

## [专论]

## 关于“美沙酮维持”的一些思考

刘志民

(北京大学中国药物依赖性研究所,北京,100083)

## 1 “美沙酮维持”计划出台的背景及其意义

“美沙酮维持”(methadone maintenance)概念的提出始于20世纪60年代,其直接原因是这个时期麻醉品(海洛因)滥用在美国造成日益严重的社会问题和公共卫生问题。受此问题困扰最严重地区之一的纽约市卫生审议会(New York City Health Research Council)建议对麻醉品成瘾进行研究,拿出解决方案。1963年Rockefeller研究所接受了这一课题,委托内科医生Dole和精神科医生Nyswander负责实施<sup>[1]</sup>。

作为一名从事多年药物依赖治疗的精神病学家,Nyswander确认采用单纯传统的精神病学治疗方法无助于使麻醉品成瘾者摆脱毒品,特别是对毒品的渴求问题。多年的实践经验和面对的具体问题使Dole和Nyswander决定采用药物(美沙酮)替代方法,以控制麻醉品成瘾者对海洛因的渴求;同时将解决问题的目标定位于社会功能的康复而不是完全戒断(abstinence)上<sup>[1,2]</sup>,这一定位实质上奠定了采用美沙酮维持的基础(这一方案后被称为“Dole-Nyswander方案”,以下简称Dole方案)。采用药物替代维持方案出台的另一个时代背景是,这一时期精神病治疗学发生了深刻的变化。20世纪60年代被称为“药理学的黄金时代”(golden age of pharmacology)。大量抗精神病药(anti-psychotics)的面世被认为给精神医学带来了“很大的希望”(great hope)<sup>[3]</sup>。药物的使用在很大程度上替代了传统的精神外科(psychosurgery)治疗,大至精神分裂症等被认为是不治之症的严重精神疾病,小至焦虑、失眠等一般精神神经功能障碍,通过药物治疗确可得到不同程度的恢复、缓解,使患者保持了正常的社会职能(而由此带来了一股用药热,滥用、误用各种精神药物之风在美国乃至西方社会也一发而不可收)。因此,可以认为这一时期精神病治疗学或医、药学领域科学技术上的发展是促成美沙酮维持思想或Dole方案的一个间接因素。

Dole方案首先对6例“顽固不化”(hard-core)的海洛因成瘾者进行了试验,此后又开展了扩大研究、观察。结果表明,采用美沙酮替代海洛因进行维

持的方案尽管在具体技术问题上尚有待改进之处,但确有助于使海洛因成瘾者摆脱毒品控制,基本达到了使海洛因成瘾者康复和保持正常社会功能的目标。

70年代初,哥伦比亚大学公共卫生学院组织力量对美沙酮维持方案进行了考查、评价,随访调查的结果表明:(1)美沙酮维持有助于降低麻醉品成瘾者的反社会行为(以减少违法犯罪率为评判标准);(2)美沙酮维持有助于增加麻醉品成瘾者的社会功能(以增加就业率、上学和接受技能培训为评判标准);(3)美沙酮维持有助于使麻醉品成瘾者减少和摆脱毒品(海洛因,以定期尿样检测结果为依据);(4)美沙酮维持有助于改善麻醉品成瘾者的认知能力,减少精神卫生问题和滥用包括酒在内的其它精神活性物质问题<sup>[1,2]</sup>。

由于美沙酮维持可减少犯罪等社会问题,因此,美沙酮维持计划一开始就得到了美国政府的支持。1970年和1972年,美国麻醉品和危险药品管制局(Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs)与食品与药品管理局(FDA)分别批准了美沙酮维持计划;1971年尼克松政府组建白宫“药物滥用预防特别行动组”,该行动组负责人Jaffe也是美沙酮维持计划的倡导者,他在推动美沙酮维持应用中起了重要作用。70年代后,美沙酮维持在全美各地广泛开展,并召开专题年会在理论上进行进一步研讨,美沙酮维持方案得到不断改进。据统计,1965年至1980年期间美国建立的美沙酮维持站点达10万个以上<sup>[1,2]</sup>。

