

氯胺酮依赖者戒断期血清 NT-proBNP 升高的原因探讨

绳建敏¹, 肖瑞森^{2*}, 骆元正¹, 路晶¹

(1. 天津市公安医院, 天津市 300042;

2. 天津市安康医院, 天津市 300240)

【摘要】 目的: 探究氯胺酮依赖者在强制戒断期血清 NT-proBNP 升高的原因。**方法:** 采用 Mini-Vidas-Blue 全自动荧光免疫分析仪及其配套原装试剂进行血清 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP), 以小于 450pg/ml 排除截点, 对 432 例氯胺酮依赖患者进行检测。同时对可能影响血清 NT-proBNP 变化的吸毒时间、性别、年龄、肥胖、肾功能不全及心率加快、血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直、极度烦躁等因素进行分析。**结果:** 戒断症状期与戒断症状消失期的血清 NT-proBNP $\geq 450\text{ng/L}$ 检测值两者比较差异有统计学意义 ($t' = 11.23, P < 0.001$)、血清 NT-proBNP $< 450\text{ng/L}$ 检测值两者比较差异有统计学意义 ($t' = 5.273, P < 0.001$); 吸食时间不同造成血清 NT-proBNP 检测值总体比较存在显著正相关 ($\chi^2 = 7.13, P < 0.001$); 临床症状不同的患者血压升高出现的频率存在显著正相关 ($\chi^2 = 4.319, p < 0.05$)、喉痉挛出现的频率存在显著正相关 ($\chi^2 = 22.218, p < 0.001$)、支气管痉挛呼吸困难出现的频率存在显著正相关 ($\chi^2 = 21.984, p < 0.001$)、哮喘出现的频率存在显著正相关 ($\chi^2 = 38.275, p < 0.001$)、肌强直出现的频率存在显著正相关 ($\chi^2 = 18.862, p < 0.001$)、极度烦躁出现的频率无显著相关性。性别、年龄对血清中的 NT-proBNP 无影响 ($P > 0.05$); 肥胖对血清中的 NT-proBNP 影响显著, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 22.554, P < 0.001$); 肾功能异常对血清中的 NT-proBNP 影响显著, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 127.8, P < 0.001$)。**结论:** 氯胺酮依赖者戒断症状期由于体内毒品代谢异常是导致血浆 NT-proBNP 显著升高的主要原因, 肾功能不全、吸毒时间的差异及血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直可能是导致血清 NT-proBNP 升高的关联因素。

【关键词】 氯胺酮依赖; 血清 NT-proBNP 升高; 戒断症状期

doi:10.15900/j.cnki.zylf1995.2018.06.005

The causes of elevated serum NT-proBNP in ketamine-dependent persons during forced withdrawal period

SHENG Jian-min¹, XIAO Rui-sen^{2*}, LUO Yuan-zheng¹, LU Jing¹

(1. Tianjin police hospital, Tianjin 300042; 2. Tianjin Ankang Hospital, Tianjin 300240)

[Abstract] Objective: To investigate the causes of elevated NT-proBNP in ketamine-dependent patients during the forced withdrawal period. **Methods:** Serum-N-terminal pro-brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) was performed using a Mini-Vidas-Blue automatic fluorescence immunoassay analyzer and its associated original reagents. Exclusion points were excluded at less than 450 pg/ml, and 432 patients

