

RP-HPLC法同时测定人血浆中丙戊酸钠及其代谢产物的浓度^Δ

张玲敏^{1*}, 谢娟^{2#}, 李龙宽³, 廖荣华¹, 邱钟燕⁴(1. 贵州医科大学基础医学院, 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院药剂科, 贵阳 550002; 3. 贵州医科大学第三附属医院药剂科, 贵阳 558000; 4. 贵州省人民医院儿科, 贵阳 550002)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0611-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.09

摘要 目的: 建立同时测定人血浆中丙戊酸钠(VPA)及其代谢产物2-丙基-2-戊烯酸(2-ene-VPA)浓度的方法。方法: 血浆样品经环己烷沉淀蛋白后, 用2,4'-二溴苯乙酮进行衍生化, 以正辛酸为内标, 采用反相高效液相色谱法测定。色谱柱为Zorbax SB-C₁₈, 流动相为乙腈-水(65:35, V/V), 流速为1 mL/min, 柱温为35 ℃, 紫外检测波长为258 nm, 进样量为20 μL。结果: VPA、2-ene-VPA血药浓度分别在5.0~200.0、0.5~20.0 μg/mL范围内线性关系良好(*r*均为0.999 9, *n*=5), 定量下限分别为5.0、0.5 μg/mL; 日内、日间RSD均小于5%, 方法回收率分别为95.99%~98.80%、97.40%~98.17%, 提取回收率分别为80.46%~86.23%、80.45%~85.61%。采用该法测得10例癫痫患儿VPA血药浓度为27.4~93.2 μg/mL, 2-ene-VPA血药浓度为0.85~3.94 μg/mL。结论: 该方法操作简便、专属性强, 可用于VPA血药浓度检测及药动力学研究。

关键词 丙戊酸钠; 2-丙基-2-戊烯酸; 反相高效液相色谱法; 衍生化; 血药浓度

Simultaneous Determination of Sodium Valproate and Its Metabolite in Human Plasma by RP-HPLC

ZHANG Lingmin¹, XIE Juan², LI Longkuan³, LIAO Ronghua¹, QIU Zhongyan⁴(1. Basic Medical College, Guizhou Medical University, Guiyang 555004, China; 2. Dept. of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 558000, China; 4. Dept. of Pediatrics, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a method for simultaneous determination of sodium valproate (VPA) and its metabolite 2-propyl-2-pentenoic acid (2-ene-VPA) in human plasma. **METHODS:** Plasma sample was extracted with cyclohexane and experienced derivatization with 2,4'-dibromoacetophenone using *n*-octanoic acid as an internal standard. RP-HPLC method was adopted. The determination was performed on Zorbax SB-C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-water (65:35, V/V) at the flow rate of 1 mL/min. The column temperature was set at 35 ℃, and UV detection wavelength was set at 258 nm. The sample size was 20 μL. **RESULTS:** The linear range of VPA and 2-ene-VPA were 5.0-200.0, 0.5-20.0 μg/mL (*r*=0.999 9, *n*=5). The limits of quantification were 5.0, 0.5 μg/mL. RSDs of inter-day and intra-day were all lower than 5%. Method recoveries were 95.99%-98.80% and 97.40%-98.17%, and extraction recoveries were 80.46%-86.23% and 80.45%-85.61%. The plasma concentrations of VPA in 10 epileptic children were 27.4-93.2 μg/mL, and those of 2-ene-VPA were 0.85-3.94 μg/mL, respectively. **CONCLUSIONS:** The method is simple, specific and suitable for plasma concentration determination and pharmacokinetic study of VPA.

