

条件加序设计的性质与数据分析 *

朱甲庆 赵胜利*

(曲阜师范大学统计学院, 曲阜, 273165)

摘要: 条件加序设计在试验中应用广泛, 但对于条件加序设计的研究却很少. 本文定义了条件加序设计的成对有序因子条件主效应, 研究了成对有序因子条件主效应的正交性, 提出了条件加序模型. 最后利用实例说明其数据分析方法.

关键词: 加序设计; 效应; 条件效应

中图分类号: O212.6

英文引用格式: ZHU J Q, ZHAO S L. Properties and data analysis of order of addition designs with conditions [J]. Chinese J Appl Probab Statist, 2021, 37(1): 1-12. (in Chinese)

§1. 引言

在 1970 年剑桥一个午后, 一群绅士和他们的夫人们在品茶的过程中, 一位女士坚称, 把茶加进奶里和把奶加进茶里, 这两种方法调出来的奶茶喝起来味道会有所不同. 为了验证女士的说法, Fisher 等人找来八只相同模样的杯子, 其中四只杯子先加茶, 另外四只先加奶, 结果女士准确的分辨出了不同制作过程的奶茶. 由此可以知道在进行试验的过程中, 成分添加的顺序对试验的结果会产生一定的影响. 研究成分添加顺序对结果影响的试验称为加序试验. 加序试验在生产生活及科学的研究中应用广泛, 例如文献 [1] 利用加序试验分析蛋白质的功能. 文献 [2] 把加序试验应用在治疗口腔癌过程中, 证明了如果可以找到三种药物 (硼替佐米、喜树碱、阿霉素) 最佳的使用顺序, 就可以增加药效, 减少药物使用剂量. 其它的一些文献, 如文献 [3-5] 等都是加序试验在某些科学领域的应用. 尽管加序试验在各类研究中用的很多, 但是对加序试验的设计及其模型进行研究的文献却很少.

有条件的加序试验在工业、农业、医药和军事等方面有非常广泛的应用. 例如在熬制中药的过程中, 像麝香、冰片等容易挥发的药材一定要后下, 这样才能尽可能多的保留这类药材的有效成分, 最终使熬成的中药药效最佳. 除此之外, 在已知某些成分的顺序条件下, 条件加序设计可以减少试验次数, 节约试验成本. 但是到目前为止还没有对条件加序试验进行详细研究的论文, 文献 [6] 提出并简单介绍了条件加序设计.

*国家自然科学基金项目 (批准号: 11771250) 资助.

*通讯作者, E-mail: zhaoshli758@126.com.

本文 2018 年 9 月 30 日收到, 2020 年 9 月 15 日收到修改稿.

文献 [7] 是为数不多的直接研究加序设计的论文之一. 文献 [7] 提出了伪因子的概念, 这些因子在文献 [6] 中称为成对有序因子 (pair-wise ordering (PWO) factors), 本文将其表示为 X_{ij} . 对于有 m 个成分的加序试验设计, 对任意的 $1 \leq i < j \leq m$, 若第 i 个成分添加在第 j 个成分之前, 则 $X_{ij} = 1$, 否则 $X_{ij} = -1$. 文献 [7] 还给出了一阶加序模型, 而在本文中将拓展这一概念到条件模型上. 文献 [8] 基于 PWO 因子的交互效应定义了二阶项和更高阶的项, 简单讨论了条件加序试验设计. 文献 [9] 主要给出了加序全设计的一些性质. 文献 [10] 中首先研究了条件效应的性质, 并给出了试验设计在条件效应下的模型的分析规则. 受文献 [10] 的启发, 本文提出了 PWO 因子条件主效应 (conditional main effect, CME) 的概念. 对应于 PWO 因子条件主效应, 我们也称在传统分析中的主效应、二阶交互效应和更高阶的效应为传统效应, 它们的定义可以参考文献 [11].

论文的第二部分首先给出了 PWO 因子条件主效应的定义. 第三部分是本文重点, 主要研究了 PWO 因子条件主效应的性质, 将单个条件的 PWO 因子条件主效应向多条件进行了推广, 建立了条件效应的模型, 即条件加序模型. 第四部分利用文献 [8] 数值上的例子和文献 [12] 关于药物的实例来说明如何分析条件加序模型. 第五部分是对全文的总结.

