回归曲线比较——一种 L^1 视角

Patrick Bastian、Holger Dette、Lukas Koletzko 波鸿鲁尔大学 数学系 44780 波鸿，德国

Kathrin M¨ollenhoff

海因里希·海涅杜塞尔多夫大学 D¨usseldorf

数学研究所

40225 D¨usseldorf，德国

arXiv:2302.01121v1 [math.ST] 2 Feb 2023

摘要

本文通过测量两条回归曲线之间的差异来比较它们，该差异以两条曲线之间的面积表示，即它们的 L^1-距离。我们为这一度量构建了渐近置信区间，并提出统计检验，以考察两条曲线的相似性／等效性。我们针对等效性检验专门开发了自助法，以获得有限样本性质良好的方法，并严格证明了其一致性。我们通过一项小规模模拟研究考察了这些方法的有限样本性质。

关键词：等效性检验，曲线比较，自助法，方向性哈达玛可微性

AMS主题分类：62F40；62E20；62P10

1 引言

回归曲线的比较是应用回归分析中的常见问题。通常，这些曲线分别对应对照组和处理结果的均值，其中预测变量是一个可调参数，例如时间或剂量水平。一个重要的问题是，两条曲线之间的差异在实际中是否可以忽略。借鉴总体药代动力学中生物等效性检验的思路

（例如，参见 Chow 和 Liu，1992；Hauschke 等人，2007），许多作者通过检验以下形式的假设，探讨如何确定两个回归函数之间的相似性

$$H_0 : d \geq \epsilon \quad \text{versus} \quad H_1 : d < \epsilon, \tag{1.1}$$

其中， d 是曲线之间的距离（若两条曲线完全相同，则该距离为零）， ϵ是一个阈值，用来界定两条曲线之间的差异何时可视为在实际应用中无关紧要。

这类假设在文献中受到广泛关注。在许多应用中，样本量较小，因此非参数方法难以实施，而两个组中预测变量与响应变量之间的关系则通过参数维数较低的非线性回归模型来建模。Liu 等人（2009）提出了用于比较线性模型的检验，而 Gsteiger 等人（2011）则针对非线性模型提出了自助法检验。这些论文中的检验基于交并原理（例如，见 Berger，1982），并使用两条回归模型之差的置信带（另见 Liu 等人，2007 ）。Dette 等人（ 2018 ）指出，这些检验因其构造方式而非常保守，并提出了一种备择方法；除其他研究者外，M¨ollenhoff 等人（2022）已成功应用该方法。该领域文献的一个共同特点是，所有方法都使用最大偏差 $d_\infty := \sup_x |m_1(x) - m_2(x)|$ 来比较曲线，例如 m_1 和 m_2 （此处 x 表示预测变量）。这种度量具有一些吸引人的特点，例如易于解释，并能直观地反映较大的距离；但它往往过于严格，因为人们关注的是局部尺度上的“最坏情况”。更确切地说，如果采用两条曲线之间的最大偏差度量，那么当两条曲线在大多数点 $x \in \mathcal{X}$上都非常相似、只有一小片区域例外时，就无法判定它们是否相似。在这种情况下，一种“平均”

$$d_1 := \int |m_1(x) - m_2(x)| dx$$

测量曲线之间的面积可能具有一定优势。本文将开发统计推断工具，用于基于这种 L^1-距离比较两条回归曲线。

我们关注这种距离，是因为曲线下面积（AUC）是《生物统计学》中颇受欢迎的一种度量。例如，根据美国和欧盟监管机构现行的指南，参比制剂与受试制剂之间的生物等效性应根据两者各自的时间-浓度曲线下面积及最大浓度进行比较评估（详情参见美国食品药品监督管理局（2003）；欧洲药品管理局（2014））。对于

针对生存时间结局的临床试验分析，Royston and Parmar（2013）和 McCaw 等人（2019）提出，可将限制平均生存时间（RMST）作为常用风险比的备选工具，用于估计治疗效应。通过引入这一度量，作者回应了一个众所周知的问题：假设试验不同组之间满足比例风险——这一假设往往不切实际，或明显不成立，但在实践中却很少检验（近期综述见 Jachno 等人（2019））。RMST，即特定时间点之前生存曲线下面积，无需对风险比的形状作任何假设，只需计算 RMST 之差即可得到治疗效应。我们还提及 Cox and Czanner（2016），他们研究了用于比较生存分布的 L^1-距离。此外，评估临床风险预测模型区分发生与未发生目标健康结局的患者的能力时，一个重要的性能度量是受试者工作特征（ROC）曲线下面积（简称 AUROC）；这一工具在实践中具有重要价值（例如参见 Pepe 等人，2013；Heller 等人，2016）。不仅在医学领域，AUROC 也是机器学习中常用的工具；每当评估或比较分类器的检验功效时，都会用到它，例如 Bradley（1997）。

正如 Cox and Czanner（2016）指出的，在曲线比较中选择 L^1-距离会带来若干数学难题，这些难题源于映射 $f \to \int_{\mathcal{X}} |f(x)|dx$ 通常不可（Hadamard）微分。上述作者考虑了距离 $\int |S_1 f_2(x) - S_2 f_1(x)|dx$，并将研究范围限定在 $S_1 f_2 \geq S_2 f_1$ 的情形，以解决可微性问题（在这种情况下，积分中的绝对值可以省略）。在检验多项分布等效性的背景下，Ostrovski（2017年）提出使用 L^1-范数的光滑近似，以避免可微性问题。

我们用于研究回归函数 m_1 与m_2 之间相似性的方法避免了此类近似，且不要求一个回归函数始终大于另一个。该方法基于对距离 d_1 的直接估计，其渐近性质将在第 2 节中研究。根据对偶原理，这些结果可用于构造关于 d_1 的渐近置信区间，并对假设 (1.1) 进行相应检验。为获得保守性较低且在小样本量下表现良好的检验，我们在第 3 节提出一种约束自助法检验。第 4 节通过一项小规模模拟研究，展示自助法置信区间和检验良好的有限样本性质。最后，第5节给出所有证明和技术细节。

2 比较曲线之间的面积

我们考虑两个独立样本，分别包含 n_1 和 n_2 个观测值。在每个组（ℓ =1, 2）中，都有 k_ℓ 个不同的协变量，记为 $x_{\ell,1},\ldots,x_{\ell,k_\ell}$；对于每个协变量$x_{\ell,i}$ $n_{\ell,i}$，都有 $\{Y_{\ell,i,j}$ 个独立同分布观测值： $j = 1,\ldots,n_{\ell,i}\}$，且满足 $n_\ell = \sum_{i=1}^{k_\ell} n_{\ell,i}$ （ℓ = 1,2）。总样本量记为$n = n_1 + n_2$。我们假设协变量取值于集合 $\mathcal{X} \subset \mathbb{R}^d$ （其中 $d \in \mathbb{N}$），且协变量与响应变量之间的关系可表示为以下形式的非线性回归模型

$$Y_{\ell,i,j} = m_\ell(x_{\ell,i}, \beta_\ell) + \eta_{\ell,i,j}, \quad j = 1,\ldots,n_{\ell,i},\ i = 1,\ldots,k_\ell, \tag{2.1}$$

其中， $m_\ell(\cdot,\ \beta_\ell)\ \in \ell^\infty(\mathcal{X})$ 是参数为 $\beta_\ell \in \mathbb{R}^{p_\ell}$、 $p_\ell \in \mathbb{N}$ 的回归函数，而 $\ell^\infty(\mathcal{X})$ 表示有界实值函数 $f: \mathcal{X} \to \mathbb{R}$ 所构成的空间。在模型 (2.1) 中，量 $\{\eta_{\ell,i,j}: j = 1,$ ... ..., $n_{\ell,\ i},\ \ i = 1,$ ....., $k_\ell\}$ 表示均值为 0、方差为 $\sigma_\ell^2 > 0$ ， $\ell = 1,$ 2 的独立同分布随机变量。

本文关注回归函数 m_1 与 m_2 之间的相似性，其中两个函数之间的距离用 L^1-范数来衡量。更准确地说，我们考虑相似性参数

$$d_1 = d_1(\beta_1, \beta_2) := \int_{\mathcal{X}} |m_1(x, \beta_1) - m_2(x, \beta_2)|\, dx\ , \tag{2.2}$$

并为 d_1 构建置信区间，以及针对该假设的统计检验 s

$$H_0 : d_1(\beta_1, \beta_2) \geq \epsilon \quad \text{vs.} \quad H_1 : d_1(\beta_1, \beta_2) < \epsilon, \tag{2.3}$$

其中 $\epsilon > 0$ 是一个预先指定的常数。请注意，拒绝（2.3）中的 H_0 ，即可在控制第一类错误率的前提下判定两条曲线之间的面积小于给定阈值。

正如引言中所指出的，选择 L^1-距离来进行曲线比较会带来若干数学难题。这些难题源于这样一个事实：与上确界范数和 L^2-范数不同，映射 $f \to \int_{\mathcal{X}} |f(x)|dx$ 从 $l^\infty(\mathcal{X})$ 到 $\mathbb{R}$ 通常并非（Hadamard）可微。我们研究回归函数 m_1 和 m_2 之间相似性的方法，基于对距离ˆ ˆ$d_1(\beta_1, \beta_2)$的直接估计。具体而言，设 β_1 和 β_2 分别表示从样本 $\{Y_{1,i,j}|j = 1,\ldots,n_{1,i},\ i =1,\ldots,k_1,\}$ 和 $\{Y_{2,i,j}|j = 1,\ldots,n_{2,i},\ i = 1,\ldots,k_2,\}$中获得的模型 $m_1(\cdot, \beta_1)$与 $m_2(\cdot, \beta_2)$中参数的适当估计值（这些估计值性质的具体假设见附录）。对.....的估计

