

本文引用:王侠,张忠新,任方龙,等.快速测定唑尼沙胺血药浓度的高效液相色谱法[J].新乡医学院学报,2021,38(10):906-910. DOI:10.7683/xyxyxb.2021.10.002.

【基础研究】

快速测定唑尼沙胺血药浓度的高效液相色谱法

王侠^{1,2}, 张忠新¹, 任方龙³, 李瑞光¹, 郭庆合¹, 贺志安¹

(1. 新乡医学院医学检验学院,河南省免疫与靶向药物重点实验室,河南省分子诊断与医学检验技术协同创新中心,河南 新乡 453003;2. 新乡医学院第三附属医院检验科,河南 新乡 453003;3. 郑州爱微迪医学检验实验室有限公司,河南 郑州 450019)

摘要: **目的** 建立简便快速测定唑尼沙胺血药浓度的高效液相色谱法。**方法** 采用甲醇和醋酸铅沉淀蛋白法处理唑尼沙胺血清样本,以苯代三聚氰胺为内标,ACE UltraCore 2.5 SuperC 18(100.00 mm×3.00 mm)为色谱柱分离化合物。流动相A相为超纯水,B相为纯甲醇,梯度洗脱(0.01~5.00 min,18%~50% 甲醇;5.00~5.50 min,50%~18% 甲醇;5.50~7.50 min,18% 甲醇),流速为0.6 mL·min⁻¹,进样量20 μL,柱温30℃,检测波长240 nm。并依据《中国药典》2020年版第四部通则中“生物样品定量分析方法验证指导原则”对所建方法的选择性、标准曲线、精密度与准确度、残留及稳定性等进行验证。**结果** 本研究建立的方法测定唑尼沙胺血药浓度线性范围为3.92~125.55 mg·L⁻¹,R²>0.999;符合要求。经处理样品24 h内分析稳定,未处理样品4℃保存,1周内分析稳定。**结论** 本研究建立的高效液相色谱法简便快速、准确度高、精密度好,适用于测定唑尼沙胺血药浓度。

关键词: 唑尼沙胺;高效液相色谱;血药浓度监测

中图分类号: O657.63 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)10-0906-05

High performance liquid chromatography for rapidly determining the blood concentration of zonisamide

WANG Xia^{1,2}, ZHANG Zhongxin¹, REN Fanglong³, LI Ruiguang¹, GUO Qinghe¹, HE Zhian¹

(1. School of Laboratory Medicine, Xinxiang Medical University, Henan Key Laboratory of Immunology and Targeted Therapy, Henan Collaborative Innovation Center of Molecular Diagnosis and Laboratory Medicine, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Department of laboratory, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 3. Zhengzhou IVD Medical Laboratory, Zhengzhou 450019, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To establish a simple and rapid high performance liquid chromatography (HPLC) method for determination of concentration of zonisamide in blood. **Methods** The serum samples of zonisamide were treated by protein precipitation with methanol and lead acetate, and the benzoguanamine was used as internal standard. Chromatographic separation was performed on a ACE UltraCore 2.5 SuperC18(100.00 mm×3.00 mm) column. The mobile phase was ultrapure water(A) and pure methanol(B). The flow rate of gradient elution (0.01–5.00 min, 18%–50% methanol; 5.00–5.50 min, 50%–18% methanol; 5.50–7.50 min, 18% methanol) was 0.6 mL·min⁻¹, the injection volume was 20 μL, the column temperature was 30℃, and the detection wavelength was 240 nm. The selectivity, standard curve, precision and accuracy, residue and stability of the method established in this study were verified according to "guidelines for the quantitative analysis of biological samples" in the general rules of Part IV of the Chinese pharmacopoeia (2020 edition). **Results** The linear range of the method established in this study for detection of the plasma concentration of zonisamide was 3.92–125.55 mg·L⁻¹, R²>0.999. The relative standard deviation of intra assay and inter assay precision of different concentrations of zonisamide were reach the standard. The results of the determination of zonisamide in pretreated serum samples were stable after placing at room temperature for 24 hours. The results of the determination of zonisamide in untreated serum samples were stable after storing at 4℃ in refrigerator for one week. **Conclusion** A simple and rapid HPLC method with high accuracy and precision is

DOI:10.7683/xyxyxb.2021.10.002

收稿日期:2020-12-09

基金项目:河南省高校科技创新团队支持计划项目(编号:15IRTSTHN025)。

作者简介:王侠(1978-),女,河北迁安人,硕士,讲师,研究方向:体内药物分析。

通信作者:贺志安(1962-),男,河南新乡人,硕士,教授,研究方向:体内药物分析;E-mail:309378297@qq.com。

established for monitoring the blood concentration of zonisamide.

