

• 论 著 •

# 老年人群中第二次和第一次晨尿清蛋白检测的比较

王华斌<sup>1</sup>, 李 蓉<sup>1</sup>, 刘 蕊<sup>2△</sup>, 崔小璠<sup>2</sup>, 潘文杰<sup>2</sup>, 孙 遨<sup>1</sup>

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 天津市人民医院, 天津 300121)

**摘 要:**目的 探讨老年人群中第一次晨尿和第二次晨尿清蛋白(UAC)检测评价蛋白尿的一致性。方法 2013 年 4~6 月天津市东丽区军粮城镇军粮城医院对军粮城镇管辖范围内 12 个乡村 60 岁以上老年人 191 例, 其中糖尿病和高血压患者分别占 16.8% 和 56.0%, 收集第一次与第二次晨尿, 检测 UAC 浓度和尿肌酐, 并计算 UAC/肌酐比值(ACR); 分析比较第一次晨尿 ACR(ACR1)或第一次晨尿 UAC(UAC1)和第二次晨尿 ACR(ACR2)或第二次晨尿 UAC(UAC2)的相关性, 评价两类标本诊断蛋白尿能力的一致性。结果 蛋白尿总体发病率为 23.6%, 在糖尿病组 and 高血压组人群分别是 28.1% 和 29.0%。ACR1 与 ACR2 差异无统计学意义( $P=0.271$ ), 但 UAC1 与 UAC2 差异有统计学意义( $P=0.001$ )。ACR1 与 ACR2 相关性( $r=0.901$ )高于 UAC1 与 UAC2 的相关性( $r=0.797$ ), 且在男性 ACR 中相关性最强( $r=0.938$ )。ACR1 与 ACR2 评判蛋白尿能力( $k=0.815$ )较 UAC1 与 UAC2( $k=0.627$ )有良好的一致性, 其中以男性组( $k=0.900$ )和高血压组( $k=0.850$ )的 ACR1 与 ACR2 一致性最好。结论 ACR2 评价蛋白尿的能力与 ACR1 很相近(优于 UAC), ACR2 也可作为 UAC 常规检测的可靠标本类型。

**关键词:**尿清蛋白/肌酐比值; 尿清蛋白浓度; 第二次晨尿; 第一次晨尿; 蛋白尿

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.09.024

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)09-1222-03

## Results comparison between the second and first morning voids on assess albuminuria in elderly population

Wang Huabin<sup>1</sup>, Li Rong<sup>1</sup>, Liu Rui<sup>2△</sup>, Cui Xiaofan<sup>2</sup>, Pan Wenjie<sup>2</sup>, Sun Ao<sup>1</sup>

(1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China)

**Abstract:** **Objective** To explore whether urine albumin concentration (UAC) from the second morning urine has a good consistent with that from the first morning urine when evaluated albuminuria in Chinese old people. **Methods** A total of 191 elderly people (>60 years old) from Junliangcheng community were recruited in this study, included 16.8% diabetic patients and 56.0% hypertensive patients. The first and second morning urine were collected from each participants, and detected the urinary albumin and creatinine of each urine sample, calculated the ratio of albumin and creatinine (ACR). Analyzed the correlation between UAC and ACR between the first and second morning urine. **Results** 23.6% participants were detected with albuminuria, the incidence rates of UAC in the diabetic patients and hypertensive patients were 28.1% and 29.0% respectively. ACR of the first morning union and the second morning union were closely correlated ( $r=0.901$ ), which was significant higher than the relationship of UAC ( $r=0.797$ ), especially in male the correlation of ACR was high ( $r=0.938$ ). A good concordance of ACR category (normal or albuminuria) was found between ACR of first morning union and ACR of second morning union ( $k=0.815$  in overall; in male or hypertension group were 0.900 and 0.850). **Conclusion** ACR of second morning urine might be the alternative to ACR of first morning urine (better than UAC) for albuminuria detection in elderly population.

