

• 论 著 •

羟苯磺酸钙对 7 种基于 Trinder 反应原理的生化检验项目的干扰性研究*

梁 莉¹, 王凤英², 李卫彬¹, 韦燕金³, 罗昌亮^{1△}
1. 广西壮族自治区人民医院检验科, 广西南宁 530000; 2. 广西壮族自治区宾阳县人民医院检验科, 广西南宁 530400; 3. 广西壮族自治区横州市妇幼保健院检验科, 广西横州 530300

摘 要:目的 探讨羟苯磺酸钙对 7 种基于 Trinder 反应原理的临床生化检验项目的体外干扰。方法 参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)的 EP7-A3 干扰试验指南, 选取血清肌酐(Cr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂肪酶(LPS)高、低浓度 5 份标本, 设计配对差异实验, 研究羟苯磺酸钙对以上测定是否存在干扰; 对于有干扰的项目, 通过剂量效应实验分析不同药物浓度对各项目的干扰程度。结果 Cr、UA、TC、TG、HDL-C、LDL-C 和 LPS 的最大允许误差分别为 $\pm 3.96\%$ 、 $\pm 4.87\%$ 、 $\pm 4.10\%$ 、 $\pm 9.57\%$ 、 $\pm 5.61\%$ 、 $\pm 5.46\%$ 和 $\pm 11.31\%$ 。当羟苯磺酸钙浓度为 15 mg/L(血浆稳态浓度)时, 对 LDL-C 检测无干扰, 但 Cr、UA、LPS(低浓度)检测均显示出药物负干扰。通过点对点分析估算其对各项目的最小干扰浓度, 结果分别是 Cr(低浓度)0.8 mg/L, Cr(高浓度)1.4 mg/L; UA(低浓度)6.3 mg/L, UA(高浓度)8.3 mg/L; TC(低浓度)20.7 mg/L, TC(高浓度)22.5 mg/L; TG(低浓度)17.7 mg/L, TG(高浓度)34.1 mg/L; HDL-C(低浓度)16.1 mg/L, HDL-C(高浓度)32.2 mg/L; LPS(低浓度)7.8 mg/L, LPS(高浓度)24.2 mg/L。结论 羟苯磺酸钙对基于 Trinder 反应原理的 LDL-C 检测无干扰; 对 Cr、UA、TG、TC、HDL-C 和 LPS 的检测有负干扰, 其干扰程度随着药物浓度的升高而增大, 在 Cr、UA、TG 和 LPS 的检测中干扰效果尤为明显。

关键词:羟苯磺酸钙; Trinder 反应; 生化检验; 药物干扰; 剂量效应
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.013 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2023)12-1473-06 **文献标志码:**A

Interference of calcium dobesilate on seven biochemical tests based on Trinder reaction principle*
LIANG Li¹, WANG Fengying², LI Weibin¹, WEI Yanjin³, LUO Changliang^{1△}
1. Department of Laboratory Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the People's Hospital of Binyang County in Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530400, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Hengzhou Maternal and Child Health Hospital in Guangxi Zhuang Autonomous Region, Hengzhou, Guangxi 530300, China

Abstract: Objective To investigate the in vitro interference of calcium dobesilate on seven clinical biochemical tests based on Trinder reaction principle. **Methods** According to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP7-A3 interference test guidelines, serum creatinine (Cr), uric acid (UA), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lipase (LPS) high and low concentration 5 samples were selected, and paired difference experiment was designed to study whether there was interference of calcium dobesilate on the above measurement. For the items with interference, the interference degree of different drug concentrations on each item was analyzed by dose effect experiment. **Results** The maximum allowable errors of Cr, UA, TC, TG, HDL-C, LDL-C and LPS were $\pm 3.96\%$, $\pm 4.87\%$, $\pm 4.10\%$, $\pm 9.57\%$, $\pm 5.61\%$, $\pm 5.46\%$ and $\pm 11.31\%$, respectively. When the concentration of calcium dobesilate was 15 mg/L (steady plasma concentration), there was no interference on the detection of LDL-C, but Cr, UA and LPS (low concentration) showed drug negative interference. By point-to-point analysis, the minimum interfering concentrations of Cr (low concentration) 0.8 mg/L, Cr (high concentration) 1.4 mg/L, UA (low concentration) 6.3 mg/L, UA (high concentration) 8.3 mg/L, TC (low con-

