

参附脱毒胶囊治疗 阿片类急性戒断综合征的系统评价

李 博¹ 李 峰¹ 吴泰相^{2*}

1. 北京中医药大学基础医学院中医诊断系(北京 100029);

2. 四川大学华西医院循证医学与临床流行病学中心(成都 610041)

【摘要】 目的 评价中药参附脱毒胶囊(Shenfutuodu capsule)治疗阿片类物质依赖急性戒断综合征的疗效和安全性。方法 计算机检索 MEDLINE(1966~2005年), EMBASE(1974~2005年), Cochrane 图书馆光盘 2005 年第 1 期, 中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc), 中文生物医学期刊数据库(CMCC), VIP 中文科技期刊数据库(Web 版), 中国期刊网全文数据库(Web 版), 万方数据库, 中国医学学术会议论文数据库(CMAC)和日本《医学中央杂志》, 并辅以手工检索。对纳入研究的质量进行评价, 用 RevMan 4.2 软件进行 Meta 分析。结果 共收集到有关参附脱毒胶囊的文献 12 篇, 其中符合纳入标准的仅 3 篇, 共 293 例。3 个研究均比较了参附脱毒胶囊和可乐定治疗期间的戒断症状评分, 第 5 天时两组差异有统计学意义[WMD -3.14, 95% CI(-6.28, -0.01)]; 第 0~4 天及第 6~10 天时两组差异无统计学意义, 其 WMD(95% CI)分别为 58.45(53.88, 63.02), -1.15(-5.69, 3.40), -0.42(-4.55, 3.70), -0.77(-4.37, 2.84), -1.54(-4.78, 1.69), -1.76(-4.25, 0.74), -1.74(-3.89, 0.41), -1.24(-3.28, 0.80), -0.52(-1.96, 0.92), -0.27(-1.64, 1.11)。参附脱毒胶囊组与可乐定组第 3 天疗效差异无统计学意义, OR(95% CI)值为 1.52(0.79, 2.95)。治疗后各组 HAMA 量表评分差异无统计学意义, 其第 0 天、第 5 天和第 10 天的 HAMA 量表评分的 WMD(95% CI)分别为 -0.55(-3.74, 2.64), 0.34(-2.02, 2.70), 0.63(-0.21, 1.47)。两组头晕发生率差异有统计学意义, 其 RR(95% CI)为 0.73(0.62, 0.87)。但两组口干、思睡和视物模糊的发生率差异无统计学意义, RR(95% CI)分别为 1.11(0.95, 1.29), 0.99(0.82, 1.21)和 0.92(0.70, 1.19)。第 2 天时两组不良反应评分差异有统计学意义[WMD -1.26, 95% CI(-2.40, -0.12)]。第 1 天、第 3~10 天两组不良反应评分差异无统计学意义, 其 WMD(95% CI)分别为 -0.55(-1.48, 0.38), -0.63(-1.67, 0.42), -0.84(-1.77, 0.09), -0.29(-1.09, 0.51), 0.15(-0.52, 0.81), 0.22(-0.22, 0.67), 0.09(-0.25, 0.44), 0.03(-0.21, 0.27), -0.03(-0.33, 0.26)。结论 根据现有证据, 参附脱毒胶囊可能是一种有效的急性脱毒药物, 但尚需更多高质量研究以增加证据的强度。

【关键词】 参附脱毒胶囊/康复新/康复欣胶囊; 阿片类急性戒断综合征; 系统评价

【中图分类号】 R749.105; R971.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-2531(2005)09-0684-08

Shenfutuodu Capsule for Acute Opioid Withdrawal Syndrome: A Systematic Review

LI Bo¹, LI Feng¹, WU Tai-xiang^{2*}. 1. Traditional Chinese Diagnostics Department of School of Preclinical of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Evidence-Based Medicine and Clinical Epidemiology Centre, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective To assess the effectiveness and safety of Shenfutuodu capsule in the treatment of opioid withdrawal syndrome. **Methods** We searched *The Cochrane Library* (Issue 1, 2005), MEDLINE (1966-2005), EMBASE (1974-2005), and some Chinese databases for additional articles (CBMdisc, CMCC, VIP, CNKI) (1980-2005). The quality of included randomized controlled trials was evaluated and meta-analysis was performed.

收稿日期: 2005-06-15 修回日期: 2005-00-00

作者简介: 李博, 男(1979年-), 以中药治疗阿片类物质依赖戒断综合征为主要研究方向。

基金项目: 高等学校优秀青年教师教学科研奖励计划资助(Supported by The Teaching and Research Award Program for Outstanding Young Teachers in Higher Education Institutions of MOE P. R. C.)。

* 通讯作者(Correspondence author)

