

治疗药物监测进展*

马 骏, 谢景文, 孙卫胜, 谢 华, 贾正平, 刘 静(兰州军区总医院药材科, 兰州 730050)

摘要:目的: 阐述治疗药物监测的必要性和测定技术。方法: 对所监测的药物、取样和分析方法进行综述。结果: 说明了药物监测的范围和指标, 样品需求的条件, 重点比较了色谱技术和免疫分析法在TDM中的应用和各自的优越性。结论: 确保TDM的顺利进行, 必须具备临床知识和掌握分析技术。

关键词: 治疗药物监测; 色谱法; 免疫分析法

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2000)04-0248-06

Development of therapeutic drug monitoring

MA Jun, XIE Jing-wen, SUN Wei-sheng, XIE Hua, JIA Zheng-pin, LIU Jing (Department of Pharmacy, General Hospital of Lanzhou Command of PLA, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To review the principles of therapeutic drug monitoring (TDM) and the role of analytical techniques in TDM. **METHODS:** The content included ranges of monitored drugs, sampling requirements and analytical aspects. **RESULTS:** This article explained the criteria for undertaking drug level monitoring and the requirements of sampling, compared techniques of chromatographic and immunoassay. **CONCLUSION:** For reliable results of TDM, it is necessary to implement good quality control of the assay to ensure that it continues to work satisfactorily.

KEY WORDS: therapeutic drug monitoring; chromatography; immunoassay

体液中药物测定的目的是进行药动学和生物利用度的研究, 对过量服用药物的毒性进行监测, 检查药物的滥用情况以及是否按医生处方用药。而治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是测定血(血浆、血清)或体液中的治疗药物, 目的是提高药物的治疗效果。通过测定药物的血浆浓度, 允许医生调整用药剂量进行个体化给药, 以获得最大的治疗效果和最小的毒副反应^[1,2]。

随着TDM作为一专门学科的出现, 近年来它在分析技术和仪器设备上有大的发展, 用少量的体液样品测出较低的药物浓度。用于TDM的主要测定方法是气相和高效液相色谱法(GC和HPLC)及免疫分析法^[3,4]。本文综述了TDM的一些原则和上述测定技术在TDM中的作用, 特别就分析方法加以比较。

1 为什么要监测药物?

病人用药的常规测定既费时又花钱, 因此做这一工作应该仔细认真。在实际工作中, 药物的治疗效果易通过简单临床观察或其它仪器测得, 不必进行TDM, 例如抗高血压药物治疗效果通过量血压, 抗生素的抗感染作用通过体温特征反映, 治疗浓度和中毒浓度之间范围较宽的药物或无严重毒副反应的药物也不必进行TDM。然而, 像抗癫痫药和抗肿瘤药, 由于治疗指数窄(安全浓度和中毒浓度之间差异小, 即治疗剂量和中毒剂量非常接近), 临床不能明确辨别, 使得剂量调整有较大困难, 在此情况下, 测定血浆药物浓度可提供给药剂量是否合适和毒副反应可能性的有用信息; 可提供血药浓度和疗效、血药浓度和毒副反应的相关性。需要进行药物监测的药物和情况如下:

* 全军“九五”医学科研规划第二批科研基金面上项目, 编号 98M018

1. 药物血浆浓度和疗效、血浆浓度和毒副反应有显著相关; 2. 药物有一个最佳的治疗浓度范围, 在此浓度范围内大多数病人临床表现为疗效好和毒副反应小, 且稳态浓度通常在最佳浓度范围内; 3. 治疗指数窄, 毒副反应强的药物(地高辛, 氨基糖甙类); 4. 给药剂量相同, 个体间血药浓度水平差异较大的药物(茶碱); 5. 药理作用和毒副反应不易预测的药物(抗惊厥药、抗心律失常药); 6. 缺乏活性代谢产物的药物(活性代谢产物可使浓度—效果关系复杂化); 7. 特殊情况下用药, 如婴儿用药, 老年病人用药, 患肝、肾疾病病人用药等。

