

[综述]

精神活性处方药物滥用现状*

王文哲 江海峰** 赵敏**
(上海交通大学医学院附属精神卫生中心 200030 上海)

摘要 目前精神活性处方药物滥用问题日益严重,西方发达国家近年来阿片类药物、苯二氮草类药物的使用呈现逐渐升高态势,与此同时还需要面对新精神活性物质逐渐流行的挑战。我国精神药品的使用虽较过去更为普遍、广泛,尚不及西方发达国家问题严重,但我们仍需未雨绸缪,避免步人后尘。

关键词 药物滥用;精神活性物质;处方药物

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.03.003

中图分类号 R749

Current situation of psychoactive prescription drug abuse

WANG Wenzhe, JIANG Haifeng, ZHAO Min

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200030)

Abstract Psychoactive prescription drugs abuse is a global uprising problem. Opioids and benzodiazepines usage in western developed countries has been increasing. The spread of novel psychoactive substances is also challenging. Although psychoactive drugs is not as widely used in China as in western nation, the trend of it still needs to be alerted.

Keywords drug abuse; psychoactive substances; prescription drugs

众所周知,非法毒品滥用是全球最严重的公共卫生问题之一,然而,近年来包括阿片类镇痛药、镇静催眠药等合法处方药被滥用的报道越来越多。例如,欧盟调查发现年轻人中分别有 13.5% 和 10.9% 曾经非医学使用阿片类药物和镇静催眠药^[1]。中国初、高中生每 12 个人里就有 1 人曾经非医学使用处方药^[2]。目前被广泛报道的美国阿片类药物滥用造成的种种问题,越来越引起人们对精神药品滥用问题的关注。本文对精神药品滥用现状及对策研究进行综述如下。

变意识状态,并有致依赖作用的一类化学物质。其中除了非法毒品,还有一部分药物是由临床医师合法开具的处方药物。这类药物被称为精神活性处方药物(psychoactive prescription drugs),在临床上被得到广泛的使用,但因其致依赖作用,大多被政府管制,比如我国政府依据人体对精神活性物质产生的依赖性和危害人体健康的程度,将部分药物列入麻醉药品、一类和二类精神药品目录实行管制。品种大致包括中枢镇痛药、中枢兴奋药、抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药、镇静催眠药。

1 精神活性处方药物的概念和大致品种

精神活性物质是指能够影响人类情绪、行为、改

2 滥用情况

2.1 阿片类处方药

阿片类处方药主要品种包括吗啡、芬太尼、曲马多、可待因、羟考酮等。临床主要应用于麻醉、各类疼痛治疗等。2000 年全球阿片类药物消费量为 232 吨吗啡当量(morphine equivalent)^[3],在 2016 年此数字上升到 388 吨(+67.2%)^[4]。阿片类药物使

* 医疗用药品滥用/使用数据的分析评价研究(国家食品药品监督管理局药品评价中心委托课题 20188X002)

** 通信作者:赵敏: E-mail: drminzhao@gmail.com;

江海峰: E-mail: dragonjhf@hotmail.com

用量激增的背后隐藏着巨大的滥用风险。

全球范围内,美国的阿片类药物消耗量居各国之首,且处方量增长迅猛,2016年美国吗啡、可待因、羟考酮、美沙酮、芬太尼使用分别占世界总量的41.9%、14.2%、72.9%、56.0%和30.1%^[4]。1996年到2011年间,阿片类总使用量增长1448%,而不良使用增长4680%,因阿片类滥用就诊患者数增加了187%,其中丁丙诺啡(+2318%),氢吗啡酮(140%),羟考酮(117%),氢可酮(+73%),吗啡(+64%),美沙酮(+37%)均有增加,仅可待因(-20%)使用有所减少;与此同时,欧洲^[5-6]、加拿大^[7]、澳大利亚^[8]等不同地区和国家的报告也呈现阿片类药物处方使用和滥用不断增加的趋势。

消耗量增加的背后,则是随之而来的不良后果的增加。自1997年至2002年,美国与芬太尼、吗啡及羟考酮相关的急诊就诊数增加了641%、113%和346%^[9]。根据2016年美国药物与健康全国调查^[10],2015年美国有1182万人(4.4%)滥用此类药物,其中有214万人(0.8%)符合阿片类物质使用障碍诊断。根据美国疾控中心(Centers for Disease Control and Prevention)的数据,2017年中17.4%的美国人口使用过至少一次阿片类药物,平均每人一年接受3.4张处方,而美国阿片类药物单张处方的使用天数则由2006年的13.3天逐年上升至2017年的18.3天(+37.4%),而阿片类药物过量相关死亡的比率也由2006年的2.9%逐年提升至2017年的13.3%(+358%)^[11]。

