

• 检验技术与方法 •

# 临床常用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物对果糖胺检测的干扰分析

颜 巍, 周 竞, 姚文娟, 程 冉, 姚孝明<sup>△</sup>

(江苏省中西医结合医院检验科, 江苏南京 210028)

**摘要:**目的 观察临床常用的 13 种  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物对果糖胺检测项目的干扰情况。方法 将抗菌药物用注射用水配制系列溶液, 按 5% 体积加入到新鲜的混合血清中, 评价不同抗菌药物对果糖胺检测结果的干扰。结果 头孢硫脒和替卡西林钠/克拉维酸钾的血药浓度分别达到 37.5 mg/L 和 247.5  $\mu$ g/mL 时, 开始对果糖胺的检测产生正干扰, 但干扰程度与果糖胺血清浓度无关。结论 头孢硫脒和替卡西林钠/克拉维酸钾对果糖胺检测结果存在干扰。

**关键词:** 头孢硫脒; 替卡西林; 克拉维酸; 果糖胺; 干扰

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.22.041

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)22-3097-03

## The analysis of $\beta$ -lactam antibiotics interference in fructosamine testing

Yan Wei, Zhou Jing, Yao Wenjuan, Cheng Ran, Yao Xiaoming<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the interference of 13 kinds of  $\beta$ -lactam antibiotics in fructosamine detection. Methods A series of solution of antimicrobial drugs were formulated with water for injection, and added into the mixture fresh serum volume by 5%. Interfere with antimicrobial drugs on the test results of fructosamine were evaluated. Results When the blood concentrations of cephathiamidine and ticarcillin sodium/clavulanate potassium were up to 37.5 mg/L and 247.5  $\mu$ g/mL respectively, they began to produce positive interference on fructosamine detection. However, the degree of interference was not correlated to the serum concentration of fructosamine. Conclusion Cephathiamidine and ticarcillin sodium/clavulanate potassium have positive interference on fructosamine detection.

**Key words:** cephathiamidine; ticarcillin; clavulanate; fructosamine; interference

临床检验的目的是为临床医师诊断、治疗疾病提供准确可靠的依据, 因此检验结果的准确与否对疾病的诊断和治疗都具有较大的影响。故了解检测过程中可能存在的干扰对检验结果的质量控制至关重要。日常工作中有时会遇到在注射了头孢硫脒和替卡西林钠/克拉维酸钾后, 果糖胺检测结果升高而其他与糖尿病相关的检验结果没有异常, 且与患者临床症状不符的情况出现。为了更好地了解这 2 种药物是否对果糖胺及其他生化项目检测的干扰, 现运用美国临床和实验室标准协会(CLSI)EP7-A2 方案对干扰情况进行分析。

### 1 材料与方 法

**1.1 仪器与试剂** 罗氏 Modular SWA 全自动生化分析仪, 由德国罗氏诊断有限公司生产。果糖胺(FRUC)-NBT 还原比色法及配套校准品由德国罗氏诊断有限公司生产; 室内质控品由 RANDOX 公司生产, 质控品批号为 709UN 和 498UE。干扰药物: 注射用头孢硫脒(批号 3134226)由广州白云山制药股份有限公司生产; 注射用替卡西林钠/克拉维酸钾(批号 121201, 含替卡西林 1.5 g、克拉维酸钾 0.1 g)由苏州二叶制药有限公司生产; 青霉素钠(批号 s120609)由山东鲁抗医药股份有限公司生产; 哌拉西林钠(批号 120112431c)由齐鲁天和惠世制药有限公司生产; 头孢地嗪钠(批号 201211207)由山东鲁亚制药有限公司生产; 头孢呋辛钠(批号 1207103)由上海新亚药业有限公司生产; 头孢哌酮钠/舒巴坦(批号 1239464)由辉瑞制药有限公司生产; 头孢曲松钠(批号 1210039)由台湾制药厂股份

有限公司生产; 头孢他啶(批号 12050055)由葛兰素史克制药(苏州)有限公司生产; 头孢西丁钠(批号 14812005)由中化药品工业有限公司生产; 头孢唑啉钠(批号 b121130107)由哈药集团制药总厂生产; 头孢唑肟钠(批号 312112017)由山东罗欣药业股份有限公司生产; 头孢吡肟(批号 20121011)由深圳信立泰药业股份有限公司生产。

### 1.2 方 法

**1.2.1 干扰实验标本<sup>[1]</sup>** 收集来自本院体检且未服用任何药物的体检人员标本制备混合血清(无溶血、脂血和黄疸), 将注射用水按 5% 体积加入到混合血清中, 以重复测定 20 次所得的结果作为基础值。收集相同条件下的不同果糖胺浓度的体检标本按上述操作得到不同浓度果糖胺的基础值。计算各项目的均值( $\bar{x}$ )和 1.96 倍标准差(1.96s)。

