

大黄对毒鼠强中毒患者代谢动力学的影响

邢翔飞,奚炜,张希洲(湖北省宜昌市第一人民医院,湖北 宜昌 443000)

摘要:目的 探讨毒鼠强在人体内的代谢动力学特点及口服大黄后对毒鼠强代谢动力学的影响。方法 代谢动力学研究分对照组和大黄组,对照组采用甘露醇导泻,大黄组采用口服大黄导泻,定时静脉取血后采用气质联用色谱法检测毒鼠强的血药浓度,并用 DAS 软件对数据进行代谢动力学分析。结果 毒鼠强在人体内的排泄非常缓慢,对照组的 AUC 为 $31\,377.90\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$,清除率 $12.74\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$,大黄组排泄半衰期为 AUC 为 $8\,446.92\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$,清除率 $43.75\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$;两组各项参数的差异除半衰期外均具有统计学意义。大黄组的清除率相当于对照组的 3.72 倍,曲线下面积只有对照组的 26%。结论 毒鼠强在人体内排泄缓慢,口服大黄导泻能减少其吸收和加快排泄。

关键词:药动学;大黄;毒鼠强

中图分类号:R969.1;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2008)05-0369-04

Effect of Rhubarb on Toxicokinetics of Tetramethylene Disulphotetramine

XING Xiang-fei, XI Wei, ZHANG Xi-zhou (*The First People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, China*)

作者简介:邢翔飞,男,硕士,主任药师

Tel: (0717) 6228778

E-mail: xingxfemail@163.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore toxicokinetics of tetramethylene disulphotetramine (TETS) in human and the effect of Rhubarb on toxicokinetics of TETS. **METHODS** Ninety-nine patients with acute tetramine intoxication were randomized into mannitol group and Rhubarb group. After confirming diagnosis of patients in both groups with acute tetramine intoxication (ATI), Mannitol group was catharsised with nasogastric 20% mannitol and Rhubarb group with Rhubarb. Blood sample were taken at 0, 12, 24, 48 and 72 hour after diagnosis. The contents of TETS in sample were determined by GC/MS method. Toxicokinetics parameters of TETS were acquired by the DAS soft. **RESULTS** TETS was eliminated very slowly in human. The AUC of TETS was $31\,377.90\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$ in mannitol group and $8\,446.92\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$ in Rhubarb group respectively. The clearance (Cl) of it was only $12.74\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ in mannitol group and $43.75\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ in rhubarb group. Except for $t_{1/2(\text{el})}$, the parameters of toxicokinetics of TETS were significantly different between the activated Rhubarb group and the mannitol group. Compared to the mannitol group, Cl was equal to 3.72 fold, area under the curve was equal to 26%. **CONCLUSION** TETS was a poison eliminated very slowly in body. The excretion of TETS could be quickened after activated charcoal by Rhubarb.

KEY WORDS Pharmacokinetics; Rhubarb; Tetramethylene disulphotetramine

毒鼠强, 化学名四亚甲基二砷四胺, 属剧毒灭鼠药, 由于其无色无味, 容易引起人和动物误服中毒, 中毒后无特效解毒药。有关毒鼠强中毒的治疗主要集中在临床病例分析和治疗评价, 其药动学研究也仅在家兔上见过一例, 它的毒性尚无人体的临床观察资料。笔者对 2000 年 5 月以来在本院急救中心抢救的 99 例毒鼠强中毒患者实施救治过程中对应用甘露醇导泻与大黄导泻进行了临床观察研究^[1]。笔者就在救治过程中对中毒患者毒鼠强血药浓度监测的数据, 进行评价分析, 从药动学方面来考察大黄对毒鼠强在体内代谢的影响。

1 材料

乙醚、氨水均为化学纯, 毒鼠强对照品 (中国疾病预防控制中心提供, 批号: 000315, 纯度: 98.0%)。美国 VARIAN CP-3800 GC/MS SATYRN 2000 气质联用色谱仪。

2 方法

2.1 毒鼠强中毒患者及分组

99 例毒鼠强中毒患者, 男 41 例, 女 58 例, 年龄 22~65 岁; 中毒途径均为经口中毒; 其中 61 例根据毒物包装说明明确诊断, 38 例采取气质联用色谱分析方法检定明确诊断 (由宜昌市疾病预防控制中心和宜昌市公安局协作)。中毒后就诊时间为 15 min~1 h, 于就诊时及就诊后 12, 24, 48, 72 h 抽取血样测定血药浓度。将所有患者随机分为对照组 48 例, APACHE II (急慢性生理和健康评分 II) (17.2 ± 5.1); 大黄组 51 例, APACHE II (16.3 ± 4.7), 两组无明显差异 ($P>0.05$)。两组患者各观察点上毒鼠强血药浓度数据见表 1。

