

基于UPLC-Q-exactive orbitrap-MS法的新型合成大麻素 4CN-MDMB-BUTINACA体外代谢研究

周善慧¹, 徐雨², 余振锋¹, 柯星¹, 范一雷^{1*}

(1. 浙江警察学院浙江省毒品防控技术研究重点实验室, 浙江 杭州 310053; 2. 国家毒品实验室浙江分中心
浙江省禁毒和毒情监测关键技术研究重点实验室, 浙江 杭州 310053)

摘要: 为研究新型合成大麻素3,3-二甲基-2-[1-(4-氰基丁基)吡唑-3-甲酰氨基]丁酸甲酯(4CN-MDMB-BUTINACA)的体外代谢产物,本研究通过体外人肝微粒体孵育模型,采用高效液相色谱串联Q exactive质谱检测合成大麻素原形药及其代谢产物。肝微粒体实验发现4CN-MDMB-BUTINACA通过羟基化、酯水解、酯水解加羟基化、戊烷氧化为戊酸反应代谢物和酯水解加戊烷氧化为戊酸反应代谢物等代谢途径共产生7种代谢产物。本研究解析了合成大麻素体外代谢途径及其代谢产物,其中羟基化反应代谢产物(M1-a)、酯水解反应代谢产物(M2)以及戊烷氧化为戊酸反应代谢物(M4)为潜在的代谢标志物。研究结果为合成大麻素4CN-MDMB-BUTINACA的司法鉴定和吸食认定提供技术支撑。

关键词: 合成大麻素; 肝微粒体; 代谢产物; 代谢途径

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)12-3653-07

Investigation of metabolites of synthetic cannabinoid 4CN-MDMB-BUTINAC *in vitro* by liquid-chromatography-quadruple/orbitrap mass spectrometry

ZHOU Shan-hui¹, XU Yu², YU Zhen-feng¹, KE Xing¹, FAN Yi-lei^{1*}

(1. Key Laboratory of Drug Prevention and Control Technology of Zhejiang Province, Zhejiang Police College, Hangzhou 310053, China; 2. Key Laboratory of Drug Monitoring and Control of Zhejiang Province, National Anti-Drug Laboratory Zhejiang Regional Center, Hangzhou 310053, China)

Abstract: To investigate the metabolites of a new synthetic cannabinoid 3,3-dimethyl-2-[1-(4-cyanobutyl)indazole-3-formamimino]methyl butyrate (4CN-MDMB-BUTINACA) *in vitro*, a human liver microsome incubation model was established to analyze the metabolic biotransformation of synthetic cannabinoids using ultra-high performance liquid chromatography coupled to quadrupole-orbitrap high-resolution mass spectrometry. Nontarget metabolomic results showed that the metabolites of 4CN-MDMB-BUTINACA included hydroxylation, ester hydrolysis, ester hydrolysis with hydroxylation reaction, pentane oxidation and ester hydrolysis with pentane oxidation reaction, among which M1-a, M2 and M4 were potential metabolic markers. The research results provide a theoretical basis and technical support for the biomonitoring and metabolic characterisation of the cannabinoid 4CN-MDMB-BUTINACA.

Key words: synthetic cannabinoid; liver microsome; metabolite; metabolic pathway

收稿日期: 2022-07-28; 修回日期: 2022-09-29.

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC0807401); 浙江省基础公益研究计划项目(LGC21B050001); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202111483016, 202111481029); 浙江省毒品防控技术研究重点实验室开放课题(2020010).

*通讯作者 Tel: 86-571-87787031, E-mail: fanyilei@zjjcxy.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0924

新精神活性物质又称为“策划药”，一般通过对现有毒品的化学结构进行修改获得，不但具有类似列管毒品的麻醉、兴奋或致幻作用，而且能逃避法律的管制，因此此类物质的生产、贩卖和滥用形势日益严峻^[1]。合成大麻素是目前全球种类最多、滥用最为严重的新精神活性物质。合成大麻素种类繁多、化学结构变化多样，十余年时间已从第一代萘甲酰胺类合成大麻素发展至第八代吡啶/吡唑类合成大麻素^[2]。过量摄入合成大麻素会导致焦虑、幻觉、思维混乱等症状，产生暴力行为、自杀倾向，严重危害人体健康和社会安全稳定^[3]。近年来，合成大麻素通常添加在电子烟油中以合法商品的外观出现在非法交易市场上^[4-6]。在我国越来越多的省市出现添加了合成大麻素的“上头电子烟”案件，对人民群众特别是青少年的身体健康造成了巨大的安全隐患。

