

代谢产物在检测阿片类物质滥用中的研究进展

王胜峰¹, 欧阳林旗^{2*} (1.中南大学湘雅三医院药学部, 长沙 410013; 2.湖南中医药大学第一附属医院药学部, 长沙 410007)

摘要: 目的 对近年来检测阿片类物质滥用的代谢产物进行综述, 为加强阿片类物质的管理、确证滥用导致的死亡等提供依据, 也可以用于区别滥用和正常摄入。方法 通过大量检索检测阿片类物质滥用的代谢产物相关资料, 总结归纳阿片类物质体内代谢过程、常用代谢产物检测的优缺点及应用。结果 海洛因、含可待因的药物和罂粟类物质等均能代谢生成吗啡, 导致假阳性结果。目前尚未有明确统一的金标准用于准确判断阿片类物质的滥用, 滥用确证时除了检测常用的代谢产物指标 6-单乙酰吗啡和吗啡外, 乙酰可待因、可待因、吗啡与可待因浓度比值、蒂巴因与罂粟碱及那可汀的代谢物也可附加检测。结论 在确证阿片类物质滥用时, 需谨慎判断代谢产物检测结果的可靠性, 并详细询问被检测者近期的服药史。

关键词: 阿片类物质; 滥用; 代谢产物; 假阳性

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)01-0114-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.023

引用本文: 王胜峰, 欧阳林旗. 代谢产物在检测阿片类物质滥用中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 114-119.

Research Progress on the Metabolites in Detecting the Abuse of Opiates

WANG Shengfeng¹, OUYANG Linqi^{2*} (1. Department of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; 2. Department of Pharmacy, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the metabolites in detecting the abuse of opiates in recent years, and to provide evidence for the management of opiates abuse and the confirmation of death by illicit opiates abuse, and also to distinguish between illicit abuse and normal intake. **METHODS** Through a large number of materials on the metabolites in detecting the abuse of opiates, the metabolic process *in vivo* of opiates, the advantages and disadvantages of commonly used metabolites in detecting the opiates abuse and their application were reviewed to summarize. **RESULTS** Heroin, drugs containing codeine, poppy substances and so on were metabolized to morphine, resulting in false positive results. There was currently no clear and uniform gold standard that can be used to accurately determine the abuse of opioids. In addition to the commonly used metabolites 6-monoacetylmorphine and morphine, acetylcodeine, codeine, concentration ratios of morphine to codeine, metabolites of thebaine, papaverine and narcotine could also be tested in the confirmation. **CONCLUSION** When confirming illicit opiates abuse, it is necessary to carefully judge the reliability of the test results of metabolites, and ask the testee about his recent medication history in detail.

KEYWORDS: opiates; abuse; metabolites; false positive

阿片类物质的滥用在全世界范围内带来了极其不良的影响, 已成为日益严重的社会问题。阿片类物质主要包括海洛因、可卡因等毒品和吗啡; 可待因、芬太尼、美沙酮、杜冷丁等阿片类药物。这些药物具有镇痛、镇静、止咳和致欣快等作用, 反复使用可引起躯体和精神依赖并引起高度耐受^[1]。近年来, 随着阿片类处方药品种及处方量的增多, 阿片类药物越来越多地用于非医疗用途, 增加了

其滥用的风险^[2], 引发的社会问题在全球范围内不断凸显, 2017 年美国宣布因阿片类药物危机, 全国进入公共卫生紧急状态^[3]。针对目前的形势, 寻找特异性好的检测指标及建立灵敏度高地检测方法, 满足检测阿片类物质滥用的需求, 更好的监测及管控阿片类物质迫在眉睫。目前以吗啡为检测目标的酶联免疫检测法在竞技比赛、入伍入学等的毒品排查及死亡原因验证中发挥了重要作

基金项目: 2018 年度湖南省中医药科研计划项目一般课题(201836)

