中图分类号：R969.1；R971⁺.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2023)23－0067－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.23.014

高效液相色谱串联质谱法同时测定人血浆中加巴喷丁和普瑞巴林浓度*

李银洛[1,2]，唐才林[2]，盛长城[2]，陈　宇[2]，龙兴震[3]，白　雪[1,2△]

（1. 贵州中医药大学，贵州 贵阳　550002；2. 贵州省人民医院，贵州 贵阳　550002；3. 贵州中医药大学第一附属医院，贵州 贵阳　550002）

摘要：目的　建立同时测定人血浆中加巴喷丁(GBP)和普瑞巴林(PGB)浓度的高效液相色谱串联质谱法。**方法**　样品经甲醇沉淀蛋白后，以茶碱为内标(IS)，色谱柱为 Phenomenx Luna® Omega C_{18} 柱(50 mm×2.1 mm，1.6 μm)，流动相为 0.1% 甲酸水溶液－乙腈(梯度洗脱)，流速为 0.30 mL/min，柱温为 30 ℃，进样量为 1 μL。采用电喷雾离子源，正离子模式下进行多反应监测，用于定量分析的离子对质荷比(m/z)分别为 172.00→154.10(GBP)、160.00→55.10(PGB)、181.10→124.00(IS)。**结果**　GBP 和 PGB 质量浓度均在 100.00～12 800.00 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好(r=0.999 2，0.999 6，n=9)，定量下限为 100.00 ng/mL，日间、日内精密度试验结果的 *RSD* 均小于 20%(n=6)，稳定性试验的 *RSD* 均小于 15%，提取回收率分别为 93.89%～101.55% 和 94.38%～101.93%，基质效应分别为 88.76%～100.95% 和 91.87%～102.08%。20 例服药患者经剂量校正后，GBP 和 PGB 稳态血药浓度分别在 2 268.68～13 652.27 ng/(mL·g)和 11 987.27～36 513.73 ng/(mL·g)范围内。**结论**　该方法稳定快速、灵敏度高，血浆消耗量少，可用于带状疱疹后神经痛患者服药后血药浓度监测及药代动力学研究。

关键词：加巴喷丁；普瑞巴林；高效液相色谱串联质谱法；血药浓度

Simultaneous Determination of Gabapentin and Pregabalin in Human Plasma by HPLC－MS/MS

LI Yinluo[1,2], TANG Cailin[2], SHENG Changcheng[2], CHEN Yu[2], LONG Xingzhen[3], BAI Xue[1,2]

(1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou, China　550002; 2. Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou, China　550002; 3. The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou, China　550002)

Abstract: Objective　To establish a high－performance liquid chromatography－tandem mass spectrometry (HPLC－MS/MS) method for the simultaneous determination of gabapentin and pregabalin in human plasma. **Methods**　The sample was pretreated by the methanol precipitation protein method, and theophylline was taken as the internal standard (IS). The chromatographic column was Phenomenex Luna® Omega C_{18} column (50 mm × 2.1 mm, 1.6 μm), the mobile phase was 0.1% formic acid aqueous solution－acetonitrile (gradient elution), the flow rate was 0.30 mL/min, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 1 μL. The electrospray ionization (ESI) was used to conduct the multi－reaction monitoring mode with positive ion mode scanning. The ion pairs used for quantitative analysis were mass charge ratio (m/z) 172.00 → 154.10 (GBP), 160.00 → 55.10 (PGB), 181.10 → 124.00 (IS), respectively. **Results**　The linear range of gabapentin and pregabalin was 100.00－12 800.00 ng/mL (r^2 = 0.999 2, 0.999 6, n = 9), and the lower limit of quantification (LOQ) was 100 ng/mL. The *RSD*s of the intra－day and intra－day precision results were less than 20% (n = 6), and the *RSD* of the stability test was less than 15%. The extraction recovery rates of gabapentin and pregabalin were in the ranges of 93.89%－101.55% and 94.38%－101.93%, respectively. The matrix effects of gabapentin and pregabalin were in the ranges of 88.76%－100.95% and 91.87%－102.08%, respectively. The steady－state blood drug concentrations of GBP and PGB in 20 patients who took the medication after dose correction were in the ranges of 2 268.68－13 652.27 ng/(mL·g) and 11 987.27－36 513.73 ng/(mL·g), respectively. **Conclusion**　This method is stable, rapid, highly sensitive, and has low plasma consumption. It can be used for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic research in patients with postherpetic neuralgia after taking medication.