3,3-二甲基-2-[1-(4-氰基丁基)吡唑-3-甲酰氨基]丁酸甲酯 (4CN-MDMB-BUTINACA, 图1), 属于吡唑甲酰胺类的新型合成大麻素, 以氰基和3,3-二甲基丁酸甲酯为侧链, 是国内首次发现的新型合成大麻素衍生物。由于吡唑甲酰胺类合成大麻素具有吸食量低、代谢速度快, 尿液中几乎无原形药检出等特点, 给司法鉴定和毒品犯罪认定带来了极大的困难^[7]。因此, 急需确定这类物质的代谢途径和代谢标志物。由于人体阳性样本收集困难, 对真实案件进行代谢分析的报道较少^[8,9]。动物实验可用于代谢分析, 但其操作复杂、成本较高^[10,11]。肝微粒体体外代谢实验是评价新精神活性物质代谢物及其代谢途径的重要方式, 具有简便、快捷、成本低等优势, 已广泛应用于法庭科学领域^[12-15]。目前缺乏4CN-MDMB-BUTINACA的信息, 代谢物的详细信息更是鲜有报道。

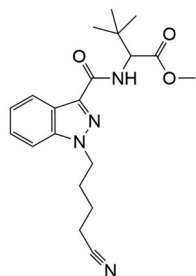


Figure 1 Chemical structure of 3,3-dimethyl-2-[1-(4-cyanobutyl)indazole-3-formamimino]methyl butyrate (4CN-MDMB-BUTINACA)

本研究通过人肝微粒体模型结合高效液相色谱串联Q-exactive组合型四级杆orbitrap高分辨质谱技术分析了4CN-MDMB-BUTINACA体外I相代谢产物及代谢途径, 并确定了潜在的代谢标志物, 从而为新型合

成大麻素4CN-MDMB-BUTINACA的相关案件检验鉴定提供技术支撑。

材料与方法

仪器 Scientific Dionex Ultimate 3000 超高效液相色谱串联四极杆-静电场轨道离子阱Q Exactive质谱、ST16R高速离心机和反渗透纯水机, 美国Thermo Fisher公司; KH-250DE型数控超声波清洗器, 昆山禾创超声仪器有限公司。

材料与试剂 4CN-MDMB-BUTINACA对照品(上海市刑事科学技术研究院); 男性肝微粒体(20 mg·mL⁻¹, 上海瑞德肝脏疾病研究有限公司); 氧化型辅酶II钠盐(NADPN₂)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PDH)、6-磷酸葡萄糖二钠(G-6-P), 北京索莱宝科技有限公司; 二甲基亚砜(≥99.8%), 美国西格玛公司; MgCl₂(≥99.0%), 上海沪试试剂公司; 磷酸盐缓冲溶液(PBS, 7.6 > pH > 7.2), 博士德生物有限公司; 乙腈(HPLC级), 美国Merck公司; 甲酸(HPLC级), 美国ROE Scientific INC公司。

色谱与质谱条件 色谱柱为Waters T3 (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), 流动相A为0.1%甲酸水溶液、B为0.1%甲酸乙腈溶液; 梯度洗脱程序为0~1 min, 5% B; 1~8.5 min, 5%~100% B; 8.5~11 min, 100% B; 11~11.1 min, 100%~5% B; 11.1~13 min, 5% B。柱温为30 °C, 流速为0.3 mL·min⁻¹, 进样量为2 μL。采用电喷雾电离源(ESI), 离子源参数: 喷射电压: 3 800 V, 碰撞气: 氮气, 雾化温度: 320 °C, 雾化气压力: 35 arb, 辅助气压力: 15 arb, 毛细管温度: 350 °C。采用Full MS-ddMS²扫描模式采集数据; 全扫描数据采集参数, Full MS分辨率: 140 000, 最大注射时间(maximum IT): 50 ms, 扫描范围: m/z 160~600; 二级质谱数据采集参数, 分辨率: 35 000, 碰撞能量为25 eV。

肝微粒体孵育实验 取10 μL G-6-P、10 μL NADPN₂、8 μL G-6-PDH和66 μL MgCl₂混合均匀, 37 °C金属浴孵育5 min, 获得NADPH再生系统。另取1 mg·mL⁻¹ 4CN-MDMB-BUTINACA对照品溶液1 μL, 加入PBS缓冲盐溶液96 μL和20 mg·mL⁻¹肝微粒体10 μL, 混合均匀后37 °C金属浴条件下预孵育5 min, 然后加入NADPH再生系统混合均匀, 开始启动体外孵育反应, 37 °C金属浴孵育60 min。待孵育结束之后向孵育体系内加入乙腈200 μL, 涡旋2 min, 10 000 r·min⁻¹离心10 min, 取上清液200 μL待测。分别将未加入4CN-MDMB-BUTINACA和未加入肝微粒体的两组孵育系统作为对照分析, 计算4CN-MDMB-BUTINACA在人肝微粒体孵育体系中的代谢转化率以及在阴性对照样品中的稳定性。

