

苯乙胺类新精神活性物质及其代谢研究进展

翟文娅^{1,2}, 向平¹, 乔正¹, 党永辉², 施妍¹

(1.司法鉴定科学研究院 上海市法医学重点实验室 上海市司法鉴定专业技术服务平台
司法部司法鉴定重点实验室, 上海 200063; 2.西安交通大学 法医学院, 陕西 西安 710061)

摘要: 苯乙胺类新精神活性物质是世界第三大合成类毒品, 具有兴奋与致幻的双重作用。该类物质结构变幻莫测, 通过结构修饰衍生出了 2C、苯丙胺类、DOX、NBOMe、FLY 等系列化合物, 其危害性远远高于传统类型毒品, 严重威胁个体健康和公共安全。随着苯乙胺类新精神活性物质结构的不断变化, 对于该类物质的代谢研究也受到越来越多的关注。各种体内外代谢模型和液相色谱-高分辨质谱的应用使苯乙胺类新精神活性物质在人体内的代谢过程逐渐清晰, 极大地丰富了该类物质的代谢数据, 涉及的生物转化反应主要包括氧化脱氨、O-脱甲基化、N-乙酰化、羟基化等。通过对苯乙胺类新精神活性物质的结构、分类及其相关的代谢模型、代谢物分析方法、代谢产物鉴定等方面进行综述, 以为该类物质的滥用监测提供基础数据。

关键词: 苯乙胺类新精神活性物质; 代谢模型; 代谢产物鉴定; 代谢途径

中图分类号: DF795.4 **文献标志码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.1671-2072.2022.03.004

文章编号: 1671-2072-(2022)3-0024-12

Research Progress on New Psychoactive Substances of Phenethylamines and Their Metabolism

ZHAI Wenyua^{1,2}, XIANG Ping¹, QIAO Zheng¹, DANG Yonghui², SHI Yan¹

(1. Shanghai Key Laboratory of Forensic Medicine, Shanghai Forensic Science Platform, Key Laboratory of Forensic Science, Ministry of Justice, Academy of Forensic Science, Shanghai 200063, China; 2. School of Forensic Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: New psychoactive substances of phenethylamines are the third synthetic drugs in the world, which have the dual effects of excitement and hallucination. The structure of this type of substance is unpredictable, and a series of compounds such as 2C, amphetamines, DOX, NBOMe, and FLY have been derived through structural modification. They are far more harmful than traditional drugs and seriously threaten individual health and public safety. With the continuous changes in the structure of new psychoactive substances of phenethylamines, more and more attention has been paid to the metabolism of these substances. The application of various in vivo and in vitro metabolism models and liquid chromatography-high resolution mass spectrometry has gradually clarified the metabolic process of new psychoactive substances of phenethylamines in human body, which has greatly enriched the metabolic data of these substances. The biotransformation reactions involved mainly include oxidative deamination, O-demethylation, N-acetylation, hydroxylation and so on. This article reviews the structure, classification and related metabolic models, metabolite analysis methods, and metabolites identification of new psychoactive substances of phenethylamines, in order to provide basic data for the abuse monitoring of these substances.

Keywords: new psychoactive substances of phenethylamines; metabolic model; metabolites identification; metabolic pathway

收稿日期: 2021-08-31

基金项目: 中央科研院所公益项目(GY2020 Z-2); 上海市人才发展项目(2020102); 上海市法医学重点实验室项目(17DZ2273200); 上海市司法鉴定专业技术服务平台资助项目(19DZ2292700)。

作者简介: 翟文娅(1996—), 女, 硕士研究生, 主要从事法医毒物分析研究。E-mail: zhaiwya@163.com

通信作者: 施妍(1984—), 女, 副主任法医师, 博士, 主要从事法医毒物分析研究。E-mail: shiy@ssfjd.cn

苯乙胺类(Phenethylamines)是最常见的新精神活性物质(New Psychoactive Substances, NPS)种类之一,是在苯乙胺的结构基础上进行修饰,并与苯乙胺作用相类似的一类物质,具有兴奋与致幻的双重作用^[1-2]。这类物质的衍生物种类繁多,滥用形势日趋严峻,严重威胁个体健康和公共安全。根据2017年United Nations Office on Drugs and Crime发布的World Drug Report^[3],苯乙胺类新精神活性物质已成为继合成大麻素和合成卡西酮类之后的第三大合成类毒品。

麦司卡林(Mescaline)是苯乙胺类新精神活性物质的原型,又名三甲氧苯乙胺,于19世纪末期由化学家Arthur Heffter首次从仙人掌中分离出来的具有致幻作用的物质。随后,研究学者于20世纪中期对麦司卡林的结构改造活动逐渐活跃起来,涌现了大量具有苯乙胺母核结构的致幻剂^[4]。具有致幻性的苯乙胺类新精神活性物质主要与5-羟色胺(Serotonin, 5-HT)受体相互作用,尤其对5-HT_{2A}受体的亲和力最高^[4-6]。除此之外,5-HT还与肾上腺素能、多巴胺能和组胺能受体^[5-7]等其他单胺能靶点相互作用,但作用力相对较弱。由于苯乙胺类新精神活性物质结构灵活多变,其危害性远远高于传统类型的毒品,如N-(2-甲氧基苄基)-2-(2,5-二甲氧基-4-碘苯基)乙胺[2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine, 25I-NBOMe]在毫克水平以下就具有强效活性,且致幻效果仅次于麦角酸二乙基酰胺(Lysergic Acid Diethylamide, LSD),不良反应与其他经典迷幻药物相比亦更多^[8]。低剂量摄入苯乙胺类新精神活性物质后主要产生兴奋作用,而高剂量摄入后则产生强烈的致幻作用。若一次大量使用,则会导致出现体温过高、心动过速、血压上升等急性症状,甚至可能引发抽搐、昏迷、脑水肿、多器官功能衰竭等严重不良反应^[9-14]。而长期滥用此类物质则会导致多巴胺能神经元发生退行性病变,使滥用者精神错乱,出现妄想和抑郁等症状。近年来,由于苯乙胺类新精神活性物质的滥用情况日益严重,由该类物质引发的中毒及死亡案例也在不断增多,有研究表明,在滥用NPS的临床病例中苯乙胺类所占比重高达28.4%^[3,10,15]。

新精神活性物质的代谢和转化可显著影响其药理和毒理活性,由于新精神活性物质可转化为毒

性、活性或非活性代谢物,对人体的影响还未可知,因此明确其代谢过程是法医毒理学领域不可或缺的一部分,同时对于识别非法滥用新精神活性物质案件中生物样本中的原体物质及其代谢物具有重要的作用。目前,苯乙胺类新精神活性物质种类已达上百种,随着其结构的不断演变,体内代谢过程也发生了相应的变化。全面认识苯乙胺类新精神活性物质的代谢和转化过程,对此类物质的滥用监测和分析检测具有关键性的作用。因此,本文针对苯乙胺类新精神活性物质的结构、分类及其相关的代谢模型、代谢物分析方法、代谢产物鉴定等方面进行综述,以期对新型苯乙胺类物质的毒理学研究评价及司法实践活动中此类物质的鉴定分析提供可靠的数据支撑。

