生 物 药 物 分 析

（第二版）

（应用于新药体内研究和治疗药物监测的理论与技术）

曾经泽　主编

编写人员：曾经泽　梁茂植　张　丹　倪　丹

北京医科大学
中国协和医科大学　联合出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

图书在版编目（CIP）数据

生物药物分析：应用于新药体内研究和治疗药物监测的理论与技术/曾经泽主编. —2 版. —北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1998. 1

ISBN 7-81034-778-0

Ⅰ. 生… Ⅱ. 曾… Ⅲ. 生物样品-药物化学-分析（化学） Ⅳ. R977

中国版本图书馆 CIP 数据核字（97）第 22622 号

生物药物分析（第二版）

曾经泽 主编

责任编辑：刘世平 蒋长亨

*

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社出版

北京市迪鑫印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 印张 17.25 千字 423

1998 年 2 月第一版 1998 年 2 月北京第一次印刷

印数：1—4000

ISBN 7-81034-778-0/R・776

定 价：44.00 元

内 容 简 介

本书针对新药体内研究和治疗药物监测需要，系统介绍体内药物与代谢物的分析方法。全书分为总论、各论（分析方法）和实验技术三部分，计16章。总论介绍体内药物存在的状态和样品预处理方法，各论介绍目前常用的光谱法、色谱法和免疫分析法以及同位素应用技术，其中以色谱法和免疫分析法为重点。色谱法包括高效液相色谱、气相色谱与气-质联用；免疫分析法包括放射免疫、荧光免疫和酶免疫分析等主要方法；实验技术部分介绍标准曲线制备、分析方法评价以及与血药浓度测定有关的方法和技术。

本书侧重介绍体内药物分析的理论与应用技术，供从事临床药学、临床药理、新药体内研究人员参考，以及供医药院校授课教材使用。

再 版 前 言

本书首版自1990年2月问世以来，已作为我校研究生和部分专业本科生的正式教材，国内一些医药院校亦选作为教材或教学参考书。首版是在国内、外无范本可供参考的情况下编撰的，首次在分析化学和仪器分析的基础上以方法学为系统介绍体内药物分析方法学的尝试，虽然得到国内药学界同仁的关注和广大读者的厚爱，但毕竟成书是在80年代中、后期。随着科学技术的快速发展，本书理论的系统性、完整性和技术的先进性、实用性均亟待补充和完善，此乃修订再版的初衷。

生物药物分析是从药物分析派生出的亚学科，彼此有着密切关系，二者所分析的对象均为临床常用药物。药物分析是测定原料和制剂中药物及有关杂质的含量，控制药物生产至临床应用前药物的质量；生物药物分析则是药物体内研究和临床用药期间，测定生物样品中药物的含量，分析结果涉及新药的注册登记和指导临床合理用药，其目的也是保证用药的安全和有效性。鉴于生物药物分析的特殊任务，再版内容明确针对新药体内研究和治疗药物监测需要，在此基础上力求反映当代的新方法和新技术，侧重介绍体内药物的分析方法学，突出其理论性和实用性。再版本既可做教材，又可供科技人员参考。为使读者对涵盖的内容和针对性一目了然，我们在书名后加入副标题——应用于新药体内研究和治疗药物监测的理论与技术。

再版本删去了不常用的薄层层析法和酶分析法两章，对光谱法一章内容适当压缩，将质谱法与气相色谱法合为一章。增加的章次有：色谱法概述（第五章）、免疫分析法总论（第八章）、标准曲线制备和分析方法评价的实验设计（第十四章）、测定药物与蛋白结合的实验方法（第十五章）和常监药物血药浓度测定应用的HPLC方法介绍（第十六章）。此外，还将初版书中的各种免疫分析方法独立列章详述，其余各章内容亦有诸多补充和更新。再版本包括总论、各论（分析方法）和实验技术等三部分，共计16章，大部分章节由主编编写，其他部分章次编写的人员为：梁茂植（第七章）、倪丹（第十五章）、张丹（第十六章）。

新版力求反映当代生物药物分析的技术水平和学科前沿，及时介绍新近的文献、资料和相关国际学术会议的内容，并结合作者的科研、教学经验，使之成为一本理论与实践兼具的教材和参考书，以此奉献给读者。在编写过程中，作者虽竭尽全力，渴求完善，但由于当代科技迅速发展，文献浩瀚，兼之作者水平有限，所以疏漏和缺点在所难免，不当之处恳望读者不吝指正。

本书首版承蒙中国协和医科大学陈兰英主任药师、上海医科大学陆明廉教授、本校李正义主任药师和伍朝贤教授支持，再版介绍的荧光偏振免疫分析方法所用部分资料，承陆明廉教授慷慨提供。对热忱支持的药学界老前辈，我们特致衷心的感谢。

作 者

1997. 8. 于华西医科大学药学院（成都）

目　录

第一篇　总　论

第一章　概述……（2）
一、生物药物分析的任务、对象和特点……（2）
二、血药浓度与治疗药物监测……（3）
三、生物药物分析的发展与展望……（10）
第二章　体内药物存在的状态及其与分析的关系……（14）
一、药物与蛋白结合……（14）
二、药物代谢……（20）
第三章　测定前样品的处理……（26）
一、生物样品的一般预处理方法……（26）
二、各种样品的处理……（32）
三、被测组份的萃取分离与浓集……（37）