Results Our initial search identified just three studies involving 293 patients met the inclusion criteria and were of higher quality. There was a statistical difference between Shenfutuodu capsule and clonidine groups on the fifth day in withdrawal symptom score with weight mean difference (WMD) -3.14 and 95% confidence interval(CI) -6.28 to -0.01 . And no statistical difference was detected between the two groups in withdrawal symptom score on the 0th-4th day and the 6th-10th day with WMD 58.45 (95% CI 53.88 to 63.02), -1.15 (95% CI -5.69 to 3.40), -0.42 (95% CI -4.55 to 3.70), -0.77 (95% CI -4.37 to 2.84), -1.54 (95% CI -4.78 to 1.69), -1.76 (95% CI -4.25 to 0.74), -1.74 (95% CI -3.89 to 0.41), -1.24 (95% CI -3.28 to 0.80), -0.52 (95% CI -1.96 to 0.92) and -0.27 (95% CI -1.64 to 1.11) respectively. There was no statistical difference on effectiveness between the two groups on the third day with WMD 1.52 ,(95% CI 0.79 to 2.95). There was no statistical difference between the two groups in HAMA score on the first , fifth and tenth day with WMD -0.55 (95% CI -3.74 to 2.64), 0.34 (95% CI -2.02 to 2.70), 0.63 (95% CI -0.21 to 1.47) respectively. There was a statistical difference between the two groups in dizziness rate with RR 0.73 (95% CI 0.62 to 0.87). No statistical difference was detected between the two groups in dry mouth with RR 1.11 (95% CI 0.95 to 1.29), somnolence with RR 0.99 (95% CI 0.82 to 1.21), and blurred vision with RR 0.92 (95% CI 0.70 to 1.19). Statistical difference was detected between the two groups in side effect score on the second day with WMD -1.26 (95% CI -2.40 to -0.12). No statistical difference was detected between the two groups in side effect score on the first day , the third to tenth day with WMD -0.55 (95% CI -1.48 to 0.38), -0.63 (95% CI -1.67 to 0.42), -0.84 (95% CI -1.77 to 0.09), -0.29 (95% CI -1.09 to 0.51), 0.15 (95% CI -0.52 to 0.81), 0.22 (95% CI -0.22 to 0.67), 0.09 (95% CI -0.25 to 0.44), 0.03 (95% CI -0.21 to 0.27), -0.03 (95% CI -0.33 to 0.26) respectively. **Conclusions** Based on the current evidence , Shenfutuodu capsule may be an effective and safe drug or abstinence of drug addiction. More well designed randomized controlled trials are required .

【Key words】 Shenfutuodu/Kangfuxin capsule ; Opioid withdrawal syndrome ; Systematic review

近年来毒品问题在全球泛滥成灾,外源性阿片类药物(如吗啡、海洛因)滥用已成为日益严重的社会-医学问题,吸毒已成为世界性人类公害之一。

目前,西药治疗如美沙酮替代疗法、可乐定治疗法等由于有再次成瘾的可能,故近十年来采用中药复方制剂进行戒毒治疗和探索避免再次成瘾的治疗方法成为研究的热点。参附脱毒胶囊(Shenfutuodu capsule)原名康复欣胶囊、康复新,由军事医学科学院研制,并于1997年经卫生部批准立项的中药三类新药,2001年2月获得国家药监局新药证书。该药主要成分有制附子、人参、人工牛黄、芦荟等^[1,2],具有温阳益气、清心凉肝的功能,临床可用于治疗海洛因、度冷丁、二氢埃托啡、黄砒等阿片类成瘾的急性戒断症状。

临床前药理研究证实,参附脱毒胶囊能很好地控制吗啡依赖动物的戒断症状,且有镇静作用而无依赖性,对心血管系统、呼吸系统、肝肾功能无明显影响^[3]。

本系统评价的目的是评价参附脱毒胶囊治疗阿片类急性戒断综合征的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

① 研究类型为随机对照试验或半随机对照试验;② 研究对象为符合美国 DSM-IV 关于阿片类戒断症状的诊断标准^[4],有明确可靠的阿片类滥用史及纳洛酮促瘾试验或尿液阿片类定性检测(TLC)阳性者;③ 干预措施采用治疗阿片类戒断症状的中药参附脱毒胶囊,其对照药物为西药可乐定、盐酸可乐定、安慰剂或其他对症治疗的药物;④ 测量指标:纳洛酮促瘾试验或尿液阿片类定性试验(TLC);治疗后戒断症状量表分值;Hamilton 焦虑量表减分率;不良反应评分,不良反应(思睡、口干、头晕、视物模糊等)发生率。

1.2 排除标准

① 严重的心脏疾病患者;② 治疗前舒张压低于 7 kPa(52.5 mmHg)者;③ 有严重肝肾功能损害及血液疾病者,有严重消化系统疾病、严重营养不良者,妊娠及哺乳期妇女,既往有严重神经、精神疾病史者。

1.3 检索策略

1.3.1 检索词 以“物质戒断综合征(substance withdrawal syndrome/離脱症候群)、阿片相关性障碍(opioid-related disorders/オピオイド関連障害)、海洛因依赖(heroin dependence/ヘロイン依存)、吗啡依赖(morphine dependence/モルヒネ

依存)”等中、英、日文主题词分别作为主题词和自由词进行检索,并使用相关自由词、款目词进行全面检索。

1.3.2 电子检索 计算机检索 MEDLINE (1966~2005年)、EMBASE (1974~2005年)、Cochrane 图书馆 2005 年第 1 期和英国国家卫生服务部国家研究注册资料库(NHS R&D National Research Register, NRR);同时检索中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc),中文生物医学期刊数据库(CMCC),VIP 中文科技期刊数据库(Web 版),中国期刊网全文数据库(Web 版),万方数据库,中国医学学术会议论文数据库(CMAC);日本《医学中央雜誌》。

