

物医学工程学报, 2018, 37(5): 625-30.

II: *in vitro* data and *in silico* models for predictive toxicology[J].

[40] KNUDSEN T B, KELLER D A, SANDER M, et al. FutureTox

Toxicological Sciences, 2015, 143 (2): 256-267.

## 综述

## 芬太尼类物质检测方法的研究进展

孙婧<sup>1,2,3</sup>, 孙洁芳<sup>2,3</sup>, 郭巧珍<sup>2,3</sup>, 邵兵<sup>1,2,3</sup>

1. 中国农业大学 动物医学院 北京食品营养与人类健康高精尖创新中心, 北京 100193;
2. 北京市疾病预防控制中心 食物中毒诊断溯源技术北京市重点实验室, 北京 100013;
3. 北京市预防医学研究中心, 北京 100020)

**摘要:** 芬太尼类物质是实验室合成的强阿片类药物, 具有成瘾性高、制备简单和变造衍生容易等特点, 流入毒品市场后在全球范围内走私和非法滥用日益严重, 且中毒剂量微小, 可引起高致死率, 对各国的公共健康带来严重威胁。对此, 2018 年联合国累计规定管制了 21 种芬太尼类物质, 2019 年中国对芬太尼类物质实行整类管制, 以应对化解食用、注射毒品问题带来的风险危害, 保障人民身心健康。基于芬太尼类物质的危害, 通过对其性质、滥用方式、实验室检测方法及现场快速检测方法等方面展开综述, 并对检测技术的发展方向进行了简要展望, 期为毒品稽查工作领域研究提供技术参考。

**关键词:** 毒品; 芬太尼类物质; 检测方法

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2021)06-0831-11

DOI: 10.13590/j.cjfh.2021.06.033

### Research progress on the detection technology of fentanyl analogues

SUN Jing<sup>1,2,3</sup>, SUN Jiefang<sup>2,3</sup>, GUO Qiaozhen<sup>2,3</sup>, SHAO Bing<sup>1,2,3</sup>

1. Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China;
2. Beijing Key Laboratory of Diagnostic and Traceability Technologies for Food Poisoning, Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China;
3. Beijing Research Center for Preventive Medicine, Beijing 100013, China)

**Abstract:** Fentanyl analogues are laboratory-synthesized strong opioids with high addictive properties, simple preparation and easy derivatization. Their introduction to the drug market has shown increasing smuggling and illicit abuse worldwide. In addition, the toxic dose of fentanyl analogues is small, which can cause high mortality and pose a serious threat to public health in various countries. In this regard, 21 fentanyl-related substances were controlled by the United Nations cumulative regulations in 2018, and the Chinese government implemented the whole class control of fentanyl-related substances in 2019 in order to deal with the risk and harm caused by the problem of eating and injecting drugs, and protect people's physical and mental health. Based on the social harmfulness of fentanyl analogues, we reviewed their properties, abuse method, laboratory detection and on-site rapid detection method. The development of detection technology and method is also briefly prospected in order to provide technical reference for drug inspection research.

**Key words:** Drugs; fentanyl analogues; detection methods

目前, 国际上毒品滥用问题凸显, 《2021 年世界

毒品问题报告》显示: 2020 年全球约有 2.75 亿人使用毒品, 与其他毒品相比, 阿片类药物的非法使用对健康造成更大的负面影响<sup>[1-2]</sup>。芬太尼类物质是基于芬太尼化学结构修饰的强阿片类药物, 其麻醉和镇痛效果约是吗啡的 50~10 000 倍<sup>[3-4]</sup>, 具有成瘾性高、制备简单和变造衍生容易等特点。该类物质进入人体后主要作用于  $\mu$  阿片受体, 从而产生轻松欢欣感, 但过量使用会引起呼吸中枢抑制, 造成严重后果。2010

收稿日期: 2021-10-08

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1602700); 国家自然科学基金(U1736201)

作者简介: 孙婧 女 博士生 研究方向为食品中危害因子检测分析 E-mail: sunjingwir4sj@163.com

通信作者: 邵兵 男 研究员 研究方向为食品污染物分析 E-mail: shaobingch@sina.com

年以来,全球范围内芬太尼类物质滥用致死人数急速增长,直至2017年美国芬太尼类物质等阿片类药物滥用致死超过2.9万人<sup>[5]</sup>。为抵制芬太尼类物质的滥用,2018年联合国累计列管21种芬太尼类物质,美国管制23种,2019年,中国对芬太尼类物质整类列管。然而为牟取暴利,不法分子一方面通过化学修饰,源源不断地设计合成种类繁多的芬太尼类物质,另一方面为逃避法律监管,将芬太尼类物质伪装成各种食品,如芬太尼茶包、卡芬太尼棒棒糖,以及芬太尼类物质饮料、酒等<sup>[6]</sup>。与传统注射药物相比,可食用的芬太尼类物质更具隐蔽性,给实际检测和监管带来新的挑战。鉴于此,本文简要综述了芬太尼类物质的性质、滥用方式、实验室检测方法和现场快速检测方法等方面,并对其面临的问题和挑战进行了展望。

