

- gephyrin protein expression and GABAA receptor clustering in immature cultured hippocampal cells [J]. *Neurochem Int*, 2014, 72: 14-21. doi: 10.1016/j.neuint.2014.04.006.
- [5] DRION C M, KOOIJMAN L, CHAN D, et al. No persistent effects of intracerebral curcumin administration on seizure progression and neuropathology in the kindling rat model for temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2022, 181: 106873. doi: 10.1016/j.eplesyves.2022.106873.
- [6] WANG X, TIAN X, YANG Y, et al. POSH participates in epileptogenesis by increasing the surface expression of the NMDA receptor; a promising therapeutic target for epilepsy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(12): 1083-1094.
- [7] WANG R Y, YANG Y R, CHANG H C, et al. The SDF1-CXCR4 axis is involved in the hyperbaric oxygen therapy-mediated neuronal cells migration in transient brain ischemic rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1780.
- [8] AMMOTHUMKANDY A, RAVINA K, WOLSELEY V, et al. Altered adult neurogenesis and gliogenesis in patients with mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(4): 493-503.
- [9] QI D, HOU X, JIN C, et al. HNSC exosome-derived MIAT improves cognitive disorders in rats with vascular dementia via the miR-34b-5p/CALB1 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9): 10075-10093.
- [10] 裴振, 霍小蕾, 田向阳, 等. 长链非编码 RNA MIAT 在非小细胞肺癌中的表达及功能研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(4): 592-598.
- [11] APREA J, PRENNINGER S, DORI M, et al. Transcriptome sequencing during mouse brain development identifies long non-coding RNAs functionally involved in neurogenic commitment [J]. *EMBO J*, 2013, 32(24): 3145-3160.
- [12] LIAO Z, ZHOU X, LI S, et al. Activation of the AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway via photobiomodulation therapy promotes neural stem cell proliferation in neonatal rat models of hypoxic-ischemic brain damage [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(2): 55.
- [13] ISHIDORI H, OKIHARA H, OGAWA T, et al. Nasal obstruction during the growth period modulates the Wnt/ β -catenin pathway and brain-derived neurotrophic factor production in association with tyrosine kinase receptor B mRNA reduction in mouse hippocampus [J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 55(1): 5-17.
- [14] BROŹKO N, BAGGIO S, LIPIEC M A, et al. Genoaarchitecture of the early postmitotic pretectum and the role of Wnt signaling in shaping pretectal neurochemical anatomy in zebrafish [J]. *Front Neuroanat*, 2022, 16: 838567. doi: 10.3389/fnana.2022.838567.
- [15] CHEN X Y, WAN S F, YAO N N, et al. Inhibition of the immunoproteasome LMP2 ameliorates ischemia/hypoxia-induced blood-brain barrier injury through the Wnt/ β -catenin signalling pathway [J]. *Mil Med Res*, 2021, 8(1): 62.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2022-04-24 修回日期:2022-05-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.002

· 论 著 ·

超高效液相色谱法测定癫痫患儿拉考沙胺血药浓度

赵婷¹, 孙岩², 冯杰¹, 王婷婷¹, 孙力¹, 李红健¹, 于鲁海¹ (1. 新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区儿童医院, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的: 建立测定癫痫患儿拉考沙胺(LCM)血药浓度的超高效液相色谱(UPLC)方法。方法: 内标为盐酸普萘洛尔; 色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相为甲醇-10 mmol/L 磷酸二氢铵溶液(45:55, 用甲酸调至 pH 4.0), 流速 0.2 mL/min, 进样量 2 μ L; 检测波长 240 nm; 柱温 30 $^{\circ}$ C。结果: LCM 和普萘洛尔的保留时间分别为 2.468 min 和 5.475 min。LCM(X) 在 1.0~40.0 μ g/mL 浓度范围内与峰面积(Y)的线性关系良好($Y=0.0494X+0.0222$, $r=0.9998$), 检测下限为 0.50 μ g/mL(S/N=4), 定量下限为 1.00 μ g/mL(S/N=12)。日内精密度 1.88%~3.29%, 日间精密度 2.33%~5.68%, 准确度 88.75%~105.29%, 加样回收率为 96.58%~101.76%。LCM 血清样品的室温稳定性、长期稳定性和冻融稳定性均较好(偏差<15%)。结论: 该方法预先处理简单, 分析灵敏度高、特异性强, 稳定可靠, 能够满足临床 LCM 治疗血药浓度监测的需求。

