

· 综述 ·

## 芬太尼类物质研究进展

陈园园<sup>1,2</sup>, 李香豫<sup>2,3</sup>, 许鹏飞<sup>2,3</sup>, 卢晓鹄<sup>2,3</sup>, 王优美<sup>2,3</sup>, 徐鹏<sup>2,3\*</sup>, 狄斌<sup>1,2\*\*</sup><sup>1</sup>中国药科大学药学院, 南京 210009; <sup>2</sup>国家禁毒委员会办公室中国药科大学禁毒关键技术联合实验室, 北京 100193;<sup>3</sup>毒品监测管控与禁毒关键技术公安部重点实验室, 公安部禁毒情报技术中心, 北京 100193)

**摘要** 芬太尼类物质是以芬太尼为代表的一类人工合成的强效麻醉剂, 近年来在全球多个国家中的滥用和贩卖形势较为严峻, 极大威胁人们的健康和社会的安定。通过对芬太尼类物质的滥用、药理毒理作用、检测方法及管控情况等方面进行综述, 提高人们对其基本性质、研究现状以及管控情况等方面的了解, 为今后的研究提供参考。

**关键词** 芬太尼; 芬太尼类物质; 药物滥用; 药理毒理作用; 检测方法; 毒品管控

中图分类号 R961 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)06-0724-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200612

引用本文 陈园园, 李香豫, 许鹏飞, 等. 芬太尼类物质研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(6): 724-730.

Cite this article as: Chen Yuanyuan, Li Xiangyu, XU Pengfei, et al. Research advances of fentanyl and fentanyl-related substances[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(6): 724-730.

## Research advances of fentanyl and fentanyl-related substances

Chen Yuanyuan<sup>1,2</sup>, Li Xiangyu<sup>2,3</sup>, XU Pengfei<sup>2,3</sup>, LU Xiaokun<sup>2,3</sup>, WANG Youmei<sup>2,3</sup>, XU Peng<sup>2,3\*</sup>, DI Bin<sup>1,2\*\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; <sup>2</sup>Office of China National Narcotics Control Commission-China Pharmaceutical University Joint Laboratory on Key Technologies of Narcotics Control, Beijing 100193; <sup>3</sup>Key Laboratory of Drug Monitoring and Control, Drug Intelligence and Forensic Center, Ministry of Public Security, Beijing 100193, China

**Abstract** Fentanyl and fentanyl-related substances are a series of synthetic and powerful anesthetics represented by fentanyl. In recent years, the abuse and trafficking of these substances in many countries around the world are serious which poses a great threat to people's health and social stability. This paper focuses on the abuse, pharmacological and toxicological action, detection methods and control of fentanyl and fentanyl-related substances and aims to enhance people's understanding of their basic properties, current research and control so as to provide references for future research.

**Key words** fentanyl; fentanyl-related substances; drug abuse; pharmacological and toxicological action; detection methods; narcotics control

This study was supported by the National Key Research and Development Program of China for the 13th Five-Year Plan (No. 2017YFC0803605, No. 2018YFC0807402)

近年来全球范围内新精神活性物质的制造、滥用等问题日益严重, 给国际禁毒工作带来严峻挑战, 尤以芬太尼类物质引起的高致死率更是引起世界各国禁毒部门的广泛关注。芬太尼最早是

由比利时的保罗·杨森(P·Janssen)博士在1960年设计合成的, 1963年被引入欧洲临床实践中作镇痛剂使用。其镇痛效力约为吗啡的75~100倍, 属于强效麻醉性镇痛药, 被列入世界卫生组织和我

收稿日期 2019-10-13 通信作者 \*Tel: 13701071638 E-mail: pengxu750@163.com

\*\*Tel: 13305182490 E-mail: dibin@cpu.edu.cn

基金项目 十三五国家重点研究与发展计划资助项目 (No. 2017YFC0803605, No. 2018YFC0807402)

国基本药物目录<sup>[1]</sup>。在我国,“芬太尼类物质”的定义是指化学结构与芬太尼相比,符合以下一个或多个条件的物质:(1)使用其他酰基替代丙酰基;(2)使用任何取代或未取代的单环芳香基团替代与氮原子直接相连的苯基;(3)哌啶环上存在烷基、烯基、烷氧基、酯基、醚基、羟基、卤素、卤代烷基、氨基及硝基等取代基;(4)使用其他任意基团(氢原子除外)替代苯乙基<sup>[2]</sup>。

