

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2023121201

CSTR:32061.14.hjhx.2023121201

陶文佳, 车鑫锋, 刘培培, 等. 污水中海洛因滥用标志物的选择策略[J]. 环境化学, 2025, 44(4): 1528-1538.

TAO Wenjia, CHE Xinfeng, LIU Peipei, et al. Selection strategy for heroin abuse biomarkers in wastewater[J]. Environmental Chemistry, 2025, 44 (4): 1528-1538.

污水中海洛因滥用标志物的选择策略*

陶文佳^{1,2} 车鑫锋^{1,2} 刘培培^{2,3} 乔宏伟^{2,3} 狄 斌^{1,2} 郑晓雨^{2,3 **}

(1. 中国药科大学药学院, 南京, 210009; 2. 国家禁毒委员会办公室中国药科大学禁毒关键技术联合实验室, 北京, 100193;
3. 公安部禁毒情报技术中心, 毒品监测管控与禁毒关键技术公安部重点实验室, 北京, 100193)

摘 要 海洛因是我国滥用最为严重的毒品之一. 近年来, 通过污水中毒品及其代谢物作为滥用标志物进而推算毒品消费量的污水流行病学在毒情监测预警领域发挥重要作用. 利用污水流行病学监测毒情时, 海洛因消费量的准确推算受到多种因素影响, 如多种标志物存在其他来源干扰、稳定性差或检出率低等缺点. 本文对海洛因的 3 种直接生物标志物和 11 种间接生物标志物的优缺点进行了比较分析. 通过构建污水中海洛因滥用生物标志物和杂质的来源谱图, 并分析造成评估偏差的主要因素, 为海洛因滥用标志物的选择提供科学依据.

关键词 海洛因, 污水流行病学, 标志物, 来源谱图.

中图分类号 X-1; O6 文献标识码 A

Selection strategy for heroin abuse biomarkers in wastewater

TAO Wenjia^{1,2} CHE Xinfeng^{1,2} LIU Peipei^{2,3} QIAO Hongwei^{2,3}
DI Bin^{1,2} ZHENG Xiaoyu^{2,3 **}

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China; 2. Office of China National Narcotics Control Commission-China Pharmaceutical University Joint Laboratory on Key Technologies of Narcotics Control, Beijing, 100193, China; 3. Key Laboratory of Drug Monitoring and Control, Drug Intelligence and Forensic Center, Ministry of Public Security, Beijing, 100193, China)

Abstract Heroin is one of the most prevalent illicit drugs in China. In recent years, wastewater-based epidemiology, which estimates drug consumption through the use of drugs and their metabolites as abuse biomarkers in wastewater, has emerged as a pivotal tool in the field of drug monitoring and early warning systems. However, accurately calculate the consumption volume of heroin may be influenced by multiple factors such as the complexity of sources, low stability and positive detection rates of diverse biomarkers. This review undertakes a comparative analysis of the advantages and disadvantages among three direct biomarkers and eleven indirect biomarkers of heroin. A scientific foundation is provided for the selection of heroin abuse biomarkers, through constructing a spectrum of sources for heroin abuse biomarkers and impurities in wastewater and analyzing the main factors contributing to estimation bias.

Keywords heroin, wastewater-based epidemiology, biomarkers, source.

2023 年 12 月 12 日收稿(Received: December 12, 2023).

* 公安部科技强警基础工作专项项目(2023JC24)资助.

Supported by the Fundamental Research Funds for the Science and Technology of the Ministry of Public Security (2023JC24).

** 通信联系人 Corresponding author, Tel: 010 (61957128), E-mail: xyzhengcn@cifs.gov.cn

据《2023 年世界毒品报告》统计, 2021 年约有 6100 万人使用阿片类药物, 占全球人口的 1.2%, 其中约有 3150 万人使用阿片剂, 主要是海洛因。海洛因的滥用对身体健康和社会安全都具有极大的危害性, 并可能导致心理依赖^[1]。污水流行病学是目前监测非法药物滥用的有效手段之一, 常被用来评估海洛因的滥用程度^[2]。该方法由 Daughton^[3] 于 2001 年提出, 通过测定药物或其代谢物的浓度, 结合药代动力学和环境转化率数据, 计算该污水处理厂服务人口中每种药物的使用总量和人均使用量。Zuccato 等^[4] 最早报道了污水流行病学在监测毒品滥用中的应用, 利用污水中可卡因代谢物苯甲酰爱康宁的浓度来推算可卡因的滥用量。随后, 在多个国家和国际组织中开展了对甲基苯丙胺、新精神活性物质(NPS)等物质的监测工作。污水分析结果的准确性除了受到采样过程、分析检测技术、人口规模推算等影响外, 由于人体排泄后的毒品标志物在污水中会发生转化和降解, 因此, 还受限于毒品标志物的选择^[5]。

污水作为一种高度稀释且成分复杂的基质, 检测其中的标志物需要满足一定的要求。毒品滥用标志物的选择原则有^[6]: (1) 不同吸食途径的体内代谢率稳定且不应过低; (2) 无外源性干扰或外源性干扰明确; (3) 在污水环境中保持物化性质稳定且不易被吸附; (4) 方便分析和检测, 能够使用简单的方法满足分析要求。

海洛因是由吗啡与醋酸酐反应合成的半合成吗啡衍生物。不仅其代谢产物, 如吗啡、6-单乙酰吗啡等作为滥用量推算的直接标志物被深入研究, 其合成原料和合成过程中的副产物及其代谢物, 如 6-乙酰可待因、乙酰化蒂巴因-4-代谢物葡萄糖醛酸、乙酰化蒂巴因-4-代谢物的磺基结合物、蒂巴因及其主要代谢物东罂粟碱、那可汀和罂粟碱及其代谢产物、网脉番荔枝碱、尼奥平等也作为滥用量推算的间接标志物被广泛研究。然而, 由于以上代谢标志物不具备必要特征, 或与海洛因的代谢谱图不够完善, 尽管污水流行病学在全球引起广泛关注和应用, 但在对海洛因的推算中仍然存在着争议和不确定性。

本文通过对海洛因及合成中副产物的代谢过程进行分析, 构建代谢产物及其干扰物的来源谱图, 提供其平均排泄率等参数, 系统分析各种直接标志物和间接标志物的优缺点, 为利用污水流行病学进行海洛因滥用推算时的标志物选择提供科学依据。

1 直接生物标志物(Direct biomarkers)

研究表明, 海洛因的生物利用度为 38% 至 53%^[7]。不同给药途径的尿液排泄物也并不相同, 主要包括母体海洛因、6-单乙酰吗啡和吗啡(图 1)。由于这些物质为海洛因直接代谢生成, 可作为海洛因代谢的直接标志物, 表 1 总结了直接生物标志物的优缺点及污水中的主要来源。