KEYWORDS Sodium valproate; 2-propyl-2-pentenoic acid; RP-HPLC; Derivatization; Plasma concentration

丙戊酸钠(Sodium valproate, VPA)是临床上治疗单纯或复杂失神发作、肌阵挛发作、全身强直阵挛发作的一线广谱抗癫痫药, 其有效治疗浓度为50~100 μg/mL^[1]。由于其给药剂量与血药浓度呈非线性动力学关系^[1-2], 且治疗窗窄、个体差异大, 故需进行血药浓度监测以及及时调整患者个体化给药方案, 从而保证治疗效果、减少药品不良反应的发生^[3-4]。VPA主要经3条途径代谢, 其中

由线粒体β氧化代谢途径生成的2-丙基-2-戊烯酸(2-Propyl-2-pentenoic acid, 2-ene-VPA)被认为是比VPA抗癫痫及镇静作用更强的物质, 但可能存在损伤神经系统和肝脏的风险^[5-6]。由于2-ene-VPA的半衰期长且可通过血脑屏障, 故怀疑其可能与患者服用VPA所致的头晕、嗜睡、脑水肿、长时间昏迷、神经毒性和VPA脑病等不良反应相关^[7]。有研究者采用高效液相色谱(HPLC)法测定2-ene-VPA的血药浓度, 或采用气质联用(GC-MS)法同时测定VPA和2-ene-VPA的血药浓度^[1, 8]。在此基础上, 本研究建立了同时测定VPA和2-ene-VPA血药浓度的反相高效液相色谱(RP-HPLC)法, 以期为VPA及其代谢产物的药动力学研究提供参考。

Δ基金项目: 贵州省卫生计生委科学技术基金项目(No. gzwjkj2015-1-076)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。电话: 0851-85923180。E-mail: 332300028@qq.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药理学。电话: 0851-85923180。E-mail: xiejuan945@sohu.com

1 材料

1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技公司); TGL-16C型高速台式离心机(上海梅香仪器有限公司, 离心半径为5.1 cm); SC-3610型低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司, 离心半径为16.0 cm); SMART-N15UV型纯水仪(上海康雷分析仪器有限公司); TDA-8002型水浴锅(河北省黄骅航天仪器厂); AL204型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司); XH-B型漩涡混合器(姜堰市康健医疗器具有限公司)。

1.2 药品与试剂

VPA对照品(大连美仑生物技术有限公司, 批号: J1115AS, 纯度 $\geq 99\%$); 2-ene-VPA对照品(加拿大Toronto Research Chemicals, 批号: 5-JHY-61-1, 纯度 $\geq 98\%$); 正辛酸对照品[内标, 生工生物工程(上海)有限公司, 批号: SJ1211S0513J, 纯度: $>99\%$]; 2,4'-二溴苯乙酮(衍生化试剂, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: 19703, 纯度: $>98\%$); 乙腈为色谱纯, 三乙胺为分析纯, 水为超纯水; 空白血浆由贵州省人民医院中心实验室提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Zorbax SB-C₁₈柱(150 mm \times 4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 乙腈-水(65:35, V/V); 流速: 1 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}$ C, 进样器温度: 20 $^{\circ}$ C; 紫外检测波长: 258 nm; 进样量: 20 μ L。

2.2 溶液的制备

2.2.1 VPA标准工作液 精密称取VPA对照品100 mg, 用甲醇溶解并稀释, 得质量浓度为10 mg/mL的VPA贮备液, 于-20 $^{\circ}$ C冰箱中保存。临用前用甲醇稀释成质量浓度分别为0.125、0.25、0.5、1、2、4、5 mg/mL的VPA标准工作液, 备用。

2.2.2 2-ene-VPA标准工作液 精密称取2-ene-VPA对照品5 mg, 用甲醇溶解并稀释, 得质量浓度为5 mg/mL的2-ene-VPA贮备液, 于-20 $^{\circ}$ C冰箱中保存。临用前用甲醇稀释成质量浓度分别为12.5、25、50、100、200、400、500 μ g/mL的2-ene-VPA标准工作液, 备用。

2.2.3 内标溶液 精密称取内标对照品100 mg, 用甲醇溶解并稀释, 得质量浓度为1 mg/mL的内标贮备液, 于-20 $^{\circ}$ C冰箱中保存。临用前用甲醇稀释成质量浓度为100 μ g/mL的内标溶液。