第二篇　分析方法

第四章　光谱法……（55）
一、比色法和紫外分光光度法原理简介……（55）
二、比色法……（56）
三、紫外分光光度法……（59）
四、荧光法……（62）
第五章　色谱法概述……（67）
一、色谱分析定量参数……（67）
二、外标法……（68）
三、内标法……（68）
四、其他定量方法……（79）
五、分析载体的选择与应用……（81）
第六章　气相色谱法与气-质联用……（85）
一、气相色谱法……（85）
二、气-质联用……（100）
第七章　高效液相色谱法……（112）
一、仪器与原理……（112）
二、液-液分配色谱的应用……（117）
三、生物样品中药物浓度测定方法……（133）
四、应用实例……（136）

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第八章　免疫分析法总论……（143）
一、免疫分析方法产生的背景……（143）
二、基本原理……（143）
三、免疫分析方法分类……（146）
四、抗体的制备……（147）
五、对抗体质量和免疫分析的评价……（152）
第九章　放射免疫分析……（158）
一、标记药物的制备……（158）
二、结合标记药物与游离标记药物的分离方法……（161）
三、标准曲线的制备与样品分析……（163）
四、RIA 优缺点和测定中一些注意问题 ……（164）
五、应用实例……（164）
第十章　荧光免疫分析……（174）
一、荧光标记物……（174）
二、荧光免疫分析方法……（175）
第十一章　酶免疫分析及其他免疫分析……（188）
一、酶免疫分析……（188）
二、其他免疫分析法……（194）
第十二章　同位素在生物药物分析中的应用……（197）
一、常用同位素及应用中注意的问题……（197）
二、放射性同位素的检测……（200）
三、放射性同位素在生物药物分析中的应用……（203）
第十三章　生物药物分析方法的建立与质量控制……（208）
一、生物药物分析方法的建立……（208）
二、生物药物分析方法的质量控制……（210）

第三篇　实验技术

第十四章　标准曲线制备和分析方法评价的实验设计（附示教性实验）……（223）
一、标准曲线制备……（223）
二、分析方法评价……（228）
第十五章　测定药物与蛋白结合的实验方法……（236）
一、平衡透析法……（236）
二、超滤法……（243）
三、凝胶过滤法……（244）
四、超速离心法……（246）
五、白蛋白微球测定法……（246）
第十六章　常监药物血药浓度测定应用的 HPLC 方法介绍 ……（248）
一、茶碱……（248）
二、甲氨蝶呤……（249）

三、庆大霉素…… (251)
四、卡那霉素…… (253)
五、奎尼丁…… (253)
六、环孢菌素…… (255)
七、普萘洛尔（心得安）…… (257)
八、几种常用抗癫痫药物的 HPLC 测定 …… (259)
九、几种常用抗抑郁药物的 HPLC 测定 …… (261)

第一篇 总 论

分析化学与其他学科相结合，迄今已繁衍出很多新的分支，生物药物分析即为其中之一。就分析化学方法学本身而言，其基本理论和仪器分析的基本原理在各分支中并无实质差异，然而却不能将有关理论和原理千篇一律地应用到分析化学各领域中。究其原因，是因为被分析物通常不是纯化学物质，它们在样品中除呈现含量高低之差别外，还受所处的物理与化学环境的影响，并且由于分析目的、要求不同，遂形成现今分析化学各新学科的理论与技术具有的独特性和系统性。

顾名思义，生物药物分析是生物材料中的药物分析。与一般以控制药品质量为目的的药物分析相比，生物药物分析的对象虽然也是药物，但生物样品中药物的含量通常很低，如以体液样品为例，一般处于 mg/L、μg/L 水平，而微量药物又处于极其复杂的生物基质之中。生物样品中的药物决非药物与生物基质（biological matrix）的简单混合物，药物在体内经过吸收、分布、代谢和排泄等过程，其化学结构与存在状态都可能发生变化。化学结构的变化主要是药物在体内受代谢酶的作用产生一个或多个代谢物，存在状态的变化主要是药物及代谢物可与血浆蛋白结合。因此，除少数情况外，一般都需要将药物自生物基质中分离出来，并经纯化、浓集后测定，即需要对样品进行预处理。

本篇将系统介绍生物药物分析的意义、对象、任务和方法学特点，集中讨论药物在生物样品中的化学变化和存在状态及其与分析的关系，介绍样品预处理的具体方法和操作技术。以上知识是生物药物分析至关重要的内容，因为样品预处理是否适当，往往是整个分析方法成败的关键，所以，有必要对这方面的知识作较为详细的介绍。

第一章 概 述

一、生物药物分析的任务、对象和特点

（一）生物药物分析的任务

药品质量之优劣与其疗效和毒副作用的密切关系已为人们熟知，目前已采取了一些切实可行的方法控制药品质量。药物分析依据国家药典为主的药品质量标准，在控制药品的内在质量中发挥了巨大作用。但还必须注意到：药物最终是要面向临床，用于治疗各种疾病，其疗效和毒副作用还与用药剂量和给药方式密切相关，因此，有必要研究药物在体内的“命运”(fate)，揭示其在体内质和量的变化，这就促进了生物药物分析的建立和发展。药物分析是在鉴定药物真伪的基础上，测定原料和制剂中药物及有关杂质的含量，控制药物生产至临床应用前药物的质量；生物药物分析是药物体内研究和临床应用期间，测定药物在生物样品中的含量，二者均以药物应用的安全和有效性为其共同目的。

