

[论著]

203 种常用药物对吗啡尿检干扰的研究

高小平 陈楠 胡胜华 杨道兵 张宏杰

(武汉市公安局毒品检测中心, 武汉, 430022)

摘要 目的: 研究常用药物对吗啡尿检可能产生干扰和干扰时间及用仪器确认的方法。方法: 临床口服药物后, 间隔一定时间取尿样检验, 统计阳转阴时间。同时对阳性尿样进行气相色谱仪/氮磷检测器(GC/NPD)检验, 以确认干扰的成分。结果: 从 203 种常用药物中找出 13 种干扰药物, 干扰时间平均在 20 h 内; 建立了对一线尿检人员实用的应对方案。结论: 含“C”类、“M”类和“S”类药物对吗啡尿检产生干扰, 通过本研究成果可以解决这一问题。

关键词 尿检; 干扰药物; 金标吗啡抗体试剂盒

STUDIES ON 203 COMMONLY USED DRUGS INTERFERING WITH MORPHINE TEST PAPERS

GAO Xiaoping, CHEN Nan, HU Shenghua, YANG Daobing, ZHANG Hongjie

(The Narcotics Detection Centre of Wuhan Public Security Bureau, Wuhan, 430022)

ABSTRACT *Objective*: To explore a method to test commonly used drugs interfering with morphine test papers and acquire their interfering time, the result of which could be reconfirmed by instruments so as to help test staff working at grass - root units. *Methods*: After administration of the medicine, the urine was gathered for testing at the interval time and the time of transferring from positive to negative was counted. Meanwhile, the interfering components of the positive urine test were identified by GC/NPD. *Results*: Of the 203 species, 13 had the ability of interference, and the interfering time was usually within 20 hours. A series of efficient schemes for urine test staff working at grass - root units were established. *Conclusion*: The drug consisting of species of “C”, “M” and “S” interferes with morphine test papers, and the problem can be solved by the method established by this study.

KEY WORDS test for urine; interfering drugs; morphine test papers

上世纪 80 年代初, 毒品问题重新在中国出现。到 2003 年, 登记在册的吸毒人数达到 105 万, 潜在吸毒人数应有数百万之多^[1]。

判别是否吸毒的一个重要手段是对吸毒嫌疑人的尿液进行检验。目前, 国际、国内常用的方法是采用金标抗体试纸(板)。该方法灵敏度高、特异性强、携带方便, 检验速度快。但是, 在实际操作中, 服食过某些药物之后, 尿液也会呈阳性。其原因是这些药物中的某些成分对吗啡(MOR)尿检产生交叉反应, 或者说产生干扰^[2,3]。虽然现有的产品说明书中也罗列了一些可能产生干扰(交叉反应)的药物名单, 但是, 所给出的数据是实验室数据, 与实际操作有差距, 如所提供的数据大多是国外十几年前实验药品的数据, 而国内近几年新药不断上市, 且很多已成为常用药物。这给一线工作的同志带来了难以解决的问题, 如将确实没有吸毒的人误纳入检测对象, 或使屡次吸毒者故意找借口逃脱相关处罚等。为

此, 湖北省科技厅于 2000 年立项责成武汉市公安局毒品检测中心就此进行研究, 现将研究结果报告如下^[4]。

1 实验药物和方法

1.1 试剂与材料

10 ml 具塞试管, 分液漏斗, 50 ml 烧杯, 滤纸, pH 广泛和精密试纸, 水浴锅, 蒸馏水, 浓盐酸(MR 级), 氢氧化钠溶液(MR 级), 氯仿: 异丙醇 = 9:1, 甲醇(MR 级)。标样: 从公安部物证鉴定中心购买。胶体金抗体尿检试纸: 万华普曼生物工程有限公司生产 MOR(吗啡)试纸, 上海刑科所监制的美康公司生产的 MOR(吗啡)试纸。

