

两性霉素 B 在体外对血清钾测定结果影响的实验观察

王麟¹, 胡鹏¹, 成景松²

(1. 成都市郫都区中医医院检验科, 成都 611730; 2. 安康市白河县人民医院检验科, 陕西安康 725800)

摘要: **目的** 研究在应用两性霉素 B 药物治疗时检验前周转时间对监测血清钾准确性的影响。**方法** 对比含有两性霉素 B 药液的实验组和对照组在不同分离时间的血清钾浓度。**结果** 同对照组相比含两性霉素 B 药液的实验组在分离时间 ≥ 60 min 以上时, 血清钾浓度明显增高, 并观察到实验组内随着时间的延长血清钾浓度也呈明显增高, 差异具有统计学显著性意义 ($P < 0.001$)。**结论** 为保证检验结果的准确性, 临床在应用两性霉素 B 药物治疗时监测血清钾浓度要避开血药峰时采血以及采集标本后 30 min 内分离血清或血浆立即测定。

关键词: 两性霉素 B; 血清钾; 检验前周转时间

中图分类号: R446.112 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2019) 06-123-03

doi: 10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.031

Experimental Observation on the Effect of Amphotericin B on Serum Kalium Determination in Vitro

WANG Lin¹, HU Peng¹, CHENG Jing-song²

(1. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Pidu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611730, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Baihe County People's Hospital of Ankang City, Shaanxi Ankang 725800, China)

Abstract: Objective To study the effect of pretest turnaround time on the accuracy of serum kalium monitoring in amphotericin B drug therapy. **Methods** The serum kalium concentrations of amphotericin B solution were compared between the experimental group and the control group at different separation times. **Results** Compared with the control group, the serum kalium concentration in the experimental group containing amphotericin B solution increased significantly when the separation time was more than 60 min, and it was observed that the serum kalium concentration also increased significantly with the extension of time in the experimental group, with statistically significant difference ($F=6.787\sim 21.67$, $P < 0.001$). **Conclusion** In order to ensure the accuracy of the test results, the clinical monitoring of serum kalium concentration during amphotericin B therapy should avoid the blood sampling at the peak of blood drug and the immediate determination of serum or plasma within 30 minutes after sample collection.

Keywords: amphotericin B; serum kalium; turnaround time before inspection

两性霉素 B (amphotericin B) 属多烯类抗真菌药物, 适用于敏感真菌所致的深部感染^[1], 如败血症、心内膜炎、脑膜炎 (隐球菌及其他真菌)、腹腔感染 (包括与透析相关者)、肺部感染、尿路感染和眼内炎等。但该产品毒性大, 易造成体内血清钾浓度的改变、肾损伤等不良反应, 它是目前治疗危重深部真菌感染的首选药物^[2], 在治疗期间临床上要随时了解患者血清钾浓度及肾功能等检测指标。由于检验前周转时间的不同, 造成体内血清钾浓度的假性变化, 给临床诊治带来困难。本文通过体外实验评估在应用两性霉素 B 药物时不同的检验前周转时间对血清钾测定的影响, 旨在给临床提供一个准确的检验结果, 为临床监测患者血清钾浓度

提供客观的实验室依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2017 年 12 月 ~ 2019 年 3 月白河县人民医院检验科无疾患的健康体检者 180 例, 其中男性 100 例, 女性 80 例, 年龄 23~56 岁。本实验已获得患者知情同意并经本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 注射用两性霉素 B 干粉由华北制药股份有限公司提供, 25mg/瓶, 商品名“欧泊”, 批号 FDL170201; 真空采血管由浏阳市三力医用科技发展有限公司提供; 500E 电解质分析仪及其配套的试剂、校准物、质控品由广东梅州康立高科技有限公司提供。

作者简介: 王麟 (1971-), 男, 副主任技师, 研究方向: 血液学与生物分子学, E-mail: 820922621@qq.com。

通讯作者: 成景松 (1970-), 主任技师, 研究方向: 生化检验, E-mail: 365861611@qq.com。

1.3 方法

1.3.1 按药品说明书每瓶两性霉素 B 先加入 1ml 注射用水溶解, 然后吸取 0.1ml 两性霉素 B 溶解液用 15g/dl 葡萄糖注射液 9.9ml 配制成 2.5mg/L 的药液。

1.3.2 在肝素钠采血管(绿头管)和促凝剂采血管(红头管)中各加入含 5g/dl 葡萄糖注射液 20 μ l 作为对照管, 用先前配好的 2.5mg/L 两性霉素 B 药液取 20 μ l 分别加入到肝素钠采血管(绿头管)和促凝剂采血管(红头管)中作为试验管。

1.3.3 采集每位体检志愿者静脉血液 16ml, 立即分配给含 5g/dl 葡萄糖注射液和含 0.25mg/ml 两性霉素 B 的对照管和实验管中, 每管 2ml 静脉血各 4 份共 8 管, 并充分混匀, 用含 0.25mg/ml 两性霉素 B 的静脉血采血管作为试验组, 含 5g/dl 葡萄糖注射液的静脉血采血管作为对照组。本实验随机分配 180 例志愿者, 其中 100 例采集的静脉血用于肝素钠采血管, 80 例用于促凝剂采血管。

