

• 论 著 •

尿流式细胞术在快速筛查及鉴别尿路感染病原菌中的应用*

钱景荣, 张艳丽, 郭爱萍, 庄学伟[△]

山东大学附属山东省立第三医院检验科, 山东济南 250031

摘要:目的 探讨尿流式细胞术在尿培养前对于疑似菌尿进行快速筛查的价值,以规范抗菌药物使用和减少不必要的尿培养。方法 收集 2022 年 1—8 月在该院就诊或住院的 1 221 例疑似尿路感染患者的 UF-5000 尿有形成分分析仪检测相关参数,并与尿培养结果比较。以尿培养为金标准,绘制受者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)及最佳 cut-off 值以评估筛查性能,采用 Kappa 值评估革兰阳性/阴性菌鉴定的一致性。结果 1 221 例患者中,尿培养阳性率为 31.6%,最常见革兰阴性菌感染占 64.5%,真菌感染占 12.4%。与大肠埃希菌尿路感染患者比较,肺炎克雷伯菌尿路感染患者的白细胞计数(WBC)和红细胞计数(RBC)升高($P=0.008, 0.026$),而肠球菌属尿路感染患者的 WBC 降低($P=0.003$)。在明确尿路感染诊断方面,细菌计数(BACT)优于 WBC,对于 BACT,老年女性优于老年男性,但老年男性最佳 cut-off 值略高于老年女性。在筛查尿培养阴性方面,老年男性人群中采用 $BACT < 156.4 / \mu L$ 或 $WBC < 15 / \mu L$ 时,灵敏度为 88.6%,阴性预测值为 93.4%,与尿培养一致率为 73.0%,可减少 47.1%不必要的尿培养;老年女性人群中, $BACT < 134.7 / \mu L$ 或 $WBC < 15 / \mu L$ 时,灵敏度为 90.8%,阴性预测值为 91.3%,与尿培养一致率为 71.3%。在革兰阳性/阴性菌鉴定方面,UF-5000 尿沉渣分析仪正确识别率为 76.1%,与尿培养结果的 Cohen's Kappa 值为 0.764 ($P < 0.001$)。结论 尿流式细胞术是一种快速、简便、有效的疑似尿路感染筛查方法,特别是针对老年人群,有利于建立尿路感染筛查最佳 cut-off 值,为临床诊疗提供参考依据。

关键词: 尿路感染; 尿流式细胞术; 老年人群; cut-off 值; 革兰阴性菌; 革兰阳性菌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.008

中图法分类号: R446.5; R691.3

文章编号: 1673-4130(2023)10-1188-07

文献标志码: A

Application of urinary flow cytometry in rapid screening and identification of pathogenic bacteria of urinary tract infection*

QIAN Jingrong, ZHANG Yanli, GUO Aiping, ZHUANG Xuewei[△]

Department of Clinical Laboratory, Shandong Province Third Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250031, China

Abstract: **Objective** To evaluate the value of urine flow cytometry for rapid screening of suspected bacteriuria before urine culture in order to regulate the use of antibiotics and reduce unnecessary urine culture. **Methods** Totally 1 221 patients with suspected urinary tract infection admitted to the hospital from January to August 2022 were selected as research objects. The relevant parameters of UF-5000 urine visible component analyzer were collected and compared with the results of urine culture. With urine culture as the gold standard, receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, area under the curve (AUC) and optimal cut-off value were calculated to evaluate the screening performance, and Kappa value was used to evaluate the consistency of Gram positive/negative bacteria identification. **Results** In 1 221 patients, the positive rate of urine culture was 31.6%, the most common Gram negative bacterial infection was 64.5%, and fungal infection was 12.4%. Compared with patients with *E. coli* urinary tract infection, white blood cell count (WBC) and red blood cell count (RBC) were increased in patients with *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infection ($P=0.008, 0.026$), while WBC was decreased in patients with *enterococcus* urinary tract infection ($P=0.003$). Bacterial count (BACT) was better than WBC in clarifying the diagnosis of urinary tract infection. For BACT, older women were better than older men, but the optimal cut-off value in older men was slightly higher than that in older women. In terms of screening negative urine culture, when $BACT < 156.4 / \mu L$ or $WBC < 15 / \mu L$ was used in the elderly male population, the sensitivity was 88.6%, the negative predictive value was 93.4%,

