

大麻的依赖性和毒性

张开镐

(北京医科大学中国药物依赖性研究所 100083)

大麻是世界上滥用最广泛的麻醉品。其对人体健康和工作能力的危害已成为世界许多国家普遍关心的社会问题;也引起药理学家们的密切关注。在对大麻的药理效应进行大量研究的同时,相应地研究了其依赖性、耐受性和毒性。本文介绍有关大麻依赖特征、耐受性和毒性的部分资料。

依赖性

大麻依赖性的研究,实验结果很不一致。有的试验^[1,2]用大麻活性成份 Δ^9 -THC重复高剂量给药,停药后没有见到任何戒断症状。但另一些试验^[3]却表明服用 Δ^9 -THC会产生戒断症状。志愿受试者每4h口服30mg Δ^9 -THC10~20d,突然停药后,受试者出现激怒、不安、欲望降低、明显的睡眠紊乱、睡眠脑电波改变、出汗、流涎、震颤、体重减少、恶心、呕吐和腹泻等精神和躯体症状。其临床征候类似于中等剂量的镇静催眠药长期给药后产生的症状特征,说明受试者对大麻活性成份有明显的精神依赖性和身体依赖性。然而,在低剂量长期使用停药后,戒断症状通常是较轻的,远不如长期使用酒精、巴比妥和阿片剂形成的极端的、或者威胁生命的严重戒断反应。而且不像阿片成瘾者,大麻使用者不表现恢复用药的强烈欲望^[4]。有些实验室动物试验观察到 Δ^9 -THC会形成依赖性。如大鼠停药后脑电积分出现反跳现象,2~6d达到高峰,12~17d恢复正常。对大鼠ip Δ^9 -THC 8.0~32.0mg/kg,5周后给纳洛酮,动物出现阿片样的戒断症状:腹泻、磨牙、

湿狗样颤抖、流涎和眼睑下垂等。也有实验^[4]证实大麻提取物 Δ^9 -THC能减轻吗啡依赖性大鼠由纳洛酮催促的戒断症,抑制纳洛酮引起的湿狗样颤抖、逃避、腹泻和排便增加等阿片戒断症。由此提出大麻类似物可用作阿片解毒治疗。在动物自身给药实验中,大麻制品不引起寻药行为。尤其猴静脉注射自身给药,在接受 Δ^9 -THC 1个月一般不自身注射 Δ^9 -THC。强迫大鼠服大麻制品到第126d就拒绝服药。给小鼠喂食含 Δ^9 -THC的药片到1个月,小鼠也拒绝吃这种药片。

长期服用大麻是否形成身体依赖性目前仍有争论。若能找到大麻类似物专一性拮抗剂,就可检测大麻类似物长期给药后是否会出现戒断症状,为解决上述争论提供确切证据^[5]。

耐药性和交叉耐药性

虽然有少数研究表明大麻不产生耐药性,甚至翻转耐药性。但大量研究已证实动物和人对于大麻产生的效应能出现耐药性。会产生耐药性的有以下各种效应:

1 神经生理学效应 大麻对狗的镇痛作用;对中枢神经系统的抑制效应;对大鼠和小鼠的抗惊厥作用;抑制大鼠海马脑电图的theta节律波;降低大鼠脑电积分值和对小鼠的降温作用。

2 行为效应 大麻使小鼠产生的木僵和降低自发运动活性;降低大鼠在旋棒和平衡木的运动能力;破坏大鼠和猴的电刺激逃避反射;抑制鸽子、猴和大鼠的各种操作性强化条件反射和对大鼠产生的兴

奋作用。

3 其他效应 如大麻降低动物体重和提高小鼠血中皮质甾酮水平等^[3]。

但不是大麻所有的药理效应都会出现耐药性。例如,大麻抑制隔离引起的小鼠和中国仓鼠的攻击行为;对完成复杂的条件反射的精确度和速度的影响和兴奋ACTH分泌等效应不产生耐药性^[4]。

大麻的各种类似物之间存在交叉耐药性,其有效成份 Δ^9 -THC与酒精、巴比妥等在啮齿类动物存在交叉耐药性均已得到证实。但 Δ^9 -THC与吗啡之间的交叉耐药性有不同说法。有的认为^[5] Δ^9 -THC与吗啡之间完全缺乏交叉耐药性,但有人报道^[6] Δ^9 -THC的镇痛效应和减缓心率作用与吗啡存在交叉耐药性。弄清大麻类似物与阿片药物之间的交叉耐药性问题,对阐明大麻类似物产生的镇痛作用是否通过作用于阿片受体的内源性阿片肽而起作用具有重要价值。

大麻产生的耐药性特点是发作快,持续时间长。这不同于阿片类和其他类型药物。大麻类似物对杂种狗每8d给药1次就可观察到耐受性,而吗啡和其他阿片类药物至少每天给药1次,而通常每6h给药1次才能形成明显的耐药性^[6]。

