

# 体内 药物分析

BIOPHARMACEUTIC ANALYSIS

主 编 姚彤炜

副主编 蒋惠娣 李向荣 洪战英



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

CIP数据

主编 / 姚彤炜

ISBN

9 787-308-10030-4

I.①姚...②姚...

中国图书馆分类号 (2012)第 108863 号

# 体内药物分析

内容简介

## Biopharmaceutic Analysis

本书共分两大部分：①，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，②，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，③，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，④，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，⑤，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，⑥，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，⑦，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，⑧，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，⑨，体内药物分析三个三丁眼食要主界本  
 姚彤炜主编，⑩，体内药物分析三个三丁眼食要主界本

主 编 姚彤炜  
 副主编 蒋惠娣 李向荣 洪战英

编 者 杭州中大图文设计有限公司  
 印 刷 杭州育才印刷有限公司  
 开 本 787mm×1092mm 1/16  
 印 张 28  
 字 数 750 千  
 版 次 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 次印刷  
 书 号 ISBN 978-7-308-10030-4  
 定 价 59.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大學出版社 ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS



浙江大學出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

体内药物分析 / 姚彤炜主编. —杭州:浙江大学出版社, 2012. 6  
ISBN 978-7-308-10030-4

I. ①体… II. ①姚… ② III. ①体内—药物分析  
IV. ①R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 108862 号

## 体内药物分析

姚彤炜 主编

---

责任编辑 严少洁  
封面设计 俞亚彤  
出版发行 浙江大学出版社  
(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)  
(网址: <http://www.zjupress.com>)  
排 版 杭州中大图文设计有限公司  
印 刷 富阳市育才印刷有限公司  
开 本 787mm×1092mm 1/16  
印 张 29  
字 数 750 千  
版 次 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 次印刷  
书 号 ISBN 978-7-308-10030-4  
定 价 59.00 元

---

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部邮购电话 (0571)88925591

## 《体内药物分析》编委会名单

主 编 姚彤炜

副主编 蒋惠娣 李向荣 洪战英

编 委 (以姓氏笔画为序)

石 娟 (西安交通大学)

李向荣 (浙江大学城市学院)

宋粉云 (广东药学院)

狄 斌 (中国药科大学)

余露山 (浙江大学)

周 权 (浙江大学医学院附属第二医院)

姚彤炜 (浙江大学)

洪战英 (第二军医大学)

唐意红 (上海应用技术学院)

蒋惠娣 (浙江大学)

## 前 言

《体内药物分析》作为药学类药物分析专业本科生和研究生的必修课,药学类本科生及非药物分析专业研究生的选修课,在各医药院校中已开设多年。近 10 年来随着药学事业的迅猛发展、对新老药品评价要求的不断提高,药物体内代谢研究的不断深入,以及微量分析技术的快速发展与普及,体内药物分析技术在新药研发、安全性评价和临床合理用药中的作用越来越突出。为及时反映体内药物分析的新理论、新技术、新方法,体现科学研究的新成果,根据药学教学和药学研究工作的实际需要,本教材特邀请了工作在体内药物分析研究和《体内药物分析》课程教学第一线的全国 7 所高校的中青年教师、药师担任本教材的编写工作。

全书共 16 章,遵循科学性、先进性和实用性相结合的基本原则,将教材内容分为四个模块:第 1~3 章为绪论、前处理技术和方法建立与评价;第 4~9 章为体内药物分析中各种分析技术介绍;第 10~15 章是体内药物分析方法在药物研究的不同领域中的应用;第 16 章为体内药物分析实验。书后附有药名、专有名词中英文索引,便于读者查找。

第一模块为体内药物分析的基本知识介绍,包括体内药物分析的意义、任务、特点、生物样品的预处理方法、分析方法的建立与评价。第二模块为生物样品测定的主要分析技术,介绍了 HPLC、LC-MS/MS、GC、GC-MS、HPCE、CE-MS、手性色谱、免疫分析、紫外-可见光谱、荧光光谱、原子吸收光谱、HPLC-NMR 等分析技术及应用。以上两部分每章书后附有思考题,可供学生课后练习与自学参考。第三模块为体内药物分析方法在不同领域中的应用,以大量的示例介绍了药物临床前和临床药代动力学研究、药物生物利用度和生物等效性试验、治疗药物监测、药物代谢与药-药相互作用研究、药酶遗传多态性研究、体内内源性物质分析、滥用

药物、兴奋剂、临床毒物检测等。该部分每章书后附有课外阅读,以拓宽学生的知识面或提供更详细的参考信息。第四模块为体内药物分析实验,设计了不同生物样本和分析目的的10个实验内容,可供教学选择和参考。

本书适合于药学专业和相关专业的研究生、本科生的教学,可作为执业药师培训、临床药师培训的参考教材,也适合于从事新药研发、临床药学研究、临床药理学研究以及有关专业人员的学习和参考。

