

究計畫編號：DOH96-NNB-1008

科資中心編號：P G 9 6 0 1 - 0 0 4 0

行政院衛生署管制藥品管理局

九十六年度委託科技研究計畫

濫用藥物毛髮檢驗 LC-MS/MS 方法之開發與研究

## 研究報告

執行機構：中山醫學大學

計畫主持人：林克亮

研究人員：張耀仁、陳素琴、李秉鐸、劉琢玉、陳俊豫

執行期間：自 96 年 1 月 1 日至 96 年 12 月 31 日止

\*本研究報告僅供參考，不代表本局意見見\*

# 目 錄

	頁碼
目 錄 .....	I
圖 次 .....	II
表 次 .....	III
中文摘要 .....	IV
Abstract .....	VII
壹、前言 .....	7
貳、材料與方法 .....	122
參、結果 .....	17
肆、討論 .....	244
伍、結論與建議 .....	255
陸、參考文獻 .....	60
柒、附錄 .....	61

# 圖 次

	頁 碼
圖一、各藥物之二次質譜圖	(27)
圖二、「系統一」在 5 公分管柱重建圖譜	(40)
圖三、「系統一」在 15 公分管柱重建圖譜	(41)
圖四、「系統二」(B 與 C 混合)之層析圖	(41)

# 表次

	頁碼
表一、ESI 正離子結果整理	(42)
表二、ESI 負離子結果整理	(44)
表三、APCI 正離子結果整理	(45)
表四、APCI 負離子結果整理	(47)
表五、ESI 與 APCI 之偵測極限比較	(48)
表六、各藥物之 APCI 正、負離子結果整理	(48)
表七、正離子模式下 ESI 與 APCI 之藥物偵測極限	(49)
表八、ESI 正離子模式多重藥物訊號抑制評估	(51)
表九、APCI 正離子模式多重藥物訊號抑制評估	(53)
表十、系統性濫用藥物之分離結果整理	(54)
表十一、系統性濫用藥物分析之結果比較表	(56)

# 中文摘要

關鍵字：毛髮檢驗、液相層析質譜儀、濫用藥物

毛髮檢驗，利用其可向前追溯的特點，解析過去數月、甚至數年內的吸毒歷程，特別是對近年來盛行的新興新興濫用藥物，毛髮檢驗更能補足尿液檢驗檢測視窗不足的缺點，建立更嚴密的濫用藥物檢測網。

在本計畫中，承接過去建構之 GC/MS 之「濫用藥物毛髮檢驗系統」，依照藥物性質與實用性，發展了共 36 種濫用藥物與其代謝物，在 LC/MS/MS 的「系統性」藥物毛髮分析方法，並簡化系統，由最初的三個分析系統簡化成兩大分析系統。「系統一」針對國內常見毒品：包含安非他命、甲基安非他命、MDMA、MDA、MDEA、包括嗎啡、可待因、海洛因、6-乙醯嗎啡、K 他命及 Norketamine、PMMA 與 2C-B 等 13 種藥物混合系統。系統二，包含：大麻類藥物(THC, THC-COOH)，古柯鹼類藥物(古柯鹼, Benzoyllecgonine)，麻醉止痛類藥物特拉嗎竇，海洛因成癮之替代療法藥物(丁基原啡因, Norbuprenorphine, 美沙酮, EDDP, EMDP, Naloxone, LSD)，與苯二氮平類藥物(Diazepam, Nordiazepam, Oxazepam, Lorazepam, Nitrazepam, Temazepam, Flunitrazepam, Alprazolam, Triazolam) 等 26 種藥物及其代謝物。

我們建立了藥物標準品在探討電灑法(ESI) 和大氣壓下化學游離法(APCI)之正負離子標準圖譜，與其藥物在離子阱式質譜儀之二次質譜圖譜，並以 MRM 方式進行靈敏度評估。此外，本研究也探討了多重藥物系統中彼此抑制之現象。隨後我們進行了藥物系統在 LC 上的滯留時間，結果

發現其在質譜的重建後，每一藥物出現之滯留時間皆少於 30 秒，最後，我們進行了真實毛髮檢體之 LC-MS/MS 分析。在本次計劃收集到的 35 個煙毒犯之毛髮樣品，同時分別進行 LC/MS/MS 與 GC/MS 之分析，結果呈現 LC/MS/MS 與 GC/MS 結果大致相符合之趨勢。而值的注意的是：LC/MS/MS 測得的 6-乙醯嗎啡/MOR 比值皆高於 GC/MS，因此 LC/MS/MS 方法在鴉片類藥物的毛髮檢驗上，有顯著之優勢。

## Abstract

keyword : Hair testing, LC/MS, Drugs of abuse

Hair testing is powerful with its natural advantage in drugs of abuse, can track forward several months age and even above of half a year. It can get for the court's evidence effectively, and more effective hindering the result of frightening emerges. Especially to the new developing drugs of abuse, hair testing can fill the short time window of urine testing and set up more compact able drugs of abuse network.

In this project, we had developed e “System Hair Testing” from GC/EI-MS to LC/MS/MS for 36 drugs of abuse, including 「system 1」: 13 common drugs of abuse and its metabolites in Taiwan, (AP, MA,MDMA, MDA, MDEA, K, NK, MOR, COD, Herin, 6-AM, 2C-B and PMMA, and「system 2」: 26compounds (cocaine, BZE, THC, THC-COOH, Buprenorphine, Norbuprenorphine Methadone, Naloxone, Pethidine, Tramadol, LSD and 9 BZD (Diazepam, Nordiazepam, Oxazepam, Lorazepam, Nitrazepam, Temazepam, Flunitrazepam, Alprazolam, Triazolam) Then, this research regards to estimate LC/ESI-MS/MS and LC/APCI-MS/MS by used direct injection

Finally, we compared the performance of GC/MS, and LC/MS/MS for drugs of abuse hair testing in 35 real samples, and enable the hair testing method of inspection to be more complete system, accumulate experience to be able to more hair testing for the future.

# 壹、前言

藥物的濫用是近年來台灣地區嚴重的社會問題，其對社會的衝擊極為廣泛，包括健康層面的傳染病與醫療利用、司法層面之查緝與矯治等，均耗費極大的人力及資源。「藥物」、「毒物」、「毒品」常常只是一線之隔。相同的一個藥物，若用在醫療保健時，稱為「藥物」；當劑量太多時，則變成「毒物」；不當使用則成了濫用藥物，或可能成為「毒品」。藥物濫用者更易因工作性質的變更或失業、尋求醫療照護或被捕入獄，而造成整個社會的生產力減少。此外，吸毒後產生之危險行為對公共安全所造成的影響更難以估計；個人行為偏差對整體社會型態以及安全即有非常密切的關係，如果毒品及藥物的濫用不能有效的防範或控制，社會的安全以及整體的經濟結構等將會遭受嚴重的威脅與破獲，故「毒品及藥物檢驗」的研究與改進就顯得相當重要而且迫切。

以國內毒品案件統計資料來看，目前藥物濫用的情形已呈多元化趨勢，毒品總緝獲量年年增加，尿液與非尿液檢體檢驗結果亦從過去單一藥物轉為多種混合藥物。尿液檢驗是國內最常使用之濫用藥物檢驗方法，在數十年的發展歷史下，各種檢驗技術已趨標準化，且有各種商品化之分析試藥及套組可供購買。目前國內法規之濫用藥物尿液的檢驗方法分為初篩檢驗與確認檢驗兩個階段：一般而言，初篩檢驗要求檢驗的速度，採用的方法需反應迅速、操作容易。測試尿液最好不必經過前處理，因此一般皆採用酵素免疫分析法(Enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT)，配合自動化儀器，每小時可完成數百個檢體分析。經第一階段篩檢後，若為陽性或有疑義時，則需進一步以不同分析原理之分析方法，進行第二階段尿液確認檢驗證實，以免



產生誤判現象。在尿液確認方法中最常使用氣相層析質譜分析法(GC/MS)，可得到的訊息包括混合樣品的分離時間與其個別的分離時間與分子碎片離子質量。確認檢驗的特異性相當高，因此很適合作為法庭上的證據。

毒品經過吸食或施打進入人體後，會經由肝臟分解成各種代謝物，再經由血液循環分佈全身；大約有七十%至八十%的毒品或其代謝物，會在吸食或注射後漸漸由尿液排出；不過，由於藥物在體內有一定的代謝時程，只要拖過三至四天後，在尿液中的毒品的濃度即可能低於法規閾值，是其漏洞所在。以往這個問題尚不嚴重，因為海洛因與安非他命等傳統毒品皆有極嚴重的生理依賴性，三至四天不吸食即會產生戒斷現象，吸毒者需不斷的使用毒品，因此不易逃避檢測。然而，「俱樂部濫用藥物」生理依賴性較低，因此對於懂得逃避藥物檢驗的有心人士或對某些特殊份子而言，逃脫成功的機會很大，無法真正嚇阻新興濫用藥物的惡性蔓延。

因此，對於新興濫用藥物的檢驗而言，發展屬於「紀錄性」的毛髮檢驗極為適合。一般而言，人體吸食或注射毒品後，藥物與其代謝物會隨著血液循環送至全身，因此毛囊細胞吸收周圍微血管與皮脂腺中的養分，作為編織新的毛髮原料時，亦將藥物與其代謝物編織於新的毛髮位置；而由於毛髮可以不斷生長，只要不被剪下，可持續紀錄，因此只要採取適當的部位加以分析，即使經長時間後仍可完整呈現出受檢者的吸毒歷程。

毛髮檢驗在國外發展已有二十多年之久，最早的應用是用來檢測其致命或致病的原因是否來自外來的金屬毒物。1979年，Boumgartner 等人<sup>1</sup>首先報導在毛髮中偵測濫用藥物，利用放射免疫分析法(Radioimmunoassay, RIA)分析鴉片藥物吸食者之毛髮。80年代後，陸陸續續發展出許多毛髮檢驗方法，如1980年由Klug 等人<sup>2</sup>提出以薄層層析法(Thin Layer Chromatograph，

TLC)分析毛髮中的嗎啡；1983年 Suzuki 等人<sup>3</sup>提出質譜方法分析毛髮中的甲基安非他命及安非他命；1986年 Marigo 等人<sup>4</sup>提出以高效能液相層析法 ( High Performance Liquid Chromatography, HPLC ) 分析毛髮中的嗎啡。90年代，隨著 GC/MS 等儀器之精進與普遍，毛髮檢驗也隨尿液檢驗同步成長，分析方法亦日趨成熟。

毛髮檢驗是基於藥物會在毛髮生長中被編織在毛髮中，因此只要選取某一段毛髮，就可以作長時間後的追溯。毛髮主要的成分為蛋白質與少量酯質，在皮下的毛囊細胞(毛根部位)中合成；在生長的過程中，毛囊細胞會吸收周圍微血管與皮脂腺中的養分當作原料來編織新的毛髮，因此血液中的藥品及其代謝物就一起留存在新生的毛髮上不會消失。初生的頭髮在頭皮底下靠近毛囊的位置，約一周才會冒出頭皮；隨著新的毛髮不斷合成，舊的毛髮不斷的往外推出。以頭髮為例，平均每個月以 1-1.5 公分的長度生長，因此依據頭髮與頭皮的距離，可以追查出一個人大約在何時曾經吸食過毒品。

常見的濫用藥物毛髮檢驗，其分析的方法使用的儀器與濫用藥物尿液檢驗極為相似。一般而言，濫用藥物毛髮檢驗主要是以分析頭髮為主，檢驗過程可分成清洗、分解萃取、衍生化、分離鑑定等步驟。毛髮剪下後，須先剪成小段或磨成粉狀，再以甲醇或其他溶劑清洗數次毛髮表面，然後吹乾、稱重；在分解萃取部分大多使用強酸或強鹼分解毛髮後，使用 C18 管柱吸附或以液相萃取；然後再經衍生化、濃縮，最後以 GC/MS 進行分離鑑定的工作。整個過程約須六個小時，比尿液檢驗的二至三個小時要耗時許多。

在前處理(取出毒品)方法上，毛髮檢驗與尿液檢驗則有極大的不同。一般在尿液中，藥物或其代謝物常會與葡萄糖醛酸(glucuronic acid)進行共軛結合，故在尿液檢體的前處理中，會加入酸(HCl)、鹼(NaOH)或酵素

( $\beta$ -glucuronidase)將其解離；然而在毛髮檢體中，除了沒有葡萄糖醛酸共軛結合的問題外，同時也沒有酵素可供進行代謝，因此存在毛髮檢體中的藥品十分穩定，經常是以原態藥物為主，與一般尿液檢驗結果有極大的差別。而在毛髮檢體的前處理步驟中，最重要的考量就是如何將藥物有效的從固體介質(毛髮)中，在不發生代謝反應下，溫和的取出來；因此前處理(取出毒品)可說是毛髮檢驗成功與否最大的關鍵。由於採得的毛髮數量常常極為有限，為了增加毛髮濫用藥物檢測能力及廣度，提升濫用藥物檢測廣度與分析效率，發展系統性的檢驗法越顯其重要。

目前國內濫用藥物超過兩成的檢體有多種藥物成分混合之特性。而從去年至今執行貴局的研究計畫中發現，在真實煙毒犯的毛髮檢體檢驗，呈現藥物更嚴重的濫用多元化之比值，可同時檢出甲基安非他命及、MDMA、K他命與海洛因(6-MAM)等等。為了提升緝獲藥物濫用鑑驗能力之廣度，以瞭解併用多種藥物濫用之情形，必須發展較高效率的同時檢測多種濫用藥物之系統性檢驗方法。以 GC/MS 發展系統性的濫用藥物檢驗方法，由於方法在樣品前處理步驟複雜，需針對其分子特性與特殊官能基來進行區別分類，作不同組別的衍生化，使得在 GC/MS 同時檢驗的廣度難以提升。近年來，隨著 LC/MS 的成熟與普及化<sup>5-8</sup>，高靈敏度的串聯質譜儀克服了以往在偵測靈敏度的困擾。

相較之下，以 LC/MS 的分析方法，不需經衍生化步驟，因此被視為是極具發展潛力的一項技術，近年來在藥物檢驗上已有不少的文獻發表<sup>13-25</sup>。在 LC/MS 質譜技術中，常與液相層析搭配的游離化方法有電噴灑游離法(Electrospray Ionization, ESI)及大氣壓下化學游離法(Atmospheric pressure chemical ionization, APCI)，這兩種游離化方法各有其特色：電噴灑游離法適用於極性藥物之分析，而大氣壓下化學游離法則適用於中極性藥物之分

析。因此須要視所需分析之藥物與其代謝物，選擇以 LC/ESI-MS<sup>9,10</sup> 及 LC/APCI-MS<sup>11,12</sup> 進行毛髮及尿液中之濫用藥物分析，透過儀器之 MRM (multiple reaction monitoring)功能得到更高的靈敏度。

在系統性濫用藥物的研究中，雖然目前相關研究較傾向於將 LC/MS 發展為濫用藥物初篩檢驗之方法，2003 Huestis 等人<sup>13</sup> 以 APCI/MS/MS，分析未經前處理的尿液中 25 種鴉片類與 cocaine 類藥品及其代謝物，其靈敏度約在 10-100 ng/mL 的範圍，而在國內先前的研究中，慈濟大學的賴滄海教授，也以 LC/MS/MS 方法發展 32 種藥物的系統性廣篩法(計畫編號:DOH94-NNB-1006)，並實際應用在 830 個真實尿液檢體的篩檢中；此外在同年，中興大學李茂榮教授已在九十四年管制藥品局科技計畫中(計畫編號: DOH94-NNB-1036)，發展尿液中二十種藥物同時分析的方法。

本計畫著手建立毛髮檢體之系統性 LC/MS/MS 檢測方法。發展之系統性濫用藥物有：安非他命類藥物（包括安非他命、甲基安非他命、MDMA、MDA、MDEA）、鴉片類藥物（包括嗎啡、可待因、海洛因、6-乙酰嗎啡）、K 它命(包括 K 它命及 Norketamine)、大麻(包括 THC 及 THC-COOH)、古柯鹼(包括古柯鹼與 Benzoylecgonine)、麻醉止痛類藥物(如配西汀及特拉嗎竇)、海洛因成癮之替代療法藥物(如丁基原啡因、Norbuprenorphine、美沙酮、EDDP、EMDP、Naloxone)、苯二氮平類藥物(包含 Diazepam、Nordiazepam、Oxazepam、Lorazepam、Nitrazepam、Temazepam、Flunitrazepam、Alprazolam、Triazolam)、2C-B、LSD、Secobarbital、PMMA 等藥物及其代謝物，共 36 種藥物。

## 貳、材料與方法

### 一、化學藥品:

甲醇(Methanol), 異丙醇(Isopropanol), 二氯甲烷(Dichloromethane), 己烷(Hexane), 氨水(Ammonium hydroxide), 乙晴(Acetonitrile), 醋酸(acetic acid), 鹽酸(Hydrochloric Acid), 醋酸乙酯(Ethyl acetate), 氫氧化鈉(Sodium Hydroxide), 磷酸鹽緩衝溶液(Potassium dihydrogen phosphate) 皆購買自 MERCK 公司(Darmstadt, Germany)。三氟醋酸(Trifluoroacetic acid 99%)、衍生試劑 N,O-Bis(trimethylsilyl)-trifluoro-acetamide (BSTFA)、PFPA (Pentafluoropropionic anhydride)、Heptafluoro butyric acid anhydride (HFBA)、Hexafluoro-2-propanol (HFPOH)、Pentafluoro-1-propanol (PFPOH) 購買自 Sigma 公司(MO,USA)。

安非他命(Amphetamine)、甲基安非他命(Methamphetamine)、MDA、MDMA、MDEA、K他命、Norketamine、嗎啡(Morphine)、可待因(Codeine)、6-乙醯嗎啡(6-monoacetylmorphine)、古柯鹼(Cocaine)、苯甲醯基愛哥寧(Benzoylecgonine, BZE)、配西汀(Pethidine)、特拉嗎竇(Tramadol)、美沙酮(Methadone)、美沙酮代謝物(EDDP、EMDP)、丁基原啡因(Buprenorphine, BUP)、丁基原啡因代謝物(Norbuprenorphine, NorBUP)、Naloxone、三挫他(Triazolam)、氟硝西洋(Flunitrazepam)、三氮二氮平(Alprazolam)、二氮平(Diazepam)、二氮平代謝物(Nordiazepam、Temazepam、Oxazepam)、Lorazepam、硝西洋(Nitrazepam)、大麻( $\Delta^9$ -THC)、大麻代謝物( $\Delta^9$ -THC-COOH)、伽瑪-羥基丁酸

(Gammahydroxybutyrate , GHB) 、 麥 角 二 乙 胺 (Lysergic acid diethylamide , LSD) 、 2C-B 及其穩定同位素內標準品( d5- Amphetamine, d5-Methamphetamine, d5-MDA, d5-MDMA, d5-MDEA, d4-Ketamine, d4-Norketamine, d3-Morphine, d3-Codeine, d3-6-monoacetyl morphine, d3-Cocaine, d3-BZE, d4-Pethidine, d3-Methadone, d3-EDDP, d4-BUP, d3-NorBUP, d4-Triazolam, d7- Flunitrazepam, d5-Alprazolam, d5-Diazepam, d5-Nordiazepam, d4-Lorazepam, d5-Nitrazepam, d3-THC, d3-THC-COOH, d6-GHB, d3-LSD) 皆購買自 Cerilliant 公司(Texas, USA)。固相萃取管(Bond Elut Certify)購買自 Varian 公司(CA,USA)。

## 二、儀器設備

### (一) 液相層析質譜儀 (LC/MS/MS)

本研究所使用的液相層析質譜儀，為則使用 ThermoFinnigan 公司 SpectraSystem 之 P4000 HPLC 系統搭配該公司之 LCQ classical 四極式離子阱液相質譜儀 ( LCQ classic quadrupole ion trap mass spectrometer )。sample loop 為 10  $\mu$ l，LCQ 液相層析質譜儀之質譜離子化界面有 ESI 與 APCI 兩種。而為提升儀器性能，我們改裝了 LCQ 的真空幫浦系統，在加裝一顆 Rotary Pump 的情況之下，其靈敏度可提升 5~7 倍。

### (二) 氣相層析/電子撞擊法質譜儀 (GC/EI-MS)

本研究所使用的氣相層析/質譜儀，為安捷倫(Agilent)公司之 6890 型氣相層析儀，搭配 5973 型四極式質譜儀。GC 分析的管柱為 HP-5MS (5% phenyl methyl siloxane, 30.0m, 0.25 mm i.d.)，附載氣體為高純度氦氣

(99.999%)，流速 1mL/min。

### 三、系統性濫用藥物毛髮檢驗之方法：

#### (1) LC/MS 之同時檢驗方法

由於多類藥物於混合後，可能會影響該藥物在 LC/MS 之偵測靈敏度，因此我們以直接注入法來評估藥物離子間的相互影響。在 ESI 模式下，推送流速固定在 20  $\mu$ L/min，各別藥物濃度與混合打入之濃度皆為 1 ng/ $\mu$ l，打入體積為 10 $\mu$ l，並進行三次重複性實驗。利用 Xcalibration 分析軟體上之重建離子圖譜訊號強度進行平均(三重複實驗)，把最高感度之 EDDP 強度定為 100%，而各藥物之平均訊號強度則相對 EDDP 之訊號強度，如表八。

HPLC 系統則使用 ThermoFinnigan SpectraSystem 之 P4000 幫浦，我們採用兩種長度之管柱：5 公分管柱使用 Phenomenex C18 (50  $\times$  4.60 mm，5 $\mu$  column) 管柱，Solvent A：100% acetonitrile, Solvent B：5 mmol/L aqueous ammonium acetate, pH = 5，溶液梯度如下：。

