

胆汁淤积症住院患者的尿胆红素管型的检测及临床意义

刘善凤¹ 王利民¹ 高云¹ 王平¹

[摘要] 目的:探讨胆汁淤积症患者的尿胆红素管型的检测及其临床意义。方法:回顾性分析 2022 年 9 月—2023 年 9 月武汉协和医院的 153 例胆汁淤积症住院患者。根据显微镜镜检尿胆红素管型的结果将研究对象分为 2 组:尿胆红素管型阳性 51 例为研究组,包括 39 例肝内胆汁淤积症患者和 12 例肝外胆汁淤积症患者;尿胆红素管型阴性 102 例为对照组,包括 69 例肝内胆汁淤积症患者和 33 例肝外胆汁淤积症患者。收集 2 组患者的临床资料以及部分实验室检测数据,采用逻辑回归分析尿胆红素管型与总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、白蛋白(ALB)和尿胆红素(UBIL)的相关性。结果:①研究组的肾功能不全发病率高于对照组(17.65% vs 1.96%, $\chi^2=12.54$, $P<0.01$),差异有统计学意义。②研究组与对照组比较,TBIL[245.30(139.50, 380.70) $\mu\text{mol/L}$ vs 26.15(12.58, 62.55) $\mu\text{mol/L}$, $Z=8.265$, $P<0.001$]、DBIL[150.20(83.00, 212.40) $\mu\text{mol/L}$ vs 12.75(5.60, 32.35) $\mu\text{mol/L}$, $Z=8.559$, $P<0.001$]、TBA[163.90(99.60, 235.90) $\mu\text{mol/L}$ vs 18.55(6.98, 92.28) $\mu\text{mol/L}$, $Z=6.274$, $P<0.001$]、血肌酐(sCr)[(80.94 $\pm$ 41.14) $\mu\text{mol/L}$ vs (66.76 $\pm$ 20.83) $\mu\text{mol/L}$, $t=2.835$, $P=0.005$]、UBIL 阳性率(92.16% vs 12.75%, $\chi^2=89.95$, $P<0.01$)及管型计数(UF-5000i)[0.88(0.30, 2.50)个/ μL vs 0.37(0.14, 0.73)个/ μL , $Z=3.028$, $P=0.002$]均高于对照组;ALB[(32.21 $\pm$ 5.73) g/L vs (34.48 $\pm$ 6.62) g/L, $t=2.085$, $P=0.039$]低于对照组;差异有统计学意义。③单变量分析显示,TBIL[OR(95% CI) 1.013(1.009~1.017), $P<0.001$]、DBIL[OR(95% CI) 1.026(1.018~1.035), $P<0.001$]、TBA[OR(95% CI) 1.011(1.007~1.016), $P<0.001$]、ALB[OR(95% CI) 0.942(0.889~0.997), $P=0.041$]和 UBIL(+)[OR(95% CI) 42.727(13.877~131.557), $P<0.001$]均可用于预测尿胆红素管型。多变量分析显示,UBIL(+)[OR(95% CI) 7.883(1.939~32.059), $P=0.004$]可用于预测尿胆红素管型。结论:当胆汁淤积患者的 UBIL(+)时,需通过显微镜镜检患者的离心尿中是否含有尿胆红素管型。尿胆红素管型阳性的胆汁淤积症患者的 sCr 较高,合并肾功能不全的概率更高。

[关键词] 胆汁淤积;尿胆红素;胆红素管型;肾功能不全

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.08.002

[中图分类号] R446.11 [文献标志码] A

Detection and clinical significance of urinary bilirubin cast in hospitalized cholestasis patients

LIU Shanfeng WANG Limin GAO Yun WANG Ping

(Department of Clinical Laboratory, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: WANG Ping, E-mail: wping7722@sina.com

