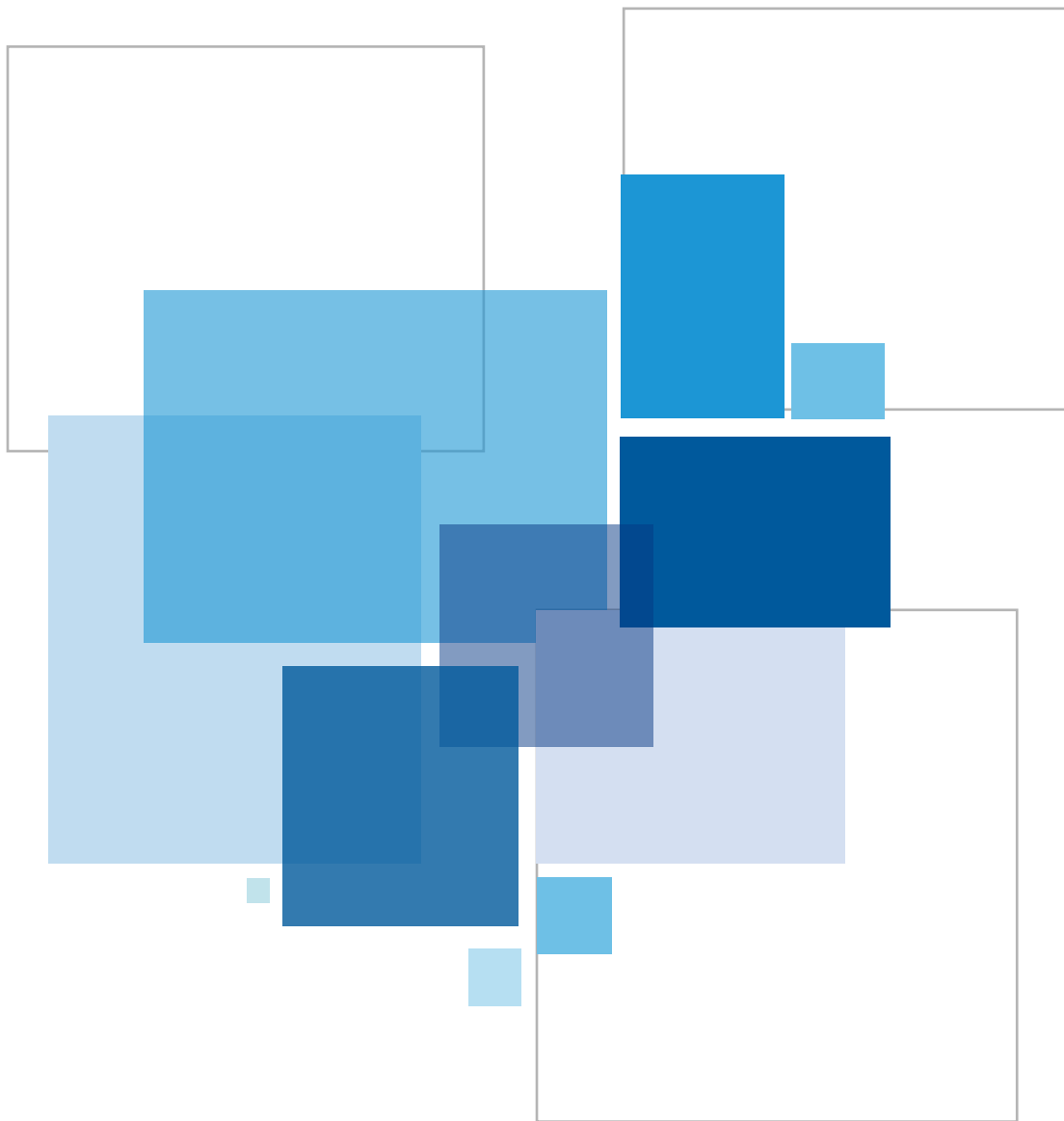

HAISCO

Pharmaceutical

海思科

2021年第4期 | 股票代码: (002653)





2021年第4期 (总第42期) 季刊
主办: 海思科医药集团

传播集团发展的呼声
 反映员工成长的心声
 鼓起团队前进的号声
 唱响企业收获的歌声

编委会

主任:袁媛
 委员:郭艳 李敏
 (按姓氏字母顺序排列)

编辑部

执行主编:袁媛
 编辑:刘智健 罗磊 黄盼 李小平 胡潇丹 周侠任 郭月
 出版者:《海思科》编委会
 版期:2022年2月1日
 总发行:海思科集团
 发行处:各通讯主管
 本刊编辑部地址:四川省成都市温江区海峡
 两岸科技产业开发园百利路136号
 邮编:611130
 电话:028-67250667/67250393
 E-mail: haisconk@haisco.com
 网址: www.haisco.com
 内部资料,仅供交流

(本刊署名图文版权所有, 如有转载, 请与本
 刊编辑部联系)

Haisco
 Pharmaceutical Group
CONTENTS

01 第一章 要闻速递

- 01 创新成果
- 02 海思科医药集团荣登“2021 中国化学制药行业优秀企业和优秀产品品牌榜”
- 03 海思科医药集团荣获 2020 年度中国医药商业百强等五项大奖
- 04 海思科医药集团蝉联“2021 年中国创新力医药企业”荣誉称号
- 05 海思科医药集团蝉联“2021 年中国创新力医药企业”荣誉称号
- 06 专注人才发展,建设学习沈海——“沈海在线学习项目”圆满结束

02 第二章 同学同奋斗

- 01 同学同奋斗

03 第三章 学海论见

- 01 新药研究中的非临床药物依赖性研究与评价

04 第四章 言值担当

- 01 乡愁
- 02 《吉祥如意》“文武香贵”

要闻速递
NEWS EXPRESS



NEWS EXPRESS

创新成果

1

环泊酚注射液被纳入国家医保目录

·文/集团董事会办公室

根据国家医保局、人力资源社会保障部发布关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021年）》，公司创新药环泊酚注射液经国家谈判被纳入《国家医保目录（2021版）》。

环泊酚是公司开发的全新的具有自主知识产权的静脉麻醉药物，已获得国家药品监督管理局批准上市的适应症为“消化道内镜检查中的镇静”及“全身麻醉诱导”；国

家药品监督管理局已受理其上市许可申请的适应症为“支气管镜诊疗的镇静和/或麻醉”、“全身麻醉诱导和维持”及“重症监护期间的镇静”。

目前，环泊酚正在中国开展“妇科门诊手术”适应症的Ⅲ期临床试验，正在美国开展“麻醉诱导”适应症的Ⅲ期临床试验。

药品名称	适应症	药品分类代码	药品分类编号	协议有效期
环泊酚注射液	消化道内镜检查中的镇静； 全身麻醉诱导；	XN01AX	乙类 171	2022年1月1日至2023年12月31日

