

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2024111306

CSTR:32061.14.hjhx.2024111306

王晓晓, 徐诚瀚, 王靖涵, 等. 基于污水流行病学的毒品检测标志物选择研究现状[J]. 环境化学, 2026, 45(2): 1-16.

WANG Xiaoxiao, XU Chenghan, WANG Jinghan, et al. Research status of drug detection biomarker selection based on sewage epidemiology [J]. Environmental Chemistry, 2026, 45 (2): 1-16.

基于污水流行病学的毒品检测标志物选择研究现状*

王晓晓¹ 徐诚瀚¹ 王靖涵¹ 张斯睿¹ 郝红霞^{1,2**} 周红³

(1. 中国政法大学, 北京, 100088; 2. 证据科学教育部重点实验室(中国政法大学), 2011 计划司法文明协同创新中心, 北京, 100088; 3. 公安部物证鉴定中心, 北京, 100038)

摘要 近年来全球毒品滥用趋于大众化、娱乐化和低龄化的趋势, 其发现、检验和监控工作面临前所未有的难度. 基于此, 我国在浙江、广东等地设立 5 个中心开展基于污水流行病学和区域性毒品监测工作, 通过对区域的污水检测及时发现毒品滥用情况. 当前, 在污水中监测毒品亟需解决生物标志物的相关技术, 并在毒品及其人体代谢物的范围内选择精准高效的检测用生物标志物, 同时排除多重因素的影响, 包括目标物在污水中的稳定性、人体代谢率、其他干扰等. 本文针对国内外涉毒案件中常见毒品检测目标物进行分析和研究, 确定其主要代谢物及代谢过程, 分析和排除标志物检测结果的影响因素, 为污水中毒品检测的目标物选择提供详细的参考依据.

关键词 污水流行病学, 毒品检测, 生物标志物.

中图分类号 X-1; O6 **文献标识码** A

Research status of drug detection biomarker selection based on sewage epidemiology

WANG Xiaoxiao¹ XU Chenghan¹ WANG Jinghan¹ ZHANG Sirui¹
HAO Hongxia^{1,2**} ZHOU Hong³

(1. China University of Political Science and Law, Beijing, 100088, China; 2. Key Laboratory of Evidence Science of the Ministry of Education (China University of Political Science and Law), Center for Coordinated Innovation of Judicial Civilization, 2011, Beijing, 100088, China; 3. Public Security Ministry's Institute of Forensic Science, Beijing, 100038, China)

Abstract In recent years, the trend of global drug abuse has become more popularized, entertainment-oriented, and younger, bringing unprecedented difficulties in discovery, detection and monitoring of drugs. Based on this, our country has established five centers in Zhejiang, Guangdong, and other places to out work based on sewage epidemiology and regional drug monitoring. By detecting regional sewage, we can timely discover drug abuse situations. Monitoring drugs in sewage urgently needs to the problem of biomarkers. It is necessary to choose precise and efficient biomarkers for detection within the range of drugs and their human metabolites, and to exclude influence of multiple factors, such as the stability of the target in sewage, the human metabolism rate,

2024 年 11 月 13 日收稿(Received: November 13, 2024).

* 中国政法大学省部级合作项目(2011/23323131), 中国政法大学科研创新基金(1000/10824477)和中央高校基本科研业务费专项资金资助.

Supported by the China University of Political Science and Law Cooperation Project (2011/23323131), the China University of Political Science and Law Scientific Research and Innovation Fund (1000/10824477) and Special Funds for Basic Scientific Research and Business Expenses of Universities of the Central Government.

** 通信联系人 **Corresponding author**, Tel: 010-62926583, E-mail: hongxia@cupl.edu.cn

and interference from other sources. This paper analyzes and studies the common drug detection targets in domestic and international drug-related cases, determines their main metabolites and metabolic processes, analyzes and excludes the influencing factors of biomarker detection results, and provides detailed reference basis for the selection of drug detection targets in sewage.

Keywords sewage epidemiology, drug detection, biomarkers.

当前毒品泛滥已经成为日趋严重的全球性问题,根据《2023年欧洲毒品报告》显示,有关新精神活性物质等新型毒品的案件数量居高不下.毒品的合成方法和使用途径跌出不穷,受物流供应方式多样化的影响,走私、贩运、吸食毒品的行为更加隐蔽且难以发现,使得我国的社会秩序和民众身心健康受到极大威胁.以污水为基础的流行病学分析被认为是监测毒品滥用模式和趋势的有效方法^[1],自2005年以来,这一方法在全球多个国家得到应用.其中,欧盟药物管理局(EMCDDA)首次在全球建设毒情监控平台,实时发布了涉及18个欧洲国家中82个城市的污水中毒品含量,是迄今为止在全球参与城市数量最多的监测项目.该项目揭示了欧洲各城市药物使用的习惯、人群和时间模式.总体而言,2020年至今在各地点的污水中检测到各种药物的残留量差异很大,这为毒品治理决策提供了重要的依据.

我国污水中毒品监测体系起步较晚,在2021年之前,只开展了有限数量的样本,很难大规模推演出毒品滥用时间消费模型.Zheng等^[2]采用污水流行病学分析法对9种毒品的时间消费趋势进行了为期一年的跟踪调查,得到了清晰的毒品的消费模式并建立了污水和地表水中此类毒品的分析方法,计算得到常见毒品及其代谢物和新精神活性物质的浓度水平和负荷,地理差异等参数.李喜青等^[3]通过分析污水和地表水中的甲基苯丙胺和氯胺酮,结合手机数据提供及时的人口信息,对疫情前后特定区域的毒品滥用情况进行对比,以此证明了当地此类毒品滥用的顽固性.

2021年6月22日,在全球污水检测行动的影响下,为了破解毒品犯罪物流化和隐蔽化的难题,我国国家毒品实验室分中心在北京、浙江、广东、四川和陕西正式成立,以监测污水中毒品为辅助,加强禁毒情报实时反馈,标志着中国毒品监测工作的一个全新开始.五个分中心构成了我国毒品检测网络的重要组成部分,各自在城市地下水中毒品检测、监测与分析领域发挥着不可替代的作用.北京分中心,作为首都地区的毒品检测枢纽,配备了高精度的高分辨质谱仪等先进设备,能够高效、准确地检测常见毒品代谢产物.北京分中心还积极参与国内外毒品检测技术的交流与合作,不断引进新技术、新方法,以适应毒品形势的不断变化.浙江分中心则依托长三角地区的经济优势,建立了完善的毒品检测体系.该中心通过不断优化检测流程,引进样品流转监控体系,建立污水自动取样点,提高检测效率,实现了对多种新型精神活性物质的快速筛查.广东分中心位于改革开放的前沿阵地,彩虹烟、小树枝等伪装类毒品层出不穷,毒品检测工作面临着更为复杂的挑战.该中心计划每季度在广东188家污水处理厂同时采集污水样本进行检测,预计可以覆盖全省7800万人口.四川分中心则凭借其地理位置优势,有效监测了从边境地区向内陆渗透的毒品流动情况.该中心通过持续监测和分析,为遏制毒品滥用、辅助禁毒部门实现对涉毒违法犯罪活动的精准打击提供支持.

污水流行病学(wastewater-based epidemiology,WBE)应用于特定区域内毒品使用情况调查的方法由Daughton^[4]在2001年提出.该方法的原理是收集被排泄到城市污水系统的物质,这些物质包括毒品和合成毒品的前体,以及人体吸收毒品后产生的代谢物,通过分析生物标志物,得出毒品的使用范围和使用量.WBE在禁止毒品传播、调查毒品犯罪等方面起到重要作用,也在世界范围内得到推广和应用,其具体流程如图1所示.

根据以上的分析方案,可以得到污水中的毒品浓度、日进水流量、人口数量以及毒品稳定性等参数,据此可以使用公式(1)计算出人均毒品使用量:

$$M_c = \frac{C \times F}{P \times S \times E} \times \frac{1}{10^6} \quad (1)$$

式中, M_c 为目标毒品的日人均使用量, $\text{mg} \cdot (\text{日} \cdot \text{千人})^{-1}$; C 为进水中测得的毒品浓度, $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; F 为污水处理厂日进水流量, $\text{L} \cdot \text{d}^{-1}$; P 为污水处理厂服务区域人口数,千人; S 为毒品的稳定性,%; E 为毒品的排泄率^[6].

