

高效毛细管电泳在体内药物分析中的应用

孔爱英 王 颖¹ 魏立平 姜雄平(北京 100071 总后卫生部药品仪器检验所;¹ 中国人民解放军医学图书馆)

高效毛细管电泳(HPCE)是以高电场为驱动力,在细内径毛细管内带电荷粒子按其淌度或分配系数的不同而进行分离的一种电泳新技术。由于其分离效能高,分析速度快,样品用量少,在中药成份分析^[1]、抗生素^[2]、生物大分子^[3]等方面应用较广,近来在体内药物分析的应用逐渐增多。

1 基本原理

HPCE 主要的分离模式^[4]分为毛细管区带电泳(CZE)、胶束电动毛细管电泳(MECC)、毛细管凝胶电泳(CGE)、毛细管等电聚焦(CIEF)、毛细管等速电泳(CITP),而 CZE 和 MECC 是体内药分中最常用的两种模式。CZE 是在毛细管内进行的自由溶液电泳,毛细管内充入具有一定缓冲能力的背景电解质,被分离组分可为正、负离子,它的迁移速度等于其电泳淌度和电渗淌度的矢量和。MECC 是既能分离中性化合物又能分离带电组分的分离模式,是由 CZE 派生而来的。与 CZE 不同的是在电解质中加入超过临界胶束浓度(CMC)的表面活性剂使之在溶液中形成胶束。在电泳过程中,这些胶束按其带有的电荷朝着与电渗流(EOF)相同或相反的方向迁移,组分在受电场作用下,依据其电泳淌度和分配行为的不同而进行分离。

2 样品的前处理

HPCE 法对样品的预处理的要求较色谱法低,但样品仍需预处理后方能进行分析。常见的样品有血浆、血清、尿液和头发等,样品的预处理主要分为萃取法和直接进样法两大类。

2.1 萃取法

萃取法主要有液相萃取和固相萃取法,这两种萃取方法都适用于基质干扰较大,待测组分数量较多,尤其是含脂溶性成份较多的样品。

2.1.1 液-液萃取:主要采用有机溶剂如乙酸乙酯^[5]、氯仿^[6]、乙醚^[7]、二氯甲烷^[8]等将血清或血浆中的药物提取,分取有机相后,在 N₂ 气流作用下吹干,残渣用缓冲溶液溶解,然后过滤进样。经典的液-液萃取法,消耗有机试剂较多,而采用载体液膜法(Supported liquid membranes, SLM),只需极小量有机试剂。先将样品溶液调节至中性,然后使其通过固定在多孔膜的有机溶剂而进入具有适当 pH 值的水溶液中,被分析物以离子形式存在,不会再返回膜内,SLM 法可选择性地使被分析物从复杂的生物样本中提取出来。

2.1.2 固相萃取:液相萃取法具有样品需要量大,有机溶剂消耗大等不足,固相萃取则需样品少,提取效率高,杂质干扰少。这是固相萃取被更多采用的原因。固相萃取法一般常用 ODS 柱^[10]、Sep-pakC₁₈ 柱^[11] 和 Bond-Elute LRC 柱^[12]。例如:分离尿液中的 β -阻滞剂阿替洛尔、氢氯噻嗪、阿米洛利时,选择 Bond-EluteC₁₈ 萃取柱,先将固相萃取柱用甲醇、0.1mol/L 磷酸缓冲液活化,然后用洗脱液乙酸乙酯-异丙醇

(8:2,含 2%氨水),将尿样从固相柱上洗脱出来被分析物,再经过处理进样。

也有将液-液萃取与固相萃取相结合,这样消除样本中杂质同时,可以提高检测灵敏度,如测定鸡肉组织中的抗生素 enrofloxacin^[13] 的残留量及其代谢物时,就采用此法。enrofloxacin 的残留量及其代谢物最低检测限(LOD)分别为 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,达到了检测要求。

2.2 直接进样法

直接进样法是 HPCE 法的特点之一,它包括 3 个方面。

(1)生物样本简单离心后进样^[14]。(2)加入有机溶剂沉淀蛋白后进样,常用的蛋白沉淀剂有乙腈^[15]、三氯醋酸^[16]、高氯酸^[10]。(3)样本超滤后进样。体液样本的预处理多是先经过蛋白沉淀,然后离心过滤,最后进样。