Abstract Objective: To explore the detection and clinical significance of urinary bilirubin cast in hospitalized cholestasis patients. **Methods:** 153 hospitalized cholestasis patients were collected as study objects in our hospital during September 2022 to September 2023 for a retrospective study. 51 patients with urine bilirubin casts were selected as study group, including 39 intrahepatic cholestasis patients and 12 obstructive cholestasis patients; another 102 patients without urine bilirubin casts were selected as control group, including 69 intrahepatic cholestasis patients and 33 obstructive cholestasis patients. The clinical data and laboratory data were collected, and the relationship between urinary bilirubin cast and the TBA, TBIL, DBIL, ALB and UBIL were analyzed by logistic regression. **Results:** ①The incidence of renal dysfunction of study group(17.65% vs 1.96%, $\chi^2=12.54$, $P<0.01$) were higher than that of the control group and the difference was statistically significant. ②TBIL(245.30[139.50, 380.70] $\mu\text{mol/L}$ vs 26.15[12.58, 62.55] $\mu\text{mol/L}$, $Z=8.265$, $P<0.001$), DBIL(150.20[83.00, 212.40] $\mu\text{mol/L}$ vs 12.75[5.60, 32.35] $\mu\text{mol/L}$, $Z=8.559$, $P<0.001$), TBA(163.90[99.60, 235.90] $\mu\text{mol/L}$ vs 18.55[6.98, 92.28] $\mu\text{mol/L}$, $Z=6.274$, $P<0.001$), sCr([80.94 $\pm$ 41.14] $\mu\text{mol/L}$ vs [66.76 $\pm$ 20.83] $\mu\text{mol/L}$,

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科(武汉,430022)

通信作者:王平,E-mail:wping7722@sina.com

$t=2.835$, $P=0.005$) and the positive rate of UBIL (92.16% vs 12.75%; $\chi^2=89.95$, $P<0.01$) and the cast values by UF-5000 (0.88[0.30, 2.50]/ μL vs 0.37[0.14, 0.73]/ μL , $Z=3.028$, $P=0.002$) of the study group were higher than those of the control group; ALB([32.21 $\pm$ 5.73]g/L vs [34.48 $\pm$ 6.62]g/L, $t=2.085$, $P=0.039$) was lower than that of the control group. ③ On univariate analysis, TBIL(OR[95%CI] 1.013[1.009-1.017], $P<0.001$), DBIL(OR[95%CI] 1.026[1.018-1.035], $P<0.001$), TBA(OR[95%CI] 1.011[1.007-1.016], $P<0.001$), ALB(OR[95%CI] 0.942[0.889-0.997], $P=0.041$) and UBIL(+)(OR[95%CI] 42.727[13.877-131.557], $P<0.001$) could be used to predict urinary bilirubin cast; On multivariate analysis, UBIL(+)(OR[95%CI] 7.883[1.939-32.059], $P=0.004$) could be used to predict urinary bilirubin cast. **Conclusion:** Detection of urinary bilirubin cast in centrifuged urine by microscope was necessary for hospitalized cholestasis patients if the UBIL was positive by dry chemical method. Hospitalized cholestasis patients with urinary bilirubin cast might suffer a higher risk of renal dysfunction with relatively higher sCr levels.

Key words cholestasis; urobilirubin; bilirubin cast; renal dysfunction

尿液有形成分的显微镜镜检是临床上广泛使用的常规检验,因其操作方便快捷、成本低廉且安全无创,被视为肾穿刺活检的有效替代检查手段,广泛应用于肾脏损伤的筛查、鉴别和疗效观察^[1]。管型是尿液中最重要的病理成分之一,与肾实质病变密切相关,如颗粒管型用于肾前性氮质血症和急性肾小管坏死的鉴别^[2];泥棕色管型可用于急性肾小管损伤和急性肾脏疾病的诊断^[3];肌红蛋白管型与横纹肌溶解导致的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)有关^[4]。管型的种类较多,中华医学会检验医学分会血液学与体液学学组的专家在《尿液检验有形成分名称与结果报告专家共识》一文中对管型的种类、名称、形态特点及临床意义进行了简要介绍,其中胆红素管型是胆红素在肾小管内和管型成分融合在一起形成的黄染或者金色的管型,相差显微镜下看见折光的非晶体胆红素颗粒和低折光性的透明基质及黏液^[5]。van Slambrouck等^[6]在部分重症肝病伴胆汁淤积患者的肾小管内检测出胆红素管型(Hall染色阳性)伴不同程度的肾小管上皮细胞损伤,这种病理现象与胆汁酸和胆红素浓度升高有关,并被命名为胆汁性肾病(bile cast nephropathy, BCN)。肾小管胆红素管型排出体外,尿液中亦可检出胆红素管型^[5,7-8]。目前国内关于尿胆红素管型的检测及其临床意义的相关报道甚少。胆汁淤积是临床常见的综合征,表现为胆汁酸升高为主伴胆红素不同程度的升高^[9]。胆汁酸和胆红素均有肾毒性,可引起肾小管内胆红素管型的形成^[7-8]。故本试验以胆汁淤积住院患者为研究对象,初步探讨尿胆红素管型的检测及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2022年9月—2023年9月武汉协和医院诊断为胆汁淤积症的153例住院患者为研究对象做回顾性分析。

