

全国高等医药院校药理学教材

体内药物分析

Tinei Yaowu Fenxi

李好枝 主编



中国医药科技出版社

全国高等医药院校药学类教材

体内药物分析

(供药学类专业用)

主 编 李好枝

编 者 (按姓氏笔画排列)

丁 黎 (中国药科大学)

于治国 (沈阳药科大学)

马长清 (华中科技大学同济医学院)

李好枝 (沈阳药科大学)

张兰桐 (河北医科大学药学院)

张君仁 (山东大学药学院)

梁茂植 (四川大学华西临床医学院)

傅 强 (西安交通大学药学院)

中国医药科技出版社

登记证号 (京) 075 号

内 容 提 要

体内药物分析是一门由药物分析派生出的新兴学科,该书作为全国第一本统编教材,针对药物的体内研究和治疗药物检测的需要,系统的介绍了体内药物及其代谢物的分析。本书内容反映了体内药物分析的技术水平和学科前沿、介绍最新的文献资料,是编者多年以来的教学、科研的结晶。

该书可作为药理学本科、研究生使用,也可供从事新药开发,临床药物检测等工作的同行使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

体内药物分析/李好枝主编. —北京:中国医药科技出版社, 2003. 7

全国高等医药院校药理学类教材

ISBN 7-5067-2759-5

I. 体... II. 李... III. 体内-药物分析-医学院校-教材 IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 057084 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京友谊印刷有限公司 印刷
全国各地新华书店 经销

开本 787×1092mm $\frac{1}{16}$ 印张 26 $\frac{1}{2}$
字数 599 千字 印数 1-5000
2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

定价: 43.00 元

本社图书如存在印装质量问题, 请与本社联系调换 (电话: 62244206)

全国高等医药院校药学类教材编委会（第一届）

- 名誉主任委员 吴阶平 蒋正华 **卢嘉锡**
名誉副主任委员 郑筱萸 林蕙青
主任委员 吴晓明（中国药科大学校长）
副主任委员 吴春福（沈阳药科大学校长）
黄泰康（中国医药科技出版社社长兼总编）
彭师奇（北京大学药学院院长）
叶德泳（复旦大学药学院副院长）
张志荣（四川大学华西药学院院长）
委 员（按姓氏笔画排列）
丁 红（山西医科大学药学院院长）
王广基（中国药科大学副校长）
史录文（北京大学医学部副主任）
朱景申（华中科技大学同济药学院教授）
朱家勇（广东药学院院长）
刘永琼（武汉化工学院药学系副主任）
吴继洲（华中科技大学同济药学院院长）
杨世民（西安交通大学药学院院长）
罗向红（沈阳药科大学教务处副处长）
梁 仁（广东药学院教授）
娄红祥（山东大学药学院院长）
姜远英（第二军医大学药学院院长）
姚文兵（中国药科大学教务处处长）
曾 苏（浙江大学药学院院长）

全国高等医药院校药学类教材编写办公室

- 主 任 姚文兵（中国药科大学教务处处长）
副 主 任 罗向红（沈阳药科大学教务处副处长）
程牛亮（山西医科大学教务处处长）
连建华（广东药学院教务处副处长）

编写说明

为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求，全国高等医药院校药学类教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类教材”。

本系列教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本系列教材的编写宗旨是：药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干，促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本系列教材的编写单位有：中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、华西医科大学药学院、山西医科大学、同济医科大学药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院等数十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足，请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类
教材编写办公室

2001.9.3

序

《体内药物分析》一书，首次作为全国高等医药院校药学类教材问世，是一件十分可喜的事。主编和诸多编者长期在这一领域从事教学、科研工作，他们精心编著而成的教材，内容充实、论述清晰、紧密联系实际、反映学科前沿。它的出版无疑会给这一新兴学科的教学和科研工作，带来推动和促进。

