

中药常山治疗酒精依赖患者 30例临床研究

卢桂华 王世锴* 郭 萍

(湖州市第三人民医院一病区,戒酒中心,浙江省湖州市公园路255号,313000)

* 通讯作者: tiantian9825@yeah.net, 13665752769

摘 要 目的 探讨中药常山治疗酒精依赖的临床疗效和安全性。方法 将符合诊断标准的60例酒依赖患者随机分为生品常山粉组(研究组)和呋喃唑酮对照组(对照组)各30例,进行12周的厌恶治疗和1年随访调查,近期疗效以每周实际饮酒量和可视渴求量表(VAS)进行评估,远期疗效以戒断率和复饮率进行评价,并观察两组不良反应发生情况。结果 两组患者治疗后实际饮酒量和VAS评分均有明显下降($P < 0.01$),而研究组实际饮酒量低于对照组($P < 0.01$)。研究组的远期有效率略优于对照组(分别为93.3%和90.0%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,研究组的总体不良反应发生情况相对较少且更为缓和。结论 中药常山对酒依赖的疗效肯定且更易耐受,可考虑作为酒依赖厌恶治疗的选择用药。

[关键词] 酒精依赖;常山;呋喃唑酮;厌恶治疗

Clinical Research on Changshan (*Radix Dichroae*) in Treatment of 30 Alcohol Dependence Patients

LU Guihua, WANG Shikai, GUO Ping

(The Third People's Hospital of Huzhou City, Zhejiang 313000)

ABSTRACT **Objective** To explore the therapeutic effect and safety of Changshan (*Radix Dichroae*) on the patients with alcohol dependence. **Methods** Sixty alcohol dependence patients were randomly assigned to the study group treated with raw Changshan powder and the control group treated with furazolidone for 12 weeks of aversion therapy and 1-year follow-up. The short-term effect was valued by alcohol consumption and the visual analog scale (VAS), while the long-term outcome was measured by withdrawal rate and re-drinking rate. The differences between groups as well as pre- and post-treatment were compared, and the adverse reactions of both groups were also observed. **Results** After treatment, the alcohol consumption and the severity of craving for alcohol of both groups were significantly decreased ($P < 0.01$), whilst the alcohol consumption of the study group was less than that of the control group ($P < 0.01$). The long-term effective rate of the study group (93.3%) was superior to that of the control group (90%) without significant difference. Compared with the control group, the total adverse effect of the study group was relatively rare and tolerable. **Conclusion** Chinese medicine Changshan (*Radix Dichroae*) is effective and tolerable for treating alcohol dependence. It can be considered an option in the aversion therapy of alcohol dependence.

Key Words alcohol dependence; Changshan (*Radix Dichroae*); furazolidone; aversion therapy

过量或有害性饮酒已经成为全世界关注的公共卫生问题。国外有调查显示,美国成人中酒精依赖或酒精滥用患病率为13.8%^[1],2003年我国5地区饮酒情况调查结果显示,酒精所致精神障碍和酒依赖的总体时点患病率分别为5.1%和3.7%^[2]。国内外对戒酒的方法一般分为急性期和恢复期治疗两个阶段。急性期治疗也称“脱瘾治疗”,多采用断酒、支持疗法及对症处理,主要在于控制戒断症状。而恢复期治疗的主要目标是防止复饮。我们在2008年7月~2009年6月期间以中药常山治疗了30例酒精依赖的患者,并且同呋喃唑酮进行对照研究,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准

① 年龄21~65岁,性别不限。② 符合美国《精神

障碍诊断与分类手册》(DSM-IV)的酒精依赖诊断标准^[3],住院患者出院前1周内,门诊患者戒酒后3天入组。③ 无明显戒断症状,《临床酒精戒断评估量表》(CIWA-Ar)^[4]评分 < 15 分。④ 《密歇根酒精依赖调查表》(MAST)^[5]评分 > 7 分;上述量表均由2名精神科医生独立完成(测试前经过一致性培训,Kappa值 > 0.84)。⑤ 自愿参加并签署知情同意书。