环泊酚注射液获得支气管镜检查中的镇静《药品注册证书》

·文/集团董事会办公室

公司收到国家药品监督管理局下发的适应症为支气管镜检查中的镇静的《药品注册证书》，正式获批生产。

药品基本情况

药品名称：环泊酚注射液

受理号：CXHS2100003

证书编号：2021S01232

剂型：注射剂

规格：20ml：50mg

申请事项：药品注册（境内生产）

注册分类：化学药品2.4类

适应症：本品适用于支气管镜检查中的镇静

审批结论：根据《中华人民共和国药品管理法》及有关规定，经审查，本品符合药品注册的有关要求，批准本品增加适应症，用于支气管镜检查中的镇静。

环泊酚注射液是公司开发的全新具有自主知识产权的静脉麻醉药物，其活性成分环泊酚是(R)-构型异构体小分子药物，为GABAA受体激动剂，通过作用于GABAA受体介导的氯离子通道，增加电流的传导，引

起神经元的超极化。这种超极化引起了神经信号传递一致，降低了动作电位产生的成功率，从而抑制中枢神经系统，产生麻醉的作用。

环泊酚整体安全性耐受性良好，药效活性约为丙泊酚的5倍，快速平稳起效，苏醒迅速且完全，注射痛发生率极低，对呼吸的影响优于丙泊酚，对心率和血压的影响不劣于丙泊酚，脂质输入量小于丙泊酚。

环泊酚已获得国家药品监督管理局批准上市的适应症为“消化道内镜检查中的镇静”、“全身麻醉诱导”及近日获批的“支气管镜检查中的镇静”；国家药品监督管理局已受理其上市许可申请的适应症为“全身麻醉诱导和维持”及“重症监护期间的镇静”。

海思科医药集团荣登“2021中国化学制药行业优秀企业和优秀产品品牌榜”

2

·文/集团公共事务部（北京）王莉莉

2021年10月12日，2021中国化学制药行业品牌峰会在武汉召开，会上发布了“2021中国化学制药行业优秀企业和优秀产品品牌”榜。



在“2021中国化学制药行业优秀企业品牌”板块，海思科医药集团入围“2021中国化学制药行业创新型优秀企业品牌”；在“2021中国化学制药行业优秀产品品牌”板块，海思科医药集团“立必复”甲磺酸多拉司琼注射液荣获“抗肿瘤和免疫调节剂类优秀产品品牌”称号；“乐盼”氟哌噻吨美利曲辛片荣获“中国化学制药行业神经、精神系统类优秀产品品牌”称号；“捷苏”复方氨基酸注射液（18AA-VII）、“全营达”脂肪乳氨基酸（17）葡萄糖（11%）注射液荣获“中国化学制药

行业调节水、电解质及酸碱平衡和矿物质、营养补充类优秀产品品牌”称号。

本次年度峰会以“质量·诚信·品牌”为主题，由中国化学制药工业协会、中国医药商业协会、中国非处方药物协会、中国疫苗行业协会共同组织推荐。峰会发布的中国化学制药行业优秀企业和优秀产品品牌榜，是国内医药行业具有影响力的品牌榜单之一，在行业内具有很高的权威性和公信力。

海思科医药集团荣获2020年度中国医药商业百强等五项大奖

3

文/集团公共事务部（北京）王莉莉

2021年10月15日至17日，由全国工商联医药业商会主办的“首届泰山医药论坛暨2020年度中国医药行业最具影响力榜单发布会”榜单揭晓，海思科医药集团荣获“年度医药制造业百强”、“年度中国医药商业百强”、“中国医药行业自主创新先锋（50）民营企业”、“年度中国医药研发50强”、“年度医药行业守法诚信企业”等奖项。



大会现场

来自全国各地的行业专家学者、医药行业龙头企业负责人等600余人共同见证了年度医药盛典。年度“中国医药行业最具影响力榜单”被誉为中国医药发展的风向标，把握着中国医药行业整体发展脉搏。本次榜单是全国工商联医药业商会在医药行业内向会员及医药企业广泛征集1000余份参评企业资料后，总结上一年度的行业发展信息，本着公开、公正、公平的原则，严格评审确定的。

2020年海思科锐意进取，并将这一年作为“营销体系转型升级”的起跑年，把创新作为企业发展的主旋律，通过创新管理模式、研发模式、营销模式提升核心竞争力，推动海思科向更高水平发展。

据了解，本次会议以“全产业、大平台、深融合、共发展”为主题，来自产业界、学术机构的专家，围绕医药创新趋势进行了深度探讨，并促成产业界达成了多项合作协议。



海思科荣获“2020年度中国医药制造业百强企业”



海思科荣获“中国医药行业自主创新先锋(50)民营企业”

海思科医药集团蝉联“2021年中国创新力医药企业”荣誉称号

4

文/集团公共事务部（北京）王莉莉

2021年12月24-26日，由中国医药工业信息中心主办，中国农工民主党青年工作委员会和中国医药工业研究总院指导的2021年（第十四届）中国医药战略大会在山西大同顺利召开。会上，海思科医药集团获得“2021年中国创新力医药企业”荣誉称号。



2021年12月24-26日，由中国医药工业信息中心主办，中国农工民主党青年工作委员会和中国医药工业研究总院指导的2021年（第十四届）中国医药战略大会在山西大同顺利召开。会上，海思科医药集团获得“2021年中国创新力医药企业”荣誉称号。



在“高端对话：自主创新，增强产业链供应链”圆桌论坛上，海思科医药集团股份有限公司董事、总经理范秀莲女士与中国医药工业研究总院副院长陆伟根、山西振东健康产业集团、国药集团威奇达药业等公司董事长，围绕原料药制剂一体化布局、集采下运营管理与降本增效、MAH制度下机遇与挑战展开了热烈讨论。

集团营销中心总经理侯希勇先生就“价值驱动，独辟蹊径——创新与商业化转型的探索”主题作精彩分享。他提出，三医联动之下的新医改政策深远影响着我国医



药产业的业态发展，创新和商业化转型是企业未来的立足发展之本。接着侯总从新药研发、营销战略等不同维度分享了企业创新转型中的实践探索和经验总结。最后，侯总以安全麻醉案例展示了成功上市的COPE模型及创新药上市初探，为企业实现并提升创新药上市后的商业化成功率提供更多思考。

