

液相色谱-串联质谱法测定头发中 11 种阿片类生物碱

孙英英^{1,2}, 向平², 沈敏^{2*}

(1. 苏州大学基础医学与生物科学学院法医学系, 江苏 苏州 215123;

2. 司法部司法鉴定科学技术研究所上海市法医学重点实验室, 上海 200063)

摘要: 建立头发中海洛因、吗啡、单乙酰吗啡等 11 种阿片类生物碱的液相色谱-串联质谱测定方法, 并考察海洛因滥用者头发中阿片类组分的存在情况。头发经冷冻研磨后加入硼酸缓冲液超声 30 min, 用氯仿-异丙醇 (9:1) 提取。用 Allure PFP 丙基柱, 以乙腈-乙酸铵 (0.1%甲酸) 梯度洗脱分离, 采用二级质谱多反应监测模式 (MRM) 检测 11 种阿片类生物碱。头发中海洛因、吗啡、单乙酰吗啡等 11 种阿片类生物碱在对应质量浓度范围内线性良好 ($r > 0.9960$); 检测限 (LOD) 均小于 $0.05 \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$; 回收率范围为 47.2%~110%; 日内精密度和日间精密度均小于 14%。21 例海洛因滥用者头发中均检出了海洛因、单乙酰吗啡、吗啡、可待因、乙酰可待因、氢可酮等主要组分。所建方法灵敏度高、选择性好, 适用于同时分析头发中海洛因等 11 种阿片类生物碱组分, 可有效鉴别海洛因滥用与阿片类药物或食品的摄取。

关键词: 头发; 阿片类生物碱; LC-MS/MS

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 12-1501-06

Simultaneous determination of 11 opiates in hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

SUN Ying-ying^{1,2}, XIANG Ping², SHEN Min^{2*}

(1. Department of Forensic Medicine, Institute of Preclinical Medicine and Biological Science, Soochow University, Suzhou 215123, China;

2. Shanghai Key Laboratory of Forensic Science, Institute of Forensic Science, Ministry of Justice, Shanghai 200063, China)

Abstract: The paper reports the establishment of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for simultaneous analysis of 11 opiates in hair samples, and the study of presence of opiates in the hair of active heroin addicts. About 20 mg of decontaminated and pulverized hair sample was hydrolyzed with buffer solution for 30 min, in the presence of morphine- d_3 and acetylmorphine- d_6 used as internal standards, and then extracted with the mixture of dichloromethane and isopropanol, separated by the Allure PFP propyl column with a mobile phase consisting of acetonitrile and $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ammonium acetate buffer, and then analyzed by LC-MS/MS. Multiple reaction monitoring (MRM) mode was used to analyze 11 opiates. Eleven opiates showed a fairly good linearity over the corresponding range ($r > 0.9960$). The detection limits were less than $0.05 \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$. The recoveries were between 47.2% and 110%, and the deviations of intra- and inter-day precision were less than 14%. Heroin, acetylmorphine, morphine, codeine, acetylcodeine and hydrocodone were detected in hair samples of 21 heroin addicts. The developed method shows high sensitivity and selectivity, and is suitable for the simultaneous analysis of 11 opiates in hair samples and identify legal and illegal use of opiates.

Key words: hair; opiate; LC-MS/MS

收稿日期: 2011-06-15.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20975070); 国家科研院所公益项目 (GY0903).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-21-52369419, E-mail: shenm@ssfjd.cn

据《2010 世界毒品报告》，我国海洛因摄毒的总人数位居全球首位^[1]，是目前严重的社会问题之一。尿液作为摄毒鉴定的常规检材，在涉及海洛因滥用的认定时，常因海洛因特征代谢物单乙酰吗啡在体内代谢快，吸毒 12 h 后尿液中不能同时检出单乙酰吗啡和吗啡^[2]而无法提供有价值的信息。尿液的吗啡阳性可源于海洛因的代谢，也可源于使用含有阿片类生物碱的药物^[2]或者食品^[3]，解决这一难题的唯一途径是通过头发分析予以判别^[4, 5]。头发分析以其易获取、易保存、目标物稳定、检出时限长、能反映较长时间（几个月或几年）的药物使用情况等独特优势而在法医毒物学、临床毒物学以及兴奋剂检测领域有着良好的应用进展。

