

## 美国阿片类药物滥用及其管控措施\*

孙丽

(国家图书馆立法决策服务部, 北京市 100081)

**【摘要】**2017年10月, 美国总统特朗普签署新的行政备忘录, 宣布因阿片类药物危机全国进入公共卫生紧急状态。阿片类药物滥用已成为美国近年来最严峻且发展最快的药物问题之一。多年以来, 美国政府在阿片类药物监管方面受到许多批评。很多人认为监管方批准阿片类药物只基于其医疗用途是否有效, 而忽视了其成瘾性。伴随着反对声音的日益高涨, 美国逐渐加大控制力度, 积极做出表态。但阿片类药物滥用问题的控制并非一朝一夕, 在各方利益博弈中, 滥用问题的解决之路仍将困难重重。

**【关键词】**阿片类药物; 处方药滥用危机; 药物成瘾

doi:10.15900/j.cnki.zylf1995.2018.04.009

## Opioids abuse and its control measures in the United States\*

SUN Li

(Department of Legislative Reference Service, National Library of China, Beijing, 100081, China)

**【Abstract】**In October 2017, U.S. President Trump signed a new administrative memorandum announcing a nationwide public health emergency due to the Opioids crisis. Opioids abuse has become one of the most serious drug problems in the United States. For many years, the U.S. government has been criticized for Opioids regulation. Many believe regulators' approval of Opioids based on their medical utility only, but ignores their addictiveness. With the growing opposition voices, the United States has gradually stepped up its control and made positive statements. However, the control over the abuse of Opioids cannot be solved easily. In the interests of all parties, the solution to the problem will be difficult.

**【Key words】**Opioids; prescription drug abuse crisis; drug addiction

阿片类药物是天然或人工合成的复合物, 可以产生吗啡样药理学作用。阿片类药物通过与外周和中枢神经系统内的  $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\sigma$  阿片受体的一种或几种结合, 产生完全激动、部分激动、激动—拮抗和拮抗等不同作用, 从而抑制伤害性传入信号的产生和传递而产生镇痛作用。

目前大多数临床使用的阿片药物主要是  $\mu$  阿片受

体的完全性激动剂, 比如吗啡、美沙酮、羟考酮、可待因、芬太尼等; 而部分激动剂, 如丁丙诺啡是阿片类药物成瘾者脱毒治疗的重要替代药物, 用于戒毒治疗; 激动—拮抗剂, 如喷他佐辛、布托啡诺和纳布啡等以镇痛作用为主, 成瘾性较小; 拮抗剂, 如纳洛酮和纳曲酮等主要用于阿片类药物依赖性的诊断或者迅速缓解呼吸抑制及其他中枢抑制症状。

\* 本文为国家食品药品监督管理总局委托国家图书馆研究课题“食品药品安全决策信息研究”成果之一。  
作者简介: 孙丽 (1981-), 女, 国家图书馆馆员。研究方向: 立法决策服务, 食品药品安全监管。邮箱: sunli8187@163.com.

阿片类药物一直是最有效的治疗中度至重度疼痛的药物,且被世界卫生组织(WHO)认定为三阶梯疼痛治疗的常规用药。但同时,近年来阿片类药物在慢性非癌性疼痛治疗中的使用也争议不断。伴随阿片类药物使用的增加,其误用、滥用所导致的社会问题亦在全球范围内不断凸显。

## 1 美国阿片类药物的滥用困境

### 1.1 疼痛医学的发展

印第安纳大学与普渡大学韦恩堡分校心理学副教授 Jeannie D. DiClementi 曾撰文表示,药物滥用致死现象的增加和医生如何处理疼痛的做法有关。在 1960 年以前,疼痛并不是什么大不了的事情。而自上世纪 90 年代开始,研究人员和临床医生都提倡积极治疗疼痛,为免除疼痛,使用镇痛药就成了人们的首选。

