

甲基苯丙胺相关心血管疾病的研究进展*

余家凤¹ 赵鑫¹ 刘映峰¹ 闫庆伟¹ 傅瑾² 缪绯¹

[摘要] 甲基苯丙胺是继大麻后世界范围内滥用最为严重的毒品,急性中毒可导致心动过速、急性高血压、心肌缺血、急性心力衰竭甚至猝死,慢性中毒可导致高血压、冠心病、主动脉夹层、肺动脉高压、心肌病、血栓等。心血管并发症现已成为甲基苯丙胺滥用者死亡的第二大原因。本文就甲基苯丙胺所致心血管疾病、作用机制、检测手段和治疗方法进行综述,以期戒毒所和医务工作者防治甲基苯丙胺相关心血管疾病提供新思路。

[关键词] 甲基苯丙胺;心血管疾病;作用机制;检测;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.003

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

Research progress of methamphetamine-related cardiovascular diseases

YU Jiafeng¹ ZHAO Xin¹ LIU Yingfeng¹ YAN Qingwei¹ FU Jin² MIAO Fei¹

(¹Department of Cardiology, Heart Center, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510280, China; ²the Second Drug-Relief Reformatory of Guangdong Province)

Corresponding author: MIAO Fei, E-mail: Qingjie0522@163.com

Summary Methamphetamine is the most serious drug abuse in the world after marijuana. Acute methamphetamine poisoning can lead to tachycardia, acute hypertension, myocardial ischemia, acute heart failure, and even sudden death. Chronic methamphetamine poisoning can lead to hypertension, coronary heart disease, aortic dissection, pulmonary hypertension, cardiomyopathy, thrombosis and so on. Cardiovascular complications have become the second leading cause of death in methamphetamine abusers. This article reviews the cardiovascular diseases, action mechanism, detection methods, and treatment methods caused by methamphetamine, so as to provide new ideas for drug rehabilitation centers and medical workers in the prevention and treatment of methamphetamine-related cardiovascular diseases.

Key words methamphetamine; cardiovascular diseases; action mechanism; detection; treatment

甲基苯丙胺(methamphetamine, MA),俗称冰毒,是目前滥用最为严重的新型毒品。因无需种植,化学方法即可合成,成瘾性强,治疗后复吸率高,故其大规模生产、滥用已成为严重的公共卫生问题和社会问题。由于长期滥用,MA对人体多个器官系统均造成影响,其中对心血管系统造成的毒副作用已成为MA滥用者死亡的重要原因。在年轻MA滥用者中,心血管疾病仍然高发,并且随着MA的滥用程度增加,心血管疾病和心血管相关死亡风险都会显著增加^[1]。目前MA相关心血管系统疾病的作用机制尚未完全阐明,常规药物治疗疗效欠佳,为医护人员及戒毒所工作人员防治MA相关心血管疾病带来巨大挑战。充分了解MA滥用相关心血管疾病,早期识别、早期干预,对防治MA相关心血管疾病具有重要意义。

1 MA概述

1893年,日本化学家Nagai Nagayoshi首次用

麻黄碱合成了MA^[2]。MA主要存在两种对映异构体:L型和D型。D-MA对中枢神经系统的活性以及在促进多巴胺释放方面强于L-MA。MA的使用途径有口服、静脉注射及吸食,极易通过血脑屏障,吸食时生物利用度高达90.3%。MA给药后发生再分布,首先是肾脏,然后是脾脏、大脑、肝脏、心脏,最后是血清。MA主要在肝脏中代谢,代谢产物均具有药理活性,然后由肾脏排出,大部分以未改变的MA形式排出(30%~50%)。MA半衰期长,在血中为11~30h,一次吸食MA在体内发挥药效的时间可达10h以上。碱化尿液能延缓排泄,酸化尿液可促进排泄。重复给药后,MA会积聚在尿液中。根据药代动力学数据,临床上常每隔3~4d(即2次/周)进行尿液分析,以此评估MA是否戒断。MA与酒精、可卡因、鸦片等混用时,毒性会增加。据《2019年中国毒品形势报告》统计数据^[3],截至2019年底,中国现有吸毒人员214.8万名,滥用MA人员118.6万名,占55.2%。MA仍然是我国滥用人数最多的毒品,滥用形势严峻,充分认识其对身体的危害刻不容缓。

