

下  $H_2S$  对  $K_{ATP}$  的不同作用是目前的研究热点。随着我们对其合成、代谢情况的深入了解,对其生理功能和药理作用的全面揭示,及对其作用机制的进一步阐明, $H_2S$  必将有着广阔的治疗性应用前景。

### 参考文献

- Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. Signaling by gasotransmitters. *Sci Signal*,2009,2(68): re2:1-17
- Zhang Z, Huang H, Liu P, Tang C, Wang J. Hydrogen sulfide contributes to cardioprotection during ischemia - reperfusion injury by opening  $K_{ATP}$  channels. *Can J Physiol Pharmacol*,2007,85(12):1248-1253
- Zanardo RC, Brancalione V, Distrutti E, *et al.* Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte - mediated inflammation. *FASEB J*,2006,20(12):2118-2120
- Hu Y, Chen X, Pan TT, *et al.* Cardioprotection induced by hydrogen sulfide preconditioning involves activation of ERK and PI3K/Akt pathways. *Pflugers Arch*,2007,455(4):607-616
- Pan TT, Neo KL, Hu LF, Yong QC, Bian JS. H<sub>2</sub>S preconditioning - induced PKC activation regulates intracellular calcium handling in rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*,2008,294(1):C169-177
- Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J*,2004,18(10):1165-1657
- Webb GD, Lim LH, Oh VM *et al.* Contractile and vasorelaxant effects of hydrogen sulfide and its biosynthesis in the human internal mammary artery. *J Pharmacol Exp Ther*,2008,324(2):876-882
- Yang W, Yang G, Jia X, Wu L, Wang R. Activation of  $K_{ATP}$  channels by  $H_2S$  in rat insulin - secreting cells and the underlying mechanisms. *J Physiol*,2005,569(Pt 2):519-531
- Xu M, Wu YM, Li Q, *et al.* Electrophysiological effects of hydrogen sulfide on pacemaker cells in sinoatrial nodes of rabbits. *Sheng Li Xue Bao (Acta Physiol Sin)*,2008,60(2):175-180
- Distrutti E, Sediari L, Mencarelli A, *et al.* 5 - Amino - 2 - hydroxybenzoic acid 4 - (5 - thioxo - 5H - [1,2] dithiol - 3yl) - phenyl es-

- ter (ATB - 429), a hydrogen sulfide releasing derivative of mesalamine, exerts antinociceptive effects in a model of postinflammatory hypersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther*,2006,319(1):447-458
- Sivarajah A, Collino M, Yasin M, *et al.* Anti - apoptotic and anti - inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R. *Shock*,2009,31(3):267-274
- Cheung NS, Peng ZF, Chen MJ, *et al.* Hydrogen sulfide induced neuronal death occurs via glutamate receptor and is associated with calpain activation and lysosomal rupture in mouse primary cortical neurons. *Neuropharmacology*,2007,53(4):505-514
- Johansen D, Ytrehus K, Baxter GF. Exogenous hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) protects against regional myocardial ischemia - reperfusion injury Evidence for a role of  $K_{ATP}$  channels. *Basic Res Cardiol*,2006,101(1):53-60
- Pan TT, Feng ZN, Lee SW, *et al.* Endogenous hydrogen sulfide contributes to the cardioprotection by metabolic inhibition preconditioning in the rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol*,2006,40(1):119-130
- Distrutti E, Sediari L, Mencarelli A, *et al.* Evidence that hydrogen sulfide exerts antinociceptive effects in the gastrointestinal tract by activating  $K_{ATP}$  channels. *J Pharmacol Exp Ther*,2006,316(1):325-335
- Whiteman M, Li L, Kostetski I, *et al.* Evidence for the formation of a novel nitrosothiol from the gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulphide. *Biochem Biophys Res Commun*,2006,343(1):303-310
- Tang G, Wu L, Liang W, *et al.* Direct stimulation of  $K_{ATP}$  channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol*,2005,68(6):1757-1764
- Mustafa AK, Gadalla MM, Sen N, *et al.*  $H_2S$  signals through protein S - sulfhydration. *Sci Signal*,2009,2(96):ra72:1-8