式（2.2）中曲线 d_1 之间的面积定义为

$$\hat{d}_1 = d_1(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) = \int_{\mathcal{X}} |m_1(x, \hat{\beta}_1) - m_2(x, \hat{\beta}_2)| dx, \tag{2.4}$$

ˆ 我们将证明，标准化统计量 $\sqrt{n}(d_1 - d_1)$ 弱收敛于一个具有非退化分布的随机变量 T 。为此，我们引入集合

$$\mathcal{N} := \{x \in \mathcal{X} |\ m_1(x, \beta_1) - m_2(x, \beta_2) = 0\} \tag{2.5}$$

作为两个回归函数相等的点所组成的集合。本文中，符号 $\xrightarrow{d}$ 表示依分布弱收敛。

定理 2.1. 假设附录中的假设 *1-7* 均成立，特别是$n_1, n_2 \to \infty$ 使得 $n/n_1 \to \kappa \in (1, \infty)$ 且 $n_{\ell,i}/n_\ell \to \zeta_{\ell,i} \in (0, 1)$ 对于 $i = 1, \ldots, k_\ell, \hat{}\ell = 1,2$ 成立。(2.4) 中定义的统计量 d_1 满足

$$\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) \xrightarrow{d} T := \int_{\mathcal{N}^c} \operatorname{sgn}(m_1(x, \beta_1) - m_2(x, \beta_2))\ G(x)\ dx + \int_{\mathcal{N}} |G(x)|\ dx\ , \tag{2.6}$$

其中 $\{G(x)\}_{x \in \mathcal{X}}$ 是定义在 $\ell^\infty(\mathcal{X})$ 上的中心化高斯过程，其定义如下

$$G(x) = \Big(\frac{\partial}{\partial b_1} m_1(x, b_1)\Big|_{b_1 = \beta_1}\Big)^\top \sqrt{\kappa}\Sigma_1^{-1/2} Z_1 - \Big(\frac{\partial}{\partial b_2} m_2(x, b_2)\Big|_{b_2 = \beta_2}\Big)^\top \sqrt{\frac{\kappa}{\kappa - 1}}\Sigma_2^{-1/2} Z_2,$$

Z_1 和 Z_2 分别是 p_1 维和 p_2维标准正态分布随机变量，而矩阵 Σ_1 和 Σ_2 定义为

$$\Sigma_\ell = \frac{1}{\sigma_\ell^2} \sum_{i=1}^{k_\ell} \zeta_{\ell,i} \Big(\frac{\partial}{\partial b_\ell} m_\ell(x_{\ell,i}, b_\ell)\Big|_{b_\ell = \beta_\ell}\Big) \Big(\frac{\partial}{\partial b_\ell} m_\ell(x_{\ell,i}, b_\ell)\Big|_{b_\ell = \beta_\ell}\Big)^\top \quad (l = 1, 2).$$

如果已知 (2.6) 中 T 的分布，且 q_α 表示相应的α分位数，那么根据定理 2.1，随着样本量增加，参数 d_1 的“预言式”置信区间 $[0, d_1 - \frac{q_\alpha}{\sqrt{n}})$ 的覆盖概率趋于 $1 - \alpha$。类似地，简单计算可知，对于假设 (2.3)，每当 $d_1 < \epsilon + \frac{q_\alpha}{\sqrt{n}}$, 时便拒绝原假设的检验，是一个相合的渐近 α 水平检验。

—

然而，式（2.6）中极限随机变量 T 的分布并不容易获得，因为它取决于某些未知的干扰参数，尤其是点的集合 $\mathcal{N}$，在这些点上，两个函数 m_1 和 m_2 相等。未知的协方差矩阵 Σ_1 和 Σ_2 本质上定义了高斯过程 $\{G(x)\}_{x \in \mathcal{X}}$，可以

通过相当直接的方式进行估计

$$\hat{\Sigma}_\ell = \frac{1}{\hat{\sigma}_\ell^2} \sum_{i=1}^{k_\ell} \frac{n_{\ell,i}}{n_\ell} \Big(\frac{\partial}{\partial b_\ell} m_\ell(x_{\ell,i}, b_\ell)\Big|_{b_\ell=\hat{\beta}_\ell} \Big) \Big(\frac{\partial}{\partial b_\ell} m_\ell(x_{\ell,i}, b_\ell)\Big|_{b_\ell=\hat{\beta}_\ell} \Big)^\top , \tag{2.7}$$

其中，$\hat{}\sigma_1^2$ 和$\hat{}\sigma_2^2$ 分别是方差 σ_1^2 和 σ_2^2的相合估计量。另一方面，集合 $\mathcal{N}$ 的估计较为困难。对于常数 $c > 0$ ，我们将估计值定义为

$$\hat{\mathcal{N}} = \Big\{ x \in \mathcal{X} \;\Big|\; |m_1(x, \hat{\beta}_1) - m_2(x, \hat{\beta}_2)| < c\sqrt{\frac{\log n}{n}} \Big\} . \tag{2.8}$$

因此，令 G 表示定理 2.1 中引入的过程 G ，其中参数 β_ℓ 和矩阵 Σ_ℓ 分别替换为它们的估计值 β_l 和 Σ_ℓ，而 κ 替换为 n/n_1。于是我们定义随机变量

$$\hat{T} := \int_{\hat{\mathcal{N}}^c} \operatorname{sgn}(m_1(x, \hat{\beta}_1) - m_2(x, \hat{\beta}_2))\ \hat{G}(x)\ dx + \int_{\hat{\mathcal{N}}} |\hat{G}(x)|\ dx\ , \tag{2.9}$$

并将$\hat{}q_{0,\ \alpha}$ 记为相应分布在给定$\hat{}\hat{}\beta_1$， β_2条件下的 α分位数，该值很容易通过模拟获得。现在我们定义一个置信区间

$$\hat{I}_n := \Big[0, \hat{d}_1 - \frac{\hat{q}_{0,\alpha}}{\sqrt{n}}\Big), \tag{2.10}$$

针对 L^1距离 d_1 ，并利用置信区间与统计检验之间的对偶性（例如参见 Aitchison, 1964），我们建议在$\hat{}$ (2.3)中，当 $I_n \subset [0, \epsilon)$时拒绝原假设，这等价于

$$\hat{d}_1 < \epsilon + \frac{\hat{q}_{0,\alpha}}{\sqrt{n}}\ . \tag{2.11}$$

由此，我们得到关于上述方法的显著性水平和检验功效的以下定理。

定理 2.2. 如果满足定理 *2.1* 的假设，那么 (2.10) 给出了量 d_1 的渐近置信区间，即

$$\lim_{n\to\infty} \mathbb{P}\big(d_1 \in \hat{I}_n\big) = \lim_{n\to\infty} \mathbb{P}\Big(d_1 \in \Big[0, \hat{d}_1 - \frac{\hat{q}_{0,\alpha}}{\sqrt{n}}\Big)\Big) = 1 - \alpha$$

此外，(2.11) 中定义的检验是相合的，且具有渐近显著性水平 α，即

（*1*）若 $d_1 \geq \epsilon$，则上极限$_{n\to\infty}\mathbb{P}\big(\hat{}d_1 < \epsilon + \hat{}q_{0,\ \frac{\alpha}{\sqrt{n}}}\big) \leq \alpha$

(*2*) 若 $d_1 < \epsilon$，则下极限 $\lim_{n\to\infty} \mathbb{P}\big(\hat{d}_1 < \epsilon + \hat{q}_{0,\frac{\alpha}{\sqrt{n}}}\big) = 1.$

备注 2.3。 关于 d_1 的双侧（渐近）置信区间为 $[d_1 - \hat{q}_{0,\frac{1-\alpha/2}{\sqrt{n}}},\ \hat{d}_1 - \hat{q}_{0,\frac{\alpha/2}{\sqrt{n}}}]$.

3 自助法

第 2 节提出的置信区间和检验需要精确估计 (2.5) 中的集合 $\mathcal{N}$，而这对于小样本量可能较为困难。为解决这一问题并更好地逼近名义水平，我们提出参数自助法。虽然这种方法在构造置信区间时相当常见，但我们将针对假设 (2.3) 的检验，开发并研究一种新颖的约束自助法。这种方法与置信区间方法相比，将得到检验功效更高的检验（见下文第 4 节）。我们在算法 1 中描述自助法置信区间的构造方法。

算法 1 自助法置信区间

(1) 计算估计值 β_1 和 β_2（针对每个组）。

(2) 对于 $\ell = 1, 2$, $i = 1, \ldots, k_\ell$, $j = 1, \ldots, n_{\ell,i}$，从模型中生成自助数据

$$Y^*_{\ell,i,j} = m_\ell(x_{\ell,i}, \hat{\beta}_\ell) + \eta^*_{\ell,i,j}, \tag{3.1}$$

其中，误差 $\eta^*_{\ell,i,j}$ 相互独立，服从均值为零、方差为 $\hat{\sigma}^2_\ell$ 的正态分布。

(3) 令 β^*_1 和 β^*_2 表示由 (3.1) 中的自助数据得到的 β_1 和 β_2 的估计量。计算自助检验统计量 $d^*_1 := d_1(\beta^*_1, \beta^*_2)$，并将 $\hat{q}^*_{1-\alpha,0}$ 定义为 d^*_1 分布的 $(1-\alpha)$ 分位数。

(4) 自助法置信区间定义为

$$\hat{I}^*_n := \big[0, \hat{q}^*_{1-\alpha,0}\big). \tag{3.2}$$

与第 2 节相同，置信区间与统计检验之间的对偶性（见 Aitchi- son, 1964）给出了针对假设 (2.3) 的检验；当 $I^*_n \subset [0, \epsilon)$ 时，该检验拒绝原假设，也就是说

$$\hat{q}^*_{1-\alpha,0} < \epsilon \tag{3.3}$$

该 f 以下结果表明，这种临时方法能够得到相合的渐近 ic

水平 α 检验。

定理 3.1。设定理 *2.1* 的假设成立，并假设$\lambda(\mathcal{N}) = 0$。式$\hat{}$ I_n^* 中的区间（3.2）为量 d_1定义了一个渐近置信区间，即

$$\lim_{n\to\infty} \mathbb{P}\big(d_1 \in \hat{I}_n^*\big) = 1-\alpha.$$

此外，式（3.3）中定义的检验是相合的渐近水平为 α 的检验，即

（*1*）如果 $d_1 \geq \epsilon$，则上极限$_{n\to\infty}\mathbb{P}\big(\hat{}q^*_{1-\alpha,}$ $_0 < \epsilon\big) \leq \alpha$ （*2*）如果 $d_1 < \epsilon$，则下极限$_{n\to\infty}\mathbb{P}\big(\hat{}$ $q^*_{1-\alpha,\ 0} < \epsilon\big) = 1.$

第 4 节将研究置信区间（3.2）和检验（3.3）的有限样本性质。特别地，将证明该检验（3.3）由于其构造方式而相当保守，且检验功效不高。因此，对于假设（2.3），我们提出一种备择假设，即约束自助法检验，该检验针对复合假设（2.3）的特定结构。该检验的伪代码总结于算法 2 中。

注 3.2.

