

· 论 著 ·

MDMA 及其代谢物 MDA 在大鼠体内的毒物代谢动力学

于维光^{1,2}, 贺强^{1,2}, 王铮迪^{1,2}, 田成俊³, 王锦凯^{1,2}, 郑茜^{1,2}, 任飞⁴, 张潮^{1,2}, 王优美⁵, 徐鹏⁵, 尉志文^{1,2}, 负克明^{1,2}

1. 山西医科大学法医学院, 山西 晋中 030600; 2. 法庭毒物分析公安部重点实验室, 山西 晋中 030600; 3. 阳泉市盂县公安局, 山西 阳泉 045000; 4. 太原市公安局, 山西 太原 030000; 5. 公安部禁毒情报技术中心国家毒品实验室, 北京 100193

摘要: 目的 探究单次和连续给药3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺(3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine, MDMA)后,MDMA及其代谢物4,5-亚甲基二氧基苯丙胺(4,5-methylene dioxy amphetamine,MDA)在大鼠体内的毒物代谢动力学差异,为MDMA的法医学鉴定提供数据依据。方法 单次给药组取24只大鼠随机分为5、10、20 mg/kg实验组和对照组,每组6只,实验组腹腔注射给药MDMA,对照组经腹腔注射给药与实验组同等体积的生理盐水。给药后5 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h通过内眦动脉取血0.5 mL。连续给药组取24只大鼠随机分为实验组(18只)和对照组(6只)。实验组连续腹腔注射递增给药MDMA 7 d,每日给药剂量分别为5、7、9、11、13、15、17 mg/kg,对照组经腹腔注射给药与实验组同等体积的生理盐水。第8天将实验组大鼠随机分为5、10、20 mg/kg剂量组,每组6只,腹腔注射给药MDMA,对照组经腹腔注射与实验组同等体积的生理盐水。给药后5 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h通过内眦动脉取血0.5 mL。使用液相色谱-三重四极杆串联质谱检测MDMA和MDA含量,运用统计学软件进行数据分析。**结果** 单次给药组血浆中MDMA在给药后5 min达到峰浓度,MDA在给药后1 h达到峰浓度,MDMA和MDA的最长检出时限为12 h。连续给药组第8天MDMA在给药后30 min达到峰浓度,MDA在给药后1.5 h达到峰浓度,MDMA和MDA的最长检出时限为10 h。单次给药组和连续给药组检出时限内MDMA和MDA质量浓度比与给药时间的非线性拟合方程分别为 $T=10.362C^{-1.183}$, $R^2=0.9746$; $T=7.3973C^{-0.694}$, $R^2=0.9615$ (T 为给药时间, C 为MDMA和MDA在血浆中的质量浓度比)。**结论** 本研究得到的MDMA及其代谢物MDA在单次和连续给药大鼠体内毒物代谢动力学数据(达峰浓度、达峰时间、检测时限和质量浓度比与给药时间的关系)为相关法医学鉴定提供了理论基础和数据依据。

关键词: 法医学;毒物化学;毒物代谢动力学;3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺;4,5-亚甲基二氧基苯丙胺;模型;大鼠

文章编号: 1004-5619(2024)01-0037-06

中图分类号: DF795.1;D919.1;R89

doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2022.320201

文献标志码: A



Toxicokinetics of MDMA and Its Metabolite MDA in Rats

YU Wei-guang^{1,2}, HE Qiang^{1,2}, WANG Zheng-di^{1,2}, TIAN Cheng-jun³, WANG Jin-kai^{1,2}, ZHENG Qian^{1,2}, REN Fei⁴, ZHANG Chao^{1,2}, WANG You-mei⁵, XU Peng⁵, WEI Zhi-wen^{1,2}, YUN Ke-ming^{1,2}

1. School of Forensic Medicine, Shanxi Medical University, Jinzhong 030600, Shanxi Province, China; 2. Key Laboratory of the Ministry of Public Security for Toxicological Analysis of the Tribunal, Jinzhong

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2018YFC0807403);国家自然科学基金重点资助项目(82130056);山西省高等学校科技创新资助项目(2019L0413)

作者简介:于维光(1995—),男,硕士研究生,主要从事法医毒理学和法医毒物分析研究;E-mail:yuweiguang1995@163.com

通信作者:尉志文,男,副教授,博士研究生导师,主要从事法医毒理学和法医毒物分析研究;E-mail:zhiwen.wei@sxmu.edu.cn

通信作者:负克明,男,教授,博士研究生导师,博士后合作导师,主要从事法医毒理学和法医毒物分析研究;E-mail:yunkeming5142@163.com

引用格式:于维光,贺强,王铮迪,等. MDMA及其代谢物MDA在大鼠体内的毒物代谢动力学[J]. 法医学杂志,2024,40(1):37-42.

