Pharmacy Information 药物资讯, 2020, 9(3), 131-136
Published Online May 2020 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/pi
https://doi.org/10.12677/pi.2020.93019

Hans汉斯

Research Progress on Toxic Injury of Methamphetamine

Yamei Wu[1], Hengsong Li[1], Yongna Zhao[1,2*]

[1]School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan
[2]International Education School, Kunming Medical University, Kunming Yunnan
Email: *1521323047@qq.com

Received: May 6th, 2020; accepted: May 19th, 2020; published: May 26th, 2020

Abstract

Methamphetamine, also known as "amphetamine chloride", is one of the most serious new types of synthetic drugs that are currently rampant. Methamphetamine can cause serious damage to the nervous system and peripheral organs of the human body. This article will review the previous research results at home and abroad to discuss its damage to the central nervous system and peripheral organs and its mechanism. This article will provide a theoretical basis for preventing and curbing the abuse and spread of new drugs.

Keywords

The Injury of Methamphetamine, Nervous System, Peripheral Organs

甲基苯丙胺毒性损伤研究进展

吴亚梅[1]，李恒松[1]，赵永娜[1,2*]

[1]昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南 昆明
[2]昆明医科大学国际教育学院，云南 昆明
Email: *1521323047@qq.com

收稿日期：2020年5月6日；录用日期：2020年5月19日；发布日期：2020年5月26日

摘 要

甲基苯丙胺，又名"冰毒"，是目前泛滥最严重的新型合成毒品之一，其引起的社会治安问题正在威胁着社会安定。甲基苯丙胺对人体的神经系统、外周器官均可造成严重伤害，严重者甚至死亡。本文将综

*通讯作者。

文章引用: 吴亚梅, 李恒松, 赵永娜. 甲基苯丙胺毒性损伤研究进展[J]. 药物资讯, 2020, 9(3): 131-136.
DOI: 10.12677/pi.2020.93019

述前期国内外研究结果探讨其对中枢神经和外周器官的损伤作用及其机制。为预防和遏制新型毒品滥用和蔓延提供理论依据。

关键词

甲基苯丙胺损伤，神经系统，外周器官

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

甲基苯丙胺(Methamphetamine, MA)呈白色或无色，为结晶体或粉末状，其盐酸盐或硫酸盐俗称“冰毒”，是一种脂溶性物质，易透过血脑屏障，属于苯丙胺类中枢神经系统兴奋剂，可对中枢神经系统造成严重损伤[1] [2]。同时，持续滥用 MA 也将对外周器官造成严重损害。目前甲基苯丙胺的滥用正在持续增长，并且呈现出传统毒品和新型毒品滥用叠加的特点，危害极大[3]。现对 MA 对中枢神经系统和外周器官的损伤作用及其机制进行综述。

2. 甲基苯丙胺神经损伤

随着法医学、临床医学、分子生物学和药理学的发展，对甲基苯丙胺神经系统损伤及其机制研究也越来越深入。尸检发现甲基苯丙胺对人大脑的多个脑区均能引起损伤和病变。甲基苯丙胺可以损伤神经元，有学者通过检测分析发现甲基苯丙胺会使神经元的树突和轴突出现萎缩、肿胀、扭曲、变短、数量减少的现象[4]。在损伤的初期，细胞产生大量的活性氧化自由基，发生氧化应激损伤，外在表现为人的“精神混乱”现象，如偏执、忧郁，狂躁等[5]。长期滥用甲基苯丙胺，神经元会对甲基苯丙胺机体产生异常代偿性适应，引起神经系统病理性，化学性损伤。损伤具有广泛性、长期性、后果严重性、不可逆性的特点[6]。根据文献追踪，MA 对神经元的损伤作用主要表现为以下方面。

