

丙戊酸治疗药物监测研究进展

彭清萍^{1,2}, 宋沧桑^{1,2}, 李兴德², 张 阳², 张函舒²

1. 昆明医科大学附属甘美医院, 云南 昆明 650000

2. 昆明市第一人民医院 药学部, 云南 昆明 650000

摘要: 丙戊酸在临床上主要用于各型癫痫的治疗, 但其体内代谢个体差异大, 有效血药浓度达标率低。有效血药浓度是保证疗效和减少毒副作用的重要前提, 临床常采取血药浓度监测来提高丙戊酸血药浓度达标率, 以保证癫痫治疗的有效性和安全性。从丙戊酸血药浓度监测方法、丙戊酸血药浓度与疗效的相关性、丙戊酸血药浓度与不良反应的相关性和丙戊酸血药浓度影响因素4方面做一综述, 为开展有关丙戊酸血药浓度监测及合理用药提供参考。

关键词: 丙戊酸; 治疗药物监测 (TDM); 血药浓度; 合理用药

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 05-1111-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.031

Research progress of valproic acid therapy drug monitoring

PENG Qingping^{1,2}, SONG Cangsang^{1,2}, LI Xingde², ZHANG Yang², ZHANG Hanshu²

1. Affiliated Calmette Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

2. Department of Pharmacy, the First Hospital of Kunming, Kunming 650000, China

Abstract: Valproic acid is mainly used in the clinical treatment of various types of epilepsy, but there are great differences in the process of individual *in vivo*, and the effective blood concentration is low to meet the standard rate. The effective blood concentration is an important premise to ensure the efficacy and reduce the toxic and side effects. In order to ensure the effectiveness and safety of epilepsy treatment, plasma concentration monitoring is often adopted to improve the compliance rate of valproic acid plasma concentration. In this paper, the monitoring methods of valproic acid plasma concentration, the correlation between valproic acid plasma concentration and efficacy, the correlation between valproic acid plasma concentration and adverse reactions, and the influencing factors of valproic acid plasma concentration were reviewed in order to provide reference for the development of valproic acid plasma concentration monitoring and rational drug use.

Key words: valproic acid; therapeutic drug monitoring (TDM); plasma concentration; rational drug use

丙戊酸属于2-丙基乙酸类广谱抗癫痫药, 广泛应用于各型癫痫的治疗, 同时对双向情感障碍、偏头痛等的辅助治疗也有一定疗效^[1]。丙戊酸有效血药浓度为50~100 μg/mL, 有效浓度接近毒性浓度, 不良反应的个体差异大。有研究表明丙戊酸剂量与血药浓度相关性较差, 但其疗效和不良反应与血药浓度有较大相关性, 浓度过低将引起疗效不足, 浓度过高易发生毒性反应^[2]。这个结果支持了定期监测丙戊酸血药浓度的必要性。

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring,

TDM) 是在药理学原理的指导下, 应用快速灵敏的检测分析技术, 测定生物样本中的药物及其代谢物浓度, 旨在优化给药方案, 通过合理用药最大化节省治疗费用, 同时为药物过量中毒的诊断和处理提供实验依据^[3], 是早期个体化治疗的主要方法。临床上通常以丙戊酸游离血药浓度作为个体化给药方案制定和调整的依据, 目前丙戊酸血药浓度监测技术很多, 其可行性和精确性存在差异, 根据实际情况选择最佳监测方法对于有效的血药浓度监测具有较大意义。此外, 丙戊酸的血药浓度受多重因

收稿日期: 2020-12-08

基金项目: 云南省卫生科技计划项目(2018NS0170)

第一作者: 彭清萍, 女, 在读硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 1506387027@qq.com

*通信作者: 宋沧桑, 女, 主任药师, 教授, 硕士生导师, 研究方向为临床药学和药物基因组学。E-mail: songcs163@163.com

素的影响,临床常出现在TDM执行良好的前提下仍存在血药浓度达标率低、治疗不佳的情况。因此,本文就当前对丙戊酸TDM测技术及血药浓度影响因素的相关研究进行总结,以期对丙戊酸个体化用药提供有益的支持。

