中国药物依赖性杂志(Chin J Drug Depend) 2018,27(1):72 - 77

[动态]

γ - 羟基丁酸的药理学和毒理学: 血检和尿检以及急性中毒和戒断综合征的治疗

译者: 陈文浩[1] 审校: 王 忠[2] 谢 雯[2] 陆 林[1]

[1](北京大学第六医院,北京大学精神卫生研究所,卫生部精神卫生学重点实验室(北京大学) ,国家精神心理疾病临床医学研究中心(北京大学第六医院) ,北京,100191)

[2](安徽医科大学,安徽省精神卫生中心,合肥,230032)

摘要 γ - 羟基丁酸(γ - hydroxybutyrate,GHB) 是一种强效中枢镇静剂,其违法滥用在司法鉴定案件中很常见,γ - 羟基丁酸钠也可作为一种药品在一些国家合法使用,主要用于治疗发作性睡病相关的猝倒症状以及辅助酗酒者的脱毒和戒断治疗。生理状态下,包括大脑在内的多种组织都可以产生微量的 GHB(0.5 - 1.0 mg/L) ,它既是 γ - 氨基丁酸(γ - aminobutyric acid,GABA) 的前体,也是 GABA 代谢产物之一。研究表明,GHB 是一种 GABA 能神经系统中的神经递质和神经调质,它能与 GABA - B 受体亚型结合发挥生理作用。虽然 GHB 被许多国家列为管制药品,但由于用于合成 GHB 的前体物质 γ - 丁内酯(γ - butyrolactone,GBL) 和 1,4 - 丁二醇(1,4 - butanediol,BD) 不属于管制药品,所以其滥用问题依然普遍存在。同时摄入 GBL 和 BD 之后,两者会迅速转化为 GHB,20 - 40 min 后达到血药高峰,随后 GHB 被迅速代谢排出体外,半衰期仅为 30 - 50 min,尿液中仅有 1% - 5% 的 GHB 以原型排出,检测时间窗相对较短(3 - 10 h) ,这就要求司法鉴定时应及时取样。目前还很难对娱乐性使用 GHB 的剂量做出准确评估,一般血浆浓度约 100 mg/L 时即可产生欣快感和脱抑制效应,达到 500 mg/L 时可引起呼吸和循环系统抑制而死亡,目前还没有能有效逆转 GHB 镇静和兴奋作用的解毒剂。针对 GHB 中毒患者,主要采用支持治疗、监测生命体征和保持呼吸道通畅。对于长期规律使用 GHB 的药物依赖患者,不可突然停药,否则会导致戒断综合征。除苯二氮䓬类药物以外,目前还没有其他有效治疗 GHB 戒断症状的药物。

关键词 γ - 羟基丁酸(GHB) ; 药效动力学; 药代动力学; 中毒; 戒断综合征

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.01.014

中图分类号 R969

0 引言

在诸多娱乐性药物滥用中,由于 γ - 羟基丁酸(γ - hydroxybutyrate,GHB) 的易得、价廉以及易与其它镇静药物发生不良反应而导致其滥用问题尤为严重,加上其安全剂量窗很窄导致其滥用的死亡率也较高,因此,娱乐性使用 GHB 导致的急性中毒病例在医院急诊和司法鉴定中很常见。

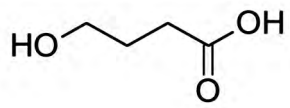
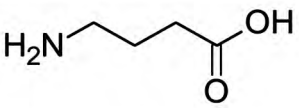
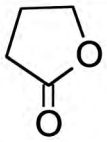
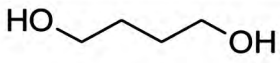
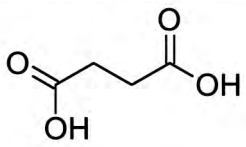
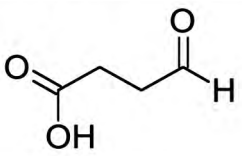
GHB,又称“迷奸水”“G 水”,因可导致药物辅助的性侵犯事件(drug facilitated sexual assault,DFSA) 的发生,在二十世纪九十年代早期就已引起媒体广泛的关注。美国和欧盟分别于 2000 年和 2001 年将 GHB 列为管制药品,这有助于限制 GHB 的滥用,在英国拥有 GHB 也是违法的。然而,由于 γ - 丁内酯(γ - butyrolactone,GBL) 和 1,4 - 丁二醇(1,4 - butanediol,BD) 在工业和化妆品中被广泛使用,所以不易被列为管制药品,它们常被作为 GHB 的替代品,这些前体药物在体内可迅速转化为 GHB,吸收半衰期约为 1 min。

