



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第四轮规划教材

供药学类专业用

体内药物分析

(第3版)

□ 主编 于治国

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学类第四轮规划教材

体内药物分析

(供药学类专业用)

第 3 版

主 编 于治国

副主编 张兰桐 赵云丽

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁 黎 (中国药科大学)

于治国 (沈阳药科大学)

王春英 (河北医科大学)

张兰桐 (河北医科大学)

赵云丽 (沈阳药科大学)

胡 爽 (山西医科大学)

闻 俊 (第二军医大学)

梁茂植 (四川大学华西临床医学院)

彭金咏 (大连医科大学)

曾爱国 (西安交通大学医学部)

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

体内药物分析 / 于治国主编. —3 版. —北京: 中国医药科技出版社, 2017. 7
全国高等医药院校药理学类第四轮规划教材

ISBN 978-7-5067-7404-8

I. ①体… II. ①于… 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 (2017) 第 164127 号

中国医药科技出版社官网 www.cmstp.com	医药类专业图书、考试用书及 健康类图书查询、在线购买
网络增值服务官网 textbook.cmstp.com	医药类教材数据资源服务

美术编辑 陈君杞

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 787×1092mm¹/₁₆

印张 21½

字数 440 千字

初版 2003 年 8 月第 1 版

版次 2017 年 7 月第 3 版

印次 2017 年 7 月第 1 次印刷

印刷 北京九天众诚印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-7404-8

定价 49.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010-62228771

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第四轮规划教材

常务编委会

名誉主任委员

邵明立 林蕙青

主任委员

吴晓明 (中国药科大学)

副主任委员

(以姓氏笔画为序)

匡海学 (黑龙江中医药大学)

朱依谆 (复旦大学药学院)

刘俊义 (北京大学药学院)

毕开顺 (沈阳药科大学)

吴少祯 (中国医药科技出版社)

吴春福 (沈阳药科大学)

张志荣 (四川大学华西药学院)

姚文兵 (中国药科大学)

郭 姣 (广东药学院)

彭 成 (成都中医药大学)

委 员

(以姓氏笔画为序)

王应泉 (中国医药科技出版社)

田景振 (山东中医药大学)

朱卫丰 (江西中医药大学)

李 高 (华中科技大学同济医学院药学院)

李元建 (中南大学药学院)

李青山 (山西医科大学药学院)

杨 波 (浙江大学药学院)

杨世民 (西安交通大学医学部)

陈思东 (广东药学院)

侯爱君 (复旦大学药学院)

官 平 (沈阳药科大学)

祝晨蓀 (广州中医药大学)

柴逸峰 (第二军医大学药学院)

黄 园 (四川大学华西药学院)

秘 书

夏焕章 (沈阳药科大学)

徐晓媛 (中国药科大学)

黄泽波 (广东药学院)

浩云涛 (中国医药科技出版社)

赵燕宜 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类规划教材，于 20 世纪 90 年代启动建设，是在教育部、国家食品药品监督管理总局的领导和指导下，由中国医药科技出版社牵头中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、广东药学院、华东科技大学同济药学院、山西医科大学、浙江大学药学院、复旦大学药学院、北京中医药大学等 20 余所院校和医疗单位的领导和专家成立教材常务委员会共同组织规划，在广泛调研和充分论证基础上，于 2014 年 5 月组织全国 50 余所本科院校 400 余名教学经验丰富的专家教师历时一年余不辞辛劳、精心编撰而成。供全国药学类、中药学专业教学使用的本科规划教材。

本套教材坚持“紧密结合药学类专业培养目标以及行业对人才的需求，借鉴国内外药学教育、教学的经验和成果”的编写思路，20 余年来历经三轮编写修订，逐渐形成了一套行业特色鲜明、课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理的高质量精品教材，深受广大师生的欢迎，其中多数教材入选普通高等教育“十一五”“十二五”国家级规划教材，为药学本科教育和药学人才培养，做出了积极贡献。

第四轮规划教材，是在深入贯彻落实教育部高等教育教学改革精神，依据高等药学教育培养目标及满足新时期医药行业高素质技术型、复合型、创新型人才需求，紧密结合《中国药典》、《药品生产质量管理规范》（GMP）、《药品非临床研究质量管理规范》（GLP）、《药品经营质量管理规范》（GSP）等新版国家药品标准、法律法规和 2015 年版《国家执业药师资格考试大纲》编写，体现医药行业最新要求，更好地服务于各院校药学教学与人才培养的需要。

