



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医药院校药学类规划教材

QUANGUO GAODENG YIYAO YUANXIAO

YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

体内药物分析

(第二版)

TINEI YAOWU
FENXI

主编 李好枝

中国医药科技出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等医药院校药理学类规划教材

体内药物分析

(第二版)

主 编 李好枝

副主编 于治国

编 委 (以姓氏笔画为序)

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)

李好枝 (沈阳药科大学)

张兰桐 (河北医科大学)

梁茂植 (四川大学)

傅 强 (西安交通大学)

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是普通高等教育“十一五”国家级规划教材。全书分为总论、分析方法和各论三篇,共18章。本书在上版基础上作了适当修改,调整和补充了最新的科研成果,针对药物的体内研究和治疗药物检测的需要,系统介绍了体内药物及其代谢物的分析。该书既可作为药学类专业本科生、研究生教材,也可供从事新药开发、临床药物检测等工作的科技人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

体内药物分析 / 李好枝主编. —2版. —北京:
中国医药科技出版社, 2011.8
普通高等教育“十一五”国家级规划教材 全国高等
医药院校药学类规划教材
ISBN 978-7-5067-4357-0

I. ①体… II. ①李… III. ①体内—药物分析—医学
院校—教材 IV. ①R917

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第123453号

美术编辑 陈君杞
版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号
邮编 100082
电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938
网址 www.cmstp.com
规格 787×1092mm^{1/16}
印张 35½
字数 736千字
初版 2003年8月第1版
版次 2011年8月第2版
印次 2011年8月第2版第1次印刷
印刷 北京高岭印刷有限公司
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 978-7-5067-4357-0
定价 68.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类规划教材常务编委会

名誉主任委员 吴阶平 蒋正华 卢嘉锡

名誉副主任委员 邵明立 林蕙青

主任委员 吴晓明 (中国药科大学)

副主任委员 吴春福 (沈阳药科大学)

姚文兵 (中国药科大学)

吴少楨 (中国医药科技出版社)

刘俊义 (北京大学药学院)

朱依淳 (复旦大学药学院)

张志荣 (四川大学华西药学院)

朱家勇 (广东药学院)

委 员 (按姓氏笔画排列)

王应泉 (中国医药科技出版社)

叶德泳 (复旦大学药学院)

刘红宁 (江西中医学院)

毕开顺 (沈阳药科大学)

吴 勇 (四川大学华西药学院)

李元建 (中南大学药学院)

李 高 (华中科技大学同济药学院)

杨世民 (西安交通大学医学院)

陈思东 (广东药学院)

姜远英 (第二军医大学药学院)

娄红祥 (山东大学药学院)

曾 苏 (浙江大学药学院)

程牛亮 (山西医科大学)

秘 书 夏焕章 (沈阳药科大学)

徐晓媛 (中国药科大学)

浩云涛 (中国医药科技出版社)

高鹏来 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类专业规划教材是目前国内体系最完整、专业覆盖最全面、作者队伍最权威的药学类教材。随着我国药学教育事业的快速发展,药学及相关专业办学规模 and 水平的不断扩大和提高,课程设置的不断更新,对药学类教材的质量提出了更高的要求。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会在调查和总结上轮药学类规划教材质量和使用情况的基础上,经过审议和规划,组织中国药科大学、沈阳药科大学、广东药学院、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、北京中医药大学、西安交通大学医学院、华中科技大学同济药学院、山东大学药学院、山西医科大学药学院、第二军医大学药学院、山东中医药大学、上海中医药大学和江西中医学院等数十所院校的教师共同进行药学类第三轮规划教材的编写修订工作。

药学类第三轮规划教材的编写修订,坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,参考执业药师资格准入标准,强调药学特色鲜明,体现现代医药科技水平,进一步提高教材水平和质量。同时,针对学生自学、复习、考试等需要,紧扣主干教材内容,新编了相应的学习指导与习题集等配套教材。

本套教材由中国医药科技出版社出版,供全国高等医药院校药学类及相关专业使用。其中包括理论课教材 82 种,实验课教材 38 种,配套教材 10 种,其中有 45 种入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

