

[禁毒论坛专栏]

芬太尼及其衍生物的滥用与管制: 危害与挑战

刘志民

(北京大学中国药物依赖性研究所 北京 100191)

关键词 芬太尼; 衍生物; 管制

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2017.04.006

中图分类号 R749

2016年4月,作者应联合国毒品与犯罪问题办公室(United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC)邀请,赴纽约联合国总部参加由UNODC组织召开向联大禁毒特别会议提交的一个科学声明的讨论听证会。其间,遇美国药物滥用研究所(NIDA)所长Nora Volkow博士,她向我了解关于中国芬太尼类物质的滥用情况,在谈及该物质在美国的滥用时,认为美国正在经历一个因芬太尼(及其衍生物)滥用导致的严重公共卫生危机,使用了“非常、非常危险的毒品”(very very dangerous drug)来形容芬太尼类。事实上,近年来无论是NIDA这样的药物滥用研究机构,还是美国缉毒局(Drug Enforcement Administration, DEA)等禁毒执法部门乃至美国国务院,都高度重视芬太尼及其衍生物的滥用问题。作为负责药品安全的美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)局长在今年5月上任伊始的讲话中也专门提及芬太尼滥用问题,甚至认为美国“当前面临的最大挑战就是阿片类(主要指芬太尼及其衍生物)的滥用问题,解决这一悲剧将是最高首要任务之一”^[1]。美国作为全球最大、最严重的毒品消费国,为何今天如此重视阿片类问题?芬太尼究竟是药品还是毒品?其危害是什么?本文以UNODC Global SMART Update 2017年的一篇题为芬太尼及其衍生物(Fentanyl and its analogues)的文章为基础,结合芬太尼的基本药理、毒理对上述问题简要介绍如下。

1 关于芬太尼及其衍生物的一般资料

芬太尼是上世纪50年代由来自比利时的保罗·杨森(P. Janssen)作为镇痛药开发的。芬太尼(及其衍生物)属于合成的阿片受体激动剂(强效阿片类衍生物4-anilidopiperidines),同阿片 μ 受体结合并具有高亲和力(high affinity)、高脂溶性和强内在活

性^[2-3]。这些既是芬太尼的重要药理药效作用特点,但也是导致其致命的不良反应或毒性的主要原因,表现为同时具有强效镇痛效应和高滥用潜力,可快速透过细胞膜进入血脑屏障进入大脑,短时间形成血药高峰,极易形成耐受和药物依赖^[2]。芬太尼是迄今发现的最强效的阿片类,其等效镇痛效应是吗啡的约100倍,而此后研发的一些芬太尼衍生物(多数仅见于医学文献,而未形成药)及地下实验室合成制造的“策划药”较芬太尼作用还要强大。例如,芬太尼的衍生物3-甲基芬太尼(3-methylfentanyl)的作用和毒性较海洛因强1000倍,几毫克即可致命^[4]。而卡芬太尼(carfentanil)的效能约为吗啡的10000倍,是目前世界上最强效的阿片类,规定只能用于大型动物麻醉和制动^[2]。由于芬太尼可通过皮肤、粘膜吸收,因此,此类物质中毒不但发生在滥用者中,而且可发生在无防护措施情况下处置或接触芬太尼类的工作人员中。美国和加拿大都有执法人员在处置芬太尼过程中发生接触性中毒并紧急送医院抢救的事件^[2]。美国DEA最近发布安全警告,对可能、可疑暴露于芬太尼类的环境中均应备有一旦发生意外的急救包。芬太尼及其衍生物中毒可以使用阿片受体拮抗剂纳洛酮解救,但需要大剂量才能达到翻转中毒的效果^[2]。为应对不断增加的芬太尼类中毒,一些国家(包括UNODC和WHO)计划开展社区纳洛酮发放项目。为方便使用,加拿大政府于2016年推出了非处方鼻用纳洛酮制剂^[2]。

2 芬太尼及其衍生物的流行病学资料

目前有多种芬太尼类物质出现在非法毒品市场。据UNODC估计,仅在过去5年间,就有超过12种芬太尼衍生物进入毒品市场。毒品市场流行的芬太尼类尽管有流失的处方类药用芬太尼,但绝大多

数是地下实验室非法制造的,包括列管、尚未列管的策划药性质的新精神活性物质。尽管芬太尼在临床上(医疗环境下)使用是安全的,但滥用或娱乐性使用含此类物质的毒品则是极其危险的,非常容易发生急性中毒和因呼吸中枢抑制而导致的死亡。死亡原因除了以上介绍的药理学特点之外,还在于毒品市场流行的芬太尼衍生物往往出自地下实验室,其实际成分、纯度、含量都是未知数,由于加工制造过程和工艺都极不规范,因此一批药的不同药片之间的药物含量差异也非常之大,加之滥用者随意改变摄入方式、剂量等危险方式吸毒,都是致命中毒的危险因素^[2]。因此,芬太尼类被称为吸毒人群的“大规模杀伤武器”。