2 MA相关心血管疾病

2.1 高血压

高血压是与MA滥用关系最为密切的心血管

*基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(No:2020A1515010288);广东省医学科学技术研究基金项目(No:A2019161);广东省教育厅高水平大学建设经费南方医科大学临床研究启动项目(No:LC2016YM008)

¹南方医科大学珠江医院心血管内科(广州,510280)

²广东省第二强制隔离戒毒所

通信作者:缪绯, E-mail: Qingjie0522@163.com

疾病。国外一项关于 MA 滥用人口统计的调查发现,378 例急诊病例中有 160 例(42%)出现了高血压^[4]。我国急性 MA 中毒患者中,75%有血压升高,达(140~200)/(90~110) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。强制戒毒所关于吸毒人员高血压患病率的调查发现,20~39 岁年龄组 MA 滥用者高血压患病率高于对照组水平^[5]。提示 MA 是导致血压升高的重要原因,且不受年龄影响。

2.2 冠心病

MA 的使用明显增加了冠心病的发病率。来自澳大利亚的两项尸检研究观察到,在 MA 滥用人群中,冠状动脉疾病严重程度增加,54%的患者观察到冠状动脉病变^[6]。在 MA 滥用的年轻人中也常观察到心肌缺血或梗死,甚至发现急性心肌梗死的风险高于老年人^[7]。还有报道滥用 MA 患者出现胸痛,心电图 ST 段明显抬高,但冠状动脉造影却未发现冠状动脉狭窄^[8]。提示 MA 不仅能导致冠状动脉病变,还能导致微循环病变。

2.3 心肌病

扩张型心肌病、肥厚型心肌病、应激性心肌病、心肌炎均与 MA 使用有关。其中,扩张型心肌病是与 MA 滥用相关的最常见的心肌病类型。长期使用 MA 者的心肌活检和尸检报告提示心室壁变薄,心肌细胞排列紊乱、水肿、变性、纤维化及空泡形成。在动物模型中,腹腔注射 MA 数周后,组织学表现为肥大、斑片状细胞浸润、嗜酸粒细胞变性和紊乱、水肿、肌松解、纤维化和空泡等,停药 4 周后心肌改变可逐渐恢复,但心肌纤维化除外^[9]。

2.4 肺动脉高压

1993 年,Schaiberger 等^[10]首次报道肺动脉高压可能与吸食 MA 相关。临床回顾性队列研究发现,与 MA 相关的特发性肺动脉高压的患病率(28.9%)明显高于慢性血栓栓塞性肺动脉高压(4.3%)及已知相关疾病所致的肺动脉高压(3.8%)患者,且肺动脉高压在女性使用者中多发^[11]。肺动脉高压的发生也存在基因易感性,利用全外显子组测序来鉴定可能在 MA 相关性肺动脉高压发病机制中起作用的基因时,发现羧酸酯酶 1(CES1)能代谢各种毒性药物,包括 MA,其表达于健康人肺微血管内皮细胞,而在 MA 使用者中却无表达^[12]。

2.5 心律失常

心律失常在 MA 使用者中较常见,在 MA 使用者的相关研究中发现,230 例患者中,3.5%出现心律失常,最常见的是窦性心动过速(43.0%),其次是窦性心动过速伴 QT 间期延长(34.3%),其余心律失常还包括室性心动过速、房性期前收缩、阵发性室上性心动过速和室性期前收缩^[13]。

2.6 MA 相关的其他心血管疾病

MA 相关的其他心血管疾病还包括心力衰竭、主动脉夹层、血栓和猝死等。MA 毒性作用造成严重的线粒体功能障碍和心肌细胞死亡,促进心肌结构和电重构,导致扩张型心肌病和心力衰竭。近年来很多国内外研究表明,MA 滥用是主动脉夹层的另一危险因素,重要性仅次于高血压,其通过影响血管中膜的稳定及血管平滑肌的凋亡导致血管损伤^[14]。有文献报道 MA 滥用者可出现下肢动脉闭塞、肠系膜上动脉闭塞、双侧肾动脉闭塞、左心室血栓,提示 MA 可能增加血栓风险^[15]。MA 所致猝死常与恶性心律失常有关,但国外有学者提出,由于生物能量学减弱和氧化应激介导的延髓头端腹外侧区功能丧失而导致脑干心血管调节的停止是致死剂量 MA 引发心血管系统崩溃的基础^[16]。