Key words: gabapentin; pregabalin; HPLC－MS/MS; plasma concentration

带状疱疹后神经痛(PHN)是带状疱疹的常见并发症，疼痛剧烈，常用药物非甾体类解热镇痛药和阿片类镇痛药的疗效均不理想。加巴喷丁和普瑞巴林是治疗 PHN 的一线药物，但对 50% 的患者治疗无效或疗效欠

*基金项目：贵州省人民医院青年基金项目[GZSYQN〔2017〕14 号]；贵州省人民医院 2019 年度国家自然科学基金后补助资金项目[GPPH－NSFC－2019－17，〔2019〕GPPH－NSFC－D－2019－25]。

第一作者：李银洛，男，硕士研究生在读，研究方向为临床药理学，(电子信箱)liyinluo@163.com。

△通信作者：白雪，女，博士，副主任药师，研究方向为药物基因组学，(电子信箱)baixuesysu@163.com。

佳[1-2]。据报道，加巴喷丁和普瑞巴林的个体间血药浓度差异大[3-4]，其血药浓度与临床疗效、不良反应存在相关性[5]。部分国家要求对服用加巴喷丁和普瑞巴林的患者进行血药浓度监测[6]，但我国尚未见相关报道。在PHN的临床药物治疗中，常用治疗方案为当加巴喷丁治疗无效时换用普瑞巴林或普瑞巴林治疗无效时换用加巴喷丁，并非同时使用。有研究报道，两药联用可提高治疗有效率，减少不良反应和用药剂量[7-9]。加巴喷丁和普瑞巴林的血药浓度监测可为评估PHN患者的给药剂量、血药浓度与疗效和不良反应的相关性提供参考，提高PHN药物治疗的有效性和安全性。目前，加巴喷丁和普瑞巴林的血浆药物浓度测定方法有高效液相色谱法[10-11]、液相色谱-荧光法[12-13]和液相色谱-质谱法[14-15]等但两药均无紫外吸收，需进行柱前衍生化，导致血浆样品前处理复杂，检测时间长，同时测定两药血药浓度的方法尚未见报道。为此，本研究中建立了同时测定血浆中加巴喷丁和普瑞巴林浓度的高效液相色谱串联质谱（HPLC-MS/MS）法，以期为提高临床治疗PHN的有效率及个体化药物治疗提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

AB SCIEX 3500型高效液相色谱-三重四极杆串联质谱联用仪（美国AB Sciex公司），操作软件工作站为Analyst 1.6.3；AL204型电子分析天平（瑞士Mettler Toledo，精度为万分之一）；TGL-16WC型高速台式冷冻离心机（长沙湘锐离心机有限公司）；XH-B型涡旋混合器（江苏康健医疗用品有限公司）。

1.2 试药

加巴喷丁对照品（批号为100655-201903，含量为99.8%），普瑞巴林对照品（批号为101106-202003，含量为99.4%），茶碱对照品（批号为100121-201805，含量为99.9%），均购于中国食品药品检定研究院；乙腈（HPLC级），甲醇（LC级），均购于美国Tedia公司；甲酸（LC级，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；空白血浆取自志愿者；纯净水（华润怡宝饮料有限公司）。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件

预柱：Phenomenex Security Guard™ ULTRA柱；色谱柱：Phenomenex Luna® Omega C_{18}柱（50 mm × 2.1 mm，1.6 μm）；流动相：0.1%甲酸水溶液（A）-乙腈（B），梯度洗脱（程序见表1）；流速：0.30 mL/min；柱温：30 ℃；进样量：1 μL。

表1 流动相梯度洗脱程序

Tab. 1 Gradient elution program of the mobile phase

时间(min)	流动相A(%)	流动相B(%)	时间(min)	流动相A(%)	流动相B(%)
0~0.50	95	5	2.80~3.00	5	95
0.50~1.50	40	60	3.00~3.10	95	5
1.50~2.70	22	78	3.10~4.50	95	5
2.70~2.80	5	95			

