

體液內的氯胺酮及其代謝藥物之檢測裝置

The Evaluation of Drug-Testing Device for Ketamine and Its Metabolites in Body Fluid

林韋誌、王勝盟、陳用佛、吳東潤、麥富德

Wei-Jih Lin, Sheng-Meng Wang, Yung-fou Chen, Tung-Jun Wu, Fu-Der Mai

我們向毒品宣戰至今已逾二十年。據法務部統計資料，近年來毒品濫用問題已獲穩定控制，但再犯率卻仍然很高，顯示毒品問題並未根絕，尤其青少年學生濫用新興毒品問題日趨嚴重，更引起政府與社會各界的重視。在查緝毒品方面，均採取尿液檢測方式對於吸毒者之查緝及鑑驗，但仍存有多項限制。唾液及汗液檢測則是新興及可行方式，考量到樣本採集和檢測之便利性等因素後，則以唾液檢測最具突出的做法。唾液檢測閾值在各國之間有著差異，因為國情、人種及飲食代謝等因素均我國不同，故設計唾液快速篩選檢測試劑，並研究訂定本土濫用藥物唾液檢測的閾值是非常重要的。

We have been in the war on drugs for over twenty years. According to data from the Ministry of Justice, in recent years, drug abuse problem is under control, but the relapse rates are still high. The teenage student of emerging drug abuse problems caught the attentions of government and society. In drug control activities, drug urine tests are used for arresting and identification of drug addicts. However, this test method does show a number of restrictions to limit the test proficiency. Saliva and sweat detections are both emerging and feasible method drug-testing approaches, after taking sample collection and test sample authentication into consideration; saliva test method is the most prominent approach. Thresholds of saliva test for drugs are nation by nation, and a variety of factors, including conditions, race and diet metabolism also influence the thresholds. In order to design the saliva rapid screening test kits, it is important to establish local drug thresholds.

一、前言

目前，濫用藥物檢測之偵測，仍以尿液檢體為主，而唾液 (oral fluid)、汗液等檢體是新興發展中可應用於藥物檢測的檢體。當中考量檢體採集之便利性及不易偽造等因素，以唾液檢體最具優勢。根據美國健康與人類服務部 (The U.S Department of Health and Human Service) 在 2004 年修訂的

「Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs」提到：濫用藥物檢驗，除了尿液檢驗外，可以輔以檢驗唾液、汗液等⁽¹⁾。再加上，國內尚缺乏以唾液為檢體作藥物檢測的相關研究，為了與國際的濫用藥物檢驗發展接軌，極需進行此項技術之完整開發，且其亦可為執法單位所用。各種吸毒檢測檢體在樣品型態特性、吸毒史、優缺點及可取得樣品時間之比較 (表 1)⁽²⁾。

由於濫用藥物尿液檢驗制度於先進國家發展至今已有多數十年之歷史，各種檢驗技術已趨標準化，且有各種商品化的分析試藥及套組上市，在世界皆有極大之規模。目前衛生署公告之尿液毒品檢驗程序有初篩檢驗 (screening test) 與確認檢驗 (confirmatory test) 兩個階段⁽³⁾。雖然國內濫用藥物尿液檢驗之技術已達到純熟的地步，但對於濫用藥物其他體液檢驗尚在發展階段。除了尿液外，其它體液如唾液也具有採樣方便、無須複雜之前處理步驟、偵測快速、低檢體量、低成本等優點。目前國外立法上，均有採取唾液檢測之快篩方式，但國內尚未針對此部份進行立法。因此，針對國外之文獻進行探討，並先針對國人濫用藥物中，最氾濫之愷他命進行評估，配合警察機關所查獲濫用藥物涉嫌人之尿液及唾液進行試驗。

開發以唾液進行檢測的新型快篩設備，須要考

量諸多因素：

1. 快篩檢測方法評估：因需要現場臨檢，所以考量採樣方便、無須複雜之前處理步驟、偵測快速、低檢體量、低成本等優點。
2. 唾液檢體之保存性測試：考量爾後檢體之保存方式，選擇以最方便便宜且不影響唾液原始濃度進行測試。
3. 各類藥物及其代謝物之偽陽性及偽陰性測試：進行各類藥物毒品之不同濃度配置並進行檢驗，探討在特定閾值濃度以上或以下，是否產生偽陽性或偽陰性之現象，以避免檢驗時產生誤判之效應。
4. 愷他命及其代謝物之檢測穩定性及基質干擾性進行測試：探討其快篩試劑之穩定性。另外，探討食用各種食品後，其對愷他命藥物檢體濃度及快篩試劑之檢測影響。

