

[论著]

环境线索暴露对海洛因戒断者焦虑和抑郁状态及心理渴求的影响*

钟 飞 吴鋈楨** 韩济生

(北京大学神经科学研究所,北京,100083)

摘要 **目的:**研究环境线索对海洛因戒断者心理渴求及焦虑和抑郁症状的影响。**方法:**选取 70 例处于戒断 60-90 d 的海洛因依赖者及 28 例健康志愿者暴露于海洛因相关环境线索中,测量暴露前后视觉模拟尺记录的渴求程度,以及心率、汉密尔顿焦虑和抑郁量表评分,并完成自编海洛因依赖受试者基本情况登记表等社会学资料。采用配对 *t* 检验统计暴露前后的渴求程度、心率及焦虑和抑郁评分。**结果:**暴露后海洛因戒断者的心理渴求和心率明显高于暴露前,差别具有显著性统计学意义($P < 0.01$)。焦虑和抑郁评分在暴露后明显降低,差异有显著性($P < 0.01$)。**结论:**环境线索可以使戒断期海洛因依赖者心理渴求和心率明显增加,但同时可以缓解焦虑和抑郁情绪。**关键词** 环境线索;海洛因成瘾者;渴求;焦虑;抑郁

EFFECT OF HEROIN-RELATED CUE ON HEROIN ABSTINENTS IN THE ANXIETY, DEPRESSION AND CRAVING

ZHONG Fei, WU Liuzhen, HAN Jishen

(Neuroscience Research Institute Peking University, Beijing, 100083)

ABSTRACT **Objective:** To identify the effect of heroin-related cue on the anxiety and depression and craving of heroin abstinents. **Methods:** Seventy heroin addicts who had finished detoxification and 28 healthy volunteers were enrolled to expose to heroin-related cue. Craving, heart rate, anxiety and depression scores were evaluated by visual analogue scale (VAS), Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton rate scale of depression (HRSDD). Paired-*t* test was adopted to compare the difference of VAS, HAMA and HRSDD scores before and after exposure. **Results:** Heroin abstinents' craving scores and heart rate increased after exposure, and the difference was significant ($P < 0.01$), while their anxiety and depression scores decreased after exposure, and the difference was also significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** Heroin-related cue can induce drug craving of heroin abstinents and alleviate their anxiety and depression symptoms at one time.

KEY WORDS cue; heroin addicts; craving; anxiety; depression

预防复吸是戒毒治疗中的最大难题,近年有国内学者报道脱毒 1 a 后的复吸率高达 82.5%^[1]。导致复吸的因素是多方面的,比较公认的是:药物本身(drug)、药物相关暗示(cue)以及应激(stress)三方面^[2],其中药物相关暗示又是导致复吸最主要的原因之一^[3-5]。国内关于环境线索诱发心理渴求方面的临床研究甚少,而且我国吸毒者主要使用的毒品是海洛因,因此有必要弄清楚海洛因相关线索对戒

断期海洛因依赖者渴求的影响及其相关因素,为找出临床行之有效的复吸干预策略提供有力的理论根据。另外海洛因依赖受试者无论在脱毒治疗期还是在脱毒治疗后都存在者较为严重的抑郁,焦虑症状^[6-7],这对于海洛因戒断者脱毒后康复是极为不利的。环境线索对海洛因戒断者在戒断后焦虑和抑郁状态及心理渴求是否有影响,我们对 70 例海洛因戒断者和 28 例健康对照者进行了临床观察,现将结果报告如下:

* 受国家重点基础研究发展计划(973)课题(2003-CB575400)和国家自然科学基金项目(30170814)资助

** 通讯作者: E-mail: liuzw@bjmu.edu.cn

1 对象与方法

1.1 对象

海洛因依赖者 70 例选自 2004 年 7-11 月在北京安康医院住院的病人。入组标准:所有病例入院前均已滥用海洛因三个月以上,符合 DSM-IV 诊断标准^[8],尿液吗啡检测均为阳性。试验前均已入院脱毒一个月以上且尿液吗啡检测为阴性,经过相关实验室检查(如心电图、脑电图、肝肾功能、尿液常规分析,血球常规分析)无重大躯体疾病及合并症,无性传播疾病和精神性疾病。健康对照者 28 例来自本校招募的志愿者,亦无重大躯体疾病及合并症,无性传播疾病和精神性疾病。