1.2 排除标准

① 其他精神障碍患者,包括与饮酒相关的精神病性症状消失不足1周,或停用抗精神病药物不足1周;② 妊娠者或计划3个月内妊娠者及哺乳期妇女;③ 虽然符合酒依赖诊断标准,但完全戒断超过2个月的患者;④ 对常山过敏者;⑤ 严重躯体疾病患者;⑥ 近期准备手术或器官移植者;⑦ 不能按要求进行

试验者;⑧ 严重肝肾功能不全或其他实验室检查严重异常者;⑨ 过去 4周内参加过其他药物试验者。

1.3 一般资料

本研究共收集 2008年 7月~ 2009年 6月期间在湖州市第三人民医院接受脱瘾治疗的 60例门诊酒精依赖男性患者,均有长年大量饮酒史。按随机数字表法分入研究组和对照组。研究组 30例,年龄 28.6~ 65.8岁,平均(40.2± 10.7)岁;病程 4.2~ 39.6年,平均(19.7± 8.3)年;平均日饮酒量(530± 175)ml。对照组 30例,年龄 27.4~ 63.7岁,平均(39.8± 11.2)岁;病程 3.6~ 40.3年,平均(19.0± 9.6)年;平均日饮酒量(532± 189)ml。两组患者年龄、病程、平均每日饮酒量等差异均无统计学意义($P> 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者的治疗过程均分为两个阶段。第一阶段为戒酒前的身心准备阶段,具体操作方法两组一致,即对高血压、肝脏损害及营养不良等躯体合并症的治疗,以及必要的对症和支持治疗。治疗期间,两组均给予水溶性维生素注射液(北京利祥制药有限公司,批号: 080819,用法: 每日 1瓶,每瓶 10ml,静脉滴注)和阿普唑仑片 0.4mg(每晚睡前口服),上述药物疗程均为 7d,同时禁止使用其他药物治疗。同时对患者进行 3次心理治疗,矫正患者对饮酒的不正确认识,加深患者对饮酒危害的认识,为第二阶段治疗做准备。

第二阶段:厌恶治疗阶段,即给患者服用试验药物,并利用其强烈的催吐作用,使患者饮酒时产生恶心呕吐的条件反射。具体方法是停用一切有呕吐作用的药物,并分别处方以常山粉或呋喃唑酮进行厌恶治疗。治疗方法:研究组每日早餐 3h后给患者口服生品常山粉 5g(原产地云南,由安徽亳州健桥医药有限公司提供),出现恶心时给白酒 50g,先闻后服下,每日 1次;对照组每次给患者服呋喃唑酮片(浙江新昌制药股份有限公司,批号: 980105- 4)0.2g,每日 3次,共服 4d,第 5d开始让患者在早餐 3h后饮白酒 50g,每日 1次。

两组均以 10d为 1个疗程,个别疗效欠佳的患者在实施厌恶治疗的 1个疗程后,可进行第 2个疗程,其中研究组和对照组分别有 2例和 3例患者进入第

2个疗程,但两组间在疗程进行次数及患者例数方面的差异无统计学意义($P> 0.05$)。

2.2 观察指标

① 两组患者在服药前、服药后 30min观察血压、心率、呼吸等躯体变化。② 两组患者出院后,研究人员通过上门或电话随访等方式进行每 3个月 1次的定期随访,并统计 1年后戒酒治疗结果。

2.3 疗效及不良反应评定

近期疗效:以研究开展后的第 12周时患者的饮酒情况来评定治疗的近期疗效,主要以实际酒精摄入量及《可视渴求量表》(VAS)^[6]来评定。

远期疗效:以 1年后患者的随访情况为研究终点来评定患者的远期疗效,主要以戒断率和复饮率进行评价。其中根据随访期间是否饮酒及实际酒精摄入情况,将复饮又分为部分戒断(复饮,酒量较治疗前减少 30%以上)和无效(复饮,症状同前或加重)2种^[7]。以《治疗副反应量表》(TESS)^[8]来评定治疗中出现的不良反应,该量表包括治疗中出现的不良反应以及异常的实验室检查结果。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 11.5统计软件进行统计分析,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者在服药后首次饮酒 30min内的反应及近期疗效比较

