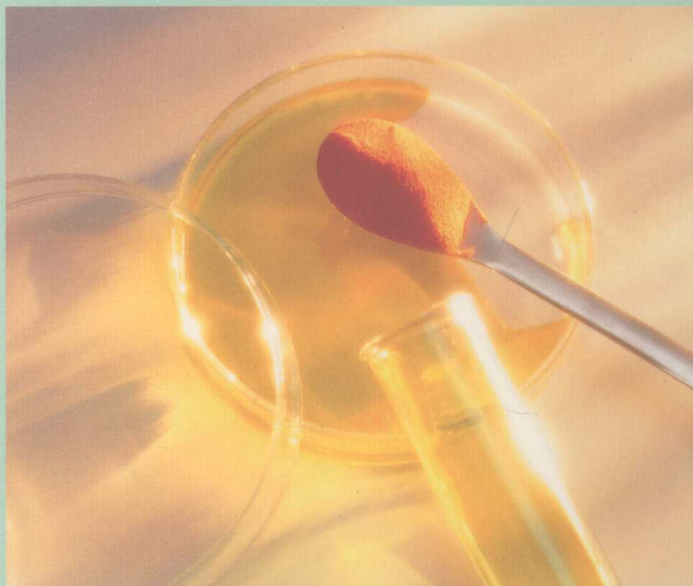


体内 中药分析

张振秋 主编

TINEI
ZHONGYAO
FENXI



辽宁大学出版社

体内

中药分析

张振秋 主编

TINEI
ZHONGYAO
FENXI

辽宁大学出版社

©张振秋 2008

图书在版编目 (CIP) 数据

体内中药分析/张振秋主编. —沈阳: 辽宁大学出版社,
2008.5

ISBN 978-7-5610-5614-1

I. 体… II. 张… III. 体内—中药材—药物分析—中医
学院—教材 IV. R284.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 069165 号

出 版 者: 辽宁大学出版社

(地址: 沈阳市皇姑区崇山中路 66 号 邮政编码: 110036)

印 刷 者: 抚顺光辉彩色广告印刷有限公司

发 行 者: 辽宁大学出版社

幅面尺寸: 185mm×260mm

印 张: 24.75

字 数: 640 千字

出版时间: 2008 年 5 月第 1 版

印刷时间: 2008 年 5 月第 1 次印刷

责任编辑: 董晋骞

封面设计: 邹本忠

责任校对: 合 力

书 号: ISBN 978-7-5610-5614-1

定 价: 60.00 元

联系电话: 024-86864613

邮购热线: 024-86830665

网 址: <http://press.lnu.edu.cn>

电子邮件: lnupress@vip.163.com

前 言

体内药物分析是由药物分析学派生出来的一门研究生物机体中药物及其代谢物和内源性物质的质与量的变化规律的新兴学科。

体内中药分析是以中医药基本理论为指导，随着分析化学、药物动力学、生物药剂学、中药临床药理学及临床医学等学科的发展而兴起的。

这门涉及多学科门类的新兴学科，随着生命科学的发展，生物医学及临床中药学的兴起，体内中药分析学科在国内亦应动而生，它对临床合理用药和新药开发研究及评价有着一定的指导作用，现已成为药学研究最活跃的前沿领域之一。

为了推动中医药现代化的进程，适应中医药人才培养和中医药科研究的需要，我们在多年教学科研工作基础上，参考了与体内药物分析相关的专著及文献，对体内中药分析进行全面系统的梳理，编写了本书，为从事体内药物分析工作者拓宽思路，提高分析问题、解决问题的能力提供依据。

本书共 60 余万字，由辽宁中医药大学张振秋主编，分上下两篇，共十一章。上篇由李可强（辽宁省中药研究所）负责编写，其中第 1、2、3 章由龚伟、李可强编写；第 4 章由张帅、刘元媛（辽宁医学院）、王瑞红（辽宁省中药研究所）、何凡、许亮编写。下篇由孙峻巍（盘锦市药品检验所）、高春华（辽宁医学院）负责编写，其中第 5 章由李骄、高春华编写；第 6 章由胡佳（锦州市药品检验所）、高春华编写；第 7 章由杨燕云、高春华编写；第 8 章由睿智、高春华编写；第 9 章由孙峻巍、孙艳涛、单玉编写；第 10 章由刘威、孙峻巍编写；第 11 章由李可强、孙峻巍编写。