表 1. 各種吸毒檢測檢體比較。

樣品型態特性	吸毒史	優點	缺點	可取得樣品時間
血液	數小時至數天	1. 可即時瞭解毒品在體內的濃度以及對人體之影響 2. 檢驗技術成熟穩定 3. 可檢測得知其他用藥資訊	1. 侵入性取樣方式 2. 僅能提供短期吸毒資訊	數分鐘後
尿液	數小時至數天	1. 檢驗技術成熟穩定 2. 目前有國際及國內之檢驗認證制度 3. 我國法定檢體	1. 容易形成共軛物影響檢測 2. 樣品易被摻假 3. 僅能提供短期吸毒資訊 4. 採尿需注意隱私權之保護	數分鐘後
唾液	數小時至數天	1. 採樣容易 2. 容易檢測出原型態毒品 3. 適用現場立即性的濫用藥物快篩檢測	1. 樣品量在短時間無法蒐集太多 2. 易遭到口腔中其他物質之干擾	數分鐘後
汗液	數小時至數天	1. 容易檢測出原型態毒品	1. 不易採樣 2. 易遭外部環境干擾或污染	數分鐘後
眼球液	數小時至數天	1. 容易檢測出原型態毒品 2. 較無複雜基質干擾	1. 死後法醫毒物採樣之檢體	個體死後採樣
指甲 (趾甲)	數週	1. 可瞭解長期之吸毒史	1. 無法提供即時之吸毒資訊 2. 易遭外部干擾及污染 3. 需要較高之檢測技術	3-5 釐米/月
毛髮	數週以上	1. 可瞭解長期之吸毒史 2. 採樣容易、保存容易 3. 容易檢測出原型態毒品 4. 分段分析可瞭解用藥期間資訊	1. 無法提供即時之吸毒資訊 2. 易遭外部干擾及污染 3. 需要較高之檢測技術	0.9-1.1 公分/月

5. 愷他命之尿液及唾液閾值相關性研究：採集臨檢濫用藥物使用者之尿液及唾液檢體，建立愷他命前處理及儀器分析的確認性檢驗方法，並進行分析其各檢體中之毒品藥物濃度，探討其閾值之相關性並訂定合理檢測閾值，以符合本國需求之愷他命之唾液檢體閾值，並提供開發唾液毒品快篩套組相應的檢驗依據。

下面先針對快篩檢測方法評估與愷他命之尿液及唾液閾值相關性研究做介紹。

二、快篩檢測方法評估

目前常用的方法有氣相層析質譜儀 (gas chromatography/ mass spectrometry, GC/MS) 和免疫分析法⁽⁴⁾，雖然前者能精準定量，但需要昂貴儀器，而且檢驗過程相對昂貴費時，因此無法應用於現場臨檢，故在實務上之應用有限。而免疫分析法的檢測方便、可攜帶、無須耗費太多的時間和金錢，較符合現行「濫用藥物尿液檢驗作業準則」規定的初篩辦法⁽⁵⁾，用於剔除陰性檢體之檢驗，也就是先將沒有服用濫用藥物的先排除，有服用與可疑的在進一步做確認。

免疫分析法經七十年發展與不斷地被改良，是今日臨醫學和研究上相當常用的重要工具，免疫分析法的作用基礎建立在抗原和抗體的專一性結合⁽⁶⁾。免疫分析法利用抗原、抗體之專一性進行分析定性或定量的分析法很多種類型，常見的有三明治法或競爭抑制法。由於實務上，施用毒品之檢測必須考慮施用者服用其它類似藥物、密閉空間誤食或二手煙等情況，而有可容忍性、偽陽(陰)性之考慮，故必須有閾值之設定，因此必須採用競爭抑制法。此法之作用原理為，讓標記抗原與未標記抗原(濫用藥物)彼此競爭抗體上有限的結合位點。至於所需的抗體，可將適當的免疫抗原接種在動物身上產生。目前最廣泛使用的毒品初篩技術，有以下幾類型：⁽⁷⁾

- 酵素免疫分析法 (enzyme multiplied immunoassay technique, EMIT)
- 放射免疫檢定法 (radioimmunoassay, RIA)
- 螢光偏振免疫試驗 (fluorescence polarization

immunoassay, FPIA)

- 放射性免疫分析法 (radioimmunoassay)

上述四項技術均可應用於現行尿液的初篩檢驗 (screening test)，在初篩檢驗後，若呈陽性或有疑義者，再作進一步的確認檢驗 (confirmatory test)，以免產生誤判。目前確認檢驗最常使用的方式，為氣相層析質譜分析法 (GC/MS)。