* 基金项目: 山东大学附属山东省立第三医院院级重点专科项目(JGZK004)。

作者简介: 钱景荣, 女, 检验医师, 主要从事临床微生物检验及肿瘤相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: wei_2022@yeah.net。

the consistency rate was 73.0%, and the unnecessary urine culture was reduced by 47.1%. In the elderly female population, when $BACT < 134.7 / \mu L$ or $WBC < 15 / \mu L$, the sensitivity was 90.8%, the negative predictive value was 91.3%, and the consistency rate with urine culture was 71.3%. In the identification of Gram positive/negative bacteria, the correct identification rate of UF-5000 urine sediment analyzer was 76.1%, and the Cohen's Kappa value of urine culture was 0.764 ($P < 0.001$). **Conclusion** Urinary flow cytometry is a rapid, simple and effective method for screening suspected urinary tract infection, especially for the elderly population. It is beneficial to establish the best cut-off value for screening urinary tract infection, which provides reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: urinary tract infection; urine flow cytometry; elder population; cut-off value; Gram negative bacteria; Gram positive bacteria

尿路感染(UTI)是全球范围内较为常见的感染性疾病,每年约有 1.5 亿病例,其中多为女性和老年人^[1]。虽然 UTI 的病死率约为 2.3%,但如果合并菌血症或感染性休克,病死率将升至 26.0%^[2]。目前,尿培养是确定和量化尿液中是否存在细菌的金标准,基于微生物学培养,可明确菌株及抗菌药物的灵敏度,以合理使用抗菌药物。然而,尿培养结果通常需要 24~48 h,大量标本中也会出现无细菌生长的情况,临床医生往往根据患者症状经验性使用抗菌药物,疑似 UTI 患者使用的抗菌药物约 15% 为处方类抗菌药物,8%~65% 患者治疗无效^[3],UTI 已是经验性使用抗菌药物第二大常见疾病,而抗菌药物的大量使用也导致近年来抗菌药物耐药发生率和多重耐药菌数量持续上升^[4]。因此,预防、诊断、治疗及监测 UTI 十分重要。

有研究表明,尿培养与通过不同方法获得的尿液分析结果之间可能存在关联^[5]。为预测阳性培养及排除阴性培养,研究报道评估各种检测技术:尿干化学分析(白细胞和亚硝酸盐)、尿有形成分分析(显微镜或细胞计数)以及包括患者信息和 UTI 风险因素在内的复杂算法。有研究表明,将 UF-5000 尿有形成分分析仪检测结果与尿液培养结果比较,尿流式细胞术筛查可在尿培养前检测菌尿,具有良好的灵敏度,研究因组别大小、疑似 UTI 诊断标准、菌尿定义及采用 cut-off 值而略有不同^[6]。本研究旨在分析尿有形成分分析仪检测结果与尿培养结果的差异,建立白细胞、细菌定量计数及细菌鉴别分类在 UTI 筛查方面的最佳 cut-off 值,特别是老年人群,以减少不必要的尿培养和抗菌药物使用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—8 月在本院就诊或住院的 1 221 例疑似 UTI 患者;其中,男 754 例,女 467 例;年龄 0~90 岁,中位年龄 59 岁;合并泌尿系结石 403 例,合并前列腺增生 79 例,合并泌尿系肿瘤 27 例。本研究已排除临床检验数据不全患者及导尿患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》概述中的伦理原则,伦理审查号为 KYLL-2023017。

1.2 仪器与试剂 UF-5000 尿有形成分分析仪及配

套试剂、质控品(日本希森美康 Sysmex 公司);全自动细菌鉴定及药敏分析仪(法国生物梅里埃公司);血琼脂培养基、麦康凯琼脂平板(法国生物梅里埃公司)。

1.3 方法

1.3.1 尿液标本留取 所有患者留取清晨首次清洁的中段尿液 2 份,每份 10 mL;嘱男性患者在取样前先清洁尿道口,女性患者取样前先清洗外阴;将一份尿液收集至一次性尿液采集管,另一份尿液收集至一次性无菌螺旋盖尿杯,1 h 内送检。

1.3.2 尿有形成分分析结果 使用 UF-5000 尿有形成分分析仪分别对低值、高值质控物进行检测,分析质控结果在控后,将尿液采集管标本放置标本架进行上机检测,检测指标包括尿白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、细菌计数(BACT)、上皮细胞计数、酵母菌计数及细菌分类信息[革兰阳性菌(Gram Positive ?, GP)、革兰阴性菌(Gram Negative ?, GN)、革兰阳性/阴性菌(Gram Pos/Neg ?, GP/GN)和未分类(unclassified)]。若触犯复检规则,则需要进一步人工显微镜镜检复核。

