中图分类号：R971⁺.6；R742.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)04－0129－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.04.031

癫痫患者拉莫三嗪治疗药物监测研究进展*

牛明慧[1]，李　倩[2]，尹东锋[2△]

（1. 石河子大学药学院，新疆 石河子　832002；2. 中国人民解放军新疆军区总医院，新疆 乌鲁木齐　830000）

摘要：目的　为临床合理使用拉莫三嗪（LTG）提供参考。**方法**　检索中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science 数据库自建库起至 2023 年 11 月的 LTG 治疗药物监测相关文献，从治疗窗、药物代谢动力学（简称药动学）特征，特殊人群（妊娠期女性、儿童、老年人等）药动学特征及代谢酶相关基因多态性对血药浓度的影响等方面，总结 LTG 治疗药物监测研究进展。**结果**　LTG 是治疗癫痫发作和双相情感障碍的药物，临床应用时需参考最新治疗窗；临床监测样本以血浆为主，头发和唾液也可作为非入侵样本；血药浓度检测的主要方法为液相色谱法，荧光光谱法和电化学传感器正逐渐被应用。LTG 生物利用度约为 98%，蛋白质结合率约为 55%，达峰时间不受给药剂量限制；在与其他药物联用时要注意调整剂量。有潜在生育能力的癫痫女性用药首选 LTG，用于老年癫痫时更适用于新发患者，对于癫痫患儿应重点监测血药浓度，以避免发生不良反应。尿苷 5′－二磷酸－葡萄糖醛酸糖基转移酶是参与 LTG 代谢的主要酶，其相关基因的多态性也是血药浓度的重要影响因素。**结论**　应采用合适的样本和方法检测 LTG 血药浓度，并关注不同人群及不同基因型，以预防严重不良反应的发生。

关键词：癫痫；拉莫三嗪；治疗药物监测；药物代谢动力学；基因多态性；药品不良反应；研究进展

Research Progress on Therapeutic Drug Monitoring of Lamotrigine for Epileptic Patients

NIU Minghui[1], LI Qian[2], YIN Dongfeng[2]

(1. School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, China 832002; 2. General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective　To provide a reference for the rational use of lamotrigine (LTG) in clinical practice. **Methods**　Literature related to the therapeutic drug monitoring (TDM) of LTG in the CNKI, WanFang, VIP, PubMed and Web of Science from the inception of each database to November 2023 were searched. The research progress of TDM of LTG was summarized from the therapeutic window, pharmacokinetic characteristics, pharmacokinetic characteristics of special populations (pregnant women, children, elderly), and effect of metabolic enzyme－related gene polymorphisms on the plasma concentration. **Results**　LTG is a drug for epilepsy and bipolar disorder, and its clinical application needs to be based on the latest therapeutic window. The clinical monitoring sample of LTG is mainly plasma, hair and saliva are also non－invasive samples. The detection method of LTG concentration is mainly liquid chromatography, fluorescence spectroscopy and electrochemical sensor are gradually being applied. The bioavailability of LTG is about 98%, the protein binding rate is about 55%, and the time to peak is not limited by the dosage of the drug. Pay attention to adjusting the dosage of LTG when used in combination with other drugs. LTG is priority for epileptic women with potential fertility, it is more suitable for newly－diagnosed epileptic patients for elderly, and plasma concentration should be monitored for epileptic children to avoid adverse reactions. Uridine 5′－diphosphate glucuronosyltransferases is the main enzyme involved in LTG metabolism, and the polymorphism of its related genes is an important factor affecting the plasma concentration. **Conclusion**　We should detect LTG concentration through suitable samples and methods, pay attention to different populations and genotypes to prevent the occurrence of serious adverse reactions.

Key words: epilepsy; lamotrigine; therapeutic drug monitoring; pharmacokinetics; genetic polymorphism; adverse drug reaction; research progress

*基金项目：中国人民解放军新疆军区总医院“喀喇昆仑”人才基金[2022QN010]。

第一作者：牛明慧，女，在读硕士研究生，研究方向为临床药学，（电子信箱）nmh147896@163.com。

△通信作者：尹东锋，男，博士，主管药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）ydf1112@163.com。

效果比较[J]. 临床合理用药杂志，2018，11(35)：83－84.

