

含成瘾物质中药的检测方法及科学监管对策

严倩茹¹, 邬伟魁^{1*}, 宋伟^{2*} (1. 梅州市食品药品监督管理局, 梅州 514071; 2. 武汉大学人民医院, 武汉 430060)

摘要 目的: 了解含成瘾物质中药及其检测方法, 为其监管提供参考。方法: 检索2018–2022年国内外文献, 对含成瘾物质(罂粟壳、吗啡、可待因、四氢大麻酚、咖啡因等)中药及其检测方法进行梳理, 分析含成瘾物质中药监管面临的挑战。结果与结论: 药物成瘾是一种慢性疾病, 涉及一系列的个体、医疗、社会及经济问题。部分中药含成瘾物质, 当前人们对其认识不足、管理不到位, 科学管控成瘾风险迫在眉睫。相关药品监管政策的变革亟需成瘾物质分析技术的支持, 检测方法在药品安全领域意义重大, 成为当前研究热点。建议加强研发、生产、经营和使用环节的监管, 建立严谨的质量标准, 精准有效管控风险, 为中药安全检测、临床合理用药以及科学监管提供参考。

关键词: 中药; 成瘾物质; 检测方法; 科学监管; 大麻素; 四氢大麻酚; 罂粟壳; 吗啡

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)03-0264-12

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.03.004

Detection Methods and Scientific Regulatory Countermeasures of Traditional Chinese Medicine Containing Addictive Substances

Yan Qianru¹, Wu Weikui^{1*}, Song Wei^{2*} (1. Meizhou Institute for Food and Drug Control, Meizhou 514071, China; 2. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract Objective: To understand traditional Chinese medicines (TCM) containing addictive substances and their detection methods, to provide references for drug supervision. **Methods:** TCM containing addictive substances (papaveris pericarpium, morphine, codeine, tetrahydrocannabinols, caffeine, etc.) and their detection methods were retrieved by searching domestic and foreign literatures from 2018 to 2022. The current challenges of scientific supervision of TCM containing addictive substances were analyzed. **Results and Conclusion:** Drug addiction is a chronic disease involving a range of individual, medical, social and economic problems. Some TCM contains addictive substances. At present, people have insufficient understanding of them and their management is not in place. It is imminent to scientifically control the risk of addiction. The reform of relevant drug regulatory policies urgently needs the support of analytical techniques for addictive substances. The detection methods have great significance in the field of drug safety and have become a current research hotspot. In this paper, it is suggested to strengthen the supervision of R&D, production, management and use, establish strict quality standards, and accurately and effectively control risks, in order to provide references for safe detection, clinical rational drug use and scientific supervision of TCM.

基金项目: 广东省药品监督管理局科技创新项目(编号 2021TDB09)

作者简介: 严倩茹 Tel: (0753) 2319611; E-mail: 499476976@qq.com

通信作者: 邬伟魁 Tel: (0753) 2319696; E-mail: weikuiwu@qq.com

宋伟 Tel: (027) 88041911-88898; E-mail: lianzi87@whu.edu.cn

Keywords: traditional Chinese medicine; addictive substances; detection methods; scientific supervision; cannabinoid; tetrahydrocannabinols; papaveris pericarpium; morphine

每年, 药物成瘾造成全球数百万人死亡^[1]。随着药物成瘾问题研究的日渐深入, 人们发现其具有重要的公共卫生意义, 药物合理使用及成瘾风险管控日益受到重视。常见的成瘾药物主要有阿片类镇痛药、部分镇静催眠药及抗焦虑药等^[2], 相关药物可影响服用者注意力、感知力和协调性等^[3]。人们通常认为中药无毒副作用, 然而, 经梳理发现部分中药含《麻醉药品品种目录》和《精神药品品种目录》所列成瘾物质(如罂粟壳、四氢大麻酚、咖啡因), 可能导致药物成瘾、毒品尿检阳性风险^[4]。目前, 大麻使用历史^[5]、种植^[6]、品种选育^[7]及罂粟壳的历史认识^[8], 食用中添加罂粟壳的测定方法^[9]等方面文献报道较多, 但少见含成瘾物质中药及其检测方法、科学监管对策方面的系统梳理和综述报道。鉴于药物成瘾对个体、社会以及经济的不利影响, 有必要系统梳理含成瘾物质中药检测方法研究成果, 借此加强成瘾风险管控, 及时分析、评价风险变化, 提升相关中药监管水平, 以期促进临床合理使用, 更好地服务于中医临床。

1 药物成瘾概述

以往人们认为药物成瘾是一种道德问题, 个体具有自愿选择性, 成瘾者被认为是“软弱”“堕落”“不道德”的。在很长一段时间里, 药物成瘾被视作是个人问题, 而不是社会问题, 故而未引起足够的重视。随着神经生物学研究的深入, 研究人员发现部分药物可以使大脑发生病理改变^[10], 导致成瘾。药物成瘾是一种慢性复发性疾病, 以强迫性用药行为和反复发生的复用行为为其临床特征。药物成瘾的神经生物学机制复杂, 戒断后复发率高, 危害极大。成瘾易感性具有个体差异, 可能与遗

传和环境因素有关^[11]。药物成瘾会诱发精神心理问题, 如社交障碍、焦虑和抑郁等^[12]。部分药物成瘾者还并发其他多种精神疾病, 如精神分裂症、焦虑症、抑郁症和双相情感障碍等, 这些疾病会导致一系列的社会问题。药物成瘾严重影响个体身心健康与生活质量, 在公共卫生实践中备受关注。由于传统的“安全中药”意识根深蒂固, 且公众对中药的成瘾性风险普遍认识不足, 导致含成瘾性成分中药存在使用风险, 值得药学从业人员关注。药物干预与心理干预在成瘾治疗中较为普及, 但效果不尽人意^[13], 需以预防为主, 从源头抓起。对成瘾物质认识的提升, 检测方法的开发, 有助于药物成瘾的防治。

