

# 超高效液相色谱-串联质谱法同时检测 毛发中 112 种合成大麻素类物质

黄钰<sup>1,2</sup>, 张婷婷<sup>3</sup>, 胡爽<sup>4</sup>, 贾薇<sup>3</sup>, 王优美<sup>2,3</sup>, 苏梦翔<sup>1,2</sup>, 花镇东<sup>2,3</sup>

(1. 中国药科大学药学院, 南京 210009; 2. 国家禁毒委员会办公室中国药科大学禁毒关键技术联合实验室, 北京 100193;

3. 公安部禁毒情报技术中心, 毒品监测管控与禁毒关键技术公安部重点实验室, 北京 100193;

4. 北京警察学院, 北京 102202)

**摘要:**建立了高灵敏的超高效液相色谱-三重四极杆质谱(UPLC-MS/MS)法同时测定毛发中 112 种合成大麻素。用甲醇提取毛发样本后, 在多反应监测模式(scheduled MRM)下, 以 0.1% 甲酸水溶液和 0.1% 甲酸乙腈溶液为流动相, ACQUITY UPLC BEH C18 色谱柱分离, 并对离子通道、碰撞能量、同分异构体或质量数接近的合成大麻素的分离度等进行优化。结果表明, 112 种合成大麻素的检出限为 0.5~5 ng/g, 线性相关系数( $r$ )均大于 0.999 0; 在 4 个添加水平(1、5、25、100 ng/g)下, 基质效应和提取回收率分别为 81.0%~117.8%、80.4%~119.7%。利用本方法测定实际案件中 15 份毛发检材, 结果检出多种合成大麻素, 含量为 1.4~48.2 ng/g。该方法效率高、准确性好, 可同时测定目前国内发现的所有种类合成大麻素。

**关键词:**超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS); 合成大麻素; 毛发; 新精神活性物质

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2022)04-0426-12

doi: 10.7538/zpxb.2021.0218

## Simultaneous Determination of 112 Synthetic Cannabinoids in Hair by Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry

HUANG Yu<sup>1,2</sup>, ZHANG Ting-ting<sup>3</sup>, HU Shuang<sup>4</sup>, JIA Wei<sup>3</sup>,

WANG You-mei<sup>2,3</sup>, SU Meng-xiang<sup>1,2</sup>, HUA Zhen-dong<sup>2,3</sup>

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2. Office of China National Narcotics Control Commission-China Pharmaceutical University Joint

Laboratory on Key Technologies of Narcotics Control, Beijing 100193, China;

3. Key Laboratory of Drug Monitoring and Control, Drug Intelligence and Forensic Center,

Ministry of Public Security, Beijing 100193, China; 4. Beijing Police College, Beijing 102202, China)

**Abstract:** Synthetic cannabinoids (SCs) are a series of structurally related analogs continually created to evade surveillance and sanction, which pose more severe hazards compared with traditional marijuana. Currently, synthetic cannabinoids have become the

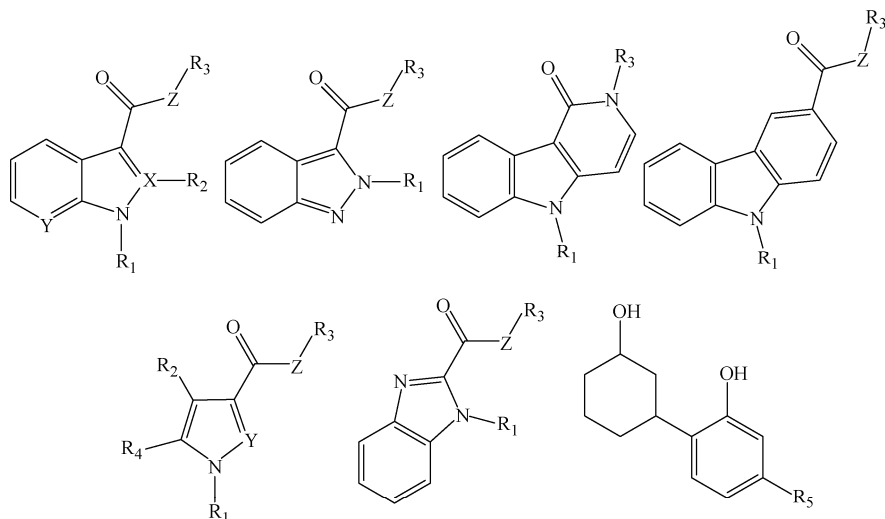
most diverse and widely abused classes of new psychoactive substances (NPS). Considering the serious threat posed by these substances, our country has regulated all categories of synthetic cannabinoids since July 1, 2021, which means that the establishment of rapid screening strategies of synthetic cannabinoids shall be further promoted. Here, a method of ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was developed for the simultaneous determination of 112 synthetic cannabinoids in hair. The hair samples were firstly extracted with methanol, and the supernatant was taken for injection. Then 0.1% formic acid aqueous solution and 0.1% formic acid acetonitrile solution were used as mobile phase, and the ACQUITY UPLC BEH C18 chromatographic column was used for separation. The samples were analyzed under the scheduled MRM mode through two or three ion channels specially selected for each compound with optimized collision energy. A major challenge in this experiment is the differentiation of isomers or synthetic cannabinoids with a similar mass number especially for the mass spectrometry, so the optimization of chromatographic conditions was thoroughly investigated, and a general chromatographic method for the 112 synthetic cannabinoids and two complementary methods for isomers were finally determined. The methodological validation results showed that the detection limits of 112 synthetic cannabinoids ranged from 0.5 to 5 ng/g, the linear correlation coefficient ( $r$ ) was better than 0.999 0, and the matrix effect and extraction recovery were 81.0%-117.8% and 80.4%-119.7% with different concentration levels (1, 5, 25, 100 ng/g), respectively. Finally, fifteen hair samples in actual cases were detected by this method and the results showed that five kinds of synthetic cannabinoids were identified and quantified with the contents range of 1.4-48.2 ng/g. Furthermore, the results also exhibited minimal background interference in chromatograms of actual samples, indicating that this established strategy has high quantitative accuracy and can be widely used in the qualitative and quantitative analysis of practical cases. In addition, the method has high efficiency in high-throughput screening, which can simultaneously identify all kinds of synthetic cannabinoids reported in China so far.