作者简介: 王胜峰, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0731)88618458
主管药师 Tel: (0731)85600467 E-mail: oylq03@163.com

E-mail: sunfeelwang@126.com

*通信作者: 欧阳林旗, 男, 硕士,

用, 但该方法特异性低, 无法区别阿片类物质检测阳性是摄取阿片类毒品还是正常服用含阿片类生物碱的药物所致。因此, 选择合适的检测指标来监测阿片类物质的滥用、区别滥用与正常摄入, 对加强阿片类物质的管理、确证滥用导致的死亡等具有重要意义。代谢产物已被广泛用于确证阿片类物质滥用, 因此本文总结归纳阿片类物质体内代谢过程, 对常用代谢产物检测的优缺点及应用进行综述, 为更好地监测及管控阿片类物质提供依据。

1 阿片类物质检测中存在的困难

阿片类物质服用过量导致死亡的情况屡有发生, 在进行毒理学研究时, 药物在体内的水解、代谢、基质效应及死亡时间过长均可能对毒理结果的解释产生影响^[4]。此外, 罂粟植物各部分均含有阿片类生物碱尤其是吗啡和可待因, 意味着食用含有罂粟籽的食物或含罂粟壳的中药等都可能引起阿片类物质筛查测试中的假阳性结果^[5], 从而带来法律和伦理上的问题。在对阿片类物质进行确认时常常会遇到以下困难: ①阿片类物质筛查是检测是否因吸毒过量导致死亡常用的手段, 这种筛查通常是以海洛因的代谢产物之一吗啡作为

目标检测物, 以酶联免疫法进行检测, 然而该方法特异性差且不能准确定量; ②尿样的采集是一种非侵入性的采样形式, 但是阿片类物质在尿液中存在的时间和浓度取决于很多因素: 药物代谢、生理状况、水摄入的情况等; ③吗啡作为阿片类物质代谢的共同中间体, 在尿液中的浓度远大于在血液中的浓度^[6], 但尿液中吗啡的存在不能明确阿片类的来源, 因为海洛因、可待因、吗啡等具有相同的代谢途径^[7], 均能代谢成吗啡、吗啡-3-葡萄糖醛酸苷、吗啡-6-葡萄糖醛酸苷后经由尿液排出, 从而可能导致假阳性的结果。因此, 需要寻找特异性好的代谢物检测指标及灵敏度高的检测方法监测阿片类物质的滥用。用于检测的生物样本主要包括尿液、血液或血浆、头发、唾液、汗液和粪便等^[8-11]。

2 海洛因、可待因及吗啡在体内的代谢

药物从血液中消除需要 5~7 个半衰期, 海洛因的半衰期 ≤ 5 min, 吗啡或可待因的半衰期约为 3 h, 而海洛因的中间产物 6-单乙酰吗啡 (6-monoacetylmorphine, 6-AM) 半衰期约为 10~20 min^[12]。海洛因、可待因及吗啡在体内的主要代谢途径^[13]见图 1: ①海洛因在体内通过一系列水解