所有的入组患者在服药后的首次饮酒 30min内[平均(12.68± 6.72)min]均出现不同程度的面红、头晕、恶心、心慌等躯体不适症状,多数难以忍受。并在此后的治疗中,由于突出的躯体不适感,使患者的实际酒精摄入量和饮酒渴求均有所下降。

表 1示,两组患者在接受厌恶治疗的 12周后,实际饮酒量及饮酒渴求均有明显下降($P< 0.01$),但同对照组比较,研究组实际饮酒量更低($P< 0.01$)。

表 1 两组患者戒酒的近期疗效指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	实际饮酒量(ml)	VAS(分)
对照组	治疗前	30	759.97± 285.78	4.88± 2.91
	第 12周	30	64.69± 89.40*	1.69± 1.62 [△]
研究组	治疗前	30	748.05± 375.29	4.76± 2.72
	第 12周	30	57.65± 20.85 [△]	1.52± 1.61 [△]

注:与本组治疗前比较,* $P< 0.01$;与对照组第 12周时比较, $\Delta P< 0.01$ 。

表 2 两组患者服药前后收缩压、舒张压、脉搏及呼吸频率变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (m m Hg)	心率 (次 / min)	呼吸 (次 / min)
对照组	服药前	30	111. 6 $\pm$ 16. 2	72. 4 $\pm$ 12. 6	84. 8 $\pm$ 11. 7	22. 9 $\pm$ 4. 6
	服药 30min后	30	126. 6 $\pm$ 15. 3 [*]	86. 6 $\pm$ 10. 1 [*]	107. 1 $\pm$ 14. 9	23. 6 $\pm$ 2. 8
研究组	服药前	30	114. 8 $\pm$ 18. 5	72. 6 $\pm$ 6. 6	86. 3 $\pm$ 11. 2	22. 8 $\pm$ 4. 4
	服药 30min后	30	110. 4 $\pm$ 13. 5 Δ	68. 3 $\pm$ 8. 1 Δ	105. 6 $\pm$ 10. 7	23. 6 $\pm$ 4. 1

注:与本组服药前比较,* $P < 0. 01$;与对照组服药 30min后比较, $\Delta P < 0. 01$

3. 2 两组患者远期疗效比较

1年后的随访结果显示,研究组的酒依赖患者中有 60. 0% (18例 / 30例)完全戒断, 33. 3% (10例 / 30例)部分戒断, 6. 7% (2例 / 30例)无效;而对照组中有 56. 7% (17例 / 30例)的患者完全戒断, 33. 3% (10例 / 30例)部分戒断, 10. 0% (3例 / 30例)无效,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$)

3. 3 两组患者不良反应比较

3. 3. 1 对消化及神经系统的影响 两组患者在接受厌恶治疗后,均出现不同程度的恶心和呕吐等胃肠道反应,发生率为 100%。其他相关的不良反应发生情况:对照组患者中有 3例出现共济失调, 6例肢端出现手套和袜套样感觉异常,另有 3例出现肝功能恶化;研究组患者中有 1例出现中度脱水,另有 2例出现频繁腹泻合并大便潜血阳性。以上不良反应经必要的对症治疗后均有好转,并在停酒后自行消失

3. 3. 2 对心率、血压以及呼吸的影响 表 2示,与本组服药前比较,对照组收缩压、舒张压升高、心率加快,差异有统计学意义 ($P < 0. 01$),而呼吸则无明显变化 ($P > 0. 05$);研究组患者除心率加快外,其余指标均无统计学差异 ($P > 0. 05$)。与对照组服药 30min后比较,对照组收缩压及舒张压波动较为明显,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0. 01$)

