

• 论 著 •

Biosystem 系统上 ACR 相关指标参考区间的建立^{*}黄玉霞¹, 杨渝伟², 邹 明¹, 吕 强³, 池继敏¹, 张红梅¹, 唐 敏¹, 佘家富^{2△}

(1. 四川省骨科医院检验科, 成都 610041; 2. 四川省绵阳市中心医院检验科 621000;

3. 四川省北川羌族自治县人民医院检验科, 四川绵阳 622750)

摘要:目的 建立 Biosystem 检测系统上尿清蛋白(UAlb)、尿肌酐(UCr)及尿清蛋白/肌酐比值(ACR)的参考区间。
方法 3 418例健康成人按 WHO-GDB2000 和我国年龄分段标准,分为不同性别的青年组(18~40岁)、中年组(>40~65岁)和老年组(>65岁)3个年龄组。用 Biosystem 检测系统检测 UAlb 和 UCr 水平,并计算 ACR,进而建立相应的参考区间。**结果** 除男性中年组与老年组 ACR 水平外,不同性别和年龄健康成人 ACR、UAlb 和 UCr 水平之间差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着年龄增长,ACR 水平上升,UAlb、UCr 水平下降,三者的变化趋势均有统计学意义($P<0.01$)。根据 C28-A2 文件要求,建立 Biosystem 检测系统不同性别青年期、中年期、老年期的参考区间,(1)ACR:男性 $\leq 11.00, 12.39, 13.37$ mg/gCr,女性 $\leq 13.63, 14.62, 15.30$ mg/gCr;(2)UAlb:男性 $\leq 18.00, 17.21, 14.87$ mg/L,女性 $\leq 17.63, 13.44, 12.50$ mg/L;(3)UCr:男性为 $0.40\sim 2.47, 0.34\sim 2.32, 0.29\sim 2.00$ g/L,女性为 $0.28\sim 2.20, 0.26\sim 1.97, 0.25\sim 1.55$ g/L。**结论** 尿中清蛋白存在形式多样,不同检测体系其结果可能不同。因此,各实验室应根据性别和年龄设置自己所用检测体系的参考值范围。

关键词:尿清蛋白; 尿肌酐; 尿清蛋白/肌酐比值; 参考区间

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)17-2507-04

Establishment of normal reference intervals for ACR related indicators in Biosystem detection system^{*}HUANG Yuxia¹, YANG Yuwei², ZOU Ming¹, LYU Qiang³, CHI Jimin¹, ZHANG Hongmei¹, TANG Min¹, FENG Jiafu^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China;

3. Department of Clinical Laboratory, Beichuan Qiang Autonomous County People's Hospital, Mianyang, Sichuan 622750, China)

Abstract: **Objective** To establish the reference intervals of urinary albumin(UAlb), urinary creatinine(UCr), and urinary albumin to creatinine ratio(ACR) for Biosystem detection system. **Methods** According to WHO-GDB2000 and the age classification criteria in our country, 3 418 healthy adults were divided into three age groups, different genders young group(18—40 years), middle-age group(>40—65 years) and old-age group(>65 years). Their UAlb and UCr levels were measured in the Biosystem detection system, and ACR was calculated, and then the corresponding reference intervals were established. **Results** Except the ACR levels in the male middle-age group and male old-age group, the ACR, UAlb and UCr levels had statistical differences between different genders and among different ages of healthy adults($P<0.05$). With age increase, the ACR level was increased, while the UAlb and UCr levels were decreased. The change trend of these 3 indicators had statistically significant differences($P<0.01$). According to the requirements of C28-A2 document, the young, middle-age and old-age reference intervals in different genders were set up respectively, (1)ACR: male $\leq 11.00, 12.39, 13.37$ mg/gCr, female $\leq 13.63, 14.62, 15.30$ mg/gCr; (2)UAlb: male $\leq 18.00, 17.21, 14.87$ mg/L, female $\leq 17.63, 13.44, 12.50$ mg/L; (3)UCr: male $0.40\sim 2.47, 0.34\sim 2.32, 0.29\sim 2.00$ g/L, female $0.28\sim 2.20, 0.26\sim 1.97, 0.25\sim 1.55$ g/L. **Conclusion** Various forms exist in UAlb. The results of different detection system may be different. Therefore, each laboratory should establish its own reference intervals of used detection system according to genders and ages.