全国高等医药院校药学类规划教材

编写委员会

2009 年 8 月 1 日

第二版前言

2003年，我国首次出版了全国高等医药院校药学类规划教材《体内药物分析》。体内药物分析是药物分析派生的新兴学科，为药学专业的一门专业课。八年来的教学实践表明该书内容顺应了药学学科的发展需求，得到了广大医药院校师生的好评，在2006年被教育部确定为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。根据教育部“建设一批高质量，高水平的教材”和中国医药科技出版社的“紧密结合学科、专业、科技发展和教学需要，保证内容的思想性和科学性”的精神，对2003年版《体内药物分析》的各章做了适当删改、调整和补充了最新的科研成果，改动内容约占20%。本版教材的框架没有变，仍然分为三篇进行阐述。

本教材实行主编负责制，在编委们认真研究主编提出的修订大纲后，分工修订、互审、最后集体讨论并经主编终审而成。本书适用于药学类专业的本科生及研究生使用，也可供新药研制、临床药物浓度监测等科技人员参考。

本教材的编委都是多年从事教学与研究工作的教授，为本书的出版付出了很大努力；沈阳药科大学图书馆勾丹老师和研究馆员王桂清老师为本教材撰写了“网络检索”；本教材修订会的召开得到沈阳药科大学领导和四川大学华西临床医学院领导的大力支持；本书的修订还得到了中国药科大学吴如金教授的热情支持和关心。在此，一并表示衷心的感谢。

体内药物分析涉及的基础知识、专业知识及技术领域广泛，实用性强。但鉴于编者的水平有限，书中错误之处在所难免，敬请广大师生及各位读者提出宝贵意见。

李如枝

2011年3月

目录

CONTENTS



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、任务和对象 | (3) |
| 一、体内药物分析的意义 | (3) |
| 二、体内药物分析的性质和任务 | (3) |
| 三、体内药物分析的对象 | (4) |
| 第二节 体内药物分析的特点与要求 | (11) |
| 一、体内药物分析的特点 | (11) |
| 二、分析方法的新要求 | (11) |
| 第三节 体内药物分析的发展概况及学科热点问题 | (12) |
| 一、发展概况 | (12) |
| 二、学科热点问题 | (13) |
| 第四节 体内药物分析的相关文献 | (15) |
| 一、主要专著 | (15) |
| 二、主要期刊 | (16) |
| 三、网络检索 | (18) |
| 第二章 体内药物分析相关的基础理论概述 | (22) |
| 第一节 药物的体内过程 | (22) |
| 一、药物的吸收 | (22) |
| 二、药物的分布 | (25) |
| 三、药物的生物转化 | (31) |
| 四、药物的排泄 | (39) |
| 五、药物体内过程研究方法 with 体内药物分析的关系 | (42) |
| 第二节 血药浓度与临床效应 | (44) |

| | |
|---------------------------------|--------------|
| 一、药物临床效应的个体差异性 | (44) |
| 二、游离型药物浓度与药效的关系 | (46) |
| 三、活性代谢物与药效的关系 | (47) |
| 四、有效血药浓度范围 | (47) |
| 第三节 血药浓度与治疗药物监测 | (49) |
| 一、血药浓度的临床意义 | (49) |
| 二、血药浓度的临床应用 | (53) |
| 三、治疗药物监测与临床给药方案个体化 | (57) |
| 四、治疗药物监测的发展与展望 | (65) |
| 第三章 生物样品与样品制备 | (70) |
| 第一节 生物样品的种类、采集、制备与贮存 | (70) |
| 一、生物样品的种类、采集和制备 | (70) |
| 二、生物样品的贮存与处理 | (81) |
| 第二节 生物样品的预处理与制备 | (82) |
| 一、生物样品预处理的目的 | (82) |
| 二、样品制备时应考虑的问题 | (83) |
| 三、常用生物样品预处理技术 | (84) |
| 四、新兴生物样品预处理技术 | (110) |
| 第四章 生物样品分析方法的建立与验证 | (133) |
| 第一节 分析方法的设计依据 | (133) |
| 一、待测药物与生物介质 | (133) |
| 二、体内分析的目的 | (134) |
| 三、实验室的设备条件 | (135) |
| 第二节 分析方法建立的一般步骤 | (135) |
| 一、分析方法的选择 | (135) |
| 二、分析方法的建立 | (137) |
| 第三节 分析方法验证的内容与要求 | (138) |
| 一、全面验证 | (138) |
| 二、部分验证 | (148) |
| 第四节 分析方法验证的相关国际规范 | (149) |
| 一、FDA 分析方法验证指南 | (149) |
| 二、分析方法验证指南实施细则 | (155) |
| 第五节 生物样品分析方法的建立与验证示例 | (160) |
| 一、文献资料综述 | (161) |
| 二、分析方法设计 | (161) |
| 三、分析方法建立与验证 | (162) |

