

氯硝西泮与酒精联用在小鼠体内的协同代谢及行为学研究

张敬为*, 王燕燕#, 郭子健, 董业

北京警察学院刑事科学技术系, 北京

收稿日期: 2026年4月6日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月14日

摘要

建立血液中氯硝西泮的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)检测方法, 并研究氯硝西泮与酒精在小鼠体内的协同作用。优化色谱、质谱条件及血液样本前处理方法, 以乙腈沉淀蛋白(血液:乙腈=1:3, V/V)提取目标物, 采用ZORBAX XDB-C18 (50 mm × 2.1 mm × 5 μm)色谱柱, 以5 mmol/L甲酸铵-0.1%甲酸水溶液为流动相A, 含0.1%甲酸的乙腈溶液为流动相B进行梯度洗脱; 质谱采用电喷雾离子源(ESI), 正离子多反应监测(MRM)模式检测。该方法下氯硝西泮检出限为0.01 ng/mL, 在1~500 ng/mL范围内线性关系良好($r > 0.9986$), 相对标准偏差(RSD)为4.45%~7.56%。选取体重约30 g的SPF级昆明小鼠42只, 随机分为7组($n = 6$), 设空白对照组, 低、中、高浓度氯硝西泮单药组, 以及白酒、果酒、啤酒配制的高浓度氯硝西泮联用组。经灌胃给药后, 于24 h内11个时间点眼眶静脉取血, 经前处理后进行LC-MS/MS检测。结果表明, 小鼠血药浓度于给药后30 min~8 h达峰, 药效持续6~12 h, 24 h后仅微量残留; 酒精可显著升高血药浓度, 且浓度随酒精度数升高而增加; 氯硝西泮与酒精联用可使小鼠快速镇静昏睡、反应能力丧失。本研究建立的方法灵敏、准确、专属, 可为氯硝西泮相关法医毒物鉴定及药物-酒精协同作用研究提供实验依据。

关键词

高效液相色谱-串联质谱, 代谢, 协同, 氯硝西泮, 动物行为学

Synergistic Metabolism and Behavioral Study of Clonazepam Combined with Alcohol in Mice

Jingwei Zhang*, Yanyan Wang#, Zijian Guo, Ye Dong

Department of Criminal Science and Technology, Beijing Police College, Beijing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张敬为, 王燕燕, 郭子健, 董业. 氯硝西泮与酒精联用在小鼠体内的协同代谢及行为学研究[J]. 药物资讯, 2026, 15(3): 164-172. DOI: 10.12677/pi.2026.153019

Abstract

An LC-MS/MS method for the determination of clonazepam in blood was developed, and the synergistic effects of clonazepam combined with alcohol in mice were investigated. Chromatographic and mass spectrometric conditions, as well as blood sample pretreatment methods, were optimized. The sample treatment method of acetonitrile precipitated protein (blood:acetonitrile = 1:3, V/V) was adopted to extract the target substance in blood. The chromatographic column of ZORBAX XDB-C18 (50 mm × 2.1 mm × 5 μm) was selected. The gradient elution procedure used 5 mmol/L ammonium formate-0.1% as mobile phase A and acetonitrile solution containing 0.1% formic acid as mobile phase B. The mass spectrometer uses ESI, positive ion mode scanning, and multiple reaction monitoring (MRM) mode for analysis. After protein precipitation, the detection limit of clonazepam in blood was 0.01 ng/mL, and the linear relationship between 1~500 ng/mL of blood samples was good ($r > 0.9986$), RSD was 4.45%~7.56%. Forty-two SPF-grade Kunming mice weighing approximately 30 g were randomly divided into seven groups ($n = 6$): a blank control group, low-, medium-, and high-dose clonazepam monotherapy groups, and high-dose clonazepam combined with baijiu (Chinese liquor), fruit wine, and beer groups, respectively. After intragastric administration, blood samples were collected from the orbital vein at 11 time points within 24 h and analyzed by LC-MS/MS following pretreatment. The results showed that the concentration of clonazepam in the blood of mice peaked in 30 min to 8 hours, and the effect lasted for 6 to 12 hours, and only a small amount of residue existed in the blood after 24 h. Alcohol significantly elevated blood drug concentrations, with the extent of elevation increasing with alcohol content. Co-administration of clonazepam and alcohol induced rapid sedation, lethargy, and loss of responsiveness in mice. The method established in this study is sensitive, accurate, and specific, providing an experimental basis for forensic toxicological identification of clonazepam and research on drug-alcohol synergistic interactions.