2.1.2 质谱条件

离子源：电喷雾电离（ESI）；离子极性及检测模式：正离子多反应监测（MRM）模式；喷雾电压（IS）：5 500 V；雾化温度（TEM）：550 ℃；气帘气（CUR）：30.0 psi（氮气）；碰撞气（CAD）：7 psi；雾化气（GS1）：50.0 psi；辅助气（GS2）：50.0 psi；入口电压（EP）：10 V。其余参数见表2。

表2 质谱条件部分参数设置

Tab. 2 Partial parameter settings for mass spectrometry conditions

化合物	质荷比(m/z)	驻留时间(ms)	去簇电压(V)	碰撞能量(V)	碰撞室出口电压(V)
加巴喷丁	172.00→154.10	100	74.00	17.15	7.10
普瑞巴林	160.00→55.10	100	56.37	39.68	5.14
茶碱	181.10→124.00	100	50.00	26.00	8.00

2.2 溶液制备

系列混合标准曲线工作液：取加巴喷丁和普瑞巴林对照品各适量，精密称定，置不同容量瓶中，用50%甲醇溶液溶解并定容，分别配制成质量浓度为1.00 mg/mL的对照品贮备液，于4 ℃冰箱中保存，备用。取上述对照品贮备液各适量，混匀，用50%甲醇溶液逐级稀释，得质量浓度分别为1.00，2.00，4.00，8.00，16.00，32.00，64.00，96.00，128.00 μg/mL的系列混合标准曲线工作液。

系列混合质控工作液：取上述对照品贮备液各适量，混匀，用50%甲醇溶液逐级稀释，得质量浓度分别为2.00，64.00，96.00 μg/mL的系列混合质控工作液。同时，配制质量浓度为1.00 μg/mL的混合定量下限工作液。

内标工作液：取茶碱对照品适量，精密称定，用50%甲醇溶液溶解，超声处理，定容，配制成质量浓度为1.00 mg/mL的内标贮备液，于4 ℃冰箱中保存，备用。用50%甲醇溶液作为稀释溶液，配制质量浓度为20.00 μg/mL的内标工作液。

标准曲线和质控血浆样品：取空白血浆样品90 μL，置1.5 mL离心管中，加入10 μL系列混合标准曲线工作液（或系列混合质控工作液）和内标工作液，涡旋，混匀，加入290 μL有机溶剂甲醇沉淀血浆蛋白，涡旋1 min，低温高速离心（4 ℃，12 000 r/min）10 min，取上清液，即得。

