

尿液红细胞形态筛查在肾脏疾病诊断中的应用

汪伟¹, 王艳², 方华² (1. 四川省人民医院肾脏科, 成都 610072; 2. 四川大学华西医学检测所, 成都 610072)

【摘要】目的 通过相差显微镜观察分析尿液中红细胞形态对血尿来源进行判断, 并结合肾脏活检病理检查对肾脏疾病做出初步的临床诊断。**方法** 观察分析 332 例血尿患者尿液中红细胞形态, 计算异形百分率, 并结合有无尿蛋白、病理管型及相应的尿渗透压、酸碱度等检查结果, 初筛血尿的来源, 以提高肾脏病诊断的准确性。**结果** 出血部位不同, 在尿液中红细胞形态存在一定的差异。未经染色的尿液标本在相差显微镜下可较清楚地显示出差异, 容易区分出不同大小形态的红细胞, 因此通过尿红细胞形态检查在鉴别血尿来源上具有临床应用价值, 可对肾性血尿做出初步判断, 但不能作为肾脏疾病的确诊实验。**结论** 利用相差显微镜对红细胞形态和结构进行初筛, 并结合有无尿蛋白、病理管型及相应的尿渗透压、酸碱度等检查结果来判断血尿来源, 从而指导临床诊断。

【关键词】 血尿筛查; 相差显微镜; 红细胞形态; 肾脏疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.05.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)05-0617-02

Application of urinary erythrocytes morphological screening in diagnosis of renal diseases WANG Wei¹, WANG Yan², FANG Hua² (Department of Nephrology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. West China Institute of Medical Testing, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610072, China)

【Abstract】Objective To observe and analyze the urine red blood cell (RBC) morphology change by using the phase contrast microscope for judging the hematuria source and by combining with the renal biopsy pathological examination to make a preliminary clinical diagnosis of kidney disease. **Methods** The urine RBC morphology in 332 patients with hematuria was observed and the heteromorphism percentage was calculated, and combined with the detection results of urine protein, pathological casts, corresponding urine osmotic pressure and pH value for conducting the preliminary screening of hematuria source in order to improve the accuracy of the kidney disease diagnosis. **Results** Due to different bleeding sites, there were some differences in urine RBC morphology. The urine specimens without dyeing could clearly display the differences under the phase contrast microscope, which was easily to distinguish different sizes of RBC. Therefore the RBC morphology examination had clinical application value for identifying the hematuria source, could make a preliminary judgment on renal hematuria, but which could not serve as the confirming test of kidney diseases. **Conclusion** Using the phase contrast microscope for preliminary screening of RBC morphology and structure, and combining with the detection results of urine protein, pathological casts, corresponding urine osmotic pressure and pH value can judge the hematuria source, thus to guide the clinical diagnosis.

【Key words】 hematuria screening; phase contrast microscope; red blood cell morphology; kidney disease

肾脏疾病常见的临床表现为尿液异常及腰痛。尿液异常又包括尿量异常、尿成分异常、排尿困难。尿液成分异常最先为肉眼发现, 患者通过肉眼观察、体检或者出现一些相应症状到医院检查而发现血尿, 这常常是患者就诊的直接原因^[1]。血尿在临床上是比较常见的症状, 同种疾病大多具有相同临床特点及症状, 但在不同的个体以及同一个体的不同疾病发展阶段, 临床表现也不尽相同, 检出血尿后需要进行鉴别的疾病比较繁多、复杂^[1]。多数患者以为出现血尿都是比较严重的肾脏疾病, 需要进一步做相关检查以确定诊断, 如有创肾活检、病理学检查等, 这会给患者带来心理和经济上的双重压力。由于引起血尿的病因复杂多样, 因此, 临床医生首先应该对血尿进行鉴别, 目前临床上普遍认为, 通过尿液红细胞形态筛查可定位血尿来源, 其机制是: 红细胞通过有病理改变的肾小球滤过膜, 以及受到膜两侧 pH 和渗透压不同的影响, 这些因素作用于红细胞膜时, 使红细胞发生形态结构的改变即肾小球性血尿; 而非肾小球性血尿, 红细胞未受到以上因素作用, 故红细胞形态基本正常^[2]。因此, 可根据尿液红细胞形态差异将血尿分

