



不同场景下芬太尼类新精神活性物质检测研究进展

关欣怡, 杨宇洁, 闻俊

Research advances in the detection of new psychoactive substances of fentanyl compounds under different scenes

GUAN Xinyi, YANG Yujie, WEN Jun

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202308033>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

侧流免疫层析定量检测方法的研究进展

Research progress on quantitative detection methods of lateral flow immunochromatography assay

药学实践与服务. 2024, 42(7): 273-277, 284 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202307037

中药青蒿抗氧化活性的谱效关系研究

Study on spectrum-effect relationship based on antioxidant activity of Artemisiae Annuae Herba

药学实践与服务. 2024, 42(5): 203-210, 216 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202211012

二氢吡啶类钙离子拮抗药物手性分析及其立体选择性药动学研究进展

Advances in chiral analysis and stereoselective pharmacokinetics of dihydropyridine calcium antagonists

药学实践与服务. 2024, 42(8): 319-324 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202308062

胆宁片预处理在糖尿病患者结肠镜检查前的应用效果分析

Effectiveness analysis of Danning tablets in pre-treatment for colonoscopy in diabetes mellitus patients

药学实践与服务. 2024, 42(9): 407-410 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407037

铁死亡调控蛋白GPX4的小分子抑制剂研究进展

Research progress on small-molecule inhibitors of ferroptosis regulatory protein GPX4

药学实践与服务. 2024, 42(9): 375-378 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312075

具核梭杆菌小分子抑制剂的筛选及其抗结直肠癌活性研究

Screening and anti-colorectal activity of small molecule inhibitors of *Fusobacterium nucleatum*

药学实践与服务. 2024, 42(12): 503-507 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202405009



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

不同场景下芬太尼类新精神活性物质检测研究进展

关欣怡¹, 杨宇洁¹, 闻俊^{1,2} (1. 海军军医大学药理学系, 上海 200433; 2. 上海市药物(中药)代谢产物研究重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 新精神活性物质的流行及滥用问题日益严重。本文聚焦芬太尼类新精神活性物质, 梳理其结构特点及药理学、毒理学作用, 重点论述生物样品、药品或非法药物、环境样品等不同场景下芬太尼类物质的前处理及分析方法, 归纳当前实验室检测及现场快速检测所面临的检测难点并对各类技术的发展趋势和应用前景进行了展望。

[关键词] 芬太尼; 新精神活性物质; 检测方法; 样品前处理

[文章编号] 2097-2024(2025)00-0001-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202308033

Research advances in the detection of new psychoactive substances of fentanyl compounds under different scenes

GUAN Xinyi¹, YANG Yujie¹, WEN Jun^{1,2} (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Key Laboratory for Pharmaceutical Metabolite Research, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The prevalence and abuse of new psychoactive substances are becoming more and more serious. The structural characteristics and pharmacological and toxicological effects of new psychoactive substances of fentanyl compounds were summarized, which focused on the pre-treatment and analysis methods of fentanyl substances in different scenes such as biological samples, drugs or illegal drugs, and environmental samples. The difficulties of current laboratory detection and field rapid detection were also summarized, and the development trend and application prospect of various technologies were prospected.

[Key words] fentanyl; new psychoactive substance; detection method; pretreatment method

我国自1996年将芬太尼列入《麻醉药品品种目录》^[1]进行管制。截至2022年12月,我国列管的新精神活性物质(NPS)已达188种,其中14种NPS列入《麻醉药品和精神药品管理条例》进行管理,其余NPS包括整类芬太尼类物质均按照《非药用类麻醉药品和精神药品列管办法》列管于增补目录。

NPS的数量正以前所未有的速度增加,成为了当前新的公共卫生问题。出于合法地保留原有分子的目的,新分子往往是通过原有分子的结构稍加修改而产生的。这就导致大量的NPS在结构上非常接近,使得它们的识别具有挑战性。

芬太尼类物质作为NPS其中一类,其种类多、结构相似性高、检测难度大。针对于该现状,本文重点论述了在不同场景下芬太尼类物质的检测方法,探讨了不同分析技术的优势与不足,并对这些技术的发展趋势和应用前景进行了展望。

1 芬太尼类物质及其临床应用

1.1 常见芬太尼类物质结构

芬太尼类物质是指化学结构与芬太尼[N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺]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。

1.2 芬太尼类物质的临床应用和体内代谢

芬太尼药理作用机制与吗啡类似,通过结合和激活A类G蛋白偶联受体(GPCR)、 μ -阿片受体(MOR)产生强烈的镇痛反应^[2]。其药理作用是吗啡的50~100倍,海洛因的25~40倍,可以迅速穿过血脑屏障,在临床上作为一种强效麻醉性镇痛药使用。目前常用的剂型有注射剂、透皮贴剂(FTP)、鼻腔喷雾剂和舌下片剂等。