研究组纳入标准:诊断符合《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)》^[9]且尿胆红素管型为阴

性。排除标准:①年龄 <18 岁或 >70 岁;②孕妇;③合并糖尿病;④合并高血压;⑤有既往肾脏疾病史;⑥资料不全者。根据上述规则,研究组共纳入51例,包括39例由肝炎病毒(B,C,E)感染、酒精、药物、自身免疫性肝病等引起的肝内胆汁淤积和12例由胰腺/胆道肿瘤、结石等引起的肝外胆汁淤积;分布于传染科、消化科、肝胆外科、介入科、胰腺外科。

对照组纳入标准:诊断符合《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)》^[9]且尿胆红素管型为阴性。排除标准:①年龄 <18 岁或 >70 岁;②孕妇;③合并糖尿病;④合并高血压;⑤有既往肾脏疾病史;⑥资料不全者。根据上述规则,按1:2的比例采用抽签法选取与研究组患者同时入院的尿胆红素管型阴性的胆汁淤积症患者为对照组,共102例,包括69例由肝炎病毒(B,C,E)感染、酒精、药物、自身免疫性肝病引起的肝内胆汁淤积和33例由胰腺/胆道肿瘤、结石等引起的肝外胆汁淤积;分布于传染科、消化科、肝胆外科、介入科、胰腺外科。

肾功能不全包括AKI、急性肾脏病(acute kidney diseases and disorders, AKD)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。诊断依据:AKI满足7 d内血肌酐(serum creatinine, sCr)升高 $>50\%$ 或2 d内升高 $>26.5 \mu\text{mol/L}$ 或尿 $<0.5 \text{ mL/kg/h}$ 持续6 h以上;AKD满足3个月内肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或GFR降低 $>35\%$ 基础水平或sCr升高 $>50\%$ 基础水平或肾结构性损伤标志物阳性[尿蛋白 $>500 \text{ mg/24 h}$ 、血尿($>50/\text{HP}$)];CKD满足GFR $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或肾结构性损伤标志物阳性[尿蛋白 $>500 \text{ mg/24 h}$ 、血尿($>50/\text{HP}$)]持续3个月以上^[10]。

1.2 仪器和试剂

采用美国贝克曼AU-5800检测肝肾功能,采用长春迪瑞的H-800进行尿干化学分析,采用日本Sysmex的UF-5000i(流式细胞法)进行管型定量检测,采用美国AmScope三目倒置相差显微镜

IN480T 进行尿胆红素管型的检测。所有检测均采用相应仪器配套的试剂、试纸条和质控品。

1.3 方法

1.3.1 尿常规分析 患者入院次日留取 10 mL 左右中段晨尿,在 2 h 内进行干化学检测和尿有形成分计数。尿干化学结果的阳性认定由厂家提供,尿胆红素(urobilirubin, UBIL)和尿蛋白(protein, PRO)达到阳性阈值及以上判断为阳性;UF-5000i 计数管型结果的阳性认定根据本实验室设定的参考值范围:管型 >2 个/ μL 判断为阳性。