芬太尼类物质属于新精神活性物质药理学分类中的阿片类物质,该类物质具有强效镇痛及成瘾性作用,并且制备简单、衍生容易。近年来,不法分子通过地下加工厂不断合成出各种新的芬太尼类物质,并通过化学修饰逃避法律监管。部分新合成的非药用芬太尼类物质的药理作用较芬太尼还要强大,例如芬太尼的衍生物 3-甲基芬太尼(3-methylfentanyl)的药理作用较海洛因强 1 000 倍<sup>[3]</sup>;卡芬太尼(carfentanyl)的镇痛效应约为吗啡的 10 000 倍,是目前世界上最强效的阿片类药物,规定只能用于大型动物的麻醉,不可用于人类<sup>[4]</sup>。这些流入毒品市场的芬太尼类物质引起不同程度的滥用,给人们的健康和社会安定带来了巨大的威胁。

## 1 芬太尼类物质的滥用

首例被报道的芬太尼类物质滥用是在 1979 年至 1988 年间美国街头毒品交易市场阿法甲基芬太尼(alpha-methylfentanyl)的出现,该物质在 1981 年被美国列管为一类麻醉药品<sup>[5]</sup>。

近年来,芬太尼类物质在全球多个国家泛滥,在北美地区滥用较为严重。据联合国毒品与犯罪问题办公室(United Nations Office of Drugs and Crime, UNODC)发布的《2019 年世界毒品问题报告》称,2017 年,美国记录的类阿片过量致死人数超过 47 000 人,比 2016 年增加了 13%。这些死亡在很大程度上是由于芬太尼及其类似物等合成类阿片造成的,与 2016 年相比,这些类阿片造成的死亡人数增加了近 50%。美国政府及美国缉毒署等禁毒执法部门都高度重视芬太尼类物质的滥用问题,据称美国正在经历前所未有的滥用阿片类药物而导致死亡的严重公共卫生危机,其中主要原因就是芬太尼类物质的使用,并且他们使用了“非常、非常危险的毒品”来形容芬太尼类物质<sup>[6]</sup>。在

加拿大,2017 年报告的与类阿片有关的死亡人数近 4 000 人,比 2016 年报告的吸毒过量死亡人数 3 000 人增加了 33%,其中涉及芬太尼或芬太尼类似物的死亡人数占 69%,而 2016 年这一比例为 50%。

在其他国家,滥用和贩卖芬太尼类物质的情况也较为普遍。在爱沙尼亚,芬太尼是被滥用最多的阿片类物质;据澳大利亚污水分析数据显示,2018 年 4 月当地人均芬太尼的使用量比 2017 年翻了 1 倍以上;在阿片类物质滥用较少的日本,近年来也出现了多起滥用芬太尼类物质的案例。西班牙在对从 2014 年 6 月到 2018 年 4 月期间欧洲多国(如法国、西班牙和英国等)地下交易市场缴获的海洛因进行分析后,发现样品中掺杂有多种芬太尼类物质;印度在 2018 年 12 月缴获了即将运往北美洲的芬太尼 100 kg<sup>[7]</sup>。向 UNODC 报告缴获芬太尼类物质的国家也从 2013 年的 4 个增加到 2017 年的 16 个,芬太尼类物质的贩卖活动已扩大到全世界。

《2019 年世界毒品问题报告》中用“虽有不良健康后果,但其市场十分繁荣”来描述合成阿片类物质,其主要就是指芬太尼类物质。据其报告,市场上属于合成类阿片的新精神活性物质(主要是芬太尼类似物)数量正以前所未有的速度增长,说明未来短期之内芬太尼类物质在全球的制造和滥用形势相当严峻,这一现象应引起各国禁毒执法部门及相关研究人员的高度关注和足够重视。

## 2 芬太尼类物质药理毒理作用

与卡西酮类等精神兴奋性类物质不同,芬太尼类物质不会使吸食者产生幻觉导致一些危害他人的暴力行为,它会使其处于一种轻松欣快的放松状态,但是过量吸食芬太尼类物质会对大脑产生抑制作用,极易引起呼吸中枢抑制而致死。

### 2.1 药理作用

2.1.1 一般药理作用 芬太尼类物质属于合成的强阿片类物质,药理作用多数与芬太尼相似。芬太尼的相对分子质量较小,为 336.47,油水分配系数为 4.28,脂溶性较强,能快速与血浆结合,有较大的分布体积,且能快速通过血脑屏障进入中枢神经系统<sup>[8]</sup>。它主要与  $\mu$  阿片受体结合从而产生激动作用,具有高亲和力,在重组人  $\mu$  阿片受体

