

[论著]

2/100 Hz 电刺激可降低脱毒期美沙酮用量和脱毒后近期抑郁及焦虑情绪*

吴鏊桢 崔彩莲 韩济生

(北京大学医学部神经生物学系, 北京, 100083)

摘要 目的:了解 2/100 Hz 跨皮肤电刺激对海洛因依赖者脱毒期的美沙酮临床用量和脱毒后近期抑郁、焦虑情绪的影响。**方法:**A 组采用单纯美沙酮 14 d 替代递减疗法, B 组使用 2/100 Hz 跨皮肤电刺激辅助小剂量美沙酮, 连续治疗 14 d。治疗后, 比较两组美沙酮的剂量差别, 评定病人治疗前后的抑郁和焦虑程度。**结果:**(1) B 组每人使用美沙酮的平均总剂量明显低于 A 组, 两组之间存在着极显著性差异 ($P < 0.001$); (2) B 组抑郁和焦虑情绪在治疗后明显低于治疗前 ($P < 0.001$), 也低于 A 组治疗后 ($P < 0.001$)。**结论:**2/100 Hz 跨皮肤电刺激可使脱毒期的美沙酮的临床用量降低约 75%, 明显缓解脱毒者在脱毒后近期的抑郁和焦虑情绪。

关键词 跨皮肤电刺激; 美沙酮; 海洛因依赖; 抑郁; 焦虑

1999 年我们在临床脱毒研究过程中发现, 韩氏穴位刺激仪 (HANS) 的 2/100 Hz 跨皮肤电刺激能显著降低丁丙诺啡的剂量^[1], 为了进一步评价 HANS 能够降低替代药物的作用, 2000 年 8 月 - 12 月, 我们在北京大学神经科学研究所海南药物依赖脱瘾康复中心, 对 37 例自愿戒毒患者进行了临床观察, 获得了新的资料: HANS 亦可降低脱毒期美沙酮临床用量、缓解脱毒者在脱毒后近期的抑郁和焦虑情绪。

1 临床资料和方法

1.1 对象

37 例自愿戒毒者全部为北京大学神经科学研究所海南药物依赖脱瘾康复中心住院治疗的海洛因成瘾者。均符合国际疾病分类第 10 版的阿片依赖诊断标准。37 例脱毒者全部是男性, 平均年龄 33.57 ± 8.3 a; 吸毒史 2.96 ± 1.06 a; 吸毒量 $1.89 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1} \pm 0.38 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$; 吸毒方式: 烫吸 26 例, 静脉注射 (iv) 11 例。37 例脱毒者全部完成临床观察实验, 无 1 例退出试验。入院时尿液阿片类定性检测为阳性, 距离末次吸毒不超过 24 h。排除心、肺、肝、肾各种器质性疾病。

1.2 方法

1.2.1 临床选穴和电刺激参数 选一侧合谷和劳宫, 对侧内关和外关, 选双侧行间和三阴交。刺激频率为 2/100 Hz, 即 2 Hz 与 100 Hz 交替出现, 各持续 3 s; 电流强度: 阈值(电极下开始有感觉)为 5 - 7 mA, d1 10 - 15 mA; d2 15 - 25 mA; d3 以后 15 -

30 mA。每天治疗 3 次, 连续治疗 14 d^[1]。

1.2.2 分组 依据入院顺序, 按 2:3 的比例随机分为 A 组(美沙酮组, 14 例)和 B 组(HANS + 美沙酮组, 23 例), 以 Himmelsbach 戒断症状记分表^[2]为依据, 确定两组美沙酮的临床需用剂量。A 组采用美沙酮 14 d 递减疗法, B 组以 HANS 的 100 Hz 跨皮肤电刺激为主, 辅助少量美沙酮连续治疗 14 d。

1.2.3 抑郁和焦虑情绪的测定 采用汉密顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 和汉密顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA)^[3], 在入院 d1 治疗前(入院 2 h 后即开始治疗)和 20 - 25 d(治疗后)进行询问评分。

1.2.4 数据处理统计 试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用方差分析 (ANOVA), 继以 Newman - Keuls 检验。以 $P < 0.05$ 判断显著性标准。