在我国,阿片类药物处方量上升明显,但与国际水平相比,我国阿片类药物使用总体维持在较低水平。2016年我国阿片类药物消耗量为230个S-DDD(按统计目的的限定日剂量)每百万人每日,远低于全球平均水平11685个S-DDD,略低于亚洲平均水平273个S-DDD^[4]。然而,含有可待因、罂粟壳等阿片成分的止咳水滥用曾在我国短暂流行。2013至2014年我国6个城市的抽样调查发现,12923名职校学生(平均年龄16.3岁)中有3.47%曾经非医学使用止咳水,其中吸烟、课外打工经验、冲动和追求快感为其危险因素^[12]。直到2015年,我国才将可待因糖浆列入第二类精神药品目录进行管制。

2.2 苯二氮草类药物

除阿片类药物以外,苯二氮草类药物滥用也是

一个全球性问题。近年来,美国和澳大利亚的数据发现苯二氮草处方量明显上升(分别为7年内上升超过200%^[13]和9年内上升60%^[14])。

2002-2004年美国开展的研究发现成年人中2.3%在一年内非医学原因使用镇静药物,其中9.8%符合滥用或依赖的诊断标准^[15]。而英国研究发现成年人有7.7%承认曾经不当使用苯二氮草类药物^[16]。挪威的调查发现,11万名70-89岁人群有70%使用苯二氮草类药物超过30周^[17]。加拿大官方数据显示,在所有中毒损伤入院的患者中,因苯二氮草类药物中毒导致入院的比例为7.7%^[18]。纳入235万名患者的Meta分析显示使用苯二氮草类药物的患者相较不使用苯二氮草类药物的患者死亡率升高43%^[19]。

我国对于苯二氮草类药物的使用缺乏流行病学数据。精神专科医院门诊患者中约17.5%患者使用苯二氮草类药物^[20]。37%精神专科住院患者使用苯二氮草类药物,其中超过一半的患者连续使用超过24周^[21]。对65例确诊苯二氮草类药物依赖的门诊病人的研究发现,仅38%同意戒断并坚持半年^[22]。我国一所综合医院一年内接诊苯二氮草类药物中毒69例,占收治中毒患者34%^[22]。

2.3 新精神活性物质

除了阿片类药物和苯二氮草类药物,近些年还有一些药物被发现其具有潜在成瘾性,也有相应滥用个案被陆续报道。这类药物被称为新精神活性物质(novel psychoactive substances)^[23],比较有代表性的包括抗癫痫药、抗抑郁药及抗精神病药。

首篇关于抗癫痫药加巴喷丁类似物滥用的文章发表在2010年,作者识别了在瑞典药品不良反应数据库中的16个普瑞巴林滥用个案^[24]。其后世界各地陆续有类似报道的出现,16-59岁人群中加巴喷丁和普瑞巴林滥用的比例分别为1.1%和0.5%^[25]。此类药物的明显特点是,其和阿片类药物存在交互作用,能够增强阿片类药物的效果。在物质滥用患者群体中,加巴喷丁类似物滥用的比例远高于普通人群^[26],研究者建议对有药物滥用史的患者应予充分关注^[27]。

在抗抑郁药中,大剂量使用安非他酮或文拉法辛时可出现类似苯丙胺类使用的快感^[28-29],这种快感的产生可能与抑制多巴胺重吸收,增加前额叶多

巴胺含量有关^[30-31]。多篇文献报道突然停用文拉法辛会出现明显的戒断反应,这可能和5-HT受体的电生理改变有关^[32]。在2002年已有文献报道安非他酮的娱乐性使用^[28,33]。2000年到2012年美国毒物数据库中发现975名患者存在安非他酮滥用问题,且12年间发病率增加75%^[34]。2005至2016年欧洲药物不良反应监测中心的数据提示安非他酮和文拉法辛的不良不良反应中,不当使用的比例分别为10.8%和8.5%,其中戒断症状分别占不良反应的1.44%和1.92%,总不良反应的报告数呈逐渐上升之势^[35]。

