

芬太尼类物质合成及列管思考

周志刚¹ 郑篮君²

(1. 浙江警察学院, 杭州 310053; 2. 金华市食品药品检验检测研究院, 金华 321000)

内容摘要: 芬太尼类物质监管已成为我国禁毒工作的热点。少部分芬太尼类物质为临床疼痛治疗药物和动物兽药, 大部分芬太尼类物质从未作为药物研发。芬太尼类物质具有很高的滥用风险, 容易因吸食过量导致死亡。大多数非法滥用的芬太尼类物质通过齐格弗里德方法合成, 该方法操作简单, 原料和设备易于购买。我国已将芬太尼类物质全部列入《非药用类麻醉药品和精神药品增补目录》进行管制, 芬太尼类物质列管带来了系列新的问题亟待解决。当前全球芬太尼危机史无前例, 我国加强芬太尼类物质立法和执法、加强芬太尼类物质研究, 有助于减少全球芬太尼类物质危害。

关键词: 芬太尼类物质; 合成; 滥用; 列管; 风险

中图分类号: D669.8 文献标识码: A 文章编号: 1672—6057 (2020) 04—07—08

引言

近年来, 北美、欧洲、日本、加拿大和澳大利亚等国家和地区阿片类毒品过量导致死亡的人数急剧上升, 大量证据表明在阿片类毒品危机中芬太尼及其类似物发挥了重要作用^①。面对全球芬太尼危机, 中国政府积极承担国际禁毒责任, 创新芬太尼类物质管制立法, 加强芬太尼类物质禁毒执法力度, 增强国际禁毒协作。芬太尼类物质种类繁多、滥用风险高、非法制造和走私活动突出, 加强芬太尼类物质相关研究有助于减少其危害。

一、芬太尼类物质的药用

芬太尼类物质属于4-苯胺基哌啶类麻醉镇痛物质, 一部分芬太尼类物质已研发为临床重要镇痛药物, 少数几种芬太尼类物质为动物兽药,

大部分非法滥用的芬太尼类物质则从未作为药物研发。芬太尼 (N-(1-(2-苯乙基)-4-哌啶基)-N-苯基丙酰胺) 是20世纪50年代后期由比利时杨森药业有限公司研发的一种药物, 其目的是为了开发比吗啡具有更强受体特异性和安全性的药物^②。芬太尼最早于1963年在英国以名为“SUBLIMAZE”的商品上市销售, 5年后在美国以名为“INNOVAR”的商品上市销售^③, 1974年在中国上市销售。芬太尼广泛用于严重疼痛的治疗和麻醉, 是临幊上可用的药效最强的镇痛类药物, 其效力约为吗啡的100倍, 在临幊上具有重要的地位。随着芬太尼的上市, 阿芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼和洛芬太尼相继被开发成了药品。阿芬太尼、瑞芬太尼和舒芬太尼具有起效快、作用时间短等特点, 临幊上仅用于静脉麻醉^④。卡芬太尼和硫代芬太尼为动物兽药, 卡芬太尼的效力是吗啡的一万倍, 不能用于

收稿日期: 2020-04-27

基金项目: 浙江省公安厅项目“新精神活性物质风险评估研究”(项目编号18)。

作者简介: 周志刚, 男, 浙江警察学院侦查系副教授, 研究方向为禁毒研究。

郑篮君, 女, 金华市食品药品检验检测研究院主管药师, 研究方向为药物分析。

① Pichini S, Solimini R, Berretta P, et al. Acute Intoxications and Fatalities From Illicit Fentanyl and Analogs: An Update [J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2018, 40 (1).

② Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak L, et al. Abuse of fentanyl: an emerging problem to face [J]. Forensic Science International, 2018, 289.

③ McKeown HE, Rook TJ, Pearson JR, et al. Is Australia ready for fentanyl? [J]. Science & Justice, 2018, (05).

④ Raffa RB, Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA, et al. The fentanyl family: A distinguished medical history tainted by abuse [J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2018, 43 (1).