本届大会以“绿色·创新·突破”为主题，将全视角聚焦医药行业各领域未来发展和变革中机会，围绕产业政策解读、行业经济运行、创新发展战略等主题，多层次搭建交流探讨平台，构建以全民健康和临床需求为导向的创新体系，促进战略性新兴产业蓬勃发展。

HAIISCO NEWS

EHS

眉海开展 2021 年 EHS 事故综合应急演练

5

文 / 眉海安全环保部 朱菊



为有效预防、控制和及时消除意外事故的发生以及提高事故应急救援处置能力，保障公司生产经营活动的正常开展，2021 年 12 月 15 日 9 点，海思科制药（眉山）有限公司开展了 2021 年 EHS 事故综合应急演练。

本次应急演练以科研大楼火灾警报、全体员工疏散为演练背景，以危化罐区 1# 罐危化品泄漏引发火灾，现场抢修人员在撤离过程中发生中毒事故为模拟场景，以人员疏散、人数清点、危化品泄漏抢险、火灾扑灭、伤员救护和环境监测等为主要演练内容。

9 点整，科研大楼火灾警报声突起，各部门全体员

工按照规划疏散路线紧急疏散至安全区域并清点人员。

9 点 15 分，危化罐区管理人员在日常巡检中发现罐区 1# 罐危化品泄漏，立即使用防爆电话上报险情，并将发生泄漏的 1# 罐中剩余危化品转至备用罐。

事发后，立即成立现场应急救援指挥部，启动应急响应机制，迅速组织各职能小组展开救援。抢险维修组穿上防化服及正压式空气呼吸器等防护用品，迅速对 1# 罐泄漏点进行修复。在修复中由于危化品不断泄漏导致火灾发生，一名抢险人员在撤离中因未正确佩戴劳动防护用品，不慎吸入有毒气体晕倒，医疗救护组迅速

对伤员进行急救处理并联系外部医疗机构进行救援，同时警戒疏散组迅速设置警戒线、隔离现场、组织疏散，消防灭火组快速分成两队分别采用泡沫灭火装置和雾状水配合灭火。

在伤员救护环节中医疗救护人员对急救常识进行现场示范操作和讲解，具体包括心肺复苏、人工呼吸等。

9 点 30 分，经过各职能小组的现场救援，明火被扑灭，同时成功封堵罐区泄漏点，险情得到排除。经环境监测，罐区周边空气质量及厂区废水排放均达标。

演练结束后，总指挥部对演练情况进行了点评。本次演练通过各职能小组的密切配合，演练效果良好。同时总指



挥部还提出，演练需与实际相结合，要帮助员工熟悉疏散逃生路线，掌握应急处置能力，定期开展实战性质的应急救援演练才能有效检验应急预案的科学性和可行性，才能有效提高员工在意外伤害时的自救互救能力，才能有效提高应急队伍的应急救援处置能力，切实推动公司安全发展。



Talents Development

专注人才发展,建设学习沈海——“沈海在线学习项目”圆满结束

6

文/沈海人力资源部 郭月

为充分提升人才价值,营造沈海学习氛围,为广大员工提供学习及成长的平台,沈海于2021年9月1日启动了为期两个月的“沈海在线学习项目”,开放研发管理、生产管理、综合管理及个人发展等多项线上课程。

建设学习型公司,培养学习型人才、培育学习型员工。为了保证员工学习过程可控化、便捷化、实用化,本次“沈海在线学习项目”特别设置“沈海内训师必修项目”及“员工自主学习项目”两部分内容。



截止至2021年11月24日,沈海学习平台“线上课程学习”及“沈海内训师学习心得分享”已全部完成,“沈海在线学习项目”圆满结束。

开放平台,系统学习

“沈海内训师必修项目”针对沈海内部培训师队伍,共设置与培训紧密相关的“课程设计”、“课件制作”及“课程控场”三大类别,总计五门的在线学习课程。除《好课程是设计出来的》、《培训师必学的课件设计基

本功》、《入门到精通的PPT提升技巧》、《培训师如何hold住全场》及《有备无患:信心满满的走进课堂》五



门内训师必修课程外,沈海内训师可根据个人学习意愿自主选择其他课程进行学习。

“员工自主学习项目”针对沈海全体员工进行开放,以部门为单位采用自主报名方式申领在线学习账号。课程开放期间,沈海各部门员工学习意愿强烈、态度积极,对员工管理、个人提升、生产过程、设备保养及工作相关工具等多个方面均有涉猎学习,学习氛围浓厚,提升效果明显。

学习交流,巩固提高

2021年11月24日,“沈海内训师学习分享交流会”于沈海1#楼四楼培训室正式开始,沈海人力资源部经理姚帅参加了本次活动。

本次分享交流主要围绕内训师必修学习内容展开,各位内训师在交流过程中热情高涨,就相关课程从学习收获、印象最深课程、目前自身不足及改进措施等多个方面积极地进行了互动交流。不仅达到了学习过程及时复盘,学习内容温故知新的效果,各位内训师更是在彼此的分享交流中进行了思想的深度碰撞,相互的启发与激励,对内训师讲授课程如何提高有效性、趣味性以及今后培训工作的开展等诸多方面提出了许多好建议、好点子。



同学同奋斗
TALENTS CULTIVATION



海思科讲堂

2016-2021

第六期

《从医生的视角，药企如何做好药》

海思科讲堂-2021年年度收官课程

01

从医生的视角，药企如何做好药

李少辉
营销中心 副总经理

本节课讯：2021年11月，营销中心李少辉副总经理结合自己的专业和背景，从行业政策对药企带来的影响引入，站在医生的视角，层层剖析临床需求，并通过多个经典案例给大家分享了药企从经营环节、研发思维和医学市场策略上如何做到“以患者为中心”。

精彩观点

◆ **医药行业的政策对药企的影响：**新药上市速度加快，鼓励创新药；医保目录调整成为常态，DRG 付费等政策，药企积极应对新药上市准入，医院准入和医保谈判；带量采购的应采尽采，仿制药的利润压缩，药企必须降本增效；公立医院改革，临床合理用药，临床路径，分级诊疗及互联网医疗的政策，药企要以治疗性用药的学术推广为主，加大多渠道布局。

