

LC-MS/MS 测定人血清中奥卡西平及其活性代谢产物 10-羟基卡马西平的浓度及其临床应用

杨娟娟, 王陈翔, 周子晔, 张秀华* (温州医科大学附属第一医院, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 建立 LC-MS/MS 同时测定人血清中奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)及其活性代谢产物 10-羟基卡马西平(10-hydroxycarbamazepine, MHD)的浓度, 并将其应用于临床药物浓度检测。方法 血清样本以卡博替尼为内标, 乙腈处理后, 用 LC-MS/MS 进行测定。色谱柱为 Waters BEH C₁₈(2.1 mm×150 mm, 1.7 μm), 柱温 40 °C, 流动相为 0.1%甲酸和乙腈, 流速为 0.3 mL·min⁻¹, 进样量 1 μL, 采用电喷雾正离子多反应监测(MRM)模式检测。OXC 及 MHD 的检测离子对分别为 OXC[M-H⁺]*m/z* 253.2→180.1, MHD[M-H⁺]*m/z* 255.3→194.2。结果 OXC、MHD 血药浓度分别在 0.01~1 μg·mL⁻¹(*r*²=0.995 8), 0.4~40 μg·mL⁻¹(*r*²=0.996 2)内线性关系良好, 准确度在 85%~115%, 日内、日间精密度 RSD 均<15%。OXC、MHD 提取回收率分别为 90.75%~100.43%, 80.40%~82.30%。本方法不受基质效应影响, 在室温放置、反复冻融、长期保存下都稳定, RSD 均<15%。临床检测 60 例患者血药浓度, OXC 中位值为 0.48 μg·mL⁻¹, MHD 中位值为 17.1 μg·mL⁻¹。结论 该方法操作简便快速、准确度高、灵敏度强, 适用于对 OXC 及其活性代谢产物(MHD)的临床血药浓度监测, 为个体化给药提供检测技术。

关键词: 奥卡西平; 10-羟基卡马西平; LC-MS/MS; 血药浓度; 临床应用

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)22-2823-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.22.015

引用本文: 杨娟娟, 王陈翔, 周子晔, 等. LC-MS/MS 测定人血清中奥卡西平及其活性代谢产物 10-羟基卡马西平的浓度及其临床应用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2823-2827.

Determination of Oxcarbazepine and Its Active Metabolite 10-Hydroxycarbamazepine in Human Serum by LC-MS/MS and Its Clinical Application

YANG Juanjuan, WANG Chenxiang, ZHOU Ziye, ZHANG Xiuhua* (*The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a LC-MS/MS method for simultaneous determination of oxcarbazepine(OXC) and its active metabolite 10-hydroxycarbamazepine(MHD) in human serum and apply it to the determination of clinical drug concentration. **METHODS** Serum samples with cabozantinib as internal standard, were determined by LC-MS/MS after acetonitrile treatment. The chromatographic conditions were as following: column was Waters BEH C₁₈(2.1 mm×150 mm, 1.7 μm), temperature was 40 °C, mobile phase consisted of 0.1% formic acid and acetonitrile, flow rate was 0.3 mL·min⁻¹, injection volume was 1 μL. The serum samples was detected by electrospray positive ion source in MRM mode. The detection ion pairs were OXC[M-H⁺]*m/z* 253.2→180.1, MHD[M-H⁺]*m/z* 255.3→194.2. **RESULTS** The serum concentration of OXC and MHD had a good linear relationship in the range of 0.01~1 μg·mL⁻¹(*r*²=0.995 8), 0.4~40 μg·mL⁻¹(*r*²=0.996 2), respectively. Accuracy ranged from 85% to 115%. The intra-day RSD and inter-day RSD were both < 15%. The extraction recoveries of OXC and MHD were 90.75%~100.43% and 80.40%~82.30%, respectively. The method was not affected by matrix effect. It was stable at room temperature, repeated freeze-thaw and long-term storage, and the RSD was < 15%. The drug concentration of 60 patients were determined by established method, and the median of OXC and MHD concentration were 0.48 and 17.1 μg·mL⁻¹, respectively. **CONCLUSION** This method is simple, rapid, accurate and sensitive. It is applicable to the monitoring of the clinical serum concentration of OXC and MHD. It can also provide detection technology for individualized drug therapy.

