

苯丙胺类中枢兴奋剂滥用防治

刘志民

(北京大学中国药物依赖性研究所 北京 邮编 100083)

一、概述

苯丙胺类中枢兴奋剂 (Amphetamine-type Stimulants, ATS) 属于精神兴奋剂 (psychostimulants); 由于此类物质可兴奋皮质, 故又称为精神运动兴奋剂 (psychomotor stimulants)。同属精神兴奋剂的除 ATS 外, 还有可卡因和茶碱、咖啡因等黄嘌呤类以及卡塔叶 (khat) 等植物兴奋剂。此文主要介绍苯丙胺及其衍生物。

人类使用苯丙胺类物质已有 5000 多年的历史, 但直至 19 世纪后期, 特别是近 50 年才对此类物质的药理、毒理学性质逐步地有了比较科学、全面的认识。据记载, 人类最早使用的苯丙胺类是作为中药的“麻黄”; 1887 年, Nagai 发现麻黄中的有效成份是麻黄碱; 同年, Edleau 第一个合成了苯丙胺; 1919 年, 日本的药理学家 Ogata 合成出甲基苯丙胺; 1912 年, 德国 Merck 药厂合成出亚甲二氧基甲基苯丙胺 (MDMA)^[1-3]。尽管目前 ATS 已有几十个品种, 但后两种苯丙胺衍生物 (甲基苯丙胺和 MDMA) 成为今天滥用最为广泛的 ATS。

苯丙胺中枢神经系统作用和滥用病例的报告是 1933 年才分别见诸于医学文献的^[1]。在发现苯丙胺中枢作用之前, 临床上主要将其作为治疗哮喘的支气管扩张药使用。自 30 年代早期至二战结束后的 40 年代末, 苯丙胺和甲基苯丙胺在美国曾用于治疗呼吸障碍、充血和精神分裂症等; 50~60 年代, 苯丙胺又作为治疗肥胖、发作性睡眠 (narcolepsy)、多动症 (ADHD) 和抑郁的药物被广泛使用。在美国, 苯丙胺在 60 年代之前一直作为非处方药使用, 并曾一度不可思议地被认为具有 39 种临床用途^[4]。如果说上述使用属于医疗用途的话, 那么自 60 年代起苯丙胺的使用性质就发生了根本性改变: 人们使

用苯丙胺的主要目的由“医疗”转为追求其精神刺激效应和娱乐; 使用者由早期的一般人群更多地转为黑社会“摩托帮” (motorcycle gangs)、贩毒集团 (trafficking organizations) 等一些亚文化和特殊社会群体; 使用地区由美国, 特别是西海岸和夏威夷蔓延至西欧以及日本、菲律宾、南朝鲜以及台湾; 使用方式由口服转为注射; 药物来源由药房和医生处方转为以街头的毒品黑市交易为主; 与此同时, 非法制造苯丙胺的地下实验室也随之出现。另值得一提的是苯丙胺曾在二战中被用作一种抗疲劳、提高警觉性的药物在士兵中广为使用。据统计, 仅美军就在二战中使用苯丙胺达 2 亿片之多; 日本不仅向前线作战士兵提供苯丙胺, 并将药物分发给疲惫的市民。作为战争后遗症, 战后的日本经历了全国范围苯丙胺的流行性滥用。1948 年, 日本 16~25 岁人群中 5% 滥用甲基苯丙胺, 1954 年, 全国滥用人数达 55 万, 其中 1/10 (5.5 万人) 患苯丙胺中毒精神病^[4], 造成严重社会问题和公共卫生问题。

应该说, 由于苯丙胺精神兴奋的毒理学作用, 加之当时人们对苯丙胺成瘾的性质、危害性后果认识的局限性, 以及缺乏对此类物质管制的法律、法规等原因, 苯丙胺在人群中的流行性滥用成为不可避免的。自 50 年代以来, 尽管日本等存在相关问题的国家立法对苯丙胺进行了严格管制, 对苯丙胺类毒品犯罪进行打击, 联合国将此类物质列入 1971 年精神药品公约管制, 但苯丙胺滥用并未得到控制。特别是 90 年代以来, 以甲基苯丙胺和亚甲二氧基甲基苯丙胺等为主的 ATS 娱乐性质的滥用增长势头迅猛, 超过海洛因、可卡因等传统麻醉品而仅次于大麻, 滥用人数达 3020 万人^[5], 呈全球蔓延之势, 波及亚、非、

拉、美、欧等各大洲,以美国、欧洲和东南亚的一些国家较为严重。根据UNDCP的资料,分布在五大洲共32个国家的统计数字表明,2/3国家的兴奋剂滥用人数超过海洛因加可卡因滥用人数之和,问题最严重的日本和韩国滥用兴奋剂的人数为海洛因加可卡因滥用人数总和的7倍^[5];欧洲7个国家的一项调查表明,苯丙胺类已成为第二大类最常滥用的成瘾物质^[6]。有资料表明,英国15~16岁年龄组的高中生1989、1991和1993年曾经滥用兴奋剂的现患率分别为1%、5%和10%,呈显著上升趋势^[5];而在16~25岁年龄组的青少年中有31%的人用过MDMA^[7]。在美国,根据全美入户调查、急诊室调查和中学生调查的数据显示,94、95、96年ATS滥用人数分别达到380万、470万和490万;同期因苯丙胺中毒入急诊室抢救的人数分别为17400、16200和10800^[8];1995年美国高三年级中学生的ATS终生使用率、过去一年使用率和过去一个月的使用率分别为15.3%、9.3%和4.3%^[4]。在亚洲,除菲律宾、日本等传统滥用甲基苯丙胺的国家滥用势头有增无减外,受“金三角”地区制贩甲基苯丙胺的影响,近年又出现了一些新的流行地区。例如,根据泰国麻醉品办公室的统计,90年代后期,泰老边境地区缉获冰毒非法贩运案件数量连年直线上升^[9]。1998年泰国涉及毒品违法犯罪中学生人数达66.3万,占全国中学生总数的12%,其中主要是ATS^[10]。有专家认为,如不采取有效措施进行防治,兴奋剂将可能成为21世纪取代海洛因的新毒品^[11]。今天,在人类社会刚刚步入21世纪之时,ATS全球泛滥的态势就已初现端倪。

