

# 数字图像技术在尿液有形成分分析 自动化上的应用

张时民

作者单位:100730 北京市,中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院检验科

**【摘要】** 尿液有形成分分析的自动化进程起步较晚,但近 10 余年来在国内外都有快速发展。目前数字图像技术在尿液有形成分分析自动化上的应用主要为流动拍摄式和静止拍摄式尿液有形成分分析仪两种。本文对这两类自动化分析设备的发展进程、检查原理、流程和优势特点等方面进行介绍,指出其在实验室检测中的不足之处,并对改进措施和实验室工作人员在实际工作中的正确使用予以建议。对数字图像技术的发展和在医学其他领域的应用进行了设想和展望。

**【关键词】** 数字图像技术;尿液有形成分;自动化

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.013

尿液有形成分分析是一项传统检查项目,是尿常规检验中的一个重要内容,也是检验医学中的一个重要项目。其自动化进程起步较晚,但近 10 余年来在国内外都有快速发展。本文对这些自动化分析设备的发展进程、检查原理、流程和特点等方面进行介绍,对这类仪器的不足和改进予以建议,对其发展和进一步延伸应用领域进行了设想和展望。

## 1 发展进程

尿常规一般包括理学检查、化学检查和有形成分检查三大部分,而有形成分检查又被称为尿沉渣检查。由于上世纪 50 年代尿干化学分析技术的开展,其自动化进程非常迅速,各种类型的尿干化学试带和分析仪器遍布各级医院实验室,而显微镜检查则一直停留在人工镜检阶段。直到 1983 年美国 Iris 公司设计出一款通过电视摄像和屏幕图像识别模式的尿液有形成分分析仪,才打破了这一局面。经过数次改进和升级,Iris 公司于 2002 年推出小型数字化的尿液有形成分分析系统 iQ-200,并通过连接桥与 AX-4280 尿干化学分析仪形成流水线系统(图 1)。自 2000 年后,国内外众多厂家都开始投入到此类设备的开发中,经过十余年的发展,已经取得了一定的成绩。在我国,这种设备被称为数字图像自动识别尿液有形成分分析系统,国外也将这类产品称为流式颗粒影像分析系统。

采用数字图像分析技术,即模拟显微镜操作技术而研发的设备,在国内市场和国际市场都有良好的发展。该技术是以显微镜为基本检测平台,配合数字图像及计算机处理软件所形成的一类尿液有形成分分析仪器。根据数字图像拍摄方

式将其划分为两大类,一类为样本在平板鞘流液辅助下,在样本不断的流动过程中拍摄数字图像,再经计算机软件系统处理识别的仪器,将其称为流动拍摄式仪器;另一类是应用沉淀技术将样本稳定的沉淀于特殊的计数板后,在静止的状态下拍摄数字照片,再经计算机软件处理和识别的一类仪器,将其称为静止拍摄式仪器<sup>[1]</sup>。

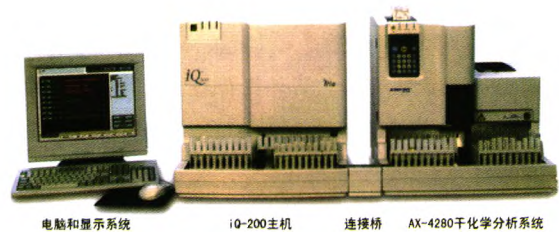


图 1 iQ-200 尿液有形成分分析仪及流水线系统

## 2 检测原理及流程

**2.1 流动拍摄式尿液有形成分分析仪** 流动拍摄式尿液有形成分分析仪以鞘流液作为媒介,在平板鞘流池中通过时使尿液中的各种成分排成一列,薄层鞘流液将标本夹于中心位置并使其处于数字相机焦点内,有形成分的最大平面与摄像镜头保持 90°垂直,以方便摄像镜头拍摄有形成分的最大平面图像。鞘流液的另一作用是尽量避免发生重叠,并在频闪光源的辅助下,在不断流经流动检测池的过程中拍摄数字图像(图 2)。一般每个标本会获取 500 幅有形成分的数字图像,其目的是保证获取更多有形成分内容并保持良好的精密度。