头发中阿片类生物碱的分析可采用气质联用仪 (GC-MS)^[6, 7]或者液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS)^[8, 9]方法。LC-MS/MS 方法检测头发中阿片类生物碱具有无需衍生化、操作简便、灵敏度高的优势^[4]，但是目前阿片类滥用的头发分析和评价方法仍存在一些缺陷。如海洛因及其代谢物单乙酰吗啡不稳定，遇热、遇水、长时间放置等容易分解，而现行采用的甲醇超声、酸水解过夜等头发前处理方法，可能致部分单乙酰吗啡分解为吗啡^[6]，而影响了头发中目标化合物定性结果的可靠性和定量结果的准确性。其次，目前头发分析所检测的目标物仅限于海洛因、单乙酰吗啡和吗啡^[8, 9]，难以满足鉴别认定、结果解释和来源判断的需要。

本文在项目组多年研究^[10, 11]的基础上，创建了冷冻研磨头发处理技术以及液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法同时分离分析头发中海洛因、吗啡、单乙酰吗啡等 11 种阿片类生物碱的方法，并将方法应用于 21 个海洛因滥用者的头发分析，为摄毒鉴定提供方法和依据。

材料与方法

仪器与试剂 API 4000 QTRAP 串联四极杆线性离子阱质谱仪 (美国 Applied Biosystems 公司); Acquity™ Ultra Performance LC 超高压液相色谱仪 (美国 Waters 公司); 6770 冷冻研磨机 (美国 SPEX CertiPrep 公司); Milli-Q 去离子水制备系统 (美国 Cerilliant 公司)。吗啡购自中国药品生物制品检定所，可待因、海洛因、单乙酰吗啡、蒂巴因和罂粟碱购自国家麻醉品实验室，去甲可待因、去甲吗啡、二氢可待因、乙酰可待因、氢可酮、同位素内标单乙酰吗

啡-*d*₆ 和吗啡-*d*₃ 对照品 (1.0 mg·mL⁻¹)，购自美国 Cerilliant 公司。

溶液配制 吗啡、可待因、海洛因、单乙酰吗啡、蒂巴因和罂粟碱分别用甲醇制成 1.0 mg·mL⁻¹ 储备液，-20 °C 冷冻保存备用。上述 11 种储备液 (1.0 mg·mL⁻¹) 用甲醇稀释，配制成 10 μg·mL⁻¹ 的混合对照溶液。同位素内标单乙酰吗啡-*d*₆、吗啡-*d*₃ 对照品用甲醇稀释，配制成 10 μg·mL⁻¹ 的混合内标溶液。

样品处理 头发样品置具塞试管中，依次用 0.1% 洗洁精、去离子水、二氯甲烷清洗，取出头发晾干，剪碎后冷冻研磨。称取头发粉末 20 mg，加入混合内标溶液 20 μL 和缓冲液 (pH 9.2) 2 mL，超声 30 min。然后加入氯仿-异丙醇 (9:1) 混合液 2 mL 涡旋混合，离心 (1 437×*g*) 3 min，转移有机相，吹干。残余物中加入流动相 100 μL 复溶，取 10 μL 进样。

不同处理方法的样品制备 分别向具塞试管中加入海洛因和单乙酰吗啡 (10 μg·mL⁻¹) 的对照品溶液 20 μL，按照下列 5 种方法进行处理 (每种方法 6 份样品): ① 加入缓冲液 (pH 9.2) 2 mL，超声 30 min 后液液萃取，离心后取下清液吹干，流动相 100 μL 复溶，进样分析; ② 参考文献[9]方法，加入流动相 (pH 4.5) 2 mL，超声 30 min，离心取上清液直接进样分析; ③ 参考文献[8]方法，加入 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 1 mL 45 °C 水解 12 h，用 NaOH 和磷酸缓冲溶液调节 pH 至弱碱性，液液萃取、离心，取下清液直接进样分析; ④ 参考文献[12]方法，加入甲醇 1 mL 60 °C 超声 2 h，加入缓冲液 (pH 8.4) 混匀，液液萃取、离心，取下清液直接进样分析; ⑤ 参考文献[13]方法，加入甲醇 1 mL 于 40 °C 超声 12 h，加入缓冲液 (pH 8.4) 混匀，液液萃取、离心，取下清液直接进样分析。

