

甲基苯丙胺滥用危害及药物干预的研究进展



李煜阳^{1,2}, 陈正辉^{3,4}, 王华伟², 况轶群^{1,*}, 赵昱^{1,*}

¹ 昆明医科大学第一附属医院科研实验中心, 云南昆明 650032

² 昆明医科大学第一附属医院生殖遗传科, 云南昆明 650032

³ 昆明医科大学第一附属医院医学检验科, 云南昆明 650032

⁴ 云南省检验医学重点实验室, 云南昆明 650032

摘要: 在中国乃至全世界, 毒品的滥用始终呈泛滥的趋势。甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)已成为中国吸食人员最多的一种新型毒品。滥用甲基苯丙胺历史较为久远, 其引起兴奋和致幻的特点对吸食者带来较为严重的后果, 具体反映在对吸食者的神经、心血管和消化系统等造成严重损伤。神经系统的异常使得吸食者对该药物具有较强的依赖性, 因此针对METH滥用的药物干预治疗成为了医疗界和社会需迫切解决的问题。到目前为止, 已有多种合成西药以及传统中成药被证实治疗和改善甲基苯丙胺滥用患者的成瘾依赖、调节神经和消化系统方面具有重要作用, 本文将以滥用METH对造成机体危害的相关机制为切入点, 针对药物在干预和改善吸食者机体组织器官, 调控相关的分子机制中的具体作用, 进行简要的综述。

关键词: 甲基苯丙胺; 滥用危害; 组织损伤; 合成药调节; 中成药改善

DOI: [10.57237/j.mrf.2023.02.002](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2023.02.002)

The Harm of Methamphetamine Abuse and Studies of Drug Interventions

Yuyang Li^{1,2}, Zhenghui Chen^{3,4}, Huawei Wang², Yiqun Kuang^{1,*}, Yu Zhao^{1,*}

¹ Scientific Research Laboratory Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

² Department of Genetics and Reproduction, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

³ Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

⁴ Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine, Kunming 650032, China

Abstract: The trend of drug abuse is widespread in the world. As a new type of drug, methamphetamine (METH) has been taken by most abusers in China. There was a long methamphetamine abusing history until now, it could cause excitatory and hallucinogenic and bring serious consequences to the abusers. The consequence of methamphetamine abuse reflected in a serious damage to the nervous system, cardiovascular system and digestive system of abusers, the abnormal nervous system made abusers have strong dependence on this drug. Therefore, drug intervention to METH

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目《参苓白术散对甲基苯丙胺介导小鼠肠损伤治疗及肠道微生物调节机制》(2022J0224); 云南省卫生厅项目(2017NS002和2018NS084).

*通信作者: 况轶群, yq610433@hotmail.com; 赵昱, zhaoyu_guapier@163.com

收稿日期: 2022-10-22; 接受日期: 2022-11-15; 在线出版日期: 2023-04-25

<http://www.medresfront.com>

abuse has become an urgent problem to medical community and society. By now, there have been a variety of synthesis researches worked on western medicines and Chinese tradition medicines, which confirmed that they played important role in inhibiting dependence of methamphetamine abuse addiction, regulating or restoring the normal function of nervous and digestive systems. This study will take the relative mechanism of METH abuse causing body harm as the breakthrough point, then give a brief overview to aim at the specific role of drug intervention to the improvement of body's tissues and organs, and the regulation of related molecular mechanisms.