为肾小球源性和非肾小球源性, 然后结合其他检查结果及病情需要做进一步检查, 以确定诊断。尿液红细胞形态检查作为血尿来源的初筛实验, 标本留取方便, 检查费用较低, 对患者无创损伤, 可广泛应用于肾脏病的筛查。为了提高筛查的准确性, 必须对尿标本的留取、尿沉渣操作流程进行标准化和规范化, 特别强调检验人员应提高对尿液中正常红细胞和异形红细胞形态特点的认识鉴别能力, 做出正确的鉴别筛查结果, 指导临床进一步诊断治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1~6 月本院收治的肾脏科门诊及住院患者共 332 例, 多次或间歇性尿常规检出尿隐血阳性, 尿红细胞升高, 部分患者伴有尿蛋白阳性, 全部符合血尿诊断标准。其中红细胞形态检查符合肾性血尿判断标准 160 例, 男 93 例, 女 67 例, 年龄 14~71 岁, 为明确诊断, 判断肾脏损害程度和活性, 经临床医生综合评估, 行肾活检病理学检查确诊疾病类型^[3]。其余 172 例, 男 117 例, 女 55 例, 年龄 8~68 岁, 尿红细胞检查符合非肾小球性血尿, 经泌尿外科相关检查

证实。

1.2 方法 要求患者正确留取新鲜中段尿,混匀后取 10 mL 注入尿沉渣专用离心管,以相对离心力 $400 \times g$ 离心 5 min,弃掉上清液,留取沉渣 0.5 mL,充分混匀后取 20 μ L 滴于洁净的载玻片上,盖上盖玻片,调节好相差显微镜,先用低倍镜观察全片,观察制片是否均匀、合格,有无管型;然后再用高倍镜观察分析红细胞形态并对畸形红细胞进行鉴别计数。

1.3 判断标准

1.3.1 肾小球性血尿(非均一性血尿) 尿红细胞形态各异,可见多种异形红细胞,如皱缩红细胞、棘形红细胞、芽孢样红细胞、红细胞碎片等;红细胞体积大小不一,可相差 3~4 倍,如大红细胞、小红细胞。整张片中红细胞形态各异、大小不一,片中常常出现两种以上异常大小、形态的红细胞,且变形红细胞占 80% 以上,即肾小球性血尿。

1.3.2 非肾小球性血尿(均一性血尿) 红细胞形状及大小较一致,和外周血涂片上的红细胞形态基本相似,但由于渗透压及小便在膀胱中留存时间长短的关系,会出现红细胞外形皱缩且体积偏小,有别于外周血红细胞形态,镜检时应加以鉴别^[4]。整张片中红细胞形态不超过 2 种类型,并且正常形态红细胞占 80% 以上,即非肾小球性血尿。

1.3.3 混合性血尿 尿红细胞大小、形态既有肾性血尿的特点,也有非肾性血尿的特点,介于两者之间,这将难以分辨血尿来源。相差显微镜下,比较容易鉴别芽孢样的红细胞,通过分析辨认和计数芽孢样红细胞占红细胞的比例来判断肾小球性和非肾小球性血尿更具有特异性^[5]。检查时还应结合有无病理管型以及其他相关检查等以提高筛查的准确性。

1.4 统计学处理 对所得数据进行灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、假阴性率、假阳性率及正确诊断指数的计算。

2 结果

根据 332 例数据制表可得出灵敏度:95.0% (SE Sen = 1.29%),特异度 95.9% (SE Spe = 1.26%),阳性预测值:0.956;阴性预测值:0.954;假阴性率: $\beta = 1 - \text{Sen} = 0.05$;假阳性率: $\alpha = 1 - \text{Spe} = 0.04$;正确诊断指数:0.955。可见相差显微镜对血尿的鉴别来源是一种很好的方法。见表 1。

表 1 相差显微镜与肾活检诊断血尿来源的比较 (n)

相差显微镜	肾活检(金标准)		合计
	肾性血尿	非肾性血尿	
非均一性血尿	152(TP)	7(FP)	159
均一性血尿	8(FN)	165(TN)	173
合计	160	172	332

注:TP 为真阳性;FP 为假阳性;TN 为真阴性;FN 为假阴性。

肾性血尿患者根据临床需要行肾活检,组织标本通过光镜、免疫病理及电镜检查相结合对肾脏疾病做出明确的诊断及预后。病理检查结果显示 IgA 肾病 88 例,狼疮性肾炎 47 例,膜性肾病 16 例,轻微病变 9 例,而非肾性血尿标本根据病史、生化检查、影像学检查确诊。其中尿路感染 94 例,药物性血尿 6 例,运动性血尿 7 例,尿路结石引起的血尿 65 例。

由此可见,相差显微镜对鉴别血尿的来源效果明显。血尿并非都是由肾脏疾病引起的,所以首先应区分肾性血尿和非肾性血尿,再结合临床做进一步检查,明确肾脏疾病的病理变化和病理类型,制订治疗方案。