回顾上一世纪七十年代来，随着生命科学的召唤，生物医学的兴起，体内药物分析学科在国内亦应运而生，二十多年来有了长足的发展。学科发展的最大推动力，无疑来自生物医学领域的巨大需求和分析方法学技术上的飞跃进步。临床治疗药物监护和制剂生物利用度测量是体内药物分析最初的用武之地。药物代谢动力学和药效学研究工作的开展使本学科成为药学相关专业的共同需要，而药物代谢过程和代谢物分离测定，成为药物研制，尤其是新药开发中最重要的基础工作时，对学科提出了全新的要求。显然，与此相应也要求在工作中熟悉药物的体内过程及具有相应的临床药理及药物代谢机理等基础知识，才能深入开展有关工作。教材第二章“体内药物分析相关的基础理论概述”中，提供了必备的基础知识，是十分必要的。

从构成体内药物分析学科支柱来说，分析方法学是其赖以开展工作的技术平台。具有类型的多样性和综合运用特点，以期达到灵敏、专属、高效率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。近年联用技术的发展，尤其是液-质联用技术（LC-MS、LC-MS-MS等），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的强有力工具之一。其他联用技术的涌现与成熟也将是分析技术发展的必然趋势。因此，介绍“现代分析技术”（本书第九章）及各类分析方法（五~八章）成为本教材的重要组成部分。体内药物分析需要综合运用“十八般武艺”来解决多样性的问题。

从学科发展进程中充分证明，技术进步为学科拓展提供了有效手段，各种预期的和新选的目标达成，也越来越依赖技术装备上的突破。因此，掌握

先进的工具和手段是解决问题的关键所在，也是我们必须充分关注的焦点。

我们还应努力抓住学科交叉中出现的新增长点，有意识地向这方面努力，就能有所创新。例如：体内手性药物的分离测定，对研究手性药物在体内药动学过程、药效学等是首先要解决问题，这就推动了高效液相色谱和毛细管电泳分离手性药物的技术。又如：血药浓度与药物临床效应不相关问题，可能反映了需要解决在“原位”（生物靶点、膜内外、某些屏障等微系统）即时测定药物浓度的技术上难点；甚至可能涉及药物基因组学中基因多态性问题。再如：在体内测定蛋白质、多肽、多糖等大分子药物和体内诸多内源性活性物质的测定也即将是我们面临要解决的问题。

速度和效率是综合技术的体现，体内药物分析样品测定的流程，往往是繁复、冗长的，因此测定的自动化和在线分析是努力的方向。商品化全自动免疫分析测定仪的推广就大大推动了临床治疗药物监护工作的开展。今后，随着生物样品制备及测定装备的在线联结，以及一些探针、传感器、芯片测定技术等采用，构成自动在线测定和数据处理系统，预计将会大大提高工作效率。

鉴于本书是供药学专业本科生和硕士生共同使用。这就要求一方面在课程中，针对学科特点、样品制备、方法选择和实验设计、认证等基本问题作归纳性论述，给予同学解决问题的基本思路，同时列举众多例证加以诠释，达到举一反三的作用。与此同时也引述了较多参考资料和原始文献，供拓宽知识面，引领学习者作进一步检索之用。也可供从事这方面工作读者参阅。

本书的出版，无疑是编者近几年来教学和科研实践的总结并经多方努力的结果，确是来之不易。然而，教材的成熟与完善，需要通过长期教学过程的锤炼与磨合；需要通过不断关注学科有关的新问题、新材料、新方法、新动向及新思路、新观点，进行搜集、整理、探讨、研究；通过不断修订，内容不断更新，表述更为精练，逻辑更为严密。相信编者会不断努力，与时俱进，使教材日臻完美，熠熠生辉。

以上谨献拙见，是为之序

吴如金

二〇〇三年六月于南京

(* 吴如金 中国药科大学药物分析学教授、博士生导师，长期从事体内药物分析教学和科研工作。)

