

高尿钙诊断方法探索

刘峥^{1*} 张鹏睿² 陈哲² 高霞²

1. 首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院,北京 100043
2. 首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科,北京 100020

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 01-0033-04

摘要: **目的** 寻找替代 24hUC 诊断高尿钙的指标,尝试利用空腹 1 小时尿钙浓度(fasting 1-hour urinary calcium concentration, 1hUCa)与 24 小时尿量的乘积诊断高尿钙,探索其最佳诊断切点,并判断与 24hUC 相比,两种方法的一致性。**方法** 留取 24 小时尿及随后的空腹 1 小时尿标本,分别测定 24 小时平均尿钙浓度、清晨空腹 1 小时尿钙浓度,计量 24 小时尿量,计算 24 小时尿钙,行 24 小时平均尿钙浓度与 1hUCa 的相关性分析,以空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积为诊断指标,行该值与 24hUC 的相关性分析,做 ROC 曲线寻找最佳诊断切点,并计算其敏感度、特异性、误诊率,采用 Bland-Altman 绘图和数据分析,比较该诊断指标与 24HUC 的一致性。**结果** 清晨空腹 1 小时尿钙浓度 * 24 小时尿量的乘积与 24 小时尿钙具有显著的相关性,以其诊断高尿钙时,将 24HUC > 350 mg/d 选取为诊断切点,所做 ROC 曲线,曲线下面积为 0.993。其值选取 10.969 mmol/d 为切点时,敏感度为 100%,特异性为 96%,误诊率 20%。该诊断指标平均高于 24HUC 2.545,95% 一致性界限在 -6.4 和 2.7 之间。**结论** 由于敏感度和特异性好,误诊率低,一致性好,空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积能代替 24hUC 作为高尿钙诊断指标。

关键词: 高尿钙;诊断;空腹 1 小时尿钙浓度

The investigation of diagnostic method of hypercalciuria

LIU Zheng^{1*}, ZHANG Pengrui², CHEN Zhe², GAO Xia²

1. Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China
2. Department of Endocrinology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

* Corresponding author: LIU Zheng, Email:948169558@qq.com

Abstract: Objective To explore the method of using the product of fasting 1-hour urinary calcium concentration (1 h UCa) and 24-hour urine output to replace 24 HUC, to find the best cut-off, and to judge the agreement. **Methods** 24-hour urine samples were collected. The 24-hour average urine calcium concentration, 1hUCa and 24-hour urine output were measured. The correlation between 24-hour average urine calcium concentration and 1 h UCa was analyzed. The correlation between product of 1 h UCa and 24-hour urine output and 24 HUC was analyzed. ROC curve was drawn to find the cut-off point. The sensitivity, specificity, and misdiagnosis rate were evaluated. The agreement between them was judged with Bland-Altman analysis. **Results** The product of 1 h UCa and 24-hour urine output was significantly correlated with 24 HUC. When 24 HUC > 350 mg/d was chosen as the cut-off point to draw ROC curve for the diagnosis of hypercalciuria, the area under the curve was 0.993. When 10.969 mmol/d was chosen, the sensitivity, specificity, and misdiagnosis rate were 100%, 96%, and 20%, respectively. The diagnosis indicator was 2.545 higher in average than 24hUC, with 95% agreement interval of -6.4 to 2.7. **Conclusion** Because of the good sensitivity, specificity, low misdiagnosis rate, and the good agreement, the product of 1 h UCa and 24-hour urine output can replace 24 HUC to diagnose hypercalciuria.

Key words: Hypercalciuria; Diagnosis; Fasting 1-hour urinary calcium concentration

临床一般把 24 小时尿钙测定(24HUC)作为尿钙诊断的金标准,一般认为,对于正常饮食的成人,

把女性尿钙 > 6.2 mmol(250 mg/24 h 尿),男性尿钙 > 7.5 mmol(300 mg/24 h 尿),定义为高尿钙^[1]。高尿钙可以引起肾结石和骨质疏松,对于高尿钙的诊断和处理影响着肾结石和骨质疏松的处理,但是

