

苯丙胺类兴奋剂 β 酮策划药代谢途径的研究进展

孟品佳

(中国人民公安大学,北京 100038)

【摘要】近年来,苯丙胺类兴奋剂的 β 酮(bk)策划药相继在许多国家的毒品市场中出现,由于该类物质潜在的依赖性和已经导致的死亡事件,许多国家已经将其列为管制的物质。本文介绍了通过 GC/MS 和 LC/MS 方法对苯丙胺类兴奋剂的衍生物 4-甲基甲卡西酮、bk-MDMA、bk-MBDB 和 bk-MDEA 检测的相关研究结果,以说明其主要代谢途径。以期为临床医学、法庭毒理学以及禁毒机构监控该类物质提供参考。

【关键词】法医毒理学; β 酮策划药物; 代谢途径; 4-甲基甲卡西酮; bk-MDMA; bk-MBDB; bk-MDEA

【中图分类号】DF795.1

【文献标识码】A

【文章编号】1001-5728(2012)01-0038-04

Study of the metabolism of the new designer drugs of β -ketone analogs of amphetamines (Meng Pinjia/
Chinese People's Public Security University, Beijing 100038, China)

【Abstract】 The new designer drugs of β -ketone analogs of amphetamines were emerged recently in drug markets of many countries. They have been made illegal in many countries because of their potential for addiction and the associated health risks. The paper presents the relevant research results of derivatives of amphetamine, named mephedrone, methylone (bk-MDMA), butylone (bk-MBDB), and ethylone (bk-MDEA), with gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry (LC-ESI/MS), proposed their main metabolism routs. The information on their metabolism will greatly help control the use of the drugs and investigate the cause of acute intoxication in forensic and clinical toxicology.

【Key words】 forensic toxicology; metabolism; Beta-keto designer drugs; mephedrone, bk-MDMA; bk-MBDB; bk-MDEA

苯丙胺类兴奋剂策划药 (designer drugs) 是指未列入管制,但结构和药效与苯丙胺类兴奋剂相似的药物。是不法分子为了获取非法利益制造出的药物。近年来许多国家的毒品市场上出现了一类新型的策划药,即苯丙胺类化合物的 β 酮 (bk) 衍生物,如 4-甲基甲卡西酮 (2-氨基-1-对-甲苯丙酮-1, mephedrone, 4-methylmethcathinone, bk-methylmethamphetamine), 2-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧基) 苯丁酮-1 (butylone, bk-MBDB), 2-氨基-1-(3,4-亚甲基二氧基) 苯丙酮-1 (methylone, bk-MDMA), 2-乙氨基-1-(3,4-亚甲基二氧基) 苯丙酮-1 (ethylone, bk-MDEA) 等。这些策划药的化学结构与苯丙胺类化合物或甲卡西酮相似,因此推定其具有与苯丙胺类药物类似的刺激作用。

由于该类物质潜在的依赖性和已经导致的死亡事件^[1],许多国家已经将其列为管制药物,我国国家食品药品监督管理局、公安部、卫生部已联合发布公告,自 2010 年 9 月 1 日起,将 4-甲基甲卡西酮列入第

一类精神药品管理(国食药监办[2010]315号公告)。而对这些药物的监控方法一般是通过其体内代谢产物的检测^[2],本文介绍了 4-甲基甲卡西酮及其 bk-MDMA、bk-MBDB 和 bk-MDEA 在大鼠和人尿液中的代谢模式的相关研究,以阐述该类药物在体内的主要代谢途径,为临床医学、法医毒理学以及禁毒机构监控该类药物提供参考。

1 4-甲基甲卡西酮的代谢

4-甲基甲卡西酮的化学结构式见图 1。对其代谢途径的研究多在大鼠和人的尿液中进行,尿液经酶水解、固相萃取,经甲基化和/或乙酰化后进行 GC/MS 分析,因 4-甲基甲卡西酮带有甲基,可代谢产生 4'-羧基物,故需进行甲基化,而乙酰化则用于改善 GC 行为,获得好的色谱图^[3-6]。

