

22994



生物檢定講義

顧漢頤 編著



科技衛生出版社

生物檢定講義

顧漢頤 編著

科技衛生出版社

一九五八年

內 容 提 要

本書概要地介紹了生物檢定學，取材盡量切于實用。全書共分八章，大致分三部分來論述：第一部分敘述生物檢定的一般原理、概念和特點等；第二部分敘述效價計算和實驗誤差估計，尽可能介紹實用的簡算法，有些公式的來源和意義，也力圖用簡明方法來闡明，借以破除對於統計方法“望之生畏”的迷信；第三部分介紹切合於國內實用的具體檢定方法要點，幾年來國內生物檢定工作者積累的經驗，也盡量加以介紹。并附參考文獻。本書可供醫藥院校教學、學習上的參考，並適合藥品檢驗及生物學實驗工作者，特別是藥理學工作者的實用需要，對臨床研究工作亦有很大幫助。

生 物 檢 定 講 義

顧 漢 頤 編 著

*

科 技 衛 生 出 版 社 出 版

(上海南京西路2004號)

上海市書刊出版業營業許可証出003號

上海市印刷三廠印刷 新華書店上海發行所總經售

*

開本 787×1092 耗 1/27 印張 4 4/27 插頁 5 字數 95,000

1958年9月第1版 1958年9月第1次印刷

印數 1-3,000

統一書號 14120·525

定價 (9) 0.90 元

前 言

1957年冬，著者在上海第一医学院药理学教研组作了二十小时的生物检定短讲。这本小册子就是根据该次所讲的内容而写成的讲义。本来拟在院内刊印，经张昌绍教授的建建议而付印出版，以供院外同志参考。

本书内容的选择，以力图切于实用为主，大致上可分三部分。第一部分叙述生物检定的一般原理、概念和特点等。第二部分叙述计算方法和简要的统计处理。尽量介绍实用的简算法，例如运用机率单位法时，一般在十余分钟以内就可算出结果。有些公式的来源或意义，也用简明方法加以阐明。著者希望能借这些来破除对于统计方法“望之生畏”的迷信。第三部分介绍切合于国内实用的具体检定方法要点，同时附以各药主要方法的参考文献；几年来国内生物检定工作者在这方面积累的經驗，也尽量加以介绍。

顧 汉 頤

1958年7月

目 次

第一章 緒論	1
第二章 生物差异性	2
第三章 效价的表示方法	3
1. “动物單位”	4
2. 标准品和效价單位	4
第四章 生物差异的規律及剂量和反应的关系	7
3. 生物反应的类型	7
4. 生物差异的規律	8
5. 剂量和反应的关系	10
6. 直綫回归	11
7. 量反应和剂量的关系	16
8. 質反应和剂量的关系	17
9. 时反应和剂量的关系	23
10. 平行綫关系	23
11. 斜度比例关系	24
第五章 实验	25
12. 实验所根据的葯理反应和实验所用的动物	25
13. 实验設計	26
14. 影响实验的条件和因素	27
第六章 效价計算法和常用的实验設計	29
15. 效价計算的原理	29
(一) 效价計算的基本原理	29
(二) 平行綫原理	30
(三) 斜度比例原理	32
16. 常用的实验設計和相应的效价計算法	32
(一) 量反应和时反应檢定	32
(1) 比較平均法	(2) 四点法
(3) 六点法	(4) 五点法
(二) 質反应檢定	45
(1) 最小效量法	(2) 机率單位法
(3) 半数效量法	

第七章 实验误差的估计	56
17. 实验的重现性、精密度和准确度	57
18. 标准误	58
19. 可信限	59
20. 量反应或时反应测定四点法中效价值的实验误差估计	61
21. 量反应或时反应测定六点法中效价值的实验误差估计	66
22. 五点法中效价值的实验误差估计	68
23. 质反应测定最小效量法中效价值的实验误差估计	70
24. 简化机率单位法中效价值的实验误差估计	71
25. 半数效量的实验误差估计	72
26. 半数效量法中效价值的实验误差估计	75
第八章 检定方法	77
27. 脑垂体前叶激素	77
28. 脑垂体后叶激素	81
29. 肾上腺激素	82
30. 甲状腺和副甲状腺激素	83
31. 胰岛素	84
32. 维生素	85
33. 抗生素	87
34. 洋地黄类强心药	88
35. 箭毒类药物	89
36. 血凝药物和抗血凝药物	89
37. 限度试验	91
附表	94
附录	99
参考文献	104