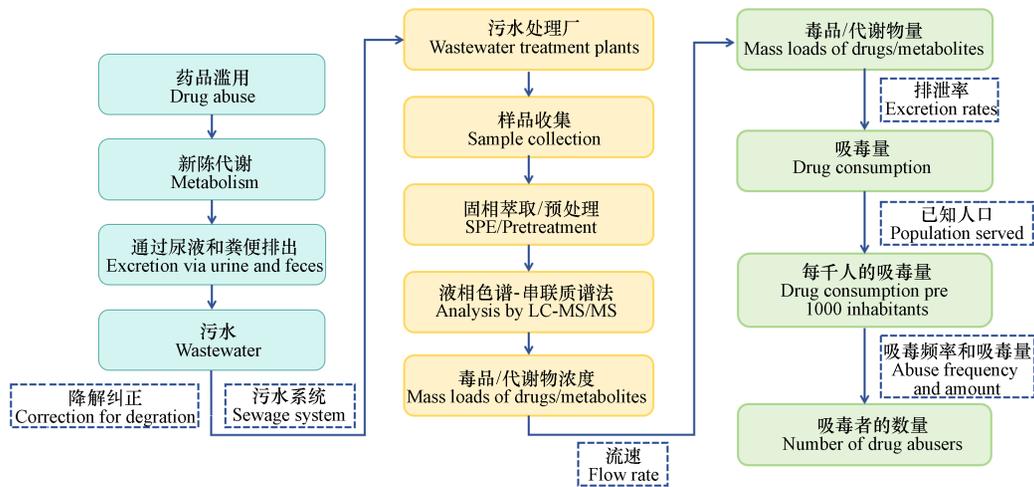


图 1 基于污水流行病学方法检测毒品示意图^[5]

Fig.1 Schematic diagram of drug detection based on wastewater epidemiology^[5]

从流程图和计算方法可以看出, 毒品浓度的测量、污水的采样方法、特定区域人口、毒品的稳定性等都会对结果产生影响, 这就对样品的采集和保存、分析方式的合理选择、人口规模的科学推算提出较高要求, 而其中的重要问题就是对标志物的选择^[7]. 污水中测定的特定毒品靶标残留物(drug target residues, DTR)的理想特征是: (1)在污水中能够测量, 要求标志物有足够的量和特异性, 方便使用现有的仪器测定; (2)仅仅由人类排泄而进入到下水道系统中, 没有其他来源的干扰; (3)经过人体排泄的这一特征较为明显, 避免其他外源和内源影响; (4)悬浮物对标志物的吸附有限, 减少固体废物吸附的干扰; (5)在下水道系统、采样和样品储存的各个阶段的稳定性高^[8]. 在对毒品量进行反推时, 要将 DTR 的量与特定的校正因子(Correction Factors, CF)相乘, 校正因子于 2008 年由 Zuccato^[9] 提出, 计算公式(2)如下, 与 DTR 的平均排泄率相关:

$$CF = \frac{M_w(\text{Parent Drug})}{M_w(\text{DTR}) \times \% \text{ excreted as DTR}} \quad (2)$$

公式中, M_w 是分子量, %DTR 排泄是指以 DTR 排泄的毒物计量比. 但污水环境的复杂性、人体对毒品的代谢过程、毒品标志物的转化和降解、其他可能的标志物来源都会干扰分析结果, 因此后续有新的 CF 被不断提出和修正, 且已于多项实验中得到应用^[10]. Gerrity 等^[11] 就在美国南内华达州使用 CF 值通过 WBE 准确推算了当地海洛因、芬太尼、四氢大麻酸、阿片类等毒品滥用的情况.

多位学者研究了污水中检测毒品标志物的重要性^[12-14]. 一是提高检测灵敏度和特异性: 标志物是指在特定条件下, 能够指示毒品存在的特定化合物或代谢产物. 通过研究这些标志物, 可以开发出更灵敏且特异的检测方法, 准确识别污水中的毒品成分. 二是监测毒品滥用趋势: 通过分析污水中的标志物, 可以推测特定毒品的消费模式和趋势, 为禁毒工作提供科学依据. 例如, 国家毒品实验室自 2022 年起建立了覆盖全国的污水监测网络, 对海洛因、冰毒、氯胺酮等 12 种常见毒品代谢产物进行检测分析, 并推算各类毒品的消费规模, 为准确掌握国内毒品滥用形势、客观评估禁毒工作成效提供科学依据. 三是溯源和案件侦破: 通过检测污水中的标志物, 可以追溯毒品的来源和传播路径, 协助破获制贩毒案件. 例如, 根据报道国家毒品实验室陕西分中心应用污水监测溯源技术协助打掉制毒窝点.

然而在实际的检测和推算过程中, 每种毒品的情况各有差异, 检测标志物在污水环境中的变化难度更大, 一些潜在的标志物逐渐出现在对污水的检测实践中, 研究者们尝试将常用标志物与潜在标志物结合共同推算污水中毒品浓度, 因此需要对常见的毒品进行个体研究, 以满足对特定地区选择适当标志物的需求. 针对这方面的选择, 一方面要从药物代谢的角度来考虑足以用来检测的新型代谢物, 需要总结其代谢率、自身稳定性等特征, 另一方面要研究该标志物在污水中的稳定性、污水中其他来源的干扰程度^[15], 总结实践经验对 CF 数值进行纠正. 本文通过查阅国内外相关的文献, 结合目前实验室开展污水中毒品检测工作中存在的问题, 和近年来污水流行病学进行毒品推算的情况, 对包括海洛

因、可卡因、甲基苯丙胺类、大麻、氯胺酮和几种常见新精神活性物质及其代谢过程进行分析,对比可能的标志物及其在检测中的表现,比较分析出合理的路径,为科学选择标志物提供参考依据。

1 海洛因(Heroin)

海洛因属于阿片类毒品,主要包括海洛因盐酸盐和海洛因碱,市面上流通的海洛因种类多为海洛因盐酸盐.其全球的消耗量和种植量在阿片类毒品中占据主要位置.盐和碱两类海洛因都由吗啡和醋酸酐经过乙酰化合成而成,原材料的合成过程会产生多种物质,海洛因在体内被水解为 6-单乙酰吗啡(6-MAM),在肝脏中进一步水解为吗啡^[16].其中 42% 的海洛因代谢为吗啡排出^[9], 1.3% 代谢为 6-MAM^[17](图 2).海洛因本体的人体代谢率高,在污水环境下迅速被微生物吸附和转化,检出率低,稳定性差,因此不宜作为污水中的主要检测物质^[16,18].

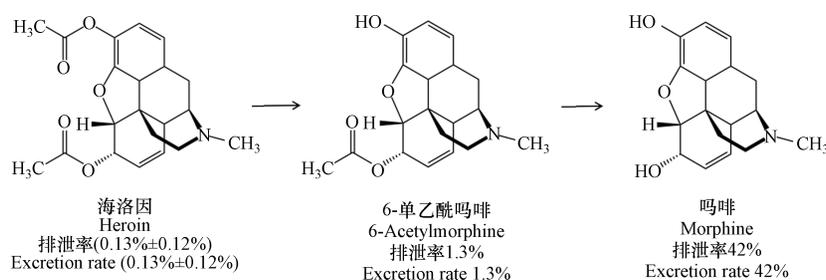


图 2 海洛因主要代谢物^[18]

Fig.2 Major metabolite of heroin^[18]

6-MAM 是海洛因的特征代谢物,Thai 等^[19]发现 6-MAM 的干扰因素较少,但人体排泄率低且在一定时间后会转化为吗啡,污水生物膜中微生物的存在会使其在 12 h 后损失 90%,在废水中极不稳定,在一些污水系统中浓度太低而无法测量,因此 LIN 等^[20]总结出需要在采样后及时加入防腐剂焦亚硫酸钠或将其酸化至 pH=2 后,采取适合的检测手段进行海洛因滥用状况的评估.陶文佳等^[16]提到吗啡是海洛因的主要代谢产物,但在污水中的稳定性会受到 6-MAM 和吗啡-葡萄糖醛酸(MG)的影响.而在实际中使用吗啡作为检测标志物的情况比较多^[21,22],比如,在医疗中存在被合法使用的吗啡,以及被倾倒的吗啡.这些情况会导致海洛因使用量计算的精确度受到影响.需要使用正确的解析方法通过计算海洛因与吗啡比值等手段来揭示吗啡来源^[23].

此外,Boleda 等^[24]在研究中指出的另一种阿片生物碱可待因的使用也会代谢为吗啡,可待因在污水环境中稳定存在,也是镇痛类药物中的主要成分,被滥用的风险极高,可以通过从废水中存在的吗啡和可待因的量减去可待因和吗啡的处方量来矫正海洛因排泄的吗啡含量,从而反推出吸食海洛因的浓度.如表 1 总结所示.

表 1 海洛因的标志物选择

Table 1 Biomarker options for heroin

标志物 Biomarker	排泄率/% Excretion rate	污水中的稳定性 Stability in sewage	CF	特点 Characteristic	参考文献
海洛因	0.13±0.12	低	12	代谢率高、稳定性差	[16]
6-MAM	1.3	低	86.9	稳定性差,特征代谢物	[9]
吗啡	42	高	3.1	受可待因代谢、葡萄糖醛酸络合物影响,常用标志物	[9]

除了海洛因本身所产生的生物标志物外,还可以选择其他物质作为海洛因滥用的地域分布参考.美沙酮与海洛因一样同属于阿片类药物,是一种强效的阿片激动剂,但不易产生依赖性,因此在我国常作为阿片类药物尤其是海洛因的依赖脱毒治疗. Du 等^[25]提出可以通过检测美沙酮在污水中的浓度,了解美沙酮和海洛因使用的关系,从而可以有效评估我国药物管制成果和美沙酮维持治疗的效果.在其团队于 2019 的研究中指出,美沙酮与海洛因的使用呈现正相关关系,美沙酮的来源主要是对海洛因的脱瘾治疗,因此能从侧面反映出我国海洛因滥用的情况.美沙酮及其代谢物 2-亚甲基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯烷(EDDP)的排泄量会受到尿液 pH 值的影响,在 pH 值较高时,美沙酮的排泄量低于

5%, 而 EDDP 的排泄量增加, 两者在污水中的稳定性都较好. Thai 等^[26] 通过对美沙酮的药代动力学和污水分析研究, 认为美沙酮的 CF 值为 22%, 而 EDDP 为 50%. 当前没有更加强有力的药物代谢研究发现关于美沙酮的新标志物.