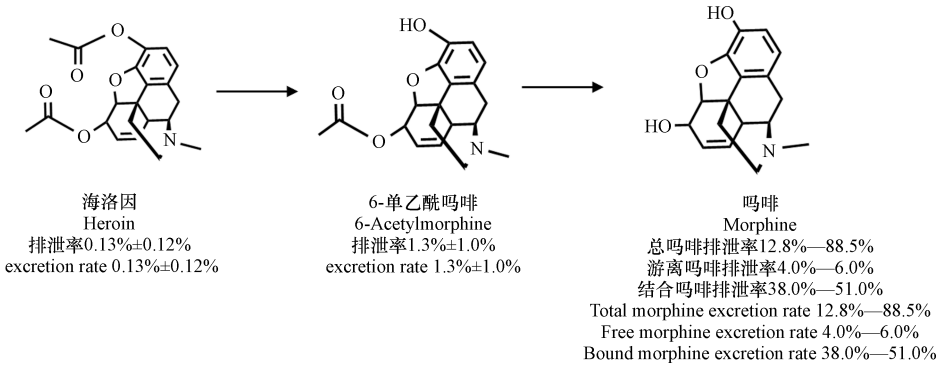


图 1 海洛因的体内代谢
Fig.1 Metabolism of heroin

表 1 污水中海洛因滥用直接标志物

Table 1 Direct biomarkers of heroin abuse in wastewater				
标记物 Biomarkers	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	来源 Source	参考文献 References
海洛因	母体化合物	排泄率低, 污水不稳定	海洛因、人为倾倒	[10]
6-单乙酰吗啡 (6-MAM)	海洛因的特征代谢物	排泄率低, 进一步代谢为吗啡; 污水不稳定; 推算模型需要较高校正系数	海洛因	[15 - 18]
吗啡	海洛因的主要代谢物; 排泄率高	来源途径多; 稳定性受6-MAM和MG影响	鸦片、海洛因、药用、罂粟籽/壳	[10,22- 23]

1.1 海洛因

海洛因作为母体化合物,是检测海洛因滥用的直接标志物.海洛因的使用方式有鼻嗅、烫吸、皮下注射和静脉注射等^[7-9].然而,如图 1 所示,海洛因由于水溶性和脂溶性都较好,在人体内吸收更快,易通过血脑屏障,快速代谢为 6-MAM,再进一步代谢为吗啡起到镇痛作用,由于海洛因在体内的代谢率高,所以尿液中母体排泄率仅为 0.13%±0.12%^[10].海洛因在污水中稳定性较差,在 pH=7.4、2 ℃ 和 19 ℃ 的带有微生物的污水环境中 72 h 内降解大于 90%,即使过滤放置 72 h 后,19 ℃ 下的海洛因降解仍大于 90%,低温(2 ℃)会对少量微生物产生抑制作用,但降解率仍高达 68%^[11].所以,无论是模拟下水道环境还是实验室储存环境,海洛因都不稳定^[12-13],会迅速被微生物吸附和转化,导致其在污水中的检出率极低.此外,污水中检出母体化合物时,除人体排泄的结果外,不排除人为倾倒入污水的可能性.因此,对于海洛因生物标志物的选择应以代谢物为主,母体化合物则作为辅助选择.

1.2 6-单乙酰吗啡

6-单乙酰吗啡(6-MAM)是海洛因的特征代谢物,其来源较为单一^[14].由于吗啡和可待因无法在体内进行乙酰化形成 6-MAM,而海洛因的代谢产物中含有 6-MAM,因此建议将 6-MAM 作为海洛因滥用的特异性标志物,具有较少的干扰因素,能够更准确地反映实际情况.但 6-MAM 的人体排泄率只有 1.3%±1.0%,体内半衰期约 35 min,随后会进一步代谢为吗啡^[15],所以在推算过程中需采用较高的修正系数(86.9)^[16-17].此外,6-MAM 的污水稳定性较差,导致其检出率较低,在 pH=7.5、20 ℃ 的下水道条件下,有无生物膜对 6-MAM 的降解影响显著,12 h 内有生物膜降解约 88%,无生物膜降解 25%^[18];在 22 ℃ 储存时,6-MAM 在不同 pH 值下的半衰期相差较大,pH=7 时约 2 d,pH=2 时约 52 d;在 pH=7 和 pH=2 的污水中,6-MAM 的稳定性受温度影响较小^[11,19].一般情况下,污水为弱碱性,且从居民楼流入污水处理厂的时间需要 4 h—24 h,样品采集则需要大约 24 h,样品采集完成到送达实验室检测需要不同的时间.因此,若选用 6-MAM 作为标志物,需提高检测方法的灵敏度,并采取酸化(pH=2)和冷冻保存等措施,以减少 6-MAM 的降解,并可以建立在不同污水环境下的 6-MAM 降解校正模型,以降低结果的不确定性.有文献报道,在部分欧洲和北美国家,医用级海洛因(其纯度高于非法海洛因)被用于治疗海洛因成瘾^[20];而在墨西哥“黑焦油”形式的海洛因中,6-MAM 含量约为 6%—12%^[21].在这些国家,6-MAM 并不适用于作为海洛因滥用的标志物.

1.3 吗啡

吗啡是唯一在两种常见海洛因给药途径(静脉注射和烫吸)中均有明确排泄的代谢物,也是罂粟中的主要生物碱之一,具有麻醉和镇痛作用.在两种海洛因的给药途径中,吗啡都是主要的尿液代谢产物,其排泄率为 12.8%—88.5%^[10,22-23],多数在 40%—60% 之间(约海洛因剂量的 38.3% 以共轭形式排出,4.2% 以游离形式排出^[23]).与烫吸相比,静脉注射后总吗啡的尿液排泄率是烫吸的两倍以上^[7].此外,吗啡在污水中的稳定性受到 6-MAM 和吗啡-葡萄糖醛酸(MG)影响.有研究表明 pH=7 时各温度条件下的水样,吗啡含量大幅增加,同时 MG 的稳定性也在下降,pH=1.8 时吗啡及 MG 表现出良好的稳定性,说明酸化是降低转化的有效措施^[11].不过,吗啡在 20 ℃ 且没有 MG 和 6-MAM 的污水中,不同 pH(pH=2 和 pH=7.5)中均表现出良好的稳定性^[24].

基于上述特点,大多数研究选择吗啡作为海洛因滥用的标志物进行监测^[25-28].如图 2 所示,污水中吗啡来源复杂,除了由海洛因滥用代谢产生外,还包括医院、制药企业、处方药物等的合法医疗排放,以及罂粟壳/籽的使用^[29-30]、过期药物随意处置等.如镇痛药物吗啡、可待因、乙基吗啡、福尔可定和尼可吗啡均能产生吗啡,其吗啡排泄率分别为 77.7%±9.1%、6.0%±2.6%、14.5%±5.4%、0.75%±0.13% 和 62.7%±9.1%^[21].采用吗啡作为标志物时,需要考虑多种来源的影响.