从药理学角度看,GHB 属于中枢镇静剂,其镇静作用主要是通过与抑制性神经递质 γ - 氨基丁酸(γ - aminobutyric acid,GABA) 受体结合而产生的,尤其是 GABA - B 受体复合物。这与其他镇静催眠药物不同,如乙醇、巴比妥类和苯二氮䓬类药物,它们主要与 GABA - A 受体亚型及其氯离子通道结合。

GHB 的钠盐形式也被美国联邦政府列为Ⅲ级管制药品,其专利商品名为 Xyrem©,通用名为羟丁酸钠,Xyrem© 是用于治疗发作性睡病相关猝倒的处方药。发作性睡病是一种以白天过度嗜睡和猝倒为特点的神经系统疾病,猝倒是指由情绪激动或刺激引发的一种短暂肌张力缺失,如大笑等。Xyrem© 用于治疗发作性睡病的剂量为 4.5 g/晚,睡前服用。在一些欧洲国家(如意大利和奥地利) ,羟丁酸钠也被用于酗酒者脱毒和戒断的支持治疗,商品名为 Alcover©,每天服用四次,可有效降低渴求和复饮率。

表1 中列出了 GHB 及其相关化合物(包括其前体物质 GBL 和 BD) 、GABA 及其代谢物的化学结构。GHB 又名 4 – 羟基丁酸,短链羧酸 4 号碳原子上存在一个羟基,使得同一分子内的醇(– OH) 和羧酸(– COOH) 基团可环化成相应的内酯(γ – 丁内酯) ,气相色谱(GC) 联合火焰离子化检测器(FID) (GC – FID) 分析血液和尿液中的 GHB 就是利用这一分子内酯化原理。与 GHB 相比,GBL 衍生物具有更好的溶剂萃取和色谱性能。

表 1　GHB 及其相关低分子化合物的化学结构

	
γ-羟基丁酸（GHB）	γ-氨基丁酸（GABA）
	
γ-丁内酯（GBL）	1,4-丁二醇（BD）
	
琥珀酸	琥珀酸半醛（SSA）

临床毒理学家主要关注的是 GHB 滥用引起的急性中毒及其最佳的管理和治疗方案,然而目前还没有任何解毒剂可以有效逆转 GHB 过量引起的镇静作用。娱乐性使用该药物常常会引起药物过量,表现为用药后意识水平突然下降,这往往需要急诊处理,但由于缺乏有效解毒剂,目前治疗基本上只是支持性的。

定量分析血液和其它体液中的 GHB 含量相对比较简单,但在解释检测结果时需要谨慎,因为机体也会内源性产生少量 GHB,目前还难以区分检测结果是内源性产生的还是外源性摄入的。同时血液和尿液中 GHB 的浓度在样本储存过程中似乎也会增加,这就需要使用切实的标准来区分外源性摄入、内源性合成以及采样后增加。

解释来自尸检样本的 GHB 浓度时更为棘手,因为即使在死亡之前没有使用 GHB 时,血液和尿液中的 GHB 浓度也较其他组织更高。检测结果很大程度上取决于死亡时间、创伤大小、是否添加氟离子作为酶抑制剂和防腐剂以及样本取材等因素。因此,在尸检毒理学中需要采用更高的标准,以免误检。

本文主要关注 GHB 的药理毒理学,尤其是 GHB 在体内的分布和代谢,包括药代动力学和药效动力学两个方面,并且综述了 GHB 过量使用导致急性中毒的临床表现以及戒断综合征的诊断和治疗。

1 GHB 的历史和流行趋势

人们对 GHB 的研究始于 20 世纪 60 年代,当时因研究氯丙嗪而著名的法国医生 Henri Laborit 博士(1914 – 1995 年) 对 GHB 生理作用研究很感兴趣,他注意到 GHB 是 GABA 的结构类似物,但与 GABA 不同,它是口服制剂并能通过血脑屏障,因此他想知道这是否可能提供一种间接途径增加大脑中的 GABA 水平。

