中图分类号：R917；R971⁺.5　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)09－0053－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.09.011

超高效液相色谱串联质谱法同时测定癫痫患儿拉考沙胺和吡仑帕奈血药浓度*

林志燕，杨　宇，苏妤萱，黄晓会△

（上海交通大学医学院附属新华医院，上海　200092）

摘要：目的　建立同时测定人血清中拉考沙胺和吡仑帕奈血药浓度的超高效液相色谱串联质谱（UPLC－MS/MS）法，并用于癫痫患儿的血药浓度监测。**方法**　色谱柱为 Agilent SB－C_{18} 柱（50 mm×2.1 mm，1.8 μm），流动相为含 0.1% 甲酸的乙腈－水（梯度洗脱），流速为 0.3 mL/min，柱温为 40 ℃，进样量为 1 μL。以拉考沙胺－D6 为拉考沙胺的内标，以吡仑帕奈杂质 5 为吡仑帕奈的内标。采用电喷雾离子源、多反应离子监测模式、正离子模式检测。**结果**　该方法专属性良好，无内源性干扰，拉考沙胺和吡仑帕奈的质量浓度均在 3.125～200 ng/mL 范围内与待测物和内标峰面积的比值线性关系良好（$R^2>0.998$）；低、中、高质量浓度的回收率为 91.39%～106.28%；日内精密度试验的 *RSD*≤7.67%（$n=5$），日间精密度试验的 *RSD*≤13.78%（$n=5$）。将该方法用于医院服用该药物的癫痫患儿的血药浓度监测，结果男性患儿的拉考沙胺血药浓度为（5.85±4.49）μg/mL，女性患儿为（6.47±3.98）μg/mL，男女性别间无显著差异（$P>0.05$）；男性患儿的吡仑帕奈血药浓度为（572.52±340.77）ng/mL，女性患儿为（819.57±595.71）ng/mL，女性患儿显著高于男性患儿（$P<0.05$）；较高年龄组（12～18 岁）患儿的吡仑帕奈血药浓度较低年龄组（4～11 岁）患儿低，但无显著差异（$P=0.20$）。**结论**　该方法准确、快速、灵敏度高、操作简单，可用于拉考沙胺和吡仑帕奈的血药浓度监测。

关键词：超高效液相色谱串联质谱法；拉考沙胺；吡仑帕奈；癫痫患儿；血药浓度监测

Simultaneous Determination of Blood Drug Concentrations of Lacosamide and Perampanel in Children with Epilepsy by UPLC－MS/MS

LIN Zhiyan, YANG Yu, SU Yuxuan, HUANG Xiaohui

(Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China　200092)

Abstract: Objective　To establish an ultra－high performance liquid chromatography－mass spectrometry (UPLC－MS/MS) method for simultaneous determination of the blood drug concentrations of lacosamide and perampanel in human serum, and to monitor the blood drug concentrations in children with epilepsy. **Methods**　The chromatographic column was Agilent SB－C_{18} column (50 mm×2.1 mm, 1.8 μm), the mobile phase was acetonitrile (containing 0.1% formic acid)－water (gradient elution), the flow rate was 0.3 mL/min, the column temperature was 40 ℃, and the injection volume was 1 μL. Lacosamide－D6 was taken as the internal standard of lacosamide, and impurity 5 of perampanel was taken as the internal standard of perampanel. The determination was performed by the electrospray ionization (ESI) source, multiple reactions monitoring (MRM) mode and positive ion mode. **Results**　This method has good specificity and no endogenous interference. The linear ranges of lacosamide and perampanel were 3.125－200 ng/mL ($R^2>0.998$). The recovery rates of low－, medium－, and high－mass concentrations of lacosamide and perampanel were in the range of 91.39%－106.28%. The intraday precision *RSD* was less than or equal to 7.67% ($n=5$), and the interday precision *RSD* was less than or equal to 13.78% ($n=5$). The method was applied to monitor the blood drug concentration of children with epilepsy taking the drug in the hospital, the results showed that the blood drug concentration of lacosamide in male children was (5.85±4.49) μg/mL, and that in female children was (6.47±3.98) μg/mL, without significant difference ($P>0.05$). The blood drug concentration of perampanel in male children was (572.52±340.77) ng/mL, which was significantly higher than (819.57±595.71) ng/mL in female children ($P<0.05$). The blood drug concentration of perampanel in the older age group (12－18 years old) was lower than that in the younger age group (4－11 years old), but there was no significant difference ($P=0.20$). **Conclusion**　The method is accurate, rapid, highly sensitive, and simple, which can be used for monitoring the blood drug concentrations of lacosamide and perampanel.