KEYWORDS: oxcarbazepine; 10-hydroxycarbamazepine; LC-MS/MS; serum concentration; clinical application

奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)是一种抗癫痫药和抗惊厥药, 适用于治疗原发性全面性强直-阵挛发作和部分性发作, 伴或不伴继发性全面发作,

此外还可用于治疗三叉神经痛等。OXC 在服用后, 迅速且几乎完全被肝脏中芳香酮还原酶降解为药理活性代谢产物 10-羟基卡马西平(metabolite)

作者简介: 杨娟娟, 女, 药师 Tel: (0577)5557902 E-mail: yaoyao9329@126.com
Tel: (0577)88069558 E-mail: wzzhangxiuhua@126.com

*通信作者: 张秀华, 女, 硕士, 主任药师, 硕

10-hydroxycarbamazepine, MHD), OXC 的血清半衰期为 1.3~2.3 h, MHD 的血清半衰期为 (9.3±1.8)h。对于有轻到中度肝功能损害的患者,不必进行药物剂量调整,而有肾功能损害的患者在增加剂量时,需进行密切的监测。OXC 在临床应用过程中,可能会出现皮疹^[1]、瘙痒、荨麻疹、血管性水肿等 I 型超敏反应,包括 Stevens Johnson 综合征中毒性表皮坏死松解症^[2]和多形性红斑的严重皮肤反应,低钠血症,诱发癫痫持续状态^[3],以及窦性心动过缓^[4]等严重不良反应。随着 OXC 在临床上应用越来越广泛^[5],不良反应也逐渐被引起重视。由于 OXC 的治疗窗窄,半衰期个体差异大,年龄、肾功能、妊娠状态、联合用药等因素^[6-7]也会影响 OXC 的药动力学和有效血药浓度,本研究通过建立 LC-MS/MS 同时测定人血清中 OXC 及其代谢产物(MHD)的浓度,有利于临床血药浓度监测,减少不良反应,加强临床合理用药和个体化用药方案制定。

1 仪器与试剂

ACQUITY I-S 超高效液相色谱串联质谱仪(美国 Waters 公司);MS-105DU 型电子天平(梅特勒托利多仪器上海分部);MulLifuge.XIR 高速冷冻离心机(德国 Thermo 公司);QL-861 型涡旋仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

乙腈、甲醇(色谱纯,德国默克公司);甲酸(色谱纯,ANAOUR CHEMICALS SUPPLY);药品:OXC(中国食品药品检定研究院,批号:100657-201102;含量:99.8%);MHD(大连美仑生物技术有限公司,批号:29331-92-R;含量:98%);内标:卡博替尼(Ark Pharm 公司,批号:RSC181;含量:99.8%)。空白血清由温州医科大学附属第一医院检验科提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与质谱条件

色谱条件:色谱柱为 Waters BEH C₁₈(2.1 mm×150 mm, 1.7 μm),柱温 40 °C,流动相为 0.1%甲酸(A)-乙腈(B)。梯度洗脱,0~1.0 min, 60%A; 1.0~1.5 min, 60%→30%A; 1.5~2.0 min, 30%A; 2.0~2.5 min, 30%→60%A; 2.5~3.0 min, 60%A。流速为 0.3 mL·min⁻¹,进样体积 1 μL。质谱条件:电喷雾离子化正离子 MRM 检测模式。OXC 及 MHD 的检测离子对分别为 OXC[M-H]⁺m/z