甲基苯丙胺滥用除对个体身心造成严重损伤外,并导致由于共用注射器和性乱造成的HIV/AIDS流行^[12]。为预防和控制日益严重的苯丙胺类毒品在全球的蔓延、泛滥,联合国国际禁毒署(UNDCP)和世界卫生组织(WHO)于1996年分别在上海和日内瓦召开了苯丙胺类中枢兴奋剂防治专题会议。此文是在这两个会议文件基础上,并参考相关文献,就ATS的基本药理作用和滥用性质及其防治等撰写的综

述,旨在对ATS问题进行一个概括性介绍。

二、ATS分类

(一)根据药理学作用分类^[13,14]

根据苯丙胺基本结构取代基位置和化合物的不同,ATS具有不同的药理、毒理学作用。

其中枢作用可归纳为四个方面。

(1)以兴奋作用(stimulant)为主

代表药包括甲基苯丙胺(MA)、哌醋甲酯(Methylphenidate),甲基卡西酮(Methcathinone)。

(2)以致幻作用为主(hallucinogenic)

代表药包括2,5-二甲氧基-4-甲基苯丙胺(2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine,DOM),4-溴-2,5-二甲氧基苯丙胺(4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine,DOB)。

(3)以抑制食欲(appetite suppressant)为主

此类物质又分成两类:具有食欲抑制作用,但有一定成瘾性,具有滥用潜力。代表药包括苯甲吗啉(Phenmetrazine)、苯双甲吗啉(Phendimetrazine),二乙胺苯丙酮(Diethylpropion);具有食欲抑制作用,精神兴奋作用较弱,滥用潜力较小。代表药包括芬氟拉明(Fenfluramine)及其右旋异构体右旋芬氟拉明(Dexfenfluramine)。

(4)具有兴奋和致幻混合作用(mixture of stimulant and hallucinogenic effects)

代表药包括3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(3,4-methylene-dioxy-methylamphetamine,MDMA)、3,4-亚甲二氧基乙基苯丙胺(3,4-methylene-dioxyethylamphetamine,MDEA)和N-甲基-1-(1,3-苯二氧基-5-yl)-2-丁胺(N-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine,MBDB)。

(二)根据国际管制公约分类^[13,14]

联合国制定了3个国际公约分别对麻醉药品、精神药品的许可证资格(licensing requirements),生产、制造的管制(controls on manufacturing),国际贸易和销售(international trade and distribution),贩运(traffic)以及预防滥用措施等进行管制、打击和政策指导,它们分别是

1961 年制定的“麻醉药品单一公约”(Single Convention on Narcotic Drugs, 简称“61 公约”)、1971 年制定的“精神药品公约”(Convention on Psychotropic Substances, 简称“71 公约”)和 1988 年制定的“禁止麻醉品和精神物质贩运公约”(Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 简称“88 公约”)。根据联合国公约的规定,ATS 归“71 公约”管制。“71 公约”管制的精神药品分为三大类,即苯丙胺类中枢兴奋剂(另一类中枢兴奋剂可卡因列入“61 公约”管制)、镇静催眠药和

致幻剂。列入“71 公约”的物质依其滥用潜力强弱,对公共健康危害程度和医用价值大小分为(表 I-IV)4 个等级进行管制(我国精神药品的管理分为第一类和第二类。一般地,列入“71 公约”中表 I、表 II 的药物纳入我国麻醉药品供应渠道管理;表 III、表 IV 的药物列入我国精神药品第二类管理^[4])。根据药物滥用形势的发展,联合国公约所管制的物质种类也在不断变化之中。例如,“71 公约”已由刚制定时所管制的 8 个品种增加到了 1995 年的 38 个品种。根据国际公约管制的精神兴奋剂品种及其分类详见表 1。

表 1 国际公约管制和不受国际公约管制的苯丙胺类及其它精神兴奋剂*

A. 国际公约管制的 ATS 及其它兴奋剂	
a. 目前无医用价值或极有限医用价值的物质	
根据 1971 年公约表 I (1971, Schedule I) 列入的苯丙胺类物质** —卡西酮(Cathinone) 甲基卡西酮(M ethcathinone) (ephedrone) —4-甲基胺(4-methylam inorex) 亚甲二氧基苯丙胺(M ethylene-dioxyam phetam ine,MDA) N-乙基-亚甲二氧基苯丙胺(N -Ethyl-Tenam fetam ine,MDE) 亚甲二氧基甲基苯丙胺(M ethylenedioxy metham phetam ine,MDMA) —其它环取代苯丙胺衍生物(ring-substituted am phetam ine derivatives)	其它: —可卡因(列入 1961 年“麻醉药品单一公约”,Schedule I管制) —古柯叶(1961 年“麻醉药品单一公约”,Schedule I管制)
b. 目前有医用价值的物质	
根据 1971 年公约表 II(1971, Schedule II) 列入的苯丙胺类物质*** —苯丙胺及其同分异构体(Am fetam ine and its optical isom er:) 右旋苯丙胺(Dexam fetam ine) 左旋苯丙胺(L evam fetam ine) —甲基苯丙胺消旋及其异构体(M etham fetam ine racem ate+ opt isom ers) -甲基苯丙胺(M etam fetam ine) (去氧麻黄碱) 左旋甲基苯丙胺(L evom etham phetam ine) —芬乙茶碱(Fenetylline) —哌醋甲酯(M ethylphen idate) —苯甲吗啉(Phenmetrazine)	其它: (1988 年“禁止麻醉品和精神物质贩运公约”,Table I管制); * 麻黄碱(Ephedrine) * 伪麻黄碱(Pseudo-ephedrine) * (用于制造甲基苯丙胺和甲基卡西酮的前体物质)
根据 1971 年公约表 III(1971, Schedule III) 列入的苯丙胺类物质*** 去甲麻黄碱(Cathine, Phenylpropanolamine)	
根据 1971 年公约表 IV(1971, Schedule IV) 列入的苯丙胺类物质*** 二乙胺苯丙酮, 安非拉酮(Diethylam ino, Am fep ram one) 苄甲苯丙胺(Benzfetam ine) 芬坎拉明(Fencam fam in) 芬普雷司(Fenproporex) 马吲哚(M azindol) 美芬雷司(M efenorex) 美索卡(M esocarb) 匹莫林(Pemoline) 苯甲曲秦(苯二甲吗啉 Phendimetrazine, 3,4-dimethyl-2-phenyl) 苯丁胺(Phentem ine) 6-脱氧麻黄碱(Propylhexedrine) 吡咯戊酮(Pyrovalerone)	

