

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.01113

24 h 尿蛋白定量预测方程的诊断效能比较

杨 杨¹, 谢院生^{1*}, 卢光明², 李作祥¹, 苏华斌¹, 孔德阳¹, 陈香美¹

1. 解放军总医院肾内科, 肾脏疾病国家重点实验室, 北京 100853
2. 解放军总医院南楼门诊部, 北京 100853

[摘要] **目的** 通过分析尿蛋白/尿肌酐(Upro/Ucr)、尿白蛋白/尿肌酐(Ualb/Ucr)、尿蛋白/尿渗透压(Upro/Uosm)及尿白蛋白/尿渗透压(Ualb/Uosm)与24 h尿蛋白定量(24-UP)的相关性,建立并验证尿蛋白排泄量预测方程。**方法** 将参与本研究的530例患者随机分成2组:开发组300例,验证组230例。利用简单线性回归的方法建立尿蛋白预测方程,通过Pearson相关性分析、计算相对差值和绝对差值,绘制ROC曲线综合评价方程预测的准确性。**结果** 建立的预测方程分别为E1-UP (mg/24 h) = 86.1 × [Upro/Ucr (mg/mmol)]^{0.595}; E2-UP (mg/24 h) = 53.5 × [Ualb/Ucr (mg/mmol)]^{0.704}; E3-UP (mg/24 h) = 21.3 × [Upro/Uosm (mg/osm)]^{0.598}; E4-UP (mg/24 h) = 10.9 × [Ualb/Uosm (mg/osm)]^{0.698}。Ualb/Ucr预测尿蛋白排泄量的相关性和准确性优于其他3种检测方法。绘制ROC曲线未发现4种方法的诊断效能存在显著差异。在CKD 1~4期时,方程预测的蛋白排泄量与24-UP存在极好的相关性,但在CKD 5期时,所有方程预测的准确性均显著下降。**结论** 虽然Ualb/Ucr预测的尿蛋白排泄量与24-UP相关性和准确性略优于其他3种方法,但4种尿蛋白定量替代方法在预测的综合效能上差异并无统计学意义。

[关键词] 尿;蛋白;肌酐;白蛋白;24 h尿蛋白定量

[中图分类号] R 446.121.3

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)10-1113-05

Establishment of equations for predicting 24-hour urine protein excretion and testing of their performance

YANG Yang¹, XIE Yuan-sheng^{1*}, LU Guang-ming², LI Zuo-xiang¹, SU Hua-bin¹, KONG De-yang¹, CHEN Xiang-mei¹

1. Department of Nephrology, State Key Lab of Kidney Disease, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China
2. South Clinical Department, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

[Abstract] **Objective** To establish equations for predicting the 24-hour urine protein (24-UP) excretion by analyzing the correlation of four parameters including urine protein/creatinine ratio (Upro/Ucr), urine albumin/creatinine ratio (Ualb/Ucr), urine protein/osmolality ratio (Upro/Uosm) and albumin/osmolality ratio (Ualb/Uosm) with 24-UP. **Methods** Totally 530 patients were randomly divided into two groups, with 300 for establishing equations and the other 230 for testing the performance of the equations. The equations were set up by linear regression model. The performance of the equations was assessed by Pearson correlation, Bland-Altman plot, calculating the difference and ROC analysis. **Results** The equations were as follows: E1-UP (mg/24 h) = 86.1 (Upro/Ucr [mg/mmol])^{0.595}, E2-UP (mg/24 h) = 53.5 (Ualb/Ucr [mg/mmol])^{0.704}, E3-UP (mg/24 h) = 21.3 (Upro/Uosm [mg/osm])^{0.598}, and E4-UP (mg/24 h) = 10.9 (Ualb/Uosm [mg/osm])^{0.698}. Equation based on Ualb/Ucr achieved a better dependence and accuracy compared with the other 3 equations. However, ROC analysis showed no significant difference in diagnostic performance among the 4 equations. We also noticed that excellent correlation was found between the predicted urine protein excretion and 24-hour protein excretion when the patients were at CKD 1 to 4 stages. When patients were at CKD 5 stage, the accuracy and dependence of the equations fell sharply. **Conclusion** Though the correlation and accuracy of Ualb/Ucr are better than the other 3 methods, the overall performance is not significantly different among the 4 methods.