253.2→180.1, MHD[M-H]⁺m/z 255.3→194.2。

2.2 溶液的配制

精密称取 OXC 10.00 mg 置于 10 mL 量瓶,用甲醇溶解配成 1 mg·mL⁻¹ 的 OXC 溶液,同理分别配制 1 mg·mL⁻¹ 的 MHD 溶液、卡博替尼溶液。将 OXC、MHD 溶液混合配制成同时含有 20 μg·mL⁻¹ OXC 和 800 μg·mL⁻¹ MHD 的对照品溶液,卡博替尼溶液稀释成 200 ng·mL⁻¹ 作为内标。上述溶液均放置-80 °C 冰箱保存。对照品溶液分别稀释成 6 个浓度标准曲线工作液,使得 OXC 浓度分别为 0.2, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0 μg·mL⁻¹, MHD 浓度分别为 8, 40, 80, 200, 400, 800 μg·mL⁻¹。

2.3 血清样本处理

取血清样本 100 μL,加入 10 μL 内标(200 ng·mL⁻¹ 的卡博替尼),涡旋混匀 30 s,再加入 300 μL 乙腈沉淀蛋白,涡旋混匀 30 s,离心(13 000 r·min⁻¹)10 min,取上清液加至进样瓶中,1 μL 进样分析。

2.4 标准曲线的测定与定量下限

取 7 个 EP 管,1 个空白血清对照,其中 6 个分别加入 5 μL 6 个浓度的标准曲线工作液,分别加入 95 μL 空白血清,使得 OXC 的血药浓度为 0.01, 0.05, 0.10, 0.25, 0.50, 1.00 μg·mL⁻¹, MHD 的血药浓度为 0.4, 2.0, 4.0, 10.0, 20.0, 40.0 μg·mL⁻¹,涡旋 30 s,按照“2.3”项下方法操作后进样分析,分别以 OXC、MHD 与内标的峰面积比为纵坐标(Y),质量浓度为横坐标(X),进行线性回归得 OXC、MHD 的标准曲线方程分别为 $Y=0.152\ 444X-0.497\ 848$, $r^2=0.995\ 8$; $Y=0.013\ 467\ 9X+18.216$, $r^2=0.996\ 2$,表明 OXC、MHD 血药浓度分别在 0.01~1 μg·mL⁻¹, 0.4~40 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好,定量下限分别为 0.01, 0.4 μg·mL⁻¹。

2.5 专属性试验

分别将空白血清,添加 OXC、MHD 对照品溶液的空白血清,服用 OXC 的患者血清按照“2.3”项下血清样本处理方法进行操作,记录色谱图,结果见图 1。结果显示, OXC、MHD 在本实验色谱条件下保留时间分别约为 1.25, 0.98 min,与内标卡博替尼完全分离,测定结果不受血清内源性物质干扰,说明本方法专属性强,适用于测定 OXC、MHD 的血药浓度。