作者简介: 绳建敏 (1969-), 女, 天津市公安医院心内科副主任医师, 主要从事心血管疾病、代谢综合征研究。
通讯作者: 肖瑞森 (1967-), 男, 主任技师, 天津市安康医院科主任, 主要从事吸毒成瘾认证检测研究。
邮箱: xruiosen@163.com

with ketamine dependence were examined. . At the same time, factors such as gender, age, obesity, renal insufficiency and increased heart rate, high blood pressure, throat, bronchospasm dyspnea, asthma, muscle rigidity, and extreme irritability affect serum NT-proBNP changes. **Results:** There were significant differences in serum NT-proBNP/450ng/L between the withdrawal symptoms stage and the withdrawal stage of withdrawal symptoms ($t'=11.23, P<0.001$), serum NT-proBNP<450ng/L. There was a statistically significant difference between the two groups ($t'=5.273, P<0.001$); there was a significant positive correlation between the total serum NT-proBNP values ($\chi^2=7.13, P<0.001$), and patients with different clinical symptoms. There was a significant positive correlation between the frequency of blood pressure rises ($\chi^2=4.319, P<0.05$), a significant positive correlation between the frequency of throat spasm ($\chi^2=22.218, P<0.001$), and a significant positive correlation between the frequency of bronchospasm dyspnea. ($\chi^2 = 21.984, P < 0.001$), there was a significant positive correlation between the frequency of asthma ($\chi^2 = 38.275, P < 0.001$), there was a significant positive correlation of the frequency of myotonia ($\chi^2 = 18.862, P < 0.001$), extremely irritated There was no significant correlation with frequency. Gender and age had no effect on NT-proBNP in serum ($P>0.05$); Obesity had significant effect on NT-proBNP in serum, and the difference was statistically significant ($\chi^2=22.554, P<0.001$); renal function abnormalities were found in serum. The effect of NT-proBNP was significant and the difference was statistically significant ($\chi^2=127.8, P<0.001$). **Conclusion:** Ketamine dependence in the withdrawal phase due to abnormal drug metabolism in the body is the main cause of significant increase in plasma NT-proBNP, renal insufficiency, the difference in drug time and blood pressure, throat, bronchial spasms, difficulty in breathing, asthma, muscle rigidity Different symptoms are the cause of elevated serum NT-proBNP.

[Key words] ketamine dependence; elevated serum NT-proBNP; withdrawal symptoms

2016 中国毒品形势报告指出, 2016 年以海洛因为主的阿片类毒品滥用人数增势放缓, 以冰毒、氯胺酮为主的合成毒品滥用人数增加迅速^[1], 主要是在娱乐场所滥用。自 1970 年以来, 氯胺酮作为娱乐品风靡全球^[2]。氯胺酮依赖者急性戒断期所产生的戒断症状如心率加快、血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直、极度烦躁等, 这些症状与临床急性心衰的临床表现(呼吸困难、极度烦躁、大汗淋漓、脉搏细而快)极为相似, 为了避免吸毒人员戒断症状期诱发急性心衰, 我们选取在急性心衰(AHF)危险分层、预后评估、疗效监测中具有重要价值的血清 NT-proBNP^[3]作为生化检测指标。通过血清中的 NT-proBNP 变化, 探讨体内毒品代谢及戒断症状期的一系列临床表现与 NT-proBNP 的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

入组对象来源: 2014 年 1 月至 2017 年 11 月天津市强制隔离戒毒所收押的吸食氯胺酮依赖患者 645 例。

入组标准: 有明确的单一氯胺酮滥用史, 以及尿检

(金标法定性实验)氯胺酮阳性结果, 其他毒品尿检阴性。

排除标准: ①非氯胺酮吸食者, 及合并使用其他毒品者。②有心血管疾病、心功能不全, 严重高血压, 肺炎性疾病、肺栓塞。③服用肾上腺素、糖皮质激素、甲状腺素药物。④女性月经期。

645 例吸食氯胺酮依赖患者最终入组人数 432 例, 年龄 30 岁~50 岁, 平均(41±4.5)岁, 男 262 例、女 170 例; 吸毒时间大于 1 年 93 例, 吸毒时间小于 1 年 339 例; 日均吸食氯胺酮量 0.1g。

