

RP-HPLC法同时测定人血清中拉莫三嗪、苯巴比妥、奥卡西平及其活性代谢物单羟基卡马西平的浓度

沈 芊*,王彦改,曾 红,王雪梅,闫素英(首都医科大学宣武医院药剂科,北京 100053)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1493-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.17

摘要 目的:建立同时测定人血清中拉莫三嗪(LTG)、苯巴比妥(PBB)、奥卡西平(OXC)及其活性代谢物单羟基卡马西平(MHD)浓度的方法。方法:血清采用二氯甲烷液-液萃取法处理后以反相高效液相色谱(RP-HPLC)法进样测定,色谱柱为Kromasil 100-C₁₈,流动相为水相(由0.5%三氟乙酸与14 mmol/L甲酸铵溶液按2:1体积比混合)-乙腈(76:24, V/V),流速为1.0 ml/min,柱温为常温,紫外检测波长为215 nm。结果:MHD、LTG、PBB和OXC血药浓度分别在0.40~80.35、0.41~81.10、0.45~90.00、0.39~78.80 μg/ml范围内线性关系良好(r 均 $>0.999\ 3$, $n=7$);提取回收率为54.09%~83.78%,方法回收率为93.83%~113.25%,各待测组分的日内、日间RSD均 $\leq 13.51\%$ 。其他常用药物不影响待测组分的测定。结论:本方法准确、灵敏、特异性强、测定时间短,可满足临床常规治疗药物监测的需要。

关键词 拉莫三嗪;奥卡西平;苯巴比妥;单羟基卡马西平;血药浓度;反相高效液相色谱法

Determination of Lamotrigine, Phenobarbital, Oxcarbazepine and Its Active Metabolite Monohydroxycarbazepin Concentrations in Human Serum by RP-HPLC

SHEN Qian, WANG Yangai, ZENG Hong, WANG Xuemei, YAN Suying (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of lamotrigine (LTG), Phenobarbital (PBB), oxcarbazepine (OXC) and its active metabolite monohydroxycarbazepine (MHD) in human serum. METHODS: Serum samples were extracted with dichloromethane by liquid-liquid extraction, and then determined by RP-HPLC. Kromasil 100-C₁₈ column was used with mobile phase consisted of acetonitrile (0.5% TFA and 14 mmol/L formic acid amine solution, 2:1, V/V)-acetonitrile (76:24, V/V) at flow rate of 1.0 ml/min. The column temperature was room temperature, and detection wavelength was set at 215 nm. RESULTS: The liner range of MHD, LTG, PBB and OXC were 0.40-80.35, 0.41-81.10, 0.45-90.00 and 0.39-78.80 μg/ml, respectively (all $r>0.999\ 3$, $n=7$). The extraction recovery was 54.09%-83.78%, and method recovery was 93.83%-113.25%. Both inter-day and intra-day RSDs were less than 13.51%. Other commonly used drugs didn't affect the determination of component to be measured. CONCLUSIONS: The method is accurate, sensitive and specific, and spend less time. It can meet the demand of clinical drug monitoring.

KEYWORDS Lamotrigine; Oxcarbazepine; Phenobarbital; Monohydroxycarbazepine; Drug concentration; RP-HPLC

奥卡西平(Oxcarbazepine, OXC)和拉莫三嗪(Lamotrigine, LTG)是目前国际公认的较好的新型抗癫痫药,苯巴比妥(Phenobarbital, PBB)是传统的一线抗癫痫药,其中奥卡西平在体内代谢成单羟基卡马西平(Monohydroxycarbazepine, MHD)发挥治疗作用。由于这些药物个体间差异大、有效血药浓度范围窄且存在药物间相互作用,血药浓度与治疗效果及药品不良反应存在相关性^[1],因此有必要进行血药浓度监测,从而更好地评价疗效或确定给药方案,以提高药物治疗水平。本研究建立了同时测定LTG、PBB、OXC及MHD血药浓度的方法,可用于临床常规治疗药物监测。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A型高效液相色谱仪,包括LC-20AD泵、SPD-20A紫外检测器、SIL-20AC进样器(日本岛津公司);FE20型pH计、XS205DU型十万分之一精密电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];GI-1型多用振荡器(北京电机厂);Biofuge pico高速离心机(德国贺利氏仪器公司);KQ-300E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

