

• 检验仪器与试剂评价 •

HC-900 尿液分析仪快速筛查尿液微量清蛋白的应用评估

马 文¹, 巫 炆², 张善辉², 王平平^{2△}

(1. 姜堰市血站, 江苏姜堰 225500; 2. 姜堰市人民医院检验科, 江苏姜堰 225500)

摘要:目的 评估 HC-900 全自动尿液干化学分析仪及配套试纸条(HC-900 分析系统)检测尿液微量清蛋白(U-mAlb)的临床应用价值。方法 以 HC-900 分析系统检测尿蛋白阴性为标准收集 660 份尿样,对其中试纸条筛查 U-mAlb 为阳性 159 份和部分阴性 106 份的标本采用 Immage 800 全自动特定蛋白分析仪(Immage 800 仪)进行定量分析,以验证 HC-900 分析系统的筛查效果。筛查阳性组和阴性组间 U-mAlb 定量检测结果比较采用两样本比较的秩和检验。计数资料比较采用一致性 Kappa 检验。结果 159 份 U-mAlb 阳性标本经 Immage 800 仪定量检测,确定其中 101 份为 U-mAlb 阳性,真阳性率为 63.5%。随机抽取的 106 份经 HC-900 分析系统筛查 U-mAlb 阴性标本,使用 Immage 800 仪定量检测,确定其中 9 份为 U-mAlb 阳性。经一致性检验,两种方法差异有统计学意义(Kappa=0.495, $P<0.01$)。筛查阳性组 U-mAlb 水平为 18.02(8.23~34.89)mg/L,显著高于阴性组的 4.78(2.51~8.46)mg/L,差异有统计学意义($Z=-8.689, P<0.01$)。相对于 Immage 800 仪定量检测,干化学法快速筛查 U-mAlb 的敏感度为 91.8%(101/110),特异度为 62.5%(97/155)。结论 HC-900 分析系统筛查尿液 U-mAlb 方便快捷,有一定临床应用价值。

关键词:尿液微量清蛋白; 干化学; 尿分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.042

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)05-0603-03

Application evaluation of HC-900 urine analyzer for rapidly screening urine microalbumin

Ma Wen¹, Wu Yang², Zhang Shanhui², Wang Pingping^{2△}

(1. Jiangyan Municipal Blood Center, Jiangyan, Jiangsu 225500, China 2. Department of Clinical Laboratory, Jiangyan Municipal People's Hospital, Jiangyan, Jiangsu 225500, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical application value of the HC-900 fully automated urine dry chemistry analyzer and its matched test strip (HC-900 analysis system) for detecting urine microalbumin (U-mAlb). **Methods** 660 urine samples were collected with the negative urine protein detected by the HC-900 analysis system as the standard, among them, 159 samples with positive U-mAlb screened by the test strip and 106 samples with the partial negative were performed the quantitative analysis by the Immage 800 fully automatic specific protein analyzer for verifying the results screened by the HC-900 analysis system. The comparison of the U-mAlb quantitative detection results between the screening positive group and the screening negative group adopted the two samples rank sum test. The comparison between the enumeration data was carried out by Kappa test for consistency. **Results** Among 660 samples, 159 samples with positive U-mAlb were quantitatively detected by the Immage 800 analyzer and 101 samples were confirmed positive U-mAlb with the real positive rate of 63.5%. Among 106 samples of negative U-mAlb randomly extracted by the HC-900 analysis system, 9 samples were confirmed to be positive U-mAlb quantitatively detected by the Immage 800 analyzer. By the consistency test, the difference between the two methods had statistical significance (Kappa=0.495, $P<0.01$). The U-mAlb level was 18.02(8.23~34.89)mg/L in the screening positive group, which was significantly higher than 4.78(2.51~8.46)mg/L in the screening negative group, the difference had statistical significance ($Z=-8.689, P<0.01$). Relative to the detection by the Immage 800 quantitative analyzer, the sensitivity and specificity of the U-mAlb for the rapid screening by the dry chemistry method was 91.8%(101/110) and 62.5%(97/155) respectively. **Conclusion** The HC-900 analysis system for screening U-mAlb has a certain clinical application value.