Key words: UPLC－MS/MS; lacosamide; perampanel; children with epilepsy; therapeutic drug monitoring

癫痫为常见慢性中枢神经系统疾病，药物治疗为　主要治疗方法[1－2]。目前尽管有多种抗癫痫药物应用于

*基金项目：中国药理学会基金项目［CTDM(XM)－2018－02－002－038］。

第一作者：林志燕，女，硕士，主管药师，研究方向为治疗药物血药浓度监测，（电子信箱）linzhiyan@xinhuamed.com.cn。

△通信作者：黄晓会，女，硕士，主管药师，研究方向为治疗药物血药浓度监测，（电子信箱）huangxiaohui@xinhuamed.com.cn。

临床，但仍有1/3患者的癫痫未得到有效控制。自20世纪90年代初以来上市了许多新的抗癫痫药物，较传统抗癫痫药物有新的作用机制，并在药物疗效、安全性等方面有较大优势[3-4]。第3代抗癫痫药物是2008年后由国际监管机构批准上市的抗癫痫药物，包括艾司利卡西平、瑞替加滨、派恩加滨、拉考沙胺、卢非酰胺、吡仑帕奈、布瓦西坦等。其中，拉考沙胺和吡仑帕奈已在中国上市[5]。第3代抗癫痫药物的优点为不良反应发生率较低，药物耐受性较好，但临床应用时间较短，长期疗效和安全性还需进一步验证。拉考沙胺是一种功能性氨基酸，其作用原理为通过选择性增强电压门控钠通道的缓慢失活来稳定过度兴奋的神经细胞膜[6]。2008年，美国食品和药物管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）批准拉考沙胺用于成人和青少年局灶性癫痫伴或不伴继发全面发作的辅助治疗。2017年，欧盟和美国批准将拉考沙胺用于4岁以上儿童局灶性癫痫的单药治疗[7-12]。拉考沙胺于2019年在我国上市，并于2021年由国家药品监督管理局（NMPA）正式批准用于4岁及以上局灶性癫痫患者的单药治疗。吡仑帕奈为非竞争性选择性α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（AMPA）受体拮抗剂，通过靶向突触后膜谷氨酸活动抑制兴奋性神经传递而发挥抗癫痫作用[13]。我国在2021年批准吡仑帕奈用于成人及4岁以上儿童局灶性癫痫伴或不伴继发全面性发作的单药和添加治疗[14]。拉考沙胺和吡仑帕奈在国内上市以来，在癫痫患者尤其是儿童癫痫患者的应用还不够广泛，其血药浓度监测研究也较少。患者服用抗癫痫药物的个体差异较大，通过对癫痫患者尤其是儿童患者进行血药浓度监测，可为临床合理用药提供依据，以便制订和调整个体化用药方案，提高疗效的同时减少不良反应。本研究中建立了同时测定抗癫痫新药拉考沙胺和吡仑帕奈血药浓度的超高效液相色谱串联质谱（UPLC-MS/MS）法，并用于癫痫患儿的血药浓度监测。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1290型超高效液相色谱仪（美国Agilent公司），配有Agilent 6460型三重四极杆质谱仪、电喷雾离子源（ESI）和B05.00 Masshunter色谱工作站；Vortex-Geniez型涡旋仪（美国Scientific Industries公司）。

1.2 试药

拉考沙胺对照品（批号为175481-36-4，纯度为100%），吡仑帕奈对照品（批号为380917-97-5，纯度为99.86%），拉考沙胺-D6对照品（内标，批号为07J-LUA-28-5，纯度为99.6%），吡仑帕奈杂质5对照品（内标，批号为140-BPQ-00-8，纯度为97.73%），均购自美国Panphy公司；乙腈、甲醇、甲酸均为质谱纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱：Agilent SB-C_{18}柱（50 mm×2.1 mm，1.8 μm）；流动相：含0.1%甲酸的乙腈（A）-水（B），梯度洗脱（0~2 min时95%B → 20%B，2~4 min时20%B → 5%B，4~5 min时5%B）；流速：0.3 mL/min；柱温：40 ℃；进样量：1 μL。