2.2 中毒剂量

由于无法确定中毒患者口服毒鼠强的剂量, 笔者依据药动学原理推设患者初始服用量, 毒鼠强对人体的半数致死量 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 以 50 kg 为平均体重, 5 mg 为半数致死剂量, 参照文献取高剂量中毒与低剂量中毒的中间值, 设定服毒者的初始口服剂量为 $20\text{ mg}^{[2]}$ 。

2.3 方法和步骤

2.3.1 分组治疗 所有患者在明确诊断后, 均立即经鼻气管插管, 并在维持生命体征稳定的条件下, 插胃管彻底洗胃, 洗胃后留置胃管。对照组用 20% 甘露醇 100 mL 胃管注入导泻, 每 6 h 一次, 连续 3 d。大黄组给予生大黄粉 (过 80 目

筛) 20 g (用水稀释到 100 mL) 每 6 h 一次, 连续 3 d。同时两组血液治疗方案一致, 支持对症治疗给予二巯基丙磺酸钠注射液 250 mg 肌肉注射, q6h, 5~7 d 为一疗程。

2.3.2 取样时间 入院时、入院后 12, 24, 48, 72 h 测定血清毒鼠强浓度。

2.3.3 检测方法 抽取静脉血 5 mL, 经 $4\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min 后取上清液 1 mL, 加 20% 盐酸 3 滴后再沸水浴加热 10 min, 再加 1 mL 氨水碱化, 后用 4 mL 乙醚超声提取 3 次, 合并提取液浓缩后定量至 50 μL , 采用外标法 1 μL 进行 GC/MS 法定量测定。

2.4 统计学处理

使用 DAS 2.1.1 药物代谢动力学软件对不同时间点的血清毒鼠强浓度进行数据处理, 获得各代谢动力学参数并进行成组 t 检验。

3 结果

3.1 血清中毒鼠强的浓度

两组患者入院时血清中毒鼠强浓度差异无显著性 ($P>0.05$), 入院后大黄组血清毒鼠强浓度相比对照组显著下降 ($P<0.01$)。两组患者入院后 12 h 血清毒鼠强浓度达到高峰, 24 h 下降, 48 h 出现第二次浓度峰, 但大黄组出现第二次峰不明显。结果见图 1。

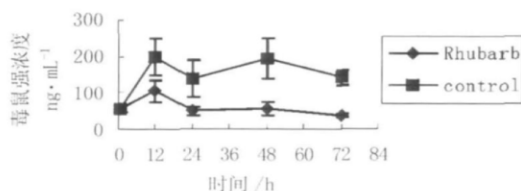


图 1 两组患者血清毒鼠强浓度变化情况

Fig 1 Content change of TETS in two groups

3.2 对照组和大黄组的毒物代谢动力学参数

使用 DAS 2.1.1 药物代谢动力学软件对两组患者各时间点的血清毒鼠强浓度进行数据处理, 获得对照组和大黄组两种处理方式的代谢动力学参数。对照组的清除率为 $12.74\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, 曲线下面积为 $31\,377.90\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$; 大黄组清除率为 $47.35\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, 曲线下面积为 $8\,446.92\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$ 。见表 2。