**1.2.2 干扰实验<sup>[2-3]</sup>** 将 13 种抗菌药物用注射用水溶解配制成 20 倍血药峰浓度, 作为高浓度(H)标准液, 以注射用水作为低浓度(L)标准液, 按照 L、75%L+25%H、50%L+50%H、25%L+75%H、H 的比例配制成系列浓度溶液后, 按 5% 体积加入到混合血清中, 在与基础标本相同的检测条件下连续重复测定 3 次取均值; 将头孢硫脒和替卡西林钠/克拉维酸钾系列浓溶液按 5% 体积加入到不同浓度果糖胺的混合血清中, 重复测定 3 次取均值。

### 2 结 果

**2.1** 13 种抗菌药物在其血药峰浓度时对血清果糖胺项目的

干扰 根据 CLSI EP7-A2 的要求,重复 3 次检测的均值如果超出  $\bar{x} \pm 1.96s$  则认为存在干扰。本研究中,果糖胺检测基础值  $\bar{x} \pm 1.96s$  为  $(256.0 \pm 5.6) \text{ mmol/L}$ 。13 种抗菌药物的血药峰浓度分别为:青霉素钠 19.2 mg/L,替卡西林钠/克拉维酸钾 330  $\mu\text{g/mL}$ ,哌拉西林钠 52.2 mg/L,头孢地嗪钠 394 mg/L,头孢呋辛钠 144 mg/L,头孢硫脒 75 mg/L,头孢哌酮钠/舒巴坦 236.8 mg/L,头孢曲松钠 81 mg/L,头孢他啶 146 mg/L,头孢西丁钠 110  $\mu\text{g/mL}$ ,头孢唑啉钠 118 mg/L,头孢唑肟钠 221.1 mg/L,头孢吡肟 133 mg/L。这 13 种抗菌药物在其血药峰浓度时,血清果糖胺检测结果分别为 255、285、258、261、260、311、257、259、258、253、259、256、260 mmol/L,其中仅头孢硫脒(285 mmol/L)和替卡西林钠/克拉维酸钾(311 mmol/L)在其血药峰浓度时对果糖胺检测有正干扰,其余 11 种抗菌药物对血清果糖胺检测无干扰。

表 1 不同浓度的 2 种抗菌药物对果糖胺检测结果的干扰效应(%)<sup>\*</sup>

抗菌药物	L	75%L+25%H	50%L+50%H	25%L+75%H	H
头孢硫脒	-0.83	2.60	7.30	10.10	21.50
替卡西林钠 克拉维酸钾	-1.00	-0.30	4.30	8.00	11.30

<sup>\*</sup>:采用相对偏倚来评估抗菌药物的干扰效应,相对偏倚(%)=(加入干扰药物后浓度-基础浓度)×100/基础浓度,下同。

表 2 头孢硫脒和替卡西林钠/克拉维酸钾对不同浓度果糖胺标本检测的干扰

果糖胺浓度基础值 (mmol/L)	头孢硫脒			替卡西林钠/克拉维酸钾		
	效应值(mmol/L)	偏倚(mmol/L)	相对偏倚(%)	效应值(mmol/L)	偏倚(mmol/L)	相对偏倚(%)
165±3.82	220	55	33.30	190	25	15.20
256±5.60	311	55	21.50	285	29	11.30
284±8.66	338	54	19.00	310	26	9.20
324±5.91	376	52	16.00	349	25	7.70
455±6.85	512	57	12.50	481	26	5.70
568±17.8	618	50	8.80	592	24	4.20

### 3 讨 论

血清果糖胺也就是糖化血清蛋白,是葡萄糖与血清蛋白质进行非酶促化作用而形成的一种具有酮胺结构的物质,其生成量与血糖浓度有关。糖尿病患者血清果糖胺浓度明显高于健康人和非糖尿病患者。果糖胺的半衰期为 17 d 左右,在 1~3 周内发生代谢变化,因此,测定血清果糖胺可反映被测前 10~20 d 内连续变化的血糖浓度的平均水平。血清果糖胺是糖尿病诊断、病情监测和治疗过程中疗效观察的一项重要指标。头孢硫脒是第一代头孢菌素类抗菌药物,替卡西林是  $\beta$ -内酰胺类广谱抗菌药物,而克拉维酸则是一种不可逆的高效  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂。本研究中的 13 种  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物都是本院临床常用的抗菌药物,均具有抗菌活性强、不良反应少、适应证广、疗效好、价格便宜等优点<sup>[4]</sup>。

