

黄文欣,张千遥,李小东,等. 药物成瘾生物标志物的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(2): 147-157.
Huang WX, Zhang QY, Li XD, et al. Research progress on biomarkers of drug addiction [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(2): 147-157.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.02.016

药物成瘾生物标志物的研究进展

黄文欣,张千遥,李小东,田云青,黄 俭*,张瑞林*

(国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室,昆明医科大学法学院,昆明 650500)

【摘要】 药物成瘾是一种慢性疾病,不仅会造成个人生理和心理的损害,更重要的是还会对社会造成严重危害。生物标志物是指在健康人群和患者之间存在明显差异的指标,对疾病的诊断和治疗具有重要意义。近年来,药物成瘾患者越来越多,新型毒品的种类和数量也在不断增加,因此对药物成瘾生物标志物的研究受到广泛关注。在多种生物检材中都存在潜在的生物标志物,为此本文综述了毛发、血液、尿液和粪便中可能的生物标志物,为进一步探索药物成瘾的生物特征性标志物提供参考,同时为药物成瘾的临床诊断及治疗提供科学基础。

【关键词】 药物成瘾;药物滥用;生物标志物;生物检材

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 02-0147-11

Research progress on biomarkers of drug addiction

HUANG Wenxin, ZHANG Qian Yao, LI Xiaodong, TIAN Yunqing, HUANG Jian*, ZHANG Ruilin*

(Key Laboratory of Drug Dependence and Treatment, National Health Commission, School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

【Abstract】 Drug addiction is a chronic disease that causes serious physical and psychological harm to the individual, as well as damage to society. Biomarkers are indicators that differ significantly between healthy people and patients and are important for the diagnosis and treatment of diseases. The increasing incidence of drug addiction in recent years and the wider variety and number of new drugs has led to an increase in the study of biomarkers of drug addiction and their analysis in different biological samples. This paper reviews biomarkers of drug addiction in hair, blood, urine, and feces, to help to explore the biological signatures of drug addiction and facilitate its clinical diagnosis and treatment.

【Keywords】 drug addiction; drug abuse; biomarker; biological material

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

药物成瘾 (drug addiction) 是一种慢性的反复发作的强迫性用药。药物成瘾不仅会引起成瘾患者发作的脑病,常由可控的药物使用发展至不可控个人的身心健康损害,由成瘾引发的暴力攻击、

【基金项目】 云南省重点研发计划项目 (202303AC100021); 云南省教育厅科学研究基金项目 (2024J0156)。

【作者简介】 黄文欣 (2000—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 法医毒理与毒物学。E-mail: hwxin0204@163.com

【通信作者】 黄俭 (1993—), 男, 博士, 讲师, 研究方向: 法医毒理与毒物学。E-mail: huang_jian77@163.com

张瑞林 (1986—), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 法医毒理与毒物学。E-mail: zrlorg@126.com

* 共同通信作者

肇事肇祸等失控行为还严重危害了社会经济发展及和谐稳定。因此,药物成瘾是全球范围内亟需关注并解决的公共问题。然而,目前其具体机制仍未完全阐明,依然缺乏有效的治疗手段及预防措施。

成瘾药物按主要作用主要分为两大类,麻醉药物和精神药物。麻醉药物可分为阿片类、可卡因类、大麻类及一些用于临床的合成制剂,阿片类主要以吗啡、可待因为代表;大麻类包括天然大麻与合成大麻;合成制剂主要以杜冷丁、芬太尼为代表。精神药物又可分为三类,即兴奋剂、抑制剂(包括镇静催眠剂)及致幻剂,兴奋剂主要以苯丙胺类(如甲基苯丙胺,俗称冰毒)为代表;抑制剂主要以巴比妥类、甲喹酮及苯二氮 类(如氟西泮、硝西泮、氯硝西泮、艾司他唑仑、三唑仑、阿普唑仑等)为代表;致幻剂主要以麦角酰二乙胺(LSD)、裸盖菇素(psilocybin)、毒蕈碱(mesca-line)、墨斯卡林(Ker-Gawl)、二甲氧甲苯丙胺(DOMSTP)、亚甲二氧甲苯丙胺(MDMA)等为代表。除了这些代表性成瘾药物外,近年以芬太尼类、合成大麻素类为代表的新精神活性物质的种类和数量也在不断增加^[1]。联合国毒品和犯罪问题办公室发布的《2024 世界毒品报告》指出,合成的新型阿片类药物的出现以及其他毒品供需创纪录的增加,加剧了世界毒品问题的影响,导致药物使用障碍和环境危害增加。根据 2022 年毒品使用数据,2022 年吸毒人数已增至 2.92 亿,其中大麻(cannabis)全球有 2.28 亿人滥用,其次是阿片类物质(opioids)有 6000 万人滥用,苯丙胺(amphetamines)有 3000 万人滥用,可卡因(cocaine)有 2300 万人滥用,摇头丸(ecstasy)有 2000 万人滥用^[2]。中国国家禁毒委员会发布的《2023 年中国毒情形势报告》显示,现有吸毒人员中,滥用海洛因 30.5 万名、冰毒 45.5 万名、氯胺酮 3 万名,相比往年有所下降,同比分别下降 26.7%、22.6%和 6.3%,但麻精药品等成瘾性物质替代滥用问题仍然突出,中国政府于 2023 年 10 月 1 日将依托咪酯正式列管,第四季度共查处滥用依托咪酯 2.9 万人次,新发现滥用依托咪酯人员 2.1 万名^[3]。以上内容表明无论是全球范围还是国内形势都十分严峻,并且随着新型毒品种类和数量的不断增加,鉴定的难度也不