结果

1 4CN-MDMB-BUTINACA质谱分析

4CN-MDMB-BUTINACA 分子式为 $C_{20}H_{26}N_4O_3$, 在正离子模式下, $[M+H]^+$ 为 m/z 371.207 70, 图 2 为 4CN-MDMB-BUTINACA 带有特征碎片结构的质谱图。二级质谱显示 $[M+H]^+$ 离子经裂解丢失一分子 C_2H_4O 形成碎片离子 m/z 311.186 58, 进一步发生酰胺键的断裂并丢失一分子 $C_5H_{11}N$ 形成碎片离子 m/z 226.097 47。 $[M+H]^+$ 离子另一条裂解路径是 N1-C1b 键发生断裂并丢失一分子 C_5H_7N 形成碎片离子 m/z 145.039 55。详细质谱裂解途径如图 3 所示。

2 4CN-MDMB-BUTINACA 代谢物分析

采用超高效液相质谱进行分析, 发现并鉴定了 7 种 4CN-MDMB-BUTINACA 代谢产物, 其中羟基化代

谢物 2 种、酯水解反应代谢物 1 种、酯水解和羟基化代谢物 2 种、戊烷氧化为戊酸反应代谢物 1 种、酯水解和戊烷氧化为戊酸反应代谢物 1 种。4CN-MDMB-BUTINACA 在人肝微粒体孵化体系中的代谢转化率为 98.94%, 在阴性对照样品中的稳定性为 94.54%。

代谢产物提取离子流图见图 4, 在正离子模式下获得的 4CN-MDMB-BUTINACA 中 7 个代谢物的一级质谱数据及其二级质谱碎片离子信息见表 1。图 5 为 7 种代谢物的质谱图。

2.1 代谢物 M1 分析 M1-a 和 M1-b 的保留时间分别为 7.38 和 8.01 min, 一级质谱图中 m/z 387.202 68 为 $[M+H]^+$ 离子, 分子式为 $C_{20}H_{26}N_4O_4$ 。M1-a 和 M1-b 比原形药 4CN-MDMB-BUTINACA 增加了 16 Da。图 5A 为 M1-a 的二级质谱图, 出现的主要碎片离子为 m/z

