

HPLC测定人血清苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠浓度及其与 FPIA 法测定结果的比较

程振田¹, 郭瑞臣², 王本杰², 魏春敏², 袁桂艳², 孔祥麟² (1. 潍坊市益都中心医院, 山东 青州 262500 2. 山东大学齐鲁医院临床药理研究所, 济南 250012)

摘要: 目的 建立能同时测定人血清苯巴比妥 (PB)、卡马西平 (CBZ)、苯妥英钠 (PT) 3 种药物浓度的高效液相色谱 (HPLC), 并与常规荧光偏振免疫法 (FPIA) 测定结果进行相关性分析。方法 以乙酸乙酯-二氯甲烷 (4:1) 为提取溶剂, 固定相 Diamonsil C₁₈ 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水 (40:60), 紫外检测波长 285 nm, 流速 1.0 mL · min⁻¹。收集癫痫患者服药后稳态谷浓度血样, 分别用 HPLC 和 FPIA 法测定, 考察 2 种方法的相关程度。结果 PB、CBZ、PT 的标准曲线范围分别为 1.0~45.0、0.1~15.0、1.0~25.0 mg · L⁻¹, 最低检测浓度分别为 0.5、0.05、0.5 mg · L⁻¹, 提取回收率分别为 80.2%、78.2%、86.2%, 日内和日间 RSD 均小于 9%。PB、PT 2 种方法的测定值无统计学差异 ($P > 0.05$), 但 CBZ 测定值 FPIA 法高于 HPLC ($P < 0.01$)。结论 HPLC 操作简单、灵敏、准确, 适用于治疗药物监测; PB 和 PT 2 种测定方法有良好的相关性, CBZ 不同测定方法, 结果存在差异。

关键词: 苯巴比妥; 卡马西平; 苯妥英钠; 高效液相色谱法; 荧光偏振免疫法

中图分类号: R917.4 R446.6 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2008)12-0950-05

Determination and Comparison of Phenobarbital, Carbamazepine and Phenytoin in Human Serum by HPLC and FPIA Methods

CHENG Zhen-tian¹, GUO Rui-cheng², WANG Ben-jie², WEI Chun-min², YUAN Gui-yan², KONG Xiang-lin² (1. Yidu Central Hospital of Weifang, Qingzhou 262500, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT: **OBJECTIVE** To establish a HPLC method for simultaneous determination of phenobarbital (PB), carbamazepine (CBZ) and phenytoin (PT) concentrations in human serum, and to evaluate its relationship to concentrations determined by Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) method. **METHODS** Serum samples were collected from well controlled epilepsy patients treated with PB, CBZ and PT in Qilu Hospital of Shandong University, and determined by HPLC and FPIA methods respectively. The samples were extracted with acetoacetate dichloromethane (4:1), separated on a C₁₈ reversed-phase column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), eluted with mobile phase of 40:60 acetonitrile-water and detected at 285 nm. **RESULTS** The calibration curves were linear within the range of 1.0–45.0 mg · L⁻¹ for PB, 0.1–15.0 mg · L⁻¹ for CBZ, 1.0–25.0 mg · L⁻¹ for PT, the limits of determination were 0.5, 0.05, 0.5 mg · L⁻¹, and the average recoveries were 80.2%, 78.2%, 86.2% respectively. The inter- and intra-day RSDs were less than 9%. No significant statistic differences existed between FPIA and HPLC method for PB and PT ($P > 0.05$), but for CBZ, the concentration determined by FPIA were higher than that by HPLC. **CONCLUSION** The HPLC method for PB, PT and CBZ determination was convenient, sensitive and accurate, and suitable for therapeutic monitoring, but more attention should be paid to the difference of CBZ concentration determined by HPLC and FPIA methods in its dosage modification.

