

羟苯磺酸钙对比浊法尿总蛋白检测试剂的 干扰与抗干扰研究

郝雪, 赵海洋, 夏雨弘, 程超*

(迪瑞医疗科技股份有限公司, 长春 132000)

摘要: **目的** 探讨羟苯磺酸钙对迪瑞和罗氏尿总蛋白测定试剂盒(比浊法)的干扰及抗干扰方法。**方法** (1)按照国家标准 WS/T 416—2013《干扰实验指南》,采用低、中、高3个浓度的尿液基质,分别与羟苯磺酸钙配制不同浓度梯度的羟苯磺酸钙干扰样本,使用迪瑞和罗氏2个厂家的尿总蛋白测定试剂盒(比浊法)检测尿总蛋白浓度,计算干扰样本与基础对照样本检测结果的相对偏差。(2)使用不同测定波长分别测定低、中、高三个浓度的尿液基质配制的0 mmol/L与1 mmol/L羟苯磺酸钙干扰样本,使用迪瑞和罗氏2个厂家的尿总蛋白测定试剂盒(比浊法)测定尿总蛋白浓度,计算与505 nm测定波长下对照样本的相对偏差。**结果** (1)当羟苯磺酸钙浓度为0.4 mmol/L时,低、中浓度尿液基质的检测结果偏差开始明显超出干扰可接受范围,且随着羟苯磺酸钙浓度的增加,尿总蛋白检测结果的受干扰程度亦相应增强。在同一药物浓度下,尿总蛋白浓度越低,干扰越明显。(2)当测试波长为800 nm时,可显著降低羟苯磺酸钙对迪瑞和罗氏比浊法检测尿总蛋白试剂的干扰,且干扰偏差均在干扰可接受范围内。**结论** 羟苯磺酸钙对尿总蛋白测定试剂盒(比浊法)会产生不同程度的负干扰,应引起重视。

关键词: 羟苯磺酸钙; 尿总蛋白; 比浊法; 干扰

Study on the interference and anti interference of calcium dobesilate in turbidity urine total protein detection reagent

HAO Xue, ZHAO Hai-Yang, XIA Yu-Hong, CHENG Chao*

(Dirui Medical Technology Co., Ltd., Changchun 132000, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the interference of calcium dobesilate on the urine total protein determination test kits (turbidimetric method) and the anti-interference method. **Methods** (1) According to the national standard WS/T 416-2013 *Interference Test Guide*, low, medium, and high concentrations of urine matrix were used to prepare calcium dobesilate interference samples of different concentration gradients, and the urine total protein concentration was detected using the urine total protein determination test kits (turbidimetric method) of Dirui and Roche two factories. The relative deviation between the interference sample and the reference control sample was calculated. (2) The urine matrix was prepared at low, medium, and high concentrations, and the 0 mmol/L and 1 mmol/L calcium dobesilate interference samples were prepared using different wavelengths. The urine total protein concentration was determined using the urine total protein determination test kits (turbidimetric method) of Dirui and Roche two factories, and the relative deviation with respect to the 505 nm measurement wavelength was calculated. **Results** (1) When the calcium dobesilate concentration was 0.4 mmol/L, the deviation of the urine total protein detection results in the low and medium concentration urine matrix began to deviate significantly from the acceptable interference range, and the degree of interference on urine total protein detection increased

* 通信作者: 程超, 硕士, 中级工程师, 项目经理, 主要研究方向为体外诊断试剂。E-mail: chengchaodirui@163.com

* Corresponding author: CHENG Chao, Master, Engineer, Project Manager, Dirui Medical Technology Co., Ltd., Changchun 132000, China. E-mail: chengchaodirui@163.com

as the calcium dobesilate concentration increased. At the same drug concentration, the greater the urine total protein concentration was, the more obvious the interference was. (2) When the test wavelength was 800 nm, the interference of calcium dobesilate on the Dirui and Roche turbidimetric method urine total protein test kits could be significantly reduced, and the deviation of interference was within the acceptable interference range. **Conclusion** Calcium dobesilate can produce varying degrees of negative interference on the total protein determination assay (turbidimetry method), which should be taken seriously.