1.3.3 尿培养 充分混匀标本后,采用 10 μL 接种环取无菌尿杯标本,分别接种于血琼脂平板、麦康凯琼脂平板,在 37 $^{\circ}C$ 恒温箱中进行培养,24 h 后观察细菌生长情况并计数菌落。若出现细菌生长(革兰阳性菌 $> 10^4$ CFU/mL,革兰阴性菌 $> 10^5$ CFU/mL),则判定培养阳性,进一步选取优势菌进行分离纯化、鉴定以及药敏试验等;若平板无出现细菌生长或细菌生长 $< 10^4$ CFU/mL,则判定为无菌。此外,尿培养出 3 种以上的细菌且无优势菌生长考虑为污染,指导其重新留样检测。

1.4 统计学处理 将 UF-5000 尿有形成分分析仪检测数据与尿培养结果进行分析比较,以尿培养结果为金标准。采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,计数资料以频数或率表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布或近似正态分布的计量资料以均值(最小值,最大值)表示,非正态分布资料统计描述以中位数(最小值,最大值)表示,采用 Mann-Whitney U 检验和 Kruskal-Wallis H 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估 UF-5000 尿有

形成分分析仪的筛查及诊断性能,根据约登指数选取最佳 cut-off 值,获得灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、真阳性率、假阳性率、假阴性率、真阴性率。采用 Kappa 值评估一致性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 尿培养结果 在纳入 1 221 例患者中,386 例患者尿培养阳性(31.6%),835 例患者尿培养阴性(68.4%)。在 386 例患者尿培养阳性标本中,24 例患者尿标本分离培养出 2 种细菌,48 例患者尿标本分离出真菌。UTI 病原菌中最常见细菌是革兰阴性菌,占所有分离菌种的 64.5%,主要为肠杆菌科。病原菌感染情况依次为:大肠埃希菌(123 株),肺炎克雷伯菌(69 株),屎肠球菌 D 群(33 株),粪肠球菌 D 群(29 株),铜绿假单胞菌(19 株),奇异变形杆菌(15 株),鲍曼不动杆菌(10 株),革兰阳性棒杆菌(8 株),金黄色葡萄球菌(6 株),表皮葡萄球菌(5 株),摩氏摩根菌(5 株),草绿色链球菌(4 株),弗氏柠檬酸杆菌(2 株),腐生葡萄球菌(1 株),鸢鸡肠球菌(1 株),恶臭假单胞菌

(1 株),腔隙莫拉菌(1 株),人葡萄球菌人亚种(1 株),斯氏普罗威登斯菌(1 株),雷氏普罗维登斯菌(1 株),无乳链球菌(1 株),阴沟肠杆菌复合菌(1 株),黏质沙雷菌(1 株)。其中,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)菌共检出 79 株,大肠埃希菌占 43.9%,肺炎克雷伯菌占 36.2%。真菌感染占有所有分离菌种的 12.4%,分别为白假丝酵母菌(21 株),热带假丝酵母菌(13 株),近平滑白假丝酵母菌(9 株),光滑假丝酵母菌(4 株),季也蒙假丝酵母(1 株)。

2.2 细菌种类和 BACT 与感染大肠杆菌 UTI 患者 BACT、WBC 和 RBC 比较,感染肺炎克雷伯菌 UTI 患者的 WBC 和 RBC 升高($P = 0.008$ 、 0.026),感染鲍曼不动杆菌 UTI 患者的 BACT 降低($P = 0.005$),感染肠球菌属 UTI 患者的 WBC 降低($P = 0.003$),而 RBC 略有升高($P < 0.001$)。此外,感染葡萄球菌属和(或)假丝酵母菌属 UTI 患者的 RBC 均显著升高($P = 0.006$ 、 0.008),BACT 显著降低($P = 0.005$ 、 < 0.001),特别是假丝酵母菌。UF-5000 尿有形成分分析结果见表 1。

