

[综述]

甲基苯丙胺对泌尿生殖内分泌系统影响的研究进展*

杨立 申吉泓**

(昆明医科大学第一附属医院泌尿外科,昆明 650031)

摘要 甲基苯丙胺(俗称冰毒)是目前新型合成毒品中的主要品种。滥用甲基苯丙胺不仅影响个体身心健康,也给社会安全带来威胁。泌尿生殖内分泌系统对人体的内环境调节、激素分泌、生殖及性功能等发挥着至关重要作用。研究报道甲基苯丙胺可不同程度影响泌尿生殖内分泌系统的相关器官组织包括肾上腺、肾脏、性腺(睾丸或卵巢)、子宫和阴茎。探讨其影响机制利于缓解毒品滥用者的症状,维持机体内环境稳定和控制不良行为。

关键词 甲基苯丙胺;泌尿生殖;内分泌

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.02.003

中图分类号 R 994.1

研究表明甲基苯丙胺(Methamphetamine, METH)主要通过刺激中枢和外周的神经末梢释放单胺类神经递质并阻断递质再摄取使其堆积而发挥作用^[1]。这类毒品除了对中枢神经系统具有显著影响外,亦对机体外周器官组织和免疫系统产生不同程度的损害。

1 METH的毒性机制

氧化应激是METH相关毒性机制研究中的主要一种^[2],其他还有如兴奋性中毒机制,线粒体功能障碍,血脑屏障功能障碍, DNA 炎性破坏等。

1.1 METH导致氧化应激

METH对机体早期的毒性作用主要由氧化应激产生^[3],其作用于机体后可增加中枢和外周的神经递质多巴胺和5-羟色胺释放,进一步产生活性氧自由基、活性氮自由基和脂质过氧化物等,从而导致氧化应激发生、谷胱甘肽水平降低,抗氧化酶活性及水平减弱,脂质过氧化和蛋白羰基化作用增强,使组织DNA损伤和蛋白功能丧失^[4]。动物研究表明氧化应激存在于METH诱导大鼠的各种器官包括肝、肾和脑^[5]。这种氧化应激过程在滥用METH者一次用量戒断后可持续两周^[3]。

自由基除了对细胞产生直接损害之外还可激活多种氧化应激通路和抗氧化应激通路,间接加重或者减轻组织的损伤程度。有学者分析了1990-2014年间41项METH相关的氧化应激研究^[6],提

示4-羟基壬烯醛在METH滥用相关氧化应激过程中常作为信号通路分子,而氧化应激标志物硫代巴比妥酸反应物/丙二醛等指标并不具有特异性;但这些相关研究并未对DNA损伤的标记物分子8-羟基脱氧鸟苷和8-硝基尿嘌呤进行检测。因此仍需进一步探讨METH诱导氧化应激过程的相关信号通道分子。

1.2 METH暴露后自噬调节

自噬是一种普遍存在于细胞内的分解代谢过程,有助于维持机体内环境稳定,并调节健康与疾病之间的平衡。METH暴露损伤了泛素蛋白酶系统从而导致自噬功能障碍,其主要通过磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)信号通路作用多巴胺能细胞(如PC12细胞或SH-SY5Y细胞)来进一步诱导这个过程的发生^[7]。另外有学者通过研究提出:自噬在METH暴露过程中主要体现为一种潜在对抗凋亡的机制而非毒性过程;METH暴露使得自噬被抑制从而加速了脐静脉中血管上皮细胞的凋亡^[8]。METH诱导外周器官产生自噬的相关研究较少,仅有学者报道METH诱导大鼠心房心肌细胞的自噬过程并出现细胞空泡化现象^[9]。

1.3 METH和免疫炎症反应

研究报道METH对人体的免疫功能有明显抑制作用,其可通过线粒体损伤途径引起T细胞功能障碍^[10]。国内学者发现METH的代谢产物抑制了T淋巴细胞的活性和增殖能力,可能引起机体下丘脑-神经-内分泌激素系统的退行性改变,使机体对T细胞及其亚群的正常调节作用减退从而导致细胞免疫功能受损^[11]。METH可改变机体淋巴细胞活性、数量及细胞信号分子,损害吞噬细胞的功

