

福康片治疗阿片类戒断症状的疗效及安全性评价

王雪¹ 李素霞¹ 祝三平² 李进¹ 况伟宏¹ 吴泰相^{3*}

1. 四川大学华西医院精神科(成都 610041); 2. 成都云克药业有限公司;

3. 四川大学华西医院临床流行病学教研室 中国循证医学中心

【摘要】 目的 系统评价中药福康片(Fukangpian)治疗阿片类戒断症状的疗效和安全性。方法 计算机检索 Medline(1966~2004年)、EMBASE(1974~2004年)、Cochrane Library 2004年的 Cochrane Controlled Trials Register、Current Controlled Trials 和 The National Research Register 数据库。同时检索中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库、中文学术期刊全文数据库和中国生物医学期刊文献数据库(1980~2004年)并辅以手工检索。对纳入研究的质量进行评价,用 RevMan 4.2.7 软件进行 Meta 分析。结果 共收集到有关福康片的文献 31 篇,其中符合纳入标准的仅 2 篇,403 例。2 个研究比较了福康片组、可乐定组治疗期间的戒断症状总分,随着治疗的进展,总分逐渐下降,前 3 天下降最为明显,福康片组较可乐定组下降更为明显,其差异有统计学意义,第 1、2、3、4 天的 95% CI 分别为(3.48, 13.14)、(4.79, 15.10)、(3.01, 10.59)和(5.47, 12.52);治疗前各组 HAMA 量表评分较高,治疗后各组 HAMA 量表评分快速下降。22 个研究比较了福康片组、安慰剂组治疗期间的戒断症状总分,随着治疗的进展,总分逐渐下降,前 3 天下降最为明显,福康片组较安慰剂组下降更为明显,其差异有统计学意义,第 4 天下降无统计学意义。第 1、2、3 天的 95% CI 分别为(5.50, 29.30)、(17.70, 40.33)、(12.49, 35.91),第 4 天 WMD 4.10, 95% CI (-8.36, 16.56);结论 根据现有证据,福康片是一种有效的戒毒药物,但尚需更多高质量研究以增加证据的强度。

【关键词】 福康片 阿片类戒断症状 系统评价

【中图分类号】 R-05 R749.105

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-2531(2004)08-0545-05

Systematic Review of Effectiveness and Safety of Fukangpian in the Treatment of Opiate Withdrawal Symptoms

WANG Xue¹, LI Su-Xia¹, ZHU San-ping², LI Jin¹, KUANG Wei-hong¹, WU Tai-xiang^{3*}. 1. Department of Mental Health, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Chengdu Yunke Pharm. Co.; 3. Department of Clinical Epidemiology & Chinese Evidence-Based Medicine Centre, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

【Abstract】 Objective To assess the effectiveness and safety of fukangpian in the treatment of opiate withdrawal symptoms. **Methods** We performed an electronic search for Cochrane Library (2004 version of Cochrane Controlled Trials Register), Medline (1966-2004), EMBASE (1974-2004), and handsearched some Chinese journals for additional articles (such as CBM disc, VIP, CNKI, CMCC) (1980-2004). The quality of included randomized controlled trials was evaluated and meta-analysis was performed. **Results** We collected 31 studies about fukangpian, of which two studies involving 403 patients met the inclusion criteria. These two studies were of poor quality. Compared with clonidine, fukangpian showed a greater decrease than Clonidine group in the withdrawal symptom score for day 1 to day 4 (WMD of 9 points at day 4, 95% CI 5.47 to 12.52). Compared with placebo, the two studies for change in the withdrawal symptom score, fukangpian showed a greater decrease at day 1 to 3, but not at day 4 (WMD of 4.10 points at day 4, 95% CI -8.36 to 16.56; 1 study). **Conclusions** Based on the current evidence fukangpian is an effective and safe drug for abstinence of drug addiction. More high quality randomized controlled trials are required to promote the strength of evidence.

