

· 药事管理 ·

口服阿片类药物的滥用现状分析与建议

焦泽沼

国家药品监督管理局 特殊药品检查中心, 河北 石家庄 050000

摘要: 口服阿片类药物主要用于中、重度癌痛的治疗, 随着使用人群不断增加, 滥用问题日趋明显。口服类阿片药物滥用已成为国家药监部门重点关注问题。对典型口服阿片类药物羟考酮及其复方制剂、曲马多及其复方制剂、复方地芬诺酯片进行滥用和监管现状分析, 从不同层面展开思考, 并提出建议, 以期为我国口服阿片类药物的监管和合理用药提供参考。

关键词: 阿片类药物; 羟考酮; 曲马多; 复方地芬诺酯片; 药物滥用; 监管现状

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)07-1899-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.038

Analysis and suggestions on current situation of abuse of oral opioid drugs

JIAO Zezhao

Center for Controlled Drug Inspection of National Medical Products Administration, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Oral opioid drugs are mainly used for treatment of moderate to severe cancer pain. With the increasing number of users, the abuse of oral opioid drugs is becoming increasingly apparent. The abuse of oral opioid drugs has become a key concern of the national drug regulatory authorities. This article analyzes the abuse and supervision of typical oral opioid drugs, such as hydroxycodone and its compound preparations, tramadol and its compound preparations, and Compound Diphenoxylate Tablets, and provides suggestions from different perspectives, hoping to provide reference for the regulation and rational use of oral opioid drugs in China.

Key words: opioid drugs; hydroxycodone; tramadol; Compound Diphenoxylate Tablets; abuse; supervision

阿片类药物具有镇痛、镇静作用, 并可产生欣快感, 极易产生精神依赖性和成瘾性, 其滥用会严重损害个人身体健康, 甚至导致药物过量死亡, 同时还可能引发严重的公共健康和社会问题。2019年美国药物过量导致死亡人数超7万人, 与2013年比较, 其中合成阿片类药物过量导致的死亡率上升1040%^[1]。我国阿片类药物使用总体呈现上升趋势, 其滥用问题也受到越来越多的关注^[2]。2016年我国医疗用药品滥用分析显示, 医疗用药品滥用人群中新发生人员所占比例从2012年的2.6%增长到2016年的13.0%; 麻醉药品滥用占53.4%, 第二类精神药品滥用占42.9%^[3]。吸毒人员滥用医疗用麻醉药品和精神药品的获得途径主要来自医院(99.5%), 非列管药品主要购自药店(45.45%)^[4]。口服阿片类药物主要用于中、重度癌痛的治疗, 而晚期癌症

患者的疼痛发生率为60%~80%, 其中1/3的患者为重度疼痛^[5-6]。近年来随着我国恶性肿瘤患者数量的激增, 口服阿片类药物使用量(以百万人口日剂量数计), 从2014年的39.77 S-DDD上升至2016年的45.61 S-DDD, 约为注射剂型的2倍, 且差距逐年扩大^[7]。而部分医疗机构存在不合理应用或滥用口服阿片类药物的现象^[8]。部分癌痛患者使用口服阿片类药物会出现丢失或误服乱服、药量不当的情况, 增加了患者的成瘾性和药品的流弊风险^[9]。部分口服阿片类制剂并未列入麻醉药品和精神药品目录, 易通过药店、医院处方或通过非法途径大量购买, 存在被阿片类物质成瘾者滥用可能性^[10]。我国口服阿片类药物使用人群不断增加, 滥用问题日趋明显。口服类阿片药物滥用已成为国家药监部门重点关注问题。2019—2023年, 国家药品监督管

