

· 研究综述 ·

# 血尿定位诊断的系列研究<sup>①</sup>

谢春<sup>②</sup> 叶任高 李幼姬

(中山医科大学肾脏研究所, 广州, 510080)

**提 要** 综述该研究所 1984~1994 年对血尿进行定位诊断的系列研究: ①在国内首次报告用位相显微镜检查尿红细胞形态及尿红细胞活体染色后光镜检查对诊断血尿来源的价值, 认为当尿中红细胞以畸形为主(>75%), 且畸形红细胞计数 $>8 \times 10^6/L$ , 提示为肾小球性血尿; ②在国内首次提出了一种新的尿红细胞分类算法以鉴别血尿来源; ③在国内率先提出利用血细胞自动分析仪测定尿红细胞体积可判别血尿来源, 发现若尿红细胞体积分布曲线呈肾小球性分布, 尿平均红细胞体积小于正常红细胞体积, 应考虑肾小球性血尿; ④通过体内和体外模拟实验, 在国内首次证实, 尿红细胞形态学和尿红细胞体积变化的机制是肾小球滤过膜的机械损伤和尿 pH、渗透压等化学因素共同作用的结果; ⑤根据进一步的研究结果, 在国内率先指出, 畸形红细胞尿可能也见于小管-间质性疾病; ⑥在尿蛋白测定对血尿定位诊断的价值的研究方面填补了国内空白。

**主题词** 血尿/诊断; 蛋白尿; 红细胞, 异常; 诊断, 鉴别

**中图分类号** R695.8

血尿是泌尿系统疾病常见的临床表现。据国外统计, 普通人群中血尿的发生率约为 1%, 女性比男性多见。血尿提示尿路可能有严重疾患。纵使血尿轻微、间歇或无症状, 亦应予以足够的重视, 详细地进行病因检查, 以免延误诊断和治疗。但血尿的病因很多, 诊断较复杂, 既要做到不误诊, 又要避免一些不必要的检查, 定位诊断是关键<sup>[1]</sup>。如能确定为肾小球性血尿, 应进行有关肾小球疾病方面的检查, 如免疫学检查及肾活检, 而可避免静脉肾盂造影、CT、膀胱镜及逆行肾盂造影等创伤性或昂贵的检查。由于临床上血尿病人是如此常见, 因而作血尿的定位研究无论在社会效益或经济效益上, 都有极为重要的意义。我所在 1984~1994 年通过一系列的临床和实验研究, 探讨了尿红细胞形态学分析和尿蛋白测定对血尿进行定位诊断的临床意义, 并用于指导临床实践; 同时对尿红细胞形态

学改变的机理进行了研究。本文旨在概述这一系列研究的主要内容。

## 1 尿红细胞形态学的研究

1984 年我所在国内首次报告了用位相显微镜分析尿红细胞形态, 作血尿的定位诊断<sup>[2]</sup>。在位相显微镜下, 尿红细胞形态可分为正形和畸形红细胞。畸形红细胞表现为形态和大小的明显差异、外形不规则和血红蛋白减少。具体可分为: ①位相致密胞, 从细胞膜突出; ②浓缩的红细胞; ③芽孢状红细胞; ④红细胞碎片; ⑤大型红细胞; ⑥古钱样红细胞伴芽孢状突出; ⑦细胞膜有间断的位相致密物呈颗粒状沉着; ⑧红细胞的胞膜不明显。研究的结果发现, 肾小球性血尿中, 大多数的红细胞为畸形红细胞(>75%), 且畸形红细胞

① 国家自然科学基金资助课题; ② 第一作者, 1965 年出生, 男, 硕士, 医师

数 $>8 \times 10^6/L$ ,而在非肾小球性血尿中,绝大多数红细胞形态和大小正常,仅有部分为红细胞影子,正常人尿中虽有畸形红细胞,但其数目不超过 $5 \times 10^6/L$ 。作者综合了世界文献有关报告,该法对诊断肾小球性血尿的敏感性为89%,特异性为92%<sup>[3,4]</sup>。这种方法操作简便,无创伤性,技术颇易掌握,对血尿的定位诊断较有价值,现已成为临床上对血尿定位诊断的常规检查方法之一。