生物药物分析是为适应以下两方面需要而发展起来的，即药物体内研究需要：在新药研制过程中，按照新药审批有关规定，必须提供药物在动物和人体内的药代动力学、生物利用度、体内分布以及血浆蛋白结合率等基本参数；对于已经应用于临床的药物，也有必要再进行深入的体内研究；治疗药物监测：在药物临床应用期间，通过监测血中药物浓度（通常称为血药浓度），为制订合理的给药方案和剂量调整提供科学依据。以上两方面工作都需要准确、可靠的体内药物浓度数据，因此建立生物样品中药物浓度的测定方法及用于样品分析，是生物药物分析的主要任务。

（二）生物药物分析的对象

生物药物分析的对象可从分析物、样品种类和样品来源等三方面来进行讨论。

1. 分析物　分析物即样品中的被测组分，主要是生物样品中的药物。然而某些研究需测定药物在体内的代谢物，治疗药物监测有时也需要测定具药理活性的代谢物，因此代谢物的分析也是生物药物分析的对象之一。此外，在生物药物分析中，有时需测定某些内源性物质(endogenous substances)，如激素、胆酸和神经递质等，它们是来自体内的生化成分，但其中的一些内源性物质，如儿茶酚胺类的肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺以及某些内源激素，也是常用药物。这些内源性物质（尤其分子量低者）的测定方法完全类同于体内药物分析方法。因此，某些内源性物质，也是生物药物分析的对象之一。

2. 生物样品种类　生物样品如体液、器官、组织以及排泄物等，均为分析对象。在上述生物样品中，尤以血液为最常用，由于血药浓度与药物临床作用密切相关，以血药浓度对时间建立的药—时曲线，是研究药物在体内分布、代谢、排泄以及考察影响药物体内过程各种因素的重要手段。按照生物样品的性质，生物样品可分为①均匀样品：血液、尿液、唾液、胆汁、脑脊液、淋巴液、乳汁、汗液和性腺分泌液等体液；②非均匀样品：心、肝、脾、肾、胃、肠、生殖器官、脑、体脂和骨骼肌等9种器官、组织（新药评审资料要求）；此外还有其他样品；如排泄物（如粪便）和呼出的气体等，有时亦为分析的对象。

3. 样品来源　在新药临床前药理研究阶段，以及由于某些药物的体内研究需要，常做动物试验，因此分析的样品就不仅来源于人体，而且还来源于各种不同种类的实验动物。

（三）生物药物分析的特点

生物药物分析的显著特点是样品中的药物浓度很低。药物分析的样品（原料或制剂）中药物含量一般较高，并且通常在已知（如制剂处方规定）的范围内。与之相比，生物样品中的药物浓度不仅很低，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，药浓波动范围常达三个数量级以上，并且还与给药剂量和给药途径等密切相关。因此，测定时必须使用灵敏度较高的分析方法。表 1-1 列出的 29 种药物的治疗血药浓度，大多在 μg/L～mg/L 之间。有的药物由于给药剂量低或半衰期短，或分布容积大，则治疗血药浓度就更低，例如地高辛仅为 0.9～2.2μg/L。

此外，因生物样品（如血液）的采集量有限，故可供分析的样品量就相对较少，因此分析含药量低的样品时，往往不能通过增加取样量的方式来满足方法灵敏度要求，为此，除采用浓集技术外，还需要使用灵敏度高的分析方法。

药物分析的干扰成分主要来源于药物中的共存杂质、制剂中的赋形剂和复方中的其他药物；而生物样品内的干扰成分更多，除上述干扰物外它还包括很多内源化合物，而且这些内源成分又随样品来源、动物种类以及用药个体的生理、病理状态等会有所变化。此外，很多药物在体内发生代谢，生成一种或多种代谢物，其浓度又往往较高，它们有时需随母体药物同时被测定，或视为干扰物质应予以排除。由上可知：生物样品中的干扰成分很多，这使微量药物自生物基质中的分离和分析更加困难，因此在建立分析方法时，除采取合适的预处理技术外，还必须考虑分析方法的专属性。

综上所述，生物药物分析的特点可概括如下：①样品中的药物浓度低，并且波动范围大，可供测定的样品量一般较少且不易重新获得；②样品内存在的干扰成分多，测定前一般需经过预处理；③在保证具有一定准确度的前提下，要求分析方法简便、快速，尤其是血药浓度监测结果应尽快送临床供用药监护或中毒解救；④要有基本的仪器设备，如样品冷贮、萃取、浓集等必需设备，以及需配备灵敏度较高的分析仪器等。