[Key words] urine; protein; creatinine; albumin; 24-hour protein excretion

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(10):1113-1117]

蛋白尿是肾脏疾病最常见的表现之一,同时也是肾脏疾病进展的重要危险因素。因此,尿蛋白检

[收稿日期] 2011-08-02 **[接受日期]** 2011-09-08

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(“973”计划,2007CB207405)。Supported by National Program on Key Basic Research Projects (“973” Program, 2007CB207405)。

[作者简介] 杨 杨,硕士生。E-mail: yybjzy2008@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 010-66937077, E-mail: xieyuansn@yahoo.com.cn

测的准确性对诊断和预后评价意义重大。目前,尿蛋白检测手段十分多样,但其中最常用的是试纸法尿蛋白半定量(dipstick protein, DSP)检测和24 h尿蛋白定量检测(24-hour urine protein excretion, 24-UP)两种。试纸法半定量测定价格低廉,具有即时性,但是仅可提供尿蛋白排泄量的大致信息;24 h尿蛋白定量是经典的尿蛋白排泄量检测手段,它曾一直被认为是尿蛋白检测的“金标准”。但是,24 h尿蛋白定量实施十分繁琐,患者在收集24 h尿标本时不能自由活动,依从性差,很难完整收集尿液,且门诊患者24 h尿蛋白定量准确性更差,往往低估患者尿蛋白排泄量。基于24 h尿蛋白定量检测的缺陷,一些替代24 h尿蛋白定量的新方法涌现出来,包括即时尿蛋白/尿肌酐比值(spot urine protein/creatinine ratio, Upro/Ucr)、尿白蛋白/尿肌酐比值(spot urine albumin/creatinine ratio, Ualb/Ucr)、尿蛋白/尿渗透压比值(spot urine protein/osmolality ratio, Upro/Uosm)等。其中前两种检测方法目前较为常用。这些替代方法具有即时性的特点,仅通过一次晨尿或点时间尿样本就可以预测出尿蛋白排泄量程度。但是这些方法检测结果与24 h尿蛋白定量并非是完全对应关系,因此本研究希望通过大样本尿标本测定建立这些方法与24 h尿蛋白定量的线性关系,建立24 h尿蛋白排泄量预测方程。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2011年1月至2011年7月就诊于解放军总医院肾脏病科的住院患者530例,男性310例、女性220例,平均年龄(43.1±15.5)岁。其中慢性肾炎231例,肾病综合征112例,糖尿病肾病58例,高血压肾损害42例,紫癜性肾炎29例,狼疮性肾炎31例,多囊肾病17例,其他肾脏疾病10例。随机抽取300例患者作为方程建立组,另外230例患者作为方程验证组。

1.2 尿标本的采集 患者入院后第2天清晨留取晨尿10 ml。留取晨尿后开始留取24 h尿,直至第3天清晨,将第3天晨尿一并收集,将收集的24 h尿液放入容器中充分混合,由护士记录尿量,并从中取出10 ml 24 h尿标本。要求所有记录24 h尿量的患者在此24 h期间仅可在病房中活动,保证所有尿液均完整收集。收集的尿液即刻离心15 min,提取上清液,以1.5 ml EP管储存,在-80℃环境中储存至标本全部收集完全后统一测定。

1.3 尿标本的检测 尿蛋白浓度利用RANDOX[®]尿蛋白检测试剂盒(RANDOX Laboratories Ltd.)测定。尿白蛋白浓度利用BN[®] Pro-Spec System检

测,试剂为SIEMENS[®]白蛋白检测试剂盒(SIEMENS[®] Healthcare Diagnosis Products GmbH),检测方法为散射比浊法。尿肌酐采用Jaffe动力法测定。尿渗透压采用美国东南公司生产的冰点渗透压测定仪测定。

