

· 药物与临床 ·

正鑫戒毒胶囊的主要药效学试验及临床验证

王冠清 任渝江 夏炳南* 李诚秀* 龙正元** 包秀科** 唐慧文***

(贵阳珠海横琴药业公司 贵阳 550009)

毒品泛滥造成世界范围的公害。贵阳珠海横琴药业公司开发的正鑫戒毒胶囊 I 号与 II 号,能显著减轻吸毒人员的戒断症状。整个研究过程完成了药剂制备、主要药效学试验、药品质量标准制订及临床疗效验证等工作。现将主要药效学试验及临床验证情况报告如下:

一、主要药效学试验

(一) 试药及动物

正鑫戒毒胶囊 I 号(II 号胶囊为促进康复药,不作药效学试验)贵阳珠海横琴药业公司生产,批号 960109)(简称 Zhe)。

海洛因(简称 Her)由贵州省公安厅提供。盐酸纳洛酮(简称 Nal),北京四环药厂生产批号 940813。

动物:昆明种小鼠,体重 20~24g。wis-

tar 大鼠,体重 150~200g。均由贵阳医学院实验动物中心提供。

(二) 方法与结果

1. Zhe 对 Her 所致小鼠身体依赖性的影响

取小鼠 50 只,雌雄各半,随机分成 5 组,(1)生理盐水对照组。(2)Her 对照组。(3)(4)(5)为不同剂量的 Zhe 拮抗组。除(1)组外,各组小鼠均 Sc, Her 16mg/kg, 2 次/d,连续 4d,造成小鼠对 Her 的身体依赖。(3)和(4)组每次给 Her 的同时,分别给 Zhe 0.75g/kg 和 1.5g/kg, po;(5)组在催瘾前 40min 给予 Zhe 1.5g/kg, po, 末次给 Zhe 后 2~3h,各小鼠均 ip, Nal 8.0mg/kg 催瘾。记录催瘾后 10min 内小鼠跳跃次数和 2h 后体重丧失情况。结果见表 1。

表 1 Zhe 对 Her 所致小鼠身体依赖性的影响

组别	药物及剂量		跳跃发生率(%)	跳跃次数 $\bar{x} \pm S$	体重丧失 $\bar{x} \pm S(g)$
	Her(mg/kg·d)	Zhe(g/kg·d)			
NS 对照组	-	-	0	0	0.33 ± 0.18
Her 对照	16 × 2	-	80	11.2 ± 6.76 ^①	0.88 ± 0.41 ^①
Zhe 拮抗	16 × 2	0.75 × 2	50	4.3 ± 4.81 ^②	0.49 ± 0.22 ^②
	16 × 2	1.5 × 2	40	4.1 ± 5.78 ^③	0.54 ± 0.28 ^③
	16 × 2	1.5(1 次)	70	6.3 ± 6.06	0.69 ± 0.25

注:与 NS 对照组比较^①P < 0.001

与 Her 对照组比较^②P < 0.05 ^③P < 0.01

表 1 表明 Zhe 能显著减轻 Her 所致的小鼠身体依赖。

2. Zhe 对 Her 所致大鼠身体依赖的影响

取大鼠 24 只,雌雄兼用,随机分成生理盐水对照组,Her 对照组和不同剂量的 Zhe 拮抗组,共 4 组,每组 6 只。除生理盐水组外,各组大鼠均 Sc, Her 16mg/kg, 3 次/d,连续 5d,使大鼠对 Her 成瘾,Zhe 拮抗组每次给 Her 的同时,po Zhe 0.5g/kg, 0.75g/kg。末

