

• 综 述 •

尿蛋白定量在先兆子痫诊断中的研究进展

袁 松¹综述,唐 中²审校

(1. 四川省南充市南部县人民医院检验科 637300; 2. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000)

关键词:先兆子痫; 24 h 尿蛋白; 尿蛋白/肌酐比率

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 02. 034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)02-0235-03

先兆子痫是广泛的血管内皮功能障碍和血管痉挛的 1 种病变,发生在怀孕 20 周后,最迟在产后 4~6 周,临床表现为高血压和蛋白尿,伴或不伴病理性水肿^[1]。根据世界卫生组织报道,在亚洲和非洲,大约 10% 的孕产妇病死与妊娠高血压病变有关;在拉丁美洲,大约 25% 的孕产妇病死与妊娠高血压病变有关。在这些高血压病变中,先兆子痫与子痫对孕产妇和新生儿的发病率和病死率影响最大。1 项回顾性研究对 289 例诊断为先兆子痫患者进行了分析,其中 5.9% 发生胎盘早期剥离;13.1% 发生宫内生长迟缓;32.2% 发生呼吸性窘迫;26.6% 婴儿转入新生儿重症监护病房^[2]。在先兆子痫的诊断中,高血压和蛋白尿是 2 个非常重要的诊断指标,本文将对近 5 年来尿蛋白检测在先兆子痫诊断中的研究进展作一回顾。

1 24 h 尿蛋白定量在先兆子痫诊断中的应用

24 h 尿被认为是尿蛋白定量检测的金标准,其蛋白定量准确、可靠,但 24 h 尿收集程序复杂,患者的依从性不高,很难准确地收集到合格标本^[3]。有研究显示,大约三分之一的患者会改变饮水习惯,收集更多的尿液;患者没有意识到正确收集尿液标本的重要性,也不知道不正确的尿液收集方法会影响检测结果^[4]。患者的经济地位、年龄和性别等因素也会影响 24 h 尿收集。有研究表明,年轻的、较贫穷地区的、受教育程度低的人群依从性较低;男性比女性依从性低^[5]。在收集标本期间服用影响检测结果的药物,过多饮水,3 d 内造影剂检查,生殖道分泌物,情绪激动,剧烈运动,尿路感染等都会影响蛋白定量检测结果^[6]。虽然 24 h 尿蛋白定量准确、可靠,但要准确地收集到合格的标本需要患者充分配合,需要医护人员耐心地与患者沟通,需要排除很多的影响因素。并且,24 h 尿收集周期长,影响诊断时效。24 h 尿蛋白定量面临的主要问题是标本的收集和诊断时效。因此,寻找 1 种能代替 24 h 尿蛋白定量,并能快速检测尿蛋白的方法成为近年来的研究热点。

2 计时尿蛋白定量在先兆子痫诊断中的应用

在可疑先兆子痫诊断中,12 与 24 h 尿蛋白定量相比,其诊断的综合敏感度和综合特异性分别为 92% (95% CI 86~96) 和 99% (95% CI 75~100),阳性预测值为 100%,阴性预测值为 98%,ROC 曲线下面积为 0.97 (95% CI 0.95~0.98),临界值为 150 mg/12 h^[7-8]。12 h 尿蛋白定量诊断先兆子痫的敏感度和特异性高,并且 12 比 24 h 尿蛋白定量更方便,效率更高。4 与 24 h 尿蛋白定量也存在明显相关性 ($P < 0.05$, $r = 0.86$),对于先兆子痫的诊断,4 h 尿蛋白定量可以取代 24 h 尿蛋白定量^[9]。ROC 曲线显示,4 h 尿蛋白定量的临界值为 55.5 mg/4 h,85.1% 罹患先兆子痫的女性,当 24 h 尿蛋白定量为 300 mg/24 h 或更多时,其 4 h 尿蛋白定量为 55.5 mg/4 h 或更多;83.7% 非先兆子痫的女性,当 24 h 尿蛋白定量为 300

mg/24 h 或更少时,其 4 h 尿蛋白定量为 55.5 mg/4 h 或更少^[10]。尽早、尽快诊断先兆子痫已经成为研究者追求的目标与临床应用的迫切需要。有研究表明,在先兆子痫的诊断中,2、4、8、12 与 24 h 尿蛋白定量相比, r 分别为 0.97、0.97、0.96 和 0.97 ($P < 0.05$);敏感度分别为 92.45%、95.28%、91.51% 和 96.23%;特异性分别为 68.42%、94.74%、84.21% 和 84.21%。因此,研究者认为 2 h 尿蛋白定量可代替 24 h 尿蛋白定量早期诊断先兆子痫,但 2 h 尿蛋白定量的特异性不高^[11]。计时尿蛋白定量的标本收集时间更短,患者容易接受,影响因素更容易控制,更具时效性。计时尿蛋白定量的时间虽然比 24 h 大大缩短,但还是不能达到及时取样、及时检测的目的。

