

DOI: 10.13376/j.cblls/2014140

文章编号: 1004-0374(2014)09-0974-05

# 甲基苯丙胺的急性和慢性作用机理的研究进展

卫星辰, 周小爽, 徐嘉珂, 白洁\*  
(昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500)

**摘要:** 甲基苯丙胺是一种被广泛使用的神经兴奋剂, 它可以使人兴奋, 产生欣快感并引起幻觉。这主要是因为脑内的多巴胺和 5-羟色胺急剧大量增加所致。长期使用甲基苯丙胺, 会对多巴胺和 5-羟色胺神经末梢产生持续性的损伤。甲基苯丙胺毒性机理包括兴奋性毒性、线粒体损伤、氧化应激、代谢改变以及炎症反应等, 这些均会造成神经末梢损伤。综述了甲基苯丙胺造成神经末梢急性和慢性损伤的机制。

**关键词:** 甲基苯丙胺; 多巴胺; 5-羟色胺; 兴奋性毒性

**中图分类号:** Q42; R595.4; R964 **文献标志码:** A

## Progress in mechanisms on acute and chronic toxicities of methamphetamine

WEI Xing-Chen, ZHOU Xiao-Shuang, XU Jia-Ke, BAI Jie\*

(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract:** Methamphetamine is a widely used psychostimulant drug, which makes user feel excitement, euphoria, and hallucination. These symptoms are related with acute increases of dopamine and serotonin. Long term use of methamphetamine results in damage to dopamine and serotonin nerve terminal. Methamphetamine toxicity mechanisms include excitotoxicity, mitochondria damage and oxidative stress, metabolic changes, inflammatory reaction, which are related with nerve terminals. Subsequent to these acute effects, methamphetamine produces persistent damage. This paper reviews damage mechanisms of methamphetamine on nerve terminals.

**Key words:** methamphetamine; dopamine; serotonin; excitotoxicity

甲基苯丙胺 (methamphetamine, Meth) 属于苯丙胺类兴奋剂, 是一种在麻黄素化学结构基础上衍生而来的物质, 故又称为去氧麻黄素, 因外观为纯白色晶体, 又俗称“冰毒”(图 1)。甲基苯丙胺小剂量作用时具有振奋精神、抗疲劳等作用。然而, 兴奋之后, 取而代之的是一种抑郁、疲劳与痛苦的体验, 这种痛苦产生再次寻求“快感”的强烈欲望, 导致强迫性觅药行为, 最终成瘾。甲基苯丙胺除了可以引起兴奋性作用外, 反复接触该药物也会引起慢性症状, 以及停止用药后的戒断症状。长期使用会对各器官产生损伤。目前甲基苯丙胺研究主要集中在氧化应激、神经元凋亡、胶质细胞活化等方面<sup>[1-2]</sup>, 但甲基苯丙胺的毒性机理还不十分清楚。现就甲基苯丙胺作用的机理做一综述。

### 1 甲基苯丙胺的急性奖赏作用

甲基苯丙胺的急性作用可以导致多巴胺 (dopamine, DA) 的累积, 这是因为甲基苯丙胺抑制了多巴胺转运体 (dopamine transporter, DAT) 的功能, 从而导致神经递质再摄取功能的减弱。此外, 甲基苯丙胺可以扰乱囊泡单氨转运体 (vesicular monoamine transporter, VMAT) 的活性, 促使多巴胺从神经元释放<sup>[3]</sup>。甲基苯丙胺作用于多巴胺转运体

收稿日期: 2014-03-14; 修回日期: 2014-05-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(81160162, U120-2227)