1.2 诊断标准及方法

戒断症状期: 指戒断症状出现到戒断症状达到高峰, 一般为中断吸食毒品 8~72 小时这一时间段。由于吸毒成瘾人员毒品摄入停止, 体内毒品达不到大脑要求的水平而出现的心率加快、血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直、极度烦躁等症状。戒断症状判定: 参考药物依赖诊断量表(SCID-DD)进行判定。

戒断症状消失期: 吸毒成瘾者中断吸食毒品 72 小时后, 戒断症状完全消失期。

判断心衰的生化诊断指标: 2014 版《中国心衰诊治指南》(简称指南)指出, 血清中的 NT-proBNP 急

性心力衰竭 (Acute Heart Failure, AHF) 作为诊断和鉴别诊断 (I, A) 的敏感指标。50 岁以下成人血浆 NT-proBNP 浓度 > 450pg/ml、肾功能不全时 >1200pg/ml 作为确认 AHF 的截断值。

肾功能不全生化诊断指标: 血清内生肌酐清除率 (CCr), 成人正常值 80~120ml/min。

肥胖判定: 国际通用的 BMI 值 = 体重 (kg) / 身高 (m) 的平方, 18.5~23.9 为正常, 大于 28 为肥胖。

戒断症状期静脉血液采集: 根据参考药物依赖诊断量表 (SCID-DD) 进行戒断症状判定, 血液采集时间为戒断症状出现的高峰期, 平均时间为抓获后的第 48 小时。

戒断症状消失期静脉血液采集: 戒断症状完全消失, 平均时间为抓获后的第 80 小时。

NT-proBNP 检测: 采取静脉采血 3ml, 采用 Mini-Vidas-Blue 全自动荧光免疫分析仪及其配套原装试剂进行血清 NT-proBNP 定量检测, 严格按照仪器操作规程进行质控和操作。

血清内生肌酐清除率 (CCr) 检测: 东芝 1200FR 全自动生化分析仪, 及其原装配套试剂进行定量检测。

心率、血压监测: maibobo 脉搏波台式血压计 RBP-9000

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件进行处理, 计数资料采用秩和检验 (Mann-Whitney 法) χ^2 检验, 计量资料组间比较采用 t' 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氯胺酮依赖者戒断期及戒断消失期异常 NT-proBNP 比较

对 432 例氯胺酮成瘾者在戒断期及戒断症状消失后进行血清 NT-proBNP 定量检测, 根据 NT-proBNP 诊断心衰的标准, 结果显示 NT-proBNP ≥ 450 ng/L 戒断期检出率为 15.74%, 戒断症状消失后检出率为 2.55%。

表1 戒断期及戒断消失期血清 NT-proBNP ≥ 450 ng/L 两者比较

分期	例数 (n)	血清 NT-proBNP		t'
		\bar{X}	Sd	
戒断症状期	68	931.84	485.93	11.23
戒断症状消失期	11	210.49	194.37	

表2 戒断期及戒断消失期血清 NT-proBNP<450ng/L 两者比较

分期	例数 (n)	血清 NT-proBNP		t'
		\bar{X}	Sd	
戒断症状期	364	77.89	88.45	5.273
戒断症状消失期	421	46.87	69.08	

两者比较差异有统计学意义 ($t' = 11.23, P < 0.001$), 详见表 1。NT-proBNP < 450ng/L 戒断期检出率为 84.26%, 戒断症状消失后检出率为 97.45%。两者比较差异有统计学意义 ($t' = 5.273, P < 0.001$), 详见表 2。

2.2 不同吸食时间人群戒断症状出现与消失期血清 NT-proBNP 检测值总体变化

对 432 例氯胺酮成瘾者吸食时间不同人群, 在戒断期及戒断症状消失后进行血清 NT-proBNP 定量检测后对总体变化进行评价, 结果显示戒断症状期吸食氯胺酮时间大于 1 年的 93 人血清中 NT-proBNP 中位数为 425.00ng/L, 小于 1 年 339 人血清中 NT-proBNP 中位数为 45.00ng/L。戒断症状消失期吸食氯胺酮时间大于 1 年的 93 人血清中 NT-proBNP 中位数为 242.00ng/L, 小于 1 年 339 人血清中 NT-proBNP 中位数为 24.00ng/L。对吸食氯胺酮不同时间段戒断症状出现与消失期血浆 NT-proBNP 检测值采用秩和检验 (Mann-Whitney 法) 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.13, P < 0.01$)。详见表 3。

