

- [20] GONG Q, LU Z, HUANG Q, et al. Altered microRNAs expression profiling in mice with diabetic neuropathic pain[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456(2): 615-620.
- [21] LI Y, MA W, XIE C, et al. Identification of genes and signaling pathways associated with diabetic neuropathy using a weighted correlation network analysis: a consort study[J]. Medicine, 2016, 95(47): e5443.
- [22] YOU L, GU W, CHEN L, et al. MiR-378 overexpression attenuates high glucose-suppressed osteogenic differentiation through targeting CASP3 and activating PI3K/Akt signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 7249-7261.
- [23] HE J G, GUO X Y, LIU Z Q, et al. MicroRNA-550a interferes with vitamin D metabolism in peripheral B cells of patients with diabetes[J]. Cell Biochemistry And Function, 2016, 34(8): 640-646.
- [24] MCALINDEN A, IM G I. MicroRNAs in orthopaedic research: disease associations, potential therapeutic applications, and perspective[J]. J Orthop Res, 2018, 36(1): 33-51.
- [25] HUDSON M B, WOODWORTH-HOBBS M E, ZHENG B, et al. miR-23a is decreased during muscle atrophy by a mechanism that includes calcineurin signaling and exosome-mediated export[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 306(6): C551-558.
- [26] LATOUCHE C, NATOLI A, REDDY-LUTHMOODOO M, et al. MicroRNA-194 modulates glucose metabolism and its skeletal muscle expression is reduced in diabetes[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155108.
- [27] YANG W, WANG J, CHEN Z, et al. NFE2 induces miR-423-5p to promote gluconeogenesis and hyperglycemia by repressing the hepatic FAM3A-ATP-Akt pathway[J]. Diabetes, 2017, 66(7): 1819-1832.
- [28] ZHAO X Y, SHAO K. Roles of MicroRNA-21 in the pathogenesis of insulin resistance and diabetic mellitus-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2016, 38(2): 144-149.
- [29] PEK S L, SUM C F, LIN M X, et al. Circulating and visceral adipose miR-100 is down-regulated in patients with obesity and Type 2 diabetes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 427: 112-123.
- [30] MENG X, GUO J, FANG W, et al. Liver microRNA-291b-3p promotes hepatic lipogenesis through negative regulation of adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase alpha1[J]. J Biol Chem, 2016, 291(20): 10625-10634.
- [31] LATORRE J, MORENO-NAVARRETE J M, MERCADER J M, et al. Decreased lipid metabolism but increased FA biosynthesis are coupled with changes in liver microRNAs in obese subjects with NAFLD[J]. Int J Obes (Lond), 2017, 41(4): 620-630.

(收稿日期: 2018-07-10 修回日期: 2018-10-21)

• 综 述 •

胍丁胺的柱前衍生方法及评价

周 娟¹, 张惠静², 胡岚岚¹综述, 汤建林^{1△}审校

(1. 陆军军医大学第二附属医院临床药理基地, 重庆 400037; 2. 陆军军医大学药学院药物分析与分析化学教研室, 重庆 400038)

摘 要: 胍丁胺是精氨酸脱羧基生成的内源性代谢产物, 生物学作用丰富, 广泛存在于植物、细菌及哺乳类动物的各种组织中。胍丁胺极性较强, 相对分子质量小, 其结构中无紫外和荧光吸收基团, 难以气化, 加之内源性胍丁胺含量低, 生物样品中干扰成分较多, 一般方法难以检测。胍丁胺与荧光试剂进行柱前衍生化, 不仅可以增加胍丁胺的相对分子质量, 还可以使其带上荧光, 大大提高检测灵敏度, 使内源性胍丁胺得到很好的分离, 是目前测定胍丁胺含量的重要方法。该文对胍丁胺近年来常用的柱前衍生化试剂进行了总结, 并对各种衍生试剂的优缺点、最佳衍生条件及检测方法做了比较全面的分析, 旨在为后期测定胍丁胺的含量及生物学研究提供方法与思路。

关键词: 胍丁胺; 柱前衍生化; 相对分子质量; 定量分析**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.030**中图法分类号:** O657.7; O657.63**文章编号:** 1673-4130(2019)02-0242-05**文献标识码:** A

Pre-column derivation method and evaluation of agmatine

ZHOU Juan¹, ZHANG Huijing², HU Lanlan¹, TANG Jianlin^{1△}

(1. Base for Drug Clinical Trial, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical

[△] 通信作者, E-mail: jltang6317@163.com.

