

妊娠期妇女新型抗癫痫药的药物浓度监测研究进展[△]

罗宸婧^{1*}, 杨勇², 于锋^{1#} (1. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 南京 210009; 2. 四川省人民医院药学部, 成都 610072)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1140-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.38

摘要 目的: 了解妊娠期妇女新型抗癫痫药拉莫三嗪(LTG)、左乙拉西坦(LEV)、托吡酯(TPM)和奥卡西平(OXC)的药物浓度监测的研究进展。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 就LTG、LEV、TPM和OXC的药物浓度监测的研究进行归纳和总结。结果与结论: LTG、LEV、TPM和OXC在妊娠期的代谢率增加, 血药浓度显著下降, 部分患者癫痫发作频率增加, 产后血药浓度迅速恢复至正常水平, 但上述4种药物的具体变化情况存在差异, 且个体差异显著。LTG、LEV、TPM和OXC在妊娠期血药浓度的下降可能与葡萄糖酸化作用增强和肾清除率增加相关, 但显著的个体差异导致不能提前预测和预防。妊娠期血药浓度的下降不等于癫痫发作频率的增加, 规律的药物浓度监测给剂量调整提供了证据支持。虽然仍缺乏LTG、LEV、TPM和OXC大范围适用的妊娠期有效的血药浓度推荐范围, 仍建议在妊娠前获得癫痫患者血药浓度基线水平作为参考, 确定个体化的有效血药浓度范围, 妊娠各阶段至少各进行1次治疗药物的浓度监测, 若癫痫发作增加则应及时测定血药浓度并调整剂量; 产后1~2周进行治疗药物的浓度监测, 逐渐减量恢复至基线水平。

关键词 拉莫三嗪; 左乙拉西坦; 托吡酯; 奥卡西平; 妊娠期; 癫痫; 药动学; 药物浓度监测

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病, 我国女性的发病率约为3.45%^[1], 当妊娠期女性合并癫痫时, 控制癫痫发作与避免致畸风险非常重要。既往研究表明, 通过监测治疗药物调整药物剂量, 从而控制癫痫发作并降低对胎儿致畸风险是科学、有效的途径^[2]。新型抗癫痫药[如拉莫三嗪(LTG)、左乙拉西坦(LEV)、托吡酯(TPM)和奥卡西平(OXC)等]较传统抗癫痫药(如苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠和苯巴比妥等)的致畸性更低, 但妊娠期机体的药动学存在显著的个体差异, 妊娠期抗癫痫药的药动学改变并不意味着癫痫发作频率的增加^[3-4], 但血药浓度下降常伴随着发作频率的增加。Battino D等^[4]的研究纳入3 806例妊娠期癫痫患者, 结果显示癫痫症状恶化的占15.8%。妊娠期癫痫的控制情况直接影响着妊娠结局^[5], 了解妊娠期抗癫痫药的药动学改变特征并进行治疗药物的监测尤为重要。笔者查阅近年来国内外相关文献, 就新型抗癫痫药LTG、LEV、TPM和OXC的药物浓度监测研究进行归纳和总结, 以期为其在妊娠期的临床应用提供参考。

1 LTG

LTG是目前应用最广的广谱新型抗癫痫药^[6], 非妊娠期患者的药物监测浓度范围为3~14 μg/mL(晨间谷浓度), 实验室预警值为20 μg/mL^[7], 但由于个体差异, 该范围不等于治疗浓度范围。

Crystal CT等^[8]的研究监测了8例患者妊娠期第20、30、36周和产后2、12、30周(或相近周数)的LTG血药浓度和分娩时脐带血和母体的血药浓度。结果显示, 妊娠

期和分娩时的血药浓度与剂量比值(C/D)均低于产后水平, 其中2例患者的最小值出现在妊娠晚期, 2例患者在未调整剂量的情况下整个孕期C/D呈持续升高趋势, 但低于产后水平; 与妊娠前LTG血药浓度基线相比, 产后LTG血药浓度范围为70%基线值~6.4倍基线值; 产后4周的C/D为基线值的5倍。Franco V等^[9]监测的10例患者妊娠晚期LTG血药浓度比妊娠早期下降约20%, 其中5例患者产后LTG血药浓度为妊娠晚期的2.64倍。表明LTG在妊娠期血药浓度下降, 且下降幅度存在明显的个体差异。Tomson T等^[10]的研究也显示出这种个体差异, 患者产后LTG血药浓度较产前水平升高50%~70%。