除美国外,绝大多数存在相关问题的发达国家不同程度地开展了美沙酮维持计划。90年代中期,在欧洲的大约100万阿片成瘾者中,约12.5%(125000例)接受了美沙酮维持<sup>[4]</sup>;在澳大利亚,美沙酮维持供药点在1985-1994年间增加了10倍<sup>[2]</sup>。应该说,美沙酮维持计划的施行在20世纪60年代后以美国为代表的西方国家愈演愈烈的药物滥用问题上,确起到了一定的“降低危害”(harm reduction)的作用,特别是80年代艾滋病的出现,为美沙酮维持在“降低危害”方面又赋予了新的意义。

80年代首先在西方国家流行的艾滋病,造成了

新的严重公共卫生问题和社会问题及公众的恐慌。从造成的公共卫生后果看, 艾滋病的流行甚至较药物滥用问题还要严重。英国药物滥用咨询委员会(British Advisory Council on the Misuse of Drugs, BACMD)认为:“HIV 感染对公共卫生和个体健康的威胁较药物滥用严重”<sup>[2]</sup>。由于造成艾滋病病毒(HIV)感染的主要渠道之一是成瘾者通过共用注射器以静脉注射方式滥用毒品, 因此, 美沙酮维持的实施可以有效地阻断麻醉品成瘾者通过吸毒而感染、传播 HIV 这一环节: 第一, 它可以保护 HIV 阴性的麻醉品成瘾者免遭感染; 第二, 可以避免 HIV 阳性的麻醉品成瘾者将病毒通过吸毒传播给其它吸毒者; 第三, 维系了成瘾者正常的社会(职业)、家庭功能, 减少了相关的危险行为。事实上, 许多国家正是出于艾滋病问题的考虑才采取了一种姑息务实的态度实施美沙酮维持的。为降低由于吸毒造成的 HIV 流行, 许多欧洲国家政府在 80 年代拨专款开展美沙酮维持。英国 BACMD 于 1988 年建议政府要“采取一切可能的办法”遏制 HIV 感染传播。而美沙酮维持的实施, 也确实起到了降低 HIV 流行的作用。例如, 纽约的吸毒者中 HIV 感染率大约为 50%, 但那些实施美沙酮维持者中的感染率仅为 10% 以下; 一组接受美沙酮维持 16 a 的社会康复患者(socially rehabilitated patients)中无一例感染 HIV; 欧洲的调查也表明, 美沙酮的消耗有助于遏制吸毒者中艾滋病的流行<sup>[1, 4]</sup>。

当然, 美沙酮维持不是解决问题的理想和最佳方案, 美沙酮也并非替代、维持的最佳药物, 但可以认为这样一个不得以而为之的方法是药物滥用防治上的一个创举, 它的意义不在于这一方法本身或美沙酮所具有多么神奇的作用, 重要的是, 在药物滥用和艾滋病问题日益严重的特定时期, 美沙酮维持的实施客观上在降低危害方面的作用及其带来的社会、公共卫生(包括经济)上的效益。因此, 美国有舆论认为, 美沙酮维持的实施是这个时期禁毒和药物滥用防治领域的“最为重要的变化”<sup>[5, 7]</sup>。

## 2 美沙酮维持的药理学基础及其局限性

美沙酮是二战后期德国为补偿战时吗啡消耗需求而合成的麻醉药品。美沙酮用于替代、维持作用的发现在一定程度上得益于吸毒者的滥用经历。60 年代初期, 在既无 HPLC、MS、GC 等高敏感性、高特异性仪器, 亦不掌握太多药理学、药代动力学资料情况下, Nyswander 在其临床实践中, 发现许多海洛因成瘾者曾经使用一种被称之为“dollys”、

“Dolophine”的街头麻醉药品自行戒毒, 或在海洛因短缺时暂时替代海洛因, 这种麻醉药品就是商品名为 ELI Lilly 的美沙酮。经 Dole 等的细致临床观察, 发现美沙酮具有吗啡样疗效, 但作用时间较长, 一天使用一次即可, 且不会产生类似海洛因的“上冲”(rush)和欣快感(high or euphoric feeling)<sup>[2, 4]</sup>。此后的大量临床实践和研究表明, 美沙酮具有可替代海洛因、作用时间长和滥用潜力低的特点。以下从海洛因成瘾特征的角度讨论美沙酮维持可能解决的 3 方面的问题。