2 含成瘾物质中药梳理

成瘾物质往往既是药品又是毒品, 具有药毒两面性, 对其进行特殊管制是国际通行做法。我国《药品管理法》规定, 国家对麻醉药品、精神药品实行特殊管理。2013年版《麻醉药品品种目录》中共包含121个麻醉药品品种, 其中我国生产、使用的共27个品种, 唯一的中药饮片为罂粟壳。2013年版《精神药品品种目录》共149个精神药品品种。咖啡因是第二类精神药品, 可作为原料药制成中西药复方制剂。部分麻醉药品、精神药品具有成瘾性, 且与吸毒关系密切, 一是在主要毒品用量不足的情形下起强化作用, 二是在主要毒品无法获取的情形下用来减轻症状^[14]。医疗用药物滥用往往与吸毒相关联^[15], 需规范相关药品监管。可能含《麻醉药品品种目录》和《精神药品品种目录》所列成瘾物质的中药见表1。

表1 含成瘾物质中药

种类	所列成瘾物质	相关中药
麻醉药品	吗啡	罂粟壳及其制剂
	可待因	罂粟壳及其制剂
	罂粟壳	罂粟壳及其制剂
精神药品	四氢大麻酚	火麻仁及其制剂
	咖啡因	银杏叶、含咖啡因的中西药复方制剂

2.1 罂粟药用原植物及其中药制剂

罂粟壳为罂粟 (*Papaver somniferum* L.) 的果壳, 是现行《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》) 收录的该植物唯一药用部位, 可敛肺、涩肠、止痛, 吗啡限量为0.06%~0.40%。吗啡为阿片类药物, 是一类强效镇痛剂, 可用于治疗各种急慢性疼痛, 同时具有止咳作用。长期使用吗啡会导

致机制复杂、易复发的慢性成瘾^[16]。阿片类药物是把“双刃剑”, 镇痛的同时会产生痛觉过敏等副作用, 减少阿片类使用成为临床麻醉的创新方向^[17]。含罂粟壳制剂的安全性备受关注, 是临床使用和药品监管的难点。《中国药典》收录含罂粟壳的中成药19种, 罂粟壳相关控制项目见表2。

表2 《中国药典》收录含罂粟壳的中成药及罂粟壳相关控制项目

药物	罂粟壳处方量/g	TLC	HPLC	吗啡限量	磷酸可待因限量
二母安嗽丸	216	√	√	0.41~2.68 mg (每丸重 9 g)	/
止咳宝片	100	/	√	0.38 ~ 0.52 mg (每片重 0.35 g)	/
止嗽化痰丸	625	√	/	/	/
克咳片	360	√	√	0.15 ~ 1.10 mg (每片重 0.54 g); 0.10 ~ 0.73 mg (每片重 0.46 g)	/
肠胃宁片	38	/	/	/	/
枇杷止咳软胶囊	250	√	√	0.075 ~ 0.500 mg (每粒重 0.55 g)	0.05 ~ 0.25 mg (每粒重 0.55 g)
枇杷止咳胶囊	250	√	√	/	0.05 ~ 0.25 mg (每粒重 0.25 g)
枇杷止咳颗粒	167	√	√	/	0.10 ~ 0.50 mg (每袋重 3 g)
固肠止泻胶囊	113	/	√	0.067 ~ 0.456 mg (每粒重 0.67 g)	/
京万红软膏	/	/	/	/	/
咳喘宁口服液	67	√	/	/	/
复方满山红糖浆	50	√	/	/	/
洋参保肺丸	120	√	/	/	/
宣肺止嗽合剂	50	√	√	0.030 ~ 0.080 mg · mL ⁻¹	/
消炎止咳片	10	/	√	每片 5 ~ 45 μg	#
强力枇杷胶囊	375	/	√	0.11 ~ 0.75 mg (每粒重 0.3 g)	/
强力枇杷膏 (蜜炼)	50	√	√	15.0 ~ 100.0 μg · g ⁻¹	5.0 ~ 25.0 μg · g ⁻¹
强力枇杷露	50	√	√	0.02 ~ 0.15 mg · mL ⁻¹	/
橘红化痰丸	75	/	√	0.50 ~ 1.89 mg (每丸重 9 g)	/

注: “/”: 无相关内容。“#”: 吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱总量: 每片6~60 μg, 规格为糖衣片(片心重0.3、0.4 g), 薄膜衣片(每片重0.3、0.31、0.35、0.41、0.42 g)。TLC (Thin-Layer Chromatography): 薄层色谱法, HPLC (High Performance Liquid Chromatography): 高效液相色谱法。

相关中成药处方使用了蜜罂粟壳（宣肺止嗽合剂）、罂粟壳浸膏（止咳宝片）、罂粟壳（其余17种）；剂型包括外用软膏，丸、片、胶囊、颗粒、口服液、合剂、膏、露和糖浆等内服剂型。总体而言，复方制剂中吗啡、可待因含量差异较大，部分制剂中成瘾物质的含量相对较高，需予以关注。成瘾物质含量与药味处方量以及制备工艺等有关，有的制剂标准控制项目较完善，有的控制不足。消炎止咳片的控制项目比较完备，液相色谱鉴别项要求呈现与吗啡、磷酸可待因及盐酸罂粟碱相应的色谱峰，含量测定项要求吗啡含量为每片5~45 μg，吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱总量为每片6~60 μg。止嗽化痰丸、肠胃宁片、咳喘宁口服液、复方满山红糖浆、洋参保肺丸未设定吗啡以及可待因的限量值，建议适时进行增修订。

2.2 大麻药用原植物及其中药制剂

大麻素（Cannabinoids）是从大麻（*Cannabis sativa* L.）中分离得到的一类C₂₁萜酚类及其衍生物，大麻素成分复杂，目前发现至少144种^[18]，可分为11类^[19]，例如四氢大麻酚类（Tetrahydrocannabinols, THC）、大麻二酚类（Cannabidiols, CBD）和大麻酚类（Cannabinols, CBN）等。

大麻素种类不同，成瘾性差异很大。随着研究的深入，人们对大麻素的认知更加辩证，推动了工业大麻的药用开发。THC与CBD是大麻素中的代表性物质，THC易成瘾，为大麻制毒关键；CBD无精神活性，无成瘾性，具有抗炎、抗菌等多种药理作用^[20]。我国对大麻种质资源实行分类管理，根据THC与CBD的含量分为工业大麻（THC<0.3%）与医用大麻（THC>0.3%）。药学研究者认为，根据CBD含量高低，可从工业大麻中细分出药用大麻（THC<0.3%，CBD高含量）^[21]，借此推动大麻的药用开发。

