

“主动健康”百花齐放

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003083

儿茶酚胺的临床检测研究进展

雷 迁, 杨建波

(西南医科大学附属医院核医学科、核医学与分子影像四川省重点实验室、西南医科大学核医学研究所, 泸州 646000)

【摘 要】儿茶酚胺与部分神经内分泌肿瘤有着密切关系。因此, 儿茶酚胺的临床检测对上述疾病的早期预测及后期监测具有重要价值。现有多项检测儿茶酚胺的方法, 但因生物样品中儿茶酚胺含量极微、易氧化且存在内源性干扰物, 临床上尚缺乏标准化的检测方法。该文简要概述目前儿茶酚胺的检测方法及其优缺点, 为儿茶酚胺的临床检测提供一定的参考价值。

【关键词】儿茶酚胺; 致病机制; 检测方法

【中图分类号】R1; R446.11

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-06-10

Research advances in clinical detection of catecholamines

Lei Qian, Yang Jianbo

(Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Institute of Nuclear Medicine of Southwest Medical University)

【Abstract】Catecholamines are closely related to some neuroendocrine tumors. Therefore, the clinical detection of catecholamines is of great value for the early prediction of these diseases as well as for their later monitoring. There are several methods available for the detection of catecholamines, but there is a lack of standardized clinical assays due to the minimal amount of catecholamines in biological samples, their easy oxidation, and the presence of endogenous interferents. This article provides a brief overview of the current methods for the detection of catecholamines and their advantages and disadvantages, and provides references for the clinical detection of catecholamines.

【Key words】catecholamine; pathogenic mechanism; detection method

1895 年, Oliver 等在肾上腺提取液中发现了一种可升高血压的活性物质^[1]。不久后, 该物质被分离并鉴定为儿茶酚胺(catecholamines, CAs)。随着研究的深入, 学者们发现 CAs 是一系列含有儿茶酚和胺基的神经类物质, 与神经内分泌肿瘤如嗜铬细胞瘤、副神经节瘤和神经母细胞瘤有着密切关系。因此, CAs 的临床检测对上述疾病的早期预测及后期监测具有重要价值。现对儿茶酚胺的检测方法较多, 如电化学分析法、化学发光法、色谱串联质谱法等。但是, 生物样品中儿茶酚胺含量极微、易氧化且存在内源性干扰物, 临床上尚缺乏标准化的检测方法且只能检测部分 CAs。因此, 临床上儿茶酚胺的检测仍然存在较多难点。本文主要围绕现有 CAs 的临床检测方法及其优缺点进行讨论。

作者介绍: 雷 迁, Email: 975909879@qq.com,

研究方向: 临床检测与医学方向。

通信作者: 杨建波, Email: 15883057303@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: U20A20384)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220831.1154.026.html>

(2022-08-31)

1 儿茶酚胺的代谢途径和致病机制

1.1 代谢途径

CAs 主要包括肾上腺素(epinephrine, E)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺(dopamine, DA)等一系列含有儿茶酚和胺基的神经类物质。一开始, 酪氨酸(tyrosine, Tyr)在酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)作用下生成 L-3, 4-二羟基苯丙氨酸(L-3, 4-dihydroxyphenylalanine, L-DOPA); 后者在芳香族-L-氨基酸脱羧酶(aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC)作用下脱羧成 DA, 随后多巴胺-β-羟化酶(dopamine-β-hydroxylase, DβH)将 DA 转为 NE, 最后苯丙乙醇胺 N-甲基转移酶(phenylethanolamine N-methyltransferase, PNMT)将 NE 转化为 E。NE 和 E 被儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)分别转化为甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)、甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN), 随后被氧化生成的香草扁桃酸(vanillylmandelic acid, VMA)随尿液排出体外。DA 还可在 COMT 作用下转化为 3-甲氧酪胺(3-methoxy-

tyramine, 3-MT), DA 的最终产物高香草酸 (homovanillic acid, HVA) 也会随尿液排除体外。具体过程如图 1 所示^[2-3]。

DA 可来源于非神经元细胞或食物。非神经元细胞具有从血液中摄取 L-DOPA, 随后在胞内将其转化为 DA 的能力, 但对血浆 DA 总量影响甚微^[4]。随着食物摄入人体的大部分 DA 都会迅速转化为 DA 硫酸盐。交感神经细胞和嗜铬细胞所产生的 DA 会被保存在囊泡储存颗粒中, 以囊状单胺转运体作为载体, 实现从囊泡到细胞膜的双向动态交换, 即主动吸收进入囊泡储存颗粒与被动运输至细胞膜, 随后释放入血^[2]。CAs 的合成及代谢不止上述多条酶催化反应途径, 还存在错综复杂的自分泌和旁分泌途径需要探索^[5]。