妊娠期LTG血药浓度的下降可能与其代谢和排泄增加相关。LTG几乎全部通过5'-二磷酸葡萄糖苷酸转移酶(UGT1A4)与葡萄糖醛酸结合, 代谢为无药理活性的N-2葡萄糖醛酸结合物(2-N-GLUC)^[11]。Ohman I等^[12]的研究纳入17例使用LTG单药治疗癫痫的妊娠妇女, 将分娩1周后LTG及2-N-GLUC血药浓度作为基线, 获得了整个孕期和基线水平的12例患者作为A组, 只获得孕晚期和基线水平的5例患者作为B组, 比较LTG在妊娠期药动学改变。结果发现, A组患者的LTG剂量与血药浓度比值(D/C)的基线值为(66.5 ± 17.9)L, 孕晚期水平约为基线值的2.5倍; 2-N-GLUC和LTG血药浓度比(2-N-GLUC/LTG)的基线值为(0.349 ± 0.141), 孕晚期水平约为基线值的1.75倍。由此推断, LTG血药浓度在孕晚期明显下降, 2-N-GLUC/LTG的升高表明LTG血药浓度的下降可能与葡萄糖醛酸化代谢增加相关。Reimers A等^[13]监测了21例妊娠期妇女的血液、尿液中LTG和2-N-GLUC浓度, 与基线值(分娩4周后)相比, 妊娠8周时, LTG和2-N-GLUC浓度分别下降27%和38%, 之后2-N-GLUC/LTG逐渐升高, LTG血药浓度进一步下降; 妊娠32周时, 2-N-GLUC/LTG上升至基线水平的1.64

[△] 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.150200)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 028-87771932。E-mail: luochenjing622@163.com

通信作者: 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 028-87771932。E-mail: yufengcpu@163.com

倍,此时LTG的总清除率为 (3.7 ± 1.5) L/h,为基线值 $[(1.7 \pm 0.7)$ L/h]的2.18倍;LTG尿液含量与给药剂量比由基线水平 $(5.5 \pm 2.2)\%$ 减至 $(2.8 \pm 1.5)\%$,下降40%,2-N-GLUC尿液含量与给药剂量比由基线水平 $(65 \pm 18)\%$ 增加至 $(89 \pm 23)\%$,增加37%。由此推断,妊娠早期LTG和2-N-GLUC血药浓度的同步下降可能是由于肾血流量的增加导致;妊娠8周后,雌二醇相关的葡醛酸化作用越来越重要,导致LTG血药浓度的下降和2-N-GLUC/LTG的持续升高。Reisinger TL等^[14]的回顾性研究发现,LTG清除率较非妊娠期基线最高增加191%,多胎妊娠最高增加185%,而且无论是单药还是联合用药,妊娠期患者LTG的清除率均呈升高趋势,清除率增加直接导致LTG血药浓度的大幅降低。

妊娠期LTG的血药浓度总体呈下降趋势,若不及时调整剂量可能导致癫痫发作频率的增加。Fotopoulou C等^[15]的研究显示,LTG在妊娠期使用时需要增加250%剂量才能达到妊娠前的有效血药浓度,而产后2~3周血药浓度又快速恢复至妊娠前水平,故产后应及时减少剂量以避免毒副作用。此外,LTG血药浓度个体差异显著,推荐以妊娠前的LTG血药浓度作为基线来指导妊娠期和产后药物剂量的调整^[16]。妊娠期应每4周进行药物浓度监测,当低于基线水平时可增加剂量20%~25%;产后第1周或第2周进行药物浓度监测,当高于基线水平时可减少剂量20%~25%^[17],若不能恢复妊娠前基线,应密切观察患者癫痫控制情况,给予小剂量的缓慢调整。

2 LEV

LEV为用于成人和>4岁患儿的抗癫痫药,口服可完全吸收,血浆蛋白结合率较低,妊娠期血浆蛋白浓度的变化对LEV的血药浓度影响不大,口服给药后约33%的药物在血液中水解,约67%以原型从尿液排泄^[6,10]。

