维普资讯 http://www.cqvip.com

30-33

(11)

安定溶液直肠给药止惊药效的临床和实验研究

R720.597
R971.3

儿科学院神内科 蒋 莉* 蔡方成
营养研究室 瞿 平

提 要 按0.5mg/kg和3mg/kg剂量，分别经儿童及Wistar鼠直肠注入安定溶液。结果:注药后5分钟，动物和儿童均达有效血药浓度，15分钟达峰值。用药5分钟，脑电图出现快活动显著增加、癫痫样放电波抑制等电生理效应，并有效抑制动物实验性惊厥发作，防止惊厥性死亡;无直肠局部刺激现象及全身副作用。临床和实验研究表明直肠注入安定溶液对控制惊厥现场发作是简便有效和安全的途径。

关键词 安定溶液; 直肠给药; 药效学; 儿童; 动物实验 惊厥
中图分类号 R748

小儿惊厥发病率高达4%，常因在医院外发作，无法静脉用药急救。国外倡导直肠使用安定溶液控制惊厥，但很少有用药后药效学的临床或实验研究。本文以血药浓度为依据，系统研究直肠注入单剂安定溶液对大鼠实验性惊厥和小儿惊厥的药效学，探讨安定溶液直肠给药确切药效及其与血浓度变化的相互关系。

1 资料与方法

1.1 安定直肠给药血药浓度测定

1.1.1 动物实验 健康成年雄性Wistar鼠6只，体重250～300g，用带气囊硅胶导尿管经肛门插入2cm，按3mg/kg剂量注入安定溶液(上海长征制药厂，10mg/2ml)。在用药前、用药后5、10、15、20、30、45、60、120、180分钟快速断尾取血1.0ml。

1.1.2 临床研究 8名男性择期手术儿童，年龄$2\frac{1}{12}$～$7\frac{8}{12}$岁，体重12.5～27kg。肝肾功能正常、无心肺疾患、近期无腹泻。实验前2周未使用镇静剂，直肠用安定后半小时始用麻醉药物。将6cm长12号氧气管经肛门插入约3cm，注入安定溶液(0.5mg/kg)，再以生理盐水2ml冲洗导管，保留2～3分钟后拔管。用药前、用药后5、15、30分钟准时采血1.5ml。

1.1.3 血药浓度测定 4000转/分离心分离血清，－20°C冰冻贮存至测定。使用美国Waters高效液相色谱仪系统，反相色谱法测定血清安定浓度。用乙醚提取全部有机相，于42°C水浴中用氮气吹干，以流动相(甲醇/水＝68/32，v/v)重溶进样。色谱条件:紫外检测波长250nm，柱压10.5mpa，流动相流速1.0ml/min，最低检测限10μg/l。安定标准品购自中国药品生物制品鉴定所，余试剂均为分析纯。根据标准曲线计算血浓度。

1.2 安定直肠用药对脑电活动影响

1.2.1 动物实验 健康成年雄性Wistar鼠5只，体重250～300g。用日本5308F 8导脑电图机进行硬膜外脑电图(EEG)描记。记录EEG5分钟后，先直肠注入与安定等体积生理盐水观察30分钟作自身对照，再按前述剂量和方法注入安定溶液，均于注入5、10、15分钟各连续描记EEG2分钟(记录时保持动物处于清醒状态)，每次同时采样10秒，用脑地形图(BEAM)分析仪作脑电功率谱分析。以EEG和BEAM中正常慢波减少和快波增多为安定作用于大鼠皮层的指标[1]。

1.1.2 临床研究 7名癫痫患儿，年龄$5\frac{4}{12}$～$8\frac{8}{12}$岁，体重17.5～25kg，其中大发作4例、局限性发作2例、精神运动性发作1例。按10－20系统放置电极，记录清醒及睡眠头皮脑电图(EEG)，均有频繁发作癫痫波，发作频率15～74次/分(40.4±21.3次/分)。按前述方法直肠注入安定溶液(0.5mg/kg)，连续描记EEG10分钟后，间断记录并持续荧屏监视至120分钟，在用药5、15、30分钟时点上除记录EEG2～3分钟外，同时采样10秒，作脑电功率谱分析。以出现弥漫性快波活动增多和癫痫放电波明显抑制为药效指标[1,2]。

1.3 安定直肠用药对实验性惊厥疗效

健康成年雄性Wistar鼠20只，体重180～300g，随机分为:惊厥对照组，经腹腔注射美解眠(沈阳市范家屯区制药厂)40mg/kg;安定组，先按3mg/kg直肠注入安定溶液，10分钟后再腹腔注射美解眠，持续观察2小时内惊厥发作状况。按王丽等[3]介绍的7点评方法，以＞5秒的阵挛性抽搐计为一次惊厥发作。