1.2 致病机制

1.2.1 儿茶酚胺与神经内分泌瘤

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤均是源于嗜铬组织的神经肿瘤; 前者起源于肾上腺髓质, 后者起源于肾上腺髓质外的交感神经。它们常导致人体分泌大量 CAs, 从而导致高血压、心血管疾病等一系列并发症。此外, MNs 水平高低还与肿瘤的位置及大小有一定关联^[6]。由于尿中 DA 主要通过肾脏和血液循环中的 L-DOPA 脱羧形成, 所以尿中 DA 浓度较高时, 并不能用于嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的辅助诊断^[7]。神经母细胞瘤是儿童部分神经嵴细胞在分化成肾上腺髓质与交感神经节细胞过程中发生的肿瘤, 好发于儿童的交感神经链和肾上腺髓质, 导致机体分泌大量 CAs。

1.2.2 儿茶酚胺与心血管疾病

E 和 NE 会刺激心肌上的 β_1 肾上腺素能受体, 后者可激活腺苷酸环化酶, 使细胞内环磷

酸腺苷浓度增加, 从而间接使心肌膜上的钙通道激活, 影响心肌细胞对钙离子的摄取, 活性氧自由基大量释放, 发生氧化应激反应, 最终导致心肌收缩, 心率加快^[8]。更有甚者, 可导致心律失常、心肌损伤、应激性心肌病、心肌纤维化、心力衰竭甚至急性心肌梗死等一系列心脏疾病^[9]。

1.2.3 儿茶酚胺与血压变化

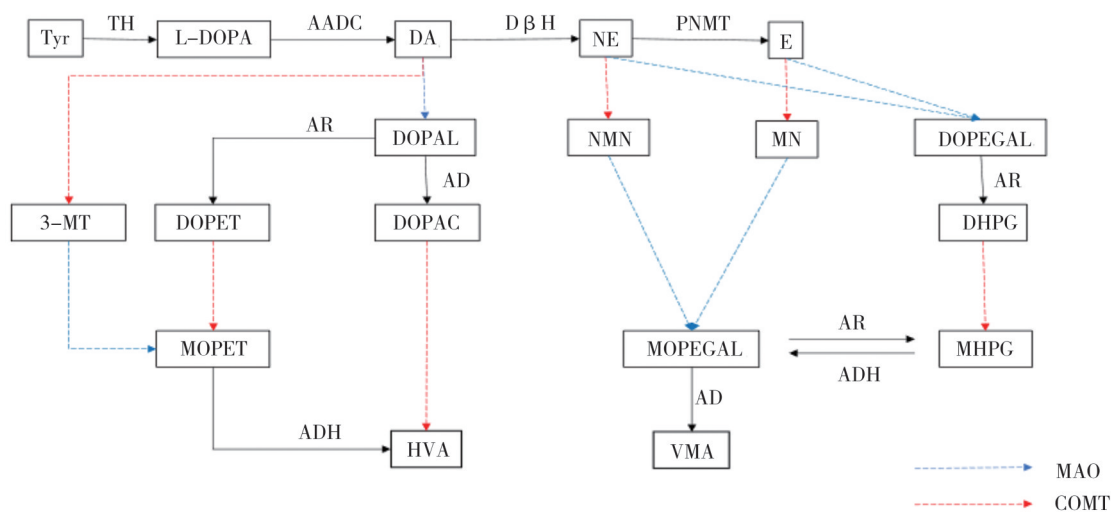
机体分泌大量 CAs 时, 往往出现高血压或体位性低血压等情况。CAs 导致人体血压变化是 NE 可兴奋血管平滑肌上的 α 肾上腺素能受体刺激导致血管收缩, 增加外周血管阻力使得血管舒张压和收缩压均变大, 同时增加心肌收缩力、增加心率, 从而引起血压升高; 而 E 可刺激 β_2 肾上腺素能受体导致骨骼肌血管扩张从而导致体位性低血压^[10-11]。

1.2.4 儿茶酚胺与血糖变化

当长时间处于高水平 CAs 时, 人体会出现糖耐量受损、高血糖甚至糖尿病等临床表现。已有多个研究表明 NE 可抑制胰岛 β 细胞上的肾上腺素能受体活性从而导致胰岛素分泌下降, 而 E 可刺激胰岛 α 细胞上的 α_2 和 β_2 肾上腺素能受体导致胰高血糖素分泌增加^[12-13]。不仅如此, DA 还可以作用于胰岛 α 细胞上的受体来调节胰高血糖素的分泌^[14]。

