

生物样品中 γ -羟基丁酸的检验方法与阈值研究

李润康¹, 何洪源^{1*}, 李佳宜^{2*}, 张云峰², 任昕昕²

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

摘要: γ -羟基丁酸是一种内源性物质, 自20世纪60年代开始在临床中使用, 由于其娱乐滥用性受到人们的广泛关注。该文介绍了 γ -羟基丁酸的性质与应用、体内代谢和转化, 综述了生物样品中 γ -羟基丁酸的前处理和检测方法, 以及体内 γ -羟基丁酸阈值的最新研究进展, 以为法庭科学领域侦破相关案件提供参考和借鉴。

关键词: γ -羟基丁酸; 检验方法; 阈值研究; 综述

中图分类号: O657.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2021)04-0488-07

Research on Detection Methods and Cut-off Values of γ -Hydroxybutyric Acid in Biological Samples

LI Run-kang¹, HE Hong-yuan^{1*}, LI Jia-yi^{2*}, ZHANG Yun-feng², REN Xin-xin²

(1. School of Investigation, People's Public Security University of China, Beijing 100038, China; 2. Institute of Forensic Science, Ministry of Public Security, Beijing 100038, China)

Abstract: γ -Hydroxybutyric acid is an endogenous substance, which has been used in clinical practice since the 1960s, and has attracted extensive attention due to its recreational misuse. In this paper, the metabolism and transformation in vivo, properties and applications of γ -hydroxybutyric acid have been carried on the simple overview. In addition, the recent development of research in pre-treatments and analysis methods for determination of GHB in biological samples has been reviewed in details, as well as the latest research progress of cut-off values of γ -hydroxybutyric acid in vivo, in order to provide a reference or model for forensic science field to deal with related cases.

Key words: γ -hydroxybutyrate (GHB); detection methods; cut-off values research; review

γ -羟基丁酸(γ -Hydroxybutyrate, GHB)是存在于大多数哺乳动物体内的一种内源性物质, 由抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)降解产生(图1)^[1], 能够刺激荷尔蒙分泌, 增加快感, 产生肌肉放松和遗忘效应^[2]。虽然 GHB 的钠盐可用于发作性睡病相关的猝倒和酗酒者解毒、戒断的治疗, 但犯罪分子常利用 GHB 无色、无味且不易观察等特性, 将其作为迷奸药物投放到饮料中, 待受害者服用失去意识后实施性侵^[3], 对社会造成极大危害, 需引起广泛关注。目前未见有关生物样品中 GHB 的检验方法和阈值的全面综述性研究报道。本文对 GHB 的性质与应用、体内代谢和转化进行了概述, 重点综述了生物样品中 GHB 的前处理方法、检测方法和阈值的最新研究进展, 讨论了 GHB 在未来法庭科学中的研究趋势, 以为 GHB 相关案件提供参考, 帮助结果的科学判定。

1 GHB 概述

1.1 GHB 的性质与应用

GHB 于 1960 年被首次发现, 具有与 GABA 相似的药理特性, 能够穿过血-脑屏障产生抑制效应^[4], 早期用作麻醉辅助剂, 对诱导深睡眠和痛觉缺失有较好的效果^[5]。后因 GHB 的镇痛作用较弱, 不易推断出麻醉的剂量, 且可能产生严重的副作用而被其他药物取代^[6]。有些健美爱好者通过服用 GHB 来增强肌肉、辅助减肥、提高代谢, 但用药后身体机能出现问题。20 世纪 80 年代初, 人们发现 GHB 及其前体物质有一定提升情绪的作用, 并将其用于娱乐活动中, 由于 GHB 具有陡峭的剂量-反

收稿日期: 2021-01-19; 修回日期: 2021-02-17

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(2020JB002)

* 通讯作者: 何洪源, 博士, 教授, 研究方向: 法庭毒物分析, E-mail: 13311296819@189.cn

李佳宜, 硕士, 研究方向: 法庭毒物分析, E-mail: jiayilikaka@126.com

应曲线, 由此产生了许多因药物过量而致死的案件^[7]。20世纪90年代以来, GHB 引发的药物辅助性侵犯事件 (Drug facilitated sexual assault, DFSA) 越来越多, 我国于2001年5月将其列为二类精神药物进行列管^[8]。

1.2 GHB 的体内代谢及转化

GHB 在体内的代谢和排出非常迅速, 口服 15~30 min 后即可发挥效应, 持续时间可达 6 h, 在 8~12 h 内, 尿液和血液中 GHB 的浓度可降至内源性水平。95% 以上的 GHB 通过一系列酶进行肝代谢, 通过 GHB 脱氢酶氧化生成琥珀酸半醛 (Succinic semialdehyde, SSA), 再进一步经过琥珀酸半醛脱氢酶氧化生成琥珀酸, 最终通过三羧酸循环生成二氧化碳和水, 5% 以下的 GHB 经尿液排出^[9] (图 1)。