* 贵阳医学院药理教研室

** 贵州省药物依赖治疗中心

*** 贵州省药品检验所

次给药后 2~3h, 各组大鼠均 ip Nal 8.0mg/kg 催瘾。记录催瘾后 15min 内大鼠的戒断

症状及 1h 后体重丧失情况, 并按柳田知司评分标准评分。结果见表 2。

表 2 Zhe 对 Her 所致大鼠身体依赖性的影响

组别	药物及剂量		戒断症状评分 $\bar{x} \pm S$	体重丧失
	Her(mg/kg·d)	Zhe(g/kg·d)		
NS 对照组	-	-	3.38 ± 2.78	2.88 ± 2.43
Her 对照	16 × 3	-	13.17 ± 3.31 ^①	8.0 ± 4.05 ^①
Zhe 拮抗	16 × 3	0.5 × 3	5.17 ± 2.48 ^②	3.33 ± 1.21 ^②
	16 × 3	0.75 × 3	8.50 ± 4.86 ^③	4.83 ± 2.22 ^③

注: 与 NS 对照组比较 ①P < 0.001

与 Her 对照组比较 ③P < 0.05 ②P < 0.01

表 2 表明 Zhe 能显著减轻 Her 所致大鼠的身体依赖。

3. 自然戒断试验

取小鼠 30 只, 雌雄各半, 随机分成 3 组。两给药组 po Zhe 0.75g/kg, 每日上、下午各 1 次, 连续 28d。对照组给生理盐水。观察停药前 24h 及停药后 48h 内动物的外观、行为及体重变化。

结果表明, 各组动物停药前后活动及外观未见异常, 给药组及对照组体重变化无明显差异, 说明 Zhe 不产生身体依赖。

二、急性毒性试验

(一) Zhe I 号急性毒性试验 本品给小鼠(雄性 10 只、雌性 10 只) ig 180g 生药/kg (相当于人用剂量的 50 倍)。结果未见明显毒性反应、饮食活动、毛发、粘膜均如常。7d 后体重平均增加 3g。

(二) Zhe II 号急性试验 本品给小鼠(雄性 10 只, 雌性 10 只) ig 240g 生药/kg (相当于人用剂量的 83 倍)。结果未见毒性反应。饮食活动、毛发、粘膜均如常, 7d 后体重平均增加 3.2g。

三、临床疗效验证

(一) 吸毒者分组 91 例戒毒者均承认入所前一直吸食海洛因并已成瘾。按入所先后随机分成 Zhe 组 74 例和阿片胶囊(简称 OPi)组(公安戒毒系统普遍使用的阿片剂量递减戒毒法)17 例, 行戒毒疗效的双盲对照。

Zhe 组 74 例, 男 57 例, 女 17 例; 年龄 17~46a; 吸毒年限: 以月计最短 1mo, 最长 53mo, 平均 14.99 ± 13.22mo; 每日吸毒量平均 0.11 ± 0.11g; 其中第一次戒毒 40 人, 第二次 29 人, 3 次以上 5 人, 吸毒方式均为烫吸。

OPi 组 17 例, 男 12 例, 女 5 例, 年龄 21~43a; 吸毒年限: 以月计最短 1mo, 最长 60mo, 平均 18.82 ± 13.18mo; 每日吸毒量 0.16 ± 0.12g; 其中第一次戒毒 7 人, 第二次 9 人, 三次以上 1 人, 吸毒方式均为烫吸。

(二) 给药方法 Zhe I 号每粒 0.5g, 相当药材 6g。II 号每粒 0.5g, 相当于药材 6g。入院后的前三天服 I 号胶囊, 4 次/d, 每次 6~8 粒。12d 天为一疗程。

OPi 是由贵州安顺市戒毒中心提供的阿片片, 由药剂人员制成与 Zhe 同色、同号的胶囊, 每粒 0.5g。其中 I 号胶囊每粒含阿片 30mg, 头三天服用; II 号含阿片 15mg, d4~d6 服用; III 号胶囊含阿片 7.5mg, d7~d9 服用; IV 号为淀粉胶囊, d10~d12 服用。OPi 的用法用量完全与 Zhe 相同。

(三) 治疗结果与分析

1. 戒断症状逐日评分变化(表 3)

