

头发中精神药物及其代谢物的 GC/MS 检测

沈敏 吴何坚 向平 沈保华 黄仲杰
(司法部司法鉴定科学技术研究所 上海 200063)

[摘要]运用 GC/MS 的电子电离和化学电离技术,考察了精神病患者头发中精神药物及其代谢物的存在状况;鉴定、确定了尼古丁、卡马西平、阿米替林、多虑平、安坦、氯丙嗪、泰尔登、三氟拉嗪、氯氮平、氟哌啶醇等十种精神药物以及相应的代谢物;发现各药物进入头发的难易程度以及头发中它们的代谢物的比例有较大的差异,但头发中药物含量与剂量有相关性。

关键词:头发分析 精神药物 代谢物 GC/MS

与滥用药物相似,抗抑郁药和抗精神病药等精神药物有长期用药的方式,由于药物在头发中的积累和储存,为该类药物的检测提供了可能性。国外的法庭毒物学实验室和临床药理学实验室已对头发中抗精神病药物作了一些研究,但大多是较单一的^[1-7],且研究的目标物主要为药物原体。本研究运用 GC/MS 技术,较系统地考察了精神病患者头发中精神药物的存在方式和表现行为,即头发中药物及其代谢物的存在状况、药物在体内的代谢规律、各药物进入头发的难易程度、头发中药物含量与剂量的关系,为头发中精神药物的鉴定提供了依据。

1 材料和方法

1.1 标准品和试剂

尼古丁、卡马西平、阿米替林、多虑平、安坦、氯丙嗪、泰尔登、三氟拉嗪、氯氮平、氟哌啶醇标准品来源于上海医药工业研究院及制药厂的质监实验室。

其它试剂均为分析纯。

1.2 头发样品的采集

空白头发样品来源于健康志愿者;阳性头发来源于某安康医院的 35 名精神病患者(29 名男性,6 名女性,年龄 32~57 岁)。

贴根采取头顶部位头发约 100mg,在根部作好标记,并记录其头发颜色、长度特征及用药史。置室温保存。

1.3 头发样品的处理

(1) 头发样品分别依次用 0.1% 十二烷基磺酸钠(SDS),0.1% 洗洁净,丙酮振荡洗涤一

次。晾干后剪成 2~4mm 长度,保存供检。

(2)称取头发样品 10~20mg,经碱水解后,用乙酸乙酯混旋提取,离心。提取液转移至另一离心管中,45℃ 氮气流下吹干。

1.4 GC/MS 确证分析

用 GC/MS(Saturn 2000)的电子电离质谱和化学电离质谱对阳性头发的每一组份进行鉴别和确证分析。阳性头发的确认基于药物标准品比对、质谱库检索、质谱图解析和代谢物的认定。

GC/MS 条件:(1)DB-5 毛细管柱(30m ×0.25mm I.D.,0.33μm 膜厚),初温 100℃,10℃/min 程序升温至 150℃,然后以 25℃/min 升温至 280℃,保持 10min。(2)离子阱温度 150℃,接口温度 250℃;EI:m/z50-500 全扫描方式;CI:CH₄ 反应气。

1.5 GC 分析

阳性头发样品经 GC/MS 确证后,用 GC/NPD(HP5890)分析,内标法峰面积比定量。

2 结果和讨论

2.1 精神病患者头发中精神药物及其代谢物的鉴定

取 35 名精神病患者头发 20mg,经提取处理后,分别用电子电离质谱(EI)和正离子化学电离质谱(CI)分析,经质谱图结构解析,在精神病患者头发中鉴定、确认了二十余种精神药物及其代谢物(抽烟者均可在头发中检出尼古丁)。它们为:尼古丁及其氧化代谢物;卡马西平及其 N-去酰胺基代谢物;阿米替林及其 N-去甲基代谢物(M1)和苯环羟化代谢物(M2);多虑平及其代谢物去甲多虑平(M1)和苯环羟化代谢物(M2);安坦及其环羟化代谢物;氯丙嗪及其 N-去烷基代谢物(M1)和 S 氧化物亚砷(M2);泰尔登及其氧化代谢物;三氟拉嗪;氮氮平及其 N-去甲氮氮平;氟哌啶醇。由于篇幅关系,上述精神药物及其代谢物的 EI、CI 特征离子以数字形式在表 1 中列出。