\*通信作者: E-mail: jiebai662001@126.com; Tel: 15025191617

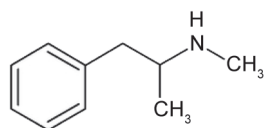


图1 甲基苯丙胺分子结构图

以及囊泡单胺转运体, 扰乱了多巴胺浓度梯度, 使得突触间隙多巴胺增多。除此之外, 甲基苯丙胺还可对 5-羟色胺转运体 (5-hydroxytryptamine transporter, SERT) 产生直接作用, 从而使 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 在细胞质中累积<sup>[4]</sup>, 使机体产生欣快感和兴奋感。此外, 5-羟色胺神经元功能的改变与甲基苯丙胺的依赖和复吸行为有关<sup>[5]</sup>。

甲基苯丙胺作用后, 还可影响其他神经递质的改变, 如谷氨酸。在小鼠位置偏好实验中, 囊泡膜谷氨酸转运体抑制剂可以阻断甲基苯丙胺所致的位置偏好<sup>[6]</sup>。

## 2 甲基苯丙胺的慢性毒性作用

甲基苯丙胺持续作用后, 对纹状体、海马和前额叶皮质中多巴胺能神经元和 5-羟色胺神经元会产生损伤。这种损伤在啮齿动物、非人灵长类动物和人类中会持续存在 2 年之久<sup>[7]</sup>, 而这种损伤可以通过检测神经化学标记物包括酪氨酸羟化酶和色氨酸羟化酶 (分别是 DA 和 5-HT 的限速酶) 的减少证实, 它们的减少使组织中 DA 和 5-HT 的浓度降低, 同时使 DAT 和 SERT 减少, 并伴随着神经递质摄取速度  $V_{\max}$  降低, 但  $K_m$  没有变化<sup>[8]</sup>。甲基苯丙胺长期自我给药研究表明, DAT 和 SERT, 以及酪氨酸羟化酶活性均有降低<sup>[9]</sup>。除此之外, 轴突末端的形态学也发生了变化, 如肿胀、歪曲和退化, 这些形态学变化可以在电子显微镜下观察到<sup>[9]</sup>。

## 3 甲基苯丙胺损伤作用

### 3.1 甲基苯丙胺引起的神经元凋亡

甲基苯丙胺神经毒性非常明显, 尽管有关甲基苯丙胺的毒性机制还不十分清楚, 但与甲基苯丙胺所致的多巴胺增加密切相关<sup>[10]</sup>。还有一些研究表明, 甲基苯丙胺可以导致神经元凋亡, 同时导致 DA 和 5-HT 神经末梢的损伤。用 TUNEL 法检测, 在甲基苯丙胺用药后的前额叶皮质和纹状体中凋亡的神经细胞会增加<sup>[11]</sup>。甲基苯丙胺长时间作用小鼠后, 发现纹状体内的  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元和乙酰胆碱能神经元也会发生细胞凋亡<sup>[12-13]</sup>。甲基苯丙胺引

起的神经细胞凋亡还与线粒体损伤和内质网应激有关<sup>[14]</sup>。甲基苯丙胺也可以通过增强 Fas/FasL 表达, 导致 caspase-3 的活性增加, 最终导致神经细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

### 3.2 甲基苯丙胺引起的氧化应激

与此同时, 甲基苯丙胺可以破坏神经元胞内氧化还原平衡, 导致氧化应激, 也会造成 DNA 损伤和蛋白质功能丧失等, 以及线粒体损伤、内质网损伤等, 进一步导致多巴胺能神经元凋亡加剧<sup>[15]</sup>。1989 年, Stone 等<sup>[16]</sup>首次提出了活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS)、氧化应激与甲基苯丙胺作用的密切关系。氧化应激也在甲基苯丙胺引起的神经损伤中起着重要作用。Eyerman 和 Yamamoto<sup>[17]</sup>发现, 甲基苯丙胺会导致 DNA 损伤, 这一损伤来自甲基苯丙胺所引起的氧化应激。甲基苯丙胺及苯丙胺类似物作用后, 细胞外 DA 会急剧增加, DA 氧化产生醌, 同时铁离子也可以通过 Fenton 反应催化 DA 的代谢, DA 通过单胺氧化酶的代谢产生超氧化物和氢氧化物, 这两种物质的累积会导致氧化损伤。另外, 甲基苯丙胺也可以通过增加氮氧合酶活性导致活性氮类积累, 而产生氧化应激反应。而氮氧合酶活性增加最有可能来源于谷氨酸的累积而导致的 *N*-甲基-D-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDA) 或  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPA) 受体激活<sup>[17]</sup>。还有研究报道, 随着甲基苯丙胺的作用, 氧化应激会表现为脂质的过氧化反应和蛋白质的羰基化<sup>[18]</sup>; 而蛋白质的硝化和亚硝化作用对单氨类物质酪氨酸和色氨酸羟化酶的合成和释放也具有重要的调节作用<sup>[19]</sup>。甲基苯丙胺所致的氧化应激还会引起甲基苯丙胺给药后抗氧化酶的损耗, 因为抗氧化剂的使用具有神经保护作用, 它可以对抗甲基苯丙胺引起的神经损伤, 这进一步证明了氧化应激是甲基苯丙胺神经毒性的重要机制之一。