一般而言，初篩檢驗要求檢驗速度。因此採用的方法需反應迅速及操作容易，測試尿液最好不必經過前處理，目前常採用酵素免疫分析法 (enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT) 或螢光偏極免疫分析法 (fluorescence polarization immunoassay, FPIA)⁽⁸⁾，在自動化儀器操作下，每小時可完成數百個檢體分析。

放射免疫檢定法及螢光偏振免疫試驗法，雖然可提供較準確的量測。然而，前者需要能偵測發射輻射之鏡頭，始能接受訊號；後者需要激發之螢光光源，才能操作。換言之，這兩項技術僅限於實驗室使用，無法提供執行人員在緝毒現場操作，故不建議採行。而酵素免疫分析法則為可行，其中近年來有學者以此法為基礎，偵測不同的甲基安非他命濃度所造成的阻抗改變⁽⁹⁾，其雖可量測不同濃度的甲基安非他命在磷酸鹽緩衝鹽水液 (phosphate-buffered saline, PBS) 的阻抗值，但考慮到唾液成份複雜，且毒品的交叉反應、口腔液裡的代謝物、藥物、干擾因子、食物殘渣，或是賀爾蒙⁽¹⁰⁾ 等因素，皆可能影響量測結果，故此法之穩定性和特異性皆不適用於唾液上面的檢測。

免疫層析試紙分析法 (immunochromatography) 是從酵素免疫分析法衍伸出來，近年來普遍用於快速檢測的方法之一⁽¹¹⁾。基本結構可分為五個區域：樣品墊、結合墊、硝酸纖維薄膜、吸收墊。圖 1 為免疫層析試紙架構⁽¹²⁾。

1. 樣品墊 (sample pad)：檢體滴入後，均勻吸收並且有初步過濾檢體中部份雜質的功能。
2. 結合墊 (conjugated pad)：放置帶有目標抗體的金奈米粒子。樣品墊的檢體液會因毛細引力 (capillary attraction) 與結合墊內帶有抗體的金奈米粒子反應。
3. 硝酸纖維膜 (nitrocellulose membrane)：因其與蛋

Lateral Flow Immunochromatographic Device

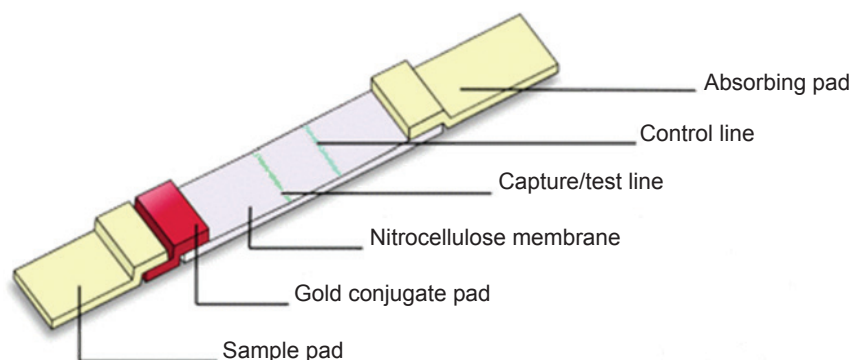


圖 1. 免疫層析試紙架構。

白質很強的鍵結能力，使抗原或抗體能固定，並做為檢測線和控制線。甲基安非他命-牛血清蛋白 (BSA) 固定於基質之檢測線 (test line) 上，二級抗體固定於控制線 (control line) 上以確認試劑是有效用的。

4. 吸收墊 (absorbing pad)：吸收過量的檢體液。

當檢體滴到樣品墊上後，樣品墊吸收過濾較大顆的雜質，剩下的會經過毛細吸引作用進入到結合墊，結合墊內含有修飾抗體的金奈米粒子，如果樣品內有檢測目標物就會接在金奈米粒子上阻塞住抗體的辨識位，在流經硝酸纖維膜會先和上面的檢測線反應，金奈米粒子沒有被阻塞住就會接上檢測線，顯現出顏色，反之則不會顯色，表示有使用檢測的目標物，而控制線主要是確認金奈米粒子上的抗體是有作用的，所以無論有無目標物都應該會顯色。

唾液雖不需經複雜的前處理，但唾液的黏度較高，採樣過程若添加緩衝液必會造成唾液中毒品濃度的改變，這也必須納入檢測器中抗原、抗體的劑量的計算。緩衝液對靈敏度、特異性的影響也必須加以探討。再者，毒品檢驗應用化學、物理和儀器分析的原理與技術，實驗室的操作人員都具備專業的知識和訓練，但在現場臨檢之執法人員大多不具相關背景，因此為了有效進行快篩以求對毒品施用嫌疑人進行快速、準確之檢測，實務使用之試劑比較具有包裝完整以杜絕污染、操作程序必須簡單明確，以避免人為操作所導致的誤差或爭議。