*主任药师,硕士。研究方向:老年药理学、临床药理学。电话:010-83198831。E-mail:shenqian-sq@163.com

LTG对照品(批号:100775-200401)、PBB对照品(批号:171222-201206)、OXC对照品(批号:100551-201102)均购自中国食品药品检定研究院;MHD对照品(南京康满林化工实业有限公司,批号:20130827,纯度:97%);香草醛、甲酸铵、三氟乙酸、二氯甲烷为分析纯,乙腈、甲醇为色谱纯;健康人空白血清由我院体检中心提供。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱:Kromasil 100-C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:水相(由0.5%三氟乙酸与14 mmol/L甲酸铵溶液按2:1体积比复合)-乙腈(76:24, V/V);流速:1.0 ml/min;柱温:常温;紫外检测波长:215 nm;进样量:10 μl。

2.2 溶液配制

分别准确称取LTG、PBB、OXC、MHD对照品各适量,置于同一10 ml量瓶中,用甲醇定容,即得对照品贮备液,其中4种对照品的质量浓度分别为LTG 1.622 mg/ml、PBB 1.800 mg/ml、OXC 1.576 mg/ml、MHD 1.607 mg/ml。使用时用甲醇稀释成适当浓度的工作液。

准确称取内标物香草醛8.7 mg,用甲醇定容至10 ml,得质量浓度为0.87 mg/ml的内标贮备液;精密量取内标贮备液适量,用甲醇稀释成质量浓度为87 μg/ml的内标溶液,置4℃冰

箱避光保存。

2.3 血清样品的处理

精密量取血清样品 0.5 ml 置于 1.5 ml 塑料离心管中,加入质量浓度为 87 μg/ml 的内标溶液 50 μl,振荡 30 s,加入二氯甲烷 700 μl,振荡 30 s,以离心半径为 12 cm、12 000 r/min 离心 5 min,吸取二氯甲烷溶液;常温下氮气吹干,以甲醇 100 μl 复溶后进样 10 μl 进行分析。

3 结果

3.1 方法专属性考察与干扰试验

取空白血清、空白血清加内标、空白血清加内标及对照品、含药血清各适量,按“2.3”项下方法处理,进样分析。在“2.1”项色谱条件下,内标、MHD、LTG、PBB 和 OXC 的出峰时间分别为 5.38、6.64、7.78、10.80、13.83 min;血清内源性物质和其他物质均不干扰样品和内标的测定,峰形良好。色谱见图 1。

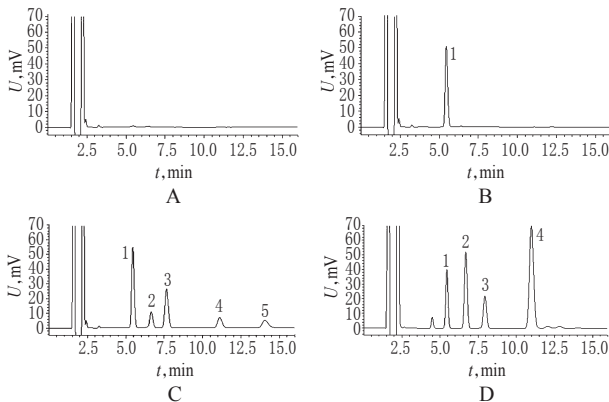


图 1 高效液相色谱图

A.空白血清;B.空白血清+内标;C.空白血清+内标+对照品;D.口服 OXC、LTG 和 PBB 后的血清样品;1.内标;2.MHD;3.LTG;4.PBB;5.OXC

Fig 1 HPLC chromatograms

A.blank serum; B.blank serum+internal standard; C.blank serum+internal standard+substance control; D.serum sample of patients after oral administration of OXC, LTG and PBB; 1.internal standard; 2.MHD; 3.LTG; 4.PBB; 5.OXC

为评价癫痫患者临床可能联合用药对样品测定的影响,分别取常用的抗癫痫药(硝西泮、地西泮、艾司唑仑、左乙拉西坦、卡马西平、苯妥英、氯硝西泮、丙戊酸、托吡酯、氟桂利嗪)、心血管系统药(比索洛尔、美托洛尔、氨氯地平、硝苯地平、福辛普利、贝那普利、辛伐他汀、阿托伐他汀、缬沙坦、氯沙坦)、降糖药(二甲双胍、阿卡波糖)及其他常用药(阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、西替利嗪、氯苯那敏、茶碱、氢氯噻嗪、替硝唑等)的对照液在“2.1”项色谱条件下进样测定,保留时间见表 1。结果表明,其他常用药不影响待测组分的测定。

