

• 综 述 •

戊羟利定的药动学研究及进展

刘扬, 丁国华, 冯克玉, 刘大洋, 孙艳, 王玉娟

(黑龙江省第二医院 黑龙江省中毒抢救治疗中心, 黑龙江 哈尔滨 150010)

摘要: 收集近年国内外戊羟利定药动学研究有关文献, 对戊羟利定在动物和人体的药动学实验研究成果、临床应用现状和存在的问题进行综合性总结分析, 探讨如何利用其药动学规律提高临床合理用药水平。戊羟利定及其各光学异构体在动物和人血中消除缓慢, 易在组织中分布, 给药剂量大或连续给药时易在体内蓄积且维持较高血药浓度; 提出根据其药动学规律确定给药间隔及给药剂量的方法, 为临床医生合理应用戊羟利定提供科学依据, 也为戊羟利定药动-药效学的深入研究提供基础。戊羟利定在救治有机磷中毒时, 合理设置戊羟利定给药时机和剂量是解毒成功的关键, 利用药动学研究成果可为其临床合理应用提供参考, 从而可最大限度地发挥药效, 减少毒副作用。

关键词: 戊羟利定; 药动学; 剂量; 药动-药效模型

中图分类号: R971.92

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2012)06-0428-04

Study on pharmacokinetics of penehyclidine

LIU Yang, DING Guo-hua, FENG Ku-yu, LIU Da-yang, SUN Yan, WANG Yu-juan

(Heilongjiang Provincial Second Hospital, Haerbin 150010, China)

Abstract: Collect recent references involved pharmacokinetic, laboratory and clinical studies on penehyclidine, make comprehensive analysis to explore its pharmacokinetic patterns. The results showed that elimination of penehyclidine and its optical isomers from blood are quite slow both in animals and human bodies, and easily distribute in tissues, therefore, large dose or continuous administration of penehyclidine would be easy to accumulate in the body and could maintain higher plasma concentrations for a longer time. Thereby, a suggestion was raised naturally that smaller dosage and longer intervals should be reasonable according to its pharmacokinetic rule, which provides a scientific basis for the scientific and safe application of penehyclidine in clinical practice. The references suggested that the scientific administration interval and dose of penehyclidine is critical for the treatment of organic phosphorus poisoning. The establishment of pharmacokinetic/pharmacodynamic model can provide an accurate basis for the administration time and dose in clinical use, which could provide maximum efficiency and minimal side-effect.

Key words: penehyclidine; pharmacokinetic; dose; pharmacokinetic/pharmacodynamic model

戊羟利定 (penehyclidine, PHC), 又名戊乙奎醚、长托宁, 常用其盐酸盐, 是我国研制的抗胆碱能新型药物^[1], 主要用于对抗有机磷中毒和全麻患者术前给药^[2]。与阿托品治疗急性有机磷中毒相比, 应用 PHC 治疗后, 中毒病人的 M 样症状消失时间及胆碱酯酶活力恢复时间明显缩短, 对心率无明显影响, 死亡率降低^[3]。然而, 在救治有机磷中毒时, 如何准确把握 PHC 的用量和时机, 使其在达到最佳解毒效果的同时又避免过量或不足所引起的不良反应, 是应用的一大难点。本文拟对近年 PHC 在动物和人体内的药动学研究做一综述, 为其在临床上的合理应用提供参考依据。

1 PHC 在动物体内的药动学研究

对 PHC 在动物体内药动学方面的研究较多且较全面, 实验用动物多为小鼠和家兔。PHC 分子中含有 2 个手性碳原子, 具有 4 个光学异构体, 各异构体之间的药效差别较大^[4,5]。已

报道的在动物血液药动学规律及组织分布研究, 有 PHC 的外消旋体, 也有光学异构体; 样品中 PHC 浓度的检测方法有放射受体法、放射同位素法、GC-MS/SIM 法、HPLC 法和 HPLC-MS/MS 法等。

1.1 外消旋体血液药动学规律

对 PHC 外消旋体的研究显示, 该药物在小鼠及家兔体内药动学过程均符合一级吸收二室模型^[6-9], 肌注后的药动学参数见表 1。由药动学参数可见, 按 $t_{1/2}$ 的长短分类, 小鼠属快速消除、家兔属慢速消除, 且两种动物的药动学参数存在一定的差异。