前 言

本书是根据全国高等医药院校药学类教材编写委员会第二次会议的决定(2002. 1. 11~13. 昆明)和“药学类规划教材也要符合当代药学高等教育的需求,反映教学内容和教学体系改革成果,反映当代药学各学科领域的最新发展和成就,抓好新兴学科、交叉学科、边缘学科的教材建设”的会议指导思想,全体编委认真研究主编提出的编写大纲之后,分工编写、互审、集体讨论并经主编终审而成,供全国医药院校药学类专业的本科生及硕士研究生使用。

体内药物分析是从药物分析派生出的新兴学科。是药学专业的一门专业课程。体内药物分析伴随临床药学、临床药理学、生物药剂学等学科的建立而得到了迅猛发展。针对药物的体内研究和治疗药物监测的需要,系统地介绍了体内药物及代谢物的分析方法。全书共分为总论、分析方法和各论三篇,共计十四章。第一篇为总论(1~4章),介绍体内药物分析的性质、对象和任务;体内药物分析方法学的特点和发展动向;体内药物分析相关的基础理论,包括药物体内过程、血药浓度与临床效果的关系、血药浓度与合理用药、治疗药物监测、血药浓度测定种类;血液、尿液、唾液、头发等生物样品及其预处理方法;体内药物分析方法的设计与评价及主要参考书与期刊。第二篇为分析方法(5~9章),介绍光谱法、色谱法、免疫分析法,其它分析方法和现代分析方法与技术。光谱法包括比色法、紫外分光光度法、荧光分析法、原子吸收分光光度法;色谱法包括薄层色谱法、气相色谱法、高效液相色谱法;免疫分析法包括放射免疫、酶免疫、化学发光酶免疫、荧光免疫分析等方法;其它分析方法包括微生物法、电化学法;现代分析方法与技术包括手性药物的高效液相色谱法、柱切换高效液相色谱法、高效毛细管电泳法及液-质、气-质、液相-核磁联用、毛细管电泳免疫分析法等。每种分析方法均给出了生物样品测定实例。第三篇为各论(10~14章),列举出氨基糖苷类抗生素、氟喹诺酮类药物、二氢吡啶类钙拮抗剂、组织胺 H_2 受体阻断剂和内源性雌性甾体激素等共五类常用药物和一些新药的中文名、英文名、结构式、性质、体内过程,有效血药浓度范围,体内分析方法等。每种分析方法包括样品的采集与预处理方法,分析条件和结果,必要的说明或解释等。每章后面附有若干参考文献,供学生参考和查阅。本书也可供从事新药研制、临床药物浓度监测等工作的同行们参考。

本教材内容力求反映当代体内药物分析的技术水平和学科前沿、介绍最新的文献资料,并结合编者近年来教学和科研积累的实践经验编写而成。由于水平有限,编写时间仓促,难免有错误和不妥之处,诚恳地希望使用本书的老师和同学们提出宝贵意见,以促进此门学科的发展和改进编者的工作。

本书作为我国第一本体内药分统编教材，在编写前及编写、定稿过程中，得到了全国高等医药院校药学类教材编委会、中国医药科技出版社以及各位编者所在院校的各级领导的大力支持和协助。同时得到了沈阳药科大学、河北医科大学各位同仁和各位编委的热情支持。本学科的开拓者，编者的前辈——中国药科大学吴如金教授给予了热情的支持和指导，提出了许多宝贵的、关键性的意见和建议，并提供了若干文献资料。在此，表示衷心的感谢。

