

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.011

高效液相色谱外标法检测人血清中拉莫三嗪、卡马西平及单羟奥卡西平的血药浓度

王 亮

郑州大学附属洛阳中心医院医学检验科,河南洛阳 471000

摘 要:目的 建立同时检测人血清中卡马西平、拉莫三嗪及单羟奥卡西平浓度的高效液相色谱外标法。
方法 采用高效液相色谱外标法进行血药浓度测定,血清样品用甲醇去除蛋白,用 C18 色谱柱(4.6 mm×250.0 mm,5.0 μm)分析,流动相为甲醇水溶液(其比例为 60:40),流速为 1.0 mL/min,柱温为 35℃,检测波长为 240 nm。同时考察该方法的专属性、标准曲线及最低检测限、精密度与回收率、稳定性及重复性。
结果 卡马西平、拉莫三嗪、单羟奥卡西平浓度分别在 0.25~4.00 μg/mL($Y=15\,032.4X+22\,918.4$, $r=0.996$),0.25~4.00 μg/mL($Y=17\,249.7X+52\,954.8$, $r=0.992$)及 0.75~12.00 μg/mL($Y=6\,268.65X+28\,631.3$, $r=0.995$)线性关系良好。卡马西平、拉莫三嗪、单羟奥卡西平的方法回收率均为 95%~106%,日内和日间精密度均<5%。
结论 该方法操作简便、准确、灵敏度高,可用于卡马西平、拉莫三嗪及单羟奥卡西平血药浓度监测。

关键词:拉莫三嗪; 卡马西平; 单羟奥卡西平; 高效液相色谱外标法; 血药浓度

中图法分类号:R917

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0481-04

Determination of concentrations of lamotrigine, carbamazepine and monohydroxyoxcarbazepine in human blood by external standard High Performance Liquid Chromatography method of HPLC

WANG Liang

Department of Clinical Laboratory, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471000, China

Abstract: **Objective** To establish an external standard High Performance Liquid Chromatography method to determinate the concentrations of lamotrigine, carbamazepine and monohydroxyoxcarbazepine simultaneously in human blood. **Methods** The proteins in the serum were removed with methanol, their contents were determined by using the external standard High Performance Liquid Chromatography method. The method was performed on the C18 column (4.6 mm×250.0 mm, 5.0 μm). The mobile phase consisted of methanol-water (60:40), the flow rate was 1.0 mL/min and the detecting wavelength was 240 nm. The method was inspected in the aspects of specificity, lower limit of quantification, precision, recovery rate, stability and repeatability. **Results** The linear range of lamotrigine, carbamazepine and monohydroxyoxcarbazepine were from 0.25 to 4.00 μg/mL ($Y=15\,032.4X+22\,918.4$, $r=0.996$), 0.25 to 4.00 μg/mL ($Y=17\,249.7X+52\,954.8$, $r=0.992$) and 0.75 to 12.00 μg/mL ($Y=6\,268.65X+28\,631.3$, $r=0.995$) respectively. The range of extraction recovery ratios were all between 95% and 106%. The intra and inter-day precision were all less than 5%. **Conclusion** The method is shown to be simple, accurate and sensitive, which could be applied in the determination of concentration of lamotrigine, carbamazepine and monohydroxyoxcarbazepine in human blood.

Key words: lamotrigine; carbamazepine; monohydroxycarbazepine; external standard High Performance Liquid Chromatography method; blood drug concentration

癫痫俗称“羊角风”或“羊癫疯”,是由于大脑神经元高度同步化异常放电而导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病,临床表现具有发作性、短暂性、重复性和刻板性的特点。由于异常放电的起始部位、波及范围和传递方式的不同,癫痫发作的临床表现复杂多

样,可表现为发作性运动,以及感觉、自主神经、意识、精神障碍,或兼有之。引起癫痫的发病原因多种多样,据统计,中国约有 900 万癫痫患者,其中 500 万至 600 万是活动性癫痫患者,该病已成为神经科仅次于头痛的第 2 大常见病^[1]。拉莫三嗪是新型广谱抗癫

