


► 药物分析丛书

药物分析信息学及应用

● 主编 吴玉田 柴逸峰

 人民卫生出版社

中国药科大学药理学教材

药物分析信息学及应用

王 强 王 强 王 强

中国药科大学出版社

药物分析丛书

药物分析 信息学及应用

主 编 吴玉田 柴逸峰

副主编 亓云鹏 朱臻宇

编 者 (以姓氏笔画为序)

亓云鹏 朱臻宇 吴玉田

陆 峰 范国荣 柴逸峰

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

药物分析信息学及应用/吴玉田等主编. —北京:人民
卫生出版社, 2009. 11

ISBN 978-7-117-11612-1

I. 药… II. 吴… III. 信息学-应用-药物分析-高等
学校-教材 IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 156643 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

药物分析信息学及应用

主 编: 吴玉田 柴逸峰

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15

字 数: 364 千字

版 次: 2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11612-1/R·11613

定 价: 32.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

药物分析丛书编写说明

药物分析课程是药学专业的一门专业课程,针对 21 世纪药学专业人才培养的需要,它的任务是培养学生具备强烈的药品全面质量控制的观念,使学生能胜任药品研究、生产、供应和临床使用过程中的分析检验工作,在我国药物研究从仿制为主到创制新药为主的历史性转变中,能够具备为提高药品质量所需的独立分析问题和解决问题的能力以及创新能力的基本素质。

本科教育是培养创新人才的教育基础,学生的能力素质和发展后劲很大程度上取决于本科阶段的训练。为了在有限的教学时间内不断提高学生的培养质量,实现学生个性化、自主化的学习积极性,在 2006 年 7 月 1 日召开全国高等学校药学类专业第六版规划教材主编人会议之前提议编写一套《药物分析丛书》,为学生提供充足的自主学习的扩充性资料,当即得到了安登魁教授、张正行教授和杭太俊教授的赞同,及有关院校各位主编的支持,并在主编人会议上获得认同。

《药物分析丛书》包括药物光谱分析、药物色谱分析、体内药物分析、手性药物分析、中药制剂分析、生物制品分析、药物信息学和现代联用技术等 8 本专论,系统地提供了大量教科书以外的专业实践知识,最新进展与动态等信息,给读者提供了主动学习的平台,拓宽了研究药品质量的知识面。多种扩充性资料的学习,开阔了读者的视野,使读者对药物质量研究有了全面的更加深入的领悟,提高了读者研究药品质量的能力与素质。

《药物分析丛书》各专论在基本理论的基础上,重点讲分析方法设计,并列举在药品质量研究和药学研究的较大量实例,具有基础扎实,应用面宽的特点。《药物分析丛书》可为本科生、研究生提供扩充性学习资料,也可用作选修课的教材,或者为药学领域各专门人才提供业余学习和科研工作的参考资料。

热诚欢迎各位读者多提宝贵意见!

全国高等学校药学类专业规划教材
《药物分析》第四版至第六版主编

刘文英

2007 年 8 月

当今时代的基本特征是信息爆炸。围绕在我们周围,信息量之大,传播速度之快前所未有。从学科发展角度深刻把握药物质量问题的信息特征,按分析科学和信息学的原理揭示药物质量问题的本质,有助于学生掌握药物分析学的核心,从信息的获得、信息的处理、信息的管理到信息的共享,给学生一个全新的视角和思路,这是本书的宗旨。

本书取名为药物分析信息学及应用,意指对以药物质量相关问题为主要研究对象的分析化学信息进行表达、解析、模拟、管理和传输,揭示分析化学信息的实质与内在联系。实现分析化学信息的获得、挖掘、变换与共享,不仅有助于分析化学的深化和发展,促进药学分析学科的发展,也有助于以分析化学信息学的视角考量和解决以分析化学为技术手段的相关学科,包括生命科学、环境科学、化学化工等学科目前面临的实现复杂物质体系定性定量描述的共同任务,以迎接新的挑战。

