

巴比妥类药物的药动学与合理用药

解放军278医院 徐长金

巴比妥类药物对中枢神经系统可以产生程度不等的抑制作用，包括镇静、催眠、抗惊厥、麻醉直至延脑麻痹。抑制程度除与药物的剂量、给药途径等有关外，该类药物的动力学特性及其与他药合用也可改变患者对药物的反应。本文就此有关问题作一介绍，以期使药物应用更趋合理。

1. 蛋白质结合

各种巴比妥类与血浆蛋白的结合程度不全相同，长效类有8~10%与血浆蛋白结合，而短效类则为50~70%；此外，组织蛋白也可与巴比妥类结合。结合的程度取决于侧链的长度，侧链越长，药物脂溶性越大，血浆蛋白结合率一般越高。介质的酸碱度也有影响，据研究，当pH7.5~7.9时，结合程度最大，在酸性介质中则不发生结合。将合成的苯巴比妥——蛋白质结合物给动物注射后，将会产生能与巴比妥类发生特异反应的抗体。再给免疫过的动物注射游离型苯巴比妥，则不产生催眠作用或催眠作用很弱。因此，使用巴比妥类药物后形成抗体的机理可能是对药物产生耐受性的原因之一。

巴比妥类与蛋白质结合后，不能透入中枢神经系统或肝实质，同时也失去了诱导形成肝微粒体酶的能力。巴比妥类能与其他药物或内源性物质竞争白蛋白分子上的结合部位。人注射巴比妥类时可以增加未与白蛋白结合的胆红素量，从而促进溶血性黄疸的发生。磺胺噻唑及磺胺异恶唑竞争硫喷妥钠的血浆蛋白结合部位，使游离型硫喷妥钠含量上升，麻醉作用增强，根据48例临床观察的结果，提示两者并用时硫喷妥钠可能需要减量⁽¹⁾。非甾体抗炎药如阿司匹林、保泰

松、消炎痛、甲氧萘丙酸等在大剂量使用时，也能从蛋白质分子上把硫喷妥置换下来，使其作用增强，使用时也要加以注意。巴比妥类的血浆半衰期不等，可从硫喷妥的3~6小时至苯巴比妥的2~6天。

2. 吸 收

巴比妥类经口服、直肠给药或肌内注射后可有不同程度的吸收。异戊巴比妥、环己巴比妥、司可巴比妥在口服或直肠给药后10~30分钟内发生作用；巴比妥、苯巴比妥则在20~60分钟内发生作用。一般认为，影响巴比妥类吸收的因素，除因为药物的酸性不同而在同一pH介质中的解离度会有差异外，药物未解离分子的脂溶性的影响更为重要⁽²⁾。肌内注射比口服作用出现要稍快些。不论哪种给药方式，钠盐的吸收均较酸为快。

胃的充盈程度也能对巴比妥类在胃肠道的吸收速度和吸收率产生影响。饭后服用巴比妥类吸收时间显著延长，作用时间也延长。同时或预先饮服酒精，由于胃的血液供给增加，因而能增加苯巴比妥和戊巴比妥在胃的吸收。

巴比妥类与其他药物并用时，其吸收性质可以发生改变。咖啡因可显著增加巴比妥类的吸收。氯丙嗪减少巴比妥的吸收。氢化可的松可能是通过降低血组织屏障的通透性，阻碍巴比妥类的吸收，同时也降低其在脑组织的积蓄。聚合物溶液如聚乙烯醇等与巴比妥类形成难吸收的复合物，使巴比妥类的吸收延缓。阴离子交换剂也能延缓巴比妥类的吸收。活性炭是巴比妥类的有效吸附剂，并用时，巴比妥类的吸收显著减少，并