To cite: YU W G, HE Q, WANG Z D, et al. Toxicokinetics of MDMA and its metabolite MDA in rats[J]. Fayixue Zazhi, 2024,40(1):37-42.

030600, Shanxi Province, China; 3. Yuxian Public Security Bureau of Yangquan City, Yangquan 045000, Shanxi Province, China; 4. Taiyuan Public Security Bureau, Taiyuan 030000, China; 5. National Drug Laboratory, Centre for Counter-Narcotics Information Technology, Ministry of Public Security, Beijing 100193, China

Abstract: **Objective** To investigate the toxicokinetic differences of 3, 4-methylenedioxy-*N*-methylamphetamine (MDMA) and its metabolite 4,5-methylene dioxy amphetamine (MDA) in rats after single and continuous administration of MDMA, providing reference data for the forensic identification of MDMA. **Methods** A total of 24 rats in the single administration group were randomly divided into 5, 10 and 20 mg/kg experimental groups and the control group, with 6 rats in each group. The experimental group was given intraperitoneal injection of MDMA, and the control group was given intraperitoneal injection of the same volume of normal saline as the experimental group. The amount of 0.5 mL blood was collected from the medial canthus 5 min, 30 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h after administration. In the continuous administration group, 24 rats were randomly divided into the experimental group (18 rats) and the control group (6 rats). The experimental group was given MDMA 7 d by continuous intraperitoneal injection in increments of 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 mg/kg per day, respectively, while the control group was given the same volume of normal saline as the experimental group by intraperitoneal injection. On the eighth day, the experimental rats were randomly divided into 5, 10 and 20 mg/kg dose groups, with 6 rats in each group. MDMA was injected intraperitoneally, and the control group was injected intraperitoneally with the same volume of normal saline as the experimental group. On the eighth day, 0.5 mL of blood was taken from the medial canthus 5 min, 30 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h after administration. Liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry was used to detect MDMA and MDA levels, and statistical software was employed for data analysis. **Results** In the single-administration group, peak concentrations of MDMA and MDA were reached at 5 min and 1 h after administration, respectively, with the largest detection time limit of 12 h. In the continuous administration group, peak concentrations were reached at 30 min and 1.5 h after administration, respectively, with the largest detection time limit of 10 h. Nonlinear fitting equations for the concentration ratio of MDMA and MDA in plasma and administration time in the single-administration group and continuous administration group were as follows: $T=10.362C^{-1.183}$, $R^2=0.9746$; $T=7.3973C^{-0.694}$, $R^2=0.9615$ (T : injection time; C : concentration ratio of MDMA to MDA in plasma). **Conclusions** The toxicokinetic data of MDMA and its metabolite MDA in rats, obtained through single and continuous administration, including peak concentration, peak time, detection time limit, and the relationship between concentration ratio and administration time, provide a theoretical and data foundation for relevant forensic identification.

Keywords: forensic medicine; toxicology; toxicokinetics; 3,4-methylenedioxy-*N*-methylamphetamine; 4,5-methylene dioxy amphetamine; model; rats

3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺(3,4-methylenedioxy-*N*-methylamphetamine, MDMA)又称为“狂喜药”,为苯丙胺类药物衍生物,是一类人工合成的非儿茶酚胺拟交感神经系统药物,具有兴奋中枢并显著致幻的作用,是“摇头丸”的主要成瘾物质^[1]。MDMA于1912年由德国司默克公司合成,因服用后可出现恶心、高血压、肌肉坏死等副作用而未用^[2]。20世纪80年代初,MDMA作为一种娱乐性药物而被广泛滥用^[3]。