3.2 标准曲线的制备

分别精密量取相应浓度的对照品工作液各 50 μl,置于 1.5 ml 离心管中,用氮气吹干;分别加入空白血清 0.5 ml 并摇匀,配制对照品血清系列,浓度分别为——MHD:0.40、2.01、10.05、20.09、40.18、60.26、80.35 μg/ml;LTG:0.41、2.03、10.14、20.28、40.55、60.83、81.10 μg/ml;PBB:0.45、2.25、11.25、22.50、45.00、67.50、90.00 μg/ml;OXC:0.39、1.97、9.85、19.70、39.40、59.10、78.80 μg/ml。按照“2.3”项下方法处理,并进行色谱分析。以对照品与内标峰面积比(y)为纵坐标,质量浓度(x)为横坐标,采用加权最小二乘法进行线性回归,得线性回归方程分别为: $y_{MHD}=25.957 6x_{MHD}-0.085 9$ ($r=0.999 7, n=7$)、 $y_{LTG}=$

表 1 常用药物的保留时间

Tab 1 Retention time of commonly used drugs

化合物	保留时间,min	化合物	保留时间,min
硝西泮	9.02	贝那普利	ND
地西泮	15.34	辛伐他汀	ND
艾司唑仑	16.03	阿托伐他汀	ND
左乙拉西坦	2.18	缬沙坦	17.75
卡马西平	27.31	氯沙坦	25.21
苯妥英	31.59	二甲双胍	30.49
氯硝西泮	38.34	阿卡波糖	ND
丙戊酸	ND	阿司匹林	7.96、14.24
托吡酯	31.17	对乙酰氨基酚	2.33
氟桂利嗪	ND	布洛芬	ND
比索洛尔	15.12	西替利嗪	ND
美托洛尔	6.94	氯苯那敏	4.17
氨氯地平	ND	茶碱	2.11
硝苯地平	ND	氢氯噻嗪	3.60
福辛普利	26.08	替硝唑	3.27

注:ND 为 40 min 内未检测到色谱峰。

Note: ND means undetected chromatogram peak within 40 min

$11.514 4x_{LTG}-0.137 8$ ($r=0.999 4, n=7$)、 $y_{PBB}=40.903 4x_{PBB}-0.061 4$ ($r=0.999 7, n=7$)、 $y_{OXC}=46.447 5x_{OXC}-0.172 1$ ($r=0.999 5, n=7$)。结果表明, MHD、LTG、PBB、OXC 的血药浓度分别在 0.40~80.35、0.41~81.10、0.45~90.00、0.39~78.80 μg/ml 范围内线性关系良好。

3.3 精密度试验

用空白血清分别配制含有 MHD、LTG、PBB、OXC 的高、中、低梯度质量浓度的质控样品,分别按照“2.3”项下方法处理后进行分析。第 1 天每个浓度点测定 5 份,其后 5 d 内测定 5 次,计算日内和日间精密度,结果见表 2。

表 2 日内及日间精密度试验结果(n=5)

Tab 2 Results of intra-day and inter-day precision tests (n=5)

对照品	加入质量浓度, μg/ml	日内实测值, μg/ml	RSD, %	日间实测值, μg/ml	RSD, %
MHD	2.0	2.08	3.42	1.82	12.73
	20.0	20.41	5.74	20.71	4.20
	60.0	65.58	4.55	58.61	4.70
LTG	2.0	2.23	2.84	1.87	7.99
	20.0	20.25	5.50	20.47	3.85
	60.0	65.43	4.41	58.69	5.00
PBB	2.0	2.41	2.56	1.98	13.08
	20.0	20.19	5.58	20.66	7.30
	60.0	64.74	3.74	59.19	2.01
OXC	2.0	1.97	2.89	2.03	13.51
	20.0	19.72	5.80	20.95	6.12
	60.0	62.89	7.77	61.26	3.38

3.4 回收率试验

用空白血样配制高、中、低(60、20、2 μg/ml)梯度质量浓度的质控样品各 5 份,按“2.3”项下方法处理分析,将测定的对照品峰面积与内标峰面积的比值代入回归方程,得出对照品的质量浓度,除以加入量即为方法回收率;另以甲醇配制相应浓度的对照品溶液,不经处理直接进样分析,分别记录对照品峰面积,以峰面积比计算提取回收率。方法回收率与提取回收率试验结果见表 3。

