

网络出版时间: 2016-6-6 13:52:32 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160606.1352.032.html>

◇ 临床医学研究 ◇

肌酐实验室分析变异对估算肾小球滤过率 及慢性肾脏病分期的影响

史德宝, 吕礼应

摘要 目的 探讨血清肌酐(sCr)实验室分析变异对估算肾小球滤过率(eGFR)及慢性肾脏病(CKD)分期的影响。方法

收集就诊并检测sCr者,年龄20~89岁,sCr介于参考区间上限(URL)±12%×URL之间的人群共13 157例,其中男9 886例,女3 271例。将sCr检测结果分别递增或递减4%、8%、12%及原始结果,共分为7组,观察不同程度sCr实验室分析变异对eGFR及CKD分期的影响。结果 sCr在URL±12%URL范围内,随着年龄的增加,sCr呈上升趋势;而eGFR随着年龄的增加而逐渐降低($P < 0.05$)。eGFR结果较原始结果的平均偏倚随着sCr检测结果的实验室变异增大而增大,sCr检测结果负向偏倚12%时,eGFR结果的正向偏倚达16.73%。当sCr结果正向偏倚达12%时,男性患者CKD分期G3期(eGFR在30~59 ml/min/1.73 m²)所占比例可增加20%,而女性患者可增加近30%;当sCr负偏倚达12%时,女性G3期患者所占比例由38.56%减少至10.42%,而男性患者则减少近7%。结论 sCr实验室分析变异在允许范围内的改变,即可引起eGFR较大的偏倚,从而导致患者CKD分期的改变,eGFR的正确报告关键在于sCr的准确检测。

关键词 估算肾小球滤过率;肌酐;分析变异;慢性肾脏病中图分类号 R 446.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)07-0993-05

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是反映单位时间内肾脏将血液中特定物质清除出体外的能力,是肾小球滤过功能的主要评估指标。目前,临床上多通过血清肌酐(serum creatinine, sCr)来间接估算GFR(estimated GFR, eGFR)^[1]。全球肾脏疾病预后改善组织(KDIGO)^[2]推荐基于eGFR对慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)严重程度进行分期,以指导CKD的诊断和治疗,并明确要

求临床实验室报告sCr的同时报告eGFR。依据eGFR对CKD分期有4个关键阈值(90、60、30、15 ml/min/1.73 m²)。eGFR超过这些阈值,患者将会被划分到不同分期,其治疗方案也有所不同。而sCr检测的实验室变异对eGFR及CKD分期的影响,国内尚未见报道。该研究主要关注sCr检测结果处于参考区间上限(upper reference limit, URL)附近时,sCr检测结果的实验室变异对eGFR及CKD分期的影响。

1 材料与方法

1.1 仪器与主要试剂 Modular DPP全自动生化分析仪、sCr检测试剂及校准品(瑞士Roche公司);Lyphochek质控品(美国Bio-Rad公司,批号:Level1 14495、Level2 14496)。sCr室内质控累积变异系数,低值(160 μmol/L)为1.94%,高值(452 μmol/L)为1.26%。sCr检测方法为肌酐酸氧化酶法。

1.2 方法

1.2.1 病例资料 收集安徽医科大学第一附属医院2015年1月~2015年8月就诊并检测sCr者(包括住院、门诊患者及体检个体),年龄20~89岁,sCr介于URL±12%×URL之间的人群(sCr参考区间来源于《诊断学》:男53~106 μmol/L,女44~97 μmol/L)共13 157例,其中男9 886例,女3 271例,中位年龄54岁,sCr 110(105, 118) μmol/L, eGFR 64(56, 72) ml/min/1.73 m²。按年龄每10岁分组,分析不同年龄段sCr及eGFR的分布。根据sCr总误差(total error, TE)≤12%^[3],将sCr检测结果(test result, TR)分别递增或递减4%、8%、12%,即TR-12%×TR(0.88 TR)、TR-8%×TR(0.92 TR)、TR-4%×TR(0.96 TR)、TR、TR+4%×TR(1.04 TR)、TR+8%×TR(1.08 TR)、TR+12%×TR(1.12 TR)共7组,观察不同程度sCr实验室分析变异对eGFR及CKD分期的影响。标本采集、处理与检测严格按本院ISO15189标准操作程序要求进行。

2016-03-23 接收

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)(编号:2011AA02A111)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院检验科,合肥 230022

作者简介: 史德宝,男,硕士研究生;