1.3.2 管型的显微镜镜检 依据《全国临床检验操作规程(第四版)》,取 10 mL 尿液,400 $\times g$ 离心 5 min,弃上清,留取沉淀 0.2 mL,充分混匀后取适量滴入尿沉渣计数板,采用相差显微镜确认尿胆红素管型,使用普通光学显微镜初步识别和计数尿胆红素管型。结果判定:胆红素管型 ≥ 1 个/ μL 为阳性。显微镜镜检结果需由 2 名具有中级职称的检验技师确认。

1.3.3 肝肾功能检测 患者空腹采血送检,室内质控合格后采用贝克曼 AU-5800 上机检测。

1.4 统计学方法

使用统计学软件 SPSS 22.0 进行统计分析,数据的正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov Z 检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;单变量分析采用二元逻辑回归分析,多变量分析采用逐步逻辑回归分析。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

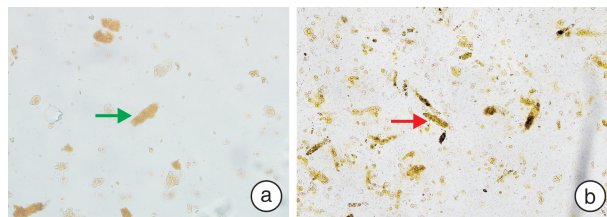
2.1 尿胆红素管型的检测

胆红素管型呈现 2 种形态:①颗粒状胆红素管型(绿色箭头所示):光学显微镜镜下,外观呈黄色或金黄色,在管型基质内充满无定形的金黄色颗粒;相差显微镜下,管型内部充满金黄色带折光性的非晶体胆红素颗粒;②含肾小管上皮细胞的胆红素管型(红色箭头所示):光学显微镜镜下,外观呈黄色或金黄色,内含黄染的肾小管上皮细胞和(或)无定形的金黄色颗粒;相差显微镜下,管型内部充满金黄色带折光性的非晶体胆红素颗粒。见图 1~3。

2.2 2 组临床资料

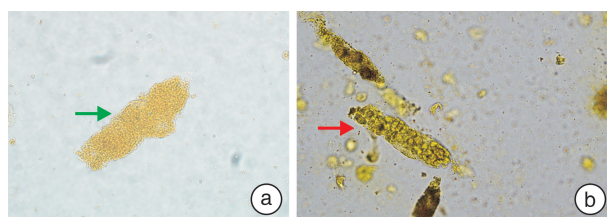
2 组肝内、外胆汁淤积患者比例($\chi^2 = 1.85$, $P > 0.05$),差异无统计学意义。胆汁淤积的病因包括肝炎病毒(B, C, E)感染、结石、酒精中毒、药物损伤、自身免疫性疾病和肿瘤等,其中少数患者同时有 2 种或 2 种以上病因。研究组的病因以肝炎病毒感染为主($\chi^2 = 15.29$, $P < 0.01$)。研究组的

肾功能不全发病率高于对照组($\chi^2 = 12.54$, $P < 0.01$),差异有统计学意义,见表 1。



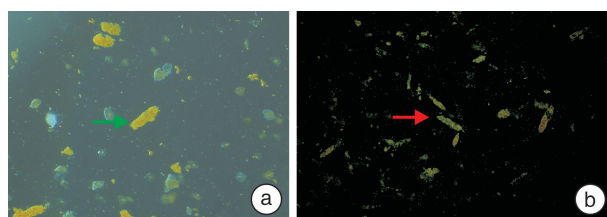
a:颗粒状胆红素管型;b:含肾小管上皮细胞的胆红素管型。

图 1 离心尿中的胆红素管型(光学显微镜 $\times 100$ 倍)



a:颗粒状胆红素管型;b:含肾小管上皮细胞的胆红素管型。

图 2 离心尿中的胆红素管型(光学显微镜 $\times 400$ 倍)



a:颗粒状胆红素管型;b:含肾小管上皮细胞的胆红素管型。

图 3 离心尿中的胆红素管型(相差显微镜 $\times 100$ 倍)

2.3 2 组部分实验室检查结果

研究组的总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆汁酸(total bile acids, TBA)、sCr、UBIL 阳性率、管型计数(UF-5000i)及管型阳性率(UF-5000i)均高于对照组,白蛋白(albumin, ALB)低于对照组,差异均有统计学意义,见表 2。