2 间接生物标志物(Indirect biomarkers)

海洛因的合成原料,通常来自于罂粟中提取的吗啡.在海洛因的合成过程中,醋酸酐与罂粟中存在的其他生物碱成分相互作用,会产生许多微量杂质,在合成过程中产生的副产物及其代谢产物可作为海洛因滥用的间接生物标志物(图 3).表 2 总结了海洛因间接生物标志物的优缺点及其污水中的来源途径.

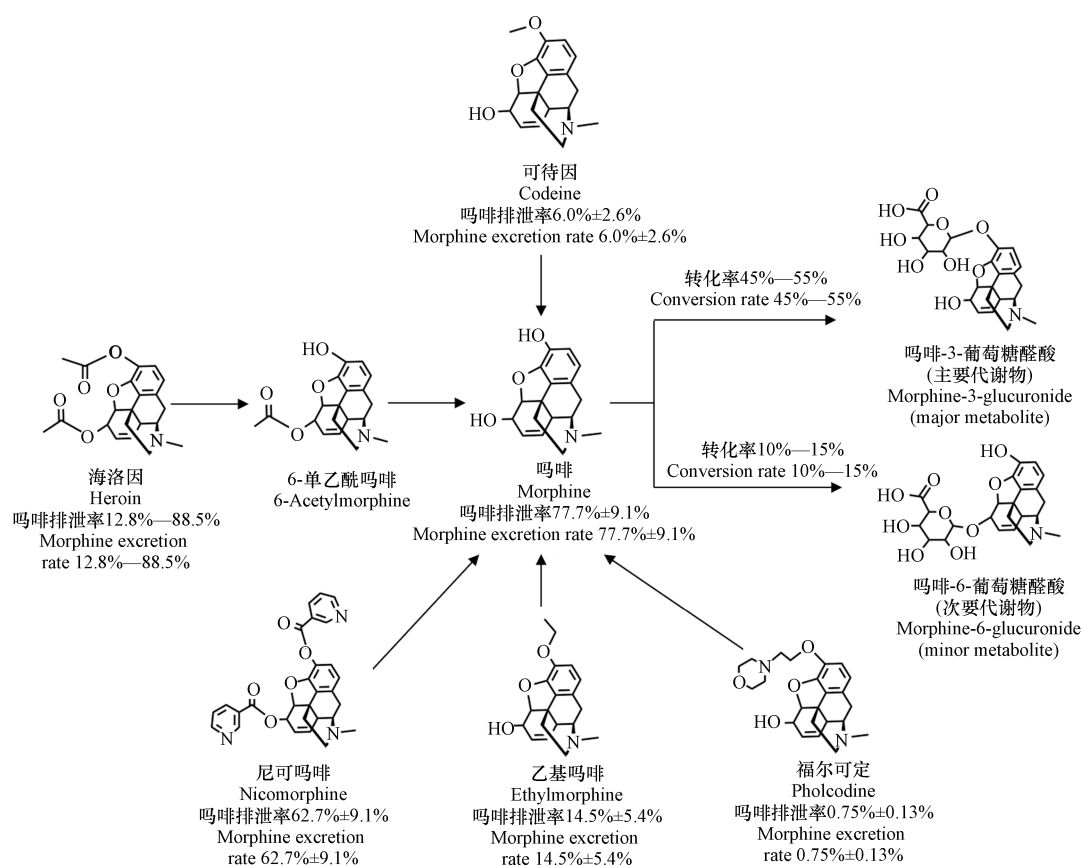


图 2 污水中吗啡来源谱图
Fig.2 Source of morphine in wastewater

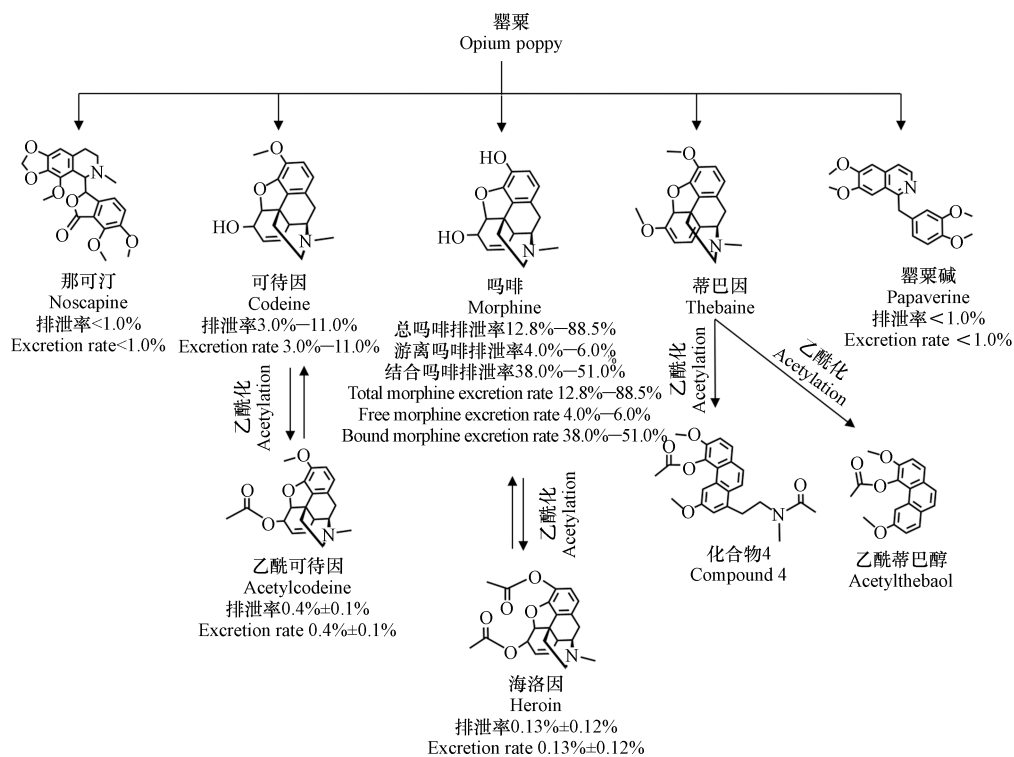


图 3 海洛因中存在的主要罂粟生物碱及杂质
Fig.3 Occurrence of the main opium alkaloids and heroin impurities in heroin

