

不同类型合成大麻素的检测方法研究

陈网林 (苏州华碧微科检测技术有限公司, 江苏 苏州 215000)

摘要: 合成大麻素 (SCs) 是一大组不同化合物的统称, 其化学结构和功能与四氢大麻酚 (THC) 类似。其在体内代谢生成一类精神活性物质, 与已知的大麻素受体相结合从而产生致幻作用。本文通过对合成大麻素结构的分类与化学性质的分析, 介绍不同检测手段对合成大麻素的检测。为合成大麻素的分类检测提供思路。

关键词: 新精神活性物质; 合成大麻; 素检测方法

1 合成大麻素概述

合成大麻素 (SCs) 是一大组不同化合物的统称, 其化学结构和功能与四氢大麻酚 (THC) 类似。其在体内代谢生成一类精神活性物质, 与已知的大麻素受体相结合从而产生致幻作用, 最初是用于身体疼痛的药物治疗, 后逐渐被滥用, 现已成为当前世界上使用最广泛的新精神活性类毒品。

我国目前对合成大麻素类物质进行整类列管, 主要表现在: 数量大, 根据国家毒品实验室监测数据, 近三年该类物质检出量占国内全部新精神活性物质检出量的五成以上; 案件多, 该类物质既有国内非法制造, 也有部分从国外走私进来, 主要表现为“小树枝”、“电子烟油”、“娜塔莎”等形态; 是危害严重, 吸食时会出现头晕、呕吐、精神恍惚、致幻等反应, 过量吸食会出现休克、窒息甚至猝死等情况。

目前报道的合成大麻素类物质 (SCs) 有 600 多种^[1], 对其分类方法很多。按照化学结构进行分类^[2], 可分为萘甲酰基吡啶类、苯乙酰基吡啶类、苯甲酰基吡啶类、环己烷基苯酚类、萘甲酰基吡咯类、金刚烷甲酰基吡啶类等。根据分子结构与 THC 是否相关, 将 SCs 分为传统大麻素和非传统大麻素类^[3]。最早的 SCs 是由美国化学家 Huffman 在 1994 年首次合成^[4], 后被命名为 JWH 系列萘甲酰基吡啶类化合物, 包括 JWH-108、JWH-073、JWH-122 等。多数传统的大麻素类化合物是以部分还原的二苯吡喃结构为基础合成的^[5]。

2 合成大麻素的构效关系

合成大麻素最早是通过植物大麻素的结构改造来合成有生物活性的人造大麻素, 后来到 JWH-108 的合成, 人们发现体内大麻受体 (CB1 和 CB2) 具有丰富的韧性^[6], 可以较大幅的承受结构上的改变而启动激动系统。

合成大麻素的结构有一定的规律性^[7], 一般可分解为躯干、颈部、头部和尾部。躯干结构主要是在吡啶和吡唑之间变化。颈部主要是在酰基、酰胺和羧酸之间变化。头部和尾部变化较多。根据目前国内国际被列为管控的合成大麻素, 其结构与活性关系见 (表 1)。

由表格可发现, 合成大麻素结构的躯干部位主要有三种结构: 吡啶、吡唑和单环。除了个别在杂环上有甲基取代, 其活性并无较大变化。从检测手段看, 其杂环的甲基取代对该物质本身的极性无较大改变, 且杂环取

代合成成本较高, 作为实验室策划毒物的一种, 出现概率较小。合成大麻素在颈部的结构有酰基、酰胺和羧基, 其活性强度依次为: 酰基 < 酰胺 < 羧基。由于酰基的端侧无不饱和烃类, 环类, 其活性较弱, 而羧基极性极强, 活性也强, 但也因为其活性强, 造成一定使用后果。合成大麻素的头部变化较多, 有类环丙烷、金刚烷、萘、甲基 / 乙基、甲氧基、苯环、双环杂环、丁酰胺等, 结构复杂。