拍摄数字图像后,后续的程序是采用智能化显微镜图像

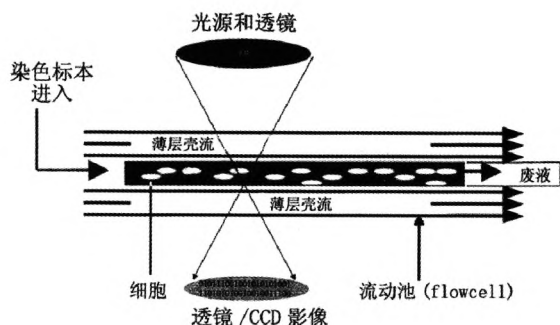


图 2 iQ-200 分析系统检测原理图

分析技术和自动粒子识别分析软件系统,对有形成分进行分类和计数。目前该设备可定量分析尿液中的 12 种有形成分。所拍摄的数字图像经软件识别并分类后,以单一成分分类,排列并显示在屏幕上。操作者可以在显示器上浏览所拍摄的图像,对仪器自动识别错误或不易识别的成分,通过人工在屏幕上重新鉴别、分类和确认。仪器的识别软件一般由生产厂家定期进行升级。采用类似检测原理的仪器目前还有迪瑞 FUS-200 型和 FUS-100 型,并且有相应的干化学分析仪与其配合连接,形成尿液分析工作站。

**2.2 静止拍摄式尿液有形成分分析仪** 静止拍摄式尿液有形成分分析仪多以传统光学显微镜为基本平台,以固定或一次性计数板为工具,加装自动进样系统、数字相机和软件系统为基本构成。这类分析设备的检测原理和流程基本相近,都是将尿标本混匀后充入计数板,计数板被固定在带有 XY 双向可移动自动控制的显微镜载物平台上,而所用的计数板有固定式(包括单通道和多通道)和一次性可弃式两类。显微镜则一般加配 100 万或 200 万像素的数字相机。其检测流程是标本通过吸样针和管道充入计数板,经一定时间的自然沉淀或离心加速沉淀,尽量使得各类有形成分沉淀于计数板的底部,再由数字相机通过显微镜低倍视野和高倍视野镜头拍摄一定数量的显微镜数字图像。这些数字图像首先由仪器厂家设计的智能软件识别程序进行初步鉴别和定量计数。对仪器不能正确识别或出现错误识别的问题,仪器或做报警提示或在屏幕上显示图像,最终由有经验的专业人员通过屏幕识别,对其进行重新确认和分类后发出报告。静止拍摄式尿液

有形成分分析仪检测流程见图 3。

一般情况下软件中已经建立了大量的数据模型库,一般会根据目标大小、边缘、弧度、长度、颜色、灰度、纹理等各种特征数据对图像进行数字化处理,通过计算机神经网络与系统内已经建立的标准数据模型进行比对、分析、处理、识别。此类仪器的识别软件可定期升级,通过升级不断扩充数据库内涵和数据量,提高软件识别能力、数学模型改进,使其“认识”更多成分,会逐步提升尿有形成分的检出率、识别率和正确率。采用类似原理的仪器国内有众多品牌,如长沙爱威公司的 AVE 系列仪器,迈瑞(慧生)EH 系列仪器,杭州龙鑫公司的 LX-8000 型,重庆天海 THME 系列仪器,桂林 Urit-1200 型等;许多厂家的仪器已经进入国外医院实验室。

由于尿液中有形成分的自然沉淀需要一定时间才能拍摄到清晰的数字图像,因此影响到仪器的分析速度。为了解决这一瓶颈问题,改进措施一般多为增加检测计数池通道,例如最新设计并推出的 Mindray EH-2080 型采用了四通道检测系统,其每小时检测速度标称为 100 个样本,可以满足大型医院的工作量需求(图 4)。

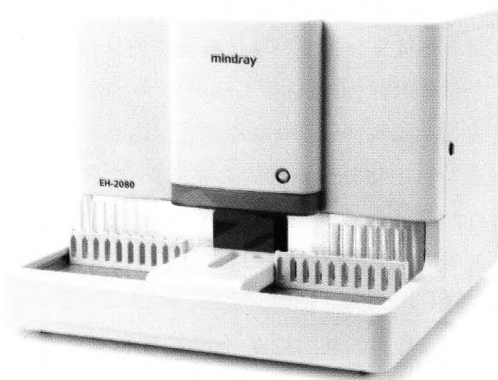


图 4 EH-2080 分析系统

而匈牙利 E77 公司研发的尿液有形成分分析系统 (UriSed, LabUMat, CobioXS, SediMax) 产品,则采用一种独特的一次性计数板模式,尿液充入计数板后被转移到一个内置微型离心机内,将样本迅速离心 10 s,达到不浓缩标本又快速沉淀的目的(图 5)。该仪器的另一特点是可迅速在屏幕上将

