

• 综 述 •

氯胺酮合并多物质滥用的毒性损害作用相关研究进展

丁润涛^{1,2}, 甄 博³, 王庆尧¹, 李国良¹, 于 浩², 刘增甲¹, 吴 旭²

(1. 济宁医学院法医学与医学检验学院, 山东 济宁 272067; 2. 中国医科大学法医学院, 辽宁 沈阳 110122;

3. 北京法源司法科学证据鉴定中心, 北京 100062)

【摘要】氯胺酮是一种新型成瘾性物质,近年来在我国氯胺酮合并多物质滥用的现状日趋严峻,其中青少年人群的滥用尤其值得关注。氯胺酮合并多物质滥用后,往往会有更为严重的精神损害、中枢神经系统损害以及心脏、肺、肝、肾等器官的毒性损害。本文拟从氯胺酮的基本性质、氯胺酮与其他成瘾性物质尤其是乙醇联合滥用的现状及趋势及其所导致的精神、中枢神经系统、心脏、肺、肝脏、肾脏等器官损害等,结合国内外研究进展作简要综述。

【关键词】法医毒理学; 氯胺酮; 多物质滥用; 毒性损害; 成瘾性物质

【中图分类号】DF795.1

【文献标识码】B

【文章编号】1001-5728(2018)03-0276-04

doi: 10.13618/j.issn.1001-5728.2018.03.013

The review of the toxic effects of ketamine poly-substances abuse (Ding Runtao^{1,2}, Zhen Bo³, Wang Qingyao¹, Li Guoliang¹, Yu Hao², Liu Zengjia¹, Wu Xu² / 1. Department of Forensic and Medical Laboratory, Jining Medical University, Jining, 272067, China; 2. China Medical University, Shenyang, 110122, China; 3. Beijing source of judicial identification center Beijing, 100063, China)

【Abstract】Ketamine is now universally poly-abused in our country as a recreational addictive substance, most worrisome of which is the tendency of ketamine poly-abuse in youths. It will do more harm to psychopathology, central nervous system, heart, lungs, liver, kidney when it comes to ketamine with poly-substances abuse in both short and long periods. In the present review, we try to demonstrate basic characteristics of ketamine, psychological, central nervous system, heart, lung, liver, and kidney impairments caused by ketamine with poly-substances abuse, especially combining with alcohol, domestically and internationally.

【Key words】forensic toxicology; ketamine; poly-substances abuse; toxic impairment; addictive drugs

氯胺酮(ketamine)俗称“K粉”,其可产生强烈致欣快、致幻觉作用,因而作为一种新型成瘾性物质在全球大肆蔓延。近年来,氯胺酮与其他成瘾性物质或精神类药物的联合滥用也偶有报道^[1,2]。Trujillo等^[3]报道,氯胺酮合并其他成瘾性物质滥用的样本占其统计的总样本量的1/4,其中乙醇与氯胺酮混合滥用所占的比例居第二位。氯胺酮和乙醇都可以影响中枢神经系统的NMDA受体系统和CREB相关信号通路并引起短期及长期认知功能损害、精神异常等表现^[4]。此外,乙醇和氯胺酮都可导致肝脏、心脏及肾

脏损害^[5]。

本文拟从氯胺酮与其他成瘾性物质尤其是乙醇联合滥用所导致的精神及躯体毒性损害的国内外研究进展作简要综述。

1 氯胺酮的基本性质及氯胺酮合并多物质滥用的现状及趋势

1.1 氯胺酮的基本性质

氯胺酮,化学全名2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)环己酮,有右旋和左旋两种异构体,且右旋氯胺酮作用强度高于左旋氯胺酮。氯胺酮主要通过作用于NMDA受体、阿片受体、单胺受体、乙酰胆碱受体和电压门控钙通道受体而发挥作用^[6]。低剂量氯胺酮可引起注意力、学习能力和记忆力的损害;较高剂量可以引起幻觉;更高剂量可引起精神错乱和记忆缺失,长期滥用还可以导致精神分裂症样的表现^[7]。

【基金项目】济宁医学院青年教师科研扶持基金(JY2016KJ005Z);国家自然科学基金资助项目(81671867)

