

北京市社区美沙酮维持治疗者治疗保持情况及其影响因素的随访研究

刘国武 王娟 卢红艳

【摘要】目的 了解北京市社区美沙酮维持治疗(MMT)者的长期治疗情况及其影响因素。**方法** 采用前瞻性队列研究设计,对2004—2006年参加MMT的548名治疗者进行随访研究。采用Log-rank法及Cox比例风险模型对长期治疗情况及其影响因素进行分析。**结果** 548名研究对象中男性(79.6%)、汉族(94.0%)、无业或待业(80.8%)为主,平均年龄(37.3±6.7)岁,吸毒时间为(9.1±4.0)年,参加治疗前6个月以注射吸毒为主(81.9%)。MMT治疗时间中位数为2.1年,随访终点时保持率为41.2%。不同剂量组(Log-rank $\chi^2=10.527, P=0.005$)、实际治疗比例(Log-rank $\chi^2=19.027, P<0.001$)及尿吗啡检测阳性率(Log-rank $\chi^2=159.485, P<0.001$)的治疗保持率间差异有统计学意义。Cox比例风险模型多因素分析结果显示,高中及以上文化程度($HR=0.76, P=0.021$)、治疗剂量不低于60 mg/d($HR=0.64, P=0.002$)、尿吗啡检测阳性率在1%~9%($HR=0.32, P<0.001$)等因素有助于研究对象长期参加治疗,而尿吗啡检测阳性率 $\geq 20\%$ 时($HR=2.92, P<0.001$)研究对象很容易退出治疗。**结论** 高治疗剂量(≥ 60 mg/d)有助于治疗者长期保持治疗,而治疗期间偷吸毒品($\geq 20\%$)则增加治疗者退出治疗的风险。

【关键词】 美沙酮维持治疗; 吸毒人员; 危险因素

Rate of retention and related factors on patients under methadone maintenance treatment in Beijing: a prospective cohort study LIU Guo-wu, WANG Juan, LU Hong-yan. Beijing Municipal Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China
Corresponding author: LU Hong-yan, Email: hongyan_lu@sina.com

【Abstract】 Objective To study the rates of retention and associated factors on patients under methadone maintenance treatment (MMT) in Beijing. **Methods** A prospective cohort was conducted among 548 patients who enrolled in MMT clinics during 2004–2006 in Beijing. Log-rank method and Cox PH regression models were used to study related factors associated with long-term retention. **Results** Of the 548 patients, 463 (79.6%) were males, with 515 (94.0%) under Han ethnicity. 443 (80.8%) of them were unemployed with 449 (81.9%) as injecting drug users at the time of enrollment. The average age and duration of drug abuse at enrollment were 37.3±6.7 and 9.1±4.0 years, respectively. The median length of treatment was 2.1 years with five-year retention rate as 41.2%. The long-term retention rates between different dosages (Log-rank $\chi^2=10.527, P=0.005$), treatment ratio (Log-rank $\chi^2=19.027, P<0.001$) and illicit drug use (Log-rank $\chi^2=159.485, P<0.001$) showed significant differences, statistically. Factors as having high education level ($HR=0.76, P=0.021$), with daily dosage 60 mg/day or more ($HR=0.64, P=0.002$), having 1%–9% times urine morphine positive result ($HR=0.32, P<0.001$) seemed to be able to predict the lower risk of dropout during the follow-up period. However, frequent illicit drug use ($>20\%$) ($HR=2.92, P<0.001$) could increase the risk of dropout. **Conclusion** Treatment with higher dosage (≥ 60 mg/day) of methadone seemed to have decreased the possibility of dropout during the follow-up period, whereas frequent illicit drug use ($\geq 20\%$) was important risk factor causing long-term retention.

