1=H
546: L=F9:GOSUB 853
      :S9=H
550: PRINT "MU=";F:
      PRINT "SIGMA="
      ;G:PRINT "Q=";
      Q
552: PRINT "LD50="
      ";F:PRINT "LD5
      0=";10^F
554: PRINT "95% INT
      ERVAL OF LD50"
558: PRINT "LOWER="
      ;10^(F-R*SF)
560: PRINT "UPPER="
      ;10^(F+R*SF)
562: PRINT "LD10=";
      10^F1
564: PRINT "95% INT
      ERVAL OF LD10"
568: PRINT "LOWER="
      ;10^(F1-R*S1)
570: PRINT "UPPER="
      ;10^(F1+R*S1)
572: PRINT "LD90=";
      10^F9
574: PRINT "95% INT
      ERVAL OF LD90"
578: PRINT "LOWER="
      ;10^(F9-R*S9)
580: PRINT "UPPER="
      ;10^(F9+R*S9)
582: END
700: Q=0:FOR K=1 TO
      N:READ T,U
702: XX=(T-B(1))/B(
      2):GOSUB 850
710: E(K)=U-U:Q=Q+E
      (K)^2*N(K):
      NEXT K:RESTORE
      :RETURN
850: YY=ABS XX/12:Z
      Z=1+(O1+(O2+(O
      3+(O4+(O5+O6*Y
      Y)*YY)*YY)*YY)
      *YY)*YY
851: ZZ=ZZ^(-16):IF
      XX>0LET U=1-ZZ
      /2:RETURN
852: U=ZZ/2:RETURN
853: H=G*J(1/KW+(L-
      XM)^2/K2):
      RETURN
900: REM Ni=6, 5, 6, 5
      , 6, 1
910: DATA .301, .167
      , .398, .4, .477,
      .667, .544, .8, .
      602, .833, .699,
      1
STATUS 1
2667

```

参 考 文 献

- 1 郭祖超. 医用数理统计方法. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 239-44
- 2 薛仲三. 医学统计方法和原理. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 196-8, 205-8
- 3 上海第一医学院卫生统计学教研组. 医学统计方法. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979: 209-12
- 4 中国科学院计算中心概率统计组. 概率统计计算. 第1版. 北京: 科学出版社, 1979: 32-4, 157-74
- 5 Marquardt DW. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J Soc Ind Appl Math* 1963; 11: 431-41
- 6 Hastings C Jr, Hayward JT, Wong JP Jr. Approximations for digital computers. 1st ed. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1955: 187
- 7 Tallarida RJ, Murray RB. *Manual of pharmacologic calculations with computer programs*. 1st ed. NY: Springer 1981: 61-6
- 8 杨纪珂、孙长鸣、汤且林. 应用生物统计. 第1版. 北京: 科学出版社, 1979: 209-12

Computer programs for algorithm for least-squares estimation of LD 50

ZHONG Yi-Xi (Dept of Mathematics, Capital Institute of Medicine, Beijing 100054)

ABSTRACT Suppose the relation of mortality rate p to log dose x is a distribution function $F(\mu, \sigma, x)$ of $N(\mu, \sigma^2)$.

With PC-1500 computer using the data log dose x , number of animals n , and mortality rate p , it is found by Marquardt method that the expression

$$Q = \sum_{i=1}^m n_i [p_i - F(\mu, \sigma, x_i)]^2$$

reaches the minimum on $\mu = \mu_0$, $\sigma = \sigma_0$.

Consequently the log LD 50 = μ_0 is obtained.

For example,

Log dose	.301	.398	.477	.544	.602	.699
Animals	6	5	6	5	6	1
Mortality rate	.167	.400	.667	.800	.833	1.0

$\mu = MU = 4.301690737 E - 01$
 $\sigma = SIGMA = 1.426220 042 E - 01$
 $Q = 2.925960202 E - 02$
 $lg LD 50 = 4.301690737 E - 01$
 $LD 50 = 2.69258284$
 95% INTERVAL OF LD 50
 LOWER = 2.259396921
 UPPER = 3.208821914
 $LD 10 = 1.767631955$
 95% INTERVAL OF LD 10
 LOWER = 1.203735749
 UPPER = 2.595688241
 $LD 90 = 4.101533879$
 95% INTERVAL OF LD 90
 LOWER = 3.029757494
 UPPER = 5.552451043

KEY WORDS lethal dose 50: least-squares estimation; computer programs