1.2 实验药物和人体实验尿样采集方法

根据多年的工作实践, 确定了镇咳药、感冒药、止痛药及最常用和新上市的消炎等药物作为实验对象, 并于 2000 年 11 月 - 2003 年 3 月先后从药房购

买了阿莫西林、安必仙、诺氟沙星等消炎药,百服宁、感康、泰诺等感冒药,神奇止咳露、复方满山红糖浆等止咳药,共 203 种。上述药物是目前药店和医院中卖出和开出的最常见的药物,涉及到 40 余个生产厂家。实验人员自服自检,记录数据,每种药物最少两人服用,如果出现阳性,再增加 3 人服用。有的药物取尿样十几次,直至出现转阴结果。

1.3 尿样中吗啡检测

采用吗啡试纸,按说明书操作测试尿样阳性和阴性结果。

1.4 对干扰药物的仪器分析确认

对阳性尿样进行提取、净化,然后用 GC/NPD(气相色谱仪/氮磷检测器)进行检验,得到干扰药物成分图谱。

1.4.1 提取净化 取 4 ml 尿液置于具塞试管中,滴入 3 滴浓盐酸,水解 30 min,冷却后加入氢氧化钠调 pH = 8.5 - 8.7;将调后的尿液转移到分液漏斗中,加入 20 ml × 2 提取液(氯仿:异丙醇 = 9:1),分出有机相于烧杯中;在 70℃ 的水浴中挥干,再用 0.8 ml 甲醇溶液定容。

1.4.2 仪器检验 (1)仪器 安捷伦 Agilent 6890 Plus 气相色谱仪,530 μm × 1.5 μm × 30 m,HP-5 毛细管色谱柱;NPD 氮磷检测器;(2)测试条件和参数 初始流量 4 ml·min⁻¹,进样口温度 250℃,检测器温度 300℃,色谱柱温度初温 220℃,程序升温速率 12℃·min⁻¹,终温 260℃,载气 N₂,不分流模式。

2 试验结果

在检测的 203 种药物中,发现有 13 种药物对 MOR 吗啡尿检结果产生干扰,通过对实验人员尿检阳性转阴性的时间进行统计处理,可以得到服用这 13 种药物时,最短在 6 h 之内产生干扰,最长在 30 h 之内产生干扰,平均在 20 h 之内产生干扰^[5]。

从对 13 种干扰药物的分类来看,其中干扰组分有含有“C”类的药物,含有“M”类药物和含有与上两类有类似结构的“S”类药物。含“C”类和“M”类药物 GC/NPD 色谱图,见图 1,2。