2 可卡因(Cocaine)

可卡因(Cocaine, COC)是最早从古柯中提取到的天然生物碱, 盐酸可卡因在临床上具有麻醉作用, 但其阻碍神经突出对多巴胺的吸收, 会使人成瘾并有戒断反应. 根据《2024 年世界毒品问题报告》2022 年估计有 2350 万人使用可卡因, 占全球人口的 0.45%, 美洲以及欧洲仍是可卡因的两个主要消费市场, 但根据缉获量, 可卡因在 2022 年继续扩大在消费市场的占比, 贩运的目的地逐步向东进行扩展.

Chen 等^[15] 通过实验发现可卡因在污水中的降解速度较快, 12 h 内在实验室规模的下水道反应堆中的损失达 60%. 微生物加速了可卡因在下水道中的降解. 可卡因及其代谢物一般随人体的尿液排出, 其本体易被人体通过各种途径吸收, 排泄率低, 本体排泄率根据给药途径的不同而有所差异, 但总体平均而言为 7.5%^[27], Plósz 等^[28] 观察到可卡因生物转化遵循伪一级动力学, 且不受氧化性物质的影响, 但管道内生物转化会影响反算可卡因使用量估计值的准确性. 且只能在使用后的 8 h 内检测到^[29]. 因此可卡因本体不适宜作为污水中毒品检测的标志物, 但对其进行检测可用于跟踪可卡因的意外或故意倾倒. 可卡因的主要代谢物如图 3 所示.

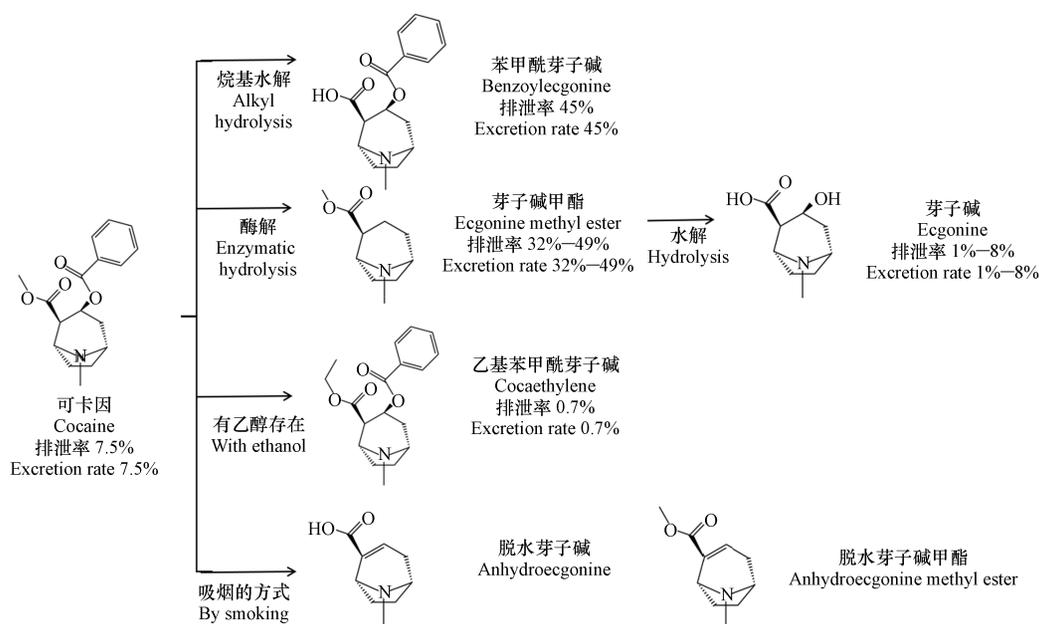


图 3 可卡因主要代谢物

Fig.3 Major metabolite of cocaine

苯甲酰芽子碱(Benzoyllecgonine, BE)是人体内可卡因的主要代谢物, 尿液排泄量占消耗量的 35% 至 45%^[30-31]. Antonilli 等^[32] 研究可卡因污水检测情况, 指出可卡因通过烷基水解被广泛代谢为 BE, 通过酶解被代谢为芽子碱甲脂, 使用可卡因后经过 96 h 以上也能在尿液中检出这两种物质^[29]. 其中苯甲酰芽子碱是最常用的标志物, 在污水中的稳定性为几种可能标志物中最佳, 是可卡因最丰富的代谢物之一, 应当在酸化条件下检测, 并尽量避免在低温下保存, 因为在低温储存下 BE 和 EME 都会产生较大程度的降解, 影响检测结果^[30,33]. COC 和 BE 氧化代谢还会生成去甲可卡因(Norcocaine, NCO)和去甲苯甲酰(Norbenzoyllecgonine, NBE)^[34].

芽子碱甲酯(Ecgonine methyl ester, EME)在药代动力学研究中是可卡因的第二主要尿代谢物, 药代动力学研究中排泄率为 32%—49%^[35]. Castiglioni 等^[30] 的研究表示在现场尿液分析中 EME 的排泄率为 17%, 但在废水中检测到的百分比较低, 仅为 12.7%, 因为其在废水中的稳定性低, 因而导致检测率下降. 此外可卡因的又一代谢物芽子碱(Ecgonine, ECG)在尿液中的排泄量较小, 为消耗量的 1% 至

8%, 可由尿液中的 EME 自发水解产生, 但在污水中的稳定度较差, 是人类尿液中可卡因代谢物稳定后的最终产物。

在不同条件下消耗可卡因会代谢出其他新的物质, 同时有乙醇存在时, COC 发生酯化反应, 形成乙基苯甲酰胆碱(Cocaethylene, CET), 占 24 h 尿液剂量的 0.7%^[30], Harris 等^[36]的研究表明这一情况下对 BE 的代谢率会产生很大影响, BE 在尿液排泄中的总量会减少 48%。在实际调查中就要注意饮酒和消耗可卡因同时进行的情况。若可卡因采取注射以外的吸食方式, 比如燃烧吸烟, 会产生热解产物脱水芽子碱甲酯(Anhydroecgonine methyl ester, AME), 它被吸入人体后代谢为脱水芽子碱(Anhydroecgonine, AEC)等物质^[34]。

COC 在人体代谢以外情况下的水解会对仅仅依据 BE 而推算出的 COC 利用率估计值产生偏差, 因此需要结合上述的其他间接代谢物采取复合测量方法, 对推算结果进行修正。总结如表 2 所示。

表 2 可卡因的标志物选择

Table 2 Biomarker options for cocaine

标志物 Biomarker	排泄率/% Excretion rate	污水中的稳定性 Stability in sewage	CF	特点 Characteristic	参考文献 References
可卡因	7.5	低	13	污水降解速度快	[9, 27]
BE	35—45	高	2.3	酸化保存, 尽快检测, 常用标志物	[30—31]
EME	32—49	低		稳定性差	[30, 35]
ECG	1—8	低		排泄量少, 稳定性差, 代谢最终产物	[30]

3 苯丙胺类毒品(Amphetamine-type drugs)

苯丙胺类毒品主要是指由苯丙胺转换而来的中枢神经兴奋剂, 包括苯丙胺、甲基苯丙胺(冰毒)、甲卡西酮和“摇头丸”类物质(3,4-亚甲基二氧甲基苯丙胺及其类似物)。2022 年全球估计有 3000 万人使用苯丙胺类物质, 占全球人口的 0.6%, 使用者最多的区域是东亚和东南亚, 制造的前体主要为麻黄碱和伪麻黄碱。1-苯基-2-丙酮(P-2-P)作为前体的情况自 2022 年有大幅下降的趋势。截止 2023 年底, 我国现有吸毒人员中滥用冰毒者有 45.5 万人, 占到总体吸毒人员的 50%。

3.1 甲基苯丙胺

甲基苯丙胺(Methamphetamine, METH), 俗称冰毒, 又称甲基安非他命、去氧麻黄素, 使用后会使人处于强烈兴奋状态。甲基苯丙胺主要以原体代谢, 其次为苯丙胺(Amphetamine, AMP)以及少量的对羟基苯丙胺(Parahydroxyamphetamine, POH-AMP)和对羟基甲基苯丙胺(Parahydroxymethamphetamine, POH-METH)^[9](图 4)。Cody^[37]针对其代谢过程进行研究并得出在服用甲基苯丙胺后, 大约 40% 的甲基苯丙胺和 4% 至 7% 的苯丙胺被排出, 但苯丙胺本身作为另一种滥用的毒品, 作为母体的排泄率为 30%, 这会对甲基苯丙胺的检测造成影响^[38]。Gao 等^[39]在对甲基苯丙胺进行污水溯源的实验中, 为了区别这两种不同来源的苯丙胺, 主要是采取对比尿样的对映图谱这一方法, 以甲基苯丙胺为母体排泄出的苯丙胺通常为 S(+) 苯丙胺, 而苯丙胺母体通常排泄出外消旋的苯丙胺, 这是因为两者非法制作的常用方法不同^[40]。给药途径、酒精、直接倾倒、固体颗粒物的吸附作用等都会对甲基苯丙胺的检测产生影响。Thai 等^[19]在实验室模拟下水道环境中发现甲基苯丙胺在 12 h 后会损失约 12% 的初始质量, 在污水环境中稳定性相对较好。而 AMP 在不同温度和 pH 值的废水中的稳定性不同, 没有统一的稳定性数据, 但总体而言稳定性较好。

Li 等^[41]研究甲基苯丙胺的代谢物 POH-METH 的产生过程, 表明它仅来自于冰毒滥用, 是其特征标志物, 排泄率在 8% 至 15% 之间, 代谢途径受到给药冰毒对应体成分的影响较小, 表明 POH-METH 有可能成为可靠的冰毒标志物, Bade 等^[42]研究提出将可以根据对羟基甲基苯丙胺与甲基苯丙胺的比值, 区分 METH 的来源是直接倾倒还是人体代谢产生。总结如表 3 所示。