研究结果证实 4-甲基甲卡西酮的代谢物为: 4-甲基甲卡西酮的 N-去甲基代谢物、 β 酮还原代谢物(又称二氢代谢物)、羧基代谢物、去甲基羧基代谢物。除了这些代谢物外,也可以检测出母体化合物。根据代谢物的乙酰化质谱图解析结果^[3]可推断 4-甲基甲卡

【作者简介】孟品佳,女,教授,博士,主要从事毒物毒品及理化物证的研究。E-mail: mengpinjia@163.com

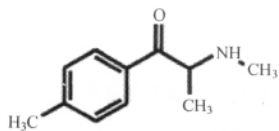


图 1 4-甲基甲卡西酮的化学结构
ig 1 Chemical structure of mephedrone

西酮的代谢途径(图 2): N-去甲基生成一级胺(图中 2, 4, 7); 羰基还原生成醇(图中 3, 4 和 5), 甲苯基氧化生成对应的醇(图中 6 和 7)。

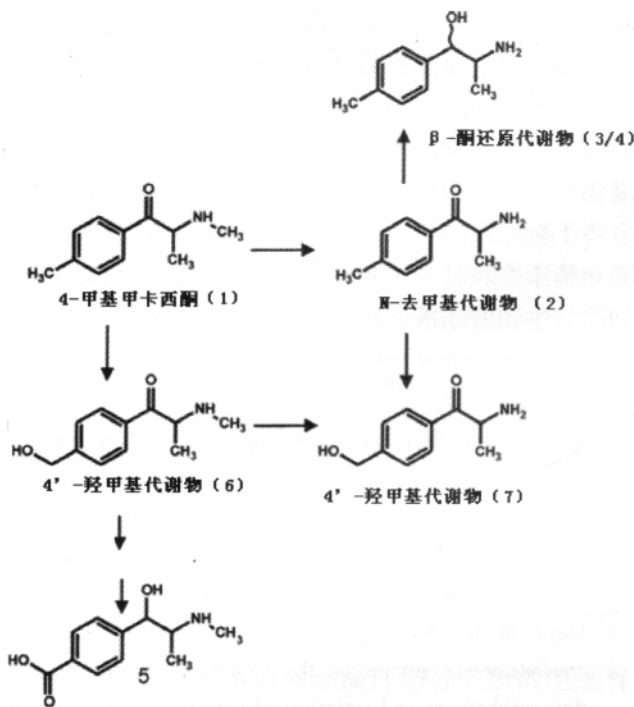


图 2 4-甲基甲卡西酮在鼠和人体中的一级代谢途径(5 仅在人尿中可检出)

Fig 2 Proposed scheme for the phase I metabolism of mephedrone in rats and humans metabolite(No. 5 could only be detected in human urine samples)

对人尿液的研究证实所形成的 4-甲基甲卡西酮的 β 酮还原代谢物中, 仅有一级胺可以还原成 2 个对映体的醇; 而在二级胺的 β 酮还原代谢物中, 只能检测到 1 个立体构型的醇, 分析可能是由于在酶水解过程中 N-甲基基团的立体阻碍作用使其只形成了 1 个对映体。

2 bk-MDMA、bk-MBDB 和 bk-MDEA 的代谢

bk-MDMA、bk-MBDB 和 bk-MDEA 等属于环取代 β 酮策划药, 目前对该类药物的药理特性、代谢规律和毒性还所知甚少, 由于其结构与苯丙胺类毒品, 如 MDMA、MDEA、MBDB 相似, 因此推测它们对身体健