三、愷他命之尿液及唾液閾值相關性研究

毒品尿液檢測機制、初篩和確認檢測的閾值已有明文規定，即使文獻中有許多毒品唾液檢測的相關研究，但毒品施用者的唾液樣本不易取得，因此毒品施用者的唾液和尿液中毒品的對應濃度仍無法確立。

為了實際執行快速篩檢，毒品的唾液濃度閾值必須先確立。閾值過低會導致確認檢測時出現過多的陽性樣本，而浪費許多不必要的時間和成本在確認分析上，而且亦有侵害人權及浪費資源之虞。另一方面，若閾值過高，檢測試劑的低靈敏度，會降低推定為陽性的樣本比例，亦無法達到嚇阻的效果。

參考毛髮可偵測毒品時限範圍長達數週至數個月，尿液檢體可驗出 3-5 天內施用情況，口腔液代謝時間較短，篩檢毒品之時限僅有數小時至數天，因此唾液採樣的時間點是影響檢測結果的重要因素之一。另外，美國藥物濫用暨心理健康服務署 (The Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA) 的藥物測試諮詢委員會 (Drug Testing Advisory Board, DTAB) 已於 2011 年 7 月接受以口腔液作為職場毒品施用篩檢的可能性。歐洲職場毒品檢測協會 (European Workplace Drug Testing Society, EWDTs) 也提出了口腔液測試的準則⁽¹³⁾。

2004 年美國衛生人力部 (U.S. Department of

Health and Human Services) 發佈了採集和檢測頭髮、汗水、口腔液以及尿液標本的科學和技術準則⁽¹⁾，並於 2008 年訂定美國聯邦工作場所藥物測試程序的強制性指標，提出各類毒品初篩和確認的建議濃度⁽¹⁴⁾。但美國所訂定的閾值並不見得適用其它國家，歐盟路邊評估試驗研究 (Roadside Drug Testing Assessment, ROSITA) 和澳洲檢測和定量標準草案則列出不同的閾值。

參酌美國、歐盟、澳洲等國家所訂立之唾液篩檢閾值，然而人種、飲食、生理代謝和生活環境的不同皆可能造成口腔液毒品濃度的不同。因此，在參考歐美國家之閾值以及考量檢測法之量測極限的同時，更會同時參考同為華人的中國大陸所參考的閾值。