Key words: zonisamide;high performance liquid chromatography;blood drug concentration monitorin

唑尼沙胺是一种新型广谱抗癫痫药物,可有效治疗包括部分性发作、继发性全身发作等多种类型的癫痫。有研究发现,唑尼沙胺可明显改善帕金森病患者的临床症状^[1-2],自 2009 年以来唑尼沙胺被推荐用于帕金森病的补充治疗^[3]。

唑尼沙胺在体内吸收迅速,最大吸收时间 2~6 h,生物利用度 >95%。唑尼沙胺不会诱导自身的代谢,也不会抑制细胞色素 P450 酶系统;但苯妥英钠、卡马西平和巴比妥酸盐会加速唑尼沙胺的代谢并降低其半衰期^[4];有研究显示,唑尼沙胺可抑制苯妥英钠在体内的代谢^[5]。唑尼沙胺可引起患者发生不良事件,最常见的有嗜睡(17%)、头昏(13%)、厌食(13%)和头痛(10%)^[6]。唑尼沙胺还会影响某些癫痫患者延迟的单词回忆、口语流利性,且具有剂量依赖性^[7]。据报道,服用唑尼沙胺易致代谢性酸中毒^[8],因此,美国食品和药物管理局要求抗癫痫药物唑尼沙胺的生产厂商在其产品标签上增加有关该药物存在代谢性酸中毒风险的警告。另外,唑尼沙胺在不同性别、给药次数的患者间药物峰浓度存在差异,女性患者给药后血药浓度明显高于男性,多次给药后血药浓度明显大于单次给药^[9]。综上所述,尽管唑尼沙胺利用度较高,但其药物毒副作用可引发不良事件,与其他药物共用时存在相互影响。因此,有必要对唑尼沙胺血药浓度进行监测,尤其对于女性,避免由于药物浓度过大而引起不良反应的增加,实现个体化用药。

本研究参照国内外相关方法,依据本实验室条件,利用高效液相色谱(high performance liquid chromatography,HPLC)平台建立了测定人血清中唑尼沙胺浓度的方法,并依据《中国药典》2020 年版第四部通则中“生物样品定量分析方法验证指导原则”^[10]对该方法进行验证,旨在为临床上检测唑尼沙胺血药浓度及预防毒副作用的发生等提供依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 纯度 99.9%唑尼沙胺对照品、纯度 99.3%苯代三聚氰胺对照品购自梯希爱(上海)化成工业发展有限公司,分析纯醋酸铅购自天津市科密欧化学试剂有限公司,色谱纯甲醇、乙腈购自美国 Fisher 公司;LC-20A HPLC 仪、AUW220D 十万分之一分析天平购自日本岛津公司,Centrifuge 5427R 高速离心机购自德国 Centrifuge Eppendorf 公司,ST70-2 恒温振荡器购自美国 Thermo 公司,

PAL-CAXXBIM2超纯水机购自美国 Pall corporation 公司,OF1 旋涡混合器购自上海琪特分析仪器有限公司,ACE UltraCore 2.5 SuperC18 色谱柱(100.00 mm × 3.00 mm)购自英国 ACE 公司。

1.2 唑尼沙胺标液、质控液和内标工作溶液配制

1.2.1 唑尼沙胺标液的配制 称取唑尼沙胺标准品粉末 125.68 mg,将其溶解于 100 mL 甲醇中,即可获得 1.256 8 g · L⁻¹的唑尼沙胺储备液。已知唑尼沙胺对照品纯度为 99.9%,唑尼沙胺储备液真实质量浓度为 1.255 5 g · L⁻¹。将唑尼沙胺储备液使用甲醇逐级对半稀释,连同唑尼沙胺储备液一起,得到 L6-L1 系列浓度的标液,质量浓度分别为 1 255.5、627.75、313.88、156.94、78.47、39.23 mg · L⁻¹。

1.2.2 内标工作溶液的配制 称取苯代三聚氰胺对照品粉末 216.09 mg,将其溶解于 100 mL 甲醇中,即可获得质量浓度为 2.160 9 g · L⁻¹的苯代三聚氰胺储备液。吸取 250 μL 储备液,用乙腈定容至 100 mL,即可获得质量浓度为 5.40 g · L⁻¹的内标工作溶液。