KEY WORDS: calcium dobesilate; total urinary protein; turbidity method; interfere

0 引言

尿总蛋白是指尿中白蛋白、球蛋白及泌尿系统分泌蛋白的总量,尿总蛋白的检测对于诊断肾脏疾病、评估肾脏功能以及监测某些全身性疾病对肾脏的影响具有重要意义^[1]。临床检验中常用的尿总蛋白检测方法有比浊法和比色法。其中比浊法稳定性好,灵敏度高,产生的浊度稳定,在临床生化检验中已经普遍应用,但常出现检测结果和临床表现不符的现象,给临床诊疗带来较大困扰,这与实验室检验方法的选择、所用仪器和试剂及其对各种干扰物质的抗干扰能力有关,尤其是临床用药治疗后的干扰^[2]。羟苯磺酸钙是临床患者常用的血管保护用药,对微血管循环障碍引起的多种疾病、糖尿病引起的视网膜病变、微循环障碍引起的心脏、脑、肾脏疾病的治疗过程中发挥重要作用^[3]。研究发现个别服用羟苯磺酸钙的患者用比浊法尿总蛋白检测试剂的结果异常偏低,为进一步探究羟苯磺酸钙对比浊法检测尿总蛋白试剂的干扰程度,以及寻求消除或减轻干扰检测结果的方法,确保检测结果的准确性,本研究参照我国卫生行业标准 WS/T 416—2013《干扰实验指南》^[4]检测了羟苯磺酸钙对迪瑞和罗氏比浊法尿总蛋白检测试剂的影响,并探究了能否通过改变测定波长降低羟苯磺酸钙干扰。

1 材料与方法

1.1 材料

干扰药物:羟苯磺酸钙分散片,上海朝晖药业有限公司,每粒 500 mg,用纯水配制成 10.0 mmol/L 浓度,混匀。有文献表明,健康成人在单次口服 500 mg 羟苯磺酸钙药物后,约 6 h 血药浓度达到峰值(8 mg/L 左右)^[5]。当前临床实践中,推荐患者每天口服羟苯磺酸钙 3 次,每次 500 mg,此用药方案可使血浆药物稳态浓度在约 15 mg/L 的水平^[6]。体内 20%~25% 的羟苯磺酸钙可与血浆蛋白结合^[6],该药物的排泄主要依赖于肾脏,口服给药 24 h 内约有 50% 的药物随尿液排出,静脉注射 24 h 内约有 75% 的药物随尿液排出^[7]。基于以上药物特性和临床用药情况,本研究选择 1 mmol/L (418 mg/L) 羟苯磺酸钙溶液作为实验中的最大干扰浓度。

1.2 仪器与试剂

分析系统:迪瑞 CS-1200 全自动生化分析仪(迪瑞医疗科技股份有限公司)。

检测试剂:迪瑞尿总蛋白测定试剂盒(比浊法)(批号

20240820,校准品为迪瑞配套校准品);罗氏尿总蛋白测定试剂盒(比浊法)(批号 77890901,校准品为罗氏 CFAS 校准品)。

1.3 尿液样本

使用当日入院患者的尿液进行羟苯磺酸钙体外干扰试验。根据尿液中总蛋白的浓度分为低、中、高 3 个尿液基质(115、250、600 mg/L),所有尿液基质浓度结果均由迪瑞尿总蛋白测定试剂盒(比浊法)检测后筛选。由于羟苯磺酸钙药物在体内需 0.5 天到 5 天可完全排泄,因此需要确定患者至少在一周内未服用过该药物。

