

芬太尼类新精神活性物质的 质谱特征研究

钱振华¹, 李 彭¹, 郑 琨¹, 刘翠梅²

(1. 公安部物证鉴定中心, 北京 100038; 2. 公安部禁毒情报技术中心, 北京 100193)

摘要:采用气相色谱-质谱(GC/MS)法和超高效液相色谱-串联四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF MS)法对2015~2016年国内检测发现的8种芬太尼类新精神活性物质进行分析。GC/MS分析采用电子轰击源(EI)模式采集数据, UPLC-Q-TOF MS分析采用电喷雾正离子碰撞诱导解离(CID)模式采集数据。通过总结该类物质在两种模式下获得的碎片离子与分子结构的关系, 推测其可能的碎裂途径, 并归纳了通过谱图推导未知芬太尼类新精神活性物质结构的方法, 结果可为该类物质的鉴定提供参考。

关键词:气相色谱-质谱(GC/MS); 超高效液相色谱-串联四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF MS); 芬太尼; 新精神活性物质; 碎裂途径

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2018)05-0583-10

doi: 10.7538/zpxb.2017.0165

Mass Fragmentation Characteristics of Fentanyl Analogues

QIAN Zhen-hua¹, LI Peng¹, ZHENG Hui¹, LIU Cui-mei²

(1. *Institute of Forensic Science Ministry of Public Security, Beijing 100038, China;*

2. *Drug Intelligence and Forensic Center of the Ministry of Public Security, Beijing 100193, China*)

Abstract: A recent feature of global drug markets is the unprecedented pace at which new psychoactive substances (NPS) have been developed and emerged worldwide. Synthetic opioids represent a class of NPS, which mostly consist of the prescription drug fentanyl and its analogues. Use of illicitly manufactured fentanyl and its analogues amplifies the hazards because lack of quality control for these products, which are not portioned in precise doses, and can be deadly in minuscule amounts due to the extreme potencies. The mass-spectral fragmentations of these compounds following electron ionization (EI) and electrospray ionization (ESI) under collision-induced dissociation (CID) mode were studied to obtain the fragmentation characteristics of fentanyl analogues. Compounds were analyzed on Agilent DB-5MS column (30 m×0.25 mm×0.25 μm) with an initial temperature of 60 °C for gradient increased temperature by GC/

收稿日期: 2017-10-12; 修回日期: 2018-04-10

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2017JB030)资助

作者简介: 钱振华(1980—), 女(满族), 河南人, 副研究员, 从事毒品检验与鉴定研究。E-mail: sunny1343@126.com

网络出版时间: 2018-07-27; 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20180726.1954.010.html>

MS, and Acquity UPLC CSHTM C18 column (10 cm×2.1 mm×1.7 μm) with 0.1% formic acid aqueous solution (A)-acetonitrile (B) as mobile phase for gradient elution by UPLC-Q-TOF MS. According to the structure and the typical fragmentations, these compounds could be easily identified. The countless possibilities to create new fentanyl analogues by small changes in chemical structures pose a growing challenge to forensic analysts. So this work will be helpful to assist forensic laboratories in identifying these kinds of compounds or other substances with similar structure in case work.

Key words: gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS); ultra performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight-mass spectrometry (UPLC-Q-TOF MS); fentanyl; new psychoactive substance; fragmentation pathway

目前,全球范围内新精神活性物质的制造、贩卖、走私、滥用问题越来越突出,已成为国际禁毒领域公认的难题。合成阿片类物质是新精神活性物质中的一类,主要由芬太尼及其类似物组成^[1]。芬太尼于1959年首次合成,为阿片受体激动剂,是临床应用广泛的新型强效镇痛和麻醉药物,具有起效快、作用强、不良反应少等特点。以芬太尼为先导化合物,通过结构改造和构效关系研究,设计合成并筛选得到了一系列活性更高的芬太尼类衍生物^[2-12],这类物质以 *N*-[1-(2-苯乙基哌啶)]-*N*-苯基酰胺为母体结构,在此基础上进行多个位置的取代。在芬太尼类药物研发的同时,该类药物的滥用问题也越来越严重。由于芬太尼类物质的前体物质及设备较易获得,合成工艺简单,导致生产该类物质的地下加工厂显著增多。自2014年以来,大量芬太尼及通过对芬太尼的丙酰基链进行修饰或取代得到的类似物涌入新精神活性物质市场^[13-17],通常被伪装成海洛因或者处方药(如羟考酮)进行出售,在全球尤其是北美,已引起数百起致死案例^[18-26]。

目前,联合国已列管15种芬太尼类物质;我国共列管23种芬太尼类物质,其中2013年版《麻醉药品和精神药品目录》中列管13种,《非药用类麻醉药品和精神药品列管办法》中列管10种。在列管的23种芬太尼类物质中,芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼可作为药品使用,其余20种无医疗用途。芬太尼类物质的药效很强,其对阿片受体的激动能力超过海洛因。国家食品药品监督管理总局2004年10月发布的《非法药物折算表》和国家禁毒办印发的《104