**Key words:** urine albumin-creatinine ratio; urine albumin concentration; second morning urine voids; first morning urine voids; albuminuria

尿清蛋白(UAC)排泄量的增加被认为是早期肾损伤独立预测指标<sup>[1]</sup>, 对肾脏疾病进展及心脑血管疾病的风险评估、预后及病死率判断有重要意义<sup>[2-3]</sup>。有研究表明在老年人群中存在着较高的蛋白尿发病率, 都高于青年人群<sup>[4-7]</sup>。因此对老年人群蛋白尿筛查及监测有重要意义。目前 24 h UAC 排泄率作为评价蛋白尿的“金标准”, 但是 24 h 尿液收集困难、繁琐, 而且容易造成标本收集的误差<sup>[8]</sup>。由于随机尿个体内变异较大, 多个研究推荐采用第一次晨尿标本检测 UAC/肌酐比值(ACR)来评估蛋白尿<sup>[9-11]</sup>。Barska 等<sup>[12]</sup>报道第二次晨尿也可能作为一种 UAC 检测的可靠标本类型, 但是目前在同一研究人群中进行第一次和第二次晨尿间的直接比较的报道较为少见。另外, 第二次晨尿较第一次晨尿更方便在院内留取, 所以本研究通过比较第一次晨尿 ACR(ACR1)和第二次晨尿 ACR(ACR2)评价蛋白尿的一致性, 以判断老年人群第二次晨尿可否替代第一次晨尿作为比较可靠的 UAC 检测常规标本应用于临床。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 4~6 月天津市东丽区军粮城镇军粮城医院对军粮城镇范围内 12 个乡村 60 岁以上老年人 191 例, 男 85 例, 女 106 例; 年龄 60~85 岁, 平均(65.7±4.5)岁; 其中糖尿病患者 32 例, 高血压患者 107 例。

**1.2 仪器与试剂** 尿常规检测使用长春迪瑞 H800 全自动尿液分析仪及配套试剂。UAC 检测采用西门子 BN II ProSpecs 散射比浊特种蛋白仪及配套试剂, 其校准品可溯源到血清清蛋白标准品 ERM-DA470, 在 12.5 mg/L 和 165 mg/L 水平上的批内变异分别是 3.0%、2.1%, 用 ERM-DA470 校准偏倚分别是 8.33% 和 4.23%。BN II 特种蛋白分析仪 UAC 检测下限为 2.02 mg/L, 低于下限的就直接按 2.02 mg/L 计算。尿肌酐检测采用雅培 IC16000 自动生化仪及威特曼尿肌酐检测试剂盒, 340 μmol/L 水平批内变异 3.4%。

**1.3 方法** 检查并记录所有受试者身高、体质量、腰围等基本情况, 通过问卷形式详细记录每位老年人的患病史、用药情况、

生活习惯等,并进行生化、血、尿常规,血压,心电图等普通体检项目检查。收集老年人的第一次晨尿和第二次晨尿标本各 1 份,冻存于-80℃冰箱待测,并随机询问第一次晨尿收集到第二次晨尿收集过程中有无剧烈运动。检测前将标本放置室温中恢复到室内温度,充分混匀并在 1 500 r/min 离心 10 min,取上清液检测 UAC 浓度和尿肌酐浓度,计算 ACR 值。根据 2012 KDIGO 的临床实践指南的单位转换公式<sup>[13]</sup>, $ACR(mg/g)=UAC\times 8.84\times 1\,000/\text{尿肌酐浓度}$ , $ACR>30\,mg/g$  作为蛋白尿升高阳性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 及 MedCalc 软件进行数据处理及统计学分析。首先用统计学指标偏度和峰度来判断各参数分布的正态性,正态分布参数以均数表示,偏态分布用中位数表示;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义;ACR1 和 ACR2 阳性率的相关性用非参数 Spearman 相关线性回归模型进行分析并用 Wilcoxon 符号秩和检验进行两类标本值分布对比;用 MedCalc 软件进行 Bland-Altman plot 分析,反映 ACR1 和 ACR2 的差异性;最后以 Kappa 系数来说明两种不同标本在各种情况下判断阴阳性结果的一致性。

