奥卡西平片中有关物质含量测定方法的建立Δ

保敏敏[1*]，吕蓓蓓[2]，魏文芝[2]，张敏娟[2#]（1.青海大学医学院，西宁 810016；2.青海省药品检验检测院/青海省中藏药现代化研究重点实验室/国家药品监督管理局中药（藏药）质量控制重点实验室，西宁 810016）

中图分类号 R917 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）10-1199-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.09

摘 要 目的 建立奥卡西平片中有关物质的含量测定方法。**方法** 采用超高效液相色谱（UPLC）法，以ZORBAX Eclipse Plus C_{18}为色谱柱，乙腈-0.01 mol/L乙酸铵溶液（pH6.0）为流动相进行梯度洗脱，流速为0.5 mL/min，检测波长为230 nm，柱温为35 ℃，进样量为10 μL。**结果** 奥卡西平和杂质A、B、C、D、E、I、K、L、N检测质量浓度线性范围分别为0.192～1.440、1.019～7.639、0.208～1.559、0.230～1.727、0.389～2.915、0.182～1.364、0.393～2.945、0.199～1.493、0.199～1.490、0.200～1.503 μg/mL（r均大于0.999）；检测限分别为0.046、0.037、0.049、0.027、0.077、0.040、0.114、0.054、0.055、0.039 μg/mL，定量限分别为0.152、0.122、0.162、0.090、0.258、0.132、0.380、0.181、0.185、0.130 μg/mL；精密度、重复性、稳定性（24 h）、耐用性试验的RSD均小于5.0%；平均回收率为92.8%～105.6%（RSD≤3.0%，n=9）。原研制剂样品中仅检出杂质K和未知杂质，其总含量为0.078%～0.083%；国内Ⅰ企业产仿制制剂样品中检出杂质A、B、D、I和未知杂质，其总含量为0.147%～0.163%；国内Ⅱ企业产仿制制剂样品中检出杂质A、B、I和未知杂质，其总含量为0.085%～0.161%。**结论** 所建UPLC法快速，灵敏度高，准确度、稳定性、耐用性好，可用于同时测定奥卡西平片中9种已知杂质的含量。

关键词 奥卡西平片；超高效液相色谱法；有关物质；含量测定

Method establishment for content determination of related substances in Oxcarbazepine tablets

BAO Minmin[1], LYU Beibei[2], WEI Wenzhi[2], ZHANG Minjuan[2*]（1. School of Medicine, Qinghai University, Xining 810016, China; 2. Qinghai Provincial Drug Inspection and Testing Institute/Qinghai Provincial Key Laboratory of Modernization of Traditional Chinese and Tibetan Medicine/NMPA Key Laboratory for Quality Control of Traditional Chinese Medicine (Tibetan Medicine), Xining 810016, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To establish the method for content determination of related substances in Oxcarbazepine tablets. **METHODS** Ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) method was adopted and the separation was performed on ZORBAX Eclipse Plus C_{18} column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.01 mol/L ammonium acetate solution (pH6.0) (gradient elution) at the flow rate of 0.5 mL/min. The detection wavelength was 230 nm and column temperature was set at 35 ℃. The sample size was 10 μL. **RESULTS** The linear ranges of oxcarbazepine and impurity A, B, C, D, E, I, K, L and N were 0.192-1.440, 1.019-7.639, 0.208-1.559, 0.230-1.727, 0.389-2.915, 0.182-1.364, 0.393-2.945, 0.199-1.493, 0.199-1.490 and 0.200-1.503 μg/mL, respectively (all r>0.999). The detection limits were 0.046, 0.037, 0.049, 0.027, 0.077, 0.040, 0.114, 0.054, 0.055 and 0.039 μg/mL. The quantitation limits were 0.152, 0.122, 0.162, 0.090, 0.258, 0.132, 0.380, 0.181, 0.185 and 0.130 μg/mL. RSDs of precision, repeatability, stability (24 h) and durability tests were all lower than 5.0%. The average recoveries were 92.8%-105.6% (RSD≤3.0%, n=9). Only impurity K and unknown impurity were detected in the original preparation sample, with a total content of 0.078% to 0.083%; impurities A, B, D, I and unknown impurity were detected in the generic preparations produced by domestic enterprise Ⅰ, with a total content of 0.147% to 0.163%; impurities A, B, I and unknown impurity were detected in the generic preparations produced by domestic enterprise Ⅱ, with a total content of 0.085% to 0.161%. **CONCLUSIONS** The established method is rapid, sensitive, accurate, stable and durable. It can be used for the content determination of 9 known impurities in Oxcarbazepine tablets.