B. 不受国际公约管制的ATS及其它兴奋剂(截至1996年)****

苯丙胺类物质, 如 苯丙胺苄基(Amfetam in il) 精神兴奋剂 氯苄雷司(Clobenzo rex) 食欲抑制剂 右旋芬氟拉明(Dexfenfluram ic) 食欲抑制剂 芬氟拉明(Fenfluram ine) 食欲抑制剂 咪芬诺雷(Furfeno rex) 食欲抑制剂 异安非拉酮(M etam fep ram one) 精神兴奋+ 食欲抑制 丙乙君(Propylhexedrine) 减轻 Selegiline 抗抑郁药, 抗帕金森氏病药	其它(植物来源物质) —咖啡因(广泛存在于咖啡、茶、巧克力、软饮料中) —尼古丁(存在于烟草中, 兼具精神兴奋和抑制作用) —草药兴奋剂, 如槟榔(Betal nuts) —麻黄植物(Ephedra plant)(主要的有效成分作为前体物质管制) —卡他植物(Khat plant) 含卡西酮(Cathinone)和去甲伪麻黄碱(Cathine), 主要有效成分被管制
---	--

* 此表摘自 Amphetamine-type Stimulants: A report from WHO Meeting on amphetamine, MDMA and other psychostimulants WHO, 1997 165- 166

** (a) 不允许医疗使用的物质

*** (b) 允许医疗使用, 但受国际公约管制(表II至表IV管制程度递减)

**** 一些国家已对不受国际公约管制的某些药物(如芬氟拉明等)进行了管制

三、ATS的一般药理学^[2, 4, 8, 13, 16, 17]

(一)ATS的一般药理学作用

苯丙胺可以选择性地作用于脑干以上的中枢神经系统部位, 提高大脑皮层的兴奋性, 增强中枢神经系统活动。苯丙胺的化学结构同儿茶酚胺类神经递质相似。大多数苯丙胺及其衍生物是通过改变中枢和外周单胺类神经递质水平而间接产生药理和毒理学作用的, 故又称之为间接儿茶酚胺激动剂(indirect catecholamine agonist)。苯丙胺可使外周和中枢单胺能神经递质水平升高, 从而导致心率加快、血压升高、体温升高、支气管扩张以及呼吸系统变化等拟交感效应; 大多数苯丙胺类在产生精神兴奋作用的同时可不同程度降低食欲和渴感; MDMA、DOM、DOB 等苯丙胺衍生物主要产生致幻作用, 这种致幻作用通常很强, 例如DOM 和DOB 的致幻作用较麦司卡林(mescaline)的致幻作用强 100 倍以上。个别的苯丙胺衍生物如芬氟拉明主要作用 5-HT 系统故主要产生食欲抑制作用, 而其它中枢作用较小。苯丙胺增加单胺类神经递质的作用主要通过以下途径: (1) 刺激单胺类(主要是多巴胺和去甲肾上腺素)释放进入突触间隙; (2) 阻断单胺类的再摄取; (3) 抑制单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO) 活性, 使单胺类分解受到抑制; (4) 某些化合物可直接作用于 5-HT 受体。研究表明, β -苯乙胺(beta-phenethylamine) 结构在苯丙胺药理作用

中起着关键作用, 例如, 增加或减少苯环与N 之间的碳原子的数量就会减弱苯丙胺对去甲肾上腺素释放和重新摄取的作用。有研究表明, MDMA 可作用于 5-HT 摄取位点(uptake site)、5-HT₂、 α -肾上腺素能和 M₁ 毒蕈碱(muscarine)受体; 对 5-HT₂ 受体的弱激动作用可能是MDMA 致幻的主要原因。ATS 使得中枢神经系统(主要是边缘系统)突触间隙多巴胺、去甲肾上腺素和 5-HT 水平的增加被认为是导致奖赏作用(reward)的药理学基础, 也是造成欣快效应(euphorogenic effects)和药物滥用的主要原因。但一般讲, 多数ATS 对 5-HT 系统的作用不强。几种主要ATS 的基本行为药理作用详见表 2。

表 2 ATS 的一些基本行为药理作用

	欣快感 (Euphoria)	运动兴奋 (Locomotor stimulation)	刻板行为 (Stereotyped behaviour)	食欲抑制 (Anorexia)
* 苯丙胺	++	+++	+++	++
甲基苯丙胺	+++	+++	+++	++
MDMA	+++	+++	+++	+
哌醋甲酯	+	+++	+++	+
芬氟拉明	-	-	-	+++

* 右旋苯丙胺中枢作用较左旋苯丙胺强 3 倍

苯丙胺和可卡因都是精神兴奋剂, 二者具有类似的行为效应和药理学作用。二者的不同点在于, 甲基苯丙胺在化学结构上类似多巴胺, 但可卡因则不具备这种类似性; 在药理作用上,