Time	A	B
0.0	10	90
2.0	40	60
4.0	90	10
5.0	90	10

15 公分管柱為 Phenomenex C18 (150  $\times$  4.60 mm，10 $\mu$  column) 管柱。  
溶劑 A：100% acetonitrile，溶劑 B：0.1% formic acid。

Time	A	B
0.0	5	95
10	80	20
18	80	20
20	5	95

以流動注入法建立標準品質譜圖及其正負離子二次質譜圖譜。

## (2) HFBA 衍生化之 GC/MS 之同時檢驗方法

本方法可同時分析安非他命、甲基安非他命、MDA、MDMA、MDEA、K 他命、Norketamine、嗎啡、可待因、6-乙醯嗎啡、古柯鹼、BZE 及 2C-B 等 13 個藥物或其代謝物，實驗為各取 50  $\mu\text{L}$  之標準品及內標準品(10 ng/ $\mu\text{L}$ )，加入 50  $\mu\text{L}$  1%酸性酒精後；在 55 $^{\circ}\text{C}$  下以氮氣將殘留的溶劑吹乾，隨後加入衍生化試劑 HFBA/EA/HFIP(100:100:30)，在 70 $^{\circ}\text{C}$  烘箱進行 30 分鐘衍生化反應，再用氮氣將衍生化試劑吹乾，最後加入 50  $\mu\text{L}$  的醋酸乙酯將吹乾的藥品再次溶出來，每次打入 1  $\mu\text{L}$  進入 GC/MS 分析，建立個別藥物相關質譜碎裂圖譜，與得到可行之 GC 分離條件。

注射埠溫度為 230 $^{\circ}\text{C}$ ，採用非分流之注射方式，每次注入 1 $\mu\text{L}$ ，升溫程式為：初溫 150 $^{\circ}\text{C}$ ，維持 1 分鐘後，以 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升至 210 $^{\circ}\text{C}$ ，維持 0.1 分鐘；以 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升至 240 $^{\circ}\text{C}$ ，維持 0.1 分鐘；以 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升至 250 $^{\circ}\text{C}$ ，維持 1 分鐘，最後再以 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升至 280 $^{\circ}\text{C}$ ，維持 1 分鐘。總計一次分析時間為 10.2 分鐘，表 1 為 SIM 所選擇離子之質荷比與其滯留時間。

## (3) BSTFA 衍生化之 GC/MS 之同時檢驗方法

本方法可同時分析配西汀、美沙酮、EDDP、EMDP、丁基原啡因、Norbuprenorphine、特拉嗎竇、嗎啡、可待因、6-乙醯嗎啡、Naloxone、古柯鹼、BZE 及 LSD 等 14 個藥物或其代謝物，實驗為各取 50  $\mu\text{L}$  之標準品及內標準品(10 ng/ $\mu\text{L}$ )，在 55 $^{\circ}\text{C}$  下以氮氣吹乾，隨後加入 100  $\mu\text{L}$  衍



生化試劑 BSTFA，在 90°C 烘箱進行 30 分鐘衍生化反應，每次打入 1  $\mu$ L 進入 GC/MS 分析，建立個別藥物相關質譜碎裂圖譜，與得到可行之 GC 分離條件。

注射埠溫度為 280°C，採用非分流之注射方式，每次注入 1  $\mu$ L，升溫程式為：初溫 100°C，維持 0.1 分鐘後，以 20°C/min 升至 210°C，維持 0.1 分鐘；以 20°C/min 升至 240°C，維持 0.1 分鐘；以 20°C/min 升至 250°C，維持 0.1 分鐘；最後再以 20°C/min 升至 290°C，維持 12.1 分鐘。總計一次分析時間為 22.0 分鐘，表 4 為 SIM 所選擇離子之質荷比與其滯留時間。

## 參、結果

本研究計畫主要目標為發展 LC/MS/MS 方法，進行系統性毛髮中濫用藥物之分析。由於 LC/MS/MS 可直接進行分析，不需要衍生化，除了使樣品前處理步驟簡單、快速，更使得分析藥物不像在 GC/MS 方法上，受衍生化的牽制與限制。本研究針對安非他命類藥物（包括安非他命、甲基安非他命、MDMA、MDA、MDEA）、鴉片類藥物（包括嗎啡、可待因、海洛因、6-乙醯嗎啡）、K 它命（包括 K 它命及 Norketamine）、大麻（包括 THC 及 THC-COOH）、古柯鹼（包括古柯鹼與 Benzoylecgonine）、麻醉止痛類藥物（如配西汀及特拉嗎竇）、海洛因成癮之替代療法藥物（如丁基原啡因、Norbuprenorphine、美沙酮、EDDP、EMDP、Naloxone）、苯二氮平類藥物（包含 Diazepam、Nordiazepam、Oxazepam、Lorazepam、Nitrazepam、Temazepam、Flunitrazepam、Alprazolam、Triazolam）、2C-B、LSD、Secobarbital、PMMA 等 36 種藥物與其代謝物開發及建立 LC/MS 系統性毛髮檢驗方法。

### 一、ESI 與 APCI 偵測模式評估：

由於需要分析的藥物與其代謝物極多，因此首先我們建立了各藥物與其代謝物之標準質譜圖譜與二次質譜之碎片圖譜。在 ESI 的分析測試中，我們將每種藥物之濃度配製成 1 ng/ $\mu$ L，以流動注入方式進入，每次注射 10  $\mu$ L 進入質譜分析。由於 ESI 是極軟的游離化方法，因此經由正離子 ESI 全圖譜掃描分析，通常圖譜以  $[M+H]^+$  為主。結果發現，

在 ESI 正離子分析模式下，除了 Secobarbital，其他 35 種藥物皆可在全圖譜掃描模式下測到，圖譜以 $[M+H]^+$  為主。在負離子 ESI 模式下，圖譜以 $[M-H]^-$  為主，可測到的藥物只有 16 種藥物。

進行完正負離子 ESI 之全圖譜掃描，隨後進行子代離子 MS/MS 掃描。而在感度較好的藥物，更可在正離子 MS/MS 圖譜中，選擇強度最高的離子，再進行 3 次串連質譜 (MS/MS/MS)。而與正離子 MS/MS 比較，負離子之 MS/MS 靈敏度大多不足以進行 3 次串連質譜。

在 APCI 的分析測試中，同樣將每種藥物之濃度配製成 1 ng/ $\mu$ L，以直接注射的方式進入，每次注射 10  $\mu$ L 進入質譜分析，並藉由調整液體流速，霧化溫度，日冕電壓條件使分析條件最佳化。分析結果，在正離子 APCI 全圖譜掃描模式下，預分析的所有藥物皆可在正離子 APCI 模式下偵測，共 36 種，大部份藥物之圖譜皆以 $[M+H]^+$  為主，而加鈉及加鉀的現象，在正離子 APCI 模式下較不常見到。而在負離子 APCI 模式下，圖譜以 $[M-H]^-$  為主，但可測到的藥物極少，只有 9 種藥物。

進行完 APCI 之全圖譜掃描，隨後進行子代離子 MS/MS 掃描，選定適當的裂解離子，在感度較好的藥物，更可在正離子 MS/MS 圖譜中，選擇強度最高的離子，再進行 MS/MS/MS。與正離子 MS/MS 圖譜進行比較，負離子之 MS/MS 大多靈敏度不足以進行 MS/MS/MS。

根據以上結果，我們認為在我們所分析的藥物系統中，正離子模式較適合當作系統性質譜偵測的方法。另外，我們進行建立正離子模式下之全掃描圖譜與 MS/MS 圖譜，並以進行 SRM 靈敏度評估，隨後而以不同濃度的稀釋標準品，進行最低偵測極限評估。(單位為 pg/ $\mu$ L，打入體積 10  $\mu$ L)，透過 SRM 模式(MS/MS)偵測，以訊號強度與雜訊比為三時，為該藥物之最低偵測極限。結果發現， APCI 大多有與 ESI 相同或甚至更好之靈敏度。

大部分的藥物最低偵測極限介於 0.1 ~100 pg/ $\mu$ L 之間，而較差的有 Tramado 在 ESI(+)與 APCI(+)下皆為 1000 pg/ $\mu$ L，Secobarbita 在 ESI(+)無法偵測到，而在 APCI 下仍只有 1000 pg/ $\mu$ L。THC 與 THC-COOH 皆於 ESI(+)下偵測極限不佳，分別為 1000 pg/ $\mu$ L 與 10000 pg/ $\mu$ L，但在 APCI(+)下有不錯之靈敏度，分別為 10 pg/ $\mu$ L 與 100 pg/ $\mu$ L。

## 二、建立系統性濫用藥物 LC/MS 分析方法：

由於多類藥物於混合後，可能會影響該藥物在 LC/MS 之偵測靈敏度，因此我們以直接注入法來評估藥物離子間的相互影響。

在 ESI 模式下，我們將推送流速固定在 20  $\mu$ L/min，各別藥物濃度與混合打入之濃度皆為 1 ng/ $\mu$ l，打入體積為 10 $\mu$ l，並進行三次重複性實驗，並利用 Xcalibration 分析軟體上之重建離子圖譜訊號強度進行平均，我們把最高感度之 EDDP 強度定為 100%，而各藥物之平均訊號強度則相對 EDDP 之訊號強度，實驗結果如表八。

結果發現，在 ESI 正離子模式下，35 種藥物在混合系統之總強度上下降了 23%，顯示有抑制之情形，其中 EDDP 之相對強度略高於單獨注入。而除 9 個 BZD 藥物外，大多數藥物呈現下降之趨勢。其中抑制影響較大的有 MDMA、MDA、MDEA、配西汀、古柯鹼、BZE、美沙酮、EMDP、LSD。而 K 它命、可待因、海洛因、6-AM、特拉瑪竇與 9 個 BZD 藥物有上昇之趨勢。

在 APCI 正離子模式下，我們將流速固定至 600  $\mu$ l/min，同樣以直接注入法進行實驗。結果發現，36 種藥物在混合系統之總強度上下降了 44%，顯示有較大的抑制情形，其中 EDDP 低於單獨注入，相對強度下降 48.3%。安非他命、甲基安非他命、嗎啡、可待因、6-AM、K 它命、NK、2CB、LSD、

PMMA 與 5 個 BZD 藥物(Lorazepam, Nitrazepam, Temazepam、Alprazolam、Triazolam)有較大抑制之現象，而 MDMA、MDA、MDEA、THC、THC-COOH、特拉瑪竇、美沙酮、EMDP、Diazepam，Oxazepam，Flunitrazepam，Alprazolam，Triazolam 有訊號上昇之現象。Secobarbital 於混合後即無法偵測到之情形。

本部分目的在建立系統性濫用藥物在 LC/MS 上之分析方法，基於上述部分所得之評估結果，雖然 ESI 正離子模式在總體訊號上與各別藥物的變動之評估皆優於 APCI 正離子模式，然而 APCI 正離子模式有普遍較低之偵測靈敏度，其產生之背景雜訊亦較低，因此我們首先依照藥物之特性與實用價值將藥物分成三個系統，希望能減少藥物本身之彼此訊號強度之影響。

首先，針對國內常見毒品，建構成系統一：包含安非他命類藥物（包括安非他命、甲基安非他命、MDMA、MDA、MDEA）、鴉片類藥物（包括嗎啡、可待因、海洛因、6-乙醯嗎啡）、K 它命(包括 K 它命及 Norketamine) 與 2C-B、PMMA 等 13 種藥物混合系統。系統二之藥物，包含：大麻類藥物(THC，THC-COOH)，古柯鹼類藥物(古柯鹼，Benzoyllecgonine)，麻醉止痛類藥物特拉瑪竇，海洛因成癮之替代療法藥物(丁基原啡因，Norbuprenorphine，美沙酮，EDDP，EMDP，Naloxone，LSD)，而系統三之藥物則包含：苯二氮平類藥物(Diazepam，Nordiazepam，Oxazepam，Lorazepam，Nitrazepam，Temazepam，Flunitrazepam，Alprazolam，Triazolam) 與 Secobarbital。

透過流動注入法之評估，我們搭配上上述之最佳質譜參數，進行 reverse-phase 管柱之 HPLC 分離，與 APCI 正離子模式之質譜儀 MRM 模式偵測。分離時間如表五，我們逐步建立操作方法與前處理步驟，多次改善

LC 層析條件，並增加藥物分析之靈敏度。

首先，針對常見濫用藥物之系統一：包含安非他命類藥物（包括安非他命、甲基安非他命、MDMA、MDA、MDEA）、鴉片類藥物（包括嗎啡、可待因、海洛因、6-乙醯嗎啡）、K 它命(包括 K 它命及 Norketamine)與 2C-B 等 12 種藥物混合系統，以 5 公分管柱進行分離，溶劑梯度如第二部份之方法中所述，Solvent A：100% acetonitrile, Solvent B：5 mmol/L aqueous ammonium acetate, pH = 5。。

其結果如圖二所示，除嗎啡外，其餘滯留時間皆在 1 分鐘之內，波峰寬度約在 0.5 分鐘內，且有良好之再現性。然而嗎啡峰卻無法藉由流速增加而使其波峰寬度集中，因此我們嘗試使用了 15 公分的管柱，希望能因此提高其分離能力。

為了達到合理的分離時間，在 15 公分管柱的實驗中，我們將流速升高至 600  $\mu\text{l}/\text{min}$ ，實驗結果發現：嗎啡的波峰寬度縮短到約 0.2~0.3 min 間，(圖三)，分離效果得到較好的改進，而總分離間時間在 4 分鐘之內，然而，但 Ketamine 與 Norketamine 之波峰反而無法分開。

系統 B 之藥物，包含：大麻類藥物(THC，THC-COOH)，古柯鹼類藥物(古柯鹼，Benzoyllecgonine)，麻醉止痛類藥物特拉嗎竇，海洛因成癮之替代療法藥物(丁基原啡因，Norbuprenorphine，美沙酮，EDDP，EMDP，Naloxone，LSD)，以 15 公分管柱分離的結果，約在 5~12 分鐘出現。而系統 C：以苯二氮平類藥物 Diazepam，Nordiazepam，Oxazepam，Lorazepam，Nitrazepam，Temazepam，Flunitrazepam，Alprazolam，Triazolam 與 Secobarbital，在 7~12 分鐘時出現。由於系統二與系統三有明顯不同之分離時間，因此似乎可以合併成「系統二」，一起進行分析。圖四，即為系統 B

與系統 C 合併注射之層析質譜圖。實驗結果發現；除 THC-COOH 與 Secobarbital 在偵測上之靈敏度不足外，其餘皆有良好之訊號強度與再現性。

### 三、真實樣品之 LC/MS/MS 分析

真實樣品的分析有助於找出實驗方法的缺失與盲點，對於研究方法的驗證十分重要。一般在尿液檢驗中，在空白尿液中加入標準品即可模擬真實的樣本；然而，在毛髮檢體中若只是把標準品加入含空白毛髮的浸泡液中，並沒有辦法將藥物自固態毛髮檢體取出的效率加以評估。因此評估藥物自毛髮檢體取出效率與方法之可用性，就有賴真實樣品的偵測與方法間之比較。

藉由利用流動注入法(flow injection)注入各藥物標準品的方式，目前我們已在實驗室之 LCQ 質譜儀，建立各類藥物與其代謝物之全掃描圖譜與子代離子圖譜，並以 MRM 分析模式，評估各類藥物與其代謝物之偵測極限，並進行各藥物之 ESI 與 APCI 兩種游離化方法上的比較。為了解藥物彼此抑制之情形，我們利用流動注入法進行評估，並搭配最佳化之質譜參數條件，利用 reverse-phase 管柱之 HPLC 進行分離，以質譜儀 MRM 模式進行偵測。而我們發現可將 36 種藥物可依其特性與實用性分 2 個系統，進行 LC 分離與 APCI 質譜偵測。為了增加方法之實用性，計畫執行中即不斷的收集煙毒犯之毛髮樣品，並結合上述發展之 LC/MS/MS 方法，來分析真實樣本，並與之前建立之 GC/MS 方法同時進行分析，並加以比較，以增加方法之實用性。

根據上面所述之分離方法，我們利用 15 公分管柱進行 LC/MS/MS 之分析，並與先前建立之 GC/MS 方法進行同步分析。樣品經清洗、浸泡、SPE 濃

縮萃取、沖提液吹乾後以甲醇回溶，各取一半進行 LC/MS/MS 與 GC/MS 之分析。

表 10 為本次計劃之 35 個煙毒犯之毛髮樣品之 LC/MS/MS 與 GC/MS 結果比較表，在我們收集到的 35 個煙毒犯之毛髮樣品，分析結果大多數呈現 LC/MS/MS 與 GC/MS 結果大致相符合之情形。然而，LC/MS/MS 之偵測值有略大於 GC/MS 之趨勢，其中未出現 GC/MS 可偵測到，而 LC/MS/MS 偵測不到之情形；由於 LC/MS/MS 有比 GC/MS 略好之偵測極限，因此倒是出現 GC/MS 偵測不到，而 LC/MS/MS 偵測到之情形。

而值得注意的是：在偵測上 MOR、COD 與 6-乙醯嗎啡常出現：MOR 偵測值，在 LC/MS/MS 比 GC/MS 偵測值低，而 6-乙醯嗎啡偵測值：LC/MS/MS 比 GC/MS 高之現象。一般說來，使用海洛因者，其尿液中的主要代謝物為嗎啡及少量的可待因；而使用可待因作為止咳藥劑者，在體內也會有嗎啡及可待，因此在代謝末期會變得不易區分是使用海洛因或是可待因。由於 6-乙醯嗎啡是海洛因的一級代謝物，而由文獻可知，在毛髮中可測得 6-乙醯嗎啡/MOR 比值通常大於 1，因此如何溫和地自毛髮中取出最多量的鴉片類毒品並保有吸食海洛因的最重要證據 6-乙醯嗎啡，是發展檢驗方法之關鍵。在本計劃中所發現：LC/MS/MS 測得的 6-乙醯嗎啡/MOR 比值皆高於 GC/MS，可能是因為不需要進行衍生化，而減少了 6-乙醯嗎啡轉變成嗎啡，而詳細之原因仍待進一步探討。



## 肆、討論

1. 在探討多重藥物下藥物質譜訊號之抑制現象，發現：不管在 ESI 下或 APCI 下皆有抑制現象，本研究透過藥物之加總強度來進行探討，ESI 下降了 23%，APCI 更下降了 44%。
2. 混合打入與各別打入，藥物在 ESI 大多呈現強渡下降之現象。其中抑制影響較大的有 MDMA、MDA、MDEA、配西汀、古柯鹼、BZE、美沙酮、EMDP、LSD。但 K 它命、可待因、海洛因、6-AM、特拉瑪竇與 9 個 BZD 藥物有上昇之趨勢。
3. 混合打入與各別打入，藥物在 APCI 下亦大多呈現強渡下降之現象。在安非他命、甲基安非他命、嗎啡、可待因、6-AM、K 它命、NK、2CB、LSD、PMMA 與 5 個 BZD 藥物有較大抑制之現象。但 MDMA、MDA、MDEA、THC、THC-COOH、特拉瑪竇、美沙酮、EMDP、Diazepam，Oxazepam，Flunitrazepam，Alprazolam，Triazolam 有訊號上昇之現象。Secobarbital 於混合後即無法偵測到之情形。
5. 雖然 ESI 在總體訊號與各別藥物的變動之評估皆優於 APCI，然而 APCI 正離子模式有普遍較低之偵測靈敏度，其產生之背景雜訊亦較低，因此仍選擇發展 LC-APCI/MS 系統。
6. 由於 LCQ 質譜儀進行 MRM 的偵測時速度太慢，例如同時間掃描 5 對不同的離子，其產生單張圖譜就超過 3 秒鐘，而流速高於 600  $\mu\text{l}/\text{min}$  之波寬低於 20 秒，造成單一波峰的圖譜張數不足(少於 7 張圖譜)。因次未來希望能改成掃描速度快之三段四極柱式的質譜儀。
7. APCI 因高溫，會造成 BZD 藥物裂解之現象，如：Diazepam 283  $\rightarrow$  257，

而將溫度降低至 300°C 後，裂解情況極不再出現，因此使用 APCI 需加以注意其溫度與訊號之關係。

8. 在真實樣品的分析中，呈現 LC/MS/MS 與 GC/MS 結果相符之結果。但可能因為檢量線之原因，LC/MS/MS 測得之數值是較高的。
9. 6-乙醯嗎啡可說是之吸食海洛因的指標化合物。LC/MS/MS 測得的 6-乙醯嗎啡/嗎啡比值皆高於 GC/MS，呈現 6-乙醯嗎啡高且嗎啡低之現象，因此 LC/MS/MS 方法在鴉片類藥物的毛髮檢驗上，有顯著之優勢。推測原因可能來至 LC/MS/MS 方法不需要加溫衍生化，因此減少 6-乙醯嗎啡水解成嗎啡之機會。

## 伍、結論與建議

濫用藥物毛髮檢驗在歐美國家已發展多年，由於毛髮可以保存受檢者的吸毒歷程，加上毛髮檢體體積小、無需冷藏冷凍，保存運送遠勝於其他檢體對毛髮的進行片段分析，剖析其每個月的吸毒歷程等。

在本計畫中，承接過去建構之了 GC/MS - EI 與 CI 游離法之「濫用藥物毛髮檢驗系統」，依照藥物性質與實用性，建構的 LC/MS/MS 「濫用藥物毛髮檢驗系統」，目前已由最初的三個分析系統簡化成兩大分析系統。系統一針對國內常見毒品：包含安非他命類藥物（包括安非他命、甲基安非他命、MDMA、MDA、MDEA）、鴉片類藥物（包括嗎啡、可待因、海洛因、6-乙醯嗎啡）、K 它命(包括 K 它命及 Norketamine)與 2C-B、PMMA 等 13 種藥物混合系統。系統二，包含：大麻類藥物(THC，THC-COOH)，古柯鹼類藥物(古柯鹼，Benzoyllecgonine)，麻醉止痛類藥物特拉嗎竇，海洛因成癮之