1.2.5 其他

刘艳霞^[15]提出, 儿童手足口病病情严重程度与 CAs 水平之间存在明显的正相关。机体 NE 升高后常引发临床常见的血压、血糖升高以及呼吸、心率加快。而这两高、两快正好是儿童重型手足口病的早期预警指标。但 CAs 与儿童手足口病之间的机制尚不清楚。DA 还和诸多精神类疾病有一定关联, 如抑郁症、帕金森病、精神分裂症等^[16]。



注: MAO, monoamine oxidase, 单胺氧化酶; DOPAL: 3,4-dihydroxyphenyl acetaldehyde, 3,4-二羟基苯乙醛; DOPEGAL: 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde, 3,4-二羟基苯乙二醇醛; AR: aldehyde reductase, 醛还原酶; AD: aldehyde dehydrogenase, 醛脱氢酶; DOPET: 3,4-dihydroxyphenylethanol, 3,4-二羟基苯乙醇; DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, 3,4-二羟基苯乙酸; DHPG: 3,4-dihydroxyphenylglycol, 3,4-二羟基苯乙二醇; MOPET: 4-hydroxy-3-methoxyphenylethanol, 4-羟基-3-甲氧基苯乙醇; MOPEGAL: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycolaldehyde, 3-甲氧基-4-羟基苯乙醛; MHPG: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇; ADH: alcohol dehydrogenase, 酒精脱氢酶

图 1 儿茶酚胺合成与代谢示意图

2 儿茶酚胺的检测方法

检测时,待检人应在采样 1 周前停止服用三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、类交感神经药等药物;采取血样前 4 h 内或 24 h 尿样期间,禁止食用任何含有咖啡因的食物(苏打或巧克力)、烟草、茶或含酒精的饮品^[17]。采取血样时,建议保持空腹并且仰卧位静息 20 min 后采样,这样可提高检测结果的可靠性^[18]。如果患者通过坐姿采血或标本出现中、重度溶血现象,则有可能导致假阳性^[19-20]。采集 24 h 尿样时,需要在尿样中加入 6 mmol/L 盐酸防腐。

血样标本具有采样简单、快速等优势,但检测结果易受待检者采样时的精神状态、采样体位等因素干扰,特别是门诊病人;24 h 尿样结果不会因待检者活动状态或精神压力产生干扰,但采集过程繁琐且耗时过长。现有多个研究表明,晨尿在辅助诊断 CAs 相关疾病方面,具有与 24 h 尿样相似的参考价值^[21-23]。

现存对 CAs 的检测方法较多,其检测原理多是围绕电化学分析、化学发光分析、色谱串联分析等。但因为人体内 CAs 含量低、易氧化、内源性干扰等诸多困难,目前尚缺乏标准化检测方法,国内各个实验室之间 CAs 的检测结果也不太一致,且无法一次性检测出所有的 CAs。CAs 的不同检测方法见表 1。

2.1 化学发光法

化学发光法(chemiluminescence, CL)是基于在化学反应过程中的光辐射现象。化学发光体系中待测物的浓度与其发光强度在一定条件下呈线性关系。由于该方法不需要激发光和外加光源,因此避免了瑞利散射和拉曼散射等噪声干扰。

最为常见的化学发光系统是鲁米诺和高锰酸钾系统。基于传统鲁米诺系统的 CL 仅用于检测 NE、E 和 DA;而高锰酸钾系统仅能检测单胺类化合物,如 HVA^[24]。基于含硅碳点的放大化学发光系统可直接用于检测儿茶酚胺类神经递质,它不需要进行衍生化,并且灵敏度较高,操作简单^[25]。结合核黄素的 CL 检测时,在多种干扰性化合物(氨基酸、抗坏血酸、尿酸和葡萄糖等)存在的情况下,对 DA 也具有好的选择性^[26]。

2.2 电化学检测法

电化学检测法(electrochemical detection, ECD)因其操作简单、成本较低、反应速度快、高灵敏度、无需衍生、易小型化、高度自动化以及电极多样化等优点备受青睐^[27]。基于单层电极的电化学检测器具有良好的选择性和灵敏度,但在测量前需要对 CAs 进行预浓缩,耗时较长;并且单层电极往往无法实现单样本多项目的检测目的。装载有聚合物薄膜修饰的电化学检测仪可大大提高对 CAs 的选择性,并且还可减少部分内源性干扰物(抗坏血酸、尿酸盐等)的影响,表现出良好的抗干扰能力和稳定性^[28]。金属镍及其氧化物因其超微的多孔结构和高表面的特点,可大幅度提高 CAs 在电化学检测中的氧化还原能力,提高检测准确性^[29]。