1.4 方法

1.4.1 羟苯磺酸钙配制

取低、中、高 3 个浓度的尿液基质分别按 9:1 比例加入纯水,作为 0 mmol/L 对照,另取 3 个浓度的尿液基质按 9:1 比例加入 10.0 mmol/L 羟苯磺酸钙母液,作为 1 mmol/L 高浓度干扰样本,再用 0 mmol/L 对照与 1 mmol/L 高浓度干扰样本相互稀释,使药物终浓度分别为 0、0.2、0.4、0.6、0.8、1 mmol/L,最终共 18 个干扰样本。

1.4.2 干扰实验

将 18 个干扰样本采用迪瑞和罗氏的比浊法尿总蛋白测定试剂盒进行检测,重复检测 3 次,计算均值。检测样本的同时检测质控品。所有检测工作在 4 小时内完成。以 1/3 允许总误差(allowable total error, TEa)作为可接受的干扰偏移评价限,TEa 来源于欧洲临床化学和实验室医学联盟生物变异数据库。尿总蛋白可接受的干扰偏移评价限为 13.5%。

1.4.3 波长抗干扰实验

使用 405、450、505、546、700、800 nm 测定波长分别测定低、中、高 3 个浓度的尿液基质配制的 0 mmol/L 对照与 1 mmol/L 羟苯磺酸钙干扰样本,重复检测 3 次,计算均值。

2 结果与分析

2.1 羟苯磺酸钙对比浊法检测尿总蛋白的影响

由表 1 可知,羟苯磺酸钙可对尿总蛋白浓度的测定产生负干扰。并且负干扰程度随羟苯磺酸钙浓度的增加而随之增大。

当羟苯磺酸钙浓度为 0.4 mmol/L 时,迪瑞和罗氏试剂检测低、中浓度尿总蛋白的偏差分别为 -36.96%、-19.04% 和 -25.71%、-14.30%,均明显超出了干扰可接受范围;当羟苯磺酸钙浓度为 1 mmol/L 时,迪瑞试剂盒和罗氏试剂盒检测低、

中浓度尿总蛋白的偏差最大, 可达到 -72.39% 和 -40.93%。而羟苯磺酸钙对高浓度尿总蛋白的干扰程度均在可接受范围内。可见干扰程度与基础尿液的总蛋白浓度有关, 即在相同的药物浓度下, 尿液基质浓度越低, 干扰越显著。

表 1 不同羟苯磺酸钙浓度下尿总蛋白浓度与对照组的相对偏差(%)

Table 1 Relative deviation of urinary total protein concentration between control group and different calcium dobesilate concentrations (%)

尿液基质浓度(mg/L)	试剂盒	羟苯磺酸钙(mmol/L)					
		0	0.2	0.4	0.6	0.8	1
低浓度	迪瑞	0	-7.29	-29.75	-41.17	-60.06	-72.39
	罗氏	0	-3.61	-25.71	-33.83	-48.87	-59.66
中浓度	迪瑞	0	-9.39	-19.04	-30.98	-37.21	-40.93
	罗氏	0	-5.66	-14.3	-25.78	-35.73	-40.08
高浓度	迪瑞	0	-2.29	-4.01	-6.08	-7.35	-9.19
	罗氏	0	-2.99	-7.75	-9.18	-11.17	-13.15

2.2 通过改变测试波长降低羟苯磺酸钙对比浊法检测尿总蛋白的干扰

由表 2 可知, 当测试波长为 700 nm 时, 羟苯磺酸钙对比浊法检测尿总蛋白的负干扰程度显著降低, 迪瑞试剂盒检测低、中、高浓度尿总蛋白的偏差分别为 -11.64%、-5.79% 和 -2.96%, 均在干扰可接受范围内; 罗氏试剂盒检测低、高浓度尿总蛋白的偏差分别为 -10.57% 和 -5.23%, 均在干扰可接受范围内, 而罗