表 2 污水中海洛因滥用间接标志物

标记物 Biomarkers	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	来源 Source	参考文献 References
可待因	可待因在污水中稳定	来源途径多; 作为母体的排泄率差异大	鸦片、海洛因、罂粟籽/壳、药用	[11,30,32]
尼奥平	鸦片或可待因代谢物,海洛因使用者尿液中未检出	不能排除可待因制剂与海洛因混合使用	鸦片、可待因	[37]
乙酰可待因(AC)	合成海洛因时的特征杂质	排泄率低,低于6-MAM;稳定性差;母体检出率低	海洛因	[24,35-36]
蒂巴因	鸦片和罂粟籽/壳的特征标记物;在胃液中稳定	热分解;污水中浓度低	鸦片、罂粟籽/壳	[14,38-39]
乙酰化蒂巴因-4-代谢物葡萄糖醛酸(ATM4G)	海洛因的特征代谢物;检出率高于6-MAM, AC;具有乙酰氨基对内源性水解有抵抗力	合成时蒂巴因含量低, ATM4G无法形成;注射盐酸海洛因后ATM4G检出率低	海洛因	[41-42]
ATM4的磺基结合物(ATM4S)	海洛因的特征代谢物,适于高纯度的海洛因;ATM4S可能是在亚洲/中国中海洛因的主要代谢物	峰面积信号不如ATM4G;低检测率	海洛因	[42]
那可汀	在非法海洛因中含量0%—60%;不受药用吗啡、可待因的影响	来源途径多;排泄率低	鸦片、海洛因、罂粟籽/壳、药用	[44]
袂康宁	那可汀的代谢物;尿液中检出率高于那可汀	中药材产品金印草(Golden Seal)中主要成分	鸦片、海洛因、植物、罂粟籽/壳、药用	[48-51]
罂粟碱	在非法海洛因中含量0.1%—19%;不受药用吗啡、可待因的影响	来源途径多;排泄率低	鸦片、海洛因、罂粟籽/壳、药用	[45]
6-去甲罂粟碱	罂粟碱的代谢物;尿液中检出率高于罂粟碱	与罂粟碱具有相同来源	海洛因、鸦片、药用	[52-53]
网脉番荔枝碱	鸦片的特征标志物	在铃兰科的药用植物中大量存在	鸦片、植物	[55]

2.1 可待因及其转化产物

可待因是罂粟的主要生物碱之一,也是海洛因合成中的杂质成分.对中国各地的海洛因样品分析表明,海洛因含有 0.2%±0.4% 的可待因^[25].可待因在 19 ℃ 且 pH=7.4 的污水环境中较稳定,其 72 h 内降解率小于 20%^[11].可待因在污水中检出率较高,但可待因是中枢性镇痛药且具有止咳作用,使用量较大,在体内可以代谢为吗啡,对污水中吗啡含量的影响较大.因此,较少有研究直接使用可待因作为标志物,而是通过考察可待因与吗啡的代谢关系,来校正药用可待因对吗啡的影响.可待因作为母体的排泄率差异很大,10%(游离可待因)^[31]和 63.5%(共轭形式完全解离为游离可待因)^[30]都有报道,而 THAI 等^[32]则建议以 30%(共轭形式部分解离为游离可待因)的排泄率来推算,其推算的可待因消费量与销售统计数吻合.此外,50%—70% 的可待因转化为可待因-6-葡萄糖醛酸,6.5% 转化为吗啡(图 4),其转化比例与 CYP2D6 酶活性有关^[30,33].

乙酰可待因(AC)是海洛因的特征标志物,是制造海洛因时可待因乙酰化产生的特征杂质,服用含罂粟籽食物和其他阿片类物质均未发现.由于罂粟的来源、吗啡的提纯程度及合成路线不同,AC 在海洛因中的含量约为 1%—20%^[34],在中国约为 14.4%±11.5%^[25].如图 4 所示,AC 会在体内代谢为可待因,随后代谢为吗啡,但 AC 的排泄率仅为 0.4%±0.1%^[35-36].城市污水中尿液的稀释倍数可能在 100—400 倍,这使得 AC 在污水中的浓度更低.并且,AC 的稳定性较差,在 pH=7.5 的 10 ℃ 和 20 ℃ 下水道环境中,AC 半衰期分别为 87 h 和 58 h^[24].若选择 AC 作为标志物,最好取样后立即分析并在特定的储存条件下运输,例如酸化或冷冻.但与 6-MAM 一样,其较大的校正系数会引入较大的偏差.

尼奥平是一种罂粟的次要生物碱,也是可待因的同分异构体,同时也是可待因在人体内的代谢物之一,但在储存、分析、制备的过程中尼奥平不会转化为可待因.在海洛因和海洛因使用者的尿样中,并未检测到尼奥平,可能因为其在罂粟中含量低,或合成海洛因时不稳定.检测到尼奥平可用于区分鸦片、药用可待因和海洛因的滥用^[37].当服用鸦片制剂后,可能同时排出吗啡、可待因和尼奥平进入下水道,需了解这 3 种物质的排出比例,并对尼奥平下水道稳定性和检出率进行调查,以确定其是否适合作为检测标志物.目前关于尼奥平的报道较少,没有对其药代动力学研究和稳定性的研究.