收稿日期: 2024-04-15

作者简介: 焦泽沼(1989—), 男, 河北衡水人, 硕士, 主要从事麻醉药品和精神药品管理与检查。E-mail: jiao2008dream@163.com

理局多次发布加强麻醉药品和精神药品相关品种管理的通知,其中主要涉及氨酚羟考酮、曲马多复方制剂、复方地芬诺酯片等口服阿片类药物^[11-14]。因此,本文对典型口服阿片类药物羟考酮及其复方制剂、曲马多及其复方制剂、复方地芬诺酯片进行滥用和监管现状分析,从不同层面展开思考,并提出建议,以期为我国口服阿片类药物的监管和合理用药提供参考。

1 羟考酮及其复方制剂的滥用分析

羟考酮属于蒂巴因的半合成衍生物,是一种纯阿片受体激动药,其药理作用、作用机制与吗啡相似。羟考酮于 1939 年首次在美国上市,但并未广泛应用。1995 年美国食品药品监督管理局批准了羟考酮缓释制剂的上市申请,用于治疗中重度急性和术后疼痛、神经性疼痛和癌症疼痛^[15-16]。1999—2011 年,美国的羟考酮消费量增长近 500%,而在同一时期,阿片类药物相关的过量致死率几乎增加了 300%,羟考酮成为美国最广泛使用的滥用药物之一^[17]。2000—2004 年加拿大多伦多成瘾与心理健康中心与羟考酮制剂应用相关的入院人数从 3.8%显著增加到 55.4%^[18]。Remillard 等^[19]认为羟考酮是最容易上瘾和滥用的处方药物。直至 2010 年,盐酸羟考酮缓释片的防滥用剂型上市,降低其滥用风险。我国一直将羟考酮单方制剂列为麻醉药品管制。2003 年我国批准引进盐酸羟考酮缓释片用于临床使用,2021 年盐酸羟考酮缓释片防滥用剂型在中国获批上市。2022 年国内自主研发的口服阿片类药物防滥用缓释制剂成功获批。目前羟考酮缓释片已经成为我国医疗机构门诊药房口服麻醉药品中使用频率较高的品种之一^[20-21]。我国常见的含羟考酮复方制剂主要是氨酚羟考酮片。氨酚羟考酮片是一种由盐酸羟考酮和对乙酰氨基酚组成的复方制剂,适用于各种原因引起的中、重度急、慢性疼痛。2003 年氨酚羟考酮片引进我国之初即被列为第二类精神药品管理,2004 年被调整为处方药,因其药物滥用、成瘾问题突出,2019 年 3 部委发文将含羟考酮复方制剂重新列入精神药品管理,随后国家药品监督管理局和国家卫生健康委员会联合发文要求加强氨酚羟考酮片的管理。

麻醉药品和精神药品的滥用与相关犯罪密切相关,从案件数量的趋势可以反映其滥用情况。根据“中国裁判文书网”数据显示,2018—2023 年我国羟考酮相关刑事案件共有 255 份判决文件,其中

涉及盐酸羟考酮 35 件,氨酚羟考酮 173 件,其他 47 件。从盐酸羟考酮相关案件数量来分析,近年来我国的盐酸羟考酮滥用情况保持相对稳定。一方面是因为盐酸羟考酮始终是我国严格管控的麻醉药品,每年的生产、需用、销售均有严格的计划管理控制,只能在国家管控的渠道内流通,并且医疗机构使用需要严格的审核,因此盐酸羟考酮制剂通过合法渠道较难获得。另一方面,过去的 30 年盐酸羟考酮的口服剂型技术研究发展较快,尤其是防滥用制剂的快速发展有助于控制药物滥用。1 项关于 2009—2012 年美国接受药物滥用治疗的患者研究数据显示,盐酸羟考酮缓释片防滥用剂型的滥用率比普通缓释剂型降低了 41%^[22]。另一项由美国滥用、转移和成瘾相关监测(RADARS)系统监测的数据显示,2008—2012 年盐酸羟考酮缓释片防滥用剂型的人均滥用率降低了 38%^[23]。