1 结构与分类

根据化学结构特点,苯乙胺类物质大致分为二甲氧基苯乙胺类衍生物和苯丙胺类衍生物两大类。二甲氧基苯乙胺类衍生物具有苯乙胺骨架结构,在苯环的2位和5位包含2个甲氧基,又被称为2C系列化合物。根据苯环上4位取代基的不同,2C系列化合物可分为卤素取代、烷基取代、烷基硫磺基取代及其他取代^[16]。20世纪70年代,美国著名化学家Alexander Shulgin通过对麦司卡林进行结构修饰,合成了2,5-二甲氧基-4-溴苯乙胺(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine, 2C-B),这是最早合成的2C系列化合物^[17]。苯丙胺类衍生物是以苯丙胺为基本骨架、苯环或侧链有取代基的一类化合物,如2-氟苯丙胺[1-(2-fluorophenyl)propan-2-amine, 2-FA],4-氟甲基苯丙胺[N-Methyl-1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine, 4-FMA],6-氯-3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺[N-Methyl-(6-chloro-3,4-methylenedioxyphenyl)propan-2-amine, 6-Cl-MDMA]等。当取代基位于苯环上时具有较强的致幻作用,而当取代基位于侧链时则具有较强的神经兴奋作用^[18]。

除了2C系列化合物和苯丙胺类衍生物外,苯乙胺类新精神活性物质还包括其他类化合物,如2,5-二甲氧基苯丙胺(DOX)类的1-(2,5-二甲氧基-4-氯苯基)-2-丙胺[1-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine, DOC],N-苄基取代的NBOMe、NBOH和NBF衍生物^[19],以及包括苯并二咪唑核的2C-

FLY系列药物,如2-(4-溴-2,3,6,7-四氢呋喃[2,3-f][1]8-苯并呋喃基)乙胺[2-(4-bromo-2,3,6,7-tetrahydrofuro[2,3-f][1]benzofuran-8-yl)ethanamine, 2C-B-FLY],而这些化合物在本质上也属于2C系列化合物和苯丙胺类化合物的延伸。

2 代谢模型

在法医学和临床毒理学领域,通常采用体外代谢模型^[20]和体内代谢模型^[21]来研究药物的代谢。在体外代谢研究中,最常使用的酶制剂是肝微粒体(Liver Microsomes),其可在短时间内对代谢物质进行估计。在体内代谢研究中,由于道德伦理的原因不能在人体内进行受控的新精神活性物质的代谢研究,因此在体内的代谢通常使用大鼠进行研究。

2.1 体外代谢模型

2.1.1 肝微粒体模型

肝脏是药物代谢及生物转化的重要场所,其中肝微粒体是促进药物生物转化的主要部分。肝微粒体是肝细胞除去线粒体细胞器及破碎的细胞膜后得到的内质网碎片,内含多种与代谢相关的酶,包括细胞色素P450(cytochromeP450, CYP450)酶系统、葡萄糖醛酸转移酶(Uridine Diphosphoglucuronosyl Transferases, UGTs)和酯酶等。肝微粒体代谢模型常被用于苯乙胺类新精神活性物质的体外代谢研究,BOUMRAH等^[22]采用人肝微粒体(Human Liver Microsomes, HLMs)模型和超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱技术对25B-NBOMe的代谢物进行预测,共鉴定出21种代谢物,包括12种CYP代谢物和9种UGT代谢物,主要发生的代谢反应为O-脱甲基化、羟基化、N-脱烷基化和葡萄糖醛酸化,且这些代谢物与Metabolynx™代谢软件所预测的代谢物结果一致。POKLIS等^[23]利用小鼠肝微粒体模型对25I-NBOMe的代谢方式进行了模拟预测,共检测出8种I相代谢产物和7种II相代谢产物,同时对2例25I-NBOMe中毒患者的尿液进行分析验证,发现2位O-脱甲基化的代谢产物在小鼠肝微粒体和人体尿液中响应极强,并推荐将其作为25I-NBOMe的主要生物标志物。

肝微粒体体外代谢模型现已成为预测药物体内代谢途径的热门模型,具有快速简便、不需消耗大量样品和实验动物、可排除体内诸多干扰因素的

优点,且代谢转化率较高^[24]。有研究表明^[25],药物在肝微粒体中的生物转化率均高于在人体和原代肝细胞中的生物转化率。利用肝微粒体进行苯乙胺类新精神活性物质的体外代谢研究,可排除体内代谢的各种影响因素,客观地反映药物代谢的相互作用,并在较短时间内对新出现的苯乙胺类新精神活性物质作出初步的代谢情况判断。

2.1.2 人肝细胞模型

肝脏由肝细胞组成,从肝脏中可分离得到形态完整、体外代谢活性高的肝细胞。在药物代谢研究中,与其他体外代谢实验模型相比,肝细胞的行为通常更接近肝脏,具有完整的、连续的、生理水平的所有酶和辅助因子,可代表一个独立的系统发挥生物转化的作用^[26]。人肝细胞被认为与真实的体内代谢有最好的相关性,且其在测定取代苯乙胺的代谢方面表现出较好的功能性^[27-29]。KIM等^[30]通过人肝细胞模型模拟了2C-B的N-氟苄基取代物2-(4-溴-2,5-二甲氧基)-N-(2-氟苄基)乙胺[2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-fluorobenzyl)ethanamine, 25B-NBF]在人体内的代谢情况,采用液相色谱-高分辨质谱进行分析后得到了多达33种代谢物,其中经人肝细胞孵育后的主要代谢产物是2C-B,此外还有羟基化、O-脱甲基化、双O-脱甲基化、半胱氨酸结合、葡萄糖醛酸化、硫酸化和乙酰化等代谢物。WOHLFARTH等^[31]利用人肝细胞模型研究了NBOMe系列化合物中的25C-NBOMe和25I-NBOMe的体外代谢,在该研究中,25C-NBOMe和25I-NBOMe分别鉴定出21种代谢物和14种代谢物,其代谢途径相似,主要通过O-脱甲基化、双O-去甲基化和羟基化反应进行代谢,结果可与小鼠和人体尿液中的代谢产物较好的匹配。此外,还发现5位O-脱甲基化代谢物占主导地位,这与POKLIS等^[23]的研究中2位O-脱甲基化代谢物在小鼠肝微粒体和人体尿液中的浓度最高不一致,这可能是由于个体差异性以及样本数量较少而造成的结果。

人肝细胞在体外代谢模型中被认为是识别发生在人体中的个体生物转化的金标准,相对于肝微粒体而言,能够更系统地反映药物在人体内的代谢情况,且目前肝细胞冷冻保存技术已成熟^[29],是研究苯乙胺类新精神活性物质在体内进行生物转化的理想模型。但该模型在实验中存在一定的局限性,如冷冻

