

· 会议纪要 ·

世界中西医结合大会戒毒卫星会议学术总结

当今,全球性毒品泛滥,严重威胁人类健康和社会进步。毒瘾医学(Addiction medicine)在寻找无成瘾性脱毒药物和降低高复吸率方面正面临挑战。1997 年 10 月 29 日,在北京国际会议中心,大家聚集一堂,讨论中西医结合戒毒,这在戒毒史上未曾有过。前无古人,现只有来者。大会由杨国栋研究员主持,收到并刊印的论文 58 篇,会上发言 11 篇,显示研究思路广,戒毒方法多样,疗效好又无成瘾性,很有发展前景。特别是以杨国栋所长为首的莨菪类药戒毒研究,基础研究水平高,涉及面广,数千例临床研究,疗效好,疗程短,无痛苦,受到国内外关注。

传统医学戒毒源远流长

从毒品在中华大地肆虐起,在民间就有人采用中草药戒毒。林则徐禁毒戒毒早为人知,戒烟丸在民间广为人传,忌酸丸和补正丸用药类似今日递减疗法,林文忠对戒毒不易成功的原因,入木三分地说:阿片非难于革瘾,而难于革心,欲革玩法之心,安得不立休心之法。宣统三年,四明曹炳章在绍兴刊行《阿片瘾戒除法》一书,其中有一章论述莨菪类药戒毒。30 年代后在山西等地推出曼陀罗戒毒丸。近几年挖掘和创新了多种中草药秘方和验方戒毒。

传统医学戒毒优势

中药戒毒的优点是安全,简便,基本上不采用成瘾药。戒毒用药从整体出发辨病,辨证论治。当然不可苛求中医解决戒毒全部过程。比如较重的戒断综合征纯中药戒毒有一定困难,刘治平等提出,吸毒成瘾者人体之阳气受损,日久产生虚寒,突然撤除毒品则阳气暴脱,寒邪直中三阴,阴寒内盛,真阳衰微,他们研究复方金锁匙口服液,可达到标本兼治。张锐敏等研制纯中药复方制剂“康灵片”,二期临床研究结果显示,基本上能有效地减少大多数阿片类药物依赖者的戒断评分,用药期间一般无严重不良反应。陆贤杰等以罗胡木、红景天等 10 多种名贵中草药精制“安康健身晶”,临床戒毒成功率 95.22%,能较好地控制戒断症状,不良反应轻微。递减和停药比较容易,不出现反跳现象。

陈世铭等将 30 多种不同种类的中草药对戒断综合征进行筛选研究,结果发现人参、败酱草、丹参等可减轻戒断症状,人参四物汤除可减轻戒断症状作用外,对吗啡依赖引起的胸腺、脾脏萎缩也有明显减轻的作用。宋

森林等观察 20 个案例,在药物治疗效果欠佳时,采用针刺耳尖放血,选配相应耳穴压耳治疗可使大部分病例迅速缓解症状。唐毅采用扶正固本、解毒祛邪,标本兼治的纯中草药组方,临床用于 160 例,吸毒者 10 天内全部脱毒,认为符合安全、有效、经济。

中西医结合戒毒的兴起

韩济生依据电针刺激可促使中枢神经系统释放内源性阿片肽的原理,应用穴位神经刺激仪可减轻戒断综合征。王瑛等采用纯中药制剂治疗轻、中型海洛因成瘾,与丁丙诺啡联合用药具有协同作用。杨晓松等采用纯中药复方制剂(黄玄丹)对海洛因依赖者脱毒治疗,效果满意,控制急性戒断的疗效次于美沙酮,但稍延症状,副作用比美沙酮明显减轻。廖增水与用新生胶丸治疗海洛因依赖者 50 例并与美沙酮 50 例进行比较。结果显示治疗前 3 天控制戒断症状虽不如美沙酮,但 3 天后较满意,容易停药。