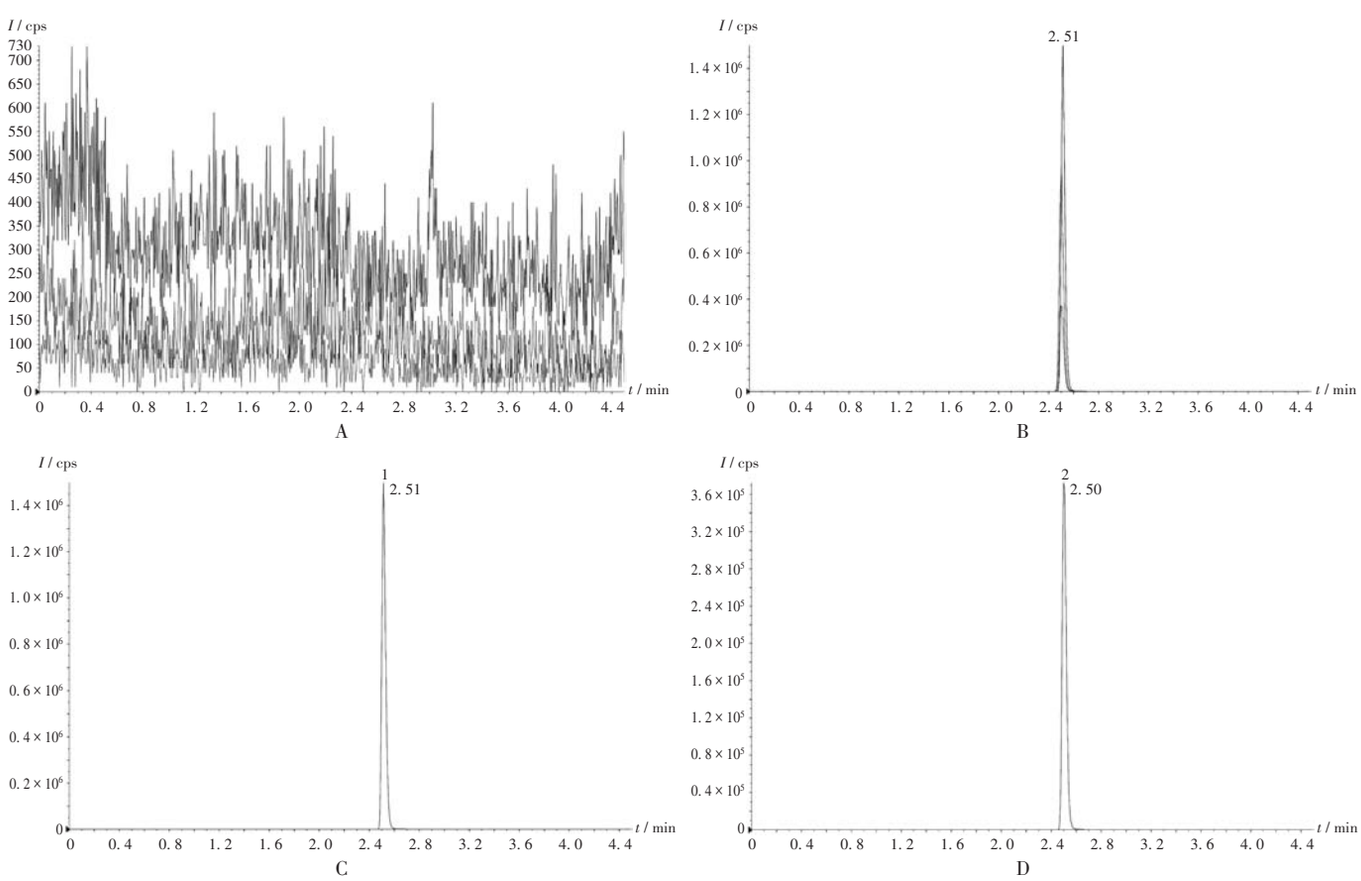
2.3 血浆样品前处理

取血浆样品 100 μL，置 1.5 mL 离心管中，加 10 μL 内标工作液，涡旋，混匀，加 290 μL 甲醇沉淀血浆蛋白，涡旋 1 min，低温高速离心（4 ℃，12 000 r/min）10 min，取上清液适量，注入液相色谱仪自动进样器模块（温度设为 10 ℃）中，进样分析。

2.4 方法学考察

专属性试验：取不同来源的志愿者空白血浆 90 μL，分别加入 10 μL 系列混合质控工作液和内标工作液，按 2.3 项下方法处理，即得；取空白血浆，按 2.3 项下方法处理，即得；取空白血浆 90 μL，分别加入加巴喷丁和普瑞巴林对照品溶液（质量浓度为 6.40 μg/mL）10 μL，混匀，按 2.3 项下方法处理，即得。结果显示，加巴喷丁和普瑞巴林的出峰时间分别为 2.51 min 和 2.50 min，在其对应离子通道下，血浆样品中内源性物质不干扰待测化合物的色谱峰。色谱图见图 1。

标准曲线建立和定量下限（LLOQ）确定：取血浆样品 90 μL，置 1.5 mL 离心管中，分别加入 10 μL 系列标准曲线工作液和内标工作液，涡旋，混匀，加 290 μL 有机溶剂甲醇沉淀血浆蛋白，涡旋 1 min，低温高速离心（4 ℃，12 000 r/min）10 min，取上清液，即得加巴喷丁和普瑞巴林质量浓度分别为 100.00，200.00，400.00，800.00，1 600.00，3 200.00，6 400.00，9 600.00，12 800.00 ng/mL 的系列标准曲线血浆样品。取适量，按 2.1 项下色谱与质谱条件进样测定，以加巴喷丁和普瑞巴林的质量浓度（X，ng/mL）为横坐标、待测物的峰面积（A_s）与内标峰面积（A_i）比值（Y）为纵坐标，用最小二乘法进行线性回归分析。得回归方程分别为 $Y_{加}$ = 0.002 1 $X_{加}$ − 0.051 9（r = 0.999 2，n = 9）和 $Y_{普}$ = 0.000 7 $X_{普}$ − 0.014（r = 0.999 6，n = 9）。结果表明，加巴喷丁和普瑞西林的质量浓度在 100.00～12 800.00 ng/mL 范围内与待测物和内标峰面积比值线性关系良好。2 种