3.2 3,4-亚甲基二氧基-N-甲基苯丙胺

3,4-亚甲基二氧基-N-甲基苯丙胺(3,4-Methylenedioxymethamphetamine, MDMA), 是传统俗称为“摇头丸”的毒品的主要成分。Barbara 和 David^[43]总结地方案例发现用来制造 MDMA 及其相关药品的主要前体有: 黄樟素、异黄樟素、胡椒醛、3,4-亚甲基二氧基苯基-2-丙酮。MDMA 同甲基苯丙胺一样主要

以原体为标的物, 排泄率最大, 为 22.5%^[9], 在污水中的降解小^[44], 而在人体中经代谢后会产生其他物质, 如图 5 所示, 其中占比最大的是羟甲氧基甲基苯丙胺 (Hydroxymethoxymethamphetamine, HMMA) 及其硫酸盐 (HMMA-S), 排泄率为 18.2%^[9], HMMA 和 HMMA-S 在废水中均不会被明显水解, HMMA 平均有 70% 都会以硫酸盐的形式存在, 这些偶联物在下水道环境中往往会稳定存在^[45]. Torre 等^[46] 研究其药物代谢过程指出 MDMA 符合非线性药物动力学, 即尿液中 MDMA 量随着给药量的增加而呈现非线性的一种增加, 必须在推测其实际滥用情况时考虑药片中 MDMA 的含量不同, 从而使用不同的测算方式. 而 HMMA 却维持着相同的比例, 与给药量无关, 这使 HMMA 在测定 40 mg 至 150 mg 的 MDMA 剂量范围内略有优势^[16]. 虽然 HMMA 在废水中的样品量化仍未解决, 但不可否认有成为检测污水中 MDMA 的标志物的潜力.

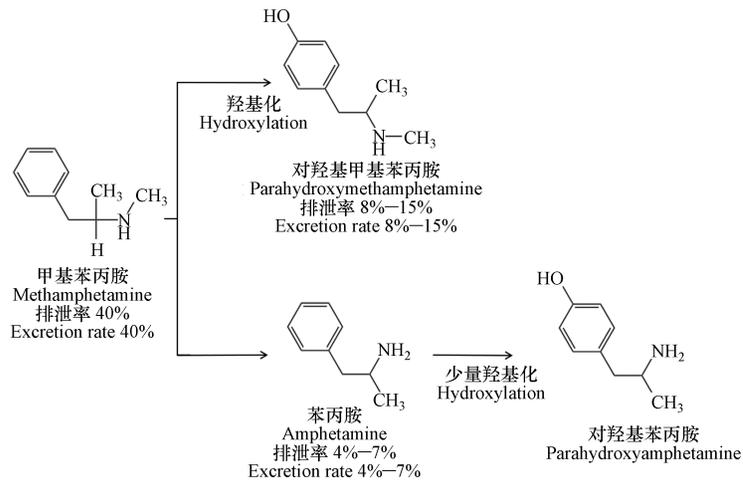


图 4 甲基苯丙胺主要代谢物

Fig.4 Major metabolite of METH

表 3 甲基苯丙胺的标志物选择

Table 3 Biomarker options for METH

标志物 Biomarker	排泄率/% Excretion rate	污水中的稳定性 Stability in sewage	特点 Characteristic	参考文献 References
METH	40	高	稳定性好, 排泄率高, 常用标志物	[37, 39]
AMP	4—7	较高	受苯丙胺为母体的毒品代谢影响	[37]
POH-METH	8—15	高	特异标志物, 稳定性好	[41]

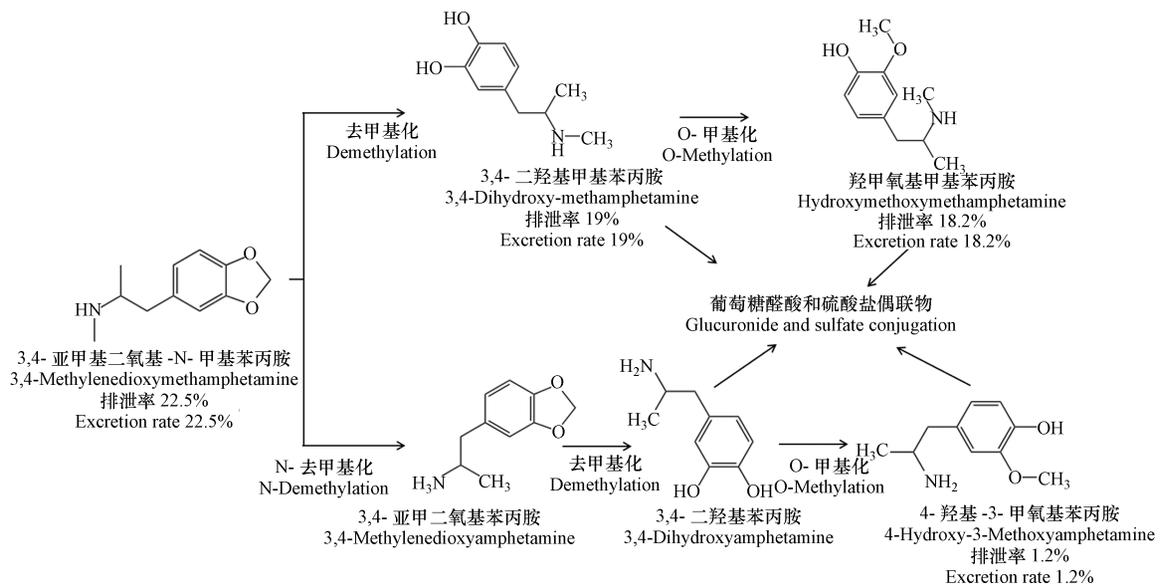


图 5 MDMA 主要代谢物

Fig.5 Major metabolite of MDMA

Kasprzyk-Hordern 和 Baker^[47] 采用其他代谢物, 3,4-亚甲二氧基苯丙胺 (3,4-Methylenedioxyamphetamine, MDA) 作为研究对象, 指出 MDA 常作为其他药物使用, 虽然对映图谱可以区分其来源, 但因为其不是特定药物的代谢物, 干扰因素较多, 所以一般不作为污水中检测 MDMA 标的物. 4-羟基-3-氧基苯丙胺 (4-Hydroxy-3-methoxyamphetamine, HMA) 排泄率为 1.2%^[9, 15], 在 -20 °C 到 4 °C 范围内与 MDMA、HMMA 同样稳定, 可以与 MDMA、HMMA 的总负荷进行推算, 从而平衡基于单一物质的计算的特定偏差. 其他代谢物如 3,4-二羟基甲基苯丙胺 (3,4-Dihydroxy-methamphetamine, HHMA), González-Mariño 等^[48] 研究发现它的排泄率较高 (16.6%±4.3%^[49]), 且与 HMMA、HMA 三者都是 MDMA 特定的代谢物^[50], 在污水系统中稳定性低, 尽管其 24 小时后的最大降解率仅为 6% 至 18%, 在相同条件下的 MDMA, HMMA, HMA 为 8% 至 14%, 但 HHMA 在 1 h 后的就很难被检测到, 短时间内很快会被降解, 在污水中很难被检测到, 因此不适用于作为标志物. 总结如表 4 所示.

表 4 MDMA 的标志物选择

Table 4 Biomarker options for MDMA

标志物 Biomarker	排泄率/% Excretion rate	污水中的稳定性 Stability in sewage	特点 Characteristic	参考文献 References
MDMA	22.5	高	排泄率最大, 常用标志物	[9, 44]
HMMA	18.2	高	稳定性好, 一定范围内有成为标志物潜力	[48]
HMA	1.2	高	排泄率低, 可以对结果进行相对矫正	[15, 46]
HHMA	16.6±4.3	低	排泄率高, 稳定性差, 不适用	[49]

4 大麻(Cannabis)

大麻作为植物有很多品种, 通常把四氢大麻酚 (Tetrahydrocannabinol, THC) 含量大于 0.2% 的大麻品种被归类为毒品大麻, THC 含量小于 0.2% 的被称为工业大麻, 工业大麻在我国可在严格监管范围内种植, 而毒品大麻被严格禁止种植. THC 可与大脑神经发生作用, 产生致幻、兴奋的效果, 属于精神活性物质. 近年来由于大麻在很多国家被解禁, 再加上全球大麻种植地不断蔓延, 大麻仍是世界上最易得和流行的毒品. 2022 年估计有 2.28 亿人使用大麻, 占全球人口的 4%, 估计全球 41% 的吸毒病例是大麻病症 (2019 年). 大麻滥用在美国最多, 在我国吸毒人员占比少于其他类毒品, 但传统大麻滥用严重地区所带来的边境压力和大麻本身的高流行率依然不能忽视.

