

植入型长效纳曲酮缓释剂治疗海洛因依赖者心理渴求的临床价值

胡疏 尹述贵 贾少微 侯海峰 刘克菊 孙志俊 孙涛涛 樊蓉

【摘要】 目的 研究植入型长效纳曲酮缓释剂(Long-term sustained release naltrexone, LSRNTX)对海洛因依赖者心理渴求的疗效。**方法** 对接受植入型 LSRNTX 治疗的 108 例海洛因依赖患者,进行治疗前后的海洛因渴求量表分析,同步进行治疗后尿液吗啡、美沙酮和丁丙诺啡突击性定性检测。**结果** (1)108 例患者接受植入型 LSRNTX 治疗后海洛因渴求量表总分及用药意向、用药渴望、效果期待、自我控制 4 个因子得分均显著低于治疗前得分,差异具有统计学意义。(2)治疗后的 108 例患者中,95 例(87.96%)尿吗啡、美沙酮、丁丙诺啡检测结果为全阴性,阳性结果者 13 例(12.04%)。(3)治疗后尿液检测阴性结果者海洛因渴求量表得分较治疗前得分减低幅度高于阳性结果者得分减低幅度。**结论** 植入型 LSRNTX 对海洛因依赖患者具有降低心理渴求的良好疗效,有利于防治海洛因依赖患者复吸。

【关键词】 植入; 长效纳曲酮缓释剂; 海洛因依赖; 渴求

Study of the curative effect on heroin craving among heroin dependence treated with long-term sustained release naltrexone (LSRNTX) implants HU Shu, YIN Shu-gui, JIA Shao-wei, HOU Hai-feng, LIU Ke-jü, SUN Zhi-jun, SUN Tao-tao, FAN Rong. Department of Nuclear Medicine, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

【Abstract】 Objective To investigate heroin craving changes among heroin dependence treated with long-term sustained release naltrexone (LSRNTX) implants. **Methods** Before and after the treatment of LSRNTX implants, the levels of heroin craving were evaluated with Rating Scale for Heroin Craving among 108 heroin addicts, and urine analysis for morphine, methadone, and buprenorphine were performed among them without prior notification. **Results** (1)After the treatment of LSRNTX implants, the total scores of Rating Scale for Heroin Craving and the scores of the four factors of abusing intent, abusing spiration, expect effect, and self-control among the 108 heroin addicts were much less lower than those before the treatment, and the differences are statistically significant. (2) After the treatment, the outcomes of urine analysis for morphine, methadone, and buprenorphine were completely negative among 95 subjects (87.96%), the positive outcomes were found in 13 (12.04%) subjects. (3)After the treatment, the scores of Rating Scale for Heroin Craving among the subjects with negative outcome of urine analysis decreased much more significantly than those of the subjects with positive outcome. **Conclusion** The LSRNTX implants are effective on palliating or eliminating heroin craving, and help to prevent the heroin addicts from relapsing.

【Key words】 Implant; Long-term sustained release naltrexone; Heroin dependence; Craving

海洛因依赖患者的核心特征是持续性觅药行为,其驱使动力就是对阿片类药物的心理渴求,也称心瘾。心理渴求是一种主观症状,来源于海洛因依赖者海马中的记忆,影响其情感及行为,产生不可克制的觅药冲动,是导致反复复吸的重要因素之一^[1-2],因此治疗心理渴求是降低复吸率最根本的途径^[3-4]。纳曲酮(Naltrexone, NTX)是国际公认有效的阿片受体拮抗剂,许多临床研究表明,NTX 具有治疗心理渴求的作用,并

可明显降低复吸率^[5-6]。但是口服剂型的 NTX 依从性很差^[7-8],国际上竞相研制 NTX 缓释系统,以解决依从性和长效抗海洛因复吸问题^[9-10]。本研究采用植入型长效纳曲酮缓释剂(Long-term sustained release naltrexone, LSRNTX)治疗海洛因依赖患者,并在治疗前后采用海洛因渴求量表^[11]进行分析,旨在评价 LSRNTX 治疗心理渴求的临床价值,现报告如下。

对象与方法

一、对象

选取 LSRNTX 治疗前后均能取得联系的湖北、广东等地 7 个自愿戒毒所 108 例海洛因依赖患者,其中男性 87 例,女性 21 例,年龄范围 22~48 岁,平均年龄(33.2±5.81)岁,海洛因滥用病史 1~18 年,平均(9.38±4.02)年,皆符合中国精神疾病分类诊断标准(CCMD-3, 10.X3)、国际疾病分类标准(ICD10, F1X.2)及美国精神疾病分类手册诊断标准

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2010.03.005

基金项目:广东省教育部产学研结合项目(2008B090500129);广东省医学科学基金(A2007592);广东省科技计划项目(2004B36001075)