## 1 芬太尼类物质性质

### 1.1 中国已列管的芬太尼类物质结构

2013—2018年,中国采用累计增补的方式将25种芬太尼类物质和2种芬太尼类物质前体列为

管制物质(表1为2018年累计管制的芬太尼类物质及前体和对应的修饰单元),但这种增补方法存在一定滞后性,可能造成监管漏洞,使犯罪分子逃脱法律制裁。因此在2019年,中国将芬太尼类物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》。芬太尼类物质是指化学结构与芬太尼(N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺)相比(表1:第一行为芬太尼结构及其可修饰单元),符合以下一个或多个条件的物质:一是使用其他酰基替代丙酰基(R1);二是使用任何取代或未取代的单环芳香基团替代与氮原子直接相连的苯基(R2);三是哌啶环(R3)上存在烷基、烯基、烷氧基、酯基、醚基、羟基、卤素、卤代烷基、氨基及硝基等取代基;四是使用其他任意基团(氢原子除外)替代苯乙基(R4)<sup>[7]</sup>。芬太尼类物质的化学结构决定了其极强的脂溶性,且具有快速起效和远远高于吗啡的镇痛效果,作为治疗疼痛的阿片类药物可通过静脉注射、口服、皮肤和黏膜吸收等多种给药方式进行治疗<sup>[8-11]</sup>。表1中,仅芬太尼、瑞芬太尼和舒芬太尼是中国市场上批准的医疗用芬太尼类物。

表1 2018年中国累计管制的芬太尼类物质及前体

Table 1 Fentanyl analogues and precursors under cumulative control in China, 2018

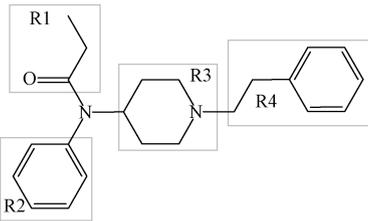
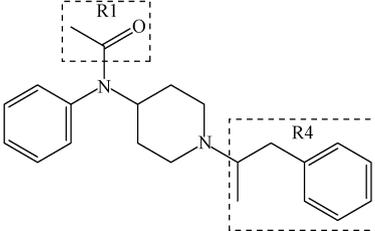
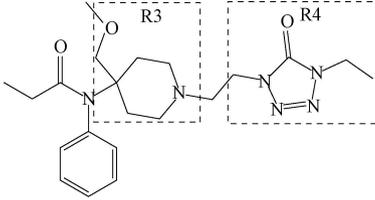
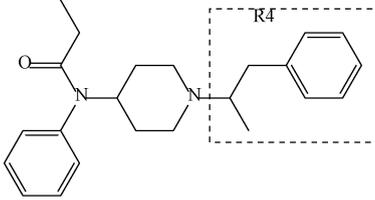
名称	CAS号	结构式	修饰单元
芬太尼	437-38-7		
乙酰阿法甲基芬太尼	101860-00-8		丙酰基(R1) 苯乙基(R4)
阿芬太尼	71195-58-9		哌啶环(R3) 苯乙基(R4)
阿法甲基芬太尼	79704-88-4		苯乙基(R4)

表 1(续)

名称	CAS 号	结构式	修饰单元
阿法甲基硫代芬太尼	103963-66-2		苯乙基 (R4)
倍他羟基芬太尼	78995-10-5		苯乙基 (R4)
倍他羟基-3-甲基芬太尼	78995-14-9		哌啶环 (R3) 苯乙基 (R4)
3-甲基芬太尼	42045-86-3		哌啶环 (R3)
3-甲基硫代芬太尼	86052-04-2		哌啶环 (R3) 苯乙基 (R4)
对氟芬太尼	90736-23-5		与氮原子直接相连的苯基 (R2)
瑞芬太尼	132875-61-7		哌啶环 (R3) 苯乙基 (R4)

表1(续)

名称	CAS号	结构式	修饰单元
舒芬太尼	56030-54-7		哌啶环(R3) 苯乙基(R4)
硫代芬太尼	1165-22-6		苯乙基(R4)
乙酰芬太尼	3258-84-2		丙酰基(R1)
丁酰芬太尼	1169-70-6		丙酰基(R1)
倍他羟基硫代芬太尼	1474-34-6		苯乙基(R4)
4-氟丁酰芬太尼	244195-31-1		丙酰基(R1)与氮原子直接 相连的苯基(R2)

表 1(续)