2.4 戒断症状期依赖着的性别、年龄、肥胖、肾功能对血清 NT-proBNP 影响评价

对 432 例氯胺酮成瘾者戒断症状期性别、年龄、肥胖、肾功能对血清 NT-proBNP 影响进行分析。结果显示性别、年龄对血清中的 NT-proBNP 无影响 ($P > 0.05$); 肥胖对血清中的 NT-proBNP 影响显著, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 22.554, P < 0.001$); 肾功能异

表3 不同吸食时间人群戒断症状出现与消失期血清 NT-proBNP 检测值总体变化

分期		吸食时间小于一年 (339n)	吸食时间大于一年 (93n)	c^2	P
戒断症状期 NT-proBNP 值	M(P25- P75)	45.00 (22.0-122.00)	425.00 (64.00-815.00)	7.930	<0.01
戒断症状消失后 NT-proBNP 值	M(P25- P75)	24.00 (11.00-48.00)	242.00 (24.00-468.50)	7.526	<0.01
NT-proBNP 值改变	M(P25- P75)	10.00 (-1.00-64.00)	48.00 (0.00-445.50)	3.565	<0.01

表4 戒断症状期依赖着的性别、年龄、肥胖、肾功能对血清 NT-proBNP 影响

项目	类别	例数 (n)	血清 NT-proBNP 异常例数 (n)	血清 NT-proBNP 正常例数 (n)	χ^2	P
性别	男	262	35	227	3.257	>0.05
	女	170	34	136		
年龄	30-40	224	36	188	0.0033	>0.05
	41-50	208	33	175		
体重	正常	426	64	362	22.554	<0.01
	肥胖	6	5	1		
肾功能	正常	409	46	363	127.8	<0.01
	异常	23	23	0		

常对血清中的 NT-proBNP 影响显著, 差异有统计学意义 ($\chi^2=127.8, P<0.001$), 详见表 4。

2.3 可能影响血清 NT-proBNP 升高的戒断症状出现概率的评价

由于体内毒品水平降低导致血清 NT-proBNP 水平改变, 同时戒断症状 (如心率加快、血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直、极度烦躁等) 相伴出现, 这些症状变化又影响血清 NT-proBNP 水平。为此我们对 432 例氯胺酮成瘾者戒断症状期及戒断症状消失期的症状表现出现概率进行分析。结果显示心率加快、极度烦躁在两个时期无明显改变, 无统计学意义 ($P>0.05$)。两个时期血压改变明显, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.317, P<0.05$); 喉痉挛改变明显, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.218, P<0.001$); 支气管痉挛呼吸困难改变明显, 差异有统计学意义 ($\chi^2=21.984, P<0.001$); 哮喘改变明显, 差异有统计学意义 ($\chi^2=38.275, P<0.001$); 肌强直改变明显, 差异有统计学意义 ($\chi^2=18.862, P<0.001$)。详见表 5。

表5 可能影响血清 NT-proBNP 升高的戒断症状出现概率的比较

症状表现	戒断症状期 (n)	戒断症状消失期 (n)	χ^2	P
心率加快	192	72	3.133	.077
血压升高	264	75	4.317*	.038
喉痉挛	275	66	22.218*	.000
支气管痉挛呼吸困难	268	63	21.984*	.000
哮喘	281	61	38.275*	.000
肌强直	266	64	18.862*	.000
极度烦躁	161	51	.021*	.884

