

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1672-8629(2017)12-0746-06

美国阿片类药物滥用及其治理举措概述

杨玉慧 许秀丽 朱珠^{*} (中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京 100730)

摘要: **目的** 对近年来美国阿片类药物滥用概况、面临的挑战及美国政府与相关医药卫生机构所采取的针对性干预策略进行简要综述。**方法** 检索国内外文献和美国政府与相关医药卫生机构官方网站中与阿片类药物滥用相关的内容。**结果与结论** 在美国政府与美国食品药品监督管理局、美国缉毒局及美国疾病控制与预防中心的不懈努力下, 为遏制美国阿片类药物滥用带来了希望, 但仍面临诸多挑战。

关键词: 美国; 阿片类药物; 药物滥用; 干预; 策略

Overview of Opioid Abuse in United States and Its Governance's Interventions

YANG Yu-hui XU Xiu-li ZHU Zhu^{*} (Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences-Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** This article is mainly about the profile and challenge of opioid abuse in the US and also introduce the targeted intervention strategies of the government and the health institutions of US in recent years. **Methods** By consulting domestic and foreign documents and accessing to the official website of the US government and the health institutions, information of opioid abuse was retrieved. **Results and Conclusion** Through the efforts of the US government, the US Food and Drug Administration, the US Drug Enforcement Administration and the US Centers for Disease Control and Prevention, significant contribution was made to the reduction of opioid abuse in the United States, but they still face many challenges.

Key words: United States; opioid; drug abuse; intervention; strategy

阿片类药物滥用是 21 世纪公众健康所面临的最大挑战之一。据研究, 连续服用阿片类物质的人都有成瘾的可能, 服用低剂量阿片类药物超过 3 个月, 成瘾风险会增加 15 倍; 阿片类处方药物的人均服用时长从 2006 年的平均 13 天增长至 2015 年的近 18 天^[1]。除成瘾风险外, 阿片类药物滥用可能产生更多的健康风险, 如私自使用注射类阿片药物可导致丙型肝炎和艾滋病病毒感染风险的增加; 老年人摔倒后骨折风险的增加以及新生儿戒断综合征^[2-4]。本文就近年来美国阿片类药物滥用概况、面临的挑战做简要论述, 重点概述其政府所采取的治理举措、美国食品药品监督管理局、美国疾病控制与预防中心及美国缉毒局的针对性干预策略。

1 美国阿片类药物滥用概况

在 1911 年至 20 世纪 90 年代, 阿片类药物主要用于

治疗急性疼痛和癌痛, 反复使用可引起机体依赖和心理依赖。而在上世纪 80 年代, 有学者却认为, 阿片类药物的成瘾性没有想象的严重; 美国主要阿片类药物生产商也承诺, 服用阿片类药物并不会上瘾, 且大力推销, 使得阿片类药物用量呈现逐年激增的趋势, 如承认使用羟考酮控释片进行非医疗用途的人数从 1999 年的 40 万人增加到 2002 年的 190 万人, 2003 年增加到 280 万人^[5]。本世纪初, 服用处方药物过量所致的死亡陆续被报导, 尤其是阿片药物过量致死的报告急剧增多。

美国疾病控制与预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的一份报告显示, 2015 年共有 52 404 人死于药物过量, 其中 63.1% 涉及阿片类物质^[6]。在阿片类物质相关的死亡中, 约有 1.5 万人死于过量服用阿片类处方药^[7]。滥用阿片类药物不仅损害公众健康, 还给美国政府造成了沉重的经济负担。美国每年因阿片类处方药物滥用造成经济损失约 785 亿美元, 涉及医疗保险开销、成瘾后戒毒治疗、刑事司法调查等诸多方面^[8]。经过治理后, 美国的人均阿片类药物处方量开始下降, 从 2010 年峰值期的人均 782 MME (毫克当量吗啡) 降