1.4 统计学处理 利用简单线性回归的方法建立尿蛋白预测方程。利用Pearson及Spearman相关比较方程预测的蛋白排泄量与24 h尿蛋白定量的相关性。利用相对差值、绝对差值分析预测方程的准确性。在不同24 h尿蛋白定量界值下绘制ROC曲线,并通过ROC曲线下面积比较分析各方程的总体诊断效能差异。最后根据不同的CKD分期分析方程预测的蛋白量与24 h尿蛋白定量的相关性。采用SPSS17.0和Medcalc11.0进行统计分析,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 4种尿蛋白检测方法与24 h尿蛋白定量相关性分析及公式建立 通过分析Upro/Ucr、Ualb/Ucr、Upro/Uosm和Ualb/Uosm与24 h尿蛋白定量的相关性,我们发现对数-对数模式达到最大的决定系数(R^2),因此采用对数模式下分析并建立24 h尿蛋白定量的预测方程。

对数化的Upro/Ucr与对数化的24 h尿蛋白定量相关性如图1A所示,两者决定系数 R^2 为0.800。在对数模式下,以Upro/Ucr为自变量,以24 h尿蛋白定量为因变量的线性回归方程为: $\text{Log}[24\text{-UP}(\text{mg}/24\text{ h})]=0.595 \log[\text{Upro}/\text{Ucr}(\text{mg}/\text{mmol})]+1.935$ ($R^2=0.800, P<0.0001$)。将对数模式转换成较容易使用的指数模式: $\text{E1-UP}(\text{mg}/24\text{ h})=86.1 \times [\text{Upro}/\text{Ucr}(\text{mg}/\text{mmol})]^{0.595}$ 。利用相同的方法,建立另外3种检测方法的尿蛋白定量预测方程(图1B~1C),其指数模式分别为: $\text{E2-UP}(\text{mg}/24\text{ h})=53.5 \times [\text{Ualb}/\text{Ucr}(\text{mg}/\text{mmol})]^{0.704}$; $\text{E3-UP}(\text{mg}/24\text{ h})=21.3 \times [\text{Upro}/\text{Uosm}(\text{mg}/\text{osm})]^{0.598}$; $\text{E4-UP}(\text{mg}/24\text{ h})=10.9 \times [\text{Ualb}/\text{Uosm}(\text{mg}/\text{osm})]^{0.698}$ 。利用以上4个方程预测的尿蛋白排泄量分别以e-UP1至e-UP4表示。

2.2 验证预测方程的准确性及诊断效能

2.2.1 方程预测的蛋白排泄量e-UP与24 h尿蛋白定量相关性比较 Upro/Ucr预测的蛋白排泄量对数值log e-UP1与24 h尿蛋白定量对数值log 24-UP相关系数 $r=0.858, P<0.0001$; Ualb/Ucr预测的蛋白排泄量对数值log e-UP2与24 h尿蛋白定量对数值log 24-UP相关系数 $r=0.896, P<0.0001$; Upro/Uosm预测的蛋白排泄量对数值log e-UP3与24 h尿蛋白定量对数值log 24-UP相关系