表 1 小鼠及家兔肌注 PHC 外消旋体的血中药动学参数^[6-9]

药动学参数	给药剂量 (mg/kg)				
	0.05	0.1		0.15	0.45
	小鼠	小鼠	家兔	小鼠	小鼠
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.061	0.013	0.024	0.059	0.142
$t_{1/2\beta}$ (h)	0.237	0.23	0.12	0.215	0.255
$t_{1/2\gamma}$ (h)	2.350	3.28	8.42	2.356	2.599
$t_{\max}$ (h)	0.128	0.067	0.068	0.103	0.091
$C_{\max}$ (ng/ml)	22.259	18.76	30.19	39.913	95.232
AUC [ng/(h·ml)]	29.745	50.42	107.55	43.545	124.856
V/F (L/kg)	0.002	—	0.003 4	0.003	0.002
CL [L/(h·kg)]	0.002	0.002 1	0.000 97	0.004	0.004

收稿日期: 2012-08-27

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目“常见特殊解毒药的药动学研究”(编号 D201142)

作者简介: 刘扬 (1977—), 女, 副主任药师, 硕士, 研究方向: 临床药学、药动学。

通讯作者: 丁国华, 女, 博士, 研究员。

1.2 外消旋体的组织分布及其药动学规律

研究显示^[8], 小鼠肌注 0.15 mg/kg PHC 的外消旋体后, 在各组织中均有较高分布 (表 2), PHC 在各组织中分布快, 20 min 即可测得较高浓度, 以颌下腺中浓度最高; 而在各组织中均消除缓慢, 给药后 6 h 脑、颌下腺、小肠还可测得较高浓度, 提示其在组织中可形成蓄积。

有学者对小鼠肌注 0.1 mg/kg PHC 外消旋体后在脑及颌下腺中的药动学参数进行了研究^[8] (表 3)。与表 1 中相同剂量血中药动学参数比较后发现, 该药物在脑及颌下腺中的消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 比血中更长、峰浓度 ($C_{\max}$) 更高、曲线下面积 (AUC) 也较大; 同时在脑中的 $t_{1/2\beta}$ 、AUC 也大于颌下腺。PHC 在脑和颌下腺中 AUC 大于血中的药动学规律, 验证了 PHC 作为脂溶性药物, 易通过生物膜的理化性质^[14]。此外, 脑为 PHC 的选择性靶组织, 推测此种现象还可能是由于在脑中存在专一性结合位点或 M 受体数量较多, PHC 与脑中 M 受体亲和力较强^[8] 所致。但关于上述实验结果机制尚不明确, 有待于进一步的研究。

表 2 PHC 外消旋体在小鼠肌注 (0.15 mg/kg) 后不同时间的组织中浓度^[8] ng/g

组织	作用时间 (h)			
	0.33	2	4	6
脑	78.37	59.41	62.11	61.05
颌下腺	172.46	74.82	40.54	14.21
心	92.54	35.30	22.34	—
肺	136.22	63.04	34.36	—
肝	53.66	24.23	17.75	—
脾	104.65	43.44	20.89	—
肾	89.76	16.46	11.39	—
小肠	101.01	51.89	36.59	19.77
肌肉	79.00	24.10	9.46	—
睾丸	44.13	16.81	15.22	—
脂肪	26.49	3.98	1.46	—
胆	1.52	0.97	0.83	—

表 3 小鼠肌注 0.1 mg/kg PHC 外消旋体的脑及颌下腺中药动学参数^[8]

药动学参数	脑	颌下腺
$t_{1/2\beta}$ (h)	35.16	4.95
$C_{\max}$ (ng/ml)	66.98	172.86
AUC [ng/(h·ml)]	2130.46	325.23

1.3 各组织中不同光学异构体的分布

研究表明, 手性药物以外消旋体给药时, 各光学异构体间可能会发生相互作用, 从而引起各异构体各自的药效学和

药物动力学改变^[11-14], 我国学者也对 PHC 外消旋体给药时, 各光学异构体间在体内的变化做了初步的研究 (表 4), 结果显示, PHC 外消旋体及 4 个光学异构体在小鼠血、脑及颌下腺中浓度存在差异, 但 PHC 单一对映体给药后的药动学规律、PHC 外消旋体在体内是否存在构型转化目前还未见报道。