2.2.4 衍生化试剂 精密称取2,4'-二溴苯乙酮500 mg至50 mL量瓶中, 用甲醇溶解并定容, 得质量浓度为10 mg/mL的衍生化试剂, 于4 $^{\circ}$ C密封保存。

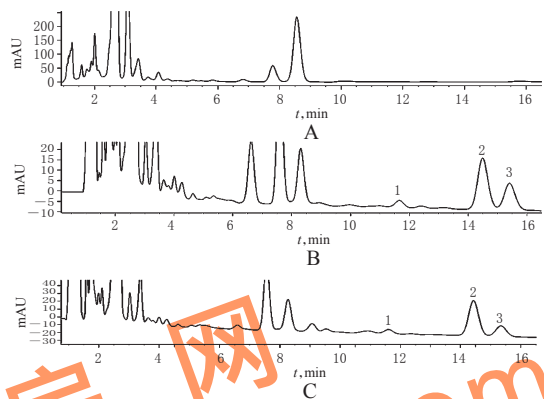
2.3 血浆样品处理

取血浆样品250 μ L, 加入内标溶液10 μ L和2 mol/L硫酸10 μ L, 涡旋混匀2 min, 加入环己烷1 mL, 涡旋混匀10 min, 以转速16 000 r/min高速离心10 min。吸取全部

上清液置于2 mL EP管中, 分别加入衍生化试剂和三乙胺各50 μ L, 混匀, 于70 $^{\circ}$ C下以氮气流挥干, 残渣用乙腈200 μ L复溶, 加入衍生化试剂10 μ L和三乙胺3 μ L, 涡旋混匀, 置于80 $^{\circ}$ C水浴中反应30 min, 加乙腈至总体积为200 μ L, 混匀, 经0.22 μ m微孔滤膜过滤后, 取续滤液20 μ L进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 在“2.1”项色谱条件下, 2-ene-VPA、VPA与内源性物质分离良好, 2-ene-VPA、VPA和内标的保留时间分别为11.5、14.3、15.2 min, 详见图1。



A. 空白血浆; B. 空白血浆+2-ene-VPA+VPA+内标; C. 口服VPA后的血浆样品+内标; 1. 2-ene-VPA; 2. VPA; 3. 内标

A. blank plasma; B. blank plasma+2-ene-VPA+VPA+internal standard; C. plasma sample after oral administration of VPA+ internal standard; 1. 2-ene-VPA; 2. VPA; 3. internal standard

图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.4.2 标准曲线绘制与定量下限考察 取空白血浆、相应质量浓度VPA标准工作液和2-ene-VPA标准工作液各适量, 分别配制成VPA质量浓度为5.0、10.0、20.0、40.0、80.0、160.0、200.0 μ g/mL, 2-ene-VPA质量浓度为0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、20.0 μ g/mL的血浆样品各5份, 按“2.3”项下方法处理后, 以“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图。以待测物质量浓度(x)为横坐标、待测物与内标的峰面积比值(y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程分别为 $y_{VPA}=0.224 5x_{VPA}+0.192 5$ ($r=0.999 9, n=5$), $y_{2-ene-VPA}=0.292 0 x_{2-ene-VPA}+0.150 2$ ($r=0.999 9, n=5$)。结果表明, VPA和2-ene-VPA血药浓度分别在5.0~200.0、0.5~20.0 μ g/mL范围内线性关系良好, 定量下限分别为5.0、0.5 μ g/mL(信噪比 >5)^[9]。

2.4.3 精密度与准确度试验 分别配制VPA低、中、高质量浓度(10.0、40.0、160.0 μ g/mL)和2-ene-VPA低、中、高质量浓度(1.0、4.0、16.0 μ g/mL)的血浆样品各5份, 按“2.3”项下方法处理后, 进样分析, 各样品重复测定5次, 连续测定5 d, 考察日内、日间精密度; 以实测质量浓度与理论质量浓度比较, 计算方法回收率, 考察方法准确度。结果显示, VPA各质量浓度血浆样品日内RSD为1.66%~4.11%, 日间RSD为1.05%~2.95%, 方法回收