种非药用类麻醉药品和精神药品管制品种依赖性折算表》中,1 g 芬太尼相当于40 g 海洛因,1 g 其他芬太尼类物质相当于1.25~66.8 g 海洛因。

2015~2016年,我国在新精神活性物质市场上共查获乙酰芬太尼、芬太尼、丁酰芬太尼、戊酰芬太尼、3-甲基丁酰芬太尼、丙烯酰芬太尼、4-氟异丁酰芬太尼、呋喃芬太尼等共8种芬太尼类物质。本研究拟采用气相色谱-质谱(GC/MS)法和超高效液相色谱-串联四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF MS)法分析这8种物质,并对获得的质谱图进行解析,探讨其在电子轰击源(EI)和电喷雾正离子碰撞诱导解离模式下的分子裂解机理,希望为快速鉴定芬太尼类新精神活性物质提供参考。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

QP-2010 ultra 气相色谱-质谱联用仪:日本岛津公司产品;Acquity UPLC I-Class 超高效液相色谱仪:美国 Waters 公司产品;Q-TOF MS 5600 高分辨四极杆-飞行时间质谱仪:美国 AB Sciex 公司产品。

经核磁共振确定乙酰芬太尼、芬太尼、丁酰芬太尼、戊酰芬太尼、3-甲基丁酰芬太尼、丙烯酰芬太尼、4-氟异丁酰芬太尼、呋喃芬太尼结构的8种芬太尼类物质样品:由国家毒品实验室提供;乙腈:色谱纯,美国 Fisher 公司产品;甲酸、甲醇:色谱纯,德国 Merck 公司产品;超纯水:由美国 Millipore 公司的超纯水器制得。

1.2 样品溶液的制备

将每种样品研磨均匀,称取适量,用甲醇溶

解,摇匀,配制成为 0.5 g/L 的甲醇溶液,再用 0.1% 甲酸水溶液稀释至 1 mg/L,离心,取上清液。

1.3 实验条件

1.3.1 GC/MS 条件 色谱柱:Aglient DB-5MS 石英毛细管柱(30 m×0.25 mm×0.25 μm);柱温 60 °C,以 20 °C/min 升至 280 °C,保持 20 min,再以 10 °C/min 升至 300 °C,保持 10 min;载气(He)流速 1 mL/min;分流进样,进样量 1 μL,分流比 20:1;进样口温度 280 °C。

EI 电离模式;电子能量 70 eV;离子源温度 230 °C;接口温度 250 °C;质量扫描范围 m/z 35~500。

1.3.2 UPLC-Q-TOF MS 条件 色谱柱:Waters Acquity UPLC CSH C18 柱(100 mm×2.1 mm×1.7 μm),柱温 40 °C;流动相:A 为 0.1% 甲酸水溶液,B 为乙腈;梯度洗脱程序:0~1.5 min(2%B),1.5~6.5 min(2%~90%B),6.5~9.4 min(90%B),9.4~9.5 min(90%~2%B),9.5~12 min(2%B);流速 0.4 mL/min;进样量 1 μL。

DuoSpray 离子源,ESI 正离子模式,离子源温度 600 °C,喷雾电压 5 500 V,雾化器压力 344.7 kPa,辅助加热气压力 344.7 kPa,气帘气压力 206.8 kPa;TOF 全扫描模式,去簇电压 80 V,碰撞能量 5 V,质量扫描范围 m/z 100~1 000;二级碰撞诱导解离(CID)模式,碰撞能量(35±15) V,质量扫描范围 m/z 50~1 000。

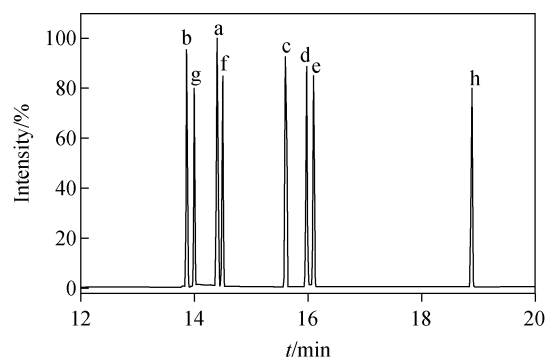
2 结果与分析

2.1 GC/MS 分析及碎裂规律推测

在 1.3.1 节条件下,8 种芬太尼类新精神活性物质对照品得到完全分离,其总离子流色谱图及质谱图分别示于图 1、图 2。

由图 2 可以看出,芬太尼类新精神活性物质的 EI 质谱图呈现以下特点:1) 分子离子峰丰度都很低,几乎看不到;2) 都出现了 $[M-91]$ 峰,且丰度较高,为多数化合物的基峰;3) 都出现了 $[M-134]$ 峰,但丰度较低;4) 多数化合物出现 m/z 146、158、189、105、77 峰。推测其碎裂途径示于图 3。首先,连接苯环和哌啶环的 C—C 键发生 α 断裂,失去 1 个卓鎓离子,得到离子 A $[M-91]$;离子 A 中酰胺的 C—N 键进一步发生 α 断裂,脱去 COR_1 ,得到离子 B。哌啶环中 1-2 位的 N—C 键和 5-6 位的 C—C 键