1.3.3 手工检索 《中国中西医结合杂志》、《中国药物依赖性杂志》、《中国药物滥用防治杂志》、《中华精神科杂志》、《中国中医药科技》、《中国新药与临床杂志》、《中药新药与临床药理》、《中国药理学报》、《中医杂志》、《北京中医药大学学报》、《广州中医药大学学报》和《上海中医杂志》等,所有杂志均检索从创刊至 2005 年 6 月。对文献作者进行电话询问、Email 联系或当面请教。

1.3.4 其他检索 与本领域的专家、有关作者和生产厂家联系;追查相关的会议文献;联系通讯作者和药厂;收集未发表的文献,检索会议论文集《药物依赖论文集》、《戒毒论文集》和中医药戒毒论文,获取用上述电子检索策略未发现的信息。

用 Google 等搜索引擎在互联网上查找相关文献;追查已纳入文献的参考文献。

1.4 研究质量评价

1.4.1 资料提取 首先阅读文章题目和相关文献摘要,如为随机对照试验则阅读全文,将符合纳入标准的文献进行分类提取。评价者之间使用 Kappa 值计算评价一致性,无不同意见。

1.4.2 研究方法的质量评价 按照 Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.3^[5]随机对照试验的 4 条质量评价标准进行评价:① 随机方法是否正确;② 是否做到分配隐藏、方法是否正确;③ 是否采用盲法;④ 有无失访或退出。如果所有 4 条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小;如果其中任何一条或多条质量评价标准仅为部分满足,则该研究存在中度偏倚的可能性;如果其中任何一条或多条质量评价标准

完全不满足,则该研究存在高度偏倚的可能性。另外,评价各研究患者依从性以判断实施偏倚,对研究的基线相似性进行分析以辅助评价选择性偏倚。

1.4.3 资料分析 本系统评价纳入的计量资料(连续性资料)采用加权均数差(WMD)和 95% CI 为疗效分析统计量,纳入的计数资料(二分类变量)采用 OR 或 RR 值和 95% CI 为疗效分析统计量;根据可能出现异质性的因素进行亚组分析,这些因素为:测量指标的不同、用药时间的不同;当亚组内各研究之间纳入资料有足够相似性时($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$)采用固定效应模型进行合并分析;如亚组内各研究具有临床同质性,但出现统计学异质性,则用随机效应模型进行合并分析;对同类研究的各亚组进行汇总 Meta 分析,如纳入研究各亚组之间存在异质性,用随机效应模型计算总结果的 WMD 值,否则用固定效应模型;异质性源于低质量研究时,则进行敏感性分析。如果亚组内仅有一个研究,则该研究的疗效分析仍采用与 Meta 分析相同的统计量,进行 ITT 分析。所有统计分析均采用 Rev-Man 4.2.7 软件。

2 结果

2.1 研究的一般情况

2.1.1 文献资料 共检出可能相关文献 12 篇,其中 5 篇与本研究的目不同被排除,所余 7 篇文献中有 1 篇为参附脱毒与它药联合应用,无其他类似文献,故不进入 Meta 分析。最终有 3 个研究^[6~8]符合纳入标准。1 个研究^[9]试验组(203 例)和对照组(90 例)的病例数分别等于其中 1 个研究^[6]和另 2 个研究^[7,8]随机入组病例之和,且根据作者情况,作者单位,再经和有关作者当面核实,可认定其中 1 个研究^[9]为另外 3 个研究^[6~8]的总报告。但 1 个研究^[9]未考虑脱失情况,故被排除;1 个研究^[1]的病例综合了另两个研究^[9,10],经多方核实被排除;1 个研究^[11]研究的是参附脱毒胶囊作为干预措施治疗稽延戒断综合征,与本文急性戒断综合征目的不同而被排除。我们通过电话、Email 及当面访谈,对部分作者就研究设计和实施过程等进行了详细的询问。

2.1.2 纳入研究的设计 所纳入的 3 个研究均为随机对照试验,试验期从 30 天到 40 天,研究地点分别在中国的湖南、四川及云南。

2.1.3 观察对象 李静等^[7]所纳入的患者总数为92例,本系统评价只纳入其中采用参附脱毒胶囊和可乐定两个组中的63例。3个研究的各病例均为符合美国DSM-IV关于阿片类依赖及断药后戒断综合征的诊断标准。

2.1.4 干预措施 全部病例均采用中药参附脱毒胶囊与西药可乐定对照,李静等^[7]的研究只纳入参附脱毒胶囊与可乐定比较的资料;3个研究的观察期均为10天。

2.1.5 纳入研究的基本情况及测量指标 3个研究都报告了受试者的一般情况,包括年龄、累计吸毒时间、日均吸毒量和末次吸毒量等,具有基线可比性。3个研究都报告了治疗后戒断症状量表分值根据减分率得出的临床有效率,Hamilton焦虑量表评分变化,不良反应评定量表分值,不良反应发生率以及在治疗后纳洛酮促瘾试验或吗啡尿检阴性。不良反应有思睡、口干、头晕、视物模糊等。