1999 年在维也纳召开的第 9 届世界疼痛大会上首次提出了“疼痛不仅仅是一种症状,也是一种疾病”。2004 年 WHO 日内瓦会议上首次启动的“世界镇痛日”将主题定为“免除疼痛是全人类的权利”<sup>[1]</sup>。鉴于疼痛在临床诊断和治疗中的重要性,疼痛已被现代医学列为体温、脉搏、呼吸、血压之后的第五大生命体征。在一些发达国家,有些人甚至已把疼痛问题提高到人权的高度来认识,并以麻醉药品的消耗量作为衡量一个国家的文明程度。除此之外,治疗疼痛作为一个道德问题也被视为医生的责任,越来越多的职业团体对于治疗疼痛发布道德方面的声明。在个别国家,免除疼痛也被作为一项法律权利,不能合理地提供镇痛治疗将构成渎职罪。

疼痛医学的发展为阿片类药物的流行提供了温床。镇痛药物的使用限制逐渐减少,滥用问题顺势而生。

### 1.2 滥用现状及特征

在美国,处方药滥用已成为近年来最严峻且发展最快的药物问题之一。据美国药物滥用和心理健康服务管理局(SAMHSA)的“全国药物使用和健康调查”(NSDUH)显示,2016 年美国有超过 1100 万人滥用阿片类处方药,近 100 万人使用海洛因,210 万人有阿片类药物使用紊乱问题。在过去的十年中,美国新生儿戒断综合征、丙型肝炎感染率和阿片类药物相关的急诊就诊和住院率明显上升。自 2000 年以来,已有超过 30 万人死于阿片类药物过量<sup>[2]</sup>。2016 年初步数据显示,至少有 6.4 万人死于药物过量,创历史新高<sup>[3]</sup>。阿片类药物可通过口服、静注、吸食等多种途径被滥用,其中口

服途径占比 72%—97%<sup>[4]</sup>,为阿片类药物最常见的滥用形式。

美国阿片类药物滥用具有以下三个特征。

第一,美国相当大比例(31.4%)<sup>[5]</sup>的阿片类相关致死的案例都和治疗疼痛的处方药美沙酮有关。一项针对美国佛蒙特州 2001—2006 年 76 例美沙酮过量致死的调查显示:67% 的患者通过黑市购买、盗窃等非法途径获取药物,剩下的 33% 是通过合法处方途径获取药物。在通过处方获取药物的患者中,60% 用于治疗慢性疼痛,8% 用于治疗急性疼痛或创伤,8% 用于海洛因成瘾的维持治疗,24% 不明原因<sup>[6]</sup>。虽然美沙酮已经被越来越多地纳入到美国慢性疼痛药物管理范畴内,然而其药物代谢动力学的复杂性和潜在增长的用药风险都让越来越多的人对它是否合适作为治疗慢性疼痛的常规用法产生了质疑。

第二,非法芬太尼和芬太尼衍生物亦有泛滥之势。芬太尼的效力是其它常见阿片类药物的 100 倍,相应地,逆转芬太尼过量比起逆转其它阿片类药物过量需要更多纳洛酮。虽然纳洛酮可以从受体上置换阿片类药物,但在芬太尼过量的情况下,警务和救护车常规配备的鼻腔喷雾给药纳洛酮可能不会有效。同时,非法阿片类药物的供应商正在增加,甚至出现了用芬太尼代替海洛因的现象。

第三,当面临多种类用药以及常见老年患者等因素,阿片类处方可能发生药物代谢动力的交叉影响或出现明显的副作用。在美国,阿片类药物过量致死往往是和其他多种物质的使用相关的。比如,单独使用苯二氮类药物具有广泛的治疗效果,但当它与阿片类合并使用时可能引发潜在而致命的呼吸抑制,并且可能增加成瘾的风险。苯二氮类处方在美国也一直有增加的趋势。

## 2 阿片类药物滥用原因分析

阿片类药物成瘾问题已经成为公共政策讨论的焦点,行政人员、执法人员和戒毒团体经常将成瘾归结为药企盲目扩张市场以及药品监管部门不作为共同造成的。但深入分析不同滥用行为和滥用程度的人群,其滥用原因也不尽相同。

