

卫生技术类科技书

# 药物依赖性

人民卫生出版社

Book / 11111

世界卫生组织技术资料译丛

# 药物依赖性

张雪吾 译 宋 宁 校

金有豫 审校

人民卫生出版社

世界卫生组织  
药物依赖性问题的专家委员会  
第 21 号报告

技术报告丛书 618

世界卫生组织，日内瓦 1978

世界卫生组织技术资料译丛

药 物 依 赖 性

张 雪 吾 译

人民卫生出版社出版

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787 × 1092 毫米 32 开本 1 号印张 37 千字

1979 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

印数：1—23,200

统一书号：14048 · 3789 定价：0.18 元

## 世界卫生组织

### 药物依赖性问题的专家委员会

1977年9月26日~10月1日, 日内瓦

#### 委 员\*

- |                   |                                     |
|-------------------|-------------------------------------|
| E. A. Babayan 博士  | 苏联莫斯科苏联卫生部新药和医疗设备鉴定局局长、麻醉药品委员会主席    |
| B. S. Diop 博士     | 塞内加尔达喀尔达喀尔大学神经精神科                   |
| L. S. Harris 博士   | 美国弗吉尼亚州里奇蒙弗吉尼亚州立大学药理系教授、主任(报告人)     |
| J. Jacob 博士       | 法国巴黎巴斯德研究院药理学与毒理学部主任                |
| P. Kielholz 博士    | 瑞士巴塞尔大学精神病科教授、主任                    |
| J. Razani 博士      | 伊朗德黑兰麻醉药品脱瘾规划署署长(报告人)               |
| C. R. Schuster 博士 | 美国伊利诺斯州芝加哥大学药物依赖性和药物滥用研究中心教授、主任(主席) |

\* 缺席者: N. N. Wig 博士 印度昌迪加尔医学教育和医学研究院精神病学系教授、主任

- M. I. Soueif 博士 埃及开罗大学心理学教授（副主席）
- 柳田 T. Yanagita 博士 日本川崎实验动物中心研究所临床前研究室主任

### 其他组织的代表

#### 联合国

- O. J. Braenden 博士 瑞士日内瓦联合国麻醉药品署麻醉药品研究室主任
- N. Kandemir 先生 瑞士日内瓦联合国麻醉药品署副主任
- M. Kilibarda 博士 瑞士日内瓦联合国麻醉药品署药品需求与情报室主任
- E. Hytten 先生 瑞士日内瓦联合国社会事务署欧洲社会发展规划处主任
- G. M. Ling 博士 瑞士日内瓦联合国麻醉药品署主任
- J. J. Moore 先生 意大利罗马联合国社会保护研究所专家
- A. Noll 先生 瑞士日内瓦联合国麻醉药品署法官