中结合亲和力( $K_i$ )为 1.35 nmol/L, 内在活性较强<sup>[9]</sup>。芬太尼在体内的半衰期大约在 2~4 h, 作用时间较短, 能被肝脏快速代谢, 主要是被 CYP3A4 N-脱烷基化成无活性的去甲芬太尼从而失活, 且口服有较强的肝首过效应<sup>[5]</sup>。芬太尼类物质主要通过此途径代谢, 也有少数通过其他途径代谢, 如瑞芬太尼以肝外代谢为主, 主要被红细胞和组织中的非特异酯酶代谢降解为瑞芬太尼酸<sup>[10]</sup>。芬太尼凭借起效快、药效强、作用时间短及连续输注无蓄积等优点, 广泛用于临床, 常用于治疗癌痛和慢性疼痛等<sup>[11]</sup>。我国目前用于临床的芬太尼类物质主要有芬太尼、瑞芬太尼和舒芬太尼 3 种。

芬太尼类物质的药理作用与吗啡相似, 主要是镇痛、镇静和麻醉, 同时能够减少内分泌代谢应激反应<sup>[12]</sup>。芬太尼类物质和一般阿片类药物一样, 主要在大脑中枢神经系统(CNS)与  $\mu$  阿片受体结合产生镇痛作用, 通过与神经元细胞上的阿片受体结合, 调节突触前和突触后感觉神经元, 改变信号转导和离子传导来减少疼痛的传递<sup>[13-14]</sup>, 且能使人处于没有疼痛和焦虑的“清醒镇静”状态。除了能产生镇痛、镇静作用外, 芬太尼类物质还可用于麻醉, 减少应激反应。徐露等<sup>[15]</sup>研究表明舒芬太尼对应激反应的抑制作用较强, 主要是通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感肾上腺髓质轴兴奋性, 降低血浆儿茶酚胺、 $\beta$ -内啡肽、抗利尿激素和血糖水平。此外, 芬太尼类物质用于麻醉时还有一系列优点, 如临床常用的瑞芬太尼和舒芬太尼起效迅速、消除时间短、无明显组织蓄积作用、呼吸抑制较小等<sup>[16-17]</sup>。

芬太尼类物质具有急性耐受性。Dumas 等<sup>[18]</sup>研究表明其耐受性与 P-糖蛋白的外排有关, 这种屏障转运蛋白的上调可能进一步限制一些阿片类药物的中枢神经系统渗透和抗伤害作用。Comer 等<sup>[9]</sup>研究表明芬太尼耐受性的产生是通过 G 蛋白偶联受体激酶 3(GRK3) 机制。Sutou 等<sup>[19]</sup>研究发现大剂量或者长期使用芬太尼后导致蛋白磷酸酶 2A 的活性降低, 从而导致磷酸化的受体减少以及  $\beta$ -内啡肽作用后对 G 蛋白激活过程的抑制, 多重作用导致  $\mu$  阿片受体不敏感无法与药物结合产生作用, 从而导致耐受性的发生。此外, Neunhofer 等<sup>[20]</sup>研究表明其耐受性的产生可能与环磷酸腺苷(cAMP)途径上调有关。

2.1.2 致成瘾性作用 芬太尼类物质具有强烈的致成瘾性。长期使用芬太尼类物质后会产生躯体依赖性和精神依赖性。芬太尼类物质的躯体依赖性主要表现为戒断反应。躯体依赖性可导致个体试图避免戒断症状而寻求芬太尼类物质, 通过使反复暴露持续存在而导致成瘾<sup>[21-22]</sup>。有研究发现乙酰芬太尼(0.5 mg/kg)、丁酰芬太尼(0.1 或 0.5 mg/kg)可快速抑制或减轻恒河猴吗啡(3 mg/kg)戒断症状, 并具吗啡替代效应<sup>[23]</sup>。芬太尼类物质的精神依赖性主要是指摄入芬太尼类物质后产生的奖赏效应。有研究表明芬太尼类物质引发奖赏效应的机制在于它们与  $\mu$  阿片受体结合后, 进而抑制  $\gamma$ -氨基丁酸神经元, 并增加腹侧被盖区多巴胺神经元活性, 以及增加伏核中多巴胺释放<sup>[21]</sup>。潘励山等<sup>[24]</sup>研究发现瑞芬太尼(5.0  $\mu$ g/kg)能使大鼠形成明显的位置偏爱效应, 并且在剂量为 20.0  $\mu$ g/kg 时能完全替代大鼠对 2.5  $\mu$ g/kg 吗啡的辨别效应, 表现出明显的精神依赖性。