发生断裂,重排形成 1 个四元环,得到离子 C $[M-134]$;离子 C 中酰胺的 C—N 键发生 α 断裂,脱去 COR_1 ,得到离子 D。哌啶环中 1-2 位和 1-6 位的 N—C 键发生断裂,得到离子 E 和 F。离子 G 和 H 分别为苯乙基和苯基碎片。8 种化合物的保留时间及主要特征离子信息列于表 1。



注:a. 芬太尼;b. 乙酰芬太尼;c. 丁酰芬太尼;
d. 戊酰芬太尼;e. 3-甲基丁酰芬太尼;f. 丙烯酰芬太尼;
g. 4-氟异丁酰芬太尼;h. 呋喃芬太尼

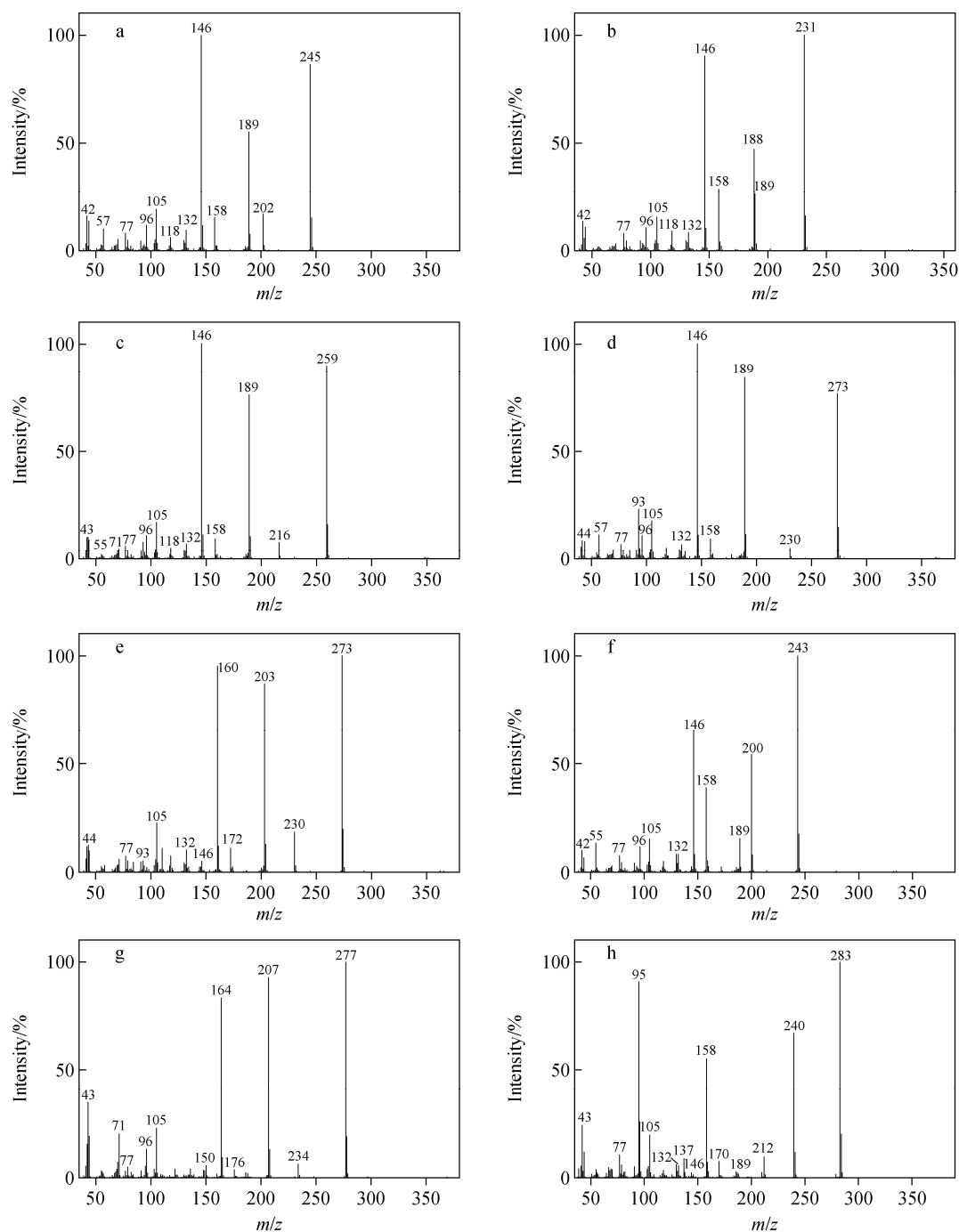
图 1 8 种对照品的总离子流色谱图

Fig. 1 TIC chromatogram of NPS fentanyl analogues

2.2 UPLC-Q-TOF MS 分析及碎裂规律推测

在 1.3.2 节条件下,8 种芬太尼类新精神活性物质对照品均有较好的分离,其提取离子流色谱图示于图 4。

在电喷雾正离子模式下,8 种芬太尼类新精神活性物质的一级质谱均只出现 1 个峰,即准分子离子峰 $[M+H]^+$ 。推测其裂解途径为: $[M+H]^+$ 中 *N*-苯基酰胺部分的 C—N 键发生 α 断裂,脱去 1 个烷基醛,得到离子 A。哌啶环中 N—C 键和 C—C 键断裂,使得 $[M+H]^+$ 碎裂为离子 F 和 G,离子 A 进一步碎裂为离子 B 和 C。当取代基 R_1 较小,为杂环取代基或者碳数小于 2 的烷基取代基时,离子 A 消失,完全碎裂为离子 B 和 C,如乙酰芬太尼、芬太尼、丙烯酰芬太尼和呋喃芬太尼。离子 D 为苯乙基碎片。 $[M+H]^+$ 中哌啶环与 *N*-苯基酰胺取代基发生断裂,得到离子 E,其是二级质谱图中丰度最高的离子。8 种芬太尼类物质的二级质谱图示于图 5,推测的碎裂途径示于图 6,各化合物的保留时间及二级质谱中的主要碎片离子信息列于表 2。



注:a. 芬太尼;b. 乙酰芬太尼;c. 丁酰芬太尼;d. 戊酰芬太尼;e. 3-甲基丁酰芬太尼;