大麻中主要成瘾性物质是 THC, 如图 6 所示, 一般以 THC 及其代谢物四氢大麻酸 (Tetrahydrocannabinolic acid, THC-COOH) 作为检测标的物. THC 本身的高代谢率使其排泄率非常低, 口服方式下的尿液排泄率只有 0.006%^[9], 它的主要代谢产物是 11-羟基- Δ^9 -四氢大麻酚 (11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, 11-OH-THC), 但这一物质会被迅速氧化为 THC-COOH. Khan 和 Nicell^[51] 在污水中对 THC-COOH 进行检测发现它有可能在酶的降解下产生游离态, 但污水中相对稳定, 大多以葡萄糖醛酸类和其他共轭排泄物的形式存在^[52], 因此可以考虑游离态和共轭态的总和来推算 THC-COOH. Causanilles 等^[53] 指出 THC-COOH 可能与废水中存在的颗粒物相互作用, 吸附并沉积在颗粒物上, 这同样会影响检测结果的精确度, 而在收集后的检测阶段, THC-COOH 酸化后的回收率只有 52%, 在进行样品检测的处理时会遇到较大阻力, 在使用 THC-COOH 推算时, 应当考虑这一情况下对 THC-COOH 的影响. Wall 等^[54] 发现采用不同的方式服用大麻, 结果会略有差异, 大麻最常见的吸食方式是吸烟, 在这种方式下 THC-COOH 的尿液排泄率为 0.5%, 口服后的尿液排泄率为 2.2%, 但在粪便中为 9.7%, 且有大量的非结合形式的代谢物, 可以进一步了解通过粪便排出的 THC-COOH 的量来更为准确的推算 THC 含量.

此外 Apul 等^[55] 指出大麻本身就含有的大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 成分也会以母体的形式从尿液中排泄, 它是大麻中存在的另一种大麻素, 但通常用以医学治疗, 可是使人放松舒缓, 具有抗炎症、抗抑郁的作用, 不属于精神活性物质, 由于其在医药和化妆品中有部分应用, 因此不适用于作为追踪毒品大麻的标志物.

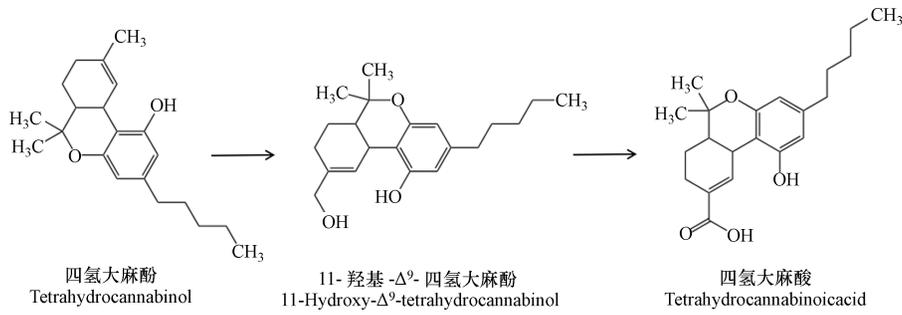


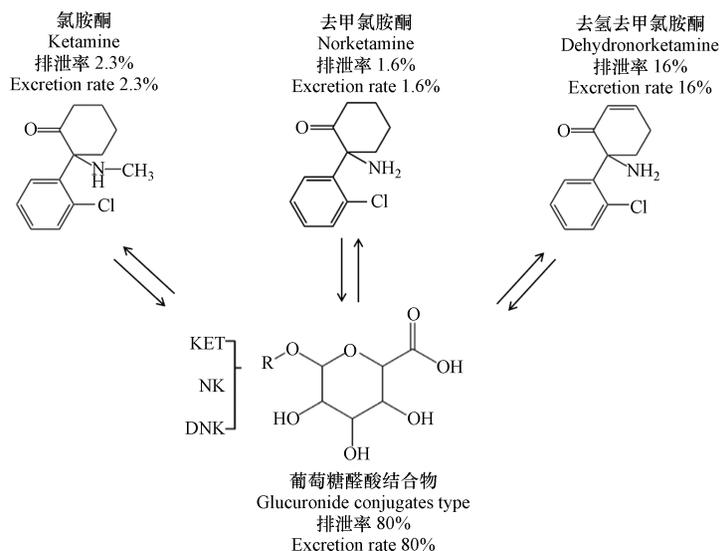
图 6 大麻主要代谢物

Fig.6 Major metabolite of cannabis

5 氯胺酮(Ketamine)

氯胺酮(2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone)是苯环己哌啶的衍生物, 英文名为ketamine(KET), 属于非鸦片系麻醉科药物, 俗称为K粉, 日常所见为盐酸氯胺酮, 临床上用作手术麻醉剂或麻醉诱导剂, 具有一定的精神依赖性, 因此氯胺酮也会被非法滥用. 氯胺酮在人体中代谢中有2.3%以原体的形式排出, 代谢物有去甲氯胺酮(Norketamine, NK)和去氢去甲氯胺酮(Dehydronorketamine, DNK), 其中去甲氯胺酮的代谢率为1.6%, 氯胺酮及去甲氯胺酮在废水中的稳定性相似且相当稳定^[56]. 意大利的Castiglioni等^[57]已成功使用污水分析的方法分析了当地氯胺酮使用情况和地理分布, 证明污水检测的方法对于氯胺酮监测具有实际意义.

氯胺酮相较于去甲氯胺酮而言存在的浓度更高, 在废水中检测到的频率更高, 因此更加实用^[58]. 虽然临床和兽医处方以及人群使用以外的来源会增加污水中氯胺酮含量, 但我国的医疗行为对氯胺酮的检测影响小, 大多都来自于非法药物滥用^[59]. 而在污水中氯胺酮与去甲氯胺酮的平均比值却比尿液中测得的比值更高, Du等^[60]研究指出这可能是由于氯胺酮80%的代谢物是以葡萄糖苷酸结合物的形式存在(图7), 这种结合形式类似于其他葡萄糖苷酸化合物, 容易在污水的复杂环境中发生水解, 导致氯胺酮与去甲氯胺酮的比值变高, 单纯使用排泄率进行反推会造成结果的误差较大, 因此需要对其排泄因子进行修正, 修正后的氯胺酮的排泄因子为20%, 去甲氯胺酮的排泄因子为4%.

图 7 氯胺酮在人体内的代谢和排泄^[60]Fig.7 Metabolism and excretion of ketamine^[60]

去甲氯胺酮的优势在于它是人体代谢产物, 与人群使用的关系更为密切, 缺点在于其在大多数的相关研究中能够检测到的浓度和频率都较低, 因而在氯胺酮使用较多的人群中选择去甲氯胺酮也许更加适合.

6 新精神活性物质(New Psychoactive Substances, NPS)

“新精神活性物质”主要是指继传统毒品(如鸦片、海洛因、吗啡等)、合成毒品(如冰毒、摇头丸、麻古等)之后流行的第三代毒品,即对管制毒品进行化学结构修饰而得到的毒品类似物,具有同毒品相似或者更强的作用,我国《新型毒品犯罪典型案例白皮书》中规定“新型毒品主要指与冰毒等传统合成毒品相区别的新型合成毒品和第三代毒品新精神活性物质”,这一点在《国家药监局 公安部 国家卫生健康委关于调整麻醉药品和精神药品目录的公告》中也有所体现^[61]。根据该规定,新精神活性物质属于新型毒品。最常用的新精神活性物质是合成大麻素受体激动剂(合成大麻素)、合成卡西酮类物质、苯乙胺类物质、合成阿片类物质(硝氮类、芬太尼类物质)等^[15]。我国非常重视针对新精神活性物质的管控,在 2002 年就将氯胺酮进行管制,2021 年又将合成大麻素类物质和氟胺酮等 18 种物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》,成为世界上第一个将整类列管合成大麻素列入精神药品目录管制的国家,2024 年我国继续加强对相关药品的管理力度,将溴啡等 46 种物质列入该目录,我国现在已经列管了 234 种 NPS,其中包括有芬太尼类物质和合成大麻素类物质两大类物质。

6.1 合成大麻素

合成大麻素(synthetic cannabinoids, SCs)是一系列具有类似天然大麻素作用的人工合成物质,一般是由躯干、颈部、头部和尾部组成^[62](图 8), SCs 的躯干结构相对比较稳定,多为吲哚环和吲唑环^[63]。联合国毒品和犯罪问题办公室在报告中根据化学结构的不同,将合成大麻素分为经典大麻素、非经典大麻素、杂合大麻素、氨基烷基吲哚类、氨基烷基吲唑类、类二十烷酸类以及其他种类的合成大麻素^[64],相关的衍生物和类似物可以通过加入卤素、烷基、烷氧基或其他取代基到芳环体系中来合成。合成大麻素会与人体的内源性大麻素受体结合,吸食合成大麻素能产生比天然大麻更为强烈的快感。鉴于合成大麻素本身的复杂性,对其代谢物的研究方法主要有体外代谢模型和体内代谢模型,得到初步的代谢规律包括含羰基键的羟基化、酯键的水解、酰胺键的水解和进一步羰基化、含氟的合成大麻素的氧化脱氟等^[65]。

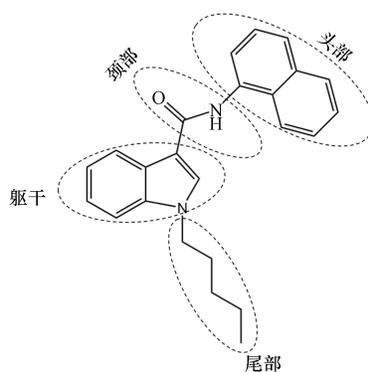


图 8 SCs 化学结构示意图^[62]

Fig.8 Structure of SCs^[62]

根据 Hehet 等^[66]报道,以具有吲哚(5F-PB-22, PB-22 戊酸)、吲唑(AMB-FUBINACA, 5F-ADB, 5F-ADB 二甲基丁酸)、咪唑(MDMB-CHMCZCA, EG-018)和 γ -Caroline(Cumyl-PeGaClone)化学结构的 SCs 及其代谢物进行研究,认为除 AMB-FUBINACA(躯干为吲唑)在污水中转化过快而难以检测,其他 SCs 的本身是合适的污水检测标志物,其代谢物有作为标志物的潜力。但由于合成大麻素的代谢率高,种类更新速度快,尿液中主要为 SCs 的代谢物,大多实验研究会将合成大麻素的代谢物作为主要的检测标志物,因此要根据 SCs 不同的结构和污水环境影响程度选择本体或者代谢物进行检测,对其具体生物标志物的选择还处于研究阶段^[67,68]。

6.2 芬太尼类

芬太尼属于阿片类药品,是人工合成的麻醉镇痛强效药。人体使用后,会成为脑中受体的强力激动剂,比吗啡和海洛因的效力更强。当前主要在北美洲流行,北美洲的芬太尼使用量在疫情期间大量增加,我国于 2019 年把芬太尼类物质列为管制类药品。虽然此类毒品在我国尚未发现有爆发趋势,但其

对全球的影响仍然不能忽略. 目前常见的芬太尼衍生物毒品包括: 乙酰基苄基芬太尼、苯甲酰基苄基芬太尼、3-氟-甲氧基乙酰基芬太尼、3-苯丙酰基芬太尼、四氢呋喃芬太尼等.