当前已有3种芬太尼类药物被批准用于人类医疗用途,为舒芬太尼、阿芬太尼和瑞芬太尼^[3],主要

[作者简介] 关欣怡, 本科生, Email: 970386314@qq.com

[通信作者] 闻俊, 副教授, 研究方向: 生物体液药物分析, Tel: 13818270482, Email: wenjunapple@163.com

用于静脉麻醉或剧烈疼痛的治疗。其中,舒芬太尼亲脂性强,起效快,呼吸抑制等不良反应较芬太尼更少;阿芬太尼较适用于连续静脉给药,已广泛用于医学领域;瑞芬太尼则常用于平衡麻醉以及产科镇痛。

芬太尼类药物摄入人体后,主要是通过肝脏CYP3A4和CYP3A5同工酶介导,在哌啶环处的N-脱烷基化,代谢成去甲芬太尼而被消除,无活性代谢物和不到10%的完整分子主要从尿液和粪便中排泄,有不到1%通过烷基羟基化,N-脱烷基化和羟基化或酰胺水解代谢为非活性化合物羟基芬太尼,羟基去甲芬太尼和去丙酰芬太尼(4-ANPP)等,其主要代谢物大多结构相同或相似,部分代谢物同时也作为非法药物或其中的污染物质流通,使检测溯源更加困难^[2]。此外,奥芬太尼主要代谢途径为O-去甲基化,瑞芬太尼可在血浆中被非特异性酯酶代谢为几乎无药理活性的瑞芬太尼酸。当前对该类物质的检测主要还局限于原型、N-脱烷基化产物及4-ANPP等,对芬太尼类物质的代谢特征及其代谢产物尚未形成系统认识^[4]。

1.3 芬太尼类物质的滥用和毒性

芬太尼与其他阿片类药物一样可诱导强烈的欣快感,并且由于具有较高的亲脂性,能很快地被大脑摄取,药效持续时间短,比传统阿片类药物更有可能导致上瘾和过量死亡。大鼠自我给药模型^[5]及小鼠芬太尼蒸气自我给药模型^[6]等研究发现,芬太尼可显著诱导条件性地点偏好(CPP)、自我给药、强迫性药物寻求和阿片类药物戒断等,有很高的滥用潜力。芬太尼在临床使用的同时,其滥用潜力也不可忽视。

在美国,大多数与阿片类药物有关的过量死亡是由于芬太尼作为海洛因的替代品或与可卡因和甲基苯丙胺等掺入阿片类药物一起摄入。当芬太尼被用于掺假其他药物,如海洛因、处方阿片类药物、精神兴奋剂时,其致命性增加^[7]。芬太尼类物质的主要毒理学效应有眩晕、低血压、视觉模糊、喉痉挛及胆管括约肌痉挛等;快速推注可引起胸壁、腹壁肌肉僵硬;大剂量使用时会出现呼吸抑制、窒息、肌肉僵直及心脏停搏甚至死亡^[8]。一旦中毒可以采用纳洛酮、纳曲酮等药物进行过量的治疗,目前也有抗芬太尼疫苗的相关研究,有望预防芬太尼过量及减轻诱导行为。

2 芬太尼类物质的检测方法

2.1 芬太尼类物质检测的前处理

芬太尼类药物样本可能的基质种类繁多,如何

从不同基质中准确分析检测芬太尼类物质是当前研究热点。不同基质中芬太尼类物质的检测对象包括其药物原型和代谢产物。各成分的浓度差异也是检测过程中的所面临的问题之一。药物或者非法药物中的芬太尼类物质主要以原型存在;生物样品和环境样品中还包括了相关代谢产物。在一些急性中毒或是慢性中毒检测场景中,还需要利用原型与代谢产物之比来进行确证。场景不同导致药物浓度水平也不同。体外样品如固液体药物的浓度一般为 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 $\mu\text{g}/\text{L}$ 级别,污水等场景下浓度偏低。由于代谢等因素作用,体内化合物浓度(无论是原型还是代谢产物)都相对较低,计量单位常常为 ng/ml 甚至 pg/ml ^[3],生物半衰期也较短,因此,选择合适的样品前处理方法加以提取富集,是关系到结果准确可靠的重要环节。