1 血药浓度测定方法

目前常用的丙戊酸血药浓度的测定方法主要有色谱分析法、免疫分析法。

1.1 色谱分析法

色谱分析法利用物理方法将待测成分从其他干扰物中分离出来,灵敏度高,专属性强,样本类型不限,可同时测定多种药物及其代谢产物,试剂自配;但仪器昂贵,测定周期较长,分析技术较难掌握。常用的色谱法主要包括高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)及液质联用分析法^[4-5]。

丙戊酸由于不具有芳香环或共轭双键结构,在紫外光下无吸收,一般的HPLC法不能直接经紫外检测器监测,测定前需衍生化处理,较为繁琐,限制了HPLC在临床大样本中的使用。近年来,液相色谱-质谱法(LC-MS/MS)联用技术发展迅速,表现出灵敏度高、特异性强、分析速度快及高通量等优点,成为生物样本中小分子定量分析的金标准,是最具潜力的TDM分析技术;但仪器昂贵,国内普及率较低。

Wang等^[6]的研究显示,相对于传统的化学发光微粒子免疫法(CMIA),LC-MS/MS可同时测定血浆中的丙戊酸及肝毒性代谢物3-羟基丙戊酸、5-羟基丙戊酸和4-ene-丙戊酸,对丙戊酸的临床安全应用至关重要,是一种成本效益更高的方法。Zhao等^[7]开发利用新型UPLC-MS/MS测定丙戊酸及其临床相关毒性代谢物的浓度,该方法表现出优良的分析性能,高选择性、灵敏度、精密度和准确性,可帮助优化癫痫患者的治疗。

汤芳萍等^[8]采用GC法测定人血清中丙戊酸的浓度,血药浓度在10~250 mg/L线性关系良好,平均回收率为96.91%,日内相对标准偏差(RSD)小于4.0%,日间RSD小于5.0%;干扰试验取卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠,配制质量浓度均为200 mg/L的溶液,各取2 μ L与丙戊酸共同进样,结果表明这些药物对丙戊酸测定无干扰。

1.2 免疫分析法

免疫分析法利用待测物抗原与抗体的特异反应,通过酶与底物或荧光标记等方法产生可供检测

的化学反应来进行定量测定。临床上多采用匀相酶联免疫法(EMIT)、荧光偏振免疫法(FPIA)、化学发光微粒子免疫法(CMIA)测定丙戊酸游离血药浓度。与色谱法相比,免疫分析法分析速度快,样品无需前处理,试剂商品化,操作简单,适合批量及急诊样品的测定,临床应用广泛;但不能同时测定多种药品,检测结果易受到结构类似物及环境温度的干扰,专属性稍差,且样本仅限于血液,试剂盒昂贵,不能满足对新药研究的要求。

Wang等^[6]应用Bland和Altman分析法对LC-MS/MS和CMIA法的测定数据进行进一步分析,结果显示,丙戊酸的 ± 1.96 标准偏差之间的跨度为95.38%,两种测定方法之间具有良好的一致性,与LC-MS/MS相比,CMIA的正偏倚为1.20 μ g/mL,其原因可能是受到代谢产物的干扰。

2 血药浓度与疗效的相关性

丙戊酸有效血药浓度在50~100 μ g/mL,在此范围内多数情况下能达到良好的治疗效果,浓度过低可能疗效不足;浓度过高时疗效无明显增加,而毒副作用增多。李永生等^[9]分析丙戊酸血药浓度与疗效和不良反应的关系,发现高浓度组(>100 μ g/mL)总有效率100.00%,中浓度组(50~100 μ g/mL)为96.43%,均高于低浓度组(<50 μ g/mL)的总有效率46.43% ($P < 0.05$);但高浓度组不良反应率(21.88%)显著高于中浓度组(10.71%)和低浓度组(3.57%) ($P < 0.05$),总体上来说中浓度组的有效性和安全性最佳。临床中由于受疾病严重程度、癫痫发作类型、伴发疾病等因素的影响,部分患者虽未达到有效血药浓度,但疗效良好。因此,临床制定个体化给药方案需综合血药浓度和临床疗效,对于未达到有效血药浓度且未获得良好控制的患者,应逐步、适当增加剂量至有效血药浓度。

3 血药浓度与不良反应的相关性

丙戊酸常见的不良反应包括胃肠道症状、神经系统症状、肝损伤、脱发和体质量增加等,罕见不良反应有胰腺炎、致畸、血液系统毒性和低钠血症等,且多数不良反应与血药浓度密切相关。胡勇平^[10]监测丙戊酸钠缓释片治疗不同年龄段癫痫患者的血药浓度,发现丙戊酸钠不良反应与血药浓度显著相关,当血药浓度>100 μ g/mL时不良反应明显增多,高达60%。

