

• 临床检验研究论著 •

## 2 型糖尿病患者尿清蛋白筛查方法的应用评价

罗效梅, 廖涌<sup>△</sup>, 谭茜, 杨瑞斌, 刘晓璐

(武警重庆总队医院, 重庆 400061)

**摘要:**目的 评价 2 型糖尿病患者的尿清蛋白筛查方法。方法 随机选取 2 型糖尿病患者 171 名, 收集其 24 h 尿测定尿清蛋白排泄率(UAER); 并留取次日随机尿和晨尿, 分别采用尿清蛋白肌酐比(ACR)及半定量尿清蛋白试纸法测定尿清蛋白。以 24 h UAER 作为金标准, 进行晨尿、随机尿 ACR 及清蛋白特异性试纸法诊断清蛋白尿的 ROC 分析。结果 (1)晨尿与随机尿 ACR 高度相关( $r=0.918, P<0.01$ ), 晨尿 ACR( $r=0.896, P<0.01$ )、随机尿 ACR( $r=0.874, P<0.01$ )与 24 h UAER 高度相关; (2)晨尿与随机尿的 ACR ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.955、0.918, 二者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 晨尿与随机尿试纸法 ROC AUC 分别为 0.824、0.805, ACR 与试纸法 ROC AUC 比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ); (3)随机尿 ACR 诊断界值男为 2.86 mg/mmol, 女为 3.86 mg/mmol。结论 留取随机尿测定尿 ACR 是筛查 2 型糖尿病肾病良好的诊断方法。

**关键词:**清蛋白尿; 糖尿病肾病; 肌酐酐; 流行病学研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)05-0568-02

### Evaluation detection of urinary albumin in patients with type 2 diabetes mellitus

Luo Xiaomei, Liao Yong<sup>△</sup>, Tan Qian, Yang Ruibin, Liu Xiaolu

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Corps Hospital of Armed Police Force, Chongqing 400061, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the value of urinary albumin detection in patients with type 2 diabetes mellitus. Methods 171 patients with type 2 diabetes mellitus were enrolled, whose 24 h urine for detection of UAER were collected, as well as random urine and morning urine. Rapid semi-quantitative urinary albumin-specific dipstick and ACR were applied in the detection for each urine specimen. The 24 h UAER was measured as golden standard to generate ROC curves and evaluate AUC for each method. Results (1)The correlation coefficient was 0.918 ( $P<0.01$ ) between ACR in the morning urine samples and random urine samples, it was 0.896 ( $P<0.01$ ) in the morning urine samples and UAER, and it was 0.874 ( $P<0.01$ ) in the random urine samples and UAER. (2) The area under the ROC curves of ACR in the random urine specimens and the morning urine specimens was 0.902 and 0.896, respectively. There was no statistical difference between these two groups. The area under the ROC curves of semi-quantitative urinary albumin-specific dipstick in the random urine specimens and the morning urine specimens was 0.824, 0.805, respectively, lower than that of ACR ( $P<0.01$ ). (3) The ACR discriminator value for microalbuminuria by ROC curve analysis was 2.86 g/mol for men, 3.88 g/mol for women, 3.45 g/mol for all. Conclusion Measurement of ACR in random urine samples is a reasonable method with simplicity and accuracy for the detection of albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** albuminuria; diabetic nephropathies; creatinine; epidemiological studies

