



A Filtration Process to Remove Crystals Out of Urine Sample for Gas Analysis

Ping Liu^{1, †}, Miaopei Chen^{2, †}, Mingjie Zhang¹, Lijuan Lu¹, Chienwen Chen^{1, *}

¹Hemodialysis Center of Likang Hospital, Tangshan, China

²Department of Medical Research of Pingtung Christian Hospital, Pingtung, Taiwan

Email address:

1831244173@qq.com (Ping Liu), icelatte55555@gmail.com (Miaopei Chen), 1054272613@qq.com (Mingjie Zhang), 330242878@qq.com (Lijuan Lu), 1093464628@qq.com (Chienwen Chen)

*Corresponding author

† Ping Liu and Miaopei Chen are co-first authors.

To cite this article:

Ping Liu, Miaopei Chen, Mingjie Zhang, Lijuan Lu, Chienwen Chen. A Filtration Process to Remove Crystals Out of Urine Sample for Gas Analysis. *Asia-Pacific Journal of Medicine*. Vol. 3, No. 2, 2020, pp. 9-13.

Received: September 24, 2019; Accepted: April 17, 2020; Published: June 12, 2020

Abstract: A majority of kidney stones are calcium stones, with calcium oxalate (CaOx) and calcium phosphate (CaP) accounting for approximately 80% of all of these stones. Especially, alkalic urine predisposes calcium phosphate to form crystals. Renal tubular acidosis (RTA) patients easily lead to alkaline urine (pH>6.5) meanwhile are prone to free calcium from bone due to acidosis in vivo, and then cause osteoporosis and hypercalciuria. It is easy to form tiny calcium phosphate stones in urine since alkali status. Thus tiny crystals may clog pipes inside of the instrument during analysis for urine sample and it cannot provide the correct data to distinguish the types of renal tubular acidosis. In this paper, we use Minisart 0.20 um filter to filtrate the urine samples, to remove the crystals and then protect the machine. It can also avoid centrifugal heat which may cause evaporation of the volatile components and leads to errors of gas analysis. Results: We make an effective differential diagnosis of a recurrent renal stone patient. We also performed the sodium bicarbonate loading test kidney stone patients and finally diagnosed as Sjögren's syndrome induced secondary distal renal tubular acidosis.

Keywords: Sjögren's Syndrome, Distal Renal Tubular Acidosis, NaHCO₃ Loading Test, Fractional Excretion of HCO₃-(FE HCO₃)

尿液标本过滤应用于尿液气体分析

刘平^{1, †}, 陈妙佩^{2, †}, 张明洁¹, 吕丽娟¹, 陈建文^{1, *}

¹唐山市利康医院血液透析科, 唐山市, 中国

²屏東基督教医院(台湾)医研部, 屏东市, 台湾

邮箱

1831244173@qq.com (刘平), icelatte55555@gmail.com (陈妙佩), 1054272613@qq.com (张明洁), 330242878@qq.com (吕丽娟), 1093464628@qq.com (陈建文)

摘要: 大多数肾结石是钙结石, 约80%是草酸钙和磷酸钙, 特别在碱性尿液中易形成磷酸钙结晶。肾小管性酸中毒(RTA)患者易导致碱性尿(pH>6.5), 同时由于体内酸中毒易使骨骼中的钙游离, 进而导致骨质疏松及高钙尿。也因尿液呈碱性易形成微小的磷酸钙结晶。因此进行尿液气体分析时, 微小结晶可能阻塞仪器内部管路, 故无法提供正确的数据来判断肾小管酸中毒的类型及合理的治疗方式。本文用Minisart 0.20 um filter进行尿液标本过滤, 可在不干扰尿液成分下有效的去除结晶及保护机器内部管路不受伤害, 方便地操作尿液气体分析以确诊远端肾小管酸中毒类型。

关键词：干燥综合征，远端肾小管酸中毒，碳酸氢钠负荷检查，碳酸氢钠排泄比率%

1. 引言

大多数肾结石是钙结石，约80%是草酸钙和磷酸钙[1]。其中磷酸钙结晶则主要形成在碱性尿[2]。肾小管酸中毒(Renal tubular acidosis; RTA)患者因体内酸中毒易使钙由骨中游离出来，造成骨质疏松症及高尿钙症，同时肾小管酸中毒易造成碱性尿液PH > 6.5，甚至可高达8.0[3]，也特别容易形成磷酸钙结晶[4]。尿液标本中的微小结晶，可能会磨损或阻塞气体分析仪的内部管路，很多的检验室会选择放弃操作，因而使病人无法得到正确的临床诊断结果，而且离心、酸化、热处理都可能造成尿液成份改变[1-2]，不利于尿液气体分析，因此我们尝试用低温新鲜尿液标本过滤去结晶进行气体分析，解决过往存在的检验瓶颈，有效鉴别诊断肾小管酸中毒案例。