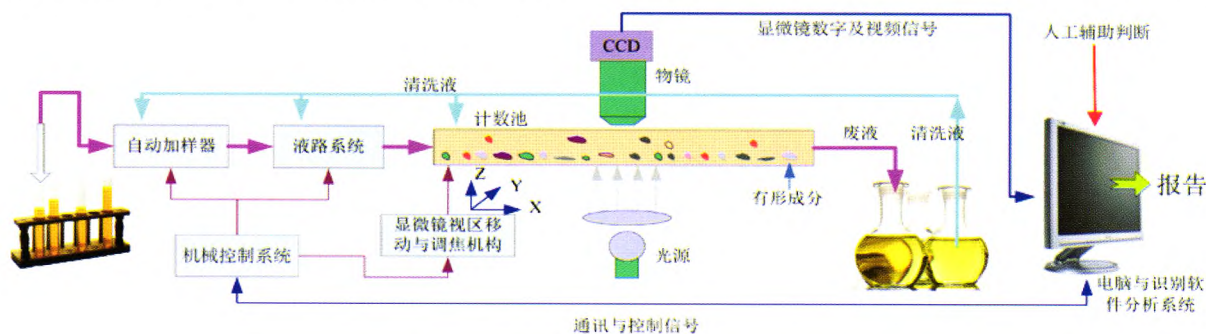


图 3 静止拍摄式尿液有形成分分析仪检测流程

已经识别出的有形成分以文字标识出来,给浏览者以直观感觉。静止拍摄式仪器的一个共同特点是在屏幕上显示最近显微镜头下所见到的全视野照片。流动拍摄式和静止拍摄式尿液有形成分分析仪的特点见图 6。

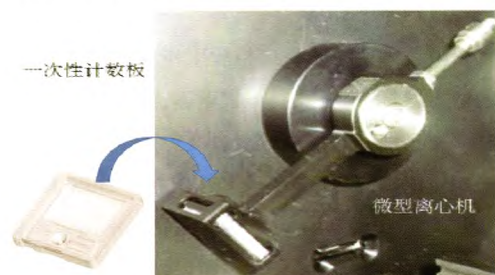


图 5 计数板和内置微型离心机

特点	流动拍摄式	静止拍摄式
速度	40-101个/h	根据通量数量不同30-100个/h
图像形式	分割图像技术	全视野画面
放大倍率	不确定	10X、20X、40X
计数板	无,但有平板冲洗池	多种形式:单通道、多通道、固定式、移动式或一次性计数板
试剂	清洗液、稀释液、鞘液、定标液、质控液	清洗液为主
识别方式	自动识别加人工辅助	自动识别加人工辅助
软件升级	厂家定期升级	厂家定期升级
报告方式	定量或换算HPF	多为定量或部分有换算为HPF
质控	有配套校准物和第三方质控	部分厂家有,或第三方质控
与干化学分析系统连接	有桥接方式	有配套干化学系统或同为一体机也可选配其他品牌干化学设备
染色	无	多无,个别有
沉淀	无需	多数需自然沉淀,个别有离心沉淀
可报告参数	12-40个有形成分类别(含自动识别和人工辅助判断识别)	

图 6 流动拍摄式和静止拍摄式尿液分析仪的特点

### 3 优势和特点

由于工作量加大、人员短缺、尿干化学分析仪的广泛使用、形态学检验收费价格的低廉,再加上检验科对常规检验项目的重视程度不够以及人才培养的缺失,使得对尿液有形成分这一传统、有价值的检验项目的要求有所放松,甚至冷落。临床医生往往对缺失尿沉渣检查结果的尿液分析报告感到失望,特别是肾脏和泌尿系统科室的临床医师对此有许多不满。许多检验界老专家和有识之士也不断在呼吁“尿液沉渣检查不可忽视”。解决这一问题的契机,可能就在于自动化分析设备的应用,而这一进程,我国及国外厂家几乎同时起步,发展历程也只有十余年的时间。

笔者认为自动化尿液有形成分分析设备给临床实验室带来的好处主要有以下几点<sup>[2]</sup>:①实现了自动化操作,检验程序标准化、程序化;②提高了复现性和可比性,不同操作者之间可达到最大的一致性;③节省人力,提高检查速度,不同型号的仪器可以适应不同用户的需求;④标本无需预先离心,即刻测定,快速简捷,全封闭管路系统,尽量减少接触样本和防止实验室污染;⑤数字图像的存储,解决了尿检验标本不能存留的问题,数字图像资料可以作为直接的证据;⑥将传统的定性或半定量分析结果转换为定量分析结果;⑦开启尿