[关键词] 超高效液相色谱法; 拉考沙胺; 血药浓度

[中图分类号] R917

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)10-0006-05

Determination of Blood Concentration of Lacosamide in Children with Epilepsy by Ultra-High Performance Liquid Chromatography

Zhao Ting¹, Sun Yan², Feng Jie¹, Wang Tingting¹, Sun Li¹, Li Hongjian¹, Yu Luhai¹ (1. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China; 2. Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China)

基金项目: 新疆维吾尔自治区人民医院科研基金资助项目, 编号 20190315。

作者简介: 赵婷(1990.06-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: 445839342@qq.com。

通讯作者: 于鲁海(1963.09-), 男, 硕士, 主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: 1523264450@qq.com。

[Abstract] Objective: To establish the ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) method for determination of blood concentration of lacosamide (LCM) in children with epilepsy. **Methods:** Phenytoin sodium was used as the internal standard. The Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ column (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) was used, the mobile phase was methanol-10 mmol/L ammonium dihydrogen phosphate solution (45 : 55, adjusted with formic acid to pH 4.0), the flow rate was 0.2 mL/min, the injection volume was 2 μL, the detection wavelength was 240 nm, and the column temperature was 30 °C. **Results:** The retention time of LCM and propranolol was 2.468 min and 5.475 min, respectively. LCM (*X*) showed good linearity with peak area (*Y*) in the concentration range from 1.0 to 40.0 μg/mL ($Y=0.049, 4X+0.022, 2, r=0.999, 8$), the lower limit of detection was 0.50 μg/mL (*S/N*=4) and the lower limit of quantification was 1.00 μg/mL (*S/N*=12). The intra-day precision was from 1.88% to 3.29%, the inter-day precision was from 2.33% to 5.68%, the accuracy was from 88.75% to 105.29%, and the extraction recovery rate was from 96.58% to 101.76%. The room temperature stability, long-term stability and freeze-thaw stability of LCM samples were good (deviation <15%).

Conclusion: The UPLC method has the advantages of simple pre-treatment, high analytical sensitivity, specificity, stability and reliability, and can meet the needs of clinical drug concentration monitoring for LCM treatment.

[Keywords] ultra-high performance liquid chromatography; lacosamide; blood concentration

癫痫是一种常见的神经系统疾病,影响全球超过2%的人口^[1]。目前临床治疗癫痫的首要方法是使用抗癫痫药物^[2]。拉考沙胺(lacosamide, LCM)是一种新型N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体甘氨酸位点拮抗剂,具有全新的作用模式,通过降低异常增加的钠通道活性来控制癫痫发作。LCM在国外已开展血清、脑脊液和唾液中药物浓度的研究^[3-5]。由于LCM在我国上市较晚,目前国内有关LCM的研究报道多与合成工艺、含量测定及临床疗效相关,尚无与治疗药物监测和群体药代动力学相关的研究报道。新疆是一个多民族聚集地^[6],通过检测癫痫患儿LCM的血药浓度,有利于医师及时调整剂量,预防蓄积中毒。因此,本研究首次采用超高效液相色谱(UPLC)法测定癫痫患儿LCM的血药浓度,为临床抗癫痫药物个体化用药提供参考。

