

戒烟药物新进展

我国目前有 3.5 亿吸烟者，每年因吸烟引起的死亡人数高达 100 多万人，超过世界任何其他国家。吸烟成瘾，即尼古丁依赖是一种慢性脑疾病，它的特点是具有高复发性。单靠毅力戒烟在 1 年内的复发率高达 97.5%，因为戒烟过程中出现的诸如易激惹、发脾气、心烦、坐立不安、注意力不集中、失眠、食欲增加、焦虑、抑郁等戒断症状以及心理渴求等问题，单靠毅力很难解决，需要进行药物治疗。目前，国内外戒烟的药物治疗主要有尼古丁制剂、非尼古丁制剂、尼古丁部分激动剂和中药等。下面就戒烟药物研究进展做一综述。

1 尼古丁制剂

依据剂型不同分为尼古丁口胶剂、尼古丁贴剂、尼古丁喷鼻剂、尼古丁吸入剂、尼古丁舌下含片等。

1.1 尼古丁口胶剂(Nicotine Gum)

尼古丁口胶剂是最早上市的尼古丁戒烟制剂。1984 年获得美国 FDA 的批准，1995 年批准为非处方药。尼古丁口胶剂分为 2mg 和 4mg 两种剂量规格。一项对 2mg 和 4mg 这两种剂量的随机双盲研究发现，对于尼古丁轻度依赖者，安慰剂组、2mg 组和 4mg 组的 1 年戒烟率分别为 11%、18%和 17%，而重度尼古丁依赖者三组 1 年戒烟率分别为 8%、20%和 26%。

1.2 尼古丁贴剂(Nicotine Patch)

1992 年在临床开始使用尼古丁贴剂。一项随机双盲对照试验报道，试验组 1 年戒烟率为 19%，安慰剂组为 12%。尼古丁贴剂分为 21mg/ 贴，14mg/ 贴和 7mg/ 贴三种剂量规格。关于 21、14、7mg/ 贴这三种剂量的研究显示，自报 48-62 个月的连续戒烟率分别为 20%、10%和 12%，而安慰剂组为 7%。一项包括 17 项研究(包括各种剂量尼古丁贴剂)的荟萃分析显示，经过 6 个月的治疗，试验组戒烟率为 22%，而安慰剂组戒烟率为 9%。

1.3 尼古丁喷鼻剂(Nasal Nicotine Spray)

1996 年开始在临床使用尼古丁喷鼻剂。一项随机双盲试验显示，试验组和安慰剂组 6 个月和 12 个月戒烟率分别为 32%、12%；26%、11%。

1.4 尼古丁吸入剂(Nicotine Oral Inhalation)

1998 年开始在临床使用尼古丁吸入剂，为非处方药。双盲试验显示，吸入剂对于短期戒烟的疗效较明显。1 周、3 个月和 1 年的戒烟率，试验组和安慰剂组分别为 46%、28%、13%和 24%、10%、8%。

1.5 尼古丁舌下含片(Nicotine Sublingual Tablet)

尼古丁舌下含片首先在欧洲(英国、瑞典)上市。我国的尼古丁舌下含片制剂也已上市。规格为 2mg/ 片。随机双盲安慰剂对照研究显示，试验组与安慰剂组 3 个月末戒烟率分别为 52.2% 和 19.1%。

2 非尼古丁制剂

2.1 安非他酮

安非他酮是一种具有多巴胺和去甲肾上腺素能的抗抑郁剂，因为在作为抗抑郁药应用过程中发现安非他酮具有帮助吸烟者戒烟的作用，故于 1997 年被用于戒烟。它分为普通制剂和缓释制剂，缓释制剂的特点是能减轻包括癫痫发作在内的不良反应。癫痫患者禁用。一项对安非他酮缓释剂的双盲研究发现，随着剂量的增加戒断率也不断增长。在 7 周戒断率比较中，安慰剂组为 19%，安非他酮 100mg 组为 29%，150mg 组为 39%，300mg 组为 44%；1 年戒断率比较，结果分别为 12%、20%、23%和 23%。总的说来，同其他尼古丁替代治疗一样，安非他酮 1 年戒断成功率约为安慰剂的 2 倍。适用于伴有抑郁的戒烟者和重度尼古丁依赖者。

2.2 去甲替林

去甲替林为三环类抗抑郁剂，具有明显的抗胆碱作用和拟肾上腺素能作用，能提高情绪、减轻焦虑、改善睡眠等。在两项小样本的研究中发现，开始戒断前 10-28 天，每日服用 75-100mg，持续 3 个月，

可提高戒烟疗效。可用于戒烟药物的辅助治疗。

2.3 可乐定

为 α_2 肾上腺素能受体激动剂,多用于阿片类脱毒治疗。作用机理是可减少戒断期中枢蓝斑核去甲肾上腺素能神经元放电,进而减轻戒断症状中交感神经系统功能亢进的症状。有研究显示,可乐定可减轻尼古丁的戒断症状,但其降血压的副作用限制了它的使用。一般只用于较重的依赖者。

2.4 美加明(Mecamylamine)

在一项小样本试验中发现,抗高血压药美加明与 21mg 尼古丁贴剂合用对戒烟有效,剂量为每天 5-10mg。不良反应为便秘。目前还没有此药用于老年吸烟者戒烟安全性的研究。

3 尼古丁部分激动剂

伐尼克兰(Varenicline)是一种 $\alpha_4\beta_2$ 尼古丁受体部分激动剂,它能与尼古丁竞争性结合于相同受体,但对该受体只有部分激动作用,引起一部分的受体应答效应,从而使患者体内多巴胺维持于相对较低的水平,避免戒烟过程中因多巴胺水平过低而产生的吸烟渴求和戒断症状。同时,因占据尼古丁结合靶位,阻断其作用,从而起到拮抗尼古丁的作

用。即使患者同时吸烟,体内多巴胺水平也不可能达到原来高度,因而患者无法获得同样程度的满足感,吸烟欲望下降。规格分为 0.5mg/片和 1mg/片,包装分为启动装和维持装。一项样本量为 2000 例的研究比较了伐尼克兰、安非他酮和安慰剂的戒烟效果。结果显示,12 周后的戒烟率在伐尼克兰组为 44%,安非他酮组为 30%,安慰剂组为 17.7%。

4 中药

中药在戒烟方面的应用多采用的是厌恶疗法,诸如戒烟片、戒烟茶等制剂中多含有鱼腥草、薄荷等。鱼腥草具有鱼腥味,服用后使人产生恶心的感觉,从而形成一种恶性刺激。但目前尚缺乏可缓解或消除戒断症状类型的制剂。

吸烟成瘾是一种慢性易复发的疾病。尽管现在有了以上的戒烟药物可以帮助戒烟,但是目前还没有特效的治疗药物。若要成功戒烟,尚需要包括动机治疗、心理治疗、行为治疗在内的综合长期的治疗方法。

(孙洪强,北京大学中国药物依赖性研究所,北京回龙观医院)