目前,因芬太尼及其衍生物导致的中毒死亡主要发生在流行滥用此类物质的西方国家。UNODC 2017 年报告认为,美国吸毒死亡率约占全球的 1/4,主要原因是因滥用阿片类(海洛因和芬太尼)导致的过量中毒。死亡人数在 1999-2015 年期间增加了 3 倍,从每年 16 849 人增至 52 404 人,仅上一年就增加了 11.4%,达到创纪录的最高水平^[5]。据不完全统计,全世界因之死亡人数已达数千例。在美国 2013 年以来,因滥用芬太尼类的死亡人数超过 5000 例;在加拿大 2009 年至 2014 年已确定因滥用芬太尼类的死亡人数为 655 例;在欧盟国家,首先报告芬太尼滥用的国家是意大利和瑞典,最近芬兰、德国、希腊也陆续报道发生芬太尼类滥用和致死事件^[2];另据英国《卫报》2017 年 8 月 1 日援引英国反犯罪局报道,在近 6 个月以来,发现 60 例因滥用芬太尼(及卡芬太尼)中毒死亡案例,另有 70 例吸毒者死亡疑同滥用含有芬太尼类毒品相关。这些死亡案件多来自于芬太尼滥用严重的约克郡^[6]。在澳大利亚 2000 年至 2012 年期间,经历了至少 123 例因滥用药用芬太尼流失导致的滥用中毒死亡事件;此外,一些非洲国家如阿尔及利亚和摩洛哥也发现因滥用芬太尼类导致的死亡报道^[2]。

3 芬太尼类的管制

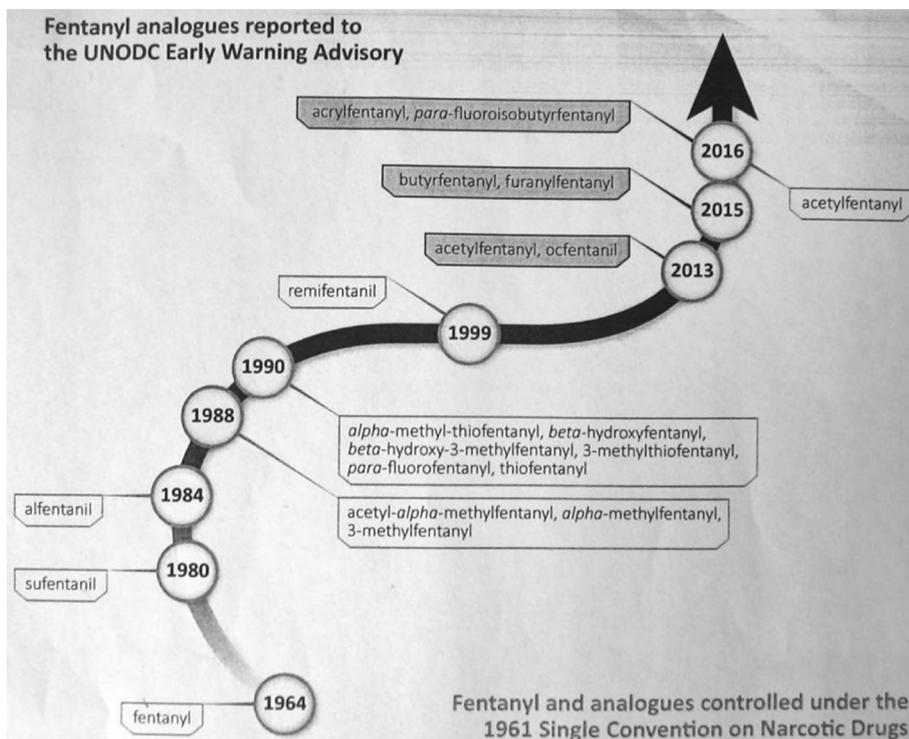
随着全球范围,特别是北美地区芬太尼及其衍生物滥用导致的死亡人数急剧增加,芬太尼类滥用的预防、干预和打击非法制造、贩运已日益引起国际社会的关注。为达到有效预防滥用、打击犯罪的目的,加强对芬太尼及其衍生物的管制特别是列入联合国国际管制是必要前提条件。