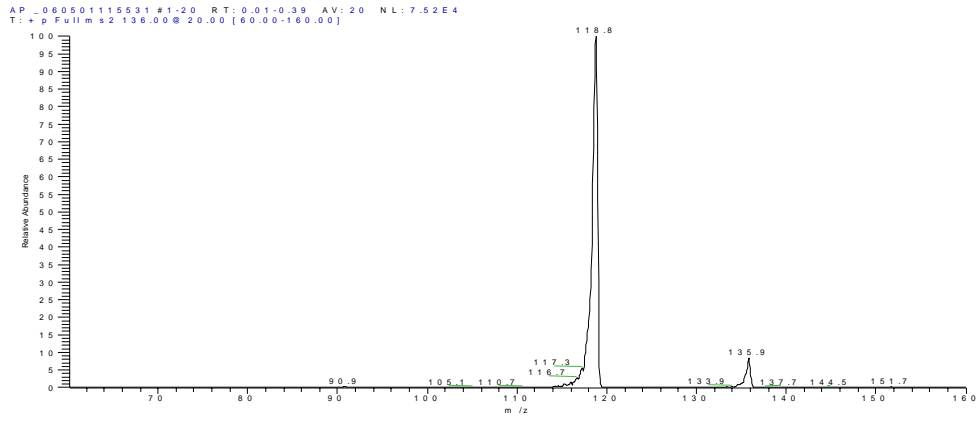
替代療法藥物(丁基原啡因, Norbuprenorphine, 美沙酮, EDDP, EMDP, Naloxone, LSD), 與苯二氮平類藥物(Diazepam, Nordiazepam, Oxazepam, Lorazepam, Nitrazepam, Temazepam, Flunitrazepam, Alprazolam, Triazolam) 等 26 種藥物混合系統。

由於儀器方法的靈敏度往往扮演著最後關鍵的角色, 特別是在微量的毛髮檢體上, 因此本計劃將 GC/MS 質譜方法提升至不需要衍生化的液相層析串聯質譜方法(LC/MS/MS), 並探討電噴灑法(ESI) 和大氣壓下化學游離法(APCI) 兩種游離法之靈敏度與多重藥物之彼此抑制現象。目前我們已建立了 36 種濫用藥物與其代謝物之電灑法(ESI) 與大氣壓下化學游離法(APCI) 之全掃描圖譜與子代離子圖譜, 並透過 MRM 模式分析, 評估各類藥物與其代謝物之偵測極限。結果發現, 在正離子 ESI 全圖譜掃描可看到 35 種濫用藥物, 而在正離子 APCI 全圖譜掃描可看到所有濫用藥物。而在多重藥物之抑制現象之評估上, 雖然 ESI 正離子模式在總體訊號上與各別藥物的變動之評估皆優於 APCI 正離子模式, 然而 APCI 正離子模式有普遍較低之偵測靈敏度, 其產生之背景雜訊亦較低, 因此我們選擇發展 LC/APCI-MS/MS 系統, 並建立相關層析分析方法

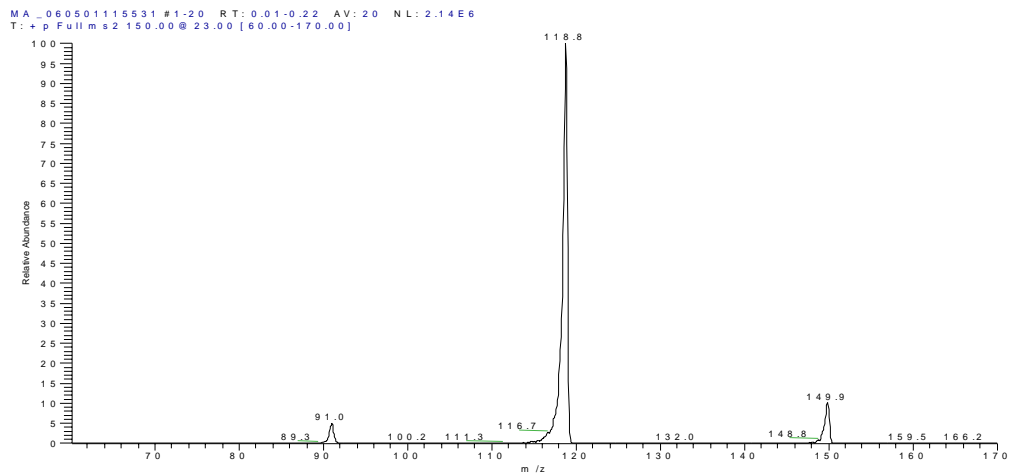
真實樣品的分析有助於找出實驗的缺失與方法設計上的盲點。在本次計劃收集到的 35 個煙毒犯之毛髮樣品, 同時分別進行 LC/MS/MS 與 GC/MS 之分析, 結果呈現 LC/MS/MS 與 GC/MS 結果大致相符合之趨勢。而值的注意的是: LC/MS/MS 測得的 6-乙醯嗎啡/MOR 比值皆高於 GC/MS, 因此 LC/MS/MS 方法在鴉片類藥物的毛髮檢驗上, 有顯著之優勢。

# 安非他命類藥物

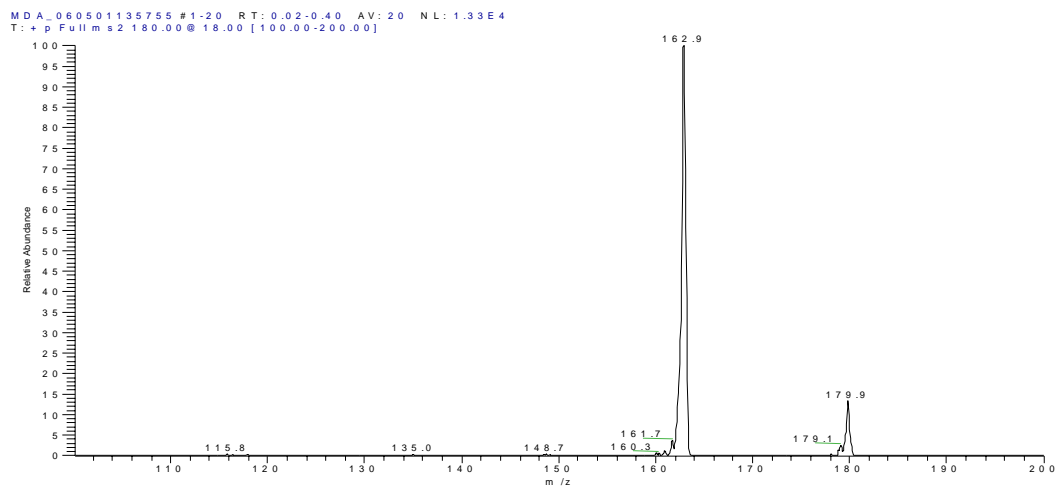
## 安非他命



## 甲基安非他命

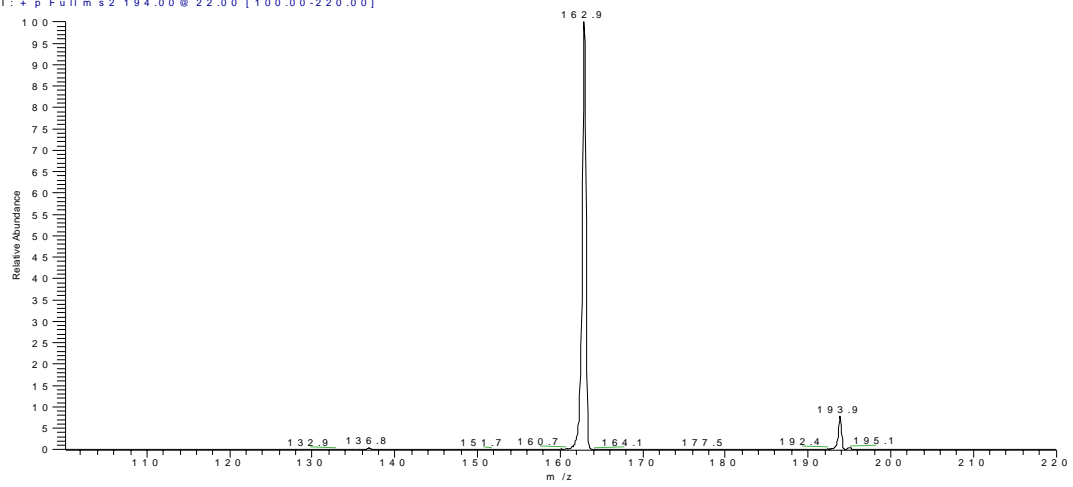


## MDA



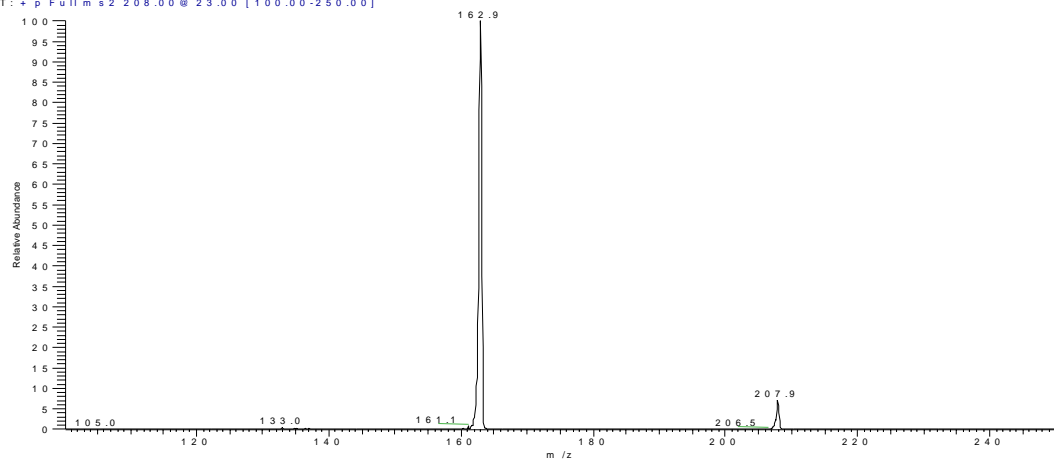
## MDMA

MDMA\_060501142231 #1-20 RT: 0.01-0.39 AV: 20 NL: 7.52E4  
T: + p Fullms2 194.00 @ 22.00 [100.00-220.00]



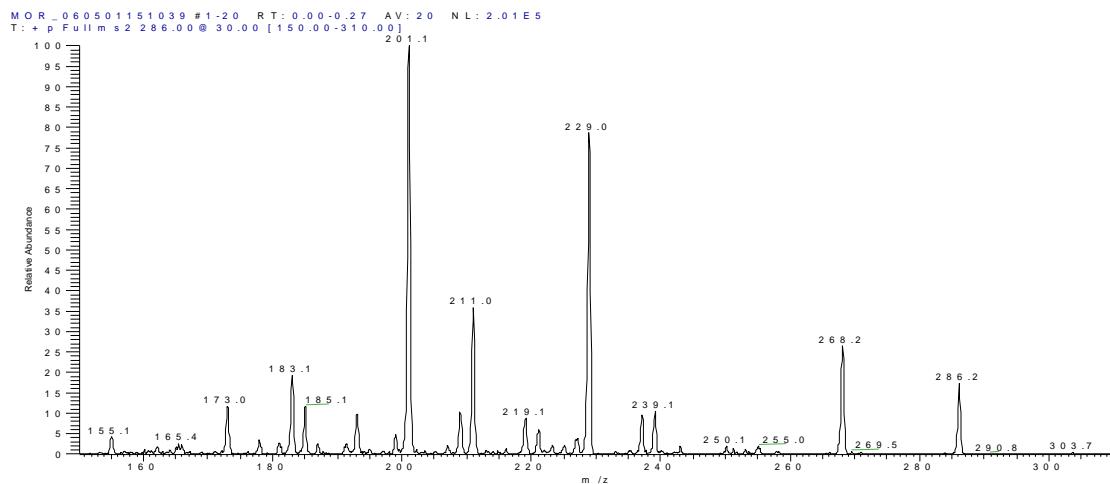
## MDEA

MDEA\_060501142310 #1-20 RT: 0.01-0.41 AV: 20 NL: 3.60E4  
T: + p Fullms2 208.00 @ 23.00 [100.00-250.00]