3 各种药物的 HPCE 法体内分析

3.1 化学药物:

化学药物在 HPCE 应用方面最为广泛。见表 1。如抗病毒药阿昔洛韦^[18]、抗惊厥药加巴喷丁^[19]、抗凝血药华法林等,在体液中都达到较好的检测目的。在优化色谱条件时,常加入有机溶剂添加剂如 2-丙醇、甲醇,以改善待测组分的分离;加入手性添加剂,如甲基- β -CD、丁磺基- β -CD^[20] 以达到手性药物的分离。

3.2 滥用药物:

滥用药物分析曾采用的主要方法是:气相色谱(GC)、气质连用(GC-MS)、HPLC 和酶联免疫分析技术(EMIT),将 HPCE 用于滥用药物分析,在毒检、戒毒工作方面有独特的优势。有些吸毒者虽然在短期内停止吸毒,在尿样或在血清中检测不出,但对于它们头发中痕量^[21]可卡因、吗啡,可用 CZE 检测出,以确定其有无吸毒史。见表 2。

3.3 抗生素

体液中抗生素浓度的测定传统上采用微生物法,虽然具有设备简单,样品无需预处理等优点,但专属性较差,只能测定出抗生素的总效价而不能区分出抗生素的活性代谢物。而 HPCE 可以克服上述缺点,而且分离效率较高。如测定猪血浆中阿莫西林^[11]、猪血清中头孢唑啉钠^[22]、尿液中奥复星得到了理想的结果。见表 3。

同时测定青霉素类抗生素阿莫西林降解产物和杂质时,将 MECC 法和 CZE 法两种模式相比较,在运行缓冲液中加入不同浓度的 SDS(0, 50mM, 75mM, 150mM)后,阿莫西林的保留时间随着 SDS 的增大而逐渐延长,但峰形和灵敏度相近,这时因为在 pH 为 9 的电解质中,阿莫西林带负电荷,其分离受 SDS 的影响小,而采用 CZE 是最简单的分离模式。

3.4 生化药物:

生化药物在体内的分析报道还较少,见表 4。

4 HPCE 法和 HPLC 法在体内药分中应用的比较

表 5 HPCE 法和 HPLC 法比较

编号	HPCE 法	HPLC 法
1	柱效高(10 ⁵ 理论塔板数)	柱效中等(10 ³ 理论塔板数)
2	进样体积小(纳升级)	进样体积大(微升级)
3	可直接分析脏样品	样品基质必须较为干净
4	理化性质差异较大可同时分析	每种柱子只适于性质相近的药物
5	CE 管极易冲洗	色谱柱不易清洗
6	开发新方法较快	开发新方法较慢
7	消耗试剂少	消耗试剂多
8	UV 检测器灵敏度低	UV 检测器灵敏度高
9	定量精密度差	定量精密度高
10	联用技术不成熟	联用技术较成熟

表 5 中显示了 HPCE 法比较 HPLC 法的优缺点,第 2、3、4、5 条与体内药物分析的要求一致,因为血浆、血清、尿液等基质很复杂,即使经过前处理,也难免带有其它混合物,用 HPLC 分析时,色谱柱易受污染且难以再生,而 HPCE 法适于分析脏样品,因为毛细管极易清洗,尤其对于复杂生物样品,即使经过去蛋白或 SPE 等处理,也有可能带入内源性干扰物质。在分析完毕,或是样品测定间隔,一般采用浓度为 0.1mol/L 的氢氧化钠溶液、重蒸水冲洗几分钟,就可除去吸附在毛细管内壁的物质。第 5、6、7 条显示 HPCE 在经济上的优势,第 8、9、10 条是 HPCE 差于 HPLC 的方面,其中定量精密度和检测灵敏度是长期困扰 HPCE 的两个障碍。对于定量,可采用内标法,HPCE 的性能与 HPLC 不相上下,如测定小鼠尿液、血浆中的碘他拉酸盐(IOT)^[23],内标为氨基苯甲酸。药物在 1.25—200 μ g/ml 线性较好, $r=0.9996$ 。测定低浓度碘他拉酸盐时,5 分样品的准确度为 98.0%,RSD 为 6.4%,测定高浓度时,准确度为 99.7%,RSD 为 0.8%。

