

SCIEX高分辨系统在血液、尿液中近300种合成大麻素和代谢物的快速筛查应用

Simultaneous Screening of Nearly 300 Synthetic Cannabinoids and Metabolites in Blood and Urine Samples Using LC-QTOF System

陈玉锟, 杨总, 刘冰洁, 郭立海
Chen Yukun, Yang Zong, Liu Bingjie, Guo Lihai
SCIEX中国应用技术中心

Key words: Synthetic Cannabinoids, HRMS Screening, NPS, Drug, Forensic, Blood, Urine

前言

合成大麻素是一类新型精神活性物质, 具有与毒品相似的兴奋或者致幻效果。长期滥用会损害吸食者健康, 诱发各类疾病甚至死亡。更有甚者会导致吸食者精神错乱, 进而自残或暴力攻击他人, 诱发恶性暴力事件, 危害公共安全。2021年7月1日起, 国家整类列管合成大麻素类新精神活性物质, 我国成为全球第一个对合成大麻素类物质实行整类列管的国家^[1]。

合成大麻素类物质种类繁多, 且迭代更新速度迅猛, 给法医学毒品检验鉴定带来了极大挑战。因此, 高效、高通量的筛选方法对于合成大麻素的检验鉴定至关重要。



图1. LC-QTOF系统基本组成

高分辨质谱因其高质量分辨率, 高扫描速度, 耐用性好, 能够一针进样获得化合物精准分子量 and 高分辨二级谱图, 尤其适合生物样品中毒品痕量分析及复杂背景中的筛查和确证。

优势和特点

- **前处理简便:** 采用蛋白沉淀法, 操作简便, 耗时短。适合常规大批量生物样本的快速检测。
- **扫描速度快:** 确保即使在复杂基质中多化合物同时分析, 每个色谱峰也可以采集到足够多的数据点。
- **避免数据冗余, 保证数据有效性:** SCIEX专利技术的动态背景扣除功能可有效排除噪音, 保证低水平化合物的MS/MS图谱采集。
- **数据具有回溯性:** 筛查列表随时可扩充, 适合应用于迭代更新速度快的合成大麻素的检测。
- **兼顾定性定量:** 利用SCIEX高分辨系统进行合成大麻素的测定, 既可定性又可定量。
- **完整方案, 拿来即用:** 优化成熟的液相方法和质谱方法, 完善的一级筛查列表(包含保留时间、优化的加合离子及源内裂解分子式等)和应用标品建立的二级谱库, 拿来即用, 为合成大麻素筛查提供可靠依据, 即使无标品也可实现准确性。

实验方法

1 样品前处理

血液或尿液经过蛋白沉淀后、离心取上清液上机检测。

2 液相条件

液相色谱仪: SCIEX ExionLC™系统

色谱柱: Phenomenex Kintex Biphenyl, 2.6 μm, 100 × 3.0 mm

流动相A: 0.1% 甲酸水, 流动相B: 0.1% 甲酸甲醇

3 质谱条件

SCIEX高分辨质谱QTOF系统

扫描方式: IDA/SWATH模式

离子源参数:

气帘气 (CUR): 35 psi

碰撞气 (CAD): 7

离子源温度 (TEM): 500 °C

离子喷雾电压 (IS): 3500 V

雾化气 (GS1): 40 psi

辅助加热气 (GS2): 70 psi

去簇电压DP: 30 V

碰撞能CE ± CES: 35 ± 15 V

结果与讨论

1 同分异构体的分离

合成大麻素类化合物同分异构体数量繁多, 而某些同分异构体间的二级质谱又极为相似, 因此在色谱上将该类同分异构体在色谱上实现分离相当重要。通过对色谱条件优化后, 绝大部分同分异构体基本实现分离。如图2中四种合成大麻素同分异构体的提取离子流图, 分子式均为 $C_{25}H_{25}NO$, 其在色谱上基本实现基线分离, 帮助更好的定性。

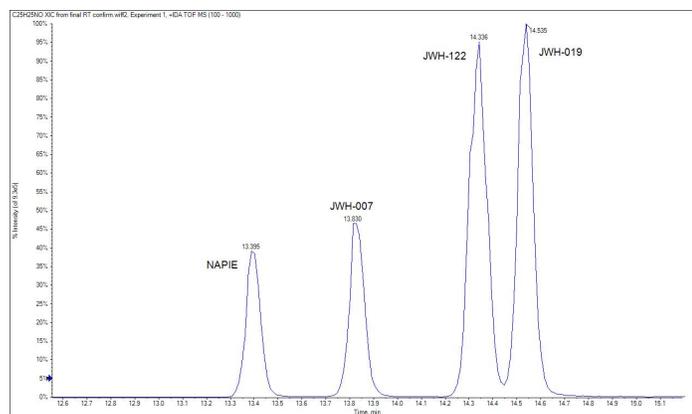


图2. 分子式为 $C_{25}H_{25}NO$ 的4种合成大麻素的提取离子流图

2 源内裂解的优化

部分带伯氨基 (-NH₂) 的以吲哚或吡唑为母核的合成大麻素极易发生源内裂解而脱掉伯氨基 (如图3)。关注一级谱图中源内裂解后的碎片离子, 在一定程度上能排除干扰, 尤其在复杂的生物基

