

原著者 Markus Müller

主译 周丁华 王丹 童卫杭

 Springer

微透析技术 与药物研究

MICRODIALYSIS
IN DRUG
DEVELOPMENT

 **aapspress**
美国药学家协会



人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



微透析技术与药物研究

MICRODIALYSIS IN DRUG DEVELOPMENT

原著者 Markus Müller

主 译 周丁华 王 丹 童卫杭

主 审 王开平

译 者 (以姓氏笔画为序)

马 萍 王 磊 王争明

卢敬泰 吕 伟 吕 进

刘春生 安 婷 杜艳红

杨维玲 迟小华 张 斌

张树明 陈 琛 周静超

胡霜霜 侯庆香 梁 歌

韩 冰 彭文胜



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

微透析技术与药物研究/穆勒(Müller, M.)著;周丁华,王丹,童卫杭译. —北京:人民军医出版社,2014.7

ISBN 978-7-5091-7549-1

I. ①微… II. ①穆… ②周… ③王… ④童… III. ①微透析—应用—临床药理学—研究 IV. ①R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 113122 号

Translation from the English language edition:

Microdialysis in Drug Development

by Markus Müller

Copyright © 2013 Springer New York

Springer New York is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

著作权合同登记号:图字 军-2014-024 号

策划编辑:张忠丽 饶红梅 文字编辑:冯伟 责任审读:黄栩兵

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927270

网址:www.pmmp.com.cn

印、装:京南印刷厂

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:8.375·彩页 5 面 字数:213 千字

版、印次:2014 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2000

定价:60.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



内容提要

编者在收集国际上微透析技术在药物研究和临床领域的最新研究进展的基础上。重点阐述了微透析技术在中枢神经系统、皮肤科、眼科、内科及肿瘤科等临床领域的广泛应用,以及微透析技术在药动学等方面的应用。本书介绍的技术先进,实用性强,可供药物研究者及临床医生参考。

译者名单

主 译：

周丁华(中国人民解放军第二炮兵总医院 主任医师、教授、副院长)

王 丹(中国人民解放军第二炮兵总医院药学部 主管药师)

童卫杭(中国人民解放军第二炮兵总医院药学部 副主任药师)

主 审：王开平(中国人民解放军第二炮兵总医院 主任医师、教授、院长)

译 者：

王 磊(中国人民解放军第二炮兵总医院神经内科 主任医师)

梁 歌(中国人民解放军第二炮兵总医院眼科 主任医师)

杨维玲(中国人民解放军第二炮兵总医院皮肤科 主任医师)

吕 伟(中国人民解放军第二炮兵总医院肝胆外科 副主任医师)

张树明(中国人民解放军第二炮兵总医院骨科 主任医师)

刘春生(中国人民解放军第二炮兵总医院骨科 主治医师)

吕 进(中国人民解放军第二炮兵总医院核与损伤实验

室 主管技师)

侯庆香(中国人民解放军第二炮兵总医院妇产科 副主任
主任医师)

王争明(中国人民解放军第二炮兵总医院核医学科 副
主任医师)

韩 冰(中国人民解放军第二炮兵总医院心胸外科 副
主任医师)

张 斌(中国人民解放军第二炮兵总医院肛肠科 主治
医师)

安 婷(中国人民解放军第二炮兵总医院南礼士路门诊
部内二科 主治医师)

陈 琛(中国人民解放军第二炮兵北京离职干部休养所
保健所 主治医师)

马 萍(中国人民解放军第二炮兵总医院药学部 副主
任药师)

迟小华(中国人民解放军第二炮兵总医院药学部 副主
任药师)

卢敬泰(中国人民解放军第二炮兵总医院信息科 高级
工程师)

彭文胜(中国人民解放军第二炮兵总医院 医务部主任)

杜艳红(中国人民解放军第二炮兵总医院药学部 药师)

周静超(中国人民解放军第二炮兵总医院药学部 药师)

胡霜霜(中国人民解放军第二炮兵总医院药学部 药师)

序 言

微透析技术是目前在生理和病理状态下,用于研究药物在活体体内内源性、外源性化学物质浓度变化及组织细胞代谢、细胞因子和介质排泌状况的国际前沿取样技术,与传统的取样方法相比,微透析技术无疑是方法学上质的突破。国外微透析技术和设备已逐渐标准化,并已从实验室走向广泛的临床应用。针对国内微透析技术刚刚起步,应用水平较低的现状,希望本书对推动我国微透析技术尽快与国际接轨有所裨益。