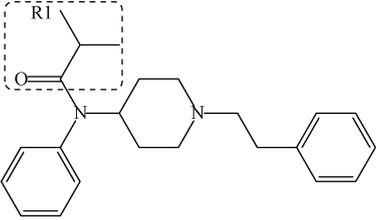
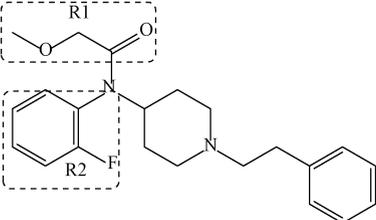
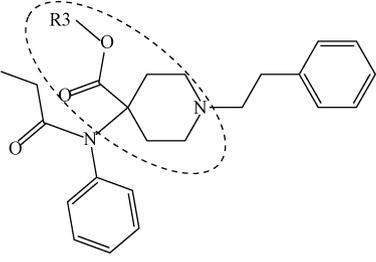
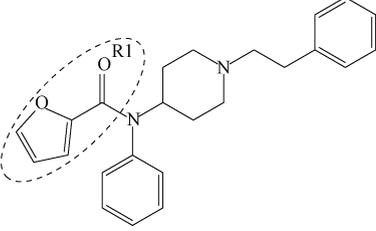
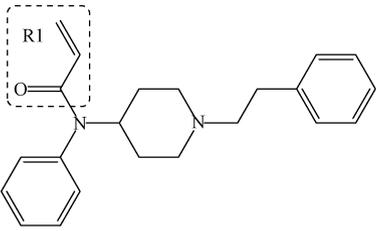
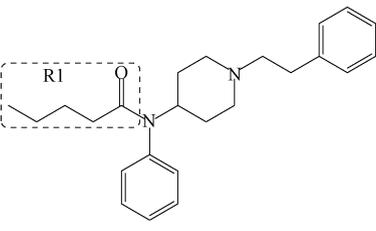
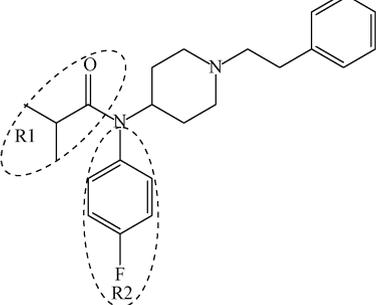
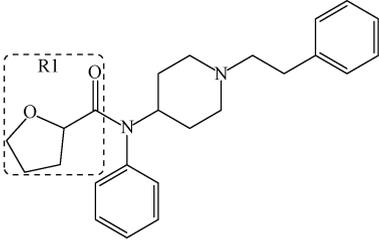
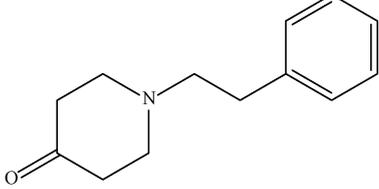
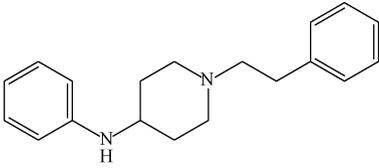
名称	CAS 号	结构式	修饰单元
异丁酰芬太尼	119618-70-1		丙酰基(R1)
奥芬太尼	101343-69-5		丙酰基(R1) 与氮原子直接相连的 苯基(R2)
卡芬太尼	59708-52-0		哌啶环(R3)
呋喃芬太尼	101345-66-8		丙酰基(R1)
丙烯酰芬太尼	82003-75-6		丙酰基(R1)
戊酰芬太尼	122882-90-0		丙酰基(R1)
4-氟异丁酰基芬太尼	244195-32-2		丙酰基(R1) 与氮原子直接相连的 苯基(R2)

表1(续)

名称	CAS号	结构式	修饰单元
四氢呋喃芬太尼	2142571-1-3		丙酰基(R1)
N-苯乙基-4-哌啶酮 (前体)	39742-60-4		
4-苯胺基-N-苯乙基哌啶 (前体)	21409-26-7		

## 1.2 芬太尼类物质的药理毒理作用和体内代谢

芬太尼类物质的药理作用与吗啡相似,摄入体内后快速与血浆结合,较强的脂溶性帮助其迅速透过血脑屏障进入大脑中枢神经系统(Central nervous system, CVS),随后与 $\mu$ 阿片受体结合,抑制神经递质释放从而阻断神经冲动信号传导,产生镇痛作用<sup>[12]</sup>。此外,芬太尼类物质还具有降低心率、低血压、抑制呼吸等毒理学效应,可用于麻醉剂<sup>[13]</sup>。临床中芬太尼主要用于镇痛,瑞芬太尼和舒芬太尼常用于麻醉,具有起效迅速、代谢时间短,副作用较小等优点<sup>[14-15]</sup>。芬太尼类物质的毒理作用主要体现在该类物质进入体内后迅速形成血药高峰,且药效持续时间长,在体内具有急性耐受性和致成瘾性,而摄入过量的芬太尼类物质均会引起心律失常、呼吸抑制乃至死亡等不良反应<sup>[16]</sup>。

芬太尼类物质摄入体内后,经肝脏和小肠中的CYP3A4和CYP3A5酶进行代谢转化,其主要代谢产物为N-脱烷基化产物,羟基化产物等<sup>[17-18]</sup>,随后通过尿液将母体和代谢产物排出体外。芬太尼类物质在欧美地区的致死率高,一方面是由于药物滥用的影响,另一方面由于白种人体内CYP3A基因突变频率非常高<sup>[19]</sup>,使得大多数白种人在摄入过量芬太尼类物质后无法有效代谢,致使其体内毒性增加并引起死亡。

## 2 芬太尼类物质的滥用方式

芬太尼类物质的药理毒理学性质使其具有较高的滥用潜力。不法分子将具有更强致瘾、镇痛致

幻和抑制呼吸等效果的芬太尼类物质伪装成饮品、糖果和正常药物进行贩卖<sup>[20]</sup>。随着芬太尼类物质进入毒品市场并迅速占据一席之地,有关芬太尼类物质的不同滥用方式的报道也逐渐增多。

BRUNETTI等<sup>[21]</sup>报道了芬太尼类物质与酒一起饮用导致中毒死亡的多个案例,对娱乐活动中芬太尼类物质的滥用方式进行了回顾性研究。2017年的联合国毒品和犯罪问题办公室发布的《芬太尼及其类似物的50年》报告中提到的滥用方式为改变芬太尼类药物的给药途径,例如将芬太尼类物质透皮贴剂直接经口腔黏膜使用,或在透皮剂中提取成液,以注射或鼻喷雾吸入挥发的芬太尼等。其他改变给药途径的滥用方式,如BARRUTO等<sup>[22]</sup>报道了将芬太尼透皮剂泡在茶里饮用的一个案例,该女性患者饮用混合物后导致昏迷,经纳洛酮救治得以恢复。此外,BLACHMAN等<sup>[23]</sup>报道通过对收集的注射器中芬太尼及芬太尼类物质进行检测,以了解芬太尼类物质在人群中存在滥用的潜在风险。而KRAL等<sup>[24]</sup>的报道显示从2018—2020年,旧金山注射芬太尼类毒品的人群转为吸食芬太尼类物质,这是吸食的滥用方式更易被吸毒者认可、改善健康状况以及减少经济支出等。