芬太尼 (Fentanyl, FEN) 药品在人体中主要代谢为芬太尼和去甲芬太尼, 芬太尼人体代谢率为 1.6%^[69]. 目前, 在对很多特定地区生活污水的芬太尼进行检测时, 检测人员都会选择芬太尼和去甲芬太尼作为检测标志物, 但由于芬太尼在人体中的代谢率高, 所以检出率较低. Xu 等^[70] 在华东地区的污水检测结果表明, 芬太尼类药物易受酸性或氧化性物质影响, 从而在污水中降解为氮氧化物, 其认为有必要对芬太尼生产过程中的关键中间体进行检测, 生产过程的相关物质有成为标志物的潜力.

由于芬太尼类毒品种类较多, 很多检测还停留在代谢物的研究方面^[71]. Rautio 等^[72] 将芬太尼类似物的代谢过程总结为 N-脱烷基化、二羟基化、甲基化、酰胺水解和葡萄糖醛酸化, 如图 9 所示为乙酰基苄基芬太尼的代谢途径.

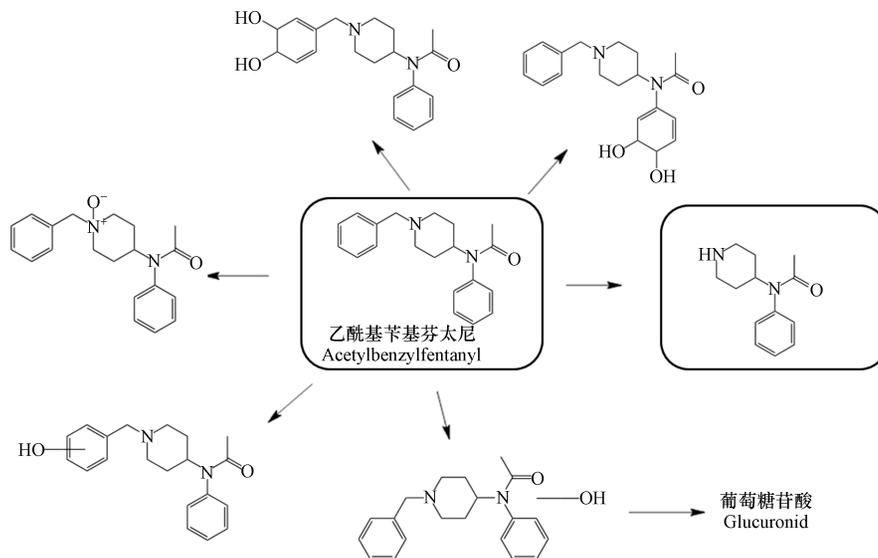


图 9 乙酰基苄基芬太尼的代谢^[72]

Fig.9 Metabolism of acetyl benzyl fentanyl^[72]

他们以乙酰基苄基芬太尼、苯甲酰基苄基芬太尼、3-氟-甲氧基乙酰基芬太尼、3-苯丙酰基芬太尼为目标进行代谢研究, 认为四类药品的去甲基化代谢物都是合适的生物标志物, 其中 3-苯丙酰基芬太尼的 β -OH-苯丙酰基芬太尼同样有作为代谢标志物的可能性. 但芬太尼类物质代谢物在污水中的稳定性需要进一步试验确定.

6.3 合成卡西酮类

卡西酮 (Cathinone) 属于一元胺生物碱, 首先在阿拉伯茶中被发现. 人工合成的卡西酮及其衍生物由于具有兴奋和致幻的作用, 易使人上瘾. 一些合成卡西酮类物质会被添加到“摇头丸”中. 一般而言, 卡西酮的排泄率仅有 2%, Thai 等^[73] 在澳大利亚城市污水中进行卡西酮类物质 (4-甲基甲卡西酮和 3,4-亚甲二氧基甲卡西酮) 的检测, 因为这两者与冰毒和 MDMA 的结构相似 (图 10), 因此常被用来作为替代品而使用. 其中 4-甲基甲卡西酮的代谢率高, 在污水中的检测更为困难^[74], 在其他检测实验中的检测率也非常低^[73]. 由于缺少药物动力学的相关数据, 针对卡西酮类毒品的污水检测目前仍然较为困难.

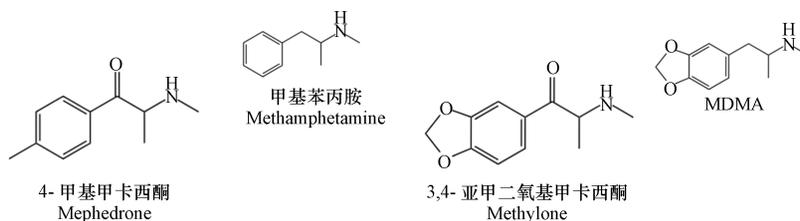


图 10 4-甲基甲卡西酮和 3,4-亚甲二氧基甲卡西酮的结构示意图^[73]

Fig.10 Structure of mephedrone and methylone^[73]

7 结论(Conclusion)

综上所述,在污水检测中选择毒品的生物标志物需考虑多种因素,海洛因主要代谢物为 6-单乙酰吗啡和吗啡。6-单乙酰吗啡是特征代谢物但在污水中不稳定,吗啡是主要代谢物且虽然受到络合物损失的影响,但这种影响随着污水环境酸性增加会逐渐减小,因此可以作为参考来矫正海洛因浓度;海洛因的替代治疗药品美沙酮也可以通过污水流行病学的方法进行检测,以验证特定区域的治疗效果并侧面反映海洛因的地域滥用情况。可卡因的主要代谢物是苯甲酰芽子碱,在检测时要酸化保存尽快检测,污水中的苯甲酰芽子碱有多种来源,结合芽子碱甲酯和芽子碱进行修正,如果地区内多采用吸烟的方式吸食,则还需将两者的脱水物作为标志物监测;若地区的酒类消耗量较大,苯甲酰芽子碱排泄量会大幅减小,乙基苯甲酰胆碱作为可卡因的酯化产物可以作为这一情况下的特殊标志物监测。甲基苯丙胺类毒品一般以本体代谢物为标志物,它的代谢物苯丙胺和对羟基甲基苯丙胺可以对其检测结果进行修正。其中对羟基苯丙胺因为具有稳定性高的特点,且代谢途径不受甲基苯丙胺类毒品不同结构的影响,可以通过计算它与甲基苯丙胺的比值,减少甲基苯丙胺的其他来源干扰。3,4-亚甲基二氧基-N-甲基苯丙胺(MDMA)的本体常用来作为标志物,但考虑其非线性的药物动力学特征,检测结果需要其他标志物进行校正。而羟甲氧基甲基苯丙胺(HMMA)在 40 mg 至 150 mg 的 MDMA 剂量内不受影响,且稳定性高、排泄率仅次于 MDMA,具有成为污水中检测标志物的潜力。4-羟基-3-氧基苯丙胺的排泄率小,但作为特征标志物可以将这三种共同用于推算毒品浓度,平衡偏差。大麻的主要标志物是四氢大麻酸,在污水中被酶解会产生游离态,因此在检测时应当以游离态和共轭态的总和进行推算。当吸烟作为主要吸食方式时的粪便中排泄率更高,此时四氢大麻酸易被污水中的固体颗粒吸附。大麻的代谢物酸化后回收率降低,应考虑这点尽量避免选择在过酸的条件检测。氯胺酮的污水检测标志物为氯胺酮和去甲氯胺酮,但实验表明因为代谢物的存在方式为络合物,易被水解,仅仅使用排泄率推算 CF 并不可靠,需要对其进行修正后才能使用。

此外,在针对新精神活性物质进行研究时,发现合成大麻素的种类迭代速度快,目前还停留在对代谢物的研究中。芬太尼类的特征代谢物为本体和去甲芬太尼类,芬太尼本身代谢率高难检测,又在偏酸性的污水中易被氧化为氮氧化合物,所以更应考虑其生产中间物追踪生产范围。卡西酮类毒品因为结构相似常被用作苯丙胺类毒品的替代物,目前由于缺少药物动力学数据,对其检测较为困难。新精神活性物质在污水中的检测总体而言仍具有一定前景,但大多还处在研究阶段,需要进行更多在酸性和氧化性较高的污水环境下的实验,以此提供可靠的参考数据和方法。