芬太尼类物质致成瘾性的机制较为复杂, 除以上所提及的机制外, 还有许多机制可能与其致成瘾性有关。Bekhit 等<sup>[25]</sup>研究表明, 谷氨酸是脑内重要的兴奋性神经递质, 激活  $\mu$  阿片受体可以促使细胞内蛋白激酶 C 去除镁离子对 NMDA 受体通道的阻断作用, 然后增加 NMDA 受体介导的谷氨酸反应; 随后细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的增加会进一步刺激蛋白激酶 C 活性, 导致谷氨酸突触效率持续增强, 产生正反馈回路。乐凯等<sup>[26]</sup>研究发现, 大脑中的胶质细胞也参与阿片成瘾行为, 阿片能激活 Toll 样受体 4(TLR4), 活化小胶质细胞, 分泌大量炎症因子, 从而调节奖赏信号通路, 增加神经元兴奋性, 参与成瘾行为的形成和表现。

## 2.2 毒理作用

芬太尼类物质的毒性作用很强。在芬太尼急性毒性实验中, 大鼠半数致死量( $\text{LD}_{50}$ )为 3.1 mg/kg, 恒河猴为 0.03 mg/kg<sup>[8]</sup>。丙烯酰芬太尼的急性毒性不如芬太尼强, 它在大鼠实验中的  $\text{LD}_{50}$  约为 25~50 mg/kg<sup>[27]</sup>。

2.2.1 神经系统毒性 大量证据表明, 长期使用或者滥用阿片类药物会使认知功能受到损害。海马体的锥体细胞层是  $\mu$  阿片受体蛋白质和  $\mu$  阿片受体 mRNA 表达水平较高的区域之一, 锥体神经元是具有许多树突棘的谷氨酸能神经元, 其含有



AMPA 受体和 NMDA 受体,芬太尼通过使  $\mu$  阿片受体体内化会对海马神经元中的树突棘和突触 AMPA 受体产生一定影响<sup>[28]</sup>。

使用芬太尼类物质产生的痛觉过敏 (opioid-induced hyperalgesia, OIH) 也与神经损伤有关。芬太尼类物质引起的痛觉过敏通常会产生弥漫性疼痛,会从先前存在的疼痛延伸到其他分布区域,并且随着剂量的增加而恶化<sup>[19]</sup>。Wei 等<sup>[29]</sup>研究发现 OIH 和神经性疼痛具有共同的病理生理机制,潜在的机制涉及兴奋性神经递质、细胞内信使磷酸激酶 C (PKC) 和 *N*-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的激活等。

**2.2.2 呼吸系统毒性** 芬太尼类物质可引起呼吸抑制,大多为一过性,还有可能导致肺水肿。芬太尼类物质引起的呼吸抑制是其在多个部位的综合作用,比如激动脑干呼吸中枢的  $\mu_2$  受体,作用于髓质的呼吸神经元,导致呼吸频率的抑制和呼吸驱动的抑制,并对位于颈动脉窦和主动脉体的外周化学感受器产生影响;同时可以抑制肺的通气反应,导致低氧血症和高碳酸血症,抑制脑唤醒系统和觉醒,并产生镇静作用<sup>[30]</sup>。研究表明:芬太尼会使呼吸中枢反应减弱,引起剂量依赖性的通气功能抑制,大剂量时甚至会引起清醒患者的呼吸暂停<sup>[31]</sup>。

**2.2.3 心血管系统毒性** 使用芬太尼类物质可能会引起心动过缓或者低血压症状。有研究表明瑞芬太尼通过抑制交感神经、兴奋迷走神经,以及抑制心脏传导系统和干扰不应期使心率减慢<sup>[32]</sup>;而芬太尼在与咪达唑仑等镇定剂合用时,即使用量很小也可能引起心输出量、血压和外周血管阻力的下降<sup>[31]</sup>。

**2.2.4 其他系统毒性** 过量使用芬太尼类物质还会引起全身肌肉强直和肌肉紧张性阵挛,这可能与激动中枢受体有关。该类物质还可以作用于下丘脑极后区的催吐化学感受区引起恶心、呕吐等反应<sup>[33-34]</sup>。椎管内应用时最常见不良反应为恶心、皮肤瘙痒、镇静、头晕和寒战,偶尔有尿潴留发生,还有瞳孔缩小等<sup>[12]</sup>。还有报道称在使用舒芬太尼时还可能引起急性声带闭合<sup>[30]</sup>。阿片受体拮抗剂纳洛酮常被用来解除其过量而导致的中毒<sup>[8]</sup>。

目前国内外对芬太尼类物质,尤其是非药用类芬太尼类物质的药理学和毒理学系统研究还极

其匮乏,亟需开展多项研究,如可开发和验证芬太尼类物质的成瘾关键诊疗技术研究,芬太尼类物质的法医毒物动力学研究以及针对该类物质的成瘾性与毒性强度,分别建立不同的技术量化评价标准等研究。