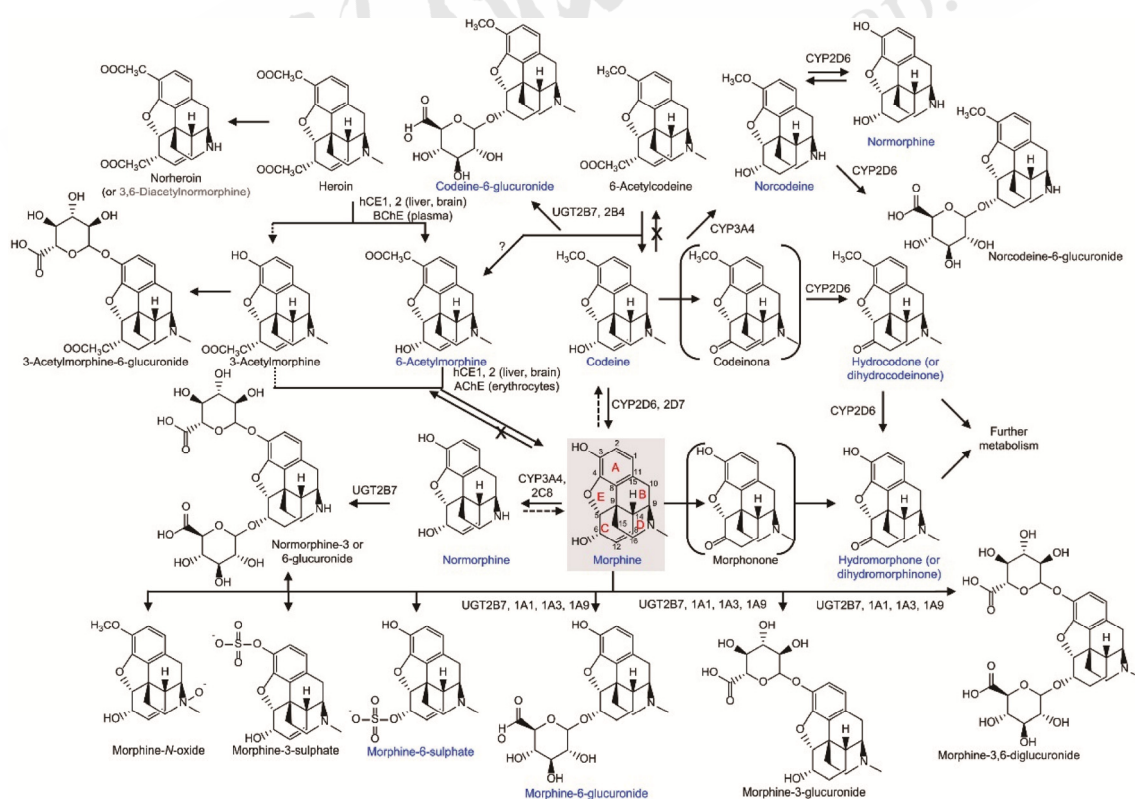


图 1 海洛因、可待因及吗啡的代谢途径

Fig. 1 Metabolic pathways of heroin, codeine and morphine

及脱乙酰化快速酶解或代谢为 6-AM, 进一步代谢为吗啡, 并与葡醛酸结合^[14]。海洛因对阿片类受体亲和力很弱, 主要是作为活性代谢产物 6-AM、吗啡的高脂溶性前体药物发挥作用。②可待因在体内约 80% 代谢为可待因-6-葡萄糖苷酸(codeine-6-glucuronide, C6G), 0%~15% 在药物代谢酶 CYP2D6 作用下 O-脱甲基化形成吗啡, 10%~15% 在药物代谢酶 CYP3A4 作用下 N-脱甲基化形成去甲基可待因, 一小部分进一步 O-脱甲基化形成去甲基吗啡, 因而可待因可认为是 C6G、吗啡的前体药物。③吗啡在肝脏主要经尿苷二磷酸葡醛酸转移酶约 60% 转变为无阿片活性的吗啡-3-葡萄糖苷酸, 约 10% 转变为有活性的吗啡-6-葡萄糖苷酸^[15], 少量代谢为吗啡-3,6-二葡萄糖苷酸、吗啡-3-硫酸盐、吗啡-6-硫酸盐等^[16]。

3 阿片类物质滥用的代谢物检测指标

阿片类物质代谢产物的检测对于区别阿片类物质来源具有重要意义, 可用于公安机关、体育赛事等的阿片滥用或吸毒筛查, 也可用于法医对吸毒致死的确证。目前海洛因的代谢产物以及土制海洛因中的杂质及其代谢产物广泛用于确证阿片类物质的滥用。