Keywords

Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, Metabolism, Synergistic, Clonazepam, Behavioral Study

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,非接触网络性犯罪案件增多,苯二氮草类药物是我国滥用最多的医疗用第二类精神药品。氯硝西洋作为检出率较高的苯二氮草类药物,通常用于治疗癫痫和惊厥,对各型癫痫均有效,其抗惊厥作用较地西洋强五倍,且作用迅速。有案例报道,受害者被强制服用氯硝西洋后出现不同程度的意识模糊、四肢无力、无法反抗等症状;个别受害人案发后对部分过程不能回忆,足以看出氯硝西洋药物滥用的危害。目前,对于氯硝西洋的研究主要是不同检材中氯硝西洋的检测方法,其中不仅包含氯硝西洋血药浓度的检测方法。还有关于氯硝西洋体内代谢方面的研究,但是国内外对于氯硝西洋与乙醇的协同作用研究较少[1]-[13]。

当前,国内外氯硝西洋检测方法主要有液相色谱法[14]-[19]和液质联用法[20]-[23],除此之外,还有气相色谱法[24]-[27]、拉曼光谱法[28]、光谱分析法[29] [30]。对氯硝西洋的药物研究主要是生物检材集

中在血液[2] [3] [7] [8] [12] [20]、尿液[1] [9] [20] [27]、毛发[13] [23]。此外,关于片剂、原料及保健品检材也有研究[4] [6] [18] [21]。本项目拟通过小鼠口服氯硝西洋,对血液中氯硝西洋的代谢规律进行研究。该类药物通常会与酒精饮品同时服用,采用小鼠不同时间口服氯硝西洋与酒精饮品对两者协同作用进行研究,积累基础数据的同时可以更好地服务于案件侦查、定性、起诉的线索与证据提供。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

仪器设备主要有超高效液相色谱-三重四极杆质谱仪(TSQ-Endura, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司); VORTEX 2 涡旋振荡器(德国 IKA 公司); GL-21M 高速冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司), AL104 分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司); 双频数控超声波清洗器 KQ-200VDE (昆山市超声仪器有限公司); 移液器(Brand, 德国)。

实验器具主要包含手术刀、手术剪、镊子各一把,防割手套一副,注射器,研磨机,超声波清洗器,离心管,微量加样器,进样瓶,内插管,乙腈,过滤器。

实验试剂主要有氯硝西洋(江西恩华药业股份有限公司)、甲醇、乙腈、甲酸、甲酸铵(色谱纯,美国 Fisher 公司),实验室用水为屈臣氏蒸馏水。

2.2. 氯硝西洋相关溶液配制

氯硝西洋水溶液:取氯硝西洋 2 mg,加 10 mL 水配制成 200 $\mu\text{g/mL}$,根据需要分别稀释成为 50 $\mu\text{g/mL}$ (低浓度)、250 $\mu\text{g/mL}$ (中浓度)、1 mg/mL (高浓度)各 5 mL,并取 0.2 mL 喂入小鼠体内,总药量分别为 10 μg 、50 μg 、200 μg 。

氯硝西洋酒溶液:取氯硝西洋 2 mg,分别加入啤酒(约 5 度的泰山啤酒)、果酒(约 12 度的黑枸杞酒)、白酒(约 40 度的江小白)配制三种酒类氯硝西洋溶液,浓度 1 mg/mL,分别 5 mL,并取 0.2 mL 灌喂小鼠,总药量为 200 μg 。

2.3. 样本前处理

2.3.1. 血浆样前处理

取 100 μL 血浆样品于离心管,称量后加入三倍质量的乙腈,先用漩涡振荡器进行振荡约 30 s,放入 KQ-200VDE 型超声清洗器中用 80 KHz 频率超声 30 min,放离心机中用 12,800 每分钟转速低温离心 8 min 后,取上清液用水性滤膜过滤后加入进样瓶中。

2.3.2. 仪器条件

色谱柱: ZORBAX XDB-C18 (50 mm \times 2.1 mm \times 5 μm); 流速: 0.3 mL/min; 柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$; 进样体积: 5 μL ; 流动相 A: 5 mmol/L 甲酸铵-0.1%甲酸水溶液; 流动相 B: 含 0.1%甲酸的乙腈溶液; 流速: 0.3 mL/min; 进样量: 1 μL ; 洗脱: 梯度洗脱,梯度洗脱条件见表 1。