在含羟考酮复方制剂列管之前,涉及氨酚羟考酮刑事犯罪案件较少。2019 年 3 部委联合发文之后,2020 年氨酚羟考酮相关刑事案件判决文件数量明显增长。上述现状反映了加强管理后,公安部门有效打击了氨酚羟考酮相关犯罪,有效遏制了氨酚羟考酮的滥用。此外,加强管理对医疗机构氨酚羟考酮片滥用风险的控制也有积极影响。2013—2015 年某医院门急诊氨酚羟考酮片按普通药品管理,存在销量过大情况,其中部分骨质疏松、肾/泌尿系统结石患者出现处方不合理现象,滥用风险较高^[24]。加强管理后,医疗机构门急诊氨酚羟考酮片的管理升级,在单次给药量、日剂量、不合理处方和疗程大于 7 d 的长处方量等方面明显减少^[25-26]。由此可见,氨酚羟考酮片列管后,有效降低医疗机构该药滥用风险。

2 曲马多及其复方制剂的滥用分析

曲马多属于合成的可待因类似物,是一种相对较弱的 μ 阿片类受体激动剂,现已经被广泛应用于各种疼痛的治疗^[27]。根据国家药品监督管理局官网查询,目前我国上市的曲马多口服药物(含复方制剂)主要有盐酸曲马多片/缓释片/分散片/胶囊、复方曲马多片、氨酚曲马多片/胶囊。长期或过量滥用曲马多相关制剂会产生依赖症状,甚至会产生严重不良反应或致死^[28]。盐酸曲马多成分的含量不同是其单方制剂和复方制剂的主要区别,大量或加大用药频次服用曲马多复方制剂理论上能够达到服用曲马多单方制剂的效果^[29]。我国早在 2007 年已

将曲马多盐/单方制剂/异构体列为第二类精神药品, 而其复方制剂长期未列管, 导致曲马多滥用的问题一直较为突出。直至 2023 年, 国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会联合发文将曲马多复方制剂列入第二类精神药品管理。

2007 年我国的曲马多单方制剂就被列入麻醉药品和精神药品管制范围, 其滥用风险处于较低水平^[29]。2023 年曲马多复方制剂被列入第二类精神药品管理后, 患者需凭专用处方在具备资质的医疗机构、药店处定量购买曲马多复方制剂, 在监管层面有助于滥用控制。根据近几年研究来看, 我国曲马多及其复方制剂的滥用情况仍需要重点关注。目前我国药物滥用人群缺乏对曲马多类制剂的基本了解和滥用治疗正确途径的认识。研究显示, 我国 55.70% 药物滥用人员知道曲马多, 其中知道曲马多分为单/复方制剂的仅占 18.18%, 而且 20.63% 药物滥用人群会选择曲马多类制剂作为替代药物, 以试图“治疗”或“恢复健康”^[30]。此外, 1 项来自山东省强制戒毒人员的研究结果显示, 曲马多是吸毒人员滥用医疗用药品的首选, 并且其滥用频率与使用毒品种类有关, 在使用大麻和海洛因的吸毒人员中曲马多的滥用频率最高, 分别为 15.9%、21.2%^[31]。因此, 我国曲马多及其复方制剂的滥用现状仍存在一定风险。

3 复方地芬诺酯片的滥用分析

地芬诺酯属于哌替啶的衍生物, 对肠道作用类似吗啡, 可减少肠道的蠕动, 促进肠内水分的重吸收, 因其大剂量服用可产生吗啡样欣快感, 常被吸毒人员滥用于自行戒毒或替代品^[32], 因此地芬诺酯被列入《麻醉药品目录(2013 版)》。复方地芬诺酯片主要成分为盐酸地芬诺酯(2.5 mg)和硫酸阿托品(25 μg), 是治疗急、慢性功能性腹泻、慢性结肠炎的常用药物^[33]。复方地芬诺酯片一直以来仅作为处方药管控, 可通过医院、药店、互联网等途径凭处方获取^[34]。2023 年国家药品监督管理局等 3 部门联合发文加强复方地芬诺酯片等药品的计划控制、生产、经营、邮寄渠道等方面的管理。2024 年 4 月 30 日国家药品监督管理局、公安部、国家卫生健康委员会发布调整精神药品目录的公告, 将含地芬诺酯复方制剂列入第二类精神药品目录。