#### 国际麻醉药品管理局

- S. Kaymakcalan 博士 国际麻醉药品管理局副局长，土耳其安卡拉大学药理学系教授、主任

S. Strepczynski 先生 瑞士日内瓦国际麻醉药品管理局  
秘书

### 国际酒精和成瘾问题理事会

P. H. Connell 博士 英国伦敦莫兹利医院药物依赖性  
临床研究治疗组主任

K. Opitz 博士 德意志联邦共和国明斯特大学药  
理学与毒理学研究院教授

### 国际刑警组织

J. R. F. Morris 先生 法国圣克劳德国际警察总秘书处  
药品科

### 秘 书 处

A. Arif 博士 瑞士日内瓦世界卫生组织心理卫  
生处负责药物依赖性问题规划  
的高级医官（秘书）

H. Halbach 博士 德意志联邦共和国慕尼黑大学药  
理学名誉教授（顾问）

D. R. Jasinski 博士 美国肯塔基州列克辛顿国家药物  
滥用研究所和成瘾研究中心主任  
（顾问）

Inayat Khan 博士 瑞士日内瓦世界卫生组织心理卫  
生处高级医官（秘书）

W. H. McGlothlin 博士 美国加利福尼亚州洛杉矶加里福  
尼亚大学住校教授（顾问）

J. Ording 博士 瑞典斯德哥尔摩国家卫生与福利

- G. F. Phillips 先生 委员会 (顾问)  
英国伦敦政府药剂研究所卫生服  
务处主任 (顾问)
- N. Sartorius 博士 瑞士日内瓦世界卫生组织心理卫  
生处主任
- J. Venulet 博士 瑞士巴塞尔汽巴-嘉基公司医药  
部 (顾问)

# 目 录

1. 引言	1
2. 总论	1
3. 在动物身上进行的关于向精神药物和致依赖性药物的研究	5
3.1 一般药理学与毒理学	5
3.2 对身体依赖性的研究	8
3.3 自我给药研究	10
3.4 其他方法	14
4. 人体药理学	17
4.1 一般药理学	17
4.2 身体依赖性	18
4.3 主观性效应	18
4.4 行为性测定	20
4.5 药理学数据与行为数据同滥用倾向的关系	20
4.6 决定的作出	21
5. 对公共卫生与社会问题的评价	22
5.1 社会问题的鉴定	22
5.2 公共卫生问题的鉴定	23
5.3 情报的来源	24
6. 对疗效的评价	27
6.1 治疗效能与安全	28
6.2 改变药物疗效的因素	30
6.3 发展中国家所需的预防措施	30
6.4 药品使用情况的研究	31
6.5 药物的合并使用	31



6.6 数据的收集.....	32
7. 决定的作出 .....	32
7.1 具有疗效但通常被滥用的药物.....	32
7.2 认为需加管理的新药.....	33
7.3 分类上的混乱.....	33
7.4 作出决定的程序.....	34
8. 表列药品按化学性质的归类问题.....	35
8.1 盐类.....	35
8.2 酯类和醚类.....	35
8.3 异构体.....	35
8.4 前体.....	36
8.5 药品的归类.....	36
8.6 四氢大麻醇类.....	37
9. 建议.....	37
附录 向精神药物的盐类、酯类、醚类、异构体和 前体 .....	39

## 1. 引 言

世界卫生组织药物依赖性问题的专家委员会于1977年9月26日至10月1日在日内瓦举行会议。

世界卫生组织助理总干事陈文杰(译音)博士代表总干事在开幕式上说,专家委员会面临一次新的挑战。人们要求该委员会就1971年的向精神药物管理条例(Convention on Psychotropic Substances, 1971)所管理的药品问题向联合国麻醉药品委员会提出合乎实际情况的建议。属该条例管辖的药品具有不同的性质,并常用于医疗实践。与前已制定的麻醉药品管理条例不同,1971年的条例要求将向精神药物的治疗价值同使用这些药物后对公共卫生和社会生活引起的危险加以对比。他请委员会对该条例所管辖的向精神药物的一切可能有的分类方法进行研究。药物评价是一项既费钱又费事的工作,但对于尽早地分别确定向精神药物的医用与滥用的利弊比率,仍是必不可少的。

心理卫生处主任萨托雷斯(N. Sartorius)博士要求委员会提供业务上的指导。以便按照会员国的不同需求,并根据世界卫生组织同各国进行的方针以及该组织的国际技术合作方针,来改善和促进为决策所必需的资料收集工作。

## 2. 总 论

条例的前言规定,该条例旨在防范和阻止某些种向精神药物的滥用和非法买卖,为达到这样的目的,该条例以严厉的措施来限制这些药品只在合法的范围内使用,同时也承认

它们在医疗和科学上的使用是不可缺少的，并认为在这些方面的使用不应当过分限制。

在条例的正文中，保护公共卫生这一目标明确写入第2条(关于管制范围)。此条明确指出须加管制的论据之一是世界卫生组织所作的裁决，即：“有充分的证据表明，此种药品正在被滥用或可能被滥用，以致构成公共卫生和社会方面的问题，据此将该种药品列入国际管理项目”。