* 云南省公安厅禁毒局项目(云财政法【2016】199号)

** 通信作者: E-mail: yangynkm@126.com

能活化胶质细胞引发细胞增生。这些免疫反应被认为是与药物成瘾性、依赖性及其他不良反应密切相关^[12]。METH 滥用者因机体免疫状态被抑制常并发感染。近期研究发现在 METH 依赖者血清中有许多细胞因子-受体交互作用的炎症因子^[13]。动物实验也表明 METH 暴露组中多个器官如肺、脾和肝中 T(CD3 +) 细胞较空白对照组显著减少,导致机体免疫应答调节能力降低和不良反应可能性增加^[14]。

METH 对于非中枢性器官组织的影响可能仍体现为神经介质释放诱导后产生的机体反应,包括氧化应激失控、细胞自噬机制失调以及免疫反应抑制等,从而造成神经病理性改变而影响外周器官的生理功能。

2 METH 对肾脏的影响

仅有少量临床病例报道服用 METH 后出现肾功能衰竭或急性肾损伤^[15]。早期曾有研究报道 METH 急性中毒可导致肾脏局部的病理变化:肾小球毛细血管充血,肾小球基底膜增厚,肾近曲小管扩张出血并形成管腔内颗粒管型。肾小管上皮细胞肿胀、变形或灶性空泡变性及脂肪变性。肾间质血管充血伴有灶性纤维细胞增生。这种急性肾功能损害可能是由于 METH 引起横纹肌溶解导致肌红蛋白渗出或与羟基自由基的过氧化作用有关^[16-17]。

曾有学者进行动物实验研究探讨 METH 对肾脏组织的影响,结果提示单次剂量给予 METH 仅激活肾小管中泛素蛋白酶系统和增加肌酸激酶,导致肾脏局部组织一过性损伤;加倍剂量反复给药 5 日后通过氧化应激致肾组织中 DNA 破坏带来 8 羟基脱氧鸟苷显著增加^[18],但最终肾脏局部组织并不出现病理性改变。近期研究证实 METH 是通过肾内血管收缩导致急性肾衰,但并不影响肾脏的组织学形态,且肾脏局部的巨噬细胞和 CD3 细胞在 METH 给药组和对照组中并无统计差异^[14]。来自免疫学和肾脏文献的证据表明,免疫系统和肾脏自噬机制之间存在着重要联系^[19]:肾实质细胞中的自噬过程可以防止急性和慢性肾损伤,其主要通过激活先天免疫受体,分泌细胞因子和/或通过免疫细胞接触来实现;自噬过程可以增强肾上皮细胞作为抗原呈递细胞的能力,处理和呈递自身抗原给免疫细胞;另外炎症小体的自噬调节可以改变肾内炎症环境从而防止免疫细胞浸润。因此机体可通过自噬调节减少或降低肾脏的免疫损伤。而自噬调节功能障碍可能为

METH 诱导的毒性机制之一^[7],我们推测 METH 通过抑制自噬调节功能,导致免疫细胞募集及免疫损伤的几率增加,从而产生急性或慢性肾损伤,但相关确切的机制还需要进一步探讨。

3 METH 与肾上腺内分泌

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴是神经内分泌系统的重要组成部分;其调整机体代谢,控制应激反应,参与免疫调节、情绪调整以及性行为等。研究报道 METH 可激活 HPA 轴活性,降低多巴胺能 D2 受体的敏感性,促进促肾上腺皮质激素释放激素、皮质醇的释放,导致行为抑制能力降低和对压力应激反应性降低等神经内分泌功能障碍症状^[20]。