[28] 李　丽. 卡前列素氨丁三醇注射液应用方式对剖宫产产后出血的影响及安全性观察[J]. 中外医学研究，2020，18(15)：143－145.

[29] 杨秀录，金伟敏，周　静，等. 卡前列素氨丁三醇不同给药方式治疗难治性产后出血的临床疗效及安全性[J]. 中国临床药学杂志，2019，28(2)：93－96.

[30] 孙　震. 卡前列素氨丁三醇预防产后出血不同注射方式的比较分析[J]. 中国现代药物应用，2015，9(10)：149－150.

[31] 余玉香. 卡前列素氨丁三醇不同给药途径预防宫产术后出血的效果对比[J]. 中国药业，2013，22(7)：72－73.

[32] 唐　娟. 卡前列素氨丁三醇防治高危产妇剖宫产术中出血的临床疗效分析[J]. 医学临床研究，2009，26(5)：894－895.

[33] 向吉翠. 卡前列素氨丁三醇治疗孕产妇产后出血的临床效果分析[J]. 现代诊断与治疗，2015，26(3)：485－487.

[34] 李伟明. 福辛普利致躯干皮肤大面积红斑 1 例[J]. 临床心血管病杂志，2000，16(2)：63.

（收稿日期：2023－05－16；修回日期：2023－08－26）

拉莫三嗪(LTG)对癫痫发作、双相情感障碍和难治性癫痫均有疗效[1-2],其通过阻滞钠离子通道发挥作用,具有抗谷氨酸和神经保护作用[3],但其γ-氨基丁酸和单胺能作用较弱[4]。LTG耐受性良好,可作为妊娠期用药治疗癫痫发作,同时有一定的抗抑郁作用,也可作为心境稳定剂使用。对于癫痫合并脑胶质瘤患者,LTG通过对超极化激活的环核苷酸门控通道功能的调节,减少神经元过度兴奋、中期因子的产生和视神经胶质瘤的生长[5]。临床常以LTG与其他抗癫痫药物联用治疗癫痫,药物联用会改变单药的药物代谢动力学(简称药动学),影响患者血药浓度,进而影响疗效[6]。目前,临床多以治疗药物监测的手段来保障患者用药安全[7]。抗癫痫药物治疗药物监测的目的是将血药浓度控制在治疗窗内,以最大限度减少不良反应的发生。在此,通过检索中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science数据库自建库起至2023年11月的LTG治疗药物监测相关文献,分析LTG作为抗癫痫药物使用过程中的治疗药物监测现状,为LTG的临床使用提供依据。

1 LTG治疗药物监测

1.1 LTG的治疗窗

有研究表明,LTG的血药浓度与剂量呈正相关[8]。根据2017年国际抗癫痫联盟推荐意见和国际神经精神药理学与药物精神病学协会发布的指南,LTG有效浓度范围为2.5~15.0 mg/L,预警值为20.0 mg/L[9-10]。LTG在中国上市时间较短[11],故在中国人群中的治疗窗仍需完善。

不同亚群的人群应参考不同的治疗窗进行治疗。欧美人群LTG的治疗窗为0.1~15.0 mg/L[12-13]。而对于亚洲人群,董维冲等[14]发现,LTG(已达稳态)患者的治疗窗为0.42~17.21 mg/L;赵婷等[15]发现266例新疆癫痫患儿(0~18岁)LTG的治疗窗为2.20~16.24 mg/L;王环鑫[16]研究发现儿童的治疗窗为3.99~8.97 mg/L,青少年为2.67~8.56 mg/L;成人最小有效浓度为1.88 mg/L。

1.2 临床监测样本选择

LTG可迅速穿透血脑屏障,当血浆-脑系统达平衡时,相应的血浆浓度也与抗惊厥效果密切相关[17],故当前对LTG进行治疗药物监测的样本主要为血浆。KUCZYNSKA等[18]发现头发和唾液中LTG浓度和血浆浓度密切相关,故唾液可作为监测药物水平的替代样本。虽然LTG在头发中的浓度与癫痫发作次数无关,但可用来确定患者的长期依从性。