火麻仁为大麻（*Cannabis sativa* L.）的种子，是《中国药典》收录的该植物唯一药用部位，可润肠通便，仅有TLC，无含量测定项目。《中国药典》收录含火麻仁的中成药6种，均无含量测定项

目，除麻仁润肠丸、麻仁丸收录了火麻仁的TLC，丹膝颗粒、通幽润燥丸、痔炎消颗粒和麻仁滋脾丸无TLC。2021年，大麻仁果、大麻籽油和大麻叶提取物被列入《化妆品禁用植（动）物原料目录》。另据报道^[22]，对国内4个产地的火麻仁油样品检测发现，THC含量为3.2~11.9 mg·kg⁻¹，虽然均少于0.3%，但部分产品的THC含量高于欧盟国家规定（10 mg·kg⁻¹），存在一定的食品安全风险。刘江静等^[23]研究发现火麻仁中含CBD和THC的前体化合物四氢大麻酚酸A，但未测得THC；可能原因是其所用样品缺乏代表性。不同大麻素化合物之间可相互转化，工业大麻研究表明^[24]，氮气环境中热处理导致大麻二酚、THC含量较高，空气环境中热处理导致大麻二酚、THC降低，THC可转化为大麻酚；提示适宜的温度和空气量可提高大麻二酚含量、降低THC含量。大麻素结构相似性较高，化合物之间存在相互转换关系，给检测方法的准确性提出巨大挑战，有必要加强火麻仁的药品安全风险监测。

2.3 含咖啡因药材及中成药

咖啡因是一种黄嘌呤类生物碱，广泛存在于茶叶、咖啡中，另外银杏叶^[25]中亦可检出咖啡因。除了来源于部分药用植物外，咖啡因可作为化学原料药与其他中药共同制成中西药复方制剂。咖啡因具有两面性，一方面具有心脑血管活性，有益人类健康；另一方面，大剂量或长期使用咖啡因可导致“咖啡因中毒”^[26]，出现咖啡因成瘾、焦虑、失眠甚至死亡。咖啡因被列为精神药品管理，应加强含咖啡因中成药（中西药复方制剂）的风险监测。《中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂》（简称《部颁标准》）收录含咖啡因中成药多为非处方药（Over-the-Counter, OTC），见表3。其中9种治疗感冒咳嗽的中成药，咖啡因日摄入量为0.8~60 mg，差异较大。生力雄丸^[27]为补益类中成药，处方中未标明咖啡因投料量，无法计算咖啡因日摄入量。《中国药典》收录含咖啡因中成药2种（心脑血管片及胶囊），由茶叶提取物制成，均为处方药，标准规定了其咖啡因限度，折算日摄入量≤12.0 mg。

表3 《部颁标准》收载含咖啡因中成药

药物	用法用量	咖啡因日摄入量 /mg	处方药
新复方大青叶片	一次3~4片, 一日2次	45~60	是
感冒灵颗粒	一次10g, 一日2次	0.8	非
感冒安片	一次4片, 一日3次	12	非
复方感冒灵片	一次4片, 一日3次	36	非
复方感冒灵颗粒	一次14g, 一日3次	3.6	非
感冒灵胶囊	一次2粒, 一日3次	12	非
感特灵胶囊	一次2~4粒, 一日3次	4.5~9	非
痰咳净片	一次1片, 一日3~6次	20	非
痰咳净散	一次0.2g(一小药匙), 一日3~6次	20	非
生力雄丸	一次3~5粒, 一日3次	/	是

3 检测方法

中药基质复杂, 所含成瘾物质含量较低, 传统使用溶剂超声法、液-液萃取法, 但前者对复杂样品除杂效果不理想, 后者溶剂用量较大且操作繁琐。随着材料科学的发展, 固相萃取法、快速样品前处理法(Quick、Easy、Cheap、Effective、Rugged、Safe, QuEChERS)等前处理方法不断被开发、改良, 并与后续精密仪器分析结合取得良好的应用效果。

免疫胶体金层析试剂盒法是毒品快筛的常用方法, 其优点是简单、快速, 缺点是准确性较差^[28], 应注重排除干扰因素以提高胶体金试剂盒的准确率。胶体金试剂盒适用于批量样品快检, 筛查结果需用其他方法确证, 故其在中药检测中不常用。传统中药质量控制多采用HPLC法控制常量药效成分。近年来, 中药微量、痕量药效和毒性成分备受检验检测人员关注。液相色谱-串联质谱(Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry, LC-MS/MS)具有高通量、高灵敏和分离度好等特点, 在成瘾物质检测、中药临床毒物分析等方面的应用报道增多。

3.1 前处理

中药分析常见的样品前处理方法包括传统方法(超声、回流、索氏提取和液-液萃取等)和新兴方法(固相萃取、色谱分离等)。

3.1.1 分散固相萃取

固相萃取(Solid Phase Extraction, SPE)是一种通过选择性吸附与洗脱对分析物进行萃取和预富集的样品前处理方法。该方法的基础是分析物与吸附剂高效结合, 脱附剂来源广泛, 包括化学合成试剂和天然植物来源物质, 因后者具有成本低廉、来源丰富和对环境无污染等优点备受关注。目前, 在传统SPE的基础上发展了固相微萃取(Solid Phase Micro Extraction, SPME)、分散固相萃取(Dispersive Solid Phase Extraction, d-SPE)等方法。d-SPE的步骤主要为“样品加提取液→加固体吸附剂→分散→分离→洗脱”。陈珉珉等^[29]建立d-SPE结合LC-MS/MS测定多种药酒中非法添加罂粟壳的方法, 吗啡、可待因的检出限分别为0.80、0.50 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。和佳驾等^[30]用d-SPE联合LC-MS/MS测定火麻仁油样品中3种大麻素, 其中 Δ^9 -THC: 8.77~63.40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, CBN: 0.502~3.320 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, CBD: 7.49~30.90 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。QuEChERS是一种特殊的d-SPE方法, 已被用于食品中吗啡^[31]、化妆品中3种大麻素^[32]的检测。含成瘾物质的中药基质复杂, 可参考相关方法进行样品制备。

3.1.2 凝胶渗透色谱

凝胶渗透色谱(Gel Permeation Chromatography, GPC)是一种多孔性填料柱, 净化基本原理是“样品溶液上柱→颗粒分离→大颗粒溶质洗脱→小颗粒溶质洗脱”。吴丽琳等^[33]通