总结对标志物的选择需要考虑以下几个方面:(1)常见消耗方式下代谢产物的排泄率,根据代谢途径的方式和结果不同,推算的校正因子 CF 数值也会受到影响。如可卡因、大麻在吸烟服用的方式下排泄率会有较大变化,同时使用酒精也会对可卡因代谢结果产生巨大影响。在监测时应当调查清楚当地使用毒品的主要方式,从而选择代谢率更高的物质进行检测。(2)检测方法针对该种标志物检测的可靠性,部分物质需要特殊的保存和处理方式,错误的选择会给结果的准确度带来不利。如大麻代谢物在酸化条件下回收率大幅下降,而海洛因代谢物 6-单乙酰吗啡却需要加入防腐剂且在酸化条件下检测。(3)在污水中的稳定性,尤其是在污水的微生物环境下的降解方式和程度,以及污水中悬浮颗粒对标志物的吸附程度给结果带来的影响,需要据此对 CF 数值进行修正。如吗啡、MDMA 和氯胺酮的代谢物会在污水中主要以络合物的形式存在,大麻代谢物在污水固体颗粒物吸附造成的损失,芬太尼类毒品代谢物会在污水中被大量氧化为氮氧化合物。(4)人体代谢以外的药品及其代谢物来源,在不同的国家和地区,会有不同的干扰因素存在:其他种类毒品的使用对目标物的影响、合法医疗过程中的使用、当地特殊植物作为外源进入以及非法的倾倒行为等,需要结合区域特点选择适合的检测标志物。如氯胺酮的临床使用以及兽医处方更多的出现在国外,在国内可以忽略其影响;特定地区工业用大麻中相似物质的影响;医用可待因代谢吗啡对海洛因污水检测的干扰。此外不同毒品药品可能会产生相似甚至相同的代谢物,如苯丙胺和甲基苯丙胺、海洛因和可待因,这就需要更科学的方法进行追踪。

未来,我国对于污水中毒品的监测任重道远。新精神活性物质的出现,使得监测压力不断增大,迫切需要在新精神活性物质及其代谢物中找寻适合的标志物。基于上述考量,此项工作未来的研究方向主要是:(1)重视对新精神活性物质标志物研究,建立精准的体外和体内代谢模型,以发现在污水环境

的下更稳定的高排泄率代谢物,同时注意新型毒品与传统毒品代谢物的相互影响,确定新的代谢物对现有代谢物的干扰程度。(2)将标志物选择置于不同的水体环境中研究,地域、水质成分、微生物群落、污水的处理工艺都会对标志物产生影响,标志物在污水环境下可能会以不同的方式存在,在实验室环境中尽可能贴切现实情况进行稳定性检测;将已经做出的数据进行整理,建立可信度高的检测模型,做到污水检测标志物的技术标准化。(3)检测技术需要优化,开发一站式快速测定多种药物的分析方法。利用多种代谢物综合推算毒品浓度,减少个别标志物的检测结果的偏差,同时增加检测仪器的通量和灵敏度。通过本文总结的选择污水中标志物的影响因素和要件,能够帮助正确推算标志物浓度,会大大提高检测效率和结果的准确度,达到精准、快速、敏锐实时的毒品监测效果。

参考文献 (References)

- [1] 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).
- [2] Zheng Q D, Ren Y, Wang Z, et al. Assessing patterns of illicit drug use in a Chinese city by analyzing daily wastewater samples over a one-year period[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 417: 125999.
- [3] 冯立洲,陈自恩,刘波,等.广东某市疫情期间污水中精神药物的分布特征和滥用评价[J].中国环境科学,2021,41(10):4703-4711.
FENG L Z, CHEN Z E, LIU B, et al. Evaluation of the occurrence of psychotropic drugs in urban sewage and the abuse during the COVID-19 epidemic period in a city of Guangdong[J]. China Environmental Science, 2021, 41(10): 4703-4711 (in Chinese).
- [4] DAUGHTON C G. Illicit drugs in municipal sewage[M]. Pharmaceuticals and Care Products in the Environment ACS Symposium Series, 2001: 348-364.
- [5] FENG L Z, ZHANG W, LI X Q. Monitoring of regional drug abuse through wastewater-based epidemiology: A critical review[J]. Science China Earth Sciences, 2018, 61(3): 239-255.
- [6] GAO Z H, GAO M, CHEN C H, et al. Knowledge graph of wastewater-based epidemiology development: A data-driven analysis based on research topics and trends[J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2023, 30(11): 28373-28382.
- [7] 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 X, 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 (in Chinese).
- [8] GRACIA-LOR E, ZUCCATO E, CASTIGLIONI S. Refining correction factors for back-calculation of illicit drug use[J]. Science of the Total Environment, 2016, 573: 1648-1659.
- [9] ZUCCATO E, CHIABRANDO C, CASTIGLIONI S, et al. Estimating community drug abuse by wastewater analysis[J]. Environmental Health Perspectives, 2008, 116(8): 1027-1032.
- [10] BISHOP N, JONES-LEPP T, MARGETTS M, et al. Wastewater-based epidemiology pilot study to examine drug use in the Western United States[J]. Science of the Total Environment, 2020, 745: 140697.
- [11] 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]. Science of the Total Environment, 2024, 908: 168369.
- [12] 周如月,张漓杉,张敏,等.基于污水流行病学评估旅游城市非法药物的滥用情况[J].环境化学,2023,42(9):3103-3111.
ZHOU R Y, ZHANG L S, ZHANG M, et al. Assessment of illicit drug abuse in tourist cities based on wastewater-based epidemiology[J]. Environmental Chemistry, 2023, 42(9): 3103-3111 (in Chinese).
- [13] ZHAO J, LU J J, ZHAO H J, et al. Illicit drugs and their metabolites in urban wastewater: Analysis, occurrence and consumption in Xinjiang, China[J]. Science of the Total Environment, 2022, 852: 158457.
- [14] LIN H H, WANG Y H, LIU J I W W, et al. Evaluation of spatial and temporal changes in illicit drug use in the Taipei metropolitan area via wastewater-based epidemiology[J]. Science of the Total Environment, 2024, 934: 173313.
- [15] CHEN C, KOSTAKIS C, IRVINE R J, et al. Evaluation of pre - analysis loss of dependent drugs in wastewater: stability and binding assessments[J]. Drug testing and analysis, 2013, 5(8): 716-721.
- [16] 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/OL].环境化学,2024:1-11
2024-06-03). TAO W J, CHE X F, LIU P P, et al. Selection strategy of heroin abuse markers in sewage[J/OL]. China Industrial Economics, 2024: 1-11. (2024-06-03)(in Chinese).
- [17] 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.

- [18] BEEN F, BENAGLIA L, LUCIA S, et al. Data triangulation in the context of opioids monitoring *via* wastewater analyses[J]. *Drug and Alcohol Dependence*, 2015, 151: 203-210.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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]. *Science of the Total Environment*, 2023, 892: 164547.
- [22] 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]. *Science of the Total Environment*, 2023, 891: 164386.
- [23] 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 of morphine in wastewater[J]. *Environmental Science*, 2024, 45(5): 2748-2756 (in Chinese).
- [24] BOLEDA M R, GALCERAN M T, VENTURA F. Monitoring of opiates, cannabinoids and their metabolites in wastewater, surface water and finished water in Catalonia, Spain[J]. *Water Research*, 2009, 43(4): 1126-1136.
- [25] DU P, THAI P K, BAI Y, et al. Monitoring consumption of methadone and heroin in major Chinese cities by wastewater-based epidemiology[J]. *Drug and Alcohol Dependence*, 2019, 205: 107532.
- [26] THAI P K, O'BRIEN J W, TSCHARKE B J, et al. Analyzing wastewater samples collected during census to determine the correction factors of drugs for wastewater-based epidemiology: The case of codeine and methadone[J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2019, 6(5): 265-269.
- [27] CONE E J, SAMPSON-CONE A H, DARWIN W D, et al. Urine testing for cocaine abuse: metabolic and excretion patterns following different routes of administration and methods for detection of false-negative results[J]. *Journal of analytical toxicology*, 2003, 27(7): 386-401.
- [28] PLÓSZ B G, REID M J, BORUP M, et al. Biotransformation kinetics and sorption of cocaine and its metabolites and the factors influencing their estimation in wastewater[J]. *Water Research*, 2013, 47(7): 2129-2140.
- [29] HAMILTON H E, WALLACE J E, SHIMEK E L Jr, et al. Cocaine and benzoylecgonine excretion in humans[J]. *Journal of Forensic Sciences*, 1977, 22(4): 697-707.
- [30] CASTIGLIONI S, BAGNATI R, MELIS M, et al. Identification of cocaine and its metabolites in urban wastewater and comparison with the human excretion profile in urine[J]. *Water Research*, 2011, 45(16): 5141-5150.
- [31] LAI F Y, ORT C, GARTNER C, et al. Refining the estimation of illicit drug consumptions from wastewater analysis: Co-analysis of prescription pharmaceuticals and uncertainty assessment[J]. *Water Research*, 2011, 45(15): 4437-4448.
- [32] ANTONILLI L, SURIANO C, GRASSI M C, et al. Analysis of cocaethylene, benzoylecgonine and cocaine in human urine by high-performance thin-layer chromatography with ultraviolet detection: A comparison with high-performance liquid chromatography[J]. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 2001, 751(1): 19-27.
- [33] CASTIGLIONI S, BIJLSMA L, COVACI A, et al. Evaluation of uncertainties associated with the determination of community drug use through the measurement of sewage drug biomarkers[J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(3): 1452-1460.
- [34] MAURER H H, SAUER C, THEOBALD D S. Toxicokinetics of drugs of abuse: Current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2006, 28(3): 447-453.
- [35] AMBRE J, FISCHMAN M, RUO T I. Urinary excretion of ecgonine methyl ester, a major metabolite of cocaine in humans[J]. *Journal of Analytical Toxicology*, 1984, 8(1): 23-25.
- [36] HARRIS D S, EVERHART E T, MENDELSON J, et al. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration[J]. *Drug and alcohol dependence*, 2003, 72(2): 169-182.
- [37] CODY J T. Precursor medications as a source of methamphetamine and/or amphetamine positive drug testing results[J]. *Journal of occupational and environmental medicine*, 2002, 44(5): 435-450.
- [38] ERICKSON T B, ENDO N, DUVALLET C, et al. "Waste not, want not" - leveraging sewer systems and wastewater-based epidemiology for drug use trends and pharmaceutical monitoring[J]. *Journal of Medical Toxicology*, 2021, 17(4): 397-410.
- [39] GAO J F, XU Z Q, LI X Q, et al. Enantiomeric profiling of amphetamine and methamphetamine in wastewater: A 7-year study in regional and urban Queensland, Australia[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 643: 827-834.
- [40] XU Z Q, DU P, LI K Y, et al. Tracing methamphetamine and amphetamine sources in wastewater and receiving waters via concentration and enantiomeric profiling[J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 601: 159-166.