Key words: urinary albumin; urinary creatinine; urinary albumin to creatinine ratio; reference interval

尿清蛋白(UAlb)是指尿中所排泄的清蛋白。2009年前,有关学者将 UAlb 水平超出健康人参考区间,又不能用常规方法检测出的清蛋白(Alb),称为尿微量清蛋白。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)在《慢性肾脏病评价及管理临床实践指南》(以下简称《慢性肾脏病指南》)中,将尿清蛋白排泄率(AER) ≥ 30 mg/24 h 或尿清蛋白/肌酐比值(ACR) ≥ 30 mg/gCr作为肾损伤的筛查指标^[1]。但是,该指南仅明确给出青年期 ACR <10 mg/gCr,而并未给出健康人群 UAlb、尿肌酐

(UCr)和除青年期外的其他人群 ACR 的参考区间。近年来,ACR 的检测方法学发展迅速,高灵敏度的 UAlb 检测方法已有不少报道^[2-4],但很少有学者调查其相应的参考区间^[5-7]。此外,由于各生产厂家仪器及试剂不同,其检测方法、实验原理各有差异,因而所推荐的参考区间就有所不同。同时,国际组织和国家卫生行业标准均建议,不同实验室应根据所选用的检测系统制订自己的参考区间。因此,本文采用 Biosystem A25 特定蛋白分析仪及其配套试剂盒,同步检测 UAlb 和 UCr 水平

^{*} 基金项目:四川省科技厅支撑计划项目(2015SZ0117);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(150175)。

作者简介:黄玉霞,女,副主任技师,主要从事生化免疫研究。△ 通信作者, E-mail: jiafufeng@aliyun.com。

并计算出 ACR,以此调查该检测系统下健康成人的参考区间。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 10 月至 2016 年 11 月来绵阳市中心医院、四川省骨科医院、北川羌族自治县人民医院的健康体检受试者 6 789 例,剔除任意体检结果异常的受试者后,余表观正常的健康体检受试者 4 257 例,年龄 18~94 岁,平均(48.6±15.6)岁。其中男 2 084 例,年龄 18~91 岁,平均(48.9±15.6)岁;女 2 173 例,年龄 18~94 岁,平均(48.3±15.6)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采用 BD Vacutainer® 血清管(含分离胶/促凝剂)采集受试者空腹静脉血约 5.0 mL,充分混匀后,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,用于血清肌酐(SCr)、尿素(Ure)、葡萄糖(Glu)、尿酸(UA)和胱抑素 C(CysC)测定。血液采集后,嘱受试者用一次性尿杯留取尿液标本约 10.0 mL,用于 UAlb 和 UCr 测定。

1.2.2 SCr、Ure、Glu、UA、CysC 测定 SCr 采用肌氨酸氧化酶法,Ure 采用尿素酶/谷氨酸脱氢酶法,Glu 采用己糖激酶/葡萄糖-6-磷酸脱氢酶法,UA 采用尿酸氧化酶/过氧化物酶法,CysC 采用颗粒增强透射比浊法。在 Hitachi LST008 或 7600 型全自动生化分析仪上测定,测定试剂盒均购自四川迈克生物科技股份有限公司。

1.2.3 UAlb 和 UCr 测定 UAlb 采用改良透射免疫比浊法,UCr 采用肌氨酸氧化酶法,在西班牙 Biosystems A25 型全自动特种蛋白分析仪上测定,测定试剂盒均购自重庆博士泰生物技术有限公司。计算 ACR=UAlb/UCr,单位为 mg/gCr。

1.2.4 质量控制 3 个实验室间所有相关测定定期进行比对,半年 1 次。因篇幅问题,本文仅显示 ACR 相关指标对比方法和结果。由绵阳市中心医院准备 5 份未添加任何防腐剂的鲜新鲜尿液标本,于 8 h 内冷链(2~8 ℃)运送至另外 2 个实验室,确认均收到比对标本后,于相同时间启动测定。平均相对偏差以每个标本相对偏差的绝对值计算,得到半年内 2 次比对