许多药物对检测项目都存在干扰,分析前弄清楚患者使用了何种药物,该药物对哪些检测项目存在干扰及其干扰程度,对分析前的质量控制非常重要。通过筛选实验的结果可以看出,临床常用的这 13 种  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物中,只有头孢硫脒

2.2 头孢硫脒和替卡西林钠/克拉维酸钾对果糖胺检测的干扰效应

2.2.1 不同浓度的头孢硫脒和替卡西林钠/克拉维酸钾对果糖胺检测的干扰分析 不同浓度的 2 种抗菌药物对果糖胺检测的干扰程度不同,其中头孢硫脒在 37.5 mg/L 即 50% 血药峰浓度,替卡西林钠/克拉维酸钾在 247.5  $\mu\text{g/mL}$  即 75% 血药峰浓度时开始对果糖胺检测出现明显正干扰,随着干扰药物浓度的增加,干扰程度也增加,见表 1。

2.2.2 血药峰浓度对不同浓度果糖胺标本检测结果的干扰 加入 2 种抗菌药物后,不同浓度果糖胺标本的检测结果与不加入干扰物时的检测结果(基础值)差异较大,呈现不同程度的正干扰,但干扰程度与血清果糖胺浓度没有相关性,且对不同浓度果糖胺干扰的绝对值基本一致,见表 2。

和替卡西林钠/克拉维酸钾对血清果糖胺的检测有明显的正干扰。其中头孢硫脒在 37.5 mg/L、替卡西林钠/克拉维酸钾在 247.5  $\mu\text{g/mL}$  血药浓度时开始出现明显正干扰,且随着药物浓度的增加干扰程度也逐渐增加。但 2 种药物的干扰程度与果糖胺浓度没有直接的相关性。干扰的原因可能与抗菌药物中含有高浓度的还原性物质,或抗菌药物本身含有强还原性基因有关。故患者需检测血清果糖胺时应尽量在临床给药前采集患者标本,如静脉滴注头孢硫脒,则应至少在 2 个半衰期以后采集标本,如静脉滴注替卡西林钠/克拉维酸钾,则应至少在 1 个半衰期以后采集标本,这样方可避免这 2 种抗菌药物对果糖胺检测的干扰。因本实验均采用注射最低剂量药物时可达到的血药峰浓度进行计算,而在实际临床工作中,医生往往会依据患者的病情而加大抗菌药物使用剂量,故在实际工作中应考虑到适当延长半衰期的时间,以尽量减少对果糖胺检测的干扰。这一干扰实验结果提示,在临床使用其他具有还原性基团的药物时,也可能会造成对果糖胺检测结果的干扰,这还需要进一步研究确认,以便获得更准确的检验结果<sup>[5]</sup>。(下转第 3101 页)

### 3 讨 论

表 1 结果表明,利用比对当月 2 台血细胞分析仪的室内质控分析,WBC、RBC、HGB、HCT、MCV、MCH、MCHC、PLT 等 8 个项目的 CV 均在控制范围内,说明 2 台仪器在比对期间性能稳定,测定结果精密度完全符合要求。

由表 2 可见,通过  $r \geq 0.975$  或  $r^2 \geq 0.95$  粗略判断,2 台仪器在使用各自配套校准品时,WBC、HGB、HCT、MCV、MCH、PLT 的分析结果相关性很好。RBC、MCHC 结果的相关性欠佳。由表 3 的相对偏倚结果可以看出,以卫生行业标准《临床血液学检验常规项目分析质量要求》中的允许偏倚为标准<sup>[3]</sup>,参比仪器与比对仪器的分析结果的相对偏倚除 RBC 及 PLT 在可接受范围以外,其他 6 个项目的相对偏倚结果均超出可接受范围。综合分析表 2 及表 3 的结果,比对的 8 个项目中,RBC 的  $r < 0.975$ ,相对偏倚也超出可接受范围,而 WBC、HGB、HCT、MCV、MCH 的  $r$  虽均大于 0.975,但相对偏倚却都超出可接受范围,只有 PLT 既有较好的相关性且相对偏倚也在可接受范围内。这说明仅用相关性比较不能准确衡量仪器间检测结果的一致性<sup>[6]</sup>。 $r$  只在分析 2 种试验方法有无关系时适用,在分析实验结果是否准确时无意义。线性回归统计  $Y = bX + a$  主要是为了了解和控制系统误差,系统误差可再分为比例和固定误差。斜率  $b$  和截距  $a$  分别表示 2 种方法间的比例误差和固定误差。 $b$  越接近 1, $a$  越接近 0,说明 2 种方法结果之间的偏差越小<sup>[7]</sup>。