### 3.3 甲基苯丙胺引起的脑血流改变及线粒体能量代谢途径改变

亚甲二氧基甲基苯丙胺作用于大鼠可以导致脑血流下降以及局部脑组织的糖利用下降, 致使供应脑组织的能量下降, 引起脑组织受损<sup>[19]</sup>。甲基苯丙胺也会通过改变能量代谢的方式引起神经元损伤。在大量甲基苯丙胺作用后, 大脑区域能量代谢需求快速增加, 能量存储被迅速耗尽, 继而脑组织因能量不足而产生组织损伤。同时, 甲基苯丙胺可以导

致线粒体复合体 II 活性下降, 电子传递链损伤, 进一步加剧能量不足, 加重脑组织损伤。而线粒体复合体 II 活性下降与谷氨酸和过氧亚硝基阴离子介导有关, 当谷氨酸受体被抑制和过氧亚硝基阴离子生成减少时, 复合体 II 活性有所恢复<sup>[20]</sup>。因此, 这一作用机理与谷氨酸有关。

### 3.4 甲基苯丙胺引起的外周器官损伤

甲基苯丙胺对机体的影响十分广泛, 影像医学研究资料表明, 滥用甲基苯丙胺可造成中枢神经系统的大部分脑区, 如中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA)、伏隔核 (nucleus accumbens, NAc)、前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC)、蓝斑核区 (locus coeruleus)、海马 (hippocampus)、纹状体区 (striatum) 等脑区神经元的损伤, 产生与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 相似的病理改变, 影响滥用者的学习、记忆和运动功能。甲基苯丙胺被有规律地摄入后, 除了影响大脑外, 对外周器官功能也有影响<sup>[21]</sup>。临床研究证明, 心脏、肾、肌肉和肝是最容易受到甲

基苯丙胺伤害的器官<sup>[22]</sup>。然而, 甲基苯丙胺导致外周器官损伤的机理仍不清楚, 推测可能是因为甲基苯丙胺在肝脏中通过细胞色素 P450 系统代谢产生的活性氧而导致的, 或者是高热所致<sup>[23-24]</sup>。因此, 甲基苯丙胺所导致的外周器官损伤与其对大脑损伤同等重要, 如甲基苯丙胺造成肝脏损伤, 导致血胺增加, 脑内胺浓度升高<sup>[25]</sup>, 因此, 周围组织中胺增加在神经损害中起着重要作用<sup>[25]</sup>。

肝损伤减轻或通过肾脏将胺排泄出体外时, 血胺在脑内的浓度下降, 甲基苯丙胺导致 DA 和 5-HT 神经损伤则会减弱<sup>[25]</sup>。事实上, 氨本身也可以通过神经兴奋性作用导致氧化应激产生神经毒性作用<sup>[26]</sup>。因此, 甲基苯丙胺引起外周毒性作用, 加重中枢神经系统的损伤。