许多研究工作表明^[4],给药途径对大麻耐药性的发展没有明显影响,而给药剂量的大小和给药次数的多少对耐药性的发展是个重要因素。同时首次给药的动物年龄也影响耐药性的发展。第1次接受 Δ^9 -THC的未成年大鼠形成耐药性的速度比成年大鼠要快得多。有些行为效应如对学习功能的影响的耐受性的发展速度还取决于学习功能的类型、学习参数、学习功能的复杂性和学习训练的数量。

大麻发展耐药性的机制尚不清楚,就其性质可能是药效学或代谢方面的因素。也有提出代谢酶的诱导或药物分布的变化

之看法。人们还曾观察到耐受狗和非耐受狗在处死之前的30min iv标记的 Δ^9 -THC,肝、肾皮质、心脏和淋巴结等外周组织的放射性有明显差别。耐受狗的所有脑区含放射性比非耐受性狗的相应脑区低;脑垂体和硬脑膜也明显低。脑匀浆的分析也证明耐受狗放射性比非耐受狗低17%。最显著的差异是在突触囊泡碎片,大麻耐受狗的试验样本放射性比正常的动物低40%^[7]。一个惊奇的发现是中枢灰质组织对标记大麻类似物的摄取比白质区域高。出现耐受性后灰质 Δ^9 -THC显著下降。由于白质是含髓脂质,脂溶性的 Δ^9 -THC等类似物更多地集中到这种物质^[7]。

行为试验的耐药性还被认为这是由于学会补偿药物产生的行为亏空;也有认为耐药性发生在细胞内。尽管有代谢的、学习的和细胞内的因素等说法,但各自都难以完全解释各类型实验的各种现象。

急性毒性

大麻的口服毒性很低。在大的实验动物如狗和猴口服大麻树脂的致死剂量比产生行为效应的剂量约大1000倍。临床上大麻的致死剂量与有效剂量的比值很高,比酒精和巴比妥大得多。因此,大麻致命的报道极少。雌性大鼠对大麻所致的行为效应和急性死亡较为敏感。隔离小鼠对 Δ^9 -THC的毒性也较高。抽大麻烟或吸大麻树脂的致死毒性差异很小。在同样溶液中的 Δ^9 -THC,吸入或iv的致死量LD₅₀是一样的^[4]。

大麻能引起脑退行性变化的脑疾病,严重的行为损伤和神经学疾病。脑退行性病变包括在大脑皮层、延脑和小脑的脑水肿和细胞核质溶解。由于迷走中枢损伤而导致心血管系统功能紊乱。大麻急性中毒也影响肝、肾和肾上腺。

人体急性中毒出现的厌恶的身体反应

的常见症状有恶心、呕吐、头昏；厌恶的精神病学的反应有轻度的恐慌到中毒性精神病。恐慌反应的特征是忧虑、惧怕、失去希望和控制的感觉，并且存在短暂狂想和致幻。中毒性精神病的症状包括突然发作的精神错乱，谵妄，致幻（主要是幻视），情绪不稳，兴奋，失定向力，人格解体，狂想症和短时间的健忘等。大麻对意志脆弱者更易催促精神病发作^[8]。

慢性毒性

不少学者通过各种给药途径对不同动物研究了大麻的慢性毒性。大鼠连续每天口服10~50mg/kg的 Δ^9 -THC，其行为由抑制转为兴奋。在给药的第1周，中枢神经系统出现抑制，之后逐渐变为敏感性过强，活动性过高和不安。到第3周，多数动物出现攻击性。

以10、20和50mg/kg·d⁻¹的 Δ^9 -THC对各种品系的大鼠试验60d，出现杀小鼠的行为Sprague-Dawley大鼠的比例显著增加，而Wister大鼠没有增加。

大鼠慢性吸入 Δ^9 -THC到第23天就出现中枢神经系统的毒性反应，其中毒作用出现早于其他途径给药。吸入大麻5周，每周5d，引起大鼠中枢神经系统抑制和呼吸抑制。延长大麻烟吸入时间到第87天，大鼠出现先抑制后兴奋。第1周出现有剂量相关的抑制，体温降低和呼吸困难；第2、3周出现在低剂量常见的中枢神经系统兴奋和在高剂量产生的神经毒性反应。在第3和第8周中毒作用达到高峰，有60%的实验大鼠发生死亡，出现循环衰竭和肺炎等症状。

Δ^9 -THC产生的心肺毒性在人和动物有所差别。大麻引起人呼吸道阻力降低，而使狗呼吸道阻力增加，心率减慢，心输出量减少。

在对动物慢性给药期间，开始体重减轻，在2~8d内达到高峰，后来又缓慢

增加。在有些实验中，体重减轻的速度与食物消耗减少是相关的。但也有的实验慢性给药50d后食物消耗增加，体重并不增加。肝重、肝糖元、血糖和碱性磷酸盐活性降低，而血浆钾浓度上升。