康的危害性应与这些毒品相似。

2.1 Bk-MDMA 的代谢

Bk-MDMA 的化学结构式见图 3。

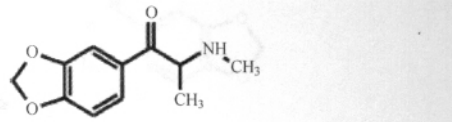


图 3 Bk-MDMA 的化学结构
Fig 3 Chemical structure of Bk-MDMA

通过人和大鼠尿液成分的质谱分析, 确定 bk-MDMA 的代谢产物为 MDC、HMMC 和 3-OH-4-MeO-MC, 根据这些产物推断其主要代谢途径(图 4)为: ①N-去甲基化生成相应的一级胺(MDC), 并部分形成结合物; ②环取代上去亚甲基并进一步 O-甲基化, 分别生成苯环 4-羟基-3-甲氧基的代谢物(HMMC)或 3-羟基-4-甲氧基代谢物(3-OH-4-MeO-MC)。大鼠和人尿液中, HMMC 都是最主要的代谢物, 且主要以结合物的形式排泄。大鼠实验表明 48h 内收集的尿液中 HMMC 含量是总剂量的 26%, 而母体化合物含量不足 3%。因此在尿液中检出 HMMC 是使用 bk-MDMA 的重要证据^[7]。

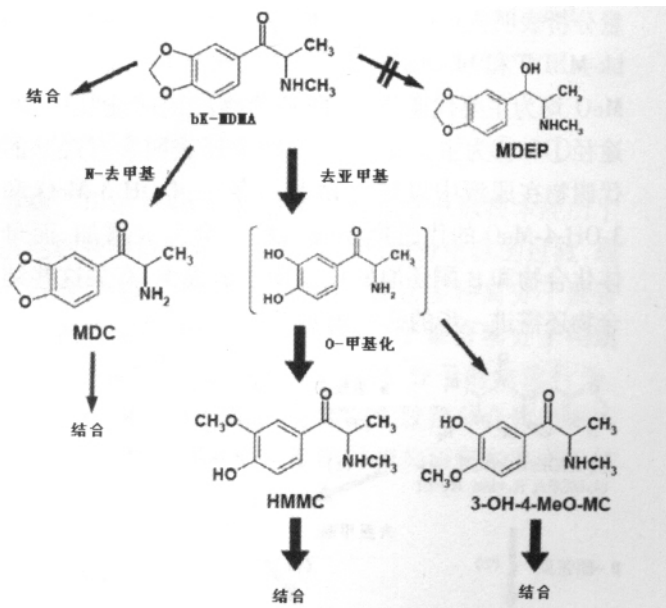


图 4 bk-MDMA 在大鼠和人体中的主要代谢途径

Fig 4 Proposed main metabolic pathways for methylenone in the rats and humans

对大鼠的研究表明, HMMC 及其同系物 3-OH-4-MeO-MC 转变为它们的结合物是二期代谢的主要途径。以前的研究证明, MDMA、HMMA 和甲基苯丙胺的代谢物, p-羟基甲基苯丙胺与硫酸生成的结合物要优于与葡萄糖醛酸生成的结合物^[8-10]。因此推断在人体中 HMMC 与硫酸结合是二期代谢的主要途径。

2.2 bk-MDEA 和 bk-MBDB 的代谢研究

bk-MBDB 和 bk-MDEA 的化学结构式见图 5、6。

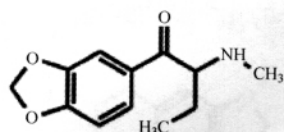


图 5 bk-MBDB 的化学结构

Fig 5 Chemical structure of bk-MBDB

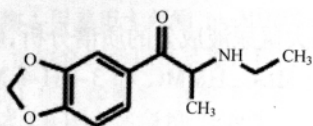


图 6 bk-MDEA 的化学结构

Fig 6 Chemical structure of bk-MDEA

有研究采用 GC/MS 和 LC/MS 分析方法检测滥用者尿液中的代谢物,确定了上述两种药物的代谢物主要为 N-去甲基化、去亚甲基化后 O-甲基化以及 β 酮还原产物。推断其代谢途径有 3 条(图 7):①去亚甲基化后 O-甲基化生成 4-OH-3-MeO 和 3-OH-4-MeO;②β 酮还原生成二级醇;③N-去甲基化。LC/MS 的定量分析表明去亚甲基化后 O-甲基化以及 β 酮还原是 bk-MBDB 和 bk-MDEA 的主要代谢途径,且 4-OH-3-MeO 均为主要代谢物,即两种药物的代谢途径中,以途径①和②为主。此外,研究结果还表明含有羟基的代谢物在尿液中以结合物形式存在,4-OH-3-MeO 和 3-OH-4-MeO 的代谢物在酸水解后会大大增加,而母体化合物和 β 酮还原的代谢物增加很少,有关这些结合物还需进一步的研究阐明^[11]。