Baumgartner等^[11]报道了1例丙戊酸联合利培酮治疗狂躁症患者用药期间出现血氨水平高出正常值10倍,期间监测丙戊酸血药浓度为1 024 μ mol/L(正常

值为350~700 $\mu\text{mol/L}$),综合考虑为丙戊酸相关高氨血症,停用丙戊酸并对症支持治疗,次日血氨恢复正常。Tomita等^[12]报道了3例精神障碍患者长期暴露于血浆浓度约100 $\mu\text{g/mL}$ 的丙戊酸钠后均出现脱发,减少剂量或停止治疗后,所有病例的脱发症状都消失了。基于此,研究认为患者脱发与丙戊酸浓度过高有关,即使在治疗窗内,也应密切监测。

Gupta等^[13]提出了1位患有甲状腺功能减退、高血压和双相情感障碍的54岁妇女,在摄入7 500 mg丙戊酸后引起严重低钠血症,血清钠水平急剧降至99 mmol/L,经处理36 h后丙戊酸水平从入院的59.3 mg/L下降到22.8 mg/L,血清钠稳定上升到125 mmol/L,精神状态也随之改善,72 h血清钠水平为135 mmol/L,患者1年前病史记录最后1次测量的钠含量为127 mmol/L,排除共患病及合并药物作用等因素,判断严重低钠血症由丙戊酸过量引起。

4 血药浓度主要影响因素

丙戊酸血药浓度主要影响因素有生理与病理因素、药物代谢遗传因素、药物因素及治疗依从性、药物相互作用。

4.1 生理与病理因素

丙戊酸血药浓度受年龄、体质量和肝肾功能等生理病理因素的影响。丙戊酸代谢符合一级动力学过程,稳态血药浓度 $C_{ss}=(F \cdot D)/(CL \cdot \tau)$, F 为制剂生物利用度, D 是给药剂量, CL 指清除率, τ 指给药间隔,假定 F 、 τ 为定量,可看出 C_{ss} 与 CL 呈反比^[14]。当负责药物消除的器官发育成熟后, CL 随体质量的增加而减少。与成年人相比,幼儿生长发育尚未成熟, CL 更高,体内血药浓度偏低,临床以小剂量作为起始剂量,缓慢加药,密切监测血药浓度,避免中毒;老年人肝肾功能衰退,药物处置能力降低,常规剂量可导致游离血药浓度偏高。妊娠妇女血清白蛋白含量下降,导致丙戊酸游离浓度显著增加,胎儿致畸风险增加,建议加强TDM或换用其他安全性高的抗癫痫药^[15]。Şahin等^[16]探讨了青春期女孩类固醇性激素相关性血清丙戊酸水平变化,发现在月经期患者的血清丙戊酸水平升高了68.8%,同期孕酮、雌二醇水平与丙戊酸水平呈正相关(相关系数 r 分别为0.73、0.319)。

丙戊酸蛋白结合率高,仅游离部分发挥药理作用。肾病患者、慢性肝病患者、严重烧伤及白蛋白减少的情况下丙戊酸非结合部分增加,游离血药浓度升高,引起药效过强,甚至出现毒性反应^[17]。Doré等^[18]在多元线性回归分析中发现丙戊酸血浆

游离浓度与血浆白蛋白浓度显著相关($P<0.001$),当血浆蛋白含量减少时,丙戊酸药物游离浓度呈上升趋势,且游离浓度与神经系统不良症状的相关系数 $r=0.384$ 。

4.2 药物代谢遗传因素

精准医学的不断发展促使研究者将目光转向药物代谢遗传学,药物代谢酶的遗传多态性是造成药动学个体差异的重要因素。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸化酶(UGTs)和细胞色素P450(CYP450)酶是人体内丙戊酸代谢的关键酶,其广泛分布于肝脏,且存在高度遗传多态性和种族差异,部分单核苷酸多态性造成酶活性改变,这可能解释丙戊酸体内药动学的个体化差异^[19]。