由于社会问题与公共卫生问题紧密相关，并鉴于世界卫生组织章程中对“卫生”所下的定义是“身体、精神与社会处于完全良好的状态”，因而世界卫生组织的职能按条例的规定应包括对用药的一切后果进行评定。

为了概述滥用药物所引起的公共卫生问题和社会问题<sup>①</sup>，专家委员会在第16次会议上声称：

如果象药物滥用或药物依赖性这样的问题，在居民中可能或已确知只是个别的或偶然的情形。没有什么影响他人的危险，如果其副作用可能或已确知仅限于各个使用者，那么就不存在公共卫生问题。……反之，如果药物依赖性关系到举止行为或其他反应而有害于使用者同他人的关系，或者不仅对其本人而且对别人引起身体上、社会上、经济上的不良后果，如果问题确实在居民中蔓延，或者有明显的蔓延趋势，那么就成为一个公共卫生问题<sup>②</sup>。

条例的目的并不是管理任何有碍公共卫生和社会生活的药物，而只是管理向精神药物。正如条例的第2条所规定：

---

① 鉴于向精神药物的使用（不论是经医生许可的还是未经许可的）已经导致了多种多样的社会现象（这些现象被赋予涵义重叠的各种名称），“药物滥用”一词在这里就将是按照条例上所指的意思来使用。因此药物滥用就是指使用向精神药物会“构成公共卫生和社会问题”的那种情况。至于其他有关术语，本委员会的意见是遵照条例中对此类术语所规定的意义和用法。

② 世界卫生组织技术报告丛书第407号，第6~7页，1969年。

须加管理的向精神药物必须是：

(1) 能产生依赖状态者；

(2) 能使中枢神经系统兴奋或抑制，导致幻觉或运动功能障碍，或导致思考、行为、知觉、情绪障碍者。

如该药物会象条例中的表 I、表 II、表 III 或表 IV 内的某种药物一样被滥用并产生同样的不良后果，那就无需要什么证据来表明此种药物能产生依赖性并能在精神或精神运动方面产生影响。

人们认为，这些相似点能够说明该药物可产生上述精神或精神运动方面的影响。要求证明某些药品同已被管理的品种具有相似性，这种做法是从“单项条例”(Single Convention——指“1961 年麻醉药品单项条例”——译注)及其以前的条例中承续下来的。在那些条例中，“相似性”系决定是否进行管理的主要依据。关于发现相似性通常预示着在依赖性和在精神或精神运动的影响上有详细的情况发现，并能确定那些不会产生依赖性的药品(如表 I 所列的几种药品)的范围。

根据上面援引的第 2 条的内容属该条例所辖的药品，预计可能要扩大范围。药物作用属“中枢神经系统兴奋或抑制”的这个相当广泛的范围，并且是以“相似性”而不是以同等性作标准，就给新型药物的列入留下了余地。这是该条例与早先的各种规定不同的地方，那些规定只涉及吗啡、可卡因及大麻类药物。

除对某些药品强行管理外，缔结条例的各方所采取的其他措施是：

——遵照健全的医疗制度开写管理药品的处方(第 9 条第 2 款)；

——依照世界卫生组织的有关建议对管理药品加贴标签  
(第10条第1款)；

——对药物使用者进行鉴定和治疗，包括治疗后的调  
养、社交关系以及随之而产生的教育训导方案(第20条)。

上述工作显然是属于世界卫生组织章程的目标之内的。  
从该组织成立以来，它在这方面的规划就一直是既包括酒精，  
也包括根据国际条例所管理的药品。

本报告只对根据条例的第2条所授与世界卫生组织的专  
门职能进行分析。

联合国麻醉药品署主任曾将联合国麻醉药品委员会的各  
种职能，以及它们同向精神药物条例赋予世界卫生组织的专  
门职能之间的关系，通知本委员会。他特别告知本委员会，  
世界卫生组织就条例附表中所列药品向麻醉药品委员会提出  
任何建议时所作的评价，“对医疗及科学事务有决定性的作  
用”。但麻醉药品委员会在作出其最后决定时，也要考虑到  
“经济上、社会上、法律上、行政上的因素以及它可能认为有  
关的其他因素”。