芬太尼类物质的滥用方式随着非法毒品市场的需求而迅速演变,例如从治疗药物转变为娱乐毒品,由注射使用到吸食摄入等,因此为制定有针对性的公共卫生管理措施,需通过实验室检测方法和现场快速检测方法,对芬太尼类物质及其代谢产物进行准确的鉴定研究和更全面的分析。

### 3 实验室检测方法

实验室检测复杂样品中的芬太尼类物质及其代谢产物时,首先需要将样品前处理,将芬太尼类物质及其代谢产物提取富集后,使用分析仪器进行检测鉴定,这种检测方法具有灵敏度高、结果准确和数据可靠等优点。

#### 3.1 样品前处理

在芬太尼类物质的实验室检测方法中,样品主要来源有食品类如糖、固体粉末、饮用水、酒和饮料等;生物类如血浆、尿液、唾液、乳液、毛发和尸体等;此外,对音乐节上的区域废水检测,可调查参与者的芬太尼类物质滥用情况<sup>[25]</sup>。样品前处理方法的选择对结果的准确性和科学性判断至关重要。实验室常用的样品前处理方法包括蛋白质沉淀法、固相萃取法、液液萃取法、干血点提取法以及多方法联合等。其中蛋白质沉淀法主要用于含有大量蛋白质的生物样品,加入沉淀剂进行蛋白质沉淀,离心分离后,可对上层清液中的芬太尼类物质提取富集,能够有效清除基质效应<sup>[26]</sup>;固相萃取法是利用固体吸附剂将待测物从液体样品中分离,然后用合适的洗脱剂将芬太尼类物质快速分离富集,是一种选择性高、重现性好的物理萃取过程,可同时完成样品的净化和富集<sup>[27]</sup>;液液萃取法通常在水相和有机相之间进行萃取,根据分配系数,可以将脂溶性的芬太尼类物质从样品溶液中萃取到另一相液体中,但萃取过程中易发生乳化现象,因此其效果低于固相萃取法<sup>[28]</sup>;干血点提取法是将全血样品收集在卡纸上,方便血样的储存、运输和简化处理方法,但其采样要求较高,不易操作<sup>[29]</sup>;多种方法联用的前处理方法具有样品用量少、稳定性强和回收率高等优势,在芬太尼类物质检测中有巨大潜力。

#### 3.2 仪器检测方法

目前,实验室检测芬太尼类物质的分析仪器主要有高效液相色谱-串联质谱法(High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)、气相色谱-质谱法(Gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)、液相色谱串联质谱(Liquid chromatography-tandem mass spectrometric, LC-MS/MS)和液相色谱-四极杆飞行时间质谱(Liquid chromatography coupled with high-resolution quadrupole time-of-flight mass spectrometry, LC-QTOF-MS)等,这些方法具有分析速度快、检测灵敏度高和定量定性精确度准等优势。其中液相色谱-四极杆飞行时间质谱法可实现超高效检测复杂食品样品中的芬太尼类物质。邓慧芬等<sup>[30]</sup>使用

LC-QTOF-MS对维生素C压片、头痛粉、止咳水、透皮贴剂中的27种芬太尼类物质进行检测,结果显示27种物质的定量限(Limit of quantitation, LOQ)均为10 μg/kg。董振霖等<sup>[31]</sup>建立了分析29种芬太尼类物质的LC-QTOF-MS方法,可实现在药品类、含糖固体粉末类、饮料类等样品中的29种芬太尼类物质检测,其检出限均为0.01 mg/kg,定量限均为0.05 mg/kg。色谱-质谱联用是分析和确证微量或痕量毒物的有力工具,GILBERT等<sup>[32]</sup>采用GC-MS方法和核磁共振方法对芬太尼氟化物异构体鉴定并进行方法对比,显示GC-MS的灵敏度更高,其LODs和LOQs分别是9~20 μg/mL和31~67 μg/mL。LENDOIRO等<sup>[33]</sup>检测了209位刚刚分娩的母亲的头发样本,通过液相色谱串联质谱方法进行分析鉴定,结果显示在怀孕期间使用芬太尼的孕妇数量为总体的1.4%。罗耀等<sup>[34]</sup>建立了固体和液体药物中27种芬太尼类物质(包括代谢产物)的分析方法,结果表明27种目标物在固体和液体药物种的定量下限分别为10 μg/kg和10 μg/L。除上述实验室检测方法外,科研人员还通过建立其他实验室大型仪器方法对芬太尼类物质进行检测。POKLIS等<sup>[35]</sup>采用实时直接分析质谱法(Real-Time AccuTOFTM-Mass Spectrometry, DART-MS)对200种药品配方中17种常见药物检测,其中芬太尼的检出限为0.01 μg/mL。其他实验室仪器如表面增强拉曼光谱<sup>[43]</sup>、红外光谱和紫外光谱等光谱技术,也是较为常用的芬太尼类物质检测方法,这些方法同样具有出色的定性定量能力和高稳定性。芬太尼类物质的实验室检测技术如表2所示。

虽然实验室检测芬太尼类物质的方法在检测灵敏度、准确性和定量定性等方面具有较大优势,但通常对仪器的工作环境要求高,大多需要复杂的样品前处理且分析过程耗时较长,不能满足执法人员第一时间对可疑样品的快速检测需求。此外,实验室检测方法多依赖于标准品或对照品,尽管有实验研究表明:张伟亚等<sup>[44]</sup>采用超高效液相色谱/静电场轨道阱技术建立了无标准品时对32种受管制的芬太尼类物质及其前体的快速筛查方法,但仍缺少对整类芬太尼物质,包括已知的全部结构和未知结构进行检测的有效方法。