Reimers A等^[13]监测LEV在妊娠期患者的清除率后发现,使用LEV单药治疗的15例患者中,清除率增加的峰值出现在妊娠中期,为基线值的2.07倍,整个妊娠期的清除率均值为基线值的1.34倍,多胎妊娠患者最高升至2.24倍。多项研究显示,LEV的清除率在妊娠期的变化明显,血浆浓度至少比基线值低40%,在妊娠晚期降低更明显,但产后1周左右迅速恢复至正常水平^[18-20]。Garrity LC等^[21]报道了第1例使用LEV缓释制剂并在妊娠期间癫痫发作的病例,监测数据显示其血药浓度低于有效浓度。Cappellari AM等^[22]的研究也发现,LEV妊娠期清除率的增加导致血药浓度下降。由此可见,LEV血药浓度的下降与妊娠期清除率的增加相关,Aldaz A等^[23]的研究推荐,妊娠期LEV血药浓度参考范围为12~46 mg/L ($70 \sim 270 \mu\text{mol/L}$)。

LEV的妊娠期血浆浓度降低,在妊娠晚期下降尤为明显,其下降机制尚不确定,但可以肯定的是肾血流量的增加会导致LEV的排泄增加,血液中水解作用的增强可能也是导致其血药浓度下降的原因之一。

3 TPM

TPM的血浆蛋白结合率约为13%~17%,原型和代谢产物主要经肾排泄,健康人体内的TPM血药浓度个体差异较小,推荐范围为5~20 mg/L ($15 \sim 60 \mu\text{mol/L}$),血药浓度在2~10 mg/L时患者显示出良好的耐受性, ≥ 20 mg/L时患者的不良反应随之增多,甚至发生脑病^[12]。

Ohman I等^[24]监测了17例次的妊娠期患者TPM血药浓度,在获得妊娠期完整数据的10例患者中,妊娠中期和晚期TPM的D/C分别为 (67.5 ± 23.4) L和 (65.1 ± 30.4) L,明显高于基线值 (37.3 ± 15.9) L,而妊娠早期 $[(49.4 \pm 29.4)$ L]并没有明显升高;7例只获得妊娠晚期数据的患者的D/C为 (67.4 ± 27.5) L,比基线值 (38.8 ± 18.0) L升高了71.8%。Westin AA等^[25]的研究显示,妊娠中期和晚期TPM的C/D分别为 $(0.050 \pm 0.016) \mu\text{mol/L}$ 和 $(0.048 \pm 0.021) \mu\text{mol/L}$,较基线水平 $[(0.073 \pm 0.023) \mu\text{mol/L}]$ 分别降低30%和34%。Westin AA等^[19]的另一项研究也得出妊娠晚期患者C/D为基线值的50%的结论,且均存在显著的个体差异。

TPM在妊娠期药动学变化较大,剂量与血药浓度间的变化都表明有癫痫发作频率增加的可能,故治疗药物监测对癫痫控制非常重要。

4 OXC

前体药物OXC和其单羟基衍生物的抗惊厥作用主要是阻断了脑的电压依赖性钠离子通道。OXC口服后在体内几乎全部代谢为活性代谢产物10-单羟基奥卡西平(MHD)发挥药理作用,故OXC药物浓度监测通常是指监测MHD的血药浓度。MHD蛋白结合率约为40%,大部分通过葡糖醛酸化代谢后由肾排泄^[26]。

Petrenaitė V等^[27]的研究监测13例使用OXC的妊娠期患者的C/D,结果显示妊娠早、中、晚期的C/D分别下降为基线值的26.2%、36.5%和38.2%,MHD血药浓度下降;8例患者出现癫痫发作频率增加,其中7例发作频率甚至为基线值的2倍以上。Reisinger TL等^[14]的研究分析了20例妊娠期患者的OXC清除率,结果显示妊娠早、中、晚期的平均清除率分别为 (1.11 ± 0.45) 、 (2.33 ± 0.37) 、 (2.16 ± 0.68) ,分别比基线水平 (0.91 ± 0.23) 增加22%、156%和137%。Costoloni G等^[28]的研究也显示,患者妊娠期间的MHD血药浓度比产后基线水平至少下降36%。Reimers A^[29]的研究也表明,妊娠期患者OXC的血药浓度下降30%~40%。