### 3 芬太尼类物质的检测

对芬太尼类物质的检测有利于对其进行监控与管制,并且更深入的分析(如用质谱技术对其母离子的分析)还可以帮助判定是否为该类物质的新型衍生物<sup>[35]</sup>。对这类物质的检测除了可以对缴获样品进行检测分析外,还可对吸毒人员血浆、尿液、玻璃体液、胆汁和其他基质进行原型和代谢物的检测<sup>[36]</sup>等。常见的检测方法如下。

#### 3.1 色谱法

常用的色谱法主要包括高效液相色谱法 (HPLC)、气相色谱-质谱法 (GC-MS)、超高效液相色谱-串联四极杆飞行时间质谱法 (UPLC-Q-TOF MS)、液相色谱-高分辨质谱联用法 (LC-HRMS) 以及液相-二级质谱联用法 (LC-MS/MS) 和气相-二级质谱法 (GC-MS/MS) 等<sup>[37-39]</sup>。Misailidi 等<sup>[39]</sup>用 GC-MS 对全血中的呋喃芬太尼、奥芬太尼、乙酰芬太尼和丁酰芬太尼 4 种物质进行检测,测定呋喃芬太尼和奥芬太尼的检测限和定量限分别为 0.30 和 1.0 ng/mL,乙酰芬太尼和丁酰芬太尼的检测限和定量限分别为 0.15 和 0.50 ng/mL,这 4 种芬太尼的回收率均大于 85%,准确度的系统误差低于 6%,精密度的相对标准偏差低于 8%,比 LC-MS/MS 表现出更高的灵敏度。

#### 3.2 光谱法

光谱法检测主要包括红外光谱检测和拉曼光谱检测等。红外光谱法可用于快速定性分析,可区分位置异构体,且可建立红外光谱谱库,有快速筛查能力,但只能检测高含量样品<sup>[40-41]</sup>,拉曼光谱检测对样品具有无损、快速、量小和无需制备等特点,也可进行大量筛查,常用于现场检测<sup>[42]</sup>。孔令策等<sup>[43]</sup>在用表面增强拉曼光谱检测水中芬太尼时,在优化条件下芬太尼的检测限可达 0.1  $\mu\text{g/mL}$  量级。

#### 3.3 免疫检测法

免疫学检测法通过利用抗原抗体间的特异性结合反应来检测样本中物质的初步含量,在毒品

检测中多用于毒品的初筛,也可用于现场快速检测。免疫检测法包括酶联免疫吸附法(ELISA)<sup>[44]</sup>、放射免疫分析法(RIA)<sup>[45]</sup>和胶体金免疫色谱法(GICT)<sup>[46-47]</sup>等。ELISA法的灵敏度较高,Nicholas等<sup>[44]</sup>用芬太尼ELISA试剂盒对全血和尿液中芬太尼检测的最低检测限分别为0.25和0.5 ng/mL。Smith等<sup>[45]</sup>用RIA法检测小牛血浆中芬太尼及其代谢物的含量。免疫学检测法可以用于大批量样本的初筛,甚至可用于推断滥用者的末次吸毒时间,检测结果较直观,但灵敏度易受温度等多种因素影响<sup>[44-47]</sup>。

### 3.4 离子迁移谱法

离子迁移谱法可用于现场检测芬太尼类相关物质的存在,提供接近实时的结果,无需样品制备。但是还存在一些不足之处,比如Zaknoun等<sup>[48]</sup>发现虽然该方法可成功检测到所有样品中芬太尼类物质的存在,但是较难区分有相似离子迁移率的物质,如芬太尼和四氢大麻酚、乙酰芬太尼和苄基芬太尼等;并且无法区分芬太尼的柠檬酸盐和盐酸盐形式,以及阳性模式的呋喃基芬太尼;且该方法虽能检测出未编程的芬太尼类相关物质,但是不能对其生成警报,而且其相关信息只能通过高级用户模式才能获得等。

联合国毒品和犯罪问题办公室(UNODC)推荐的对生物样品中芬太尼类物质辨别与分析的方法包括免疫测定、GC-MS、LC-HRMS、HPLC/UV和LC/MS/MS等。免疫测定由于易产生物质间的交叉反应,所以通常用于生物样本的初步筛选,以推定识别药物的存在。GC-MS和LC-HRMS可用于判断样品中所含的物质种类,且这两种方法与HPLC/UV、LC/MS/MS联用时还可用于对该物质的进一步确证和定量分析<sup>[49]</sup>。

上述介绍的检测方法均是针对单独的某一种或几种芬太尼类物质。鉴于我国已对芬太尼类物质进行了整类列管,考虑到未来可能会出现众多未知的新型芬太尼类物质,建议可针对芬太尼类物质母核结构,及时研发体外高效灵敏的现场快速检测预警技术及相关设备,以帮助相关部门进一步加强对已发现的和未来可能会出现的未知芬太尼类物质的识别及管控。