1.3.4 每日检测标本前, 用仪器原装质控品做质控, 保证仪器相关监测指标在控的前提下完成标本检测。将对照组和实验组的血液标本两两配对分别在采集 30, 60, 90 和 120min 后 3 000r/min 离心 10min, 立即测定各管血清钾浓度。每管重复检测 2 次取平均值为检测值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。同一分离时间血清钾水平采用两配对样本 t 检验, 不同分离时间组内血清钾水平比较采用方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 3 实验组与对照组各组内不同抗凝管在不同分离时间血清钾浓度比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	30min	60min	90min	120min	F	P
对照组 肝素钠管	4.24 \pm 0.26	4.21 \pm 0.28	4.26 \pm 0.20	4.25 \pm 0.23	0.204	0.893
促凝剂管	4.35 \pm 0.20	4.36 \pm 0.25	4.34 \pm 0.27	4.37 \pm 0.22	0.008	0.999
实验组 肝素钠管	4.28 \pm 0.29	4.49 \pm 0.30	4.80 \pm 0.75	5.30 \pm 1.04	6.787	0.001
促凝剂管	4.39 \pm 0.22	4.87 \pm 0.50	5.26 \pm 0.31	5.69 \pm 0.21	21.67	0.001

3 讨论 临床检验医学实验室的质量控制包括分析前、分析中和分析后, 特别是分析前的影响因素占整个检验质量的 65%~80%^[3]。分析前的影响因素包括标本的采集、运输、检验前的周转时间等环节。从卫计委临床检验中心 2015 年血清钾检验前周转时间调查结果看不同医院有不同周转时间^[4], 有小于 30 min 的, 也有超过 180 min 的。而临床在应用两性霉素 B 药物治疗时发现不同的检验前周转时间对血清钾浓度的准确性造成影响, 离体后静脉血的血清钾浓度受溶血、EDTA-K₂ 污染、采血时的温控及采血后的周转时间等因素的干扰。这些因素会导

致临床医生在应用两性霉素 B 药物治疗时对患者血清钾浓度的错误判断, 给诊治带来困难, 严重威胁患者的医疗安全。本研究用体外模拟体内常规剂量下使用两性霉素 B 后, 当血药峰浓度达到 2.5mg/L (与实验组内各抗凝管浓度一致) 时观察血清钾随周转时间的变化, 从表 1 及表 2 中观察到: 实验组与对照组不同血凝管在不同分离时间的血清钾浓度在放置 30min 内试验组与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 在分离时间 ≥ 60 min 以上时, 血清钾浓度明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对各组内不同血凝管在不同分离时间的血清钾浓度比

表 1 肝素钠管实验组与对照组不同分离时间的血清钾浓度比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

时间 (min)	对照组	试验组	t	P
30	4.24 \pm 0.26	4.28 \pm 0.29	-0.74	0.401
60	4.21 \pm 0.28	4.49 \pm 0.30	-4.321	0.001
90	4.26 \pm 0.20	4.80 \pm 0.75	-3.606	0.006
120	4.25 \pm 0.23	5.30 \pm 1.04	-3.380	0.006

表 2 促凝剂管实验组与对照组不同分离时间的血清钾浓度比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

时间 (min)	对照组	实验组	t	P
30	4.35 \pm 0.20	4.39 \pm 0.22	-1.43	0.203
60	4.36 \pm 0.25	4.87 \pm 0.50	-3.78	0.020
90	4.34 \pm 0.27	5.26 \pm 0.31	-23.97	0.001
120	4.37 \pm 0.22	5.69 \pm 0.21	-42.01	0.001

2.2 实验组与对照组各组内不同血凝管在不同分离时间的血清钾浓度比较 见表 3。对照组内不同分离时间血清钾浓度差异无统计学意义 ($F = 0.008 \sim 0.204$, 均 $P > 0.05$), 而实验组内血清钾浓度随着时间的延长明显升高, 差异具有统计学意义 ($F = 6.787 \sim 21.67$, 均 $P < 0.001$)。

较显示:实验组内血清钾浓度随着时间的延长明显升高,差异具有统计学意义($P<0.001$),而对照组内差异无统计学意义($P>0.05$)。由此可见,检验前周转时间的延长能引起血清钾假性升高。其原因可能为两性霉素B抗真菌的作用是通过与真菌细胞膜上的麦角甾醇结合,改变真菌细胞壁的通透性而发挥作用^[5],其优先与真菌细胞壁发生结合,引起真菌死亡,它也可与哺乳动物细胞中的胆固醇相结合引起同样的损伤^[6]。而红细胞膜的胆固醇含量在脂类中占比达22%,因此,两性霉素B在血液中同样也能改变人类红细胞膜的通透性。由于人体内98%的钾离子存在于细胞内,血液离体后在两性霉素B的作用下红细胞内 K^+ 缓慢漏出到血浆或血清中,导致血浆或血清钾假性升高。这与刘晓东等^[7]报道临床在应用两性霉素B药物治疗后,在血药峰浓度时采血时,随着血液标本周转时间的延长会导致血清钾浓度假性增高相一致。本实验考虑到两性霉素B药物副作用较大,主要是应用于危重深部真菌感染治疗,因此,未进行充分的临床对比试验,如果做临床对比试验还需要联合多中心开展进一步研究。