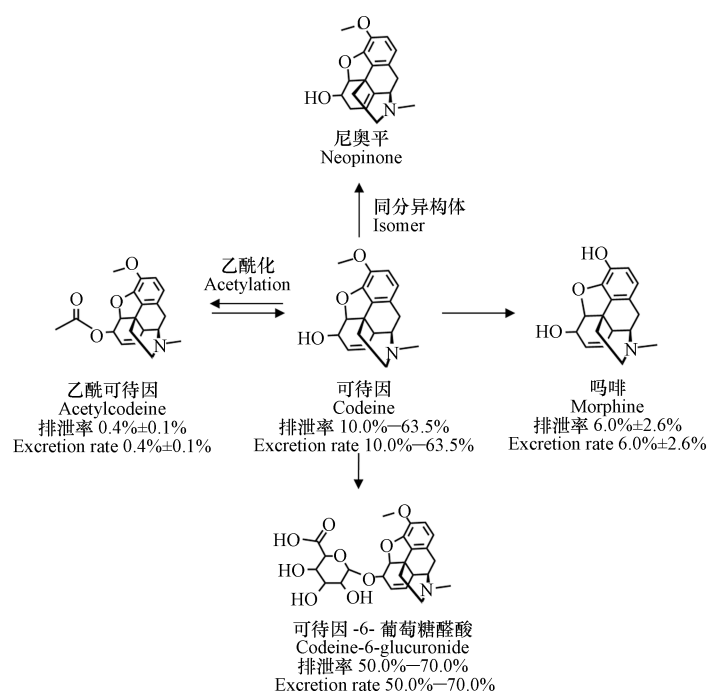


图 4 污水中可待因及其转化产物来源谱图

Fig.4 Source of codeine and its transformation products in wastewater

2.2 蒂巴因及其转化产物

蒂巴因是罂粟的主要生物碱之一，在海洛因的合成过程中，蒂巴因不稳定，会被乙酰化为菲类衍生物(图 5)。但在食用含罂粟壳/籽的物质时，蒂巴因不存在乙酰化且热稳定，所以蒂巴因及其代谢物可作为食用含罂粟类物质的特征标记物^[14,38]。EL-HAJ 等^[39] 分析了大量鸦片、海洛因、药用可待因使用者的尿液样本，只在鸦片使用者的尿样中检出蒂巴因。蒂巴因在尿液中的降解速率约为 12 h，在-20 ℃ 条件下尿液中的蒂巴因较稳定^[38]。虽然蒂巴因具有镇痛麻醉作用，但毒性极大，可能会引发严重的惊厥副作用，所以蒂巴因的优势在于其不存在药用途径，可以用于校正食用含罂粟壳/籽的物质和制药企业排污后的吗啡浓度，间接校正海洛因的消费量。但蒂巴因在污水中的稳定性还有待研究，目前生活污水中蒂巴因的检出率极低，限制了其应用。当出现吗啡含量异常但未检出蒂巴因时，可以考虑检测蒂巴因的去甲基化代谢产物东罂粟碱^[40]。

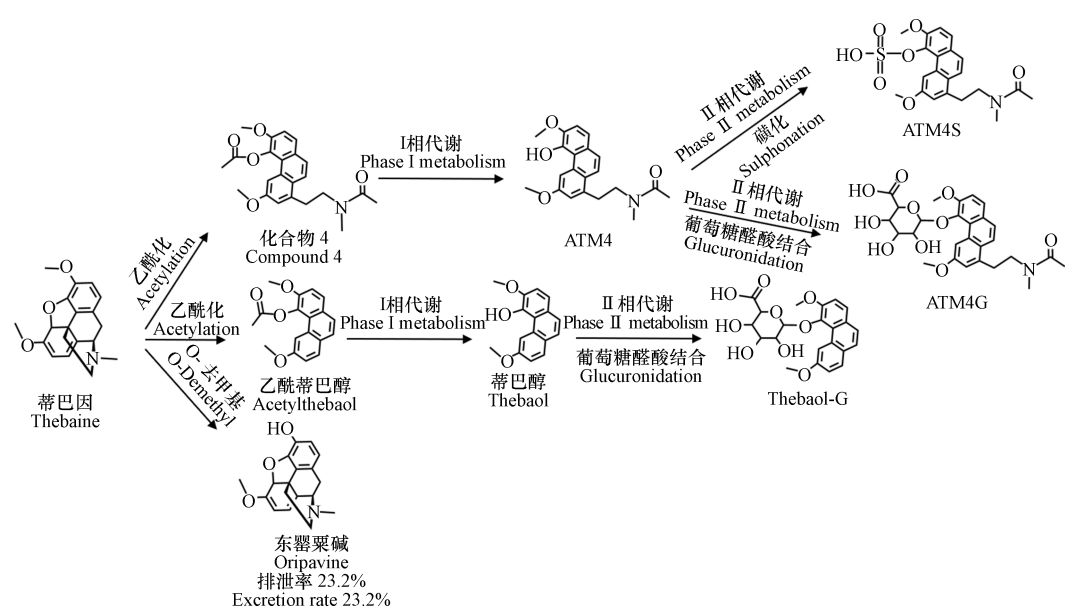


图 5 污水中蒂巴因及其转化产物的来源谱图

Fig.5 Source of thebaine and its transformation products in wastewater

乙酰化蒂巴因-4-代谢物葡萄糖醛酸(ATM4G)是海洛因的特征标记物,在海洛因合成中,蒂巴因乙酰化并发生重排反应,再经过 I、II 相代谢等一系列反应(图 5)。由于这个形成过程较为复杂,预计在服用阿片类物质、含吗啡及可待因药物后将不会检出 ATM4G。对食用罂粟籽后的尿液进行检测也证实了这一假设。与 6-MAM、AC 相比,尿液中 ATM4G 的检出率更高^[41,42],可能因为 ATM4G 的结构更稳定,不易受人体内酶的破坏。不同地区存在较大个体差异,在英国和德国的尿液样本中检出 ATM4G,而中国台湾省未检出 ATM4G,但存在乙酰化蒂巴因-4-代谢物的磺基结合物(ATM4S)^[43]。因此,对乙酰化蒂巴因-4 代谢产物的检测需结合各国的实际情况。此外,若合成海洛因时蒂巴因含量过低,ATM4G、ATM4S 等代谢物无法形成和检测。目前文献中 ATM4G、ATM4S 的尿液检测并未得到精确定量,有关这些化合物以及其解共轭结构的排泄率研究较少。需要进一步研究人体排出进入污水后,其与葡萄糖醛酸的共轭结构在环境中是否稳定,并且在污水的海洛因标志物研究中可考虑对其解离形式进行检测。

2.3 那可汀、罂粟碱及其代谢产物

那可汀和罂粟碱是罂粟的主要生物碱之一,是海洛因合成中的杂质成分,其含量分别为 0%—60%^[44]和 0.1%—19.7%^[45]。图 6 为那可汀和罂粟碱及其代谢产物的来源谱图,两种化合物在体内几乎完全代谢,尿液中仅有小于 1% 以原型形式排出。这两种生物碱极低的排泄率增加了在污水中的检出难度,可以考虑对其体内代谢物进行检测。此外,那可汀和罂粟碱在药用途径中应用广泛,那可汀主要用作镇咳药物及抗癌药物^[46],罂粟碱主要用作解痉药、脑和冠状血管扩张剂及治疗勃起功能障碍的药物^[47]。针对吗啡的制药企业排污来源,由于不存在体内代谢,可以考虑那可汀和罂粟碱与吗啡之间建立关系模型,校正污水中吗啡的含量,并结合药物使用范围,剂量及频率等综合考虑。

