

· 综述 ·

酒精使用障碍的药物治疗研究进展

高营

300222 天津市安定医院物质成瘾科

通信作者: 高营, Email: goaying120225@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.04.023

【摘要】酒精是一种成瘾性物质,酒精滥用及依赖已成为全球范围严重的社会和医学问题。由于我国的饮酒文化及酒精易获得性等诸多因素,导致目前我国酒精使用障碍的问题愈发突出。针对此类疾病的治疗十分重要,酒精使用障碍的治疗主要包括药物及非药物治疗,现就药物治疗的新进展进行综述。

【关键词】酒精使用障碍; 生物学机制; 药物治疗; 综述

Advances in drug therapy for alcohol use disorder Gao Ying

Substance Addiction Department, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

Corresponding author: Gao Ying, Email: goaying120225@163.com

【Abstract】Alcohol is an addictive substance, and alcohol abuse and dependence has become a serious social and medical problem on a global scale. Due to many factors such as drinking culture and alcohol accessibility in China, the problem of alcohol use disorder in China is becoming increasingly prominent. Treatment of such diseases is very important. The treatment of alcohol use disorders mainly includes drug and non-drug treatment. This article will review the new progress on drug treatment.

【Key words】Alcohol use disorder; Biological mechanism; Drug treatment; Review

酒精使用障碍是一种因对酒精的非正常使用出现影响自身躯体异常,影响社会功能或因饮酒出现异常行为等精神躯体异常的一类精神障碍,酒精使用障碍具有复杂的生物学特性,由遗传和环境因素共同影响。酒精使用障碍在我国疾病负担越来越重,最新的流行性病学调查数据显示,酒精滥用终生患病率为3.1%,12个月患病率1.1%^[1]。

一、酒精使用障碍的生物学机制

酒精使用障碍的发展是一个复杂的过程,涉及促进或抑制酒精使用的神经行为系统。酒精通过激活产生刺激的神经回路来促进消耗和积极的情绪反应(奖励),并缓解压力和消极情绪(缓解)。酒精的有益作用是通过激活中脑边缘回路产生的^[2]。奖励刺激会将神经递质多巴胺释放到伏隔核、杏仁核和前额叶皮层,导致刺激的显著性增加,增加对刺激的关注,增加对刺激的需求或欲望^[3]。

长期酗酒可能会导致神经适应,改变动机和认知系统,并导致成瘾。激活奖赏系统,导致对酒精渴望增加^[4]。随着长期大量使用酒精,谷氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)等神经递质系统适应性变得更强,

并产生一种高度兴奋的状态,平衡酒精产生的镇静剂^[5]。长期酗酒导致神经适应,随着时间延长,多巴胺能对一般刺激敏感度下降,导致只有高剂量的酒精会产生回报。如果长期饮酒的患者突然停止使用,神经过度兴奋性无法平衡,就导致酒精戒断症状,包括震颤、焦虑、失眠,严重时可出现谵妄、癫痫发作。饮酒后再次缓解,从而成为维持酒精使用的重要因素之一。

二、酒精使用障碍的治疗

依据ICD-10相关诊断标准,酒精使用障碍主要为急性酒精中毒、有害性使用、酒精依赖、使用酒精所致精神障碍和长期饮酒后突然减少饮酒或断饮出现戒断症状。长期饮酒后出现依赖综合征,急性期药物替代治疗后酒精平稳戒断,但心理依赖难以消除,复饮可能性大。针对此类疾病的治疗首先是使用精神科药物治疗,戒酒治疗初期使用苯二氮草类药物替代酒精,可以减少戒断症状,减轻戒断风险。