在实际工作中,临床医生在应用两性霉素B药物治疗时患者体内常引起血清钾浓度的改变。主要见于低钾血症^[8],其机制为在体内两性霉素B可以引起细胞膜通透性的改变使胞内钾离子丢失,但由于有细胞内 Na^+,K^+ -ATP活性酶,使血液内红细胞外血钾浓度不会升高太多。同时两性霉素B通过多种机制引起肾血管收缩、损伤肾小球及肾小管,最终导致肾脏损害^[9]。出现肾小管酸中毒,而肾小管酸中毒使钾离子的排泄增多,尿中排出大量钾离子,而引起低钾血症,它的发生率为75%~90%^[10]。

综上所述,与患者症状和体征不相符合的假性高血钾,容易误导临床,威胁医疗安全,因此临床上在应用两性霉素B药物治疗时监测血清钾除了要错开血药峰浓度采血,还要在采集标本后30min内分离血清或血浆立即测定,才能给临床提供一个准确的检验结果,为临床监测血清钾浓度提供科学、客观的实验室依据。

参考文献:

- [1] 王春晖,叶晓芬,吕迁洲.两性霉素B脂质体治疗肺真菌病的疗效及安全性[J].上海医药,2016,37(1):39-42.
WANG Chunhui, YE Xiaofen, LÜ Qianzhou. Efficacy and safety of liposome amphotericin B for the treatment of pneumomycosis [J]. Shanghai Medical, 2016,37(1):39-42.
- [2] 刘云,黄晓春,万玉香,等.临床真菌血流感染的菌株分布及耐药分析[J].现代检验医学杂志,2018,33(4):81-82,86.
- [3] LIU Yun, HUANG Xiaochun, WAN Yuxiang, et al. Pathogen distribution and drug resistance analysis of clinical fungal bloodstream infections [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(4):81-82,86.
- [4] ABDOLLAHI A, SAFFAR H, SAFFAR H. Types and frequency of errors during different phases of testing at a clinical medical laboratory of a teaching hospital in tehran, Iran[J]. N Am J Med Sci, 2014,6(5):224-228.
- [5] FEI Yang, KANG Fengfeng, WANG Wei, et al. Preliminary probe of quality indicators and quality specification in total testing process in 5 753 laboratories in China[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2016, 54(8): 1337-1345.
- [6] 刘静,季海龙,赵芳,等.国产两性霉素B单用或联合其他抗真菌药治疗恶性血液病并真菌感染54例临床分析[J].中国真菌学杂志,2018,13(2):83-86,90.
- [7] LIU Jing, JI Hailong, ZHAO Fang, et al. Clinical study of domestic amphotericin B or in combination with other antifungal drugs therapy 54 cases of malignant hematologic patients with invasive fungal disease [J]. Chinese Journal of Mycology, 2018,13(2):83-86,90.
- [8] 沈银钟.两性霉素B脂质体的临床合理应用[J].中国抗生素杂志,2015,40(7):495-499.
SHEN Yinzong. Clinical rational application of liposomal amphotericin B [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2015, 40(7): 495-499.
- [9] 刘晓东,李佳楠,孙浩,等.两性霉素B与两性霉素B脂质体不良反应文献分析[J].中国临床药理学杂志,2014,23(4):252-255.
- [10] LIU Xiaodong, LI Jianan, SUN Hao, et al. Literature analysis of amphotericin B and amphotericin B liposome adverse reactions [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2014, 23(4): 252-255.
- [1] 李景贺,李彦卿,姚子龙,等.小剂量两性霉素B脂质体对恶性血液病患者肾功能及血钾的影响[J].解放军医学院学报,2015,36(12):1192-1194.
- [2] LI Jinghe, LI Yanqing, YAO Zilong, et al. Effect low dosage of liposome of amphotericin B on renal function and serum potassium in patients with malignant hematological disease [J]. Acad Journal of Chin PLA Medical College, 2015,36(12):1192-1194.
- [3] 王学莉,伏添,王成立,等.两性霉素B治疗侵袭性肺部真菌感染的临床分析[J].中国真菌学杂志,2014,9(3):163-166.
- [4] WANG Xueli, FU Tian, WANG Chengli, et al. Clinical analysis of domestic amphotericin B on pulmonary invasive fungal infection[J]. Chinese Journal of Mycology, 2014, 9(3): 163-166.
- [5] 景贤,欧阳冬生,陈淑敏,等.两性霉素B致严重低血钾1例[J].医药导报,2018,37(1):129-130.
- [6] JING Xian, OUYANG Dongsheng, CHEN Shumin, et al. A case of severe hypokalemia caused by amphotericin B [J]. Herald of Medicine, 2018, 37(1): 129-130.

收稿日期:2019-01-31

修回日期:2019-06-05