在实际案例和研究中发现, 虽然 GHB 已被很多国家列管^[8,10], 但其前体物质 γ -丁内酯 (γ -Butyrolactone, GBL) 和 1,4-丁二醇 (1,4-Butanediol, 1,4-BD) 无法律限制, 两者均能在体内迅速转化为 GHB 发挥活性作用。GBL 可通过钙依赖性内酯酶转化为 GHB, 或在碱性条件下, 通过水解转化为 GHB; 在酸性条件下, GHB 可以通过分子内酯化反应逆转化为 GBL^[11]。1,4-BD 则通过乙醇脱氢酶 (Alcohol dehydrogenase, ADH) 转化为 γ -羟基丁醛 (gamma-Hydroxybutyraldehyde), 再通过乙醛脱氢酶 (Aldehyde dehydrogenase, ALDH) 最终转化为 GHB^[12] (图 1)。

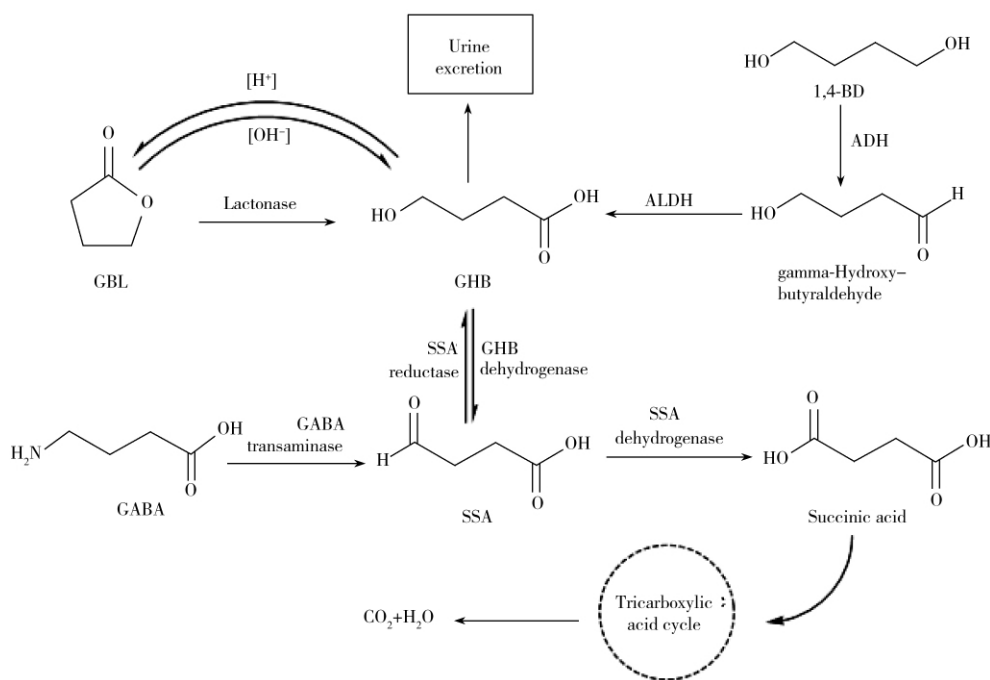


图 1 GABA 的降解、GHB 的代谢及其前体物质的转化

Fig. 1 Degradation of GABA, metabolism of GHB and transformation of its precursors

2 生物样品中 GHB 的检验

2.1 生物样品中 GHB 的前处理方法

目前, 生物样品中 GHB 的前处理方法有沉淀蛋白法、液液萃取法、固相萃取/固相微萃取法、分子内酯化法和衍生化法等。

2.1.1 沉淀蛋白法 Shima 等^[13]在提取尿液中的 GHB 时, 对比了液液萃取、固相萃取和沉淀蛋白法的效果, 发现沉淀蛋白法对 GHB 的提取效率最高, 具有良好的色谱分析效果。根据所用的沉淀剂不同, 沉淀蛋白法可分为有机溶剂、酸和盐析沉淀蛋白 3 种方法。其中乙腈^[14]、甲醇^[13]、丙酮^[15]和水-甲醇 (3:97, 体积比)^[16]等有机溶剂最为常见。Meyer 等^[17]将乙腈用于尿液和血浆沉淀蛋白, 取上清液与二甲基甲酰胺、衍生化试剂双(三甲基硅烷基)三氟乙酰胺 (BSTFA) 混合进行衍生化, 方法快速简便。Bosman 等^[18]在血浆中加入冷高氯酸, 一次性完成了沉淀蛋白和 GHB 的内酯化。有机溶剂和酸也可同时用于沉淀蛋白以提高 GHB 的回收率。Johansen 等^[19]将酸化甲醇用于全血的沉淀蛋白, GHB 的提取效率在 92% 以上, 方法简单且重现性好。此外, 无水硫酸钠也可作为各种生物体液沉淀蛋白的