编 者

2003年5月

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	(3)
第一节 体内药物分析的意义、性质、对象和任务	(3)
一、体内药物分析的意义	(3)
二、体内药物分析的性质	(3)
三、体内药物分析的对象和任务	(3)
第二节 体内药物分析的特点与要求	(4)
一、体内药物分析的特点	(4)
二、分析方法的新要求	(5)
第三节 体内药物分析的发展概况及学科热点问题	(5)
一、发展概况	(5)
二、学科热点问题	(7)
第四节 体内药物分析相关文献	(8)
一、临床化学方面	(8)
二、药动学和药代动力学方面	(9)
三、分析技术方面	(9)
第二章 体内药物分析相关的基础理论概述	(11)
第一节 药物的体内过程	(11)
一、药物的吸收 (Absorption)	(11)
(一) 胃肠道吸收	(11)
(二) 注射部位的吸收	(13)
(三) 粘膜与皮肤吸收	(13)
(四) 其他部位的吸收	(13)
二、药物的分布 (Distribution)	(14)
(一) 药物的化学结构与理化性质	(14)
(二) 血流量与膜通透性	(14)
(三) 体内特殊屏障	(16)
(四) 药物与血浆蛋白的结合	(18)
三、药物的生物转化 - 药物代谢 (Metabolism)	(19)

(一) 药物代谢的反应类型及过程	(20)
(二) 药物代谢产物的药理活性	(22)
(三) 影响药物代谢的因素	(23)
四、药物的排泄 (Excretion, Elimination)	(26)
(一) 肾排泄	(26)
(二) 胆汁排泄	(27)
(三) 其他排泄途径	(28)
第二节 血药浓度与临床效应的关系	(29)
一、药物临床效应的个体差异性	(29)
(一) 药效学及其与血药浓度的关系	(29)
(二) 造成药物临床效应个体差异的因素	(30)
二、游离型药物浓度与药效的关系	(31)
三、活性代谢物与药效的关系	(31)
四、有效血药浓度范围	(32)
第三节 血药浓度与合理用药	(34)
一、血药浓度的临床意义	(34)
(一) 血药浓度与药理作用强度	(34)
(二) 与血药浓度密切相关的药代动力学参数	(35)
二、血药浓度的临床应用	(37)
(一) 根据血药浓度选择适当的药物	(37)
(二) 根据血药浓度选择适当的给药途径	(38)
(三) 根据血药浓度指导选择药物剂量	(39)
(四) 根据血药浓度的半衰期确定给药次数	(39)
第四节 治疗药物监测	(41)
一、治疗药物监测与临床给药方案个体化	(42)
(一) 给药方案个体化	(42)
(二) 血药浓度监测在给药方案个体化中的地位	(43)
(三) 血药浓度监测实现给药方案个体化的要素	(44)
(四) 个体化给药方案的调整	(45)
二、进行治疗药物监测的原则	(46)
三、监测的药物种类	(47)
四、治疗药物监测的发展与展望	(49)
第五节 血药浓度测定种类	(52)
一、游离型和结合型药物总浓度的测定	(52)
二、游离型药物浓度的测定	(52)
三、药物活性代谢物的测定	(54)
四、对映体药物的测定	(55)
五、内源性活性化合物的测定	(56)

第三章 生物样品与样品制备	(60)
第一节 生物样品的种类、采集、制备与贮存	(60)
一、生物样品的种类、采集和制备	(60)
(一) 血液	(60)
(二) 尿液	(62)
(三) 唾液	(64)
(四) 组织	(67)
(五) 头发	(67)
(六) 其他液体样品	(69)
二、生物样品的贮存与处理	(70)
第二节 生物样品的预处理与制备	(71)
一、生物样品预处理的目的	(71)
二、样品制备时应考虑的问题	(72)
三、生物样品的预处理技术	(73)
(一) 经有机破坏的方法	(74)
(二) 去除蛋白质	(75)
(三) 分离、纯化与浓集	(77)
(四) 缀合物的水解	(103)
(五) 化学衍生化	(104)
第四章 体内药物分析方法的建立与验证	(118)
第一节 分析方法的设计依据	(118)
一、待测药物的理化性质及体内存在状况	(118)
二、分析测定的目的与要求	(119)
三、生物样品的类型与样品制备方法	(119)
四、实验室条件	(119)
第二节 分析方法建立的一般步骤	(120)
一、分析方法的选择	(120)
二、分析方法的建立	(120)
第三节 分析方法验证的内容与要求	(122)
一、特异性	(122)
二、标准曲线与线性范围	(123)
三、准确度	(126)
四、精密度	(127)
五、定量限	(128)
六、稳定性	(129)
七、提取回收率	(130)
八、质量控制	(131)
九、其他	(131)