MDMA起效时间短,作用时间长,具有很强的致幻性,会导致吸食者产生严重的药物依赖性^[4]。国内相关调查^[5-6]结果显示,MDMA滥用人主要青少年,近年来呈现向高学历人群发展的趋势。MDMA在体内的代谢产物较多,代谢过程较为复杂,代谢产物主要有4,5-亚甲基二氧基苯丙胺(4,5-methylene dioxy amphetamine, MDA)、3,4-二羟基甲基苯丙胺(3,4-

dihydroxymethamphetamine, HHMA)、4-羟基-3-甲氧基苯丙胺(4-hydroxy-3-methoxy-methamphetamine, HMMA)、4-羟基-3-甲氧基苯丙胺(4-hydroxy-3-methoxy-amphetamine, HMA)和3,4-二羟基苯丙胺(3,4-dihydroxyamphetamine, HHA)。MDMA入体后,极大部分以原体形式排出,只有一小部分经 O -脱甲基产生HHMA或 N -脱甲基产生MDA,HHMA O 端甲基化形成HMMA,MDA O -去甲基化产生HHA,HHA O 端甲基化形成HMA,HMA N -脱甲基产生HMMA,HHMA、HHA、HMMA和HMA随后经II相酶(磺基转移酶和葡萄糖醛酸转移酶)催化产生II相代谢产物^[7-9]。目前,国内外对MDMA的研究^[10-13]主要为原体与主要代谢物MDA的定性定量分析检测、毒理学机制、药理学机制等。因此,本研究拟建立单次和连续给药MDMA后大鼠中毒的动物模型及毒物代谢

动力学模型,比较单次和连续给药后不同时间点大鼠血浆中MDMA及其代谢物MDA的达峰时间、检出时限差异和浓度随时间的变化,为MDMA滥用或致死的法医毒物学研究和法医学鉴定提供毒物代谢动力学实验数据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂

1260-6460液相色谱-三重四极杆串联质谱仪(美国Agilent公司);InfinityLab Poroshell 120 EC-C18色谱柱(3.0 mm×100 mm, 2.7 μm;美国Agilent公司);Milli-Q超纯水系统(美国Millipore公司);Vortex-Genie2涡旋混合器(美国Scientific Industries公司);Research plus单道移液器(德国Eppendorf公司);SB-5200DTD超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司);Neofuge 15R台式高速冷冻离心机(上海力申科学仪器有限公司)。MDMA(1 mg/mL)、MDA(1 mg/mL)、3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺-D5(MDMA-D5, 100 μg/mL)、3,4-亚甲基二氧基苯丙胺-D5(MDA-D5, 100 μg/mL)均购自西格玛奥德里奇上海贸易有限公司,甲酸、乙腈(均为色谱纯,美国Sigma-Aldrich公司),实验用超纯水由Milli-Q超纯水系统制得,MDMA实验用药(MDMA含量为45%,其余为合成毒品辅料,经检测不含MDA)由公安部禁毒情报技术中心国家毒品实验室提供。

1.2 仪器条件

1.2.1 色谱条件

InfinityLab Poroshell 120 EC-C18色谱柱,流动相A为0.1%甲酸水溶液,B为0.1%甲酸乙腈溶液,A与B的体积比为83:17,恒流洗脱,流速0.4 mL/min,进样量3 μL,柱温25℃。

1.2.2 质谱条件

电喷雾离子源(electrospray ion source,ESI)、多反应监测(multiple response monitoring,MRM)扫描模式、正离子模式。离子源温度300℃,干燥气温度300℃,气体流量11.0 L/min,雾化气压力40 ibf/in²(275.79 kPa),毛细管电压4 000 V,待测物质谱参数详见表1。

1.3 动物模型

雄性SD大鼠60只,体质量(180±20)g,周龄6~8周,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,适应性喂养1周后建立模型,实验过程中不控制饮食和饮水。该研究经山西医科大学科学研究伦理审查委员会审批(审批号2018LL349)。

表1 MDMA、MDA和内标MDMA-D5、MDA-D5的质谱参数

Tab. 1 The mass spectrometric parameters of MDMA, MDA, MDMA-D5 and MDA-D5

组分	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	碰撞诱导解 离电压/V	碰撞能 量/V
MDMA	194.0	163.0 ¹⁾	65	10
		105.0		28
MDA	180.1	135.1 ¹⁾	62	22
		89.1		10
MDMA-D5	199.2	164.9 ¹⁾	72	12
		135.0		17
MDA-D5	185.0	168.0 ¹⁾	75	12
		110.0		14