断加大,因此,从根本出发,寻找较传统的更加合适且有效的生物标志物迫在眉睫。

生物标志物(biomarkers)指的是在缺乏疾病活动的病理标志或症状的情况下,通过使用分析工具来评估,能够被客观测定,与疾病相关的特征性分析指标。它可能包括细胞层面的变化、代谢过程的改变或异常的代谢产物、生理活动或活性物质的异常改变,甚至可以是个体的异常表象、种群或群落的异常变化等,对于疾病的鉴定、诊断及预防意义重大。寻找和发现有价值的生物标志物是目前生物医药领域的一大研究热点,特别是组学技术的日益发展,极大地推动了生物标志物相关研究的进程^[4]。越来越多的研究应用组学分析来寻找毒药物造成的损伤和各种疾病的潜在生物标志物。如 GHANBARI 等^[5]使用超高效液相色谱串联高分辨率质谱法对阿片类药物使用者进行非靶向组学分析,以揭示阿片类药物使用障碍的生物标志物。为了更好地探索药物成瘾患者体内相关指标的改变,进一步找到更加准确的生物标志物,本文聚焦药物成瘾者的毛发、血液、尿液及粪便检材,对其中潜在的生物标志物进行综述包括脂质、氨基酸、代谢物、microRNA、肠道菌群等(见表 1)。

1 毛发

毛发根部的毛腺体与血液循环沟通,血液中的毒药物经过血液循环输送到毛腺体。随着时间推移,毛发成长为毛髓质,外面包着毛皮质,形成毛发表面的保护层毛小皮,这是毒药物进入毛发的主要途径。这种途径使进入头发中的药物,比起进入血液、尿液的药物,能被更久地保存^[21]。实际工作中由于头发较腋毛、阴毛等更易获得,因此常被作为检材,广泛应用于各类毒品的检测分析^[22]。针对毛发中的毒品检测,目前常用气相色谱法、气相色谱-质谱联用法、高效液相色谱法、液相色谱-质谱联用法和超高效液相色谱串联质谱法等方法,可直接检测毒品原体物质及其代谢物,如甲基苯丙胺、苯丙胺和 6-单乙酰吗啡及吗啡等。研究发现,使用气相色谱-质谱联用法对 560 名甲基苯丙胺滥用者的毛发及尿液进行检测,结果显示毛发中阳性检出为 472 例,而尿液阳性检出仅有 186 例,表明使用毛发作为样本检

测的阳性准确率更高^[23]。合成大麻素类毒品的原体及其代谢物在血液和尿液中都难以被检测到,但在毛发中该类毒品大部分仍然以原体形式存在,且原药的含量高于其代谢物^[24]。此外,还可以对滥用药物人群毛发中的药物及其代谢物浓度进行统计分析,得出药物滥用严重程度的参考范围^[25-26]。

相较血液、尿液等样本,毛发具有更为稳定、不易降解的特点,因此越来越多的研究以头发为检材,通过组学分析开展有关生物标志物的研究^[8]。

表 1 药物成瘾在不同生物检材中的生物标志物
Table 1 Biomarkers of drug addiction in different material

成瘾物质 Abusive substance	诊断方法 Diagnosis	生物检材 Biological material	使用技术 Used technique	性别 Genders	研究对象 Study group	标志物 Biomarker	主要发现 Main finding	局限性 Limits or bias
甲基苯丙胺 Methamphetamine	液相色谱-质谱联用技术 HPLC-MS/MS	头发 Hair	代谢组学 Metabolomics	男性 Male	重度甲基苯丙胺滥用者 Heavy methamphetamine abuser	脂质、氨基酸 Lipids, amino acids	精氨酸增加,缬氨酰肉碱和十八酰肉碱、蛋氨酸降低 ^[6] Arginine was increased, valyl carnitine and octadecanoyl carnitine, and methionine were decreased ^[6]	鉴定出的代谢物数量有限 A limited number of metabolites were identified
甲基苯丙胺 Methamphetamine	筛查问卷评分 Screening questionnaire scores	头发 Hair	代谢组学 Metabolomics	男性 Male	现、前甲基苯丙胺滥用者 Current and former methamphetamine abuser	脂质、氨基酸 Lipids, amino acids	现滥用组中丙氨酸、甘氨酸、苏氨酸、组氨酸和丝氨酸的含量较高,而异亮氨酸和戊基肉碱的含量较低 ^[7] Present abuse group had higher levels of alanine, glycine, threonine, histidine, and serine, and lower levels of isoleucine and pentylcarnitine ^[7]	样本量相对较小 Sample size is relatively small
甲基苯丙胺 Methamphetamine	/	毛囊细胞 Follicle cell	转录组学 Transcriptomics	/	现、前甲基苯丙胺滥用者 Current and former methamphetamine abuser	基因 Genetics	在 NR 组中, PSMA2 表达上调, RAC3 下调 ^[8] In the NR group, PSMA2 expression was up-regulated and RAC3 was down-regulated ^[8]	样本量相对较小 Sample size is relatively small
甲基苯丙胺 Methamphetamine	强制隔离戒毒所 Drug rehabilitation center	血液 Blood	实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 RT-qPCR	男性、女性 Male, female	甲基苯丙胺滥用者 Methamphetamine abuser	微 RNA-320 miR-320	miR-320 的表达显著升高 ^[9] Expression of miR-320 was significantly elevated ^[9]	样本量较小,两组间存在性别差异 Sample size was small and there were gender differences between the two groups