Table 1. Elution conditions

表 1. 洗脱条件

时间 min	流动相 A	流动相 B
0.5	90.0%	10.0%
2.00	60.0%	40.0%
4.00	20.0%	80.0%

续表

6.00	0.0%	100.0%
8.00	0.0%	100.0%

2.3.3. 质谱条件

离子源: 电喷雾离子源(ESI); 扫描方式: 正离子扫描; 检测方式: 多反应监测(MRM); 电喷雾电压: 3500 V; 雾化器压力: 45 psi; 干燥气温度: 300°C; 干燥气流速: 5 L/min; 鞘气加热温度与鞘气流量: 250°C, 11 L/min; 定性、定量离子对和射频电压、碰撞能量条件见表 2。

Table 2. MS/MS parameters of clonazepam

表 2. 氯硝西洋的 MS/MS 参数

目标物	定量离子对	定性离子对	Frag (V)	碰撞能量 eV
氯硝西洋	315.8/269.9	315.8/269.9	125	25
		315.8/213.9		45

2.4. 样品采集与测定

实验用鼠均为 SPF 级昆明小鼠, 雄性, 体重 28~32 g, 室温 22°C ± 2°C, 12 h 光照/黑暗循环喂养。

采集实验小鼠 42 只, 分为 7 组, 每组 6 只, 其中一组作为空白组, 三组小鼠分别灌胃低、中、高三种浓度 0.2 mL, 即 50 µg/mL (低浓度)、250 µg/mL (中浓度)、1 mg/mL (高浓度) 进行实验, 另三组分别灌胃白酒、果酒和啤酒配制的高浓度氯硝西洋溶液。收集空白及六组药后 10 min、30 min、60 min、90 min、120 min、180 min、240 min、360 min、240 min、720 min、1440 min 血样约 0.15 mL。

3. 结果与讨论

3.1. 实验结果与讨论条件优化

沉淀蛋白法的考查: 参照丁刚等报道的乙腈沉淀蛋白法结合超高效液相色谱 - 串联高分辨质谱检测鼠药中毒的方法, 分别考察甲醇、乙腈及其 1:1 混合溶液的蛋白沉淀效果。结果表明, 乙腈沉淀蛋白的基质效应低于甲醇及两种混合溶剂, 对于目标物乙腈的检测效果最佳。

3.2. 色谱条件优化

仪器分析条件的考查: 对比水 - 乙腈、水 - 甲醇、甲酸铵/甲酸水 - 乙腈及甲酸铵/甲酸水 - 甲酸/乙腈等流动相体系, 并优化梯度洗脱程序, 结果表明采用液相色谱条件分离效果最佳; 通过考察不同质谱参数, 采用检测条件目标物信号强度最佳。

3.3. 方法的线性范围、检出限及精密度

分别配制浓度为 1、2、5、10、20、50、100、200、500 ng/mL 的毛发添加标准样本, 以目标物峰面积为纵坐标, 浓度为横坐标绘制标准曲线。得到氯硝西洋的回归方程为 $y = 71.816x + 8.5531$, 线性相关系数 r^2 为 0.9986。

以目标物色谱峰信噪比(S/N) > 3 确定检出限(LOD)为 0.01 ng/mL, 以信噪比(S/N) > 10 确定目标物定量限(LOQ)为 0.5 ng/mL。