本文引用格式: 周娟, 张惠静, 胡岚岚, 等. 胍丁胺的柱前衍生方法及评价[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(2): 242-246.

University, Chongqing, 400037; 2. Department of Pharmaceutical Analysis and Analytical Chemistry, College of Pharmacy of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Agmatine is an endogenous amine synthesized from the decarboxylation of arginine. It has a rich biological effects and presents in plants, bacteria and mammalian tissues. Agmatine is highly polar and has a low molecular weight. There are no UV and fluorescent absorption groups in agmatine structure, so it is difficult to gasify. In addition, the content of endogenous agmatine is low, and there are many interference components in biological samples, and the general method is difficult to detect. The pre-column derivatization of agmatine with fluorescence reagents not only increase the molecular weight of agmatine, but also make them with fluorescence, which greatly improve the detection sensitivity and enable the endogenous agmatine to be well separated. It is an important method to determine the content of agmatine. In this paper, several kinds of pre-column derivatives are summarized, and the advantages and disadvantages of various derivatives, the best derivatization conditions and detection methods were also analyzed comprehensively. The aim is to determine the content of agmatine and to provide methods and ideas for its biological research.

Key words: agmatine; pre-column derivatization; molecular weight; quantitative analysis

胍丁胺是精氨酸脱羧基生成的内源性代谢产物,广泛存在于植物、细菌及哺乳类动物的各种组织中。研究表明,胍丁胺生物学作用丰富,内源性胍丁胺及其相应的受体在中枢神经系统内构成了阿片功能的调节系统^[1];外源性胍丁胺的初步药理学研究证明,胍丁胺能增强吗啡镇痛^[2],降低其成瘾性及抗耐受作用^[3-4],而且抗抑郁^[5-6]和抗焦虑^[7]作用明显,具有良好的研究及应用前景^[8]。胍丁胺极性高、相对分子质量小,其结构中无紫外和荧光吸收基团,难以气化,且内源性胍丁胺含量低,生物样品中干扰成分较多,一般方法难以检测^[9],因此,对胍丁胺的定量测定成为研究胍丁胺生物学作用亟待解决的重要问题。近年来,通过衍生化作用改变胍丁胺的极性,增大其在色谱柱上的保留,并增大分析物的相对分子质量,使之与内源性小分子杂质分离^[10],实现内源性胍丁胺的定量测定。胍丁胺的柱前衍生定量分析方法主要有柱前衍生化高效液相色谱法(HPLC)、柱前衍生化气相色谱法、柱前衍生化色谱-质谱联用技术等,这些方法各具特点,因而适用范围各不相同。目前,常用的衍生化试剂包括邻苯二甲醛(OPA)类,该试剂与胍丁胺衍生需要巯基试剂的参与,常用的巯基试剂包括巯基乙醇(ME)^[11]、巯基丙酸(3-MPA)^[12]、N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)^[13],以及 2,3-萘二甲醛(NDA)^[14]、4-氟-7-硝基-2,1,3-苯并氧杂噻二唑(NBD-F)^[15]、氯甲酸-9-芴基甲酯(FMOC-Cl)^[16]、乙酰丙酮(AA)类[如三氟乙酰丙酮(TFAA)、六氟乙酰丙酮(HFAA)^[17]等]。本文对胍丁胺近年来常用的柱前衍生化试剂进行了总结,并对各种衍生试剂的优缺点、最佳衍生条件及检测方法做了比较全面地分析,旨在为后期测定胍丁胺的含量及生物学研究提供方法与思路。