f. 丙烯酰芬太尼;g. 4-氟异丁酰芬太尼;h. 呋喃芬太尼

图2 芬太尼类新精神活性物质的 EI-MS 质谱图

Fig. 2 Mass spectra of NPS fentanyl analogues by EI-MS

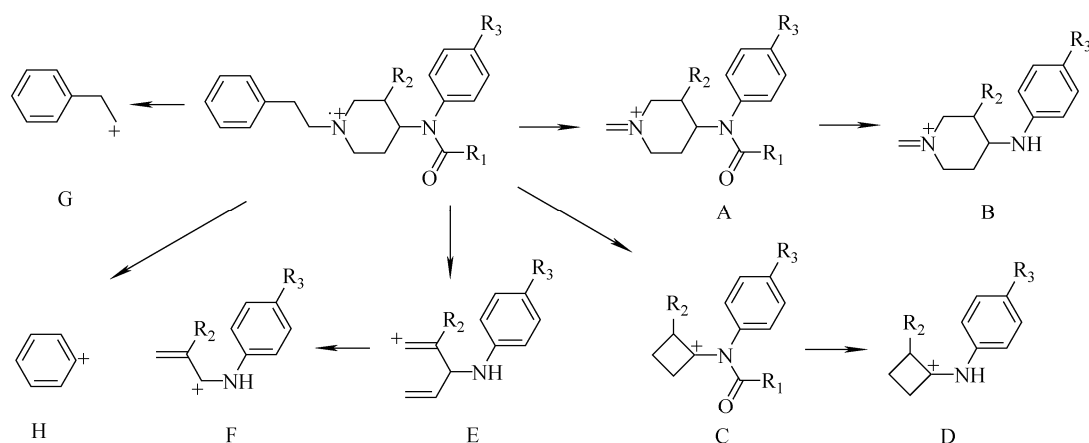


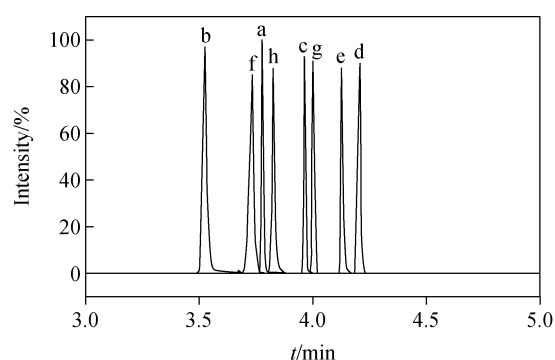
图3 EI模式下,芬太尼类新精神活性物质可能的碎裂途径

Fig. 3 Proposed fragmentation pathways of product ions for NPS fentanyl analogues by EI-MS

表1 EI模式下,芬太尼类新精神活性物质的主要特征离子

Table 1 Characteristic ions of NPS fentanyl analogues obtained by EI-MS

化合物 Compounds	保留时间 t_R/min	主要特征离子 Characteristic ions (m/z)							
		A	B	C	D	E	F	G	H
乙酰芬太尼	13.87	231	189	188	146	158	132	105	77
芬太尼	14.40	245	189	202	146	158	132	105	77
丁酰芬太尼	15.61	259	189	216	146	158	132	105	77
戊酰芬太尼	15.98	273	189	230	146	158	132	105	77
3-甲基丁酰芬太尼	16.10	273	203	230	160	172	146	105	77
丙烯酰芬太尼	14.50	243	189	200	146	158	132	105	77
4-氟异丁酰芬太尼	14.00	277	207	234	164	176	150	105	77
呋喃芬太尼	18.89	283	189	240	146	158	132	105	77