空白血液中分别加入浓度为 1、10、100 ng/mL 的混标, 平行制作 3 个样本进行检测, 计算相对标准

偏差 RSD 分别为 7.56%、4.45% 和 3.38%。

3.4. 氯硝西洋与乙醇协同作用情况

3.4.1. 行为影响

按照 2.4 进行实验操作，并观察小鼠的行为变化，详见表 3。

Table 3. Behavioral changes of mice along with administration time

表 3. 小鼠行为随灌药时间的行为变化

给药组	时间	翻正反射(RR)*	旷场实验** (自主活动)	行为表现
1 mg/mL 氯硝西洋 + 白酒	10 min	RR 消失率: 67%	活动抑制率: 65%	活动频次显著下降, 反应迟钝
	30 min	RR 消失率: 100%, 潜伏期 10~30 min	活动抑制率: 92%	基本昏迷, 完全停止活动
	6 h	RR 未恢复, 持续时间 ≥ 360 min	持续抑制	未苏醒
	12 h	RR 完全恢复	活动抑制率: 15%	逐渐恢复正常
1 mg/mL 氯硝西洋 + 果酒	10 min	RR 消失率: 33%	活动抑制率: 45%	活动减弱, 状态低迷
	1 h	RR 消失率: 100%	活动抑制率: 85%	进入昏迷, 停止活动
	6 h	RR 开始恢复	活动抑制率: 30%	逐渐苏醒
	12 h	RR 完全恢复	活动抑制率: 10%	基本恢复正常
1 mg/mL 氯硝西洋 + 啤酒	30 min	RR 消失率: 50%	活动抑制率: 50%	活动减慢, 轻度抑制
	1.5 h	RR 消失率: 100%	活动抑制率: 78%	部分昏迷, 活动停止
	6 h	RR 大部分恢复	活动抑制率: 25%	苏醒但未完全正常
	12 h	RR 完全恢复	活动抑制率: 5%	完全恢复正常
1 mg/mL 氯硝西洋(水)	30 min	RR 消失率: 17%	活动抑制率: 35%	轻微低迷, 活动略减
	2 h	RR 消失率: 50%	活动抑制率: 60%	轻度昏迷, 活动减少
	6 h	RR 基本恢复	活动抑制率: 20%	基本苏醒
	12 h	RR 完全恢复	活动抑制率: 5%	完全正常
白酒	30 min	RR 消失率: 0%	活动抑制率: 25%	仅轻度镇静
	6 h	RR 正常	活动抑制率: 10%	基本恢复
	12 h	RR 正常	无抑制	完全正常
果酒	30 min	RR 消失率: 0%	活动抑制率: 15%	无明显抑制
啤酒	30 min	RR 消失率: 0%	活动抑制率: 10%	与空白组无显著差异
空白	全程	RR 正常	无抑制	活动正常, 反应灵敏

*翻正反射(RR): 30 s 内不能翻正记为消失; 计算消失率、潜伏期、持续时间。**活动抑制率: 以空白组水平运动距离为 100%, 按公式计算: 活动抑制率(%) = (对照距离 - 给药组距离)/对照距离 × 100%。

由表中小鼠行为表现可知, 联用组消失率更高、潜伏期更短、抑制率更高, 呈浓度依赖性增强。

3.4.2. 氯硝西洋在小鼠体内的代谢情况

按照 2.4 实验操作, 对 11 个时间点采集的各浓度血液样本进行检测, 观察氯硝西洋浓度随时间在小鼠体内代谢的情况, 见图 1。

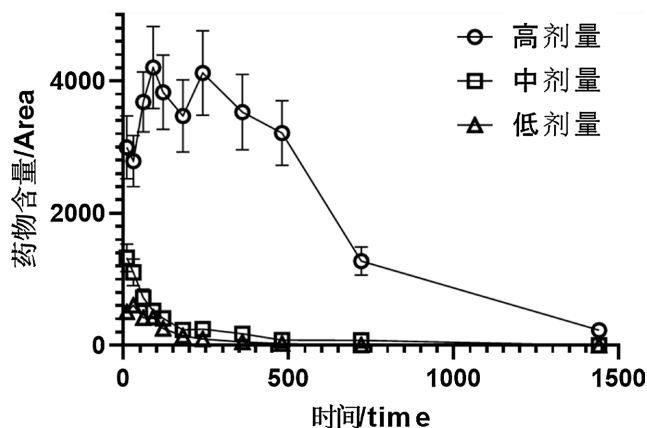


Figure 1. Metabolism of clonazepam in mouse blood at different concentrations

图 1. 不同浓度小鼠血液中氯硝西洋代谢情况

由上图可以看出,小鼠血液中氯硝西洋浓度在 30 min~8 h 内都处于较高的状态,8 h 后浓度下降迅速,24 h 随灌药浓度逐渐不再检出。可知,血药浓度 30 min~8 小时达峰,作用可持续 6~12 小时。根据文献报道,氯硝西洋在体内主要经 CYP3A4 还原代谢为 7-氨基氯硝西洋,为其最主要的活性代谢产物 [31]-[36]。乙醇可抑制 CYP3A4 活性,降低代谢转化率,且抑制作用随乙醇浓度升高而增强 [37] [38]。