痫药物,临床常用于顽固性癫痫的治疗。卡马西平主要通过降低细胞膜对 Na^+ 、 Ca^{2+} 的通透性,从而使细胞兴奋性下降,并增加 γ 氨基丁酸的抑制功能,阻止脑部异常电位活动向周围脑组织扩散,能阻止癫痫的发作,是临床常用的抗癫痫药物。奥卡西平是卡马西平的衍生物,在体内迅速转化为具有生物活性的代谢产物单羟奥卡西平而发挥作用^[2-4]。由于上述 3 种药物口服吸收慢,药物代谢易受年龄、合并用药等因素的影响,导致治疗效果不佳或产生不良反应。因此,临床上需要监测药物浓度,并根据药物浓度进行药物疗效的评价,确定个体化给药方案。本研究建立了简便的高效液相色谱外标法可同时监测上述 3 种药物的血药浓度,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与药品、试剂 LC-2010AHT 高效液相色谱仪购自日本岛津公司。高速冷冻离心机 5424R 购自美国 Eppendorf 公司;大容量 ST16-40 离心机购自美国 Thermo Fisher 公司;旋涡混合器购自上海医科大学仪器有限公司;微量加样器购自美国 Eppendorf 公司;KQ-300DE 数控超声波发生器购自昆山超声仪器有限公司;ME104E 型分析天平购自梅特勒托利多集团。色谱级甲醇购自天津科密欧化学试剂有限公司。拉莫三嗪、卡马西平和单羟奥卡西平标准品由中国食品药品检定研究院提供。

1.2 测定条件及标本处理

1.2.1 色谱条件 色谱柱:岛津 C18 色谱柱(4.6 mm×250.0 mm,5.0 μm);流动相:甲醇:水=60:40;柱温:35 $^{\circ}\text{C}$;流速:1.0 mL/min;检测波长:240 nm;进样量:20 μL 。

1.2.2 溶液配制 称取卡马西平、拉莫三嗪对照品各 4 mg,加甲醇 1 000 mL 溶解,得到 4 $\mu\text{g/mL}$ 的卡马西平及拉莫三嗪标准液;称取单羟奥卡西平对照品 12 mg,加甲醇 1 000 mL 得到 12 $\mu\text{g/mL}$ 的单羟奥卡西平标准液。标准液于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下保存。

1.2.3 标本处理 取血清标本 200 μL 放置于 1.5 mL 离心管中,加入 600 μL 甲醇(漩涡充分混匀后加入),15 000 r/min 离心 10 min,取上清液 400 μL 加入液相小瓶进行分析。

1.3 方法学考察

1.3.1 专属性 分别取卡马西平、拉莫三嗪、单羟奥卡西平标准溶液、服药患者的血清,按“样品处理”项操作,测定并记录色谱图。

1.3.2 标准曲线 取空白血清,加入不同浓度的 3 种药品标准溶液,分别配制成含有拉莫三嗪浓度为 0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 $\mu\text{g/mL}$,卡马西平浓度为 0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 $\mu\text{g/mL}$,单羟奥卡西平浓度为 0.75、1.50、3.00、6.00、12.00 $\mu\text{g/mL}$ 的标

准血样,按“样品处理”操作,用外标法峰面积定量,测定拉莫三嗪、卡马西平、单羟奥卡西平线性回归方程。

1.3.3 精密度与回收率 取人空白血清分别加入拉莫三嗪、卡马西平、单羟奥卡西平标准溶液,分别配制成含拉莫三嗪浓度为 0.25、1.00、4.00 $\mu\text{g/mL}$,卡马西平浓度为 0.25、1.00、4.00 $\mu\text{g/mL}$,单羟奥卡西平浓度为 0.75、3.00、12.00 $\mu\text{g/mL}$ 的低、中、高 3 个浓度质控样品。每种浓度平行配制 5 份,按“样品处理”操作并测定,由标准曲线求出各样品的浓度,并计算回收率。以 1 d 内重复 5 次测定的每种药物浓度计算日内精密度,另以 1 周内重复 5 次测定的每种药物浓度计算日间精密度。

1.3.4 稳定性 取低、中、高浓度拉莫三嗪、卡马西平、单羟奥卡西平血清质控样品 3 份,分别考察提取前室温放置 3 h,提取后 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 24 h,—20 $^{\circ}\text{C}$ 反复 3 次冻融和—20 $^{\circ}\text{C}$ 冰冻放置 1 个月的稳定性。