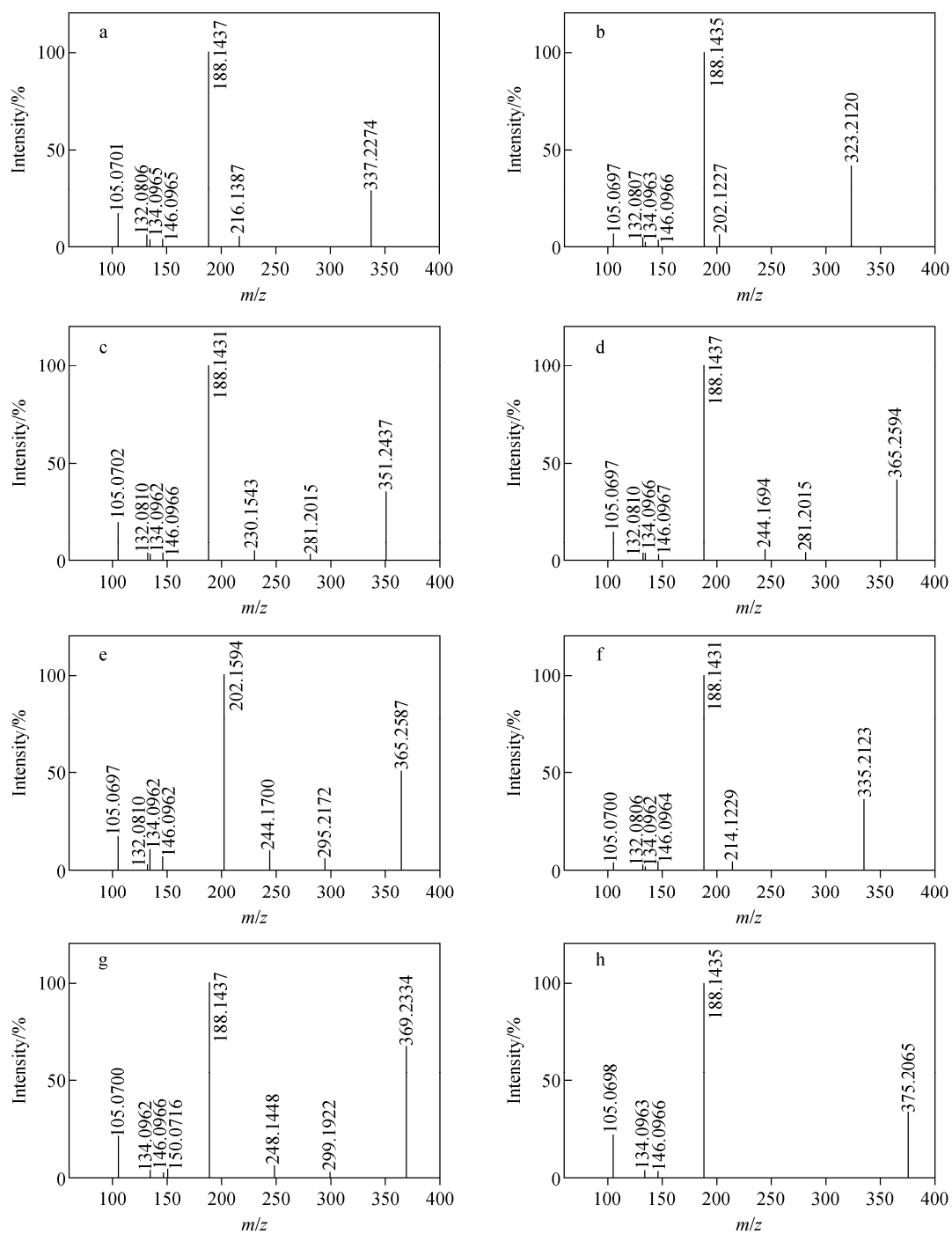
注: a. 芬太尼; b. 乙酰芬太尼; c. 丁酰芬太尼;
d. 戊酰芬太尼; e. 3-甲基丁酰芬太尼; f. 丙烯酰芬太尼;
g. 4-氟异丁酰芬太尼; h. 呋喃芬太尼

图4 UPLC-Q-TOF MS分析8种芬太尼类新精神活性物对照品的提取离子流色谱图

Fig. 4 XIC chromatogram of NPS fentanyl analogues obtained by UPLC-Q-TOF MS

3 结论

采用 GC/MS 和 UPLC-Q-TOF MS 法分析了 8 种芬太尼类新精神活性物质, 由于该类物质具有相同的骨架和类似的分子结构, 因此它们在 EI 和 ESI-CID 模式下的碎裂途径和碎片离子也具有高度的相似性。鉴于目前芬太尼类新精神活性物质层出不穷, 更多结构相似的物质可能被合成和滥用, 在对可疑样品进行分析时, 本实验总结的该类物质的碎裂规律可作为判断其是否属于芬太尼类新精神活性物质的依据, 据此推测其可能的结构。