本书的特点是理论紧密联系实际，选材新颖、内容丰富、方便实用、反映了体内中药分析的发展现状和发展趋势。本书着重阐述体内中药分析的基本理论、研究方法、研究技术及其应用。同时由于体内中药分析正处于蓬勃发展之中，新论点、新技术、新方法不断涌现，其中不乏值得探讨之处，但未在本书中提出讨论，将留在今后研究实践中逐步探索、解决。

本书的编写得到许多专家的帮助和支持，在此深表谢意。

限于编者的水平有限，定然还有不少缺点和错误，欢迎批评指正。

编 者

2008 年 5 月

目 录

上篇 总 论

第 1 章 体内中药分析概述	(3)
第 1 节 体内中药分析的重要性、意义及与其他学科的关系	(3)
一、体内中药分析的概念、目的和意义	(3)
二、体内中药分析与其他学科的关系	(4)
第 2 节 体内中药分析的对象、任务和特点	(5)
一、体内中药分析的对象	(5)
二、体内中药分析的任务	(5)
三、体内中药分析的特点	(5)
第 3 节 体内中药分析方法的发展动向	(6)
第 2 章 体内中药分析样品浓度的测定	(7)
第 1 节 生物样品的种类、采集及储存	(7)
一、样品的种类、采集	(7)
二、样品的储存	(9)
第 2 节 生物样品的预处理	(9)
一、药物在体内与血浆蛋白的结合	(9)
二、生物样品预处理方法选择的一般原则	(11)
三、生物样品处理的常用方法	(11)
四、体内中药分析中导致待测物损失的可能因素	(15)
第 3 章 体内中药分析方法的设计与评价	(17)
第 1 节 体内中药分析方法概述	(17)
一、光谱分析法	(17)
二、色谱法	(17)

三、毛细管电泳法	(18)
四、免疫分析法	(18)
五、同位素法	(18)
第2节 体内中药药物分析方法设计的主要依据	(19)
一、体内中药药物分析方方方示设计的主要依据	(19)
二、体内中药分析方法设计的一般步骤	(19)
三、体内中药分析方法的评价	(20)
第4章 各类体内中药分析方法	(25)
第1节 紫外-可见分光光度法	(25)
一、概述	(25)
二、影响测定准确性的因素	(25)
三、测定方法	(26)
第2节 荧光分光光度法	(30)
一、概述	(30)
二、药物分子结构与荧光的关系	(30)
三、基本原理与主要仪器装置	(30)
第3节 原子吸收分光光度法	(32)
一、概述	(32)
二、仪器设备	(32)
第4节 薄层色谱法	(34)
一、概述	(34)
二、影响薄层色谱的因素	(34)
三、测定方法	(34)
四、高效薄层色谱法	(36)
第5节 气相色谱法	(37)
一、概述	(37)
二、气相色谱法的基本原理	(39)
三、主要仪器装置	(44)
四、测定方法	(47)
第6节 高效液相色谱法	(54)
一、概述	(54)
二、原理和特点	(54)
三、仪器装置	(55)
四、化学键合相色谱	(56)
五、离子对色谱	(57)
六、胶束色谱	(57)
七、多维分离技术	(57)
八、测定方法	(59)
九、应用实例	(59)

第7节 免疫分析	(60)
一、概述	(60)
二、放射免疫分析法	(60)
三、测定方法	(64)
第8节 高效毛细管电泳法	(67)
一、概述	(67)
二、基本原理与装置	(68)
三、主要分析参数	(68)
四、进样	(69)
五、检测	(69)
六、主要分离模式	(71)
七、高效毛细管电泳的柱技术	(72)
第9节 色谱-质谱联用技术	(74)
一、气相色谱-质谱联用	(74)
二、液相色谱-质谱联用	(75)
第10节 同位素法	(77)
一、常用同位素及应用中注意的问题	(77)
二、放射性同位素的检测	(77)

下篇 各 论

第5章 中药生物利用度	(81)
第1节 概述	(81)
一、发展概况	(81)
二、基本概念	(82)
三、需要进行生物利用度试验的药物种类	(83)
第2节 生物利用度测定方法	(83)
一、药物代谢动力学法	(83)
二、药理效应法	(86)
三、体外法	(87)
四、用于评价药物生物利用度的新方法	(89)
第3节 影响中药制剂生物利用度的因素	(90)
一、药剂学因素	(90)
二、生物因素	(92)
第4节 人体生物利用度研究及评价	(93)
一、常释制剂人体生物利用度研究	(93)
二、控/缓释制剂人体生物利用度研究	(98)
第5节 生物利用度研究的体外替代方法-溶出度试验	(108)
一、体外溶出度测定的概念和意义	(108)