【Key words】 Fukangpian; Opiate withdrawal symptoms; Systematic review

收稿日期 2004-06-18 修回日期 2004-07-23

作者简介:王雪,女(1973年-),以精神药理学为研究方向。

* 通讯作者(Correspondence author)

阿片类依赖 (opium dependence) 严重危害人们的健康, 并对社会构成严重的危害, 因而阿片类依赖的戒毒治疗 (即治疗戒断症状) 成为目前全世界关注的热点。由于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。

福康片 (Fukangpian) 是甘肃民族科技研究院开发的中药复方片剂, 用于治疗阿片类的戒断症状, 属国家中药新药保密品种。该制剂由乌头、洋金花等中药成分组成, 不含阿片类药物^[1]。近十年来的动物实验和临床试验均证实其可显著抑制或减轻吗啡的戒断症状, 不具有吗啡样作用, 且副作用小, 毒性较低^[2]。本研究对福康片治疗阿片类戒断症状进行系统评价, 以了解是否真正有效和安全。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

① 研究类型为随机对照试验和半随机对照试验; ② 观察对象为符合美国 DSM-III-R^[3] 关于阿片类依赖及断药后戒断综合征诊断标准的受试者, 有明确可靠的阿片类滥用史及纳洛酮促瘾试验或吗啡尿检阳性; ③ 干预措施采用治疗阿片类戒断症状的中药福康片制剂, 其对照药物为西药可乐定, 安慰剂或其他对症治疗的药物; ④ 测定指标: 纳洛酮促瘾试验或吗啡尿检阴性, 治疗后戒断症状量表分值; Hamilton 焦虑量表减分率; 不良反应 (思睡、口干、头晕、眼花、恶心呕吐等); 再次成瘾率。

1.2 排除标准

① 有严重肝肾和心脏疾病的患者; ② 有严重精神疾病的患者; ③ 严重营养不良者。

1.3 检索策略

以“中药戒毒、中药脱毒、福康片、fukangpian、戒毒、脱毒”为检索词, 计算机检索 Medline (1966 ~ 2004)、EMbase (1974 ~ 2004)、Cochrane Library 2004 年的 Cochrane Controlled Trials Register、Current Controlled Trials 和 The National Research Register。同时检索中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库、中文学期刊全文数据库、中国生物医学学期刊文献数据库 (1980 ~ 2004)。并手工检索《中国中西医结合杂志》、《中

国药物依赖性杂志》、《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》、《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 2004 年 3 月。有必要时对研究文献的作者进行询问。

1.4 研究质量评价

1.4.1 资料提取 首先阅读文章题目, 进而阅读相关文献摘要, 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评价。评价者之间使用 Kappa 值计算评价一致性, 不同意见经讨论解决^[4]。

1.4.2 研究方法的质量评价 按照 Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.2^[5] 随机对照试验的四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。如果所有四条质量评价标准均完全满足, 则该研究存在偏倚的可能性为最小; 如果其中任何一条或多条质量评价标准仅为部分满足, 则该研究存在中度相应偏倚的可能性; 如果其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足, 则该研究存在高度相应偏倚的可能性。另外, 还评价各研究的患者依从性以判断实施偏倚, 和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 本系统评价纳入研究的测量指标均为计量资料, 故采用加权均数差 (WMD) 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: 干预方案的不同、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 ($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$), 则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。所有统计分析均采用 RevMan 4.2.7 软件。

2 结果

2.1 研究的一般情况

2.1.1 文献资料 电子检索和手工检索共检出相关文献 18 篇,其中 14 篇与本研究的目不同被排除,所余 4 篇文献中有 1 篇为非随机对照试验、1 篇为多中心研究的 1 个分中心报告故被排除,最终有 2 个研究^[2,6]符合纳入标准。我们通过电话对部分作者进行了详细的询问,询问涉及研究设计、研究的实施过程等。

2.1.2 纳入研究的设计 所纳入的 2 个研究^[2,6]均为随机对照试验,试验期从 30 d 到 40 d,所有研究的地点均在中国。

2.1.3 纳入研究的观察对象 康林等^[6]所纳入的病例总数为 120 例,本系统评价只纳入其中采用福康片、可乐定和安慰剂的三个组中的 87 例。郭松等^[2]纳入的病例总数为 316 例。本系统评价共纳入观察对象 403 例,各病例均为符合美国

DSM-III-R 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 郭松等^[2]采用中药福康片与西药可乐定对照,康林等^[6]研究只纳入福康片与可乐定和安慰剂比较的资料,2 个研究的观察期分别为 30 d 和 40 d。

2.1.5 纳入研究的基本情况及测量指标 结果见附表。2 个研究都报告了在治疗后戒断症状量表分值、Hamilton 焦虑量表(HAMA)减分率的变化,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、眼花和恶心呕吐等。

