

# CEDIA™ Theophylline II Assay

**IVD** 供體外診斷使用

僅限憑處方使用

**REF** 100008 (17 mL-17 mL Kit)

## 預定用途

CEDIA™ Theophylline II Assay 為一種體外診斷醫療器材，適用於針對人類血清或血漿中的 Theophylline 進行定量。測量用於診斷和治療 Theophylline 過量以及監測 Theophylline 濃度，以確保適當治療。

## 檢驗摘要及說明

茶鹼為甲基黃嘌呤的衍生物，廣泛用於治療氣喘、阻塞性肺病和新生兒呼吸暫停。

茶鹼的作用與血清中的藥物濃度密切相關；茶鹼用於治療呼吸暫停的治療濃度範圍在成人為 10 到 20 µg/mL<sup>2</sup>，在新生兒為 5 到 10 µg/mL<sup>3</sup>。茶鹼的毒性作用在成人中通常會發生在超過 20 µg/mL 的濃度<sup>4</sup>，然而超過 15 µg/mL 即可可能會發生輕度症狀。這些作用包括食慾不振、噁心、嘔吐、頭痛和神經質。心率增加、心律不整、腦性痙攣、呼吸或心跳中止等嚴重副作用通常會發生在超過 40 µg/mL 的濃度，但也有可能會發生在更低濃度。

監測血清中的茶鹼濃度相當重要，因為個體間的茶鹼清除率可能會有不同<sup>5,6</sup>。肥胖病患、罹患肝臟疾病之病患，以及攝取高碳水化合物、低蛋白質飲食之病患的茶鹼排除會較慢。早產兒的茶鹼排除率非常低<sup>4</sup>。相反地，吸菸者的茶鹼排除會更快<sup>7</sup>。監測血清茶鹼濃度搭配其他臨床資料，可為醫師提供實用資訊，能夠輔助調整病患劑量以達到最佳治療效果，同時還能避免藥物毒性。

CEDIA Theophylline II Assay 使用重組 DNA 技術 (美國專利號碼 4708929)，產生獨特的同質酵素免疫檢驗系統<sup>10</sup>。

此檢驗使用已用基因工程插入兩不活化片段的細菌酵素 β-galactosidase 為基礎。這些片段會自發性地再結合以形成完整活化酵素，在檢驗形式中剪切受質，產生可利用分光光度法測量的顏色變化。

在檢驗中，「樣本中的分析物」會和「與 β-galactosidase 的一個不活化片段共軛鍵結的分析物」競爭抗體結合位。若樣本中存在分析物，則其會和抗體結合，讓不活化酵素片段能夠形成活化酵素。若樣本中不存在分析物，則抗體會與「共軛鍵結至不活化片段的分析物」結合，抑制不活化 β-galactosidase 片段的再結合，而無法產生活化酵素。

活化酵素形成的數量和所導致的吸光值變化，與樣本中分析物含量成正比<sup>10</sup>。

## 試劑

- EA 回溶緩衝液**: 含有 MOPS (3-(N-morpholino) propanesulfonic acid buffer)、150 mg/mL 單株抗 Theophylline 抗體、穩定劑、防腐劑。
- 1a EA 試劑**: 含有 0.171 g/L 的酵素受體、緩衝鹽類和防腐劑。
- ED 回溶緩衝液**: 含有 MES (2-(N-morpholino) ethanesulfonic acid buffer)、穩定劑和防腐劑。
- 2a ED 試劑**: 含有 0.06 mg/L 與 Theophylline 共軛鍵結的酵素供體、1.637 g/L chlorophenol red-β-D-galactopyranoside 和防腐劑。