尿清蛋白(urinary albumin, UA)是诊断糖尿病患者肾损伤的重要检测指标<sup>[1]</sup>。UA 的检测方法有多种, 收集 24 h 尿测定 UAER 是检测清蛋白尿的金标准, 但其留尿过程复杂, 不适用于大样本的人群筛查。时间点尿清蛋白肌酐比(ACR)可作为清蛋白尿的筛查手段, 但对于是采用晨尿还是随机尿, 则有不同观点。美国肾脏病基金会(NKF)关于慢性肾脏病的临床指南和最新颁布的针对糖尿病并发慢性肾脏病的临床指南均建议采用晨尿, 但如果晨尿无法获得, 随机尿也可接受, 而美国糖尿病协会(ADA)制定的糖尿病防治指南, 则直接推荐采用随机尿筛查 UA<sup>[2]</sup>。目前, UAER 用于诊断清蛋白尿有着统一的标准(微量清蛋白: UAER 20~<200 mg/min; 临床清蛋白尿: UAER ≥ 200 mg/min), 但对于 ACR, 不同指南中则有不同推荐<sup>[3]</sup>。国内对此研究较少, 研究结果也有不同结论<sup>[2-5]</sup>。本研究拟以 24 h UAER 为金标准, 探讨在不同单次尿标本(晨尿及随机尿)中应用 ACR 及尿清蛋白特异性试纸条诊断糖尿病患者清蛋白尿的效能, 为该人群中清蛋白尿的筛查方法提供依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2011 年 1 月至 2012 年 5 月武警重庆总队

医院住院或门诊糖尿病患者为研究对象。纳入研究对象 173 名, 其中男 72 名, 年龄 30~86 岁, 平均(59.2±12.0)岁; 女 101 名, 年龄 37~87 岁, 平均(64.7±11.4)岁。

### 1.2 方法

1.2.1 尿标本的收集 告知患者留取 24 h 尿液, 以测定 UAE。3 d 内告知患者晨起第 1 次尿标本的收集方法, 收取第 1 次晨尿标本, 并于当日上午留取一次随机尿。

1.2.2 标本的检测 (1)半定量清蛋白特异尿试纸条: 晨尿和随机尿尿标本储存于 4℃, 24 h 内检测。试剂购自罗氏公司的 micral test II 试纸条, 读数为 0 定义为阴性, 读数大于 20 mg/L 为尿清蛋白阳性诊断标准。(2)ACR 测定: 尿标本收集后储存于 4℃, 24 h 内检测。仪器采用日立 7180 全自动生化分析仪(日本)。尿清蛋白浓度透射比浊法测定, 试剂盒购自北京利德曼公司。肌酐采用酶法测定, 试剂盒购置四川迈克公司,  $ACR = \text{malb}(\text{mg/L}) / \text{cr}(\text{mmol/L})$ 。(3)24 h UAER 测定: 收集 24 h 尿液标本, 储存于 4℃, 24 h 内检测。24 h UAER(mg/24 h) = 尿清蛋白浓度 × 尿量。以 UAER 作为诊断清蛋白尿的金标准。UAER > 30 mg/24 h 诊断为清蛋白尿。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,采用 Pearson 相关分析,显著性检验水准为  $\alpha=0.05$ 。用 ROC 曲线评价灵敏度、特异度。

**2 结果**

**2.1 晨尿及随机尿 ACR 与 24 h UAER 相关性分析** 晨尿与随机尿 ACR 具有高度相关性( $r=0.918, P<0.01$ ),晨尿 ACR 与 24 h UAER 高度相关( $r=0.896, P<0.01$ ),随机尿 ACR 与 24 h UAER 高度相关( $r=0.874, P<0.01$ );晨尿和随机尿 ACR 中位数分别为 8.79 mg/mmol 及 9.13 mg/mmol,二者组间比较差异无统计学意义( $t=1.292, P=0.197$ )。

**2.2 晨尿及随机尿 ACR、清蛋白特异试纸条法诊断清蛋白尿 ROC 曲线分析** 以 24 h UAER 为金标准,分别绘制晨尿及随机尿 ACR、晨尿及随机尿清蛋白特异性试纸条诊断清蛋白尿的 ROC 曲线,见图 1,曲线下面积见表 1。晨尿与随机尿的 ACR ROC AUC 的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),晨尿的 ACR 与试纸法 ROC AUC 的差异有统计学意义( $P<0.01$ ),晨尿 ACR 高于晨尿清蛋白特异试纸法;随机尿的 ACR 与试纸法比较,ROC AUC 的差异有统计学意义( $P<0.01$ ),随机尿 ACR 高于随机尿清蛋白特异试纸法;晨尿和随机尿的清蛋白特异试纸法比较,ROC AUC 的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3 应用 ROC 曲线确定随机尿 ACR 诊断界值** 以  $UAE \geq 30$  mg/24 h 作为微量清蛋白诊断的金标准,分别对总体受试者及男女受试者的随机尿 ACR 进行 ROC 曲线分析,确定 ACR 下界值,见表 2。本研究总体人群的 ACR 诊断界值为 3.45 mg/mmol,男 ACR 诊断界值为 2.86 mg/mmol,女 ACR

