

可待因类止咳水成瘾治疗前后骨矿密度研究

胡志辉 孙涛涛* 聂秋容

广东省医学科学院/广东省人民医院核医学科, 广州 510080

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 08-1004-04

摘要: **目的** 应用双能 X 线骨密度仪, 研究复方磷酸可待因止咳水成瘾者脱毒康复治疗前后骨矿密度的变化。 **方法** 以国际临床骨测量学会制定的骨密度测定方法学为标准, 分别测量 34 例止咳水成瘾者经 6 个月以上脱毒康复治疗前后的骨密度, 同时测量 31 例健康志愿者骨密度。测量部位包括腰椎、股骨近端和非优势侧前臂骨 1/3 段。比较止咳水成瘾者康复治疗前后骨矿密度的变化及测量 Z 值的差异。 **结果** 复方磷酸可待因止咳水成瘾组腰椎、左侧股骨近端和左侧前臂骨 1/3 段骨矿密度绝对值减低, 皆明显低于健康对照组 ($t = -8.33, -10.14, -10.41, P$ 均 $= 0.000$), 测量 Z 值减低, 超过正常值 -2.0 标准差 ($-2.0SD$) 范围, 皆明显低于健康对照组 ($t = -10.84, -9.98, -13.07, P$ 均 $= 0.000$), 差异有统计学意义。经 6 个月以上脱毒康复治疗, 该成瘾组 3 组骨矿密度绝对值增加, 皆高于治疗前水平 ($t = 8.54, 9.42, 9.45, P$ 均 $= 0.000$), 测量 Z 值未见异常, 在正常值 -2.0 标准差 ($-2.0SD$) 范围内, 皆高于治疗前水平 ($t = 7.74, 8.21, 8.79, P$ 均 $= 0.000$), 差异有统计学意义。 **结论** 经 6 个月以上的脱毒康复治疗, 滥用复方磷酸可待因止咳水产生成瘾的患者腰椎、股骨近端和前臂骨类似骨质疏松的病理变化得到明显改善。

关键词: 可待因; 止咳水; 成瘾; 脱毒康复治疗; 骨密度; 双能 X 线骨密度仪

Bone mineral density in codeine cough syrup addicts before and after detoxification rehabilitation treatment

HU Zhihui, SUN Taotao*, NIE Qiurong

Department of Nuclear Medicine, Guangdong General Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, China

Corresponding author: SUN Taotao, Email: sunmoodsdaisy@gmail.com

Abstract: **Objective** To study the changes in bone mineral density (BMD) measured using Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in compound codeine phosphate cough syrup addicts before and after detoxification rehabilitation treatment. **Methods** Using the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) guideline for BMD assessment, 34 addicts and 31 healthy volunteers were recruited into the study. BMD of lumbar spine, proximal femur and distal 1/3 forearm of the non-dominant side was assessed in the 34 addicts before and after detoxification rehabilitation treatment, and in the health volunteers. Quantitative analysis was made to compare differences in the BMD and Z-scores between the two groups. **Results** The BMD absolute values of lumbar spine, proximal femur and distal 1/3 forearm of the non-dominant side in addicts were reduced. They were significantly lower than those of the healthy controls, with t values of $-8.33, -10.14$ and -10.41 , respectively, and P values all 0.000 . Z-scores in addicts reduced more than -2.0 SD from the normal reference. They were significantly lower than those of the healthy control s, with t values $-10.84, -9.98$ and -13.07 , respectively, and P values all 0.000 . The differences were statistically significant. After over 6 months of rehabilitation following detoxification treatment, the BMD values of addicts increased. They were significantly higher than those of before treatment, with t values $8.54, 9.42$ and 9.45 , respectively, and P value all 0.000 . In addition, Z-scores in treated addicts were in the normal range (> -2.0 SD). Z-scores were significantly higher than those of pre-treatment ($t = 7.74, 8.21, 8.79, P = 0.000$). The differences were statistically significant. **Conclusion** After over 6 months of rehabilitation following detoxification treatment, the pathological changes similar to osteoporosis in lumbar spine, proximal femur and forearm of the addicts improved significantly.