## 其他必需材料 (單獨販售):

REF	試劑組說明
100007	CEDIA Core TDM Multi-Cal

市售控制組一

請諮詢客戶技術支援，以取得適用控制組材料的建議。

## ⚠️ 預防措施和警告

**危險:** 粉末試劑含有 ≤56% w/w 牛血清白蛋白 (BSA) 和 ≤2% w/w 疊氮化鈉。液體試劑含有 ≤1.0% 牛血清、≤0.3% 疊氮化鈉和 ≤0.1% 藥物特異性抗體 (小鼠)。

H317 - 可能引起過敏性皮膚反應。

H334 - 吸入後可能導致過敏或哮喘症狀或呼吸困難。

EUH032 - 與酸接觸會釋放劇毒氣體。

避免吸入粉塵/煙霧/蒸汽/噴霧。不得將被污染的工作服帶出工作場所。請戴上防護手套/眼罩/面罩。如通風不足，請佩戴呼吸防護裝置。如果沾到皮膚上：用大量肥皂和水清洗。如果吸入：如有呼吸困難，將受害人轉移到空氣新鮮處，並以保持呼吸舒暢的姿勢休息。如果發生皮膚刺激或皮疹：請求醫/就診。若遭受呼吸症狀：呼叫解毒中心或醫生。將被污染的衣服洗淨後方可重新穿戴。將內容物/容器棄置於符合當地/地區/國家/國際法規的位置。

## 試劑製備和保存

關於 Hitachi 分析儀溶液的製備，請參閱下方。對於所有其他分析儀，請參閱分析儀專用的應用表單。

請在要製備溶液前才從冷藏室取出試劑組。

請依照下列順序製備溶液，以儘量減少可能的汙染。

**R2 酵素供體溶液:** 使用其中一個隨附的連接器連結瓶 2a (ED 試劑) 和瓶 2 (ED 回溶緩衝液)。溫和地上下倒轉以混和，確保所有來自瓶 2a 的凍乾材料都轉移至瓶 2。避免產生泡沫。將瓶 2a 和連接器從瓶 2 取下並丟棄。蓋上瓶 2 並令其豎放在室溫下 (15-25°C) 大約 5 分鐘。再次混和。將回溶日期記錄在瓶上標籤。將瓶子直接放到分析儀的試劑槽中或冷藏室 (2-8°C)，於使用前豎放 5 分鐘。

**R1 酵素受體溶液:** 使用其中一個隨附的連接器連結瓶 1a (EA 試劑) 和瓶 1 (EA 回溶緩衝液)。溫和地上下倒轉以混和，確保所有來自瓶 1a 的凍乾材料都轉移至瓶 1。避免產生泡沫。將瓶 1a 和連接器從瓶 1 取下並丟棄。蓋上瓶 1 並令其豎放在 15-25°C 下大約 5 分鐘。再次混合。將回溶日期記錄在瓶上標籤。將瓶子直接放到分析儀的試劑槽中或冷藏室 (2-8°C)，於使用前豎放 5 分鐘。

**註 1:** 本試劑組中提供的成分係預定以整組為單位使用。請勿混合使用來自不同批號的成分。

**註 2:** 請將試劑蓋子配對至相符的試劑瓶以避免試劑交叉汙染。R2 溶液應為橘黃色。紅色或紫紅色表示該試劑已汙染，必須丟棄。

**註 3:** 執行檢驗前，R1 和 R2 溶液溫度必須和分析儀的試劑槽存放溫度相同。請參閱分析儀專用的應用表單以獲得其他資訊。

**註 4:** 為確保已回溶 EA 溶液的穩定性，請避免長期持續在強光下曝曬。

將試劑保存在 2-8°C。請勿凍凍。關於未開封成分的穩定性，請參閱盒上或瓶上標籤的有效日期。

**R1 溶液:** 冷藏於分析儀中或存放於 2-8°C 下，60 天。

**R2 溶液:** 冷藏於分析儀中或存放於 2-8°C 下，60 天。

## 檢體收集和處理

血清或血漿 (肝素鈉或肝素鈣; Na EDTA) 樣本適用於本檢驗。請不要製造泡沫並避免反覆凍凍及解凍，以維護樣本自收集到分析期間的完整性。請離心含有顆粒物的檢體。蓋上樣本、存放於 2-8°C 並於 1 週內進行檢驗；若需要運輸樣本，請蓋上樣本並冷凍存放。將樣本存放於 -20°C，並於 4 週內進行檢驗。請將所有病患樣本視為可能具有傳染性來加以處理。