1.2 方法

1.2.1 基本情况登记表 采用自编海洛因成瘾受试者基本情况登记表,其内容包括:年龄、性别、学历、职业、首次吸毒时间、吸毒原因、吸毒方式、是否多药滥用、吸毒剂量、复吸的原因等。

1.2.2 环境线索 采用经剪辑而成的两段现场自拍录像,内容分别是两名男性海洛因依赖者模拟烫吸地西洋,及两名女性海洛因依赖者模拟静脉注射地西洋,录像持续时间为 3 min。

1.2.3 心理渴求程度的测量 使用视觉模拟尺(visual analog scale, VAS)让受试者自我评价^[9],尺子的范围从 0 分(没有渴求)至 100 分(极度渴求),评分结果用百分数记录。

1.2.4 测量心率 使用手腕式电子血压计(Panasonic EW3032)测量受试者心率。

1.2.5 焦虑和抑郁状态的评价 采用当前精神科中使用最为频繁的汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HRS D),按全国量表协作组资料 HAMA 评分总分超过 29 分可能为严重焦虑,超过 21 分,肯定有明显焦虑,超过 14 分肯定有焦虑,超过 7 分可能有焦虑,小于 6 分没有焦虑;按照 Davis JM 的划界分,HRSD 评分总分超过 35 分,可能为严重抑郁,超过 20 分,可能是轻或中等度抑郁,如小于 8 分病人没有抑郁。所有临床量表的评定工作固定由 1 名工作人员独立评定,评定时对受试者采取统一的指导用语。

1.2.6 实验程序 受试者平静 5-10 min 后,呈现 VAS 给受试者,让受试者评价自己此刻的海洛因渴求程度,然后由专科医生使用 HAMA 和 HRSD 评价受试者的焦虑和抑郁程度,以上的结果作为受试者的基线水平;接着将受试者暴露于药物相关的暗示 3 min(观看使用毒品的录像 3 min),录像结束后立即

使用 VAS 让受试者评价自己观看录像过程中对海洛因的渴求程度,然后再次由专科医生使用 HAMA 和 HRSD 评价受试者的焦虑和抑郁状态。

1.2.7 数据处理和统计 实验结果中海洛因渴求评分、心率、HAMA 和 HRSD 的评分以 $\bar{x} \pm s$ 表示。数据使用 Graphpad 统计软件公司的 Prizm 4.0 做环境线索干预前后配对 *t* 检验及组间 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 作为差异显著性标准。

2 结果

2.1 受试者的临床资料

70 例海洛因戒断者中男性 50 例,占 71.4%,女性 20 例,占 29.6%。年龄为 18-47($27.3 \pm s 5.1$)a,滥用海洛因时间为 5.65 a $\pm s$ 3.9 a,海洛因日用量为 0.9 g $\pm s$ 0.7 g,其中 60 例(占 86.7%)被试者只使用海洛因,10 例(占 13.3%)被试者除海洛因之外,还使用“摇头丸”、大麻及哌替啶等精神活性物质。吸食方式:烫吸 27 例,占 38.6%,静脉注射 42 例,占 60%,烫吸与静脉注射混合使用 1 例,占 1.4%。43 例(占 61.4%)复吸的原因是回到以前吸毒相关的环境,27 例(占 38.6%)为生活中遭遇挫折。28 名健康对照者中男性 19 例,占 67.9%,女性 9 例,占 22.1%。年龄为 19-38($26.5 \pm s 4.3$)a。海洛因成瘾者和健康对照者的一般社会人口学资料见表 1。经 Chi-Square 检验成瘾者与健康对照者之间男女比例和文化程度差异均无显著性;通过 *t* 检验成瘾者与健康对照者之间年龄也没有差别($P > 0.05$)。