**Key words:** ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS); synthetic cannabinoid; hair; new psychoactive substances

合成大麻素 (SCs) 是新精神活性物质 (NPS) 的重要组成, 该类物质能结合并激动生物体内的大麻素受体 CB1 和 CB2, 人体摄入后能产生类似吸食天然大麻的兴奋和致幻感。合成大麻素类物质的滥用于 2004 年在欧洲出现, 其中以“Spice/K2”香料最为常见<sup>[1]</sup>。由于合成大麻素制造成本低、致幻效果强、新品种更新换代迅速, 很快在世界范围内流行。《2021 年世界毒品问题报告》指出<sup>[2]</sup>: 合成大麻素仍然是目前世界上滥用最广泛的毒品, 并且在过去十年里呈逐年递增的趋势。近年来, 国内滥用合成大麻素制品的案例不断增多。为此, 我国于

2021 年 7 月 1 日起, 将合成大麻素类物质整类列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》, 按照公告要求<sup>[3-4]</sup>, 符合图 1 所示 7 类化学结构通式的合成大麻素类物质均属于管制范围。为此, 亟需建立相应的检测方法用于滥用人员的筛查识别。

目前, 可用于毒品检测的生物样本包括尿液、血液、唾液和毛发。血液和尿液的检测窗口期较短, 主要用于确定短期内的吸毒情况。然而, 由于合成大麻素类物质极性较弱, 血液和尿液中原体浓度极低, 且代谢产物复杂, 标准品不易获得, 检测难度较大。相比之下, 毛发样品具



注:  $R_1$  代表取代或未取代的 C3~C8 烷基、取代或未取代的含有 1~3 个杂原子的杂环基、取代或未取代的含有 1~3 个杂原子的杂环基取代的甲基或乙基;  $R_2$  代表氢或甲基或无任何原子;  $R_3$  代表取代或未取代的 C6~C10 芳基、取代或未取代的 C3~C10 烷基、取代或未取代的含有 1~3 个杂原子的杂环基、取代或未取代的含有 1~3 个杂原子的杂环基取代的甲基或乙基;  $R_4$  代表氢、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苯甲基;  $R_5$  代表取代或未取代的 C3~C10 烷基; X 代表 N 或 C; Y 代表 N 或 CH; Z 代表 O 或 NH 或无任何原子

图 1 合成大麻素化学结构通式

Fig. 1 General skeleton structures of synthetic cannabinoids

有易获取、易保存的优点,能够提供更长的检测窗口(长达数月),同时毛发中合成大麻素基本以原体形式存在,检测分析相对简单<sup>[5-6]</sup>。

目前,液相色谱-质谱联用技术已广泛应用于毒品的生物样本检测<sup>[7-9]</sup>,其中关于合成大麻素定性、定量检测的研究逐年增加,但通常单个方法所涵盖的样品种类有限,尤其缺乏针对近期流行的吡唑酰胺和咪唑酰胺类合成大麻素的检测<sup>[10-12]</sup>,而且进行高通量筛查时分析时间延长,检测效率降低<sup>[13-15]</sup>。

基于此,本研究拟利用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法同时检测毛发中 112 种合成大麻素类物质,涵盖国家毒品实验室近年来监测发现存在非法制贩和滥用的所有合成大麻素品种,同时保证方法的高灵敏度,一次进样即可实现高通量的筛查及定量。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与装置

Triple Quad™ 6500 三重四极杆质谱仪:美国 Sciex 公司产品;ACQUITY UPLC I-Class 超高效液相色谱仪:美国 Waters 公司产品;百万分之一电子天平:德国 Sartorius 公司

产品;KQ-600DE 型超声清洗器:昆山市超声仪器有限公司产品;冷冻研磨仪:北京万孚智能科技有限公司产品;Milli-Q advantage A10 超纯水装置:德国 Merck 公司产品;具盖研磨管含氧化锆研磨球:北京柏丞科技有限公司产品。

### 1.2 材料与试剂

112 种合成大麻素类物质标准品:均由公安部第三研究所提供,详细信息列于附表 1(请登录《质谱学报》官网 <http://www.jcmss.com.cn> 下载);乙腈和甲醇:均为色谱纯,德国 Merck 公司产品;实验中所检测的毛发样品均为真实案件缴获。

### 1.3 样品制备

**1.3.1 标准溶液的制备** 准确称取 1 mg 标准品,分别用甲醇溶解并定容至 1 mL,得到 1 g/L 标准储备溶液,于 -20 °C 密封避光储存。分别取适量的标准储备溶液,用甲醇稀释得到 1 mg/L 混合标准工作溶液,4 °C 下密封避光保存。系列混合标准工作溶液使用甲醇连续稀释得到,现用现配。

**1.3.2 样品提取** 依次用适量的 0.1% 十二烷基硫酸钠(SDS)溶液、水、丙酮洗涤毛发样

品,涡旋、振荡各5 min,置于通风橱中挥干。精确称取约20 mg毛发样品于具盖研磨管中,加入1 mL甲醇,于球磨机中研磨提取2 min,研磨提取液以14 000 r/min离心10 min,取适量上清液置于进样瓶中,供LC-MS检测。

#### 1.4 实验条件

**1.4.1 色谱条件** 条件1:色谱柱为ACQUITY UPLC BEH C18柱(2.1 mm×100 mm×1.7 μm);流动相为0.1%甲酸水溶液(A)和0.1%甲酸乙腈溶液(B);洗脱程序:0.0~9.0 min(5%~100%B),9.0~11.0 min(100%B),11.0~11.1 min(100%~5%B),11.1~13.0 min(5%B);流速0.4 mL/min;柱温40℃;进样量5 μL。

条件2:色谱柱为ACQUITY UPLC BEH

C18柱(2.1 mm×100 mm×1.7 μm);流动相为0.1%甲酸水溶液(A)和0.1%甲酸乙腈溶液(B),采用50%B等度洗脱;流速0.4 mL/min;柱温40℃;进样量5 μL。

条件3:色谱柱为Kinetex F5柱(3.0 mm×50 mm×2.6 μm);流动相为0.1%甲酸水溶液(A)和0.1%甲酸甲醇溶液(B),采用55%B等度洗脱;流速0.8 mL/min;柱温40℃;进样量5 μL。

**1.4.2 质谱条件** 电喷雾离子源正离子模式(ESI<sup>+</sup>);多反应监测模式(Scheduled MRM);检测窗40 s;离子源温度500℃;电喷雾电压5 500 V;雾化气压强413.7 kPa;辅助加热气压强448.2 kPa;气帘气压强275.8 kPa;碰撞气为氮气;典型合成大麻素的信息列于表1。