表 1 精神病患者头发中精神药物及其代谢物的 EI、CI 特征离子

| 药物 | 分子量 | EI 特征离子(丰度) | CI 特征离子(丰度) |
|-----------|-----|---------------------------|------------------|
| 尼古丁 | 162 | 84(100),133(20),162(20) | 163(100),84(25) |
| 尼古丁 - M | 176 | 89(100),176(40),118(20) | 143(100),177(55) |
| 卡马西平 | 236 | 236(100),193(50) | 237(100),473(40) |
| 卡马西平 - M | 193 | 193(100) | 194(100),395(50) |
| 阿米替林 | 277 | 58(100),203(5),278(5) | 58(100),278(40) |
| 阿米替林 - M1 | 263 | 202(100),220(60),263(35) | 264(100),55(80) |
| 阿米替林 - M2 | 293 | 58(100),215(5),293(3) | 58(100),294(50) |
| 多虑平 | 279 | 58(100),280(20),195(5) | 58(100),280(100) |
| 多虑平 - M1 | 265 | 204(100),266(100),222(45) | 266(100) |
| 多虑平 - M2 | 295 | 58(100),296(3) | 58(100),296(35) |

| 药物 | 分子量 | EI 特征离子 (丰度) | CI 特征离子 (丰度) |
|----------|-----|----------------------------|----------------------------|
| 安坦 | 301 | 98(100), 218(100), 302(30) | 302(100), 98(55) |
| 安坦 - M | 317 | 98(100), 218(20), 318(2) | 98(100), 318(60) |
| 氯丙嗪 | 318 | 58(100), 318(70), 86(30) | 58(100), 86(80), 319(60) |
| 氯丙嗪 - M1 | 334 | 58(100), 246(55), 334(30) | 84(100), 58(90), 335(70) |
| 氯丙嗪 - M2 | 233 | 233(100), 198(70) | 234(100), 199(25) |
| 泰尔登 | 315 | 58(100), 221(8), 315(3) | 58(100), 316(20) |
| 泰尔登 - M | 246 | 246(100), 218(40), 139(35) | 247(100), 55(30) |
| 三氟拉嗪 | 407 | 407(100), 70(65), 113(25) | 113(100), 408(85), 141(50) |
| 氯氮平 | 326 | 256(100), 326(45), 243(50) | 327(100), 99(55) |
| 氯氮平 - M | 312 | 312(100), 243(80), 192(60) | 313(100) |
| 氟哌啶醇 | 375 | 237(100), 224(60), 123(40) | 376(100), 165(85) |

精神药物的离子阱质谱具有如下特征:

(1) 除氟哌啶醇以外,精神药物及代谢物均出现了较大丰度($>20\%$)的分子离子峰和准分子离子峰,卡马西平、三氟拉嗪、氯氮平代谢物、氯丙嗪代谢物的分子离子峰还表现为基峰。

(2) 裂解是精神药物的主要裂解方式。如 N-裂解,失去最大烷基构成了 EI 的主要碎片。表现为:具有二甲基烷基胺结构的阿米替林、多虑平、氯丙嗪、泰尔登均出现了 m/z 58 碎片;具有环己哌啶环结构的安坦发生 N-裂解形成 m/z 98 碎片,且为基峰。又如酮基的裂解,表现为氟哌啶醇分子中酮基的裂解构成了基峰。

(3) 精神药物的化学电离质谱均出现 $M+1$ 峰,且大多为基峰。

离子阱质谱在药物浓度较大的情况下,其质谱图常常出现 $M+1$ 峰,给库检索和判断带来了一定的困难,而化学电离质谱可提供分子量的信息($M+1$),为分子量的判断提供了方便。特别是在药物代谢物鉴定中,在无代谢物标准品的情况下,用电子电离质谱和化学电离质谱鉴定、确认代谢物,可使定性结果更为准确、可靠。其次,化学电离质谱由于降低了基线的噪音而表现出更高的灵敏度。要说明的是卡马西平以及代谢物的 CI 质谱均出现大大超出其分子量的高丰度碎片(473 和 395),笔者认为可能发生了加合反应。

2.2 精神药物在体内的代谢模式

氧化反应是药物在体内最主要的代谢方式。常见氧化反应包括羟化、醇的氧化、去烷基化、N、S 氧化等。虽然精神药物的结构各不相同,然而进入头发的各代谢物尚表现出一定的规律性。在精神病患者毛发中检见的精神药物代谢物都可通过氧化代谢模式得到合理的解释(见图 1~图 8)。如氯氮平、多虑平、阿米替林、卡马西平、氯丙嗪等含氮化合物均出现了 N-去烷基代谢物;氯丙嗪和泰尔登出现了氧化代谢物;安坦、多虑平、阿米替林、尼古丁出现了羟化代谢物。