表 1 UF-5000 尿有形成分分析结果

菌种	WBC(/ μ L)	RBC(/ μ L)	BACT(/ μ L)
大肠埃希菌	298.5(0.9,34 985.6)	24.4(0.6,14 958.8)	10 214.0(5.9,100 502.7)
肺炎克雷伯菌	992.1(0.9,15 615.7) ^a	55.6(0.8,56 235.9) ^a	9 774.0(11.9,81 163.5)
铜绿假单胞菌	626.8(3.3,7 833.9)	37.7(2.4,9 605.0) ^a	5 111.6(17.8,52 097.0)
奇异变形杆菌属	473.3(14.1,5 789.4)	27.6(0.9,2 232.2)	1 693.6(8.3,33 017.4)
鲍曼不动杆菌	71.7(1.3,3 692.1)	52.1(1.3,895.4)	893.1(20.2,29 083.5) ^a
摩氏摩根菌	422.0(98.9,709.1)	21.1(9.8,35.3)	11 102.7(345.8,29 675.9)
柠檬酸杆菌属	3 460.9(1365.5,5 556.3)	188.3(163.5,213.1)	3 849.8(1121.8,6 577.7)
普罗威登斯菌属	207.1(184.0,230.1)	16.2(8.6,23.8)	6 884.0(5 503.6,8 264.3)
肠杆菌属	457.0	43.4	16 228.6
黏质沙雷菌	234.3	42.1	685.9
肠球菌属	147.0(0.5,24 452.4) ^a	31.2(0.6,16 066.0) ^a	1 357.8(5.9,49 158.3)
葡萄球菌属	429.8(3.8,5 129.0)	139.6(9.9,26 191.3) ^a	765.7(32.1,70 774.2) ^a
链球菌属	176.1(3.9,424.1)	199.4(1.4,905.6)	5 417.5(518.0,14071.3)
棒杆菌属	166.6(5.2,12 412.9)	140.1(10.4,6 622.3) ^a	2 605.0(51.9,23 451.2)
白假丝酵母菌	723.3(33.3,24 306.5)	93.7(10.6,3 622.2) ^a	179.8(4.7,4 934.0) ^a
尿培养阴性	28.2(0.0,32 038.8)	29.7(0.0,513 960.2)	123.8(0.0,36 460.2)

注:肠杆菌属、黏质沙雷菌各分离出 1 株,因此无最小值及最大值;^a $P < 0.05$ 。

2.3 明确 UTI 诊断的 cut-off 值 以尿培养阳性为诊断标准,绘制 BACT 和 WBC 诊断 UTI 的 ROC 曲线,BACT 诊断 UTI 的 AUC 为 0.888(95%CI: 0.865~0.912, $P < 0.001$),大于 WBC 的 AUC (0.788,95%CI: 0.759~0.818, $P < 0.001$),见图 1。根据约登指数,BACT 的最佳 cut-off 值为 972.8 / μ L,其灵敏度为 73.1%,特异度为 92.0%;

WBC 的最佳 cut-off 值为 86.1 / μ L,其灵敏度为 73.7%,特异度为 73.6%;联合采用 BACT > 972.8 / μ L 且 WBC > 86.1 / μ L 时,灵敏度为 60.1%,特异度高达 95.9%。结果表明,在明确 UTI 诊断方面,BACT 优于 WBC,二者联合检测有助于提高特异度。

考虑本研究人群中位年龄大及性别差异等因素,

从中选取 60 岁以上的老年人共 617 例,其中男 359 例(58.2%),女性 258 例(41.8%),对该人群 BACT、WBC 对 UTI 的诊断价值分别进行 ROC 曲线分析。研究发现,老年男性 BACT 诊断 UTI 的 AUC 为 0.901(95%CI:0.859~0.942, $P<0.001$),WBC 诊断 UTI 的 AUC 为 0.806(95%CI:0.754~0.858, $P<0.001$)。根据约登指数,BACT 最佳 cut-off 值和 WBC 分别为 1 091.65 / μ L 和 98.3 / μ L;女性 BACT 诊断 UTI 的 AUC 为 0.923(95%CI:0.888~0.958, $P<0.001$),大于 WBC 诊断 UTI 的 AUC 为 0.743, 95%CI:0.683~0.804, $P<0.001$),BACT 的最佳 cut-off 值为 475.15 / μ L, WBC 的最佳 cut-off 值为 85.95 / μ L。结果表明,在诊断 UTI 方面,对于 BACT,老年女性优于老年男性,对于 WBC,老年男性