### 4 现场快速检测技术

为实现现场芬太尼类物质的快速检测,科研人员开发了一系列使用便携式分析仪器、高效获取结果、仅需微量样品及操作简单的现场快速检测技术,用于芬太尼类物质等毒品筛查与应急处置。

表2 芬太尼类物质的实验室检测技术

Table 2 Laboratory detection techniques of fentanyl analogues

芬太尼类物质	样品	前处理	分析仪器	检测限	参考文献
27种芬太尼类物质	固体压片、粉末、液体药物及透皮贴剂	固相萃取	LC-QTOF-MS	5~100 µg/L	[30]
29种芬太尼类物质	药品类、含糖固体粉末类、饮品类	固相萃取	LC-QTOF-MS	0.01 mg/kg	[31]
8种芬太尼氟化物	固体混合物	固相萃取	GC-MS NMR	9~20 ng/mL 74~400 µg/mL	[32]
13种芬太尼类物质(包括代谢产物)	血液	固相萃取	LC-QTOF-MS	0.5 ng/mL	[36]
芬太尼、去苯乙基芬太尼	尿液、唾液	蛋白沉淀	LC-MS/MS	2 mg/L	[37]
6种芬太尼类物质(包括代谢产物)	血液和玻璃体液	固相萃取	HPLC-MS/MS	—	[38]
枸橼酸芬太尼	乳液	液液萃取	HPLC	0.04~1.4 mg/L	[39]
36种芬太尼类物质(包括代谢产物)	毛发	溶剂提取	HPLC-MS/MS	0.01 ng/mg	[40]
芬太尼	废水	固相萃取	LC-MS/MS	0.03 ng/L	[41]
3种芬太尼类物质	空气和湿巾	溶剂提取	GC-MS	0.4~1.6 ng/滤片 4~16 ng/湿巾	[42]
芬太尼	固体粉末	无	DART-MS	0.01 µg/mL	[35]
芬太尼	非法药物饮料	无	SERS	0.868 ng/mL	[43]

注:—显示文献中没有此项数据

#### 4.1 试剂盒和试纸条快速检测技术

试剂盒和试纸条检测芬太尼类物质技术具有快速、低成本和低资源依赖等优点,可用于犯罪现场、法医尸检和娱乐场所等地方。这类检测技术的原理通常是根据免疫分析法,利用抗原抗体间的特异性结合反应,对样品中的待测物进行检测。LOCKWOOD等<sup>[45]</sup>对具有免疫分析功能的芬太尼试纸条进行实验验证,结果显示这种试纸条可以成功检测到芬太尼,但当毒品常见掺假剂(苯海拉明、甲基苯丙胺等)浓度过高时,可能会出现假阳性结果;ANGELINI等<sup>[46]</sup>收集了44份药物样品和14份尸体尿液样品,使用侧流免疫分析(Lateral flow immunoassays, LFIs)的试纸条和试剂盒对所有样品检测分析,结果表明试纸条对药物样品中芬太尼类物质的检测准确率为93.2%,尿液样品中的检测准确率为100%,而试剂盒分析表明其在药物样品中的检测准确率为100%,尿液样品中的检测准确率为92.9%;WHARTON等<sup>[47]</sup>评估了19种市售试剂盒,对30种芬太尼类物质及其代谢物进行检测,结果表明可检测到预期的芬太尼类物质及代谢物,但部分结构相似的芬太尼类物不能鉴别,还需进一步完善。这些试剂盒和试纸条快速检测方法的优点是不需要复杂前处理,且能够快速检测出待测物,而缺点则是易出现假阳性,且缺少定量检测功能。除现场快速检测的应用外,可与实验室方法联用,用于芬太尼类物质的前期定性筛选。

#### 4.2 便携式设备快速检测技术

目前海关、口岸、机场等人流密集场所的芬太

尼类物质检测的主要设备是小型便携式分析仪器,如手持式拉曼光谱仪、离子迁移谱仪、纸喷雾质谱仪等,其优势主要在于质量轻、分析速度快、操作简单等方面。

##### 4.2.1 便携式拉曼光谱

便携式拉曼光谱仪在检测应用中具有快速、简单、可重复、且无损伤的定性定量等特点。GOZDZIALSKI等<sup>[48]</sup>用手持式拉曼光谱仪对粉末样品中的芬太尼进行定性和定量检测。与手持式拉曼光谱相比,便携式表面增强拉曼光谱(Surface-enhanced Raman scattering, SERS)具有更广泛的应用,这种检测方法具有指纹特性、可扩展的待测物检测库和高灵敏度检测等特点,WANG等<sup>[49]</sup>在娱乐药物和尿液中检测芬太尼,尿液中芬太尼的检出限为5 ng/mL,混合药物中芬太尼的检出浓度为0.05%~0.1%(总质量10 µg);WILSON等<sup>[50]</sup>建立了一种新型银基底便携式SERS检测方法,通过主成分分析,可对芬太尼、呋喃尼芬太尼和卡芬太尼三种SERS光谱进行区分,其中芬太尼的LODs为0.078 ppm;便携式SERS还常用于微量芬太尼类物质检测,KIMANI等<sup>[51]</sup>使用两种不同的便携式SERS仪(785和1064 nm激光器)对可疑药品中低剂量的芬太尼、氢可酮、羟考酮和曲马多等物质进行检测,其检出范围在100 ng/mL到50 µg/mL之间。