1.2.3 不同浓度质控液的配制 取 300 μL 唑尼沙胺储备液加入 100 μL 甲醇混匀即为高浓度质控液;取 200 μL 唑尼沙胺储备液加入 200 μL 甲醇混匀即为中浓度质控液;取 100 μL 唑尼沙胺储备液加入 300 μL 甲醇混匀,再从中取出 100 μL 加入甲醇 300 μL 混匀即为低浓度质控液;从低浓度质控液中取 200 μL 加入 200 μL 甲醇混匀即为定量下限浓度质控液。

1.3 色谱条件 ACE UltraCore 2.5 SuperC18 (100.00 mm × 3.00 mm) 色谱柱;流动相:A 相为超纯水,B 相为纯甲醇,梯度洗脱(0.01~5.00 min,18%~50%甲醇;5.00~5.50 min,50%~18%甲醇;5.50~7.50 min,18%甲醇),流速 0.6 mL · min⁻¹,进样量 20 μL,柱温 30 ℃,检测波长 240 nm。

1.4 观察指标

1.4.1 方法的选择性 分别取 6 份未服用唑尼沙胺健康志愿者的血清为空白血清考察方法的选择性,样品处理方法:取 100 μL 空白血清,加入 10 μL 的 400 g · L⁻¹的醋酸铅水溶液,再加入 300 μL 的乙腈,充分涡旋混匀 1 min 后放置 10 min,25 ℃ 下 12 000 r · min⁻¹离心 10 min。取 100 μL 上清液移至已加入 100 μL 超纯水的 96 孔进样板内,25 ℃ 下 500 r · min⁻¹离心 10 min,最后吸样 20 μL 进行 HPLC 定量分析。以峰面积响应值衡量干扰组分。

接受标准:干扰组分响应低于分析物定量下限响应的 20%,并低于内标响应的 5%。

1.4.2 样品残留评价 残留的考察是通过高浓度样品分析后即刻分析空白样品来进行。高浓度样品制备方法:取唑尼沙胺储备液 200 μL 加入 50 μL 甲醇混匀,从中取 10 μL 加入到 90 μL 空白血清中,加入 10 μL 400 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的醋酸铅水溶液,再加入 300 μL 内标工作溶液,平行制备 5 份高浓度样品。空白样品制备方法:取 100 μL 空白血清,加入 10 μL 400 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的醋酸铅水溶液,再加入 300 μL 乙腈。各样品充分涡旋混匀 1 min 后放置 10 min, 25 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。各取 100 μL 上清液移至已加入 100 μL 超纯水的 96 孔进样板内,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,最后吸样 20 μL 进行 HPLC 定量分析。

1.4.3 线性评价 精确吸取空白血清 90 μL 于 1.5 mL EP 管内,分别加入 L6-L1 标液 10 μL 、400 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸铅水溶液 10 μL 及内标工作溶液 300 μL ,充分涡旋混匀 1 min 后放置 10 min,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取 100 μL 上清液移至已加入 100 μL 超纯水的 96 孔进样板内,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,最后吸样 20 μL 进行 HPLC 定量分析。每份标本重复检测 3 次,评价仪器对唑尼沙胺分析物的响应。通过已知浓度的分析物与仪器检测分析物与内标面积并计算比值建立标准曲线。

1.4.4 准确度与精密度评价 精确吸取空白血清 90 μL 于 1.5 mL EP 管内,分别加入各浓度质控液 10 μL 、400 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸铅水溶液 10 μL 及内标 300 μL ,充分涡旋混匀 1 min 后放置 10 min,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取 100 μL 上清液移至已加入 100 μL 超纯水的 96 孔进样板内,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,最后吸样 20 μL 进行 HPLC 定量分析。每个浓度平行 5 份。3 个浓度质控液每天测 5 次计算批内精密度、准确度,连续测定 3 d 计算批间精密度、准确度。准确度均值应在质控样品标示值的 $\pm 15\%$ 范围内,定量下限应在标示