注:1)为定量离子。

1.3.1 单次给药MDMA代谢动力学模型

取24只大鼠随机分为5、10、20 mg/kg剂量组和对照组,每组6只,腹腔注射给药MDMA^[14-16],对照组经腹腔注射给药与实验组同等体积的生理盐水。给药后5 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h通过内眦动脉取血0.5 mL,置于有肝素钠的离心管中,以离心半径10 cm,13 000 r/min,离心10 min后取上清液获得血浆样品待检。

1.3.2 连续给药MDMA代谢动力学模型

取24只大鼠随机分为实验组(18只)和对照组(6只)。实验组连续腹腔注射递增给药MDMA 7 d,每日给药剂量分别为5、7、9、11、13、15、17 mg/kg,对照组每天给予同等体积的生理盐水。经过上述动物实验建立MDMA连续给药模型^[17-19]。

第8天将实验组大鼠随机分为5、10、20 mg/kg剂量组,每组6只,腹腔注射给药MDMA,对照组经腹腔注射与实验组同等体积的生理盐水。给药后5 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h通过内眦动脉取血0.5 mL,置于有肝素钠的离心管中,以离心半径10 cm,13 000 r/min,离心10 min后取上清液获得血浆样品待检。

1.4 样品处理

取12只大鼠制备空白血浆样品,并将其于-20℃低温冷冻保存。吸取血浆样品100 μL,置于1.5 mL塑料离心管中,依次加入配制好的内标溶液(MDMA-D5、MDA-D5 2 500 ng/mL)10 μL以及甲醇500 μL,涡旋混合30 s,然后以离心半径10 cm,13 000 r/min,离心10 min,再取上清液400 μL后过膜(0.22 μm),上机进样。

1.5 方法学验证

线性、检出限和定量限:取同批大鼠的空白血浆

样品,添加不同质量浓度 MDMA 和 MDA 标准品,配成质量浓度分别为 1、2.5、5、10、25、50、100、250、500、1 000 ng/mL 的血浆混合标准溶液,每个质量浓度平行 3 份。按照上述方法进行样品前处理并进样分析,分别以 MDMA 和 MDA 的质量浓度 (ng/mL) 为自变量 (x), 2 种物质的峰面积为应变变量 (y), 建立线性回归方程。以信噪比 (signal-noise ratio, S/N) ≥ 3 时的样品最低浓度为最低检出限 (limit of detection, LOD), 以 S/N ≥ 10 时的样品最低浓度为最低定量限 (limit of quantification, LOQ)。

精密度和准确度:取空白血浆 100 μ L 若干份,制备 MDMA (3、10、500、800 ng/mL)、MDA (3、10、500、800 ng/mL) 4 个质量浓度的质量控制样品,每个浓度平行 5 份,连续测定 3 d,按照本研究建立的方法进行样品前处理和检测。用标准曲线计算待测物浓度,考察方法的日内精密度和日间精密度以相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 表示,考察方法的准确度用相对误差 (relative error, RE) 表示。

提取回收率和基质效应:取 10 份空白血浆,分别配制 4 个质量浓度的 MDMA (3、10、500、800 ng/mL) 和 MDA (3、10、500、800 ng/mL) 加标样品,每个浓度平行测定 5 次,按照本研究建立的方法进行样品前处理和检测,考察提取回收率。另取 10 份空白血浆样品,按照本研究建立的方法进行样品前处理后,添加 MDMA 和 MDA 标准品,分别得到 4 个质量浓度的加标样品 MDMA (3、10、500、800 ng/mL) 和 MDA (3、10、500、800 ng/mL) 后进样,每个质量浓度平行 5 次,考察基质效应,基质效应通过提取前添加对应浓度分析物峰面积与提取后

添加分析物峰面积的比值来计算。

稳定性:分别考察 4 个质量浓度为 3、10、500、800 ng/mL 的加标样品在 24 h 内 3 次反复冻融 (25 $^{\circ}$ C \rightarrow -20 $^{\circ}$ C) 的稳定性、样品制备后室温 (25 $^{\circ}$ C) 放置 4 h 的稳定性以及 4 $^{\circ}$ C 放置 24 h 的稳定性,计算不同处理后样品检测的准确度 (相对误差) 和精密度 (RSD), 考察其稳定性。

1.6 数据处理

血浆中 MDMA 及其代谢物 MDA 的浓度-时间数据用统计学软件进行分析。根据血浆中 MDMA 与 MDA 的质量浓度比和给药时间进行方程拟合,探索药物质量浓度比与给药时间的关系。