### 3.5 甲基苯丙胺引起的炎症反应

甲基苯丙胺还会引起炎症反应, 炎症反应同样会对中枢神经产生损伤。在纹状体、皮层和海马内, 甲基苯丙胺可以激活小神经胶质细胞<sup>[27]</sup>, 但是这种激活的机制还不清楚。目前已知多巴醌是小神经胶

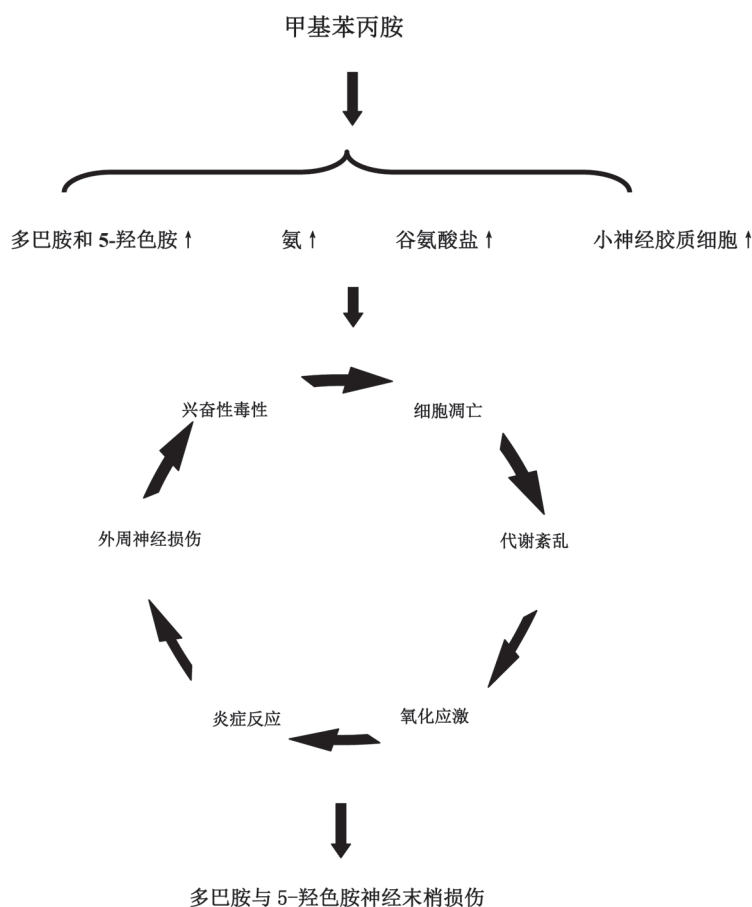


图2 甲基苯丙胺毒性机制

质细胞的强启动子<sup>[28]</sup>, 甲基苯丙胺给药后, 细胞质 DA 和氧化应激的累积可以促进多巴胺的产生, 激活小神经胶质细胞。此外, 谷氨酸也具有导致炎症和激活小神经胶质细胞的作用, 如谷氨酸受体的激活可以激活小神经胶质细胞, 而其拮抗剂则抑制小神经胶质细胞的激活<sup>[29]</sup>。同时, 在甲基苯丙胺作用期间, 小神经胶质细胞的激活一定程度上与胞外谷氨酸的增加有关<sup>[30]</sup>。在甲基苯丙胺给药后, 小神经胶质细胞被激活后, 产生细胞因子, 这些细胞因子进一步促进谷氨酸的释放, 从而加重兴奋性毒性<sup>[31]</sup>。研究发现, 在大剂量甲基苯丙胺用药后 2~4 h, 大鼠纹状体内 FasL 的表达增加, 其他细胞因子包括细胞因子 (interleukin 5, IL-5)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 IL-1 $\alpha$  在小鼠纹状体中也增加<sup>[32]</sup>。尽管这些细胞因子的毒性机理还不清楚, 但研究显示 TNF- $\alpha$  增加可以增强谷氨酸的兴奋性毒性作用<sup>[28]</sup>。