第四节 体内药物分析方法的应用示例	(132)
一、文献调研情况	(132)
二、分析方法设计	(133)
三、实验方法	(133)
四、分析方法验证	(134)
五、试验结果	(136)

第二篇 分析方法

第五章 光谱分析法	(141)
第一节 比色法	(141)
一、概述	(141)
二、应用	(142)
(一) 尿中异烟肼及乙酰异烟肼的比色测定	(142)
(二) 血清钙的比色法测定	(142)
(三) 酸性染料比色法测定血清中盐酸麻黄碱含量	(144)
第二节 紫外分光光度法	(145)
一、概述	(145)
二、方法与应用	(145)
(一) 直接紫外分光光度法	(145)
(二) 差示分光光度法	(146)
(三) 双波长分光光度法	(147)
(四) 导数分光光度法	(148)
第三节 荧光分析法	(150)
一、概述	(150)
二、基本原理	(150)
(一) 荧光的发生	(150)
(二) 分子结构与荧光的关系	(151)
(三) 激发光谱和荧光光谱	(151)
(四) 激发波长 λ_{ex} 与荧光波长 λ_{em} 的选择	(151)
(五) 荧光强度与物质浓度的关系	(152)
(六) 定量分析方法	(152)
(七) 影响荧光强度的因素	(152)
三、方法与应用	(153)
(一) 常规荧光分析法	(153)
(二) 胶束增溶增敏荧光分析法	(155)

(三) 荧光探针分析法	(157)
(四) 荧光淬灭分析法	(158)
第四节 原子吸收分光光度法	(159)
一、基本原理	(159)
(一) 原子能级与原子光谱项	(159)
(二) 原子在各能级的分布	(160)
(三) 原子谱线的轮廓和宽度	(160)
(四) 原子吸收值与原子浓度的关系	(161)
二、原子吸收分光光度法的特点	(161)
三、原子吸收分光光度计简介	(161)
(一) 仪器的主要部件	(161)
(二) 原子吸收分光光度计的类型	(163)
四、定量分析方法	(164)
五、应用示例	(165)
第六章 色谱分析法	(168)
第一节 薄层色谱法	(168)
一、概述	(168)
二、薄层扫描法	(168)
三、定量分析方法	(171)
四、应用示例	(172)
第二节 气相色谱法	(174)
一、概述	(174)
二、仪器简介	(174)
三、定量分析方法	(177)
四、应用示例	(181)
第三节 高效液相色谱法	(185)
一、概述	(185)
二、仪器简介	(186)
三、常用色谱分离方法及其应用	(189)
四、反相液-液分配色谱	(191)
五、制备高效液相色谱法	(193)
六、直接进样分析法	(194)
七、定量分析方法	(198)
八、应用示例	(199)
第七章 免疫分析法	(208)
第一节 概述	(208)
一、基本原理	(208)
(一) 竞争抑制原理	(208)

(二) 竞争抑制曲线	(209)
(三) 抗原 - 抗体反应的特点	(210)
二、基本条件	(211)
(一) 抗原及其制备	(211)
(二) 特异抗体的制备及鉴定	(214)
三、方法分类	(217)
第二节 放射免疫分析	(218)
一、放射性同位素标记抗原	(218)
(一) 放射性同位素	(218)
(二) 标记抗原	(219)
(三) 标记方法	(219)
二、F 与 B 的分离技术	(220)
(一) 沉淀法	(220)
(二) 吸附法	(220)
(三) 固相法	(220)
(四) 双抗体法	(221)
三、放射免疫测定仪	(221)
(一) 测量原理	(221)
(二) 仪器简介	(222)
四、标准曲线的制备与样品测定步骤	(223)
(一) 标准曲线 (或称剂量反应曲线) 的绘制	(223)
(二) 样品测定步骤	(223)
五、方法评价	(224)
六、应用示例	(224)
第三节 酶免疫分析法	(226)
一、酶标记抗原	(226)
(一) 标记酶的选择	(226)
(二) 底物的选择	(227)
(三) 酶标药物的制备	(227)
二、均相 EIA	(228)
(一) 测定原理	(228)
(二) 测定方法	(229)
三、非均相 EIA	(229)
(一) 测定原理	(229)
(二) 测定步骤	(230)
四、方法评价	(231)
五、应用示例	(231)
第四节 化学发光免疫分析	(232)