精彩观点

◆ **医药企业发展：**短期拼营销，中期拼模式，长期拼产品。“解决问题”是商业的核心，是创新的唯一路径。

精彩观点

政策万变，医生的需求从未改变，不变的策略是“以患者为中心”。

医生真正需要的患者分诊、沟通、教育和随访，临床数据的登录和检查，个人品牌的网络推广。

直播反馈

◆ **直播报名共 110 人，实时在线观看共 89 人，覆盖部门共 46 个，包含职能（人力资源中心、采购中心、质管部等）**

◆ **研发** 临床研究部、知识产权部、国际合作部、国际注册部、制剂研究一部、制剂研究二部、新药化学一部、新药化学二部等

◆ **营销** 新零售事业部、特药事业部、创新药事业部、专科药事业部、学术事业部、综合事业部等

◆ **眉山** 人力资源部、质量控制部等

学 授客学堂

海思科在线课程知识共享平台

授客学堂-享你所学

“学习途径：钉钉-工作台-授客学堂”

02

I 新员工学习地图上线

面向集团新入职员工量身定制学习成长地图，包含视频、文档、测试形式丰富，从入职第 1 周到入职第 1 个月，分为四阶段，层层提升，助力新人成长。任务全部完成在线颁发新员工培训合格证书，见证新人成长。

阶段	模式	形式
第1天	入职办理部门报道	OA/邮件/线下
第1周	基础必备入职考试	授客学堂/OA学习
第2周	行业通用知识	授客学堂学习
第3周	产品知识专业知识	
第1个月	员工关怀/答疑	电话回访/线下答疑



II 研发专业课上新

11月 NOVEMBER

《GLP-1 概述》 新药化学一部 邓华

《CDMO 供应商管理在创新药 API 研发、生产中的重要性》 新药化学三部 牛斌

《肿瘤免疫的耐药》 药理研究一部 钱玫琳

《CIPN 新药的研发现状》 药理研究一部 苟晓莉

《口服制剂增溶辅料介绍》 制剂研究一部 李小平

12月 DECEMBER

《乳腺癌药物研发概况》 药理研究一部 黄陆林

《靶向雌激素受体的蛋白降解策略》 新药化学一部 宁文涛

《新药筛选阶段非临床毒理评价考虑》 毒理研究部 寇芮

《药物中遗传毒性杂质的分类检测》 川海技术一部 雷有成

III 海思科讲堂上新

12月 DECEMBER

《从医生的视角，药企如何做好药》 营销中心 副总经理 李少辉



TRAIN RESEARCH 年度培训现状和需求调研

本次调研针对集团所有同事

QUESTIONNAIRE

2021年接近尾声

为提升培训体验

让集团培训更加“接地气”

提高培训满意度

请让我们听到您的心声



年度内训师感谢信

《桃李芬芳，致谢师恩》

TO 亲爱的讲师：

2021年即将结束，怀着感恩的心情，向您致以亲切的问候和诚挚的谢意！

“新竹高于旧竹枝，全凭老干为扶持”，集团的每一场培训与每一位培训讲师的付出和努力息息相关。正是因为您的支持与奉献，才使得集团的培训工作有今天的成效。

同时，集团也为拥有您这般优秀的内训师感到骄傲，我们会倍加珍惜您对我们的信任，在未来的日子里，希望您能继续支持我们，也愿我们携手共进，共同进步！

一纸薄笺无以承载我们深深的祝福，千言盛赞不能融尽我们浓浓的敬意，再一次感谢您的帮助和支持，恭祝您身体健康，阖家幸福，事业兴旺，万事如意！

内训师名单：

张馨月	王兰	陈梦琳	刘勇	李路	牛斌	张营
丰琼	汪倩	肖泽洲	张薇	肖华	钱玫琳	于月梅
刘俊峰	任红梅	涂瑞龄	林冬青	崔晓斐	苟晓莉	姜金池
邱秦芹	伍华开	赵亮	张瑞珏	王海蓉	李小平	杨迪
王小伟	陈翔宇	章凯	李少辉	许载阳	黄陆林	赵红丽
周冉	刘智健	周峰	窦赢	傅灵	宁文涛	赵一瑾
郑爽	朱玉萍	马昌	施学骄	阴文雷	寇芮	周有琼
陈本强	王若男	肖成刚	钱国飞	邓华	雷有成	



学海论见

ACADEMIC OPINIONS





新药研究中的非临床药物依赖性研究与评价

文/集团新药评价部 邓路婵

1.摘要 Summary

药物依赖性试验是评价一个药物可能被滥用潜力的重要手段，是药物安全性评价中不可或缺的重要内容，目的是对药物的依赖性潜力进行有效评估，并对具有滥用和依赖潜力的药物在临床上的合理应用提供指导，以保障安全用药。本文简要介绍了药物依赖性研究与评价的适用范围、国内外法规现状和要求、药物依赖性研究与评价的方法，并列举了两个药物依赖性研究和评价的实例。旨在为指导相关创新药物研发和评价策略，制定合理评价方案提供参考。

关键词：药物依赖性；非临床；新药；评价

2.前言 Preface

许多作用于中枢神经系统的药物具有重要的临床应用价值，但其有药物依赖性导致人们非医疗目的反复地使用，引发一系列公共卫生问题。为了实现安全有效地用药，避免发生药物依赖性对人们健康造成的危害，现在人们非常重视加强对药物依赖性的试验研究。

药物依赖性是指由于药物对生理或精神的药理作用而使机体产生反复用药的需求，以使其感觉良好或避免感觉不适。停止用药可导致机体的不适和/或心理上的渴求。依赖性可分为躯体依赖性和精神依赖性，前者主要是指躯体依赖性是指反复用药后机体产生生理适应的一种状态，表现为突然停药或剂量明显减少后产生戒断症状。后者是指基于药物的奖赏特性（产生增加药物使用可能性的正性感觉的能力）或在没有药物时产生的精神痛苦，机体对药物使用的控制力下降的一种状态。

非临床药物依赖性研究依赖性研究是药物非临床安全性评价的重要内容，可用于确定是否需要开展临床依赖性潜力评价，支持临床依赖性潜力评价的试验设计，并用于指导临床合理用药，警示滥用倾向。

根据相关法规要求，以下情形的药物应进行药物依赖性试

验：①与已知具有潜在依赖性化合物结构相似的新的化合物；②具有麻醉、镇痛、镇静催眠、中枢兴奋、致幻等明显的中枢神经系统作用的药物；③复方中含有已知较强依赖性成分的药物；④已知代谢物中有依赖性成分；⑤拟用于戒毒的药物；⑥直接或间接作用于中枢阿片受体、大麻受体、多巴胺受体、去甲肾上腺素受体、5-羟色胺受体、N-胆碱受体、 γ -氨基丁酸受体、苯二氮卓受体等受体的药物；⑦原认为不具依赖性，而在临床研究或临床应用中发现有依赖性倾向的药物。