基金项目: 国家临床重点专科建设项目 - 临床药学重点专科建设项目。

作者简介: 杨玉慧, 男, 学士, 初级药师, 医院药学。

*** 通讯作者:** 朱珠, 女, 硕士, 研究员·硕导, 临床药动学研究与管理。E-mail: zhuzhu@pumch.cn

至 2015 年的 640 MME,但 2015 年人均阿片类药物处方量仍然是 1999 年的 3 倍^[9],几乎是欧洲 2015 年人均阿片类药物处方量的 4 倍^[10]。

2 美国阿片类药物近五年生产现状

目前负责美国管制物质的职能机构是缉毒局(Drug Enforcement Administration, DEA)。DEA 每年会为管制物质设定相应的生产配额(Aggregate Production Quotas, APQ),以满足医疗、科学研究、出口、储备等实际要求。

DEA 对管制物质实行分类管制。根据管制物质的危险性、滥用性及成瘾性分为 5 类,管制范围包括麻精药品及其直接前体^[11]。根据《管制物质法案》(Controlled Substances Act, CSA)^[12],管制物质的具体分类可在 5 个附表之中进行查看,分别为附表 I、附表 II、附表 III、附表 IV、附表 V。附表 I 中的管制物质缺少临床安全研究数据,不能用作医疗用途,但滥用潜力很大。如海洛因、大麻、3,4-亚甲基二氧甲基苯丙胺(摇头丸)等。附表 II 中的管制物质被严格限制性地用于医疗途径,滥用潜力大并可能导致严重的心理或生理依赖,如可卡因、羟考酮、

芬太尼等。附表 III 中的管制物质被限制性地用于医疗途径,其滥用潜力低于附表 I 和附表 II 中的管制物质并可能导致中低度的生理依赖或高度的心理依赖,如氯胺酮、蛋白合成类固醇、睾酮等。附表 IV 中的管制物质有较广泛的医疗用途,其滥用潜力和依赖性都较低。如阿普唑仑、曲马多、劳拉西泮等。附表 V 中的管制物质被广泛用于医疗,多用于止泻、镇咳及止痛等,其滥用潜力和依赖性均低于附表 IV 如复方苯乙哌啶、普瑞巴林、含可待因的咳嗽制剂等。

2017 年 8 月 4 日 DEA 计划降低 2018 年阿片类止痛药 20%的总生产配额。根据艾美仕市场研究公司(IMS Health)提供的数据显示,附表 II 中的阿片类镇痛药,包括羟考酮,氢可酮,羟吗啡酮,氢吗啡酮,吗啡,可待因,哌替啶和芬太尼等销售额呈下降趋势。DEA 认为通过控制 APQ 可以防止药物过度生产导致的不恰当应用或药物滥用等问题^[13]。表 1 为 2013-2018 年阿片类药物生产配额^[14-19]。

由表 1 可知,多数阿片类止痛药的生产配额正在逐

表 1 2013-2018 年美国的阿片类药物生产配额(单位:g)