$\hat{}\ \hat{}\ \hat{}\hat{}\ \hat{}\ \hat{}$ (a) 请注意，根据定义 (3.4)，$d_1 := d_1(\beta_1\beta_2) \geq \epsilon$。因此，算法 2 在步骤 (3) 中生成原假设下的自助数据。

(b) 实际上，通过按照步骤 (3) 和 (4) 生成自助重复样本 $\hat{}d_1^{*(1)}$，.....，$\hat{}d_1^{*(B)}$，并计算该样本的经验 α 分位数（记作 $\hat{}q_{\alpha\ 1}^{(B)}$ ，），可以任意精确地估计该分位数。

(c) 以下结果表明，如果 (2.5) 中定义的集合 $\mathcal{N}$ 的勒贝格测度为 0，则该参数自助法检验具有渐近水平 α，且是相合的。

定理 3.3。设附录中的假设 *1-7* 均成立，并假定(2.5)中定义的集合 $\mathcal{N}$ 的勒贝格测度为零。进一步假定(2.6) 中的随机变量 T 的 α 分位数q_α 为负。算法 *2* 中由(3.5)定义的约束自助法检验具有渐近水平 α，且是相合的。更确切地说，

$\hat{}$*a)* 若原假设 $H_0: \ d_1 \geq \epsilon$ 成立，则 $\lim_{n_1,n_2\to\infty}\mathbb{P}(d_1 < \hat{}q^*_{\alpha,1}) = 0$ 若$\hat{}$ $d_1 > \epsilon$ 且 $\lim_{n_1,n_2\to\infty}\mathbb{P}(d_1 < \hat{}q^*_{\alpha,1}) = \alpha$，若 $d_1 = \epsilon$。

$\hat{}$*b)* 若备择假设 $H_1: d_1 < \epsilon$ 成立，则 $\lim_{n_1,n_2\to\infty}\mathbb{P}(d_1 < \hat{}q^*_{\alpha,1}) = 1.$

算法 2（约束参数自助检验

(1) 计算式 (2.4) 中定义的检验统计量 $d_1 := d_1(\beta_1, \beta_2)$。

(2) 在附加约束 $d_1(\beta_1, \beta_2) = \epsilon$ 下，分别计算参数 β_1 和 β_2 的估计量 $\tilde{\beta}_1$ 和 $\tilde{\beta}_2$。定义

$$\hat{\beta}_\ell = \begin{cases} \hat{\beta}_\ell, & \hat{d}_1 \geq \epsilon \\ \tilde{\beta}_\ell, & \hat{d}_1 < \epsilon. \end{cases}, \quad \ell = 1, 2. \tag{3.4}$$

(3) 对于 $\ell = 1, 2$, $i = 1, \ldots, k_\ell$, $j = 1, \ldots, n_{\ell,i}$，从模型中生成自助数据

$$Y^*_{\ell,i,j} = m_\ell(x_{\ell,i}, \hat{\beta}_\ell) + \eta^*_{\ell,i,j}, \tag{3.5}$$

其中，误差 $\eta^*_{\ell,i,j}$ 相互独立，服从均值为零、方差为 $\hat{\sigma}^2_\ell$ 的正态分布。

(4) 令 β^*_1 和 β^*_2 分别表示根据 (3.5) 中的自助数据得到的 β_1 和 β_2 的估计量。计算自助检验统计量 $d^*_1 := d_1(\beta^*_1, \beta^*_2)$，并将 $\hat{q}^*_{\alpha,1}$ 定义为分布 d^*_1 的 α 分位数。

(5) 当以下条件成立时，拒绝（2.3）中的原假设

$$\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}. \tag{3.6}$$

注3.4。

(a) 令 $\theta = \{m_1(x, \beta_1) - m_2(x, \beta_2)\}_{x \in \mathcal{X}}$, $\theta = \{m_1(x, \beta_1) - m_2(x, \beta_2)\}_{x \in \mathcal{X}}$ 以及 $\theta^* = \{m_1(x, \beta^*_1) - m_2(x, \beta^*_2)\}_{x \in \mathcal{X}}$ 表示定义在 $\ell^\infty(\mathcal{X})$ 上的过程，并定义映射 $\Phi(f) = \int_{\mathcal{X}} |f(x)|\, dx$，其将 $\ell^\infty(\mathcal{X})$ 映射到 $\mathbb{R}$。由定理 2.1 的证明可得

$$\sup_{h \in BL} \left| \mathbb{E}\left[h\left(\sqrt{n}(\Phi(\hat{\theta}) - \Phi(\theta))\right)\right] - \mathbb{E}\left[h\left(\Phi'_\theta(\mathbb{G})\right)\right] \right| = o(1)\ ,$$

其中，BL 表示有界利普希茨函数空间（见 Van der Vaart，2000），$\mathbb{G} = \{G(x)\}_{x \in \mathcal{X}}$ 是定理 2.1 中定义的高斯过程，Φ'_θ 表示过程 $\theta \in \ell^\infty(\mathcal{X})$ 处的方向 Hadamard 导数。现在，根据 Fang and Santos（2019）中的定理 3.1，关于自助过程的相应结论

$$\sup_{h \in BL} \left| \mathbb{E}^*\left[h\left(\sqrt{n}(\Phi(\hat{\theta}^*) - \Phi(\hat{\theta}))\right)\right] - \mathbb{E}\left[h\left(\Phi'_\theta(\mathbb{G})\right)\right] \right| = o_{\mathbb{P}}(1)$$

（此处 $\mathbb{E}^*$ 表示关于样本的条件期望）当且仅当映射 Φ 在 θ 处的方向导数是线性的时才成立，也就是说，Φ 在 θ处是 Hadamard 可微的。然而，由定理 2.1 的证明可知，这种情况仅在

如果 $\lambda(\mathcal{N}) = 0$。因此，一般而言，当$\lambda(\mathcal{N}) > 0$时，自助法是否相合并不明确。

然而，从实际角度来看，在大多数应用中，条件 $\lambda(\mathcal{N}) = 0$ 都会成立。例如，如果预测变量是一维的，那么通常使用的参数回归模型 m_1 和 m_2 所对应的曲线，要么至多相交于一点，要么完全重合（这在大多数应用中不太可能）。因此，定理 3.3 适用于大多数应用，并保证算法 2 所定义的参数自助法能够产生统计上有效的程序。

(b) 借助 Fang and Santos（2019）的结果，可以构造一种自助法程序，即使在 $\lambda(\mathcal{N}) > 0$ 的情况下，也能证明其一致性。具体而言，我们将构造 L_1-范数映射的方向导数估计量，使其满足他们论文中定理 3.2 的假设。准确地说，我们定义

$$\hat{\Phi}'(f) := \int_{|\hat{\theta}| \geq 1/s_n} \operatorname{sgn}(\hat{\theta}(x))\, f(x)\, dx \; + \int_{|\hat{\theta}| < 1/s_n} |f(x)|\, dx$$

对某个满足 $s_n/\sqrt{n} \to 0$ 的序列 s_n。然后，我们按照算法 2 进行，其中步骤 (4) 和 (5) 替换为
(4') 计算自助检验统计量 $\hat{\Phi}'(\hat{\theta}^* - \hat{\theta})$ 及其分布的 α 分位数 $\hat{q}^*_{\alpha,1}$。

(5') 当 $d_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1} + \epsilon \cdot$ 时，拒绝 (2.3) 中的原假设。随后可以证明（见附录），定理 3.3 的结论对该检验仍然成立，即使在 $\lambda(\mathcal{N}) > 0.$ 的情况下也是如此。

4 有限样本性质

我们通过一项小规模模拟研究，考察置信区间以及针对假设 (2.3) 的检验的有限样本性质。为此，我们考虑两个 E-max 模型

$$m_\ell(x, \beta_\ell) = \beta_{\ell 1} + \frac{\beta_{\ell 2} x}{\beta_{\ell 3} + x} \quad (\ell = 1, 2), \tag{4.1}$$

其中 $x \in \mathcal{X} = [0, 4]$。我们考虑参数的两种情形：

$$\text{Intersecting curves}: \quad \beta_1 = (5, 3, 1)^\top, \quad \beta_2 = (5, 3 + \gamma, 1 + \gamma)^\top, \quad \gamma \geq 0 \tag{4.2}$$

$$\text{Parallel curves}: \qquad \beta_1 = (\delta, 5, 1)^\top, \quad \beta_2 = (0, 5, 1)^\top, \qquad \delta \geq 0. \tag{4.3}$$