盐析剂^[20]。GHB 是一种与蛋白质结合较低的化合物,采用沉淀蛋白法可去除血液或血浆中存在的各种基质干扰,如血细胞、蛋白质和脂质等,是一种简单可行的前处理方法。

2.1.2 液液萃取法 液液萃取法是生物样品中 GHB 提取的常用前处理方法,常见的萃取溶剂有乙酸乙酯、乙腈、叔丁基甲醚和正己烷等。GHB 的物理性质给液液萃取法直接提取增加了难度,研究人员尝试采用多种方法提高 GHB 在有机相中的溶解度,以提高回收率。如选择不同萃取溶剂、pH 值和盐析剂,以将基质中的 GHB 转化为不带电的中性分子,促进 GHB 从水相向有机相的转移,从而获得最佳的萃取效率和选择性。De Paoli 等^[21]在提取唾液样品中的 GHB 时,通过加入 1 mL 饱和氯化铵缓冲液调节 pH 值,以乙酸乙酯为萃取溶剂,将唾液中的 GHB 萃取到有机溶剂中进行分析。加入饱和氯化铵缓冲液或氯化钠(固态盐)等盐析剂可以增加水相的离子强度,改变水溶性分析物在两种不相容溶剂间的分配比。此外,在尿液、血清和血液中加入盐酸或硫酸既能降低 GHB 羧酸基团的电离,也可促进 GHB 向有机层转移^[22]。

生物样品中的 GHB 也可内酯化为 GBL 后进行液液萃取,常用的萃取溶剂有二氯甲烷、氯仿和苯^[23-25]。在酸性条件下转化生成的 GBL 会发生质子化,从而以离子的形式游离在水相中,对液液萃取不利。可通过向溶液中加入氯化钠盐析剂,或添加磷酸盐缓冲液或氢氧化钠中和酸性溶液的方法提高 GBL 的回收率。液液萃取后,通常对混合物进行离心,转移上清液,随后蒸发浓缩,但不能完全蒸干,这是因为 GBL 极易挥发,在蒸发至干燥的过程中会大量丢失。Ferrara 等^[26]在提取血浆和尿液中的 GHB 时,分别向其中加入冷高氯酸和盐酸酸化,取上清液在 80 °C 下加热 20 min,将 GHB 转化为内酯形式的 GBL,并加入苯进行液液萃取,随后取血浆和尿液离心后的有机层在 35 °C 的水浴和低氮气流下浓缩至最终体积 0.2 mL,避免了 GBL 的过度损失。

液液萃取法是实验室的常规前处理方法,萃取量大,但选择性较差、富集因子低,需要结合加热、离心、吹干浓缩等过程,增加了时间和劳动成本。

2.1.3 固相萃取/固相微萃取法 阴离子交换固相萃取是生物样品中 GHB 的常用固相萃取法,其遵循传统固相萃取的步骤,即活化、上样、淋洗和洗脱。中性条件下,GHB 的羧基带负电荷,能被带正电的吸附剂吸附。故萃取过程中,与固体基质结合的有机部分或季铵物质在整个 pH 值范围内应保持正电荷,以实现与不同 pH 值下 GHB 的相互作用。使用酸性溶剂可使 GHB 更易被洗脱下来^[27]。Elian 等^[28]在提取尿液中的 GHB 时,采用阴离子交换柱进行固相萃取,用去离子水和甲醇活化小柱,以含有冰醋酸的甲醇作为溶剂,从固相萃取柱中洗脱 GHB,收集洗脱液,蒸发至干燥,流动相复溶后分析,GHB 的回收率大于 75%。此外,固相萃取柱还可将干扰物质保留在柱上,降低对 GHB 测定的干扰。Sørensen 等^[29]采用 CX 固相萃取柱净化 GHB 全血提取溶液中的干扰物质,洗脱液与乙腈混合后转入小瓶中进行分析,这种附加的净化方式改善了 GHB 的峰形,降低了基线噪声。

作为传统固相萃取的改进技术,固相微萃取(SPME)也已经应用于尿液中 GHB 的提取。Brown 等^[30]采用 SPME 法提取人尿中的 GHB 时,对萃取时间、萃取温度和解吸时间、解吸温度进行优化,获得的最佳固相微萃取参数为 90 °C 下萃取 20 min,在 225 °C 的 GC 进样器中解吸 1 min。该方法无需多步操作和过量使用有机溶剂,可直接将涂有固定相的熔融石英纤维放置在样品中吸附目标分析物。与沉淀蛋白法或液液萃取法相比,固相萃取/固相微萃取法可以精准、方便地提取 GHB,回收率更高,易实现自动化与高通量,适用于大样本检测,但特制的固相萃取小柱通常十分昂贵,成本高。

