

# 尿蛋白定性和定量及尿清蛋白与总蛋白比值临床价值研究\*

刘荣凤<sup>1</sup>, 石岩岩<sup>2</sup>, 栾海霞<sup>1</sup>, 张永志<sup>1</sup>, 牟莉<sup>1</sup>, 周玲<sup>1</sup>, 袁慧<sup>1</sup>, 曾小莉<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院检验科, 北京 100029;

2. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心, 北京 100191)

**摘要:**目的 比较尿蛋白定性和定量的三个指标干化学法尿蛋白、尿清蛋白、尿总蛋白及尿清蛋白与总蛋白比值应用于蛋白尿筛查的研究。方法 选取2015年10月~2016年7月于首都医科大学附属北京安贞医院就诊患者282例新鲜样本,分别进行尿蛋白干化学试纸法、尿清蛋白和尿总蛋白定量分析。比较尿蛋白干化学试纸法各组区分尿蛋白的能力。研究检测尿蛋白三个指标的相关关系。最后分析尿清蛋白与总蛋白比值在正常清蛋白尿、轻度清蛋白尿、大量清蛋白尿之间的差异。结果 ①尿蛋白干化学试纸法结果为一、±、+、++、+++组对应的尿清蛋白、尿总蛋白及尿清蛋白与总蛋白比值分别为 $21.91 \pm 6.23$ ,  $145.60 \pm 26.82$ ,  $457.11 \pm 81.63$ ,  $3.957.48 \pm 1.171.65$ ,  $4.300 \pm 1.445.11$  mg/L;  $114.02 \pm 4.87$ ,  $233.86 \pm 23.39$ ,  $718.05 \pm 100.98$ ,  $6.347.62 \pm 2.023.12$ ,  $8.527.43 \pm 1.291.39$  mg/L;  $16.58\% \pm 1.26\%$ ,  $30.79\% \pm 3.60\%$ ,  $55.98\% \pm 4.31\%$ ,  $67.70\% \pm 4.20\%$ ,  $75.44\% \pm 4.93\%$ 。除弱阳性组外,尿蛋白干化学定性阳性各组与阴性组相比,尿清蛋白和尿总蛋白定量结果之间的差异均有统计学意义( $F=68.196 \sim 81.66$ ,  $P$ 值均 $<0.01$ );尿蛋白干化学阳性各组与阴性组相比,尿清蛋白与总蛋白比值之间的差异均有统计学意义( $F=46.63$ ,  $P<0.001$ )。②尿清蛋白/肌酐低于30 mg/g时,干化学蛋白定性、尿清蛋白、总蛋白相关性较差(尿清蛋白、尿总蛋白与尿蛋白干化学试纸法 Spearman 系数分别为0.049, 0.225,  $P=0.534$ ,  $P<0.01$ );尿清蛋白与总蛋白 Pearson 相关系数为0.684,  $P<0.01$ );尿清蛋白/肌酐高于30 mg/g时,三者相关性良好(尿清蛋白、尿总蛋白与干化学蛋白定性 Spearman 系数分别为0.736和0.806,  $P$ 值均 $<0.01$ );尿清蛋白与总蛋白 Pearson 相关系数为0.989,  $P<0.01$ )。③正常清蛋白尿组、轻度清蛋白尿组和大量清蛋白尿组比较,其尿清蛋白与总蛋白比值之间的差异均有统计学意义( $F=365.266$ ,  $P<0.01$ )。结论 干化学尿蛋白定性无法正确区分尿蛋白阴性和弱阳性。可以采用尿清蛋白与总蛋白比值在高危人群中筛查蛋白尿。

**关键词:**尿清蛋白;尿总蛋白;尿液干化学试纸法;尿清蛋白/尿总蛋白;蛋白尿

**中图分类号:**R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)06-105-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.030

## Correlation between Urine Qualitative Test and Protein Quantitation and Clinical Value of Urine Albumin/Protein Ratio in Proteinuria

LIU Rong-feng<sup>1</sup>, SHI Yan-yan<sup>2</sup>, LUAN Hai-xia<sup>1</sup>, ZHANG Yong-zhi<sup>1</sup>, MOU Li<sup>1</sup>, ZHOU Ling<sup>1</sup>