1 实验对象与材料

1.1 实验对象

本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准(伦理批件编号KY2019120614),参与本研究的患儿和(或)监护人均签署知情同意书。选取我院2019-2020年收治的癫痫患儿。纳入标准:(1)基于发作症状和脑电图检查符合国际抗癫痫联盟最新的癫痫发作类型及癫痫诊断^[3];(2)4~14岁;(3)严格遵守医嘱或本研究要求口服LCM治疗并定期监测血药浓度和其他相关实验室检查。排除标准:(1)采血时间不符合临床要求;(2)末次服药时间不明确;(3)相关研究资料不全;(4)颅内占位性疾病、进行性中枢神经系统病变及接受透析或利尿治疗等显著影响药物消除的情况;(5)其他临床医师或研究人员认为不适合纳入的情况。本研究纳入120例患儿,患儿严格按医嘱或本研究要求口服LCM或联合其他抗癫痫药物(如丙戊酸钠、奥卡西平或左乙拉西坦等)进行治疗,LCM起始剂量为2 mg/(kg·d),每周增加剂量2 mg/(kg·d),治疗时间≥2周,直至增至最高推荐剂量12 mg/(kg·d)。

1.2 仪器与试剂

H-CLASS型超高效液相色谱仪(美国Waters公司);

FJY1002-UVF型超纯水机(青岛富勒姆公司);BP221S型电子天平(德国赛多利斯公司);S20K型pH调节仪(上海梅特勒托利多公司);5430R型低温冷冻离心机(德国艾本德公司);WH-2型涡旋混合仪(上海泸西分析仪器有限公司);259DVC/C型低温保存箱(青岛海尔股份有限公司);LCM(UCB Pharma S. A, Belgium, 国药准字H20180062, 每片50 mg);LCM对照品(European pharmacopoeia reference standard, 纯度99.00%, 批号Y0001982);盐酸普萘洛尔对照品(中国食品药品检定研究院, 纯度98.00%, 批号100783-200401, 仅供国家药品标准检验用, 内标物);甲醇、甲酸(色谱纯, 美国赛默飞世尔公司);水为超纯水;磷酸二氢铵(天津市北联精细化学品开发有限公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 流动相:甲醇-10 mmol/L 磷酸二氢铵溶液(45 : 55, 用甲酸调至pH 4.0), 流速0.2 mL/min, 进样量2 μL, 检测波长240 nm, 柱温30 °C。

2.2 溶液的配制

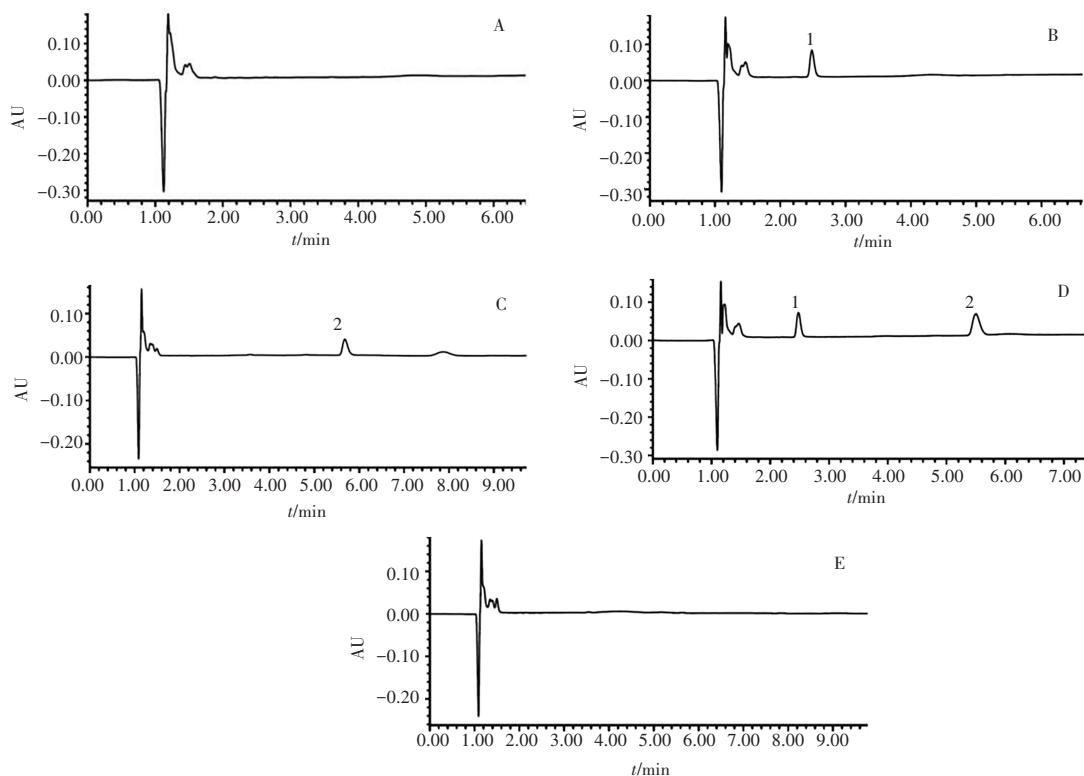
精密称取LCM对照品10 mg于10 mL量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得到浓度为1 mg/mL储备液。以甲醇分别配制LCM浓度为5、10、20、25、50、100、150、200、300、400 μg/mL的系列溶液。精密称取盐酸普萘洛尔适量, 用甲醇配制成质量浓度为5 μg/mL的内标溶液。