第二代抗精神病药近年也陆续发现存在滥用情况^[36],其中最常见的是喹硫平,其次为利培酮和奥氮平^[37]。喹硫平能带来欣快感,与其他药物共用还可增强可卡因或其他交感神经活性药物的效果或缓解其戒断反应^[38]。在抗精神病药物相关的急诊就诊中,52%为喹硫平相关的就诊^[39],在美国,喹硫平相关急诊就诊数从2005年的35 581人次增加至2011年的67 497人次^[40]。喹硫平的成瘾机制可能和杏仁核的多巴胺水平升高作用有关^[41]。

3 对精神活性处方药物滥用增加的思考

首先,精神活性处方药物被滥用的原因是多方面的,医务人员对某些药物使用的开放态度^[42-43]、药厂的积极营销^[44-45]、公众对其使用害处认识不足^[46-47]等是导致某些精神药品被滥用的主要动力和外在因素。阿片类镇痛药(吗啡、羟考酮等)以及镇静催眠药处方量大量增加,甚至出现“美国第二次阿片危机”^[48]等严重公共卫生事件,就与上述原因密不可分。因此,政府部门需要尽快加强相关药政管理、减少黑市流通^[49],专业医学学会应不断完善临床指南、加强科普和医学教育等。这些措施将有助于规范精神药品临床处方行为,有效遏制精神药品成瘾及其所致相关不良后果。

其次,完善动态精神活性处方药物滥用风险监测体系更加重要。公众对精神活性处方药物及其不良反应的认知不完整,许多医生承认他们明知存在药物滥用的风险,但他们仍不得不更积极地处理患

者的诉求^[50]。此外,随着被开发并投入临床使用的精神活性处方药物不断推陈出新,未被发现存在滥用的药物出现类似止咳水滥用^[51]的新情况仍还会发生。因此,能否及时、准确地发现某种药物是否存在被滥用倾向,并做到防患于未然显得极为重要。

最后需要特别强调的是,不能因为精神活性处方药物的成瘾问题就过分限制这类药物的医疗性使用。与某些发达国家不同,作为人口大国,我国癌痛、精神疾病患者基数大,包括阿片类镇痛药在内的精神活性处方药物使用量远远低于世界平均水平^[4],癌痛患者得到有效镇痛的比例远远低于西方发达国家^[52]。我国精神疾病患者确诊率、治疗获得率还很低,很多患者并没有获得规范的药物治疗^[53]。因此,我们特别有理由强调,不能因为近年来美国阿片类药物危机等事件而限制我国包括阿片类药物等精神药品的合理使用。

4 总结和展望

目前世界各国都正或多或少地受精神活性处方药物被滥用的影响,包括阿片类药物、镇静催眠药等部分处方药的滥用已经得到了重视和积极应对,与此同时,随着新精神活性药物使用的增加,社会还要持续面临新的挑战。我国精神活性处方药物总体使用情况及滥用风险监测数据还很少,但随着我国医疗覆盖的提高,难免将面对发达国家曾经历的老问题。

为了应对精神活性处方药物可能被广泛滥用的问题,首先,为了更准确地把握我国精神药品滥用的现状及发展趋势,急需全面、详细的动态监测体系和监测数据。其次,我国正在不断推进医疗改革,国务院相继推进“医药分离”、“互联网+药品流通”等系列改革举措^[54],各地方医院也在开展“前置审方”等管理办法,目的是合理规范处方行为。在我国应该建立好的精神活性处方药物处方动态监测体系,对试行的各种管理办法进行阶段评估。在基于评估的基础上更好地探索和完善精神活性处方药物合理使用规范,更好地服务于广大患者和人民群众。