药物	最终调整后的生产配额					
	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年计划生产的配额
阿芬太尼	38 250	17 625	17 750	17 750	4 200	2 538
可待因(出口量)	81 250 000	68 750 000	50 000 000	50 000 000	40 000 000	15 040 000
可待因(出售量)	49 506 250	46 125 000	63 900 000	63 900 000	45 000 000	40 015 800
双氢可待因	250 000	100 750	226 375	226 375	422 000	264 140
芬太尼	2 108 750	2 108 750	2 300 000	2 300 000	1 750 000	1 342 320
氢可酮(出口量)	137 500	137 500	137 500	177 500	122 000	114 680
氢可酮(出售量)	99 625 000	99 625 000	99 625 000	86 000 000	58 410 000	50 348 280
羟甲左吗喃	4 500	4 625	7 125	9 525	12 900	12 126
哌替啶	6 875 000	6 250 000	6 250 000	4 632 500	3 706 000	2 717 540
美沙酮	33 125 000	31 875 000	31 875 000	31 875 000	23 700 000	22 278 000
吗啡(出口量)	91 250 000	91 250 000	91 250 000	91 250 000	27 300 000	4 089 000
吗啡(出售量)	61 125 000	62 500 000	62 500 000	62 500 000	41 000 000	33 958 440
吗啡酮(出口量)	9 000 000	17 500 000	17 500 000	17 500 000	17 700 000	14 044 540
吗啡酮(出售量)	1 262 500	1 262 500	1 475 000	875 000	400 000	376 000
阿片粉	91 250	112 500	112 500	112 500	90 000	84 600
阿片酊	1 287 500	780 000	687 500	375 000	600 000	564 000
罂粟碱	22 750 000	30 625 000	35 000 000	30 000 000	22 700 000	24 534 000
羟考酮(出口量)	10 250 000	9 250 000	8 350 000	5 000 000	2 610 000	2 453 400
羟考酮(出售量)	153 750 000	149 375 000	141 375 000	139 150 000	108 510 000	95 692 000
羟吗啡酮(出口量)	18 375 000	25 000 000	29 000 000	25 000 000	22 300 000	20 962 000
羟吗啡酮(出售量)	7 000 000	7 750 000	7 750 000	6 250 000	4 200 000	3 395 280
瑞芬太尼	3 750	5 875	4 200	3 750	3 000	2 820
舒芬太尼	6 880	6 255	6 255	6 255	4 000	1 880
他喷他多	13 750 000	17 500 000	12 500 000	25 500 000	21 000 000	18 388 280

年下降,这与美国政府、美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、DEA、美国疾病控制与预防中心(CDC)等的共同干预有关。

3 美国应对阿片类药物滥用的治理举措

3.1 政府减少阿片类药物滥用的举措

美国政府应对阿片类药物滥用主要采取以下措施:调研处方药过量服用的情况以了解其发展趋势;鼓励科研工作者与药品生产企业研发防滥用的阿片类产品;教育医护人员和公众,处方药误用、滥用、过量服用的危害;督促长效、缓释阿片类制药商对处方医生进行培训并提供相应材料,以便医生向患者介绍阿片类药物使用利弊;使用阿片类药物标签告知处方医生和患者如何正确使用;制定、评估及推动可以防治处方药滥用的政策和方案以确保疼痛患者能够得到安全有效的治疗;通过“医疗平价法案”增加人们治疗药物滥用成瘾的机会^[20]。

资金投入也是打击阿片类药物流行的一部分。2016 年 12 月 13 日奥巴马签署了《21 世纪治愈法案》(21st Century Cures Act),该法案的预算案为打击阿片类药物流行提供 10 亿美元的新资金^[21]。2017 年度《财政拨款法案》中亦增加了与阿片类药物相关活动的拨款^[22]。

为打击阿片类药物滥用,美国总统特朗普于 2017 年 3 月签署行政命令成立了“打击阿片类药物上瘾危机委员会”,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;同年 5 月,其签署《拨款法案》以帮助各州和地方当局调研阿片类药物流行病数据并实时回应。8 月 10 日下午,美国正式将阿片类药物列入“全国紧急事件”。在紧急状态下,应对阿片类药物滥用将成为美政府第一要务,可为受影响地区注入更多资金,动用更多资源^[23]。

3.2 美国食品药品监督管理局减少阿片类药物滥用的举措

FDA 在应对阿片类药物危机中的具体职责包括:保护公众健康,确保药品的安全性和有效性;改善公众健康,推动药品的创新;帮助公众获得他们所使用的药品相关的准确和科学的信息。旨在有效缓解患者疼痛;通过预防处方类药物滥用、治疗阿片类药物成瘾、挽救阿片类药物过量患者的生命以减少阿片类药物的滥用^[24]。

3.2.1 制定、发布相关的管理规定和技术指导文件 2007 年 9 月, FDA 颁布《食品药品管理修正法案》(Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA)赋予了 FDA 在必要时可要求制药企业开展一项或多项上市后临床实验的权利,以确保药品与生物制品的效益大于风险。FDA 也可根据“风险评估与减低计划”(Risk Evaluation

and Mitigation Strategy, REMS),在维持患者对疼痛药品可获得性的同时,最大限度地降低阿片类药物的滥用与误用问题,实现用药安全的目标^[25]。