近几年, 我国针对复方地芬诺酯片滥用的公开监测数据比较少见, 根据先前报道的数据, 复方地芬诺酯片滥用呈现以下特点: (1) 滥用率呈下降趋

势。2012—2014 年监测系统报告的复方地芬诺酯滥用人数占总收集滥用案例的 2.73%, 并且其滥用报告率逐年下降^[35]。我国医疗用处方药、非处方药滥用率从 2012 年的 1.8% 下降至 2016 年的 0.4%, 其中复方地芬诺酯的滥用呈逐年下降的趋势^[3]。(2) 呈区域聚集性。根据复方地芬诺酯片滥用省份地图分布, 在我国西北内陆地区, 尤其是青海、宁夏、甘肃的复方地芬诺酯滥用率最高^[35]。在甘肃、内蒙古、宁夏的 1 项调查中显示, 吸毒成瘾人群对复方地芬诺酯片的滥用率高达 9.4%。其中在甘肃省吸毒成瘾人群滥用药物中, 复方地芬诺酯片排在第 2 位(19.8%)^[36]。随后的进一步研究显示, 复方地芬诺酯片在甘肃、内蒙古、宁夏医疗用滥用药物中排名第 1 位^[37]。2010 年贵州省药品不良反应监测中心收集的复方地芬诺酯案例数量相较 2007 年增加了 13%, 复方地芬诺酯片的滥用问题明显增加^[38]。尽管早期数据显示我国复方地芬诺酯片的滥用率趋于向好, 但部分地区滥用情况仍不容乐观。随着 2023 年复方地芬诺酯片加强管理和 2024 年含地芬诺酯复方制剂被列入第二类精神药品后, 复方地芬诺酯片滥用现象将逐步得到控制, 但可能还会存在一定的滥用风险。

通过比较列管前的复方地芬诺酯片和曲马多复方制剂, 其滥用和监管现状有相似特征: (1) 司法属性模糊。2023 年列管之前, 曲马多复方制剂被滥用相关案件数量呈上升趋势, 究其原因是曲马多复方制剂并不属于国家管制的麻醉药品和精神药品, 并不能成为立法中所规定的“毒品”, 但其本身又具有类似毒品的成瘾性, 因此司法判决结果不尽一致^[28-29, 39]。同样, 根据 2023 年国家药品监督管理局官网发布的未经许可销售复方地芬诺酯片的案例, 非法购买和销售复方地芬诺酯片仅做出了没收药物和罚款的行政处罚^[40]。(2) 易获得性强和滥用方便。2006—2008 年广州某医院复方地芬诺酯片依赖患者使用的药物全部来自药店或诊所, 称即使没有处方也可以通过高价购买^[41]。北京等 5 省市 73.6% 的吸毒人员从药店获得复方地芬诺酯片, 此外还可以从朋友、街头诊所、医院等途径获得^[34]。研究显示, 口服是复方地芬诺酯片滥用的最主要方式, 滥用操作方便^[34, 42]。同样, 2024 年 3 月国家药品监督管理局公布典型案例中, 2022 年某药房销售的氨酚曲马多片, 未按要求记录购进、验收、销售信息, 造成涉案药品流入非法渠道^[43]。上述现状反

映了该类药物获得途径较多，容易获得，提示主体责任管理落实存在不足。(3) 宣传不规范。我国的曲马多复方制剂生产企业并未在说明书中明确标注成瘾性，并且部分企业对其药理作用的说明中称其无成瘾性^[39,44]。甚至部分生产企业在海报中宣传其生产的曲马多制剂成瘾性小，可能会导致患者过量用药或药物滥用。