2.4 尿胆红素管型的预测指标

单变量分析显示, TBIL、DBIL、TBA、ALB 和 UBIL(+)均可用于预测尿胆红素管型。多变量分析显示, UBIL(+)可用于预测尿胆红素管型,见表 3。

3 讨论

病毒、细菌、寄生虫、药物和(或)毒物、自身免疫、乙醇、结石、肿瘤和遗传代谢等任何能引起肝细胞和胆管细胞损害以及胆管系统梗阻的因素均可

导致胆汁淤积的发生;根据病变的部位可将胆汁淤积分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积^[9]。胆汁淤积时,血液中胆红素和胆汁酸浓度不同程度地升高,若超过肾小管的重吸收上限,未被重吸收的胆汁酸和胆红素可进入肾小管,导致急性肾小管损伤和以远端小管和集合管为主的肾小管胆红素管型形成^[8]。肾小管内胆红素管型随尿液排出体外,尿液中也可检出胆红素管型^[5,8]。如药物、自身免疫性肝炎引起的肝内胆汁淤积患者^[6,11]、胆管炎、肿瘤、结石等引起的肝外胆汁淤积患者^[6,12-13]均有报道检出肾小管胆红素管型和(或)尿胆红素管型。本试验中,肝炎病毒(B,C,E)感染、酒精、药物、自身免疫性疾病等引起的肝内胆汁淤积患者和结石、胰腺/胆道肿瘤等引起的肝外胆汁淤积患者均可检出尿胆红素管型,且多见于肝炎病毒(B,C,E)感染导致的肝内胆汁淤积。

表 1 2 组的临床资料统计分析

类型	研究组 (n=51)	对照组 (n=102)
性别(男/女)/例	41/10	71/31
年龄/岁	51.88±12.22	54.23±10.49
肝外胆汁淤积/例(%)	12(23.53)	33(32.35)
肝内胆汁淤积/例(%)	39(76.47)	69(67.65)
病因/例(%)		
肝炎病毒(B,C,E)	36(70.59)	52(50.98)
结石	10(19.61)	21(20.59)
酒精中毒	1(1.96)	3(2.94)
药物损伤	1(1.96)	7(6.86)
自身免疫性疾病	3(5.88)	13(12.75)
胰腺/胆道肿瘤	2(3.92)	12(11.76)
并发症/例(%)		
肾功能不全	9(17.65)	2(1.96)

表 2 2 组的肝肾功能及尿液分析结果

指标	研究组(n=51)	对照组(n=102)	检验值	P
TBIL/(μmol/L)	245.30(139.50,380.70)	26.15(12.58,62.55)	Z=8.265	<0.001
DBIL/(μmol/L)	150.20(83.00,212.40)	12.75(5.60,32.35)	Z=8.559	<0.001
TBA/(μmol/L)	163.90(99.60,235.90)	18.55(6.98,92.28)	Z=6.274	<0.001
TP/(g/L)	60.63±10.10	60.50±7.04	t=0.093	0.926
ALB/(g/L)	32.21±5.73	34.48±6.62	t=2.085	0.039
BUN/(mmol/L)	4.26(3.19,6.43)	4.66(3.50,5.83)	Z=0.523	0.601
sCr/(μmol/L)	80.94±41.14	66.76±20.83	t=2.835	0.005
UBIL(+)/例(%)	47(92.16)	13(12.75)	χ ² =89.950	<0.010
尿蛋白(+)/例(%)	7(13.73)	9(8.82)	χ ² =1.010	>0.050
管型(UF-5000i)/(个/μL)	0.88(0.30,2.50)	0.37(0.14,0.73)	Z=3.028	0.002
管型阳性率(UF-5000i)/例(%)	15(29.41)	3(2.94)	χ ² =22.950	<0.010