氏试剂盒检测中浓度尿总蛋白的偏差为 -17.56%, 明显超出了干扰可接受范围。

当测试波长为 800 nm 时, 羟苯磺酸钙对比浊法检测尿总蛋白呈现正干扰, 迪瑞试剂盒检测低、中、高浓度尿总蛋白的偏差分别为 9.52%、4.06% 和 1.26%, 均在干扰可接受范围内; 罗氏试剂盒检测低、中、高浓度尿总蛋白的偏差分别为 6.04%、2.63% 和 1.64%, 均在干扰可接受范围内。

表 2 不同测试波长抗羟苯磺酸钙干扰的相对偏差(%)

Table 2 Relative deviation of resistance to calcium dobesilate interference at different test wavelengths (%)

尿液基质浓度(mg/L)	试剂盒	测试波长(nm)					
		405	450	505	546	700	800
低浓度	迪瑞	-76.23	-70.02	-72.39	-100.00	-11.64	9.52
	罗氏	-54.98	-51.85	-59.66	-88.92	-10.57	6.04
中浓度	迪瑞	-45.42	-37.67	-40.05	-73.38	-5.79	4.06
	罗氏	-35.52	-32.59	-37.82	-54.77	-17.56	2.63
高浓度	迪瑞	-11.99	-6.71	-9.19	-15.98	-2.96	1.26
	罗氏	-13.26	-12.55	-13.15	-22.02	-5.23	1.64

3 讨论与结论

检验结果的准确性受众多因素的综合影响, 如患者的日常生活习惯, 标本采集时间和保存条件, 检验方法的选择、所用仪器和试剂等, 都是决定检验结果可靠性的关键环节^[8]。此外, 药物作为一个至关重要的因素也不容忽视。随着医药科技的飞速发展, 药物种类日益丰富, 同时临床检验项目也在不断扩展, 这使得药物对检验结果的影响变得更为复杂和显著。

药物之所以成为影响检验结果的关键因素, 是因为它们都具有独特的化学结构和生物活性。这些药物在进入人体后, 不仅能够直接作用于机体, 引发一系列生理、生化反应, 从而改变体内的内环境状态, 还可能通过各种机制直接干扰检测过程本身^[9]。例如, 某些药物可能与检测试剂发生化学反应, 导致假阳性或假阴性结果; 或者通过影响标本中待测物质的浓度或性质, 进而扭曲真实的检验结果。因此, 在进行临床检验时, 必须充分考虑药物这一重要因素, 采取必要的措施来识别、评估并尽可能消除其潜在的干扰效应, 以确保检验结果的准确性

和可靠性, 为疾病的诊断和治疗提供坚实的基础。

羟苯磺酸钙, 作为一种微血管保护剂, 其对临床检验项目的干扰现象早在 1986 年即有报道记录^[10], 然而, 这一问题长期未得到足够重视。本实验室在使用迪瑞 CS-1200 系统及迪瑞和罗氏试剂进行尿总蛋白检测的过程中, 发现服用羟苯磺酸钙药物的患者尿总蛋白检测结果表现出较大的波动性, 这一现象立即引起了本实验室的高度重视, 并促使我们进行更加深入的探究。

为了进一步验证这一发现, 本研究检测了羟苯磺酸钙对迪瑞和罗氏比浊法尿总蛋白检测试剂的干扰, 结果显示, 当羟苯磺酸钙浓度为 0.4 mmol/L 时, 已能对迪瑞试剂盒和罗氏试剂盒检测低、中浓度尿液尿总蛋白的结果产生不可接受的负干扰, 对低浓度尿液的干扰的程度大于中浓度尿液, 且随着羟苯磺酸钙浓度的升高检测结果差异也越大; 但对高浓度尿液的干扰程度在可接受范围内, 这是由于干扰效应的评价是基于相对偏差来进行的, 当绝对偏差不大时, 对照值的基数越大, 相对偏差越小。当羟苯磺酸钙浓度达 1 mmol/L 时, 迪瑞试剂盒和罗氏试