Key words: urine microalbumin; dry chemistry; urine analysis

蛋白尿的检测对于判断肾脏疾病严重程度及预后有很大的临床参考价值^[1-2],而尿液微量清蛋白(U-mAlb)的检测对提示肾脏功能改变更具有敏感性^[3-5]。U-mAlb 是近年来国内外的研究热点,其应用和检测备受关注,有报导 U-mAlb 也是心血管疾病的独立危险因素^[6-7]。U-mAlb 是指尿中清蛋白含量超过健康人的参考范围,但常规尿蛋白试验为阴性的低浓度清蛋白^[8],通常被定义为 U-mAlb 浓度为 20~200 mg/L 或尿清蛋白排泄率为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或总清蛋白排泄量为 30~300 mg/24 h 等是病理状态的标志,低于范围下限为正常,高于范围上限为大量清蛋白尿。本研究采用 HC-900 全自动尿干化

学仪及配套干化学试纸条(简称 HC-900 分析系统)检测 U-mAlb,对筛查为阳性和部分阴性的标本采用 Immage 800 全自动特定蛋白分析仪(简称 Immage800 仪)进行定量分析,以验证试纸条法的筛查效果。

1 材料与方法

1.1 患者标本 用洁净、干燥的容器随机收集 2013 年 1 月份姜堰市人民医院住院患者新鲜晨尿。每天在前 50 份尿样中,以 HC-900 分析系统检测尿蛋白阴性为标准,选取 30~40 份尿样,20 d 内共收集 660 例,其中男 312 例,女 348 例(所有检测均在 2 h 内完成)。经筛查有 159 份 U-mAlb 定性为阳性,

作为定性阳性组;其余 501 份 U-mAlb 定性为阴性,随机抽取 106 份尿样作为定性阴性组。

1.2 仪器与试剂 HC-900 分析系统为长春迪瑞 HC-900 全自动尿液干化学仪及配套 H14-Ca 尿液干化学分析试纸条(简称尿 H14)。Image800 仪为美国 Image 800 全自动特定蛋白仪以及 Beckman-Coulter 公司提供的配套 U-mAlb 试剂和质控品。所用仪器性能符合要求,试剂、质控品均在有效期内使用。

1.3 方法

1.3.1 U-mAlb 定性检测 H14 利用蛋白误差原理,使用只对清蛋白敏感度高的磺酞染料,对 U-mAlb 进行半定量检测。标本要求为不离心新鲜晨尿混匀后检测,U-mAlb≥30 mg/L 判断为阳性。

1.3.2 U-mAlb 定量检测 采用原理为免疫散射速率比浊法的 Image 800 仪,对 HC-900 分析系统检测结果为阴性或阳性的标本进行定量检测,以 U-mAlb>13.3 mg/L 为临界值^[9],验证 U-mAlb 定性筛查结果。标本与 U-mAlb 定性检测为同一尿样,不使用防腐剂,分析前尿样经 3 000×g 离心 10 min,除去任何细胞和其他碎片。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件,对 U-mAlb 定量数据进行正态性检验,因其为偏态分布,可采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。U-mAlb 定性阳性组与阴性组间 U-mAlb 定量数据的比较采用两样本比较的秩和检验。用 Kappa 检验对计数资料的比较进行一致性检验。Kappa 值越大,表明一致性越好,Kappa≥0.75 表明一致性较好,Kappa<0.40,表明一致程度不够理想。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 U-mAlb 定性及半定量检查结果 660 份尿蛋白定性为阴性的标本中,有 159 份 U-mAlb 定性为阳性,筛查阳性率为 24.1%,其余 501 份 U-mAlb 定性为阴性。从 501 份 U-mAlb 定性为阴性的标本中随机抽取 106 份尿样结果作为阴性组,经两样本比较的秩和检验,两组 U-mAlb 定量结果差异有统计学意义($Z=-8.689, P<0.01$),结果见表 1。

表 1 U-mAlb 定性筛查阳性组与阴性组定量检测结果比较(mg/L)

组别	<i>n</i>	最小值	$M(P_{25} \sim P_{75})$	最大值
U-mAlb 定性阳性组	159	2.00	18.02(8.23~34.89)*	189.20
U-mAlb 定性阴性组	106	2.00	4.78(2.51~8.46)	31.21

*: $P<0.01$,与 U-mAlb 定性阴性组比较。

表 2 U-mAlb 定性筛查法与定量检测法结果比较(*n*)

U-mAlb 定性筛查法	定量检测法		合计
	阳性	阴性	
阳性	101	58	159
阴性	9	97	106
合计	110	155	265

2.2 U-mAlb 定性筛查的性能评价 以晨尿 U-mAlb>13.3 mg/L 为定量阳性临界值标准,159 份 U-mAlb 筛查阳性标本中,高于此值的有 101 份,真阳性率为 63.5%(101/159);106 份 U-mAlb 筛查阴性标本中低于此值的有 97 份,真阴性率为 91.5%(97/106),漏检率为 8.5%(9/106)。U-mAlb 定性筛查敏感度为 91.8%(101/110),特异度为 62.5%(97/155),

假阳性率为 37.4%(58/155)。经一致性检验,HC-900 分析系统与 Image800 仪检测 U-mAlb 差异有统计学意义($Kappa=0.495, P<0.01$),结果见表 2。