电化学检测器凭借它敏感、简单、快速以及廉价等多个优点,可被整合成小型化便携式设备,从而被应用到临床的多个特定领域。但用于检测儿茶酚胺类物质的电化学检测还是存在 2 个难题亟待解决^[29]。一是具有氧化性的抗坏血酸在待测血清中的浓度远高于目标物,其氧化反应产生的电化学信号极易产生假阳性;二是 CAs 在电极表面产生的氧化产物会使电极表面钝化,导致电极寿命降低。

2.3 荧光检测法

荧光检测(fluorescence detection, FD)是指利用某些物质在紫外光照射或其他方法处于激发状态后,被激发的分子发生碰撞并发射出反应该物质特性的荧光,通过该荧光检测物质特性的定性或定量的方法。因为儿茶酚胺的发射波长很短,即使在使用化学试剂衍生化后,FD 也有可能受到内源性物质的干扰^[30]。

Wei X 等^[31]基于荧光分析技术,利用聚乙烯亚胺启动 DA 的多巴胺氧化聚合过程,从而完成对 DA 的检测。该方法简单易行,不需要做复杂的样本预处理和大量的溶剂消耗,成本低廉并且对 DA 有高度的选择性,即使在干扰物质浓度为 DA 浓度的 10 倍时,也可准确测定 DA 含量,尽可能地降低内源性物质对 DA 检测的干扰。Zhang L 等^[32]利用喹诺酮类荧光基团开发了一种荧光假神经递质,它们可被吸收到囊泡储存颗粒中,从而实现在活细胞内对神经递质类物质的释放进行定量成像监控。依据该原理,他们设计出的荧光传感器 Neurosensor 510 可实现活细胞内 NE 可视化,并且对 CAs 有高度的选择性和亲和力。

表 1 CAs 的不同检测方法

方法	优势	缺点	临床应用
化学发光法	经济、简单、选择性高	发光系统限制检测 CAs 种类	不广泛
电化学检测法	成本较低、自动化程度高、无需衍生	易受内源性干扰、电极更换频繁	不广泛
荧光检测法	活体内可视化定位检测	对活细胞存在毒害	较少
生物传感器	实时监测、设备体积小	检测性能缺乏临床验证	较少
液相色谱串联质谱法	高通量、特异性高、结果可靠	价格过于昂贵、操作要求高、耗时长、自动化程度低	广泛
高效液相色谱串联电化学检测法	高通量、特异性高、结果可靠	价格相对昂贵、人工操作要求高、耗时长、自动化程度低	广泛
高效液相色谱串联化学发光法	快捷、稳定、灵敏度高	发光系统限制检测 CAs 种类	不广泛
毛细管电泳串联荧光检测法	检测限低、活体内快速检测	检测性能缺乏临床验证	较少
毛细管电泳串联化学发光法	快捷、经济	发光系统限制检测 CAs 种类	不广泛

Bera K 等^[33]将邻苯二甲醛渗透到活细胞中,它可与细胞内 10 多种单胺类以及 L-DOPA 形成明亮的荧光化合物,可在荧光显微镜下观察成像。虽然该方法成本低,对单胺类物质具有高选择性,还可直接定位并半定量,但对活细胞具有一定的毒害。王浩等^[34]利用 4-溴苯乙酮、靛红等试剂为起始原料,通过复杂的反应制得了可与 CAs 结合的荧光化合物。该化合物与糖类物质结合后荧光强度增强,而与 CAs 结合会下降,为选择性识别 CAs 的荧光探针开发提供了重要参考价值。

2.4 生物传感器

生物传感器主要由分子识别部分和转换部分构成。以分子识别部分去识别待测目标,是可以引起某种物理或化学变化的主要功能元件,为生物传感器选择性测定提供基础。转化部分是将生物活性表达的信号转换为电信号的物理或化学换能器或传感器。Makedonskaya MI 等^[35]开发了一种基于多种荧光测定 CAs 的新型生物传感器。该方法不需要对目标物进行初步分离,预处理十分简单,并且在检测人体尿中 CAs 时显示出良好的精密性、准确性和选择性。融入纳米材料的表面等离子共振生物传感器具有实时监测、易于制备、极高的特异性和灵敏度、宽的线性范围和小型化的等众多优点^[36],有很大的潜力被整合到小型化仪器中用于检测 CAs。

