

氯胺酮在体内的分布与代谢*

柳正寅 刘清[△] 张鑫 李树华 解润芳 李慧 方洁 孙静茹

(昆明医学院法医学院 云南 昆明 650500)

摘要 目前,氯胺酮(ketamine,俗称K粉)的滥用现象日益严重,并有愈演愈烈之势,特别流行于舞厅等娱乐场所,对社会治安和经济建设造成极大危害。滥用毒品倾向呈现年轻化、男女平均化且女性滥用者的比例上升和用药多元化的趋势,由滥用鸦片类药物发展到多种药物的滥用。调查发现,毒品滥用中K粉比例达20%以上,短期可使语言迷糊,引起幻觉,长期可使人记忆力衰退及认知能力障碍,导致心功能损害。因吸食氯胺酮或服用含有氯胺酮的摇头丸、迷奸药而中毒死亡的案件逐年上升。本文综述了对氯胺酮在体内各个部分的分布与代谢,更多、更快、更好的为氯胺酮相关案件的检材选取,分析检测及体内过程的评价提供科学依据。

关键词 氯胺酮 分布 代谢 法甲氯胺酮

中图分类号:R971.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2012)16-3194-04

The Distribution and Metabolism of Ketamine in the Body*

LIU Zheng-yin, LIU Qing[△], ZHANG Xin, LI Shu-hua, XIE Run-fang, LI Hui, FANG Jie, SUN Jing-ru

(School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan, 650500, China)

ABSTRACT: Recently, the abuse of ketamine, which is commonly known as K fen, is becoming more and more serious. It can be said that it shows a growing trend, especially popular in the dance halls and other entertainments. This phenomenon has an extremely bad influence on social security and economic construction. Drug abuse tends to be young. Moreover, men and women users average out. In addition, the rate of women users rises. That is to say, drug abuse shows diversified trends, developing from only opium abuse to multiple kinds of drug abuse. An investigation shows that the rate of ketamine abuse can reach over 20%, which can make a person speak unclearly in a short period of time and become delusive. For a longer period of time, it can cause a person's memory loss and cognitive impairment, leading to impairment of cardiac function in the end. The cases of death owing to taking katamine, MDMA containing ketamine and Rohypnol is rising year after year. This article reviews the distribution and metabolism of ketamine in the body in order to provide a more scientific, a much faster and a better way of showing evidence for the seizure of material selection, analysis and evaluation of the in vivo process concerned with ketamine cases.

Key words: Ketamine; Distribution; Metabolism; Norketamine

Chinese Library Classification: R971.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 16-3194-04

目前,吸食滥用氯胺酮群体不断扩大,特别是在一些娱乐场所已经形成一定的规模,危害越来越严重,氯胺酮导致的违法犯罪在我国的发展非常迅速。氯胺酮滥用者常常带有盲目性和盲从性,他们对氯胺酮等毒品的性质和滥用后果没有正确的理解和认识,毒品的滥用会导致非常严重的身心健康的损害,受毒品等药物作用影响,在欲望、放松状态和兴奋下很容易发生各种违法行为的行为,这对于社会的各类人群的危害是相当大的。

1 氯胺酮

氯胺酮,原为苯环己哌啶衍生物,其是一种静脉全麻药属非巴比妥类,医疗上常作为术前全麻、肌肉松弛剂的诱导剂以及麻醉辅助剂等各类制剂,用于临床时常会导致患者产生幻觉、恶心、情绪不安等副作用,长期使用氯胺酮也可使患者产生精神依赖性^[1]。