KEY WORDS phenobarbital; carbamazepine; phenytoin; HPLC; FPIA

卡马西平 (carbamazepine, CBZ)、苯巴比妥 (phenobarbital, PB)、苯妥英钠 (phenytoin, PT) 是临床常用的抗癫痫药, 由于各药的药理作用及临床指征不同, 临床常联合用药或直接服用复方制剂以达到最佳治疗效果。PB、CBZ 和 PT 具有自身诱导作用, 体内处置过程复杂, 存在浓度和效应的较大个体

差异。同时, PB、CBZ 和 PT 治疗浓度范围窄, 抗癫痫作用和毒性作用与血药浓度密切相关, 长期服用不良反应较多, 易产生耐药性。因此常规监测其血药浓度, 有助于实现给药剂量个体化。抗癫痫药常用监测方法有高效液相色谱法 (HPLC)、荧光偏振免疫法 (FPIA) 及酶增强免疫法 (EMIT)^[1]。免疫法

作者简介: 程振田, 男, 主管药师 * 通讯作者: 郭瑞臣, 男, 教授, 博士生导师 Tel: (0531) 86109975 E-mail: grc7636@126.com

• 950 • Chin. Pharm. J., 2008 June, Vol. 43, No. 12

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net 中国药学杂志 2008 年 6 月第 43 卷第 12 期

操作简单,但试剂需依赖进口,价格昂贵,专一性差。HPLC准确,专属性强,重现性好,可同时测定多种药物及其代谢产物,但测定周期长。本实验建立了同时测定 PB、CBZ和 PT的 HPLC,并与 FPIA 法测定结果进行比较。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

10A 高效液相色谱仪, SIL- 20A 型自动进样器(日本岛津公司); XW- 80A 型旋涡混合器(上海精科实业有限公司); LDZ4- 0.8 自动平衡微型离心机(美国科俊仪器公司); CX250H 超声清洗器(北京医疗设备二厂); AX- 205 Delta Range 电子天平(瑞士美特勒公司); TDx FLx 分析用标准曲线盒,试剂盒,质控盒(美国雅培公司)。

甲醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈(色谱纯); PB、CBZ、PT 对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为 171222-200504、100142-199503、100210-200401); 娃哈哈纯净水(市售)。

1.2 色谱条件

固定相: Diamonsil C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250

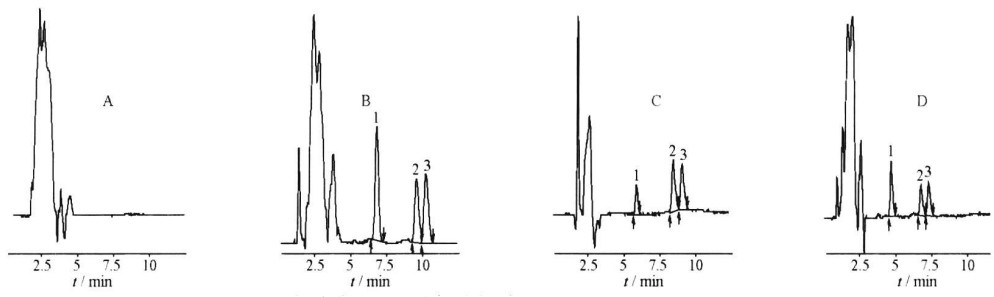


图 1 苯巴比妥 (PB)、卡马西平 (CBZ) 和苯妥英钠 (PT) 典型色谱图

A-空白血清; B-空白血清+ PB、CBZ、PT 标准品; C-对照品; D-患者血清; 1-苯巴比妥; 2-苯妥英钠; 3-卡马西平

Fig. 1 Typical chromatograms of phenobarbital (PB), carbamazepine (CBZ) and phenytoin (PT)

A- blank serum; B- blank serum spiked with PB, CBZ, PT; C- reference substances; D- patient serum sample; 1- phenobarbital; 2- phenytoin; 3- carbamazepine