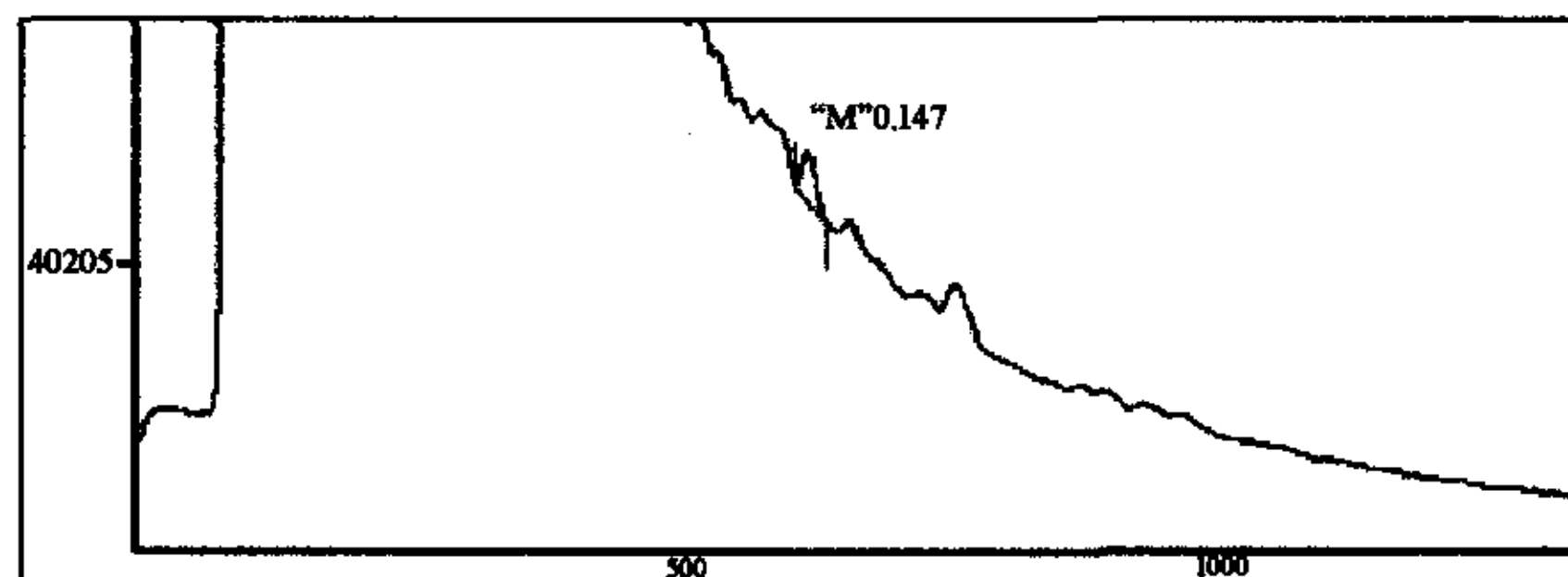


图 2 5 号药物的 GC/NPD 色谱图(含有“M”类成分的药物)

3 讨论

本课题的研究始终与我们平时的实践工作相结合,并不断在实践中检验。自 2000 年开始研究工作至今,中心及下属的 14 个毒品检验技术点在全市进行了 2.5 万余人次的尿检,准确率达 100%。在这项工作中未发生一起因错检引起的纠纷。无疑本课题对实际工作提供了技术保障。

从“查新报告”可知^[6],除了万华、艾康、美康等 MOR(吗啡)胶体金抗体试剂盒(纸)生产厂家产品说明书上引用了国外 10 a 前的一些干扰药物的实验数据外,迄今尚没有哪个科研机构做过如此大量药物临床实验的科研工作。特别是针对国内新上市的药物,常用的药物,不失时机地进行实验,从 203 种药物中检测出 13 种引起干扰的药物,同时又提出了一套仪器确认的检验方法。这种检测方法省时、准确、经济,这就为我市我省乃至全国的禁吸工作提供了具有指导意义的科研成果。

通过研究和多年工作实践,总结出了一套对尿检阳性结果有异议时的系统处理、判别和检验方案,如尿检出现阳性结果,供尿者提出异议,不承认吸食了吗啡类毒品时,首先要对其进行认真询问,了解其 24 h 内的服药情况,并记录。然后与我们的 203 种药物实验结果对照,如果供尿者提供的药物列于其中又在干扰的时间内,可以从阳性结果中排除。如果是一些纯品药物,如美沙酮、阿托品……这些药物在胶体金抗体试纸(板)生产厂家说明书有实验室数据,可以按其所服剂量进行计算,判定药物在体内是否达到了干扰浓度。以下是一个实用计算方式,可供基层尿检技术人员参考: $X = A \times N / 10000 \text{ ml}$ [X 为在服用产品说明书中列出的药物服食后在体内或尿液中的可能浓度;A 为服用药品单(瓶,片)剂量,单位:μg(1 mg = 1000 μg),N 为服用量(多少瓶,多少片),10000 ml 为人体血液、尿液、体液的最保守的容量]。将结果与厂家提供的实验药物产生干扰的数值(M),单位为 μg·ml⁻¹ 比较。判断:如 $X \geq M$,则有可能构成干扰。如 $X < M$,则不会构成干扰。例如服用戒毒药美沙酮,厂家提供的实验数据为 $M > 100 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 时产生干扰,其水剂的剂型是 10 mg·瓶⁻¹