4 建议和思考

4.1 药品监管层面

4.1.1 加强特殊药品计划管理 我国对特殊药品的管理实行总量控制，药品管理部门应遵循“管的住、用的上”的基本原则，以满足患者需求为目的，根据麻醉药品和精神药品的需求总量对其实验研究、生产、经营、使用、储存等制定年度生产、需用和销售计划^[45]。通过计划管理，主动调控生产、流通环节的麻醉药品和精神药品量，降低麻醉药品和精神药品滥用和流弊风险。

4.1.2 加强零售药店的监管 零售药店作为分散性高、监管力度相对薄弱的药品销售渠道，是非列管阿片类药物和第二类精神药品口服制剂滥用的主要获得途径。建议各级药监部门加强对零售药店监管，审核是否具有相关资质，是否按规定销售相关品种，是否存在滥用或流弊隐患等。

4.1.3 进一步评估调整现非列管、高风险品种管制级别 对于该类品种，就其易获得性、成瘾性成分含量等方面，需要我国相关部门充分评估是否存在风险，是否需要列管，尤其是吸毒或药物滥用成瘾人员最常使用的替代药品，要进一步严格管理，否则曲马多复方制剂、含地芬诺酯复方制剂等品种的列管会导致吸毒或药物滥用成瘾人员向其他常用替代药品选择转移。

4.1.4 加强线上购药监管 督促医疗平台识别预警滥用风险高的就诊患者，限制其使用处方权限。对开展线上平台的药店，针对“网订店送”“网订店取”等情况进行监督；构建线上处方药品追溯系统，监测药品流向和数量，严格管理成瘾性处方药线上销售。

4.2 药品技术层面

防滥用技术为口服阿片类药物滥用防控开启了新途径，现处于上市状态的防滥用阿片类药物制剂共 7 个，全部是口服剂型^[46]。防滥用技术一般分为物理/化学屏障、拮抗剂、厌恶剂、药物传递系统、前药等，其中物理/化学屏障技术是已上市品种应用

最多的一种技术。与普通缓释剂型相比，盐酸羟酮缓释片防滥用剂型有更难被物理破坏和可注射性差的特性，药物滥用人员使用意愿降低^[47]。我国防滥用口服阿片类药物制剂技术仍处在探索阶段，需要我国相关部门给予更多政策扶持和规范引导。为鼓励和支持口服阿片类药物防滥用剂型的研发，2023 年国家药品监督管理局药品审评中心发布《阿片类口服固体仿制药防滥用药学研究技术指导原则（试行）》^[48]。在我国相关部门的支持和帮助下，未来会有更多防滥用材料的发现和制备技术的发展，防滥用剂型的应用会有效降低滥用风险。

4.3 医疗机构管理层面

医院、诊所等医疗机构作为口服阿片类药物使用量较大的机构，应建立药物滥用预警和监测系统。目前我国医疗机构药物滥用的预警和监测模式仍处于探索阶段。李晖等^[49]通过筛选用药频率高、易发生依赖和滥用风险的麻醉药品和精神药品作为重点监控品种，设置滥用预警剂量，构建医疗机构的麻醉药品和精神药品滥用风险的预警标准。徐洋洋等^[50]建立实时监测与回顾性分析两种监测模式，结合辅助管理措施，提高医疗机构麻醉药品和精神药品滥用风险预警。医疗机构还可以与公安部门建立麻醉药品和精神药品处方信息共享平台，通过门急诊药房的网络终端设备识别患者信息，监测潜在成瘾性人员或涉毒高危人员^[51]。此外，医疗机构可通过设置麻精处方分级管理权限、用药追踪管理等功能以及相关的信息化管理平台和软件，加强麻醉药品和精神药品的信息化监测管理能力^[52]。医疗机构未来通过不断探索形成成熟的监测体系，与药监部门信息化追溯系统等相结合，实现麻醉药品和精神药品全周期、全流程的监控。