YUAN Hui<sup>1</sup>, ZENG Xiao-li<sup>1</sup> (1. Department of Laboratory Medicine,

Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China;

2. Clinical Epidemiology Center, the Third Hospital of Beijing University, Beijing 100191, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between urine albumin, urine protein and qualitative urine protein and diagnostic value of urine albumin/protein ratio in proteinuria. **Methods** Urine albumin, protein and qualitative urine protein of 282 patients in Beijing Anzhen Hospital during October 2015 to July 2016 were detected. The difference of urine albumin, urine protein and urine albumin/protein ratio between groups were analyzed according to qualitative urine protein test. Then the correlations between urine albumin, urine protein and qualitative urine protein were analysed. Finally, the difference of urine albumin/protein ratio between normal albuminuria, mild albuminuria, macro albuminuria was analyzed. **Results** ① According to qualitative urine protein results “—, ±, +, ++, +++”, corresponding urine albumin and protein and urine albumin/protein ratio were  $21.91 \pm 6.23$ ,  $145.60 \pm 26.82$ ,  $457.11 \pm 81.63$ ,  $3.957.48 \pm 1.171.65$ ,  $4.300 \pm 1.445.11$  mg/L;  $114.02 \pm 4.87$ ,  $233.86 \pm 23.39$ ,  $718.05 \pm 100.98$ ,  $6.347.62 \pm 2.023.12$ ,  $8.527.43 \pm 1.291.39$  mg/L;  $16.58\% \pm 1.26\%$ ,  $30.79\% \pm 3.60\%$ ,  $55.98\% \pm 4.31\%$ ,  $67.70\% \pm 4.20\%$ ,  $75.44\% \pm 4.93\%$ . There was significant difference in urine albumin and protein between positive groups and negative group except for trace positive group. There was significant difference in urine albumin/protein ratio between positive groups and negative group. ② When ACR was lower than 30 mg/g, the correlation between protein dipstick test results and urine albumin and urine protein was poor (Spearman's correlation coefficient

\* 基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(NO.2015-3-052)。

作者简介:刘荣凤(1981—),女,硕士,医师,主要从事临床生化与免疫, Tel:15210467952, E-mail: aser1981@sina.com。

通讯作者:曾小莉,女,主任技师, E-mail: greatzxl@163.com。

were 0.049 and 0.225,  $P=0.534$ ,  $P<0.01$ . Pearson correlation coefficient was 0.684,  $P<0.01$ , while the correlation was better when ACR was above 30 mg/g (Spearman's correlation coefficient were 0.736 and 0.806,  $P<0.01$ . Pearson's correlation coefficient were 0.989,  $P<0.01$ ). ③ There was significant difference in urine albumin/protein ratio between normal albuminuria, mild albuminuria and macro albuminuria ( $F=365.266$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** It is hard for protein dipstick test to distinguish negative and trace protein urine. Urine albumin/protein ratio can be used to screen for high risk population.

**Keywords:** urine albumin; urine protein; qualitative urine protein; proteinuria

蛋白尿长期以来被公认为肾小球疾病的标志,近年来研究发现,蛋白尿不仅可用于慢性肾病的诊断,在糖尿病、心血管疾病的诊断、预后和危险分层方面也提供重要信息。因此,蛋白尿已成为一种辅助诊断慢性肾病及指导预后和治疗的指标。但是,在临床上采用哪种检测方法筛查蛋白尿,目前尚无统一结论。本文就目前临床常见的尿蛋白检测指标包括干化学尿蛋白检测、尿清蛋白检测、尿总蛋白检测这三者之间的一致性及相关性进行分析,同时对尿清蛋白/尿总蛋白比值进行相关研究。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择2015年10月~2016年7月就诊于首都医科大学附属北京安贞医院临床门诊及住院就诊的正常人及高血压、糖尿病和慢性肾病患者的新鲜随机尿液样本,共计282例,其中男性142例,女性140例,两组人员的性别和年龄差异无统计学意义。