4 讨论

国内外对酒依赖的治疗措施很多,包括药物治疗、认知行为治疗及戒酒互助会形式的社会性支持治疗^[9],而中医学对酒精依赖虽无明确的界定,但对饮酒的危害及辨证论治却有详尽而系统的论述。

中医学认为,酒味甘、辛、苦、有毒,为大热之品。酒辛热散气,若恣饮不节,则损烁精,动火生痰,发怒助欲,湿热生病,体气使弱,精神侵昏,一身血气皆受耗散,日久则气损血涸。酒毒入内,首先犯肺,久饮耗散肺之气阴,致痰湿蕴结,阻于中焦,气机不畅,血行阻滞;酒毒入心,出现记忆减退,心悸不眠;渐则气滞血瘀,气、血、痰互结,日久不化,肝脾不调,出现爪甲

不荣,手足振摇,视物昏花;伤及脾胃,则出现纳差、胸膈痞满、倦怠乏力等症;久则伤肾,出现腰膝酸软,甚则早泄、阳痿。急性戒断期前者以标实为主,治宜解酒毒、健脾胃、止呕吐,而恢复期则是本虚标实,以肝阴虚亏为主,兼有湿热、痰浊、瘀血等实邪,治宜当先祛实邪、清湿热、化痰浊、行气滞,后补不足,补肝阴,软肝结、清心火^[10]。因此,化痰祛湿法成为中医学对慢性酒精损害(酒精依赖)的常用。

中药常山“气味皆辛苦而寒,入肺、心、肝三经”,能泄热破结,降逆下气,开痰逐水,主治“伤寒寒热,温疟,胸中痰结吐逆”,能“治胸中多痰,头疼不欲食及饮酒”,使开泄痰浊,降逆散结^[11],从而达到其戒酒之功效。

药理研究发现,常山的有效成分为常山碱,主要包括常山碱甲、乙及丙 3种互变异构体,均有催吐作用,其中常山碱乙的催吐作用主要是刺激胃肠道的迷走及交感神经末梢而反射地引起呕吐^[12]。因此,与作为酒依赖厌恶治疗的主要药物呋喃唑酮或戒酒硫相比,虽然生品常山也可通过饮酒行为和引发呕吐等厌恶体验来建立起条件反射,但前者是通过抑制乙醛脱氢酶的活性,使乙醇在体内的代谢停留在乙醛阶段,导致乙醛在体内蓄积并产生毒性作用,使患者在饮酒后出现强烈的躯体不适感,如恶心、呕吐、头晕眼胀、面红心慌、剧烈头痛等症状,并且能通过抑制单胺氧化酶的活性而使去甲肾上腺素等单胺类物质蓄积,使患者出现血压升高、心率加快等表现,从而最终使患者产生厌恶的主观体验。而常山则不同,其主要关联是催吐反应,因而后者较少出现全身性反应。

本研究结果显示,常山治疗酒精依赖在近期和远期疗效方面均优于呋喃唑酮。在治疗作用方面,两组均能引起强烈的酒精厌恶反应,且两组的作用强度和起效速度相近。由于作用机制不同于呋喃唑酮及戒酒硫等药物,常山不会干扰体内乙醛脱氢酶的代谢,因此避免了乙醛对肝脏的直接毒性作用,且也不会抑制单胺氧化酶的活性而升高血压,相对较为

安全,因而更易耐受。但在研究中也发现,由于常山具有解热作用,因此,用于合并感染或大量脱水的患者,应注意加强支持治疗,以防过度脱水。对于剧烈呕吐或频繁腹泻者,应注意给予必要的胃黏膜保护治疗。

参考文献

[1]Anton RF, O Malley SS, Ciraulo DA, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study a randomized controlled trial[J]. JAM A, 2006, 295(17): 2003- 2017.

[2]苏中华,郝伟,湛红献.中国五地区饮酒情况及相关问题调查 [J].中国心理卫生杂志, 2003, 17(8): 544- 546.

