

血中茶鹼及咖啡因甲基尿酸代謝物之分析 及其與尿酸值評估之影響

袁素娟¹ 王朝鐘² 蔡安容³ 謝易修^{2*}

本研究旨在分析高尿酸血症病人血清中之尿酸濃度，藉以探討高尿酸血症病人在醫院所測之尿酸值偏高（尿酸值 $>7\text{mg/dl}$ ），卻沒有痛風的症狀及急性發作現象的可能原因。本實驗于中部中山醫學院附設醫院內科門診部就診之病人做為研究之母群，樣本取得分成尿酸值正常、高尿酸血症無痛風發作及醫師診斷為痛風病人等三組，並透過該院檢驗室收集血清，做常規尿酸酶法分析以得知臨床分析之尿酸值，再以高效液相色層分析 (High performance liquid chromatography; HPLC) 血清中之尿酸、1,3-二甲基尿酸（茶鹼代謝物）及1,3,7-三甲基尿酸（咖啡因代謝物）等之含量，並以SAS軟體進行統計分析。結果以HPLC分析所得之尿酸值均低於尿酸酶法所分析之值；而兩者之差距與1,3-二甲基尿酸及1,3,7-三甲基尿酸同時存在時成正相關 ($P<0.05$)，與任何一者單獨存在時有些微差異，但無統計上之意義。此結果顯示，受檢病人血中若含有甲基尿酸衍生物（來自於茶鹼及咖啡因的代謝），將影響病人以尿酸酶法檢查之尿酸檢測值偏高，是否因此形成臨床分析的假陽性，有待進一步的研究。

關鍵詞：高尿酸血症、痛風、1,3-二甲基尿酸、1,3,7-三甲基尿酸、高效液相色層分析

前 言

在人體中，當尿酸之合成增加或排泄減少或兩者同時發生時，會造成血中尿酸濃度增高，如血中尿酸值超過 7.0mg/dl ，即是高尿酸血症^(1,2)。臨床高尿酸常見的病因有：1. 尿酸之合成增加 2. 腎臟排泄尿酸減少 3. 其他，如飲用乙醇（改變尿酸代謝途徑）；因熱病（熱昏厥、熱

衰竭、中暑）併發高尿酸血症；劇烈運動後併發高尿酸血症^(2,3)。

高尿酸血症在歐美國家約佔總人口的2-18%⁽⁴⁾，臺灣地區中國人高尿酸血症的研究，宋氏 (1989) 就南投縣埔里鎮、金門縣金湖鎮所做之社區流行病學調查，發現埔里鎮30歲以上高尿酸血症男性是20.3%，女性是14.6%；金門縣金湖鎮男性是12.3%，女性是5.3%，而痛風盛行率佔所有高尿酸血症病人的11.8%，研究並顯

1)中山醫學院護理學系 2)中學醫學院生化所 3)中山醫學院附設醫院檢驗科生化組
通信作者：謝易修，台中市建國北路一段110號，電話：(04)3896190-50815

示國人血中尿酸值及痛風盛行率有日益增加的趨勢⁽⁵⁾。賴氏 (1991) 調查發現，宜蘭縣東澳里成人受檢者之高尿酸血症男性是29.2%，女性是19.3%，顯示原住民有較高比例的高尿酸血症⁽⁶⁾。黃氏 (1996) 調查指出，宜蘭縣南澳鄉高尿酸血症原住民男性盛行率是61.1%，女性是42.3%，平地人男性盛行率是25.5%，女性是30.0%⁽⁷⁾。由以上數據可知，高尿酸血症人口之高及日益增加的情形，是值得重視的。

高尿酸血症病人在就醫時，醫院會給予抽血檢查，而所檢測之尿酸值往往比痛風病人還高，但此種病人卻沒有痛風的症狀及急性發作的現象，其原因到目前仍不清楚。本研究因此想藉由HPLC分析血清中尿酸 (Uric acid; UA) 濃度，以瞭解是否病人血中含有某類尿酸的衍生物〔如茶鹼代謝物1,3-二甲基尿酸 (1,3-Dimethyluric acid; DMUA) 及咖啡因代謝物1,3,7-三甲基尿酸 (1,3,7-Trimethyluric acid; TMUA)〕，而這些尿酸衍生物可能造成醫院檢驗科所測之尿酸值偏高。

目前醫院幾乎全部是採尿酸酶 (Uricase) 法分析⁽¹⁾病人的尿酸值，而此方法可能對尿酸衍生物有所作用，因此，測出的值可能有偏高的情形。而HPLC是一種化學分析的技術，在1979年首先被提出應用在尿酸之測定，它能夠快速的使複雜混合物分離成爲個別成份，它是在高壓下利用數種不同的物理特徵如吸附力、溶解度，將一混合物置於兩種不同相（即固定相與移動相）下之相對作用，而把其中的成分一一分離出來^(1,8-9)。如此，尿酸的衍生物在檢驗時，當不影響尿酸值之測定。