图 1 展示了一些典型曲线。

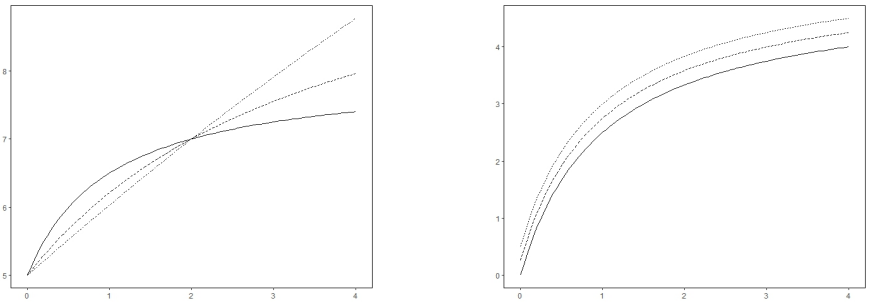

图 1：模拟研究中考虑的典型 *E-Max* 曲线。左图：由(4.2) 定义的相交曲线，其中 $\gamma = 0$ （实线）、 $\gamma = 2.7$ （虚线）和 $\gamma = 30$（点线）。右图：由(4.3) 定义的平行曲线，其中 $\delta = 0$ （实线）、 $\delta = 1/4$（虚线）和 $\delta = 1/2$ （点线）。

将相同数量的观测值分配到五个等间距的剂量水平 $x_{1,\ 1}$ $=x_{2,\ 1} = 0$， $x_{1,\ 2} = x_{2,\ 2} = 1$，.....， $x_{1,\ 5} = x_{2,\ 5} = 4$，两个组的样本量分别为 $n_1 = n_2 = 20$，50，100 和 200。回归模型 (2.1) 中的误差服从中心正态分布，其方差选为 (σ_1^2， σ_2^2) =(0.25，0.25) 和 (0.25，0.5)。所有自助法结果均通过 $B = 300$ 次重复获得。

对于回归模型 (2.1) 中参数的估计量，我们采用最小二乘估计量，即

$$\hat{\beta}_\ell \ = \ \arg\min_{\beta_\ell \in \mathbb{R}^{p_\ell}} \frac{1}{n_\ell} \sum_{i=1}^{k_\ell} \sum_{j=1}^{n_{\ell,i}} (Y_{\ell,i,j} - m_\ell(x_{\ell,i}, \beta_\ell))^2 \ ,$$

$$\hat{\sigma}_\ell^2 \ = \ \frac{1}{n_\ell} \sum_{i=1}^{k_\ell} \sum_{j=1}^{n_{\ell,i}} (Y_{\ell,i,j} - m_\ell(x_{\ell,i}, \hat{\beta}_\ell))^2$$

($\ell = 1$,2)。我们首先考察距离 d_1 （分别由 (2.10) 和 (3.2) 定义）的渐近置信区间和自助法置信区间的覆盖概率。对于渐近置信区间，我们用 (2.8) 估计集合 $\mathcal{N}$ ，其中 $c = 1$。两个 E-Max 模型 (4.1) 中的参数由 (4.2) 和 (4.3) 定义，使得 $d_1 = 1$。相应结果见表1，其中上半部分对应相交情形，下半部分对应平行情形。我们观察到，渐近置信区间的覆盖概率过低，但随着样本量增加有所改善。自助法置信区间的结果更令人满意。对于小样本量，自助法所得区间的覆盖概率过高，但总体而言有所改善。

接下来，我们考虑使用 $\epsilon = 1$检验假设 (2.3) 的问题。我们首先考察检验 (2.11) 和 (3.3)，它们分别由渐近置信区间和自助法置信区间推导而来。图2展示了 E-max 模型 (4.1) 在参数 (4.3) 下（平行

	$(\sigma_1^2,\ \sigma_2^2)$			
(n_1, n_2)	(0.25, 0.25)	(0.25, 0.5)	(0.25, 0.25)	(0.25, 0.5)
(20,20)	0.640	0.680	1.000	1.000
(50,50)	0.690	0.695	0.990	1.000
(100,100)	0.830	0.810	0.965	0.990
(200,200)	0.845	0.845	0.955	0.960
(20,20)	0.620	0.645	1.000	1.000
(50,50)	0.695	0.760	0.994	1.000
(100,100)	0.775	0.755	0.972	0.984
(200,200)	0.855	0.840	0.938	0.960

表1: 渐近置信区间（左）和自助法95%置信区间（右）的覆盖概率。回归函数由(4.1) 给出，其中 $d_1 = 1$。上半部分：由(4.2)定义的相交曲线。下半部分：由(4.3)定义的平行曲线。

曲线）的相应拒绝概率。注意，在这种情况下，只要 $\delta \neq 0$， $d_1 = 4\delta$ 和 $\lambda(\mathcal{N}) = 0$。因此， $\delta \geq 0.25$ 和 $\delta < 0.25$ 分别对应于 (2.3) 中的原假设和备择假设。水平实线表示显著性水平 $\alpha = 0.05$，垂直实线对应于原假设边界，即$d_1 = 1$。这些曲线反映了定理 2.2 和定理 3.1 所预测的定性行为。注意，由于原假设为 $H_0 : d_1 \geq 1$，功效曲线随 d_1 递减。我们观察到，渐近检验 (2.11) 未能维持其名义水平。尤其是在小样本量下，检验水平大幅超出名义水平。另一方面，自助法检验 (3.3) 在所有考察情形下都维持了名义水平。渐近检验的检验功效更高，但这一优势是以名义水平近似不可靠为代价的。因此，如果必须从这些检验中作出选择，我们建议使用基于自助法置信区间的检验。请注意，该检验在样本量为 $n_1 = n_2 = 20$ 和 50 时检验功效不高，但第3节提出的约束自助法检验将进一步提升检验功效。

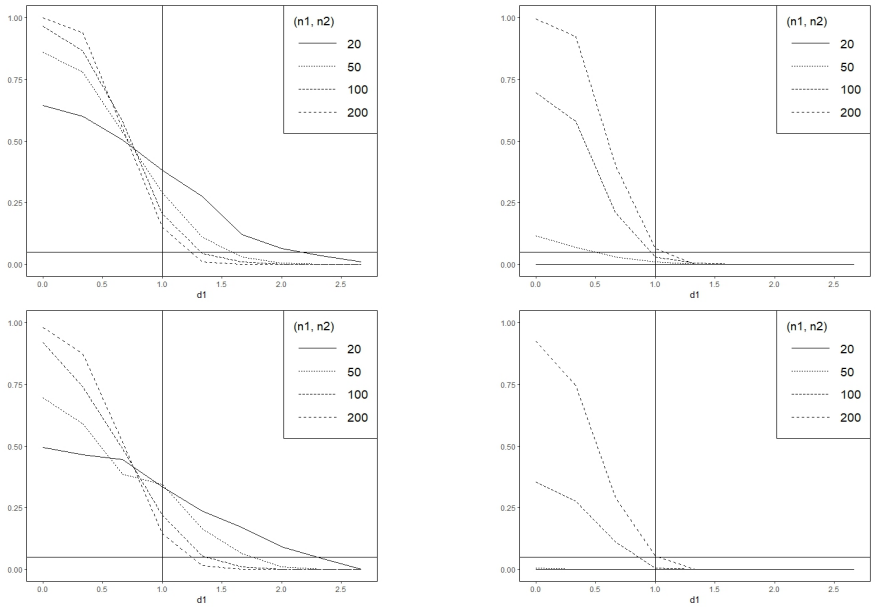

图2： 假设 (2.11) （左）和 (3.3) （右）对应检验的拒绝概率 (2.3)。第一行： $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = 0.25$; 第二行： $\sigma_1^2 = 0.25$, $\sigma_2^2 = 0.5$。名义水平为 $\alpha = 0.05$ ，考虑由 (4.3) 定义的平行 *E-max* 模型。

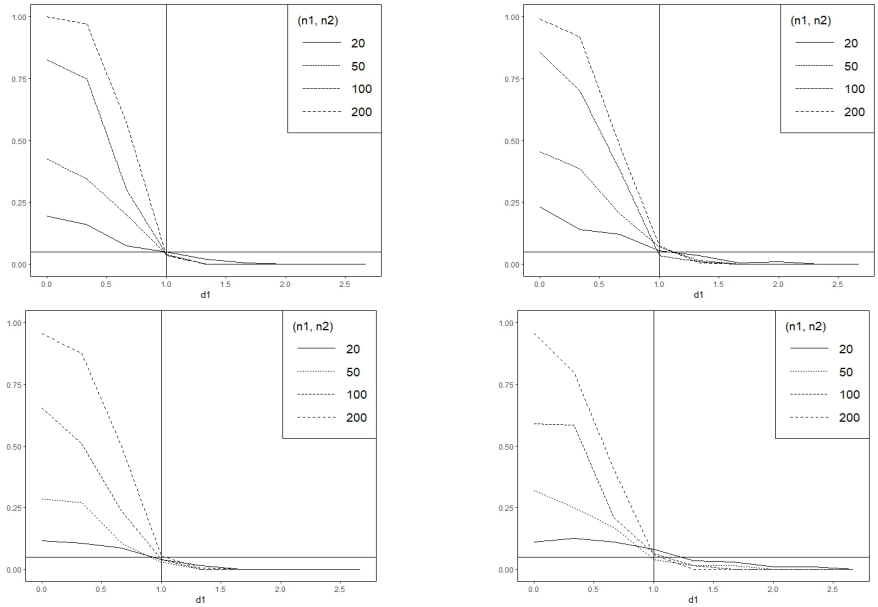

图3： 针对假设 (2.3)的约束自助法检验 (3.6) （算法 *2*）的拒绝概率。左侧图：参数为 (4.2) 的相交 *E-Max* 模型；右侧图：参数为 (4.3) 的平行 *E-max* 模型。第一行：$\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = 0.25$；第二行：$\sigma_1^2 = 0.25$, $\sigma_2^2 = 0.5$。名义水平为 $\alpha = 0.05$。