试验结果的平均相对偏差。四川骨科医院分别为 4.20%和 4.59%(UAlb)、7.09%和 5.64%(UCr)、3.87%和 4.71%(ACR);北川羌族自治县人民医院分别为 4.78%和 3.82%(UAlb)、6.53%和 6.06%(UCr)、5.03%和 3.65%(ACR),符合质量要求。每批测试均进行室内质控,质控品结果在控才接受受试者测试结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 MedCalc12.7 软件对数据进行统计学处理,受试者数据特征同时以 $\bar{x} \pm s$ 和 $M(\min, \max)$ 表示。离群值剔除采用 Tukey 法,以超过 1.5 倍四分位间距判断为离群值。性别间的差异分析:正态分布资料采用独立样本 t 检验,非正态分布资料采用 Mann-Whitney 检验。不同年龄段间及其组间的差异分析,采用有序变量独立样本 Jonckheere-Terpstra 检验及平均秩的多重比较法。参考区间的确定,选用 $\bar{x} \pm 2s$ 、 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 和 $<P_{95}$ 3 种方式之一进行^[8]。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者实验室检测结果 剔除任意结果有异常的受试者后,将剩余 4 257 例表观正常的健康体检受试者按性别分组,实验室检测结果经 P-P 图检验,ACR、UAlb 和 UCr 资料呈非正态分布,而年龄、Ure、SCr、Glu、UA 和 CysC 资料呈近似正态分布。进一步经 Mann-Whitney 检验或独立样本 t 检验统计分析,结果显示男性受试者 ACR 水平较女性低,而 UAlb 和 UCr 水平较女性高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.2 建立参考区间数据集 参考 WHO-GBD2000 和我国年龄分段标准,将受试者分为 3 个年龄组,青年组(18~40 岁)、中年组(>40~65 岁)和老年组(>65 岁),依次记作 I~Ⅲ组(简写 I~Ⅲ)。各年龄组再按性别分为 2 个亚组,用 Tukey 法剔除 ACR、UAlb 或 UCr 任一离群值后,4 257 例表观正常的健康体检受试者剩余 3 418 例进入下一步研究,其中男性($n=1\,684$)和女性($n=1\,734$),以此建立不同年龄段健康成人 ACR、UAlb 和 UCr 水平参考区间。Mann-Whitney 检验统计分析结果显示,各年龄组中 ACR、UAlb 和 UCr 水平的性别差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 健康成人受试者实验室检测结果

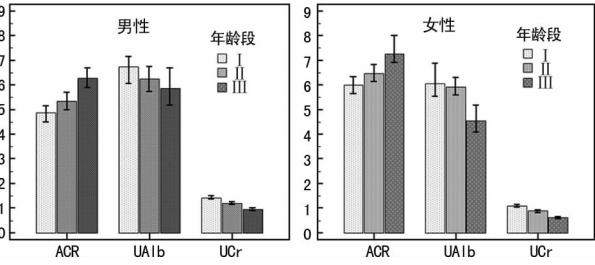
人群	<i>n</i>	ACR(mg/gCr)		UAlb(mg/L)		UCr(g/L)		Ure(mmol/L)	
		$\bar{x} \pm s$	<i>M</i> (min,max)	$\bar{x} \pm s$	<i>M</i> (min,max)	$\bar{x} \pm s$	<i>M</i> (min,max)	$\bar{x} \pm s$	<i>M</i> (min,max)
总体	4 257	8.17±5.79	6.65(0.00,30.00)	9.07±6.99	7.00(0.00,30.00)	1.17±0.66	1.06(0.16,4.49)	5.10±1.40	4.99(1.80,9.49)
男	2 084	7.34±5.25	6.00(0.00,29.67)	9.47±7.15	7.32(0.00,30.00)	1.34±0.70	1.23(0.17,4.44)	5.38±1.36	5.27(1.9,9.49)
女	2 173	8.97±6.16	7.23(0.07,30.00)	8.69±6.82	6.66(0.02,30.00)	1.01±0.58	0.89(0.16,4.49)	4.84±1.38	4.74(1.80,9.46)
<i>Z</i> 或 <i>t</i>		-9.081*		3.595*		16.979*		10.534	
<i>P</i>		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
人群	<i>n</i>	SCr(μmol/L)		Glu(mmol/L)		UA(μmol/L)		CysC(mg/L)	
		$\bar{x} \pm s$	<i>M</i> (min,max)	$\bar{x} \pm s$	<i>M</i> (min,max)	$\bar{x} \pm s$	<i>M</i> (min,max)	$\bar{x} \pm s$	<i>M</i> (min,max)
总体	4 257	62.8±13.5	61.5(26.5,97.0)	4.92±0.48	4.90(3.50,5.99)	275±71	273(103,430)	0.80±0.13	0.80(0.43,1.09)
男	2 084	71.7±11.4	71.7(31.6,97.0)	4.93±0.49	4.92(3.50,5.99)	311±69	318(103,430)	0.80±0.12	0.80(0.44,1.09)
女	2 173	54.1±8.9	53.4(26.5,82.2)	4.90±0.48	4.88(3.50,5.99)	240±53	241(104,360)	0.80±0.14	0.79(0.43,1.09)
<i>Z</i> 或 <i>t</i>		32.274		1.593		26.272		1.789	
<i>P</i>		<0.01		0.111		<0.01		0.074	