Keywords: Methamphetamine; Harm of Abuse; Tissue Damage; Regulation of Synthesis Medicine; Restoration of Chinese Traditional Medicine

1 引言

毒品依赖和戒断是世界性的难题，严重威胁着人类健康。联合国发布的《2021年世界毒品报告》提到，全球在过去一年共有 2.75 亿人使用过毒品，高于 2019 年使用毒品人数 0.06 亿，而 2019 年约有 3600 万人由于滥用毒品患上相关疾病[1]；截止到 2019 年底，中国现存的吸毒人员约为 214.8 万，占全国总人口的 0.16%[2]，虽然较 2017 年吸毒人员的数量有所下降，但大规模吸毒人员数量增加和合成毒品蔓延的趋势仍旧十分严峻，尤其在云南边境和金三角地区该现象较为突出。2018 年中国金三角地区共缴获冰毒共 4.6 吨，占全国缴获总量的 43.6%[2]。吸毒人员滥用毒品增加了神经系统疾病以及感染丙肝、艾滋病等相关传染病的风险，给全世界人类的生命健康带来严重的威胁[3]。

毒品分为两种类型，传统毒品为罂粟中所提取的生物碱以及衍生物，主要有天然提取物（鸦片、大麻和吗啡）以及半合成物（海洛因），而新型毒品主要为人工化学合成的毒品和精神活性物质，包括甲基苯丙胺（METH）、杜冷丁、美沙酮等。相较于传统毒品，新型毒品能够引起吸食者产生幻觉、极度兴奋以及抑郁的精神病的症状，增加行为失控导致暴力犯罪的可能，对社会具有严重的危害。在中国现有 214.8 万吸毒人群中，滥用 METH 人数达到了 118.6 万，占总体吸毒人员比率为 55.2%，目前 METH 仍为中国滥用人数最多的毒品[1]。因此，明确 METH 滥用对吸食者毒性损害和成瘾机制，探索有效的戒断干预和治疗措施来改善 METH 滥用吸食者的不适症状是目前广大医务工作者迫切解决的问题。

本文将从 METH 特性、滥用症状和损伤机制来阐述 METH 对吸食者造成的危害，并以药物干预为出发点来归纳和分析市面上合成西药及传统中成药在治疗 METH 滥用所引发精神以及生理疾病的具体作用，作一个全面的综述。本文结构分为 4 部分，一是介绍

METH 滥用的趋势；二是阐述 METH 滥用的症状和机体的损伤机制；三是归纳药物干预对吸食者机体疾病的改善机制，最后做一个总结。通过本文将为研究者和广大医务人员理解 METH 滥用的具体危害，探索有效的干预和治疗措施提供理论借鉴。

2 甲基苯丙胺滥用危害及吸食者的主要特征

2.1 甲基苯丙胺特性以及滥用症状

甲基苯丙胺（METH）又称为甲基安非他明，化学式为 N-甲基-1-苯基-丙烷-2-胺，分子式为 $C_{10}H_{15}N$ ，其中包括 L 型和 D 型两种异构体，其中 D 型的甲基苯丙胺被称为冰毒，主要有半衰期长、代谢稳定的特点，吸食一次后 METH 能够在吸毒者体内发挥药效长达 10 个小时[4]，METH 经尿液排出时间缓慢，需要 4-7 天。日本在 1893 年首次用化学麻黄碱合成 METH，在二战时期主要提供给士兵用于缓解疲劳，增强耐力[5]，METH 的广泛使用使得战后在广大人群出现流行的趋势。与传统毒品主要镇静和镇痛的作用不同，METH 可使人产生兴奋、致幻的症状，直接作用于中枢神经系统，并使吸食者产生依赖性。在停止吸食后，不会使人产生难受、疼痛、恶心等一系列症状，而是会产生行动迟缓、疲乏无力、失眠等一系列精神症状。