由振东、宋朝佑等用行为学方法观察外周注射黑色素释放抑制因子(MIF)12.5mg/kg, MIF 可抑制大多数吗啡依赖大鼠的戒断症状,但量小无明显影响。MIF 可抑制黑色细胞刺激素(MSH)的分泌,而 MSH 是从前阿黑皮素原衍生而来,因此 MIF 可能间接或直接影响内源性阿片肽的含量,另外 MIF 也可能通过非阿片途径维持体内生物活性物质的平衡。陆苏南等在吗啡依赖性大鼠和小鼠的脱毒药效学进行比较评价。结果表明洛啡西定与可乐定量小均不能防止纳洛酮催瘾发作和体重减轻,量大可明显抑制纳洛酮催瘾的吗啡戒断症状,疗效与可乐定相当。龙正元等采用正鑫戒毒胶囊治疗海洛因依赖者,治疗中第 3 天和治疗后戒断症状评分明显改善,治疗 10 天结束停止服药,患者无明显之戒断综合征。刘菊妍等应用寒凉药与温热药对吗啡依赖大鼠血、心、肝脏的 SOD 活性和 MDA 含量测定结果显示:温热方、寒凉方、寒温复方对吗啡鼠血、心、肝的 SOD 活性和 MDA 含量呈现不同的作用,就中药药性理论而言,寒热有着矛盾的属性,药物依赖后出现的戒断症状复杂,从不同层次,多种指标研究不同性味中药对吗啡依赖动物的影响,有利于择药遗方。吴锦、陈可冀报道中草药戒毒效应,研究表明中药的治疗效果是通过整体效能发挥作用的。实验研究结果表明,中药能明显抑制成年大鼠及小鼠的不同戒断症状反应,中药的效应与剂

量相关,亦与不同的中药配伍相关,中药亦能促进动物体重的恢复。刘菊妍等报告了阿片类药物戒断症状的中药病机学,总以肾阳虚损为主,也表明中药的治疗效果是通过整体效能发挥疗效。

肖早香、宋静俐等也报道中西医结合治疗海洛因依赖临床观察。姚玉铤等回顾调查 9 年脱毒治疗病案,分析了不同年代药物疗效。杨良等研究 86 例吸注海洛因依赖者性心理和性功能改变,结果表明性心理和性行为明显障碍,性心理和性机能改变与吸毒剂量水平呈正相关。李利华等采用免疫组化研究急性吗啡肌注大鼠死后体内吗啡分布,发现吗啡广泛分布大脑皮质、海马回、基底核、丘脑、脑干、扣带回、嗅束、骶抵体及小脑神经细胞浆内及神经纤维,心、肝、肾、睾丸及血管平滑肌等也有吗啡分布,但胸腺、淋巴结等未发现吗啡存在,死后 48h 内脑组织吗啡量无明显变化,研究证实死后尸体内吗啡再分布的客观存在。免疫组化法为吸毒成瘾和中毒死亡的医学检测提供科学手段。朱霓虹专题报告了苯丙胺类兴奋剂的代谢、排泄和检测,引起到会者的关注。潘惠鹏等报道了利用薄层扫描法测定尿中吗啡含量,马甲荣报道酶标分析仪测定尿液中吗啡含量。美国 Scott Lenz 介绍了耳针治疗可卡因成瘾的经验。

莨菪戒毒的发展

近 30 年当国外抗胆碱类药的研究停顿和衰退之时,我国莨菪药研究别开蹊径,以钱潮、祝寿河、杨国栋为代表的三代人的努力,发现许多非胆碱的药理作用,并促进微循环研究。80 年代发现莨菪药可对抗吗啡抑制呼吸,吸毒患者有类似 M 受体兴奋和微循环障碍的表现并吸取中药麻醉的经验。开创了莨菪戒毒的新方法,经过反复实验和大量基础研究,90 年代推出“杨氏 1+1 戒毒法”,新近又推出“杨氏 1+1 快速戒毒法”。其优点是戒断无痛苦,时间短,疗效高。