由此可见,OXC和MHD在妊娠期的血药浓度均会显著下降,产后又迅速回升,癫痫发作频率增加可能与清除率的增加有直接关系。

5 新型抗癫痫药与传统抗癫痫药的比较

传统抗癫痫药由于其明确的致畸性,一般不推荐用于妊娠期癫痫患者的一线治疗,但在育龄妇女中仍广泛使用。若妊娠期患者必须使用该类药物,其药物浓度监测为预防不良反应发生的必须手段。既往研究表明,由于妊娠期患者特殊的生理变化,传统抗癫痫药的药动学特征也发生了显著变化,如丙戊酸钠在体内需经过包括

β氧化、细胞色素 P₄₅₀ (CYP) 代谢、葡糖醛酸化等代谢过程^[16], 妊娠期血浆蛋白结合率下降, 游离药物的浓度升高、清除率增加等导致妊娠晚期血药浓度明显下降^[30-31]。Johnson EL 等^[32]的研究发现, 妊娠期患者卡马西平清除率无明显变化, 与之前的研究结果一致, 但妊娠晚期卡马西平的游离分数从基线值的 23% 上升至 32%; 苯妥英钠在妊娠期患者的血药浓度下降 60%~70%, 通常伴随着癫痫发作频率的增加, 产后 12 周内可恢复至孕前基线水平^[33]。

新型抗癫痫药作为妊娠期癫痫的一线用药, 临床应用广泛, 其致畸性较传统抗癫痫药低, 两者的药动学特征在妊娠期均会发生变化。治疗药物的监测结果表明, 抗癫痫药物在妊娠期血药浓度较非妊娠期均有不同程度下降且个体差异较大, 故妊娠期无论使用哪种抗癫痫药, 均应进行治疗药物的浓度监测。

6 结语

综上所述, LTG、LEV、TPM 和 OXC 在妊娠期的代谢率增加, 血药浓度呈显著下降, 部分患者癫痫发作频率增加, 产后血药浓度可迅速恢复至正常水平, 但上述 4 种药物的具体变化情况存在差异, 且个体差异显著。LTG、LEV、TPM 和 OXC 在妊娠期血药浓度的下降可能与葡糖醛酸化作用增强和肾清除率增加相关, 但显著的个体差异导致不能提前预测和预防。妊娠期血药浓度的下降不等于癫痫发作频率的增加, 规律的药物浓度监测给剂量调整提供了证据支持。虽然仍缺乏 LTG、LEV、TPM 和 OXC 大范围适用的妊娠期有效的血药浓度推荐范围, 仍建议在妊娠前获得癫痫患者血药浓度基线水平作为参考, 确定个体化的有效血药浓度范围, 妊娠各阶段至少各进行 1 次治疗药物的浓度监测, 若癫痫发作增加则应及时测定血药浓度并调整剂量; 产后 1~2 周进行治疗药物的浓度监测, 逐渐减量恢复至基线水平。

参考文献

- [1] Gu L, Liang B, Chen Q, *et al.* Prevalence of epilepsy in the people's republic of china: a systematic review[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1/2):195-205.
- [2] Pirie DA, AI Wattar BH, Pirie AM, *et al.* Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 172(1):26-31.
- [3] Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(5):85-88.
- [4] Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, *et al.* Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(9):1621-1627.
- [5] Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, *et al.* Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy: a matter of importance for the baby?[J]. *J Neurol*, 2013, 260(2):484-488.
- [6] Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12(6):707-717
- [7] Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, *et al.* AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2011, 44(6):195-235
- [8] Crystal CT, Klein AM, Perel JM, *et al.* Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(11):1240-1247.
- [9] Franco V, Mazzucchelli I, Gatti G, *et al.* Changes in lamotrigine pharmacokinetics during pregnancy and the puerperium[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(4):544-547.
- [10] Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3):405-414.
- [11] Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites[J]. *Seizure*, 2008, 17(2):199-202.
- [12] Ohman I, Beck O, Vitols S, *et al.* Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(6):1075-1080.
- [13] Reimers A, Helde G, Brathen G, *et al.* Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol[J]. *Epilepsy Res*, 2011, 94(3):198-205.
- [14] Reisinger TL, Newman M, Loring DW, *et al.* Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(1):13-18.
- [15] Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, *et al.* Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 85(1):60-64.
- [16] Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(2):244-255.
- [17] Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126(1):1-4.
- [18] Tomson T, Palm R, Källén K, *et al.* Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(6):1111-1116.
- [19] Westin AA, Reimers A, Helde G, *et al.* Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after

抗帕金森病药物的研究进展

王丽云*,刘丽星,吕海军,付德才*(河北科技大学化学与制药工程学院,石家庄 050018)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1143-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.39