2.1.1 生物样品

司法鉴定要求检测尿液、血液或者毛发等生物样本,对样品前处理和仪器的灵敏度等要求较高。尿液非损伤性采样收集方便,其中,芬太尼类似物及其代谢物的消除更显著^[9],且仅含微量蛋白,是临床或法医毒理学研究的首选基质。血浆中药物浓度一般低于尿液,但相比于其他生物基质,仍具有浓度较高且恒定的特点。毛发中药物多以母体形式存在,取样方便、无损伤、且可提供药物有关的长期信息,缺点是含量低,易受烫染影响且存在个体差异,需要精密仪器进行检测。

从血浆中提取芬太尼类物质主要采用的方法为液液萃取法(LLE)^[10],该法可以有效分离脂溶性芬太尼与大多数水溶性的内源性杂质。蛋白沉淀法对基质中的盐和磷脂类杂质的分离效果较差,易影响测定方法的稳定性。固相萃取速度更快,所需样品量少且节省溶剂,结果重现性更好,在芬太尼类物质检测领域有广泛应用。Misailidi等^[11]在每1.0 ml全血加入50 μl 内标溶液,配制为血液样本,再采用乙腈沉淀蛋白后进行固相萃取。所用柱的疏水性和阳离子交换特性使芬太尼类物质保留增强,且对呋喃芬太尼的基质效应相对更小(85%)。呋喃芬太尼和奥芬太尼的LLOQ为1.00 ng/ml ,乙酰基芬太尼和丁基芬太尼的LLOQ为0.50 ng/ml ;4种物质回收率均不低于85%。内源性的基质干扰可忽略不计,其他非法药品及代谢物等并不会影响上述4种芬太尼类物质的检测。该法将蛋白沉淀与固相萃取相结合,既保留了蛋白沉淀基质干扰小的优点,又利用固相萃取增加了灵敏度。Cunha等^[12]在萃取前分别用甲醇和超纯水进行预处理,

将稀释后的尿液样品加载至 BIN, 用超纯水和异丙醇混合液(95/5)洗涤后, 乙腈洗脱后的提取液稀释后进样 LC-MS/MS。该提取过程仅需 10 min。此外, 液相微萃取(LPME)与单滴液-液液微萃取(LLME)克服了传统 LLE 的许多缺点, 并且大幅减少有机溶剂的使用, 使用新制有机溶剂以减小记忆效应, 无样品残留, 成本更低, 重复性更好。Ebrahimzadeh 等^[13]采用 LLLME 提取血浆中芬太尼, 将提取液直接进样 HPLC, 该过程富集系数较高。

毛发中毒品的分析步骤一般为: 去污、分段剪碎并磨碎毛发、消化提取、分析检测。薛康等^[14]以 UPLC-MS/MS 为测定方法, 并采用 ESI+和 MRM 优化质谱参数, 灵敏度高, 选择性好, 相对解决了甲醇溶解能力强导致的问题, 可应用于临床试验毛发检材中芬太尼类 NPS 的检测。此外, 吴健美等^[15]利用 HPLC-MS/MS 技术, 采用 MRM 模式, 对毛发中 36 种芬太尼类物质进行定性检测并对芬太尼和阿芬太尼进行了定量检测, 并成功应用于临床试验毛发检材中芬太尼类物质的检测。

近年来, 陆续出现有针对干血点(DBS)、胆汁、玻璃体、骨骼等生物样品的检测方法, 为芬太

尼的检测提供了更多可能性。干血点由于没有了水和酶的干扰, 非常稳定, 可以在室温条件下保存数日乃至数周, 但是要求采集时血样均匀, 对点样工具、点样温度、点样体积要求比较高^[16]。

2.1.2 药物或非法药物样品

随着芬太尼类物质走私越来越隐蔽, 公安缉毒、刑侦及相关检测部门也常需要检测头痛粉、药丸、止咳水等固体、液体样品, 鉴定其是否含有芬太尼等毒品物质。固、液体基质的前处理同有常规的蛋白沉淀法、固相萃取法等(表 1), 随后再进行色谱质谱联用分析。另外, 海关、机场等人流密集场所检测情况下, 要求能够快速、准确、精密的完成芬太尼类物质的鉴识, 故主要采用芬太尼试纸(FTS)、手持式拉曼光谱仪、便携式傅里叶变换红外(FTIR)光谱仪等, 其中, FTS 具有很高的灵敏度和特异性, 操作简便, 一般蘸取样品水溶液后 5 min 即可得出结果, 为检测首选。便携式仪器则几乎不需要前处理, 因此更加适用于对有毒材料的检测, 对于现场分析也很有价值, 但其痕量分析的能力较弱; 推荐将几种方法联合使用以获得更全面准确的信息。