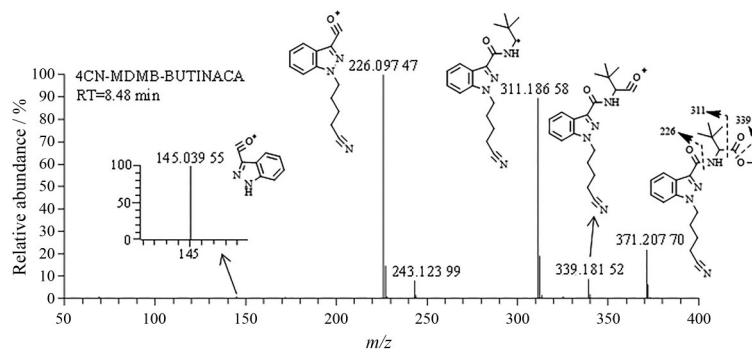


Figure 2 Mass spectra of 4CN-MDMB-BUTINACA

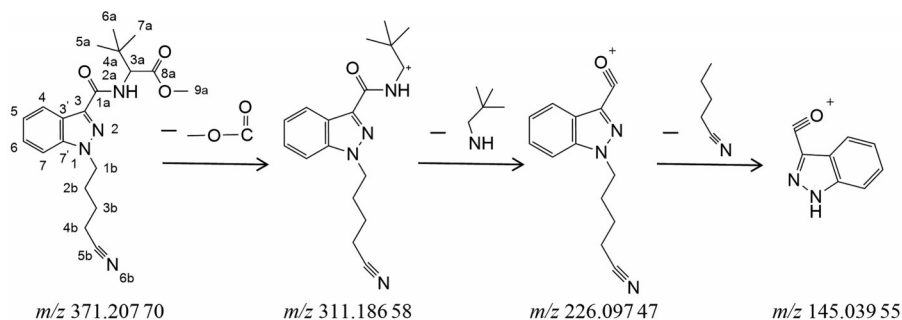


Figure 3 Fragmentation pathways in EI-MS of 4CN-MDMB-BUTINACA

Table 1 Metabolites of 4CN-MDMB-BUTINACA in human liver microsomes

Class	Metabolic method	t_r /min	$[M+H]^+(m/z)$		Error /ppm	Characteristic fragment
			Theoretical quality	Accurate quality		
4CN-MDMB-BUTINACA	-	8.48	371.207 77	371.207 70	-1.89	339.181 52, 311.186 58, 226.097 47, 145.039 55
M1-a	Hydroxylation	7.38	387.202 68	387.202 36	-4.31	355.176 36, 327.181 52, 297.170 96, 226.097 46
M1-b	Hydroxylation	8.01	387.202 68	387.202 51	-4.39	355.176 48, 327.181 55, 242.092 38, 145.039 69
M2	Ester hydrolysis	7.55	357.192 12	357.192 08	-0.01	311.186 55, 226.097 46, 145.039 54
M3-a	Ester hydrolysis with hydroxylation reaction	6.63	373.187 03	373.187 08	-1.34	327.181 15, 297.171 05, 226.097 52
M3-b	Ester hydrolysis with hydroxylation reaction	6.96	373.187 03	373.186 89	-3.75	355.175 72, 327.181 27, 242.092 16, 145.039 72
M4	Pentane oxidation	7.20	401.181 95	401.181 92	-0.75	369.155 82, 341.160 77, 226.097 46
M5	Ester hydrolysis with pentane oxidation reaction	6.67	387.166 30	387.166 36	-1.55	369.192 05, 226.097 46, 145.039 46

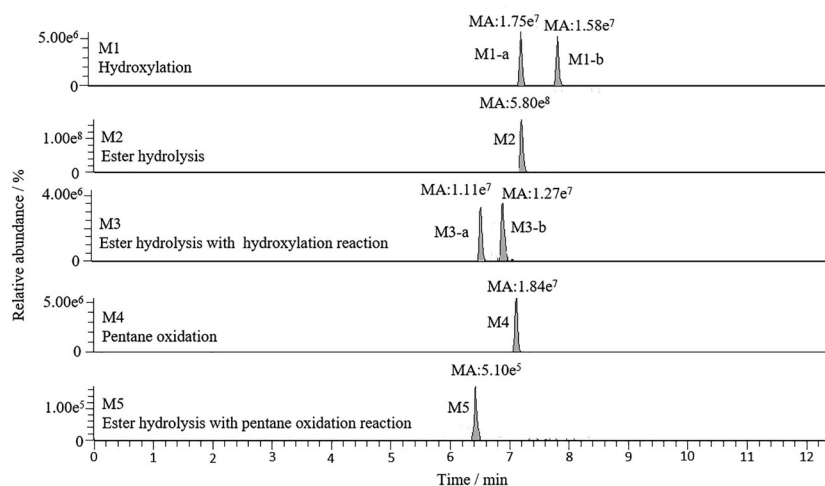


Figure 4 Combined extracted ion chromatograms of 4CN-MDMB-BUTINACA metabolites (M1–M5)

355.176 36、327.181 52 和 226.097 46; M1-a 产生碎片离子 m/z 327.181 52 相对于原形药产生的碎片离子 m/z 311.186 58 增加 16 Da, 而碎片离子 m/z 226.097 46 对应原形药 m/z 226.097 47 的碎片离子未发生变化, 碎片离子 297.170 96 是由碎片离子 m/z 327.181 52 的侧链戊烷结构继续丢失一分子 HCHO, 减少 30 Da 得到的。因此, 推测 M1-a 为原形药在 C-3a 侧链戊烷结构上发生羟基化反应, 而 1-氰丁基-1*H*-吡啶-3-甲酰结构没有发生改变。图 5B 为 M1-b 的二级质谱图, 二级质谱图中 M1-b 主要的碎片离子为 m/z 355.176 48、327.181 55、242.092 38 和 145.039 69, 其中碎片离子 m/z 145.039 69 对应原形药中的碎片离子 m/z 145.039 55, 推测 1*H*-吡啶-3-甲酰结构并未发生变化, 而碎片离子 m/z 355.176 48、327.181 55 和 242.092 38 相较于原形药产生的碎片离子 m/z 339.181 52、311.186 58 和 226.097 47 均增加 16 Da。因此, 推测 M1-b 为原形药的 N1 侧链氰丁基结构上发生羟基化反应。

2.2 代谢物 M2 分析 M2 的保留时间为 7.55 min, 一级质谱图中 m/z 357.192 12 为 $[M+H]^+$ 离子, 分子式为 $C_{19}H_{24}N_4O_3$, 相对原形药少了一个 CH_2 。图 5C 为 M2 的二级质谱图, 主要的碎片离子为 m/z 311.186 55、226.097 46 和 145.039 54。M2 碎片离子 m/z 311.186 55、226.097 46 和 145.039 54 分别对应原形药中的碎片离子 m/z 311.186 58、226.097 47 和 145.039 55, 而 M2 质子化离子的 m/z 为 357.192 12 与原形药相比减少 14 Da, 这是由于酯基 8a 处发生水解缺失 CH_2 产生的, M2 其他碎片离子均与原形药相同, 酯基以外的结构未发生改变。因此, 推测 M2 为原形药的酯基 8a 处发生水解反应。