Key words: Codeine; Cough syrup; Addiction; Detoxification rehabilitation treatment; Bone mineral density; Dual energy X-ray absorptiometry

*通讯作者: 孙涛涛, Email: sunmoodsdaisy@gmail.com

含中枢镇咳药可待因的止咳水在青少年中的滥用备受媒体和大众的密切关注,由此引起的成瘾问题比较严峻,无论是滥用人分布还是地区分布都呈不断扩大蔓延之势,严重危害着青少年的身心健康。这类止咳水主要成分是磷酸可待因^[1],属精神活性物质,文献报道大剂量使用这类止咳水产生成瘾对全身多种器官和系统可产生损害^[2-3]。为此,在前期研究发现这类成瘾者腰椎、股骨近端和前臂骨类似骨质疏松的病理变化的基础上^[4],本研究对 34 例成瘾者进行 6 个月以上脱毒康复治疗,发现以上部位的骨矿密度(bone mineral density, BMD)测定值明显改善。

1 资料与方法

- 1.1 研究对象
- 1.1.1 复方磷酸可待因止咳水成瘾者组:为本院就诊的男性复方磷酸可待因止咳水成瘾者 34 例,年龄 14~25 岁,平均(18.2±4.3)岁,滥用时间 8~60 月,平均(38.3±15.9)月,平均滥用量相当于 400~1200 ml 联邦止咳露/次。
- 1.1.2 健康对照组:采用简单随机抽样方法,抽取广州 31 例男性青少年,年龄 15~25 岁,平均(18.0±3.5)岁,全身体格检查未见异常,否认烟酒嗜好,否认精神活性物质滥用史。两组受检者在检查前均签订本研究的《知情同意书》,求得患者配合。
- 1.2 研究方法
- 1.2.1 检查设备。采用美国 Hologic 公司 Discovery A 双能 X 线骨密度仪 4500。
- 1.2.2 测定方法。以国际临床骨测量学会制定的

骨密度测定方法学为标准^[5],由我科资深骨密度仪操作技术员进行,患者采用零度体位扫描,选择腰椎、左侧股骨近端和非优势侧前臂骨 1/3 段等常见体位。诊断标准参考 WHO 的标准,结合我国国情,依据中国骨质疏松诊断标准,Z 值≥-2.0SD,为骨矿密度正常;Z 值<-2.0SD,为低于同性别、同年龄健康人组正常水平,即类骨质疏松改变^[6]。

- 1.2.3 脱毒康复治疗。以药物治疗、心理行为矫治和定期复诊和随访为主要内容的综合戒治方案,持续 6 个月以上时间。
- 1.2.4 数据分析。样本的统计量用均数±标准差的形式表述,使用 SPSS 20.0 软件包,两组受试者腰椎、左侧股骨近端和非优势侧前臂骨 1/3 段测量 BMD 绝对值及测量 Z 值的均数差异使用 t 检验检测。P<0.05 被认为具有显著水平。

2 结果

34 例复方磷酸可待因止咳水成瘾者脱毒康复治疗前后及 31 例健康志愿者腰椎、左侧股骨近端和非优势侧前臂骨 1/3 段 BMD 值见表 1。复方磷酸可待因止咳水成瘾组腰椎 BMD 值($t = -8.33, P = 0.000$)、左侧股骨近端 BMD 值($t = -10.14, P = 0.000$)和非优势侧前臂骨 1/3 段 BMD 值($t = -10.41, P = 0.000$)值皆明显小于健康对照组。经 6 个月以上脱毒康复治疗,成瘾组 3 组体位 BMD 测量值增加,皆明显高于治疗前水平(t 值分别为 8.54、9.42、9.45, P 均 = 0.000),差异均有统计学意义。

表 1 复方磷酸可待因止咳水成瘾组脱毒康复治疗前后和健康对照组腰椎、左侧股骨近端和左侧前臂骨 1/3 段 BMD 值(g/cm²)

Table 1 The BMD absolute value of lumbar spine, proximal femur and distal 1/3 forearm of the non-dominant side in compound codeine phosphate cough syrup addicts and healthy volunteers before and after detoxification rehabilitation treatment (g/cm²)