2.2 纳入研究的方法学质量

各纳入研究的质量不等,质量分析见附表。

①随机方法:经电话询问得知,康林等^[6]的随机

附表 各纳入研究的基本情况
Table Baseline of each study

研究 Study	方法 Methods	观察对象 Participants	干预措施 Interventions	结果测量指标 Outcome measures
康林 Kang L ^[6]	随机方法 简单随机法 盲法 双盲 Randomisation procedure : simple random. Blinding : double-blind.	共 87 例。福康片组 28 例,可乐定组 30 例及安慰剂组 29 例 Number enrolled : 87 patients. 28 in Fukangpian group , 30 in Clonidine group , 29 in placebo group.	福康片 vs 可乐定 安慰剂 Fukangpian vs Clonidine Placebo	纳洛酮促瘾试验或吗啡尿检阴性 戒断症状量表 HAMA 量表 TLC test withdrawal symptoms scale HAMA Scale
郭松 Guo S ^[2]	随机方法 按入院顺序 随机 盲法 未提及 Randomisation procedure : quasi-random. Blinding :No	共 316 例。福康片组 212 例,可乐定组 104 例。平均年龄 26.35 ± 4.47 岁 Number enrolled : 316 patients. 212 in Fukangpian group , 104 in Clonidine group. Mean age : 26.35 ± 4.47 yrs	福康片 vs 可乐定 Fukangpian vs Clonidine	纳洛酮促瘾试验或吗啡尿检阴性 戒断症状量表 HAMA 量表 TLC test withdrawal symptoms scale HAMA Scale

方法为查随机数字表,郭松等^[2]采用“入院顺序随机”,其随机方法不恰当;②所有纳入研究均未提到分配隐藏;③盲法:康林等^[6]提到采用双盲,郭松等^[2]采用单盲法;④失访、丢失、退出:2 篇文章均未对失访或退出进行说明;⑤依从性分析:所有文章均未提到采取具体措施保证依从性;⑥基线的相似性:各研究均进行了基线状况的比较,均报告试验组和对照组之间的基线有良好的相似性。

2.3 治疗后戒断症状量表分值

Meta 分析结果见图 1。比较治疗期间两组戒断症状总分,随着治疗的进展,总分逐渐下降,前 3 天下降最为明显,福康片组较可乐定组下降更为明显,说明福康片组的疗效优于可乐定组。

比较治疗期间福康片和安慰剂两组戒断症状

减分值(戒断症状减分值的变化见图 2),随着治疗的进展,总分逐渐下降,前 3 天下降最为明显,福康片组较安慰剂组下降更为明显,说明福康片组的疗效优于安慰剂组。

2.4 HAMA 量表减分率分析

因康林等^[6]未列出具体的减分变化,故未进行 Meta 分析。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。郭松等^[2]列出了治疗 5 d、10 d 的分值对比,福康片组均低于可乐定组,说明因戒断症状引起的焦虑症状较少。