本书第1、8章由姚彤炜编写;第2章由姚彤炜、狄斌、洪战英编写;第3章由宋粉云编写;第4、16章由余露山编写;第5章由狄斌编写;第6、15章由洪战英编写;第7章由唐意红编写;第9章由石娟编写;第10章由蒋惠娣、李向荣编写;第11、13章由周权编写;第12章由蒋惠娣编写;第14章由李向荣编写。由于作者水平所限,书中难免有疏漏和错误,不当之处恳切读者批评指正。

本教材的编写得到了浙江大学出版社和各有关院校的大力支持和帮助,在此一并致以深切的谢意。

姚彤炜

2012年3月于杭州

# 目 录

## 第1章 绪论 ..... 1

- 1.1 体内药物分析的性质与意义 ..... 1
  - 1.1.1 体内药物分析的性质 ..... 1
  - 1.1.2 体内药物分析的意义 ..... 1
- 1.2 体内药物分析的对象与特点 ..... 8
  - 1.2.1 体内药物分析的对象 ..... 8
  - 1.2.2 体内药物分析的特点 ..... 8
- 1.3 体内药物分析的任务 ..... 10
  - 1.3.1 分析方法学研究 ..... 10
  - 1.3.2 分析方法在相关领域中的应用 ..... 10
- 1.4 体内药物分析方法与进展 ..... 12
  - 1.4.1 体内药物分析方法 ..... 12
  - 1.4.2 体内药物分析进展 ..... 13
- 1.5 体内药物分析课程学习要求 ..... 17

## 第2章 常用生物样品与预处理技术 ..... 19

- 2.1 常用生物样品 ..... 19
  - 2.1.1 常用生物样品种类 ..... 19
  - 2.1.2 生物样品的采集、制备与储存 ..... 21
  - 2.1.3 生物样本的代表性 ..... 24
- 2.2 样品分析前的预处理 ..... 25
  - 2.2.1 概述 ..... 25
  - 2.2.2 常用预处理方法 ..... 26
  - 2.2.3 在线预处理技术 ..... 40

## 第3章 体内药物分析方法的建立与方法评价 ..... 48

- 3.1 体内药物分析方法的建立 ..... 48
  - 3.1.1 分析方法设计依据 ..... 48
  - 3.1.2 分析方法的选择 ..... 49
  - 3.1.3 分析方法建立的一般步骤 ..... 50
- 3.2 分析方法的评价 ..... 51