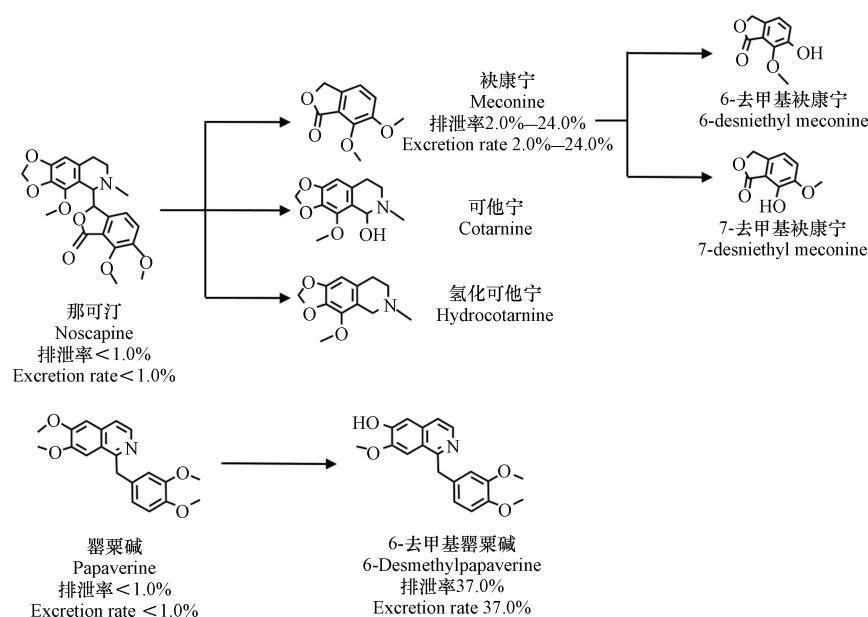


图 6 污水中那可汀、罂粟碱及其代谢物的来源谱图

Fig.6 Source of noscapine, papaverine and their metabolites in wastewater

那可汀的主要代谢物有袂康宁、去甲基袂康宁、可他宁^[48,49],其中袂康宁在尿液中检出率高于那可汀,其排泄率约为 2%—24%^[48,50]。MORLEY 等^[51]对比了两类鸦片制剂(以吗啡为主要成分和以吗啡为主要成分),结果表明,在服用以吗啡为主要成分的鸦片制剂后,袂康宁的检出率为 94.7%,而在不以吗啡为主要成分的鸦片制剂中,未检测到袂康宁,这表明袂康宁与吗啡存在相关性,具有推算污水中合法吗啡使用量,进而间接校正海洛因使用量的潜力。此外,动物实验表明,吸入鸦片后的尿液中也存在大量的袂康宁^[49]。但袂康宁也存在于金印草中,可能被用作营养补充剂或中药处方,在大量使用该类植物的地区,袂康宁不推荐作为标志物。

罂粟碱的主要代谢物是 6-去甲基罂粟碱,50% 的罂粟碱的代谢产物会在 48 h 内从体内排出,6-去甲基罂粟碱的排泄率约为 37%^[52]。研究发现,在海洛因使用者尿液中,罂粟碱及其代谢物的检出率高于

除吗啡外的其他罂粟生物碱^[53]. TRAFKOWSKI 等^[45] 对服用罂粟籽食物后的 31 份尿液样品进行罂粟碱代谢物检测, 结果显示所有样本都检出去甲基罂粟碱的葡萄糖醛酸形式, 其中 7 个样本含有去甲基罂粟碱的游离形式. 此外, 尿液中罂粟碱及其代谢物 6-去甲基罂粟碱在室温条件下储存 3 d 后稳定性良好^[54]. 但这些物质在污水中的研究还存在空缺.

目前, 多数对于罂粟碱、那可汀及其代谢物的作为标志物的潜力的研究是在国外进行的, 这些研究主要目的是在采用二乙酰吗啡治疗海洛因依赖时, 区分非法海洛因与医用海洛因的使用情况. 然而, 对于没有首选二乙酰吗啡进行治疗的国家来说, 选择罂粟碱、那可汀及其代谢物作为海洛因标志物时, 需要考虑到药用途、含罂粟壳的物质的使用情况, 以及医院和药厂排污等多种因素, 同时也需要关注这些物质在污水中的稳定性和检出率.

2.4 其他

网脉番荔枝碱(reticuline)是罂粟生物碱的次要成分, 也是主要罂粟生物碱蒂巴因、吗啡、罂粟碱的前体. AL-AMRI 等^[55] 发现, 在鸦片以及鸦片使用者的尿样中都能检测到网脉番荔枝碱. 尿液中网脉番荔枝碱与吗啡的浓度比为 2%—12%, 但在服用海洛因或含罂粟籽食物的尿液样品中并不存在, 因此, 该物质可作为区分鸦片滥用和海洛因滥用的标志物之一. 但网脉番荔枝碱也存在于部分铃兰科的药用植物中, 在使用该植物的地区, 网脉番荔枝碱并不适合作为唯一的标志物.

3 结论与展望(Conclusion and prospect)

综上, 直接生物标志物 6-MAM 和吗啡更符合毒品滥用标志物的选择原则, 是污水流行病学中推算海洛因滥用的主要目标分析物, 被广泛应用于国内外的污水毒情监测, 6-MAM 和吗啡的同步确证更能说明海洛因的滥用. 在间接生物标志物中, AC、ATM4G/ATM4S 是海洛因的特征杂质成分, 蒂巴因、尼奥平、网脉番荔枝碱的检出可以证明使用罂粟类物质, 但不能排除与海洛因同时使用的可能性. 部分生物标志物的检出率与海洛因的合成工艺及杂质含量密切相关. 目前, 除了对吗啡、6-MAM、可待因的研究较为丰富外, 其他标志物的研究大多停留在尿液等生物样本, 污水环境下的稳定性、可检测性等研究较少, 是否适合作为污水中海洛因的标志物, 还需要进一步分析验证.

海洛因母体作为标志物时, 在体内迅速酶解, 其检出可能表明该地区存在与海洛因相关的行为, 但不能确切证明海洛因的滥用. 6-MAM 作为海洛因的特征标志物, 是海洛因滥用的最佳指标, 但其在污水中稳定性差、检出率低且能进一步代谢为吗啡, 导致其修正系数较大、不确定度较高. 而吗啡作为海洛因各种滥用途径的主要代谢物, 其尿液排泄率、污水稳定性及检出率较高, 但其来源途径较多, 对污水中吗啡含量及海洛因滥用量的推算影响较大. 因此, 当某地区吗啡类药物的使用量较高时, 可以采用 6-MAM 代替吗啡, 并在采样过程中调节 pH 为酸性并-20 ℃ 运输保存以减少降解.

然而, 吗啡的多源性导致对海洛因滥用量的推算结果与真实情况存在偏差. 针对目前监测现状, 下一步研究工作的努力方向是对污水中的吗啡进行溯源, 首先分析不同来源对污水中吗啡含量的影响程度, 吗啡的其他来源主要有医院药用制剂、使用罂粟壳生产的制药企业、含罂粟壳食物等等. 然后针对吗啡不同的来源, 可以尝试以下方式校正污水中吗啡含量: 寻找每个来源适合的标志物, 建立与吗啡含量的关系模型, 进一步完善现有海洛因滥用量的推算模型; 针对不同的来源设置吗啡浓度的截断值, 并结合吗啡与可待因等化合物的比值, 确定评价指标, 提高污水毒品监测的科学性和准确性; 利用正定矩阵因子分解模型等源解析方法结合不同来源的特征比值关系, 定性定量识别吗啡来源^[56].