表 4 PHC 外消旋体及各光学异构体间在血液和组织中浓度比较^[8]

采样时间 (h)	血 (ng/ml)	脑 (ng/g)	颌下腺 (ng/g)
0.5	$S_1 > R_2 > PHC > S_2 > R_1$	$S_1 > S_2 > R_1 > R_2 > PHC$	$R_2 > R_1 > S_1 > PHC > S_2$
4	$S_1 > R_2 > PHC > R_1 > S_2^{\#}$	—	$S_1 > S_2 > R_2 > R_1 > PHC$
8	$R_2 > S_1 > PHC > R_1 > S_2$	$R_2 > R_1 > S_1 > S_2 > PHC^*$	—
12	—	—	$S_1 > S_2 > R_1 > PHC > R_2^*$
48	—	$R_1 > R_2 > S_1 > PHC > S_2$	—

注: * $P < 0.05$, # $P < 0.01$ 。

1.4 尿和粪排泄

肾—尿排泄、胆汁—肠道—粪便排泄是药物自体内消除的主要途径, 与药效、药效维持时间及毒副作用等密切相关^[15]。有学者报道小鼠肌注 PHC 后 24 h, 尿、粪中 PHC 的累积排泄率分别为给药量的 3.30%、0.61%^[8], 总累积排泄率为给药量的 3.91%^[8]; 且小鼠肌注 PHC 后不同时间内, 光学异构体 S、R 异构体在尿中的比值 (S_1/S_2 、 R_1/R_2) 存在显著差异^[16,17]; 48 h 内各异构体在尿中的排泄量明显不同, S_2 和 R_1 的排泄量相对较多^[16,17]。由此可推测, PHC 主要以无药理活性的代谢产物形式由尿排出体外, S、R 光学异构体在小鼠体内可能呈现立体选择性排泄。

1.5 PHC 的血浆蛋白结合率

根据药物的临床疗效和毒性反应与血浆蛋白结合率密切相关的理论^[18], 游离状态 PHC 浓度是表现其药理作用强度和确定给药剂量的一项指标。有学者报道 PHC 在小鼠体内的血药浓度在 40 ~ 240 ng/ml 范围时, 血浆蛋白结合率为 60.09%^[8], 属中等程度结合, 即血浆中有大量的游离药物可随时进入组织发挥药理作用。

2 PHC 在人体内的药动学研究

目前 PHC 在临床使用时以肌注和吸入两种方式给药, 肌注主要用于对抗有机磷中毒和全麻患者术前给药, 吸入则主要用于平喘^[9]。对 PHC 在人体内药动学方面的研究, 目前报道的较少, PHC 肌注 I 期临床实验及气雾剂人体的药动学研究^[19,20] 提供了 PHC 的外消旋体在健康人体内符合二室模型的药动学过程 (表 5)。该研究显示, 健康人肌注或吸入 PHC 后血中浓度分别在 30 min 及 2 h 达到峰值; 肌注后 $t_{1/2\beta}$ 达 10 h 以上, CL 为 6.3 L/h, 说明从体内消除较为缓慢; 健康人肌注 1 mg 后 AUC 为 133.16 ng/(h·ml), 较易通过生物膜; PHC 与健康人血浆蛋白结合率为 41.79%^[9], 与前述动物实验结果一致。对人体药动学研究的结果提示, PHC 在人体内消除缓慢, 易在组织中分布, 给药剂量大或连续给药时易在体内蓄积且维持较高血药浓度。

表 5 PHC 外消旋体在健康人肌注 (im) 和吸入 (in) 给药后的药动学参数^[19,20]

药动学参数	剂量 (mg)			
	0.1 (in)	0.2 (in)	0.3 (in)	1 (im)
$t_{1/2\beta}$ (h)	37.00	32.14	29.75	10.35
$t_{\max}$ (h)	2.80	2.89	2.64	0.56
$C_{\max}$ (ng/ml)	0.35	0.88	0.94	13.20
AUC [ng/(h·ml)]	20.46	32.89	40.19	133.16
V/F (L)	228.57	160.49	337.78	112.10
CL/F (L/h)	11.78	14.25	19.70	6.30