3 尿蛋白/肌酐比率 (PCR) 在先兆子痫诊断中的应用

1 项 Meta 分析显示,PCR 检测可排除有明显蛋白尿的患者罹患先兆子痫的风险,当 PCR 临界值 > 0.30 时准确性最高,其综合敏感度和综合特异性分别为 91% (95% CI 87~93.9) 和 86.3% (95% CI 78.4~91.7);综合阳性似然比和综合阴性似然比分别为 6.70 (95% CI 4.10~10.90) 和 0.10 (95% CI 0.07~0.16),PCR 可提供可靠证据排除有明显蛋白尿的患者罹患先兆子痫的风险^[12]。虽然 PCR 与 24 h 尿蛋白定量存在明显相关 ($r = 0.828$, $P < 0.05$)。但在 24 h 尿蛋白定量为 300 mg/24 h,其临界值为 0.28,PCR 诊断的敏感度和特异性分别仅为 60.4% 和 77.9%,阳性预测值和阴性预测值分别仅为 77.5% 和 60.9%;在 24 h 尿蛋白定量为 2 000 mg/24 h,其临界值为 0.77,敏感度和特异性分别为 96.8% 和 98.6%,阳性预测值和阴性预测值分别为 96.8% 和 98.8%;24 h 尿蛋白定量为 300~2 000 mg/24 h,ROC 曲线下面积仅为 0.74 (95% CI 0.66~0.80),24 h 尿蛋白定量 $> 2 000$ mg/24 h,ROC 曲线下面积为 0.99 (95% CI 0.95~0.99)^[13]。这说明不同 24 h 尿蛋白定量有不同的临界值,不同临界值的诊断价值存在差异,在 24 h 尿蛋白量较低时,敏感度和特异性都不高。有研究显示,尿清蛋白/肌酐比率 (ACR) 与 2 h 尿蛋白定量也存在明显相关性 ($r = 0.938$, $P < 0.05$),在轻型先兆子痫的诊断中,当 2 h 尿蛋白定量为 0.3 g/24 h,ACR 的最佳临界值为 22.8 mg/mmol,其敏感度和特异性分别为 82.4% 和 99.4%;在重度先兆子痫诊断中,当 2 h 尿蛋白定量为 2 g/24 h,ACR 的最佳临界值为 155.6 mg/mmol,其敏感度和特异性分别为 90.6% 和 99.6%,这表明 ACR 可以通过不同的临界值区别轻型先兆子痫和重度先兆子痫,敏感度和特异性都比较高^[14]。以上研究表明,在先兆子痫的诊断中,不管是 ACR 还是 PCR,在临床应用都有一定的条件限制,不能一概而论,24 h 尿蛋白量的高低直接影响 ACR 和 PCR 的性能评价。与 24 h 尿蛋白定量相比,随机尿 PCR 或 ACR 的检测更简单、方便,但更多的研究表明 PCR

或 ACR 的诊断价值存在差异,不同的 24 h 尿蛋白量,其临界值也不统一^[15-19]。PCR 作为排除性测试,高值尿蛋白仍需 24 h 尿蛋白测定,并且用晨尿检测 PCR 的可靠性会降低,上午 10 点和下午 4 点检测到的 PCR 与 24 h 尿蛋白比较,其相关系数和临界值存在差异^[20-22]。在先兆子痫诊断中,虽然 PCR 达到了及时取样、及时检测的条件,但 PCR 的应用条件还有待进一步完善。

4 其他检测指标在先兆子痫诊断中的应用

有研究显示,在先兆子痫诊断中,脂肪细胞蛋白酶/肌酐比率与 24 h 尿蛋白密切相关,当患者舒张压 ≥ 90 mm Hg 时,脂肪细胞蛋白酶/肌酐比率的敏感度和特异性分别为 90.3% 和 100.0%。研究者应用免疫层流快速检测技术,敏感度和特异性分别为 89.0% 和 100.0%,这种快速检测技术或许会成为以后新的研究热点^[23]。尽管到目前为止,大部分研究支持 PCR 检测在先兆子痫诊断中的应用,但也有研究认为,PCR 与 24 h 尿蛋白相关性不强,在实际应用中,PCR 不止 1 个临界值,同时,证明血尿酸检测在先兆子痫诊断中的应用价值不大,但轻度先兆子痫与重度先兆子痫之间,血尿酸水平的差异有统计学意义^[24-26]。