2.2 纳入研究的方法学质量

2.2.1 一般情况 3个纳入研究均为随机双盲对照试验,纳入病例采用区组随机法。干预措施均为参附脱毒胶囊与可乐定比较。结果测量指标均为治疗后第3天快速有效控制戒断症状,吗啡尿检阴性,戒断症状评定量表评分及不良反应评定量表,其中有两个研究^[6,8]还用到了HAMA量表,两个研究^[6,7]用到了戒断症状评定量表评分第3天减分率即有效率。

第1个研究^[4]共纳入观察对象120例,脱落5例,参附脱毒组90例,脱落4例,可乐定组30例,脱落1例;第2个研究^[7]共纳入63例,参附脱毒组33例,可乐定组30例;第3个研究^[8]共纳入110例,脱落4例,参附脱毒组80例,脱落2例,可乐定组30例,脱落2例。

2.2.2 质量评价 ① 随机方法:经文章描述、电话、电子邮件及当面询问得知,3个研究均使用随机数字表;② 所有纳入研究均提到分配隐藏,盲底由中国人民解放军军事医学科学院附属医院保存,至试验结束数据锁定后始揭盲;③ 3个研究均提到使用双盲;④ 失访、丢失、退出:3个研究均报告了脱落情况,有2个研究确有病例脱落,但均未进一步作意向性分析,1个研究^[8]报告的数据分析仍为未脱落前人数,经电话核实,试验组应纳入80例,脱落2例,对照组应纳入30

例,脱落2例。本研究纳入时对数据进行了修正;⑤ 依从性分析:所有文章均未提到保证依从性的具体措施;⑥ 基线相似性:各研究均进行了基线状况的比较,均报告试验组和对照组的基线有良好的相似性。

2.3 治疗过程中戒断症状量表分值

Meta分析结果见图1。比较11天治疗期间的两组戒断症状评分,随着治疗的进展,总分逐渐下降,前3天下降最为明显。除第5天外,其余各天参附脱毒组较可乐定组下降差异无统计学意义,说明在急性脱毒方面,参附脱毒组的疗效基本与可乐定组相当。

2.4 治疗第3天有效率比较

Meta分析均采用ITT分析。结果见图2。比较治疗第3天的两组戒断有效率,张锐敏等^[8]未作有效率比较,故纳入另两个研究^[6,7],1个研究^[6]出现脱落,结果显示参附脱毒胶囊与可乐定比较,第3天的有效率差异无统计学意义。

2.5 HAMA量表逐日评分分析

3个研究中只有张锐敏等^[8]进行了HAMA评分研究,故未进行Meta分析。如图3所示,治疗前各组HAMA量表评分较高,治疗后各组的评分呈快速下降趋势。该研究列出了治疗第0天(d0)、第5天(d5)、第10天(d10)的分值对比,参附脱毒胶囊组与可乐定组比较差异无统计学意义,说明两者在控制焦虑症状方面功效相当。

2.6 不良反应发生率分析

3个研究都对十多种不良反应的发生进行了研究,其中张锐敏^[8]等记录了原始不良反应发生人数,其余两研究^[6,7]记录了发生率。根据文中记载恢复数据,对原文记载发生率均较高的口干、思睡、头晕、视物模糊的发生率进行Meta分析,结果(图4)显示,两组头晕症状的发生率差异有统计学意义,其它3项两组差异则无统计学意义。这说明参附脱毒胶囊的不良反应总体与可乐定大致相当,但头晕的发生率低于可乐定。

2.7 不良反应逐日评定分析

有两个研究^[7,8]对治疗过程中的不良反应评分进行了记录。Meta分析如图5,不良反应量表评定,d2天有统计学意义,其评分试验组低于对照组,其余各天评分均无统计学意义,因此,可认为参附脱毒胶囊的不良反应与可乐定相当,略低于可乐定。