人类临床, 仅可作为大型动物兽用^①。乙酰芬太尼、丙烯酰芬太尼、丁酰芬太尼、环戊基芬太尼、呋喃芬太尼和辛芬太尼等则从未作为药物研发。

长期以来芬太尼的剂型只有注射剂, 直到1990年才开发出非注射的剂型, 如今美国已经批准了透黏膜口含锭剂、口腔泡腾片、舌下含片、舌下喷雾剂、鼻腔喷雾剂、透皮贴剂和注射剂^②。我国批准临床应用的芬太尼类药物只有3种, 分别是芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼, 此外阿芬太尼正在研发中。我国生产芬太尼类药物的公司只有5家, 分别是江苏恩华药业股份有限公司、国药集团工业有限公司廊坊分公司、常州四药制药有限公司、河南羚锐制药股份有限公司、宜昌人福药业有限责任公司。在我国芬太尼的剂型只有注射剂和透皮贴剂, 瑞芬太尼和舒芬太尼的剂型只有注射剂。相比国外, 我国芬太尼类药物品种少, 生产企业少, 剂型比较单一。

尽管芬太尼类药物在临幊上具有重要的麻醉和疼痛治疗作用, 但频繁使用芬太尼类药物可引起多种副作用, 常见的消化道副作用包括恶心、呕吐和便秘, 其他常见的副作用还包括偏头痛、头晕、眩晕、精神错乱、幻觉以及容易导致老年人骨折等。滥用芬太尼类药物主要影响中枢神经系统、胃肠道、心血管和肺系统, 会引起各种精神障碍, 如抑郁、失眠和自杀^③。芬太尼类药物具有很高的滥用风险, 容易形成药物依赖。

二、芬太尼类物质的风险

芬太尼类物质具有很强的生理活性, 其中芬

太尼的效力是吗啡的一百倍, 卡芬太尼的效力是吗啡的一万倍, 吸食2毫克芬太尼即可能诱发心脏骤停或严重的过敏反应导致猝死^{④⑤}。芬太尼类物质有效剂量和致死剂量之间的范围很窄, 非法滥用人群面临使用过量的风险极高。芬太尼类物质的毒性标志是呼吸抑制, 芬太尼类药品在医院临幊监督下使用是安全的, 但是非法滥用风险极高: 一是芬太尼类药品被非法吸食时由于改变了使用剂量或使用方式容易导致死亡, 如从透皮贴剂中提取芬太尼制成液体制剂然后注射或鼻腔喷雾, 以及在口腔黏膜上放置透皮贴剂; 二是吸食非法生产的芬太尼类物质时, 由于这些物质缺乏质量控制、没有精确的剂量, 容易导致死亡; 三是吸毒人员尝试吸食效力不明确的新芬太尼类物质会增加死亡的概率。

芬太尼类物质可以通过皮肤或黏膜吸收进入人体, 在没有采取预防措施的情况下接触芬太尼类物质非常危险, 加拿大、美国等都发生过执法人员因缴获芬太尼类物质而住院的事件。美国缉毒局发布了关于芬太尼类物质的安全警报, 建议执法人员如果怀疑有芬太尼类物质尽量不要取样, 如果必须取样则要戴手套和防尘口罩或空气净化呼吸器, 接触时需要有步骤、规范地进行, 在接触时立即使用药物纳洛酮^{⑥⑦}。

三、芬太尼类物质的滥用

芬太尼类物质与吗啡、海洛因等毒品都作用于阿片受体, 容易被滥用, 具有高度依赖性。20世纪70年代首次报告了麻醉师、外科医生和护士滥用芬太尼的案例^⑧。1980年初美国首次报告

① Raffa RB, Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA, et al. The fentanyl family: A distinguished medical history tainted by abuse [J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2018, 43 (1).

② UNODC. Fentanyl and its analogues – 50 year on [R]. Vienna: Global SMART Update, 2017.

③ Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls [J]. Drug and Alcohol Dependence, 2017, 171.

④ Chodoff P, Domino EF. Comparative pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia [J]. Anesthesia and Analgesia, 1965, 44 (5)

⑤ Janssen PA. Potent, new analgesics, tailor-made for different purposes [J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1982, 26 (3).

⑥ NDEWS national drug early warning system. DEA warning to police and public: fentanyl exposure kills [EB/OL]. <https://ndews.umd.edu/sites/ndews.umd.edu/files/DEAfentrelrelease.pdf>, 2019-12-10.