2013 年 1 月 9 日 FDA 公布了“防滥用的阿片类药物 - 评价和说明书”指导原则(草案),以鼓励、支持和加速研发可遏制滥用的阿片类产品,2015 年 4 月 1 日, FDA 在《联邦记事》中通知了“防滥用的阿片类药物 - 评价和说明书”的最终指南的发布。指南中描述了 7 类防止滥用的措施:物理/化学屏障、传递系统、新分子实体和前体药物、联用药物和新技术^[26]。

2016 年 3 月 24 日 FDA 发布“评价口服固体阿片类药物仿制药滥用威慑的一般性原则”,要求确认仿制药与原研药具有相同的活性成分、剂型、给药途径、规格,以及仿制药与原研药是生物等效的,其非活性成分和组分在按处方使用的条件下是安全的。确保在所有可能的滥用途径下,仿制药具有不低于原研药的防滥用措施,将仿制药滥用的风险降到最低。随着新技术的不断出现, FDA 将继续提出关于开发和评估固体口服阿片类药物和其他阿片类药物在防止滥用的措施方面的适应性建议,以确保需要使用这些药物的患者可以获得有效的止痛剂^[27]。

3.2.2 增加安全性风险提示 2013 年 9 月 10 日 FDA 提议对长效及缓释阿片类药物的标签增加更强烈的安全性提示,强调其滥用及可能致死的风险,以及母亲服用这类药物对新生儿的风险^[26]。2016 年 3 月 22 日, FDA 要求,速释阿片类镇痛药亦被要求进行类似的变更,作为药物黑框警告的一部分,要求警示母亲妊娠期若长期使用阿片类药物,将导致可能危及新生儿生命的阿片戒断综合征^[29]。

3.2.3 改革阿片类止痛药的批准程序 2016 年 2 月 4 日 FDA 负责人表示,将改革阿片类止痛药的批准程序,即同意批准任何没有防滥用性能的阿片类新药之前召集顾问委员会进行审查并考虑采用纳络酮以非处方药形式治疗阿片类药物过量^[30]。

3.2.4 推动防滥用的阿片类药物发展 截止至 2017 年 1 月市场上有 9 种获得批准的防滥用的阿片类药物(表 2)。这些药物标签中描述的防滥用性能与 FDA“2013 年行业指南草案《防滥用的阿片类药物 - 评价和说明书》”相一致。2017 年 4 月 20 日, RoxyBond (oxycodone hydrochloride 盐酸羟考酮)通过审批, RoxyBond 是首个 FDA 批准的标签中写明其防滥用特性的速释阿片类止痛药,适用于严重疼痛的管理^[5]。

表 2 为截止至 2017 年 1 月获得 FDA 批准的防滥

表 2 截止至 2017 年 1 月获得 FDA 批准的防滥用的阿片类药物

商品名	通用名	规格 /mg	FDA 批准日期
OxyContin	盐酸羟考酮控释片	10、15、20、30、40、60、80	2013 年 4 月 16 日
Targiniq ER	盐酸羟考酮 / 盐酸纳洛酮缓释片	10/5、20/10、40/20	2014 年 7 月 23 日
Embeda	硫酸吗啡 / 盐酸纳曲酮缓释胶囊	20/0.8、30/1.2、50/2、60/2.4、80/3.2、100/4	2014 年 10 月 17 日
Hysingla ER	重酒石酸氢可酮缓释片	20、30、40、60、80、100、120	2014 年 11 月 20 日
MorphaBond	硫酸吗啡缓释片	15、30、60、100	2015 年 10 月 2 日
Xtampza ER	羟考酮缓释胶囊	9、13.5、18、27、36	2016 年 4 月 26 日
Troxyca ER	盐酸羟考酮 / 盐酸纳曲酮缓释胶囊	10/1.2、20/2.4、30/3.6、40/4.8、60/7.2、80/9.6	2016 年 8 月 19 日
Arymo ER	硫酸吗啡缓释片	15、30、60	2017 年 1 月 9 日
Vantrela ER	重酒石酸氢可酮缓释片	15、30、45、60、90	2017 年 1 月 17 日