1.3 监测方法

液相色谱法已广泛用于LTG的血药浓度检测。KUCZYNSKA等[18]采用液相色谱串联质谱法分析毛发、唾液和血浆中LTG的含量,尽管非常快捷,但存在仪器不易携带、对操作环境要求高等缺点。目前,荧光光谱法和电化学传感器也在LTG血药浓度检测方面得以应用,合理设计和开发性能优异的荧光纳米材料和电化学传感器对于LTG的检测具有重要意义[19-21]。SONG等[22]、SUN等[23]、MA等[24]、BAZRAFSHAN等[25]、JOUYBAN等[26]均采用荧光纳米检测方法检测生物样本中LTG浓度,检测限或浓度范围分别为0.029 58,1.89,1.66 μmol/L及2.0~45.0 μg/L、0.3 mg/L、0.5~6.0 mg/L。荧光纳米检测法具有更好的灵敏度、视觉检测选择性、超强的抗干扰能力、快速响应能力和出色的耐久性和高可回收性等优异性能。WANG等[27]和BOJDI等[28]均采用了电化学传感器测定LTG浓度;前一研究线性范围为5.0×10^{-8}~3.0×10^{-4} mol/L、检测限为1.52×10^{-9}mol/L、精密度试验的*RSD*为1.04%~4.41%,回收率为92.40%~107.00%;后一研究检测限为5.9 pmol/L,生物样品中的LTG得到了0.01~1.0 nmol/L和1.0~200 nmol/L 2个线性动态范围。此外,任刘丽等[29]采用胶体金法对LTG血药浓度进行半定量快速检测,检测范围为2.5~15 g/L,且该方法更低成本、简单快捷且高效。

2 LTG的药动学特征

2.1 体内药动学

LTG具有98%的生物利用度,蛋白质结合率55%,达峰时间不受给药剂量限制,在摄入后1~3 h内达峰[30],药动学结构模型为一级吸收消除的单室模型。据报道,LTG单药使用的半衰期为24~30 h,但多次给药可诱导自身代谢,半衰期缩短25%[31],这可能与对某些Ⅱ期酶(尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶)的弱诱导作用有关[32]。除自身诱导外,LTG的药动学参数受多种因素影响,应结合不同亚群做群体药动学分析。其中影响LTG清除率的常见显著因素包括药物相互作用、体质量、年龄、性别、治疗持续时间、产妇状况[33-34]和遗传多态性[35]。

2.2 药物相互作用

LTG临床常与丙戊酸[36]、左乙拉西坦、奥卡西平、碳酸锂和卡马西平等药物联用[37]抑制癫痫发作[38]。张晓旭等[39]报道了丙戊酸和LTG在癫痫患者机体中的药动学相互作用,发现前者可显著升高LTG血药浓度,且与剂量呈正比。KORISTKOVA等[40]研究发现,丙戊酸在联合用药中降低了儿童54%的LTG清除率,在有卡马西平的三联疗法中降低了21%。与卡马西平联用LTG清除率提高了191%,左乙拉西坦和托吡酯对LTG清除率无明显影响,且联合用药中使用更高的治疗剂量会导致不良反应发生率增加3倍。DOUGLAS-HALL等[41]发现,服用酶抑制剂/诱导剂时应分别将LTG的

剂量减半或加倍，儿童单药治疗中LTG的清除率与成人相似，但在联合用药中发现儿童对酶诱导剂的敏感性更高。在LTG应用过程中潜在药物相互作用评估作为常规治疗药物监测的一部分应受到重点关注。

避孕药对LTG血药浓度有一定影响，如果避孕或抑制癫痫发作失败，潜在的母婴风险对癫痫女性伤害巨大。KING等[42]的报道显示，含雌激素的阴道环和透皮贴剂避孕方法在治疗阶段可降低LTG浓度，并延缓其疗效。含有雌激素的避孕药通过诱导葡萄糖醛酸化增加LTG的清除率，故服用避孕药会使女性在整个月经周期中的LTG血清浓度发生变化。SAWAGASHIRA等[43]的研究中，1例服用口服避孕药的女性患者由于难以维持最佳的LTG血清浓度而导致癫痫发作后的缓解时间延长。SABERS等[44]发现口服避孕药和LTG共用期间的LTG血药浓度会下降至少50%，建议如果使用具有肝药酶酶诱导作用的抗癫痫药，则应避免使用雌性孕激素或孕激素类药物，孕激素植入物，贴剂或激素环等激素避孕药[45]。