HPCE 另一个优势就是能同时检测出理化性质差异较大的药物,而 HPLC 用一根色谱柱只能分离性质相近的药物。烟酸(NiAc)^[29]属于亲水维生素 B 族药物,它在体内有两条代谢途径,分别产生 7 个代谢产物,代谢产物在体内有一定的毒理作用。采用梯度洗脱 HPLC 法最多可同时测定 4—7 个产物,而用 HPCE 法同一系统则能同时测定 NiAc 及全部代谢产物,为研究 NiAc 的低脂血活性和测定不良反应机理提供了快速的检测方法。

表 1 HPCE 在化学药物中的应用

药物名称	运行缓冲液	样品预处理	样本	分离模式	检测方式	文献
烟酸及代谢产物	50mM 四硼酸钠(pH=9.0)含 150mMSDS	过滤	尿液	MECC	UV214nm	29
那非那韦、沙奎那韦、利托那韦、安泼那韦、印地那韦	16mM 磷酸盐(pH=2.4)	SPE 固相萃取	血清	CZE	UV195nm	27
碘他拉酸盐	20mM 硼酸盐缓冲液(pH=12.0)	血浆加乙腈去蛋白	血浆尿液	CZE	UV254nm	23
奎宁和奎尼丁及代谢产物	6mM 四硼酸钠,10mM 磷酸盐(pH=9.4)含 7%2-丙醇	乙酸乙酯液-液萃取	尿液,血清 血浆,唾液	MECC	UV214nm LIF366nm	5
奎宁和奎尼丁及代谢产物	50mM 磷酸盐(pH=2.5) 含 15mM β -CD	液-液萃取	尿液,血清 血浆,唾液	CZE	UV214nm LIF450nm	5
高香草酸,香草扁桃酸,5-羟基吲哚乙酸	0.17mM 磷酸盐-0.05mM 醋酸盐(pH=4.4) 含 10%甲醇	离心	尿液	CZE	UV192nm	14

随着 HPCE 的不断完善,提高灵敏度的措施也愈来愈多,如样品前处理采用 SPE 法^[5](LOD 为 5 μ g/L),采用场放大进样技术(field-amplified sample injection)(LOD 为 280 μ g/L);检测器用 LIF^[24][LOQ 为 2 μ g/L]等等。HPCE 前处理简单,分析时间短,非常适合临床体内药物监控。当解决灵敏度问题,HPCE 完全可以替代 HPLC 法。

5 毛细管电泳新技术在体内药分中的应用

非水毛细管电泳技术是新发展起来的电泳技术,它是以非水溶剂作为电泳介质,扩展了毛细管电泳技术的分析对象,使疏水化合物也能用毛细管电泳技术分析。其优势是:在较多的运行电压下不产生明显的焦耳热,提高分离效能,非水溶剂可减少疏水化合物与带负电荷的毛细管内壁的相互作用,从而减少吸附,在检测方面,可与质谱检测器、激光诱导荧光检测器等高灵敏度检测器连用。由于其独有的优势,近来,非水毛细管电泳技术,在生物样本中药物及代谢物的分析已成为研究的热点。见表 6。

表 6 非水毛细管电泳在体内药分的应用

药物名称	溶剂	电解质	样本	文献
乙酰水杨酸及其 3 个代谢产物	甲醇: 乙腈 (50:50)	乙酸铵-乙酸 钠	血清	25
他莫昔芬及代谢产物	甲醇: 乙腈 (50:50)	50mmol/L1% 冰醋酸	血浆、尿液	26
那非那韦、沙奎那韦、印地那韦	甲醇: 乙腈 (20:80)	1mM 甲酸- 25mM 甲酸铵	血浆	27
四环素及代谢产物	N-甲基甲酰胺	50mmol/l 四 合乙酸镁	乳汁、血浆	28

6 HPCE 在体内药物分析应用展望

目前,体内药物分析中治疗药物检测、滥用药物测定分析方法主要还是应用 HPLC,但采用 HPLC 法时样品预处理既费时又费力,平衡时间和分析时间较长,试剂耗费多;从发展趋势看,HPCE 具高效、廉价、环保之优点,适于普及,尤其在 2000 年版药典中,HPCE 已经确定为法定方法,医药领域内大量研究工作已经表明 HPCE 已经走向成熟,将其与各分支技术的连用及同质谱^[36]的连用,将扩大其使用范围。