注:* 为采用 Mann-Whitney 检验

表 2 ACR、UA1b 和 UCr 参考区间数据集 (n=3 418)

项目	年龄组	男性(n=1 684)				女性(n=1 734)				Z	P
		n	M(min,max)	P _{2.5} ~P _{97.5}	P ₉₅	n	M(min,max)	P _{2.5} ~P _{97.5}	P ₉₅		
ACR(mg/gCr)	I	478	4.87(0.20,14.17)	0.80~12.00	11.00	573	6.00(0.23,16.71)	1.00~14.16	13.63	-4.806	<0.01
	II	770	5.35(0.03,15.09)	0.86~13.37	12.39	754	6.48(0.08,17.13)	1.28~15.87	14.62	-3.149	0.002
	III	436	6.27(0.00,16.57)	0.60~14.81	13.37	407	7.28(0.09,16.57)	0.99~15.92	15.30	-8.838	<0.01
UA1b(mg/L)	I	478	6.75(0.15,20.28)	0.47~20.00	18.00	573	6.06(0.09,20.41)	0.49~18.78	17.63	-6.890	<0.01
	II	770	6.25(0.01,19.30)	0.53~18.12	17.21	754	5.93(0.03,17.83)	0.49~15.12	13.44	-2.427	0.015
	III	436	5.88(0.00,19.15)	0.29~15.84	14.87	407	4.54(0.02,15.19)	0.40~13.50	12.50	-11.509	<0.01
UCr(g/L)	I	478	1.44(0.18,2.64)	0.40~2.47	2.34	573	1.08(0.25,2.50)	0.28~2.20	2.12	-3.914	<0.01
	II	770	1.21(0.25,2.62)	0.34~2.32	2.14	754	0.88(0.20,2.20)	0.26~1.97	1.81	-4.096	<0.01
	III	436	0.97(0.21,2.30)	0.29~2.00	1.86	407	0.61(0.16,1.70)	0.25~1.55	1.37	-9.977	<0.01

2.3 受试者 ACR、UA1b 和 UCr 变化趋势 男性和女性健康成人受试者各年龄段 ACR、UA1b 和 UCr 水平中位数 M 的变化趋势见图 1。Jonckheere-Terpstra 检验统计分析结果显示,受试者随着年龄增长,ACR 水平上升,UA1b 和 UCr 水平下降,经 Jonckheere-Terpstra 检验其总体变化趋势均有统计学意义(P<0.01)。进一步经 Jonckheere-Terpstra 检验平均秩多重比较显示,除男性中年组与老年组 ACR 水平外,三者在各期的差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 3。



注:箱高代表 M 的大小

图 1 不同年龄段的健康成人 ACR、UA1b、UCr 检测结果的箱式图

表 3 ACR、UA1b 和 UCr 水平在不同年龄段的差异及其多重比较(P)

项目	男性(n=1 684)				女性(n=1 734)			
	总体 检验	平均秩多重比较			总体 检验	平均秩多重比较		
		年龄组	II	III		年龄组	II	III
ACR	<0.01	I	0.017	0.013	<0.01	I	0.01	<0.01
		II	—	0.086		II	—	0.002
UA1b	0.003	I	0.089	0.001	<0.01	I	0.021	<0.01
		II	—	0.028		II	—	<0.01
UCr	<0.01	I	<0.01	<0.01	<0.01	I	<0.01	<0.01
		II	—	<0.01		II	—	<0.01

