

甲基苯丙胺对男性生殖系统影响

陈印¹, 米雪纯², 张秋梁³, 李秋艳³, 申吉泓¹

(1. 昆明医科大学第一附属医院泌尿外科, 昆明市 630032;

2. 昆明医科大学第一附属医院护理部, 昆明市 630032;

3. 昆明医科大学第一附属医院基础医学院, 昆明市 630032)

【摘要】 甲基苯丙胺(MA)是一种成瘾性极高的精神兴奋剂药物,主要影响大脑的单胺神经递质系统,并使人产生高度警觉性,增加人的兴奋性。由于其相对较低的成本和长期的精神作用,该药物特别受年轻人欢迎。吸食MA会给人类带来严重健康问题,不仅限于中枢神经系统,并且会增加吸毒者的其他多个系统疾病的发病率和死亡率。同时,促成了一系列心理社会问题,包括医疗和法律问题,造成大量的经济损失,影响社会公共卫生安全。也对吸食毒品者的家庭带来危害。本文综述了相关文献对MA的毒性、分子机制、及对男性生殖系统的危害。

【关键词】 MA; 冰毒; 男性生殖

doi:10.15900/j.cnki.zylf1995.2018.05.018

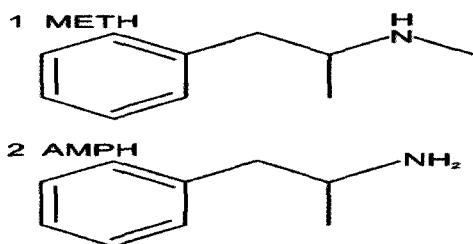


图1 MA的化学结构

1 MA的流行与历史

根据UNODC(United Nations Office on Drugs and Crime)发布的《世界毒品问题报告》指出:2016全球范围内吸食MA的人数大约在3500万左右^[1]。根据《2016年中国毒品形势报告》数据,目前我国记录在案全国现有吸毒人员234.5万名(不含戒断三年未发现在吸人数、死亡人数和离境人数)中,滥用冰毒等苯丙胺人员占

73.2%,而且吸毒人员越来越倾向于低龄化、多元化的特点^[2]。MA于1893年由日本科学家Nagai Nagayoshi在安非他明发现,6年后首次由麻黄碱提取并合成。1919年,Akira Ogata通过使用红磷和碘减少麻黄碱的方法成功合成了晶体MA,为大规模的生产MA提供了依据^[3]。此后,苯丙胺类药物陆续出现,主要用于哮喘、鼻炎及心理治疗等。1927年,发现amphetamine可作为雾化剂吸入,用于解除鼻炎的阻塞症状,于是在1932年推出一种含有消旋安非他命,品名为Benedrine的鼻塞吸入剂。同年,第一份发现它具有刺激神经,使人兴奋、不觉疲劳的作用的报告出台。20世纪60年代,MA开始大量生产并于美国西海岸开始流行^[4]。1971年,MA受到美国法律的限制,但口服MA在美国仍然被用于治疗多种医疗疾病,包括注意力缺陷多动症(ADHD)和难治性肥胖^[5]。21世纪以来,MA由于其易生产,效果强,并在短时间内一定程度上刺激性兴奋,延长性生活时间,

*基金信息:云南省公安厅研究项目(云财行[2014]443号)

作者简介:陈印(1993-),男,汉族,昆明医科大学第一附属医院泌尿外科,在读硕士研究生,泌尿系肿瘤方向。

通讯作者:申吉泓(1969-),男,汉族,昆明医科大学第一附属医院泌尿外科主任医师,博士研究生导师,泌尿系肿瘤方向。邮箱:mixuerncu@163.com。

表 1^[6] MA 滥用后相关性行为特征

指标	N (%)
出现性冲动 (n=375)	238 (63.5)
男性*	169 (68.7)
女性	34 (37.8)
性冲动强度	
正常情况下 ()	3.61.9
男性*	3.81.9
女性	1.5
滥用 MA 后 ()	6.71.8
男性*	6.91.7
女性	2.3
性欲变化 (n=392)	
基本没变化	145 (37.0)
性欲减弱	44 (11.2)
性欲明显减弱	21 (2.3)
性欲消失	2 (0.5)
性欲增强	137 (35.0)
性欲明显增强	43 (11.0)
男性性欲变化 (n=286)*	
基本没变化	77 (26.9)
性欲减弱	35 (12.2)
性欲明显减弱	16 (5.6)
性欲消失	1 (0.4)
性欲增强	119 (41.6)

加之 MA 为中枢兴奋剂, 这一点有别于以海洛因为代表的镇静类毒品对人体产生的生理依赖不同, 而且吸毒者易产生强烈的心理依赖, 因此, MA 成瘾者的戒断极其困难。