⑦ Drug enforcement administration. Dangerous opioid 10,000 times more potent than morphine and 100 times more potent than fentanyl [EB/OL]. <https://www.dea.gov/divisions/hq/2016/hq092216.shtml>, 2019-12-10.

⑧ Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, et al. Trends in Medical Use and Abuse of Opioid Analgesics [J]. Journal of the American Medical Association, 2000, 283 (13).

了非法滥用芬太尼导致零星死亡的案例^①。20世纪七八十年代, 芬太尼类物质在毒品市场上因容易过量导致死亡而臭名昭著^②。非法生产的芬太尼类物质主要以固体或液体形式出售, 吸食方式包括注射、烟吸或鼻吸等。在北美, 非法生产的芬太尼类物质通常掺入海洛因、可卡因、甲基苯丙胺等毒品中或直接冒充海洛因进行贩卖。最近又发现芬太尼类物质出现在一些假药中, 如羟考酮、氢可酮和阿普唑仑等, 服用这样的假药通常容易导致死亡^③。在欧洲也发现芬太尼类物质冒充海洛因进行贩卖的案件, 例如奥芬太尼在西班牙和法国冒充海洛因进行贩卖^④。在澳大利亚、新西兰和德国发现非法滥用芬太尼的方式主要是从透皮贴剂中提取后进行注射; 在爱沙尼亚滥用最广泛的芬太尼类物质是芬太尼和3-甲基芬太尼, 主要滥用方式是注射^{⑤⑥⑦}。

当前芬太尼类物质的非法生产达到前所未有的水平, 芬太尼类物质在全球非法贩运日益猖獗, 滥用导致死亡人数不断增加, 新芬太尼类物质的迅速出现加剧了芬太尼危机。芬太尼类物质的非法滥用已在全世界造成了数万人死亡, 在美国2017年芬太尼类物质过量导致死亡的人数急剧增长, 达到28466人^⑧; 在加拿大2017年阿片类物质导致死亡人数近4000人, 其中芬太尼类

物质导致死亡人数占69%, 2016年这一比例为50%^⑨; 在澳大利亚芬太尼类物质导致死亡的人数也不断增多^⑩; 欧洲多个国家如意大利、瑞典、芬兰、德国、希腊和英国都报道了滥用芬太尼类物质导致死亡的案例^⑪。

芬太尼类物质非法生产、贩运、滥用人数不断增多、新芬太尼类物质的迅速出现都说明芬太尼危机在不断加剧。当前, 美国、加拿大、澳大利亚、日本和欧盟等国家和地区同时出现芬太尼类物质滥用问题表明当前芬太尼类物质流行的全球性, 芬太尼类物质滥用过量和导致死亡的人数在未来几年将持续增加。

四、芬太尼类物质合成方法和来源

(一) 芬太尼类物质的合成方法

芬太尼类物质可以采用多种路线合成, 最常用的两种合成方法, 一是杨森 (Janssen) 方法、二是齐格弗里德 (Siegfried) 方法。杨森方法最早用于合成芬太尼, 包括五个合成步骤。杨森方法首先由N-苄基-4-哌啶酮与苯胺缩合, 然后经氯化铝锂还原得到4-苯胺基-N-苄基哌啶, 4-苯胺基-N-苄基哌啶与丙酸酐发生N-酰化反应, 再经钯碳催化加氢脱苄基, 最后与2-氯代乙苯发生N-烷基化反应得到芬太尼^⑫,

① Han Y, Yan W, Zheng Y, et al. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies [J]. *Translational Psychiatry*, 2019, 9 (1) .

② Henderson GL. Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases [J]. *Journal of Forensic Sciences*, 1991, 36 (2) .

③ Pichini S, Solimini R, Berretta P, et al. Acute Intoxications and Fatalities From Illicit Fentanyl and Analogs: An Update [J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2018, 40 (1) .

④ Quintana P, Ventura M, Grifell M, et al. The hidden web and the fentanyl problem: Detection of ocfentanil as an adulterant in heroin [J]. *International Journal of Drug Policy*, 2016, 40.

⑤ Roxburgh A, Burns L, Drummer OH, et al. Trends in fentanyl prescriptions and fentanyl-related mortality in Australia [J]. *Drug and Alcohol Abuse Reviews*, 2013, 32 (3) .