短短几年,宁波市微循环与莨菪药研究所对莨菪类药做了大量实验研究,新近又完成几项:如选择性 M 受体拮抗剂,减轻吗啡耐受和依赖研究,证明 M 受体在外周以 M_2 受体,在脊髓水平以 M_1 受体为主,参与吗啡耐受和依赖过程,发现吗啡依赖大鼠脊髓一氧化氮(NO)合酶活力升高,NO 生成减少,吗啡戒断时 NO 合酶活力升高,NO 生成增加显示脊髓 NO 合成和释放在介导吗啡戒断反应中起重要作用,在吗啡依赖大鼠脊髓鸟苷酸环化酶对 NO 和 M 受体激动剂反应性改变,提示在吗啡依赖和戒断反应中起重要作用。东莨菪碱对猕猴吗啡静脉自身给药及反应恢复的影响,提示东莨菪碱可能对复吸行为有一定治疗作用,观察东莨菪碱治疗吗啡依赖猴,结果证明实验猴的肝、肾功能各项指标前后无

改变,能明显缓解吗啡依赖,猴停用吗啡后,纳洛酮诱发的戒断症状减轻。采用放免法测定大鼠血清和尿吗啡浓度,发现东莨菪碱明显增加成瘾大鼠吗啡排泄,并与东莨菪量呈正相关,证明东莨菪碱刺激吗啡代谢和促进吗啡皮下吸收入血,增加加快吗啡的排泄。利用热板反应发现东莨菪碱可减轻或翻转吗啡镇痛耐受,东莨菪碱可能通过改变大鼠脑内,下丘脑-垂体轴,血浆及内啡肽样免疫活性物质和催产素样免疫活性物质的含量,从而减轻对吗啡依赖和耐受的产生,类似的实验也证明东莨菪碱对吗啡依赖大鼠下丘脑-垂体性腺轴和下丘脑垂体肾上腺的激素有治疗作用,东莨菪碱影响吗啡依赖大鼠下丘脑垂体性腺轴和肾上腺轴。也影响大鼠脊髓 P 物质和中脑导水管周围灰质区血管紧张素含量,采用高效液相色谱-电化学检测法,显示吗啡成瘾大鼠脊髓 5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸含量高于正常对照,提示胆碱能 M 受体参与吗啡成瘾大鼠脊髓中 5-羟色胺代谢的调控。

宁波市戒毒研究中心应用放免法测定 147 例海洛因成瘾者血清游离吗啡和总吗啡浓度,表现与吸毒时间、吸毒量及戒断症状评分呈正相关,经东莨菪碱脱瘾 10 天后,各型患者总吗啡减少至正常水平,与戒断症状消失是一致的,东莨菪碱治疗组(147 例)尿检吗啡阴性率为 98%,可乐宁治疗组(50 例)吗啡阴性率 58%,动态观察发现治疗后 6~8h 血清游离吗啡升高,海洛因成瘾者,血清吗啡具有胃肠转移特点,而造成体内吗啡持续存在,可能与戒断症状节律性表现和后期迁移症状有关。

王忠全等采用山莨菪碱和针刺治疗 64 例患者。第 1 天就能控制部分戒断症状,第 3 天大部分症状控制,第 4~5 天症状消失,在戒断控制时间方面优于可乐宁;吴乐平以东莨菪碱静脉滴注($0.03\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)住院 8 天,脱毒成功 6 例,好转 6 例,认为显效迅速,控制症状满意,方法简单实用;张万福等用中药解毒灵胶囊与美沙酮联合戒毒 231 例,发现能缩短美沙酮疗程。

结束语

在我国中西医结合戒毒研究起步不久,还要做大量工作,特别是还要加强基础研究,临床观察要设计合理,随机对照,传统戒毒多在精神病科,实施中西医结合戒毒新法也要在技术和管理上有一个适应过程。戒毒药,国外有的我们都有了,国外没有的我们也将会有,在戒毒工作中,中西医药相互结合的优势,必将在国际上推出高水平的中国戒毒模式。争创国际先进水平,首先要有观念创新,扬长避短,交融结合。梁启超云:不知己之所长,则无以增长而光大之,不知己之所短,则无以采择

而补正之。我们把中西医结合,继承和发扬中医作为一项基本国策。中西医结合这是两种人体观,疾病观和方法学的结合,是不同文化的相干共振,最有创新性,最有

可能使我们的研究跻身于世界该领域先进之林。

(姚新民整理)

(收稿:1997-11-07)