3 讨论

目前, 我国强制戒毒体制仍然依靠执法机关强制力

进行戒毒, “强制性”和“封闭性”是强制隔离戒毒最为典型的特征。由于强制隔离戒毒机构场所警察队伍对医疗知识认知度的缺乏, 使他们对于急性戒断期依赖者所表现出的戒断综合症状和对人体的危害没有充分认识, 导致一些危险状况的发生^[4]。氯胺酮基本作用是拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体, 依赖者突然停药后, 引起细胞外多巴胺 (DA) 浓度改变, 使交感神经系统亢奋, 心肌细胞的 BNP 基因被激活, 首先生成含 134 个氨基酸的前 BNP 原, 该蛋白质的信号肽被切除后成为含有 108 个氨基酸的前体肽 proBNP; 前体肽在内切酶作用下很快分解为含有 32 个氨基酸的 BNP 和含有 76 个氨基酸的 NT-proBNP, 这是导致血清 NT-proBNP 升高的主要因素^[5]。本研究发现戒断症状期的人员出现血清 NT-proBNP 异常的比例远远高于戒断症状消失期人员, 氯胺酮成瘾者在戒断期血清 NT-proBNP 显著增高, 达到急性心衰指标的人数比例为 68/432。吸食时间不同的人群其机体对毒品的耐受性不同, 戒断期所检出的血清 NT-proBNP 不同, 吸毒时间大于 1 年的患者血清 NT-proBNP 显著增高。

2014 版《中国心衰诊治指南》(简称指南)指出, 血清中的 NT-proBNP 作为 AHF 诊断和鉴别诊断 (I, A) 的指标之一, 同时测定值受到多重因素的影响如年龄段、性别、肥胖、肾功能不全等。指南建议根据年龄和肾功能不全进行分层, 将 50 岁以下成人血浆 NT-proBNP 浓度 >450pg/ml、肾功能不全时 >1200pg/ml 作为确认 AHF 的截断值。国外研究资料显示, 年龄每增加 10 岁, NT-proBNP 升高 30%, 女性 NT-proBNP 数值高于同年龄组男性; 肾功能不全者 NT-proBNP 数值偏高、肥胖人群的 NT-proBNP 水平低于非肥胖人群, 身体质量指数 (BMI) 和 NT-proBNP 浓度呈负相关^[6-9]。本研究显示吸毒依赖者的年龄、性别对血清中的 NT-proBNP 无影响, 这与国外的研究报道存在差异, 原因有可能是本研究样本统计量小造成的。肾功能不全者 NT-proBNP 数值偏高、肥胖人群 NT-proBNP 数值偏低, 与国外研究结果一致。因为 BNP 的清除主要通过与

钠尿肽清除受体结合而降解,另外中性内肽酶也可打开BNP的环状结构而使其降解,只有少量的BNP是通过肾脏清除。但NT-proBNP没有外周清除受体,其清除途径主要是通过高血流器官的被动处理,包括肾小球滤过。肾功能不全者肾小球滤过率下降使血浆NT-proBNP水平升高。Takase等研究表明随着肾功能减退NT-proBNP升高,估计肾小球滤过率(eGFR)与NT-proBNP负相关^[10]。除了肾清除NT-proBNP减少之外,随着肾功能的逐步下降,肾脏调节水钠排泄能力下降,导致细胞外液量增加使循环容量处于超负荷状态,导致患者血压、心脏结构等发生相应的改变从而导致NT-proBNP浓度升高^[11, 12]。

由于体内毒品水平降低导致血清NT-proBNP水平改变,同时戒断症状(如心率加快、血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直、极度烦躁等)相伴出现,这些症状变化又影响血清NT-proBNP水平。吸食氯胺酮人员终止吸毒8~72小时内表现出血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直的症状,有可能导致左心室收缩加强,心室容量负荷增加,心肌细胞伸展,刺激NT-proBNP代偿性增加^[13, 14],上述症状可能是血清NT-proBNP升高的诱因。本研究证实,血清NT-proBNP与戒断症状期血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直表现相关联,出现概率显越高,血清中的NT-proBNP相应增高概率越大。