过GPC-HPLC测定市售10种大麻仁油样品, 均检出 Δ^9 -THC, 含量为0.40~5.82 mg·kg⁻¹。

d-SPE、GPC与HPLC、LC-MS/MS相结合作为一种分析技术得到了广泛的认可。与传统的样品前处理技术相比, 这些技术具有很大的优势, 可降低实验操作耗时, 减少样品用量和溶剂消耗量。

3.2 仪器分析

3.2.1 HPLC

HPLC是目前应用较为广泛的定量色谱技术之

一。在HPLC系统中, 检测器是将化合物理化属性转化为相应电信号的组件。常见检测器包括紫外、荧光和蒸发光散射检测器等, 它们的检测原理不同, 各有优缺点。HPLC已用于罂粟壳及其制剂、大麻不同部位、含咖啡因中成药中吗啡、可待因、THC及咖啡因的定量测定, 具体见表4。在色谱柱选择上, 通常使用C₁₈柱实现大麻素的有效分离, 亦有用C₈柱的报道^[34]。

表4 HPLC在含成瘾物质中药检测中的应用

样品	成瘾物质	前处理方法	色谱柱	含量	文献
罂粟壳	吗啡、可待因	20% 甲醇(含5% 乙酸) 超声提取	C ₁₈	吗啡: 2.3429~4.0822 mg·g ⁻¹ ; 可待因: 0.4304~0.8897 mg·g ⁻¹	[35]
温肾苏拉甫片	吗啡	30% 氨甲醇加热回流	C ₁₈	0.323~0.546 mg·g ⁻¹	[36]
羚贝止咳糖浆	吗啡	三氯甲烷萃取	C ₁₈	13.6~16.4 μg·mL ⁻¹	[37]
克咳片	吗啡、磷酸可待因	50% 甲醇超声提取	C ₁₈	吗啡: 1.529~2.092 mg·g ⁻¹ ; 磷酸可待因: 0.1552~0.2091 mg·g ⁻¹	[38]
咳清胶囊	吗啡、磷酸可待因	甲醇、氨水超声提取	C ₁₈	吗啡: 0.7395~1.2061 mg·g ⁻¹ ; 磷酸可待因: 0.2753~0.4416 mg·g ⁻¹	[39]
大麻花及叶	THC	95% 乙醇加热回流	C ₁₈	0.03~0.08%	[40]
大麻花序	Δ^9 -THC、 Δ^8 -THC	甲醇-氯仿振摇、超声、离心、浓缩	C ₁₈	Δ^9 -THC: 0.06%; Δ^8 -THC: 0.03%	[41]
复方感冒灵颗粒	咖啡因	50% 甲醇超声提取	C ₁₈	0.806 mg·g ⁻¹	[42]

3.2.2 LC-MS/MS

HPLC与质谱仪结合使用可以获取药物及其代谢物的详细结构信息。质谱仪包括3个主要部分: 离子源、质量分析器和检测器。化合物通过HPLC分离后进入质谱仪进行离子化, 然后被裂解成碎片。常见电离技术有电喷雾电离(Electrospray Ionization, ESI)和大气压化学电离(Atmospheric Pressure Chemical Ionization, APCI)。质量分析器在离子碎裂中起着重要作用, 常分为3类: 低分辨率、中分辨率和高分辨率质量分析器。四极杆是低分辨率质量分析器的代表, 已广泛用于已知化合物的定量分析。飞行时间(Time of Flight, TOF)

是中分辨率质量分析器, 可与四级杆串联, 分辨率得以提高。静电场轨道阱是高分辨率质量分析器, 可与四级杆串联, 具有高分辨率。乙腈、甲醇和水是含成瘾物质中药分析中常用的流动相溶剂。流动相通常添加低浓度的酸, 例如0.1%甲酸, 以更好地分离分析物, 从而获得良好的分离度和峰形。LC-MS/MS测定含成瘾物质中药时需要优化前处理方法和MS条件参数, 尽量减少样品前处理过程中目标化合物的损失, 同时尽量减少基质干扰。LC-MS/MS已用于含罂粟壳制剂、大麻不同部位、含咖啡因中成药中吗啡、可待因、THC和咖啡因的定量测定, 见表5。

表5 LC-MS/MS在含成瘾物质中药检测中的应用

样品	成瘾物质	前处理方法	色谱柱	含量	文献
宣肺止嗽合剂	吗啡	三氯甲烷萃取	C ₁₈	0.051~0.059 mg · mL ⁻¹	[43]
凉茶	吗啡、可待因	固体样品: 含5% HCl的20%甲醇溶液超声, #流动相定容; 液体样品: #流动相稀释	C ₁₈	吗啡: 4.78~275.0 mg · kg ⁻¹ ; 可待因: 2.33~64.00 mg · kg ⁻¹	[44]
工业大麻	THC	95%甲醇超声提取、离心	C ₁₈	花: 114.6~729.0 mg · kg ⁻¹ ; 苞片: 120.3~316.9 mg · kg ⁻¹ ; 叶: 52.7~145.8 mg · kg ⁻¹	[45]
银杏叶药材	咖啡因	甲醇超声提取	C ₁₈	0.00152~0.06086 mg · kg ⁻¹	[46]
银杏叶提取物	咖啡因	甲醇振荡提取、超声提取	C ₁₈	0.41~8.71 mg · kg ⁻¹	[47]

注: # 流动相: 含 0.1% 乙酸的 5 mmol · L⁻¹ 乙酸铵溶液 - 甲醇。

3.2.3 其他

近年来, 离子对液相色谱法^[48]、表面增强拉曼光谱技术^[49]被用于检测烹调香料、羊肉汤中非法添加罂粟壳。相关方法为含成瘾物质的中药检测提供了有益参考。

成瘾物质的体内代谢过程复杂, 产物多样, 如咖啡因已发现15种代谢产物^[50]。已报道的检测方法研究对象主要为罂粟壳、大麻药材及相关中成药。唾液、血液和尿液中大麻素^[51]、吗啡^[52]的检测报道较少。代谢物分析是含成瘾物质中药发现和开发不可或缺的一部分, 可以全面了解相关药物的代谢行为。LC-MS/MS结合化学计量学方法在含成瘾物质中药检测和鉴别中的应用, 有望发展成为药物滥用监测的重要方法。

