

• 论 著 •

COBIO XS 尿沉渣分析仪在尿路感染筛查中的应用

朱翠珍¹, 刘春林¹, 郑雪婷², 刘燕丽²

(1. 南方医科大学附属南海医院检验科, 广东佛山 528200; 2. 嘉应医学院检验系, 广东梅州 514031)

摘要:目的 评价 COBIO XS 尿沉渣分析仪在尿路感染中的应用。方法 应用 COBIO XS 尿沉渣分析仪检测 182 例疑似尿路感染中段尿标本白细菌和细菌数, 以定量尿细菌培养作为诊断尿路感染金标准, 应用受试者工作特性(ROC)曲线评价各指标诊断效能。结果 尿培养阳性标本 56 例占 30.8%, 分离率依次为大肠埃希菌 30 株占 53.6%、肠球菌属 9 株占 16.1%、变形杆菌属 6 株占 10.7%。白细胞计数曲线下面积为 0.808(95%CI 0.710~0.867), 当白细胞临界值为 50/ μ L, 诊断尿路感染敏感度 89.0%, 特异度 83.8%, 阳性预测值 86.3%, 阴性预测值 93.7%。细菌计数曲线下面积为 0.899(95%CI 0.797~0.923), 当细菌临界值为 110/ μ L, 诊断尿路感染敏感度 82.5%, 特异度 85.6%, 阳性预测值 78.5%, 阴性预测值 88.0%。结论 COBIO XS 尿沉渣分析仪具有快速、准确等优点, 可作为筛查尿路感染工具。

关键词:尿沉渣分析仪; 尿路感染; 白细胞计数; 细菌计数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.09.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)09-1221-03

Evaluation of COBIO XS automated urine sediment analyzer in screening urinary tract infection

Zhu Cuizhen¹, Liu Chunlin¹, Zheng Xueting², Liu Yanli²

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Nanhai Hospital of Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528200, China; 2. Faculty of Laboratory Science, Jiaying Medical College, Meizhou, Guangdong 514031, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical application of COBIO XS automated urine sediment analyzer for screening urinary tract infection(UTD). **Methods** Midstream urine samples were collected from 182 patients with suspected UTI. White blood cell counts(WBC) and bacteria counts(BACT) were determined by COBIO XS automated urine sediment analyzer. By comparing with quantitative urine culture as the golden standard of UTI. The area under the ROC curve(AUC) was constructed to evaluate the discriminative power of variables to predict UTI. **Results** The positive rate of urine culture was 30.8%. The isolated rate of Escherichia coli, Enterococcus species and proteus species were 53.6%, 16.1%, 10.7%, respectively. ROC curve analysis showed that AUC was 0.808(95%CI 0.710—0.867) for WBC and 0.899(95%CI 0.797—0.923) for BACT. The best cutoff value for WBC was 50/ μ L, sensitivity was 89.0%, specificity was 83.8%, positive predictive value was 86.3% and negative predictive value was 93.7%. The best cutoff value for BACT was 110/ μ L, sensitivity was 82.5%, specificity was 85.6%, positive predictive value was 78.5% and negative predictive value was 88.0%. **Conclusion** COBIO XS analyzer is adopted to conduct rapid and reliable a screening tool for UTI.

Key words: urine sediment analyzer; urinary tract infection; white blood cell counts; bacteria counts

尿路感染是临床常见的感染性疾病。尿培养是诊断尿路感染的“金标准”, 但这需要相应的专业技术人员、检验周期较长、而且大多数培养阴性^[1-2]。虽然有学者通过尿液干化学试纸、尿沉渣镜检手段去筛查尿路感染, 但这同样存在费时、操作繁琐等缺点^[3]。近年来, 国内外许多学者应用自动尿沉渣分析仪如 IQ200^[4]、流式系列尿沉渣仪用于尿路感染的筛查^[5], 体现了一定的优越性。而相对于德国科宝公司 COBIO XS 尿沉渣分析仪筛查尿路感染却鲜有报道。因此, 本研究探讨 COBIO XS 尿沉渣分析仪在筛查尿路感染中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 9~12 月在本院就诊并收治入院的疑似尿路感染患者作为研究对象, 患者均具备以下特征: 尿急尿频尿痛、排尿困难、腰痛、发热等临床表现, 并通过医院电子病历系统提取入选研究对象基本资料。