[3]庞天鉴 译. DSM-IV 分类与诊断标准 [M]. 西安:杨森出版社, 2001: 87- 96.

[4]Sullivan JT, Sykora K, Schneidermann J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar) [J]. Br J Addict, 1989, 84 (11): 1353- 1357.

[5]张作记. 行为医学量表手册 [J]. 中国行为医学科学, 2001, 10(特刊): 111- 113.

[6]Strang J, Bradley BP, Stock Well J. Assessment of drug and alcohol use: The instrument of psychiatric research[M]. New York: John Wiley & Son, 1989: 211- 217.

[7]原伟,武新汶,卢怀云,等. 纳曲酮治疗酒依赖患者的安慰剂双盲对照研究 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2009, 18 (4): 325- 329.

[8]张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 198- 203.

[9]O Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study[J]. Arch Gen Psychiatry, 1992, 49(11): 881- 887.

[10]汪保秀,朱伟. 酒依赖的中医病机与辨证治疗 [J].中国药物滥用防治杂志, 2003, 9(6): 48- 50.

[11]宋立人,洪恂,丁绪亮,等.现代中药学大词典 [M].北京:人民卫生出版社, 2001: 1933- 1935.

[12]靳瑞发,李杰,孙卫东. 中药常山中的常山碱其电子结构和光谱性质的理论研究 [J]. 计算机与应用化学, 2009, 26(2): 191- 194.

(收稿日期: 2010- 07- 28;修回日期: 2010- 10- 08)

[编辑: 叶 晨]

《中医杂志》第四届编辑委员会名单

主任委员 胡熙明
名誉主编 费开扬
主 编 曹洪欣
副主任委员 王永炎 王文中 吕玉波 张大宁 李俊德 李大鹏 费开扬 陈啸宏 杨明会 房书亭 郑守曾
施 杞 徐镜人 谢阳谷

委员 (以姓名笔画为序)

于生龙	于淑芳	马有度	王永炎	王文中	王炳岐	王东生	王 琦	王乃平	王之虹	王 玲	王国庆
王忠和	王喜军	王书臣	王承德	王鱼门	王振邦	邓大学	包文辉	龙致贤	龙济瀛	刘保延	刘红星
向方远	吕玉波	吕志平	孙万珍	孙耀志	孙树椿	阮诗玮	闫希军	吴以岭	吴坤平	张大宁	张之君
张世臣	张孝娟	张承烈	张炳厚	李连达	李大鹏	李俊德	李沈明	李天太	李怀荣	李乾构	肖小河
肖燕军	陈可冀	陈克正	陈贵廷	陈 桦	陈抗生	陈金甫	陈保华	陈啸宏	苏荣彪	杨殿兴	杨世兴
杨卓欣	杨明会	邹节明	林日初	林天东	林立军	拉蒙 (西班牙)	房书亭	周岱翰	周宜强	周 然	
周超凡	周绍明	周铭心	郑守曾	姚乃礼	施 杞	胡熙明	费开扬	胡晓军	晁恩祥	赵 松	赵步长
赵树森	徐志伟	徐镜人	索天仁	梁菊生	袁长津	高思华	高文柱	曹洪欣	曹正逵	梅国强	傅世垣
彭 炜	程兆盛	谢阳谷	詹文涛	翟胜利	戴锡孟						

顾问 (以姓名笔画为序)

刁跃池	万有生	王绪鳌	王荣和	王绵之	王雪苔	王其飞	王玉川	王一章	韦贵康	邓铁涛	田景福
冯天有	任继学	刘志明	许锦柏	李任先	李炳文	李惠治	李顺成	李振华	何 任	张学文	张奇文
张 琪	吴炳新	吴咸中	沈自尹	陈佑邦	陈彤云	金树滋	庞春生	周仲瑛	赵藕善	胡志祥	姜正谦
贺志光	高 德	殷顺海	唐由之	黄春源	蔡剑前	费淳璐	程莘农	路志正	魏福凯		