⑥ Erbas B, Arnold M. Death from fentanyl: Causative and preventive approaches in Bavaria [J]. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 2016, 158 (3) .

⑦ Schauer CK, Shand JA, Reynolds TM. The Fentanyl Patch Boil - Up - A Novel Method of Opioid Abuse [J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2015, 117 (5) .

⑧ National institute on drug abuse. Overdose death rates [EB/OL]. <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>, 2019-12-10.

⑨ UNODC. World drug report [R]. New York: UNODC, 2019.

⑩ Gisev N, Larance B, Cama E, et al. A nationwide study of the extent and factors associated with fentanyl use in Australia [J]. *Research in Social & Administrative Pharmacy*, 2018, 14 (3) .

⑪ Mounteney J, Giraudon I, Denissov G, et al. Fentanyl: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe [J]. *International Journal of Drug Policy*, 2015, 26 (7) .

⑫ Janssen P A J, Vosselaar, Belgium, et al. Method for producing analgesia: US, 3141823 [P]. 1964-07-21.

合成路线如图 1 所示。杨森方法需要较好的实验操作技能, 需要使用昂贵的钯碳试剂, 成本较高。齐格弗里德方法包括四个合成步骤, 首先由 4 - 呓啶酮和 2 - 苯基溴通过双分子亲核取代反应合成 N - 苯乙基 - 4 - 呓啶酮 (NPP), 其次 NPP 与苯胺缩合得到亚胺衍生物, 然后经过硼氢化钠还原生成 4 - 苯胺基 - N - 苯乙基哌啶 (4 - ANPP), 最后 4 - ANPP 与丙酰氯反应得到芬太尼^①, 合成路线如图 2 所示。大多数芬太尼类物质包括乙酰芬太尼、丁芬太尼和呋喃芬太尼等都可以通过齐格弗里德方法从 NPP 或 4 - ANPP 合成。

成, 目前大部分非法生产的芬太尼类物质多采用该方法合成。齐格弗里德方法在室温下反应、易于操作、所需材料和设备方便从网上购买, 这促进了芬太尼类物质的非法生产活动。齐格弗里德方法中使用的重要化学前体是 NPP 或其衍生物 4 - ANPP。2017 年第 60 届联合国麻醉品管制委员会决定将 NPP 和 4 - ANPP 列入 1988 年《联合国禁止非法贩运麻醉药品和精神药物公约》表 1 进行管制; 2017 年 12 月 28 日我国宣布将 NPP 和 4 - ANPP 列入第一类易制毒化学品目录进行管制, 自 2018 年 2 月 1 日起施行。

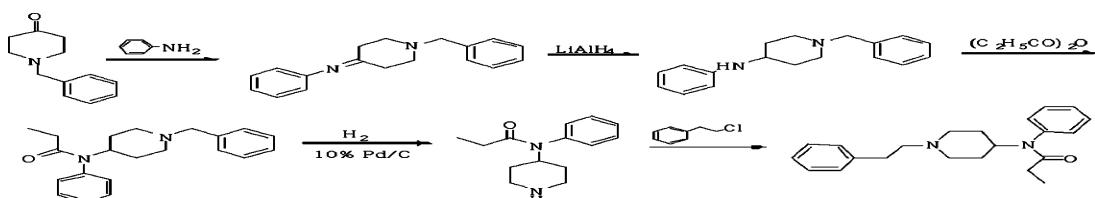


图 1 杨森方法合成路线

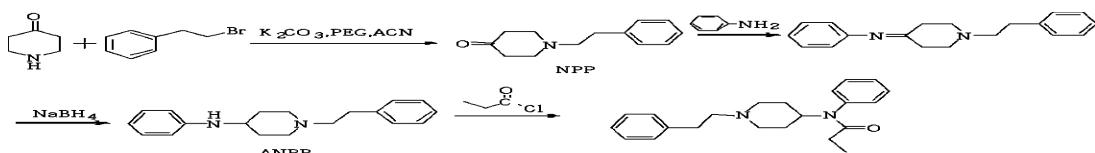


图 2 齐格弗里德方法合成路线

(二) 芬太尼类物质的来源

在北美和东欧地区大部分滥用的芬太尼类物质来源于非法生产, 而在澳大利亚和西欧大部分滥用的芬太尼类物质来自芬太尼类药品^{②③④}。欧洲国家非法滥用的芬太尼主要来源于俄罗斯、白俄罗斯和乌克兰, 同时在保加利亚、希腊、葡萄牙和斯洛伐克也发现了芬太尼类物质非法制造基