2.5 色谱串联法

色谱分离技术以其优异的分离能力成为诸多分析工作的基础。该方法是利用不同物质在不同流动相下的选择性分配,以流动相对固定相中的混合物进行洗脱,混合物中不同物质会以不同的速度沿固定相移动,最终达到分离的效果。

液相色谱法的原理是以液相为流动相,采用高压输液的方式使得待测溶液随流动相进入固定相内,因各成分在两相中具有不同的溶解性,所以各成分在移动速度上会产生差异,从而使得各成分依次分离成单个成分,再通过检测仪器进行分析。在临床实际检测中,液相色谱仪常搭配的检测包括质谱检测器、电化学检测器和荧光检测器等。

2.5.1 液相色谱串联质谱法 液相色谱串联质谱法(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)因其出色的灵敏度、特异性和批量标本处理能力等优点,被国内外专家一致推荐为检测 CAs 的首选方法^[37-38]。质谱仪是将物质先汽化再离子化后,按照离子的质荷比进行分离,进而测量各种离子峰的强度而获得离子相关信息的分析仪器。

Hwang N 等^[39]利用 LC-MS/MS 对 357 名神经母细胞瘤患者的尿液标本进行了 1 209 次测定,实验数据呈现高度的一致性(89.1%)和强相关性($R=0.73$)。但 LC-MS 也并非完美,分析过程中会使用到价格昂贵的质谱仪,并且前处理工作需要通过液-液萃取从样品中初步分离目标物,并进行衍生。这个前处理过程相当繁琐耗时且自动化程度低。Azaryan A 等^[40]提出,将液-液萃取更换为固-液萃取,可简化前处理工作,进一步达到准确、可靠、快速的检测目的。

2.5.2 高效液相色谱串联电化学检测法 高效液相色谱串联电化学检测法(high-performance liquid chromatography coupled with electrochemical detection, HPLC-ECD)同 HPLC-

MS/MS 法一样优秀,均在国内外被推荐为检测 CAs 的首选方法;同时也具有相似的优缺点,如检测性能好、成本高、前处理繁琐等^[37-38]。

Xie L 等^[41]利用聚合冠醚和聚苯乙烯制作了一种包被纤维固相萃取的方法。该方法极大简化了 HPLC-ECD 的预处理程序,缩短检测时间,降低成本及目标物损耗,而且随后的实验表明,可用于检测人体内的 CAs 及其代谢产物。

2.5.3 液相色谱串联化学发光法 Li N 等^[42]制作了一种鲁米诺-金纳子粒子-AgNO₃ 发光系统并与 LC 联用。单胺类神经递质及其代谢产物对该发光系统表现出强烈的抑制作用。使用该方法可以同时监测 7 种 CAs,而不含金纳子粒子的鲁米诺发光系统只能监测 3 种或 4 种 CAs;并且线性范围下限比不含金纳子粒子的鲁米诺发光系统低一个数量级。Wu D 等^[43]将鲁米诺-Ag(Ⅲ)复合物 CL 系统与 LC 结合,对大鼠脑中多种 CAs 进行测定,发现该方法比毛细管电泳分离技术结合 Ag(Ⅲ)复合物 CL 系统的检测下限至少低一个数量级。此外,该方法还具有分析速度快、信号背景低、稳定性好等优点。

2.6 毛细管电泳串联法

毛细管电泳(capillary electrophoresis, CE)是以毛细管为分离通道,以高压直流电场为驱动力的液相分离技术。具有分离速度快、效率高、成本低、耗材小、样本前处理简单等优势^[44]。它实现了检测用量从微升级提升到纳升级,对不易获取的超微量待测物发挥重要作用。将其应用检测 CAs 时,明显降低检测限可达 50 ng^[45]。

2.6.1 毛细管电泳串联荧光检测法 CE 凭借其低检测限分析纳米体积的样品以及高采样率的优势,串联激光诱导的荧光技术可应用到微透析领域,用于监测细胞外神经递质的快速变化^[46]。由于每次分离时所需样品量很低,所以对一份微透析液可进行多次分析。Parrot S 等^[47]将 CE-FD(激光诱导)与脑微透析技术联合,可在活动物体内实现 5~30 s 内同时监测多种神经递质。