2.1.2 质谱条件

离子源：ESI；扫描方式：多反应离子监测模式（MRM），采用正离子模式检测；干燥气和雾化器：氮气；干燥气温度：320 ℃；干燥气流量：7 L/min；雾化器压力：45 psi；鞘气温度：350 ℃；鞘气流量：12 L/min；毛细管电压：4 000 V。拉考沙胺、吡仑帕奈与内标的质谱参数见表1。

表1 拉考沙胺、吡仑帕奈与内标的质谱参数

Tab. 1 Mass spectrometry parameters of lacosamide, perampanel and internal standard

化合物	保留时间（min）	母离子（*m*/*z*）	子离子（*m*/*z*）	碎裂电压（V）	碰撞能量（V）
拉考沙胺	1.71	251.1	91.1	80	15
吡仑帕奈	2.48	350.2	219.1	180	34
拉考沙胺-D6*	1.70	257.1	91.1	80	16
吡仑帕奈杂质5*	2.01	366.1	273.1	150	14

注：*为内标。*m*/*z*为质荷比。

Note: * refers to the internal standard. *m*/*z* refers to the mass-charge ratio.

2.2 溶液制备

分别取拉考沙胺和吡仑帕奈对照品各适量，精密称定，加甲醇制成质量浓度为5 mg/mL的标准贮备液，保存于-20 ℃冰箱，备用。分别移取拉考沙胺和吡仑帕奈标准贮备液各适量，用甲醇稀释，制成拉考沙胺和吡仑帕奈的质量浓度均为1 mg/mL的混合标准贮备液，保存于-20 ℃冰箱，备用，用前用甲醇稀释至所需质量浓度。分别取拉考沙胺-D6、吡仑帕奈杂质5各适量，精密称定，加甲醇制成质量浓度为1 mg/mL的混合内标贮备液，保存于-20 ℃冰箱，备用，用前用甲醇稀释成质量浓度为200 ng/mL的混合内标工作液。

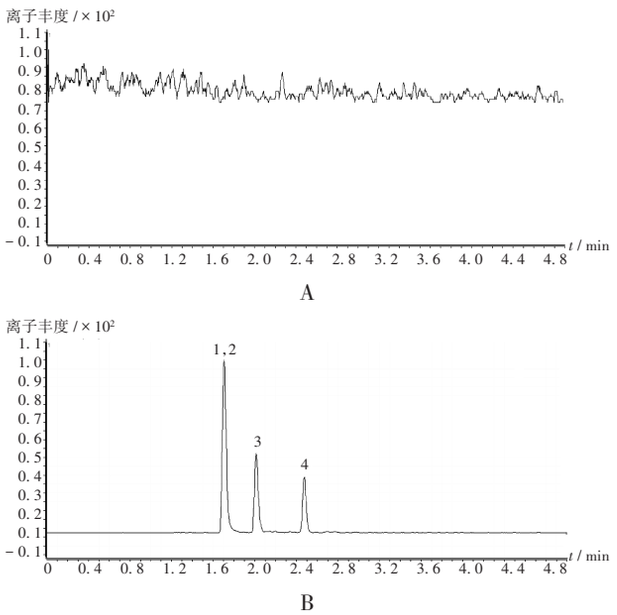
2.3 血清样品处理

精密吸取90 μL血清，置1.5 mL离心管中，加质量浓度为200 ng/mL的混合内标工作液10 μL，涡旋混匀，加甲醇600 μL，涡旋混匀5 min，离心（转速为13 000 r/min）10 min，取上清液，经0.22 μm微孔滤膜滤过，即得血清样品。

2.4 方法学考察

专属性试验：取6个不同来源的空白血清，混匀，按

2.3项下方法处理，同时配制加拉考沙胺和吡仑帕奈混合标准贮备液的血清样品溶液和内标溶液，按2.1项下试验条件进样检测，考察拉考沙胺、吡仑帕奈及内标的专属性。结果基质中的内源性杂质不干扰待测化合物的测定，专属性良好。拉考沙胺、吡仑帕奈及内标化合物的总离子流图见图1，单离子通道色谱图见图2。