近期有学者发现服用 METH 者的脑部区域中存在 HPA 轴功能相关基因/蛋白质表达的改变^[21],这些基因/蛋白质包括有促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin releasing factor, CRF)、精氨酸后叶加压素(arginine vasopressin, AVP)和糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR);反复服用 METH 者在戒断过程中会出现激素水平应激性改变,出现抑郁、焦虑和绝望等不良反应。METH 接触后慢性成瘾主要与 HPA 轴调控出现的戒断后应激症状有关,HPA 轴功能相关的脑部区域如杏仁核区域及其周围和海马回区域中的 c-Fos 蛋白表达降低^[22]。因此,寻找作用于并可调整 HPA 轴及其机制调控的药物(如与 CRF、AVP 和 GR 相互作用的药物)为 METH 滥用者的临床症状治疗提供了思路。

另外, METH 滥用类型和 HPA 轴激活在两性之间存在着差异^[23],服用 METH 的女性具有更强的嗜瘾性,因雌性体内并无雄激素潜在负反馈调节 METH 诱导的 HPA 轴激活机制^[24]。机体的急性或慢性应激性反应可能导致 HPA 轴失调,而性腺类固醇的波动水平是导致两性 HPA 轴上表现遗传和相关器官组织影响的性别差异形成的主要因素^[25]。这可能为服用 METH 后产生应激反应异常和神经精神障碍的性别差异提供解释。

4 METH 与生殖

4.1 METH 对雄性生殖的影响

METH 对雄性生殖系统影响的研究早期在睾丸生精小管的凋亡现象中发现^[26],主要以精原细胞和初级精母细胞中为著。动物实验发现 METH 诱导小鼠生精小管凋亡程度呈剂量依赖性^[27]。进一步

研究发现血清睾酮水平降低和睾丸内氧化应激及凋亡程度的增加可能是 METH 导致小鼠精子数量和活力降低的机制^[28]。另外研究提示 METH 可引起精子 DNA 受损和生精小管细胞及结构发生异常从而导致生精功能障碍及不育^[29]。

METH 通过减少睾丸生殖细胞和支持细胞中孕激素受体和雄激素受体上的蛋白表达影响生精过程导致精子质量异常^[30]。研究通过测定在不同给药剂量条件下小鼠睾丸中 METH 代谢产物的浓度^[31],发现肾上腺素能神经细胞的过度凋亡和神经终端变性影响了增殖细胞核抗原 3b-羟化类固醇脱氢酶的表达,从而阻碍精子发育过程中的获能,使睾丸支持细胞形态异常以及间质细胞发育异常。

4.2 METH 对雌性生殖及胚胎发育的影响

长期吸食 METH 会增加女性妊娠期患高血压疾病、宫内死胎、流产、早产、新生儿及婴儿死亡的发生率^[32],即使胎儿安全出生,其后期认知能力和行为习惯也会受到影响^[33]。而长期滥用 METH 会破坏女性月经周期及影响下丘脑-垂体-卵巢轴的激素代谢^[34]。尽管目前对于 METH 作用于雌性生殖和生育的机制并不完全清楚,但有动物实验发现利用抗 METH 的单克隆抗体如吗啡抗体 4G9 (mAb4G9),可显著减少母鼠及子代脑组织中的 METH 与苯丙胺含量,有助于胚胎的保护^[35]。

5 METH 对性欲及性功能的影响

METH 对调节机体性生理活动的神经内分泌轴

即下丘脑-垂体-性腺轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴均存在影响和反馈机制。早期即有研究提出 METH 可影响性欲和性行为,低剂量的 METH 引起性欲反应而并不扰乱性功能,METH 可增强脑部杏仁核神经可塑性来增加性欲^[36]。近期研究探讨了 METH 增强女性性欲的机理取决于脑部杏仁核中多巴胺和黄体酮信号通路,而黄体酮受体拮抗剂 RU486 可抑制 METH 诱导的女性性欲增强^[37];最近研究发现卵巢类固醇敏感细胞是 METH 诱导女性性欲增强中的靶组织^[38]。在男性中 METH 滥用的早期表现为性功能增强甚至性欲亢进;但长期滥用 METH 可出现性功能损害^[39],尤其在性行为时服用 METH 会出现性行为抑制障碍,这种现象的出现主要是由于神经信号通路途径中磷酸化细胞外调节激酶浓度改变导致^[40]。有研究也证实 METH 可能通过影响阴茎海绵体肌紧张性导致勃起功能障碍的发生^[41],而相关机制尚需进一步探讨。