2 结果与讨论

2.1 方法学考察结果

MDMA 及其代谢物 MDA 在选定的液相色谱-质谱分析条件下,MDMA 和 MDA 的保留时间分别为 2.634、2.328 min。MDMA 和 MDA 的线性方程和相关系数 (r) 见表 2。MDMA 和 MDA 的检出限均为 0.1 ng/mL,定量限均为 1 ng/mL; MDMA 的回收率在 97.42%~107.20%; 基质效应为 -5.50%~11.74%; MDA 的回收率为 99.39%~104.43%; 基质效应为 -5.62%~10.13%; 精密度和准确度见表 3。处理后样品经 24 h 内 3 次反复冻融 (25 $^{\circ}$ C \rightarrow -20 $^{\circ}$ C)、室温放置 4 h、4 $^{\circ}$ C 放置 24 h 后均能稳定存在,检测样品的相对偏差为 -10.84%~14.11%。结果表明,方法的精密度、准确度、回收率、基质效应良好,符合检测要求。样品经过不同冻融循环不会引起统计学上的差异,冻融稳定性良好。

表 2 MDMA、MDA 线性相关参数

Tab. 2 Linear correlation parameters of MDMA and MDA

待测物质	内标物质	质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	线性方程	相关系数(r)
MDMA	MDMA-D5	1~1 000	$y=0.0068x-0.1480$	0.9955
MDA	MDA-D5	1~1 000	$y=0.0009x-0.0009$	0.9966

注: x 为待测物质量浓度, y 为待测物与内标的定量离子对峰面积比值。

表 3 MDMA、MDA 提取回收率、基质效应、精密度和准确度

Tab. 3 Extraction recovery, matrix effect, precision and accuracy of MDMA and MDA ($n=6, \%$)

质量浓度 (ng·mL ⁻¹)	提取回收率		基质效应		日内精密度		日间精密度		准确度	
	MDMA	MDA	MDMA	MDA	MDMA	MDA	MDMA	MDA	MDMA	MDA
3	97.42	99.39	8.67	7.55	4.03	5.58	1.24	1.05	1.67	1.35
10	104.60	103.53	11.74	10.13	2.19	1.57	1.43	7.70	1.20	0.32
500	107.20	104.43	-2.22	-2.49	4.73	5.07	2.02	1.65	5.57	6.45
800	101.35	99.44	-5.50	-5.62	1.95	3.74	1.46	2.19	9.54	9.84

2.2 MDMA 和 MDA 代谢动力学考察结果

单次腹腔注射不同剂量的 MDMA 后,血浆中 MDMA 和 MDA 浓度随时间变化趋势均一致,呈现先

升高后降低的趋势。MDMA 在给药后 5 min 达到峰浓度,MDA 在给药后 1 h 达到峰浓度,均与给药剂量无关 (图 1)。随着给药剂量的增加,MDMA 和 MDA 的检

出时限会延长。在5、10 mg/kg剂量组,MDMA和MDA的检出时限为10 h;在20 mg/kg剂量组,MDMA和MDA的检出时限为12 h。

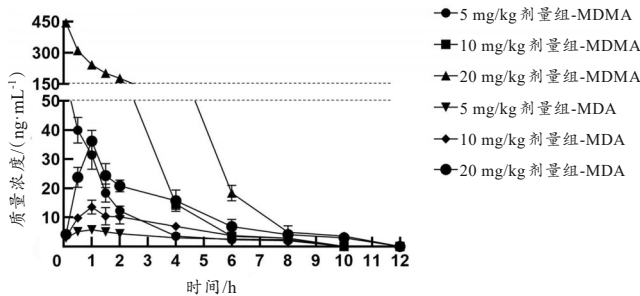


图1 单次给药MDMA和MDA的质量浓度-时间曲线
Fig. 1 The concentration-time curves of MDMA and MDA after single dose administration

连续腹腔注射不同剂量MDMA后,血浆中MDMA和MDA浓度随时间变化一致,呈现先升高后降低的趋势(图2)。MDMA在给药后30 min达到峰浓度,MDA在给药后1.5 h达到峰浓度,均与剂量无关。随着给药剂量的增加,MDMA和MDA的检出时限会延长。在5、10 mg/kg剂量组,MDMA和MDA的检出时限为8 h;在20 mg/kg剂量组,MDMA和MDA的检出时限为10 h。