2.6.2 毛细管电泳串联化学发光法 国内学者首次将鲁米诺-Ag(Ⅲ)复合物 CL 系统与 CE 结合,检测人体尿液中 3 种主要的 CAs(E、NE、DA)^[48]。该方法分析时间短、成本低、有机溶剂损耗低,且初期数据结果表明,这种方法可以用于常规筛查人体内的儿茶酚胺水平。朱怀娇^[49]将鲁米诺-Ag(Ⅲ)复合物 CL 系统条件优化后,再次与 CE 结合检测尿液中的 CAs(N、NE、VMA、HVA)。优化后的新方法样品处理简单、试剂耗材少、降低成本的同时缩短检测时长。在最佳实验条件下,对多种 CAs 的混合溶液进行 7 次平行测定,测定相对标准偏差为 3%~4.5%。

3 结 语

CAs 作为神经信号介质,在人体维持各个系统的动态平衡中不可或缺。目前检测 CAs 的方法各有优劣。基于化学发光法原理建立的方法(HPLC-CE、CL-CE、CE)分析速度快、结果稳定、成本较低,但因发光系统的限制,无法同时检测多种 CAs。基于荧光检测原理建立的方法(CL-FD、FD)可

在活细胞内实现可视化监测,但对细胞有毒害作用且易受内源性物质干扰。虽然生物传感器预处理简单、耗时短、可实时监测,但仍需大量临床性能验证。这些方法由于自身限制,无法在临床上推广应用。

目前 HPLC-ECD 和 LC-MS/MS 均被推荐为检测 CAs 的首选方法^[37]。其中,HPLC-ECD 能减少但不能完全消除药物干扰。该方法相对 LC-MS/MS 而言,操作要求与检测成本更低廉,更适合在基层或中层医疗机构普及推广。LC-MS/MS 依靠其灵敏、特异、批量化处理等优点成为检测 CAs 的主流方法。由于目前该技术所涉及设备及试剂国产化程度较低,导致价格昂贵。LC-MS/MS 样本前处理复杂耗时,手工预处理给自动化检测带来困难。当前该检测方法成品试剂盒普及率低,多数为 I 类试剂备案,且部分实验室采用自建方法,结果无法统一,这极大地阻碍了 CAs 的临床检测标准化。随着技术的革新和国产化设备及配套试剂盒的开发应用,这些障碍会被逐一克服。今后 CAs 临床检测技术将更趋于快速化、标准化、自动化及智能化发展。