2.5 不良反应

郭松等^[2]中福康片组常见不良反应有头晕、恶心、呕吐、心慌、口干、眼花、意识障碍和全身无力;可乐定组常见不良反应有头晕、晕倒、恶心、呕

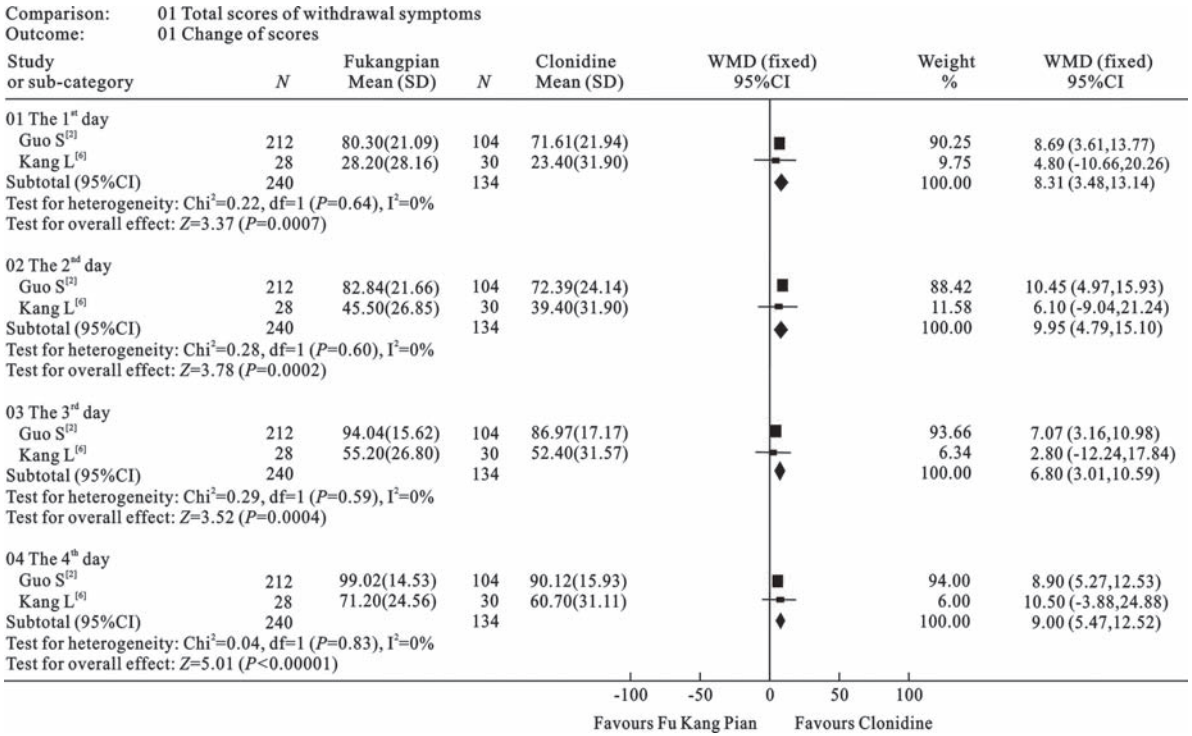


图 1 福康片与可乐定治疗阿片类戒断症状量表分值 Meta 分析结果
Fig 1 Fukangpian vs Clonidine in the treatment of Opiate withdrawal symptoms score

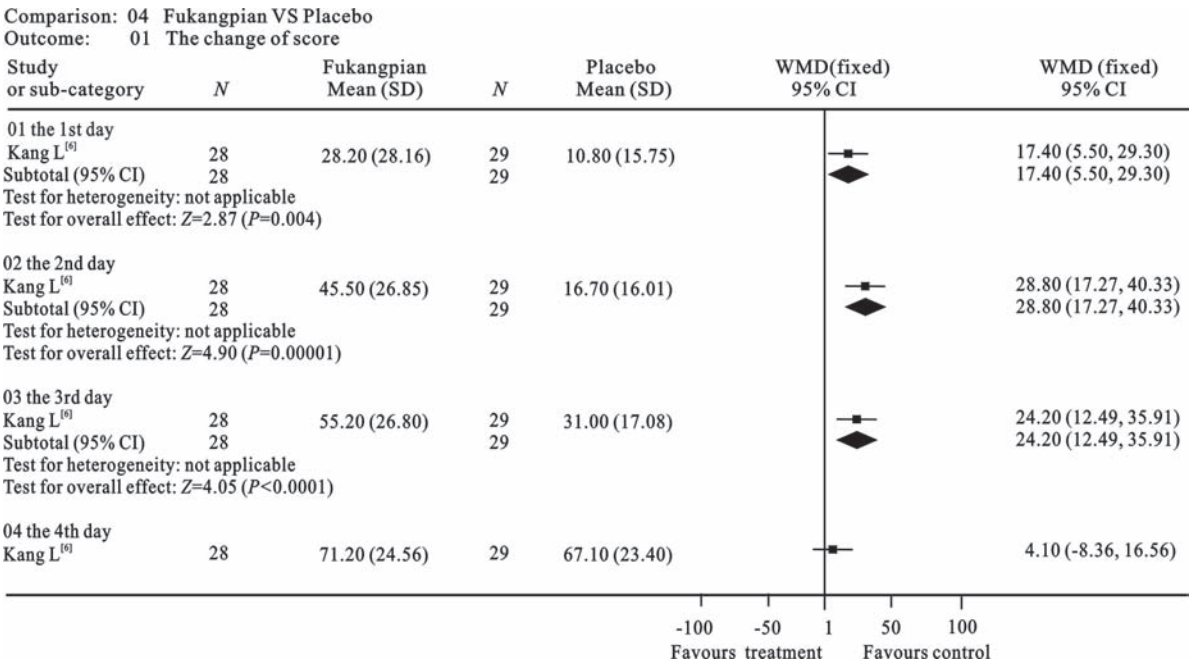


图 2 福康片与安慰剂治疗阿片类戒断症状量表分值 Meta 分析结果
Fig 2 Fukangpian vs placebo in the treatment of Opiate withdrawal symptoms score

吐、多汗、心慌、口干、眼花、全身无力。心电图检查：福康片组 177 例中有 4 例出现异常，可乐定组 47 例中有 1 例出现异常。GPT 检查：福康片组 122 例中有 1 例出现异常，可乐定组 44 例中有 2