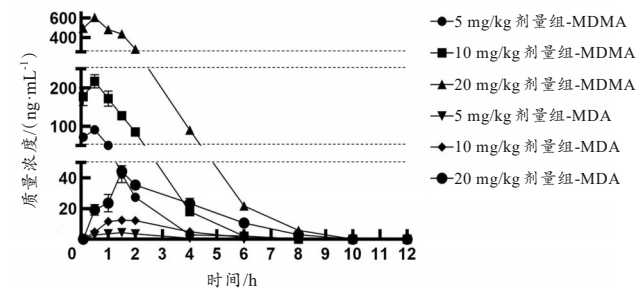


图2 连续给药MDMA和MDA的质量浓度-时间曲线
Fig. 2 Mass concentration-time curves of MDMA and MDA after continuous administration

研究表明,连续给药组相较于单次给药组血浆中MDMA和MDA的达峰时间均相应后延长,连续给药组相较于单次给药组血浆中的MDMA和MDA的检测时限相应缩短。

2.3 给药时间与MDMA和MDA质量浓度比考察结果

选取单次给药和连续给药检出时限内MDMA和MDA质量浓度比与给药时间进行分析,得出MDMA和MDA质量浓度比与给药时间存在非线性关系:单次给药拟合方程为 $T=10.362C^{-1.183}$, $R^2=0.9746$;连续给药

拟合方程为 $T=7.3973C^{-0.694}$, $R^2=0.9615$ (T 为给药时间, C 为MDMA和MDA在血浆中质量浓度比)。结果表明,MDMA和MDA质量浓度比与给药时间存在一定关系且相关性较好,通过血浆中MDMA和MDA质量浓度的比值可以计算出给药时间,这对于实际案件中的吸毒时间认定有一定的参考意义。但研究表明,血浆中MDMA及其MDA检测时间最长只有12h,推断吸毒时间范围有限,而毛发中毒品检测时限较长^[20],下一步可进行毛发中MDMA和MDA相关研究,延长吸毒时间推断范围。

参考文献:

- [1] 卓萃,刘泉,刘鸿霞,等. MDMA心肌毒性的法医毒理学研究进展[J]. 中国法医学杂志,2013,28(2):130-132. doi:10.13618/j.issn.1001-5728.2013.02.011. ZHUO L, LIU Q, LIU H X, et al. Advances in studies on cardiotoxicity of MDMA in forensic toxicology[J]. Zhongguo Fayixue Zazhi, 2013, 28(2): 130-132.
- [2] BLOK G. From Adam to ecstasy; Legal use of MDMA in the 1970s and 1980s[J]. Tijdschr Psychiatr, 2020,62(8):702-706.
- [3] MUELLER M, PETERS F T, HUESTIS M A, et al. Simultaneous liquid chromatographic-electrospray ionization mass spectrometric quantification of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, Ecstasy) and its metabolites 3,4-dihydroxymethamphetamine, 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine in squirrel monkey and human plasma after acidic conjugate cleavage[J]. Forensic Sci Int, 2009, 184(1/2/3): 64-68. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.12.002.
- [4] PAPASEIT E, PÉREZ-MAÑÁ C, TORRENS M, et al. MDMA interactions with pharmaceuticals and drugs of abuse[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(5): 357-369. doi: 10.1080/17425255.2020.1749262.
- [5] 孙毅,徐本树,王志强,等. 250例苯丙胺类摇头丸(MDMA)滥用人群分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2004,10(5):265-267. doi:10.3969/j.issn.1006-902X.2004.05.008. SUN Y, XU B S, WANG Z Q, et al. An analysis of 250 MDMA addicts[J]. Zhongguo Yaowu Lanyong Fangzhi Zazhi,2004,10(5):265-267.
- [6] 朱彬钰,吴世友,陈伟涛,等. 中国青少年毒品使用研究现状分析——基于1996—2020年中文文献的系统综述[J]. 华东理工大学学报(社会科学版),2021,36(1):76-98. doi:10.3969/j.issn.1008-7672.2021.01.007. ZHU B Y, WU S Y, CHEN W T, et al. Illicit drug use among youth in China (1996—2020): A systematic review[J]. Huadong Ligong Daxue Xue-

