

美沙酮治疗致死鉴定 1 例

张依平 刘顺利 郭石磊 郭泽 随钰梵

河南峰创检测技术有限公司 河南 郑州 450000

【摘要】：背景美沙酮作为阿片类药物依赖戒毒治疗中最常见的干预方式，其安全风险不可忽视，一方面其药物代谢具有较大的个体差异，这种差异影响药物效果以及药物毒性；另一方面美沙酮有一定的中枢神经系统抑制作用，在特定情况下可能会引起严重呼吸抑制，从而诱发中毒甚至死亡。目的通过对美沙酮相关死亡个案进行定量分析，探索相关案例中造成死亡的原因。方法：采用内标定量的方法检测死者生物样本（血液和肝脏）中美沙酮及其代谢物含量。结论美沙酮治疗导致死亡主要与药物剂量过高及患者个体因素有关。针对这样的情况，应建立包含整个治疗阶段全程跟踪监测的全过程管理模式，包括个体化给药，加强药物浓度监测，对重点人群进行监测等；未来需要长期完善和改善治疗方式，提高临床管理水平，确保戒毒治疗的安全性和有效性。

【关键词】：美沙酮；定量分析；个体化给药；用药安全

DOI:10.12417/2705-098X.26.12.087

1 案情和方法

1.1 案情

患者男性，26岁，某日凌晨3点在公寓被发现死亡（具体的死亡时间不详）。据调查，该男为海洛因依赖者，在过去5年间断续接受美沙酮替代治疗，死亡前刚结束半个月的强制戒毒。据家属所述，死亡前日下午该男在美沙酮门诊服用了80 mL（1 mg/mL）美沙酮，分两次给药，具体服药时间、剂量不详。既往使用美沙酮剂量情况不详，此次服药前后至死亡前未调查到生前饮酒行为。

1.2 方法

1.2.1 仪器和试剂

安捷伦 LC-MS/MS 三重四级液质联用仪 Agilent 1290-G6470、移液器、离心机、电子天平等。

色谱级甲酸、色谱级乙腈、色谱级乙酸乙酯、pH9.2 硼砂缓冲液。美沙酮、EDDP、美沙酮-D3（M-008-1mL）标准品，均购自上海原思标物科技有限公司；实验用水为去离子水。实验前需完成仪器的全面质量控制：①使用 Agilent 调谐液对 LC-MS/MS 进行质谱参数校准，将毛细管电压设为 3400V，喷嘴电压 500V，干燥气温度 320°C，气流量 11L/min，确保离子源稳定性；②采用标准品混合溶液对质量轴进行校准，质量偏差控制在±0.03Da 以内；③所有试剂需进行杂质验证：色谱级乙腈、乙酸乙酯经气相色谱检测，杂质峰面积占比均≤0.05%；标准品经高效液相色谱法验证，美沙酮、EDDP、美沙酮-D3 纯度均≥99.6%，符合法医毒物检测的质量要求。

1.2.2 LC-MS/MS 条件

液相柱：Agilent C18（50mm×3.0mm×1.8μm）；流动相：0.1%甲酸水溶液(A)和乙腈（B）；流速：0.3mL/min 进样量：1μL；离子源：电喷雾电离-正离子模式（ESI）；检测方式：多反应监测（MRM）；碰撞气（CAD）：高纯氮气、气帘气（CUR）：高纯氮气、雾化气（GS1）：高纯氮气，使用前调

节气流量以使质谱灵敏度达到检测要求。梯度洗脱程序具体设置为：0~1.0min，90%A（0.1%甲酸水溶液）+10%B（乙腈）；1.0~3.0min，线性渐变至 20%A+80%B；3.0~5.0min，维持 20%A+80%B；5.0~5.1min，快速恢复至 90%A+10%B；5.1~6.0min，维持初始比例平衡色谱柱。柱温设定为 35°C，该程序可实现美沙酮、EDDP 与内标物的基线分离，分离度均≥1.5，且总分析时间仅 6min，兼顾了检测效率与分离效果，适用于批量生物样本的快速检测。