复杂物质体系分析是 21 世纪的重大研究课题。几乎所有与化学有关的各行各业都有复杂物质体系分析的任务,从生命科学角度看,特别是复杂有机物质体系分析的任务。如生命与各种生命现象的物质基础,复方药物制剂,天然产物、中药及其提取物,食品、生物样品、体液、临床分析样品等的定性定量。复杂物质体系化学信息的主要特征是:①组成复杂,组分多且多变化;②各组分含量相差悬殊,含未知组分及其他不确定因素。目前复杂物质体系定性定量描述的最佳技术之一是特征(指纹)谱分析。凡是与待分析物质的特性与含量具有函数或相关关系的稳定信息,都可以通过特征提取、信息挖掘、信息变换、信息压缩以及信息可视化制备特征谱,通过特征谱比对和其中主成分相对量的表达对该物质进行定性定量描述(定性:是什么、存在与否、有没有变化;定量:准确定量或确定上下限范围)。

本书分为两篇。

第一篇为“药物分析信息学基础”,主要内容有:

1. 药物分析信息学背景知识;
2. 药物分析信息的获得(常见样品制备和前处理、仪器分析及其数据特点);
3. 药物分析信息的处理(数学变换、可视化、数据解析、模式识别);
4. 药物分析信息的管理和共享(数据库、虚拟实验室、模型传递)。

第二篇为“药物分析信息学的应用”,这是本学科团队的主要研究方向之一,前后经过二

十多年的研究和积累,我们自觉不自觉地与实践了分析化学向分析科学、分析化学信息学科学发展的进程,形成一定特色。我们的基本思路和基本经验将贯彻在本书及整个教学过程中。近年(2006年),化学工业出版社出版了《医药分析信息学及分析数据处理技术》,可资参考。除此,少见国内外同类著作出版,药学界尤然。

本书由吴玉田(主编)、柴逸峰(主编)、亓云鹏(副主编)、朱臻宇(副主编)、范国荣、陆峰等同志共同编著而成;李熠明、周婷婷讲师和李翔、朱东亮博士等也参与了部分章节的编写;书中的部分实验案例是由刘荔荔博士、肖杰博士、慈薇博士、王建军博士、贾暖博士、乔善磊硕士、刘长海硕士、朱斌硕士、李树硕士、翁欣欣硕士等研究完成的,大家多年的辛勤协作造就了今天的收获。本书编著过程中得到第二军医大学研究生院的大力支持,在此表示衷心感谢。

由于分析科学、信息科学和现代药物分析学的迅猛发展,本书内容只能挂一漏万;作为大学相关专业教学使用,尚可期待于今后逐步完善提高,敬请有关师生批评指正。

由于其中积有我们二十多年的研究成果,本书尚可供有兴趣的专业工作者参考使用。

编著者谨识于第二军医大学

2009.06 上海

第一篇 药物分析信息学基础

第一章 绪论	2
一、分析化学发展趋势——分析化学、分析科学到分析化学信息学	2
(一) 从分析化学的定义说起	2
(二) 分析化学已经发展到分析科学、分析化学信息学阶段	2
二、现代药物分析——药学中的分析化学信息学(药物分析信息学)	4
(一) 获取化学量测数据	4
(二) 从分析数据中提取有价值信息	5
(三) 信息管理(存储、传输和共享)	5
三、药物分析信息学主要研究方向	5
(一) 复杂物质体系分析的方法学研究	5
(二) 现代药物分析应用研究	6
(三) 分析仪器的智能化研究	6
第二章 药物分析信息的获得	7
第一节 常见样品制备及前处理	7
一、天然药物	7
(一) 原料(药材)的品种鉴定	7
(二) 原料(药材)的粉碎	7
(三) 天然药物的提取	7
(四) 天然药物的分离与纯化	8
二、生物样品	8
(一) 常用生物样品采集及储存	8
(二) 生物样品分析前处理技术	9
第二节 光谱分析法及数据特点	9
一、电磁辐射及其与物质的相互作用	9
二、光谱分析法的定义及分类	10
(一) 吸收光谱法	10
(二) 发射光谱法	11
(三) 质谱法	11