同時採集尿液與唾液的真實檢體後，針對裡面濫用藥物殘留量分析，圖 2 為愷他命藥物儀器

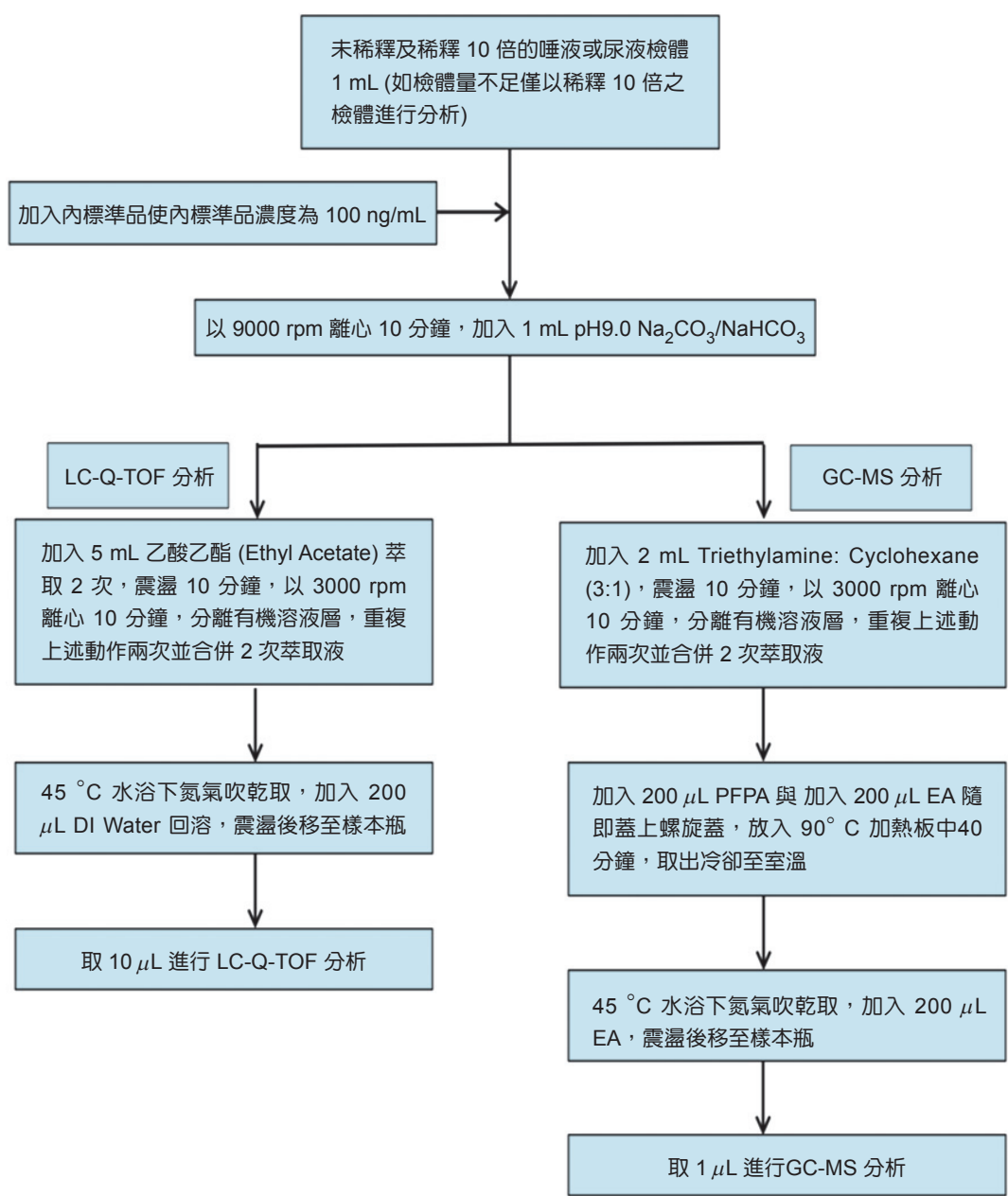


圖 2. 愷他命藥物儀器分析方法建立。

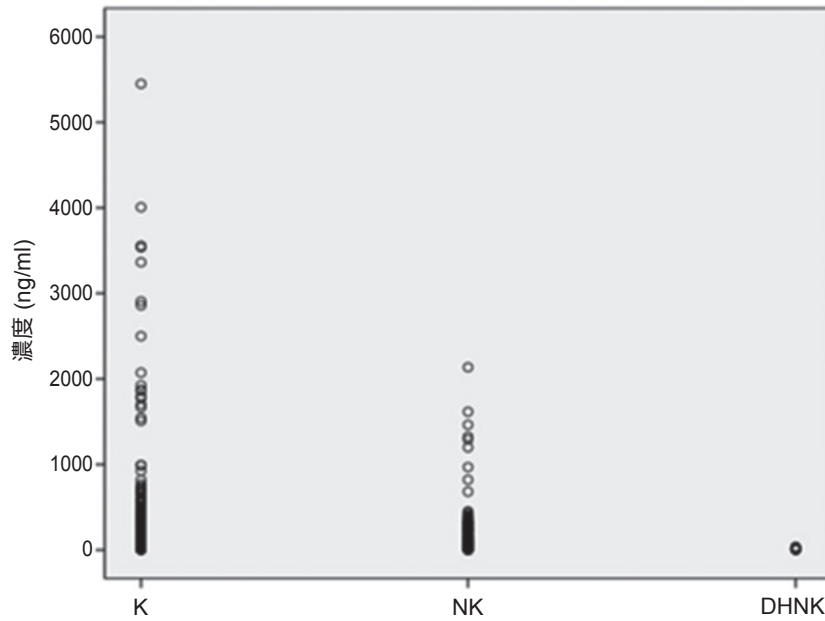


圖 3. 唾液檢體中愷他命及其代謝物散佈圖。

分析方法建立。檢測結果顯示，在唾液的真實樣品內 Ketamine (K) 與 Norketamine (NK) 濃度較高，而 Dehydronorketamine (DHNK) 幾乎檢測不出來 (圖 3)。當經過身體代謝後，由尿液採集到 Dehydronorketamine (DHNK) 有顯著的增加 (圖 4)。在未經任何統計，直接以唾液與尿液內含的濫用藥物濃度比值作圖，無論是 Ketamine (圖 5) 或

是 Ketamine + Norketamine (圖 6)，結果明顯的顯示其相關性非常差，於是找尋並比較各種統計方式後，發現 Prevalence regression 此種統計方法有較好的相關性。