一、化学发光免疫分析原理	(232)
二、化学发光免疫分析的类型	(232)
(一) 直接化学发光物质标记法	(232)
(二) 化学发光酶免疫分析法	(232)
三、方法评价	(233)
四、应用示例	(233)
第五节 荧光免疫分析	(235)
一、荧光标记物	(235)
(一) 荧光标记物的基本要求	(235)
(二) 常用荧光标记物	(235)
二、荧光免疫分析的类型	(235)
(一) 底物标记荧光免疫分析	(235)
(二) 荧光偏振免疫分析	(237)
(三) 荧光淬灭免疫分析	(239)
(四) 荧光增强免疫分析	(240)
(五) 时间分辨荧光免疫分析	(240)
三、方法评价	(245)
四、应用示例	(245)
第八章 其他分析法	(249)
第一节 微生物测定法	(249)
一、方法分类	(249)
二、常用的试验菌与菌悬液的制备法	(251)
三、常用培养基与制备法	(251)
四、管碟法双碟的制备与检定法	(251)
五、影响微生物测定法的各种因素	(254)
六、适用范围与应用	(255)
第二节 电化学分析法	(257)
一、电位法	(257)
二、伏安法	(263)
第九章 体内药物分析中的现代分析方法与技术	(270)
第一节 手性药物的高效液相色谱法	(270)
一、概述	(270)
二、手性分析的方法	(271)
(一) 间接法	(271)
(二) 直接法	(272)
(三) 三类手性 HPLC 分离方法的比较	(276)
三、展望	(276)
第二节 柱切换高效液相色谱法	(277)

一、柱切换高效液相色谱法的原理和方法	(277)
二、柱切换高效液相色谱法在体内药物分析中的应用	(278)
(一) 样品沉淀蛋白后进样	(278)
(二) 体液直接进样(在线去蛋白)	(279)
(三) 全血或组织匀浆直接进样	(279)
三、柱切换与其他技术的联合应用	(280)
第三节 高效毛细管电泳法	(281)
一、概述	(281)
二、基本装置与原理	(281)
(一) 基本装置	(281)
(二) 基本原理	(282)
三、主要分离模式	(283)
(一) 毛细管区带电泳	(284)
(二) 胶束电动毛细管色谱	(287)
(三) 毛细管凝胶电泳	(287)
(四) 毛细管等电聚焦电泳	(288)
(五) 毛细管电色谱	(288)
(六) 非水毛细管电泳和微乳毛细管电泳	(289)
四、毛细管电泳法中的预浓缩技术	(289)
五、毛细管电泳法的优点	(291)
第四节 气相色谱-质谱联用技术	(291)
一、概述	(291)
(一) GC-MS 联用技术中要解决的问题	(292)
(二) GC-MS 和其它 GC 法的区别	(292)
二、接口装置	(292)
三、离子源	(293)
四、质量分析器	(294)
五、定量分析方法	(294)
六、应用	(294)
第五节 液相色谱-质谱联用技术	(296)
一、概述	(296)
二、接口装置与离子化方式	(296)
三、质量分析器	(298)
(一) 扇形磁场质谱仪	(298)
(二) 四极质谱仪	(300)
(三) 飞行时间质谱仪	(302)
(四) 傅立叶变换质谱仪	(303)
(五) 离子阱质谱仪	(303)