二、血药浓度与治疗药物监测

（一）血药浓度与药物药理作用强度的关系

长期以来，临床用药都是将剂量与药理作用强度直接相联系。近代随着药物体内过程研究的深入和现代微量分析技术的应用，进一步洞察了药物在体内的作用规律，大多数药物的药理作用是药物与特异受体相互作用的结果。药物—受体间的相互作用服从质量作用定律，药物与受体结合形成复合物与复合物的离解处于动态平衡状态：

$$R+D \rightleftharpoons RD \cdots\cdots \longrightarrow E$$

式中：R 代表药物受体，D 代表药物分子，RD 代表药物—受体复合物，E 代表药理作用。药物与受体结合平衡后，被占领的受体即生成的药物—受体复合物 RD 量越多，则药物的药理作用越强。RD 形成的数量，一方面取决于药物在受体周围的微粒体部分——生物相（biophase）中的浓度，另一方面取决于单位面积（或容积）内的受体数量，并且还与受体—药物间的亲和性有关。受体的数量及其对药物的亲和性在少数情况下会发生变化。例如长期使用胰岛素治疗的糖尿病患者，体内胰岛素受体的数量及其对胰岛素的亲和性都会改变，因

而会导致药物药理作用强度相应改变；又如异丙肾上腺素和去甲肾上腺素等拟肾上腺素类药物，其作用强度也可能因预先使用其他肾上腺素受体激动药或某些疾病而改变。但在一般情况下，受体的数量是相对稳定的，可以直接将药物的药理作用强度与体细胞上受体接触的药物浓度相联系，即作用部位的药物浓度决定药物的药理作用强度。欲直接测定作用部位的药物浓度是很困难的。一般作用部位所在脏器或组织中的血液充盈，有足够的血流量，并且流速较快，而药物又主要是通过血流运输到作用部位的，作用部位组织液中的药物浓度与血中药物浓度（严格而言应为血中游离药物浓度）呈快速平衡，因此，血药浓度和药物的药理作用强度之间有密切关系。由不同时间的血药浓度绘制的血药浓度—时间曲线和获得的药代动力学参数，可广泛用于解释药物在体内的作用规律，并且成为治疗药物监测的理论依据。

80 年代初，国内学者已对血药浓度与药理作用之间的关系作过较详细介绍[1]，指出相同的血药浓度对不同种属的动物可产生极为相似的药理反应，有些药物虽然有效剂量种属间差异很大，但其有效血药浓度却很接近。临床用药也发现剂量与疗效之间的关系并不完全平行一致，如用降压药异喹胍（debrisoquine）控制高血压的剂量，在病人之间相差近 20 倍（每天 20～400mg），即明显存在“化学上等价而生物学上不等价”的现象。近来发现一些特例，例如同一血浆普奈洛尔（propranolol）浓度，在中国人中所产生的β受体阻断作用比白人要大 2～3 倍，降压作用大 5～10 倍；又如目前正在研究的靶向制剂，要求药物进入体内后主要浓集于靶位，用血药浓度就不能解释药理作用强度。以上特例无疑对血药浓度与药理作用之间的关系提出挑战，提示需进行深入研究。但目前对大多数药物而言，血药浓度仍可作为作用部位药物浓度的可靠指标，即根据血药浓度可了解药物的药理作用强度。

药物的药理作用强度取决于血药浓度，而不完全取决于剂量，是由于药物从进入体内后至产生一定血药浓度，其间要经历吸收、分布、代谢和排泄等速度过程，如图 1-1。药物体内过程受很多因素的影响，可将这些因素分成两类：

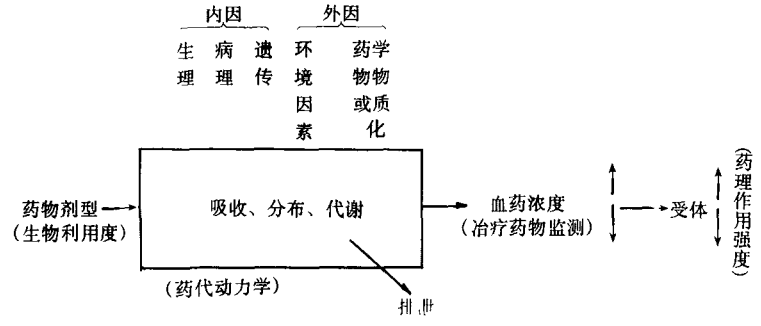


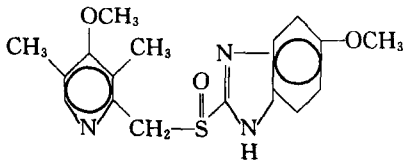
图 1-1　药物体内过程及影响血药浓度的因素

1. 内因

（1）生理因素　性别、年龄和妊娠等对某些药物的体内过程有影响。如胃酸抑制药奥美拉唑（omeprazole），口服相同剂量（40mg）后，老年人组的血药浓度显著高于年轻人组，见图 1-2[2]。研究认为，老年人代谢药物的能力降低、清除率下降，是造成血药浓度升高的主要原因。