表 1 海洛因依赖者与健康志愿者一般社会人口学资料

	健康志愿者 (<i>n</i> = 28)	海洛因成瘾者 (<i>n</i> = 70)
性别(<i>n</i> , %)		
男	19(67.9)	50(71.4)
女	9(22.1)	20(29.6)
年龄(<i>a</i> , $\bar{x} \pm s$)	26.5 $\pm s$ 4.3	27.3 $\pm s$ 5.1
学历(<i>n</i> , %)		
小学及以下	13(46.4)	31(44.3)
初中	9(25)	18(25.7)
高中	5(21.4)	15(21.4)
大专及以上	2(7.2)	6(8.6)

2.2 环境线索暴露前后心理渴求评分及心率的比较

表 2 显示,健康志愿者基线渴求分值为 0.00 $\pm s$ 0.00,暴露于相关的环境线索下后,渴求分值为 0.64 $\pm s$ 1.12,变化不明显($P > 0.05$)。处于戒断操守期的

海洛因依赖者暴露于相关的环境线索下后,受试者自我报告的渴求分值明显增加,与基线渴求分值相比差别有非常显著性意义($P < 0.01$),提示药物相关的环境线索可以诱发出海洛因戒断者明显的心理渴求。而且暴露前后海洛因依赖者的渴求分均明显高于健康对照者($P < 0.01$)。心率方面,健康志愿者基线值为每分钟 $69.71 \pm s 5.18$ 次,暴露于相关的环境线索下后心率为 $68.37 \pm s 7.24$ 次,变化不明

显($P > 0.05$)。海洛因戒断者的心率明显增加,与基线心率相比差异有显著性($P < 0.01$),提示药物相关的环境线索可以加快海洛因戒断者的心率。暴露后海洛因依赖者的渴求分值明显高于健康对照者($P < 0.01$)。

2.3 环境线索暴露前后 HAMA 评分的总分及各项因子分

表 3、4 显示,健康志愿者 HAMA 评分的总分和

表 2 环境线索暴露前后心理渴求评分及心律的变化($\bar{x} \pm s$)

	健康志愿者($n=28$)		海洛因成瘾者($n=70$)	
	暴露前	暴露后	暴露前	暴露后
心理渴求(VAS)	0.00 \pm s 0.00	0.64 \pm s 1.12	39.03 \pm s 18.18**	69.93 \pm s 18.4****
心率($\bar{x} \pm s$ 次·min ⁻¹)	69.71 \pm s 5.18	68.37 \pm s 7.24	71.34 \pm s 9.81	77.26 \pm s 10.36****

** $P < 0.01$,与暴露前比较; ** $P < 0.01$,与健康志愿者比

表 3 环境线索暴露前后 HAMA 评分的总分及各项因子分($\bar{x} \pm s$)

序号	项目	健康志愿者($n=28$)		海洛因成瘾者($n=70$)	
		暴露前	暴露后	暴露前	暴露后
1	焦虑心境	0.35 \pm s 0.59	0.35 \pm s 0.59	1.87 \pm s 0.49	1.13 \pm s 0.67
2	紧张	0.10 \pm s 0.31	0.10 \pm s 0.31	1.63 \pm s 0.49	0.83 \pm s 0.66
3	害怕	0.00 \pm s 0.00	0.00 \pm s 0.00	0.83 \pm s 0.59	0.13 \pm s 0.35
4	失眠	0.45 \pm s 0.60	0.45 \pm s 0.60	2.67 \pm s 0.53	2.33 \pm s 0.55
5	认知障碍	0.30 \pm s 0.47	0.30 \pm s 0.47	1.57 \pm s 0.49	1.23 \pm s 0.45
6	抑郁心境	0.35 \pm s 0.59	0.35 \pm s 0.59	1.57 \pm s 0.52	1.53 \pm s 0.82
7	躯体运动性焦虑	0.30 \pm s 0.47	0.30 \pm s 0.47	1.40 \pm s 0.55	1.23 \pm s 0.90
8	躯体感觉性焦虑	0.25 \pm s 0.44	0.25 \pm s 0.44	1.47 \pm s 0.73	1.27 \pm s 0.82
9	心血管系统症状	0.25 \pm s 0.44	0.25 \pm s 0.44	1.37 \pm s 0.78	1.07 \pm s 0.53
10	呼吸系统症状	0.15 \pm s 0.37	0.15 \pm s 0.37	0.70 \pm s 0.53	0.53 \pm s 0.18
11	胃肠道症状	0.30 \pm s 0.57	0.30 \pm s 0.57	1.30 \pm s 1.39	1.17 \pm s 0.99
12	泌尿生殖系统症状	0.15 \pm s 0.37	0.15 \pm s 0.37	0.67 \pm s 0.88	0.67 \pm s 0.53
13	植物神经系统症状	0.60 \pm s 0.59	0.60 \pm s 0.59	1.63 \pm s 0.59	1.53 \pm s 0.94
14	会谈时行为表现	0.25 \pm s 0.44	0.25 \pm s 0.44	1.40 \pm s 0.31	0.90 \pm s 0.48
	合计	3.75 \pm s 1.12	3.75 \pm s 1.12	20.63 \pm s 3.02**	17.93 \pm s 3.06****