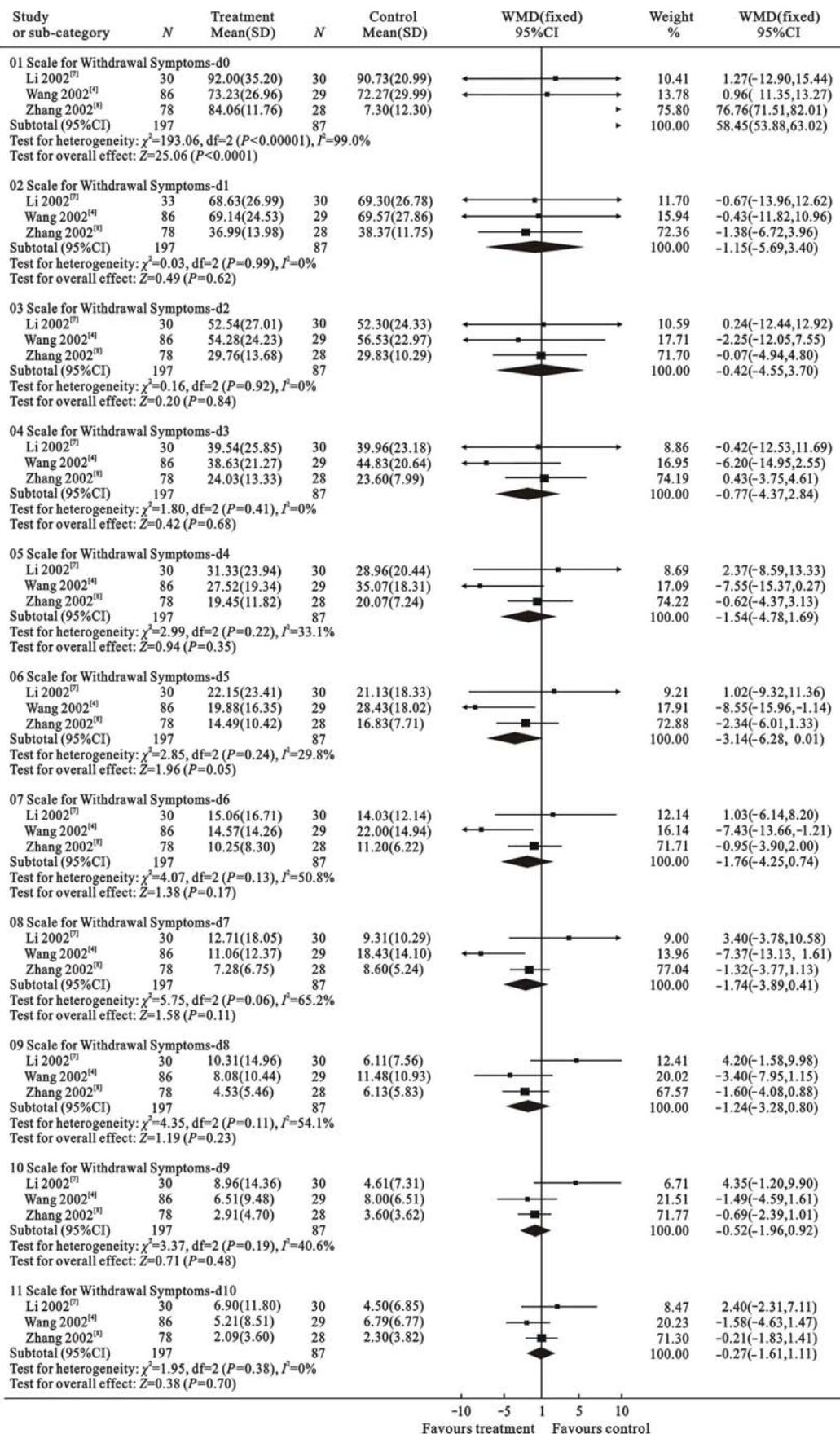


图1 参附脱毒胶囊与可乐定治疗阿片类急性戒断综合征戒断症状量表分值 Meta 分析结果

Fig1 Meta-analysis for Shenfutuodu capsule vs. clonidine in the treatment of acute opioid withdrawal syndrome score

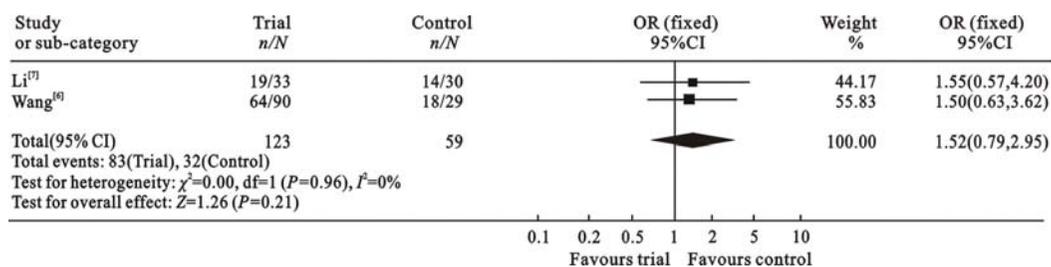


图 2 参附脱毒胶囊与可乐定治疗阿片类急性戒断综合征第 3 天有效率比较

Fig 2 The effective power of Shenfutuodu capsule vs. clonidine in the treatment of acute opioid withdrawal syndrome on the third day