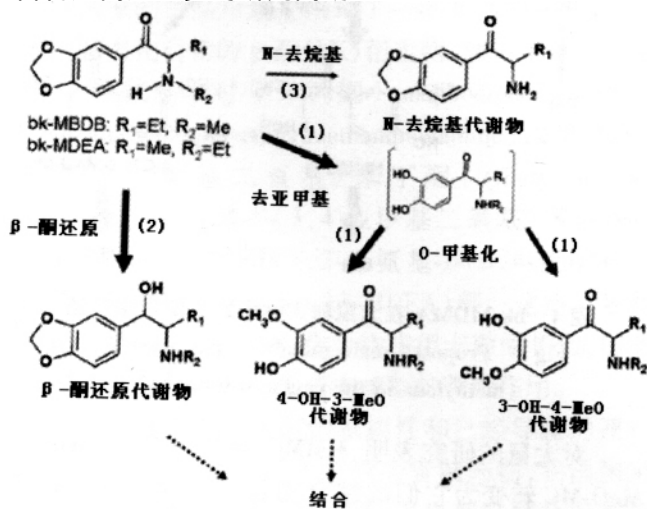


图 7 bk-MBDB 和 bk-MDEA 在人尿液中的代谢途径

Fig 7 Proposed metabolic pathways for bk-MBDB and bk-MDEA in humans.

3 小结

综上 根据大鼠和人尿液的 GC/MS、LC/MS 分析结果 4-甲基甲卡西酮有 3 种代谢途径: N-去甲基化生成一级胺;羰基还原成醇;苯甲基氧化成苯甲醇。羧基可进一步与葡萄糖苷酸和硫酸衍生物结合。bk-MDMA、bk-MBDB 和 bk-MDEA 等环取代的苯丙胺 β 酮衍生物的代谢途径也主要有 3 种: 环氧基去亚甲基再 O-甲基化生成羟基化合物; β 酮还原生成醇; N-去烷基化生成一级胺。其中前两条为主要代谢途径,第一条途径中又以 4-OH-3-MeO 的代谢物为主。含羟基的代谢物在尿中主要与葡萄糖苷酸和硫酸形成结合物。

了解药物的代谢途径可以通过检测药物的代谢物监控这些药物的使用,还可以确定药物的副作用和潜在的毒性。目前关于 β 酮类策划药的代谢途径还有待于更深入的研究证实,但已有的研究结果对于法庭和临床检验具有重要的意义,尤其为未知苯乙胺 β 酮类衍生物的尿液分析提供了可借鉴的信息。

参 考 文 献

- [1] Hazel T, Gail C. The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland [J]. Foren Sci Inter, 2010, 202(1-3): 62-63.
- [2] Staack R F, Maurer H H. Metabolism of designer drugs of abuse [J]. Current Drug Metabolism, 2005, 6(3): 259-274.
- [3] Meyer M R, Wilhelm J, Peters F T, et al. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry [J]. Anal Bioanal Chem, 2010, 397(3): 1225-1233.
- [4] Sauer C, Peters F T, Haas C, et al. New designer drug α-pyrrolidinovalerophenone (PVP): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques [J]. J Mass Spectrom, 2009, 44(6): 952-964.
- [5] Springer D, Fritschi G, Maurer H H. Metabolism of the new designer drug α-pyrrolidinopropiophenone (PPP) and the toxicological detection of PPP and 4'-methyl-α-pyrrolidinopropiophenone (MPPP) studied in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2003, 796(2): 253-266.
- [6] Peters F T, Meyer M R, Fritschi G, et al. Studies on the metabolism and toxicological detection of the new designer drug 4'-methyl-α-pyrrolidinobutyrophenone (MPBP) in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2005, 824(1-2): 81-91.