第一章 緒 論

生物檢定是利用藥物對於生物(整體或離體組織)所起的作用以測定該藥物效價的一種方法。藥物對於生物所起的作用,就是藥理作用。所以生物檢定應該以藥理學作為基礎,它是藥理學的一種具體應用,是藥理學的一個分支科學。過去有人會把藥理學內有關量的方面的問題,都算作生物檢定研究的範圍。但嚴格地講,現代生物檢定僅是指應用生物方法,主要通過把檢品和相當的對照標準品在一定條件下進行比較,以定出檢品效價的一種方法。所以它就是藥物有效成分的定量檢驗,不過是用的生物方法罷了。本講所討論的,就以這個涵義為限。此外,除了這些“定量檢定”外,在一般文獻上,生物檢定的涵義也常常被不很正確地用以包括一些所謂“比較檢定”。這種試驗所用的技術方法雖和“定量檢定”沒有基本上的不同,但它們的目的不同。“比較檢定”的目的並不是通過藥理反應來測定藥物的效價,而是從量的方面來比較藥物的作用強度。這種試驗的結果,隨着所用的方法和條件而異,是和“定量檢定”不同之處。因此,“比較檢定”所用的方法和實驗情況,要盡可能和臨床應用的情況相似,否則實驗結果的實用價值就小了。這在“定量檢定”就不然,後文要詳加討論。可以看出:就“檢定”而論,“比較檢定”是沒有合理的根據的,應該稱作“比較試驗”為妥。但它在藥理研究里却起着重大的作用。尤其一個新藥,在它的研究過程中,終要和已知的同類藥物作多方面的量的比較試驗的。

有些生物檢定須應用微生物,特稱之為微生物檢定。

在生物檢定里,由於實驗的對象是差異性很大的生物,而且要从量的方面來衡量藥物的效價,所以有些一般原理不同於其他理化方法的檢驗,也有些一般原理較之其他藥理試驗更須着重注意,例如和標準品比較,或對於生物差異性的嚴格控制和掌握,以及有

時須借助于一些統計原理和方法等等。

在管理藥品質量而作的常規藥品檢驗中，生物檢定是一個組成部分。有些藥物(如很多臟器制劑)的生產過程需要密切配合生物檢定。在藥理研究工作中，體液和組織內藥物濃度的測定(如青霉素，5-HT 等)，分離藥物成分過程中(如很多天產藥)有效成分濃度的測定等，有時也須用生物方法。至于象很多維生素和內分泌，更是通過生物檢定的研究而被發現或提出的。箭毒的藥理作用已經發現了幾個世紀，但只有到了最近，能用適當的生物方法檢定它的效價後，才敢使用于臨床。

第二章 生物差異性

個體生物對於藥物的反應，常常具有很大的差異，稱為生物差異性。不僅不同個體對於同一藥物的反應不同，即使同一動物在不同時間里，甚至在同一次實驗里，對於同一藥物各次給藥的反應，也往往高低不齊。重復做相同的實驗，各次所得結果也有不同，參差程度之大，遠非其他理化檢定法可比。由於這種差異性的存在，究竟應該根據哪些反應或結果來衡量藥物的效價呢？或者怎樣來衡量藥物的效價呢？這便成為在生物檢定里首先也是最難解決的問題。因而給實驗的設計、處理、觀察、計算等帶來不少困難和麻煩。良好實驗的主要目的，就在於節省人力物力的條件下，能盡量減輕生物差異性的影響。

生物差異性可用多種方法使它減輕。有時生物差異性本身並沒有減輕，但可設法使它的影響減輕。不過，無論如何，生物差異性或它的影響都不能被完全消滅。最重要的減輕方法是增加動物的數量，注意挑選動物——尽可能用種屬來源、生活環境及本身情況(如體重、性別、年齡、或某一特選的生理性質如血糖濃度等等)相近的動物；嚴格注意和設法掌握影響實驗的種種條件和因素；適當地安排和設計實驗等等。舉例來講：如果挑選體重相近的動物，