##### 4.2.2 其他便携式设备

为实现目标物的超快速分析,科研人员建立了许多其他小型便携仪器用于芬太尼类物质检测的方法。KRAUSS等<sup>[52]</sup>采用一种小型电泳分离技术

(Gradient elution moving boundary electrophoresis, GEMBE), 2 min 后即可从混合物中分离并检测出 9 种微量的芬太尼类物质; SILVA 等<sup>[53]</sup>使用纸喷雾质谱仪(Paper spray mass spectrometry, PS-MS), 可实现 60 s 内快速检测并鉴定 190 种芬太尼类物质, 其中最小的样品制备量只需 1  $\mu\text{g}$ 。此外, 科研人员还设计开发了对混合样品中芬太尼类物质鉴定筛查的检测方法, 如使用商业购买的离子迁移谱仪(Commercial off-the-shelf ion mobility spectrometer,

COTS IMS), ZAKNOUN 等<sup>[54]</sup>对 84 个含有一种或多种芬太尼类物质的样品进行分析, 并在所有样品中均检测到芬太尼类物质; RAMSAY 等<sup>[55]</sup>使用便携式红外吸收光谱识别混合药物中的芬太尼类物质成分, 并确定其浓度。表 3 为芬太尼类物质的现场快速检测技术, 这些便携式设备具有样品前处理简单、灵敏度高和快速定性分析的能力, 但检测微量和痕量毒品时, 与实验室检测方法相比, 精密度较差, 存在误报的可能。

表 3 芬太尼类物质的现场快速检测技术

Table 3 On-site rapid detection technology of fentanyl analogues

芬太尼类物质	样品	分析仪器	分析原理	检出率	参考文献
芬太尼	混合药物、尿液	LFIS 试纸条和试剂盒	免疫分析法	—	[46]
芬太尼	混合药物	便携拉曼光谱仪	拉曼散射	12%~17%	[48]
芬太尼	尿液和混合药物	便携式 SRES 仪	表面增强拉曼光谱	0.05%~0.1%	[49]
9 种芬太尼类物质	混合药物	GEMBE	电泳分离技术	30%	[52]
190 种芬太尼类物质(包括代谢产物)	混合药物	PS-MS	纸喷雾质谱	—	[53]
9 种芬太尼类物质(包括代谢产物)	混合药物	COTSIMS	离子迁移谱	—	[54]
芬太尼	混合药物	便携红外光谱仪	红外光谱	10%	[55]

注:—显示文献中没有此项数据

## 5 展望

随着芬太尼类物质相关检测技术不断进步和发展, 目前仍然存在一些待解决的问题, 因此未来在建立芬太尼类物质检测方法时, 需要对这些难点问题深入研究: (1) 目前已有的大部分实验室和现场快速检测方法主要针对已知的一种或多种芬太尼类物质, 为落实我国对该类物质的整类列管, 未来需要针对芬太尼类物质母核结构, 构建实验室及小型仪器上芬太尼类物质的图谱库是非常必要的。此外, 还需通过对母核结构和图谱库分析预测, 实现对其他未知结构样品的定性检测; (2) 实验室检测方法中, 复杂的样品前处理过程耗时耗力, 大量有机试剂的使用存在安全隐患, 且污染环境; 因此需要设计实现样品前处理自动化以提高分析速度, 同时减少样品溶剂用量, 以减少环境污染和降低成本; (3) 现场快速检测方法主要通过便携仪器或相关试剂盒对化学、生物信号进行识别, 转化为检测结果, 这些信号易受多重因素的影响而发生改变, 以至影响分析结果的准确性, 因此需要可靠的数据分析方法对相关信号变化进行补偿; (4) 此外, 还可以研发其他新型高效灵敏的检测预警技术及相关设备, 如可视化设备或可穿戴设备等, 以期实现准确、快速和实时监测芬太尼类物质。尽管面临众多的困难和挑战, 但随着相关仪器技术的发展, 对芬太尼类物质研究的不断加深, 多种检测技术必将在打击毒品泛滥方面取得更大的进展, 在公

共安全领域发挥更大的作用。

## 参考文献

- [1] ANNALISE K. World Drug Report 2021. Booklet 3 [J]. Servamus Community-based Safety and Security Magazine, 2021.
- [2] ARMENIAN P, VO K T, BARR-WALKER J, et al. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review[J]. Neuropharmacology, 2018, 134: 121-132.
- [3] BURNS S M, CUNNINGHAM C W, MERCER S L. DARK classics in chemical neuroscience: Fentanyl[J]. ACS Chemical Neuroscience, 2018, 9 (10): 2428-2437.
- [4] ZAWILSKA J B, KUCZYŃSKA K, KOSMAL W, et al. Carfentanil—from an animal anesthetic to a deadly illicit drug[J]. Forensic Science International, 2021, 320: 110715.
- [5] O'DONNELL J, GLADDEN R M, MATTSON C L, et al. Notes from the field: Overdose deaths with carfentanil and other fentanyl analogs detected—10 states, July 2016–June 2017[J]. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 2018, 67 (27): 767-768.
- [6] 杨雪, 包涵. 芬太尼类物质滥用防控难点与对策研究[J]. 湖北警官学院学报, 2021, 34(3): 70-80.
- [7] 胡碧霞. 三部门发布公告 5 月 1 日起对芬太尼类物质实施整类列管[J]. 中国法医学杂志, 2019, 34(2): 154.
- [8] GARDNER M A, SHEENA S, JENKINS W W, et al. Analysis of Fentanyl in Urine by DLLME-GC-MS [J]. Journal of analytical toxicology, 2015, 39(2): 118-125.
- [9] ALBERTS D S, SMITH C C, PARIKH N, et al. Fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain in patients receiving transdermal fentanyl[J]. Pain Management, 2016, 6 (5): 427-434.
- [10] PAQUIN H, TROTTIER E D, PASTORE Y, et al. Evaluation of a clinical protocol using intranasal fentanyl for treatment of