质中, 与原型相比, 可提高灵敏度及进一步辅助阳性的判定。如图4, 左图为人尿基质加标中ADB-BICA原分子式的一级提取离子流图, 6.57 min为目标峰出峰时间。由图可见ADB-BICA出峰位置附近有杂峰干扰, 极易导致误判峰位从而导致假阳性的发生。而图4右图为ADB-BICA源内裂解脱氨峰, 出峰位置附近基线平整无干扰, 且响应也较未脱氨峰高。结合源内裂解的离子信息可更好的进行阳性确证。



图3. 源内裂解示意图

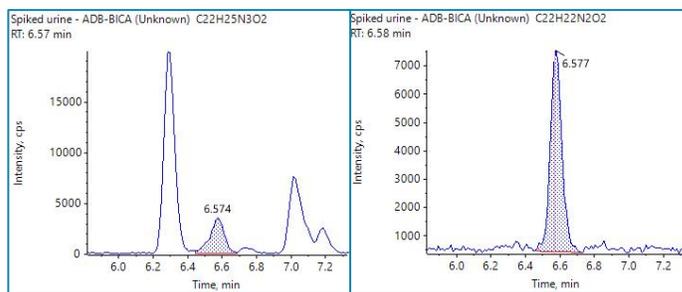


图4. 尿加标样中ADB-BICA原分子式 (左) 和源内裂解后分子式 (右) 一级提取离子流图

3 动态背景扣除功能 (DBS)

SCIEX专利技术的动态背景扣除功能可使得二级数据采集时, 有效的排除背景中的噪音离子, 更多的采集到样本中目标物的二级碎片谱, 从而确保一针进样分析即可获得复杂基质样本中低水平目标化合物的高质量二级碎片谱。图5A为实际尿加标样品第7.4 min处一级全扫质谱图, 该时间点有响应很强的 m/z 223.0626 的离子共流出, 但其为背景噪音 (图5B)。在DBS作用下, 并未触发该离子的二级碎裂, 而响应为该背景离子的1/100的AB-BICA能够采集到高质量的二级图谱 (图5C和D)。

4 靶向筛查

我们建立了合成大麻素的完整的靶向筛查方法, 包含各化合物相应的分子式、源内裂解后分子式、CAS编号、加合方式、参考保留时间 (表1), 以及其对应的二级质量谱库 (图4)。SCIEX OS

软件可自动根据化合物的质量误差、同位素分布、保留时间和二级碎片谱图“四大关”对目标化合物进行筛查验证，保证结果的准确性。“红绿灯”标记规则，直观展示匹配情况；“Filters”过滤器功能可筛选阳性判定结果。数据处理过程省心省力，数据展示界面简洁明了。

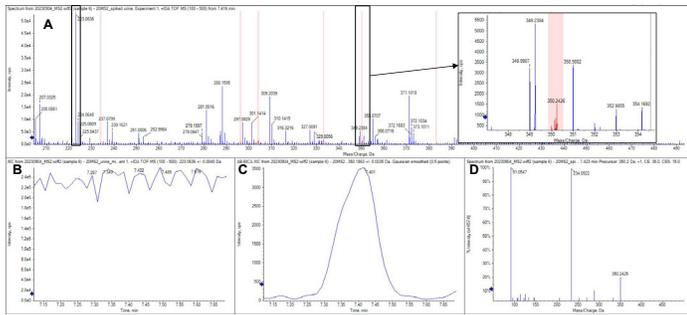


图5. DBS功能实际效果（图A为7.4 min一级全扫质谱图，红色线为已采集二级的离子；图B为m/z 223.0626离子的提取离子流图，该离子在7.4 min未出色谱峰；图C为AB-BICA离子提取离子流图；图D为AB-BICA的二级质谱图）