* 通讯作者: 刘峥,Emil:948169558@qq.com

临床过程中门诊患者收集 24 小时尿很不方便,一些患者收集标本不完整,影响检测结果。

作为替代方法,有人应用即刻尿钙与肌酐比值(SUCCR)作为尿钙评价指标^[2],但是随后的进一步研究又否定了这一方法^[3]。

2010 年 Jones AN 等人收集了 16 个住院患者的资料和数据,提出了一个回归模型来预测 24HUC,该模型将诊断的敏感性提升至 100%,但仍存在 Bland-Altman 偏倚 +0.06 mg/kg/24 小时^[2]。两年后,Jones AN 又进行了进一步的研究,扩大样本数(n=62),结果发现无论是空腹尿还是餐后尿,都仍然存在 Bland-Altman 偏倚,两者的平均值虽然减少了偏倚,但会明显降低诊断高尿钙的敏感性(42%)和特异性(78%)。因此认为,随机尿尿钙/尿肌酐比值不能替换 24 小时尿钙,临床医生只应使用 24 小时尿标本诊断高尿钙^[3]。

2015 年,我们进行的实验,同样得出了尿钙/肌酐比值不能替代 24 小时尿钙诊断高尿钙的结论^[4]。同年,刘小敏对成都地区 18-40 岁健康女性的检测结果显示,清晨空腹第一次尿和第二次尿的尿钙/肌酐比值均与 24HUC 存在相关关系,但相关性较弱,不能替代 24 小时尿钙作为诊断高钙尿症的检测指标^[5]。

在我们的实验中,发现 24 小时平均尿钙浓度与清晨空腹 1 小时尿钙浓度具有显著的相关性,将两者同时乘以 24 小时尿量,其结果也具有显著的相关性。24 小时平均尿钙浓度 * 24 小时尿量,即为 24HUC。

因此,我们用空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积来代替 24 小时尿钙诊断高钙尿症,并进行了诊断切点的探索,计算其敏感度、特异性、误诊率,采用 Bland-Altman 绘图和数据分析,比较该诊断指标与 24hUC 的一致性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科住院患者,伴有肾功能不全、骨折、不能正常进食的患者均予以剔除。所有参加试验人员均签署了知情同意书。

1.2 方法

留取早 6 时至次日早 6 时(24 小时)尿标本,记录 24 小时尿量,取 10 ml 测定尿钙浓度(即 24 小时平均尿钙浓度)后,计算 24 小时尿钙排泄量,单位

是 mmol/d,随后继续留取清晨空腹 1 小时尿标本,空腹至早 7 时留取空腹尿 10 ml 送检,测定尿钙浓度,单位为 mmol/L。

并收集患者的性别、年龄、身高、体重、25-OH-维生素 D 水平、甲状旁腺激素水平、24 小时尿钙、24 小时尿量和清晨空腹 1 小时尿钙浓度数值。

1.3 数据处理方法

行 24 小时平均尿钙浓度与 1hUCa 的相关性分析,以空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积为诊断指标,行该值与 24hUC 的相关性分析,做 ROC 曲线寻找最佳诊断切点,并计算其敏感度、特异性、误诊率,采用 Bland-Altman 绘图和数据分析,比较该诊断指标与 24HUC 的一致性。

数据处理所用软件为 IBM SPSS statistics 19。

2 结果

2.1 患者的临床特点和实验室检查

共 61 例患者参加了这项研究。患者年龄,身体一般情况和尿液检测结果如表 1 所示。

表 1 患者的临床特点和实验室检查(n=61)

Table 1 Clinical features and laboratory examination of the patients (n=61)

项目	$\bar{x} \pm SD$	中位数(范围)
年龄(yr)	52.31 ± 11.15	53(23-75)
性别(男:女)		44:17
身高(cm)	168.62 ± 7.4	170(154-187)
体重(kg)	74.61 ± 14.05	74(51-125)
BMI(kg/m ²)	26.18 ± 4.2	26.57(18-41.3)
清晨空腹 1 小时尿钙浓度(mmol/L)	3.37 ± 2.75	2.89(0.5-19.91)
尿量(ml/24 h)	2360 ± 974	2300(1587-2850)
24hCa(mmol/d)	5.58 ± 3.55	5.31(0.85-21.84)

2.2 经正态性检验,24 小时平均尿钙浓度呈正态分布,空腹 1 小时尿钙浓度呈偏态分布,行 spearman 秩相关,结果显示,两者具有显著的相关性(P<0.001,相关系数 0.726)。

2.3 经正态性检验,24 小时尿钙呈正态分布,空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积呈偏态分布,行 spearman 秩相关,结果显示,两者具有显著的相关性(P<0.001,相关系数 0.778)。

