

UPLC – MS/MS 法检测人体毛发中右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬*

赵楠¹, 周国梁², 黎书和², 张旭东², 田元¹, 关力畅^{1**}

(1. 湖南警察学院侦查系, 长沙 410138; 2. 长沙市公安局禁毒支队, 长沙 410007)

摘要 目的: 建立一种准确、快速检测毛发中右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬的超高效液相色谱 – 串联质谱(UPLC – MS/MS)方法。方法: 用含内标双苯戊二氮酯(SKF_{525A})的甲醇溶液提取含有右美沙芬及其代谢物的毛发, 经 0.22 μm 微孔有机滤膜过滤, UPLC – MS/MS 检测。采用 ACQUITY UPLC HSS T3 超高效液相色谱柱(100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), 以 0.2% 甲酸(10 mmol · L⁻¹ 甲酸铵)和乙腈为流动相进行梯度洗脱, 流速 0.3 mL · min⁻¹, 柱温为室温。采用电喷雾离子源, 正离子多反应模式检测。结果: 右美沙芬和去甲右美沙芬质量浓度均在 1 ~ 100 ng · mL⁻¹ 范围内线性响应良好, 线性方程分别为 $Y = 1.34949X - 0.02080$ ($r = 0.9988$) 和 $Y = 0.77510X - 0.01387$ ($r = 0.9991$), 检测限和定量限均分别为 0.01 ng · mL⁻¹ 和 0.025 ng · mL⁻¹, 平均回收率在 97.0% ~ 104.8%, 日内精密度和日间精密度分别在 1.5% ~ 3.9% 和 2.1% ~ 5.5%。将本方法应用于实际案例, 结果在 6 例右美沙芬滥用者毛发中均检测出右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬。结论: 该方法操作简便, 检测灵敏度高, 可用于毛发中右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬的检测。

关键词: 超高效液相色谱 – 串联质谱(UPLC – MS/MS); 毛发; 右美沙芬; 去甲右美沙芬; 法医毒物

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254 – 1793(2024)04 – 0603 – 07

doi: 10.16155/j.0254 – 1793.2024.04.07

Detection of dextromethorphan and dextrorphan in hair by UPLC – MS/MS*

ZHAO Nan¹, ZHOU Guo – liang², LI Shu – he²,
ZHANG Xu – dong², TIAN Yuan¹, GUAN Li – chang^{1**}

(1. Investigation Department, Hunan Police Academy, Changsha 410138, China;

2. Narcotics Detachment, Changsha Police Security Bureau, Changsha 410007, China)

Abstract Objective: To establish a rapid and accurate ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC – MS/MS) method for the detection of dextromethorphan and one metabolite dextrorphan in hair. **Methods:** The hair sample containing dextromethorphan and dextrorphan were extracted with methanol containing internal standard proadifen hydrochloride (SKF_{525A}). The extract was filtered with 0.22 μm organic filter membrane and detected by UPLC – MS/MS. All components were separated by an ACQUITY UPLC HSS T3 column (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), using a gradient elution procedure consisting of 0.2% formic acid (10 mmol · L⁻¹ ammonium formate) and acetonitrile, at a flow rate of 0.3 mL · min⁻¹, and the column temperature

* 湖南省社会科学成果评审委基金项目(XPS2023JYC034); 湖南警察学院新型犯罪案件侦查理论与实践科研创新团队

** 通信作者 Tel: 18274898856; E – mail: guanlichang@iccas.ac.cn

第一作者 Tel: 15626259377; E – mail: zhaonanhd@126.com

was room temperature. Positive electrospray ionization was performed using multiple reaction monitoring mode (MRM). **Results:** The linear relationships of dextromethorphan and dextrorphan were good in the range of 1 – 100 ng · mL⁻¹. The linear equations were $Y = 1.34949X - 0.02080$ ($r = 0.9988$) and $Y = 0.77510X - 0.01387$ ($r = 0.9991$), respectively. The detection limit and quantitation limit were 0.010 ng · mL⁻¹ and 0.025 ng · mL⁻¹ respectively. Their recoveries ranged from 97.0% – 104.8%. The intra – day RSD and inter – day RSD were 1.5% – 3.9% and 2.1% – 5.5%, respectively. The method was applied to cases, and the results showed that dextromethorphan and dextrorphan were detected in the hair of 6 abusers. **Conclusion:** This method is simple and sensitive enough to be applied to detect dextromethorphan and one metabolite dextrorphan in hair.