- [41] LI L H, EVERHART T, JACOB III P, et al. Stereoselectivity in the human metabolism of methamphetamine[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 69(2): 187-192.
- [42] BADE R, GHETIA M, CHAPPELL A, et al. Pholedrine is a marker of direct disposal of methamphetamine[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 782: 146839.
- [43] KASPRZYK-HORDERN B, BAKER D R. Estimation of community-wide drugs use via stereoselective profiling of sewage[J]. *Science of the Total Environment*, 2012, 423: 142-150.
- [44] JIMÉNEZ C, deLa TORRE R, VENTURA M, et al. Stability studies of amphetamine and ephedrine derivatives in urine[J]. *Journal of Chromatography B*, 2006, 843(1): 84-93.
- [45] MARDAL M, KINYUA J, RAMIN P, et al. Screening for illicit drugs in pooled human urine and urinated soil samples and studies on the stability of urinary excretion products of cocaine, MDMA, and MDEA in wastewater by hyphenated mass spectrometry techniques[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2017, 9(1): 106-114.
- [46] deLa TORRE R, FARRÉ M, ORTUÑO J, et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 49(2): 104-109.
- [47] KASPRZYK-HORDERN B, BAKER D R. Enantiomeric profiling of chiral drugs in wastewater and receiving waters[J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(3): 1681-1691.
- [48] GONZÁLEZ-MARIÑO I, ZUCCATO E, SANTOS M M, et al. Monitoring MDMA metabolites in urban wastewater as novel biomarkers of consumption[J]. *Water Research*, 2017, 115: 1-8.
- [49] SEGURA M, ORTUÑO J, FARRÉ M, et al. 3, 4-Dihydroxymethamphetamine (HHMA). A major in vivo 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) metabolite in humans[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2001, 14(9): 1203-1208.
- [50] SCHWANINGER A E, MEYER M R, BARNES A J, et al. Urinary excretion kinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its phase I and phase II metabolites in humans following controlled MDMA administration[J]. *Clinical Chemistry*, 2011, 57(12): 1748-1756.
- [51] KHAN U, NICELL J A. Sewer epidemiology mass balances for assessing the illicit use of methamphetamine, amphetamine and tetrahydrocannabinol[J]. *Science of the total environment*, 2012, 421: 144-162.
- [52] BASELT R C, CRAVEY R H. Disposition of toxic drugs and chemicals in man[M]. Davis, CA: Biomedical publications, 1982.
- [53] CAUSANILLES A, BAZ-LOMBA J A, BURGARD D A, et al. Improving wastewater-based epidemiology to estimate Cannabis use: Focus on the initial aspects of the analytical procedure[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2017, 988: 27-33.
- [54] WALL M E, SADLER B M, BRINE D, et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta - 9 - tetrahydrocannabinol in men and women[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1983, 34(3): 352-363.
- [55] APUL O G, ROWLES L S, KHALID A, et al. Transformation potential of cannabinoids during their passage through engineered water treatment systems: A perspective[J]. *Environment International*, 2020, 137: 105586.
- [56] WIEBER J, GUGLER R, HENGSTMANN J H, et al. Pharmacokinetics of ketamine in man[J]. *Der Anaesthetist*, 1975, 24(6): 260-263.
- [57] 国家药监局. 国家药监局 公安部 国家卫生健康委关于调整麻醉药品和精神药品目录的公告 [EB/OL] [2023-04-14]
- [58] CASTIGLIONI S, BORSOTTI A, SENTA I, et al. Wastewater analysis to monitor spatial and temporal patterns of use of two synthetic recreational drugs, ketamine and mephedrone, in Italy[J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(9): 5563-5570.
- [59] LIU S Y, YU W J, WANG Y R, et al. Tracing consumption patterns of stimulants, opioids, and ketamine in China by wastewater-based epidemiology[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021, 28(13): 16754-16766.
- [60] DU P, LI K Y, LI J, et al. Methamphetamine and ketamine use in major Chinese cities, a nationwide reconnaissance through sewage-based epidemiology[J]. *Water Research*, 2015, 84: 76-84.
- [61] DU P, ZHENG Q D, THOMAS K V, et al. A revised excretion factor for estimating ketamine consumption by wastewater-based epidemiology—Utilising wastewater and seizure data[J]. *Environment International*, 2020, 138: 105645.
- [62] 周志刚, 孟繁兴, 姚珍贵. 合成大麻素类物质合成方法和制毒物品分析 [J]. *中国法医学杂志*, 2023, 38(04): 440-442+445.
ZHOU Z G, MENG F X, YAO Z G. Study on the synthesis and the precursor chemicals of synthetic cannabinoids[J]. *Chinese Journal of Forensic Medicine*, 2023, 38(04): 440-442+445 (in Chinese).
- [63] 周志刚. 合成大麻素类毒品的结构特征和快速识别方法 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2023, 32(05): 482-489.
ZHOU Z G. The chemical structure characteristics and rapid identification of synthetic cannabinoids[J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2023, 32(05): 482-489 (in Chinese).
- [64] TETTEY J N A, CREAN C, RODRIGUES J, et al. United nations office on drugs and crime: Recommended methods for the identification and analysis of synthetic cannabinoid receptor agonists in seized materials[J]. *Forensic Science International: Synergy*, 2021, 3: 100129.
- [65] 李乐, 赵君博, 严慧, 等. 合成大麻素类新精神活性物质的代谢物鉴定研究进展 [J]. *法医学杂志*, 2021, 37(4): 459-469.
LI L, ZHAO J B, YAN H, et al. Research progress on metabolite identification of synthetic cannabinoid new psychoactive

- substances[J]. *Journal of Forensic Medicine*, 2021, 37(4): 459-469 (in Chinese).
- [66] HEHET P, KÖKE N, ZAHN D, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists and their human metabolites in sewage water: Stability assessment and identification of transformation products[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2021, 13(10): 1758-1767.
- [67] CHOI P M, TSCHARKE B J, DONNER E, et al. Wastewater-based epidemiology biomarkers: Past, present and future[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2018, 105: 453-469.
- [68] PANDOPULOS A J, BADE R, O'BRIEN J W, et al. Towards an efficient method for the extraction and analysis of cannabinoids in wastewater[J]. *Talanta*, 2020, 217: 121034.
- [69] 周子雷, 杜鹏, 白雅, 等. 北京市生活污水中曲马多和芬太尼的赋存 [J]. *环境科学*, 2019, 40(7): 3242-3248.
ZHOU Z L, DU P, BAI Y, et al. Occurrence of tramadol and fentanyl use in domestic wastewater in Beijing[J]. *Environmental Science*, 2019, 40(7): 3242-3248 (in Chinese).
- [70] XU L, WANG Y, WU D F, et al. Identification and monitoring of fentanyls-related substances in East China sewage water samples by LC-MS for drug enforcement[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 797: 149109.
- [71] MONTESANO C, VINCENTI F, FANTI F, et al. Untargeted metabolic profiling of 4-fluoro-furanylfentanyl and isobutyrylfentanyl in mouse hepatocytes and urine by means of LC-HRMS[J]. *Metabolites*, 2021, 11(2): 97.
- [72] RAUTIO T, VANGERVERN D, DAHLÉN J, et al. In vitro metabolite identification of acetylbenzylfentanyl, benzoylbenzylfentanyl, 3 - fluoro - methoxyacetylfentanyl, and 3 - phenylpropanoylfentanyl using LC - QTOF - HRMS together with synthesized references[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2023, 15(7): 711-729.
- [73] THAI P K, LAI F Y, EDIRISINGHE M, et al. Monitoring temporal changes in use of two cathinones in a large urban catchment in Queensland, Australia[J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 545: 250-255.
- [74] VOGEL E J, NEYRA M, LARSEN D A, et al. Target and nontarget screening to support capacity scaling for substance use assessment through a statewide wastewater surveillance network in New York[J]. *Environmental Science & Technology*, 2024, 58(19): 8518-8530.