表 3 所示, 治疗前戒断症状评分为

Zhe 组 30.38 ± 10.55, OPi 组 30.71 ± 10.88, 两组比较无显著差异(P > 0.05), 治疗 d3。

表 3 治疗前后戒断症状评分表

治疗天数	Zhe 组 (n=74)		OPi 组 (n=17)		两组比较	
	$\bar{x} \pm SD$	t	$\bar{x} \pm SD$	t	p	p
治疗前	30.38 ± 10.55		30.71 ± 10.88	0.116		>0.05
治疗后						
1	21.51 ± 11.23		21.18 ± 12.99	0.106		>0.05
2	14.35 ± 9.67		16.41 ± 12.43	0.749		>0.05
3	10.08 ± 8.17		7.53 ± 5.66	1.219		>0.05
4	7.32 ± 7.49		6.06 ± 5.27	0.656		>0.05
5	5.30 ± 6.19		4.06 ± 4.60	0.777		>0.05
6	3.41 ± 4.30		3.35 ± 3.97	0.053		>0.05
7	1.87 ± 2.63		3.00 ± 4.12	1.422		>0.05
8	1.24 ± 2.11		2.41 ± 3.22	1.852		>0.05
9	1.38 ± 2.64		3.77 ± 5.03	2.774		<0.05
10	1.14 ± 2.59		2.59 ± 2.52	2.033		<0.05
11	1.20 ± 3.31		1.77 ± 2.11	0.677		>0.05
12	0.78 ± 1.98		1.24 ± 2.22	0.876		>0.05

Zhe 组 10.08 ± 8.17, OPi 组为 7.53 ± 5.66, 两组比较无显著差异 (P > 0.05)。说明两组药物在治疗 1~3d 能较快地改善戒断症状。d4 起服用, Zhe II 号或 OPi II、III、IV

号至 12d, 戒断症状消失, 饮食明显改善, 体重增加, 达到脱瘾目的。

2. 治疗前中后海米尔顿 (HAMA) 焦虑量改变情况 (表 4)。

表 4 治疗前中后海米尔顿 (HAMA) 焦虑量表

	Zhe 组 (n=74)			OPi 组 (n=17)			两组比较	
	$\bar{x} \pm SD$	t	p	$\bar{x} \pm SD$	t	p	t	p
治疗前	15.93 ± 7.65			16.59 ± 7.15			0.328	>0.05
		9.695	<0.001		5.875	<0.001		
治疗中	5.11 ± 5.80			4.53 ± 4.58			0.386	>0.05
		5.861	<0.001	2.219	<0.05			
治疗后	0.96 ± 1.86			1.65 ± 2.85			1.237	>0.05

表 4 所示, Zhe 组与 OPi 组在治疗前中后的海米尔顿焦虑量方面, 各组前后对比有显著差异, 说明患者经治疗能明显减轻焦虑状况, 而两组间同时期对比又没有显著差异。

为口干、乏力、出汗、精神不振、视物模糊、头晕等。反应一般都较轻, 从 d4 起, 随着服药型号和剂量的变化, 副反应逐渐减轻, 直至消失。

3. 治疗前后尿吗啡测定 药盒由北京海军总医院中心实验室提供, 解放军第 44 医院核医学室测定。治疗前 91 例戒毒者全部阳性, 平均 717.951 ± 188.195 μg/ml。治疗后 Zhe 组为 30.705 ± 7.598 μg/ml (属正常范围)。而 OPi 组仍为阳性。

四、小结

Zhe 经主要药效学试验证明能显著减轻小鼠、大鼠对海洛因的身体依赖。双盲法临床验证也证明本品与阿片一样能明显减轻戒毒者的戒断症状, 且副作用轻。在当前毒品泛滥的严峻形势下, 研究开发疗效好, 副作用轻的戒毒药品, 无疑将对两个文明建设起促进作用。

4. 副作用 Zhe 组副作用主要为乏力、口干、恶心、出汗、精神不振、头晕等, OPi 组