5 参考文献

- [1] Novak S P, Håkansson A, Martinez – Raga J, et al. Nonmedical use of prescription drugs in the European Union [J]. *BMC psychiatry*, 2016, 16(1): 274.
- [2] Li P, Huang Y, Guo L, et al. Sexual attraction and the nonmedical use of opioids and sedative drugs among Chinese adolescents [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 183: 169–175.
- [3] Board I N C. *Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2002 – Statistics for 2000* [M]. Vienna: United Nations, 2001.
- [4] Board I N C. *Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2018 – Statistics for 2016* [M]. Vienna: United Nations, 2018.
- [5] Chenaf C, Kaboré J L, Delorme J, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity – mortality [J]. *Eur J Pain*, 2019, 23(1): 124–134.
- [6] Fonseca F, Torrens M, Farré M, et al. Patterns of prescription drug use and misuse in Spain: The European opioid treatment patient survey [J]. *America*, 2017, 2: 2.
- [7] Fischer B, Jones W, Rehm J. Trends and changes in prescription opioid analgesic dispensing in Canada 2005 – 2012: an update with a focus on recent interventions [J]. *BMC Health Serv Res*, 2014, 14(1): 90.
- [8] Karanges E A, Blanch B, Buckley N A, et al. Twenty five years of prescription opioid use in Australia: a whole of population analysis using pharmaceutical claims [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(1): 255–267.
- [9] Gilson A M, Ryan K M, Joranson D E, et al. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997 – 2002 [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2004, 28(2): 176–188.
- [10] National Institute on Drug Abuse. *National Survey of Drug Use and Health* [M]. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, 2016.
- [11] 2018 Annual Surveillance Report of Drug – Related Risks and Outcomes — United States [M]. American Centers for Disease Control and Prevention, 2018.
- [12] Wu Q, Yu J, Yang C, et al. Nonmedical use of cough syrup among secondary vocational school students: a national survey in China [J]. *Medicine*, 2016, 95(10): e2969.
- [13] Bachhuber M A, Hennessy S, Cunningham C O, et al. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996 – 2013 [J]. *Am J Public Health*, 2016, 106(4): 686–688.
- [14] Islam M M, Conigrave K, Day C, et al. Twenty – year trends in benzodiazepine dispensing in the Australian population [J]. *Intern Med J*, 2014, 44(1): 57–64.
- [15] Becker W C, Sullivan L E, Tetrault J M, et al. Non – medical use, abuse and dependence on prescription opioids among US adults: psychiatric, medical and substance use correlates [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 94(1): 38–47.
- [16] Kapil V, Green J L, Le Lait C, et al. Misuse of benzodiazepines and Z – drugs in the UK [J]. *Br J Psychiatry*, 2014, 205(5): 407–408.
- [17] Neutel C I, Skurtveit S, Berg C. What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z – hypnotic use by an elderly population [J]. *Sleep Med*, 2012, 13(7): 893–897.
- [18] National trauma registry bulletin (1999 – 2000) [M]. Ottawa; Canadian Institute for Health Information, 2002.
- [19] Parsaik A K, Mascarenhas S S, Khosh – Chashm D, et al. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs—A systematic review and meta – analysis [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016, 50(6): 520–533.
- [20] 徐勇. 精神病院门诊患者苯二氮草类药物的使用分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(27): 27–28.
- [21] 黎彪, 石淑亚. 精神病专科医院 300 例住院患者中应用苯二氮草类药物情况分析 [J]. *北方药学*, 2016, 13(6): 171–172.
- [22] 王跃, 卫舒丽. 门诊医源性苯二氮草类药物依赖患者 65 例分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2005, 8(4): 64–65.
- [23] Schifano F, Chiappini S, Corkery J, et al. Abuse of prescription drugs in the context of novel psychoactive substances (NPS): a systematic review [J]. *Brain Sci*, 2018, 8(4): 73.
- [24] Sheridan D C, Hendrickson R G, Beauchamp G, et al. Adolescent intentional abuse ingestions: Overall 10 – year trends and regional variation [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2019, 35(3): 176–179.