(收稿:2010-04-19)

(修回:2010-04-27)

## 酒精依赖治疗的研究进展

高丽波 钟树荣 包建军 景 强

酒精现已成为世界范围内被普遍滥用的一种物质。目前,美国每年由酒精引发疾病造成的死亡人数为 10 万人,有 810 万人喝酒成瘾<sup>[1]</sup>。在我国每 65 个

家庭中就有一个家庭受到酒精依赖的折磨,每年因酒精中毒的人数逾千万。大规模流行病学调查研究表明<sup>[2-4]</sup>:全球酒精消费发展的总体趋势是西方发达国家人均年饮酒量大幅度下降,发展中国家人均年饮酒量逐步地上升;在中国酒精消费的职业构成以工人农民为主,但所占比重逐年下降;而干部、科技人员、个体工商业者、无业人员比重反而有增大趋势,且近几年来高文化层次结构的人对酒精消费的量呈上涨趋势;青年饮酒所占的比重越来越大,并有低龄化的倾

基金项目:云南省自然科学基金资助(2007C223M);云南省教委基金(07Z10336);昆明医学院研究生创新基金资助(KM2008J02);云南省自然科学基金资助(2009CD211)

作者单位:650500 昆明医学院法医学院(高丽波、钟树荣、景强);云南省精神病医院(包建军)

通讯作者:景强,电子信箱:zengshi6@public.km.yn.cn

向,其中女性的饮酒率明显上升。由饮酒所引发的高离婚率、暴力犯罪、交通事故等各种生理、心理以及社会问题正急剧增加。由此可见,酒精依赖现已成为一种新型的精神疾病。因此,如何有效预防与治疗由于过量饮酒导致的酒精成瘾,已成为当前国际上研究的一个热点问题<sup>[5]</sup>。

酒精依赖综合征(alcohol dependence syndrome, ADS)俗称酒依赖、酒精成瘾、酒精滥用、酒精中毒等,指反复大量饮酒引起的特殊心理状态,表现为对酒精的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验,可连续或间断出现,停止饮酒常出现戒断症状,是饮酒导致对酒精的精神和躯体依赖。

### 一、酒精依赖的形成原因

酒精依赖的形成与诸多因素有关,主要包括影响酒精代谢及其在体内吸收的生理因素,心理压力或创伤、抑郁倾向、焦虑等心理因素,以及家庭、酒文化、职业、气候、经济水平等社会环境因素。目前的研究表明,酒精依赖综合征是一种多因子控制的复杂疾病,由多个基因共同控制,并且是遗传因素与环境因素以一种极其复杂的方式相互作用下的产物<sup>[6]</sup>。

1. 遗传因素:传统的多因子疾病研究方法如家系调查、双生子和寄养子等经典的群体遗传学以及大样本前瞻性研究、神经生理与神经化学研究都表明遗传因素在酒精依赖发病过程中起重要作用,超过一半的饮酒风险度由遗传因素决定<sup>[6,7]</sup>。与酒精依赖有关的基因主要包括两大类:一类是参与酒精在体内代谢的重要酶类的编码基因;包括乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)基因,乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)基因等;另一类是乙醇及其代谢产物在体内尤其是在大脑内蓄积及随后与精神依赖密切相关的酶、受体、转运体等的编码基因,包括多巴胺受体 D2(dopamine receptor D2, DRD2)基因、5-羟色胺运载体(5-HTLPR)基因等<sup>[8]</sup>。