表1 代表性合成大麻素的信息

Table 1 Information of representative synthetic cannabinoids

序号 No.	化合物 Compound	英文缩写 English abbreviation	母离子 Precursor ion( <i>m/z</i> )	子离子(碰撞能量/eV) Product ion (Collision energy/eV)
1	2-甲基-1-戊基-3-(1-萘甲酰基)吡啶	JWH-007	356.2	155.0* (34), 127.1 (70), 228.1 (34)
2	1-己基-3-(1-萘甲酰基)吡啶	JWH-019	356.2	155.0* (33), 127.1 (67), 228.1 (34)
3	1-戊基-2-(2-甲基苯基)-4-(1-萘甲酰基)吡咯	JWH-370	382.2	155.0* (28), 127.1 (75)
4	1-(1-萘甲酰基)-4-戊氧基萘	CB-13	369.2	171.1* (38), 155.0 (36), 299.1 (26)
5	N-(金刚烷-1-基)-4-甲基-1-戊基-5-苯基-1H-吡啶-3-甲酰胺	AMPPPCA	406.3	135.1* (38), 107.1 (36), 255.1 (26)
6	萘-1-基(9-戊基-9H-吡啶-3-基)甲酮	EG-018	392.2	155.0* (34), 264.1 (36), 179.1 (63)
7	[9-(5-氟戊基)-9H-吡啶-3-基](萘-1-基)甲酮	EG-2201	410.2	155.0* (32), 127.0 (75)
8	N-(金刚烷-1-基)-1-(环己基甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	ACHMINACA	392.3	135.1* (33), 93.1 (71), 107.1 (68)
9	N-(1-氨基酰基-2,2-二甲基丙基)-1-(4-氟苯基)吡啶-3-甲酰胺	ADB-FUBINACA	383.2	253.1* (35), 338.2 (21), 109.0 (58)
10	N-(金刚烷-1-基)-2-戊基-2H-吡啶-3-甲酰胺	APINACA-2H	366.2	135.1* (38), 107.1 (55), 189.1 (39)
11	1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-甲酸-1-萘酯	5F-SDB-005	377.2	233.1* (18), 213.1 (35), 145.0 (50)
12	N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	ADB-FUBICA	382.2	252.1* (28), 109.0 (54)
13	N-(1-金刚烷基)-1-戊基吡啶-3-甲酰胺	APICA	365.3	135.1* (38), 214.1 (32), 188.1 (30)
14	1-(5-氟戊基)-N-(萘-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	5F-MN-18	376.2	233.1* (24), 145.0 (54), 213.1 (36)
15	1-(4-氟苯基)吡啶-3-甲酸-8-喹啉酯	FUB-PB-22	397.1	252.1* (19), 109.0 (49)
16	2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酸甲酯	MDMB-FUBICA	397.1	252.1* (20), 109.0 (50)

续表 1

序号 No.	化合物 Compound	英文缩写 English abbreviation	母离子 Precursor ion( <i>m/z</i> )	子离子(碰撞能量/eV) Product ion (Collision energy/eV)
17	2-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3-甲基丁酸甲酯	AMB-FUBICA	383.2	252.1* (21), 109.0 (47)
18	2-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]戊酸甲酯	MEP-FUBICA	383.2	252.1* (20), 109.0 (47)
19	1-(5-氟戊基)吡啶-3-甲酸-8-喹啉酯	5F-PB-22	377.2	232.2* (25), 144.0 (54)
20	2-[1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酸甲酯	5F-MDMB-PICA	377.2	232.2* (20), 144.0 (55)
21	2-[1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3-甲基丁酸乙酯	5F-EMB-PICA	377.2	232.2* (22), 144.0 (54)
22	<i>N</i> -(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-丁基-1H-吡啶-3-甲酰胺	ADB-BUTINACA	331.2	201.1* (35), 145.0 (56), 286.2 (13)
23	<i>N</i> -(1-甲酰氨基-2-甲基丙基)-1-戊基吡啶-3-甲酰胺	AB-PINACA	331.2	215.1* (33), 286.2 (20), 314.2 (12)
24	2-[1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3-甲基丁酸甲酯	5F-AMB-PICA	363.2	232.1* (25), 144.0 (55), 116.0 (76)
25	2-[1-(4-氟丁基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酸甲酯	4F-MDMB-BUTICA	363.2	218.1* (22), 144.0 (55), 116.0 (76)
26	<i>N</i> -(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-苄基-1H-吡啶-3-甲酰胺	ADB-BINACA	365.2	235.1* (33), 320.2 (20), 348.2 (12)
27	<i>N</i> -(1-氨基-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	5Cl-AB-PINACA	365.2	249.1* (32), 320.2 (21), 213.1 (45)
28	<i>N</i> -(1-甲氧基烷基-2-甲基丙基)-1-(5-氟戊基)吡啶-3-甲酰胺	5F-AMB	364.2	233.1* (30), 304.2 (21), 213.1 (40)
29	2-[1-(4-氟丁基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酸甲酯	4F-MDMB-BUTINACA	364.2	219.1* (33), 304.2 (20), 177.0 (50)
30	1-(5-氟戊基)吡啶-3-甲酸-1-萘酯	NM-2201	376.2, 232.1	232.1* (18), 144.0 (31), 116.0 (47)
31	<i>N</i> -(金刚烷-1-基)-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	4F-ABUTINACA	370.2	135.1* (29), 93.1 (71), 107.1 (63)
32	1-(5-氟戊基)-3-(2,2,3,3-四甲基环丙甲酰基)吡啶	5F-UR-144	330.2	125.1* (31), 232.1 (34), 297.3 (37)
33	<i>N</i> -(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(4-戊烯-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	ADB-4en-PINACA	343.2	213.1* (35), 298.2 (20), 171.1 (53)
34	1-(5-氟戊基)-2-(1-萘甲酰基)苯并咪唑	BIM-2201	361.2	127.1* (75), 155.0 (42), 273.1 (31)
35	<i>N</i> -(1-氨基-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	AB-FUBICA	368.2	252.1* (25), 109.0 (53), 351.2 (14)
36	1-(5-氟戊基)-1H-吡咯并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-3-甲酸(1H-苯并[ <i>d</i> ][1,2,3]三唑-1-基)酯	5F-BTP7AIC	368.2	233.1* (19), 145.0 (47)
37	2-[1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3-苯丙酸甲酯	5F-MPP-PICA	411.2	232.1* (23), 144.0 (57)