续表1

成瘾物质 Abusive substance	诊断方法 Diagnosis	生物检材 Biological material	使用技术 Used technique	性别 Genders	研究对象 Study group	标志物 Biomarker	主要发现 Main finding	局限性 Limits or bias
甲基苯丙胺 Methamphetamine	DSM-5 评估量表 DSM-5 assessment scale	血液 Blood	实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 RT-qPCR		甲基苯丙胺滥用者 Methamphetamine abuser	微 RNA-137 miR-137	miR-137 显著降低 ^[10] miR-137 was significantly reduced ^[10]	样本量较小, 未考虑其他因素的交互作用 Sample sizes were small and interactions of other factors were not considered
甲基苯丙胺 Methamphetamine		血液 Blood	微滴式数字 PCR DDPCR	男性 Male	甲基苯丙胺滥用者 Methamphetamine abuser	微 RNA-29a miR-29a	miR-29a 水平显著升高 ^[11] miR-29a levels were significantly elevated ^[11]	样本量较小 Sample size is relatively small
甲基苯丙胺 Methamphetamine	DSM-5 评估量表 DSM-5 assessment scale	血液 Blood	实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 RT-qPCR	男性、女性 Male, female	甲基苯丙胺滥用者 Methamphetamine abuser	微 RNA-miR	miR-181a、miR-15b、miR-let-7e、miR-let-7d 都明显降低 ^[12] miR-181a, miR-15b, miR-let-7e, and miR-let-7d were significantly reduced ^[12]	未考虑其他因素的交互作用 Interactions of other factors were not considered
甲基苯丙胺 Methamphetamine	DSM-5 评估量表 DSM-5 assessment scale	粪便 Faeces	16S 核糖体 RNA 基因测序 16S rRNA	男性 Male	甲基苯丙胺滥用者 Methamphetamine abuser	微生物群 Microbiota	柯林斯菌和巨球形菌等增多, 粪杆菌和链球菌、乳酸杆菌等减少 ^[13] Increase in <i>Collinsella</i> and <i>Macrococcus</i> , etc., and a decrease in <i>E. faecalis</i> and <i>Streptococcus</i> and <i>Lactobacillus</i> ^[13]	研究对象仅为男性, 样本量较小 Study was conducted on males only, which is a small sample size
海洛因 Heroin	血液检测 Blood test	毛发 Hair	超快速液相色谱-质谱/质谱联用、代谢组学 UFLC-MS, metabolomics	男性、女性 Male, female	海洛因滥用者 Heroin abusers	内源性代谢物 Endogenous metabolites	Sorbitol and cortisol were revised upwards, while arachidonic acid, glutathione, linoleic acid and myristic acid were revised downwards ^[14]	样本量较小 Sample size is relatively small

续表1

成瘾物质 Abusive substance	诊断方法 Diagnosis	生物检材 Biological material	使用技术 Used technique	性别 Genders	研究对象 Study group	标志物 Biomarker	主要发现 Main finding	局限性 Limits or bias
海洛因 Heroin	法医检验鉴定中心提供 Courtesy of the center for forensic testing and identification	尿液、血液 Urine, blood	代谢组学 Metabolomics	男性、女性 Male, female	海洛因滥用者 Heroin abusers	代谢物 Metabolite	胍肽嗪、Isometheptene、乙基异丁基酮等 24 种潜在标志物 ^[15] 24 potential markers such as hydralazine, Isometheptene, and ethyl isobutyl ketone ^[15]	样本量较小 Sample size is relatively small
阿片类药物 Opioid	DSM-5 评估量表 DSM-5 assessment scale	尿液 Urine	非靶向代谢组学研究 Untargeted metabolomics	男性、女性 Male, female	阿片类药物滥用者 Opioid abusers	代谢物 Metabolite	发现候选生物标志物包括蝶呤、肌氨酸、色氨酸和壬二酸盐等 ^[5] Candidate biomarkers were found to include chatter, sarcosine, tryptophan, and nonanedioate ^[5]	未进行多次测试 Multiple tests were not performed
阿片类药物 Opioid	DSM-5 评估量表 DSM-5 assessment scale	血液 Blood	血液学分析 Hematology analysis	男性、女性 Male, female	阿片类药物滥用者 Opioid abusers	血液学参数 Hematologic parameters	白细胞 (WBC)、淋巴细胞计数和红细胞分布宽度显著升高 ^[16] White blood cells (WBC), lymphocyte counts and erythrocyte distribution width were significantly elevated ^[16]	需要增加样本量 Increased sample size is needed
阿片类药物 Opioid	DSM-5 评估量表、尿液检测 DSM-5 assessment scale, urine test	血液 Blood	血液学分析 Hematology analysis	/	阿片类药物滥用者 Opioid abusers	血液学参数 Hematologic parameters	WBC 计数、中性粒细胞计数和中性粒细胞百分比增加, 而淋巴细胞百分比和嗜碱性粒细胞计数显著降低 ^[17] WBC, lymphocyte counts and erythrocyte distribution width were significantly elevated ^[17]	无法找到初始血液学参数进行比较分析 Initial hematological parameters could not be found for comparative analysis

