

· 合理药物治疗 ·

异戊巴比妥中毒病人的药动力学分析

解放军第155医院 朱兆恩 周幸福 胡冠时

异戊巴比妥是常用的催眠镇静药物,治疗剂量下的药物动力学参数已有报道⁽¹⁾,而服用致死量甚至超致死量后的药物动力学参数究竟如何尚未见报道。我们曾收治一例口服异戊巴比妥约10g的病人,作了病人血浆中药物的定性定量工作,迅速判明了药物的中毒种类和数量,指导了临床救治用药,有效地抢救了病人。

一、病人的一般情况

曹某,女性,22岁,工人,健康,无特殊病史。3月26日午夜左右,家人发现其面色异常,呼之不应而急诊入院。门诊给予吸氧、气管插管、输液加洛贝林、可拉明后,呼吸功能有所改善,尔后入内一科急救室。查T35℃以下,P115次/min,R20次/min,BP98/70mmHg,病人呈深度昏迷状态,压眶反射消失,两侧瞳孔等圆约4mm,对光反射消失,面部无紫绀,呼吸慢而浅,生理反射消失,霍氏征、巴氏征未引出,立即进行血药定性和血浓监测。

二、血药浓度监测

(一) 仪器和试剂

1. 仪器: 岛津CS-920薄层色谱扫描仪; 定量毛细管0.5 μ l、1 μ l、4 μ l、10 μ l (USA); 微量注射器50 μ l、100 μ l (上海注射器三厂); 10 \times 10cm高效硅胶薄层板 (青岛海洋化工厂); 高效薄层色谱水平展开槽 (北京军事医学科学院技术开发部)。

2. 试剂: 乙醚、二乙胺、环己烷、正丁醇、无水乙醇均为AR级。

3. 异戊巴比妥标准液: 异戊巴比妥精制品 (上海新亚制药厂提供), 恒重, 精密

称取, 用无水乙醇溶解, 使成100ng/ μ l, 备用。氯丙嗪、苯巴比妥、安定等标准液配制方法同上。

(二) 方法

1. 血药提取 取静脉血3ml, 肝素抗凝, 离心分别取血浆1ml, 加入乙醚4ml, 用4M HCl 15 μ l酸化 (pH=2), 用旋涡混合器混合5min, 离心(3000rpm, 2min), 分出醚层, 再用2ml乙醚各提2次, 合并醚液。用水洗涤醚层并吸入另一干净离心管中, 50℃水浴挥干, 残渣精确加入100 μ l无水乙醇, 充分旋涡混合使溶解, 备用。在上述用乙醚提取过的酸性血浆中, 加入30 μ l 4M NaOH 碱化 (pH=12) 按上述方法提取, 挥干乙醚后, 残渣精确加入100 μ l无水乙醇溶解, 备用。

2. 点样 用4 μ l、10 μ l定量毛细管吸取上述无水乙醇液, 点于薄层板上, 斑点直径<3mm。同时以1 μ l、10 μ l毛细管吸取标准品点样于同块板上。

3. 展开 以环己烷: 正丁醇: 乙醇: 二乙胺 (7: 1: 1: 1) 饱和5min后, 水平展开5cm, 取出挥去溶剂, 立即扫描测定。

4. 定性 根据溶媒萃取系统, 层析行为, 样品斑点紫外吸收特征 (CS-920薄层扫描仪附带的笔式紫外灯下), 与标准品相对照, 鉴定患者中毒药物。

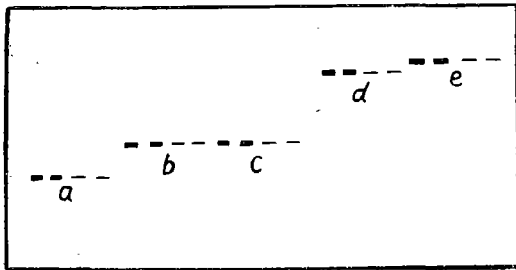
5. 定量 根据定性结果, 采用外标2点法, 波长235nm, 狭缝1.2 \times 1.2mm, 反射法锯齿形扫描, 线性化器置于3, 求出异戊巴比妥线性因子F₁、F₂后, 扫描样品斑点,

微处理机自动给出样品斑点浓度。此后每次取血均以异戊巴比妥精制品外标2点法测定样品浓度。

三、测定结果与临床处置

3月27日3时,即据病人苏醒后自述推算为服药后9h(以下均以此为计时基数),采血样。

10h 得出定性结果。(1)样品信息出现在酸性乙醚提取系统,碱性系统无样品信息;(2)样品在紫外灯下为紫色斑点;(3)Rf值为0.35;(4)样品色斑在235nm处有最大吸收,样品与异戊巴比妥标准品一致,确认病人为异戊巴比妥中毒。见图1



- a、异戊巴比妥Rf0.35 紫色斑
 b、样品Rf0.35 紫色斑
 c、异戊巴比妥Rf0.35 紫色斑
 d、安定Rf0.59 浅兰色荧光
 e、氯丙嗪Rf0.70 紫色斑