LC-MS/MS 条件

液相色谱 色谱柱: Resteck Allure PFP 丙基柱 (100 mm × 2.1 mm, 5 μm)，前接 Phenomenex 保护柱 (4 mm × 2 mm); 流动相中 20 mmol·L⁻¹ 乙酸铵和 0.1% 甲酸缓冲溶液 (A) 与乙腈 (B) 的比例依次为: 20:80 (0~2.0 min)、85:15 (2.0~2.5 min)、20:80 (2.5~10 min); 恒流: 250 μL·min⁻¹; 进样量: 5 μL。

串联质谱 电喷雾离子源 (ESI)，正离子模式 (ESI+)，采用多反应监测模式 (MRM) 检测。离子喷雾电压 (IS): 5.5 kV; 碰撞气氮气 (CAD): 7 psi (1 psi ≈ 6.9 kPa); 气帘气 (CUR): 10 psi; 雾化气 (GS1): 20 psi; 辅助气 (GS2): 40 psi; 离子源温度 (TEM): 450 °C。在 ESI+ 离子化模式下流动注射质谱分析各待测物，

得到相应的反应离子对。

线性方程与检测限 取空白头发粉末 20 mg, 加入 11 种待测物的混合对照品溶液, 配制成质量浓度为 0.01~50 ng·mg⁻¹ 的头发样品双份, 以氘代同系物为内标 (除单乙酰吗啡、乙酰可待因采用单乙酰吗啡-*d*₆ 为内标外, 其余各物质均采用吗啡-*d*₃ 为内标), 按方法项下处理、分析。以头发中目标物的质量浓度为横坐标 x (ng·mg⁻¹), 目标物和同位素内标峰面积之比为纵坐标, 用加权 ($W=1/x$) 最小二乘法进行线性回归, 得线性方程。以信噪比值 3 的浓度为检测限 (LOD), 以信噪比值 10 的质量浓度为定量限 (LOQ)。

准确度与精密度 称取空白头发 20 mg, 添加不同量的混合对照品溶液, 分别配制成低、中、高质量浓度的头发样品, 每个质量浓度点双份样品, 按照方法项下处理、分析, 连续 8 天。参照 Peters^[14] 和 Verplaetse 等^[15] 的方法考察精密度和准确度, 准确度用相对偏差 (bias%) 表示, 日内精密度 (Rep%) 和日间精密度 (Int.prec%) 计算公式如下: $\text{bias}\% = (X - \mu/\mu) \times 100\%$; $\text{Rep}\% = (\text{MS}_w^{0.5}/X) \times 100\%$; $\text{Int.prec}\% = \{[(\text{MS}_B + (n-1) \times \text{MS}_w)/n]^{0.5}/X\} \times 100\%$ 。其中 X 是平均浓度, μ 是标准添加浓度, MS_w 和 MS_B 分别是通过单因素方差分析的日内平均方差和日间平均方差, n 为每天分析的样品数。

基质效应与回收率 测定 11 种阿片类生物碱低、中、高质量浓度的头发样品各 6 份, 比较其峰面积的平均值。其中阿片类生物碱混合对照品溶液直接进样分析所得峰面积设为 A ; 空白头发样品 20 mg 提取后添加对应量的混合对照品溶液后分析所得峰面积设为 B ; 空白头发样品 20 mg 加入对应量的混合对照品溶液, 经提取、分析所得的峰面积设为 C ; 基质效应 (ME) 和回收率 (RE) 按照以下方程计算^[16]: $\text{ME}\% = (B/A) \times 100\%$; $\text{RE}\% = (C/B) \times 100\%$ 。

阳性头发样品采集 21 份海洛因滥用者阳性头发来源于本研究室 2010~2011 年间受理的摄毒鉴定案例。贴根采取海洛因滥用者头顶部头发段 (黑色) 3 cm, 标注后室温保存。