盐酸氯胺酮是一种镇静性静脉全麻药,可用于麻醉维持及诱导。对于儿童、外科小手术麻醉、慢性疼痛以及癌症晚期患者的止痛效果非常显著。它对痛觉传递而不抑制中枢神经系统可以选择性的阻断,其特点为持续时间短,起效快,可肌内注射给药,盐酸氯胺酮为白色结晶性粉末,微溶于乙醇,能溶于水^[2-4]。氯胺酮可用来治疗癫痫,属NDMA受体拮抗剂^[5]。氯胺酮消旋体目前临床上含有两个对映体,即(左)右旋氯胺酮。最近几年的研究表明,两种对映体在对NDMA、M胆碱受体、阿片受体的亲和力方面相差约2-3倍,其中右旋氯胺酮高些。左旋氯胺酮在5-HT的抑制作用方面比右旋氯胺酮高50%左右。所以,在镇痛和催眠作用方面,右旋氯胺酮的构型稍强一些^[6-10]。并发症的出现率也比其他两种对映体低^[11]。由于氯胺酮主要由R型异构体产生,所以在应用的过程中也常常会出现梦境、幻觉等副作用。因此,我们将氯胺酮拆分为两种具有光学活性的S(+)型和R(-)型,这样对于降低氯胺酮的副作用在临床上具有非常

* 基金项目 云南省科技厅应用基础研究面上项目(2008ZC114M)

作者简介 柳正寅(1986),男,硕士,主要从事法医毒物分析,E-mail:lzyasjr@126.com

[△]通讯作者 刘清(1965),E-mail:liuq1206@yahoo.com.cn

(收稿日期 2012-02-15 接受日期 2012-03-10)

重要的意义^[12]。

2 毛发中氯胺酮的分布与代谢

实验证明^[13],长期规律服用氯胺酮(18-20 mg/天),便可以在毛发中检测到氯胺酮及其代谢产物,检测结果按浓度高低依次为脱氢去甲氯胺酮、去甲氯胺酮以及氯胺酮等。如果吸食量减少到 2-5 mg/天,结果在毛发中仍然可以检测到除脱氢去甲氯胺酮外的两种物质。实验结果为氯胺酮在毛发中的检测技术提供了坚实有力的理论基础。毛发样品同时也具有很多优点,它收集样品非常方便,保存也非常方便同时对人体没有伤害,实验结果也可以反映出滥用氯胺酮的强度和滥用史等,因此我们也将毛发作为滥用药物分析非常重要的检验材料之一。

实验证明^[14]通过建立动物模型研究关于氯胺酮的滥用,结果表明在动物毛发的不同节段都纯在氯胺酮的代谢与分布。同时也可以说明动物在用药后其毛发中可以检出氯胺酮的代谢物。大多数情况下,以氯胺酮为主要检出物,由于氯胺酮有一定的亲脂性,所以去甲氯胺酮与氯胺酮浓度比值为 0.05-0.48 范围内。

实验证明^[15,16]药物本身的特性决定了药物从血浆到毛发中的亲和力,其主要包括药物亲脂性、酸碱性以及与黑色素的亲和力。研究证明与毛发结合率比较高的药物,其亲脂性都比较高、且碱性也大、同时与黑色素的亲和力也强。去甲氯胺酮和脱氢去甲氯胺酮之所以比较难进入毛发,其原因为极性较大。因此氯胺酮滥用后血浆中的 KE、NK 含量在毛发中相差比较大^[17]。实验隔日或每日采取根部毛发分段检验,结果说明氯胺酮在连续用药后会在体内产生蓄积,检出时限也比原来的时间长。都过实验可以判断吸食氯胺酮等毒品的嫌疑人是否有药物的滥用史。在白色毛发中,脂溶性较强的氯胺酮检出量比去甲氯胺酮多,原因可能是在不受黑色素亲和力的影响时,药物与毛发中的巯基氨基酸结合力强弱起到了决定性的作用^[18]。