3 MA 相关的其他系统疾病

MA 滥用可使多个器官系统受累。在神经系统中,MA 属安非他明类兴奋剂,对认知及神经功能方面均造成影响,长期滥用 MA 会出现迫害性妄想、幻觉、焦虑、抑郁等精神症状,有的甚至发展为暴力、自杀等认知障碍^[17];在大脑功能上,MA 可破坏血脑屏障,引起神经毒性,损害伏隔核壳区及额叶,从而导致高热、神经炎症和脑水肿等^[18]。在呼吸系统中,因 MA 由化学合成,其中混有多种杂质,如滑石粉、甘露醇、小苏打和淀粉等,长期使用,可引起肺纤维化、肺梗塞、肺气肿等。在分子机制上,肺泡上皮细胞自噬与凋亡并存是 MA 诱导慢性肺毒性的重要原因^[19]。在免疫系统中,MA 可破坏皮肤黏膜、血脑屏障、调节免疫系统功能,使机体免疫功能下降,并增加对艾滋病、乙肝等传染性疾病的易感性^[20]。在消化系统中,MA 会抑制食欲,造成长期慢性消耗;MA 也会破坏胃肠道黏膜,导致急性胃炎、消化道溃疡和胃肠道出血等。

4 MA 相关心血管疾病的分子机制

MA 相关心血管疾病的分子机制尚不明确,目前主要提出以下几种:①MA 的直接毒性作用。MA 与多巴胺受体和去甲肾上腺素受体上的结合位点具有高度亲和力。与心血管系统中的其他受体结合位点具有中等亲和力,包括微量氨基酸受体 1、sigma-1 受体和 α_2 肾上腺素能受体。从 MA 使用者中收集的数据表明,血浆 MA 浓度平均为 2~3 $\mu\text{mol/L}$,而部分行为异常使用者中浓度达 17 $\mu\text{mol/L}$,服用过量 MA 死亡患者样本中浓度可达 87 $\mu\text{mol/L}$ ^[21]。人体血浆中的 MA 浓度足以与上述所有潜在 MA 结合位点结合并相互作用,导致儿茶酚胺释放、直接心肌损害等。②儿茶酚胺过量。MA 在结构上与儿茶酚胺类相似,通过增加多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素和 5-羟色胺释放到突触来间接地发挥其拟交感作用^[22],导致血压升

高、心率加快、心肌代谢增强。③血管内皮细胞损伤。MA 通过产生毒性活性氧和线粒体功能障碍,诱导细胞凋亡,从而使血管内皮细胞损伤^[23]。④促进炎症因子和细胞因子表达,导致微血管功能障碍和促进冠状动脉疾病的发展^[21]。

5 MA 相关心血管疾病的检测

5.1 生物标志物

生物标志物的测定在 MA 相关性心血管疾病的诊断和预测中发挥着重要作用。高灵敏度心肌肌钙蛋白的测定比传统的心肌肌钙蛋白测定能更早地检测到心肌肌钙蛋白的升高水平,并加快心肌梗死的诊断和排除。利钠肽的测定有助于急、慢性心力衰竭的诊断、预后分层和疗效监测。近年来,ST2 作为一种新型心力衰竭标志物广受关注,其是白细胞介素 1 受体超级家族的一员,是促炎性细胞因子 33 的受体,能反映心室重塑和心肌纤维化程度。因 MA 使用者病理学改变中极易出现心肌纤维化,故 ST2 有望成为 MA 使用者心肌纤维化程度的预测指标之一。同时,研究表明,在急、慢性心力衰竭患者中,ST2 水平与心力衰竭严重程度、左心室射血分数以及利钠肽等呈正相关,ST2 是独立预测心力衰竭患者中短期病死率的强力指标。在稳定型心绞痛、心肌梗死和急性主动脉夹层患者中也观察到 ST2 升高,提示高 ST2 水平可能是不良心血管事件的重要预测指标^[24]。

5.2 心电图

心电图作为最简单便捷的检查手段,可初步判断 MA 相关心血管疾病。研究表明 70% 的 MA 使用者均出现异常心电图,包括窦性心动过速、QT 间期延长、电轴右偏、QRS 波振幅增大、肺型 p 波、异常 Q 波、T 波倒置等。心电图异常的 MA 使用者应接受进一步的心脏检查。