参考 PB、CBZ、PT 有效血液浓度范围 (分别为 15.0~ 40.0、4.0~ 12.0、10.0~ 20.0 mg· L⁻¹), 分取“1.3”标准贮备液适量, 混合后吹干, 加入空白人血清 0.5 mL 涡旋混匀, 配制以上 3 种药物的系列混合标准血清样品。PB 为 1.0、5.0、15.0、25.0、35.0、45.0 mg· L⁻¹, CBZ 为 0.1、0.5、1.0、5.0、10.0、15.0 mg· L⁻¹, PT 为 0.1、0.5、1.0、10.0、15.0、25.0 mg· L⁻¹。每浓度制备 5 份标准样品, 按“1.4”项下处理进样, 以不同浓度下峰面积均值为纵坐标 (Y), 标准空白血清浓度为横坐标 (X), 采用加权最小二乘法进行回归 (n = 6), 回归方程见表 1。

取已知浓度的对照品血清 0.5 mL, 按“1.4”项下操作, 20 μL 进样, 以信噪比 3: 1 衡量, 最低检测

mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水 (40: 60); 流速: 1.0 mL· min⁻¹; 检测波长: 285 nm; 室温; 进样量: 20 μL; 记录时间: 10 min。

1.3 标准贮备液配制

分别精密称取 PB、CBZ、PT 对照品 0.010 9、0.010 2、0.010 5 g 分别置于 10 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 配成质量浓度均为 1.0 g· L⁻¹ 的储备液 I; 再分别用流动相稀释成 100.0、10.0、1.0 mg· L⁻¹ 的标准液, 冰箱 4 °C 冷藏保存。

1.4 样本处理

取 0.5 mL 血清, 加二氯甲烷-乙酸乙酯 (1: 4) 提取液 6 mL, 涡旋混匀 2 min, 5 000 r· min⁻¹ 离心 5 min, 移取 5 mL 上层有机相, 40 °C 水浴 N₂ 吹干, 残渣用 200 μL 甲醇复溶, 涡旋 20 s, 吸取 20 μL 进样。

1.5 方法学考察

取 6 批不同批号空白血清以及对照品血清, 按“1.4”项下处理, 色谱图见图 1, PB、CBZ、PT 的保留时间分别为 6.1、8.5、9.1 min, 内源性杂质对样品测定无干扰。

1.6 线性范围

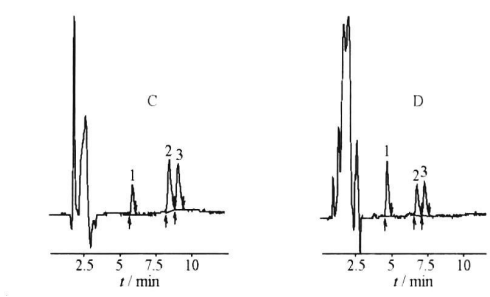


表 1 3 种药物浓度范围, 回归方程及相关系数. n = 6

Tab. 1 Regression equations and coefficients of PB, CBZ and PT. n = 6

Drugs	Regression equations	Linearity range /mg· L ⁻¹	Coefficients
PB	$Y = 5.74024600 - 5.5665702$	1.0- 45.0	$r = 0.9987$
CBZ	$Y = 109.77913000 + 8.3622317$	0.1- 15.0	$r = 0.9968$
PT	$Y = 11.61878010 + 1.5342448$	1.0- 25.0	$r = 0.9994$

限 PB 为 0.5 mg· L⁻¹, CBZ 为 0.05 mg· L⁻¹, PT 为 0.5 mg· L⁻¹。

1.7 精密度

分别配制低、中、高 3 个不同质量浓度的 PB、CBZ 和 PT 混合血清样品, 按“1.4”项下操作, 20 μL 进样, 每个浓度平行测定 5 份样本, 此为一个分析批; 连续 5 d 每天测定一个分析批, 分别用当天标准

曲线计算测得浓度, 计算 3 种药物批内和批间精密
度, 以及相对回收率。结果 3 种药物低、中、高 3 个
不同浓度的批内、批间 RSD 均小于 9%, 各浓度相
对偏差均小于 10%。