Prevalence regression 為一種數學模組，描述在一個群體中唾液毒品濃度 (陽性人口數)百分比相對應到血液毒品濃度 (陽性人口數) 百分比的迴歸

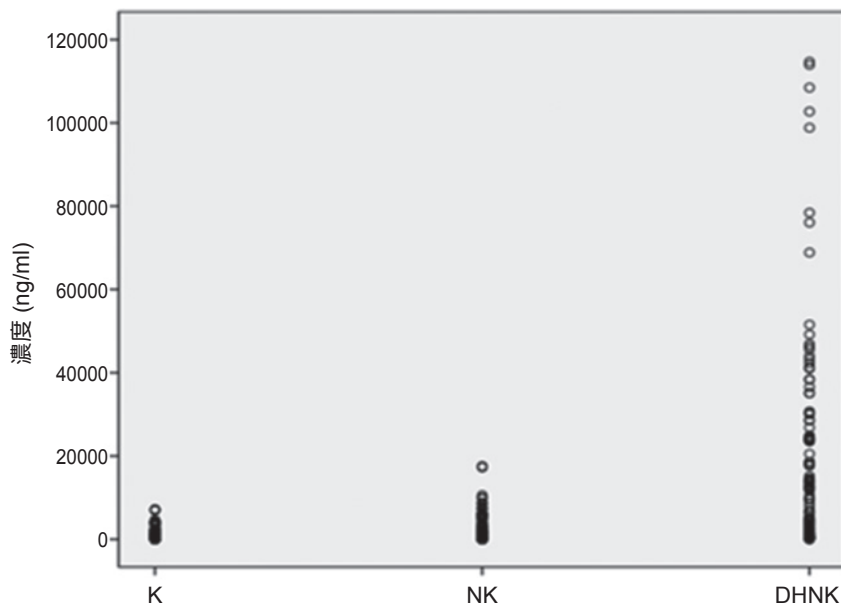


圖 4. 尿液檢體中愷他命及其代謝物散佈圖。

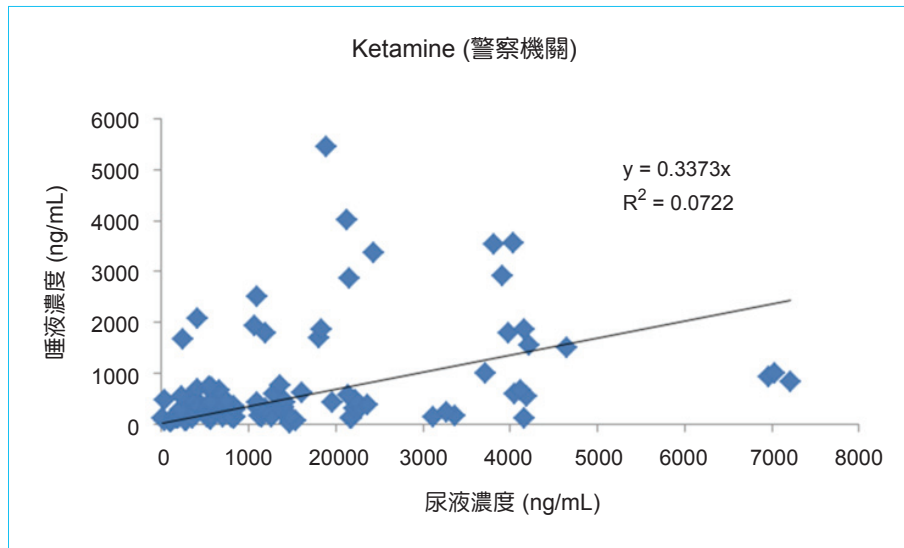


圖 5. 警察機關採集唾液與尿液中 Ketamine 檢體分佈。

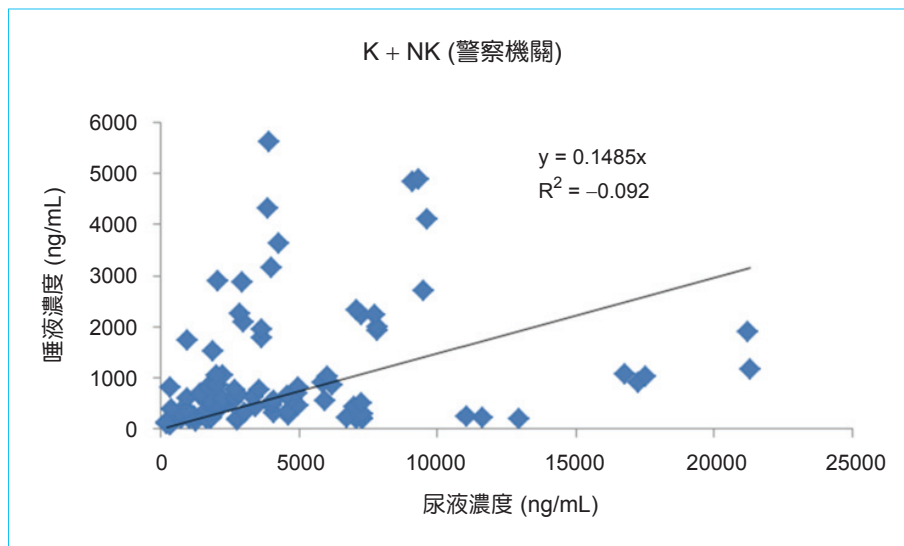


圖 6. 警察機關採集唾液與尿液中 Ketamine + Norketamine 檢體分佈。

方程式，方法如下：選取群體中唾液毒品濃度的第 10、20、30、40、50、60、70、80 及 90 百分比的數據對應到群體中血液毒品濃度中相同百分比的數據，使用散佈圖描繪並使用趨勢線來得迴歸方程式。迴歸方程式描述著唾液與血液等量與值濃度百分比關係。而使用 Prevalence regression 統計方法後，唾液與尿液內濫用藥物 Ketamine (圖 7) 或是 Ketamine + Norketamine (圖 8) 的相關性大幅提高。在分析部分唾液與尿液於高濃度反而有較大的偏差，未來可以針對這部分做深入探討。

四、結論

真實檢體的唾液與尿液之比值相對標準偏差相當大，可看出所蒐集的檢體變異性相當大，但由於所蒐集之檢體大都是警察機關路檢查獲之吸毒者，其吸毒者之背景全然不知，何時曾吸毒、何種方式進行吸毒、吸食多少不同種類及劑量之毒品，故難以進行背景與吸食時間分析此變異性原因。