- 3.2.1 基本概念 ..... 51

- 3.2.2 特异性 ..... 52

- 3.2.3 标准曲线与线性范围 ..... 52

- 3.2.4 定量下限 ..... 54

- 3.2.5 精密度与准确度 ..... 55

- 3.2.6 稳定性 ..... 56

- 3.2.7 提取回收率 ..... 57

- 3.2.8 分析方法的质量控制 ..... 58

- 3.2.9 分析数据的记录与保存 ..... 58

- 3.3 应用示例 ..... 59

## 第4章 高效液相色谱法与液质联用技术 ..... 68

### 4.1 高效液相色谱法及其应用 ..... 68

- 4.1.1 高效液相色谱仪系统 ..... 68

- 4.1.2 色谱分离条件的选择 ..... 74

- 4.1.3 体内药物分析中定量方法 ..... 77

- 4.1.4 超高效液相色谱 ..... 78

- 4.1.5 高效制备液相色谱 ..... 80

- 4.1.6 应用示例 ..... 80

### 4.2 液-质联用技术及其应用 ..... 84

- 4.2.1 接口技术与离子化方式 ..... 84

- 4.2.2 质量分析器 ..... 88

- 4.2.3 LC-MS 分析中的基质效应 ..... 90

- 4.2.4 应用示例 ..... 92

## 第5章 气相色谱法与气质联用技术 ..... 98

### 5.1 气相色谱法及其应用 ..... 98

- 5.1.1 气相色谱法简介 ..... 98

- 5.1.2 气相色谱法在体内药物分析中的应用示例 ..... 105

### 5.2 气-质联用技术及其应用 ..... 111

- 5.2.1 GC-MS 简介 ..... 111

5.2.2 气-质联用技术在体内药物分析中的应用示例 .....	115	7.3.4 应用示例 .....	174
<b>第6章 毛细管电泳法及其与质谱联用技术</b> .....	125	<b>第8章 免疫分析法</b> .....	178
6.1 基本原理 .....	125	8.1 基本原理 .....	178
6.1.1 电泳和淌度 .....	125	8.2 免疫反应的基本条件 .....	181
6.1.2 电渗、电渗流和表观淌度 .....	126	8.2.1 抗原 .....	181
6.1.3 电渗流的控制 .....	127	8.2.2 特异抗体(抗血清)的制备与鉴定 .....	186
6.1.4 仪器与操作 .....	128	8.3 免疫分析法的分类 .....	187
6.1.5 定性定量分析 .....	130	8.4 放射免疫分析法 .....	187
6.2 分离模式 .....	131	8.4.1 标记药物的制备 .....	188
6.2.1 毛细管区带电泳 .....	131	8.4.2 游离和结合部分的分离与测定 .....	189
6.2.2 胶束电动毛细管色谱 .....	133	8.4.3 放射免疫测定方法与应用示例 .....	190
6.2.3 毛细管凝胶电泳 .....	134	8.5 酶免疫分析法 .....	192
6.2.4 毛细管等速电泳与等电聚焦 .....	134	8.5.1 标记酶 .....	192
6.2.5 毛细管电色谱 .....	135	8.5.2 酶免疫测定方法 .....	193
6.2.6 非水毛细管电泳 .....	135	8.5.3 酶免疫分析法的改进与应用示例 .....	196
6.3 毛细管电泳-质谱联用法 .....	136	8.6 荧光免疫分析法 .....	198
6.3.1 毛细管电泳-质谱接口 .....	136	8.6.1 底物标记荧光免疫分析 .....	198
6.3.2 CE-MS 的应用进展 .....	139	8.6.2 荧光偏振免疫分析 .....	199
6.4 毛细管电泳法在体内药物分析中的应用 .....	142	8.6.3 时间分辨荧光免疫分析 .....	200
6.4.1 应用特点 .....	142	8.6.4 应用示例 .....	202
6.4.2 应用示例 .....	144	8.7 发光免疫分析法 .....	204
<b>第7章 手性色谱法</b> .....	151	8.7.1 发光原理 .....	204
7.1 手性高效液相色谱法及其应用 .....	151	8.7.2 发光标记物 .....	204
7.1.1 手性衍生化试剂法 .....	151	8.7.3 测定方法与应用示例 .....	205
7.1.2 手性流动相添加剂法 .....	154	<b>第9章 其他分析方法</b> .....	209
7.1.3 手性固定相法 .....	159	9.1 光谱法及其应用 .....	209
7.2 手性气相色谱法及其应用 .....	168	9.1.1 紫外-可见分光光度法及其应用 .....	209
7.2.1 手性衍生化试剂法 .....	168	9.1.2 荧光分析法及其应用 .....	216
7.2.2 手性固定相法 .....	169	9.1.3 原子吸收分光光度法及其应用 .....	219
7.3 手性毛细管电泳法及其应用 .....	172	9.2 薄层色谱法及其应用 .....	223
7.3.1 手性分离原理 .....	172	9.2.1 概述 .....	223
7.3.2 手性分离模式 .....	172		
7.3.3 影响手性分离因素 .....	173		



9.2.2 应用示例 .....	224	11.1.2 TDM 的临床指证 .....	287
9.3 高效液相色谱-核磁共振波谱 联用及其应用 .....	225	11.1.3 TDM 常规监测品种 .....	288
9.3.1 概 述 .....	225	11.1.4 TDM 的流程 .....	289
9.3.2 HPLC-NMR 在体内药物分析中的 应用 .....	227	11.1.5 药物浓度测定的选择 .....	289
<b>第 10 章 体内药物分析方法在药代动 力学研究中的应用 .....</b>	<b>233</b>	11.1.6 常规血药浓度有效范围和取样 时间 .....	290
10.1 体内药物分析方法在非临床 药代动力学研究中的应用 .....	234	11.1.7 测定方法的选择 .....	290
10.1.1 非临床药代动力学研究基本 要求与内容 .....	234	11.2 几类药物 TDM 的应用举例 .....	291
10.1.2 药物吸收研究 .....	235	11.2.1 华法林对映体的 TDM .....	291
10.1.3 药物分布研究 .....	236	11.2.2 免疫抑制剂的 TDM .....	293
10.1.4 药物排泄研究 .....	237	11.2.3 抗癫痫药的 TDM .....	296
10.1.5 应用示例 .....	237	11.2.4 甲氨蝶呤的 TDM .....	301
10.2 体内药物分析方法在临床药代 动力学研究中的应用 .....	256	11.2.5 阿米替林及活性代谢物的 TDM .....	303
10.2.1 健康志愿者的药代动力学研究 .....	256	11.3 游离药物的 TDM .....	304
10.2.2 目标适应证患者的药代动力学研究 .....	257	11.4 TDM 的质量控制 .....	306
10.2.3 特殊人群的药代动力学研究 .....	257	<b>第 12 章 体内药物分析方法在药物代谢 与药物-药物相互作用研究中 的应用 .....</b>	<b>310</b>
10.2.4 群体药代动力学研究 .....	258	12.1 概 述 .....	310
10.2.5 应用示例 .....	258	12.1.1 I 相代谢酶及代谢反应类型 .....	310
10.3 体内药物分析方法在药物生物 利用度与生物等效性研究中的 应用 .....	271	12.1.2 II 相代谢酶及代谢反应类型 .....	313
10.3.1 生物利用度与生物等效性的基本 概念 .....	271	12.1.3 药物转运体 .....	314
10.3.2 生物利用度与生物等效性的研究 方法 .....	272	12.1.4 代谢性药物-药物相互作用 .....	315
10.3.3 应用示例 .....	273	12.2 药物代谢及药物-药物相互作用 的研究方法 .....	316
<b>第 11 章 体内药物分析方法在治疗药物 监测中的应用 .....</b>	<b>287</b>	12.2.1 药物代谢研究方法 .....	316
11.1 概 述 .....	287	12.2.2 代谢性药物-药物相互作用研究方法 .....	318
11.1.1 治疗窗的概念 .....	287	12.3 应用举例 .....	321
		12.3.1 狼毒乙素在人肝微粒体中的代谢 .....	321
		12.3.2 抗肿瘤药吉非替尼的代谢及药物-药物 相互作用研究 .....	326
		12.3.3 HM30181 对 P-gp 体外抑制研究 .....	331
		12.3.4 鸡尾酒探针底物法(N in One) 体外筛选 CYP 抑制剂 .....	334