3.4.3. 酒精对氯硝西洋代谢的影响

按照 2.4 实验操作,将测得的啤酒组、果酒组、白酒组的峰面积平均值与相应的采血时间点经拟合后绘制曲线,见图 2。

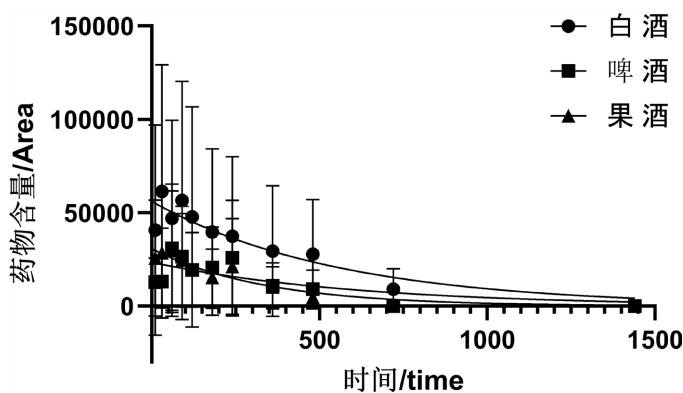


Figure 2. Effect of ethanol on the metabolism of clonazepam

图 2. 酒精对氯硝西洋代谢的影响

由图中可以分析得知,整体趋势上氯硝西洋血药浓度从摄入 10 min 后开始升高,在 1 h 到 1 h 30 min 期间增幅最大,峰值在 6 h 左右,在 6 h 到 8 h 的时间段降幅最大,在 24 h 左右,血药浓度接近为 0。在各个曲线之间,峰值上氯硝西洋白酒溶液 > 氯硝西洋果酒溶液 > 氯硝西洋啤酒溶液 > 氯硝西洋水溶液,由此可以推断酒精对氯硝西洋的代谢有促进作用,酒精可以抑制 CYP3A4,减慢代谢,故血药浓度升高。但不同的是,在 10 min 到 1 h 的时间段,氯硝西洋水溶液的血药浓度高于三个酒类溶液的数值,推断原因可能与氯硝西洋代谢产物 7-氨基氯硝西洋有关。邢丽梅等 [32] 采用 GC-ECD 法检测血、尿中氯硝西洋及其代谢物 7-氨基氯硝西洋,石银涛等 [31] 利用自动固相萃取/液相色谱-串联质谱法测定血液中氯硝西洋及其代谢产物,Robertson 等 [39] 亦报道了对 34 例苯二氮草类药物的分析结果——药物原形仅检

出 28%，而代谢物检出率高达 100%。可以看出，氯硝西洋代谢物检出率极高，且在众多代谢产物中，7-氨基氯硝西洋占其中最大的比重，但目前未有明确文献报道关于酒精对氯硝西洋产物的直接作用，初步推测酒精与氯硝西洋产物之间的促进作用随氯硝西洋产物浓度增加而增加，在氯硝西洋基本代谢完毕后作用逐渐消失。

4. 结论

氯硝西洋与酒精在小鼠体内存在显著协同作用，且作用强度随酒精浓度升高而增强，主要体现在血药浓度升高与中枢抑制行为加重两方面。氯硝西洋给药剂量与其体内代谢幅度呈正相关，酒精可明显促进氯硝西洋的体内代谢过程，提升其血药浓度峰值并延长作用时间。氯硝西洋起效迅速，给药约 10 min 即可出现明显的中枢抑制效应，酒精可显著增强其镇静催眠效果。给药 24 h 后血液中药物残留量极低，难以检出。因此，在涉氯硝西洋案件检测中，应尽早采集生物检材，并详细调查饮酒史、饮酒量及服药剂量，为法医毒物鉴定提供更准确、可靠的依据。