注:—表示无数据

2.4 建立参考区间 依据临床和实验室标准协会(CLSI)的 C28-A2 文件规定,用 $\bar{x} \pm 2s$ 、 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 和 $<P_{95}$ 3 种方法建立参考区间。根据健康成人 ACR、UA1b 和 UCr 资料呈非正态分布的特点,以及实验结果,因此推荐 ACR 和 UA1b 按 $<P_{95}$

确定参考区间,而 UCr 采用按 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 确定参考区间,即不同性别青年期、中年期、老年期的参考区间依次为 ACR≤11.00、12.39、13.37 mg/gCr(男性)和 13.63、14.62、15.30 mg/gCr(女性);UA1b≤18.00、17.21、14.87 mg/L(男性)和 17.63、13.44、12.50 mg/L(女性);UCr 为 0.40~2.47、0.34~2.32、0.29~2.00 g/L(男性)和 0.28~2.20、0.26~1.97、0.25~1.55 g/L(女性)。

3 讨论

自从 KDIGO 将《慢性肾脏病指南》更新,以 AER≥30 mg/24 h 或 ACR≥30 mg/gCr 作为肾损伤的筛查指标后,UA1b 检测的临床应用越来越广。相对而言,随机尿 ACR 测定简单易行,并且能达到对 24 h-AER 满意估计的效果[8-9]。因此,国际组织推荐使用经 UCr 校正的随机尿 ACR,替代需经 24 h 尿液收集的 AER 测定,作为肾脏损伤的筛查指标[1,10],国内外研究证实此举切实可行[11]。当 ACR>30 mg/gCr 后,宜经次日清晨随机尿 ACR 测定再次证实[1,12]。目前,ACR 增高被认为是肾脏疾病和心脑血管疾病进展的危险因子。

经过对 4 257 例表观正常的健康体检成人的检测发现,ACR 水平存在着性别差异。经过离群值剔除后,得到男性(n=1 684)和女性(n=1 734)共计 3 418 例健康成人 ACR、UA1b 和 UCr 水平参考区间数据集,分别再经青年期、中年期和老年期 3 个年龄段划分后,各年龄段中三者的性别差异均有统计学意义(P<0.05),提示临床应用 ACR 评价肾脏损伤或心血管疾病风险时,宜考虑到性别差异。实际上,KDIGO 的《慢性肾脏病指南》已明确指出 ACR 水平存在着性别差异,只是在判断轻微清蛋白尿和大量清蛋白尿时,并未因性别不同而采用不同的医学决定水平;原因在于分析物质(主要是 UA1b)的复杂性、测定方法精密度的不确定性,以及种族、饮食和体型因素对 UCr 的影响。但在健康人群参考区间确定时,性别差异需正确对待。但是,英国国家卫生与临床优化研究所在 2008 年推荐采用性别差异化医学决定水平(女性>25 mg/gCr;男性>35 mg/gCr),直到 2014 年才更新至与 KDIGO 一致[13]。

目前,ACR 处于 10~30 mg/gCr 的糖尿病患者或高血压者,按 ACR 分类标准为正常清蛋白尿,其发生代谢综合征、心血管疾病和肾脏损伤的风险是否增高备受争议[14-16],其中年龄、性别和高血压等被认为是清蛋白尿发生的独立风险因素之

一。本研究对不同性别、不同年龄段健康成人($n=3\ 418$)调查发现,无论男性还是女性,随着年龄增长,ACR 水平上升,UAlb 和 UCr 水平下降,并且年龄变化趋势均有统计学意义($P<0.01$)。此发现也许可解释上述疾病风险的研究结论不一致的原因,由于未按性别和年龄区别对待,上述疾病实际风险可被错误估计。因此,按不同性别、不同年龄段建立参考区间,将有利于清蛋白尿研究过程中将受试者数据分别处理,从而得到更为准确的研究结果。