保存的肝细胞在解冻过程中由于细胞溶解而有一定的损失,其附着率也会降低^[26],进而影响实验结果。

2.2 体内代谢模型

2.2.1 大鼠实验模型

动物体内代谢实验直接以活体动物为研究载体,经历了药物从吸收、分布到代谢、排泄的完整过程,常被用于研究药物在体内的药效学作用和药代动力学,研究结果更接近于人体内的真实情况。体内代谢模型常采用大鼠作为研究对象,但由于物种差异,其体内代谢模式与人体之间也会存在一定的差别。如 CASPAR 等^[32]通过 LC-HR-MS/MS 发现 25I-NBOMe 在大鼠和人体内的代谢途径并不完全一致,主要发生的反应为 O-脱甲基化、双 O-脱甲基化、羟基化以及葡萄糖醛酸化和硫酸化,其中单羟基化代谢物有 5 种,但仅有一种代谢物同时出现在大鼠和人体中,这可能是由于两者在代谢酶组成以及代谢速率方面具有一定的差异^[33]所造成的。THEOBALD 等^[34]对 2C-E 在大鼠体内的代谢情况进行研究,大鼠尿液经葡萄糖醛酸酶、芳香基硫酸酯酶水解和衍生化处理,利用气相色谱-质谱技术分析共得到 33 种 I 相、II 相代谢物,其主要的代谢途径包括 O-脱甲基化、N-乙酰化、乙基侧链羟基化、脱氨基还原成相应的醇或氧化成相应的酸。

大鼠体内代谢模型为现有的代谢数据提供了额外的数据支撑,可得到极为丰富的代谢物数据,为苯乙胺类新精神活性物质在人体内的代谢提供参考标准。同时,在研究大鼠体内代谢时还可观察到化合物对其行为和状态的影响,从侧面反映出苯乙胺类物质是否对动物产生生理作用影响。

2.2.2 秀丽隐杆线虫模型

秀丽隐杆线虫(*Cunninghamella elegans*, *C. elegans*)是一种新型的体内代谢模型,具有大多数 I 相代谢和 II 相代谢所需的酶^[35],能够促进羟基化、羧酸化、N-脱烷基化、葡萄糖醛酸化和硫酸化等反应^[36],与人体代谢有极高的相似性。目前,采用秀丽隐杆线虫进行苯乙胺类新精神活性物质的体内代谢研究较少,根据 GRAFINGER 等^[37]报道在该微生物模型中共检测到 14 种 25D-NBOMe I 相代谢物、11 种 25E-NBOMe I 相代谢物和 9 种 25N-NBOMe I 相代谢物,主要的生物转化反应包括氧化脱氨、氧化 N-脱烷基化与羟基化结合、氧化 O-脱甲基化与

羟基化结合、仲醇氧化以及单羟基化和双羟基化,这些反应也被证实同样发生在 HLM 中,并通过液相色谱-高分辨串联质谱(Liquid Chromatography High Resolution Tandem Mass Spectrometry, LC-HRMS/MS)分析发现这 3 种化合物的代谢途径基本相似,并首次在秀丽隐杆线虫模型中鉴定出了 25X-NBOMe 类化合物的 N-氧化物和羟胺代谢物,进一步补充了 25X-NBOMe 类化合物的代谢方式和特征。

微生物模型具有成本低、操作简单、放大能力强、可进一步减少动物使用量等优点^[35],且秀丽隐杆线虫的培养较为简单,所需空间小可同时进行多组实验,寿命和世代时间也较短,有利于缩短实验周期^[38],是评估苯乙胺类新精神活性物质体内代谢的潜力模型。目前,尚未见苯乙胺类新精神活性物质中其他化合物在秀丽隐杆线虫模型中的代谢报道,该类模型中的代谢物在真实人体尿液中的验证仍是空白。因此,未来可对秀丽隐杆线虫模型进行更多化合物的体内代谢研究,并与人体尿液中的代谢物进行对比分析,以提供更为可靠的代谢标志物。

体内外代谢模型可成功预测苯乙胺类新精神活性物质在人体内的代谢情况,获得丰富的代谢产物数据。在体外代谢中,肝微粒体模型的应用日益广泛,不同于肝细胞需要专业的培养技术,其操作简便,且生物转化率也比原代肝细胞高。体外代谢研究可迅速解决新型的苯乙胺类新精神活性物质的代谢问题,但无法客观反映人体内的代谢情况。而体内代谢研究虽然较体外研究可能成本更高、耗时更长,但可以更接近真实的人体内代谢情况。用于研究苯乙胺类新精神活性物质的体内代谢模型多为大鼠,该模型能够进行可控的代谢实验,提供苯乙胺类新精神活性物质的代谢标志物,但由于物种差异性,最终结果可能与人体真实的代谢存在一定的差别。上述体内外代谢模型各具优势和劣势,这就要求研究人员根据其代谢理论知识和实际实验条件合理选择代谢模型,各模型间相互支持和补充,以完善苯乙胺类新精神活性物质在人体内的代谢数据。

3 代谢物分析方法

常见的用于苯乙胺类新精神活性物质代谢物的分析方法主要是气相色谱-质谱法(Gas Chromatography Mass Spectrometry, GC-MS)和液相色谱-高分

辨质谱法(Liquid Chromatography High Resolution Mass Spectrometry, LC-HRMS),两者均可对提取物中的目标化合物进行定性及定量分析,为代谢物的鉴定提供丰富信息。但由于GC-MS的检测灵敏度相对较低,且应用范围有限,近年来LC-HRMS已成为表征苯乙胺类新精神活性物质及其代谢物结构的首选方法。

3.1 气相色谱-质谱法

GC-MS具有气相色谱的高分离能力和质谱的高鉴别能力,且包含集成的标准质谱库^[39],是分析和确证生物样品中代谢产物的有力工具。GC-MS大多使用氦气作为载气,程序升温分离具有挥发性和热稳定性较佳的物质,而对于极性较强、不易挥发的苯乙胺类新精神活性物质则通常需要衍生化后再进行分析。KANAMORI等采用GC-MS对2C-I^[40]和2C-B^[41]的代谢情况进行了系统研究,对2C-I代谢物进行了戊酰基衍生化处理,并通过合成代谢物与大鼠尿液中的代谢物在GC-MS中的保留时间和质谱图进行对比,确定了2C-I在大鼠体内经历了O-去甲基化、N-乙酰化、脱氨基后氧化成相应的羧酸的代谢途径;而对大鼠肝细胞中2C-B及代谢物进行正丁酰基衍生化处理后,经GC-MS鉴定分析,结果表明2位O-脱甲基化2C-B和羧酸衍生物是2C-B在大鼠肝细胞培养中的主要代谢物。

3.2 液相色谱-高分辨质谱法

目前,LC-HRMS是代谢物鉴定工作中最常用

的强有力手段,该方法不受GC-MS中样品挥发性和热稳定性的限制,具有更高的灵敏度和稳定性,且适用范围更广泛。HRMS进行质量的精确测量,可同时采集多个组分的一级质谱和二级质谱数据,并预测其元素组成,为代谢物的化学结构推断提供可靠的数据信息。苯乙胺类新精神活性物质代谢物HRMS鉴定方法中使用较多的是静电场轨道阱质谱(Orbitrap-MS)和飞行时间质谱(TOF-MS),且大多数与离子阱或四级杆相串联以提高其性能。