2.4 将 24HUC>350 mg/d 选取为诊断切点,以清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积为检验变量,做 ROC 曲线,见图 1。

将 24HUC>350 mg/d(8.75 mmol/d)选取为诊断切点,以清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积为检验变量,所做 ROC 曲线,曲线下面积

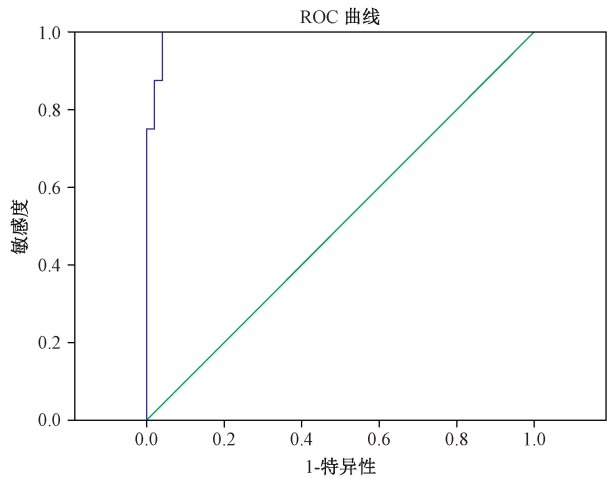


图 1 ROC 曲线(受试者工作特征曲线)
Fig.1 The receiver operating characteristic curve

为 0.993。

表 2 应用清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积诊断高尿钙与应用 24HUC 比较
Table 2 Comparison between using the product of fasting 1-hour urinary calcium concentration and 24-hour urine output and 24 HUC to diagnose hypercalciuria

正常 24hUC 上限	应用 24hUC 高尿钙患病率	1hUCa * 24 h 尿量 > 10.969 mmol/d 高尿钙患病率	敏感性	特异性	误诊率
350 mg/24 h	13.1 %	16.7 %	100 %	96 %	20 %

总误诊率 = (其中总误诊人数 / 曾诊断为某病的人数) × 100 %
误诊病例 + 确诊病例 = 曾诊断为某病的总人数

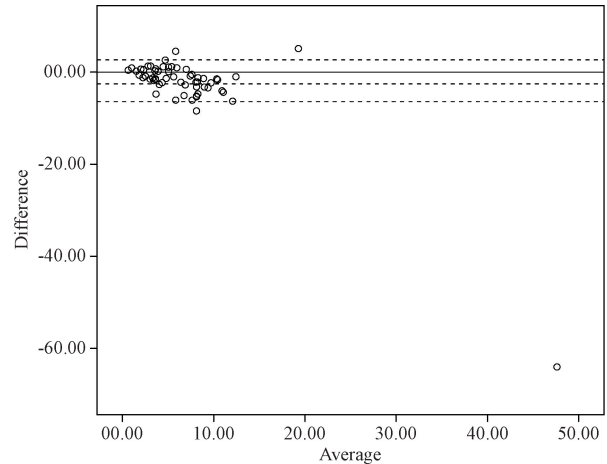


图 2 清晨空腹 1 小时尿钙浓度 * 24 小时尿量的乘积与 24hUC 的 Bland-Altman 差异图
Fig.2 Bland-Altman bias of the product of 1 h UC and 24-hour urine output and 24 HUC

3 讨论

本试验应用当日本标,留取 24 小时尿标本,并

清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积以 10.969 mmol/d 为切点时,敏感度为 100%,特异性为 96%,见表 2。

2.5 用 Bland-Altman 分析法判断应用清晨空腹 1 小时尿钙浓度 * 24 小时尿量的乘积与 24hUC 两种方法诊断高尿钙的一致性。

为评估清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积能否替代 24 小时尿钙,我们采用 Bland-Altman 绘图和数据分析来评估两者的一致性,如图 2 所示,横轴为清晨空腹 1 小时尿钙浓度 * 24 小时尿量的乘积与 24hUC 得到的均值,纵轴为两者间的差异值,即 24hUC - (清晨空腹 1 小时尿钙浓度 * 24 小时尿量),分析均数及差异的关系,结果表明,清晨空腹 1 小时尿钙浓度 * 24 小时尿量的乘积平均高于 24HUC 2.545,标准差为 8.62,95% 一致性界限在 -6.4 和 2.7 之间。