续表1

成瘾物质 Abusive substance	诊断方法 Diagnosis	生物检材 Biological material	使用技术 Used technique	性别 Genders	研究对象 Study group	标志物 Biomarker	主要发现 Main finding	局限性 Limits or bias
阿片类药物 Opioid	DSM-5 评估量表、尿液检测 DSM-5 assessment scale, urine test	血液 Blood	实时荧光定量逆转录聚合酶链反应、蛋白印迹、酶联免疫吸附试验 RT-qPCR, Western blot, ELISA	/	阿片类药物滥用者 Opioid abusers	微 RNA、多肽 MicroRNA, polypeptide	淋巴细胞前强啡肽原 mRNA 和强啡肽原肽相对表达水平均显著上调,而 kappa 型阿片受体 mRNA 表达水平均显著降低 ^[18] Relative expression levels of lymphocyte pre-dynorphinogen mRNA and predynorphinogen peptide were both significantly up-regulated, whereas the expression levels of kappa-type opioid receptor mRNA were both significantly decreased ^[18]	样本量较小 Sample size is relatively small
反社会人格障碍与物质使用障碍人群 Antisocial personality disorder and substance use disorder populations	DSM-5 评估量表 DSM-5 assessment scale	血液 Blood	酶联免疫吸附法 ELISA	/	反社会人格障碍人群、促炎症因子和抗炎因子 Pro-inflammatory and anti-inflammatory factors	ASPD、SUDs、ASPD +SUDs	IL-10 的表达可能与阿片类药物使用障碍更为相关 ^[19] IL-10 expression may be more associated with opioid use disorder ^[19]	为证实研究结果,需要进一步测试 Further testing is required to confirm the findings
甲基苯丙胺、海洛因 Methamphetamine, Heroin	自我报告和尿液筛查 Self-reporting and urine screening	血液 Blood	实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 RT-qPCR	男性、女性 Male, Female	甲基苯丙胺成瘾者、海洛因滥用者 Methamphetamine, Abuser, heroin abusers	微 RNA MicroRNA	let-7b-5p、miR-206 和 miR-486-5p, 在海洛因滥用者中增加, MA 滥用者中的 miR-9-3p 增加 ^[20] let-7b-5p, miR-206 and miR-486-5p, were increased in heroin abusers, and miR-9-3p was increased in MA abusers ^[20]	使用汇集的血清样品进行初始筛选,忽略个体差异 Pooled serum samples were used for initial screening, ignoring individual differences

头发主要由纤维蛋白质(主要是 α 角蛋白)、黑色素、水、脂质和矿物质化合物组成^[27]。由此说明

头发中存在可供检测的代谢组信息,对这些代谢组的变化进行观测,可以发现疾病或机体的异常

状况。尽管目前使用头发作为样本进行的代谢组学研究还很有限,但不可否认其是代谢组学研究中一种很有前景的替代样本。在对小鼠使用甲基苯丙胺处理后发现与尿液相比,毛发中有更多代谢物发生了显著变化,提示毛发可能是更适合评估药物成瘾的诊断样本^[28]。针对人类毛发,研究同样发现积聚在头发中的内源性化合物在较长时间内稳定存在,进一步证实毛发作为确定药物成瘾的诊断标本具有优势性^[6]。一项研究聚焦甲基苯丙胺滥用患者,通过转录组学技术发现,毛囊细胞中存在可以用于区分健康对照、基本康复患者和未康复患者的 10 种生物标志物^[29]。这些研究都证明毛发在组学分析中的潜力,因此,有必要对毛发中的代谢物变化进行更加深入的研究,以发现更多实用的生物标志物。

2 血液

不论在临床实践还是法医学实践中,血液都是最常见的样本类型,其具有容易获得、易于检测等优点。既往已有许多研究聚焦阿片类药物使用障碍和甲基苯丙胺使用障碍等,应用这些药物成瘾患者的血液进行分析,以寻找特征性改变及潜在的生物标志物。

阿片类药物以海洛因和吗啡最为常见,虽然目前检出海洛因和吗啡及其代谢物仍是确证药物滥用的直接证据,如血液中检出 6-乙酰吗啡可作为近期使用海洛因的标志物^[30],但由于这两种物质在体内的半衰期都较短^[31],因此发现新的标志物是鉴定阿片类药物滥用的重要方向。使用液相色谱联合离子阱-飞行时间质谱法,对海洛因成瘾组大鼠的血清进行分析,最终筛选出 26 种可能的潜在生物标记物^[32]。进一步研究发现阿片类药物使用障碍可出现炎症生物标志物的改变。对雄性 Wistar 大鼠连续 14 d 腹腔注射他喷他多,发现 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 增加^[33]。此外还发现孕鼠产前经阿片类药物暴露,出生后的小鼠外周血出现炎症反应,其中白细胞介素(IL)-1 β 升高并持续超过 1 个月^[34]。在人群中也有相似结果,一项对反社会型人格障碍与物质使用障碍进行的研究发现,阿片类药物的使用可能触发 IL-10 升高,以此对免疫消退进行代偿^[19]。对接受髌关

节手术的患者使用他喷他多进行镇痛治疗,发现外周血淋巴细胞上阿片受体的某些定性或定量特征与慢性疼痛状态有关,可以作为病理学标志物^[35]。这些研究都证明了血液中存在诊断阿片类药物使用障碍的标志物。

