

• 临床检验研究论著 •

马来酸罗格列酮造成肌酐苦味酸法检测结果假性增高

李金密, 高 飞, 陈开春, 邓少丽[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所检验科, 重庆 400042)

摘 要:目的 探讨马来酸罗格列酮(RM)对肌酐(Cr)苦味酸法测定的干扰及其机制。方法 将不同饱和度 RM 溶液加入 Cr 标准溶液中,采用苦味酸法对混合液进行 Cr 浓度检测;绘制 RM 溶液及其与苦味酸的反应产物吸收曲线,分析其干扰 Cr 检测的可能机制。结果 RM 可导致 Cr 检测结果假性增高,干扰程度与 RM 浓度呈正相关($r^2=0.996$);RM 溶液在苦味酸法 Cr 检测采用的 510 nm 波长附近无吸收峰,但 RM 与苦味酸的反应产物在 480 nm 处有吸收峰。结论 RM 以造成肌酐检测结果假性增高,并呈良效依赖关系;应避免在患者服用 RM 后立即进行 Cr 检测,以减少对检测结果的干扰。

关键词:马来酸罗格列酮; 苦味酸; 肌酐

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)19-2311-02

Rosiglitazone maleate caused falsely increased serum creatinine concentration measured by Jaffe assay

Li Jinmi, Gao Fei, Chen Kaichun, Deng Shaoli[△]

(Department of Clinical Laboratory, Institute of Surgery Research, Daping Hospital,
Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of rosiglitazone maleate(RM) on serum creatinine(Cr) detection and its possible mechanism. **Methods** Solutions with different concentrations of RM were added to standard solution of Cr to test its effect on Cr detection. Absorption curve of RM and RM-picric mixture were described to analyze the potential mechanism of the interference effect. **Results** RM caused falsely increased Cr with a positive correlation between RM concentration and interference effect($r^2=0.996$). RM solution were without any absorption peak at wave length from 400 to 600 nm, but RM-picric mixture were with absorption peak at the wave length close to 510 nm, which was also used for the detection of Cr. **Conclusion** RM could cause falsely increased Cr level at dose dependent manner. To avoid the detection of serum Cr level soon after patients taking RM might be useful for decrease the interference effect of RM on the detected results.

Key words: rosiglitazone maleate; picric acid; creatinine

苦味酸法是 Cr 检测最常用方法^[1-2],但葡萄糖、丙酮、维生素 C、头孢唑啉钠等多种物质可影响检测结果准确性^[3-5]。笔者发现马来酸罗格列酮(RM)对苦味酸法检测 Cr 也会产生影响。为此,笔者进行了本研究,以探讨相关机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)RM 饱和水溶液的制备:取过量 RM 标准品(纯度大于 99%,购自成都宇洋高科技发展有限责任公司)于室温下溶于 20 mL 蒸馏水中,超声波促溶,静置后 4 000 r/min 离心 10 min 取上清液备用,上清液饱和度记为 100%。(2)Cr 标准液的制备:Cr 标准液购自上海生物制品研究所,初始浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$ 。(3)苦味酸工作液的制备:150 mmol/L NaOH 溶液与 14.5 mmol/L 苦味酸溶液(购自四川迈克科技有限公司提供)等体积混合。

1.2 方法

1.2.1 干扰试验 采用倍比稀释法制备 100 μL 饱和度为 50%~0.1% 的 RM 溶液,与等体积 Cr 标准液或者蒸馏水混合;室温放置 1 min 后加入 200 μL 苦味酸工作液,迅速混匀;37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 10 min 后于 510 nm 波长处检测吸光度。以空白管调零,根据标准曲线计算待测样品 Cr 浓度。分别计算 2 组样本相关性(r^2),并作配对 t 检验,用 SPSS12.0 进行分析。

1.2.2 RM 吸收峰检测 取 RM 饱和水溶液 3 mL,以蒸馏水为空白对照,采用 UV-Vis8500 型紫外/可见分光光度计在 200~600 nm 波长范围内检测 RM 溶液吸光度,绘制吸收

曲线。

1.2.3 反应产物吸收峰检测 取 200 μL Cr 标准液或 RM 饱和水溶液,分别加入 2 mL 苦味酸工作液,混匀后 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 10 min,以苦味酸工作液为空白对照,在 UV-Vis8500 型紫外光/可见分光光度计上检测反应产物在 400~600 nm 波长范围内的吸光度,绘制吸收曲线。