图 1 尼古丁的代谢



图 2 卡马西平的代谢

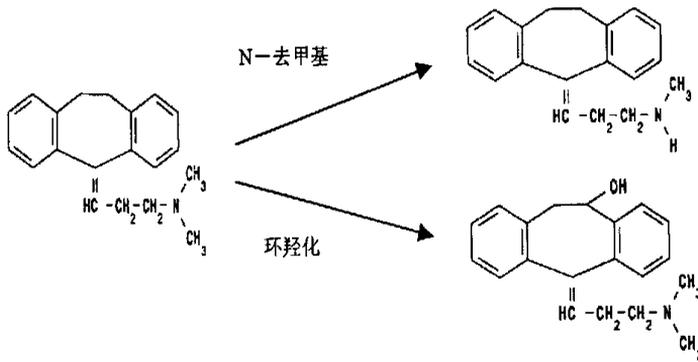


图 3 阿米替林的代谢

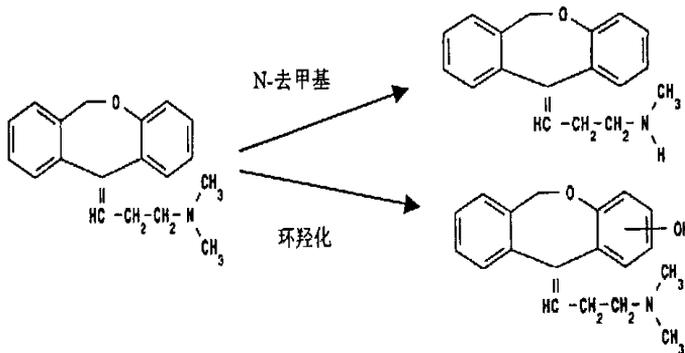
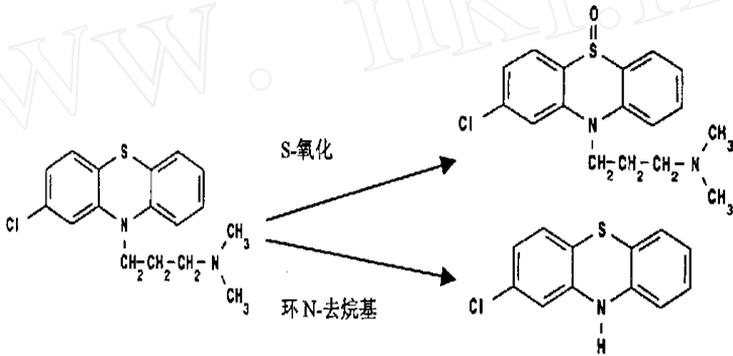


图 4 多虑平的代谢



图 5 安坦的代谢



Q 图 6 氯丙嗪的代谢

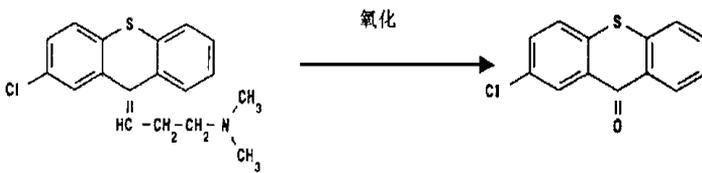


图 7 泰尔登的代谢



图 8 氯氮平的代谢

头发中存在的代谢物一般认为在体内形成,随血循环进入毛干。因此,头发中出现的代谢物应为体内最易形成的、相对量较高的代谢物。如笔者曾同时检测氯丙嗪使用者的

尿液和头发,在尿中发现有氯丙嗪的五种代谢物存在:它们为:S 氧化代谢物亚砷、环 N 去烷基代谢物、去甲氯丙嗪、去甲氯两嗪的乙酰化物、去双甲氯丙嗪的乙酰化物,其中含量最大的为 S 氧化代谢物亚砷和 N 去烷基代谢物。而在头发中仅检出 S 氧化代谢物亚砷和 N 去烷基代谢物。

常见精神药物在体内的代谢已有报导,但头发中上述精神药物的许多代谢物为首次报导。代谢物的检出可排除检材的外部污染问题,对于头发这一特殊检材药物阳性的确认,具有非常重要的意义。

2.3 精神病患者头发中精神药物的含量

采取 35 名精神病患者的头顶部贴根 3cm 毛发段,按样品处理项下处理,经 GC/MS 鉴别、确认后用 GC/NPD 定量分析,所得各药物含量见表 2。

将样本数较大的氯丙嗪和氯氮平使用者头发药物含量对用药剂量作相关性分析,得 $R = 0.8047 (P < 0.001, n = 16)$ 和 $R = 0.7097 (P < 0.001, n = 16)$,表明头发中氯丙嗪与氯氮平含量与使用剂量存在相关性。本研究结果与 Sato^[1]和 Cirimele^[2]报导的结果一致。

