

# HPLC法测定人血浆中拉莫三嗪的浓度及其影响因素研究

宋霞<sup>1\*</sup>, 张建隆<sup>2</sup>, 邱雯<sup>1#</sup>(1. 兰州大学第二医院药学部, 兰州 730030; 2. 天水市第一人民医院药剂科, 甘肃天水 741000)

中图分类号 R969.1; R971<sup>+</sup>.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0533-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.19

**摘要** 目的: 建立测定人血浆中拉莫三嗪(LTG)浓度的方法, 分析LTG血药浓度的相关影响因素。方法: 血浆样品以甲醇处理后采用高效液相色谱(HPLC)法进行测定, 其中内标为氯霉素, 流动相为乙腈-磷酸盐缓冲液(30:70), 色谱柱为Luna C<sub>18</sub>, 流速为1 ml/min, 检测波长为306 nm。对收集的病例进行分组, 应用逐步回归法分析影响LTG血药浓度的各类因素; 应用相关分析法分析不同组别中的影响因素。结果: 拉莫三嗪的血药浓度在0.5~20.0 μg/ml范围内线性关系良好( $r=0.999\ 5$ ), 最低检测限为0.5 μg/ml; 低、中、高3种质量浓度的平均方法回收率分别为(94.39±1.57)%、(95.57±2.22)%、(91.81±2.11)%; LTG血药浓度与LTG给药剂量、联用丙戊酸(VPA)呈正相关( $r$ 分别为0.641 7、2.568 0,  $P<0.05$ ), 与联用苯巴比妥(PB)呈负相关( $r=-2.048\ 2$ ,  $P<0.05$ ); 性别、年龄及体质量与其不存在显著的相关关系( $P>0.05$ )。结论: 本试验建立的HPLC法操作简便、快捷、回收率高、精密度好, 适用于临床上常规监测LTG的血药浓度; LTG血药浓度可受LTG给药剂量、联合应用VPA及PB等因素的影响, 因此在临床有必要开展其血药浓度监测, 实行个体化给药。

**关键词** 高效液相色谱法; 拉莫三嗪; 血药浓度; 个体化给药

**Determination of Lamotrigine Concentration in Human Plasma by HPLC and Study on Its Influencing Factors**  
SONG Xia<sup>1</sup>, ZHANG Jian-long<sup>2</sup>, QIU Wen<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tianshui First People's Hospital, Gansu Tianshui 741000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the determination of lamotrigine (LTG) concentration in human plasma, to analyze the influential factors of plasma concentration of LTG. METHODS: After treated with methanol, the plasma sample was determined by HPLC using chloramphenicol as internal standard. The determination was performed on Luna C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of acetonitrile-phosphate buffer (30:70) at the flow rate of 1ml/min. The detection wavelength was set at 306 nm. The collected cases were divided into groups, and stepwise regression method was used to analyze the influential factors of plasma concentration of LTG; correlation analysis method was adopted to investigate influential factors in different groups. RESULTS: The linear range of LTG were 0.5-20.0 μg/ml ( $r=0.999\ 5$ ). The lowest limit of detection was 0.5 μg/ml. Average recoveries were (94.39±1.57)%, (95.57±2.22)% and (91.81±2.11)% at low, medium and high concentrations, respectively; plasma concentration of LTG had a positive correction with LTG dose ( $r=0.641\ 7$ ,  $P<0.05$ ) and co-medication with VPA ( $r=2.568\ 0$ ,  $P<0.05$ ) and a negative correction with the co-medication with PB ( $r=-2.048\ 2$ ,  $P<0.05$ ); while there was no correction with the sex, age and weight ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: HPLC method is proved to be simple and rapid with high recovery and precision, and suitable for the plasma concentration monitoring of LTG. LTG dose, co-medication with VPA or PB significantly influence plasma concentration of LTG, therefore, it is necessary to carry out plasma concentration monitoring and implement individualized administration.