CASPAR等^[42]采用LC-HRMS对25B-NBOMe和25C-NBOMe代谢物进行了鉴定分析,在人体和大鼠体内代谢模型中共得到66种25B-NBOMe代谢物和69种25C-NBOMe代谢物,2种NBOMe衍生物主要通过O-脱甲基化、双O-脱甲基化、羟基化、葡萄糖醛酸化和硫酸化进行代谢,与先前研究25I-NBOMe^[32]在人体和大鼠体内的代谢途径相一致。WAGMANN等^[43]通过LC-HRMS/MS对2C-E-Fly、2C-EF-Fly和2C-T-7-Fly在大鼠尿液及人肝S9组分中的代谢物进行分析,采用TF Accucore PhenylHexyl色谱柱(100 mm×2.1 mm, 2.6 μm)进行分离,流动相A为含0.1%(体积分数,下同)甲酸的甲酸铵水溶液,流动相B为含0.1%甲酸和1%水的乙睛/甲醇(50:50,体积分数)溶液,共初步鉴定出32种代谢物,主要代谢步骤包括羟基化和N-乙酰化。表1总结了不同代谢模型中苯乙胺类新精神活性物质代谢产物的分析方法。

表1 苯乙胺类新精神活性物质代谢物的分析方法

母体化合物	检材	样品前处理	衍生化试剂	检测方法	色谱及质谱条件	生物转化反应	文献
2C-B	尿液	β-葡萄糖醛酸酶和芳基硫酸酯酶水解;液液萃取:萃取剂为体积比为4:1的三氯甲烷-异丙醇溶液	碱性馏分:正丁酸酐,吡啶;酸性馏分:碳酸钾,1-溴戊烷	GC-MS	DB-5MS色谱柱(30m×0.25mm,0.25μm薄膜);载气:氦气;程序升温;扫描(Scan)模式和单离子检测扫描(Single Ion Monitoring, SIM)模式	氧化脱氨,还原,O-脱甲基化,N-乙酰化	[44]
2C-B	大鼠尿液	β-葡萄糖醛酸酶水解;液液萃取中萃取剂为二乙醚、三氯甲烷以及体积比为3:1的三氯甲烷-异丙醇溶液	异丁酸酐;吡啶	GC-MS	DB-5MS色谱柱(30m×0.32mm,0.25μm薄膜);载气:氦气;程序升温	氧化脱氨,还原,O-脱甲基化,N-乙酰化	[45]

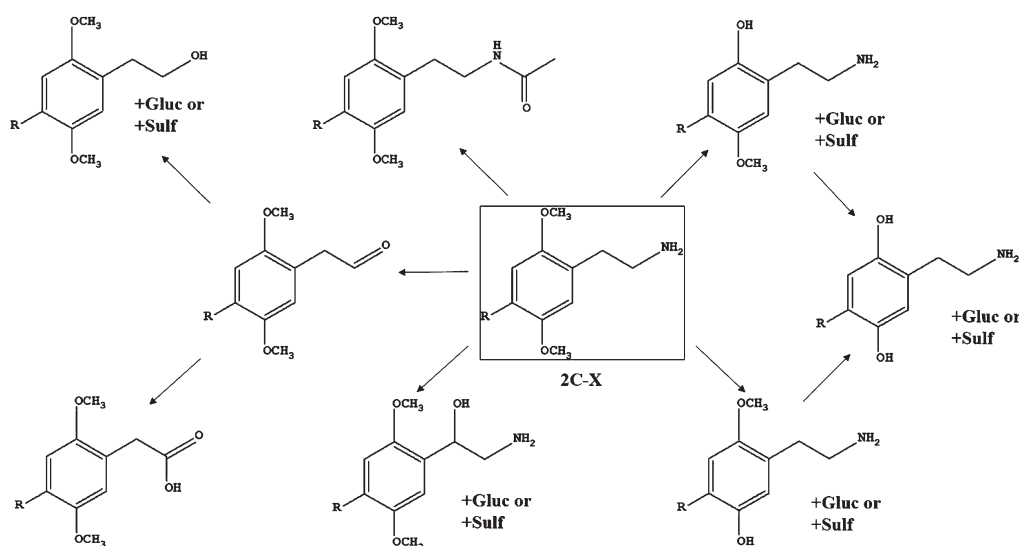
续表 1

母体化合物	检材	样品前处理	衍生化试剂	检测方法	色谱及质谱条件	生物转化反应	文献
2C-D	大鼠尿液	葡萄糖醛酸酶和芳基硫酸酯酶水解;液液萃取:萃取剂为体积比为1:1:3的二氯甲烷-异丙醇-乙酸乙酯溶液;固相萃取: Isolute Confirm HCX柱,洗脱液为甲醇	乙酸酐;吡啶;三氟乙酰胺;微波	GC-MS	HP-1毛细管柱(12 m×0.2 mm,330 nm 薄膜);载气:氦气;程序升温;全扫描(Full-scan)模式	N-乙酰化,O-脱甲基化,氧化脱氨,还原,甲基羟基化	[46]
2C-P	尿液,大鼠尿液	葡萄糖醛酸酶和芳基硫酸酯酶水解;固相萃取: Isolute Confirm HCX柱,洗脱液为甲醇,体积比为98:2的甲醇-氨水溶液	乙酸酐;吡啶;微波	GC-MS 和 LC-HR-MS ^a	GC-MS;TF TG-1MS毛细管柱(12 m×0.2 mm,330 nm 薄膜);载气为氦气;程序升温;Full-scan 模式;LC-HR-MS ^a ;TF Hyper-sil Gold 色谱柱(150mm×2.1 mm,1.9 μm);流动相A为水(含10 mmol·L ⁻¹ 甲酸铵和体积分数0.1%甲酸),流动相B为乙腈(含体积分数0.1%甲酸);梯度洗脱;Full-scan 模式和数据依赖采集(DDA)模式	N-乙酰化,氧化脱氨,还原,单羟基化,双羟基化,单和双O-脱甲基化;葡萄糖醛酸化,硫酸化	[47]
2C-T-7	大鼠尿液	葡萄糖醛酸酶和芳基硫酸酯酶水解;液液萃取:萃取剂是体积比为1:1:3的二氯甲烷-异丙醇-乙酸乙酯溶液	乙酸酐;吡啶;三氟乙酰胺;微波	GC-MS	HP-1毛细管柱(12 m×0.2 mm,330 nm 薄膜);载气:氦气;程序升温;Full-scan 模式	丙基侧链羟基化,N-乙酰化,亚砷氧化,氧化脱氨,还原,S-脱烷基化,S-甲基化	[48]
PMMA	大鼠尿液	葡萄糖醛酸酶和芳基硫酸酯酶水解;液液萃取:萃取剂是体积比为1:1:3的二氯甲烷-异丙醇-乙酸乙酯溶液	醋酸酐;吡啶;七氟丁酸酐;微波	GC-MS	HP-1毛细管柱(12 m×0.2 mm,330 nm 薄膜);载气为氦气;程序升温;Full-scan 模式	O-脱甲基化,N-脱甲基化,芳香族羟基化,O-甲基化,β-羟基化	[49]
5-APDB	HLM,大鼠肝微粒体,人肝细胞	肝微粒体、肝细胞、磷酸二氢钾缓冲液、NADP 孵育系统和 5-APDB 混合液在 37℃ 下孵育,结束后加入乙腈,涡旋,离心		LC-Q/TOF-MS	Atlantis HILIC Silica 色谱柱(2.1mm×100 mm,3 μm);流动相 A 为体积分数 0.1%的甲酸水溶液,流动相 B 为含体积分数 0.1%甲酸溶液的乙腈;梯度洗脱	羟基化,还原	[50]
25B-NBOMe	人和猪的肝微粒体及血液	肝微粒体孵育;向猪体内注射 25B-NBOMe,采集血液;对 25B-NBOMe 进行 ¹⁴ C 标记用于猪和人,采集血液		LC-MS 和 LC-MS/MS		5 位 O-脱甲基化,羟基化,葡萄糖醛酸化	[51]