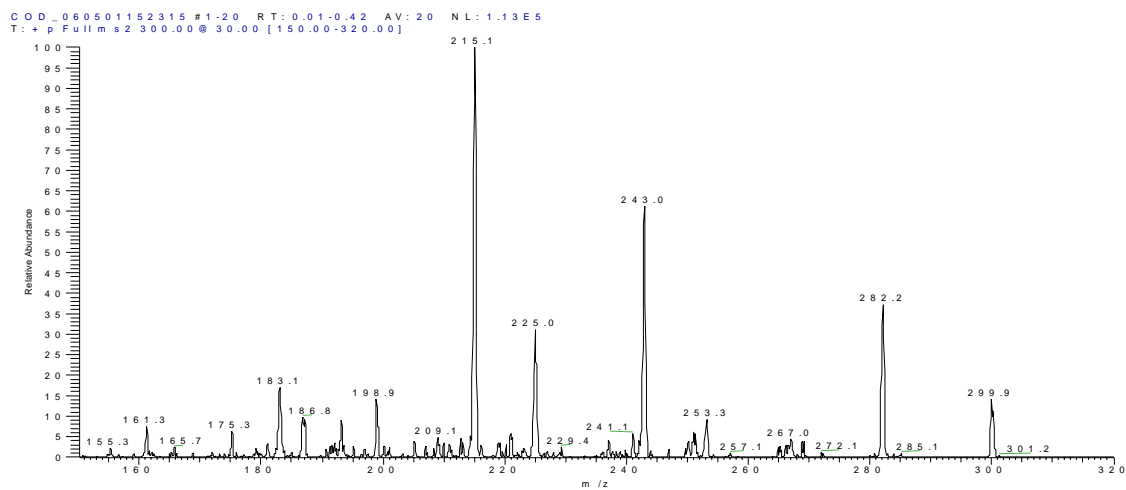


鴉片類藥物

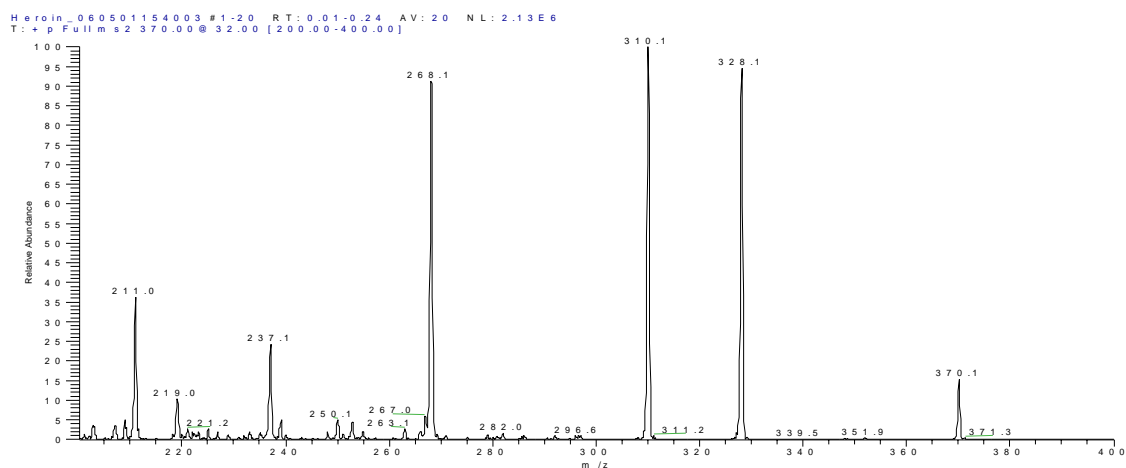
嗎啡



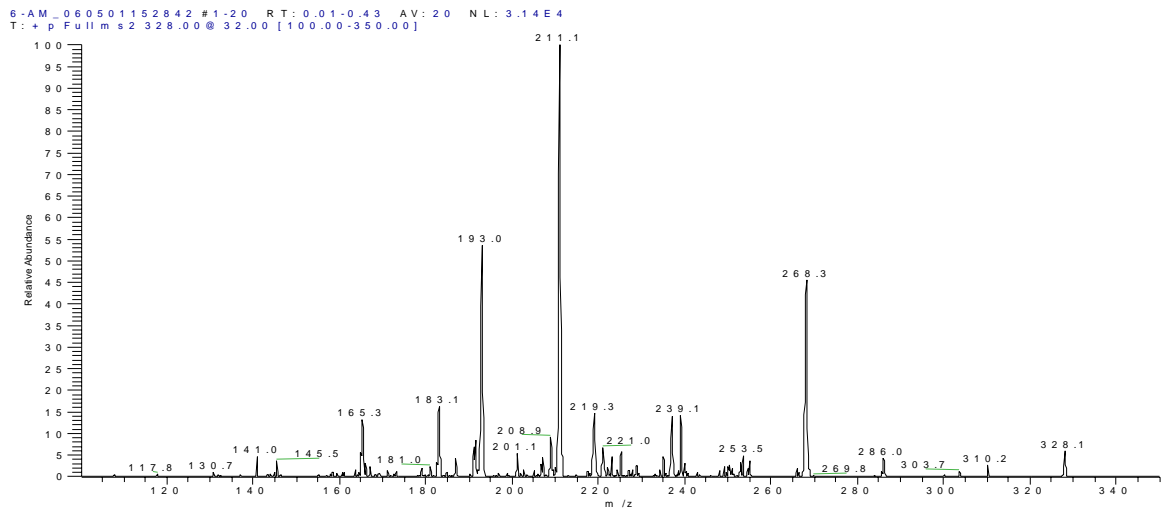
### 可待因



### 海洛因

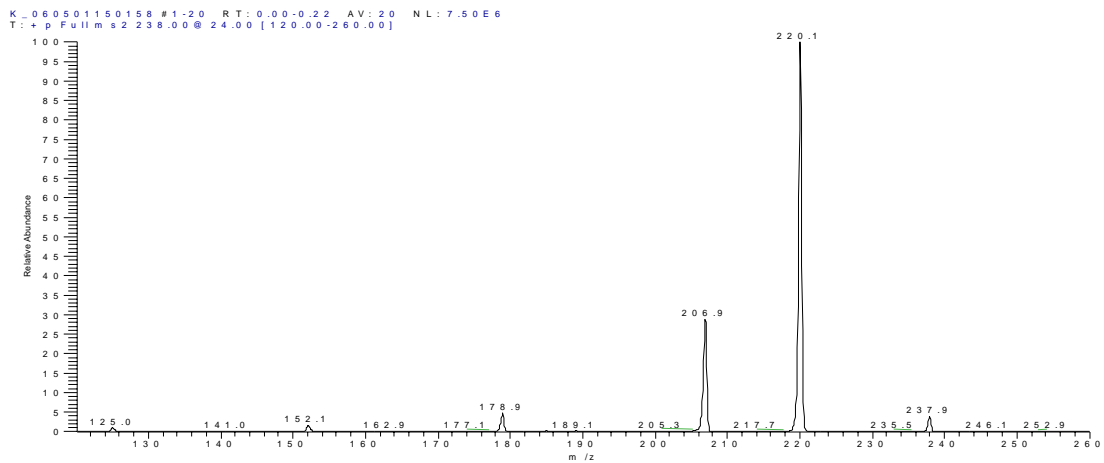


### 6-乙酰嗎啡

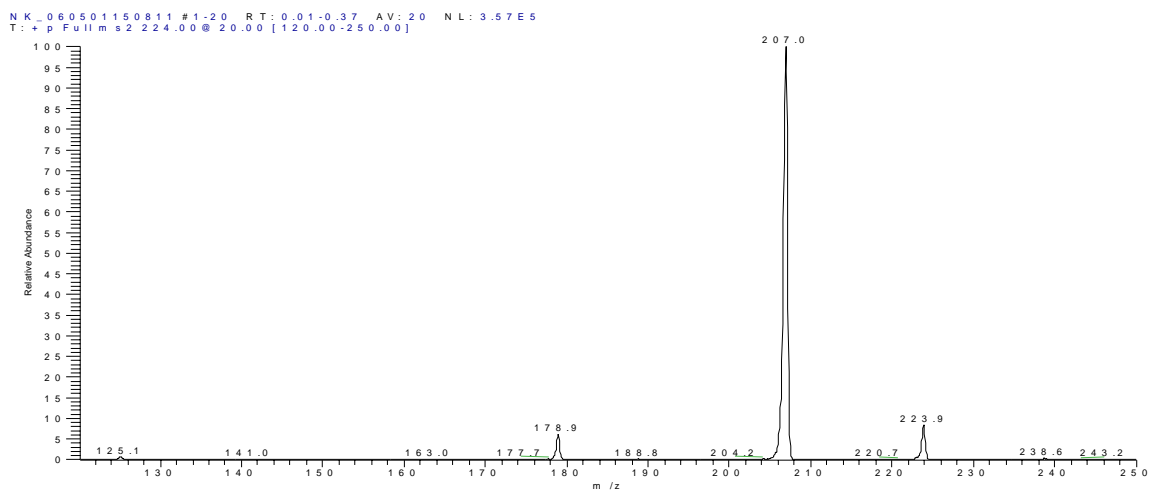


## K 它命類藥物

### K 它命



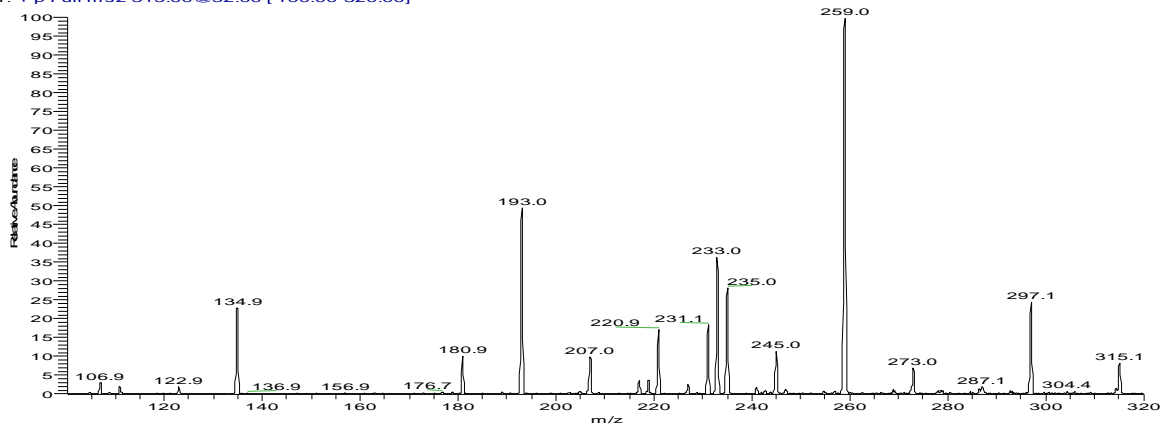
## Norketamine



## 大麻及大麻代謝物

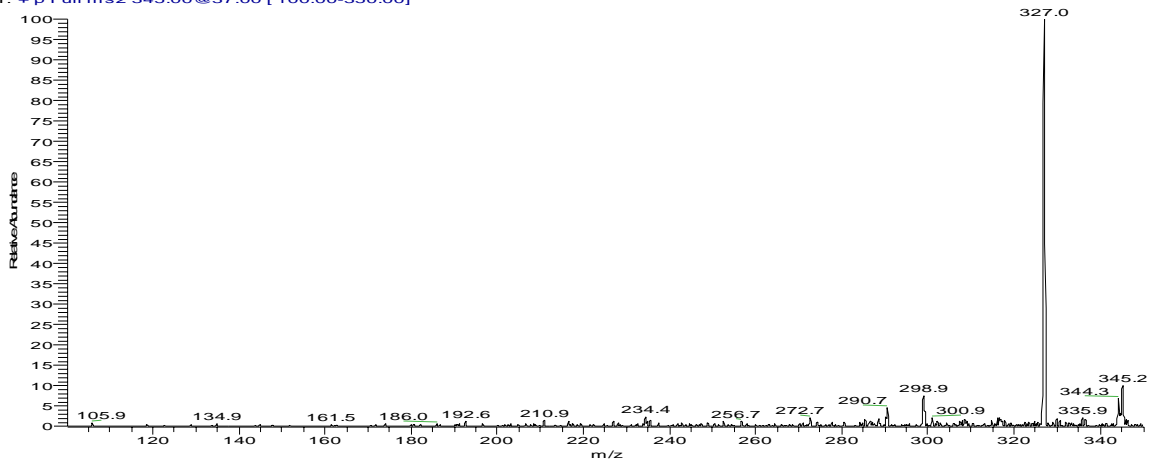
# THC

MSMS35 #1-56 RT: 0.02-1.22 AV: 56 NL: 1.13E4  
T: + p Full ms2 315.00@32.00 [ 100.00-320.00]



# THC-COOH

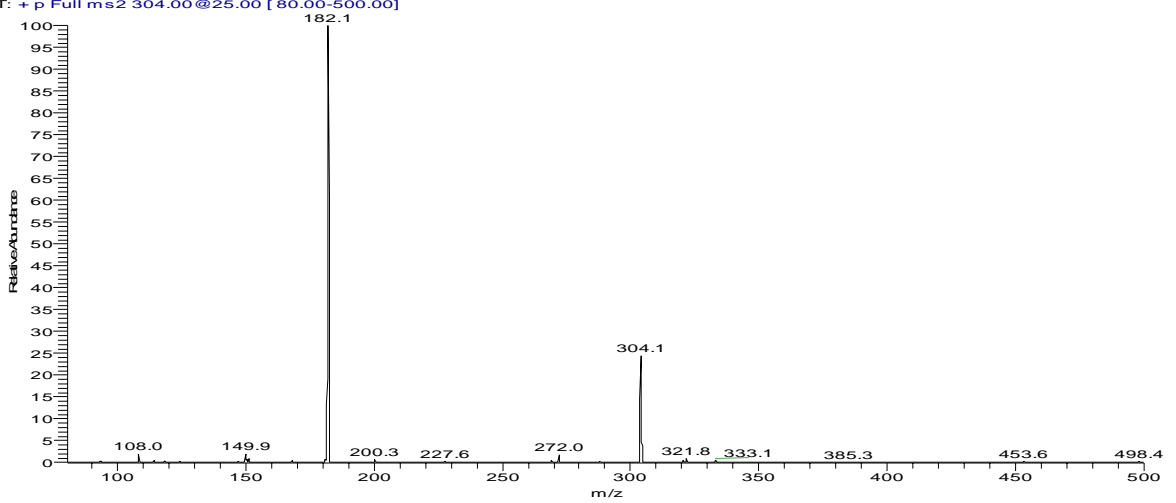
MSMS35\_071109181715 #1-42 RT: 0.02-0.94 AV: 42 NL: 3.85E3  
T: + p Full ms2 345.00@37.00 [ 100.00-350.00]



# 古柯鹼類藥物

## 古柯鹼

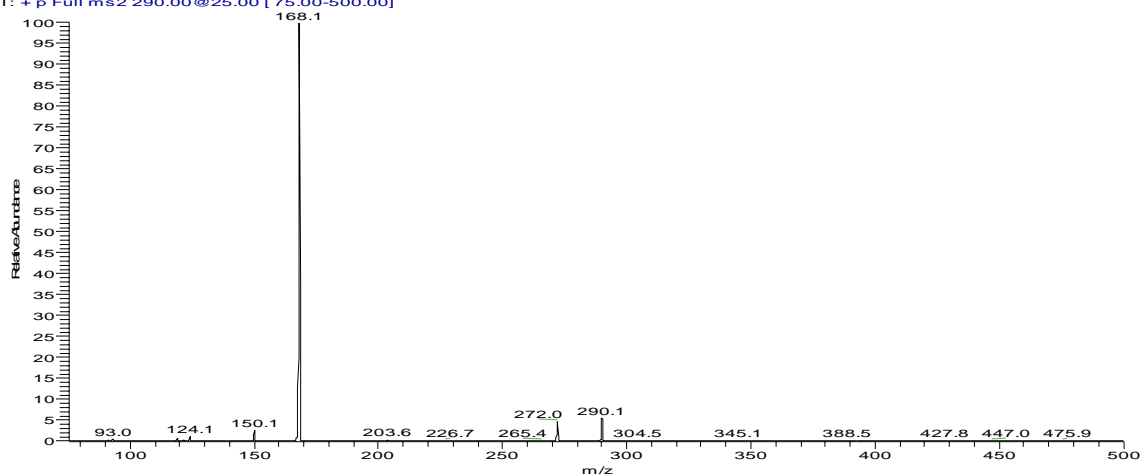
COCAINE\_060408170423 #2-20 RT: 0.03-0.47 AV: 19 NL: 9.56E3  
T: + p Full ms2 304.00@25.00 [ 80.00-500.00]



## Benzoylgonine



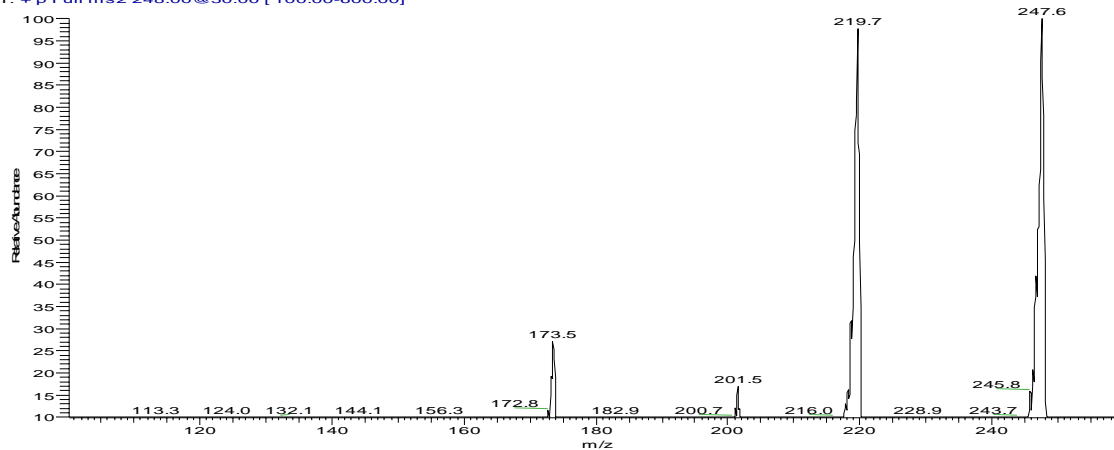
BZE\_060408171000 #1-20 RT: 0.02-0.45 AV: 20 NL: 4.46E5  
T: + p Full ms2 290.00@25.00 [ 75.00-500.00]



## 麻醉止痛類藥物

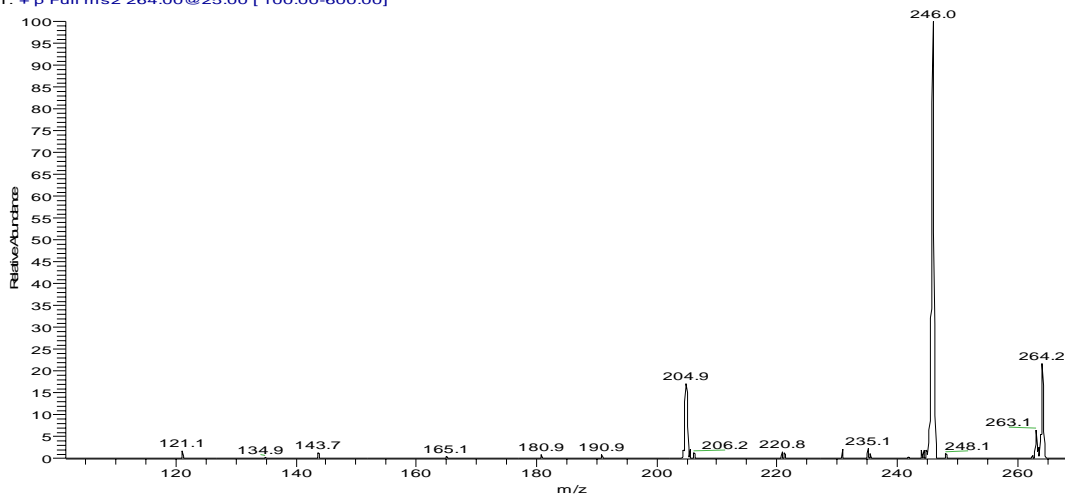
### 配西汀

Dermol\_060411084354 #1-20 RT: 0.02-0.50 AV: 20 NL: 1.71E4  
T: + p Full ms2 248.00@30.00 [ 100.00-600.00]



### 特拉嗎竇

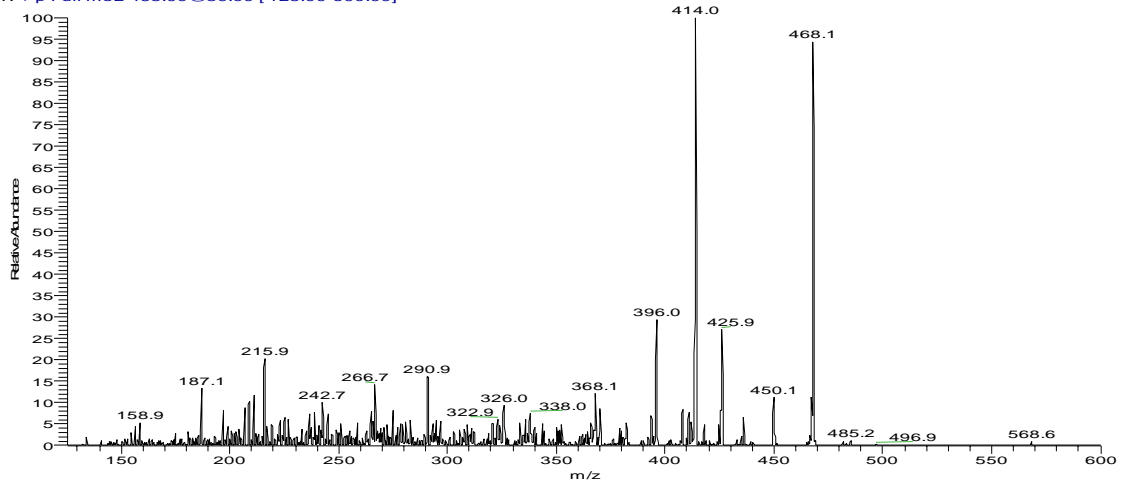
Tramadol\_060411170103 #1-19 RT: 0.02-0.32 AV: 19 NL: 4.57E4  
T: + p Full ms2 264.00@25.00 [ 100.00-600.00]



## 海洛因成癮之替代療法藥物

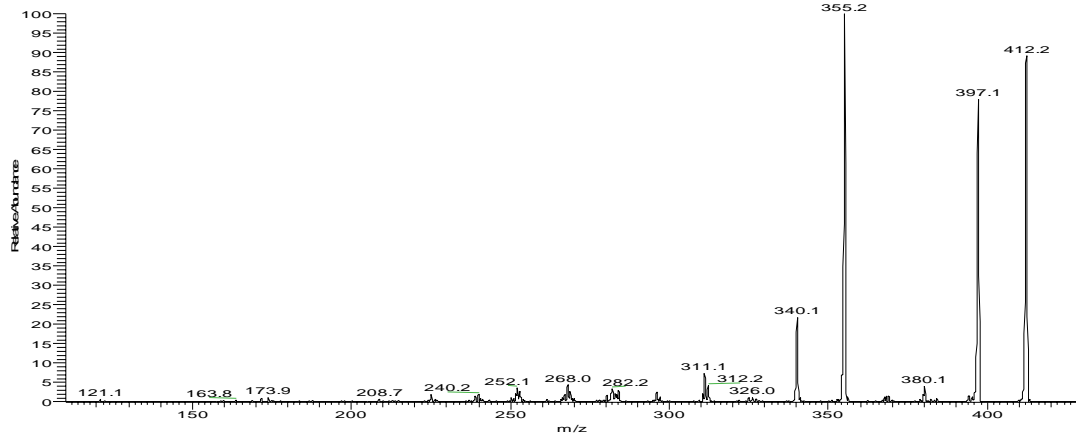
### 丁基原啡因

BUP\_060411105041 #1-19 RT: 0.01-0.46 AV: 19 NL: 7.04E3  
T: + p Full ms2 468.00@30.00 [125.00-600.00]



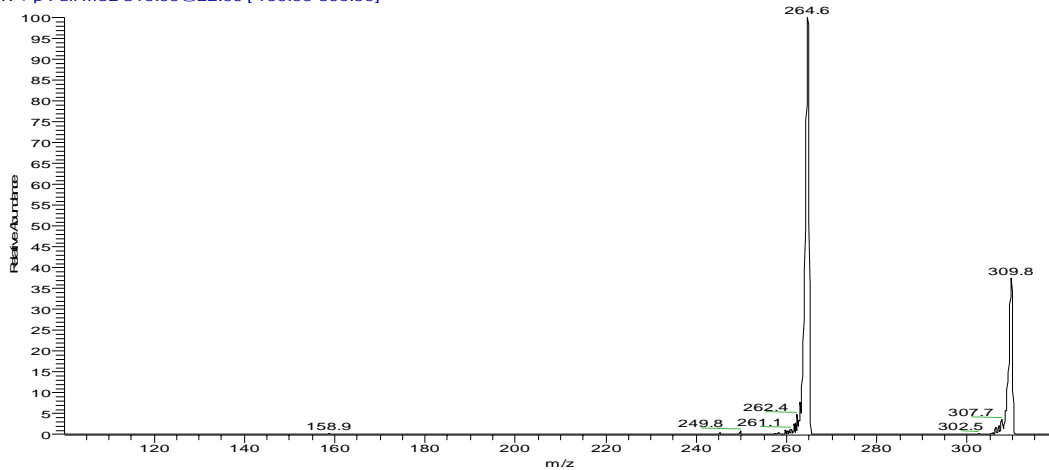
## Norbuprenorphine

NorBUP\_060411114400 #3-19 RT: 0.06-0.47 AV: 17 NL: 2.28E4  
T: - p Full ms2 412.00@30.00 [110.00-600.00]



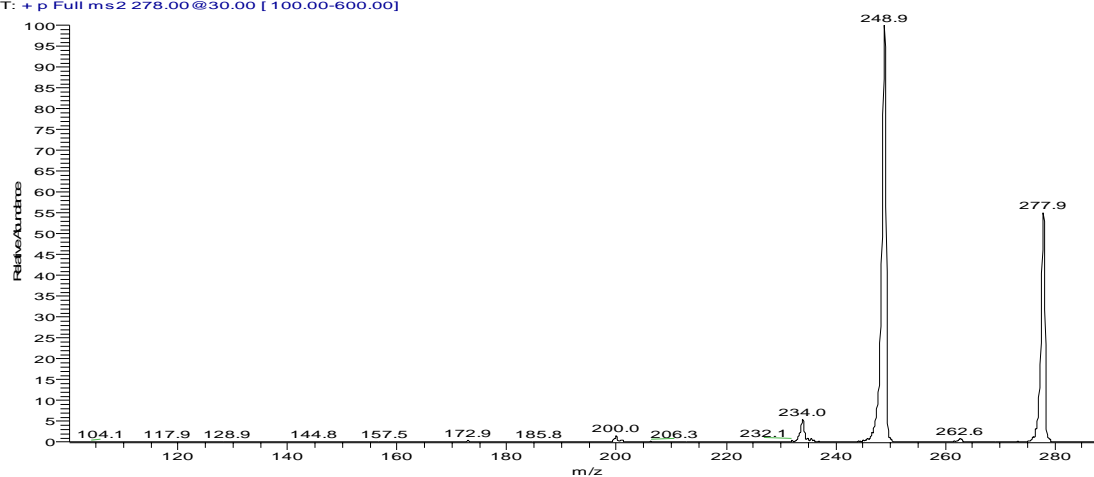
## 美沙酮

Methadone\_060411093347 #3-20 RT: 0.06-0.49 AV: 18 NL: 1.28E4  
T: + p Full ms2 310.00@22.00 [100.00-600.00]



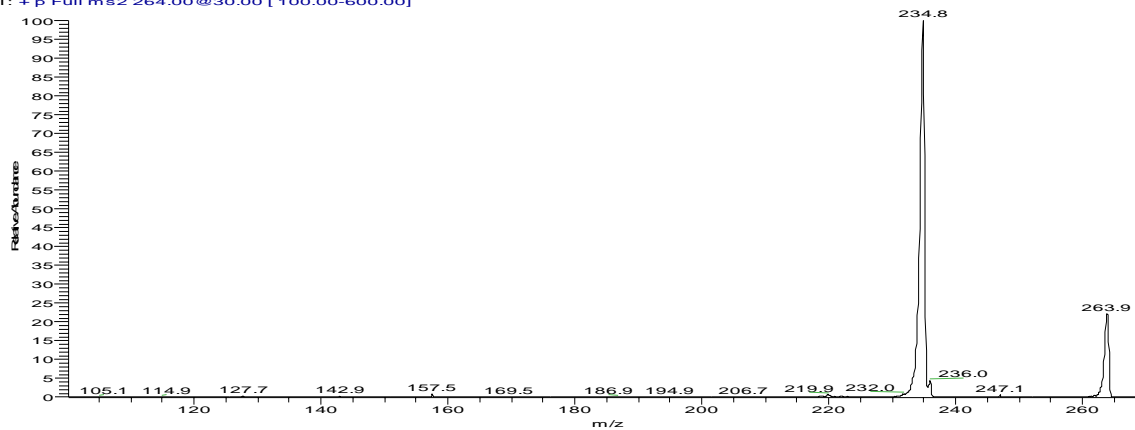
## EDDP

EDDP\_060411094628 #2-20 RT: 0.03-0.43 AV: 19 NL: 3.44E5  
T: + p Full ms2 278.00@30.00 [ 100.00-600.00]



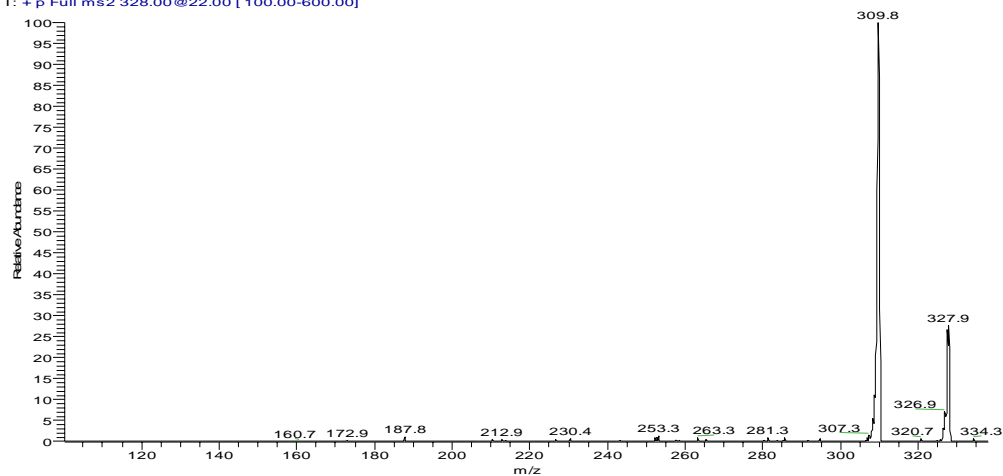
## EMDP

EMDP\_060411095257 #1-20 RT: 0.01-0.44 AV: 20 NL: 2.82E5  
T: + p Full ms2 264.00@30.00 [ 100.00-600.00]