作者单位:518036深圳,北京大学深圳医院核医学科[胡疏、贾少微、侯海峰(在读博士研究生)、孙涛涛(在读硕士研究生)、樊蓉(在读硕士研究生)],临床心理科(刘克菊);深圳市思沃生命科技有限公司(尹述贵);武汉市康九医院自愿戒毒所(孙志俊)

通信作者:贾少微,Email:jiashaowei2003@yahoo.com.cn

(DSM-IV. 304), 并且在海洛因滥用前无神经精神疾病病史。108 例海洛因依赖患者皆接受了由本课题组与深圳市思沃生命科学技术公司合作研制的 LSRNTX 治疗。LSRNTX 主料是纳曲酮, 辅料是聚乳酸, 纳曲酮缓释时间 12 个月。2005 年 4 月至 2006 年 12 月, 上述患者一次性皮下植入 LSRNTX 于腹壁两侧共 3.1 g, 无法自行拆除。截止问卷完成时间(2007 年 6 月), 108 例患者接受 LSRNTX 治疗达 6 ~ 26 月, 平均(13.31 ± 5.73)月, 其中 57 例治疗后时间达 12 ~ 26 月。108 例患者 NTX 血药浓度为 1.57 ~ 26.11 ng/ml, 平均(10.01 ± 5.67) ng/ml。所有患者已能正常生活, 68 例(62.96%)已有工作, 回归社会。

二、方法

1. 海洛因渴求量表分析: 108 例患者在植入型 LSRNTX 治疗前及治疗后 6 ~ 26 个月分别接受由中南大学湘雅二院精神卫生研究所编制的海洛因渴求量表^[11]调查。调查选择在患者情绪轻松的环境中以不署名方式进行, 调查开始前做必要的解释工作, 使患者充分配合, 力求对量表中的各条目作出客观真实的回答。该量表包含 25 个条目, 从 4 个方面来描述海洛因渴求, 分别命名为用药意向因子、用药渴望因子、效果期待因子及自我控制因子, 每个方面包含 4 ~ 8 个条目。各条目以症状出现的频度作为评分标准, 采用 1 ~ 7 分七级评分: 1 分“不是”, 2 分“几乎不是”, 3 分“很少是”, 4 分“有时是”, 5 分“经常是”, 6 分“几乎总是”, 7 分“总是”, 分别统计患者的各因子得分及量表总分。统计时正向提问直接按患者所选分值记分, 反向提问则反向记分, 各因子累计得分及量表总分越高表示海洛因心理渴求越强烈。为适于渴求程度分级, 本研究将该量表总分按 50 分为级差划分为 < 50 分、50 ~ 100 分、101 ~ 150 分、> 150 分等四个分数段, 分别对应心理渴求的四个等级, 即: 无、轻度、中度、重度。

LSRNTX 治疗后的患者在量表调查结束时, 对自己的海洛因渴求作出主观性总结意见, 可选择项为心瘾消失、心瘾减弱、心瘾仍然存在。

2. 尿液突击定性检测: 对 108 例患者进行海洛因渴求量表分析时, 使用艾康生物技术(杭州)有限公司提供的胶体金法检测试剂盒(国药准字: S20060104)现场进行尿液吗啡(MOR)、美沙酮(MTD)和丁丙诺啡(BUP)突击定性检测。

3. 海洛因渴求量表分析与尿液检测的比较: 以 MOR、MTD、BUP 尿检结果作为客观标准, 衡量 108 例患者海洛因渴求量表得分及其主观性总结意见的可靠性。

4. 统计学分析: 对患者治疗前后海洛因渴求量表总分及各因子得分差异的比较, 以及治疗后尿检阳性患者及阴性患者量表得分较治疗前得分降幅的比较, 采用 SPSS 13.0 统计软件进行两样本均数差别的校正 t 检验进行统计学分析。

结 果

一、108 例患者接受植入型 LSRNTX 治疗前后海洛因渴求量表得分情况

1. 根据本研究所采用的海洛因渴求量表定量记分及进一步加以分级, 发现 108 例患者 LSRNTX 治疗前均存在明显的海洛因心理渴求(中度和重度), LSRNTX 治疗后 96 例(88.89%)心理渴求消失, 仅有 12 例(11.11%)患者尚存在轻度和中度心理渴求。表 1。

表 1 108 例患者接受植入型 LSRNTX 治疗前后海洛因渴求量表得分分数段分布表(n=108, 例)

治疗前		治疗后	
渴求程度	例数	渴求程度	例数
无	0	无	96
轻度	0	轻度	5
中度	22	中度	7
重度	86	重度	0

2. 108 例患者 LSRNTX 治疗后海洛因渴求量表总分及各因子得分较治疗前有显著降低, 差异具有统计学意义(P<0.01)。见表 2。

表 2 108 例患者植入型 LSRNTX 治疗前后海洛因渴求量表总分及各因子得分的比较(n=108, 分, $\bar{x} \pm s$)