** $P < 0.01$,与暴露前比较; ** $P < 0.01$,与健康志愿者比较

表 4 环境线索暴露前后 HAMA 因子分析比较($\bar{x} \pm s$)

因子项目	健康志愿者($n=28$)		海洛因成瘾者($n=70$)	
	暴露前	暴露后	暴露前	暴露后
躯体性焦虑	1.63 \pm s 0.42	1.63 \pm s 0.42	9.03 \pm s 3.03	8.53 \pm s 2.05
精神性焦虑	2.24 \pm s 0.56	2.24 \pm s 0.56	11.51 \pm s 1.24*	9.44 \pm s 2.01****

*表示 $P < 0.05$,与躯体性焦虑比较; **表示 $P < 0.01$,与暴露前比较

各项因子分均为正常。海洛因成瘾者在戒断后的 HAMA 总分明显高于健康志愿者($P < 0.01$),处于明显焦虑状态;分析其单项评分显示,较重的症状(单项分在 1.5 分以上)有失眠、焦虑心境、认知障碍和植物神经系统症状、抑郁心境。暴露于环境线索后,分值较高的焦虑心境、紧张和会谈时的行为表现等

项目分值均有明显下降,而且 HAMA 总分明显低于暴露前($P < 0.01$),差异有显著性统计学意义,提示环境线索暴露可以缓解海洛因戒断者的焦虑情绪;比较 HAMA 因子评分显示,海洛因依赖者在环境线索暴露前后,精神性焦虑因子分值明显高于躯体性焦虑因子分值,差异有显著性统计学意义($P <$

0.05),说明海洛因依赖者戒断后的焦虑情绪以精神性焦虑为主。进一步对环境线索暴露前后 HAMA 因子分值比较显示,仅有精神性焦虑因子分差异有显著性($P < 0.01$),提示环境线索暴露可能主要缓解病人精神性焦虑方面的成分。

2.4 环境线索暴露前后 HRSD 评分的总分及各项目评分

表5显示,健康志愿者 HRSD 评分的总分和各项因子分均为正常。海洛因成瘾者在戒断后的 HRSD 的总分明显高于健康志愿者($P < 0.01$),处

于明显焦虑状态;比较单项评分显示,戒断后单项分值较高(单项分均值在 2.0 分及以上)的分别是睡眠障碍、全身乏力、能力减退、忧郁情绪和自卑感。暴露于环境线索后,分值较高的全身乏力、能力减退、忧郁情绪和自卑感等项目分值均有明显下降,且 HRSD 总分降低显著具有统计学意义($P < 0.01$),提示海洛因依赖者戒断后存在抑郁症状和情绪,而且在暴露于药物相关环境线索后可以暂时缓解抑郁症状和情绪。

表5 环境线索暴露前后 HRSD 评分的总分及各项因子分($\bar{x} \pm s$)