VAN DER LEE等[46]通过研究24名健康受试者发现，洛匹那韦/利托那韦可能通过诱导葡萄糖醛酸化缩短LTG的半衰期，提高LTG清除率。此时，需要将剂量增加到2倍LTG初始剂量，才能达到与单用LTG相似的浓度，而LTG对洛匹那韦/利托那韦的药动学无明显影响。甲磺酰亚胺是治疗难治性癫痫的二线附加药物，BESAG等[47]发现LTG联用甲磺酰亚胺时癫痫发作控制较差，在停用甲磺酰亚胺后癫痫发作控制得到改善。提示临床联用甲磺酰亚胺与LTG在甲磺酰亚胺开始使用或停用时，需调整LTG剂量。

3 血药浓度与不良反应

LTG不良反应的发生与其血药浓度具有相关性。DIEDERICH等[48]发现LTG初始剂量和剂量递增疗法均不影响表皮坏死松解症的发生率，但影响其严重程度和死亡率。NAKAMURA等[49]发现第2周和第8周的LTG血浆浓度之间存在显著的线性关系。SUZUKI等[50]研究发现，第2周LTG血浆高浓度是LTG相关皮疹的危险因素，认为第2周LTG血浆浓度（4.38 mmol/L）是表皮坏死松解症的阈值。CLARK等[51]研究发现，初始使用高剂量LTG（尤其是初始剂量＞25 mg时）会增加与LTG相关的表皮坏死松解症风险，建议采用缓慢加量疗法。GUERRINI等[52]发现大剂量LTG治疗后患者出现肌阵挛性癫痫持续状态。CONTRERAS等[53]发现，LTG抑制了癫痫模型大鼠的心脏钠电流进而降低了峰值振幅和心脏兴奋性，延长了癫痫模型动物的动作电位不应期。YILDIZ等[54]发现，高剂量LTG可影响模型大鼠的心脏功能。İZCI等[55]发现，使用大剂量LTG的患者易发生三度房室传导阻滞。ABOUKAOUD等[56]在使用LTG的癫痫人群中发现缓慢性心律失常的风险，建议多重用药患者接受心电图监测。

4 特殊人群的LTG药动学特征

4.1 女性（尤其是妊娠期妇女）

SCHMITZ等[57]研究证实LTG在女性患者中具有良好的耐受性，LTG对多种癫痫均有效且未发现其致畸作用，故为有潜在生育能力癫痫妇女的首选用药。女性荷尔蒙变化会影响癫痫发作机制和抗癫痫药物的清除率，与正常女性比较，癫痫女性患者妊娠并发症和围产期精神问题风险更高[58]，女性癫痫患者中有35%患经期癫痫病[44]，此部分患者在月经周期特定阶段癫痫发作频率升高。FREUND等发现31名服用LTG的妊娠期妇女中14名出现突破性癫痫发作，前3个月发生率为77%，故须通过治疗药物监测保证LTG在妊娠期也能有效控制癫痫发作[45,58-60]。

在妊娠过程中，LTG的药动学随不同妊娠阶段变化显著。PETRENAITE等[61]发现，对于妊娠期妇女，胎儿的性别显著影响LTG清除率变化。FOTOPOULOU等[62]研究发现，在妊娠早期、妊娠中期和妊娠晚期，LTG的平均清除率分别为197%，236%，248%，分娩期达到264%（峰值），且需将LTG的剂量增加250%才能发挥相应的治疗作用。同时王鸣璐等[63]也得到了类似的结果，且当妊娠期LTG血药浓度降至妊娠前靶浓度的62%时癫痫发作风险才会增加，应对妊娠期妇女加强治疗药物监测。有研究表明，产后母乳喂养婴儿的血液样本中抗癫痫药的浓度大幅低于母体血药浓度，故支持正在接受抗癫痫药物治疗的癫痫妇女开展母乳喂养[64]。

4.2 儿童与老人

年龄是影响LTG药动学特征的主要因素，是引起LTG药动学改变的因素之一。LTG的耐受性和降低的药物相互作用能力在老年癫痫发作治疗中显示出相对的优越性，更适合于新发癫痫病老年患者[65]。在进行治疗药物监测时应关注药物代谢活性和肾功能，指导药物剂量调整。由于药物代谢活性较低和/或肾功能下降[66]，老年人的药物清除率通常低于年轻人。年龄＞65岁患者的药物清除率下降约15%，在临床应用中应考虑年龄对维持剂量优化的潜在影响[67]。

