

· 摘译 ·

酒精与健康

北京医科大学精研所 范建华摘译 沈渔村校

本文简要介绍 1994 年出版的美国国立卫生研究院 (NIH) 与国立酒滥用和酒依赖研究院 (NIAAA) 致美国国会《酒精与健康》第八次特别报告的重点内容, 主要涉及有关酒精与健康和酒滥用与酒依赖研究在遗传学、神经科学、酒相关性医学与社会问题、流行病学等广泛领域的最新研究进展。

一、酒精应用与酒相关后果的流行病学

酒滥用是指可导致健康或/和社会不良后果的饮酒方式; 酒依赖或酒中毒是一种以异常觅酒行为导致对过量饮酒控制能力受损为特点的疾病。尽管酒中毒者和酒滥用者饮酒所致的损害有许多表现相同, 但仅酒中毒者具有躯体依赖及控制饮酒之能力受损的特点。

重度饮酒不仅增加死亡率, 同时更增加早死率。据估计, 因酒精性肝病导致的寿命减少可达 9~12 年, 相比之下癌症导致的寿命减少仅为 2 年, 心脏病仅为 4 年。

研究结果一致表明男性饮酒比女性更为严重而且更易发生饮酒所致的不良后果。最新调查显示在较年轻的年龄组中, 女性酒滥用或酒依赖的患病率几乎接近男性; 随着年龄增加性别差异显著增高。

二、精神障碍与酒因性障碍的同病率

同病率是指二种或二种以上内科、神经科的疾病, 包括使用酒精和其它药品所致的疾病同时存在于同一个体。按照美国定点流行病学调查局 (ECA) 的调查结果, 各种精神障碍与酒因性障碍共同发生的数值超过了预期可能单独发生的数值。在被调查人群中患有一种精神性疾病者至少为 20%, 而同时患有精神障碍与酒因性障碍者达 36.6%。ECA 的数据显示酒因性障碍与反社会人格障碍密切相关。

三、酒依赖的遗传学和其它风险因素

家系、寄养子、双生子研究资料显示酒依赖的易感性是遗传和环境因素相互影响的结果。试图区分由于遗传因素还是环境因素导致疾病发生的研究显示酒依赖具有复杂的异质性。寄养子研究已经证实酒依赖存在二种类型: I 型受环境因素制约, II 型只发生于男性; 两者有不同的遗传机制。这一事实说

明酒依赖具有不同的类型, 因受遗传影响的程度不同而对不同的环境因素有不同的敏感程度。

研究证实双生子研究是确定遗传因素不同表型的有效工具。在酒精研究中, 双生子研究显示同卵双生子饮酒行为与酒依赖的一致性大于异卵双生子。遗传因素显然通过影响饮酒的频率和饮酒量而控制过量饮酒, 并确定对酒依赖易感性的控制。此外, 遗传因素对男性或/和女性酒依赖的发生均有影响。动物模型是用于研究酒依赖遗传因素的另一工具。动物模型使研究人员可对受遗传影响的生物特征进行控制分析, 如对在人类中观察到的先天性酒精敏感进行研究。对动物给予选择性喂养, 可测量酒相关特点的高低。研究结果显示遗传因素影响许多已在人类表现的与酒相关的行为和反应, 例如影响对酒精作用耐受的发生和对酒精戒断的敏感性。遗传标记是指频繁而非偶然伴随某一疾病出现的遗传特征。酒依赖遗传标记的研究可提供关于该病易感性遗传机制的有用信息。目前研究中较有希望的标记包括: 电生理标记 (如事件相关电位差异); 生物标记 (如腺苷酸环化酶活性); 以及对酒精效应之反应的差异。

酒精问题的发生存在许多方式。尽管基因可增加发病风险, 但遗传易感性在行为上的表达受社会与心理成分和遗传因素的双重调节。一个很有希望的研究领域是关于基因, 环境相互之间影响的研究, 检验以遗传为基础的人格表现与酒因性障碍遗传易感性之间的关系, 这些研究将阐明为何有些遗传易感个体从不发生酒相关性问题而其他人则演变为问题性饮酒。