二、体外溶出度测定方法	(108)
三、体外溶出度与生物利用度的相关性	(109)
四、应用实例	(111)
第6节 中药生物利用度研究实例	(115)
一、“双黄连”注射剂与气雾剂的人体生物利用度研究	(115)
二、葛根黄豆苷元固体分散物生物利用度研究	(115)
三、包公藤甲素两种缩瞳剂的生物利用度比较	(115)
四、薄荷醇对柴胡镇痛成分表观生物利用度影响的研究	(116)
五、银黄冲剂体内生物利用度研究	(116)
第6章 中药药物代谢动力学	(117)
第1节 中药药物动力学概念及发展概况	(117)
一、中药药物动力学的概念	(117)
二、药物动力学发展概况	(117)
第2节 中药药物动力学研究的目的与意义	(118)
一、为中医临床优化给药方案提供基础和依据	(118)
二、阐明中医药防病治病机制	(119)
三、为中药新药设计提供理论基础和方法	(119)
四、评价中药制剂的质量	(120)
第3节 中药药物动力学的研究对象、内容及研究方法	(120)
一、研究对象	(120)
二、研究方法	(120)
三、研究内容	(121)
第4节 药物的体内过程	(122)
一、吸收	(122)
二、分布	(122)
三、代谢	(122)
四、排泄	(132)
第5节 药物转运的速率类型与线性、非线性药物动力学	(132)
一、速率类型	(132)
二、线性、非线性药物动力学及其识别	(133)
第6节 药物动力学参数	(134)
一、速率常数	(134)
二、生物半衰期	(135)
三、表观分布容积	(135)
四、清除率	(136)
五、药-时曲线	(136)
第7节 药物动力学模型	(136)
一、隔室和隔室模型的概念	(137)
二、单室模型与两室模型	(137)

三、开室与闭室和开型与闭型	(138)
第8节 中药药物代谢动力学研究方法	(138)
一、血药浓度法	(138)
二、药理效应法	(140)
三、毒理效应法	(142)
四、微生物法及其他生物测定法	(143)
第7章 各类中药成分的药物代谢动力学研究	(144)
第1节 中药药物代谢动力学研究内容和方法	(144)
一、中药活性成分药物代谢动力学研究	(144)
二、中药有效部位药物代谢动力学研究	(144)
三、中药单、复方制剂药物代谢动力学研究	(144)
第2节 中药药物代谢动力学研究展望	(145)
一、未来中药药物代谢动力学研究内容	(145)
二、强调重视的研究内容展望	(146)
第3节 生物碱类成分	(147)
一、喹啉及异喹啉类	(147)
二、吲哚及吲哚里西丁类	(150)
三、托品烷类	(152)
四、嘌呤及喹诺里西丁类	(155)
五、其他生物碱类	(161)
第4节 黄酮类成分	(166)
第5节 蒽醌类成分	(169)
第6节 皂苷类成分	(169)
第7节 强心苷类成分	(175)
第8节 其他苷类成分	(176)
第9节 中药萜类成分	(180)
一、单萜类	(180)
二、倍半萜类	(180)
三、双萜及三萜类	(182)
第10节 内酯类成分	(185)
第11节 醇、醛及酮类成分	(189)
第12节 有机酸类成分	(191)
第13节 酚类成分	(194)
第14节 其它类成分	(197)
第15节 无机元素类成分	(199)
第16节 有效部位成分	(201)
第17节 中药材	(203)
第18节 中药复方制剂	(208)