2.2 生物样品中 GHB 的检测方法

生物样品中 GHB 的检测方法主要有化学显色法(Chemical chromogenic)、气相色谱-质谱法(GC-MS)、气相色谱-串联质谱法(GC-MS/MS)、液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)等,详见表 1。

2.2.1 化学显色法 化学显色法已广泛用于各种带电或中性化合物的检测,可以实时检测目标分析物。该方法仪器价格低廉,耗材成本低,操作简单,多数情况可通过肉眼判断检测结果。最近,Silvia 等^[39]报道了两种新的噻唑类化合物探针,可基于颜色变化实时检测饮料和酒精中的 GHB,两种探针的检测限分别为 0.13、0.12 μmol/L,远远低于常见饮品中 GHB 的检测限。该方法特异性较强,灵敏度较高,有望推广应用于生物样品中。

表1 生物样品中 GHB 的检测方法
Table 1 Detection methods for determination of GHB in biological sample

Detection	Sample preparation	Matrix	LOD(mg/L)	Ref.
Chemical chromogenic	Without the need for sample preparation	Urine	100	[31]
Chemical chromogenic	Without the need for sample preparation	Urine	500	[32]
GC - MS	Two-step SPE	Urine	0.1	[33]
GC - MS	LLE	Blood, urine	0.03	[34]
GC - MS/MS	Anion exchange SPE	Hair	-	[35]
GC - MS/MS	LLE	Blood, urine	0.005	[36]
UHPLC - MS/MS	LLE	Plasma, urine, cerebrospinal fluid, hair	0.2	[37]
UHPLC - MS/MS	Volumetric microsampling and extracted by acetonitrile	Blood	0.25	[38]

SPE: solid-phase extraction; LLE: liquid-liquid extraction; LOD: limit of detection

2.2.2 气相色谱-质谱法 GC-MS法是GHB最为常用的检测方法,其操作简单,维护成本较低,检出限达0.1 mg/L,可满足血液、尿液等常见基质中内源性GHB的检测要求($\mu\text{g/mL}$)。GHB在分析前可进行两种方式的化学修饰,一是在酸性条件下进行内酯化反应;二是与衍生化试剂进行衍生化反应,见图2。由于衍生化反应增加了分析物的分子量,降低了其极性,从而可提高挥发性和分离效率,进而提高方法的灵敏度和选择性^[40]。Küting等^[41]采用GC-MS法检测死后生物体液和组织中的GHB,通过沉淀蛋白法提取目标物,以甲醇为沉淀剂,经双(三甲基硅烷基)三氟乙酰胺(BSTFA,含1%三甲基氯硅烷(TMCs))衍生化后分析,GC-MS总运行时间为11.98 min,方法的检出限为0.12 mg/L,定量限为0.41 mg/L,精密度小于15%。

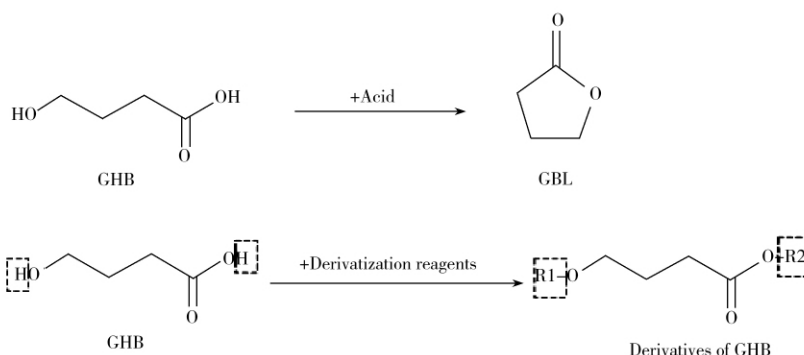


图2 GHB的两种化学修饰方式(R1、R2泛指对应生成的基团)

Fig.2 Two chemical modification strategies of GHB(R1 and R2 are the groups that are formed)

2.2.3 气相色谱-串联质谱法 GC-MS/MS法能够监测目标化合物的特定母离子与产物离子,结合衍生化反应,可使方法的选择性和灵敏度得到大大提高,这对浓度检测要求更高的毛发分析十分有利。在对血液、尿液等基质的分析中,GC-MS/MS法可以改善峰形,极大地降低背景干扰,稳定性强,比GC-MS法更具优势。Meng等^[42]建立了头发中GHB的分散液液微萃取(DLLME)结合GC-MS/MS的检测方法,以GHB-D6为内标,加入磷酸二氢铵至饱和,调pH值至4.3,用乙酸乙酯分散液液提取,经BSTFA衍生化后分析,头发中GHB的最低检出限为0.01 ng/mg,样品加标回收率为70.6%~88.5%,相对标准偏差小于4.9%。