4.4 政策法规层面

最高人民法院关于毒品认定的观点，法定性是认定毒品的首要条件，只有被国家明确管制的麻醉药品和精神药品才能认定为毒品^[53]。而作为非列管成瘾性处方药，其滥用危害性较大，且不法分子利用现有法律漏洞，非法贩运、销售该类药品却并未得到法律严惩，长期可能导致严重的社会问题。因此建议：(1) 相关部门健全药物滥用监测制度，明确各部门工作职责，完善药物滥用监测沟通协调机制，对涉及相关问题达成一致。(2) 进一步研究明确非列管类含麻醉药品和精神药品复方制剂的司法属性。根据成瘾性品种的滥用频率以及对社会的

危害程度科学评估,明确可参照《中华人民共和国禁毒法》等法律进行司法判定的品种名单,该类药品一旦流入非法渠道,引发药物滥用或造成危害的,从严从重处罚,从法律角度对犯罪分子心理起到震慑作用。(3)随着社会的发展,不断完善药品滥用涉及各环节的法律法规。如将同城跑腿、药品代买等新生职业列入法规范围,明确相关人员的责任和惩罚标准,使追责惩处法律体系形成闭环。

4.5 社会责任层面

生产企业对于其生产药品的宣传和教育是防控药物滥用的起跑线,各生产企业应该勇于承担起防范药物滥用宣传的社会责任。建议生产企业:(1)对非列管成瘾性口服阿片类药物说明书进行进一步修订和完善,明确标注所含成分的成瘾性,以便患者识别可能发生的药物依赖和滥用;(2)加强成瘾性不良反应的监测和报告,便于监管部门及时掌握滥用情况;(3)产品宣传信息要求真实、准确、全面,不得有夸大、隐藏内容,以便临床医生和患者更好地了解和应用。建议医疗机构:(1)针对临床医护人员和患者开展识别口服阿片类药物滥用风险能力的评估,尤其是滥用药品种类、风险认知、防范措施等方面,开展相应培训,以提升该类药品合理用药的能力;(2)对患者开展相应的宣传和教育,正确认识和使用口服阿片类药物,了解其滥用的危害性、成瘾性患者正确的治疗方式等,提升患者防滥用能力。

5 结语

口服阿片类药物作为我国癌痛患者的常用药物,随着癌痛患者的增加,其消费量不断增加,其滥用风险也随之提升。近 5 年口服类阿片药物滥用已成为国家药监部门重点关注问题,其中羟考酮及其复方制剂、曲马多及其复方制剂、复方地芬诺酯片作为口服剂型中临床用药品频次多、滥用风险大、关注度高的典型品种,其滥用和监管现状具有代表性。通过我国监管政策的不断优化和调整,口服阿片类药物滥用已得到初步遏制,但目前仍然存在一定的滥用风险,本文通过检索典型口服阿片类药物相关数据分析其滥用现状,进一步从药品监管、药品技术、医疗机构、法律法规、社会责任层面进行思考和建议,以期减少口服阿片类药物滥用提供支持 and 参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mattson C L, Tanz L J, Quinn K, *et al.* Trends and geographic patterns in drug and synthetic opioid overdose deaths-United States, 2013-2019 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(6): 202-207.
- [2] 徐影影,曾娜,赵逸苗,等.我国阿片类药物消耗情况和使用合理性分析 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2023, 32(6): 506-512.
- [3] 国家药物滥用监测中心.国家药物滥用监测年度报告(2016年) [R].北京:国家药物滥用监测中心,2017.
- [4] 刘斌,吕家麟,尹若云,等.吸毒人员医用麻精药品滥用风险研究 [J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(11): 828-832.
- [5] Swarm RA, Paice J A, Angheliescu D L, *et al.* Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(8): 977-1007.
- [6] 沈波,杨扬,申文,等.江苏省成人癌症疼痛诊疗规范(2020年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(7): 325-333.
- [7] 田野,徐子悦,管晓东,等.我国 2014-2016 年阿片类药物使用情况分析 [J]. *中国药房*, 2019, 30(9): 1153-1157.
- [8] 侯文洁.我院 2020~2022 年门诊药房麻醉药品使用情况及不合理用药处方分析 [J]. *中国实用医药*, 2023, 18(24): 136-139.
- [9] 滕倩倩,吴鑫磊,刘培杰.门诊癌痛患者阿片类药物应用情况及合理性分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28(7): 839-840.
- [10] 孙榕.“良药”滥用也成害 [N]. *中国禁毒报*, 2023-02-24(005).
- [11] 国家药监局,公安部,国家卫生健康委.关于将含羟考酮复方制剂等品种列入精神药品管理的公告(2019年第 63 号) [EB/OL]. (2019-07-11) [2019-08-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtggtg/20190806152901102.html>
- [12] 国家药监局,国家卫生健康委.关于加强氨酚羟考酮片管理的通知 [EB/OL]. (2019-07-11) [2019-08-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20190827174501803.html>
- [13] 国家药监局,国家卫生健康委.关于加强曲马多复方制剂等药品管理的通知 [EB/OL]. (2019-08-21). [2023-05-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230523155845172.html>
- [14] 国家药监局综合司,公安部办公厅,国家邮政局办公室.关于进一步加强复方地芬诺酯片等药品管理的通知 [EB/OL]. (2023-02-03) [2023-02-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230213155731127.html>
- [15] Moradi M, Esmaili S, Shoar S, *et al.* Use of oxycodone in