四、酒精对大脑的作用

酒精对神经元作用的分子位点尚未阐明。已提出了若干酒精作用的可能机制: 使神经元细胞膜的脂质紊乱; 直接作用于神经膜蛋白的疏水区; 或作用于神经膜的不含脂质的酶蛋白。

无论酒精作用于神经细胞膜的脂质还是蛋白质, 它显然改变了神经元特殊蛋白质的功能。急性中毒量的饮酒可使连接神经介质-氨基酸 A 型受

体(GABA-A)的氯离子通道活性增高。酒精对GABA-A受体的影响使酒精产生抗焦虑、镇静和运动损害作用。最新研究发现GABA-A受体可能存在许多亚型,这些亚型可能是由五个亚单位不同组合构成。酒精敏感所必需的是一种特殊的带一个磷酸根分子的GABA-A受体亚单位。

急性饮酒还可影响谷氨酸的作用,谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统的主要兴奋介质。至少存在三种有活性的谷氨酸受体,其中两种已知为:N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑(AMPA)受体。酒精抑制谷氨酸受体的功能,NMDA受体比AMPA受体对酒精更为敏感。酒精对NMDA受体的抑制作用被认为是中到大量急性饮酒时认知损害和遗忘症的机制。最新研究发现AMPA受体是由不同亚型构成。尽管对NMDA受体的结构了解更少,但很有可能将会发现该受体的多种亚型。了解NMDA受体和AMPA受体的结构有助于研制新药,这些药物可选择性地抵消酒精对大脑中这类受体部位的影响。

慢性饮酒可导致耐受性和躯体依赖的发生。酒精耐受性的发生是酒精对大脑作用产生影响的结果,同时亦是由于酒精通过代谢降低体内酒精水平能力之增高的结果。研究发现动物每天定时饮酒可降低其神经组织中GABA-A受体的功能,这种功能变化可能是由于受体亚单位结构的表达发生改变所致。事实上随着慢性饮酒,信使核糖核酸编码特殊GABA-A受体亚单位的表达减少;而编码其它亚型的表达增加。这一了解对治疗酒依赖很重要,据此可以生产出作用于特异性受体亚单位的药物,从而在分子水平改变酒精的耐受性。G-蛋白连接的腺苷酸和去甲肾上腺素受体的数量和功能的改变也可能对酒精耐受性的发生起一定作用。

躯体依赖表现为停止饮酒出现震颤、抽搐等不同程度的戒断症状。研究人员正在研究戒断性抽搐的机理以便了解发生躯体依赖时的神经性变化。结果提示GABA-A受体亚单位表达的变化可能是戒断性抽搐的起因;大脑不同区域例如海马区NMDA受体的增加也可能与戒断性抽搐有关;此外,活性钙离子通道数量和功能的增加也与戒断性抽搐的发生有关。

五、饮酒的神经行为学

阐明为何一些人不顾恶性后果仍然饮酒是酒精研究的中心问题之一。探索这一问题的研究已开始

检验酒精强化作用在觅酒行为中可能发挥的作用。酒精引起的愉悦感和抗焦虑感均被认为是酒精所致强化作用。

一种关于酒精强化作用的生物学基础理论认为,人类饮酒是因为酒影响了大脑的特异性强化系统。研究人员正在用大脑刺激奖赏(BSR)技术研究酒精愉快感的神经行为学机制。BSR技术是让被试的动物学会自行向特殊的大脑部位释放小电流来产生奖赏性刺激。饮酒后动物的BSR反应率增高提示酒精可增强实验动物的奖赏体验。事实上科学家们已观察到在饮酒后的20分钟内(这段时间与酒精被吸收入血的时间正好一致)酒精增强了动物的BSR反应。BSR研究数据显示饮酒后不久即出现酒精所致的欣快感,为酒精强化作用的生理机制提供了证据。酒精可刺激大脑神经介质多巴胺在强化部位的释放。研究显示酒精可能是作用于D₂受体的神经膜而产生强化作用。5-羟色胺(5HT)和内啡肽可能也与酒精的强化作用有关。尽管人们可能是为了体验酒精的欣快感而饮酒,其它因素如酒精的抗焦虑作用也可刺激产生饮酒欲望。在动物中,抗焦虑的产生可能与攻击性增高有关。一个研究报告雄性和雌性小鼠在少量饮酒后表现出对雄性侵入者的攻击行为增强;相反在大量饮酒后攻击性降低。研究人员正用动物模型来检验酒精与抗焦虑感有关的行为表现及其神经生理学机制。

