

淺談生物素(BIOTIN)對於檢驗方法的干擾

奇美醫院臨床病理科 洪瑋妍醫檢師

美國食品及藥物管理局(FDA)在2017年11月底，對社會大眾、醫事人員、實驗室工作人員及試劑開發商發出一則警訊-生物素可能顯著干擾部分檢驗項目並導致未被偵測到的結果。原先被認為對人體有益處的保健食品，卻干擾檢驗結果，並可能導致不正確的錯誤診斷與病人照護。

Biotin即為生物素，為維生素B群之一，又稱維生素H、維生素B7、輔酶(Coenzyme R)等。Biotin為羧基轉移的輔酶，以生物素為轉移酶的酵素稱為生物素酶(Biotin enzyme)，包含與醣類代謝相關的丙酮酸羧化酶，與脂肪酸代謝相關的乙醯輔酶A羧化酶及丙醯輔酶A羧化酶與白胺酸代謝相關的3-甲基巴豆醯輔酶羧化酶(3-methylcrotonyl CoA carboxylase)等。生物素在脂肪合成、糖質新生等生化反應途徑中扮演重要角色。

飲食中，生物素會與一些富含肌肉組織的器官中的蛋白質結合，如肝、腎、胰臟等，其他還常見於蛋、酵素和牛奶中，而穀類與一些蔬菜、水果中亦有少量存在，基本上正常人其實無須額外攝取。Biotin是生物體固定二氧化碳的重要因素，容易與雞蛋白中的一種蛋白質卵白素(Avidin)結合，因此大量食用生蛋白可阻礙生物素的吸收，導致生物素缺乏，出現症狀如脫毛、體重減輕、皮炎等。坊間的營養補充食品琳瑯滿目，而biotin生物素最為人們所熟知的，應該是其具有改善掉髮(禿頭)、維持皮膚與指甲強健、改善糖尿病與多發性硬化症的效果。

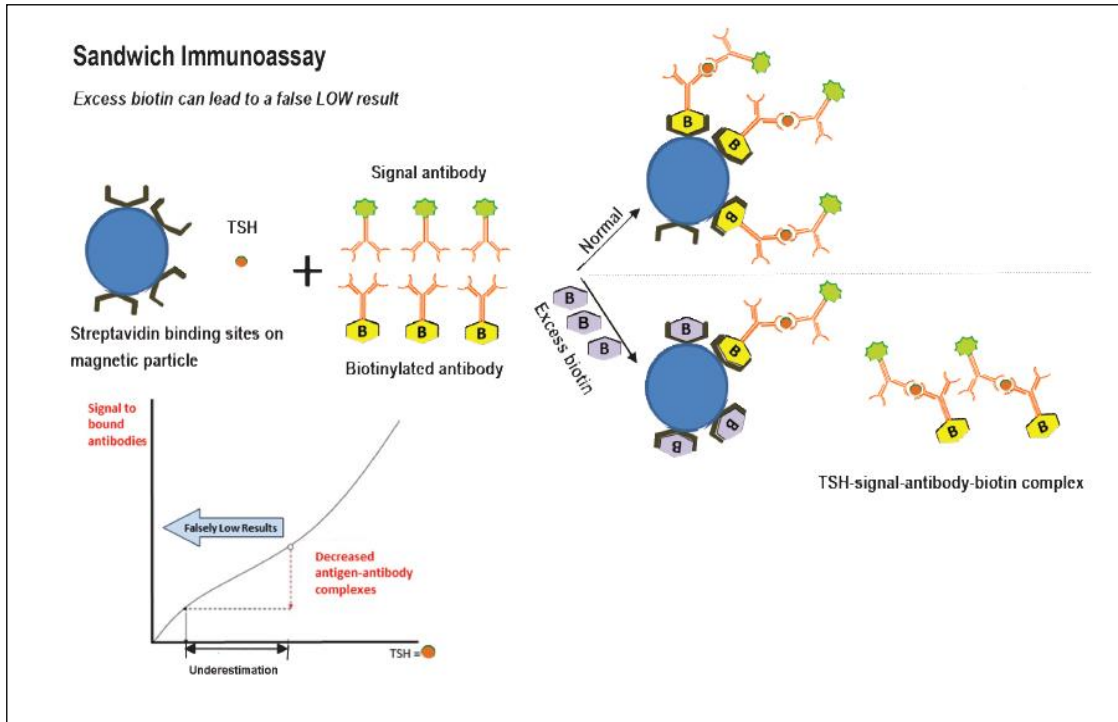
研究建議每人每日攝取量35-70 μg ，大部分綜合維他命中一錠的含量約30 μg ，而高劑量的biotin通常指(>1mg/d)，這些高劑量(10mg/per day)的biotin被用來治療嚴重的疾病，如Biotinase deficiency、mitochondrial metabolic disorders、multiple sclerosis，用於改善毛髮、皮膚與指甲的健康狀況。^{2,3}