多项研究评估了LTG治疗儿童癫痫的治疗窗，但存在争议，也尚无研究根据安全性数据给出确定的范围[68]，对于癫痫患儿，应重点执行治疗药物监测以避免不良反应的发生[69]。由于参与葡萄糖醛酸结合的酶成熟缓慢，LTG在新生儿中的消除速率特别慢，在出生后的几个月效率逐渐上升[66]。与成人相比，校正体质量后，年龄为1.7岁患儿的清除率高达31.5%。在药物相

互作用方面，陈婧婧等[70]分析21项研究后发现，LTG剂量与血药浓度呈正相关；丙戊酸及左乙拉西坦会增加患儿的LTG血药浓度，卡马西平会显著降低患儿的LTG血药浓度，苯巴比妥可能会降低患儿的LTG血药浓度。

5 代谢酶基因多态性对LTG血药浓度的影响

尿苷5′－二磷酸－葡萄糖醛酸糖基转移酶（UGT）是参与LTG代谢的主要酶，LTG代谢酶相关基因也是影响其血药浓度的重要影响因素。KIM等[71]分析了9项关于*UGT1A4*和*UGT2B7*基因多态性对LTG浓度/剂量比（CDR）的研究。对于*UGT2B7－161C>T*纯合变异，LTG的CDR显著高于野生型和杂合变体，因此存在该纯合变异者需减少LTG剂量。PETRENAITE等[72]发现酶活性对女性LTG代谢的影响大于男性，且女性*UGT2B7*的遗传多态性在妊娠期LTG清除率变化中也起一定作用[61]。转运蛋白相关基因多态性（*ABCB1c. 1236 C>T*和*ABC1B1c. 3435 C>T*）未发现与LTG清除率相关。患儿的基因多态性（*UGT1A4 219C>T*、*UGT1A4 142T>G*、*OCT1 M408VA>G*、*UGT1A4 163G>A*）、年龄、体质量、性别也会影响LTG血药浓度[70]，在临床用药时应重视。

6 小结

目前，癫痫的发病机制尚未明确，对癫痫的治疗以使用药物控制症状为主。LTG作为新型抗癫痫药物，对癫痫的疗效良好。有研究表明，LTG具有神经保护作用，不仅对癫痫发作具有良好的作用，对双相情感障碍和脑胶质瘤合并癫痫效果更好[3,5]。在临床应用LTG过程中易出现皮肤相关不良反应，可能也会发生心脏不良反应，且不良反应的发生与LTG血药浓度明显相关，故对LTG进行治疗药物监测很重要。LTG药动学改变一直是研究的热点，儿童、妊娠期妇女和老年患者的药动学个体差异大，剂量和血药浓度无明显相关性[15]，且目前无相应的群体药动学预测模型作为参考，故应重点关注此类人群。此外，药物代谢酶基因对LTG血药浓度也有影响，对于*UGT2B7－161C>T*纯合变异，需要减少剂量，以保证用药过程中LTG安全有效。