6 小结

METH 对泌尿生殖内分泌系统各器官组织存在不同程度的影响,主要通过释放神经递质作用于机体的中枢或外周多巴胺能神经元或相关神经内分泌激素轴;其中氧化应激、自噬凋亡等调节过程可能在这些神经毒理或病理机制中发挥作用。对这些机理的探讨利于 METH 滥用者泌尿生殖内分泌症状的缓解和不良行为的控制,无疑对社会和个体均有积极意义。

7 参考文献

- [1] Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2014, 143: 11-21.
- [2] Sun L, Li HM, Seufferheld MJ, et al. Systems-scale analysis reveals pathways involved in cellular response to methamphetamine [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18215.
- [3] Huang MC, Lin SK, Chen CH, et al. Oxidative stress status in recently abstinent methamphetamine abusers [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 67(2): 92-100.
- [4] Yamamoto BK, Raudensky J. The role of oxidative stress metabolic compromise, and inflammation in neuronal injury produced by amphetamine-related drugs of abuse [J]. *Neuroimmune Pharmacol*, 2008, 3(4): 203-217.
- [5] Zhang X, Tobwala S, Ercal N. N-Acetylcysteine amide protects against methamphetamine-induced tissue damage in CD-1 mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2012, 31(9): 931-944.
- [6] McDonnell-Dowling K, Kelly JP. The Role of Oxidative Stress in Methamphetamine-induced Toxicity and Sources of Variation in the Design of Animal Studies [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(2): 300-314.
- [7] Roohbakhsh A, Shirani K, Karimi G. Methamphetamine-induced toxicity: The role of autophagy? [J] *Chem Biol Interact*, 2016, 260: 163-167.
- [8] Ma J, Wan J, Meng J, et al. Methamphetamine induces autophagy as a pro-survival response against apoptotic endothelial cell death through the Kappa opioid receptor [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1099.