近年来通过对特定药物(如苯妥因)研究表明: 治疗效果与血浆药物浓度的相关性比治疗效果与剂量的相关性更显著, 而且存在一最佳治疗浓度范围, 在此范围内大多数病人经受良好的治疗效果和最小的毒副反应^[2, 5]。临床常以测定血药浓度作为治疗依据的药物有卡马西平、地高辛、庆大霉素、锂盐、甲氨蝶呤、苯巴比妥、苯妥因、普鲁卡因胺、丙戊酸钠、环孢霉素和茶碱。这些药物或是治疗指数窄, 即稍过量可导致毒副反应; 或是给药剂量相同, 血药浓度存在明显个体差异, 以致很难对所有病人建立共同的给药方案。直接测定血浆药物浓度允许临床医生适当地调整个体病人的用药剂量, 以使血药浓度在治疗浓度范围内。一些常规监测药物的治疗浓度范围见表 1。但血药浓度治疗范围仅作为大概的指导原则, 不能作为治疗的唯一依据, 在调整剂量时病人的临床症状也应被考虑在内。

2 样品需求^[6, 7]

当固定间隔重复剂量给药, 体内药物的摄入量超过消除量, 血浆药物浓度升高, 直到摄入量等于消除量时, 血浆药物浓度达平衡或稳态。药物达到稳态浓度通常需该药的 4 个血浆半衰期时间, 这个规则不仅适用于最初的给药治疗, 而且也适合于给药后的剂量调整。药物半衰期可能很短(几小时), 也可能很长(几天), 它与剂量和血浆浓度无关, 但随着病人年龄的变化或在疾病状态下可能有变化。表 1 显示一些常规

治疗药物的半衰期。

表 1 常规监测药物的血浆半衰期和
治疗浓度范围

药物	平均半衰期(h)	治疗浓度范围
卡马西平	15	17~ 42 μ mol/L
地高辛	36	1~ 2.3nmol/L
庆大霉素	4	9~ 27 μ mol/L
锂盐	22	0.3~ 1.3mmol/L
甲氨蝶呤	12	< 1 μ mol/L
苯巴比妥	96	65~ 130 μ mol/L
苯妥因	24	40~ 80 μ mol/L
普鲁卡因胺	3	17~ 37 μ mol/L
丙戊酸钠	12	300~ 600 μ mol/L
环孢霉素	10	125~ 333nmol/L
茶碱	8	55~ 110 μ mol/L

稳态浓度与药效密切相关, 稳态浓度通常在治疗浓度范围内(见表 1)。因此, TDM 要求测定病人稳态浓度和此时的剂量, 这时剂量调整有效。稳态时采集血浆样品通常仅在下一次给药或剂量调整之前, 对于一些半衰期长的药物(地高辛、苯巴比妥)获得所监测的稳态时的样品需 1 周或更长的时间。有时, 当血浆药物浓度未达到稳态时, 怀疑药物中毒, 测定血药浓度是必要的。

有效的样品显然是有效 TDM 的必要前提, 样品的采集要在明确给药剂量后的某一准确时间, 适当地标记并在合适的条件下保存。样品的分析送检单应提供关于样品、病情、剂量包括合并用药的信息。与护士密切合作, 在准确的时间里采集血样非常重要。

TDM 最常用的体液是血样(血清或血浆), 通常测定总浓度(即蛋白结合的和游离的药物), 偶尔也仅测游离的药物浓度, 用超滤或平衡透析移去样品中的蛋白质而后测定, 因为游离药物测定既费时又费力, 所以通常不进行。其它体液(尿、脑积液、唾液)在 TDM 中也用到, 但很少。

传统上, 医院的生化室和药理室是最常开展 TDM 的服务部门, 样品测定后, 药剂师和检验师提供结果解释和剂量调整的建议(增加、减少或不变), 医生根据病人的情况而执行建议。测试者应保存正确的分析结果并记录备案。

3 分析方法

因为要求较快地得到 TDM 结果, 所以分析

方法必须简单、快速和可靠,对所测药物必须专一,相似结构的化合物无干扰。因为在TDM目录中的药物大多数有较窄的治疗指数,所以必须要求方法具有较高准确度和精密度,否则就可能导致结果和剂量调整的错误。

TDM常常在血药浓度相对高(稳态浓度)的情况下测定,不需要很高的灵敏度,但测定游离药物则需非常高的灵敏度,特别是蛋白结合率高的药物(如苯妥因),因其游离药物浓度百分比通常很低。