从表 2 中还可以看到 HGB、MCV、MCHC 及 PLT 的  $a$  值都较大,而其中 MCHC 的  $a$  值最大。MCHC 并不是由仪器直接测定获得,而是由公式计算得出。当仪器直接测定值存在偏差,往往会影响到计算值,所以当进行仪器间比对时不仅要比对仪器直接检测的值,也应对计算值进行比对。而且通过观察计算值的偏差,即可推断出是哪个项目存在偏差。

2 台仪器在比对时,运行情况良好,室内质控在控,并且所参加的室内质评结果良好。结果出现偏差,分析原因主要是因不同品牌的血细胞分析仪检测原理和使用的试剂不同,各自使用的校准品溯源不同,且溯源链自上而下,溯源性逐渐降低,不确定度逐渐增加<sup>[8]</sup>,在使用各自配套校准品的情况下,就会出现不同检测系统间测定同一标本出现不同结果。由于特定的校准品仅能使用在指定的检测系统,不具互通性,导致检验结果不一致,给临床的诊疗工作带来困难。所以为使同一医院内血细胞结果一致,具有可比性,应使用新鲜全血对血细胞分析仪进行校准<sup>[9]</sup>。本研究以 Sysmex XE-2100 血细胞分析仪为标准,通过用新鲜全血对 Abbott CD-1700 血细胞分析仪重新校准后,按 EP9-A2 文件要求再次检测 WBC、RBC、HGB、

HCT、MCV、MCH、MCHC 及 PLT。从表 2 及表 3 结果来看,在使用新鲜全血校准后重新比对的 8 个项目  $r$  均大于 0.975,偏倚均在可接受范围内。这样同一样本在 2 台仪器上的检测结果非常接近,2 台血细胞分析仪结果具有可比性,能满足临床需要。

在实验室拥有多台血细胞分析仪时,通过用新鲜全血进行比对分析,可对检测结果在各仪器间的偏倚有明确的了解,不仅可以解决检测结果一致性的问题,同时也可以反映其他影响检验质量的因素,如各种分析前误差、方法本身(原理、试剂组成、校准品等)存在的问题。在日常工作中使用新鲜全血比对,不失为一个简单、有效的好方法<sup>[10]</sup>,可以保证同一实验室检测结果的在不同血细胞分析仪上有可比性,对于临床诊断和治疗非常重要,也对检验科在医院和社会中的地位和形象非常重要,同时满足医学实验室的认可要求<sup>[11]</sup>。

### 参考文献

- [1] 霍临明. 中国合格评定国家认可委员会制定的《医学实验室质量和能力认可准则》简介[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(5): 347-347.
- [2] 中华人民共和国卫生部. WS/T 407-2012 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS/T 406-2012 临床血液学检验常规项目分析质量要求[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012.
- [4] CLSI. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline[S]. 2nd ed. Wayne, PA: CLSI, 2002.
- [5] 朱晨光, 黄伟华, 李明. 浅谈实验室管理体系的管理评审控制环节[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(1): 151.
- [6] 刘莘烽, 莫武宁, 兰会华. 血细胞分析仪实验数据比对分析[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(3): 241-244.
- [7] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规范[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 63.
- [8] 彭黎明, 邓瑞雪. 血细胞自动分析校准的溯源[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(5): 475-477.
- [9] 李芳文, 钟兰君. 甘肃省血细胞分析仪校准情况调查分析[J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 29(6): 100-101.
- [10] 李玲, 刘文康, 李博, 等. 多台全自动血细胞分析仪检测结果的比对研究[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(3): 119-121.
- [11] 梁芳, 葛亮, 张宪波. NCCLS EP9-A2 文件在不同血细胞分析仪结果比对中的应用[J]. 航空航天医学杂志, 2011, 22(2): 216-218.

(收稿日期: 2014-04-12)

(上接第 3098 页)

### 参考文献

- [1] 汪开华. 维生素 C 对三种常用肌酐测定方法的干扰[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(11): 1385-1386.
- [2] CLSI. EP9-A2 Interference testing in clinical chemistry; Approved guideline[S]. 2nd ed. Wayne, PA: CLSI, 2005.
- [3] 叶竟妍, 周迎春. 应用 EP7-A2 文件探讨酚磺乙胺对常用临床生化

项目的体外干扰[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(15): 1235-1237.

- [4] 牟颖欣.  $\beta$ -内酰胺类抗生素的合理应用[J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2003, 4(2): 156-158.
- [5] 张军, 秦琴, 杜大海, 等. 多巴胺和多巴酚丁胺对临床部分生化检测项目的干扰[J]. 检验医学, 2012, 27(3): 174-177.

(收稿日期: 2014-05-18)