**KEYWORDS** HPLC; Lamotrigine; Plasma concentration; Individualized administration

差别。另合并用药的相互作用、年龄、体质量, 患者生活习惯及肝肾功能也会影响其血液浓度<sup>[5]</sup>。

## 参考文献

- [1] Jolanta M, Siller-Matula, Katrin Haberl, et al. The effect of antiplatelet drugs clopidogrel and aspirin is less immediately after stent implantation [J]. *Thrombosis Research*, 2009, 123(6): 874.
- [2] Zydus Research Centre, Bioanalytical and DMPK Department, Sarkhej-Bavla N.H. Estimation of carboxylic acid metabolite of clopidogrel in Wistar rat plasma by HPLC and its application to a pharmacokinetic study[J]. *Journal*

*of Chromatography B*, 2005, 25(821): 173.

- [3] Robinson A, Hilis J, Neal C, et al. The validation of a bio-analytical method for the determination of clopidogrel in human plasma[J]. *Journal of Chromatography B*, 2007, 27(848): 344.
- [4] Bahrami G, Mohammadi M, Sisakhtnezhad S, et al. High-performance liquid chromatographic determination of inactive carboxylic acid metabolite of clopidogrel in human serum: application to a bioequivalence study[J]. *Journal of Chromatography B*, 2008, 28(864): 168.
- [5] Zhou HM, Meng S, Zhao J, et al. Influence of genetic and non-genetic factors on the plasma concentrations of the clopidogrel metabolite (SR26334) among Chinese patients [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2013, 416(1): 50.

(收稿日期: 2013-08-27 修回日期: 2013-11-20)

\*药师, 硕士。研究方向: 药物新剂型与临床药学。电话: 0931-8942753。E-mail: qiueyisongxia@163.com

#通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 0931-8942496。E-mail: qiuwenmm@sina.com

癫痫是脑部神经元突发性异常放电,导致短暂的大脑功能障碍的一种常见的神经系统慢性发作性疾病。药物治疗是治疗癫痫的首选方法,对大约70%的癫痫患者治疗有效。但传统抗癫痫药(如丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、扑痫酮、乙琥胺)耐受性问题严重,不良反应较多,因而近十几年来已有不少新型抗癫痫药问世。拉莫三嗪(Lamotrigine, LTG)是一种新型抗癫痫药,是封闭电压应用依从性的钠离子高通道阻滞药,主要通过抑制神经元释放病理性谷氨酸递质而发挥抗癫痫(EP)作用,具有广泛的抗癫痫谱,对多种类型的发作均有效。由于LTG适用人群广、药动学个体差异大,有必要对LTG用药患者进行治疗药物监测,以促进LTG合理应用及个体化用药方案的调整。本文建立了HPLC法测定LTG血药浓度,并收集我院癫痫患者LTG治疗药物监测情况进行相关分析。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Agilent 1100型HPLC仪,包括G1315A型二元泵、G1315B型二极管阵列检测器、G2170AA型色谱工作站(美国安捷伦公司);GENIUS电子天平(德国赛多利斯集团);TGL-16GB小型通用离心机(上海安亭科学仪器厂制造)。

### 1.2 药品与试剂

拉莫三嗪对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100775-200401);内标:氯霉素对照品(上海申药股份有限公司,批号:941203);卡马西平对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100142-199503);苯妥英钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100210-200401);苯巴比妥(PB)对照品(国家麻醉品实验室,批号:1222-9602);地西洋对照品(国家麻醉品实验室,批号:1230-9601);氯硝西洋对照品(中国食品药品检定研究院,批号:1227-9701)。对照品均为含量测定用。甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为纯化水。

### 1.3 资料来源

2012年7月—2013年6月在我院癫痫中心、神经内科、神经外科诊治并进行LTG治疗药物监测的患者320例次,收集患者性别、年龄、体质量、LTG维持剂量、末次服药时间、取血时间、合并用药的药物和剂量等信息。