- vaso-occlusive crisis in sickle cell patients in the emergency department[J]. *Paediatrics & Child Health*, 2020, 25 (5): 293-299.
- [11] KARILA L, DE MARILLIER M, CHAUMETTE B, et al. New synthetic opioids: Part of a new addiction landscape [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2019, 106: 133-140.
- [12] WEEDN V W, ELIZABETH ZANEY M, MCCORD B, et al. Fentanyl-related substance scheduling as an effective drug control strategy[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 2021, 66 (4): 1186-1200.
- [13] DUAN G Y, GUO S N, ZHAN H M, et al. A new real-time method for detecting the effect of fentanyl using the preoperative pressure pain threshold and Narcotrend index: A randomized study in female surgery patients [J]. *Medicine*, 2015, 94 (1): e316.
- [14] WEBER F, PRASSER C. Investigating propofol-sufentanil interaction using clinical endpoints and processed electroencephalography: A prospective randomized controlled trial [J]. *Minerva Anestesiologica*, 2019, 85 (3): 271-278.
- [15] SCOTT H B, CHOI S W, WONG G T C, et al. The effect of remifentanyl on propofol requirements to achieve loss of response to command vs. loss of response to pain[J]. *Anaesthesia*, 2017, 72 (4): 479-487.
- [16] ZAWILSKA J B, KUCZY SKA K, KOSMAL W, et al. Carfentanyl—from an animal anesthetic to a deadly illicit drug[J]. *Forensic Science International*, 2021, 320: 110715.
- [17] WILDE M, PICHINI S, PACIFICI R, et al. Metabolic pathways and potencies of new fentanyl analogs [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 238.
- [18] WATANABE S, VIKINGSSON S, ROMAN M, et al. In vitro and in vivo metabolite identification studies for the new synthetic opioids acetylfentanyl, acrylfentanyl, furanylfentanyl, and 4-fluoro-isobutyrylfentanyl [J]. *The AAPS Journal*, 2017, 19 (4): 1102-1122.
- [19] JIN M, GOCK S B, JANNETTO P J, et al. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: Genotyping cytochrome P450 3A4 \* 1B and 3A5 \* 3 for 25 fentanyl cases [J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2005, 29 (7): 590-598.
- [20] United Nations Office on Drugs and Crime(UNODC). Fentanyl and its analogues-50 years on [EB/OL]. (2017-04-25) [2021-09-30]. [https://www.unodc.org/documents/scientific/Global\\_SMART\\_Update\\_17\\_web.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf).
- [21] BRUNETTI P, PIRANI F, CARLIER J, et al. A 2017 - 2019 update on acute intoxications and fatalities from illicit fentanyl and analogs [J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2021, 45 (6): 537-554.
- [22] BARRUETO F, HOWLAND M A, HOFFMAN R S, et al. The fentanyl tea bag[J]. *Veterinary and Human Toxicology*, 2004, 46 (1): 30-31.
- [23] BLACHMAN-FORSHAY J, NOLAN M L, McAteer J M, et al. Estimating the risk of exposure to fentanyl in New York City: Testing drug residue in used syringes. *American Journal of Public Health*, 2018, 108 (12): 1666-1668.
- [24] KRAL A H, LAMBDIN B H, BROWNE E N, et al. Transition from injecting opioids to smoking fentanyl in San Francisco, California [J]. *Drug and Alcohol Dependence*, 2021, 227: 109003.
- [25] BRETT J, SIEFRIED K J, HEALEY A, et al. Wastewater analysis for psychoactive substances at music festivals across New South Wales, Australia in 2019-2020[J]. *Clinical Toxicology*, 2021: 1-6.
- [26] BISHOP N, JONES-LEPP T, MARGETTS M, et al. Wastewater-based epidemiology pilot study to examine drug use in the Western United States[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 745: 140697.
- [27] BISTA S R, LOBB M, HAYWOOD A, et al. Development, validation and application of an HPLC-MS/MS method for the determination of fentanyl and nor-fentanyl in human plasma and saliva[J]. *Journal of Chromatography B*, 2014, 960: 27-33.
- [28] VALVERDE S, IBÁÑEZ M, BERNAL J L, et al. Development and validation of ultra high performance-liquid chromatography-tandem mass spectrometry based methods for the determination of neonicotinoid insecticides in honey[J]. *Food Chemistry*, 2018, 266: 215-222.
- [29] MAHLKE N S, ZIESENITZ V, MIKUS G, et al. Quantitative low-volume assay for simultaneous determination of fentanyl, norfentanyl, and minor metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography—tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) [J]. *International Journal of Legal Medicine*, 2014, 128 (5): 771-778.
- [30] 邓慧芬, 张建莹, 卞学海, 等. 液相色谱-四极杆/飞行时间质谱法快速筛查测定药物中芬太尼类药物[J]. *色谱*, 2020, 38(8): 906-913.
- [31] 董振霖, 杨春光, 徐天, 等. 液相色谱-四极杆/飞行时间质谱法分析 29 种芬太尼类药物及其碎裂机理[J]. *色谱*, 2021: 1-13.
- [32] GILBERT N, MEWIS R E, SUTCLIFFE O B. Fast & fluorinated-Development and validation of a rapid benchtop NMR approach and other routine screening methods for the detection and quantification of synthesized fluorofentanyl derivatives[J]. *Forensic Chemistry*, 2021, 23: 100321.
- [33] LENDOIRO E, GONZÁLEZ-COLMENERO E, CONCEIRO-GUISÁN A, et al. Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines, and alcohol exposure during pregnancy [J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2013, 35 (3): 296-304.
- [34] 罗耀, 张建莹, 黄昌雄, 等. 液相色谱-串联质谱法测定固体及液体药物中 27 种新型毒品芬太尼类药物[J]. *分析测试学报*, 2020, 39(4): 427-433.
- [35] POKLIS J L, MOHS A J, WOLF C E, et al. Identification of drugs in parenteral pharmaceutical preparations from a quality assurance and a diversion program by direct analysis in real-time AccuTOFTM-mass spectrometry (DART-MS) [J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2016, 40 (8): 608-616.
- [36] PALMQUIST K B, SWORTWOOD M J. Long-term stability of 13 fentanyl analogs in blood[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2021, 45 (8): 870-877.
- [37] MELANSON S E F, PETRIDES A K, KHALIQ T, et al. Comparison of oral fluid and urine for detection of cocaine abuse using liquid chromatography with tandem mass spectrometry[J]. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 2020, 5 (5): 935-