表 1 芬太尼类物质非生物样品前处理方法

样品	方法	主要步骤	回收率(%)	参考文献
药品、蛋白质和乳饮料类	蛋白沉淀法	加入提取溶剂乙腈, 涡旋离心后取上清液过有机滤膜	85.2 ~ 112.9	[4]
固体药物粉末	SPE	75%乙腈溶解后加入乙腈超声提取, 离心取上清液与HLB萃取柱, 乙腈淋洗, 收集流出液; 氮吹后加入水, 用乙腈定容, 离心取上清液过有机滤膜	84.8 ~ 106	[20]
液体药物	QuEChERS	75%乙腈溶解后加入乙腈超声提取, 加入N-丙基乙二胺吸附剂, 涡旋离心后取上清液; 氮吹后加入水, 用乙腈定容, 离心取上清液过有机滤膜	86.9 ~ 109	[20]
药丸状固体	SPE	药丸碾碎后加入提取溶剂无水甲醇, 自动振荡15 min, 离心后取清液旋转蒸发, 将结晶物真空干燥	-	[20]
生活污水	SPE	样品用玻璃纤维滤膜过滤后, 加入内标物静置后混匀, 加载至已活化的MCX萃取柱, 依次用甲醇和氨水/甲醇溶液(5/100, 体积比)洗脱, 氮吹后用甲醇水溶液复溶后过滤	101.86 ± 3.15	[21]

王巧英等^[17]建立衰减全反射傅里叶变换红外光谱法快速测定固体基质中芬太尼类成分, 但由于药丸常用填充剂为淀粉, 会掩盖目标化合物的红外特征吸收峰, 需要采用提取溶剂进行提取再检测, 对于粉末状样品则无需前处理。

2.1.3 环境样品

芬太尼类药物经人体代谢后, 每剂量单位约有 1.6% 以原药形式随尿液排出, 不仅造成环境污染, 也会给水生生物和人体健康带来潜在威胁。基于废水的流行病学(WBE)可以通过对城市废水进行分析, 反向估计药物使用量, 国外多个城市进行的污水监测显示^[18], 包括芬太尼在内的一系列精神活性物质浓度逐年上升。

药物在水环境中的浓度较低(ng/ml), 因此常使用固相萃取法对其测定, 见表 1。当前 Oasis HLB 萃取柱和 Oasis MCX 萃取柱是在 NPS 前处理中最常采用的萃取柱。殷行行等^[19]将样品经过 0.22 μm 聚醚砜水相针式滤头过滤后, 直接进样在线固相萃取(on-line SPE)系统, 在 Oasis HLB 萃取柱萃取富集后, 被流动相反冲出萃取柱后进入 UPLC 系统, 缩短了前处理时间, 建立了水体中 11 种精神活性物质的快速分析方法。表 1 列举了近几年芬太尼类物质非生物样品的前处理方法。

2.2 主要分析方法

近年来, 在芬太尼类物质的实验室分析检测中占据主导地位主要为色谱-质谱联用技术。这些方

法分析速度快、分离效果好、检测灵敏度高、分析结果稳定,可以实现精确定性定量。色谱-质谱联用技术和光谱技术由于其出色的定性定量能力和

较强的稳定性,是芬太尼类物质的实验室分析检测的首选。现给出部分分析检测技术结果,如表2所示。

表2 芬太尼类物质样品分析检测

检测对象	检测种类	分析手段	LOD或LLOD	参考文献
血样	芬太尼及22种芬太尼类似物	UPLC-MS/MS	0.7 ~ 2 ng/l	[9]
尿样	120种合成芬太尼类似物+30种合成阿片类药物	LC-HRMS	1 ~ 10 ng/ml	[22]
血样	120种合成芬太尼类似物+30种合成阿片类药物	LC-HRMS	0.25 ~ 2.5 ng/ml	[22]
尿样	14种芬太尼类似物	LC-MS / MS	0.02 ~ 0.05 ng/ml	[23]
药物样品	9种芬太尼类似物	EI-GC-MS	10 ng/ml	[24]
药物样品	18种芬太尼类似物	GC-MS	0.023 ~ 2.742 μ g/ml	[25]
尿样对照品	芬太尼	SERS	5 ng/ml	[26]
芬太尼标准品	芬太尼	FTS	-	[27]
饮料样品	33种芬太尼类似物	双离子阱微型质谱仪	10 μ g/ml	[28]