| | |
|------------|-------|
| 四、讨论 | (165) |
|------------|-------|

第二篇 分析方法

| | |
|-----------------|-------|
| 第五章 光谱分析法 | (175) |
|-----------------|-------|

| | |
|----------------------|-------|
| 第一节 紫外-可见分光光度法 | (175) |
|----------------------|-------|

| | |
|------------|-------|
| 一、概述 | (175) |
|------------|-------|

| | |
|---------------|-------|
| 二、方法与应用 | (176) |
|---------------|-------|

| | |
|-----------------|-------|
| 第二节 荧光分析法 | (182) |
|-----------------|-------|

| | |
|------------|-------|
| 一、概述 | (182) |
|------------|-------|

| | |
|--------------|-------|
| 二、基本原理 | (182) |
|--------------|-------|

| | |
|---------------|-------|
| 三、方法与应用 | (186) |
|---------------|-------|

| | |
|---------------------|-------|
| 第三节 原子吸收分光光度法 | (190) |
|---------------------|-------|

| | |
|--------------|-------|
| 一、基本原理 | (190) |
|--------------|-------|

| | |
|----------------------|-------|
| 二、原子吸收分光光度法的特点 | (192) |
|----------------------|-------|

| | |
|---------------------|-------|
| 三、原子吸收分光光度计简介 | (193) |
|---------------------|-------|

| | |
|----------------|-------|
| 四、定量分析方法 | (196) |
|----------------|-------|

| | |
|--------------|-------|
| 五、应用示例 | (197) |
|--------------|-------|

| | |
|-------------------|-------|
| 第四节 原子荧光光谱法 | (199) |
|-------------------|-------|

| | |
|------------|-------|
| 一、概述 | (199) |
|------------|-------|

| | |
|--------------|-------|
| 二、应用示例 | (200) |
|--------------|-------|

| | |
|-----------------|-------|
| 第六章 色谱分析法 | (205) |
|-----------------|-------|

| | |
|--------------|-------|
| 第一节 概述 | (205) |
|--------------|-------|

| | |
|----------------|-------|
| 一、色谱法的原理 | (205) |
|----------------|-------|

| | |
|----------------|-------|
| 二、色谱法的分类 | (206) |
|----------------|-------|

| | |
|-----------------|-------|
| 第二节 气相色谱法 | (207) |
|-----------------|-------|

| | |
|------------|-------|
| 一、概述 | (207) |
|------------|-------|

| | |
|-----------------|-------|
| 二、气相色谱仪简介 | (208) |
|-----------------|-------|

| | |
|----------------|-------|
| 三、定量分析方法 | (211) |
|----------------|-------|

| | |
|--------------|-------|
| 四、应用示例 | (214) |
|--------------|-------|

| | |
|-------------------|-------|
| 第三节 高效液相色谱法 | (223) |
|-------------------|-------|

| | |
|------------|-------|
| 一、概述 | (223) |
|------------|-------|

| | |
|------------------|-------|
| 二、液相色谱基础概论 | (224) |
|------------------|-------|