率为95.99%~98.80%;2-ene-VPA各质量浓度血浆样品日内RSD为2.04%~4.70%,日间RSD为0.25%~1.03%,方法回收率为97.40%~98.17%。精密度与准确度试验结果见表1。

表1 精密度与准确度试验结果($\bar{x} \pm s, n=5$)

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

待测物	理论质量浓度, μg/mL	日内精密度		日间精密度		方法回收率,%
		实测质量浓度, μg/mL	RSD,%	实测质量浓度, μg/mL	RSD,%	
VPA	10.0	9.65±0.16	1.66	9.66±0.25	2.59	96.55
	40.0	38.40±1.58	4.11	38.62±1.14	2.95	95.99
	160.0	156.16±4.88	3.13	158.08±1.66	1.05	98.80
2-ene-VPA	1.0	0.97±0.05	4.70	0.97±0.01	1.03	97.40
	4.0	3.92±0.08	2.04	3.93±0.01	0.25	98.17
	16.0	15.55±0.37	2.38	15.63±0.14	0.90	97.67

2.4.4 提取回收率试验 分别配制VPA低、中、高质量浓度(10.0、40.0、160.0 μg/mL)和2-ene-VPA低、中、高质量浓度(1.0、4.0、16.0 μg/mL)的血浆样品各5份,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,得色谱峰面积A;空白血浆经4倍体积环己烷萃取后,取上清液,分别加入相应质量浓度VPA、2-ene-VPA的标准工作液各适量,使最终质量浓度与前者相对应,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,得色谱峰面积B,计算提取回收率(A/B×100%)。结果显示,VPA各质量浓度血浆样品的提取回收率分别为86.23%、82.81%和80.46%,2-ene-VPA各质量浓度血浆样品的提取回收率分别为80.45%、82.22%和85.61%,内标的提取回收率为81.83%。

2.4.5 稳定性试验 分别配制VPA低、中、高质量浓度(10.0、40.0、160.0 μg/mL)和2-ene-VPA低、中、高质量浓度(1.0、4.0、16.0 μg/mL)的血浆样品各5份,分别考察其在室温放置0、6、12、24 h,反复冻融3次,-80℃冰冻放置0、10、30 d的稳定性。结果显示,在上述条件下,VPA各质量浓度血浆样品的回收率为97.04%~100.65%、95.04%~98.83%、95.04%~100.79%,2-ene-VPA各质量浓度血浆样品的回收率为94.55%~101.63%、97.40%~100.97%、95.15%~100.24%,RSD<5%,表明血浆样品稳定性良好。

2.5 临床应用血药浓度监测

采用上述RP-HPLC法测定10例癫痫患儿血浆中VPA和2-ene-VPA的浓度。选择以VPA治疗2个月以上的患儿,于末次给药后次日晨起静脉采血2 mL,经乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝后,以转速3 000 r/min低速离心5 min,取上清液按“2.3”项下方法处理后,进样分析。结果显示,10例癫痫患儿VPA血药浓度为27.4~93.2 μg/mL;2-ene-VPA的血药浓度为0.85~3.94 μg/mL,其中有1例患儿的血药浓度低于定量下限,详见表2。