作者爲了驗證上述推論，選擇中部某一區域醫院內科門診部病人做爲研究對象，並徵得同意後抽取血清進行檢查、分析。

材料與方法

一、實驗材料

(一)藥物來源

1. 購自美國Sigma Chemical Company
 - (1)Uric acid (2,6,8-Trihydroxypurine) sodium

salt

(2)1,3-Dimethyluric acid

(3)1,3,7-Trimethyluric acid

(4)Caffeine (anhydrous)

2. 購自德國Merck公司

(1)Acetonitrile (氰甲烷)

(2)2-Propanol

(3)Sodium acetate anhydrous

(4)Tetrahydrofuran

3. 購自皓峰企業股份有限公司

(1)Acetonitrile (氰甲烷)，LC級

(2)Dichloromethane (二氯甲烷)，LC級

4. Glacial Acetic acid (冰醋酸) 購自聯工化學廠股份有限公司

5. Uric acid reagent (Uricase method) 購自美國Beckman

(二)血清來源

血清樣本來自中部中山醫學院附設醫院內科門診病人，共分成三組，第一組爲尿酸檢查正常者（尿酸值 $\leq 7\text{mg/dl}$ ），第二組爲高尿酸血症無痛風症狀者（尿酸值 $> 7\text{mg/dl}$ ），第三組則爲經醫師診斷是痛風疾病者。尿酸值正常者爲控制組，三組病人之年齡均相似（年齡相同或上下相差兩歲），每組32名，研究個案數共96名。每個病人的血清以尿酸酶法檢測尿酸值，其他的血清收集、保存，以備HPLC分析。

二、尿酸及尿酸衍生物之分離

(一)血清萃取方法

血清樣本以Leakey⁽¹⁰⁾等人方法以HPLC同時分析人類血中茶鹼、咖啡因及其他代謝物做萃取，取血清 $100\ \mu\text{l}$ 以異丙醇 (2-Propanal) 和二氯甲烷 (Dichloromethane) 以1:9的混合液做溶劑萃取，共萃取二次，每次使用之溶劑爲 1.5ml ，將下層液吸出，置入 $10\times 75\text{mm}$ 的玻璃試管中，再將試管置於heater block上（溫度控制在 37°C 以下），以氮氣 (Oxygen-free nitrogen) 吹乾。吹乾的萃取物加入 $100\ \mu\text{l}$ 的mobile phase A溶液去溶解，深解後在 $10,000\text{xg}$ 下離心 5min ，取 $20\ \mu\text{l}$ 進行HPLC分析。

(二)高效液相色層分析 (High-performance liquid chromatography; HPLC)

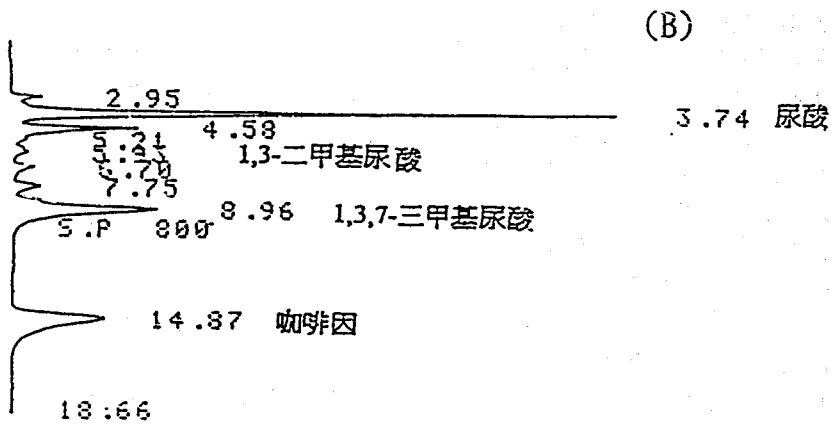
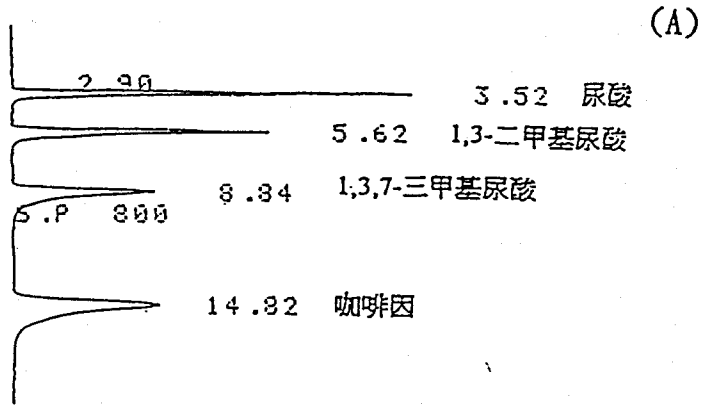


圖1(A) 標準試劑HPLC分析

Fig. 1A Standard profiles of UA、DMUA、TMUA and caffeine by HPLC analysis

圖1(B) 受檢者血清樣本HPLC分析

Fig. 1B HPLC analysis of UA、DMUA、TMUA and caffeine in serum of patients

經(-)處理之萃取物，參考Leakey的實驗方法⁽¹⁰⁾、Tanaka⁽¹¹⁾及Lee⁽¹²⁾之研究，取20 μ l做樣本直接注射入高效液相層分析儀 (HPLC)(L-6200A Intelligent pump, Hitachi, Japan)，其分析條件為：