## 檢驗程序

可保持恆溫、吸吐樣本、混和試劑、準確測量酵素速率及反應時間的分析儀即可用於執行此檢驗。可向 Microgenics (Thermo Fisher Scientific 子公司) 索取特定儀器參數應用表單。

**註:** 若分析儀無法讀取條碼，可透過鍵盤手動輸入條碼標籤上的數字序列。

## 品管和校正<sup>11</sup>

- 建議進行 2 點校正
- 更換試劑瓶後
- 更換試劑批後
- 品管程序後若有需要

校正驗證：非必要。

優良實驗室規範建議，每天檢驗病患樣本和每次執行校正時，應至少測試兩種濃度 (低濃度和高濃度醫療判定點) 的品管。監控控制值的任何趨勢或轉變。若發現任何趨勢或轉變，或是控制組沒有覆蓋特定範圍，請檢閱所有操作參數。請聯繫客戶技術支援，以獲得進一步協助和適當控制組材料的建議。所有品管要求應依地方、國家和/或聯邦法規或認證要求執行。

## 結果和期望值

CEDIA Theophylline II Assay 適用於定量介於 0.8 µg/mL 到 40 µg/mL 的病患樣本。

檢體定量結果大於 40 µg/mL 可報告為大於 40 µg/mL 或以 1:1 稀釋樣本和 Low Calibrator，然後進行再次檢驗。再次檢驗所得到的值應以下列公式導出：

$$\text{實際值} = (2 \times \text{稀釋值}) - \text{Low Calibrator 之濃度}$$

檢體給定值低於檢驗的最低可偵測濃度應報告為 < 0.8 µg/mL。

使用下列轉換係數，將 µg/mL 轉換為 µmol/L：

$$\begin{aligned} \mu\text{g/mL} \times 5.55 &= \mu\text{mol/L} \\ \mu\text{mol/L} \times 0.18 &= \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

如需茶鹼之治療濃度及毒性濃度的資訊，可使用下列發表資料作為參考：

試驗主持人	治療濃度範圍 (µg/mL)	毒性範圍 (µg/mL)
Mitenko 和 Ogilvie <sup>12</sup>	5-20	
Buelow 等人 <sup>13</sup>	8-20	
Hendeles 和 Weinberger <sup>2</sup>	10-20	
Weinberger 和 Bronsky <sup>14</sup>	8-20	
Aranda 等人 <sup>3</sup>	5-15	
Ogilvie <sup>4</sup>		> 20
Jacobs 等人 <sup>5</sup>		> 20

### 限制

- 病患具有大腸桿菌 β-galactosidase 之抗體的發生率極低。然而，部分含有這種抗體的樣本可導致不符合臨床數據圖表的人為高濃度結果。
- 由於具有與 1,3-Dimethyluric Acid 的交叉反應性，因此 CEDIA Theophylline II Assay 不應用於定量尿毒病患的樣本<sup>15-19</sup>。
- 如同任何利用小鼠抗體的檢驗，此檢驗存在受到樣本中人類抗小鼠抗體 (HMMA) 干擾的可能性，可能造成錯誤升高的結果。

### 特定表現特徵

由 Hitachi 911 分析儀取得的典型性能資料如下所示<sup>20</sup>。貴實驗室所取得的結果可能會與這些資料有所不同。若要獲得其他分析儀特定的表現資料，請參閱分析儀專用的應用操作準則。

### 精確性

使用包裝試劑及控制組血清測量的精確性研究，以 NCCLS 修正重複實驗準則產生下列結果 (單位為 µg/mL)。

	批次內精確性			總精確性		
	120	120	120	120	120	120
n	120	120	120	120	120	120
$\bar{x}$ (µg/mL)	5.1	15.1	29.3	5.1	15.1	29.3
標準差 (µg/mL)	0.2	0.3	0.4	0.26	0.36	0.59
變異係數 (%)	3.3	1.9	1.3	5.1	2.4	2.0