（2）病理因素　胃、肠道疾病影响药物的吸收，肾脏疾病影响药物的排泄，肝脏疾病影响药物的代谢。如口服相同剂量的奥美拉唑后，肝硬化病人组血中的药物浓度显著高于健康

需要全本请访问 www.ertongbook.com



（奥美拉唑）

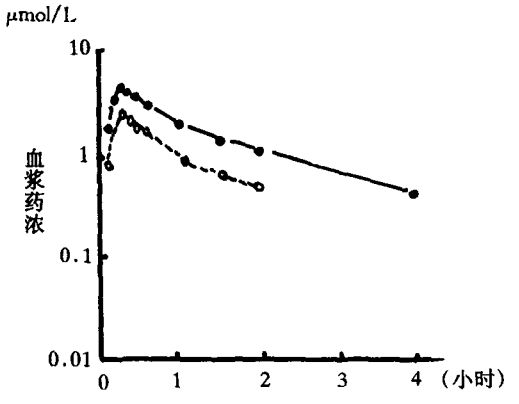


图 1-2 年轻人组（o……o，18 人）和老年人组（·—·，14 人）口服奥美拉唑 40mg 后的药—时曲线比较

人组，见图 1-3[3]。又如吗啡在体内的两种代谢物吗啡-3-葡萄糖醛酸甙和吗啡-6-葡萄糖醛酸甙主要经肾排泄，肾衰病人排泄能力降低，因此血中吗啡代谢物维持较高浓度，见图 1-4 (a)；当经过肾移植使肾功恢复后，则血中吗啡代谢物浓度明显下降，见图 1-4 (b)[4]。

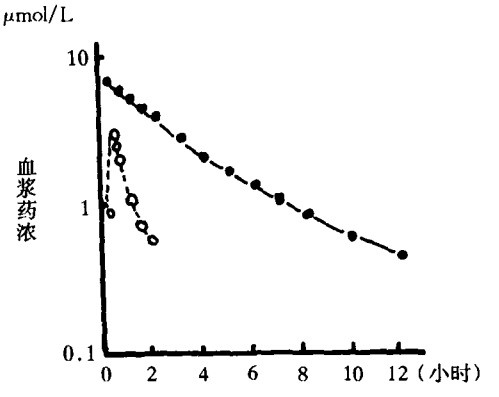


图 1-3 肝硬化病人组（·—·，8 人）和健康人组（o……o，18 人）口服奥美拉唑 40mg 后的药—时曲线比较

(3) 遗传因素 遗传因素控制机体对药物的反应之一，表现在对药代动力学的影响。不同种族与同种族不同个体之间体内药物代谢酶活性存在先天差异，从而影响代谢药物的能力，代谢快者称为快代谢型(extensive metabolizer，EM)，代谢慢者称为慢代谢型 (poor metabolizer，PM)，即呈现代谢的多态性。由于这种先天代谢能力的差异，影响了血药浓度和临床疗效。目前已发现体内代谢具多态性的主要为乙酰化代谢和氧化代谢这两类药物。后者为近十多年以来国内外研究的重点。现以乙基吗啡为例：该药在体内经脱乙基氧化代谢，口服相同剂量后平均血浆中乙基吗啡浓度 PM 组比 EM 组明显偏高，见图 1-5[5]。

2. 外因

(1) 环境因素 如气候及其他环境条件改变，有可能影响药物的体内过程。

(2) 药物或化学物质 同时使用的其他药物或由于环境污染而进入体内的某些化学物质，可通过在体内的相互作用影响第二种药物的体内过程。对药物而言，这就是药物体内相互作用。药物体内相互作用可通过多种途径，其中酶促 (enzyme induction) 和酶抑 (enzyme

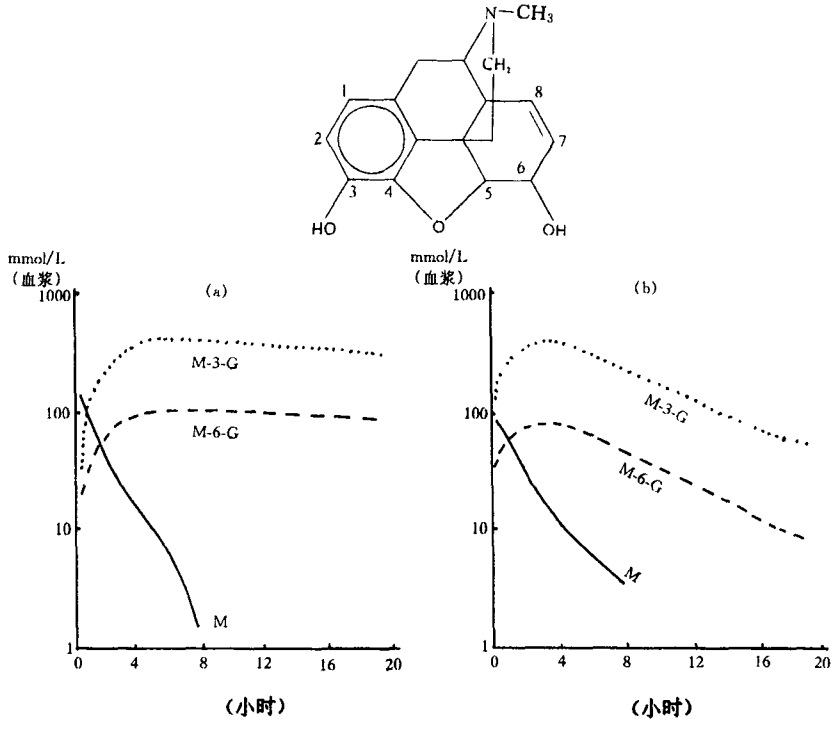


图 1-4　肾衰病人单剂静注吗啡（10mg）在肾移植前（a）和肾移植后（b）血浆中吗啡（M）和代谢物吗啡-3-葡萄糖醛酸甙（M-3-G）与吗啡-6-葡萄糖醛酸甙（M-6-G）的浓度变化