§2. PWO 因子条件主效应

在进行某个试验时, 用 “+” 和 “−” 或者 “+1” 和 “−1” 分别表示因子的高水平和低水平且令 y_i 为第 i 个处理组合的观测值. 为测量其中一个因子 (比如因子 A) 的平均效应, 则需要计算该因子在高水平上所有观测的平均值与其在低水平上所有观测的平均值之差, 称这一差值为因子 A 的主效应 (main effect). 令 $A+$ 、 $A-$ 分别表示因子 A 在高水平与低水平上, 则可用 $\text{ME}(A) = \bar{y}(A+) - \bar{y}(A-)$ 来表示因子 A 的主效应, 其中 $\bar{y}(A+)$ 为在 $A+$ 上所有观测 y_i 的平均值, $\bar{y}(A-)$ 类似. 为度量两个因子 (比如因子 A 和 B) 的联合效应, 二因子交互效应 (two-factor interaction, 简记为 2FI) AB 可通过如下三个关系式定义:

$$\begin{aligned}\text{INT}(A, B) &= \frac{1}{2}[\bar{y}(B+ | A+) - \bar{y}(B- | A+)] - \frac{1}{2}[\bar{y}(B+ | A-) - \bar{y}(B- | A-)] \\ &= \frac{1}{2}[\bar{y}(A+ | B+) - \bar{y}(A- | B+)] - \frac{1}{2}[\bar{y}(A+ | B-) - \bar{y}(A- | B-)] \\ &= \frac{1}{2}[\bar{y}(A+ | B+) + \bar{y}(A- | B-)] - \frac{1}{2}[\bar{y}(A+ | B-) + \bar{y}(A- | B+)],\end{aligned}$$

其中 $\bar{y}(B+ | A+)$ 表示因子 A 和 B 都在 “+” 水平时观测 y_i 的平均值, 其它的平均值类似定义.

为方便理解 PWO 因子条件主效应, 首先考虑 $m = 4$ 时的情况. 表 1 的第 3 列到第 8 列给出了当 $m = 4$ 时的所有 PWO 因子. 对于 $1 \leq i < j \leq m$ 和 $1 \leq k < l \leq m$, 定义当成分 k 一定在成分 l 之前 (相应地, 之后) 的条件下 X_{ij} 的效应为 X_{ij} 的 PWO 因子条件主效应, 记为 $\text{PWO-CME}(X_{ij} | X_{kl}+)$ (相应地, $\text{PWO-CME}(X_{ij} | X_{kl}-)$), 其中 $X_{kl}+$ 和 $X_{kl}-$ 分别表示 PWO 因子 X_{kl} 在高水平和低水平上. 例如 $\text{PWO-CME}(X_{12} | X_{13}+)$ 表示在成分

表 1 $m = 4$ 时 PWO 因子的全设计

| 序列 | X_{12} | X_{13} | X_{23} | X_{14} | X_{24} | X_{34} | Y_1 | Y_3 |
|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|-------|
| 1 | 1234 | +1 | +1 | +1 | +1 | +1 | 12 | 41.1 |
| 2 | 1243 | +1 | +1 | +1 | +1 | -1 | 12 | 37.5 |
| 3 | 1324 | +1 | +1 | -1 | +1 | +1 | 19.5 | 55.4 |
| 4 | 1342 | +1 | +1 | -1 | +1 | -1 | 17 | 56.5 |
| 5 | 1423 | +1 | +1 | +1 | +1 | -1 | 2 | 43.3 |
| 6 | 1432 | +1 | +1 | -1 | +1 | -1 | 17 | 51.2 |
| 7 | 2134 | -1 | +1 | +1 | +1 | +1 | 12 | 46.1 |
| 8 | 2143 | -1 | +1 | +1 | +1 | -1 | 12 | 27.8 |
| 9 | 2314 | -1 | -1 | +1 | +1 | +1 | -3 | 39.5 |
| 10 | 2341 | -1 | -1 | +1 | -1 | +1 | 2 | 46.4 |
| 11 | 2413 | -1 | +1 | +1 | -1 | +1 | 32 | 34.4 |
| 12 | 2431 | -1 | -1 | +1 | -1 | +1 | 2 | 39.4 |
| 13 | 3124 | +1 | -1 | -1 | +1 | +1 | 4.5 | 53.5 |
| 14 | 3142 | +1 | -1 | -1 | +1 | -1 | 2 | 51.2 |
| 15 | 3214 | -1 | -1 | -1 | +1 | +1 | 4.5 | 50.8 |
| 16 | 3241 | -1 | -1 | -1 | -1 | +1 | 9.5 | 51.4 |
| 17 | 3412 | +1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 7 | 52.9 |
| 18 | 3421 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 7 | 53.4 |
| 19 | 4123 | +1 | +1 | +1 | -1 | -1 | 22 | 39.1 |
| 20 | 4132 | +1 | +1 | -1 | -1 | -1 | 37 | 46.4 |
| 21 | 4213 | -1 | +1 | +1 | -1 | -1 | 22 | 37.2 |
| 22 | 4231 | -1 | -1 | +1 | -1 | -1 | -8 | 42.1 |
| 23 | 4312 | +1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 7 | 46.8 |
| 24 | 4321 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 7 | 41.8 |

1 一定在成分 3 之前的条件下 X_{12} 的效应, 它对应的向量可由表 2 中的 $X_{12} | X_{13}+$ 列给出, 相应地, PWO-CME($X_{12} | X_{13}-$) 对应的向量可由表 2 中的 $X_{12} | X_{13}-$ 给出.