### 2.1 频繁出现的戒断症状

无论是烫吸、注射还是鼻吸方式, 海洛因成瘾者滥用海洛因后会立即产生“上冲感”和瞬间的欣快感, 与此形成巨大反差的是, 在停用海洛因数小时后在精神和躯体上又面临一种难以忍受、濒临崩溃(crash)的戒断症状, 这种欣快感和崩溃感随着海洛因在血中浓度的代谢升高和降低在一天中重复若干次, 由此导致海洛因成瘾者的机体经常处在在大起大落的应激反应状态之中, 这一方面造成成瘾者神经内分泌紊乱的病理改变, 一方面也是驱使成瘾者强迫、反复滥用毒品的重要原因之一<sup>[1, 6]</sup>。因此, 一种长效的替代药物是解决海洛因成瘾戒断反应的基础。而美沙酮具有作用时间较长的药理学特点(一个剂量的美沙酮可持续作用 24 - 36 h<sup>[1]</sup>), 一天只需服用一次即可, 血药浓度水平不会出现大起大落的较大波动, 这一药理学特点成为美沙酮维持的基础。

### 2.2 对毒品的渴求

对海洛因的强烈渴求及其滥用后产生的欣快感是驱使成瘾者滥用毒品的根本动因。Dole 方案中将渴求问题作为要解决的首要问题。对于这样一个似乎难以逾越的鸿沟, Dole 方案采用了实用、有效的药物替代方法, 借助于美沙酮“交叉耐受”(cross-tolerance)或阻断效应(blockade)基本上解决了这一问题。“交叉耐受”简言之, 是借助于足够剂量的美沙酮维持, 使通常剂量的海洛因不能产生欣快感, 以减少或消除成瘾者对海洛因的渴求或饥饿感, 从而降低对海洛因的滥用<sup>[1, 7]</sup>。

### 2.3 复吸

复吸是海洛因成瘾的另一个重要特征和治疗中的棘手问题。导致复吸的重要因素之一是“稽延性戒断症状”(protracted abstinence, PA)。Himmelsbach 早在 20 世纪 40 年代对 21 例成瘾犯人的观察发现, 海洛因成瘾者在脱毒后生理功能(包括体重、睡眠、基础代谢率、体温、呼吸、血压和生化指标)的恢复通常需 6 - 9 个月或更长的时间, 因此他认为

麻醉品成瘾者在急性戒断期(脱毒)后相当长的一段时间存在着“稽延性戒断症状”<sup>[8]</sup>。60年代后,Eiseman 等对 PA 进行了大量基础和临床研究,主要结论是阿片成瘾者在持续大量摄入海洛因后导致机体产生药物依赖的同时,神经内分泌系统和受体结合力会发生代谢障碍和病理改变,而这些病理改变在急性戒断期后仍会长期存在,其恢复往往需持续数月甚至数年的时间,这是导致 PA 的重要生物学因素<sup>[9-11]</sup>。而 Dole 提出观点类似的“代谢病”(metabolic disease)的概念,认为海洛因成瘾者存在先天或获得性脑内内啡肽的缺乏等神经化学障碍<sup>[12,13]</sup>。上述各种学说,以及临床观察都表明,对于海洛因成瘾者,一般的短时间脱毒治疗只能基本上解决急性期戒断症状,而对于 PA 或药物滥用导致(或其本身存在潜在)的代谢障碍、神经内分泌紊乱问题在短时间内是解决不了的。这在理论上决定了采用美沙酮维持的药理学基础:采用美沙酮维持治疗,在一个时期,甚至终身维持(lifelong maintenance),不但会避免海洛因成瘾者出现戒断症状,解决了稽延性戒断症状或“代谢病”问题,而且借助于足够剂量的美沙酮,使通常剂量的海洛因不能产生欣快感,减少了对海洛因的滥用。此外,由于美沙酮不便注射使用,因此也减少或避免了 HIV 的感染和传播问题。而这些问题的解决,使得海洛因成瘾者能够基本维持正常的社会、职业和家庭职能,并减少了犯罪。