因此，新受试物是否具有中枢神经系统（CNS）活性是进行非临床依赖性试验的前提条件，因此在药物开发早期，需综合相关信息来评估是否具有CNS活性，对依赖性潜力进行初步评估。评估时需考虑以下方面：与已知具有依赖性的药物的化学结构具有相似性；受体-配体结合试验显示受试物可能作用于与依赖性相关的靶点/位点；药代动力学提示受试物或其主要代谢产物可通过血脑屏障而分布于脑组织；药理学和毒理学试验中提示CNS活性或提示依赖性的指征等。表1概括了与药物依赖作用机制相关的药物类别。

表1 与药物依赖作用机制相关的药物列表

药物类别	药物作用靶点	相关药物
单胺类神经递质抑制剂	单胺类神经递质：去甲肾上腺素（NE）、5-羟色胺（5-HT）等	5-HT再摄取抑制剂（SSRIs）
中枢神经系统兴奋剂	多巴胺（DA）	注意力缺失过动症（ADHD）药物
镇静催眠、抗焦虑药	γ -氨基丁酸（GABA）	苯二氮卓类
谷氨酸受体拮抗剂	NMDA等	苯环己哌啶，氯胺酮
大麻素类	内源性大麻素受体	脂肪酸酰胺水解酶（FAAH）抑制剂
阿片类	阿片类受体	吗啡、芬太尼等

3. 相关法规要求 Statute

3.1 国内外法规发展历程

依赖性评价起源 19 世纪，当时作为安眠药和一般止痛药来使用的鸦片类药物，在临床上出现越来越多的精神错乱及死亡报告，药物控制和依赖性评价开始受到关注。随着药物开发的迅速发展以及处方药滥用的不良反应的案例的增加，药物依赖的安全性评价上在国际上受到越来越多的重视。

早在 1993 年，我国卫生部药政局就颁发了《新药（西药）临床前研究指导原则汇编（药理学、毒理学）》内已有药物依赖性试验规范的相关内容。

在 2006 年，欧洲医药管理局（EMA）颁布了《药物依赖性评价指导原则》。

在 2007 年，我国 NMPA（原 CFDA）发布了《药物非临床依赖性研究技术指导原则》，对药物潜在依赖性研究进行规范，并结合国情把含有已知较强依赖性中药成分的复方或天然药物纳入研究范围，指出体内依赖性试验应作为中药有效部位或中药复方制剂依赖性考察的主要方法。

在 2009 年，ICH 修订了《药物进行人体临床试验和上市许可申请的非临床安全性研究指导原则》(ICH M3[R2])，对临床前药物依赖性评价指南进行了修订。

在 2010 年，美国食品药品监督管理局（FDA）颁布了《潜在滥用药物评价指导原则》，并在 2017 年又再一次修订了其指南。

在 2022 年 1 月，我国 NMPA 发布了新版《药物非临床依赖性研究技术指导原则》，在原指导原则基础上进行了较大程度的修改，使指导原则要求与国际要求接轨。

3.2 国内外指导原则要求异同

美国 FDA 和我国 NMPA 均认为药物的依赖性评价是基于已知的药物化学性质、药理学、药理、临床研究资料以及和流行病学数据的综合评价，仅一项研究不能充分评估药物滥用潜力，如有可能应结合人体的临床研究数据。在具滥用潜力的药物进行新药申请时，两国要求药物需进行的依赖性试验的滥用特征是相似的。

3.2.1 国内指导原则要求

根据最新指导原则征求意见稿，在确定受试物或其代谢产物具有 CNS 活性后，应进行与依赖性相关的动物行为学试验。一般情况下，评价药物依赖性需完成三类特异性的依赖性试验：药物辨别试验、自身给药试验和戒断评价试验。当进行试验时，自身给药试验和药物辨别试验通常为单独进行。戒断评价试验可单独进行，在可行时也可整合到重复给药毒性试验恢复期亚组的设计中。我国针对国情对有滥用潜力的中药复方或天然药物也纳入了研究范围。

在动物试验要求方面，依赖性试验通常采用大鼠，使用两种性别动物。给药剂量应基于人拟用最高治疗剂量产生的最大血药浓度 C_{max} 进行设计，最高剂量产生的血药浓度应为临床治疗剂量血药浓度的若干倍。动物行为学试验的数据采集应在 T_{max} 进行，并在 T_{max} 前和后进行测定。

3.2.2 国外指导原则要求

欧盟 EMA 和美国 FDA 指出，在药物依赖性评价的进程中，应同时至少进行一项躯体依赖性试验（自然戒断）和两项精神依赖性试验（通常为自身给药试验和药物辨别试验）。

美国 FDA 主要根据行为药理试验内容分为自身给药、条件性位置偏爱、药物辨别、精神运动、耐受性和依赖性试验，强调药物依赖性潜力的评价不仅局限于临床前研究，对健康人体的依赖性评价试验数据则更为看重。但如有充分证据表明该药物在人体不具有药物依赖的迹象，可不进行人体试验。



4. 药物依赖性评价方法 Medicine

目前，国内外通用的依赖性评价方法主要分两大类：躯体依赖评价和精神依赖评价。其中，条件性位置偏爱试验、药物辨别试验和自身给药试验主要对精神依赖性进行评价；自然戒断试验、催促戒断试验、诱导惊厥试验等主要用于评价躯体依赖。

4.1 精神依赖试验

精神依赖性是指药物对中枢神经系统作用所产生的一种特殊的精神效应，表现为对药物的强烈渴求和强迫性觅药行为。精神依赖性试验是通过观察受试药物能否导致动物行为的改变来反映动物对药物的渴求程度，从而评价药物的精神依赖性潜力，其实质为行为药理学试验，分为非操作式和操作式试验。条件位置偏爱试验为非操作式试验，自身给药和药物辨别试验为操作式试验。

4.1.1 自身给药试验 (self-administration study, SA)