## 4 芬太尼类物质的管控

自1960年芬太尼被首次合成,由于其强效作用以及滥用潜能,在1964年它便被联合国列入《1961年麻醉品单一公约》作为I类药品进行管制,后舒芬太尼等芬太尼类物质陆续被合成又相继被列管,近年来新出现的芬太尼类物质多数是为逃避管制以用于不法用途<sup>[4]</sup>。目前联合国共列管了25种芬太尼类物质和2种芬太尼前体<sup>[50]</sup>。

新西兰在1988年为应对芬太尼类物质的首次大规模滥用时便颁布了针对芬太尼类物质整类列管的法案,并对芬太尼类物质的化学结构作出界定。英国也已将芬太尼类物质作为最危险类物质,将其整类列入A类药品进行管制。美国缉毒署(Drug Enforcement Administration, DEA)在2018年2月6日将芬太尼类物质整类列入I类药品并进行两年的临时管制<sup>[51]</sup>。荷兰等其他国家则对部分芬太尼类物质进行了列管。欧洲毒品和毒品成瘾监测中心(European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA)也对芬太尼类物质做出早期预警以促使欧洲各国加大对芬太尼类物质的重视和管控<sup>[52]</sup>。

我国一直重视对芬太尼类物质的管控。在1996年版的《麻醉药品品种目录》中,就已将12种芬太尼类物质列入国家管控目录<sup>[53]</sup>,后又陆续增列其他芬太尼类物质,如2017年将卡芬太尼、呋喃芬太尼、丙烯酰芬太尼和戊酰芬太尼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》<sup>[54]</sup>,至2018年底我国已列管了25种芬太尼类物质和2种芬太尼前体,并自2019年5月1日起将芬太尼类物质整类列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》,为进一步加强打击和管控芬太尼类物质提供了充分的法律保障。

虽然不少国家已不同程度地对芬太尼类物质加以管控,但是目前全球芬太尼类物质的滥用和黑市贩卖形势依然严峻。各国除了在政策上对芬太尼类物质及其前体进行管制外,同时也可在其他方面采取措施,如进一步加强广大民众对芬太尼类物质的知识普及,加强对药用类芬太尼类物质的非医疗使用情况的监控,以及加大执法力度等,同时加强国际合作,在制造、贩卖、滥用、监测

及检测等各个环节更好地对芬太尼类物质进行打击和管控。

## 5 结 语

目前除了临床使用的3种芬太尼类物质外,国内外对其他种类的芬太尼类物质均缺乏系统深入的了解,且部分领域研究尚属空白,导致无法为芬太尼类物质的管制工作提供更有力的技术支撑。因此,加强对芬太尼类物质的系统科学研究,同时平衡管制与预防、打击、合理医疗药用、工业(或民用)使用的关系,是当前禁毒工作所面临的一个重大挑战。