2. 个案材料与方法

患者女性，54岁，主诉为食欲不振，恶心，呕吐，乏力，常伴有口干、眼涩不适感及肾绞痛，2天前经X光诊断为肾结石住院。她因反复的肾结石发病曾至多家医院进行体外震波碎石治疗 (extracorporeal shock wave lithotripsy; ESWL)，对此她感到十分困扰，病人显现焦躁不安、呼吸

稍急促(20次/分)，给予吸氧治疗(氧浓度为3L/min)。经检验碱性尿及尿液中有轻微红细胞及白细胞，依风湿科会诊意见再进行血清学检查，怀疑有干燥综合征[15-16]合并肾小管酸中毒特征(如表1:病人住院检验数据)，我们将新鲜尿液低温过滤去结晶后再操作气体分析(图 1)进行碳酸氢钠负荷试验，以确认肾小管酸中毒类型。步骤如下：1. 病人新鲜中段尿液，以10 ml注射器抽取，排出多余空气并栓住基部(以隔绝空气)；在4℃冰浴即刻送检验室，30分钟内检查完成。2. 立即套以Minisart 0.20μm过滤器，将过滤的尿液标本直接注入血液气体分析仪(NOVA phox Plus C)，检测pH、PCO₂ 及HCO₃⁻。

3. 结果

碳酸氢钠负荷检查结果(如表2)，动脉pH 7.4以下，尿液pH 7.2~7.3，碳酸氢钠排泄比率% (Fractional Excretion of HCO₃⁻; FE HCO₃⁻%) < 15%；因此证实为远端肾小管酸中毒。眼科检查泪液分泌试验(Schirmer’s Test)：5分钟后小于5mm；血清学检验：抗核抗体、类风湿因子、抗SSA、抗SSB等阳性，且尿液pH > 7.0，诊断为干燥综合症并远端肾小管酸中毒。

表1 病人住院检验数据。

部门	项目	结果	项目	结果
血液学检查：	WBC	12.42*10 ⁹ /L	Eosinophile	2.0%
	RBC	3.90*10 ¹² /L	Monocyte	3.0%
	Hb	104 g/L	Platelet	201*10 ⁹ /L
	Hct	31.6%	MCV	81.0 fl
生化学：	尿素氮	10.75mmol/L	Na	139 mmol/L
	肌酐	327mmol/L	K	3.31 mmol/L
	Cl	122.0 mmol/L	阴离子隙(Anion gap)	5.8 mmol/L
	Ca	9.4 mg/dL	i-PTH	36.4 pg/mL
	P	3.6 mg/dL	皮质醇(Cortisol)	17.3 ug/dL
	Mg	2.3 mg/dL	醛固酮(Aldosterol)	> 1600 pg/mL
	外观	黄色混浊	潜血	1+
尿常规：	比重	1.01	亚硝酸盐	阴性
	PH	7	白细胞	2-5 /HPF
	尿糖	阴性	红细胞	2-5 /HPF
	胆红素	阴性	上皮细胞	0-2 /HPF
	酮体	阴性	结晶	磷酸盐
	白蛋白	2+		
	ANA	1:1280	抗SSB抗体	阳性
血清学 ^(注1) ：	抗SSA抗体	阳性	类风湿因子	451.0 IU/mL

^{注1}:抗SSA和抗SSB抗体阳性，常见于修格兰氏症侯群(干燥综合症) [5-6]。

表2 碳酸氢钠负荷检查。

项目		时间(hrs)		
		0	1	2
Artery	PH	7.305	7.336	7.39
	HCO ₃ ⁻	13.1 mmol/L	13 mmol/L	15.9 mmol/L
	肌酐	1.8mg/dl	1.8 mg/dl	1.7 mg/dl
	PCO ₂	26.1 mmHg	24.1 mmHg	26 mmHg
Urine	PH	7.316	7.226	7.232
	HCO ₃ ⁻	6 mmol/L	7.4 mmol/L	7.9 mmol/L