2 结 果

**2.1 所有被试基本情况分析** 191 例老年人基本情况见表 1。

表 1 研究对象基本情况分析

| 项目                 | 总体( $n=191$ ) | 男( $n=85$ ) | 女( $n=106$ ) |
|--------------------|---------------|-------------|--------------|
| 年龄(岁)              | 65.7±4.52     | 65.2±4.39   | 66.1±4.60    |
| BMI 指数             | 24.6±3.36     | 23.9±3.52   | 25.1±3.14    |
| 收缩压(mm Hg)         | 133.7±19.2    | 134.7±18.4  | 132.9±19.8   |
| 舒张压(mm Hg)         | 94.1±30.8     | 95.9±30.5   | 92.7±31.1    |
| 高血压比例(%)           | 56.4          | 60.9        | 52.8         |
| 血糖(mmol/L)         | 5.3±1.3       | 5.2±1.1     | 5.4±1.5      |
| 糖尿病比例(%)           | 16.7          | 11.6        | 20.7         |
| 总胆固醇(mmol/L)       | 5.3±1.0       | 5.0±0.8     | 5.5±1.0      |
| 血清肌酐( $\mu$ mol/L) | 76.8±12.9     | 85.5±12.7   | 69.9±8.3     |
| 吸烟比例(%)            | 62.8          | 49.3        | 67.8         |
| 运动 a 比例(%)         | 58.3          | 58.0        | 60.9         |
| 嗜盐 b 比例(%)         | 35.9          | 39.1        | 33.3         |

a:一周至少运动两次;b:老年人自述每天食盐较多口味偏咸。

**2.2 两次晨尿 ACR 及 UAC 水平比较** 191 例老年人的第一次和第二次晨尿标本均数和各个百分位数分布见表 2。ACR2 和 UAC2 分别稍高于 ACR1 和 UAC1。ACR1 和 ACR2 的中位数分别是 16.47、17.55 mg/g,差异无统计学意义( $P=0.271$ );UAC1 和 UAC2 的中位数分别是 14.70、16.20 mg/L,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。

表 2 两次晨尿 ACR 及 UAC 水平比较

| 项目  | ACR1<br>(mg/g) | ACR2<br>(mg/g) | UAC1<br>(mg/L) | UAC2<br>(mg/L) |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 均数  | 31.84          | 34.37          | 27.21          | 32.08          |
| P5  | 5.19           | 6.01           | 4.56           | 5.72           |
| P25 | 9.35           | 9.63           | 9.40           | 9.83           |
| P50 | 16.47          | 17.55          | 14.70          | 16.20          |
| P75 | 31.67          | 34.78          | 30.80          | 37.70          |
| P95 | 119.44         | 120.17         | 97.20          | 99.88          |

**2.3 两次晨尿 ACR 及 UAC 水平的相关性分析** ACR1 与 ACR2、UAC1 与 UAC2 均呈显著相关,ACR1 与 ACR2 的相关系数( $r$ )( $r=0.901$ )明显高于 UAC( $r=0.797$ )。两次晨尿的 ACR 及 UAC 水平的散点图分析见图 1、2(见《国际检验医学

杂志》网站论文附件)。按性别、是否患糖尿病或高血压分组,两次晨尿 ACR、UAC 的相关分析见表 3。ACR1 与 ACR2 相关性中男性组最高( $r=0.938$ ),糖尿病组最低( $r=0.723$ )。

表 3 不同分组情况下 ACR 及 UAC 水平的相关性分析

| 组别        | $n$ | ACR1 与 ACR2 | UAC1 与 UAC2 |
|-----------|-----|-------------|-------------|
| 男性组       | 85  | 0.767       | 0.689       |
| 女性组       | 106 | 0.723       | 0.756       |
| 糖尿病组      | 32  | 0.904       | 0.802       |
| 非糖尿病组     | 159 | 0.904       | 0.798       |
| 高血压组      | 107 | 0.834       | 0.790       |
| 非高血压组     | 84  | 0.771       | 0.728       |
| 糖尿病合并高血压组 | 23  | 0.850       | 0.777       |
| 普通组       | 75  | 0.938       | 0.859       |