数 $r=0.857, P<0.0001$; Ualb/Uosm 预测的蛋白排泄量对数值 $\log e\text{-UP4}$ 与 24 h 尿蛋白定量对数值

$\log 24\text{-UP}$ 相关系数 $r=0.874, P<0.0001$ 。

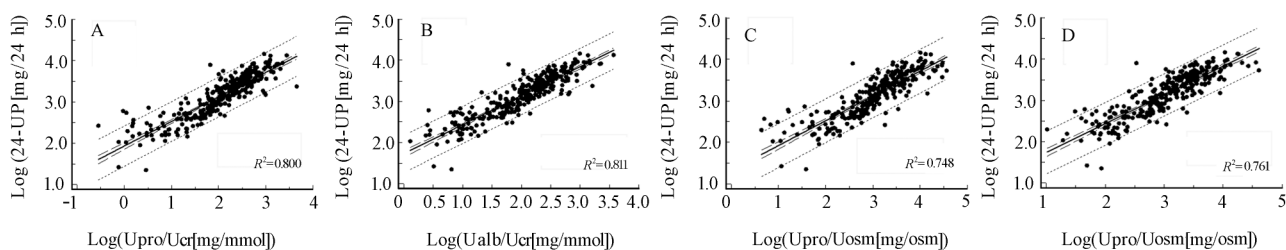


图 1 利用简单线性回归模型建立尿蛋白预测方程

Fig 1 Establishment of equations using simple linear regression model

A: $\text{Log}(24\text{-UP} [\text{mg}/24 \text{ h}]) = 0.595 \text{ log}(\text{Upro}/\text{Ucr} [\text{mg}/\text{mmol}]) + 1.935$; B: $\text{Log}(24\text{-UP} [\text{mg}/24 \text{ h}]) = 0.704 \text{ log}(\text{Ualb}/\text{Ucr} [\text{mg}/\text{mmol}]) + 1.728$; C: $\text{Log}(24\text{-UP} [\text{mg}/24 \text{ h}]) = 0.598 \text{ log}(\text{Upro}/\text{Uosm} [\text{mg}/\text{osm}]) + 1.328$; D: $\text{Log}(24\text{-UP} [\text{mg}/24 \text{ h}]) = 0.698 \text{ log}(\text{Ualb}/\text{Uosm} [\text{mg}/\text{osm}]) + 1.038$

2.2.2 方程预测的蛋白排泄量 e-UP 与 24 h 尿蛋白定量准确性比较 相对差值(difference)指方程预测的蛋白排泄量对数值与 24 h 尿蛋白定量对数值的差值。绝对差值(absolute difference)指相对差值的绝对值。图 2A 和图 2B 分别讨论了在尿蛋白半定量水平下 4 个方程预测的蛋白排泄量对数值与 24 h 尿蛋白定量对数值的相对差值和绝对差值。在 DSP=0 mg/L 及 DSP=5 000 mg/L 时, Ualb/Ucr、Ualb/Uosm 与 24 h 尿蛋白定量的相对差值较 Upro/Ucr、Upro/Uosm 更接近于 0 点; 而 DSP=0 mg/L 时, Ualb/Ucr 与 24 h 尿蛋白定量的绝对差值低于 Upro/Ucr、Upro/Uosm 和 Ualb/Uosm, 差异

有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 利用 ROC 曲线分析比较 4 个预测方程的诊断效能 在不同的 24 h 尿蛋白定量阈值下比较 Upro/Ucr、Ualb/Ucr、Upro/Uosm 和 Ualb/Uosm 预测尿蛋白排泄量 ROC 曲线下面积, 结果(图 3)发现: 无论在微量蛋白尿时(24 h 尿蛋白定量为 500 mg/24 h), 还是在大量甚至极大量蛋白尿时(24 h 尿蛋白定量为 3 000、5 000 mg/24 h), 4 种方法预测的蛋白排泄量 ROC 曲线下面积差异均无统计学意义。但随着尿蛋白量的增加, 所有检测方法 ROC 曲线下面积均逐渐减小。