2.3 代谢物 M3 分析 M3-a 和 M3-b 的保留时间分别为 6.63 和 6.96 min, 一级质谱图中 m/z 373.187 03 为

$[M+H]^+$ 离子, 分子式为 $C_{19}H_{24}N_4O_4$ 。图 5D 为 M3-a 的二级质谱图, 主要的碎片离子是 m/z 327.181 15、297.171 05、226.097 52, 其中 m/z 327.181 15 相较于原形药产生的二级碎片 m/z 311.186 58 增加 16 Da, 碎片离子 297.171 05 是由碎片离子 m/z 327.181 15 的侧链戊烷结构继续丢失一分子 HCHO, 减少 30 Da 得到的。 m/z 226.097 52 对应原形药中的二级碎片 m/z 226.097 47, 故推测在 C-3a 侧链戊烷结构上发生羟基化反应。M3-a 质子化离子的 m/z 为 373.187 03 与代谢物 M1-a 相比减少 14 Da, 且 M3-a 产生的碎片离子 m/z 327.181 15、297.171 05、226.097 52 与 M1-a 生成的碎片离子一致, 故推测酯基 8a 处发生水解失去一分子 CH_2 。因此, 推测 M3-a 为原形药的酯基 8a 处发生水解同时 C-3a 侧链戊烷结构发生羟基化形成的。图 5E 为 M3-b 的二级质谱图, 二级质谱图中 M3-b 主要的碎片离子为 m/z 355.175 72、327.181 27、242.092 16 和 145.039 72, 其中碎片离子 m/z 355.175 72、327.181 27 和 242.092 16 相较于原形药产生的二级碎片离子均增加 16 Da, m/z 145.039 72 对应原形药中的二级碎片 m/z 145.039 55。M3-b 质子化离子的 m/z 为 373.186 89 与 M1-b 相比减少 14 Da, 且 M3-b 产生的碎片离子 m/z 355.175 72、327.181 27、242.092 16 和 145.039 72 与 M1-b 生成的碎片离子一致, 故推测酯基 8a 处发生水解失去一分子 CH_2 。因此, 推测 M3-b 为原形药的酯基 8a 处发生水解同时 N1 侧链氰丁基结构上发生羟基化反应形成的。

2.4 代谢物 M4 分析 M4 的保留时间为 7.20 min, 一级质谱图中 m/z 401.181 95 为 $[M+H]^+$ 离子, 分子式为 $C_{20}H_{24}N_4O_5$, M4 比原形药增加 30 Da。图 5F 为 M4 的二级质谱图, 主要的碎片离子为 m/z 369.155 82、341.160 77 和 226.097 46。M4 碎片离子 m/z 369.155 82 和 m/z