本研究还发现,氯胺酮成瘾者,在戒断症状消失期血清NT-proBNP仍然有11/432的异常,原因可能是氯胺酮吸食方式为鼻吸或溶于饮料后饮用,具有一定的精神依赖性,氯胺酮成瘾后,在毒品作用下,吸食者会疯狂摇头,可能会造成心肌细胞的不可逆损伤从而导致血清NT-proBNP升高,从而进一步证实氯胺酮是导致血清NT-proBNP升高的内在原因。

4 建议

目前,强制戒毒是我国收治吸毒人员的重要手段,为了保证吸毒人员脱毒过程中的生命安全,戒毒机构在工作人员,在患者的急性戒断期间,要特别留心戒断病人的心率加快、血压升高、喉痉挛、支气管痉挛呼吸困难、哮喘、肌强直、极度烦躁等戒断症状的出现并做好相应的抢救准备。

5 研究的局限性

本研究发现戒断症状期的人员出现血清NT-

proBNP异常的比例远远高于戒断症状消失期人员。但是由于戒断症状出现是一个连续过程,症状表现的强弱存在个体差异,导致静脉采集血液的时间点不能一致,可能会影响血清中NT-proBNP的测定。同时吸毒时间、吸毒量是通过询问吸毒者的方式获得,可信度存在质疑,这些情况可能影响血清中NT-proBNP的测定及评价。

【参考文献】

- [1] 国家禁毒委员会办公室.2016中国毒品形势报告.中国禁毒报,2017,3.
- [2] 连智,刘志民.近年全球药物滥用流行概况[J].中国药物滥用防治杂志,2000(5):23-25
- [3] 中华医学会心血管病学分会.中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [4] 贾少微.精神活性物质依赖[M].北京:人民卫生出版社,2013:6-7.
- [5] 赵红燕.急性左心衰的诱因分析及整体护理的效果观察[J].《医药卫生:文摘版》,2016(1):176
- [6] Motiwala SR,Januzzi JL.The Role of Natriuretic Peptides as Biomarkers for Guiding the Management of Chronic Heart Failure[J].Clin Pharmacol Ther,2013,93(1):57-67.
- [7] Palmer SC,Yandle TG,Nicholls MG,et al.Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma[J].Eur J Heart Fail,2009,11(9):832-839.
- [8] Steiner J,Guglin M.BNP or NTproBNP?A clinician's perspective[J].Int J Cardiol,2008,129(1):5-14.
- [9] Yamashita T,Kohara K,Tabara Y,et al.Muscle mass,visceral fat,and plasma levels of B-type natriuretic peptide in healthy individuals(from the J-SHIP Study)[J].Am J Cardiol,2014,114(4):635-640.
- [10] Takase H,Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide(BNP),N-terminal ProBNP and their relationship[J].Eur J Clin Invest,2014,44(3):303-308.
- [11] Bruno G,Barutta F,Landi A,et al. The Effect of Age and NT-proBNP on the Association of Central Obesity with 6-Years Cardiovascular Mortality of Middle-Aged and Elderly Diabetic People:The Population-Based Casale Monferrato Study[J].PLoS One,2014,9(5):e96076.
- [12] Vilela EM,Silva RB,Nunes JP,et al.BNP and NT-proBNP elevation after running—a systematic review[J].Acta Cardiol,2015,70(5):501-509.
- [13] 杨菊,卞士中.氯胺酮滥用的研究进展[J].法医学杂志,2007,23(4):312-315.
- [14] Vilela EM,Silva RB,Nunes JP,et al.BNP and NT-proBNP elevation after running—a systematic review[J].Acta Cardiol,2015,70(5):501-509.

(收稿日期:2018-05-04;修回日期:2018-07-10)