同时, 下一步的研究工作也可考虑寻找比吗啡更为合适的海洛因标志物, 不同地区的海洛因中化合物种类及含量可能存在差异, 且大多数标志物与吗啡一样存在多种干扰源, 应综合考虑各地区的实际情况、是否符合毒品滥用标志物特征、海洛因中各成分含量、不同来源的使用剂量和范围、个体差异等因素, 判断干扰源是否对检测造成影响, 结合食品、药品等销售量、排泄率等数据对污水中的标志物含量进行校正, 选择适合各地区的海洛因标志物. 此外, 单个化合物作为标志物时存在较多不确定因素, 可建立多参数模型, 选择多个目标化合物进行检测, 评估不同的赋权方法以确定权重, 从而降低结果的不确定性.

海洛因作为三大毒品之一, 是污水禁毒工作中的重要一环, 解决如何正确推算海洛因滥用量的问

题, 以及结合污水监测数据与常规统计数据合理评估海洛因的消费情况等意义重大, 本文总结现有海洛因标志物的优缺点, 为后续研究提供思路, 为解决如何正确推算海洛因滥用量问题提供方向。

参考文献 (References)

- [1] United Nations Office On Drugs & Crime. World drug report [R]. UNODC, 2023.
- [2] 张海清, 李豪, 孙涛, 等. 多参数人口模型的建立及其在精神活性物质评估中的应用 [J]. 环境化学, 2023, 42(4): 1156-1164.
ZHANG H Q, LI H, SUN T, et al. Establishment of multi-parameter population model and its application in assessment of psychoactive substances [J]. Environmental Chemistry, 2023, 42(4): 1156-1164 (in Chinese).
- [3] DAUGHTON C G. Illicit drugs in municipal sewage[M]//Pharmaceuticals and Care Products in the Environment ACS Symposium Series. Washington, DC: American Chemical Society, 2001: 348-364.
- [4] ZUCCATO E, CHIABRANDO C, CASTIGLIONI S, et al. Cocaine in surface waters: A new evidence-based tool to monitor community drug abuse [J]. Environmental Health: a Global Access Science Source, 2005, 4: 14.
- [5] 郑晓雨, 杨虹贤, 闻武, 等. 污水流行病学在毒情监测中的不确定性-以甲基苯丙胺为例 [J]. 环境化学, 2024, 43(7): 2260-2268.
ZHENG X Y, YANG H, WEN W, et al. Uncertainties of illicit drugs consumption estimated by wastewater-based epidemiology: The case of methamphetamine [J]. Environmental Chemistry, 2024, 43(7): 2260-2268.
- [6] GAO Z H, LI P, LIN H, et al. Biomarker selection strategies based on compound stability in wastewater-based epidemiology [J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2023, 30(3): 5516-5529.
- [7] ROOK E J, HUITEMA A D R, van den BRINK W, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: Review of the literature [J]. Current Clinical Pharmacology, 2006, 1(1): 109-118.
- [8] MO B P, WAY E L. An assessment of inhalation as a mode of administration of heroin by addicts [J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1966, 154(1): 142-151.
- [9] HENDRIKS V M, van den BRINK W, BLANKEN P, et al. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': Pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin [J]. European Neuropsychopharmacology, 2001, 11(3): 241-252.
- [10] ELLIOTT H W, PARKER K D, WRIGHT J A, et al. Actions and metabolism of heroin administered by continuous intravenous infusion to man [J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1971, 12(5): 806-814.
- [11] BAKER D R, KASPRZYK-HORDERN B. Critical evaluation of methodology commonly used in sample collection, storage and preparation for the analysis of pharmaceuticals and illicit drugs in surface water and wastewater by solid phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography. A, 2011, 1218(44): 8036-8059.
- [12] RAMIN P, BROCK A L, CAUSANILLES A, et al. Transformation and sorption of illicit drug biomarkers in sewer biofilms [J]. Environmental Science & Technology, 2017, 51(18): 10572-10584.
- [13] GERRITY D, CRANK K, OH E C, et al. Wastewater surveillance of high risk substances in Southern Nevada: Sucralose normalization to translate data for potential public health action [J]. The Science of the Total Environment, 2024, 908: 168369.
- [14] ÖZBUNAR E, AYDOĞDU M, DÖĞER R, et al. Morphine concentrations in human urine following poppy seed paste consumption [J]. Forensic Science International, 2019, 295: 121-127.
- [15] CONE E J, WELCH P, MITCHELL J M, et al. Forensic drug testing for opiates: I. Detection of 6-acetylmorphine in urine as an indicator of recent heroin exposure; drug and assay considerations and detection times [J]. Journal of Analytical Toxicology, 1991, 15(1): 1-7.
- [16] van NUIJS A L, MOUGEL J F, TARCOMNICU I, et al. Sewage epidemiology: A real-time approach to estimate the consumption of illicit drugs in Brussels, Belgium [J]. Environment International, 2011, 37(3): 612-621.
- [17] POSTIGO C, de ALDA M L, BARCELÓ D. Evaluation of drugs of abuse use and trends in a prison through wastewater analysis [J]. Environment International, 2011, 37(1): 49-55.
- [18] THAI P K, JIANG G M, GERNJAK W, et al. Effects of sewer conditions on the degradation of selected illicit drug residues in wastewater [J]. Water Research, 2014, 48: 538-547.
- [19] LIN X L, CHOI P M, THOMPSON J, et al. Systematic evaluation of the In-sample stability of selected pharmaceuticals, illicit drugs, and their metabolites in wastewater [J]. Environmental Science & Technology, 2021, 55(11): 7418-7429.
- [20] McNAIR R, MONAGHAN M, MONTGOMERY P. Heroin assisted treatment for key health outcomes in people with chronic heroin addictions: A context-focused systematic review [J]. Drug and Alcohol Dependence, 2023, 247: 109869.
- [21] KHAN U, NICELL J A. Refined sewer epidemiology mass balances and their application to heroin, cocaine and ecstasy [J]. Environment International, 2011, 37(7): 1236-1252.
- [22] SMITH M L, SHIMOMURA E T, SUMMERS J, et al. Urinary excretion profiles for total morphine, free morphine, and 6-acetylmorphine following smoked and intravenous heroin [J]. Journal of Analytical Toxicology, 2001, 25(7): 504-514.