且活性炭—巴比妥酸盐复合物在肠的远端部位不分解。吞服巴比妥类中毒时，需在服毒后1小时内用活性炭解毒才有较好的效果。

3. 分 布

巴比妥类经吸收入血后，能迅速分布至全身组织和体液内，血浆浓度最高，肝、肾、脑次之。药物的脂溶性是决定其体内分布的主要因素。脂溶性较大的超短效巴比妥类（如硫喷妥），能迅速透过血脑屏障，因而作用出现快，但它很快转入脂肪组织，因而维持时间短，临床用于静脉麻醉。脂溶性较小的巴比妥类（如苯巴比妥），透过和渗出脑组织均较缓慢，因而其作用出现较慢而持续时间较长。麻醉类巴比妥作用的终止，主要取决于药物的再分布，其次才是药物的代谢；而镇静—催眠类巴比妥的其他作用的终止则主要取决于药物代谢和排泄。巴比妥类易于透过胎盘，积蓄在胎儿组织中，其浓度略低于母体内的浓度。

巴比妥类一次顿服，其产生催眠效应所需达到的血液浓度，视其种类及患者的具体情况而定，一般情况下，戊巴比妥钠为0.6~0.9mg%，异戊巴比妥钠为1mg%，巴比妥为1~1.5mg%。当血浓度达到5~12mg%时，可出现中毒症状。但是长期连续服用常用量的巴比妥类时，患者（如长期服用苯巴比妥的癫痫人）可能对药物产生耐受性，此时，虽然血浓度达6~10mg%，但仍无催眠作用和中毒反应。

某些药物可影响巴比妥类在体内的分布。例如，咖啡因与巴比妥钠和硫喷妥同服时，能显著增加二者在所有器官中的含量，特别是心、脑和肾的含量，这可能与咖啡因能改变血液动力学指数和加强微循环有关。氯丙嗪能阻碍巴比妥类的排泄，可能是延缓了催眠剂在肝脏代谢的缘故。普鲁卡因和氨基比林能降低血管的通透性，可使巴比妥类在注射部位保留较长的时间。聚乙烯吡咯酮与巴比妥类发生络合作用，因而使巴比

妥类的血浆半衰期延长。透明质酸酶能提高组织的通透性，加速巴比妥的分布，并增加在脑组织中的含量。但是，环己巴比妥与透明质酸酶并用时，睡眠时间反而减少，这是由于透明质酸酶加速环己巴比妥在脑的排出以及刺激环己巴比妥在肝脏代谢的结果。油酸钠能提高血脑屏障的通透性，增强巴比妥类的催眠效果。对氨基水杨酸提高环己巴比妥在血液和脑中的水平，延缓肝脏微粒体酶对它的失活作用，从而使催眠作用延长。肾上腺素和去甲肾上腺素等儿茶酚胺类药物能延长硫喷妥和环己巴比妥钠的作用时间，有可能是由于增加了巴比妥类向脑组织的渗透，也可能是减弱了它在肝脏的代谢。

乙醇能显著提高血液和组织中巴比妥类的含量，并减少其排泄。乙醇能同巴比妥类竞争肝微粒体的全部氧化因子，减慢其代谢失活。乙醇还可以改变水相的电介质性质，从而改变在脂质中相对难溶的巴比妥和苯巴比妥的脂/水分配系数，以保证它们更加迅速地进入脑组织。

美解眠竞争性地与受体结合，从而促进巴比妥类从中枢神经系统排入血液，临床用于巴比妥类急性中毒的解救。通过改变机体环境的pH，可使巴比妥类获得明显的重新分配。如注射碳酸氢钠溶液，可以促进巴比妥类从中枢神经系统排入血液，并可减少在肾小管的重吸收⁽⁴⁾。三羟甲基氨基甲烷在治疗由巴比妥类中毒引起的酸中毒时，还可促进巴比妥类更快地排泄。

4. 代 谢

巴比妥类主要由肝脏微粒体酶进行缓慢代谢。肝功能障碍时代谢延缓，同时催眠作用增强，毒性也增加。在肝微粒体中巴比妥类的羟化作用是主要的转化途径。肝内的酶系通过把脂溶性化合物转化成水溶性化合物的途径，抑制巴比妥类在血液和组织中的积蓄。这种水溶性化合物，有的以游离形式，也有的同葡萄糖醛酸或硫酸结合后从尿和胆