2.3 方法学实验

2.3.1 专属性实验 按色谱条件, 对空白血清、空白血清+LCM标准液、空白血清+内标、空白血清+混合标准液和癫痫患儿服用LCM后的血清样品+内标进行测定, 记录色谱图; 根据癫痫患儿可能联合用药的情况, 制备同时含有丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪和氯硝西洋等对照品的血清样本, 按色谱条件测定, 记录色谱图。结果显示, LCM和普萘洛尔的保留时间分别为2.468 min和5.475 min; 血清样品中

其他内源性物质均不干扰 LCM 及内标的测定;丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪和氯

硝西泮等药物对 LCM 血药浓度测定均无干扰(在本研究色谱条件下 10 min 之内均未出现色谱峰)。见图 1。



A. 空白血清; B. 空白血清+LCM; C. 空白血清+内标; D. 患儿血清样品+内标; E. 联合用药干扰性实验; 1. LCM; 2. 普萘洛尔

图 1 血清样品色谱图

2.3.2 线性关系考察 精密量取空白血清 80 μL , 分别加入 LCM 系列浓度溶液 10 μL , 加入内标溶液 10 μL , 配制成 LCM 浓度为 1.0、2.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、30.0、40.0 $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准血清样本溶液, 进样分析, 记录色谱图。以 LCM 与普萘洛尔的色谱峰面积比值为因变量(Y), LCM 浓度为自变量(X), 用加权最小二乘法进行回归运算。结果显示, LCM(X) 在 1.0~40.0 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内与峰面积(Y)的线性关系良好($Y = 0.0494X + 0.0222$, $r = 0.9998$), 检测下限为 0.50 $\mu\text{g/mL}$ ($S/N = 4$), 定量下限为 1.00 $\mu\text{g/mL}$ ($S/N = 12$)。

2.3.3 精密性、准确度和提取回收率实验 精密吸取空白血清 80 μL , 分别加入 LCM 系列浓度溶液 10 μL 、内标溶液 10 μL , 配制高(30.0 $\mu\text{g/mL}$)、中(10.0 $\mu\text{g/mL}$)和低(2.5 $\mu\text{g/mL}$) 3 个浓度的质控样品各 6 份, 每个浓度进样 6 针, 连续测定 3 d, 计算日内、日间精密性和准确度; 比较质控样品与标准溶液的峰面积, 计算提取回收率。结果显示, 3 个浓度的日内精密性、日间精密性的变异系数(CV)均 $<15\%$, 实测浓度在理论浓度 $\pm 15\%$ 范围内, 提取回收率为 96.58%~101.76%, RSD 为 1.58%~3.52%, 均满足方法学验证要求。见表 1。

2.3.4 稳定性实验 配制高、中、低 3 个浓度的 LCM 质控样品各 6 份, 分别考察室温稳定性(室温放置 8 h)、长期稳定性(-70°C 放置 30 d)、冻融稳定性(-70°C 和室温下反复冻融 4 次, 每次间隔 12 h)。以实时测定值与 0 h 测