自 1964 年芬太尼列入 1961 年麻醉品单一公约管制以来,截至 2016 年已有 18 种芬太尼及其衍生物列入 1961 年麻醉品单一公约附表一或表一、表四管制(见图 1)^[2]。在上述图 1 所列芬太尼类物质中,除舒芬太尼(sufentanil)、阿芬太尼(alfentanil)和瑞米芬太尼(remifentanil)被批准用于人类医疗外(主要用于诱导和维持麻醉,在复合麻醉中与其它麻醉剂在合用),其余并未批准作为药用。令人难以理解的是,据 UNODC 报告 2012 年至 2016 年间,在东亚、欧盟和北美地区出现了 17 种芬太尼类,而目前仅乙酰芬太尼(acetylfentanyl)一种列入了国际管制。尤其令人担忧的是,本文提及的 1974 年合成的卡芬太尼——一种被认为是目前效力最强但同时也是毒性最大的阿片类,目前也仍未列入国际管制^[2]。这给了不法分子以可乘之机。这或许可以解释近年来卡芬太尼泛滥并不断导致滥用致死的一个重要原因。从理论上说,通过微小的化学结构改变即可形成一个新的可能效力更强、毒性更大的化学物,而这种改变所产生新化合物(策划药)是没有穷尽的^[2,4]。策划药问题为麻醉品的国际管制提出了严峻挑战。无论从法律角度,还是大量的流行病学资料显示,被称之为新精神活性物质或策划药、具有滥用潜力和成瘾性的化合物,如果不能及时发现、报告并列国际管制,就不可能有效阻止和预防国际间的一系列毒品犯罪活动,包括非法制造、贩卖和流行性滥用。

我国高度重视包括芬太尼类在内的“新精神活性物质”的立法,并陆续采取措施建立和完善具有依赖性潜力物质的管制机制。根据在我国发生的药物滥用事件,并本着对国际社会负责的态度,我国早在 2001 年就将麻醉药氯胺酮列入精神药品目录进行管制。2010 年以来又及时将国际上流行滥用的 13 种新精神活性物质相继列入麻醉药品或精神药品目录进行管制。近年来,国际禁毒办、最高人民法院相继对国际上流行的新精神活性物质组织进行了专家咨询,并委托北京大学中国药物依赖性研究所对 100 余种物质的药物依赖性进行了文献调研。2015 年 10 月 1 日起实施的《非药用类麻醉药品和精神药品管理办法》,一次性列管了 116 种国际上发生滥用的新精神活性物质;今年以来,又将卡芬太尼、咪喃芬太尼、丙烯酰芬太尼、戊酰芬太尼四种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。截至目前,我国列管的新精神活性物质已达 134 种,其中芬太尼类物质 23 种^[7]。然而,无论是国内管制还是国际管制,

面对层出不穷的包括芬太尼及其衍生物在内的大量的新精神活性物质和策划药,如何更有效地打击防范此类犯罪,建立长效监测调查机制,及时发现相关滥

用问题,同时平衡和兼顾管制与预防、打击、正当的医疗药用、工业(或民用)使用的关系,是禁毒工作所面临的一个重大挑战和课题。



- 2016: 丙烯酰基芬太尼(acrylfentanyl) *para* - fluoroisobutyrfentanyl, 乙酰芬太尼(acetyl fentanyl)
- 2015: 酪酯芬太尼(butyrfentanyl) 呋喃芬太尼(furanylfentanyl)
- 2013: 乙酰芬太尼(acetyl fentanyl) 奥芬太尼(ocfentanil)
- 1999: 瑞米芬太尼(remifentanyl)
- 1990: α - 甲基戊芬太尼(*alpha* - methyl - thiofentanyl) , β - 羟氧基芬太尼(*beta* - hydroxyfentanyl) , β - 羟氧基 - 3 - 甲基芬太尼(*beta* - hydroxy - 3 - methylfentanyl) , 3 - 甲基硫代芬太尼(3 - methylthiofentanyl) , 对 - 氟代芬太尼(*para* - fluorofentanyl) , 硫代芬太尼(thiofentanyl)
- 1988: α - 乙酰 - 甲基芬太尼(acetyl - *alpha* - methylfentanyl) , α - 甲基芬太尼(*alpha* - methylfentanyl) , 3 - 甲基芬太尼(3 - methylfentanyl)
- 1984: 阿芬太尼(alfentanil)
- 1980: 舒芬太尼(sufentanil)
- 1964: 芬太尼(fentanyl)

图1 列入1961年麻醉品单一公约管制的芬太尼及其衍生物(1964 - 2016) [2]

4 参考文献

[1] 蒲公英. FDA 新任局长对全员的第一次讲话 [DB/OL]. [2017 - 05 - 21] 杜新忠戒毒网 <http://jhak.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=69&id=2897025>

[2] Fentanyl and its analogues - 50 year on. Global SMART Update. UNODC, 2017, 17: 3 - 8

[3] 张开镐. 阿片类镇痛药及其拮抗剂. 见库宝善主编. 神经精神药理学. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 238

[4] 刘维勤, 刘志民. 策划药—不容忽视的隐患. 第一届全国药物依赖性学术会议论文汇编, 1990, 贵阳

[5] 2017 World Drug Report. UNODC, 2017: Executive Summary. 2017

[6] 新华社, 2017 - 08 - 04 消息

[7] 孙凡, 马嫣然. 我国对芬太尼等4种芬太尼类物质进行列管 [DB/OL]. [2017 - 02 - 16]. 中国禁毒网 http://www.nmcc626.com/2017-02/16/c_129482280.htm

收稿日期: 2017 - 06 - 23

修回日期: 2017 - 06 - 30