结果与讨论

1 头发处理条件的优化

海洛因和单乙酰吗啡性质不稳定, 易受温度、酸碱性影响而分解, 影响结果的可靠性。因此, 本研究建立了冷冻研磨技术, 使头发在处理过程中始终处于 -196 °C 下, 同时头发的粉碎处理增加了与溶剂的接触面积, 有效提高头发中药物释放效率。本研究也

考察、优化了水解条件, 以减少水解提取过程对海洛因和单乙酰吗啡的影响。

由图 1 可见, 虽各水解方法的重复性良好, 但在方法 2~方法 5 条件下, 海洛因和单乙酰吗啡因受温度、酸碱性影响损失严重。Zhang 等^[17]曾考察 pH 4.5~11.9 对海洛因和单乙酰吗啡提取率的影响, 发现海洛因的提取率在 pH 9.22 达到最大值后降低, 当处于强碱状态 (pH 11.9) 海洛因完全水解。Romolo 等^[18]采用 0.1 mol·L⁻¹ 磷酸溶液 (pH 5), 45 °C 水解 18 h, 结果 46.4% 的单乙酰吗啡水解为吗啡。而本研究优化设计的方法 1, 仅有 5.7% 海洛因降解, 29.6% 单乙酰吗啡降解, 具有相对较高的回收率。

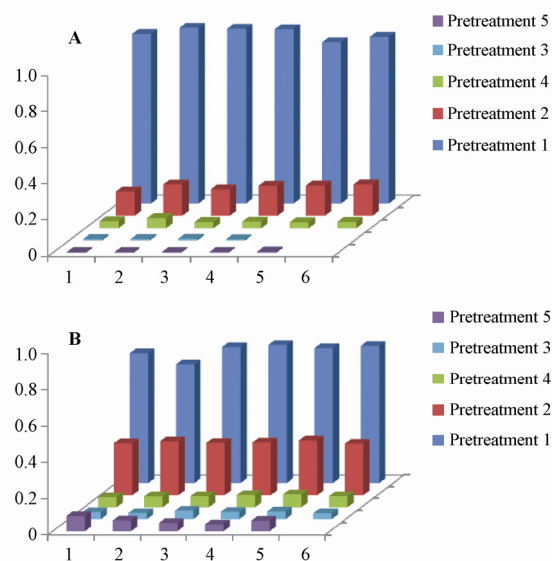


Figure 1 Recoveries of heroin (A) and acetylmorphine (B) with five different kinds of hydrolysis methods

2 色谱条件的优化

采用 LC-MS/MS 的 MRM 模式的重要特点是共洗脱物不相互干扰, 但由于吗啡和去甲可待因为同分异构体, 尽管二者具有不同的碎片离子, 但因其低丰度导致低灵敏度, 而当选用灵敏度高的特征离子对 m/z 286.1/201.2 和 286.1/165.3 定性时, 两种物质的保留时间重叠, 通过选择离子监测无法区分。氢可酮和可待因是另一对同分异构体, 也存在类似的问题。

本研究通过色谱柱比较和流动相优化, 发现当乙腈比例降低时去甲可待因保留时间减少而吗啡保留时间却延长, 据此优化建立梯度洗脱程序, 使吗啡和去甲可待因、氢可酮和可待因两对同分异构体分离良好 (分离度 $R > 1.5$), 保留时间见表 1。