定值的偏差反映稳定性, 结果显示, LCM 血清样品的室温稳定性、长期稳定性和冻融稳定性均较好(偏差 $<15\%$)。见表 2。

表 1 精密性、准确度和提取回收率实验结果($n=6$)

LCM 浓度/ ($\mu\text{g/mL}$)	日间精密性 CV/%	日内精密性 CV/%	准确度/ %	提取回 收率/%	RSD/ %
2.5	2.09	4.50	100.60 $\pm$ 2.09	99.59	1.58
10.0	2.72	5.68	88.75 $\pm$ 2.72	101.76	3.52
30.0	1.88	2.34	96.91 $\pm$ 1.88	96.58	2.55

表 2 稳定性实验结果($n=6$)

LCM 浓度/($\mu\text{g/mL}$)	室温偏差/%	冻融偏差/%	长期偏差/%
2.5	2.54	1.80	3.99
10.0	2.86	3.46	3.84
30.0	1.65	3.58	2.38

2.4 血清样品测定

120 例患儿在测定当日早晨均未服药, 空腹抽取静脉血 2~3 mL 后立即以 3 500 r/min 低温(-4°C)离心 5 min, 分离血清。精密吸取血清样品 90 μL , 加入内标溶液 10 μL , 涡旋混合 60 s, 精密加入样本前处理蛋白沉淀剂 200 μL , 涡旋混合 90 s, 12 000 r/min 离心 10 min, 用注射器吸取上清液, 经 0.22 μm 针头式过滤器过滤后进样测定, 记录色谱图, 采用内标法进行定量分析, 计算 LCM 血药浓度。120 例癫痫患儿年龄 4~14(5.68 ± 3.44) 岁, 体重 7~62(20.70 ± 12.04) kg, LCM 给药剂量 2~12($8.57 \pm$

3.18)mg/(kg·d),血药谷浓度为 2.97~11.63(6.28±2.22)μg/mL。

3 讨论

3.1 本方法的优缺点

目前国外研究^[5,7-8]多采用高效液相色谱(HPLC)法和液相色谱串联质谱(LC-MS)法测定 LCM 血药浓度,本研究首次建立测定癫痫患儿 LCM 血药浓度的 UPLC 法。UPLC 法的分析速度、灵敏度和分辨率均比 HPLC 法高,一次样品测定时间可控制在 6 min 内,提高了临床工作效率,可及时为临床实施 LCM 个体化用药提供理论依据。超高效液相色谱仪较质谱仪便宜,UPLC 法的分析成本比 LC-MS 法低。因此,UPLC 法更适合偏远地区开展 LCM 血药浓度的临床常规检测。值得注意的是,本方法仅需血清 100 μL,还可应用于年龄更小的癫痫患儿。但是,UPLC 法由于灵敏度较高,各环节对测定结果的干扰较大,尤其是样本前处理过程。此外,本研究建立的 UPLC 法采用的是紫外检测器,检测下限较 LC-MS 法高,因此不能准确测定血清含量较低的药物浓度。

3.2 内标和色谱条件的选择

本研究采用内标法以减少样品处理等所引入的误差。通过对替考拉宁、甲硝唑、盐酸普萘洛尔、萘普生和氯唑沙宗等化合物在本方法色谱条件下进行测定,发现盐酸普萘洛尔的性质稳定,峰形较好,保留时间为 5.48 min,和 LCM 色谱峰的分度度>1.5,重复性和线性均较好,血清样品中其他内源性物质均无干扰。本研究预实验中,当流动相为甲醇-10 mmol/L 磷酸二氢铵溶液(甲酸调 pH=4)时,LCM 的色谱峰型较好,峰宽较窄,峰形较尖,柱效最高;当甲醇与 10 mmol/L 磷酸二氢铵溶液体积比为 45:55 时,LCM 和内标普萘洛尔的色谱峰型、分离度(>1.50)和理论塔板数均较好;当进样量为 2 μL 时,色谱峰型较好,峰宽较窄,峰型较尖,柱效最高,测定可在 6 min 内完成。