总之,在先兆子痫的诊断中,24 h 尿蛋白定量目前还是最准确、可靠的方法,尿液标本收集虽然影响因素较多,但加强医患沟通,让患者充分认识收集标本的重要性,详细了解病史,排除干扰因素可确保检测结果的准确性和可靠性。24 h 尿蛋白定量的时效性现在还没有解决办法。计时尿蛋白定量在检测时效性上是一大进步,尿液标本的收集时间缩短了,患者的依从性也会相应提高,影响因素更容易控制,与 24 h 尿蛋白定量相比,虽然相关性好,敏感度高,但特异性不是特别理想,2 h 尿蛋白定量的特异性还不到 70.0%,临床应用价值不大^[11]。PCR 是现在的研究热点,但结论还不完全一致,主要集中在两个方面:一方面,临界值不统一,近年的研究都没有得到统一的临界值,这可能与不同的研究方法、纳入的研究对象有关;另一方面,PCR 检测的时间点不统一,究竟是晨尿好,还是随机尿好,是上午检测好,还是下午检测好,还没有一致的结论。已有的研究证明了不同时间点检测 PCR 存在差异,先兆子痫患者尿蛋白排泄可能存在时间差异。有研究建议联合干化学、24 h 尿蛋白和 PCR 监测妊娠的不良预后,单独检测证据不足,联合检测可以取长补短,可以兼顾时效性和准确性^[27]。以后的研究可能要解决先兆子痫患者尿蛋白排泄规律、PCR 检测时间点以及 PCR 应用条件的问题,兼顾时效性和准确性,或许能找到 1 个更快速、更敏感、更可靠的检测方法。

参考文献

- [1] Laganà AS, Favilli A, Triolo O, et al. Early serum markers of pre-eclampsia: are we stepping forward? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 30(1): 1-5.
- [2] Bouzari Z, Javadiankutenai M, Darzi A, et al. Does proteinuria in preeclampsia have enough value to predict pregnancy outcome? [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014, 41(2): 163-168.
- [3] Medina-Rosas J, Yap KS, Anderson M, et al. Utility of Urinary Protein Creatinine Ratio and Protein Content in a 24 Hour-Urine Collection in Lupus: Systematic Review

- and Meta-Analysis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(9): 1310-1319.
- [4] Miler M, Simundic. Low level of adherence to instructions for 24-hour urine collection among hospital outpatients [J]. Biochem Med (Zagreb), 2013, 23(3): 316-320.
- [5] Sninsky BC, Nakada SY, Penniston KL. Does socioeconomic status, age, or gender influence appointment attendance and completion of 24-hour urine collections? [J]. Urology, 2015, 85(3): 568-573.
- [6] Israni AK, Kasiske BL. Laboratory assessment of kidney disease: glomerular filtration rate, urinalysis, and proteinuria (9th edition) [M]. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011: 125.
- [7] Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, et al. The Utility of 12-Hour Urine Collection for the Diagnosis of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(4): 731-736.
- [8] Tun C, Quiñones JN, Kurt A, et al. Comparison of 12-hour urine protein and protein: creatinine ratio with 24-hour urine protein for the diagnosis of preeclampsia [J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 207(3): 233.
- [9] Amirabi A, Danaii S. A comparison of 4- and 24-hour urine samples for the diagnosis of proteinuria in pregnancy [J]. Iran J Med Sci, 2011, 36(3): 167-171.
- [10] Asgharnia M, Faraji R, Mirhaghjoo N, et al. Survey of predictive value of 4-hour urine collection for diagnosis of proteinuria in preeclampsia [J]. Iran J Reprod Med, 2013, 11(8): 647-652.
- [11] Rani SS, Ghalaut V, Lata S, et al. Correlation of 2 hour, 4 hour, 8 hour and 12 hour urine protein with 24 hour urinary protein in preeclampsia [J]. J Family Reprod Health, 2014, 8(3): 131-134.
- [12] Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, et al. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis [J]. Ann Clin Lab Sci, 2013, 43(2): 211-220.
- [13] Kayatas S, Erdogdu E, Cakar E, et al. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in women with preeclampsia [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(2): 368-371.
- [14] Huang Q, Gao Y, Yu Y, et al. Urinary spot albumin: creatinine ratio for documenting proteinuria in women with preeclampsia [J]. Rev Obstet Gynecol, 2012, 5(1): 9-15.
- [15] Park JH, Chung D, Cho HY, et al. Random urine protein/creatinine ratio readily predicts proteinuria in preeclampsia [J]. Obstet Gynecol Sci, 2013, 56(1): 8-14.
- [16] Hossain N, Khan N, Shah N, et al. Spot urine protein-creatinine ratio and 24-h urine protein excretion: Diagnostic accuracy in women with pre-eclampsia [J]. Pregnancy Hypertens, 2014, 4(1): 87-90.
- [17] Demirci O, Kumru P, Arinkan, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for (下转第 277 页)