- 942.
- [38] BISTA S R, LOBB M, HAYWOOD A, et al. Development, validation and application of an HPLC-MS/MS method for the determination of fentanyl and nor-fentanyl in human plasma and saliva[J]. *Journal of Chromatography B*, 2014, 960: 27-33.
- [39] 陈凤英, 汪凤梅, 国强, 等. 高效液相色谱法测定人乳汁中枸橼酸芬太尼浓度[J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(13): 1022-1024.
- [40] 吴健美, 乔宏伟, 刘文婧, 等. 人毛发中 36 种芬太尼类物质的 HPLC-MS/MS 检测方法[J]. *中国司法鉴定*, 2021(1): 48-53.
- [41] BISHOP N, JONES-LEPP T, MARGETTS M, et al. Wastewater-based epidemiology pilot study to examine drug use in the Western United States[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 745: 140697.
- [42] NIMMEN N F J V, VEULEMANS H A F. Development and validation of a highly sensitive gas chromatographic-mass spectrometric screening method for the simultaneous determination of nanogram levels of fentanyl, sufentanil and alfentanil in air and surface contamination wipes[J]. *Journal of Chromatography A*, 2004, 1035(2): 249-259.
- [43] YE J F, WANG S, ZHANG Y J, et al. Surface-enhanced shifted excitation Raman difference spectroscopy for trace detection of fentanyl in beverages[J]. *Applied Optics*, 2021, 60(8): 2354-2361.
- [44] 张伟亚, 林君峰, 闫杰, 等. 无标准品时芬太尼类物质及其前体的快速筛查[J]. *分析科学学报*, 2019, 35(5): 635-642.
- [45] LOCKWOOD T L E, VERVOORDT A, LIEBERMAN M. High concentrations of illicit stimulants and cutting agents cause false positives on fentanyl test strips[J]. *Harm Reduction Journal*, 2021, 18(1): 30.
- [46] ANGELINI D J, BIGGS T D, PRUGH A M, et al. The use of lateral flow immunoassays for the detection of fentanyl in seized drug samples and postmortem urine[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 2021, 66(2): 758-765.
- [47] WHARTON R E, CASBOHM J, HOFFMASTER R, et al. Detection of 30 fentanyl analogs by commercial immunoassay kits[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2021, 45(2): 111-116.
- [48] GOZDZIALSKI L, RAMSAY M, LARNDER A, et al. Fentanyl detection and quantification using portable Raman spectroscopy in community drug checking[J]. *Journal of Raman Spectroscopy*, 2021, 52(7): 1308-1316.
- [49] WANG H, XUE Z L, WU Y X, et al. Rapid SERS quantification of trace fentanyl laced in recreational drugs with a portable Raman module[J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93(27): 9373-9382.
- [50] WILSON N G, RAVEENDRAN J, DOCOSLIS A. Portable identification of fentanyl analogues in drugs using surface-enhanced Raman scattering[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021, 330: 129303.
- [51] KIMANI M M, LANZAROTTA A, BATSON J S. Trace level detection of select opioids (fentanyl, hydrocodone, oxycodone, and tramadol) in suspect pharmaceutical tablets using surface-enhanced Raman scattering (SERS) with handheld devices[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 2021, 66(2): 491-504.
- [52] KRAUSS S T, ROSS D, FORBES T P. Separation and detection of trace fentanyl from complex mixtures using gradient elution moving boundary electrophoresis[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(20): 13014-13021.
- [53] SILVA I, COUCH A N, VERBECK G F. Paper spray mass spectrometry utilized with a synthetic microporous polyolefin silica matrix substrate in the rapid detection and identification of more than 190 synthetic fentanyl analogs[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2021, 32(2): 420-428.
- [54] ZAKNOUN H, BINETTE M J, TAM M. Analyzing fentanyl and fentanyl analogues by ion mobility spectrometry[J]. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry*, 2019, 22(1): 1-10.
- [55] RAMSAY M, GOZDZIALSKI L, LARNDER A, et al. Fentanyl quantification using portable infrared absorption spectroscopy[J]. A framework for community drug checking. *Vibrational Spectroscopy*, 2021, 114: 103243.