用于 DNA 分离的毛细管电泳无胶筛分介质研究进展

王 燕¹, 赵兴春², 姜伯玮³, 孙 敬², 叶 健²

(1. 中国人民公安大学, 北京 100038; 2. 公安部物证鉴定中心, 北京 100038;

3. 中国科学院上海应用物理研究所, 上海 201806)

【摘要】毛细管电泳是一种在生命科学应用最为广泛的生物分子分离技术,目前已广泛应用于 DNA 测序, SNP 检测, DNA 片段分析等。筛分介质是毛细管电泳性能的关键因素,筛分介质的种类、结构、分子量及所形成的溶液决定着生物分子的迁移特性、分辨率、读出长度、重现性等参数,对分离结果有重大影响。本文对近年来用于 DNA 分离的无胶筛分介质的研究和应用情况进行综述,希望能对相关研究和鉴定提供参考和借鉴。

【关键词】法医遗传学; 毛细管电泳; 筛分介质; 聚合物

【中图分类号】DF795.2 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1001-5728(2012)01-0041-04

Research progress on sieving media of capillary electrophoresis in DNA separation(Wang Yan¹, Zhao Xingchun², Jiang Bowei³, Sun Jing², Ye Jian² /1. Chinese People's Public Security University, Beijing 100038, China; 2. Institute of Forensic Science Ministry of Public Security, Beijing 100038, China; 3. Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Science, Shanghai 201806, China)

【Abstract】Capillary electrophoresis technology, as one kind of biomolecule separation methods in life science, has been widely used in DNA sequencing, SNP and DNA fragment analysis, etc. Sieving media is a key factor in the performance capillary electrophoresis, and its category, conformation and related property will determine the migration characteristics of biological molecules, resolution, length of read and reproducibility. Therefore, sieving media has a significant influence on the separation results. A review on polymers used as DNA separation media in capillary electrophoresis is presented.

【Key words】forensic genetics; capillary electrophoresis; sieving matrix; polymers

毛细管电泳技术以内部灌注筛分介质的毛细管
为分离通道,在高电场中利用物质的运动差异而进行

分离。用于 DNA 片段分离的毛细管电泳技术经历了
从毛细管凝胶电泳到毛细管无胶筛分电泳的过渡,现
已形成以 LPA 和 PDMA 为主,其它多种高分子聚合
物为辅的无胶筛分体系。因高分子聚合物分子构成
不同,可影响不同片段大小 DNA 分子的电泳行为。
本文对近年来用于 DNA 分离的无胶筛分介质的研究
和应用情况进行综述,希望能对相关研究和鉴定提供
参考和借鉴。

【基金项目】国家科技支撑计划资助项目(2008BAK45B04)

【作者简介】王燕,女,硕士研究生,研究方向:法医遗传学。
E-mail: wangyancpps@126.com

【通信作者】叶健,女,主任法医师,主要从事 DNA 试剂研发
和法医物证检验鉴定工作。

- [7] Kamata H T, Shima N, Zaitu K, et al. Metabolism of the recently encountered designer drug, methylone, in humans and rats [J]. *Xenobiotica*, 2006, 36(8): 709-723.
- [8] Shima N, Tsutsumi H, Katagi M, et al. Excretion of the sulfate and glucuronide of 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamine (HMMA), the main urinary metabolite of MDMA, and their hydrolysis conditions [J]. *Japanese Journal of Forensic Toxicology*, 2005, 23: 124-125.
- [9] Shima N, Tsutsumi H, Kamata T, et al. Direct determination of glucuronide and sulfate of p-hydroxymethamphetamine in methamphetamine users' urine [J]. *J Chromatogr B*, 2006,

830(1): 64-70.

- [10] Shima N, Tsutsumi H, Kamata T, et al. Urinary excretion of main metabolites of methamphetamine including p-hydroxymethamphetamine sulfate and p-hydroxymethamphetamine glucuronide in humans and rats [J]. *Xenobiotica*, 2006, 36(2-3): 259-267.
- [11] Zaitu K, Katagi M, Kamata H T, et al. Determination of the metabolites of the new designer drugs bk-MBDB and bk-MDEA in human urine [J]. *Forensic Sci Int*, 2009, 188(1-3): 131-139.

(收稿日期: 2011-02-18)