Song等^[20]在汉族人群的研究发现,携带CYP2C19*2,*3突变位点的患者代谢减慢,丙戊酸血药浓度偏高,此结局在纯合突变患者中更甚,应给予较低剂量的丙戊酸。朱明媚等^[21]的研究发现CYP1C9*3、CYP2A6*4基因突变可显著升高丙戊酸标准化血药浓度。张蒙^[22]和林雪玉等^[23]在中国人群的研究中发现UGT1A3*5突变患者丙戊酸血药浓度偏高,较低剂量即可达到有效血药浓度,而UGT1A6T19G,A541G杂合患者与具有更低的丙戊酸血浆浓度和更高的丙戊酸剂量相关。1项纳入12个研究的Meta分析提示^[24],UGT2B7G211T的TT型丙戊酸血药浓度显著低于GG型,联合治疗亚组分析中C161T的TT型与丙戊酸血药浓度较高相关。

当常规无法解释血药浓度个体差异时,建议检测相关代谢酶基因,结合基因型调整药物剂量。基于基因组学的TDM能够解释传统的以药动学原理为指导的血药浓度监测个体差异,即一般状况、疾病诊断、药物使用等无差异,而血药浓度相差很大。

4.3 药物因素及治疗依从性

临床应用中丙戊酸盐多以钠盐和镁盐的形式存在,常用剂型有普通片、缓释片、口服液及注射剂。与普通片相比,缓释片具有以下3方面优势^[25]:(1)达峰时间长,给药次数减少,患者依从性高;(2)血药浓度峰谷波动小;(3)避免普通片快速溶解释放药物引起的胃肠道刺激。庄星星等^[26]的研究发现丙戊酸镁的标准血药浓度(9.18 ± 3.54) $\mu\text{g/mL}$ 大于丙戊酸钠的标准血药浓度(6.76 ± 2.54) $\mu\text{g/mL}$;丙戊酸缓释片的标准血药浓度(8.38 ± 3.49) $\mu\text{g/mL}$ 大于丙戊酸普通片的标准血药浓度(6.88 ± 2.54) $\mu\text{g/mL}$,差异均具有显著性($P<0.05$),丙戊酸镁和丙戊酸缓释片更值得在临床上推广。

口服液和糖浆剂吸收快,口感好,适合于依从性差的婴幼儿患者,便于调整给药剂量,控制血药浓度,降低癫痫突发的危险。注射剂无吸收过程,起效迅速,血药浓度最高,常用于癫痫持续状态的解救。给药途径影响药物的吸收,对于胃肠吸收功能较差的重症患者不应首选口服给药,静脉给药可提高其生物利用度,待胃肠功能恢复再改为口服给药。重症患者鼻饲给药可能破坏药物剂型(特别是缓释制剂)而改变药物的体内过程,还可能造成药物吸附在管路中及引起的胃食管反流,导致吸收减少^[17]。

治疗依从性差是癫痫患者有效治疗面临的重要挑战和治疗失败的重要因素,依从性不佳可导致血药浓度偏离治疗范围。实际治疗中部分患者存在漏服、忘服,或擅自加减药和停药、间断服药及将缓释剂型掰开、嚼服的行为,都将造成癫痫治疗无效;部分医师对丙戊酸治疗药物监测时机不清楚,在药物浓度未达稳态前采血,或调整给药剂量后,未及时跟进血药浓度复查^[2]。

4.4 药物相互作用

药物相互作用是影响丙戊酸血药浓度的一个重要因素,避开药物相互作用带来的影响是提高其疗效的关键。丙戊酸生物利用度及蛋白结合率均高达90%以上,在体内主要经葡萄糖醛酸化、线粒体 β 氧化、CYP450酶介导的氧化代谢,凡影响上述路径的药物均可能会发生潜在的药物相互作用,导致丙戊酸血药浓度波动。苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平等肝药酶诱导剂与丙戊酸合用将加快丙戊酸经肝代谢,降低其血药浓度^[17],而氟康唑、异烟肼等肝药酶抑制剂可减慢丙戊酸经肝代谢,延长其半衰期,导致血药浓度偏高^[2]。