#### 4 结论

甲基苯丙胺所导致并产生的急性作用, 会使多巴胺和 5-羟色胺急剧增加, 并产生欣快感。而甲基苯丙胺的毒性作用包括兴奋性毒性、氧化应激、代谢紊乱、炎症反应等, 这些机理概括如下图 (图 2)。研究甲基苯丙胺神经毒性的作用机理还有助于研究人工合成苯丙胺的毒性作用, 如人们所熟知的“浴盐”, 它具有与甲基苯丙胺相似的药理学作用<sup>[33-35]</sup>。甲基苯丙胺滥用已成为严重的公共卫生问题和社会问题, 探索甲基苯丙胺毒性机制, 获取治疗和预防甲基苯丙胺损伤的方法迫在眉睫。

#### [参 考 文 献]

- [1] Wang G, Shi J, Chen N, et al. Effects of length of abstinence on decision-making and craving in methamphetamine abusers. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68791
- [2] 周志全, 李桢, 张岩. 甲基苯丙胺神经毒性及防治的研究进展. *现代生物医学进展*, 2009, 9(23): 4567-70
- [3] Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, et al. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, 47: 681-98
- [4] Stoops WW, Bennett JA, Lile JA, et al. Influence of aripiprazole pretreatment on the reinforcing effects of methamphetamine in humans. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 47: 111-7
- [5] McFadden LM, Hunt MM, Vieira-Brock PL, et al. Prior methamphetamine self-administration attenuates serotonergic deficits induced by subsequent high-dose methamphetamine administrations. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 126(1-2): 87-94
- [6] He Z, Chen Y, Dong H, et al. Inhibition of vesicular glutamate transporters contributes to attenuate methamphetamine-induced conditioned place preference in rats. *Behav Brain Res*, 2014, 267C: 1-5
- [7] Afanador L, Mexhitaj I, Diaz C, et al. The role of the neuropeptide somatostatin on methamphetamine and glutamate-induced neurotoxicity in the striatum of mice. *Brain Res*, 2013, 1510: 38-47
- [8] Granado N, Ares-Santos S, Moratalla R. Methamphetamine and Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2013, 2013: 308052
- [9] Sharma HS, Kiyatkin EA. Rapid morphological brain abnormalities during acute methamphetamine intoxication in the rat: an experimental study using light and electron microscopy. *J Chem Neuroanat*, 2009, 37(1): 18-32
- [10] Robinson JD, Howard CD, Pastuzyn ED, et al. Methamphetamine-induced neurotoxicity disrupts pharmacologically evoked dopamine transients in the dorsomedial and dorsolateral striatum. *Neurotox Res*, 2014 Feb, 26(2):152-67
- [11] Zhu JP, Xu W, Angulo N, et al. Methamphetamine-induced striatal apoptosis in the mouse brain: comparison of a binge to an acute bolus drug administration. *Neurotoxicology*, 2006, 27(1): 131-6
- [12] Zhu JP, Xu W, Angulo JA. Methamphetamine-induced cell death: selective vulnerability in neuronal subpopulations of the striatum in mice. *Neuroscience*, 2006, 140(2): 607-22
- [13] Kuczenski R, Everall IP, Crews L, et al. Escalating dose-multiple binge methamphetamine exposure results in degeneration of the neocortex and limbic system in the rat. *Exp Neurol*, 2007, 207(1): 42-51
- [14] Cadet JL, Jayanthi S, Deng X. Methamphetamine-induced neuronal apoptosis involves the activation of multiple death pathways. *Neurotox Res*, 2005, 8(3-4): 199-206
- [15] Jeng W, Ramkissoon A, Parman T, et al. Prostaglandin H synthase-catalyzed bioactivation of amphetamines to free radical intermediates that cause CNS regional DNA oxidation and nerve terminal degeneration. *FASEB J*, 2006, 20(6): 638-50
- [16] Stone AJ, Morisky D, Detels R, et al. Designing interventions to prevent HIV-1 infection by promoting use of condoms and spermicides among intravenous drug abusers and their sexual partners. *AIDS Educ Prev*, 1989, 1(3): 171-83
- [17] Eyerman DJ, Yamamoto BK. A rapid oxidation and persistent decrease in the vesicular monoamine transporter 2 after methamphetamine. *J Neurochem*, 2007, 103(3): 1219-27
- [18] Darvesh AS, Yamamoto BK, Gudelsky GA. Evidence for the involvement of nitric oxide in 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin depletion in the rat brain. *J Pharmacol Exp Therap*, 2005, 312(2): 694-701
- [19] Quate L, McBean DE, Ritchie IM, et al. Acute methylenedioxymethamphetamine administration: effects on local cerebral blood flow and glucose utilisation in the

