

尿总蛋白尿肌酐比值参考范围探讨

王路长^{1,2}, 李贵星^{2△}, 聂鑫²

(1. 四川省成都市第二人民医院检验科 610017; 2. 四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘要:目的 建立适合成都市第二人民医院检验科所用检测系统的尿总蛋白尿肌酐比值参考范围。方法 使用该科室检测系统对 550 例健康者进行尿总蛋白和尿肌酐测定,并计算尿总蛋白尿肌酐比值。使用 SPSS 统计软件对数据进行分析,建立参考范围。结果 尿总蛋白尿肌酐比值呈偏态分布,性别之间差异无统计学意义($P>0.05$)。60 岁以下组和 60 岁及以上组差异有统计学意义($P<0.05$),分别取第 95% 百分位数为参考值区间的上限,得出尿总蛋白尿肌酐比值参考范围,60 岁以下为 0~111 mg/g,60 岁及以上为 0~164 mg/g。结论 尿总蛋白尿肌酐比值可作为评估肾脏损伤的指标。

关键词:尿总蛋白尿肌酐比值; 参考范围; 肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)10-1374-03

Discussion of reference ranges of urine protein-creatinine ratio

WANG Luchang^{1,2}, LI Guixing^{2△}, NIE Xin²

(1. Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610017, China;

2. Department of Experimental Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To establish the reference ranges of urine protein-creatinine ratio for the laboratory. **Methods** Urine samples were randomly collected from 550 inpatients and were analyzed. The urinary total protein and urine creatinine were tested. In addition, the urine protein-creatinine ratio and the normal reference ranges were calculated by SPSS. **Results** The urine protein-creatinine ratio was positively skew distribution. And the difference of urine protein-creatinine ratios between male and female had no statistical significances ($P>0.05$). There was significant difference between people aged above 60 years people and aged less than 60 years ($P<0.05$). So the 95% percentile of urine protein-creatinine ratio was regarded as the upper limit of reference ranges of the two groups. And the range of people aged above 60 years was 0—111 mg/g and which of the people aged less than 60 years was 0-164 mg/g. **Conclusion** The urine protein-creatinine ratio is a simple and convenient indicator in evaluating the condition of kidney injury.

Key words: urine protein-creatinine ratio; reference ranges; kidney injury

蛋白质对人类生命活动不可或缺,健康者血液中都富有恒定的蛋白质以维持人类生存活动所需。正常情况下,部分蛋白质会通过肾小球过滤进入原液中,但 99% 通过肾小管被重吸收,在尿液中出现的蛋白的量非常少,一般不会超过 150 mg/24 h 或 100 mg/L。但在很多病理状况下尤其是在肾功能损伤的情况下,尿中蛋白质会发生质和量的变化,蛋白尿不仅是肾脏疾病的临床表现,而且其本身就是肾功能进行性减退的危险因素。有研究表明,蛋白尿是引起非糖尿病慢性肾病患者肾小球滤过率下降的相关因素,蛋白尿基线水平可独立判断 1 型糖尿病患者和非糖尿病患者预后。近年来对尿蛋白的研究也不断深入,各种尿蛋白检测也相继出现,为尿蛋白检测的应用提供了丰富的理论依据。24 h 尿总蛋白定量一直是诊断病理性蛋白尿的“金标准”。但方法繁琐费时,尿量误差大,特别是对于依从性差的儿童、某些留尿困难、病情危重的患者,误差明显增大^[1]。因此,有相关研究提出用尿总蛋白尿肌酐比值来代替 24 h 尿总蛋白定量分析,且尿总蛋白尿肌酐比值与 24 h 尿总蛋白定量相关性良好。现阶段用于检测尿总蛋白尿肌酐比值的方法较多,不同方法、不同厂家生产的试剂盒测得的尿总蛋白尿肌酐比值的差别较大。其参考值各家报道不同,有 235 mg/g · Cr、190 mg/g · Cr、260 mg/g · Cr、200 mg/g · Cr^[2]。因此,本研究对 550 例健康者进行了尿总蛋白

尿肌酐比值进行了检测,来确认该值的参考范围。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4—8 月成都市第二人民医院常规体检的健康者 550 例,其中男 249 例,女 301 例,年龄 10~88 岁。由于 10 岁以下儿童生理波动较大,本次实验将其排除在外。另排除高血压、糖尿病、肾病和引起尿蛋白升高的相关疾病、血肌酐升高、尿蛋白定性(±~)、肾小球率过滤大于 200 或小于 60 等既往病史。