1.8 回收率

取“1.7”项配制的低、中、高质控样品各 5 份,
按“1.4”项下操作, 20 μL 进样, 测得各浓度峰面积
 A_s , 同时配制浓度与低、中、高血样浓度相同的对照
品流动相溶液, 按“1.4”项下操作, 20 μL 进样, 每浓
度测定 5 次, 测得各浓度峰面积为 A_i , 以 A_s/A_i 得提
取回收率, 结果表明, PB、CBZ、PT 提取回收率分别
为 81.87%, 64.75%, 88.76%。

1.9 稳定性

取“1.7”低、中、高 3 个不同浓度的 PB、CBZ 和
PT 混合血清样品, -20°C 冷冻后分别于 24 h 和 7 d
后室温解冻测定; 或 2 次冻融测定, 每次相隔 12 h,
评价不同存放条件下 PB、CBZ 和 PT 的稳定性, 结果
表明, 各药浓度相对偏差均低于 10%。

1.10 样本收集

收集山东大学齐鲁医院 2006-11~2007-10 单
用或合用癫痫患者血样 (经医院伦理委员会讨论通
过, 并签署患者知情同意书) 87 例 (PB 28 例, CBZ
29 例, PT 30 例), 其中合用 PB、CBZ 者 10 例。男性
53 例, 女性 34 例, 年龄最小 2 岁, 最大 46 岁, 患者
连续给药 4 周后, 于再次给药前 1 h, 抽取患者肘静
脉血样 10 mL, 离心分离取上层血清, 分成 2 份, 一
份于当日 FPIA 法测定, 另份于 -20°C 保存用于
HPLC 测定。

1.11 样本测定

FPIA 法: 采用美国雅培公司的标准操作规范,
每批次测定样本时对质控样品进行平行测定, 质控
样品超出标示范围, 需校正标准曲线, 并于当日内重
新测定样品。

HPLC 采用“1.2”建立的色谱条件, 对另份样
品一周内统一用 HPLC 进行测定, 同时配制低、中、
高 3 个不同浓度的质控样品, 将其随机分配到样本
测试序列中, 其相对偏差均小于 10%。

1.12 数据分析

采用 Wilcoxon 配对检验比较 2 组样本均数有
无差异, 线性回归比较 2 种测定方法的相关性, 绘制
Bland-Altman 偏差图比较两法测定结果均值的高
低^[2-4]。

2 结果

CBZ、PT、PB 测定数据见表 2。2 种测定方法

CBZ 有差异, PB、PT 无差异。以 HPLC 测定值为 X ,
 TD_x/FL_x 测定值为 Y , 进行线性回归; 同时以 2 种方法
测定同一样本浓度均值为横坐标, 差值为纵坐标, 以
($d \pm 1.96S_d$) 为上下浓度限 (95% 置信区间), 绘制
Bland-Altman 偏差图^[5-7], 见图 2、3。结果表明,
CBZ、PT、PB 两测定方法间呈良好线性关系; HPLC
比 FPIA 法均值 PT 高 $0.59 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (95% 可信区间
 $-1.68 \sim 2.86 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), PB 高 $0.32 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$
(95% 可信区间 $-3.93 \sim 4.57 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 而 CBZ 高
 $1.15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (95% 可信区间 $-0.20 \sim 2.50 \text{ mg} \cdot$
 L^{-1})。

3 讨论

采用 HPLC 同时测定 CBZ、PT 和 PB 浓度的方
法文献多有报道, 但流动相多含甲醇或磷酸盐缓
冲液。本实验以乙腈-水 (40:60) 为流动相, 可避
免磷酸盐缓冲液对仪器寿命的影响, 同时克服以
甲醇-水为流动相峰形不佳的缺点。采用 285 nm
为测定波长, 既能满足分析组分灵敏度要求, 又无
低波长基线干扰的不足, 3 成分分离良好, 流动相
组成简单。

提取溶剂文献^[1,8]报道各有不同, 三氯甲烷提
取易乳化, 下层有机相转移准确性差, 有一定难度;
乙醚提取挥发性好, 但毒性较大, 不安全; 单一溶剂
直接沉淀蛋白法样本预处理简单, 但回收率低, 存在
干扰组分。本实验以二氯甲烷-乙酸乙酯 (1:4) 为提
取溶剂, 可提高提取回收率, 减少内源性杂质, 操作
也更简单。