目前用于TDM的分析技术是GC, HPLC和免疫分析法(锂盐的测定例外,运用的是火焰发射或原子吸收光谱法)。

3.1 色谱技术

气相色谱(GC):由熔融石英制成的毛细管柱(15~30m,内径0.53mm或更小)在TDM中比通常的玻璃管柱更有潜力,耐用能提供高分辨率和灵敏度且分离快速。大多数GC法使用火焰离子检测器(FID),它可对所有的有机化合物响应;也可使用其它选择性更强、灵敏度更高的检测器如氮磷检测器(NPD)和电子捕获检测器(ECD)。GC-MS(质谱)联用具有更高的专一性和灵敏度,但需复杂的仪器和高技术的操作人员^[8]。GC是一种非常灵敏的分析技术,要求样品具有挥发性和热稳定性,不宜用于挥发性和热稳定性差的极性物质的分析。虽然可将样品衍生化生成具挥发性和热稳定性的物质,但大大增加了分析时间。

高效液相色谱 HPLC^[9,10]: HPLC 各类分离机制(正相、反相、离子交换、体积排阻)中,反相色谱(RP-HPLC)明显优于其它各类而被广泛用于TDM中。大多数药物(极性、非极性、离子型)均可被RP-HPLC分离测定。RPLC所用固定相是非极性(如键合C₈或C₁₈),流动相由极性溶剂组成,如水、甲醇、乙腈。另外最近发展的新固定相,有的可分离对映体,有的可用于生物体液直接进样。HPLC常用不锈钢柱和塑料管柱((10~25)cm×(4~8)mm内径),也可使用微孔柱((10~15)cm×(1~2)mm内径),微孔柱具有分辨率高、选择性强和低流速而节约溶

剂流动相的特点,样品用量小,更适合于儿科的药物监测。

与GC相比,HPLC能提供更多的便利,分析速度快,应用范围广,它可应用于分离极性、非极性、热稳定性差的化合物,大部分药物可被测定。HPLC所用检测器(UV,二极管矩阵、荧光、电化学)灵敏度达到了GC同类水平。

在常规的TDM中,样品前处理要尽可能简单快速。总的来说HPLC的样品处理比GC更简捷,在进样前样品通常需要单一的溶剂萃取或用有机溶剂(如甲醇或乙腈)沉淀蛋白。HPLC进样量不像GC常常被限制到1 μ l,大体积(达100 μ l)也可进样。大多数情况下,GC需衍生化而HPLC则不需要。HPLC进一步的优点是适合于自动化,用自动进样和计算机控制使大量成批的样品分析更容易。

3.2 免疫分析法

免疫分析法的原理是被分析药物(D)和标记后的该药物(D^{*})与一药物的特异性抗体(Ab)竞争有限的结合部位,病人血样中未标记药物的浓度决定于标记药物与特异性抗体结合的量。标记物可能是放射性同位素、酶、荧光或化学发光物质,依据标记物的属性,测定其放射性、酶反应后的UV吸收和荧光强度。

免疫分析包括均相免疫和多相免疫两类,均相免疫分析是抗体结合标记药物(D^{*}Ab)产生的光信号不同于未结合标记药物(D^{*})的光信号。也就是说不需要分离D^{*}Ab与D^{*},可直接测定,使分离过程快速(简单操作),便于自动化,也提高了实验室样品分析量,降低费用。酶免疫分析法(EIA)和荧光偏振免疫分析法(FPLA)就是均相免疫分析应用的实例。相反,多相免疫分析需增加分离D^{*}Ab与D^{*}的过程,多相免疫分析的实例是放射免疫分析法(RIA),使用放射性标记物(如³H、¹²⁵I)。因D^{*}Ab和D^{*}产生的信号无区别,所以测定之前必须将它们分离。RIA是非常灵敏的方法,但费时费钱,需使用放射性物质和专门的计数器,且其应用范围有限,RIA试剂盒只可测几个药物(地高辛、环孢素),其放射性废料需保持长时间才失

活。因此,目前正被非同位素标记的均相免疫分析法所取代,所有的标记物是酶或荧光分子化合物。均相免疫分析法不但具有 RIA 的效能而且还有如下优点:(1)试剂低廉,适用期长;(2)各种标记物可被应用;(3)分析简单、快速、适合于自动化操作;(4)无放射性污染。