本书涉及微透析技术在普外科、药剂科、神经内科、眼科、皮肤科、骨科等多个科室的临床应用,译者除由来自上述领域有较深造诣的专家组成外,也有优秀的中青年学者,对微透析技术均有较为深刻的理解,本书具有很强的针对性和实用性,相信读者会从中获益。

本书作为微透析新技术的首部中文版工具书,为中国广大科研、医疗工作者全面系统地掌握微透析技术提供了丰富的基础理论和实践指导内容,具有重要的参考价值,《微透析技术与药物研究》一书的翻译与出版,标志着微透析技术在我国广泛应用的良好开端,具有启示和示范作用,未来微透析技术应用前景广阔,相信微透析技术一定会在我国医疗乃至更多领域得到进一步发展。

中国医学科学院肿瘤医院首席专家
原中华肿瘤学会胰腺癌专业委员会主任

邵永宇



译者序

长期以来,药物研究的取样多采用取血或组织匀浆的方法,然而传统取样方法无法真实反映细胞外液真正发挥作用的游离药物浓度,无法在不损失生物体体液的情况下进行取样,无法动态捕获药物在体内瞬时变化全过程,无法进行自身对照,因此选取一种精确、可靠、简单的取样方法对药物研究有着重要意义。微透析技术是近年新兴的一项微量取样和给药新技术,可在基本不干扰生物体正常生命条件下,对其靶部位细胞外液中游离内源、外源性化合物进行在体、实时和在线取样,同时也可作为一种有效的给药途径,避开生理屏障将药物直接作用于各种靶器官、细胞组织,降低全身毒副作用,提高药效。微透析技术能在影像学未出现明显改变之前,从分子水平上监测神经代谢的改变,能作为判别抗肿瘤化疗药物、抗微生物药物组织穿透力的鉴定方法,能在肝肾移植术后并发症出现之前早期预警等。目前,微透析技术越来越多地应用于神经、内分泌、肿瘤等临床多个领域,已成为实验研究、临床诊断和治疗方面一项最为重要、最具发展前景的新技术。

本书的多个章节是国际专家对当前微透析这一前沿技术的最新研究成果,全书共分 16 章,第 1—3 章全面阐述了微透析技术的基本概况、定量方法及分析注意事项等,第 4—12 章主要介绍了新药研发领域中微透析技术的应用,系统描述了微透析技术用于中枢神经系统药物、抗感染药物、透皮药物、眼科药物的药动学—药效学研究,深刻剖析了运用微透析技术研究能量代谢物质在疾病、疼痛、肿瘤的作用机制,第 13—16 章介绍了对微透析技术的难点与不足所用的替代衍生方法与互补技术,以及微透析在

重要脏器中的应用。本书是一本将微透析技术理论与实践紧密结合的译著,适合于科研工作者、各级临床医生参考借鉴。

随着微透析技术的广泛应用和国际上对微透析技术的日益关注,微透析技术取得了长足的发展,遗憾的是尚未引起国内学术界的重视,认识、了解、运用微透析技术对于中国科研工作者来说可谓迫在眉睫,希望本书为中国科研工作者提供一本系统并实用的微透析应用操作参考书,同时也希望药学与临床专家结合自身专业特长,共同促进微透析技术在我国蓬勃发展,提高药学研发和临床诊疗水平,为我国医疗卫生事业贡献力量。

本书的翻译得到了 Markus Müller 教授和人民军医出版社的大力支持,邵永孚教授为本书作序,在此深表感谢。微透析技术涉及领域较广,各专业学科跨度较大,译者学识和专业水平有限,疏漏错误之处在所难免,恳请各位专家、读者不吝指正。

译 者

2014 年 4 月 30 日



前言

2005 年,纳什维尔当地与微透析技术相关的 FDA-AAP 工作人员根据与该技术应用有关的大量国际科学会议,从原理、应用和监管角度展开了讨论和报告。本书内容来源于 2010 年新奥尔良 AAPS 年会,许多章节包含国际专家对当前这一前沿技术的最新研究。

最后,真诚地感谢所有作者的努力,希望本指南将为微透析技术感兴趣的同行提供有价值的信息。

Markus Müller

维也纳

2012 年 5 月

Contributors

Aline Barth Department of Pharmaceutics, University of Florida, Gainesville, FL, USA

Edward D. Bashaw Office of Clinical Pharmacology, Center for Drug Evaluations and Research, United States Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA

Eva Benfeldt Department of Dermatology, Faculty of Health Sciences, Roskilde Hospital, University of Copenhagen, Roskilde, Denmark

Thomas Birngruber Institute for Biomedicine and Health Sciences, Johanneum Research, Graz, Austria

Manfred Bodenlenz Institute for Biomedicine and Health Sciences, Johanneum Research, Graz, Austria