CBZ、PT 和 PB 均易溶于甲醇, 残留物选择甲醇
复溶更完全、迅速, 可避免标准曲线上限或高浓度样
本达饱和状态, 溶解不完全的不足。

FPIA 法利用抗原抗体相互识别结合产生检测
信号, 当某些抗原具有与待测物相同的抗原表面标
志或抗体有多个抗原结合位点时, 可导致抗体与抗
原结构相近的母体代谢产物、内源性物质产生交叉
反应, 使测定结果高于专一性更强的 HPLC。CBZ
于人体内代谢为 5-二苯并 [b,f] 氮杂 -[10-11] 环
氧化-5-甲酰胺 (CBZE), 其药理作用和毒副作用与
CBZ 相似^[8-9], FPIA 法测定值为 CBZE 与 CBZ 之和,
若选择 HPLC, 分别测定 CBZE 与 CBZ 并确定 CBZE
的相对活性, 对临床治疗将更有指导意义。

本实验色谱条件下, HPLC 可同时测定 PB、CBZ
和 PT 人血清浓度, 操作简单, 专属性好, 灵敏度高,
与 FPIA 法有良好相关性, 适合于常规治疗药物监
测。

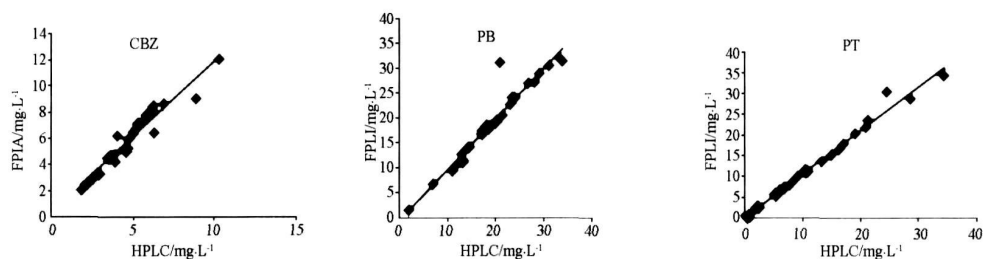


图2 HPLC 和 FPIA 法测定人血清样本 CBZ,PB,PT 药物浓度的散点图

Fig. 2 Scatter plot of CBZ,PB and PT concentrations determined by HPLC and FPIA

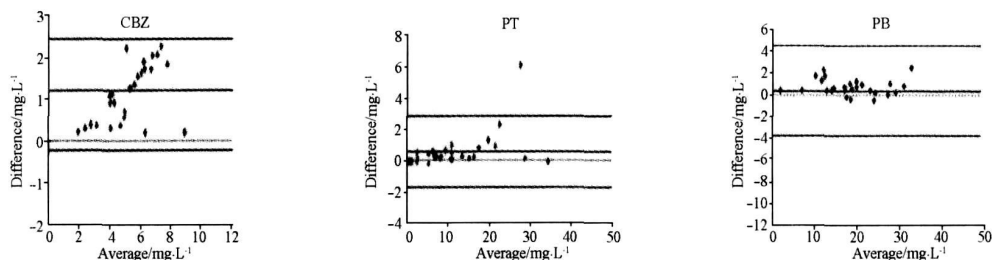


图3 HPLC 和 FPIA 法测定人血清样本 PB,PT,CBZ 药物浓度的 Bland-Altman 偏差图

Fig. 3 Bland-Altman deviation graphs of PB,PT and CBZ concentrations

表 2 CBZ, PT 和 PB 样本浓度数据

Tab 2 Concentrations of CBZ, PT and PB

No.	CBZ/mg•L ⁻¹			No.	PT/mg•L ⁻¹			No.	PB/mg•L ⁻¹		
	HPLC	FPIA	d		HPLC	FPIA	d		HPLC	FPIA	d
1	5.28	7.19	1.91	30	5.94	6.55	0.61	60	20.07	19.38	0.69
2	6.10	8.17	2.07	31	6.68	7.09	0.41	61	13.21	10.95	2.26
3	4.71	5.97	1.26	32	6.44	6.64	0.20	62	20.27	19.05	1.22
4	4.00	6.23	2.23	33	7.98	8.15	0.17	63	18.78	17.80	0.98
5	5.86	7.60	1.74	34	19.13	20.42	1.29	64	18.07	18.55	-0.48
6	6.26	6.45	0.19	35	17.07	17.87	0.80	65	17.21	16.52	0.69
7	3.57	4.53	0.96	36	24.51	30.54	6.03	66	7.10	6.67	0.43
8	3.54	4.47	0.93	37	2.41	2.59	0.18	67	24.21	23.99	0.22
9	4.56	4.92	0.36	38	0.90	0.83	-0.07	68	20.12	19.39	0.73
10	2.56	2.97	0.41	39	2.10	2.59	0.49	69	26.95	27.13	-0.18
11	10.30	12.07	1.77	40	6.98	7.22	0.24	70	18.95	18.43	0.52
12	2.24	2.54	0.30	41	20.98	21.88	0.90	71	13.01	12.60	0.41