3.1 6-AM

以海洛因原形作为检测指标无疑是区分摄取海洛因和阿片类药物最有效的手段, 但海洛因在体内酶解迅速, 半衰期极短, 仅几分钟, 在样本中几乎无法检测到。6-AM 是海洛因相对稳定的代谢产物, 不由吗啡、可待因代谢产生, 可用来区分海洛因和吗啡的摄入^[17]。因此, 6-AM 可作为海洛因特异性检测指标, 尿液、血样、毛发、唾液等均可作为检测样本。海洛因的代谢特点导致其尿液中含有高浓度吗啡和少量 6-AM, 尿液中吗啡的来源多样, 但 6-AM 来源只能是海洛因滥用者。

6-AM 在血液及尿液中的检出程度依赖于海洛因摄取的剂量、途径、频率以及分析方法的灵敏度^[18]。6-AM 半衰期短, 血液中仅在 1~2 h 内能检出。海洛因滥用者因过量摄取海洛因死亡后, 海洛因仍能在原位继续转化为 6-AM, 尿液中的 6-AM 在 -20 °C 条件下至少能存在 2 年^[19]。6-AM 在血液中用气相色谱-质谱联用(GC-MS)和液相色谱-质谱联用(LC-MS)仍不易检测, 但是由于其在尿液中存在时间远长于血液, 通常在摄取海洛因 2~8 h 后仍能检测到^[20], 尿液常被选为 6-AM 的检

测样本。此外, 海洛因滥用者的唾液、毛发也可用于检测^[10-11,21], 采用不同处理方式萃取后使用 GC-MS、LC-MS 等方法分析检测, 并可根据毛发的分段检测及毛发的生长速度推测出药物滥用的时间段^[22]。

3.2 吗啡

海洛因在体内快速酶解为 6-AM 后进一步代谢为吗啡, 因此在药物成瘾或药物过量导致死亡的检测中通常以吗啡作为目标物质进行筛查, 通过免疫检测试剂盒进行快速检测^[23], 吗啡在唾液中的检测限为 20 ng·mL⁻¹, 在血液中的检测限为 10 ng·mL⁻¹, 在尿液中的检测限为 300 ng·mL⁻¹。刘佳等^[24]采用新兴的时间分辨免疫分析法可快速便捷地定量检测血液、唾液和尿液中的吗啡, 便于推广使用。

生物样本中阿片类物质浓度超过阈值则认为结果阳性, 但是由于毒品海洛因和处方药可待因都能代谢成吗啡, 均能与吗啡免疫试剂盒反应, 这种阳性结果就无法判断其来源。此外, 一些其他药物如乙基吗啡、福尔可定、尼克吗啡以及复方甘草片^[25]、强力枇杷露^[26]等中成药也能代谢产生吗啡。因此, 吗啡仅作为一种非特异性检测指标用于阿片类物质滥用的初筛检查, 这种阳性结果需要特异性更好的方法如 GS-MS 或 LC-MS 等确证。

3.3 可待因和乙酰可待因(acetylcodeine, AC)

土制海洛因一般都不纯, 其成品中常常含有可待因和 AC, 因此这 2 种成分可以作为非法摄取海洛因的检测指标^[27], 海洛因中的杂质 AC 在体内可代谢为可待因而使得可待因的量升高。然而可待因是临床上常用止咳药物的主要成分(如复方磷酸可待因止咳糖浆、可愈糖浆、愈酚伪麻待因口服溶液等), 可待因的存在无法判断是否为阿片类物质的滥用。AC 作为土制海洛因合成过程中的杂质, 含量差异取决于合成路线, 多篇文献报道 AC 可作为生物样本中海洛因存在的有效指标^[28-31], 但由于其浓度很低、个体差异大, 不能完全取代 6-AM 成为独立的摄取海洛因的检测指标。

为了验证 AC 能否成为摄取海洛因的特异性指标, Kintz 等^[29]采用 GC-MS 同时检测头发中 6-AM、AC、吗啡、可待因, 结果表明由于 AC 浓度太低(约为 6-AM 的 15.5%), 6-AM 检测阳性的样本中仅 50% 能检出 AC。Phillips 等^[32]对 513 份