KEYWORDS Oxcarbazepine tablets; UPLC; related substance; content determination

奥卡西平的化学名为10，11-二氢-10-氧代-5*H*-二苯并[b，f]氮杂-5-甲酰胺，是卡马西平的10-酮基衍生物，主要用于成人及儿童癫痫简单及复杂部分性发作、全身强直阵挛发作等的单药或联合治疗。作为一种新型的抗癫痫药物，奥卡西平具有不良反应少、酶诱导作用弱等

Δ**基金项目** 国家药品抽检计划项目（No.国药监药管〔2019〕2号）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：药品质量控制与评价。E-mail：QH199809@163.com

＃**通信作者** 主任药师，硕士生导师。研究方向：药品质量分析、药品质量标准。电话：0971-8247794。E-mail：1415328549@qq.com

特点[1-2]。临床实践表明，该药对癫痫患者认知功能障碍具有一定的改善作用[3]。

奥卡西平片现行质量标准有关物质的测定均采用高效液相色谱（HPLC）法[4-6]。本课题组前期在对2020年版《中国药典》（二部）奥卡西平片“有关物质”项下方法进行验证时发现，杂质K和杂质L的色谱峰重叠，杂质I的色谱峰拖尾严重；同时，该法流动相的pH为3.0，该酸性条件易使奥卡西平生成酰胺-亚胺醇式互变异构体[7]，从而导致干扰峰的出现，分离效果有限。奥卡西平片现行进口注册标准所用HPLC法的分析时长为65 min，流动相组成较为复杂，杂质C和杂质E色谱峰的分离度小于1.5，分离效果欠佳。为进一步优化奥卡西平制剂有关物质的检测方法，加强其质量控制，本研究参考《美国药典》（USP 43）、《欧洲药典》（EP 10.0）和进口注册标准对已知杂质（杂质A、B、C、D、E、I、K、L、N）的要求[5-6]，采用分析速度快、灵敏度和分离效率高的超高效液相色谱（ultra-high performance liquid chromatography，UPLC）法对上述杂质进行定量分析，现报道如下。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括Waters Acquity型UPLC仪（美国Waters公司）、MSA36S-OCE-DH型百万分之一电子天平（德国Satorious公司）、KQ-500DE型数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司，频率40 kHz，功率500 W）等。

1.2 主要药品与试剂

奥卡西平对照品（批号100657-201102，纯度99.8%）、杂质A（批号100142-201706，纯度100.0%）均购自中国食品药品检定研究院；杂质B（批号0202-RC-0020，纯度99.8%）购自广州佳途科技股份有限公司；杂质C（批号25-MAY-20-05，纯度99.5%）、杂质D（批号17-MAY-20-06，纯度99.87%）、杂质I（批号19-MAY-20-02，纯度96.3%）、杂质K（批号13-NOV-21-03，纯度96.27%）、杂质L（批号19-SEP-21-04，纯度97.66%）、杂质N（批号11-JUN-18-01，纯度99.9%）均购自美国QCC公司；杂质E（批号0872011，纯度99.9%）购自北京坛墨质检科技股份有限公司；奥卡西平片原研制剂（批号分别为TT434、TV270、T2391，规格均为300 mg）由瑞士Novartis公司生产；奥卡西平片仿制制剂分别由国内Ⅰ企业（批号分别为18108、19030、19410，规格均为300 mg）和国内Ⅱ企业（批号分别为18054、18043、19003，规格均为300 mg）生产；空白辅料由国内Ⅰ企业提供；抗坏血酸（批号XC27K030，纯度≥99.0%，分析纯）购自德国CNW公司；乙腈为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