1.2 仪器与试剂 德宝科宝公司 COBIO XS 尿沉渣分析仪及

其配套试剂和质控物(广州宝迪科技有限公司提供)。哥伦比亚血琼脂平板、麦康凯平板(广州迪景有限公司提供)。细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司 ATB 细菌鉴定和药敏仪。

1.3 标本采集 入选对象按照无菌操作原则, 男性需清洗尿道口, 女性需清洗外阴部, 留取清洁中段尿 15 mL, 置于带盖无菌尿杯中, 1 h 内送达微生物室。检验人员收到标本后将其分成 2 份, 一份进行尿培养, 另一份进行尿沉渣分析, 所有标本均在 2 h 以内完成检测。

1.4 方法 将标本颠倒混匀后取 10 μ L 尿液在血琼脂和麦康凯平板上划线, 37 $^{\circ}$ C 培养 18~24 h, 进行菌落计数, 同时将另一份标本在 COBIO XS 尿沉渣分析进行检测。尿培养阳性判定标准为菌落数大于或等于 10⁴ CFU/mL; 尿培养阴性判定标准为无菌生长或菌落数小于 10⁴ CFU/mL; 尿培养污染判定标准为细菌种类大于或等于 3 种以上或没有优势菌群^[6]。

1.5 统计学处理 所有数据在 SPSS17.0 及 MedCalc12.7.0

软件包处理,计量资料以 $M(M25,M75)$ 表示,计数资料以百分比表示,组间比较采用 U 检验,并应用受试者工作特性曲线(ROC 曲线)评价各指标的诊断效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象基本资料比较 本研究共收集到疑似尿路感染患者 182 例,其中男性 60 例占 33.0%,女性 122 例占 67.0%,平均年龄为 (55 ± 39) 岁。科室分布为泌尿外科 60 例,肾内科 38 例,内分泌内科 16 例,感染科 27 例,肿瘤科 11 例,其他科室 30 例。56 例尿培养阳性占 30.8%,115 例尿培养阴性占 63.2%,污染标本 11 例占 6.0%。

2.2 尿培养阳性分离菌分布情况 尿培养阳性中共分离出 56 株细菌,其中以大肠埃希菌 30 株(53.6%)、肠球菌属 9 株(16.1%)、变形杆菌属 6 株(10.7%)分离率较高,其他菌 11 株(19.6%)。

2.3 尿培养中白细胞和细菌计数比较 尿培养阳性标本中白细胞 $75.6/\mu\text{L}$ [$(47.9/\mu\text{L},707.0/\mu\text{L})$] 和细菌计数 $93.6/\mu\text{L}$ [$(54.0/\mu\text{L},215.7/\mu\text{L})$] 要显著高于尿培养阴性标本白细胞 $30.7/\mu\text{L}$ [$(13.4/\mu\text{L},94.5/\mu\text{L})$] 和细菌计数 $50.0/\mu\text{L}$ [$(37.0/\mu\text{L},84.0/\mu\text{L})$],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 实验指标筛查尿路感染诊断效能 以尿培养阳性作为诊断尿路感染的“金标准”,通过 ROC 曲线统计得出,白细胞计数曲线下面积为 0.808(95%CI 0.710~0.867),各项指标筛查尿路感染诊断效能见表 1。