摘要 目的:了解抗帕金森病(PD)药物的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就抗PD的临床治疗药物、新型药物及候选药物的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:左旋多巴(L-DOPA)类制剂为治疗PD最有效的药物,长期应用L-DOPA类制剂会出现严重的运动并发症。多巴胺受体激动药以选择性高、半衰期长、具有神经保护作用等优势,用于单独治疗早期PD或辅助L-DOPA治疗晚期PD,可推迟或缓解运动并发症的发生,是治疗PD的一线药物。抗PD新型药物的作用靶点主要为 α -肾上腺素受体、5-羟色胺(5-HT)受体、腺苷A2A受体和谷氨酸受体。作用于5-HT受体的匹莫范色林在治疗PD精神异常方面有效且耐受性好;单胺氧化酶-B抑制剂沙芬酰胺, α -肾上腺素受体拮抗药菲帕麦唑,5-HT受体激动药候选药物SUNN4057、F15599,腺苷A2A受体拮抗药伊曲茶碱及候选药物SYNN15,谷氨酸受体拮抗药候选药物ADS-5102、ADX48621等均可辅助L-DOPA显著改善晚期PD患者的运动症状,为PD治疗提供了新的选择。

关键词 抗帕金森病药物;左旋多巴;运动症状;精神障碍;药物靶点

帕金森病(PD)是一种老年人常见的中枢神经系统变性疾病,临床主要表现为静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓和姿势步态异常等运动症状,以及麻木疼痛、嗅觉障碍、睡眠紊乱和焦虑抑郁等非运动症状,是排名第二的严重影响人类健康的神经退行性疾病,其发病率约为0.3%,且患者的发病率随年龄增长而迅速升高,65岁以上人群的发病率为1%~2%,85岁以上人群为3%~5%^[1]。目前,我国PD患者约有200余万例,约占全球PD

患者的50%。随着我国人口的老龄化趋势加剧,PD患者例数将会持续增长并长期维持在较高状态。目前,尚未发现完全逆转和治愈PD的确切方法,主要治疗策略为对症治疗,治疗的重点内容为提高临床疗效、减少并发症的发生、延缓PD进程。笔者查阅近年来国内外相关文献,就抗PD的临床治疗药物、新型药物及候选药物的研究进展进行归纳和总结。

1 抗PD药物的分类

- pregnancy[J]. *Seizure*, 2008, 17(2): 192-198.
- [20] Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(10): 1692-1695.
- [21] Garrity LC, Turner M, Standridge SM. Increased levetiracetam clearance associated with a breakthrough seizure in a pregnant patient receiving once/day extended-release levetiracetam[J]. *Pharmacother*, 2014, 34(7): 128-132.
- [22] Cappellari AM, Cattaneo D, Clementi E, et al. Increased levetiracetam clearance and breakthrough seizure in a pregnant patient successfully handled by intensive therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(3): 285-287.
- [23] Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, et al. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs[J]. *Farm Hosp*, 2011, 35(6): 326-339.
- [24] Ohman I, Sabers A, de Flon P, et al. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 87(2/3): 124-129.
- [25] Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, et al. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 480-485.
- [26] Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(8): 627-645.
- [27] Petrenaitė V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 84(2/3): 245-249.
- [28] Costoloni G, Pierantozzi E, Goracci A, et al. Mood stabilisers and pregnancy outcomes: a review[J]. *Psychiatr Pol*, 2014, 48(5): 865-887.
- [29] Reimers A. New antiepileptic drugs and women[J]. *Seizure*, 2014, 23(8): 585-591.
- [30] Philbert A, Pedersen B, Dam M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breast milk[J]. *Acta Neurol Scand*, 1985, 72(5): 460-463.
- [31] Koerner M, Yerby M, Friel P, et al. Valproic acid disposition and protein binding in pregnancy[J]. *Ther Drug Monit*, 1989, 11(3): 228-230.
- [32] Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, doi: 10.1016/j.yebep.2014.02.011.
- [33] Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2008, doi: 10.1016/S0074-7742(08)00013-5.

*硕士研究生。研究方向:药物化学。电话:0311-88632256。E-mail: 18633022043@163.com

#通信作者:教授,博士后。研究方向:药物化学。电话:0311-88632256。E-mail: dc6310@sina.com

(收稿日期:2016-07-12 修回日期:2016-09-22)

(编辑:陶婷婷)