优于老年女性,老年男性最佳 cut-off 值略高于老年女性。见图 2。

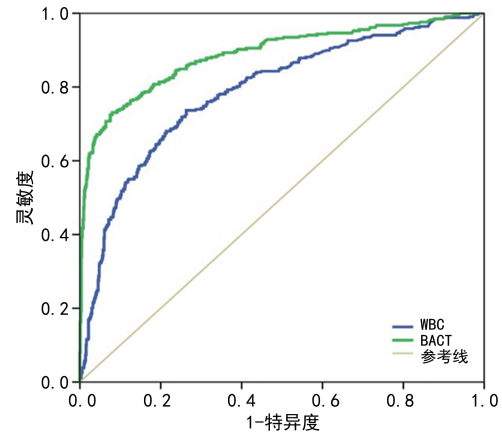
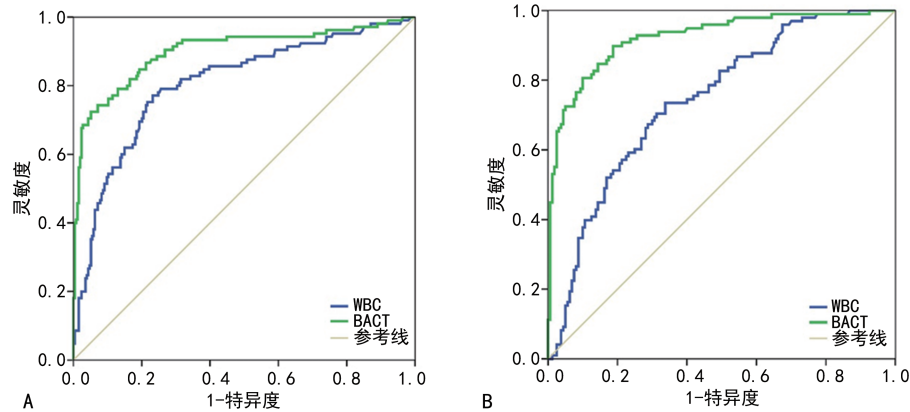


图 1 BACT、WBC 与尿培养结果的 ROC 曲线



注:A 为老年男性;B 为老年女性。

图 2 老年人群 BACT、WBC 与尿培养结果诊断 UTI 的 ROC 曲线

2.4 明确尿培养阴性的 cut-off 值 在筛查试验中,灵敏度是最重要的衡量指标,为减少不必要的尿培养,应选取较高灵敏度评估 BACT 的最佳 cut-off 值。当采用灵敏度分别为 98.5%、95.3%、90.0% 时, BACT 的 cut-off 值为 15.65、60.85、170.30 / μ L,同时根据假阴性个数较小、阴性预测值较大、综合特异度的原则,最佳 BACT cut-off 值为 60.85 / μ L,与 BACT 的 cut-off 值(15.65 / μ L)相比,具有相对较高

的阴性预测值(94.2%)。见表 2。

在 60 岁以上的老年人群中,男性 BACT 的最佳 cut-off 值为 156.40 / μ L,灵敏度 93.3%,阴性预测值最高为 95.2%,女性 BACT 的最佳 cut-off 值为 134.70 / μ L,灵敏度 95.9%,阴性预测值 95.1%,与 BACT cut-off 值(87.25 / μ L)相比,假阴性例数仅增加 3 例,真阴性例数增加到 77 例。见表 3、4。

表 2 不同 BACT cut-off 值的筛查分析

项目	BACT cut-off 值(/ μ L)					
	15.65	60.85	170.30	238.15	345.85	481.65
灵敏度(%)	98.5	95.3	90.2	87.3	83.1	80.2
特异度(%)	11.3	30.9	58.8	68.7	76.6	81.8
阳性预测值(%)	31.0	35.8	47.0	53.1	59.0	64.1
阴性预测值(%)	94.9	94.2	93.7	93.0	91.8	91.1
真阳性(n)	333	322	305	295	281	271
假阳性(n)	741	577	344	261	195	152
假阴性(n)	5	16	33	43	57	67
真阴性(n)	94	258	491	574	640	683

表 3 老年男性的不同 BACT cut-off 值的筛查分析

项目	BACT cut-off 值(/ μ L)						
	17.35	60.75	156.40	236.75	329.80	397.00	510.20
灵敏度(%)	98.1	95.2	93.3	90.5	86.7	82.9	80.0
特异度(%)	11.0	29.5	55.1	70.9	78.7	81.5	83.5
阳性预测值(%)	31.3	35.8	46.2	56.2	62.8	64.9	66.7
阴性预测值(%)	93.3	93.8	95.2	94.7	93.5	92.0	91.0
真阳性(<i>n</i>)	103	100	98	95	91	87	84
假阳性(<i>n</i>)	226	179	114	74	54	47	42
假阴性(<i>n</i>)	2	5	7	10	14	18	21
真阴性(<i>n</i>)	28	75	140	180	200	207	212

表 4 老年女性的不同 BACT cut-off 值的筛查分析

项目	BACT cut-off 值(/ μ L)						
	87.25	134.70	209.75	367.25	491.60	716.30	820.30
灵敏度(%)	99.0	95.9	94.9	90.8	87.8	83.7	80.6
特异度(%)	35.6	48.1	60.0	76.3	81.3	85.6	87.5
阳性预测值(%)	48.5	53.1	59.2	70.1	74.1	78.1	79.8
阴性预测值(%)	98.3	95.1	95.0	93.1	91.5	89.5	88.1
真阳性(<i>n</i>)	97	94	93	89	86	82	79
假阳性(<i>n</i>)	103	83	64	38	30	23	20
假阴性(<i>n</i>)	1	4	5	9	12	16	19
真阴性(<i>n</i>)	57	77	96	122	130	137	140