## 2 方法与结果

### 2.1 HPLC含量测定方法的建立

2.1.1 色谱条件:色谱柱为Luna C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-磷酸盐缓冲液(0.02 mol/l磷酸二氢钾, 1 mol/l氢氧化钠调节pH至6.0, 30:70, V/V);流速为1.0 ml/min;进样量为20 μl;柱温为30℃;检测波长为306 nm。在该色谱条件下,拉莫三嗪与氯霉素的保留时间分别为7.48、11.73 min, 色谱见图1。

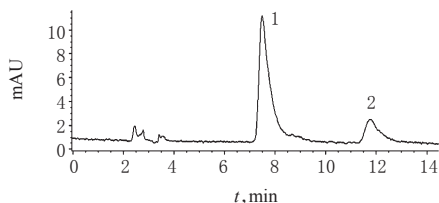


图1 对照品高效液相色谱图

1.拉莫三嗪;2.氯霉素

Fig 1 HPLC chromatograms of standard control

1. lamotrigine; 2. chloramphenicol

2.1.2 标准溶液的配制:准确称取LTG对照品10.8 mg,置于10 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容,得1.08 mg/ml LTG储备液。将LTG储备液用甲醇稀释,配制质量浓度分别为4.0、8.0、16.0、40.0、64.0、80.0、96.0、128.0、160.0 μg/ml的LTG标准溶液,将储备液与标准溶液于4℃下保存。

2.1.3 内标溶液的配制:准确称取氯霉素对照品10.0 mg,置100 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容,得100 μg/ml的内标溶液,于4℃下保存。

2.1.4 血浆样品的处理及测定:精密吸取血浆样品200 μl,置1.5 ml离心管中,加入甲醇25 μl及内标溶液25 μl,涡旋混匀30 s后加入300 μl甲醇沉淀,涡旋混匀1 min,以离心半径为8 cm、10 000 r/min离心10 min,取上清液经0.22 μm滤膜过滤,取滤液20 μl进样。

2.1.5 专属性考察:取空白血浆200 μl,按“2.1.4”项下方法操作,取上清液20 μl进样分析,得到空白血浆色谱图2A。将空白血浆和拉莫三嗪与氯霉素对照品混合,按“2.1.4”项下方法操作,取上清液20 μl进样分析,得到样品溶液色谱图2B。如图2所示,在该色谱条件下,血浆中的内源性物质对拉莫三嗪的测定无影响。

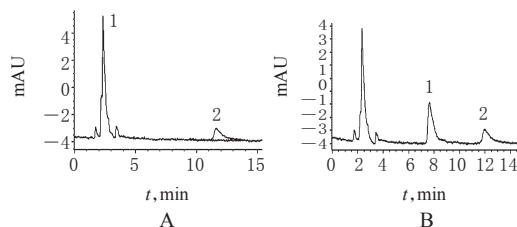


图2 血浆样品高效液相色谱图

A.空白血浆;B.血浆样品;1.拉莫三嗪;2.氯霉素

Fig 2 HPLC chromatograms of plasma samples

A. blank plasma; B. plasma samples; 1. lamotrigine; 2. chloramphenicol

2.1.6 线性关系考察:精密吸取空白血浆200 μl共9份,置于1.5 ml离心管中,分别加入不同质量浓度的LTG标准溶液25 μl及内标溶液25 μl,涡旋混匀30 s,使LTG血药浓度分别相当于0.5、1.0、2.0、5.0、8.0、10.0、12.0、16.0、20.0 μg/ml。分别加入甲醇300 μl沉淀,涡旋混匀1 min,以离心半径8 cm、10 000 r/min离心10 min,取上清液经0.22 μm滤膜滤过,取滤液20 μl进样测定,记录色谱。以LTG系列溶液的峰面积(A<sub>s</sub>)和内标峰面积(A<sub>i</sub>)之比(y)为纵坐标、LTG质量浓度(x)为横坐标进行线性回归,得回归方程:y=0.173 6x+0.014 7(r=0.999 5, n=9)。结果表明,LTG血药浓度在0.5~20 μg/ml范围内线性关系良好。