2 结 果

2.1 干扰试验 RM 可导致 Cr 标准液检测结果假性增高,且影响效应呈剂量依赖性。在无 Cr 条件下,RM 与苦味酸反应产物在 510 nm 处形成吸收峰。线性相关分析显示,RM 对苦味酸法 Cr 测定结果干扰程度与 RM 溶液饱和度呈正比($r^2=0.996$)。不同饱和度 RM 溶液干扰试验中 Cr 检测结果见表 1。

表 1 不同饱和度 RM 溶液干扰试验中 Cr 检测结果($\mu\text{mol/L}$)

| 分组 | RM 溶液饱和度(%) | | | | | | | | | | | |
|------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| | 0 | 50.0 | 25.0 | 12.5 | 6.25 | 3.12 | 1.56 | 0.78 | 0.39 | 0.20 | 0.10 | |
| C I | 49.8 | 80.5 | 65.7 | 58.2 | 53.1 | 51.0 | 49.6 | 49.7 | 49.0 | 50.0 | 48.6 | |
| C II | — | 32.1 | 16.8 | 7.8 | 4.2 | 2.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | |
| 差值 | 49.8 | 48.4 | 48.9 | 50.4 | 48.9 | 48.3 | 49.6 | 49.7 | 49.0 | 50.0 | 48.6 | |

C I:各饱和度 RM 溶液+50 $\mu\text{mol/L}$ Cr 标准溶液;C II:各浓度 RM 溶液+蒸馏水。

[△] 通讯作者,E-mail:dengs1072@yahoo.com.cn。

2.2 RM 吸收峰检测 RM 饱和溶液吸收峰主要在 203、215、317 nm 波长处,在 400~600 nm 波长处无明显吸收峰,见图 1。

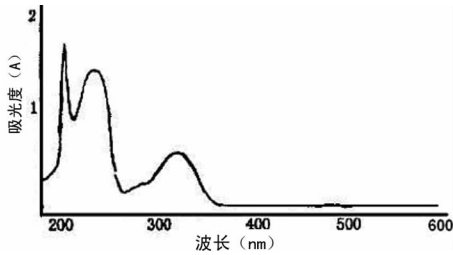


图 1 RM 饱和溶液吸收曲线

2.3 反应产物吸收曲线 Cr、RM 与苦味酸反应的产物在 475、480 nm 波长处出现吸收峰,见图 2。

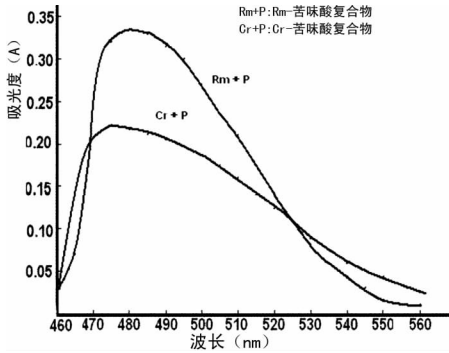


图 2 反应产物吸收曲线

3 讨 论

本研究证实 RM 可导致 Cr 检测结果假性增高,原因在于 RM 与苦味酸的反应产物在 480 nm 处有吸收峰,与 Cr 检测波长 510 nm 十分接近。因此,如果血清标本中存在 RM,可导致 Cr 检测过程中 510 nm 检测波长下的吸光度增加,导致血清 Cr 检测结果假性增高。RM 是新一代噻唑烷二酮类药物,能增强肝脏、脂肪及肌肉组织胰岛素的敏感性,促进葡萄糖的摄取和利用,广泛用于 2 型糖尿病的治疗^[6-9]。而糖尿病肾病是糖尿病患者是最常见,也是后果最为严重的并发症之一。监测糖尿病患者血清 Cr 水平有助于科学、客观地评估患者肾功能,

并据此制定相应的治疗措施。本研究发现 RM 可导致 Cr 检测结果假性增高,说明有必要在临床工作中加强分析前质量控制,尤其是对于接受 RM 治疗的糖尿病患者,更应重视标本采集的时间,避免在服药后立即采集血液标本进行检测,从而将 RM 对 Cr 检测的干扰效应降至最小,进而为临床提供更为真实、可信的检测结果^[10-11]。