苯二氮草类(如地西平、奥沙西洋)具有镇静、抗焦虑作用和抗癫痫的特性。它们与GABA-A氯化受体上的调节位点结合在一起,通过增强抑制性

GABA的通道复合物通的作用,起到酒精替代作用。苯二氮䓬类药物可治疗慢性酒精中毒,亦是酒精戒断最常用的治疗药物^[6]。

初期平稳断饮酒精后急需有效的治疗手段减少患者复饮风险。目前有部分药物可能有较积极的效果。例如,一些药物能够部分替代酒精,以保持酒精的精神行为影响,但没有有害的效果^[7],如抗癫痫药物、谷氨酸受体、GABA类药物部分替代酒精受体和其他离子通道,从而减弱或预防酒精戒断症状。二巯胺和阿片类药物拮抗剂对抗酒精正性刺激作用,增加其厌恶作用。阿片类拮抗剂也可以减少对酒精的渴望。

三、现阶段疗效基本肯定的药物

当前国内外治疗酒精使用障碍,对酒精急性戒断后减少复饮的药物主要有阿片类受体拮抗剂、戒酒硫、阿坎酸等药物。

1.戒酒硫:戒酒硫是秋兰姆的衍生物,能抑制乙醛脱氢酶的活性,乙醇进入体内在酶的作用下分解成乙醛,乙醛在乙醛脱氢酶的作用下,进一步分解后排出体外。当使用戒酒硫时乙醛转化的能力下降,如用药期间使用酒精,将导致乙醛聚积,使用者出现明显不适。戒酒硫的不良反应通常较为轻微,包括疲乏、轻度的眩晕、头痛及皮炎。严重的不良反应极为罕见,包括精神异常以及肝炎。患者服用戒酒硫期间需密切监测其肝脏毒性。由上可知,此药与酒精同期摄入会导致严重的不良反应,故只能被用于已戒酒的患者,起到保持戒酒的作用^[8]。

2.阿片受体拮抗剂:(1)纳曲酮。一项关于酒精使用障碍患者的为期12周的随机对照试验(RCT)显示,接受纳曲酮治疗的患者在酗酒和持续饮酒方面都有改善^[9],这促使FDA批准了阿片类拮抗剂纳曲酮作为酒精使用障碍的辅助治疗药物。多个Meta分析显示纳曲酮在重度酒精依赖患者治疗方面有一定效果^[10]。而在彻底治疗酒精成瘾方面没有明显效果^[11]。(2)纳美芬。纳美芬是一种阿片类药物拮抗剂,最初被批准用于逆转阿片类药物中毒。与纳曲酮相比,其肝毒性较低,更长效,受体结合率更高。有研究显示纳美芬在降低饮酒使用频率、减少饮酒量、减低渴求均有疗效,此药在部分欧洲国家被批准使用^[12]。(3)阿坎酸。阿坎酸一种硫酸化氨基酸牛磺酸的结构类似物,能减少酒精的含量。在动物模型中被证实能够减少戒断症状,在人类研究中也证实能够减低渴求。阿坎酸通过刺激GABA抑制性神经递质及降低谷氨酸能兴奋作用而发挥效应,

即重建兴奋和抑制性神经递质之间的平衡,可以抑制渴求,减少戒酒后复发^[12]。

四、研究显示有治疗潜力药物

1.托吡酯:托吡酯为抗惊厥药,可以增加GABA介导的神经元活性,拮抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑(AMPA)及海人藻酸(KA)谷氨酸受体。研究显示托吡酯可以使酒依赖患者每日饮酒量显著减少。但有研究显示托吡酯的药效在不同基因组间存在差异。在一项纳入138例严重酒依赖患者的研究中,服用托吡酯治疗,结果显示只有在欧洲血统的个体谷氨酸红藻氨酸受体GluK1基因rs 2832407为C等位基因纯合子RIK1的大量饮酒患者使用托吡酯有减少饮酒作用^[13]。国内学者胡巧织等^[14]2015年发表的托吡酯单药治疗酒依赖的荟萃分析,纳入13篇国内外文献,分析结果显示,以安慰剂为对照,托吡酯能有效地降低患者平均饮酒量,增加戒酒天数,降低患者的用药前后强制性饮酒问卷评分。一项小型安慰剂对照临床试验中有40例重度酒精使用障碍患者在服用托吡酯后饮酒量显著减少^[15]。托吡酯用于治疗酒精使用障碍目前研究较多,但并未被FDA批准用于治疗酒精使用障碍的治疗。目前使用均为基于循证证据基础之上的专家共识推荐。