1.2 方法 所有观察对象留取随机中段尿标本,3 000 r/min 离心 1 min,去除非病理性结晶的影响,冷藏在 4~8 °C 冰箱中备用,所有标本在留取后 5 d 之内测定。(1)尿总蛋白检测:采用邻苯三酚红钼比色法,在碱性条件下,蛋白质与邻苯三酚红/钼酸盐作用形成红色化合物,其颜色深浅与蛋白质水平成正比。通过与同样处理的尿总蛋白校准品比较,即可计算出样品中尿总蛋白的水平。(2)尿肌酐检测:采用碱性苦味酸法(改良 JAFFE 法),肌酐与苦味酸在碱性条件下形成橙红色复合物,在固定的时间内吸光度增加速率与标本中肌酐浓度呈正比,对尿液用蒸馏水做 1+9 机内自动稀释后检测,结果乘以 10 报告。(3)最后,二者比值结果即为尿总蛋白尿肌酐比值,单位为 mg/g。

1.3 仪器与试剂 尿总蛋白测定实验试剂盒(四川省新成生

物科技有限责任公司),肌酐测定试剂盒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),均使用相配套的标准品和质控品;迈瑞 BS-400 全自动生化分析仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,两组比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 正态性检验 550 例健康者尿液经迈瑞 BS-400 生化分析仪测定,并将所有数据经 SPSS 19.0 进行正态性检验,结果显示,均值为 68.1 mg/g,中位数为 59.2 mg/g,偏度 1.88, $P<0.05$,数据呈偏态分布,因此,参考值范围上限取第 95%百分位数。

2.2 男女性尿总蛋白尿肌酐比值的比较 结果显示,男性尿总蛋白尿肌酐比值低于女性,但差异无统计学意义($t=0.806$, $P>0.05$),见表 1。

表 1 男女性尿总蛋白尿肌酐比值的比较(mg/g)				
性别	<i>n</i>	均值	标准差	均值标准误
男	249	63.8	31.8	2.02
女	301	71.6	36.0	2.07

2.3 不同年龄组间尿总蛋白尿肌酐比值的比较 将受试者年龄分为 6 组,分别为 1 组(10~29 岁)、2 组(>29~39 岁)、3 组(>39~49 岁)、4 组(>49~59 岁)、5 组(>59~69 岁)、6 组(>69 岁)。对于不同年龄组的尿总蛋白尿肌酐比值比较采用单因素方差分析,结果显示,1、2、3、4 组之间结果差异无统计学意义($P>0.05$);前 4 组与 5、6 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),5 和 6 组结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。从组间方差分析可以看出,60 岁以下与 60 岁及以上尿总蛋白尿肌酐比值差异有统计学意义($P<0.05$),因此 2 个年龄阶段的参考值范围应该分别确立。见表 2。

表 2 各年龄组尿总蛋白尿肌酐比值结果分析(mg/g)						
组别	<i>n</i>	均值	标准差	标准误	极小值	极大值
1 组	93	55.5*△	22.8	2.37	20.20	130.82
2 组	97	53.7*△	21.8	2.21	20.71	135.11
3 组	97	63.2*△	31.8	3.23	26.62	200.74
4 组	75	60.7*△	29.3	3.38	8.79	182.69
5 组	105	88.9	39.6	3.86	28.61	255.35
6 组	83	84.9	38.4	4.22	29.97	284.77
合计	550	68.1	34.4	1.46	8.79	284.77

注:与 5 组比较,* $P<0.05$;与 6 组比较,△ $P<0.05$ 。

2.4 参考值的确立 所有数据显示分布为偏态分布,参考值范围上限取第 95%百分位数。结果显示,60 岁以下组尿总蛋白尿肌酐比值参考范围为 0~111 mg/g,60 岁以上参考范围为 0~164 mg/g。

3 讨 论

3.1 尿蛋白的产生及分类 尿蛋白的产生主要是由于肾小球滤过膜通透性增加及肾小管受损,或其他系统疾病引起小分子蛋白异常升高超过肾小球再吸收功能、肾小管以下的尿路出血和渗出物入尿引起。据此尿蛋白可以分为肾前性、肾性和肾后性 3 种。肾前性蛋白尿主要为小分子蛋白分泌过多超过肾小

管的吸收溢出产生,主要成分为小分子蛋白;肾后性蛋白尿为肾小管以下尿路产生,主要为血浆蛋白和组织蛋白。肾性蛋白尿为最常见的蛋白尿,也是临床治疗评估病情的常用指标,它会随肾脏损害程度或部位不同,蛋白尿的组分也有很大差异,如早期肾小球损害主要以清蛋白为主,称选择性蛋白尿;随着病情的发展,肾小球损害加重,尿液出现其他大分子蛋白,称混合性蛋白尿。