六、心理、社会和发育因素

酒精消费不但受遗传因素影响,同样也受心理、社会和发育因素影响。心理影响包括认知过程(如思维、注意力和记忆力)和情感因素(如情绪和态度)。社会影响包括人际关系、新闻媒介作用和饮酒的环境背景。发育影响关系到个人一生经历变化和情感行为,可能导致预见性行为变化并使一生不同阶段保持稳定,并与心理和社会影响因素相整合。

针对饮酒动机,特别是酒精影响与负性情感状态关系的研究,表明酒精可能对某些个体具有不同的强化作用。不同因素(如遗传影响、应付能力低,对酒精控制应激的期望)可以增加人对酒精强化作用的易感性。因此,慢性的环境应激(如负性生活事件和职业应激)可能对某些人比对其他人具有更强烈的影响。

研究人员提出“酒精性短见(alcohol myopia)的观点作为酒精减轻应激作用和其它感知作用的可能机制。这种理论认为酒精对应激的作用受信息处理

能力和是否存在注意力不集中的因素控制。通过这一机制酒精可减少大脑内信息的内在冲突和阻断抑制,从而使社会行为更激烈。证据表明对于酒精的期望在很早的年龄甚至在尚未饮酒之前就已形成,而且受家庭饮酒的影响。研究显示重度饮酒者盼望从酒精获得正性效应,例如改进功能、减轻压力和增强社会乐趣等。这些重度饮酒者能对小量和中量酒精的影响,以及酒精对自身和对他人的影响做出区别。家庭和同龄人行为对酒精应用很重要。父母的实践、父母饮酒和同龄人饮酒都可影响一个人饮酒,并发生与饮酒相关的问题。在饮酒的社会调控中,家庭是一个基础因素。最新研究表明,如果某饮酒家庭中有祖传的“家族戒律和礼规”可能减少下一代酒依赖的发生,没有这种“家族戒律和礼规”时则相反。目前有关饮酒的广告和新闻报道比较片面,检查影视中有关饮酒的画面发现;在虚构的剧情中平均每小时有八次饮酒镜头;在广播影视中,饮酒往往被认为代表一个人有身分、地位高,而且饮酒不被认为是一种问题。

酒精问题的发生似乎与气质、个性、酒精强化作用、应变能力、家庭影响、以及同龄人关系等方面的个体差异有关。从这一角度检查饮酒的相关问题使研究人员能够通过改变环境因素、人际关系和信仰系统尽可能减少发病风险率。

七、酒精代谢的生化影响

酒精广泛存在于自然界并广泛应用于生理、制药、工业和商业领域。酒精在体内最初是由乙醇脱氢酶代谢,不同生物包括人类均有乙醇脱氢酶,它可将酒精氧化为乙醛和酮体,并可将乙醛和酮体反应物逆向催化为酒精。酒精饮料中的化学结构乙醇,可导致此代谢过程和其他代谢过程紊乱,继而产生不同的临床并发症。

酒精经胃肠道吸收进入循环系统并在肝脏代谢,乙醇代谢亦可在胃部进行。乙醇代谢的第一步是乙醇被乙醇脱氢酶(ADH)氧化成乙醛。已经在肝脏和胃部发现了明显不同的ADH同功酶类型,各自对酒精的作用亦明显不同。研究人员在肝脏中鉴定出17种ADH同功酶,这些ADH同功酶间的差异使得不同的酶可在很大范围内氧化不同浓度的酒精。肝脏至少合成5种ADH,亚基并随之结合生成有活性的二聚体同功酶(即含有二个亚基的酶)。在不同的人种中存在不同的ADHB亚基形式,已知 β 型ADH同功酶主要存在于欧美人群,亚洲人群的