1. 加巴喷丁　2. 普瑞巴林

A. 空白血浆　B. 空白血浆 + 加巴喷丁、普瑞巴林和内标对照品溶液　C. 空白血浆 + 加巴喷丁对照品溶液（质量浓度为 6.40 μg/mL）D. 空白血浆 + 普瑞巴林对照品溶液（质量浓度为 6.40 μg/mL）

图 1　高效液相色谱串联质谱图

1. Gabapentin　2. Pregabalin

A. Blank plasma　B. Blank plasma + gabapentin, pregabalin and internal standard reference solution　C. Blank plasma + gabapentin reference solution (mass concentration: 6.40 μg/mL)　D. Blank plasma + pregabalin reference solution (mass concentration: 6.40 μg/mL)

Fig. 1　HPLC chromatograms

待测物的LLOQ为100.00 ng/mL。

精密度与准确度试验：定量吸取90 μL空白血浆，分别加入内标和LLOQ、低、中、高4种质量浓度（100.00，200.00，6 400.00，9 600.00 ng/mL）的系列混合质控工作液各10 μL，按2.3项下方法操作，即得加巴喷丁和普瑞巴林的混合质控血浆样品。每个质量浓度平行制备6份样品，连续制备3 d并测定，用标准曲线计算日内、日间精密度和准确度。结果显示，加巴喷丁和普瑞巴林的日内、日间精密度试验的LLOQ样品均值在标示浓度±20%范围内，*RSD*均小于20%（$n=6$）；低、中、高3种质量浓度样品均值在标示浓度±15%范围内，*RSD*均小于15%（$n=6$）。详见表3。

表3 血浆中加巴喷丁和普瑞巴林的精密度与准确度试验结果（$n=6$）

Tab. 3 Results of precision and accuracy tests of gabapentin and pregabalin in plasma（$n=6$）

化合物	理论质量浓度（ng/mL）	日内精密度			日间精密度		
		实测质量浓度（$\bar{X}\pm s$，ng/mL）	精密度（%）	准确度（*RSD*，%）	实测质量浓度（$\bar{X}\pm s$，ng/mL）	精密度（%）	准确度（*RSD*，%）
加巴喷丁	100.00	117.81±7.64	117.81	6.49	117.39±5.42	117.39	4.61
	200.00	208.18±12.59	104.09	6.04	202.23±8.58	101.12	4.20
	6 400.00	6 455.70±197.56	100.87	3.06	6 155.23±150.36	96.18	2.42
	9 600.00	9 290.46±321.44	96.78	3.47	9 090.53±306.96	94.75	3.38
普瑞巴林	100.00	99.44±4.63	99.44	4.64	97.77±7.08	97.77	7.23
	200.00	201.73±14.29	100.86	7.09	192.82±11.86	96.41	6.12
	6 400.00	6 813.34±234.93	106.46	3.44	6 591.13±157.55	102.99	2.36
	9 600.00	9 779.57±304.15	101.87	3.11	9 747.92±319.11	101.54	3.29

提取回收率和基质效应：配制血浆样品，2种待测物低、中、高质量浓度依次为200.00，6 400.00，9 600.00 ng/mL，各平行6份，按2.3项下方法操作，进样检测加巴喷丁、普瑞巴林和内标的峰面积（*A*）。取200 μL空白血浆样品，加600 μL有机溶剂甲醇沉淀蛋白后，取上清液380 μL，分别加入低、中、高质量浓度的系列混合质控工作液和内标工作液各10 μL，混匀，置低温高速离心机中离心10 min，取上清液，检测加巴喷丁、普瑞巴林和内标的峰面积（*B*）。定量吸取90 μL甲醇，分别加入低、中、高质量浓度的系列混合质控工作液和内标工作液各10 μL，混匀，加300 μL甲醇，置低温高速离心机中离心10 min，取上清液，检测加巴喷丁、普瑞巴林和内标的峰面积（*C*）。计算提取回收率和基质效应，提取回收率（%）= $A/B\times100\%$，基质效应（%）= $B/C\times100\%$。结果，血浆中加巴喷丁和普瑞巴林的低、中、高质量浓度的提取回收率分别为93.89%～101.55%和94.38%～101.93%，基质效应分别为88.76%～100.95%和91.87%～102.08%，均符合要求。内标的提取回收率和基质效应的平均*RSD*分别为9.56%和5.77%，均小于15%，符合要求。详见表4。