2 结果

2.1 HANS 可降低脱毒期美沙酮的用量

A 组 d1 美沙酮的平均剂量为 $33.57 \text{ mg} \pm 13.36 \text{ mg}$, 以后逐日递减, d7 美沙酮的平均剂量为 $14.64 \text{ mg} \pm 5.35 \text{ mg}$, d14 美沙酮的平均剂量为 $0.79 \text{ mg} \pm 0.54 \text{ mg}$ 。14 d 的平均总剂量为 $202 \text{ mg} \pm 70.14 \text{ mg}$ 。B 组 d1 美沙酮的平均剂量为 $13.75 \text{ mg} \pm 7.36 \text{ mg}$, d7 美沙酮的平均剂量降至 $0.50 \text{ mg} \pm 0.50 \text{ mg}$ 。d10 美沙酮的平均剂量即为 0 mg。14 d 的总剂量为 $51.50 \text{ mg} \pm 31.00 \text{ mg}$ 。B 组无论是 d1、d7 和 d14 的平均剂量, 均明显低于 A 组, 有极显著性差异 ($P < 0.001$)。B 组 14 d 平均总剂量 ($51.50 \text{ mg} \pm 31.00 \text{ mg}$) 仅为 A 组平均总剂

*国家自然科学基金资助课题 (NSFC, No: 39970713)

量(202.00 mg ± s 70.14 mg)的25%。也就是说, HANS 治疗可以使脱毒期美沙酮的用量减少约75%。见图1。

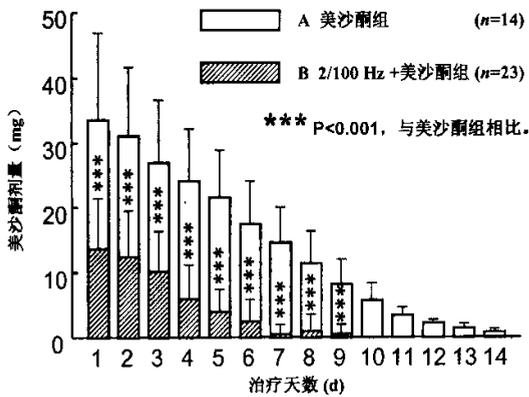


图1 2/100 Hz 电刺激对美沙酮临床需要剂量的影响

2.2 HANS 对脱毒后近期脱毒者抑郁和焦虑情绪的影响

A、B 两组脱毒前的 HAMD 和 HAMA 总评分比较无显著性差异 ($P > 0.05$) ,具有可比性。

A 组在治疗前后 HAMD 和 HAMA 的总评分无变化 ,仍大幅超过分界值(HAMD 总分分界值 :无抑郁症 0-8 ;中轻度抑郁 > 20 分 ;严重抑郁 > 35 分。HAMA 总分分界值 :无焦虑 0-14 分 ;轻度焦虑 > 14 分 ;中度焦虑 > 21 分 ;严重焦虑 > 29 分)^[4] ,表明 A 组患者在治疗后的抑郁和焦虑情绪与治疗前一样 ,无明显变化。

B 组治疗前后 HAMD 和 HAMA 的总评分发生了明显的变化 ,MAMD 由治疗前的 $27.34 \pm s 9.26$ 减少至治疗后的 $15.34 \pm s 7.72$,MAMA 由 $23.43 \pm s 6.85$ 降至 $15.78 \pm s 6.68$,具有极显著性差异 ($P < 0.001$) 。B 组治疗后 HAMD 和 HAMA 的总评分与 A 组治疗后 HAMD ($26.28 \pm s 9.11$) 和 HAMA ($26.07 \pm s 6.80$) 的总评分相比较 ,也明显降低 ,存在着极显著性差异 ($P < 0.001$) 。这说明 经 HANS 治疗后 ,脱毒者的抑郁和焦虑情绪无论与自

身治疗前相比还是与 A 组治疗后相比 ,均分别降低了 40% 和 33%。见表 1。

3 讨论

3.1 海洛因依赖的美沙酮维持疗法

60 年代末 ,美沙酮维持疗法已被广泛应用于治疗海洛因依赖 ,欧美一些国家先后建立了美沙酮维持治疗系统 ,定时定量免费给海洛因依赖者发放美沙酮。美沙酮达到一定剂量时 ,依赖者体内的阿片受体被激动剂(美沙酮)充分饱和 ,对海洛因的渴求感明显减弱甚至消失 ,更不会出现戒断症状。于是海洛因依赖者不再追求海洛因。