* 基金项目: 广西自然科学基金青年项目(2021JJB140627); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-A20220100)。
作者简介: 梁莉, 女, 主管技师, 主要从事临床生化检验相关研究。 △ 通信作者, E-mail: changliangluo@163.com。

centration) 20.7 mg/L, TC (high concentration) 22.5 mg/L, TG (low concentration) 17.7 mg/L, TG (high concentration) 34.1 mg/L, HDL-C (low concentration) 16.1 mg/L, HDL-C (high concentration) 32.2 mg/L, LPS (low concentration) 7.8 mg/L, LPS (high concentration) 24.2 mg/L, respectively. **Conclusion** Calcium dobesilate has no interference on the detection of LDL-C based on Trinder reaction principle. It negatively interfered the detection of Cr, UA, TG, TC, HDL-C and LPS, and the degree of interference increased with the increase of drug concentration, especially in the detection of Cr, UA, TG and LPS.

Key words: calcium dobesilate; Trinder reaction; biochemical tests; drug interference; effect of dose

生化检验是临床诊断和治疗的重要辅助手段。随着检验技术的不断进步,生化检验的结果也更加全面、准确、快速。但由于分析过程的复杂性,在实际检测时有诸多影响结果分析的干扰因素。目前,许多实验室都存在难以把控分析前质量控制的现状,因药物干扰导致检测结果不准确的现象越来越受到临床和检验工作者的重视。因为被干扰的结果可能会误导临床以为是药物的药理作用或者患者病情发生变化^[1],影响医生的判断和患者的治疗,降低实验室信任度。所以,研究药物干扰机制,寻求更优检测方法仍然是检验工作者的重任。

Trinder 反应(偶联终点比色法)作为经典生化反应,有许多检验项目都以其为反应基础。比如肌氨酸氧化酶法检测肌酐(Cr),尿酸氧化酶-过氧化物酶(POD)法检测尿酸(UA),胆固醇氧化酶法检测胆固醇,甘油磷酸氧化酶(GPO)-POD 法检测甘油三酯(TG),色原底物法检测脂肪酶(LPS),氧化酶法检测葡萄糖等。由于催化 Trinder 反应的 POD 对底物的特异性较差,谷胱甘肽、胆红素、维生素 C、酚磺乙胺、左旋多巴、羟苯磺酸钙等多种具有还原性的物质都可能使检测结果产生误差。羟苯磺酸钙是临床用于治疗 and 预防糖尿病并发症的常用药物^[2],关于羟苯磺酸钙对 Cr^[3-4]和 UA^[5]的干扰已有报道,但其对同样应用了 Trinder 反应原理的血清脂类^[6]的干扰研究却鲜有报道。在本实验室检测系统中,LPS 项目检测亦基于 Trinder 反应原理,因此预测其也有类似的干扰效果。但目前关于羟苯磺酸钙干扰 LPS 检测的相关报道较少。

美国临床和实验室标准协会(CLSI)发布了 EP7-A3 文件^[7]的临床化学干扰实验指南,与 2005 年发布的 EP7-A2 文件^[8]相比,有不少变动^[9]。因此,本研究参照 EP7-A3 文件,开展了羟苯磺酸钙对血清 Cr、UA、总胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、LPS 测定的体外干扰试验。

1 材料与方法

1.1 材料 干扰药物:羟苯磺酸钙标准品(干粉,纯度>98%)来自贵州迪大科技有限责任公司。根据文

献资料^[10-11]及药代动力学发现,羟苯磺酸钙作为一种常见的改善微循环的血管保护药,健康成人单次口服 500 mg 后,约 6 h 达峰浓度(8 mg/L 左右)。目前羟苯磺酸钙的临床常规推荐剂量为 500 mg,每天 3 次,其血浆稳态浓度约在 15 mg/L。羟苯磺酸钙在组织中分布广泛,与血浆蛋白结合率为 20%~25%,但不能透过血脑屏障。其主要以原形通过肾脏排泄,口服 24 h 后约有 50%的药物从尿中排出,其中仅有 10%为代谢产物,静注 24 h 内约有 75%随尿排出。其药代动力学特征符合二房室模型,β 相消除半衰期为 4.1 h。

1.2 仪器与试剂 分析系统:美国贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪、四川优普系列纯水设备 ULPS-500DRO。仪器按照标准操作程序定期进行保养和校准,各项性能验证指标均符合要求,对检验项目每天进行质控,监测其稳定性。