以ZORBAX Eclipse Plus C_{18}（3 mm×150 mm，1.8 μm）为色谱柱，乙腈为流动相A、0.01 mol/L乙酸铵溶液（用冰醋酸调节pH至6.0）为流动相B进行梯度洗脱（洗脱程序见表1）；流速为0.5 mL/min；检测波长为230 nm；柱温为35 ℃；进样量为10 μL。

表1 梯度洗脱程序

时间/min	A/%	B/%
0	25	75
21	25	75
30	40	60
30.1	25	75
40	25	75

2.2 溶液的制备

2.2.1 溶剂 称取适量抗坏血酸，加水溶解，制成浓度为0.01 mol/L的抗坏血酸溶液，再与乙腈按体积比1∶1混合，作为溶剂。

2.2.2 混合对照品溶液 精密称取奥卡西平对照品适量，置于100 mL容量瓶中，加“2.2.1”项下溶剂溶解并稀释至刻度，摇匀，得奥卡西平质量浓度约为0.1 mg/mL的对照品溶液；精密称取杂质A、B、C、D、E、I、K、L、N对照品各适量，分别置于25 mL容量瓶中，加乙腈适量并超声使溶解，用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度，摇匀，得杂质A质量浓度约为500 μg/mL，杂质D、I质量浓度均约为200 μg/mL，杂质B、C、E、K、L、N质量浓度均约为100 μg/mL的单个杂质对照品储备液；精密量取上述奥卡西平对照品溶液及单个杂质对照品储备液各1 mL，置于同一100 mL容量瓶中，用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度，摇匀，得混合对照品溶液。

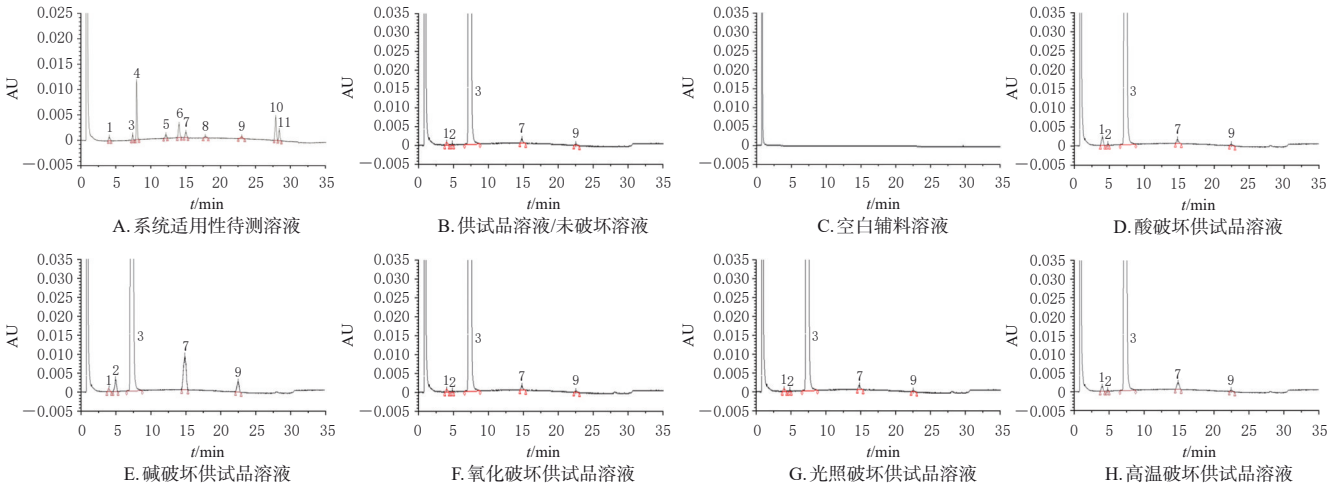
2.2.3 系统适用性待测溶液 精密量取“2.2.2”项下奥卡西平对照品溶液及单个杂质对照品储备液各0.5 mL，置于同一100 mL容量瓶中，用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度，摇匀，得系统适用性待测溶液。