3.5 稳定性试验

用空白血清配制高、中、低(60、20、2 μg/ml)梯度质量浓度的质控样品各 8 份,1 份即刻按照“2.3”项下方法处理后室温放

置24 h后测定;3份分别于室温放置4、8、24 h后再按照“2.3”项下方法处理后测定;另外4份分别于-20℃条件下冻存1、4、7 d及经过3个冷冻-解冻循环后按照“2.3”项下方法处理后测定。室温放置稳定性试验结果见表4;-20℃冷冻放置稳定性试验结果见表5。

表3 方法回收率与提取回收率试验结果(n=5)

Tab 3 Results of method recovery and extraction recovery test (n=5)

对照品	加入质量浓度, μg/ml	方法回收率,%		提取回收率,%	
		回收率	RSD	回收率	RSD
MHD	2.0	93.83	11.20	63.31	2.19
	20.0	99.53	5.44	54.09	4.30
	60.0	106.16	6.18	59.43	3.73
LTG	2.0	94.08	7.52	71.57	3.20
	20.0	101.01	5.50	63.83	3.86
	60.0	106.66	6.10	71.71	6.02
PBB	2.0	113.25	13.53	72.51	4.35
	20.0	96.93	4.53	65.06	2.76
	60.0	103.29	4.08	69.68	6.66
OXC	2.0	97.00	8.81	81.43	7.41
	20.0	98.57	5.00	77.62	7.49
	60.0	106.74	6.16	83.78	7.70

表4 室温放置稳定性试验结果

Tab 4 Results of stability test at room temperature

对照品	加入质量浓度, μg/ml	回收率,%					RSD,	
		处理后室温放置24 h	4 h后	8 h后	24 h后	平均值	%	
MHD	2	100.39	104.21	97.58	110.31	103.12	5.34	
	20	95.47	101.57	98.36	106.73	100.53	4.80	
	60	101.63	102.17	101.95	103.03	102.20	0.59	
LTG	2	99.19	97.88	98.47	107.44	100.75	4.46	
	20	93.73	100.18	96.83	105.00	98.94	4.88	
	60	102.67	99.92	101.69	100.26	101.14	1.26	
PBB	2	102.05	97.64	99.01	111.87	102.64	6.26	
	20	89.99	100.68	104.75	121.05	104.12	12.38	
	60	97.79	102.53	100.38	112.85	103.39	6.38	
OXC	2	97.16	99.78	98.20	42.71	84.46	32.98	
	20	94.98	96.08	96.55	70.94	89.64	13.93	
	60	99.38	102.13	98.71	80.41	95.16	10.45	

表5 -20℃冷冻放置稳定性试验结果

Tab 5 Results of stability test at -20℃

对照品	加入质量浓度, μg/ml	平均回收率,%				RSD,	
		冷冻1 d后	冷冻4 d后	冷冻7 d后	冻融3次后	平均值	%
MHD	2	112.71	112.26	94.39	105.66	106.26	8.04
	20	109.54	109.65	102.94	101.03	105.79	4.22
	60	99.26	107.88	103.22	101.93	103.07	3.50
LTG	2	111.65	108.33	95.19	99.78	103.74	7.31
	20	110.18	108.02	102.39	103.81	106.10	3.41
	60	99.97	108.52	103.84	98.128	102.61	4.48
PBB	2	110.68	111.28	93.82	97.95	103.43	8.59
	20	109.16	105.39	106.64	104.81	106.50	1.81
	60	100.29	108.60	103.05	98.98	102.73	4.15
OXC	2	103.42	102.18	81.96	96.68	96.06	10.25
	20	98.71	108.60	96.26	99.56	100.78	5.35
	60	93.61	102.29	96.90	99.84	98.16	3.82

3.6 临床应用

应用本方法监测230例患者的血药浓度。其中,单用OXC 135例,单用LTG 65例,OXC+LTG 15例,OXC+PBB 5例,LTG+PBB 7例,OXC+LTG+PBB 3例。血药浓度监测结果见表6(表中,MHD的有效血药浓度范围为3~35 μg/ml,LTG