检测试剂:(1)Cr(肌氨酸氧化酶法,批号 2508);(2)UA(尿酸氧化酶-POD 法,批号 AUZ9453);(3)TC(酶法,批号 AUZ9011);(4)TG(GPO-POD 法,批号 AUZ9583);(5)HDL-C(直接法,批号 AUZ9506);(6)LDL-C(直接法,批号 AUZ9625);(7)LPS(色原底物法,批号 2680);(8)生化多项校准品(批号 1123E,有效期 2024-05-01);(9)HDL-C 校准品(批号 1066A,有效期 2023-01-01);(10)LDL-C 校准品(批号 1067A,有效期 2022-12-01),以上均为贝克曼库尔特公司原装配套产品。室内质控品采用由美国伯乐公司生产的多项目临床化学定值质控血清。

1.3 基础血清池

1.3.1 血清标本 分别收集广西壮族自治区人民医院健康体检中心的体检者 Cr、UA、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的低浓度和高浓度血清标本各 5 份。纳入标准:(1)近 1 个月内无羟苯磺酸钙用药史的体检者标本;(2)当天完成检测的新鲜血清,状态良好,无黄疸、溶血、脂血(高浓度 TG 标本除外);(3)各项检测值接近 EP7-A3 文件^[7]推荐的低浓度和高浓度。

1.3.2 LPS 标本 收集当天健康体检中心<30 岁体检者的标本 5 份,混合后作为低浓度血清标本;选用 3 d 内门诊患者高浓度血清标本 2 份。要求标本无黄

疸、溶血、脂血,近期无羟苯磺酸钙用药史。将 2 个浓度的血清按照一定的比例混合,制备成浓度接近本实验室 LPS 参考范围上限(67 U/L)和上限 3 倍^[12]的对照标本。

1.3.3 平均浓度 分别将各项目基础血清充分混合后作为对照组标本,每份标本连续测定 20 次,计算平均浓度。

1.4 方法

1.4.1 干扰物质制备 按照 EP7-A3 文件^[7]的指示,为了尽可能少地稀释标本基质,羟苯磺酸钙浓缩液的浓度为推荐浓度(60 mg/L)的 20 倍。用电子天平(上海安亭)量取 120.0 mg 羟苯磺酸钙标准品,加入 100

mL 纯水,充分溶解后得到 1 200 mg/L 浓缩贮存液。

1.4.2 重复次数的确定 计算最大允许误差(δ)/批内变异系数(CV)百分率(σ)的比值,对照 CLSI EP7-A3^[7]文件中的《 δ/σ 与重测次数对应表》,可得出每个检测对象所需的重复测定次数。 δ 是基于生物学变异^[13]的可接受偏差范围,Cr、UA、TC、TG、HDL-C、LDL-C 和 LPS 的 δ 分别为 $\pm 3.96\%$ 、 $\pm 4.87\%$ 、 $\pm 4.10\%$ 、 $\pm 9.57\%$ 、 $\pm 5.61\%$ 、 $\pm 5.46\%$ 和 $\pm 11.31\%$; σ 是通过重复测定 20 次对照标本计算得到的。经计算,各项目高低 2 个浓度的 δ/σ 均 >3 (表 1),因此,每个样品所需的重复测定次数为 3 次。

表 1 基础血清池浓度与 δ/σ

项目	$\delta(\%)$	低血清浓度			高血清浓度		
		$\bar{x}$	$\sigma(\%)$	δ/σ	$\bar{x}$	$\sigma(\%)$	δ/σ
Cr	3.96	51.34 $\mu\text{mol/L}$	1.20	3.30	179.47 $\mu\text{mol/L}$	0.61	6.49
UA	4.87	242.53 $\mu\text{mol/L}$	0.85	5.73	419.18 $\mu\text{mol/L}$	0.56	8.70
TC	4.10	3.82 mmol/L	0.84	4.88	5.50 mmol/L	0.71	5.77
TG	9.57	1.16 mmol/L	0.79	12.11	2.92 mmol/L	0.52	18.40
HDL-C	5.61	0.78 mmol/L	0.98	5.72	2.10 mmol/L	0.82	6.84
LDL-C	5.46	2.11 mmol/L	0.70	7.80	4.20 mmol/L	0.75	7.28
LPS	11.31	67.46 U/L	1.13	10.00	201.30 U/L	1.04	10.88