续表 1

序号 No.	化合物 Compound	英文缩写 English abbreviation	母离子 Precursor ion( <i>m/z</i> )	子离子(碰撞能量/eV) Product ion (Collision energy/eV)
38	1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-甲酸-1-金刚烷酯	5F-APINAC	385.2	135.1* (38), 107.1 (64)
39	(4-苄基哌嗪-1-基)[1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-基]甲酮	5F-BEPIRAPIM	408.2	232.1* (27), 144.0 (60)
40	1-(4-氰基丁基)- <i>N</i> -(2-苯基丙-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	4CN-CUMYL- BUTINACA	361.2	226.1* (31), 243.1 (16), 145.0 (56)
41	<i>N</i> -(1-氨甲酰基-2-甲基丙基)-1-(4-氟苄基)吡啶-3-甲酰胺	AB-FUBINACA	369.2	324.1* (23), 109.0 (57), 253.1 (34)
42	<i>N</i> -(1-氨甲酰基-2,2-二甲基丙基)-1-(5-氟戊基)吡啶-3-甲酰胺	5F-ADBICA	362.2	232.1* (35), 345.2 (15), 144.0 (56)
43	<i>N</i> -(1-氨甲酰基-2,2-二甲基丙基)-1-戊基吡啶-3-甲酰胺	ADB-PINACA	345.2	215.1* (34), 300.2 (21), 328.2 (13)
44	<i>N</i> -(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-(5-氟戊基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	5F-ADB-PINACA	363.2	233.1* (36), 318.2 (21), 177.0 (50)
45	2-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3-甲基丁酸乙酯	EMB-FUBINACA	398.2	109.0* (55), 324.2 (21), 352.1 (17)
46	1-(5-氟戊基)- <i>N</i> -(萘-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	5F-MN-24	375.2	232.1* (30), 144.0 (57), 206.1 (25)
47	2-[1-戊基-1H-吡啶-3-甲酰氨基]-3,3-二甲基丁酸乙酯	EDMB-PINACA	374.2	215.1* (35), 300.2 (22), 328.2 (17)
48	5-戊基-2-(2-苯基丙-2-基)-2,5-二氢-1H-吡啶[4,3- <i>b</i> ]吡啶-1-酮	CUMYL- PEGACLONE	373.2	255.1* (20), 185.1 (54), 237.1 (48)
49	1-(5-氟戊基)- <i>N</i> -(2-苯基丙-2-基)-1H-吡啶[2,3- <i>b</i> ]吡啶-3-甲酰胺	5F-CUMYL- P7AICA	368.2	174.1* (44), 230.1 (33), 348.2 (33)
50	3,3-二甲基-2-[1-(4-戊烯-1-基)-1H-吡啶-3-甲酰氨基]丁酸甲酯	MDMB-4en- PINACA	358.2	213.1* (34), 298.2 (21), 145.0 (56)

注: \* 为定量离子对

## 2 结果与讨论

### 2.1 提取和进样溶剂的选择

目前,对毛发样品中毒品成分的提取方法主要有酸水解法、碱水解法和有机溶剂提取法<sup>[16-19]</sup>。酸水解法和碱水解法能将毛发完全消解,但由于合成大麻素类物质的水溶性不佳,消解后需要使用有机溶剂进行提取和浓缩<sup>[20-21]</sup>,步骤较繁琐,不利于大批量样品的分析,且可能影响分子内含酯键合成大麻素的稳定性。甲醇是有机溶剂提取法常用的溶剂,对包括合成大麻素在内的各类毒品和新精神活性物质的提取效果

良好<sup>[15,22]</sup>,因此,本研究选择甲醇作为提取溶剂。

为避免色谱分离过程中的溶剂效应,在分析甲基苯丙胺等强极性毒品时,需要使用水对甲醇提取液进行稀释。本研究考察了甲醇-水溶液(1:1, V/V)和纯甲醇溶液的进样情况,结果表明,所有物质在这 2 种条件下均具有良好的峰形,表明合成大麻素类物质极性较弱,受溶剂效应干扰较小。实验还发现,部分保留时间大于 8 min 的合成大麻素在甲醇溶剂进样时的响应更强,可能是由于这些物质在甲醇-水溶液中溶解度过低,有一部分被进样瓶吸附所致。

以 6 种合成大麻素为例,对比图示于图 2。为此,本实验最终选择甲醇提取液过滤后直接进样的方式。

## 2.2 色谱条件优化

由于不同骨架结构合成大麻素的极性存在较大差异,为保证所有目标物在合适的时间范围内出峰,优先采用梯度洗脱的方式进行色谱分离(1.4.1 节中条件 1),洗脱和平衡总时间为 13 min,该条件下 112 种合成大麻素的出峰时间范围为 3.58~9.32 min,色谱峰峰形良好,

示于图 3。由于分析目标物较多,不可避免地会出现多种物质洗脱时间接近的情况。即使在质谱分析过程中尽量选择特征性强的子离子,仍有一些物质的全部 MRM 通道存在交叉干扰,只能依靠洗脱时间的不同进行区分。如 JWH-007 和 JWH-019 互为同分异构体,二者在 3 个 MRM 通道的子离子质荷比完全相同,各通道峰面积的比例也高度相似,但二者的保留时间分别为 7.98 和 8.19 min,差异大于 2%。因此,可以通过色谱保留时间进行区分。

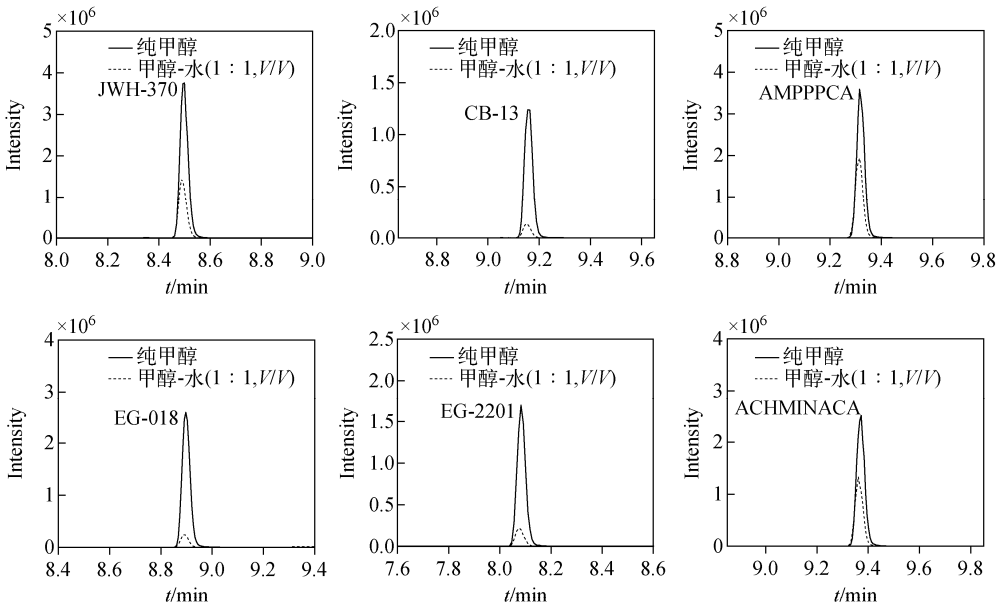


图 2 不同溶剂体系中 6 种合成大麻素混合标准溶液 ( $1 \mu\text{g/L}$ ) 的总离子流图

Fig. 2 Total ions chromatograms of standard solution for 6 synthetic cannabinoids ( $1 \mu\text{g/L}$ ) in different solvent systems