Keywords: ultra performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC – MS/MS); hair; dextromethorphan; dextrorphan; forensic toxicology

右美沙芬 (dextromethorphan, 又名美沙芬) 作用于脑干的咳嗽中枢, 被作为止咳药物广泛使用^[1]。右美沙芬是非竞争性的 *N* – 甲基 – *D* – 天冬氨酸 (*N* – methyl – *D* – aspartate, NMDA) 受体拮抗剂^[2]。超剂量下可能产生与其他 NMDA 受体拮抗剂 (苯环利定和氯胺酮) 相似的临床症状, 如欣快感和解离性幻觉, 对周遭一切人事物极度满意、精神兴奋等^[2-3], 过量服用则会造成毒性反应^[4], 右美沙芬在人体内由细胞色素 P450 2D6 (CYP2D6) 酶代谢, 生成去甲右美沙芬 (dextrorphan)^[2]。

近年来, 国内外报道了多起右美沙芬滥用及成瘾性事件^[5-8], 青少年群体中滥用右美沙芬来寻求精神放松的现象屡见不鲜^[9]。滥用右美沙芬会出现兴奋、幻觉、轻快感、头晕等症状, 长期超剂量服用则引起焦虑抑郁、暴躁冲动、幻觉妄想等精神障碍, 产生心理依赖, 耐药性增加, 停药后出现戒断反应^[10-12]。2021 年底, 由于滥用问题严重, 国家药品监督管理局将右美沙芬由非处方药转为处方药。其左旋对映体左美沙芬已被列入麻醉药品目录。但由于右美沙芬仍未被我国列为管制类麻醉药品, 常被作为毒品替代物进行吸食。

目前, 关于右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬的检测方法较为成熟, 常见的有高效液相色谱法 (HPLC 法)^[13-15] 和液相色谱串联质谱法 (LC – MS/MS 法)^[16-18], 多用于尿液及血浆等生物检材中。葛庆华等^[19] 与林凌云等^[20] 分别采用 HPLC 法检测血浆与尿液中的右美沙芬及去甲右美沙芬, 然而其定量限较高 (1 ~ 20 ng · mL⁻¹)。徐丽云等^[16] 与刘丹等^[21] 采用 LC – MS/MS 法分别检测血液中的右美沙

芬及去甲右美沙芬, 定量限分别为 0.98、0.2 ng · mL⁻¹, 与 HPLC 法相比更为灵敏, 然而其回收率较低 (87.16% ± 5.29%、70% ~ 75%)。毛发因具有采集方便, 易保存, 覆盖用药的时限较长等优势, 被广泛应用于违禁药品检测及毒情监测^[22-23]。而目前尚缺乏关于毛发中右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬检测技术的研究。

本研究建立了操作便捷, 准确性较高的 UPLC – MS/MS 检测方法, 用于检测毛发中右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬的含量。该方法结果稳定可靠, 检出限较低可为今后司法实践中涉及右美沙芬滥用案件的处理提供有益参考。

1 仪器与试剂

1.1 主要仪器与设备

高效液相色谱 – 串联质谱系统: ACQUITY UPLC HSS T3 超高效液相色谱仪 (Waters 公司) 串联 SCIEX QTRAP 6500 质谱仪 (AB SCIEX 公司); EYELA 高速振荡器, 上海爱朗仪器有限公司; AUW220D 电子天平 (精度 0.01 mg), 岛津公司; DAFT – 01 研磨仪, 上海净信实业发展有限公司; F1 – ClipTip 可变容量单通道移液器, ThermoFisher 公司。

1.2 主要材料与试剂

右美沙芬标准溶液 (1 mg · mL⁻¹), 来源于公安部三所, 批号为 FN11122001; 去甲右美沙芬酒石酸盐 (dextrorphan tartrate, 含量 97.07%), 购于 TargetMol 公司; 盐酸双苯戊二氨酯 (SKF_{525A}, 纯度 95%), 上海安谱实验科技公司。甲酸、乙腈 (质谱纯) 均购自麦克林试剂公司。空白毛发来自近期末服用过药物的志愿者, 实验毛发由滥用右美沙芬人员自愿提供。