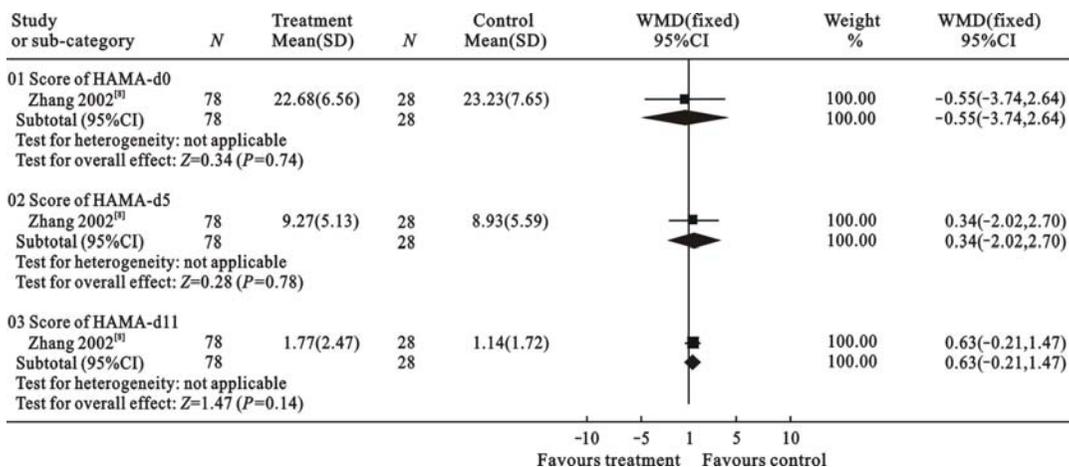


图 3 参附脱毒胶囊与可乐定治疗阿片类急性戒断综合征 HAMA 评分比较分析结果

Fig 3 HAMA of Shenfutuodu capsule vs. clonidine in the treatment of acute opioid withdrawal syndrome

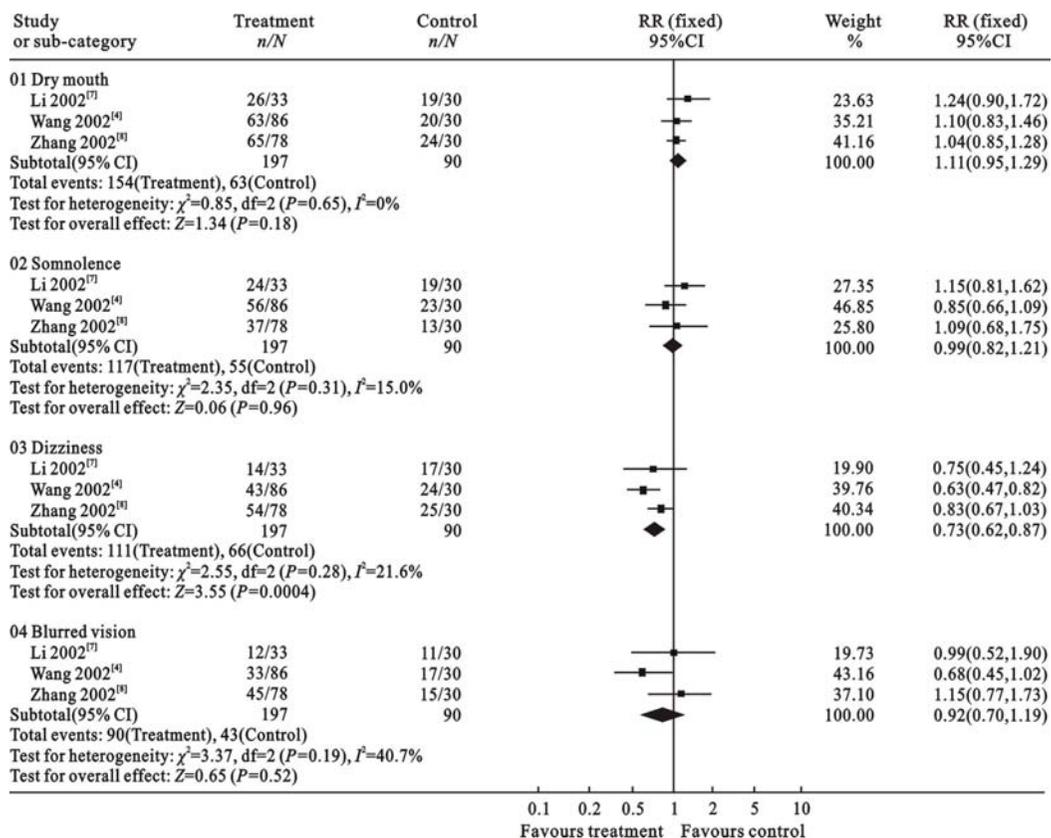


图 4 参附脱毒胶囊与可乐定治疗阿片类急性戒断综合征不良反应发生率比较

Fig 4 The incidence rate of adverse effect of Shenfutuodu capsule vs. clonidine in the treatment of acute opioid withdrawal syndrome