三、光学分析仪器的基本组成	11
四、光谱数据特点	12
第三节 色谱分析法及数据特点	14
一、色谱分析法的定义及分类	14
二、色谱分离原理	14
(一) 液固色谱法	14
(二) 液液色谱法	14
(三) 离子交换色谱法	15
(四) 离子对色谱法	15
(五) 排阻色谱法	15
三、色谱数据特点	15
第三章 药物分析信息的预处理、数学变换及可视化	17
第一节 信息预处理方法	17
一、平滑与求导	17
(一) 平滑	17
(二) 求导	18
二、不等性方差噪声的扣除	19
三、二维数据的背景扣除	19
四、色谱峰偏移校正	20
(一) 一维色谱的内标峰校正法	20
(二) 一维色谱的外标线性回归法	22
(三) 二维色谱中局部最小二乘校正法	22
第二节 数学变换	23
一、导数光谱法	23
(一) 概述	23
(二) 原理	24
(三) 计算方法	25
(四) 应用实例	26
二、正交函数法	26
(一) 原理	26
(二) p_j 法	27
(三) Δp_j 法	27
(四) 复合多项式法(combined polynomials method)	28
三、傅里叶变换	28
(一) 原理	29
(二) 傅里叶变换在仪器中的应用——FT-IR	30
四、小波变换	32
第三节 信息可视化	33

一、概述	33
二、可视化的实现原理	35
三、褶合变换光谱的可视化研究	35
(一) 数据预处理	35
(二) 灰度映射	36
(三) 伪彩色处理	36
第四章 药物分析信息的处理——基础算法	38
一、投影算法	38
二、迭代算法	39
三、优化算法	39
(一) 生物进化与遗传算法	40
(二) 遗传算法的基本过程	40
四、仿真算法	41
(一) 模拟退火算法(simulated annealing, SA)	41
(二) 粒子群优化算法(particle swarm optimization, PSO)	42
(三) 蚁群算法(ant colony optimization, ACO)	42
第五章 药物分析信息的处理——数据解析	44
一、分析体系的数学表征	44
(一) 白色体系	44
(二) 灰色体系	44
(三) 黑色体系	45
二、白色体系矢量校正解析方法	46
(一) 直接校正法	46
(二) 间接校正法	46
三、灰色体系矢量校正解析方法	49
(一) H-point 标准加入法	49
(二) 混合线性分析法	50
四、灰色体系矩阵校正解析方法	53
(一) 秩消失因子分析法(rank annihilation factor analysis, RAFA)	53
(二) 渐进因子分析法和固定尺寸移动窗口渐进因子分析	54
(三) 直观推导式渐进特征投影法(heuristic evolving latent projection, HELP)	56
五、药物分析信息化学计量学解析及方法学研究思路	58
(一) 定性组成完全已知的体系	59
(二) 定性组成部分已知的体系	59
第六章 模式识别技术简介	61

第一节	概述	61
第二节	有监督的模式识别方法——贝叶斯决策	62
	(一) 基于最小错误率的贝叶斯决策	63
	(二) 基于最小风险的贝叶斯决策	63
	(三) 限定一类错误率条件下使另一类错误率为最小的两类别决策	63
	(四) 最小最大决策	64
	(五) 序贯分类法	65
第三节	无监督的模式识别方法——聚类分析法	65
	(一) 划分方法(partition method)	66
	(二) 层次方法(hierarchical method)	66
	(三) 基于密度的方法(density-based method)	66
	(四) 基于网格的方法(grid-based method)	67
	(五) 基于模型的方法(model-based method)	67
第七章	药物分析信息的管理与共享	68
第一节	数据库	68
一、	数据管理技术的发展	68
	(一) 人工管理阶段	68
	(二) 文件系统阶段	69
	(三) 数据库系统阶段	69
二、	数据库概述	70
三、	数据库的特点	71
	(一) 数据的独立性	71
	(二) 最小的数据冗余度	71
	(三) 最大的数据共享性	72
	(四) 避免数据的不一致性	72
	(五) 统一管理和控制	72
四、	数据模型	73
	(一) 层次模型(hierarchical model)	73
	(二) 网状模型(network model)	74
	(三) 关系模型(relational model)	74
五、	三种数据模型的比较	74
六、	数据库管理系统	75
第二节	虚拟实验室	76
一、	虚拟实验室的起源及发展现状	77
二、	虚拟实验室的特点	77
三、	虚拟实验室的基本类型	79
四、	虚拟实验室的关键技术	79
	(一) Java 技术	79

