

尿液肾小管上皮细胞和病理管型检测 对高胆红素血症肾损伤的诊断价值

王婉妮¹, 陈雅斌¹, 苗杰² (1. 福建医科大学附属泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000; 2. 联勤保障部队第970医院威海医疗区检验科, 山东威海 264200)

摘要: 目的 研究 Sysmex UF5000 尿液分析仪检测尿液中的肾小管上皮细胞 (RTEC) 和病理管型 (Path.CAST) 筛查高胆红素血症肾损伤的诊断价值。方法 回顾性分析 2023 年 2 月~2024 年 1 月就诊于泉州市第一医院的高胆红素血症患者尿液有形成分的分析结果。根据是否发生肾损伤分为非肾损伤组 ($n=174$) 和肾损伤组 ($n=84$), 比较两组尿液中 RTEC 水平和 Path.CAST 阳性率的差异, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析评估 RTEC 筛查高胆红素血症肾损伤的诊断性能。并进一步分析 RTEC, Path.CAST 单项目或联合用于筛查的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。结果 肾损伤组 RTEC 水平 $[5.2(3.2 \sim 12.3)/\mu\text{l}]$, Path.CAST 阳性率 (36.90%) 明显高于非肾损伤组 $[1.3(0.7 \sim 2.2)/\mu\text{l}, 3.45\%]$, 差异具有统计学意义 ($Z/\chi^2=-10.215, 51.620$, 均 $P<0.001$)。RTEC 可有效筛查高胆红素血症中肾损伤的患者, 其 AUC (95%CI) 为 0.892(0.846 ~ 0.939), 筛查的最佳 cut-off 值为 $3.15/\mu\text{l}$, 约登指数 0.688。当 RTEC $>3.15/\mu\text{l}$ 或 Path.CAST 阳性时, 其筛查高胆红素血症肾损伤时的敏感度和阴性预测值最高, 分别为 83.33% 和 91.57%。而以 Path.CAST 阳性为筛查条件时, 其特异度和阳性预测值最高, 分别为 96.55% 和 83.78%。结论 尿 RTEC 可有效地筛查高胆红素血症肾损伤, 当 RTEC $\leq 3.15/\mu\text{l}$ 或 Path.CAST 阴性时, 可以基本排除高胆红素血症发生肾损伤的可能。

关键词: 肾小管上皮细胞; 病理管型; 高胆红素血症; 肾损伤

中图分类号: R692.9; R446.12 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 01-185-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.035

Diagnostic Value of Urine Renal Tubular Epithelial Cell and Pathological Cast Detection for Renal Injury in Hyperbilirubinemia

WANG Wann¹, CHEN Yabin¹, MIAO Jie² (1. Department of Clinical Laboratory, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Weihai Medical Area, 970 Hospital of Joint Logistics Support Force, Shandong Weihai 264200, China)

Abstract: **Objective** To study the diagnostic value of Sysmex UF5000 urine analyzer detection of renal tubular epithelial cells (RTEC) and pathological cast (Path. CAST) in urine to screen for hyperbilirubinemia-induced renal injury. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the urine sediment analysis results of patients with hyperbilirubinemia who visited the Quanzhou First Hospital from February 2023 to January 2024. According to the occurrence of renal injury, they were divided into a non-renal injury group ($n=174$) and a renal injury group ($n=84$). Compared the RTEC levels and the positive rate of Path. CAST in urine between two groups. Receiver operating characteristic(ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic performance of RTEC screening for hyperbilirubinemia-induced renal injury, and further analyzed the sensitivity, specificity, positive predictive value(PPV), and negative predictive value(NPV) of RTEC and Path.CAST single or combined screening. **Results** The RTEC $[5.2(3.2 \sim 12.3)/\mu\text{l}]$ level in the renal injury group, and the positive rate of Path.CAST positivity rate (36.90%), which was significantly higher than that of the non-renal injury group $[1.3(0.7 \sim 2.2)/\mu\text{l}, 3.45\%]$, the differences were statistically significant ($Z/\chi^2=-10.215, 51.620$, all $P<0.001$). RTEC could effectively screen patients with renal injury in hyperbilirubinemia, with an AUC (95%CI) of 0.892 (0.846~0.939) and an optimal cut-off value of $3.15/\mu\text{l}$ for screening. The Youden index was 0.688. When RTEC $>3.15/\mu\text{l}$ or Path.CAST positive was used, its sensitivity and NPV for screening for hyperbilirubinemia-induced renal injury were the highest, with 83.33% and 91.57%, respectively. When Path.CAST positive was used as the screening condition, its specificity and PPV were the highest, with 96.55% and 83.78%, respectively. **Conclusion** Urinary RTEC can effectively screen for renal injury caused by hyperbilirubinemia when RTEC $\leq 3.15/\mu\text{l}$ or Path.CAST is negative, the possibility of renal injury caused by hyperbilirubinemia can be ruled out.