WBC 也是 UTI 筛查的重要因素。将 BACT 的最佳 cut-off 值与不同 WBC 的 cut-off 值结合,计算灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、真阳性、真阴性、假阳性及假阴性。采用灵敏度和阴性预测值最大、假阴性个数最小及整合特异度等原则,得出 WBC 的最佳 cut-off 值。研究发现,当满足 BACT < 60.85 / μ L 或 WBC < 15.00 / μ L 时,灵敏度最高(为 89.3%),阴性预测值最高(为 92.2%)。在老年男性人群中,发现当满足 BACT < 156.40 / μ L 或 WBC < 15.00 / μ L 时,灵敏度最高(为 88.6%),阴性预测值最高(为 93.4%),与尿培养一致率(为 73.0%),可减少 47.1%不必要的尿培养;在老年女性人群中,发现当满足 BACT < 134.70 / μ L 或 WBC < 15 / μ L 时,灵敏度最高(为 90.8%),阴性预测值高达 91.3%,与尿培养一致率(为 71.3%)。见表 5。

表 5 BACT 最佳 cut-off 值结合不同 WBC cut-off 值性能分析

项目	WBC cut-off 值(/ μ L)*			WBC cut-off 值(/ μ L)**			WBC cut-off 值(/ μ L)***		
	15	30	50	15	30	50	15	30	50
灵敏度(%)	89.3	82.8	78.4	88.6	83.8	81.9	90.8	85.7	78.6
特异度(%)	51.1	61.6	70.9	66.5	74.0	79.5	59.4	63.7	69.4
阳性预测值(%)	42.5	46.6	53.2	52.2	57.1	62.3	57.8	59.2	61.1
阴性预测值(%)	92.2	89.9	88.6	93.4	91.7	91.4	91.3	87.9	84.1
真阳性(<i>n</i>)	302	280	273	93	88	86	89	84	77
假阳性(<i>n</i>)	408	321	240	85	66	52	65	58	49
假阴性(<i>n</i>)	36	58	75	12	17	19	9	14	21
真阴性(<i>n</i>)	427	514	585	169	188	202	95	102	111
减少培养率(%)	36.4	43.8	49.9	47.1	52.4	56.3	36.8	39.5	43.0

注:*表示至少满足 BACT 的 cut-off 值为 60.85 / μ L 或 WBC 的 cut-off 值;**表示老年男性患者至少满足 BACT 的 cut-off 值为 156.40 / μ L 或 WBC 的 cut-off 值;***老年女性至少满足 BACT 的 cut-off 值为 134.70 / μ L 或 WBC 的 cut-off 值。

2.5 判读革兰阳性/阴性菌 在 184 例尿培养阳性标本中,51 例细菌分类信息标记为 GP,81 例标记为 GN,47 例标记为 GP/GN,5 例标记为 unclassified。在 47 例标记为 GP/GN 中,22 例培养为革兰阳性/阴性菌,22 例培养为革兰阴性菌,3 例培养为革兰阳性菌。使用 UF-5000 尿有形成分分析仪正确识别 140 例(76.1%),与尿培养结果的一致性 Cohen's Kappa 值为 0.764($\chi^2=81.625, P<0.001$)。见表 6。

表 6 细菌分类信息评估

UF-5000 信息	n	尿培养(株)	
		革兰阴性菌	革兰阳性菌
GP	51	14	37
GN	81	81	0
GP/GN	25	22	3
unclassified	5	3	2

3 讨 论

快速筛查病原菌为革兰阳性/阴性菌能更迅速地帮助临床医生对患者给予恰当处理及治疗,并减少不必要的尿培养。对本研究纳入 1 173 例疑似 UTI 患者分析发现,BACT 诊断效能高于 WBC,这与之前研究报道一致^[7]。HAUGUM 等^[8]单独或组合 WBC 和 BACT 并考虑了性别差异,2 个参数的 cut-off 值均调整为 30 /mL,菌尿定义为 10^4 CFU/mL,其灵敏度为 96.6%,特异度为 55.5%,阴性预测值为 92.3%,阳性预测值为 74.7%,略低于 SEMULIK 等^[9]研究结果($WBC \geq 40$ / μ L 或 $BACT \geq 300$ / μ L,灵敏度为 100.0%,特异度为 83.7%,阴性预测值为 100.0%及阳性预测值为 75.0%^[9]),与本研究结果相似,采用 $BACT < 60.85$ / μ L 或 $WBC < 15$ / μ L 时,灵敏度为 89.3%,特异度 51.1%,阴性预测值为 92.2%。HAUGUM 等^[8]还发现,联合检测的阴性预测值低于 WBC 或 BACT 单独检测(分别为 69.9%和 91.2%)。GARCIA-COCA 等^[10]建议调整使用“或”而不是“和”选择 cut-off 值。KIM 等^[11]研究报道,仅采用 BACT cut-off 值为 15 / μ L 时,具有更高的筛选率(50.9%)和阴性预测值(99.5%)。此外,对免疫功能低下患者亚组(399 例)分析发现, $BACT \geq 267$ / μ L,灵敏度为 90%和特异度为 93%,而 $BACT \geq 27$ / μ L 时,灵敏度为 99%,特异度为 77%^[10]。针对 UF-5000 在筛查阴性尿培养性能的研究表明,由于研究纳入的患者人群和对菌尿的分类及定义不同,不同实验室应用 cut-off 值略有差别。