二者都可阻断单胺类的再摄取,但苯丙胺同时可通过刺激囊泡促使多巴胺释放,并抑制 MAO 的活性而产生作用;而可卡因则主要通过阻断多巴胺的再摄取而产生作用。在代谢方面,甲基苯丙胺作用时间较长,大部分以原形排泄,这是其在脑内作用时间较长的主要原因;而可卡因在体内的代谢速率较快。甲基苯丙胺和可卡因的药理特征及其作用的一般性比较详见表 3。

表 3 甲基苯丙胺与可卡因的药理学特征比较

	甲基苯丙胺	可卡因
来源	植物来源 人工合成	植物来源
作用机制	1. 刺激多巴胺释放增加 2. 抑制单胺氧化酶活性 3. 阻断多巴胺和去甲肾上腺素再摄取	主要阻断多巴胺和去甲肾上腺素再摄取
代谢	大部分以原形排泄 体内排泄 50% 需 12 小时	进入体内很快分解排泄 体内排泄 50% 需 1 小时
作用时间	作用持续时间 8-24 小时(吸入摄入)	作用持续时间 20 ~ 30 分钟

(二) 剂量与使用途径

ATS 摄入剂量因使用性质、目的、途径、药物使用史(耐受性程度)等个体及种属的不同而有所差异。在机体对苯丙胺产生耐受之前,兴奋剂的欣快效应与血浆中苯丙胺浓度呈平行关系,但一旦形成耐受后,则需不断增加剂量才能获得以前的效果。对苯丙胺耐受的快慢程度同用药途径直接相关。采用注射方式直接快速进入机体的途径产生耐受更快更强。苯丙胺和甲基苯丙胺可口服、注射、烫吸(smoking)和鼻吸(snorting);使用剂量可由初期的 5mg~20mg 至产生耐受性后的 300~800mg。DOM 和 DOB 等具有致幻作用苯丙胺类衍生物(Hallucinogenic amphetamines)以口服用药为主,使用剂量较低;通常 2~3mg 即可产生欣快和拟交感效应,超过 15mg 时产生幻觉和更强烈的拟交

感效应;而 MDMA 和 MDA 可口服或鼻吸用药,使用剂量一般在 75~175mg 范围之间,但个别个体可用至 300~500mg;芬氟拉明通常是处方用药,可以皮下注射或口服用药,用药剂量为 60~120mg/每天,右旋芬氟拉明的建议使用剂量为 30mg/每天。应指出,黑市 ATS 大多为多种毒品成份的掺伪物。例如,欧洲缉获 ATS 的检测数据显示,制、贩毒集团作为兴奋剂兜售的毒品除苯丙胺类外,常掺有致幻剂(如 LSD)、氯胺酮等其它毒品,“迷魂药”(即“摇头丸”)通常是 MDMA、甲基苯丙胺等的混合物。

(三) 药代动力学

ATS 口服后吸收迅速,进入血中后可分布至各器官、组织和通过血脑屏障,一般在摄入数分钟内即可产生外周和中枢作用。苯丙胺衍生物在入血浆中的半衰期依摄入剂量、摄入速度、途径和种类的不同而有所差异。如口服甲基苯丙胺 5~10mg 剂量其血浆半衰期约为 8~10 小时;芬氟拉明的血浆半衰期约为 18 小时;服用 2~3mg DOB 等具有致幻作用的苯丙胺后 1 小时开始出现效应,3~4 小时作用达到高峰,12~24 小时逐步消退。

ATS 的清除主要通过原形排泄和生物转化代谢两种方式。苯丙胺在体内的生物转化有以下几种方式:(1)芳香族羟化(aromatic hydroxylation);(2) β 羟化(beta-hydroxylation);(3)脱羟作用和脱酰胺作用(dealkylation and deamination),以上三种方式中后者是最重要的代谢方式。摄入体内的甲基苯丙胺大约一半以原形由肾排泄,部分转化成为苯丙胺继续代谢。甲基苯丙胺的代谢途径详见图 1。

MDMA 和芬氟拉明的代谢过程通过两个途径进行:一是苯基的旁羟化作用(para hydroxylation);另一个途径是 N-脱羟作用(N-dealkylation),人类以后者代谢为主。有研究表明,MDMA 在体内脱羟后转化为 MDA,后者通过氧化断裂(oxidative cleavage)作用大部分转化为 α -甲基多巴胺(α -methyldopamine)和 3-甲氧基- α -甲基多巴胺(3-methoxy- α -methyldopamine)。甲基苯丙胺主要经肾排泄;苯丙胺