PWO 因子条件主效应定义为在给定条件下 PWO 因子高水平上所有观测的平均值与低水平上所有观测的平均值之差, 每一个 PWO 因子条件主效应为一个主效应和一个 2FI 的和(或差). 例如

$$\text{PWO-CME}(X_{12} | X_{13}+) = \text{ME}(X_{12}) + \text{INT}(X_{12}X_{13}),$$

$$\text{PWO-CME}(X_{12} | X_{13}-) = \text{ME}(X_{12}) - \text{INT}(X_{12}X_{13}).$$

称这里的主效应为根源效应, 2FI 为 PWO 二因子交互效应(简记为 2PFI).

接下来, 仍然考虑前两个 PWO 因子 X_{12} 和 X_{13} , 本文将利用这两个 PWO 因子 X_{12} 和 X_{13} 说明 PWO-CME($X_{12} | X_{13}+$) 对应的列 $X_{12} | X_{13}+$ 是如何得到的. 为简化记号, 在不致混淆时, 把 PWO-CME($X_{ij} | X_{kl}+$), PWO-CME($X_{ij} | X_{kl}-$), INT($X_{ij}X_{kl}$) 和 ME(X_{ij})

表 2 $m = 4$ 时条件加序设计的一些 PWO 因子条件主效应

| 序列 | $X_{12} X_{13}+$ | $X_{12} X_{13}-$ | $X_{13} X_{12}-$ | $X_{12} X_{23}-$ | $X_{23} X_{12}+$ |
|------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1234 | +1 | 0 | 0 | 0 | +1 |
| 1243 | +1 | 0 | 0 | 0 | +1 |
| 1324 | +1 | 0 | 0 | +1 | -1 |
| 1342 | +1 | 0 | 0 | +1 | -1 |
| 1423 | +1 | 0 | 0 | 0 | +1 |
| 1432 | +1 | 0 | 0 | +1 | -1 |
| 2134 | -1 | 0 | +1 | 0 | +1 |
| 2143 | -1 | 0 | +1 | 0 | +1 |
| 2314 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 |
| 2341 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 |
| 2413 | -1 | 0 | +1 | 0 | +1 |
| 2431 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 |
| 3124 | 0 | +1 | 0 | +1 | 0 |
| 3142 | 0 | +1 | 0 | +1 | 0 |
| 3214 | 0 | -1 | -1 | -1 | 0 |
| 3241 | 0 | -1 | -1 | -1 | 0 |
| 3412 | 0 | +1 | 0 | +1 | 0 |
| 3421 | 0 | -1 | -1 | -1 | 0 |
| 4123 | +1 | 0 | 0 | 0 | +1 |
| 4132 | +1 | 0 | 0 | +1 | -1 |
| 4213 | -1 | 0 | +1 | 0 | +1 |
| 4231 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 |
| 4312 | 0 | +1 | 0 | +1 | 0 |
| 4321 | 0 | -1 | -1 | -1 | 0 |

分别简记为 $(X_{ij} | X_{kl}+)$, $(X_{ij} | X_{kl}-)$, $X_{ij}X_{kl}$ 和 X_{ij} .

由 PWO 因子条件主效应的定义可知, $(X_{12} | X_{13}+)$ 为当 X_{13} 为高水平时 X_{12} 的效应, 因此当 X_{13} 对应的列的元素为“+”水平时, $(X_{12} | X_{13}+)$ 所对应的列元素的符号与 X_{12} 相应的元素符号相同; 当 X_{13} 对应的列的元素为“-”水平时, $(X_{12} | X_{13}+)$ 所对应的列的元素符号为空, 因为此时的条件为 X_{13} 的符号“+”. 为表达的完整性, 我们用 0 来表示那些为空的元素, 这个 PWO 因子条件主效应由表 2 的第 1 列给出. 利用同样的分析方法, $(X_{12} | X_{13}-)$ 对应的列在第 2 列给出. 由对称性可知, 交换 X_{12} 和 X_{13} 的位置, 就可以分别得到 $(X_{13} | X_{12}+)$ 和 $(X_{13} | X_{12}-)$ 所对应的列.

再利用 2PFI 的定义, 交互效应 $X_{12}X_{13}$ 所对应的列为在 X_{12} 所对应列的元素与 X_{13} 所对应列的元素相乘得到, 因此当 X_{13} 为“+”水平时, X_{12} 的符号与 $X_{12}X_{13}$ 的符号相同; 当 X_{13} 为“-”水平时, X_{12} 的符号与 $X_{12}X_{13}$ 的符号相反. 所以, 如果把 X_{12} 和 $X_{12}X_{13}$ 所对应列的元素相加, 并除以 2, 就可以得到 $(X_{12} | X_{13}+)$ 所对应的列. 同样地, 如果把 X_{12}

和 $X_{12}X_{13}$ 所对应列的元素相减, 并除以 2, 就可以得到 $(X_{12} | X_{13}-)$ 所对应的列. 这样就可以写出如下的代数关系式:

$$\begin{aligned}(X_{12} | X_{13}+) &= \frac{1}{2}(X_{12} + X_{12}X_{13}), \\ (X_{12} | X_{13}-) &= \frac{1}{2}(X_{12} - X_{12}X_{13}).\end{aligned}$$

将上面的式子拓展到 $(X_{ij} | X_{kl}+)$ 和 $(X_{ij} | X_{kl}-)$, $1 \leq i < j \leq m, 1 \leq k < l \leq m$ 上, 就可以得到

$$\begin{aligned}(X_{ij} | X_{kl}+) &= \frac{1}{2}(X_{ij} + X_{ij}X_{kl}), \\ (X_{ij} | X_{kl}-) &= \frac{1}{2}(X_{ij} - X_{ij}X_{kl}).\end{aligned}$$

与文献 [10] 一样, 也称它们为 PWO 因子条件主效应的构造定义.