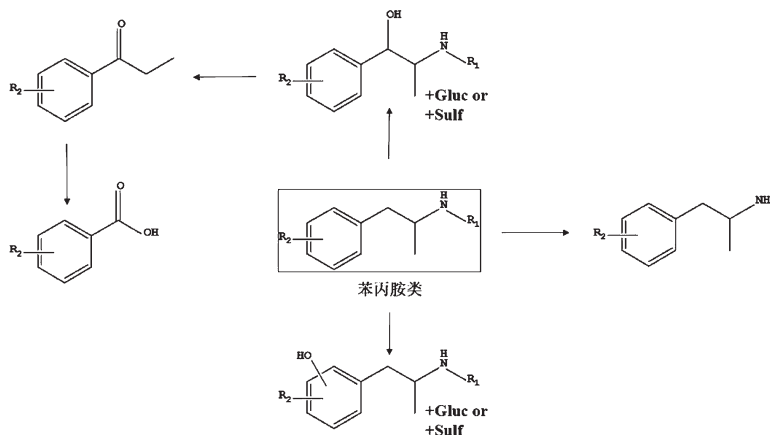
4 代谢物鉴定

药物的代谢反应通常分为 I 相代谢反应 (包括氧化、还原、水解反应等) 和 II 相代谢反应 (葡萄糖醛酸结合、硫酸结合、甘氨酸结合等), 经过这两个阶段后, 药物被代谢为水溶性较高的物质并排出体外。目前, 已研究的苯乙胺类新精神活性

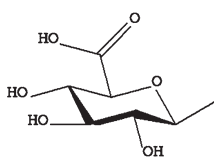
物质所发生的代谢反应主要为 O-去甲基化、N-乙酰基化、脱氨基成醛后进一步被氧化成酸或被还原为相应的醇, 参与代谢的酶主要包括细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450 enzyme, CYP) 和单胺氧化酶 (Monoamine Oxidase, MAO)。图 1 总结了常见的 2C 系列化合物和苯丙胺类衍生物的代谢途径。



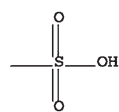
(a) 2C 系列化合物的代谢途径



(b) 苯丙胺类衍生物的代谢途径



(c) 葡萄糖醛酸 (Gluc) 的结构式



(d) 硫酸 (Sulf) 的结构式

图 1 常见的 2C 系列化合物和苯丙胺类衍生物的代谢途径

4.1 2C 系列

2C 系列化合物的代谢反应主要包括苯环上 2 位或 5 位甲氧基的 O-脱甲基化, N-乙酰化或脱氨基反应后氧化成醛, 再氧化成相应的羧酸或还原成相应的醇。在大鼠和小鼠的体内代谢研究中还发现了侧链羟基化的反应, 如 THEOBALD 等研究 2C-D^[46]和 2C-I^[52]在大鼠体内的代谢过程时发现这 2 种物质侧链处均有被羟基化的现象。在 2C-T-2^[53]或 2C-T-7^[54]等含硫的 2C 化合物中也会发生磺化或亚磺化反应。II 相代谢反应为部分葡萄糖醛酸化或硫酸化和 N-乙酰化, 具体的代谢途径见图 1(a)。其中, MAO-A 和 MAO-B 是参与脱氨反应的主要代谢酶^[55], 对于 2C-D、2C-E、2C-T-2 和 2C-T-7, CYP2D6 也有参与, 但参与程度较小。

CARMO 等^[56]研究了 2C-B 在小鼠体内的代谢情况, 发现在小鼠尿液中的主要代谢物是 4-溴-2,5-二甲氧基苯乙酸。氧化脱氨生成苯乙酸代谢物和 2-(4-溴-2,5-二甲氧基苯基)乙醇可能是 2C-B 代谢的最重要途径, 这与麦司卡林的主要代谢途径相一致。除此之外, 该研究者还发现在小鼠动物模型中除了先前在人和大鼠中的氧化脱氨和去甲基化代谢途径外, 苯乙酸代谢物的 β -羟基化以及与甘氨酸的偶联产物也都发生在小鼠体内, 也进一步补充了 2C-B 的代谢信息。2C-T-2 在大鼠体内主要有 4 种代谢产物, 代谢途径与 2C-B 相类似。第一种途径是 2C-T-2 通过脱氨基形成醛代谢物, 随后被还原或氧化为相应的醇和羧酸代谢物; 第二种途径是 2C-T-2 形成 2-(2-氨基-乙基)-5-乙硫基-4-甲氧基苯酚和 5-(2-氨基-乙基)-2-乙硫基-4-甲氧基苯酚, 随后氨基乙酰化生成最终代谢物 1-乙酰氨基-2-(2-羟基-4-乙硫基-5-甲氧基苯基)-乙烷[1-acetoamino-2-(2-hydroxy-4-ethylthio-5-methoxyphenyl)-ethane] 和 1-乙酰氨基-2-(2-甲氧基-4-乙基磺胺基-5-羟基苯基)-乙烷[1-acetoamino-2-(2-methoxy-4-ethylsulfanyl-5-hydroxyphenyl)-ethane]^[53, 57]。

4.2 苯丙胺类衍生物

20 世纪 60 年代已有研究表明, 苯丙胺及苯丙胺类似物在人体内基本以羟基化的苯丙胺即苯丙醇胺(Phenylpropanolamine, PPA)氧化脱氨为苯丙酮后再氧化成苯甲酸为代谢途径^[58]。而甲基苯丙胺的

结构类似物以及 1-(2-噻吩基)-N-甲基-2-丙胺[N-Methyl-1-(thiophen-2-yl)propan-2-amine, MPA] 在人体内的代谢主要是 N-脱甲基和 β -羟基化产物^[59-60]。苯丙胺类衍生物的 I 相代谢产物可进一步与葡萄糖醛酸或硫酸盐结合后随尿液排出体外, 常见的代谢反应见图 1(b)。由于苯丙胺类衍生物取代基位置及种类的不同, 在代谢过程中 CYP 酶所发挥的作用也不一样, 在体外代谢实验中已证实 CYP2D6 与对甲氧基苯丙胺(p-Methoxyamphetamine, PMA)^[61]和对甲氧基甲基苯丙胺(p-methoxymethamphetamine, PMMA)^[62]的 O-脱甲基化有关, 除此之外, 该酶还可催化甲基苯丙胺及其类似物的 N-脱甲基化反应^[63]。