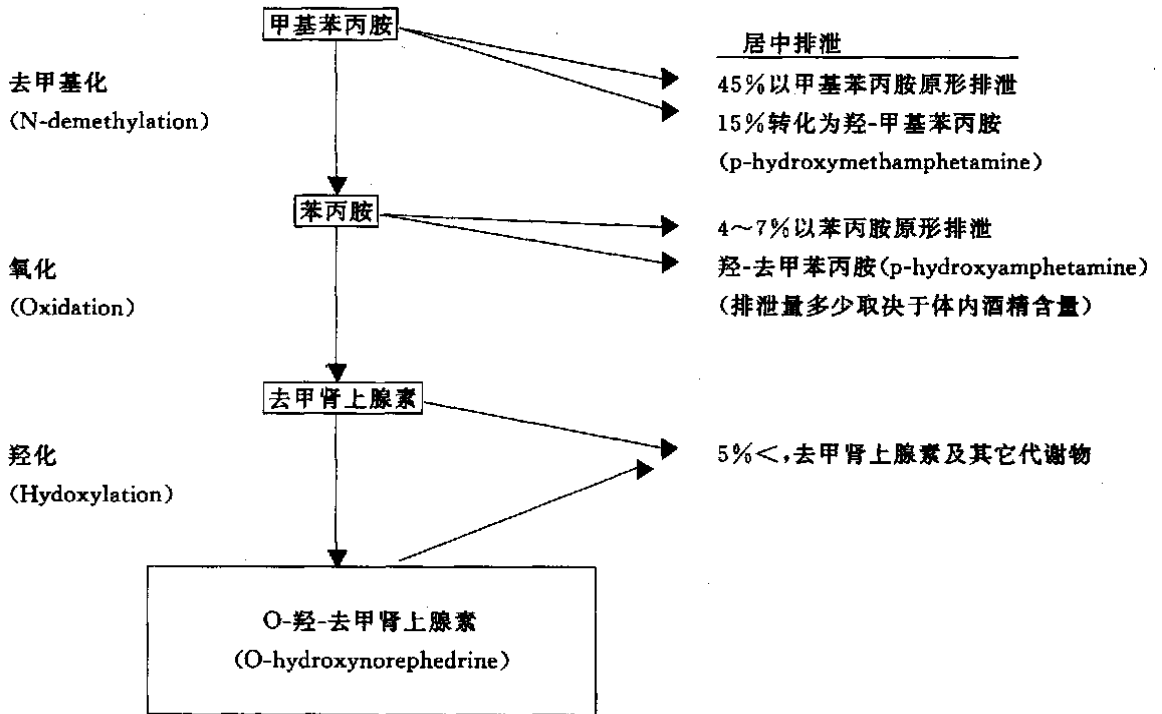


图1 甲基苯丙胺的代谢途径

的右旋异构体较左旋异构体排泄快。N-烷基苯丙胺的一部分亦可通过唾液、汗液排泄；尿液的酸化和大量饮水有助于排泄。取代苯丙胺的排泄主要也经肾排泄。MDMA的羟化代谢物以O-葡萄糖苷酸(O-glucuronide)或O-硫结合方式(sulfate conjugates)由尿中排泄。

四、ATS的毒理学^[1, 3, 13, 16-19]

苯丙胺的毒性作用同其药理作用有一定关系，中毒程度主要取决于摄入剂量和途径等因素。动物实验表明，单剂量甲基苯丙胺和MDMA可分别损伤脑多巴胺能神经元和5-HT神经元末梢，大剂量可提高体温，并导致惊厥。在人类注射或烫吸滥用后立刻会出现持续数分钟的极度“冲击感”(rush或flash)；鼻吸产生持续3~5分钟一般强度的“冲击感”；口服可产生持续15~20分钟的效应。MDMA和甲基苯丙胺通常在通宵舞会或纵饮的社交集会上被滥用。

苯丙胺急性中毒的典型症状/体征包括：过度活动、面部发红、发热、出汗、心跳增加、致命的心律失常、心肌缺血、血压升高(有时可导致颅内出血)、精神亢奋、刺激性欲、焦躁不安、震颤、惊厥、攻击或暴力行为、偏执行为、偏执妄

想、精神错乱、分裂症。精神障碍往往见于长期滥用的慢性中毒者。单胺氧化酶抑制剂(如phenelzine)可与ATS产生协同作用，增加甲基苯丙胺、MDMA和其它苯丙胺衍生物的毒性。

苯丙胺类慢性中毒表现类似苯丙胺急性过量中毒，具有顽固性失眠和包括分裂症、幻觉、幻听和失控的暴力行为等持续精神障碍的典型特征。

Cohen于1995年观察了500例MDMA滥用者滥用MDMA后的中毒症状/体征，详见表4。

MDMA、MDA和MDEA的5-HT神经毒作用机理尚不清楚。在人类，长期娱乐性使用MDMA在停用后可产生戒断症状，这种作用可能是由于脑脊液中5-HT和5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平下降造成的。甲基苯丙胺可导致多巴胺、去甲肾上腺素和5-HT神经递质的损害，而这些神经递质同愉悦、认知和记忆有关。长期使用苯丙胺类可导致脑多巴胺能神经元的不可逆损伤。一项研究发现，在苯丙胺滥用者突触前多巴胺能神经细胞轴突(presynaptic dopamine axon)缺失，这一发现同动物实验结果一致。研究还发现，氟氟拉明和右旋氟氟拉明亦可损伤脑细胞，由于这类药物被广泛用于减

表 4 MDMA 主要中毒症状的分布

急性中毒表现	发生率 (%)	慢性中毒表现	发生率 (%)
欣快感(euphoria)	97	人格解体(depersionalization)	54
增加精力(increased energy)	91	失眠(insomnia)	38
刺激性欲(sexual arousal)	83	抑郁(depression)	38
偏执狂(paranoia)	20	“回闪”(flashbacks)	27
焦虑(anxiety)	16	腰痛(Lower back pain)	48
抑郁(depression)	12	颈部僵直(neck muscle stiffness)	48
磨牙(bruxism)	54	关节强直(joint stiffness)	36
腰痛(Lower back pain)	32	皮疹(skin rash)	31
恶心(nausea)	22	经常头痛(frequent headaches)	30
		胃绞痛(frequent stomach cramps)	24

表 5 MDMA 苯丙胺与致幻剂中毒症状与行为毒性反应比较

	MDMA	甲基苯丙胺	致幻剂
一般毒副作用	食欲抑制	食欲抑制	视错觉
	口干	失眠	视幻觉
	心跳加快	心跳加快	食欲抑制
	面额张力(咬牙)	面额张力(咬牙)	失眠
	失眠	磨牙	精神错乱
	冷热交替(寒战)	心悸	声幻觉
	出汗	易激惹	焦虑不安
	注意力不能集中	排尿感	精神不稳
	排尿感	震颤	心跳加快
行为毒性反应	健谈	精力旺盛	奇异想法
	说话无拘束	健谈	说话无拘束
	亲密感	警觉性	“有领悟感”
	愉悦	自信心	“有洞察力”
	懒散(Easy Going)	思维清晰	思维清晰
	接纳性(Accepting)	注意力	接纳性
	纵欲	自尊心	精力旺盛
	欣快感	说话无拘束	懒散
	自信心	懒散	健谈
无忧无虑	接纳性	愉悦	

肥, 因此特别受到关注。

人体尸检还发现在大多数苯丙胺过量中毒死亡者中都有脑血管破裂出血的病理改变; 此外, 有证据表明滥用者有心室衰竭的迹象, 这同 ATS 导致的心律失常有关。尸检还发现 ATS 滥用者普遍有肢体坏疽、脑水肿和肝、肾损害等。

