

位。接触途径(眼,皮肤,呼吸道或胃肠途径)决定了作用的解剖学部位;物质的理化特性(可溶性,挥发性, pH)限定了它的属性和范围。

系统毒性依赖于被吸收入循环的毒物剂量,可能是特异性器官或可能涉及多个器官。系统毒性一般与剂量相关。毒物药理学/毒理学的影响与已吸收的数量成正比,但在不同个体间的调节是有变化的。然而一些个体的反应是非剂量依赖的,而是对一些物质有特异质作用(特别是甲氧氯普胺和有些吩噻嗪及丁酰苯)。

这些特征出现的速度部分依赖于接触途径。吸入

和注射比经皮肤或经口要快得多。

(王洪波译 王爱平校)

11. 对体液中每一种毒素进行检测是必要的。
(是非题)

12. 以下哪项不是非毒理学调查的常用方式?(单选题)

- A 血液学
- B 生化学
- C 心电图
- D 解毒剂途径

阿片类药物

D Nicholas Bateman

MEDICINE, 2003, 31(10): 64 ~ 66

在发达国家中,阿片类药物中毒已经成为一个日益严重的问题(表1)。区分药物是通过非法途径还是处方途径获取,这很重要,因为它们的质量和成分不同。阿片类药物与其他呼吸抑制剂(特别是苯二氮草)合用是很有害的。阿片类药物作用于特异的阿片类受体,受体又可以分为几个亚型。在中毒事件中,这通常与分类亚型的细节是不相关的。阿片类药物的毒性主要与其对相应阿片受体的效应有关。对不同剂型的药物,药物分子的其他性质是很重要的。

阿片类药物的毒性表现包括针尖样瞳孔、呼吸抑制、意识抑制、呕吐、胃肠蠕动减慢(特别是胃的排空减慢)和血压及脉搏降低。不同药物效用的主要差别与作用发生的快慢有关,后者又受给药途径的影响。为获取迅速起效的效用,阿片类药物成瘾者通常采用吸入或静脉注射的方式。由于美沙酮的吸收缓慢,它的作用起效比其他的阿片类药物稍慢(作用峰值出现在用药后6h)。可待因和双氢可待因被代谢为更有效的终极产物(分别是吗啡和双氢吗啡)。

阿片类药物大部分在肝脏中被代谢,药物作用的

持久性与其清除速度有关(表2)。

部分激动剂 几种阿片类化合物能刺激阿片受体,但是不能使其达到最高效应。由于它们的存在,使得能作用于同一受体的药物不易结合,这样就使得全能激动剂和拮抗剂两者的效能都降低。目前主要应用的部分激动剂是丁丙诺啡(现在主要通过舌下给药来治疗那些阿片类成瘾者)和双氢可待因。

纯阿片类拮抗剂 纳洛酮和纳曲酮是纯阿片类拮抗剂。单独给予那些刚刚接触阿片类物质的人是没有作用的,但是它能已成瘾者产生撤药症状。纳曲酮是一种长效药物,一般口服用于处理阿片类依赖症状。然而纳洛酮却是通过静脉内给药,因为它仅有较短的作用时间;在大多数个体,纳洛酮的半衰期只有45~90min——远远短于阿片类的半衰期。因此,应用纳洛酮治疗阿片类中毒时,给予一个准确的剂量,以逆转口服阿片类的作用;可以通过滴定确定这个剂量。某些病人可能需要几个毫克。如果给予2.4mg后仍然没有反应,应该重新考虑病人的诊断是否是阿片类中毒。

对于那些应用长效阿片类药物的病人,可能需要重复给予纳洛酮或是直接输入。每小时输入大约60%的需要剂量,使病人保持清醒,这能充分维持大多数病人生理的稳定状态。由于纳洛酮逆转阿片类药物的作用是在内脏中,这可能存在一个自相矛盾的问题,即在增加摄入化合物吸收的同时,也增加了阿片类的作用。但病人在输入慢性发作药剂之后(例如:美沙酮),还需要仔细观察几小时,以确认病人是否已