普通组:没有患糖尿病或高血压的人群。

**2.4 ACR1 和 ACR2 的差异分析** 两次晨尿 ACR 的差异比较见图 3(见《国际检验医学杂志》网站论文附件)。中间的水平线为 ACR1 与 ACR2 差值的均值-0.9 mg/g,上下两条虚线表示差值的±1.96 标准差(SD)。ACR1 与 ACR2 的均值越大,特别是均值超过 50 mg/g 时,两者的差异就越大;95% 的差异都在±1.96SD 以内;ACR1 与 ACR2 高度相关( $r=0.901$ , $P<0.05$ )。

**2.5 两类标本诊断蛋白尿的阳性率及一致性** 191 例老年人 ACR1 阳性率为 26.2%,ACR2 阳性率为 28.3%。如果以 ACR1 和 ACR2 都升高作为蛋白尿阳性的“标准”,则全体人群发病率为 23.6%,而在糖尿病组和高血压组发病率更高,达到 28.1%和 29.0%,相对来说普通组发病率最少(16.0%),见表 4(见《国际检验医学杂志》网站论文附件)。用 ACR2 评价的蛋白尿阳性率略高于 ACR1,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。若以  $UAC>20\,mg/L$  来判断蛋白尿,则发病率为 30.4%,高于 ACR 升高比例。第一次和第二次晨尿判断蛋白尿的分级(阳性或阴性)的一致性用 Kappa 系数和百分符合率来表示。在总体人群中 ACR1 与 ACR2 评价蛋白尿分级具有良好的一致性( $k=0.82,92.7\%$ ),尤其在男性组中一致性最高( $k=0.90,96.5\%$ , $P<0.05$ ),而相对来说在糖尿病组中较低( $k=0.72,87.5\%$ )。UAC1 与 UAC2 评价蛋白尿分级的一致性  $k=0.627$ 。

3 讨 论

UAC 排泄对早期肾损伤的诊断及肾病进展的监测有着重要的提示作用,同时作为心血管疾病风险评估、预后和病死率的判断,UAC 排泄的检测已经广泛应用于临床。相关研究表明人群中存在着较高的蛋白尿发病率,尤其是老年人群中可能由于患糖尿病或高血压等影响 UAC 排泄的比例较高等原因<sup>[6]</sup>,UAC 发病率明显高于年轻人群。一项以西班牙老年人为对象的研究表明西班牙老年人(>60 岁)UAC 的发病率为 10.9%<sup>[4]</sup>;国内 2010 年的一项研究表明国内老年人 UAC 发病率为 21.4%<sup>[5]</sup>。本研究中天津郊区老年人群糖尿病和高血压患者分别占 16.8%和 56.0%,均比 2002 年国内糖尿病、高血压发病率调查的比例高<sup>[14-15]</sup>,且总体人群中蛋白尿发病率也较高,为 23.6%,而在糖尿病和高血压人群中蛋白尿发病率更高,分别是 28.1%和 29.0%。因此对老年人群蛋白尿筛查及监测显得更加重要。

有学者曾经致力于尿液标本类型(第一次晨尿或是随机尿)选择和 UAC 检测指标(ACR 或 UAC)选择的研究,并且有研究表明第一次晨尿 ACR 的个体内变异最小<sup>[16]</sup>,推荐使用第一次晨尿代替 24 h 尿作为 UAC 检测的标本。但第二次晨尿

较第一次晨尿更方便在医院留取,也能保证标本新鲜,所以本研究通过老年人人群中第二次晨尿和第一次晨尿 UAC 检测结果的对比,分析第二次晨尿能否作为可行的 UAC 检测标本。

本研究中发现第二次晨尿标本的检测结果均比第一次晨尿的结果稍高,可能由于个体活动导致 UAC 排泄增高的原因<sup>[17]</sup>。两次晨尿 ACR 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而 UAC 水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明 ACR 的变异小于 UAC 的变异。第一、二次晨尿的 ACR 或 UAC 检测结果都高度相关,并且 ACR1 与 ACR2 之间相关性( $r=0.901$ )明显高于 UAC1 与 UAC2 间相关性( $r=0.797$ )。根据第一、二次晨尿 ACR 阳性率的比较,各组中的 ACR2 升高比例都略高于 ACR1,尽管两者差异无统计学意义( $P>0.730$ ),ACR2 诊断蛋白尿的敏感性稍高于 ACR1,漏诊率更低。Kappa 系数评价两种类型标本诊断蛋白尿能力,ACR1 与 ACR2 在给蛋白尿分级的能力上具有良好的一致性( $k=0.815$ ),而 UAC 的诊断一致性在各个特征组都明显低于 ACR,总体 Kappa 值仅有 0.627。