13	8.88	9.07	0.19	42	10.36	11.38	1.02	72	26.98	27.01	-0.03
14	1.82	2.05	0.23	43	8.97	9.63	0.66	73	21.51	22.58	0.93
15	4.67	5.23	0.56	44	2.48	2.41	-0.07	74	29.12	28.93	0.19
16	5.05	6.61	1.56	45	5.12	5.53	0.41	75	21.98	31.12	-9.14
17	5.23	6.88	1.65	46	21.34	23.65	2.23	76	13.32	11.01	1.31
18	5.41	7.14	1.73	47	8.12	8.33	0.21	77	11.01	9.31	1.70
19	3.43	4.51	1.08	48	16.25	16.46	0.21	78	14.65	14.05	0.60
20	6.86	8.70	1.84	49	10.58	10.67	0.09	79	23.10	22.70	0.40
21	3.90	4.21	0.31	50	1.21	1.17	-0.04	80	14.12	13.77	0.35
22	2.95	3.31	0.36	51	0.51	0.48	-0.03	81	31.86	31.39	0.47
23	4.60	5.30	0.70	52	10.98	11.06	0.08	82	23.56	24.15	-0.59
24	4.94	6.30	1.36	53	14.98	15.13	0.15	83	31.23	30.43	0.80
25	6.23	8.52	2.29	54	13.25	13.56	0.31	84	17.12	16.79	0.33
26	3.81	4.72	0.91	55	5.41	5.21	-0.20	85	17.24	17.52	-0.28
27	3.59	4.70	1.11	56	10.68	11.17	0.49	86	1.95	1.54	0.41
28	4.66	5.92	1.26	57	34.38	34.35	-0.03	87	12.10	11.51	0.59
29	5.78	7.82	2.04	58	28.64	28.83	0.19				
				59	14.68	14.64	-0.04				
d			1.15				0.59				0.32
S _d			0.69				1.16				2.17

佐匹克隆原料及片剂有关物质的 HPLC测定

刘惠军, 吴丽红 (上海市松江食品药品检验所, 上海 201600)

摘要: 目的 建立 HPLC测定佐匹克隆原料及片剂的有关物质。方法 采用 Phenomenex C₁₈柱, 以乙腈-混合溶液 [含 8.1 g•L⁻¹十二烷基磺酸钠 (SDS)和 1.6 g•L⁻¹磷酸二氢钠, 用 10% 磷酸调至 pH 3.5] (40:60)为流动相, 检测波长为 303 nm。结果 佐匹克隆的定量限和检测限分别为 33和 11 ng。结论 本方法准确、简便、专属性强, 可用与药品质量控制。

关键词: 佐匹克隆; 有关物质; 高效液相色谱法; 测定

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2008)12-0954-03

Determination of Related Substances of Zopiclone and Its Tablets by HPLC

LIU Hu-jun WU Li-hong (Shanghai Songjiang Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201600, China)