通常老年人群具有较高的 UTI 的患病率,据报道 15%~50%就诊的老年人发生无症状菌尿^[12],尿培养的适应证更为宽泛。ALENKAER 等^[13]研究显示,针对就诊于急诊科的老年人(544 例),分别采取 $BACT \geq 10 \times 10^6$ /L 或 $YLC \geq 25 \times 10^6$ /L; $BACT \geq$

20×10^6 /L 或 $YLC \geq 25 \times 10^6$ /L; $BACT \geq 50 \times 10^6$ /L 或 $YLC \geq 25 \times 10^6$ /L 时,灵敏度分别为 95%、98%、100%,阴性预测值分别为 87%、97%、100%。考虑到性别因素,本研究发现,在老年男性人群的 cut-off 值($BACT < 156.4$ / μ L 或 $WBC < 15$ / μ L)要高于老年女性人群($BACT < 134.7$ / μ L 或 $WBC < 15$ / μ L)。由于老年人自我保健能力下降、卫生条件差、粪便污染和认知障碍,这类人群尿培养经常发生污染。IPPOLITI 等^[14]基于 WBC、鳞状细胞(与受污染的标本有关)和电导率(与尿液浓度相关的研究参数)等参数,采用鳞状细胞 > 30 /mL 或电导率 < 6 mS/cm 或 $WBC < 5$ /mL 预测阴性培养,其灵敏度达 100%,特异度为 94%,阳性预测值为 72%,阴性预测值达 100%。在老年人群中,结合酵母菌计数、鳞状细胞及电导率似乎更有助于排除污染的干扰,提高阴性预测。

此前,UF-1000i 将细菌分类为“棒状”或“球菌/混合”,而不是革兰阳性/阴性菌,细菌分类性能不令人满意且不满足临床使用^[15],UF-5000 的改进提高了革兰阳性/阴性菌的分类性能。REN 等^[16]报道,UF-5000 的 BACT 信息可正确识别 67.7%标本,与尿培养一致性为 0.775。本研究中,UF-5000 的 BACT 信息可正确识别 76.1%,一致性为 0.764。KIM 等^[11]研究表明,在细菌生长为 10^5 CFU/mL 的 UTI 中,使用 GN 标记(包括 GP/GN 标记),革兰阴性菌的灵敏度和特异度约为 90%,阳性预测值较高(为 95.4%);使用 GP 标记(包括 GP/GN 标记),革兰阳性菌的灵敏度和特异度比例略低(均约为 80%),这些结果可能反映所包含细菌的特征差异。KIM 等^[11]研究通过对患者进一步随访发现,UF-5000 和细菌培养之间的 BACT 变化和细菌分类结果大致匹配,表明 UF-5000 提供的快速和定量的参数信息更有助于患者随访、检测细菌种类及监测 BACT 的变化。

总之,UF-5000 在筛查尿培养阳性、阴性标本及革兰阴阳性菌鉴定方面表现出较好的性能,特别是针对老年人群,因其 UTI 情况复杂,采用 UF-5000 可优化 cut-off 值,有利于规范抗菌药物使用,以及减少不必要的尿培养。目前,仍需扩大研究人群优化 cut-off 值,开发将快速筛查仪器应用于诊断和治疗决策过程的算法或与其他检测方式(如质谱和分子生物学方法)相结合,以更有效地应用于临床实践。

参考文献

- [1] MEDINA M, CASTILLO-PINO E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections [J]. Ther Adv Urol, 2019, 11: 1756287219832172.
- [2] SHIH W Y, CHANG C C, TSOU M T, et al. Incidence and risk factors for urinary tract infection in an elder home care population in Taiwan: a retrospective cohort