1 OPA

OPA 是目前应用最为广泛的衍生化试剂,在巯基试剂(如 ME、3-MPA、NAC 等)的作用下胍丁胺和 OPA 迅速反应生成具有较强荧光的异吲哚衍生物,

见图 1。该反应所需条件较温和(室温、碱性),反应迅速,样品制备简单,适用于大量生物样品的分析测定。

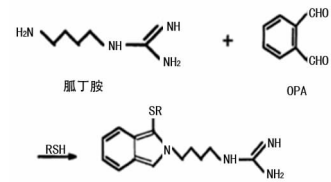


图 1 胍丁胺与 OPA 类衍生试剂的反应方程式

1997 年 FENG 等^[11]首次利用 OPA-ME 作为胍丁胺柱前衍生化试剂,通过 HPLC 荧光检测器测定大鼠脑内及人血浆中胍丁胺的水平。文献中将 50 mg 的 OPA 溶解在 1 mL 甲醇中,加入 53 μ L 的 ME 和 9 mL 的硼酸钾缓冲溶液(0.2 mol/L, pH=9.4)混匀,于 4 $^{\circ}$ C 冰箱放置不超过 3 d。衍生过程取 15 μ L 的样品和 15 μ L 的 OPA-ME 衍生试剂在室温条件下混合反应 2 min,后立即取 20 μ L 进样分析。该方法选择同型半胱氨酸为内标,灵敏度高,检出限为 0.1 pmol/L。该方法中单一样本检测时间长($t=80$ min),因此,并不适合用于常规检测。苏瑞斌等^[18]利用 OPA-ME 柱前衍生化 HPLC 荧光检测法测定大鼠不同脑区及 NG-108-15 细胞内胍丁胺的含量。结果显示正常大鼠不同脑区和 NG108-15 细胞内胍丁胺的含量分别为 0.80~1.71 μ g/g 湿脑组织、0.044 mg/g 蛋白。宋滇文等^[19]选择微量 OPA-ME 柱前衍生技术,通过荧光检测器测定大鼠脊髓组织中胍丁胺的含量,检测限可达到 3.85 pmol/L。目前 OPA-ME 作为胺类化合物柱前衍生试剂应用广泛,但是 OPA-ME 在反相柱分离过程中部分衍生化合物会发生裂解,因此,必须严格控制衍生化反应的时间。

相关文献表明,OPA-3-MPA 与多胺的衍生反应迅速(<5 min),且具有较高的灵敏度和准确度。MARKOWSKI 等^[12]使用 OPA-3-MPA 进行柱前衍生,通过 HPLC 荧光检测器($\lambda_{\text{ex}}=338$ nm, $\lambda_{\text{em}}=$

455 nm)测定人体尿液中精氨酸及胍丁胺在内的 12 种代谢产物。方法中称取 40 mg OPA 溶解在 0.8 mL 甲醇中,加入 40 μ L 的 3-MPA 和 7.2 mL 硼酸盐缓冲溶液(0.2 mol/L, pH=9.0)混匀,于黑暗低温中保存不超过 2 d。将制备好的 50 μ L 样品与 50 μ L 的 OPA-3-MPA 衍生试剂涡旋混合,室温下精确反应 2 min,立即取 20 μ L 注入 HPLC 荧光测定系统中,胍丁胺的检测限为 28 nmol/L,保留时间为 44 min。

多胺可以与 OPA 和 NAC 反应形成相对稳定的衍生产物,即 OPA-NAC-多胺。DAI 等^[13]采用 HPLC 荧光检测器,以 OPA-NAC 作为柱前衍生化试剂,测定猪肝脏、空肠、回肠等组织中的胍丁胺含量。试验中称取 50 mg OPA 和 50 mg NAC 溶解于 1.25 mL 甲醇中,加入 40 mmol/L 硼酸钠缓冲液(pH 9.5) 11.2 mL 和 0.4 mL Brij@-35,轻轻混匀。该衍生试剂须在 HPLC 分析当天新鲜配制,并避光储存在 4 $^{\circ}$ C,24 h 内使用。此方法特异性强,不受氨基酸的干扰,胍丁胺的保留时间约为 9 min,检测限为 0.5 nmol/mL 或 0.1 nmol/mg 生物样品组织,且衍生化溶液中使用的 OPA 对 HPLC 系统没有不利影响。据文献报道,与含有氨基或胺基的物质发生快速衍生化反应最佳的 OPA 浓度为 1.95 mg/mL 或 14.5 mmol/L。OPA-NAC 衍生化反应具有简单、快速、灵敏、重现性好等特点,可用于在线自动化柱前衍生,消除了手工操作中的错误,从而缩短反应产物形成到荧光检测之间的时间间隔,适合各种不同特性的生物样品和小体积/小量的衍生化反应,适用于农业和生物医学领域研究多胺的精确分析^[20]。