3 组织中氯胺酮的分布与代谢

氯胺酮进入体内后 65% - 85 %经肝 P450 酶 CYP3A4 代谢为去甲氯胺酮,去甲氯胺酮约为氯胺酮 1/4 至 1/3,去甲氯胺酮代谢为脱氢去甲氯胺酮后,其产物主要由肾脏排出。氯胺酮转化为去甲氯胺酮主要是通过肝微粒体酶的作用,去甲氯胺酮可转化成羟基代谢物,最后其产物与葡萄糖醛酸结合成为没有药理活性的水溶性代谢产物,其产物也由肾脏排出。氯胺酮进入循环后可以迅速分布到血液运输比较丰富的组织,其原因是由于氯胺酮的脂溶性高,与血浆蛋白结合的相对比较少。有专家认为,脱四氢去甲去氨羟化氯胺酮和脱氢去甲去氨羟化氯胺酮也为氯胺酮在体内的主要代谢物。根据国际性毒品检验的标准,在生物检材中只要检出脱氢去甲氯胺酮或去甲氯胺酮,即可作为吸食氯胺酮非常有力的证据^[19]。

马晓娜等^[20]研究发现同一时间点内各个组织中去甲氯胺酮浓度都高于氯胺酮浓度,在肾、脾、肝、尿液、脑中尤为明显,可见氯胺酮进入体内很大一部分被代谢为去甲氯胺酮。据 Chang 等报道^[21]检测大鼠口服氯胺 50 mg·kg⁻¹ 后 15、30、60 和 120 min 4 个时间点的大鼠体内的组织中氯胺酮含量,发现氯胺酮在大鼠体内的组织浓度于口服后 15min 左右达到最高值,其

中在肾、脾和肝中浓度最高,其次是心、脑、肺,血浆中最少。Rofael 等报道^[22],雄性 SD 大鼠口服 100 mg·kg⁻¹ 氯胺酮,考察给药后 5、10 和 15 min 后氯胺酮在其各组织中的分布,结果显示出大多数组织在给药 15 min 后达到氯胺酮最高浓度,浓度由高到低是肝、肾、脑、心、肺和血浆。

贾娟等认为^[23]氯胺酮主要由肾小管对氯胺酮的重吸收和肾脏排泄可能是造成肾内浓度高的主要原因,氯胺酮的亲脂性及易通过血脑屏障决定了氯胺酮在脑中有较高浓度,并且导致主要的精神神经症状,氯胺酮在肝脏中浓度较高可能主要因为其 65 %~85 %在肝脏代谢。肺血流量和心肌丰富可能是造成浓度较高的原因。

4 体液氯胺酮的分布与代谢

氯胺酮滥用检测很多是选取血液和尿液^[24-27]。氯胺酮进入体内后先由肝脏代谢为去甲氯胺酮、脱氢去甲氯胺酮以及其他代谢物,而后进一步羟基化,形成葡萄糖酸的结合物,85 %经由肾脏排泄,4 %以原形或去甲氯胺酮随尿液排出体外,4 %经粪便排出^[28]。实验证明 72 小时内从尿中排出的代谢物中有 2.5 %的氯胺酮,1.5 %的去甲氯胺酮,16 %的脱氢去甲氯胺酮。文云波^[29]等把尿液用 10 %碳酸钠调节 pH=9,GC-MS 分析,乙醚液萃取。此方法可以快速检测氯胺酮滥用者尿液中的氯胺酮原体及三个代谢物(脱氢去甲去氨羟化氯胺酮、去氢去甲氯胺酮、去甲氯胺酮),同时检测包括苯丙胺类药物在内的其它药物。此外,GC-MS 检测出脱氢去甲氯胺酮的强度不是很强,可能在于尿液的存放温度和时间,当尿液存放在 4 °C 储存时,脱氢去甲氯胺酮的浓度会很明显的降低^[30]。所以,在尿液和血液中检测到去甲氯胺酮、脱氢去甲氯胺酮也可以作为吸食氯胺酮的有力证据^[31]。

卓先义等^[32]对几名健康的自愿受试者服药后的留尿进行酸水解后提取、直接提取,用所得的实验条件直接进行测定,确认了氯胺酮代谢产物为:去甲氯胺酮、脱氢去甲去氨羟化氯胺酮、脱氢去甲氯胺酮、以及脱四氢去甲去氨羟化氯胺 4 种。