诊断界值为 3.88 mg/mmol,若采用 ADA 标准,诊断敏感度为 93.2%,特异度为 76.4%,采用本研究性别差异界值,诊断的敏感度为 93.2%,与 ADA 标准的差异无显著性意义( $P>0.05$ ),特异度为 85.3%,与 ADA 标准的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

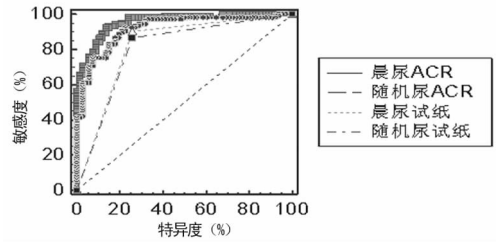


图 1 晨尿及随机尿 ACR、清蛋白特异试纸条法诊断清蛋白尿 ROC 曲线

表 1 4 种检测方法诊断交通的比较

检测方法	AUC	SE	95%CI	Z	P
晨尿 ACR	0.955	0.014 2	0.912~0.981	1.889 <sup>a</sup>	0.058 8
随机尿 ACR	0.918	0.021 6	0.866~0.954	4.609 <sup>b</sup>	0.000 8
晨尿试纸法	0.824	0.030 7	0.758~0.878	3.345 <sup>c</sup>	<0.000 1
随机尿试纸法	0.805	0.031 8	0.737~0.861	0.499 <sup>d</sup>	0.617 8

<sup>a</sup>:与随机尿 ACR 比较;<sup>b</sup>:与随机尿试纸法比较;<sup>c</sup>:与晨尿 ACR 比较;<sup>d</sup>:与晨尿试纸法比较。

表 2 ACR 下界值

检测方法	n	ACR(mg/mol)	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	SE	Youden	+LR	-LR
总体随机尿	173	3.45	92.38	86.36	0.918	0.021 6	0.787 4	6.77	0.088
女性随机尿	101	3.88	92.06	86.49	0.909	0.021 6	0.785 5	5.68	0.095
男性随机尿	72	2.86	92.86	89.66	0.923	0.020 8	0.825 1	8.98	0.080

**3 讨论**

**3.1 方法学的建议** 本研究采用 24 h UAER 为金标准,通过诊断性试验、绘制 ROC 曲线并比较 ROC 曲线下面积来比较不同单次尿标本中,ACR 和清蛋白试纸法在糖尿病人群调查中诊断清蛋白尿的效率。无论是晨尿还是随机尿,ACR 与 24 h UAER 均高度相关,ROC 曲线下面积在 0.9 左右,诊断的敏感度和特异度好。与之相比,尿清蛋白特异性试纸法 ROC 曲线下面积低于 ACR,其诊断效能不如 ACR,这一结果与以往研究结论相符<sup>[5]</sup>。因此,Au 的筛查方法 ACR 优于尿清蛋白试纸法。

单次尿的 ACR 可以在晨尿标本或随机尿标本中测量。如何确定尿标本的种类,以往研究结论不尽相同<sup>[6-7]</sup>,本研究结果显示在糖尿病清蛋白尿筛查中,晨尿与随机尿的 ACR ROC AUC 的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明二者的诊断效能相当。因此在糖尿病肾病筛查中,随机尿和晨尿都是可行的,而不必一定是晨尿标本,这与王芳等<sup>[6]</sup>观点一致。

**3.2 ACR 诊断界值** 目前诊断微量清蛋白的 ACR 界值尚存在差异<sup>[3]</sup>,中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)推荐采用 ADA 标准<sup>[1]</sup>:3.4 mg/mmol,男女相同。本研究结果显示,随机尿 ACR 诊断界值男为 2.86 mg/mmol,女为 3.88 mg/mmol,女性明显高于男性,Jacobs 等<sup>[8]</sup>研究显示应用统一的