在均相免疫分析中,酶和荧光物质是普通的非同位素标记物,它们能产生一系列反应,这些反应又能被分光光度法或荧光光度法测定。均相酶免疫分析技术(EMIT)原理是测定下列反应的吸收度:酶为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶,基质为葡萄糖-6-磷酸和辅酶为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)之间的反应。基质荧光标记酶免疫分析(SLFIA)原理是测定能发射荧光的酶反应后的荧光强度,这个反应是在酶为 β -半乳糖苷酶和基质为 β -半乳糖-7-羟基香豆素之间的反应。FPLA不是运用酶反应而是基于测定偏振荧光的强度,偏振荧光产生于标记药物与特异性抗体的结合,荧光素通常作为荧光标记物。

结果显示,不仅用 EMIT 和 FPIA 测的值彼此间显著相关,而且与使用 GC 和 HPLC 得到的结果也有显著相关性。因此这两种技术(EMIT 和 FPIA)目前被广泛地用于常规的治疗药物分析^[11]。

3.3 色谱技术和免疫分析技术的比较

任何单一分析技术不能确保测定所有药物,但从实用的观点来看,免疫分析法与 GC 和 HPLC 相比,似乎在速度和简单程度方面具有优势,适合于自动化,更适用于测大量成批的样品。同时适合于常规药物监测(常规药物监测强调的是方法的快速、简单、可靠)。它们特别适用于那些色谱法难以分析的药物,如地高辛、环孢素和氨基糖苷类,呈强极性,缺乏强的 UV 吸收,难以被 GC 和 HPLC 测定。现已有专门设计制造的免疫分析仪出售,这些设备带有自动取样系统和良好控温系统,具有分光光度计(或荧光光度计)及数据处理与贮存器,操作者只需很少的操作。与仪器配套的许多药物试剂盒也相应上市。一般免疫分析法可直接分析小样品

量(50 μ l)的生物体液,样品不需制备。而 GC 或 HPLC 至少需 0.5~1ml 样品量,分析前还需纯化样品。

另一方面,因购买试剂盒的花费,应用免疫分析法相对昂贵。但由于能节省人力和时间及分析的便利性,有时可弥补上述缺陷。当有足量的常规样品被测定时,花费才是合理的。它们仅能测定那些有试剂盒的药物,到目前为止,可用的商品免疫分析试剂盒仅有以下几类药:抗癫痫药、氨基糖苷类,心血管类药和一些单个药物,如茶碱、甲氨蝶呤。这意味着这种方法要同时测定几个药物时,必需分别地单独测定每一个药物。要在用户实验室研制特异性药物的抗体,免疫分析法有较大的难度,时间、财力的花费更大。一般来说免疫分析法的灵敏度和选择性不及色谱技术,抗体可能与那些化学结构相近于母体的代谢产物、结构相近药物和样品中的内源性物质有交叉反应,使结果偏高。抗体的质量决定免疫分析法的特异性。

色谱法的主要优点是其选择性强、灵敏度高、灵活、通用,样品中的几个药物可被同时测定,其测得结果,可作为新发展免疫分析法的参照标准。相对于免疫分析法,色谱法对新化合物更易快速设计出新的测定方法。

然而,与免疫分析法相比,色谱法分析速度慢、费力,需一定的技术,就是使用自动化,样品测得率也低于免疫分析法,这些不利因素有时限制了其在常规 TDM 中的应用。

在 TDM 应用方面,色谱和免疫分析法各有其优缺点,可相互补充^[12,13],详见表 2。一个实验室提供的 TDM 服务应具有色谱法和免疫法各自选择的范围。

3.4 发展趋势

免疫分析法的主要发展是固相(干相)系统产品,即所有的关键试剂被固定在一个棒上或载片上,仅需加上样品(全血或血清),在几分钟内可读出仪器显示的结果。新技术操作简单快速,允许在医院病房和医生办公室现场测定(病人床前试验)。干试剂系统在试剂花费上可能是昂贵的,不过一种便携式床前用于病人测定的

HPLC 系统已发展起来,专用于监测抗癫痫病^[14]。

表2 TDM 的色谱法和免疫分析法比较

	GC/HPLC 法	免疫分析法
样品量	0.1~1.0ml	50~100 μ l
样品处理	通常需要	不需
衍生化	有时(HPLC)	不需
	经常(GC)	
分析时间	相对慢	快*
技术和经验的要求	相当水平	少
设备花费	中	中高
试剂花费	低	高
建立方法花费	低	高
建立方法需时间	短	中
同时测定几个药物能力	具备	不具备
专一性	高	中
灵敏度	高	中
准确性	高	中
精密度	高	中
自动化	可能	可能**
样品测得率 (带自动化)	中	高