§3. PWO 因子条件主效应的性质

3.1 正交性

若 $\mathbf{k} = \{k_i\}_{i=1}^n$ 和 $\mathbf{l} = \{l_i\}_{i=1}^n$ 为两个 n 维向量, 则它们的内积定义为 $\mathbf{k} \cdot \mathbf{l} = \sum_{i=1}^n k_il_i$. 若内积为 0, 则称 \mathbf{k}, \mathbf{l} 正交. 又注意到, 对有 m 个因子的加序试验, 每个 PWO 因子主效应有 $m!/2$ 个符号为正, $m!/2$ 个符号为负, 所以 $X_{kl} \cdot \mathbf{1} = 0$, 即每一个 PWO 因子主效应与截距项正交, 其中 $\mathbf{1}$ 表示全 1 的 $m!$ 维向量.

对于任意一个 PWO-CME($X_{ij} | X_{kl}+$), $1 \leq i < j \leq m, 1 \leq k < l \leq m$, 首先研究它与无条件的效应 (unconditional effect, UE) 之间的正交关系. 由 PWO 因子条件主效应的构造定义可以得到

$$(X_{ij} | X_{kl}+) \cdot \text{UE} = \frac{1}{2}(X_{ij} + X_{ij}X_{kl}) \cdot \text{UE} = \frac{1}{2}(X_{ij} \cdot \text{UE} + X_{ij}X_{kl} \cdot \text{UE}). \quad (1)$$

当 $\text{UE} = X_{ij}$ 时, 即为 $(X_{ij} | X_{kl}+)$ 的根源效应时, (1) 式变为

$$\frac{1}{2}(X_{ij} + X_{ij}X_{kl}) \cdot X_{ij} = \frac{1}{2}(X_{ij} \cdot X_{ij} + X_{ij}X_{kl} \cdot X_{ij}) = \frac{1}{2}(|X_{ij}|^2 + X_{kl} \cdot \mathbf{1}) \neq 0.$$

最后一个等式成立是由于 $|X_{ij}|^2 = m!$ 且 $X_{kl} \cdot \mathbf{1} = 0$. 同理, 当 $\text{UE} = X_{ij}X_{kl}$ 时, 即为 $(X_{ij} | X_{kl}+)$ 的 2PFI 时, (1) 式变为

$$\begin{aligned}\frac{1}{2}(X_{ij} + X_{ij}X_{kl}) \cdot X_{ij}X_{kl} &= \frac{1}{2}(X_{ij} \cdot X_{ij}X_{kl} + X_{ij}X_{kl} \cdot X_{ij}X_{kl}) \\ &= \frac{1}{2}(X_{kl} \cdot \mathbf{1} + |X_{ij}X_{kl}|^2) \neq 0,\end{aligned}$$

其中最后一个等式成立是由于 $|X_{ij}X_{kl}|^2 = m!$. 当 UE 为除了 $UE = X_{ij}$ 和 $UE = X_{ij}X_{kl}$ 之外的其它效应时, 由于现在还不知道所有 2PFI 与 PWO 因子的主效应的关系, 也不确定任意两个 2PFI 之间的关系, 所以暂时还不能直接判断他们与 PWO 因子条件主效应的正交关系, 但是这时可以通过具体计算 (1) 式得到它们的正交性. 在计算过程中, 运用文献 [8] 的结果 “每个共有一个因子的 2PFI 都与根源效应正交, 但不与截距项正交”, 可以简化很多计算过程. 这个结果同样也适用于与 PWO 因子条件主效应做内积时的情形.

接下来利用下面的 PWO 因子条件主效应, 并通过计算它们的内积来说明它们的正交性. 表 2 给出了 $m = 4$ 时 PWO 因子条件主效应 $(X_{12} | X_{13}+)$, $(X_{12} | X_{13}-)$, $(X_{13} | X_{12}-)$, $(X_{12} | X_{23}-)$, $(X_{23} | X_{12}+)$ 所对应的列. 把这些 PWO 因子条件主效应分类, 就可以得到如下的结果:

- (i) $(X_{12} | X_{13}+)$ 与 $(X_{12} | X_{13}-)$ 正交;
- (ii) $(X_{12} | X_{13}+)$ 与 $(X_{12} | X_{23}-)$ 不正交;
- (iii) $(X_{12} | X_{13}+)$ 与 $(X_{13} | X_{12}-)$ 不正交;
- (iv) $(X_{12} | X_{13}+)$ 与 $(X_{23} | X_{12}+)$ 不确定.