2.1.7 回收率与精密密度试验:分别于200 μl空白血浆中加入低、中、高3种质量浓度的LTG标准溶液20 μl,涡旋混匀30 s,使血药浓度分别相当于1.0、10.0、20.0 μg/ml,按“2.1.4”项下方法处理并测定。以LTG血药浓度测得量与加入量之比计算方法回收率。以同日内测得的LTG浓度计算日内精密密度,以1周内6次测定的LTG浓度计算日间精密密度,详见表1。

表1 回收率与精密密度试验结果( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Tab 1 Results of recovery and precision tests( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

加入量, μg/ml	测得量, μg/ml	回收率, %	日内RSD, %	日间RSD, %
1.0	0.943 9	94.39 ± 1.57	1.66	2.16
10.0	9.657 3	95.57 ± 2.22	2.30	2.42
20.0	18.362 6	91.81 ± 2.11	1.15	2.34

2.1.8 重复性试验:按“2.1.4”项样品制备方法制备同浓度样品8份,按并依法测定LTG浓度。结果,样品中LTG平均含量的RSD为1.89%,表明该法重复性良好。

2.1.9 干扰性试验:取临床常用的抗癫痫药卡马西平、PB、苯妥英钠、地西洋、氯硝西洋对照品适量,分别配制10.0 μg/ml的供试溶液,同时将上述所有对照品溶液与拉莫三嗪混合,按“2.1.1”项下色谱条件进样。结果表明,卡马西平、PB、苯妥英钠、地西洋、氯硝西洋对拉莫三嗪的测定均不产生干扰。另外,丙戊酸(VPA)分子结构中缺乏特征的紫外光谱吸收,用高效液相色谱法不能直接测定,因此,在本试验条件下,VPA对拉莫三嗪的测定无影响。

## 2.2 LTG血药浓度相关结果分析

2.2.1 样品采集:测定稳态时LTG的血药谷浓度。患者于下一次服药前抽取全血2~3 ml,置于普通采血管中,以离心半径为8 cm、4 000 r/min于室温离心10 min,于-20℃冰箱保存待测。

2.2.2 分组及统计方法:将搜集的320例病例,按照LTG单用及联用分为3组:单用LTG组、LTG+VPA组、LTG+PB组,依次定义为1、2、3组。结果采用SPSS软件进行统计分析。应用逐步回归分析法评价分析影响LTG血药浓度的各类因素;用相关分析论证LTG与VPA以及PB之间的相互作用。

2.2.3 人群分布特征:2012年7月—2013年6月我院LTG血药浓度监测患者总人数为320例。其中男性158例,女性162例,男女性别比例为0.98:1;17~45岁患者中女性居多,1~16岁患者中男性所占比例大。从患者年龄看,1~16岁患者占52.5%,儿童为我院LTG血药浓度监测患者中所占比例最大的人群;17~45岁青壮年患者占35.31%,属于第二主体人群;46~75岁中老年患者所占比例最小,见表2。

表2 监测患者人群性别与年龄分布(例)

Tab 2 Population sex and age distribution of monitored patients(case)

年龄,岁	1组		2组		3组		合计		男女性别比例	各年龄段所占比例,%
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性		
1~16	42	27	52	35	4	8	98	70	1.4:1	52.50
17~45	12	44	27	29	0	1	39	74	0.53:1	35.31
46~75	13	11	8	7	0	0	21	18	1.17:1	12.19
合计	67	82	87	71	4	9	158	162	0.98:1	
总计	149		158		13		320			