Keywords: renal tubular epithelial cells; pathological cast; hyperbilirubinemia; renal injury

作者简介: 王婉妮 (1996-), 女, 本科, 技师, 研究方向: 临检体液检测及临床应用, E-mail: 616745012@qq.com。

通讯作者: 苗杰 (1986-), 女, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 临检和分子生物学诊断, E-mail: miaojie404@163.com。

研究表明,血液中轻度增加的胆红素(bilirubin, BIL)可改善肾功能,但过高的BIL可引起肾脏损伤,导致肾小管坏死^[1-2],从而引起一系列严重的并发症,所以早期发现并及时治疗高胆红素血症引发的急性肾损伤至关重要。因此,尿液中BIL阳性已被建议加入尿液复检规则,目的便是为了降低管型漏诊率,能早期发现肾小管损伤^[3]。另一方面,尿液中出现肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, RTEC)则提示可能出现肾小管损伤,病理性管型(Pathological cast, Path.CAST)反映了肾脏出现实质性损害^[4],因此RTEC和Path.CAST联合应用或可用于筛查高胆红素引起的肾损伤。日本Sysmex公司生产的UF5000尿液有形成分分析仪(UF5000)提供了RTEC这一研究参数,使得不需要经过显微镜镜检即可直接检测尿液中的RTEC,为筛查高胆红素血症引起的肾损伤提供了便利。为此,本研究通过回顾性分析258例高胆红素血症的尿液检测结果,探讨尿液中RTEC结合Path.CAST指标在筛查高胆红素血症肾损伤的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2023年2月~2024年1月于泉州市第一医院住院,以病毒性肝炎、肝硬化、肝癌等肝脏损伤作为原发疾病继发出高胆红素血症患者的尿液有形成分分析结果进行回顾性分析共258例,其中男性202例,女性56例,年龄 55.71 ± 13.34 岁。排除以下几种可能影响研究结论的病例:①存在基础肾病;②存在糖尿病、过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等常见并发肾损伤的疾病;③伴发泌尿系统感染;④继发弥散性血管内凝血、多脏器功能衰竭等全身性系统疾病。根据临床诊断是否伴发肾损伤分为非肾损伤组($n=174$,男性134例,女性40例,年龄 53.90 ± 13.46 岁)和肾损伤组($n=84$,男性68例,女性16例,年龄 59.44 ± 12.35 岁)。二组年龄比较差异具有统计学意义($t=-3.179$, $P=0.002$),性别比较差异无统计学意义($\chi^2/t=0.518$, $P=0.472$)。本研究已上报医院伦理委员会并获得批准(伦理号:泉一伦【2023】K131),所有参与本研究人员均知情同意。

1.2 仪器与试剂 UF5000及其配套试剂(日本Sysmex公司),AU5800全自动生化分析仪及配套试剂(美国Beckman Coulter公司)。所用试剂、校准品、质控品均为原厂配套,在有效期内使用,每日质控结果在控后方进行标本检测。

1.3 方法

1.3.1 尿标本采集和检测 所有研究对象均在晨起(早上6点~8点)时留取第一次的中段尿标本10ml。按操作标准流程于sysmex UF5000上进行检测,记录每份尿液标本RTEC, Path.CAST的计数结果。所有标本均在2h以内完成检测。

1.3.2 血标本采集和检测:研究对象于初入院未用药

时采用促凝管采集空腹静脉血5ml,静置5min以上离心(3000r/min, 5 min)分离血清,按操作标准流程于Beckman coulter AU5800全自动生化分析仪上检测总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(CREA)、胱抑素C(Cys C)等肝肾功能指标。

1.4 统计学分析 采用SPSS 26.0进行统计学分析。正态性检验显示收集的数据中年龄为正态分布,采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。TBIL, DBIL, IBIL, BUN, CREA, Cys C, RTEC等数据均为非正态分布,用 P_{50} ($P_{25} \sim P_{75}$)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。Path.CAST的结果用%表示,组间比较采用卡方检验。受试者工作特征(ROC)曲线分析评估RTEC筛查高胆红素血症肾损伤的诊断性能。进一步分析RTEC, Path.CAST单项目或联合用于筛查高胆红素血症发生肾损伤的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 见表1。高胆红素血症非肾损伤组与肾损伤组临床资料比较,肾损伤组RTEC水平、Path.CAST阳性率均明显高于非肾损伤组,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表1 高胆红素血症非肾损伤组和肾损伤组临床资料比较 [% , P_{50} ($P_{25} \sim P_{75}$)]