3 讨 论

正常肾小球基底膜具有机械和电荷双重屏障作用,使清蛋白等血浆蛋白质不易从尿中滤过而排除,但任何影响肾小球毛细血管滤过膜通透性和肾小管重吸收功能的因素,如胰岛素抵抗、血管内皮功能紊乱、肾小球高滤过以及肾小管吸收的减少等因素,都可能导致尿清蛋白排泄量增多,出现微量或临床清蛋白尿^[10]。

检测 U-mAlb 的方法有尿试纸条、免疫、高效液相色谱、芯片电泳、液相色谱串联质谱等方法^[11]。临床常用的方法为前两种。试纸条法(即干化学法)为定性或半定量法,包括普通尿试纸条和清蛋白特异性试纸条,目前该法被部分指南推荐为筛查实验,一般不推荐用于诊断、监测和预后判断之用^[12]。免疫法为定量检测方法,其中免疫散射和免疫透射比浊法操作简便,测定精密度较高,可全自动化操作,推荐为确认实验。试纸条法适合于大规模临床筛查 U-mAlb,其成本低、检测快速,现已初步应用,但方法学的可靠性和作为快速筛查的临床应用价值尚需评估。本研究采用 HC-900 分析系统作为 U-mAlb 筛查方法,可同时完成尿液干化学 13 项与 U-mAlb 检测,简单而实用。

为确保干化学检测 U-mAlb 结果的准确性,本研究采用较为成熟的免疫透射比浊法对其测定结果的可靠性进行了评估。结果显示,HC-900 分析系统与 Image800 仪定量法检测 U-mAlb 经一致性检验,Kappa 为 0.495,说明二者一致程度介于较好和不够理想之间,差异有统计学意义($P<0.01$),提示临床要谨慎采用 U-mAlb 定性筛查结果。HC-900 分析系统的漏检率为 8.5%(9/106),由于所选标本为随机抽取的住院患者,该漏检率可能低于高危人群,因此要有意识地对可能出现 U-mAlb 尿的高危人群直接用定量方法检测,以防重要漏检。本系统敏感度尚可(91.8%),特异度较低(62.5%),假阳性率(37.4%)较高,因此凡筛查阳性的结果需要进一步做定量检测,最后确定是否为真正的微量清蛋白尿。

检测 U-mAlb 可以留取晨尿、任意尿、定时尿(8、24 h)等^[12],在临床应用方面,通常以 24 h 尿液清蛋白的总量为“金标准”。由于尿液浓缩和稀释的范围很大,没有肌酐校正的清蛋白浓度变异非常大,单独报告 U-mAlb(mg/L),并不能正确反映肾脏功能。由于本实验着重于评估 HC-900 分析系统方法学的可靠性,所以采用了同一份晨尿标本进行尿干化学和免疫浊度定量检测 U-mAlb 的浓度,目的为验证 HC-900 系统检测数据的准确性,在实际临床应用时,可同时检测晨尿或任意尿的肌酐浓度,以便校正 U-mAlb 浓度结果,对于尿肌酐排出异常的部分患者,最好采用 24h 尿液清蛋白。

综上所述,HC-900 分析系统对 U-mAlb 的快速筛查可与尿干化学其他项目的测定同时完成,不需要额外操作和支出,具有方便、快捷、成本低的优势。如能适当结合特定蛋白仅定量检测微量清蛋白作为确认试验,可减少资源浪费,为疾病的早期诊断、及时治疗提供可靠的临床信息。

参考文献

[1] Martin Tdan-Christian R,Bobby V. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular riskprofile in pati-ents with hypertension[J]. Vasc Health(下转第 606 页)

比对,用直线回归方法对获得的数据进行统计分析,得到了回归方程。在 Westgard 网站上公布了相关项目的医学决定水平,在此处选择了接近正常范围的两个医学决定水平值,代入回归方程中获得偏倚,见表 2。

表 3 Beckman Coulter LH750 血细胞仪的六西格玛水平

项目	质量目标(%)	低浓度六西格玛水平			高浓度六西格玛水平		
		CV(%)	偏倚(%)	西格玛水平值	CV(%)	偏倚(%)	西格玛水平值
WBC	15	2.66	0.27	5.5	1.27	0.84	11.1
RBC	6	0.56	0.75	9.4	0.95	0.75	5.5
HGB	7	0.75	2.51	6.0	0.32	2.33	14.6
HCT	6	1.68	2.78	1.9	1.26	2.81	2.5
PLT	25	2.01	4.80	10.0	4.37	7.20	4.1