<b>第 13 章 体内药物分析方法在药物代谢酶的遗传多态性研究中的应用</b> .....	340
13.1 CYP2C19 表型分型 .....	341
13.1.1 概述 .....	341
13.1.2 应用示例 .....	342
13.2 CYP2D6 表型分型 .....	344
13.2.1 概述 .....	344
13.2.2 应用示例 .....	345
13.3 CYP2C9 表型分型 .....	351
13.3.1 概述 .....	351
13.3.2 应用示例 .....	352
13.4 CYP1A2 表型分型 .....	356
13.4.1 概述 .....	356
13.4.2 应用示例 .....	357
13.5 鸡尾酒探药分型法 .....	358
13.5.1 概述 .....	358
13.5.2 应用示例 .....	358
13.6 N-乙酰基转移酶表型分型 .....	361
13.6.1 概述 .....	361
13.6.2 应用示例 .....	362
13.7 表型分型对体内药物分析的要求 .....	363
<b>第 14 章 体内药物分析方法在体内内源性物质分析中的应用</b> .....	365
14.1 概述 .....	365
14.2 儿茶酚胺类物质的分析 .....	366
14.2.1 荧光分光光度法 .....	366
14.2.2 高效液相色谱法 .....	368
14.2.3 高效毛细管电泳法 .....	370
14.2.4 微透析技术-HPLC 联用法 .....	371
14.3 内源性甾体激素的分析 .....	372
14.3.1 高效液相色谱法 .....	372
14.3.2 色谱-质谱联用法 .....	373
14.3.3 化学发光免疫分析法 .....	377
14.4 体内微量元素的分析 .....	378
14.4.1 荧光分光光度法 .....	378
14.4.2 原子吸收法 .....	379
14.5 其他内源性物质的分析 .....	380
<b>第 15 章 体内药物分析方法在滥用药物、临床毒物、兴奋剂检测中的应用</b> .....	389
15.1 在滥用药物分析中的应用 .....	389
15.1.1 概述 .....	389
15.1.2 常见滥用药物 .....	390
15.1.3 分析方法与应用示例 .....	391
15.2 在临床毒物分析中的应用 .....	396
15.2.1 临床毒物分析概况 .....	396
15.2.2 常见临床毒物 .....	397
15.2.3 分析方法与应用示例 .....	398
15.3 在兴奋剂检测中的应用 .....	404
15.3.1 兴奋剂简介 .....	404
15.3.2 兴奋剂检测方法 .....	405
15.3.3 应用示例 .....	407
<b>第 16 章 体内药物分析实验</b> .....	417
16.1 HPLC 法测定大鼠血浆中的山奈酚 .....	417
16.2 HPLC-MS/MS 法测定人尿中左氧氟沙星浓度 .....	419
16.3 GC-MS 法测定大鼠肝组织中盐酸克伦特罗浓度 .....	421
16.4 原子吸收分光光度法测定头发中锌含量 .....	422
16.5 双氯芬酸钠的生物利用度试验 .....	424
16.6 药物血浆蛋白结合率测定 .....	426
16.7 木犀草素的离体肠吸收试验 .....	428
16.8 地西泮的体外代谢试验 .....	430
16.9 对乙酰氨基酚代谢物的 LC-MS 鉴定 .....	431
16.10 微透析法测定在体药物浓度(示教) .....	433
<b>中英文索引</b> .....	436