2.2.4 供试品溶液 将本品粉碎，取细粉适量（约相当于奥卡西平100 mg），精密称定，置于100 mL容量瓶中，加“2.2.1”项下溶剂适量，在23 ℃下超声15 min，振摇使溶解；再用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，得供试品溶液。

2.2.5 空白辅料溶液 按处方比例称取空白辅料37.5 mg，置于25 mL容量瓶中，用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，得空白辅料溶液。

2.3 系统适用性试验

取“2.2”项下系统适用性待测溶液、供试品溶液（批号18108）和空白辅料溶液，按“2.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果显示，各色谱峰的分离度均大于1.5，奥卡西平及各杂质色谱峰的理论板数均超过5 000，空白辅料和溶剂对主峰无干扰。结果见图1A～图1C。



1：杂质I；2：未知杂质；3：奥卡西平；4：杂质N；5：杂质K；6：杂质A；7：杂质D；8：杂质L；9：杂质B；10：杂质E；11：杂质C

图1　系统适用性试验和破坏试验的UPLC图

2.4　破坏试验

精密称取奥卡西平片样品（批号18108）适量（约相当于奥卡西平50 mg）共5份，置于50 mL容量瓶中，加入乙腈10 mL，超声溶解，然后分别进行酸破坏（加1 mol/L盐酸溶液2 mL，室温避光放置2 h后，加入1 mol/L氢氧化钠溶液2 mL）、碱破坏（加1 mol/L氢氧化钠溶液2 mL，室温避光放置2 h后，加入1 mol/L盐酸溶液2 mL）、氧化破坏（加30%过氧化氢溶液5 mL，室温避光放置5 h）、光照破坏（2 000 lx照射24 h）、高温破坏（90 ℃水浴24 h）试验。待试验结束后，取上述各溶液，用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，按“2.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图，并以未进行上述试验的供试品溶液（批号18108）作为未破坏溶液进行对比。结果显示，在不同破坏条件下检出的杂质种类（图1D～图1H）与未破坏溶液（图1B）基本一致，奥卡西平色谱峰与各杂质色谱峰均能有效分离；其中，奥卡西平对氧、光照均具有较好的稳定性，酸破坏条件下杂质I的含量有所增加，高温条件下杂质D的含量增加较为明显，碱破坏条件下未知杂质和杂质B、D的含量均有明显增加。

2.5　线性关系和校正因子考察

依次移取“2.2.2”项下奥卡西平对照品溶液及单个杂质对照品储备液0.2、0.5、0.8、1、1.2、1.5 mL，置于100 mL容量瓶中，用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度，摇匀，制成系列线性溶液，再按“2.1”项下色谱条件进行测定，记录峰面积。以奥卡西平和各杂质质量浓度（x）为横坐标、峰面积（y）为纵坐标进行线性回归，并按下式计算校正因子：校正因子＝奥卡西平线性方程的斜率/杂质线性方程的斜率。结果见表2。

表2　奥卡西平及有关物质的线性关系、校正因子、检测限和定量限

待测成分	回归方程	r	线性范围/(μg/mL)	校正因子	检测限/(μg/mL)	定量限/(μg/mL)
奥卡西平	y=21 951x−159.58	0.999 9	0.192～1.440	1.00	0.046	0.152
杂质A	y=21 885x−1 794.90	0.999 8	1.019～7.639	1.00	0.037	0.122
杂质B	y=18 752x−1 481.62	0.999 7	0.208～1.559	1.17	0.049	0.162
杂质C	y=62 446x−1 575.53	0.999 9	0.230～1.727	0.35	0.027	0.090
杂质D	y=60 272x−3 612.11	0.999 7	0.389～2.915	0.36	0.077	0.258
杂质E	y=354 048x−4 224.70	0.999 7	0.182～1.364	0.06	0.040	0.132
杂质I	y=15 646x+39.82	0.999 5	0.393～2.945	1.40	0.114	0.380
杂质K	y=23 556x−822.44	0.999 8	0.199～1.493	/	0.054	0.181
杂质L	y=15 068x−838.02	0.999 6	0.199～1.490	/	0.055	0.185
杂质N	y=216 751x−5 643.39	0.999 9	0.200～1.503	0.10	0.039	0.130