Landmark等^[27]在1项纳入643例接受丙戊酸单一治疗(42%)或联合治疗(58%)的育龄期妇女的队列研究中发现,合并卡马西平使丙戊酸的C/D比降低21%,合并苯巴比妥和苯妥英的由于样本量较小而无显著差异。丙戊酸为部分代谢酶的中度抑制剂,值得注意的是,近年来有研究发现其潜在的自身诱导特性,非甾体抗炎药可与丙戊酸竞争血浆结合蛋白结合位点,增加游离丙戊酸浓度,提高其药理作用,包括自身诱导代谢,Lana等^[28]报道了1例白人男性服用布洛芬导致血清丙戊酸浓度下降至14.1 $\mu\text{g/mL}$ 的情况,停用布洛芬11 d后,丙戊酸水平增至39.2 $\mu\text{g/mL}$,停用6周后恢复至治疗范围(53.9 $\mu\text{g/mL}$),总血清丙戊酸浓度的降低可解释

为布洛芬取代血浆蛋白中的丙戊酸而显著增加了血清游离丙戊酸,导致丙戊酸诱导代谢增加。

碳青霉烯类抗生素(CBPMs)可增加尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGA)的水平和丙戊酸葡萄糖醛酸的生成,抑制人肝细胞质中丙戊酸-葡萄糖醛酸苷酶的活性,并通过这些机制降低丙戊酸水平,且在不同CBPMs中作用程度不同。Wu等^[29]首次比较了厄他培南、亚胺培南/西司他丁及美洛培南对丙戊酸血药浓度的影响程度。结果发现不论给药途径如何,使用CBPMs期间90%的受试者的丙戊酸血药浓度均低于治疗水平,其中厄他培南、亚胺培南/西司他丁和美洛培南分别使丙戊酸血药浓度下降72% $\pm$ 17%、42% $\pm$ 22%和67% $\pm$ 19%,可看出亚胺培南/西司他丁对血清丙戊酸的作用明显弱于其他2种CBPMs。

有研究报道口服短效避孕药通过诱导UGTs的表达,增加丙戊酸葡萄糖醛酸化代谢,导致血清浓度下降23%^[30]。姚旋等^[31]的研究提示丙戊酸合并葡醛内酯可导致癫痫患者丙戊酸血药浓度降低,考虑葡醛内酯进入机体后作为葡萄糖醛酸供体,可能促进了葡萄糖醛酸与丙戊酸结合,加速丙戊酸代谢。此外,Lee等^[32]的对照试验发现阿莫西林/克拉维酸(AMC)与丙戊酸合用会导致后者浓度降低,考虑AMC可以使丙戊酸葡萄糖醛酸化代谢途径中分解吸收所必需的肠杆菌,特别是双歧杆菌、乳酸杆菌和梭菌的水平显著下降,最终导致丙戊酸药动学改变。

因此,应尽量避免丙戊酸与上述药物合用,必要联用时应密切监测血药浓度,以决定是否调整给药剂量,减少因血药浓度波动而导致癫痫控制不佳。

5 结语

丙戊酸自1978年获FDA批准上市以来,在临床癫痫治疗中应用广泛,且疗效确切,但存在肝毒性等多种浓度限制性不良反应,血药浓度监测是目前临床减少此类不良反应和提高疗效的有效手段。但当前对丙戊酸血药浓度的研究还不够深入,一方面,其血药浓度监测方法尚未明确统一,不适合的方法可导致血药浓度监测的局限性及结果的不准确;另一方面,丙戊酸血药浓度受生理病理因素、合并用药、遗传因素、药物因素及治疗依从性等的影响^[33],临床实际诊疗过程中仍存在患者服药依从性差及医师对丙戊酸血药浓度监测认知不足等问题,导致治疗失败。提示医师及药师在诊疗过程中应

加强丙戊酸血药浓度相关专业知识的,选择最佳的监测方法,综合考虑患者的肝肾功能、合并用药、药物剂型剂量、给药途径及遗传多态性等因素,对血药浓度不达标的患者做出合理的方案调整,以实现合理用药。