4 科学监管对策思考

当前, 我国未对含《麻醉药品品种目录》和《精神药品品种目录》所列成瘾物质的中药复方制剂进行特殊管理。部分中药在临床使用过程中存在使用时间长、使用量较大的特点, 对于含成瘾物质中药使用过程中可能存在的被动成瘾风险需要进一步关注。含成瘾物质中药存在滥用监测系统不完善及风险评估机制缺乏系统性等问题。含成瘾物质中药在不同环节、不同地域和不同人群的风险级别不同, 如何加强含成瘾物质中药全生命周期科学监管, 促进临床合理使用, 是当前面临的巨大挑战。

《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》指出, 应“突出源头严防、过程严管、风险严控的药品全生命周期监管”。《麻醉药品

和精神药品管理条例》(2016年修订)要求, 规范相关药品的实验研究、生产、经营、使用、储存、运输、监管, 保证合法、安全和合理使用, 防止流入非法渠道。罂粟壳的生产、经营、使用应符合《罂粟壳管理暂行规定》。建议加大含成瘾物质中药的调研, 摸清含成瘾物质中药品种, 所含成瘾物质种类及含量, 严格含成瘾物质中药研发、生产、经营和使用全生命周期监管, 为临床安全用药提供保障。

4.1 加强研发环节监管

《关于麻醉药品和精神药品实验研究管理规定的通知》(国食药监安[2005]529号)规定, 不再受理含罂粟壳复方制剂的研制立项申请。近年来, 药用大麻的研究增多, 据报道, 非成瘾成分CBD具有治疗帕金森病^[53]、抗抑郁^[54]和缓解THC副作用^[20]的潜在作用, CBD成为新药开发的热点。应加强含成瘾物质中药的研究, 一方面要充分挖掘大麻非成瘾成分的生物活性及药用价值, 另一方面应努力开发非成瘾替代药物。创新生物评价方法, 如斑马鱼条件位置偏爱模型^[55]评价药物成瘾性。

4.2 规范生产环节监管

确保含成瘾物质中药生产规范化, 标准严格化。含成瘾物质中药材、饮片、配方颗粒以及制剂都应制定成瘾物质限量标准, 并在相关产品的生产过程中严格控制。各国大麻监管政策不同, 55个国家医用大麻合法化, 31个国家工业大麻种植合法化, 11个国家娱乐用大麻合法化, 我国云南省和黑龙江省工业大麻种植合法化^[56]。大麻素类产品存

在标签不准确的情况^[57]，但污染物及其健康影响的文献很少，有研究报道CBD 产品中存在合成大麻素^[58]，提示产品存在安全风险。随着非精神活性大麻素类产品的需求增加，应加强相关产品THC检测，以确保使用者的安全不会受到损害。植物原料的异质性可能导致批次内和批次间的差异。辅料和工艺可能影响成瘾物质在产品中的分布。当前对含大麻素中药中THC含量的检测重视程度不足。为避免成瘾物质污染其他产品，相关中药生产企业需提高自律性，加强生产流程的标准化和质控管理的严格化。

4.3 严格经营环节监管

目前，含成瘾物质中药多为非处方药（OTC），且成瘾物质日摄入量差异较大，有必要加强含成瘾物质中药经营环节的质量安全监管。一项回顾性研究对31个国家含可待因OTC产品销售情况进行分析，结果^[59]表明，在世界许多地方，很多消费者通过购买OTC产品使用可待因，有必要采取公共卫生措施提高相关药物的安全性。我国《药品管理法》规定麻醉药品、精神药品等国家实行特殊管理的药品不得在网络上销售。含成瘾物质中药可参考《麻醉药品和精神药品经营管理办法（试行）》（国食药监安[2005]527号），根据滥用风险评估结果，制定精准管理措施，严格网络销售管理，提高监管效率。

4.4 强化使用环节监管

加强科学普及宣传教育，引导公众客观化地认识含成瘾物质中药。实施精准用药管理，重点关注特定人群用药的合理化。不同人群的生理和心理各具特点，成瘾物质在他们体内的代谢存在差异，特殊人群对成瘾物质更敏感，也更易产生不良影响，需要新的预防和治疗策略来应对药物成瘾的流行。（1）妇女：女性滥用可待因可影响生殖功能^[60]，孕妇滥用药物可引起新生儿戒断综合征^[61]。药物成瘾对母婴健康危害性明显，应提高重视程度，加强监测、积极治疗，确保母婴安全^[62]。

（2）儿童青少年：吗啡、可待因是罂粟壳发挥药效、产生毒性的重要物质基础，需加强管理、合理使用。强力枇杷露^[63]（含罂粟壳）说明书规定“儿童禁用”，在实际使用时发现超人群（8岁儿童）使用；另外，规定每次用量15 mL却超剂量（30 mL和50 mL）使用，且处方未备注说明或双签名确

认^[64]，存在较大的成瘾风险。儿童摄入咖啡因可影响正常成长^[65]。据报道^[66]，含可待因成分镇咳药初次滥用的最小年龄为13岁，该药物成瘾常合并滥用其他毒品，严重危害青少年健康。在我国，虽然可待因禁用于18岁以下人群^[67]，但是滥用风险仍值得警惕。有研究^[68]报道，青少年对方阿片类药物略有了解，相关信息来源包括医务人员、家人、同龄人以及在线资源，但他们对其安全性了解不全面或有误，有必要加强合理用药知识教育。青少年时期是药物成瘾的高风险阶段^[69]，预防和早期干预策略显得尤为重要。可采用《药物成瘾预防试验问卷》^[70]评估青少年人群药物成瘾风险和保护因素。通过有计划的教育宣传，有助于增强高中生对成瘾药物的认识，降低滥用风险^[71]。（3）大学生：云南省部分高校学生存在非医疗目的使用精神活性物质的现象^[72]，应加强对相关药品监管的重视。

通常，含成瘾物质中药的剂量越大、给药时间越长，其成瘾风险就越高。规范药事管理，提升公众合理用药的认识，有助于药品监管政策的执行，降低监管成本与药物滥用带来的社会经济负担。社会机构需投入资源以加强科普教育、构建预防教育体系，完善成瘾干预、治疗和康复举措。