/：非特定杂质，无需计算校正因子

2.6　检测限与定量限

取“2.2.2”项下混合对照品溶液，用“2.2.1”项下溶剂逐级稀释，再按“2.1”项下色谱条件进样测定，以信噪比3∶1计算检测限，信噪比10∶1计算定量限。结果见表2。

2.7　精密度试验

取奥卡西平片样品（批号18108），按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液，再按“2.1”项下色谱条件连续进样6次，记录峰面积。结果显示，供试品溶液中仅检出杂质B、D、I和未知杂质，奥卡西平和上述杂质峰面积的RSD为0.2%～2.7%（n=6），表明方法精密度良好。

2.8　重复性试验

取同一批奥卡西平样品（批号18108），按“2.2.4”项下方法平行制备供试品溶液6份，再按“2.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果显示，供试品溶液中仅检出杂质B、D、I和未知杂质；按加校正因子的主成分自身对照法计算杂质B、D、I的含量，按不加校正因子的主成分自身对照法计算未知杂质的含量，得上述杂质含量及总含量的RSD分别为1.5%、3.4%、2.0%、4.0%、1.1%（n=6）。

2.9 稳定性试验

取“2.2.4”项下供试品溶液（批号18108），于室温下避光放置0、2、4、6、8、12、18、24 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果显示，供试品溶液中仅检出杂质B、D、I和未知杂质，其峰面积的RSD均小于3.0%（n=8），同时未见新杂质出现，提示供试品溶液避光放置24 h内较稳定。

2.10 回收率试验

依次移取“2.2.2”项下奥卡西平对照品溶液及单个杂质对照品储备液0.8、1、1.2 mL，置于100 mL容量瓶中，用“2.2.1”项下溶剂稀释至刻度，分别制成杂质A质量浓度约为4、5、6 μg/mL，杂质D、I质量浓度均约为1.6、2、2.4 μg/mL，奥卡西平和其他杂质质量浓度均约为0.8、1、1.2 μg/mL的低、中、高质量浓度回收率对照品溶液。称取空白辅料适量，置于25 mL容量瓶中，共9份，分别加入上述不同质量浓度的回收率对照品溶液溶解并定容，每质量浓度平行制备3份，作为回收率待测溶液，按“2.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积并计算回收率（未知杂质回收率以奥卡西平计算）。结果显示，各杂质的平均回收率为92.8%～105.6%，RSD均不大于3.0%（n=9），表明方法准确度良好。

2.11 耐用性试验

取奥卡西平片样品（批号18108），按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液，分别考察不同柱温（±3 ℃）、流动相pH（±0.2）和流速（±10%）对供试品溶液有关物质测定的影响，每个条件重复3次。结果显示，供试品溶液中仅检出杂质B、D、I和未知杂质，分离度良好；不同色谱条件下，上述杂质含量及总含量的RSD分别为3.6%、4.4%、4.3%、3.7%、2.2%（n=3），表明方法耐用性良好。

2.12 样品有关物质的测定

取3个企业的奥卡西平片样品，按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液，再按“2.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。3个企业样品中均检出同一未知杂质（Ⅰ企业某批样品除外），原研制剂中检出杂质K，仿制制剂中普遍检出杂质A、B、D、I。采用加校正因子的主成分自身对照法计算杂质A、B、D、I的含量，采用不加校正因子的主成分自身对照法计算杂质K和未知杂质的含量，结果见表3。