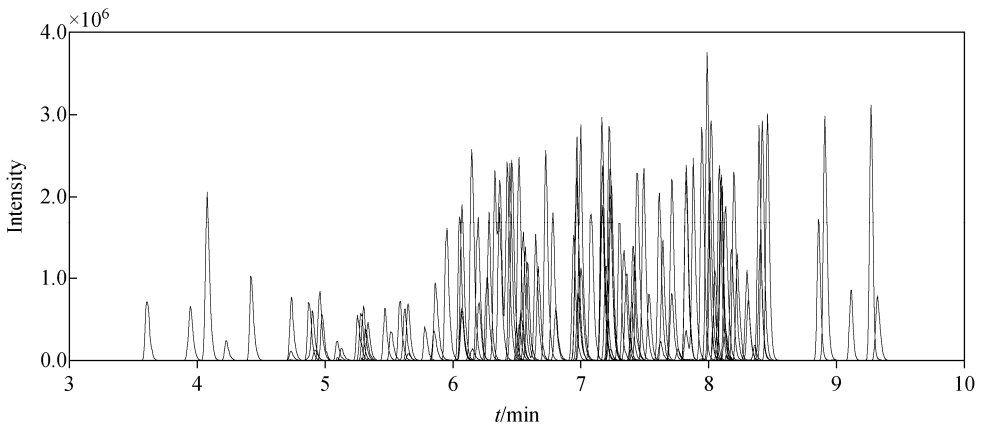


图 3 112 种合成大麻素的总离子流图 ( $1 \mu\text{g/L}$ )

Fig. 3 Total ions chromatogram of 112 synthetic cannabinoids ( $1 \mu\text{g/L}$ )

此外,ADB-FUBINACA、APINACA-2H和5F-SDB-005这3种以吡啶为母核的物质,其所有MRM通道分别受相应的以吡啶为母核的ADB-FUBICA、APICA、5F-MN-18同位素峰的干扰,但可根据色谱保留时间的差异进行区分。

排除以上情况后,最终仅有FUB-PB-22和MDMB-FUBICA,AMB-FUBICA和MEP-FUBICA,以及5F-PB-22、5F-MDMB-PICA和5F-EMB-PICA这3组共7种物质的MRM通道完全相同。使用更平缓的洗脱梯度能改善分离效果,但分析时间将延长,不利于实际工作中大批量样品的筛查。为此,尝试建立独立的色谱洗脱程序用于以上物质的区分。当不改变色谱柱和流动相,采用1.4.1节的条件2时,分离情况示于图4a, FUB-PB-22和MDMB-FUBICA,以及5F-PB-22、5F-MDMB-PICA和5F-EMB-PICA可实现有效分离,但AMB-FUBICA和MEP-FUBICA仍被同时洗脱。进一步使用保留机理不同的五氟苯基固定相色谱柱,并使用含0.1%甲酸的甲醇作为有机相在55%比例下等度洗脱(1.4.1节条件3),AMB-FUBICA和MEP-FUBICA可实现有效分离,分离情况示于图4b。

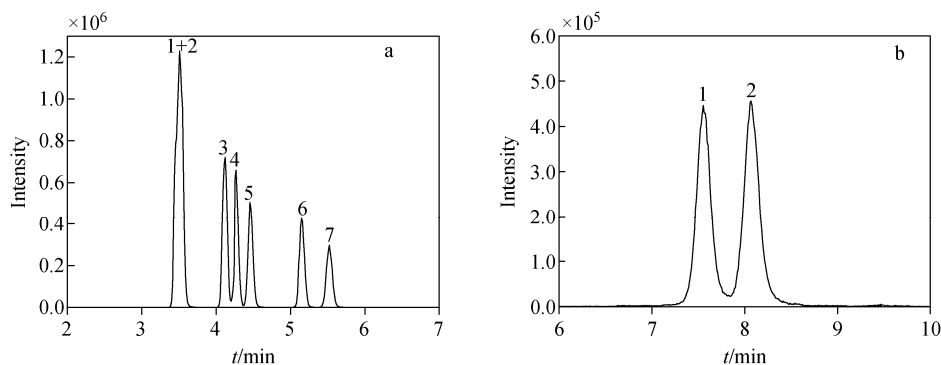
根据以上实验结果,最终色谱洗脱条件确定为1个通用梯度洗脱方法和2个补充等度洗脱方法,当通用梯度洗脱方法筛查发现存在不能区分的物质时,可使用补充等度洗脱方法进行确证。鉴于这7种物质占目标物总数的比例仅为6.25%,可以预见,实际工作中需要使用

补充方法的样品仅为少数,不会对筛查效率造成影响。

## 2.3 质谱条件优化

### 2.3.1 离子对参数优化

首先,在流动注射模式下对112种合成大麻素的质谱参数进行优化。结果表明,绝大多数合成大麻素在ESI<sup>+</sup>模式下均可产生较高强度的[M+H]<sup>+</sup>准分子离子,在此基础上选择响应值高、特征性强的2~3个子离子建立MRM通道,并对去簇电压和碰撞能量进行优化。鉴于112种合成大麻素中存在大量分子质量接近、结构类似的物质,选择子离子时应尽量避开普遍存在的 $m/z$  144.0(吡啶甲酰离子)和 $m/z$  145.0(吡啶甲酰离子)等离子,以免产生不同物质之间的相互干扰。如ADB-BUTINACA和AB-PINACA的母离子均为 $m/z$  331.2,分别建立的3个MRM通道中有1个相同的子离子 $m/z$  286.2,其余2个互不相同,可有效区分。5F-AMB-PICA和4F-MDMB-BUTICA,ADB-BINACA和5Cl-AB-PINACA,5F-AMB和4F-MDMB-BUTINACA这3对物质具有类似情况。此外,优化过程中发现,NM-2201分子中的酯键稳定性较差,易发生源内裂解,导致碎片离子 $m/z$  232.1的强度远高于准分子离子 $m/z$  376.2,且 $m/z$  376.2碰撞诱导解离后得到的子离子也以 $m/z$  232.1为主。因此,除 $m/z$  376.2/232.1通道外,其余2个MRM通道的选择以 $m/z$  232.1为母离子,能有效提高检测灵敏度。最终优化得到的112种合成大麻素的离子对参数列于附表1。