表 1 患者各时间点毒鼠强血药浓度数据

Tab 1 Blood concentration of TETS in patients

序号	组别	毒鼠强血药浓度 /ng• mL ⁻¹					序号	组别	毒鼠强血药浓度 /ng• mL ⁻¹				
		0 h	12 h	24 h	48 h	72 h			0 h	12 h	24 h	48 h	72 h
1	1	50.02	148.40	170.35	203.00	165.43	51	2	70.35	78.32	70.15	60.52	28.18
2	1	48.32	188.21	98.11	124.20	103.22	52	2	50.32	82.61	71.36	56.74	30.97
3	1	51.27	190.35	125.34	248.75	125.47	53	2	60.13	56.99	38.56	54.38	36.01
4	1	39.01	162.26	99.76	210.21	111.58	54	2	41.68	69.18	70.25	59.76	43.32
5	1	43.25	244.85	112.35	243.81	165.37	55	2	30.28	70.34	68.78	80.35	29.93
6	1	56.23	189.18	137.72	196.11	145.13	56	2	40.31	69.38	60.35	77.48	30.78
7	1	62.51	199.82	147.64	176.83	156.67	57	2	50.63	86.12	39.95	58.32	31.85
8	1	71.02	200.85	175.53	149.32	171.46	58	2	68.39	126.31	40.38	36.54	46.70
9	1	69.12	146.63	97.32	250.12	108.31	59	2	33.17	119.30	68.11	37.82	29.35
10	1	59.23	167.98	127.45	223.64	124.73	60	2	47.38	116.89	46.32	39.25	41.11
11	1	73.00	240.30	143.18	179.41	163.25	61	2	68.54	89.54	50.42	42.56	35.27
12	1	61.28	192.19	152.30	172.56	118.46	62	2	50.86	70.36	70.09	39.49	42.38
13	1	58.17	210.37	131.42	189.81	169.55	63	2	66.31	132.30	39.12	76.85	40.69
14	1	31.28	149.46	165.89	196.35	165.37	64	2	72.01	148.49	67.25	80.10	31.49
15	1	43.52	172.38	136.45	150.81	103.22	65	2	56.37	123.61	60.36	37.77	45.52
16	1	63.37	239.41	91.01	241.12	155.34	66	2	60.62	87.32	56.32	38.15	30.65
17	1	62.25	211.75	99.72	228.40	123.76	67	2	32.66	70.80	63.18	47.13	40.12
18	1	53.60	223.58	114.76	245.98	138.47	68	2	68.35	89.14	30.52	73.60	36.25
19	1	67.11	220.54	156.32	249.12	149.15	69	2	50.91	70.31	65.31	37.48	33.69
20	1	52.30	150.47	129.25	178.65	158.49	70	2	43.14	88.92	50.47	48.32	25.38
21	1	70.15	179.82	160.62	235.17	107.22	71	2	33.71	80.00	50.88	70.38	42.75
22	1	68.25	238.13	128.43	124.90	147.65	72	2	65.78	99.00	58.39	81.43	26.87
23	1	67.03	200.13	173.39	243.13	170.21	73	2	56.32	70.97	36.31	30.36	29.76
24	1	60.21	217.46	168.10	193.45	134.85	74	2	37.46	105.00	64.47	48.54	36.17
25	1	58.72	224.19	92.35	199.16	152.37	75	2	60.88	86.00	56.49	40.43	39.68
26	1	37.31	201.35	101.38	228.44	165.33	76	2	30.81	124.46	68.38	75.45	29.45
27	1	54.28	156.42	169.72	249.17	147.59	77	2	56.26	117.38	72.10	33.49	28.65
28	1	31.42	177.39	117.45	198.86	109.77	78	2	61.37	89.63	32.45	40.39	40.39
29	1	42.38	236.28	146.98	195.41	165.69	79	2	53.29	71.28	63.14	73.46	29.15
30	1	50.12	158.12	136.52	236.93	123.82	80	2	63.23	114.39	70.98	80.13	29.58
31	1	56.25	205.17	152.29	124.91	105.83	81	2	34.37	125.36	71.27	46.38	40.14
32	1	32.30	163.21	143.47	240.35	155.65	82	2	70.12	123.27	70.04	78.08	30.49
33	1	30.86	158.17	97.48	191.22	169.34	83	2	68.91	80.15	36.86	76.58	28.33
34	1	35.71	239.41	113.56	127.47	149.51	84	2	59.61	73.59	62.31	37.42	41.51
35	1	48.33	181.16	106.73	187.20	155.72	85	2	30.82	126.12	52.47	80.09	42.25
36	1	60.24	240.24	149.45	245.18	157.11	86	2	70.39	134.98	70.36	36.41	36.36
37	1	57.32	214.23	138.20	238.39	170.26	87	2	39.93	111.25	50.39	49.17	31.72
38	1	63.71	160.92	175.35	130.45	111.42	88	2	58.89	84.13	60.15	74.38	29.31
39	1	37.25	189.30	168.15	160.51	159.63	89	2	69.37	100.63	62.99	82.21	41.38
40	1	72.38	158.46	99.32	173.14	169.98	90	2	33.41	75.28	29.05	33.74	35.15
41	1	32.25	140.98	121.46	232.47	119.52	91	2	40.28	96.38	70.15	34.87	34.38
42	1	31.31	179.32	163.72	188.46	108.19	92	2	50.71	90.29	40.75	45.34	27.22
43	1	28.98	209.48	145.37	158.39	165.94	93	2	32.68	85.91	30.37	75.69	21.27
44	1	31.37	168.31	156.58	210.43	140.77	94	2	40.36	78.46	56.34	79.38	36.95
45	1	56.28	230.59	123.76	241.85	148.35	95	2	69.13	130.25	43.13	78.30	45.80
46	1	33.12	225.16	98.45	250.27	106.83	96	2	30.52	109.52	54.06	50.30	40.73
47	1	50.03	193.24	108.31	241.83	166.59	97	2	58.61	87.39	50.79	79.12	28.91
48	1	32.06	243.15	159.84	174.16	149.12	98	2	42.53	113.08	60.54	82.84	31.20
49	2	35.30	112.32	39.95	82.84	47.41	99	2	71.02	123.47	69.81	79.53	41.10
50	2	42.80	65.44	51.36	73.34	27.36							