1. 拉考沙胺 - D6　2. 拉考沙胺　3. 吡仑帕奈杂质5　4. 吡仑帕奈
A. 空白血清　B. 血清样品溶液

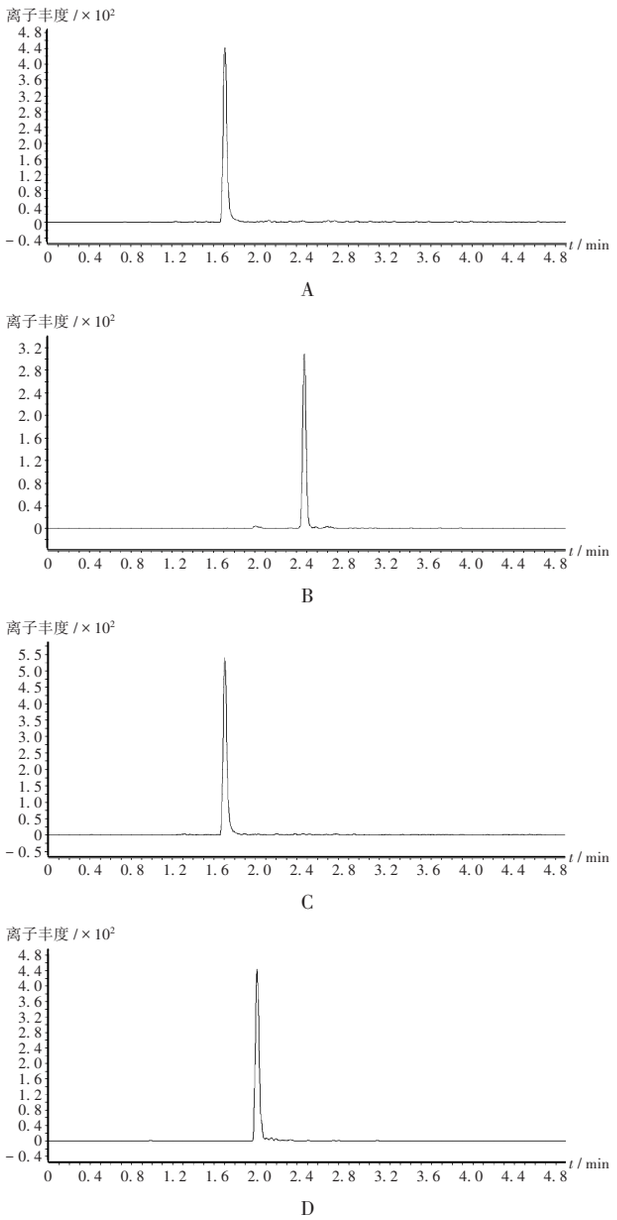
图1　总离子流图

1. Lacosamide - D6　2. Lacosamide　3. Impurity 5 of perampanel　4. Perampanel
A. Blank serum　B. Serum sample solution

Fig. 1　TIC chromatograms

线性关系考察：配制拉考沙胺和吡仑帕奈质量浓度分别为3.125，6.25，12.5，25，50，100，200 ng / mL的系列血清样品溶液，按2.3项下方法处理，并按2.1项下试验条件进样测定，以待测物和内标峰面积的比值（Y）为纵坐标、待测物的质量浓度（X，ng / mL）为横坐标进行线性回归，得回归方程分别为 $Y_{拉}$ = 0.061 106 $X_{拉}$ + 0.0124 16（R^2 = 0.999 8，n = 7）和 $Y_{吡}$ = 0.054 632 $X_{吡}$ + 0.115 117（R^2 = 0.998 6，n = 7）。结果表明，拉考沙胺、吡仑帕奈的质量浓度均在3.125 ~ 200 ng / mL范围内与待测物和内标峰面积的比值线性关系良好。由于实际样本要稀释1 / 100 ~ 1 / 10，故线性范围基本涵盖了稀释后各药物的血药浓度范围，能满足临床样本定量分析的要求。

回收率与精密度试验：取空白血清，分别配制拉考沙胺和吡仑帕奈低、中、高质量浓度（10.00，60.00，120.00 ng / mL）的加标样品溶液，按2.3项下方法处理，每个质量浓度平行5份，将待测物和内标峰面积的比值代入标准曲线计算质量浓度，以待测物实测质量浓度与理论加入质量浓度的比值计算回收率。以同1 d内测得的待测物质量浓度计算日内精密度，以连续3 d测得的待测物质量浓度计算日间精密度。结果见表2。