# 第 1 章

## 绪 论

### 1.1 体内药物分析的性质与意义

#### 1.1.1 体内药物分析的性质

体内药物分析(analysis of drugs in biological samples),又称体液药物分析(analysis of drug in biological fluids)、生物药物分析(biopharmaceutic analysis)、生物医药分析(biomedical analysis),是一门研究药物及其代谢物在生物体内数量和质量变化规律的方法学科,是药物分析学(pharmaceutical analysis)的一个重要分支。通过对生物体内药物的分析,获得药物在体内吸收、分布、代谢、排泄等各种动力学参数;药物与生物大分子之间的相互作用;代谢产物、代谢方式与代谢途径等信息,从而对所研究的药物作出估计与评价,为临床合理用药、新药研制和开发前景的预测等提供科学依据。

#### 1.1.2 体内药物分析的意义

药品质量的优劣不仅仅体现在药品品质,更重要的是体现在其药物的临床征象和实际疗效。药品使用怎样才算合理?如何避免或减少不良反应?给予相同剂量的药物,为何个体间疗效差异如此显著?等等。人们需要寻求这些问题的答案。随着临床药学和临床药理学的兴起与发展,现代分析技术的进步,药品质量管理理念的转变,对药物体内处置、药物与机体的相互作用规律、以及个体化给药方案的研究,已成为新药评价和上市药品再评价的重要内容。而开展这些研究工作,首先要解决的问题就是建立体内微量药物及其代谢物的分离分析方法。因此,体内药物分析的意义主要体现在以下两个方面。

##### 1. 指导临床合理用药

药物进入体内后,大多数药物借助血液分布到作用部位或受体部位,当作用部位的游离药物浓度达到一定水平时,才能产生相应的药理效应,药理作用强度和类型取决于药物与特异受体的相互作用,这种作用服从质量作用定律。根据受体理论的“占领假说”,药理活性( $\Delta$ )的大小与药物(X)-受体(R)结合物形成的数量成正比:



因此,药理作用的强度与到达作用部位或受体部位的游离药物浓度及受体数量有关,并与受体-药物间的亲和性有关。一般情况下受体的数量与其对药物的亲和性是相对稳定的,只有在疾病、预先使用过其他药物等情况下才会发生变化。故可以认为作用部位活性药物浓度直接与药物的药理作用强度有关。由于检测技术上的原因,直接测定作用部位的游离药物浓度有很大难度,通常测定血浆中药物总浓度,以间接指示作用部位的游离药物浓度。根据血药浓度拟定给药方案、调整用药剂量。

(1)给药方案拟订:就大多数药物而言,药物的药理作用强度取决于血药浓度。药代动力学研究证明,许多药物的疗效和毒性往往与血药浓度有关。

例如:水杨酸(salicylic acid)的血药浓度和疗效毒性关系密切(表 1-1)。

又如:他克莫司(tacrolimus, FK506)的有效剂量和中毒剂量之间的安全范围较窄,其血药浓度与毒性密切相关,唐斌等采用微粒子酶

免疫法测定 56 例肾移植术后患者口服他克莫司后 12h 的全血药物浓度,对患者随访,观察排斥反应的发生及药物的肾毒性,结果见表 1-2 至表 1-4。

表 1-1 水杨酸的药浓度和疗效毒性关系

血药浓度(mg/L)	药理作用
50~100	镇痛
>250	抗风湿
350~400	抗炎
>550	中毒
1600~1800	致死

表 1-2 各组他克莫司血药浓度比较( $\bar{X} \pm SD$ , ng/mL)

术后时间(月)	正常组		中毒组		排斥组	
	例次	测量值	例次	测量值	例次	测量值
0~1	86	11.7±2.7	11	17.4±1.8	8	7.2±1.1
1~2	92	9.9±2.8	8	13.6±1.4	6	5.6±1.4
4~6	53	7.8±2.0	4	11.7±0.7	3	4.5±0.9
7~12	39	5.1±1.2	2	7.7±1.5	1	3.1

表 1-3 他克莫司血药浓度与肾中毒关系

术后时间(月)	FK506 浓度(ng/mL)	肾中毒(例次)	无肾中毒(例次)	肾中毒发生率(%)
0~1	>14	10	16	38.46
	≤14	1	78	1.27
1~2	>12	7	18	28.00
	≤12	1	80	1.23
4~6	>10	4	10	25.57
	≤10	0	48	0.00
7~12	>6	2	11	15.38
	≤6	0	30	0.00

表 1-4 他克莫司血药浓度与排斥反应的关系

术后时间(月)	FK506 浓度(ng/mL)	排斥反应(例次)	无排斥反应(例次)	排斥发生率(%)
0~1	<9	8	14	36.36
	≥9	0	83	0
1~2	<8	6	13	31.58
	≥8	0	87	0
4~6	<6	3	7	30.00
	≥6	0	52	0
7~12	<4	1	8	11.11
	≥4	0	34	0