Laborit 的实验表明,GHB 是一种有效的药物,高剂量 GHB 可导致深度镇静和催眠作用,加上其对心血管和呼吸抑制作用非常弱,对肝脏和肾脏功能没有损害作用,这引起了人们对使用 GHB 作为静脉麻醉剂的兴趣。然而,GHB 的临床试验结果令人大失所望,因为该药的镇痛作用较弱,难以判断和控制合适剂量,用药后有些患者出现呕吐、惊厥等副作用,因此在麻醉学领域放弃将 GHB 作为麻醉剂。

到 20 世纪 70 年代至 80 年代,GHB 作为一种

中国药物依赖性杂志(Chin J Drug Depend) 2018,27(1):72 – 77

膳食补充剂开始流行起来,并且可以在健康食品商店购买,受到减肥者和健身者的欢迎,他们相信这可以帮助他们燃烧脂肪、增加肌肉,同时促进生长激素的产生。之后 GHB 的滥用扩散到其他社会群体,并开始有报道其被用于犯罪活动,许多人因过量使用而被紧急救治。

与许多其他滥用药物相比,目前关于 GHB(包括 GHB 类似物) 在一般人群中使用和流行的趋势信息是非常有限的。根据欧洲毒品与药物成瘾监测中心最近的报告,在大多数欧洲国家,GHB 滥用的流行率相当低,但在部分地区和人群中 GHB 的流行率较高,如伦敦地区和经常参加狂欢派对和同性恋夜总会的人群。根据独立药物监测单位 2003 年对英国 GHB 滥用情况调查显示,1994 年到 2002 年 GHB 的滥用达到高峰,而 1994 年以前只有散在的使用。

GHB 的使用者非常年轻,很多人在 15 – 22 岁即开始使用,其他年龄段的人群也有使用,主要取决于他们之前的药物滥用史、同伴群体影响以及经济状况。美国国家药物滥用研究所发起一项涉及 50 个州的药物滥用情况问卷调查,在其发布的 2013 年“监测未来”报告中,GHB、氯胺酮和罗眠乐被认为是“俱乐部毒品”,GHB 的年流行率为 1%。

2 分析方法

最近一篇综述详细介绍了目前可用于筛查和定量分析生物样本中 GHB 的方法,作者记录了各种用于检测尿液和血液以及其他替代样本中 GHB 的分析方法,这些替代样本包括唾液、玻璃体液、血迹和发丝。

为了达到司法鉴定的目的,推荐的分析方法包括 GC – FID 或者 GC 联合效果更好的质谱检测器(MS) (GC – MS) 。此外,液相色谱 – 质谱法(LC – MS) 也可用于分析 GHB,并且该技术也将越来越多地用于法医实验室。

目前推荐用于司法鉴定目的的分析“金标准”包括 GC – MS 或 LC – MS 或混合技术 GC – MS/MS 或 LC – MS/MS,这些方法是高度敏感和特异的。高分辨率 GC – MS 或 LC – MS/MS 以及液相色谱飞行时间质谱(LC – TOF – MS) 和精确质量鉴定已成为全球临床和法医实验室的标准分析技术,这些技术对用于毒理学标本中的合法和非法药物快速筛查和确认分析是非常有用的。

目前同步分析血浆和尿液中的毒性乙二醇和 GHB 的方法也已被批准使用,这种在单次试验中能筛查多种毒性物质在临床毒理学和急救医学中特别实用。而且已有另一项研究描述了一种通过高灵敏度和高特异性的 UPLC – MS – MS 方法,可在同一样品中检测出 GHB、GBL、BHB、BD 以及普瑞匹林。

分析生物体液中 GHB 含量还有很多更简单、经济的酶学方法,例如 GHB 脱氢酶及其辅因子 NAD^+ 的氧化还原法,NAD^+ 被还原成 NADH,而 NADH 则可通过 340 nm 波长的紫外光谱进行定量分析。将 Thermo Scientific MGC – 240 自动分析仪与相应的光度测定程序组合使用,可快速检测血液、玻璃体液和尿液中 GHB 的含量。开发者将这一新方法与 GC – MS 方法进行了对比,结果发现两种方法的检测结果具有很好的相关性,因此,他们建议可通过酶学方法进行初筛,然后通过 LC – MS 或 GC – MS 对初筛的阳性结果进行验证。