图3展示了检验（3.6）（约束自助法，见算法 2）在使用 $\epsilon = 1$ 检验假设（2.3）时的性能。图中右侧给出了图2所研究情形（由（4.3）定义的平行 E-Max 模型）的拒绝概率

。这些结果可以直接与图2右侧的面板进行比较。我们观察到，与基于自助法置信区间的检验（3.3）相比，约束自助法检验（3.6）显著提高了检验功效。例如，当 $d_1 = 0$, $n_1 = n_2 = 50$, $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 =$ (0.25,0.25) 时，检验（3.3）的检验功效约为 0.115，而约束自助法检验的检验功效为 0.455。图3左侧展示了相交的 E-Max 模型（由（4.2）定义）的结果。与右侧比较可知，两种情形（相交的 E-Max 模型与平移的 E-Max 曲线）之间的检验功效差异较小。

5 证明

本节将证明本文中的所有理论结果。为此，我们需要以下假设：

假设1： 误差 $\eta_{\ell,\ i,\ j}$ 具有有限方差 σ_ℓ^2 且均值为 0。

假设2： 协变量区域 $\mathcal{X} \subset \mathbb{R}^d$ 是紧集，并且 k_ℓ 的位置水平数量和位置不依赖于 n_ℓ （对 $\ell = 1,\ 2$）。

假设 4： 参数 β_1、 β_2 的所有估计量均在紧集 $B_1 \subset \mathbb{R}^{p_1}$ 和 $B_2 \subset \mathbb{R}^{p_2}$上计算。

假设 4： 回归函数 m_1 和 m_2 关于参数二次连续可微；对于所有位于真实参数 β_1, β_2 邻域内的 b_1, b_2 以及所有 $x \in \mathcal{X}$，函数 $(x,\ b_\ell) \rightarrowtail m_\ell(x,\ b_\ell)$ 及其前两阶导数在 $\mathcal{X} \times B_\ell$ 上连续（对 $\ell = 1,\ 2$）。

假设5： 定义

$$\psi_{a,\ell}^{(n)}(b) := \sum_{i=1}^{k_\ell} \frac{n_{\ell,i}}{n_\ell}(m_\ell(x_{\ell,i}, a) - m_\ell(x_{\ell,i}, b))^2,$$

我们假设，对于任意 $u > 0$ ，存在一个常数 $v_{u,\ \ell} > 0$ ，使得

$$\liminf_{n\to\infty} \inf_{a\in B_\ell} \inf_{|b-a|\geq u} \psi_{a,\ell}^{(n)}(b) \geq v_{u,\ell},\quad \ell = 1, 2.$$

假设6： 矩阵 Σ_ℓ 均为非奇异矩阵，样本量 n_1, n_2 趋于无穷大，使得

$$\lim_{n_\ell\to\infty} \frac{n_{\ell,i}}{n_\ell} = \xi_{\ell,i} > 0,\quad i = 1, \ldots, k_\ell,\ \ell = 1, 2.$$

and

$$\lim_{n_1,n_2\to\infty} \frac{n}{n_1} = \kappa \in (1,\infty).$$

^ ^假设 7： 我们将 β_1，β_2 称为参数 β_1，β_2 的估计量，并假设它们可以线性化，即这些估计量满足以下条件：

$$\sqrt{n_\ell}(\hat{\beta}_\ell - \beta_\ell) = \frac{1}{\sqrt{n_\ell}} \sum_{i=1}^{k_\ell} \sum_{j=1}^{n_{\ell,i}} \phi_{\ell,i,j} + o_{\mathbb{P}}(1) \ \text{ as } n_\ell \to \infty,\ \ell = 1,2$$

具有平方可积影响函数 $\phi_{1,\ i,\ j}$ 和 $\phi_{2,\ i,\ j}$，满足

$$\mathbb{E}[\phi_{\ell,i,j}] = 0,\ j = 1,\ldots,n_{\ell,i},\ i = 1,\ldots,k_\ell,\ \ell = 1,2.$$

^ ^ 这意味着 β_1 和 β_2 的渐近分布为

$$\sqrt{n_\ell}(\hat{\beta}_\ell - \beta_\ell) \xrightarrow{d} \mathcal{N}(0, \Sigma_\ell^{-1}),\ \ell = 1,2,$$

其中渐近协方差矩阵为

$$\Sigma_\ell^{-1} = \sum_{i=1}^{k_\ell} \xi_{\ell,i} \mathbb{E}[\phi_{\ell,i,j}\phi_{\ell,i,j}^\top],\ \ell = 1,2.$$

此外，式（2.7）中使用的方差估计量 $\hat{}\sigma_1^2$ 和 $\hat{}\sigma_2^2$ 是相合的。

5.1 定理 2.1 的证明

我们将通过应用 Shapiro（1991）定理 2.1 中所述的、针对方向可微泛函的（泛函）德尔塔方法来证明这一结果。我们 ^ ^ ^ 引入以下记号：$\theta(x) = m_1(x,\ \beta_1) - m_2(x,\ \beta_2)$，$\theta(x) = m_1(x,\ \beta_1) - m_2(x,\ \beta_2)$，$\hat{}\hat{}\theta = \{\theta(x)\}_{x\in\mathcal{X}}$ 和 $\theta = \{\theta(x)\}_{x\in\mathcal{X}}$，并将在下文证明映射

$$\Phi : \begin{cases} \ell^\infty(\mathcal{X}) \to \mathbb{R} \\ f \to \Phi(f) = \int_{\mathcal{X}} |f(x)|\, dx \end{cases}$$

相对于 $\ell^\infty(\mathcal{X})$ 上的 L^1-范数以及 $\mathbb{R}$ 上的绝对值范数，在 L^1 方向上 Hadamard 可微，其导数为

$$\Phi_h' : \begin{cases} \ell^\infty(\mathcal{X}) \to \mathbb{R} \\ f \to \Phi_h'(f) = \int_{\{h\neq 0\}} \operatorname{sgn}(h(x)) f(x)\, dx \ + \int_{\{h=0\}} |f(x)|\, dx \end{cases}$$

在 $h \in \ell^\infty(\mathcal{X})$ 处。请注意，$(\ell^\infty(\mathcal{X}) \ \|\cdot\|_1)$ 仍然是可分的，且其范数弱于上确界范数。

因此，依分布收敛

$$\sqrt{n}\big\{\hat{\theta}(x) - \theta(x)\big\}_{x\in\mathcal{X}} \xrightarrow{d} \{G(x)\}_{x\in\mathcal{X}}$$

在 $(\ell^\infty(\mathcal{X}) \ \|\cdot\|_\infty)$ 中由 Dette 等人（2018）建立的结论在此情形下同样成立。特别地，应用（方向）德尔塔方法（Shapiro（1991）中的定理 2.1）可得

$$\begin{aligned}\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) = \sqrt{n}\int_{\mathcal{X}} |\hat{\theta}(x)| - |\theta(x)| \ dx = \sqrt{n}\left(\Phi(\{\hat{\theta}(x)\}_{x\in\mathcal{X}}) - \Phi(\{\theta(x)\}_{x\in\mathcal{X}}))\right) \\ \xrightarrow{d} \Phi'_\theta(\{G(x)\}_{x\in\mathcal{X}}) = \int_{\mathcal{N}^c} \operatorname{sgn}(\theta(x)) \ G(x) \ dx + \int_{\mathcal{N}} |G(x)| \ dx,\end{aligned}$$

其中，$\mathcal{N}$ 定义于（2.5）中。因此，我们还需证明泛函 Φ 的可微性。为此，我们写作 $\Phi = \Phi_1 \circ \Phi_2$，其中

$$\Phi_1 : \begin{cases} \ell^\infty(\mathcal{X}) \to \mathbb{R} \\ f \to \Phi_1(f) = \int_{\mathcal{X}} f(x)dx \end{cases}, \quad \Phi_2 : \begin{cases} \ell^\infty(\mathcal{X}) \to l^\infty(\mathcal{X}) \\ \Phi_2(f) = |f| \end{cases}$$

作为一个线性映射，Φ_1 显然是 Hadamard 可微的，其在 $h \in \ell^\infty(\mathcal{X})$ 处的导数为 $(\Phi_1)'_h = \Phi_1$，其中后者赋予 L_1 范数。下面我们证明，Φ_2 关于 $\ell^\infty(\mathcal{X})$ 上的 L^1-范数是方向 Hadamard 可微的，且导数为

$$(\Phi_2)'_h : \begin{cases} \ell^\infty(\mathcal{X}) \to \ell^\infty(\mathcal{X}) \\ f \to (\Phi_2)'_h(f) = \mathbb{1}_{\{h\neq 0\}} \operatorname{sgn}(h) f + \mathbb{1}_{\{h=0\}} |f| \end{cases} \tag{5.1}$$

在 $h \in \ell^\infty(\mathcal{X})$ 处。根据 Shapiro（1990）中命题 3.6 给出的链式法则，断言随即成立。

为证明 (5.1)，设 (x_n) 是 $l^\infty(\mathcal{X})$ 中收敛到 x 的一个序列，(t_n) 是一个收敛到零的正实数序列。我们证明

$$\left\| \frac{\Phi_2(h + t_n x_n) - \Phi_2(h)}{t_n} - (\Phi_2)'_h(x) \right\|_1 \xrightarrow{n\to\infty} 0, \tag{5.2}$$