## Naloxone

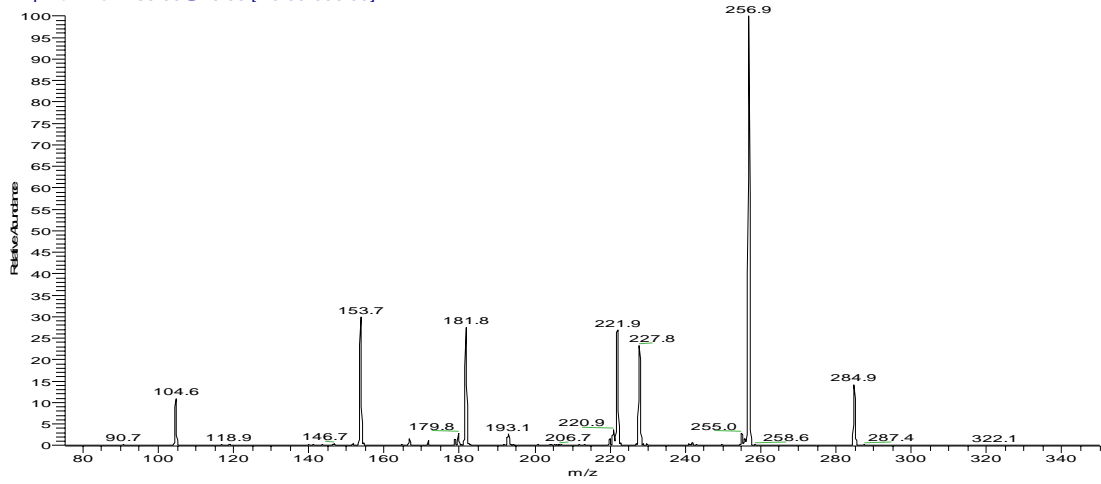
Naloxone\_060411100829 #1-19 RT: 0.01-0.47 AV: 19 NL: 1.19E4  
T: + p Full ms2 328.00@22.00 [ 100.00-600.00]



# 苯二氮平類藥物

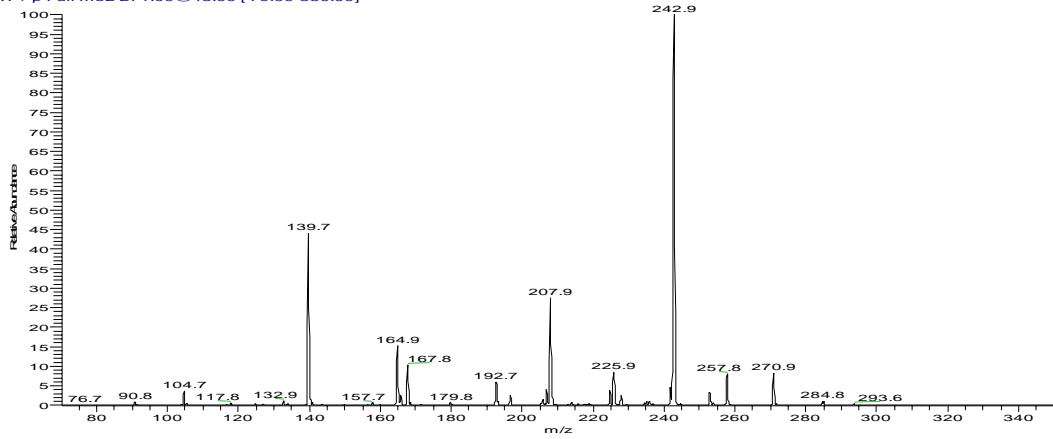
## Diazepam

4 #1-10 RT: 0.02-0.20 AV: 10 NL: 1.12E5  
T: + p Full ms2 285.00@40.00 [ 75.00-350.00]



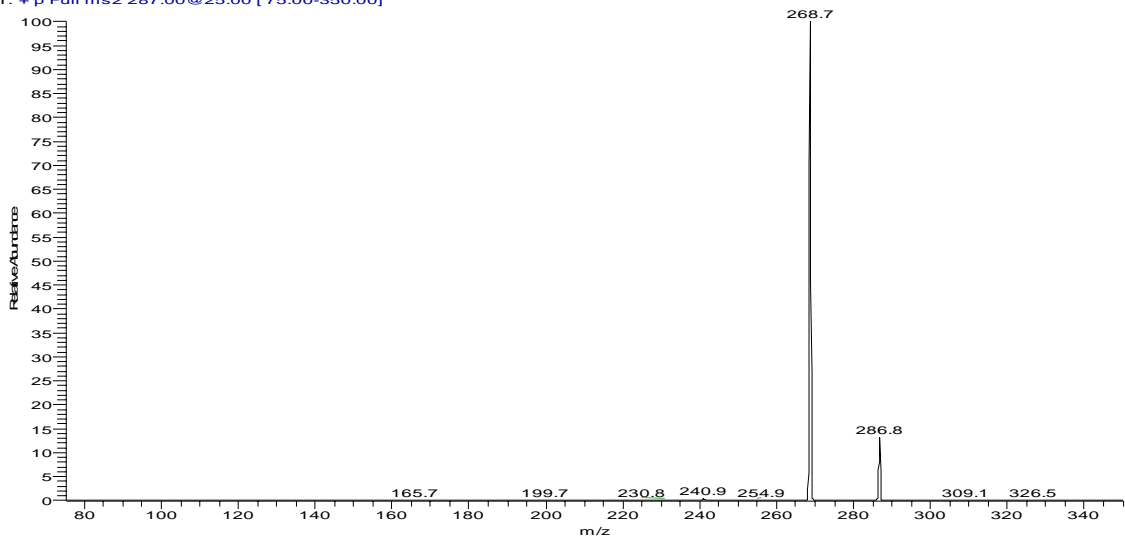
## Nordiazepam

4 #6-15 RT: 0.12-0.30 AV: 10 NL: 5.49E4  
T: + p Full ms2 271.00@43.00 [ 70.00-350.00]



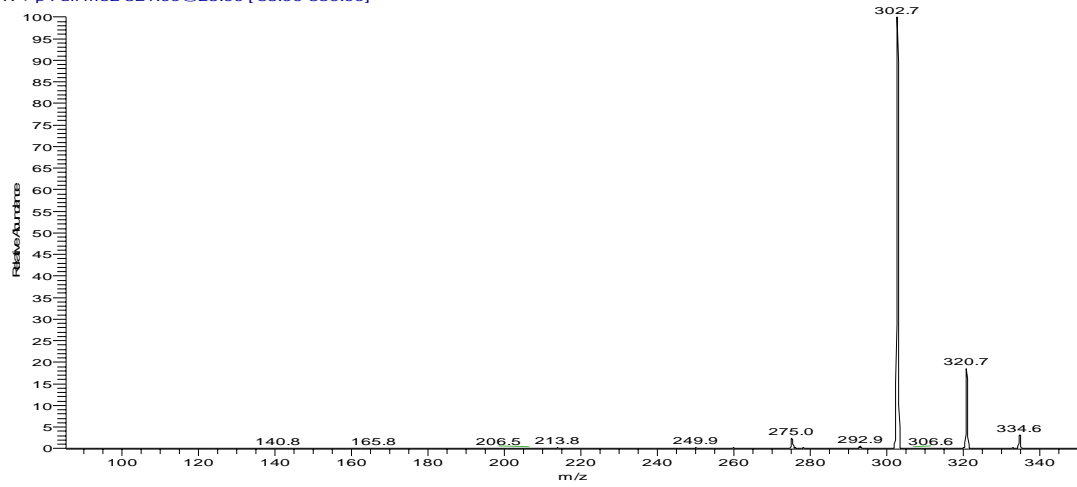
## Oxazepam

7 #1-9 RT: 0.01-0.20 AV: 9 NL: 1.10E5  
T: + p Full ms2 287.00@25.00 [ 75.00-350.00]



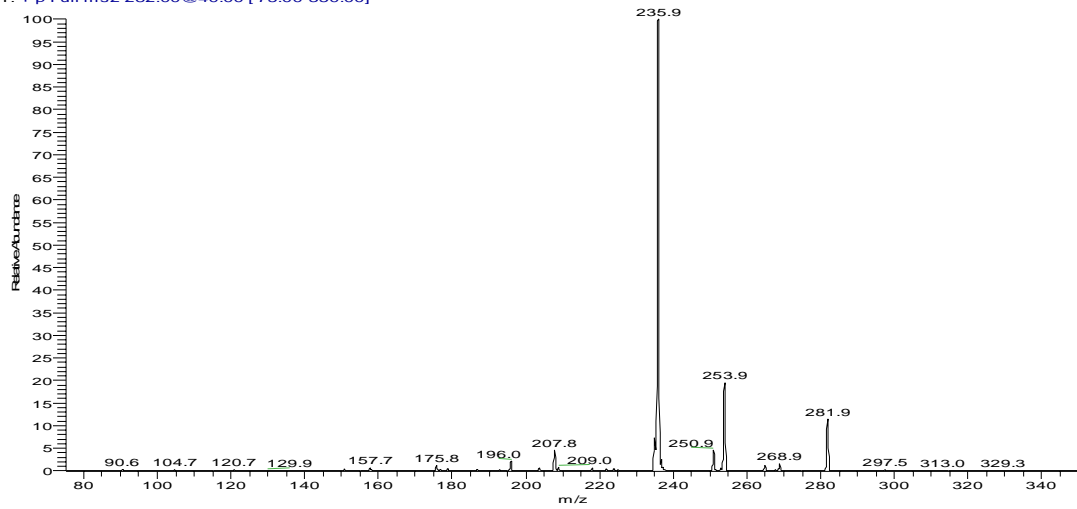
## Lorazepam

4 #1-10 RT: 0.02-0.22 AV: 10 NL: 4.76E4  
T: + p Full ms2 321.00@25.00 [ 85.00-350.00]



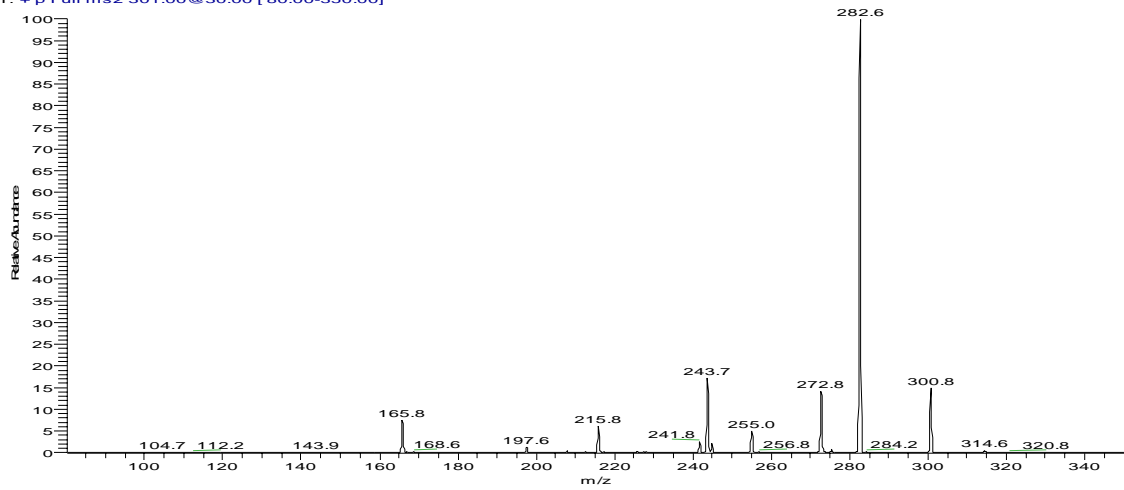
## Nitrazepam

2 #1-13 RT: 0.01-0.25 AV: 13 NL: 2.38E5  
T: + p Full ms2 282.00@40.00 [ 75.00-350.00]



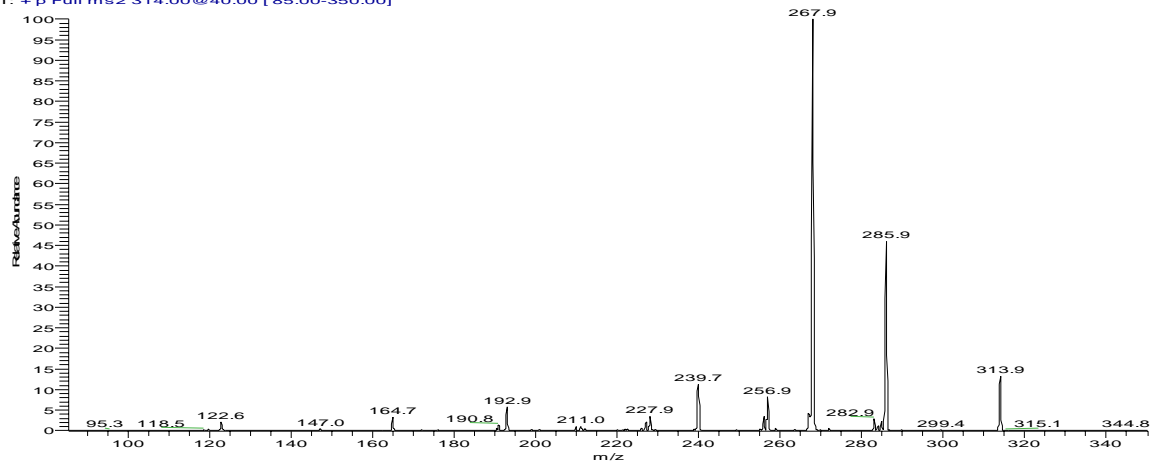
## Temazepam

3 #4-14 RT: 0.09-0.31 AV: 11 NL: 6.27E4  
T: + p Full ms2 301.00@30.00 [ 80.00-350.00]



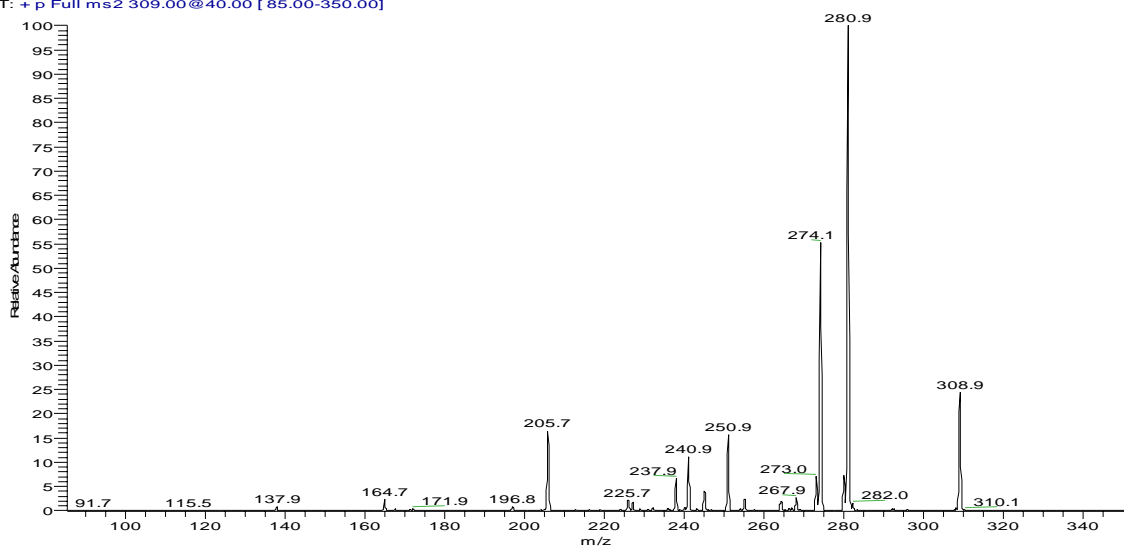
## Flunitrazepam

2 #2-11 RT: 0.03-0.23 AV: 10 NL: 5.58E4  
T: + p Full ms2 314.00@40.00 [ 85.00-350.00]



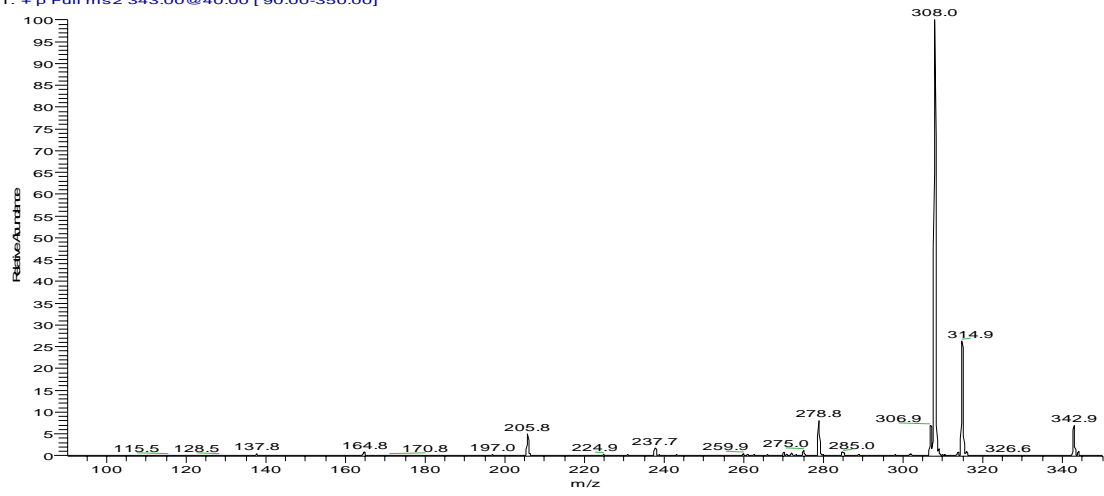
## Alprazolam

3 #3-12 RT: 0.05-0.20 AV: 10 NL: 3.90E5  
T: + p Full ms2 309.00@40.00 [ 85.00-350.00]



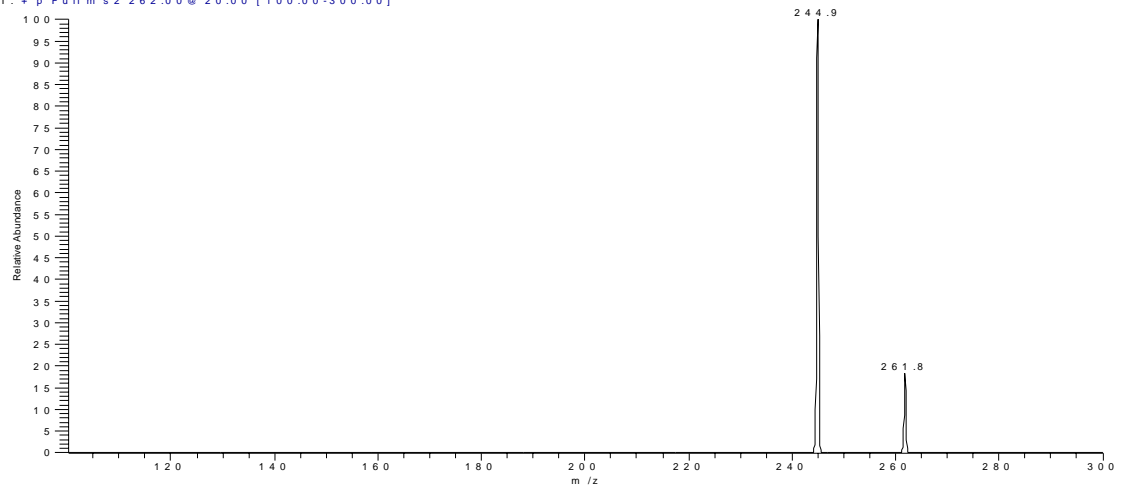
## Triazolam

3 #1-13 RT: 0.02-0.24 AV: 13 NL: 4.30E5  
T: + p Full ms 2 343.00@40.00 [ 90.00-350.00]