2.2.4 LTG血药浓度的影响因素:整理320例血浆样本中LTG的含量及其可能的相关因素:性别、年龄、体质量、LTG给药剂量(mg/kg)、治疗组类别(1组:LTG单药治疗组;2组:LTG+VPA联合治疗组;3组:LTG+PB联合治疗组)输入统计学软件以通过逐步回归分析法逐步剔除或筛选影响LTG血药浓度的因素(检验水平为0.05)。结果显示,LTG给药剂量、联用VPA、联用PB可显著影响LTG血药浓度( $P<0.05$ ),性别、年龄、体质量则与其不存在显著性的相关关系( $P>0.05$ )(见表3)。将影响因素LTG给药剂量、联用VPA、联用PB分别设定为自变量 $x_1$ 、 $x_2$ 、 $x_3$ ,LTG血药浓度设为因变量 $y$ ,得逐步回归方程为: $y=0.6417x_1+2.5698x_2-2.0482x_3-0.2078$ ;经方差分析, $P<0.01$ 。由此方程可知,LTG血药浓度与LTG给药剂量、VPA的影响呈正相关,与PB的影响呈负相关。即增大LTG给药剂量或加用VPA可提高LTG的血浆水平,加用PB则能降低其血浆水平。

2.2.5 联合应用其他抗癫痫药对LTG血药浓度的影响:各组

表3 影响LTG血药浓度的因素分析( $n=320$ )

Tab 3 Analysis of influential factors of plasma concentration of LTG( $n=320$ )

因素	$\bar{x} \pm s$	部分回归系数	$P$
性别	0.50±0.320 9	0.331 5	0.302 3
年龄,岁	20.92±0.013 0	-0.001 3	0.921 8
体质量,kg	45.76±0.011 8	0.020 4	0.083 7
LTG剂量,mg/kg	3.17±0.098 4	0.641 7	$2.82 \times 10^{-10}$
治疗组类别			
1组:LTG单药治疗组	0.465 6±0.499 6	0	NUM
2组:LTG+VPA联合治疗组	0.493 8±0.328 4	2.568 0	$8.01 \times 10^{-14}$
3组:LTG+PB联合治疗组	0.040 6±0.847 5	-2.048 2	0.016 2

一般资料及药物剂量与血药浓度比较见表4。2组VPA剂量范围为1.85~58.33 mg/(kg·d);3组PB剂量范围为1.19~5.29 mg/(kg·d)。其中PB联合治疗组的拉莫三嗪血药浓度 $[(0.8 \pm 0.92) \mu\text{g/ml}] < \text{LTG单药治疗组} [(3.02 \pm 2.55) \mu\text{g/ml}] < \text{VPA联合治疗组} [(5.37 \pm 3.47) \mu\text{g/ml}]$ 。应用方差分析法比较3组血药浓度,得到 $F$ 值为0.019 0, $P<0.01$ ,表明各治疗组间拉莫三嗪的血药浓度存在着极显著的差异。

表4 血浆样本中拉莫三嗪的血药浓度( $\bar{x} \pm s, n=320$ )

Tab 4 Plasma concentrations of LTG in plasma samples ( $\bar{x} \pm s, n=320$ )

组别	例数	平均年龄,岁	平均体质量,kg	LTG平均维持剂量,mg/(kg·d)	LTG平均血药浓度,μg/ml
1组	149	23.32±17.08	47.1±18.16	3.27±1.97	3.02±2.55
2组	158	19.73±15.95	46.3±20.21	3.03±1.65	5.37±3.47
3组	13	7.85±5.27	23.81±10.98	3.66±2.06	0.8±0.92

## 2.3 不同组别中药物因素与LTG血药浓度的相关性分析

2.3.1 LTG单药治疗组:LTG给药剂量与LTG血药浓度的相关性:采用Pearson相关分析,对LTG给药剂量与LTG血药浓度之间的相互关系进行分析。结果表明, $r=0.119, P>0.01$ 。散点图显示,LTG血药浓度随着剂量的增加有上升趋势,但无统计学意义,见图3。