唾液样本采用 LC-MS/MS 检测 6-AM、AC、海洛因,结果表明 AC 与 6-AM($r=0.95$),海洛因与 6-AM($r=0.81$),海洛因与 AC 之间显著相关($r=0.84$, $P<0.01$)。由此可见,AC 作为海洛因滥用的一种特异性检测指标,限于其较低的浓度,只能作为 6-AM 检测的辅助手段。

3.4 吗啡与可待因浓度比值(morphine/codeine ratio, M/C)

Konstantinova 等^[33]测定了 2 438 份大样本海洛因滥用者的血液及尿液样本,结果表明血液和尿液中 $M/C>1$ 均可作为非法摄取海洛因的检测指标,而且能够区分海洛因摄取者与其他原因导致吗啡及可待因阳性的情况。Bu 等^[34]对比口服可待因制剂的健康受试者和海洛因滥用者尿液中吗啡、可待因的浓度,结果表明游离吗啡 $[M]>64.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 且 $[M/C]>1.16$,样本来源于海洛因滥用者; $[M]\leq 64.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 或 $[M/C]\leq 1.16$,无法判断来源; $[M]\leq 64.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 且 $[M/C]\leq 1.16$,样本来源于可待因制剂服用者,而且该方法在更多的非法摄取海洛因的实际案例中得到良好应用。Stefanidou 等^[35]以 M/C 为指标判断非法摄取海洛因作了归纳,尿液分析未检出 6-AM 时,①游离吗啡存在且总吗啡浓度 $>10 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; ②能检测到可待因; ③无论游离或结合形式, M/C 均 >2 。M/C 较大时,通常认为服用了含可待因的药物。

因此,实际案例中对于未测到 6-AM 而仅测出吗啡和可待因的血液或尿液样本,结合吗啡浓度,若 M/C 比值 >1 则考虑非法摄入海洛因所致(吗啡和鸦片也应考虑);若 M/C 比值 <1 ,则需详细询问嫌疑人,排查近期是否服用过含可待因的药物,是否吸食低纯度土制海洛因(AC 含量高)^[36],不可直接排除滥用海洛因的可能。

3.5 罂粟壳生物碱代谢物

罂粟壳中含有吗啡、可待因、罂粟碱、蒂巴因、那可汀等生物碱类物质,服用了含罂粟成分的食物或中药制剂都可能使尿液中阿片类物质检测阳性^[25,37],当总吗啡浓度 $>2 000 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 基本可以排除仅摄入罂粟类物质的可能。蒂巴因、罂粟碱、那可汀的存在可以判断摄入了罂粟类物质,但是不能排除还同时滥用阿片类物质^[38],因为市售土制海洛因一般不纯,其成品也常常含有这些杂质。

非法合成海洛因过程中,蒂巴因被乙酰化,

其尿液样本中的葡萄糖苷酸代谢产物(acetylated-thebaine-4-metabolite glucuronide, ATM4G)近年来被认为是非法摄入海洛因的潜在检测指标^[39],因为 ATM4G 仅来源于非法摄入海洛因,服用罂粟类物质的尿液样本中不会被检测到。当尿液样本中检测到蒂巴因且 $C/M<0.02$ ^[35],可以认为阳性结果是摄入了含罂粟的食物或药物导致的^[40-41]。

罂粟碱与那可汀在体内绝大部分被代谢,仅 $<1\%$ 以原型排泄,代谢物在海洛因滥用者尿液中的检出程度差异很大。研究表明罂粟碱代谢物相比于那可汀代谢物和 6-AM 更适于担任海洛因滥用的检测指标,在海洛因滥用者尿液样本的阳性检出率更高^[38,42]。需注意有些药物中含有罂粟碱与那可汀,以及阿曲库铵体内代谢、脱氢可形成罂粟碱,均可造成假阳性结果。