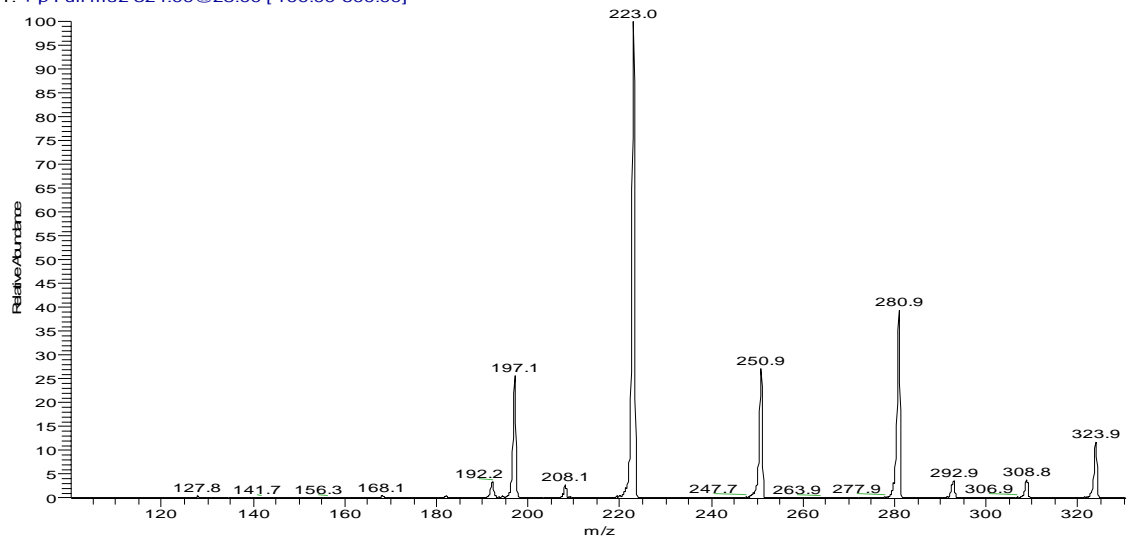
## 2C-B

2 C B\_060602092330 #6-19 RT: 0.13-0.41 AV: 14 NL: 1.82E5  
T: + p Full m s 2 262.00@ 20.00 [ 100.00-300.00]



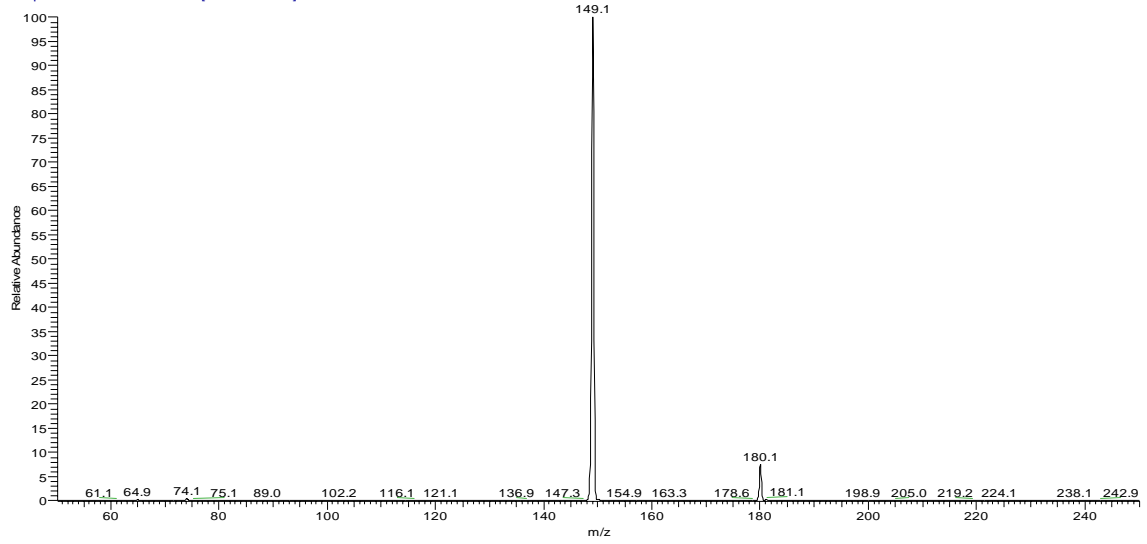
## LSD

LSD\_060411103149 #1-20 RT: 0.01-0.48 AV: 20 NL: 1.31E5  
T: + p Full ms2 324.00@28.00 [100.00-600.00]

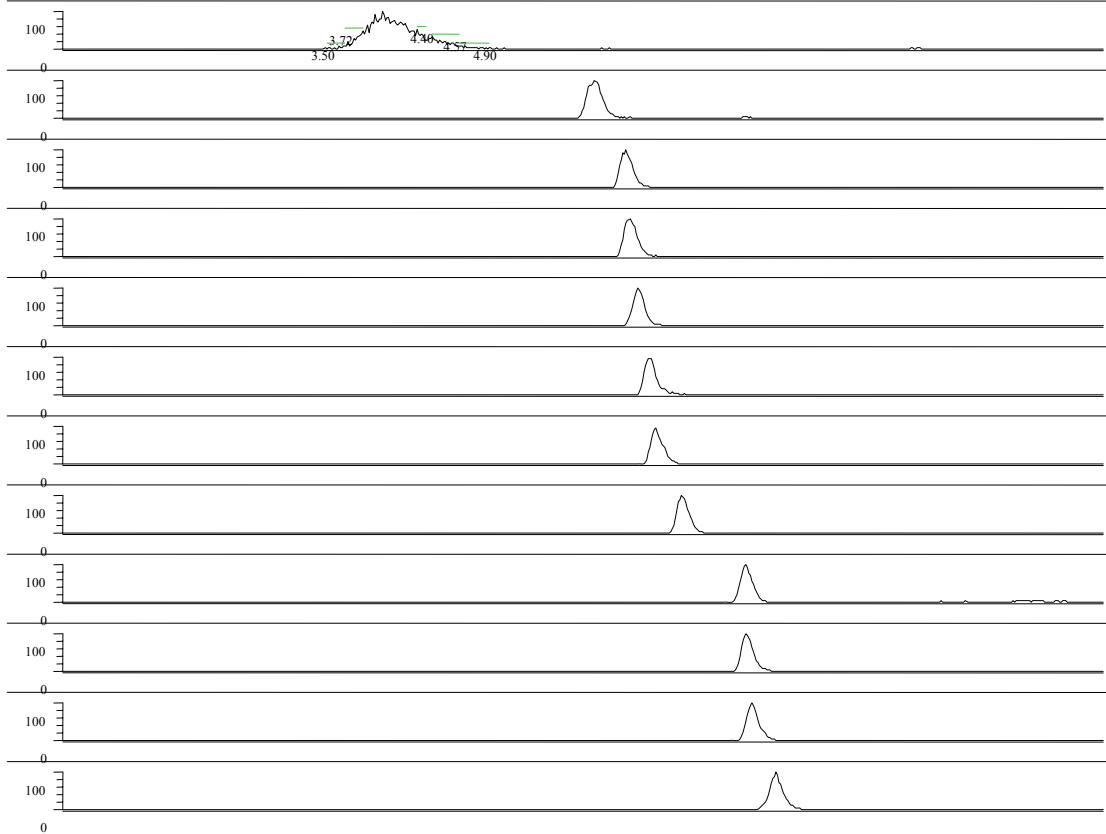


## PMMA

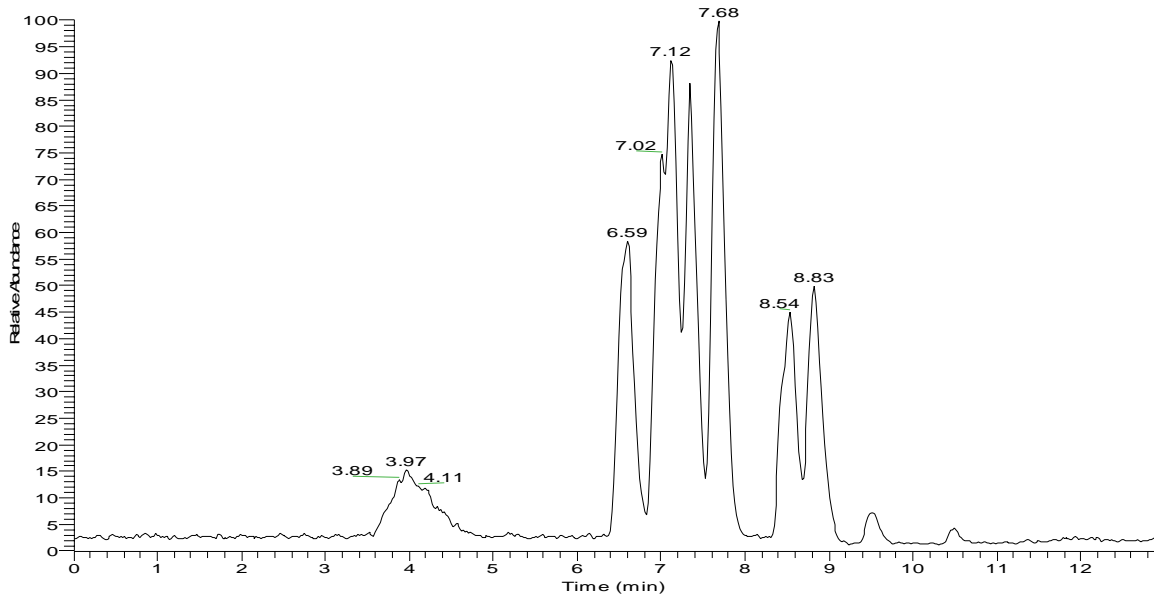
PMMA03 #29-61 RT: 0.51-0.97 AV: 33 NL: 3.48E6  
T: + p Full ms2 180.00@25.00 [50.00-250.00]





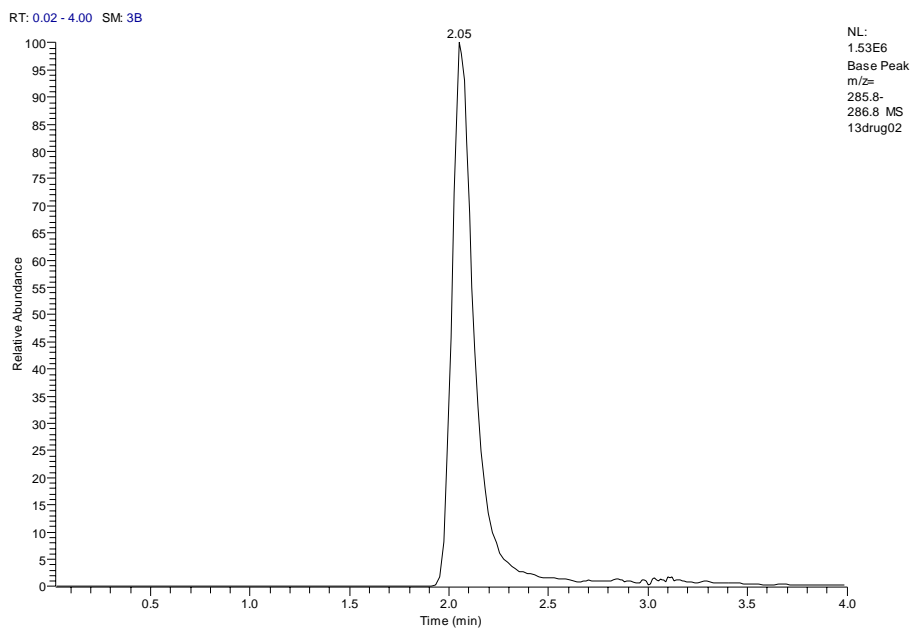


RT: 0.00 - 12.87 SM: 3B

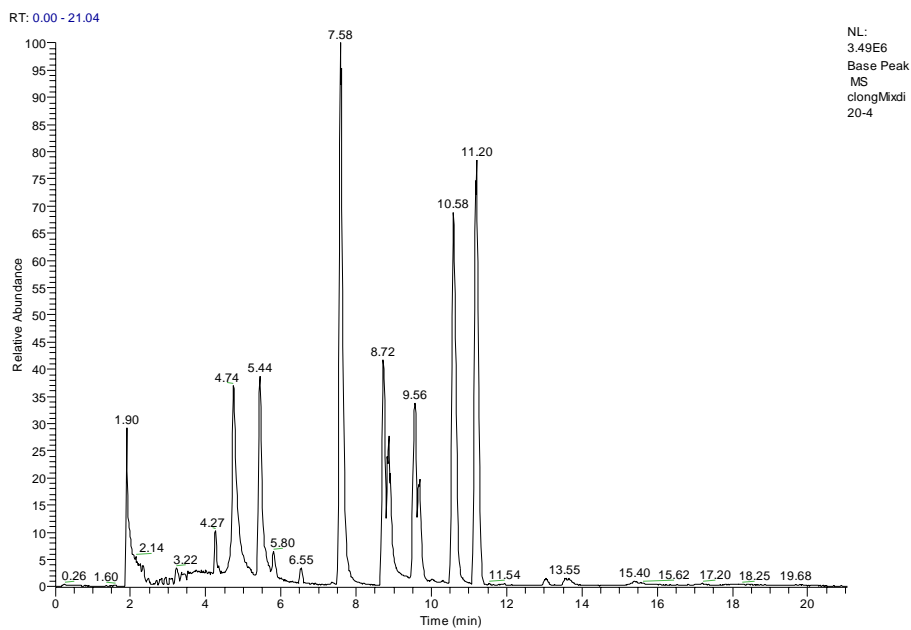


NL:  
2.58E5  
Base Peak  
MS  
12DRUG0  
3

圖二、系統一在 5 公分管柱分離之標準品滯留時間：由上而下依序為 1.嗎啡(3.97min) 2.可待因(6.59min) 3.安非他命(6.98min) 4. 6-乙醯嗎啡(7.02min) 5.MDA(7.12min) 6.甲基安非他命 (7.29min) 7.MDMA(7.35min) 8.MDEA(7.66min) 9. 海洛因 (8.46min) 10.2-CB(8.46min) 11.K 它命(8.54min) 12.Norketamine(8.83min) 之離子重建圖譜與原始層析圖譜。



圖三、系統一在 15 公分管柱之嗎啡峰(m/z=286.3)重建圖譜



圖四、系統二 (B 與 C)混合之層析圖 (打入量 10 ng)

表一 ESI 正離子結果整理(34 種) (標準品濃度: 1 ng/ $\mu$ L 打入量: 100 ng)

1. 他命類藥物

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
AP	135.21	135.9	20	118.8	18	91.1
MA	149.24	149.9	23	118.8	18	91.1
MDA	179.22	180.0	18	162.9	26	135.1, 133.0, 105.1
MDMA	193.25	194.0	22	162.9	26	135.1, 133.0, 105.1
MDEA	207.27	208.0	23	162.9	26	135.1, 133.0, 105.1
K	237.7	237.9	24	220.1, 206.9	33	190.9, 163.0
NK	224.1	223.9	20	207.0	25	189.0, 178.9

2. 鴉片類藥物

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
MOR	285.34	286.2	30	268.2, 229.0, 211.0, 201.1	28	183.0, 173.1, 155.2
COD	299.37	299.9	30	282.2, 243.0, 225.0, 215.1	28	183.0
Heroin	369.42	370.1	32	328.1, 310.1, 268.1	32	268.2
6-AM	327.38	328.1	32	268.3, 211.1, 193.0	30	193.0, 183.1, 165.2

3. 大麻與古柯鹼

	MW	Precursor ion	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
--	----	---------------	------------------	-------------------	------------------	-------------------

		(m/z)				
<b>THC</b>	<b>314.47</b>	<b>315.1</b>	<b>31</b>	<b>259.1, 193.1</b>	<b>35</b>	<b>231.2, 217.3, 202.9</b>
<b>Cocaine</b>	<b>303.36</b>	<b>304.1</b>	<b>25</b>	<b>182.0</b>	<b>29</b>	<b>150.1, 108.1, 82.1</b>
<b>BZE</b>	<b>289.33</b>	<b>290.1</b>	<b>24</b>	<b>168.1</b>	<b>28</b>	<b>150.1, 119.0, 82.1</b>

#### 4. 麻醉止痛類藥物及海洛因成癮之替代療法藥物

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
<b>Pethidine</b>	<b>247.34</b>	<b>248.2</b>	<b>30</b>	<b>220.1, 201.9, 174.0</b>	<b>35</b>	<b>202.0, 174.1</b>
<b>Tramadol</b>	<b>263.4</b>	<b>263.9</b>	<b>25</b>	<b>246.0</b>		
<b>Methadone</b>	<b>309.45</b>	<b>310.0</b>	<b>24</b>	<b>265.0</b>	<b>27</b>	<b>247.1, 223.0, 219.1</b>
<b>EDDP</b>	<b>277</b>	<b>278.2</b>	<b>34</b>	<b>249.1</b>	<b>28</b>	<b>234.2</b>
<b>EMDP</b>	<b>263.38</b>	<b>264.2</b>	<b>32</b>	<b>235.1</b>	<b>30</b>	<b>220.2</b>
<b>BUP</b>	<b>467.65</b>	<b>468.3</b>	<b>33</b>	<b>450.3, 426.3, 414.3, 396.3</b>	<b>29</b>	<b>396.1, 382.3, 364.2, 340.1, 326.3, 312.2</b>
<b>NorBUP</b>	<b>413.56</b>	<b>414.2</b>	<b>29</b>	<b>396.2, 382.2, 364.3, 340.1, 326.2, 312.2</b>	<b>35</b>	<b>364.3, 353.1, 321.1, 312.3,</b>
<b>Naloxone</b>	<b>327.38</b>	<b>328.0</b>	<b>24</b>	<b>310.1</b>	<b>32</b>	<b>292.1, 268.1, 227.0</b>

#### 5. 苯二氮平類藥物

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)
<b>Nordiazepam</b>	<b>270</b>	<b>271</b>	<b>25</b>	<b>243</b>
<b>Oxazepam</b>	<b>286</b>	<b>287</b>	<b>25</b>	<b>269</b>
<b>Diazepam</b>	<b>284</b>	<b>285</b>	<b>32</b>	<b>257</b>

Lorazepam	320	321	24	303
Nitrazepam	281	282	30	268
Temazepam	300	301	25	283
Flunitrazepam	313	314	30	299.7
Alprazolam	308	309	30	281
Triazolam	342	343	30	308

6.其他

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
LSD	323.44	324.1	30	281.1, 251.1, 223.2, 197.1	35	208.3
2CB	260.59	261.9	20	244.9	27	230.0, 164.1
PMMA	179.1	180.1	20	179	×	×

表 2 ESI 負離子結果整理(16 種) (標準品濃度: 10 ng/μL 打入量: 100 ng )

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
BZE	289.33	287.9	19	121.0	×	×
MOR	285.34	284.3	32	227.0	×	×
6-AM	327.38	326.3	25	284.1	×	×
Methadone	309.45	248.9	20	204.7, 166.8, 152.8	20	113.1, 102.7
EDDP	277	248.9	20	204.7, 166.8, 152.9	20	113.0, 102.9
BUP	467.65	466.3	35	451.3, 409.3, 394.3	30	394.3
NorBUP	413.56	412.3	35	397.3, 355.3, 340.3	30	340.1
Naloxone	327.38	326.1	25	308.1, 285.0	×	×
THC	314.47	313.2	38	245.2	×	×

<b>THCCOOH</b>	<b>344.45</b>	<b>343.1</b>	<b>28</b>	<b>325.2, 299.2</b>	<b>37</b>	<b>245.2</b>
<b>LSD</b>	<b>323.44</b>	<b>322.3</b>	<b>32</b>	<b>307.0, 279.1</b>	<b>28</b>	<b>206.1</b>
<b>Secobarbital</b>	<b>238.29</b>	<b>237.1</b>	<b>26</b>	<b>193.9</b>	×	×
<b>Nordiazepam</b>	<b>270</b>	<b>269</b>	<b>25</b>	<b>241</b>	×	×
<b>Oxazepam</b>	<b>286</b>	<b>285</b>	<b>25</b>	<b>257</b>	×	×
<b>Lorazepam</b>	<b>320</b>	<b>319</b>	<b>18</b>	<b>283</b>	×	×
<b>Nitrazepam</b>	<b>281</b>	<b>280</b>	<b>35</b>	<b>252</b>	×	×

表 3 APCI 正離子結果整理(36 種) (標準品濃度: 10 ng/ $\mu$ L 打入量: 100 ng )

1. 他命類藥物

	<b>MW</b>	<b>Precursor ion (m/z)</b>	<b>Collision energy</b>	<b>Product ion (MS2)</b>	<b>Collision energy</b>	<b>Product ion (MS3)</b>
<b>AP</b>	<b>135.21</b>	<b>135.9</b>	<b>20</b>	<b>118.9</b>	<b>18</b>	<b>91.1</b>
<b>MA</b>	<b>149.24</b>	<b>150.0</b>	<b>25</b>	<b>118.9</b>	<b>18</b>	<b>91.1</b>
<b>MDA</b>	<b>179.22</b>	<b>179.9</b>	<b>18</b>	<b>163.0</b>	<b>25</b>	<b>135.1, 133.0, 105.1</b>
<b>MDMA</b>	<b>193.25</b>	<b>194.0</b>	<b>22</b>	<b>163.0</b>	<b>25</b>	<b>135.2, 133.0, 105.2</b>
<b>MDEA</b>	<b>207.27</b>	<b>208.0</b>	<b>23</b>	<b>163.0</b>	<b>25</b>	<b>135.1, 133.1, 105.1</b>
<b>K</b>	<b>237.7</b>	<b>238.0</b>	<b>23</b>	<b>220.1, 207.1</b>	<b>34</b>	<b>190.9, 163.0</b>
<b>NK</b>	<b>224.1</b>	<b>224.0</b>	<b>19</b>	<b>207.0</b>	<b>26</b>	<b>189.0, 179.0</b>
<b>PMMA</b>	<b>179</b>	<b>181.1</b>	<b>20</b>	<b>149.1</b>		

2. 鴉片類藥物

	<b>MW</b>	<b>Precursor ion (m/z)</b>	<b>Collision energy</b>	<b>Product ion (MS2)</b>	<b>Collision energy</b>	<b>Product ion (MS3)</b>
<b>MOR</b>	<b>285.34</b>	<b>286.2</b>	<b>31</b>	<b>268.2, 229.0, 211.0, 201.1</b>	<b>29</b>	<b>183.1, 173.2, 155.2</b>
<b>COD</b>	<b>299.37</b>	<b>300.2</b>	<b>31</b>	<b>282.1, 243.0,</b>	<b>35</b>	<b>225.2</b>

				225.1, 215.2		
<b>Heroin</b>	<b>369.42</b>	<b>370.1</b>	<b>32</b>	<b>328.1, 310.1, 268.3</b>	<b>34</b>	<b>268.2</b>
<b>6-AM</b>	<b>327.38</b>	<b>328.2</b>	<b>32</b>	<b>268.2, 211.1, 193.1</b>	<b>31</b>	<b>193.1, 183.2, 165.5</b>

### 3.大麻與古柯鹼

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
<b>THC</b>	<b>314.47</b>	<b>315.3</b>	<b>30</b>	<b>259.1, 193.1</b>	<b>38</b>	<b>231.1, 217.1, 189.1</b>
<b>THCCOOH</b>	<b>344.45</b>	<b>345.1</b>	<b>24</b>	<b>327.1</b>	<b>26</b>	<b>299.1</b>
<b>Cocaine</b>	<b>303.36</b>	<b>304.1</b>	<b>26</b>	<b>182.1</b>	<b>29</b>	<b>150.1, 108.0, 82.1</b>
<b>BZE</b>	<b>289.33</b>	<b>290.1</b>	<b>25</b>	<b>168.1</b>	<b>28</b>	<b>150.1, 119.0, 82.1</b>