3 讨论

VPA是含有8个碳的短链脂肪酸,因其没有可产生紫外吸收光谱的结构,用HPLC法难以直接测定^[10]。本研究以2,4'-二溴苯乙酮作为衍生化试剂,对VPA和

表2 10例癫痫患儿VPA和2-ene-VPA血药浓度

Tab 2 Plasma concentrations of VPA and 2-ene-VPA in 10 epileptic children

序号	性别	年龄,岁	体重,kg	身高,cm	VPA日剂量,mg	VPA血药浓度,μg/mL	2-ene-VPA血药浓度,μg/mL	合并其他药物
1	女	1	10	71	200	27.4	0.85	无
2	男	10	41	140	180	40.6	1.58	左乙拉西坦(500 mg)
3	女	4	15	97	220	54.8	3.26	无
4	女	8	23	135	500	87.5	3.03	无
5	男	4	15	94	400	93.2	3.94	无
6	男	8	25	130	800	86.5	3.28	拉莫三嗪(50 mg)
7	男	5	15	100	400	41.7	-	托吡酯(75 mg)
8	女	8	30	120	600	76.2	2.71	无
9	女	4	16	106	280	87.5	3.03	无
10	男	4	15	102	200	71.4	2.52	无

注:“-”表示未达定量下限

Note:“-” means not up to the limit of quantification

2-ene-VPA进行衍生化,使其携带紫外特征吸收基团,能够在紫外光下被检测。通过二极管阵列检测器扫描,最终确定其最大吸收波长为258 nm,且该波长下待测物与内标分离良好,内源性物质对其测定无明显干扰。

在内标物质的筛选中,笔者分别考察了庚酸、正辛酸和壬酸。结果显示,庚酸的保留时间较短,且与杂质峰重合;壬酸保留时间过长,不利于临床大样本的监测;而正辛酸保留时间适中,且与待测物、内源性杂质的分离良好,故最终选择正辛酸作为内标。

据文献报道,血浆样品的处理一般采用溶剂萃取法和沉淀法^[9],本研究对这两种方法进行了比较。结果表明,采用乙腈为蛋白沉淀剂处理血浆样品,低质量浓度样品未能检出^[11],故最终选用提取回收率更高的溶剂萃取法。在对萃取溶剂的筛选中,笔者比较了常用萃取溶剂乙酸乙酯、环己烷和石油醚^[6,11],最后选择了提取效率较高的环己烷作为萃取溶剂,其提取回收率>80%,符合生物样品定量分析的基本要求^[9]。在复溶溶剂的选择中,本研究先选用甲醇作为复溶溶剂,但溶解效率并不高,代谢产物2-ene-VPA未能出峰;当选用乙腈作为复溶溶剂后,反应效率提高,低质量浓度待测物亦可被检出,这可能与乙腈为非质子性溶剂、衍生物在其中能更好地溶解有关,故最终选用乙腈为复溶溶剂。

参照文献[12]对流动相进行筛选。结果显示,以甲醇-水作为流动相,未能检出2-ene-VPA,其原因可能与待测物质量浓度较低或与其在甲醇中的溶解度不佳有关;选用非质子性溶剂乙腈组成流动相,当乙腈-水比例为65:35(V/V)时,待测物与内标峰形良好,且与内源性物质分离完全,故选为乙腈-水(65:35,V/V)作为流动相。

将该法用于检测10例癫痫患儿体内VPA的血药浓度。结果显示,其体内VPA的血药浓度为27.4~93.2 μg/mL,有3例患儿的血药浓度低于有效治疗浓度(50~100 μg/mL);2-ene-VPA的血药浓度为0.85~3.94 μg/mL,其中1例患儿的血药浓度低于定量下限,可能与药物代谢的个体差异及联合用药有关。

我院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性分析

张功武^{1*}, 钱惠¹, 蔡和平¹, 张诗海² (1.安徽省儿童医院药剂科, 合肥 230051; 2.安徽省儿童医院检验科, 合肥 230051)

中图分类号 R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0614-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.10