使用column: RP-18 column (250 \times 4.5mm I. D., 5 μ m)。以下列條件沖堤之：流速為0.8ml/min，移動相為pump A (0.01% THF in 10mM Acetate, pH4.0)，pump B [6% Acetonitrile, 2.0% Tetrahydrofuran (THF) in 10mM Acetate, pH4.0]，沖堤為100% B，0% A到85% B，15% A沖堤流速為5% B/min，偵測器 (L-4250 uv/vis detector) 偵測設定波長為270nm，分析一個樣本時間共需20分鐘。

(三)濃度計算

以尿酸、DMUA、TMUA及咖啡因等四種標準試劑各6mg/100ul做HPLC分析，同樣方法再以血清樣本等量做HPLC分析，濃度之計算如下：

$$\frac{Ax \text{ (sample area)}}{As \text{ (standard area)}} \times 6 \mu \text{g}/100 \mu \text{l}$$

$$= \text{Sample conc.} (X \mu \text{g}/\mu \text{l})$$

而測回收率則為：

$$\frac{\text{已萃取之物質面積}}{\text{未萃取之物質面積}} \times 100\% = \text{該物質之回收率}$$

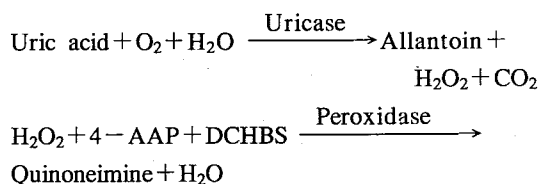
三、臨床尿酸酶法分析尿酸值

尿酸酶法 (Uricase method) 為酵素分析法，其特異性與準確度較之磷鎢酸法 (Phosphotungstic acid method) 高，其分析的原理是尿酸在尿酸酶氧化分解下，生成尿囊素、二氧化碳及過氧化氫 (H_2O_2)⁽¹³⁻¹⁴⁾。

本研究使用尿酸酶—過氧化酶法以測定尿酸值，其分析方法及原理^(13,15)如下：

使用Uric acid reagent採Timed-endpoint的方法⁽¹³⁻¹⁵⁾來測量尿酸濃度，尿酸是被uricase氧化產生尿囊素 (Allantoin) 和過氧化氫 (H_2O_2)，過氧化氫和4-Aminoantipyrine (4-AAP) 及3,5-Dichloro-2-hydroxybenzene sulfonate (DCHBS) 被過氧化酶 (Peroxidase) 催化反應產生一種有顏色的產物 (Quinoneimine)，而使用之血清樣本與reagent的體積比率為125，吸光波長為520nm，

當Quinoneimine顏色愈濃，表示吸光愈大。即當血清樣本的Uric acid含量愈多，Quinoneimine的顏色 (紅色) 就愈濃。其化學反應式如下：



四、高尿酸血症及痛風診斷之確立

當存在血清中的尿酸單鈉超過其溶解度極限時，血清中之尿酸鹽濃度就會比正常高。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下，血漿中尿酸鹽的飽和度為7.0mg/dl，超過此值時視為高尿酸血症⁽⁴⁾。高尿酸血症之過飽和尿酸單鈉會結晶且沉積在軟性組織及關節中，可產生發炎的病灶，稱為痛風石 (Tophi)。所以，具高尿酸血症、有急、慢性關節炎發作且有尿酸單鈉沉澱物時，即診斷為痛風^(4,16-21)。而診斷之確立均由該醫院內科醫師依上述之情況而定。

五、資料之統計

血清經尿酸酶法及HPLC分析後，將數據整理，以SAS for window 6.11 version套裝軟體進行資料處理，依據研究之目的和變項性質，選擇適用的統計法，其中包括平均數與標準差、卡方檢定、單因子變異數分析及薛費氏事後比較等方法⁽²²⁾。

結 果

每個受檢者血清收集後以尿酸酶法分析，再將此血清做適當處理，送至本實驗室進行HPLC分析。分析血清樣本前，先做各欲分析物質之標準試劑 (Standard agent) 圖 [見圖1(A)]，其滯留時間各為尿酸3.5分，1,3-二甲基尿酸5.6分及二甲基尿酸8.8分。受檢者血清經萃取後，其HPLC分離圖見圖1(B)，其回收率為712-903%。

一、不同組別病人血中尿酸值經臨床尿酸酶法 (Uricase) 及HPLC分析之比較

研究對象分正常、高尿酸血症及痛風等三組，每組32名，男女人數均相同，總個案數為96

名，受檢者的血中尿酸經臨床尿酸酶法分析，其平均值在正常組為 4.72 ± 1.19 mg/dl，高尿酸血症組為 9.02 ± 1.34 mg/dl，而痛風組為 8.91 ± 1.04 mg/dl。而HPLC分析的結果，正常組為 2.17 ± 1.22 mg/dl，高尿酸血症組為 4.89 ± 2.22 mg/dl，而

痛風組為 4.58 ± 2.21 mg/dl。各組均較尿酸酶法分析之值為低，且正常組與高尿酸血症組，以及正常組與痛風組等均有差異，並具統計上之意義（見表1）。

表1. 不同組別病人血中尿酸值經Uricase及HPLC分析之比較

Table 1. Comparison of the value of patients serum uric acid through the method of uricase and HPLC.