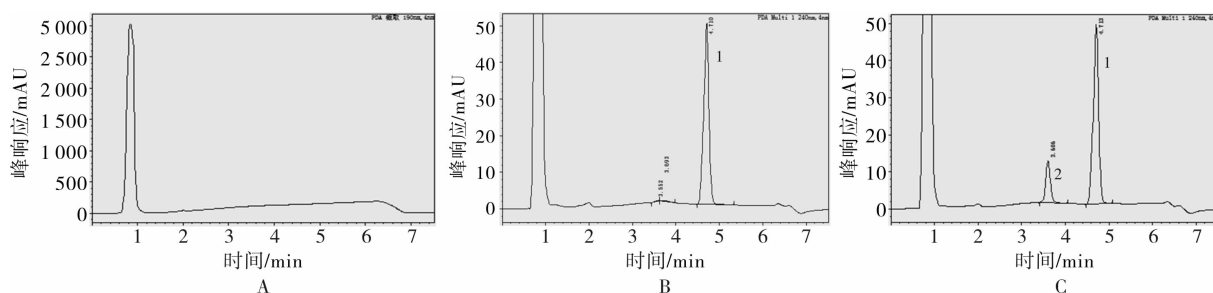
值的 $\pm 20\%$ 范围内。批内、批间精密度相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)不超过 15%,定量下限 RSD 不超过 20%^[10]。

1.4.5 样品稳定性评价 将配制好的唑尼沙胺储备液加入到空白血清中,配成低质量浓度(7.85 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)和高质量浓度(100.44 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)血清质控样品。取 90 μL 空白血清加入 1.5 mL EP 管,分别加入各浓度质控液 10 μL ,充分涡旋混匀 1 min 后放置 10 min,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取 100 μL 上清液移至已加入 100 μL 超纯水的 96 孔进样板内,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,于室温条件下放置 24 h 后吸样 20 μL 进行 HPLC 定量分析,评价处理后样本室温放置 24 h 的稳定性。将 90 μL 空白血清加入 1.5 mL EP 管内,分别加入 10 μL 各浓度质控液,混匀并密封,于室温存放 24 h 后充分涡旋混匀 1 min,放置 10 min,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取 100 μL 上清液移至已加入 100 μL 超纯水的 96 孔进样板内,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,最后吸样 20 μL 进行 HPLC 定量分析。评价未经处理样品室温放置 24 h 的稳定性情况。取 1.5 mL EP 管,加入 90 μL 空白血清,分别加入 10 μL 各浓度质控液,混匀并密封,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中存放 1 周后充分涡旋混匀 1 min,放置 10 min,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取 100 μL 上清液移至已加入 100 μL 超纯水的 96 孔进样板内,25 $^{\circ}\text{C}$ 下 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,最后吸样 20 μL 进行 HPLC 定量分析,评价未经处理样品 4 $^{\circ}\text{C}$ 存放 1 周的稳定性。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学描述。

2 结果

2.1 方法的选择性 结果见图 1。唑尼沙胺、苯代三聚氰胺的保留时间分别为 3.63、4.78 min,唑尼沙胺及内标处干扰符合要求。



A:空白血清; B:苯代三聚氰胺; C:唑尼沙胺 + 苯代三聚氰胺; 1:苯代三聚氰胺; 2:唑尼沙胺。

图 1 唑尼沙胺和苯代三聚氰胺 HPLC 图

Fig.1 HPLC graph of zonisamide and benzoguanamine

2.2 样品残留评价 各分析物在空白血清中的残留与定量下限浓度峰面积比值均 < 20%, 内标在空白中的残留与定量下限浓度峰面积比值均 < 5%。残留量均符合要求。

2.3 线性考察结果 以唑尼沙胺质量浓度为横坐标 x 、唑尼沙胺峰面积与内标峰面积之比为纵坐标 y , 进行线性回归得唑尼沙胺的标准曲线方程为 $y =$
表 1 准确度与精密度试验结果

Tab.1 Results of precision and accuracy tests								
质量浓度/ (mg · L ⁻¹)	批内准确度/% (n = 5)			批内 RSD/% (n = 5)			批间	批间
	第 1 批	第 2 批	第 3 批	第 1 批	第 2 批	第 3 批	准确度/%	RSD/%
3.92	83.83 ± 3.36	76.73 ± 1.38	93.62 ± 7.16	4.03	1.18	7.65	84.73 ± 8.30	9.84
7.85	89.81 ± 2.03	90.22 ± 2.04	97.68 ± 3.02	2.26	2.28	3.09	92.57 ± 4.36	4.71
62.78	98.29 ± 4.69	102.96 ± 1.69	95.76 ± 6.35	4.78	1.65	6.63	99.00 ± 5.30	5.36
94.16	98.20 ± 2.59	102.36 ± 2.64	97.12 ± 2.51	2.64	2.58	2.78	99.23 ± 3.30	3.33