注: a. 芬太尼; b. 乙酰芬太尼; c. 丁酰芬太尼; d. 戊酰芬太尼; e. 3-甲基丁酰芬太尼; f. 丙烯酰芬太尼;
g. 4-氟异丁酰芬太尼; h. 呋喃芬太尼

图5 芬太尼类新精神活性物质的二级质谱图

Fig. 5 MS/MS spectra of NPS fentanyl analogues obtained by UPLC-ESI-Q-TOF MS

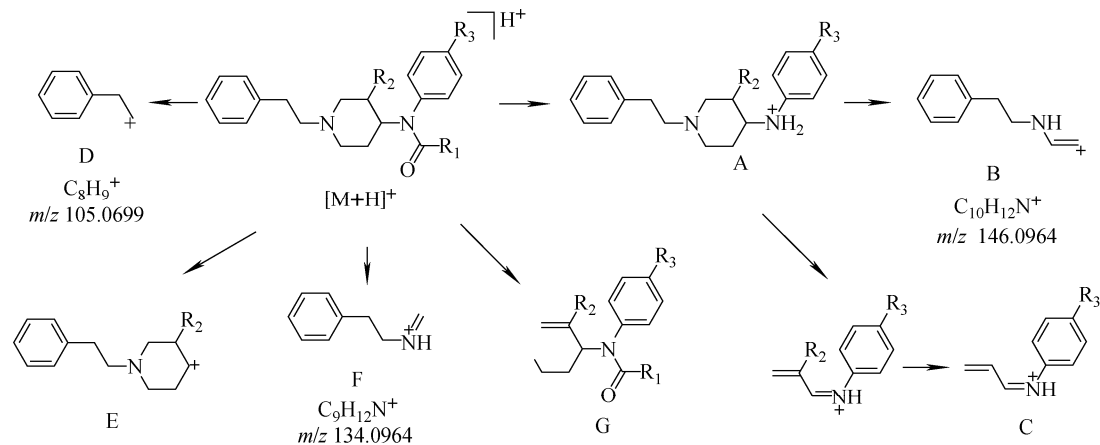


图 6 ESI-CID 模式下,芬太尼类新精神活性物质可能的碎裂途径

Fig. 6 Proposed fragmentation pathways of product ions for NPS fentanyl analogues by ESI-CID

表 2 ESI-CID 模式下,芬太尼类新精神活性物质的主要碎片离子信息

Table 2 Main fragment ions information for NPS fentanyl analogues by ESI-Q-TOF MS

化合物 Compounds	保留时间 <i>t_R</i> /min	碎片离子 Ions	化学式 Chemical formulas	理论值 Theoretical mass (<i>m/z</i>)	实测值 Experimental mass (<i>m/z</i>)	误差 Error/ 10 ⁻⁶	相对强度 Relative intensity/%
乙酰芬太尼	3.528	[M+H] ⁺	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ O ⁺	323.2118	323.2120	0.62	41.9
		A	—	—	—	—	—
		B	C ₁₀ H ₁₂ N ⁺	146.0964	146.0966	1.37	3.2
		C	C ₉ H ₁₀ N ⁺	132.0808	132.0807	-0.76	4.0
		D	C ₈ H ₉ ⁺	105.0699	105.0697	-1.90	6.5
		E	C ₁₃ H ₁₈ N ⁺	188.1434	188.1435	0.53	100
		F	C ₉ H ₁₂ N ⁺	134.0964	134.0963	-0.75	1.9
		G	C ₁₃ H ₁₆ NO ⁺	202.1226	202.1227	0.49	6.0
芬太尼	3.780	[M+H] ⁺	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ⁺	337.2274	337.2274	0	28.9
		A	—	—	—	—	—
		B	C ₁₀ H ₁₂ N ⁺	146.0964	146.0965	0.68	3.8
		C	C ₉ H ₁₀ N ⁺	132.0808	132.0806	-1.51	5.9
		D	C ₈ H ₉ ⁺	105.0699	105.0701	1.90	16.9
		E	C ₁₃ H ₁₈ N ⁺	188.1434	188.1437	1.59	100
		F	C ₉ H ₁₂ N ⁺	134.0964	134.0965	0.75	4.0
		G	C ₁₄ H ₁₈ NO ⁺	216.1383	216.1387	1.85	5.2
丁酰芬太尼	3.967	[M+H] ⁺	C ₂₃ H ₃₁ N ₂ O ⁺	351.2431	351.2437	1.71	35.5
		A	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ ⁺	281.2012	281.2015	1.07	3.0
		B	C ₁₀ H ₁₂ N ⁺	146.0964	146.0966	1.37	3.4
		C	C ₉ H ₁₀ N ⁺	132.0808	132.0810	1.51	3.5
		D	C ₈ H ₉ ⁺	105.0699	105.0702	2.86	19.6
		E	C ₁₃ H ₁₈ N ⁺	188.1434	188.1431	-1.59	100
		F	C ₉ H ₁₂ N ⁺	134.0964	134.0962	-1.49	3.1
		G	C ₁₅ H ₂₀ NO ⁺	230.1539	230.1543	1.74	4.5