2. 环境:酒文化的作用举足轻重,朝堂礼仪庆典、宗教祭祀活动、婚丧嫁娶、年节团聚等,通常都离不开酒。伊斯兰教认为饮酒是一种罪恶,所以在伊斯兰社会中鲜有酒依赖者。我国传统文化以讲究社会秩序的儒家学说占支配地位,所以我国汉族酒精依赖患病率较少数民族低<sup>[9]</sup>。总之,宗教信仰、传统文化、教育程度、婚姻及社会资源的分配与占有等差异,使不同人群形成各自的酒习俗、酒文化<sup>[10,11]</sup>。

3. 心理因素:酒精依赖的发生有一定的心理基础,大致可归为 3 类<sup>[12,13]</sup>:(1)人格倾向:运用明尼苏

达多项人格问卷(MMPI)和艾森克人格问卷(EPQ)等对酒精依赖者进行调查显示:有 81% 酒精依赖者的 Pd 量表(人格偏离量表)超过正常水平。(2)学习理论:心理学学习理论观点认为,酒精依赖者以饮酒解脱焦虑心绪开始,继而从中习得一种良好的情绪体验。继而在不断正性强化中形成这种习得的习惯行为。(3)情绪冲突:弗洛伊德精神分析理论认为,个体早年心理发育不良与心理创伤可以形成受压抑的、痛苦的心理冲突。当这些压抑着的心理冲突进入意识领域后,就产生焦虑、抑郁的心理症状。至成年后,每当再受到相同应激,原始心灵冲动即可激活而重现。酒精滥用行为可视为个体抑制功能的释放,使受压抑的各种心理冲突得以表现。总之,心理学研究表明大多数酒精依赖者在人格方面具有共同性,主要表现在社会适应能力和人际关系处理方面存在明显的问题。

### 二、酒精依赖的治疗

对酒精依赖的治疗传统上可分为急性期治疗和恢复期治疗两个阶段。急性期治疗也称去毒治疗,控制严重的躯体戒断症状是此期治疗的关键;恢复期的治疗主要目标是避免复发。急性期戒酒分为完全戒酒和逐渐戒酒。完全戒酒治疗是患者入院后无论依赖状态如何都立即、完全戒酒,在封闭病房内进行药物治疗。完全硬性戒断法痛苦大,年老体弱者不适用。递减戒酒法,患者的酒精戒断综合征的所有症状均明显减少或减轻,即使出现较严重的症状,在适当增加饮酒量后仍可减轻或消失。这样可提高戒酒疗法的安全性,适用于年龄较大,体质弱以及酒精戒断综合征严重的酒精依赖患者<sup>[14,15]</sup>。

1. 药物治疗:酒精依赖间接或直接涉及大脑多个神经递质系统,如内源性阿片受体、 $\gamma$ -氨基丁酸、谷氨酸、多巴胺和 5-羟色胺等系统以及其他一些神经肽等。目前虽然其具体机制仍未完全明了,但中脑腹侧背盖区(VTA)-伏隔核(NAc)-前额皮质(PFC)是成瘾性物质引起奖赏效应的最后通路,同时也是研究酒精依赖的重要脑区。在酒精依赖治疗上,目前主要的指导原则是减轻急性戒断症状以及将复发率降至最低。现在临床上对酒瘾复发进行干预主要有 3 种美国国家食品和药品监督管理局(FDA)批准的药物:戒酒硫、纳曲酮和阿坎酸,此外还有其他一些疗效肯定的药物。(1)替代疗法用药:酒精依赖病人骤然戒酒后,可出现震颤、恶心、呕吐、出汗、情绪激动、惊厥等症状,治疗可用与酒精有交叉依赖性的镇静催