表 2 精神病患者头发中精神药物的含量

| 药物 | 例数 | 检出量 (ng/ mg hair) | 用药剂量 |
|------|----|-------------------|----------------|
| 尼古丁 | 8 | 5.8 ~ 27 | |
| 卡马西平 | 6 | 2.8 ~ 22.5 | 0.2 ~ 0.4mg/ d |
| 阿米替林 | 3 | 2.5 ~ 57.7 | 5 ~ 25mg/ d |
| 多虑平 | 5 | 55.6 ~ 183.3 | 100 ~ 250mg/ d |
| 安坦 | 7 | 3.0 ~ 15.6 | 2mg/ d |
| 氯丙嗪 | 16 | 2.9 ~ 68.2 | 100 ~ 500mg/ d |
| 泰尔登 | 1 | 30 | 50mg/ d |
| 三氟拉嗪 | 1 | 36.8 | 50mg/ d |
| 氯氮平 | 16 | 16.7 ~ 59.2 | 150 ~ 425mg/ d |
| 氟哌啶醇 | 1 | 20.1 | 28mg/ d |

实验结果表明:

1. 尼古丁、卡马西平、阿米替林、多虑平、安坦、氯丙嗪、泰尔登、三氟拉嗪、氯氮平和氟哌啶醇等精神药物均能进入头发,但进入头发的难易程度是不一致的。经对药物使用量和头发检出量作比较分析,药物进入头发的容易程度大致有如下次序:卡马西平 > 安坦 > 阿米替林 > 多虑平 > 氟哌啶醇 > 三氟拉嗪 > 泰尔登 > 氯丙嗪 > 氯氮平。药物进入头发的难易程度可能与药物的分子量、极性和脂溶性有关。

2. 所有精神药物原体在头发中的含量大大高于其代谢物,但各代谢物存在的比例不同。去甲多虑平和安坦的环羟化代谢物所占比例最高,约大于 20%;氯丙嗪、泰尔登、卡马西平、阿米替林的代谢物约为原体的 10%;而去甲氯氮平仅在高原体含量的头发中存

在 ; 三氟拉嗪和氟哌啶醇在本条件下 , 未发现有代谢物存在。

参 考 文 献

- 1 Sato H, Uematsu T, Yamada K *et al.* Chlorpromazine in Human Scalp Hair as an Index of Dosage History: Comparison with Simultaneously Measured Haloperidol[J], *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, 44:439 - 444
- 2 Crimele V, Kintz P, Gosselin O *et al.* Clozapine Dose - concentration Relationships in Plasma, Hair and Sweat Specimens of Schizophrenic Patients [J], *Forensic Sci Int*, 2000, 107:289 - 300
- 3 Coupr F J, McIntyre I M, Drummer O H. Detection of Antidepressant and Antipsychotic Drug in Postmortem Human Scalp Hair[J], *J Forensic Sci*, 1955, 40(1):87 - 90
- 4 Pragst F, Rothe M, Hunger J *et al.* Structural and Concentration Effects on the Deposition of Tricyclic Antidepressants in Human Hair[J], *Forensic Sci Int*, 1997, 84:225 - 236
- 5 Psillakis T H, Tsataskis A M, Christodoulou P *et al.* Carbamazepine Levels in Head Hair of Patients under Long-term Treatment: A Method to Evaluate the History of Drug Use[J], *J Clin Pharmacol*, 1999, 39(1):55 - 67
- 6 Sachs H. History of Hair Analysis[J], *Forensic Sci Int*, 1997, 84:7 - 16
- 7 Gulle J P, Kintz P. Hair Testing: A New Tool for Clinical Investigation[J], *Rev Med Interne*, 1996, 17(10):826 - 835

Detection of Psychotropic Drugs and Their Metabolites in Human Hair

Shen Min ,Wu Hejian ,Xiang Ping ,Shen Baohua ,Huang Zhongjie

(Institute of Forensic Sciences , Ministry of Justice ,Shanghai 200063 ,China)

Received 2000 - 08 - 01

Abstract

The presence of therapeutic drugs and their metabolites in the hair of psychiatric patients was investigated using GC/ EIMS and GC/ PCIMS. Nicotine ,carbamazepine ,amitriptyline ,doxepin ,trihexyhenidyl ,chlorpromazine ,chlorprothixene ,thifluoperazine ,clozapine and haloperidol and their metabolites were found in the hair samples. Chlorpromazine and clozapine concentrations in the hair were found to be dependent on the dosage and their correlation coefficients were 0. 8047 ($P < 0. 001$, $n = 16$) and 0. 7097 ($P < 0. 001$, $n = 16$) respectively.

Key Words :hair analysis ,psychotropic drugs , toxicology ,GC/ MS