由于美沙酮连续使用时可产生耐受性并具依赖潜力 ,所以除少数人最终脱离了美沙酮 ,也不再复吸海洛因 ,但较多人对美沙酮产生了依赖性 ,需要继续大量长期维持。更有相当一部分人为了追求欣快感而放弃美沙酮维持方案 ,又回到海洛因吸毒状态。另外 ,建立美沙酮维持治疗系统 ,需要政府投入巨额资金和人力资源 ,因此即便是欧美富裕国家也只有部分人能获得这种免费的治疗 ,而根据我国的实际情况 ,目前尚不适宜大量推广应用。

3.2 海洛因依赖的美沙酮递减疗法

这个方法也是国内外最常用的临床脱毒治疗方案。我国政府推荐在 10 d、14 d 或 21 d 内完成递减。国外的一些临床家认为 21 d 递减法不符合临床实际 ,应予以延长达 1-3 个月。美沙酮递减疗法可以使海洛因依赖者在短期内完成生理脱毒 ,但是美沙酮在控制戒断症状的同时又会产生依赖性。因此用美沙酮递减疗法治疗海洛因依赖 ,使患者面临着海洛因临床脱毒完成后又陷入美沙酮依赖的境地。所以 ,争取最小剂量获得最佳效果 ,避免或减少美沙酮依赖 ,便成为临床脱毒过程需要认真对待的焦点。

3.3 HANS 可降低美沙酮的临床用量

在本研究中 ,我们将 HANS 与美沙酮联合应用 ,使美沙酮临床需用剂量降低了 75%。在整个脱毒和康复期间 HANS 联合美沙酮组 ,在美沙酮停止

表 1 2/100 Hz 电刺激与美沙酮伍用对海洛因依赖者脱毒前后 HAMD 总分和 HAMA 总分的影响 ($\bar{x} \pm s$)

	A 组 (n = 14)		B 组 (n = 23)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HAMD	28.64 ± s 5.91	26.28 ± s 9.11	27.34 ± s 9.26	15.34 ± s 7.72 ****
				↓ 40%
HAMA	25.35 ± s 7.91	26.07 ± s 6.80	23.43 ± s 6.58	15.78 ± s 6.65 ****
				↓ 33%

*** $P < 0.001$,与 A 组治疗后比较 ;*** $P < 0.001$,与 B 组治疗前比较

后,无一例纠缠、索要美沙酮或其他催眠镇静药物,患者显得安宁舒适,依从性好,易于管理。HANS 降低美沙酮临床需要剂量的直接作用机制目前尚不清楚,但我们以往的工作证实,HANS 本身即可抑制阿片类戒断症状^[4],其原理是通过外周刺激能有效地促进中枢释放内源性阿片肽,如内啡肽、脑啡肽和强啡肽实现的^[5]。因此我们设想,取用少量的美沙酮作为外源性阿片受体激动剂,加上 HANS 的刺激,促使中枢释放内源性阿片肽发挥生物效应,二者协同作用,完全控制了戒断症状。同时,自然大幅度降低了美沙酮的临床需要剂量。从这意义上讲,以 HANS 联合少量美沙酮为模式,在国内一些城市建立美沙酮维持系统,用以减少海洛因依赖者对海洛因的需求,也具有了一定的可行性。

3.4 HANS 可缓解抑郁和焦虑情绪

文献显示海洛因成瘾者普遍存在着抑郁和焦虑情绪^[6],尤其在脱毒期或脱毒后近期,海洛因脱毒者会出现明显的抑郁和焦虑发作状态,表现为:心悸、呼吸困难、危机感、想自杀、失眠、易激惹、自卑或绝望等,这些症状使得脱毒者对抗临床治疗,引起病区骚乱,甚至动摇治疗信心,导致复吸。所以抑郁和焦虑情绪是导致海洛因依赖者复吸的重要因素之一^[7]。

因此用美沙酮递减疗法脱毒时,国内外医疗专家均提倡使用抗抑郁和抗焦虑药物,并获得一定的临床效果。

资料显示,抑郁症与脑内 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)不足或平衡失调有关^[4],外周电针刺刺激可以使脑内 5-HT 和 DA 释放增加^[8,9],也可以使中枢内 NE 含量增加^[10]。本研究中 HANS 能明显缓解海洛因依赖者在脱毒期、脱毒后近期的抑郁和焦虑情绪,又无任何副作用和依赖性等,可能与 HANS 促进中枢单胺类神经递质释放或合成以及对脑内神经递质失衡调整有关。当然,其具体的神经生物学机制尚需进一步的实验研究证明,但这些结果却显示了 HANS 缓解抑郁和焦虑情绪的临床潜力和戒毒临床上的特定价值,也为今后探索海洛因依赖者复吸的神经机制和外周电刺激治疗精神疾病的研究提示了方向。