引导每个参加会议的人员围绕某个中心议题,广开言路;针对影响室内质控的主要原因,制订改进的计划。(2)执行阶段:按预定计划和措施分头贯彻执行。(3)检查阶段:把实际工作结果和预期目标对比,检查计划执行情况。(4)处理阶段:巩固措施,把执行的效果进行标准化,制订制度条例,以便巩固;把遗留问题转入下一个管理循环。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理,进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

实施 PDCA 循环后,观察组的在控频次为 10 601 次,失控频次为 47 次,在控率为 99.6%;对照组的在控频次为 10 593 次,失控频次为 87 次,在控率为 99.2%。2 组对室内质控的在控率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.895, P < 0.05$),应用 PDCA 循环后其在控率呈上升趋势。

3 讨 论

实验室检测结果对患者的诊断、治疗、预后、体检等有着重要的意义,室内质控是判断检验报告是否可发出的重要参考因素。室内质控是检验科质量体系中的重要部分,经过对质控品的长期监测,才能确保检测结果的精密度和准确度^[4]。室内质控结果长期稳定才能保证患者结果的准确度和精密度^[5-6]。PDCA 循环将质量管理条理化、程序化、标准化,大环套小环,小环保大环,互相促进,推动大循环,是阶梯上升式的循环,每转动 1 周,质量就提高一步,永无止境^[7]。循环的 4 个阶段,缺少任何一个阶段都不是 1 个完整的管理,其中推动 PDCA 循环的关键在于“处理”,对总结检查的结果进行处理,成功的经验加以肯定,并适当推广,失败的教训加以总结,未解决的问题

放到下一个 PDCA 循环^[8]。检验科随着硬件环境的改善以及科室规范化管理力度的加强,尤其是 PDCA 循环理念引入后,各专业组质量意识进一步提高。通过 PDCA 循环理论的应用,健全完善了质量体系,生化室内质控持续改进效果明显,使检测质量得到更好的保证。

参考文献

[1] 王治国. 临床实验室定量测定室内质量控制指南[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(3): 254-258.
[2] 赵红梅, 赵越, 孙海澄. PDCA 循环在临床路径管理中的应用[J]. 中国卫生质量管理, 2011, 18(5): 5.
[3] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1027-1053.
[4] 李海逸. 全自动生化分析仪室内质控失控原因分析及处理[J]. 中国实用医药, 2011, 6(33): 255.
[5] 张建忠. 2011 年临床化学检测项目室内质控和室间质评结果分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2013, 45(3): 349-352.
[6] 谢永富, 孙宏勋, 胡建峰. 室内质控和室间质评在临床生化检验结果中的作用[J]. 河北医科大学学报, 2005, 26(5): 382-383.
[7] 潘沼山, 孙方敏, 黄始振. 现代管理学[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 213-215.
[8] 黄学中. PDCA 循环在检验科规则化管理中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(15): 2117.

(收稿日期: 2016-08-30 修回日期: 2016-10-19)

(上接第 236 页)

24-hour urine protein[J]. Balkan Med J, 2015, 32(1): 51-55.
[18] Valdés E, Sepúlveda-Martínez Á, Tong A, et al. Assessment of Protein: Creatinine Ratio versus 24-Hour Urine Protein in the Diagnosis of Preeclampsia[J]. Gynecol Obstet Invest, 2016, 81(1): 78-83.
[19] Morris RK, Riley RD, Doug M, et al. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2012, 345: e4342.
[20] Bejjani L, Nedellec S, Taieb J, et al. Spot urinary protein to creatinine ratio: Which role in preeclampsia diagnosis? [J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2015, 44(9): 795-801.
[21] Lamontagne A, Côté AM, Rey E. The urinary protein-to-creatinine ratio in Canadian women at risk of preeclampsia: does the time of day of testing matter? [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(4): 303-308.
[22] Mohseni SM, Moez N, Naghizadeh MM, et al. Correlation of random urinary protein to creatinine ratio in 24-hour urine samples of pregnant women with preeclampsia[J]. J

Family Reprod Health, 2013, 7(2): 95-101.
[23] Wang T, Zhou R, Gao L, et al. Elevation of urinary adipisin in preeclampsia: correlation with urine protein concentration and the potential use for a rapid diagnostic test [J]. Hypertension, 2014, 64(4): 846-851.
[24] Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM. Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(1): 66-70.
[25] Nischintha S, Pallavee P, Ghose S. Correlation between 24-h urine protein, spot urine protein/creatinine ratio, and serum uric acid and their association with fetomaternal outcomes in preeclamptic women[J]. J Nat Sci Biol Med, 2014, 5(2): 255-260.
[26] Gao YF, Huang QT, Zhong M, et al. Diagnostic value of random spot albuminuria to creatinine ratio in women with preeclampsia[J]. Zhonghua Fuchanke Zazhi, 2012, 47(3): 166-170.
[27] Payne B, Magee LA, Côté AM, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2011, 33(6): 588-597.

(收稿日期: 2016-07-28 修回日期: 2016-10-12)