声明

动物的使用和动物实验步骤均已通过伦理委员会审批(伦理号：IACUC-AMSS-20230201-02)。

基金项目

院级项目：氯硝西洋在小鼠血液中代谢及与乙醇协同作用研究(2023 国创大学生项目 02)。

参考文献

- [1] 沈敏. 体内滥用药物分析方法(I)——尿液中滥用药物分析方法[J]. 中国司法鉴定, 2003(3): 34-40.
- [2] 李惠芬, 许俐, 姚立娟, 等. 高效液相色谱法测定氯硝西洋血药浓度[J]. 中国药学杂志, 2001(7): 40-42.
- [3] 王晓军, 王丽. 氯硝西洋抗点燃惊厥大鼠耐受性及依赖性机制[J]. 中国药物依赖性通报, 1996(3): 155+160-162+179.
- [4] 罗俊, 潘豪杰, 徐艺淞. 气质联用法测定牛奶中氯硝西洋和氯氮平[J]. 化工设计通讯, 2018, 44(6):147.
- [5] 司天梅, 刘铁桥, 张朝辉, 等. 苯二氮草类药物的药理学[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017, 23(2): 70-74.
- [6] 景渝, 何梦婷, 郭思言, 李晓华. 液相色谱-串联质谱法检测保健食品中 21 种镇静安神类药物[J]. 中国口岸科学技术, 2021, 3(8): 22-34.
- [7] 杜鸿雁, 杨磊, 任昕昕, 等. 氯硝西洋及其代谢产物 7-氨基氯硝西洋的化学合成[J]. 合成化学, 2022, 30(3): 233-236.
- [8] 王伟, 陈振玲, 祁妍敏, 等. 人血浆中 7 种影响驾驶安全的药物血药浓度的 UPLC-MS/MS 法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(8): 1176-1181.
- [9] 陈建旭. Q-Orbitrap 高分辨质谱检测生物样品中镇静催眠药含量[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [10] 闵涛, 刘少丹, 辛国斌, 等. 8 种常见药(毒)物 LC-MS/MS 定性分析的保留时间和离子丰度比[J]. 法医学杂志, 2020, 36(2): 216-222.
- [11] 刘国姣, 王彬, 曾妮, 等. HPLC-MS/MS 法测定安神类代用茶中 19 种镇静安神类非法添加物质[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(18): 187-193.
- [12] 姚焕焕, 应剑波, 李敏. LC-MS/MS 法测定全血中新型安眠药的研究[J]. 中国法医学杂志, 2019, 34(3): 234-237.
- [13] 陈航, 向平, 沈敏. 头发中氯硝西洋的分段分析在药物辅助犯罪案件中的作用[J]. 法医学杂志, 2017, 33(3): 252-257.
- [14] Smink, B., Brandsma, J., Dijkhuizen, A., Lusthof, K., Gier, J., Egberts, A., et al. (2004) Quantitative Analysis of 33 Benzodiazepines, Metabolites and Benzodiazepine-Like Substances in Whole Blood by Liquid Chromatography? (Tandem) Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography B*, **811**, 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.03.079>
- [15] Sauve, E.N., Langødegård, M., Ekeberg, D. and Øiestad, Å.M.L. (2012) Determination of Benzodiazepines in Ante-Mortem and Post-Mortem Whole Blood by Solid-Supported Liquid-Liquid Extraction and UPLC-MS/MS. *Journal of*