65%为 β 型ADH同功酶,而15%的美国黑人为 β 型ADH同功酶。尽管这些亚基只是由于一个单氨基酸替换的不同,但却导致了各同功酶氧化乙醇能力的实质性区别。例如有 β 同功酶的人(主要是亚洲人)比有 β 同功酶的人(主要是欧美人)对乙醇的代谢率更快,这种代谢速率的不同造成了乙醛浓度的不同,而乙醛浓度的变异可引起组织损伤。

性别可能是影响酒精代谢的因素之一。研究结果提示女性的酒精代谢率较男性低,因此可使女性的血乙醇浓度(BACs)在较短的时间内升得过高;这可使女性比男性更易罹患酒因性肝损害。肠溶性阿司匹林或甲氧咪胍(一种抑制溃疡患者胃液分泌的药物)与酒精合用可提高BACs,此结果被认为是胃部ADH同功酶受抑所致,因此在饮酒时需小心应用那些可减低胃酒精代谢和增强BACs的制剂。

乙醇代谢的直接产物乙醛由乙醛脱氢酶(ALDH)氧化为乙酸。ALDH主要位于肝脏,目前已从肝脏中纯化出四种不同的ALDH同功酶,其中一种ALDH的遗传变异型-线粒体ALDH同功酶的酶活性显著减低;约50%的亚洲人群属于这种遗传变异型。具有变异的无活性酶者比具有无变异的活性酶者的血乙醛水平高20倍。高乙醛血浓度可引起各种不适-面红、心悸、头晕、恶心-从而阻止无活性酶者发展成重度饮酒。

近期研究表明,酒精本身可妨碍ALDH的活性。酒精可使大分子蛋白穿透线粒体膜的运动减慢。ALDH是一种必须从细胞浆进入线粒体而发挥作用的酶,所以该酶的膜运输受损可导致乙醛代谢率降低,使乙醛水平升高,使肝脏损害的风险增加。

在同时使用酒精和可卡因的人体中已发现一种由这两种物质形成的化学物-乙基可卡因,这种非自然物质具有药理活性,可增强可卡因与酒精共用的毒性。

过量饮酒可引起多种维生素缺乏,包括B₁、B₆、A、叶酸、D和E。慢性饮酒者尽管进食很好但仍有体重降低。酒瘾者所表现的严重体重丢失表明他们所消耗的能量比他们以酒精作为食物来源所获取的能量要高。这种纯能量耗损的机制尚未阐明。

八、酒精对健康和机体系统的影响

慢性重度饮酒可损害机体的各个器官和系统。作为酒精代谢的初始部位,肝脏对酒精的毒害作用尤为敏感。酒精损害肝脏可引起脂肪肝、酒因性肝炎、纤维变性以及肝硬变。影响酒因性肝损害发生的

不同因素包括:饮酒的方式和数量、性别、营养和激素。近期研究集中在检验自由基的作用;有活性的氧分子可在各种肝细胞成份中氧化脂质。酒因性肝损害的另一发病机制可能是自由基生成增加和抗氧化剂的利用降低。研究表明酒瘾者的正常抗氧化保护机制可能受到损害。酒精的主要代谢产物乙醛可能也参与了酒因性肝病的发生,乙醛可损伤肝脏细胞的微结构,引起纤维变性、影响能量代谢并产生自由基。涉及酒因性肝损害的其它因素包括细胞力活性、免疫和缺氧。酒精对心血管系统有损害作用。重度饮酒与高血压、心肌衰弱相关并增加脑出血、心律失常的风险。事实上心律失常可能是酒瘾者高猝死率的部分原因。另一方面,中度饮酒能降低冠心病的风险,其机理可能是由于增加了高密度脂蛋白水平,阻碍血栓形成并增强绝经后女性的雌激素水平。慢性酒滥用对免疫系统有不良影响。研究显示酒精可降低免疫功能,因而使重度饮酒者患感染性疾病的风险增加;对免疫受损的患者,如感染免疫缺陷病毒(HIV)的患者,这一影响更为显著。许多研究发现酒精可损害内分泌系统和生殖功能。在男性,酒精可抑制睾丸酮水平;在女性,慢性饮酒与月经周期紊乱有关。动物模型研究报告酒精可损害生殖能力、阻止受孕或增加自然流产率。急性和慢性饮酒可发生多方面神经损害。饮酒引起的神经系统受累的后果包括急性酒精中毒、酒精戒断症状、继发于酒依赖的神经系统营养性疾病(例如柯萨可夫氏综合征、糙皮症和多发性神经炎)、酒因性肝病引起的神经性疾病、以及认知与运动功能受损。