近年来,以“基因组学”为重要指导的“精准医学”不断发展,但遗传变异往往不能准确预测表型结果,而TDM能够准确判断基因多态性与药物浓度的相关性,预测药物的疗效和安全性,可见TDM仍是评估药物基因型干预治疗效果的重要手段。相信以“基因组学+TDM”的药学服务模式将成为个体化治疗的主流趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tomson T, Battino D, Perucca E. The remarkable story of valproic acid [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(2): 141.
- [2] 刘春河, 邓莉, 赵瑛, 等. 2016—2018年我院856例患者的丙戊酸钠血药浓度监测结果分析 [J]. *中国药房*, 2020, 31(3): 344-348.
Liu C H, Deng L, Zhao Y, et al. Analysis of serum concentration monitoring results of sodium valproate in 856 patients in our hospital from 2016 to 2018 [J]. *J China Pharm*, 2020, 31(3): 344-348.
- [3] 张相林, 缪丽燕, 陈文倩. 治疗药物监测工作规范专家共识(2019版) [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8): 897-898, 902.
Zhang X L, Miao L Y, Chen W Q. Expert consensus on the work norms of therapeutic drug monitoring (2019 Edition) [J]. *Eval Anal Drug-Use Hosp China*, 2019, 19(8): 897-898, 902.
- [4] Xu S, Chen Y, Zhao M, et al. Development of a simple and rapid method to measure free fraction of valproic acid in plasma using ultrafiltration and ultra high performance liquid chromatography-mass spectroscopy: application to therapeutic drug monitoring [J]. *Therap Drug Monit*, 2017, 39(5): 575-579.
- [5] Mohamed S, Candela C, Riva R, et al. Simple and rapid validated HPLC-fluorescence determination of perampanel in the plasma of patients with epilepsy [J]. *Pract Lab Med*, 2018, 10: 15-20.
- [6] Wang Z, Yun Y, Xie X, et al. Comparison of LC-MS/MS vs chemiluminescent microparticle immunoassay in measuring the valproic acid concentration in plasma of epilepsy patients in a new perspective [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1): e22157.
- [7] Zhao M, Li G, Qiu F, et al. Development and validation of a simple and rapid UPLC-MS assay for valproic acid and its comparison with immunoassay and HPLC methods [J]. *Therap Drug Monit*, 2016, 38(2): 246-252.
- [8] 汤芳萍, 王伟娇, 李艳飞. 气相色谱法同时测定丙戊酸钠和托吡酯血药浓度 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(8): 674-675, 702.
Tang F P, Wang W J, Li Y F. Simultaneous determination of plasma concentration of sodium valproate and topiramate by gas chromatography [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2010, 30(8): 674-675, 702.
- [9] 李永生, 周彦兵, 冯英, 等. 观察并分析丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫的治疗效果和不良反应之间的关系 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(6): 165, 184.
Li Y S, Zhou Y B, Feng Y, et al. Observation and analysis of the relationship between serum concentration of sodium valproate and antiepileptic therapeutic effect and adverse reactions [J]. *J Clin Med*, 2020, 7(6): 165, 184.
- [10] 胡勇平. 丙戊酸钠缓释片治疗不同年龄段癫痫患者血药浓度监测分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(6): 545-548.
Hu Y P. Monitoring and analysis of serum concentration of sodium valproate sustained-release tablets in the treatment of epilepsy patients of different ages [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2017, 37(6): 545-548.
- [11] Baumgartner J, Hoeflich A, Hinterbuchinger B, et al. Fulminant onset of valproate-associated hyperammonemic encephalopathy [J]. *Am J Psych*, 2019, 176(11): 900-903.
- [12] Tomita T, Goto H, Yoshida T, et al. Dose-dependent valproate-induced alopecia in patients with mental disorders [J]. *Indian J Pharmacol*, 2015, 47(6): 690-692.
- [13] Gupta E, Kunjal R, Cury J D. Severe hyponatremia due to valproic acid toxicity [J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(9): 717-719.
- [14] Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2018, 84(5): 816-834.
- [15] Landmark C J, Farmen A H, Burns M L, et al. Pharmacokinetic variability of valproate during pregnancy - Implications for the use of therapeutic drug monitoring [J]. *Epilep Res*, 2018, 141: 31-37.
- [16] Şahin S, Yılmaz S A, Cansu A, et al. Changes in serum valproate and levetiracetam levels related to sex steroids in adolescent girls [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 96: 76-78.
- [17] 潘雯, 左成淳, 潘坤明, 等. 影响住院患者丙戊酸钠血药浓度达标因素的回溯性研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(21): 2213-2217.
Pan W, Zuo C C, Pan K M, et al. Retrospective study on factors influencing the standard plasma concentration of sodium valproate in inpatients [J]. *Chin J Hosp Pharm*,