例出现异常。康林等^[6]中福康片组主要有思睡 (57.14%)、口干(53.57%)、头晕(28.57%)、萎靡(28.57%)、严重的晕厥 1 例(3.5%)、谵妄 3 例(10.4%)；可乐定组主要有口干(63.33%)、思睡

(63.33%)、头晕 (56.37%)、步态不稳 (53.33%)、萎靡 (40%)、严重晕厥 6 例 (20%)、谵妄 1 例 (3.33%)。各不良反应的程度均为轻、中度, 未经处理自行消失。

3 讨论

阿片类依赖的戒毒治疗是目前全世界禁毒工作最关注的热点。近十年采用中药复方制剂进行戒毒治疗, 已有一定的成效, 但尚无此方面的系统评价。根据目前国内统一的戒毒药物疗效判断标准, 我们采用了几个常用测量指标进行 Meta 分析。由于戒断症状在戒毒后 6~8 h 开始出现, 72 h 内达到高峰, 7~10 d 逐渐消失, 故前 3 d 是治疗戒断症状的关键。本系统评价结果显示: 中药福康片能有效减轻戒断症状, 如流涕、失眠、骨肌肉痛和腹痛腹泻症状等, 在前 3 d 戒断症状的评分下降快, 较可乐定和安慰剂更为有效。此外, 福康片组的 HAMA 评分较可乐定组为低, 说明因戒断引起的焦虑症状较少。

本评价纳入研究的存在以下局限性: ① 所有纳入研究均普遍存在选择性偏倚、实施偏倚和测量性偏倚的高度可能性; ② 有的研究未采用统一的计量单位; ③ 各纳入研究样本量太小, 2 个研究仅纳入 274 例。

总体而言, 由于所纳入研究质量不高, 样本含量较小, 所纳入的研究仅为中文文献, 未发现其他国家和其他语种的研究, 各治疗方案和各测量指标中所纳入研究的数量太少, 因此, 本系统评价所获得的证据强度不高。未收集到阴性结果即中药治疗较西药差的研究文献, 由此可能造成发表性偏倚。

截至目前为止, 尚未发现高质量的中药治疗阿片类戒断症状的临床研究。今后的对照研究应为大样本量, 采用正确的随机方法、分配隐藏、双盲的研究设计, 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。

通过对本系统评价所纳入研究的分析, 我们认为, 单独使用中药福康片能有效减轻戒断症状, 与传统西药治疗同样有效, 且未发现明显的副作用。由于纳入研究太少, 且所纳入研究存在选择性偏倚、实施性偏倚和测量性偏倚的

高度可能性, 因此, 还不能根据目前的研究对福康片治疗阿片类戒断症状的疗效得出肯定结论, 尚需更多的高质量研究予以支持。

参 考 文 献

- [1] Wang YD, Wang X. A study on efficacy of Fukangpian in the treatment of opiate withdrawal symptoms[J]. *Zhejiang Journal of Integrated Traditional with Western Medicine*, 2001; 11(4): 204-206
王有德, 王欣. 福康片对阿片类戒断症状疗效的研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2001; 11(4): 204~206
- [2] Guo S, Jiang ZN, Wang YD, Hu GC, Wu YM, Huang MS. A comparative study of Chinese herbal medicine Fukangpian with clonidine hydrochloride on opiate withdrawal symptoms[J]. *Chinese Bulletin of Drug Dependence*, 1995; 4(4): 210-216
郭松, 姜佐宁, 王有德, 胡光才, 吴艳梅, 黄明生. 中药福康片与盐酸可乐定治疗阿片类戒断症状的临床对照研究[J]. *中国药物依赖性通报*, 1995; 4(4): 210~216
- [3] American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of mental Disorder*[M]. 3rd ed. (revised). Washington DC: American Psychiatric Association Publications, 1987; 153-154
- [4] Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales[J]. *Educational and Psychological Measurement*, 1960; 20(1): 37-46
- [5] Alderson P, Green S, Higgins JPT editors. *Cochrane Reviews' Handbook 4. 2. 2*[Updated December 2003][M/CD]. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- [6] 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): 3 586-3 587
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): 3 586~3 587
- [7] Hu GC, Huang MS. Preliminary control study of detoxicated effect of Fukangpian on heroine addicts-clinical investigation of 40 cases[J]. *Chinese Bulletin of Drug Dependence*, 1995; 4(4): 217-222
胡光才, 黄明生. 福康片对海洛因依赖者脱毒的初步对照研究-附 40 例临床疗效观察[J]. *中国药物依赖性通报*, 1995; 4(4): 217~222

(本文编辑 陈霖)

(英文审校 孙丁)