眠药或抗焦虑药来替代,常用的是地西洋(安定)等苯二氮䓬类药物,此类药物的作用机制是通过它们对加强抑制性神经传递介质  $\gamma$ -氨基丁酸的传递作用而发生安定作用。一旦替代成功,戒断症状消失,再将替代药物逐渐递减,直至停药。已有多项研究表明,所有苯二氮䓬类(BDZ)作为首选的治疗药物均显示相同的疗效,长效的 BDZ 可能具有更好的预防撤药反应以及防止反跳的发生,但长期使用 BDZ 有潜在的依赖风险<sup>[16]</sup>。(2)阿片受体拮抗剂纳曲酮:纳曲酮为非选择性阿片受体拮抗剂,从 20 世纪 80 年代开始用于阿片类成瘾物质治疗,1994 年被美国 FDA 批准为酒精依赖治疗的辅助用药。动物实验和临床试验都证明纳曲酮可减少酒精依赖患者酒精摄入量,降低复发频率以及减少复发病例<sup>[17,18]</sup>。关于纳曲酮在酒精依赖预防治疗上的总体效果,虽然不同临床研究结果不太一致,但对于一些特定人群(强烈渴求者)它还是较有效的<sup>[19-21]</sup>。酒精通过 3 条途径激活阿片系统:酒精间接兴奋阿片类受体,产生吗啡样效应;酒精提高阿片类受体对内源性阿片物质的敏感性;酒精的中间代谢产物乙醛与儿茶酚胺结合可以生成阿片类受体激动剂<sup>[22]</sup>。内源性阿片系统可作用于脑内奖赏敏感区-伏隔核,引起多巴胺释放增加,从而产生强大的奖赏效应,这是形成药物依赖及强迫觅药行为的生物学基础之一<sup>[23,24]</sup>。(3) $\gamma$ -氨基丁酸受体激动剂-阿坎酸:阿坎酸是一种合成化合物,其结构与  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)相似,是 GABA 受体激动剂。其作用机制主要涉及谷氨酸系统奖赏通路中 N-甲基-D-天门冬氨酸盐(NMDA)受体功能的修复。NMDA 受体是大脑奖赏通路的特殊受体之一,可与乙醇直接结合,也可间接调节中脑边缘多巴胺活性,与奖赏系统关系密切<sup>[25]</sup>。美国 FDA 于 2004 年已批准其为酒精依赖辅助治疗药物,在法国、英国等也已陆续批准上市。(4)代谢酶抑制剂-戒酒硫:戒酒硫(disulfiram, antabuse)又称双硫仑、双硫醒、酒畏等。是美国 FDA 批准的第 1 个酒精依赖治疗药物,临床用于酒精依赖治疗已有 50 多年历史,戒酒硫适用于成年无精神病史且自觉戒酒者,用于脱瘾后进入康复项目之前的一项措施,是戒酒巩固治疗的主要药物。戒酒硫的原理是抑制乙醛脱氢酶,造成乙醇的中间代谢产物乙醛不能进一步氧化为无害的乙酸,使乙醛在体内堆积,引起面红、心悸、头痛、恶心、呕吐等反应,使人感觉不适而达到戒酒作用。因此,服用此药期间,一旦饮酒(或含酒精的饮料),15~20min 后,即出现

上述不良反应,持续约 0.5~1h,少数严重者出现意识模糊、抽搐等,此表现大多数人呈自限性,无需处理。因乙醛在体内蓄积易出现严重不良反应,因此戒酒硫连续使用不能超过 3~6 个月。(5)其他药物:其他用于酒精依赖治疗的药物还有选择性 5-HT 再摄取抑制剂,如氟西汀、舍曲林等,但对这些药物的疗效不尽相同,有待于更深入、更全面的研究。(6)传统中药:葛根在中国用于治疗酒精中毒、醉酒等的记载已有几百年,葛根及其异黄酮类成分等的作用机制及后期效果有待进一步评定<sup>[26]</sup>。皂角、明矾等中药泡酒催吐法在临床治疗中显示了简便、不良反应小等优点。(7)对症治疗及支持治疗:抗惊厥;防治低血压及颅内高压;积极补充水分及电解质;注意保暖,经常更换病人体位;保护性约束,防冲动及自伤等。