3 GHB 的药效动力学

图 1 显示了 GHB 的内源性及外源性生物合成与代谢过程。GHB 能够干扰 GABA 能神经元的传递,且被认为是 GABA – B 受体的激动剂,释放 GABA 的神经元大多位于海马、皮层和杏仁核,而 GHB 受体也位于这些脑区的突触前和突触后神经元中,并对 G 蛋白偶联受体具有高度亲和力。大多数中枢抑制剂(如乙醇、苯二氮䓬类药物) 主要通过与 GABA – A 受体复合物结合而发挥作用,而 GHB 则通过与 GABA – B 受体复合物结合发挥其主要作用。

GHB 对行为表现的影响存在剂量依赖性,用药后 15 – 30 min 即可起效,持续 1 – 6 h,GHB 的剂量效应曲线相当陡峭,这意味着小幅增加剂量即可导致较大幅度地增加行为效应和毒性。为了达到娱乐的目的,使用 1 – 2 g 的 GHB 即可产生欣快感和舒适感,但大剂量使用后易产生催眠效果,当血液浓度超过 100 mg/L 时,语言和运动功能将明显受损。此外,给药途径以及是否合并使用其他药物等因素均可影响 GHB 的作用。GHB 的安全剂量和致死剂量相差不大,血药浓度为 80 – 100 mg/L 时即可引起昏迷,血药浓度达 300 – 500 mg/L 时即可因呼吸抑制和循环衰竭而死亡。

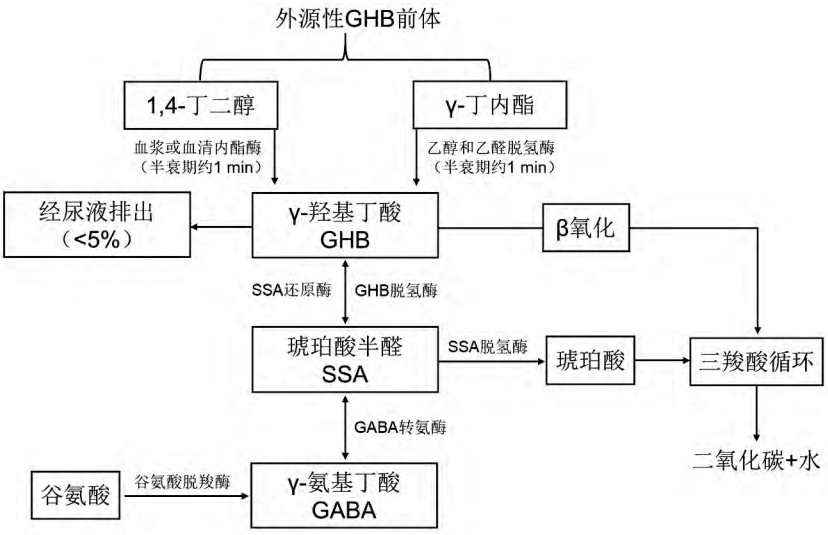


图1 GHB及其前体GBL和BD之间的代谢相互关系以及抑制性神经递质GABA的生物合成和降解

4 GHB的药代动力学

目前关于GHB在体内分布和代谢的研究较多,给药剂量范围为12.5-50 mg/kg。总的来说,关于GHB药代动力学研究的结果基本是一致的,即GHB可通过肠道迅速吸收,并且被迅速清除,半衰期为30-50 min,这意味着在服药后150-250 min(5个半衰期),血浆中GHB的浓度几乎检测不到,因此该药被描述为"快进快出",并且长期使用GHB后无药物蓄积现象。

GABA的药代动力学可能存在剂量依赖性,当大剂量使用GHB后,肝酶处于饱和状态,血浆中的药物浓度迅速升高,此时零级动力学是描述血药浓度-时间曲线下降阶段最好的模型。而当小剂量娱乐性使用且血浆峰浓度低于100 mg/L时,一级动力学是用于描述血药浓度-时间曲线吸收后阶段最合适的模型。