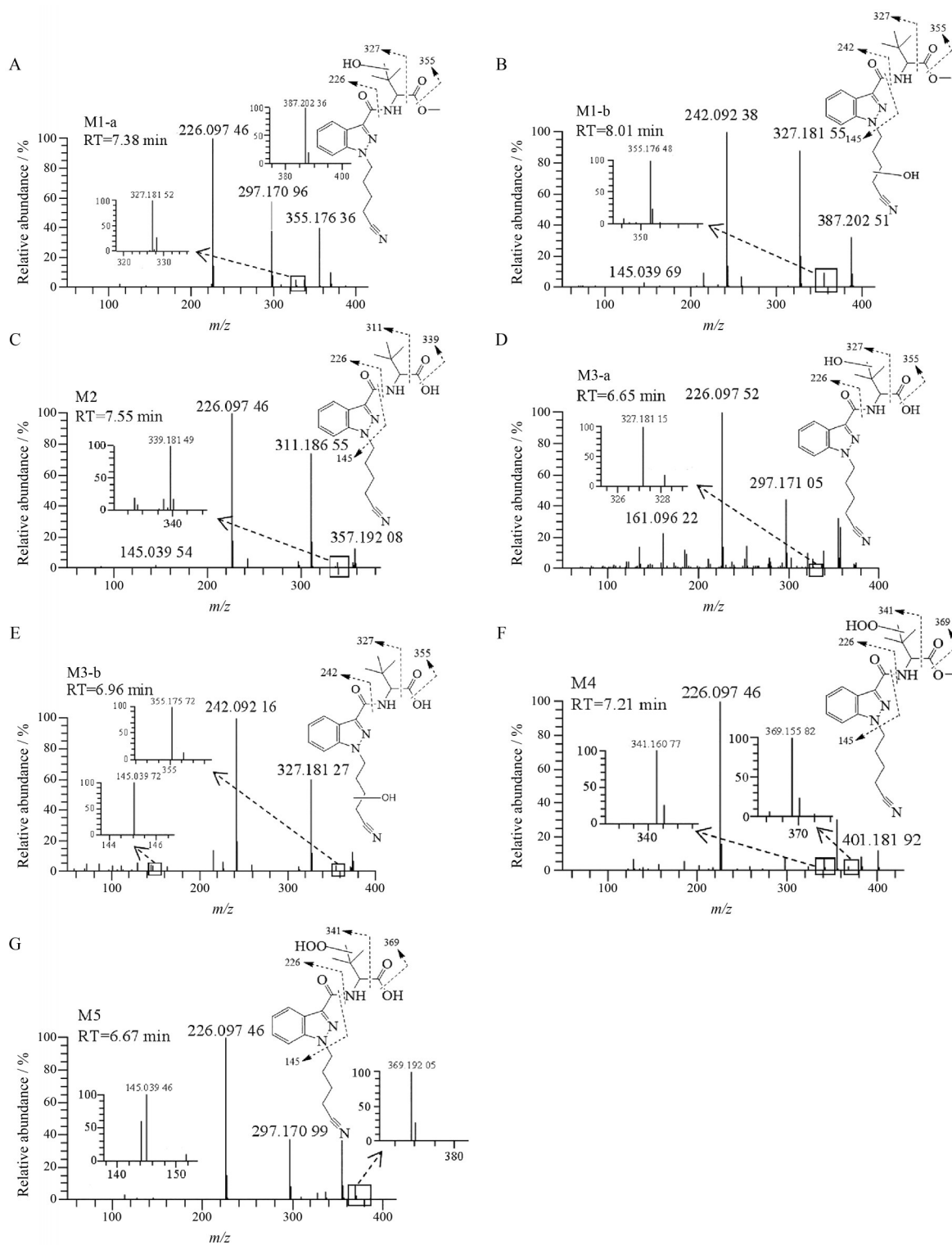


Figure 5 Mass spectrum of main metabolites (M1-a, M1-b, M2, M3-a, M3-b, M4, and M5) of 4CN-MDMB-BUTINACA. A: Hydroxylation; B: Hydroxylation; C: Ester hydrolysis; D: Ester hydrolysis with hydroxylation reaction; E: Ester hydrolysis with hydroxylation reaction; F: Oxidation of pentane to valproic acid; G: Ester hydrolysis with oxidation of pentane to valproic acid reaction

341.160 77 与原形药碎片离子相比增加 30 Da, 而碎片离子 m/z 226.097 46 对应原形药产生的二级碎片离子 m/z 226.097 47 未发生变化。因此, 推测 M4 为原形药的 C-3a 侧链戊烷结构发生氧化反应形成羧酸。

2.5 M5 代谢物分析 M5 的保留时间为 6.67 min, 一级质谱图中 m/z 387.166 30 为 $[M+H]^+$ 离子, 分子式为 $C_{19}H_{22}N_4O_5$ 。图 5G 为 M5 的二级质谱图, M5 主要的碎片离子为 m/z 369.192 05、226.097 46 和 145.039 46。其

中 M5 碎片离子 m/z 226.097 46 对应原形药的碎片离子 m/z 226.097 47, 推测该结构未发生变化。M5 碎片离子 m/z 369.155 82 和 m/z 341.160 77 与原形药的碎片离子相比增加 30 Da, 推测 C-3a 侧链戊烷结构发生了氧化形成了羧酸。M5 质子化离子 m/z 387.166 30 与 M4 相比减少 14 Da, 且代谢物 M5 产生的碎片离子 m/z 369.192 05、226.097 46 与代谢物 M4 生成的碎片离子一致, 故推测酯基 8a 处发生水解失去一分子 CH_2 。因此, 推测代谢物 M5 为原形药的酯基 8a 处发生水解同时 C-3a 侧链戊烷结构发生氧化反应形成羧酸。

3 代谢途径推断

4CN-MDMB-BUTINACA 的 I 相代谢物主要通过羟基化形成, 在代谢过程中 4CN-MDMB-BUTINACA 原形药首先发生羟基化, 分别在 C-3a 侧链戊烷结构和 N1 侧链氰丁基位点发生羟基化形成 M1-a 和 M1-b。羟基化反应形成的 M1-a 进一步氧化成羧基, 形成 M4。