**1.2 仪器与试剂** 尿清蛋白检测试剂盒(德国德赛诊断系统有限公司生产);尿总蛋白检测试剂盒(美国贝克曼公司生产);尿干化学试剂条(爱科来医疗电子有限公司产品)。尿蛋白定性应用爱科来AX-4280尿液分析仪,尿清蛋白、尿总蛋白水平检测应用贝克曼DXC880I全自动免疫生化分析仪。

**1.3 方法** 应用干化学法检测尿蛋白定性,免疫

比浊法检测尿清蛋白,邻苯三酚比色法检测尿总蛋白。根据2012年提高全球肾脏病预后国际指南(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO),分别以尿清蛋白/肌酐(ACR)  $\leq 30$  mg/g,  $30 \sim 300$  mg/g及  $>300$  mg/g为标准,将尿液分为3类:正常清蛋白尿、轻度清蛋白尿、大量清蛋白尿。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS12.0统计学软件进行数据分析,计量资料数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析;尿清蛋白与尿总蛋白两变量的相关性分析采用Pearson相关分析;尿清蛋白、尿总蛋白与干化学尿蛋白定性两变量的相关性分析均采用Spearman相关分析,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 以干化学尿蛋白定性结果分组,比较尿清蛋白、尿总蛋白及尿清蛋白/尿总蛋白的水平** 见表1。除弱阳性组外,尿蛋白干化学定性阳性各组与阴性组相比,尿清蛋白和尿总蛋白定量结果之间的差异均有统计学意义( $F=68.196 \sim 81.66$ ,  $P$ 值均  $<0.01$ );尿蛋白干化学阳性各组与阴性组相比,尿清蛋白与总蛋白比值之间的差异均有统计学意义( $F=46.63$ ,  $P<0.001$ )。

表1 各组尿清蛋白、尿总蛋白及尿清蛋白/尿总蛋白比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	干化学尿蛋白定性					F	P
	-	±	+	++	+++		
尿清蛋白(mg/L)	21.91±6.23	145.60±26.82	457.11±81.63	3 957.48±1 171.65	4 300±1 445.11	81.66	0.000
尿总蛋白(mg/L)	114.02±4.87	233.86±23.39	718.05±100.98	6 347.62±2 023.12	8 527.43±1 291.39	68.196	0.000
尿清蛋白/尿总蛋白(%)	16.58±1.26	30.79±3.60	55.98±4.31	67.70±4.20	75.44±4.93	46.63	0.000

**2.2 干化学尿蛋白定性、尿清蛋白、尿总蛋白的相关性** 见表2。ACR  $\leq 30$  mg/g时,干化学蛋白定

性、尿清蛋白、总蛋白相关性较差;ACR  $>30$  mg/g时,三者相关性良好。

表2 干化学尿蛋白定性、清蛋白、总蛋白的相关性比较

分 组	项目	总蛋白		清蛋白		项目	总蛋白	
		Spearman 系数	P 值	Spearman 系数	P 值		Spearman 系数	P 值
总体	干化学	0.642	0.000	0.690	0.000	清	0.989	0.000
ACR $\leq 30$ mg/g	蛋白	0.225	0.004	0.049	0.534	蛋	0.684	0.000
ACR $>30$ mg/g	定性	0.806	0.000	0.736	0.000	白	0.989	0.000

2.3 尿清蛋白/尿总蛋白在不同程度清蛋白尿中的差别 尿清蛋白/尿总蛋白比值在正常清蛋白尿(157例,  $9.65\% \pm 0.72\%$ )、轻度清蛋白尿(89例,  $42.38\% \pm 1.99\%$ )、大量清蛋白尿(36例,  $69.01\% \pm 2.30\%$ )中的差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。

3 讨论 慢性肾病是一种在世界范围内发病率达8%~16%的疾病,其并发症包括心因性死亡、急性肾损伤、认知能力障碍、贫血、骨代谢异常和骨折等。早期筛查并及时干预,能够预防该疾病进展,减少终末期肾病等发病率<sup>[1]</sup>。自从2002年慢性肾病定义为连续3个月或以上的肾小球滤过率 $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以来<sup>[2]</sup>,大量研究显示蛋白尿对患者的预后具有重要影响<sup>[3,4]</sup>,这促使KDIGO组织在2012年将蛋白尿列为慢性肾病分层的指标之一<sup>[5]</sup>。因此,蛋白尿的检测对高风险人群及肾病患者具有重要意义。蛋白尿诊断的“金标准”是24 h尿蛋白,但是24 h尿准确留取不方便,患者依从性不好,而研究显示随机尿蛋白的检测结果显示与24 h尿蛋白相关性较好,因而随机尿蛋白检测成为方便又可靠的方法<sup>[6]</sup>。