液有形成分检查可以实施质量控制的方式和路径;⑧目前此类分析设备,特别是国内厂商的产品所需耗材不多,因此成本相对较低;⑨仪器硬件或软件不断改进、训练、扩充数据库,升级,具有逐渐进步、提高识别能力和正确性的能力;⑩所摄数字图像可用作培训、科研和资料保存,并可用于发表文章或图书出版。笔者预计今年出版一部《尿液有形成分彩色图鉴》,首次在图谱中设专门章节,收录某品牌数字图像尿液分析仪拍摄的近百幅尿液有形成分图片。

### 4 问题及建议

由于自动化分析技术在尿液有形成分分析领域的不断发展和应用,导致一些过度依赖仪器而轻视显微镜下形态学检查、不注重复检原则、导致漏检甚至漏诊等事件的发生<sup>[3]</sup>。从玉隆教授<sup>[4]</sup>曾指出:“流式细胞术法”和“显微成像数字识别法”作为筛选手段,较“干化学法”有明显的筛选优势。但对于仪器不能识别或出现“报警”的标本,仍需建立并经验证证明切实可行的标准进行筛选。具有诊断意义的有形成分要镜检确认,因为对于尿液有形成分检查而言,规范的显微镜检查是金标准。就此针对此类仪器的开发和应用,笔者提出一些问题与大家讨论。

**4.1 识别率** 虽然尿液有形成分分析仪对具有典型特征的有形成分识别率较高,但由于尿中有形成分种类众多、亚类众多、体积大小变化无常、无染色处理、某些成分比较罕见,有形成分还可因保存条件、时间、尿渗透压、pH 等因素改变影响而出现较多的改变,因此对这些成分的识别比较难。仪器应该对此类现象提供报警提示功能,提示检验审核人员进行细致辨别和纠正。

**4.2 识别内容** 尿液中有形成分一般可分细胞、管型、结晶和其他成分共四大类。而各类别还可细分,例如细胞可再细分为白细胞、红细胞、鳞状上皮细胞、移行上皮细胞、肾上皮细胞等十余种;红细胞还可分为正常与多种异常形态,管型和结晶也可细分数十个亚类。还有尿液寄生虫问题目前也得不到正确识别和判断。因此,尿液有形成分种类众多,识别难度较大。目前的仪器一般仅能对十余个常见有形成分进行识别,对少见和罕见的成分几乎不能识别,对许多细胞、管型和结晶的亚类也不能准确划分。这是一个难点问题,可能需要更长的时间来解决。

**4.3 图像清晰性** 应尽可能采用各种技术手段拍摄清晰图像,但目前为止依然不尽如人意。例如所拍摄的数字图像可能因为某种成分数量多而发生重叠或黏连,部分较大的成分位于视野边缘,或部分位于视野之外。管型等大而厚,细胞等小而薄,造成自动对焦不准确,进而造成仪器识别困难。且此类仪器多采用非染色法及黑白灰度数字照片,对一些有色泽特征的成分表现力度不够。如果数字照片不够清晰,无颜色(而镜下直接观看可以看到颜色特征),检验审核人员也很难

通过屏幕进行再识别。

**4.4 质量控制** 实验室管理要求中对定量检查项目应该有日常质量控制程序。而此类设备国内虽然已经在使用,但配套的质控品尚有欠缺。虽然许多设备具有质控程序,但厂家在研发配套质控物上的态度不够积极,而国外产品往往会因价格较高而难以被国内用户接受。稳定适用的配套质控品,甚至第三方质控品对提升仪器检测水平至关重要,对提升实验室管理水平也具有重要价值。而这类分析设备的室内质量评价在我国还是空白。

**4.5 方法学特征性** 采用类似的检测原理和方法,使得不少研发和销售的仪器缺少特性,缺乏典型的独创性特点,只能靠拼价格的方式进行销售,其带来的后果是后续服务、人员培训等跟不上用户的要求,甚至导致销售的仪器被搁置,浪费资源。厂家应该着力于对产品的深入研究,特别是临床应用性研究,包括支持相关单位开展的小型科研活动,以证实本产品临床应用方面的价值。