3.2 尿总蛋白尿肌酐比值参考范围的建立和应用

3.2.1 尿总蛋白尿肌酐比值的应用 24 h 尿蛋白定量一直是诊断病理性蛋白尿的“金标准”。但方法繁琐费时,最大的问题是留尿时间难于准确到 1 440 min,尿量误差大。近年来,也有学者提出应对 24 h 尿蛋白定量标本的采集统一质量管理,提出成立持续质量改进(CQI)小组,对护士进行培训,制订质量改进的目标,完善标本采集送检流程等措施^[3]。但由于要求繁琐,特别是在医疗水平较低的社区、乡镇医院难以实施。因此,近年来人们提出使用尿总蛋白尿肌酐比值来替代 24 h 尿蛋白定量,美国国家肾脏基金会也推荐对不同年龄、不同疾病的患者使用晨尿或随机尿尿蛋白肌酐比值进行尿蛋白的定量,因为蛋白和肌酐在水中的溶解性很好,在尿中的稀释程度是相似或相同,排泄平行一致,所以比值纠正了尿液浓缩稀释的影响^[4]。并且人们也做了大量的比对研究,研究显示尿微量清蛋白肌酐比值与 24 h 尿微量清蛋白定量成正相关,晨尿、随机尿总蛋白肌酐比值与 24 h 尿总蛋白定量均呈正相关,随机尿总蛋白肌酐比值能准确地预测肾病性和生理性蛋白尿^[5]。张锦标等^[6]与王平等^[7]研究表明,早晨空腹单次尿液的尿总蛋白肌酐比值与 24 h 尿总蛋白定量呈良好正相关关系($r=0.95$, $P<0.01$)并认为尿总蛋白肌酐比值可作为预测 24 h 尿液蛋白排泄的良好指标。

尿微量清蛋白肌酐比值和尿总蛋白尿肌酐比值在应用上也有所不同^[8-10]。在肾脏病变早期,肾血流动力学改变和肾小球的炎性反应,导致尿蛋白升高,而临床尿蛋白检测为阴性,尿蛋白主要以微量清蛋白为主,故尿微量清蛋白肌酐比值可作为早期检测肾损伤的指标^[11],特别是对于糖尿病患者、高血压患者,该指标的早期检测可防止肾脏发生严重病变。但是,随着尿免疫不反应性清蛋白或尿免疫惰性清蛋白的发现以免疫比浊法不可避免的缺陷逐渐被人们所认识^[8]。尿微量清蛋白的检测结果的准确性受到质疑,而以抗体为基础的常规清蛋白定量法不能检测免疫惰性清蛋白,可能低估清蛋白^[12]。另外对于肾脏早期的肾小管损害,肾脏蛋白尿主要包含如 β_2 -微球蛋白及视黄醇结合蛋白(NAG)等小分子蛋白时,以及肾脏疾病后期的患者,肾小球损伤继续加重,累计肾小管,尿中出现大量高分子蛋白(IgG、IgA、IgM 等),清蛋白比例下降,如果此时使用清蛋白测定就会明显低估肾脏的损害^[13-14]。因此对于上述情况,使用尿总蛋白尿肌酐比值更能全面准确的反应肾脏的损害程度,也可以作为它们治疗转归的有效监测指标。

3.2.2 尿总蛋白尿肌酐比值参考范围的建立 由于儿童直立性和应激性蛋白尿及与年龄相关的肾小球通透性和肾小球灌注的改变造成对儿童蛋白尿进行评价非常困难,并且儿童留尿较困难,因此本次试验人群为 10 岁以上。本次研究显示,虽然女性肌酐排除率相对较低,但是通过性别分组 t 检验显示,性别之间差异无统计学意义($P>0.05$);而通过年龄分组显示,以 60 岁为界,两组间差异有统计学意义($P<0.05$),60 岁以下的人群尿总蛋白尿肌酐比值波动较小且各年龄组之间差异无

统计学意义,60 岁及以上受试者波动较大且随着年龄的升高而上升,原因为 60 岁及以上的人随着年龄的增长其肾小球滤过率也在进行性下降,尿肌酐下降幅度相对蛋白较大,导致比值升高。而本次试验的标本来源仅代表本地区人群,由于标本量较少,并在各年龄阶段分布不均可能会造成一定的误差,并且现阶段检测方法学并未得到标准化,国家也未制定统一标准,各实验室使用的检测系统各有不同。因此必须制订相应的统一标准,规范方法学检验,保证结果的准确性,这些必须要多中心、大规模临床试验的研究。

参考文献

[1] 刘加林. 蛋白尿的临床检测与防治[J]. 临床肾脏病杂志, 2010,10(7):332-334.

[2] 叶桂云,张忠源,胡望平,等. 尿总蛋白肌酐比分组评价糖尿病早期肾损伤[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(4): 105-108.