2.2 甲基苯丙胺滥用对吸食者组织器官损害的主要机制

对于吸食者而言，摄入 METH 后可对全身各个器

官造成一定的损害，其中神经系统、心血管系统和消化系统的损伤是比较突出的特征。

对于神经系统，METH 主要损伤多巴胺和 5-羟色胺神经末梢[6]，METH 通过干扰囊泡单胺转运体和 5-羟色胺的活性来增加多巴胺和 5-羟色胺的释放，同时抑制多巴胺转运体和 5-羟色胺转运体，使得突触间隙或细胞质中多巴胺和 5-羟色胺累积[7]。5-羟色胺与 METH 介导大脑认知功能的损伤、攻击性以及复吸相关，而多巴胺则会影响神经递质的功能以及提高中枢神经系统的兴奋性[8]。吸食者服用 METH 后可出现精神亢奋、情绪高涨，而兴奋过后则会出现疲惫和抑郁的症状，促使依赖者再次寻求吸食来获得“快感”。吸食者长期滥用 METH 则可出现慢性中毒、消瘦的特征，严重可出现精神错乱、烦躁、幻觉、思想多疑、偏执和妄想的症状，甚至有暴力行为的冲动。

对于心血管系统，METH 吸食后可出现心率增快、心率不齐和心肌异常相关症状[9]。对于胃肠道系统，METH 滥用和依赖患者胃肠道常见的症状为胃痉挛、腹痛、便秘和组织脱水，在某些情况下胃肠道肌肉的血流量减少会引起麻痹性肠梗阻等相关疾病[10]。研究显示 METH 通过增加突触间隙儿茶酚胺释放和减少突触前轴末端的摄取来累积儿茶酚胺，使其作用于小动脉平滑肌 α -1 肾上腺素受体从而产生肠梗阻，肠系膜交感神经血管的收缩导致急性肠缺血[11]；此外，METH 还会破坏肠道屏障，增加肠道通透性以及肠道炎症[12]，并且降低肠道淋巴组织中自然杀伤细胞（natural killer, NK）、树突状细胞（dendritic cells, DC）、单核细胞（monocyte）和巨噬细胞（macrophage）的应答及抑制 T、B 细胞的增殖，改变机体免疫系统的识别和抑制能力[13]。随着肠壁的破坏和肠道通透性的增加，肠内大分子、微生物产物和微生物群体可穿过肠屏障结构，在循环系统介导下从肠道进入大脑，引起吸食者外周和中枢神经系统炎症应答，加重吸食者抑郁、焦虑和认知功能障碍的精神症状[14]。

3 药物干预在治疗甲基苯丙胺滥用的研究

3.1 合成药在甲基苯丙胺滥用吸食者治疗研究

METH 的滥用可通过提高神经递质系统中多巴胺

水平激活奖赏通路，提高吸食者奖赏脑区的伏隔核（NAS）突触间隙多巴胺的水平，使多巴胺系统作用的功能提高，使患者出现药物依赖。因此，通过减少患者对 METH 的渴求，降低患者对 METH 的复吸率是治疗苯丙胺类兴奋剂依赖的重点。

目前针对吸食者成瘾的治疗常用的药物主要有安非他酮（抑制神经突触间多巴胺重吸收）、司来吉兰（降低脑内多巴胺代谢）、奥氮平、利培酮（阻断中脑边缘系统多巴胺 D2 受体及 5-HT2A 受体）、巴氯芬（刺激 GABA β 受体而抑制兴奋性氨基酸的释放）、美沙酮、丁丙诺菲和纳曲酮等，后 3 种药物主要用于与阿片受体（属于 G 蛋白偶联受体，用以产生欣快和满足感）结合后产生拮抗，减少戒毒人员的欣快感[15]。此类药物主要用于调节吸食者的神经系统，而吸食者用药的剂量，用药时间的长短都会影响着治疗效果，如果药物剂量和使用时间不恰当很容易造成吸食者出现强烈的戒断症状，增加复吸的可能性。而吸食者的胃肠道疾病则也会影响神经系统的症状[16]。目前，针对 METH 对胃肠道的影响主要为临床病案报道，METH 可导致肠道扩张，患者出现腹胀、缺血性结肠炎、肠梗阻等一系列症状[17]，引起患者胃肠道疾病的发生。