大麻也影响猴的行为和器官，但没有象对大鼠的毒害那么严重。口服28d后伴随中枢神经系统兴奋（打架和惊厥）而出现的全脑蛋白质、核糖核酸和乙酰胆碱酯酶活性显著降低。到第91天，这些变化有部分恢复。口服 Δ^9 -THC 2、10和50mg/kg·d⁻¹长达180d也见到类似的行为和神经化学的变化。但低剂量给药只有经历较长时间才会产生行为和神经化学的变化，并且不同脑区出现的变化是不一样的。有些行为和神经化学变化有伴性遗传。

大麻对婴儿或新生儿的可能效应也有过报道，但结果差异较大。有的人以各种途径对动物给药，观察到动物繁殖力降低，胎儿发育不全，或胎儿吸收和畸胎。另一些人却无法证明新生儿有任何异常。 Δ^9 -THC及其他大麻制品在兔和大鼠的慢性给药，当剂量在人所用的范围内或高于人的剂量似乎对怀孕或分娩的母亲或胎儿不产生严重的毒害作用。

Δ^9 -THC对兔皮下注射有局部刺激作用，在注射部位出现暂时性红斑，进行性恶性病灶水肿，肉芽肿瘤。对猴静脉注射，在注射部位也产生毒性反应，出现水肿，坏死糜烂和纤维化。腹腔注射 Δ^9 -THC的刺激效应还有争论，有些学者报道使用一定剂量的 Δ^9 -THC会产生慢性腹膜炎，另一些学者的试验却没有得到这种效应的证据^[4]。

小 结

大麻的依赖性和耐药性尽管有不同的看法，但人员服用和多数动物实验表明，长期吸食大麻会形成身体依赖性、精神依赖性和耐药性，具有滥用的潜力。虽然大

麻毒性较低,但长期服用亦能损害脑、外周器官组织和细胞的结构和功能,危害人们的健康和工作能力。因此,现今大麻在世界上的广泛滥用,造成了严重的社会问题。

参考文献

1. Harris RT et al. *Psychopharmacology*, 1974; 37: 23~29
2. Leite JR, Carlini EA. Failure to obtain "Cannabis directed behavior" and abstinence syndrome in rats chronically treated with cannabis Sativa extracts. *Psychopharmacology*, 1974; 36: 133~145
3. Jones RT. *Drug of Abuse*. N Y:

Plenum, 1978: 398

4. Sachindra NP. In: Sachindra NP ed. *Drug Abuse*. St. Louis: Mosby, 1977: 162~168
5. Dewey WL. *Pharmacological Reviews*, 1986; 38: 151~172
6. Hine B. *Psychopharmacology*, 1985; 87: 34~38
7. Martin BR et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196: 128~144
8. Jared RT. In: Sachindra NP ed. *Drug Abuse*. St. Louis: Mosby, 1977: 266~267

(1990年3月5日收稿,1990年8月9日修回)

◇研究简报◇

正常人及肝癌病人肝组织中细胞色素P₄₅₀的测定

王庆端 华海婴 刘梅筠 齐建英 张覃沐

(河南省医学科学研究所药理室 郑州 450052)

肝癌病人肝组织内P₄₅₀含量如何,还未见报道,为指导临床合理用药,特对其进行测定。

动物为Wistar ♂ 大白鼠。肝组织均由河南医科大学第一附属医院外科提供,手术取出后即放入干冰冰桶内保存,以供5h内测定完毕。

方法:肝匀浆及肝Sq的制备按文献方法(中华肿瘤杂志1980; 2: 183)改良。称取肝组织适量,在冰浴下用YQ—3型组织匀浆机15000r/min匀浆2min即可。然后将肝匀浆在4℃下以9000×g/min离心20min,过滤,滤液即为Sq。取Sq部分,按Johannesen法(Anal Biochem, 1978; 86: 725)用双光束UV—365型紫外分光光度仪从500nm扫描到400nm,用Lowry氏法进行蛋白定量,然后根据P₄₅₀浓度除以蛋白浓度,求出

P₄₅₀含量。

结果:正常人肝组织P₄₅₀含量为:0.34±0.06μmol/g蛋白(n=5),个体间无显著性差异。肝癌病人(11例)肝组织内P₄₅₀含量:癌旁组织为0.106±0.01μmol/g蛋白,癌组织为0.053±0.00₂⁷μmol/g蛋白,与正常肝相比分别低3.及6.4倍。

术前所用的麻醉药均分别经大鼠体内实验。结果表明:这些对P₄₅₀的影响与对照组比,均无显著性差异。排除麻醉药对P₄₅₀含量的影响。

目前很多化疗药物在体内都要经P₄₅₀酶灭活或激活才能起效,因此临床化疗用药时应注意到肝癌病人的这一变化,其P₄₅₀酶的含量明显低于正常人。

(1990年5月25日收稿,
1990年8月8日修回)