唾液也是一种由腺体分泌的蛋白含量很低的液体,氯胺酮进入体内后很快被吸收,并且进一步代谢为去甲氯胺酮,血液中游离态药物可至唾液^[33]。对滥用药物而言,可能的路径主要有主动转运、被动扩散和超滤作用。因此在唾液中的蛋白含量较低,唾液中的药物浓度可代表有生物活性的游离态药物浓度,因此在分析是否吸食氯胺酮的同时,可以选择用唾液作为药物检测的样本。

5 结语

氯胺酮进入血液循环后大部分进入脑组织,然后再分布于全身组织中,75 %~85%在肝脏内经 N- 去甲基化代谢为去甲氯胺酮,其作用强度约为氯胺酮 1/4 至 1/3,使得神志恢复后仍有较长时间的嗜睡状态,然后再经脱氢最终代谢成脱氢去甲氯胺酮,再逐步代谢成没有活性的化合物经肾脏排出,仅有 2.5 %的氯胺酮原形经尿排出。

扈金萍等^[34]研究发现大鼠静脉注射 S(+)- 盐酸氯胺酮(6.25 mg·kg⁻¹) 2 min 后体内分布广泛,各器官组织药物浓度自高向低排序为肾、肾上腺、脑、小肠、脾、胃、血浆、子宫、脂肪、肝、肺。

给药后 10 min 和 30 min 的分布情况与给药后 2 min 的结果相近,各组织药物浓度都存在不同程度的降低,其中浓度降低最快的为血浆。

研究氯胺酮在体内的分布与代谢,不仅可以为临床应用提供参考依据,还可以为司法机关的侦查提供线索,为法律提供依据。随着国家法制建设的不断完善,为打击贩毒、净化社会环境,毒品分析结果作为一种证据,对毒品在体内的分布与代谢研究将有更高的要求。

参考文献 (References)