4.5 建立严谨的质量标准

质量标准对药品质量（安全性、有效性）控制具有重要作用，说明书在向使用者传递药品信息和降低药物滥用风险方面也发挥着重要作用。对于含成瘾物质中药，需着重评估两点，一是质量标准是否规定了成瘾物质的最高限量；二是说明书是否明确标注提示“本品含成瘾物质，长期服用可能上瘾，禁止长期服用。”强力枇杷系列制剂（胶囊、膏、露）收载于《中国药典》，处方药味相同，均含有罂粟壳。强力枇杷露与胶囊在“注意”项提示了本品含罂粟壳，不宜久服，而膏剂却无相关提醒。强力枇杷露在“注意”项提示了“儿童禁用”，却在“用法与用量”项出现“小儿酌减”，自相矛盾，不利于对临床合理用药的指导，建议修订。罂粟壳中的吗啡、可待因既是药效成分也是成瘾物质，其含量受炮制工艺、提取方法影响^[73]，制定制剂中吗啡、可待因的限量标准时需综合评估有效性与成瘾性，科学制定限量标准。

4.6 精准有效管控风险

综上，含成瘾物质中药主要包括罂粟与大麻

药用原植物及其中药制剂、含咖啡因药材及中药制剂。应对含成瘾物质中药的风险进行精准有效管控：（1）由于大麻药用原植物仅有种子作为药材大麻仁使用，且THC含量很低，故总体风险较低。

（2）我国居民膳食咖啡因风险评估表明^[74]，咖啡因安全摄入量：①健康成人：5.7 mg·kg⁻¹ BW（每天400 mg），②18岁以下未成年人：2.5 mg·kg⁻¹ BW。银杏叶中咖啡因的含量较低，上述含咖啡因中成药均低于咖啡因安全摄入量，总体风险较低。含咖啡因中成药主要为抗感冒药物，目前未见患病人群咖啡因安全摄入量报道，有待深入研究。

（3）含罂粟壳的中成药主要为止咳类药物，成瘾物质吗啡、可待因的日摄入量差异较大，且多为OTC，其不同环节、不同地域和不同人群的风险不同，给监管带来挑战。建议加强含成瘾物质中药风险评估，通过检测重点品种中成瘾物质含量，结合用法用量，系统评估风险。通过明确影响药物成瘾和滥用风险的影响因素，构建量化的风险评分表，严格上市后监管。

风险早期识别可有效防止问题暴发，亟待构建风险治理视阈下含成瘾物质中药的安全风险预警指标体系，在药品全生命周期管理中实施获益/风险评估^[75]。建议持续开展风险隐患排查，促进合理使用及科学监管，构建中药中成瘾物质的高通量筛查平台、加强检测技术建设，探索从药品到生物样品中成瘾物质的传递规律，努力实现中药成瘾风险的及时监测、准确研判、科学预警及有效处置。开展含成瘾物质中药国家药品的评价性抽验工作，构建质量化学和生物评价体系，用精准化质量控制技术降低滥用风险。科学防控成瘾风险，促进中药监管和产业现代化升级。

5 结语

药物成瘾与滥用是全球范围内严重的公共卫生问题之一，风险防控是一项特别具有挑战性的工作。成瘾药物滥用可影响个体身心健康，导致死亡率上升，酿成公共健康危机，严重影响社会有序运转。目前，中药中成瘾物质的认识不到位，安全检测和风险监测相关研究不足，了解中药成瘾物质基本情况及滥用风险对管理部门制定政策来说至关重要。相关中药全生命周期存在较多风险点，建议监管部门持续加强风险管理。本文认为，含成瘾物质中药的成瘾性不应一概而论，监管不能一刀切，关

键是加强成瘾物质检测控制。建议加强中药中成瘾物质种类及含量的分析，深化毒理学研究，完善限量标准制定，促进临床合理用药，提升中药科学监管水平，做到“标准严格化、认识客观化、用药合理化、监管科学化”。随着人们对含成瘾物质中药研究的深入，对含成瘾物质健康产品认识的深化，对检测新技术、新方法的开发，中药相关滥用、成瘾的风险将得到更科学地管控，更好地服务于人类健康。

参考文献：

- [1] Cheron J, Kerchoue d'Exaerde A. Drug Addiction: from Bench to Bedside[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 424.
- [2] Zykova YV, Mannberg A, Myrland Y. Effects of 'Doctor Shopping' Behaviour on Prescription of Addictive Drugs in Sweden[J]. *Social Science & Medicine*, 2022, 296: 114739.
- [3] Bonar EE, Arterberry BJ, Davis AK, et al. Prevalence and Motives for Drugged Driving among Emerging Adults Presenting to an Emergency Department[J]. *Addictive Behaviors*, 2018, 78: 80-84.
- [4] 时秋娜, 张强, 周玉凯. 口服感冒药代谢物中毒品成分的检测[J]. *分析试验室*, 2022, 41(10): 1165-1168.
- [5] 刘妍, 顾漫, 陈涛, 等. 从植物遗存看古代新疆大麻的认识和利用[J]. *中国科学院大学学报*, 2022, 39(4): 567-576.
- [6] 苏芳芳, 杨光, 郑玉光. 工业大麻种植及育种现状研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(5): 1190-1195.
- [7] 张际庆, 陈士林, 尉广飞, 等. 高大麻二酚(CBD)含量药用大麻的新品种选育及生产[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(21): 4772-4780.
- [8] 谭为, 杨秀颖, 张莉, 等. 中药罂粟壳毒的历史认识与现代研究[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 159-162.
- [9] 华向美, 周迎春, 刘少博. 碱提取-UPLC-MS/MS-内标法测定食品中5种罂粟壳生物碱[J]. *中国食品添加剂*, 2021, 32(12): 182-191.
- [10] Horseman C, Meyer A. Neurobiology of Addiction[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2019, 62(1): 118-127.
- [11] Egervari G, Ciccocioppo R, Jentsch JD, et al. Shaping Vulnerability to Addiction—the Contribution of Behavior,