2.加巴喷丁:加巴喷丁属于抗癫痫药物,可抑制兴奋的钙通道,抑制GABA-B受体,有报道称加巴喷丁对治疗酒精使用障碍是有效的^[16]。加巴喷丁可减少酒精使用量,改善睡眠,减低渴求度^[17]。一项为期12周、双盲、安慰剂对照、随机剂量范围的试验,试验对象为150例年龄>18岁的酒精依赖患者,试验于2004—2010年在一家普通医疗医院附近的门诊临床研究机构进行。试验分为口服加巴喷丁(900 mg/d或1 800 mg/d)及安慰剂组,在12周的研究中,结果加巴喷丁能显著提高戒酒率和不酗酒率。安慰剂组的戒酒率为4.1%,900 mg/d组为11.1%,1 800 mg/d组为17.0%,无严重药物相关不良事件,加巴喷丁对治疗酒精依赖和失眠、烦躁和渴望的复发相关症状有效,在高剂量组更为明显,具有良好的安全性^[18]。另外一项综述共分析了10篇使用加巴喷丁戒酒($n=5$)和酒精依赖($n=5$)文献,数据表明加巴喷丁在治疗轻度酒精戒断综合征有效果;在戒断研究中有5例报告或疑似癫痫发作,因此在常规考虑加巴喷丁单药治疗前,需要评估安全性;加巴喷丁对睡眠和情绪/焦虑相关的障碍有积极作用,戒断期后继续使用,可能会产生长期效益;评估加巴喷丁对酒精依赖性的研究表明,剂量增高有利于

完全酒精戒断、不酗酒率和渴求;用于治疗酒精依赖的加巴喷丁耐受性良好,目前文献中无严重不良反应^[19]。

在一项小型研究使用加巴喷丁,目的是减少在戒酒的情况下对苯二氮草类药物使用量。戒酒后继续服用加巴喷丁安全性较好,可能有助于减少与酒精有关的欲望或减低复饮。研究分为加巴喷丁组和苯二氮草类药物治疗组,在研究期间,加巴喷丁方案和苯二氮草组的住院时间相似。加巴喷丁组治疗后没有明显增加其他治理手法的需要^[20]。

因为加巴喷丁的关键试验尚未进行。总的来说,现有的文献表明加巴喷丁是一种相对安全和有效的治疗酒精使用障碍的药物,与现有的治疗方法相比,加巴喷丁对酒精引起的失眠有独特的益处。加巴喷丁可能在轻度戒酒治疗中发挥作用,未来的研究应在适当地给药策略上更加侧重。

3. 巴氯芬: 巴氯芬是一种选择性GABA-B受体激动剂,已成为治疗酒精使用障碍的一种有前途的药物。这种药物的使用仍然存在争议,部分原因是剂量和疗效的不确定性以及对安全性的担忧。到目前为止,已经有多个RCT研究了巴氯芬在酒精使用障碍中的应用;大多数试验使用30~80 mg/d的固定剂量。另一种方法是滴定,直到达到预期的临床效果,或出现不良反应。维持剂量从30 mg/d到300 mg/d。巴氯芬在肝功能损害患者尤其适用,在该人群中安全。巴氯芬使用尚未确定最佳固定剂量,现有的临床疗效证据不一致。巴氯芬主要用于一些欧洲国家和澳大利亚,尤其是那些使用目前已批准的药物无明显疗效的患者^[21]。近期一项Meta分析包括14个双盲RCT(1 522例患者),与安慰剂相比,巴氯芬在长期治疗正常剂量和高剂量酒精使用障碍患者中的效果不确定。虽然巴氯芬的轻微有害或中度有益影响存在,但与安慰剂效应相比较,差异并不显著^[22]。