### 2.1 病患缺乏知识

根据美国《国家药物使用与健康调查》(NSDUH),75% 的阿片类药物滥用来自朋友、家人或是药品贩子的药物;90% 的成瘾者(无论他们是哪种药物滥用)从

青少年时期或是青年时期开始药物滥用。根据美国密歇根州立大学 Richard Miech 和同事进行的一项研究显示,使用医用阿片类药物的学生的确会增加该类药物滥用风险,但整体来看,该类风险非常小,其实际滥用情况低于每年 5 次。换言之,这并非真正意义上的药物成瘾。而对于大多数学生来说,缺乏基本常识的非治疗性娱乐用药才是阿片类药物成瘾的重要风险因素。

另外,大多数过量使用处方阿片类药物的患者并没有按照处方进行服药,或者将阿片类药物给予他人。有些滥用阿片类药物的人是为了寻求快感,还有一些人持续使用阿片类药物仅仅是为了避免阿片类药物戒断反应的出现。

## 2.2 医生滥开处方

从 20 世纪 90 年中后期开始,阿片类药物处方明显持续增多。为了缓解病人的疼痛,医生在过去二十年中大大提高了他们的阿片类药物处方率。1997 年通过药品供应链分配的药物量相当于 96 毫克/人的吗啡,到了 2007 年这一数据上升到了约 700 毫克/人,增加了 600%。一项研究显示,接近一半的药物过量受害者曾开过阿片类药物处方,20% 的药物过量受害者曾从多位医生处获得处方,即进行“采购式求医”(Doctor Shopping)<sup>[7]</sup>。

既往统计资料通常认为,大多数阿片类药物滥用者的药物是从家人和朋友中免费获得,因此遏制滥用的干预措施多集中于患者,但缺少对不同程度滥用者药物来源的差异性研究。为此,美国疾病控制预防中心(CDC)全国损伤预防控制中心的 Christopher M. Jones 博士及其同事分析了 NSDUH 数据。该年度调查资料提供了美国 12 岁及以上居民的药物使用信息。2008—2011 年的调查数据确认了 11,018,735 例阿片类药物滥用者。结果显示,药物来源因用药频次不同而有所区别:随着用药天数的增加,药物来自朋友或家庭成员的比例下降,而来自医生的比例增加<sup>[8]</sup>。

据约翰·霍普金斯大学彭博公共卫生学院的调查显示,约有半数全科医生对阿片类药物的成瘾性认识不足,对患者利用医生处方骗取阿片类药物的动机也缺乏了解,很多医生在开处方时甚至不会在自己所在州信息登记系统核查病人是否曾通过处方骗取毒品。

## 2.3 药企的推广

USA Today 2015 年社论指出,美国止痛医学会(American Academy of Pain Management)反对针对阿片类药物的使用限制,这个学会每年从阿片类药物制药企

业获取 30 万美元的“捐赠”,约占其总收入的 10%,药企的高管还是该学会的核心成员。

有分析认为,美国制药行业和经济困境在很大程度上导致了全美药物过量致死数量的增加。美国还是全球仅有的允许制药公司直接向消费者(direct-to-consumer, DTC)推销处方药的两个国家之一。尽管外界一直抨击药企在广告上投入巨大,政界人士和广大医生也在呼吁对处方药广告实施严格限制,但美国药品的广告宣传力度丝毫没有减弱。很多医学专家担心过度的药品广告会给已经“过度”的医疗再添一把火。因此反对处方药广告,甚至希望美国食品药品监督管理局(FDA)彻底取消处方药广告的呼声一直没有停止过。

## 3 美国阿片类药物管控措施

2017 年 3 月,美国总统特朗普签署行政命令成立“打击阿片类药物上瘾危机委员会”,并任命新泽西州州长克里斯·克里斯蒂主持工作,负责调研如何应对药物滥用、上瘾以及阿片类药物危机所带来的危害。显然,阿片类药物滥用问题已经成为美国政府和 FDA 等相关监管部门要解决的头等大事。监管实践中,美国处方药滥用预防计划、CDC 阿片类药物治疗慢性疼痛使用指南和 FDA 风险评估与减低策略,都是美国应对阿片类药物滥用问题进行的有益尝试。