1.2.3 样品前处理

血液：取 0.5mL 样品置于离心管内，加入内标美沙酮-D3100ng（1μg/mL），乙酸乙酯 5mL，用涡旋混合器振荡提取，离心机 8000r/min 离心 5min，取上层清液至尖底试管中；具塞离心管中再加入硼砂缓冲液 2mL，乙酸乙酯 5mL，震荡提取后离心 5min，取上清液合并于尖底离心管中，浓缩至干，残留物用 0.5mL 乙腈水（1+9）溶解，标记为 1 号样品，供仪器上机。

肝脏：取 1.00g 样品置于离心管内，加入内标美沙酮-D3100ng（1μg/mL），乙酸乙酯 5mL，用涡旋混合器振荡提取，离心机 8000r/min 离心 5min，取上层清液至尖底试管中；具塞离心管中再加入硼砂缓冲液 2mL，乙酸乙酯 5mL，震荡提取后离心 5min，取上清液合并于尖底离心管中，浓缩至近干，加入 2mL 乙腈，震荡溶解，加入 2mL 乙腈饱和过的正己烷，震荡去油，吸取乙腈层，浓缩至近干，用 0.5mL 乙腈水（1+9）溶解，标记为 2 号样品，供仪器上机。

空白添加：分别添加 1ng、5ng 美沙酮及其代谢物 EDDP 混合标准工作液，依据上述前处理方法处理。

2 结果

根据上述方法进行分析检测，1 号样品在 2.389min 观察到 EDDP 的峰，在 2.436min 观察到美沙酮的峰，同时未观测到其他物质的峰；2 号样品在 2.389min 观察到 EDDP 的峰，在

2.436min 观察到美沙酮的峰,同时未观测到其他物质的峰。在上述优化条件下,美沙酮的检测限(LOD)为0.5 ng/mL,定量限(LOQ)为1.0 ng/mL。

通过连续6次重复性测定,样品中美沙酮质量浓度RSD为0.3%(n=6),EDDP质量浓度RSD为0.4%(n=6),故该方法的重复性良好;与已知浓度的标准样品测定结果相比较,测定结果的回收率在95%±3%之间,说明此方法具有较好的准确度。

空白添加实验的细化数据显示:在1ng添加水平下,美沙酮平均回收率94.3%,RSD为0.2%;EDDP平均回收率95.2%,RSD为0.3%。在5ng添加水平下,美沙酮平均回收率96.1%,RSD为0.1%;EDDP平均回收率95.7%,RSD为0.2%。此外,对肝脏样本的均匀性验证显示:取同一份肝脏样本的3个不同部位检测,美沙酮浓度RSD为0.5%,EDDP浓度RSD为0.6%,说明样本均匀性良好,检测结果具有代表性。

3 讨论

美沙酮(又名美散痛)是一种阿片受体激动剂,美沙酮盐酸盐为白色结晶粉末,无臭、味苦、可溶于水,常见剂型包括片剂、针剂和橙色糖浆,属于国家管制的麻醉药品^[1]。美沙酮于1963年始用于戒毒治疗,现已成为全球范围内阿片类毒品戒毒治疗的首选药物。在药理层面,美沙酮主要作用为中枢抑制效应,包括镇痛、镇静与呼吸抑制等作用^[2]。与海洛因相比,美沙酮的脂溶性更低,透过血脑屏障的速度更慢,因此镇痛作用持续时间更长,戒断症状发作更平缓,但也导致其呼吸抑制作用具有延迟性,部分患者服药后6-8小时才出现严重呼吸减慢,这一特点容易被临床忽视,进而错过最佳干预时机。此外,美沙酮对 μ -阿片受体的亲和力较强,长期使用后受体脱敏速度较慢,患者易出现药物依赖累积。我国《阿片类药物依赖美沙酮维持治疗工作规范(2018版)》明确要求,美沙酮初始给药剂量需根据患者成瘾程度、既往用药史设定,一般为10~30mg/d,后续调整幅度不得超过10mg/d,且每次调整需观察48h以上。但临床实践中,约21%的门诊存在剂量调整间隔不足、未结合患者症状评估的情况,部分患者因初始剂量过高出现急性中毒症状。此外,美沙酮门诊的药物浓度监测覆盖率远低于欧美国家的平均水平,这也是导致致死事件发生的重要原因之一。

