

地芬尼多致死一例及其体内代谢物的分析

王声祥, 盛 开, 刘俊亭

(中国医科大学药学院, 辽宁 沈阳 110001)

The Analysis of a Death Case Caused by Overdosage of Diphenidol and Its Metabolites

WANG Sheng-xiang, SHENG Kai, LIU Jun-ting

(College of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: GC/MS method was adopted to rapidly determine diphenidol in the blood of dead patients sicken by poisoning, whose blood concentration was $13.28 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. The retention time of diphenidol is 13.417 min and the mass fragment ions of diphenidol that can be seen in mass spectrum are m/z 127, m/z 98, and m/z 77. In addition, we also found benzophenone and benzhydrol, which are metabolites of diphenidol. The above data can provide useful information for relevant research of diphenidol.

Key words: diphenidol; blood level; metabolites; GC/MS

中图分类号: O 657.63 文献标识码: A 文章编号: 1004-2997 (2009) 增刊-0122-02

盐酸地芬尼多又名眩晕停, 作为一种止吐药物用于治疗各种原因引起的眩晕症、晕车晕船等。超剂量服用地芬尼多会产生毒性症状^[1], 包括面部潮红、心动过速、坐立不安、癫痫发作、呼吸困难、困倦、瞳孔散大、昏迷和发烧等。重度中毒时须采用血液透析, 有文献^[2]曾报道地芬尼多超剂量致小儿中毒。我们在工作中发现一例过量服用此药致死的案例。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

GC/MS QP2010: 日本岛津公司产品; 离心机; 挥发浓缩装置。乙酸乙酯, 盐酸试液 ($0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 碳酸铵, SKF₅₂₅, 地芬尼多标准品。

1.2 样品处理

取死者 0.5 mL 心血、0.5 mL 尿液、0.5 g 胃内容物、0.5 g 肝组织, 分别加 5.0 μL SKF₅₂₅、2.0 mL 盐酸 ($0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、0.5 g 碳酸铵、2.0 mL 乙酸乙酯, 用漩涡混合器混匀后, 置离心机中离心 10 min。取上清液置玻璃小管中用氮气吹至约 5.0 μL , 取 1.0 μL 进行 GC/MS 分析。

1.3 分析条件

色谱条件: Rtx-5MS 毛细管柱 ($10 \text{ m} \times 0.18 \text{ mm} \times 0.2 \mu\text{m}$); 质谱条件: 离子源温度 200 $^{\circ}\text{C}$, 不分流模式, EI (70 eV) 电离方式。

作者简介: 王声祥 (1985~), 男, 硕士研究生, 从事药物毒物分析研究工作。

通信作者: 刘俊亭, 男, 教授。E-mail: liujunting8@163.com

2 结果与讨论

采用 GC/MS 对送检的 4 种检材（心血、尿液、胃内容物、肝组织）进行定性定量分析，结果地芬尼多的含量分别为 $13.28 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $3.58 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $724.63 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $185.09 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，保留时间 13.417 min，其特征离子为 m/z 127、 m/z 98、和 m/z 77，示于图 1。

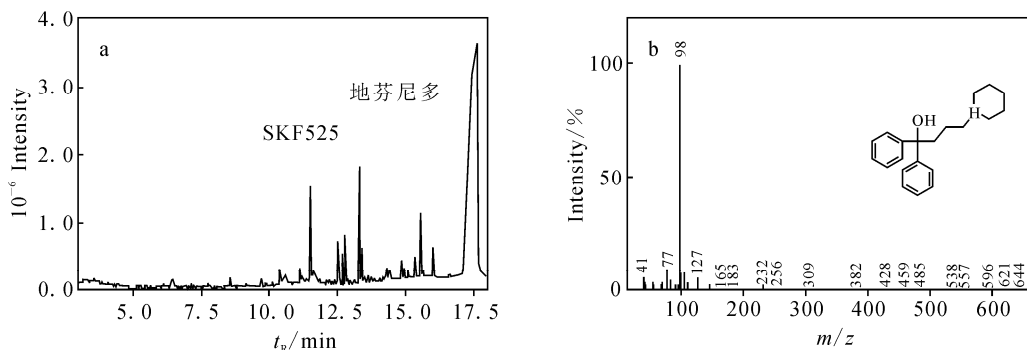


图 1 死者心血中地芬尼多总离子流色谱图 (a) 及地芬尼多质谱图 (b)

除了地芬尼多，还发现了二苯甲酮、二苯甲醇，示于图 2，其中胃内容物和尿液中两者含量较高，肝组织和血液中两者含量较低。因此推测尿液、肝组织和血液中的二苯甲酮、二苯甲醇可能为地芬尼多的体内代谢物。二苯甲醇为地芬尼多结构式中丁醇基 C_1 、 C_2 键断裂产生；二苯甲酮为二苯甲醇在体内氧化产生。同样，在地芬尼多对照品中没有发现这两种物质，说明它们并非在 GC/MS 高温条件下裂解生成。并且二苯甲酮、二苯甲醇也不是地芬尼多合成过程中的杂质，本品主要杂质为 1,1-二苯基-4-哌啶-1-丁烯的衍生物，是在地芬尼多合成过程中叔丁醇基脱水而形成的^[3]。至于胃内容物中存在的二苯甲酮和二苯甲醇是否与地芬尼多代谢有关，还需要进一步研究。

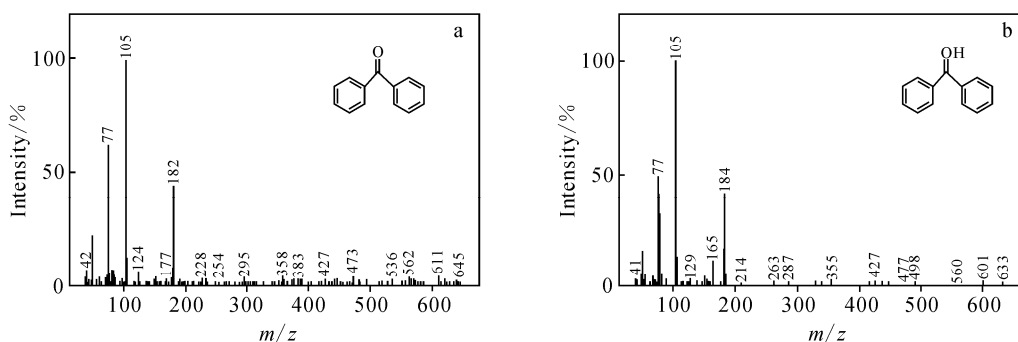


图 2 二苯甲酮 (a) 和二苯甲醇 (b) 质谱图

3 结论

应用 GC/MS 法对中毒死亡患者血液中地芬尼多快速定性及定量，其中血中地芬尼多浓度为 $13.28 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，保留时间为 13.417 min，质谱图中可见地芬尼多的特征离子是 m/z 127、 m/z 98、 m/z 77。此外还发现地芬尼多体内代谢物二苯甲酮和二苯甲醇，为地芬尼多的相关研究提供有用信息。

参考文献:

- [1] YANG C C, DENG J F. Clinical experience in acute overdose of diphenidol[J]. J Toxiol Clin Toxicol, 1998, 36(1/2): 33-39.
- [2] 李福琴,王 旭. 地芬尼多超剂量致小儿中毒及救治[J]. 药物不良反应杂志, 2002, 4(5): 320.
- [3] 郑 虎. 药物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 5: 170.