2 方法与结果

2.1 色谱-质谱条件

2.1.1 色谱条件 采用 ACQUITY UPLC HSS T3 超高效液相色谱柱(100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), 以 0.2% 甲酸(10 mmol · L⁻¹ 甲酸铵)为流动相 A, 乙腈为流动相 B 进行梯度洗脱(洗脱程序见表 1), 流速 0.3 mL · min⁻¹, 进样量 1 μL, 柱温为室温。

表 1 线性洗脱程序

Tab. 1 Linear gradient elution procedure

| 时间 (time)/ min | 流速 (flow rate)/ (mL · min ⁻¹) | 流动相比例(mobile phase ratio)/% | |
|----------------------|---|-----------------------------|-------------------------|
| | | 流动相 (mobile phase) A | 流动相 (mobile phase) B |
| 0 | 0.3 | 95.0 | 5.0 |
| 4.00 | 0.3 | 20.0 | 80.0 |
| 8.00 | 0.3 | 5.0 | 95.0 |
| 9.00 | 0.3 | 95.0 | 5.0 |
| 10.00 | 0.3 | 95.0 | 5.0 |

表 2 SKF_{525A}、右美沙芬和去甲右美沙芬的定性离子对、裂解电压、碰撞能量和保留时间

Tab. 2 Qualitative ion pair, collision energy and retention time of SKF_{525A}, dextromethorphan and dexrorphan

| 成分 (component) | 定性离子对 (qualitative ion pair) m/z | 裂解电压 (fragmentor)/V | 碰撞能量 (collision energy)/eV | 保留时间 (retention time)/min |
|------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| SKF _{525A} | 354.2/209.2 | 45 | 21 | 6.55 |
| | 354.2/167.1 | | 30 | |
| 右美沙芬(dextromethorphan) | 272.3/213.3 | 60 | 37 | 5.75 |
| | 272.3/147.2 | | 42 | |
| 去甲右美沙芬(dexrorphan) | 258/157 | 60 | 45 | 5.18 |
| | 258/133 | | 55 | |

2.3 混合标准溶液的制备

取甲醇 2.8 mL, 加入去甲右美沙芬酒石酸盐 4.56 mg(去甲右美沙芬质量为 2.8 mg), 溶解, 混合均匀后即得去甲右美沙芬标准溶液。分别取右美沙芬标准溶液、去甲右美沙芬标准溶液各 100 μL, 加入甲醇 800 μL, 漩涡混匀, 得到 0.1 mg · mL⁻¹ 的混合标准溶液, 置 4 °C 冰箱待用。

2.4 方法验证

2.4.1 专属性考察 取混合标准溶液 200 μL, 用甲醇定容至 100 mL, 制成右美沙芬、去甲右美沙芬质量浓度均为 200 ng · mL⁻¹ 的混合标准工作液。取空白毛发 20 mg, 加入混合标准工作液 100 μL, 按照

2.1.2 质谱条件 离子源为点喷雾离子源, 正离子模式(ESI⁺); 离子源温度为 550 °C, 离子喷雾电压(IS)为 5 500 V; 碰撞气(CAD)、气帘气(CUR)、雾化气(GS1)、辅助气(GS2)均为高纯氮气, 使用前调节各气流流量以使质谱灵敏度达到检测要求; 喷雾电压(IS)、去簇电压(DP)、碰撞能量(CE)等电压值优化至最佳灵敏度; 检测方式为多反应检测模式(MRM)。每个化合物分别选择 2 对母离子/子离子对作为定性离子对, 其定性离子对、定量离子对、裂解电压、碰撞能量和保留时间见表 2。

2.2 检材处理

取毛发 20 mg, 加入甲醇 1 800 μL, 100 ng · mL⁻¹ SKF_{525A} 标准溶液(取 SKF_{525A} 10 mg, 溶解至甲醇 9.5 mL 中, 再用甲醇稀释 10 000 倍, 即得)200 μL, 经研磨仪研磨 5 min, 频率为 70 Hz, 取研磨液经 0.22 μm 微孔有机滤膜过滤至 1.5 mL 进样瓶中, 得到定性检验溶液, 备检。