为提高位相显微镜检查对诊断肾小球性血尿的准确性,本所在国内率先提出,采用一种新的尿红细胞的形态学分类算法鉴别血尿的来源<sup>[5]</sup>。此法是将尿红细胞分为5种肾小球性红细胞( $G_1 \sim G_5$ )、5种非肾小球性红细胞( $N_1 \sim N_5$ )和未能分类的红细胞。G类细胞的共同特点是红细胞内血红蛋白有逸出现象,形成芽孢或细胞膜皱缩,细胞变小。其中 $G_1$ 细胞为带一个以上芽孢的炸面包圈样红细胞, $G_2$ 细胞为带一个以上芽孢的球形红细胞, $G_3$ 细胞为表面凹凸不平的炸面包圈样红细胞, $G_4$ 细胞为酵母样红细胞, $G_5$ 细胞为明显缩小的红细胞。N类细胞的共同特征是胞体正常或偏大,血红蛋白丰富(充盈好),无芽孢形成。其中 $N_1$ 为正常大小的双凹圆盘状红细胞, $N_2$ 为正常大小的球形红细胞, $N_3$ 为扁平肿胀的红细胞, $N_4$ 为深凹陷的双凹圆盘状红细胞, $N_5$ 为多棘突的扁平或球形红细胞。有些红细胞形态不能归入上述10种类型,则归入未能分类的红细胞。利用这种分类,对已确诊的肾小球性血尿和非肾小球性血尿进行诊断分析,结果显示,在肾小球性血尿组中,5种G类细胞的出现率均明显高于非肾小球性血尿组,其中以 $G_1$ 细胞最为重要。以总的G类细胞( $\Sigma G$ ) $>20\%$ 为界,对肾小球性血尿的诊断敏感性和特异性均为95.9%;非肾小球性血尿组中以 $N_1$ 类细胞多见,占84.4%,该组94.8%的病例 $N_1$ 细胞 $>50\%$ ,98.3%的病例总的N类细胞( $\Sigma N$ ) $>60\%$ 。用这种分类算法,以 $\Sigma G > 20\%$ 为标准,有助于提高位相显微镜检查诊断肾小球

性血尿的敏感性,且特异性也很高。研究还发现, $G_1$ 和 $\Sigma G$ 不受膀胱尿渗透压的影响,形态相对较固定,便于检查者识别和掌握,是诊断肾小球性血尿的一项良好的指标。

位相显微镜分析尿红细胞形态需要一定的设备和技术,基层医院不易普及。国外文献于80年代曾报告尿红细胞活体染色后用光镜亦可测知肾小球性血尿,且其准确性不亚于位相显微镜检查。惟其报道所用的染色液为Sedicolor,事关专利,其处方国内不能获得。我所乃自行配制活体细胞染色液,将尿红细胞作活体染色后,在光镜下观察红细胞形态<sup>[6]</sup>,发现经活体染色后的红细胞,能增加对比度和染色颜色,颇易于观察红细胞是否为畸形。用该法观察145份血尿标本,发现对于83份肾小球性血尿标本,光镜准确率为94.0%,而位相显微镜检查的准确率为96.4%。对于62份非肾小球性血尿标本,光镜和位相镜的准确率均为100%,两种方法的总符合率达98.6%。据此,作者在国内首次提出,临床上用尿红细胞活体染色后光镜检查分析其形态,方法简便,准确性亦高,可代替位相显微镜检查判定病人是否为肾小球性血尿,适于在基层医疗单位广泛应用。