本轮教材的特色：

1. 契合人才需求，体现行业要求 契合新时期药学人才需求的变化，以培养创新型、应用型人才并重为目标，适应医药行业要求，及时体现 2015 年版《中国药典》及新版 GMP、新版 GSP 等国家标准、法规和规范以及新版国家执业药师资格考试等行业最新要求。

2. 充实完善内容，打造教材精品 专家们在上一轮教材基础上进一步优化、

精炼和充实内容。坚持“三基、五性、三特定”，注重整套教材的系统科学性、学科的衔接性。进一步精简教材字数，突出重点，强调理论与实际需求相结合，进一步提高教材质量。

3. 创新编写形式，便于学生学习 本轮教材设有“学习目标”“知识拓展”“重点小结”“复习题”等模块，以增强学生学习的目的性和主动性及教材的可读性。

4. 丰富教学资源，配套增值服务 在编写纸质教材的同时，注重建设与其相配套的网络教学资源，以满足立体化教学要求。

第四轮规划教材共涉及核心课程教材 53 门，供全国医药院校药学类、中药学类专业教学使用。本轮规划教材更名两种，即《药学文献检索与利用》更名为《药学信息检索与利用》，《药品经营管理 GSP》更名为《药品经营管理——GSP 实务》。

编写出版本套高质量的全国本科药学类专业规划教材，得到了药学专家的精心指导，以及全国各有关院校领导和编者的大力支持，在此一并表示衷心感谢。希望本套教材的出版，能受到全国本科药学专业广大师生的欢迎，对促进我国药学类专业教育教学改革和人才培养做出积极贡献。希望广大师生在教学中积极使用本套教材，并提出宝贵意见，以便修订完善，共同打造精品教材。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会

中国医药科技出版社

2015 年 7 月

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材书目

教材名称	主 编	教材名称	主 编
公共基础课			
1. 高等数学 (第3版)	刘艳杰	26. 医药商品学 (第3版)	刘 勇
	黄榕波	27. 药物经济学 (第3版)	孙利华
2. 基础物理学 (第3版)*	李 辛	28. 药用高分子材料学 (第4版)	方 亮
3. 大学计算机基础 (第3版)	于 静	29. 化工原理 (第3版)*	何志成
4. 计算机程序设计 (第3版)	于 静	30. 药物化学 (第3版)	尤启冬
5. 无机化学 (第3版)*	王国清	31. 化学制药工艺学 (第4版)*	赵临襄
6. 有机化学 (第2版)	胡 春	32. 药剂学 (第3版)	方 亮
7. 物理化学 (第3版)	徐开俊	33. 工业药剂学 (第3版)*	潘卫三
8. 生物化学 (药学类专业通用)		34. 生物药剂学 (第4版)	程 刚
(第2版)*	余 蓉	35. 药物分析 (第3版)	于治国
9. 分析化学 (第3版)*	郭兴杰	36. 体内药物分析 (第3版)	于治国
		37. 医药市场营销学 (第3版)	冯国忠
专业基础课和专业课		38. 医药电子商务 (第2版)	陈玉文
		39. 国际医药贸易理论与实务	
10. 人体解剖生理学 (第2版)	郭青龙	(第2版)	马爱霞
	李卫东	40. GMP 教程 (第3版)*	梁 毅
11. 微生物学 (第3版)	周长林	41. 药品经营质量管理——GSP 实务	梁 毅
12. 药学细胞生物学 (第2版)	徐 威	(第2版)*	陈玉文
13. 医药伦理学 (第4版)	赵迎欢	42. 生物化学 (供生物制药、生物技术、	
14. 药学概论 (第4版)	吴春福	生物工程和海洋药学专业使用)	
15. 药学信息检索与利用 (第3版)	毕玉侠	(第3版)	吴梧桐
16. 药理学 (第4版)	钱之玉	43. 生物技术制药概论 (第3版)	姚文兵
17. 药物毒理学 (第3版)	向 明	44. 生物工程 (第3版)	王 旻
	季 晖	45. 发酵工艺学 (第3版)	夏焕章
18. 临床药物治疗学 (第2版)	李明亚	46. 生物制药工艺学 (第4版)*	吴梧桐
19. 药事管理学 (第5版)*	杨世民	47. 生物药物分析 (第2版)	张怡轩
20. 中国药事法理论与实务 (第2版)	邵 蓉	48. 中医药学概论 (第2版)	郭 姣
21. 药用拉丁语 (第2版)	孙启时	49. 中药分析学 (第2版)*	刘丽芳
22. 生药学 (第3版)	李 萍	50. 中药鉴定学 (第3版)	李 峰
23. 天然药物化学 (第2版)*	孔令义	51. 中药炮制学 (第2版)	张春风
24. 有机化合物波谱解析 (第4版)*	裴月湖	52. 药用植物学 (第3版)	路金才
25. 中医药学基础 (第3版)	李 梅	53. 中药生物技术 (第2版)	刘吉华