5.3 影像学检查

超声心动图可有效评估心脏结构和功能,是 MA 使用者心血管疾病评定必不可少的检测手段。目前使用的实时心肌声学造影可检测静息状态下 MA 滥用者冠状动脉微循环异常,也可通过对冠状静脉窦血流检测,判断心肌灌注情况^[25]。考虑到 MA 滥用者血栓风险增大,积极进行血栓的筛查必不可少,实时心肌声学造影和心脏磁共振对心内血栓的检测具有更高的敏感性^[26]。

5.4 其他

心内膜心肌活检评估纤维化是随访左心室功能的独立预测因子,由于疾病早期阶段有恢复心脏功能的可能性(心肌纤维化除外),故早期行心肌穿刺活检可以防止心肌纤维化的进一步恶化^[27]。但在我国心肌活检率较低,随着影像学的发展,有关报道指出,心脏磁共振可替代心内膜心肌活检来预测 MA 相关心肌病左心室功能恢复的可能性^[28]。

6 MA 相关心血管疾病的治理

6.1 药物治疗

如上述机制,MA 相关心血管疾病用药独特之处在于其是一种类似于嗜铬细胞瘤或自主神经功能障碍所引起的过度肾上腺素能状态。这种超肾上腺素能状态同时刺激 α 肾上腺素受体和 β 肾上腺素受体。因此,在治疗高血压和心动过速患者时,必须同时阻断 α 和 β 肾上腺素受体。如果启动 β 受体阻滞剂,应选择具有 α -1 受体拮抗活性和 β 受体拮抗活性的混合制剂(如卡维地洛和拉贝洛尔),对于严重心功能不全患者,建议从较低的、安全的剂量开始使用^[29]。在急性期可适当使用镇静药物(苯二氮䓬类,如咪达唑仑),镇静可以减少突触内儿茶酚胺释放,起到减轻交感神经兴奋及中枢性降压作用。在心动过速导致血流动力学不稳时应谨慎选择静脉注射艾司洛尔。盐酸伊伐布雷定可降低心率而不显著降低血压。因 MA 滥用者有较高的血栓风险,评估出凝血风险后,住院患者应进行预防性抗凝治疗,严重左室功能不全者应考虑长期抗凝治疗^[26]。抗 MA 的单克隆抗体可有效降低血压和心率,目前正在人体进行临床试验^[30]。

6.2 非药物治疗

若患者出现严重心力衰竭、药物难以控制病情时,必要的机械循环支持如主动脉内球囊反搏、经皮左心室辅助装置、体外膜肺氧合等有助于稳定血流动力学,并作为恢复的桥梁。对于左室射血分数严重降低、持续性心律失常的患者,应考虑植入植入式心律转复除颤器。

7 总结

综上所述,MA 对心血管系统有明显的毒性作用,通过直接毒性作用、儿茶酚胺过量、内皮功能损伤、线粒体损伤、活性氧增加、氧化应激损伤及细胞凋亡等机制发挥急性或慢性损伤作用。虽然目前的临床和动物研究提供了较多关于 MA 相关心血管疾病的证据,但这仍然是一个未被充分认识的领域,未来需要进一步探究其发生发展的相关机制,寻找早期标志物及时预警可能发生的心血管疾病,并及时干预。在治疗方面,目前尚无相关指南指导 MA 相关心血管疾病的防治,因此,充分认识 MA 对心血管系统的毒性作用,依据现有的心血管疾病诊疗指南,对 MA 滥用者心血管疾病做到早期诊断、早期预防及早期治疗,从而减少家庭和社区的医疗负担。

参考文献

- [1] Darke S, Duflou J, Kaye S. Prevalence and nature of cardiovascular disease in methamphetamine-related death: A national study[J]. Drug Alcohol Depend, 2017, 179: 174-179.
- [2] Schwarzbach V, Lenk K, Laufs U. Methamphetamine-