表4 血浆中加巴喷丁与普瑞巴林的提取回收率和基质效应结果（$n=6$）

Tab. 4 Extraction recovery rate and matrix effect results of gabapentin and pregabalin in plasma（$n=6$）

化合物	理论质量浓度（ng/mL）	提取回收率（$\bar{X}\pm s$，%）	基质效应（$\bar{X}\pm s$，%）
加巴喷丁	200.00	99.62±8.90	88.76±8.70
	6 400.00	93.89±4.78	100.95±3.85
	9 600.00	101.55±7.38	91.23±5.10
普瑞巴林	200.00	95.71±9.25	91.87±11.2
	6 400.00	94.38±4.27	102.08±3.37
	9 600.00	101.93±7.27	92.31±4.85
茶碱	20 000.0	100.23±9.59	89.61±5.17

稳定性试验：不同保存条件下，低、中、高质量浓度加巴喷丁和普瑞巴林血浆和储备样品的稳定性，各平行6份，分别置常温下8 h，常温24 h，进样室24 h，4 ℃冰箱48 h，－80 ℃冰箱24 h反复冻融3次，－80 ℃冰箱40 d。结果的*RSD*均小于15%，表明加巴喷丁和普瑞巴林样品均稳定。

2.5 人体药代动力学研究方案与应用

该研究方案已获贵州省人民医院伦理委员会批准[批件号为伦审字（科研）〔2019〕75号]，患者签署知情同意书。纳入服用加巴喷丁或普瑞巴林的PHN患者各20例，采用滴定给药方式，加巴喷丁和普瑞巴林最大给药剂量分别为1.50 g/d和0.30 g/d。口服加巴喷丁表现出饱和吸收，即一种非线性（零级）过程，使其药代动力学更难预测，血药浓度不随剂量增加而成比例增加；普瑞巴林的吸收是线性（一级）过程，血浆浓度随剂量的增加而增加。在药物给药剂量稳定后，持续服药48 h，于次日清晨采集患者空腹静脉血，并按上述方法进行检测，结果见表5。加巴喷丁的血药浓度为4 083.62～12 287.04 ng/（mL·g），经剂量校正后浓度为2 268.68～13 652.27 ng/（mL·g）；普瑞巴林的血药物浓度为2 307.04～6 588.49 ng/（mL·g），经剂量校正后浓度为11 987.27～36 518.73 ng/（mL·g）。可见，患者体内两药的血药浓度差异较大。因此，有必要对这2种药物进行血药浓度监测，并在后续研究中探讨血药浓度和临床疗效间的对应关系，从而为患者的药物治疗剂量制订及个体化用药提供参考。

3 讨论

方法建立阶段，分别尝试了不同比例的等度洗脱和梯度洗脱来优化待测物和内标的峰形、保留时间，最终选择上述方法中的梯度洗脱程序。后续考察了水相

表 5 患者血浆中加巴喷丁与普瑞巴林的药物浓度

Tab. 5 Concentration of gabapentin and pregabalin in patient's plasma

序号	加巴喷丁			序号	普瑞巴林		
	给药剂量 (g/d)	实测质量浓度 (ng/mL)	校正浓度 [ng/(mL·g)]		给药剂量 (g/d)	实测质量浓度 (ng/mL)	校正浓度 [ng/(mL·g)]
1	0.60	4 400.69	7 334.48	11	0.15	2 307.04	15 380.27
2	0.90	6 262.89	6 958.77	12	0.30	3 596.18	11 987.27
3	1.50	11 508.23	7 672.15	13	0.30	4 057.98	13 526.60
4	1.80	4 083.62	2 268.68	14	0.30	3 856.38	12 854.60
5	1.50	8 163.75	5 442.50	15	0.15	3 319.44	22 129.60
6	1.50	7 278.69	4 852.46	16	0.15	3 545.25	23 635.00
7	0.90	6 469.13	7 187.92	17	0.15	3 274.74	21 831.60
8	0.90	7 822.50	8 691.67	18	0.15	5 477.81	36 518.73
9	1.50	10 149.58	6 766.39	19	0.15	4 563.63	30 424.20
10	0.90	12 287.04	13 652.27	20	0.30	6 588.49	21 961.63