	正 常 組 (mg/dl)	高尿酸血症 (mg/dl)	痛 風 組 (mg/dl)	F 值	Scheff'e 事後檢定
UUA	4.72 ± 1.19^a	9.02 ± 1.34	8.91 ± 1.04	134.0**	1/2,1/3
HUA	2.17 ± 1.22	4.89 ± 2.22	4.58 ± 2.21	18.9**	1/2,1/3
DMUA	0.18 ± 0.32	0.42 ± 0.44	0.22 ± 0.36	3.73*	1/2
TMUA	0.85 ± 1.00	1.01 ± 0.85	1.10 ± 1.01	0.57	

註a：Mean \pm SD, n=32. *P<0.05

UUA：表示以uricase分析血清所得之尿酸實際值

HUA：表示以HPLC分析血清所得之尿酸實際值

DMUA：表示以HPLC分析血清所得之1,3-二甲基尿酸實際值

TMUA：表示以HPLC分析血清所得之1,3,7-三甲基尿酸實際值

表2. 不同組別病人血中UA在uricase分析及HPLC分析之差異及與DMUA、TMUA之相關性

Table 2. Relationship of the UA value of patients by analysis of uricase or HPLC with the value of DMUA or TMUA

	正 常 組 (mg/dl)	高尿酸血症組 (mg/dl)	痛 風 組 (mg/dl)	F 值	Scheff'e 事後檢定
UUA - HUA ^a	2.55 ± 1.24^b	4.13 ± 1.59	4.33 ± 1.80	12.45**	1/2, 1/3
UUA - HUA / DMUA	-0.053 (P=0.770)	-0.113 (P=0.538)	-0.075 (P=0.682)		
UUA - HUA / TMUA	0.431* (P=0.014)	-0.309 (P=0.085)	0.347* (P=0.051)		
DMUA + TMUA	1.03 ± 1.07	1.43 ± 1.05	1.33 ± 0.97	1.32	
UUA - HUA / DMUA + TMUA	0.747** (P=0.001)	0.570** (P=0.007)	0.622* (P=0.01)		

a：差異為Uricase分析法 (UUA) 與HPLC分析法 (HUA) 之尿酸值

b：Mean \pm SD, n=32. *P<0.05; **P<0.01

二、不同組別病人血中UA在uricase分析及HPLC分析之差異及與DMUA、TMUA之相關性

由表2中知，臨床尿酸酶法與HPLC分析尿酸值 (HUA) 之差異，比DMUA及TMUA之和，在各組均較高，顯示受檢者之血清以臨床生化使用尿酸酶法檢查的尿酸值 (UUA)，改以HPLC分析之後發現除尿酸外，還有DMUA、TMUA以及其他非本實驗欲測之物質。至於UUA與HUA之差和DMUA之值相比較時，其相關係數

成負相關，且未具統計上的意義，亦即是UUA-HUA的值越高時，DMUA不一定隨著增高。

再看UUA-HUA之差和TMUA之值相比較時，其相關係數成負相關，且未具統計上的意義，亦即是UUA-HUA的值越高時，TMUA也未隨著增高。再看表2中UUA-HUA和DMUA+TMUA之值相比較，在正常組、高尿酸血症組及痛風組均具統計上的意義 ($P<0.05$)。

三、不同組別之各自變項相關情形

在正常組中，UUA與HUA之值有相關性，

表3. 各自變項相關表 (A) 正常組 (B) 高尿酸血症 (C) 痛風組

Table 3. Linear regression analysis of UUA, HUA, DMUA and TMUA

(A) 正常組	UUA	HUA	DMUA	TMUA
UUA	1			
HUA	1.00**	1		
DMUA	-0.053	-0.053	1	
TMUA	0.431*	0.431*	0.090	1

* $P<0.05$; ** $P<0.01$

(B) 高尿酸血症	UUA	HUA	DMUA	TMUA
UUA	1			
HUA	1.00**	1		
DMUA	0.113	0.113	1	
TMUA	-0.308	-0.308	0.234	1

* $P<0.05$; ** $P<0.01$

(C) 痛風組	UUA	HUA	DMUA	TMUA
UUA	1			
HUA	1.00**	1		
DMUA	-0.075	-0.075	1	
TMUA	0.347	0.347	-0.279	1

* $P<0.05$; ** $P<0.01$

且當UUA之值越高時，HUA值也跟著高，至於DMUA與UUA、HUA均成負相關，即當UUA、HUA值越高時，DMUA並未隨著增高。而TMUA與UUA、HUA成正相關且具統計上的差異。當UUA、HUA值越高時，TMUA也跟著高。可見TMUA比DMUA較會影響血清中之尿酸值〔見表3(A)〕。