表 2 口服大黄对毒鼠强代谢动力学的影响

Tab 2 Effect on toxicokinetics of TETS after activated charcoal by Rhubard

组别	$t_{1/2(el)}/h$	T_{peak}/h	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	$AUC_{0-t}/ng \cdot mL^{-1} \cdot h$	$Cl/F(s)/mL \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$
对照组	63.91	34.75 ±17.37	219.39 ±24.74	31 377.90 ±10 665.60	12.74 ±3.53
大黄组	67.70	15.54 ±11.06	97.36 ±22.14	8 446.92 ±4 201.81	47.35 ±11.01
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

4 讨论

目前,有关毒鼠强代谢动力学的研究报道很少,实验性研究集中在家兔经口和静脉染毒^[3]。笔者对有限的临床病例进行了血药浓度监测,结合其中毒资料,设定了口服剂量,在此基础上进行了代谢动力学研究,以期对毒鼠强在人体的代谢动力学研究提供宝贵的实验资料,同时考察了口服大黄对毒鼠强在人体吸收和代谢的影响,为临床解救毒鼠强中毒的新方法提供药学方面的支持。

动物实验结果显示,家兔体内毒鼠强的完全代谢需 80 d 本研究结果表明,毒鼠强从体内的排泄速率非常慢。一般来说,外来化合物进入体内经过 7 个排泄相半衰期后,可认为基本从体内排泄完毕。因此,患者体内的毒鼠强排泄完毕在临床相关支持治疗下至少需要 25 d,如果进入人体内的毒物量很大,排泄完毕需要更长的时间。毒鼠强的分布系数较大,在组织中的分布明显大于血液,其口服吸收速率很快,可以很快在体内达到较高浓度,导致机体出现中毒症状,且从体内代谢非常缓慢,导致中毒表现持续时间很长,病情通常反复出现^[4]。大黄组的毒鼠强清除率是对照组的 3.72 倍,更能促进体内毒物的消除。同时大黄组毒鼠强的峰值浓度显著小于对照组,更重要的是毒鼠强的二次中毒现象在大黄组基本未出现,这样就很好地控制病情,防止病情反复发作。其机制可能是大黄能较彻底地排除肠道内毒鼠强和毒素,降低血清毒鼠强浓度,阻断或减轻毒鼠强二次中毒对脏器功能的损害^[5];大黄是否还存在其他机制降低毒鼠强浓度或减轻其毒性有待进一步讨论。

曲线下面积与吸收入体循环的物质质量呈正比,是反映吸收入体循环的物质相对量的参数,曲线下面积下降就意味着吸收进入体循环的物质减少^[6]。大黄组的曲线下面积只有对照组的 26%,表示进入体循环的毒物量大大减少,导致血液中毒鼠强的峰值浓度明显下降,大量毒鼠强被大黄导泻不经吸收直接排除,也使毒鼠强从体内完全排出的时间大大

缩短。因此大黄的使用相对于甘露醇对提高中毒患者的抢救成功率和缩短病程,改善预后有显著的优势。在实验中半衰期末显示显著性差异,其原因可能由于临床所获得的数据相对较少,并且非房室模型以 AUC 为基础的计算方法仅提供药物基本变化趋势,不能确切反应体内药物处置的实际情况等原因。

对于药物 C-T 曲线的双峰现象,由于其产生原因多样,直至目前尚无一种通用的理想方法予以统计。目前,国际上较常规的处理方法多采用非房室模型法,该法分析药物的体内过程,主要依据药时曲线下面积,不受数学模型限制,普遍使用于任何房室状态。此方法也存在一些缺陷,但其适应性强,特别是多峰现象可以使用,故本实验采用非房室模型分析方法进行数据处理。

REFERENCES

[1] ZHANG X Z, LIU J, YANG X Y, *et al*. A clinical study on rhubarb and vecuronium bromide in acute tetramine intoxication [J]. Chin J Emerg Med (中华急诊医学杂志), 2004, 13 (8): 542-544.

[2] TAO T, CHEN W J, PAN H F, *et al*. Expressions of GABA and GABAAR- α_1 in the Brain of Rats poisoned by Tetramin [J]. J Forensic Med (法医学杂志), 2007, 23 (2): 86-89.

[3] ZHANG B S, ZHOU J, ZHANG S L, *et al*. Toxicokinetics of tetramethylene disulphotetramine [J]. Chin J Prev Med (中华预防医学杂志), 2005, 39 (2): 91-94.

[4] XIANG P, SHEN M. Research of tetramine intoxication [J]. J Forensic Med (法医学杂志), 2000, 16 (2): 88-90.

[5] TANG D C, YANG X Y, JING B W, *et al*. Therapeutical and preventive effects of Rhubard on multiple organ dysfunction syndrome in critical illness [J]. Chin J Emerg Med (中华急诊医学杂志), 2004, 13 (2): 103-106.

[6] LOU J Y. Drug Toxicology (药物毒理学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 30-38.