Martin Brunner Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Austria

Martin K. Church Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

John R. Cirrito Department of Neurology, Hope Center for Neurological Disorders and the Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University School of Medicine, St. Louis, MS, USA

Geraldine F. Clough Southampton General Hospital, Institute of Developmental Sciences, University of Southampton, Southampton, UK

Justin C. Cooley Ralph N. Adams Institute for Bioanalytical Chemistry and Department of Chemistry, University of Kansas, Lawrence, KS, USA

William Couet Laboratoire de Pharmacocinétique, School of Medicine and Pharmacy, Pôle Biologie Santé (PBS), Médecine-Sud, Poitiers Cedex, France

Hartmut Derendorf Department of Pharmaceutics, University of Florida, Gainesville, FL, USA

Michael W. Ducey Ralph N. Adams Institute for Bioanalytical Chemistry and Department of Chemistry, Missouri Western State University, St. Joseph, MO, USA

Margareta Hammarlund-Udenaes Division of Pharmacokinetics and Drug Therapy, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Christian Höfferer Institute for Biomedicine and Health Sciences, Joanneum Research, Graz, Austria

Per-Anders Jansson The Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

Jing Li Office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluations and Research, United States Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA

Robert Lionberger Office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluations and Research, United States Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA

Craig E. Lunte Southampton General Hospital, Institute of Developmental Sciences, University of Southampton, Southampton, UK

Susan M. Lunte Department of Pharmaceutical Chemistry and Ralph N. Adams Institute for Bioanalytical Chemistry and Department of Chemistry, University of Kansas, Lawrence, KS, USA

Nanda K. Mandava Division of Pharmaceutical Sciences, University of Missouri-Kansas City School of Pharmacy, Kansas, MO, USA

Sandrine Marchand Laboratoire de Pharmacocinétique, School of Medicine and Pharmacy, Pôle Biologie Santé (PBS), Médecine-Sud, Poitiers Cedex, France

Selma Mautner Institute for Biomedicine and Health Sciences, Jo-
hanneum Research, Graz, Austria

Ashim K. Mitra Division of Pharmaceutical Sciences, University
of Missouri-Kansas City School of Pharmacy, Kansas, MO, USA

Markus Müller Department of Clinical Pharmacology, Medical U-
niversity of Vienna, Austria

Pradyot Nandi Department of Pharmaceutical Chemistry and
Ralph N. Adams Institute for Bioanalytical Chemistry and De-
partment of Chemistry, University of Kansas, Lawrence, KS,
USA

Mitesh R. Patel Division of Pharmaceutical Sciences, University
of Missouri-Kansas City School of Pharmacy, Kansas, MO, USA

Thomas Pieber Institute for Biomedicine and Health Sciences, Jo-
hanneum Research, Graz, Austria

Anne R. Regel Ralph N. Adams Institute for Bioanalytical Chem-
istry and Department of Chemistry, University of Kansas, Law-
rence, KS, USA

Robert Sauermann Department of Clinical Pharmacology, Univer-
sity of Vienna, Vienna, Austria

Chinmay Shukla Office of Clinical Pharmacology, Center for
Drug Evaluations and Research, United States Food and Drug
Administration, Silver Spring, MD, USA

Frank Sinner Institute for Biomedicine and Health Sciences, Jo-
hanneum Research, Graz, Austria

Julie A. Stenken Department of Chemistry and Biochemistry, U-
niversity of Arkansas, Fayetteville, AR, USA

Katrin Tiffner Institute for Biomedicine and Health Sciences, Jo-
hanneum Research, Graz, Austria

Markus Zeitlinger Department of Clinical Pharmacology, Medical
University of Vienna, Austria



目 录

第 1 章 微透析技术简介	(1)
一、组织隔室游离药物监测	(1)
二、微透析技术的发展进程	(4)
三、微透析技术方法论	(4)
四、微透析技术用于药物研发的基本原理	(5)
五、微透析技术用于药物研发的实例	(5)
六、微透析技术存在的挑战	(6)
第 2 章 微透析技术定量:回收率与校正技术	(7)
一、回收率	(8)
二、在体获得微透析技术定量数据的方法	(13)
三、实验注意事项	(18)
四、数据分析注意事项	(22)
第 3 章 微透析技术取样分析的注意事项	(24)
一、微透析技术取样分析面临的挑战	(24)
二、离线分析技术	(25)
三、检测方法	(30)
四、微透析技术样品的在线与离线分析	(37)
五、微芯片电泳法	(45)
第 4 章 美国 FDA 对微透析技术监管的观点	(49)
一、微透析技术用于评估 BA	(50)
二、微透析技术用于评估 BE	(52)
三、实验性因素对微透析技术结果的影响	(54)