序号	项目	健康志愿者($n=28$)		海洛因成瘾者($n=70$)	
		暴露前	暴露后	暴露前	暴露后
1	抑郁情绪	0.25 ± 0.46	0.25 ± 0.46	2.27 ± 0.57	1.93 ± 0.49
2	有罪感	0.31 ± 0.38	0.31 ± 0.38	1.97 ± 0.51	1.83 ± 0.71
3	自杀	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.07 ± 0.51	1.07 ± 0.51
4	入睡时间	0.35 ± 0.65	0.35 ± 0.65	2.47 ± 0.51	2.47 ± 0.51
5	睡眠不深	0.49 ± 0.50	0.49 ± 0.50	1.49 ± 0.53	1.49 ± 0.53
6	早醒	0.15 ± 0.22	0.15 ± 0.22	2.00 ± 1.02	2.00 ± 1.02
7	工作和兴趣	0.36 ± 0.60	0.36 ± 0.60	1.30 ± 0.53	1.07 ± 0.51
8	阻滞	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.17 ± 0.46	1.13 ± 0.53
9	激越	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.10 ± 0.31	0.91 ± 0.46
10	精神性焦虑	0.40 ± 0.57	0.40 ± 0.57	1.70 ± 0.47	1.20 ± 1.09
11	躯体性焦虑	0.17 ± 0.35	0.17 ± 0.35	1.87 ± 0.63	1.57 ± 0.63
12	胃肠道症状	0.10 ± 0.29	0.10 ± 0.29	2.17 ± 1.09	2.07 ± 0.53
13	全身乏力	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	3.00 ± 0.53	2.65 ± 0.31
14	性症状	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	2.00 ± 1.02	1.90 ± 0.43
15	疑病	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.07 ± 0.25	1.02 ± 0.57
16	体重减轻	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
17	自知力	0.15 ± 0.37	0.15 ± 0.37	1.15 ± 0.37	1.12 ± 0.31
18	日夜变化	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.20 ± 0.41	1.20 ± 0.41
19	人格解体	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.87 ± 0.63	1.37 ± 0.37
20	偏执症状	0.25 ± 0.57	0.25 ± 0.57	1.05 ± 0.22	1.02 ± 0.22
21	强迫症状	0.15 ± 0.45	0.15 ± 0.45	1.15 ± 0.37	1.05 ± 0.31
22	能力减退感	0.10 ± 0.56	0.10 ± 0.56	2.10 ± 0.76	1.65 ± 0.66
23	绝望感	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.60 ± 0.50	1.20 ± 0.43
24	自卑感	0.50 ± 0.55	0.50 ± 0.55	2.10 ± 0.55	1.55 ± 0.34
	合计	4.68 ± 3.17	4.68 ± 3.17	34.78 ± 5.12 ^{**}	31.29 ± 5.85 ^{** **}

** $P < 0.01$,与暴露前比较; ** $P < 0.01$,与健康志愿者比较

3 讨论

本次研究中,受试者暴露于药物相关线索后,被诱发的心理渴求分值明显高于暴露前。Franken 等人曾经报道,这种被诱发的心理渴求产生的原因是对相关线索选择性加工所导致,与动机系统处理异常有关^[10]。Childress^[11-14]等人发现,戒断期的成瘾者观看可卡因相关录像时,可被诱发出明显渴求,通过正电子断层摄影(positron emission tomography, PET)和功能性核磁共振成像(functional magnetic

resonance image, fMRI)可见检测到在杏仁核、前额皮质、前扣带回等脑区的局部脑血流量及代谢率信号增强;而观看中性录像时,相关脑区检测指标降低,可见,相关环境诱发心理渴求进而导致复吸的过程中涉及一系列脑区参与。本研究中暴露前后心理渴求分值的标准差较大,尤其受试者相互之间渴求分值偏差较大,可能与受试者目前处于强制戒毒所,虽然实验前已做好相关解释说明,但是部分受试者由于法律威慑不敢如实报告自己的真实想法有关。另

外,暴露前后不同人反应的心理渴求程度不尽相同,可能是由于不同人对不同的环境线索有不同的敏感程度导致抑或是与遗传因素有关系,这对于指导戒毒后的康复治疗有重要意义,值得进一步探讨。

海洛因依赖者在戒断后的康复期普遍存在着焦虑和抑郁等负性情绪^[6-7],因此如何缓解海洛因成瘾者脱毒后抑郁和焦虑情绪的研究有助于戒毒临床治疗及康复。我们的研究采用了HAMA和HRSD两种精神科量表对海洛因依赖者暴露于药物相关线索前后的精神状态进行了调查研究,结果显示,海洛因依赖者脱毒后存在焦虑和抑郁症状,并且实验结果首次证实暴露于药物相关线索后的HAMA及HRSD总分均明显低于暴露前,提示海洛因受试者戒断后的焦虑心境和认知障碍、植物神经系统症状以及易倦、兴趣丧失、生活空虚等精神性焦虑和负性情绪是导致复吸的重要原因,而环境相关线索虽然可以诱发心理渴求,但是同时也能缓解海洛因受试者的焦虑及抑郁情绪,因此,环境相关线索有可能作为抑制复吸的一种外部干预措施。现在已有研究发现当海洛因戒断者被反复给予海洛因相关暗示后心理渴求和条件性情感反应会减弱,在此基础上形成了海