2.5 样品稳定性 结果见表 2。经处理血清质控品于室温存放 24 h, 其准确度稳定; 未经处理血清质控品样品于室温下存放 24 h、4 ℃ 下放置 1 周, 准确度稳定。

表 2 稳定性考察结果

Tab.2 Results of stability			
质控样品浓度/ (mg · L ⁻¹)	准确度/%		
	24 h(处理后)	24 h(未处理)	1 周(未处理)
100.44	103.14	99.75	99.75
100.44	99.53	101.91	101.91
100.44	97.32	102.80	102.80
100.44	100.94	104.20	104.20
100.44	97.74	102.80	102.80
7.85	103.82	112.22	103.82
7.85	91.34	108.34	91.34
7.85	94.01	111.56	94.01
7.85	94.01	127.62	94.01
7.85	94.90	111.55	94.90

3 讨论

近期国外有学者采用乳胶颗粒增强比浊免疫测定(latex particles enhanced turbidimetric immunoassay, LTIA)方法进行唑尼沙胺浓度的测定, 结果显示, 在高浓度和低浓度下, HPLC 与 LTIA 法定量的浓度之间无差异, 但 LTIA 法可能无法确定血清水平维持在目标范围以下的患者血清唑尼沙胺的确切浓度, 或者可能无法在治疗药物监测中用于确认依从性, 当 LTIA 方法显示质量浓度低于 5 mg · L⁻¹ 时, 必须使用 HPLC 法确认其确切的水平^[11]。因此, HPLC 依然是比较理想的唑尼沙胺检测方法。

本实验室利用 HPLC 平台, 建立了测定人血清中唑尼沙胺浓度的方法, 并参照《中国药典》2020 年版第四部通则中“9012 生物样品定量分析方法验证指导原则”, 对该方法进行了验证。苯代三聚氰胺

0.024 480 4 + 0.011 778 5 ($R^2 = 0.999$)。线性考察结果, 唑尼沙胺在 3.92 ~ 125.55mg · L⁻¹ 的质量浓度范围内线性良好。

2.4 准确度与精密度考察 结果见表 1。除唑尼沙胺在定量下限第 2 批的批内准确度为 76.73% 外, 其余定量下限及低中高浓度的精密度与准确度结果均符合要求。

与唑尼沙胺结构相似, 分子量接近, 其性质稳定、保留时间适当, 与唑尼沙胺峰无干扰, 适用于唑尼沙胺色谱分析的内标。经筛选, 唑尼沙胺与苯代三聚氰胺在 240 nm 紫外吸收波长下响应最强, 无内源性干扰。

本研究所用 HPLC 色谱为二元泵系统, 具备梯度系统条件。笔者曾尝试等度洗脱, 峰宽和峰形皆不理想; 采用梯度洗脱可改善峰宽和峰形拖尾, 提高分析方法的灵敏度。因此实验过程采用梯度洗脱法。据报道流动相多采用乙腈-磷酸二氢钠溶液^[12]、甲醇-水^[13]、甲醇-乙腈-三氟乙酸水溶液^[5]等, 本实验中流动相选择 A 相为超纯水和 B 相为纯甲醇(18% ~ 50%), 方法优化中尝试过不同组成的流动相(加改性剂如甲酸、加乙酸铵等, 不同比例甲醇水以及乙腈水等), 但分离效果均不理想。使用纯水-甲醇作为流动相的分离效果最佳且保留时间重复性高、峰宽小且对称性好, 并且与宣贵达等^[13]所采用的甲醇: 水(80: 20)相比, 降低了有机溶剂用量、试剂成本, 可延长色谱柱寿命。