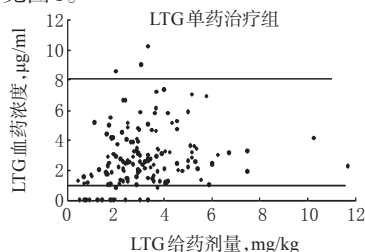


图3 LTG给药剂量与LTG血药浓度的相关性散点图

Fig 3 The scatter diagram of LTG dose and LTG plasma concentration

2.3.2 LTG与VPA联合治疗组:(1)LTG给药剂量与LTG血药浓度的相关性。对LTG给药剂量与LTG血药浓度之间的相互关系进行分析,结果 $r=0.536, P<0.01$ ,表明LTG血药浓度与LTG给药剂量具有显著的正相关关系。散点图显示,LTG血药浓度随着LTG给药剂量的增加而增加,见图4。(2)VPA给药剂量与LTG血药浓度的相关性。对VPA给药剂量与LTG血药浓度之间的相互关系进行分析,结果 $r=0.112, P>0.01$ 。散点图显示,LTG血药浓度随着VPA剂量的增加有上升趋势,无统计学意义,见图5。(3)VPA血药浓度与LTG血药浓度的相关性。对VPA血药浓度与LTG血药浓度之间的相互关系进行分析,结果 $r=0.206, P<0.01$ ,表明LTG血药浓度与VPA血药浓度具

有显著的正相关关系。散点图显示,LTG血药浓度随着丙戊酸血药浓度的上升而上升,见图6。

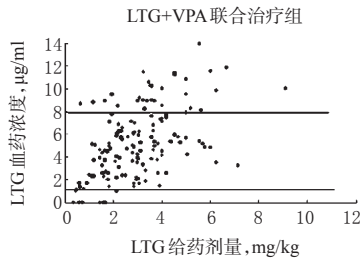


图4 LTG给药剂量与LTG血药浓度的相关性散点图

Fig 4 The scatter diagram of LTG dose and LTG plasma concentration

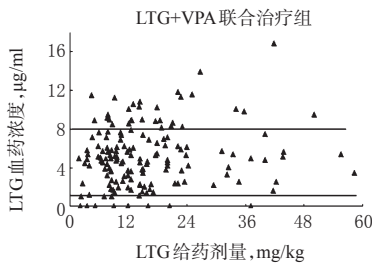


图5 VPA给药剂量与LTG血药浓度的相关性散点图

Fig 5 The scatter diagram of VPA dose and LTG plasma concentration

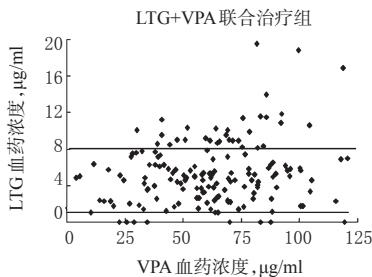


图6 VPA血药浓度与LTG血药浓度的相关性散点图

Fig 6 The scatter diagram of VPA plasma concentration and LTG plasma concentration

2.3.3 LTG与PB联合治疗组:对LTG给药剂量与LTG血药浓度之间的相互关系进行分析,结果 $r=0.320, P>0.01$ 。对PB给药剂量与LTG血药浓度之间的相互关系进行分析,结果 $r=0.040, P>0.01$ 。两种结果差异均无统计学意义。由于此组别中进行苯巴比妥血药浓度测定的样本较少,故不便进行PB血药浓度与LTG浓度的Parson相关分析。

### 3 讨论<sup>[1-6]</sup>

#### 3.1 影响LTG血药浓度的因素

LTG属于苯基三嗪类化合物,是一种新型抗癫痫药,具有弱的抗叶酸活性。鉴于其良好的抗癫痫作用,可用于各种癫痫的治疗,也可单用或联合添加使用。近年来,国外也有资料报道显示LTG单药治疗部分性发作为主的成人及儿童患者也有较好的效果<sup>[1-2]</sup>。