组别 Group	腰椎 Lumbar spine	左侧股骨近端 Proximal femur	左前臂骨 1/3 段 Forearm 1/3 bone
成瘾组脱毒康复治疗前 Before treatment in addicts (n = 34)	0.564 ± 0.170	0.411 ± 0.110	0.507 ± 0.130
成瘾组脱毒康复治疗 After treatment in addicts (n = 34)	0.702 ± 0.200 ^{**}	0.611 ± 0.140 ^{**}	0.614 ± 0.150 ^{*△}
健康对照组 Healthy volunteers (n = 31)	0.719 ± 0.210	0.630 ± 0.120	0.722 ± 0.160

注:复方磷酸可待因止咳水成瘾组脱毒康复治疗与脱毒康复治疗前比较,^{*}P<0.01;复方磷酸可待因止咳水成瘾组脱毒康复治疗与健康对照组比较,^{*}P>0.05;复方磷酸可待因止咳水成瘾组脱毒康复治疗与健康对照组比较,[△]P<0.05。

成瘾者组脱毒康复治疗前后及健康志愿者组腰 椎、左侧股骨近端和非优势侧前臂骨 1/3 段测量 Z

值见表 2。成瘾者组腰椎 Z 值($t = -10.84, P = 0.000$)、左侧股骨近端测量 Z 值($t = -9.98, P = 0.000$)和非优势侧前臂骨测量 Z 值($t = -13.07, P = 0.000$)皆明显小于健康对照组。经 6 个月以上脱毒康复治疗后,成瘾者组 3 组体位测量 Z 值增加,皆明显高于治疗前水平(t 值分别为 7.74、8.21、8.79, P 均 = 0.000),差异均有统计学意义。

表 2 复方磷酸可待因止咳水成瘾组脱毒康复治疗前后和健康对照组腰椎、左侧股骨近端和左侧前臂骨 1/3 段测量 Z 值
Table 2 The Z-scores of lumbar spine, proximal femur and distal 1/3 forearm of the non-dominant side in compound codeine phosphate cough syrup addicts and healthy volunteers before and after detoxification rehabilitation treatment

组别 Group	腰椎 Lumbar spine	左侧股骨近端 Proximal femur	左前臂骨 1/3 段 Forearm 1/3 bone
成瘾组脱毒康复治疗前 Before treatment in addicts (n = 34)	-3.8 ± 0.5	-3.7 ± 0.4	-4.3 ± 0.6
成瘾组脱毒康复治疗 After treatment in addicts (n = 34)	0.3 ± 0.1 ^{*#}	0.4 ± 0.2 ^{*#}	-0.5 ± 0.1 ^{*#}
健康对照组 Healthy volunteers (n = 31)	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.4	1.0 ± 0.2

注:复方磷酸可待因止咳水成瘾组脱毒康复治疗与脱毒康复治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;复方磷酸可待因止咳水成瘾组脱毒康复治疗与
健康对照组比较,[#] $P > 0.05$;复方磷酸可待因止咳水成瘾组脱毒康复治疗与健康对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究初步显示,复方磷酸可待因止咳水成瘾患者腰椎、左侧股骨近端和非优势侧前臂骨 1/3 段 BMD 值及测量 Z 值明显减低,低于同性别、同年龄健康人组正常水平,可理解为类骨质疏松改变,与我国老年人群骨质疏松情况相似。然而,经过持续 6 个月以上的以药物治疗、心理行为矫治和定期复诊和随访为主要内容的综合脱毒康复方案治疗后,34 例成瘾者各个部位 BMD 值及测量 Z 值得到明显改善,并且腰椎及左侧股骨近端 BMD 值及测量 Z 值与健康志愿者相似,两者之间无统计学差异,仅左侧前臂骨 1/3 段骨密度值低于健康组人群。