HPLC 测定唑尼沙胺血药浓度对于蛋白沉淀有乙腈^[11]、甲醇^[5]、硫酸锌甲醇沉淀蛋白法^[12], 其操作繁琐或耗时。本研究采用两步法, 即乙腈和醋酸铅沉淀蛋白法。将内标溶液与乙腈混合后获得内标工作溶液, 此过程同时添加了内标和蛋白沉淀剂, 使操作步骤简化, 且相同体积的乙腈沉淀蛋白效果明显优于甲醇, 因此, 经少量(300 μL)内标工作液处理后, 蛋白沉淀效果即可满足实验需求。醋酸铅作为沉淀蛋白沉淀剂, 不仅可降低有机溶剂的使用量, 提高分析方法的灵敏度, 而且相比其他重金属溶剂沉淀蛋白, 醋酸铅的污染轻, 且与蛋白形成复合物可作为医疗垃圾处理。笔者曾尝试硫酸铵等盐溶液辅助沉淀蛋白, 但效果均不理想。因此, 加入醋酸铅后

蛋白沉淀更加完全,干扰少,离心后即可上机检测,完成 1 个标本的检测仅需 7.5 min,较韦斯军等^[12]的 9.1 min 更迅速。另外本法样本用量少,使用超纯水稀释后进行分析,降低了样品的挥发,同时改善了峰形。因此,本方法具有简单、快速、结果准确的特点,可实现高通量样本的快速测定。

综上所述,本研究建立了测定唑尼沙胺血药浓度的 HPLC 分析方法,其干扰少、低残留,准确度高、精密度高,线性关系良好,满足临床检测需求。本法样本适应性好,稳定性高,分析物处理后室温可放置 24 h,未处理样品可稳定存放于室温 24 h、4 ℃ 1 周。因此,在规定时间内可保证检测结果能准确地反映患者采样时的药物浓度,从而满足实验室因标本量大需分批检测的要求。本法操作简便,所需血清仅 100 μL,可小样本送检,适宜唑尼沙胺药物浓度常规监测,便于样本集中处理。

参考文献:

[1] IWAKI H, TAGAWA M, IWASAKI K, *et al.* Comparison of zonisamide with non-levodopa, anti-Parkinson's disease drugs in the incidence of Parkinson's disease-relevant symptoms [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 402:145-152.

[2] 王晔. 唑尼沙胺添加治疗帕金森病[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(5):450-454.

[3] KRUPA-BURTNIK A, ZWIERZYŃSKA E, PIETRZAK B, *et al.* The effect of zonisamide on memory processes-A preclinical study

[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102:106659.

[4] BIALER M, JOHANNESEN S I, KUPFERBERG H J, *et al.* Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V) [J]. *Epilepsy Res*, 2001, 43(1):11-58.

[5] 马春来, 焦正, 施孝金. 高效液相色谱法同时测定人血浆中唑尼沙胺、苯妥英、卡马西平及环氧卡马西平的浓度[J]. 复旦学报(医学版), 2007, 34(4):603-607.

[6] 肖占琴, 杨礼环, 陈阳美, 等. 唑尼沙胺作为添加用药治疗部分性癫痫发作的有效性和安全性[J]. 中国医药指南, 2013, 11(17):487-489.

[7] PARK S P, HWANG Y H, LEE H W, *et al.* Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients [J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(1):102-108.

[8] 邢爱敏编译. 抗癫痫药物唑尼沙胺易致代谢性酸中毒[J]. 药学进展, 2009, 33(5):239-240.

[9] 周燕文, 梁燕, 石全. 唑尼沙胺片在健康志愿者体内的药理学[J]. 中国药杂志, 2008, 43(6):448-451.

[10] 中国药典委员会. 中国药典 2020 年版第四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:466-471.

[11] LIU T, KOTHA R R, JONES J W, *et al.* Fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of eight antiepileptic drugs and an active metabolite in human plasma using polarity switching and timed selected reaction monitoring[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 176:112816.

[12] 韦斯军, 任斌, 张志豪. 高效液相色谱法测定唑尼沙胺的血药浓度[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(2):132-133.

[13] 宣贵达, 樊鹏利. 抗癫痫药唑尼沙胺的 HPLC 质量分数测定法[J]. 浙江大学学报(理学版), 2007, 34(3):324-325.

(本文编辑:孟 月)

《新乡医学院学报》2022 年征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于 1984 年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月 5 日出版,大 16 开本,每期 100 页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、综述等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、中国高校优秀科技期刊、河南省一级期刊、RCCSE 中国核心学术期刊(A),目前被《中国学术期刊(光盘版)全文检索数据库》、《万方数据-数字化期刊群》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、英国《公共卫生数据库》(Global Health)、《中国学术期刊文摘》、《中国医学文摘》、《中国药学文摘》等国内外权威性数据库、文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价 10.00 元,全年 120.00 元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com, E-mail:xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部