对于第一组, 它们有相同的根源效应和 2PFI, 但是它们条件的符号不同. 与文献 [10] 中的称法一样, 称这两个 PWO 因子条件主效应在同一个 Twins 类中. Twins 中的 PWO 因子条件主效应为正交的, 证明如下式:

$$\begin{aligned} (X_{12} | X_{13}+) \cdot (X_{12} | X_{13}-) &= \frac{1}{2}(X_{12} + X_{12}X_{13}) \cdot \frac{1}{2}(X_{12} - X_{12}X_{13}) \\ &= \frac{1}{4}(X_{12} \cdot X_{12} + X_{12}X_{13} \cdot X_{12} - X_{12} \cdot X_{12}X_{13} \\ &\quad - X_{12}X_{13} \cdot X_{12}X_{13}) \\ &= \frac{1}{4}(|X_{12}|^2 + X_{13} \cdot \mathbf{1} - X_{13} \cdot \mathbf{1} - |X_{12}X_{13}|^2) \\ &= 0. \end{aligned}$$

在第二组, 它们有相同的根源主效应, 但是 2PFI 不同. 与文献 [10] 中的称法一样, 称它们两个在同一个 Siblings 类中. 利用下式可以证明 Siblings 中的 PWO 因子条件主效应是不正交的:

$$\begin{aligned} (X_{12} | X_{13}+) \cdot (X_{12} | X_{23}-) &= \frac{1}{2}(X_{12} + X_{12}X_{13}) \cdot \frac{1}{2}(X_{12} - X_{12}X_{23}) \\ &= \frac{1}{4}(X_{12} \cdot X_{12} + X_{12}X_{13} \cdot X_{12} - X_{12} \cdot X_{12}X_{23} \\ &\quad - X_{12}X_{13} \cdot X_{12}X_{23}) \\ &= \frac{1}{4}(|X_{12}|^2 + X_{13} \cdot \mathbf{1} - X_{23} \cdot \mathbf{1} - X_{12}X_{13} \cdot \mathbf{1}) \\ &\neq 0, \end{aligned}$$

其中, 由于 $X_{12}X_{13} \cdot \mathbf{1} \neq 4!$, 所以最后的结果不等于 0.

在第三组中它们的 2PFI 相同. 与文献 [10] 中的称法一样, 称它们两个在同一个 Family 类中. 在 Family 中但不在 Twins 中的 PWO 因子条件主效应是不正交的, 可证明如下:

$$\begin{aligned}(X_{12} | X_{13+}) \cdot (X_{13} | X_{12-}) &= \frac{1}{2}(X_{12} + X_{12}X_{13}) \cdot \frac{1}{2}(X_{13} - X_{12}X_{13}) \\&= \frac{1}{4}(X_{12} \cdot X_{13} + X_{12}X_{13} \cdot X_{13} - X_{12} \cdot X_{12}X_{13} \\&\quad - X_{12}X_{13} \cdot X_{12}X_{13}) \\&= \frac{1}{4}(X_{12}X_{13} \cdot \mathbf{1} + X_{12} \cdot \mathbf{1} - X_{13} \cdot \mathbf{1} - |X_{12}X_{13}|^2) \\&\neq 0.\end{aligned}$$

在最后一组中, 它们的根源效应和 2PFI 不同. 由于不确定所有 2PFI 与 PWO 因子的主效应的关系和所有 2PFI 之间的关系, 故无法判断它们的正交性, 文献 [8] 中的结果同样可以用于简化计算过程.

上述性质具有一般性, 我们给出如下一般性结果, 其证明与上面过程相同.

性质 1 各 PWO 因子主效应的正交性如下:

- (i) 在 Twins 类中的任意两个 PWO 因子条件主效应正交;
- (ii) 在 Siblings 类中的任意两个 PWO 因子条件主效应不正交;
- (iii) 在 Family 中但不在 Twins 中的任意两个 PWO 因子条件主效应不正交;
- (iv) 不在前三种情况中的任意两个 PWO 因子条件主效应的正交性不能确定.

以上, 本文研究了 PWO 因子条件主效应的正交性质, 如果想要建立一个正交的条件加序模型, 这些性质将非常有用.

3.2 条件加序模型

对于含有 m 个成分的加序试验, 文献 [7] 提出了一阶加序模型

$$\mathbb{E}(Y) = \beta_0 + \sum_{i=1}^{m-1} \sum_{j=i+1}^m \beta_{ij} X_{ij}. \quad (2)$$

如果 Y 本身为望大特性的, 若 $\beta_{ij} > 0$, 则成分 i 应该添加到成分 j 之前; 若 $\beta_{ij} < 0$, 则成分 i 应该添加到成分 j 之后; 否则成分 i 和成分 j 之间的顺序的影响是不显著的. 在这一部分将把这个模型推广到条件加序模型上.