4CN-MDMB-BUTINACA 的酯基结构在代谢过程中易发生水解形成酯水解代谢物, 原形药的酯基 8a 处发生酯水解后形成 M2, M2 为含量最高的代谢产物。M3-a 和 M3-b 分别为酯水解代谢物 M2 进一步在 C-3a 侧链戊烷和 N1 侧链氰丁基结构位点上发生羟基化所得。M3-a 在羟基化位点上进一步氧化成羧基形成 M5。图 6 为 4CN-MDMB-BUTINACA 代谢途径。

4 确定代谢标志物

4CN-MDMB-BUTINACA 的代谢途径主要是羟基化、酯水解和酯水解加羟基化等。经过查阅相关文献, 本研究发现的 7 种代谢产物尚未有报道。通过比较实验鉴定的 7 种代谢物色谱峰面积的大小, M1-a、M2 和 M4 代谢物的色谱峰面积较大, 为含量最高的 3 种代谢物。推荐 M1-a、M2 及 M4 作为 4CN-MDMB-BUTINACA 的代谢标志物。今后研究可以通过实际案件中收集到的阳性生物检材加以验证。

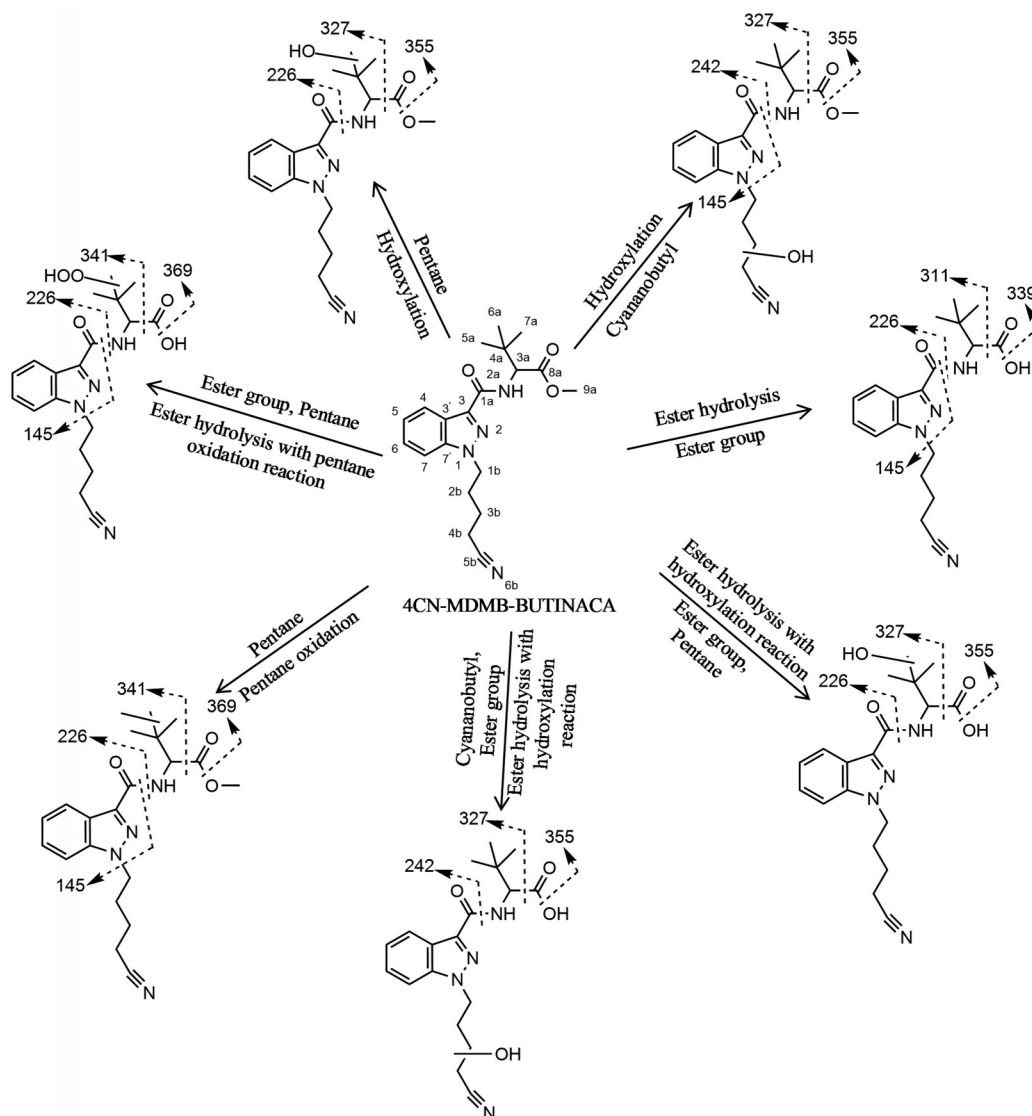


Figure 6 Metabolic pathway of 4CN-MDMB-BUTINACA in human liver microsomes

小结

本研究通过人肝微粒体模型结合超高效液相色谱-Q-exactive组合型四级杆orbitrap质谱分析新型合成大麻素4CN-MDMB-BUTINACA的体外代谢产物及代谢途径,并探寻其潜在的生物标记物。结果显示4CN-MDMB-BUTINACA以羟基化、酯水解和氧化等代谢途径产生的7种代谢产物,其中羟基化反应代谢产物(M1-a)、酯水解反应代谢产物(M2)以及戊烷氧化为戊酸反应代谢物(M4)可作为潜在的代谢标志物。本研究为合成大麻素类新型毒品的体内检测及代谢转化提供技术支撑。

作者贡献: 本研究思路由范一雷设计;周善慧、余振锋负责实验和论文撰写;徐雨提供论文撰写思路及修改论文;柯星负责相关文献的调研与收集。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Li J, Hua ZD, Wang YM. Analysis of the *in vitro* metabolites and metabolism of THJ-018 [J]. Forensic Sci (中国司法鉴定), 2018, 3: 45-49.
- [2] Qian ZH, Liu CM, Hua ZD, et al. Fragmentation pathway of synthetic cannabinoids with an indole/indazole-3-carboxamide structure bearing a 1-carbamoylpropyl group using UPLC-Q-TOF MS [J]. J Chin Mass Spectrom Soc (质谱学报), 2018, 39: 323-330.
- [3] Li J, Hua ZD, Wang YM. Analysis of metabolites and metabolic pathway of 5F-AMB *in vitro* using UPLC-HR-MS [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2017, 52: 1743-1747.
- [4] Fan Y, Zong X, Liu J, et al. Development of a fragmentation pattern of synthetic cannabinoids based on electrospray ionization mass spectrometry in positive ion mode to screen synthetic cannabinoids in illicit products [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 193: 113723.
- [5] Yang F, Dong LB, Cai JW. Detection and analysis of new synthetic cannabinoids in electronic cigarette oil [J]. Chin J Forensic Med (中国法医学杂志), 2021, 36: 481-482.