2.2.4 液相色谱-串联质谱法 LC-MS/MS法具有高灵敏度、精确性和特异性,已经成为GHB临床和司法鉴定领域的重要检测技术^[43]。尤其在某些案件中GHB及其前体物质可能同时存在,仅用GC-MS、GC-MS/MS法难以一次性完成全部物质的检测。而LC-MS/MS法可以通过等度或梯度洗脱程序,在更短的运行时间内同时实现GHB及其前体物质GBL和1,4-BD的分离,在办案中更具实用价值。施妍等^[44]建立了尿液中GHB与其前体物质1,4-BD、GBL的LC-MS/MS检测法,以GHB-D6、吗啡(MOR)-D3为内标,尿样经甲醇沉淀蛋白后分析。结果显示,GHB、1,4-BD和GBL的检出限分别为0.1、0.1、2 mg/L,准确度为87.6%~98.1%,日内及日间精密度均小于15%。

3 生物样品中GHB阈值研究

GHB是小分子物质,存在于大脑、心脏、肝脏、肾脏、肌肉中^[45],其浓度在一定范围内波动。

GHB 在体内消除的半衰期短, 外部摄入的 GHB 将很快回到内源性水平。血中 GHB 的检出时限约 5 h, 尿中的检出时限约 12 h, 长期使用无药物蓄积现象, 这使得 GHB 的检测窗口期窄, 对外部摄入和内源产生的 GHB 不易辨别。研究发现, 人机体死亡后, 检材中 GHB 的浓度会升高, Elliott 等^[5]认为这是腐败和微生物同时起了作用, 而 Moriya 等^[46]认为死亡后细菌的糖酵解导致了 GHB 的增加。在法庭科学研究中, 多种因素会影响检材中 GHB 浓度的变化。这就更加难以判定人体是否摄入过 GHB, 而且无法准确定量。基于上述特点, 在生物样品中, 如何区分外部摄入和内源产生(包括死后产生)的 GHB 的阈值(cut-off)以及阈值的数据积累已经成为研究的热点问题。

3.1 血液中 GHB 阈值的研究

有报道称死后股静脉血或心血等血液样品中外部摄入与内源产生的 GHB 浓度的阈值为 50 mg/L^[47]。Kintz 等^[48]检测了 71 例无 GHB 摄入的案例, 死亡与尸检之间的时间间隔从 12 h 到 72 h 不等, 结果在 71 例检材血中均检出 GHB, 浓度范围为 0.4~409 mg/L, 主要分布在 10~40 mg/L 范围内, 其中有 14 例浓度超过 50 mg/L, 这可能是个体差异或者死后形成的。Korb 等^[49]对 387 名死者(男 273, 女 114, 无 GHB 摄入)血中 GHB 的浓度进行检测, 未检出或者检出 <10 mg/L 的占比 18% (68 例), 检出 10~50 mg/L 的占比为 73% (283 例), 检出 51~193 mg/L 的占比为 9% (36 例)。虽然仍有 9% 的样本中 GHB 浓度 \geq 51 mg/L, 但是 GHB 未检出或检出 <50 mg/L 的比例高达 91%, 这在一定程度上支持了 50 mg/L 作为死后 GHB 的阈值浓度。后来许多研究者试图通过大量死后样本(生前无 GHB 摄入)的检测来获取血液中 GHB 的浓度水平, 这些数据为阈值的确立提供了重要参考。如 Castro 等^[50]评估了 32 名无 GHB 摄入死者全血中 GHB 的浓度水平, 死亡和尸检之间的时间间隔均在 5 d 以内, 结果发现所有案例中 GHB 的浓度值呈正态分布且检出量均低于 30 mg/L, 浓度范围在 1.82~22.60 mg/L 之间, 平均值为 8.43 mg/L, 中位数为 7.06 mg/L。Ha 等^[51]检测了 348 例无 GHB 摄入死者心脏血 GHB 的浓度水平, 其中仅有 39 例检测出 GHB, 浓度范围在 10.4~62.16 mg/L 之间, 中位数为 22.45 mg/L。也有研究探讨了活体血中 GHB 的浓度水平, 如 Busardò 等^[52]测定了 20 名无 GHB 摄入史的哺乳期妇女血液中 GHB 的内源性浓度水平, 其浓度范围在 0.21~1.52 mg/L 之间, 平均值为 0.57 mg/L。Liakoni 等^[53]对 16 名受试者口服 GHB(50 mg/kg) 1 h 和 3 h 后的血液样本进行测定, 结果显示 1 h 和 3 h 后血液中 GHB 浓度的中位数分别为 83.1 mg/L(范围为 54~110 mg/L)和 24.4 mg/L(范围为 7.2~49.7 mg/L)。以上数据说明, 死后样品与活体样品中 GHB 的浓度范围有一定的重叠, 但两者之间的阈值判定仍有较大的不同。此外, 死后血液样品的腐败极易干扰结果的判定。