监测结果显示,肾移植患者术后服用他克莫司的适宜血药浓度范围为:术后1个月内9~14ng/mL;2~3个月内8~12ng/mL;4~6个月内6~10ng/mL;7~12个月内4~6ng/mL。在上述治疗窗范围内,既能达到满意的免疫抑制效果,又能减少排斥反应和肾毒性反应的发生。

可见,血药浓度测定在拟定给药方案上具有重要意义,是新药研究和某些药物剂量个体化时必要的参考材料。

(2)影响血药浓度的因素与治疗药物监测:研究表明,不同种属的动物,只要血药浓度相同,就有极相似的药理效应。例如,保泰松(phenylbutazone)对兔和人体抗炎作用的有效剂量相差几十倍,分别为5~10mg/kg(人)和300mg/kg(兔),但其有效血药浓度都在100~150μg/mL之间。而另一方面,同种属中的个体欲获得相近的血药浓度,有时有效剂量可相差数十倍,即存在着“化学上等价而生物学上不等价”的问题。这是因为药物进入体内到产生一定的血药浓度,要经过吸收、分布、代谢、排泄等一系列过程,从中受到多种因素的影响,如机体因素、药物因素等。

1) 机体因素:机体因素包括生理因素、病理因素和遗传因素。

生理因素是指年龄、性别、妇女妊娠等对血药浓度的影响。年龄不同,机体的生理功能有较大差异,例如新生儿及婴幼儿的肝、肾功能及其他脏器发育不全,对药物代谢能力较弱,胃液的pH低,胃肠蠕动慢,各组织水分的含量高,且不同年龄阶段的小儿其生长、发育有各自的特点,药代动力学特点也各不相同,与成人相比有显著差异。随着年龄的增长,老年人机体各系统、器官的组织形态与生理生化功能发生了特征性变化,如胃酸分泌减少,消化道运动机能减退,消化道血流减慢,体内水分减少,脂肪成分比例增加,血浆蛋白含量降低,肝肾血流量减少,肝药酶活性下降等。这些机体变化影响了药物在体内的过程,表现为药物吸收、分布、代谢、排泄等方面的不同。

妇女因激素水平影响生理功能,使药物在吸收、蛋白结合率、分布容积及代谢方面与男性有所差异。如庄淑云等对49例符合DSM-IV诊断标准的精神分裂症患者,按性别分为两组,

定期进行血药浓度检测,探索利培酮(risperidone)对精神分裂症血浆药物浓度的性别差异。结果用相同剂量的利培酮(各 2mg/d)对男、女两组治疗,2 周后检测血药浓度,男性利培酮血浆浓度明显高于女性,有非常显著的统计学意义( $P < 0.05$ );经剂量调整(男 3mg 女 3.5mg),6 周后再次对利培酮血药浓度检测,两组的血药浓度无显著统计学意义( $P > 0.05$ )。以上结果提示利培酮治疗精神分裂症,在同等剂量下,存在明显的性别差异。其原因是男性较女性的表现分布容积小,这是引起性别差异的主要原因,从而进一步导致药效学的差异(表 1-5)。因此,如临床按成人常规用量给药,若女性血药浓度适宜,则男性偏高,反之,男性血药浓度适宜则女性偏低。

表 1-5 性别对利培酮血药浓度和临床疗效的影响

性别/人数	血药浓度				临床治疗有效率(%)	
	剂量	治疗 2 周后	剂量	治疗 6 周后	治疗 2 周后	治疗 6 周后
男组/26 人	2mg/d	0.0214±0.0033	3mg/d	0.0312±0.0032	47.8	65.4
女组/23 人	2mg/d	0.0177±0.0038*	3.5mg/d	0.0319±0.0035	26.9*	69.6

\*  $P < 0.05$

妇女妊娠时,机体内形成了一个复杂的多房室单位,除母体本身外,还加上胎盘和胎儿,生理上产生了较大变化,药动学参数与非妊娠期妇女相比有明显差别。此外,身高、体重等生理因素对有些药物的血药浓度也有影响。

机体病变影响药物在体内的过程。如胃、肠道疾病影响药物的吸收;心力衰竭患者由于循环淤血影响药物的吸收、分布及消除;内分泌疾病如糖尿病、甲亢或甲低会明显影响药物的分布和消除;肝脏是药物的主要代谢器官,各种药酶存在于肝细胞中,如果发生肝脏疾病,药物代谢就受到抑制,导致活性成分浓度增加,药效发生变化或加剧毒性反应,尤其是以肝脏代谢为主要消除途径的药物,影响更大;肾脏是药物及代谢物的主要排泄器官,若肾脏发生疾病,将对药物与活性代谢物的药理作用强度及持续时间有明显影响。