续表 2

化合物 Compounds	保留时间 t_R/min	碎片离子 Ions	化学式 Chemical formulas	理论值 Theoretical mass (m/z)	实测值 Experimental mass (m/z)	误差 Error/ 10^{-6}	相对强度 Relative intensity/%
戊酰芬太尼	4.214	$[\text{M}+\text{H}]^+$	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^+$	365.2587	365.2594	1.92	41.7
		A	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2^+$	281.2012	281.2015	1.07	3.6
		B	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$	146.0964	146.0967	2.05	2.8
		C	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}^+$	132.0808	132.0810	1.51	3.9
		D	C_8H_9^+	105.0699	105.0697	-1.90	14.8
		E	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}^+$	188.1434	188.1437	1.59	100
		F	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}^+$	134.0964	134.0966	1.49	3.3
		G	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}^+$	244.1696	244.1694	-0.82	5.2
3-甲基丁酰芬太尼	4.131	$[\text{M}+\text{H}]^+$	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^+$	365.2587	365.2587	0	50.4
		A	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2^+$	295.2169	295.2172	1.02	5.7
		B	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$	146.0964	146.0962	-1.37	6.5
		C	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}^+$	132.0808	132.0810	1.51	2.5
		D	C_8H_9^+	105.0699	105.0697	-1.90	17.2
		E	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}^+$	202.1590	202.1594	1.98	100
		F	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}^+$	134.0964	134.0962	-1.49	10.6
		G	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}^+$	244.1696	244.1700	1.64	9.9
丙烯酰芬太尼	3.728	$[\text{M}+\text{H}]^+$	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}^+$	335.2118	335.2123	1.49	35.8
		A	—	—	—	—	—
		B	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$	146.0964	146.0964	0	4.2
		C	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}^+$	132.0808	132.0806	-1.51	2.5
		D	C_8H_9^+	105.0699	105.0700	0.95	3.5
		E	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}^+$	188.1434	188.1431	-1.59	100
		F	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}^+$	134.0964	134.0962	-1.49	1.5
		G	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}^+$	214.1226	214.1229	1.40	4.0
4-氟异丁酰芬太尼	4.000	$[\text{M}+\text{H}]^+$	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}^+$	369.2337	369.2334	-0.81	67.9
		A	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_2^+$	299.1918	299.1922	1.34	2.4
		B	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$	146.0964	146.0966	1.37	2.9
		C	$\text{C}_9\text{H}_9\text{FN}^+$	150.0714	150.0716	1.33	4.5
		D	C_8H_9^+	105.0699	105.0700	0.95	21.6
		E	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}^+$	188.1434	188.1437	1.59	100
		F	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}^+$	134.0964	134.0962	-1.49	4.2
		G	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}^+$	248.1445	248.1448	1.21	5.9
呋喃芬太尼	3.830	$[\text{M}+\text{H}]^+$	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2^+$	375.2067	375.2065	-0.53	33.8
		A	—	—	—	—	—
		B	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}^+$	146.0964	146.0966	1.37	3.0
		C	—	—	—	—	—
		D	C_8H_9^+	105.0699	105.0698	-0.95	22.1
		E	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}^+$	188.1434	188.1435	0.53	100
		F	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}^+$	134.0964	134.0963	-0.75	3.8
		G	—	—	—	—	—

参考文献:

- [1] UNODC. World drug report 2017[R]. United Nations, 2017.
- [2] UNODC. Global SMART update. Fentanyl and its analogues-50 years on[R]. United Nations, 2017.
- [3] STINSON S. Structure of bogus "China White" solved[J]. Chem Eng News, 1981, 59(3): 71-72.
- [4] KRAM T C, COOPER D A, ALLEN A C. Behind the identification of China White [J]. Analytical Chemistry, 1981, 53(12): 1 379A-1 386A.
- [5] COOPER D, JACOB M, ALLEN A. Identification of fentanyl derivatives[J]. Journal of Forensic Sciences, 1986, 31(2): 511-528.
- [6] MOORE J M, ALLEN A C, COOPER D A, et al. Determination of fentanyl and related compounds by capillary gas chromatography with electron capture detection[J]. Analytical Chemistry, 1986, 58(8): 1 656-1 660.
- [7] SUZUKI S. Studies on fentanyl and related compounds: II. spectrometric discrimination of five monomethylated fentanyl isomers by gas chromatography/Fourier transform-infrared spectrometry[J]. Forensic Science International, 1989, 43(1): 15-19.
- [8] OHTA H, SUZUKI S, OGASAWARA K. Studies on fentanyl and related compounds IV. chromatographic and spectrometric discrimination of fentanyl and its derivatives[J]. Journal of Analytical Toxicology, 1999, 23(4): 280-285.
- [9] HIGASHIKAWA Y, SUZUKI S. Studies on 1-(2-phenethyl)-4-(*N*-propionylanilino) piperidine (fentanyl) and its related compounds. VI. structure-analgesic activity relationship for fentanyl, methyl-substituted fentanyls and other analogues[J]. Forensic Toxicol, 2008, 26(1): 1-5.
- [10] 杨玉龙, 卢志英, 杨志杰, 等. 4-甲氧甲基芬太尼类似物的合成及其镇痛作用[J]. 药学学报, 1991, 26(7): 493-498.
- YANG Yulong, LU Zhiying, YANG Zhijie, et al. Synthesis and analgesic activity of analogs of 4-methoxymethyl fentanyl[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 1991, 26(7): 493-498(in Chinese).
- [11] 温素姐, 杨玉龙, 邵华宙, 等. 3-甲基-4-甲氧羰基芬太尼类似物的合成与镇痛活性[J]. 中国药科大学学报, 1992, 23(4): 196-202.
- WEN Suda, YANG Yulong, SHAO Huazhou, et al. Synthesis and analgesic activity of analogs of 3-methyl-4-methoxycarbonyl fentanyl[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 1992, 23(4): 196-202(in Chinese).
- [12] 杨玉龙, 兰奋, 陈长英. 芬太尼类化合物 4-*N*-环己基类似物的合成与镇痛活性及构效关系研究[J]. 中国药科大学学报, 1993, 24(3): 139-144.
- YANG Yulong, LAN Fen, CHEN Changying. Synthesis, analgesic activity and structure-activity relationship of 4-*n*-cyclohexyl analogs of some fentanyl derivatives[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 1993, 24(3): 139-144(in Chinese).
- [13] VARDANYAN R S, HRUBY V J. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications[J]. Future Medicinal Chemistry, 2014, 6(4): 385-412.
- [14] MOUNTENEY J, GIRAUDON I, DENISOV G, et al. Fentanyls: are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe[J]. International Journal of Drug Policy, 2015, 26(7): 626-631.
- [15] KANAMORI T, IWATA YT, TSUJIKAWA K, et al. Simultaneous analysis of 18 compounds of fentanyl and its analogues by TLC, GC/MS and LC/MS[J]. Japanese Journal of Forensic Science & Technology, 2016, 21(2): 139-147.
- [16] QUINTANA P, VENTURA M. Ocfentanil: a novel fentanyl derivative detected as an adulterant of heroin[C]. Poster presented at IV International Conference on Novel Psychoactive Substances, Budapest, 30-31 May, 2016.
- [17] BREINDAHL T, KIMERGÅRD A, ANDREASEN M F, et al. Identification of a new psychoactive substance in seized material: the synthetic opioid *N*-phenyl-*N*-[1-(2-phenethyl) piperidin-4-yl] prop-2-enamide (acrylfentanyl)[J]. Drug Testing & Analysis, 2016, 9(3): 415-422.
- [18] TALU A, RAJALEID K, ABELLOLO K, et al. HIV infection and risk behaviour of primary fentanyl and amphetamine injectors in Tallinn, Estonia: implications for intervention[J]. International Journal of Drug Policy, 2010, 21(1): 56-63.
- [19] MARINETTI L J, EHLERS B J. A series of fo-

- rensic toxicology and drug seizure cases involving illicit fentanyl alone and in combination with heroin, cocaine or heroin and cocaine[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2014, 38(8): 592-598.
- [20] LOZIER M J, BOYD M, STANLEY C, et al. Acetyl fentanyl, a novel fentanyl analog, causes 14 overdose deaths in rhode island, March-May 2013[J]. *Journal of Medical Toxicology*, 2015, 11(2): 208-217.
- [21] CUNNINGHAM S M, HAIKAL N A, KRANER J C. Fatal Intoxication with Acetyl Fentanyl [J]. *Journal of Forensic Sciences*, 2015, 61 (S1): S276.
- [22] COLE J B, DUNBAR J F, MCINTIRE S A, et al. Butyrfentanyl overdose resulting in diffuse alveolar hemorrhage[J]. *Pediatrics*, 2015, 135 (3): 740-743.
- [23] MCINTYRE I M, TROCHTA A, GARY R D, et al. An acute acetyl fentanyl fatality: a case report with postmortem concentrations[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2015, 39(6): 490-494.
- [24] BÄCKBERG M, BECK O, JÖNSSON K H, et al. Opioid intoxications involving butyrfentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project[J]. *Clinical Toxicology*, 2015, 53(7): 609-617.
- [25] HELANDER A, BÄCKBERG M, BECK O. Intoxications involving the fentanyl analogs acetylfentanyl, 4-methoxybutyrfentanyl and furanylfentanyl: results from the Swedish STRIDA project[J]. *Clinical Toxicology*, 2016, 54(4): 324-329.
- [26] COOPMAN V, BLANCKAERT P, van PARYS G, et al. A case of acute intoxication due to combined use of fentanyl and 3, 4-dichloro-N-[2-(dimethylamino) cyclohexyl]-methylbenzamide (U-47700)[J]. *Forensic Science International*, 2016, 266: 68-72.