三参通脉口服液对内皮素及降钙素基因相关肽的影响

金 玫 黄丽娟 王 倩 刘红旭 张声生

易京红 王振裕 章越见

冠心病是中老年常见病、多发病。三参通脉口服液是用于治疗冠心病(属于中医胸痹心痛)气阴两虚,兼瘀血内阻证型的中成药。现将三参通脉口服液对冠心病患者的内皮素(ET)、降钙素基因相关肽(CGRP)的影响报告如下。

资料和方法

1 一般资料 选择住院患者共 86 例。全部病例均符合 WHO 1979 年“缺血性心脏病命名及诊断标准”[中华内科杂志 1981;20(4):254—255]中的不稳定心绞痛诊断标准;其中治疗组男性 48 例,女性 38 例,年龄 36~65 岁,平均 59.17 ± 5.68 岁,病程 2 个月~8 年,平均 4.69 ± 3.88 年;健康人组男性 10 例,女性 10 例,年龄 20~41 岁,平均 32.04 ± 8.01 岁。

2 服药方法 在停用补气、养阴、活血类中成药(如补心气口服液、滋心阴口服液、复方丹参片等)及中药汤剂 2 周、硝酸盐类制剂(如消心痛、长效心痛治等)西药 3 个半衰期后,口服三参通脉口服液(由太子参、紫丹参、大玄参、延胡索、娑罗子、炒枳实等组成,北京第六制药厂生产,批号:930602),每次 20ml,每日 3 次。4 周为 1 疗程,共治疗 1 个疗程。患者于入院次日及服药后 4 周的清晨取血,健康人组选自本院志愿者 20 人同期清晨空腹取血。

3 观察项目 (1)疗效性观察指标:观察并记录治疗前后 ET、CGRP 的变化。(2)安全性观测指标:观察治疗前后的血、尿、便常规变化,肝、肾功能,并详细地记录用药期间的不良反应。ET、CGRP 采用放射免疫方法测定,药盒均由中国人民解放军总医院提供。

4 统计学处理 采用 t 检验。

结 果

1 治疗前后血清 ET、CGRP 的变化比较 见附表。治疗前治疗组与健康人组比较,ET 具有显著性差

附表 86 例患者治疗前后血清 ET、CGRP 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	ET(ng/L)	CGRP(ng/L)
健康人	20	50.81 ± 7.58	50.60 ± 4.53
治疗前	86	$162.56 \pm 62.11^*$	42.75 ± 20.02
治 疗 后	86	$44.17 \pm 6.65^{\Delta\Delta}$	$60.37 \pm 13.22^{\Delta}$

注:与健康人组比较, $^* P < 0.01$;与本组治疗前比较, $^{\Delta} P < 0.05$, $^{\Delta\Delta} P < 0.01$

异($P < 0.01$), CGRP 无差异($P > 0.05$);但治疗组治疗前后自身对比, ET 和 CGRP 均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后治疗组与健康人组间比较, ET、CGRP 均无统计学意义($P > 0.05$)。

2 安全性观测结果 治疗前后血、尿、便常规及肝、肾功能均无异常变化($P > 0.05$)。

3 不良反应 2 例患者在夏季时出现口干,但程度较轻,3~5 日即可缓解。余未见不良反应。

讨 论 ET、CGRP 与冠心病的关系是近几年研究的一个热点。ET 具有很强的血管收缩作用,参与高血压、冠心病、心肌缺血及休克等心血管疾病的发病过程。CGRP 是目前已知的体内最强的舒血管活性肽,对 ET 具有生物学拮抗作用。本研究提示:冠心病患者血浆 CGRP 水平低于健康人水平;ET 水平高于健康人。推测 CGRP 与 ET 的平衡紊乱对冠心病具有重要的作用。服用三参通脉口服液,患者血浆 CGRP 水平明显提高($P < 0.05$),接近健康人水平($P > 0.05$);血浆 ET 水平明显降低($P < 0.01$),亦接近健康人水平($P > 0.05$)。提示:三参通脉口服液治疗冠心病的机理,可能是通过抑制 ET 水平,促进 CGRP 释放,降低血管张力,改善冠状动脉血流来实现益气养阴、活血通脉的目的。此是否为中医益气养阴,活血通脉的作用基础,还有待于进一步证实。

(收稿:1997-06-23 修回:1997-11-02)