由于 PWO 因子条件主效应的构造定义对所有的 $m \geq 3$ 的加序试验设计都适用, 这样可以直接替换 (2) 式中的相应元素, 使之成为只包含单个条件 m 个成分的加序模型, 即对任意 $1 \leq i < j \leq m$ 和 $1 \leq k < l \leq m$, 成分 k 在成分 l 之前的条件下, 有

$$\mathbb{E}(Y) = \beta_0 + \sum_{i=1}^{m-1} \sum_{j=i+1}^m \beta_{[ij|kl+]} X_{[ij|kl+]}. \quad (3)$$

例如, 当 $m = 3$ 时, 只有单个条件 X_{13} 在高水平时的一阶加序模型为

$$\mathbb{E}(Y) = \beta_0 + \beta_{[12|13+]} X_{[12|13+]} + \beta_{[23|13+]} X_{[23|13+]}.$$

多个条件时的情形可以通过单个条件的乘积得到. 当有奇数个条件时, 多条件主效应所对应的列等于各个 PWO 因子条件主效应所对应的列相应的元素的乘积. 例如

$$(X_{14} | X_{12+}, X_{13+}, X_{23+}) = (X_{14} | X_{12+})(X_{14} | X_{13+})(X_{14} | X_{23+}).$$

当有偶数个条件时, 多条件主效应所对应的列是各 PWO 因子条件主效应与其根源效应所对应列相应元素的乘积. 例如

$$(X_{12} | X_{13+}, X_{23+}, X_{14-}, X_{24-}) = (X_{12} | X_{13+})(X_{12} | X_{23+})(X_{12} | X_{14-})(X_{12} | X_{24-}) X_{12}.$$

由于不满足条件的位置都变为 0, 则多条件主效应相当于从第一个 PWO 因子条件主效应开始, 逐步往里面添加条件, 使不满足条件的位置变为 0, 满足条件的位置变成相应的 PWO 因子主效应元素. 但在有偶数个条件时, 需要与根源效应相乘以保证符号一致. 这样就可以构造多个条件时的一阶加序模型. 在两个条件 $X_{kl} = +1$ 和 $X_{uv} = +1$ 时, 其中 $1 \leq k < l \leq m$ 和 $1 \leq u < v \leq m$ 且 k, l 与 u, v 不全相等, 对任意 $1 \leq i < j \leq m$ 有

$$\mathbb{E}(Y) = \beta_0 + \sum_{i=1}^{m-1} \sum_{j=i+1}^m \beta_{[ij|kl+,uv+]} X_{[ij|kl+,uv+]}$$

例如, 当 $m = 3$ 且在 $X_{12} = +1$ 和 $X_{13} = +1$ 的条件时,

$$\mathbb{E}(Y) = \beta_0 + \beta_{[23|12+,13+]} X_{[23|12+,13+]}$$

文献 [8] 中提出了二阶加序模型, 我们可以将该模型拓展到二阶条件加序模型, 构造方法与文献 [8] 中的 (2.1) 式类似. 更一般的表示在这里不再赘述.

§4. 例 子

在这一部分中, 本文将利用文献 [8] 中的数值例子和文献 [12] 中关于药物的例子来说明条件加序模型的分析过程, 并对 PWO 因子条件主效应和 PWO 因子条件交互效应进行解释.

4.1 简单数值的例子

在文献 [8] 的例子中, 假设在添加任何成分前的初始效应 $Y_0 = 1$, 且四个成分具有如下的效应: 1 : 加 10; 2 : 减 5; 3 : 乘以 4; 4 : 除以 2. 例如当序列为 4123 时的响应值为 $Y_1 = [(1/2 + 10) - 5] \times 4 = 22$. 经过计算之后的响应值在表 1 的 Y_1 列给出.

通过观察表 1 可知, 当 $X_{13} = +1$ 时在 12 个响应值中有 11 个大于 12, 而当 $X_{13} = -1$ 时的 12 个响应值均小于 10, 因此如果想要得到更大的响应值, 可以将 $X_{13} = +1$ 当做先验条件, 并在这个条件下对条件效应模型进行研究. 表 3 给出了在条件 $X_{13} = +1$ 下的条件加序设计与其响应值 Y_2 .

表 3 在 $X_{13} = +1$ 条件下的条件加序设计

| 序列 | $X_{12} X_{13}+$ | $X_{23} X_{13}+$ | $X_{14} X_{13}+$ | $X_{24} X_{13}+$ | $X_{34} X_{13}+$ | Y_2 |
|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| 1 | 1234 | +1 | +1 | +1 | +1 | 12 |
| 2 | 1243 | +1 | +1 | +1 | -1 | 12 |
| 3 | 1324 | +1 | -1 | +1 | +1 | 19.5 |
| 4 | 1342 | +1 | -1 | +1 | -1 | 17 |
| 5 | 1423 | +1 | +1 | +1 | -1 | 2 |
| 6 | 1432 | +1 | -1 | +1 | -1 | 17 |
| 7 | 2134 | -1 | +1 | +1 | +1 | 12 |
| 8 | 2143 | -1 | +1 | +1 | -1 | 12 |
| 9 | 2413 | -1 | +1 | -1 | +1 | 32 |
| 10 | 4123 | +1 | +1 | -1 | -1 | 22 |
| 11 | 4132 | +1 | -1 | -1 | -1 | 37 |
| 12 | 4213 | -1 | +1 | -1 | -1 | 22 |