2 NDA

NDA 与胍丁胺在氰化物存在下反应简单快速,且衍生产物非常稳定,见图 2。ROBERTS 等^[14]利用 NDA 柱前衍生 HPLC 荧光法测定小鼠脊髓给予胍丁胺后的药效学和药代动力学研究,实验中将组织提取物真空浓缩并悬浮于 100 μ L pH=9.4 的硼酸盐缓冲液中;加入 NaCN(40 μ L,0.025 mol/L),然后加入甲醇配制的萘二甲醛(100 μ L,0.05 mol/L),在室温下反应 20 min,取 5~10 μ L 反应混合溶液进样。CHEN 等^[21]通过 NDA 柱前衍生化毛细管电泳结合发光二极管诱导荧光检测(CE-LEDIF)法分离啤酒样品中的氨基酸和胺,检测到胍丁胺浓度为 87.4 μ mol/L。另外,ZHAO 等^[15]认为用 NDA 衍生胍丁胺其衍生产物对热稳定,且具有激光诱导荧光(LIF)检测有利的检测波长(λ_{ex} =447 nm, λ_{em} =520 nm),但柱子对衍生物和过多的 NDA 保留极强,难以洗脱。

3 NBD-F

荧光标记试剂 NBD-F 用于柱前衍生化,所得到的衍生产物具有高的光稳定性和有利的最大激发波长(480 nm,接近氩离子激光发射器的激发波长 488 nm),因此可用激光诱导荧光检测器(LIF)进行检测。

ZHAO 等^[15]利用 NBD-F 作为柱前衍生化试剂结合 LIF 检测鼠脑、胃组织及人血浆中胍丁胺的含量反应方程见图 3,检出限为 5 nmol/L,检测时间<10 min。研究中指出,NBD-F 与胍丁胺的衍生化反应需在一定温度下进行,如碱性环境下(pH=8.5)、温度 T=60 $^{\circ}$ C 时,反应时间为 40 min。室温条件下该衍生产物存放 2 h 仍保持稳定,经乙酸乙酯萃取后,于 4 $^{\circ}$ C 冰箱可稳定保存数月。另外,文献中提到,NBD-F 的浓度直接影响衍生物产量,当 NBD-F 与胍丁胺的比例大于 120:1 时,荧光信号最大。用 NBD-F 衍生胍丁胺的有效 pH 范围为 8.3~9.5,在溶液 pH>9.5 时,NBD-F 将会发生明显的水解反应,从而导致色谱峰拖尾严重。PAULSON 等^[22]采用超高效液相-电喷雾串联质谱联用技术(UPLC-ESI-MS),以 NBD-F 作为柱前衍生试剂测定肺囊性纤维化患者痰样本中胍丁胺的含量,其检测限为 40 nmol/L。总之,NBD-F 衍生胍丁胺反应稳定,且荧光强度适宜,灵敏度高,可用于精确定性定量分析。但是由于该方法需要 LIF 或质谱联用技术进行检测,一般实验室无法普及。