第8章 中药药物动力学研究在中药新药开发中的应用	(213)
第1节 中药药物动力学与中药新药研究	(213)
第2节 药物动力学在中药新药研究中的应用	(216)
一、在中药新药给药途径与剂型优选中的应用	(216)
二、在中药新药制备工艺研究中的应用	(221)
三、在中药新药新技术研究中的应用	(227)
第3节 中药缓/控释制剂设计的药物动力学基础	(234)
一、中药缓/控释制剂设计的基础	(234)
二、剂量设计	(237)
三、质量评价	(239)
第9章 中药不良反应	(249)
第1节 药物不良反应概述	(249)
一、药物不良反应的定义与分型	(249)
二、药物不良反应的分类	(249)
三、药物不良反应产生的原因及影响因素	(249)
第2节 中药不良反应	(250)
一、中药不良反应概念及其类型	(250)
二、中药不良反应主要症状分析	(250)
三、中药不良反应产生的原因	(251)
四、中药不良反应监测方法	(252)
五、如何加强中药不良反应的监测	(252)
第10章 治疗药物监测	(254)
第1节 概述	(254)
一、TDM工作的目的与意义	(254)
二、合理运用TDM技术,协助临床解决用药问题	(255)
三、需进行TDM药物的特点	(256)
四、治疗药物监测质量控制	(257)
五、治疗药物监测存在的困难	(270)
六、治疗药物监测方法	(271)
第2节 TDM工作中需要注意的基本问题	(271)
一、治疗药物监测与个体化给药方案	(271)
二、TDM与结果的解释	(273)
三、TDM工作中关于经济方面的考虑	(276)
第3节 患者个体差异对药代动力学、药效学的影响	(276)
一、临床药代动力学的影响因素	(277)
二、临床药代动力学与给药方案设计	(282)
三、临床药代动力学研究应注意的问题	(284)
第4节 治疗药物监测新理论新方法	(285)
一、群体药代动力学理论基础	(285)

二、药动-药效学结合模型研究	(286)
三、药物对映体的药动-药效学研究	(287)
四、遗传药理学在药物代谢中的应用研究	(288)
五、游离药物及受体在合理用药中的研究	(288)
第5节 药物监测应用实例	(289)
一、HPLC法在临床治疗药物监测方面的应用	(289)
二、荧光偏振免疫分析技术在临床治疗药物监测方面的应用	(292)
三、气相色谱法分析技术在临床治疗药物监测方面的应用	(295)
四、薄层色谱衍生法在药物监测方面的应用	(299)
五、紫外分光光度法在药物监测方面的应用	(299)
六、核素示踪电泳法在药物监测方面的应用	(300)
七、化学发光酶免疫竞争法在药物监测方面的应用	(301)
八、克隆酶供体免疫测定法在监测中的应用	(302)
九、治疗药物监测的临床应用	(304)
第6节 治疗药物监测的发展和思考	(315)
第11章 药物滥用	(317)
第1节 概述	(317)
一、滥用药物的概念	(317)
二、滥用药物的分类与特征	(318)
三、滥用药物的危害	(320)
四、常用药物的滥用	(321)
第2节 体内滥用药物分析的任务与特点	(322)
一、体内滥用药物分析的任务	(323)
二、体内滥用药物分析的特点	(323)
第3节 体内滥用药物分析规范及质量保证	(324)
一、检品的采集、接收和保护链	(324)
二、分析步骤	(324)
三、质量保证和质量控制	(326)
四、数据复核和结果报告	(326)
第4节 加强药物滥用调查、监测工作	(327)
第5节 药物监测应用实例	(329)
一、阿片类药物海洛因、吗啡和可待因	(329)
二、可卡因、尼古丁和咖啡因	(342)
三、大麻类物质	(352)
四、乙醇	(365)
五、挥发性溶剂	(370)
参考书目与文献	(376)

上篇 总论



第1章 体内中药分析概述

第1节 体内中药分析的重要性、意义及与其他学科的关系

一、体内中药分析的概念、目的和意义

(一) 体内中药分析的概念

体内中药分析 (biopharmaceutical analysis 或 bioanalysis of drugs), 又称体液药物分析、生物药物分析, 是随着临床药学、临床药理学的发展和需要建立起来的一门新兴学科。它通过各种分析手段, 了解药物在体内数量和质的变化, 获得药物代谢动力学的各种参数、药物在体内的各种生物转化、代谢的方式和途径等信息。中药同样需要进行代谢动力学的分析, 从而为药品生产、临床医疗、实验研究等方面对所研究的药物问答题作出估计和评价, 以及对药物的改进和发展作出贡献。由于中药化学成分的复杂性, 检测指示物的选择是关键。