迄今为止,已有4个关于巴氯芬的荟萃分析,均基于多项RCT研究的酒精使用障碍的治疗^[23-24]。这些荟萃分析纳入RCT的数量有差异。一项早期的荟萃分析^[23]只有使用30 mg/d巴氯芬的研究报告。与对照组相比,巴氯芬显著降低了患者依赖程度。另外两项荟萃分析纳入更多的RCT研究分析得出了相同的结果^[24-25]。其中一个荟萃分析也发现巴氯芬能够延长复饮的时间。

五、未来可能被证实有效的药物

1. 类固醇激素: 该类激素是压力反应的重要介质,如皮质醇和黄体酮。酒精促进皮质醇释放,增

加大脑神经类固醇的合成。阻止类固醇作用的药物,如合成抑制剂非那雄胺和黄体酮受体拮抗剂米非司酮,在动物实验中有效^[26]。最近有报道,服用非那雄胺治疗脱发,同时起到减少饮酒量作用^[27]。

2. 去甲肾上腺素: 去甲肾上腺素介导中枢和周围交感神经应激反应, α -1肾上腺素能拮抗剂哌唑嗪减轻创伤后应激症状,也可能减少酒精的摄入。一项小型安慰剂对照试验包括24例酒精使用障碍受试者,研究显示哌唑嗪可以显示减少酒精使用量^[28]。

3. 葛根: 为一种中草药,用来治疗酒精相关障碍机制尚不明确,葛根提取物的作用机制尚不清楚。一些研究表明黄酮类化合物(异黄酮)即葛根素可通过调节乙醛脱氢酶(ALDH2)或单胺氧化酶水平减少酒精的消耗^[29]。饮用酒精后,服用葛根提取物有助于加快血液中的酒精含量增加,加速酒精进入中枢系统,有效增加与酒精有关的奖励^[30]。服用葛根素治疗一周在试验中已被证明能显著降低饮酒量^[31]。最近的一项双盲安慰剂对照研究为期4周,服用葛根素提取物可减轻无治疗意愿的酒精使用障碍患者饮酒量^[32]。

综上所述,本文简单介绍目前酒精使用障碍的生物学研究机制,并总结了当前国内外用于酒精使用障碍治疗的药物,重点总结了对于酒精依赖患者起到减轻戒断后复饮的药物,包括我国专家推荐药物和FDA批准使用药物以及其他处于研究阶段药物,简述药物研究过程及可能产生作用机制。现阶段酒精使用障碍的治疗药物可选择性不多,且疗效不肯定,而治疗需要与药物治疗手段的欠缺矛盾越发突出,总结此文,以期为更好地开发或使用酒精相关障碍治疗药物提供帮助。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计、文献调研与整理、文章撰写均为高营

参 考 文 献

- [1] Huang YQ, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychia*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [2] Kauer JA. Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse[J]. *Annu Rev Physiol*, 2004, 66: 447-475. DOI: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.112534.
- [3] Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1993, 18(3): 247-291. DOI: 10.1016/0165-0173(93)90013-p.
- [4] Ray LA, Hutchison KE, MacKillop J, et al. Effects of