建立参考区间的关键在于合理确定统计区间。本研究以 3 个实验室间比对平均偏差 $\leq 5\%$ 为基础,每批检测均进行室内质控,从所有健康体检受试者中筛选出表现正常的健康人群,并经离群值剔除,建立了 3 418 例健康成人参考区间数据库,数据比较全面、准确,能反映健康人群总体水平。由于 ACR、UAlb 和 UCr 水平按不同性别和不同年龄段划分后,其数据资料仍呈非正态分布,此时以 $\bar{x}\pm 3s$ 为标准剔除离群值并采用 $\bar{x}\pm 2s$ 计算建立参考区间不太适宜,因此本研究按非正态分布资料分析原则,以 Tukey 法剔除离群值,并根据双侧或单侧界值确定采用 $P_{2.5}\sim P_{97.5}$ 或 $<P_{95}$ 建立参考区间。根据研究结果,ACR 和 UAlb 宜选择单侧界值,即以 P_{95} 确定参考区间;而 UCr 宜选择双侧界值,即以 $P_{2.5}\sim P_{97.5}$ 确定参考区间更佳。据此,本研究得到的青年期 ACR 参考区间为 $\leq 11.00\text{ mg/gCr}$ (男性)和 $\leq 13.63\text{ mg/gCr}$ (女性),与 KDIGO 推荐的青年期参考区间($\leq 10\text{ mg/gCr}$)有一定的差异,应该主要是中国人群与国外人群的种族及体格等差异所致^[17]。

检验结果是临床诊疗的重要依据,参考值是判断检验结果异常与否的重要界值。若以教科书、文献或试剂商提供的参考范围为依据,检测结果无法反映患者的真实清蛋白尿状态,可能引起临床误诊、误治。从本研究结果来看,针对不同性别和不同年龄建立参考值,符合临床要求。

参考文献

- [1] Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5): 713-735.
- [2] Viswanathan G, Upadhyay A. Assessment of proteinuria[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2011, 18(4): 243-248.
- [3] Methven S, MacGregor MS. Empiricism or rationalism: how should we measure proteinuria[J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50(Pt4): 296-300.
- [4] Fraser SD, Roderick PJ, McIntyre NJ, et al. Assessment of proteinuria in patients with chronic kidney disease stage 3: albuminuria and non-albumin proteinuria[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e98261.
- [5] Chavers BM, Rheault MN, Foley RN. Kidney function reference values in US adolescents: national health and nutrition examination survey 1999-2008[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(8): 1956-1962.
- [6] Wu D, Yang H, Luo J, et al. Age- and gender-specific reference values for urine albumin/creatinine ratio in children of southwest China[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431(1): 239-243.
- [7] Xu R, Zhang L, Zhang P, et al. Gender-specific reference value of urine albumin-creatinine ratio in healthy Chinese adults: results of the Beijing CKD survey[J]. Clin Chim Acta, 2008, 398(1/2): 125-129.
- [8] NCCLS. C28-A2 How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline-Second Edition[S]. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
- [9] 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.
- [10] Zitkus BS. American diabetes association standards of medical care in diabetes[J]. Nurse Practitioner, 2014, 30(Suppl 1): S12-S54.
- [11] Chavan VU, Durgawale PP, Sayyed AK, et al. A comparative study of clinical utility of spot urine samples with 24-h urine albumin excretion for screening of microalbuminuria in type 2 diabetic patients[J]. Indian J Clin Biochem, 2011, 26(3): 283-289.
- [12] Wang HB, Li R, Liu R, et al. Second morning ACR could be the alternative to first morning ACR to assess albuminuria in elderly population[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(2): 175-179.
- [13] Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, et al. Perioperative hemodynamic instability and fluid overload are associated with increasing acute kidney injury severity and worse outcome after cardiac surgery[J]. Blood Purif, 2017, 43(4): 298-308.
- [14] Yoon HE, Kim ES, Mo EY, et al. High normal albuminuria is associated with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in Korean patients with type 2 diabetes[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(8): 787-794.
- [15] Chen F, Yang W, Weng J, et al. Albuminuria: Prevalence, associated risk factors and relationship with cardiovascular disease[J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(4): 464-471.
- [16] Eftekhari A, Wiggers SN, Mathiassen ON, et al. Residual small artery impairment in hypertensive patients with normal albumin-creatinine ratio[J]. Scand Cardiovasc J, 2016, 50(3): 167-171.
- [17] Liu X, Liu Y, Chen Y, et al. Body mass index(BMI) is associated with microalbuminuria in Chinese hypertensive patients[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(2): 1998-2008.