其中类环丙烷、甲基 / 乙基、苯环、丁酰胺结构其活性较低。部分头部取代基团会有长脂肪碳链, 由于会在 GC-MS 上产生很多低质量数杂峰, 造成鉴别困难因此可改用 LC-MSMS 等其他分析手段进行鉴别。而在该位置如果取代的是双环杂环如喹啉杂环邻 α 等, 则会使其活性增加。合成大麻素结构的尾部多变。虽然总体为 5 碳或者 6 碳烷烃结构, 但其上存在较多取代可能如卤代、杂环取代等变化。其中卤代以氟取代最普遍, 因为氟是氢的电子等排体。也是实验室策划药最常用的结构修饰方法。但是氟取代后活性可能极大增强, 一般也可能采用氯取代。另外一些杂环取代也是可能的修饰方法, 包括对氟苄基、N-甲基邻甲哌啶、环己烷等。其中, 卤元素取代和躯干部位的链接比较紧密, 在 MS 上的碎片离子会出现整体较强的状态, 有利于检测可能出现的新型合成大麻素类物质。

表 1

部位	结构组成	活性
躯干部	吡啶	个别有甲基取代, 活性无差别
	吡唑	
	单环	
颈部	酰基	活性较低
	酰胺	活性中等
	羧基	活性最强
头部	类环丙烷	活性较低
	金刚烷	活性中等
	萘	活性中等
	甲基 / 乙基	活性较低
	甲氧基	活性中等
	苯环	活性较低
	双环杂环	活性较高
	丁酰胺 / 丁酸甲酯	活性较低
尾部	5-6 碳的饱和烷烃	结构常见
	烷烃尾部氟取代	活性较取代前增强
	杂环取代	活性中等或增强

3 合成大麻素的检测技术

SCs 的种类丰富、结构多变,为其检验带来了极大的困难,加之不同修饰后的实验室毒品繁多,因此对不同的目标物质需要选择不同的检测技术。SCs 可分为 JWH、CP、HU 及 AM 系列^[8],JWH 系列中的各化合物分子结构均含有多个苯环,其沸点较高,相对分子质量较大,极性较大。CP 系列以 CP47,497 为例,属于苯己基苯酚类,同样分子量较大,极性大,沸点高。

目前有许多检测手段,包括气相色谱法(GC)、液相色谱法(LC)、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)、液相色谱-质谱联用法(LC-MS)、毛细管电泳法(CE)、表面增强拉曼光谱法(SERS)等。酶联免疫法(ELISA)等。

3.1 酶联免疫法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

酶联免疫法也称酶联免疫吸附测定法,由瑞典学者 Engvall 和 Perlmann,荷兰学者 Nan Weerman 和 Schuurs 分别报道将免疫技术发展检测体液中微量物质的固相免疫测定方法。通过让抗体与酶复合物结合,然后通过显色来检测。Barnes^[9]等用酶免法对 2000 多份真实尿样中 JWH-018 戊酸代谢物进行了快速筛查。Mohr 等^[10]利用 ELISA 建立了生物检材中 UR-144 戊酸代谢物的检测方法,经液相色谱质谱联用法验证,检出率为 90%,检出限为 5.0ng/mL。

3.2 毛细管电泳法

毛细管电泳(Capillary electrophoresis, CE)技术是以高压电场为驱动力,以毛细管为分离通道,依据试样中各组分淌度和分配行为上的差异而实现分离,其效率高,速度快,试剂耗材消耗量少,可实现多物质同时检测。特别对于不挥发,热不稳定、极性强的毒品分析。Gottardo 等^[11]首次使用紫外毛细管电泳检测 SCs,该方法的检出线性范围为 5~100ug/mL。