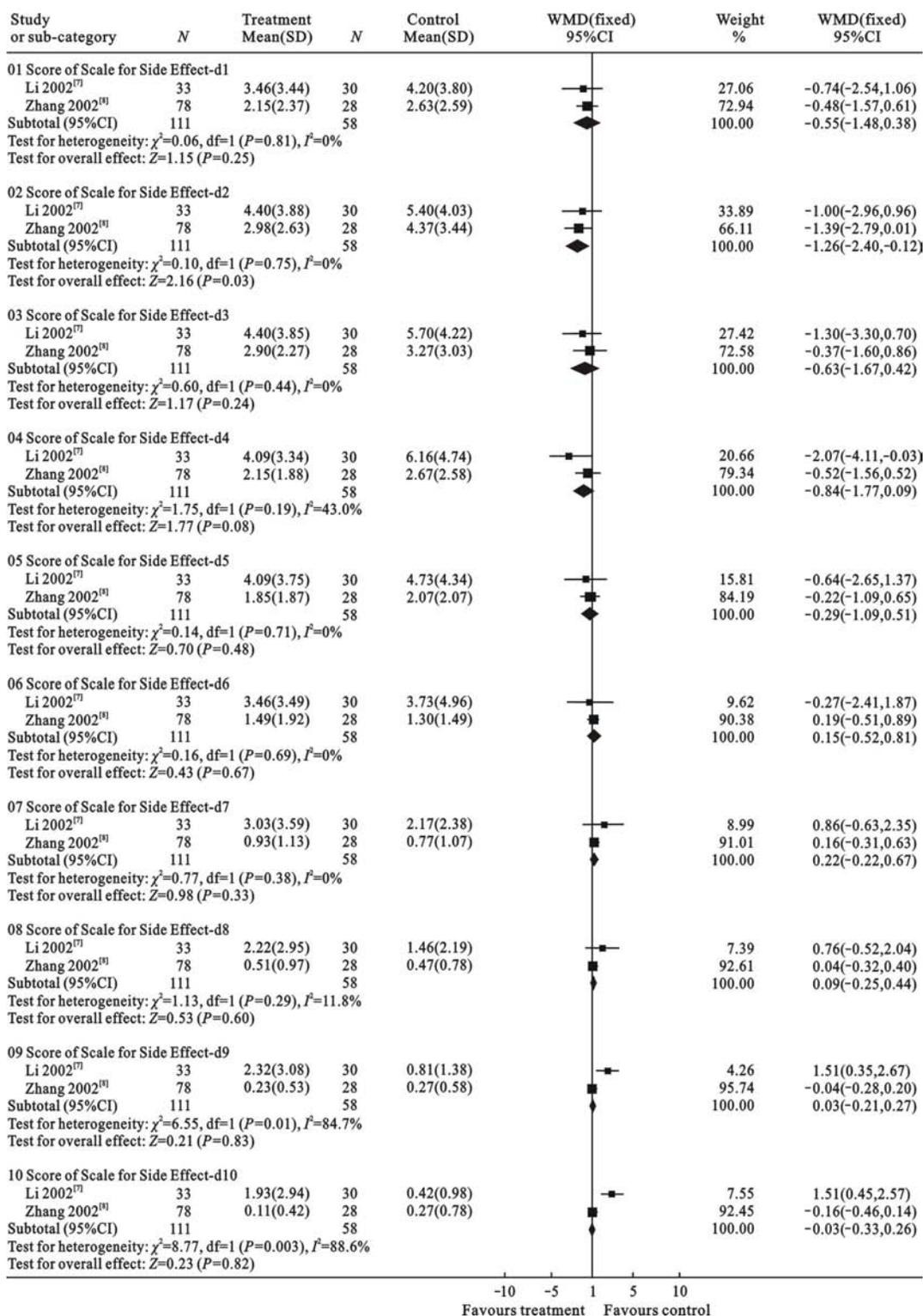


图5 参附脱毒胶囊与可乐定治疗阿片类急性戒断综合征不良反应评分比较的 Meta 分析结果

Fig 5 Meta-analysis for the score of adverse effect of Shenfutuodu capsule vs. clonidine in the treatment of acute opioid withdrawal syndrome

3 讨论

近十年来,采用中药复方制剂进行戒毒治疗已取得一定成效,但缺乏此方面的系统评价。根据目前国内统一的戒毒药物疗效判断标准^[12],我们采用了几个

常用疗效评价指标进行 Meta 分析。由于急性戒断症状在戒毒后 6~8 h 开始出现,72 h 内达到高峰,7~10 天逐渐消失,故前 3 天是治疗戒断症状的关键。

本系统评价结果显示,中药参附脱毒胶囊能减轻急性戒断症状,效果与可乐定相当。参附脱毒胶囊组

与可乐定组的 HAMA 评分差异也无统计学意义,说明因戒断引起的焦虑症状较少。治疗后第 2 天,两组不良反应评分差异无统计学意义,说明两者的不良反应相当。参附脱毒胶囊组的头晕发生率低于可乐定组,其余 3 项常见不良反应发生率两组差异无统计学意义,说明参附脱毒胶囊的不良反应该略低于可乐定。

本系统评价纳入的文献经严格评价,属于较高质量的临床试验研究,3 个研究的随机、分配隐藏和盲法均使用充分,故发生选择性偏倚、实施偏倚和测量性偏倚的可能性较小。

本评价纳入的研究存在以下局限性:①有的研究未采用统一的计量单位;②脱失情况未能进一步详细记录,计算结果略有出入;③各纳入研究样本量较小,3 个研究实际纳入 284 例。④纳入研究采用阳性药物对照,存在主观影响观察结果,导致两种药物结果相似的可能性。

综上所述,我们认为单独使用中药参附脱毒胶囊能有效减轻急性戒断症状,与传统西药治疗同样有效,且未发现明显的副作用,不良反应方面与可乐定相当且略好于西药。由于所纳入研究存在偏倚的可能性较小,质量较高,

鉴于纳入研究数量尚少,样本含量也较小,可能存在检验效能较低的问题,我们将关注其应用和研究情况,期待在将来用最新的研究结果更新我们的上述结果和结论。今后的临床随机对照研究应加大样本量,采用更为严格的随机方法、安慰剂对照、分配隐藏和盲法,制定并采用统一的疗效判定标准,采用统一的计量单位,阴性结果的研究也应进行总结发表。