- [25] Bonnet U , Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review [J]. *Eur Neuropsychopharmacol* , 2017 , 27(12) : 1185 – 1215.
- [26] Drug Enforcement Administration , Department of Justice. Schedules of controlled substances: placement of pregabalin into schedule V [J]. *Fed Regist* , 2005 , 70(144) : 43633 – 43635.
- [27] Evoy K E , Morrison M D , Saklad S R. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin [J]. *Drugs* , 2017 , 77(4) : 403 – 426.
- [28] McCormick J. Recreational bupropion abuse in a teenager [J]. *Br J Clin Pharmacol* , 2002 , 53(2) : 214.
- [29] Cikrikcili U , Gasimzada G , Yargic I. Venlafaxine dependence: a case report [J]. *J Pharm Pharmacol* , 2016 , 4: 378 – 380.
- [30] Vento A E , Schifano F , Gentili F , et al. Bupropion perceived as a stimulant by two patients with a previous history of cocaine misuse [J]. *Ann Ist Super Sanita* , 2013 , 49: 402 – 405.
- [31] Weikop P , Kehr J , Scheel – Ktuger J. The Role of α_1 – and α_2 – Adrenoreceptors on Venlafaxineinduced Elevation of Extracellular Serotonin , Noradrenaline and Dopamine Levels in the Rat Prefrontal Cortex and Hippocampus [J]. *J Psychopharmacol* , 2004 , 18(3) : 395 – 403.
- [32] Carvalho A F , Sharma M S , Brunoni A R , et al. The safety , tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature [J]. *Psychother Psychosom* , 2016 , 85(5) : 270 – 288.
- [33] Welsh C J , Doyon S. Seizure induced by insufflation of bupropion [J]. *N Engl J Med* , 2002 , 347(12) : 951.
- [34] Stassinis G L , Klein – Schwartz W. Bupropion “abuse” reported to US poison centers [J]. *J Addict Med* , 2016 , 10(5) : 357 – 362.
- [35] Schifano F , Chiappini S. Is there a potential of misuse for venlafaxine and bupropion? Analysis of the European Medicines’ Agency/EMA Adverse Drug Reactions’ Database [J]. *Front Pharmacol* , 2018 , 9: 239.
- [36] Bogart G T. Abuse of second – generation antipsychotics: What prescribers need to know [J]. *Curr Psychiatry* , 2011 , 10(5) : 77 – 80.
- [37] Klein L , Bangh S , Cole J B. Intentional recreational abuse of quetiapine compared to other second – generation antipsychotics [J]. *West J Emerg Med* , 2017 , 18(2) : 243 – 250.
- [38] Malekshahi T , Tioleco N , Ahmed N , et al. Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse [J]. *J Subst Abuse Treat* , 2015 , 48(1) : 8 – 12.
- [39] De Wit H , Griffiths R R. Testing the abuse liability of anxiolytic and hypnotic drugs in humans [J]. *Drug Alcohol Depend* , 1991 , 28(1) : 83 – 111.
- [40] Mattson M E , Albright V A , Yoon J , et al. Emergency department visits involving misuse and abuse of the antipsychotic quetiapine: results from the Drug Abuse Warning Network (DAWN) [J]. *Subst Abuse* , 2015 , 9: 39 – 46.
- [41] Tanda G , Valentini V , De Luca M A , et al. A systematic microdialysis study of dopamine transmission in the accumbens shell/ core and prefrontal cortex after acute antipsychotics [J]. *Psychopharmacology* , 2015 , 232(8) : 1427 – 1440.
- [42] Melzack R. The tragedy of needless pain [J]. *Sci Am* , 1990 , 262(2) : 27 – 33.
- [43] Blackwell B. Psychotropic drugs in use today: The role of diazepam in medical practice [J]. *JAMA* , 1973 , 225(13) : 1637 – 1641.
- [44] Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph , public health tragedy [J]. *Am J Public Health* , 2009 , 99(2) : 221 – 227.
- [45] Gorecki P K. Monopoly , entry , and predatory pricing: The Hoffman – La Roche case [M]. *Firms and Markets: Essays in Honour of Basil Yamey* , New York: St Martins , 1986: 159 – 177.
- [46] Shek D T , Lam C M. Beliefs about cough medicine abuse among Chinese young people in Hong Kong [J]. *Soc Behav Personal* , 2008 , 36(1) : 135 – 144.
- [47] Waldron I. Increased prescribing of Valium , Librium , and other drugs—an example of the influence of economic and social factors on the practice of medicine [J]. *Int J Health Serv* , 1977 , 7(1) : 37 – 62.
- [48] Rummans T A , Burton M C , Dawson N L. How good intentions contributed to bad outcomes: the opioid crisis; proceedings of the Mayo Clinic Proceedings , F , 2018 [C]. Elsevier.