药代动力学特征显示,美沙酮口服吸收较为完全,生物利

用率约为90%。给药后约2小时血药浓度达峰值,4~10天达稳态血浓度,药效可维持24~36小时。美沙酮治疗血药浓度为0.148~0.186 mg/L,中毒与致死血药浓度分别为2 mg/L与4 mg/L^[3]。用药过量可导致进行性昏迷,并引发右束支传导阻滞、心动过速或低血压。美国FDA已收到多例美沙酮致呼吸减慢、暂停、心律异常等致死性不良反应的报告^[4]。本例中,该男子血液中检出美沙酮,质量浓度为0.438mg/L,在致死血质量浓度(0.114~1.939 mg/L^[5-6])范围内。

研究表明,美沙酮血药浓度与中毒严重程度成正相关^[7]。美沙酮浓度越高,其表现出的中毒症状越严重。然而,由于个体差异,相同血药浓度美沙酮在不同患者中可能呈现不同的临床表现^[8]。因此,在临床实践中,不能仅依赖血药浓度(血液浓度监测只是判定生命危险的参考因素),必须结合患者病史、用药背景及个体差异进行综合评估。基因多态性是美沙酮代谢个体差异的核心驱动因素:CYP2B6基因型患者的代谢酶活性仅为野生型的30%~35%,美沙酮血药浓度可升高6~11倍;CYP3A4B基因型患者的代谢酶活性较野生型升高25%~30%,美沙酮血药浓度降低约32%。此外,OPRM1 A118G突变型患者的阿片受体对美沙酮的亲和力提升40%~50%,相同剂量下更容易出现呼吸抑制、嗜睡等症状。

美沙酮虽是戒毒治疗的有效药物^[9],但在临床应用中依然潜藏显著的滥用风险与严重不良反应,为识别及有效控制和降低风险,用药过程必须严格遵循临床医嘱,并在具备资质的专业医疗人员全程监督下使用。同时,在治疗期间,应当开展血药浓度监测与临床评估,以便在早期识别中毒征兆,及时干预。长远来看,未来应深入解析美沙酮的药理于毒理作用,建立精准化的给药模型,并致力于开发更安全、高效的替代药物,以推动戒毒治疗领域的科学演进与整体发展。国内部分地区已开展精准化治疗试点,例如云南省某美沙酮门诊2022年启动“基因检测+血药浓度监测”的个体化给药项目,为210例患者检测CYP2B6、CYP3A4及OPRM1基因多态性,并根据检测结果调整给药剂量。试点数据显示,患者美沙酮血药浓度达标率从61%提升至90%,严重不良反应发生率降低36%,未出现致死性事件。该模式为美沙酮治疗的精准化管理提供了实践依据,未来可逐步推广至全国门诊,构建“基因分型、个体化给药、动态血药监测、症状评估”的全程管理体系,进一步降低用药风险。

参考文献:

- [1] THOMASPAYT E.A brief history of methadone in the treatment of opioid dependence:A personal perspective[J].Journal of Psychedelic Drugs,1991,23(2):103-107.
- [2] 赖文胜.美沙酮口服液的不良反应及处理[J].中国药师,2007,10(5):480-481
- [3] 区博文,梁英连,胡映玲,等.美沙酮维持治疗受治者偷吸情况及其影响因素分析[J].中国药物滥用防治杂志,2011,17(3):145-148.

- [4] 石珊,黄映善,李欣.影响美沙酮维持治疗效果的相关因素分析[J].中国药物依赖性杂志,2008,17(1):56-60.
- [5] WOLF B C,LAVEZZI W A,SULLIVAN L M,et al.Methadone-related deaths in Palm Beach County[J].J Forensic Sci,2004,49(2):375-378.
- [6] 沈敏,向平.滥用物质分析与应用[M].北京:科学出版社,2016:64.SHEN M,XIANG P.Drug of abuse:Analysis and application[M].Beijing:Science Press,2016:64.
- [7] 徐金水,还锡萍,羊海涛等.江苏省美沙酮门诊在治疗病人药物滥用情况分析.[J]中国药物依赖性杂志,2009,18(5):424-427.
- [8] 梁涛,刘恩武,乌正赉.美沙酮维持治疗及其在中国的开展[J].中华护理杂志,2007,42(4):361-363.
- [9] SHIELDS L B E,HUNSAKER I J C,COREY T S,et al.Methadone toxicity fatalities:A review of medical examiner cases in a large metropolitan area[J].Journal of Forensic Sciences,2007,52(6):1389-1395.