

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.014

# 尿蛋白不同评价方法在健康体检中的应用

张 云<sup>1</sup>, 黄泽平<sup>1△</sup>, 王 津<sup>1</sup>, 陈 实<sup>1</sup>, 李晓艳<sup>1</sup>, 赵强元<sup>2</sup>, 李亚男<sup>3</sup>

1. 解放军总医院第六医学中心门诊部, 北京 100048; 2. 解放军总医院第六医学中心检验科, 北京 100048; 3. 河北北方学院医学检验系, 河北张家口 075000

**摘 要:**目的 比较干化学法、尿总蛋白/尿肌酐比值(PCR)和尿清蛋白/尿肌酐比值(ACR)3 种尿蛋白筛查方法的一致性,并分析其在健康体检中的应用价值。方法 选取 2020 年 8 月 11—30 日解放军总医院第六医学中心健康管理科 936 例健康体检者晨尿标本,同时进行干化学法尿蛋白定性/半定量测定,比色法或比浊法尿总蛋白、尿清蛋白和尿肌酐定量测定,研究干化学法、PCR 和 ACR 3 种检测方法阴阳性符合率,干化学法少量蛋白尿与 ACR 微量清蛋白尿测定的一致性,以及尿蛋白阳性体检者标本情况等。结果 当 ACR<30 mg/g 时,PCR 符合率 97.6%,干化学法符合率 98.9%,阴性符合率高;当 ACR 在 30~300 mg/g 时,PCR 假阴性率为 28.7%,干化学法假阴性率为 78.3%,阳性符合率低;当 ACR>300 mg/g 时,PCR 符合率为 100.0%,干化学法符合率 84.6%,其中 2 例干化学法假阴性均因高尿酸血症口服碳酸氢钠所致,阳性符合率高。36 例干化学法 1+(半定量 250~<750 mg/L)体检者标本中,对应尿清蛋白水平仅 10 例在此区间内,符合率为 27.8%,这与研究人群年龄和代谢状态相关。118 例 3 种检测方法结果不一致体检者标本中,8 例干化学法阳性、PCR 和 ACR 均阴性,临床特征包括 3 例糖尿病和 4 例高血压/高血脂患者。155 例尿蛋白阳性标本中,干化学法尿蛋白假阴性率 68.1%,假阳性率 0.1%;ACR 假阴性率 16.2%,假阳性率 1.8%;PCR 假阴性率 20.6%,假阳性率 0.8%。结论 尿蛋白检测应针对不同对象选择不同检测和评价方法,尿蛋白结果的解读应纳入患者近期饮食、口服药物和代谢状态。

**关键词:**尿蛋白; 干化学法; 尿总蛋白/尿肌酐; 尿清蛋白/尿肌酐

中图法分类号:R587.2;R692.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)10-1347-04

## Application of different detection methods of urine protein in health examination

ZHANG Yun<sup>1</sup>, HUANG Zeping<sup>1△</sup>, WANG Jin<sup>1</sup>, CHEN Shi<sup>1</sup>,

LI Xiaoyan<sup>1</sup>, ZHAO Qiangyuan<sup>2</sup>, LI Yanan<sup>3</sup>

1. Department of Outpatient, 6th Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; 2. Department of Clinical Laboratory, 6th Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; 3. College of Medical Laboratory, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

**Abstract: Objective** To compare the consistency among the dry chemical method, urinary protein to creatinine ratio (PCR) and urinary albumin to creatinine ratio (ACR) urine protein detection methods, and to study their application value in health examination. **Methods** From August 11 to 30, 2020, morning urine samples from 936 healthy subjects of the Health Management Department of the 6th Medical Center of PLA General Hospital were selected. To study the negative and positive coincidence rate of dry chemical method, PCR and ACR, the consistency of dry chemical method with minimal proteinuria and ACR microalbuminuria, and the specimen situation of positive urine protein. **Results** When ACR was less than 30 mg/g, the PCR coincidence rate was 97.6%, the dry chemical method coincidence rate was 98.9%, and the negative coincidence rate was high. When the ACR was 30—300 mg/g, the PCR false negative rate was 28.7%, and the dry chemical method false negative rate was 78.3%, and the positive coincidence rate was low. When ACR>300 mg/g, the PCR coincidence rate was 100.0%, and the dry chemical method coincidence rate was 84.6%. Among them, 2 cases of dry chemical false negative cases were caused by oral administration of sodium bicarbonate in treatment of hyperuricemia. As a result, the positive coincidence rate is high. In 36 cases of dry chemical meth-