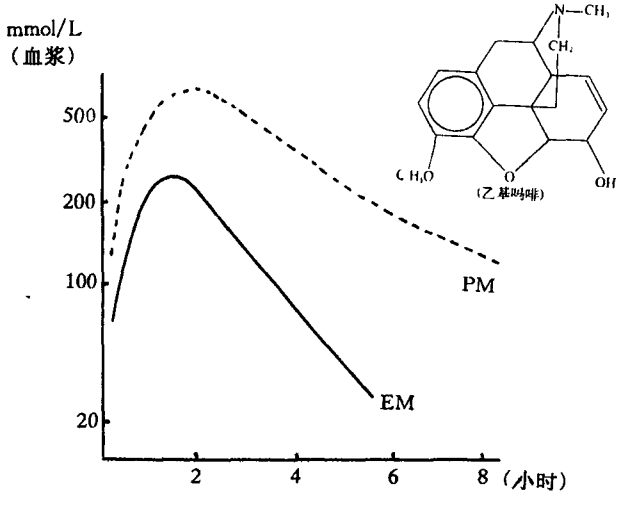


图 1-5　单剂口服乙基吗啡 25mg 后，快代谢型组（EM）和慢代谢型组（PM）血浆中乙基吗啡的浓度变化

inhibition）为常见的相互作用方式。例如器官移植病人需长期使用免疫抑制剂环孢菌素（cyclosporine），并需维持血药浓度在有效范围内，但用药后免疫能力降低，可导致病原微生物如结核菌感染，为此有时常需同时用抗结核药（如利福平）治疗，由于利福平为肝酶强诱导剂，

通过酶促作用会使血中环孢菌素浓度降低，尤以口服环孢菌素后血中浓度降低明显，见图 1-6[6]。

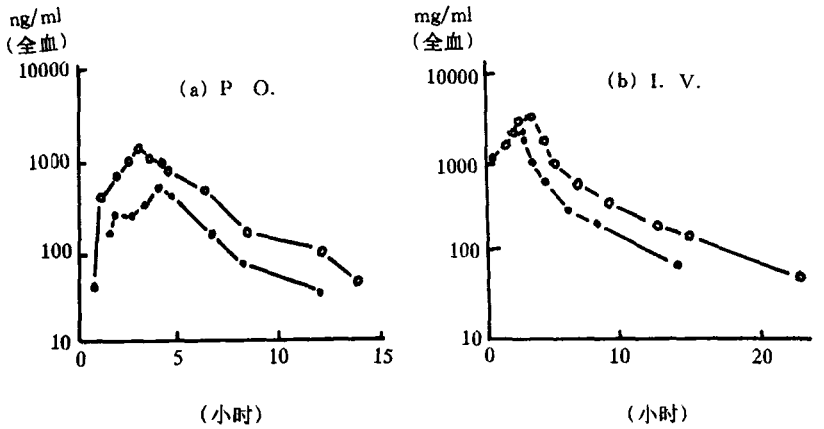


图 1-6　口服环孢菌素 10mg/kg 后（a），与静注 3mg/kg 后（b）的药一时曲线
（o—o 表示未合并用利福平，·—·表示合并用利福平后）。

除上述因素外，人体的昼夜节律对药物的作用或体内过程也有影响。药物的生物利用度、血浓度、代谢或排泄等，都可能随机体的昼夜节律性发生改变。这属时辰药理学研究范畴。虽然目前得到这方面的确切资料并有实际意义的只限于少数药物，然而该领域的研究进展相当迅速。根据时辰药理学原理，重新考虑给药方案已成为必要。例如，不同时间给予健康人口服吲哚美辛（消炎痛），早晨比下午服药所得血药浓度显著偏高，与日内其他时间相比，血药峰浓度在早晨 7 时服药时偏高 20%，而下午 7 时服药时则偏低 20%[7]。

（二）治疗药物监测

血药浓度与药物治疗作用的关系前已述及，但并非血药浓度越高治疗效果越好。血药浓度太高常伴随毒副作用发生，太低则无疗效。血药浓度应控制在一定范围内，该范围称为有效血药浓度（或称治疗药浓）。如图 1-7 所示：其下限为最低有效浓度（minimum effective concentration，MEC），上限为毒性浓度（toxic concentration，TC）。