药物名称	运行缓冲液	样品预处理	样本	分离模式	检测方式	文献
阿普洛尔, 苄氯噻嗪、阿米洛利, 氢氯噻嗪	硼酸盐缓冲液 (pH=9)	Bond - Elute LRC 和 C18 固相萃取	尿液	CZE	UV214nm	12
(E)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧尿嘧啶	25mM 硼酸盐缓冲液 (pH=9)	SPE C18 柱固相萃取	血浆	CZE	UV254nm	10
阿昔洛韦, 鸟嘌呤	40mM 硼砂缓冲液 (pH=2.0) 5% 甲醇	过滤	尿液	CZE	UV280nm	18
班布特罗及代谢物特布他林	80mM 磷酸二氢钠缓冲液 (pH=3.15)	SPE C18 柱固相萃取	血浆	CZE	UV200nm	37
加巴喷丁	200mM 硼酸-26mM 磷酸氢二钾缓冲液	乙腈蛋白沉淀	血清	CZE	UV200nm	19
茶碱	25mM 磷酸盐缓冲液 (含 25mM SDS, pH=8.0)	30% 三氯醋酸去蛋白	血浆	MECC	UV203nm	16
S(-)-华法林和 S(+)-华法林	140mM 磷酸盐缓冲液 (含 7mM 甲基-β-CD pH=7.9)	二氯甲烷液-液萃取	血清	MECC	UV210nm	8
二甲双胍	0.1M 磷酸盐缓冲液 (pH=2.5)	乙腈去蛋白液-液萃取	血浆	CZE	UV195nm	6
氯氮平	33.5mM 磷酸盐缓冲液 (pH=6.47)	乙醚液-液萃取	血清	CZE	UV254nm	7
茶碱	50mM 磷酸盐缓冲液 (pH=9.02)-2.5mM 硼砂	乙腈去蛋白离心	血浆	CZE	UV280nm	30
奥美拉唑	50mM 磷酸盐缓冲液-12.5mM 硼砂 (pH=10.10)	二氯甲烷液-液萃取	血浆	CZE	UV200nm	31

样品预处理: 只简单概述, SDS: 十二烷基硫酸钠, CD: 环糊精, SPF: 固相萃取, LIF: 激光诱导荧光检测器

表 2 HPCE 在滥用药物中的应用

药物名称	运行缓冲液	样品预处理	样本	分离模式	检测方式	文献
巴比妥	0.1M 磷酸盐缓冲液 (含 3.9mM 二甲基-β-CD- pH=2.5)	液-液萃取	血浆	CZE	UV205nm	32
R-和 S-司可巴比妥	50mM 磷酸盐缓冲液 (含 10mM 丙羟基-γ-CD)	Bond Elut C18 SPF	血清	CZE	UV254nm	33
苯丙胺, 吗啡, 海洛因, 可待因, 咖啡因等	0.05M 甘氨酸缓冲液 (pH10.5) 含 0.05M SDS	甲醇蛋白沉淀	尿液 血清	MECC	UV200nm	34
苯巴比妥, 甲基苯巴比妥, 异戊巴比妥, 硫喷妥, 戊巴比妥, 速可眠	100mM SDS-100mM 磷酸二氢钠-甲醇-水 (10: 15: 5: 10) (pH=7.5)	乙醚氯仿液-液萃取	血浆 尿液	MECC	UV285nm UV204nm	35

表 3 HPCE 在抗生素中的应用

药物名称	运行缓冲液	样品预处理	样本	分离模式	检测方式	文献
阿莫西林	20mM 四硼酸钠溶液 (pH=9)	Sep-Pak C18 SPE	猪血浆	CZE	UV210nm	11
奥复星及代谢产物	0.1M 磷酸盐缓冲液 (三乙胺调 pH=2.0) (含 0.65ng/ml 丁磺基-β-CD)	过滤	尿液	CZE	LIF325nm	20
恩氟沙星、环丙沙星	二乙基丙二酸缓冲液 (pH=8.22)	Bond Elut C18 SPE	鸡肉组织	CZE	275nm	13
柔红霉素、柔红霉素醇	0.1M 磷酸二氢盐缓冲液 (pH=5.0) 加乙腈 70%	液-液萃取	血浆	CZE	LIF488nm	24
头孢唑啉钠	50nM 碳酸钠/碳酸氢钠缓冲液 (pH=10)	乙腈去蛋白	猪血清	CZE	UV254nm	22
头孢克洛、头孢拉定	50mM 磷酸二氢钠盐-12.5mM 硼酸盐 (pH=8.08)	稀释后直接进样	尿液	CZE	UV265nm	9
喷他咪	10mM 磷酸盐-50mM 硼酸盐 (pH=8.0) 含 50mM SDS	过滤离心	血清 尿液	MECC	UV214nm	14