地^⑤。美国政府和部分文献资料报道美国和加拿大非法滥用的芬太尼主要来自墨西哥, 芬太尼类似物及其易制毒化学品主要来自中国^{⑥⑦}。实际上我国并不存在芬太尼类物质滥用问题, 中国政府对于芬太尼类物质的管控非常严格和有效, 合法生产的芬太尼类药品从未发生过流弊。

① McKeown HE, Rook TJ, Pearson JR, et al. Is Australia ready for fentanyl? [J]. Science & Justice, 2018, 58 (5).

② Uusküla A, Raag M, Vorobjov S, et al. Non-fatal overdoses and related risk factors among people who inject drugs in St. Petersburg, Russia and Kohtla-Järve, Estonia [J]. BMC Public Health, 2015, 15.

③ Latimer J, Ling S, Flaherty I, et al. Risk of fentanyl overdose among clients of the Sydney Medically Supervised Injecting Centre [J]. International Journal of Drug Policy, 2016, 37.

④ Sinicina I, Sachs H, Keil W. Post-mortem review of fentanyl-related overdose deaths among identified drug users in Southern Bavaria, Germany, 2005–2014 [J]. Drug and Alcohol Dependence, 2017, 180.

⑤ Mounteney J, Giraudon I, Denisov G, et al. Fentanyl: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe [J]. International Journal of Drug Policy, 2015, 26 (7).

⑥ Pichini S, Solimini R, Berretta P, et al. Acute Intoxications and Fatalities From Illicit Fentanyl and Analogs: An Update [J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2018, 40 (1).

⑦ Drug Enforcement Administration. Tackling fentanyl: The China connection [EB/OL]. https://www.dea.gov/sites/default/files/2018-09/DEA%20Testimony%20-%20China%20and%20Fentanyl%20HFAC_0.pdf, 2019-12-10.

五、芬太尼类物质的列管

(一) 芬太尼类物质的国际列管

人们一直担心芬太尼被滥用和成瘾, 早在1964年就将其列入《1961年麻醉品单一公约》进行国际管制。在随后的几十年中, 被列入国际管制的芬太尼类物质不断增多, 1980年舒芬太尼被列入管制、1984年阿芬太尼被列入管制、1999年瑞芬太尼被列入管制; 多种非临床药用的芬太尼类物质也相继被列入管制, 1988年乙酰阿法甲基芬太尼、阿法甲基芬太尼和3-甲基芬太尼被列入国际管制, 1990年阿法甲基硫芬太尼、倍他羟基芬太尼、倍他羟基-3-甲基芬太尼、3-甲基硫代芬太尼、对氟代芬太尼和硫代芬太尼被列入管制, 2013年乙酰芬太尼、奥芬太尼被列入管制, 2015年丁酰芬太尼、呋喃

芬太尼被列入管制, 2016年丙烯芬太尼、4-氟异丁基芬太尼被列入管制^①。2017年至2019年8月, 甲氧基乙酰芬太尼、丙烯酰芬太尼、卡芬太尼、四氢呋喃芬太尼、环丙基芬太尼、邻氟芬太尼、对氟丁酰芬太尼也相继被列入管制^②, 至此共计26种芬太尼类物质被列入管制。

芬太尼类物质的国际管制, 需要联合国麻醉品委员会根据世界卫生组织的评估结果和列管建议决定是否列管, 甲基乙酰芬太尼、2-氟丁酰芬太尼、2-氟异丁酰基芬太尼等约50种监测到的芬太尼类物质尚未列入国际管制, 芬太尼类物质包括但不限于表1统计结果。各种物质的国际列管需要逐一进行风险评估和论证, 然后逐一进行列管, 芬太尼类物质种类快速增加给国际列管带来了巨大工作量和严峻挑战。