“2.2”项方法操作处理检材, 制成右美沙芬及去甲右美沙芬质量浓度均为 10 ng · mL⁻¹ 的溶液。按照“2.1”项下条件进行 UPLC-MS/MS 检测, 在该色谱-质谱条件下, 右美沙芬、去甲右美沙芬均得到分离, 特异性良好, 检材内源性杂质对检测目标物无干扰。SKF_{525A}、右美沙芬、去甲右美沙芬出峰时间分别为 6.55、5.75 和 5.18 min。色谱图见图 1。

2.4.2 线性关系考察 取空白毛发 6 份, 每份 20 mg, 分别加入右美沙芬、去甲右美沙芬混合标准工作液 10、20、100、200、500、1 000 μL, 按照“2.2”项方法操作, 分别制成右美沙芬及去甲右美沙芬质量浓度均分别为 1、2、10、20、50、100 ng · mL⁻¹, SKF_{525A}

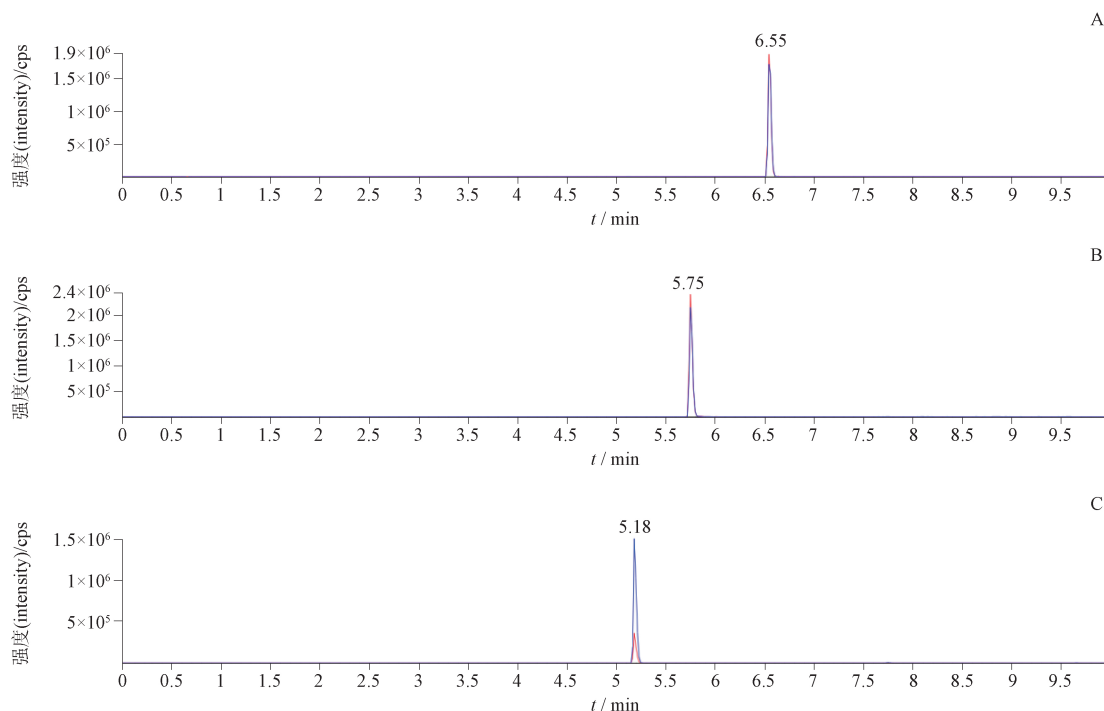


图1 空白毛发提取液添加 SKF_{525A} (A)、右美沙芬(B)、去甲右美沙芬(C)MRM 的色谱图

Fig. 1 MRM chromatograms of blank hair added with SKF_{525A} (A), dextromethorphan (B) and dextrorphan (C)