2.2.1 液相色谱-质谱联用技术

Zhang 等^[22]收集了120种芬太尼类似物筛选(FAS)标准品的产物离子质谱,开发了液相色谱-高分辨率质谱(LC-HRMS)方法,考察120种芬太尼类似物的保留时间、检测限和基质效应,发现尿液和血液的检测限LOD分别为2.5、0.5 ng/ml,灵敏度较高;基质效应ME为-79%~86%、-80%~400%,符合要求。另外,还分析出大多数芬太尼类似物的特征碎裂模式,即碎裂发生在键N-4C和N- α C处,产生两个优势片段,可用于未来类似物的结构解析和药物鉴定。Jean 等^[23]开发了灵敏和特异性LC-MS/MS分析方法,用于多重检测全血和尿液样品中的14种芬太尼类似物和U-47700,检测限LOD为0.01~0.10、0.02~0.05 ng/ml,血液中的定量限LOQ为0.10~0.40 ng/ml,可以对生物基质中的芬太尼类似物进行充分检测。Busardò等^[9]开发的UPLC-MS/MS方法,可用于定量芬太尼和22种类似物或代谢物,血液和尿液中的LOD为0.7~2ng/L,LOQ为2~6ng/L,头发LOD为3~7pg/g,LOQ为11~21 pg/g。血液、尿液、头发中的回收率分别为70.7%~95.7%、74.9%~97.3%、74.3%~95.7%。该方法是所有报道中最灵敏的检测方法,简单快速,可实现自动化和高通量测试。

2.2.2 气相色谱-质谱联用技术

气相色谱-质谱法在检测痕量芬太尼类物质需要借助硅烷化、酰化、烷基化等衍生化方法处理后再进行检测。研究显示,三氯乙氧基甲酰氯(Troc-Cl)能够与未知的芬太尼反应,其产物不仅可以被气质联用和液质联用所检测,而且还可以用于回顾

性地识别未知的芬太尼。Carlos 等^[29]用Troc-Cl处理芬太尼,氯离子进攻哌啶环相邻碳,苯乙基侧链被替换为三氯乙氧甲酰基,该反应产生两种产物:Troc-诺芬太尼和2-(氯乙基)苯,这两种产物结构中的诺芬太尼结构和苯乙烷结构可以回顾性连接,从而揭示原物质即芬太尼。在优化反应条件后,Carlos 等用另外8种芬太尼类物质(乙酰芬太尼、硫代芬太尼、丙烯酰芬太尼、丁酰芬太尼、异丁酰芬太尼、戊酰芬太尼、卡芬太尼、瑞芬太尼)测试该法是否适用于整类芬太尼类物质,质谱结果上均能观察到Troc-诺芬太尼和2-(氯乙基)苯的分子离子峰(m/z 406.1和 m/z 140.1),还有碎片离子 m/z 371.0、349.1、149.1。次年,Carlos 等^[30]延续该法,产物均能被HR-LC-MS和EI-GC-MS检测,但前者灵敏度更高,后者则更适于检测第二种产物即2-(氯乙基)苯。

针对芬太尼类物质纯形式和存在受控物质或掺假的情况,Gilbert 等^[25]提供了一种新的交叉验证方法——用于推定筛选的比色测试和薄层色谱法(TLC)与完全验证的GC-MS方法(采用SIM模式)相结合,为测量(LOD=0.007~0.822 μ g/ml,LOQ=0.023~2.742 μ g/ml)芬太尼类物质的筛选和定量提供了一种灵敏的方法。基于信噪比(S/N)确定分析物(批量样品)的检出限和定量限分别为0.008~0.125 μ g/ml和0.025~0.415 μ g/ml,可以在20 min内分离和鉴定全部18种芬太尼,5种常见的受控物质和4种掺杂物均在所需的浓度范围内,且18种芬太尼类物质的回收率都很好[(100 \pm 3)%]。

2.2.3 拉曼光谱技术

表面增强拉曼散射(SERS)光谱具有高选择性和能够在极低浓度下获得目标分子灵敏度的性质。其样品制备简单、成本低、检测快速。近年来便携式和手持型拉曼光谱仪顺应现场快速检测需求迅速发展,具有远超前于传统实验室分析技术的即时(POC)传感能力,有望成为海关等场所快速监测NPS的主要设备。Zhang等^[31]通过在硅藻土薄膜上原位生长AgNPs制备SERS衬底,在人工污染的自来水中实现了10 ppb的超高灵敏度,并在当地污水处理厂的水中检测到芬太尼。该法与便携式拉曼光谱仪和化学计量分析算法(PCA-PLSR模型)一起工作时,可以在十亿分之一的水平上检测污水中痕量的芬太尼。Wang等^[26]开发了一种便携式SERS技术,该技术集成了易于执行但可靠的SERS协议与适合于快速现场识别和定量痕量芬太尼的便携式拉曼模块,用于快速(2~3 min)、高灵敏度和可靠的芬太尼痕量定量分析。