美沙酮也有其局限性:(1)美沙酮本身的成瘾潜力决定了它有滥用的可能<sup>[14]</sup>,及其由此带来的其它社会问题和可能的非法流失问题。正因为如此,在美国美沙酮属管制最为严格的一类麻醉药品<sup>[2]</sup>;(2)长期使用的毒副作用(尽管同海洛因比较这种毒副作用较小);(3)“维持”的标准,“维持”对象的选择,以及维持剂量、维持时间等具体技术问题,应建立在科学、合理的基础上<sup>[15]</sup>,否则不但达不到预期效果,而且可能对当事者本人和社会带来负面作用和影响;(4)美沙酮不能解决所有问题,对于近年来世界范围(包括我国)愈演愈烈的其它麻醉品(如大麻)及精神药品(如苯丙胺类)滥用问题是解决不了的。除上述药理学局限性外,吸毒成瘾者的情况复杂,往往同时存在精神障碍,其它健康问题和就业、家庭、社会问题<sup>[16]</sup>,这些并发的问题也绝非单靠药物替代、维持所能够起到作用的,而这些问题不做相应解决,任何药物的作用都是难以奏效的。此外,参加美沙酮维持的一个基本前提是吸毒者必须有戒毒康复的主观意愿,否则也难以达到“维持”的目的。那种寄希望于美沙酮维持可以解决一切问题的想法是不科

学的。

### 3 一个认识上的问题

吸毒行为或吸毒成瘾,在任何国家和社会背景下,恐怕都不单纯是医学问题,它还涉及伦理学和法律等敏感问题。因此,在讨论美沙酮维持时,我们不得不面对药理学或医学以外的话题,这里的一个基本问题是如何认识由吸毒造成的成瘾。

关于吸毒成瘾是不是一个疾病的讨论由来已久<sup>[17]</sup>,直至今也仍有不同看法,对于这一复杂的问题,本文无意展开讨论。但是,采用药物(准确地说美沙酮这一具有药物依赖性的麻醉药品)对于一个因滥用违禁毒品的成瘾者进行长期维持(或替代),无论是伦理学,还是社会舆论,在客观上都会面对这样一个“认识”问题:即海洛因成瘾是病还是道德问题。因为,这两种情况的处置是完全不同的:前者承认是医疗问题,可以视情况施以药物(维持)治疗;而后者则认为不良行为或违法行为,主要采取教育、矫正等带有惩戒性质的措施。因此,与其说这是一个认识或医学学术观点,不如说还涉及一个政策制定的问题<sup>[18]</sup>。

应该说,在美沙酮维持方案出台之前,美国社会和学术界对于麻醉品成瘾进行药物维持是有异议的。同英国等一些欧洲国家不同,美国社会传统认为“麻醉品成瘾是一种犯罪和道德沦落(moral failing)问题”,成瘾者应戒除而不是对其迎合,反对对麻醉品成瘾者施以药物维持治疗。在历史上,美国卫生和警察等政府部门曾于1912年开设过诸如“维持”性质的诊所,对麻醉品成瘾者供应吗啡(个别地区供应海洛因)。但由于效果不佳,各地区对此类诊所态度不同,非议颇多,认为这是一种危害社会的滥施医术的行为(medical malpractice)。在1914年哈里森法案(The Harrison Act)颁布后不久,此类诊所即告关闭,医生不再允许为此类成瘾者开具麻醉药品处方施以药物维持,否则视为非法<sup>[14,5]</sup>。因此,对于开展药物维持这一有悖于美国社会和医学界传统观念的“疗法”,首先面对的问题是公众舆论,即如何认识成瘾行为及其如何对待成瘾者。

Dole 方案的负责人之一 Nyswander 通过早期的临床实践观察认为药物成瘾是一种疾病。这一观点在其1956年出版的《将成瘾者视为病人》(The Drug Addict as a Patient)一书中进行了详细阐述,认为应对成瘾者施以医疗<sup>[4]</sup>。或许正是基于这样一个认识,促使 Nyswander 日后致力于寻找一种疗法或药物解决成瘾问题。

1963年,纽约市卫生审议会明确提出麻醉品成瘾是一种慢性疾病(chronic disease)的观点<sup>[1]</sup>,此后,六七十年代一些学者提出代谢病,精神障碍,自我治疗(self-medication)和脑疾病,双重发病(comorbidity of psychiatric and addiction disorder)等学说<sup>[3,18-21]</sup>。近年来,“成瘾是一种慢性和反复发作的脑疾病”的观点已在美国学术界和社会上得到一般性的共识<sup>[16]</sup>。不能否认的是,这些观点或学说在美沙酮维持启动之初至少在舆论和政策上起到了支持并在客观上推动美沙酮维持的作用。今天,在美沙酮维持实施所产生的社会、公共卫生效益面前,在美沙酮维持降低危害的成效面前,讨论这一“认识”问题似乎已无实际意义。但是,作为一种由滥用违禁品引起的成瘾行为,施以不得已而为之的姑息方法,其本身已超出了医药学讨论的范畴。对于这样一个“认识”问题,某些社会和文化背景可以避而不谈,而某些社会文化背景则是难以绕开的。