【作者简介】丁润涛,男,博士研究生,研究方向:药物滥用。E-mail: 645454043@qq.com

【通信作者】吴旭,男,博士,教授,博士生导师,主要从事法医学教学、科研和鉴定工作。E-mail: xwu@cmu.edu.cn

1.2 氯胺酮合并多物质滥用的现状及趋势

目前已经有部分国内研究报道氯胺酮合并其他成瘾性物质混合滥用的流行病学调查及临床症状统计。连智^[1]等对 11 个省、市 720 例氯胺酮滥用者调查发现,有 84.2% 的氯胺酮滥用者在之前有过其他成瘾性物质的滥用史,氯胺酮常见的服用方式包括与啤酒等含乙醇饮料共用。高雪^[2]等在 2016 年对广东省近五年 6344 名新生药物滥用者中氯胺酮的滥用情况做调查后发现,广州地区青少年氯胺酮滥用者增长十分迅速,其中女性滥用者平均年龄仅为 23.4 岁,最年轻滥用者年龄为 9 岁,提示氯胺酮的滥用人群低龄化趋势明显。

以上报道表明,氯胺酮滥用在所有药物滥用中占相当大比重,且氯胺酮合并其他成瘾性物质滥用的情况相当普遍。

2 氯胺酮合并多物质滥用对人体主要器官、系统的损害

2.1 精神损害

氯胺酮滥用后可以引起严重的精神症状,苯丙胺类、古柯碱类、阿片类也可以产生一系列精神症状,乙醇虽然不能产生上述类似成瘾性物质的精神症状,但也有致欣快感、致兴奋的作用^[3,11]。

汪润澜^[3]等对 274 例氯胺酮单独滥用者或者联合滥用甲基苯丙胺滥用者调查发现,氯胺酮联合甲基苯丙胺滥用后导致更加严重的思维障碍,焦虑、激惹情绪和猜疑敌意等精神分裂症样症状,并可以引起“丧失活力”的表现,并认为这种加重的精神损害症状可能是因为氯胺酮对 NMDA 受体系统的影响与甲基苯丙胺对单胺能递质系统的影响在人类大脑中作为“一种相互补偿作用机制—夸大或变弱的精神病症状”这种相互作用有关。Dinis-Oliveira 等^[4]在 2010 年报道一例氯胺酮合并乙醇滥用后自缢死亡者,死后毒化检测显示股静脉血氯胺酮和乙醇含量分别为 1.3 mg/L 和 0.66 g/L。Mitchellmata 等^[5]也在 2017 年报道了两例氯胺酮类似物 3-甲氧苯环己哌啶 (3-Methoxyphencyclidine, 3-MeO-PCP) (0.63 mg/L) 合并乙醇(0.047 g/100 mL) 及甲基苯丙胺(0.11 mg/L) 滥用后死亡案例。以上研究提示氯胺酮与乙醇联合滥用后引起的致幻效应(hallucinogenic effects)可能与自杀行为有关。

关于氯胺酮合并多物质滥用导致的精神损害的机制研究,国内外并不多见,目前有部分研究认为氯胺酮与乙醇等成瘾性物质联合滥用后可能损害了大脑边缘系统的纹状体(striatum)和伏隔核(accumbens

nucleus) 中的多巴胺能系统(dopaminergic system)和 γ -氨基丁酸能系统(GABAergic system) 中的神经元功能^[6,17]。

2.2 对中枢神经系统的损害

氯胺酮等成瘾性物质对中枢神经系统的毒性损害首先体现在对大脑边缘系统及奖赏通路的损害及改变。有学者发现成年雄性 SD 大鼠接受氯胺酮(30mg/kg、60mg/kg)与乙醇(0.3156g/kg)联合滥用后,氯胺酮与乙醇混合滥用的大鼠中枢神经系统损害表现出剂量依赖性,氯胺酮 60mg/kg 与乙醇混合组的药物依赖性更加显著,大脑纹状体部多巴胺水平显著升高^[14]。由于多巴胺是成瘾性物质成瘾奖赏通路的重要神经递质,提示氯胺酮与乙醇混合滥用可能会加强药物的成瘾性并增强成瘾性物质服用后的症状及表现。我国台湾地区有研究发现,雄性 FVB 小鼠在接受氯胺酮(50mg/kg)和甲基苯丙胺(5mg/kg)联合注射 4 天(共七次)后,小鼠纹状体和伏隔核中与 γ -氨基丁酸能神经元系统相关的谷氨酸脱羧酶-67 水平升高更显著,而小鼠大脑运动皮层和感觉皮层中的多巴胺水平显著上升,且氯胺酮-甲基苯丙胺联合注射后的小鼠自主活动显著增强,运动协调性显著下降,固定行为模式显著减少^[17]。该研究也提示氯胺酮与甲基苯丙胺联合滥用不仅影响脑多巴胺系统,对 γ -氨基丁酸能神经元系统也有影响。