3.2 中成药在治疗甲基苯丙胺滥用疾病的研究

目前，已经有多种传统中药证明对 METH 滥用患者以及大小鼠模型的成瘾精神症状、神经系统以及相关器官和组织具有一定的调节改善作用。如中药的活性成分人参皂苷、钩藤碱可上调 miR-133a-5p 的表达，下调 ROCK2 蛋白的表达来减缓甲基苯丙胺依赖大鼠的心肌损伤[18]；天麻素作用于 METH 滥用小鼠能够保护中枢神经系统免于神经毒性损害[19]；延胡索对患者因滥用甲基苯丙胺所造成的自我投喂现象以及复吸行为具有一定的抑制作用[20]；从虎杖中所提取的白藜芦醇能够降低细胞内 Ca^{2+} 的浓度，从而延缓细胞凋亡，以此保护由 METH 损害患者脑内的多巴胺神经元[20]。

胃肠道消化异常是 METH 滥用患者主要的疾病特征之一，而中药在调节人体胃肠代谢水平和肠道菌群功能，保护肠道粘膜和改善调节肠道功能具有重要的作用[21]。中药可以修复肠上皮细胞的形态和功能，促进肠黏膜的修复和小肠吸收，如四磨汤口服液能够改善小肠绒毛的脱落情况，恢复其完整性[22]；中药对机

体的免疫调节也是防治肠黏膜损伤的重要机理之一，如七味白术散降低肠道干扰素 IFN- α 的表达，促进细胞因子 IL-4、IL-10 的表达，提高小肠肠道分泌抗体 SIgA 的含量，维护肠道黏膜的完整性[23, 24]；定植在人和动物肠道的 1000 多种肠道微生物在促进宿主消化、代谢、免疫调节和肠道黏膜修复方面起到重要的作用[25]，而中药能够改善和调节肠道微生物失调的情况，促进肠道益生菌增长和抑制有害菌群的繁殖，如枸杞子、地黄和黄岑能够促进双歧杆菌和乳酸杆菌的繁殖[26]，党参能够增加双歧杆菌的定植[27]，加味补中益气汤能增加乳酸杆菌、双歧杆菌和枯草芽孢杆菌的数量[28]。除此之外，中药复方兼有药用和营养的双重功能，对促进消化系统和器官的发育和提高酶活性具有积极的效果，如白头翁复方（白头翁、党参、白术）能够提高腹泻症状的小鼠肠道组织中的黏膜乳糖酶，对肠粘膜的代谢起到积极的作用[29]。这一系列复方中药的前人研究提示了它们在 METH 成瘾患者中潜在的治疗作用。

4 结论

METH 的滥用严重危害了吸食者的生命安全，对其神经、心血管和消化系统及器官造成了不可估计的损害，从而影响了吸食者的正常生活。目前，多种合成西药以及中成药物已被证实改善患者的成瘾状态、神经系统发育以及抑制戒断后的复吸等方面具有重要的作用，而对于改善患者的营养健康和消化分泌功能仍具有较大的研究前景。由于中药价格低廉，副作用小，而很多中成药药效均涉及于此，因此未来的研究应该以甲基苯丙胺成瘾机制为基础，注重探究疗效确切的中药成分对于改善患者的营养以及消化分泌的作用机制，从而为系统性地改善患者的疾病，解决 METH 滥用这一社会性的问题做出更多的科学贡献。