(二) VRML 技术	79
(三) QTVR 技术	80
(四) Flash 技术	80
(五) ActiveX 技术	80
(六) ASP 技术	81
五、虚拟实验室的运作模式	81
六、虚拟实验室的构建	82
七、虚拟实验室的功能	83
第三节 模型传递	83
一、概述	83
二、常用算法简介	84
(一) 模型参数模型传递方法	85
(二) 对光谱信号的模型传递方法	85
(三) 基于预测结果的模型传递	87
(四) 其他有标样模型传递方法	87
(五) 模型传递前的原始信息变换	87
(六) 多元模型传递中标样子集的选取	88
三、应用实例	88

第二篇 药物分析信息学的应用

第一部分 在分析方法学研究中的应用	92
第八章 褶合光谱法(仪)的理论和实践	92
一、褶合光谱法产生的背景	92
二、褶合光谱分析法的原理	94
(一) 褶合光谱产生技术——褶合变换的基本原理	94
(二) 褶合光谱的定性技术	95
(三) 褶合光谱的定量技术	97
三、褶合光谱仪功能	98
(一) 褶合光谱仪结构特征	98
(二) 主要功能	99
第九章 复杂体系化学信息的数学修饰	102
一、数学探针法	102
(一) 数学探针法的数学模型	102
(二) 数学探针法的原理	102

二、仿真算法	104
第十章 以信息解析为主的光谱相关色谱分析系统	108
一、光谱相关色谱分析系统技术平台及应用范围	108
(一) 技术平台	108
(二) 应用范围	109
二、实施步骤	109
(一) 信息获取和实验设计	110
(二) 样品的前处理	110
(三) 规范化色谱分离及方法学考察	110
(四) 数据处理和评价	110
三、光谱相关色谱分析系统的功能和优点	110
(一) 功能	110
(二) 优点	110
四、中药质量控制规范化研究实例	111
(一) 丹参药材中丹参酮类化合物含量测定方法	111
(二) 双黄连粉针剂内芦丁、绿原酸、黄芩苷、连翘苷含量测定 规范化研究	117
第十一章 毛细管电泳分析的信息研究	122
一、毛细管电泳分析概述	122
二、毛细管电泳分离的研究与开发策略	123
三、药物分析信息学在毛细管电泳手性拆分剂选择中的应用	126
(一) 计算机模拟研究	126
(二) 应用示例	127
第二部分 在中药分析中的应用	134
第十二章 中药指纹图谱分析方法和技术	134
第一节 中药指纹图谱的建立	135
一、中药化学指纹图谱	135
二、建立指纹图谱的意义和原则	136
(一) 系统性	136
(二) 特征性	136
(三) 稳定性	136
三、建立指纹图谱的程序	136
(一) 样品的采集	136
(二) 样品的制备	136
(三) 样品的测定	137
(四) 数据处理	139

(五) 样品评价与方法检验	139
第二节 化学指纹图谱数据处理	139
一、指纹图谱峰匹配	139
二、指纹图谱相似度计算	142
三、化学模式识别分类计算	143
第三节 中药色谱指纹图谱研究实例	145
一、黄芪药材 HPLC 指纹图谱研究	145
二、近红外漫反射光谱法鉴别贝母药材的研究	152
(一) 材料和方法	152
(二) 结果	153
(三) 讨论	154
第十三章 中药联用色谱重叠峰的解析	155
一、中药色谱重叠峰解析实例	155
二、断层扫描分析法研究	158
(一) 断层扫描分析法用于复杂体系定性分析	159
(二) 断层扫描分析法用于复杂体系定量分析	162
(三) 断层扫描分析法分析五味子药材中木脂素类成分	164
第十四章 中药掺杂化学药物的分析系统	166
一、中药掺杂化学药物的概述	166
(一) 中药掺杂化学药物问题的严重性	166
(二) 中药掺杂化学药物的分析检测	167
(三) 中药掺杂化学药物问题的对策	169
二、红外光谱分析方法	171
(一) 改进的一阶导数差减求和最小值法	171
(二) 局部直线筛选法	174
(三) 褶合曲线分析法	179
第三部分 在化学药品及生物样品分析中的应用	184
第十五章 在化学药品分析中的应用	184
一、白色体系方法在复方制剂分析中的应用	184
(一) 实验部分	184
(二) 结果	185
(三) 讨论	186
二、灰色体系方法在复方制剂分析中的应用	187
(一) 混合线性分析法用于复方头孢氨苄胶囊的分析	187
(二) 扩展的混合线性分析法(HLAE)用于复合维生素的分析	188
(三) 三维 LPG 及 HELP 方法用于复合激素的分析	191