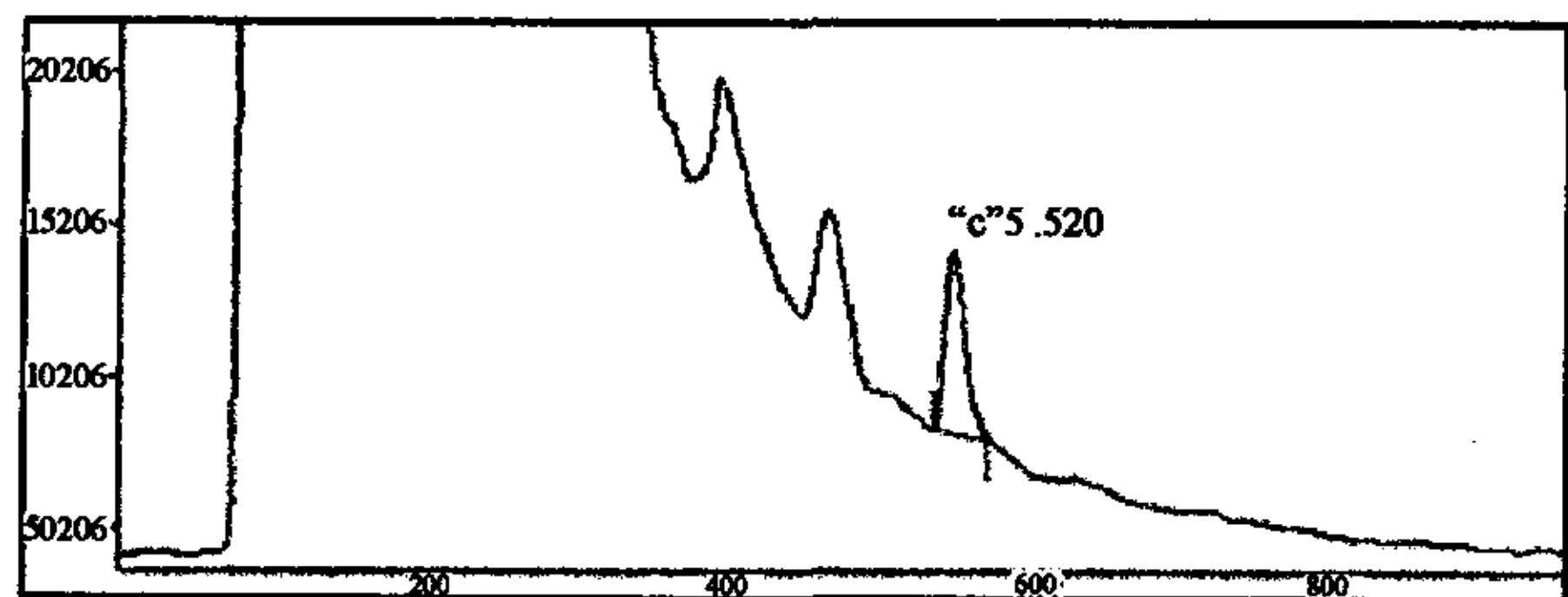


图 1 4 号药物的 GC/NPD 色谱图(含有“C”类成分的药物)

(每瓶 10000 μg)。那么 X 美沙酮 = 10000 μg × 3(每次喝三瓶)/10000 ml = 3 μg·ml⁻¹ < 100 μg·ml⁻¹ (M), 即每次服用 3 瓶美沙酮进行脱毒,其 MOR 尿检检查,应是阴性结果。由此可以推知,即使一次服用 30 瓶,其尿液检测亦呈阴性结果。

需要说明的是,上述的计算只是一种推算,实际药物进入人体内还有分解的过程,人的体液也远远大于 10000 ml。但即使按最保守的数值计算,仍然是一个可供实用的判别方式。

如对结果仍有异议,可采取本课题的仪器确认方法进行终裁。如仅检出“C”类物质,可判定为药物干扰;如检出“M”类成分,应进一步分析是否含其它药物成分。如有 O6-单乙酰吗啡,可判定是吸食海洛因所致;如有蒂巴因、那可汀、罂粟碱等成分,因