而不讓过重过輕的动物参加实验,則在这样的实验里,体重的差异程度就小了。又如,在实验安排中,一般以比較法最为有效:在同一实验里同一条件下比較性質相同的两藥的效力时,生物差异性对于两藥发生相似程度的影响:对于第一个藥影响大的,对于第二个藥影响也大,相反亦然,而且影响的方向是相同的。因此,两藥效价的比列就表現得相当稳定。在不同的实验里,这个比列可以相差不多。这样,生物差异性虽依然存在,但它对于实验結果(效价比列)的影响,就大大減輕了。

尽管如此,生物檢定的結果一般还是較不准确的,实验誤差达百分之一、二十是通常的事。实验过程比較長,化費大,計算也較繁。因此,已有适当理化檢定方法的藥物,就应尽量避免使用生物檢定法。对于藥效已确定的藥物,也应不断研究它的理化性質,以期用更适当的理化檢定法来代替或淘汰生物檢定法。但是,不能說生物檢定的任务会逐日减少。因为很多藥物長期来并不能找到适当的理化檢定法,例如洋地黄,几十年来一直須用生物方法檢定。尤其很多新藥,特别是天产藥,在它們的疗效已經确定后,常有一段时期須应用生物檢定。至于上面曾提到有些藥理研究本身就須密切結合生物檢定。所以生物檢定也并非老是处于代理人的地位的。

第三章 效价的表示方法

对于有效成分已經可以提得純品或已知化学構造的藥物,仍可用重量或体积来表示含量。但绝大多数須用生物檢定的藥物,都还未能提得純品,它們的理化性質也多知道得不完全。这时,就只能用效价單位来表示含量了。

在理化檢定里,我們常根据藥物所产生的物理反应或化学反应的程度来換算出藥物的含量。例如,在 15.6°C 的溫度下,乙醇溶液的比重如果經測得是0.817,就表示它的乙醇含量是94.9%

(ml/ml)。用 $N/10$ 碘液滴定酒石酸銻鉀時，每耗用 $1 ml$ 的碘液，就相當於 $16.7 mg$ 的酒石酸銻鉀。但在生物檢定里，由於生物差異性的存在，如果根據藥物所產生的生物反應（藥理作用）來直接換算出藥物的含量，就往往能造成很大的誤差。例如，即使在嚴格規定的條件下，給貓靜脈注射組織胺 $0.5 \mu g$ 後，如果血壓的降低程度是 $20 cm$ 汞柱，在第二次給以同樣劑量時，或給予另一只貓以同樣劑量時，血壓降低就不一定仍是 $20 cm$ 汞柱，有時可以相差很多。這樣，單憑 $20 cm$ 汞柱的血壓降低，就不一定能表示所用的組織胺劑量恰是 $0.5 \mu g$ ——有時 $0.4 \mu g$ ，有時 $0.55 \mu g$ 也會產生 $20 cm$ 汞柱的血壓降低。

1. “動物單位” 早期藥理學家顯然對於生物差異性的印象不夠深刻，同時也缺乏很好的控制辦法，因而曾經選用生物反應的程度來代表藥物的效價，提出很多所謂“動物單位”。在規定的實驗條件下，把對於某種動物產生一定程度藥理反應的藥量，作為表示效價的單位。例如，曾經規定：使相當於每 $1 g$ 青蛙體重死於心室收縮期停止的洋地黃藥量，作為該藥的一個效價單位，稱為一個洋地黃“蛙單位”。此外，還有所謂“狗單位”（如副甲狀腺激素）、“貓單位”（如洋地黃）、“鼠單位”（如促性腺激素）等等名稱。這種表示效價方法的顯然不妥，還可以從下面的例子里看出來：某批洋地黃國際標準品曾經在兩年的時間里測定過二十次，各次結果都很不相同，最低一次測得每 g 含 1310 個“蛙單位”，而最高一次竟達每 g 3300 個“蛙單位”。但事實上該標準品保存了多年也沒有變質。