其中

$$Z_n = \frac{\Phi_2(h + t_n x_n) - \Phi_2(h)}{t_n} - (\Phi_2)'_h(x) \ .$$

这证明了该结论。

要证明（5.2），请注意该陈述等价于

$$\text{(A2.1)} \qquad Z_n \xrightarrow{\lambda} 0\ ,$$

$$\text{(A2.2)} \qquad (Z_n)\text{是一致可积的,}$$

其中 $\xrightarrow{\lambda}$ 表示 λ-随机收敛（参见定理 21.4 以及 Bauer（2011）中此前的定义）。

证明（*A2.1*）。要证明这一结论，只需证明 (Z_n) 的每个子列 (Z_{n_k}) 都有一个进一步的子列 $(Z_{n_{k_j}})$ 几乎处处收敛于零。设 (Z_{n_k}) 是 (Z_n) 的一个子列。由假设可知 $x_n \xrightarrow{\|\cdot\|_1} x$，因此我们知道 $x_{n_k} \xrightarrow{\|\cdot\|_1} x$。于是，Bauer（2011）中的定理 15.7 表明，存在一个子列 $(x_{n_{k_j}})$，使得 $x_{n_{k_j}} \xrightarrow{a.e} x$。由下式可知 $Z_{n_{k_j}} \xrightarrow{a.e} 0$：

1）在集合 $\{t \in \mathbb{R} \mid x_{n_{k_j}}(t) \to x(t) \ \ h(t) = 0\}$ 上，我们有

$$Z_{n_{k_j}}(t) = \left|x_{n_{k_j}}(t)\right| - |x(t)| \xrightarrow{j\to\infty} 0.$$

2) 在集合 $\{t \in \mathbb{R} \mid x_{n_{k_j}}(t) \to x(t) \ \ h(t) > 0\}$ 上，当 j 足够大时，我们有

$$Z_{n_{k_j}}(t) = x_{n_{k_j}}(t) - x(t) \xrightarrow{j\to\infty} 0.$$

3) 在集合 $\{t \in \mathbb{R} \mid x_{n_{k_j}}(t) \to x(t) \ \ h(t) < 0\}$ 上，当 j 足够大时，我们有

$$Z_{n_{k_j}}(t) = -x_{n_{k_j}}(t) + x(t) \xrightarrow{j\to\infty} 0.$$

证明 *(A2.2)*。我们有

$$\begin{aligned} |Z_n| &= \left|\frac{|h + t_n x_n| - |h|}{t_n} - (\Phi_2)'_h(x)\right| \le \left|\frac{|h + t_n x_n| - |h|}{t_n}\right| + \left|(\Phi_2)'_h(x)\right| \\ &\le \frac{|h + t_n x_n - h|}{t_n} + |x| = |x_n| + |x| \end{aligned}$$

其中，第二个不等式用到了 $(\Phi_2)'_h$ 的定义。现在，$|x_n|$ 是一致可积的，因为 $x_n \xrightarrow{\|\cdot\|_1} x$，而 $|x|$ 是一致可积的，因为 x 有界。因此，$|x_n| + |x|$ 是一致可积的。由于 $|Z_n|$ 被 $|x_n| + |x|$所支配，结论得证。

5.2 定理 2.2 的证明

我们首先证明，无条件地，

$$\hat{T} \xrightarrow{\mathbb{P}} T \ . \tag{5.3}$$

为此，我们注意到，由假设 1-7 可得

$$\|\theta - \hat{\theta}\|_\infty = O_{\mathbb{P}}(n^{-1/2}). \tag{5.4}$$

接下来定义

$$S := \int_{\mathcal{N}^c} \operatorname{sgn}\theta(x)\ \hat{G}(x)\ dx + \int_{\mathcal{N}} |\hat{G}(x)|\ dx$$

并令 λ 表示 $\mathcal{X}$ 上的勒贝格测度。由三角不等式可得

$$|T - \hat{T}| \le |T - S| + |S - \hat{T}|.$$

注意到，根据斯卢茨基定理，$\left\{\hat{G}(x)\ - G(x)\right\}_{x\in\mathcal{X}}$ 依概率收敛到 $0 \in (\ell_\infty(\mathcal{X})\ \|\cdot\|_\infty)$，这意味着

$$|S - T| \le \|\hat{G} - G\|_1 \le \lambda(\mathcal{X})\|\hat{G} - G\|_\infty \ ,$$

因此，$|T - S| \to 0$ 依概率成立。于是只需证明 $|S - T| \to 0$ 依概率成立。为此，我们注意到

$$|S - \hat{T}| \le A + B$$

其中

$$A = \Big| \int_{\hat{\mathcal{N}}^c} \operatorname{sgn}(\hat{\theta}(x))\, \hat{G}(x)\ dx\ - \int_{\mathcal{N}^c} \operatorname{sgn}(\theta(x))\, \hat{G}(x)\ dx \Big|$$

$$B = \Big| \int_{\hat{\mathcal{N}}} |\hat{G}(x)|\ dx\ - \int_{\mathcal{N}} |\hat{G}(x)|\ dx \Big|$$

我们只证明 $A \to 0$ 依概率成立；对于 B，相应结论可通过类似的论证得出。注意，

$$\begin{aligned} A &\leq \Big| \int_{\hat{\mathcal{N}}^c \cap \mathcal{N}} \operatorname{sgn}(\hat{\theta}(x))\, \hat{G}(x)\, dx - \int_{\mathcal{N}^c \cap \hat{\mathcal{N}}} \operatorname{sgn}(\theta(x))\, \hat{G}(x)\, dx \Big| \\ &\quad + \Big| \int_{\mathcal{N}^c \cap \hat{\mathcal{N}}^c} \big(\operatorname{sgn}(\hat{\theta}(x)) - \operatorname{sgn}(\theta(x)) \big) \hat{G}(x) dx \Big| \\ &\leq \lambda(\hat{\mathcal{N}}^c \cap \mathcal{N}) \|\hat{G}\|_\infty + \lambda(\mathcal{N}^c \cap \hat{\mathcal{N}}) \|\hat{G}\|_\infty + o_{\mathbb{P}}(1)\ , \end{aligned}$$

其中最后一个不等式成立，是因为在 $\hat{}\mathcal{N}^c \cap \mathcal{N}^c$ 上，第三个积分中的符号以高概率会相互抵消。这一点可通过回顾集合 $\mathcal{N}^c$ 的定义和公式 (5.4) 看出。另外两项趋于零，这是因为 $\hat{}G(x)$ 由于其紧性而依概率有界，并且因为

$$\begin{aligned} \lambda(\hat{\mathcal{N}}^c \cap \mathcal{N}) &= \lambda\big(\{x \mid \hat{\theta}(x) \geq c\sqrt{\log(n)/n}, \theta(x) = 0\}\big) \\ &\leq \lambda\big(\{x \mid \sqrt{n}(\hat{\theta}(x) - \theta(x)) \geq c \log(n)\}\big) = o_{\mathbb{P}}(1) \end{aligned}$$

这是由 (5.4) 得出的。由于对集合 $\mathcal{N}^c \cap \hat{}\mathcal{N}$ 也有类似的不等式，因此 (5.3) 的证明至此完成。

定义 $\mathcal{Y} := \{Y_{\ell,i,j} \colon\ \ell = 1,\ 2,\quad i = 1,\ \ldots\ldots k_\ell,\quad j = 1,\ \ldots\ldots,\ n_{\ell,\,i}\}$，考虑条件分布 $\mathbb{P}^{\hat{}T|\mathcal{Y}}$，并注意到根据前面的论证，我们有

$$\mathbb{P}(\hat{T} - T \in \mathcal{A}) = \int \mathbb{P}^{\hat{T}-T|\mathcal{Y}}(\mathcal{A}) d\mathbb{P} \to 0$$

$\hat{}$ 这意味着，通过适当选取一个可数的 $\mathcal{A}$ 族并反复使用子序列论证，$T - T|\mathcal{Y} \to 0$ 依概率成立。因此，我们得到 $\hat{}q_{0,\,\alpha}$ 依概率收敛到 q_α。由于下文中取极限的所有量都是实值的，不失一般性，我们可以假设它甚至几乎处处成立。

注意到

$$\begin{aligned} \mathbb{P}\Big(d_1 \in [0, \hat{d}_1 - \frac{\hat{q}_{0,\alpha}}{\sqrt{n}}]\Big) &= 1 - \mathbb{P}\Big(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) \leq \hat{q}_{0,\alpha}\Big) \\ &= 1 - \mathbb{P}\Big(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) \leq q_\alpha + o(1)\Big) \end{aligned}$$

根据叶戈罗夫定理，我们可以假设，对于任意 $\delta > 0$，o(1) 项在一个测度为 δ 的集合上均匀趋于零。更准确地说，当 n(m) 足够大时，我们有 $o(1) \leq 1/m$

o在一个测度至少为 $1-1/m$ 的集合 $\mathcal{A}_m$ 上。因此，对于 $n \geq n(m)$，我们得到

$$\begin{aligned}\mathbb{P}\Big(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) \leq q_\alpha + o(1)\Big) &\leq \mathbb{P}\Big(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) \leq q_\alpha + 1/m, \mathcal{A}_m\Big) + \mathbb{P}(\mathcal{A}_m^c) \\ &\leq \mathbb{P}\Big(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) \leq q_\alpha + 1/m\Big) + 1/m\end{aligned}$$

用相同的论证可以得到类似的下界。令 n 趋于无穷大，便可得出

$$\mathbb{P}\Big(d_1 \in [0, \hat{d}_1 - \frac{\hat{q}_{0,\alpha}}{\sqrt{n}}]\Big) = 1 - \mathbb{P}\Big(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) \leq \hat{q}_{0,\alpha}\Big) \to 1 - \alpha$$