表1 芬太尼类物质

序号	中文名称	英文名称	是否国际列管
1	芬太尼	Fentanyl	是
2	舒芬太尼	Sufentanil	是
3	阿芬太尼	Alfentanil	是
4	瑞芬太尼	Remifentanil	是
5	乙酰阿法甲基芬太尼	Acetyl-alpha-methylfentanyl	是
6	阿法甲基芬太尼	α -methylfentanyl	是
7	3-甲基芬太尼	3-methylfentanyl	是
8	阿法甲基硫芬太尼	α -Methylthiofentanyl	是
9	倍他羟基芬太尼	β -hydroxy-fentanyl	是
10	倍他羟基-3-甲基芬太尼	β -hydroxy-3-methylfentanyl	是
11	3-甲基硫代芬太尼	3-methylthiofentanyl	是
12	对氟代芬太尼	Para-fluorofentanyl	是
13	硫代芬太尼	Thiofentanyl	是
14	乙酰芬太尼	Acetyl fentanyl	是
15	奥芬太尼	Ocfentanyl	是
16	丁酰芬太尼	Butyrylfentanyl	是
17	呋喃芬太尼	Furanylfentanyl	是
18	丙烯芬太尼	Acrylfentanyl	是
19	4-氟异丁基芬太尼	4-Fluoroisobutyrfentanyl	是
20	甲氧基乙酰芬太尼	Methoxyacetyl fentanyl	是

① UNODC. Fentanyl and its analogues – 50 year on [R]. Vienna: Global SMART Update, 2017.

② International Narcotics Control Board. Yellow List – List of Narcotic Drugs Under International Control [EB/OL]. http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Yellow_List/58th_Edition/Yellow_List_-CHI.pdf, 2019-12-10.

续 表

序号	中文名称	英文名称	是否国际列管
21	丙烯酰芬太尼	Acryloylfentanyl	是
22	卡芬太尼	Carfentanil	是
23	四氢呋喃芬太尼	Tetrahydrofurylfentanyl	是
24	环丙基芬太尼	Cyclopropylfentanyl	是
25	邻氟芬太尼	2 - Fluorofentanyl	是
26	对氟丁酰芬太尼	4 - Fluorobutyrfentanyl	是
27	甲基乙酰芬太尼	Methylacetylentanyl	否
28	2 - 氟丁基芬太尼	2 - FluoroButyrfentanyl	否
29	2 - 氟异丁基芬太尼	2 - Fluoroisobutyrfentanyl	否
30	2 - 呋喃苯基芬太尼	2 - Furanylbenzylfentanyl	否
31	2 - 异丙基呋喃芬太尼	2 - Isopropylfuranylfentanyl	否
32	2 - 甲氧基呋喃芬太尼	2 - Methoxyfuranylfentanyl	否
33	2 - 甲基乙酰芬太尼	2 - Methylacetylentanyl	否
34	2 - 甲基呋喃芬太尼	2 - Methylfuranylfentanyl	否
35	2 - 硫代呋喃芬太尼	2 - Thiofuranylfentanyl	否
36	3 - 氟芬太尼	3 - Fluorofentanyl	否
37	3 - 氟甲氧基乙酰芬太尼	3 - Fluoromethoxyacetylentanyl	否
38	巴豆芬太尼	Crotonylfentanyl	审查中
39	3 - 甲基巴豆芬太尼	3 - Methylcrotonylfentanyl	否
40	3 - 苯基丙酰基芬太尼	3 - Phenylpropanoylfentanyl	否
41	4 - 氯呋喃芬太尼	4 - Chlorofurylfentanyl	否
42	4 - 氯异丁基芬太尼	4 - Chloroisobutyrfentanyl	否
43	4 - 氟环丙基苯基芬太尼	4 - Fluorocyclopropylbenzylfentanyl	否
44	4 - 甲氧基丁酰基芬太尼	4 - Methoxybutyrfentanyl	否
45	4 - 甲基乙酰芬太尼	4 - Methylacetylentanyl	否
46	乙酰苯基芬太尼	Acetylbenzylfentanyl	否
47	乙酰诺芬太尼	Acetylnorfentanyl	否
48	苯并二氧杂芬太尼	Benzodioxolefentanyl	否
49	苯甲酰基苯基芬太尼	Benzoylbenzylfentanyl	否
50	苯甲酰芬太尼	Benzoylfentanyl	否
51	苄基芬太尼	Benzylfentanyl	否
52	苄基呋喃基芬太尼	Benzylfuranylfentanyl	否
53	倍他羟基硫代芬太尼	beta - Hydroxythiofentanyl	否
54	环己基芬太尼	Cyclohexyl Fentanyl	否
55	环戊基芬太尼	Cyclopentylfentanyl	否
56	己酰芬太尼	Hexanoylfentanyl	否
57	(异) 丁基芬太尼	(Iso) Butyrfentanyl	否
58	对甲基芬太尼	para - Methylfentanyl	否
59	N - 甲基诺芬太尼	N - Methylnorfentanyl	否
60	四甲基环丙烷芬太尼	Tetramethylcyclopropane fentanyl	否
61	噻吩芬太尼	Thienylfentanyl	否
62	戊酰芬太尼	Valerylfentanyl	审查中
63	洛芬太尼	Lofentanil	否
64	异丁酰芬太尼	Isobutyrylfentanyl	否