- Neural Circuits and Molecular Mechanisms[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 85: 117-125.
- [12] Sussman S, Sinclair DL. Substance and Behavioral Addictions, and Their Consequences among Vulnerable Populations[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (10): 6163.
- [13] Chang R, Peng JH, Chen YF, et al. Deep Brain Stimulation in Drug Addiction Treatment: Research Progress and Perspective[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 858638.
- [14] 谢仁谦, 邸维香, 叶霞, 等. 兰州市吸毒成瘾者毒品滥用模式及传统毒品与合成毒品流行态势分析[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2020, 29 (1): 64-68.
- [15] 杜晓月, 刘蓉, 李亚丽, 等. 北方三省区吸毒成瘾人群主要医疗用药物滥用获得途径分析[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2018, 44 (2): 12-16.
- [16] Li XJ, Xie B, Lu Y, et al. Transcriptomic Analysis of Long Non-coding RNA-MicroRNA-mRNA Interactions in the Nucleus Accumbens Related to Morphine Addiction in Mice[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 915398.
- [17] 夏涵, 钱旭雯, 邓硕曾. 少阿片药或成为今后镇静/镇痛与麻醉创新的重要引领[J]. *中华疼痛学杂志*, 2022, 18 (2): 177-179.
- [18] Thomsen KR, Thylstrup B, Kenyon EA, et al. Cannabinoids for the Treatment of Cannabis Use Disorder: New Avenues for Reaching and Helping Youth?[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 169-180.
- [19] 李俊, 朱雪雯, 万会花, 等. 大麻中大麻素类化学成分及其分析方法研究进展[J]. *中草药*, 2020, 51 (24): 6414-6425.
- [20] Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, et al. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43 (1): 142-154.
- [21] 李秋实, 孟莹, 陈士林. 药用大麻种质资源分类与研究策略[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44 (20): 4309-4316.
- [22] 孙冬梅, 兰韬, 云振宇, 等. 大麻油中五种大麻素的HPLC同时检测[J]. *食品工业科技*, 2021, 42 (22): 261-267.
- [23] 刘江静, 孙国东, 庄岩, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS技术的火麻仁化学成分分析[J]. *中药材*, 2022 (6): 1393-1398.
- [24] 刘蓓, 丁燕, 庄林武, 等. 不同热处理条件对工业大麻中主要大麻素含量的影响[J]. *中成药*, 2022, 44 (1): 322-325.
- [25] 张莘莘, 张玉芬, 张晓芳, 等. 超高效液相-串联质谱法研究银杏叶提取物提取过程中咖啡因的转移规律[J]. *食品工业科技*, 2019, 40 (22): 34-39.
- [26] 贾海先, 刘伟, 赵耀. 国内外咖啡因摄入现状、消费建议及法规要求[J]. *卫生研究*, 2018, 47 (5): 853-857, 861.
- [27] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂: 第20册[S]. 1998: 79.
- [28] 陈晓洁, 范鑫雨, 张大海, 等. 基于甲基苯丙胺和吗啡的胶体金免疫层析试剂盒检测法的可靠性评价[J]. *分析试验室*, 2022, 41 (2): 201-206.
- [29] 陈珉珉, 符春花. 高效液相色谱-串联质谱法测定药酒中5种罂粟壳生物碱[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11 (16): 5776-5781.
- [30] 和佳鸳, 潘春燕, 何凯, 等. 分散固相萃取-超高效液相色谱串联质谱法测定食用植物油中大麻酚、大麻二酚及 Δ^9 -四氢大麻酚[J]. *江苏预防医学*, 2019, 30 (2): 131-133, 202.
- [31] 彭文浩. QuEChERS-气质联用法测定火锅汤料中的罂粟碱和吗啡[J]. *海峡预防医学杂志*, 2019, 25 (4): 60-62.
- [32] 陈念念, 周莹, 韩丽, 等. 超高效液相色谱-串联三重四极杆质谱法测定化妆品中3种大麻素[J]. *日用化学品科学*, 2022, 45 (5): 18-23.
- [33] 吴丽琳, 唐庆强, 陈迪, 等. 凝胶渗透色谱-高效液相色谱法测定火麻仁油中 Δ^9 -四氢大麻酚含量[J]. *中国食品卫生杂志*, 2021, 33 (1): 35-39.
- [34] Hädener M, König S, Weinmann W. Quantitative Determination of CBD and THC and Their Acid Precursors in Confiscated Cannabis Samples by HPLC-DAD[J]. *Forensic Sci Int*, 2019, 299: 142-150.
- [35] 张晓萍, 石晓峰, 张虹艳, 等. 罂粟壳的HPLC指纹图谱建立及其5个成分的含量测定[J]. *中国药房*, 2021, 32 (22): 2755-2760.
- [36] 麦麦提艾力·依甘拜尔迪, 蒋子鸿, 周琴. 高效液相色谱法测定温肾苏拉甫片中吗啡含量[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2021, 38 (3): 40-42.
- [37] 王天学, 刘学良, 魏文芝. HPLC法测定羚贝止咳糖浆中吗啡的含量[J]. *亚太传统医药*, 2019, 15 (2):