## 2 尿红细胞体积分布曲线(EVDC)和尿红细胞平均体积(MCV)的研究<sup>[7~9]</sup>

越来越多的临床实践证实,由于检验者对畸形红细胞识别经验的不同及尿中化学成分的影响,位相显微镜检查对诊断肾小球性血尿的特异性和敏感性有较大的差异。有鉴于此,作者努力寻求更加客观、准确的鉴别血尿来源的方法。我所在国内率先报告,应用血细胞自动分析仪检测血尿患者尿中EVDC和尿红细胞MCV可确定血尿的来源。如尿EVDC的峰值小于正常外周血红细胞平均体积,称为肾小球性分布,峰值位于正常范围或

更大者称为非肾小球性分布,双峰型者称为混合性分布。研究结果表明,尿 EVDC 呈肾小球性分布者对于肾小球性血尿的诊断敏感性为 94%,特异性为 96%,均较位相显微镜检查高;肾小球性分布者尿红细胞 MCV 为  $(58.3 \pm 16.3)$  fl,非肾小球性分布者为  $(112.5 \pm 14.4)$  fl,混合性分布者为  $(108.1 \pm 16.3)$  fl,肾小球性分布者尿红细胞 MCV 显著低于非肾小球性分布者和混合性分布者。由于本法简便、快速、精确,并可排除检查者的主观判断误差,值得在临床上推广应用。

### 3 畸形红细胞尿发生机理的研究<sup>[8~11]</sup>

我所在国内首先报告了尿畸形红细胞发生机理的研究结果。体外模拟装置实验显示,在一定渗透压和 pH 范围内的血-尿悬液通过孔径为  $3 \mu\text{m}$  的滤过膜后,可出现类似于肾实质性疾病时的畸形红细胞;而有相同渗透压和 pH 的血-尿悬液未经滤孔的“挤压”作用则不产生畸形红细胞,表明肾小球滤过膜的滤过作用是产生畸形红细胞的重要条件。但是,直径为  $7 \sim 8 \mu\text{m}$  的红细胞经过剧烈变形通过直径为  $3 \mu\text{m}$  的滤过膜后,在生理缓冲液中仍可恢复原状,说明仅有滤过作用尚不足以产生畸形红细胞。如通过滤过膜后的血-生理缓冲液悬液立即与尿液混合,则畸形红细胞的发生率增加,提示尿 pH、渗透压和尿液的化学成分如尿酶、尿素等因素对畸形红细胞的形成也起重要的作用。在人体进行利尿试验,发现尿畸形红细胞数量与利尿前后尿渗透压和尿电解质的变化密切相关;实验还发现,某些特别形态的红细胞的形成与尿 pH 有关:在酸性尿液中可出现影子红细胞,而在碱性尿液中可出现钝锯齿状红细胞。这些研究进一步证实了上述观点。关于尿畸形红细胞的发生机理,目前有两种假说:①红细胞通过损伤的肾小球滤过膜时受

到机械损伤;②红细胞在肾小管内受到尿 pH、渗透压及尿酶或尿素等化学因素的影响。本所的研究在国内首次表明,尿畸形红细胞的产生是上述两点共同作用的结果。

本所还在国内首次报告尿红细胞体积变化的机理。实验表明,肾小球性血尿时,尿红细胞体积变小的原因,可能是红细胞在肾小管中受渗透压的影响以及通过损伤的肾小球滤过膜时受机械性挤压所致。非肾小球性血尿时尿红细胞体积较大,则与尿 pH 有关。此外,实验还发现,尿标本存放的时间、温度对尿红细胞体积的影响较小。