与传统苯丙胺类衍生物结构不同的咪喃类苯丙胺衍生物所发生的代谢反应主要在咪喃环上。WELTER 等通过 GC-MS 和 LC-HR-MSⁿ 对大鼠尿液中的 1-(5-苯并咪喃基)-2-丙胺[1-(benzofuran-5-yl)propan-2-amine, 5-APB]、1-(5-苯并咪喃基)-N-甲基-2-丙胺[N-Methyl-1-(benzofuran-5-yl)propan-2-amine, 5-MAPB]^[64]及其位置异构体 1-(6-苯并咪喃基)-2-丙胺[1-(benzofuran-6-yl)propan-2-amine, 6-APB]、1-(6-苯并咪喃基)-N-甲基-2-丙胺[N-Methyl-1-(benzofuran-6-yl)propan-2-amine, 6-MAPB]^[65]的代谢物进行鉴定, 研究发现 5-APB 上的咪喃开环后氧化生成相应的羧酸, 主要代谢产物为 3-羧甲基-4-羟基苯丙胺, 5-MAPB 的主要代谢物为 5-APB(N-去甲基代谢产物)和 3-羧甲基-4-羟基甲基苯丙胺, 而 6-APB 和 6-MAPB 的代谢经历了同样的变化, 6-APB 主要代谢为 4-羧甲基-3-羟基苯丙胺, 6-MAPB 主要代谢为 6-APB(N-去甲基代谢物)和 4-羧甲基-3-羟基甲基苯丙胺。其中, 参与 5-MAPB 和 6-MAPB 中 N-去甲基化反应的 CYP 同工酶主要是 CYP1A2、CYP2D6。

4.3 DOX 系列

DOX 系列化合物具有苯丙胺主链结构, 在结构上也与 2C 系列化合物相似, 其主要代谢方式和途径可参考图 1。DOX 化合物根据 4 位取代基的不同, 代谢产物稍有不同。在大鼠尿液中氯代^[66]和碘代^[67]的 2,5-二甲氧基苯丙胺主要发生甲氧基的 O-脱甲基化反应, 甲基取代的 2,5-二甲氧基苯丙胺类似物通过氧化脱氨和脂肪族羟基化代谢^[68], 而溴

代的 2, 5-二甲氧基甲基苯丙胺衍生物则通过上述反应的组合被广泛代谢^[69],这可能是由于取代基的不同影响了物质的化学性质。部分代谢物以葡萄糖醛酸化或硫酸化结合物的形式排泄出来。在体外代谢的酶动力学研究中发现,只有少量的代谢物形成,CYP2D6 参与了 DOX 化合物主要代谢物的形成^[70]。目前,人体内代谢研究相关报道较少,在 BERÁNKOVÁ 等^[71]的研究中检测到中毒者尿液中的 DOB 代谢物主要是 2-O-和 5-O-脱甲基化代谢物。

4.4 NBOMe 类化合物

目前,关于 N-苄基取代的 NBOMe 衍生物的代谢研究逐渐增多,该类物质发生的主要代谢反应包括 O-脱甲基化和羟基化反应。NBOMe 类化合物作为 2C 系列的衍生物,其代谢途径大多与 2C 系列化合物相类似,具体可参考图 1(a)。在此基础上,NBOMe 衍生物还较容易发生 N-脱苄基化^[30]和羟基化反应,且羟基化位点优先发生在 NBOMe 环上^[31]。根据 GRAFINGER 等^[37]的报道,NBOMe 类化合物上的 N 还可与羟基结合生成羟胺和氮氧化物代谢物,这在其他苯乙胺类物质的代谢中暂未发现。NBOMe 衍生物的代谢反应主要由 CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2J2、CYP3A4 和 UGT2B7 酶进行催化^[30]。

4.5 其他类化合物

3, 4-亚甲基二氧基苯乙胺类包括传统的合成药物 3, 4-亚甲基二氧甲基苯丙胺(3,4-methylenedioxy-n-methylamphetamine, MDMA)及其结构类似物。这类化合物通过脱甲基化生成二羟基衍生物,其中一个羟基可发生 O-甲基化,然后通过 N-脱烷基和氧化脱氨生成脱氨基代谢物,其中羟基化代谢物在尿液中可以葡萄糖醛酸和硫酸盐结合物的形式排出。除此之外,MDMA、3, 4-亚甲基二氧基苯丙胺(MDA)和 3, 4-亚甲基二氧基-N-乙基苯丙胺(MDE)还可与甘氨酸偶联^[72]。在代谢过程中,CYP450 同工酶能够催化去甲基化和 N-脱烷基反应,包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4。

5 结语

目前,各类新精神活性物质层出不穷,给禁毒和鉴定工作带来新的挑战。随着合成大麻素类物质

的整类列管,衍生性极强的苯乙胺类新精神活性物质或将更加泛滥,形势更加严峻,给公众的健康和安全带来巨大的风险。由于新出现的苯乙胺类物质种类繁多,结构多变,不同苯乙胺类物质的体内代谢与其结构有着密切的关系,因此,本文根据苯乙胺类新精神活性物质的结构和分类系统研究了该类物质的相关代谢模型、代谢物分析方法、代谢物鉴定等方面,以期为新出现的苯乙胺类物质的代谢预测提供依据。

参考文献:

- [1] NICHOLS D E. Chemistry and structure-activity relationships of psychedelics[J]. Current Topics in Behavioral Neurosciences, 2018,36: 1-43.
- [2] NGUYEN P, SHIN E, DANG D, *et al.* Role of dopamine D1 receptor in 3-fluoromethamphetamine-induced neurotoxicity in mice[J]. Neurochemistry International, 2018, 113: 69-84.
- [3] United Nations Office on Drugs and Crime: World Drug Report[R].2017.
- [4] ESHLEMAN A J, WOLFRUM K M, REED J F, *et al.* Neurochemical pharmacology of psychoactive substituted N-benzylphenethylamines: high potency agonists at 5-HT2A receptors[J]. Biochemical Pharmacology, 2018,158: 27-34.
- [5] KOLACZYNSKA K E, LUETHI D, TRACHSEL D, *et al.* Receptor interaction profiles of 4-alkoxy-substituted 2,5-dimethoxyphenethylamines and related amphetamines [J]. Frontiers in Pharmacology, 2019,10:1423.
- [6] LUETHI D, TRACHSEL D, HOENER M C, *et al.* Monoamine receptor interaction profiles of 4-thio-substituted phenethylamines (2C-T drugs)[J]. Neuropharmacology, 2018,134: 141-148.
- [7] RICKLI A, LUETHI D, REINISCH J, *et al.* Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs)[J]. Neuropharmacology, 2015,99: 546-553.
- [8] LAWN W, BARRATT M, WILLIAMS M, *et al.* The NBOMe hallucinogenic drug series: patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample[J]. Journal of Psychopharmacology, 2014, 28(8): 780-788.
- [9] DEAN B V, STELLPFLUG S J, BURNETT A M, *et al.* 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review[J]. Journal of Medical Toxicology, 2013,9(2): 172-178.
- [10] HILL S L, DORIS T, GURUNG S, *et al.* Severe clinical toxicity associated with analytically confirmed recreational use of 25I-NBOMe: case series[J]. Clinical Toxicology,