作者简介:张云,男,副主任技师,主要从事临床检验快速诊断研究。△ 通信作者, E-mail: hzp2014@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20220418.1307.002.html\(2022-04-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20220418.1307.002.html(2022-04-20))

od 1+ (semi-quantitative 250—<750 mg/L), the corresponding urine albumin concentration was only 10 cases within this interval, and the coincidence rate was 27.8%, which was related to the age and metabolic status of the study population. Among 118 cases with inconsistent results of the three test methods, 8 cases were positive by dry chemical method and negative by PCR and ACR, while the clinical features include 3 cases of diabetes and 4 cases of hypertension or hyperlipidemia. Among 155 positive urine protein samples, the test showed that the false negative rate of urine protein by dry chemical method was 68.1%, the false positive rate was 0.1%; the ACR false negative rate was 16.2%, the false positive rate was 1.8%; the PCR false negative rate was 20.6%, and the false positive rate was 0.8%. **Conclusion** The urine protein test should be based on different test and evaluation methods for different subjects. The interpretation of urine protein results should include the patient's recent diet, oral medication and metabolic status.

**Key words:** urine protein; dry chemical method; urine total protein to creatinine ratio; urine albumin to creatinine ratio

健康体检已成为慢性疾病风险评估、早期预防和健康管理的科学和有效的途径,尿蛋白作为肾小球和肾小管受损的重要标志物被临床广泛应用,2014 年中华医学会健康管理学分会发布的《健康体检基本项目专家共识》常规检查中明确指出尿液分析应包括尿蛋白<sup>[1]</sup>。24 h 尿蛋白定量是诊断病理性蛋白尿的金标准,24 h 尿微量清蛋白定量 30~300 mg 是目前诊断早期糖尿病肾病的金标准,但标本留取麻烦、费时,且标本不同储存温度和时间均会影响检测结果<sup>[2]</sup>,因此,大部分体检中心或医院健康管理科均采用干化学法分析 pH 指示剂蛋白误差法检测尿蛋白,并报告定性/半定量结果。本研究针对健康体检人员 936 例,采用盲法,留取晨尿,同时运用干化学法尿蛋白定性、尿总蛋白与肌酐比值(PCR)、尿清蛋白与肌酐比值(ACR)这 3 种不同的方法检测蛋白尿并分析其结果的一致性,其中 PCR 和 ACR 利用正常情况下或肾脏轻度损伤时尿蛋白和肌酐排出量基本一致的特征,采用肌酐校正的方法,旨在为健康体检找到最佳的尿蛋白评价方式。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 8 月 11—30 日解放军总医院第六医学中心健康管理科 936 例健康体检者作为研究对象,其中男 764 例,女 172 例;年龄 39~97 岁,平均(63.1±15.9)岁。

**1.2 方法** 所有受试者留取晨尿,尿蛋白干化学法定性检测基于 pH 指示剂的蛋白误差反应,使用 ARKRAY AX-4030 型全自动尿液分析仪, AUTION Sticks 10PA 试纸条进行检测。尿总蛋白、尿清蛋白和尿肌酐检测均使用贝克曼 AU680 全自动生化分析仪。尿总蛋白检测采用邻苯三酚红比色法,尿清蛋白检测采用免疫透射比浊法,试剂盒均由德赛诊断系统(上海)有限公司提供。尿肌酐检测采用苦味酸法,试剂盒由贝克曼库尔特公司提供。