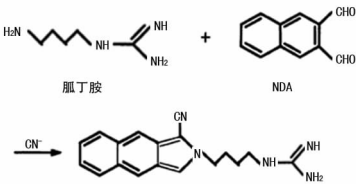


图 2 胍丁胺与 NDA 类衍生试剂的反应方程式

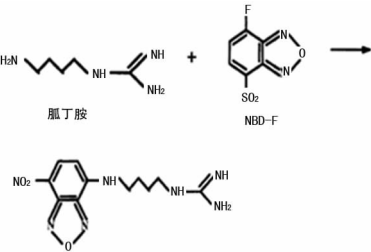


图 3 胍丁胺与 NBD-F 的反应方程式

4 FMOC-Cl

FMOC-Cl 能与伯胺、仲胺在介质 pH 8.5~9.5 发生反应,该衍生过程速度快、产物稳定、荧光强度高、灵敏度高,是一种较为理想的氨基酸定量分析的柱前衍生化试剂。BAUZA 等^[16]利用 FMOC-Cl 柱前衍生 HPLC 法测定白葡萄酒中 5 种氨基酸和 8 种胺类物质的含量,在 20 μ L 白葡萄酒样品中加入 50 μ L 缓冲溶液(pH=8.5)和 100 μ L FMOC 试剂(8 mg FMOC/1 mL ACN)反应 3 min 后,加入 300 μ L 淬灭剂(乙腈-乙酸-水,比例为 20:2:3)。该方法检测得到胍丁胺的含量为 4.1 mg/L。然而,FMOC 衍生有一个众所周知的缺点,即宽试剂峰[FMOC-Cl 和(或)FMOC-OH]的干扰效应。为了消除宽试剂峰的干扰,KIRSCHBAUM 等^[23]对衍生试剂用量、淬灭试剂最佳需要量及定量反应的最佳时间进行优化。结果

表明,衍生过程中高浓度的 FMOC-Cl 衍生试剂和过量的淬灭试剂没有办法定量消除,氨基酸与 FMOC-Cl 的最佳反应时间为 3 min,而对于具有较低反应速率的胺最佳反应时间为5 min。

5 AA

胍丁胺由于结构中没有吸收基团,难以气化,较难检测。丘忠丽等^[17]以 HFAA 作为胍丁胺的衍生试剂,采用同位素稀释-气相色谱-质谱法检测大鼠血浆中的内源性胍丁胺,检出限为 0.005 7 ng/mL。与同类衍生试剂 AA、TFAA 相比,HFAA 衍生胍丁胺产率更高,且衍生产物最稳定、挥发度高(气化温度降低),从而促进了胍丁胺在气相色谱(GC)上获得较好的分离和检测。DOUGLAS 等^[24]利用该反应产物成环具有高度挥发性和良好的电捕获能力,通过负化学电离质谱(GC-NCI-MS)检测鼠脑组织中的胍丁胺,保

留时间为 2 min,检出限为 25 fmol/L。但是该方法样品前处理较为复杂,需经过 2 次液液萃取。另外,阮志鹏^[25]应用 HFAA 作衍生试剂,乙酸乙酯作催化剂,通过气相色谱氮磷检测器(GC-NPD)分析大鼠血浆中的胍丁胺浓度,其最低检测浓度为 0.1 μg/mL,可用于胍丁胺的血药浓度分析及药代动力学研究。

6 小 结

随着内源性胍丁胺的生物学作用日益被广泛关注,以及外源性胍丁胺可能具有良好的新药开发前景和价值,胍丁胺衍生化高特异度与灵敏度的定量检测方法的建立成为众多研究者关注的重点。分析发现,各衍生试剂与胍丁胺反应的条件不同,生成的化合物稳定性、荧光强度亦有明显差异,笔者总结了几种常用的衍生试剂与胍丁胺发生衍生反应的条件,见表 1。

表 1 不同衍生试剂与胍丁胺衍生的条件

衍生试剂	衍生试剂稳定性	衍生反应时间(min)	反应温度	最佳 pH	检测器
OPA-ME	4 ℃ 保存<3 d	1~2	避光室温	9.4	UV、FL
OPA-MPA	黑暗保存<2 d	1~2	避光室温	9.0	UV、FL
OPA-NAC	4 ℃ 保存<1 d	7	避光室温	9.5	UV、FL
NDA-CN	—	20	避光室温	9.4	FL
NBD-F	5 ℃ 避光保存	40	60 ℃	8.5	LIF
FMOC-Cl	—	3	20 ℃	8.5	FL
HFAA	—	60	120 ℃	—	MS、NPD