参考文献

[1] GAO ZH, SUN FL, LYU WQ, et al. Lamotrigine and Lithium Combination for Treatment of Rapid Cycling Bipolar Disorder: Results From Meta-Analysis[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 913051.
[2] ZHANG L, LI Y, WANG W, et al. Comparative antiseizure medications of adjunctive treatment for children with drug-resistant focal-onset seizures: A systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 978876.
[3] COSTA B, VALE N. Understanding Lamotrigine's Role in the CNS and Possible Future Evolution[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6050.
[4] KETTER TA, MANJI HK, POST RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders[J]. J Clin Psychopharmacol, 2003, 23(5): 484－495.
[5] HASHIMOTO Y, KOTAKE K, WATANABE N, et al. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder[J]. Cochrane Datobase Syst Rev, 2021, 9(9): CD013575.
[6] KAPLAN YC, DEMIR O. Use of Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepine, Levetiracetam Lamotrigine and Valproate in Pregnancy and Breastfeeding: Risk of Major Malformations, Dose-dependency, Monotherapy vs Polytherapy, Pharmacokinetics and Clinical Implications[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(11): 1805－1824.
[7] SPINA TT, DE PAOLA L, BOLDT ABW, et al. HLA alleles and antiseizure medication-induced cutaneous reactions in Brazil: A case-control study[J]. HLA, 2023, 102(3): 269－277.
[8] TAKEUCHI T, NATSUME J, KIDOKORO H, et al. The effects of co-medications on lamotrigine clearance in Japanese children with epilepsy[J]. Brain Dev, 2016, 38(8): 723－730.
[9] PATSALOS PN, BERRY DJ, BOURGEOIS BF, et al. Antiepileptic drugs —— best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. Epilepsia, 2008, 49(7): 1239－1276.
[10] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1－02): e1.
[11] 包 军. 影响拉莫三嗪血药浓度的相关因素的研究及在儿科的临床应用[D]. 上海：第二军医大学，2000.
[12] ALABI A, TODD A, HUSBAND A, et al. Safety profile of lamotrigine in overdose[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2016, 6(6): 369－381.
[13] ABOU-TALEB NH, EL-SHERBINY DT, EL-ENANY NM, et al. A New Grey Relational Analysis Application in Analytical Chemistry: Natural Deep Eutectic Solvent as a Green Extractant for HPLC Determination of Lamotrigine in Plasma[J]. Microchemical Journal, 2022, 172(Part A): 106918.
[14] 董维冲，郭家良，李亚前，等. 超高效液相色谱法分析人血清中拉莫三嗪、奥卡西平及其代谢物浓度[J]. 中国临床药理学杂志，2022，38(5)：453－456.
[15] 赵 婷，李红健，王婷婷，等. 新疆癫痫患儿拉莫三嗪稳态血药浓度影响因素的研究[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(15)：1981－1984.
[16] 王环鑫. 拉莫三嗪在癫痫人群中的有效浓度研究[D]. 沈阳：中国医科大学，2019.
[17] CASTEL-BRANCO M, LEBRE V, FALCÃO A, et al. Relationship between plasma and brain levels and the anticonvulsant effect of lamotrigine in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 482(1－3): 163－168.