ACR 界值进行诊断时,男性 MA 患病率会低估 52%。本研究的结果显示,采用性别差异界值采用与统一的 ACR 界值相比,诊断的敏感度未降低( $P>0.05$ )但特异性却有所提高( $P<0.05$ )。

本研究诊断界值与 K/DOQI 指南(男:1.92 mg/mmol,女:2.83 mg/mmol)差异较大,而与 INTERMAP 结果<sup>[9]</sup>(男:2.79 mg/mmol,女:3.90 mg/mmol)基本一致。文献<sup>[10]</sup>认为随着人种的不同,诊断界值也有所不同,亚洲人群诊断 MA 的 ACR 界值较欧美人群高,其原因在于人体肌酐的排泄与年龄、性别、个体的肌肉含量有关,所以 ACR 受到年龄、性别、人种等因素的影响。本研究与樊晓红等<sup>[4]</sup>的女性结果较为一致,男性结果差异较大,造成差距的原因是否和研究人群群体,年龄结构,以及本研究样本量较小有关还需进一步研究。

总之,本研究表明在糖尿病人群中筛查糖尿病肾病,采用留取随机尿测定尿 ACR 是良好的清蛋白尿诊断方法,其兼具简便性与准确性,对于提高早期诊断率、改善预后具有重要的意义。本研究确定了糖尿病患者随机尿诊断 MA 的 ACR 界限值,证明有明显的性别差异,二者均较目前国际推荐的标准偏高,且具有良好的诊断性。国内关于 ACR 诊断界值的研究较少,研究规模也较小,且各个研究所得出的结论也差异较大<sup>[3-4]</sup>,因此,应当有更大规模的关于 ACR 诊(下转第 572 页)

下呼吸道为医院感染铜绿假单胞菌的易感部位<sup>[6]</sup>,其中呼吸机的大量使用与纤维支气管镜对呼吸道黏膜的损害降低了机体抗定植能力,是 PA 肺部感染的一个重要易感因素,回归分析机械通气(OR=2.407;95%CI:1.609~3.601)、纤维支气管镜(OR=1.987;95%CI:1.116~3.537)是 CRPA 肺部感染的独立危险因素,与已有的报道有所不同,其原因有待进一步研究<sup>[7]</sup>。抗菌药物使用对耐药菌株的筛选作用是引起耐药菌株感染的一个重要因素。研究中对患者抗生素使用情况进行统计分析得到,碳青霉烯类(OR=1.973;95%CI:1.301~2.993)、头孢菌素类(OR=1.626;95%CI:1.093~2.419)及联合用药(OR=2.180;95%CI:1.426~3.332)是 IRPA 肺部感染的独立危险因素,该结果表明广谱抗菌药物的使用对铜绿假单胞菌的选择压力有利于筛选出碳青霉烯耐药株,从而导致 CRPA 株的大量产生<sup>[8]</sup>。住院时间是碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染的一个重要因素,这主要因为患者住院时间越长,患者发生院内感染的机会高,接触耐药菌的机会多,病原菌耐药情况就更严重。研究中发现碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染患者住院时间明显长于敏感株患者( $t=6.68, P<0.05$ )。多个研究表明 CRPA 感染与患者基础疾病有明显相关性<sup>[9-11]</sup>。糖尿病、心血管疾病、COPD 和神经损伤是 ICU 的患者最常伴有的基础疾病,但是只有神经损伤是一个高危因素。这与神经损伤患者抗生素使用强度高、使用率高和使用时间长,患者长期处于卧床状态和接受侵入性治疗多密切相关。COPT 显示了增加 CRPA 感染的趋势,是一个潜在的危险因素。这一结果被大家所接受,因为当患者患有慢性肺疾病时候可以增加气道细菌的定植和肺炎的风险性,尤其是需要气管插管时。此外,插管治疗慢性肺疾病通常进行预防性抗生素治疗,这也增加了细菌耐药的风险性。