还有研究发现乙醇可以增强氯胺酮引起的大鼠皮质神经元凋亡,对原代培养的大鼠皮质神经元用氯胺酮(100 μ mol/L)和乙醇(60 μ mol/L)共处理 24h 后发现其神经毒性显著增强,包括细胞活力降低,细胞内活性氧自由基水平显著上升,CREB 信号通路中的 p-AKT、p-CREB、BDNF 蛋白水平显著降低,Caspase-3、Bax 蛋白水平显著上升,提示氯胺酮乙醇联合滥用不仅对边缘系统奖赏回路有损害,还可以激活 CREB 信号通路以显著增强神经元的凋亡^[18]。Chan 等^[9]报道,氯胺酮滥用者饮酒(乙醇含量 12%,200mL)1h 后使用功能性磁共振成像技术(fMRI)测试屈伸上肢时脑功能变化发现小脑功能比对照组和单用氯胺酮组进一步降低,随后用成年雄性 ICR 小鼠行腹腔注射氯胺酮(30mg/kg)和口服 10% 乙醇溶液处理三个月后发现,氯胺酮与乙醇混合组小鼠小脑神经元同对照组及氯胺酮单用组相比凋亡水平显著增加。

以上研究提示,氯胺酮与其他成瘾性物质混合滥用可导致大脑、小脑多部位的损害,包括大脑皮层神经元凋亡水平上升,边缘系统的纹状体、伏隔核区多巴胺能及 γ -氨基丁酸能神经元受体传递功能异常、凋亡水平上升,小脑神经元凋亡水平上升等。

2.3 对躯体其他部位的损害

有研究对 1 月龄 ICR 小鼠给予氯胺酮(30mg/kg) 28 周腹腔注射后再给予小鼠 10% 乙醇喂饲 4 周后发现,氯胺酮和乙醇混合滥用组小鼠相比对照组和氯胺酮单用组,其肌钙蛋白水平进一步升高,小鼠的心脏功能恶化更为严重^[2]。还有研究报道乙醇与甲基苯丙胺的混合滥用可加剧甲基苯丙胺对小鼠心血管系统的毒性损害作用,引起成年小鼠左心室心肌细胞内热休克蛋白-27(heat shock protein)水平升高,酪氨酸激酶(tyrosine hydroxylase)磷酸化水平升高^[21]。

Wai 等^[22]将 1 月龄雄性 ICR 小鼠氯胺酮(30mg/kg)与乙醇(10%乙醇,乙醇在第四周后停止使用)混合处理 6 周、16 周和 28 周。发现同对照组与单用氯胺酮组相比,氯胺酮乙醇混合滥用的小鼠 6 周、16 周和 28 周出现的肝细胞脂肪变性及肝纤维化出现时间更早,病变程度更重,肝细胞增生更显著,氯胺酮乙醇混合滥用的小鼠谷草转氨酶含量最高、乳酸脱氢酶的活性最强。

Wai 等^[22]的研究还发现氯胺酮乙醇混合滥用 28 周后,肾小球坏死率高达 20%,远高于单用氯胺酮组和对照组。6 周处理后,有 27% 的氯胺酮混合滥用组小鼠发现有蛋白尿,而对照组的小鼠尿液中未发现蛋白尿。16 周处理后,有 60% 氯胺酮混合滥用组小鼠发现蛋白尿。28 周处理后,有 70% 氯胺酮混合滥用小鼠出现蛋白尿,均高于氯胺酮单用组和对照组。Cheung 等^[23]研究发现,当长期氯胺酮滥用者戒断 3 个月以上,24h 排尿频率明显下降、单次最大排尿量增加,但与同年龄段同性别的未用药者相比,其相应表现仍有差距,而氯胺酮滥用戒断 6 个月后,氯胺酮滥用者 24h 排尿频率进一步降低。

有研究对 4 周龄雄性 ICR 小鼠长期氯胺酮(30 mg/kg)持续注射七个月并最后一个月每天喂饲 10% 乙醇发现,氯胺酮与乙醇混合滥用的小鼠肠黏膜增殖细胞核抗原阳性位点显著降低,提示肠黏膜损伤易感性增强,同时氯胺酮混合滥用组的小鼠肝脏中糖原含量显著降低,提示肝脏糖原合成功能出现损害^[24]。