表 4 HPCE 在生化药物中的应用

药物名称	运行缓冲液	样品预处理	样本	分离模式	检测方式	文献
阿糖胞苷及代谢产物	25mM 硼酸钠缓冲液 (pH=10.0) (含 30mM SDS)	乙腈去蛋白	血清	MECC	UV280nm	15
肝素钠	25mM 硼砂缓冲液-25mM SDS (pH=8.5)	乙腈去蛋白	血浆	MECC	UV270nm	17

参考文献

- 魏伟,王义明,罗国安. 中药成分的高效毛细管电泳分析. 药学学报,1997,32(6):476.
- 胡昌勤,尹利辉. 毛细管电泳及其在抗生素分析中的应用. 国外医学抗生素分册,2000,21(5):193.
- 孔毅,吴如金,吴梧桐. 高效毛细管电泳及其在蛋白质、多肽分析中的应用. 药学进展,2000,24(4):204.
- 汪尔康主编. 21 世纪的分析化学. 北京:科学出版社,1997. 102.
- Sandra Zaugg, Wolfgang Thormann. Capillary electrophoretic separation immunochemical recognition and analysis of the diastereomers quinine and quinidine and two quinidine metabolites in body fluids. J Pharma. and Biomedical Anal,2001,24:785.
- 宋景政,田颂九,孙增培. 毛细管电泳法测定盐酸二甲双胍肠溶胶囊的生物等效性. 中国药理学杂志,199711(32)增刊:77.
- 张石宁,刘阳,肖红. 毛细管电泳法快速测定人血清中氯氮平含量. 中国医院药学杂志,2000,20(1):16.
- 梁统,周克元,丁航等. 毛细管电泳法分析血清中华法林对映体的浓度. 中国药科大学学报,1997,28(1):36.
- 范国荣,李珍,胡晋红等. 头抱克洛人体尿药浓度的毛细管电泳分析. 第二军医大学学报,2000,5(21):469.
- H. J. E. MBeuwijk, U. R. Tjaden, J. van der Greef. Development and validation of a bionalytical assay for (E)-5-(2-bromovinyl)-2-deoxyuridine in plasma by capillary zone electrophoresis. J Chromatogr. B,1999,726:269.
- M. Hernandez, F. Borrull, M. Calull. Determination of amoxicillin in plasma samples by capillary electrophoresis. J Chromatogr B,1999, 731:309.
- M. I Maguregui, R. M. Jimenez, R. M. Alonso. Simultaneous determination of the β -blocker atenolol and several complementary antihypertensive agents in pharmaceutical formulations and urine by capillary zone electrophoresis. J Chromatogr. Science, 1998,36:516.
- D. Barron, E. Jimenez-Lozano, J. Cano *et al.* Determination of residues of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in biological materials by capillary electrophoresis. J Chromatogr B, 2001, 759:73.
- A. Garcia, M. Heinanen, L. M. Jimenez *et al.* Direct measurement of homovanillic vanillylmandelic and 5-hydroxyindoleacetic acids in urine by capillary electrophoresis. J Chromatogr A2000,871:341.
- Pascal Houze, Florence Deschamps, Herve Dombret *et al.* Micellar electrokinetic capillary chromatography quantification of cytosine arabinoside and its metabolite, uracil arabinoside in human serum. J Chromatogr B, 2001, 754:185.
- 段京莉,严宝霞. 高效毛细管电泳法测定茶碱血浓度方法的研究. 中国药理学杂志,1996,31(2):99.
- 周小棉,张蒙恩,刘建武. 高效毛细管电泳法测定血浆中肝素含量及临床应用. 药物分析杂志,1997,17(5):303.
- S. SZhang, H. X. Liu, Y. Chen *et al.* Comparison of high performance capillary electrophoresis and liquid chromatography for the determination of Acyclovir and Guanine in pharmaceuticals and urine. Biomedical Chromatogr, 1996,10(5):256.
- Garcia LL *et al.* Determination of gabapentin in serum by capillary electrophoresis. J Chromatogr B, 1995, 669(7):157.
- Christian Horstkotter, Gottfried Blaske. Steroselective determination of ofloxacin and its metabolites in human urine by capillary electrophoresis using laser-induced fluorescence detection. J Chromatogr B, 2001, 754:169.