| | |
|-----------------|-------|
| 三、高效液相色谱仪 | (233) |
|-----------------|-------|

| | |
|-----------------|-------|
| 四、直接进样分析法 | (235) |
|-----------------|-------|

| | |
|----------------|-------|
| 五、定量分析方法 | (243) |
|----------------|-------|

| | |
|-------------------------|--------------|
| 六、应用示例 | (243) |
| 第七章 免疫分析法 | (264) |
| 第一节 概述 | (264) |
| 一、基本原理 | (264) |
| 二、基本条件 | (268) |
| 三、方法分类 | (273) |
| 第二节 放射免疫分析 | (274) |
| 一、放射性同位素标记抗原 | (274) |
| 二、F 与 B 的分离技术 | (276) |
| 三、放射免疫测定仪 | (278) |
| 四、标准曲线的制备与样品测定步骤 | (279) |
| 五、方法评价 | (280) |
| 六、应用示例 | (281) |
| 第三节 酶免疫分析 | (288) |
| 一、酶标记抗原 | (288) |
| 二、均相酶免疫分析 | (290) |
| 三、非均相酶免疫分析 | (292) |
| 四、方法评价 | (293) |
| 五、应用示例 | (294) |
| 第四节 化学发光免疫分析 | (303) |
| 一、化学发光免疫分析原理 | (303) |
| 二、化学发光免疫分析的类型 | (303) |
| 三、方法评价 | (305) |
| 四、应用示例 | (305) |
| 第五节 荧光免疫分析 | (306) |
| 一、荧光标记物 | (306) |
| 二、荧光免疫分析的类型 | (307) |
| 三、方法评价 | (312) |
| 四、应用示例 | (312) |
| 第八章 电化学分析法 | (319) |
| 第一节 概述 | (319) |
| 第二节 电位法 | (319) |
| 一、基本原理 | (320) |
| 二、离子选择电极测定法 | (322) |
| 三、应用示例 | (326) |
| 第三节 伏安法 | (328) |

| | |
|-------------------------------|--------------|
| 一、常规直流极谱法 | (328) |
| 二、脉冲极谱法 | (331) |
| 三、差示脉冲极谱法 | (333) |
| 四、溶出伏安法 | (333) |
| 五、应用示例 | (335) |
| 第九章 高效毛细管电泳法 | (339) |
| 第一节 概述 | (339) |
| 一、基本装置 | (339) |
| 二、基本原理 | (340) |
| 三、方法特点 | (341) |
| 第二节 主要分离模式与应用 | (342) |
| 一、毛细管区带电泳 | (342) |
| 二、胶束电动毛细管色谱 | (346) |
| 三、毛细管凝胶电泳 | (348) |
| 四、毛细管等电聚焦电泳 | (351) |
| 五、毛细管电色谱 | (352) |
| 六、非水毛细管电泳 | (355) |
| 七、微乳毛细管电泳 | (358) |
| 第三节 毛细管电泳法中的预浓缩技术 | (360) |
| 一、电堆集富集 | (360) |
| 二、等速电泳 | (361) |
| 三、场放大进样 | (361) |
| 第十章 毛细管电泳免疫分析 | (364) |
| 第一节 概述 | (364) |
| 一、毛细管电泳免疫法的发展概况 | (364) |
| 二、分离模式 | (364) |
| 三、免疫分析试剂 | (365) |
| 四、方法特点 | (366) |
| 第二节 原理与检测方法 | (367) |
| 一、原理 | (367) |
| 二、检测方法 | (369) |
| 三、应用示例 | (369) |
| 第三节 毛细管电泳免疫分析的自动化——在线免疫 | (373) |
| 一、在线亲和捕捉 | (373) |
| 二、在线抗体和配体结合 | (374) |
| 三、在线免疫 | (374) |