[18] KUCZYNSKA J, KARAS - RUSZCZYK K, ZAKRZEWSKA A, et al. Comparison of plasma, saliva, and hair lamotrigine concentrations[J]. Clin Biochem, 2019, 74: 24 - 30.
[19] 马 雪. 利用 GA - BP 神经网络预测新疆癫痫患儿拉莫三嗪血药浓度的相关研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2022.
[20] ITABASHI S, BITO R, NISHINA M, et al. Determination of lamotrigine in human plasma using liquid chromatography - tandem mass spectrometry[J]. Neuropsychopharmacol Rep, 2019, 39(1): 48 - 55.
[21] 智勇刚. 拉莫三嗪血药浓度监测及药物治疗管理[D]. 石河子: 石河子大学, 2019.
[22] SONG D, JI X, LI Y, et al. A terbium - based coordination polymer for sensitive ratiometric fluorescence detection of lamotrigine[J]. Journal of Luminescence, 2022, 251: 119129.
[23] SUN X, ZHU M, WU S, et al. Nitrogen - Containing Lanthanide Metal - Organic Framework Nanostructure for Fluorescent Detection of Lamotrigine[J]. ACS Applied Nano Materials, 2022, 5(7): 8723 - 8729.
[24] MA Y, ZHAO Z, ZHU M, et al. Rapid detection of lamotrigine by a water stable fluorescent lanthanide metal - organic framework sensor[J]. Polyhedron, 2022, 220: 115803.
[25] BAZRAFSHAN E, DADFARNIA S, HAJI SHABANI AM, et al. Determination of lamotrigine by fluorescence quenching of N - doped graphene quantum dots after its solid - phase extraction using magnetic graphene oxide[J]. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2022, 267(Pt1): 120530.
[26] JOUYBAN A, SAMADI A, KHOUBNASABJAFARI M. A new "turn - on" fluorescent sensor based on gold quantum dots and silver nanoparticles for lamotrigine detection in plasma[J]. Talanta, 2017, 172: 126 - 132.
[27] WANG H, QIAN D, XIAO X, et al. A highly sensitive and selective sensor based on a graphene - coated carbon paste electrode modified with a computationally designed boron - embedded duplex molecularly imprinted hybrid membrane for the sensing of lamotrigine[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 94: 663 - 670.
[28] BOJDI MK, BEHBAHANI M, HESAM G, et al. Application of magnetic lamotrigine - imprinted polymer nanoparticles as an electrochemical sensor for trace determination of lamotrigine in biological samples[EB/OL]. [2023 - 05 - 10]. https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c6ra02096h/unauth#!divCitation.
[29] 任刘丽, 赵营莉, 高贝贝, 等. 半定量快速检测拉莫三嗪血药浓度胶体金试纸条的研制及应用[J]. 中国临床药学杂志, 2019, 28(4): 269 - 273.
[30] RAMBECK B, WOLF P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics[J]. Clin Pharmacokinet, 1993, 25(6): 433 - 443.
[31] SPLINTER MY. Pharmacokinetic Properties of New Antiepileptic Drugs[J]. Journal of Pharmacy Practice, 2005, 18(6): 444 - 460.
[32] BENEDETTI MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2000, 14(4): 301 - 319.
[33] GRASELA TH, FIEDLER - KELLY J, COX E, et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine adjunctive therapy in adults with epilepsy[J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(4): 373 - 384.
[34] POLEPALLY AR, PENNELL PB, BRUNDAGE RC, et al. Model - based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication[J]. Annals of Clinical & Translational Neurology, 2014, 1(2): 99 - 106.
[35] METHANEETHORN J, LEELAKANOK N. Sources of lamotrigine pharmacokinetic variability: A systematic review of population pharmacokinetic analyses[J]. Seizure, 2020, 82: 133 - 147.
[36] ZHANG D, QIU L, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of sodium valproate plus lamotrigine in children with refractory epilepsy[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2698 - 2704.
[37] JOHANNESSEN LC, BAFTIU A, TYSSE I, et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication[J]. Ther Drug Monit, 2012, 34(4): 440 - 445.
[38] MILOSHESKA D, LORBER B, VOVK T, et al. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N - 2 - glucuronide: Influence of polymorphism of UDP - glucuronosyltransferases and drug transporters[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(2): 399 - 411.
[39] 张晓旭, 陈子怡, 任瑞娜, 等. 癫痫患者丙戊酸与拉莫三嗪药代动力学相互作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(1): 66 - 69.
[40] KORISTKOVA B, GRUNDMANN M, BROZMANOVA H, et al. Lamotrigine drug interactions in combination therapy and the influence of therapeutic drug monitoring on clinical outcomes in paediatric patients[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 125(1): 26 - 33.
[41] DOUGLAS - HALL P, DZAHINI O, GAUGHRAN F, et al. Variation in dose and plasma level of lamotrigine in patients discharged from a mental health trust[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2017, 7(1): 17 - 24.
[42] KING A, BACHMAN E, MACKEN MP, et al. Contraceptive vaginal ring reduces lamotrigine levels[J]. Epilepsy Behav, 2020, 111: 107162.
[43] SAWAGASHIRA R, FUJII Y, KUSUMI I. Clinical pharmacokinetic interactions between lamotrigine and hormonal contraceptives in bipolar I disorder[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2017, 71(4): 290.