参考文献

- [1] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2021[R]. (2021-06-24) [2021-12-29]. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>.
- [2] 2019 年中国毒品形势报告 [R]. 人民公安报: 国家禁毒委员会. 2020: 002.
- [3] Gibson A, Randall D, Degenhardt L. The increasing mortality burden of liver disease among opioid-dependent people: cohort study [J]. Addiction, 2011, 106 (12): 2186-2192.
- [4] Cho AK, Melega WP, Kuczenski R, et al. Relevance of pharmacokinetic parameters in animal models of methamphetamine abuse [J]. Synapse, 2001, 39 (2): 161-166.
- [5] Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, et al. Implications of chronic methamphetamine use: a literature review [J]. Harvard review of psychiatry, 2005, 13 (3): 141-154.
- [6] McGuinness T. Methamphetamine abuse [J]. The American journal of nursing, 2006, 106 (12): 54-59.
- [7] Ricaurte GA, Schuster CR, Seiden LS. Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study [J]. Brain research, 1980, 193 (1): 153-163.
- [8] Battaglia G, Yeh SY, O'Hearn E, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxymphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [³H] paroxetine-labeled serotonin uptake sites [J]. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1987, 242, (3): 911-916.
- [9] Schmidt U, Capek C, Birdir C, et al. "Crystal" and Pregnancy - The Preliminary Results of a Retrospective Study on the Course of Pregnancy and Delivery of Women Consuming Methamphetamine [J]. Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie, 2019, 223, (4): 221-229.
- [10] Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DM. The clinical toxicology of metamfetamine [J]. Clinical toxicology, 2010, 48 (7): 675-694.
- [11] Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, et al. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease [J]. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2019, 39 (9): 1739-1746.
- [12] Pecha RE, Prindiville T, Pecha BS, et al. Association of cocaine and methamphetamine use with giant gastroduodenal ulcers [J]. The American journal of gastroenterology, 1996, 91 (12): 2523-2527.
- [13] Herr RD, Caravati EM. Acute transient ischemic colitis after oral methamphetamine ingestion [J]. The American journal of emergency medicine, 1991, 9 (4): 406-409.
- [14] Persons AL, Bradaric BD, Dodiya HB, et al. Colon dysregulation in methamphetamine self-administering HIV-1 transgenic rats [J]. PloS one, 2018, 13 (1): e0190078.
- [15] Prakash MD, Tangalakis K, Antonipillai J, et al. Methamphetamine: Effects on the brain, gut and immune system [J]. Pharmacological research, 2017, 120: 60-67.

- [16] 邓顿, 赵敏. 肠道微生物与物质依赖关系的研究进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39 (03): 322-326.
- [17] Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction [J]. British journal of clinical pharmacology, 2014, 77 (2): 253-263.
- [18] 林莹波, 罗超华, 李婵, 等. 人参皂苷及钩藤碱对甲基苯丙胺依赖大鼠心肌损伤的保护作用 [R]. 第十四届全国药物依赖性学术会议暨国际精神疾病研讨会. 2016. 中国广东深圳.
- [19] 陈逊. 天麻素干预甲基苯丙胺依赖大鼠后相关脑区谷氨酸受体、转运体的表达研究 [D]. 硕士. 昆明医科大学; 2017.
- [20] 吕宸, 傅柯荃, 汪洋, 等. 甲基苯丙胺成瘾机制及中草药治疗 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30, (09): 2226-2228.
- [21] 龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 等. 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25 (35): 3115-3122.
- [22] 余颜, 肖新云, 邓艳玲, 等. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠黏膜结构的影响 [J]. 航天医学与医学工程, 2016, 29 (04): 289-292.
- [23] 孙必强, 伍参荣, 周英, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调小鼠小肠黏膜超微结构和 sIgA 的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28 (02): 125-128, 137.
- [24] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上皮 IL-4, IL-10, IFN- α mRNA 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (06): 84-88.
- [25] Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant [J]. Vaccine, 2003, 21 (24): 3382-3388.
- [26] 李平兰, 时向东, 吕燕妮, 等. 常见中草药对两种肠道有益菌体外生长的影响 [J]. 中国农业大学学报, 2003, (05): 33-36.
- [27] 王广, 马淑霞, 胡新俊, 等. 党参多糖对双歧杆菌和大肠埃希菌体外生长的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22 (03): 199-201.
- [28] 冯兴忠, 张娅南, 姜欣, 等. 加味补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2008, (02): 159-160.
- [29] 张晓利, 王迎春, 徐倩倩, 等. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道粘膜乳糖酶活性的影响 [J]. 河北农业大学学报, 2010, 33 (02): 99-102.