表 3 尿胆红素管型的预测指标

变量	单变量分析		多变量分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
TBIL	1.013(1.009~1.017)	<0.001	1.001(0.992~1.011)	0.775
DBIL	1.026(1.018~1.035)	<0.001	1.012(0.995~1.030)	0.166
TBA	1.011(1.007~1.016)	<0.001	1.002(0.997~1.008)	0.455
ALB	0.942(0.889~0.997)	0.041	0.971(0.891~1.060)	0.522
UBIL(+)	42.727(13.877~131.557)	<0.001	7.883(1.939~32.059)	0.004

胆汁酸和胆红素引起急性肾小管损伤和胆红素管型形成的病理生理机制包括但不限于以下几个方面:胆汁酸具有肾毒性,可通过抑制肾小管上皮细胞的Na/H泵;刺激线粒体、中性粒细胞和巨噬细胞释放氧自由基^[14-15]。远曲小管内pH偏低,胆汁酸水溶性差从而促进管型的形成^[6]。胆红素沉积于线粒体中,抑制细胞内氧化磷酸化,ATP的生成减少,从而导致肾小管上皮细胞细胞膜通透性增加、缺氧坏死、功能受损^[8,16]。低蛋白血症在

黄疸的情况下也可促进胆红素管型的形成^[8,17]。本试验中,研究组患者的TBIL、DBIL和TBA均高于对照组,ALB则低于对照组;单变量分析显示这4个血清学指标可预测尿胆红素管型。单变量和多变量分析均显示UBIL(+)可预测尿胆红素管型,这可能是因为UBIL直接参与损伤肾小管,当血液中的胆红素浓度超过肾重吸收上限时,未被重吸收的胆红素随原尿进入肾小管,导致肾小管上皮细胞损伤和胆红素管型的形成^[8,17]。由于常规检

验项目中不包含尿胆汁酸的检测,胆红素和胆汁酸在胆红素管型形成过程中分别扮演何种角色,各自起多大的作用,尚需进行进一步研究。

管型计数通常使用自动化有形成分分析仪,并根据复检规则对特殊样本以显微镜镜检离心尿的方式进行人工复核^[18]。本实验室管型的定量检测采用 UF-5000i(流式细胞法)。本试验中研究组患者的管型绝对计数值(UF-5000i)高于对照组,但依据本实验室制定的参考范围,研究组患者中仅 15 例患者的 UF-5000i 管型计数 >2 个/ μL ,尿胆红素管型真阳性率(UF-5000i)仅为 29.41%,假阴性率(漏检率)70.59%;另外,尿流式细胞计数仪不能识别病理管型的类别,病理管型的分类需用显微镜镜检^[19]。我们之前的研究证实某些 UBIL(+)的样本可能出现干化学和沉渣计数均为阴性,不触发复检规则,无需镜检^[18]。可见,UF-5000i(流式细胞法)可能漏检部分胆红素管型,尿胆红素管型的检测仍需以显微镜镜检为标准。胆红素颗粒在相差显微镜下具有折光性;本试验证实 UBIL(+)可独立预测尿胆红素管型。故对 UBIL(+)的胆汁淤积症患者,无论全自动尿流式细胞计数仪计数管型的结果如何,均需留取患者的离心后取适量沉淀,在光学和相差显微镜下观察管型的外形、颜色和内容物并结合黄疸病史,对尿胆红素管型进行检测^[8,11-13,16]。尿胆红素管型有 2 种形态:①颗粒状胆红素管型,为胆红素与管型基质直接融合而成的含胆红素的颗粒管型^[8,11-13]。②含肾小管上皮细胞的胆红素管型,肾小管上皮细胞内可沉积胆红素,该类细胞脱落后与管型融合形成的胆红素管型,该类管型内部可伴或无有非结晶状胆红素颗粒^[6,8,11]。本试验中,胆汁淤积症患者的离心尿中可检出上述 2 种管型中的一种或同时检出 2 种胆红素管型。