- pain management [J]. *Anesth Pain Med*, 2012, 1(4): 262-264.
- [16] Kalso E. Oxycodone [J]. *J Pain Symptom Manag*, 2005, 29(5 Suppl): S47-S56.
- [17] Chen L H, Hedegaard H, Warner M. Drug-poisoning deaths involving opioid analgesics: United States, 1999-2011 [J]. *NCHS Data Brief*, 2014, 166: 1-8.
- [18] Sproule B, Brands B, Li S, et al. Changing patterns in opioid addiction: Characterizing users of oxycodone and other opioids [J]. *Can Fam Physician*, 2009, 55(1): 68-69. e695.
- [19] Remillard D, Kaye A D, McAnally H. Oxycodone's unparalleled addictive potential: Is it time for a moratorium? [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2019, 23(2): 15.
- [20] 杜丽, 杜艳, 李宇. 2019—2021 年某三甲肿瘤专科医院门诊麻醉药品使用情况分析 [J]. *中国药物与临床*, 2023, 23(4): 257-260.
- [21] 阿提合尼木·艾买提, 加勒哈斯别克·塞力克, 梁永红, 等. 新疆医科大学附属肿瘤医院门诊患者麻醉药品使用情况分析 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(6): 1482-1486.
- [22] Butler S F, Cassidy T A, Chilcoat H, et al. Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone: Initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatment [J]. *J Pain*, 2013, 14(4): 351-358.
- [23] Severtson S G, Bartelson B B, Davis J M, et al. Reduced abuse, therapeutic errors, and diversion following reformulation of extended-release oxycodone in 2010 [J]. *J Pain*, 2013, 14(10): 1122-1130.
- [24] 牛兰, 张凤. 我院 2013-2015 年门急诊氨酚羟考酮使用情况分析 [J]. *中国药房*, 2017, 28(17): 2333-2336.
- [25] 田如新, 韩俊萍, 张行飞, 等. 加强管理对氨酚羟考酮片处方用药的影响分析 [J]. *中国合理用药探索*, 2021, 18(10): 32-35.
- [26] 高泉源, 吴丽芳, 付婴儿. 国家加强管理前后门急诊氨酚羟考酮片使用情况比较 [J]. *临床合理用药*, 2023, 16(26): 141-144.
- [27] 刘宇, 李新宇, 姜葳, 等. 曲马多的临床应用进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2): 377-379.
- [28] Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, et al. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: Dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(3): 422-426.
- [29] 吴政南, 李文君. 曲马多复方制剂滥用、监管现状及列入管制的可行性探讨 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2022, 31(1): 20-26.
- [30] 孙骏, 于丹丹, 李明, 等. 全国药物滥用人群滥用现状分析 [J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(1): 37-43.
- [31] 黄元, 刘新, 田月洁, 等. 山东省强戒人员麻精药品滥用情况调查 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2021, 27(4): 448-452.
- [32] 王达平, 胡文生, 丁毅, 等. 复方地芬诺酯片依赖 11 例临床分析 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2009, 18(5): 397-400.
- [33] 王勤学, 李万志, 南文庆, 等. 口服复方地芬诺酯片中毒致死 1 例 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2020, 26(1): 39-42.