4 小结

在实践中有多种代谢物检测指标可用于确证阿片类物质的滥用,如海洛因的代谢产物,土制海洛因中的杂质及其代谢产物,不同代谢产物可推测相应的阿片类物质,见表 1。

表 1 尿液样本中检测的代谢产物对应的阿片类物质

Tab. 1 Metabolites detected in urine samples in each specific case of opiate use

代谢产物	阿片类物质
6-AM	海洛因
吗啡	海洛因、鸦片、可待因、乙基吗啡、福尔可定、尼克吗啡以及含罂粟类物质的中成药(如复方甘草片、强力枇杷露等)
可待因	海洛因、罂粟类物质以及含可待因的制剂(如磷酸可待因止咳糖浆、可愈糖浆、愈酚伪麻待因口服溶液等)
AC	海洛因
ATM4G	海洛因
罂粟碱代谢物	海洛因、罂粟类物质
那可汀代谢物	海洛因、罂粟类物质

海洛因是检测阿片类物质滥用的最佳指标,然而其在体内酶解迅速而很难被检测到。6-AM 是其相对稳定的代谢产物,可作为海洛因的特异性检测指标,但检测时间窗较短且分析方法要求较高。AC 为土制海洛因合成过程中的杂质,也可确证生物样本中海洛因的存在,然而浓度较低且个体差异大,使之实际应用受限。近年来蒂巴因代谢产物 ATM4G 被认为是非法摄入海洛因的潜在检测指标,仍需大样本验证。吗啡作为海洛因的

代谢产物,是目前广泛应用的检测指标,以吗啡作为目标检测物的酶联免疫法操作简单、可快速定量,然而含可待因的药物和罂粟类食物等也可代谢生成吗啡,导致假阳性结果,不能对阿片类物质进行特异性检测。鉴于这些优缺点,目前尚未有明确统一的金标准可用于准确判断阿片类物质的滥用,并且采样、测样时间及样品处理方式等都可能影响各种指标的检测结果。

6-AM、AC 及 ATM4G 是非法摄入海洛因的特异性检测指标,但是受限于检测时间窗及检测浓度等。因此,滥用确证时除了检测常用的代谢产物指标 6-AM 和吗啡外,AC、可待因、蒂巴因与罂粟碱及那可汀代谢物也可附加检测。如果仅能检测到吗啡及可待因时,两者的比值 M/C 也可用于排查海洛因滥用的可能。总之,在确证阿片类物质滥用时,需谨慎判断代谢产物检测结果的可靠性,并详细询问被检测者近期的服药史。寻找更合适的阿片类物质滥用的检测指标,并对现有检测指标的结果可靠性进行探讨,对于准确区别阿片类物质滥用者和正常服药者具有重要意义。