### 3.1 国家处方药滥用预防计划(Prescription Drug Abuse Prevention Plan)

2011 年 4 月,在美国国家药物控制战略(National Drug Control Strategy)的基础上,白宫提出了第一部美国国家层面打击处方药滥用的计划,即国家处方药滥用预防计划(Prescription Drug Abuse Prevention Plan)。该计划调用了多个政府部门协同合作,美国白宫毒品控制政策办公室(Office of National Drug Control Policy, ONDCP)、美国缉毒局(Drug Enforcement Administration, DEA)和 FDA 共同致力于解决处方药过量的流行趋势。该计划的实施包含宣传教育、追踪监控、合理处置废弃药品和严格执法四个部分。其中尤以前两项内容具有代表性。

#### 3.1.1 宣传教育

尽管在提高非法用药风险意识方面已经取得了很多进步,但仍有很多人没有充分意识到处方药的滥用和误用和非法药品一样都能导致上瘾甚至死亡。

处方医生和药师(包括医生、医生助理、护士、

药剂师、处方心理学家和牙医等)在减少处方药滥用问题上扮演重要角色。很多参与医疗护理的最主要人群接受的药物成瘾教育培训却是最少的,由此可能会导致在没有充分意识到其潜在风险的情况下就开具了极易成瘾的处方药。除去专业的药物成瘾治疗项目,大多数医疗保健人员都很少接受过如何识别患者是否存在药物滥用的培训;大多数的医学、牙科、药学和其他健康专业的学校仅开设药物滥用的选修课,更甚者,有些学校仅提供有限的治疗疼痛的培训。很大一部分家长和青年人对处方药认识也存在误区,以为FDA批准销售的药物就不会像非法药物那样危险。许多好心的父母不理解给一个十几岁的青少年或其他家庭成员本不是开给他们的处方药能有多大风险,很多家长也没有意识到他们的孩子正在滥用处方药。

因此,处方药滥用计划的第一个部分就要求对处方医生和家长等相关人员进行教育。这就要求医生在获得DEA受控药物处方权注册之前强制接受合理开具阿片类药物处方的培训,父母和病人也要接受处方药滥用危险及如何安全使用处方药的教育。

### 3.1.2 大数据追踪监控

处方药滥用预防计划还在全国开展了处方药监控项目(Prescription Drug Monitoring Programs, PDMPs)[9],形成处方药大数据收集、分析和共享工作机制。据白宫处方药滥用预防计划报告指出,美国已有43个州授权该项目,旨在监控和阻止零售层面的处方药滥用。

PDMPs是全国范围跟踪患者开具处方和配药信息的数据库,该库用于对涉嫌滥用或转移处方的相关信息进行监控,可以为医生或药师提供病人开具处方药的历史等关键信息。这些信息可以帮助医生和药剂师鉴别滥用处方药的高危患者并开展早期干预、对药物滥用流行趋势进行预警、预防保险欺诈等。

基于该项目,马萨诸塞州的布兰迪斯大学PMP卓越中心(PMP Center of Excellence)开发了一种PDMP数据的空间映射系统,该系统结合处方药物过量急诊访问数据以及处方药过量致死数据,确定出了该州三个急需关注处方药过量问题的重点区域。

但PDMPs的功能还欠完善,项目计划进一步协调各方力量在全国处方药清单电子申报(National All Schedules Prescription Electronic Reporting, NASPER)、增加电子处方信息来源(如鼓励IHS和DOD和VA在授权情况下向PDMPs提供受控药物的电子处方信息)、探讨为处方医生提供报销补偿的可行性、明确DEA受

控药物电子处方(Electronic Prescribing of Controlled Substances)的最终规则、评估药物滥用预警网络(Drug Abuse Warning Network, DAWN)的有效性等几方面进行拓展。

### 3.2 CDC阿片类药物治疗慢性疼痛使用指南(Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain)<sup>[10]</sup>

CDC阿片类药物治疗慢性疼痛使用指南旨在为包括内科医生、社区医生、家庭医生和护理人员在内的初级保健医生规范慢性疼痛(不包括癌症治疗、姑息治疗和临终治疗)治疗方法,为18岁以上饱受慢性疼痛困扰的患者提供阿片类处方使用建议。具体而言,包括如何使用阿片类药物治疗慢性疼痛,阿片类药物的选择及其剂量、用药时间、持续治疗和用药终止,评估阿片类药物用药风险等。CDC还提供了一个阿片类药物治疗慢性疼痛的处方清单,以及一个指导临床医生使用其指南的网站。