1.3.5 重复性试验 本实验室其他工作人员按拟订方法绘制标准曲线,得到回归方程,分别测定 5 份拉莫三嗪、5 份卡马西平及 5 份单羟奥卡西平血样,根据所得结果判定其重复性。

1.3.6 最低检测限确定 以信噪比 $S/N=3$ 来确定拉莫三嗪、卡马西平和单羟奥卡西平的最低检测限。

1.4 方法学应用 收集本院神经内科及儿科规律服药癫痫患者 182 例,均在血药浓度达到稳态后于早上服药前(服药后 12 h)空腹采集血液标本进行检测。其中单用拉莫三嗪 101 例,单用卡马西平 56 例,单用奥卡西平 14 例;拉莫三嗪与卡马西平合用 6 例,拉莫三嗪与奥卡西平合用 5 例,卡马西平与奥卡西平合用 0 例;拉莫三嗪、卡马西平及奥卡西平 3 种药物合用 0 例。采用本文建立的方法测定患者血清中拉莫三嗪、卡马西平及单羟奥卡西平的血药浓度。列举两例长期服用拉莫三嗪的患者加以说明。患者男起始维持剂量为每次 100 mg,检测后维持剂量调整为每次 75 mg;患者女起始维持剂量为每次 75 mg,检测后维持剂量调整为每次 50 mg。二者均为每日服药两次,服药间隔 12 h。两例患者调药后维持治疗两周再进行检测。监测结果与金域公司检验结果进行比较。

2 结果

2.1 方法学评价结果

2.1.1 专属性验证结果 拉莫三嗪、卡马西平、单羟奥卡西平 3 种药物分离效果良好,各色谱峰无重叠,峰形好,且保留时间分别为 4.16、7.57、4.59 min。

2.1.2 标准曲线结果 拉莫三嗪的直线回归方程为 $Y=15\,032.4X+22\,918.4$ ($r=0.996$),结果表明,拉莫三嗪浓度为 0.25~4.00 $\mu\text{g/mL}$,与峰面积积分值线性关系良好;卡马西平的直线回归方程为 $Y=17\,249.7X+52\,954.8$ ($r=0.992$),结果表明,卡马西

平浓度为 0.25~4.00 μg/mL,与峰面积积分值线性关系良好;单羟奥卡西平的直线回归方程为 $Y=6\,268.65X+28\,631.3(r=0.995)$,结果表明,单羟奥卡西平浓度为 0.75~12.00 μg/mL,与峰面积积分值线性关系良好。

2.1.3 精密度与回收率试验结果 拉莫三嗪、卡马西平、单羟奥卡西平的日内和日间精密度均<5%,回收率均为 95%~106%,见表 1。

表 1 拉莫三嗪、卡马西平和单羟奥卡西平的精密度和回收率试验结果(n=5)

药物	浓度 (μg/mL)	回收率 (%)	均值 (%)	精密度(%)	
				日内	日间
拉莫三嗪	0.25	103.2	101.70	3.8	4.0
	1.00	102.7		3.9	4.1
	4.00	99.2		4.5	3.8
卡马西平	0.25	98.3	102.00	4.0	4.2
	1.00	103.6		3.9	4.1
	4.00	104.1		4.2	3.7
单羟奥卡西平	0.75	101.1	101.97	3.9	3.9
	3.00	99.6		4.0	4.2
	12.00	105.2		3.6	3.9

2.1.4 稳定性验证结果 含有拉莫三嗪、卡马西平、单羟奥卡西平的血样在测试过程中和本次储存条件下较稳定,相对误差(RE)均在±15%。

2.1.5 重复性试验结果 本实验室其他工作人员按拟订方法绘制标准曲线,得到线性回归方程,并分别检测 5 份拉莫三嗪、5 份卡马西平及 5 份单羟奥卡西平血

样,所得结果与本研究结果相差不大,重复性良好。

2.1.6 最低检测限确定结果 以信噪比 S/N=3 拉莫三嗪、卡马西平和单羟奥卡西平的最低检测限分别为 0.25、0.25、0.75 μg/mL。

2.2 方法学应用结果 在本院神经内科及儿科收集的规律服药癫痫患者中,检测结果大多处于正常血药浓度或较低血药浓度,很少出现不良反应(高于正常值)。当测得患者血药浓度低于或者超出治疗药物浓度时,告知临床医生改变用药策略,使得血药浓度回归到药物浓度治疗窗范围。