2. 心理治疗:心理干预的主要对象是患者及其家属和其他社会关系成员。通过心理干预增强患者的心理防御能力,树立积极向上的生活态度,并提高其家庭成员和社会关系成员对酒精依赖的认识水平,主动关心并监督患者,为患者创造一个无酒和温馨的康复环境。(1)团体咨询:运用团体治疗的方法对酒精滥用者进行干预治疗的最成功的模式即是美国的嗜酒者匿名互戒会(Alcoholic Anonymous, AA),它最早由美国人 Bill Wilson 和 Bob 于 1935 年创立,其核心思想是自我审查,即对自己性格缺陷的认识,补偿对他人所作的伤害,并与他人共同相处。AA 协会按照戒酒的 12 个步骤、12 个传统进行戒酒活动,让患者畅谈关于酒精的危害,对个人、家庭、工作、社会的影响,忏悔自己饮酒对他人造成的伤害,介绍自己戒酒的经验,呼吁其他嗜酒者放下酒杯。(2)认知行为疗法:定期组织患者进行心理教育及座谈。向病人讲述酒后造成危害的典型事例,加深病人对酗酒成瘾危害性的认识,推荐阅读有关报刊、杂志和科普知识书籍,向病人介绍有关饮酒知识及对身体、家庭、社会的危害。指导病人如何避免复饮。鼓励患者多参加一些自己喜爱的活动,培养兴趣,丰富生活内容,养成良好的生活规律习惯。(3)厌恶疗法:厌恶疗法是通过附加某种刺激的方法,使患者在进行不适行为时,同时令人产生厌恶的生理或心理反应,经过反复实施,使不适行为与厌恶反应建立条件反射<sup>[12,13]</sup>。电针厌恶以及戒酒硫、呋喃唑酮、阿朴吗啡催吐疗法等用于戒酒巩固治疗都属于厌恶疗法。

3. 家庭社会支持治疗:(1)医患、护患:医护人员应营造温馨的医疗护理气氛,安抚患者安心住院,愉

快地接受护理和治疗。在治疗期间,要真正地关爱和尊重患者,积极有效地和患者交流、沟通,主动帮助患者分析嗜酒原因以树立正确人生观、价值观。每个患者都应配有责任护士进行以家庭为中心的全程护理干预,及时了解患者的信息并向家属讲解酒精依赖康复知识及防治复饮的方法。(2)家庭、朋友、社会:在躯体依赖基本消失后,心瘾依然存在,除医务人员外,更需要家庭、朋友和社会的理解、关心和支持。接纳并帮助患者,尽量创造无酒环境,使其在充满希望气氛和乐观情绪的良好环境中重新获得新生。

4. 基因治疗:动物模型研究发现  $\mu$  阿片受体基因敲除的小鼠不产生酒精依赖。现已报道用腺病毒载体导入 ALDH2 的反义 RNA,影响 ALDH2 基因在肝脏组织中的表达,从而限制了酒精的摄入,起到保护作用。

目前,酒精依赖的治疗逐步形成以药物为主、多方面着手的综合治疗方法。系统的综合治疗克服了单一治疗模式的局限性,对消除患者依赖症状、重建健康的心理及行为模式、帮助患者重返家庭及社会、提高患者的生命质量是有效而可行的。今后,随着对酒精代谢相关基因研究的不断完善、基因治疗技术的不断成熟,不仅可以为酒精依赖病人的治疗提供更加科学客观的用药指导,而且,基因检测还可对饮酒与健康的相对风险性进行更好的预测,减少过量饮酒的风险因素,必要时进行医学干预。并可用于遗传咨询、群体筛查和寻找酒精依赖的高危人群,对人体健康和酒类行业的健康发展起到良好引导作用。