通过 R 软件进行方差分析和逐步回归, 最终拟合得到的模型中包含 3 个 PWO 因子条件主效应和 1 个二阶 PWO 因子条件交互效应, 即

$$\begin{aligned} E(Y_2) = & 22.620 - 5.625(X_{23} | X_{13}+) - 10.000(X_{14} | X_{13}+) + 3.125(X_{24} | X_{13}+) \\ & + 1.875(X_{23}X_{24} | X_{13}+). \end{aligned}$$

这时 R^2 非常接近于 1 且每一项的 p 值都非常小, 说明模型已经拟合的很好了. 在这个条件模型中, $(X_{24} | X_{13}+)$ 的正系数说明当加 10 一定在乘以 4 之前的条件下, 减 5 在除以 2 前面时会得到更大的响应值. $(X_{23} | X_{13}+)$ ($(X_{14} | X_{13}+)$) 的负系数说明当加法运算一定在乘法运算之前的条件下, 减法运算在乘法运算前面 (加法运算在除法运算前面) 时会使响应值减小. PWO 因子条件交互效应 $(X_{23}X_{24} | X_{13}+)$ 的正系数说明当加法运算一定在乘法运算之前的条件下, 当 $X_{24} = -1$ (减法运算在除法运算后边) 时, 减法运算在乘法运算之前会得到更大的响应值.

4.2 关于药物的实例

下面本文将利用文献 [12] 中关于 4 种药物的例子来具体说明条件加序模型的分析过程, 其中这 4 种药物分别记为药物 1、药物 2、药物 3 和药物 4, 药物混合后的效果 (响应值) 为望大的, 其具体数值在表 1 的最后一列 Y_3 给出.

对原始数据 Y_3 和文献 [12] 成分–位置效应图 (其图 1) 进行简单分析可知, 为最大化药物混合后的效果, 药物 2 应该添加到靠后的位置, 药物 3 应该添加到靠前的位置, 因此可以假设先验条件为 X_{23} 为低水平, 表 4 给出了 X_{23} 为低水平时的条件加序设计与其响应 Y_4 .

表 4 在 $X_{23} = -1$ 条件下的条件加序设计

| 序列 | $X_{12} X_{23} = -1$ | $X_{13} X_{23} = -1$ | $X_{14} X_{23} = -1$ | $X_{24} X_{23} = -1$ | $X_{34} X_{23} = -1$ | Y_4 |
|----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| 1 | 1324 | +1 | +1 | +1 | +1 | 55.4 |
| 2 | 1342 | +1 | +1 | +1 | -1 | 56.4 |
| 3 | 1432 | +1 | +1 | +1 | -1 | 51.2 |
| 4 | 3124 | +1 | -1 | +1 | +1 | 53.5 |
| 5 | 3142 | +1 | -1 | +1 | -1 | 51.2 |
| 6 | 3214 | -1 | -1 | +1 | +1 | 50.8 |
| 7 | 3241 | -1 | -1 | -1 | +1 | 51.4 |
| 8 | 3412 | +1 | -1 | -1 | -1 | 52.9 |
| 9 | 3421 | -1 | -1 | -1 | -1 | 53.4 |
| 10 | 4132 | +1 | +1 | -1 | -1 | 46.4 |
| 11 | 4312 | +1 | -1 | -1 | -1 | 46.8 |
| 12 | 4321 | -1 | -1 | -1 | -1 | 41.8 |

表 5 文献 [12] 的例子在有条件时的方差分析表

| 来源 | 自由度 (df) | 平方和 (SS) | 均方 (RS) |
|----------|----------|----------|---------|
| 主效应项 | 5 | 162.17 | 32.43 |
| 二阶交互效应项 | 4 | 15.34 | 3.84 |
| 更高阶交互效应项 | 2 | 10.28 | 5.14 |
| 合计 | 11 | 187.79 | |

表 5 的方差分析给出了 PWO 因子条件主效应和 PWO 因子条件交互效应的自由度 (df)、平方和 (SS) 和均方 (RS). 由此可知, 用 PWO 因子条件主效应模型拟合已经足够了, 因为 PWO 因子条件交互效应项的均方相对较小. 下面要做的就是要确定模型中需要包含哪些 PWO 因子条件主效应项. 对于一阶条件加序模型

$$\begin{aligned} E(Y_4) = & 49.85 + 0.78(X_{12} | X_{23} = -1) + 1.53(X_{13} | X_{23} = -1) + 0.18(X_{14} | X_{23} = -1) \\ & - 0.20(X_{24} | X_{23} = -1) + 3.8(X_{34} | X_{23} = -1), \end{aligned}$$