## 参 考 文 献

- [1] Chu YL. The expansion situation and prevention and control strategy of fentanyl substance abuse[J]. *J Beijing Police College* (北京警察学院学报), 2019(3): 109-115.
- [2] Yang LH. Reflection on the management of the whole class of fentanyl substances in China[J]. *J Yunnan Police Officer Academy* (云南警官学院学报), 2019(4): 1-4.
- [3] Liu ZM. Abuse and control of fentanyl and its derivatives: hazards and challenges[J]. *Chin J Drug Depend* (中国药物依赖性杂志), 2017, 26(4): 274-276.
- [4] UNODC. Fentanyl and its analogues-50 year on [J]. *Global SMART Update*, 2017, 17: 3-8.
- [5] Karila L, Marillier M, Chaumette B, et al. New synthetic opioids: part of a new addiction landscape [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 106: 133-140.
- [6] Baumann MH, Pasternak GW. Novel synthetic opioids and overdose deaths: tip of the iceberg [J]? *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(1): 216-217.
- [7] UNODC. Understanding the global opioid crisis [J]. *Global SMART Update*, 2019, 21: 6-9.
- [8] Burns SM, Cunningham CW, Mercer SL. DARK classics in chemical neuroscience: fentanyl [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(10): 2428-2437.
- [9] Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 106: 49-57.
- [10] Xiao JZ. Pharmacology and clinical practice of remifentanyl [J]. *J Med Theor Pract* (医学理论与实践), 2009, 22(2): 158-160.
- [11] Yang S, Xu Q. Research progress in the fentanyl and its derivatives in the treatment of cancer pain [J]. *Shanghai Med Pharm J* (上海医药), 2015(5): 32-36.
- [12] Pacifici GM. Clinical pharmacology of fentanyl in preterm infants. A review [J]. *Pediatr Neonatol*, 2015, 56(3): 143-148.
- [13] Schaefer CP, Tome ME, Davis TP. The opioid epidemic: a central role for the blood brain barrier in opioid analgesia and abuse [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2017, 14(1): 32.
- [14] Ninković J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function [J]. *Amino Acids*, 2013, 45(1): 9-24.
- [15] Xu L, Li YH. Studies on pharmacological action and clinical application of sufentanil [J]. *Anhui Med Pharm J* (安徽医药), 2011(3): 375-377.
- [16] Xiao GF, Lv H. Observation on the analgesic effect and stress state of brachial plexus block combined with remifentanyl during replantation of severed fingers [J]. *J Logist Univ PAPF* (武警后勤学院学报), 2018, 27(6): 48-51.
- [17] Ma L, Wang XL. Evaluation of sufentanil in intravenous postoperative analgesia and clinical anesthesia [J]. *Gen J Stomat* (全科口腔医学杂志), 2018, 5(32): 191-192.
- [18] Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective [J]. *AAPS J*, 2008, 10(4): 537-551.
- [19] Sutou I, Nakatani T, Hashimoto T, et al. Fentanyl tolerance in the treatment of cancer pain: a case of successful opioid switching from fentanyl to oxycodone at a reduced equivalent dose [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2015, 29(2): 161-165.
- [20] Neunhoffer F, Hanser A, Esslinger M, et al. Ketamine infusion as a counter measure for opioid tolerance in mechanically ventilated children: a pilot study [J]. *Paediatr Drugs*, 2017, 19(3): 259-265.
- [21] Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, et al. Prevention and treatment of opioid misuse and addiction: a review [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(2): 208-216.
- [22] Hao W, Zhao M, Li J. *Addiction medicine: theory and practice* (成瘾医学: 理论和实践) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 14-71.
- [23] Aceto M. Dependence studies of new compounds in the rhesus monkey, rat and mouse [J]. *Problems Drug Dependence*, 1996, 1998: 338.
- [24] Pan LS, Cui YY, Ren YH, et al. Dependence-producing potential of remifentanyl [J]. *Chin J Drug Depend* (中国药物依赖性杂志), 2002, 11(2): 107-110.
- [25] Bekhit MH. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance [J]. *Am J Ther*, 2010, 17(5): 498-510.
- [26] Yue K, Wen RJ. Neuroimmune mechanism of opiates addiction [J]. *J Jiangnan Univ (Nat Sci Ed)* [江汉大学学报(自然科学版)], 2017, 45(3): 241-246.
- [27] Essawi MY. Fentanyl analogues with a modified propanamido group as potential affinity labels: synthesis and *in vivo* activity [J]. *Pharmazie*, 1999, 54(4): 307-308.
- [28] Lin H, Higgins P, Loh HH, et al. Bidirectional effects of fentanyl on dendritic spines and AMPA receptors depend upon the internalization of mu opioid receptors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(9): 2097-2111.