且紧随其后继续留取空腹 1 小时尿标本,避免了不同日期饮食差别的干扰。

由于 24 小时平均尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积是 24 小时尿钙,而 24 小时平均尿钙浓度与清晨空腹 1 小时尿钙浓度具有显著的相关性 ($P < 0.001$, 相关系数 0.726)。于是,本试验又做了清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积同 24 小时尿钙的相关性分析 ($P < 0.001$, 相关系数 0.778),结果显示两者也具有显著的相关性。其原理简单说就是,如果 A 与 B 相关,则 $A * n$ 与 $B * n$ 也相关 (n 为一常数)。因此,我们用清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积代替 24 小时尿钙诊断高尿钙。

ROC 曲线(受试者工作特征曲线)是根据一系列不同的二分类方式(分界值或决定阈),以真阳性率(灵敏度)为纵坐标,假阳性率(1 - 特异度)为横坐标绘制的曲线。以清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积诊断高尿钙时,将 24HUC > 350 mg/d (8.75 mmol/d) 选取为诊断切点,以清晨空腹 1 小时尿钙浓度与 24 小时尿量的乘积为检验变量,所

做 ROC 曲线,曲线下面积为 0.993。取最靠近左上角的曲线上的点为最佳切点,该值以10.969 mmol/d 为切点时,敏感度为 100%,特异性为 96%。敏感度和特异性均好,且误诊率仅为 20%,能代替 24HUC 诊断高尿钙。

本文所应用的 Bland-Altman 差异分析法,其原理就是,当不同方法所测得的两组数据绘制在同一张图上的时候,每组相对应的两个数据,其差值越是相近,两条曲线的一致性越好,一种方法可替代另一种方法。该方法用来评价两种诊断方法的一致性,以相应数据的平均值为横坐标,差异值为纵坐标。分析均数及差异的关系,表明一种方法所得结果平均高/低于另一种方法的数值,以及标准差和 95% 一致性界限。经 Bland-Altman 分析法判断,清晨空腹 1 小时尿钙浓度 * 24 小时尿量的乘积平均高于 24HUC 2.545,标准差为 8.62,95% 一致性界限在 -6.4 和 2.7 之间。由于只有 3 个点位于 95% 一致性界限范围以外,清晨空腹 1 小时尿钙浓度 * 24 小时尿量的乘积与 24HUC 有着较好的一致性。

因此,仅需计量 24 小时尿量(无需留取 24 小时尿标本),留取随后的空腹 1 小时尿标本(10 ml),便可代替 24HUC 诊断高钙尿症,这样大大增加了临床工作的简便性。

【 参 考 文 献 】

[1] <http://www.baike.com/wiki/特发性高钙尿症> <http://www.>

[baike.com/wiki/ idiopathic hypercalciuria](http://www.baike.com/wiki/idiopathic_hypercalciuria).
[2] Jones AN (Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, 600 Highland Avenue, Madison, WI 53792, USA.);Blank RDLindstrom MJ;Penniston KL;Hansen KE,Adjustment for body mass index and calcitrophic hormone levels improves the diagnostic accuracy of the spot urine calcium-to-creatinine ratio. Osteoporosis international,2010,21 (8):1417-1425.
[3] A N, Jones (Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, 600 Highland Avenue, Madison, WI 53792, USA.);M M, Shafer;N S, Keuler;E M, Crone; K E, Hansen, Fasting and postprandial spot urine calcium-to-creatinine ratios do not detect hypercalciuria. Osteoporosis international, 2012,23(2): 553-62.
[4] 刘峥,张鹏睿,潘永华,等. 尿钙/肌酐比值不能替代 24 小时尿钙检测诊断高尿钙. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(3):219-223.
Liu Zheng, Zhang Pengrui, Pan Yonghua, et al. Spot urine calcium-to-creatinine ratios can ' t be used to diagnose hypercalciuria replacing 24 hours urinary calcium. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research,2015,8(3): 219-223, in chinese.
[5] 刘小敏,李勤. 成都地区 18-40 岁健康女性尿钙排泄状况研究, 遵义医学院,内科学,2015 年,硕士.
Author:Liu Xiaomin, tutor:Li Qin,The urinary calcium excretion condition research of 18-40 year healthy female in Chengdu. ZunYi medical university, internal medicine, 2015, master, in chinese.

(收稿日期:2017-02-02;修回日期:2017-04-03)