3 方法学验证

3.1 选择性 采用 10 个不同来源的空白头发处理,

结果表明头发中的内源性物质不干扰 11 种待测物的测定, 具有很好的特异性。图 2 为添加对照品的头发样品的多反应监测色谱图。

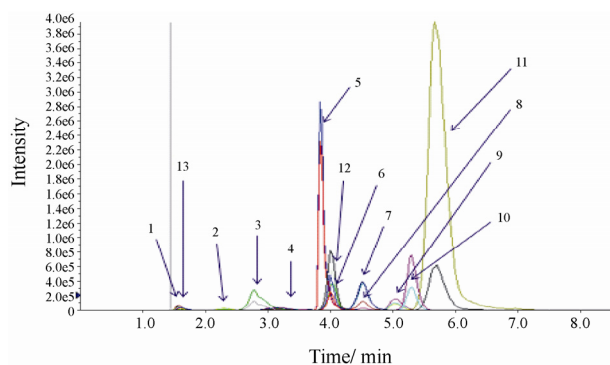


Figure 2 MRM chromatograms from a control sample at 100 $\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ hair. 1: Normorphine; 2: Morphine; 3: Norcodeine; 4: Codeine; 5: Papaverine; 6: Dihydrocodeine; 7: Acetylmorphine; 8: Hydrocodone; 9: Heroin; 10: Acetylcodeine; 11: Thebaine; 12: Acetylmorphine- d_6 ; 13: Morphine- d_3

3.2 线性方程与检测限 11 种阿片类生物碱的定量离子对、浓度线性范围、回归方程以及检测限等见表 1。头发中阿片类生物碱的检出限为 $0.01\sim 0.05 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$, 与 Miller 等^[19]报道的 LC-MS/MS 法测定吗啡、单乙酰吗啡、可待因的检出限 ($0.05\sim 0.09 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$) 相比, 本研究建立的冷冻研磨技术和 LC-MS/MS 法具有灵敏度较高、所需的样品量较少、操作简便快速、无需衍生化、整个操作过程时间短、可同时测定多种阿片类生物碱的优势。

3.3 准确度和精密度 头发中 11 种阿片类生物碱的 3 个添加浓度的日内精密度与日间精密度均小于 13.5%, 而且准确度在 $(100 \pm 8.4)\%$ 以内。采用的同位素内标吗啡- d_3 和单乙酰吗啡- d_6 与分析物结构相近, 理化性质相似, 有效地降低了样品处理和质谱电离

等过程的随机误差。

3.4 基质效应和回收率 结果表明, 11 种阿片类生物碱的 LC-MS/MS 分析基本不受头发基质的影响。而去甲吗啡的回收率仅有 10% 左右, 说明该方法对去甲吗啡并不是很适合, 但考虑到去甲吗啡为吗啡主要的代谢产物仍将其放入分析之列, 除此之外, 其余各阿片类生物碱的回收率基本上 $>65\%$ 。

4 实际应用

4.1 海洛因 海洛因进入体内后虽然代谢很快, 但仍可以通过血液、汗腺、皮脂腺等途径进入头发。另外, 吸毒者也可通过烟雾、触摸等方式造成海洛因附着头发表面而进入头发。但文献较少报道头发中海洛因的浓度, 主要原因所采用的样品处理方法导致海洛因水解或者方法灵敏度不够。仅有 Rothe^[20]应用甲醇直接浸提、GC-MS 法测定 8 名海洛因滥用者头发中原形药及其各代谢物, 其中 4 例检出海洛因原形药, 浓度为 $1.3\sim 3.0 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ 。本研究分析的 21 例海洛因阳性头发样本中 20 例检出海洛因原形药, 浓度范围为 $0.017\sim 3.69 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ 。由于本法的灵敏度比较高, 定量限为 $0.01 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$, 因而可检测头发中微量的海洛因。Rothe 采用 $1\sim 3 \text{ mm}$ 的头发段直接超声萃取, 药物从头发中释放的效果明显较冷冻研磨形成的头发粉末要差, 因此本研究海洛因原形药的检出率较文献^[20]更高。

4.2 单乙酰吗啡、吗啡 单乙酰吗啡为海洛因的体内特征代谢物, 阿片类生物碱的处方药、非处方药以及食品中通常不含有海洛因和单乙酰吗啡成分, 使用后体内生物检材中不应含有单乙酰吗啡成分。本应用研究在海洛因滥用者头发样本中均检出单乙酰吗啡和吗啡成分, 单乙酰吗啡质量浓度范围为 $0.2\sim 52.90 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$, 符合国际毛发分析协会 (SOHT) 建