有研究表明,碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染患者病死率高于敏感株感染者<sup>[12]</sup>。研究中统计分析 ICU 肺部感染患者病死率 CRPA 组高于 CSPA 组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),但是这一结果为患者的粗病死率,未排除两组患者病情差异所造成的误差,其差异性有待进一步研究。

总之,ICU 呼吸道分离铜绿假单胞菌对碳青霉烯耐药性极其严重,碳青霉烯耐药株的耐药性强,感染或定植患者的病死

率高。碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌肺部感染具有多个独立危险因素,加强对这些独立危险因素的控制可有效预防 CRPA 的感染扩散。

### 参考文献

- [1] 易旭,查筑红,蔡廷娜.碳青霉烯类抗生素对铜绿假单胞菌抗菌活性的检测[J].江苏医药,2010,36(1):56-59.
- [2] 黄源春,蔡应木,王佩芬,等.某医院鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌耐药性监测[J].国际检验医学杂志,2011,32(13):1432-1433.
- [3] Santella G, Pollini S, Docquier JD, et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates: an example of interaction between different mechanisms[J]. Rev Panam Salud Publica, 2011, 30(6):545-548.
- [4] 沈继录,方亚平,徐元宏,等.铜绿假单胞菌在碳青霉烯类治疗过程中由敏感株发展为耐药株的机制研究[J].安徽医学,2011,32(5):624-629.
- [5] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325-334.
- [6] 沈黎,严晓敏,李春红,等.1998~2007 年医院感染铜绿假单胞菌及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(4):570-572.
- [7] 陈娜,赵敏.碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌医院获得性肺炎的危险因素及预后分析[J].陕西医学杂志,2009,38(12):1655-1657.
- [8] 周运恒,马红霞,石晓星,等.ICU 患者病原菌分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(7):748-749,752.
- [9] 刘辉国,刘瑾,熊盛道,等.对碳青霉烯耐药或不耐药的铜绿假单胞菌多药耐药情况与相关因素分析[J].医药导报,2006,25(12):1326-1328.
- [10] 骆俊,朱德妹.铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究进展[J].中国抗感染化疗杂志,2008,8(1):76-79.
- [11] 孙树梅,王茵茵,张亚莉,等.耐碳青霉烯类抗菌药物的铜绿假单胞菌医院感染特征分析[J].中国医学工程,2006,14(3):248-251.
- [12] 蒋燕群,朱文欣,王坚强,等.耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药机制研究[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(1):31-33.

(收稿日期:2012-08-30)

(上接第 569 页)

断参考值的研究,从而使 ACR 能在 MA 的筛查中得到更好的应用。

### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2011:15-17.
- [2] 郭玮,吴炯,唐文佳,等.不同时段尿清蛋白在诊断早期糖尿病肾脏损伤中的应用[J].中华检验医学杂志,2009,32(10):1091-1095.
- [3] 卢艳慧,陆菊明,王淑玉,等.中老年人群尿清蛋白与肌酐比值的性别差异研究[J].中华肾脏病杂志,2006,22(10):639-640.
- [4] 樊晓红,蔡建芳,高碧霞,等.中国汉族人以尿清蛋白肌酐比值诊断微量蛋白尿的界值研究[J].中华肾脏病杂志,2010,26(11):807-811.
- [5] Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(11):2402-2407.

- [6] 王芳,张路霞,张普洪,等.人群调查中尿清蛋白检测方法的探讨[J].中华检验医学杂志,2011,34(3):240-244.
- [7] 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.
- [8] Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, et al. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study[J]. Am J Epidemiol, 2002, 155(12):1114-1119.
- [9] Dyer AR, Greenland P, Elliott P, et al. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies[J]. Am J Epidemiol, 2004, 160(11):1122-1131.
- [10] Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, et al. Low muscular mass and overestimation of microalbuminuria by urinary albumin/creatinine ratio[J]. Hypertension, 2006, 47(1):56-61.

(收稿日期:2012-09-29)