| | |
|--------------------------------------|--------------|
| 四、多毛细管和小型免疫分析体系 | (374) |
| 第十一章 色谱联用技术 | (377) |
| 第一节 气相色谱-质谱联用技术 | (377) |
| 一、概述 | (377) |
| 二、接口装置 | (378) |
| 三、离子源 | (379) |
| 四、质量分析器 | (381) |
| 五、应用示例 | (391) |
| 第二节 液相色谱-质谱联用技术 | (394) |
| 一、概述 | (394) |
| 二、接口装置与离子化方式 | (395) |
| 三、质量分析器 | (396) |
| 四、将现有的 HPLC 流动相用于 LC/MS 时的注意事项 | (397) |
| 五、基质效应简介 | (397) |
| 六、液相色谱-质谱联用技术在体内药物分析中的应用 | (398) |
| 七、应用示例 | (399) |
| 第三节 液相色谱-核磁共振联用技术 | (412) |
| 一、概述 | (412) |
| 二、HPLC-NMR 的操作方式 | (413) |
| 三、HPLC-NMR 的接口及其功能 | (414) |
| 四、应用示例 | (415) |

第三篇 各 论

| | |
|----------------------------|--------------|
| 第十二章 手性药物的分析 | (423) |
| 第一节 代表药物 | (424) |
| 第二节 手性药物的药理活性 | (425) |
| 第三节 手性药物的体内过程 | (429) |
| 一、吸收 | (429) |
| 二、分布 | (429) |
| 三、代谢 | (430) |
| 四、排泄 | (433) |
| 第四节 手性药物分析方法 | (434) |
| 一、直接法 | (434) |
| 二、间接法 | (438) |
| 三、三类手性 HPLC 分离方法的比较 | (439) |

| | |
|---|--------------|
| 四、液质联用 (LC/MS) 手性分离 | (440) |
| 五、高效毛细管电泳 (HPCE) 手性分离 | (443) |
| 第十三章 氨基糖苷类抗生素的分析 | (446) |
| 第一节 代表药物 | (446) |
| 一、化学结构 | (446) |
| 二、理化性质 | (448) |
| 第二节 体内过程 | (449) |
| 第三节 体内分析方法 | (450) |
| 一、高效液相色谱法 | (451) |
| 二、高效毛细管电泳 | (458) |
| 三、免疫分析法 | (461) |
| 第十四章 氟喹诺酮类药物的分析 | (469) |
| 第一节 代表药物 | (470) |
| 一、化学结构 | (470) |
| 二、理化性质 | (471) |
| 第二节 体内过程 | (471) |
| 一、有效血药浓度 | (471) |
| 二、不良反应 | (472) |
| 第三节 分析方法 | (473) |
| 一、紫外分光光度法 | (473) |
| 二、荧光分析法 | (473) |
| 三、高效液相色谱法 | (475) |
| 四、高效毛细管电泳法 | (483) |
| 第十五章 二氢吡啶类钙拮抗剂的分析 | (489) |
| 第一节 代表药物 | (489) |
| 一、化学结构 | (489) |
| 二、理化性质 | (490) |
| 第二节 体内过程 | (491) |
| 第三节 分析方法 | (491) |
| 一、气相色谱法 | (491) |
| 二、高效液相色谱法 | (496) |
| 三、色谱-质谱联用技术 | (500) |
| 第十六章 组胺 H₂ 受体阻断剂的分析 | (504) |
| 第一节 代表药物 | (504) |

| | |
|--------------------------------|--------------|
| 一、化学结构 | (504) |
| 二、理化性质 | (505) |
| 第二节 体内过程 | (506) |
| 第三节 分析方法 | (506) |
| 一、紫外系数倍率法 | (507) |
| 二、薄层扫描色谱法 | (508) |
| 三、高效液相色谱法 | (508) |
| 四、毛细管区带电泳法 | (513) |
| 五、极谱法 | (514) |
| 第十七章 内源性雌性甾体激素的分析 | (516) |
| 第一节 代表药物 | (516) |
| 一、化学结构 | (516) |
| 二、理化性质 | (517) |
| 第二节 体内过程 | (517) |
| 第三节 分析方法 | (518) |
| 一、气相色谱法 | (518) |
| 二、高效液相色谱法 | (519) |
| 三、色谱-质谱联用法 | (524) |
| 四、免疫分析法 | (529) |
| 第十八章 苯并二氮杂草类药物的分析 | (534) |
| 第一节 代表药物 | (534) |
| 一、化学结构 | (534) |
| 二、理化性质 | (535) |
| 第二节 体内过程 | (536) |
| 一、有效血药浓度 | (536) |
| 二、不良反应 | (537) |
| 第三节 分析方法 | (537) |
| 一、紫外分光光度法 | (537) |
| 二、气相色谱法 | (538) |
| 三、高效液相色谱法 | (542) |
| 四、高效毛细管电泳法 | (545) |
| 五、气相色谱-质谱联用技术 | (547) |
| 六、液相色谱-质谱联用技术 | (549) |