* 女，1964－07出生，讲师

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.4 安定直肠给药对局部及全身的影响

1.4.1 对直肠粘膜刺激性观察 健康成年雄性Wistar鼠10只，体重210～320g，分为直肠注入安定6只，正常及插管对照各2只。安定组按临床小儿剂量(0.5mg/kg)每天直肠注药2次，连续2天；插管对照按安定组相同次数插管而不注药。第3天杀死大鼠，分离直肠，以10%中性福尔马林固定，HE染色镜检。

1.4.2 对全身的影响 记录15名受试儿童呼吸、心率、意识、动作、呼吸节律改变及用药3日内大便情况，肛门或直肠区有无不适。

1.5 统计学方法 计量资料中两均数间差异用t检验；多个均数间差异用F检验，q检验作均值间两两比较。计数资料用χ^2检验。

2 结果

2.1 安定直肠用药的血浓度(表1，2)

表1 6只大鼠直肠给药前后血清安定变化($\bar{x}\pm S\bar{x}$，μg/L)

采血时间(分)	安定	采血时间(分)	安定
用药前	0	用药后(分)	
用药后(分)		30	68.4±11.0
5	66.3±7.4	45	40.0±4.6
10	96.3±8.8	6.	53.0±12.2
15	99.9±15.3	120	37.8±11.6
20	70.5±3.4	180	20.9±3.5

结果表明，安定溶液能在动物或儿童直肠内迅速吸收，分别于12.5±2.5和18.1±10.0分钟达峰浓度。儿童用药5分钟后血浓度均＞120μg/L，其

表3 5只鼠直肠用安定后BEAM中β、δ频段能量变化($\bar{x}\pm S\bar{x}$，%)

时 限	β频段能量		δ频段能量	
	生理盐水	安 定	生理盐水	安 定
(分钟) 用药前	33.7±1.7		28.1±1.0	
用药后 5	34.1±1.4	41.0±1.1 * ▲	27.8±1.0	23.3±1.1 * * ▲
10	33.4±1.5	40.6±1.3 * ▲	27.5±0.8	23.0±1.5 * * ▲
15	34.3±1.3	39.6±0.8 * ▲	27.9±1.2	24.3±0.9 * * ▲

注：(1)各时点与用药前比较 * $P<0.01$，* * $P<0.05$

(2)安定与生理盐水比 $\Delta P<0.01$

表2 儿童单剂安定直肠用药血清安定、EEG及BEAM变化($\bar{x}\pm S\bar{x}$)

时限 (分钟) 用药前	血清安定 (μg1/L，$n=8$) 均 值	范 围	BEAM中β频段 能量%($n=7$)	EEG中癫痫 放电频率 (次/分，$n=7$)
用药后 5	0	0	23.2±1.6	40.4±8.1
10	241.4±45.2	120.7－547.7	27.8±2.2 *	8.3±6.5 * *
15	257.7±43.2	145.8－530.0	34.3±2.8 * *	1.0±0.6 * *
	255.0±31.3	145.5－441.8	40.0±4.6 * *	4.6±3.2 * *

注：与用药前比较 * $P<0.05$ * * $P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

表4 单剂直肠用安定对美解眠诱发大鼠实验惊厥疗效

分组	动物只数	惊厥发生率(%) 总	惊厥发生率(%) ≥5级	死亡率(%)	惊厥时间($\bar{x}\pm S\bar{x}$ 分) 首发	惊厥时间($\bar{x}\pm S\bar{x}$ 分) 持续
对照组	10	100	100	70	2.1±0.3	9.8±1.2
安定组	10	80	20*	0*	36.9±4.1*	1.2±0.2*

注:与对照组相比 * $P<0.01$

中3例超过250μg/L;分别有2例和3例于用药5、15分钟达峰浓度。

2.2 安定直肠用药对脑电活动的影响

用药前大鼠EEG以δ和β为主要节律,注入生理盐水无明显变化,但注入安定5分钟内均有弥漫性β活动增加。BEAM分析见表3。

实验儿童的EEG在用药2～8分钟出现弥漫性β活动增加,10分钟后更明显。用药7～10分钟后,7例中4例的癫痫放电波完全被抑制,另3例减少45～85%;用药后15～50分钟,在癫痫波完全抑制的4例中,有2例重新发放,但至60分钟,癫痫波发放频率仅为12.2±7.1次/分(6～26次/分),仍显著少于用药前($P<0.01$)。余2例观察至120分钟,始终无癫痫波重现。BEAM分析见表2。

2.3 安定直肠用药用实验性惊厥疗效(表4)