续 表

序号	中文名称	英文名称	是否国际列管
65	阿法甲基乙酰芬太尼	Alpha - methyl - acetyl fentanyl	否
66	3 - 甲基丁酰基芬太尼	3 - methyl - butyryl fentanyl	否
67	乙酰基阿法甲基芬太尼	Acetyl - alpha methyl fentanyl	否
68	对氟异丁酰基芬太尼	Parafluoroisobutyryl fentanyl	否
69	四氢呋喃芬太尼	Tetrahydrofuran fentanyl	否
70	对羟基丁酰基芬太尼	P - hydroxy - butyryl fentanyl	否
71	4 - 氯异丁酰基芬太尼	4 - chloroisobutyryl fentanyl	否

(二) 中国对芬太尼类物质的列管

2015年9月前, 我国已先后将芬太尼、乙酰阿法甲基芬太尼、阿芬太尼、阿法甲基芬太尼、阿法甲基硫代芬太尼、倍他羟基芬太尼、倍他羟基-3-甲基芬太尼、3-甲基芬太尼、3-甲基硫代芬太尼、对氟芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、硫代芬太尼等共计13种芬太尼类物质列入《麻醉药品品种目录》进行管制。2015年9月, 我国又将乙酰芬太尼、丁酰芬太尼、倍他羟基硫代芬太尼、4-氟丁酰芬太尼、异丁酰芬太尼、奥芬太尼等6种芬太尼类物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》进行管制。2017年我国将卡芬太尼、呋喃芬太尼、丙烯酰芬太尼、戊酰芬太尼等4种芬太尼类物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》进行管制。2018年我国再次将4-氟异丁酰芬太尼、四氢呋喃芬太尼列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》进行管制, 至此我国共计列管芬太尼类物质25种, 包括国际列管的所有芬太尼类物质和多种国际未列管的芬太尼类物质。芬太尼类物质品种繁多, 新增速度快, 对我国现行毒品立法和管制提出了严峻挑战。2018年12月1日中美元首会晤, 双方同意加强禁毒合作, 管控芬太尼类物质, 中国政府在相关部门的密切协作和配合下于4个月内完成了芬太尼类物质整类列管的法定程序。2019年5月1日起, 我国将芬太尼类物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》进行管制, 标志着我国对芬太尼类物质实施整类列管。

芬太尼类物质整类列管既是我国毒品立法的重大创新, 也是我国毒品管制方式的重大突破。芬太尼类物质整类列管改变了我国毒品管制的列举制, 引入了类物质的概念, 有效解决了毒品管制立法滞后于毒品滥用的困境。实施芬太尼类物质整类列管需要解决大量技术问题及法律问题, 需要投入大量的人力和物力。芬太尼类物质整类列管可以为其他种类毒品如苯丙胺类、合成大麻素类、合成卡西酮类、色胺类等整类列管作出重要探索。芬太尼类物质整类列管是中国政府严厉禁毒政策和积极承担国际禁毒责任的重要体现, 中国并不存在芬太尼类物质滥用问题, 但中国是全世界第一个也是唯一一个实施芬太尼类物质整类列管的国家, 中国积极参与全球毒品问题治理, 旨在维护全人类健康、安全和福祉, 构建人类命运共同体。