项目	非肾损伤组 ($n=174$)	肾损伤组 ($n=84$)	Z/χ^2	P
TBIL(μ mol/L)	58.3(33.1 ~ 135)	77.3(28.0 ~ 173.5)	-0.802	0.422
DBIL(μ mol/L)	28.2(10.3 ~ 72.7)	46.1(11.3 ~ 110.7)	-1.326	0.185
IBIL(μ mol/L)	32.0(23.5 ~ 62.9)	41.0(18.7 ~ 67.6)	-0.172	0.864
BUN(mmol/L)	3.88(3.17 ~ 4.99)	7.47(4.92 ~ 11.52)	-7.660	<0.001
CREA(μ mol/L)	68.3(57.2 ~ 82.9)	100.1(67.1 ~ 135.1)	-6.908	<0.001
Cys C(mg/L)	1.04(0.93 ~ 1.18)	1.46(1.15 ~ 1.99)	-6.729	<0.001
RTEC(/ μ l)	1.3(0.7 ~ 2.2)	5.2(3.2 ~ 12.3)	-10.215	<0.001
Path.CAST(%)	3.45	36.90	51.620	<0.001

2.2 RTEC筛查高胆红素血症伴发肾损伤的ROC曲线分析 见图1。ROC曲线分析显示RTEC可有效筛查高胆红素血症中肾损伤的患者,其AUC(95%CI)为0.892(0.846 ~ 0.939),筛查的最佳cut-off值为3.15/ μ l,约登指数0.688。

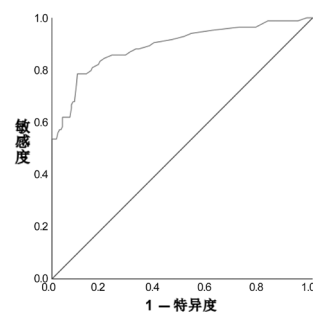


图1 RTEC筛查高胆红素血症肾损伤的ROC曲线

2.3 RTEC 结合 Path.CAST 筛查方案的性能评价 见表 2。以 RTEC>3.15/ μ l, Path.CAST 阳性分别作为筛查高胆红素血症肾损伤的筛查条件, 建立单项目联合

RTEC 结合 Path.CAST 筛查方案的性能评价 (%)				
方案	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
① RTEC>3.15/ μ l	78.57	90.23	79.52	89.71
② Path.CAST+	36.90	96.55	83.78	76.02
③ RTEC>3.15/ μ l 结合 Path.CAST+	32.14	87.36	55.10	72.73
④ RTEC>3.15/ μ l 或 Path.CAST+	83.33	87.36	76.09	91.57

3 讨论

血清胆红素的升高可出现高胆红素血症, 最近有学者提出应将尿 BIL 阳性列入尿液检验的复检规则之中, 原因在于高胆红素血症可引起肾脏损害, 不少肝病患者尿 BIL 阳性可出现 CAST 的阳性^[3,5]。而高胆红素血症与肾损伤的相关研究以新生儿为主^[6-8], 成人的相关研究极少, 未见到合适的用于筛查成人高胆红素血症出现肾损伤的生物标志物。RETC 是 sysmex UF5000 检测的研究参数之一, 可用于筛查糖尿病和系统性红斑狼疮并发的早期肾损伤^[9-10], 但除上述研究外未见更多报道, RTEC 或还可用于筛查其他疾病引起的早起肾损伤。因此, 为了研究 RTEC 在高胆红素血症出现肾损伤中的应用价值, 本研究结合 Path.CAST 指标, 选取 258 例高胆红素血症的尿液检测结果进行了研究。

本研究两组高胆红素血症患者中, 肾损伤组 RTEC 水平明显高于非肾损伤组, 差异具有统计学意义, 该结论与袁金玲等^[9,11]的研究结论一致。同时, 本研究进一步进行 ROC 曲线分析, 结果显示 sysmex UF5000 检测尿液中的 RTEC 可有效筛查高胆红素血症伴发肾损伤。

sysmex UF5000 检测的尿液有形成分不止 RETC, 亦包括了各类管型, 其中 Path.CAST 如细胞管型、颗粒管型, 是肾脏出现实质性损害的重要表现^[4,12]。因此, 为了全面地明确 sysmex UF5000 检测尿液有形成分在筛查高胆红素血症中的诊断价值, 本研究将管型的阳性率亦纳入比较研究。而在较多 sysmex UF5000 的性能研究中, 认为尿液中上皮细胞升高可能对管型的检测造成假阳性^[13-14], 因此本研究并未直接将管型计数作为纳入指标, 而是选择了更有针对性的 Path.CAST, 同时亦排除泌尿系统感染的患者, 以避免升高的上皮细胞对管型检测的影响。研究表明肾损伤组的 Path.CAST 阳性率显著高于非肾损伤组, 差异具有统计学意义。Path.CAST 出现阳性亦能有效反映高胆红素血症患者出现了肾损伤。