表3 样品中有关物质的测定结果（%）

来源	批号	杂质A	杂质B	杂质C	杂质D	杂质E	杂质I	杂质K	杂质L	杂质N	未知杂质	总杂质
瑞士Novartis公司	TT434	－	－	－	－	－	－	0.065	－	－	0.017	0.082
	TV270	－	－	－	－	－	－	0.064	－	－	0.014	0.078
	T2391	－	－	－	－	－	－	0.067	－	－	0.016	0.083
国内Ⅰ企业	18108	－	0.029	－	0.027	－	0.076	－	－	－	0.015	0.147
	19030	0.023	0.034	－	0.027	－	0.063	－	－	－	0.016	0.163
	19401	0.014	0.046	－	0.032	－	0.060	－	－	－	－	0.152
国内Ⅱ企业	19003	0.012	0.029	－	－	－	0.017	－	－	－	0.027	0.085
	18054	0.014	0.036	－	－	－	0.018	－	－	－	0.029	0.097
	18043	0.013	0.087	－	－	－	0.022	－	－	－	0.039	0.161

－：未检出

3 讨论

3.1 杂质来源分析

根据破坏试验结果和相关生产工艺，奥卡西平的杂质B、D、I可能为降解杂质，杂质A、C、E、K、L、N可能为原料药中的工艺杂质。本课题组采用ADMET Predictor 8.0软件对各杂质进行毒性预测，结果显示，奥卡西平中的杂质D、N具有一定肝毒性和致突变性，杂质I、C具有一定致突变性。同时，有研究表明，杂质D、I等作为奥卡西平的酮基化产物，其急性毒性和长期毒性均强于其他转化产物[8－10]。因此，有必要对这些杂质的含量进行检测和控制，以确保临床用药的安全性。

3.2 溶剂的选择

为保证奥卡西平和各杂质对照品在溶剂中的稳定性，本课题组前期参考《美国药典》（USP 43）的相关方法，以0.01 mol/L抗坏血酸溶液-乙腈（1∶1，V/V）作为溶剂。结果显示，各成分在此溶剂中24 h内的稳定性优于以乙腈-0.01 mol/L乙酸铵溶液（pH6.0）（40∶60，V/V）为溶剂，且定量分析不受溶剂干扰，因此本研究选用0.01 mol/L抗坏血酸溶液-乙腈（1∶1，V/V）作为溶剂。

3.3 破坏试验结果

在破坏试验中，奥卡西平在氧化、光照破坏条件下性质较稳定，均未发生明显降解。在碱性条件下，其色谱图变化较为明显，保留时间5.0 min处的未知杂质含量增加，但该降解杂质的具体结构有待进一步确认，以完善奥卡西平的质量标准。

3.4 有关物质测定结果

2020年版《中国药典》（二部）奥卡西平片有关物质的限度要求如下：供试品溶液色谱图中如有杂质峰，单个杂质峰面积不得大于对照品溶液主峰面积（0.5%），各杂质峰面积总和不得大于对照品溶液主峰面积的2倍（1.0%）[4]；《美国药典》（USP 43）规定，若从供试品溶液中检出杂质，杂质A的含量不得过0.5%，杂质D、I的含量均不得过0.2%，其他单个杂质的含量不得过0.1%，杂质总量不得过1.0%[5]；《欧洲药典》（EP 10.0）要求，杂质B、I的含量均不得过0.1%，杂质K、L的含量总和不得过0.1%，其他单个杂质的含量不得过0.05%，杂质总量不得过0.5%[6]。本研究样品测定结果显示，3个企业样品均符合各质量标准对有关物质的限度要求。其中，仿制制剂样品中检出杂质4～5个，原研制剂样品中检出杂质2