3 讨论

血尿是肾脏疾病的常见症状,但并非所有的血尿都由肾脏

疾病引起的,这就需要对检出的血尿进行鉴别,以确定出血点。临床上,血尿主要由泌尿系统疾病引起,患者通过肉眼观察、体检得以发现。随着患者健康意识的提高和临床病学区检查的需要,血尿的检查方法也越来越完善,但一些轻微、间歇性的或无症状性血尿也给血尿的筛查带来不便。现在很多医院都开展了相差显微镜观察分析尿红细胞形态,初筛血尿的来源,有利于肾脏疾病初步鉴别诊断。尿液分析技术已在临床上广泛用于各种肾脏和尿路疾病的诊断,曾被学者评价为“无创肾活检”^[6]。为了提高筛查的准确性,检验人员首先应对相差显微镜的原理和操作有个初步的了解和认识;尿液标本采集,处理必须标准化规范化;检验人员还应提高对红细胞形态的鉴别能力。

在普通光学显微镜下,未染色的标本往往看不清细胞的轮廓和细胞内细致结构,为此常常使用具有针对性的特殊染色,但特殊染色也有一定局限性,有学者认为,经染色后的细胞,其本身形态结构可能会发生一定的变化^[7]。为了更加准确地观察细胞的形态结构,应在未经染色的情况下进行观察,因为未经染色处理过的离体组织细胞更接近其生活时的状态。相差显微镜特别适合未经染色的生物标本的形态结构观察,其利用了光的干涉原理,当一束平行光通过标本时,细胞内部微细结构的折射率和厚度有一定的差异,通过相差装置,光波波长和振幅不发生变化,仅相位发生变化,将位相差转换为振幅差,镜下就看不到细胞的微细的形态结构差异,在新鲜未经染色的小便标本中,特别有利于细胞形态结构和管型的观察分析。

在实际工作中,有时会遇到尿红细胞形态检查结果与临床诊断不符,或与其他检查结果相矛盾。从病因学上看,血尿产生的原因多种多样,要想提高对血尿初步筛查准确性,每一步操作都必须规范化。有学者应用相差显微镜比较了晨尿与随机尿红细胞形态的差异,发现晨尿与随机尿在红细胞形态上存在差异,晨尿的红细胞形态对诊断肾小球性疾病特异性降低,误诊率升高^[8]。因此本研究采用随机尿标本来鉴别血尿来源,要求患者留取新鲜的随机中段尿,避免污染,标本留取后,标本的处理非常重要,应严格按照前述标本处理方法进行标本的离心、制片等,并要求在 1 h 内完成检测,以提高检验结果准确性和可靠性。

1929 年 Birch 首先运用相差显微镜观察尿中红细胞形态变化,并据此将血尿分为肾小球性和非肾小球性血尿,现已广泛应用于肾脏病初步诊断之中^[9]。相差显微镜的结构特点,特别适合未经染色的生物标本的细胞形态结构观察。检验人员应提高红细胞形态结构的辨别认识能力。(1)正常尿红细胞:胞体大小基本一致,细胞膜光滑完整,血红蛋白充盈好,无芽孢形成,与外周血正常红细胞基本相似。(2)影红细胞:表面光滑,血红蛋白含量减少或消失,只能看到红细胞的轮廓,这在普通显微镜下难以发现。(3)面包圈样红细胞:红细胞膜呈明显的内外两圈,形似炸面包圈样。(4)芽孢样红细胞:细胞质外伸、胞膜外凸,形成 1 个或多个芽孢样结构,胞体和面包圈样红细胞相似,该结构在相差显微镜下容易辨认,其诊断肾性血尿的特异性为 100%。在混合性血尿筛查中,可以利用芽孢样红细胞所占的比例来区分肾小球性与非肾小球性血尿,目前普遍认为以芽孢样细胞不低于 5% 为判断标准,非肾性血尿一般未见芽孢样红细胞或者低于 3%。观察分析尿红细胞形态的同时,应考虑尿渗透压、有无病理管型及有无尿蛋白等其他理化检查,镜下如果发现较多的皱缩红细胞,可以考虑是否由高渗透压引起的,因为红细胞的形态会受渗透压的(下转第 622 页)

严重脓毒症和感染性休克患者病死率较为敏感和特异的指标。研究组乳酸清除率高于对照组,提示其治疗效果优于对照组。由于本研究仅研究了早期(72 h)情况,两组患者在病死率上是否存在差异,有待于进一步的研究。