剂盒检测低、中浓度尿总蛋白的干扰程度最大可达到-72.39%和-40.93%，如此显著的偏差在临床诊断中无疑是一个巨大的隐患，可能导致患者被漏诊或病情被低估。特别是在检测肾脏疾病患者的尿总蛋白含量时，羟苯磺酸钙可能导致检测结果假性降低，使医生误认为患者的肾功能得到了改善，从而忽视了潜在的病情进展，导致患者延误治疗甚至病情加重。

经本实验室进一步验证，羟苯磺酸钙对比浊法检测尿总蛋白试剂的干扰原因如下：常规临床尿液样本加入R1试剂呈无色透明状，而含有羟苯磺酸钙干扰的尿液样本加入R1试剂颜色橙-红色之间，由于橙-红色的吸收波长为435~570 nm，而迪瑞和罗氏试剂的测定波长为505 nm，因此，样本和R1试剂的颜色变化影响试剂505 nm波长下的测值。

为了降低羟苯磺酸钙对比浊法检测尿总蛋白试剂的颜色干扰，我们改变测定波长，增加405、450、546、700、800 nm波长检测0 mmol/L和1 mmol/L干扰样本，结果发现，当测试波长为800 nm时，羟苯磺酸钙对迪瑞和罗氏比浊法检测尿总蛋白试剂的干扰偏差均显著降低，且在干扰可接受范围内。因此，当患者服用羟苯磺酸钙药物且未完全代谢时，改变测试波长为800 nm可显著降低羟苯磺酸钙对比浊法检测尿总蛋白试剂的干扰。

药物对检测结果产生干扰是临床检验工作中屡见不鲜的问题，针对服用羟苯磺酸钙药物的患者进行尿总蛋白检测时，在审核其检测结果时应加以重视，若发现肾小球滤过率相关指标与尿总蛋白检测结果之间存在明显的不一致，建议采用800 nm波长测定进行复核，以确保检测结果的准确性。通过本研究，我们可以有效降低因羟苯磺酸钙干扰导致的尿总蛋白检测结果的偏差，进而减少给临床诊疗带来的风险，这对于提升尿总蛋白检测结果质量以及优化患者的诊治过程具有深远意义。

参考文献

- [1] RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA A, KAKAREKO K, NAUMNIK B, *et al.* Comparison of Different Methods of Urinary Protein Excretion Measurement: Is the King Really Dead [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(05): 993-1001.
- [2] LUNA-ZAIZARH, VIRGEN-MONTELONGOM, CORTEZ-ALVAREZCR, *et al.* In vitro interference by acetaminophen, aspirin, and metamizole in serum measurements of glucose, urea, and creatinine [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(07): 538-541.
- [3] 张成珍, 张玉侠. 羟苯磺酸钙的应用进展 [J]. *医药导报*, 2012, 31(09): 1181-1183.
- [4] 干扰实验指南: WS/T 416—2013 [S]. 北京: 国家卫生和计划生育委员会, 2013.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2005 版 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 470-471.
- [6] BENAKIS A, GLASSON B, BOUVIER CA, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of calcium dobesilate in humans [J]. *Therapie*, 1974, 29(02): 211-219.
- [7] 梁莉, 王凤英, 李卫彬, 等. 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 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(12): 1473-1478.
- [8] 王微, 王蕾. 分析前因素对临床生化检测结果的影响 [J]. *检验医学*, 2021, 36(04): 357-361, 356.
- [9] YOUNG DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests [J]. *Ann Clin Biochem*, 1997, 34(06): 579-581.
- [10] GUDER WG, HOFFMANN GE, HUBBUCH A, *et al.* Multicentre evaluation of enzymatic method for creatinine determination using a sensitive colour reagent [J]. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1986, 24(11): 889-902.

作者简介



郝雪，硕士，助理工程师，研发员，主要研究方向为体外诊断试剂。



赵海洋，硕士，助理工程师，研发员，主要研究方向为体外诊断试剂。



夏雨弘，硕士，助理工程师，研发员，主要研究方向为体外诊断试剂。



程超，硕士，中级工程师，项目经理，主要研究方向为体外诊断试剂。