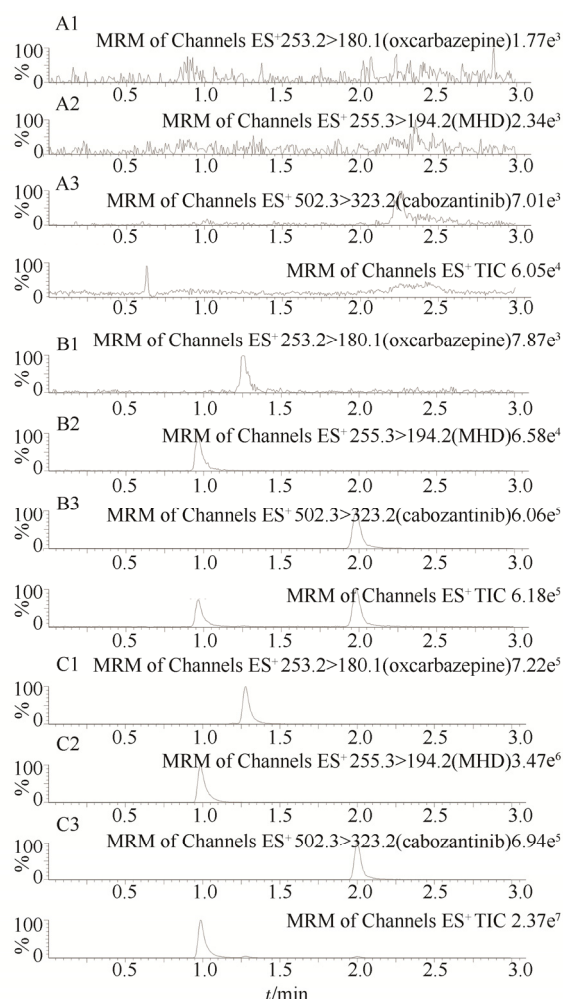


图1 血清中 OXC、MHD、内标的色谱图
A-空白血清；B-含有 OXC、MHD、内标的空白血清；C-患者血清；
1-OXC；2-MHD；3-内标。

Fig. 1 Chromatograms of OXC, MHD and internal standard in serum

A-blank serum; B-blank serum with OXC, MHD and internal standard; C-patient serum; 1-OXC; 2-MHD; 3-internal standard.

2.6 精密度与准确度

将“2.2”项下对照品溶液稀释成定量下限、低、中、高 4 个浓度，分别加入空白血清，使得 OXC 的血药浓度为 0.010，0.020，0.500，

0.875 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，MHD 的血药浓度为 0.4，0.8，20.0，35.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，每个浓度各 5 份，连续测 3 d，按“2.3”项下方法进行操作，分别记录 OXC、MHD 和内标的色谱峰面积。根据标准曲线计算得到的浓度，计算该方法的日内、日间精密度和准确度，结果见表 1。结果表明，该方法的日内、日间精密密度 RSD 均<15%，准确度在 85%~115%内，均符合标准要求。

2.7 基质效应与提取回收率

取空白血清 100 μL 20 份，按照“2.3”项下方法操作后，取上清液 95 μL 分别加入 5 μL 定量下限、低、中、高 4 个浓度的标准工作液各 5 份，再加入 10 μL 内标，涡旋 30 s，1 μL 进样分析，分别记录样品和内标的色谱峰面积 $A_{\text{样}}$ ， $A_{\text{内}}$ 。

取甲醇 95 μL 代替上清液 95 μL 20 份，进行上述操作，分别记录样品和内标的色谱峰面积 $B_{\text{样}}$ ， $B_{\text{内}}$ 。

取空白血清 95 μL 20 份，分别加入 5 μL 定量下限、低、中、高 4 个浓度标准工作液各 5 份，再加入 10 μL 内标，按照“2.3”项下方法操作后，取上清液 1 μL 进样分析，分别记录样品和内标色谱峰面积 $C_{\text{样}}$ ， $C_{\text{内}}$ 。

将 $(A_{\text{样}}/B_{\text{样}})/(A_{\text{内}}/B_{\text{内}})$ 来计算基质效应对该方法的浓度测定的影响。将 $(C_{\text{样}}/A_{\text{样}})/(C_{\text{内}}/A_{\text{内}})$ 来计算 OXC、MHD 的 4 个浓度的提取回收率，结果见表 1。结果表明，基质效应均在 85%~115%内，该方法不受基质效应影响，OXC、MHD 的提取回收率分别为 90.75%~100.43%，80.40%~82.30%。

2.8 稳定性试验

取“2.6”项下的 4 个浓度血清样本各 15 份，5 份室温放置 0，3，6，12 h，5 份冰冻-80 $^{\circ}\text{C}$ 下保存 24 h 后并在 24 h 内反复冻融 3 次，5 份冰冻-80 $^{\circ}\text{C}$ 下保存 7，14，28 d，按照“2.3”项下方法进行操作，并记录色谱峰面积，分别来考察该方

表 1 精密度、准确度、基质效应和提取回收率结果($n=5$)

Tab. 1 Results of precision, accuracy, matrix effect and extraction recovery($n=5$)