本研究存在不足之处:(1)样本量偏小且为单中心研究,故存在选择性偏倚。(2)由于本地区的经济发展水平、人民对健康状况的认识等因素的影响,相当多的脓毒性休克早期患者未能及时入院诊治,导致入院后治疗上较为棘手。(3)对于羟乙基淀粉的使用,指南上已明确不推荐使用,但鉴于本地区的实际情况,羟乙基淀粉仍作为胶体溶液在肾功能基本正常的患者中少量运用。(4)未进行意向性分析,对研究结果会造成一定的影响。(5)部分患者行了手术治疗,尚未进一步分析。由于存在以上不足,这就需要以后的临床研究应尽量用设计合理、严格执行、多中心的、大样本的随机对照试验进一步验证其临床疗效。

综上所述,本研究结果显示,研究组治疗 72 h 时 APACHE II 评分情况、并发症发生例数、使用去甲肾上腺素例数明显优于对照组;治疗 6、24 h 后乳酸清除率明显增高。说明 PiCCO 指导下早期液体复苏及治疗能减轻感染性休克患者的疾病严重程度,能更准确地指导液体复苏及治疗,从而减少肺水、心力衰竭等并发症的发生。

参考文献

- [1] 刘辉,姚咏明. 感染性休克早期容量复苏及存在的若干问题[J]. 中国急救医学, 2014, 34(2): 104-106.
- [2] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med,

2013, 41(2): 580-637.

- [4] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(12): 919-924.
- [5] Rroulx F, Lemson J, Choker G, et al. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children [J]. Pediatr Crit Care Med, 2011, 12(4): 459-466.
- [6] 吴伟东,张涛,舒建胜. 脉搏指数连续心排血量监测在脓毒性休克早期液体复苏中的应用[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(6): 631-633.
- [7] 廖彧,巫建芳,龙贵华,等. PiCCO 监测指标与脓毒性休克患者预后的相关性研究[J]. 海南医学, 2014, 25(24): 3678-3680.
- [8] 卢年芳,郑瑞强,林华,等. PiCCO 指导下集束化治疗感染性休克的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(1): 23-27.
- [9] 徐佳宁,石源,陈丽芳,等. PICCO 容量监测及 CVP 压力监测指导下的感染性休克患者早期液体复苏疗效比较[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(14): 1-2.
- [10] 刘大为. 休克治疗: 行走于微循环与细胞之间[J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25(1): 2-4.
- [11] 唐宇涛,俞宁. 脉搏指示连续心输出量监测在感染性休克患者早期液体复苏中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(11): 1508-1510.
- [12] Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, et al. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock [J]. Intens Care Med, 2013, 39(10): 1818-1823.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-25)

(上接第 618 页)

影响^[10]。综合分析检查结果再作出判断,有助于提高血尿筛查准确性,从而提高肾脏病诊断的准确性。

肾脏疾病诊断的金标准是经皮肾活检,但这是对肾脏进行的一种创伤性检查,有一定的风险性,患者不易接受,且费用较高。出现血尿后,应该先对尿红细胞进行形态学筛查,以确定血尿来源,再根据临床需要做进一步的检查,以明确肾脏疾病的病理变化和病理类型,确定治疗方案。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 413-421.
- [2] 胡志愿,郭璐娣,苏丹,等. 尿红细胞形态、容积曲线及血细胞容积曲线鉴别血尿来源[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(2): 125-127.
- [3] 邹万忠,王海燕. 进一步提高肾活检病理诊断的质量[J]. 诊断学理论与实践, 2002, 1(1): 8-9.
- [4] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,

2008: 428-433.

- [5] 李惊子,王素霞,秦小琪,等. 尿沉渣谱与肾病理类型的相关性[J]. 北京大学学报:医学版, 2014, 46(6): 920-925.
- [6] 李惊子. 尿液分析在肾脏疾病诊断中的重要性[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(3): 125-128.
- [7] 王平平,马文. 普通光镜检查尿红细胞形态在血尿来源诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(23): 20-21.
- [8] 徐鹏杰,裘晓蕙,孟艳,等. 相差显微镜下晨尿与随机尿对血尿来源鉴别的影响[J]. 中国全科医学, 2011, 14(11b): 3749-3750.
- [9] 施岚,吴亚君,达展云,等. 尿红细胞形态观察的临床应用与评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 12(6): 712-713.
- [10] 万震,朱康宁,岳波,等. 尿渗透压对尿红细胞位相检查的影响[J]. 医药论坛杂志, 2015, 2(36): 9-11.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-25)