2 MA 的病理生理机制

MA 是一种精神兴奋药, 具有显著的神经毒性作用,

MA 是一种强效的兴奋剂, 主要引起单胺类递质释放多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素^[7]。机制包括从突触小泡到细胞溶质^[1](图 2) 单胺的重新分配, 以及通过质膜转运蛋白的神经递质的逆向运输。此外, 已经显示 MA 阻断多巴胺转运蛋白 (DAT)^[2] 的活性, 类似于可卡因, 并减少细胞表面 DAT 的表达^[3]。MA 可通过抑制单胺氧化酶 (MAO) 的活性^[4], 增加酪氨酸羟化酶^[5] 的活性和表达来增加单胺的胞质含量^[8], 从而使大量过氧化物在细胞质内堆积, 造成神经末梢受损^[9,10]。MA 进入神经元能提高细胞外的 5-HT 浓度水平, 从而使 5-HT 酶的活性被抑制, 导致 5-HT 能神经突触末梢的破坏, 短期内大量摄入 MA, 可产生类似于 5-HT 综合征^[11]。长期大量使用 MA, 可使去甲肾上腺素释放, 这可能与造成心血管损害有关^[12]。

3 MA 对男性生殖系统的危害

3.1 研究表明 MA 可影响血清中睾酮水平, 并引起男性生殖器官包括睾丸、附睾的萎缩。同时通过测定还原型和氧化型谷胱甘肽比值 (GSH/GSSG) 进行推测, 其机制主要是 MA 增强了睾丸内氧化应激反应, 从而使精原细胞等生精细胞发生凋亡^[14]。MA 可降低男性精液中的精子浓度, 并且具有破坏精子生物化学的、生理功能及生物活性的作用。同时动物实验发现 MA 可诱导雄性小鼠初级精母细胞以及精原细胞的凋亡^[15]。并引发精子 DNA 受损、睾丸水肿、生精小管细胞和组织结构发生异常^[16]。

3.2 MA 使用初期, 滥用者的性欲增强, 性接触

表 2^[13] 不同滥用剂量的性行为特征

指标	≤ 0.1g. 次 ⁻¹ n (%)	0.1-0.2g. 次 ⁻¹ n (%)	> 0.2g. 次 ⁻¹ n (%)	P 值
滥用前后性活动病率变化				
减少	11 (14.3)	29 (30.9)	19 (12.2)	< 0.0001
不变	44 (57.1)	39 (41.5)	57 (36.5)	
增加*	22 (28.6)	26 (27.7)	80 (51.3)	
性活动持续时间				
延长**	35 (30.7)	71 (72.5)	132 (76.7)	< 0.0001
没变化	16 (14.0)	7 (7.1)	11 (6.4)	
缩短	54 (47.4)	15 (15.3)	18 (10.5)	
没有性活动	9 (7.9)	5 (5.1)	11 (6.4)	

秩和检验; * 三组间差异有统计学意义, ** 与其他两组数据有统计学意义

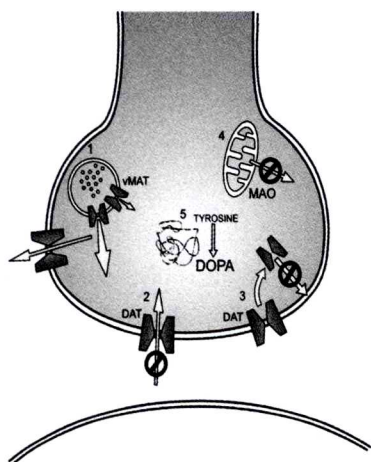


图2 MA引起神经递质的释放

使突触前膜内神经递质的释放、阻止递质再摄取、抑制单胺氧化酶活性而间接发挥药理或者毒性作用,使得突触间隙多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺的含量升高,间接的引起雄激素过度分泌^[18],这就影响了正常的性欲传导途径,从而导致滥用者短期内的性欲增强;此外,5-羟色胺对射精具有抑制的作用^[19],因而使得滥用者初期的性接触时间延长。这些因素就导致了MA滥用者初期为了提高性快感及性功能,使得MA使用泛滥。另外,频繁的性活动,还增加了危险性行为发生的比率,危险性行为比率的增高导致出现“溜冰妹”及“开马会”等淫乱的社会现象,同时增加了艾滋病与性病通过性接触传播的风险^[20]

3.3 研究表明,长期滥用MA可造成了血管内皮细胞的损伤,减少了一氧化氮(NO)的分泌,进而影响体内神经反射环路递质(鸟苷酸)的代谢^[21],从而改变阴茎的血流动力学效应,阴茎的勃起强度及勃起时间受到影响,从而使得性生活的进行、完成和满意度受到影响,男性性功能的正常通路紊乱,可能正是如此,MA的滥用是造成男性性功能损害的重要原因。此外研究结果还显示,在同一年龄段,MFSI的总值与吸毒剂量呈显著负相关。这说明了MA滥用者随着吸毒总量的增加后,性功能损害的程度逐渐加重,甚至出现阳痿(ED)等情况。因此可以推测吸毒量的增加可能是导致滥用者性功能损害的促进因素^[6]。