分析物	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	日内		日间		基质效应		提取回收率	
		准确度/%	RSD/%	准确度/%	RSD/%	平均值/%	RSD/%	平均值/%	RSD/%
OXC	0.010	101.52 $\pm$ 4.00	3.97	102.76 $\pm$ 6.35	6.18	90.77 $\pm$ 6.50	7.16	100.43 $\pm$ 3.98	3.97
	0.020	99.54 $\pm$ 6.50	6.53	105.55 $\pm$ 3.61	3.42	90.63 $\pm$ 2.68	2.95	98.11 $\pm$ 6.41	6.53
	0.500	91.14 $\pm$ 9.98	10.95	108.07 $\pm$ 9.81	9.08	95.70 $\pm$ 2.51	2.62	90.75 $\pm$ 9.94	10.95
	0.875	108.51 $\pm$ 1.02	0.94	111.03 $\pm$ 7.45	6.71	99.32 $\pm$ 2.29	2.30	94.65 $\pm$ 0.89	0.94
MHD	0.4	98.68 $\pm$ 3.75	3.80	98.80 $\pm$ 9.92	10.05	90.64 $\pm$ 4.96	5.48	81.57 $\pm$ 3.10	3.80
	0.8	105.19 $\pm$ 5.27	5.01	104.17 $\pm$ 12.85	12.33	89.21 $\pm$ 1.41	1.58	81.58 $\pm$ 4.09	5.01
	20.0	92.77 $\pm$ 0.77	0.83	113.12 $\pm$ 7.74	6.84	89.40 $\pm$ 2.01	2.25	80.40 $\pm$ 0.66	0.83
	35.0	94.55 $\pm$ 1.04	1.10	95.30 $\pm$ 4.97	5.21	93.04 $\pm$ 1.33	1.43	82.30 $\pm$ 0.91	1.10

法学的室温稳定性、冻融稳定性、长期稳定性，结果见表 2。结果表明，血清样本在室温放置、反复冻融、长期保存下都稳定，准确度均在 85%~115%内，RSD%均<15%，均符合标准要求。

2.9 方法学的临床应用

收集 2018 年 1 月—10 月临床服用 OXC 的患者 60 例，用法用量为 300 mg bid po，无合并其他基础疾病，其中癫痫 57 例，三叉神经痛 3 例，男性 30 例，女性 30 例，平均年龄(36±11)岁，服用 OXC 12 h 后采集静脉血(即晚上服用 OXC 300 mg 12 h 后次日早上服药前采集静脉血)，离心后取血清，用该方法测定患者的血药浓度。60 例患者中 OXC 的血药浓度有 3 例在 1~3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，其余基本在本方法的测定线性范围 0.01~1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内，中位值为 0.48 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；MHD 的血药浓度全部在 0.4~40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内，中位值为 17.1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，结果见图 2。具体血药浓度值见表 3。

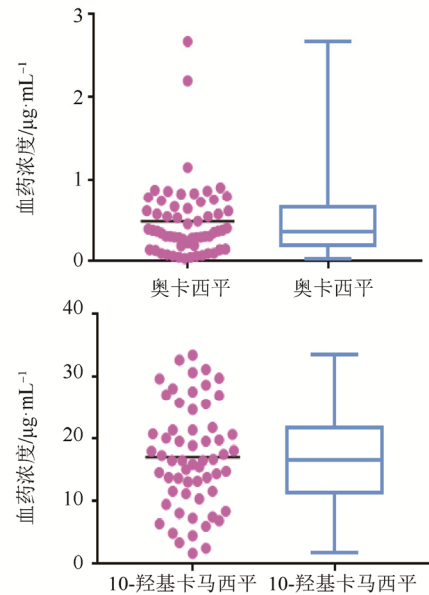


图 2 60 例患者的 OXC、MHD 血药浓度的分布
Fig. 2 Serum concentration distribution of OXC and MHD from 60 patients

表 2 稳定性试验结果(n=5)

Tab. 2 Results of stability test(n=5)