注: $\bar{x}$ 表示连续测定 20 次基础血清的平均值。

1.4.3 配对差异实验 选取 0、60 mg/L 分别作为羟苯磺酸钙的最低和最高干扰浓度。取基础血清 1.9 mL 加入羟苯磺酸钙浓缩贮存液 0.1 mL 作为干扰实验组;另取基础血清 1.9 mL 加入纯水 0.1 mL 作为对照组。分别测定两组中各项目的浓度,每组重复测定 3 次。

1.4.4 数据分析 干扰实验组均值($\bar{x}_T$)减去对照组均值($\bar{x}_C$)得到干扰效应,计算相对干扰差异($\%d_{obs}$): $\%d_{obs}=(\bar{x}_T-\bar{x}_C)/\bar{x}_C\times 100\%$,如果 $\%d_{obs}\geq\delta$,说明存在干扰^[7]。

1.5 剂量效应实验

1.5.1 有干扰的项目 继续按照以下方式制备 6 个药物干扰浓度:(1)最低和最高干扰浓度。干扰浓度标本制备同配对差异实验中的干扰实验组和对照组;(2)另外 3 个干扰浓度标本按照 75%低浓度+25%高浓度、50%低浓度+50%高浓度、25%低浓度+75%高浓度进行混合配制;(3)因羟苯磺酸钙单次给药 500 mg,6 h 后峰浓度约为 8 mg/L,故本研究增加了 7.5 mg/L(87.5%低浓度+12.5%高浓度)的剂量。

1.5.2 标本测定 在同一分析批内分别检测以上 6 个干扰浓度的标本,每份标本重复测定 3 次。为了平均系统漂移的影响,第 1 组按照干扰物浓度升序测定,第 2 组按降序测定,第 3 组按升序测定。

1.5.3 实验数据分析 通过 GraphPad Prism 9.0 软

件,以羟苯磺酸钙浓度(mg/L)为 X 轴,以 $\%d_{obs}$ 为 Y 轴,绘制点对点曲线图,短虚线表示每个分析项目的允许误差。

2 结 果

2.1 配对差异实验结果 通过分析数据可知,羟苯磺酸钙对血清 Cr、UA、TG、LPS 项目有明显的负干扰;其中 Cr 和 LPS(低浓度)表现尤为明显,在 60 mg/L 的药物浓度下,Cr、LPS(低浓度)的检测结果与对照组相差 3 倍左右;对 TC 和 HDL-C 2 个项目的负干扰相对较小。此外,在本研究最高干扰浓度内,羟苯磺酸钙对 LDL-C 测定无干扰。见表 2。

2.2 剂量效应实验 通过检查散点图可知,本实验没有缺失值和离群值,且每组数据均值构成单调递减序列,即随着药物浓度的升高,干扰效应越来越大。从剂量效应实验结果可以看出,低浓度羟苯磺酸钙即可对 Cr、UA、LPS(低浓度)的检测产生干扰,而对 TC、TG、HDL-C、LPS(高浓度)的起始干扰浓度相对较高。通过点对点分析,估算假设干扰的相对偏差为允许误差时,羟苯磺酸钙对各项目的最小干扰浓度分别是 Cr(低浓度)0.8 mg/L,Cr(高浓度)1.4 mg/L;UA(低浓度)6.3 mg/L,UA(高浓度)8.3 mg/L;TC(低浓度)20.7 mg/L,TC(高浓度)22.5 mg/L;TG(低浓度)17.7 mg/L,TG(高浓度)34.1 mg/L;HDL-