本文特选取320例采用LTG治疗的癫痫患者,通过逐步回归分析法依次剔除或筛选影响LTG血药浓度的因素,结果显示LTG给药剂量、联合应用VPA或PB对LTG血药浓度影响具有统计学意义( $P<0.05$ )。从作用大小来看,联合应用VPA对LTG血药浓度的影响最为明显,其次为LTG给药剂量。从作

用性质来看,LTG血药浓度与LTG给药剂量、VPA的影响呈正相关,与PB的影响呈负相关,即增大LTG给药剂量或者联合应用VPA可提高LTG血浆水平,而加用PB则可降低LTG的血浆水平。基于此,LTG的临床治疗不能仅仅通过给药剂量而了解其血药浓度。为了更好地实现个体化给药,为患者制订安全、合理、有效的治疗方案,建立该药的血药浓度监测工作必不可少。此外,体质量对LTG血药浓度的影响在外国文献亦有报道,研究指出由于高体质量患者体内LTG的清除速率较慢因而血浆水平较高<sup>[3]</sup>。本文研究未出现此结果。

#### 3.2 联合用药对LTG血药浓度的影响

VPA与LTG联合应用是目前临床治疗难治性癫痫的主要方法。在药效学方面,LTG可增强 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能突触后作用,VPA抑制兴奋性氨基酸释放,共同使膜电位趋于稳定,两药抗癫痫机制互补。在药动学方面,90%的LTG主要通过葡萄糖醛酸结合代谢,大约30%~50%的VPA也经葡萄糖醛酸结合代谢,VPA可竞争性抑制LTG与葡萄糖醛酸的结合,使LTG清除率下降,从而延长LTG的半衰期,提高LTG的血浆水平。Gidal BE等<sup>[4]</sup>在一项研究中发现,丙戊酸的血药浓度在治疗水平(50~120  $\mu\text{g/ml}$ )便显著抑制LTG的清除率,VPA浓度超过20  $\mu\text{g/ml}$ 时对LTG的口服清除率的抑制程度最大。Paraskevas GP等<sup>[5]</sup>研究表明VPA与LTG合用临床疗效显著,且血浆内谷氨酸含量明显降低,其效果优于LTG单药治疗。

LTG在与具有肝酶诱导作用的药物如PB、卡马西平、苯妥英钠合用时,其药动学可发生改变,半衰期缩短。临床上联合使用时,通常需要增加LTG的剂量<sup>[6]</sup>。本研究通过逐步回归分析发现联合应用其他抗癫痫药是影响LTG血药浓度的重要因素( $P<0.05$ )。LTG单药治疗组与2个联合用药组做 $F$ 值检验,显示3组LTG血药浓度有显著差异( $P<0.01$ )。VPA治疗组的LTG平均血药浓度最高,LTG单药治疗组次之,PB治疗组最低,表明加用PB可显著降低LTG血药浓度,加用VPA则能显著升高其血药浓度。

#### 参考文献

- [1] Fakhoury TA, Barry JJ, Mitchell Miller J, *et al.* Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2007, 10(2):155.
- [2] McKee JR, Sunder TR, FineSmith R, *et al.* Lamotrigine as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2003, 4(5):386.
- [3] Gidal GE, Anderson GD, Rutecki PR, *et al.* Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Research*, 2000, 42(1):23.
- [4] Gidal BE, Sheth R, Parnell J, *et al.* Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy[J]. *Epilepsy Research*, 2003, 57(1):85.
- [5] Paraskevas GP, Triantafyllou NI, Kapaki E, *et al.* Add-on lamotrigine treatment and plasma glutamate levels in epilepsy: relation to treatment response[J]. *Epilepsy Research*, 2006, 70(2/3):184.
- [6] 包军,何英,苏渊,等.影响拉莫三嗪稳态血药浓度的相关因素研究[J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(8):457.

(收稿日期:2013-09-09 修回日期:2013-10-10)