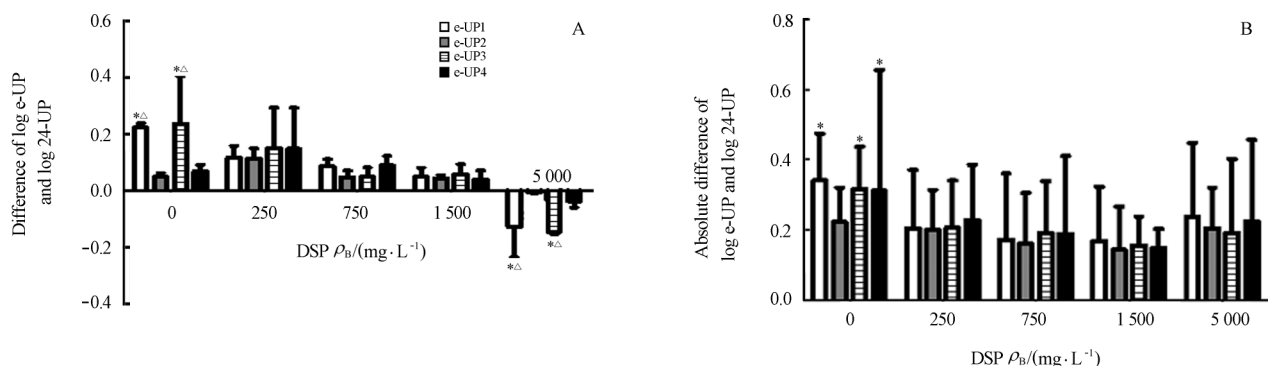


图 2 方程预测蛋白排泄量与实际测得的 24 h 尿蛋白定量相对差值(A)和绝对差值(B)

Fig 2 Difference (A) and absolute difference (B) between log predicted protein excretion and log 24-hour protein excretion

* $P<0.05$ vs e-UP2, $\Delta P<0.05$ vs e-UP4

2.4 在不同肾功能水平下比较 4 个方程预测的蛋白排泄量 e-UP 与 24 h 尿蛋白定量的相关性 不同的 CKD 分期时, 比较方程预测的尿蛋白排泄量与 24 h 尿蛋白定量相关性, 结果如表 1 所示: 在 CKD 1~4 期时, 4 个方程预测的蛋白排泄量表现与 24 h

尿蛋白定量有很好的相关性, 而在 CKD 5 期时, 4 个方程预测的尿蛋白排泄量与 24 h 尿蛋白定量相关系数 r 显著下降。在各个 CKD 分期内, 4 种检测方法之间差异无统计学意义。

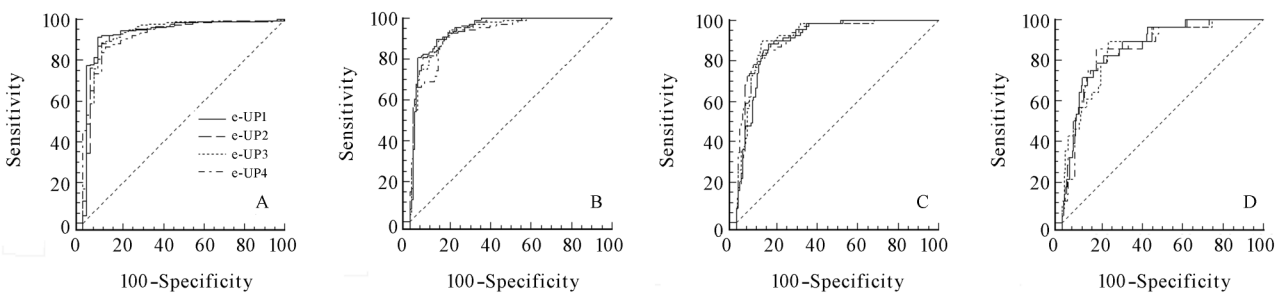


图3 不同24 h尿蛋白定量阈值下4种检测方法预测的尿蛋白排泄量ROC曲线下面积比较

Fig 3 Comparison on areas under ROC of four equations at thresholds of different 24-hour protein excretion

A-D: 24-hour urine protein excretion is 500, 1 500, 3 000, 5 000 mg/24 h, respectively

表1 不同CKD分期4种检测方法预测尿蛋白排泄量与24 h尿蛋白定量相关系数比较

Tab 1 Comparison of correlation coefficients between predicted protein excretion and 24-hour protein excretion among 4 equations at different CKD stages