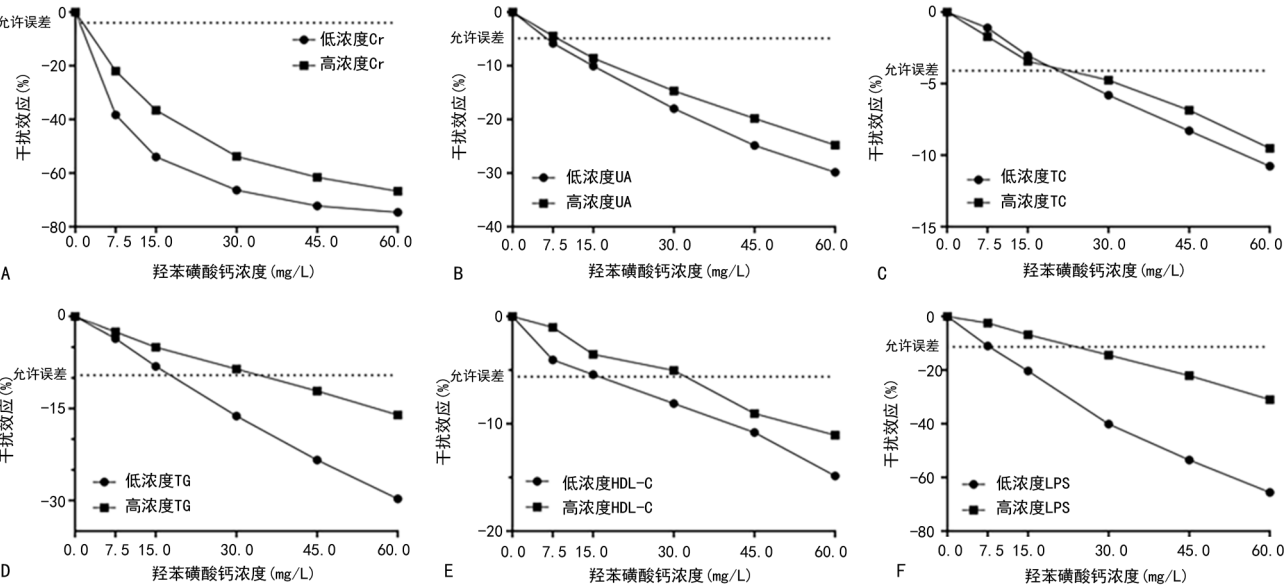
C(低浓度)16.1 mg/L, HDL-C(高浓度)32.2 mg/L; 当羟苯磺酸钙浓度为 15 mg/L(血浆稳态浓度)时, LPS(低浓度)7.8 mg/L, LPS(高浓度)24.2 mg/L。Cr、UA、LPS(低浓度)均显示出药物负干扰。见图 1。

表 2 配对差异实验结果

项目	低浓度标本				允许误差 (%)		是否存在 干扰
	对照组	干扰组	绝对误差	相对误差(%)			
Cr	50.20 μmol/L	13.57 μmol/L	-36.63 μmol/L	-72.97	±3.96	是	
UA	232.65 μmol/L	163.34 μmol/L	-69.31 μmol/L	-29.79	±4.87	是	
TC	3.65 mmol/L	3.26 mmol/L	-0.39 μmol/L	-10.68	±4.10	是	
TG	1.12 mmol/L	0.78 mmol/L	-0.34 μmol/L	-30.36	±9.57	是	
HDL-C	0.73 mmol/L	0.64 mmol/L	-0.09 μmol/L	-12.33	±5.61	是	
LDL-C	2.02 mmol/L	1.98 mmol/L	-0.04 μmol/L	-2.00	±5.46	否	
LPS	63.73 U/L	21.67 U/L	-42.06 U/L	-66.00	±11.31	是	

项目	高浓度标本				允许误差 (%)		是否存在 干扰
	对照组	干扰组	绝对误差	相对误差(%)			
Cr	172.82 μmol/L	57.94 μmol/L	-114.88 μmol/L	-66.47	±3.96	是	
UA	402.94 μmol/L	304.50 μmol/L	-98.44 μmol/L	-24.43	±4.87	是	
TC	5.25 mmol/L	4.83 mmol/L	-0.42 μmol/L	-8.00	±4.10	是	
TG	2.81 mmol/L	2.35 mmol/L	-0.46 μmol/L	-16.37	±9.57	是	
HDL-C	2.03 mmol/L	1.77 mmol/L	-0.26 μmol/L	-12.81	±5.61	是	
LDL-C	3.99 mmol/L	3.95 mmol/L	-0.04 μmol/L	-1.00	±5.46	否	
LPS	189.40 U/L	130.63 U/L	-58.77 U/L	-31.03	±11.31	是	

注:各项目实验组和对照组数据为 3 次测定结果平均值。



注:A~F 分别为 Cr、UA、TC、TG、HDL-C、LPS 的剂量效应实验折线图。

图 1 剂量效应实验折线图

3 讨 论

影响检验结果的因素很多,除了饮食、运动、标本采集、检验方法、实验条件、仪器及试剂外,药物是一个非常重要的因素。随着药物种类和检验项目的增加,这个问题日益突出。药物均具有化学结构及生物活性,其自身可以直接对机体造成影响,引起体内环境生理、生化的改变,或者直接对检测方法产生作用,进而对检测结果造成干扰。