- [29] Wei X, Wei W. Role of gabapentin in preventing fentanyl-and morphine-withdrawal-induced hyperalgesia in rats[J]. *J Anesth*, 2012, **26**(2): 236–241.
- [30] Dolinak D. Opioid toxicity [J]. *Acad Forensic Pathol*, 2017, **7**(1): 19–35.
- [31] Liu C, Kang Y. How to evaluate and select sedatives and analgesics considering their cardiovascular and respiratory effects [J]? *Chin J Crit Care Intensive Care Med Electron Ed* (中华重症医学电子杂志), 2017, **3**(4): 291–295.
- [32] Liu XB, Xu GP. Research progress of mechanism about remifentanyl slowing down heart rate [J]. *Med Recap* (医学综述), 2012, **18**(23): 4027–4029.
- [33] Chen L, Zhao YH, Liu XL. Progress in the application of sufentanil in the treatment of cancer pain [J]. *Chin J Pain Med* (中国疼痛医学杂志), 2018, **24**(11): 65–68.
- [34] Guo ZF. Clinical application of sufentanil [J]. *J Chengde Med Col* (承德医学院学报), 2016, **33**(6): 516–519.
- [35] Qian ZH, Li P, Zheng H, et al. Mass fragmentation characteristics of fentanyl analogue [J]. *J Chin Mass Spectrom Soc* (质谱学报), 2018, **39**(5): 79–88.
- [36] Gupta PK, Yadav SK, Bhutia YD, et al. Synthesis and comparative bioefficacy of *N*-(1-phenethyl-4-piperidinyl) propionanilide (fentanyl) and its 1-substituted analogs in Swiss albino mice [J]. *Med Chem Res*, 2013, **22**(8): 3888–3896.
- [37] Swaminathan SK, Fisher J, Kandimalla KK. Sensitive determination of fentanyl in low-volume serum samples by LC-MS/MS [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(7): 2812–2817.
- [38] Mochizuki A, Nakazawa H, Adachi N, et al. Identification and quantification of mepirapim and acetyl fentanyl in authentic human whole blood and urine samples by GC-MS/MS and LC-MS/MS [J]. *Forensic Toxicol*, 2018, **36**(1): 81–87.
- [39] Misailidi N, Athanaselis S, Nikolaou P, et al. A GC-MS method for the determination of furanylfentanyl and ocfentanil in whole blood with full validation [J]. *Forensic Toxicol*, 2019, **37**(1): 238–244.
- [40] Liu CM. The application prospect of fourier transform infrared spectroscopy in narcotics control area [J]. *Spectrosc Spectral Anal* (光谱学与光谱分析), 2018, **38**(S1): 400–401.
- [41] Mallette JR, Casale JF, Toske SG, et al. Characterization of (2*R*,4*S*)- and (2*R*,4*R*)-2-Methylfentanyl and their differentiation from *cis*- and *trans*-3-methylfentanyl [J]. *Forensic Chem*, 2018, **8**: 64–71.
- [42] Li KK, Miao CY, Wang DK. Detection of drugs by raman spectroscopy and data analysis based on R software [J]. *J Light Scat* (光散射学报), 2018, **30**(2): 156–162.
- [43] Kong LC, Zuo GM, Liu GQ, et al. Surface-enhanced raman spectroscopy for trace fentanyl detection in water [J]. *J Light Scat* (光散射学报), 2010, **22**(1): 34–38.
- [44] Tiscione NB, Wegner K. Validation of the Neogen® Fentanyl ELISA kit for blood and urine [J]. *J Anal Toxicol*, 2017, **41**(4): 313–317.
- [45] Smith JS, Mochel JP, Borts DJ, et al. Adverse reactions to fentanyl transdermal patches in calves: a preliminary clinical and pharmacokinetic study [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2018, **45**(4): 575–580.
- [46] Wan HN. Application and development of immunoassay in drug testing and identification [J]. *J Liaoning Police Coll* (辽宁警察学院学报), 2018, **20**(2): 65–69.
- [47] Center For Medical Device Evaluation. NMPA. Notice of issuance of registered designated inspection notice on 30 August, 2019 [EB/OL]. (2019-08-30) [2019-09-12]. <https://www.cmde.org.cn/CL0151/19680.html>.
- [48] Zaknoun H, Binette MJ, Tam M. Analyzing fentanyl and fentanyl analogues by ion mob spectrometry [J]. *Int J Ion Mobil Spectrom*, 2019, **22**(1): 1–10.
- [49] UNODC. Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens: manual for use by national drug analysis laboratories [EB/OL]. (2017-12-07) [2019-11-11]. [www.unodc.org/documents/scientific/Recommended\\_methods\\_for\\_the\\_identification\\_and\\_analysis\\_of\\_fentanyl.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended_methods_for_the_identification_and_analysis_of_fentanyl.pdf).
- [50] Zhang WY, Lin JF, Yan J, et al. Rapid screening of fentanyl substances and their precursors without the standards [J]. *J Anal Sci* (分析科学学报), 2019, **35**(5): 635–642.
- [51] United States Drug Enforcement Administration. Schedules of controlled substances: temporary placement of fentanyl-related substances in schedule I [EB/OL]. (2018-02-06) [2019-11-11]. [https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed\\_regs/rules/2018/fr0206\\_4.htm](https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2018/fr0206_4.htm).
- [52] EMCDDA. Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation-An update from the EU Early Warning System [EB/OL]. (2018-06-01) [2019-11-11]. [http://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/fentanils-and-synthetic-cannabinoids-ews-update\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/fentanils-and-synthetic-cannabinoids-ews-update_en).
- [53] Supreme people's court. Notice on the issuance of the catalogue of varieties of narcotic drugs and the catalogue of psychotropic drugs [EB/OL]. (2019-11-11) [2019-11-11]. <http://www.qlgl.gov.cn/show-20-5239-1.html>.
- [54] China National Narcotic Control Commission. China conducts the management of four fentanyl substances such as carfentanil [EB/OL]. (2017-02-16) [2019-11-11]. [http://www.nncc626.com/2017-02/16/c\\_129482280\\_5.htm](http://www.nncc626.com/2017-02/16/c_129482280_5.htm).