表 1 英格兰和威尔士与药物有关的中毒死亡数

药 物	死 亡 数							
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
• 海洛因和吗啡	187	276	357	464	445	646	754	926
• 对乙酰氨基酚	463	468	526	480	562	523	473	455
• 抗抑郁药物	461	476	489	540	539	510	493	449
• 美沙酮	232	269	310	368	421	364	398	238
• 替马西泮	173	163	138	98	104	444	82	73
• 可卡因	12	24	19	18	38	66	88	80
• 巴比妥酸盐	44	46	46	30	20	35	26	17
• 迷幻药	8	27	10	16	11	16	26	36
• 大麻	14	18	17	11	13	5	8	11

2000 年英格兰和威尔士有 2968 名与药物有关的死亡者

来源: 国家统计办公室

表 2 常见阿片类及其主要性能

阿 片 类	近似的半衰期	注 释
• 吗啡	3h	活性代谢物吗啡-6-谷胱甘肽
• 二醋吗啡	3h(吗啡)	迅速代谢为吗啡
		活性代谢物吗啡-6-谷胱甘肽
• 可待因	3.5h	5%~15% 转化为活性代谢物吗啡 (遗传学调控)
		部分激动剂
• 二氢可待因	3.5~4.5h	活性代谢物 (如二氢吗啡) (遗传学调控)
• 美沙酮	12~18h	起效慢, 作用时间长
• 曲马多	6h	重要的 5-HT 和去甲肾上腺素效用
		导致抽搐
• 右丙氧芬	15h	钠通道阻断导致心律不齐
		活性代谢物去甲基丙氧芬 (半衰期 27h) 也能引起心律不齐
• 丁丙诺啡	6h	部分激动剂
		经口腔慢吸收——用药后 3~4h 达到峰值

经达到了合适的逆转水平。

特殊的阿片类

二醋吗啡 (二醋酸吗啡) 和吗啡 二醋吗啡在血浆中迅速被降解为吗啡, 尸检时几乎不可能检测到二醋吗啡的存在。因此, 在临床应用中有某些药物是可以相互转换的。二醋吗啡有很好的水溶性, 但是效用并不很强。两种药物半衰期都很短, 许多口服制剂是缓慢释放的, 所以很难准确预期药物作用的起效和失效

时间, 而过量用药可能导致迟发起效、长而持续的临床影响。

吗啡在肝脏中被代谢为一种活性物 (吗啡-6-葡萄糖醛酸)。在许多动物模型中, 它是一种比吗啡效用更强的阿片类型。它主要是通过肾脏排泄, 因此, 肾功能不全和老年病人可能会引起积聚。许多病人表面上看来应用了正常的治疗剂量, 却完全可能产生阿片类中毒的征象。吗啡-6-葡萄糖醛酸的作用可以被纳洛酮所逆转。

可待因和二氢可待因是药物前体。它们单独应用时仅仅产生很弱的效应, 但是它们主要的效应可能是

由于在肝脏内通过 CYP2D6 分别转化为活性吗啡和二氢吗啡来实现。CYP2D6 存在多型性 (在遗传学调控下), 并仅在 8% 的人群中有低活性。这些个体过量应用时, 母体化合物可能被激活, 在许多二氢可待因事例中, 它们的作用反而不容易被纳洛酮所逆转。

美沙酮是一种应用于阿片类依赖病人的长效阿片类药物。由于它起效缓慢, 对于病人的“打击”比吗啡和二氢吗啡轻微。然而, 它却能导致病人死亡, 特别是那些刚刚接触毒物的病人, 必须多加注意区别剂量是过大还是正常。同时摄入其他引起呼吸抑制的药物 (例如: 苯二氮草) 风险性更大。