本研究中的羟苯磺酸钙早已在我国市场投入使用,其应用广、市场价格低,相关商品有贝多斯、吴畅、安多明、导升明等,临床常用来治疗和预防糖尿病并

发症(如糖尿病视网膜病变)^[13]、肾病、周围神经病变等,还可以用于治疗其他微循环障碍。羟苯磺酸钙与其他药物联合应用,可以减轻不良反应,用药也相对安全,其改善血管的疗效显著,是一种长效使用药物,目前关于其药理作用及临床应用还在不断拓宽。

由于服用羟苯磺酸钙的患者经常出现胱抑素 C、尿素与 Cr 结果不相符的情况,而 UA 与 Cr 又同属肾功能指标,所以该药物对 Cr、UA 的干扰已有不少研究。但同样采用 POD 指示系统的血脂项目受饮食影响较大,检测结果的波动容易被忽视,且糖尿病患者经常出现血脂异常等并发症,因此药物对脂类检测的

干扰容易误导临床医师对检测结果做出不正确的判断。另外,本实验室的 LPS 检测是应用色原底物法,笔者也将其加入了研究。血清 LPS 是一类能分解脂肪生成甘油和游离脂肪酸,具有多种催化功能的消化酶。LPS 合成于胰腺的腺泡组织,具有较高的器官特异性,在胰腺炎发病早期,即可检测到血清 LPS 水平的升高,且呈规律性升高,持续时间长。急性胰腺炎是一种临床上常见、发病急、病情凶险、病死率高的急腹症,及时抽血检查血清 LPS 和淀粉酶,对疾病诊断、治疗和预后有重要意义^[14]。研究表明,早期检测血清 LPS 能较好地地区分急性和非急性胰腺炎,其血清水平和胰腺炎病情进展程度呈正相关,阳性率高达 92%,具有较高的灵敏度,是诊断胰腺炎病情的主要监测指标。另外,LPS 与糖类抗原 199、恶性肿瘤因子的联合检测可提高胰腺癌患者的早期诊断价值^[15]。

本研究实验数据表明,在 7 个基于 Trinder 反应的测定中,外源性添加羟苯磺酸钙对血清 Cr、UA、TC、TG、HDL-C、LPS 项目明显表现出剂量依赖性的负干扰,而对 LDL-C 测定则无干扰。该结果与 GUO 等^[6]的研究一致。羟苯磺酸钙在 Cr、UA、TG 和 LPS 的检测中干扰效果尤为明显,低浓度药物即可对 Cr、UA、LPS(低浓度)的检测产生干扰,TC、TG、HDL-C、LPS(高浓度)的起始干扰浓度相对较高。此外,在相同的药物干扰浓度下,同一项目的低浓度标本比高浓度标本受到的干扰效应更大,特别是 LPS 项目,两个浓度的干扰百分比相差两倍以上。当干扰效应的相对偏差为允许误差时,各项目均表现出高浓度标本的药物最小干扰浓度比低浓度标本更高,甚至相差一倍以上。对此,分析原因可能是因为这些干扰效应是根据百分比偏差进行比较的,当绝对差异相差不大时,对照值基数越小,百分比偏差越大。也有可能是药物在反应过程中需要消耗一定量的过氧化氢(H_2O_2),而高浓度血清在反应时可能产生更多的 H_2O_2 ,从而减弱药物的干扰。

在临床生化检验项目中,Trinder 反应应用广泛,其原理是氧化酶催化反应产生 H_2O_2 ,在 POD 的作用下,分解出氧,将无色的还原型 4-氨基安替比林与酚,偶联氧化缩合成红色的醌类化合物。其生成物色泽深浅在一定范围内与代谢物浓度呈正比。Trinder 反应第一步特异性相当强,第二步特异性较差,易发生各种干扰。羟苯磺酸钙对 Trinder 反应的干扰机制尚未明确,分析原因可能如下:(1)羟苯磺酸钙的基本结构是二羟基苯环,它具有较强的还原性,能与色原性物质竞争 H_2O_2 ,从而使氧化过程中产生的 H_2O_2 被消耗,导致色素团形成减少,使检测结果假性偏低;(2)由于 POD 对底物的专一性差,它可能对羟苯磺酸钙也有氧化作用,导致羟苯磺酸钙与色原体竞争 POD,延缓或者减少了醌类基团的形成;(3)羟苯磺酸钙可能会影响生色基团的稳定性^[16-17];(4)羟苯磺酸