### 4 畸形红细胞尿可能不仅是肾小球性血尿<sup>[8,12]</sup>

在临床工作中发现,畸形红细胞尿似乎不仅见于肾小球疾病。为此,作者观察了肾小球疾病患者肾活检前、后尿畸形红细胞占尿红细胞总数的比例变化,并与肾小管-间质疾病和非肾实质性疾病的血尿患者的尿红细胞形态进行比较。结果显示,肾活检后肾实质受到损伤,尿红细胞数量增加,虽然增加的这部分红细胞以正形红细胞为主,致使畸形红细胞占尿红细胞总数的比例在活检后降低,但肾活检后所增加的尿红细胞并不完全是正形红细胞,尚有一部分畸形红细胞,提示肾实质损伤亦可产生一定数量的畸形红细胞;肾小管-间质疾病组与肾小球疾病组尿中畸形红细胞的比比例无显著差异,而两组肾实质性疾病者(肾小球疾病组与肾小管-间质疾病组)与非肾实质性疾病组尿中畸形红细胞的比比例之间的差别则有显著性,且重叠部分很少,仅 3.3%。作者据此在国内首先提出,畸形红细胞尿可能不仅是肾小球性血尿,以畸形红细胞为主的血尿似应为提示肾实质性疾病。然而,本研究证实,尿红细胞形态学分析对鉴别肾实质性与非肾实质性血尿是可靠的。

## 5 尿蛋白测定对血尿定位诊断的意义<sup>[13~15]</sup>

对于一个血尿患者来说,如果尿中同时有蛋白,则可推断是肾小球性血尿。这已是公认的事实。但令人惊奇的是,过去的国内文献中却没有这方面的研究报告和具体数据。我所的研究发现,如用新鲜离心晨尿,肉眼血尿患者其尿蛋白浓度 $>0.4\text{ g/L}$ ,镜下血尿患者其尿蛋白浓度 $>0.2\text{ g/L}$ ,提示为肾小球疾病所致的血尿。由于溶血会影响尿蛋白的含量,所以判断结果时应考虑这一因素,用新鲜晨尿低速离心一般可免除溶血因素的影响。为了进一步探讨溶血因素对尿蛋白浓度的影响,作者在不同渗透压的健康人尿中,加入系列浓度的红细胞,测定其蛋白质浓度,同时测定相同体积的红细胞、全血和血浆在渗透压为 $1\ 235\text{ kPa}$ 的尿中蛋白质的浓度。结果发现,如尿中红细胞浓度大于 $0.05\%$ ,则可见肉眼血尿,小于 $0.05\%$ 者为镜下血尿。镜下血尿时,无论其渗透压如何,尿蛋白检测均为阴性( $<0.18\text{ g/L}$ )。而肉眼血尿时,尿蛋白浓度则因尿渗透压的不同而有较大的差异:高渗尿中蛋白浓度较低( $0.21\sim 0.30\text{ g/L}$ ),而等渗尿或低渗尿中蛋白浓度可高达 $2.25\sim 10.90\text{ g/L}$ 。由于人类尿渗透压大多在 $1\ 470\sim 2\ 450\text{ kPa}$ 范围内,故其中的红细胞对尿蛋白浓度影响较小。因此,一般而论,如果镜下血尿患者其蛋白尿等于或超过轻度(+),肉眼血尿患者其蛋白尿等于或超过中度(++) ,则为同时伴有蛋白尿,可推断为肾小球性血尿(低渗尿引起溶血者除外)。在肉眼血尿,尤其在重度肉眼血尿时,有时可因尿渗透压低,尿红细胞溶解,血红蛋白(属于 $\beta$ -球蛋白)逸出而出现蛋白尿,易被误诊为肾小球性血尿。本研究在国内首次指出,此时可作尿蛋白电泳检查加以区别。如电泳发现 $\beta$ -

球蛋白增加,则其蛋白尿可能为尿中红细胞溶解所致。

临床医师面对血尿病人,尤其是无症状性血尿病人,进行初步筛选检查,加以定位,是一个重要的诊断步骤。定位检查既能提供进一步的诊断线索,又可避免不必要的检查。因此,本所的这一系列研究对指导临床工作和减轻病人的经济负担具有重要的意义。