九、酒精对胎儿和出生后发育的影响

酒精是一种躯体和行为致畸剂,可产生从大体畸形和精神损害(包括精神发育迟滞)到较精细的认知和行为功能障碍等一系列有害作用。最严重的酒相关性出生损害已知为胎儿酒精综合征(FAS)。FAS的基本诊断标准是宫内和出生后生长迟滞,中枢神经系统受累以及特征性的颅面部异常。如果患者虽有宫内酒精接触史但临床仅有部分异常表现,这种儿童可被诊断为胎儿酒精影响(FAE)或酒相关性出生缺陷。

已证实FAS仅发生在母亲孕期重度饮酒所生出的儿童。尽管饮酒增加了子代中FAS的发病风险,便并非所有在孕期滥用酒精的女性都会生出FAS儿童。引起发病风险变化的原因尚未阐明,研究已提示不同的生物学和环境因素可能与母亲的耗

酒量一起对FAS和FAE的易感性发挥作用。许多正在美国和加拿大进行的纵深研究有助于了解宫内酒精接触的胎儿发育之间的相互关系,研究结果显示:宫内酒精接触的严重程度与大体畸形、生长障碍、以及许多认知和行为缺陷之间呈正相关。目前尚对饮酒的阈值剂量和与酒精接触的时期所知有限。研究发现狂饮滥喝比在一段时间内均衡地饮入相同量的酒更为有害。

酒因性胎儿损害的机制尚不明了;最近对乙醛毒性、胎盘输送基本营养功能损伤、胎儿缺氧、前列腺素紊乱的可能作用进行了研究,结果表明多种机制均参与了发生酒因性胎儿损害。

十、酒精对行为与安全的影响

大量研究证明:饮酒是导致严重致命性损害的危險因素,包括车祸、飞机失事、淹溺、自杀以及谋杀。研究结果反映了在意外损伤和死亡中酒精作用的严重性:重度饮酒或酒依赖男性的意外死亡危险性大约是普通人群的2.5~8倍,酒精在蓄意和非蓄意伤害中起一定作用,并与性传播疾病的高危行为相关。

检查美国奥克拉荷马州1978~1984年期间的死亡证明发现:几乎24%的自杀者、34%的谋杀者,以及38%的非蓄意性伤人者均为BACs阳性,约高出10%或更高,而自然死亡者仅有20%为BACs阳性。研究发现在最严重的和致死性的损伤事件中以男性为主。大量交通死亡和伤害事件也涉及到酒精。1989年美国死于酒因性车祸者为22413人,约占交通事故致死率的49%。在1982~1989年期间发生致死性车祸的全部司机均为酒后驾车,而且年轻女性司机的酒因性车祸风险正在升高。酒精在普通飞机失事比在商业飞机失事中起更为显著的作用。研究发现即使是低BACs也可因损伤了知觉、识别和心理活动而影响驾驶安全。此外即使在血液中酒精已从体内排出之后很长时间,飞行操作仍然受到损害。AIDS病的广泛流行增加了公众对性传播疾病的关注。研究已经证实酒精和其他毒品的应用与发生AIDS等性传播疾病的危險高度相关。家庭和犯罪暴力研究常显示酒精的参与率很高。报告之一认为在发生争论而引起犯罪冲动时最应进行酒精检测。在财产犯罪和暴力犯罪中酒精问题的高发率已有报告。

十一、酒精应用和滥用的经济后果

(下转至第375页)

· 简介 ·

澳大利亚对过量饮酒的三级预防措施

北京医科大学精神卫生研究所 李冰

1996年6月12日-15日,北京医科大学精神卫生研究所邀请了澳大利亚悉尼酒药依赖中心主任 John, Saunders 先生在北医大精研所举办的酒药依赖治疗与预防讲习班上讲述了澳大利亚对酒药问题所采取的预防和治疗措施。简介如下。