钙可能与偶联终点比色法反应中的其他成分发生反应,减少生色基团的形成,从而产生负干扰。7 个研究项目中,只有 LDL-C 的检测没有表现出干扰效应,原因可能为:(1)7 个项目检测方法中,只有 LDL-C 检测有两次产生 H_2O_2 的过程,即先用保护剂使低密度脂蛋白不参与酶促反应,再通过胆固醇酯酶和胆固醇氧化酶的反应,将所有非低密度脂蛋白的脂蛋白(包括高密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、乳糜颗粒)分解,这一过程产生的 H_2O_2 可能与羟苯磺酸钙反应,消除了它的干扰;(2)7 个项目中只有 LDL-C 的试剂盒里加入了叠氮钠(过氧化氢酶抑制剂),该物质可能会抑制羟苯磺酸钙的干扰;(3)不同试剂盒所使用底物体系的结构、敏感度、浓度的差异,使检测受到的干扰程度不同。

内源性干扰如溶血、脂浊、黄疸等容易被检验工作者关注,但外源性干扰比如药物影响较难被发现。药物对检测结果的影响不容忽视,然而我国的药品说明书普遍缺乏药物对实验室检测指标的干扰分析,而试剂厂商一般只对溶血、黄疸等干扰情况进行评价,缺少药物干扰信息。因此,在实验室工作中应对本实验室所用的仪器设备、试剂方法学局限性等有充足的了解;熟悉药物的血药浓度水平、半衰期、排泄途径和清除率等;并且加强与临床的沟通联系,了解患者的用药情况,同时注意观察患者的病情、用药及检测结果变化,不断积累经验。许多药物对检测结果的干扰常与血药浓度呈正相关,因此采血时间应尽量避免血药高峰期,在病情允许的情况下,可在停药几天后采血以排除药物对检测结果的影响;同时要积极开展研究工作,收集整理相关信息,不断提高辨识和排除干扰的能力。这样才有可能切实降低因检测结果偏差给患者带来的风险,对提高检验质量及临床诊疗工作具有重要意义。

综上所述,在 7 个基于 Trinder 反应原理的生化检验项目中,羟苯磺酸钙对血清 LDL-C 检测无干扰,对 Cr、UA、TC、TG、HDL-C、LPS 测定可产生不同程度的负干扰,且表现为剂量依赖性,即随着药物浓度的升高,干扰效应越来越大,其中 Cr 和 LPS 表现尤为明显。为了避免羟苯磺酸钙对生化检验项目的干扰,建议使用羟苯磺酸钙的患者应在临床医生的评估下暂时停药 3~5 d 后再进行抽血检测;如果病情不允许,建议患者在服药前完成抽血,以尽量减少干扰程度。而作为检验工作者,当知道患者服用过羟苯磺酸钙后,可以适当对患者血清进行稀释,降低药物浓度,从而减少药物对实验的干扰。如果实验室同时有多个生化检测系统,可更换系统进行复检。必要时可采用不受药物干扰的液相色谱串联质谱法测定血清 Cr、UA、TC、TG 和 HDL-C 浓度。对于 LPS,比浊法也可以作为一种替代方法。

参考文献

[1] 王敏,张德伟. 羧苯磺酸钙致肌酐结果假性偏低临床观察[J]. 中国现代医生,2018,56(5):79-81.

[2] 余洋,黄仲义. 羧苯磺酸钙治疗糖尿病微血管并发症的机制及临床获益[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(12):811-815.

[3] 钱芳,陈玉. 羧苯磺酸钙药物浓度对肌氨酸氧化酶法检测肌酐的干扰试验分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(6):843-844.

[4] 潘练华,麦爱芬,吕婉娟,等. 羧苯磺酸钙对肌酐检测的干扰效应评价[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(19):2400-2402.

[5] 国秀芝,张江涛,侯立安,等. 羧苯磺酸钙对尿酸酶-过氧化物酶偶联法尿酸检测的干扰研究[J]. 中华检验医学杂志,2015,38(9):600-604.

[6] GUO X, HOU L, YIN Y, et al. Negative interferences by calcium dobesilate in the detection of five serum analytes involving Trinder reaction-based assays[J]. PLoS One, 2018,13(2):e0192440.

[7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry: approved guideline-third edition; EP7-A3[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2018.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry: EP7-A2 [J]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2005.

[9] 石文,黄婕如,刘冬冬,等. 应用 CLSI EP7-A3 评价肌酐测定的干扰因素[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(3):307-311.