4.1 吸收

GHB具有分子量小、高度溶于水以及不与血浆蛋白结合等特点,使其能快速被肠道吸收,服药后20-40 min即可达血药高峰,然而,一些研究发现GHB口服生物利用率相当低,约为25%-40%,且餐后服药会影响该药的口服生物利用率。

4.2 分布

由于GHB极少与血浆蛋白结合,所以其在体液和组织中的分布取决于水在全身的分布情况。多项研究表明,GHB在健康受试者中的分布体积为0.19-0.33 L/kg,在发作性睡病或肝衰竭患者中的分布体积与健康对照相差不大(0.23-0.32 L/kg)。

GHB从血液到组织的分布速度和范围也取决于水含量和血流量/组织质量比率,由于GHB分布在全身水分中,这使得女性的分布体积可能小于男性,但尚未得到实验验证。此外,由于老年人和肥胖者每千克体重的水分较少,所以他们的GHB分布体积应该较低。

4.3 代谢

大部分GHB(95%-98%)通过一系列酶途径进行肝代谢(如图1所示),其代谢的主要途径是通过GHB脱氢酶氧化生成琥珀酸半醛,然后进一步被氧化生成琥珀酸,最终通过三羧酸循环生成终产物二氧化碳和水。

GHB的生物合成和代谢也与GABA代谢密切相关,因其被认为是GABA的代谢物和前体,谷氨酸通过血脑屏障并脱羧生成GABA,而GABA可通过氨基转移酶代谢生成琥珀酸半醛,后者可被氧化成琥珀酸或被还原成GHB。

4.4 排泄

多项研究表明,约有2%-5%的GHB以原型从尿液中排出,而且检测时间窗相当短,这就要求在司法鉴定中取样迅速,以便能最大限度地确认是否外源性摄入GHB。如果DFSA或其他犯罪发生超过10-12 h,那么找到摄入GHB证据的可能性就微乎其微了。

5 GHB急性中毒

5.1 临床表现

GHB中毒的临床表现取决于用药剂量、给药途径和个体对镇静药物的耐受性,在表2中列出了与急性GHB中毒相关的典型症状和体征,而且这些症状和体征是非特异性的,可能与酒精中毒或摄入其他镇静催眠药物的表现类似,如巴比妥类或苯二氮䓬类药物,所以目前治疗GHB中毒依然一个医学挑战。

中国药物依赖性杂志(Chin J Drug Depend) 2018,27(1):72 – 77

表 2 急性 GHB 中毒和过量导致的相关神经系统症状

发生频率	GHB 口服用药后中毒的临床表现
非常常见	轻松感、脱抑制、醉酒感、共济失调、定向障碍、头晕、欣快感、意识错乱、幻觉、嗜睡、言语不清、恶心、瞳孔缩小、体温下降
常见	发音困难、意识错乱、头痛、共济失调、欣快感、健忘、肌张力减退、反射减退、震颤、肌阵挛、水平和垂直凝视眼球震颤
不常见	磨牙、眩晕、性兴奋增加、妄想、锥体外系反应、肌张力障碍、手足徐动症姿势、瞳孔扩大

对 88 例接受住院治疗的 GHB 中毒患者进行病程分析,结果发现多达 67% 的患者合并摄入了其他药物,主要是酒精(39%) 和安非他明(28%) ; 对其中的 53 名患者进行了格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale,GCS) ,结果发现 GCS 均低于 9 分,而且大部分患者入院后 5 h 内意识自发恢复。

GHB 中毒的典型体征和症状有呕吐、共济失调、咽反射消失、呼吸抑制、昏迷和意识状态突然改变,很多患者需要气管插管,恢复意识后易出现激越,常常需要约束性保护措施,绝大多数患者在入院后 6 h 内即可恢复警觉性。GCS 少于或等于 8 分的 GHB 急性中毒患者最常见的临床表现是心动过缓和低血压,其他临床表现主要为服药后 15 – 30 min 内出现的低体温、呼吸性酸中毒、心动过速和高血压。

GHB 中毒症状在服药后 15 – 50 min 内即可出现,患者表现出轻度的脱抑制和欣快感,胃肠道症状包括呕吐、腹痛和唾液过多(流涎) 。尽管 GHB 急性中毒患者可能需要治疗,但是因为 GHB 血浆清除半衰期较短,所以患者常常可以快速康复。