甲基苯丙胺使用障碍的具体机制目前仍未阐明,尚缺乏特异性的生物标志物用于临床诊断,因此许多研究者在致力于寻找其潜在的特征性生物标志物。对于甲基苯丙胺使用障碍,早有研究将血浆中神经营养因子作为其成瘾的生物标志物。在戒断至少 30 d 的甲基苯丙胺成瘾者中,检测到血清中神经营养因子水平升高^[36]。另外,吴明健等^[37]运用液相色谱联合离子阱-飞行时间质谱法对甲基苯丙胺依赖组和正常对照组的大鼠血清进行分析,结果显示两组内源性代谢产物有明显差异,包括烟曲霉素、格列吡嗪、紫杉醇等。在使用甲基苯丙胺、戒断和复吸后的小鼠,组间的血液样本中也存在差异标志物,如棕榈酸、5-羟色胺、单棕榈酸甘油酯和苯丙氨酸等^[38]。MicroRNA (miRNA) 是小的内源性非编码 RNA 分子,在转录水平抑制翻译或促进 RNA 降解,是调节基因表达的独特因子^[39]。miRNA 可参与甲基苯丙胺成瘾的病理过程,提示 miRNA 中可能存在潜在的生物标志物。构建甲基苯丙胺自我给药的大鼠模型后,血液分析发现 miR-29a 水平显著升高,对甲基苯丙胺使用障碍患者的血浆进行检测也发现了同样结果,因此推测 miR-29a 可能是一个潜在的诊断甲基苯丙胺使用障碍的血液生物标志物^[11]。除 miR-29a 外,还有许多其他的 miRNA 也被证实在甲基苯丙胺成瘾者血中出现差异表达。包括发现 miR-181a、miR-15b、miR-let-7e、miR-let-7 d 的水平明显降低,并且与甲基苯丙胺使用频率呈负相关^[12]。miR-320 的表达显著升高^[9],miR-137 显著降低^[10]等。此外,还有许多其他药物成瘾也关注了 miRNA 的改变。使用甲基苯丙胺和氯胺酮的大鼠血清外泌体中发现多个显著改变的 miRNA,其中两组均减少的 miRNA 有 10 个(如 miR-128-3p, miR-133a3p 和 miR-152-3p 等)^[40]。另外一项研究对海洛因和甲基苯丙胺滥用者的血清标本进行了微阵列分析,发现海洛因滥用者和甲基苯丙胺滥用人群中也发现多个 miRNA 发生显著改变,其中甲基苯

丙胺滥用者 miR-9-3p 显著升高^[20]。上述研究提示,miRNA 具有作为药物成瘾的生物标志物的潜力,它既能反映不同药物成瘾之间的差异,又可反映它们之间的联系。因此在众多 miRNA 中,极有可能发现特征性的 miRNA 用作鉴定和诊断药物成瘾的生物标志物。

虽然目前大多数有关生物标志物的研究还是处于探索阶段,但可以确定的是,在血液中寻找药物成瘾的特征性标志物是可行的。

3 尿液

尿液常常在不同个体,不同时期出现改变,这说明尿液可以直接反映机体的大多数生理变化。因此,将尿液作为研究对象是值得重视的,在不断改变的尿液中寻找稳定的物质,有可能找到特征性的生物标志物。

对甲基苯丙胺暴露的小鼠尿液进行检测,发现草酸、戊二酸、谷氨酰胺、鸟嘌呤、尿酸、 γ -氨基丁酸和次黄嘌呤可作为甲基苯丙胺暴露的潜在生物标志物^[38]。吴明健等^[15]和王玫等^[41]运用液相色谱联合离子阱-飞行时间质谱法对甲基苯丙胺滥用人员的尿液进行了分析,发现了 12 种潜在的生物标志物,同时他们也对海洛因成瘾人员的尿液进行分析,检测到 24 种内源性代谢物,可能作为区分成瘾者和正常人的潜在性生物标志物;他们将两组实验结果对比后发现都存在代谢物异美汀。这些标志物是否可以诊断海洛因或甲基苯丙胺滥用仍需进一步深入研究。

以上研究表明尿液可以作为探索新型生物标志物的来源。目前,除常见的甲基苯丙胺和阿片类药物外,新型毒品的使用也在不断增加,并且种类繁多,常常无法得知准确结构,难以检测,时常出现漏检、假阴性结果。因此在尿液中寻找新的稳定的可检测的生物标志物至关重要。

4 粪便

肠道微生物群和宿主之间的相互作用对健康至关重要^[42],近年来,随着对肠道-微生物-脑轴的研究越来越深入,同时,检测技术的迅速发展使肠道菌群成为当今科研领域的研究热点之一^[43],大量科研人员关注到其在疾病中的作用,以期找到更明确的作用机制,开发更准确的治疗