自身给药试验是基于药物的奖赏效应以及操作式条件反射原理而建立的模拟人类滥用药物行为的动物模型。自身给药试验原理基于斯金纳的操作式条件反射，动物通过无意识的行为（如踏板或压杆）获得药物，药物所带来的欣快感强化了动物继续踏板行为，最终通过不断的药物强化，动物学会了主动觅药。在建立操作式条件性反射过程中，通常伴随着声音刺激或（和）光刺激，以使动物获得条件性强化能力。自身给药试验是世界公认的能对药物滥用倾向上能进行有效预测的试验。试验动物种属有大鼠、猴和树鼩，NMPA 认可的自身给药动物种属主要是大鼠和猴，灵长类动物种属特性与人相近，中枢神经系统发育完善，其自身给药行为与人相近，因此灵长类动物的自身给药模型在评价药物强化效应程度更具说服力。自身给药方法与人类的自身给药行为相类似，在评价兴奋剂、阿片类药物、巴比妥类和苯二氮卓等药物的精神依赖性潜力方面均具有较高的可信度，且可进行定量比较。

4.1.2 条件位置偏爱试验 (conditioned place preference study, CPP)

CPP 试验是经典的精神依赖动物模型，反映了药物的条件性强化和奖赏效应。CPP 根据巴普洛夫条件反射的原理建立，其基本原理是把奖赏刺激与某个特定的非奖赏性条件刺激（如某特定环境）反复练习后，后者则可获得奖赏特性，如药物具有奖赏效应，动物在不给药的情况下依然产生与奖赏刺激相联系的特定环境的偏爱。CPP 动物种属有大鼠、小鼠、斑马鱼和猴，

NMPA 认可的试验动物为大鼠。CPP 试验与自身给药试验的不同之处在于 CPP 试验不检测药物的奖赏效果是否产生强化作用，也被认为不如自身给药试验敏感或可靠。但 CPP 试验不受给药途径的限制只要在 T_{max} 上进行试验，给药途径则不是关键因素。

4.1.3 药物辨别试验 (drug discrimination study, DD)

依赖性药物使人产生的情绪效应如欣快、满足感等，属于主观性效应。具有主观性效应的药物可以控制动物的行为反应，使之产生辨别行为效应。药物辨别试验属操作式行为试验。药物辨别试验也可适用于不同的给药途径。常用大鼠作动物模型。药物辨别试验需要先训练动物正确压杆，再经过辨别训练使动物能产生稳定准确地辨别训练药物和生理盐水的能力，然后以不同剂量训练药物和受试药物进行替代试验，观察压杆正确率与剂量之间的关系。若替代药物不产生训练药物的反应，则说明该药不属于训练药物作用类型。

4.2 躯体依赖试验

躯体依赖是指机体对长期使用依赖性药物所产生的一种适应状态，包括药物耐受性和停药后的戒断症状。躯体依赖与精神依赖之间的主要区别在于前者可产生明显的戒断症状。躯体依赖性试验可以采用体重、体温、呼吸、摄食量等生理指标来评价，或是通过反映运动功能、学习能力、记忆能力和动机行为改变等指标来综合评价躯体依赖症状的试验。躯体依赖试验主要包括以下几种。

4.2.1 自然戒断试验 (spontaneous withdrawal test)

自然戒断为躯体依赖试验的首选，试验方法为连续给予受试药至少 4 周，停药后观察动物的体重或攻击性变化，该试验为慢性试验，持续时间约 1 个月。如果药物具有依赖性潜力，停药后机体则产生戒断症状而被观察到，戒断症状包括跳跃、湿狗样摇体、激惹、体重下降等。常用动物种属有小鼠、大鼠和猴。自然戒断试验在不受其他因素（如拮抗剂、给药环境）的影响下，能直观地反映药物因代谢而可能导致的戒断症状的产生和消退过程。但因自然戒断试验周期较长（约 1 个月），症状发作时间较催促戒断慢（约为最后一次给药的 24 小时后），因此对定量戒断症状具有一定难度。

4.2.2 催促戒断试验 (precipitation withdrawal test)

催促戒断试验适用于竞争性受体拮抗剂的阿片类药物评价。其原理是在动物对药物形成依赖后，用拮抗剂加快戒断症状的发生，观察动物的跳跃反应、体重或攻击性行为的变化及持续时间，对戒断症状进行综合评分。常用动物种属为小鼠、大鼠和猴，其中阿片类药物在猴上的戒断症状表现与人相近，易于观察。催促戒断动物模型在通常一周内建立，一般观察给予拮抗剂后15分钟内的戒断症状。催促戒断试验与自然戒断试验相比，戒

断症状发生快、持续时间短。但非通过阿片受体产生作用的药物则不适用此方法进行评价。

4.2.3 诱导惊厥试验 (induced kindling test)

连续多次给予镇静催眠类药物后，动物会对之产生躯体依赖，在断药期间出现反跳性兴奋，此时腹腔注射阈下剂量的中枢兴奋药戊四唑后，动物会在短时间内出现惊厥等戒断症状。诱导惊厥试验适用于镇静催眠类药物，可作为非阿片类药物除自然戒断外第二种躯体依赖试验方案。

5. 药物依赖性评价案例 Dependence

盐酸替利定是一种阿片类镇痛药，按照相关指导原则，需要进行药物依赖性评价。

选择小鼠/大鼠催促戒断、大鼠自然戒断来评估其躯体依赖潜能；选择大鼠条件位置偏爱、大鼠药物辨别试验来评估其精神依赖潜能。并与吗啡进行比较。可满足国内和国外双报的要求。

试验结果显示，在小鼠和大鼠催促戒断试验中，口服给予盐酸替利定后动物出现了不同程度的催促戒断反应；在大鼠自然戒

断试验中，给予30天的盐酸替利定，大鼠体重明显下降；在大鼠条件位置偏爱试验中，替利定表现出明显的位置强化效应；在大鼠药物辨别试验中，吗啡和替利定可分别替代2.5mg/kg吗啡的辨别效应，其完全替代的ED₅₀值为8.4mg/kg和5.6mg/kg。

因此，盐酸替利定具有产生身体依赖性和精神依赖性的潜力，但其产生身体依赖性的潜力比等计量的吗啡小。

6. 结语 Epilogue

目前药物滥用、依赖和成瘾在全球范围长时间持续蔓延，国内外均在健全法律法规、建立药物滥用监测机构和完善药物滥用报告系统上做了大量工作。如联合国成立了国际麻醉品管制局、联合国禁毒计划署、联合国麻醉药品委员会等机构，美国成立了国立药物滥用研究所，颁布系列禁毒与滥用药品管理法律法规等。在中国，可能具滥用潜力的药物上市前需要严格按照NMPA颁布的《药物非临床依赖性研究技术指导原则》进行相关依赖性评价。非临床药物依赖性研究能提供药物依赖性倾向的信息，并能