美沙酮中毒的治疗与其他标准的阿片类中毒的治疗相似, 但是应该注意它的作用时间长。至少要在病人大量摄入后的 36h 内观察病人, 这对于监测迟发的药物效应是很重要的。

右丙氧芬 右丙氧芬通常在英国市场上作为对乙酰氨基酚的协同剂。临床上这种组合作为镇痛剂应用, 它的作用并不比单独用对乙酰氨基酚强, 却有引起欣快效应的倾向, 并且可能使许多病人产生轻微的依赖性。右丙氧芬有一个活性代谢产物 (去甲基丙氧芬), 它虽没有阿片类的性质, 但是它能明显阻断心肌细胞膜的钠通道, 这种作用与它的前体药物相似。它能引起 QRS 延长, 并且应用过量时, 有发生严重室性心律失常、心室纤维颤动和死亡的危险。

对那些已经存在缺氧的病人来说, 复合应用对乙酰氨基酚是特别有害的, 因为阿片类有呼吸抑制作用, 而对乙酰氨基酚又增加了中毒的复杂性。在英国过量用药诱发死亡的病例中, 复合用药是一个常见原因。作者认为这种组合用药没有任何临床依据。

曲马多是一种阿片类激动剂, 它同时与 5-HT 受体系统发生作用。应用过量时可引起痉挛, 因此, 在用苯二氮草处理时应该遵循一种标准模式。由于存在阿片类的作用, 增加了呼吸抑制的危险性。

芬太尼被逐渐应用于终末期治疗和慢性疼痛的治疗。它是短效的阿片类药物, 并且它通常是通过斑贴式给予, 每 2~3d 更换 1 次。这种药物是通过在皮肤的沉积而被吸收, 因此, 当斑贴被除去后, 它的作用可能还会维持一段时间。比如对于那些病人的同床伴侣, 就存在通过斑贴转移的危险性, 因为他/她们可能对于阿片类的作用缺乏耐受性的。

丁丙诺啡是一种部分激动剂, 应用于处理阿片类成瘾者。舌下给药具有优势, 因为它在口中不能形成“袋装物”, 不能在给药后就吐回到容器中。因此, 在特定的环境中应用它有好处, 例如在犯人中。

阿片类成瘾

吗啡和二醋吗啡被成瘾者普遍应用, 并且一般能在街上买到。购买的药物数量应该能反映化合物的自然重量, 但是由于经销商在他们所卖的商品中掺假 (“尅扣”), 摄入药物的实际数量通常要比应用者认为的少得多。基于这个原因, 当陈述每天用量时, 成瘾者说的用量一般是不准确的。药物可以通过吸烟的形式由肺吸收; 尽管可以得到相当迅速的效果, 但是只有少量阿片类起作用, 因为有些通过烟尘而丢失。成瘾者变得比较贫穷的时候, 他们经常是通过注射来替代吸入。吸入海洛因比注射海洛因较难上瘾的说法是不正确的。

那些已戒除海洛因的病人, 或是转换供应方式的病人, 他们的用量可能比他过去通常用的大得多。这将导致呼吸抑制、呕吐、心血管衰竭症状迅速发作, 许多病例尚可致死。为了减小这种危险, 许多机构建立了“注射室”, 在那里可以应用纳洛酮。但是这在政策上还存在着争议。

药品奸商 (运毒者) 通过应用避孕套和相似的保护物质包裹试图吞下药物。当发生遗漏时, 可能会导致很严重的阿片类中毒, 经常导致死亡。吸毒者在被抓的过程中经常是吞下“包裹”, 但是如果吞入的剂量与他平日用量相似时, 发生严重危险的机会就很小。

(王洪波译 王爱平校)

13. 摄取二醋吗啡之后, 很容易检测到海洛因的存在。(是非题)

14. 纳曲酮是一种长效的药物, 一般通过注射来处理阿片类依赖症状。(是非题)