(下转第 188 页)

- [23] Walker D M , Bell M R , Flores C , et al. Adolescence and Reward: Making Sense of Neural and Behavioral Changes Amid the Chaos [J]. *J Neurosci* , 2017 , 37(45) : 10855 – 10866.
- [24] Bhutada P , Mundhada Y , Ghodki Y , et al. Acquisition , expression , and reinstatement of ethanol – induced conditioned place preference in mice: effects of exposure to stress and modulation by mecamylamine [J]. *J Psychopharmacol* , 2012 , 26(2) : 315 – 323.
- [25] Sperling R E , Gomes S M , Sypek E I , et al. Endogenous kappa – opioid mediation of stress – induced potentiation of ethanol – conditioned place preference and self – administration [J]. *Psychopharmacology (Berl)* , 2010 , 210(2) : 199 – 209.
- [26] Boschloo L , van den Brink W , Penninx B W. Does self – medication predict the persistence or rather the recurrence of alcohol dependence? [J]. *JAMA Psychiatry* , 2014 , 71(2) : 205.
- [27] Crum R M , Mojtabai R , Lazareck S , et al. A prospective assessment of reports of drinking to self – medicate mood symptoms with the incidence and persistence of alcohol dependence [J]. *JAMA Psychiatry* , 2013 , 70(7) : 718 – 726.
- [28] Pelloux Y , Costentin J , Duterte – Boucher D. Anxiety increases the place conditioning induced by cocaine in rats [J]. *Behav Brain Res* , 2009 , 197(2) : 311 – 316.
- [29] Spanagel R , Montkowski A , Allingham K , et al. Anxiety: a potential predictor of vulnerability to the initiation of ethanol self – administration in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)* , 1995 , 122(4) : 369 – 373.
- [30] Karatayev O , Barson J R , Carr A J , et al. Predictors of ethanol consumption in adult Sprague – Dawley rats: relation to hypothalamic peptides that stimulate ethanol intake [J]. *Alcohol* , 2010 , 44(4) : 323 – 334.
- [31] Bouwknecht J A , Paylor R. Pitfalls in the interpretation of genetic and pharmacological effects on anxiety – like behaviour in rodents [J]. *Behav Pharmacol* , 2008 , 19(5 – 6) : 385 – 402.
- [32] Post A M , Weyers P , Holzer P , et al. Gene – environment interaction influences anxiety – like behavior in ethologically based mouse models [J]. *Behav Brain Res* , 2011 , 218(1) : 99 – 105.
- [33] Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? [J]. *Trends Pharmacol Sci* , 2008 , 29(10) : 493 – 498.
- [34] O’Leary T P , Gunn R K , Brown R E. What are we measuring when we test strain differences in anxiety in mice? [J]. *Behav Genet* , 2013 , 43(1) : 34 – 50.
- [35] Freudenberg F , O’Leary A , Aguiar D C , et al. Challenges with modelling anxiety disorders: a possible hindrance for drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov* , 2018 , 13(4) : 279 – 281.
- [36] Tzschentke T M. Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade [J]. *Addict Biol* , 2007 , 12(3 – 4) : 227 – 462.
- [37] Sanchis – Segura C , Spanagel R. Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview [J]. *Addict Biol* , 2006 , 11(1) : 2 – 38.
- [38] Crabbe J C , Wahlsten D , Dudek B C. Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment [J]. *Science* , 1999 , 284(5420) : 1670 – 1672.

收稿日期: 2018 – 12 – 28

修回日期: 2019 – 02 – 28

(上接第 182 页)

- [49] Powell D , Pacula R L. Prescription Opiates and Opioid Abuse: Regulatory Efforts to Limit Diversion from Medical Markets to Black Markets in the United States [M]. *Dual Markets*. New York: ? Springer. 2017: 37 – 54.
- [50] Kelly S , Johnson G T , Harbison R D. “Pressured to prescribe” The impact of economic and regulatory factors on South – Eastern ED physicians when managing the drug seeking patient [J]. *J Emerg Trauma Shock* , 2016 , 9(2) : 58 – 63.
- [51] Borde M , Nizamie S H. Dependence on a common cough syrup [J]. *Lancet* , 1988 , 331(8588) : 760 – 761.
- [52] Xia Z. Cancer pain management in China: current status and practice implications based on the ACHEON survey [J]. *J Pain Res* , 2017 , 10: 1943 – 1952.
- [53] Ran M S , Xiao Y , Chui C H , et al. Duration of untreated psychosis (DUP) and outcome of people with schizophrenia in rural China: 14 – year follow – up study [J]. *Psychiatry Res* , 2018 , 267: 340 – 345.
- [54] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见 [M]. 北京: 国务院办公厅. 2017.

收稿日期: 2018 – 12 – 21

修回日期: 2019 – 04 – 14