(二) 体内中药分析的目的

药物最终要面向临床, 用于治疗各种疾病, 其疗效与毒副作用除与药品质量有关, 还与用药剂量与给药方式密切相关, 这就促进了体内中药分析的建立和发展。通过体内中药分析的现代分离、分析含量测定手段与医学统计学方法, 可获得药物在体内的各种药物动力学参数和吸收、分布、代谢和排泄等信息; 获得药物在体液或组织中的浓度, 科学地评价药物及其制剂在体内过程中的内在质量。根据血药浓度设计给药方案, 以便更好地解决药物使用过程的个体差异, 使临床用药趋向于更加安全、合理和有效。我国于1985年7月颁布了《新药审批办法》, 规定申报新药必须提供有关药物代谢动力学研究资料。不言而喻, 临床药理学的深入研究与发展, 离不开体内中药分析的现代分离分析的含量测定技术, 离不开体液或组织中药物分布数量的含量测定。

(三) 体内中药分析的意义

在相当长的时间内, 人们对于药物的认识往往仅注重其外在的质量, 即通过鉴别、检查和含量测定等检验项目来控制药品质量。而对于药物进入体内后的“命运”, 一直很少有人关注。自20世纪70年代以来, 随着临床药理学、生物药剂学等新学科的兴起, 人们为了实现安全、有效、合理的用药, 越来越迫切需要更多地了解药物在体内的信息。要获得药物在体内的信息, 就需要对药物及其制剂在体内的过程、作用机理及药物效应等进行深入研究。体内中药分析正是在临床药理学、生物药剂学、现代仪器分析等学科的推动下不断发展起来的。通过三十年的发展, 体内中药分析现已成为药学领域内一门综合性较强的应用学科。

体内中药分析是通过现代分析手段来了解药物在生物体内数量与质量的变化，以获得药物代谢动力学的各种参数、代谢方式、代谢途径及代谢产物等信息，从而为药物的研制生产、药物临床试验、药物作用机理的探讨、药物质量的评价以及药物的改进与发展等工作做出贡献。可以这样说，如果没有体内中药分析工作的广泛开展，没有体内中药分析所提供的各种实验数据和有关信息，要想真正做到安全、有效、合理的用药是不可能实现的。

二、体内中药分析与其他学科的关系

体内中药分析是随着药物动力学、生物药剂学、中药临床药理学及中西临床医学等学科的发展而兴起的。体内中药分析兴起与发展的同时又促进了这些新兴边缘学科的发展，它们之间的关系是非常密切的。

（一）与药物动力学及生物药剂学的关系

药物动力学是研究药物及其代谢物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程的量-时变化或血药浓度随时间变化的动态规律的一门新学科。利用体内中药分析技术，测定血药浓度或尿药浓度，根据动力学原理和数学分析方法，求出一系列动力学参数和药物制剂的生物利用度参数，以更科学的方法来评价药物及其制剂的内在质量，对指导临床合理用药，确保临床用药的安全性和有效性等方面具有重要意义。

（二）与中药临床药理学的关系

临床药理学是近年来获得飞速发展的一门新兴学科，重点研究药效学、毒副反应的性质和机制以及药物相互作用机制等。由于临床药理学研究的是人体和药物之间的相互作用关系与规律，因此，需研究药物进入体内对人体生理与生化机能影响和临床效应，以及药物的作用原理；研究药物在正常人与患者体内的吸收、分布、代谢和排泄规律；研究药物可能发生的毒副反应、过敏反应和继发性反应等。这些研究的基础需要了解药物在体内各种体液和组织中存在的数量与质量。因此，准确测定人体内药物分布、存在的数量与质量，仍是体内中药分析学科研究的重点。

（三）与治疗药物浓度监测及临床药物治疗学的关系

在临床药学研究过程中发现，有许多药物的治疗指数很窄，其中毒剂量与治疗剂量之比小于10，再加上药物的个体差异，给这些药物的临床应用造成极大的困难，不是达不到预期的治时效果，就是因用量过大引起毒副反应。例如，强心药地高辛，因其治疗剂量与中毒剂量范围很小，个体差异又较大，故在给药剂量方面应注意因人而异，且需在用药期间严密观察病情变化，灵活调整剂量。为进一步提高这些药物的临床治疗有效水平，目前最科学的给药方案是通过血药浓度监测，实现给药方案个体化，使血药浓度维持在安全、有效的水平。