3.3 色谱-质谱联用技术

液相色谱质谱(LC-MS)技术是样品经液体流动相分离再经由质谱定性定量。ZHANG Chun-shui 等^[12]利用高效液相色谱-三重四杆质谱法同时测定香料毒品中的 10 中合成大麻素,目标物分别在 1~100, 10~1000ng/mL 范围内呈现良好线性。XU Xiuming 采用 LC-MS 测定植物中 6 中合成大麻素的含量,该方法的检出限为 0.2~3.0ug/L,加标回收率在 95.9%~104% 之间。

气相色谱质谱(GC-MS)技术对合成大麻素的分析是结合保留时间以及特征碎片离子对未知样品中的合成大麻素组分进行定性定量。QianZhenhua 等在采用 GC-MS 法测定 JWH-250 等 8 种合成大麻素时,检出限达到 20ug/mL。余林海等在使用气相色谱-质谱联用法测定 JWH-018、JWH-250、JWH-2201 三种合成大麻素时,检出限可以达到 20ug/mL。

3.4 表面增强拉曼光谱法(SERS)

1974 年, Fleishman 等观察到在粗糙银电极上吡啶

分子的信号增强,发现了这种非寻常的表面增强现象称之为表面增强拉曼散射(SERS)。现在普遍认为这是由电磁场增强和化学增强共同作用的结果。De Nijs B 等以 AuNP 为基地,尿液为基质,检测合成大麻素。其检出限为 0.16~8.16ng/mL, Deriu C 等以 AgNP 为基底,唾液为基质,检测合成大麻素。其检出限为 31ng/mL。

4 结语

本文从合成大麻素的源流、结构与活性的关系、检测技术等方面进行分析。针对当前新精神活性物质中合成大麻素可能发展的问题提供技术开发与创新的思路。由于合成大麻素的构型相对复杂,其生物活性点的韧性较强,寻找一种普适的检测方法相对比较困难。我们应该通过更多元的检测手段对 SCs 进行检验检测。

参考文献:

- [1] A Paulke, E Proschak, K Sommer et al. Toxicol. Lett., 2016, 245: 1-6.
- [2] G Dowling, L Regan. J. Chromatogr. B, 2011, 879(3~4): 253-259.
- [3] H Simon, R John. Drug Test. Anal. 2011, 3(7-8): 466-478.
- [4] JW Huffman, D Dong, B R Martin et al. Bioorg. Med Chem. Lett., 1994, 4(4): 563-566.
- [5] N Uchiyama, R Kikura-Hanajiri, J Ogata et al. Forensic Sci. Int., 2010, 198(1-3): 31-38.
- [6] 周志刚. 新精神活性物质研究 [M]. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2019: 42-60.
- [7] 刘俊亭. 合成大麻素构效关系与新结构预测 [J]. 中国法医学杂志, 2021, 36(1): 10-13.
- [8] 孙雪, 徐恩宇. 合成大麻素检验方法研究进展 [J]. 刑事技术, 2021, 46(2): 187-190.
- [9] Barnes A J, Young S, Spinelli E, et al. Evaluation of a homogenous enzyme immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids in urine [J]. Forensic Sci Int 2014, 241: 27-34.
- [10] Mohr A L, Ofsa B, Keil AM, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) for the detection of use of the synthetic cannabinoid agonists UR-144 and XLR-11 in human urine [J]. J Anal Toxicol, 2014, 38(7): 427-431.
- [11] Gottardo R, Bertaso A, Pascali J, et al. Micellar electrokinetic chromatography: a new simple tool for the analysis of synthetic cannabinoids in herbal blends and for the rapid estimation of their log P values [J]. J Chromatogr A, 2012, 1267: 198-205.
- [12] ZHANG Chun-shui, ZHAI Wan-feng. Simultaneous Determination of 10 Synthetic Cannabinoids in Novel "Spice" Drugs by HPLC-MS/MS. 分析测试学报, 2016, 35, 3: 264-270.

作者简介:

陈网林(1985-), 男, 汉族, 籍贯: 江苏苏州, 学历: 硕士, 高级工程师, 研究方向: 司法鉴定。