表 1 实验指标不同临界值筛查尿路感染效能					
指标	临界值 ($/\mu\text{L}$)	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
白细胞	20	98.0	40.2	38.3	97.7
	50	89.0	83.8	86.3	93.7
	100	70.3	87.5	89.4	81.2
细菌	50	95.2	55.3	43.3	96.4
	80	85.4	62.8	54.8	91.5
	110	82.5	85.6	78.5	88.0

3 讨 论

本地区尿路感染以女性患者为主(67.0%),最常见分离菌为大肠埃希菌(53.6%)。以尿培养阳性作为诊断尿路感染的“金标准”,白细胞计数曲线下面积为 0.808(95%CI 0.710~0.867),当白细胞临界值为 $50/\mu\text{L}$,诊断尿路感染敏感度 89.0%,特异度 83.8%,阳性预测值 86.3%,阴性预测值 93.7%。细菌计数曲线下面积为 0.899(95%CI 0.797~0.923),当细菌临界值为 $110/\mu\text{L}$,诊断尿路感染敏感度 82.5%,特异度 85.6%,阳性预测值 78.5%,阴性预测值 88.0%。

尿培养常用来诊断尿路感染,但尿培养阴性在临床上也相当常见。正如在本研究中,一半以上的尿培养阴性(63.2%)。因而筛选尿液标本进行培养,对于降低工作量、节约成本具有重要意义。尽管目前关于尿液白细胞和细菌计数在尿路感染的筛查与诊断报道甚多,但本研究有以下特点:(1)严格控制标本的质量,将一份尿标本分成 2 份,分别进行培养和常规检查,

保证样本可比性,这与范宏佳等^[7]报道不同;(2)采用 COBIO XS 尿沉渣仪摄像后图像识别技术检测白细胞和细菌计数^[8],而不是采用流式细胞术原理^[9];(3)采用 ROC 曲线去评估各指标临界值,而不是采用参考值上下限判定,这与齐杰等^[10]报道结果不同。

作为一项筛查试验,由于尿培养阴性率较高,阴性预测值显得很重要。正如本文所报道,当白细胞计数小于 $50/\mu\text{L}$ 时,其阴性预测值达 93.7%,基本排除尿路感染。类似的,当细菌计数小于 $80/\mu\text{L}$,其具有较高的阴性预测值(91.5%),这与 Shang 等^[11]报道一致。通过 ROC 曲线比较提示两者在筛查尿路感染效能相当。但白细胞数量偏高并不一定代表尿路感染,也可能是女性分泌物的污染,细菌数量增加也并不一定代表尿路感染,也可能是采样污染。临床医师筛选疑似尿路感染患者时可灵活使用临界值。梅燕萍等^[12]报道,白细胞临界值为 $13.5/\mu\text{L}$,诊断尿路感染敏感度 88.6%,特异度 66.9%,要低于本研究结果,白细胞最佳临界值为 $50/\mu\text{L}$,可能是由于本研究中纳入的研究对象是社区获得尿路感染患者,此外也可能与使用的检测仪器有关。

本研究存在几点不足之处:(1)没有统计研究对象留取标本前是否用过抗菌药物,因为是否用药是培养阳性的关键因素之一,但本研究中尿培养阳性率 30.8%,与其他研究结果相似^[13-14]。(2)虽然采用了严格无菌操作,但尿培养样本污染率 6.0%,稍高于 Pieretti 等^[6]报道结果(4.4%),以后工作仍需加强。

总之,COBIO XS 尿沉渣分析仪检测快速,尿液白细胞和细菌计数对尿路感染的临床筛查与诊断具有一定的价值,此外还可以减少微生物室工作量以及节约开支。

参考文献

[1] Vickers D,Ahmad T,Coulthard MG. Diagnosis of urinary tract infection in children; fresh urine microscopy or culture[J]. Lancet, 1991,338(8770):767-770.

[2] Zaman Z,Roggeman S,Verhaegen J. Unsatisfactory performance of flow cytometer UF-100 and urine strips in predicting outcome of urine cultures[J]. J Clin Microbiol,2001,39(11):4169-4171.