- Chromatography B*, **883**, 177-188. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.10.033>
- [16] Rust, K.Y., Baumgartner, M.R., Meggiolaro, N. and Kraemer, T. (2012) Detection and Validated Quantification of 21 Benzodiazepines and 3 “Z-Drugs” in Human Hair by LC-MS/MS. *Forensic Science International*, **215**, 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.07.052>
- [17] SN/T 2113-2008 进出口动物源性食品中镇静剂类药物残留量的检测方法 液相色谱-质谱/质谱法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- [18] 邓晓军, 郭德华, 朱坚, 等. 液相色谱串联质谱法对动物源性食品中 14 种苯二氮卓类药物及其代谢物残留量的同时检测[J]. 分析测试学报, 2008, 27(11): 1162-1166.
- [19] Madeleine, P.B., Markus, R.M., Olof, B., *et al.* (2018) Human Urinary Metabolic Patterns of the Designer Benzodiazepines Flubromazolam and Pyrazolam Studied by Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, **10**, 496-506. <https://doi.org/10.1002/dta.2243>
- [20] 宋昕, 王龙, 王辰雪, 等. 血液和尿液中 7 种新型苯二氮卓类药物 UPLC-MS/MS 检验[J]. 刑事技术, 2023, 48(5): 525-530.
- [21] 张秋云, 杨洪生, 谭秀慧, 等. 液相色谱-串联质谱测定水产品中 15 种苯二氮卓类镇静剂的药物残留[J]. 食品与机械, 2022, 38(11): 60-67.
- [22] 何晓明, 李丽, 余鹏飞, 等. 磁性石墨烯固相萃取-高效液相色谱-串联质谱法测定家畜尿液中 10 种苯二氮卓类药物残留量[J]. 理化检验(化学分册), 2019, 55(1): 4-9.
- [23] 蒋文慧, 王朝虹, 赵蒙, 等. 微流体液相色谱质谱联用分析头发中 11 种苯二氮卓类安眠镇静药物(英文) [J]. 刑事技术, 2020, 45(4): 358-367.
- [24] 常青, 马虹英, 王方杰, 等. 脉冲不分流进样气相色谱-质谱法分析血浆中的 10 种镇静催眠药[J]. 色谱, 2011, 29(11): 1082-1086.
- [25] Papoutsis, I.I., Athanaselis, S.A., Nikolaou, P.D., Pistos, C.M., Spiliopoulou, C.A. and Maravelias, C.P. (2010) Development and Validation of an EI-GC-MS Method for the Determination of Benzodiazepine Drugs and Their Metabolites in Blood: Applications in Clinical and Forensic Toxicology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **52**, 609-614. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.01.027>
- [26] 汪丽萍, 李翔, 孙英, 等. 气相色谱/质谱法测定猪肉中 4 种苯二氮卓类镇静剂残留[J]. 分析化学, 2005, 33(7): 951-954.
- [27] 黄伟华, 夏祥, 胡美华. QuEChERS-在线 GPC-GC/MS 联用法测定尿液中 11 种苯二氮卓类药物[J]. 分析实验室, 2019, 38(1): 43-46.
- [28] 吕俊岗, 刘勇, 冯计民. 5 种常见苯二氮卓类药物的拉曼光谱表征[C]//中国法医学会, 公安部物证鉴定中心. 全国第九次法医学学术交流会议论文集. 2013: 171-174.
- [29] Uddin, M.N., Samanidou, V.F. and Papadoyannis, I.N. (2008) Development and Validation of an HPLC Method for the Determination of Benzodiazepines and Tricyclic Antidepressants in Biological Fluids after Sequential SPE. *Journal of Separation Science*, **31**, 2358-2370. <https://doi.org/10.1002/jssc.200800079>
- [30] Samanidou, V.F., Pechlivanidou, A.P. and Papadoyannis, I.N. (2007) Development of a Validated HPLC Method for the Determination of Four 1,4-Benzodiazepines in Human Biological Fluids. *Journal of Separation Science*, **30**, 679-687. <https://doi.org/10.1002/jssc.200600365>
- [31] 石银涛, 段杰, 王绘军, 等. 自动固相萃取/液相色谱-串联质谱法测定血液中氯硝西洋及其代谢产物 7-氨基氯硝西洋[J]. 分析测试学报, 2014, 33(12): 1436-1440.
- [32] 邢丽梅, 谭家镒, 李发美, 等. 血、尿中氯硝西洋及其代谢物 7-氨基氯硝西洋的 GC-ECD 法检测[J]. 分析实验室, 2003(1): 28-31.
- [33] 黄克建, 李宏森, 朱定姬, 等. 氯硝安定在生物体内的代谢[J]. 中国法医学杂志, 2009, 24(5): 292-295.
- [34] Steentoft, A. and Linnet, K. (2009) Blood Concentrations of Clonazepam and 7-Aminoclonazepam in Forensic Cases in Denmark 2002-2007. *Forensic Science International*, **184**, 74-79.
- [35] Lai, A.A., Min, B.H., Garland, W.A. and Levy, R.H. (1979) Kinetics of Biotransformation of Clonazepam to Its 7-Amino Metabolite in the Monkey. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **7**, 87-95. <https://doi.org/10.1007/bf01059443>
- [36] Sjö, O., Hvidberg, E.F., Næstoft, J., *et al.* (1975) Pharmacokinetics and Side-Effects of Clonazepam and Its 7-Amino-Metabolite in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **8**, 249-254. <https://doi.org/10.1007/bf00567123>
- [37] 王荣帅, 庄冲, 苏军, 等. 乙醇对小鼠口服地西洋半数致死量及早期代谢的影响[J]. 中国法医学杂志, 2015, 30(1): 5-8.

- [38] 王苏华, 邢光伟, 陆荣柱. 乙醇对人肝微粒体 CYP3A4 活性的抑制作用[J]. 江苏大学学报(医学版), 2010, 20(2): 93-96.
- [39] Robertson, M.D. and Drummer, O.H. (1995) High-Performance Liquid Chromatographic Procedure for the Measurement of Nitrobenzodiazepines and Their 7-Amino Metabolites in Blood. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, **667**, 179-184. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(95\)00017-d](https://doi.org/10.1016/0378-4347(95)00017-d)