- [9] Funakoshi – Hirose I , Aki T , Unuma K , et al. Distinct effects of methamphetamine on autophagy – lysosome and ubiquitin – proteasome systems in HL – 1 cultured mouse atrial cardiomyocytes [J]. *Toxicology* , 2013 , 10(4) : 74 – 82.
- [10] Potula R , Hawkins BJ , Cenna JM , et al. Methamphetamine causes mitochondrial oxidative damage in human T lymphocytes leading to functional impairment [J]. *J Immunol* , 2010 , 185(5) : 2867 – 2876.
- [11] 龙江 , 李进 , 况伟宏 等. 新型毒品滥用者 T 细胞亚群和自身抗体的检测研究 [J]. *中国药物依赖性杂志* , 2013 , 22(3) : 227 – 230.
- [12] Loftis JM , Janowsky A. Neuroimmune basis of methamphetamine toxicity [J]. *Int Rev Neurobiol* , 2014 , 118(11) : 165 – 197.
- [13] Huckans M , Fuller B , Chalker A , et al. Plasma inflammatory factors are associated with anxiety , depression , and cognitive problems in adults with and without methamphetamine dependence: an exploratory protein array study [J]. *Front Psychiatry* , 2015 , 96(12) : 178.
- [14] Peerzada H , Gandhi JA , Guimaraes AJ , et al. Methamphetamine Administration Modifies Leukocyte Proliferation and Cytokine Production in Murine Tissues [J]. *Immunobiology* , 2013 , 218(8) : 1063 – 1068.
- [15] Vearrier D , Greenberg MI , Miller SN , et al. Methamphetamine: history , pathophysiology , adverse health effects , current trends , and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine [J]. *Dis Mon* , 2012 , 58(2) : 38 – 89.
- [16] Richards JR , Johnson EB , Stark RW , et al. Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5 – year study [J]. *Am J Emerg Med* . 1999 , 17(7) : 681 – 685.
- [17] Ishigami A , Tokunaga I , Gotohda T , et al. Immunohistochemical study of myoglobin and oxidative injury – related markers in the kidney of methamphetamine abusers [J]. *Leg Med (Tokyo)* , 2003 , 5(1) : 42 – 48.
- [18] Tokunaga I , Kubo S , Ishigami A , et al. Changes in renal function and oxidative damage in methamphetamine – treated rat [J]. *Leg Med (Tokyo)* , 2006 , 8(1) : 16 – 21.
- [19] Leventhal JS , He JC , Ross MJ. Autophagy and immune response in kidneys [J]. *Semin Nephrol* , 2014 , 34(1) : 53 – 61.
- [20] Gerra G , Bassignana S , Zaimovic A , et al. Hypothalamic – pituitary – adrenal axis responses to stress in subjects with 3 A – methylenedioxy – methamphetamine(‘ecstasy’) use history: correlation with dopamine receptor sensitivity [J]. *Psychiatry Res* , 2003 , 120(2) : 115 – 124.
- [21] Zuloaga DG , Jacobskind JS , Raber J. Methamphetamine and the hypothalamic – pituitary – adrenal axis [J]. *Front Neurosci* , 2015 , 27(9) : 178.
- [22] Zuloaga DG , Johnson LA , Weber S , et al. Immediate and lasting effects of chronic daily methamphetamine exposure on activation of cells in hypothalamic – pituitary – adrenal axis – associated brain regions [J]. *Psychopharmacology (Berl)* , 2016 , 233(3) : 381 – 392.
- [23] Zuloaga DG , Johnson LA , Agam M , et al. Sex differences in activation of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis by methamphetamine [J]. *J Neurochem* , 2014 , 129(3) : 495 – 508.
- [24] Jacobskind JS , Rosinger ZJ , Zuloaga DG. Hypothalamic – pituitary – adrenal axis responsiveness to methamphetamine is modulated by gonadectomy in males [J]. *Brain Res* , 2017 , 1677(15) : 74 – 85.
- [25] Oyola MG , Handa RJ. Hypothalamic – pituitary – adrenal and hypothalamic – pituitary – gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity [J]. *Stress* , 2017 , 31: 1 – 19.
- [26] Alavi SH , Taghavi MM , Moallem SA. Evaluation of effects of methamphetamine repeated dosing on proliferation and apoptosis of rat germ cells [J]. *Syst Biol Reprod Med* , 2008 , 54(2) : 85 – 91.
- [27] Nudmamud – Thanoi S , Thanoi S. Methamphetamine induces abnormal sperm morphology , low sperm concentration and apoptosis in the testis of male rats [J]. *Andrologia* , 2011 , 43(4) : 278 – 282.
- [28] Lin JF , Lin YH , Liao PC , et al. Induction of testicular damage by daily methamphetamine administration in rats [J]. *Chin J Physiol* , 2014 , 57(1) : 19 – 30.
- [29] Fronczak CM , Kim ED , Barqawi AB , et al. The insults of illicit drug use on male fertility [J]. *J Androl* , 2012 , 33(4) : 515 – 528.
- [30] Nudmamud – Thanoi S , Sueudom W , Tangsriskakda N , et al. Changes of sperm quality and hormone receptors in the rat testis after exposure to methamphetamine [J]. *Drug Chem Toxicol* , 2016 , 39(4) : 432 – 438.
- [31] Janphet S , Nudmamud – Thanoi S , Thanoi S. Alteration of catecholamine concentrations in rat testis after methamphetamine exposure [J]. *Andrologia* , 2017 , 49(2) .
- [32] Gorman MC , Orme KS , Nguyen NT , et al. Outcomes in pregnancies complicated by methamphetamine use [J]. *Am J Obstet*