4 小结

上述机制以及流行病学的研究表明,短期服用MA会一定程度延长射精时间、增强勃起强度,然而长期滥

时间延长,使得滥用者的性活动频繁;这可能是与MA神经毒性^[17]及雄激素负反馈调节机制有关,最终影响到了正常男性性功能最重要的内分泌系统,下丘脑—垂体—睾丸性腺轴的整条传导通路作用于儿茶酚胺神经细胞突触前膜,促

用MA会使得整体性功能和性生活满意度下降。目前我国MA滥用问题已经相当严重,其流行的潜在因素不容忽视。以MA为代表的新型毒品,同海洛因、鸦片等阿片类毒品相比,具有成瘾性强,但身体依赖性相对较弱(除氟硝西洋外)的特点,表现在滥用后容易上瘾,从尝试性使用很快发展到强迫性滥用阶,但在突然停止使用后不出现显著的躯体戒断症状(22)。滥用除导致严重身心损害外,受药物(毒品)作用影响,在极度兴奋、纵欲和放松状况下易发生各种越轨和违法犯罪行为,这对个人、社会、国家危害极大。

【参考文献】

- [1] UNODC. World Drug Report 2016. 2016.
- [2] 国家禁毒办发布. 2016中国毒品形势报告. 2016.
- [3] Cunningham JK, Maxwell JC, Campollo O, et al. Proximity to the US-Mexico border: a key to explaining geographic variation in US methamphetamine, cocaine and heroin purity. *Addiction*. 2010;105(10):1785-98.
- [4] Anglin MD, Burke C, Perrochet B, et al. History of the methamphetamine problem. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32(2):137-41.
- [5] Kish SJ. Pharmacologic mechanisms of crystal meth. *CMAJ*. 2008;178(13):1679-82.
- [6] 杨旺秋, 申吉泓, 刘孝东, 等. 甲基苯丙胺类与阿片类毒品对男性性功能影响的比较研究. *中国药物滥用防治杂志*. 2016;22(4):191-3.
- [7] Gold MS, Kobeissy FH, Wang KK, et al. Methamphetamine- and trauma-induced brain injuries: comparative cellular and molecular neurobiological substrates. *Biol Psychiatry*. 2009;66(2):118-27.
- [8] Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, et al. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug & Alcohol Dependence*. 2013;129(3):167-79.
- [9] Sandoval V, Riddle EL, Hanson GR, et al. Methylphenidate alters vesicular monoamine transport and prevents methamphetamine-induced dopaminergic deficits. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):1181-7.
- [10] Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(2):215-38.
- [11] 王雪, 黄明生, 李静, 等. 甲基苯丙胺的机体毒性研究. *中国药物滥用防治杂志*. 2003;18(3):75-6.
- [12] 江海峰, 赵敏, 孙海明, 等. 苯丙胺类兴奋剂滥用的治疗研究进展. *中国药物依赖性杂志*. 2008;17(4):259-62.
- [13] 闫世艳, 曲直, 张浩然, 等. 苯丙胺类兴奋剂滥用后性行为及相关性行为特征变化的流行病学调查. *中国药物依赖性杂志*. 2013(4):279-85.