Saydah 等<sup>[18]</sup>对美国普通人群进行第一次晨尿 ACR 与随机尿 ACR 对比研究结果表明第一次晨尿 ACR 与随机尿 ACR 有较高的相关性( $r=0.82$ ),但是两者诊断一致性低于( $k=0.51$ )本研究中的相关性( $r=0.901$ )和 Kappa 系数( $k=0.815$ )。虽然没有第二次晨尿与随机尿 UAC 检测结果的直接对比结果,本研究的结果与 Saydah 等<sup>[18]</sup>的结果在一定程度上说明了对第一次晨尿来说,第二次晨尿比随机尿更具有可比性,结果也更可靠。本研究中男性组和高血压组的第一、二次晨尿评估蛋白尿的一致性要高于其他组人群,这与 Sharon<sup>[18]</sup>的研究结果一致,而具体为什么会在男性组和高血压组人群中较高,原因尚不明确。

本研究的结果显示老年人人群中 UAC 发病率较高(23.6%),对老年人进行蛋白尿的筛查和监测有重大的意义;根据第一次晨尿和第二次晨尿的对比,ACR1 与 ACR2 比 UAC1 与 UAC2 间具有更高的相关性和一致性,特别是在男性组和高血压人群中,ACR 的变异小于 UAC;第一次晨尿和第二次晨尿 ACR 在判断蛋白尿上有相似的能力,再加上对于非住院患者来说第二次晨尿较第一次晨尿更方便收集,因此综合来讲老年人人群中第二次晨尿可代替第一次晨尿作为 UAC 检测的标本应用于临床。

## 参考文献

- [1] Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, et al. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(9): 2991-2996.
- [2] Konta T, Kudo K, Sato H, et al. Albuminuria is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in the Japanese population; the Takahata study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(6): 805-810.
- [3] Chen YY, Li YY, Lu YH, et al. Albuminuria independently predicts cardiovascular and all-cause mortality in a middle-aged and elderly Chinese population[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(4): 281-286.
- [4] Robles NR, Felix FJ, Fernandez-Berges D, et al. Prevalence of ab-

normal urinary albumin excretion in elderly people: a Spanish survey[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(2): 553-560.

- [5] Chen B, Yang D, Chen Y, et al. The prevalence of microalbuminuria and its relationships with the components of metabolic syndrome in the general population of China[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 9(10): 705-709.
- [6] Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martinez G, Soriguer F, et al. Factors affecting levels of urinary albumin excretion in the general population of Spain[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(4): 269-277.
- [7] Sheng CS, Hu BC, Fan WX, et al. Microalbuminuria in relation to the metabolic syndrome and its components in a Chinese population[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2011, 3(1): 6.
- [8] Guy M, Newall R, Borzomato J, et al. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 399(1/2): 54-58.
- [9] Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion[J]. *Clin Chem*, 2009, 68(1): 24-38.
- [10] Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 436-443.
- [11] Hortin GL. Identifying optimal sample types and decision thresholds for the urinary albumin-creatinine ratio[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(4): 598-600.
- [12] Barska I, Mikolajczyk M, Paradowski M. The alternative method for albuminuria determination: second morning urine sample instead of 24-hour urine collection[J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2013, 34(203): 255-258.
- [13] Akbari A, Clase CM, Acott P, et al. Canadian society of nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2): 177-205.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 版)[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 1-85.
- [15] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616.
- [16] Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: novel uses of data on biological variation[J]. *Clin Chem*, 1987, 33(11): 2034-2038.
- [17] Deeb A, Hadj-Aissa A, Ducher M, et al. The best way to detect elevated albuminuria[J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117(4): 333-340.
- [18] Saydah SH, Pavkov ME, Zhang C, et al. Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the national health and nutrition examination survey, 2009-2010[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(4): 675-683.

(收稿日期: 2015-01-02)