以上研究结果提示,氯胺酮与其他成瘾性物质尤其是乙醇混合滥用时对心血管系统、消化系统、泌尿系统组织器官的毒性损害可能存在协同作用,且毒性损害更加严重。同时,上述实验所用的 4 周龄小鼠处于其生长发育的青少年阶段,提示青少年时期氯胺酮合并其他成瘾性物质多药滥用后对机体的远期损害更严重,进一步说明氯胺酮合并多物质滥用低龄化趋势的危害性。

2.4 戒断后表现

关于氯胺酮合并多物质滥用后的戒断表现及精神、躯体损害,国内外的研究报道尚不多见。马俊等^[25]对 1337 例合成成瘾性物质滥用者躯体及精神症状进行统计后发现,约 90% 的合成成瘾性物质滥用者停药后出现了戒断症状,如用药渴求、困倦、疲乏无力、嗜睡、注意力不集中等,其中用药渴求在甲基苯丙胺类和氯胺酮混合滥用者表现最为严重。包括氯胺酮单独使用和混合滥用在内的所有氯胺酮滥用者中有近半数在戒断后会出现抑郁和焦虑症状。虽然该报道并未给出氯胺酮混合滥用者戒断后出现的抑郁和焦虑症状在所有氯胺酮滥用者所占明确比例,但以上报道仍然提示氯胺酮合并多物质滥用戒断后可能出现严重的精神症状。值得注意的是,国外有学者对 100 位氯胺酮合并多物质滥用者的情绪及认知功能进行统计研究后发现,64 例氯胺酮合并多物质滥用者戒断 30 天后,其焦虑和抑郁情绪测量评分显著高于对照组(不滥用任何成瘾性物质的普通人),而其认知功能评分则显著低于对照组^[26]。

以上研究表明,氯胺酮合并其他成瘾性物质多药滥用戒断后仍然能够导致焦虑抑郁等情绪异常和认知功能损害。

3 展望

氯胺酮作为一类新兴成瘾性物质,呈现出滥用人群低龄化,滥用场所多元化的特点,并呈现出越来越明显的混合滥用趋势^[23,24]。一方面氯胺酮的滥用主要发生在青少年居多的娱乐场所,这些场所内成瘾性物质种类繁多,一定程度上使氯胺酮合并多物质滥用的可能性大大增加。另一方面酒类饮料可能是国内娱乐场所和各类活动最常见的成瘾性物质。因此,氯胺酮与乙醇联合滥用的危害及趋势更需要引起我们的注意。

氯胺酮合并其他成瘾性物质尤其是乙醇混合滥用的毒性损害作用涉及中枢神经系统损害,精神损害,认知功能损害以及外周器官如泌尿系统、消化系统、心血管系统损害等,严重影响个人尤其是青少年人群的身心健康。氯胺酮合并其他成瘾性物质混合滥用后,产生的精神及躯体损害可能存在协同作用。乙醇、甲基苯丙胺等不仅降低氯胺酮使用的安全范围,同时导致更加严重的脑神经元细胞凋亡,诱发肝脏纤维化加重、谷丙转氨酶和血清肌钙蛋白上升、严重的蛋白尿等^[12,13]。但是目前对于氯胺酮合并其他成瘾性物质尤其是乙醇混合滥用机制的研究尚未深入开展,使得人们无法进一步认识其危害性。因此,