2. 標準品和效價單位 “動物單位”既有很大缺點，就應考慮用其他方法來表示效價單位。1897年，Ehrlich氏首先建議採用以檢品和標準品對比的方法來解決這個難題，第一次制出了白喉抗毒素對照標準品。現在這種辦法已經在生物檢定里被廣泛地採用了。檢品和標準品在相同的實驗條件下進行比較試驗，以定出檢品的效價（不是反應程度）強或弱於標準品幾倍。如上章所述，在比較的基础上，生物差異性的影響被大大地減輕，在不同的實驗里，這個強弱倍數可以幾乎不變。因此，就可用這個強弱倍數來表

示藥物的效价含量了。

現在，藥物的標準品乃是由有關方面的公共協議而特別制出的一批。用妥善方法保存於指定的機關內，使它的效价能經久不變。並且經協議指定其中的一定量作為一個效价單位。檢品效价（不是反應程度）如果相當於這個一定量的若干倍，就算含有若干單位。例如，實驗結果得知5g檢品和這個一定量標準品產生相同程度的反應，則5g檢品就含有一個單位，每g檢品就含有0.2個單位，檢品的效价就算弱於標準品5倍，余類推。上述協議如果是國際性的，所建立的標準品就稱國際標準品，它的單位稱國際單位。凡有國際標準品的藥物，它的檢定必須依從國際標準品。還沒有建立國際標準品的藥物，則各個國家或機關等都可建立它自己的暫定標準品，它的單位稱某國單位。單位的命名也有冠以機關名（如青霉素的牛津單位），甚或人名的（如鏈霉素的Waksman單位）。標準品將用完時，就應重新製出一批，不使中斷。但新標準品在開始發出使用前應嚴格地和舊標準品進行比較檢定，以定出它的效价。這樣，新標準品所含每一個效价單位的作用強度，仍然和舊標準品所含每一個效价單位的作用強度相等，單位的涵義永遠不變。如果不是這樣，則因為普通當一個藥物的效价單位涵義被初次定出後，臨床方面就根據這個涵義去摸索研究臨床劑量，如果單位的涵義中途改變，已確定的臨床劑量數值也要隨之而全部改變，將引起極大的不方便。

在聯合國世界衛生組織(World Health Organization,簡寫WHO)生物檢定專門委員會的主持下，現在已經有六十多種藥物建立了它們的國際標準品，委託指定的機構保管和分發。血清和抗毒素的國際標準品由丹麥哥本哈根血清研究所保管分發，其他藥品的國際標準品則由英國倫敦國家醫學研究所保管分發^[34]。

國際標準品不應該在具體的檢定工作裡被直接應用，因為這樣做，它就會被很快用完。所以各國應自己另製一批同樣性質的藥物，先和國際標準品詳細進行比較檢定，定出它的效价，然後再轉而以之作為具體檢定時的對照標準品，因此，檢品所相當的國際單位數仍可間接測知。這樣的標準品稱為參考標準品。國家的

参考标准品由国家法定的机构建立、保管和分发。我国生物檢定用的国家标准品由中国药典委员会主持建立，已經有多种。其中血清、抗毒素和抗生素的国家标准品委托卫生部生物制品檢驗所保管分发，其他药品的国家标准品委托卫生部药品檢驗所保管分发，都直接供常规檢定之用。根据国家参考标准品檢定出来的效价单位，有些国家逕称国际单位，如在我国；有的称“效价单位”，如在苏联（Единица Действия，縮写 ЕД）；有的冠以药典名称，如美国药典单位。