基于上述研究成果, 本文进一步探索 RTEC

筛查方案并研究其诊断高胆红素血症发生肾损伤的性能评价。结果显示筛查方案④敏感度和阴性预测值最高, 而筛查方案②特异度和阳性预测值最高。

和 Path.CAST 联合检测对高胆红素血症背景下发生肾损伤的诊断效能。研究表明, 当 RTEC>3.15/ μ l 或 Path.CAST+, 对高胆红素血症患者发生肾损伤筛查效果最佳, 表现在敏感度和阴性预测值的检测结果优于单项检测结果。同时, 研究发现, 当 RTEC \leq 3.15/ μ l 或 Path.CAST 为阴性时, 可以基本排除高胆红素血症发生肾损伤的可能, 其准确性高达 91%。然而, 如果高胆红素血症不能得到有效地治疗, 那血中的高 BIL 将有可能持续地侵害肾脏, 以致在以后的某个时间点发生肾脏的损伤, 因此对于高胆红素血症患者, 应该定期进行尿液检测或肾功能相关检查, 以期及时发现肾脏损伤。值得注意的是, 本研究为单中心研究, 研究结论可能出现偏倚。因此, 接下来本实验室将与其他医院合作, 扩大标本量以验证本研究的结论。

同时, 我们研究发现, 高胆红素血症人群中, 非肾损伤的患者年龄水平明显低于肾损伤患者。已有研究表明年龄与肾损伤的发生密切相关, 是肾脏损伤发生的危险因素^[15-16], 因此本研究认为两组患者年龄水平的差异或与肾功能有关, 或不会影响本研究结论。但由于本研究存在单中心研究的局限性, 因此接下来将会扩大标本量以明确结论。

综上所述, 对于高胆红素血症患者, RTEC 与 Path.CAST 检测指标的联合应用, 可有效地筛查高胆红素血症引起的肾损伤。当 RTEC \leq 3.15/ μ l 或 Path.CAST 为阴性时, 可以基本排除高胆红素血症发生肾损伤的可能。

参考文献:

[1] PARK S, KIM D H, HWANG J H, et al. Elevated bilirubin levels are associated with a better renal prognosis and ameliorate kidney fibrosis[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172434.

[2] RAFAT C, BURBACH M, BROCHÉRIOU I, et al. Bilirubin-associated acute tubular necrosis in a kidney transplant recipient[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2013, 61(5): 782-785.

[3] 刘善凤, 张科, 王利民, 等. 尿胆红素阳性作为尿液分析复检规则的临床应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(9): 919-924.