2.1. 氧化应激损伤神经元

氧化应激(Oxidative Stress, OS)是指体内氧化与抗氧化作用失衡，倾向于氧化，导致中性粒细胞炎性浸润，蛋白酶分泌增加，产生大量氧化中间产物。MA 对神经元的氧化应激反应主要是是指多巴胺和 5-羟色胺耗竭。甲基苯丙胺可损伤多巴胺(DA)神经末梢和 5-羟色胺(5-HT)神经末梢，对多巴胺神经末梢呈现“停药损伤依旧”的特点，并且损伤持续时间可长达两年。滥用甲基苯丙胺者易在年老后患帕金森、阿尔兹海默综合症这样的与多巴胺神经末梢和 5-羟色胺神经末梢损伤有关的疾病。甲基苯丙胺进入多巴胺、5-羟色胺神经元胞体内，竞争结合多巴胺和 5-羟色胺的转运体，使突触间隙的多巴胺和 5-羟色胺大量聚集，在酶的作用下发生氧化应激反应直至多巴胺和 5-羟色胺耗竭，损伤神经末梢[7] [8]。有实验研究发现通过连续腹腔注射甲基苯丙胺 15 mg/(kg·次)，5 d，每天 2 次的甲基苯丙胺干预动物模型和甲基苯丙胺伴药培养混合海马神经元/小胶质细胞模型中多巴胺、5-羟色胺及肿瘤坏死因子 α (TNF-α)含量表达较生理盐水组明显增加。同时检测大鼠行为学变化时发现大鼠的刻板行为评分增加到 5 分。说明甲基苯丙胺可增加多巴胺、5-羟色胺的含量蓄积诱导氧化应激反应大发生[9]。有学者证明了注射甲基苯丙胺后，部分脑区中有超氧化物的存在，以及给予抗氧化剂治疗可以缓解对多巴胺神经末梢的损伤。由此说明氧化

应激在甲基苯丙胺的神经末梢的损伤中具有重要的作用[10]。

2.2. 细胞自噬

自噬是广泛存在于真核细胞中的一种溶酶体降解利用反应。是机体在应对不利条件下的自我保护机制，然而有实验表明，过量甲基苯丙胺可诱导中枢神经系统发生自噬反应。体内实验研究表明注射甲基苯丙胺后，大鼠体内的自噬囊泡、自噬体增加，它们会诱导神经细胞自噬[11]。有研究表明，长时间和高浓度的甲基苯丙胺可诱导神经细胞凋亡[12]。有研究发现，甲基苯丙胺能诱导人 SK-N-SH 细胞内 α-突触核蛋白表达增加、减少酪氨酸羟化酶磷酸化和使 JNK1 磷酸化而诱导自噬[13]。综上所述，甲基苯丙胺可诱导自噬，促使神经元凋亡。

2.3. 线粒体损伤

甲基苯丙胺可以通过损伤神经细胞的线粒体，切断细胞 ATP 来源，从而“饿死”神经细胞。甲基苯丙胺属于脂溶性物质，容易进入线粒体，通过破坏线粒体内化学电位，从而影响线粒体功能。也可以从线粒体代谢途径破坏线粒体，使其产生 ATP 的功能下降或者丧失，切断神经细胞的生命活动能量来源，使细胞整体功能衰竭而死[14]。

2.4. 兴奋性毒性损伤

甲基苯丙胺产生的神经兴奋不会直接损害神经元，而是通过“谷氨酸-Ga^+”的作用产生神经毒性。甲基苯丙胺进入体内，激活谷氨酸，使细胞内 Ga^+大量内流，Ga^+增加到一定水平又会反过来增加谷氨酸的浓度，如此循环，细胞内 Ga^+持续增加，激活相关蛋白酶、激酶，最终导致细骨架的崩解。同时 Ga^+的升高可以激活氧化应激反应和硝基化应激反应，产生大量的活性氧和活性氮，从而损伤神经细胞。研究表明，甲基苯丙胺急性中毒大鼠刻板行为评分增加，在大鼠纹状体中，谷氨酸转运体和囊泡型谷氨酸转运体表达增加；尼氏染色观察到尼氏小体增加。说明甲基苯丙胺诱导谷氨酸转运体增加，产生兴奋性毒性，损伤神经元[15]。

2.5. 甲基苯丙胺对神经心理的影响

甲基苯丙胺具有非常强烈的成瘾性，能强烈地兴奋或者抑制神经系统，使人产生欣快感和兴奋感。吸食者容易产生“觅药渴望孵育”的现象，极易上瘾，从生理依赖发展为心理依赖，难以戒除。目前普遍认为产生依赖性的机制主要是体内的“奖赏系统”。在奖赏系统中，神经递质多巴胺、5-羟色胺的活动活跃，这些神经递质与人的精神活动、情绪密切相关，而甲基苯丙胺又能改变这些神经递质的含量，这就是吸食甲基苯丙胺容易使人成瘾的原因。并且“奖赏系统”通路中又存在一个放大系统——伏隔核，因此使用甲基苯丙胺更加容易上瘾，并且一旦上瘾就难以戒断[16] [17]。