“*” 示该教材有与其配套的网络增值服务。

前言

体内药物分析是由药物分析与临床药学相关学科交叉融合而派生出的新兴学科，为药学专业的一门专业课。《体内药物分析》首次出版于2003年，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“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，在第1版基本框架的基础上作者对各章做了适当的删改和调整，并补充了最新的科研成果，于2011年出版了第2版。为了适应现代分析技术日新月异的发展以及在生物样本分析领域应用的进一步拓展，第3版《体内药物分析》对教材的内容做了较大幅度的删改和调整：第一篇总论中删除了与相关学科过多重复的“体内药物分析相关的基础理论概述”；第二篇分析方法中删除了较少应用的“光谱分析”“电化学分析”“高效毛细管电泳法”和“毛细管电泳免疫分析法”，在“色谱分析法”中删除了气相色谱法，补充了近年来兴起并日渐广泛应用的超高效液相色谱法；第三篇各论的编写体例由以不同类别药物或内源性成分分析为主线的章序列调整为以实际应用领域为主线的章序列，分别是新药的“临床前药代动力学研究”、I期临床试验的“生物利用度与生物等效性评价”及合理用药的“临床治疗药物监测”，并补充了近年来社会与学界关注的“滥用药物与毒物分析”与“药物代谢组学分析”内容，拓展了体内药物分析的应用范围。同时，对教材的整体内容做了较大篇幅的删减，由第2版的18章删减为11章，总修改内容占50%以上。

本教材适于药学类专业的本科生及研究生使用，也可供从事新药研制、临床药物监测的人员参考。

本教材修订得到了沈阳药科大学校领导的大力支持和教务处领导的鼎力相助，各位编委所在院校领导给予大力支持和关心，在此一并表示衷心的感谢。同时，本版教材的全体编委对前两版编委们的辛勤工作致以深切的谢意。

体内药物分析涉及的专业知识与技术领域广泛，鉴于编者水平所限，教材中错误和欠妥之处在所难免，敬请广大读者提出宝贵意见。

编者

2017年1月

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论 / 3

第一节 体内药物分析学科的发展概况	3
第二节 体内药物分析学科的性质与任务	5
一、体内药物分析学科的性质	5
二、体内药物分析学科的任务	5
第三节 体内药物分析的对象与工作内容	6
一、体内药物分析的对象	6
二、体内药物分析的工作内容	6
三、体内药物分析学科的研究热点	9
第四节 体内药物分析的特点与要求	10
一、体内药物分析的特点	10
二、体内药物分析方法的要求	10
第五节 体内药物分析的相关文献	11
一、专著	11
二、中外文期刊	12
三、网络检索工具与数据库	13

第二章 生物样品与分析样品的制备 /17

第一节 生物基质与生物样品	17
第二节 生物样品的制备与贮存	17
一、生物样品的制备	17
二、生物样品的贮存	25
第三节 分析样品的制备	25

一、分析样品制备的目的	26
二、分析样品制备时应考虑的问题	26
三、常用分析样品制备方法	28
四、新兴分析样品制备技术及其应用	45

第三章 生物样品分析方法的建立与验证 /61

第一节 生物样品分析方法的建立	61
一、生物样品分析方法的选择与设计	61
二、生物样品分析方法建立的一般步骤	64
第二节 生物样品分析方法验证与样品分析	65
一、生物样品分析方法验证的定义与分类	65
二、色谱分析方法的完整验证	66
三、试验样品的分析	72
四、配体结合分析方法的验证与样品分析	74
五、试验报告	77
第三节 生物样品分析方法验证的国际规范	78
一、概述	78
二、EMA《生物分析方法验证指南》	79