A. 拉考沙胺　B. 吡仑帕奈　C. 拉考沙胺 - D6　D. 吡仑帕奈杂质5

图2　拉考沙胺、吡仑帕奈及内标化合物的单离子通道色谱图

A. Lacosamide　B. Perampanel　C. Lacosamide - D6　D. Impurity 5 of perampanel

Fig. 2　The single ion channel chromatograms of lacosamide, perampanel and internal standard

提取回收率与基质效应考察：用不同来源的空白血清制备低、中、高质量浓度的质控样品，前处理后进样测定。另取空白血清，前处理后加入混合标准贮备液制得相同质量浓度的样品，比较拉考沙胺和吡仑帕奈血清样品与空白血清样品预处理后的响应值，考察拉考沙胺和吡仑帕奈的提取回收率。结果拉考沙胺的提取回收率为90.21% ~ 101.34%，RSD < 8.56%；吡仑帕

表2 回收率与精密度试验结果(n = 5)

Tab. 2 Results of the recovery and precision tests (n = 5)

化合物	质量浓度(ng/mL)	回收率($\bar{X} \pm s$,%)	精密度试验的RSD(%)	
			日内	日间
拉考沙胺	10.00	93.22 ± 3.78	5.88	11.50
	60.00	97.33 ± 5.14	4.90	7.11
	120.00	95.37 ± 5.00	4.01	8.35
吡仑帕奈	10.00	91.39 ± 5.46	7.67	13.78
	60.00	103.59 ± 6.22	6.89	11.53
	120.00	106.28 ± 5.79	5.75	9.41

奈的提取回收率为86.56%~93.79%，RSD < 8.78%。在体内的药物分析中，基质会对测定结果产生干扰，影响测定结果的准确性，故需对基质效应进行考察。待测物和内标的绝对基质效应可用基质因子(MF)表示，$MF = As / An$(式中，As为空白基质溶液中待测物或内标的峰面积，An为空白溶剂中待测物或内标的峰面积)。当MF = 1时，不存在基质效应；当MF < 1时，则可能存在离子抑制效应；当MF > 1时，则可能存在离子增强效应。将分析物的基质效应除以内标的基质效应得经内标归一化的MF。本研究中分别制备了低、中、高质量浓度(10.00，60.00，120.00 ng/mL)待测物质控样品，进样测定并计算经内标归一化的MF。结果拉考沙胺的MF为96.35%~101.74%，RSD < 10.33%，吡仑帕奈的MF为93.20%~106.75%，RSD < 13.43%，能满足方法学验证的要求。

稳定性试验：处理后的质控样品在室温放置12 h和自动进样器(4 ℃)放置48 h时按2.1项下试验条件进样测定，结果的RSD < 10%(n = 2)。质控样品置 - 20 ℃冰箱冷冻保存，分别于第1，7，15天解冻后进样测定，结果的RSD < 12.12%(n = 3)，表明样品在15 d内的稳定性良好。将质控样品置 - 20 ℃冰箱冷冻保存，反复冻融3次，再进样测定，结果的RSD < 14.10%(n = 3)，表明待测物冻融3次的稳定性良好。

2.5 癫痫患儿拉考沙胺与吡仑帕奈血药浓度监测

2.5.1 病例选择与分析方法

以2022年9月至2023年12月在我院住院或门诊服用拉考沙胺和吡仑帕奈的癫痫患儿为研究对象，其中服用拉考沙胺27例，服用吡仑帕奈126例。患儿晨起服药前取静脉血2 mL，置含EDTA的抗凝管中，当日测定血清药物浓度。以性别或年龄等因素进行分组，考察其对血药浓度的影响，组间比较行t检验，P < 0.05为差异有统计学意义。

2.5.2 性别因素对拉考沙胺与吡仑帕奈稳态血药浓度的影响

拉考沙胺：根据性别对患儿进行分组，其中男性组17例，女性组10例。男性组患儿的拉考沙胺血药浓度测定结果为(5.85 ± 4.49)μg/mL，女性组患儿为(6.47 ± 3.98)μg/mL，对不同性别组患儿的血药浓度进行t检验，结果无显著差异(P = 0.72)。由于病例数较少，故未对其年龄因素进行考察。