2.2.4 现场快速检测技术

现场快速检验主要应用于公安缉毒、刑侦、邮局海关和机场海关等场景,目前,免疫分析试纸和部分便携式仪器已投入使用。免疫分析试纸^[27]快速简便,但当其他药物浓度较高时则会出现假阳性结果。红外光谱和拉曼光谱法,均具有无需样品前处理、测试速度快、检测成本低、绿色环保等优点。拉曼光谱仪可隔着玻璃瓶、塑料袋等包装进行检测,无需直接接触样品。但是,由于某些实际缴获样品可能存在荧光干扰及多种药物混合情况,便携式拉曼光谱技术具有一定的局限性,且可能存在误报;而红外光谱无荧光干扰、谱图一致性高、商业谱库更加完备,是芬太尼类物质现场快速定性分析的首选方法^[32]。

3 芬太尼类物质的检测难点

当前,芬太尼类物质的检测所面临的困难主要集中在基质前处理复杂、有效快速检测方法缺乏及实验室检测标准品缺乏等方面。

3.1 基质前处理复杂

芬太尼类物质存在的基质种类多样,不同场景中芬太尼类化合物的前处理方法略有不同,但常为分离分析流程中最复杂的步骤。生物样品基质复杂,含有大量蛋白质、盐、内源性和外源性物质等,可以与药物及其代谢物结合并干扰测定,在前处理过程中也易导致待测物质的损失和污染;固液体基质中常含有多种药物,其中不乏与待测物质结构、

性质相似的组分,导致分离难度增加。此外,想要达到好的前处理效果,溶剂的选取、样品的保存环境也都是需要注意的因素。检测中应根据检材特点并结合后期分析技术来选择最合适的处理方法。目前生物样品中芬太尼类物质的前处理方法主要是蛋白沉淀法、固相萃取法、LLE等;对于固液体基质和环境样品,常采用固相萃取法。

3.2 缺乏有效快速检测方法

当前芬太尼类物质的实验室分析方法较成熟,灵敏度及稳定性都能达到很高的要求。但常规检测技术无法满足可靠、快速、有效的现场检测要求。已陆续出现红外光谱、拉曼光谱、双离子阱微型质谱系统、电化学传感器等现场快速检测手段,仍存在假阳性检出、特异性差、灵敏度低、易受环境干扰、取样量不恒定、检测种类有限等种种问题^[33],有待进一步改善。目前已有研究^[26]针对其缺陷,设计了便携式表面增强拉曼散射方法,通过将易于执行且可靠的SERS程序与便携式拉曼模块配对,适用于痕量芬太尼的快速现场识别和定量分析。

便携式或微型质谱仪的发展将会是未来快速检测研究的重心之一,Kang等^[28]开发了一种基于微型质谱的方法,该法用于饮品中奥芬太尼的检测,LOD为10 ppb,用于尿样的分析检测的LOD为20 ppb,虽能够基本满足现场检测需求,但灵敏度仍有待提高。现已有研究^[31]开发出一种用于高效MS/MS扫描的双线性离子阱(LIT)微型质谱仪,可用于海关检查或法医检验等需现场快速场景的分析。除质谱仪外,电化学传感器和离子迁移谱仪等设备也在稳步发展中。当前有激光诱导多孔碳电极制造的电化学传感器^[34],其优化的激光制造和SWV参数进行的系统研究增强了对芬太尼分析物浓度的传感性能,可用于快速检测真实血清样品中的芬太尼。

3.3 缺乏实验室检测标准品

芬太尼类物质种类繁多、易合成、演变快,当前的检测手段依旧无法覆盖整类及其代谢物检测的要求。现场快速检测也很难第一时间获得标准品种类,这就导致对于芬太尼类物质的准确性较为困难。目前有文献报道在不使用标准品的情况下,实现多种芬太尼类物质及前体的筛查。赵苑余等^[35]采用高分辨质谱法,通过分析芬太尼类物质的质谱裂解规律及特征离子碎片,对已知母核的新型芬太尼类物质进行快速的结构鉴定;张伟亚等^[36]开发了超高效液相色谱/静电场轨道阱(UPLC/Orbitrap HRMS)技术,通过准分子离子精确质量数

进行定性鉴定,并采用二级离子碎片进行确证,对可疑样品进行快速筛选,为无标准品时对芬太尼类物质的定性检测提供了帮助。建立良好的鉴别和确证能力、获取质谱数据、归纳整理特征碎片离子信息、构建专用的质谱数据库、开发新增未知芬太尼类物质的筛查方法将是未来科研人员需要重点关注突破的研究方向^[37]。