由警察機關檢體所建立之唾液等量閾值作為初步篩檢判斷之閾值，此閾值為所針對之攔查對

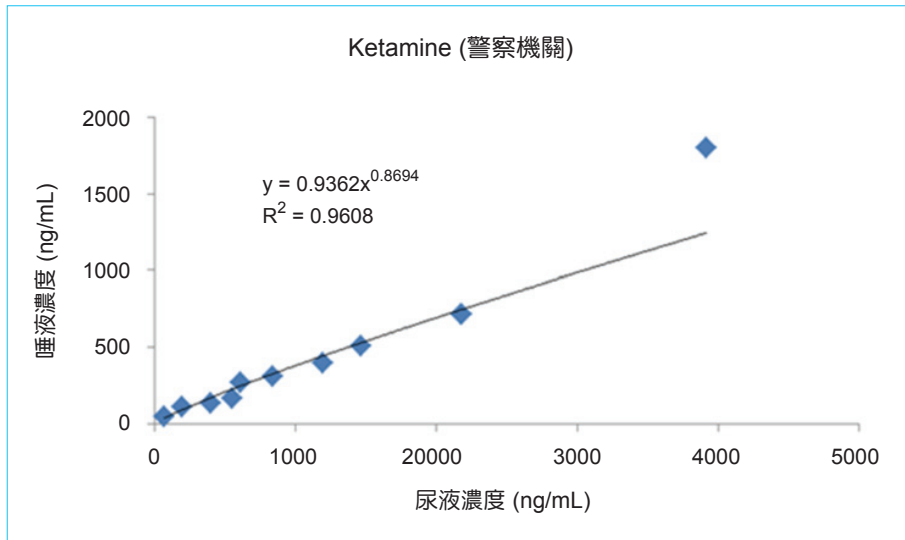


圖 7. 警察機關採集唾液與尿液中 Ketamine 濃度，以 prevalence regression 統計方法分析檢體分佈。

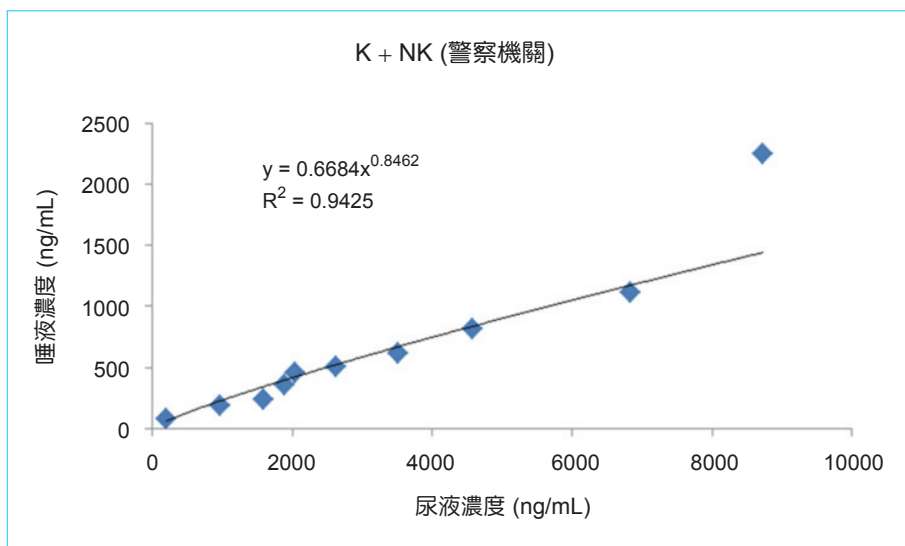


圖 8. 警察機關採集唾液與尿液中 Ketamine+Norketamine 濃度，以 prevalence regression 統計方法分析檢體分佈。

象群體所建立之閾值。經統計分析後建議唾液中 Ketamine 等量閾值訂定為 51.31 ng/ml，唾液中 K + NK 等量閾值約 32.92 ng/mL。現今使用的尿液免疫層析試紙做檢測，其閾值為 100 ng/mL 與法規相符，若要設定更低的閾值，製備層析試紙條可能需要更精細更準確的控制閾值濃度。層析試紙條方

便、快速檢測、易讀是其優點，但其中所使用抗體抗原來做識別，對於成本是一大負擔，其他有用到抗體抗原辨識的快篩試劑也是如此，快篩試劑若要更便宜、更普及使用，建議需要重新設計一種新的檢測方式，達到真正全面普及使用、降低濫用藥物氾濫的目的。

誌謝

感謝國科會補助 (NSC102-2218-E002-016)，以及特別感謝國立臺灣大學生物產業機電工程學系暨研究所周呈霖副教授實驗室協助。

參考文獻

1. *Federal Regulation* **69** (71), (2004).
2. 吳雅雪、林克亮、陳素琴、張耀仁. *化學季刊* **63**, 63 (2005).
3. Machata, G. & Vycudilik, W. *Journal of Analytical Toxicology* **4**, 318 (1980).
4. Drummer, O. H. *Clinical Biochemistry Review* **27**, 147 (2006).
5. 行政院衛生署, 濫用藥物尿液檢驗作業準則.
6. Voller, A., Bartlett, A. & Bidwell, D. E. *Journal of clinical pathology* **31**, 507 (1978).
7. Wolff, K. *PSYCHIATRY-ABINGDON-MEDICINE PUBLISHING COMPANY LTD- 2* (12), 16 (2003).
8. Bogusz, M., Aderjan, R., Schmitt, G., Nadler, E. & Neureither, B. *Forensic Science International* **48**, 27 (1990).
9. Yeh, C.-H., Wang, W.-T., Shen, P.-L. & Lin, Y.-C. *Microfluidics and Nanofluidics* **13**, 319 (2012).
10. Jaffrin, M. Y. & Morel, H. *Medical Engineering and Physics* **30**, 1257 (2008).
11. Chun, P. *Lateral Flow Immunoassay* (2009). doi:10.1007/978-1-59745-240-3_5