3 讨 论

六西格玛简称“西格玛度量”,六西格玛质量管理思想源自工业生产管理,将方法确认研究中得出的方法性能数据转换成西格玛度量不难,只涉及很少的计算,关键是需要获得所有的相关数据。这些数据部分来自厂商,部分通过其他途径获得,如质量要求和临界值水平值可以在 Westgard 网站免费获得。首先需要获得以下数据:精密度实验结果、方法比较实验结果(斜率,y 轴截距和平均 r)、质量要求(来自 CLIA 或其他)和医学决定水平,然后用这些数据计算六西格玛度量值。西格玛度量值是过程性能的标准,其值一般介于 2~6,“世界级质量”的目标是 6^[1-2]。如果西格玛度量值小于 3,则过程基本上不可靠,不能用于常规生产或检测。低的西格玛度量值的检测系统需要花费大量的时间和精力去保证其检测质量。在临床实验室,检测系统的性能评估通常是根据美国临床实验室标准化研究院(CLSI)发布的一系列指南进行方法确认和性能验证研究,但方法确认需要进行多种实验得到大量的数据,并通过复杂的统计及图表来对结果进行描述,而且通常最终得不到确定的结论。将方法确认结果转换为六西格玛度量可以使数据更真实,结论明确。

本研究 LH750 的 WBC 的六西格玛水平在 5.5~11.1, RBC 在 5.5~9.4, Hgb 在 6.0~14.6,这 3 个项目的性能水平都基本达到了六西格玛质量管理的目的。这些项目通过操作过程规范图进行质量规则设计只需要最简单的规则就可以满足日常的室内质控要求,如图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)^[3-5]。PLT 在 4.1~10.0,最差的性能也还

2.3 Beckman Coulter LH750 的西格玛水平值 将卫生部临床检验中心规定的血细胞技术允许总误差作为质量目标,利用偏倚和变异系数计算出项目的六西格玛水平值,见表 3。

是能够满足一般检测的质量需求。对于 HCT 这个项目,如果分别从 CV 和偏倚进行评价都能够满足质量目标的要求,但是计算这个项目的六西格玛值低于了 3.0。红细胞通过小孔时,产生的脉冲多少即红细胞数目,脉冲的高度代表单个脉冲的细胞体积。LH750 是先以单个脉冲细胞高度计算红细胞的平均体积 MCV,再乘以红细胞数,得出红细胞比容。HCT 的六西格玛值低于 3.0 可能是仪器的相关参数设置还需要调整。除此之外,还需要对该项目进行全面质量改进才能满足西格玛值至少大于 3 的要求。

参考文献

[1] 王治国.临床检验 6σ 质量设计与控制[M].北京:人民卫生出版社,2012.

[2] 王治国.临床检验方法确认与性能验证[M].北京:人民卫生出版社,2012.

[3] 郝万鹏,霍伊军.6 西格玛管理在临床生化检验项目中的应用[J].国际检验医学杂志,2009,30(10):1005-1006.

[4] 刘忠民,高月亭,肖洪广,等.6σ 质量标准在临床生化检验室内质量控制中的应用研究[J].国际检验医学杂志,2010,31(3):226-228.

[5] 温志国,王全哲,安亮,等.6σ 质量管理体系在临床实验室质量持续改进中的应用[J].国际检验医学杂志,2011,32(19):2247-2249.

(收稿日期:2013-12-08)

(上接第 604 页)

RiskManag,2009,5(4):577-585.

[2] 倪红辉.血清同型半胱氨酸及尿微量白蛋白与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J].检验医学,2008,5(26):583.

[3] 杨生宙,何景东.尿微量清蛋白测定对早期糖尿病肾病的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2009,30(1):70-72.

[4] 朱敏.尿微量蛋白测定对诊断肾脏损伤的探讨[J].江西医学检验,2007,3(25):275.

[5] Lenfnt C.关于高血压新的美国指南 JNc7(T)[J].中华全科医师杂志,2004,3(1):21.

[6] 崔海燕,姚书霞,路岩,等.微量白蛋白尿与心血管病危险因素的关系[J].中华高血压杂志,2011,19(6):521-523.

[7] 金智敏,赵瑞平.微量白蛋白尿的临床应用研究进展[J].内蒙古医学杂志,2012,44(4)464-466.

[8] 丛玉隆,马俊龙.当代尿液分析技术与临床[M].北京:中国科学技术出版社,1998:128.

[9] Ng WY,Lui KF,Thai AC. Evaluation of a rapid screening test for microalbuminuria with a spot measurement of urine albumin-creatinineratio[J]. Ann Acad Med Singapore,2000,29(1):62-65.

[10] 鲍浩,王庆文.对微量清蛋白尿的重新认识 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2006,15(6):556-560.

[11] 王学晶,徐国宾,张捷.尿清蛋白的临床意义和实验室检测进展[J].中华检验医学杂志,2012,35(12):1097-1101.

[12] Wilde HM,Banks D,Larsen CL,et al. Evaluation of the Bayer? microalbumin/creatinine urinalysis dipstick[J]. Clin Chim Acta, 2008,393(1):110-113.

(收稿日期:2013-12-11)