第一篇

SECTION

总 论

体内药物分析是药物分析的重要分支学科，是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变化规律的分析方法学。它在临床药理学和生物药剂学的兴起与蓬勃发展中不断完善和提高，成为一门综合性较强的应用学科。

药物进入体内后，经过吸收、分布、代谢和排泄过程，其化学结构与存在状态都可能发生变化。体液中除了游离型的药物或代谢物，也有药物或其代谢物与葡萄糖醛酸等结合的缀合物（conjugate），还有药物与蛋白质的结合物。体内药物分析是动物或人体的体液或组织中的药物浓度分析，其药物浓度通常很低，干扰物质也多。因此，除了极少数情况，将体液经简单处理后进行直接测定外，一般在最后一步测定之前，都要采用适当的样品制备，以进行分离、纯化、浓集，必要时还需对待测组分进行化学衍生化，然后进行测定。样品制备是体内药物分析的重要步骤，采用高灵敏度、高专属性分析方法的关键。而分析方法及分析过程的质量将影响药物体内研究获得的数据的准确性与可靠性，故需用一些效能指标对分析方法进行评价。

本篇将介绍体内药物分析的意义、性质、对象和任务，方法学的特点和要求，本学科的发展概况和学科热点问题；体内药物分析相关的基础理论——药物的体内过程、血药浓度与临床效果的关系，血药浓度与合理用药，治疗药物监测及血药浓度测定种类；生物样品制备方法和技术以及体内药物分析方法的设计与评价等。

绪 论

第一节 体内药物分析的意义、性质、任务和对象

一、体内药物分析的意义

在相当长的时期内，人们对于药物质量的认识和控制注重于药物的鉴别、检查和含量测定等理化指标及其分析手段的研究。当今，人们对于药物在体内的吸收、分布和代谢过程与医疗效用的关系有了进一步的认识，确悉药物的临床疗效常常因用药者个体差异所引起的体内药物浓度的明显差别而显著不同。即存在“化学上等价而生物学上不等价”的问题。因此，不能只着眼于药物在体外的理化质量，也需研究和了解药物在生物体内的动力学表现。虽然临床药学研究主要由生物药剂学（*biopharmacy*）和临床药理学（*clinical pharmacology*）等学科承担，但其研究内容均涉及药物进入体内后各个过程中的变化和数量问题。由于近代分析技术的发展，进行上述问题的探讨已成为现实。这样就形成了药物分析的新兴学科——体内药物分析（*pharmaceutical analysis in biological samples*）。体内药物分析通过分析的手段了解药物在体内的数量与质量的变化，获得各种药物代谢动力学的各个参数和转化、代谢的方式、途径等信息；从而有助于在药物的研究、生产、临床等各方面对所涉及的药物作出估计与评价，以及对药物的改进和发展作出贡献。简单地说，如果没有体内药物分析提供数据和有关信息，进行临床药学研究是不可想象的。

二、体内药物分析的性质和任务

体内药物分析是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分析方法学。它是药物分析的重要分支，又是现代药学的创新、延伸和发展。体内药物分析直接关系到药物研制，药物临床试验与使用，药物作用机制探讨，药物质量评价等各阶段的工作。它在探求科学用药规律与安全、有效、合理用药，在开发新药、保障人类健康方面具有重要作用。