遗传因素是指某些药物代谢酶活性的先天差异,影响药物代谢能力。用药个体有代谢快型(EM)和代谢慢型(PM)之分。慢代谢者体内这种酶存在基因缺陷,活性下降,当服用由该酶介导而代谢的药物时,往往药物代谢受到抑制。如细胞色素 P<sub>450</sub> (cytochrome P<sub>450</sub>, CYP) 2C19、CYP2D6、CYP2C9、N-乙酰基转移酶等均具有遗传多态性。常采用探针药物法,测定服药后尿中药物和代谢物浓度,计算代谢比率,确定个体代谢快慢型。

2) 药物因素:药物因素包括剂型因素和药物相互作用。药物剂型、处方、工艺的不同,可影响药物疗效或毒性。其中最主要的是影响药物溶解速度的一些因素,如药物本身的粒子大小、晶型、辅料、制备工艺等,因为固态药物只有溶解后才能被胃肠道上皮细胞吸收。药物粒子越小,总表面积就越大,药物与溶剂的接触面增加,溶解速度就快。药物晶型不同,溶解度也不同,一般无定型药物比结晶型药物溶解度大。制剂的辅料、制备工艺不同,可影响药物的溶出度。这些制剂因素将导致血药浓度发生变化。如 1968 年澳大利亚发生苯妥英钠(phenytoin sodium)胶囊中毒事件,原因是制药厂用乳糖替代硫酸钙作为填充剂,由于乳糖能增加苯妥英

钠在胃肠液中的溶解速度,以致吸收过快过多,造成血药浓度过高而发生中毒。

手性药物的对映体之间在药理、毒理、临床疗效方面有较大差异,而目前使用的手性药物中有很很大一部分是以外消旋体混合物给药的,因此,有效对映体的生理活性可能受另一对映体影响,即两个对映体之间有可能发生相互作用,导致不良反应的发生。例如华法林(warfarin),S-体为具有活性的优映体,R-体为非活性的劣映体,R-体可竞争性地抑制S-体的羟化代谢。当西米替丁与华法林合用时,西米替丁可以抑制R-华法林的代谢,从而间接地抑制了S-华法林的羟化代谢,导致抗凝血作用增强。又如普罗帕酮,R-体可减弱S-体的代谢消除,而后者可产生 $\beta$ 受体阻滞作用。因此,服用消旋体普罗帕酮比服用等量S-对映体表现出更明显的 $\beta$ 受体阻滞作用。

联合用药时,一种药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄可能受到同时服用的另一种药物的影响。例如,药物进入体内后可与血浆蛋白可逆性结合,当两种药物合用时,就可能对血浆蛋白结合发生竞争,结合力强的置换出结合力弱的,使后者血中游离药物浓度升高。许多药物是肝药酶的诱导剂或抑制剂,当一种药物与另一种具有诱导或抑制药酶活性的药物合用时,其代谢被加快或减慢,引起血药浓度变化。一种药物可以促进与其合用药物的吸收,如甲氧氯普胺(metoclopramide)等胃动力药可使胃中其他药物迅速入肠,使肠道吸收增加。一种药物也可使其合用的另一种药物的排泄量减少,导致血药浓度增加。以上种种均是药物相互作用引起的。药物相互作用可以是单向的,也可以是双向的。

3)其他因素:大气污染、食品、食品添加剂、烟、酒、茶等均可因含有的某种化学成分影响药物在体内的过程,导致血药浓度变化。人体的昼夜节律、营养状态、精神状态对药物的作用也有影响。如不同时间给予正常人口服消炎痛,早晨(7时)服药与下午(7时)服药相比,早晨服药所得血药浓度高得多,其峰值血药浓度较一天内其他时间服药时要高20%,而下午服药则要低20%。营养不良的病人对药物作用较敏感,精神忧郁的病人对药物反应较重。

综上所述,影响血药浓度的因素很多,同一种给药方案难以对每一个病人都达到理想的治疗效果。因此,为达到用药安全、合理、有效,必须设计个体化给药方案,这就需要进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),以血药浓度为指标,达到个体化用药。而要开展TDM,必须获得药物有效血药浓度范围、血药浓度与药效的关系、药物在体内的处置等信息,这就需要用体内药物分析方法对药物及其代谢物、以及必要的内源性物质进行定性定量分析。

## 2. 全面评价新药,为药物发现、剂型设计和临床应用提供依据

人们在长期的医疗实践和药品生产与研发中充分认识到,欲使药物临床使用达到安全、合理、有效,首先要从管理上、生产技术上对药品进行全面质量控制,从而从物质上保证药品的质量。但仅仅做到这一点是远远不够的,大量事实证明,如果缺乏对药物在体内信息的了解,将难以给新药以确切的评价。因此,必须对药物在体内的作用机理进行研究,包括药代动力学研究、制剂的生物利用度研究等,以了解和阐明药物结构、理化性质、剂型及生产工艺等与药物疗效、血药浓度、药理作用、体内代谢等之间的关系。

(1)新药评价:我国《药品注册管理办法》规定,药物临床前研究应当执行有关管理规定,其中安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》;药物的临床试验(包括生物等效性试验),必须经过国家食品药品监督管理局批准,且必须执行《药物临床试验质量管理规范》。