近年我国一些学者在不同场合,从不同角度提

出了在我国实施美沙酮维持的不同观点、见解,一些地区甚至已经出现了药物维持性质的“药物依赖治疗门诊”。对于这样一项西方国家施行多年的计划(或称之为“疗法”),我并无过多技术方面的异议,主要考虑的问题是,美沙酮维持是否符合我国现行有关法律,是否符合我国政府“吸毒必戒”的禁毒方针,以及施行后在药品管理和药物滥用防治上可能带来的其它新的问题。总之,对于这样一个涉及我国法律和政府禁毒方针的问题,应采取科学、严肃、慎重的态度,根据国情和各地具体情况,从国家禁毒和药物滥用预防、艾滋病预防的宏观角度进行全面、深入的调研、论证,权衡利弊;如果决定采用美沙酮维持,应积极地研究、制定相关政策,在诸如“维持”所要达到的目的、定位、实施范围和地区、实施对象的条件和标准、“维持”的具体用量、如何“个体化”用药及个体化给药标准、“维持”时间以及可能出现的药品流失等问题在理论、药品管理和技术等方面进行必要的探讨、规范和指导。

#### 4 参考文献

- 1 Lowinson JH, Payte JH, Salsite E, et al. Methadone maintenance. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, et al, eds. Substance abuse, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 405 - 415.
- 2 Nadelmann E, McNeely J, Drucked E. International perspectives. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, et al, eds. Substance abuse. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 22 - 39.
- 3 Brick J, Erickson CK. Drugs, the brain, and behavior - the pharmacology of abuse and dependence. New York: The Haworth Medical Press, 1998. 3 - 6.
- 4 Kreek MJ, Reisinger M. The addict as a patient. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, et al, eds. Substance abuse. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 822 - 853.
- 5 Musto D. Historical Perspectives. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, et al, eds. Substance abuse. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 1 - 10.
- 6 NIDA. Principles of drug addiction treatment. NIDA, 1999. 18 - 19.
- 7 Naranjo CA, Bustou, Ozdemir V. Current clinical assessment and management of drug dependence. In: Niesink RJM, Jaspers RMA, Kornet LMW, eds. Drugs of abuse and addiction: neurobehavioral toxicology. Boca: CRC Press, 1999. 244 - 271.
- 8 Himmelsbach CK. Clinical studies of drug addiction. Arch Intern Med, 1942, 69: 766 - 772.
- 9 Eisenman AJ, Martin JW, Jasinski DR. Catecholamine and 17 hydrocorticosteroid excretion during a cycle of morphine dependence in man. J Psychiatry Res, 1969, 8: 19 - 28.
- 10 Martin WR, Jasinski DR. Physiological paramant of morphine dependence in man tolerance, early abstinence, protracted abstinence. J Psychiatry Res, 1968, 7: 9 - 17.
- 11 Khazan N, Colasanti V. EEG correlates of morphine challenge in post - addict rats. Psychopharmacologia, 1971, 22: 56 - 63.
- 12 Dole VP. Narcotic addiction, physical dependence and relapse. N Eng Med, 1972, 286: 988 - 992.
- 13 Dole VP, Nyswander ME. Heroin addiction: a metabolic disease. Arch Intern Med, 1967, 120: 19 - 24.
- 14 Kesten T R. Neurobiology of abused drugs. Nervous Ment Dis, 1990, 178(4): 217 - 225.
- 15 Thomason H, Dilts SL. Opioids. In: France RJ, Miller SI, eds. Clinical textbook of addiction disorders. New York: The Guilford Press, 1991. 103 - 120.
- 16 NIDA. Principles of drug addiction treatment. NIDA, 1999. 1 - 10.