胆红素管型可直接或间接引起肾功能损伤^[6,8]。胆红素管型的形成与肾小管内胆红素和胆汁酸的聚集有关,而胆红素和胆汁酸具有肾毒性,可导致肾小管上皮细胞损害和功能损伤^[8,14-17]。胆红素管型堵塞肾小管腔,导致胆红素和胆汁酸在肾小管内滞留的时间延长,加剧肾小管上皮细胞的损害和功能损伤^[6]。胆红素管型可引起氧化应激、触发炎症信号级联反应,导致间质性肾炎,促进 BCN 的发生及进展^[20]。实验室检测方面,Mohapatra 等^[21]证实尿胆红素管型阳性的恶性疟患者的 sCr 水平显著高于尿胆红素管型阴性的恶性疟患者。本试验中,研究组患者的 sCr 浓度和肾功能不全发病率均显著高于对照组。

尿胆红素管型的检测具有显著的临床意义,是 BCN 的无创性诊断方法之一^[8,16,21]。BCN 是重症肝病伴黄疸患者肾功能不全或 AKI 的重要原因之

一,内窥镜手术、血液透析、血浆置换等能有效降低胆红素浓度,有助于肾功能的恢复^[6,8,11-13,22]。对肝病合并肾功能不全的患者若检出胆红素管型,在其疾病的管理过程中应做相应调整,如胆红素管型的存在及其严重程度可能是决定肝硬化患者是否需要联合移植的重要因素^[6]。肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)被认为是血液流变学改变而导致的肾脏功能性损伤,不伴肾实质损害;但越来越多的证据显示 HRS 也可伴肾实质性损伤,BCN 可能是导致 HRS 的原因之一^[22-24]。van Slambrouck 等^[6]报道 13 例 HRS 患者中 11 例患者检出了肾小管胆红素管型,进而确诊 BCN。Nayak 等^[22]报道 127 例重症肝病合并 HRS 的患者中 57 例检出了肾小管胆红素管型并确诊 BCN。特利加压素联合白蛋白被推荐为 HRS 的首选治疗方案^[24]。但 Nayak 等^[22]发现 32 例慢加急肝衰竭合并 BCN 患者中 29 例对该治疗方案无效,显著高于慢加急肝衰竭不伴 BCN 患者。Zhao 等^[25]报道了 2 例慢加急肝衰竭合并 AKI 患者,肾穿刺前针对 HRS 的扩容治疗未能改善患者的肾功能,肾活检明确诊断 BCN 后,其中 1 例患者经过血液透析和口服熊去氧胆酸等措施降低血胆红素后,其肾功能最终得到恢复。

可见,BCN 是有别于 HRS 的可导致肝病患者肾功能损伤的重要原因之一,但长期被临床医师忽略,部分 BCN 患者甚至被诊断为 HRS^[8,17,25-27]。原因可能是:①BCN 诊断的金标准是肾穿刺活检,但肾穿刺技术难度大、出血风险高等导致肾穿刺率低;②常规的苏木精-伊红染色后的胆红素管型不易被识别、病理医师对胆红素管型主观上重视不足等导致其漏检率高^[16,26]。鉴于肾活检的高难度和高风险,BCN 的无创诊断的发展尤为重要。显微镜镜检离心尿中的胆红素管型因其操作简单、成本低且安全无创,被推荐为 BCN 的诊断手段之一^[8,16,27]。但尿胆红素管型无法评价肾小管上皮细胞损伤的范围和程度,必要时仍需进行肾穿刺活检。

综上所述,与尿胆红素管型阴性的胆汁淤积症患者相比,尿胆红素管型阳性的胆汁淤积症患者的 sCr 较高,合并肾功能不全的概率更高。当胆汁淤积患者的 UBIL(+)时,需通过显微镜镜检患者的离心尿中是否含有尿胆红素管型,以初步诊断 BCN 并指导临床医师实施有针对性干预和治疗,避免胆红素和胆红素管型对肾小管的持续损伤,纠正肾功能不全或者 AKI,改善并恢复患者的肾功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Navarro D, Fonseca NM, Ferreira AC, et al. Urinary