汁中排出体外。长效巴比妥类在肝脏中代谢程度较小，而中效和短效类的变化较大，超短效类的变化最大。如巴比妥60%以上以原形经尿排出，而硫喷妥几乎全部经肝脏代谢，仅0.3%以原形从肾脏排泄。

巴比妥类是一种典型的微粒体酶诱导剂，这类药物可以促进肝脏药物代谢酶的活性，增强自身的代谢灭活，反复用药后易产生耐受性。同时，巴比妥类的酶诱导作用也可使其他药物的代谢加强，疗效减弱⁽⁴⁾。巴比妥类与其他酶诱导剂并用，催眠效应减弱。例如，预先使用氯噻嗪、灰黄霉素、保泰松、苯妥英等能减少环己巴比妥钠所产生的睡眠持续时间。预先使用苯巴比妥和安定时，戊巴比妥的作用时间也减少。合并使用肝脏酶系抑制剂（如氯霉素、异烟肼、单胺氧化酶抑制剂等）时，可以减弱巴比妥类的代谢灭活，从而使巴比妥类的作用时间延长，作用强度增加，毒副作用也相应增多，如可发生头痛、眩晕、恶心、呕吐、昏迷及休克等症状，多数情况下应慎重并用。但是，乙醇在少量多次饮用时是酶诱导剂，使巴比妥类作用减弱，但当酗酒时（大量、长时间）肝细胞受损，药酶质量降低，而成为酶抑制剂，使巴比妥类作用增强，更易引起中毒。此外，肝脏微粒体酶的活性和肝脏中药物的代谢速度还受其他因素的影响，其中饮食的性质起的作用较大。如在大鼠和小鼠的饲料中，随着多种不饱和脂肪酸相对含量的增加，将刺激肝脏产生微粒体氧化酶，增加环己巴比妥钠的代谢速度，减少它所引起的睡眠时间。性别不同，对巴比妥类的敏感性也有差别，一般女性比男性敏感。这种差别是性激素对肝脏中药物代谢酶的活性产生影响的结果。

5. 排 泄

巴比妥类原形及代谢产物主要经肾排泄，仅少量随粪便排出，也可出现在乳汁中。病人肾功能减退时，会引起巴比妥类作

用明显增强。巴比妥类经肾小管的分泌作用排出体外。肾分泌是个主动转运过程，有载体参与，而载体是一种特殊的蛋白质，因此凡能抑制蛋白质合成的物质（如烷化剂、6-巯基嘌呤、四环素、氯霉素、氢化可的松等）以及丙磺舒等均可抑制肾小管的分泌作用，使巴比妥类的排泄变慢，血浆半衰期延长。苯巴比妥单用的清除率几为与氯霉素合用的二倍。由于合并应用氯霉素能降低苯巴比妥的清除率提高血浓度，因此在治疗中要及时调整剂量，以防苯巴比妥中毒⁽⁵⁾。合并应用经肾小管分泌的其他药物，由于同分泌载体结合的竞争，也可减慢巴比妥类的排泄，使作用时间延长。使用生物合成蛋白质刺激素（睾酮、甲状腺类似物、乳酸酸钾等），可以明显促进肾小管的分泌作用，加速巴比妥类的排泄。

肾脏生成尿的其他机制如滤过作用、主动重吸收的改变等，对巴比妥类的排泄也起着一定的作用。巴比妥类中毒时，静注咪唑苯胺酸及渗透性利尿药，可以缓解中毒症状。提高血液和尿的pH值，可以加速巴比妥类的排出。腹膜透析和血液透析对严重巴比妥类中毒或者当患者处于无尿或休克状态时，除毒效果较好。

通过对巴比妥类的药物动力学性质的研究，使我们了解到影响该类药物动力学性质的某些因素，从而有目的地调节药物效应的强度和ación，达到用药的“安全和有效”。

参 考 文 献

- [1] 唐镜波：药物相互作用p.63，河南科学技术出版社，1981，郑州
- [2] 第二军医大学编：化学药理学（上册），p.73，1963
- [3] 黄老金：药学通报，17(3)：60，1982
- [4] 编写组编：医用药理学，p.129，人民卫生出版社，1982，北京
- [5] 杭秉菁：药学通报，14(10)：468，1979