So low ij 等曾系统研究了 100 例 MDMA 滥用者滥用 MDMA 后的行为与中毒反应特征, 并与甲基苯丙胺和致幻剂进行了比较研究, 结果详见表 5。

五、ATS 的药物依赖性^[1, 13, 17, 20-22]

大量动物实验和流行病学研究表明, 苯丙胺具有强正强化作用, 其特点是即使偶尔或一次单剂量使用即可产生“急性强化效应”(acute reinforcing actions), 这同苯丙胺促进多巴胺、去甲肾上腺素释放并由此导致欣快、增加精力和提高社交能力的毒理学作用有关, 因此滥用潜力很大。苯丙胺慢性使用成瘾者在突然停用后主要出现精神抑郁、困倦、疲惫、焦躁不安、行为失控以及强烈的用药渴求, 但这些戒断症状主要表现在精神和行为方面, 躯体反应相对较弱。Hawks 总结了苯丙胺戒断的三个主要特征, 即疲惫(tiredness)、昏睡(Lethargy)和抑郁(depression)。Gawin 等经观察研究将苯丙胺戒断分为早、中、晚三期: (一) 早期戒断阶段(early withdrawal phase) 继使用 ATS 出现的极度兴奋之后, 滥用者便进入一种早期“崩溃阶段”(crash phase), 此时主要表现为抑郁、焦虑不安、精疲力尽和强烈的药物渴求。这种状态一般发生在娱乐集会结束时。此后进入中期“崩溃阶段”, 主要表现为对药物的强烈渴求, 对药物的渴求替代了疲乏、抑郁等症状, 此时滥用者可能饮酒、使用苯二氮䓬类镇静催眠药或阿片类以帮助睡眠。晚期“崩溃阶段”主要表现为极度困

倦和呈嗜睡状态, 此期常伴食欲亢进。(二) 中期戒断症状 (intemedial withdrawal phase) 在“崩溃阶段”后, 如果当事者继续保持戒断状态, 便进入与ATS药理作用相反症状的中期戒断阶段, 症状包括极度缺乏、对周围事物丧失兴趣, 快感缺失 (anhedonia) 等, 这些症状在“崩溃阶段”后 12~96 小时最为严重。当事者这时很容易重新进入新一轮社交娱乐用药循环 (binge cycle), 再次滥用药物。(三) 晚期戒断症状 (late withdrawal phase) 属戒断症状逐步衰减阶段 (extinction phase), 此时可出现一过性短暂的药物渴求及其它条件刺激, 如果此期能够保持操守不再使用, “复用”的可能性会降低。Churchill 等曾研制了一个专门用于评价苯丙胺依赖严重程度的量表, 该量表内容可以归纳

为三部分, 即躯体戒断 (Physical withdrawal), 此项包括身体疼痛、胃绞痛、全身不适、心跳加剧、冷热交替出现 (寒战); 情感戒断 (Affective withdrawal), 此项包括抑郁、紧张、焦虑不安、易激惹、渴求; 戒断缓解 (Withdrawal relief), 此项包括节省一点药留作醒后服用, 醒后 2 小时之内必须用药, 用药物缓解身体不适, 用药缓解疼痛, 用药缓解抑郁等。

目前社会上有“冰毒”、“摇头丸”等苯丙胺类中枢兴奋剂成瘾性小的传言。而实际上, 由于苯丙胺具有很强的精神依赖性, 因此属滥用潜力最大和成瘾性最高一类的毒品。为便于比较鉴别, 现将具有滥用潜力的精神活性物质药物依赖性与滥用潜力的主要指标详见表 6。

表 6 具有滥用潜力的精神活性物质药物依赖性比较

种类	代表药 (或有效成分)	药物依赖性强度		滥用潜力	来源
		身体依赖性	精神依赖性		
阿片类	吗啡 海洛因	++++	++++	++++	植物, 合成
镇静催眠药	苯二氮䓬类、巴比妥类	++++	+ +++	++	合成
酒	乙醇	++++	+ +++	++	
大麻	Δ^9 THC	+	+++	+++	植物
精神兴奋剂	甲基苯丙胺 可卡因	+ ++	++++	++++	植物, 合成
致幻剂	LSD 麦司卡林	?	+++	++ +++	植物, 合成
挥发性溶媒	汽油 甲苯等	?	+ ++	+	合成
烟草	尼古丁	+ ++	+++	++	植物

六、治疗、干预措施^[1, 13, 18]

在对苯丙胺成瘾治疗问题上, 长期以来存在两种观点: 一些专家认为对大多数苯丙胺成瘾者来说治疗是无价值和不能被接受的, 如无严重并发症无需特殊的 (特别是药物) 治疗; 另一种观点则认为应给予包括心理、行为和药物在内的积极治疗。世界卫生组织倾向于后一种观点, 1995 年世界卫生组织甚至召开专门会议研究苯丙胺的维持治疗问题, 并制定了苯丙胺维持方案。但是, 目前对苯丙胺成瘾的治疗 (特别是药物治疗) 不能说是成熟的, 大多属理论上

的探讨或初步阶段, 以下介绍仅供参考。

(一) 苯丙胺急性中毒 (Acute intoxication) 治疗

苯丙胺急性中毒症状主要为中枢神经系统极度兴奋的表现 (详见 ATS 毒理学)。致命危险性在于惊厥, 血压升高, 心律失常以及脱水, 水电解质平衡紊乱等滥用导致的并发症。

苯丙胺急性中毒的严重程度取决于以下因素:

—— 滥用物质的性质 (the properties of substances)

——滥用物质中的杂质 (contaminating substances)

——滥用剂量 (dosages)

——个体敏感性 (special vulnerabilities in individuals)

——滥用途径与吸收速率 (routes and rate of administration)

——滥用环境 (contexts of use)

——有关行为 (behaviours associated with use)

——并发症 (intoxication with complications)