[3] 何秋蓉,李萍,王嘉南,等. 随机尿、晨尿与 24 h 尿生化指标的相关性分析[J]. 华西医学, 2008,23(2):332-333.

[4] 高小华,裔粉娣,高岚. 持续质量改进在 24 小时尿蛋白定量标本采集管理中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010,31(14):2330-2331.

[5] 陈忠锋,王春燕,周雅丽. 尿蛋白/尿肌酐与 24 小时尿蛋白定量相关性分析[J]. 中国实用医刊, 2009,36(6):21-25.

[6] 张锦标,陈远洗,祝年丰. 台湾地区学生单次尿液之尿蛋白/尿肌酐比值与 24 小时尿液尿蛋白质排泄量之研究[J].

中华医学杂志(台湾),2000,63(11):828-832.

[7] 王平平,王小兵,马文. 尿蛋白/尿肌酐与 24 小时尿蛋白定量相关性分析及临床应用[J]. 国际检验学杂志, 2006, 27(12):1141.

[8] Osicka TM, Comper WD. Characterization of immunologically nonreactive urinary albumin[J]. Clin Chem, 2004,50(12):2286-2300.

[9] 唐骅,卢刘灿,赵京,等. 基于尿蛋白肌酐比的 24 h 尿蛋白定量评估方程研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(9):777-779.

[10] 高祎,张亚莉. 肾小球疾病尿蛋白肌酐比与 24 h 尿蛋白定量的相关关系及影响因素[J]. 陕西医学杂志, 2011,40(11):1477-1480.

[11] 任丽娜. 糖尿病患者随机尿白蛋白/肌酐比值与 24 小时尿蛋白总量的相关性分析[J]. 首都食品与医药, 2015(22):146-147.

[12] 王颖瑛. 尿蛋白与肌酐比值和 24 h 尿蛋白定量的相关性分析[J]. 中国社区医师, 2015,31(26):99-101.

[13] 张丽. 晨尿尿蛋白/尿肌酐比值和 24 h 尿蛋白定量检测在糖尿病肾病中的应用[J]. 检验医学, 2013,28(7):605-610.

[14] 王艳,黄启涛,高云飞,等. 子痫前期晨尿和随机尿白蛋白肌酐比与尿蛋白定量的相关性[J]. 广东医学, 2012,33(24):3760-3762.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-01-19)

(上接第 1373 页)

2001,32(4):850-854.

[2] 吕晓云,王红娟. 老年颈动脉硬化斑块与脑梗死发生的相关性[J]. 陕西医学杂志, 2014,43(8):1075-1076.

[3] Zhang Y, Dong HL, Xu YM, et al. External ultrasound for carotid atherosclerotic plaque treatment[J]. J Ultrasound Med, 2015,34(3):451-459.

[4] Gao XJ. A clinical study of transcranial ultrasound as an adjuvant therapy for progressive cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2013,5(4):1244-1246.

[5] 赵旭林,侯慧云. TCD 及颈动脉彩超联合检查在脑梗死患者诊治中的意义[J]. 医学临床研究, 2014, 31(3): 575-577.

[6] Mayer FJ, Mannhalter C, Minar EA, et al. The impact of uric acid on long-term mortality in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015,24(2):354-361.

[7] 范秉林,李吕力. 炎症生物学标记物在急性脑梗死预后的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014,16(10):1116-1118.

[8] Hansen AH, Nyberg M, Banqsbø J, et al. Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension[J]. Hypertension, 2011,58(5):943-949.

[9] Van Rooy MJ, Pretorius E. Obesity, hypertension and hypercholesterolemia as risk factors for atherosclerosis leading to ischemic events[J]. Curr Med Chem, 2014,21(19):2121-2129.

[10] 马志刚,史伟浩,尹波,等. CT 脑灌注成像在颈动脉硬化狭窄外科治疗术前评估中的应用[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2009,15(2):106-109.

[11] O'reilly MA, Hynynen K. Emerging non-cancer applications of therapeutic ultrasound[J]. Int J Hyperthermia, 2015,31(3):310-318.

[12] Sutton JT, Ivancevich NM, Perrin J, et al. Clot retraction affects the extent of ultrasound-enhanced thrombolysis in an ex vivo porcine thrombosis model[J]. Ultrasound Med Biol, 2013,39(5):813-824.

[13] 郭希正,徐秋霜,鲁子红,等. 超声波治疗颈动脉斑块的临床研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2012,7(9):885-886.

[14] 李印肖. 颈动脉粥样硬化的临床评价与治疗[J]. 河北医药, 2009,31(3):332-333.

[15] 郭希正,徐秋霜,李立新,等. 脑部超声波治疗脑梗死临床疗效研究[J]. 河北医学, 2015,21(10):1697-1698.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-01-24)