项目	时间(hrs)		
	0	1	2
肌酐	15.1 mg/dl	15.4 mg/dl	21.3 mg/dl
PCO ₂	17.7 mmHg	17.7 mmHg	18.5 mmHg
PCO ₂ (U-B) ^(注2)	-8.4	-6.4	-7.5
FE HCO ₃ ^(注3) (%)	5.5	6.7	4

^(注2)PCO₂ (U-B): Urine PCO₂-Blood PCO₂ [7];
^(注3)FE HCO₃^(%):静脉注射5%的NaHCO₃ 50ml, 测定血浆和尿液的HCO₃⁻和肌酐含量, 公式计算 = (尿HCO₃⁻×血肌酐) / (血HCO₃⁻×尿肌酐) [8-9], 当近端肾小管酸中毒时, 其重吸收HCO₃⁻的功能减退, 尿中HCO₃⁻的排泄分数>15%; 远端肾小管酸中毒时则<15% [8]。

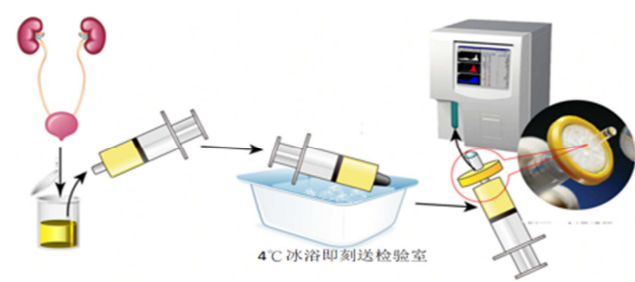


图1 尿液标本采集处理与气体测定步骤。

4. 讨论

肾小管酸中毒患者刚开始肾功能是正常,但随着时间进展,因没有得到良好治疗或重复肾结石[10],而造成慢性肾衰竭。临床上大部分肾小管酸中毒(Renal tubular acidosis; RTA)的特色为血液阴离子间隙正常,高氯血症之代谢性酸中毒[9]。尿阴离子间隙(urine anion gap, UAG) = (Na⁺ + K⁺ + UC_{阳离子}) - (Cl⁻ + HCO₃⁻ + UA_{阴离子}), 虽尿液pH<6.6时HCO₃⁻可忽略不计,在远端肾小管酸中毒(RTA)的患者中,因尿的氯离子减少,但血中却增加,这是有用的诊断指标[11-12]。

因为近端肾小管HCO₃⁻重吸收缺陷时,尿pH升高呈碱性;由于近端HCO₃⁻重吸收的减少,血浆HCO₃⁻的浓度降低,也是产生酸中毒的原因。但是当血中HCO₃⁻浓度降低到肾小管液中的HCO₃⁻可以被完全重吸收时,尿中无HCO₃⁻排出。由于远端肾小管的尿液酸化功能正常,此时尿pH反而可低于正常(尿pH≤5.5) [9]故诊断肾小管酸中毒的类型除测定尿液pH值,血清钾离子浓度外,因肾小管酸中毒主要有I型(远端)肾小管性酸中毒及II型(近端)肾小管性酸中毒及III型(混合性)肾小管酸中毒及IV型(高血钾型)肾小管酸中毒等四型[13],可再进行碳酸氢盐负荷测试(NaHCO₃ loading test)来鉴别诊断肾小管酸中毒的类型[8],标准如下[6,14-15]:

1. I型(远端)肾小管酸中毒: 主要缺陷是远端肾小管排泌氢离子障碍,血浆HCO₃⁻减少,CO₂结合力降低,碳酸氢盐负荷测试中注射大量的NaHCO₃后,因远端肾小管排酸异常,其PCO₂ U-B < 20~30 mmHg,但近端HCO₃⁻吸收正常所以FE HCO₃⁻ < 15%。
2. II型(近端)近端肾小管酸中毒: 由于近端肾小管重吸收碳酸氢盐功能障碍,引起血浆HCO₃⁻减少,CO₂结合力降低,碳酸氢盐负荷测试中注射大量的

NaHCO₃后,因远端肾小管排酸正常,则H⁺会与HCO₃⁻结合产生CO₂,使得尿液的CO₂增加,故尿液及血液的CO₂差(PCO₂ U-B) > 20~30 mmHg,且FE HCO₃⁻ > 15%。

修格兰氏症候群(Sjögren's syndrome)也称干燥综合征肾损害常很隐匿,临床只约4.2%有严重肾脏损害且症状不明显[16],而40%远端肾小管酸中毒合并有修格兰氏症候群[17]; 65%~75%患者表现有肾小管酸中毒,绝大部分为远端肾小管酸中毒。由于肾小管酸中毒造成骨质疏松、游离钙增加,导致肾钙化和肾结石,可引起肾绞痛及高钙尿[18-21]。