[3] Aspevall O,Hallander H,Gant V,et al. European guidelines for urinalysis;a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID[J]. Clin Microbiol Infect,2001,7(4):173-178.

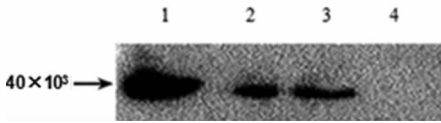
[4] Shah AP,Cobb BT,Lower DR,et al. Enhanced versus automated urinalysis for screening of urinary tract infections in children in the emergency department[J]. Pediatr Infect Dis J,2014,33(3):272-275.

[5] Van Der Zwet WC,Hessels J,Canbolat F,et al. Evaluation of the sysmex UF-1000i® urine flow cytometer in the diagnostic work-up of suspected urinary tract infection in a Dutch general hospital [J]. Clin Chem Lab Med,2010,48(12):1765-1771.

[6] Pieretti B,Brunati P,Pini B,et al. Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture[J]. J Clin Microbiol,2010,48(11):3990-3996.

[7] 范宏佳,汤瑾,王坚镗,等. 尿常规检测在尿路感染诊断中的价值[J]. 检验医学,2014,29(12):1207-1211.

[8] 魏运梅,易光明,熊军. COBIO 全自动尿液分析(下转第 1225 页)



1. EpCAM 蛋白阳性对照(EpCAM 原核表达融合蛋白);2. 转染 pcDNA3.1(+)-EpCAM 质粒 24 h 后的蛋白样品;3. 转染 48 h 后;4. 阴性对照(HepG2 细胞蛋白样品)。

图 4 Western Blotting 分析 EpCAM 真核表达蛋白的特异性

2.5 流式细胞仪检测 HepG2 细胞 EpCAM 阳性率的结果 未转染质粒的 HepG2 细胞 EpCAM 阳性细胞率 0.6%, 转染 pcDNA3.1(+)-EpCAM 重组质粒后 EpCAM 阳性细胞率升高到 20.2%。见图 5(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

3 讨 论

EpCAM 为 I 型跨膜糖蛋白,相对分子质量约为 40×10^3 , 由 314 个氨基酸构成,分子结构包括:细胞外结构域(EpEX)、单次跨膜结构域和细胞内结构域(EpICD)。EpCAM 可介导非 Ca^{2+} 依赖性同源细胞间的黏附,促进细胞周期和细胞增殖^[5],并与肿瘤的发生、进展、侵袭及转移等相关^[6]。近年来,EpCAM 被多项研究证实为肿瘤干细胞标记。由于 EpCAM 是目前表达最强和最广泛的肿瘤抗原之一,可能成为大多数上皮源性肿瘤免疫治疗的靶点。目前,EpCAM 抗体对于结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌等的治疗主要还处于临床试验阶段。已经在德国上市的鼠来源抗 EpCAM 单克隆抗体 Edrecolomab(ED)是第一个用于治疗人类胃肠道肿瘤并显示出延长整体生存期的临床疗效的单克隆抗体^[7-8]。EpCAM 双特异性抗体 Catumaxomab 也于 2009 年被欧盟委员会批准应用于 EpCAM 表达阳性肿瘤患者的恶性腹水的治疗,并显示出仅次于上皮癌的明确的临床获益^[9]。在肝细胞癌方面,近年研究认为 EpCAM 为肝癌干细胞标记物,EpCAM 表达阳性的肝癌细胞也同时表达其他肝干细胞标记,具备自我更新和分化能力及较高的侵袭性,能够在 NOD/SCID 小鼠(非肥胖糖尿病严重联合免疫缺陷小鼠)中诱生高侵袭性的肝癌^[10]。但对于 EpCAM 在肝癌中的作用机制及未来可能的诊疗方面的应用还有待于进一步研究。本研究为最大程度地模拟表达 EpCAM 的肝癌细胞的生物学行为,选择 HepG2 细胞系作为 EpCAM 的真核表达细胞。前期流式细胞仪及细胞免疫荧光检测均显示其 EpCAM 天然表达率很低。HepG2 细胞转染 EpCAM 真核表达重组质粒后,应用 EpCAM 特异性胞外域、胞内域抗体及抗-His 标签抗体行免疫荧光检测,均观察到表达 EpCAM 蛋白的细胞胞浆翠绿色荧光染色;Western Blotting 分析显示转染真