1. 无并发症轻度中毒的处理原则

(1) 置于安静环境, 避免外界刺激;

(2) 检查主要症状, 同时确认滥用的物质;

(3) 输液并鼓励当事者饮水或进流食以促进毒品排泄。

2. 对于有严重并发症的急性中毒, 可采用以下措施

(1) 如有过度兴奋症状, 可使用苯二氮䓬类药物以降低兴奋; 如出现惊厥或癫痫发作, 可使用安定、苯巴比妥、苯妥英钠 (phenytoin), 如有条件和必要, 可采用全麻并配以神经肌肉阻断剂治疗。

(2) 如有心律不齐、心肌缺血和心肌梗塞可输氧, 使用亚硝酸类或硝酸类及 α β 肾上腺素能阻断剂或钙离子通道阻断剂治疗。

(3) 如有幻觉、妄想、躁狂、谵妄等一过性精神病症状, 可使用氟哌啶醇 (haloperidol) 治疗。但此药锥体外系副作用显著, 且可降低惊厥阈值, 用药需加注意。

(4) 如体温超过 39℃, 应迅速采用物理降温措施, 并给以镇静药。

(5) 如当事者有横纹肌溶解 (rhabdomyolysis) 的危险, 应定期进行肌酸酐激酶 (creatinine phosphatase) 检查。

(6) 对于昏迷患者, 应特别注意观察呼吸循环系统变化。

(7) 除 ATS 外, 应排除使用其它毒品的可能性, 有条件应进行血尿样检测以证实诊断。

(8) 进行洗胃处理以减少毒品的吸收 (如毒品进入体内时间超过 4 小时则意义不大)。

(9) 如为阿片过量中毒引起的昏迷, 应注射维生素 B₁、葡萄糖和纳洛酮。

(二) 慢性苯丙胺滥用的治疗。

由于绝大多数苯丙胺类成瘾者都有不同程度的精神障碍, 因此对苯丙胺类成瘾的治疗目的之一是针对患者并发或同时存在 (或潜在的) 精神障碍 (comorbid psychiatric disorders), 包括情感障碍 (affective disorders), 焦虑障碍 (anxiety disorder), 人格障碍 (personality disorders), 分裂型精神症 (paranoid psychosis), 抑郁 (depression) 和其它身心障碍 (somatization)。慢性苯丙胺中毒的治疗包括药物治疗和非药物治疗, 非药物治疗包括 TC、12 步法治疗 (12-step programs)、同伴干预 (peer interventions) 和认知干预 行为干预 (cognitive-behavioural interventions)、多模式非药物治疗 (multimodal non-pharmacological traditional methods) 等。治疗药物在理论上包括 4 大类, 即减少不适或缓解戒断症状药 (drugs to decrease discomfort)、强化作用阻断药 (blockade of the reinforcing actions)、厌恶药 (aversive drugs) 和替代药 (replacement drugs)。对精神兴奋剂成瘾的药物治疗可以在门诊或住院进行, 如患者无其它严重并发症, 一般选择在门诊进行药物治疗。以下介绍药物治疗的基本原则和方法。

1. 治疗目的

(1) 降低依赖性 (to reduce dependence)

(2) 降低由滥用 ATS 引起的其它身心障碍和死亡率 (to reduce the morbidity and mortality)

(3) 保证滥用者在身体 (physical)、精神 (mental) 和社会能力 (social abilities) 方面得到最大可能的康复

(4) 减少危害 (harm minimization)

2. 药理学治疗

根据药理学原则可采用以下治疗药物。

(1) 苯二氮䓬类: 可以阻断对兴奋剂的敏感

性,有助于缓解苯丙胺戒断症状(如焦虑和抑郁症状)。

(2) 三环类(如 imipramine, desipramine): 使用抗抑郁药有几个考虑: 抑郁是苯丙胺类戒断期间常见症状; 此类药物具有能量激活作用(energy activating), 有助于单胺类的补充。

(3) 锂盐(lithium): 有助于治疗烦躁不安(dysthymic)或双相障碍(bipolar disorder)。

(4) 多巴胺能兴奋剂(包括利他林、马吲哚、金刚烷胺(amantadine)、溴隐停(bromocriptine)和多巴胺前体物质(如左旋多巴、酪氨酸)。理论上, 此类药物有助于缓解戒断期间虚弱无力、烦躁不安症状和对苯丙胺的渴求, 但效果有时并不理想。

七、关于舞会药滥用问题^[12, 19, 20, 23]

(一) 种类

“舞会药”(party drug)亦称“俱乐部药”(club drug)。流行于美国的通宵舞会酒吧药(all-night party and “rave” dance clubs and bars)包括传统的大麻、可卡因, 以及近年来新出现的甲基苯丙胺、MDMA、γ-羟基丁丙酯(GHB)、氟硝安定(flunitrazepam)、LSD 和氯胺酮等。从药理学作用分析, 舞会药主要包括四大类物质。

1. 中枢兴奋剂: 包括苯丙胺类(以甲基苯丙胺为代表)和可卡因;

2. 致幻剂: 包括: 麦角酰衍生物(以麦角酰二乙胺LSD 为代表), 苯乙胺类衍生物(为麦司卡林为代表), 色胺衍生物(以裸盖菇素来为代表), 大麻醇衍生物(大麻)和PCP、氯胺酮;

3. 兼具中枢兴奋和致幻作用的物质, 以MDMA 为代表;

4. 中枢抑制剂, 包括非法流失的管制镇静催眠药和酒精等。

(二) 滥用特点

1. “舞会药”滥用反映的是一种追求强烈刺激和某种社会时尚的行为, 滥用者的这种行为往往带有很大的盲目性或盲从性;

2. 滥用者以亚文化青少年群体为主, 涉及

包括大中学生在内的社会各阶层;

3. 滥用具有显著的场所性, 主要发生在迪厅、舞厅通宵活动的公共娱乐场所娱乐(跳舞)时使用;