本案病人尿液pH值>7.0,有高氯血症但血钾不高,且醛固酮(Aldosterol) > 1600 pg/mL,皮质醇(Cortisol):17.3 ug/dL排除III型(混合性)肾小管酸中毒及IV型(高血钾型)肾小管酸中毒,再经尿液过滤气体分析进行碳酸氢钠负荷检查结果: PCO₂(U-B) <20~30 mmHg,FE HCO₃⁻ < 15%,证实为远端型肾小管酸中毒;再经眼科检查干眼测试反应阳性(Schirmer's test <5.0 mm)、加上有口干症状及血清学检查抗SSA和抗SSB抗体阳性的结果,诊断为修格兰氏症候群(Sjögren's syndrome)合并远端肾小管酸中毒 [22-23]。

5. 结论

通常尿液检体常规检验包括理学检查(颜色及味道、混浊度);试纸化学检查(主要有比重及pH、潜血反应、蛋白尿、尿糖、亚硝酸盐等)及尿沉渣显微镜检查(圆柱、细胞、结晶等),但不含气体分析。值得注意的是尿液pH试纸不稳定,单单以pH>7不能作为肾小管中毒诊断;务必以气体分析仪测尿液pH及进行碳酸氢钠负荷检查提供正确数据作为肾小管酸中毒鉴别依据[24-25],而尿液中可见各种结晶,大多数是草酸钙和磷酸钙,如非定型磷酸盐、尿酸盐结晶、磷酸钙盐等,特别在碱性尿易形成磷酸钙结晶,微小结晶可能阻塞仪器内部管路,以致检验室通常不愿操作尿液气体分析。离心产热也会使尿液成分挥发会导致气体分析误差[2],因此尿液标本过滤去结晶,可避免仪器刮伤内部结构或阻塞,有利于尿液气体分析。因此本文重要性为利用过滤方法简单有效去除尿液中结晶(如图2),比较图2中A、C及B、D明显地在简单的过滤后尿中结晶成分均被滤除,可方便及快速有效地进行尿液气体分析提供临床上鉴别诊断肾小管酸中毒,进行合理的治疗[26]。