[44] SABERS A, OHMAN I, CHRISTENSEN J, et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels [J]. Neurology, 2003, 61(4): 570 - 571.
[45] DUPONT S. Specific aspects of the management of women with epilepsy[J]. Presse Med, 2018, 47(3): 251 - 260.
[46] VAN DER LEE MJ, DAWOOD L, TER HOFSTEDE HJM, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(2): 159 - 168.
[47] BESAG FM, BERRY DJ, POOL F. Methsuximide lowers lamotrigine blood levels: A pharmacokinetic antiepileptic drug interaction[J]. Epilepsia, 2000, 41(5): 624 - 627.
[48] DIEDERICH S, HEMMETER U, PAULMANN M, et al. Effects of dosage in new users of lamotrigine inducing epidermal necrolysis: Results of the German Registry of Severe Skin Reactions[J]. Epilepsia, 2023, 64(5): 1259 - 1265.
[49] NAKAMURA A, MIHARA K, NAGAI G, et al. Prediction of an Optimal Dose of Lamotrigine for Augmentation Therapy in Treatment - Resistant Depressive Disorder From Plasma Lamotrigine Concentration at Week 2[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3): 379 - 382.
[50] SUZUKI T, MIHARA K, NAGAI G, et al. A High Plasma Lamotrigine Concentration at Week 2 as a Risk Factor for Lamotrigine - Related Rash[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(4): 631 - 635.
[51] CLARK A, ST CLAIR B. Severe Cutaneous Adverse Reactions Associated With High - Dose Lamotrigine for Mood Disorders: A Case Series[J]. Innov Pharm, 2022, 13(2): 10. 24926/iip. v13i2. 4541.
[52] GUERRINI R, BELMONTE A, PARMEGGIANI L, et al. Myoclonic status epilepticus following high - dosage lamotrigine therapy[J]. Brain Dev, 1999, 21(6): 420 - 424.
[53] CONTRERAS VJ, VEGA VC, BIEKEU MH, et al. Epilepsy - Induced High Affinity Blockade of the Cardiac Sodium Current I_{Na} by Lamotrigine; A Potential for Acquired Arrythmias[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(10): 1208.
[54] YILDIZ A, VARDI N, PARLAKPINAR H, et al. Effects of Low - and High - Dose Valproic Acid and Lamotrigine on the Heart in Female Rats[J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(4): 326 - 340.
[55] İZCI F, İZCI S. Third - Degree Atrioventricular Block With High - Dose Lamotrigine Use[J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2023, 25(3): 22cr03363.
[56] ABOUKAOUD M, WILF - YARKONI A, MAOR E. Investigation of cardiac arrhythmia events in patients treated with lamotrigine: FDA adverse event reporing system analysis[J]. Epilepsia, 2023, 64(9): 2322 - 2329.
[57] SCHMITZ B, BERGMANN L. The use of lamotrigine in female patients[J]. Nervenarzt, 2007, 78(8): 912 - 922.
[58] STEPHEN LJ, HARDEN C, TOMSON T, et al. Management of epilepsy in women[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 481 - 491.
[59] PA B, SANGHAVI G, THOMAS G, et al. Dosage Optimization of Lamotrigine in Pregnancy: A Pharmacometric Approach Using Modeling and Simulation[J]. J Clin Pharmacol, 2022, 62(12): 1557 - 1565.
[60] FREUND B, CHEN B, KAPLAN PW, et al. Managing Antiseizure Medications in Pregnancy: Is Earlier and More Frequent Monitoring Better?[J]. Neurol Clin Pract, 2023, 13(4): e200169.
[61] PETRENAITE V, ÖHMAN I, EKSTRÖM L, et al. UGT polymorphisms and lamotrigine clearance during pregnancy[J]. Epilepsy Res, 2018, 140: 199 - 208.
[62] 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.
[63] 王鸣璐, 李惟滔, 陶玉瑛, 等. 妊娠期拉莫三嗪血药浓度变化及与发作频率相关性研究[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(2): 128 - 134.
[64] BIRNBAUM AK, MEADOR KJ, KARANAM A, et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(4): 441 - 450.
[65] ANDERSON GD, HAKIMIAN S. Pharmacokinetic Factors to Consider in the Selection of Antiseizure Drugs for Older Patients with Epilepsy[J]. Drugs Aging, 2018, 35(8): 687 - 698.
[66] 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.
[67] VAN DIJKMAN SC, DE JAGER NCB, RAUWÉ WM, et al. Effect of Age - Related Factors on the Pharmacokinetics of Lamotrigine and Potential Implications for Maintenance Dose Optimisation in Future Clinical Trials [J]. Clinical Pharmacokinetics, 2018, 57(8): 1039 - 1053.
[68] CHEN J, HUANG L, ZENG LN, et al. The reference range of lamotrigine in the treatment of epilepsy in children: a systematic review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(1): 1 - 10.
[69] 白荷荷, 聂晓静, 王金萍, 等. 拉莫三嗪致55例不良反应分析[J]. 中国药师, 2019, 22(8): 1480 - 1483.
[70] 陈婧婧, 黄 亮, 曾力楠, 等. 拉莫三嗪治疗儿童癫痫血药浓度影响因素的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(5): 550 - 557.
[71] KIM SC, KIM MG. Meta - analysis of the Influence of UGT Genetic Polymorphisms on Lamotrigine Concentration [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 124(2): 163 - 169.
[72] PETRENAITE V, ÖHMAN I, JANTZEN F, et al. Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17 and ABC1B polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients[J]. Epilepsy Res, 2022, 182: 106897.

（收稿日期：2023 - 06 - 29；修回日期：2023 - 09 - 16）