质量浓度均为 $10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,总体积为 2 mL 。按照“2.1”项下条件进行 HPLC-MS/MS 检测,以右美沙芬、去甲右美沙芬色谱峰峰面积之比(Y)为纵坐标,右美沙芬、去甲右美沙芬浓度($X, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)为横坐标,进行线性回归。线性方程分别为

$$Y = 1.34949X - 0.02080 \quad r = 0.9988$$

$$Y = 0.77510X - 0.01387 \quad r = 0.9991$$

右美沙芬、去甲右美沙芬质量浓度在 $0.1 \sim 100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好。

将检测限定为色谱峰峰高相当于基线噪音3倍时的浓度,将定量限定为色谱峰峰高相当于基线噪音10倍时的浓度。右美沙芬与去甲右美沙芬的检测限均为 $0.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,定量限均为 $0.025 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.4.3 回收率与精密度试验 取空白毛发,每份 20 mg ,分别加入右美沙芬、去甲右美沙芬混合标准工作液 $10, 50, 200 \mu\text{L}$,按“2.2”项下方法制备毛发中右美沙芬及去甲右美沙芬含量分别为 $0.1, 0.5, 2 \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$ 的待测溶液各6份,按“2.1”项的条件进行 UPLC-MS/MS 检测;根据回归方程计算样品中右美沙芬及去甲右美沙芬浓度。以测得溶液中右美沙芬及去甲右美沙芬浓度与添加浓度之比来计算回收率。以不同浓度溶液同日内重复测定6次计算日内精密

度,不同浓度溶液6日内重复测定6次计算日间精密度,结果见表3。右美沙芬与去甲右美沙芬低、中、高3个浓度的平均回收率分别为 $97.6\% \sim 101.0\%$ 和 $97.0\% \sim 104.8\%$,日内精密度和日间精密度分别为 $1.5\% \sim 3.9\%$ 和 $2.1\% \sim 5.5\%$ 。试验结果均符合2020年版《中华人民共和国药典》分析方法验证指导原则中关于回收率与精密度的要求^[24]。

2.5 滥用者毛发检测

6例滥用右美沙芬人员编号为 T1、T2、T3、T4、T5、T6,分别取毛发3份,每份 20 mg 。取空白毛发1份,作为对照,编号为 K1。按照“2.2”项下方法进行处理,按“2.1”项的条件进行 UPLC-MS/MS 检测。滥用右美沙芬人员的毛发样品中右美沙芬、去甲右美沙芬出现的色谱峰保留时间与“2.4.2”项中的色谱峰保留时间的相对误差分别为 0.7% 、 1.36% ,且特征碎片离子均出现。右美沙芬、去甲右美沙芬离子相对丰度比与“2.4.2”项中的离子相对丰度比的相对误差分别为 12.5% 、 4.28% ,符合中华人民共和国司法部鉴定管理局发布的司法鉴定技术规范要求^[25-27]。综上可判断检测的毛发样品中存在右美沙芬及去甲右美沙芬化合物。滥用右美沙芬人员的毛发样品中右美沙芬及去甲右美沙芬含量

表 3 回收率及精密度 ($n=6$)
Tab. 3 Recoveries and precisions

| 成分 (component) | 添加量 (added)/(ng · mg ⁻¹) | 回收率 (recovery)/% | 日内精密度 (intra-day RSD)/% | 日间精密度 (inter-day RSD)/% |
|------------------------|---|---------------------|----------------------------|----------------------------|
| 右美沙芬(dextromethorphan) | 0.1 | 98.4 | 1.5 | 3.3 |
| | 0.5 | 97.6 | 1.5 | 2.1 |
| | 2 | 101.0 | 1.6 | 2.4 |
| 去甲右美沙芬(dextrorphan) | 0.1 | 101.7 | 3.2 | 5.5 |
| | 0.5 | 97.0 | 3.0 | 2.4 |
| | 2 | 104.8 | 3.9 | 2.7 |

检测结果见表 4,空白对照组中未检出待测成分。滥用者毛发样品右美沙芬含量检测的精密度为 1.2%~2.7%,去甲右美沙芬含量的检测精密度为 0.59%~2.6%。