ˆ 因为 $\sqrt{n}(d_1 - d_1)$ 的分布函数在 F_T 的所有连续点处一致收敛。

这就证明了定理 2.2 的第一部分。

对于检验 (2.11)，在原假设 H_0 下有： $d_1 \geq \epsilon$ ，因此 $\epsilon - d_1 \leq 0$，这意味着拒绝概率为

$$\begin{aligned}\mathbb{P}\Big(\hat{d}_1 < \epsilon + \frac{\hat{q}_{0,\alpha}}{\sqrt{n}}\Big) &= \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\epsilon - d_1) + \hat{q}_{0,\alpha}) \\ &\leq \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \hat{q}_{0,\alpha}) \\ &= \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < q_\alpha - (q_\alpha - \hat{q}_{0,\alpha})) \xrightarrow{n\to\infty} \alpha,\end{aligned}$$

这里的收敛性可由与定理第一部分及定理 2.1 类似的论证得出。因此，决策规则 (2.11) 定义了一个渐近水平为 α 的检验。在备择假设下，同样有 $\epsilon - d_1 > 0$，由此可得一致性，即

$$\mathbb{P}\Big(\hat{d}_1 < \epsilon + \frac{\hat{q}_{0,\alpha}}{\sqrt{n}}\Big) = \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\epsilon - d_1) + \hat{q}_{0,\alpha}) \xrightarrow{n\to\infty} 1,$$

因为 ˆ$q_{0,\ \alpha} \xrightarrow{\mathbb{P}} q_\alpha$ 且 $\sqrt{n}(\epsilon - d_1) \xrightarrow{n\to\infty} \infty$ 意味着 $\bar{\sqrt{n}}(\epsilon - d_1) + \hat{}q_{0,\ \alpha} \xrightarrow{n\to\infty} \infty$ 并且我们知道¯ 根据定理 2.1， ˆ $\sqrt{n}(d_1 - d_1)$ 依分布收敛。

5.3 定理 3.1 的证明

我们首先证明该检验的性质。我们有

$$\mathbb{P}\big(\hat{q}^*_{1-\alpha,0} < \epsilon\big) = \mathbb{P}\big(\sqrt{n}(\hat{q}^*_{1-\alpha,0} - \hat{d}_1) < \sqrt{n}(\epsilon - d_1) + \sqrt{n}(d_1 - \hat{d}_1)\big)$$

按照 Dette 等人（2018）定理 2 的证明思路（其中我们使用 Van der Vaart（2000）的定理 23.9，而不是显式的一阶展开和连续映射定理），我们得到

$$\sqrt{n}(\hat{q}^*_{1-\alpha,0} - \hat{d}_1) \xrightarrow{\mathbb{P}} q_{1-\alpha} \tag{5.5}$$

其中，$q_{1-\alpha}$ 是式（2.6）中定义的随机变量 T 的 $1-\alpha$ 分位数。由于根据定理 2.1，$\sqrt{n}(d_1 - d_1)$ 依分布收敛于 T，当$\lambda(\mathcal{N}) = 0$时，T 是对称的；若 $d_1 = \epsilon$，则 $\sqrt{n}(\epsilon - d_1)$ 收敛于零；而在原假设的备择情形/余项下，它收敛于 $\pm\infty$。由此得到关于检验显著性水平和一致性的所需结论。

对于置信区间，我们注意到

$$\mathbb{P}\big(d_1 \in \hat{I}^*_n\big) = \mathbb{P}\big(d_1 < \hat{q}^*_{1-\alpha,0}\big) = \mathbb{P}\big(\sqrt{n}(d_1 - \hat{d}_1) < \sqrt{n}(\hat{q}^*_{1-\alpha,0} - \hat{d}_1)\big)$$

由式（5.5）可得所需结论。

5.4 定理 3.3 的证明

证明 a)。首先，我们确定自助法检验 $\hat{}\hat{}\hat{}\hat{}\hat{}\hat{}\hat{}\hat{}\hat{}\hat{}\hat{}$ 统计量 d_1^* 的渐近分布。定义 $\theta^*(x) = m_1(x, \beta_1^*) - m_2(x, \beta_2^*)$ 和 $\theta(x) = m_1(x, \beta_1) - m_2(x, \beta_2)$。按照 Dette 等人（2018）中定理 1 的证明可得，在给定 $\mathcal{Y}$ 的条件下，以概率

$$\big\{\sqrt{n}\big(\hat{\theta}^*(x) - \hat{\hat{\theta}}(x)\big)\big\}_{x\in\mathcal{X}} \xrightarrow{d} \{G(x)\}_{x\in\mathcal{X}}.$$

根据假设，方向 Hadamard 导数 Φ'_θ 是线性的，因此是一个正规的 Hadamard 导数，这使我们能够按照 Van der Vaart（2000）中的定理 23.9，将德尔塔方法应用于自助法。因此，我们得到

$$\sqrt{n}\big(\hat{d}_1^* - \hat{\hat{d}}_1\big) = \sqrt{n}\big(\Phi(\{\hat{\theta}^*(x)\}_{x\in\mathcal{X}}) - \Phi(\{\hat{\hat{\theta}}(x)\}_{x\in\mathcal{X}})\big) \xrightarrow{d} \Phi'_\theta(\{G(x)\}_{x\in\mathcal{X}})$$

在给定 $\mathcal{Y}$ 的条件下依概率收敛。

情形 *1*： $d_1 > \epsilon$。我们注意到

$$\begin{aligned}\mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}) &= \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{d}_1 \geq \epsilon) + \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{d}_1 < \epsilon) \\ &\leq \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{\hat{d}}_1 = \hat{d}_1) + \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \epsilon) \\ &\leq \mathbb{P}(\hat{\hat{d}}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}) + \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\epsilon - d_1)). \qquad (5.6)\end{aligned}$$

现在证明上界 (5.6) 中的第一列趋于零。为此，首先注意，对于所有 $\alpha \in$ (0,1)

$$\sqrt{n}\ (\hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1) \xrightarrow{\mathbb{P}} q_\alpha, \qquad (5.7)$$

其中， q_α 表示式（2.6）中定义的随机变量 T 的 α 分位数。为此，只需注意到

$$\alpha = \mathbb{P}(\hat{d}^*_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1} \mid \mathcal{Y}) = \mathbb{P}(\sqrt{n}\,(\hat{d}^*_1 - \hat{\hat{d}}_1) < \sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1) \mid \mathcal{Y}) \ \text{a.s}\,.$$

^^ ^由于在给定 $\mathcal{Y}$ 的条件下，$\sqrt{n}(d^*_1 - d_1)$ 依概率依分布收敛到 T，Van der Vaart（2000）中的引理 21.2 得出结果（5.7）。利用（5.7），并选择足够小的 $\alpha > 0$ 使得 $q_\alpha < 0$，我们得到

$$\mathbb{P}(\hat{\hat{d}}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}) = \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1) > 0) \leq \mathbb{P}\big(\big|\sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1) - q_\alpha\big| > -q_\alpha\big) \xrightarrow{n\to\infty} 0.$$

最后，我们证明上界（5.6）中的第二个序列收敛于零。根据假设， $d_1 > \epsilon$，因此有 $\sqrt{n}(\epsilon - d_1) \to -\infty$；由定理 2.1 可知，$\sqrt{n}(\overline{d}_1 - d_1)$ 依分布收敛。因此，结论得证。这就完成了情形 $d_1 > \epsilon$ 下 a) 的证明。

情形 *2*：$d_1 = \epsilon$。我们观察到

$$\begin{aligned}\mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}) &= \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{d}_1 \geq \epsilon) + \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{d}_1 < \epsilon) \\ &= \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{\hat{d}}_1 = \hat{d}_1) + \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{\hat{d}}_1 = \epsilon) - \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{d}_1 = \epsilon) \\ &= \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{\hat{d}}_1 = \hat{d}_1) + \mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1}\,, \hat{\hat{d}}_1 = \epsilon = d_1) + o(1) \\ &= \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1)\ , \hat{\hat{d}}_1 = \epsilon) + o(1) \\ &= \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1)) \\ &\quad -\mathbb{P}(\hat{d}_1 - d_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1\ , \hat{\hat{d}}_1 > \epsilon) + o(1).\end{aligned}$$

由（5.7）和定理 2.1 可得

$$\mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1)) \xrightarrow{n\to\infty} \alpha.$$

ˆˆˆ 由于 $d_1 > \epsilon$ 蕴含 $d_1 - d_1 > 0$，且（5.7）成立，我们得到

$$\mathbb{P}(\hat{d}_1 - d_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1 \,, \hat{\hat{d}}_1 > \epsilon) \leq \mathbb{P}(0 < \hat{q}^*_{\alpha,1} - \hat{\hat{d}}_1) \xrightarrow{n\to\infty} 0,$$

由此完成 a) 的证明。

b) 的证明。 结论可由与 Dette 等人（2018）中定理 2 第二个结论的证明相同的论证得到。只需注意，映射 $(b_1,\ b_2) \mapsto d_1(b_1,\ b_2)$ 从 $B_1 \times B_2$ 到 $\mathbb{R}$ 是一致连续的，因为它是在紧集上的连续函数。

5.5 备注 3.4(b) 中陈述的证明

首先考虑原假设 $H_0 : d_1 \geq \epsilon$。根据引理 5.1 和 Fang and Santos（2019）中的定理 3.2，我们知道在条件概率意义下

$$\sqrt{n}\,\hat{\Phi}'^* := \hat{\Phi}'(\{\sqrt{n}(\hat{\theta}^* - \hat{\theta})\}_{x\in\mathcal{X}}) \xrightarrow{d} \Phi'_\theta(\{G(x)\}_{x\in\mathcal{X}}) = T.$$

情形 *1*：$d_1 > \epsilon$。首先注意，对所有 $\alpha \in (0,\ 1)$，我们有

$$\sqrt{n}\ \hat{q}^*_{\alpha,1} \xrightarrow{\mathbb{P}} q_\alpha, \tag{5.8}$$

其中，q_α 表示 T 的 α分位数，而ˆ$q^*_{\alpha,\ 1}$ 表示ˆΦ'^*的 α分位数。为此，只需注意到，根据ˆ$q^*_{\alpha,\ 1}$ 的定义，我们有

$$\alpha \ = \ \mathbb{P}(\hat{\Phi}'^* < \hat{q}^*_{\alpha,1} \mid \mathcal{Y}) = \mathbb{P}(\sqrt{n}\,\hat{\Phi}'^* < \sqrt{n}\,\hat{q}^*_{\alpha,1} \mid \mathcal{Y}) \ \text{ a.s.}$$