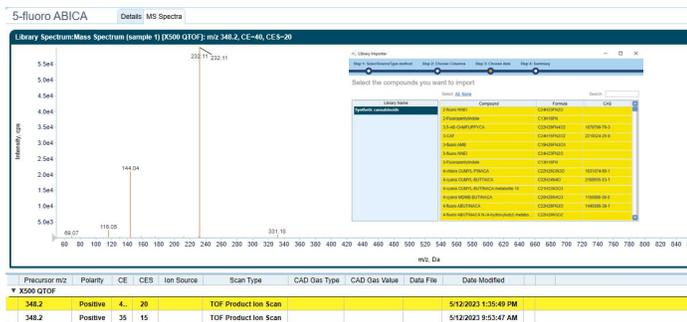


图6. 合成大麻素二级谱库示例

表1. 部分合成大麻素筛查列表

名称	CAS	分子式	加合方式	RT (min)	理论 m/z
5-Fluoropentylindole	1859218-30-6	C ₁₃ H ₁₆ FN	[M+H] ⁺	8.96	206.1340
AB-PINACA	1445583-20-9	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂	[M+H] ⁺	8.41	331.2129
AB-PINACA fragment 314		C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	[M+H] ⁺	8.41	314.1863
5F-AMB	1715016-74-2	C ₁₉ H ₂₆ FN ₃ O ₃	[M+H] ⁺	10.16	364.2031
AMB	1890250-13-1	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₃	[M+H] ⁺	11.04	346.2125
AB-FUBINACA	1629062-56-1	C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂	[M+H] ⁺	7.90	369.1721
AB-FUBINACA fragment 352		C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₂	[M+H] ⁺	7.90	352.1456

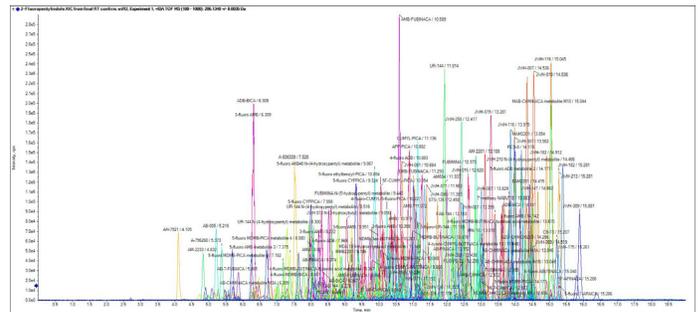


图7. 近300种合成大麻素及其代谢物的提取离子流图

如图8所示，某阳性检出APICA的样本，其质量偏差、保留时间、同位素分布、和二级搜库四项均为绿色对勾，说明匹配良好。且质量偏差小于1 ppm，体现仪器良好的质量精度和稳定性。

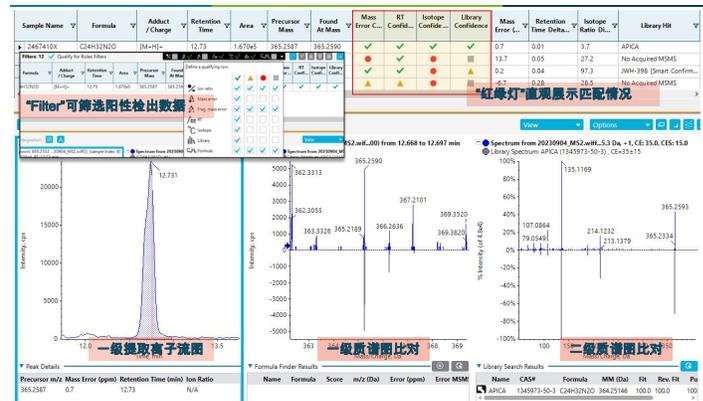


图8. APICA阳性样品靶向筛查结果验证

总结

本方法基于IDA/SWATH技术，在19分钟内对生物检材中近300种合成大麻素及其代谢物实现同时定性及定量，大幅提高工作效率。该方法样品前处理简单、快速。方案完整，包括一级化合物信息列表和二级谱库，拿来即用，可实现准确性。

参考文献

- [1] 国家禁毒委员会办公室. 我国成为全球首个整类列管合成大麻素类物质的国家[J]. 中国法医学杂志, 2021, 36(3):1.

SCIEX临床诊断产品线仅用于体外诊断。仅凭处方销售。这些产品并非在所有国家地区都提供销售。获取有关具体可用信息，请联系当地销售代表或查阅<https://sciex.com.cn/diagnostics>。所有其他产品仅用于研究。不用于临床诊断。本文提及的商标和/或注册商标，也包括相关的标识、标志的所有权，归属于AB Sciex Pte. Ltd. 或在美国和/或某些其他国家地区的各权利所有人。

© 2023 DH Tech. Dev. Pte. Ltd. RUO-MKT-02-15824-ZH-A



SCIEX中国

北京分公司
北京市朝阳区酒仙桥中路24号院
1号楼5层
电话：010-5808-1388
传真：010-5808-1390
全国咨询电话：800-820-3488, 400-821-3897

上海公司及中国区应用支持中心
上海市长宁区福泉北路518号
1座502室
电话：021-2419-7201
传真：021-2419-7333
官网：sciex.com.cn

广州办公室
广州国际生物岛星岛环北路1号
B2栋501、502单元
电话：020-8842-4017

官方微信：[SCIEX-China](#)