3.3 操作过程中的注意事项

(1)过滤流动相时,应根据需要选择过滤膜。本研究采用的流动相为甲醇-10 mmol/L 磷酸二氢铵溶液(45:55,甲酸调 pH 至 4.0),因而采用有机相和水相结合的混合膜。(2)抽滤后的流动相必须进行超声脱气 10~20 min,若流动相脱气不彻底,气泡进入色谱系统,将造成基线不稳定。(3)由于本研究测定的是生物样本,样本前处理中蛋白过程对色谱系统的干扰较大,因此应在加入样本前处理蛋白沉淀剂涡旋混合离心后,采用注射器吸取上清液,经 0.22 μm 针头式过滤器过滤后再进样测定。

3.4 LCM 的临床用药与监护

LCM 于 2008 年 9 月和 2009 年 5 月获得欧盟和美国 FDA 批准,用于治疗成人、青少年和>4 岁儿童癫痫伴或不伴继发的部分发作性癫痫^[9-10]。2019 年中国国家药

品监督管理局批准 LCM(维派特)用于≥4 岁癫痫患者部分性发作的添加治疗,而本研究中 120 例癫痫患儿年龄分布为 4~14 岁。临床药师已对拉考沙胺的临床疗效和安全性进行了药学监护,具体内容:(1)做好用药指导,如选择适宜的剂型及给药途径、严格掌握用药剂量、密切注意给药时间和间隔及用药依从性;(2)定期监测患儿的肝肾功能,如果患儿存在肝功能损害或重度肾功能损害,应及时与医师沟通,以调整剂量,尤其是接受血液透析后的剂量调整;(3)LCM 可能引起头晕或视力模糊等症状,应告知家属密切观察,如果患儿出现情绪或行为改变,如情绪低落、紧张、坐立不安、满腹牢骚、恐慌等情况时,应立即就诊。

目前,LCM 已开始在我院用于儿童抗癫痫治疗。但 LCM 在我国于 2018 年上市,国内尚无癫痫患儿 LCM 血药浓度测定相关的研究报道,临床亦缺乏适合中国儿童的药物治疗参数。查阅相关文献^[11]发现,抗癫痫药物的吸收、消除受多种因素影响,在控制和治疗儿童癫痫的过程中用药存在个体差异。已有文献^[12-13]报道,LCM 治疗儿童癫痫的有效血药浓度为 2.5~15.0 μg/mL。在一些研究^[14-15]中,LCM 血药浓度参考区间存在差异,也与本研究结果(LCM 血药谷浓度范围 2.97~11.63 μg/mL)存在一定差异。其可能的影响因素为:选择病例不同,样本量较小以及各地区的地理环境、生活习惯、饮食和遗传背景不同。因此,LCM 有效血药浓度参考范围需要进一步扩大样本量深入研究。

参考文献:

- [1] 刘星宇.常用抗癫痫药物对儿童认知功能的影响[J].儿科药理学杂志,2017,23(12):55-60.
- [2] WANG Y H. Interpretation of Chinese expert consensus on antiepileptic drug therapy 2011 [J]. World clinical medicine, 2012, 33(1): 1.
- [3] JULIA W, RIK S, ARMEL S. Modeling and simulation for the evaluation of dose adaptation rules of intravenous lacosamide in children [J]. Epilepsy research, 2019, 149: 13-16. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2018.10.011.
- [4] FOUNTAIN N B, STAELENS L, TYTGAT D, et al. Low lacosamide plasma protein binding in lacosamide patients [J]. Neurology, 2012, 78(1): 77.
- [5] CHRISTIAN B, CHRISTIAN G B, RENATE H. Assessment of the correlations of lacosamide concentrations in saliva and serum in patients with epilepsy [J]. Epilepsia, 2018, 59(4): 34-39.
- [6] 赵婷,于静,王婷婷,等. ABCB1 C3435T 基因多态性与新疆癫痫患儿左乙拉西坦血药浓度和临床疗效的相关性研究[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(18): 39-44.
- [7] 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.
- [8] FARDOUS A M, MARWA F B A, AZZA H R, 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.
- [9] European Medicines Agency. Vimpat (lacosamide) film-coated tablets. Summary of product characteristics [EB/OL]. [2017-11-13]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf.
- [10] FDA. Vimpat (lacosamide) prescribing information [Z/OL]. [2017-02-01]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022253s024,022254s018,022255s010lbl.pdf.
- [11] JULIA W, RIK S, ARMEL S. Modeling and simulation for the evaluation of dose adaptation rules of intravenous lacosamide in children [J]. Epilepsy research, 2019, 149: 13-16. doi: 10.1016/j.eplesyres.2018.10.011.
- [12] PHILIP N. Patsalos pediatric antiepileptic drug therapeutic drug monitoring [J]. Journal of pediatric pharmacy, 2016, 22(3): 12-17.
- [13] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F D, 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.
- [14] SHAH A, MICHELHAUGH S, MITTAL S. Therapeutic use of lacosamide does not alter its distribution between serum and cerebrospinal fluid [J]. Epilepsy Curr, 2014, 12: 11.
- [15] CHRISTIAN B, CHRISTIAN G B, RENATE H. Assessment of the correlations of lacosamide concentrations in saliva and serum in patients with epilepsy [J]. Epilepsia, 2018, 59(4): e34-e39.
- (编辑:刘雄志)
- (收稿日期:2021-08-31 修回日期:2021-09-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.003