- 2018, 38(21): 2213-2217.
- [18] Doré M, Juan A S, Frenette A J, et al. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(8): 900-907.
- [19] 周 浔, 谭落娇, 赵宏宇, 等. 丙戊酸钠基因组学的研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2020, 38(1): 14-17, 34.
Zhou X, Tan L J, Zhao H Y, et al. Research progress in genomics of sodium valproate [J]. *J Pharm Pract*, 2020, 38(1): 14-17, 34.
- [20] Song C S, Li X D, Mao P, et al. Impact of CYP2C19 and CYP2C9 gene polymorphisms on sodium valproate plasma concentration in patients with epilepsy [J]. *Eur J Hosp Pharm: Sci Pract*, 2020. doi: 10.1136/ejhp-2020-002367.
- [21] 朱明媚, 景 霞, 孙 芳, 等. CYP2C9、CYP2A6 基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2017, 37(1): 40-43, 47.
Zhu M M, Jing X, Sun F, et al. Effect of CYP2C9, CYP2A6 gene polymorphism on serum drug concentration of valproate [J]. *J Nanjing Med Univ: Nat Sci*, 2017, 37(1): 40-43, 47.
- [22] 张 蒙. 癫痫患儿 UGT1A3 基因多态性与丙戊酸钠血药浓度相关性研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
Zhang M. Association between UGT1A3 gene polymorphism and plasma concentration of sodium valproate in children with epilepsy [D]. Hengyang: Nanhua University, 2019.
- [23] 林雪玉, 张燕青, 林鹏锋, 等. UGT1A6、UGT1A9 基因多态性对汉族癫痫患者丙戊酸钠血药浓度的影响 [J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1013-1017.
Lin X Y, Zhang Y Q, Lin P F, et al. Effect of UGT1A6 and UGT1A9 gene polymorphism on serum drug concentration of valproic acid in Han nationality epilepsy patients [J]. *J China Pharm*, 2017, 28(8): 1013-1017.
- [24] Wang P, Lin X P, Cai W K, et al. Effect of UGT2B7 genotypes on plasma concentration of valproic acid: a Meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(4): 433-442.
- [25] 邓向涛, 张文周, 张智强, 钩藤碱纳米混悬剂缓释片制备、优化与体外释放评价 [J]. *中草药*, 2020, 51(20): 5128-5136.
Deng X T, Zhang W Z, Zhang Z Q. Rhynchophylline nanosuspensions sustained-release tablets: Preparation, optimization and release evaluation *in vitro* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(20): 5128-5136.
- [26] 庄星星, 李 萌, 倪受东, 等. 不同丙戊酸盐和丙戊酸剂型对丙戊酸血药浓度的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(4): 373-376.
Zhuang X X, Li M, Ni S D, et al. Effect of different valproate and valproic acid dosage forms on serum concentration of valproic acid [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2019, 39(4): 373-376.
- [27] Landmark C J, Burns M L, Tiu A B, et al. Pharmacokinetic variability of valproate in women of childbearing age [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(10): e142-e146.
- [28] Lana F, Martí-Bonany J, Fuster J, et al. Reduction in serum concentration of valproic acid secondary to the intake of ibuprofen as an example of valproic acid auto-induction metabolism [J]. *Act Espanol Psiquiatr*, 2016, 44(4): 136-144.
- [29] Wu C C, Pai T, Hsiao F Y, et al. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations [J]. *Therap Drug Monit*, 2016, 38(5): 587-592.
- [30] Herzog A G, Blum A S, Farina E L, et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use [J]. *Neurology*, 2009, 72(10): 911-914.
- [31] 姚 旋, 储小曼, 张申宁. 1 例葡萄糖醛内酯导致丙戊酸血药浓度变化的临床分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(17): 1489-1490.
Yao X, Chu X M, Zhang S N. Clinical analysis of 1 case of serum concentration change of valproic acid induced by glualdehyde lactone [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2010, 30(17): 1489-1490.
- [32] Lee S Y, Huh W, Jin A J, et al. Effects of amoxicillin/clavulanic acid on the pharmacokinetics of valproic acid [J]. *Drug Des Develop Ther*, 2015, 9: 4559-4563.
- [33] 刘舒扬, 苏 钰. 儿童癫痫患者中丙戊酸血药浓度监测的意义及影响因素分析 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(2): 393-397.
Liu S Y, Su Y. Significance of blood drug concentration monitoring of valproic acid in children with epilepsy and analysis of influencing factors [J]. *Drug Clin*, 2021, 36(2): 393-397.

[责任编辑 李红珠]