2016年3月15日,美国医学会杂志(JAMA)在线发布了CDC最新版的阿片类药物治疗慢性疼痛使用指南。这版指南是CDC在2014年指南的基础上对阿片类药物的有效性和风险性进行系统回顾分析,并对用药利弊、患者偏好及药物费用等内容进行补充审查后的最新修改版。CDC参考了各方专家意见后,使用了名为GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation)的证据质量分级和推荐强度系统来评估阿片类药物使用效果和确定推荐类别。该指南还推荐了12条建议,包括:优先使用非阿片类药物用于治疗慢性疼痛;只有当认为缓解疼痛和功能的益处大于风险时才使用阿片类;使用阿片类之前,医师应先开具最低的有效剂量,但需要将剂量增至50毫克吗啡当量或更多时,应仔细对效益和风险进行再评估,尽量避免同时使用阿片类和苯二氮草类;临床医师应每三个月进行一次风险效益评估,可能的话,对于高风险阿片类药物大剂量滥用者或者混合用药者应更加频繁的回顾其处方药物监管程序数据;对于阿片类药物使用障碍的患者,临床医生应提供或安排基于循证的治疗,如配合行为疗法的同时使用丁丙诺啡或美沙酮进行药物辅助治疗等。

### 3.3 FDA阿片类药物行动计划(FDA Opioids Action Plan)

#### 3.3.1 已有措施

多年来,FDA一直致力于在疼痛管理和阿片类药

物安全这两个目标之间寻找平衡。但其承诺采取的措施并未得到包括议会、制药商、疼痛协会及患者在内等相关利益方的认可。有用药需求的患者认为，饱受疼痛困扰的癌症患者等不应该因为那些滥用药物的不当行为而受到影响；而反对药物成瘾的群体和有亲属因阿片类药物滥用而死亡的人则认为，阿片类药物的唾手可得处方药滥用的主要原因。议员们高声疾呼阿片类滥用问题的严重性已不能忽视；制药商则希望 FDA 对药品上市的审批更加简单，因为疼痛患者需要更好的镇痛药，更为重要的是，追求利益是药企发展的根本驱动力。阿片类药物滥用的控制和解决并非 FDA 一方力量可以独自做到的，在各方利益博弈中，滥用问题的解决之路仍将困难重重。

表 1 近年来 FDA 应对阿片类药物滥用问题的主要管控措施

序号	主要措施
1	修订阿片类药物标签，包括缓释及长效阿片类药物适应症及安全性的变更。
2	要求生产企业进行阿片类处方药长期使用的安全性研究。
3	通过教育材料，把改善医师合理开具处方及患者使用作为缓解长效阿片类药物的风险减灾战略。
4	利用 FDA 加快审评计划推进新的治疗疼痛的非阿片类药物的开发。
5	联合其它机构及专家力量，提高对疼痛机制及治疗的理解，为疼痛寻找新的非阿片类治疗药物。
6	建议把含氢可酮的复方药物从表 III 调整到表 II，对这类药物的应用施加额外的限制措施。
7	加强监管，及时监测阿片类处方药滥用情况的变化。
8	鼓励开发治疗阿片类药物滥用的新药。

### 3.3.2 阿片类药物行动计划 (FDA Opioids Action Plan) [11]

2016年2月5日，FDA 宣布将采取一项全面深远的

阿片类药物行动计划 (FDA Opioids Action Plan) 以遏制其滥用，并重新评估 FDA 对阿片类药物的监管路径。FDA 旨在基于该计划公开透明的基础上进一步加强与兄弟机构和其他利益相关者的密切合作。具体行动计划包括：

(1) 扩大咨询委员会的应用。在批准任何不含遏制滥用属性的新阿片类药品之前吸收外部专家等公众意见，在儿科阿片类药物标签问题上吸取专家建议。

(2) 为速释阿片类药物标签准备警告和安全信息。制定速释阿片类标签变更，包括增加与 2013 年更新的缓释 / 长效 (ER/LA) 阿片类药物标签元素相似的附加警告和安全信息。