• 论著 •

临床药师对 1 例超低出生体质量早产儿合并代谢性骨病的药学监护

马云霞^{1,2}, 朱琳¹, 杨蕾², 李智平¹ (1. 国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院, 上海 201102; 2. 玉溪市儿童医院, 云南玉溪 653100)

[摘要] 目的: 探讨临床药师参与 1 例超低出生体质量早产儿合并代谢性骨病的钙、磷补充及个体化肠外营养方案制定的切入点。方法: 临床药师参与 1 例超低出生体质量早产儿合并代谢性骨病患儿的治疗过程, 并对治疗方案与监测指标进行分析和总结。结果: 结合患儿病理生理特点和病情进展, 临床药师对患儿肠外营养钙、磷补充及维生素 D 添加提出药学建议, 参与肠外营养个体化用药方案制定, 促进疾病转归。结论: 临床药师从药学角度参与早产儿个体化药物治疗, 尤其是肠外营养方案的优化及加强代谢性骨病相关药学监护, 在促进临床合理用药、改善患儿预后方面发挥了积极作用。

[关键词] 超低出生体质量; 早产儿; 代谢性骨病; 药学监护

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)10-0010-05

Pharmaceutical Care for a Case of Extremely Low Birth Weight Preterm Infant with Metabolic Bone Disease by Clinical Pharmacists

Ma Yunxia^{1,2}, Zhu Lin¹, Yang Lei², Li Zhiping¹ (1. National Children's Medical Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Children's Hospital of Yuxi, Yunnan Yuxi 653100, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the entry points of clinical pharmacists to participate into the calcium and phosphorus supplementation and individualized parenteral nutrition programs for extremely low birth weight (ELBW) preterm infants with metabolic bone disease. **Methods:** Clinical pharmacists participated into the treatment process of an ELBW preterm infant with metabolic bone disease, the treatment regimen and monitoring indicators were analyzed and summarized. **Results:** Combined with the pathophysiological characteristics and disease progression of the infant, clinical pharmacists provided pharmaceutical suggestions for calcium, phosphorus and vitamin D supplementation of parenteral nutrition in children, participated into the formulation of individualized parenteral nutrition programs, and promoted the disease outcomes. **Conclusion:** Clinical pharmacists participate into the individualized drug treatment of preterm infant from the perspective of pharmacy, especially the optimization of parenteral nutrition programs and the strengthening of pharmaceutical care related to metabolic bone disease, which play an active role in promoting clinical rational drug use and improving the prognosis of children.

[Keywords] extremely low birth weight; preterm infants; metabolic bone disease; pharmaceutical care

作者简介: 马云霞 (1989.01-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: 1002846955@qq.com。

通讯作者: 李智平 (1979.11-), 女, 博士, 主任药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: zpli@fudan.edu.cn。