当前,NPS在全球蔓延,对公共卫生安全造成了极大威胁。虽然我国已将整类芬太尼类物质及其他一些NPS列入管制,通过一系列强化管控措施,当前我国在NPS管制方面取得部分成效,管制的NPS的非法生产和出口得到有效遏制^[38],但随着全球NPS种类愈来愈多,我国对NPS实行的单行立法管制制度仍略显不足。我国需要布局NPS的监测预警体系和精神依赖性评价平台建设,利用国家毒品实验室和分中心以及各地高校、研究机构、疾控中心以及综合性医院检验科等技术优势,建立各种NPS监测和分析方法^[39]。同时,缩短NPS列入管制的周期、加强互联网NPS搜查和网络立法管制等措施共同实行,尽快提高控制NPS蔓延的能力,更好地应对全球毒品形势变化。

【参考文献】

- [1] 国家食品药品监督管理总局,中华人民共和国公安部,中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 精神药品目录 [M]. 北京:人民卫生出版社,2013.
- [2] WILDE M, PICHINI S, PACIFICI R, et al. Metabolic pathways and potencies of new fentanyl analogs[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 238.
- [3] CHOIŇSKA M K, ŠESTÁKOVÁ I, HRDLIČKA V, et al. Electroanalysis of fentanyl and its new analogs: a review[J]. *Biosensors*, 2022, 12(1): 26.
- [4] 董振霖,杨春光,徐天,等.液相色谱-四极杆/飞行时间质谱法分析29种芬太尼类物质及其碎裂机理[J].*色谱*, 2022, 40(1): 28-40.
- [5] SUSTKOVA-FISEROVA M, PUSKINA N, HAVLICKOVA T, et al. Ghrelin receptor antagonism of fentanyl-induced conditioned place preference, intravenous self-administration, and dopamine release in the nucleus accumbens in rats[J]. *Addict Biol*, 2020, 25(6): e12845.
- [6] MOUSSAWI K, ORTIZ M M, GANTZ S C, et al. Fentanyl vapor self-administration model in mice to study opioid addiction[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(32): eabc0413.
- [7] VOLKOW ND. The epidemic of fentanyl misuse and overdoses: challenges and strategies[J]. *World Psychiatry*, 2021, 20(2): 195-196.
- [8] 王继芬,吕昱帆,范琳媛,等.芬太尼类新精神活性物质及其检验方法进展[J].*科学技术与工程*, 2020, 20(6): 2105-2114.
- [9] BUSARDÒ F P, CARLIER J, GIORGETTI R, et al. Ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for quantifying fentanyl and 22 analogs and metabolites in whole blood, urine, and hair[J]. *Front Chem*, 2019, 7: 184.
- [10] 李珊,汤文川,王元凤.生物检材中芬太尼类物质检测方法研究进展[J].*分析试验室*, 2021, 40(2): 241-248.
- [11] MISAILIDI N, ATHANASELIS S, NIKOLAOU P, et al. A GC-MS method for the determination of furanylfentanyl and ocfentanyl in whole blood with full validation[J]. *Forensic Toxicol*, 2019, 37(1): 238-244.
- [12] DA CUNHA K F, RODRIGUES L C, HUESTIS M A, et al. Miniaturized extraction method for analysis of synthetic opioids in urine by microextraction with packed sorbent and liquid chromatography—tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1624: 461241.
- [13] EBRAHIMZADEH H, YAMINI Y, GHOLIZADE A, et al. Determination of fentanyl in biological and water samples using single-drop liquid-liquid-liquid microextraction coupled with high-performance liquid chromatography[J]. *Anal Chim Acta*, 2008, 626(2): 193-199.
- [14] 薛康,何嘉玲,吴雪梅,等.超高效液相色谱-串联质谱法测定毛发中5种芬太尼类新精神活性物质的方法研究与应用[J].*质量与安全检验检测*, 2022, 32(2): 9-12.
- [15] 吴健美,乔宏伟,刘文婧,等.人毛发中36种芬太尼类物质的HPLC-MS/MS检测方法[J].*中国司法鉴定*, 2021(1): 48-53.
- [16] SEYMOUR C, SHANER R L, FEYEREISEN M C, et al. Determination of fentanyl analog exposure using dried blood spots with LC-MS-MS[J]. *J Anal Toxicol*, 2019, 43(4): 266-276.
- [17] 王巧英,徐立,黄姣,等.ATR-FTIR法快速鉴定芬太尼[J].*浙江化工*, 2022, 53(3): 46-48.
- [18] BRETT J, SIEFRIED K J, HEALEY A, et al. Wastewater analysis for psychoactive substances at music festivals across New South Wales, Australia in 2019–2020[J]. *Clin Toxicol*, 2022, 60(4): 440-445.
- [19] 殷行行,郭昌胜,邓洋慧,等.在线固相萃取-超高效液相色谱/串联质谱法测定水中的11种精神活性物质[J].*环境化学*, 2019, 38(12): 2883-2888.
- [20] 罗耀,张建莹,黄昌雄,等.液相色谱-串联质谱法测定固体及液体药物中27种新型毒品芬太尼类物质[J].*分析测试学报*, 2020, 39(4): 427-433.
- [21] 周子雷,杜鹏,白雅,等.北京市生活污水中曲马多和芬太尼的赋存[J].*环境科学*, 2019, 40(7): 3242-3248.
- [22] ZHANG Y, HALIFAX J C, TANGSOMBATVISIT C, et al. Development and application of a High-Resolution mass spectrometry method for the detection of fentanyl analogs in urine and serum[J]. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*, 2022, 26: 1-6.
- [23] JUNG J, KOLODZIEJ A, PAPE E, et al. Multiplex detection of 14 fentanyl analogues and U-47700 in biological samples: application to a panel of French hospitalized patients[J]. *Forensic Sci Int*, 2020, 317: 110437.
- [24] LIU X W, WANG X A, BU J X, et al. Tandem analysis by a dual-trap miniature mass spectrometer[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(2): 1391-1398.
- [25] GILBERT N, ANTONIDES L H, SCHOFIELD C J, et al. Hit-