(3) 加强对药企提供长期使用 ER/LA 阿片类药物影响的上市后数据的要求，为错用、滥用以及长期使用阿片类药物的严重风险提供更好的证据。

(4) 增加防滥用配方 (ADFs)，刺激含 ADFs 的仿制药的创新开发。

(5) 研究更为有效的治疗阿片类药物过量的途径、更安全地使用阿片类处方药的方法，改进治疗疼痛的方法。

(6) 评估阿片类药物使用的风险收益模式，在药品审批前更为综合地考虑阿片类药物滥用可能产生的对公众健康的影响。

(7) 更新风险评估和减低策略 (REMS) 项目。ER/LA 阿片类药物是 REMS 项目的六大实施对象之一，<sup>①</sup>FDA 将在参考现有的 REMS 要求以及咨询委员会的建议之后，更新 REMS 项目中有关阿片类药物的要求，以期增加接受疼痛管理和安全处方培训的处方医生数量，减少开具阿片类药物不当处方的次数。

表 2 ER/LA 阿片类药物 REMS 主要内容 [12]

REMS 培训项目	了解如何评估患者是否适用阿片类镇痛药；熟悉阿片类镇痛药的初始用法、如何修改剂量乃至停止使用；了解如何应用阿片类药物进行持续治疗；了解如何给病人及其照料者以安全用药（包括合理储存和处置废弃药）的建议；熟悉阿片类药物的一般药性和某些特定药品的特殊药性。
用药指南 (Medication Guides)	现共有 16 种阿片类药物用药指南。以丁丙诺啡口腔内使用产品 Belbuca 为例，该药使用指南包含处方信息要点、完整处方信息目录、17 条完整处方信息内容、用药指南标签和使用说明书五部分。
与利益相关者的沟通文件 (Patient Counseling Document, PCD)	PCD 是专为 REMS 设计的方便医生与患者之间沟通阿片类镇痛药用药信息的卡片。在开具阿片处方时，该卡片应由医生提供给患者或其照料者，包含 REMS 规定的一些重要的安全用药信息，如引导患者阅读“用药指南”、列举拨打 911 急救电话的可能情况、需要和处方医生沟通的情况、禁止将自己的药物给予他人等行为。文件还留有一些空白处用以方便医生为其患者手写一些额外的安全用药注意事项。
致处方医师的信	阿片类药物的申请人将为 DEA 注册的处方医师制定可用的教育方案，药品注册申请人将以电子邮件、传真或者邮寄形式，将有关培训方案的信件寄给所有 DEA 注册处方医师。
重要安全信息	阿片类药物 REMS 网站突出位置放有一份重要安全信息 (Important Safety Information) 文件，强调不建议阿片类药物用于治疗急性疼痛、易成瘾人群类型、安全用药剂量、安全服药方式、黑框警示信息中处方者注意事项及用药副作用等。

<sup>①</sup> FDA 主要针对六类药品提出 REMS 要求，包括 ER/LA 阿片类镇痛药、氟喹诺酮类抗生素、抗癫痫药物、肿瘤坏死因子抑制剂、肉毒菌素、红细胞生成刺激剂。

## 4 后记

2017年3月美国总统特朗普签署行政命令成立“打击阿片类药物上瘾危机委员会”，标志着特朗普竞选期间的主要承诺——解决阿片类药物滥用危机正式迈出了实质性的一步。而通过以上对美国阿片类药物管控措施的整体梳理回顾可以看出，政府其实一直并不缺乏对药物滥用的监管，而滥用问题愈演愈烈的根源可能要追溯到问题背后的经济和社会因素，毕竟阿片类药物最泛滥的人群都具有未参加医保、无业、低收入以及受教育程度较低等特点。同时，各部门各层面监管措施的协调配合也是政府统筹的重点。特朗普政府是否能够在医疗保险推出更多建设性有实效的管控措施和配套法规，联邦基金以何种力度何种方式运用到此次全国公共卫生紧急事件中，是为作者接下来关注的重点。