- naltrexone during the descending limb of the blood alcohol curve[J]. *Am J Addict*, 2008, 17(4): 257-264. DOI: 10.1080/10550490802138400.
- [5] Clapp P, Bhavne SV, Hoffman PL. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective[J]. *Alcohol Res Health*, 2008, 31(4): 310-399.
- [6] Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal[J]. *JAMA*, 1997, 278(2): 144-151. DOI: 10.1001/jama.1997.03550020076042.
- [7] Chick J, Nutt DJ. Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal?[J]. *Psychopharmacol*, 2012, 26(2): 205-212. DOI: 10.1093/alcalc/agt182.
- [8] 李静, 郭万军, 王传升, 等. 酒精使用障碍的药物治疗[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2017, 23(6): 318-323. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2017.06.002.
- [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. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.04.007.
- [10] Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2014, 311(18): 1889-1900. DOI: 10.1001/jama.2014.3628.
- [11] 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. DOI: 10.1177/0269881107078308.
- [12] 胡建, 陆林. 中国物质使用障碍防治指南[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 82.
- [13] Kranzler HR, Covault J, Feinn R, et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(4): 445-452. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13081014.
- [14] 胡巧织, 占美, 王凌, 等. 托吡酯单药治疗酒依赖的 meta 分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(6): 349-354. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2015.06.006.
Hu QZ, Zhan M, Wang L, et al. Topiramate monotherapy for alcohol dependence: a meta-analysis[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2015, 41(6): 349-354.
- [15] Del Re AC, Gordon AJ, Lembke A, et al. Prescription of topiramate to treat alcohol use disorders in the Veterans Health Administration[J]. *Addict Sci Clin Pract*, 2013, 8: 12. DOI: 10.1186/1940-0640-8-12.
- [16] Yrick H, Malcolm R, Randall PK, et al. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(9): 1582-1588. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.00986.x.
- [17] Mason BJ, Light JM, Williams LD, et al. Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin[J]. *Addict Biol*, 2009, 14(1): 73-83. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2008.00133.x.
- [18] Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(1): 70-77. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11950.
- [19] Eung JG, Hall-Flavin D, Nelson S, et al. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(8): 897-906. DOI: 10.1177/1060028015585849.
- [20] Leung JG, Rakocevic DB, Allen ND, et al. Use of a Gabapentin Protocol for the Management of Alcohol Withdrawal: A Preliminary Experience Expanding From the Consultation-Liaison Psychiatry Service[J]. *Psychosomatics*, 2018, 59(5): 496-505. DOI: 10.1016/j.psych.2018.03.002.
- [21] De Beaufort R, Sinclair JMA, Heydtmann M. The Use of Baclofen as a Treatment for Alcohol Use Disorder: A Clinical Practice Perspective[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 9: 708. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00708.
- [22] Brennan JL, Leung JG, Gagliardi JP, et al. Clinical effectiveness of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a review[J]. *Clin Pharmacol*, 2013, 5: 99-107. DOI: 10.2147/CPAA.S32434.
- [23] Bschor T, Henssler J, Müller M, et al. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 138(3): 232-242. DOI: 10.1111/acps.12905.
- [24] Pierce M, Sutherland A, Beraha E, et al. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(7): 795-806. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.017.
- [25] Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis[J]. *Addiction*, 2018, 113(8): 1396-1406. DOI: 10.1111/add.14191.
- [26] Simms JA, Haass-Koffler CL, Bito-Onon J, et al. Mifepristone in the central nucleus of the amygdala reduces yohimbine stress-induced reinstatement of ethanol-seeking[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(4): 906-918. DOI: 10.1038/npp.2011.268.
- [27] Irwig MS. Decreased alcohol consumption among former male users of finasteride with persistent sexual side effects: a preliminary report[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(11): 1823-1826. DOI: 10.1111/acer.12177.
- [28] Simpson TL, Saxon AJ, Meredith CW, et al. A pilot trial of the alpha-1 adrenergic antagonist, prazosin, for alcohol dependence[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(2): 255-263. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00807.x.
- [29] Keung WM. Anti-dipsotropic isoflavones: the potential therapeutic agents for alcohol dependence[J]. *Med Res Rev*, 2003, 23(6): 669-696. DOI: 10.1002/med.10049.
- [30] Penetar DM, Maclean RR, McNeil JF, et al. Kudzu extract treatment does not increase the intoxicating effects of acute alcohol in human volunteers[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(4): 726-734. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01390.x.
- [31] Lukas SE, Penetar D, Berko J, et al. An extract of the Chinese herbal root kudzu reduces alcohol drinking by heavy drinkers in a naturalistic setting[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005, 29(5): 756-762.
- [32] Lukas SE, Penetar D, Su Z, et al. A standardized kudzu extract (NPI-031) reduces alcohol consumption in nontreatment-seeking male heavy drinkers[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 226(1): 65-73. DOI: 10.1007/s00213-012-2884-9.

(收稿日期: 2019-02-22)

(本文编辑: 赵金鑫)