Table 1 The standard curve, retention time and limit of detection of 11 opiates

Analyte	Ion transition	Range/ $\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$	Calibration	r	LOD/ $\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$	LOQ/ $\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$	t_R/min
Acetylmorphine	328.3 $\rightarrow$ 165.1	0.01 – 50	$y = 0.136x - 0.000\ 5$	0.996 8	0.01	0.01	4.03
Papaverine	340.1 $\rightarrow$ 202.1	0.01 – 50	$y = 1.350x + 0.025\ 7$	0.997 2	0.01	0.01	3.85
Heroin	370.4 $\rightarrow$ 165.3	0.01 – 50	$y = 0.318x + 0.001\ 5$	0.997 2	0.01	0.01	5.03
Acetylcodeine	342.4 $\rightarrow$ 225.3	0.01 – 50	$y = 0.464x + 0.007\ 2$	0.998 3	0.01	0.01	5.28
Dihydrocodeine	302.1 $\rightarrow$ 199.1	0.01 – 50	$y = 0.730x + 0.006\ 5$	0.999 0	0.01	0.01	2.79
Morphine	286.3 $\rightarrow$ 165.3	0.05 – 50	$y = 0.065x - 0.000\ 6$	0.996 2	0.02	0.05	1.59
Codeine	300.2 $\rightarrow$ 165.2	0.05 – 50	$y = 0.267x - 0.007\ 3$	0.996 3	0.02	0.05	3.19
Hydrocodone	300.2 $\rightarrow$ 199.1	0.05 – 50	$y = 0.802x - 0.014\ 8$	0.998 5	0.02	0.05	4.54
Thebaine	312.3 $\rightarrow$ 58.2	0.1 – 50	$y = 0.353x - 0.028\ 3$	0.996 1	0.05	0.1	5.65
Norcodeine	286.3 $\rightarrow$ 165.1	0.5 – 50	$y = 0.048x + 0.002\ 0$	0.997 5	0.05	0.5	2.31
Normorphine	271.3 $\rightarrow$ 181.3	0.5 – 50	$y = 0.004x - 0.000\ 7$	0.997 3	0.05	0.5	1.33

议的海洛因滥用者头发中单乙酰吗啡和吗啡的浓度阈值 (cut-off) 为 $0.2 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ 的判断指标。仅有 10 和 21 号样品中吗啡浓度 (0.17 和 $0.11 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$) 低于阈值, 但其单乙酰吗啡已达阈值浓度, 可判定为海洛因滥用。

SOHT 曾推荐海洛因滥用的确认指标为单乙酰吗啡/吗啡浓度比大于 1.3。本研究分析的 21 个头发样本中单乙酰吗啡与吗啡的浓度比例范围为 $0.81\sim 36.13$, 个体差异较大可能与吸毒时间、吸毒量、吸毒方式、代谢等因素有关。文献报道的头发中单乙酰吗啡和吗啡的浓度比例也相差较大, 如 Zhang 等^[17]采用酶解方法分析吸食海洛因者的头发样本, 得到的单乙酰吗啡/吗啡值为 1.0; 采用匀碎提取方法得到的单乙酰吗啡/吗啡值为 2.5。Lee 等^[7]利用酸水解方法分析头发样本得到的单乙酰吗啡/吗啡的比值在 $0.07\sim 7.7$ 之间。因此头发中单乙酰吗啡与吗啡的浓度比例与所采用的测定方法、头发颜色等相关, 尚且不能作为海洛因滥用的判定指标。

4.3 乙酰可待因、可待因 乙酰可待因作为海洛因生产过程中的杂质成分, 因合成路径不同而浓度相差很大, 约为 $1\%\sim 10\%$ 。本文 21 例头发样本中乙酰可待因的浓度为 $0.05\sim 1.99 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$, 平均浓度为

$0.37 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$, 经 SPSS 统计分析, 与单乙酰吗啡浓度有正相关性 ($r = 0.889, P = 0$)。由于乙酰可待因在海洛因毒品中浓度差异较大, 相对于单乙酰吗啡浓度较低, 因此并非在所有海洛因滥用者头发中均可检出, 难以作为海洛因滥用的判断指标。至于乙酰可待因浓度是否可用于毒品来源判断尚需要进一步深化研究。