CKD stage	n	Upro/Ucr	Ualb/Ucr	Upro/Uosm	Ualb/Uosm
1	79	$r=0.919, P<0.0001$	$r=0.928, P<0.0001$	$r=0.911, P<0.0001$	$r=0.917, P<0.0001$
2	57	$r=0.896, P<0.0001$	$r=0.901, P<0.0001$	$r=0.898, P<0.0001$	$r=0.881, P<0.0001$
3	30	$r=0.875, P<0.0001$	$r=0.870, P<0.0001$	$r=0.859, P<0.0001$	$r=0.888, P<0.0001$
4	22	$r=0.875, P<0.0001$	$r=0.876, P<0.0001$	$r=0.876, P<0.0001$	$r=0.875, P<0.0001$
5	42	$r=0.527, P<0.0001$	$r=0.543, P<0.0001$	$r=0.581, P<0.0001$	$r=0.518, P<0.0001$

3 讨论

蛋白尿是肾脏疾病最主要的临床表现,也是肾脏疾病进展的主要危险因素之一。Hsu等^[1]认为不论是微量蛋白尿还是大量蛋白尿均是患者进入终末期肾脏疾病的独立危险因素,但是大量蛋白尿的患者罹患终末期肾脏疾病的风险更大。Hemmelgarn等^[2]认为大量蛋白尿的患者远期病死率和罹患心肌梗死的危险均显著增加。心血管系统疾病是慢性肾脏病患者最常见的合并症和主要的致死原因,目前已有大量的临床研究证实蛋白尿及其严重程度与患者心血管疾病发病率和病死率密切相关^[3-5]。因此,尿蛋白的检测是临床医生评估病情和预测预后最重要的手段之一。尿蛋白定量检测的方法中,最常用的仍然是24 h尿蛋白定量测定。该方法是最直接了解尿蛋白排泄量的手段,但准确收集24 h尿液十分困难且繁琐,有研究发现其误差甚至达到15%~30%^[6]。进行本研究的医学中心为了克服24 h尿蛋白定量波动性大的缺点,在研究起始时对所有临床医生进行了统一的培训,在患者入院后告知患者正确留取24 h尿液的方法及重要性,如果患者存在尿液的显著丢失,则在第2天重新收集,从而最大程度上保证了尿液收集的完整和准确。

为了克服24 h尿蛋白定量繁琐的缺点,近年来国外学者提出了一些24 h尿蛋白定量的替代方法。

美国NKF-K/DOQI工作组在慢性肾脏病临床指南中提出了利用尿蛋白/尿肌酐比值替代24 h尿蛋白定量^[7]。尿肌酐在一定程度上反映了肾脏的浓度稀释功能,与患者尿量和尿液比重存在一定的相关性^[8],因此该比值能够通过一次点时间的尿标本反映尿蛋白真实排泄量。而尿液渗透压更直接地反映了肾脏浓缩稀释功能,因此尿蛋白/尿渗透压比值则同样有可能客观反映尿蛋白排泄量^[9]。但是,从该比值的形式上无法确定其与24 h尿蛋白定量实际对应关系,尤其是线性关系,因此不能给临床医生一个直观的结果。我们通过对大量尿液标本的测定及数据分析,总结了尿蛋白/尿肌酐比值等与24 h尿蛋白定量的对数线性关系,并建立了预测方程,通过此方程可以将尿蛋白/尿肌酐比值直接转换为24 h尿蛋白预测排泄量,这是本研究的创新之一。

本研究通过大样本病例验证预测方程的诊断效能,发现4种替代尿蛋白定量的方法并无显著差异,尿蛋白/肌酐比值虽然在准确性上略优于其他3种方法,但白蛋白检测价格较为昂贵。尿蛋白/尿渗透压比值尚缺乏大样本病例评估其预测尿蛋白定量的准确性,本研究结果并未发现这一方法与其他3种方法比较存在显著优势。