* 多相免疫分析法相对慢。 ** 包括部分多相免疫分析法。

就色谱法发展前沿而言,近几年超临界流体色谱(SFC)和毛细管电泳(CE)在分离技术方面引起更多的关注^[15,16]。CE 不仅具备高效、快速、微量和低耗的特点,而且具有生物样品前处理简单及少污染的优点。同 HPLC 一样,这些分析技术条件适宜,样品不需挥发,因此可测定像药物类的物质。它们也有拆分对映体化合物的潜能。这些技术的灵敏度、选择性和重现性适合于药物监测。不久的将来,它们可能被大量地用于 TDM 中,并作为 HPLC 和免疫分析技术的补充。用于 TDM 的浸透限制固定相(直接进样)的研究刚刚开始,该方法大大缩短了分析时间,提高了分析的准确度,省去了生物样品的前处理^[17]。目前手性药物各个对映体的常规分析没有开展,然而随着立体选择 HPLC 方法的应用,常规地测定每个与疗效有关药物的对映体血浆浓度具有可行性。

4 结语

TDM 用于临床为获得最佳治疗而进行个体化给药和药物中毒的诊断。目前,它局限于相对少量的药物,但随着更多药物的浓度—效果关系和最佳治疗浓度范围的建立,数目将会增加。为正确得到和解释实验结果,TDM 分析工作者应具备 TDM 所需知识,并掌握分析样品

所需条件和分析方法及技术。

在 TDM 工作中,免疫分析法快速、有合适的灵敏度和专一性,很适合于临床常规用药监测。色谱法(GC, HPLC)快速、灵敏度高、专一性强,更适合用于 TDM 有关的研究,特别适用同时测定某药物和它的代谢产物,当不适合用免疫分析法或无商品试剂盒供应时,色谱法也用于常规的药物监测。

因为剂量的调整是根据分析结果进行的,所以要恰当选择一种有效的分析方法用于 TDM。同时,为得到可靠的结果,必须执行优良的操作规范和分析质量控制标准,以确保 TDM 工作进行顺利。

参考文献:

- [1] Aronson JK, Hardman M. ABC of Monitoring Drug Therapy [M]. London: British Medical Journal publishing group, 1993. 100.
- [2] 陈刚. 治疗药物监测[M]. 北京:人民军医出版社, 1998. 1.
- [3] May TW, Rambeck B, Juges U. Comparison of total and free phenytoin serum concentrations measured by HPLC and standard TDX assay[J]. Ther Drug Monit, 1998, 20(6): 619.
- [4] 屈建,孙言才,李玉华. 治疗药物监测中分析技术的应用[J]. 中国药师, 1998, 1(4): 178
- [5] 蔡卫民. 美国医院临床药理学进展[J]. 中国药师, 1998, 1(4): 178
- [6] Majors RE. A review of modern solid-phase extraction[J]. LC - GC, 1998, 16(5): 100
- [7] Mehta, AC. Analytical procedures for TDM and emergency toxicology[J]. Trends Anal Chem, 1989, 8(6): 107.
- [8] Mehta, AC. Clarke's isolation and identification of drugs[J]. J Chromatogr, 1989, 494: 1.
- [9] Snyder LR. Practical HPLC method development [M]. New York: Wiley-Interscience, 1988. 10.
- [10] 朱彭龄,云自厚,谢光华. 现代液相色谱[M]. 兰州:兰州大学出版社, 1988. 5
- [11] Malliaros DP, Wong SS, Wu AH. Quantitative determination of theophylline by an automated chemiluminescent immunoassay in serum and plasma[J]. Ther Drug Monit, 1997, 19(2): 224.
- [12] Albertoni F, Rask C, Ekshorg S. Evaluation of clinic assays for measuring high-dose methotrexate in plasma [J]. Clin Chem, 1996, 42(1): 39.
- [13] 邵瑜,秦芝玲. 治疗药物监测方法研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 1996, 5(3): 133.