用的阿片类药物^[24]。

2017 年 6 月 8 日, FDA 要求 Endo 制药公司主动撤市强效阿片类止痛药 Opana ER(羟吗啡酮缓释制剂), 理由是上市后研究显示该剂型显著增加注射滥用事件, 进而导致艾滋病、丙肝以及严重血液疾病(血栓性微血管病)风险。这是首个被 FDA 以非法滥用为由撤销上市的阿片类止痛药^[31]。在 2017 年 7 月 6 日, 根据 FDA 的要求, Endo 制药公司宣布 Opana ER 退市。

FDA 也在与国立卫生研究院紧密合作, 希望可以研制出能够缓解疼痛且不具有阿片类成瘾性的替代药物。一些替代药物也正在发展中, FDA 批准了用于治疗各种慢性疼痛的非阿片类药物, 包括加巴喷丁(Neurontin), 普瑞巴林(Lyrica), 米那普仑(Savella), 度洛西汀(Cymbalta)等^[32]。

3.3 美国缉毒局减少阿片类药物滥用的举措

1973 年 7 月 1 日, 尼克松总统正式宣布 DEA 成立, 它作为美国毒品法律法规强制执行的管理机构, 集行政、司法于一身。DEA 每年都会为受管制的药物设定相应的总生产配额, DEA 设定可以满足医疗、科学研究、出口、储备等实际要求的生产配额, 以防止药物过度生产导致的不恰当应用或药物滥用等问题^[13]。

DEA 认识到, 不仅减少药物的生产量对国家用药安全至关重要, 同样地减少人们对管制物质的需求也是促进安全用药的重要组成部分。出于这个原因, DEA 创建了社区延伸服务部(Community Outreach Section)作为其任务的关键补充。DEA 的社区延伸服务部根据目前已知的药物信息, 向公众宣传使用非法药物、误用处方药、吸毒对健康的影响; 印制药物信息手册, 用药安全宣传册以及家长 / 老师药物教育指南来帮助居民了解药物的正确使用和出现问题如何寻求帮助; 社区延伸服务部与其他促进合理用药部门开展合作, 并通过 DEA 向

这些部门提供支持帮助^[33]。

2014 年 10 月, DEA 发布的《管制物质处理的最终规则》正式生效, 居民可以将家中过期药品和不过期但废弃不用的药品交由授权的回收点, 统一进行处理, 从而降低了废弃处方药物被他人使用带来的风险^[34]。作为临时措施, DEA 于 2010 年 9 月开始举办“处方药品回收日”, 至第十三届“处方药品回收日”共收到 4 052 吨处方药^[35]。

2015 年 11 月 DEA 在匹兹堡与其合作伙伴共同推出了“360 战略”, 来回应海洛因和阿片类处方药泛滥所造成的危机。“360 战略”囊括了协作打击毒贩的执法行动、与药品生产、经营及使用人员建立长期合作, 打击药物滥用以及通过执法行动, 建立地区之间的合作关系, 相互借鉴, 防止同样的问题再次出现^[36]。

2016 年 10 月 25 日, DEA 和“Discovery Education”联手合作, 开展了一项新的全国范围的教育“预防行动”, 旨在让学生了解药物成瘾背后的科学原理及其影响, 教导学生们在面对诱惑时做出理智的选择。预防行动将为老师、学生和家庭提供数字教学资源, 以打击国家阿片类药物成瘾这一危机^[37]。网络也是 DEA 进行宣传教育的一部分, 像专为青少年设计的 www.justthinktwice.com, 该网站含有各种毒品的信息, 包括如何使用, 对身体的影响, 成瘾的后果和吸毒青少年的真实故事。为家长、老师、看护人设计的 www.getsmartaboutdrugs.com, 像其提供有意义的教育信息。该网站提供了数种可供下载的出版物, 如《成长无毒 - 家长引导指南》、《青少年易滥用药物》、《药物滥用》等^[38]。