本委员会获悉，国际麻醉药品管理局(International  
Narcotics Control Board)已逐步施行条例中的有关条款。  
本委员会高兴地看到，大多数国家已表示赞同该管理局的要  
求，送交有关的统计资料供该局不久后发表。这些统计资料  
对于世界卫生组织根据条例的规定所负责进行的评价是有用  
的。

### 3. 在动物身上进行的关于向精神药物 和致依赖性药物的研究

#### 3.1 一般药理学与毒理学

要在动物身上研究向精神药物的滥用问题，就必须搞出能显示这种反应之特殊表现（包括全部副作用及毒性反应）的实验设计。所要探索的具体作用至少要部分地符合于药品可能存在的精神毒性和治疗性能；将此二者进行对比是评价这种药品的主要依据之一。由于已知的向精神药物的某些有关的作用并不能在所有被实验的动物身上表现出来或者是表现得并不明显，所以选用适当种系的动物来研究这些反应是极为重要的。有几种给药途径可以采用。

##### 3.1.1 单次剂量研究

在单次剂量研究中可以使用许多种技术；从简单地观察运动失调、活动与姿态的异常到特殊的感觉系统或运动系统的检查。必须进行观察关于性机能、食欲、警惕性、醒转以及经过训练所学到的动作（模仿动作）的表演等方面的变化，并应借助于心电图、脑电图及测定心率、血压、体温、呼吸和瞳孔变化来研究其生理学影响。通过生化研究，特别是测定生物胺和其他脑中的成分的浓度与更新率以及某些向精神药物〔如赖瑟酸二乙酰胺（Lysergide）〕对特殊受体的亲和力，以获得更深一步的资料。

在急性实验中所测得的反应，可能使某种被测药物归入一个已经确定性质的药物类别。在1971年条例中所列的向精神病药物，属于以下各类：

- (1) 赖瑟酸二乙酰胺类、STP 或四氢大麻醇类致幻剂；
- (2) 苯丙胺类中枢神经系统兴奋剂；
- (3) 巴比土酸盐及其他类型的中枢神经系统抑制剂<sup>①</sup>。

也被列入此种类别的苯环己哌啶 (phencyclidine) 表现为混合型。当然，在此条例的四个表中，有许多类型的精神活性药物未被列入，如：颠茄生物碱类致幻剂、单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂型的兴奋药及苯二氮草 (benzodiazepine) 类抑制剂。此外，将来还会有一些不同结合型表现的或纯粹新型表现的药品。

这种表现不仅仅是指精神的毒性，而且也包括治疗上的有效性，如引起食欲不振、催眠或安定等作用。

用常规方法来研究一般副作用也是有必要的，因为这些副作用的有无影响着药物的滥用程度。例如，当该药物有刺激性或导致腹泻时，滥用的现象就不大可能发生。

### 3.1.2 多次剂量研究

只有通过反复给药的办法来进行研究，才能发现药物的多种重要特性。在这类的研究中，有些是属于常规性的，例如那些能在进食、生长、血细胞、临床化学、组织学等方面发现紊乱现象的短期毒性试验与长期毒性试验。其他的研究则为非常规性的，具体一些说是指那些只在反复给药后才出现的而且易受耐受性或敏感性等因素影响的行为失调。例如，业已经证明，反复给予苯丙胺可导致动物行为的深刻变异，并在神经化学与神经生理方面产生不可逆转的现象。