下面举例说明利用本文建立的方法监测血药浓度的例子。

某癫痫患者,男,16 岁,长期服用抗癫痫类药物拉莫三嗪,2020 年 10 月 8 日检测血药浓度为 5.19 μg/mL,降低服药剂量后 2021 年 1 月 9 日血药浓度达到 4.21 μg/mL,仍然控制在有效治疗浓度范围内,通过本文建立的方法对患者血药浓度的监测使医生和患者掌握血药浓度,使患者在服用较少剂量药物下仍达到有效治疗浓度范围,控制癫痫发作的同时,减少了不良反应。

某癫痫患者,女,28 岁,长期服用癫痫类药物拉莫三嗪(有效血药浓度范围为 3~15 μg/mL),2021 年 10 月 8 日检测血药浓度为 9.81 μg/mL(正常高值),降低服药剂量后 2021 年 11 月 11 日血药浓度达到 8.43 μg/mL,再次降低服药剂量后 2021 年 12 月 16 日血药浓度达到了 6.40 μg/mL,仍然控制在有效治疗浓度范围内。见表 2。

表 2 182 例服用拉莫三嗪、卡马西平及奥卡西平患者血药浓度监测结果(μg/mL)

用药方案	n	拉莫三嗪	卡马西平	单羟奥卡西平
拉莫三嗪	101	0.35~18.27	—	—
卡马西平	56	—	1.34~15.11	—
单羟奥卡西平	14	—	—	8.49~40.74
拉莫三嗪+卡马西平	6	1.23~11.48	1.58~9.64	—
拉莫三嗪+单羟奥卡西平	5	1.14~10.47	—	7.97~28.77
卡马西平+单羟奥卡西平	0	—	—	—
拉莫三嗪+卡马西平+单羟奥卡西平	0	—	—	—

注:—为未服用该药,未检测该药浓度。

3 讨 论

目前监测拉莫三嗪、卡马西平和单羟奥卡西平血药浓度的方法有高效液相色谱(HPLC)法、荧光偏振免疫(FPIA)法^[5]。FPIA 法需使用试剂盒,且我国常用的试剂盒为国外进口,有效期短,对于患者不多的医院,成本相对较高。笔者参考文献[6-7]建立了简便、准确的高效液相色谱外标法,可同时测定拉莫三嗪、卡马西平和单羟奥卡西平的血药浓度,具有成本低、选择性好、灵敏度高、精密度高等优点,适合于临

床常规监测这 3 种药物的血药浓度。
临床应用拉莫三嗪、卡马西平及奥卡西平治疗癫痫患者时常联合用药,其血药浓度与临床疗效相关,对其进行血药浓度监测对于提高疗效和减少不良反应有重要意义,也应在临床中推荐使用。此方法在本院经历了两年多的临床应用,当测得患者血药浓度低于或者超出治疗药物浓度时,告知临床医生改变用药策略,使得血药浓度回归到药物浓度治疗窗范围,实践证明本文提供的方法可行。(下转第 489 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.012

高迁移率族蛋白 B1 在宫颈癌中表达特点及临床意义的 Meta 分析*

张 睿,李 岚,周欢欢,辛天芳,朱正鹏[△]