第二篇 分析方法

第四章 色谱分析法 /95

第一节 概述	95
第二节 高效液相色谱法	96
一、概述	96
二、应用示例	106
第三节 超高效液相色谱法	114
一、概述	114
二、应用示例	118

第五章 免疫分析法 /123

第一节 概述	123
--------------	-----

一、方法分类	123
二、基本原理	125
三、抗体的制备	126
第二节 放射免疫分析法	132
一、放射性同位素标记抗原	132
二、F 与 B 的分离技术	134
三、放射性强度测定	135
四、方法特点	135
五、应用示例	136
第三节 酶免疫分析法	139
一、酶标记抗原 (抗体)	139
二、均相 EIA	141
三、非均相 EIA	143
四、方法特点	145
五、应用示例	145
第四节 化学发光免疫分析法	149
一、方法分类	150
二、方法特点	152
三、应用示例	152
第五节 荧光免疫分析法	153
一、方法分类	154
二、方法特点	157
三、应用示例	157

第六章 色谱联用技术 /160

第一节 气相色谱-质谱联用技术	160
一、概述	160
二、原理与特点	162
三、应用示例	169
第二节 液相色谱-质谱联用技术	175
一、概述	175
二、基质效应简介	175
三、技术原理与特点	177
四、应用示例	181

第三篇 各 论

第七章 临床前药代动力学研究 / 189

第一节 概述	189
第二节 药物的吸收	190
一、口服药物的吸收	190
二、非口服药物的吸收	195
三、药物吸收的临床前药代动力学研究一般原则	196
第三节 药物的分布	197
一、概述	197
二、影响药物体内分布的因素	198
三、药物分布的临床前药代动力学研究一般原则	200
第四节 药物的代谢	202
一、药物代谢与药理效应	203
二、药物代谢的部位与药物代谢酶	203
三、药物代谢的过程与反应类型	205
四、影响药物代谢的因素	207
五、药物代谢研究的常用方法	208
六、药物代谢的临床前药代动力学研究一般原则	209
第五节 药物的排泄	210
一、药物的肾排泄	210
二、药物的胆排泄	212
三、药物的其他途径排泄	212
四、药物排泄与药物转运体	213
五、药物排泄的临床前药代动力学研究一般原则	215
第六节 药物血浆蛋白结合率测定	216
一、概述	216
二、药物与血浆蛋白结合的药动学意义	216
三、药物血浆蛋白结合率测定的常用方法	217
第七节 非线性药代动力学简介	220
一、概述	220
二、非线性药代动力学的特点与识别	220
第八节 手性药物的药代动力学研究	222
一、手性药物的体内立体选择性	222
二、手性药物的药代动力学研究	222

三、影响手性药物药代动力学立体选择性的因素	224
第九节 缓控释制剂的临床前药代动力学	226
一、缓控释制剂的药动力学特征	226
二、缓控释制剂的体内药动力学评价	226
第八章 生物利用度与生物等效性评价 / 230	
第一节 概述	230
一、生物利用度与生物等效性评价的意义	230
二、生物利用度与生物等效性评价的基本要求	232
第二节 药物制剂生物利用度评价	240
一、研究方案	240
二、结果评价	241
第三节 药物制剂生物等效性评价	244
一、研究方案	244
二、结果评价	245
第九章 临床治疗药物监测 / 253	
第一节 概述	253
一、药物的体内过程与临床效应	253
二、药物的体内存在形式与有效血药浓度	256
第二节 血药浓度与治疗药物监测	259
一、血药浓度与药物临床效应	259
二、有效血药浓度与合理用药	262
第三节 治疗药物监测与给药方案个体化	266
一、治疗药物监测	266
二、血药浓度监测方法	269
三、给药方案个体化	271
四、治疗药物监测的发展与展望	275
第十章 滥用药物与毒物分析 / 279	
第一节 概述	279
一、滥用药物的分类	279
二、滥用药物体内分析的特点	280