同样，常规的畸胎研究和生育研究，也是全面评价各种用于人体的药物的先决条件，特别要着重的一点应放在后代

---

<sup>①</sup> 这三类药物的具体概况载于未发表的世界卫生组织文件 OMH/76.6 号。此文件的复制本可向瑞士，日内瓦27,1211号世界卫生组织心理卫生处索取。

可能出现行为障碍的问题上。

单次给药后有时也会见到“反跳”现象（如：先兴奋后抑制或先抑制后兴奋），但在反复给药后这些现象就更加可能出现。

### 3.1.3 拮抗作用、交叉耐受性和相互作用

使用拮抗剂对于确定某一化合物的类型时常是很有用的。但加以说明时必须谨慎，因为到目前为止，人们还不能认为有哪种拮抗剂能够专门对抗条例中所列的某一类药物（即仅能对抗这类药品的某种作用而非任何其他药品所产生的某种作用）。现在也没有什么拮抗剂能抑制一种向精神药物的全部作用。

当一类向精神药物显示出耐受现象时，与受试的新药物之间存在着交叉耐受性这个事实，可当作判断此种新产品与标准型药品十分相似的论据之一。但要确定某种交叉耐受性的特征是困难的。不过利用拮抗作用和交叉耐受性仍然可能有助于说明作用的机理。

从科学与实践这两方面来看，除药物的拮抗作用和交叉耐受性外，其他相互作用可能也值得研究。这包括：向精神药物与乙醇之间，巴比土酸盐与苯丙胺之间，利血平与苯丙胺之间的相互作用。

### 3.1.4 药物代谢动力学 (Pharmacokinetics)

通过一种途径或几种途径给药来对向精神药物进行药物代谢动力学的测定，对于实验项目（包括反复给药在内）的设计，以及对于依赖性的预测，都是极为重要的。当然，吸收、分布与排泄的时间进程不仅取决于该药物的化学结构，而且也取决于其物理性质（溶解度、极性等）和配方型式。长时期滞留在体内的药物会引起特殊的危害。最容易引起依



赖性的是那些能迅速产生作用的药物。选择适当种系的动物来对具体药物的依赖性进行研究时，可以根据这样一些因素：在药物代谢动力学和药效学方面与人的相似性，对药物的敏感性以及正确方法的采用。但在对这些因素还不十分了解时，使用多种动物是很重要的。

世界卫生组织研究药物的生物利用度的科学小组所作的报告，就这一论题提供了更多的情报资料<sup>①</sup>。

### 3.1.5 环境因素

向精神药物的作用会受环境因素，甚至群居因素的影响。例如已经证明，温度、昼夜节律(temporal rhythm)以及笼子的大小、种类，都会改变各种兴奋现象或抑制现象的强度与持续时间。向精神药物对于模仿动作的影响，在很大程度上由那些用以保持这种动作的奖励手段所决定。典型的例子是，群居可使苯丙胺类药物对某一种小鼠的毒性增高。对猴群中的一个使用向精神药物会在很大的程度上改变其他猴子的行为。

## 3.2 对身体依赖性的研究

对阿片制剂进行了多年的研究之后，现在已经提出了一些十分明确的方法来评价动物的身体依赖性。一般说来，研究中的药物必须符合两项要求：第一，它必须能够代替一种已知的在动物身上产生依赖性的药物；第二，以合适的剂量和给药间隔时间，应用一段时间后它应能引起原发的依赖性。利用这些原则建立的某些方法已用于镇静安眠类药物的研究中。这将在下面详细论述。最近刊行的专题论文集<sup>②</sup>，已将这种技术的当前状况的许多方面加以总结。目前仅对于

<sup>①</sup> 世界卫生组织技术报告丛书第536号，1974年。

<sup>②</sup> Thompson, T. 和 Unna, K. R. 编：《兴奋药与抑制药滥用所致的依赖性之预测》巴尔的摩University Park 出版社，1977。