至於高尿酸血症組及痛風組中，只有UUA與HUA之值有相關，即當UUA之值越高時，HUA值也跟著高，而DMUA及TMUA對UUA與HUA之值之影響，則不具統計上的差異〔見表3(B)、(C)〕。

四、不同組別之點分佈情形

每個受檢者之血清，以臨床尿酸酶法及HPLC分析尿酸值，將尿酸酶法分析而得的尿酸值減去以HPLC分析而得的尿酸值（即UUA - HUA）當作X坐標，而以血清由HPLC測得的兩種尿酸衍生物1,3-二甲基尿酸及1,3,7-三甲基尿酸值之和（即DMUA + TMUA）為Y坐標，所形成的點分佈圖形三組，如圖2(A)、(B)、(C)。

以正常人血中UUA - HUA與DMUA + TMUA之相關性〔圖2(A)〕，顯示點的分佈集中，表示兩者相關性大，證明在正常組中，當UUA - HUA值高時，DMUA + TMUA值也跟

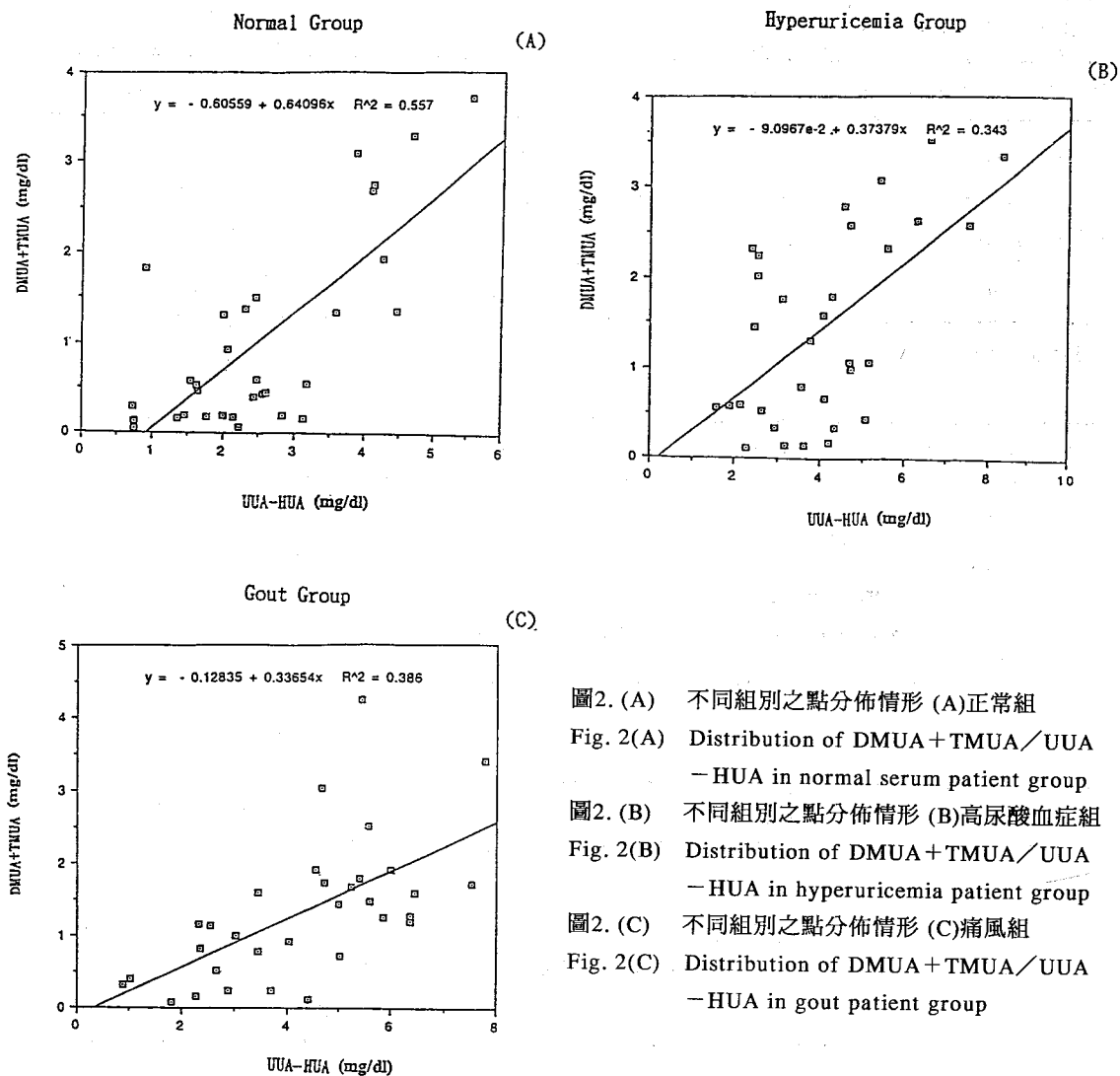


圖2. (A) 不同組別之點分佈情形 (A)正常組

Fig. 2(A) Distribution of DMUA + TMUA / UUA - HUA in normal serum patient group

圖2. (B) 不同組別之點分佈情形 (B)高尿酸血症組

Fig. 2(B) Distribution of DMUA + TMUA / UUA - HUA in hyperuricemia patient group

圖2. (C) 不同組別之點分佈情形 (C)痛風組

Fig. 2(C) Distribution of DMUA + TMUA / UUA - HUA in gout patient group

著高。圖2(B)顯示高尿酸血症病人血中UUA-HUA與DMUA+TMUA的值的相關性，顯示點的分佈較不集中，表示兩者相關性較小，也即是在高尿酸血症組中當UUA-HUA值高時，DMUA+TMUA值不一定隨著增高。至於圖3(C)，則與3(A)有較相同的結果，即是在痛風組中，當UUA-HUA值高時，DMUA+TMUA也跟著高，顯示尿酸酶法分析尿酸值可能因甲基尿酸衍生物之存在而影響尿酸值偏高之可能。