### 参 考 文 献

- 1 李幼姬,郑智华. 血尿诊断的临床程序. 新医学, 1992, 23(6): 323
- 2 李幼姬,叶任高,李仕梅. 诊断肾小球性血尿的一种简便方法. 中华内科杂志, 1984, 23(2): 99
- 3 叶任高,梁 萌,赵 文. 血尿的诊断. 新医学, 1991, 22(10): 508
- 4 叶任高,梁 萌,赵 文. 血尿的诊断技术进展. 实用内科杂志, 1991, 11(2): 668
- 5 凌衫洪,叶任高,董秀清,等. 新的尿红细胞分类算法鉴别血尿来源. 中华内科杂志, 1994, 33(4): 255
- 6 李幼姬,叶任高,董秀清. 红细胞活体染色后用光镜鉴别血尿来源的新方法. 中华肾脏病杂志, 1985, 1(2): 74
- 7 叶任高,余学清,赵 文,等. 应用尿中红细胞容积分布曲线诊断肾小球性血尿的价值. 中华肾脏病杂志, 1992, 8(2): 78
- 8 毛晓玲,叶任高,李幼姬. 尿红细胞容积变化的发生机理及临床意义探讨. 中华肾脏病杂志, 1993, 9(6): 325
- 9 Mao Xiaoling, Ye Rengao. Urinary red cell size: mechanism and diagnosis value. 9th Asian Colloquium in Nephrology. Seoul, Korea, May 17~21, 1992, p108
- 10 叶任高,毛晓玲. 尿畸形红细胞发生机理探讨. 中华内科杂志, 1994, 33(4): 255
- 11 Mao Xiaoling, Ye Rengao. Mechanism of urinary Erythrocyte deformity in glomerular diseases. J Am Soc Nephrol, 1992, 3(3): 315
- 12 毛晓玲,叶任高,董秀清. 畸形红细胞尿不仅是肾小球性血尿. 中华内科杂志, 1993, 32(5): 333

- 13 毛晓玲,叶任高. 血尿的诊断现状. 国外医学内科学分册. 1992, 19(5): 205
- 14 陈瑛,叶任高. 用尿微量蛋白测定法诊断肾小球性血尿. 中华肾脏病杂志, 1992, 8(6): 376
- 15 钟建辉,叶任高,李成进. 尿蛋白测定对肾小球血尿诊断的评估. 中华肾脏病杂志, 1994, 10(4): 210
- (1995-10-24 收稿 1995-11-28 修回)

## SERIES STUDIES ON SOURCE OF HEMATURIA

Xie Chun Ye Rengao Li Youji

(Renal Research Institute,  
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

The significance of urinary dysmorphic erythrocytes and determination of proteinuria in the diagnosis of glomerular hematuria, and mechanism of urinary erythrocyte deformity were studied. The results showed that glomerular hematuria was indicated if dysmorphic erythrocyte was predominant ( $>75\%$ ) and dysmorphic erythrocyte count  $>8 \times 10^6/L$  in urine, or if urinary erythrocyte corpuscular volume distribution curve was glomerular and mean corpuscular volume less than that of normocyte. And a more objective, accurate morphological classification of urinary erythrocytes was developed for differentiating glomerular from non-glomerular hematuria. Our data suggest that mechanism of glomerular-originated hematuria may result from the passage of the cell through narrow defects in the ruptured glomerular capillary wall and from a chemical injury to the cell in tubular lumen induced by urinary constituents. Further studies disclosed that urinary dysmorphic erythrocyte might not only be the characteristic of glomerular but also of tubulo-interstitial diseases. Our studies also concluded that glomerular hematuria was suggested if urinary protein excretion  $>0.4 \text{ g/L}$  in patient with gross hematuria, or  $>0.2 \text{ g/L}$  in microscopic hematuria.

**Subject headings** hematuria/diagnosis; proteinuria; erythrocytes, abnormal; diagnosis, differential