- 2013,51(6): 487-492.
- [11] SRISUMA S, BRONSTEIN A C, HOYTE C O. NBOMe and 2C substitute phenylethylamine exposures reported to the National Poison Data System[J]. *Clinical Toxicology*, 2015,53(7): 624-628.
- [12] GRAUTOFF S, KÄHLER J. Lebensgefährliche Intoxikation mit der neuen psychoaktiven substanz 25C-NBOMe[J]. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2014,109(4): 271-275.
- [13] HALBERSTADT A L. Pharmacology and toxicology of N-Benzylphenethylamine ("NBOMe") hallucinogens[M]. Berlin, Germany: Springer International Publishing, 2017:283-311.
- [14] HUANG H H, BAI Y M. Persistent psychosis after ingestion of a single tablet of '2C-B'[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2011,35(1): 293-294.
- [15] HIEGER M A, ROSE S R, CUMPSTON K L, *et al.* Severe poisoning after self-reported use of 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine, a novel substituted amphetamine: a case series[J]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2015,33: 1841-1843.
- [16] 钱振华, 徐鹏, 刘克林. 2C系列化合物简介[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2013,19(2): 102-104.
- [17] SHULGIN A, SHULGIN A. PIHKAL: a chemical love story[M]. Berkeley, USA: Transform Press, 1991.
- [18] 王廷骅, 王小红, 房雷, 等. 苯丙胺类似物的结构、药理及毒理[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2016,25(4): 331-340.
- [19] HALBERSTADT A L, GEYER M A. Effects of the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) and superpotent N-benzyl derivatives on the head twitch response[J]. *Neuropharmacology*, 2014,77: 200-207.
- [20] PETERS F T, MEYER M R. In vitro approaches to studying the metabolism of new psychoactive compounds [J]. *Drug Testing and Analysis*, 2011,3: 483-495.
- [21] STAACK R F, MAURER H H. Metabolism of designer drugs of abuse[J]. *Current Drug Metabolism*, 2005,6(3): 259-274.
- [22] BOUMRAH Y, HUMBERT L, PHANITHAVONG M, *et al.* In vitro characterization of potential CYP-and UGT-derived metabolites of the psychoactive drug 25B-NBOMe using LC-high resolution MS[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2016,8(2): 248-256.
- [23] POKLIS J L, DEMPSEY S K, LIU K, *et al.* Identification of metabolite biomarkers of the designer hallucinogen 25I-NBOMe in mouse hepatic microsomal preparations and human urine samples associated with clinical intoxication[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2015,39(8): 607-616.
- [24] 宋川霞, 韩雪花, 郭大乐. 肝微粒体体外代谢在中药生物转化中的应用研究进展[J]. *成都中医药大学学报*, 2017,40(2): 115-118.
- [25] SIDELMANN U G, CORNETT C, TJORNELUND J, *et al.* A comparative study of precision cut liver slices, hepatocytes, and liver microsomes from the Wistar rat using metronidazole as a model substance[J]. *Xenobiotica*, 1996,26(7): 709-722.
- [26] LI A P, GORYCKI P D, HENGSTLER J G, *et al.* Present status of the application of cryopreserved hepatocytes in the evaluation of xenobiotics: consensus of an international expert panel[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 1999,121(1): 117-123.
- [27] GÓMEZ-LECHÓN M J, CASTELL J V, DONATO M T. Hepatocytes—the choice to investigate drug metabolism and toxicity in man: *in vitro* variability as a reflection of *in vivo*[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2007,168: 30-50.
- [28] CARMO H, HENGSTLER J G, BOER D D, *et al.* Metabolic pathways of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine(2C-B): analysis of phase I metabolism with hepatocytes of six species including human[J]. *Toxicology*, 2005,206: 75-89.
- [29] CARMO H, HENGSTLER J G, DE BOER D, *et al.* Comparative metabolism of the designer drug 4-methylthioamphetamine by hepatocytes from man, monkey, dog, rabbit, rat and mouse[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2004,369: 198-205.
- [30] KIM J, KIM S, LEE J, *et al.* In vitro metabolism of 25B-NBF, 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-fluorobenzyl)ethanamine, in human hepatocytes using liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Molecules*, 2019,24(4): 818.
- [31] WOHLFARTH A, ROMAN M, ANDERSSON M, *et al.* 25C-NBOMe and 25I-NBOMe metabolite studies in human hepatocytes, in vivo mouse and human urine with high-resolution mass spectrometry[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2017,9: 680-698.
- [32] CASPAR A T, HELFER A G, MICHELY J A, *et al.* Studies on the metabolism and toxicological detection of the new psychoactive designer drug 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe) in human and rat urine using GC-MS, LC-MSⁿ, and LC-HR-MS/MS[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015,407(22): 6697-6719.
- [33] MARTIGNONI M, GROOTHUIS G M M, DE K R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction[J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2006,2(6): 875-894.
- [34] THEOBALD D, MAURER H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the designer drug 4-ethyl-2,5-dimethoxy-β-phenethylamine (2C-E) in rat urine using gas chromatographic-mass spectrometric techniques[J]. *Journal of Chromatography B*, 2006,842(2): 76-90.