图1 薄层图谱

10h30min 得出血药浓度定量结果。血浆异戊巴比妥浓度高达110.75 μg/ml,已达致死量,预告病情十分凶险,可能出现呼吸、心跳骤停。

临床在打通静脉给药通路,大量输液,加速药物排泄的同时,进一步清洗胃肠道,以防血液继续升高。

半小时后 病人自主呼吸停止,立即用呼吸兴奋剂可拉明0.375g、洛贝林3mg,未奏效,行人工呼吸,同时接通呼吸机代替自主呼吸。

又经半小时 出现心率不齐,血压测不出,多巴胺80mg加入液体静滴,渐回升至110/70mmHg,面色由浅灰变红润。同时大剂量可拉明、洛贝林与细胞色素C加入液体静滴。

15h 作第二次血药浓度监测,结果为82.83 μg/ml,呈快速下降,提示抢救措施得当。

15.5h 患者自主呼吸恢复,但血压不稳,需用升压药维持。血压不稳的原因与中枢受损有关,提请临床注意患者的心肾功能保护及电解质与酸碱平衡的维持,提请临床注意患者的气道管理,防止继发感染。

43h、67h作第三、第四次血药浓度监测结果为79.75 μg/ml、69.07 μg/ml,病人血药浓度仍然很高,虽呈逐渐下降趋势,但下降速度缓慢,病人仍处深度昏迷状态。临床医生根据血药浓度监测结果,继续采取加速排泄措施,中枢兴奋措施。

91h亦即抢救的第四天中午,作第五次血药浓度监测,结果为37.06 μg/ml,病人开始清醒。为了防止反复,仍建议临床继续使用克脑迷与美解眠以对抗异戊巴比妥的中枢抑制,继续利尿、补液以促毒物排泄。

115h即抢救的第五天作第六次血药浓度监测,结果为13.26 μg/ml,病人神志清醒;139h、187h作第七、第八次监测,血药浓度为3.37 μg/ml、0.355 μg/ml,住院10天,痊愈出院。临床症状与监测的体内血药浓度相吻合(表1,测定结果为4次平均值)。

表1 中毒病人的血药浓度测定结果

T (h)	9	15	43	67	91	115	139	187
C (μg/ml)	110.75	82.83	74.75	69.07	37.06	13.26	3.67	0.355

四、药物动力学分析

从本例病人的lgC-t曲线分析, 药物在其体内不但是非线性动力学过程, 而且是不连续的。t15~67h时, 体内药浓呈缓慢恒速消除,

$$C_1 = A_1 e^{-\alpha t} \quad (1)$$

回归得: $A_1 = 87.16, \alpha = -0.003498h^{-1}, \gamma = -0.9995$

原方程为:

$$C_1 = 87.16e^{-0.003498t} \quad (2)$$

证实15~67h间, 药物浓度呈零级消除。

t91~187h间, 体内药浓呈一级消除。

$$C_2 = A_2 e^{-\beta t} \quad (3)$$

$$A_2 = 3351, \beta = -0.04888h^{-1},$$

$$r = -0.9995$$

原方程为

$$C_2 = 3351e^{-0.04888t} \quad (4)$$

方程(4)证实在病人的复苏期, 药物浓度呈一级消除。

$t_{1/2} = 14.20h^{-1}$, 接近正常半衰期。

由图2及数学分析证明本例中毒病人的血药浓度变化符合非线性双M型消除一室开放模型。

放模型。

由米氏方程:

$$-\frac{dc}{dt} = \frac{V_m C}{K_m + C} \quad (5)$$

整理(5)式得

$$\frac{1}{\Delta C / \Delta t} = \frac{K_m}{V_m} \times \frac{1}{C_{均}} + \frac{1}{V_m} \quad (6)$$

$C_{均}$ 为取样间隔中点时间的血液, (6)

式两边乘以 $C_{均}$ 得:

$$\frac{C_{均}}{\Delta C / \Delta t} = \frac{K_m}{V_m} + \frac{1}{V_m} \times C_{均} \quad (7)$$