表 4 滥用者毛发样品中右美沙芬、去甲右美沙芬含量 ($n=3$)
Tab. 4 Contents of dextromethorphan and dextrorphan in hair samples

| 序号 (No.) | 右美沙芬(dextromethorphan) | | 去甲右美沙芬(dextrorphan) | |
|-------------|--------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| | 含量(content)/(ng · mg ⁻¹) | RSD/% | 含量(content)/(ng · mg ⁻¹) | RSD/% |
| K1 | 0 | | 0 | |
| T1 | 2.11 | 1.4 | 0.45 | 1.0 |
| T2 | 6.46 | 1.2 | 0.28 | 2.4 |
| T3 | 5.86 | 2.2 | 0.03 | 2.0 |
| T4 | 0.27 | 1.9 | 0.04 | 2.6 |
| T5 | 7.15 | 2.7 | 0.72 | 2.2 |
| T6 | 3.96 | 1.9 | 0.42 | 0.59 |

3 讨论

本研究在“毛发中 15 种毒品及代谢物的液相色谱-串联质谱检验方法”等司法鉴定技术规范基础上不断优化试验条件与方法,建立 UPLC-MS/MS 检测毛发中右美沙芬及去甲右美沙芬的方法。在色谱条件方面,本文考察了 ACQUITY UPLC HSS T3(100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm)、ACQUITY UPLC CSHTM C₁₈(100 mm × 2.1 mm, 5 μm) 2 种色谱柱;在流动相方面,本文对比考察了甲醇、乙腈 2 种有机相,在甲酸水溶液中加入不同浓度的甲酸铵;流动相比比例则考察了等度和梯度洗脱,测试了不同的流速,最终选择 ACQUITY UPLC HSS T3(100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm) 色谱柱,0.2% 甲酸(10 mmol · L⁻¹ 甲酸铵)-乙腈流动相组合,梯度洗脱,0.3 mL · min⁻¹ 流速等色谱条件,可以获得最佳色谱保留及峰形。在检材处理方面,本文对毛发研磨的频率、时间均进行了考察,最终确定频率为 70 Hz,时间为 5 min,可最大效率提取

毛发中的目标成分。

与其他基于血液、尿液等生物检材的右美沙芬及去甲右美沙芬检测方法^[16,19-21]相比,本文建立了人体毛发中右美沙芬和去甲右美沙芬的 UPLC-MS/MS 检测方法。相较于其他生物检材,毛发中药物及其代谢物残留时间更长,通常作为一种重要的补充手段在司法实践中应用广泛。本研究中右美沙芬及去甲右美沙芬的检测限均为 0.01 ng · mL⁻¹,定量限均为 0.025 ng · mL⁻¹,回收率分别为 101%~125% 和 95%~115%。相比较于已报道的 HPLC 法^[19-20]和 LC-MS/MS 法^[16,21],检测限与定量限更低,稳定性更高,具有显著优势。

本方法对 6 例右美沙芬滥用者进行了毛发检测,得到了可靠验证。然而,从表 4 的实验结果可以看出,滥用者毛发中右美沙芬含量与其代谢物去甲右美沙芬含量并无明显的相关关系。例如:编号 T5 毛发中的右美沙芬含量最高,为 7.15 ng · mg⁻¹,其

代谢物去甲右美沙芬含量也为最高 $0.72 \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。然而编号 T4 毛发中的右美沙芬含量最低,为 $0.27 \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$,但其代谢物去甲右美沙芬含量为 $0.04 \text{ ng} \cdot \text{mg}^{-1}$,并非最低。笔者认为这可能与个体吸食时间、代谢差异等因素有关。因此,具体的代谢规律有待进一步研究。此外,本研究也对医疗用途服用右美沙芬的患者毛发进行了检测,结果显示其毛发中的右美沙芬含量远低于滥用人员毛发中的含量。

综上,本研究成功建立了一种毛发中右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬的 UPLC-MS/MS 分析方法,操作简便快捷,检测结果稳定,准确性好,较之其他方法检出限更低,更为灵敏,可作为一种可靠方法应用于司法实践中毛发右美沙芬及其代谢物去甲右美沙芬的检测。