- LIU Shanfeng, ZHANG Ke, WANG Limin, et al. Clinical application of positive urobilirubin as a rule of microscopic review of urinalysis [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2023, 46(9): 919-924.
- [4] 许文荣, 林东红. 临床基础检验学技术 [M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:132.
- XU Wenrong, LIN Donghong. Clinical basic laboratory techniques [M]. 6th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2015:132.
- [5] 刘善凤, 王利民, 高云, 等. 肝病住院患者的尿胆红素与管型的相关性分析 [J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(12): 884-888, 892.
- LIU Shanfeng, WANG Limin, GAO Yun, et al. Correlation analysis of urobilirubin and urine cast in hospitalized patients with liver disease [J]. Journal of Clinical Hematology, 2023, 36(12): 884-888, 892.
- [6] 曹楚江, 蔡红兵, 阳华英. 血清 β 2-MG, TSB/ALB, G6PD 与新生儿高胆红素血症病情严重程度和其相关急性肾损伤的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(23): 2907-2911.
- CAO Chujiang, CAI Hongbing, YANG Huaying. Relationship between serum β 2-MG, TSB/ALB, G6PD and severity of neonatal hyperbilirubinemia and its related acute kidney injury [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2022, 43(23): 2907-2911.
- [7] 朱栋梁, 岳建军, 彭芳, 等. 尿肾损伤分子-1 在新生儿高胆红素血症相关急性肾损伤早期诊断中的价值 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32(10): 1475-1477, 1468.
- ZHU Dongliang, YUE Jianjun, PENG Fang, et al. The value of urinary kidney injury molecule-1 in early diagnosis of neonatal hyperbilirubinemia-associated acute kidney injury [J]. the Journal of Medical Theory and Practice, 2019, 32(10): 1475-1477, 1468.
- [8] 陈娜, 单宝英, 陈小凤. 高胆红素血症新生儿急性肾损伤的风险因素分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(6): 740-743.
- CHEN Na, SHAN Bao-ying, CHEN Xiaofeng. Risk factors of acute renal injury in neonates with hyperbilirubinemia [J]. Chinese Journal for Clinicians, 2023, 51(6): 740-743.
- [9] 袁金玲, 伍勇, 曹宇星, 等. 尿液肾小管上皮细胞在糖尿病肾小管损伤中的应用评估 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 317-321.
- YUAN Jinling, WU Yong, CAO Yuxing, et al. Application of urinary tubular epithelial cells in the renal tubular injury in diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2020, 43(3): 317-321.
- [10] CHEN Yabin, ZHAO Yuan, ZHANG Zhishan, et al. Sysmex UN2000 detection of protein/creatinine ratio and of renal tubular epithelial cells can be used for screening lupus nephritis [J]. BMC Nephrology, 2022, 23(1): 328.
- [11] 王刚强, 杨丽华, 程翔, 等. 高胆红素血症患者尿液微量蛋白、胱抑素 C 及尿常规检测对早期肾功能损伤的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 70-73.
- WANG Gangqiang, YANG Lihua, CHENG Xiang, et al. Diagnostic value of urine microprotein, cystatin C and urine routine detection in patients with hyperbilirubinemia for early renal injury [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5): 70-73.
- [12] 王建中. 临床检验诊断学图谱 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 616.
- WANG Jianzhong. Atlas of clinical laboratory diagnostic [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2012: 616.
- [13] 邱慧娜, 陈雅斌, 周静琪, 等. Sysmex UF5000 尿沉渣分析仪建立 RBC WBC CAST 阳性 cut off 值及准确性评估 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25(5): 670-672.
- QIU Huina, CHEN Yabin, ZHOU Jingqi, et al. Establishment of RBC, WBC, CAST positive cut off values by sysmex UF5000 urinary sediment analyzer and accuracy evaluation [J]. the Medical Forum, 2021, 25(5): 670-672.
- [14] 范冉, 王文静, 马捷, 等. 不同尿沉渣分析仪与显微镜检查的比较和分析 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(23): 142-145.
- FAN Ran, WANG Wenjing, MA Jie, et al. Comparison and analysis of the examinations with different urine sediment analyzers and microscopes [J]. China Medicine and Pharmacy, 2021, 11(23): 142-145.
- [15] 尹艳榕, 林修全, 陈铁晖, 等. 福建省高血压患者肾损伤患病情况及影响因素分析 [J]. 中国卫生统计, 2023, 40(6): 865-868.
- YIN Yanrong, LIN Xiuquan, CHEN Tiehui, et al. Analysis of the prevalence and influencing factors of renal injury in hypertensive patients in Fujian Province [J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2023, 40(6): 865-868.
- [16] 付丽, 廖锦钰, 涂青青, 等. 急诊抢救室患者发生肾损伤的危险因素 [J]. 中国医刊, 2024, 59(2): 158-162.
- FU Li, LIAO Jinyu, TU Qingqing, et al. Analysis of the risk factors of kidney injury in patients in the emergency resuscitation room [J]. Chinese Journal of Medicine, 2024, 59(2): 158-162.
- 收稿日期: 2024-03-07
修回日期: 2024-05-30

(上接第 184 页)

- of childbearing age via host NF- κ B/C-myc [J]. Journal of Medical Virology, 2022, 94(11): 5519-5534.
- [23] ANTON L, FERGUSON B, FRIEDMAN E S, et al. Gardnerella vaginalis alters cervicovaginal epithelial cell function through microbe-specific immune responses [J]. Microbiome, 2022, 10(1): 119.
- [24] 王莹. 阴道微生态与人乳头瘤病毒感染及宫颈病变的关系分析 [J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(21): 23-26.
- WANG Ying. Correlation analysis between vaginal microecology and human papillomavirus infection and cervical lesions [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2022, 16(21): 23-26.
- [25] 刘洋. TCT 检查中不同级别宫颈病变患者的阴道微生态特征研究 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(24): 4268-4270.
- LIU Yang. Vaginal microecological characteristics of patients with different levels of cervical lesions during TCT examination [J]. the Journal of Medical Theory and Practice, 2023, 36(24): 4268-4270.
- 收稿日期: 2024-02-01
修回日期: 2024-04-22