可待因为天然的阿片生物碱, 摄取海洛因后一般体内均可检出。21 例头发样本中可待因浓度范围为 $0.25\sim 55.60 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ 。乙酰可待因与可待因的浓度比值为 $0.01\sim 1.88$, 经 SPSS 统计分析表明, 与单乙酰吗啡和吗啡的浓度比值无相关性 ($P = 0.917$)。

4.4 其他阿片类生物碱 氢可酮、二氢可待因、罂粟碱、蒂巴因为天然的阿片生物碱, 目前由于国家对海洛因、吗啡等常见毒品的打击力度增大, 社会上出现了许多新型毒品其中包含二氢可待因、氢可酮等成分, 其对社会的危害性也是很大的。21 例海洛因阳性头发中 20 例检测出氢可酮, 其浓度范围为 $0.03\sim 6.64 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$, 仅有一例检测出二氢可待因, 浓度为 $0.21 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$, 12 例检测出罂粟碱, 但其浓度大多高于检测限而低于定量限, 仅两例浓度为 0.02 和 $0.06 \text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ 。

Table 2 The concentrations of opiates in hair of heroin addicts ($\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$). -: Not detected; +: Detected, not quantified

Sample	Heroin	Acetylmorphine	Morphine	Codeine	Acetylcodeine	Hydrocodone	Dihydrocodeine	Papaverine	Norcodeine	Ratio	
										Acetylcodeine/ codeine	Acetylmorphine/ morphine
1	0.02	7.02	3.18	5.94	0.41	0.80	-	+	-	0.07	2.21
2	0.09	2.55	1.78	8.76	0.45	0.70	-	+	-	0.05	1.43
3	3.68	18.50	0.51	2.36	0.31	0.33	-	+	-	0.13	36.13
4	-	7.04	2.63	5.88	0.06	1.02	-	-	-	0.01	2.68
5	+	0.95	0.70	3.04	0.05	0.04	-	-	-	0.02	1.36
6	0.84	12.95	2.44	9.58	0.45	1.08	-	+	-	0.05	5.32
7	0.20	1.91	1.18	9.98	0.37	0.48	-	+	-	0.04	1.63
8	0.22	0.79	0.58	1.11	0.13	0.53	-	+	-	0.23	1.25
9	0.49	9.38	7.13	11.00	0.38	1.43	-	+	-	0.04	1.07
10	0.10	0.86	0.17	0.73	0.17	0.13	-	+	-	0.23	4.92
11	0.75	52.90	6.70	55.60	1.99	6.64	-	+	-	0.04	7.90
12	0.61	1.02	0.55	0.65	0.10	0.14	-	-	-	0.15	1.84
13	0.39	9.14	0.29	0.52	0.17	0.03	-	-	-	0.33	34.77
14	6.64	26.05	6.62	37.75	0.96	3.67	-	0.02	-	0.03	3.93
15	0.03	0.49	0.28	1.06	0.07	0.08	-	-	0.14	0.07	1.71
16	0.69	2.62	3.20	4.16	0.65	0.80	-	-	0.42	0.15	0.82
17	0.16	1.82	2.27	4.89	0.18	0.27	-	0.06	-	0.04	0.81
18	0.38	1.46	1.34	9.22	0.21	0.54	-	-	0.32	0.02	1.09
19	0.34	1.95	0.36	0.98	0.11	0.08	0.21	-	-	0.11	5.45
20	0.29	2.25	0.95	8.81	0.17	-	-	-	-	0.02	2.37
21	0.15	0.20	0.11	0.25	0.47	0.03	-	-	-	1.88	1.77

去甲可待因为可待因的主要代谢物, 21 例头发中 3 例检出去甲可待因, 浓度范围为 0.14~0.42 ng·mg⁻¹。

结论

本研究创建了冷冻研磨头发处理技术以及 LC-MS/MS 方法同时分离分析头发中 11 种阿片类生物碱的方法, 快速可靠、专属性强、灵敏度高, 最低检出限低至 0.01~0.05 ng·mg⁻¹。21 例海洛因滥用者头发分析结果表明, 应用该法可在海洛因滥用者头发中检出海洛因原形药以及单乙酰吗啡、吗啡、乙酰可待因、可待因、氢可酮等成分, 可区分海洛因滥用与阿片生物碱药物或食品使用需要。