2.6. 对中枢体温调节系统的影响

临床研究显示，甲基苯丙胺会使血液中的去甲肾上腺素含量增加，从而影响中枢神经系统的体温调节系统。研究发现，腹腔注射 MA，剂量为 15 mg/kg，每天两次，连续 4 天。生理盐水组大鼠体温恒定，甲基苯丙胺大鼠体温明显升高[18]。

2.7. 炎性因子作用损伤神经细胞

甲基苯丙胺可以使炎性因子增加，损伤神经元。MA 可使海马、纹状体等脑区的小胶质细胞数量和形态发生变化，产生系列炎性因子，损伤神经元[19]。Xiao Yue 等通过建立 MA 大鼠模型，观察到大鼠

脑中小胶质细胞激活，炎性反应增加；抑制小胶质细胞激活，炎性因子的表达减少[20]。Lloyd SA 等给小鼠施用 5 mg/kg/天的甲基苯丙胺 10 天，然后取脑组织进行组织化学和图像分析。观察到纹状体中的小胶质细胞活性增加[20]。Liu X 等研究发现，MA 可引起小胶质细胞内谷氨酸上升，提高谷氨酸受体活性，通过谷氨酸受体增加白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)和白介素-1β (IL-1β)的分泌[21]。

3. 甲基苯丙胺对外周器官的损伤

3.1. 甲基苯丙胺对心脏的损伤

目前，甲基苯丙胺对心脏的毒性及其机制研究还处于初步阶段，但是也取得了一些进展。甲基苯丙胺对心血管的损害作用是一个多途径、多机制、复杂的过程。临床上的大量数据分析发现滥用甲基苯丙胺者的心电图出现明显异常，其中 S-T 和 T 段波异常波动明显，证明甲基苯丙胺会影响心率。解剖学研究发现甲基苯丙胺吸食者的心脏出现形态变异[22]。说明甲基苯丙胺会影响心肌细胞。根据前期研究，MA 对心肌细胞的影响主要有以下方面。

3.2. 单胺类神经递质损伤心肌细胞

甲基苯丙胺使中枢神经系统和外周神经系统的神经末梢释放的多巴胺和去甲肾上腺素明显增加，抑制单胺氧化酶的活性，导致突触间隙 NA 和 DA 浓度增加，NA 浓度增加则会导致血管紧张，血压上升，心率加快。同时，机体对儿茶酚胺(如去甲肾上腺素)的敏感性也随着增加，刺激心脏 a 受体，诱发心脏心肌纤维化，使心脏结构改变，增加血压上升的程度。此外儿茶酚胺的释放还会导致心脏缺血，心血管痉挛，活性氧产生，心肌细胞线粒体损伤等疾病，从而损伤心肌细胞[23] [24] [25]。

3.3. 急性中毒和慢性中毒的心机细胞损伤

吸食甲基苯丙胺还会引起急性中毒和慢性中毒。急性中毒破坏体内降解氧化物的酶，使氧化物堆积，产生氧化应激反应，损伤心肌细胞。此外，甲基苯丙胺还会引起心肌细胞的线粒体破裂。有研究显示这是甲基苯丙胺危害心肌细胞的第一步。线粒体被破坏后，产生氧化物，损伤细胞导致患者血压升高，心率过速，心衰，甚至猝死。慢性中毒引发心肌炎、心肌纤维化、动脉粥样硬化、心肌肥厚、胸痛，心悸、高血压甚至心脏破裂等疾病。甲基苯丙胺通过 p62/NfR2/HO1 途径裂解溶酶体，产生蛋白酶，吞噬自身，使心肌细胞损伤[26] [27]。

3.4. L 型钙通道损伤心肌细胞

MA 使 L 型钙通道损伤，使得钙离内流，诱发心率失常。同时甲基苯丙胺也会影响其他钙离子通路中的蛋白和亚基的基因表达，干扰细胞内钙离子平衡，导致心律失常和损伤心肌细胞[28]。

4. 甲基苯丙胺对血管内皮的损伤

甲基苯丙胺对血管内皮的损伤是不可逆的，是对机体损伤最基础的损伤。实验研究发现，注射甲基苯丙胺组的老鼠 ET-1/NO 明显比未注射组增加，提示甲基苯丙胺会损伤血管内皮细胞。FMD 是血管内皮功能状态好坏的重要指标，注射甲基苯丙胺组的 FMD 较未注射组低，反应注射组较正常组的血管内皮功能差[29]。