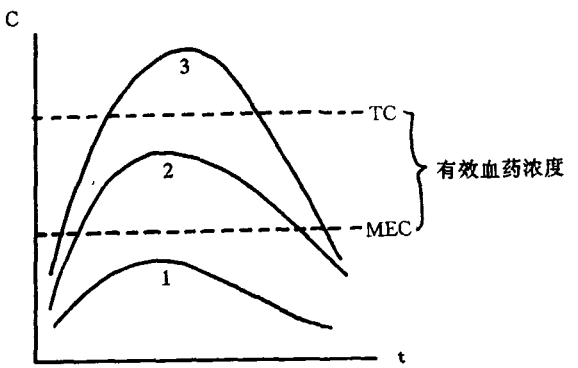


图 1-7　口服不同剂量的单剂后的药一时曲线（1、2、3 代表不同剂量）

理想的临床用药给药方案应使血药浓度维持在有效范围内。借助于血药浓度监测，可为

临床剂量调整提供科学依据，保证其安全、有效和合理用药，此即为近十多年以来广泛开展的治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）。根据用药实践，目前认为并非所有临床应用的药物都必须监测血药浓度，而仅有部分药物列为 TDM 范围，其原则如下[8]：

（1）药物有效血药浓度范围较窄，血药浓度稍高则出现毒副作用，稍低则无疗效，如地高辛、奎尼丁等。

（2）药物剂量小、毒性大，如地高辛、利多卡因等。

（3）药物体内过程个体差异大，不易估计给药后的血药浓度，并且难于通过剂量来控制，如苯妥英等。

（4）某些疾病，如胃肠道疾病影响药物的吸收，肝脏疾病影响药物的代谢，肾脏疾病影响药物的排泄，故应用药物治疗时，有必要监测血药浓度。

（5）病人接受多种药物治疗而有中毒危险时，要监测血药浓度。

（6）一些药物的毒、副作用表现和某些疾病本身的症状相似，如地高辛有时会引起与疾病相似的房颤毒性反应，通过监测血药浓度，可区别症状是血药浓度过高所引起的，还是症状尚未得到控制，并由此确定剂量增减。

目前列入 TDM 的药物见表 1-1。

表 1-1　TDM 范围药物*

药物类别	药　名	采　血　时　间	有效血药浓度（血清或血浆）
解热镇痛药	对乙酰氨基酚	口服后 1 小时（峰浓度）	10～20mg/L
	阿司匹林	口服后 1～3 小时	以水杨酸计： 20～100mg/L（镇痛） 100～300mg/L（风湿性关节炎） 250～400mg/L（风湿热）
支气管扩张药	茶碱	静注：1. 滴注下一个剂量前 2. 给负荷剂量后 30 分钟 3. 治疗开始后 4～6 小时 4. 治疗开始后 12～18 小时 口服：1. 用一般制剂后 2 小时（峰浓度） 2. 用缓释制剂后 4 小时（峰浓度） 3. 给下一个剂量前（谷浓度）	8～20mg/L （扩张支气管用） 6～11mg/L （抢救新生儿呼吸暂停）
抗惊痫药	卡马西平	达稳态血药浓度后，给下一剂量前（谷浓度）	4～10mg/L
	乙琥胺	由于半衰期长，采血时间不重要，可固定在某一时间，以便比较	40～100mg/L
	苯巴比妥	同上	15～40mg/L
	苯妥英	静注：给药后 2～4 小时 口服：由于半衰期长，采血时间不重要，可固定在某一时间，以便比较	10～20mg/L（成人、儿童和 3 月以上婴儿） 6～14mg/L（早产儿、新生儿和 2 周～3 月婴儿）
	扑米酮	达稳态血药浓度后给下一剂量前（谷浓度）	5～15mg/L
	丙戊酸	给下一剂量前（谷浓度）	50～100mg/L

续表

药物类别	药　名	采　血　时　间	有效血药浓度（血清或血浆）
抗生素类	丁胺卡那霉素	1. 滴注 30 分钟完后 0.5～1 小时或肌注后 1 小时（峰浓度） 2. 给下一剂量前（谷浓度）	15～25mg/L（峰浓度） <5mg/L（谷浓度）
	庆大霉素	同上	5～12mg/L（峰浓度） <2mg/L（谷浓度）
	卡那霉素	同上	15～25mg/L（峰浓度） <5mg/L（谷浓度）
	妥布拉霉素	同上	5～12mg/L（峰浓度） <2mg/L（谷浓度）
	链霉素	1. 肌注后 1～2 小时（峰浓度） 2. 给下一剂量前（谷浓度）	15～40mg/L（峰浓度） <5mg/L（谷浓度）
	氯霉素	静注：1. 给药后约 2 小时（峰浓度） 2. 给下一剂量前（谷浓度） 口服：1. 给药后 2～3 小时（峰浓度） 2. 给下一剂量前（谷浓度）	10～25mg/L（峰浓度） <5mg/L（谷浓度）
	万古霉素	1. 滴注 1 小时结束后约 30 分钟（峰浓度） 2. 给下一剂量前（谷浓度）	20～40mg/L（峰浓度） 5～10mg/L（谷浓度）
治疗精神病药物	阿米替林	达稳态血药浓度后，给下一剂量前（谷浓度）	120～250μg/L （阿米替林与去甲替林总浓度）
	去甲替林	同上	50～150μg/L
	丙米嗪	同上	150～250μg/L （丙米嗪与地昔帕明总浓度）
	地昔帕明（去甲丙米嗪）	同上	75～160μg/L
	锂　盐	晚上给药后 12 小时	0.3～1.3mmol/L
治疗心脏病药物	吡二丙胺	给下一剂量前（谷浓度）	2～5mg/L
	利多卡因	1. 给负荷剂量后约 2 小时（若无负荷剂量则给药后 6～12 小时） 2. 心脏、肝脏功能不全病人，每 12 小时采血一次	1.5～5mg/L
	普鱼卡因胺及 N-乙酰普鲁卡因胺	静注：1. 给负荷剂量后 2. 维持剂量滴注开始后 2 小时 口服：给下一剂量前（谷浓度）	4～10mg/L（普鲁卡因胺） 6～20mg/L（N-乙酰普鲁卡因胺）
	普奈洛尔（心得安）	给下一剂量前（谷浓度）	50～100μg/L
	奎尼丁	口服给下一剂量前（谷浓度）	2～5mg/L
	地高辛	给药后 8～24 小时	0.9～2.2μg/L （少数病人可高于上限）
	洋地黄毒甙	同上	13～25μg/L