### 方法比較

使用 CEDIA Theophylline II Assay (y) 與市售螢光偏極免疫分析 (x) 進行比較，得到下列相關性 (µg/mL)：

<b>Deming 回歸</b>	<b>線性回歸</b>
$y = 1.01x - 0.41$	$y = 1.01x - 0.38$
$r = 0.997$	$r = 0.997$
$Sy.x = 0.47$	$Sy.x = 0.67$

測量之樣本數：125

樣本濃度介於 0.9 到 37.4 µg/mL。

### 線性

已使用 Low Calibrator 稀釋高濃度樣本。接著將檢驗值除以期望值來判定回收率百分比。

高濃度樣本 (%)	期望值 (µg/mL)	檢驗值 (µg/mL)	回收率 (%)
100.0	-	46.9	-
90.0	42.2	42.1	100
80.0	37.5	38.3	102
70.0	32.8	33.6	102
60.0	28.1	29.5	105
50.0	23.5	24.9	106
40.0	18.8	19.9	106
30.0	14.1	14.5	103
20.0	9.4	9.6	102
10.0	4.7	4.4	93.6
0.0	-	0.0	-

### 回收率

已使用無分析物樣本稀釋高濃度茶鹼樣本 (將茶鹼加入低濃度茶鹼樣本，外加至 10% 的分析範圍以內)。接著將檢驗值除以期望值來判定回收率百分比。

高濃度樣本 (%)	期望值 (µg/mL)	檢驗值 (µg/mL)	回收率 (%)
100.0	-	46.3	-
90.0	41.7	42.3	101
80.0	37.1	38.2	103
70.0	32.5	34.3	106
60.0	27.9	29.8	107
50.0	23.2	25.1	108
40.0	18.6	20.0	108
30.0	14.0	14.8	106
20.0	9.4	10.0	106
10.0	4.8	4.7	100
0.0	-	0.1	-

### 專一性

已針對與檢驗的交叉反應性測試下列化合物。

化合物	測試濃度 (µg/mL)	交叉反應性 (%)
1,3,7-Trimethyluric Acid	1000	0.5
1,3-Dimethyluric Acid	200	9.8
1,7-Dimethyluric Acid	1000	0.1
1,7-Dimethylxanthine	1000	1.8
1-Methyluric Acid	1000	0.1
1-Methylxanthine	1000	1.3
3,7-Dimethyluric Acid	1000	0.5
3-Methyluric Acid	1000	0.2
3-Methylxanthine	1430	1.4
7-(2-hydroxyethyl) theophylline	1430	1.4
7-(b-hydroxypropyl) theophylline	1818	1.1
7-Methyluric Acid	1000	< 0.08
7-Methylxanthine	1000	0.2
8-Chlorotheophylline	360	5.6
Allopurinol	1000	0.1
Ampicillin	2000	< 0.08
咖啡因	645	3.1
Clindamycin	2000	< 0.08
Diprophylline	2000	0.7
肝素	2000	< 0.08
Hypoxanthine	1000	< 0.08
Phenobarbital	2000	< 0.08
Prednisone	2000	< 0.08
Pseudoephedrine	2000	< 0.08
Sulthiame	1000	< 0.08
Terbutaline	2000	< 0.08
Theobromine	800	2.5
尿素	2000	< 0.08
尿酸 (UA)	1000	< 0.08
Xanthine	1000	< 0.08
Xanthosine	1000	< 0.8

未在 CEDIA Theophylline II Assay 中發現與下列項目有關的干擾：

物質	濃度	物質	濃度
膽紅素	≤ 66 mg/dL	三酸甘油酯	≤ 1.0 g/dL
血紅素	≤ 1000 mg/dL	總蛋白	≤ 12.9 g/dL

## 靈敏度

CEDIA Theophylline II Assay 的最低可偵測濃度為 0.8 µg/mL (4.4 µmol/L)。此值的判定方式，為計算高於 Low Calibrator 之濃度的茶鹼濃度，其中該濃度的反應會等於兩個標準差。