**4.6 生物参考区间** 各种原理的尿液有形成分分析系统,在投入临床应用之前应该进行参考区间的确认,或对所用的参考区间进行验证。只有确定参考区间才能制定相应的筛检规则<sup>[3]</sup>。而参考区间则需要根据所用设备、地区、性别、年龄和医院服务对象进行确认。

**4.7 筛检规则** 任何原理的尿液有形成分分析仪都是过筛性检验仪器,都应该制定相应的筛检规则。基本原则是应配合相应的尿干化学分析系统联合制定筛检规则。干化学筛检项目至少应有白细胞酯酶、血红蛋白和蛋白质三项,当其全部阴性且有形成分分析结果在生物参考区间内的,可以直接审核发出报告。在生物参考区间以外的,首先浏览数字图像,确认没有错误识别或漏检的成分后再进行审核报告。如有错误识别或漏识别问题,经检验专业人员鉴定并纠正,补充后审核发出报告。如出现图像不清晰、重叠等无法识别现象时,可重新测定,或改用传统显微镜检查确定。如果形态特殊,建议进一步采用相差显微镜或染色等技术手段确认结果。此外肾脏病、泌尿系统疾病患者及临床医师有特殊要求时,均应进行数字图像和显微镜复检<sup>[4]</sup>。

**4.8 性能指标** 在十余年来的发展中,各生产厂商所开发的仪器设备处于完全自由发展状态。自 2012 年起国家食品药品监督管理部门和临床检验实验室和体外诊断标准化技术委员会开始制定了《尿液有形成分分析仪(数字成像自动识别)中华人民共和国医药行业标准》之后,对仪器研发、生产、鉴定、评价等做出具体要求。涉及到仪器的技术性指标的内容有检出限,重复性,携带污染率,单项结果与显微镜检查的符合率、假阴性率、稳定性等技术性要求<sup>[5]</sup>。这对今后仪器生

产和销售市场也起到规范化作用,各厂家应该严格按照这些标准进行研发和生产仪器。对医院用户而言,新安装的仪器也应该遵循这些指标,对其在实验室的实际应用情况进行系统评价。

## 5 展望

数字图像技术应用于临床检验工作,特别是涉及到形态学检验的内容,目前为止发展非常迅速,无论在血液学、体液分析、精液分析、细胞学检查、生物学、免疫学、病理学等方面都有不同的应用领域。2012 年 5 月法国召开的 ISLH 会议上,参展商提供了一些与实验室检验相关的数字图像检验分析设备,给参会者以很大启发。数字图像技术的发展依赖于计算机技术的发展,包括计算机软件和硬件系统,以及扫描、摄像照相镜头等输入设备的迅猛发展,其发展获得良好的、广阔的空间,是一类有发展前途的产品。

临床医院、科研单位或生产厂家除了专注于尿液常规的有形成分检验内容以外,是否考虑增加相差显微镜模式以识别异常形态红细胞,进行红细胞形态学分类;是否可以添加染色剂,使得在有色条件下更加容易区分细胞类别;是否考虑增加高浓度标本的自动稀释功能,因为过高浓度标本反而会影响识别准确性,甚至掩盖一些其他重要成分;是否可以增加特殊染色程序,以便准确识别管型以及管型内所含的物质类型;是否能够增加体液细胞常规分析能力,是否考虑增加对大型细胞,特别是脱落的肿瘤细胞进行筛检和提示能力。其他领域,如涉及到荧光免疫技术的内容,细胞核酸检查,抗核抗体检查、多种细胞荧光标记抗体检查、DNA 定量细胞学检查技术等方面,也应该有较大的发展空间。

在电子化、数字化和计算机化时代,显微镜形态学数字化和技术革命已经带动了形态学检验技术的发展,使得形态学检验诊断技术从主观走向客观,走向标准化和程序化,这是一个革命性的进步,必将获得更大发展空间,获得成功。

## 6 参考文献

- 1 张时民. 实用尿液有形成分分析技术. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- 2 张时民. 尿有形成分检查自动化进展和质量保证. 中国医疗器械信息, 2012, 18: 13-25.
- 3 张时民. 应当重视临床检验工作中的形态学检查. 实用检验医师杂志, 2012, 4: 197-201.
- 4 丛玉隆, 马骏龙, 张时民. 实用尿液分析技术与临床. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- 5 丛玉隆, 顾可梁, 金大鸣, 等. 关于常规尿液分析的几点共识. 中华检验医学杂志, 2012, 35: 790-791.

(收稿日期: 2014-01-16)

(本文编辑: 李霏)