【Key words】 Methadone maintenance treatment; Drug users; Risk factor

美沙酮维持治疗(MMT)模式为要求治疗者每天到医疗机构,在工作人员监督下口服足剂量的美沙酮,并坚持长期治疗^[1]。国内外研究与实践表明,

MMT能显著减少毒品滥用及相关违法犯罪罪,减少因吸毒过量造成的死亡,减少HIV的传播,且有助于毒品滥用者家庭及社会功能的恢复^[2-4]。我国自2004年3月开始在吸毒及艾滋病疫情均较严重的地区开展MMT试点^[5]。北京市于2004年11月设立了第一家MMT门诊,针对滥用阿片类物质成瘾者(吸毒人

员)开展治疗。截至2012年4月底,北京市共设有10个MMT门诊,累计超过3100名吸毒人员参加治疗,目前正在接受治疗者1952人。为了解治疗者的长期治疗情况及其影响因素,对北京市2004—2006年入组参加MMT治疗者进行为期5年的随访研究。结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:选择2004年11月至2006年12月期间进入北京市MMT门诊接受治疗的吸毒人员作为研究对象,入组标准符合我国MMT入组治疗条件^[6]。

2. 研究方法:采用前瞻性队列研究,随访入组的MMT者。随访起点为治疗者在MMT门诊首次接受治疗的时间,终点为2011年12月31日。结局事件定义为2011年12月1—31日未到门诊接受治疗。随访终点时仍未观察到研究对象出现预期的结局事件则定义为截尾事件,2011年12月1—31日期间仍到MMT门诊参加治疗者作为截尾值处理。

入组治疗时,门诊医生根据国家统一制定的调查表对研究对象进行一对一调查,收集人口学特征、治疗前吸毒情况等信息。参加MMT期间,研究对象需在医生监督下服用合适剂量的美沙酮口服溶液,且每月至少接受一次尿吗啡定性检测。工作人员采用“离线录入、在线传输”的方法,按时将上述信息录入到全国社区MMT信息管理系统中。因此,研究对象的人口学特征、治疗前毒品使用特征、随访期间服药情况、毒品滥用情况等信息均从全国社区MMT信息管理系统中下载获得。

3. 相关定义:①随访时间为首次治疗日期与末次治疗日期的时间间隔;②保持率为随访终点时仍在接受治疗的人数占总人数的比例;③实际治疗比例为治疗期间接受治疗的实际天数占治疗时间的比例;④日均治疗剂量为治疗期间累积治疗剂量除以累积服药天数即为日均治疗剂量,一天内多次治疗,则将当天多次服药剂量合并后再计算日均治疗剂量。

4. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件建立数据库,使用SAS 9.1软件进行统计分析。连续性变量采用均数(\bar{x})±标准差(s)、分类变量采用频数分布的方法进行描述。采用Log-rank法及Cox比例风险模型完成治疗保持及影响因素的分析,通过计算风险比估计影响因素与结局变量之间的联系强度,并根据95%CI对结果的可靠性进行判断。多级分类变量

采用哑变量的形式进入模型进行分析。统计推断基于双侧 $\alpha=0.05$ 水平确定。

结 果

1. 一般情况:2004—2006年参加MMT者为548人,平均年龄(37.3 ± 6.7)岁,吸毒时间(9.1 ± 4.0)年。其中男性436人(79.6%)、汉族515人(94.0%)、初中及以下文化程度282人(51.5%)、无业或待业443人(80.8%)、已婚有配偶256人(46.7%),449人(81.9%)在参加美沙酮维持治疗前6个月主要采用注射吸毒方式(表1)。

表1 2004—2006年北京地区548名MMT者人口学特征和毒品使用特征

特 征	人 数	构成比(%)
性别		
男	436	79.6
女	112	20.4
民族		
汉	515	94.0
其他	33	6.0
文化程度		
初中及以下	282	51.5
高中及以上	266	48.5
职业		
服务业/个体等	105	19.2
无业/待业	443	80.8
婚姻状况		
未婚/离异/丧偶	292	53.3
已婚有配偶	256	46.7
注射使用毒品		
是	458	83.6
否	90	16.4
MMT前6个月毒品使用方式		
注射	449	81.9
口吸或烫吸	99	18.1