- [1] Wolff K, Winstock AR. Ketamine: from medicine to misuse [J]. CNS Drugs, 2006, 20(3): 199-218
- [2] Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes[J]. Pain, 1999, 82 (2): 111-125
- [3] White PF, Hamj, Waywl, et al. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients[J]. Anesthesiology, 1980, 52(3): 231-239
- [4] Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZM. Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents[J]. Pain, 2007, 8 (6): 515-521
- [5] Ahmet S. Turkiye klinikleri tip bilimleri dergisi[J]. Chemical Bulletin, 2005, 25(3): 429-435
- [6] Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, et al. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain [J]. Pain, 1995, 61(2): 215-220
- [7] Persson J, Hasselstrom J, Maurset A, et al. Pharmacokinetics and non-analgesic effects of S- and R-ketamines in healthy volunteers with normal and reduce metabolic capacity [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2002, 57(12): 869-875
- [8] Schmidt A, Oyei, Akeson J. Cerebral physiological responses to bolus injection of racemic, S (+)- or R (-)-ketamine in the pig [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49(10): 1436-1442
- [9] Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers [J]. Anesthesiology, 2002, 96 (2): 357-366
- [10] Weber F, Wulf H, Gruber M, et al. S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations after nasal and iv administration in anesthetized children[J]. Paediatr Anaesth, 2004, 14(12): 983-988
- [11] Keiichi O, Namiki A. Masui to Sosei[J]. Chemical Bulletin, 1994, 30 (1): 61-66
- [12] 刘玲, 尉志文, 王玉瑾, 等. 乙醇对氯胺酮在家兔内毒物代谢动力学的影响研究[J]. 法医学杂志, 2010, 25(1): 13-16
Liu Ling, Wei Zhi-wen, Wang Yu-jin, et al. Ethanol to ketamine within the rabbit metabolism kinetic studies on the effect of poison[J]. Forensic Science International, 2010, 25(1): 13-16
- [13] 向平, 沈敏, 卓先义. 氯胺酮滥用的毛发分析研究 [J]. 法医学杂志, 2006, 162(1-3): 131-134
Xiang Ping, Shen Min, Zhuo Xian-yi. Hair analysis for ketamine and its metabolites [J]. Forensic Science International, 2006, 162 (1-3): 131-134
- [14] 刘俊芳, 王玉瑾, 李鹏旺, 等. 氯胺酮在豚鼠毛发中的分布与代谢 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2009, 18(2): 114-117
Liu Jun-fang, Wang Yu-jin, Li Peng-wang, et al. Ketamine in guinea pigs in the hair distribution and metabolism [J]. China's drug dependence magazine, 2009, 18(2): 114-117
- [15] Kikura R, Nakahara Y. Studies on mechanism of drug incorporation into hair[J]. Kokuritsu Yakuhin Shokuh in Eisei Kenkyusho Hokoku, 1998, 11(6): 30-45
- [16] Nakahara Y, Takahashi K, Kikura R. Hair analysis for drugs of abuse. X. Effect of physicochemical properties of drugs on the incorporation rates into hair[J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18(9): 1223-1227
- [17] Yanagihara Y, Ohtani MK, ariya S, et al. Stereoselective high-performance liquid chromatographic determination of ketamine and its active metabolite, norketamine, in human plasma [J]. J Chromatogr B Biomed Sci App, 2000, 746(2): 227-231
- [18] Kintz P. Value of hair analysis in postmortem toxicology[J]. Forensic Science International, 2004, 14(2): 127-134
- [19] 李文君, 聂鹏. 氯胺酮及其代谢物的检验方法 [J]. 现代仪器, 2008, 14(6): 1-4
Li Wen-jun, Nie Peng. Ketamine and its metabolites testing method [J]. Modern instruments, 2008, 14(6): 1-4
- [20] 马晓娜, 廖林川, 陈礼莉, 等. 氯胺酮及其代谢物去甲氯胺酮在大鼠体液及组织中的检测及分布[J]. 中国药物依赖性杂志, 2009, 18 (1): 28-33
Ma Xiao-na, Liao Lin-chuan, Chen Li-li, et al. Ketamine and its metabolites to monitor ketamine in rat body fluids, and organization of the detection and distribution [J]. China's drug dependence magazine, 2009, 18(1): 28-33
- [21] Chang T, Glazko A. Biotransformation and disposition of ketamine [J]. IntAnesthesiol Clin, 1974, 12(2):157-177
- [22] Rofael HZ, Abdel-Rahman MS. Reduction of tissue concentration of cocaine in rat by ketamine[J]. Toxicol Environ Health A, 2003, 66(2): 241-251
- [23] 贾娟, 曹洁, 王玉瑾, 等. 氯胺酮在大鼠体内的分布 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(14): 1146-1148
Jia Juan, Cao Jie, Wang Yu-jin, et al. Ketamine in rat body distributing [J]. Chinese journal of hospital pharmacy, 2008, 28 (14): 1146-1148
- [24] 姚汶泉, 朱军, 刘耀. 新型毒品氯胺酮分析方法研究进展 [J]. 中国法医学志, 2007, 22(4): 252-254
Yao Wen-quan, Zhu Jun, Liu Yao. New drugs ketamine analysis method for progress[J]. China's Forensic Science International, 2007, 22(4): 252-254
- [25] Kmi EM, Lee JS, Choi SK, et al. Analysis of ketamine and norketamine in urine by automatic solid-phase extraction (SPE) and positive ion chemical ionization-gas chromatography-mass spectrometry (PCI-GC-MS)[J]. Forensic Science International, 2008, 174 (2-3): 197-202
- [26] Legrand T, Roy S, Monchaud C, et al. Determination of ketamine and norketamine in plasma by micro-liquid chromatography-mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48(1): 171-176