- [6] Qian ZH, Zhen H, Gao L. Identifying E-cigarette-liquid-contained 5F-AMB by UPLC-Q-TOF MS and GC-MS [J]. Forensic Sci Technol (刑事技术), 2019, 44: 109-112.
- [7] Hehet P, Kke N, Zahn D, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists and their human metabolites in sewage water: stability assessment and identification of transformation products [J]. Drug Test Anal, 2021, 13: 1758-1767.
- [8] Erol OY, Yeter O. *In vitro* phase I metabolism of the recently emerged synthetic MDMB-4en-PINACA and its detection in human urine samples [J]. J Anal Toxic, 2020, 44: 976-984.
- [9] Shi Y, Zhou L, Shen B, et al. Analysis and application of seven common new psychoactive substances of synthetic cannabinoids in hair [J]. J Forensic Med (法医学杂志), 2021, 37: 479-485, 492.
- [10] Minakata K, Hasegawa K, Nozawa H, et al. Quantification of major metabolites of AB-FUBINACA in solid tissues obtained from an abuser [J]. J Anal Toxic, 2020, 45: 555-565.
- [11] Morales-Noé A, Esteve-Turrillas FA, Armenta S. Metabolism of third generation synthetic cannabinoids using zebrafish larvae [J]. Drug Test Anal, 2022, 14: 594-603.
- [12] Krotulski AJ, Mohra LA, Logan BK. Emerging synthetic cannabinoids: development and validation of a novel liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry assay for real-time detection [J]. J Anal Toxic, 2020, 44: 207-217.
- [13] Li L, Zhao JB, Yan H, et al. Metabolism of 4'-chlorodiazepam and diclazepam in rat liver microsomes [J]. J Chin Mass Spectrom Soc (质谱学报), 2022, 43: 34-43.
- [14] Li C, Wang JF, Xu DL, et al. Inspection of phase I metabolites of synthetic cannabinoid JWH-073 in human liver microsomes by ultra high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry [J]. Phys Test Chem Anal Part B Chem Anal (理化检验·化学分册), 2019, 55: 869-875.
- [15] Leong HS, Watanabe S, Kuzhiumparambil U, et al. Monitoring metabolism of synthetic cannabinoid 4F-MDMB-BINACA via high-resolution mass spectrometry assessed in cultured hepatoma cell line, fungus, liver microsomes and confirmed using urine samples [J]. Forensic Toxic, 2021, 39: 198-212.