2. 治疗情况:随访时间0.01~6.36($M=2.10$)年。至随访终点时(2011年12月31日),226人仍在接受治疗,治疗保持率为41.2%(直接计算法)。对随访时间及实际治疗时间进行分析后发现,随访时间<1年至 ≥ 5 年研究对象的比例分别为20.3%、10.8%、7.8%、6.9%、9.1%和45.1%;实际治疗时间<1年至 ≥ 5 年研究对象的比例分别为34.1%、19.2%、17.1%、9.3%、11.7%和8.6%(表2)。

3. 不同特征研究对象治疗保持情况:随访期间平均治疗剂量为(55.1 ± 21.5)mg/d,平均尿吗啡检测阳性率为12.9%,实际治疗天数占应治疗天数的比例为64.7%。低、中、高剂量组研究对象治疗保持率分别为37.0%、35.3%和49.3%(Log-rank $\chi^2=10.527$,

$P=0.005$);按实际治疗比例研究对象分为 3 组 ($<50\%$ 、 $50\% \sim 79\%$ 、 $\geq 80\%$) 其治疗保持率分别为 44.7%、46.0% 和 35.0% ($\text{Log-rank } \chi^2=19.027, P<0.001$);治疗期间尿吗啡检测阳性率在 0% 、 $1\% \sim 9\%$ 、 $10\% \sim 19\%$ 、 $\geq 20\%$ 的研究对象治疗保持率分别为 45.0%、76.2%、48.1% 和 17.9% ($\text{Log-rank } \chi^2=159.485, P<0.001$)。见表 3。

表 2 2004—2006 年北京地区 548 名 MMT 者随访时间及实际治疗时间分布

时间(年)	随访		实际治疗	
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)
0~	111	20.3	187	34.1
1~	59	10.8	105	19.2
2~	43	7.8	94	17.1
3~	38	6.9	51	9.3
4~	50	9.1	64	11.7
5~	247	45.1	47	8.6

表 3 2004—2006 年北京地区 548 名 MMT 者不同特征研究对象治疗保持情况比较

治疗特征	观察人数	保持率(%)	Log-rank χ^2 值	P 值
平均治疗剂量(mg/d)			10.527	0.005
低(<45)	184	37.0		
中($45 \sim 59$)	153	35.3		
高(≥ 60)	211	49.3		
实际接受治疗比例(%)			19.027	<0.001
0~	170	44.7		
50~	162	46.0		
80~	216	35.0		
尿检阳性率(%)			159.485	<0.001
0	151	45.0		
1~	122	76.2		
10~	52	48.1		
20~	223	17.9		

4. Cox 比例风险模型多因素分析:结合既往研究结果,将可能对研究对象治疗保持情况产生影响的性别、年龄、婚姻状况、职业、文化程度、过去 1 个月是否注射吸毒、吸毒时间、治疗剂量、实际接受治疗比例、尿吗啡检测阳性率等因素作为自变量,将随访终点时治疗状态作为应变变量,治疗时间作为时间变量进行 Cox 比例风险模型多因素分析。结果显示,文化程度、治疗剂量、治疗期间偷吸毒品情况、治疗比例等因素对研究对象在随访终点时的保持情况产生影响。具有高中及以上文化程度的研究对象,其退出治疗的风险是初中及以下文化程度者的 0.86 倍;治疗剂量不低于 60 mg/d 的研究对象退出治疗的风险仅为治疗剂量低于 45 mg/d 的 0.64 倍。尿吗啡检测阳性率 $1\% \sim 9\%$ 有助于研究对象保持在治疗