目前我国骨质疏松的发病率已跃居各种常见病的第 7 位^[7],滥用复方磷酸可待因止咳水成瘾后不仅对用药者个体身心造成损害,还导致严重的公共卫生和社会问题^[8]。复方磷酸可待因止咳水是 国家食品药品监督管理局批准上市的处方药^[9],诸如联邦止咳露、新泰洛其、克斯林等^[10]。这类止咳水的主要有效成分是磷酸可待因(1 mg/ml)、盐酸麻黄碱(0.8 mg/ml)^[11]。天然可待因来自罂粟,其化学名称为甲基吗啡,属阿片类麻醉镇痛剂,是成瘾性较低的麻醉药品,具有较好的镇咳、镇痛作用,是临床上应用较广泛的中枢性镇咳药。麻黄碱是从中药麻黄中提取的生物碱,它是制造甲基苯丙胺,即冰毒的前体,属苯丙胺类兴奋剂,具有中枢兴奋作用和拟肾上腺素作用。但两者都具有兴奋大脑皮质多巴胺能神经元的作用,使人精神振奋,有消除抑郁,增

加快感的效 果。复方磷酸可待因止咳水本是处方药,按医嘱使用是不会成瘾的,然而大剂量使用可以产生快感和成瘾,其在青少年中滥用引起的依赖问题早已备受关 注^[3,11],文献报道复方磷酸可待因止咳水成瘾患者,其脑内多巴胺内神经元受损明显^[12],这可能是成瘾的神经机制。

这些青少年因为滥用止咳水引起机体内骨矿密度急剧下降,达到类似骨质疏松的程度,这种社会问题值得关注和研 究。应用双能 X 线骨密度仪测量骨矿密度是目前公认的诊断骨质疏松的主要方法,骨质疏松的发生部位以腰椎及股骨多见,另外试验设计中还选取了非优势侧前臂骨 1/3 段作为研究体位。研究可待因类止咳水成瘾脱毒康复治疗前后骨矿密度的变化,检索范围内尚未见相关的报道。研 究中,成瘾组治疗后,左侧前臂骨 1/3 段改善不如腰 椎及股骨明显,这与老年骨质疏松患者经过药物治 疗后改善情况相吻合^[13-14]。

滥用这类止咳水产生成瘾的同时,还会对全身各脏器或器官也能造成损害,尤其损伤神经系统、内 分泌系统和免疫系统三大支柱系统^[15]。媒体的报 道及相关个案分析,比如止咳水滥用对肾脏、肝脏等 的损害的个案分析。文献分析发现,止咳水滥用还 没有进行系统化的科学研究。对于已经成瘾的青少 年,应该及早发现,及时治疗。从医药学角度看,滥 用中枢性镇咳药也属于药物滥用范畴,但其成瘾性 比海洛因等弱得多,对人体的危害也相对较小,戒除 也比海洛因等毒品容易得多。

引起骨质疏松的原因很多,骨质疏松基本的病

理改变是骨基质和骨矿物质含量减少,滥用复方磷酸可待因止咳水成瘾引起青少年骨质疏松的原因可能有待于进一步研究。双能X线骨密度仪BMD的测定方法简便无创,在骨质疏松患者的针对性治疗过程中,动态监测骨矿密度的变化可为合适的治疗方案并及时进行调整、评价治疗效果提供客观科学的依据^[16]。