参 考 文 献

- [1] Perlman RL, Chalfie M. Catecholamine release from the adrenal medulla[J]. Clin Endocrinol Metab, 1977, 6(3): 551-576.
- [2] Berends AMA, Eisenhofer G, Fishbein L, et al. Intricacies of the molecular machinery of catecholamine biosynthesis and secretion by chromaffin cells of the normal adrenal medulla and in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Cancers, 2019, 11(8): 1121.
- [3] Goldstein DS, Cheshire WP. Roles of catechol neurochemistry in autonomic function testing[J]. Clin Auton Res, 2018, 28(3): 273-288.
- [4] Liu YL, Wang Y, Zhou MJ, et al. Metabolism and secretion mechanism of catecholamine syndrome and related treatment strategies[J]. J Xiangya Med, 2020, 5: 39.
- [5] Bechmann N, Watts D, Steenblock C, et al. Adrenal hormone interactions and metabolism: a single sample multi-omics approach[J]. Horm Metab Res, 2021, 53(5): 326-334.
- [6] 刘 鹭,高 莹,张俊清,等. 甲氧基肾上腺素类物质、3-甲氧酪胺及嗜铬球蛋白 A 在 PPGL 诊断中的作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(2): 96-99.
- [7] 吕亚娟,黄 猛,伦立民. 液相色谱串联质谱法分析人体内儿茶酚胺及其代谢产物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021(4): 1571-1578.
- [8] 刘梦露,刘华龙,洪 葵. 儿茶酚胺与应激性心脏病发病机制的研究进展[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2019, 33(2): 160-162.
- [9] Liu ML, Liu HL, Hong K. Advances in the study of catecholamines and the pathogenesis of stress cardiomyopathy[J]. Chin J Cardiac Pacing Electrophysiol, 2019, 33(2): 160-162.
- [10] Spadari RC, Cavadas C, Carvalho AETS, et al. Role of beta-adrenergic receptors and sirtuin signaling in the heart during aging, heart failure, and adaptation to stress[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(1): 109-120.
- [11] Gu YW, Poste J, Kunal M, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma[J]. Cardiol Rev, 2017, 25(5): 215-222.
- [12] Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms[J]. J Diabetes Metab Disord, 2016, 15: 6.
- [13] Mesmar B, Poola-Kella S, Malek R. The physiology behind diabetes mellitus in patients with pheochromocytoma: a review of the literature[J]. Endocr Pract, 2017, 23(8): 999-1005.
- [14] 孙青凤,郭宁宁,关 平,等. 嗜铬细胞瘤患者肾上腺素和去甲肾上腺素和糖耐量异常的相关分析[J]. 微创泌尿外科杂志, 2021, 10(1): 31-34.
- [15] Sun QF, Guo NN, Guan P, et al. Effect of adrenaline and noradrenaline on glucose intolerance in patients with pheochromocytoma[J]. J Minim Invasive Urol, 2021, 10(1): 31-34.
- [16] Aslanoglou D, Bertera S, Sánchez-Soto M, et al. Dopamine regulates pancreatic glucagon and insulin secretion via adrenergic and dopaminergic receptors[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 59.
- [17] 刘艳霞. 测定儿茶酚胺对手足口病的临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(15): 1792-1793.
- [18] Liu YX. Clinical significance of catecholamine determination in hand-foot-mouth disease[J]. J Qiqihar Univ Med, 2017, 38(15): 1792-1793.
- [19] Wong SMY, Suen YN, Wong CWC, et al. Striatal dopamine synthesis capacity and its association with negative symptoms upon resolution of positive symptoms in first-episode schizophrenia and delusional disorder[J]. Psychopharmacology, 2022, 239(7): 2133-2141.
- [20] Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(4): 581-594.
- [21] Därr R, Pamporaki C, Peitzsch M, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(4): 478-486.
- [22] Boyd J, Leung AA, Sadrzadeh HS, et al. A high rate of modestly elevated plasma normetanephrine in a population referred for suspected PPGL when measured in a seated position[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(3): 301-309.
- [23] 袁凤喜,薛雄燕,陈彩凤,等. 溶血对液相色谱串联质谱检测血浆中儿茶酚胺及其代谢产物的影响[J]. 检验医学, 2018, 33(12): 1103-1107.
- [24] Yuan FX, Xue XY, Chen CF, et al. Influence of hemolysis on the results of plasma catecholamines and their metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Lab Med, 2018, 33(12): 1103-1107.
- [25] Sbardella E, Maunsell Z, May CJH, et al. Random 'spot' urinary metanephrines compared with 24-h-urinary and plasma results in pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(2): 129-139.
- [26] Peitzsch M, Kaden D, Pamporaki C, et al. Overnight/first-morning urine free metanephrines and methoxytyramine for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: is this an option?[J]. Eur J Endo-

crinol, 2020, 182(5):499–509.

[23] 闫亚娟, 黄 猛, 张 丹, 等. 超高效液相色谱串联质谱法检测晨尿中儿茶酚胺及其代谢产物的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10):1228–1232, 1237.

Yan YJ, Huang M, Zhang D, et al. Determination value of catecholamines and their metabolites in morning urine by ultra high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry[J]. Int J Lab Med, 2021, 42(10):1228–1232, 1237.

[24] Mu CL, Zhang Q, Wu D, et al. Simultaneous quantification of catecholamines in rat brain by high–performance liquid chromatography with on–line gold nanoparticle–catalyzed luminol chemiluminescence detection[J]. Biomed Chromatogr, 2015, 29(1):148–155.

[25] Amjadi M, Hallaj T, Manzoori JL, et al. An amplified chemiluminescence system based on Si–doped carbon dots for detection of catecholamines[J]. Spectrochimica Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2018, 201:223–228.

[26] Lan YX, Yuan F, Fereja TH, et al. Chemiluminescence of lucigenin/riboflavin and its application for selective and sensitive dopamine detection[J]. Anal Chem, 2019, 91(3):2135–2139.

[27] Sharma S, Singh N, Tomar V, et al. A review on electrochemical detection of serotonin based on surface modified electrodes[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 107:76–93.

[28] Liu ZP, Jin ML, Cao JP, et al. Electrochemical sensor integrated microfluidic device for sensitive and simultaneous quantification of dopamine and 5–hydroxytryptamine[J]. Sens Actuat B Chem, 2018, 273:873–883.

[29] Ribeiro JA, Fernandes PMV, Pereira CM, et al. Electrochemical sensors and biosensors for determination of catecholamine neurotransmitters: a review[J]. Talanta, 2016, 160:653–679.