方案。目前已有许多研究证明药物成瘾可以导致肠道菌群的改变,因此对肠道微生态的了解有助于对疾病的诊断及治疗^[44]。

吗啡及其药理衍生物是治疗中度至重度疼痛最常用的镇痛药。BANERJEE 等^[45]对肠道细菌进行了 16S rDNA 测序,发现使用吗啡进行长期镇痛治疗会显著改变肠道微生物群的组成,诱导革兰氏阳性致病菌的增加和胆汁分解相关细菌的减少。而对小鼠间歇注射吗啡,发现瘤胃球菌的相对丰度增加,乳酸杆菌的相对丰度减少^[13],后者的减少在甲基苯丙胺使用障碍中也有所发现^[46]。乳酸杆菌是公认的益生菌,在吗啡给药期间对无菌小鼠使用益生菌治疗(富含双歧杆菌和乳酸杆菌),可以恢复其吗啡镇痛耐受^[47],此结果表明可以通过调控肠道菌群来治疗吗啡引起的并发症。在吗啡诱导的小鼠条件位置偏爱模型中,观察到肠道中一些菌群丰富度增加(包括瘤胃球菌、嗜黏蛋白阿克曼氏菌等),戒断四周以后菌群丰富度下降^[48]。人群研究中发现,在可卡因使用者的肠道菌群组成中存在更高丰度的拟杆菌和较低丰度的硬壁菌^[49]。

在甲基苯丙胺相关研究中,大鼠经甲基苯丙胺给药和停药并未改变肠道细菌的相对丰度,但显著改变了肠道细菌的组成^[50]。另一项研究分析了甲基苯丙胺滥用大鼠的粪便,结果显示粪便中丙酸浓度降低;对肠道菌群进行基因测序发现,可以产生短链脂肪酸(包括乙酸盐和丙酸盐)的考拉杆菌属减少,说明甲基苯丙胺可导致肠道菌群失调^[51]。有关人群方面的研究发现,甲基苯丙胺使用者的肠道微生物群落组成出现明显改变^[52]。DENG 等^[46]对甲基苯丙胺使用障碍的男性患者粪便进行了比较分析,结果显示其粪便中多个微生物类群的相对丰度存在差异,包括在属一级水平检测到较多的柯林斯菌、内脏臭气杆菌和巨球型菌,较少的粪杆菌、布劳菌、多雷菌和链球菌。研究表明,甲基苯丙胺可以异常调节免疫系统^[53],而且肠道菌群改变与炎症因子改变相关^[46],进一步确认特异性的肠道菌群改变可能成为特征性的生物标志物,用于评价药物滥用情况。

因此,不同的成瘾性药物会导致不同的肠道菌群改变,说明特殊的肠道菌群改变可能是识别特定药物成瘾的特征性生物标志物。

5 结语

在临床各种疾病中,生物标志物都有着广泛的应用。然而,针对药物成瘾这一脑性疾病,虽然已有许多研究聚焦在生物标志物方向,但就药物成瘾广泛存在且持续变化的状况而言,目前的研究仍然是不够的,相应研究也大多处于探索阶段,这也意味着在药物成瘾临床诊断和寻找新型治疗方法领域,研究生物标志物的潜力是无穷的。针对法医学实践中常常遇到的涉案人员不配合,以致难以充分取材的情况,应用非侵入性的取材及后续检测尤为重要。

本文概述了药物成瘾时不同生物检材如毛发、血液、尿液、粪便中常常会出现不同改变,因此研究时比起选择单一的生物检材,选择多样本联合分析是一种更好的研究方法。而由于人体生理、病理改变是多层次包括 DNA、RNA、蛋白质、代谢物等共同调节共同作用的,因此可使用多组学技术,以此填补单组学的缺口,分析不同组学之间交叉和互补的信息。比起单样本、单组学研究,使用多样本多组学联合分析的研究方法具有更好的研究前景。

现阶段仍有许多待解决的问题,如通过组学分析发现生物标志物的方法仍不够成熟;如何在众多标志物中找到特征性的生物标志物;怎样将生物标志物与临床诊断、治疗相结合等。这说明对药物成瘾生物标志物的探索还远远不够,还需要发现和检测更多新的标志物;还需要开发和研究更简单、更实用、更灵敏的药物成瘾检测方法;还需要建立更完善的可用于药物成瘾临床诊断的技术体系。

参考文献:

- [1] 沈敏. 新精神活性物质的应对与挑战[J]. 法医学杂志, 2021, 37(4): 453-458.
SHEN M. The response and challenge of new psychoactive substances [J]. J Forensic Med, 2021, 37(4): 453-458.
- [2] UNODC. World Drug Report 2024 [EB/OL]. (2024-06-26) [2024-09-18]. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2024.html>.
- [3] 中国国家禁毒委员会. 2023 年中国毒情形势报告 [EB/OL]. (2024-06-19) [2024-09-18]. <http://www.nncc626.com/20240619/d1a1ffb1f3fb4c93bb05f6e73fb50414/c.html>.
- [4] 范月蕾, 陈大明, 于建荣. 生物标志物研究进展与应用趋势[J]. 生命的化学, 2013, 33(3): 344-351.
FAN Y L, CHEN D M, YU J R. Trends in biomarker research and application [J]. Chem Life, 2013, 33(3): 344-351.
- [5] GHANBARI R, LI Y, PATHMASIRI W, et al. Metabolomics reveals biomarkers of opioid use disorder [J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 103.
- [6] KIM S, JANG W J, YU H, et al. Revealing metabolic perturbation following heavy methamphetamine abuse by human hair metabolomics and network analysis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6041.
- [7] SEO M J, SONG S H, KIM S, et al. Mass spectrometry-based metabolomics in hair from current and former patients with methamphetamine use disorder [J]. Arch Pharm Res, 2021, 44(9/10): 890-901.
- [8] JANG W J, CHOI J Y, PARK B, et al. Hair metabolomics in animal studies and clinical settings [J]. Molecules, 2019, 24(12): 2195.
- [9] XU W, HONG Q, ZHOU Y, et al. Circulating plasma and exosome levels of the miR-320 family as a non-invasive biomarker for methamphetamine use disorder [J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1160341.
- [10] KIM B, TAG S H, KIM Y S, et al. Circulating microRNA miR-137 as a stable biomarker for methamphetamine abstinence [J]. Psychopharmacology (Berl), 2022, 239(3): 831-840.
- [11] CHAND S, GOWEN A, SAVINE M, et al. A comprehensive study to delineate the role of an extracellular vesicle-associated microRNA-29a in chronic methamphetamine use disorder [J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(14): e12177.
- [12] ZHAO Y, ZHANG K, JIANG H, et al. Decreased expression of plasma microRNA in patients with methamphetamine (MA) use disorder [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2016, 11(3): 542-548.
- [13] LEE K, VUONG H E, NUSBAUM D J, et al. The gut microbiota mediates reward and sensory responses associated with regimen-selective morphine dependence [J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(13): 2606-2614.
- [14] XIE P, WANG T J, YIN G, et al. Metabonomic study of biochemical changes in human hair of heroin abusers by liquid chromatography coupled with ion trap-time of flight mass spectrometry [J]. J Mol Neurosci, 2016, 58(1): 93-

- 101.
- [15] 吴明健, 王玫, 彭明丽, 等. 运用液相色谱联合离子阱-飞行时间质谱法进行海洛因成瘾人员代谢组学研究[J]. 分析化学, 2014, 42(4): 602-606.
- WU M J, WANG M, PENG M L, et al. A metabonomics study on heroin addicts using liquid chromatography coupled with ion trap-time of flight mass spectrometry [J]. Chin J Anal Chem, 2014, 42(4): 602-606.
- [16] ORUM M H, KARA M Z, EGILMEZ O B, et al. Complete blood count alterations due to the opioid use: what about the lymphocyte-related ratios, especially in monocyte to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio? [J]. J Immunoassay Immunochem, 2018, 39(4): 365-376.
- [17] GUZEL D, YAZICI A B, YAZICI E, et al. Evaluation of immunomodulatory and hematologic cell outcome in heroin/opioid addicts [J]. J Addict, 2018, 2018: 2036145.
- [18] SHAHKARAMI K, VOUSOOGHI N, GOLAB F, et al. Evaluation of dynorphin and kappa-opioid receptor level in the human blood lymphocytes and plasma: Possible role as a biomarker in severe opioid use disorder [J]. Drug Alcohol Depend, 2019, 205: 107638.
- [19] WANG T Y, LEE S Y, HU M C, et al. More inflammation but less brain-derived neurotrophic factor in antisocial personality disorder [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 85: 42-48.
- [20] GU W J, ZHANG C, ZHONG Y, et al. Altered serum microRNA expression profile in subjects with heroin and methamphetamine use disorder [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109918.
- [21] KHAJURIA H, NAYAK B P. Detection of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in hair using GC-MS [J]. Egypt J Forensic Sci, 2014, 4(1): 17-20.
- [22] HAN E, CHOI H, LEE S, et al. A study on the concentrations of 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid (THCCOOH) in hair root and whole hair [J]. Forensic Sci Int, 2011, 210(1/2/3): 201-205.
- [23] 肖瑞森, 黄平, 李津伟, 等. 毛发作为甲基苯丙胺吸毒成瘾生物检材证据的研究 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017, 23(2): 85-88.
- XIAO R S, HUANG P, LI J W, et al. Methamphetamine in the hair as a drug addict certification evidence research [J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2017, 23(2): 85-88.
- [24] SHI Y, ZHOU L, LI L, et al. Detection of a new tert-leucinate synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA and its metabolites in human hair: application to authentic cases [J]. Front Chem, 2020, 8: 610312.
- [25] LEE S, HAN E, PARK Y, et al. Distribution of methamphetamine and amphetamine in drug abusers' head hair [J]. Forensic Sci Int, 2009, 190(1/2/3): 16-18.
- [26] HAN E, YANG W, LEE J, et al. Correlation of methamphetamine results and concentrations between head, axillary, and pubic hair [J]. Forensic Sci Int, 2005, 147(1): 21-24.
- [27] KEMPSON I M, LOMBI E. Hair analysis as a biomonitor for toxicology, disease and health status [J]. Chem Soc Rev, 2011, 40(7): 3915-3940.
- [28] CHOI B, KIM S P, HWANG S, et al. Metabolic characterization in urine and hair from a rat model of methamphetamine self-administration using LC-QTOF-MS-based metabolomics [J]. Metabolomics, 2017, 13(10): 119.
- [29] JANG W J, SONG S H, SON T, et al. Identification of potential biomarkers for diagnosis of patients with methamphetamine use disorder [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8672.
- [30] DINIS-OLIVEIRA R J, VIEIRA D N, MAGALHÃES T. Guidelines for collection of biological samples for clinical and forensic toxicological analysis [J]. Forensic Sci Res, 2016, 1(1): 42-51.
- [31] 闫娟, 李林熹, 张波. 代谢组学在常见毒品滥用中的研究进展 [J]. 川北医学院学报, 2017, 32(2): 306-309, 314.
- YAN J, LI L X, ZHANG B. Research progress of metabonomics in common drug abuse [J]. J N Sichuan Med Coll, 2017, 32(2): 306-309, 314.
- [32] 吴明健, 王玫, 杨瑞琴, 等. 基于液相色谱联合离子阱-飞行时间质谱技术的海洛因滥用成瘾大鼠血清代谢组学研究 [J]. 分析实验室, 2014, 33(2): 183-186.
- WU M J, WANG M, YANG R Q, et al. Metabonomics study of serum in heroin abused rats by liquid chromatography coupled with ion trap-time of flight mass spectrometry [J]. Chin J Anal Lab, 2014, 33(2): 183-186.
- [33] BARBOSA J, FARIA J, GARCEZ F, et al. Repeated administration of clinically relevant doses of the prescription opioids tramadol and tapentadol causes lung, cardiac, and brain toxicity in wistar rats [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(2): 97.
- [34] JANTZIE L L, MAXWELL J R, NEWVILLE J C, et al. Prenatal opioid exposure: The next neonatal neuroinflammatory disease [J]. Brain Behav Immun, 2020, 84: 45-58.
- [35] MALAFOGLIA V, CELI M, MUSCOLI C, et al. Lymphocyte opioid receptors as innovative biomarkers of osteoarthritic pain, for the assessment and risk management of opioid tailored therapy, before hip surgery, to prevent chronic pain and opioid tolerance/addiction development: OpMarkArt (Opioids-Markers-Arthroprosthesis) study

- protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 605.
- [36] KIM D J, ROH S, KIM Y, et al. High concentrations of plasma brain-derived neurotrophic factor in methamphetamine users [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 388(2): 112–115.
- [37] 吴明健, 王玫, 张高勤, 等. 甲基苯丙胺依赖大鼠血清代谢组学研究 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2013, 22(6): 419–422.
- WU M J, WANG M, ZHANG G Q, et al. Metabonomics study of serum in methamphetamine dependent rats [J]. *Chin J Drug Depend*, 2013, 22(6): 419–422.
- [38] SHENG W, SUN R, ZHANG R, et al. Identification of biomarkers for methamphetamine exposure time prediction in mice using metabolomics and machine learning approaches [J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1250.
- [39] BAI G, YANG J, LIAO W, et al. miR-106a targets ATG7 to inhibit autophagy and angiogenesis after myocardial infarction [J]. *Anim Model Exp Med*, 2024, 7(4): 408–418.
- [40] LI H, LI C, ZHOU Y, et al. Expression of microRNAs in the serum exosomes of methamphetamine-dependent rats *vs.* ketamine-dependent rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3369–3375.
- [41] 王玫, 吴明建, 张大明. 甲基苯丙胺滥用人员尿液代谢组学初探 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2015, 24(2): 107–111.
- WANG M, WU M J, ZHANG D M. Metabonomics on urine of methamphetamine abusers [J]. *Chin J Drug Depend*, 2015, 24(2): 107–111.
- [42] LIU M, LU Y, XUE G, et al. Role of short-chain fatty acids in host physiology [J]. *Anim Model Exp Med*, 2024, 7(5): 641–652.
- [43] 黄树武, 闵凡贵, 王静, 等. 常用小鼠、大鼠肠道菌群比较研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(6): 777–784.
- HUANG S W, MIN F G, WANG J, et al. Comparative study of intestinal flora in common mice and rats [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2021, 29(6): 777–784.
- [44] 武亚琦, 钟根深, 吴敏娜. 小鼠粪便及肠道各部位内容物细菌群落结构差异分析 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(3): 249–255.
- WU Y Q, ZHONG G S, WU M N. Differential analysis of the bacterial community composition in mouse feces and intestinal contents [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2015, 23(3): 249–255.
- [45] BANERJEE S, SINDBERG G, WANG F, et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(6): 1418–1428.
- [46] DENG D, SU H, SONG Y, et al. Altered fecal microbiota correlated with systemic inflammation in male subjects with methamphetamine use disorder [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 783917.
- [47] ZHANG L, MENG J, BAN Y, et al. Morphine tolerance is attenuated in germfree mice and reversed by probiotics, implicating the role of gut microbiome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(27): 13523–13532.
- [48] ZHANG J, DEJI C, FAN J, et al. Differential alteration in gut microbiome profiles during acquisition, extinction and reinstatement of morphine-induced CPP [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 104: 110058.
- [49] VOLPE G E, WARD H, MWAMBURI M, et al. Associations of cocaine use and HIV infection with the intestinal microbiota, microbial translocation, and inflammation [J]. *J Stud Alcohol Drugs*, 2014, 75(2): 347–357.
- [50] FOROUZAN S, HOFFMAN K L, KOSTEN T A. Methamphetamine exposure and its cessation alter gut microbiota and induce depressive-like behavioral effects on rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(1): 281–292.
- [51] NING T, GONG X, XIE L, et al. Gut microbiota analysis in rats with methamphetamine-induced conditioned place preference [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1620.
- [52] YANG Y, YU X, LIU X, et al. Altered fecal microbiota composition in individuals who abuse methamphetamine [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18178.
- [53] SRIRAM U, HALDAR B, CENNA J M, et al. Methamphetamine mediates immune dysregulation in a murine model of chronic viral infection [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 793.

[收稿日期] 2024-09-18