参考文献

- [1] 陈文彬,王有赤. 诊断学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2001: 380-381.
- [2] Vasiliades J. Reaction of alkaline sodium picrate with creatinine: I. kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine picric acid complex[J]. Clin Chem, 1976, 22(10): 1664-1671.
- [3] Kroll MH, Roach NA. Mechanism of interference with the Jaffe reaction for creatinine[J]. Clin Chem, 1987, 33(7): 1129-1132.
- [4] 顾新民. 碱性苦味酸测定肌酐影响因素[J]. 中华现代中西医杂志, 2005, 3(4): 356-357.
- [5] 张传洽. Jaffe 速率法、电极法和酶法测定肌酐结果的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(3): 383-384.
- [6] 李斌. 罗格列酮对糖尿病肾病患者 CRP、IL-2、IL-6、TNF- α 水平的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(20): 88.
- [7] 张群力,陈新东. 罗格列酮联合氯沙坦治疗糖尿病早期肾病疗效观察[J]. 西北药学杂志, 2009, 24(4): 303-304.
- [8] Toruner F, Altionova AE, Bukan N, et al. Plasma visfatin concentrations in subjects with type 1 diabetes mellitus[J]. Horm Res, 2009, 72(1): 33-37.
- [9] Beysen C, Murphy EJ, Nagaraja H, et al. A pilot study of the effects of pioglitazone and rosiglitazone on de novo lipogenesis in type 2 diabetes[J]. J Lipid Res, 2008, 49(12): 2657-2663.
- [10] Plebani M, Carraro P. Mistake in a stat laboratory: types and frequency[J]. Clin Chem, 1997, 43(9): 1348-1351.
- [11] Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later[J]. Clin Chem, 2007, 53(9): 1338-1342.

(收稿日期:2012-05-23)

(上接第 2308 页)

- [7] 叶燕芝,李西海,梁文娜,等. 软骨细胞体外分离培养与鉴定的实验研究[J]. 福建中医学院学报, 2008, 18(6): 32-37.
- [8] 李兵,吴志宏,刘广源,等. 三种软骨细胞分离培养方法对细胞骨架影响的比较[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(9): 1108-1110.
- [9] 匡世军,刘志光,何一青,等. 兔颞下颌关节盘纤维软骨细胞分离培养的实验研究[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2006, 27(3): 318-321.
- [10] 张志光,郑卫平,苏凯. 兔关节软骨细胞的分离、培养和形态学特征[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2004, 25(1): 63-66.
- [11] Chockalingam PS, Varadarajan U, Sheldon R, et al. Involvement of protein kinase Czeta in interleukin-1beta induction of ADAMTS-4 and type 2 nitric oxide synthase via NF-kappa B signaling in primary human osteoarthritic chondrocytes[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(12): 4074-4083.
- [12] Ho LJ, Lin LC, Hung LF, et al. Retinoic acid blocks pro-inflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase production by down-regulating JNK-AP-1 signaling in human chondrocytes[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70(2): 200-208.
- [13] Ryu JH, Chun JS. Opposing roles of WNT-5A and WNT-11 in interleukin-1beta regulation of type II collagen expression in articu-

- lar chondrocytes[J]. J Biol Chem, 2006, 281(31): 22039-22047.
- [14] 张莉,郭全义,睦翔,等. 羊软骨细胞在生物反应器中的培养和扩增[J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(6): 446-448.
- [15] Schulze-Tanzil G, Muller RD, Kohl B, et al. Differing in vitro biology of equine, ovine, porcine and human articular chondrocytes derived from the knee joint: an immunomorphological study[J]. Histochem Cell Biol, 2009, 131(2): 219-229.
- [16] Fukui N, Ikeda Y, Tanaka N, et al. $\alpha v \beta 5$ integrin promotes dedifferentiation of monolayer-cultured articular chondrocytes[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(7): 1938-1949.
- [17] Kang SW, Yoo SP, Kim BS. Effect of chondrocyte passage number on histological aspects of tissue-engineered cartilage[J]. Biomed Mater Eng, 2007, 17(5): 269-276.
- [18] Ahmed N, Gan L, Nagy A, et al. Cartilage tissue formation using redifferentiated passaged chondrocytes in vitro[J]. Tissue Eng Part A, 2009, 15(3): 665-673.
- [19] Enomoto H, Inoki I, Komiya K, et al. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage[J]. Am J Pathol, 2003, 162(1): 171-181.

(收稿日期:2012-05-12)