注:a. 1.4.1节条件2;b. 1.4.1节条件3;1. MEP-FUBICA;2. AMB-FUBICA;3. 5F-EMB-PICA;4. 5F-MDMB-PICA;5. 5F-PB-22;6. MDMB-FUBICA;7. FUB-PB-22

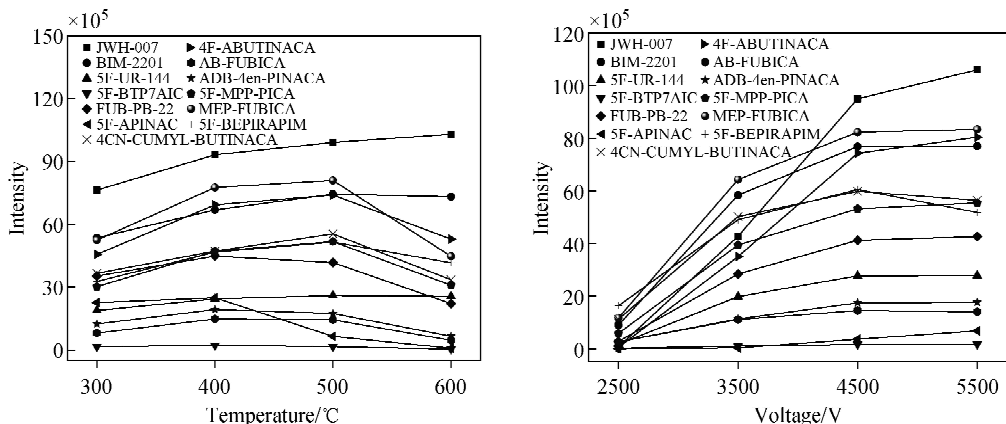
图4 目标物的分离情况

Fig. 4 Separation of targets



**2.3.2 离子源参数优化** 离子源参数的选择会对离子化效率及灵敏度产生影响。本实验以  $1 \mu\text{g/L}$  混合标准溶液为样品,对离子源温度、电喷雾电压、雾化气压强及辅助加热气压强等质谱参数进行优化,以化合物定量离子通道的

最优灵敏度,确定最佳参数。实验结果表明,大部分目标物在离子源温度  $500 \text{ }^\circ\text{C}$  和电喷雾电压  $5\ 500 \text{ V}$  下具有较好的灵敏度,13 种代表性物质的离子源参数优化结果示于图 5,而雾化气和辅助加热气无显著影响。



注: a. 不同离子源温度; b. 不同电喷雾电压

图 5 13 种代表性合成大麻素的离子源参数优化结果

Fig. 5 Optimization results of ion source parameters for 13 representative synthetic cannabinoids

## 2.4 方法学验证

**2.4.1 检出限、定量限和线性范围** 取空白毛发按照 1.3.2 节方法处理,得到空白基质溶液,并以此配制成一系列空白添加溶液进行测试,分别以信噪比 ( $S/N$ )  $> 3$  和  $S/N > 10$  确定检出限 (LODs) 和定量限 (LOQs),线性相关系数  $r \geq 0.999 0$  作为线性范围。结果表明,112 种合成大麻素的检出限范围为  $0.2 \sim 1 \text{ ng/g}$ ,定量限范围为  $0.5 \sim 5 \text{ ng/g}$ ; AB-FUBINACA、5F-ADBICA、ADB-PINACA、5F-ADB-PINACA、APINACA-2H、EMB-FUBINACA、5F-BTP7AIC、5F-MN-24 及 EDMB-PINACA 在  $1 \sim 100 \text{ ng/g}$  浓度范围内的线性关系良好; JWH-250、A-834, 735、A-796, 260、CUMYL-PEGACLONE 及 5F-CUMYL-P7AICA 在  $2.5 \sim 250 \text{ ng/g}$  浓度范围内的线性关系良好; 5F-APINAC 在  $5 \sim 500 \text{ ng/g}$  浓度范围内的线性关系良好; 其余 97 种合成大麻素在  $0.5 \sim 100 \text{ ng/g}$  浓度范围内具有良好的线性关系,表明该方法具有较高灵敏度,可满足毛发中痕量目标物的检测要求。各目标物的检出限、线性范围及相关系数列于附表 2。

**2.4.2 基质效应和提取回收率** 向空白毛发中添加  $1, 5, 25, 100 \text{ ng/g}$  的 112 种合成大麻素类物质,并按照 1.3.2 节方法处理,测得目标物峰面积为  $A$ ; 用甲醇溶剂配制相应浓度的混合标准溶液,测得目标物峰面积为  $B$ ; 取空白毛发按照 1.3.2 节方法处理,得到空白基质溶液,配制相应浓度的空白添加溶液,测得峰面积为  $C$ 。提取回收率  $= A/C \times 100\%$ , 基质效应 (ME)  $= C/B \times 100\%$ 。根据实验结果,4 个添加浓度水平下,112 种合成大麻素的基质效应为  $81.0\% \sim 117.8\%$ ,无明显的基质抑制和基质增强作用,提取回收率为  $80.4\% \sim 119.7\%$ ,表明本方法的定量分析结果具有准确性和可靠性。各目标物的回收率和基质效应结果列于附表 2。

**2.4.3 日间和日内精密度** 向空白毛发中添加  $1, 5, 25, 100 \text{ ng/g}$  的 112 种合成大麻素类物质,按照 1.3.2 节方法处理并进样分析,每个加标水平在 1 天内平行测定 6 次,计算相对标准偏差 (RSD),得到日内精密度 (intra-RSD); 连续重复 6 天,得到日间精密度 (inter-RSD)。结果表明,112 种合成大麻素的日内精密度为  $0.4\% \sim 7.7\%$ ,日间精密度为  $1.0\% \sim 10.6\%$ ,