其中 $R^2 = 86.35\%$. 对该模型做逐步回归, 则 X_{14} 和 X_{24} 被依次删除, 且他们相应的 p 值分别为 0.83 和 0.81. 此时的回归模型为

$$E(Y) = 49.90 + 0.88(X_{12} | X_{23} = -1) + 1.57(X_{13} | X_{23} = -1) + 3.79(X_{34} | X_{23} = -1),$$

$R^2 = 86.16\%$, 但其中的变量 ($X_{12} | X_{23}-$) 系数检验的显著性水平仍不理想 (p 值 = 0.21), 如果删去该变量, AIC 和残差平方和都增加的最少, 因此可得到最优的回归模型

$$E(Y_4) = 50.34 + 2.01(X_{13} | X_{23}-) + 3.79(X_{34} | X_{23}-).$$

此时 $R^2 = 82.9\%$ 且剩余的每一项的 p 值都小于 0.01. 因此在已知药物 2 一定放在药物 3 之后的条件下, 为了最大化药物混合后的效果, 药物 1 应该放在药物 3 之前, 药物 3 应该放在药物 4 之前. 表 4 也说明了这一点, 即满足这里条件的响应都要比 55 大.

§5. 小 结

本文对条件加序设计进行了研究. 首先研究了在条件加序试验设计下主效应的正交性, 并利用所提出的条件加序模型对两个例子进行具体的分析. 在研究 PWO 因子条件主效应正交性的过程中, 首先把所有的 PWO 因子条件主效应分成 4 类, 其中前 3 类 (即 Twins, Siblings 和 Family) 的正交性可以通过计算得到, 但对于第 4 类, 由于一些关系我们暂时还不确定, 所以其正交性也不能确定, 这也是需要解决的一个问题. 最后给出的关于药物的实例具体说明了条件加序模型的分析方法.

加序试验设计是人们生产和生活中常用的一类设计. 在近几年的文献中大多研究的是加序设计的情况, 但是在实践的过程中有些先验信息是已知的, 因此可以通过条件加序设计减少试验成本, 这是非常有意义的.

参 考 文 献

- [1] PREUSS M L, WEIDMAN P, NIELSEN E. How we study protein transport [M] // SEGEV N. (ed.) *Trafficking Inside Cells: Pathways, Mechanisms and Regulation*. New York: Springer-Verlag, 2009: 15–41.
- [2] DING X T, MATSUO K, XU L, et al. Optimized combinations of bortezomib, camptothecin, and doxorubicin show increased efficacy and reduced toxicity in treating oral cancer [J]. *Anti-Cancer Drug*, 2015, **26**(5): 547–554.
- [3] RAJAONARIVONY M, VAUTHIER C, COUARRAZE G, et al. Development of a new drug carrier made from alginate [J]. *J Pharm Sci-US*, 1993, **82**(9): 912–917.
- [4] SHINOHARA A, OGAWA T. Stimulation by Rad52 of yeast Rad51- mediated recombination [J]. *Nature*, 1998, **391**: 404–407.
- [5] KARIM M, MCCORMICK K, KAPPAGODA C T. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation [J]. *J Nutr*, 2000, **130**(8S): 2105S–2108S.
- [6] VOELKEL J G. The design of order-of-addition experiments [OL]. 2017 [2017-01-10]. <https://arxiv.org/abs/1701.02786>.

- [7] VAN NOSTRAND R C. Design of experiments where the order of addition is important [C] // *ASA Proceedings of the Section on Physical and Engineering Sciences*. Alexandria, VA: American Statistical Association, 1995: 155–160.
- [8] MEE R W. Order-of-addition modeling [J]. *Statist Sinica*, 2020, **30**(3): 1543–1559.
- [9] ZHAO Y N, LIN D K J, LIU M Q. Designs for order-of-addition experiments [J]. *J Appl Stat*, 2020, <https://doi.org/10.1080/02664763.2020.1801607>.
- [10] SU H, WU C F J. CME analysis: a new method for unraveling aliased effects in two-level fractional factorial experiments [J]. *J Qual Technol*, 2017, **49**(1): 1–10.
- [11] WU C F J, HAMADA M S. *Experiments: Planning, Analysis, and Optimization* [M]. 2nd ed. New York: Wiley, 2009.
- [12] YANG J F, SUN F S, XU H Q. A component-position model, analysis and design for order-of-addition experiments [J]. *Technometrics*, 2020, <https://doi.org/10.1080/00401706.2020.1764394>.

Properties and Data Analysis of Order of Addition Designs with Conditions

ZHU Jiaqing ZHAO Shengli

(School of Statistics, Qufu Normal University, Qufu, 273165, China)

Abstract: Order of addition designs with conditions are widely used in experiments, but references on this subject are rather primitive. The paper gives the definition of conditional main effect of pair-wise ordering factor, studies the orthogonality of conditional main effects of pair-wise ordering factors, and proposes the model of order of addition designs with conditions. Finally, it gives the methods for data analysis through two examples.

Keywords: order of addition design; effect; conditional effect

2010 Mathematics Subject Classification: 62K15; 62K05