湖北医药学院附属国药东风总医院病理科,湖北十堰 442008

摘 要:目的 通过 Meta 分析探讨不同临床病理参数宫颈癌患者的高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)表达情况。**方法** 计算机检索维普中文科技期刊全文(VIP)数据库、中国期刊网全文(CNKI)数据库、万方数据库、中国生物医学文献(CBM)数据库和 Pubmed、Embase、Cochrane、Web of Science 数据库中有关 HMGB1 在宫颈癌中表达的文献,以比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI)为效应指标,应用 STATA14.0 进行 Meta 分析,并对发表偏倚及敏感性分析进行检验。**结果** 纳入 25 篇病例对照研究文献,宫颈癌组 2 028 例,对照组 1 095 例。Meta 分析结果显示, HMGB1 在宫颈癌组织中阳性率远高于对照宫颈组织($OR=35.936, 95\%CI: 22.861\sim56.490, P<0.001$),并且宫颈癌患者 HMGB1 的阳性率在不同宫颈癌临床分期($OR=2.993, 95\%CI: 2.202\sim4.068, P<0.001$)、淋巴结转移($OR=4.379, 95\%CI: 3.091\sim6.205, P=0.001$)、肿瘤分化程度($OR=1.965, 95\%CI: 1.455\sim2.654, P<0.001$)及肿瘤浸润深度($OR=3.086, 95\%CI: 1.482\sim6.428, P=0.003$)宫颈癌组织中,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同肿瘤最大径宫颈癌肿瘤组织中 HMGB1 的阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与对照宫颈组织相比, HMGB1 在宫颈癌组织中高表达, HMGB1 可能在宫颈癌的发生、发展过程中发挥着重要作用。

关键词:宫颈癌; 高迁移率族蛋白 B1; Meta 分析; 病例对照
中图法分类号:R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)04-0484-06

Expression characteristics and clinical significance of high mobility group protein B1 in cervical cancer: a Meta-analysis*

ZHANG Rui, LI Lan, ZHOU Huanhuan, XIN Tianfang, ZHU Zhengpeng[△]
Department of Pathology, Sinopharm Dongfeng General Hospital,
Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China

Abstract:**Objective** Meta-analysis was conducted to investigate the expression of high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with cervical cancer with different clinicopathological parameters. **Methods** The computer was used to search VIP database, CNKI database, Wanfang database, CBM database, Pubmed, Embase, Cochrane and Web of Science. The literature about the expression of HMGB1 in cervical cancer in databases was analyzed by using odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) as the effect index. STATA14.0 software was used for Meta-analysis, and the publication bias and sensitivity analysis were tested. **Results** Twenty-five case-control studies were included, including 2 028 cases of cervical cancer and 1 095 cases of normal control. The results of Meta-analysis showed that the positive rate of HMGB1 in cervical cancer tissues was much higher than that in control cervical tissues ($OR=35.936, 95\%CI: 22.861\sim56.490, P<0.001$), the positive rate of HMGB1 in cervical cancer patients with different clinical stages ($OR=2.993, 95\%CI: 2.202\sim4.068, P<0.001$), lymph node metastasis ($OR=4.379, 95\%CI: 3.091\sim6.205, P<0.001$), tumor differentiation ($OR=1.965, 95\%CI: 1.455\sim2.654, P<0.001$) and the depth of tumor infiltrating muscle layer ($OR=3.086, 95\%CI: 1.482\sim6.428, P=0.003$) had significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference on the positive rate of HMGB1 in different maximum diameter cervical cancer tissues ($P>0.05$). **Conclusion** HMGB1 expressed highly in cervical cancer compared with control cervical tissues, and HMGB1 might play an important role in the occurrence and development of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; high mobility group protein B1; Meta-analysis; case control

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021F053);湖北省十堰市科学技术研究与开发项目计划(2021K70)。
作者简介:张睿,女,主管技师,主要从事病理学技术研究。 [△] 通信作者, E-mail:634196487@qq.com。

41(4):222-226.

[20] 李世荣,苏园园,黄颖珊. Hepsin 及 HMGB-1 在宫颈癌组织中的表达与侵袭性相关性分析[J]. 河北医学,2016,22(5):774-776.

[21] 李玛俊. 宫颈癌组织中 HMGB-1、PCNA 的表达变化特征分析[J]. 临床研究,2018,26(10):17-18.

[22] 胡冬至. HMGA1 在宫颈癌和宫颈上皮内瘤变中的表达及其意义[D]. 长沙:中南大学,2009.

[23] 郝权,杜晓琴,付欣,等. 高迁移率族蛋白 1 及晚期糖基化终产物受体在宫颈鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中华肿瘤杂志,2008,30(4):292-295.

[24] 官世红. 宫颈癌组织中 HMGB-1、PCNA 的表达变化及临床意义研究[J]. 大医生,2020,5(15):116-118.