由此可见，临床药物治疗学的研究与开展，需要血药浓度监测；而血药浓度数据的获得，则需要体内中药分析的现代分离分析技术。

第2节 体内中药分析的对象、任务和特点

一、体内中药分析的对象

体内中药分析的对象可从分析物、样品种类和样品来源等三方面进行讨论。分析物即样品中的被测组分，主要是生物样品中的药物。生物样品，如各种体液、器官、组织和排泄物等，都是体内中药分析的对象，其中血液为最常用的生物样品。因为血药浓度与药理作用密切相关，以血药浓度对时间建立的药-时曲线，是研究药物吸收、分布、代谢和排泄以及影响药物体内过程各种因素的重要手段，也是衡量或评价药物内在质量的重要指标之一。除血液之外，还有尿液、唾液、胆汁、淋巴液、脑脊液、乳汁、汗液、性腺分泌液和粪便等也是分析的对象。在新药进入临床前，或者对老药在某一方面的新评价，一般要求先在动物身上进行实验，所以，体内中药分析的对象不仅来源于人体，而且还来源于各种动物体。

二、体内中药分析的任务

体内中药分析是随中药药物代谢动力学、中药临床药理学的深入研究而迅速发展起来的，因而首要任务是为这些学科的深入研究提供准确、灵敏、可靠的分析方法。其任务包括分析方法学的研究。因此，体内中药分析的任务目前可归结为：

(1) 进行体内各种体液、组织、器官和排出物中药物含有的化学物质及其代谢物的分离测定。

(2) 进行新测定方法的研究、开发，以供临床常规测定之用。

(3) 进行分析质量管理工作，提高测定技术和效率，以便获得快速、准确、可靠的测定结果。

(4) 进行方法学研究，及时为相关学科的研究提供合理的、最佳的分析条件与方法。估计、评定各种方法能达到的灵敏、专属和准确的程度，探讨各种方法应用于体内中药分析中有规律性的问题，以便使本学科迅速发展。

(5) 参与相关学科研究中对获得的分析结果的阐明工作，使所获得的测定数据更有助于说明问题。

三、体内中药分析的特点

与中药材和中药制剂分析相比，生物样品更为复杂，其显著特点是微量的化学物质分布在大量生物介质之中，而且还受吸收、分布、代谢和排泄等体内诸多因素的影响，呈现动态变化，药物波动范围常达三个数量级以上，并与给药剂量和给药途径有关。此外，生物样品的采集量有限，可供分析的样品量就相对较少。生物样品中含有大量内源性干扰杂质，随样品种类和疾病情况不同有所不同，而且中药制剂中的化学物质十分复杂，同种药物中的同种化学物质在体内经过代谢又可产生结构和性质完全不同的多种代谢物。因此，微量药物及其代谢物从生物介质中的分离和分析非常困难，对分析方法的选择性和灵敏度要求更高。

综上所述，体内中药分析具有如下特点：

(1) 样品量少、被测物浓度或活性极低，并且波动范围大，可供测定的样品量一般较少

且不宜重新获得。

(2) 样品内干扰杂质多，体液和组织中的内源性物质，如蛋白质、多肽、脂肪酸、色素等，不仅能与药物及其代谢物结合，而且还常干扰测定。除内源性物质外，药物中的其他非测定化学物质也会对测定造成影响。因此，样品要经过分离、纯化后才能准确地测定。

(3) 供临床用药监护的检测分析方法，要求简便、快速、准确，以便迅速为临床提供设计合理的用药方案及中毒解救措施。

(4) 应拥有多种仪器设备，实验室应拥有样品冷贮、萃取、浓集以及多种检测条件，如 GC, HPLC, GC-MS, CE, FLu, UV- 可见以及 RIA, EIA 等。

(5) 工作量大，测定数据的处理和阐明有限。

第 3 节 体内中药分析方法的发展动向

各种分析技术是体内中药分析工作者赖以开展工作的技术平台，是构成体内中药分析学科的支柱。它们具有类型的多样性和综合运用特点，必需能被用以灵敏、专属、高效地解决药物体内诸过程中的复杂问题，其中分离与检测涵盖了工作的整个流程。当前，随着色谱技术的进步，使得各种色谱法，尤其是高效液相色谱法成为主流技术和常规装备被广泛应用，而单纯的光谱法及微生物法由于无分离能力、专属性差，将不断地被色谱法及色谱-光谱联用技术所取代。近年来，体内中药分析领域中最活跃的前沿技术主要是联用技术，联用技术的发展，尤其是液-质联用技术 (LC-MS、LC-MS-MS)，它集液相色谱的高分离能力与质谱仪检测的高灵敏度、高专属性于一体，已成为体内药物及其代谢物研究过程中占主导地位的强有力工具之一。其他联用技术 (如 LC-NMR 等) 的涌现与成熟也将是分析技术发展的必然趋势。