表 2 实际样品检测结果  
Table 2 Test results of actual cases

检材 Sample	合成大麻素含量 Content of synthetic cannabinoids/(ng/g)				
	4CN-CUMYLBUTINACA	MDMB-4enPINACA	4F-MDMBBUTICA	ADB-BUTINACA	5F-MDMB-PICA
1	25.0	37.9	—	38.6	24.4
2	3.3	19.2	5.1	48.2	7.0
3	—	12.4	—	—	—
4	—	32.5	—	37.3	—
5	—	2.3	—	13.2	—
6	—	24.4	—	1.4	17.1
7	—	44.1	—	33.0	18.3
8	—	44.7	—	23.5	4.3
9	—	8.3	—	11.2	—
10	5.0	12.1	—	—	—
11	—	34.3	—	—	—
12	22.4	23.1	—	27.8	—
13	—	6.0	—	31.2	—
14	30.2	13.1	—	25.9	—
15	—	—	—	2.2	—

表明该方法的重复性良好,对毛发中多种合成大麻素的分析具有可靠性和实用性。各目标物的精密度的结果列于附表 2。

**2.4.4 稳定性** 向空白毛发中添加 1、5、25、100 ng/g 的 112 种合成大麻素类物质,按照 1.3.2 节方法处理,在室温下 2 h 内重复进样 6 次提取液,放置 4 ℃ 冰箱冷藏 6 天后再次重复进样 6 次,比较前后 2 次测定响应值的平均值。结果表明,放置 6 天后,5F-BTP7AIC 的响应值显著降低,4 个加标水平为冷藏前的 0%~27.7%,这可能是由于该物质中酯键与含有氮原子的三唑环相连易发生分子内催化酯水解;吡唑酰胺及咪唑酰胺类合成大麻素响应降至冷藏前的 50%~70%,表明该类结构物质的稳定性欠佳;其余大部分合成大麻素响应降为冷藏前 70%~95%。以上结果表明,毛发样品处理后应立即检测,避免长期放置,以保证实验结果的准确性和可靠性。

## 2.5 实际样品分析

利用本方法检测某地公安部门采集的 15 份疑似吸食合成大麻素人员的毛发样品,检出 4CN-CUMYL-BUTINACA、MDMB-4en-PINACA、4F-MDMB-BUTICA、ADB-BUTINACA、5F-MDMB-PICA 等 5 种合成大麻素类物质,含量

为 1.4~48.2 ng/g,详细结果列于表 2。其中 2 号检材检出了所有 5 种物质,各物质的 MRM 通道均未出现干扰峰,结果示于图 6,表明本方法所选离子对的特异性好、抗干扰能力强。合成大麻素类物质种类繁多,更新换代迅速,且常见多种混合使用的情况,以上 5 种物质均为近半年来国家毒品实验室在缴获样品中检出频率较高的品种。在实际样品检测中,筛查方法应纳入尽量多的目标物以避免漏检,本方法涵盖了国内已发现的所有合成大麻素类物质,同时可根据流行趋势监测结果增加新发现的物质,具有较高的实用性和扩展性。

## 3 结论

本研究建立了 UPLC-MS/MS 法同时检测毛发中 112 种合成大麻素类物质,并对提取回收率、基质效应、日内和日间精密度、检出限、定量限、线性范围等参数进行考察,可成功用于实际毛发样品的检测。本研究实现了对毛发中目前国内已发现的所有合成大麻素类物质的同时定性和定量分析,能有效区分化学结构和性质接近的类似物,前处理方法简便、分析耗时短,可用于实际工作中大批量样品的检测。