3.2 尿液中 GHB 阈值的研究

国际毒理学学会(IUTOX)建议尿液中 GHB 浓度的阈值为 10 mg/L。刘晓茜等^[6]测定了 121 名中国健康志愿者尿液中内源性 GHB 的浓度, 平均值为 0.2 mg/L, 最大值为 1.9 mg/L, 作者认为该结果佐证了阈值为 10 mg/L 的可行性。Andresen 等^[54]测定了 50 名无 GHB 摄入人员的尿样, 50 份尿样中内源性 GHB 的浓度范围为 0.64~4.20 mg/L, 平均值为 1.21 mg/L, 中位数为 0.96 mg/L。基于这些数据, 作者建议尿中 GHB 浓度的阈值应从 10 mg/L 降至 6 mg/L, 以避免出现假阴性结果。

施妍等^[44]分析了 40 名无 GHB 摄入的志愿者尿液样本, 尿液中 GHB 的浓度为(1.35 \pm 0.74) mg/L。Jarsiah 等^[34]测定了 132 名无 GHB 摄入志愿者尿液中的 GHB, 结果发现其内源性浓度范围为 0.03~1.94 mg/L。这两个结果均小于 6 mg/L, 远低于上述建议的两种阈值。而从 GHB 摄入的角度来看, Küting 等^[41]报道了一例 40 岁 GHB 中毒致死的男性病例, 该病例在死前约 5 h 摄入含 GHB 的饮料, 其死后尿液中 GHB 的浓度为 864 mg/L, 该数据远高于上述阈值, 支持 GHB 过量致死的结论。Darke 等^[55]报道了 26 例因 GHB 摄入致死的病例尿液中 GHB 的浓度, 其中位数为 297 mg/L, 浓度范围为 8~6 176 mg/L, 范围跨度极大, 最大值与中位数之间相差 20 倍以上, 但所有浓度值均高于 8 mg/L, 也支持上述阈值为 6 mg/L。但 Mari 等^[56]对比无 GHB 摄入的志愿者和酗酒者时, 发现服用 GHB 作为酒精戒断治疗药物的 30 例酗酒者中, 有 36.6% 的患者尿液中 GHB 浓度范围为 2.75~7.80 mg/L, 显著低于上述阈值, 造成了相当比例的假阴性结果。尽管不同研究者检测出的数据存在一些差异, 但大多数尿液中内源性 GHB 的浓度都在 10 mg/L 以内^[34,54], 争议相对较小, 有统一的国际建议阈值。与血液样品相比, 尿液中杂质较少, 在前处理、检出时限、结果判定中有着巨大的优势。故在实际办案过程中应

尽可能地将尿液样本作为首选, 有利于排除干扰, 综合研判。

4 展 望

目前, 生物样品中 GHB 的检验有多种前处理和测定方法, 但这些方法在 GHB 定量时大多回避了基质样品中存在内源性分析物的事实。GHB 的定量方法主要包括: 使用模拟基质或分析物进行测定、采用标准添加法测定及忽略足够小的内源性浓度进行直接测定, 所选择的方法对分析的准确性和分析效率有很大影响。今后, 开发更加高效、简单和准确的方法, 解决内源性物质的干扰问题将是研究者的重要任务。

法庭科学面临的挑战不仅是要尽可能精确地测定生物样品中 GHB 的浓度, 还要对检测结果给出正确的解释, 以便能够区分外部摄入与内源性 GHB。大量研究提示我们仅仅依靠单一的阈值来判断机体是否摄入过 GHB 是不完全准确的, 但文献中建议的阈值仍有很大的参考价值。笔者认为相对准确的 GHB 浓度阈值是年龄、性别、病史、饮酒史、吸毒史、是否死亡、死因、死后间隔时间、法医解剖的腐蚀变质程度等多种变量作用的结果, 应尽可能地扩大样本量, 建立与 GHB 相关联的数据库, 才能更接近“真实的”阈值范围。此外, 在疑似 GHB 摄入致死的相关案件中, 对不同基质(血液、尿液)的分析有助于结果的正确解释, 而对于替代性基质(如唾液、汗液、玻璃体液、头发等)的分析是否有可能提供比常规基质更有价值的信息, 还需要进一步的研究。