注:—表示无此项

目前,柱前衍生化色谱/质谱技术广泛应用于样品中胍丁胺的检测,常用衍生试剂包括 OPA、NDA、NBD-F、FMOC-Cl 等。OPA 类衍生试剂与胍丁胺反应快速、简单,过量的衍生试剂对检测不产生干扰,衍生产物具有高度荧光。但是该类衍生试剂不与次级氨基酸发生反应;衍生试剂不稳定,通常只能保存 1~2 d,临用时须新鲜配制;衍生产物稳定性相对较差,限制了样品预处理程序的使用,如样品清洁和预浓缩。NDA 与伯胺在氰化物存在下反应简单快速,且衍生产物非常稳定,但柱子对衍生物和过多的 NDA 保留极强,难以洗脱。NBD-F 与胍丁胺反应衍生产物较单一,杂质干扰少,具有极佳的光稳定性。当溶液 pH>9.5 时,NBD-F 将会发生明显的水解反应,导致色谱峰严重拖尾,所以需严格控制溶液的 pH。FMOC-Cl 能与伯胺和仲胺发生快速反应,衍生产物稳定,荧光强度高,灵敏度高。然而,FMOC-Cl 不仅和氨基酸会发生多重衍生反应,而且易形成宽试剂峰干扰氨基酸分离,衍生过程中高浓度的 FMOC-Cl 和过量的淬灭试剂较难定量消除。HFAA 与胍丁胺反应衍生物产率高、易挥发且稳定,但反应条件苛刻,需要较高温度和较长时间。在实际胍丁胺测定过程中选择衍生试剂需要根据自身试验需要,综合考虑衍生试剂是否容

易获得、稳定性、衍生反应的快慢以及衍生产物的稳定性、灵敏度、检测限等。只有充分了解这些衍生试剂的特点,才能做出正确的选择,从而获得理想的测定结果。

参考文献

[1] UZBAY T I. The pharmacological importance of agmatine in the brain[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2012, 36(1): 502-519.

[2] 兰忠平,顾楠,熊利泽,等. 胍丁胺对鞘内吗啡镇痛作用的影响[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(8): 842-846.

[3] 李锦,曹丹旎,吴宁,等. 抗阿片成瘾性药物研究历史与现状[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 255-261.

[4] LI F, WU N, SU R B, et al. Imidazoline receptor antisera-selected/Nischarin regulates the effect of agmatine on the development of morphine dependence[J]. Addict Biol, 2012, 17(2): 392-408.

[5] NANDKISHOR R K, SUNIL J T, MANISH M A, et al. Evidences for the agmatine involvement in antidepressant like effect of bupropion in mouse forced swim test[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 107(1): 42-47.

[6] HANS-GERT B, CLAUDIA S, KRISTIN J, et al. Agmatinase, an inactivator of the putative endogenous antide-