#### 参考文献

- Porjesz B, Rangaswamy M. Neurophysiological Endophenotypes, CNS Disinhibition, and Risk for Alcohol Dependence and Related Disorders [J]. Scientific World Journal, 2007, 7(2): 131 - 141
- 郝伟, 杨德森, 肖水源, 等. 国内六地区饮酒情况及相关问题调查 I. 方法学及普通人群的饮酒情况 [J]. 中国临床心理学杂志, 1998, 6(2): 65 - 70
- Global Status Report on Alcohol. Geneva: World Health Organization, 1999: 9 - 19
- 郝伟, 曹栋, 于欣. 我国饮酒现状及相关问题 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2007, 16(3): 193 - 197
- 王维治. 酒中毒及相关的神经精神疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1506 - 1523
- Clarke TK, Treutlein J, Zimmermann US, et al. HPA - axis activity in alcoholism: examples for gene - environment interaction [J]. Addict Biol, 2008, 13(1): 1 - 14
- Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population - based sample of male twins [J]. Am J Psychiatry, 1999, 156(1): 34 - 40
- 贺良峰, 钟树荣, 景强. 酒精依赖相关基因的遗传多态性 [J]. 遗传, 2008, 30(4): 413 - 418
- 孟纲, 刘铁桥, 贺达仁, 等. 酒依赖与酒文化 [J]. 医学与哲学 (人文社会医学版), 2008, 29(3): 45 - 47
- 郝伟, 杨德森, 肖水源. 国内六地区饮酒情况及相关问题调查 II. 普通人群的饮酒相关问题 [J]. 中国临床心理学杂志, 1998, 6(3): 152 - 155
- 苏中华, 郝伟, 湛红献. 中国五地区饮酒情况及相关问题调查 II. 普通人群的饮酒状况 [J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17(8): 536 - 539
- 郭念锋. 国家职业资格培训教程: 心理咨询师 (二级) (M). 北京: 民族出版社, 2005: 42 - 65
- 郭占锐, 师会昭, 殷凤娟. 递减戒酒法的临床应用 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 9(5): 30
- 张毅. 酒精相关障碍的药物治疗 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2006, 15(4): 260 - 263
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta - analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal [J]. CMAJ, 1999, 160(5): 649 - 655
- Coonfield DL, Kiefer SW, Ferraro FM, et al. Ethanol Palatability and Consumption by High Ethanol - Drinking Rats: Manipulation of the Opioid System With Naltrexone [J]. Behav Neurosci, 2004, 118(5): 1089 - 1096
- Romach MK, Sellers EM, Somer GR, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: A Canadian trial [J]. Can J Clin Pharmacol, 2002, 9(3): 130 - 136
- Thomas CP, Wallack SS, Lee S, et al. Research to practice: adoption of naltrexone in alcoholism treatment [J]. J Subst Abuse Treat, 2003, 24(1): 1 - 11
- 郭田生, 田群力. 酒依赖与内源性阿片系统 [M]. 国外医学精神病学分册, 1996, 23(3): 164 - 167
- Rösner S, Leucht S, Leher P, et al. Acamprosate supports abstinence, Naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta - analysis with unreported outcomes [J]. J Psychopharmacol, 2008, 22(1): 11 - 23
- 吕锋. 酒精依赖的治疗进展 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2001, 7(3): 40 - 41
- Nishizawa D, Han W, Hasegawa J, et al. Association of mu - opioid receptor gene polymorphism A118G with alcohol dependence in a Japanese population [J]. Neuropsychobiology, 2006, 53(3): 137 - 141
- Oswald LM, Wand GS. Opioids and alcoholism [J]. Physiol Behav, 2004, 81(2): 339 - 358
- Rammes G, Mahal B, Putzke J, et al. The anti - craving compound acamprosate acts as a weak NMDA - receptor antagonist, but modulates NMDA - receptor subunit expression similar to memantine and MK - 801. Neuropharmacology, 2001, 40(6): 749 - 760
- 王保秀, 朱伟. 葛根及其异黄酮类成分治疗酒依赖的研究进展 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2004, 10(3): 152 - 154
- 崔桂梅, 王萍, 侯振方. 中药泡酒与阿朴吗啡治疗酒精依赖的对照观察 [J]. 山西中医, 2001, 17(1): 22 - 23

(收稿: 2010 - 03 - 16)

(修回: 2010 - 05 - 13)