5. 甲基苯丙胺对机体其它部位的损伤

滥用甲基苯丙胺对人体的伤害极大，除了最主要的神经和心血管的损伤外，还会造成机体的其他器官例如肝脏，脾，肺，肾等的损伤。有报道指出甲基苯丙胺中毒会使人机体产生肌肉兴奋痉挛、腱反射

亢进、横纹肌降解、急性肾衰竭，甚至猝死[30]。王雪等人将大鼠分为三个组分别注射不同剂量的甲基苯丙胺，处死后取出心、肝、肺、肾等器官石蜡固化后制片，HE 染色，观察到这些器官、肌肉均有病变或损害，且剂量越大，损伤器官的病变和损伤越严重[31]。有研究表明，甲基苯丙胺对外周器官的损伤主要是产生氧自由基，从而产生氧化应激反应，进而损伤线粒体和细胞膜，进而损伤机体组织、外周器官[32]。

6. 结语与展望

滥用甲基苯丙胺可对中枢神经系统和外周器官造成严重损伤。目前，随着世界卫生组织的关注和社会各界的努力，甲基苯丙胺的滥用虽然得到了一定程度上的控制，但是在边境地区以及青少年群体中滥用仍然严重，危害极大。甲基苯丙胺的机制尚未完全阐明。目前仍然需要大量的研究去探讨甲基苯丙胺对中枢神经系统和外周器官的损伤机制，其中涉及到的上下游信号通路间的关系需要大量实验证。研究甲基苯丙胺的损伤机制可为其治疗提供重要依据。

基金项目

昆明医科大学研究生创新基金项目(2019S085)。

参考文献

[1] Weiß, J.A., Kadkhodaei, K. and Schmid, M.G. (2016) Indirect Chiral Separation of 8 Novel Amphetamine Derivatives as Potential New Psychoactive Compounds by GC-MS and HPLC. *Science & Justice*, **57**, 6-12. https://doi.org/10.1016/j.scijus.2016.08.007

[2] 崔巍, 沈雯雯, 周文华, 等. 苯丙胺类依赖的药物治疗现状和展望[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 383-388.

[3] 王小亚. 青少年甲基苯丙胺依赖者执行功能特征研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 成都医学院, 2016.

[4] 吴金涛. 褪黑素对甲基苯丙胺致行为敏化和神经毒性的干预作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 山东: 山东大学, 2017.

[5] Prakash, M.D., Tangalakis, K., Antonipillai, J., Stojanovska, L., Nurgali, K. and Apostolopoulos, V. (2017) Methamphetamine: Effects on the Brain, Gut and Immune System. *Pharmacological Research*, **120**, 60-67. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.009

[6] Kish, S.J., Boileau, I., Callaghan, R.C. and Tong, J. (2017) Brain Dopamine Neurone 'Damage': Methamphetamine Users vs. Parkinson's Disease: A Critical Assessment of the Evidence. *European Journal of Neuroscience*, **45**, 58-66. https://doi.org/10.1111/ejn.13363

[7] 龚晓康, 马宝苗, 周梅, 等. 甲基苯丙胺对小鼠不同脑区氧化应激的影响[J]. 华中科技大学学报, 2019, 48(5): 531-536.

[8] Der-Ghazarian, T.S., Charmchi, D. and Noudali, S.N. (2019) Neural Circuits Associated with 5-HT1B Receptor Agonist Inhibition of Methamphetamine Seeking in the Conditioned Place Preference Model. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 3271-3283. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00709

[9] 杨金凤, 蒙国懿, 隋念含, 等. 甲基苯丙胺对大鼠海马 da、5-ht 及 tnf-α 表达的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(10): 12-16.

[10] 徐静涛, 张付, 杨幸怡, 等. 甲基苯丙胺所致的大鼠神经毒性损伤及 nNOS 抑制剂的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1101-1106.

[11] Larsen, K.E., Fon, E.A. and Hastings, T.G. (2002) Methamphetamine Induced Degeneration of Dopaminergic Neurons Involves Autophagy and Upregulation of Dopamine Synthesis. *Journal of Neuroscience*, **22**, 8951-8960. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-20-08951.2002

[12] Pitaksalee, R., Sanvarinda, Y. and Sinchai, T. (2015) Autophagy Inhibition by Caffeine Increases Toxicity of Methamphetamine in SH-SY5Y Neuroblasto Meth Cell Line. *Neurotoxicity Research*, **27**, 421-429. https://doi.org/10.1007/s12640-014-9513-9

[13] 洪汝涛, 陈世林, 阮海玲, 等. 褪黑素对大鼠急性酒精性肝损伤的作用[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(11): 1596-1599.