- [35] ZHANG D, YANG Y, JULIAN E. A L, *et al.* Phase I and phase II enzymes produced by *Cunninghamella elegans* for the metabolism of xenobiotics[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 1996,138(2/3): 221–226.
- [36] ASHA S, VIDYAVATHI M. *Cunninghamella*—a microbial model for drug metabolism studies—a review[J]. *Biotechnology Advances*, 2009,27(1): 16–29.
- [37] GRAFINGER K E, STAHL K, WILKE A, *et al.* In vitro phase I metabolism of three phenethylamines 25D-NBOMe, 25E-NBOMe and 25N-NBOMe using microsomal and microbial models[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2018,10(10): 1607–1626.
- [38] 彭勇. 咪唑类离子液体对秀丽隐杆线虫的慢性毒性和解毒机制研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2018.
- [39] 李娟, 任路静, 孙冠男, 等. 气相色谱-质谱联用技术及其在代谢组学中的应用[J]. *生物工程学报*, 2013,29(4): 434–446.
- [40] KANAMORI T, KUWAYAMA K, TSUJIKAWA K, *et al.* Synthesis and identification of urinary metabolites of 4-iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 2011,56(5): 1319–1323.
- [41] KANAMORI T, TSUJIKAWA K, OHMAE Y, *et al.* A study of the metabolism of methamphetamine and 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in isolated rat hepatocytes[J]. *Forensic Science International*, 2005,148(2/3): 131–137.
- [42] CASPAR A T, BRANDT S D, STOEVEER A E, *et al.* Metabolic fate and detectability of the new psychoactive substances 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25B-NBOMe) and 2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25C-NBOMe) in human and rat urine by GC-MS, LC-MS, and LC-HR-MS/MS approaches[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2017, 134: 158–169.
- [43] WAGMANN L, HEMPEL N, RICHTER L H J, *et al.* Phenethylamine - derived new psychoactive substances 2C-E-FLY, 2C-EF-FLY, and 2C-T-7-FLY: investigations on their metabolic fate including isoenzyme activities and their toxicological detectability in urine screenings[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2019,11(10): 1507–1521.
- [44] KANAMORI T, NAGASAWA K, KUWAYAMA K, *et al.* Analysis of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine abuser's urine: identification and quantitation of urinary metabolites[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 2013,58(1): 279–287.
- [45] KANAMORI T, INOUE H, IWATA Y, *et al.* In vivo metabolism of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in the rat: identification of urinary metabolites[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2002,26(2): 61–66.
- [46] THEOBALD D S, MAURER H H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the designer drug 2,5-dimethoxy-4-methyl- β -phenethylamine (2C-D) in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2006,41:1509–1519.
- [47] WINK C S D, MEYER M R, BRAUN T, *et al.* Biotransformation and detectability of the designer drug 2,5-dimethoxy-4-propylphenethylamine (2C-P) studied in urine by GC-MS, LC-MSⁿ, and LC-high-resolution-MSⁿ[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015,407: 831–843.
- [48] THEOBALD D S, FEHN S, MAURER H H. New designer drug, 2,5-dimethoxy-4-propylthio- β -phenethylamine (2C-T-7): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatography/mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2005,40: 105–116.
- [49] STAACK R, FEHN J, MAURER H. New designer drug p-methoxymethamphetamine: studies on its metabolism and toxicological detection in urine using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B*, 2003, 789(1): 27–41.
- [50] PARK J S, REHMAN S U, KIM I S, *et al.* Tentative identification of in vitro metabolites of 5-APDB, a synthetic benzofuran, by LC-Q/TOF-MS[J]. *Journal of Chromatography B*, 2016,1033–1034: 296–300.
- [51] LETH-PETERSEN S, GABEL-JENSEN C, GILLINGS N, *et al.* Metabolic fate of hallucinogenic NBOMes[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2016,29: 96–100.
- [52] THEOBALD D S, PÜTZ M, SCHNEIDER E, *et al.* New designer drug 4-iodo-2,5-dimethoxy- β -phenethylamine (2C-I): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric and capillary electrophoretic/mass spectrometric techniques[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2006,41: 872–886.
- [53] THEOBALD D S, STAACK R F, PÜTZ M, *et al.* New designer drug 2,5-dimethoxy-4-ethylthio- β -phenethylamine (2C-T-2): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatography/mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2005,40: 1157–1172.
- [54] KANAMORI T, KUWAYAMA K, TSUJIKAWA K, *et al.* In vivo metabolism of 2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine in rat[J]. *Xenobiotica*, 2007,37: 679–692.
- [55] THEOBALD D S, MAURER H H. Identification of monoamine oxidase and cytochrome P450 isoenzymes involved in the deamination of phenethylamine-derived designer drugs (2C-series)[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2007,73: 287–297.
- [56] CARMO H, BOER D D, REMIÃO F, *et al.* Metabolism of

- the designer drug 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in mice, after acute administration[J]. *Journal of Chromatography B*, 2004,811: 143-152.
- [57] LIN L, LIU J, CHOU S, *et al.* Identification of 2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine and its metabolites in the urine of rats by gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B*, 2003,798: 241-247.
- [58] BECKETT A H, ROWLAND M. Urinary excretion kinetics of amphetamine in man[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1965,17: 628-639.
- [59] TYRKKÖ E, PELANDER A, KETOLA R A, *et al.* In silico and in vitro metabolism studies support identification of designer drugs in human urine by liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2013,405: 6697-6709.
- [60] WELTER J, MEYER M R, WOLF E, *et al.* 2-Methiopropamine, a thiophene analogue of methamphetamine: studies on its metabolism and detectability in the rat and human using GC-MS and LC-(HR)-MS techniques[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2013,405: 3125-3135.
- [61] WU D, OTTON S V, INABA T, *et al.* Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6[J]. *Biochemical Pharmacology*, 1997,53: 1605-1612.
- [62] STAACK R F, THEOBALD D S, PAUL L D, *et al.* Identification of human cytochrome P450 2D6 as major enzyme involved in the O-demethylation of the designer drug p-methoxymethamphetamine[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2004,32(4): 379-381.
- [63] WELTER J, MEYER M R, WOLF E, *et al.* 2-Methiopropamine, a thiophene analogue of methamphetamine: studies on its metabolism and detectability in the rat and human using GC-MS and LC-(HR)-MS techniques[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2013,405: 3125-3135.
- [64] WELTER J, KAVANAGH P, MEYER M R, *et al.* Benzofuran analogues of amphetamine and methamphetamine: studies on the metabolism and toxicological analysis of 5-APB and 5-MAPB in urine and plasma using GC-MS and LC-(HR)-MSⁿ techniques[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015,407: 1371-1388.
- [65] WELTER J, BRANDT S D, KAVANAGH P, *et al.* Metabolic fate, mass spectral fragmentation, detectability, and differentiation in urine of the benzofuran designer drugs 6-APB and 6-MAPB in comparison to their 5-isomers using GC-MS and LC-(HR)-MSⁿ techniques[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015,407: 3457-3470.
- [66] EWALD A H, EHLERS D, MAURER H H. Metabolism and toxicological detection of the designer drug 4-chloro-2,5-dimethoxyamphetamine in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2008,390: 1837-1842.
- [67] EWALD A H, FRITSCHI G, MAURER H H. Metabolism and toxicological detection of the designer drug 4-iodo-2,5-dimethoxy-amphetamine (DOI) in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2007,857: 170-174.
- [68] EWALD A H, PUETZ M, MAURER H H. Designer drug 2,5-dimethoxy-4-methyl-amphetamine (DOM, STP): involvement of the cytochrome P450 isoenzymes in formation of its main metabolite and detection of the latter in rat urine as proof of a drug intake using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B*, 2008, 862: 252-256.
- [69] EWALD A H, FRITSCHI G, BORK W, *et al.* Designer drugs 2,5-dimethoxy-4-bromo-amphetamine (DOB) and 2,5-dimethoxy-4-bromo-methamphetamine (MDOB): studies on their metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques [J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2006,41: 487-498.
- [70] EWALD A, MAURER H. 2,5-Dimethoxyamphetamine-derived designer drugs: studies on the identification of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes involved in formation of their main metabolites and on their capability to inhibit CYP2D6[J]. *Toxicology Letters*, 2008,183: 52-57.
- [71] BERÁNKOVÁ K, BALÍKOVÁ M. Study on metabolites of 2,5-dimethoxy-4-bromamphetamine (DOB) in human urine using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 2005,149: 465-468.
- [72] MAURER H H. On the metabolism and the toxicological analysis of methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs by gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1996,18(4): 465-470.

(本文编辑:严慧)