标准品必須能久貯不变質。一般都制成干燥的粉末，分剂封装于充有干燥惰性气体（如氮气）或真空的安瓿里，避光貯存于 0°C 或再略低的温度下。

应该着重指出：标准品必須和檢品在全部药理性質上尽可能相同。所以，需要生物檢定的任何一种药物，就应尽可能有它相应的一种标准品。如果标准品和檢品的性質不相同，則不同动物（或在不同的实验条件下）对于两者感受程度的差异不一定一致，就有可能在不同动物身上（或在不同的实验条件下）得出不同的檢定結果来。例如氯化钾和腦垂体后叶激素都能使离体子宫肌收縮。如果以氯化钾作为标准品来檢定腦垂体后叶激素，假設某次实验結果两者的效价比例是1:1，并假設在第二次实验里动物对于氯化钾的感受程度沒有变，而对于腦垂体后叶激素的感受程度却較第一次实验里的增了一倍，則檢定結果，两者的效价比例就不会是1:1，而是1:2了。在这样情况下，如果临床剂量是按照第一次实验的結果来研究决定的，則用第二次实验所檢定的制品，在临床上应用时就要发生很大的誤差了。如果一种药物含有几种有效成分，則非但标准品里的各成分应该和檢品里的各成分性質相同，而且两者所含各成分間的比例也应该尽可能相同。有时甚至要求其他杂质的情況也尽可能相同，以免影响两者在吸收、排泄、破坏等方面的情況的不同。例如在檢定自洋地黄內提得的較純粹的强心性配糖体（如洋地黄毒甙）时，如以洋地黄叶粉（含有很多植物性杂质，配糖体存在形式也和純品有异）作为对照标准品，則鴿法和豚鼠法的結果就不同，有时甚至相差可达一倍^[85]。在标准品和檢品

的性質无法完全相同时，則因为不同实验条件可能产生不同的結果，就应该挑选适当的动物和实验方法，使所得結果能尽量接近于临床使用的結果。例如洋地黄所含各有效成分間的比例不可能各批完全相同。有人曾在临床上用心臟衰竭病人直接作过洋地黄的生物檢定，認為临床檢定的結果和猫靜脉注射法的結果基本相符^[36]。于是猫法就被認為是檢定洋地黄的可靠方法。以后創建新的檢定方法时，終要和猫法进行一些比較。如果結果和猫法的結果相符时，才被認為是适宜的方法。

有些葯物到現在还无法制出适当的标准品，因而不得不仍然勉强使用“动物單位”来表示效价，例如副甲狀腺浸膏。也有些葯物起先用效价單位表示，以后能获得化学純品时，就可用純品的重量来表示效价了，例如鏈霉素。这时純品的重量和原用的效价單位之間存在着一个換算关系。临床剂量任以两者之一来表示，都可。

第四章 生物差异的規律及 剂量和反应的关系

3. 生物反应的类型 按照观察的方法，葯理反应可分为下列三类：

(一) 量反应 观察反应的程度，可以用数字的大小来表示程度，或把反应程度按 1, 2, 3…… 等級数来表示。例如血压的高低，每分鐘心跳的次数，缺乏維生素丁的大鼠長骨骨髓部鈣化程度按規定的指数分級来表示等等。

(二) 質反应 观察某一反应或反应的某种程度的出現与否。例如死或不死，血压升高数达 20 cm 汞柱 (包括 20 cm 汞柱以上) 或不达 20 cm 汞柱，錐虫在血液里肃清或沒有肃清等等。質反应只有出現或不出現两种情况。所以可分称为正性反应和負性反

应：如果称“出现”为正反应，则“不出现”就是负反应，相反也可。有些反应如死或不死，只能是质反应，因为没有半死不活的动物。但有些反应如血压，当观察它的程度高低时，应属于量反应；只观察它某一程度（如 20 cm 汞柱升高数）的出现与否时，就把它作为质反应来看待了。

（三）时反应 例如给药后动物的生存时间，治疗效果持续时间，麦角新碱用于家兔子宫肌后作用开始前的潜伏期等等。在生物测定里，时反应不如量反应或质反应的多遇。

4. 生物差异的规律 动物的生物差异情况可以从下列两方面来看：反应的差异（包括未给药前正常生理反应的差异和给药后药理反应的差异）和药物的最小有效量的差异。在大多数正常情形下，这两种差异的状况是有一定的规律的。如果以反应的程度或最小有效量作横轴，以某一反应程度或某一最小有效量的出现次数作纵轴来画分布曲线，则在大多数正常情形下，这个曲线很象统计学里的常态分布曲线，不过左右不很对称，右端较长于左端，称为长尾的似常态曲线，如图 1。如果把反应或最小有效量换成对数，则这个曲线就很接近常态分布曲线了，如图 2^[37]。这个曲线中间高，两端低，左右对称。它的对称中点纵座标最高点的横座标，就是平均对数反应或平均对数最小有效量。这就表示：在一群反应或一群最小有效量里，很小的或很大的数值都比较少，最多的是平均对数反应或平均对数最小有效量。试举例如下：