* * *

四川大学华西医院心理卫生研究所李静老师,Chuang Liu, M. D., Ph. D. Penn State College of Medicine, 中国药物依赖性杂志社安老师热情解答了我们的咨询和提供必要的资料,在此一并表示诚挚的谢意。

参 考 文 献

- Xu FZ, He Y. Clinical Observation on 321 cases of Opioid Dependence Treated with Sheng-fu Tuo-du Capsule[J]. *Journal of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*, 2001; 24(3): 14 - 15.
徐凤洲,何勇. 参附脱毒胶囊治疗阿片类戒断症状的临床观察附: 321 例临床报告[J]. *成都中医药大学学报*, 2001; 24(3): 14 ~ 15.
- Liu QW, Yin H, Luo Y. Antimorphpro capsule combined with buprenorphine hydrochloride sublingual tablets for the treatment of heroin dependence[J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2004; 13(2): 121 - 123.
刘期文,尹华,罗彦. 参附脱毒胶囊联合丁丙诺啡舌下片治疗海洛因依赖的临床疗效观察[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2004; 13(2):

- 121 ~ 123.
- Ren YH, Pan LS, Ning YQ. Assessment for effects Kangfuxin capsule for zoogenic detoxification pharmacodynamics[J]. *Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment*, 2000; (4): 40 - 44.
任燕华,潘励山,宁亚清. 康复新胶囊对动物的脱毒药效学评价[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2000; (4): 40 ~ 44.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders[M]. 4th edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994. p. 108 - 109.
- Aldeson P, Green S, Higgins J PT editors. Cochrane Reviews Handbook 4. 2. 3 [Updated December 2004] [M/CD]. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
- Wang XP, Liu TQ, Hao W. Efficacy comparison of Shenfutuodu capsule and Clonidine on treatment of heroin dependence[J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2002; 11(2): 120 - 124.
王小平,刘铁桥,郝伟. 参附脱毒胶囊治疗海洛因依赖者戒断症状对照研究[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2002; 11(2): 120 ~ 124.
- Li J, Kang L, Zhang SS, Li GH, Chen YM, Li KM, Sun XL, Huang MS. Double blind and randomized clinical trail on the effect of Shenfutuodu capsule compare with Clonidine on withdrawal syndrome of heroin addict[J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2002; 11(2): 125 - 128.
李静,康林,张树森,李国海,陈颖梅,李昆玫,孙学礼,黄明生. 参附脱毒胶囊与可乐定控制海洛因依赖戒断症状的随机双盲对照研究[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2002; 11(2): 125 ~ 128.
- Zhang RM, Li JX, Sun XH, Zheng L, Yang LP, Zhang J, Li JH, Ma KJ, Yuan XB, Wan WP. A double blind clinical trail of Shenfutuodu capsule in the treatment of heroin withdrawal syndrome[J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2002; 11(3): 197 - 201.
张锐敏,李吉祥,孙新会,郑玲,杨丽萍,张杰,李建华,马克坚,袁小波,王文鹏. 参附脱毒胶囊 II 期临床 110 例双盲评估研究[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2002; 11(3): 197 ~ 201.
- Huang MS, Li J, Hao W, Li JH, Wang XP, Zhang RM, Li JX, Liu TQ, Kang L, Li GH, Sun XL. Multiple centered double blind clinical trail of the effect of Shenfutuodu capsule compare with Clonidine on withdrawal syndrome of heroin addict[J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2002; 11(3): 193 - 196.
黄明生,李静,郝伟,李建华,王小平,张锐敏,李吉祥,刘铁桥,康林,李国海,孙学礼. 参附脱毒胶囊控制海洛因戒断症状的多中心临床研究[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2002; 11(3): 193 ~ 196.
- Kang L, Li J, Huang MS. Random double blind test study of detoxicated effect of Kangfuxin, Fukangpian & clonidine hydrochloride on opiate withdrawal symptoms[J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2002; 6(23): 3586 - 3587.
康林,李静,黄明生. 中药康复新、福康片和可乐定对阿片类戒断症状的双盲对照研究[J]. *中国临床康复*, 2002; 6(23): 3586 ~ 3587.
- A Controlled Study on Clinical Efficacy of Chinese Herbal Compounds, Anjunning and Kangfuxin on Alleviating Opioid Protracted Abstinent Symptoms[J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2004; 12(1): 38 - 40.
谌红献,郝伟,刘铁桥,张瑞岭,苏中华,刘克菊. 安君宁、康复欣对阿片类稽延性戒断症状临床疗效的对照研究[J]. *中国临床心理学杂志*, 2004; 12(1): 38 ~ 40.
- Bureau of drug policy & administration of Ministry of Health the People's Republic of China. guidance of anti-opioid withdrawal symptom clinical trial[M]. Beijing: Bureau of drug policy & administration of Ministry of Health the People's Republic of China, 1994.
中华人民共和国卫生部药政管理局,编. 抗阿片类戒断症状药物临床试验指导原则[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部药政管理局, 1994.