- study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(4): 566.
- [3] HEINZ J, ROVER C, FURAIJAT G, et al. Strategies to reduce antibiotic use in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care; protocol of a systematic review and meta-analysis including individual patient data [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10): e035883.
- [4] JIANG T, CHEN X S. Outcome impacts due to pathogen-specific antimicrobial resistance: a narrative review of published literature[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(4): 1395.
- [5] OURANI M, HONDA N S, MACDONALD W, et al. Evaluation of evidence-based urinalysis reflex to culture criteria; impact on reducing antimicrobial usage[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 102: 40-44.
- [6] ENKO D, STELZER I, BÖCKL M, et al. Comparison of the diagnostic performance of two automated urine sediment analyzers with manual phase-contrast microscopy [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(2): 268-273.
- [7] CHRISTY P, SIDJABAT H E, LUMBAN TORUAN A A, et al. Comparison of laboratory diagnosis of urinary tract infections based on leukocyte and bacterial parameters using standardized microscopic and flow cytometry methods[J]. *Int J Nephrol*, 2022, 2022: 9555121.
- [8] HAUGUM K, HAUGAN M S, SKAGE J, et al. Use of Sysmex UF-5000 flow cytometry in rapid diagnosis of urinary tract infection and the importance of validating carryover rates against bacterial count cut-off[J]. *J Med Microbiol*, 2021, 70(12): 001472.
- [9] SZMULIK M, TRZESNIEWSKA-OFIARA Z, MENDRYCKA M, et al. A novel approach to screening and managing the urinary tract infections suspected sample in the general human population[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 915288.
- [10] GARCIA-COCA M, GADEA I, ESTEBAN J. Relationship between conventional culture and flow cytometry for the diagnosis of urinary tract infection[J]. *J Microbiol Methods*, 2017, 137: 14-18.
- [11] KIM S Y, PARK Y, KIM H, et al. Rapid screening of urinary tract infection and discrimination of Gram-positive and Gram-negative bacteria by automated flow cytometric analysis using Sysmex UF-5000 [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(8): e02004-17.
- [12] CORTES-PENFIELD N W, TRAUTNER B W, JUMP R L P. Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in older adults[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2017, 31(4): 673-688.
- [13] ALENKAER L K, PEDERSEN L, SZECSI PB, et al. Evaluation of the sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometer as a screening platform for ruling out urinary tract infections in elderly patients presenting at the Emergency Department[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2021, 81(5): 379-384.
- [14] IPPOLITI R, ALLIEVI I, ROCCHETTI A. UF-5000 flow cytometer: a new technology to support microbiologists' interpretation of suspected urinary tract infections [J]. *Microbiologyopen*, 2020, 9(3): e987.
- [15] GEERTS N, JANSZ A R, BOONEN K J, et al. Urine flow cytometry can rule out urinary tract infection, but cannot identify bacterial morphologies correctly[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448: 86-90.
- [16] REN C, WU J, JIN M, et al. Rapidly discriminating culture-negative urine specimens from patients with suspected urinary tract infections by UF-5000[J]. *Bioanalysis*, 2018, 10(22): 1833-1840.
- (收稿日期: 2022-10-02 修回日期: 2023-02-16)
-
- (上接第 1187 页)
- [18] FUJIWARA T, FUKUSHI J, YAMAMOTO S, et al. Macrophage infiltration predicts a poor prognosis for human ewing sarcoma[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3): 1157-1170.
- [19] ZHAO Z, ZHENG N N, WANG L X, et al. Rottlerin exhibits antitumor activity via down-regulation of TAZ in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 7827-7838.
- [20] YIN X Y, ZHANG Y, SU J N, et al. Rottlerin exerts its anti-tumor activity through inhibition of Skp2 in breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 66512-66524.
- [21] KHARAIT S, DHIR R, LAUFFENBURGER D, et al. Protein kinase C delta signaling downstream of the EGF receptor mediates migration and invasiveness of prostate cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(3): 848-856.
- [22] LIU Y W, CHEN S, XUE R, et al. Mefloquine effectively targets gastric cancer cells through phosphatase-dependent inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(2): 350-355.
- [23] WAN B, WU Z H, ZHANG X L, et al. Mefloquine as a dual inhibitor of glioblastoma angiogenesis and glioblastoma via disrupting lysosomal function[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 580: 7-13.
- [24] SON J, LEE S Y. Emetine exerts anticancer effects in U2OS human osteosarcoma cells via activation of p38 and inhibition of ERK, JNK, and β -catenin signaling pathways [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(10): e22868.
- (收稿日期: 2022-10-11 修回日期: 2022-12-31)