第 5 章 微透析技术在中枢神经系统 PK/PD 研究中的	
应用:阐明游离药物浓度	(59)
一、微透析技术在研究 PK/PD 实验中的先决条件	(61)
二、微透析技术测定脑中药物分布	(63)
三、测定脑中药物分布的微透析技术替代技术	(65)
四、文献中关于应用微透析技术研究大脑 PK 与 PK/PD	
的示例	(67)
第 6 章 微透析技术在抗生素中的研究	(74)
一、测定组织中抗生素 PK 的方法差异	(76)
二、头孢匹罗、厄他培南、莫西沙星示例	(78)
三、确定病理学对组织 PK 的影响	(85)
四、蛋白结合与抗菌研究	(88)
第 7 章 皮肤与经皮给药的优势和挑战	(93)
一、皮肤微透析技术的技术问题	(93)
二、皮肤 PK	(95)
三、生物利用度	(96)
四、生物等效性	(96)
五、差异来源	(98)
六、优势和局限性	(99)
七、监控管理	(100)
八、研究发展方向	(101)
第 8 章 利用微透析技术预测 CNS 药物效应的转译路径	
.....	(103)
一、介绍	(103)
二、CNS 靶部位 PK/PD 的异质性和差异性	(106)
三、发展预测性 PK-PD 转译模型的方法	(110)
四、用于 D ₂ 受体系统的临床前 PK-PD 转译模型的研究	
进展	(112)

第 9 章 阿尔茨海默病患者细胞间质中 β 淀粉样蛋白的动态变化	(118)
一、阿尔茨海默病和 β 淀粉样蛋白	(119)
二、脑间质液中的 $A\beta$	(120)
三、利用微透析技术测定脑 ISF 中的 $A\beta$	(120)
四、 $A\beta$ 产生的调节	(122)
五、与人体内 $A\beta$ 沉积有关的高层次神经元活性	(122)
六、突触传递动态调节体内 ISF 中 $A\beta$ 浓度	(122)
七、突触前末梢的胞吞作用导致 $A\beta$ 产生与分泌	(125)
八、神经递质第二信使信号能抑制 $A\beta$ 产生	(125)
九、突触活动能同时提高和降低 $A\beta$ 浓度	(126)
十、突触 $A\beta$ 新陈代谢的模型	(127)
十一、ISF 中 $A\beta$ 浓度的生理性波动	(130)
第 10 章 微透析技术在疼痛研究中的应用	(131)
一、简介	(131)
二、临床微透析技术应用于评价肌腱组织和膝关节疼痛的研究	(133)
三、临床微透析技术应用于骨骼肌、皮肤和脊髓慢性疼痛的研究	(135)
四、临床微透析技术应用于局部麻醉药和非甾体消炎药 (NSAIDs) 镇痛的研究	(139)
第 11 章 微透析技术在眼科药物研发中的应用	(143)
一、简介	(143)
二、眼部 PK 数据收集的障碍	(144)
三、眼部 PK 研究的常规方法	(144)
四、仪器和工作	(145)
五、眼部微透析技术模型的开发、验证与应用	(152)
第 12 章 微透析技术在代谢研究中的应用	(164)
一、历史背景	(164)
二、微透析技术的由来	(165)

三、皮下微透析技术	(166)
四、微透析技术在人体脂肪组织小分子物质研究中的应用	(167)
五、皮下脂肪组织血流量和底物释放	(169)
六、应用大孔隙膜测定皮下组织及骨骼肌中胰岛素、生长 因子及细胞因子	(170)
七、微透析技术在骨骼肌代谢研究中的应用	(171)
八、展望	(172)
第 13 章 微透析技术的高分子靶向及治疗	(174)
一、介绍	(174)
二、大分子物质的基本问题——回收率	(175)
三、透析样品中大分子物质分析平台	(185)
四、生物标志、疾病机制与治疗	(191)
第 14 章 互补技术:正电子发射断层显像	(195)
一、PET 原理	(196)
二、放射性标记与 PET 放射性核素	(196)
三、PET 扫描中辐射暴露	(197)
四、PET 的局限性	(197)
五、新药研发中 PET 的应用	(198)
六、微量的概念	(199)
七、PET 与放射性标记药物研究	(200)
八、小动物 PET 系统	(203)
九、比较 PET 与微透析技术	(203)
第 15 章 开放式微灌注:一种可替代微透析技术的方法	(206)
一、OFM 的一般概念	(206)
二、OFM 设计	(209)
三、定量与分析	(210)
四、OFM 的应用	(211)
五、展望	(223)