- Gynecol ,2014 ,211(4) :429. e1 -429. e7.
- [33] Jablonski SA , Williams MT , Vorhees CV. Mechanisms involved in the neurotoxic and cognitive effects of developmental methamphetamine exposure [J]. Birth Defects Res C Embryo Today ,2016 ,108(2) :131 -41.
- [34] Shen WW , Zhang YS , Li LH , et al. Long - term use of methamphetamine disrupts the menstrual cycles and hypothalamic - pituitary - ovarian axis [J]. J Addict Med ,2014 ,8(3) :183 -188.
- [35] White SJ , Hendrickson HP , Atchley WT , et al. Treatment with a monoclonal antibody against methamphetamine and amphetamine reduces maternal and fetal rat brain concentrations in late pregnancy [J]. Drug Metab Dispos ,2014 ,42(8) :1285 -1291.
- [36] Holder MK , Mong JA. Methamphetamine enhances paced mating behaviors and neuroplasticity in the medial amygdala of female rats [J]. Horm Behav ,2010 ,58(3) :519 -525.
- [37] Holder MK , Veichweg SS , Mong JA. Methamphetamine - enhanced female sexual motivation is dependent on dopamine and progesterone signaling in the medial amygdala [J]. Horm Behav ,2015 ,67:1 -11.
- [38] Williams KM , Mong JA. Methamphetamine and Ovarian Steroid Responsive Cells in the Posteriodorsal Medial Amygdala are Required for Methamphetamine - enhanced Proceptive Behaviors [J]. Sci Rep ,2017 ,7:39817.
- [39] 杨旺秋 , 申吉泓 , 刘孝东等. METH 对男性性功能的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志 ,2016 ,25(3) :311 -313.
- [40] Kuiper LB , Frohmader KS , Coolen LM. Maladaptive Sexual Behavior Following Concurrent Methamphetamine and Sexual Experience in Male Rats is Associated with Altered Neural Activity in Frontal Cortex [J]. Neuropsychopharmacology ,2017 ,42(10) :2011 -2020.
- [41] Tar MT , Martinez LR , Nosanchuk JD , et al. The effect of methamphetamine on an animal model of erectile function [J]. Andrology ,2014 ,2(4) :531 -536.

收稿日期:2017-12-18

修回日期:2018-01-19

(上接第93页)

- [28] Adamowicz P , Zuba D , Byrska B. Fatal intoxication with 3 - methyl - N - methylcathinone (3 - MMC) and 5 - (2 - aminopropyl) benzofuran (5 - APB) [J]. Forensic Sci Int ,2014 ,245C:126 -132.
- [29] Klavz J , Gorenjak M , Marinsek M. Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non - fatal intoxication with AB - CHMINACA , AB - FUBINACA , alpha - PHP , alpha - PVP and 4 - CMC [J]. Forensic Sci Int. 2016. 265:121 -124.
- [30] 江维宁 , 董延生 , 江涛 等. 药物非临床依赖性评价相关法规及研究方法概述 [J]. 中国新药杂志 ,2015(16) :1831 -1837.
- [31] Gatch MB , Taylor CM , Forster MJ. Locomotor stimulant and discriminative stimulus effects of 'bath salt' cathinones [J]. BehavPharmacol ,2013 ,24(5-6) :437 -447.
- [32] Harvey E , Baker LE. Differential effects of 3 ,4 - methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and 4 - methylmethcathinone (mephedrone) in rats trained to discriminate MDMA or a d - amphetamine + MDMA mixture [J]. Psychopharmacology 2016 ,233 673 -680.
- [33] Fantegrossi WE , Gannon BM , Zimmerman SM , Rice KC. In vivo effects of abused 'bath salt' constituent 3 ,4 - methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in mice: drug discrimination , thermoregulation , and locomotor activity [J]. Neuropsychopharmacology ,2013 ,38(4) :563 -573.

收稿日期:2017-12-07

修回日期:2018-01-16