(下转第 157 页)

保证,保证以后将不再犯类似的错误,由同组成员执行监督,限期改正。通过这种活动让大家吸取教训,不断努力。在对质检讨会上还对赏罚或者居住成员提出的晋级申请问题进行讨论,并作出决定。

### 2.5 碰撞小组

8-12人围成一圈,手中不能持有任何东西,不能擅自离席;戒毒者可以任意宣泄,包括使用各种不文明的语言,但必须坐在椅子上,不得站立。当事人在指责他人时排解了自己的不良情绪,在被攻击时看到了自己的不足,这样可以避免使相互间的矛盾演变成暴力。

### 2.6 工作会议

治疗集体每星期都要定期召开1-2次工作会议,收集居住者提出的问题和意见,了解工作进展情况,协调各部门的工作。

除了各种会议外,我们也组织一系列其他活动,这些活动也作为治疗程序的一部分。通过这些活动能使居住成员的精神在治疗集体中得以松弛。

### 2.7 职能工作

TC以家庭模式为基础,居住者作为家庭中的一个成员,分担家庭中所有生活杂事,包括整理房间、打扫卫生、下厨房做饭、洗碗等,以此来帮助他们改掉闲懒成性的不良习惯。

### 2.8 娱乐活动

社区组织唱歌、舞蹈、球类、聚餐、晚会等活动;定期在管理人员和咨询员的带领下做1-2天的郊游活动,为居住者提供能够互相倾谈自己的情感(包括恐惧和焦虑),倾谈过去及现在的一些感受,加深相互间的亲密感、认同感、归属感,提高自我约束力和增强凝聚力的机会。

### 2.9 家庭探访活动

每隔一段时间,邀请居住者的家庭成员到治疗

社区来,一起讨论和评估居住成员的思想情况,让居住者了解其家庭成员对自己的看法,以便更加积极地努力地改正自己的不良行为。

### 2.10 社会活动

组织居住者为孤儿院、敬老院等机构义务服务,让他们为社会做贡献。通过这些活动,培养他们的成就感和满足感,增强他们的自尊心和自信心。

## 3 结语

社区治疗模式用于戒毒康复中,为戒毒者提供了学习和实践的环境,通过自助和互助,促进了他们的人格成熟与矫正,从而达到了戒毒的目的。当然也有人曾批评说治疗社区的管理是独裁,不人道,社区凝聚力太紧密,外人不易被接纳,周期长,中途脱失率高等反对意见。然而,在目前没有找到比这更好的戒毒方法之前我们仍继续运用治疗社区方法,并不断总结经验,汲取教训,完善我们的方法。我所自建立此机构以来,4年内已治疗患者千余人,通过康复期的上述治疗程序,居住成员开始重返社会,部分表现非常好的,2年内未复吸者,我们把他们留下来,作为我们的工作人员,以他们的良好榜样,来鼓励新入住者。此外,从我所治疗后,回到社会上成功地找到了工作的人员,我们定时跟他们联系,邀请他们回到治疗社区来和管理人员及同辈伙伴倾谈他们在重返社会后,在不同环境中的感受、看法等。今后我们将不断地总结经验,结合中国国情,来创立有中国特色的药物依赖防治模式,虽然我们的努力还很微薄,经验不够,但我们机构内所有的工作人员将努力挽救失足者,为家庭、社会做贡献。

收稿日期:2000-07-11

修回日期:2000-08-22

(上接第149页)

- 17 Farrell M, Finch E. Aspects of drug use and drug dependence. In: Niesink RJM, Jaspers RMA, eds. *Drugs of abuse and addiction*. Boca Raton: CRC Press, 1999. 2-23.
- 18 Goldstein A. Heroin addiction: neurobiology, pharmacology, and policy. *J Psychoactive Drugs*, 1991, 23(2):123-133.
- 19 McLellan AT, Woody GE. Drug abuse and psychiatric disorders: examinations of some specific relationships. In: Naha GG, Frick HC, eds. *Drug abuse in the modern world*. New York: Pergamon Press, 1981. 27-43.
- 20 Dole VP. Implication of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA*, 1988, 3025-3029.
- 21 Miller NS. The interactions between coexisting disorders. In: Miller NS, ed. *Treating coexisting psychiatric and addiction disorders*. Minnesota: Hazelder Press, 1994. 7-21.

收稿日期:2001-02-25