ABSTRACT: **OBJECTIVE** To establish a HPLC method for the determination of related substances of zopiclone and its tablets. **METHODS** A phenomenex C₁₈ column was used with the mobile phase of acetonitrile buffer (consisted of 8.1 g•L⁻¹ SDS and 1.6 g•L⁻¹ sodium dihydrogen phosphate, adjusted to pH 3.5 with 10% phosphoric acid) (40:60), at the detection wavelength of 303 nm. **RESULTS** The quantitation and detection limits were 33 and 11 ng respectively. **CONCLUSION** This method is accurate, simple and selective for the quality evaluation and control.

KEY WORDS zopiclone; related substance; HPLC; determination

佐匹克隆是吡咯环酮类短效催眠药, 用于治疗失眠症。佐匹克隆对光不稳定, 光照下逐渐变色, 并产生降解产物。国家药品标准^[1]采用紫外分光光度法和 TLC法分别测定佐匹克隆含量及其有关物质。本实验参照《欧洲药典》2005年第4版^[2], 建立了 HPLC测定佐匹克隆的有关物质, 并与 TLC法测定结果进行比较, 结果表明, 本法灵敏度更高、专属性更强。

1 仪器与试剂

1100型高效液相色谱仪 (包括 VWD 紫外检测器、1100型自动进样器、1100化学工作站) (Agilent 公司)。

佐匹克隆原料 (批号 070602, 070701, 上海华氏制药有限公司, 含量均大于 99.0%; 批号 061201, 上海得一医药有限公司, 含量大于 99.3%); 佐匹克隆片剂 (批号 980801, 041001, 070702, 上海华氏制药有限公司, 规格 7.5mg); 片剂空白辅料适量 (上海华氏制药有限公司); 乙腈为色谱纯, 其他均为分析纯。

REFERENCES

- [1] XUE M, ZHAO H, WAN SH, *et al.* Determination of PB, DPH and CBZ concentration in the human plasma with HPLC [J]. *J Henan Univ* (河南大学学报), 2004, 23(4): 40-43.
- [2] NCCLS Method comparison and bias estimation using patient sample approved guidelines. Document EP9-A[S]. Wayne PA: NCCL, 1995 1-11.
- [3] MAN S, ROIZEN M F, FLEISHER L A, *et al.* Comparing methods of clinical measurement reporting standards for bland and altman analysis [J]. *Anesth Analg*, 2000, 90(3): 593-595.
- [4] DEWITTE K, FIERENS C, STOCK ID, *et al.* Application of the bland-altman plot for interpretation of method-comparison studies: a critical investigation of its practice [J]. *Clin Chem*, 2002, 48(5): 799-801.
- [5] LU W, WANG D G, JIANG D Y, *et al.* Relativity comparison in serum concentration of 3 kinds of antiepileptics between HPLC and FPIA determination [J]. *J Chin Pharm* (中国药房), 2006, 17(12): 921-923.
- [6] YU Q, LIANG M Z, XIANG J, *et al.* Comparison of EM II and HPLC method in monitoring phenytoin and phenobarbital in epileptic patients plasma [J]. *Chin J Lab Med* (检验医学), 2007, 22(4): 455-458.
- [7] CHEN H. The application of Bland-Altman analysis in clinical measuring technique uniformity appraisal [J]. *Chin J Health Stat* (中国卫生统计), 2007, 24(3): 308-310.
- [8] JIAO Z, ZHONG M K, SHI X J, *et al.* HPLC Simultaneous determination of carbamazepine, carbamazepine-10, 11-epoxide, phenytoin in human serum [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2002, 22(6): 445-447.
- [9] JIAO Z, ZHAO Z G, SHI X J, *et al.* Comparison of HPLC and FPIA method in determination of carbamazepine in human serum [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2004, 20(4): 291-293.

(收稿日期: 2008-02-27)

作者简介: 刘惠军, 男, 主管药师 Tel: (021) 57725027 E-mail: SHSJLHJ@126.com