REFERENCES

- [1] WANG J, LI J, SU X Y, et al. A review of abuse-deterrent opioids [J]. *Chin J Biochem Pharm*(中国生化药物杂志), 2015, 35(7): 178-181.
- [2] ZHENG X W, TAO G, DING H Y, et al. Effect of PDCA cycle in improving the rationality of opioid drugs use in cancer pain patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2018, 35 (6): 930-932.
- [3] SUN L. Opioids abuse and its control measures in the United States [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat*(中国药物滥用防治杂志), 2018, 24(4): 219-224.
- [4] HAKKINEN M, VUORI E, OJANPERA I. Prescription opioid abuse based on representative postmortem toxicology [J]. *Forensic Sci Int*, 2014(245): 121-125.
- [5] LACHENMEIER D W, SPROLL C, MUSSHOF F. Poppy seed foods and opiate drug testing-where are we today? [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32 (1): 11-18.
- [6] LIU T, IVATURI V, GOBBURU J. Integrated model to describe morphine pharmacokinetics in humans [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(8): 1070-1077.
- [7] FERNER R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 11th edition [J]. *Clin Toxicol*, 2018, 56(3): 234.
- [8] DRUMMER O H. Postmortem toxicology of drugs of abuse [J]. *Forensic Sci Int*, 2004, 142(2/3): 101-113.
- [9] YU X W, WANG M, TAN X H, et al. The stability of heroin metabolites in blood and urine samples [J]. *Chin J Forensic Med*(中国法医学杂志), 2014, 29(3): 235-239.
- [10] MENG P J, GUO F, WANG Y Y. Effect of extraction modes on the analysis of metabolite of heroin in hair [J]. *Chin J Forensic Med*(中国法医学杂志), 2014, 29(1): 44-46.
- [11] CHEN Y, ZHU J, ZHANG Y F, et al. Research about the detection time of the heroin metabolite in saliva and blood [J]. *Chin J Forensic Med*(中国法医学杂志), 2016, 31(1): 9-12.
- [12] JENKINS A J, CONE E J. Time of heroin use [J]. *J Anal Toxicol*, 2008, 32(6): 454-456.
- [13] DINIS-OLIVEIRA R J. Metabolism and metabolomics of opiates: A long way of forensic implications to unravel [J]. *J Forensic Leg Med*, 2019(61): 128-140.
- [14] DINIS-OLIVEIRA R J, CARVALHO F, MOREIRA R, et al. Clinical and forensic signs related to opioids abuse [J]. *Curr Drug Abuse Rev*, 2012, 5(4): 273-290.
- [15] KLIMAS R, MIKUS G. Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration: a quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(6): 935-944.
- [16] DING B F, SHAO L, ZHANG R S, et al. Research progress on abused drugs metabolic *in vivo* [J]. *J Forensic Med*(法医学杂志), 2016, 32(4): 290-295.
- [17] ANDERSSON M, STEPHANSON N, OHMAN I, et al. Direct and efficient liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for opiates in urine drug testing-importance of 6-acetylmorphine and reduction of analytes [J]. *Drug Test Anal*, 2014, 6(4): 317-324.
- [18] JONES A W, HOLMGREN A, KUGELBERG F C. Driving under the influence of opiates: Concentration relationships between morphine, codeine, 6-acetyl morphine, and ethyl morphine in blood [J]. *J Anal Toxicol*, 2008, 32(4): 265-272.
- [19] FULLER D C. A statistical approach to the prediction of verifiable heroin use from total codeine and total morphine concentrations in urine [J]. *J Forensic Sci*, 1997, 42(4): 685-689.
- [20] JONES A W. Heroin use by motorists in Sweden confirmed by analysis of 6-acetylmorphine in urine [J]. *J Anal Toxicol*, 2001, 25(5): 353-355.
- [21] XIANG P, SUN Y Y, SHEN B H, et al. Investigation of heroin, 6-acetylmorphine, morphine, codeine, and acetylcodeine in hair from heroin abusers [J]. *Chin J Forensic Sci*(中国司法鉴定), 2013(1): 19-29.
- [22] WANG W, XU W Z, LI Q Y. Literature analysis of detecting morphine-type drugs in human hair with chromatography-mass spectrometry [J]. *Chin J Forensic Med*(中国法医学杂志), 2018, 33(4): 401-405.
- [23] ZENG L B, CHEN L K, HU X L, et al. Development of colloidal gold labeled monoclonal antibody kit for simultaneous detection of ketamine, methamphetamine and morphine [J]. *Chin J Forensic Med*(中国法医学杂志), 2008(4): 241-242.
- [24] LIU J, HU X L, ZHANG Y R, et al. Establishment of fluorescence immunochromatographic assay for quantitative detection of morphine [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2018, 53(16): 1413-1418.
- [25] YAN Z, WANG G, FENG X, et al. A rapid qualitative method for urine analysis with LC-MS/MS to discriminate heroin abuser [J]. *Chin J Drug Depend*(中国药物依赖性杂志), 2013, 22(4): 267-270.
- [26] GUO B B, ZHANG Y Q, WANG S F, et al. The pharmacokinetics of morphine and codeine in human plasma and urine after oral administration of Qiangli Pipa Syrup [J]. *J Forensic Sci*, 2018, 63 (4): 1221-1228.