总之, GHB 所引起的广泛关注和尚未解决的种种问题为法庭科学的发展提出了实际要求, 研究人员还需积累案例数据, 发现规律, 将系统性和科学性融入 GHB 的检测和解释中, 为法医毒物的研究提供基础支撑, 为更好地侦破、打击该类毒品犯罪提供科学依据。

参考文献:

- [1] Nicholson K L, Balster R L. *Drug Alcohol Depen.*, **2001**, 63(1): 1-22.
- [2] Bellis M A, Hughes K, Bennett A, Thomson R. *Addiction(Abingdon, England)*, **2003**, 98(12): 1713-1721.
- [3] Kapitány - Fövény M, Zacher G, Posta J, Demetrovics Z. *Forensic Sci. Int.*, **2017**, 275: 23-29.
- [4] Li J, Stokes S A, Woeckener A. *Ann. Emerg. Med.*, **1998**, 31(6): 729-736.
- [5] Elliott S, Lowe P, Symonds A. *Forensic Sci. Int.*, **2004**, 139: 183-190.
- [6] Liu X Q, Shen M, Liu W, Shen B H, Xiang P. *Chin. J. Forensic Med.* (刘晓茜, 沈敏, 刘伟, 沈保华, 向平. 中国法医学杂志), **2005**, (1): 17-21.
- [7] Busardò F P, Jones A W. *Curr. Neuropharm.*, **2015**, 13(1): 47-70.
- [8] Shen M, Liu X Q, Liu W, Xiang P, Shen B H. *J. Forensic Med.* (沈敏, 刘晓茜, 刘伟, 向平, 沈保华. 法医学杂志), **2006**, (1): 48-51.
- [9] Doherty J D, Roth R H. *J. Neurochem.*, **1978**, 30(6): 1305-1309.
- [10] McDonough M, Kennedy N, Gasper A, Bearn J. *Drug Alcohol Depen.*, **2004**, 75(1): 3-9.
- [11] Ciolino L A, Mesmer M Z, Satzger R D, Machal A C, McCauley H A, Mohrhaus A S. *J. Forensic Sci.*, **2001**, 46(6): 1315-1323.
- [12] Thai D, Dyer J E, Jacob P, Haller C A. *Clin. Pharm. Therapeut.*, **2007**, 81(2): 178-184.
- [13] Shima N, Miki A, Kamata T, Katagi M, Tsuchihashi H. *J. Health Sci.*, **2005**, 51(2): 147-154.
- [14] Liu J, He H Y, Ni C F, Cao F Q, Zhao H B, Xu L. *J. Instrum. Anal.* (刘静, 何洪源, 倪春芳, 曹芳琦, 赵海波, 徐琳. 分析测试学报), **2020**, 39(12): 1521-1526.
- [15] Marinetti L J, Isenschmid D S, Hepler B R, Kanlun S. *J. Anal. Toxicol.*, **2005**, 29(1): 41-47.
- [16] Dziadosz M, Weller J P, Klintschar M, Teske J. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2013**, 405(20): 6595-6597.
- [17] Meyer M R, Weber A A, Maurer H H. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2011**, 400(2): 411-414.
- [18] Bosman I J, Lusthof K J. *Forensic Sci. Int.*, **2003**, 133: 17-21.
- [19] Johansen S S, Windberg C N. *J. Anal. Toxicol.*, **2011**, 35(1): 8-14.
- [20] Ingels A S, Neels H, Lambert W E, Stove C P. *J. Chromatogr. A*, **2013**, 1296: 84-92.
- [21] De Paoli G, Walker K M, Pounder D J. *J. Anal. Toxicol.*, **2011**, 35(3): 148-152.
- [22] Kaufmann E, Alt A. *Forensic Sci. Int.*, **2007**, 168: 133-137.
- [23] LeBeau M A, Montgomery M A, Miller M L, Burmeister S G. *J. Anal. Toxicol.*, **2000**, 24(6): 421-428.
- [24] Fukui Y, Matsusima E, Muramoto K, Nagai N, Ohama K, Yamashita K. *J. Chromatogr. B*, **2003**, 785(1): 73-80.
- [25] Zhang X H, Wang J J, Wang M, Ren S Y, Li H, Wang J D. *J. Instrum. Anal.* (张雪华, 王静静, 王猛, 任水英, 李辉, 王吉德. 分析测试学报), **2013**, 32(10): 1232-1236.