### 4.麻醉止痛類藥物海洛因成癮之替代療法藥物

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
<b>Pethidine</b>	<b>247.34</b>	<b>248.1</b>	<b>31</b>	<b>220.2, 202.0, 174.1</b>	<b>29</b>	<b>174.1</b>
<b>Tramadol</b>	<b>263.4</b>	<b>264.3</b>	<b>25</b>	<b>246.1</b>		
<b>Methadone</b>	<b>309.45</b>	<b>310.1</b>	<b>24</b>	<b>265.1</b>	<b>27</b>	<b>247.1, 223.0, 219.1</b>
<b>EDDP</b>	<b>277</b>	<b>278.3</b>	<b>35</b>	<b>249.1</b>	<b>29</b>	<b>234.3</b>
<b>EMDP</b>	<b>263.38</b>	<b>264.2</b>	<b>34</b>	<b>235.1</b>	<b>30</b>	<b>220.3</b>
<b>BUP</b>	<b>467.65</b>	<b>450.3</b>	<b>36</b>	<b>418.3, 396.3, 366.3</b>	<b>35</b>	<b>364.4,</b>
<b>NorBUP</b>	<b>413.56</b>	<b>396.4</b>	<b>35</b>	<b>364.3, 312.3</b>	<b>35</b>	<b>321.2,</b>
<b>Naloxone</b>	<b>327.38</b>	<b>328.1</b>	<b>23</b>	<b>310.1</b>	<b>32</b>	<b>292.1, 268.1, 227.1</b>

5. 苯二氮平類藥物

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)
Nordiazepam	270	271	25	243
Oxazepam	286	287	25	269
Diazepam	284	285	32	257
Lorazepam	320	321	25	303
Nitrazepam	281	282	32	268
Temazepam	300	301	25	283
Flunitrazepam	313	314	32	299.7
Alprazolam	308	309	30	281
Triazolam	342	343	30	308

表四 APCI 負離子結果整理(9 種) (標準品濃度: 10 ng/ $\mu$ L 打入量: 100 ng )

	MW	Precursor ion (m/z)	Collision energy	Product ion (MS2)	Collision energy	Product ion (MS3)
Nordiazepam	270	269	32	241	40	224
Oxazepam	286	285	28	257	×	×
Diazepam	284	283	31	257	×	×
Lorazepam	320	319	22	283	×	×
Nitrazepam	281	280	28	252	30	232
Temazepam	300	299	32	242	×	×
Flunitrazepam	313	312	35	255	×	×
Alprazolam	308	307	48	279	×	×
Triazolam	342	341	51	313	36	286



表五 ESI 與 APCI 之偵測極限比較 (單位為 pg/μL, 打入體積 10 μL)

藥物	APCI	ESI	藥物	APCI	ESI	BZD 藥物	APCI	ESI
AP	1	1	Methadone	1	0.1	Nordiazepam	1	20
MA	10	10	EDDP	1	0.01	Oxazepam	2	15
MDA	10	10	EMDP	1	1	Diazepam	0.5	10
MDMA	10	10	BUP	10	100	Lorazepam	2	20
MDEA	10	10	NorBUP	10	100	Nitrazepam	0.5	15
Cocaine	1	10	Naloxone	1	10	Temazepam	1	15
BZE	100	100	K	100	100	Flunitrazepam	1	15
Pethidine	10	10	NK	10	10	Alprazolam	0.5	15
Tramadol	1000	1000	THC	10	10000	Triazolam	2	15
MOR	100	100	THCCOOH	100	ND	×	×	×
COD	100	100	LSD	10	1	×	×	×
Heroin	100	100	2C-B	1	10	×	×	×
6-AM	100	100	Secobarbital	10000	ND	×	×	×

表六、各藥物之 APCI 正、負離子結果整理

偵測模式	可偵測之藥物種類數	碰撞能量範圍
<b>ESI</b>		
正離子模式	35 種	18~34
負離子模式	16 種	19~38
<b>APCI</b>		
正離子模式	36 種	18~48
負離子模式	9 種	22~51

表七、正離子模式下 ESI 與 APCI 之藥物偵測極限

藥物分類及名稱	分子量	二次質譜之離子選擇 母離子(m/z)→主要產物離子(m/z)	APCI 偵測 極限 (pg/μL)	ESI 偵測極 限 (pg/μL)
安非他命類藥物				
安非他命	135.21	135.9→118.8	1	1
甲基安非他命	149.24	149.9→118.9	10	10
MDMA	193.25	193.9→162.9	10	10
MDA	179.22	179.9→162.9	10	10
MDEA	207.27	207.9→162.9	10	10
鴉片類藥物				
嗎啡	285.34	286.2→201.1	100	100
可待因	299.37	299.9→282.1	100	100
海洛因	369.42	370.1→310.1	100	100
6-乙醯嗎啡	327.38	328.1→211.1	100	100
K 它命				
K 它命	237.7	237.9→220.1	100	100
Norketamine	224.1	223.9→207.0	10	10
大麻類藥物				
THC	314.47	315.3→259.1	10	1000
THC-COOH	344.45	345.1→327.5	100	10000
古柯鹼類藥物				
古柯鹼	303.36	304.4→182.1	1	10
Benzoyllecgonine	289.33	290.1→168.3	100	100
麻醉止痛類藥物				
配西汀	247.34	248.1→202.0	10	10
特拉嗎竇	263.4	264.3→246.1	1000	1000
海洛因成癮之替代療法藥物				
丁基原啡因	467.65	450.3→396.3	10	100
Norbuprenorphine	413.56	432→364	10	100
美沙酮	309.45	310.1→265.1	1	0.1
EDDP	277	278.3→249.1	1	0.01

EMDP	263.38	264.2→235.1	1	1
Naloxone	327.38	328.1→310.1	1	10
苯二氮平類藥物				
Diazepam	284	284.9→256.9	0.5	10
Nordiazepam	270	270.9→242.9	1	15
Oxazepam	286	286.8→268.7	2	15
Lorazepam	320	320.7→302.7	2	20
Nitrazepam	281	281.9→235.9	0.5	15
Temazepam	300	300.8→282.6	1	15
Flunitrazepam	313	313.9→267.9	1	15
Alprazolam	308	308.9→280.9	0.5	15
Triazolam	342	342.9→308.0	2	15
其他				
2C-B	323.44	261.8→244.9	1	10
LSD	260.59	322.3→279.1	10	1
Secobarbital	238.29	237.1→193.9	1000	N.D.
PMMA	179.1	180.1→149.1	1	10

表八、ESI 正離子模式多重藥物訊號抑制評估訊號強度評估

(標準品濃度: 1 ng/ $\mu$ L 打入量: 10 ng )

藥物分類及名稱	分子量)	單獨注入	相對於EDDP 強度比例(%)	混合注入	相對於EDDP 強度比例(%)
安非他命類藥物					
安非他命	135.21	2.75 X E7	5.26	1.21 X E7	2.22
甲基安非他命	149.24	5.03 X E7	9.62	2.25 X E7	4.14
MDMA	193.25	1.15 X E8	21.99	3.49 X E7	6.42
MDA	179.22	6.30 X E7	12.05	4.91 X E7	9.03
MDEA	207.27	1.30 X E8	24.86	6.53 X E7	12
鴉片類藥物					
嗎啡	285.34	4.57 X E6	0.87	3.76 X E6	0.69
可待因	299.37	6.03 X E6	1.15	1.30 X E7	2.39
海洛因	369.42	2.74 X E6	0.52	2.64 X E7	4.85
6-乙醯嗎啡	327.38	5.80 X E6	1.11	8.58 X E6	1.58
K 它命					
K 它命	237.7	3.11 X E7	5.95	3.95 X E7	7.26
Norketamine	224.1	8.23 X E6	1.57	6.33 X E6	1.16
大麻類藥物					
THC	314.47	2.04 X E5	0.04	8.56 X E4	0.02
THC-COOH	344.45	8.44 X E4	0.02	3.22 X E4	0.01
古柯鹼類藥物					
古柯鹼	303.36	9.35 X E7	17.88	4.86 X E7	8.93
Benzoylcegonine	289.33	5.12 X E7	9.79	1.89 X E7	3.47
麻醉止痛類藥物					
配西汀	247.34	9.88 X E7	18.89	3.49 X E7	6.42
特拉嗎竇	263.4	3.65 X E6	0.7	2.13 X E7	3.92
海洛因替代療法藥物					
丁基原啡因	467.65	1.51 X E6	0.29	6.54 X E5	0.12
Norbuprenorphine	413.56	6.33 X E5	0.12	3.53 X E5	0.06
美沙酮	309.45	1.28 X E8	24.47	7.11 X E7	13.07
<b>EDDP</b>	<b>277</b>	<b>5.23 X E8</b>	<b>100</b>	<b>5.44 X E8</b>	<b>100</b>
EMDP	263.38	3.72 X E7	7.11	2.13 X E7	3.92

Naloxone	327.38	9.87 X E6	1.89	4.08 X E6	0.75
苯二氮平類藥物					
Diazepam	284	8.40 X E6	1.61	1.50 X E7	2.76
Nordiazepam	270	3.87 X E6	0.74	4.90 X E6	0.9
Oxazepam	286	2.67 X E6	0.51	7.93 X E6	1.46
Lorazepam	320	1.79 X E6	0.34	2.90 X E6	0.53
Nitrazepam	281	2.58 X E6	0.49	2.74 X E6	0.5
Temazepam	300	3.76 X E6	0.72	9.33 X E6	1.72
Flunitrazepam	313	5.58 X E6	1.07	4.98 X E6	0.92
Alprazolam	308	7.83 X E6	1.5	2.77 X E7	5.09
Triazolam	342	6.22 X E6	1.19	2.92 X E7	5.37
其他					
2C-B	260.59	7.43 X E6	1.42	1.20 X E7	2.21
LSD	323.44	5.36 X E7	10.25	3.13 X E7	5.75
Secobarbital	238.29	N.D.	0	N.D.	0
PMMA	179.7	6.78 X E7	12.96	4.93 X E7	9.06
35 種藥物總強度		1.59 X E9		1.22X E9	

表九、APCI 正離子模式多重藥物訊號抑制評估：

(標準品濃度: 1 ng/ $\mu$ L 打入量: 10 ng )

藥物分類及名稱	分子量	單獨注入	相對於 EDDP 強度比例(%)	混合注入	相對於 EDDP 強度比例(%)
安非他命類藥物					
安非他命	135.21	8.75 X E7	89.0	9.11 X E6	19.2
甲基安非他命	149.24	1.51 X E7	15.36	3.60 X E6	7.59
MDMA	193.25	4.90 X E7	49.85	3.91 X E7	82.49
MDA	179.22	2.21 X E7	22.48	1.95 X E7	41.14
MDEA	207.27	1.26 X E7	12.82	4.37 X E7	92.19
鴉片類藥物					
嗎啡	285.34	1.72 X E7	17.50	3.13 X E6	6.60
可待因	299.37	5.90 X E7	60.02	8.90 X E6	18.78
海洛因	369.42	1.24 X E7	12.61	6.27 X E6	13.23
6-乙醯嗎啡	327.38	7.22 X E7	73.45	5.23 X E6	11.03
K 它命					
K 它命	237.7	7.69 X E7	78.23	1.89 X E7	39.87
Norketamine	224.1	1.20 X E7	12.21	1.94 X E6	4.09
大麻類藥物					
THC	314.47	5.01 X E7	50.97	2.88 X E7	60.76
THC-COOH	344.45	1.02 X E7	10.38	6.58 X E6	13.88
古柯鹼類藥物					
古柯鹼	303.36	9.68 X E7	98.47	4.52 X E7	95.36
Benzoylcegonine	289.33	3.22 X E6	3.28	1.03 X E6	2.17
麻醉止痛類藥物					
配西汀	247.34	3.65 X E7	37.13	1.84 X E7	38.82
特拉嗎竇	263.4	5.35 X E6	5.44	5.26 X E7	110.97
海洛因替代療法藥物					
丁基原啡因	467.65	5.10 X E6	5.19	2.68 X E6	5.65
orbuprenorphine	413.56	1.92 X E7	19.53	9.86 X E6	20.80
美沙酮	309.45	2.86 X E6	2.91	6.40 X E6	13.50
<b>EDDP</b>	<b>277</b>	<b>9.83 X E7</b>	<b>100.00</b>	<b>4.74 X E7</b>	<b>100.00</b>
EMDP	263.38	8.79 X E7	89.42	5.26 X E7	110.97

Naloxone	327.38	5.39 X E7	54.83	3.09 X E7	65.19
苯二氮平類藥物					
Diazepam	284	2.01 X E7	20.45	1.14 X E7	24.05
Nordiazepam	270	8.75 X E6	8.90	3.24 X E6	6.84
Oxazepam	286	1.03 X E7	10.48	7.38 X E6	15.57
Lorazepam	320	7.90 X E6	8.04	1.93 X E6	4.07
Nitrazepam	281	2.17 X E7	22.08	3.34 X E6	7.05
Temazepam	300	9.67 X E6	9.84	2.20 X E6	4.64
Flunitrazepam	313	9.14 X E6	9.30	5.57 X E6	11.75
Alprazolam	308	3.78 X E7	38.45	2.05 X E7	43.25
Triazolam	342	1.64 X E7	16.68	1.72 X E7	36.29
其他					
2C-B	260.59	3.93 X E7	39.98	2.45 X E6	5.17
LSD	323.44	1.03 X E8	104.78	3.68 X E7	77.64
Secobarbital	238.29	7.14 X E5	0.73	N.D.	0
PMMA	179.1	5.55 X E7	56.46	1.89 X E7	39.87
36 種藥物總強度		1.17 X E9		6.54X E8	

表十、系統性濫用藥物之分離結果整理

系統一	藥物分類及名稱	SRM 選擇離子 (m/z→m/z)	R.T. (min)
	安非他命	135.9→118.8	2.85
	甲基安非他命	149.9→118.9	2.98
	MDMA	193.9→162.9	3.03
	MDA	179.9→162.9	2.98
	MDEA	207.9→162.9	3.06
	嗎啡	286.2→201.1	2.06
	可待因	299.9→282.1	2.72
	海洛因	370.1→310.1	3.08
	6-乙醯嗎啡	328.1→211.1	3.04
	K 它命	237.9→220.1	3.07
	Norketamine	223.9→207.0	3.07
	2C-B	261.8→244.9	3.09

	PMMA	180.1→149.1	2.51
系統二	THC	315.3→259.1	8.50
	THC-COOH	345.1→327.5	N.D.
	古柯鹼	304.4→182.1	9.33
	Benzoylecgonine	290.1→168.3	8.35
	特拉嗎竇	264.3→246.1	4.27
	丁基原啡因	450.3→396.3	5.31
	Norbuprenorphine	432→364	10.79
	美沙酮	310.1→265.1	8.35
	EDDP	278.3→249.1	5.27
	EMDP	264.2→235.1	7.58
	Naloxone	328.1→310.1	1.90
	LSD	322.3→279.1	8.88
系統三	Diazepam	284.9→256.9	10.58
	Nordiazepam	270.9→242.9	9.54
	Oxazepam	286.8→268.7	8.7
	Lorazepam	320.7→302.7	8.91
	Nitrazepam	281.9→235.9	8.91
	Temazepam	300.8→282.6	9.69
	Flunitrazepam	313.9→267.9	11.54
	Alprazolam	308.9→280.9	8.72
	Triazolam	342.9→308.0	8.87
	Secobarbital	237.1→193.9	N.D.



表十一、系統性濫用藥物分析之結果比較

(單位: ng/mg-hair)

<b>B1</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.53	2.95	0.025	0.188	0.74	0.278	0.520	0.295	0.801
GC/MS	0.36	3.51	ND	ND	ND	ND	0.35	0.22	0.544
<b>B2</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.241	2.902	0.506	56.96611	0.128	0.186	1.546	0.883	0.783
GC/MS	0.12	2.05	ND	ND	ND	ND	0.96	0.81	0.49
<b>B3</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.22	0.135	0.111	0.4078	1.967	2.595	0.202	0.048	ND
GC/MS	0.26	0.1	0.13	3.2	1.17	1.79	ND	ND	ND
<b>B4</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.632	7.333	ND	ND	0.242	0.774	0.401	0.468	0.683
GC/MS	0.59	5.8	ND	ND	0.17	0.86	0.57	0.44	0.5
<b>B5</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	4.020	23.135	0.611	1.350	0.062	0.718	2.672	3.346	4.618
GC/MS	2.84	27.21	0.21	1.13	ND	0.52	3.18	3.06	2.74
<b>B6</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	1.29	13.81	0.01	0.03	0.01	0.06	2.08	3.15	2.98
GC/MS	0.82	12.9	ND	ND	ND	0.05	2.38	3.34	1.78
<b>B7</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS			0.01	0.03	0.01	0.06	1.36	11.55	3.88
GC/MS	14.04	105.12	ND	ND	N.D.	0.04	1.41	12.23	4.41
<b>B8</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.28	0.33	ND	ND	ND	ND	0.20	0.62	0.28
GC/MS	0.14	0.19	ND	N.D.	ND	ND	0.28	0.59	0.15
<b>B9</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.28	3.21	0.08	0.33	0.03	0.08	1.29	1.23	1.55

GC/MS	0.22	2.88	0.07	0.21	0.02	0.09	1.33	1.19	1.2
<b>B10</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.25	2.78	0.15	0.66	ND	ND	1.50	1.55	1.68
GC/MS	0.27	2.89	0.12	0.55	N.D.	N.D.	1.59	1.47	1.23
<b>B11</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.015	0.11	0.01	1.2	ND	ND	0.91	0.77	1.48
GC/MS	0.01	0.09	N.D.	1.1	N.D.	N.D.	0.98	0.75	1.41
<b>B12</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	9.15	65.88	0.08	0.28	0.13	0.28	ND	ND	ND
GC/MS	8.48	66.15	0.04	0.22	ND	N.D.	ND	ND	ND
<b>B13</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	6.39	75.21	0.03	0.11	ND	ND	ND	ND	ND
GC/MS	5.47	78.05	ND	ND	N.D.	N.D.	ND	ND	ND
<b>B14</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.02	0.19	ND	ND	0.01	0.06	1.10	1.45	1.32
GC/MS	0.01	0.17	ND	ND	ND	0.04	1.09	1.34	0.92
<b>B15</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.16	0.72	0.02	0.04	ND	ND	0.39	0.32	0.44
GC/MS	0.14	0.64	0.02	0.01	ND	N.D.	0.36	0.3	0.39
<b>B16</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.01	0.13	1.58	6.68	2.89	18.98	0.03	0.25	0.03
GC/MS	0.01	0.11	1.66	6.9	2.72	18.81	ND	0.22	0.01
<b>B17</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.07	0.82	0.02	0.09	0.02	0.13	1.84	33.2	1.98
GC/MS	0.06	0.71	0.03	0.08	N.D.	0.11	2.01	32.12	1.53
<b>B18</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	ND	0.08	0.03	0.24	0.01	0.054	0.75	0.81	1.61

GC/MS	N.D.	0.07	0.03	0.20	N.D.	0.04	0.8	0.89	1.49
<b>B19</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.09	0.98	0.53	2.54	0.08	0.29	0.56	1.54	0.67
GC/MS	0.08	0.83	0.43	2.18	0.06	0.17	0.59	1.41	0.51
<b>B20</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	2.44	35.01	0.02	0.35	ND	0.03	1.13	7.89	1.33
GC/MS	2.6	36.06	0.01	0.02	N.D.	N.D.	1.23	7.63	0.97
<b>B21</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.01	0.33	ND	0.035	0.01	0.07	0.18	0.33	0.30
GC/MS	ND	0.28	0.01	0.03	N.D.	0.06	0.22	0.29	0.17
<b>B22</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.08	0.85	0.01	0.02	0.01	0.02	1.08	0.08	1.25
GC/MS	0.1	0.74	ND	ND	N.D.	N.D.	1.26	0.09	0.63
<b>B23</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.18	1.8	0.03	0.05	ND	ND	1.83	29.9	2.48
GC/MS	0.15	1.57	0.02	0.03	N.D.	N.D.	2.49	27.7	1.6
<b>B24</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	4.33	48.96	ND	ND	ND	ND	0.25	0.95	
GC/MS	4.12	52.63	N.D.	ND	ND	N.D.	0.31	1.12	0.41
<b>B25</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS									
GC/MS	0.36	4.72	0.02	0.02	N.D.	0.03	0.29	12.94	0.1
<b>B26</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.04	0.58	0.01	0.03	0.01	0.06	1.22	1.79	1.58
GC/MS	0.05	0.64	ND	ND	N.D.	0.06	1.56	1.72	1.19
<b>B27</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	4.38	25.32	0.51	1.55	0.71	0.89	2.58	4.20	4.92