**1.3 3 种评价方法的结果判断** 干化学法尿蛋白阴

阳性判断和半定量参考试剂说明书和仪器校准结果,定性符号—、1+、2+、3+、4+ 分别对应半定量结果<250 mg/L、250~<750 mg/L、750~<1 500 mg/L、1 500~<5 000 mg/L、≥5 000 mg/L。参考 2019 年美国妇产科医师协会<sup>[3]</sup>及 2020 年中华医学会《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》<sup>[4]</sup>提出的 PCR 评价蛋白尿方法,以及 MITCHEL 等<sup>[5]</sup>关于微量蛋白尿的验证结果,PCR>149.6 mg/g 为阳性。根据 2012 年提高全球肾脏病预后国际指南(KDIGO)推荐的分类标准将蛋白尿分为 3 类:ACR<30 mg/g 为正常蛋白尿,30~300 mg/g 为轻度蛋白尿,>300 mg/g 为重度蛋白尿<sup>[6]</sup>。其中正常蛋白尿为阴性,轻度蛋白尿与重度蛋白尿为阳性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 *M*(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>) 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 3 种蛋白尿评价方法的结果比较** 以 ACR 检测结果为参考标准,ACR<30 mg/g 和>300 mg/g 时,PCR 和干化学法尿蛋白结果与其具有较高的一致性;ACR 30~300 mg/g 时,PCR 和干化学法尿蛋白均有较高的假阴性率,分别为 28.7%和 78.3%。ACR>300 mg/g 时,有 2 例标本为干化学法尿蛋白阴性,经回顾性调查均来源于高尿酸血症患者。见表 1。

| 表 1 3 种尿蛋白评价方法的结果一致性[n(%)] |          |           |           |           |          |
|----------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| ACR(mg/g)                  | <i>n</i> | PCR       |           | 干化学法尿蛋白   |          |
|                            |          | 阴性        | 阳性        | 阴性        | 阳性       |
| <30                        | 808      | 789(97.6) | 19(2.4)   | 799(98.9) | 9(1.1)   |
| 30~300                     | 115      | 33(28.7)  | 82(71.3)  | 90(78.3)  | 25(21.7) |
| >300                       | 13       | 0(0.0)    | 13(100.0) | 2(15.4)   | 11(84.6) |

**2.2 干化学法尿蛋白阳性与尿总蛋白、尿清蛋白对应关系** 依据试剂说明书和仪器校准结果,干化学法仅对尿液中的清蛋白敏感,对其他蛋白不敏感,干化学法尿蛋白检测结果为尿蛋白 1+ 的标本共 36 例,尿清蛋白水平在 250~<750 mg/L 内的有 10 例,符合率为 27.8%,对应尿清蛋白水平为 195.0(70.8, 281.5)mg/L,尿总蛋白水平为 464.7(352.6,607.3)mg/L;干化学法尿蛋白检测结果为尿蛋白 2+ 的标本共 6 例,尿清蛋白水平在 750~<1 500 mg/L 内的有 3 例,符合率为 50.0%;干化学法尿蛋白检测结果为尿蛋白 3+ 及 4+ 的标本共 4 例,均与对应的尿清蛋白水平区间相符。

**2.3 尿蛋白阳性标本分析** 尿蛋白阳性标本(3 种检测方法中的一种或多种检测方法均为阳性的标本)共 155 例,其中 3 种方法均阳性 37 例,占 23.9%。针对 3 种评价方法结果不一致的 118 例标本,运用医院电子病历系统和实验室信息系统进行回顾性分析、跟踪下次体检结果、咨询经治医生等方式了解其临床特征。在干化学法尿蛋白阳性,而 ACR 阴性的 9 例标本中,PCR 阴性 8 例,阳性 1 例,这 9 例标本来源于 3 例糖尿病患者,4 例高血压/高血脂患者,1 例无症状血尿患者,1 例表面健康人。ACR 和(或)PCR 阳性标本共 110 例,其中 PCR 和干化学法尿蛋白阳性而 ACR 阴性 1 例,其余 109 例干化学法尿蛋白均阴性。ACR、PCR 均阳性标本 58 例,来源于 32 例糖尿病/糖耐量异常患者,15 例高血压/高血脂/冠心病患者,9 例肾功能不全患者,2 例表面健康人;ACR 阳性且 PCR 阴性标本 33 例,来源于 12 例糖尿病/糖耐量异常患者,8 例高血压/高血脂/冠心病患者,1 例肾功能不全患者,12 例表面健康人;ACR 阴性且 PCR 阳性标本 19 例,来源于 7 例糖尿病/糖耐量异常患者,8 例高血压/高血脂/冠心病患者,1 例无症状血尿患者,3 例表面健康人。对 155 例尿蛋白阳性标本进行实际值与理论推测值偏离程度分析,干化学法尿蛋白假阴性率 68.1%,假阳性率 0.1%;ACR 假阴性率 16.2%,假阳性率 1.8%;PCR 假阴性率 20.6%,假阳性率 0.8%。