为当前国内吸食鸦片的人还很少见到,推断可能是药物中含“M”和“C”类物质 XXX 所致。

如果服用了“S”类药物,为增加判定依据的可靠性,可在 10 h 后取尿,因为“S”类药物最多在 6 h 内可能产生干扰,超过 6 h 则可基本排除。

由于新的药物不断问世,我们将继续进行研究,以服务于第一线工作。

注:本课题于 2003 年 8 月 7 日通过了湖北省科技厅组织的由业内资深专家组成的鉴定组的鉴定,评价为“该实验成果居国内领先水平,填补了这一研究领域的空白,具有十分宝贵的学术价值。对毒品的快速检验具有十分重要的指导意义。其社会效益和经济效益将是十分明显的。”2004 年 11 月 8 日,又经公安部科学技术奖评审委员会评审,荣获本年度公安部科学技术三等奖。

4 参考文献

- 1 周永康在 2004 年全国禁毒会议上讲话[N]. 人民公安报, 2004-06-20
- 2 万华普曼生物工程有限公司资料汇编. 中国药品生物制品检定所药品检验报告书[S]. 中检药字(1998)第 1035 号
- 3 AccuStep 吗啡检测试剂盒使用说明书[S]. 中美合作上海美康生物工程有限公司
- 4 朱霁红,黄光照,李宏森,等. 科学技术成果鉴定证书[S]. 鄂科鉴字[2003]第 20033110 号
- 5 高小平,陈楠,胡胜华,等. 科研课题工作和技术报告[R]. 2003-07-05
- 6 糜志勤. 科技查新报告[S]. 湖北省科技信息研究院查新检索中心, 2003-b22-594

收稿日期:2004-05-20 修回日期:2004-12-10

[报道]

可卡因复吸行为的神经机制

药物成瘾是严重的社会问题之一。在美国大约超过 20% 的人在一生中曾尝试过毒品,其中一部分人成为终身药物依赖者。我国毒品问题自上世纪 80 年代死灰复燃,并呈蔓延之势。吸毒者不仅容易感染艾滋病等传染性疾病,而且还导致犯罪。吸毒人群的增加,给我国的经济发展和社会安全带来了严重的威胁。

有资料显示,毒品成瘾者在戒除毒品后的复吸率超过 90%。由于发生复吸的神经机制不清楚,目前世界上还没有开发出有效的预防复吸药物。但据最新一期的世界著名科学杂志—《自然神经科学》(Nature Neuroscience)报道,大脑杏仁体的中央核是吸毒者长期戒毒后回到原先吸毒环境时产生强烈渴求毒品愿望的关键性神经结构。正常情况下,大脑中杏仁体结构是控制情绪、愉快和学习记忆的重要神经核团。

国立卫生研究院国家药物滥用研究所工作期间,与美国 Shaham 博士等人合作,通过巧妙的动物模型设计和持续三年多的努力,发现自我摄取可卡因的动物在停药一个月后再回到原先的给药环境,动物发生强烈的渴求毒品行为,同时杏仁体中央核的神经信号通路被明显激活。在停药后初期(1 d),刺激杏仁体中央核的神经信号通路可以强化动物对可卡因的渴求行为;在较长期停药后(1 个月),抑制杏仁体中央核的神经信号通路可以减轻动物对可卡因的渴求行为。慢性摄取可卡因也可以启动杏仁体边缘基底核的神经信号通路,但此神经核团的神经信号传递并不参与戒毒后对可卡因的渴求行为。另外,陆林博士和 Shaham 博士等人还发现,在杏仁体中央核区控制动物对可卡因的渴求行为的神经信号通路是被谷氨酸系统介导的。研究调节谷氨酸系统神经传递的药物有望用来治疗药物成瘾戒断后长期发生的复吸。

北京大学中国药物依赖性研究所陆林博士在美国

(北京大学中国药物依赖性研究所)