参考文献

- [1] SILVA AR, DINIS-OLIVEIRA RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dextromethorphan: clinical and forensic aspects [J]. *Drug Metab Rev*, 2020, 52(2):258
- [2] ZAWERTALO LA, KAPLAN HL, BUSTO UE, *et al.* Psychotropic effects of dextromethorphan are altered by the CYP2D6 polymorphism: a pilot study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1998, 18(4):332
- [3] 邹羽真, 韩菲, 梅丹. 右美沙芬在神经系统应用的研究新进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(3):313
ZOU YZ, HAN F, MEI D. New development of dextromethorphan in neurological clinical application [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2019, 39(3):313
- [4] 许佳威, 高祥福. 过量服用氢溴酸右美沙芬片致毒性反应 2 例 [J]. *中国乡村医药*, 2022, 29(3):43
XU JW, GAO XF. Two cases of toxic reactions caused by overdose of dextromethorphan hydrobromide tablets [J]. *Chin J Rural Med Pharm*, 2022, 29(3):43
- [5] 徐丰清, 徐婧, 刘宗顺. 氢溴酸右美沙芬滥用致依赖 2 例 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(12):188
XU FQ, XU J, LIU ZS. Two cases of dependence caused by abuse of dextromethorphan hydrobromide [J]. *Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med (Electron)*, 2019, 7(12):188
- [6] 奚玮, 李昇刚. 氢溴酸右美沙芬片导致严重药物依赖 1 例 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2019, 25(1):52
XI W, LI SG. A case of severe drug dependence caused by dextromethorphan hydrobromide tablets [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat*, 2019, 25(1):52
- [7] LEOS-TORO C, HAMMOND D, MANSKE S. A cross-sectional examination of medicinal substance abuse and use of nonmedicinal substances among Canadian youth: findings from the 2012-2013 Youth Smoking Survey [J]. *CMAJ Open*, 2015, 3(4):E387
- [8] BOYER EW. Dextromethorphan abuse [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2004, 20(12):858
- [9] PRINGLE G, MCDONALD MP, GABRIEL KI. Patterns and perceptions of dextromethorphan use in adult members of an online dextromethorphan community [J]. *J Psychoactive Drugs*, 2015, 47(4):267
- [10] 丁毅, 夏莉, 段炼, 等. 13 例右美沙芬依赖患者的临床特征分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2021, 27(2):155
DING Y, XIA L, DUAN L, *et al.* Clinical analysis of 13 patients with dextromethorphan dependence [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat*, 2021, 27(2):155
- [11] 王丹, 吴晨, 任经天. 右美沙芬滥用风险分析 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(10):1097
WANG D, WU C, REN JT. Risk analysis of dextromethorphan abuse [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2022, 19(10):1097
- [12] 荣右明, 吴世福, 田月洁, 等. 右美沙芬滥用现状及应对策略 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2020, 29(3):191
RONG YM, WU SF, TIAN YJ, *et al.* The present situation and counter measures of abuse of dextromethorphan [J]. *Chin J Drug Depend*, 2020, 29(3):191
- [13] 邱科先, 刘晓芬. HPLC 法测定含对乙酰氨基酚、氢溴酸右美沙芬和盐酸去氧肾上腺素的软胶囊有关物质 [J]. *中国处方药*, 2022, 20(2):35
QIU KX, LIU XF. Determination of related substances in soft capsules containing acetaminophen, dextromethorphan hydrobromide and phenylephrine hydrochloride by HPLC method [J]. *J Chin Prescr Drug*, 2022, 20(2):35
- [14] 吴谨, 朱力生, 余立, 等. 高效液相色谱法测定感冒软胶囊中对乙酰氨基酚、琥珀酸多西拉敏、氢溴酸右美沙芬的含量 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(7):956
WU J, ZHU LS, YU L, *et al.* Content determination of acetaminophen, doxylamine succinate, dextromethorphan hydrobromide in soft capsule by HPLC [J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2016, 16(7):956
- [15] 张虹, 方昱, 李英. 反相高效液相色谱法测定人尿中右美沙芬及去甲右美沙芬的含量 [J]. *第二军医大学学报*, 2010, 31(3):310
ZHANG H, FANG Y, LI Y. RP-HPLC in determination of dextromethorphan and dextroprhan in human urine phenotype analysis of CYP2D6 [J]. *Acad J Second Mil Med Univ*, 2010, 31(3):310
- [16] 徐利云, 候丛颂, 杨志宏, 等. LC-MS/MS 法研究 Cocktail 探针药物咖啡因、右美沙芬、奥美拉唑、咪达唑仑及其代谢产物在大鼠血浆中的药代动力学 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(2):268
XU LY, HOU CS, YANG ZH, *et al.* Pharmacokinetics studies on caffeine, dextromethorphan, omeprazole, midazolam and their metabolites in rat plasma by LC-MS/MS [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2017, 33(2):268
- [17] 郑艳, 吴东方. 液相色谱-质谱联用法测定人混合肝微粒体