吡仑帕奈：根据性别对患儿进行分组，其中男性组65例，女性组61例。男性组患儿的吡仑帕奈血药浓度测定结果为(572.52 ± 340.77)ng/mL，女性组患儿为(819.57 ± 595.71)ng/mL，对不同性别组患儿的血药浓度进行t检验，结果女性组患儿的吡仑帕奈血药浓度显著高于男性组患儿(P = 0.004 7)。

2.5.3 年龄因素对吡仑帕奈稳态血药浓度的影响

根据年龄对患儿进行分组，其中4~11岁组90例，12~18岁组36例。4~11岁组患儿的吡仑帕奈血药浓度测定结果为(731.97 ± 539.87)ng/mL，12~18岁组患儿为(592.50 ± 346.58)ng/mL，对不同年龄组患儿的血药浓度进行t检验，结果无显著差异(P = 0.20)。

3 讨论

抗癫痫药物血药浓度监测方法主要有光谱法、免疫分析法、色谱法等。光谱法的优点是操作简单，试验成本较低，仪器设备较易普及；缺点是灵敏度低，特异性差，易受代谢物或内源性杂质干扰。免疫分析法的优点是灵敏度高，检测水平可达ng甚至pg，操作简单，自动化程度高，检测所需样本量较少；缺点是特异性较差，内源性物质和代谢物都可能对测定结果产生干扰。随着现代色谱技术的不断发展，色谱法的应用越来越广泛，高效液相色谱(HPLC)法与气相色谱(GC)法相比，HPLC法不需对样品进行气化和烦琐的衍生化处理，且固定相种类较多，流动相选择范围广，在治疗药物监测(TDM)中的应用更广泛。HPLC法具有较好的选择性和重复性，适用范围广，但测定结果易受内源性物质干扰。HPLC - MS/MS法是集液相色谱的高分离性能及串联质谱的定性和定量性能于一体，具有灵敏度高、专属性强、分析速度快等特点，且在需要同时测定生物样本中多个化合物时，HPLC - MS/MS法的优势更明显。拉考沙胺和吡仑帕奈在国内上市的时间较短，血药浓度监测相关研究较少，国外拉考沙胺和吡仑帕奈血药浓度测定方法的研究多采用HPLC和HPLC - MS/MS法[15-18]。UPLC较HPLC具有高分离度、高速度、高灵敏度等优势，最显著的优势是可大大缩短分析时间，提高工作效率。本研究中建立的UPLC - MS/MS法能同时测定拉考沙胺和吡仑帕奈的血药浓度，且准确、快速、灵敏度高、操作简单，每个样品分析仅需5 min，大大提高了检测效率，能及时为临床实施拉考沙胺和吡仑帕奈个体化用药提供依据。同时，该方法仅需患者的血清90 μL，对于年龄较小的癫痫患儿来说依从性更好。

《国际治疗药物监测抗癫痫药物治疗指南》认为，特殊人群在服用抗癫痫药物时需进行血药浓度监测，特殊人群包括老人、儿童和孕妇。由于抗癫痫药物需长期服用，而儿童正处于生长发育期，各器官和生理功能尚未发育完全，药物在体内的消除速率较快。同时，随着患儿年龄的增长，其身高、体质量在不断变化，对药物的代谢能力也在不断变化，需在治疗过程中不断调整给药剂量，故定期进行抗癫痫药物血药浓度监测有助于儿科医师了解患儿体内的血药浓度水平，及时调整给药剂量，预防药物蓄积，减少不良反应，使抗癫痫治疗更安全、有效、科学。目前有文献报道拉考沙胺治疗癫痫患儿的有效血药浓度范围为2.5～15.0 μg/mL[11,19-20]，吡仑帕奈的有效血药浓度范围尚无定论[14]。本研究中对我院癫痫患儿的拉考沙胺和吡仑帕奈稳态血药浓度进行了监测，并对性别和年龄因素对稳态血药浓度的影响进行了分析，结果显示，男性患儿拉考沙胺血药浓度与女性患儿无显著差异，女性患儿吡仑帕奈血药浓度显著高于男性患儿（$P<0.05$）；对年龄因素进行了考察，结果显示，较高年龄组（12～18岁）患儿吡仑帕奈血药浓度低于低年龄组（4～11岁）患儿，但无显著差异（$P<0.05$）。