- Weinberger R, Lurie IS. Micellar electrokinetic capillary chromatography of illicit drug substances. Anal. Chem. 1991, 63: 823.
- 魏启欧,程惊秋,蔡绍晖等. 高效毛细管电泳法快速测定内江猪血清头孢唑啉钠. 华西医科大学学报,1999,30(2):120.
- Natalia N. Davydova, Roberto Gotti, William J. Welch *et al.* Determination of iohalamate in rat urine, plasma, and tubular fluid by capillary electrophoresis. J Chromatogr B,1999,728:143.
- Georg Hempel, Petra Schulze-Westhoff, Silke Flege *et al.* Quantification of daunorubicin and daunorubicinol in plasma by capillary electrophoresis. J Chromatogr B, 2001, 758:221.
- Hansen SH, Jensen ME, Bjornsdottir L. Assay of acetylsalicylic acid and three of its metabolites in human plasma and urine using non-aqueous capillary electrophoresis with reversed electroosmotic. J Pharm Biomed Anal, 1998, 17:1155.
- Sanders JM, Burka LT, Shelby MD *et al.* Determination of tamoxifen and metabolites in serum by capillary electrophoresis using non-aqueous. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1997, 695:181.
- Wolfgang Gmleiben, Ngugen Duc Tuan, Heribert Stoiber *et al.* Capillary electrophoretic separation of protease inhibitors used in human immunodeficiency virus therapy. J Chromatogr A. 2001, 922:313.
- Tjornelund J, Hansen SH. Use of metal complicitation in non-aqueous capillary electrophoresis system for the separation and improved detection of tetracycline. J Chromatogr A, 1997, 779:235.
- Masahiro Iwaki, Etsuko Murakami, Kazuaki Kakehi. Chromatographic and capillary electrophoretic methods for the analysis of nicotinic acid and its metabolites. J. chromatogr. B,2000,747: 229.
- 范国荣,林梅,胡晋红等. 毛细管电泳法测定茶碱血浆浓度. 药学进展,2000,24(3):167.
- 范国荣,李珍,胡晋红等. 奥美拉唑血药浓度的毛细管电泳法测定及其临床应用. 中国药科大学学报,2000,31(1):29.
- S. Palmarsdottir, L. Mathiasson, J. A. Jossan *et al.* Determination of a basic drug, bambuterol in human plasma by capillary electrophoresis using double stacking for large volume injection and supported liquid membranes for sample pretreatment. J Chromatogr 1997, 688:127.
- Karthik Srinivasan, Wenqing Zhang, Michael G. Bartlett. Rapid simultaneous capillary electrophoretic determination of (R)- and (S)-secobarbital from serum and prediction of Hydroxypropyl- γ -cyclodextrin-secobarbital stereoselective interaction using molecular mechanics simulation. J Chromatogr Science 1998,

36;85.

34 Hyotylainen T *et al.* Determination of morphine analogues, caffeine and amphetamine in biological fluids by capillary electrophoresis with the marker technique. J Chromatogr(A), 1996, 735(1/2):439.

35 吴惠芳,关福玉,罗毅. 高效毛细管电泳法分析血样尿样中巴比妥类药物. 药物分析杂志,1996,16(5):316.

36 Katja B. Presto Elgstone, Jane Y. Zhao, Joseph F. Anacleto , *et*

al. Potential of capillary electrophoresis tandem mass spectrometry and coupled capillary electrophoresis-tandem mass spectrometry as diagnostic tools. J. chromatogr. B, 2001, 914:265.

37 史爱欣,李可欣,曹国颖等. 高效毛细管电泳法测定斑布特罗及其代谢物特布他林的血药浓度. 药物分析杂志. 2001, 21(4): 290.

收稿日期:2002-03-04