有必要对氯胺酮合并其他成瘾性物质尤其是乙醇混合滥用的可能机制展开进一步的深入研究。

参 考 文 献

- [1] Gable RS. Acute toxic effects of club drugs [J]. J Psychoactive Drugs, 2004, 36(3):303.
- [2] 赵金仙, 张丽华, 陈黎跃, 等. 云南省玉溪市某社区 443 例新型毒品滥用人群毒品使用特征调查 [J]. 现代预防医学, 2016, 43(15):2830-2834.
- [3] Trujillo KA, Smith ML, Sullivan B, et al. The neurobehavioral pharmacology of ketamine: implications for drug abuse, addiction, and psychiatric disorders [J]. ILAR J, 2011, 52(3):366-378.
- [4] Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, et al. NMDA receptors in the central nervous system [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1677:1-80.
- [5] Newman EL, Terunuma M, Wang T, et al. A role for prefrontal cortical NMDA receptors in murine alcohol-Heightened Aggression [J]. Neuropsychopharmacology, 2017, doi: 10.1038/npp.2017.253. [Epub ahead of print]
- [6] Zuo D, Sun F, Cui J, et al. Alcohol amplifies ketamine-induced apoptosis in primary cultured cortical neurons and PC12 cells through down-regulating CREB-related signaling pathways [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10523. doi: 10.1038/s41598-017-40868-z.
- [7] Vale GT, Gonzaga NA, Simplicio JA, et al. Nebivolol prevents ethanol-induced reactive oxygen species generation and lipoperoxidation in the rat kidney by regulating NADPH oxidase activation and expression [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 799:33-40.
- [8] Zhu Z, Huang Y, Lv L, et al. Acute ethanol exposure-induced autophagy-mediated cardiac injury via activation of the ROS-JNK-Bcl-2 pathway [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(2):924-235.
- [9] Wai MS, Luan P, Jiang Y, et al. Long term ketamine and ketamine plus alcohol toxicity-what can we learn from animal models [J]. Mini Rev Med Chem, 2013, 13(2):273-279.
- [10] Green SM, Roback MG, Kennedy RM, et al. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update [J]. Ann Emerg Med, 2011, 57(5):449-461.
- [11] 连智, 刘志民, 刘锐克, 等. 我国部分地区氯胺酮滥用流行病学调查 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2005, 14(4):280-283.
- [12] 高雪, 邓剑雄, 黄敬辉, 等. 广东省近五年新生药物滥用人群中氯胺酮的滥用情况及行为特征分析 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2016, 25(01):119-123.
- [13] 汪润澜, 张胜, 陈绘景, 等. 苯丙胺和氯胺酮滥用者在精神症状致病作用的交互影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2016, 25(05):459-462+467.
- [14] Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA, et al. Suicide by hanging under the influence of ketamine and ethanol [J]. Forensic Sci Int, 2010, 202(1-3):e23-27.
- [15] Mitchell-Mata C, Thomas B, Peterson B, et al. Two fatal intoxications involving 3-methoxyphencyclidine [J]. J Anal Toxicol, 2017, 41(6):503-507.
- [16] Liu Q, Xu TY, Zhang ZB, et al. Effects of co-administration of ketamine and ethanol on the dopamine system via the cortex-striatum circuitry [J]. Life Sci, 2017, 179:1-8.
- [17] Lai CC, Lee LJ, Yin HS. Behavioral and neurochemical changes induced by repetitive combined treatments of ketamine and amphetamine in mice [J]. Neurochem Res, 2014, 39(11):2180-2188.
- [18] Zuo D, Sun F, Cui J, et al. Alcohol amplifies ketamine-induced apoptosis in primary cultured cortical neurons and PC12 cells through down-regulating CREB-related signaling pathways [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10523. doi: 10.1038/s41598-017-40868-z.
- [19] Chan WM, Xu J, Fan M, et al. Downregulation in the human and mice cerebella after ketamine versus ketamine plus ethanol treatment [J]. Microsc Res Tech, 2012, 75(3):258-264.
- [20] Chan WM, Liang Y, Wai MS, et al. Cardiotoxicity induced in mice by long term ketamine and ketamine plus alcohol treatment [J]. Toxicol Lett, 2011, 207(2):191-196.
- [21] Navarro-Zaragoza J, Ros-Simó C, Milanés MV, et al. Binge ethanol and MDMA combination exacerbates toxic cardiac effects by inducing cellular Stress [J]. Plos One, 2015, 10(10):e0143462. doi: 10.1371/journal.pone.0141502.
- [22] Wai MS, Chan WM, Zhang AQ, et al. Long-term ketamine and ketamine plus alcohol treatments produced damages in liver and kidney [J]. Hum Exp Toxicol, 2012, 31(9):877-886.
- [23] Cheung RY, Chan SS, Lee JH, et al. Urinary symptoms and impaired quality of life in female ketamine users: persistence after cessation of use [J]. Hong Kong Med J, 2011, 17(4):267-273.
- [24] Wong YW, Lam LH, Tang HC, et al. Intestinal and liver changes after chronic ketamine and ketamine plus alcohol treatment [J]. Microsc Res Tech, 2012, 75(9):1170-1175.
- [25] 马俊, 鲍彦平, 王同瑜, 等. 氯胺酮使用人群中抑郁、焦虑症状及精神病性症状特征及危险因素分析 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2016, 25(01):50-58.
- [26] Liang HJ, Lau CG, Tang A, et al. Cognitive impairments in poly-drug ketamine users [J]. Addict Behav, 2013, 38(11):2661-2666.

(收稿日期: 2017-12-12)