摘要 目的:为临床合理使用碳青霉烯类抗菌药物提供参考。方法:收集我院2014年1月—2015年12月检出的肠杆菌科细菌,采用半自动微生物测定仪进行菌株培养、鉴定及药敏试验,采用改良Hodge试验和纸片扩散法进行产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)和产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)耐药菌株的确证。结果:我院2014—2015年共检出肠杆菌科细菌1 035株,其中大肠埃希菌732株、肺炎克雷伯菌157株、阴沟肠杆菌136株、黏质沙雷菌10株,未检出枸橼酸杆菌。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对阿米卡星和碳青霉烯类抗菌药物的敏感率较高,而对大部分头孢菌素类抗菌药物的敏感率较低。共检出耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌64株(6.18%),其中耐碳青霉烯类大肠埃希菌31株(4.23%)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌30株(19.11%)、耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌1株(0.74%)、耐碳青霉烯类黏质沙雷菌2株(20.00%);耐药菌株主要来源于痰液和尿液标本,且主要集中于新生儿内科和重症医学科。64株耐药菌株中,产KPC的有59株(92.19%)、产ESBLs的有3株(4.69%)。结论:我院肠杆菌科细菌以大肠埃希菌为主,且耐碳青霉烯类大肠埃希菌和耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的检出数量较多。肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性可能与其产KPC和ESBLs有关。临床应遵循用药指征,结合药敏试验结果合理选用碳青霉烯类抗菌药物。

关键词 碳青霉烯类;肠杆菌科细菌;耐药性;肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶;超广谱 β -内酰胺酶

Analysis on Drug Resistance of Enterobacteriaceae Bacteria to Carbapenems Antibiotics in Our Hospital

ZHANG Gongwu¹, QIAN Hui¹, CAI Heping¹, ZHANG Shihai² (1. Dept. of Pharmacy, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of carbapenem antibiotics in the clinic. METHODS: Enterobacteriaceae bacteria were collected from our hospital during Jan. 2014-Dec. 2015; semiautomatic microbiological assay instrument was

本研究采用衍生化试剂对待测物结构进行修饰,建立了同时测定人血浆中VPA和2-ene-VPA浓度的RP-HPLC法,该方法操作简便、专属性强,可用于VPA血药浓度检测和药动学研究。

参考文献

- [1] Amiri-Shirazi N, Ahmadvani R, Shadnia S, et al. Determination of VPA and its two important metabolites in Iranian overdosed patients[J]. *Int J Pharmacol*, 2010, 6(6):854-862.
- [2] 李龙宽, 谢娟, 张玲敏, 等. 左乙拉西坦及奥卡西平对癫痫患儿丙戊酸钠及其代谢产物2-丙基-2-戊烯酸血药浓度的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(1):41-45.
- [3] 李俊, 刘克辛, 袁洪. 临床药理学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:190-191.
- [4] Ding J, Wang Y, Lin W, et al. A population pharmacokinetic model of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding saturation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(3):305-317.
- [5] Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics

[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(4): 236-241.

- [6] 李龙宽, 谢娟. 丙戊酸钠代谢产物2-丙基-2-戊烯酸的药理作用和安全性研究进展[J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(6):436-439.
- [7] Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1323-1338.
- [8] 李龙宽, 谢娟, 吴斯, 等. 丙戊酸钠代谢产物2-ene-VPA RP-HPLC分析方法的建立[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(18):1654-1658.
- [9] 姚彤炜, 蒋惠娣, 李向荣, 等. 体内药物分析[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2012:26-58.
- [10] 栾维励, 朱乐亭, 杨莉, 等. 柱前衍生化HPLC法测定人血浆丙戊酸浓度的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(11):1577-1579.
- [11] 谢娟, 邓利娟, 王峰. 优化柱前衍生-HPLC法测定血清中丙戊酸的药浓度[J]. *中国药房*, 2012, 23(42): 3986-3987.
- [12] Chen ZJ, Wang XD, Wang HS, et al. Simultaneous determination of valproic acid and 2-propyl-4-pentenoic acid for the prediction of clinical adverse effects in Chinese patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2012, 21(2): 110-117.

* 副主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0551-62237131。E-mail:gongwuzhang@163.com

(收稿日期:2016-07-05 修回时间:2016-10-20)
(编辑:张元媛)