指导其临床研究和合理用药，因此建立可靠的动物模型，对评价药物是否具有躯体或精神依赖及预测其严重程度十分重要。精神依赖和躯体依赖在药物特性上也并非完全分开，也可能伴随发生。单一应用某种依赖性评价方法不能对药物的依赖性潜力或产生机制进行准确评价，要结合多种依赖性评价方法和动物模型综合分析，才能准确地预测药物对人类的滥用潜力，指导其合理用药。

参考文献 Reference

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床依赖性研究技术指导原则 [S]. 2007-10-23.
- [2] 国家药品监督管理局. 药物非临床依赖性研究技术指导原则 [S]. 2022-01-04
- [3] 朱家谷, 宁可永, 刘炳林. 新药研究中的非临床药物依赖性研究与评价 [J]. 中国药科大学学报, 2008,39(4):373-375
- [4] 江维宁, 董延生, 江涛等. 药物非临床依赖性评价相关法规及研究方法概述 [J]. 中国新药杂志, 2015,24(16):1832-1837
- [5] 李芊芊, 张颖丽, 王三. 开展临床前药物依赖性评价的判断依据及其研究方法的概述 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2018,27(5):328-332
- [6] 陈素青, 黄新洁, 崔艳英, 等. 盐酸替利定的依赖性评价 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2006, 15(5): 363-366.



言值担当

OUR WORDS



乡愁

文 / 眉海安全环保部 杨劲

乡愁是童年的快乐回忆

2021年的央视中秋晚会，“彼得·陈”老爷子印月邛海，把一首乡愁唱进了心窝窝里，心中有共鸣，眼睛已湿润，因此在国庆节就把重庆作为国庆出行目的地，终点是万州。我老家在万州，位于三峡库区的中心，以“万川毕汇”、“万商毕集”而得名。19岁时，我就离开家乡到成都求学，从此，家乡就变成了故乡；从此，故乡就是乡愁。如今三十年光阴一闪而过，一道胡渣在嘴旁，数行皱纹爬眉间，两鬓虽斑白，归来仍少年。

刚开始还未察觉，仍觉得外面的世界很精彩，可多年以后才慢慢明白，乡愁是那些离开家乡的人独有的一份记忆、一份情怀、一份思念、一份牵挂。乡愁是一杯酒，从离开就开始蕴酿，越久越浓，越酿越香。

思乡从亲人开始。从父亲母亲，爷爷奶奶，外公外婆，舅舅姑姑……“子欲养而亲不待”是个普遍现象，我们成长的速度永远跟不上亲人们老去的速度，一颗想“尽孝”的心却被千山万水阻隔，甚至担心过大的变化会让我们找不到回家的路，找不到老家的门，曾经有一次回去惊讶自己就像个路痴。

思乡从玩伴开始。简单纯粹的童年快乐，小朋友们常邀约爬后面山岩上的卡门，钻传说中的土匪洞，掏鸟窝、粘蜻蜓、捉蚱蜢、逮老鼠、搬螃蟹、钩黄鳝，在大人满山回荡的吆吼声中恋恋不舍地回家。每天一放学就一起去踢足球、打乒乓、滚铁环、转陀螺、挖沙坑、做弹弓、放风筝、吹娃娃、斗鸡、跳山羊……女娃娃们就跳房子、甩沙包、跳绳，我玩得更有滋味的是集邮和收藏纪念币，后来居然也收藏

了几个精品。现在的小朋友玩法挺单调而无趣，除了手机就是电脑，科技虽然在进步，童年的乐趣却大不相同了。

乡愁是家乡的熟悉滋味

每次回老家，必点羊肉格格，万州方言称蒸笼为“格格”，以羊肉为主料，配以香菜，名曰：“羊肉格格”。用碗口大小的竹制小蒸笼，垫底土豆、红薯、芋儿等，上放调和入味后的羊肉蒸制而成，色、香、味、意、形、养俱佳。在餐馆临街而作，层层叠叠于蒸台上，犹如宝塔般参天，又如石林般壮观，蒸雾缭绕、香气四溢、香辣适口、回味悠长、醇和厚道、鲜而不腻、嫩而不膻，一笼吃完再叫一笼，一笼笼的垒在你面前的那份豪气，再配上二两小诗仙，余味绕梁三日而不绝。

第一碗面叫“包面”，万州人把“馄饨”叫“包面”，也就是“抄手”，万州包面是独具特色的红汤面，红汤面并不一定辣，但红红的，一看就开胃的那种，里面放了辣椒油、花椒油、酱油、香油、蒜汁、胡椒粉、姜沫、炒熟了的芝麻，再浇上一勺子炼香了的猪油，以前在缺衣少食的年代，一勺子猪油体现了万州人的厚道和实在。万州包面的馅是细烂到极致的牛肉，精牛肉，也有猪肉馅的，不同点是加了一个叫“欸曲儿”的东西，出了万州，请叫它“马蹄”，一种脆爽的特色蔬菜，改善了肉馅口感，这是独一份的特点。

第二碗面叫“小面”，万州小面的品种是丰富的，香气浓郁的牛肉面，糯软细腻的肥肠面，鲜美润滑的豌杂面，有水有汤的叫“水杂”，无水无汤干吃的叫“干杂”，炒猪肝、炒腰花、炒肉丝、炒鳝鱼、炒泥鳅……现炒浇头一般

得有十几个、二十几个的品种。等面的时候喝着豆浆，让擦鞋的人把皮鞋擦干净，很多万州面馆旁就是一串擦鞋小摊，这是万州面馆的特色之一，万州人的生活讲究从早餐开始，整条大街上都飘着各种诱人的香，街上的行人皮鞋锃亮。

第三碗面叫“凉面”，万州凉面的特色有两个：一是面筋道，有嚼劲，Q弹Q弹的感觉。其二是味道，酸甜爽口中混着麻辣及花生碎和芝麻的香，加一些蒜汁和葱花，更有人加芥末，芥末是万州凉面的特色，一冲到鼻，眼泪夺眶而出！那叫一个刺激，那叫一个酸爽。小小凉面暗藏哲理，酸是收敛的，甜是张扬的，麻是收敛的，辣是张扬的，蒜是收敛的，葱是张扬的……一张一弛须有度，一收一放皆自如。