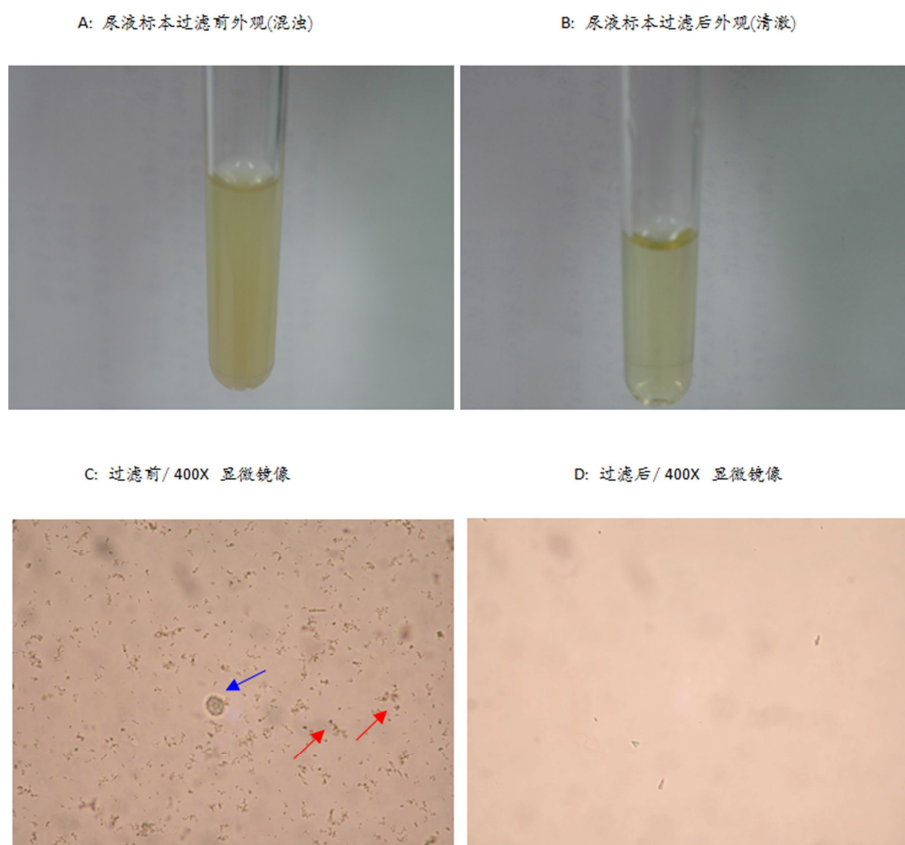


图2 尿液标本过滤前、后之外观与400X显微镜检图。

A: 尿液检体过滤前外观; B: 尿液检体过滤后外观; C: 尿液检体过滤前(400X显微镜像),红色箭头为尿中不定型磷酸盐结晶,蓝色箭头为尿中老化红细胞; D: 尿液检体过滤后(400X显微镜像)。

参考文献

- [1] Victoria YB and Saeed RK. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? Arch Esp Urol 2017; 70 (1): 12-27.
- [2] Sodi R, Godber IM. Effect of refrigeration, centrifugation, acidification, heat treatment and storage on urine calcium, magnesium and phosphate. Clin Chem Lab Med 2016; 54 (12): e379-e381.
- [3] Han JS, Kim GH, Kim J, et al. Secretory-defect distal renal tubular acidosis is associated with transporter defect in H^+ -ATPase and anion exchanger-1. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1425-32.
- [4] Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. Pediatr Nephrol 2010; 25 (5): 831-41.
- [5] Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, et al. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 354-61.
- [6] Both T, Hoorn EJ, Zietse R, et al. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2015; 54 (5): 933-9.
- [7] Kim SI, Lee JW, Park J, Na KY, Joo KW, Ahn C, Kim S, Lee JS, Kim GH, Kim J, Han JS. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H^+ -ATPase defect distal renal tubular acidosis. Kidney Int 2004; 66 (2): 761-7.
- [8] Yaxley J, Pirrone C. Review of the Diagnostic Evaluation of Renal Tubular Acidosis. Ochsner J 2016; 16 (4): 525-530.
- [9] Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to Renal Tubular Disorders. The Indian Journal of Pediatrics 2005; 72 (9): 771-776.
- [10] Jha R, Muthukrishnan J, Shiradhonkar S, Patro K, Harikumar K, Modi KD. Clinical profile of distal renal tubular acidosis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011; 22 (2): 261-7.
- [11] Batlle D, Ba Aqeel SH, Marquez A. The Urine Anion Gap in Context. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13 (2): 195-197.
- [12] Raphael KL, Gilligan S, Ix JH. Urine Anion Gap to Predict Urine Ammonium and Related Outcomes in Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13 (2): 205-212.
- [13] Robert JU and Giovambattista C. The renal tubular acidosis. J R Soc Med 2001; 94 (5): 221-225.
- [14] Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 4273-87.

- [15] Golembiewska E, Ciechanowski K. Renal tubular acidosis--underrated problem? *Acta Biochim Pol* 2012; 59: 213-7.
- [16] Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79: 241-249.
- [17] Comer DM, Droogan AG, Young IS, et al. Hypokalaemic paralysis precipitated by distal renal tubular acidosis secondary to Sjögren's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 221-5.
- [18] Polanco NA, Soto-Abraham MV, Rodríguez-Castellanos FE. Nephrocalcinosis and distal renal tubular acidosis in Sjögren's syndrome. *Nefrologia* 2013; 33 (6): 860-1.
- [19] Koenig M, Hacini J, Thibaudin D, et al. Distal renal tubular acidosis ten years before Sjogren's syndrome. *Rev Med Interne*, 2004, 25: 764-766.
- [20] Bridoux F, Kyndt X, Abou-Ayache R, et al. Proximal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a clinic pathological study of 2 cases. *Clin Nephrol*, 2004, 61: 434-439.
- [21] Fulop M, Mackay M. Renal tubular acidosis, Sjögren syndrome, and bone disease. *Arch Intern Med* 2004; 164 (8): 905-9.
- [22] Yasuda K, Sasaki K, Yamato M, et al. Distal renal tubular acidosis associated with Sjögren's syndrome. *Intern Med*. 2012; 51: 675-6.
- [23] Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjo'gren Syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164 (12): 1275-84.
- [24] Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate Therapy in Severe Metabolic Acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 692-5.
- [25] Evan AP, Lingeman J, Coe F, Shao Y, Miller N, Matlaga B, Phillips C, Sommer A, Worcester E. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2007; 71 (8): 795-801.
- [26] Morris RC, Sebastian A. Alkali Therapy In Renal Tubular Acidosis: Who Needs It? *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (8): 2186-8.