- [34] 阿提开木·吾布力, 鲍彦平, 刘志民. 五省市吸毒人群中复方地芬诺酯使用情况调查 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2009, 18(1): 60-64.
- [35] 靳媛媛, 刘志民, 贾忠伟. 2012-2014 年我国复方地芬诺酯滥用的时空分布 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2017, 26(5): 356-361.
- [36] 刘宇琴, 张俊华, 荣右明, 等. 北方三省区吸毒成瘾人群药物滥用现状及行为特征分析 [J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2018, 44(2): 1-6.
- [37] 杜晓月, 俄倮, 强晓婷, 等. 甘肃省、内蒙古自治区、宁夏回族自治区三省区吸毒成瘾人群医用药物滥用现状及行为特征分析 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2021, 30(2): 140-145.
- [38] 林卫. 复方地芬诺酯滥用及监测数据分析 [J]. *贵州医药*, 2011, 35(10): 942.
- [39] 林锦静. 浅析贩卖复方曲马多片行为的法律管制——基于 70 份司法裁判文书的思考 [J]. *黑河学院学报*, 2022, 13(5): 27-30.
- [40] 国家药监局公布 8 起药品违法案件典型案例 [EB/OL]. (2023-12-13). <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/ypyw/20231213153412178.html>
- [41] 王达平, 胡文生, 丁毅, 等. 复方地芬诺酯片依赖 11 例临床分析 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2009, 18(5): 397-400.
- [42] 尹玲, 张志勇, 沈杰, 等. 昆明地区复方地芬诺酯片滥用情况分析 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2008, 17(1): 49-51.
- [43] 国家药监局公布 5 起药品违法案件典型案例 [EB/OL]. (2024-03-26) (2024-04-02). <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/ypyw/20240326160231155.html>
- [44] 孙祯辉, 孙骏, 王佳域, 等. 曲马多复方制剂监管现状研究 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(9): 528-535.
- [45] 钟政, 金华, 魏琳, 等. 浅析我国麻醉药品和精神药品计划管理现状及对策 [J]. *中国处方药*, 2022, 20(5): 36-37.
- [46] 朱胜男, 彭卫娟, 许向阳. 防滥用阿片类镇痛药研究进

- 展及专利分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(1): 48-55.
- [47] Peacock A, Degenhardt L, Hordern A, *et al.* Methods and predictors of tampering with a tamper-resistant controlled-release oxycodone formulation [J]. *Int J Drug Policy*, 2015, 26(12): 1265-1272.
- [48] 国家药品监督管理局药品审评中心. 阿片类口服固体仿制药防滥用药学研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2023-03-17) [2023-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ea1cc0ddb727ad3580c602af98405144>.
- [49] 李晖, 迟金男, 张艳改, 等. 麻精药品滥用风险预警标准的研 究 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(2): 194-197.
- [50] 徐洋洋, 王玲, 张树平, 等. 医疗机构药物滥用监测工作的探索与实践 [J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3181-3185.
- [51] 刘东, 李国辉, 赵荣生, 等. 医疗机构麻醉药品和第一类精神药品信息化管理专家共识 [J]. 医药导报, 2022, 41(1): 1-7.
- [52] 柳鹏程, 朱珠, 刘芳. 医疗机构药物警戒体系建设专家共识 [J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(3): 135-144.
- [53] 方文军. 关于毒品认定的几个重要问题 [N]. 人民法院报, 2023-06-08.

[责任编辑 解学星]