核表达质粒的细胞蛋白样品呈现 EpCAM 的特异性条带;流式细胞仪检测显示,转染后的 HepG2 细胞 EpCAM 阳性率显著升高。以上结果均表明 EpCAM 重组质粒真核表达成功,与原核表达系统相比,真核表达产物更接近于天然分子的构象,为研究 EpCAM 表达阳性的肝癌细胞的生物学行为奠定了基础。

参考文献

- [1] Herlyn M, Steplewski Z, Herlyn D, et al. Colorectal carcinoma specific antigen; detection by means of monoclonal antibodies[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979, 76(3): 1438-1442.
- [2] Winter MJ, Nagtegaal ID, Van Krieken JH, et al. The epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) as a morphoregulatory molecule is a tool in surgical pathology[J]. Am J Pathol, 2003, 163(6): 2139-2148.
- [3] Went PT, Lugli A, Meier S, et al. Frequent EpCAM protein expression in human carcinomas[J]. Hum Pathol, 2004, 35(1): 122-128.
- [4] Gires O, Klein CA, Baeuerle PA. On the abundance of EpCAM on cancer stem cells[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(2): 143.
- [5] Münz M, Kieu C, Mack B, et al. The carcinoma-associated antigen EpCAM upregulates c-myc and induces cell proliferation[J]. Oncogene, 2004, 23(34): 5748-5758.
- [6] Balzar M, Winter MJ, de Boer CJ, et al. The biology of the 17-1A antigen (EpCAM)[J]. J Mol Med, 1999, 77(10): 699-712.
- [7] Sears HF, Atkinson B, Mattis J, et al. Phase-I clinical trial of monoclonal antibody in treatment of gastrointestinal tumours[J]. Lancet, 1982, 1(8275): 762-765.
- [8] Riethmüller G, Schneider-Gädick E, Schlimok G, et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma[J]. Lancet, 1994, 343(8907): 1177-1183.
- [9] Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer; results of a prospective randomized phase II / III trial[J]. Int J Cancer, 2010, 127(9): 2209-2221.
- [10] Yamashita T, Ji J, Budhu A, et al. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features[J]. Gastroenterology, 2009, 136(3): 1012-1024.

(收稿日期:2016-01-02)



(上接第 1222 页)

- 工作性能评价[J]. 检验医学, 2012, 27(7): 531-533.
- [9] 吴新忠, 庞鑫, 姚妍娇. UF-100 尿液分析仪细菌计数对泌尿道感染的诊断性能评价[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(16): 2764-2766.
 - [10] 齐杰, 潘健, 韩江, 等. 尿流式有形成分及干化学分析在尿路感染诊断中的应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(6): 630-634.
 - [11] Shang YJ, Wang QQ, Zhang JR, et al. Systematic review and meta-analysis of flow cytometry in urinary tract infection screening[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424(1): 90-95.

- [12] 梅燕萍, 崔薇薇, 王一杉. COBIO XS 尿有形成分分析仪在筛查尿路感染中的应用[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(7): 884-885.
- [13] 徐媛. 尿液有形成分分析与尿培养诊断尿路感染的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(12): 1680-1681.
- [14] Manoni F, Fornasiero L, Ercolin M, et al. Cutoff values for bacteria and leukocytes for urine flow cytometer Sysmex UF-1000i in urinary tract infections[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 65(2): 103-107.

(收稿日期:2015-12-28)