3.4 美国疾病控制与预防中心关于阿片类药物滥用的治理举措

美国疾病控制与预防中心(CDC)于 1946 年 7 月 1 日在美国正式成立。美国 CDC 的宗旨是“致力于预防工

作,实现全球公共卫生安全,促进人群健康”。为预防药物过量致死人数的增长,CDC运用其专业所长,以3种方式遏制阿片类药物流行。进行健康检测,提供准确的分析数据;采取有效的公共卫生干预措施;为医疗保健机构提供数据和工具支持,以提高患者用药的安全^[39]。患者和医疗机构从业人员可以在CDC网站上获取“临床工具、患者与合作伙伴工具、图表、海报、网上培训、影像资料、移动应用和其他资源”等有价值的信息,来提高阿片类药物使用的安全性和有效性,降低其长期使用所带来的风险:包括阿片滥用、过量及由此导致的死亡等^[40]。

CDC定期发表“发病率和死亡率每周报告”(Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR),提供准确的分析数据。MMWR也被叫做CDC的声音,是以医疗机构从业人员、公共卫生学研究者、流行病学及其他专业研究人员为读者的科研论文集合,具有时效性、准确性、客观性、权威性^[41]。

2016年CDC发布“慢性疼痛阿片类药物治疗指南”,是减少阿片类药物滥用的重要一步。该指南提供了关于阿片类药物处方的循证医学建议,用于基层临床医生治疗成年患者的慢性疼痛、不适用于癌症的积极治疗、姑息治疗和临终护理。指南包括了使用阿片类药物的起止时间、持续时间、剂量、风险和获益评估。重点在于评估用药风险和患者获益。用药风险,主要为误用、滥用、成瘾、过量以及死亡;患者获益,为疼痛缓解或功能改善^[42]。

CDC推出的“处方药监测计划”(Prescription Drug Monitoring Programs, PDMPs)是一项有发展前景的国家级干预措施,可以帮助医生合理用药,了解患者服药情况,减少可能出现的药物滥用风险。处方药监测程序(prescription drug monitoring program, PDMP)是PDMPs的工具,PDMP可以作为帮助医生制定处方的一种有效的临床工具。有效的处方药监测程序可以帮助医生加以识别处方使用中的问题,并在评估患者和决定治疗方案时提供信息^[43]。

4 总结与展望

美国政府与美国食品药品监督管理局、美国缉毒局及美国疾病控制与预防中心的不懈努力,为遏制美国阿片类药物滥用带来了新的希望,同时,也为更多的发展中国家应对阿片类药物滥用提供了参考策略。但遏制阿片类药物滥用的全球蔓延依然面临诸多挑战,如阿片类药物依赖人数较多、过早死亡率高、失能权重高从而导致其造成的疾病负担高等,这些都对各国社会发展造成诸多不良后果。相信在各国政府及相关医药卫生机构的

共同努力下,阿片类药物滥用能够最大限度的得到控制,使阿片类药物能够更好的发挥其疾病治疗作用,为人类健康作出贡献。

参考文献:

- [1] CDC. Opioid prescribing is still high and varies widely throughout the U.S[EB/OL]. (2017-07-06)[2017-08-22]. <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p0706-opioid.html>.
- [2] Havens Jennifer R, Lofwall Michelle R, Frost Simon D W, et al. Individual and network factors associated with prevalent hepatitis C infection among rural Appalachian injection drug users[J]. Am J Public Health, 2013, 103(1): e44-52.
- [3] Matthew Miller MD MPH ScD, Til St ü rmer MD MPH, Azrael D, et al. Opioid Analgesics and the Risk of Fractures in Older Adults with Arthritis[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2011, 59(3):430.
- [4] Creanga A A, Sabel J C, Ko J Y, et al. Maternal drug use and its effect on neonates: a population-based study in Washington State[J]. Obstetrics & Gynecology, 2012, 119(5):924.
- [5] FDA. Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Opioid Misuse and Abuse[EB/OL]. (2017-08-20)[2017-08-23]. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrug-class/ucm338566.htm>.
- [6] Rudd R A, Seth P, David F, et al. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths—United States, 2010–2015 [J]. Mmwr Morbidity & Mortality Weekly Report, 2016, 65(5051):1445.
- [7] CDC. Wide-ranging online data for epidemiologic research (WONDER). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics; 2017[EB/OL]. (2017-06-27) [2017-08-23]. <https://wonder.cdc.gov>.
- [8] Florence C S, Zhou C, Luo F, et al. The Economic Burden of Prescription Opioid Overdose, Abuse, and Dependence in the United States, 2013[J]. Medical Care, 2016, 54(10):901.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers—United States, 1999–2008 [J]. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep., 2011, 60(43): 1487–1492.
- [10] University of Wisconsin Pain & Policy Studies Group. Global Opioid Consumption, 2015[EB/OL]. (2015)[2017-08-23] <http://www.painpolicy.wisc.edu/global>.
- [11] 邹武捷, 满春霞, 杨淑苹, 等. 麻醉药品和精神药品管制研究 II—美国管制物质的管制历程与现状[J]. 中国药房, 2017, 28(1):10–14.
- [12] DEA. Title 21 United States Code (USC) Controlled Substances Act [EB/OL]. (2017-07-17)[2017-08-23]. <https://www.deadiversion.usdoj.gov/21cfr/21usc/index.html>.
- [13] DEA. DEA proposes reduction to amount of controlled substances to be manufactured in 2018[EB/OL]. (2017-08-04)[2017-08-22]. <https://www.dea.gov/divisions/hq/2017/hq080417.shtml>.
- [14] DEA. Final Adjusted Aggregate Production Quotas for Schedule I and II Controlled Substances and Assessment of Annual Needs for