- [26] Ferrara S D, Tedeschi L, Frison G, Castagna F, Gallimberti L, Giorgetti R, Gessa G L, Palatini P. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1993**, 11(6): 483–487.
- [27] Fung H L, Haas E, Raybon J, Xu J, Fung S M. *J. Chromatogr. B*, **2004**, 807(2): 287–291.
- [28] Elian A A, Hackett J. *J. Chromatogr. B*, **2011**, 879(31): 3752–3758.
- [29] Sørensen L K, Hasselstrøm J B. *Forensic Sci. Int.*, **2012**, 222: 352–359.
- [30] Brown S D, Rhodes D J, Pritchard B J. *Forensic Sci. Int.*, **2007**, 171: 142–150.
- [31] Badcock N R, Zotti R. *Ther. Drug Monit.*, **1999**, 21(3): 376.
- [32] Alston W C, Ng K. *Forensic Sci. Int.*, **2002**, 126(2): 114–117.
- [33] Kim H, Lee D H, Go A, Park M, Choe S, In S, Kim E, Lee H, Shin K H, Han E. *Int. J. Legal Med.*, **2019**, 133(6): 1785–1794.
- [34] Jarsiah P, Roehrich J, Wyczynski M, Hess C. *Drug Test. Anal.*, **2020**, 12(8): 1135–1143.
- [35] Paul R, Tsanaclis L, Kingston R, Berry A, Guwy A. *Drug Test. Anal.*, **2011**, 3(4): 201–205.
- [36] Liang L J, Xue J F, Tian L L, Shen L, Liu M M. *Forensic Sci. Technol.* (梁丽军, 薛锦锋, 田琳琳, 沈磊, 刘明明. 刑事技术), **2019**, 44(2): 136–139.
- [37] Busardò F P, Kyriakou C, Marchei E, Pacifici R, Pedersen D S, Pichini S. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2017**, 137: 123–131.
- [38] Mohamed S, Riva R, Moresco M, Plazzi G, Contin M. *Biomed. Chromatogr.*, **2020**, 34(3): e4781.
- [39] Rodríguez–Nuévalos S, Costero A M, Arroyo P, Sáez J A, Parra M, Sancenón F, Martínez–Máñez R. *Chem. Commun. (Cambridge, England)*, **2020**, 56(83): 12600–12603.
- [40] Rosi L, Frediani P, Bartolucci G. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2013**, 74: 31–38.
- [41] Kütting T, Krämer M, Bicker W, Madea B, Hess C. *Forensic Sci. Int.*, **2019**, 299: 34–40.
- [42] Meng L, Chen S, Zhu B L, Zhang J, Mei Y, Cao J, Zheng K F. *J. Chromatogr. B*, **2020**, 1144: 122058.
- [43] Du Q Y, Zhang Y F, Wang J F, Wang L, Chang J, Dong L P, Wu X J, Liu B J. *J. Instrum. Anal.* (杜秋瑶, 张云峰, 王继芬, 王璐, 常靖, 董林沛, 吴小军, 刘冰洁. 分析测试学报), **2020**, 39(4): 485–491.
- [44] Shi Y, Cui X P, Xiang P, Shen B H. *J. Forensic Med.* (施妍, 崔小培, 向平, 沈保华. 法医学杂志), **2015**, 31(3): 200–203.
- [45] Mason P E, Kerns W P. *Acad. Emerg. Med.*, **2002**, 9(7): 730–739.
- [46] Moriya F, Hashimoto Y. *Legal Med. (Tokyo, Japan)*, **2004**, 6(1): 47–51.
- [47] Busardò F P, Jones A W. *Clin. Toxicol. (Phila., Pa.)*, **2019**, 57(3): 149–163.
- [48] Kintz P, Villain M, Cirimele V, Ludes B. *Forensic Sci. Int.*, **2004**, 143: 177–181.
- [49] Korb A S, Cooper G. *J. Anal. Toxicol.*, **2014**, 38(8): 582–588.
- [50] Castro A L, Tarelho S, Dias M, Reis F, Teixeira H M. *Int. J. Legal Med.*, **2016**, 130(4): 959–965.
- [51] Ha H H, Mata D C, Vargas J R. *J. Anal. Toxicol.*, **2020**, 44(3): 263–267.
- [52] Busardò F P, Bertol E, Mannocchi G, Tittarelli R, Pantano F, Vaiano F, Baglio G, Kyriakou C, Marinelli E. *Forensic Sci. Int.*, **2016**, 265: 172–181.
- [53] Liakoni E, Dempsey D A, Meyers M, Murphy N G, Fiorentino D, Havel C, Haller C, Benowitz N L. *Psychopharmacology*, **2018**, 235(11): 3223–3232.
- [54] Andresen H, Sprys N, Schmoltdt A, Mueller A, Iwersen–Bergmann S. *Forensic Sci. Int.*, **2010**, 200: 93–99.
- [55] Darke S, Peacock A, Dufflou J, Farrell M, Lappin J. *Clin. Toxicol. (Phila., Pa.)*, **2020**, 58(11): 1028–1033.
- [56] Mari F, Politi L, Trignano C, Di Milia M G, Di Padua M, Bertol E. *J. Forensic Legal Med.*, **2009**, 16(3): 148–151.

(责任编辑: 盛文彦)