5.2 治疗

临床治疗 GHB/GBL/BD 中毒的方法基本上都是支持性的,由于患者常出现呕吐,所以需要监测生命体征、确保呼吸道通畅。医生也应特别注意患者的心血管和呼吸系统症状,如果是昏迷的患者,则应考虑在发病开始的几个小时内进行气管插管。根据不同的研究,GHB 中毒患者的气管插管率从 10% 到 57% 不等,而气管插管的平均持续时间为 80 – 210 min。

虽然心动过缓可以通过给予阿托品来治疗,但是 GHB 中毒导致的心血管症状通常不需要侵入性治疗。心电图异常不是 GHB 中毒的典型表现,如果确实出现心电图异常,应考虑是由于合并吸食其他药物引起的。

表 3 列出了可能逆转 GHB 中毒和镇静作用的药物类型,可用于急诊科患者和各种动物模型。研究表明,毒扁豆碱可以逆转 GHB 诱导的意识改变,但其疗效目前仍存在争议。不管是阿片类拮抗剂纳洛酮,还是选择性苯二氮䓬类受体拮抗剂氟马西尼,都不能有效逆转 GHB 的镇静作用。一种新型 GABA – B 受体拮抗剂被用于动物研究,以降低由大剂量 GHB 引起的小鼠死亡,但似乎没有任何效果。总之,迄今为止还没有任何有效的解毒剂来治疗严重的 GHB 中毒患者。

表 3 用于治疗和逆转急性 GHB 中毒的药物

药物(在美国的商品名)	药物类型	局限性/评论
苯妥英(Dilantin©)	抗惊厥药/抗癫痫药	对 GHB 引起的昏迷没有明显的疗效
苯巴比妥(Luminal©)		
氯硝西泮(Klonopin©)	GABA – A 受体激动剂	对 GHB 戒断综合征的治疗有效
地西泮(Valium©)		
劳拉西泮(Ativan©)		
氟马西尼(Anexate©)	GABA – A 受体拮抗剂	对中枢抑制无效
纳洛酮(Narcan©)	特异性 μ 阿片受体拮抗剂	对 GHB 导致的呼吸抑制无效
毒扁豆碱(Antilirium©)	胆碱酯酶抑制剂,可逆转抗胆碱能药物的作用	疗效一般,在 GHB 过量后使用可能会引起癫痫发作或心律失常

6 GHB 戒断综合征

6.1 临床表现

GHB 和 GBL 的急性药理作用持续时间相对较短,因为母体药物可被快速清除,并且不产生任何具有活性的代谢产物。在长期规律使用 GHB 之后,如果突然停药,一般会在停药后 1 – 6 h 内出现 GHB 戒断症状和体征。值得注意的是,GHB 戒断症状的持续时间较长,可达 14 d 或更久,经过脱毒治疗后,部分患者仍可持续存在焦虑、抑郁、认知功能障碍和失眠。

表 4 列出了最常见的轻度、中度和重度 GHB 戒断症状,最常见的症状包括焦虑、失眠、震颤、心动过速、意识错乱、偏执、激越、谵妄和幻觉,不常见症状包括发

热、疲劳、出汗、心律失常和瘙痒,此外还有定向障碍和高血压,所有这些症状的平均持续时间为3-21 d。

表4 GHB戒断综合征的典型症状

严重程度	GHB戒断综合征的典型表现
轻度	焦虑、激越、出汗、坐立不安、失眠、轻度高血压
中度	震颤、心动过速、恶心、呕吐、腹绞痛、腹泻
重度	心动过速、幻觉、妄想和偏执、谵妄、高血压、横纹肌溶解症、癫痫发作

GHB戒断症状一般出现于最后一次用药后24 h内,首发症状一般表现为紧张、焦虑、睡眠障碍和呕吐,戒断症状在随后的5 d内发生变化,表现为焦虑、谵妄、意识错乱、失眠和幻视;戒断一周后只出现偶发症状,包括焦虑、意识错乱、失眠和幻视。