- 53-55.
- [38] 黄砚, 刁灏瑒, 张雁. 克咳片中8个成分的含量测定[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(2): 337-345.
- [39] 刘学, 刘欢欢, 肖婷, 等. HPLC同时测定咳清胶囊中吗啡、磷酸可待因和岩白菜素含量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(6): 783-787.
- [40] 张景, 胡庆发, 马筱平, 等. HPLC法同时测定大麻花及叶中5种大麻素类成分的含量[J]. 中药材, 2019, 42(8): 1824-1827.
- [41] Mandrioli M, Tura M, Scotti S, et al. Fast Detection of 10 Cannabinoids by RP-HPLC-UV Method in *Cannabis sativa* L.[J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2113.
- [42] 谷亦平, 乔戈, 杨园. HPLC法测定感冒灵颗粒和复方感冒灵颗粒中对乙酰氨基酚、咖啡因和马来酸氯苯那敏含量[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(2): 338-344.
- [43] 张生杰, 王丽, 曹雪芹, 等. 高效液相色谱-质谱法测定宣肺止咳合剂中吗啡含量[J]. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(1): 47-52.
- [44] 刘敏敏, 谢小霞, 陈俏, 等. 液相色谱-质谱联用法(HPLC-MS/MS)快速测定凉茶中的5种罂粟壳类生物碱[J]. 食品工业科技, 2021, 42(23): 266-272.
- [45] 李俊, 米要磊, 王思嘉, 等. 基于UPLC-QQQ-MS/MS的工业大麻中6种大麻素类成分定量研究[J]. 中草药, 2022, 53(4): 1163-1172.
- [46] 陈秀芬, 杨超杰, 程亮科, 等. 超高效液相色谱串联三重四极杆质谱法测定市售银杏叶药材中咖啡因含量的研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1790-1794.
- [47] 董宇, 姜鑫, 刘静, 等. 液相色谱-串联质谱法测定银杏叶提取物及含银杏叶提取物的保健食品中咖啡因的含量[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(19): 5179-5183.
- [48] 睢超霞, 陈蕾, 徐娜. 离子对液相色谱法检测烹调香料中非法掺杂的罂粟壳[J]. 中国调味品, 2020, 45(11): 148-150, 162.
- [49] 宋移欢, 曹明艳, 孙晓红, 等. 基于SERS技术快速测定羊肉汤中罂粟壳生物碱[J]. 食品科技, 2020, 45(7): 378-384.
- [50] 韩燕祯, 王相际, 杨朔鹏, 等. 咖啡因及其代谢物的检测及应用研究进展[J]. 化学研究与应用, 2020, 32(5): 689-695.
- [51] Hayley AC, Downey LA, Hansen G, et al. Detection of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in Oral Fluid, Blood and Urine Following Oral Consumption of Low-content THC Hemp Oil[J]. *Forensic Sci Int*, 2018, 284: 101-106.
- [52] 朱怀娇, 韩燕祯, 杜鹏男, 等. 毛细管电泳-间接化学发光法检测尿液与血液中吗啡含量[J]. 分析测试学报, 2018, 37(1): 108-111.
- [53] Vall é e A, Vall é e JN, Lecarpentier Y. Potential Role of Cannabidiol in Parkinson's Disease by Targeting the WNT/ β -catenin Pathway, Oxidative Stress and Inflammation[J]. *Aging*, 2021, 13(7): 10796-10813.
- [54] Silote GP, Gatto MC, Eskelund A, et al. Strain, Sex, and Time Dependent Antidepressant-like Effects of Cannabidiol[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(12): 1269.
- [55] Faillace MP, Pisera-Fuster A, Bernabeu R. Evaluation of the Rewarding Properties of Nicotine and Caffeine by Implementation of a Five-choice Conditioned Place Preference Task in Zebrafish[J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84: 160-172.
- [56] 于宛彤, 侯康鑫, 苏新堯, 等. 药用大麻活性成分、产品开发及育种研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 213-222.
- [57] Oldfield K, Ryan J, Doppen M, et al. A Systematic Review of the Label Accuracy of Cannabinoid-based Products in Regulated Markets: is What's on the Label What's in the Product?[J]. *Australas Psychiatry*, 2021, 29(1): 88-96.
- [58] Rianprakaisang T, Gerona R, Hendrickson RG. Commercial Cannabidiol Oil Contaminated with the Synthetic Cannabinoid AB-FUBINACA Given to a Pediatric Patient[J]. *Clin Toxicol*, 2020, 58: 215-216.
- [59] Richards Georgia C, Aronson Jeffrey K, MacKenna Brian, et al. Sales of Over-the-Counter Products Containing Codeine in 31 Countries, 2013-2019: A Retrospective Observational Study[J]. *Drug Safety*, 2022, 45(3): 1-11.
- [60] Akhigbe RE, Ebiwonjumi OS, Ajayi LO, et al. Codeine Alters Female Reproductive Function by Targeting Ovarian Steroidogenesis and Folliculogenesis via the Induction of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis[J]. *Reprod Toxicol*, 2022, 109: 1-9.
- [61] Sa'ed HZ, Samah WA, Moyad JS, et al. Global

- Research Production in Neonatal Abstinence Syndrome: A Bibliometric Analysis[J]. World Journal of Clinical Pediatrics, 2022, 11 (3): 307-320.
- [62] 林丽苹, 张雪芹. 阿片类成瘾孕妇的围产儿预后分析[J]. 中国药物依赖性杂志, 2020, 29 (1): 59-63.
- [63] 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020: 1779.
- [64] 娄成龙, 方悦, 沈晓春. 中成药处方分析与合理性应用的探讨[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27 (9): 99-103.
- [65] Torres-Ugalde YC, Romero-Palencia A, Rom á n-Guti é rrez AD, et al. Caffeine Consumption in Children: Innocuous or Deleterious? A Systematic Review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (7), 2489.
- [66] 杨传青, 王周然, 孔志, 等. 37例可待因类止咳水成瘾患者临床特征分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2018, 24 (2): 70-72.
- [67] 凌颖娴, 胡聪俐, 何瑛, 等. 阿片类药物治疗儿童癌痛的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39 (12): 1532-1538.
- [68] Abraham O, Szela L, Thakur T, et al. Adolescents' Perspectives on Prescription Opioid Misuse and Medication Safety[J]. J Pediatr Pharmacol Therapeut, 2021, 26 (2): 133-143.
- [69] Levy S. Youth and the Opioid Epidemic[J]. Pediatrics, 2019, 143 (2): 1-7.
- [70] Ram í rez S, Gana S, Godoy MI, et al. Validation of the European Drug Addiction Prevention Trial Questionnaire (EU-Dap) for Substance Use Screening and to Assess Risk and Protective Factors Among Early Adolescents in Chile[J]. PLoS One, 2021, 16 (10): e0258288.
- [71] Al-Tameemi HMA, Yasir AA, Al-Jubouri QHH. Effectiveness of Educational Program Upon High-School Students' Knowledge Toward Drug Addiction[J]. Wiad Lek, 2021, 74 (12): 3188-3194.
- [72] 李渔, 秦亚丽, 冯立新, 等. 云南省部分高校学生非医疗目的使用精神活性物质调查分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2021, 27 (5): 649-653.
- [73] 张明童, 刘东升, 李冬华, 等. 罂粟壳与蜜罂粟壳水煎液中5个生物碱类成分的对比研究[J]. 中药材, 2021, 44 (9): 2079-2084.
- [74] 国家食品安全风险评估中心. 中国居民膳食咖啡因摄入水平及其风险评估(摘要) [EB/OL]. (2021-05-26) [2022-09-20]. <http://www.cfsa.net.cn8033/UploadFiles/news/upload/2021/2021-05/93b7138c-cf00-44ba-b6f8-1a28e722f294.pdf>.
- [75] 左书凝, 何春俐, 赵建中. 药品评价中的获益风险评估[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (13): 1757-1763.

(收稿日期 2022年9月20日 编辑 李亚徽)