## 參考文獻

1. Rall TW, The xanthines. In: Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. eds: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: MacMillan Publishing Company, 1980: 592-607.
2. Hendeles L, Weinberger MM: Theophylline therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, eds: Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York: Gross Townsend Frank, Inc., 1981: vol 1, pp 31-66.
3. Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH: Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. New England Journal of Medicine 1976; 295: 413-416.
4. Ogilvie RI: Clinical pharmacokinetics of theophylline. Clinical Pharmacokinetics 1978; 3:267-293.
5. Jacobs MH, Senior RM, Kessler G: Clinical experience with theophylline. Relationships between dosage, serum concentration, and toxicity. Journal of the American Medical Association 1976;235: 1983-1986.
6. Weinberger MW, Matthay RA, Ginchansky EJ, Chidsey CA, Petty TL: Intravenous aminophylline dosage. Use of serum theophylline measurement for guidance. Journal of the American Medical Association 1976;235: 2110-2113.
7. Zwillich CW, Sutton FD, Neff TA, Cohn WM, Matthay RA, Weinberger MM: Theophylline-induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. Annals of Internal Medicine 1975;82: 784-787.
8. Piafsky KM, Ogilvie RI: Drug therapy. Dosage of theophylline in bronchial asthma. New England Journal of Medicine 1975; 292:1218-1222.
9. Leung P, Kalisker A, Bell TD: Variation in theophylline clearance rate with time in chronic childhood asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1977;59: 440-444.
10. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA: CEDIA, a New Homogeneous Immunoassay System. Clin Chem 1986;32(9): 1637-1641.
11. Data on traceability are on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
12. Mitenko, P.A. and Ogilvie, R.I.: Rational intravenous doses of theophylline. New England Journal of Medicine 1973b;289: 600-603.
13. Buelow KB, Larsson H, Leideman T: Plasma theophylline level and ventilatory function in chronic obstructive pulmonary disease during prolonged oral treatment with choline theophyllinate. European Journal of Clinical Pharmacology 1975;8: 119-123.
14. Weinberger MM, Bronsky EA: Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. Journal of Pediatrics 1974; 84:421-427.
15. Breiner R, McComb Lewis S, Wong, SHY, Marzouk N, Kapke GF: Positive interference with immunoassay of theophylline in serum of uremics, letters to the editor. Clin. Chem. 1985;31:1575-1577.
16. Nelson KM, Mathews SE, Bowers LD: Theophylline concentrations may be falsely high in serum or uremic patients (letter to the editors). Clin Chem 1983;29: 2125-2126.
17. Nicot G, Charnes JP, Lachatre G, Sautereau D, Valette JP, Eichler E, Leroux-Robert C: Theophylline toxicity risks and chronic renal failure. Int J Clin Pharmacol 1989; 27:398-401.
18. Opein KE, Ainaridi V, Raisys VA, Smith CM, Messenfer LJ: Increase in apparent theophylline concentration in the serum of two uremic patients as measured by some immunoassay methods (caused by 1,3-dimethyluric acid?) (letters to the editors). Clin Chem 1983;29:1698-1699.
19. Patel JA, Clayton LT, LeBel CP, McClatchey KD: Abnormal theophylline levels in plasma by fluorescence polarization immunoassay in patients with renal disease. Ther. Drug Monit. 1984;6:458-460.
20. Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.

## 詞彙表：

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
美國客戶和  
技術支援：  
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH  
Neuendorfstrasse 25  
16761 Hennigsdorf, Germany



若要取得仿單更新，請前往：  
[www.thermofisher.com/diagnostics](http://www.thermofisher.com/diagnostics)

其他國家/地區：  
請聯絡您當地的 Thermo Fisher Scientific 代表。