3 讨 论

尿液中蛋白质种类很多,依据肾小球滤过和肾小管重吸收的特点,不同疾病会产生不同特点的蛋白尿,肾小管病变导致对  $\alpha_1$  微球蛋白、 $\beta_2$  微球蛋白重吸收障碍产生小分子蛋白尿,某些特殊疾病可出现特殊的蛋白尿,如多发性骨髓瘤轻链尿、横纹肌溶解肌红蛋白尿、血管内溶血、血红蛋白尿等均是因为循环中小分子蛋白超出肾小管重吸收极限产生的蛋白尿。肾小球严重受损时尿液中可出现中大分子蛋白尿,包括清蛋白、糖蛋白、分泌性 IgA、黏蛋白、IgG、IgM 和

补体 C3 等病理性蛋白尿。长期蛋白尿将加速肾功能损伤,促进慢性肾脏疾病的发展,目前尿蛋白、肌酐和肾小球滤过率等广泛应用于各种原因导致的慢性肾脏疾病的诊断及分期评估<sup>[7-8]</sup>。尿液中的不同蛋白同样是非病理性蛋白尿和健康评估的重要指标,尿液蛋白质组学已被应用于运动性疲劳和肌肉损伤等非病理性蛋白尿的诊断<sup>[9]</sup>。孙治平等<sup>[10]</sup>认为,高血糖、高血压、高体质量指数是老年人出现蛋白尿的独立危险因素;LI 等<sup>[11]</sup>认为,中国成年人低级别蛋白尿与心血管疾病发生风险明显相关。

本研究结果显示,当 ACR<30 mg/g 或>300 mg/g 时,3 种方法评价蛋白尿有较高的一致性,当 ACR>300 mg/g 时,有 2 例标本为干化学法尿蛋白阴性,经回顾性调查均为高尿酸血症,口服碳酸氢钠使尿液碱化,影响干化学试纸条检测而呈现假阴性。ACR 在 30~300 mg/g 时定义为轻度蛋白尿,即微量清蛋白尿,这是早期肾脏损伤,特别是肾小球损伤的重要标志。在 115 例轻度蛋白尿标本中,PCR 结果与 ACR 结果的符合率为 71.3%,干化学法尿蛋白结果与 ACR 结果的符合率仅为 21.7%,说明健康体检中用干化学法筛查尿蛋白是不合适的。干化学法尿蛋白结果为 1+ 与 ACR 轻度清蛋白尿是否一致存在争议。本研究结果显示,依据干化学法试剂说明书和仪器校准结果,干化学法尿蛋白 1+ 对应尿清蛋白水平 250~<750 mg/L,36 例干化学法尿蛋白 1+ 的标本中,尿清蛋白定量检测在此区间内仅 10 例,占 27.8%。分析 36 例干化学法 1+ 体检者临床特征,高血脂血症 2 例,其中 1 例 2021 年 4 月例行年度体检中干化学法尿蛋白阴性;1 例甲状腺功能异常和 1 例体检期间血尿病例均在之后体检中呈阴性。笔者认为这 4 例假阳性或因尿中血红蛋白干扰,其余 32 例体检者平均年龄 80.0 岁,仅 2 例高血压患者体检之前未被诊断过糖尿病或糖耐量异常,其中 4 例 ACR 和 PCR 同时为阴性,说明长期口服降糖药或限制饮食的糖尿病患者,纳入肌酐校正的方式可能不适合判断是否存在蛋白尿,这与 FLOEGE 等<sup>[12]</sup>研究认为老年人肌肉量少、活动少、素食为主等用肌酐清除率筛查早期慢性肾脏疾病准确性受限的结论一致,对于该类患者建议使用经典的尿总蛋白>150 mg/24 h 的标准进行判断。

ACR 和(或)PCR 阳性而干化学法尿蛋白阴性的 110 例体检者中,跟踪研究结果显示,7 例糖耐量异常患者至 2021 年 4 月体检中先后被诊断为糖尿病或慢性肾功能不全,3 例血糖正常患者出现高血糖或血肌酐水平高于正常参考区间,说明干化学法评价蛋白尿在健康体检中未达到早发现肾小球和(或)肾小管早期损伤的目的。

基于肾损伤不可逆性、持续性和早期隐匿性的特点,早期发现蛋白尿成为临床评估、诊断和干预的重要手段,24 h 尿蛋白定量存在标本留取烦琐、患者依从性差的缺点,容易引起误诊、误治,干化学法检测尿蛋白标本留取方便、操作简单、结果回报快,却易出现漏诊,ACR 和 PCR 可操作性强,可以作为早期蛋白尿的替代评价方法,但应综合考虑受检者的血糖、血压和血脂等代谢状态,以及近期饮食和口服药物情况,再对结果进行准确判断。

参考文献

[1] 中华医学会健康管理学分会,中华健康管理学杂志编委会.健康体检基本项目专家共识[J].中华健康管理学杂志,2014,8(2):81-90.