4. 滥用者往往对此类药物的性质和滥用后果无正确的认知, 滥用除导致滥用者身心严重损害外, 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, 这对处于身心发育期的青少年危害尤其严重;

5. 滥用的舞会药种类和来源越来越多, 给预防、管制带来很大困难。

(三) 降低危害措施

根据国外的经验, 降低“舞会药”危害的主要措施包括:

1. 监测有关场所的环境、温度和空气质量, 改善通风条件。

2. 提供充足免费的饮水。

3. 提供顾客滥用毒品的有关信息, 干预、劝阻危险物质的使用。

4. 在社会上开展“舞会药”危害性的宣传教育。

5. 培训急救人员和抢救措施。

我国毗邻甲基苯丙胺制贩毒源“金三角”地区, 根据近年执法部门缉获非法甲基苯丙胺制贩案件呈迅猛增长的情况看, 我国面临着继海洛因之后甲基苯丙胺流行性滥用的威胁。除此之外, 境外一些“舞会药”, 包括MDMA 和氯胺酮已在一些地区的娱乐场所出现群体性滥用。我们对此类毒品在我国流行蔓延的态势和危害性后果必须有足够的认识, 针对此类毒品特点及时采取有效防治对策, 动员包括禁毒、社会治安、文化市场管理、教育等部门力量齐抓共管, 加大打击、管理和预防力度, 扼制不断发展蔓延的ATS 滥用势头。

参 考 文 献

[1] King G K, Elinwood E H. Amphetamine and other stimulants. In: Lowinson J H, Ruiz P, Millman R B, et al, eds. Substance abuse. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins;

1997. 207~ 221

[2] Burton BT. Heavy metal and organic contaminants associated with illicit methamphetamine production. In Miller MA, Koziel N J. Eds Methamphetamine abuse: epidemiology issues and implications Rockville, DHHS Pub No 91~ 1836 (Research Monograph 115); 1991. 48

[3] Grob CS, Poland R E. MDMA. In: Lowinson J H, Ruiz P, Millman R B, et al, eds Substance abuse, 3rd ed Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. 269~ 275

[4] Griffiths P. Epidemiology and social context of ATS use. In: WHO (ed): Amphetamine- type stimulants: A report from the WHO meeting on amphetamine, MDMA and other psychostimulants Geneva, 12~ 15 Nov. 1996 Geneva, WHO; 1997. 5~ 74

[5] 蔡志基. 全球毒品问题的现状与动向. 中国药物依赖性杂志, 1999. 8(1) 7

[6] 郝伟, 谌红献. 全球摇头丸滥用形势. 中国药物依赖性杂志, 2000. 9(4) 250

[7] 曹家琪, 连智, 刘志民. MDMA 滥用: 历史与现状. 中国药物依赖性杂志, 2001. 10(3) 229

[8] U. S. PHHS and NDA Eds Research Report Series: Methamphetamine abuse and addiction. NIH Pub NO. 00~ 4166, 1997 (Reprinted 2000). 2

[9] The Office of Narcotics Control Board. The cooperation project on MA problem along Lao PDR - Thai border. Asian Multicity Epidemiology Study Work Group 9~ 12 Nov. 1998 Penang

[10] The Office of Narcotics Control Board. The Summary of the study on drug abuse among students in Thailand. AMCEWG. 1~ 4 Nov. 1999. Penang

[11] 姜佐宁. 跨世纪的苯丙胺类兴奋剂: 流行趋向与新的危害. 中国药物依赖性杂志, 1999. 8(3) 161

[12] Leshner A I. A club drug alert. NDA Notes 1999. 14 (6) 3

[13] Ricaurte GA. Pharmacology and toxicology of ATS. In: WHO (ed). Amphetamine- type stimulants: A report from WHO meeting on amphetamine, MDMA and other psychostimulants Geneva, 12~ 15 Nov. 1996 Geneva, WHO; 1997. 75~ 88

[14] Amphetamine- type stimulants: A global review. Vienna, United Nations International Drug Control Programme, 1996 (UNDCP Technical Series No. 3)

[15] 顾慰平. 加强麻醉药品、精神药品管制. 中国药物依赖性杂志, 1999. 8 68~ 69

[16] Rang H P, Dale MM, Ritter J M. Pharmacology 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. 607

[17] Karch S B. The pathology of drug abuse. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 1996. 26~ 27

[18] Kamieniecki G, et al eds Models of intervention and care for psychostimulant users, National Centre for Education and Training on Addiction Monograph Series No. 32, 1998

[19] Solowij N, Hall, W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of "Ecstasy" users and their experiences with the drug. Brit J Add 1992. 87(8) 116~ 1172

[20] Gawin F H, Ellinwood E H. Cocaine and other stimulants. N Engl J Med 1988. 318 1173

[21] Churchill A C, Burgess P M, Peard J, Gill T. Measurement of the severity of amphetamine dependence. Addiction 1993. 88(10) 1335~ 1440

[22] Hawks D, Mitcheson M, Osborne A. Abuse of Methylamphetamine. British Medical Journal 1969. (2) 715~ 721

[23] NDA Launch initiative to campaign club drugs. NDA Notes, 2000. 6 1

自愿戒毒者觅药行为的分析及对策

徐增毅 邢祖忠 马湘红

(湖南省脑科医院, 湖南省戒毒中心, 长沙 邮编 410007)

觅药行为已成为自愿戒毒病人普遍存在的现象, 严重地影响着病房管理, 也不利于急性脱毒治疗, 并且使病人产生一些不必要的药物副作用。为此, 我们对我院戒毒中心二科 2000 年元月上旬至 2000 年 12 月下旬自愿戒毒病人的觅药行为进行总结, 试图探讨出预防和矫治的

对策。

一、临床资料

我院戒毒二科主要采取丁丙诺啡 (Buprenorphine) 为主要配方的脱瘾液进行替代递减的快速脱瘾疗法, 对自愿戒毒的海洛因依赖患者进行 10~ 15 天全程、全封闭的监护治