- sediment microscopy and correlations with kidney biopsy:red flags not to be missed[J]. *Kidney* 2023, 4(1):32-40.
- [2] Perazella MA, Parikh CR. How can urine microscopy influence the differential diagnosis of AKI? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(4):691-693.
- [3] Varghese V, Rivera MS, Alalwan A, et al. Concomitant identification of muddy brown granular casts and low fractional excretion of urinary sodium in AKI[J]. *Kidney* 2022, 3(4):627-635.
- [4] Liapis H, Boils C, Hennigar R, et al. Myoglobin casts in renal biopsies: immunohistochemistry and morphologic spectrum[J]. *Hum Pathol*, 2016, 54:25-30.
- [5] 中华医学会检验医学分会血液学与体液学组. 尿液检验有形成分名称与结果报告专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(7):574-586.
- [6] van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, et al. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1):192-197.
- [7] Pinter K, Rosenkranz A. Cholemic Nephropathy: Role in Acute Kidney Injury in Cholestasis and Cirrhosis [J]. *Adv Kidney Dis Health*, 2024, 31(2):111-126.
- [8] Tinti F, Umbro I, D'Alessandro M, et al. Cholemic nephropathy as cause of acute and chronic kidney disease. update on an under-diagnosed disease[J]. *Life*, 2021, 11(11):1200.
- [9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学会, 中华医学会感染病学会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. *肝脏*, 2015, 20(12):950-959.
- [10] Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites(ICA) consensus document[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4):811-822.
- [11] Luciano RL, Castano E, Moeckel G, et al. Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(3):473-476.
- [12] van de Ven SE, Pavlov KV, Beutler JJ, et al. Bile cast nephropathy caused by obstructive pancreatic carcinoma and failed ERCP[J]. *ACG Case Rep J*, 2018, 5:e88.
- [13] Yusuf F, Weissman S, Qureshi N, et al. Bile cast nephropathy an important biliary culprit of kidney injury[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2021, 11(2):253-255.
- [14] Sellinger M, Haag K, Burckhardt G, et al. Sulfated bile acids inhibit Na(+)-H+ antiport in human kidney brush-border membrane vesicles[J]. *Am J Physiol*, 1990, 258(4 Pt 2):F986-F991.
- [15] Bomzon A, Holt S, Moore K. Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction[J]. *Semin Nephrol*, 1997, 17(6):549-562.
- [16] Krones E, Pollheimer MJ, Rosenkranz AR, et al. Cholemic nephropathy-Historical notes and novel perspectives[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B):1356-1366.
- [17] Betjes MG, Bajema I. The pathology of jaundice-related renal insufficiency: cholemic nephrosis revisited [J]. *J Nephrol*, 2006, 19(2):229-233.
- [18] 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.
- [19] Lee W, Ha JS, Ryoo NH. Comparison of the automated cobas u 701 urine microscopy and UF-1000i flow cytometry systems and manual microscopy in the examination of urine sediments[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(5):663-671.
- [20] Giuliani KTK, Kassianos AJ, Kilday K, et al. Role of inflammation and inflammasome activation in human bile cast nephropathy[J]. *Nephrology*, 2020, 25(6):502-506.
- [21] Mohapatra MK, Behera AK, Karua PC, et al. Urinary bile casts in bile cast nephropathy secondary to severe falciparum malaria [J]. *Clin Kidney J*, 2016, 9(4):644-648.
- [22] Nayak SL, Kumar M, Bihari C, et al. Bile cast nephropathy in patients with acute kidney injury due to hepatorenal syndrome: a postmortem kidney biopsy study[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(2):92-100.
- [23] Adebayo D, Morabito V, Davenport A, et al. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(3):509-515.
- [24] 王江滨. 肝肾综合征的新概念[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(5):312-315.
- [25] Zhao X, Huang RY, Wong P, et al. Renal tubular injury in hyperbilirubinemia: Bile cast nephropathy[J]. *Can Liver J*, 2021, 4(3):332-337.
- [26] Bräsen JH, Mederacke YS, Schmitz J, et al. Cholemic nephropathy causes acute kidney injury and is accompanied by loss of aquaporin 2 in collecting ducts[J]. *Hepatology*, 2019, 69(5):2107-2119.
- [27] 宦红娣. 胆汁性肾病:肝病中被低估的引起肾功能异常的原因[J]. *肝脏*, 2019, 24(7):732-734.
- (收稿日期:2023-12-31 修回日期:2024-06-17)