討 論

從以上數據顯示，人體血清中含茶鹼及咖啡因之代謝物，以尿酸酶法 (Uricase method) 分析時將可能造成偽陽性，使尿酸值偏高，此結果進一步以HPLC方法分析得到印證。

甲基尿酸與咖啡因、茶鹼的相互關係由圖3可知，咖啡因在人體中可代謝成甲基物質，其中，TMUA (1,3,7-三甲基尿酸) 是其最終產物，而茶鹼又可代謝為DMUA (1,3-二甲基尿酸)⁽²³⁾，

此TMUA與DMUA均屬高溶解性物質，理論上在應用uricase法分析尿酸時，可能也經由uricase作用產生少量的H₂O₂，再與DCHBS形成紅色的Quinoneimine，因此受測病人若因先前攝取咖啡因或茶鹼等飲食，將在體內經黃嘌呤氧化酶 (Xanthine oxidase) 代謝為DMUA及TMUA⁽²⁴⁾，而干擾尿酸酶法分析的尿酸值，以致造成偽陽性的尿酸值偏高。

過去許多相關的研究中，Buohanan⁽²⁵⁾曾經研究茶鹼、咖啡因攝取對尿酸排泄的關係時，就發現磷鎢酸 (Phosphotungstate) 法在檢定尿酸值時，會被咖啡因、茶鹼等干擾分析引起偽陽性的尿酸值增高現象。而Buchanan⁽²⁶⁾在研究甲基嘌呤代謝，他認為尿酸酶法使用來測定尿酸值不會被茶鹼的代謝物所影響。Morita⁽²⁷⁾研究男性氣喘病人給予每12小時的口服200~400mg的茶鹼，發現病人的尿酸值為6.3±0.4mg/dl，而對照組為4.3±0.2mg/dl，此值是具有統計上的差異 (P<0.05)，但同樣方法在女性氣喘病人為4.5±0.2mg/dl，而對照組為3.9±0.4mg/dl，卻沒有

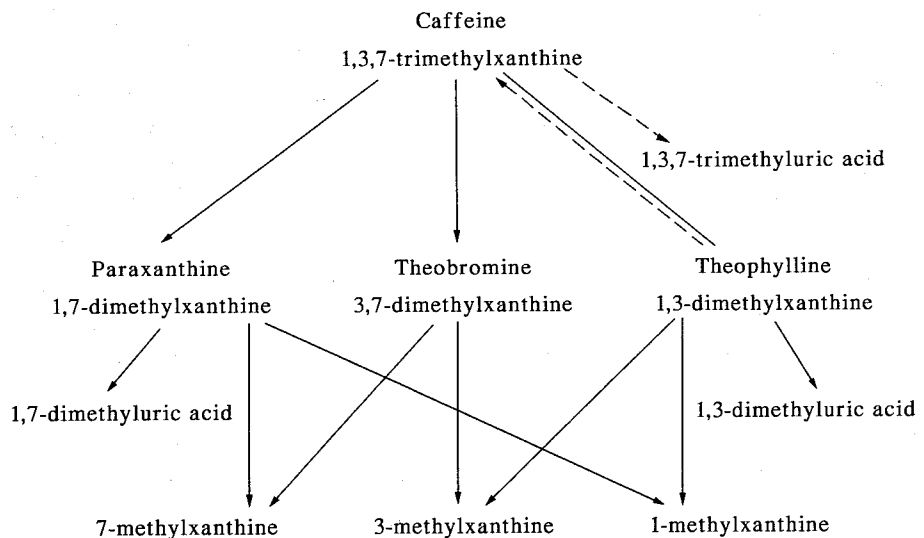


圖3. 甲基黃嘌呤與甲基尿酸在血中的相互關係

Fig. 3. Metabolism pathway of the derivatives of methyl xanthine and methyl uric acid