Biotin干擾的問題發生的原因，主要來自於檢驗方法中使用Biotin-avidin非共價鍵結以放大偵測訊號之原理，常見的有三明治免疫分析法(Sandwich immunoassay)與競爭分析法(Competitive immunoassay)。

若以Biotin-streptavidin reaction為原理的Sandwich immunoassay分析TSH，在正常情況下TSH與Biotinylated antibody結合，並結合在Streptavidin binding sites on magnetic particle上，接著加上Signal antibody讓它呈現訊號，檢體量會依濃度呈現正向曲線。但是如果檢體中含有過量的Biotin，則Biotin會先佔住Streptavidin binding sites on magnetic particle的結合位置，使得TSH-biotinylated antibody無法結合而呈現較弱的訊號，導致血中TSH濃度偽性下降。(參考圖一)常見使用三明治分析法原理的檢驗項目有：Thyroid-stimulating hormone (TSH)、Thyroglobulin、Follicle-Stimulating Hormone(FSH)、Luteinizing Hormone(LH)、Insulin、或是其他自體抗體的檢查，而過量的Biotin將造成偽性低值。⁶

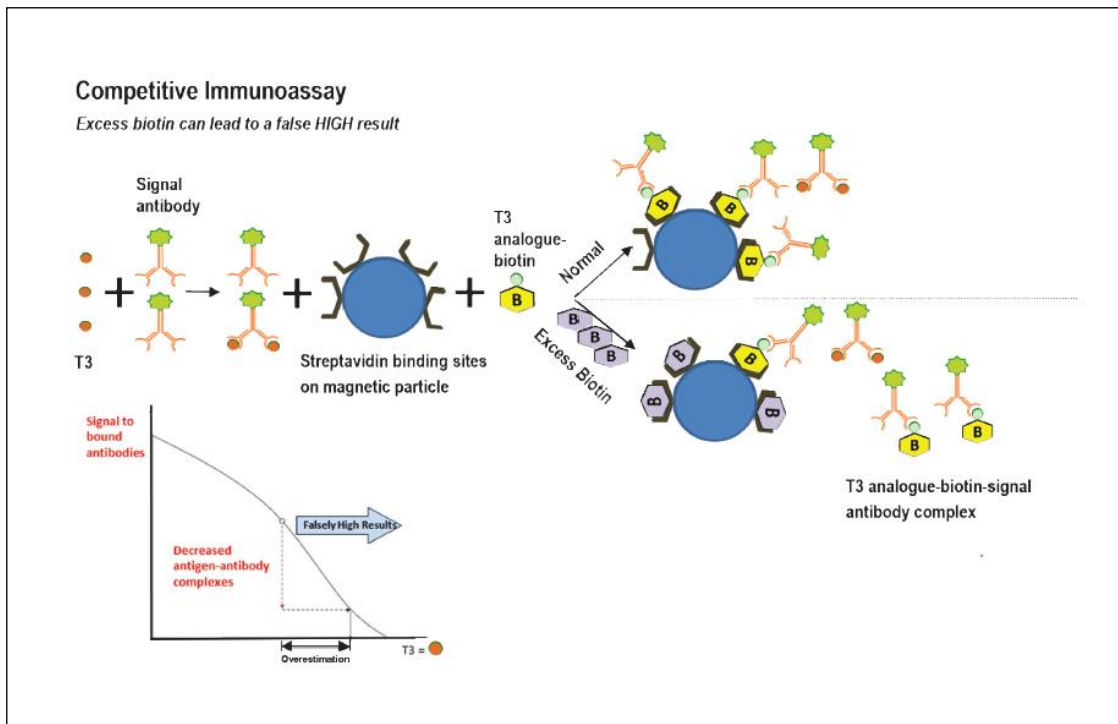
而若平台使用的是Biotin-streptavidin reaction為原理的Competitive immunoassay競爭免疫分析法分析T3。在正常情況下T3與Signal antibody結合，並與T3analogue-biotin競爭Streptavidin binding sites on magnetic particle上的結合位置，所以T3的濃度會與呈現的訊號成反比，當檢體中的訊號愈弱，表示T3的含量愈高。但是如果檢體中含有過量的Biotin，則Biotin會先佔住Streptavidin binding sites on magnetic particle的結合位置，使得原先T3

analogue-biotin的結合位置也被Biotin搶走，導致T3的訊號更弱，根據競爭法的原理，出現了T3偽性上升的情況。(參考圖二)



圖一、Sandwich immunoassay

摘自 tosoh_biotin_free_immunoassay.pdf



圖二、Competitive immunoassay

摘自 tosoh_biotin_free_immunoassay.pdf

一般較常使用競爭分析法的檢驗項目有：Free thyroxine(fT4)、Free triiodothyronine (fT3)、Testosterone、Estradiol與Cortisol，由於Biotin干擾而導致偽性高值。⁶