Behrens 氏^[38]以 k-毒毛旋花子甙溶液缓缓注射于青蛙，定

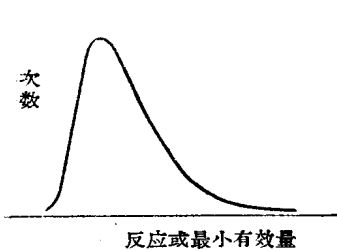


图 1 反应或最小有效量的分布曲线

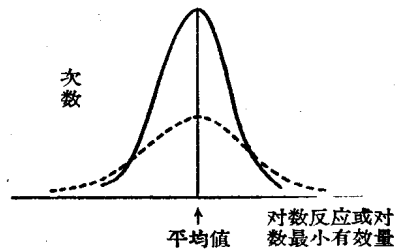


图 2 对数反应或对数最小有效量的分布曲线

出各蛙的最小致死量,結果見表1。試將表1中各中心劑量作橫座標,死于各中心劑量的青蛙數作縱座標,在方格紙上畫成圖3。然後順着圖3中各垂綫頂點的趨勢畫一光滑的曲綫。可以看出,這個曲綫的形式就很象圖1。如果把劑量換成對數劑量,則圖3換成圖4,這時曲綫的形態就成為象圖2一樣的常態分布曲綫了。

常態分布曲綫的標準差可據以表示生物差異的大小。標準差

表1 k-毒毛旋花子甙對於青蛙的最小致死量

劑量 (μg)	中心劑量 (μg)	對數劑量 $\log(\text{劑量} \times 10)^*$	剛死于 該劑量 的蛙數	相當于 全部蛙數 的百分率	累積百 分率
0.183—0.196	0.190	0.279	1	0.7	0.7
0.196—0.209	0.203	0.308	0	0.0	0.7
0.209—0.222	0.216	0.335	4	2.7	3.4
0.222—0.235	0.229	0.360	2	1.4	4.8
0.235—0.248	0.242	0.384	8	5.5	10.3
0.248—0.261	0.255	0.407	6	4.1	14.4
0.261—0.274	0.268	0.428	18	12.3	26.7
0.274—0.287	0.281	0.449	10	6.9	33.6
0.287—0.300	0.294	0.468	9	6.2	39.8
0.300—0.313	0.307	0.487	9	6.2	45.9
0.313—0.326	0.320	0.505	14	9.6	55.5
0.326—0.339	0.333	0.522	9	6.2	61.7
0.339—0.352	0.346	0.539	8	5.5	67.2
0.352—0.365	0.359	0.555	11	7.5	74.7
0.365—0.378	0.372	0.571	10	6.9	81.5
0.378—0.391	0.385	0.586	7	4.8	86.3
0.391—0.404	0.398	0.600	4	2.7	89.0
0.404—0.417	0.411	0.614	6	4.1	93.1
0.417—0.430	0.424	0.627	3	2.1	95.2
0.430—0.443	0.437	0.641	2	1.4	96.6
0.443—0.456	0.450	0.653	2	1.4	98.0
0.456—0.469	0.463	0.666	1	0.7	98.6
0.469—0.482	0.476	0.678	2	1.4	100.0

* 每個劑量都乘以10,以避免負對數值。這樣,每點的橫座標都加一定數值($\log 10$),曲綫向右移,但不致影響曲綫的形態。

大, 曲线矮平而两端散得开(图 2 点线), 最小有效量间的差异程度大, 也就表示生物差异大。在相反的情形下, 曲线高耸而两端靠近(图 2 实线), 表示生物差异小。