的有效血药浓度范围为3~14 μg/ml,PBB的有效血药浓度范围为15~40 μg/ml^[2]。230例患者均为服药达稳态后清晨服药前采血,故OXC浓度均低于最低检出限,表中不再列出)。

表6 血药浓度监测结果(例)

Tab 6 Monitoring results of plasma drug concentration (case)

项目	MHD	LTG	PBB
低于有效浓度范围	16	33	9
在有效浓度范围内	136	49	6
高于有效浓度范围	6	8	0
合计	158	90	15

4 讨论

传统的一线抗癫痫药苯妥英钠、PBB、卡马西平和丙戊酸常采用荧光偏振免疫测定法进行常规血药浓度监测,该方法是采用特定的试剂盒测定血清中的药物浓度,价格较贵且目前还未开发出测定LTG和OXC的试剂盒。因此,OXC和LTG等新型抗癫痫药物的血药浓度监测多采用HPLC法。HPLC法能将OXC与其活性代谢物MHD分离,专一性强、特异性高、结果准确。

癫痫的治疗以单药为首选,但对于有多种发作形式或难治性癫痫患者仍需联合用药。LTG与卡马西平或OXC联合使用是治疗症状性癫痫部分发作的首选联合用药之一。临床实践中也有将PBB与OXC或LTG联合使用的病例。为了日常监测方便,笔者参考文献[3-8]建立了同时测定LTG、MHD、PBB及OXC血药浓度的方法。

本研究曾尝试将不同比例的甲醇或乙腈分别与水、不同质量浓度的甲酸铵溶液、磷酸二氢钾溶液、三氟乙酸溶液组成流动相,但难以将LTG、MHD、PBB、OXC、内标及常用抗癫痫药完全分离。而将0.5%三氟乙酸与14 mmol/L甲酸铵溶液按2:1体积比构成流动相的水相,再与乙腈按照76:24的体积比构成流动相后,不仅可以将LTG、MHD、PBB、OXC及内标完全分离,且临床常用抗癫痫药、降脂药、降压药和降糖药也不干扰测定。

据文献报道,同时测定LTG、OXC和MHD常用的检测波长是240 nm和210 nm^[6,9]。本研究分别考察了215 nm和240 nm这两个波长条件下LTG、MHD、PBB、OXC的吸收情况,结果发现在215 nm波长处LTG、MHD、PBB、OXC的吸收强度是240 nm波长处的2~5倍,且无其他物质干扰,故将检测波长定为215 nm,提高了检测灵敏度。

朱雪萍等^[6]和林志燕等^[8]研究发现,LTG、OXC和MHD在常温放置4 h稳定。考虑到临床常规监测血药浓度时,血样在常温条件下放置的时间往往超过4 h,因此本研究继续考察了血样在常温放置8 h和24 h后的稳定性,发现LTG、MHD、PBB在室温放置24 h稳定,而OXC室温放置8 h稳定,但放置24 h后其浓度下降较多。因此,监测OXC的血药浓度时,血样应在8 h内测定,否则应及时冷冻保存。

本方法准确、灵敏、特异性强、测定时间较短,实现了LTG、MHD、PBB血药浓度的同时检测。不足之处是流动相中含有缓冲盐,试验结束后冲洗色谱系统的时间较不含缓冲盐流动相的冲洗时间稍长。本方法在我院经历了3个月的临床应用,临床医师可根据患者血药浓度测得结果及时调整给药方案,实践证明本方法是可行的。

参考文献

[1] Krasowski MD. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications[J]. *Pharmaceuticals*, 2010, 3 (6):1 909.

唑类抗真菌药物致药物性肝损伤50例分析^Δ

钟 皎*,裴泽军(无锡市第二人民医院/南京医科大学附属无锡第二医院药剂科,江苏 无锡 214002)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1496-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.18