[2] 刘然,朱红,杨菊红,等.尿白蛋白/肌酐比值可以完全替代 24 小时尿微量白蛋白吗[J].中华内科杂志,2019,58(5):377-381.

[3] CROKE L. Gestational hypertension and preeclampsia: a practice bulletin from ACOG[J]. Am Fam Physician, 2019,100(10):649-650.

[4] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J].中华妇产科杂志,2020,55(4):227-228.

[5] MITCHELL S C, SHELDON T A, SHAW A B. Quantification of proteinuria: a re-evaluation of the protein/creatinine ratio for elderly subjects[J]. Age Ageing, 1993, 22(6):443-449.

[6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney

disease[J]. Kidney Int, 2013, 3(Suppl):S1-S150.

[7] INKER L A, GRAMS M E, LEVEY A S, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(2):206-217.

[8] LEVEY A S, GANSEVOORT R T, CORESH J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1):84-104.

[9] 蔺海旗,陈亮,唐璐,等.尿液蛋白质组学评估机体病理性变化的意义[J].中国组织工程研究,2021,25(20):3259-3266.

[10] 孙治平,武晓春,戴瑛,等.尿微量白蛋白/肌酐在老年健康体检人群慢性肾脏病筛查中的应用[J].实用老年医学,2021,35(3):278-281.

[11] LI B, CHEN K, WANG J, et al. Low-grade albuminuria is associated with high cardiovascular risk in CVD-free and normoal buminuric Chinese adults: Results from the REACTION study[J]. J Diabetes, 2021, 13(8):648-660.

[12] FLOEGE J, BARBOUR S J, CATTRAN D C, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2019, 95(2):268-280.

(收稿日期:2022-01-25 修回日期:2022-02-25)

(上接第 1346 页)

参考文献

[1] 中华消化杂志编辑委员会,中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组.中国慢性胆囊炎,胆囊结石内科诊疗共识意见(2018 年)[J].中华消化杂志,2019,39(2):73-79.

[2] 吕复君,丁丹丹,刘江伟,等.新疆维吾尔自治区维吾尔族和哈萨克族及汉族女性胆囊结石的流行病学调查[J].中国全科医学,2019,22(20):2436-2440.

[3] 葛宏升.胆囊结石形成机理及影响因素的最新研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(59):144-145.

[4] 陈武,张曙光,刘建通.腹腔镜胆囊切除胆道探查术与传统开腹手术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床效果[J].检验医学与临床,2018,15(11):1654-1658.

[5] 刘昌,孟凡迪,王瑞涛.胆石症基础研究现状与展望[J].中国实用外科杂志,2021,41(1):48-51.

[6] 宋睿,杜国平.胆石症的研究进展与新认识[J].医学理论与实践,2018,31(10):1427-1428.

[7] SHABANZADEH D M. Incidence of gallstone disease and complications[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(2):

81-89.

[8] LEE J, CHOE S, PARK J W, et al. The risk of colorectal cancer after cholecystectomy or appendectomy: a population-based cohort study in Korea[J]. J Preventive Med Public Health, 2018, 51(6):281-288.

[9] ZHANG Y, LIU H, LI L, et al. Correction: cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies[J]. PLoS One, 2018, 13(1):e0191587.

[10] 周亚柏,张开光,王成,等.ERCP 治疗胆管末端良性病变并胆管炎的疗效及复发因素分析[J].安徽医科大学学报,2020,55(9):1412-1415.

[11] 王雷鸣,陈晨,丁辉,等.经内镜逆行胰胆管造影联合腹腔镜胆囊切除术后胆囊结石合并胆总管结石复发的危险因素分析[J/CD].中华普通外科学文献(电子版),2019,13(3):224-228.

[12] 陈则旭.血清胆汁酸谱变化对胆结石发病预测及证候研究[D].广州:广州中医药大学,2018.

(收稿日期:2021-08-07 修回日期:2022-02-18)