三、常用的分析方法	280
第二节 苯二氮草类药物	281
一、基本结构与体内过程	281
二、分析示例	282
第三节 巴比妥类药物	285
一、基本结构与体内过程	285
二、分析示例	285
第四节 阿片类药物	288
一、基本结构与体内过程	288
二、分析示例	291
第五节 苯丙胺类兴奋剂	301
一、典型结构与体内过程	301
二、分析示例	303

第十一章 药物代谢组学分析 / 306

第一节 概述	306
一、药物代谢组学分析的意义	306
二、药物代谢组学分析常用方法	308
第二节 内源性生物标志物分析	315
一、试验方案	315
二、结果与评价	316
第三节 药物代谢指纹分析	320
一、血清指纹图谱分析	320
二、结果与评价	321

第一篇

总 论

体内药物分析是药物分析在生物体内应用的重要分支学科，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均可能发生变化。药物在体液中除了以游离型的原型药物或代谢物存在，也有以原型药物或代谢物与葡萄糖醛酸等内源性物质结合的缀合物（conjugate）形式存在，或以与蛋白质结合的结合型药物或代谢物存在。体内药物分析是对动物或人体的体液或组织中的游离型药物浓度或药物总浓度的分析。由于供分析的生物样品中药物浓度通常为痕量（ $1 \sim 100 \mu\text{g/g}$ ）或超痕量（ $< 1 \mu\text{g/g}$ ）水平，生物基质组成复杂、干扰严重，因此，除了极少数情况，将生物样品经简单处理后进行直接测定外，一般在最后一步测定之前，均需采用适当的样品制备，以进行分离、纯化与浓集，必要时还需对被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、高专属性与高通量的分析方法是关键。分析方法及分析过程的质量会影响药物体内研究获得的数据的准确性与可靠性，故需用一些分析方法效能指标对分析方法与分析过程进行评价。

本篇为体内药物分析的基础部分，是体内药物分析的核心。本篇将介绍体内药物分析的性质与任务，方法学的特点与要求，本学科的发展概况与学科热点问题；生物样品的种类与来源，样品制备方法和技術；体内药物分析方法的设计与评价等。

第一章 绪论

学习目标

1. 掌握 体内药物分析的特点与一般要求。
2. 熟悉 体内药物分析的性质与任务；分析的对象与工作内容。
3. 了解 体内药物分析的发展概况与研究热点；相关期刊文献。

第一节 体内药物分析学科的发展概况

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，但是随着临床药学领域相关研究的深入和发展，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造成的血药浓度差异而显著不同。即，药物存在“化学上等价而生物学上不等价”的问题。药物在生物体内的动力学过程及其行为特征是临床药学领域相关学科所关注和研究的核心理论基础。然而，药物在体内的动力学研究和探讨依赖于体内药物物质和量的准确分析，所以，临床药学相关学科的发展进一步促进了药物分析学在临床药学领域中的扩展，进而导致了药物分析学的分支学科——体内药物分析学的诞生。

20 世纪 60 年代以来，在药学领域中发展了两门与临床实践直接相关的学科，即临床药理学（clinical pharmacology）与生物药剂学（biopharmaceutics；biopharmacy）。临床药理学的主要研究内容为新药疗效与毒性的评价、药物临床试验研究、药物相互作用和作用机制的研究等。生物药剂学研究的主要内容为药物及其制剂在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程，阐明药物剂型、工艺、药物浓度、药效之间的关系以及基于药物动力学的生物利用度及生物等效性的研究等。临床药理学和生物药剂学的研究内容均涉及体内（体液、组织等）药物浓度与机体药理效应的相互关联、药物及代谢物的命运与历程。

在上述两学科的研究和实际工作中，首先遇到的和必须解决的就是建立体内痕量药物及其代谢物的分离、分析问题。以此为手段进行药物的临床监测、新老药物剂型的生物利用度与生物等效性评价、药物不良反应与药效学阐述以及前体药物和新药的开发、研制等。可以说，临床药理学和生物药剂学的发展给药物分析学科提出了新的要求，而体内药物浓度监测方法的建立与完善是上述学科的实验手段和赖以建立的技术基础。

1. 国外发展概况 20 世纪 70 年代初期体内药物分析在国外建立，至 20 世纪 70 年