[25] 高晗,宋晓玲,蔡鸿宁,等. 高迁移率族蛋白的表达与子宫颈鳞状细胞癌的关系[J]. 中国妇产科临床杂志,2016,17(2):164-166.

[26] 付欣,杜晓琴,郝权. 宫颈鳞癌组织高迁移率族蛋白 HMGB1 表达及其临床意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2008,15(5):357-359.

[27] 付方方. HMGA1 对宫颈癌增殖和淋巴结转移的作用及相关机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2018.

[28] 丁文清. 高迁移率族蛋白 B1 和增殖细胞核抗原在宫颈癌组织中的表达及其相关因素分析[J]. 中国当代医药,2016,23(5):50-52.

[29] XU Y, CHEN Z, ZHANG G, et al. HMGB(1) overexpression correlates with poor prognosis in early-stage squamous cervical cancer[J]. Tumor Biol, 2015, 36(11): 9039-9047.

[30] PANG X A, ZHANG Y, ZHANG S L. High-mobility group box 1 is overexpressed in cervical carcinoma and

promotes cell invasion and migration in vitro[J]. Oncology Reports, 2017, 37(2): 831-840.

[31] CHENG H, WANG W, ZHANG Y, et al. Expression levels and clinical significance of hepsin and HMGB1 proteins in cervical carcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 159-164.

[32] GOODWIN G H, SANDERS C, JOHNS E W. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids[J]. Eur J Biochem, 1973, 38(1): 14-19.

[33] REAG C M, CARY P D, CRANE-ROBINSON C, et al. Solution structure of a DNA-binding domain from HMGI[J]. Nucleic Acids Res, 1993, 21(15): 3427-3436.

[34] STROS M, STOKROVA J, THOMAS J O. DNA looping by the HMG-box domains of HMGI and modulation of DNA binding by the acidic C-terminal domain[J]. Nucleic Acids Res, 1994, 22(6): 1044-1051.

[35] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.

[36] POSER I, GOLOB M, BUETTNER R, et al. Upregulation of HMGI leads to melanoma inhibitory activity expression in malignant melanoma cells and contributes to their malignancy phenotype[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(8): 2991-2998.

[37] 朱芳,吴佳捷. 高迁移率族蛋白 B1 对宫颈癌细胞化疗治疗敏感性的影响及其机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(1): 14-21.

(收稿日期:2022-05-31 修回日期:2022-10-10)

(上接第 483 页)

本研究方法能够在短时间内同时测定拉莫三嗪、卡马西平和单羟奥卡西平的血药浓度,色谱峰分离度好,无内源性杂质干扰,分析快速、准确、简便,且样品处理简单,适用于临床血药浓度的检测和药物代谢动力学的研究。本院所收集的癫痫患者虽没有 3 种药物同时服用者,但所建立的方法可大大缩短不同药物血药浓度监测中前期冲洗柱子所用时间;此外,本方法为高效液相色谱外标法,检测准确、方便,且样本处理过程相对简便,为日常工作带来方便。

参考文献

[1] 徐善森,张妮,周敬凯,等. 高效液相色谱法测定人血浆中拉莫三嗪、奥卡西平及其代谢物浓度[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(12):1176-1179.

[2] GALANOPOLOU A S, BUCKMANSTER P S, STALEY

K J, et al. Identification of new epilepsy treatments: issues in preclinical methodology[J]. Epilepsia, 2002, 53(3): 571-582.

[3] FLESCH G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. Clin Drug Investig, 2004, 24(4): 185-203.

[4] PODELL M. Antiepileptic drug therapy and monitoring[J]. Top Companion Anim Med, 2013, 28(2): 59-66.

[5] 朱艺芳,华雯妍,张全英. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中拉莫三嗪的浓度研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(21):2137-2139.

[6] 王强,库丽. 反相高效液相色谱外标法测定卡马西平和茶碱的血药浓度[J]. 中国药业,2012,21(18):35-36.

[7] 张颖. 特殊类型癫痫患者 120 例应用拉莫三嗪的疗效分析[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(3):341-344.

(收稿日期:2022-05-04 修回日期:2022-10-20)