分析物	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	室温 24 h		反复冻融 3 次		-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存 28 d	
		准确度/%	RSD/%	准确度/%	RSD/%	准确度/%	RSD/%
OXC	0.010	101.43±5.94	5.85	98.00±9.98	10.20	87.54±11.06	12.64
	0.020	106.35±2.05	1.93	105.01±8.50	8.10	90.45±7.50	8.29
	0.500	110.84±8.79	7.93	87.90±7.93	9.03	85.60±4.52	5.28
	0.875	110.50±8.50	7.69	103.20±11.56	11.21	90.21±12.59	13.96
MHD	0.4	95.02±4.09	4.31	89.76±2.11	2.35	87.33±5.29	6.06
	0.8	109.10±7.06	6.48	92.50±6.25	6.76	87.54±3.76	4.29
	20.0	105.15±4.32	4.18	88.53±6.35	7.17	88.24±10.81	12.26
	35.0	103.48±3.63	3.51	94.78±9.65	10.18	90.44±9.65	10.68

表 3 60 例患者的 OXC、MHD 血药浓度测量结果

Tab. 3 Results of serum concentration of OXC and MHD from 60 patients

NO.	性别	年龄	OXC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	MHD/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	NO.	性别	年龄	OXC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	MHD/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	NO.	性别	年龄	OXC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	MHD/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
1	♂	32	0.367	19.6	21	♀	23	0.823	4.9	41	♂	36	0.855	13.8
2	♀	25	0.140	6.4	22	♀	28	0.348	20.1	42	♂	41	0.793	11.6
3	♂	22	0.131	18.1	23	♂	39	0.870	9.5	43	♂	29	0.457	16.5
4	♂	18	2.672	33.5	24	♀	24	0.377	17.5	44	♀	31	0.342	14.8
5	♀	34	1.146	2.5	25	♂	28	0.050	30.7	45	♀	25	0.035	29.7
6	♂	50	0.226	6.0	26	♂	43	0.404	19.8	46	♂	47	0.149	25.6
7	♀	47	0.969	3.4	27	♀	36	0.289	14.6	47	♂	30	0.862	10.4
8	♀	20	0.829	4.5	28	♂	52	0.065	28.7	48	♂	34	0.640	27.1
9	♂	36	0.575	7.5	29	♀	40	0.306	15.9	49	♀	51	0.049	29.8
10	♂	52	0.267	15.1	30	♀	31	0.543	11.6	50	♂	39	0.753	16.5
11	♀	33	0.194	13.1	31	♂	36	0.780	17.3	51	♀	22	0.392	14.4
12	♂	37	0.303	20.8	32	♂	29	0.294	16.7	52	♂	38	0.098	28.1
13	♂	19	0.081	32.7	33	♀	41	0.667	18.9	53	♀	49	0.485	11.2
14	♀	28	2.196	1.7	34	♀	27	0.097	31.2	54	♀	35	0.613	13.7
15	♀	65	0.378	8.4	35	♀	38	0.303	8.1	55	♂	24	0.528	18.0
16	♂	48	0.289	16.5	36	♀	25	0.575	7.3	56	♂	20	0.095	27.6
17	♀	35	0.307	13.8	37	♂	49	0.072	21.4	57	♀	37	0.74	13.2
18	♀	52	0.543	6.9	38	♀	21	0.726	19.6	58	♂	42	0.189	21.4
19	♂	41	0.281	27.0	39	♂	33	0.366	15.5	59	♂	31	0.063	25.8
20	♀	60	0.294	21.8	40	♀	48	0.141	24.7	60	♀	20	0.611	20.7

2.10 稀释性可靠试验

当样品浓度超过线性范围浓度时,需要对样品进行稀释可靠性验证。由于上述3例患者 OXC 的血药浓度在 $1\sim 3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,故配制超过线性范围上限的含药血清样本,浓度为 $5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,用空白血清稀释10倍,使其浓度落在标准曲线线性范围内,平行做5份,测得浓度分别为0.531, 0.540, 0.532, 0.513, 0.541, $0.531\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,准确度为 $(106.21\pm 2.26)\%$,RSD为2.12%,均符合生物分析原则稀释可靠性要求准确度为85%~115%,RSD<15%。结果表明,血清稀释对测定结果影响不大,当血清样本浓度超过上限,可稀释10倍使其落在线性范围内再分析。