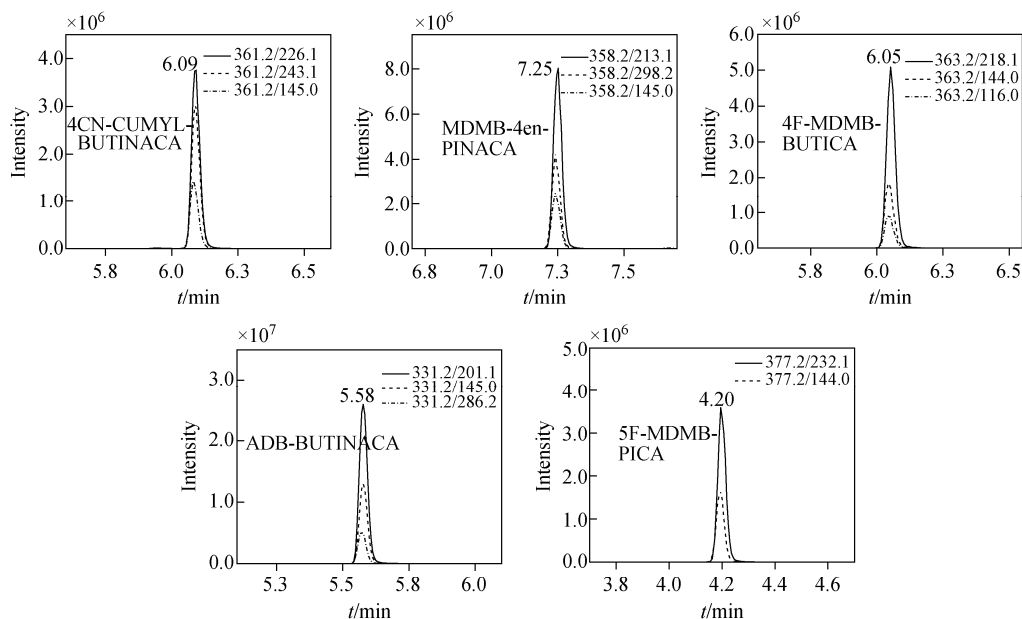


图 6 2号检材中检出的5种合成大麻素MRM色谱图

Fig. 6 Chromatograms of five synthetic cannabinoids detected in the sample 2

### 参考文献:

- [1] UNODC. World drug report 2015 [EB/OL]. (2015-06-26)[2021-12-20]. [https://www.drug-sandalcohol.ie/24179/1/World\\_Drug\\_Report\\_2015.pdf](https://www.drug-sandalcohol.ie/24179/1/World_Drug_Report_2015.pdf).
- [2] UNODC. World Drug Report 2021 [EB/OL]. (2021-06-26)[2021-12-20]. [https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21\\_Booklet\\_2.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf).
- [3] 中华人民共和国公安部. 关于将合成大麻素类物质和氟胺酮等18种物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》的公告[EB/OL]. (2021-03-15)[2021-12-20]. [https://www.chemicalbook.com/Help/394\\_181017692.pdf](https://www.chemicalbook.com/Help/394_181017692.pdf).
- [4] 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健康委员会. 关于将合成大麻素类物质和氟胺酮等18种物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》的公告[EB/OL]. (2021-05-11)[2021-12-20]. [http://www.gov.cn/xinwen/2021-05/11/content\\_5605829.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2021-05/11/content_5605829.htm).
- [5] NICOLAOU A G, CHRISTODOULOU M C, STAVROU I J, KAPNISSI C P. Analysis of cannabinoids in conventional and alternative biological matrices by liquid chromatography: applications and challenges[J]. *Journal of Chromatography A*, 2021, 1 651(6): 462-277.
- [6] ALDLGAN A A, TORRANCE H J. Bioanalytical methods for the determination of synthetic cannabinoids and metabolites in biological specimens[J]. *Trends in Analytical Chemistry*, 2016, 80: 444-457.
- [7] 钱振华, 花镇东. 基于特征性离子快速筛查和识别色胺类新精神活性物质[J]. *质谱学报*, 2021, 42(3): 197-206.  
QIAN Zhenhua, HUA Zhendong. Rapid screening and identification of new psychoactive substances of tryptamines based on characteristic ions[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 2021, 42(3): 197-206(in Chinese).
- [8] 朱娜, 俞晨, 花镇东, 徐鹏, 王优美, 狄斌, 苏梦翔. 哌嗪类新精神活性物质的质谱特征研究[J]. *质谱学报*, 2021, 42(1): 1-7.  
ZHU Na, YU Chen, HUA Zhendong, XU Peng, WANG Youmei, DI Bin, SU Mengxiang. Mass fragmentation characteristics of piperazine analogue[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 2021, 42(1): 1-7(in Chinese).
- [9] EMMA P, STEPHEN T, PETER S, TIMOTHY S, CHRIS K. A validated method for the screening of 320 forensically significant compounds in blood by LC/QTOF, with simultaneous quantification of selected compounds[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2018(4): 220-

- 231.
- [10] 钱振华,刘翠梅,花镇东,高利生. 基于UPLC-Q-TOF MS技术的氨甲酰基吡啶/吡唑酰胺类合成大麻素质谱特征研究[J]. 质谱学报,2018,39(3):324-330.
- QIAN Zhenhua, LIU Cuimei, HUA Zhendong, GAO Lisheng. Fragmentation pathway of synthetic cannabinoids with an indole/indazole-3-carboxamide structure bearing a 1-carbamoylpropyl group using UPLC-Q-TOFMS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2018, 39(3): 324-330(in Chinese).
- [11] 魏紫薇,王潇逸,李珊,覃仕扬,辛国斌,王元凤. 合成大麻素类毒品的结构衍变与质谱解析[J]. 质谱学报,2021,doi:10.7538/zpxb.2021.0173.
- WEI Ziwei, WANG Xiaoyi, LI Shan, QIN Shiyang, XIN Guobin, WANG Yuanfeng. Structural development of synthetic cannabinoids and mass spectrometry analysis[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2021, doi: 10.7538/zpxb.2021.0173(in Chinese).
- [12] 王冠翔,王继芬,黑海. 吡啶/吡唑酰胺类合成大麻素检验方法研究进展[J]. 化学通报,2021,84(12):1345-1350.
- WANG Guanxiang, WANG Jifen, HEI Hai. Progress in test methods of synthetic cannabinoids of indole/indazole amides[J]. Chemistry, 2021, 84(12): 1345-1350(in Chinese).
- [13] MUELLER C A, WEINMANN W, DRESEN S, SCHREIBER A, GERGOV M. Development of a multi-target screening analysis for 301 drugs using a Qtrap liquid chromatography/tandem mass spectrometry system and automated library searching[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry Rcm, 2010, 19(10): 1332-1338.
- [14] ARIANNA G, ROSSELLA B, GUIDO P, MARCO G, JENNIFER P, BELAL H, VOLKER A. Development and validation of a rapid LC-MS/MS method for the detection of 182 novel psychoactive substances in whole blood[J]. Drug Testing and Analysis, 2021, 14(2): 202-223.
- [15] CHO B, CHO H S, KIM J, SIM J, SEOL I, BAWCK S K, SANGWHAN I, DAE H S, EUNMI K. Simultaneous determination of synthetic cannabinoids and their metabolites in human hair using LC-MS/MS and application to human hair[J]. Forensic Science International, 2020, 306: 110-058.
- [16] ROSADO T, GONCALVES J, ROSADO L, MALACA S, SOARES S, DUARTE N, BARROSO M, GALLARDO E. Synthetic cannabinoids in biological specimens; a review of current analytical methods and sample preparation techniques[J]. Bioanalysis, 2018, 10(19): 1609-1623.
- [17] COUPER F J, MCINTYRE I M, DRUMMER O H. Extraction of psychotropic drugs from human scalp hair[J]. Journal of Forensic Sciences, 1995, 40(1): 83-86.
- [18] JABER J, HOLT D, JOHNSTON A. Method development for the detection of basic/weak basic drugs in hair by LC/MS-MS: comparison between methanolic and alkaline extraction on real samples[J]. Pharmacology and Pharmacy, 2012(3): 263-274.
- [19] DOMINGUEZ-ROMERO J C, GARCIA-REYES J F, MOLINA-DIAZ A. Screening and quantitation of multiclass drugs of abuse and pharmaceuticals in hair by fast liquid chromatography electrospray time-of-flight mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography B, 2011, 879(22): 2034-2042.
- [20] SALOMONE A, LUCIANO C, CORCIA D, GERACE E, VINCENTI M. Hair analysis as a tool to evaluate the prevalence of synthetic cannabinoids in different populations of drug consumers[J]. Drug Testing & Analysis, 2014, 6(1/2): 126-134.
- [21] GOTTARDO R, SORIO D, MUSILE G, TRAPANI E, SERI C, SERPELLONI G. Screening for synthetic cannabinoids in hair by using LC-QTOF MS: a new and powerful approach to study the penetration of these new psychoactive substances in the population[J]. Medicine, Science and the Law, 2014, 54(1): 22-27.
- [22] ZHOU L Y, SHEN M, SHEN B H, CHEN H, WANG X, DENG H X, XIANG P, SHI Y. Application of a UPLC-MS/MS method for quantitative analysis of 29 synthetic cannabinoids and their metabolites, such as ADB-BUTINACA and MDMB-4en-PINACA in human hair in real cases[J]. Forensic Science International, 2022, 331: 111-139.
- (收稿日期:2021-12-29;修回日期:2022-03-01)