- 中去甲右美沙芬浓度[J]. 医药导报, 2016, 35(6):578
ZHENG Y, WU DF. Determination of dextrorphan in human liver microsomes by LC-MS/MS[J]. *Her Med*, 2016, 35(6):578
- [18] 张颖, 李军梅, 苗兰, 等. Online SPE-LC-MS/MS法快速同时分析人血浆中5种CYP450酶探针药及6种代谢物[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(4):603
ZHANG Y, LI JM, MIAO L, *et al.* Simultaneous determination of 5 probe drugs for CYP450s and their 6 specific metabolites in human plasma by online SPE-LC-MS/MS[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2021, 41(4):603
- [19] 葛庆华, 周臻, 王浩, 等. 人血浆中右美沙芬及去甲右美沙芬的HPLC-荧光法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(9):456
GE QH, ZHOU Z, WANG H, *et al.* Determination of dextromethorphan and dextrorphan in human plasma by HPLC with fluorescence detection[J]. *Chin J Pharm*, 2003, 34(9):456
- [20] 林凌云, 劳万生, 孟珺, 等. HPLC法测定人尿中右美沙芬及去甲右美沙芬的含量及CYP2D6表型区分研究[J]. 中国药房, 2008, 19(23):1785
LIN LY, LAO WS, MENG J, *et al.* Determination of dextromethorphan and dextrorphan in human urine by HPLC and study on the discrimination of phenotype of cytochrome CYP2D6[J]. *China Pharm*, 2008, 19(23):1785
- [21] 刘丹, 陈笑艳, 张逸凡, 等. 人血浆中O-去甲右美沙芬的测定及药代动力学研究[J]. 药学报, 2004, 39(6):449
LIU D, CHEN XY, ZHANG YF, *et al.* Determination of dextrorphan in human plasma and pharmacokinetic study[J]. *Acta Pharm Sin*, 2004, 39(6):449
- [22] 张婷婷, 吴健美, 乔宏伟, 等. 毛发中毒品检测技术及其在毒情监测中的应用[J]. 警察技术, 2022(5):19
ZHANG TT, WU JM, QIAO HW, *et al.* Hair analysis for drug abuse and its application in drug situation monitoring and early warning[J]. *Police Technol*, 2022(5):19
- [23] 黄尚. 基于毛发检测技术的广东毒品滥用形势研究[J]. 中国药物依赖性杂志, 2022, 31(6):427
HUANG S. Research on the situation of drug abuse in Guangdong Province by hair detection technology[J]. *Chin J Drug Depend*, 2022, 31(6):427
- [24] 中华人民共和国药典2020年版. 四部[S]. 2020:482
ChP 2020. Vol IV[S]. 2020:482
- [25] SF/ZJD0107005-2016 血液、尿液中238种毒(药)物的检测液相色谱-串联质谱法[S]. 2016:3
SF/Z JD0107005-2016 Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Detection of 238 Poisons (Drugs) in Blood and Urine[S]. 2016:3
- [26] SF/Z JD0107016-2015 毛发中可卡因及其代谢物苯甲酰爱康宁的液相色谱-串联质谱检验方法[S]. 2015:3
SF/Z JD0107016-2015 Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Detection of Cocaine and Its Metabolite Benzoylcegonine in Hair[S]. 2015:3
- [27] SF/Z JD0107025-2018 毛发中15种毒品及代谢物的液相色谱-串联质谱检验方法[S]. 2018:5
SF/Z JD0107025-2018 Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Detection of 15 Drugs and Its Metabolite in Hair[S]. 2018:5

(本文于2023年6月23日收到)