中不同浓度的甲酸体积分数(0.05%,0.10%,0.15%),5.00 mmol/L 醋酸铵(0.10% 甲酸),50.00 mmol/L 磷酸二氢钠(pH = 2.5),有机相分别采用甲醇和乙腈进样测试,较多出现峰形分叉、肩峰或拖尾现象,最终采用 0.10% 甲酸水溶液和乙腈,可得到较好的峰形和响应。在血浆样品前处理阶段,分别尝试了甲醇和乙腈作为沉淀剂的一步蛋白沉淀法,该方法操作简便,进样后 2 种沉淀剂的峰形和响应相差不大,最后选择价格便宜、毒性较小的甲醇作为沉淀剂。

国内目前的加巴喷丁和普瑞巴林治疗 PHN 研究大部分为临床疗效的观察。患者在服药后常存在治疗无效的情况,且由于采用逐步递增的给药剂量方式,使达到给药剂量后药物无效更换药物时患者需忍受更多疼痛。相同给药剂量下,加巴喷丁和普瑞巴林的血药浓度存在显著的个体差异,故血药浓度比给药剂量能更直观地反映药物的体内效应。本研究中为后续加巴喷丁和普瑞巴林的血药浓度监测奠定了方法学基础,以期通过对患者的血药浓度监测,为止痛效果不理想 PHN 患者的下一步治疗策略提供参考,减少患者的痛苦。同时,该方法学的建立也为下一步临床探索加巴喷丁和普瑞巴林联合个性化治疗难治性 PHN 提供了治疗药物监测的方法学基础。

综上所述,本研究中建立了同时测定 PHN 患者血浆中加巴喷丁和普瑞巴林浓度的高效液相色谱串联质谱法,血浆样本前处理简单,检测速度快,稳定性好,血浆消耗量少,可为临床提供大量样本测定。

参考文献

[1] DERRY S, BELL RF, STRAUBE S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, 1: CD007076.

[2] WIFFEN PJ, DERRY S, BELL RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 6: CD007938.

[3] MAY TW, RAMBECK B, NEB R, et al. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2007, 29(6): 789 - 794.

[4] ARMIJO JA, PENA MA, ADÍN J, et al. Association between patient age and gabapentin serum concentration - to - dose ratio: a preliminary multivariate analysis[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2004, 26(6): 633 - 637.

[5] 朱 谦, 赵 晶, 覃旺军, 等. 基于血药浓度监测普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(5): 340 - 346.

[6] PATSALOS PN, SPENCER EP, BERRY DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2018, 40(5): 526 - 548.

[7] SENDEROVICH H, JEYAPRAGASAN G. Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true?[J]. Current Medical Research and Opinion, 2018, 34(4): 677 - 682.

[8] 顾 翠, 胡嘉云, 杨美丽, 等. 普瑞巴林联合加巴喷丁治疗脑梗死后中枢性疼痛的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1117 - 1120.

[9] 朱志国. 普瑞巴林联合加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛的临床疗效及安全性观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(2): 144 - 146.

[10] BERRY D, MILLINGTON C. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma / serum by reversed - phase HPLC[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2005, 27(4): 451 - 456.

[11] SAGIRLI O, CETIN SM, ONAL A. Determination of gabapentin in human plasma and urine by high - performance liquid chromatography with UV - vis detection[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006, 42(5): 618 - 624.

[12] 郭 歆, 刘晓磊, 程 航, 等. 普瑞巴林胶囊的人体药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(5): 362 - 366.

[13] JALALIZADEH H, SOURI E, TEHRANI MB, et al. Validated HPLC method for the determination of gabapentin in human plasma using pre - column derivatization with 1 - fluoro - 2, 4 - dinitrobenzene and its application to a pharmacokinetic study[J]. Journal of Chromatography B, 2007, 854(1/2): 43 - 47.

[14] 徐凤华, 黄 明, 张全英. LC - MS/MS 测定人血浆中普瑞巴林浓度及其药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(3): 221 - 225.

[15] 许 萌, 周春华, 张雪宁, 等. LC - MS/MS 法测定人血浆中加巴喷丁的浓度[J]. 中国药房, 2017, 28(32): 4496 - 4499.

(收稿日期:2023 - 02 - 28;修回日期:2023 - 07 - 16)