项目	总分	用药意向	用药渴望	效果期待	自我控制
		因子得分	因子得分	因子得分	因子得分
治疗前	159.12 ± 14.35	49.32 ± 6.13	44.60 ± 4.47	37.19 ± 4.43	25.86 ± 2.52
治疗后	35.41 ± 25.23	11.59 ± 9.16	9.27 ± 6.52	7.95 ± 5.27	5.13 ± 4.48
t' 值	44.29	35.58	46.45	44.14	41.91
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

二、108 例患者尿液突击检测结果

LSRNTX 治疗后的 108 例患者中, 95 例(87.96%)尿 MOR、MTD、BUP 检测结果为全阴性, 13 例(12.04%)结果阳性, 其中 MOR 阳性 9 例(8.33%), MTD 阳性 2 例(1.85%), BUP 阳性 1 例(0.93%), MOR 及 MTD 均为阳性 1 例(0.93%)。

三、108 例患者海洛因渴求量表分析与尿液突击检测的比较

LSRNTX 治疗后的 108 例患者中, 96 例(88.89%)海洛因心理渴求消失, 95 例(87.96%)尿液 MOR、MTD、BUP 全阴性, 12 例(11.11%)尚存在轻度和中度心理渴求, 13 例尿检结果阳性。

LSRNTX 治疗后尿检阴性的 95 例患者海洛因量表总得分降低了(132.84 ± 14.60)分, 对海洛因渴求的主观性总结意见中, 81 例认为心瘾消失, 14 例认为心瘾减弱, 量表得分、主观性总结意见以及尿检结果基本相符。13 例尿检结果阳性的患者 LSRNTX 治疗后量表总得分降低了(57.00 ± 38.94)分, 在对海洛因渴求的主观性总结意见中, 9 例认为心瘾继续存在, 2 例认为心瘾减弱, 2 例认为心瘾消失, 量表得分、主观性总结意见以及尿检结果大致相符。

对 LSRNTX 治疗后尿检阴性及阳性患者量表得分降幅差异的统计分析表明 ($t' = 6.9556, P < 0.01$), 两者差异具有统计学意义。

讨 论

NTX 为羟二氢吗啡酮衍生物, 目前多数学者认为 NTX 治疗海洛因依赖患者心理渴求的原理为两方面: (1) NTX 通过占据中枢阿片受体而抑制海洛因等成瘾药物引起的中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元去抑制作用, 有助于维持海洛因戒断时间及降低心理渴求^[12]。(2) NTX 可以通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴而提高体内 ACTH、 β -内啡肽和肾上腺糖皮质激素水平, 纠正长期滥用海洛因导致的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常, 缓解戒断过程中的躯体不适症状, 有效降低对海洛因的渴求欲^[13-14]。大多数海洛因依赖患者对 NTX 口服剂型治疗的依从性差, 6 个月的操守率仅为 20% 左右, 一旦停药复吸率高达 90% 以上^[7-8]。原因主要有以下几点: (1) 坚持口服 NTX 属于个人行为, 随意性强, 那些戒毒意志不坚定、在治疗期间未得到家庭和社会的有效支持与监督者, 随时可能放弃 NTX 治疗而复吸海洛因^[8]; (2) NTX 口服剂型价格较为昂贵, 多数患者难以长期支付治疗费用^[4,8]; (3) 较大治疗剂量 ($> 300\text{mg}$) 易导致不良反应和副作用, 如食欲下降、恶心、呕吐等消化道不良反应及肝功能损害等, 这也明显影响 NTX 治疗的依从性, 从而影响 NTX 对海洛因心理渴求的疗效^[4,7-8]。因此国际上竞相研制包括 NTX 缓释植入剂在内的 NTX 缓释系统以解决依从性问题^[9-10]。

有文献报道, 当 NTX 血药浓度达到 2ng/ml 时, 可拮抗 500mg 纯海洛因^[15]。本研究皮下植入 LSRNTX, 因患者无法自行拆除而客观上形成强制性药物拮抗戒毒。6~26 个月后, 患者 NTX 血药浓度为 $1.57 \sim 26.11\text{ng/ml}$, 平均 $(10.01 \pm 5.67)\text{ng/ml}$, 超过了上述文献报道的 NTX 血药浓度水平。同时, 本研究的 LSRNTX 每天缓释仅为 8mg , 很少出现不良反应和副作用, 大大增强了治疗依从性。