由于在给定 $\mathcal{Y}$ 的条件下，$\sqrt{n}$ˆΦ'^* 依概率依分布收敛于 T，Van der Vaart（2000）中的引理 21.2 给出结果 (5.8)。由 (5.8) 可得，$\sqrt{n}$(ˆ$q^*_{\alpha,\ 1} + \epsilon - d_1$) $\xrightarrow{n\to\infty} -\infty$，因为 $\underline{d_1} > \epsilon$。结合ˆ$\sqrt{n}$($d_1 - d_1$)依分布收敛这一事实（由定理 2.1 得出），我们可以得出

$$\mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1} + \epsilon) \ = \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} + \epsilon - d_1)) \xrightarrow{n\to\infty} 0.$$

Case ˆ2: $d_1 = \epsilon$. 由于 $\sqrt{n}$($d_1 - d_1$) 依分布收敛到 T，且（5.8）成立，w e

由此可推出

$$\begin{aligned}\mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1} + \epsilon) &= \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} + \epsilon - d_1)) \\ &= \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}\,\hat{q}^*_{\alpha,1}) \xrightarrow{n\to\infty} \alpha.\end{aligned}$$

接下来考虑备择假设 H_1：$d_1 < \epsilon$。利用 (5.8) 和 $d_1 < \epsilon$，我们推得$\sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} \mp \epsilon - d_1) \xrightarrow{n\to\infty} \infty$。由于 $\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1)$ 依分布收敛，这意味着

$$\mathbb{P}(\hat{d}_1 < \hat{q}^*_{\alpha,1} + \epsilon) = \mathbb{P}(\sqrt{n}(\hat{d}_1 - d_1) < \sqrt{n}(\hat{q}^*_{\alpha,1} + \epsilon - d_1)) \xrightarrow{n\to\infty} 1.$$

引理 5.1. 函数序列

$$\hat{\Phi}'(h) \coloneqq \int_{|\hat{\theta}|\geq 1/s_n} \operatorname{sgn}(\hat{\theta}(x))\, h(x)\ dx \ + \int_{|\hat{\theta}|<1/s_n} |h(x)|\ dx$$

其中 $s_n/\sqrt{n} \to 0$ 满足 *Fang and Santos*（*2019*）中的假设 *4*，也就是说，对 $h \in l^\infty(\mathcal{X})$，我们有

$$\left|\hat{\Phi}'(h) - \Phi'_\theta(h)\right| \xrightarrow{\mathbb{P}} 0.$$

（注意，由于 $\hat{\Phi}'$ 关于 $\|\cdot\|_1$ 是利普希茨连续的，只需证明这个更简单的条件；参见 *Fang and Santos*（*2019*））。

证明。定义

$$\begin{aligned}A &\coloneqq \left|\int_{|\hat{\theta}|\geq 1/s_n} \operatorname{sgn}(\hat{\theta}(x))\, h(x)\ dx \ - \int_{|\theta|>0} \operatorname{sgn}(\theta(x))\, h(x)\ dx\right| \\ B &\coloneqq \left|\int_{|\hat{\theta}|<1/s_n} |h(x)|\ dx - \int_{|\theta|=0} |h(x)|\ dx\ \right|\end{aligned}$$

注意到，根据三角不等式，$\left|\hat{\Phi}'(h) - \Phi'_\theta(h)\right| \leq A + B$。因此，只需证明 $A \xrightarrow{\mathbb{P}} 0$ 和 $B \xrightarrow{\mathbb{P}} 0$。为了证明前者（后者可用类似的论证证明），我们定义集合

$$M_1 \coloneqq \left\{|\hat{\theta}| > \frac{1}{s_n}\right\}, \quad M_2 \coloneqq \left\{|\theta| > 0\right\}$$

并注意到

$$\begin{aligned} A \leq \quad & \left| \int_{M_1 \cap M_2^c} \operatorname{sgn}(\hat{\theta}(x))\, h(x)\, dx \; - \int_{M_2 \cap M_1^c} \operatorname{sgn}(\theta(x))\, h(x)\, dx \right| \\ & + \left| \int_{M_1 \cap M_2} \Big(\operatorname{sgn}(\hat{\theta}(x)) - \operatorname{sgn}(\theta(x)) \Big)\, h(x)\, dx \right| \\ \leq \quad & \lambda(M_1 \cap M_2^c) \|h\|_\infty + \lambda(M_2 \cap M_1^c)\, \|h\|_\infty + o_{\mathbb{P}}(1). \end{aligned} \tag{5.9}$$

由于 $\hat{\theta} \xrightarrow{\mathbb{P}} \theta$，且其中 λ 表示勒贝格测度。因此，只需证明 (5.9) 中前两项以概率收敛到零。对于第一项，我们有

$$\begin{aligned} \lambda\Big(M_1 \cap M_2^c\Big) &= \lambda\Big(|\hat{\theta}| > \frac{1}{s_n},\, \theta = 0\Big) = \lambda\Big(s_n|\hat{\theta} - \theta| > 1,\, \theta = 0\Big) \\ &\leq \lambda\Big(s_n|\hat{\theta} - \theta| > 1\Big) = \lambda\Big(\frac{s_n}{\sqrt{n}}\sqrt{n}|\hat{\theta} - \theta| > 1\Big), \end{aligned}$$

其中最后一项收敛到零，因为根据假设 $s_n/\sqrt{n} \xrightarrow{} 0$，且序列 $\sqrt{n}|\theta - \theta|$ 是紧的。第二项可以类似处理。

□

致谢： 本研究由欧盟通过欧洲罕见病联合计划资助，资助来源为欧盟地平线2020研究与创新计划，资助协议编号为 825575。

参考文献

Aitchison, J.（1964）。置信区域检验。英国皇家统计学会会刊，*B*辑，26：462–476。

Bauer, H.（2011）。测度与积分理论。德古意特出版社。

Berger, R. L.（1982）。多参数假设检验与验收抽样。《技术计量学》，24:295–300。

Bradley, A. P.（1997年）。ROC曲线下面积在机器学习算法评估中的应用。《模式识别》，30(7):1145–1159。

Chow, S.-C. 和 Liu, P.-J. (1992)。生物利用度和生物等效性研究的设计与分析。马塞尔·德克尔，纽约。

Cox, T. 和 Czanner, G. (2016)。一种实用的生存分布散度度量，可根据Kaplan-Meier曲线进行估计。《医学统计》，35。Dette, H., M¨ollenhoff, K., Volgushev, S. 和 Bretz, F. (2018)。回归曲线等效性。《美国统计学会杂志》，113(522):711–729。欧洲药品管理局（2014）。生物等效性研究指南。可通过以下网址查阅
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf。Fang, Z. 和 Santos, A. (2019)。方向可微函数的推断。《经济研究评论》，86(1):377–412。Gsteiger, S., Bretz, F. 和 Liu, W. (2011)。非线性回归模型的同时置信带及其在群体药代动力学分析中的应用。《生物制药统计学杂志》，21(4):708–725。Hauschke, D., Steinijans, V. 和 Pigeot, I. (2007)。药物开发中的生物等效性研究：方法与应用。《实践中的统计学》。约翰·威立父子出版公司，纽约。Heller, G., Seshan, V. E., Moskowitz, C. S. 和 G¨onen, M. (2016)。根据嵌套二元回归模型推导的受试者工作特征曲线下面积之差的推断。《生物统计学》，18(2):260–274。Jachno, K., Heritier, S. 和 Wolfe, R. (2019)。随机对照试验的设计和分析是否考虑了非恒定率和非比例治疗效应？当前实践综述。《*BMC*医学研究方法学》，19(1):1–9。Liu, W., Bretz, F., Hayter, A. J. 和 Wynn, H. P. (2009)。在受限协变量区域内比较两个回归模型时，评估非优效性、非劣效性或等效性。《生物统计学》，65(4):1279–1287。Liu, W., Hayter, A. J. 和 Wynn, H. P. (2007)。可操作区域等效性：在受限区域内两个回归模型等效性的同时置信带。《生物计量学杂志》，49(1):144–150。McCaw, Z. R., Yin, G. 和 Wei, L.-J. (2019)。使用限制平均生存时间差作为风险比的替代指标，分析临床心血管研究。《循环》，140(17):1366–1368。

M¨ollenhoff, K., Dette, H. 和 Bretz, F.（2022）。二元疗效–毒性响应变量相似性的检验。《生物统计学》，23(3)：949–966。Ostrovski, V.（2017）。多项分布等效性的检验。《统计与概率快报》，124：77–82。Pepe, M. S., Kerr, K. F., Longton, G. 和 Wang, Z.（2013）。预测模型性能改善的检验。《医学统计》，32(9)：1467–1482。Royston, P. 和 Parmar, M. K.（2013）。限制平均生存时间：在具有生存时间结局的随机试验设计与分析中，风险比的一种备择方法。《*BMC*医学研究方法学》，13(1)：152。Shapiro, A.（1990）。论方向可微性的概念。《优化理论与应用杂志》，66(3)：477–487。Shapiro, A.（1991）。随机规划的渐近分析。《运筹学年刊》，30(1)：169–186。美国食品药品监督管理局（2003）。行业指南：口服药品的生物利用度与生物等效性研究——一般注意事项。食品药品监督管理局，华盛顿哥伦比亚特区。可通过 http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf获取。Van der Vaart, A. W.（2000）。《渐近统计学》。剑桥大学出版社。