* 表中资料引自美国雅培实验室 TDM 临床指导手册（Abbott Laboratories，Therapeutic Drug Monitoring Clinical Guide，1984）

表 1-1 列出了 29 种临床常监药物，此外，其他资料列入监测的药物还有抗肿瘤药物甲氨蝶呤（MTX）、环磷酰胺和免疫抑制剂环孢菌素以及抗心绞痛药物乙胺碘呋酮等[9]。

另外，还必须指出：某些列入 TDM 的药物，其采血时间与有效血药浓度有特殊规定，对

供监测的血液样品也有特殊要求，下面以环孢菌素血药浓度监测为例加以说明。

近代由于环孢菌素（实际应用的是环孢菌素 A）的发现与应用，促进了器官移植术的广泛开展。环孢菌素是一种免疫抑制剂，能保护异体移植物（如肾、心、肺等脏器和骨髓等）不被排斥，但欲达此目的，血中环孢菌素应维持在有效浓度范围内。由于血药浓度太低会导致移植物被排斥，而血药浓度太高则又引起药物毒性反应发生（如肝、肾功能损害），因此严格监测血药浓度并及时调整剂量是非常必要的。

器官移植病人一般在术前 4～12 小时给予，初始口服环孢菌素单剂量 14～17.5mg/kg（体重），但目前倾向于用稍偏低的剂量，即 10～14mg/kg（体重）。环孢菌素进入体内后大量分布于血液系统之外，在血液内约 33%～47%存在于血浆中，4%～9%存在于淋巴细胞中，5%～12%存在于粒细胞中，41%～58%集中在红细胞中。用药后应进行血药浓度监测，并按监测结果递减剂量，使稳态血药谷浓度（给下一剂量前血药即时浓度）达到下列要求（放射免疫分析法即 RIA 法测定值）：全血中为 150～1000ng/ml（相当血清或血浆中 30～200ng/ml）。目前对肾移植病人术后不同时期，应控制全血中环孢菌素的谷浓度范围如下：

术后第 5 天至第 4 周：400～800ng/ml

术后第 5 周至第 12 周：300～700ng/ml

术后第 13 周至第 26 周：200～600ng/ml

术后第 26 周以后：150～400ng/ml

一年之后的日维持剂量一般为 4～8mg/kg（体重）。

测定血中环孢菌素浓度的方法除用 RIA 法外，也可用高效液相色谱（HPLC）法，但应注意同一血样用 HPLC 测定结果明显偏低。对于肝移植病人，术后可用 RIA 和 HPLC 两法同时监测，使血药浓度控制在合适范围，以保证移植肝存活。

测定时宜使用全血样品（原因见第三章血液样品一节内的介绍）。若用血浆样品，应注意温度对全血各成分之间药浓分布的影响，制备血浆时，应将抗凝血置 20～22℃至少平衡两小时，然后再置完全相同温度下离心，分出血浆供作检测样品。

确定一个药物的有效血药浓度范围，是一件复杂、细致的工作，首先必须要有明确的“疗效”和“中毒”判断指标，其次需要大量的临床用药例数作为统计资料。下面以普鲁卡因胺有效血药浓度范围的确定为例[10]：普鲁卡因胺至 60 年代后期已积累了近 20 年用药经验，观察到用药剂量存在显著的个体差异，但仍然一直凭经验用药。其后，美国麻省总医院考察了 300 例严重室性心律不齐病人用普鲁卡因胺治疗时的临床反应，监测了 3126 个血清样品，同时记录疗效反应和毒性反应，以血清药浓对反应发生百分率作图，得到如图 1-8 所示的血药浓度—临床反应相关性曲线。其中临床反应的判断指标为：“疗效”系指心律不齐得到控制；“毒性”系指出现低血压或房性、室性心律不齐以及心跳骤停等。按以上统计结果得到有效血药浓度均值为 8mg/L，有效范围在 4～10mg/L 之间。当血药浓度＜4mg/L 时不能控制心律不齐；血药浓度在 4～8mg/L 之间多数病人表现有效且无毒性反应；虽然少数病人在血药浓度达 8～12mg/L 时有效，但其中一些病人已开始出现不良反应；死亡病例的血药浓度几乎都在 17～32mg/L 之间。

三、生物药物分析的发展与展望

（一）国外发展概况

需要全本请访问 www.ertongbook.com