[14] 卫星辰, 周小爽, 徐嘉珂, 等. 甲基苯丙胺的急性和慢性作用机理的研究进展[J]. 生命科学, 2014, 26(9): 974-978.

[15] 李成敏, 颜慧, 颜玲娣, 等. 甲基苯丙胺急性处理对大鼠纹状体中神经元和谷氨酸转运体的影响[J]. 中国药物依赖性杂志, 2010, 19(6): 462-467.

[16] 闫倩文, 石振金, 张枫弋, 等. 天麻素对甲基苯丙胺诱导的神经元毒性损害的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 238-245.

[17] 李欣, 汪程鹏, 胡澄, 等. 男性甲基苯丙胺成瘾者心理理论与精神病性症状相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019(2): 91-95.

[18] 李学锋. 甲基苯丙胺神经毒性相关蛋白质的筛选和鉴定[D]: [博士学位论文]. 广州: 第一军医大学, 2007.

[19] Angoa-Pérez, M., Kane, M.J. and Briggs, D. (2013) Mephedrone Does Not Damage Dopamine Nerve Endings of the Striatum, But Enhances the Neurotoxicity of Methamphetamine, Amphetamine, and MDMA. *Journal of Neurochemistry*, **125**, 102-110. https://doi.org/10.1111/jnc.12114

[20] Yue, X., Qiao, D., Wang, A., Tan, X., Li, Y., Liu, C. and Wang, H. (2012) CD200 Attenuates Methamphetamine-Induced Microglial Activation and Dopamine Depletion. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, **32**, 415-421. https://doi.org/10.1007/s11596-012-0072-0

[21] Liu, X., Silverstein, P.S., Singh, V., Shah, A., Qureshi, N. and Kumar, A. (2012) Methamphetamine Increases LPS-Mediated Expression of IL-8, TNF-α and IL-1β in Human Macrophages through Common Signaling Pathways. *PLoS ONE*, **7**, e33822. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033822

[22] 张骏超, 刘洪彬, 李强锋, 等. 甲基苯丙胺心肌毒性的研究进展[J]. 中国法医学杂志, 2016, 31(2): 140-143.

[23] Richards, J.R., Harms, B.N., Kelly, A. and Turnipseed, S.D. (2018) Methamphetamine Use and Heart Failure: Prevalence, Risk Factors, and Predictors. *American Journal of Emergency Medicine*, **36**, 423-1428. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.001

[24] Segawa, T., Arita, Y., Ogasawara, N. and Hasegawa, S. (2018) Hypertensive Heart Disease Associated with Methamphetamine Abuse. *Journal of Cardiology Cases*, **19**, 47-50. https://doi.org/10.1016/j.jccase.2018.10.001

[25] Nishimura, M., Ma, J. and Fox, S. (2019) Characteristics and Outcomes of Methamphetamine Abuse Among Veterans with Heart Failure. *American Journal of Cardiology*, **124**, 907-911. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.068

[26] Schürer, S., Klingel, K. and Sandri, M. (2017) Clinical Characteristics, Histopathological Features, and Clinical Outcome of Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy. *JACC*: *Heart Failure*, **5**, 435-445. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.02.017

[27] Sliman, S., Waalen, J. and Shaw, D. (2016) Methamphetamine-Associated Congestive Heart Failure: Increasing Prevalence and Relationship of Clinical Outcomes to Continued Use or Abstinence. *Cardiovascular Toxicology*, **16**, 381-389. https://doi.org/10.1007/s12012-015-9350-y

[28] 梁嘉珮, 乔东访, 曲一泓, 等. 甲基苯丙胺对大鼠心肌损伤作用的毒性影响机制初探[J]. 毒理学杂志, 2014, 28(4): 291-294.

[29] 邵雪, 扈正桃, 岑小波. 牛磺酸保护甲基苯丙胺诱导的血管内皮毒性[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 480-481.

[30] West, P.L., McKeown, N.J. and Hendrickson, R.G. (2010) Methamphetamine Body Stuffers: An Observational Case Series. *Annals of Emergency Medicine*, **55**, 190-197. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.08.005

[31] 王雪, 康林, 李素霞, 等. 甲基苯丙胺的神经毒性及对 GFAP 表达的研究[J]. 华西药学杂志, 2004, 19(3): 170-172.

[32] 王双双. 急慢性甲基苯丙胺中毒大鼠机体的毒性损伤作用研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2010.