6.2 治疗

由于GHB戒断患者类似于酒精戒断一样,可能会出现危及生命的癫痫发作,所以需要对其进行医疗干预和适当的住院治疗,然而目前还没有循证医学证据支持的治疗方案。

目前治疗GHB戒断综合征最好的方法是根据戒断症状的严重程度,给予高剂量的苯二氮䓬类药物1-7 d,如地西泮、劳拉西泮等。当单独使用苯二氮䓬类药物无效时,可以联合用药,包括抗惊厥药巴比妥类药物或者新一代GABA-B受体激动剂巴氯芬,甚至抗精神病药物(如奥氮平)。

McDonough等建议制定戒断综合征治疗方案应取决于GHB滥用的持续时间和每天服用的药物剂量,对于每天服用三次或三次以上GHB或24 h GHB摄入总量超过30 g的GHB成瘾患者,建议每日服用地西泮80-150 mg,服用7 d。如果患者出现谵妄,应该增加地西泮的剂量;如果症状持续超过24 h,则可考虑给予戊巴比妥治疗。在不太严重的情况下(每天使用GHB小于3次,或者24 h GHB摄入总量小于30 g),应给予较低剂量的地西泮(20-40 mg),共使用7 d。

7 结论

急性GHB中毒的治疗仍然是一个医学难题,因为GHB中毒症状是非特异的,并且可能会与其他中枢镇静剂中毒相混淆,如酒精和/或苯二氮䓬类药物。GHB中毒的临床特征类似于酒精过量一样,因摄入剂量不同而表现各异,如兴奋、激越、嗜睡和意识消失等。经常有报道大剂量使用GHB后,出现心血管功能紊乱包括心动过缓和低血压,甚至呼吸衰竭和循环衰竭。GHB中毒的治疗方法基本上都是支持性的,包括监测生命体征,并防止意识不清或昏迷患者呕吐时胃内容物的误吸。

一些急诊科医师提倡对昏迷患者进行气管内插管,以防止误吸和胃胀气。但使用活性炭或洗胃作用不大,因为GHB口服后能被迅速吸收,此外,中毒症状大多都在药物被完全吸收并分布至体液后出现的,而且洗胃本身可能诱发呕吐,增加吸入性肺炎的发生风险。与其他毒物如甲醇和乙二醇相比,GHB能被快速清除,这意味着如血液透析等侵入性的治疗手段几乎是无效的。虽然目前还没有标准的GHB戒毒方案,但最常用的治疗方法是在入院后最初几天给予高剂量的苯二氮䓬类药物(如劳拉西泮或地西泮),根据患者的疗效,酌情给予巴比妥类或抗精神病药物治疗。

GHB是一种内源性物质,在从未使用过GHB或其类似物的健康个体血液和尿液中含量较低,在静脉血中几乎检测不到(低于0.5 mg/L),在尿液中所谓的"正常"GHB浓度通常低于2 mg/L,但尿中偶尔有较高浓度报道(低于5 mg/L),这很大程度上取决于样品储存的温度和持续时间以及是否添加氟化物防腐剂。当处理尸检样本时,GHB的体外生成更是一个问题,这就要求采用保守的界限值去确定死者生前是否使用过非法药物(如GHB)。

通常活体受试者的GHB血液临界浓度为3-5 mg/L,尿液浓度为5-10 mg/L,超过此标准则被界定为外源性摄入GHB。而对于尸检标本,GHB股骨血和膀胱尿液的临界浓度均为30 mg/L。此外,还需要考虑包括死亡时间、死亡地点、身体状况、创伤程度、腐烂情况和死者年龄、性别、职业以及既往病史在内的所有情况。为了提高样本中GHB的稳定性,可将样本添加酶抑制剂氟化钠(1%-2%)并冷冻保存。

虽然较新的"俱乐部药物"或"合法的娱乐性药物"如香料(合成大麻素)和浴盐(合成卡托酮)也引起了新闻媒体和许多医学和法医文献的关注,但是GHB及其类似物的滥用依然是一个严重的公共卫生问题,因为毒驾和药物中毒死亡的案例中经常涉及到GHB及其类似物,而且法医从业人员更应意识到解释GHB浓度并区分GHB死后合成与生前摄入的困难和关键所在。

8 参考文献(略)

(本文翻译自:Busardò FP, Jones AW. GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome Ⅱ. Curr Neuropharmacol, 2015, 13(1):47-70.)

收稿日期:2017-11-30
修回日期:2017-12-20