## 【参考文献】

- [1] Cousins MJ, Brennan F, Carr DB, et al. 免除疼痛是全人类的权力[J]. 中国疼痛医学杂志, 2005, 11(1):1-3.
- [2] Federal Efforts to Combat the Opioid Crisis: A Status Update on CARA and Other Initiatives [EB/OL]. [2017-12-12]. <https://www.drugabuse.gov/about-nida/legislative-activities/testimony-to-congress/2017/federal-efforts-to-combat-opioid-crisis-status-update-cara-other-initiatives>.
- [3] Federal Efforts to Combat the Opioid Crisis: A Status Update on CARA and Other Initiatives [EB/OL]. [2017-12-12]. <https://www.drugabuse.gov/about-nida/legislative-activities/testimony-to-congress/2017/federal-efforts-to-combat-opioid-crisis-status-update-cara-other-initiatives>.
- [4] Kirsh K, Peppin J, Coleman J. Characterization of prescription opioid abuse in the United States: focus on route of administration [J]. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2012 Dec;26(4):348-61.
- [5] Prescription opioid misuse in the United States and the United Kingdom: Cautionary lessons [J]. International Journal on Drug Policy. 2014, 25(6):1124-1130.
- [6] The methadone epidemic: methadone-related deaths on the rise in Vermont. Am J Forensic Med Pathol. 2011 Jun;32(2):131-5.
- [7] CDC Grand Rounds: Prescription Drug Overdoses—a U.S. Epidemic [J]. Journal of the American Medical Association. 2012, 307(8):774-776.
- [8] Sources of Prescription Opioid Pain Relievers by Frequency of Past-Year Nonmedical Use: United States, 2008-2011 [J]. Jama Internal Medicine. 2014, 174(5):802-803.
- [9] Epidemic: Responding to America's prescription drug abuse Crisis [EB/OL]. [2016-06-08]. [https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/ondcp/issues-content/prescription-drugs/rx\\_abuse\\_plan.pdf](https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/ondcp/issues-content/prescription-drugs/rx_abuse_plan.pdf).
- [10] CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016 [J]. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2016, 65(1):1-49.
- [11] Fact Sheet—FDA Opioids Action Plan [EB/OL]. [2016-07-01]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/FactSheets/ucm484714.htm>.
- [12] ER/LA Opioid Analgesics REMS [EB/OL]. [2016-05-28]. <http://www.er-la-opioidrems.com/lwgUI/remshome.action>.
- (收稿日期: 2018-01-16; 修回日期: 2018-01-21)
- in brain during early abstinence from methamphetamine abuse[J]. Psychopharmacology(Berl), 2010, 209(1):13-24.
- [17] Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death[J]. Brain Res Rev, 2009, 60(2):379-407.
- [18] Shin EJ, Duong CX, Nguyen XT, et al. Role of oxidative stress in methamphetamine-induced dopaminergic toxicity mediated by protein kinase C  $\delta$  [J]. Behav Brain Res, 2012, 232(1):98-113.
- [19] Lin M, Chandramani-Shivalingappa P, Jin H, et al. Methamphetamine-induced neurotoxicity linked to ubiquitin-proteasome system dysfunction and autophagy-related changes that can be modulated by protein kinase C delta in dopaminergic neuronal cells[J]. Neuroscience, 2012, 210:308-332.
- [20] 葛祺祺, 冯枫, 王磊. 认知功能评估的常用量表及临床应用[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(6):499-504.
- [21] 桂冬辉, 蔡丹丹, 张建兵, 等. 托吡酯合并小剂量利培酮对甲基苯丙胺依赖者的治疗作用, 临床精神医学杂志, 2013年第23卷第6期: 387-389.
- [22] Camprodon JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, et al. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving[J]. Drug Alcohol Depend, 2007, 86(1):91-94.
- [23] Shen Y, Cao X, Tan T, et al. 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex reduces Heroin cue craving in long-term addicts[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(3):e13-14.
- [24] 朱伟国, 刘书奎, 刘增训. 重复经颅磁刺激改善甲基苯丙胺依赖者焦虑及心理渴求症状的对照研究[J]. 精神医学杂志, 2015(4): 245-247.
- [25] 乔君, 王学义. 重复经颅磁刺激治疗认知功能障碍的研究新进展[J]. 中国健康心理学杂志, 2012(7): 1041-1043.
- [26] Zhou H, Xu J, Jiang J. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report[J]. Biol Psychiatry, 2011, 69(11):e41-42.
- (收稿日期: 2017-11-21; 修回日期: 2018-02-02)