3 临床应用 PHC 救治有机磷中毒的现状

3.1 推荐用法用量

根据第 17 版《新编药理学》^[21] 和“盐酸戊乙奎醚注射液”药品说明书, PHC 救治有机磷中毒时推荐的用法用量: 根据有机磷中毒的轻、中、重程度, 成人首次用量分为 1~2 mg、2~4 mg、4~6 mg 几个剂量范围, 肌肉注射。根据症状可重复首次半量 1~2 次, 中毒后期或胆碱酯酶老化后可用 1~2 mg 维持阿托品化, 每次间隔 8~12 h。用药总量依中毒的轻、中、重度分别为 2~3 mg、5~7 mg 和 10~14 mg。

3.2 临床用法用量现状

由推荐的用法用量可见, 临床使用 PHC 时可选择剂量范围很宽, 需医生根据临床症状的判断和用药经验做出决策。目前, 临床医生判别 PHC 的给药剂量是否达到救治效果或出现不良反应^[22], 缺乏客观指标作为依据。如按 PHC 注射液说明书推荐的用法用量给药后, 胆碱酯酶恢复时间为 18~72 h^[23,24], 达阿托品化的时间为 0.9~3 h^[25], 时间跨度较大; 另因中毒程度的判定、给药时机的把握和用药后反应的个体差异等诸多因素的不确定性, PHC 过量中毒仍经常发生, 据统计 PHC 过量中毒率为 4.9%~19%, 给药次数为 3.9~16 次^[23~25]。由此可见, PHC 虽与阿托品相比具有毒副作用少或轻、有效剂量小、抗胆碱作用强而全面、持续作用时间长的优点^[26], 但判断救治效果的方法仍还仅限于临床指标的观察, 且这些指标的个体差异较大, 临床医生应用 PHC 救治有机磷中毒尚缺乏临床经验, 故对准确掌握应用剂量还是一项难题。

4 应用药动学研究成果提高临床合理应用 PHC 水平

PHC 在动物及人体内的药动学研究成果, 为临床提供了该药物在体内的一般药动学变化规律。特别是运用研究所得的健康人体内 PHC 药动学参数, 在临床给药方案设计中具有重要意义, 可以在一定程度上为解决 PHC 使用中把握给药时机和剂量的问题提供参考。

4.1 稳态血药浓度的求算

稳态血药浓度指以消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 为给药间隔, 重复多次给药, 直至达到在每一剂量间隔内从血中消除的药物量等于吸收入血的药物量, 血中的药物浓度便不再波动, 即达到稳定状态, 用 C_{ss} 表示。当药物治疗效果不满意或发生不良反应时, 可通过测定稳态血药浓度对给药剂量加以调整;

理想的维持剂量应使稳态浓度维持在最小中毒浓度与最小有效浓度之间。

有机磷中毒时, 临床在根据胆碱酯酶活性值确定中毒程度后, 要根据中毒程度按相应的推荐剂量重复多次给 PHC, 其可达到的稳态血药浓度可通过下式求得^[27]:

$$C_{ss} = F \cdot X_0 / V \cdot k \cdot \tau$$

式中: F 为生物利用度 (肌肉注射可按 1 计算), X_0 为给药剂量, V 为表现分布容积, k 为消除速率, τ 为给药间隔时间。

根据有机磷中毒的轻、中、重程度, 推荐的成人首次用量分为 1~2 mg、2~4 mg、4~6 mg。若按轻度 $X_0 = 1.5$ mg, 中度 $X_0 = 3$ mg, 重度 $X_0 = 5$ mg; 人体药动学研究报道的药动学参数 $CL/F = 6.3$ (L/h); 给药间隔 τ 为 $t_{1/2\beta}$, 即 $\tau = 10.35$ h; $k = CL/V$; 那么, 轻、中、重中毒时, 给予 PHC 后的 C_{ss} 分别约为 23.0 ng/ml、46.0 ng/ml、76.7 ng/ml。

4.2 设定给药剂量

根据推荐的用法^[21], PHC 在救治有机磷中毒首剂量就可有 1~6 mg 的 6 倍之差。目前国内市售的 PHC 均为肌肉注射剂型, 属血管外给药, 根据已报道的药动学研究结果, PHC 在人体内药动学过程符合二室模型, 通过该药物的药动学模型及参数, 依据稳态血药浓度, 设计负荷剂量和维持剂量。