1.2.3 对 20 种抗微生物药的总购药金额,总购入数量,DDD 值,DDD 数进行数据处理,求得购药金额和用药人次排名。

2 结果 见表 1。

3 分析与讨论

由表 1 可见:按 DDDs 排序,1997 年 DDDs 排名前 10 位的抗微生物药中,青霉素类占 2 种(1,5 位);头孢菌素类占 2 种(2,6 位);大环内酯类占 1 种(3 位);喹诺酮类 2 种(4,8 位);甲硝唑(7 位);氨基糖苷类占 2 种(9,10 位)。1998、1999 年前 10 位中,氨基糖苷类仅占 1 种,即林可霉素类进入了前 10 位。

阿莫仙胶囊和阿莫仙干糖浆(用于小儿科)的 DDD 数 1997 年位于第 1 位、第 5 位,且 3 年来排名变化不大。青霉素类药物仍然是临床上处理敏感菌所致各种感染的首选药,头孢菌素类药物也较为常用。其中,头孢氨苄胶囊的 DDDs 1997 年位于第 2 位,1998 年跌至第 8 位,1999 年又上升至第 3 位。这是由于 1998 年底本院将普通型头孢氨苄胶囊替换为缓释胶囊,减少了每日用药次数,使病人更乐于接受。由于大环内酯类中的琥乙红霉素(利菌沙)抗菌谱广,价格较合理,应用较广泛,其 DDDs 3 年来一直居于前 3 位。喹诺酮类亦为广谱抗菌药,易透过细胞外膜,疗效高,且价格适中,可以口服,在临床应用中占重要地位。甲硝唑主要应用在抗厌氧菌感染中,而抗厌氧菌感染的治疗药物品种较少,因而,甲硝唑应用较多。此外,氨基糖苷类中的庆大霉素和丁胺卡那霉素的 DDDs 也居于前 10 位之中,但由于此类药物的肾毒性与耳毒性,这类药物的使用也趋于谨慎。

从金额支出来看,头孢拉定注射液在 3 年中均居于第 1 位或第 2 位,头孢曲松注射液 3 年来均居于前 3 位之中。而奈替米星注射液则由 1997 年的第 3 位跌至 1998 年的第 9 位,1999

年的第 11 位。在口服药中,排名最前的是阿莫仙胶囊,这与 DDDs 的排名相一致。由于注射液的价格普遍较口服药高,因而,在金额支出中注射液所占的比例较口服药高。

近年来,医院在用药方面遇到了两大问题:抗生素的乱用和滥用问题以及药费控制问题。抗生素的滥用问题由来已久,自本世纪 20 年代发现青霉素,40 年代初用于临床以来,抗生素的应用控制了人类的严重感染性疾病,对人类健康起着重要保障作用。然而,近几十年来由于乱用和滥用抗生素,耐药菌株出现的情况越来越严重,使全球公众健康受到严重威胁。在对我院 1998 年 1~12 月病原菌对抗生素的敏感性调查中显示,诺氟沙星的敏感率仅为 5.5%^[5]。但它的 DDDs 排名 3 年来却一直位于 4 或 5 位。诺氟沙星用于临床仅十几年,它已成为滥用抗生素导致耐药菌猛增的典型例证。此外,由于某些人认识上的偏差,开价高的抗生素,加大处方值和药量,也是抗生素滥用的原因之一。因此,我们提倡在临床选择和使用抗生素必须遵循以下原则:依靠细菌学指导,明确致病菌,应用敏感药物;在不能获得明确病原菌诊断前,应根据感染的流行趋势和抗生素的敏感动态,选择合理药物;在有效的前提下,尽量选择价格低廉的药物;掌握合适的剂量和疗程。这样才能较有效地控制细菌耐药性问题。

参考文献:

- [1] 戴自英.实用抗菌药理学[M].上海:上海科技出版社,1992.132.
- [2] 耿洪业,王少华.实用治疗药理学[M].北京:人民卫生出版社,1997.112.
- [3] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].第 14 版,北京:人民卫生出版社,1992.50-142.
- [4] 叶显撑,王洪泉,蔡玉凤,等.病原菌对抗生素的敏感性研究[J].上海铁道大学学报(医学辑),1999,20(5):31.

收稿日期:2000-05-17

(上接第 254 页)

- [14] 吴莱文.第四届国际治疗药物监测与临床毒物学的报道[J].中国临床药理学杂志,1996,12(3):152.
- [15] Smith RM. Supercritical fluid chromatography[M]. London: Royal Society of Chemistry, 1988. 15.

- [16] 王建,刘会臣,候艳宁.高效毛细管电泳在临床药理学中的应用[J].药学实践杂志,1999,17(2):75.
- [17] 马骏,谢景文,贾正平.浸透限制固定相及其应用[J].色谱,1997,15(1):33.

收稿日期:1999-11-26