尿肌酐反映了肾脏的浓缩稀释功能,但是同时肌酐的排泄与肾脏疾病的类型和肾功能损害的严重程度密切相关。在肾功能严重损害时,尿肌酐则不

能准确反映尿液的稀释程度,此时尿蛋白/尿肌酐比值和尿白蛋白/肌酐比值不再能够准确反映尿蛋白排泄量。通过本研究在不同慢性肾脏病分期中两者相关性的比较同样证实了这一结论,同时本研究也发现在肾损害严重时,尿蛋白/渗透压比值和尿白蛋白/渗透压比值也不能准确反映尿蛋白定量。因此,在肾脏功能严重损害时,这些方法则不再适用于尿蛋白排泄量的预测。

就我们查阅文献的结果看,本研究样本量是国内乃至国外相关研究中最大的。我们建立了通过点时间尿蛋白/尿肌酐比值预测 24 h 尿蛋白定量的线性方程,通过多层面验证并比较了 4 种检测方法预测结果的准确性和可靠性,为临床医生选择尿蛋白检测方法提供了一定的临床研究依据。但是,本研究是单中心研究,患者肾脏疾病类型、肾功能损害程度及尿蛋白排泄程度是否客观反映整体人群的分布规律尚需多中心多层面的验证和改进。

(志谢 衷心感谢解放军总医院南楼门诊部卢光明博士在实验设计和统计学处理上给予的帮助!)

[参考文献]

- [1] Hsu C Y, Iribarren C, McCulloch C E, Darbinian J, Go A S. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up[J]. Arch Intern Med, 2009, 169: 342-350.
- [2] Hemmelgarn B R, Manns B J, Lloyd A, James M T, Klarenbach S, Quinn R R, et al. Relation between kidney function, protein-

uria, and adverse outcomes[J]. JAMA, 2010, 303: 423-429.

- [3] Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Fábregas-Brouard M, Nieto-Lago V. Serum and 24-hour urine analysis in adult cyanotic and noncyanotic congenital heart disease patients[J]. Congenit Heart Dis, 2009, 4: 147-152.
- [4] Mercado N, Brughts J J, Ix J H, Shlipak M G, Dixon S R, Gersh B J, et al. Usefulness of proteinuria as a prognostic marker of mortality and cardiovascular events among patients undergoing percutaneous coronary intervention (data from the Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events [EXCITE] trial)[J]. Am J Cardiol, 2008, 102: 1151-1155.
- [5] Silva R P, Cisne K, Oliveira J M, Kubrusly M, Rodrigues Sobrinho C R, Andrade P J. Determination of microalbuminuria in hypertensive patients and in patients with coronary artery disease[J]. Arq Bras Cardiol, 2008, 90: 99-103.
- [6] Newman D J, Pugia M J, Lott J A, Wallace J F, Hiar A M. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity[J]. Clin Chim Acta, 2000, 294: 139-155.
- [7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (2 Suppl 1): S1-S226.
- [8] Parikh C R, Gyamiani G G, Carvounis C P. Screening for microalbuminuria simplified by urine specific gravity[J]. Am J Nephrol, 2002, 22: 315-319.
- [9] Serdaroglu E, Mir S. Protein-osmolality ratio for quantification of proteinuria in children[J]. Clin Exp Nephrol, 2008, 12: 354-357.

[本文编辑] 孙 岩

· 书 讯 ·

《室性心律失常的射频消融治疗》已出版

本书由胡建强、曹江、秦永文主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0305-9,16开,定价:128.00元。本书获上海科技专著出版资金资助。

本书对室性心律失常的发生机制、诊断及治疗进行了系统的简述,特别对室性心律失常的消融治疗,结合新技术与新方法对特发性、器质性、遗传性室性心律失常的机制、电生理标测、消融方法,进行了论述,尤其对特发性室性心律失常的电生理特点、标测消融方法和导管操作技巧,结合具体病例进行了详细说明,并加以分析、点评,图文并茂,便于读者理解。此外,对术前评价、术前准备、围术期处理及并发症防治,也进行了详细的阐述,以利于更好地在临床开展室性心律失常的射频消融工作。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>