- bao (Social sciences edition), 2021, 36(1):76-98.
- [7] COSTA G, SPULBER S, PACI E, et al. *In utero* exposure to dexamethasone causes a persistent and age-dependent exacerbation of the neurotoxic effects and glia activation induced by MDMA in dopaminergic brain regions of C57BL/6J mice[J]. *Neuro Toxicology*, 2021, 83: 1-13. doi: 10.1016/j.neuro.2020.12.005.
- [8] WANG X, CUI J J, ZHUO Y, et al. A retrospective of prevalence of drugs of abuse by hair analysis in Shanghai using LC-MS-MS[J]. *J Anal Toxicol*, 2020, 44(5):482-489. doi:10.1093/jat/bkaa007.
- [9] MESIHÄÄ S, RASANEN I, PELANDER A, et al. Quantitative estimation of 38 illicit psychostimulants in blood by GC-APCI-QTOFMS with nitrogen chemiluminescence detection based on three external calibrators[J]. *J Anal Toxicol*, 2020, 44(2): 163-172. doi:10.1093/jat/bkz055.
- [10] SHI J W, ZHOU J F, HE X, et al. Rapid analysis of four amphetamines in urine by self-made pipette-tip solid-phase extraction followed by GC-MS/MS[J]. *J Chromatogr Sci*, 2020, 58(6): 569-575. doi:10.1093/chromsci/bmaa018.
- [11] 张蕾萍, 王玉瑾, 安健康, 等. MDMA在急性染毒大鼠死后体内的再分布[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2005, 14(5): 338-342. doi: 10.3969/j.issn.1007-9718.2005.05.005.
- ZHANG L P, WANG Y J, AN J K, et al. Postmortem redistribution of MDMA in acute poisoned rats[J]. *Zhongguo Yaowu Yilaixing Zazhi*, 2005, 14(5): 338-342.
- [12] MANN H, LADENHEIM B, HIRATA H, et al. Differential toxic effects of methamphetamine (METH) and methylenedioxyamphetamine (MDMA) in multidrug-resistant (mdr1a) knockout mice[J]. *Brain Res*, 1997, 769(2):340-346. doi:10.1016/S0006-8993(97)00754-3.
- [13] ROBLEDO P, BALERIO G, BERRENDERO F, et al. Study of the behavioural responses related to the potential addictive properties of MDMA in mice[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004, 369(3): 338-349. doi:10.1007/s00210-003-0862-9.
- [14] 陈渝. 大鼠体内甲基苯丙胺代谢动力学实验研究[D]. 成都: 四川大学, 2007.
- CHEN Y. Study of methamphetamine's pharmacokinetics in rat[D]. Chengdu: Sichuan University, 2007.
- [15] 韦献良, 叶峻, 郑毅. 海洛因成瘾复吸大鼠模型的建立[J]. *广西医学*, 2004, 26(6):783-785. doi:10.3969/j.issn.0253-4304.2004.06.011.
- WEI X L, YE J, ZHENG Y. Establishment of the model of heroin readdicted rats[J]. *Guangxi Yixue*, 2004, 26(6):783-785.
- [16] 赵春禹, 阎立昕, 吕宁, 等. 急性吗啡成瘾大鼠模型的建立[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2001, 35(4):257-258. doi:10.3969/j.issn.1000-1905.2001.04.007.
- ZHAO C Y, YAN L X, LÜ N, et al. Making the model quickly for morphinomania in rats[J]. *Haerbin Yike Daxue Xuebao*, 2001, 35(4):257-258.
- [17] PAPASEIT E, PÉREZ-MAÑÁ C, TORRENS M, et al. MDMA interactions with pharmaceuticals and drugs of abuse[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(5): 357-369. doi: 10.1080/17425255.2020.1749262.
- [18] DE LA TORRE R, FARRÉ M, ORTUÑO J, et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(2): 104-109. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00121.x.
- [19] MENET M C, FONSART J, HERVÉ F, et al. Determination of 3, 4-methylenedioxyamphetamine and its five main metabolites in rat urine by solid-phase extraction and high performance liquid chromatography with on line mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(28): 2905-2910. doi: 10.1016/j.jchromb.2010.08.018.
- [20] 任冠恒, 燕启江, 唐鹰, 等. 人毛发中苯丙胺类毒品检测方法的研究进展[J]. *法医学杂志*, 2019, 35(1): 89-94. doi:10.12116/j.issn.1004-5619.2019.01.017.
- REN G H, YAN Q J, TANG Y, et al. Research progress on detection methods of amphetamines in human hair[J]. *Fayixue Zazhi*, 2019, 35(1):89-94.

(收稿日期:2022-02-14)

(本文编辑:严慧)