- [27] ROOK E J, HUITEMA A D R, VAN DEN BRINK W, et al. , Screening for illicit heroin use in patients in a heroin-assisted treatment program [J]. *J Anal Toxicol*, 2006, 30(6): 390-394.
- [28] STAUB C, MARSET M, MINO A, et al. Detection of acetylcodeine in urine as an indicator of illicit heroin use: Method validation and results of a pilot study [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(2): 301-307.
- [29] MAAS A, MADEA B, HESS C. Confirmation of recent heroin abuse: Accepting the challenge [J]. *Drug Test Anal*, 2018, 10(1): 54-71.
- [30] ROOK E J, HILLEBRAND M J X, ROSING H, et al. The quantitative analysis of heroin, methadone and their metabolites and the simultaneous detection of cocaine, acetylcodeine and their metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2005, 824(1/2): 213-221.
- [31] BRENNEISEN R, HASLER F, WURSCHE D. Acetylcodeine as a urinary marker to differentiate the use of street heroin and pharmaceutical heroin [J]. *J Anal Toxicol*, 2002, 26(8): 561-566.
- [32] PHILLIPS S G, ALLEN K R. Acetylcodeine as a marker of illicit heroin abuse in oral fluid samples [J]. *J Anal Toxicol*, 2006, 30(6): 370-374.
- [33] KONSTANTINOVA S V, NORMANN P T, ARNESTAD M, et al. Morphine to codeine concentration ratio in blood and urine as a marker of illicit heroin use in forensic autopsy samples [J]. *Forensic Sci Int*, 2012, 217(1/3): 216-221.
- [34] BU J, ZHAN C S, HUANG Y, et al. Distinguishing heroin abuse from codeine administration in the urine of Chinese people by UPLC MS-MS [J]. *J Anal Toxicol*, 2013, 37(3): 166-174.
- [35] STEFANIDOU M, ATHANASELIS S, SPILIOPOULOU C, et al. Biomarkers of opiate use [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(12): 1712-1718.
- [36] LIU M L, SONG C J, QIAO J, et al. Component and purity of retail heroin and the concentration ratios of morphine to codeine in urine of heroin abusers [J]. *Chin J Drug Depend*(中国药物依赖性杂志), 2007, 16(5): 386-389.
- [37] OZBUNAR E, AYDOĞDU M, DOĞER R, et al. Morphine concentrations in human urine following poppy seed paste consumption [J]. *Forensic Sci Int*, 2019(295): 121-127.
- [38] PATERSON S, CORDERO R. Comparison of the various opiate alkaloid contaminants and their metabolites found in illicit heroin with 6-monoacetyl morphine as indicators of heroin ingestion [J]. *J Anal Toxicol*, 2006, 30(4): 267-273.
- [39] MAAS A, KRAMER M, SYDOW K, et al. Urinary excretion study following consumption of various poppy seed products and investigation of the new potential street heroin marker ATM4G [J]. *Drug Test Anal*, 2017, 9(3): 470-478.
- [40] CASSELLA G, WU A H, SHAW B R, et al. The analysis of thebaine in urine for the detection of poppy seed consumption [J]. *J Anal Toxicol*, 1997, 21(5): 376-383.
- [41] LEE S, PARK Y, HAN E, et al. Thebaine in hair as a marker for chronic use of illegal opium poppy substances [J]. *Forensic Sci Int*, 2011, 204(1/3): 115-118.
- [42] PATERSON S, LINTZERIS N, MITCHELL T B, et al. Validation of techniques to detect illicit heroin use in patients prescribed pharmaceutical heroin for the management of opioid dependence [J]. *Addiction*, 2005, 100(12): 1832-1839.

收稿日期: 2019-02-13

(本文责编: 沈倩)