中,但当尿吗啡检测阳性率在 $\geq 20\%$ 时研究对象易退出治疗(表 4)。

表 4 北京地区 548 名 MMT 者治疗保持情况影响因素的 Cox 比例风险模型多因素分析

因素	随访终点时退出治疗的风险		P 值
	在治人数	HR 值(95%CI)	
性别			
女(参照组)	39	1.00	
男	187	0.98(0.74 ~ 1.29)	0.871
年龄(岁)			
<40 以下(参照组)	141	1.00	
≥ 40	85	1.10(0.86 ~ 1.41)	0.430
婚姻状况			
未婚/离异/丧偶(参照组)	129	1.00	
已婚有配偶	97	1.00(0.80 ~ 1.27)	0.983
职业			
待业/无业(参照组)	188	1.00	
服务业/个体等	38	1.08(0.82 ~ 1.43)	0.577
文化程度			
初中及以下(参照组)	109	1.00	
高中及以上	117	0.76(0.61 ~ 0.96)	0.021
过去 1 个月注射吸毒			
否(参照组)	30	1.00	
是	196	1.08(0.81 ~ 1.45)	0.588
吸毒时间(年)			
0~(参照组)	49	1.00	
7~	76	0.83(0.63 ~ 1.10)	0.186
11~	101	0.80(0.60 ~ 1.08)	0.146
治疗剂量(mg/d)			
低(<45)(参照组)	68	1.00	
中($45 \sim 59$)	54	0.93(0.71 ~ 1.23)	0.622
高(≥ 60)	104	0.64(0.49 ~ 0.85)	0.002
实际接受治疗比例(%)			
0~(参照组)	94	1.00	
50~	87	1.57(1.16 ~ 2.13)	0.003
80~	141	2.48(1.89 ~ 3.26)	<0.001
尿检阳性率(%)			
0	68	1.00	
1~	93	0.32(0.21 ~ 0.49)	<0.001
10~	25	0.95(0.61 ~ 1.49)	0.836
20~	40	2.92(2.23 ~ 3.82)	<0.001

讨 论

研究与实践表明,服务质量、治疗满意度、治疗剂量、人口学特征、既往毒品滥用情况及社会接受度等因素均会对毒品滥用者能否坚持长期治疗产生影响^[7-10]。其中服用足剂量美沙酮对较高的保持率、产生积极治疗效果具有重要作用。治疗剂量不低于 60 mg/d 对治疗者取得积极的治疗效果非常重要,如有可能,治疗剂量维持在 80 ~ 100 mg/d 能取得更好的疗效^[11,12]。本研究结果显示,不同剂量组间研

究对象的治疗保持情况差异很大。治疗剂量 > 60 mg/d 的研究对象经过 5 年治疗后保持率为 49.3%，远高于治疗剂量 < 45 mg/d 者的 37.0%。此外，在控制了性别、年龄、婚姻状况、职业、文化程度、过去 1 个月吸毒方式及吸毒时间等可能的混杂因素后，治疗剂量 > 60 mg/d 的研究对象经过 5 年治疗后，退出治疗的可能性仅为治疗剂量 < 45 mg/d 者的 0.64 倍，表明高剂量有助于吸毒人员长期保持治疗。

本研究平均治疗剂量为 55.1 mg/d，与更高剂量 (> 60 mg/d) 维持有一定差距，提高治疗剂量应是重点。国外研究表明，因担心美沙酮成瘾、希望彻底戒断毒瘾、医务人员怕担风险、MMT 服务质量、其他吸毒者的负面影响等因素均会造成治疗者不愿意接受高剂量维持治疗。但上述因素是否同样对北京市 MMT 者的治疗剂量产生影响，有待于进一步研究来阐明。