第十六章 药物代谢组学的信息处理	196
第一节 代谢组学的历史与现状	196
第二节 代谢组学的数据处理方法简述	197
(一) 数据的预处理方法研究概况	197
(二) 常规数据的预处理方法和相关统计检验步骤	198
(三) 多变量数据挖掘	200
(四) 数据库与专家系统	203
第三节 代谢组学的应用	204
一、代谢组学应用于生命科学研究	204
(一) 药物作用(药效和毒性)模型的鉴别和确证	204
(二) 药物作用机制的研究	205
(三) 药物的临床前毒性评价	205
(四) 药物的临床前安全性评价	206
(五) 疾病诊断	206
(六) 营养分析研究	207
二、代谢组学应用于农业科学(植物学)的研究	207
(一) 代谢物组分析	208
(二) 代谢途径描述	208
(三) 基因功能研究	208
(四) 与转录组学和蛋白组学联合研究	208
附录	210
一、矩阵及线性代数基础知识	210
(一) 矢量与矩阵	210
(二) 矩阵基本运算	211
二、MATLAB 计算机编程语言简介	213
(一) MATLAB 的特点	213
(二) MATLAB 的基本运算符	215
(三) MATLAB 的矩阵与数组运算	216
(四) MATLAB 的绘图功能	217
参考文献	220

第一篇

药物分析信息 学基础

一、分析化学发展趋势——分析化学、分析科学到分析化学信息学

(一) 从分析化学的定义说起

近年来,不同学者从不同角度对分析化学进行了不同的定义,反映了处于深刻变革中的分析化学的现状。

分析化学(analytical chemistry)是研究物质化学组成的分析方法及有关理论的科学,是化学的一个重要分支。

分析化学是研究获取物质化学组成和结构信息的方法学及相关理论和技术的科学。

今天的分析化学已成为一门创造和应用新概念、新原理和仪器的策略来测量化学体系及其组分的学科,一门化学量测科学。

分析化学是一个发展及应用方法、仪器和策略来获得在特定时间与空间中物质的有关组成和性质信息的科学分支。

分析化学是一门仪器装置和量测的科学。

分析化学是关于研究物质的组成、含量、结构和形态等化学信息的分析方法及理论的一门科学,即是一门独立的化学信息科学。

现在看来,对处于深刻变革中的分析化学进行准确的定义是困难的。因为分析化学本身正在急剧分化,与其他学科产生交叉,呈现多学科融合创新发展的态势,生物学、信息科学和计算机科学的引入,使分析化学进入了一个崭新的境界。

(二) 分析化学已经发展到分析科学、分析化学信息学阶段

从 20 世纪 70 年代末开始直到现在,以计算机应用为主要标志的信息时代来临,驱使分析化学发展到分析科学、分析化学信息学阶段。分析化学的变革仍在进行中。

信息时代的来临,使分析化学的定义、基础、原理、方法、仪器及技术都发生了根本性的变化。与经典分析化学密切相关的概念是定性分析系统、重量法、容量法、溶液反应、四大平衡、化学热力学等。与现代分析化学密切相关的概念是化学计量学、传感器过程控制、自动化分析、专家系统、生物技术和生物过程,以及分析化学微型化所要求的微电子学、显微光学和微工程学等。

美国著名分析化学家 Kowalski 宣称:“分析化学已由单纯的提供数据,上升到从分析数据中获取有用的信息和知识,成为生产和科研中实际问题的解决者”。分析化学的任务已从