[30] Grouzmann E, Lamine F. Determination of catecholamines in plasma and urine[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013, 27(5):713–723.

[31] Wei X, Zhang ZD, Wang ZH. A simple dopamine detection method based on fluorescence analysis and dopamine polymerization[J]. Microchem J, 2019, 145:55–58.

[32] Zhang L, Liu XA, Gillis KD, et al. A high–affinity fluorescent sensor for catecholamine: application to monitoring norepinephrine exocytosis[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2019, 58(23):7611–7614.

[33] Bera K, Das AK, Rakshit A, et al. Fluorogenic detection of monoamine neurotransmitters in live cells[J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9(3):469–474.

[34] 王 浩, 方桂迁, 吴忠玉, 等. 选择性识别儿茶酚胺的长波长二硼酸荧光探针[J]. 化学研究, 2018, 29(2):165–171.

Wang H, Fang GQ, Wu ZY, et al. Long–wavelength bis–boronic acid fluorescent sensors for selective recognition of catecholamines[J]. Chem Res, 2018, 29(2):165–171.

[35] Makedonskaya MI, Veselova IA, Kalmykov SN, et al. Novel biosensing system for the simultaneous multiplex fluorescent determination of catecholamines and their metabolites in biological liquids[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 156:133–141.

[36] Kamal Eddin FB, Fen YW. The principle of nanomaterials based surface plasmon resonance biosensors and its potential for dopamine detection[J]. Molecules, 2020, 25(12):2769.

[37] 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9):737–750.

Expert consensus on the diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma (2020 edition) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(9):737–750.

[38] Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and paraganglioma: from clinical findings to diagnosis[J]. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2020, 54(3):271–280.

[39] Hwang N, Chong E, Oh H, et al. Application of an LC–MS/MS method for the simultaneous quantification of homovanillic acid and vanillylmandelic acid for the diagnosis and follow–up of neuroblastoma in 357 patients[J]. Molecules, 2021, 26(11):3470.

[40] Azaryan A, Ligor T, Buszewski B, et al. LC–MS/MS determination of catecholamines in urine using FMOC–Cl derivatization on solid–phase extraction cartridge[J]. Chromatographia, 2018, 81(11):1487–1494.

[41] Xie L, Chen L, Gu P, et al. A convenient method for extraction and analysis with high–pressure liquid chromatography of catecholamine neurotransmitters and their metabolites[J]. J Vis Exp, 2018(133):56445.

[42] Li N, Guo J, Liu B, et al. Determination of monoamine neurotransmitters and their metabolites in a mouse brain microdialysate by coupling high–performance liquid chromatography with gold nanoparticle–initiated chemiluminescence[J]. Anal Chim Acta, 2009, 645(1–2):48–55.

[43] Wu D, Xie H, Lu HF, et al. Sensitive determination of norepinephrine, epinephrine, dopamine and 5–hydroxytryptamine by coupling HPLC with $[Ag(HIO_6)_2]^{5-}$ –luminol chemiluminescence detection[J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30(9):1458–1466.

[44] 许 旭, 陈 钢, 刘 浩. 毛细管电泳用于药物分析的研究进展[J]. 色谱, 2020, 38(10):1154–1169.

Xu X, Chen G, Liu H. Advances in application of capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis[J]. Chin J Chromatogr, 2020, 38(10):1154–1169.

[45] Bessonova E, Kartsova L, Gallyamova V. Ionic liquids based on imidazole for online concentration of catecholamines in capillary electrophoresis[J]. J Sep Sci, 2017, 40(10):2304–2311.

[46] Yocky AG, Covey DP. Evolution of *in vivo* dopamine monitoring techniques[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2021, 200:173078.

[47] Parrot S, Bert L, Mouly–Badina L, et al. Microdialysis monitoring of catecholamines and excitatory amino acids in the rat and mouse brain: recent developments based on capillary electrophoresis with laser–induced fluorescence detection: a mini–review[J]. Cell Mol Neurobiol, 2003, 23(4/5):793–804.

[48] Xu XD, Zhang HY, Shi HM, et al. Determination of three major catecholamines in human urine by capillary zone electrophoresis with chemiluminescence detection[J]. Anal Biochem, 2012, 427(1):10–17.

[49] 朱怀娇. $Ag(III)$ 化学发光法检测吗啡及儿茶酚胺类神经递质[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.

Zhu HJ. Study on the detections of morphine and catecholamine transmitters by $Ag(III)$ chemiluminescence[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2019.

(责任编辑: 唐秋姗)