References

- [1] World Drug Report 2010: The global heroin market [EB/OL]. New York, Tex: United Nations Publications, 2010[2011-03-18]. <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2010.html>.
- [2] Shen M. Analysis for Drug of Abuse in Body (体内滥用药物分析) [M]. Beijing: Beijing Law Publications, 2003: 105–125.
- [3] Chen N. To test morphine component in urine from the opium poppy species of medicine [J]. Chin J Drug Depend (中国药物依赖性杂志), 2003, 12: 313–320.
- [4] Shen M, Xiang P. Fundamentals and Applications of Hair Analysis (毛发分析基础及应用) [M]. Beijing: Science Press, 2010: 3–13.
- [5] Moeller MR, Fey P, Sachs H. Hair analysis as evidence in forensic cases [J]. Forensic Sci Int, 1993, 63: 43–53.
- [6] Musshoff F, Lachenmeier K, Wollersen H, et al. Opiate concentrations in hair from subjects in a controlled heroin-maintenance program and from opiate-associated fatalities [J]. J Anal Toxicol, 2005, 29: 345–352.
- [7] Lee S, Cordero R, Paterson S. Distribution of 6-monoacetylmorphine and morphine in head and pubic hair from heroin-related deaths [J]. Forensic Sci Int, 2009, 183: 74–77.
- [8] Kłys M, Rojek S, Kulikowska J, et al. Usefulness of multi-parameter opiates-amphetamines-cocainics analysis in hair of drug users for the evaluation of an abuse profile by means of LC-APCI-MS-MS [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2007, 854: 299–307.
- [9] Kronstrand R, Nyström I, Strandberg J, et al. Screening for drugs of abuse in hair with ionspray LC-MS-MS [J]. Forensic Sci Int, 2004, 145: 183–190.
- [10] Sun QR, Xiang P, Yan H, et al. Determination of cocaine and benzoylecgonine in guinea pig's hair after a single dose administration by LC-MS/MS [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 1217–1223.
- [11] Xiang P, Sun Q, Shen B, et al. Segmental hair analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry after a single dose of benzodiazepines [J]. Forensic Sci Int, 2011, 201: 19–26.
- [12] Guo F, Wang YY, Meng PJ, et al. Extraction and analysis method for heroin in metabolite in human hair [J]. Chin J Anal Chem (分析化学), 2009, 37: 1263–1268.
- [13] Kronstrand R, Grundin R, Jonsson J. Incidence of opiates, amphetamines, and cocaine in hair and blood in fatal cases of heroin overdose [J]. Forensic Sci Int, 1998, 92: 29–38.
- [14] Peters FT, Drummer OH, Musshoff F. Validation of new methods [J]. Forensic Sci Int, 2007, 165: 216–224.
- [15] Verplaetse R, Tytgat J. Development and validation of a sensitive ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the analysis of fentanyl and its major metabolite norfentanyl in urine and whole blood in forensic context [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878: 1987–1996.
- [16] Matuszewski BK, Constanzer ML, Chacez-Enq CM. Strategies the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical method based on HPLC-MS/MS [J]. Anal Chem, 2003, 75: 3019–3030.
- [17] Zhang CS, Wang WX, Huang X, et al. Study on heroin hydrolysis mechanism [J]. Chem Anal Meterage (化学分析计量), 2010, 19: 45–47.
- [18] Romolo FS, Rotolo MC, Palmi I, et al. Optimized conditions for simultaneous determination of opiates, cocaine and benzoylecgonine in hair samples by GC-MS [J]. Forensic Sci Int, 2003, 138: 17–26.
- [19] Miller EI, Wylie FM, Oliver JS. Simultaneous detection and quantification of amphetamines, diazepam and its metabolites, cocaine and its metabolites, and opiates in hair by LC-ESI-MS-MS using a single extraction method [J]. J Anal Toxicol, 2008, 32: 457–469.
- [20] Rothe M, Pragst F. Solvent optimization for the direct extraction of opiates from hair samples [J]. J Anal Toxicol, 1995, 19: 236–240.