- pressant agmatine, is strongly upregulated in hippocampal interneurons of subjects with mood disorders[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 237-246.
- [7] BRIJESH G T, NANDKISHOR R K, MITAL R P, et al. Agmatine, an endogenous imidazoline receptor ligand modulates ethanol anxiolysis and withdrawal anxiety in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 637(1/2/3): 89-101.
- [8] 李冲, 陈涛. 胍丁胺器官保护作用的研究进展[J]. *重庆医学*, 2016, 45(22): 3143-3145.
- [9] 刘辰麒, 丁卓平, 王锡昌. 生物胺的检测方法评价[J]. *现代科学仪器*, 2006(4): 87-89.
- [10] 尹雪梅, 杨柳, 施超欧, 等. 离子色谱法测定硫酸胍丁胺含量[J]. *理化检验(化学分册)*, 2014, 50(2): 260-261.
- [11] FENG Y Z, ANGELOS E H, JOHN E P, et al. Determination of agmatine in brain and plasma using high performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. *J Chromatogr*, 1997, 691(2): 277-286.
- [12] MARKOWSKI P, BARANOWSKA I, BARANOWSKI J. Simultaneous determination of L-arginine and 12 molecules participating in its metabolic cycle by gradient RP-HPLC method, application to human urine samples[J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 605(2): 205-217.
- [13] DAI Z L, WU Z L, WANG J J, et al. Analysis of polyamines in biological samples by HPLC involving pre-column derivatization with o-phthalaldehyde and N-acetyl-L-cysteine[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(6): 1557-1564.
- [14] ROBERTS J C, GROCHOLSKI B M, KITTO K F, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies of agmatine after spinal administration in the mouse[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3): 1226-1233.
- [15] ZHAO S L, FENG Y Z, MICHAEL H L, et al. Quantitation of agmatine by liquid chromatography with laser-induced fluorescence detection[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2002, 470(2): 155-161.
- [16] BAUZA T, BLAISE A, DAUMAS F, et al. Determination of biogenic amines and their precursor amino acids in wines of the Vallee du Rhone, by HPLC with precolumn derivatization and fluorimetric detection[J]. *J Chromatogr A*, 1995, 707(3): 373-379.
- [17] 丘忠丽, 林缨, 熊志立, 等. 同位素稀释-气相色谱-质谱法检测大鼠血浆中的内源性胍丁胺[J]. *色谱*, 2014, 32(7): 779-783.
- [18] 苏瑞斌, 李锦, 高凯, 等. 高效液相色谱法测定大鼠脑和 NG108-15 细胞内胍丁胺含量[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2002, 16(6): 459-463.
- [19] 宋滇文, 邢旺兴, 贾连顺. 脊髓组织胍丁胺含量的测定及其脊髓损伤后内源性胍丁胺含量的变化[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(37): 2649-2652.
- [20] 张玉瑶, 姜国华, 班涛. 生物样品中胍丁胺的定量分析方法及评价[J]. *神经药理学报*, 2015, 5(2): 9-16.
- [21] CHEN C K, LIU K T, CHIU T C, et al. Separation of amino acids and amines by capillary electrophoresis using poly (ethylene oxide) solution containing cetyltrimethylammonium bromide[J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 7576-7581.
- [22] PAULSON N B, GILBERTSEN A J, DALLUGE J J, et al. The arginine decarboxylase pathways of host and pathogen interact to impact inflammatory pathways in the lung[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111441.
- [23] KIRSCHBAUM J, LUCKAS B, BEINERT W D. HPLC analysis of biogenic amines and amino acids in food[J]. *J Chromatogr A*, 1994, 661(1/2): 193-199.
- [24] DOUGLAS S, ALAN B, RICHARD B, et al. Quantitation of the putative neurotransmitter agmatine as the hexafluoroacetylacetate derivative by stable isotope dilution gas chromatograph and negative ion chemical ionization mass spectrometry[J]. *Anal Biochem*, 1996, 238(2): 129-136.
- [25] 阮志鹏. 胍丁胺的衍生化 GC-NPD 测定及大鼠药动学研究[J]. *中国现代医用药学*, 2012, 29(1): 63-66.

(收稿日期: 2018-06-20 修回日期: 2018-09-27)

• 综 述 •

血栓弹力图的临床应用新进展

曹 敏¹综述, 张 军^{2△}审校

(蚌埠医学院第一附属医院: 1. 检验科; 2. 输血科, 安徽蚌埠 233000)

摘 要: 正常生理情况下, 止凝血过程是由多种因素参与的动态平衡过程, 包括一期止血(血管收缩和血小板血栓形成)、二期止血(凝血酶生成和纤维蛋白聚合)及纤维蛋白溶解。常规凝血试验只能反映某一环节异常, 作用相对局限。血栓弹力图分析了血小板、凝血因子等多种因素的作用, 能较全面地反映整个凝血过程, 已被广泛应用于临床医疗。该文简要介绍血栓弹力图在临床上的应用新进展。

关键词: 血栓弹力图; 凝血过程; 常规凝血试验; 出血性疾病; 血栓性疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 02. 031

中图法分类号: R446. 11

文章编号: 1673-4130(2019)02-0246-04

文献标识码: A

△ 通信作者, E-mail: zhangjun6810@163. com.

本文引用格式: 曹敏, 张军. 血栓弹力图的临床应用新进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(2): 246-249.