个；各企业产奥卡西平片中的杂质有所不同，且原研制剂样品相较于仿制制剂样品的杂质种类更少（仿制制剂样品中的杂质主要为杂质A、B、D、I和未知杂质，原研制剂样品仅检出杂质K和未知杂质）。原研制剂样品和仿制制剂样品中含量最高的杂质分别为杂质K、I、B；国内Ⅰ企业产样品的总杂质含量最高，国内Ⅱ企业产样品中的未知杂质含量明显高于国内Ⅰ企业产样品和原研制剂样品。由于国内外产品所用原辅料不同，所含杂质存在一定的差异，但原研制剂的杂质检出数量和含量在总体上均低于仿制制剂。因此，国内企业应重视产品生产过程中上述杂质的控制，可通过改进工艺来提升制剂质量。

综上所述，本研究建立的UPLC法快速，灵敏度高，准确度、稳定性、耐用性好，可用于同时测定奥卡西平片中9种已知杂质的含量，可为该制剂有关物质的检测提供新方法。

参考文献

[1] 程韵霏，关巍. 抗癫痫药物卡马西平和奥卡西平肝脏毒性的比较[J]. 中国当代医药，2020，27(28)：171-174.

[2] 姚囡囡，田婷婷，黄珊，等. 新型抗癫痫药物奥卡西平基因多态性研究进展[J]. 中国现代应用药学，2022，39(6)：856-860.

[3] 李欣潞，许虹. 奥卡西平治疗颞叶癫痫患者认知功能障碍的研究进展[J]. 中国药房，2019，30(13)：1868-1872.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：二部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：1669.

[5] U. S. Pharmacopeial Convention. USP 43：NF38[S/OL]. (2019-10-04)[2022-06-20]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/.

[6] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia[S]. 10.0 edition. Strasbourg：European Directorate for Quality Medicines，2019：3446-3447.

[7] 许杨洁，曹小吉. 酰胺-亚胺醇互变诱导的分子内1，3-羟基迁移裂解反应研究[J]. 理化检验(化学分册)，2017，53(7)：838-842.

[8] VELUGULA S R K，REDDY A S K，MISRA N C，et al. Synthesis and characterization of potential impurities of oxcarbazepine drug substance：an antiepileptic agent[J]. J Heterocycl Chem，2021，58(8)：1581-1587.

[9] FAUDONE S N，PASCHOAL A R，CARVALHO P S，Jr，et al. X-ray diffraction，vibrational and thermal study of dibenzazepinodione，a pharmacopeial impurity of oxcarbazepine[J]. J Mol Struct，2019，1182：204-212.

[10] SUN Y H，LI M，HADIZADEH M H，et al. Theoretical insights into the degradation mechanisms，kinetics and eco-toxicity of oxcarbazepine initiated by OH radicals in aqueous environments[J]. J Environ Sci (China)，2023，129：189-201.

（收稿日期：2022-10-30　修回日期：2023-03-26）

（编辑：张元媛）

（上接第1198页）

[17] WANG K，CHEN Y S，CHIEN H W，et al. Melatonin inhibits $NaIO_3$-induced ARPE-19 cell apoptosis via suppression of HIF-1α/BNIP3-LC3B/mitophagy signaling[J]. Cell Biosci，2022，12(1)：133.

[18] ZHANG Y N，PANG Y X，LIU D W，et al. JMJD5 attenuates oxygen-glucose deprivation and reperfusion-induced injury in cardiomyocytes through regulation of HIF-1α-BNIP3[J]. Kaohsiung J Med Sci，2022，38(1)：38-48.

[19] LU N，LI X X，TAN R L，et al. HIF-1α/Beclin1-mediated autophagy is involved in neuroprotection induced by hypoxic preconditioning[J]. J Mol Neurosci，2018，66(2)：238-250.

[20] ZHU N，LI J，LI Y L，et al. Berberine protects against simulated ischemia/reperfusion injury-induced H9C2 cardiomyocytes apoptosis *in vitro* and myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis *in vivo* by regulating the mitophagy-mediated HIF-1α/BNIP3 pathway[J]. Front Pharmacol，2020，11：367.

（收稿日期：2022-12-02　修回日期：2023-04-25）

（编辑：邹丽娟）