[10] 王莹,李彩,朱峰,等. 羧苯磺酸钙对动脉粥样硬化斑块形成的影响及其机制[J]. 温州医科大学学报,2020,50(5):387-390.

[11] LIU J, LI S, SUN D. Calcium dobesilate and micro-vascular diseases[J]. Life Sci, 2019,221:348-353.

[12] BANKS P A, FREEMAN M L. Practice guidelines in acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2006,101(10):2379-2400.

[13] HU H, LIU J, WANG D L, et al. Efficacy of calcium dobesilate in treating Chinese patients with mild-to-moderate non-proliferative diabetic retinopathy (CALM-DR): protocol for a single-blind, multicentre, 24-armed cluster-randomised, controlled trial[J]. BMJ Open, 2021,11(5):e045256.

[14] 杨凤娟. 血清淀粉酶、脂肪酶联合检验对诊断急性胰腺炎的临床应用价值[J]. 健康大视野, 2021,29(17):105.

[15] 林伟,徐桂秋. 血清 LPS、CA19-9、TSGF 联合检测在胰腺癌诊断中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013,34(12):1731-1732.

[16] TARASEK D, GASOWSKA-BAJGER B, WOJTASEK H. Mechanisms of interference of p-diphenols with the Trinder reaction[J]. Bioorg Chem, 2020,97:103692.

[17] GUO X Z, ZHAO F, YIN Y C, et al. Calcium dobesilate: a drug treatment for diabetic retinopathy can negatively interfere with the measurement of glycated albumin using the enzymatic method[J]. Clin Chim Acta, 2018,483:1-5.

(收稿日期:2022-09-12 修回日期:2023-01-30)

(上接第 1472 页)

[11] 李菊,李建兰,高爱民. 中国终末期肾病患者行维持性血液透析的流行病学现况[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(21):160-162.

[12] 尹彦琪,金其庄. 肾脏病预后质量倡议:血管通路临床实践指南 2019 年更新的解读与探讨[J]. 中华肾脏病杂志, 2020,36(7):560-567.

[13] 金其庄,王玉柱,叶朝阳,等. 中国血液透析用血管通路专家共识(第 2 版)[J]. 中国血液净化,2019,18(6):365-381.

[14] SEE Y P, CHO Y, PASCOE E M, et al. Predictors of arteriovenous fistula failure: a post hoc analysis of the FAVOURED study[J]. Kidney360, 2020,1(11):1259-1269.

[15] TAKAHASHI E A, HARMSEN W S, MISRA S. Endo-vascular arteriovenous dialysis fistula intervention: outcomes and factors contributing to fistula failure[J]. Kidney Med, 2020,2(3):326-331.

[16] LI Q Q, YIN Z. Effect of self-management and thrombus monitoring on patients with autogenous arteriovenous fistula[J]. Am J Transl Res, 2021,13(10):11806-11813.

[17] ROCCHICCIOLI S, CECCHETTINI A, UCCIFERRI N, et al. Site-specific secretome map evidences VSMC-related markers of coronary atherosclerosis grade and extent in the hypercholesterolemic swine[J]. Dis Markers, 2015,

2015:465242.

[18] JUNG T W, PARK H S, CHOI G H, et al. Chitinase-3-like protein 1 ameliorates atherosclerotic responses via PPAR δ -mediated suppression of inflammation and ER stress[J]. J Cell Biochem, 2018,119(8):6795-6805.

[19] GONG Z S, XING S S, ZHENG F, et al. Increased expression of chitinase 3-like 1 in aorta of patients with atherosclerosis and suppression of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by chitinase 3-like 1 gene silencing[J]. Mediators Inflamm, 2014,2014:905463.

[20] JUNG Y Y, KIM K C, PARK M H, et al. Atherosclerosis is exacerbated by chitinase-3-like-1 in amyloid precursor protein transgenic mice[J]. Theranostics, 2018,8(3):749-766.

[21] 肖友文,潘红霞,鲍永强,等. 血液透析患者动静脉内瘘血管壁改变与钙磷代谢的相关性研究[J]. 西部医学, 2017,29(2):226-229.

[22] 王广涛,余霄龙,徐岩,等. 尿毒症病人高尿酸血症与血管病变的相关性[J]. 青岛大学学报(医学版), 2021,57(3):381-384.

[23] 肖剑,马良. 血液透析动静脉内瘘功能的影响因素及预测模型的建立[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021,22(3):242-245.

(收稿日期:2022-09-22 修回日期:2023-02-11)