- related cardiovascular diseases[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2):407-414.
- [3] 2019年中国毒品形势报告[N]. *人民公安报*, 2020-06-25.
- [4] Isoardi KZ, Ayles SF, Harris K, et al. Methamphetamine presentations to an emergency department: Management and complications[J]. *Emerg Med Australas*, 2019, 31(4):593-599.
- [5] 于传华. 强制戒毒人员高血压患病率调查研究[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2018, 27(1):64-66, 71.
- [6] Kaye S, Darke S, Duffou J, et al. Methamphetamine-related fatalities in Australia: demographics, circumstances, toxicology and major organ pathology [J]. *Addiction*, 2008, 103(8):1353-1360.
- [7] Callaghan RC, Halliday M, Gatley J, et al. Comparative hazards of acute myocardial infarction among hospitalized patients with methamphetamine-or cocaine-use disorders: A retrospective cohort study[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 188:259-265.
- [8] Chen JP. Methamphetamine-associated acute myocardial infarction and cardiogenic shock with normal coronary arteries: refractory global coronary microvascular spasm [J]. *J Invasive Cardiol*, 2007, 19(4):E89-92.
- [9] Freeling JL, McFadden LM. The emergence of cardiac changes following the self-administration of methamphetamine[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2020, 212:108029.
- [10] Schreiber PH, Kennedy TC, Miller FC, et al. Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of "crank" methamphetamine[J]. *Chest*, 1993, 104(2):614-616.
- [11] Cheng Y, Tung CK, Chung A, et al. Screening of Pulmonary Hypertension in Methamphetamine Abusers (SOPHMA): rationale and design of a multicentre, cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8):e027193.
- [12] Orcholski ME, Khurshudyan A, Shamskhou EA, et al. Reduced carboxylesterase 1 is associated with endothelial injury in methamphetamine-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(2):L252-L266.
- [13] Bazmi E, Mousavi F, Giahchin L, et al. Cardiovascular complications of acute amphetamine abuse: Cross-sectional study[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2017, 17(1):e31-e37.
- [14] 杨倩. C/EBP β 介导血管基质成分降解及平滑肌细胞凋亡在甲基苯丙胺诱导的主动脉瘤/夹层中的作用[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [15] Eliveha J, Vindhyaal S, Vindhyaal M. Cardiac and Systemic Thrombus Caused by Drug Abuse[J]. *Case Reports in Cardiology*, 2019:1-5.
- [16] Li FC, Yen JC, Chan SH, et al. Bioenergetics failure and oxidative stress in brain stem mediates cardiovascular collapse associated with fatal methamphetamine intoxication[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e30589.
- [17] Zhang Y, Sun Y, Yu Z, et al. Risk factors and an early prediction model for persistent methamphetamine-related psychiatric symptoms[J]. *Addict Biol*, 2020, 25(1):e12709.
- [18] Pimentel E, Sivalingam K, Doke M, et al. Effects of drugs of abuse on the blood-brain barrier: a brief overview[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:513.
- [19] Wang Y, Gu YH, Liang LY, et al. Concurrence of autophagy with apoptosis in alveolar epithelial cells contributes to chronic pulmonary toxicity induced by methamphetamine [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(5):e12476.
- [20] Lawson KS, Prasad A, Groopman JE. Methamphetamine enhances HIV-1 replication in CD4 + T-cells via a novel IL-1 β auto-regulatory loop[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:136.
- [21] Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, et al. Methamphetamine use and cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(9):1739-1746.
- [22] Moszczynska A, Callan SP. Molecular, behavioral, and physiological consequences of methamphetamine neurotoxicity: implications for treatment[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 362(3):474-488.
- [23] Zhao SX, Kwong C, Swaminathan A, et al. Clinical characteristics and outcome of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension and dilated cardiomyopathy[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(3):209-218.
- [24] Somuncu MU, Kalayci B, Avci A, et al. Predicting long-term cardiovascular outcomes of patients with acute myocardial infarction using soluble ST2 [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2020, 41(2).
- [25] Zheng XZ, Shi YY, Chen KQ, et al. Evaluation of regional myocardial perfusion in methamphetamine abusers using real-time myocardial contrast echocardiography[J]. *Med Ultrason*, 2019, 21(1):56-61.
- [26] Reddy P, Ng T, Oh EE, et al. Clinical characteristics and management of methamphetamine-associated cardiomyopathy: state-of-the-art review[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(11):e016704.
- [27] Schürer S, Klingel K, Sandri M, et al. Clinical characteristics, histopathological features, and clinical outcome of methamphetamine-associated cardiomyopathy [J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(6):435-445.
- [28] 刘婷婷, 杨青男, 慕家盛, 等. 心脏磁共振组织追踪技术在急性心肌梗死后心肌应变评估中的应用[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(12):1135-1140.
- [29] Paratz ED, Cunningham NJ, Macisaac AI. The cardiac complications of methamphetamines[J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(4):325-332.
- [30] Xiaoshan T, Junjie Y, Wenqing W, et al. Immunotherapy for treating methamphetamine, heroin and cocaine use disorders[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(3):610-619.