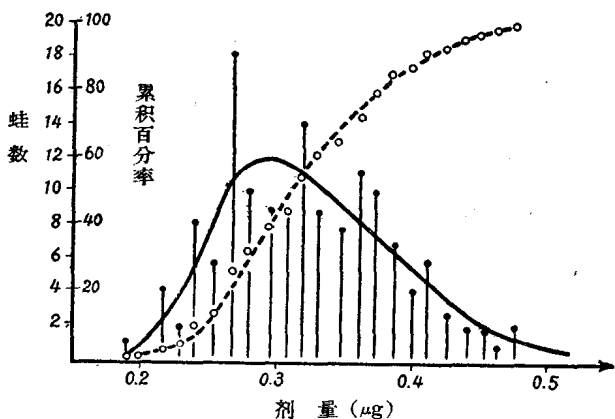


图 3 k-毒毛旋花子甙最小致死量分布图

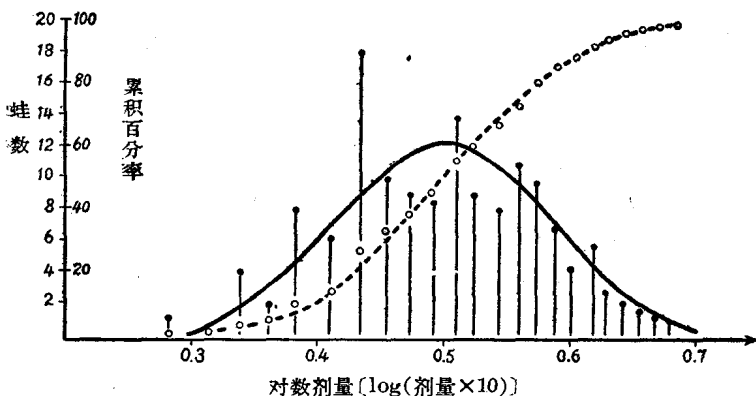


图 4 k-毒毛旋花子甙对数最小致死量分布图

如果动物的来源或生活环境等不一致, 或挑选不是随机抽样的, 则上述关系就会有很大乖离, 而生物差异性也难有规律可寻了。在这种情况下所作的实验结果, 我们就无法根据一定的规律来把它进行计算和统计学上的处理了。

5. 剂量和反应的关系 我们必须首先找出剂量和反应间所

存在的一定关系，才能根据这种关系来计算结果。上节里讨论的最小有效量的分布状态，就是这种关系之一。剂量和反应的关系最好是直线的。因为直线的关系最简单，直线方程式是最简单的一元一次方程式，两点就可以决定一条直线，直线关系最容易处理控制。所以，如果剂量和反应的关系不是直线的，就应想尽种种方法，使它转换为一条直线：或是把剂量转换为适当的数学函数，或是把反应转换为适当的数学函数，或是两者都经过转换。通常以剂量或它的函数作横座标，以反应或它的函数作纵座标，在方格纸上画点连线，称剂量反应线。这条直线的斜度（直线和横轴所交角的正切）具有特殊意义：在量反应和时反应检定里，它反映着动物对于药物剂量变化的敏感度，因为它可表示剂量增减一定数值时所致反应的增减幅度。斜度愈大，则增加（或减少）一定数值的剂量时，反应的增加（或减少）也愈大，表明动物对于该药剂量变化的敏感度大，实验结果也就因此而愈为精密可靠。斜度愈小，结果就相反。在质反应检定里，则斜度的大小反映着生物差异性的大小：斜度愈大，表示生物差异性小，实验结果愈精密可靠，斜度愈小，结果就相反（这点后文要再论）。所以，不论在什么情况下，剂量反应线的斜度总是愈大愈好。

6. 直线回归 从实验中所获得的资料，即使剂量和反应所构成的点或剂量和反应的某种数学转换函数所构成的点，在理论上应在一条直线上，但实际各点终是多少有些参差地偏离于这条直线的。求出最切合于这些点的直线的方法，称为直线回归。这在以后处理剂量和反应的关系时，常要用到。

设 $(x_1, y_1), (x_2, y_2) \cdots (x_n, y_n)$ 各点的关系趋向一条直线，则根据最小二乘方的原理^[39]，通过这些点的最切合的直线方程式如下：

$$y = \bar{y} + b(x - \bar{x}) \quad (1)$$

式中 \bar{x}, \bar{y} 分别为 x_1, x_2, \cdots 及 y_1, y_2, \cdots 等的均数， b 是这条直线的斜度，它的算式如下：

$$b = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2} \quad (2)$$