非临床药代动力学研究是通过动物体内、外和人体外的研究方法,揭示药物在体内的动态变化规律,获得药物的基本药代动力学参数,阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程和特点。药物或活性代谢物浓度数据及其相关药代动力学参数是产生、决定或阐明药效或毒性大小的基础,可提供药物对靶器官效应(药效或毒性)的依据,也是评价药物制剂特性和质量的重要依据,并为临床研究给药方案的设计和优化提供有关参考信息。研究内容有生物样品中药物的分析方法、血药浓度-时间曲线、吸收、分布、排泄、血浆蛋白结合、生物转化、对药物代谢酶活性的影响等。

新药的临床药代动力学研究旨在阐明药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律。全面认识人体与药物之间的相互作用,是临床制定合理用药方案的依据。研究内容有:①健康志愿者的药代动力学研究,包括药物代谢产物的药代动力学研究和药-药相互作用研究。②目标适应证患者的药代动力学研究,明确其药代动力学特点,探讨药物的药效学和药代动力学的相关性、治疗血药浓度范围和中毒浓度,为临床用药的有效性、安全性提供依据。③特殊人群药代动力学研究,包括肝功能损害患者的药代动力学研究、肾功能损害患者的药代动力学研究、老年患者的药代动力学研究和儿童患者的药代动力学研究。

(2)剂型设计:对药物的体内药代动力学研究,也是设计合适剂型的基础。因为药物的理化性质与药物在体内的动态过程密切相关,同时剂型特征、制剂所使用的辅料、制备工艺等也是影响药物体内过程的重要因素。所以,在进行制剂研究时,结合药代动力学研究结果,通过给药途径(如口服给药、注射给药、经皮给药、吸入给药)、药物剂型(如普通制剂、缓控释制剂、肠溶制剂、靶向制剂、纳米制剂等)、药物辅料、制备工艺的选择与设计,利用或避开药物的某些性质,有效发挥药物疗效,满足临床医疗需要。例如:抗肿瘤药物紫杉醇(taxol),其水溶性低,口服几乎不吸收,临床应用的主要是紫杉醇注射液,以聚氧乙烯蓖麻油(cremophor EL)与无水乙醇作为混合溶媒,但存在如下问题:①溶剂聚氧乙烯蓖麻油具有致敏性,临床需预先用糖皮质激素和抗组胺药来阻止过敏反应的发生;②注射液稀释后不稳定,会出现颗粒性沉淀,需通过连接在输液器上的滤器滤过后静脉滴注。为解决紫杉醇注射液的上述问题,人们展开了各种研究。最近,白蛋白结合紫杉醇的纳米粒注射混悬液被美国FDA批准,成功上市。该新技术制剂由白蛋白结合紫杉醇纳米粒组成,不含有毒溶媒聚氧乙烯蓖麻油,避免了给药前的抗过敏治疗,提高了患者的顺应性。其用药剂量比紫杉醇注射液大,可增强抗肿瘤作用,同时白蛋白在快速生长的肿瘤中积蓄,可使与白蛋白结合的紫杉醇定向释放至肿瘤细胞,提高了药物的疗效。

(3)新药发现:人们在药物体内代谢的研究中发现部分药物生物转化后的代谢产物较原型药物活性更高,这为发现和设计新药提供了信息。可根据药物代谢规律和相关知识来设计新药或对原有药物进行结构改造,从而产生具有新的作用特点的药物,或作用更强、疗效更好、毒副作用更小的新药,以满足临床需要。同时根据代谢反应的规律和活性产物的结构,也可以反推设计生物前体,获得新的化合物(表1-6)。



表 1-6 利用代谢知识而发现的部分新药举例

原型药物(或生物前体)	代谢产物(活性产物)	备注
<p>保泰松 (具抗风湿、退热、止痛, 排尿酸尿作用)</p>	<p>羟基保泰松(作用更强、副作用小)</p>	保泰松氧化成羟基保泰松
	<p>亚磺保泰松(排尿酸尿作用)</p>	由保泰松氧化成保泰松醇(无抗风湿作用, 但保留了排尿酸尿作用), 再进行结构改造而成
<p>6-嘌呤硫醇(抗肿瘤药)</p>	<p>硫唑嘌呤(免疫抑制药)</p>	
<p>普鲁卡因</p>	<p>普鲁卡因酰胺</p>	
<p>乙酰苯胺</p>	<p>对乙酰氨基酚</p>	
<p>左旋多巴</p>	<p>多巴胺</p>	
<p>美芬妥英</p>	<p>5-乙基-5-苯基乙内酰胺</p>	由生物前体代谢而成
<p>丙咪嗪</p>	<p>去郁敏</p>	
<p>硫喷妥</p>	<p>戊巴比妥</p>	