【参 考 文 献】

- [1] 刘心,余仲平,杨宏伟,等. HPLC法测定复方磷酸可待因糖浆主成分含量的研究. 中国药品标准,2013,14(2):43-45.
Liu X, Yu ZP, Yang HW, et al. Study on determination of major components of compound codeine phosphate syrup by HPLC. Drug Standards of China,2013,14(2):43-45. (in Chinese)
- [2] 王达平,徐健雄,袁源香,等. 38例复方磷酸可待因溶液成瘾临床特征分析. 中国药物滥用防治杂志,2008,14(5):251-253.
Wang DP, Xu JX, Yuan YX, et al. Analysis of clinical features of 38 addicts with compound codeine phosphate solution. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment,2008,14(5):251-253. (in Chinese)
- [3] 郑艳华,张宇霞. 针刺治疗磷酸可待因依赖者稽延性戒断综合征3例. 中国药物依赖性杂志,2009,18(3):239-240.
Zhen YH, Zhang YX. Acupuncture treatment for protracted withdrawal syndrome in codeine phosphate dependent patients: three case reports. Chinese Journal of Drug Dependence,2009,18(3):239-240. (in Chinese)
- [4] 陈清,贾少微,孙涛涛,等. 复方磷酸可待因止咳水依赖者SPECT脑多巴胺转运体显像的护理探讨. 中国医药指南,2010,8(19):177-179.
Chen Q, Jia SW, Sun TT, et al. Discussion on nursing of compound codeine phosphate antitussive solution addicts in SPECT Imaging of dopamine transporter. Guide of China Medicine,2010,8(19):177-179. (in Chinese)
- [5] 程晓光(译),刘忠厚(校). 国际临床骨密度学会共识文件(2005年版). 中国骨质疏松杂志,2006,12(2):205-209.
Cheng XG (Translator), Liu ZH (Proofreading). Consensus document of the international society for clinical bone mineral density (2005 Edition). Chinese Journal of Osteoporosis,2006,12(2):205-209. (in Chinese)
- [6] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1-9.
China Council for the Gerontological Society of osteoporosis diagnosis of osteoporosis Standards Group. The Chinese proposed diagnostic criteria of osteoporosis (second draft). Chinese Journal of Osteoporosis,2000,6(1):1-9. (in Chinese)
- [7] 常辉,郭静芹. 原发性老年骨质疏松症的临床诊断与防治. 社区医学杂志,2007,5(19):48-49.
Chang H, Guo JQ. Clinical diagnosis and treatment of primary osteoporosis in the elderly. Journal of Community Medicine,2007,5(19):48-49. (in Chinese)
- [8] 刘志民. 药物滥用流行形势与药物滥用调查监测. 药物流行病学杂志,2006,15(4):193-196.
Liu ZM. Investigation on epidemic situation of drug abuse and drug abuse monitoring. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology,2006,15(4):193-196. (in Chinese)
- [9] 国家食品药品监督管理局. 关于切实加强部分含特殊药品复方制剂销售管理的通知. 齐鲁药事,2009,2(8):449-450.
The State Food and Drug Administration. On effectively strengthening the management of some special medicine compound preparation containing sales notifications. Qilu Pharmaceutical Affairs,2009,2(8):449-450. (in Chinese)
- [10] 人人健康编辑部. 13种镇咳药凭处方购买. 人人健康,2009(3):35.
Department of editorial, Every One is Well. 13 kinds of cough medicines on prescription to buy. Every One is Well,2009(3):35. (in Chinese)
- [11] 王晓丽,何日辉,陈海龙. 224例止咳药水依赖者心理健康状况调查. 中国社会医学杂志,2011,28(3):190-192.
Wang XL, He RH, Chen HL. The survey on the state of mental health of 224 cases of cough mixture addicts. Chin J Soc Med,2011,28(3):190-192. (in Chinese)
- [12] 孙涛涛,胡疏,贾少微,等. 复方磷酸可待因口服液依赖者SPECT多巴胺转运体分子影像所见. 中华核医学杂志,2010,30(6):56-58.
Sun TT, Hu S, Jia SW, et al. Dopamine transporter SPECT imaging of the peroral addicts of compound codeine phosphate solution. Chinese Journal of Nuclear Medicine,2010,30(6):56-58. (in Chinese)
- [13] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.
Osteoporosis and bone mineral diseases, Chinese Medical Association chapters. Guide to Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis(2011). Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research,2011,4(1):2-17. (in Chinese)
- [14] Seeman E, Boonen S, Borgström F, et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. Bone,2010,46(4):1038-1042.
- [15] 劳永志,蒋泽宇,董梓顺,等. 170例滥用止咳水患者心理特点和防御方式分析. 中国民康医学,2010,22(3):272-274.
Lao YZ, Jiang ZY, Tong ZS, et al. Clinical features and defense styles in patients with cough medicine abuse. Medical Journal of Chinese People's Health,2010,22(3):272-274. (in Chinese)
- [16] Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an endocrine society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab,2010,95(Suppl 1):1-66.

(收稿日期:2015-09-11)