摘要 目的:了解唑类抗真菌药物致药物性肝损伤的现状,探讨有效的防治措施,为临床安全、合理使用唑类抗真菌药物提供参考。方法:收集1989年1月—2014年12月我国公开发表的医药学期刊中有关唑类抗真菌药物致药物性肝损伤的个案报道,对唑类抗真菌药物致药物性肝损伤患者的年龄、性别、药品名称、用法用量、出现症状时间、转归等情况进行统计、分析。结果:共收集到相关文献36篇共50例个案报道,包括酮康唑致肝损伤29例(58%)、氟康唑致肝损伤9例(18%)、伊曲康唑致肝损伤8例(16%)、伏立康唑致肝损伤4例(8%)。药物性肝损伤患者的肝损伤与患者年龄、性别、用药疗程不相关,治愈率为88%。转归较差的患者6例(12%),其中4例经治疗无效死亡,2例因病情危重放弃治疗。因联合用药致药物性肝损伤的患者2例。结论:患者在服用唑类抗真菌药物时应定期检测肝功能和监测血药浓度,有条件时行基因检测,可降低肝损伤风险。确诊的药物性肝损伤患者应立即停药,及时进行退黄、降酶等保肝治疗或人工肝血浆置换、肝移植等手术治疗。

关键词 唑类抗真菌药物;药物性肝损伤;病例分析

Analysis of 50 Cases of Drug-induced Liver Injury Caused by Azole Antifungal Drug

ZHONG Jiao, PEI Zejun (Dept. of Pharmacy, Wuxi Second People's Hospital/The Affiliated Wuxi Second Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the situation of drug-induced liver injury caused by azole antifungal drug and discuss effective prevention and treatment measures, to provide reference for safe and rational use of azole antifungal drug in the clinic. METHODS: Drug-induced liver injury caused by azole antifungal drug were collected from published medical and pharmaceutical periodicals in China during Jan.1989-Dec. 2014, and then analyzed statistically in respects of patient's age and gender, drug name, usage and dosage, onset time, outcome, etc. RESULTS: A total of 36 literatures were collected, involving 50 cases. Drug-induced liver injury were not related to patient's age, gender and treatment duration with cure rate of 88%. There were 29 cases of ketoconazole-induced liver injury (58%), 9 cases of fluconazol-induced liver injury (18%), 8 cases of itraconazole-induced liver injury (16%) and 4 cases of voriconazole-induced liver injury (8%). There were 6 cases of poor outcome (12%), of which 4 patients died due to treatment failure and 2 patients gave up treatment because of critical condition. 2 patients suffered from drug-induced liver injury caused by drug combination. CONCLUSIONS: Regular liver function detection and drug concentration monitoring should be provided for the patients when they use azole antifungal drug, and gene detection should be conducted when available to reduce the risk of liver injury. The patients diagnosed as drug-induced liver injury should stop taking medicine immediately and receive supportive liver protection therapy as removing jaundice, enzyme reduction, artificial liver plasma exchange, liver transplantation and other surgery.

KEYWORDS Azole antifungal drug; Drug-induced liver injury; Case analysis

- [2] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.抗癫痫药物应用专家共识[J].中华神经科杂志,2011,44(1):56.
- [3] 王来成,王涛,韩强,等.RP-HPLC法测定人血浆中拉莫三嗪的浓度[J].中国药房,2011,22(10):887.
- [4] 杨洁,徐晓华,贺晴,等.癫痫儿童奥卡西平活性代谢物血药浓度监测与临床评价[J].南京医科大学学报:自然科学版,2010,30(10):1485.
- [5] 何益峰,程钢,周述香,等.高效液相色谱法测定人血浆中奥卡西平活性代谢物利卡西平的浓度[J].中南药学,2011,9(9):683.
- [6] 朱雪萍,陈晓萌,秦玉花,等.建立同时测定人血浆中拉莫三嗪和奥卡西平的HPLC法[J].中国药房,2013,24(6):526.
- [7] Saracino MA, Tallarico K, Raggi MA. Liquid chromatographic analysis of oxcarbazepine and its metabolites in plasma and saliva after a novel microextraction by packed sorbent procedure[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2010, 661(3):222.
- [8] 林志燕,刘海涛,舒扬,等.HPLC法同时测定血中拉莫三嗪、奥卡西平活性代谢物药物浓度及其在儿童癫痫中的应用[J].儿科药学杂志,2013,19(2):4.
- [9] Contin M, Mohamed S, Candela C, et al. Simultaneous HPLC-UV analysis of rufinamide, zonisamide, lamotrigine, oxcarbazepine monohydroxy derivative and felbamate in deproteinized plasma of patients with epilepsy [J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878(3/4):461.

^Δ 基金项目:无锡市医院管理中心2013年度医学科研药项目(No.YGZXY1301)

* 副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0510-68563496。E-mail: zhong112@126.com

(收稿日期:2015-05-02 修回日期:2016-01-04)

(编辑:李 劲)