目前常用的随机尿蛋白的检测方法包括尿蛋白干化学定性、尿清蛋白和尿总蛋白定量检测。尿蛋白干化学定性由于其方便、快捷、经济的原因,目前在流行病学调查中最受欢迎,但该方法为半定量的方法,其准确性有待证实。尿清蛋白与尿总蛋白为定量检测方法,操作简便,测定的精密度较高,而且可以实现全自动化操作,结果稳定可靠,其缺点是需要全自动生化分析仪或特种蛋白分析仪。一项系统回顾和荟萃分析显示:半定量和定量检测的阴性似然比分别为0.26(95%CI 0.16~0.40)和0.04(95%CI 0.01~0.25)<sup>[7]</sup>。国外某项研究比较尿蛋白定性、尿清蛋白在一般人群中预测慢性肾病的能力<sup>[8]</sup>,亦发现以尿清蛋白为筛查试验指标虽然会使慢性肾病的流行率偏高,但其对心血管事件的预测能力远远高于尿蛋白干化学定性。而另外一项研究比较尿清蛋白与尿总蛋白与慢性肾病并发症的关系,发现尿蛋白含量较高时,二者与慢性肾病并发症较一致<sup>[9]</sup>。这三种尿蛋白检测结果之间相关性如何,哪种检测更适合人群筛查,此类研究较少,笔者对此进行了分析。

本研究发现干化学定性为弱阳性的标本与阴性组比较,其尿清蛋白和总蛋白的差异无统计学意义,提示该方法不能准确区分阴性蛋白尿和微量蛋白尿,用于筛查试验时会造成漏检和错检,因此不适宜用作蛋白尿的筛查试验。此研究结果与其他研究结果一致<sup>[10,11]</sup>。本研究还发现,  $\text{ACR} \leq 30 \text{ mg/g}$ 时,尿蛋白干化学定性、尿清蛋白、尿总蛋白

检测结果的相关性较差;而  $\text{ACR} > 30 \text{ mg/g}$ 时,三者的相关性良好。可见随着尿清蛋白含量的增加,三种尿蛋白检测指标相关性越高,提示在大量清蛋白尿时,尿蛋白干化学定性、尿清蛋白、尿总蛋白检测结果具有临床可比性。

与尿蛋白干化学定性相比,尿清蛋白/尿总蛋白比值可以很好地区分正常尿和微量蛋白尿;尿清蛋白与尿总蛋白虽为定量检测方法,但其日间变异大,即使严格采样要求,如采用肌酐校正数据,固定时间点留尿,其日间变异仍达到400%以上<sup>[12,13]</sup>。且尿清蛋白受性别、年龄、采集时间、尿液浓度的影响<sup>[14]</sup>。国外报道,异常蛋白尿中尿清蛋白占总蛋白的比例可能达到正常尿的2~3倍<sup>[15,16]</sup>。基于此,我们首次提出使用尿清蛋白/尿总蛋白比值作为肾病患者及高危人群的筛查试验,并比较了尿清蛋白含量不同时该比值的变化。研究发现,随着尿清蛋白含量的增高,尿清蛋白/尿总蛋白比值也在不断升高,结果显示该比值可以很好地区分正常清蛋白尿、轻度清蛋白尿和大量清蛋白尿。但是本研究是单中心研究,研究的样本量较小,而且尿清蛋白及尿总蛋白检测的标准化等问题尚需解决<sup>[17]</sup>,因此,对尿清蛋白/尿总蛋白比值在疾病中的应用尚需进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Matsushita K, vander Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts[J]. *Lancet*, 2010, 375(9731): 2073-2081.
- [2] Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 suppl 1): S1-266.
- [3] Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes[J]. *JAMA*, 2010, 303(5): 423-429.
- [4] Gansevoort RT, Matsushita K, vander Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1): 93-104.
- [5] 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): 1-150.