洛因相关暗示暴露疗法(cue exposure treatment, CET),这种治疗方法类似于临床常用的脱敏疗法,即多次给予受试者海洛因相关暗示,改变受试者的负性行为模式增强无毒生活方式的信念,然而该疗法由于实验病例少而且缺乏对照条件所以还有待于进一步研究^[15]。但是我们的实验恰好能从线索暴露缓解海洛因戒断患者的焦虑和抑郁症状的角度进一步佐证CET治疗方案的可靠性,为该方法的临床使用提供了有力的理论基础。

目前,国外对环境线索诱发渴求从而增加复吸可能性的研究较多,但国内这方面的探索较少。本文的结果初步评价了环境线索暴露对心理渴求和某些生理指标的影响,并且首次证实暴露于药物相关线索可以缓解海洛因戒断者的焦虑和抑郁症状,然而本实验亦有不足之处,例如尚需针对不同处境下的海洛因依赖者、尽量完善实验条件进一步探讨,而且这种习得性条件反射性行为可能会通过某些认知行为治疗而获得一定的改善^[16],复吸和环境相关线索的关系正日益受到药物依赖研究领域的关注,因此临床上值得更加深入的探讨和研究。

4 参考文献

- 1 李超,毛富荣. 120例吸毒者劳教三年后复吸的调查[J]. 中国药物依赖性杂志, 1999, 8(1):42-43
- 2 Shalev U, Grimm JW, Shaham Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review[J]. Pharmacol Rev, 2002, 5:41-42
- 3 Ingmar HA, Hein A, Chris W, et al. Cue reactivity and effects of exposure in abstinent post treatment drug users[J]. J Subst Abuse Treat, 1999, 16:81-85
- 4 Caggiula AR, Donny EC, White AR, et al. Environmental stimuli promote the acquisition of nicotine self administration in rats[J]. Psychopharmacology(Berl), 2002, 163:230-237
- 5 Lin Lu, Nanjie Xu, Xin Ge, et al. Reactivation of morphine conditioned place preference by drug priming: role of environmental cues and sensitization[J]. Psychopharmacology, 2002, 159:125-132
- 6 Grusser SM, Thalemann CN, Platz W, et al. A new approach to preventing relapse in opiate addicts: a psychometric evaluation[J]. Biol Psychol, 2005, in press
- 7 Lorenzo A, Philip G, Jose E, et al. The effect of anxiety and depression on completion/withdrawal status in patients admitted to substance abuse detoxification program[J]. J Subst Abuse Treat, 1996, 13(1):61-66
- 8 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder[M]. 4th Edition. APA Publication, 1994. 247-255
- 9 Van Ree JM. Endorphins and experimental addiction[J]. Alcohol, 1996, 13:25-30
- 10 Franken IH, Kroon LY, Wiers RW, et al. Selective cognitive processing of drug cues in heroin dependence[J]. Psychopharmacol, 2000, 14(4):395-400
- 11 Childress AR, Mozley PD, McElgin W, et al. Limbic activation during cue-induced cocaine craving[J]. Am J Psychiatry, 1999, 156:11-18
- 12 Grant S, London ED, Newin DB, et al. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93:12040-12045
- 13 Bonson KR, Contoreggi CS, Links JM, et al. Neural systems and cue-induced cocaine craving[J]. Neuropsychopharmacology, 2002, 3:376-386

- 14 Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, et al. Cue - induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli[J]. *Am J psychiatry*, 2000, 157(11):1789 - 1798
- 15 Franken IH, de Haan HA, van Der Meer CW, et al. Cue reactivity and effects of cue exposure in abstinent post treatment drug users[J]. *J Subst Abuse Treat*, 1999, 16: 81 - 85
- 16 孙敬烈, 曾 聆, 陈振华, 等. 海洛因依赖受试者行为矫正治疗的研究[J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12(2):161 - 162