记忆中的一笼格格三碗面，乡情便从舌尖的味蕾，滑到了心尖的感动和向往。

乡愁是流连在家乡山水间

我喜欢青山绿水，所以那时候的寒暑假很少在家待着，和同样喜欢青山绿水的班主任熊老师一起，一串串的跑广阔农村的同学家里，挨家挨户的玩，美名曰：家访。几个小时的山间路径对山城人而言就是一段平常，几年下来，对万州城周边的每一条小溪都熟悉了，每一个村庄，那些漂亮的黄角树，雄伟峻峭的山崖，一山一水，一草一木常入梦中，连那些犬吠声都那么熟悉的透着乡音。我一开始想去找一些诗意和诗句，没找到诗，却把故乡的山山水水刻在了心头，三峡水库建成以后，这些记忆的画面大都被埋在了水下，要潜下百米才能找到青春的足迹。

学校前面是长江，后面有一座山岩，上有卡门，每到秋天，三五个同学相约，枫林石径、登高望远。秋风吹过，红枫起伏，一些零散的红叶摇摇欲坠，散落地面，五彩斑斓。枫叶的美，如同自带光环，不喧闹、但却很扎眼，红得那样光亮，红得那样炙热。一片片枫叶好象一个个鲜艳的红五星，又像是一只张开的小手掌，叶脉在叶间肆意伸展，层林尽染中，沁入心扉枫叶香。后来，有出售枫叶者，塑料封着，美名：三峡枫。

乡愁是思念幼时的玩伴

从小一起长大的叫“发小”，我最认可的发小有三个：施雪瑶、胡海滨、罗克勇。雪瑶是位漂亮小姑娘，她父母也是学校老师，我俩在学校家属院里一起长大，初中时又是同班同学，常常一起主持节目、诗词朗诵和合唱队的领唱，后来她全家搬迁到了浙江。海滨和克勇是我的结拜兄弟，我们都喜欢武术，常在一起像模像样的切磋武艺，还邀约参加武术队，主要是拜电影少林寺所赐，那时候的少林寺和李连杰风靡全国，“牧羊曲”家喻户晓，脍炙人口。

每到春节，我都俨然一位乘风破浪的小哥哥，跨过长江激流险滩到万州城对面的外公外婆家拜年，外公外婆所处的生产队是蔬菜队，就是不种粮食只种菜，所以各种菜多，随便吃，还能兜着走，餐桌上必备一道菜就是包白菜炒回锅肉，色泽红亮、肥而不腻，那时的肉真香啊，现在想起都馋馋的。外公特宠爱我，他每年春节前都会外出打工挣钱，一共挣上十块二十块的，总是要给我留三五块的压岁钱，其他孙子孙女们可没这个待遇。酒到浓时，压岁钱就塞进了我的衣兜。想起外公的酒杯，闪闪烁烁琥珀光，仿佛闻到老酒香。一晃几十年，乡思化为一座小坟，我在外头，外公在里头。

Good luck and happiness to you

《吉祥如意》“文武香贵”

文 / 辽海安全环保部 朱玲

这部电影由剧情片《吉祥》和拍摄《吉祥》整个过程的纪录片《如意》组成。

本片导演大鹏（对，就是那个拍了煎饼侠的喜剧片导演）回到东北农村老家，希望将一家人如何过年拍成一部文艺电影，结果遭遇一系列意外。因拍电影而聚齐的家庭成员们，完成了最后的聚会。

《吉祥》记录了导演大鹏三舅的生活，这个年轻时“脑子烧坏了没有记忆力”却仍然念叨着“文武香贵”一兄弟姐妹名字的三舅，他智力低下，但内心却盼望团圆。

导演既是创作者，又是亲历者，在真实跟创作之间，他说拍的是一种天意。

吉祥如意证明了大鹏。

《吉祥》部分，我开始怀疑这部片子到底是故事片还是纪录片，龙标出来时它的审批号我瞥了一眼，但是看着看着又开始怀疑，这是个纪录片吧？因为它有着纪录片的很多特质，沉闷、真实，而且人物的表演太过于真实。如果说是故事片，那这些演员就实在是太厉害了，并且是能够让甚至是我们这一代人都有所共鸣的家庭生活：老人去世，家人争吵，唢呐齐鸣，那些披麻戴孝

的习俗。我小时候经历过这些。但是那个时候我觉得很遥远，和我没什么关系，直到《吉祥如意》突然将这些事又放出来，才让人深切地意识到这片深沉的土地上，其实大家都是平凡而被生活填满的人。

但是《吉祥如意》没有给我那么揪心的感觉，片中的三舅虽然痴傻，但是可爱，有一种他这个人蒙上了一种悲剧的色彩，但是他在努力揭开的感觉。但是稍微设身处地一些，还是会不禁黯然神伤。我们很难想象忘记一些人一些事，丧失某些能力是什么样的，但是我知道这是很残忍的。

一大家子在老母亲过世后的那段争吵，很真实，很真实。就是真实的老百姓的生活的写照，看了之后可以想起自己身边的亲戚，真的就是这样子相处的。但是他们又在讨论的是一个悲剧性的话题，这就更让人感同身受了。“丽丽”跪下来向大叔道歉时，我反倒有一种她有些格格不入脱离生活的感觉。

《吉祥》部分很好，很感人，很令人唏嘘。

然后《如意》来了。

突然之间，大鹏这个人物由导演变成了片中的人，与每一位演员都息息相关。他是这个家庭



的一员，后面也说到，他为了拍一下姥姥过年的场景，才有了这部片子。

突然之间，《吉祥》被敲上了故事片的印章，观众明白了，前面一段是演的，后面开始是真的。开始有一些更为真实的场景出现：拍摄电影的工作人员、导演大鹏、演员试镜、丽丽的原型人物过来看一下片场……大家明白了，《吉祥》是故事片，《如意》是纪录片，《如意》拍的是怎么拍《吉祥》。

但是我看着看着又傻了，《如意》也绝对不是一个纪录片，真正的纪录片不会有这样子的运镜，人物不会如此自然地忽视镜头，大鹏给观众出了一个谜题，让观众边看边解谜，在《如意》里不断回答《吉祥》，又不断抛出新的问题，让观众去思索。让人越看越想拍手叫好。

家人争吵那场戏，导演让大家伙儿就这事儿开始演戏，没想到真的开始吵了起来，愈吵愈烈，假“丽丽”跪下来给大叔磕头，然后控制不住自己的情绪跑出院场，而真“丽丽”在一旁刷着手机，仿佛这些事情与她没有什么关系。

影片最后，镜头里出现2008年年轻的三舅和慈祥的姥姥，门后面贴着“吉祥如意”的春联时，整部电影浑然天成，冥冥之中早已注定。如大鹏所说，这是一种宿命，一份天意，是再也无法复制的影像记录。

这是一部会引发每个人思考亲情的好电影！