4.2.1 设计负荷剂量 为尽快达到 PHC 的救治目的, 通常首剂量增大, 使其很快达到有效血药浓度, 再按给药周期维持剂量, 使其血药浓度维持在有一定有效治疗浓度范围内。首次给予的较大剂量称为负荷剂量, 用 X_0^* 表示。根据全血或红细胞胆碱酯酶活性值确定中毒程度后, 双室模型血管外给药负荷剂量的求算公式^[28]:

$$X_0^* = X_0 / (1 - e^{-\beta\tau})$$

式中: X_0 为给药剂量, β 为消除速率常数, τ 为给药间隔时间。

按人体药动学参数推算, $t_{1/2\beta} = 10.35$ h, $\beta = 0.693/t_{1/2\beta} = 0.067/h$; 其它按前述 4.1 计算, 则轻、中、重度中毒时, PHC 的 X_0^* 分别应为 2.9 mg、5.9 mg、9.9 mg。

4.2.2 设计维持剂量 抢救有机磷中毒病人时, 使用抗胆碱药物使其迅速达到阿托品化是抢救成功的关键, 但中毒后期或胆碱酯酶老化后, 还应维持剂量使病人处于阿托品化状态。维持剂量用 D_0 表示, 可根据已报道的 PHC 药动学参数计算^[29]。

$$D_0 = C_{ss} \cdot CL \cdot \tau / F$$

式中: C_{ss} 为稳态血药浓度, CL 为清除率, τ 为给药间隔时间, F 为生物利用度。

4.1 中求算得出了轻、中、重度中毒时的 C_{ss} , 按前述人体药动学研究的药动学参数 $CL/F = 6.3$ L/h, 如给药间隔 $\tau = 10.35$ h, 则轻、中、重度中毒时, PHC 的 D_0 分别为 1.49 mg、2.9 mg、5.0 mg。

5 PHC 药动学与药效学模型 (PK-PD 模型) 的建立及临床应用意义

在以往临床治疗有机磷中毒的报道中, 多为根据经验观

察 PHC 起效时间、药理作用强度与持续时间, 它们与 PHC 药动学参数的关系未被定量的研究。通过前述 PHC 在人体内的药动学相关研究, 可在一定程度上帮助临床医生在救治有机磷中毒中合理的用药及准确的把握用药剂量。但使用 PHC 的最终价值是其恰当的给药时机和药理效应的体现, 如能建立药动学规律和药效学效果之间量-效关系, 对于此类药物的合理应用则具有重大的临床意义^[2]。例如, PHC 连续给药在体内达到的稳态血药浓度, 与临床阿托品化是否有确定的量-效关系, 即在此血药浓度下是否达到了阿托化, 是用量不足或已过量? 如能通过血药浓度-中毒程度-解毒效应三者数据的测定和分析建立 PHC 的 PK-PD 模型, 找出 PHC 血药浓度与胆碱酯酶活性恢复、达阿托品化等效应随时间变化的规律及其相互间的关系, 为临床提供准确的药效动力学数据, 即可使临床医生准确把握这一药物的给药时机和剂量, 使其在临床使用时发挥最大疗效, 并能防止药物过量产生的不良反应或中毒, 实现 PHC 的个体化给药。

6 结语

应用 PHC 在动物及健康人体内药动学的研究成果, 有助于临床医生确定 PHC 的给药剂量, 设计最佳给药间隔, 提高临床合理应用 PHC 水平, 并为 PHC 在有机磷中毒病人体内的药动学及药效学的研究打下基础。相信随着对 PHC 在中毒病人体内药动学的深入研究以及药动-药效学模型的建立, 当可尽早实现 PHC 的个体化给药, 有效提高 PHC 的临床疗效, 大大降低不良反应和过量中毒的发生。

参考文献:

- [1] 文广伶, 李叔勋, 张其楷. 2,2,2-苯基羟基取代基乙基(环烷基)醚化合物的合成 [J]. 军事医学科学院院刊, 1995, 9 (16): 613-617.
- [2] 蔡大升, 裴凌. 盐酸戊乙奎醚的作用机制及临床应用 [J]. 军医进修学院学报, 2008, 29 (2): 152-154.
- [3] 华双益, 俞聪波. 盐酸戊乙奎醚与阿托品治疗急性有机磷农药中毒 48 例疗效比较研究 [J]. 中国初级卫生保健, 2009, 23 (11): 97-98.
- [4] Niu W Z, Zhao D L, Liu C G, *et al.* The effects of a new cholinolytic-8018 and its optical isomers on the central muscarinic and nicotinic receptors [J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1990, 304: 64-74.
- [5] Ringdahl B, Resul B, Dahlbom R. Facile preparation of the enantiomers of 3-acetoxyquinuclidine and 3-quinuclidinol [J]. Acta Pharm Suec, 1979, 16: 281-283.
- [6] 乔建忠, 袁淑兰, 张政清, 等. 盐酸戊乙奎醚在小鼠体内的药动学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2003, 38 (12): 942-944.
- [7] Yu Q, Liang M Z, Nan F, *et al.* Detecting penicillidyl hydrochloride in rats plasma and tissues with HPLC-MS/MS [J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2010, 41 (1): 153-157.
- [8] 薛明, 阮金秀, 袁淑兰, 等. 盐酸戊乙奎醚外消旋体及其四个光学异构体在小鼠体内的分布及药代动力学 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18 (4): 447-451.
- [9] 薛明, 阮金秀, 袁淑兰, 等. 盐酸戊乙奎醚外消旋体在家兔体内的药代动力学研究 [J]. 中国兽药杂志, 2002, 36 (8): 17-19.
- [10] 刘昌孝. 实用药动力学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 107, 438.
- [11] Raffa R B, Friderichs E, Reimann W, *et al.* Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1993, 267: 331.
- [12] Zhou Q, Yao T, Zeng S. Effects of stereochemical aspects on drug interaction in pharmacokinetics [J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23: 385-392.
- [13] Liu H C, Liu T J. Pharmacokinetics of enantiomers of tramadol and its active metabolite, transodemet hyltramadol, in human subjects [J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22 (1): 91-96.
- [14] Kat suki H, Hamada A. Role of CYP3A4 and CYQ2C19 in the stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver microsomes [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2001, 57 (10): 709-715.
- [15] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 142-145, 238, 245.
- [16] 薛明, 阮金秀, 袁淑兰, 等. 高效液相法测定小鼠尿中的盐酸戊乙奎醚 S 型异构体 [J]. 色谱, 2003, 21 (2): 151-153.
- [17] 薛明, 阮金秀, 张振清, 等. HPLC 法检测盐酸戊乙奎醚 S 型异构体经小鼠尿排泄的方法学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8 (4): 425-427.
- [18] Mackichan J J. Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations [M]. In: Evans WE ed. Applied pharmacokinetics of therapeutic drug monitoring. 3rd ed Vancouver, 1992: 5-15.
- [19] 袁淑兰, 乔建忠. 盐酸戊乙奎醚临床药代动力学研究 [J]. 分析测试学报, 2001, 20: 28-29.
- [20] 余勤, 梁茂植, 向勤. 盐酸戊乙奎醚气雾剂人体药动学研究 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2011, 42 (1): 125-127.
- [21] 陈新谦. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 893.
- [22] 郝江, 文家福, 王宇川, 等. 长托宁治疗有机磷农药中毒时的阿托品化指标探讨 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11 (5): 289-221.
- [23] 郑玲. 长托宁救治急性有机磷农药中毒 [J]. 中国实用医刊, 2008, 35 (13): 55-56.
- [24] 马海燕, 鲍冉. 长托宁与阿托品治疗急性有机磷农药中毒疗效比较 [J]. 社区医学杂志, 2008, 6 (3): 18-19.
- [25] 刘鑫. 长托宁治疗急性有机磷农药中毒的临床分析 [J]. 中原医刊, 2007, 34: 35-36.
- [26] 戴建溪, 王秀英, 赵霞. 同步观察阿托品化与胆碱酯酶活力在急性有机磷农药中毒治疗中的作用 [J]. 中华内科杂志, 2000, 39 (10): 698.
- [27] Bellissant E, Selle V, Painaud G. Methodological issues in pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling [J]. Clin Pharmacokinetics, 1998, 35: 151.