- Dark Agouti rat. *Psychopharmacology*, 2004, 173(3-4): 287-95
- [20] Brown JM, Quinon MS, Yamamoto BK. Methamphetamine-induced inhibition of mitochondrial complex II: roles of glutamate and peroxynitrite. *J Neurochem*, 2005, 95(2): 429-36
- [21] Bernacer J, Corlett PR, Ramachandra P, et al. Methamphetamine-induced disruption of frontostriatal reward learning signals: Relation to psychotic symptoms. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(11): 1326-34
- [22] Ago M, Ago K, Hara K, et al. Toxicological and histopathological analysis of a patient who died nine days after a single intravenous dose of methamphetamine: a case report. *Legal Med*, 2006, 8(4): 235-9
- [23] Cherner M, Bousman C, Everall I, et al. Cytochrome P450-2D6 extensive metabolizers are more vulnerable to methamphetamine-associated neurocognitive impairment: preliminary findings. *J Int Neuropsychol Soc*, 2010, 16(5): 890-901
- [24] Pourahmad J, Eskandari MR, Nosrati M, et al. Involvement of mitochondrial/lysosomal toxic cross-talk in ecstasy induced liver toxicity under hyperthermic condition. *Eur J Pharmacol*, 2010, 643(2-3): 162-9
- [25] Halpin LE, Yamamoto BK. Peripheral ammonia as a mediator of methamphetamine neurotoxicity. *J Neurosci*, 2012, 32(38): 13155-63
- [26] Gorg B, Qvartskhava N, Voss P, et al. Reversible inhibition of mammalian glutamine synthetase by tyrosine nitration. *FEBS Lett*, 2007, 581(1): 84-90
- [27] Angoa-Perez M, Kane MJ, Briggs DI, et al. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *J Neurochem*, 2013, 125(1): 102-10
- [28] Kuhn DM, Francescutti-Verbeem DM, Thomas DM. Dopamine quinones activate microglia and induce a neurotoxic gene expression profile: relationship to methamphetamine-induced nerve ending damage. *Ann New York Acad Sci*, 2006, 1074: 31-41
- [29] Thomas DM, Kuhn DM. MK-801 and dextromethorphan block microglial activation and protect against methamphetamine-induced neurotoxicity. *Brain Res*, 2005, 1050(1-2): 190-8
- [30] Mark KA, Soghomonian JJ, Yamamoto BK. High-dose methamphetamine acutely activates the striatonigral pathway to increase striatal glutamate and mediate long-term dopamine toxicity. *J Neurosci*, 2004, 24(50): 11449-56
- [31] Zou JY, Crews FT. TNF $\alpha$  potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF $\kappa$ B inhibition. *Brain Res*, 2005, 1034(1-2): 11-24
- [32] Goncalves J, Martins T, Ferreira R, et al. Methamphetamine-induced early increase of IL-6 and TNF- $\alpha$  mRNA expression in the mouse brain. *Ann New York Acad Sci*, 2008, 1139: 103-11
- [33] Hadlock GC, Webb KM, McFadden LM, et al. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(2): 530-6
- [34] Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(5): 1192-203
- [35] Cameron KN, Kolanos R, Solis E Jr, et al. Bath salts components mephedrone and methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) act synergistically at the human dopamine transporter. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(7): 1750-7