顯著的差異。Morita⁽²⁷⁾還以靜脈注射250mg的Aminophylline在健康的成年男性病人做研究對象，並沒有產生抑制尿酸清除率的作用，所以，茶鹼會抑制尿酸清除率的作用是不可能的。Ferrer⁽²⁸⁾以老鼠接受高劑量的咖啡因做實驗，證明了茶鹼會降低次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶 (Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase; HGPRTase) 的活性，而有Lesch-Nyhan syndrome (性聯遺傳疾病) 的奇異神經症狀如痙攣、舞蹈症、生長和智能的阻滯之發生。而Nolan⁽²⁹⁾同樣以大白鼠攝取茶鹼做研究，也證明引起相同的行為，且咖啡因和茶鹼抑制HGPRTase的活性。後來Morita⁽²⁷⁾在人類紅血球測驗茶鹼在HGPRTase活性的影響時，發現茶鹼的濃度必需超過5mM時才有輕微的抑制 (治療濃度為0.05~0.1mM)，因此，他認為theophylline誘發血清尿酸的增加，不能被解釋為HGPRTase受抑制的影響所致。在各學者的不同研究對象及研究結果中，Theophylline誘發高尿酸血症的說法及其機制，Morita⁽²⁷⁾和Yamamoto⁽³⁰⁾都存疑且認為原因不明，並有待進一步的研究。

作者為驗證自己的推論：尿酸酶法分析的 血中尿酸值是否受DMUA和TMUA的干擾，而造成偽陽性的尿酸值增高現象，將受檢病人之血清做尿酸酶法及HPLC分析後做比較，發現各不同組別病人血清，經HPLC分析之尿酸值 (HUA) 遠較尿酸酶法分析之值 (UUA) 為低，其中HPLC可測出尿酸及其衍生物DMUA和TMUA，由此可知HPLC在分析功能中可提供較多的參考訊息。

既然UUA與HUA有差異，和DMUA及TMUA又有何相關性？在表2中，可知UUA-HUA和DMUA之值成負相關，即UUA-HUA的值越高時，DMUA不一定隨著增高。而UUA-HUA和TMUA之值的關係也成負相關，即UUA-HUA的值越高時，TMUA也未見得隨著增高。當DMUA與TMUA二者同時存在病人的血中時，是否影響UUA-HUA？筆者發現UUA-HUA與DMUA+TMUA有正相關，且三組病人均具統計上的意義 ($P<0.05$)，也即是UUA-HUA之值越高時，DMUA+TMUA也越高，顯示單獨DMUA或TMUA存在血清中時，可能濃

度較低，影響較小，但同時存在時 (或單獨高濃度存在時) 可能造成UUA分析偏高。

UUA、HUA、DMUA和TMUA等自變項間存在何種關係呢？由表3(A)知，正常組的UUA與HUA之值有相關，當UUA之值越高時，HUA值也跟著高，至於DMUA與UUA、HUA均成負相關，TMUA與UUA、HUA有相關且具統計上的差異，可見TMUA比DMUA更會影響血中的尿酸值。而高尿酸血症組及痛風組則只有UUA與HUA之值有關，即是當UUA值越高時HUA值也隨著增高，而DMUA及TMUA對UUA與HUA之值的影響則不具統計上的意義，也即是DMUA、TMUA單獨存在血清中時 (或許是單獨存在，濃度較低)，對尿酸值沒有影響，但病人血中同時存在DMUA及TMUA，則對UUA值有顯著之影響。

在表2已知尿酸值經尿酸酶法及HPLC分析之間的差異 (UUA-HUA) 和DMUA及TMUA之值 (DMUA+TMUA) 有相關，那麼以點分佈情形來看兩者的相關性，在正常組及痛風組中，點的分析集中，表示UUA-HUA值高時，DMUA+TMUA值也跟著增高，高尿酸血症組中，點分佈較不集中，表示兩者相關性較小，即是UUA-HUA值高時，DMUA+TMUA值不一定隨著增高，顯示DMUA、TMUA在不同組別病人對不同尿酸值檢查法，有不同的影響。

綜合以上結果證明，HPLC在分析尿酸的功能上較尿酸酶法可提供較多的參考訊息；而HPLC分析所得之尿酸值均低於尿酸酶法所分析之值，而其間的差異是UA、DMUA及TMUA在HPLC分別被分析出來，但UUA中可能含有DMUA及TMUA的雜訊，此點由UUA-HUA與DMUA及TMUA同時存在時成正相關 ($P<0.05$) 之結果臆測其可能性。因此受檢者中若含有DMUA或TMUA (來自於茶鹼或咖啡因的代謝) 時，可能將影響病人尿酸之檢測值偏高。