- ting the Jackpot—development of gas chromatography–mass spectrometry(GC–MS)and other rapid screening methods for the analysis of 18 fentanyl-derived synthetic opioids[J]. *Drug Test Anal*, 2020, 12(6): 798-811.
- [26] WANG H, XUE Z L, WU Y X, et al. Rapid SERS quantification of trace fentanyl laced in recreational drugs with a portable Raman module[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(27): 9373-9382.
- [27] LOCKWOOD T L E, VERVOORDT A, LIEBERMAN M. High concentrations of illicit stimulants and cutting agents cause false positives on fentanyl test strips[J]. *Harm Reduct J*, 2021, 18(1): 30.
- [28] KANG M Q, LIAN R, ZHANG X Y, et al. Rapid and on-site detection of multiple fentanyl compounds by dual-ion trap miniature mass spectrometry system[J]. *Talanta*, 2020, 217: 121057.
- [29] VALDEZ C A, LEIF R N, SANNER R D, et al. Structural modification of fentanyls for their retrospective identification by gas chromatographic analysis using chloroformate chemistry[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22489.
- [30] VALDEZ C A, LEIF R N, CORZETT T H, et al. Analysis, identification and confirmation of synthetic opioids using chloroformate chemistry: retrospective detection of fentanyl and acetylfentanyl in urine and plasma samples by EI-GC-MS and HR-LC-MS[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0275931.
- [31] ZHANG B X, HOU X W, ZHEN C, et al. Sub-part-per-billion level sensing of fentanyl residues from wastewater using portable surface-enhanced Raman scattering sensing[J]. *Biosensors*, 2021, 11(10): 370.
- [32] 徐琳, 何洪源, 刘翠梅, 等. 芬太尼类物质的振动光谱特征分析研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2021, 41(9): 2829-2834.
- [33] 郭项雨, 马麟, 尚宇瀚, 等. 芬太尼类新精神活性物质检测技术研究进展 [J]. *分析测试学报*, 2020, 39(12): 1548-1555.
- [34] MISHRA R K, KRISHNAKUMAR A, ZAREEI A, et al. Electrochemical sensor for rapid detection of fentanyl using laser-induced porous carbon-electrodes[J]. *Mikrochim Acta*, 2022, 189(5): 198.
- [35] 赵苑余, 陈江, 温晓静, 等. 高分辨质谱法快速测定芬太尼类药物及其质谱裂解规律 [J]. *刑事技术*, 2022, 47(2): 111-120.
- [36] 张伟亚, 林君峰, 闫杰, 等. 无标准品时芬太尼类药物及其前体的快速筛查 [J]. *分析科学学报*, 2019, 35(5): 635-642.
- [37] 姜宇, 王雪, 陈帅锋. 论我国新精神活性物质管制模式的完善 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2019, 25(2): 105-109.
- [38] 李彬, 张旻南, 马立鹏, 等. 新精神活性物质特征与管控 [J]. *中国安全防范技术与应用*, 2020(3): 57-64.
- [39] 周漪颖, 崔巍, 张鑫, 等. 新精神活性物质分类现状与管制展望 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2020, 26(6): 311-317.
- [收稿日期] 2023-08-16 [修回日期] 2024-03-15
[本文编辑] 李睿旻