拉考沙胺和吡仑帕奈作为中国新上市的新型抗癫痫药物，在癫痫患儿中的应用并不广泛，通过对癫痫患儿拉考沙胺和吡仑帕奈血药浓度的监测，为今后研究适合于中国儿童群体的血药浓度范围提供了参考，并为第3代抗癫痫新药的长期有效性和安全性研究提供了数据支持。本研究的不足之处在于样本量较少，在后续研究中还需进一步扩大样本量，深入考察血药浓度与临床疗效和不良反应间的相关性，并深入探讨可能影响患儿血药浓度的因素。

参考文献

[1] BAULAC M, DE BOER H, ELGER C, et al. Epilepsy priorities in Europe: a report of the ILAE-IBE epilepsy advocacy Europe task force[J]. Epilepsia, 2015, 56(11): 1687-1695.
[2] MOSHE SL, PERUCCA E, RYVLIN P, et al. Epilepsy: new advances[J]. Lancet, 2015, 385(9971): 884-898.
[3] FALCO-WALTER JJ, SCHEFFER IE, FISHER RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2018, 139(11): 73-79.
[4] ABOU-KHALIL BW. Update on antiepileptic drugs 2019[J]. Continuum (Minneap Minn), 2019, 25(2): 508-536.
[5] 渠 蕊，陈旭勤，戴园园. 拉考沙胺和吡仑帕奈单药治疗癫痫的研究进展[J]. 癫痫杂志，2021，7(4)：350-354.
[6] HOLTKAMP D, OPITZ T, NIESPODZIANY I, et al. Activity of the anticonvulsant lacosamide in experimental and human epilepsy via selective effects on slow Na^+ channel inactivation[J]. Epilepsia, 2017, 58(1): 27-41.
[7] DE BIASE S, VALENTE M, GIGLI GL, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(9): 997-1005.
[8] WECHSLER RT, LI G, FRENCH J, et al. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study[J]. Epilepsia, 2014, 55(7): 1088-1098.
[9] BAULAC M, ROSENOW F, TOLEDO M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(1): 43-54.
[10] HOY SM. Lacosamide: a review in focal-onset seizures in patients with epilepsy[J]. CNS Drugs, 2018, 32(5): 473-484.
[11] 赵 婷，孙 岩，张惠兰，等. 拉考沙胺在癫痫患儿中的临床疗效和血药浓度研究[J]. 中国药学杂志，2022，57(5)：403-407.
[12] ROSENOW F, BRANDT C, BOZORG A, et al. Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology[J]. Acta Neurol Scand, 2020, 141(6): 473-482.
[13] POTSCHKA H, TRINKA E. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential?[J]. Epilepsia, 2019, 60: 22-36.
[14] 吴 晔，操德智，冯建华，等. 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议[J]. 癫痫杂志，2022，8(2)：95-98.
[15] JOANA G, GILBERTO A, JOANA B, et al. Development and full validation of an innovative HPLC-diode array detection technique to simultaneously quantify lacosamide, levetiracetam and zonisamide in human plasma[J]. Bioanalysis, 2018, 10(8): 541-557.
[16] CHRISTIAN B, CHRISTIAN GB, RENATE H. Assessment of the correlations of lacosamide concentrations in saliva and serum in patients with epilepsy[J]. Epilepsia, 2018, 59(4): 34-39.
[17] FARDOUS AM, MARWA FBA, AZZA HR, et al. Highly sensitive UHPLC-DAD method for simultaneous determination of two synergistically acting antiepileptic drugs; levetiracetam and lacosamide: application to pharmaceutical tablets and human urine[J]. Biomedical Chromatography, 2019, 33(9): E4554.
[18] YUJI M, OSAMU T, KAZUTOMI K. High-performance liquid chromatography-tandem massspectrometry method for the determination of perampanel, a novel α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist in human plasma[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015(107): 56-62.
[19] PATSALOS PN, BERRY DJ, BOURGEOIS BFD, 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(9): 1239-1276.
[20] SHAH A, MICHELHAUGH S, MLTTAL S. Therapeutic use of lacosamide does not alter its distribution between serum and cerebrospinal fluid[J]. Epilepsy Curr, 2015, 56(11): 1732-1737.

（收稿日期：2024-07-01；修回日期：2024-12-10）