结果表明,直肠注入安定能明显降低美解眠诱发的实验性惊厥的严重度及致死率。

2.4 安定直肠给药对局部和全身的影响

与对照组比较,注入安定溶液后,直肠粘膜无明显肉眼和显微镜下改变。15名受试儿童用药前后呼吸、心率及行为均无异常,无肛门直肠区不适,连续3日大便无异常。

3 讨论

安定仍是目前抢救惊厥状态的首选药物。由于其高脂溶性,很易通过血－脑屏障,静脉注射数分钟即可控制惊厥发作。安定还极易通过细胞膜,在直肠内被迅速吸收。本实验分别按3mg/kg、0.5mg/kg剂量经Wistar鼠和儿童直肠注入安定溶液,结果分别在12.5±2.5分钟和18.1±10.0分钟达到高峰血浓度,且8例儿童中5例已于5、15分钟达峰值;用药5分钟后,无论实验动物及儿童EEG和BEAM均显示弥漫性β活动增多,后者为苯二氮䓬类作用于大脑皮质的脑电信号[1,2],一致证实直肠粘膜对安定的迅速吸收过程,与国外报道相同[4～6]。

不少研究提示直肠注入安定溶液具有预防和控制惊厥发作的双重药效,但安定的治疗血浓度尚不明确,且有显著个体差异。在一些小样本研究中,Agurell等[5]推测在150～250μg/L之间;而Dulac等[4]则证实使脑电图中癫痫发放波明显受抑制的安定浓度在58～194ng/ml间。本组8例儿童直肠用药5分钟后,血浓度均在120μg/L以上,其中6例大于150μg/L,均明显高于此治疗血浓度。Millign等[4]则认为安定直肠用药的止惊作用主要取决于在肠内的吸收和向脑内渗透的速度,与药物的绝对浓度无显著关系。本组以脑电图变化为药效指标,癫痫患儿的痫样发放波在5分钟内均受到明显抑制,且能迅速抑制实验性惊厥发作和惊厥死亡,均表明无论在实验动物及儿童,安定都可迅速进入脑内控制惊厥发作。

直肠主要以被动转运吸收药物,吸收面积有限。药物剂型、注入容量及部位对药物吸收速度和程度至关重要[6]。据Van Hoogdalem等[6]介绍,直肠使用多种基质的安定栓剂,其达峰时间在用药后82～480分钟之间,很难用于惊厥抢救。本组动物及临床实验均获满意吸收速度,除因改栓剂为溶液剂型,减少药物在直肠内溶解释放时间外,采用直肠下段给药也具有重要作用。研究证明[2],从直肠下段吸收的药物直接经直肠中下静脉进入体循环,避免了肝脏的"首过清除"作用,是产生快速药效反应的一个重要因素。实验中大鼠安定血

维普资讯 http://www.cqvip.com

浓度明显低于儿童，除对安定的清除率可能存在种属差异外，推测尚与Wistar鼠直肠腔较小，而注入的药物容量相对较大(为人的6倍)，药物不易在肠内保留有关。

有报告[6]，直肠用药后大鼠局部粘膜改变可反应药物对人体直肠粘膜的刺激性。本组按安定儿科推荐剂量在同一大鼠2天内反复4次直肠给药，组织学检查未发现明显病变；受试儿童无呼吸、循环抑制，无肛门区及大便异常，显示按本组剂量直肠使用安定溶液的安全性。仍有人报告[4]，1例3岁有脑发育不全的小头畸形女孩和1例用苯巴比妥治疗的16岁男孩，经直肠使用安定时出现呼吸抑制。

研究表明，直肠注入安定溶液不受注射条件限制，对尽快控制惊厥现场发作，防止缺氧性脑损伤，是一种简便、快速有效而安全的急救用药途径。

参 考 文 献

1.Wandema JW, et al. J Pharmacol Exp Ther, 1991;257:472
2.Franzoni E,et al. Epilepsia, 1983;24:35
3.王 丽，等.药学学报 1993;28:486
4.Graves NM and Kriel RL. Pediatr Neurol, 1987;3:321
5.Augrell S, et al. Epilepsia, 1975;16:277
6.van Hoogdalem EJ,et al. Clin Pharmacokinet, 1991;21:11

(收稿日期 1997－04－15)

The pharmacodynamics of diazepam solution administered rectally for seizure control in rats and children

Jiang Li, et al
Department of Neurology, College of Pediatrics

In order to investigate the practical value of rectal administration of diazepam solution, we studied the blood levels and pharmacodynamics of a single dose of diazepam solution administered rectally to Wistar rats and to children for seizure control. The results showed:(1)Diazepam was absorbed rapidly from the rectum in rats and children. 5 minutes after administration, the blood level of diazepam was over the diazepam therapeutic level necessary for seizure control, tmax was 12.5±2.5 and 18.1±10.0 minutes.(2)5 minutes later, significant β activity was present in the EEG recordings of both the rats and children, indicating that diazepam had an effect on their cortex. The frequency of epileptiform discharges in the EEG of the epileptic patients was obviously reduced. Compared with the control group,the experimental seizures were effectively prevented.(3)There were no visble pathological alterations on rectum.No side effects were found in the rats or children.

Conclusion: Rectal administration of Diazepqm is a safe and effective method for seizure control. It can be used easily and conveniently in cases out of hospital to prevent hypoxemic brain damage due to prolonged seizure.

KEY WORDS Diazepam solution; Rectal administration; Pharmacodynamics; Children Rats