- [27] 陈礼莉, 廖文川, 李雯佳. 血液、尿液中氯胺酮及其代谢物去甲氯胺酮的 HPLC 分析[M]. 法医学杂志, 2008, 24(1): 38-42
Chen Li-li, Liao Wen-chuan, Li Wen-jia. Blood, urine ketamine and its metabolites to armor ketamine by HPLC analysis [M]. Forensic Science International, 2008, 24(1): 38-42
- [28] 张月琴, 叶能胜, 谷学新. 生物检材中氯胺酮及其代谢物的分析方法研究进展[J]. 化学通报, 2008, 71(10): 739-744
Zhang Yue-qin, Ye Neng-sheng, Gu Xue-xin. Biological material for ketamine and its metabolites analysis method for progress [J]. Chemistry Bulletin, 2008, 71(10): 739-744
- [29] 文云波. 尿液中氯胺酮及其代谢物的气相 - 质谱分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2006, 12(6): 30-34
Wen Yun-bo. Urine ketamine and its metabolites gas phase-mass spectrometry analysis [J]. China's drug abuse prevention magazine, 2006, 12(6): 30-34
- [30] Hijazi Y, Bolon M, Bouliou R. Stability of ketamine and its metabolites norketamine and dehydronorketamine in human biological samples[J]. Clin Chem, 2001, 47(2):1713-1715
- [31] 陈礼莉, 廖林川, 王周丽. 尿中氯胺酮及其代谢物盘鉴和 GC/MS/SIM 测定[M]. 法医学杂志, 2005, 21(2): S5-S7
Chen Li-li, Liao Lin-chuan, Wang Zhou-li. Urine-determination of ketamine and its metabolites bronze plate and GC/MS/SIM determination[M]. Forensic Science International, 2005, 21(2): S5-S7
- [32] 卓先义, 沈保华, 马栋, 等. 尿中氯胺酮及其代谢物检测的研究[J]. 中国司法鉴定, 2005, 1(5): 18-20
Zhuo Xian-yi, Shen Bao-hua, Ma Dong, et al. Urine-determination of ketamine and its metabolites of detection[J]. China's judicial authentication, 2005,1(5): 18-20
- [33] 常崇佐. 气相色谱 - 质谱联用检测唾液中氯胺酮 [J]. 分析仪器, 2010, 12(6): 26-29
Chang Chong-zuo. Determination of ketamine in saliva by GC-MS[J]. Analysis instrument, 2010, 12(6): 26-29
- [34] 扈金萍, 张金兰, 盛欣, 等. S (+)- 盐酸氯胺酮在大鼠体内药理学研究[J]. 中国医药杂志, 2009, 44(7): 532-537
Hu Jin-ping, Zhang Jin-lan, Sheng Xin, et al. S (+)-ketamine hydrochloride in rats pharmacokinetic study in the body[J]. China medical magazine, 2009, 44(7): 532-537

(上接第 3193 页)

- [19] Ritter M, Ditttrich R, Droste DW. Microembolus detection in four patients with Fabry's disease: further support for a primarily microangiopathic origin of early cerebrovascular symptoms [J]. European Neurology, 2003, 50: 141-145
- [20] Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial [J]. Circulation, 2005, 111: 2233-2240
- [21] Marco F, Grendene S, Feltrin G, et al. Antiplatelet therapy in patients receiving aortic bioprostheses: a report of clinical and instrumental safety [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133: 1597-1603
- [22] Poppert H, Sadikovic S, Sander K, et al. Embolic signals in unselected stroke patients prevalence and diagnostic benefit [J]. Stroke, 2006, 37: 2039-2043
- [23] Esagunde RU, Wong KS, Lee MP. Efficacy of dual antiplatelet therapy in cerebrovascular disease as demonstrated by a decline in microembolic signals. A report of eight cases [J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 21: 242-246
- [24] Shan Gao, Ka Sing Wong, Tjark H, et al. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis[J]. 2004, 35: 2332-2336
- [25] Alexandrv AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. Intracranial clot dissolution is associated with embolic signals on transcranial Doppler [J]. J Neuroimag, 2000, 10: 27-32
- [26] Christon I, Burgin WS, Alexandrov AV, et al. Arterial status after intravenous TPA therapy for ischaemic stroke. A need for further interventions [J]. Intern Angiol, 2001, 20: 203-213