- the List I Chemicals Ephedrine, Pseudoephedrine, and Phenylpropanolamine for 2013[J]. Federal Register, 2013, 78(152):48193-48197.
- [15] DEA. Final Adjusted Aggregate Production Quotas for Schedule I and II Controlled Substances and Assessment of Annual Needs for the List I Chemicals Ephedrine, Pseudoephedrine, and Phenylpropanolamine for 2014[J]. Federal Register, 2014, 79(164):50700-50704.
- [16] DEA. Final Adjusted Aggregate Production Quotas for Schedule I and II Controlled Substances and Assessment of Annual Needs for the List I Chemicals Ephedrine, Pseudoephedrine, and Phenylpropanolamine for 2015[J]. Federal Register, 2015, 80(179):55642-55646.
- [17] DEA. Final Adjusted Aggregate Production Quotas for Schedule I and II Controlled Substances and Assessment of Annual Needs for the List I Chemicals Ephedrine, Pseudoephedrine, and Phenylpropanolamine for 2016[J]. Federal Register, 2016, 81(206):73421-73426.
- [18] DEA. Proposed Adjustments to the Aggregate Production Quotas for Schedule I and II Controlled Substances and Assessment of Annual Needs for the List I Chemicals Ephedrine, Pseudoephedrine, and Phenylpropanolamine for 2017[J]. Federal Register, 2017, 82(149):36449-36453.
- [19] DEA. Proposed Aggregate Production Quotas for Schedule I and II Controlled Substances and Assessment of Annual Needs for the List I Chemicals Ephedrine, Pseudoephedrine, and Phenylpropanolamine for 2018[J]. Federal Register, 2017, 82(150):36830-36834.
- [20] CDC. Opioid Prescribing[EB/OL]. (2017-07-06)[2017-08-22]. <https://www.cdc.gov/vitalsigns/opioids/index.html>.
- [21] CDC. New data show continuing opioid epidemic in the United States[EB/OL]. (2016-12-16)[2017-08-23]. <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/p1216-continuing-opioid-epidemic.html>.
- [22] CDC. CDC awards \$12 million to help states fight opioid overdose epidemic[EB/OL]. (2017-07-17)[2017-08-23]. <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p0717-opioid-funding.html>.
- [23] BBC. Trump urged to declare national emergency over opioid crisis[EB/OL]. (2017-08-01)[2017-08-23]. <http://www.bbc.com/news/world-us-canada-40793540>.
- [24] FDA. FDA Perspective on Abuse Deterrent Opioid Development[EB/OL]. (2017-03-07)[2017-08-23]. <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm545923.pdf>.
- [25] 李淑芳, 潘文灏. 美国 FDA 基于品种的药品风险管理计划研究与制定[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(3):144-147.
- [26] FDA. Abuse-Deterrent Opioids-Evaluation and Labeling Guidance for Industry[EB/OL]. (2017-08-24). <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM334743.pdf>.
- [27] FDA. General Principles for Evaluating the Abuse Deterrence of Generic Solid Oral Opioid Drug Products Guidance for Industry[EB/OL]. [2017-08-24]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM492172.pdf>.
- [28] FDA 强化阿片类药物标签的警告信息[J]. 上海医药, 2013, (19): 62-62.
- [29] FDA. New Safety Measures Announced for Immediate Release (IR) Opioids[EB/OL]. (2016-03-22)[2017-08-24]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm491437.htm>.
- [30] FDA. Califf, FDA top officials call for sweeping review of agency opioids policies[EB/OL]. (2016-02-04)[2017-08-24]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm484765.htm>.
- [31] FDA. FDA requests removal of Opana ER for risks related to abuse[EB/OL]. (2017-06-8)[2017-08-24]. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm562401.htm>.
- [32] Califf Robert M, Woodcock Janet, Ostroff Stephen. A Proactive Response to Prescription Opioid Abuse[J]. N. Engl. J. Med., 2016, 374(15): 1480-1485.
- [33] DEA. DEA's Community Outreach Section[EB/OL]. [2017-08-24]. <https://www.dea.gov/prevention/overview.shtml>.
- [34] DEA. DEA Releases New Rules That Create Convenient But Safe and Secure Prescription Drug Disposal Options[EB/OL]. (2014-09-08)[2017-09-01]. <https://www.dea.gov/divisions/hq/2014/hq090814.shtml>.
- [35] DEA. DEA Brings in Record Amount of Unused Prescription Drugs on National Prescription Take Back Day[EB/OL]. (2017-03-08)[2017-08-25]. <https://www.dea.gov/divisions/hq/2017/hq050817a.shtml>.
- [36] DEA. Working Together to Break the Cycle of Drug Tracking, Drug Violence, and Drug Abuse[EB/OL]. (2017-02)[2017-08-25]. https://www.dea.gov/prevention/360-strategy/360_Fact_Sheet.pdf.
- [37] DEA. To Combat Today's Opioid Crisis, DEA and Discovery Education Launch Powerful New Middle and High School Education Program Operation Prevention[EB/OL]. (2016-10-25)[2017-08-25]. <https://www.dea.gov/divisions/hq/2016/hq102516.shtml>.
- [38] DEA. DRUG PREVENTION PUBLICATIONS[EB/OL]. [2017-08-24]. <https://www.dea.gov/pr/publications.shtml>.
- [39] CDC. Our History-Our Story[EB/OL]. (2016-04-26)[2017-08-25]. <https://www.cdc.gov/about/history/index.html>.
- [40] CDC. About the Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Series[EB/OL]. (2017-06-16)[2017-08-25]. <https://www.cdc.gov/mmwr/about.html>.
- [41] CDC. Guideline Resources[EB/OL]. (2017-08-31)[2017-09-01]. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/prescribing/resources.html>.
- [42] Dowell D, Haegerich T M, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, V2016[J]. Jama, 2016, 315(15):1624-1645.
- [43] CDC. What States Need to Know about PDMPs[EB/OL]. (2017-08-28)[2017-09-01]. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdmp/states.html>.

(收稿日期: 2017-09-19 编辑: 汤韧)