3 讨论

近年来,质谱技术除了广泛应用于食品检测、环境监测、生命科学研究,在临床检测应用领域中的作用也越来越重要,如维生素D和激素的检测、新生儿遗传代谢疾病筛查、药动力学研究、治疗药物浓度监测等。目前,临床上应用最先进、最广泛的质谱技术是LC-MS/MS^[8]。该技术将高效分离和高灵敏度的检测合二为一,分析的目标化合物范围广(极性和非极性),快速方便,大大减少假阳性几率,有效降低经济成本。

国外最近的文献报道MHD的有效血药浓度为 $3\sim 35\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[9], $>35\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时不良反应出现的几率会增加^[10]。本研究用LC-MS/MS^[11]同时研究人血清中OXC和MHD的血药浓度,操作简便快速、灵敏度强、准确度高、专属性强,不受血清内源性物质干扰,适用于OXC和MHD的血药浓度同时监测,为临床合理用药判断提供2个监测指标,创造更多的分析依据。在本研究中选取的60例患者中MHD的血药浓度全部在本方法的测定线性范围 $0.4\sim 40\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内,也在有效血药范围浓度内。OXC的血药浓度基本在 $0.01\sim 1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内,有3例在 $1\sim 3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,其原因可能如下:①患者依从性不高,没有按时规律服药,患者服药和采血之间的时间间隔不准确(可能非谷浓度时间采血),从而测定的血药浓度也有差异;②患者生理如年龄、肾功能、妊娠状态、

联合用药等因素也会影响OXC的药动学,从而影响OXC有效血药浓度,进一步可能会影响药物的疗效,增加不良反应等,应根据监测结果结合临床表现进行剂量调整,从而在保证疗效的情况下减少不良反应。

本方法可快速高效测定患者血清中的OXC、MHD浓度,临床可根据监测的血药浓度结果结合患者综合因素影响,调整药物的剂量、服药次数或服药时间间隔,提高患者的依从性、用药规律规范性,注意联合用药时药物的相互作用等,从而更好地制定个体化用药方案,提高药物治疗的安全性、有效性、经济性。

REFERENCES

- [1] PENG J, WANG Y, ZHANG H N, et al. Analysis of adverse reactions of oxcarbazepine based on case reports [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2016, 36(4): 322-326.
- [2] CHEN C, JIANG Y, SHI S J, et al. Analysis of the characteristics and gene relationship of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by oxcarbazepine [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(5): 620-624, 625.
- [3] 王欣, 王淑玉, 赵丽, 等. 奥卡西平致严重低钠血症诱发惊厥持续状态诊治反思[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(3): 92-94.
- [4] 赵琴琴, 李翔, 冯频频, 等. 奥卡西平致窦性心动过缓1例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 225-226.
- [5] 杨春伍, 刘爱举, 张卫兵. 奥卡西平治疗原发性三叉神经痛的疗效及不良反应[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(18): 69-70.
- [6] BRING P, ENSOM M H. Does oxcarbazepine warrant therapeutic drug monitoring: a critical review [J]. Clin Pharm, 2008, 47(12): 767-778.
- [7] BOUQUIE R, DAILLY E, BENTUE-FERRER D. Therapeutic drug monitoring of oxcarbazepine [J]. Therapie, 2010, 65(1): 61-65.
- [8] DING R, HU L, ZHANG T, et al. Determination of trans δ -veniferin in rat plasma by LC-MS/MS and its pharmacokinetics [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(12): 1387-1392.
- [9] KRASOWSKI M D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications [J]. Pharmaceuticals, 2010, 3(6): 1909-1935.
- [10] FRIIS M L, KRISTENSEN O, BOAS J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment [J]. Acta Neurol Scand, 1993, 87(3): 224-227.
- [11] DE JESUS ANTUNES N, WICHERT-ANA L, COELHO E B, et al. Analysis of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbazepine enantiomers in plasma by LC-MS/MS: application in a pharmacokinetic study [J]. Chirality, 2013, 25(12): 897.

收稿日期: 2019-03-11

(本文责编: 李艳芳)