本研究结果显示, 108 例海洛因依赖患者经过植入型 LSRNTX 治疗后 6~26 个月量表总分及各因子得分均显著低于治疗前得分, 差异具有统计学意义; 心理渴求消失者多达 96 例, 其例数与临床上尿检阴性 95 例几乎一致; 经 LSRNTX 治疗后尿检阴性患者量表得分降幅大于尿检阳性患者。以上结果均证实该量表测评结果可行可靠, 并高度提示本研究中的植入型 LSRNTX 有助于减轻或消除海洛因心理渴求, 防治海洛因复吸。另外值得注意的是, 植入型 LSRNTX 治疗后的 108 例患者中, 96 例海洛因心理渴求消失, 而尿液稽查 MOR、MTD、BUP 全阴性者为 95 例, 以上两个主、客观数据并不完全相符; 此外, 有 2 例患者治疗后海洛因渴求量表得分各为 25 分及 27 分, 较治疗前得

分各降低了 107 分及 142 分, 他们对治疗后心瘾的主观评价亦为心瘾消失, 然而其尿检结果为阳性, 主、客观评价结果不一致。经仔细询问, 承认复吸的原因不是心瘾犹存, 而是期望验证植入型 LSRNTX 能否拮抗海洛因滥用的正性强化作用。但不能由此而除外患者仍然持续滥用海洛因, 这需要多次突击性尿检加以证实。因此对于主、客观评价结果不一致的病例应仔细分析原因, 针对本研究中的以上主、客观评价不符合现象, 更应注重客观事实, 多次尿检而不能轻信其解释和狡辩。

本研究证实, 经植入型 LSRNTX 治疗, 绝大多数海洛因依赖患者对海洛因的心理渴求显著减弱或消除, 证实植入型 LSRNTX 有助于防治海洛因复吸, 疗效肯定, 值得推广及进行后续研究。

志谢 本研究得到湖北省禁毒委员会办公室王代松主任, 湖北省公安厅禁毒总队干永平总队长, 武汉市公安强制戒毒所孙家富主任, 解放军第一九三医院自愿戒毒所乔一石主任, 武汉市和平自愿戒毒所鲁保忠所长, 武汉市康九自愿戒毒所伍望桥主任、文锐光医师, 常德市第五人民医院自愿戒毒所的彭剑汉所长等的支持和帮助

参 考 文 献

- [1] 王浩然, 高祥荣, 张开镐, 等. 药物成瘾及成瘾记忆的研究现状. 生理科学进展, 2003, 34: 202-206.
- [2] 宋岭, 张建一, 李昌琪. 眶额皮质在决策和药物成瘾中的作用. 中国行为医学科学, 2008, 17: 1053-1054.
- [3] 黄平, 马哲玲, 汪涛. 作业疗法对自愿戒毒者康复的影响. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009, 18: 323-324.
- [4] 李锦, 苏瑞斌, 吴宁. 防阿片复吸药物干预研究新策略. 中国药物滥用防治杂志, 2007, 13: 314.
- [5] O'Brien CP. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. Am J Psychiat, 2005, 162: 1423-1431.
- [6] Grüsser SM, Thalemann CN, Platz W, et al. A new approach to preventing relapse in opiate addicts: a psychometric evaluation. Biol Psychol, 2006, 71: 231-235.
- [7] Yoburn BC, Cohen AH, Inturrisi CE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous naltrexone pellets in the rat. J Pharmacol Exp Ther, 1986, 237: 126-130.
- [8] 刘志民, 连智, 孙桂宽, 等. 盐酸纳曲酮预防阿片成瘾者复吸的流行病学调查. 中国药物依赖性杂志, 2008, 17: 439-444.
- [9] Hulse GK, Arnold-Reed DE, O'Neil G, et al. Blood naltrexone and 6- β -naltrexol levels following naltrexone implant; comparing two naltrexone implants. Addict Biol, 2004, 9: 59-65.
- [10] Ngo HT, Tait RJ, Arnold-Reed DE, et al. Mental health outcomes following naltrexone implant treatment for heroin-dependence. Prog Neuropsychopharmacol, 2007, 31: 605-612.
- [11] 刘克菊, 郝伟, 张瑞岭. 海洛因渴求问卷的初步编制. 中国心理卫生杂志, 2006, 20: 23-27.
- [12] Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? Nat Neurosci, 2005, 8: 1445-1449.
- [13] Cami J, Gilibert M, San L, et al. Hypercortisolism after opioid discontinuation in rapid detoxification of heroin addicts. Br J Addict, 1992, 87: 1145-1151.
- [14] Jaffe SB, Sobieszczyk S, Wardlaw SL. Effect of opioid antagonism on beta-endorphin processing and proopiomelanocortin-peptide release in the hypothalamus. Brain Res, 1994, 648: 24-31.
- [15] Brewer C. Serum naltrexone and 6-beta-naltrexol levels from naltrexone implants can block very large amounts of heroin: a report of two cases. Addict Biol, 2002, 7: 321-323.

(收稿日期: 2009-09-14)

(本文编辑: 戚厚兴)