- [23] OBERST F W. Studies on the fate of heroin[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1943, 79(3): 266-270.
- [24] SENTA I, KRIZMAN I, AHEL M, et al. Assessment of stability of drug biomarkers in municipal wastewater as a factor influencing the estimation of drug consumption using sewage epidemiology[J]. *The Science of the Total Environment*, 2014, 487: 659-665.
- [25] DU P, ZHOU Z L, BAI Y, et al. Estimating heroin abuse in major Chinese cities through wastewater-based epidemiology[J]. *The Science of the Total Environment*, 2017, 605/606: 158-165.
- [26] SENTA I, KRIZMAN-MATASIC I, KOSTANJEVECKI P, et al. Assessing the impact of a major electronic music festival on the consumption patterns of illicit and licit psychoactive substances in a Mediterranean city using wastewater analysis[J]. *The Science of the Total Environment*, 2023, 892: 164547.
- [27] CARNEVALE MIINO M, MACSEK T, HALEŠOVÁ T, et al. Pharmaceutical and narcotics monitoring in Brno wastewater system and estimation of seasonal effect on the abuse of illicit drugs by a wastewater-based epidemiology approach[J]. *The Science of the Total Environment*, 2023, 891: 164386.
- [28] ZUCCATO E, CHIABRANDO C, CASTIGLIONI S, et al. Estimating community drug abuse by wastewater analysis[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116(8): 1027-1032.
- [29] CASTIGLIONI S, ZUCCATO E, CHIABRANDO C, et al. Detecting illicit drugs and metabolites in wastewater using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Spectroscopy Europe*, 2007, 19(4): 7-9.
- [30] BAKER D R, BARRON L, KASPRZYK-HORDERN B. Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater analysis. Part A: Chemical analysis and drug use estimates[J]. *The Science of the Total Environment*, 2014, 487: 629-641.
- [31] van DYKEN E, LAI F Y, THAI P K, et al. Challenges and opportunities in using wastewater analysis to measure drug use in a small prison facility[J]. *Drug and Alcohol Review*, 2016, 35(2): 138-147.
- [32] THAI P K, LAI F Y, BRUNO R, et al. Refining the excretion factors of methadone and codeine for wastewater analysis - Combining data from pharmacokinetic and wastewater studies[J]. *Environment International*, 2016, 94: 307-314.
- [33] CHEN Z R, SOMOGYI A A, REYNOLDS G, et al. Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolisers[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1991, 31(4): 381-390.
- [34] O'NEAL C L, POKLIS A. Simultaneous determination of acetylcodeine, monoacetylmorphine, and other opiates in urine by GC-MS[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 1997, 21(6): 427-432.
- [35] BOGUSZ M J, MAIER R D, ERKENS M, et al. Detection of non-prescription heroin markers in urine with liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2001, 25(6): 431-438.
- [36] STAUB C, MARSET M, MINO A, et al. Detection of acetylcodeine in urine as an indicator of illicit heroin use: Method validation and results of a pilot study[J]. *Clinical Chemistry*, 2001, 47(2): 301-307.
- [37] AL-AMRI A M, SMITH R M, EL-HAJ B M. The GC-MS detection and characterization of neopine resulting from opium use and codeine metabolism and its potential as an opiate-product-use marker[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2005, 382(3): 830-835.
- [38] CASSELLA G, WU A H, SHAW B R, et al. The analysis of thebaine in urine for the detection of poppy seed consumption[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 1997, 21(5): 376-383.
- [39] EL-HAJ B M, AL-AMRI A M, ALI H S, et al. GC-MS detection and characterization of thebaine as a urinary marker of opium use[J]. *Forensic Toxicology*, 2007, 25(2): 62-68.
- [40] EL-HAJ B M, ALI H S, HAMOUDI N M. Oripavine as a new marker of opiate product use[J]. *Forensic Toxicology*, 2011, 29(2): 152-158.
- [41] CHEN P, BRAITHWAITE R A, GEORGE C, et al. The poppy seed defense: A novel solution[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2014, 6(3): 194-201.
- [42] MAAS A, KRÄMER M, SYDOW K, et al. Urinary excretion study following consumption of various poppy seed products and investigation of the new potential street heroin marker ATM4G[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2017, 9(3): 470-478.
- [43] CHEN W R, KONG P H, SAUER C, et al. A proposed approach to confirm heroin administration - Regional differences in heroin purity is a major factor[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 2022, 128: 105097.
- [44] KLEMENC S. Noscapine as an adulterant in illicit heroin samples[J]. *Forensic Science International*, 2000, 108(1): 45-49.
- [45] TRAFKOWSKI J, MADEA B, MUSSHOF F. The significance of putative urinary markers of illicit heroin use after consumption of poppy seed products[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2006, 28(4): 552-558.
- [46] YE K, KE Y, KESHAVA N, et al. Opium alkaloid noscapine is an antitumor agent that arrests metaphase and induces apoptosis in dividing cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95(4): 1601-1606.
- [47] FUSI F, MANETTI F, DURANTE M, et al. The vasodilator papaverine stimulates L-type Ca(2+) current in rat tail artery myocytes via a PKA-dependent mechanism[J]. *Vascular Pharmacology*, 2016, 76: 53-61.
- [48] TSUNODA N, YOSHIMURA H. Metabolic fate of noscapine. II. Isolation and identification of novel metabolites produced by C-C bond cleavage[J]. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 1979, 9(3): 181-187.

- [49] TSUNODA N, YOSHIMURA H. Metabolic fate of noscapine. III. Further studies on identification and determination of the metabolites[J]. *Xenobiotica*, 1981, 11(1): 23-32.
- [50] KIKURA-HANAJIRI R, KANIWA N, ISHIBASHI M, et al. Liquid chromatographic-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric analysis of opiates and metabolites in rat urine after inhalation of opium[J]. *Journal of Chromatography B*, 2003, 789(1): 139-150.
- [51] MORLEY S R, GALLOWAY J H. Validation of meconin as a marker for illicit opiate use[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2007, 31(2): 105-108.
- [52] BELPAIRE F M, ROSSEEL M T, BOGAERT M G. Metabolism of papaverine IV. Urinary elimination of papaverine metabolites in man[J]. *Xenobiotica*, 1978, 8(5): 297-300.
- [53] PATERSON S, LINTZERIS N, MITCHELL T B, et al. Validation of techniques to detect illicit heroin use in patients prescribed pharmaceutical heroin for the management of opioid dependence[J]. *Addiction*, 2005, 100(12): 1832-1839.
- [54] WOLF C E, PIERCE K L, GOLDFINE B L, et al. Using papaverine and its metabolites, 6-desmethyl papaverine and 4', 6-didesmethyl papaverine as biomarkers to improve the detection time of heroin use[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 2019, 43(8): 600-606.
- [55] AL-AMRI A M, SMITH R M, EL-HAJ B M, et al. The GC-MS detection and characterization of reticuline as a marker of opium use[J]. *Forensic Science International*, 2004, 142(1): 61-69.
- [56] 邵雪婷, 赵悦彤, 蒋冰等. 市政污水中吗啡来源辨析 [J]. *环境科学*, 2024, 45(5): 2748-2756.
- SHAO X T, ZHAO Y T, JIANG B, et al. Source apportionment on morphine in wastewater [J]. *Environmental Science*, 2024, 45(5): 2748-2756(in Chinese).