在澳大利亚,由于酒精滥用造成死亡的每年大约6500人,每年用于酒问题的费用估计为60亿美元,医院的床位有五分之一是为有酒问题的人准备的。由于大量饮酒引起了许多社会、心理和健康方面的问题,澳大利亚政府从1980年开始针对酒的有害使用采取了三级预防措施。

首先,政府在初级预防中利用广泛的宣传工具让广大民众都对饮酒问题引起重视,包括规定16岁以下青少年不允许饮酒,对16岁以上的青少年在学校向他们宣传过量饮酒的危害;利用电视告诫民众要适量饮酒;警察可随时对疑有饮酒驾车的司机进行酒精浓度的测定,以便采取措施防止酒后驾车所造成的危害,这种做法已被广大民众所接受。所有这些措施都说明政府对饮酒问题非常重视。

二级预防即早期干预,主要是医生来做,因为在澳大利亚80%以上的人至少半年之内要看一次医生,有酒问题的至少三个月一次,而且调查表明80%的病人认为医生具有权威性,愿意接受他们所提出的忠告和治疗。所以,由医生对酒问题做早期干预是比较现实的。在澳大利亚20%的男性和8%的女性是酒精有害使用者,对他们进行早期干预要比对个体进行治疗效果要好得多。这种手段反映了澳大利亚在提供健康服务的方向上已经发生了改变,更加强调在整体水平提高健康。

早期干预的实施首先要筛选出有酒问题的人,为此,1988年WHO在6国进行了一项协作性研究,

制定出了“酒精使用障碍鉴别测查”(AUDIT)问卷,其内容包括:饮酒的数量和次数,酒依赖症状和酒所致伤害的证据。目前在澳大利亚悉尼的公立医院和私人开业诊所,医护人员对每位来就诊的病人都进行AUDIT筛查,这已成为他们日常工作的一部分,由于这样广泛的筛查,酒危险使用者,有害使用者及酒依赖患者能够得到及时、有效的干预和治疗。

对于筛查出的患者,提倡对他们进行简短干预,具体做法是:告诉病人每周平均饮酒量应为多少(WHO推荐每周男性饮酒应少于16个标准杯,女性应少于9个标准杯),然后告诉他们与酒相关的躯体损害和社会问题是什么,病人离开时,每人发一本手册,上面记载着治疗者所提到的要点。研究表明经过5分钟的简短干预,6个月后进行随访,病人平均每周饮酒量下降28%,这个效果是非常明显的。由此看来,医生在对酒问题进行早期干预方面起了非常重要的作用。所以在澳大利亚特别重视对开业医生进行有关预防科学方面的培训。

三级预防是对酒依赖和酒有害使用者的治疗,也就是对中毒状态、戒断状态以及合并症的处理。对于酒的戒断,悉尼的Alfred医院制定出了A·W·S·(酒精戒断综合征评定量表),利用此量表对有戒断综合征的病人进行监测,判定戒断综合征的有无和程度,并以此来指导治疗中镇静剂的使用。在戒断状态的处理方面,主张用大量维生素B₁以预防Wernick'S脑病的发生;纠正电解质紊乱,因为低钾和低镁是严重戒断反应的常见合并症;当出现精神症状时,可给予小量氟哌啶醇。

总之,由于澳大利亚政府对酒问题的高度重视,采取了有效的三级预防措施,使酒中毒、酒依赖的发生率明显地减少。

(上接第374页)

事实上所有酒精影响均涉及经济范畴。1988年美国酒滥用所耗损的社会经费约为858亿美元,包括用于治疗酒依赖和酒滥用引起的并发症、降低酒因性发病率和死亡率的费用、以及酒因性犯罪、车祸和火灾有关的费用。

U·S·Department of Health and Human Services

Public Health Service, National Institute of Health, & National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism: Eighth Special Report to the U·S·Congress on ALCOHOL and HEALTH From the Secretary of Health and Human Services· September 1993. NIH Publication No. 94-3699. National Institutes of Health Printed 1994.