取时间15、43、115、139h计算 V_m 、

K_m ,

第15、43h的 $C_{均} = 78.79$

第115、139h的 $C_{均} = 8.465$

$$\text{当 } t = 15, 43\text{h时: } C / - (\Delta C / \Delta t) = 273.03$$

$$\text{当 } t = 115, 139\text{h时: } C / - (\Delta C / \Delta t) = 21.07$$

$$\text{斜率} = 1 / V_m = (21.07 - 273.03) / (8.465 - 78.79) = 3.20$$

$$V_m = 1 / 3.20 = 0.31$$

将 V_m 代入(7)式得: $K_m = 6.59$

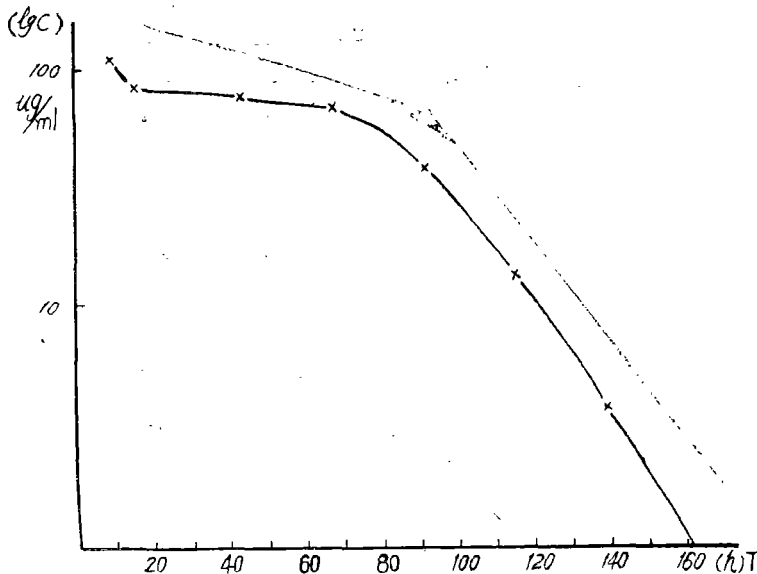


图2 lgC-T曲线

五、讨论

1. 病人入院时已处于深昏迷状态, 根据病人苏醒后询问的结果得知: 她是在26日18时左右自服100片未知药物企图自杀。而异戊巴比妥 t_{max} 为 2 h, $t_{1/2}$ 为 16 ~ 24h^(2, 3), 其致死量为 2 ~ 3 g, 昏迷时血中浓度为 30 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ ⁽⁴⁾, 故血药浓度已大大超过致死量。且巴比妥类药物在体内分布以肝、肾、大脑含量较高, 此时药物已抑制 CNS, 特别是大脑皮质及下丘脑, 使反射功能消失, 并进一步抑制了延髓呼吸中枢, 导致了呼吸衰竭, 同时也抑制了血管运动中枢, 损害了毛细血管, 使周围血管扩张, 血压下降⁽⁵⁾。临床在洗胃、给以大量补液、使用强利尿剂以加速药物排泄的同时, 我们对毒物进行了定性定量, 并在血药浓度监测的指导下, 使临床医生能够及时, 大胆而合理地进行一系列抢救措施, 使患者痊愈。这不能不说是临床药学的一次成功例子。

2. 根据英国爱丁堡皇家医院入院中毒患者的统计, 中毒最多的是巴比妥类药物; 而日本急救中心关于药物中毒患者的药物种类统计中, 巴比妥类占 10%⁽⁶⁾。故该类药物的检测一直是毒物分析, 法医学与临床药理学所注目的问题。很多专家已作了大量工作, 常用剂量下的药动学参数以及中毒量、致死量等已有报道, 但如此例病人超致死量的数倍服用异戊巴比妥后的体内药浓情况及动力学分析国内尚未见报道。根据测定的 $\lg c-t$ 曲线, 我们认为本例中毒病人的药物消除应当属于非线性双 M-室开放模型, 采用米氏方程, 计算出了 V_m 、 K_m 、 $t_{1/2}$ 各参数、建立了本例中毒病人药物消除的方程式。由于此种病例不可多得, 又不能重复,

在作血药测定的时候, 可能会有误差, 即使这样, 在毒物检查与法医学中同样具有参考意义。

3. 9 h 血药浓度 110.75 $\mu\text{g/ml}$, 可能因药物仍在吸收期内, 故在本药物消除模型范围之外, 经洗胃与大量输液等急救措施, 过量药物除去一部分后, 体内药物浓度乃呈零级速度下降, 待血药浓度到达低浓度后才进入一级消除, 与国外报道一致⁽⁷⁾。

4. 随着社会发展的复杂性, 以药物自杀或它杀的病例已较多见。根据日本有关的报告, 安眠药、镇静剂和不明的药物中毒加在一起, 约占中毒总例数的一半⁽⁸⁾。因此我们已建立了一种这类血药定性定量的快速测定方法, 详细内容将另文报告。

致谢: 本院内一科郭凯霞医师提供全部血液样本; 第二军医大学药学院孔庆洪教授审阅并提出修改意见。

参 考 文 献

1. Kananen G, et al; J Chromatog, Sci, 10: 283, 1972
2. 陆明廉等: 血药浓度测定与临床应用, 第一版, P141, 上海科技出版社, 1986
3. 朱宣光等: 临床药理学, 第1版, P. 259, 天津科技出版社1987
4. 公安部警察学校, 刑事毒物分析, 第1版, P. 87, 群众出版社1979
5. 黄铭新等: 内科理论与实践, 第2卷, 1版, P. 181, 上海科技出版社1982
6. 田岗贤雄: 临床与研究, 62: (8) 1~37, 1986
7. Garrett E; J Phamaconetics and Biopharm, 2: 433 1972
8. 山本保博: 临床与研究, 62: (8) 71~78 1986