致 謝

本研究得以完成，首先要感謝中山醫學院蔡嘉哲校長在收集研究個案之鼎力相助，中國醫藥學院公共衛生學系主任郭憲文、中山醫學

院李妙真及陳美倫講師在統計上的指導、協助，其次是中山附設醫學內科門診護理人員陳桂蘭、林淑貞、蔡俐綾的收案，而所有被研究之病人的合作，一併在此致最深的謝忱。

參考文獻

- 張錦標：臨床尿酸分析與應用。國防醫學。1995;20:392-399。
- Harla A: Hyperuricemia and its complications. *Revue de 1 infirmiere*. 1992;42:38-39.
- Brunner & Suddarth's: Medical & Surgical Nursing. USA.: J. B. Lippincott. 1992:1432-1433.
- 陳肇真等譯：Harrison's內科學。合記。台北。1991:590-598。
- 宋玲娜：社區性高尿酸血症流行病學的探討—埔里研究。陽明公衛所（碩士論文）1989:160。
- 賴守志：宜蘭縣東澳里東岳村高尿酸血症調查。疫情報導。1991:7:99-105。
- 黃介良、陳國東：宜蘭縣南澳鄉泰雅族高尿酸血症之流行病學調查報告。疫情報導。1996:12:131-141。
- Kabra PM, Marto LJ: Liquid chromatography in clinical analysis. San Francisco: Chin-Ming, 1985:1-47.
- Hamiton R, & Sewell P: Introduction to high performance liquid chromatography, New York: Halsted press, 1977.
- LeaKey TEB: Simultaneous analysis of the theophylline, caffeine and eight of their metabolic products in human plasma by gradient highperformance liquid chromatography. *J. Chromato.*, 1990:507:199-220.
- Tanaka E: Simultaneous determination of caffeine and its primary demethylated metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromato.*, 1992:575:311-314.
- Lee H, Wang L, & Shih JF: Mutagenicity of particulates from the laboratory combustion of plastics. *Mutat. Res.*, 1995:346:135-144.
- 何敏夫：臨床生化學。台北。合記。1992:158-162。
- Armstrong FB: Biochemistry. Oxford University Press. USA. 1989:216-221, 415-416.
- Campbell MK: Biochemistry. Sanders college publishing. International edition. 1991:74-75, 537.
- Statland BE: Clinical decision levels for laboratory tests. Medical Economics Company Inc. 2nd edition. New Jersey: Oradell. New Jersey. 1987:208-209.
- Wolfe F: Gout and hyperuricemia. *AFP Practical Therapeutics*. 1991:43:2141-2150.
- 陳永泰等編譯：病理學。台北。合記。1994:121-127。
- Harla A: Hyperuricemia and its complications. *Revue de 1 infirmiere*. 1992:42:39-41.
- Levinson DJ, Becker MA: Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia, 12thed, in arthritis and allied conditions, Philadelphia: Lea & Febiger, 1992:1773-1806.
- Cludio VS, Laguna RT: Nutrition and diet therapy dictionary. New York: Chapman & Hall. 1991:70-108, 243.
- 李金泉：SAS/PC實務與應用統計分析。台北。松崗。1994。
- Loenen HM, Eshuis H, Lowik MR, et al: Serum uric acid correlates in elderly men and women with special reference to body composition and dietary intake. *J. Clin. Epidemiol* 1990;43:1297-1303.
- Murray RK, Mayes PA, & Granner DK et al: Harper's Biochemistry. USA: Appleton & Lange. 1990:333-355.
- Buchanan OH, Christman AA, Block WD: The metabolism of the methylated purines. II. Uric acid excretion following the ingestion of caffeine, theophylline, and theobromine. *J Biol Chem* 1945:157:189.
- Buchanan OH, Block WD & Christman

- AA: The meta-bolism of the methylated purines. I. The enzymatic determination of urinary uric acid. *J Biol Chem* 1945:157:181.
27. Morita Y, Nishida Y, & Kamatani N et al: theophylline increases serum uric acid levels. *J. Allergy clin. Immunol.* 1984:74:707-712.
28. Ferrer I, Costell M, Grisolia S: Lesch-Nyhan syndrome like behavior in rats from caffeine ingestion: changes in HGPRTase activity, urea, and some nitrogen metabolism enzymes. *FEBS Lett* 1982:141:275.
29. Nolan LL, Kidder GW: Caffeine: its action on purine metabolizing enzymes. *Biochem Biophys Res Commun* 1979:91:253-256.
30. Yamamoto T, Moriwaki Y, & Suda M, et al: Theo-phylline induced increase in plasma uric acid-purine catabolism increased by theophylline. *International Journal of Clinical Pharmacology. Therapy & Toxicology.* 1991:29:257-261.

Quantitation of the Metabolites of Theophylline and Caffeine in Human Serum: Effect of Methyl Uric Acid on the Level of Human Serum Uric Acid

Shu-Chuan Yuan, Chau-Jong Wang,
An-Jung Tsay, Yih-Shou Hsieh

To investigate the causes that lead to high serum levels of uric acid (>7 mg/dl) in patients free of gout-associated symptoms, both uricase assay and high performance liquid chromatography (HPLC) were conducted in sera prepared from patients with hyperuricemia or gout. Our results demonstrate that the levels of uric acid measured from HPLC are always lower than those obtained from uricase assays, and the differences seem to be positively related to the ex-

istence of uric acid derivatives: the 1,3-dimethyluric acid (DMUA) and the 1,3,7-trimethyluric acid (TMUA) ($P<0.05$). This suggests that high levels of methyl uric acids derived from theophylline and caffeine will cause the increased uric acid levels measured by uricase assay. Whether this leads to positive artifact clinically (such as hyperuricemia) needs further investigation.

Key word: Hyperuricemia; Gout; 1,3-Dimethyluric Acid; 1,3,7-Trimethyluric Acid; High Performance Liquid Chromatography; HPLC.