综上所述,HANS 伍用小剂量美沙酮治疗海洛因依赖,首先大幅度降低美沙酮的临床剂量,减低了美沙酮依赖的风险,又弥补了美沙酮只能控制躯体戒断症状,不能控制精神依赖戒断症状的不足。在目前的戒毒临床中,这是值得一试的较成熟的理想治疗方案。

4 参考文献

- 1 吴鏊楨,崔彩莲,韩济生. 2/100 Hz 跨皮肤电刺激(多导 HANS 仪)对海洛因成瘾的治疗作用. 北京医科大学学报, 1999, 31(3): 239 - 242.
- 2 杨良,主编. 海洛因成瘾的临床诊断及治疗. 北京:中国医药科技出版社, 1998. 216.
- 3 张明园,主编. 精神科手册. 上海:上海科技出版社, 1999. 425 - 430.
- 4 吴鏊楨,崔彩莲,韩济生. 韩氏穴位神经刺激仪(HANS)治疗阿片戒断症状综合征的临床研究. 中国疼痛医学杂志, 1995, 1: 30 - 38.
- 5 Fei H, Xie GX, Han JS. Low and high frequency electroacupuncture stimulation release (Met 5) Ienkephalin and dynorphin A in rat spinal cord. Chin Sci Bull, 1987, 32: 1496 - 1509.
- 6 Weybrew BB. MMPI pattern of physically and psychologically dependent drug abusers. Percept Mot Skills, 1996, 83 (2): 640 - 642.
- 7 王志纲,白永贵,赵竹林,等. 烫吸海洛因成瘾者 SAS 应用结果分析. 中国药物依赖防治杂志, 1998, 2: 11 - 14.
- 8 Han JS, Chou PH, Lu CH, et al. The role of central 5-HT in acupuncture analgesia. Sci Sin, 1979, 22: 91 - 104.
- 9 You ZB, Tzschentke TM, Brodin E, et al. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases cholecystokinin, glutamate, and dopamine release in the nucleus accumbens: an *in vivo* microdialysis study in freely moving rats. J Neurosci, 1998, 18(16): 6492 - 6500.
- 10 周逸平,王月兰,方志斌,等. 针刺对 SHR 血压及 NE、DA、5-HT 含量的影响和血压与血粘度的关系. 针刺研究, 1995, 20(3): 55 - 60.

REDUCTION OF METHADONE DOSAGE AND RELIEF OF DEPRESSION AND ANXIETY BY 2/100 Hz TENS FOR HEROIN DETOXIFICATION

WU Liuzhen, CUI Cailian, HAN Jisheng

(Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing, 100083)

(下转第 140 页)

ABSTRACT *Objective:* To observe if 2/100 Hz transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) produced by Han's acupoint nerve stimulator (HANS) will reduce methadone (MTD) dose, relieve anxiety and depression of heroin addicts during and after detoxification. *Method:* The patients were randomly divided into Group A ($n = 14$) and Group B ($n = 23$). Group A was treated with MDT only, group B received HANS plus MTD. Hamilton Depression Scale and Hamilton Anxiety Scale were used to measure the degree of depression and anxiety of the addicts before and after treatment. *Result:* (1) The average dose of MTD used by Group A in 14-day detoxification period was $202 \text{ mg} \pm s 70 \text{ mg}$, whereas Group B was only $51.50 \text{ mg} \pm s 31.00 \text{ mg}$, a reduction of 75% ($P < 0.001$); (2) The score of depression and anxiety of Group A remained at the same level after MTD treatment, whereas in Group B, there was a 40% and 33% reduction in depression and anxiety, respectively ($P < 0.001$). *Conclusion:* The use of HANS reduces MTD dosage, and ameliorates the degree of depression and anxiety of heroin addicts during and after detoxification.

KEY WORDS methadone; transcutaneous electrical nerve stimulation; heroin addict; depression; anxiety

收稿日期 :2001 - 02 - 25