在甲狀腺檢驗中，如：Free thyroxine、Free triiodothyronine、Thyroid-stimulating hormone、Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies，最容易受高劑量的Biotin影響而導致干擾的產生。因此需根據病人的臨床表現與其他理學檢查判斷之，以避免不必要的處置與治療。此外，高劑量的Biotin導致的Thyroid檢查的干擾對於MS的患者，又是更棘手的問題，因為這些高劑量的Biotin將改變它的治療方針。⁵

相關文獻也曾報導Biotin會干擾其他檢驗項目，如：Parathyroid hormone、Follicle-stimulating hormone、Luteinizing hormone、Sex-hormone binding globulin、Estradiol、Progesterone、Testosterone、Cortisol、Folate與Vitamin B12。⁴

綜上所述，實驗室應該建立解決策略。首先，可以使用有效的分析稀釋方法來稀釋與操作檢體，再者使用未受Biotin影響的平台來操作比較檢驗數值，或是使用Streptavidin-agarose beads來移除Biotin的干擾。同時建議避免使用有服用Biotin的病人48小時內的檢體操作檢查。而且所有的民眾與病人甚至醫療人員都應該被再教育，「所有的營養補充食品，有其一定的使用限度，而不是吃愈多愈好」，特別是高劑量的Biotin會造成檢驗數值干擾，甚至可能影響醫師的決策與判斷，最終危及生命，我們一定要小心謹慎。²

【建議事項】

在各個實驗室尚未建立適合的標準作業程序來預防Biotin干擾的發生前，或許美國食品及藥物管理局(FDA)的建議可以先提供給民眾、醫療人員與實驗室人員作參考。

一、給醫護人員的建議

- (一) 應該與病人確認是否攝取任何含生物素的保健營養品，包含對頭髮、皮膚及指甲生長有助益之保健品。
- (二) 若病人有攝取Biotin，醫護人員要與實驗室確認，避免造成檢驗錯誤之干擾。
- (三) 留意Biotin可能干擾之檢驗項目與潛在影響，避免錯誤的醫療處置。
- (四) 若發生病人因生物素干擾檢驗結果所導致的不良反應，要立即通報製造商。

二、給實驗室人員的建議

- (一) 實驗室人員可利用採檢前說明(採檢手冊或檢驗單的注意事項)中提醒病人，若檢驗項目為以上所述相關項目時應停止服用維生素B7(Biotin)48小時後才採檢。或於採集病人檢體前，應該詢問病人是否攝取含Biotin之保健食品，並留有紀錄。
- (二) 確認檢驗結果可能被生物素(Biotin)影響的相關項目，應於採檢前作業或採檢手冊的文件內文中說明，除提醒使用者了解外並可避免醫療糾紛及維護病人安全。
- (三) 除了保健食品之外，在某些特殊情況，如多發性硬化症病人，醫生給病人的建議量可能高達300mg，將會導致檢驗結果的顯著干擾。實驗室人員應被再教育，必須對干擾項目有相當程度的了解，與相當程度的檢驗數值處理解決能力。
- (四) 實驗室人員若有任何與Biotin干擾有關之問題，需與試劑原廠人員溝通。

三、給消費者的建議

- (一) 消費者若目前有服用或考慮使用含生物素之保健食品，需與醫師進一步諮詢。
- (二) 消費者應該檢視自己的保健食品，尤其標示有益毛髮、皮膚、指甲生長者，可能含有高量生物素，但其在保健食品名稱上可能不會清楚標示。
- (三) 消費者若已做過檢驗且對檢驗結果有疑慮，應該與醫療人員討論是否有Biotin干擾發生。

參考文獻：

1. MedWatch-The FDA Safety information and Adverse Event Reporting Program, Biotin(Vitamin B7) : Safety Communication-May Interfere with Lab Tests.
2. Jessica L, Gifford PhD, Biotin interference : Underrecognized patient safety risk in laboratory testing, Can Fam Physician 2018;64:370.
3. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, et al. MD1003(high-dose biotin)for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-biotin).
4. Elston MS, Sehgal S, DU Toit S, Yarnley T, Conaglen JV. Graves' disease due to biotin immunoassay interference-a case and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(9):3251-5.
5. Siddiqui U, Egnor E, Sloane JA. Biotin supplementation in MS clinically valuable but can alter multiple blood test results. Mult Scler 2017;23(4)619-20. Epub 2016 Dec 7.
6. Kelly Y. Chun. Biotin interference in Diagnostic Tests. Clinical Chemistry 63:2(2017):619-620.
7. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, et al. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays the problem of biotin intake and related interferences. Clin Chem Lab Med 2017;55(6):780-8.