- [9] 刘海波. 游离血红蛋白指标在悬浮红细胞质量控制中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2639, 2667.  
Liu HB. Application on the free hemoglobin target in quality control of suspended red blood cells[J]. Int J Lab Med, 2012, 33(21): 2639, 2667.
- [10] 崔莹, 吴春雪, 杨龙, 等. 丙氨酰谷氨酰胺对急性肺损伤患者的保护作用及其机制初探[J]. 临床荟萃, 2012, 27(4): 298-300, 303.  
Cui Y, Wu CX, Yang L, et al. Studies on protection effect and mechanism of analyl-glutamine during acute lung injury[J]. Clinical Focus, 2012, 27(4): 298-300, 303.
- [11] 郭永军, 孔媛媛, 关永东, 等. 外源性补充谷氨酰胺对危重病患者的影响[J]. 中华全科医学, 2012, 10(1): 49, 97.  
Guo YJ, Kong YY, Guan YD, et al. Effects of ectrin-sic glutamine on patients with critical illness[J]. Chinese Journal of General Practice, 2012, 10(1): 49, 97.
- [12] 魏超, 庄远, 汪德清. 红细胞保存时间与功能变化的研究进展[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(11): 1152-1155.  
Wei C, Zhuang Y, Wang DQ. The research prgress on the save time and function change of red blood cells[J]. Chin J Blood Transfusion, 2013, 26(11): 1152-1155.
- 收稿日期: 2016-04-07 修回日期: 2016-08-23
- 
- (上接 107 页)
- [6] Antunes VV, Veronese FJ, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24 h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(7): 2242-2246.
- [7] Mc Taggart MP, Newall RG, Hirst JA, et al. Diagnostic accuracy of point of care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2014, 160(8): 550-557.
- [8] Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, et al. Comparison between urine albumin to creatinine ratio and urine protein dipstick testing for prevalence and ability to predict the risk for chronic kidney disease in the general population (Iwate-KENCO study): a prospective community-based cohort study[J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1): 46-53.
- [9] Fisher H, Hsu CY, Vittinghoff E, et al. Comparison of associations of urine protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio with complications of CKD: a cross-sectional analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(6): 1102-1108.
- [10] 刘青艳, 李海霞, 李志艳, 等. 尿蛋白试纸条定性 with 尿清蛋白/肌酐比值的相关性分析[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(6): 423-426.  
Liu QY, Li HX, Li ZY, et al. Correlation between dipstick test for proteinuria and urine albumin-creatinine ratio[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2015, 33(6): 423-426.
- [11] 陈宾, 谈春荣, 赵旭宏, 等. 国产尿液干化学试纸法检测尿微量清蛋白的可靠性评价[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(3): 151-152, 154.  
Chen B, Tan CR, Zhao XH, et al. Evaluation of the reliability of a native urine dry chemistry test paper method to detect urine microalbumin[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(3): 151-152, 154.
- [12] Naresh CN, Hayen A, Craig JC, et al. Day to day variability in spot urine albumin-creatinine ratio measurements[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(6): 1095-1101.
- [13] Naresh CN, Hayen A, Craig JC, et al. Day-to-day variability in spot urine protein-creatinine ratio measurements[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(4): 561-566.
- [14] Mattix HJ, Hsu C, Shaykevich S, et al. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(4): 1034-1039.
- [15] Kim SM, Lee CH, Lee JP, et al. The association between albumin to creatinine ratio and total protein to creatinine ratio in patients with chronic kidney disease[J]. Clin Nephrol, 2012, 78(5): 346-352.
- [16] Atkins RC, Briganti EM, Zimmet PZ, et al. Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the Aus Diab Study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(10): 2170-2174.
- [17] 郭玮, 潘柏申. 尿清蛋白检测标准化进展及实验室应注意的问题[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(9): 577-579.  
Guo W, Pan BS. Highlight on clinical application and standardization of urinary albumin[J]. Chin J Lab Med, 2015, 38(9): 577-579.
- 收稿日期: 2016-09-07 修回日期: 2016-11-04