- d-amphetamine-, and p-chloroamphetamine-induced neurotoxicity differentially effect impulsive responding on the stop-signal task in rats[J].*NEUROTOX RES*, 2016, 29(4): 569 ~ 582.
- [30] Semple SJ, Zians J, Grant I, et al. Impulsivity and methamphetamine use[J].*Journal of Substance Abuse Treatment*, 2005, 29(2): 85 ~ 93.
- [31] Cloak CC, Alicata D, Chang L, et al. Age and sex effects levels of choline compounds in the anterior cingulate cortex of adolescent methamphetamine users[J].*DRUG ALCOHOL DEPEND*, 2011, 119(3): 207 ~ 215.
- [32] Cheetham A, Allen NB, Whittle S, et al. Volumetric differences in the anterior cingulate cortex prospectively predict alcohol-related problems in adolescence[J].*PSYCHOPHARMACOLOGY*, 2014, 231(8): 1731 ~ 1742.
- [33] Müller CP, Carey RJ, Huston JP, et al. Serotonin and psychostimulant addiction: Focus on 5-HT_{1A}-receptors[J].*PROG NEUROBIOL*, 2007, 81(3): 133 ~ 178.
- [34] Parsegian A, See RE. Dysregulation of dopamine and glutamate release in the prefrontal cortex and nucleus accumbens following methamphetamine self-administration and during reinstatement in rats[J].*NEUROPSYCHOPHARMACOL*, 2014, 39(4): 811 ~ 822.
- [35] Robinson TE, Yew J, Paulson PE, et al. The long-term effects of neurotoxic doses of methamphetamine on the extracellular concentration of dopamine measured with microdialysis in striatum[J].*NEUROSCI LETT*, 1990, 110(1): 193 ~ 198.
- [36] Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death[J].*Brain Research Reviews*, 2009, 60(2): 379 ~ 407.
- [37] Miller GM. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity[J].*J NEUROCHEM*, 2011, 116(2): 164 ~ 176.
- [38] J. ZAME. Role of the Dopamine Transporter in the Action of Psychostimulants, Nicotine, and Other Drugs of Abuse[J].*CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*(Formerly Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders), 2008, 7(5): 393 ~ 409.
- [39] Gross NBDP. Striatal dopamine D1 and D2 receptors: Widespread influences on methamphetamine-induced dopamine and serotonin neurotoxicity[J].*Synapse*, 2011, 65(11): 1144 ~ 1155.
- [40] Marshall JFBA. Methamphetamine-induced neural and cognitive changes in rodents[J].*ADDICTION*, 2007, 102: 61 ~ 69.
- [41] Riddle EL, Hanson GR, Fleckenstein AE. Therapeutic doses of amphetamine and methylphenidate selectively redistribute the vesicular monoamine transporter-2[J].*EUR J PHARMACOL*, 2007, 571(1): 25 ~ 28.
- [42] Guilarte TR, Nihei MK, McGlothan JL, et al. Methamphetamine-induced deficits of brain monoaminergic neuronal markers: distal axotomy or neuronal plasticity[J].*NEUROSCIENCE*, 2003, 122(2): 499 ~ 513.
- [43] Eun Young Jang CHYD. The role of reactive oxygen species in methamphetamine self-administration and dopamine release in the nucleus accumbens[J].*Addiction Biology*, 2017, 22(5): 1304 ~ 1315.
- [44] Lohr KM, Stout KA, Dunn AR, et al. Increased Vesicular Monoamine Transporter 2 (VMAT2; Slc18a2) Protects against Methamphetamine Toxicity[J].*ACS Chemical Neuroscience*, 2015, 6(5): 790 ~ 799.
- [45] Kim JH, Perry CJ, Ganella DE, et al. Postnatal development of neurotransmitter systems and their relevance to extinction of conditioned fear[J].*Neurobiology of Learning and Memory*, 2017, 138: 252 ~ 270.
- [46] Zbukvic IC, Ganella DE, Perry CJ, et al. Role of Dopamine 2 Receptor in Impaired Drug-Cue Extinction in Adolescent Rats[J].*CEREB CORTEX*, 2016, 26(6): 2895 ~ 2904.
- [47] Zbukvic IC, Park CHJ, Ganella DE, et al. Prefrontal Dopaminergic Mechanisms of Extinction in Adolescence Compared to Adulthood in Rats[J].*Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2017, 11: 32.

(收稿日期: 2018-03-15; 修回日期: 2018-05-07)

下接 310 页

- [14] Lin JF, Lin YH, Liao PC, et al. Induction of testicular damage by daily methamphetamine administration in rats. *Chin J Physiol*. 2014;57(1):19-30.
- [15] Nudmamud-Thanoi S, Thanoi S. Methamphetamine induces abnormal sperm morphology, low sperm concentration and apoptosis in the testis of male rats. *Andrologia*. 2011;43(4):278-82.
- [16] Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl*. 2012;33(4):515-28.
- [17] 曾晓锋, 路钢, 李桢. 甲基苯丙胺致多巴胺能神经毒性机制的研究进展. *中国法医学杂志*. 2010;25(1):33-6.
- [18] Hadlock GC, Baucum AJ, 2nd, King JL, Horner KA, Cook GA, Gibb JW, et al. Mechanisms underlying methamphetamine-induced dopamine transporter complex formation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;329(1):169-74.
- [19] Azam U. Late-stage clinical development in lower urogenital targets: sexual dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 2:S153-9.
- [20] Forrest DW, Metsch LR, LaLota M, Cardenas G, Beck DW, Jeanty Y. Crystal methamphetamine use and sexual risk behaviors among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men in South Florida. *J Urban Health*. 2010;87(3):480-5.
- [21] 王建宇. 男性性功能及性功能障碍. *国际妇产科学杂志*. 2013;40(5):413-5.
- [22] 刘志民. “新型毒品”及其危害. *药物不良反应杂志*. 2005;7(4):272-4.

(审稿日期: 2017-12-24; 修回日期: 2018-05-18)