GC/MS	4.02	23.14	0.61	1.35	0.63	0.72	2.67	3.35	4.62
<b>B28</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	2.60	29.2	0.11	0.99	ND	0.12	2.88	3.15	3.05
GC/MS	2.84	27.21	0.21	1.13	ND	ND	3.18	3.06	2.74
<b>B29</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.44	3.69	ND	ND	ND	ND	0.28	0.26	0.61
GC/MS	0.36	3.51	ND	ND	ND	ND	0.35	0.22	0.544
<b>B30</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.31	0.66	0.22	2.9	1.66	2.25	ND	0.01	ND
GC/MS	0.26	0.51	0.13	3.2	1.17	1.79	ND	ND	ND
<b>B31</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.35	0.98	0.08	1.15	0.03	1.22	1.95	0.66	2.56
GC/MS	0.29	0.87	0.06	0.09	0.03	1.33	2.11	0.71	2.22
<b>B32</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.68	5.69	ND	ND	0.20	0.97	0.45	0.49	0.61
GC/MS	0.59	5.8	ND	ND	0.17	0.86	0.57	0.44	0.5
<b>B33</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	4.56	25.66	0.78	1.48	0.78	0.75	2.48	1.54	4.56
GC/MS	4.02	23.13	0.61	1.35	0.67	0.78	2.67	1.36	4.68
<b>B34</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	0.14	1.12	0.11	0.48	0.15	1.95	1.87	4.42	0.18
GC/MS	0.13	0.97	0.05	0.34	0.18	1.85	1.63	4.89	0.13
<b>B35</b>	AMP	MAMP	MDA	MDMA	NK	K	MOR	COD	6-AM
LC/MS/MS	4.54	61.2	1.66	1.85	1.89	4.66	1.91	1.47	1.96
GC/MS	4.01	52.47	1.56	1.94	1.71	4.01	2.02	1.31	1.44

## 陸、参考文献

### 六、重要参考文献：

1. Baumgartner AM, Jones PJ, Baumgartner WA, Black TC: Radioimmunoassay of Hair for Determining Opiate-Abuse Histories. *J Nucl Med* 1979; 20: 748-752.
2. Klug EZ: Determination of morphine in human hair (author's transl). *Rechtsmed* 1980; 84: 189-193.
3. Suzuki O, Hattori H: *Koenshu-Iyo Masu Kenkyukai* 1983; 8: 201.
4. Marigo M, Tagliaro F, Poiesi C, Lafisca S, Neri C: Determination of morphine in the hair of heroin addicts by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *J Anal Toxicol* 1986; 10: 158-161.
5. Webb KS, Baker PB, Cassells NP, Francis JM, Johnston DE, Lancaster SL, Minty PS, Reed GD, White SA: The analysis of lysergide (LSD): the development of novel enzyme immunoassay and immunoaffinity extraction procedures together with an HPLC-MS confirmation procedure. *J Forensic Sci* 1996; 41: 938-946.
6. Tracqui A, Kintz P, Mangin P: HPLC/MS determination of buprenorphine and norbuprenorphine in biological fluids and hair samples. *J Forensic Sci* 1997; 42: 111-114.
7. Kintz P, Eser HP, Tracqui A, Moeller M, Cirimele V, Mangin P: Enantioselective separation of methadone and its main metabolite in human hair by liquid chromatography/ion spray-mass spectrometry. *J Forensic Sci* 1997; 42: 291-295.
8. Stanaszek R, Piekoszewski W: Simultaneous determination of eight underivatized amphetamines in hair by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry (HPLC-APCI-MS). *J Anal Toxicol* 2004; 20: 77-85.
9. Villain M, Cheze M, Tracqui A, Ludes B, Kintz P: Testing for zopiclone in hair application to drug-facilitated crimes. *Forensic Sci Int* 2004; 145: 117-121.
10. Cheze M, Villain M, Pepin G: Determination of bromazepam, clonazepam and metabolites after a single intake in urine and hair by LC-MS/MS. Application to forensic cases of drug facilitated crimes. *Forensic Sci Int* 2004; 145: 123-130.
11. Dams R, Murphy C.M, Lambert WE, Huestis MA: Urine drug testing for opioids, cocaine, and metabolites by direct injection liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2003; 17: 1665-1670.
12. Scheidweiler KB, Huestis MA: Simultaneous quantification of opiates, cocaine, and metabolites in hair by LC-APCI-MS/MS. *Anal Chem* 2004; 76: 4358-4363.

13. Dams R, Murphy C.M, Lambert WE, Huestis MA: Urine drug testing for opioids, cocaine, and metabolites by direct injection liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2003; 17: 1665–1670.
14. Villain M, Concheiro M, Cirimele V, Kintz P: Screening method for benzodiazepines and hypnotics in hair at pg/mg level by liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 2005; 825: 72–78.
15. Gergov M, Ojanpera I, Vuori. E: Simultaneous screening for 238 drugs in blood by liquid chromatography-ion spray tandem mass spectrometry with multiple-reaction monitoring. *Journal of Chromatography B* 2003; 795: 41–53.
16. Kintz P, Villain M, Concheiro M, Cirimele V: Screening and confirmatory method for benzodiazepines and hypnotics in oral fluid by LC-MS/MS. *Forensic Science International* 2005; 150: 213–220.
17. Mueller C A, Weinmann W, Dresen S, Schreiber A, Gergov. M : Development of a multi-target screening analysis for 301 drugs using a QTrap liquid chromatography/tandem mass spectrometry system and automated library searching. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2005; 19: 1332–1338.
18. Villain M, Che`ze M, Tracqui A, Kintz P : Testing for zopiclone in hair application to drug-facilitated crimes. *Forensic Science International* 2004; 145: 117–121.
19. Wang KC, Shih TS, Cheng SG: Use of SPE and LC/TIS/MS/MS for rapid detection and quantitation of ketamine and its metabolite, norketamine, in urine *Forensic Science International* 2005; 147: 81–88.
20. Cheng JY, Mok VK: Rapid determination of ketamine in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for a high throughput laboratory. *Forensic Science International* 2004;142: 9–15.
21. Scheidweiler KB and Huestis MA: Simultaneous quantification of opiates, cocaine, and metabolites in hair by LC-APCI-MS/MS. *Anal Chem* 2004; 76:4358-4363.
22. Kronstrand R, Nyström I, Strandberg J, Druid H: Screening for drugs of abuse in hair with ion spray LC-MS-MS. *Forensic Science International* 2004;145:183–190.
23. Chèze M, Villain M, Pépin G: Determination of bromazepam, clonazepam and metabolites after a single intake in urine and hair by LC-MS/MS. Application to forensic cases of drug facilitated crimes. *Forensic Science International* 2004;145:123–130.
24. Kintz P, Villain M, Cirimele V, Pe'pin G, Ludes B: Windows of detection of lorazepam in urine, oral fluid and hair, with a special focus on drug-facilitated crimes. *Forensic Science International* 2004;145: 131–135.
25. Kintz P and Samyn N: Use of alternative specimens: drugs of abuse in saliva and doping agents in hair. *Therapeutic Drug Monitoring* 2002; 24:239–246.

## 柒、附錄

### 濫用藥物毛髮檢驗(LC-MS/MS 方法)標準作業程序

#### (1.) 方法概要

一般而言，大多數的藥物皆可被編織在毛髮中，本方法即針對台灣常見毒品與其代謝物進行同時檢驗。由於編織在毛髮中之藥物，常呈現原態藥物比其代謝物濃度高的現象，因此自毛髮中取出藥物時，需使用較溫和的甲醇/三氟醋酸進行長時間浸泡，而不使用較快速的鹼水解。隨後進行固相萃取，以氮氣吹乾後，以甲醇回溶，最後進行液相層析串聯質譜儀分析，以 SRM 模式偵測。

#### (2.) 適用範圍

本方法可確認檢測毛髮檢體中安非他命、甲基安非他命、MDA、MDMA、MDEA、K他命、Norketamine、可待因 (codeine)、嗎啡 (morphine) 與乙醯嗎啡 (acetylmorphine, 6-MAM)。

#### (3.) 干擾及注意事項

- 3.1 當使用的溶劑、試藥、玻璃器皿及其他樣品處理過程中的設備含有污染物時，將會造成方法的干擾，其結果可能為單一的污染物或導致總離子圖譜的基線上升；檢驗室須對所有試劑進行例行性試劑空白分析，確保其中並無任何干擾。
- 3.2 玻璃器皿必須澈底清洗以避免干擾；玻璃器皿使用完畢，應立即以剛使用之溶劑淋洗，然後以清潔劑清洗，再以自來水、去離子水或有機溶劑沖洗。玻璃器皿晾乾或烘乾（僅限於非定量之器皿）後，可使用鋁箔紙封口，以避免污染。
- 3.3 採用殘量分析級或高純度的試藥及溶劑於實驗中，有助於減少干擾的問題，必要時可將溶劑以玻璃蒸餾裝置予以純化。
- 3.4 當分析高濃度樣品後緊接著分析低濃度樣品，會發生前次高濃度樣品殘留轉入本次樣品中的跨次污染，此問題可能用溶劑清洗注射針之方式，去除此一可能之污染。分析過程如遇到濃度特別高的樣品，應緊隨著分析一空白溶劑樣品以

查核系統之跨次污染。

(4.)設備

- 4.1 天平：精確稱重至 0.0001 公克。
- 4.2 定量瓶：定量體積為 100 mL 及 10 mL，矽玻璃材質。
- 4.3 注射針。
- 4.4 pH 計。
- 4.5 微量吸管。
- 4.6 吸量管。
- 4.7 量筒。
- 4.8 pH 計。
- 4.9 離心管。
- 4.10 氮氣吹乾裝置。
- 4.12 氮氣：純度為 99.99 % 以上，經去水、去有機物及去氧裝置淨化後使用之。
- 4.13 層析管柱：使用 Phenomenex C18 (50 × 4.60 mm, 5 $\mu$ ) 或同級品。

(5.)試劑

- 5.1 甲醇(Methanol)，三氟醋酸(Trifluoroacetic acid 99 %)，異丙醇(Isopropanol)，二氯甲烷(Dichloromethane)，氨水(Ammonium hydroxide)，醋酸(acetic acid)，鹽酸(Hydrochloric Acid)，醋酸乙酯(Ethyl acetate)：殘量分析級或同級品。
- 5.2 試劑水：二次去離子水。
- 5.3 0.1 M 磷酸緩衝溶液(pH 值 6.0)：稱取 1.7 公克之  $K_2HPO_4$  及 12.14 公克之  $KH_2PO_4$  以試劑水溶解並量至 1 L，以  $K_2HPO_4$  及  $KH_2PO_4$  水溶液調整 pH 值至 6.0 $\pm$ 0.1。
- 5.4 萃取溶液：二氯甲烷:異丙醇:氨水(78:20:2, v/v/v)。(須新鮮配製)
- 5.6 標準品儲備溶液：分別取 1.0 mL 之 1.0 mg/mL 之市售預定分析之藥物標準溶液置於 10 mL 定量瓶中，以 50% 甲醇稀釋成 10 mL，即配製成 0.1 mg/mL 之儲備標準品，以微量吸管吸取 1.0 mL，並分裝儲存於 -20 $^{\circ}$ C 之冰箱中。



5.7 標準品工作溶液：取 0.1 mL 之標準品儲備溶液置於 10 mL 定量瓶中，以 50% 甲醇稀釋成 10 mL，即配製成 10  $\mu\text{g/mL}$  之標準品工作溶液。

5.8 內標準品儲備溶液：分別取 1.0 mL 之 1.0 mg/mL 之預分析藥物氙化溶液置於 10 mL 定量瓶中，以 50% 甲醇稀釋成 10 mL，即配製成 0.1 mg/mL 之儲備標準品，以微量吸管吸取 1.0 mL，分裝於小棕色瓶中，儲存於  $-20^{\circ}\text{C}$  之冰箱中。

5.9 內標準品工作溶液：取 0.1 mL 之內標準品儲備溶液置於 10 mL 定量瓶中，以 50% 甲醇稀釋成 10 mL，即配製成 10  $\mu\text{g/mL}$  之內標準品工作溶液。

#### (6.) 檢體保存與監管

6.1 毛髮收集於 PE 材質之塑膠袋中，再裝入避光之牛皮紙袋中，於室溫中儲存。

6.2 實驗室人員須依據各實驗室訂定之檢體監管標準作業程序，確實填寫檢體之收件處理、分裝、儲存、取用及送出等相關記錄。

#### (7.) 步驟

7.1 清洗毛髮：將毛髮檢體置於試管中，加入 2 mL 之二氯甲烷，振盪五分鐘以去除外部污染；隨後將試管中二氯甲烷倒掉，以氮氣將毛髮吹乾。接著使用乾淨剪刀將清洗過的毛髮剪碎(約 1 mm)，並秤取 50 mg 毛髮檢體於另一乾淨玻璃試管中。

7.2 檢量線標準品製備：分別將 7.5 $\mu\text{L}$ 、15 $\mu\text{L}$ 、50 $\mu\text{L}$ 、125 $\mu\text{L}$ 、250 $\mu\text{L}$  之的標準品工作溶液(須新鮮配製)加入含清洗毛髮之試管中，成為檢量線標準品，檢量濃度分別為 0.15, 0.3, 1, 2.5, 5 ng/mg hair。

7.3 品管檢體製備：

7.3.1 含待測藥物之品管檢體：分別取 7.0  $\mu\text{L}$ 、14  $\mu\text{L}$  及 50  $\mu\text{L}$  品管標準品工作溶液加入含清洗毛髮之試管中，即配製成濃度為 0.15、0.3 及 1 ng/mg hair 之品管檢體。(須新鮮配製)

7.3.2 陰性品管檢體：每管加入 50 mg 空白毛髮。

7.4 萃取步驟：加入 2 mL 之甲醇/三氟醋酸與內標準品，在室溫下經過 18 小時反

應，完成萃取。

7.5 濃縮：隔天，將 2 mL 毛髮之藥品取出液用玻璃吸管小心吸至另一乾淨玻璃試管，以氮氣將殘留的溶劑吹乾，再用 2 mL 0.1M 磷酸緩衝溶液 (pH 6.0) 震盪 10 秒，將殘留在管壁上的藥品溶出。

7.6 固相萃取：

7.6.1 加入 1 mL 甲醇，靜置 1 分鐘。

7.6.2 將溶在磷酸緩衝溶液之樣品倒入固相萃取管柱。

7.6.3 加入 1 mL 離子水，打開幫浦抽吸 1 分鐘 (真空至 10-20 in. Hg)。

7.6.4 加入 500  $\mu$ L 的 0.1 M Acetic Acid 徐徐抽乾

7.6.5 加入 1 mL 的甲醇，打開幫浦抽吸 5 分鐘 (真空至 10-20 in. Hg)。拭乾管柱末端，置入收集試管。

7.7 流出過程：加入 2 mL 沖提溶液(Dichlormethane : Isopropanol : Ammonium hydroxyide=78 : 20 : 2, v/v/v)。

7.8 濃縮及衍生化步驟：以氮氣吹乾收集的流出溶液，以氮氣吹乾，最後加入 100  $\mu$ L 的甲醇將吹乾的藥品再次溶出來。

7.9 分析儀器檢測條件

7.9.1 本方法所使用的液相層析質譜儀，為則使用 ThermoFinnigan 公司 SpectraSystem 之 P4000 HPLC 系統搭配該公司之 LCQ 四極式離子阱液相質譜儀，sample loop 為 10  $\mu$ l。

7.9.2 液相層析條件：

Phenomenex C18(50  $\times$  4.60 mm, 5  $\mu$  column)管柱，Solvent A:100% acetonitrile, Solvent B : 5 mmol/L aqueous ammonium acetate, pH = 5，溶液梯度如下：。

Time	A	B
0.0	10	90
2.0	40	60
4.0	90	10

## (8) 結果處理

## 8.1 定量計算方式

8.1.1 注入檢量線標準溶液後，計算平均感應因子，依下式計算感應因子(Response Factor, RF)：

$$RF = \frac{A_s}{A_{is}} \times \frac{C_{is}}{C_s}$$

其中： $A_s$  = 化合物特性離子之感應訊號

$A_{is}$  = 內標準品特性離子之感應訊號

$C_{is}$  = 內標準品之濃度(ng/mg hair)

$C_s$  = 化合物之濃度(ng/mg hair)

## 8.1.2 檢量線確認檢測

品管檢體以檢校起始檢量線之適用性，依下式計算百分偏差：

$$\%D = |RF - M_{RF}| \div M_{RF} \times 100\%$$

$M_{RF}$ ：檢量線待測物之平均感應因子

RF：待測物之感應因子

若其每一待測物之百分偏差小於 20%，則起始校正檢量線方可使用，若有任一待測物百分偏差大於 20%，便須採取修正動作。

## 8.1.3 待測物濃度計算方式如下：

本方法之定量分析是採取內標準法，待測物濃度計算方式如下：

$$\text{濃度 (ng/mg hair)} = \frac{(A_s) (I_s) (D)}{(A_{is}) (M_{RF})}$$

其中： $A_s$  = 化合物特性離子之面積

$A_{is}$  = 內標準品特性離子之面積

$I_s$  = 添加至萃取液中內標準品之濃度 (ng/mg hair)

$M_{RF}$  = 平均感應因子

D = 稀釋倍數

表一 SRM 定量離子與滯留時間 (RT) :

常見濫用藥物系統	藥物名稱	SRM 選擇離子 (m/z→m/z)	R. T. (min)
	安非他命	135. 9→118. 8	2. 85
	甲基安非他命	149. 9→118. 9	2. 98
	MDMA	193. 9→162. 9	3. 03
	MDA	179. 9→162. 9	2. 98
	MDEA	207. 9→162. 9	3. 06
	嗎啡	286. 2→201. 1	2. 06
	可待因	299. 9→282. 1	2. 72
	6-乙醯嗎啡	328. 1→211. 1	3. 04
	K 它命	237. 9→220. 1	3. 07
	Norketamine	223. 9→207. 0	3. 07

# 96 年度計畫執行成果報告表

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱	濫用藥物毛髮檢驗 LC-MS/MS 方法之開發與研究		
計畫編號	DOH96-NNB-1008	填寫日期	96.11.12
執行機構	中山醫學大學	計畫主持人	林克亮
計畫期程	<input checked="" type="checkbox"/> 一年期計畫； <input type="checkbox"/> 多年期計畫，共_____年，本年度為第_____年		
原計畫書擬達成目標	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立濫用藥物之標準離子圖譜及產物離子圖譜：</li> <li>2. 建立系統性濫用藥物標準品之 LC/MS 與 LC/MS/MS 分析法：</li> <li>3. 系統性 LC/MS/MS 真實毛髮檢體之濫用藥物分析：</li> <li>4. 建立標準作業程序與教育訓練：</li> </ol>		
已達成目標及其他成果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 在本計畫中，依照藥物性質與實用性，分成兩大系統，發展了共 36 種濫用藥物與其代謝物之 LC/MS/MS 「系統性」濫用藥物毛髮檢驗方法。</li> <li>2. 「系統一」針對國內常見毒品：包含安非他命、甲基安非他命、MDMA、MDA、MDEA、包括嗎啡、可待因、海洛因、6-乙醯嗎啡、K 它命及 Norketamine、PMMA 與 2C-B 等 13 種藥物及其代謝物。</li> <li>3. 系統二，包含：大麻類藥物(THC，THC-COOH)，古柯鹼類藥物(古柯鹼，Benzoyllecgonine)，麻醉止痛類藥物特拉嗎竇，海洛因成癮之替代療法藥物(丁基原啡因，Norbuprenorphine，美沙酮，EDDP，EMDP，Naloxone，LSD)，與苯二氮平類藥物(Diazepam，Nordiazepam，Oxazepam，Lorazepam，Nitrazepam，Temazepam，Flunitrazepam，Alprazolam，Triazolam) 等 26 種藥物及其代謝物。</li> <li>4. 我們探討了電灑法(ESI) 和大氣壓下化學游離法(APCI)之正負離子標準圖譜，與其藥物在離子阱式質譜儀之二次質譜圖譜，並以 MRM 方式進行靈敏度評估。</li> <li>5. 本研究也探討了多重藥物系統中彼此抑制之現象。</li> <li>6. 我們針對兩個系統，發展了個別知 LC 分析方法，每一藥物波寬皆少於 30 秒。</li> <li>7. 在 35 個煙毒犯之真實毛髮樣品分析中，呈現 LC/MS/MS 結果與 GC/MS 相符，但可測得的藥物種類與濃度皆優於 GC/MS。LC/MS/MS 測得的 6-乙醯嗎啡量與比值皆高於 GC/MS，因此 LC/MS/MS 方法在鴉片類藥物的毛髮檢驗上，有顯著之優勢。</li> <li>8. 本計劃發展之檢測方法，經貴局之修正，可將方法進行標準程序化。透過教育訓練，可協助更多之檢測單位發展 LC-MS/MS 檢測方法。</li> </ol>		

## 96 年度計畫重要研究成果及對本局之具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫編號：	DOH96-NNB-10xx		
計畫名稱：	濫用藥物毛髮檢驗 LC-MS/MS 方法之開發與研究		
計畫主持人：	林克亮	執行單位：	中山醫學大學

### 1. 本計畫之新發現或新發明

本計畫針對 34 種毒品及其代謝物，成功發展 LC/MS/MS 數套系統性濫用藥物毛髮檢驗，其中在 35 個煙毒犯之毛髮樣品分析中，呈現 LC/MS/MS 結果與 GC/MS 相符，但可測得的藥物種類與濃度皆優於 GC/MS。而值的注意的是：LC/MS/MS 測得的 6-乙醯嗎啡量與比值皆高於 GC/MS，因此 LC/MS/MS 方法在鴉片類藥物的毛髮檢驗上，有顯著之優勢。

### 2. 本計畫對民眾具教育宣導之成果]

濫用藥物檢驗是煙毒犯罪防治工作上極重要的一環，其功能除作為司法判決之依據外，其更大的功能是產生嚇阻效應，減少民眾施用不法藥物。毛髮檢驗具有長時間追溯力(半年以上)，本計劃所發展之 LC/MS/MS 系統性毛髮檢驗，可使毛髮檢驗的藥物種類與速度增加，對煙毒犯罪防治工作上將有極大的幫助。

### 3. 本計畫對醫藥衛生政策之具體建議

希望能政府機關主導，增加交流、比對之機會，逐步輔導建立較多的毛髮檢測單位，並透過驗證與盲績效比對，建立良好的檢驗品質，以有效赫制毒品之氾濫。