芬太尼类物质整类列管在我国是全新创举, 但就全世界来看这一方法并不新鲜, 同时我国整类列管方法还存在不足。整类物质列管属于通用管制, 是通过立法同时管制物质集群的方法, 通过对已经管制的毒品援引“化学相似性”的概念, 无须在立法中特别提及, 就可以管制新出现的符合规定的新物质。随着 α -甲基芬太尼和4-甲基芬太尼的出现, 1986年美国颁布了《类似物管制法案》(Controlled Substance Analogue Enforcement Act), 该法案允许将任何仅用于人类消费且与附表一或二所列管制物质“基本相似”(“Substantially similar”)的物质也视为附表中的物质^①; 英国早在1977年就引入了通用管制立法, 以管制环取代的苯乙胺和色胺^②。我国

① 包涵. 新精神活性物质管制的国际经验和中国路径 [J]. 公安学研究, 2018, (03).

② 周志刚. 新精神活性物质研究 [M]. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2019.

芬太尼类物质整类列管相比于国外通用管制尚不全面, 未能排除药用、化学品、科研等合法用途的物质, 管制的大量芬太尼类物质可能包含滥用潜力很小或者没有危害性的物质, 将会制约这些物质在经济和生活上的正常使用。我国应当积极借鉴英国《精神活性物质法案 2016》(The Psychoactive Substances Act 2016) 等管制经验将管制的基础从化学结构过渡到精神效应^①。

芬太尼类物质整类列管带来的新问题亟待解决。芬太尼类物质整类列管给执法带来困难, 执法人员无法从外观和形状上直接识别新的芬太尼类物质, 也无法借助仪器设备进行识别, 专业实验室包括我国国家毒品实验室在缺乏标准品的情况下也难以通过核磁共振波谱、质谱等鉴定化学成分, 这也是当前全世界面临的共同难题。芬太尼类物质整类列管给司法带来困难, 尽管我国芬太尼类物质整类列管规定比较明确, 操作性较强, 但是规定中涉及大量有机化学概念和知识, 法院法官无法就某种物质是否属于芬太尼类物质作出专业判断, 尚需要有机化学专家作出科学认定, 大量有机化学概念并非法定的概念, 认定过程中不同的有机化学专家可能会作出完全相反的结论。芬太尼类物质整类列管给芬太尼类物质科学研究带来障碍, 芬太尼类物质具有强效的生理作用, 加强芬太尼类物质科学的研究有助于为人类提供疗效更好、更安全的药物, 整类芬太尼类物质和合成原料的列管必然带来科学的研究的不便和风险。芬太尼类物质整类列管和制备原料的列管将会给这些物质的生产、运输、销售、使用等带来不便, 将会给我国工业生产、经济发展带来一

定影响。

芬太尼类物质整类列管的效果需要持续跟进和评估, 既需要科学评估管制后的禁毒效果, 也需要评估管制后对生产、生活和经济的不利影响, 如何进行科学、全面的评估是当前我国禁毒工作重要研究课题之一。

六、结语

芬太尼类药品已经在临幊上安全使用了数十年, 为人类健康发挥了重要作用。2013 年开始出现的芬太尼危机主要是世界范围内非法制造芬太尼类物质、芬太尼类物质与海洛因、可卡因、甲基苯丙胺等其他毒品混合后的滥用。当前的芬太尼危机史无前例, 网络推动了它的全球化。滥用芬太尼类物质导致越来越多人过量致死及严重的社会危机。通过芬太尼化学结构的细微改变可以创造无数可能的新芬太尼类物质, 这对国际管制芬太尼类物质提出了严峻挑战。由于与使用芬太尼类物质有关的社会、经济和健康等问题日益严重, 因此迫切需要多措并举加强芬太尼类物质的监管和防范, 如持续的立法、加强执法、建立芬太尼类物质滥用监测系统、防止滥用、提高社会对芬太尼类物质危害的认识等。

我国国家毒品实验室和正在建设中的各分中心将为我国芬太尼类物质鉴定提供重要支撑, 有助于我国快速发现芬太尼类物质非法制造、走私和滥用等违法犯罪活动。我国应当依靠国家毒品实验室等积极构建芬太尼类物质等毒品违法犯罪预警平台, 尽早建成具备物质上报、鉴定、发现、预警和指挥等功能的综合性平台。

(编辑 高 翔)

^① 周志刚. 新精神活性物质研究 [M]. 北京, 中国人民公安大学出版社, 2019, 130-159.