收稿日期:2005 - 10 - 27

修回日期:2005 - 11 - 14

(上接第 427 页)

3 讨论

阿片类药物依赖戒断的机制非常复杂,涉及多系统多靶点的变化,目前临床无法用单一的西药来治疗,而复方中药具有多靶点和整体调节的优势。因此,中医药治疗阿片类药物成瘾成为戒毒研究的重要方向之一^[4]。复方瑞康欣由元胡、当归、川芎等中药组成,药物原料为国家食品药品监督管理局(SFDA)通过药品生产质量管理规范(GMP)认证的中药浓缩颗粒,中药成分均经指纹图谱检测,其主要成分是延胡索乙素和川芎嗪。据文献报道,中药延胡索乙素可以阻断脑内多巴胺受体,具有镇痛、镇静、催眠作用^[5]。川芎嗪被认为是一种新型的钙离子拮抗剂,可以抑制戒断反应引起的血清单胺类递质的升高^[6]。我们的研究结果显示,复方瑞康欣具有明显抑制吗啡依赖大鼠戒断症状的作用,缓解体重丢失,而延胡索乙素和川芎嗪可能是其防治阿片类依赖的天然有效成分。

研究认为,在吗啡耐受和依赖形成的过程中,单

胺类神经递质受到抑制,而在停用吗啡或纳洛酮催促戒断下,吗啡动物出现戒断综合征的同时,单胺类神经递质分泌发生剧烈的改变,NA, DA, 5-HT 及其代谢产物 5-HIAA 等显著升高^[7,8]。本研究结果也支持上述观点,即在脑中, Mor 维持组的单胺类神经递质改变最大,该组戒断症状的评分值也最高。这提示,在阿片类药物依赖所致戒断症状发生的病理生理过程中,中枢神经系统内单胺类神经递质发生了代偿适应性上调,此上调过程参与了吗啡戒断症状的发生。本文的实验研究表明,吗啡依赖大鼠自然戒断后复方瑞康欣对其治疗 5 d,在纳洛酮催瘾后,能使脑干中的 DA, 5-HT, 5-HIAA 含量降低($P < 0.05$), NA 含量轻度下降,但对脊髓的单胺类递质无影响。综合复方瑞康欣对吗啡依赖大鼠自然戒断后戒断综合征及体重方面的影响,复方瑞康欣对吗啡依赖大鼠有一定的治疗作用,其机制之一可能与下调戒断后脑干中单胺类神经递质的水平有关。

4 参考文献

- 1 盛国庆, 张晋蓉, 邢淑华, 等. 氯胺酮对吗啡依赖戒断症状的影响及其作用机理[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2002, 16(2):88 - 92
- 2 张均田, 编. 现代药理实验方法(上册)[M]. 北京:中国协和医科大学/北京医科大学联合出版社,1998. 1073 - 1081
- 3 欧玉清, 刑继强, 韩玉泽. 采用荧光法同时测定鼠脑中 4 种单胺类神经递[J]. *黑龙江医药科学*, 1998, 21(5):1 - 2
- 4 宋树立, 白晓菊, 高学敏. 中医治疗稽延性戒断的回顾与展望[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2001, 10(1):12 - 16
- 5 陈素青, 何 蕾, 崔艳英, 等. 金甲王颗粒对吗啡依赖猴和大鼠戒断症状的抑制作用[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2005, 14(1):33 - 37
- 6 高剑峰, 王晓辉, 邱学才. 川芎嗪抑制吗啡戒断大鼠的血压及血清单胺类递质升高[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2001, 10(3):179 - 181
- 7 Miao H, Qin By, Yang Y, et al. Ultrastructural changes in rat locus coeruleus induced by chronic opioids[J]. *Acta Neuropatho*, 1997, 94:109
- 8 Gerra G, Zaimovic A, Moi G, et al. Aggressive responding in abstinent heroin addicts: neuroendocrine and personality correlates[J]. *Progneuropsychopharmacol Biopsychiatry*, 2004, 28(1):129 - 139

收稿日期:2005 - 07 - 13

修回日期:2005 - 09 - 13