治疗保持情况和参加治疗的时间长短是影响 MMT 效果的关键指标。吸毒人员参加 MMT 时间越长，其脱离毒品滥用的时间就越长，获得心理治疗及其他服务的机会越多，预防 HIV 传播的效果就越好^[13]。Metzger 等^[14]研究表明，经过 18 个月后，未参加 MMT 的毒品滥用者 HIV 感染率从 21% 增至 39%，而参加治疗者仅从 13% 提高到 18%。Moss 等^[15]发现，参加 MMT 治疗 1 年以上者 HIV 新发感染率为 2.1%，而治疗不足 1 年者则高达 7.6%。此外，参加治疗时间越长，毒品滥用者发生共用针具注射吸毒行为的频率就越低。在本研究中，经过 5 年治疗后，仍有 226 人在接受治疗，保持率为 41.2%。进一步分析发现，治疗时间在 4 ~ 5 年的比例为 47.8%，即近一半治疗者能坚持长期治疗。

综上所述，高治疗剂量 (> 60 mg/d) 有助于治疗者长期保持治疗，而治疗期间偷吸毒品 ($\geq 20\%$) 则会增加治疗者退出治疗的风险。应通过加强培训等措施，提高工作人员能力及服务质量，尽可能提高治疗剂量、减少治疗期间偷吸毒品，以达到延长治疗时间的目的。

参 考 文 献

- [1] Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (Heroin) addiction. *JAMA*, 1965, 193(8): 646-650.
- [2] Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet*, 1999, 353(9148): 221-226.
- [3] Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Methadone maintenance

therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): CD002209.

- [4] Wu ZY, Sullivan SG, Wang Y, et al. Evolution of China's response to HIV/AIDS. *Lancet*, 2007, 369(9562): 679-690.
- [5] Pang L, Hao Y, Mi G, et al. Effectiveness of first eight methadone maintenance treatment clinics in China. *AIDS*, 2007, 21 Suppl 8: S103-107.
- [6] Ministry of Health, Ministry of Public Security, and the State Food and Drug Administration. Pilot Implementation Protocol of The Community-Based Methadone Maintenance Treatment Program for Herion Addicts in China, 2003. Beijing, China. (in Chinese)
卫生部,公安部,国家食品药品监督管理局.关于印发《海洛因成瘾者社区药物维持治疗试点工作暂行方案》的通知. *卫疾控发*[2003] 37号, 2003.
- [7] Ward J, Mattick RP, Hall W. Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies. 1998, Amsterdam: Harwood Academic Publishers, vii: 471.
- [8] Simpson DD, Joe GW, Rowan-Szal GA. Drug abuse treatment retention and process effects on follow-up outcomes. *Drug Alcohol Depend*, 1997, 47(3): 227-235.
- [9] Lin CQ, Wu ZY, Rou KM, et al. Challenges in providing services in methadone maintenance therapy clinics in China: service providers' perceptions. *Int J Drug Policy*, 2010, 21: 173-178.
- [10] Cao XB, Pang L, Rou KM, et al. Five-year follow-up study of the retention rate and its risk factors for the first 1057 methadone maintenance treatment patients in China. *Chin J STD AIDS*, 2010, 16(3): 211-214. (in Chinese)
曹晓斌, 庞琳, 柔克明, 等. 我国首批 1057 名社区美沙酮维持治疗病人 5 年治疗保持率随访研究. *中国艾滋病性病*, 2010, 16(3): 211-214.
- [11] National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. Effective medical treatment of opiate addiction. *JAMA*, 1998, 280(22): 1936-1943.
- [12] Liu EW, Liang T, Shen LM, et al. Correlates of methadone client retention: a prospective cohort study in Guizhou province, China. *Int J Drug Policy*, 2009, 20: 304-308.
- [13] Zhang Z, Friedmann PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration and improvement in drug use. *Addiction*, 2003, 98: 673-684.
- [14] Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, et al. Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1993, 6(9): 1049-1056.
- [15] Moss AR, Vranizan K, Gorter R, et al. HIV seroconversion in intravenous drug users in San Francisco, 1985-1990. *AIDS*, 1994, 8(2): 223-231.

(收稿日期: 2012-06-18)

(本文编辑: 张林东)