12. NANOPROBES E-NEWS, **8** (5), (2007). http://www.nanoprobes.com/newsletters/Vol8_Iss5.html.
13. Verstraete, A. G. *Forensic science international* **150**, 143 (2005).
14. Bush, D. M. *Forensic Science International* **174**, 111 (2008).



林韋誌先生為台北醫學大學醫學科學研究所碩士，現為中央警察大學鑑識科學學系博士生。

Wei-Jhih Lin received his M.S. in the Graduate Institute of Medical Sciences at Taipei Medical University. Wei-Jhih Lin is current a Ph.D. student in the Forensic Science Department at Central Police University.



王勝盟先生為清華大學化學研究所博士，現為中央警察大學鑑識科學學系系主任。

Sheng-Meng Wang received his Ph.D. in chemistry from National Tsing Hua University. He is currently the director in the Forensic Science Department at Central Police University.



陳用佛先生為美國紐約市立大學研究生學院化學研究所奈米科技暨材料科學組博士，現為中央警察大學鑑識科學學系副教授。

Yung-fou Chen received his Ph.D. in the chemistry program with the concentration of Nanotechnology and Materail Science at the graduate center, City University of New York. He is currently an associate professor in the Forensic Science Department at Central Police University.



吳東潤先生為中央警察大學鑑識科學學系碩士，現為嘉義縣警察局鑑識科巡官。

Tung-Jun Wu received his M.S. in the Forensic Science Department at Central Police University. He is currently sub-lieutenant of the Forensic science Division at Chiayi County Police Bureau.



麥富德先生為清華大學化學研究所博士，現為台北醫學大學醫學系生物化學暨細胞分子生物學科教授。

Fu-Der Mai received his Ph.D. in chemistry from National Tsing Hua University. He is currently a professor in the Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology, School of Medicine at Taipei Medical University.