吕礼应,男,主任技师,硕士生导师,责任作者, E-mail: liy-
inglv@163.com

1.2.2 eGFR 评估公式 CKD-EPI 四种族公式中适合亚洲人群(Asia)^[4]的 eGFR 评估公式为:

女: $sCr \leq 0.7 \text{ mg/dl}$, $eGFR = 151 \times (sCr / 0.7)^{-0.328} \times (0.993)^{Age}$,

$sCr > 0.7 \text{ mg/dl}$, $eGFR = 151 \times (sCr / 0.7)^{-1.210} \times (0.993)^{Age}$;

男: $sCr \leq 0.9 \text{ mg/dl}$, $eGFR = 149 \times (sCr / 0.9)^{-0.412} \times (0.993)^{Age}$,

$sCr > 0.9 \text{ mg/dl}$, $eGFR = 149 \times (sCr / 0.9)^{-1.210} \times (0.993)^{Age}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析,连续型变量通过 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验检查数据正态性,以 $P > 0.05$ 表示数据呈正态分布。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布资料用中位数(四分位数)表示。多组间比较采用独立样本 Kruskal-Wallis 秩和检验(偏态分布)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 sCr 在 URL $\pm 12\% \times \text{URL}$ 范围内,不同年龄组间 sCr 与 eGFR 分布 sCr 在 URL $\pm 12\% \text{ URL}$ 范围内,7 个年龄组间 sCr 与 eGFR 比较,采用独立样本 Kruskal-Wallis 检验。男性在 20~29 岁、30~39 岁、40~49 岁 3 个年龄组中, sCr 间差异无统计学意义($Z = -2.275 \sim -1.083$, $P > 0.05$),而 80~89 岁年龄组的 sCr 值则大于其他 6 个年龄段 sCr 值($Z = -8.307 \sim -3.362$, $P < 0.05$);女性在 20~29 岁、30~39 岁、40~49 岁 3 个年龄组中, sCr 间差异无统计学意义($Z = -2.127 \sim -0.793$, $P > 0.05$),50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁、80~89 岁 4 个年龄组间差异无统计学意义($Z = -2.028 \sim -0.177$, $P > 0.05$),而 50~89 岁的 sCr 值明显高于 20~49 岁的 sCr 值($Z = 4.807$, $P < 0.05$);eGFR 各组间差异均有统计学意义($Z = 8.581 \sim 59.480$, $P < 0.05$),且随着年龄的增加, eGFR 逐渐降低。女性年龄 > 60 岁及男性年龄 > 80 岁时, eGFR 中位数出现低于 $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的现象,即 CKD 分期 $> \text{G3}$ 期(eGFR 在 $30 \sim 59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)。见图 1。

2.2 sCr 实验室分析变异对 eGFR 结果的影响

患者 sCr 检测结果分别递增或递减 4%、8%、12%,共分为 7 组。观察不同程度的 sCr 检测结果实验室分析变异对 eGFR 的影响。sCr 检测结果分别变化 -12%、-8%、-4%、4%、8%、12% 时, eGFR 的分析后结果较原始结果的平均偏倚分别为 16.73%、

10.62%、5.06%、-4.63%、-8.89%、-12.81%。见图 2。

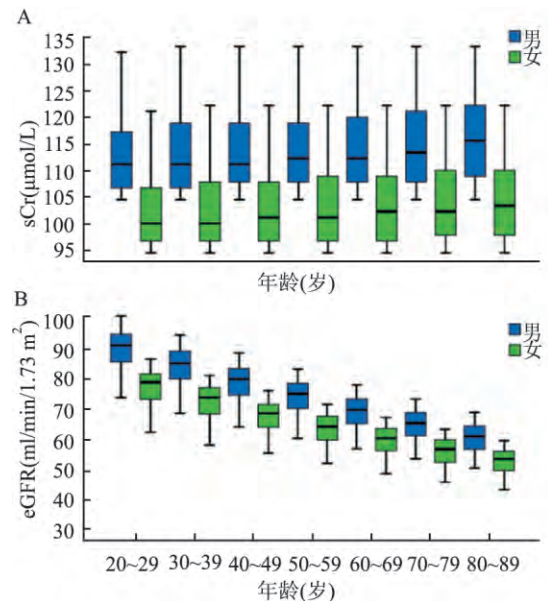


图1 URL $\pm 12\% \text{ URL}$ 范围内不同年龄组间 sCr 与 eGFR 分布
A: sCr; B: eGFR

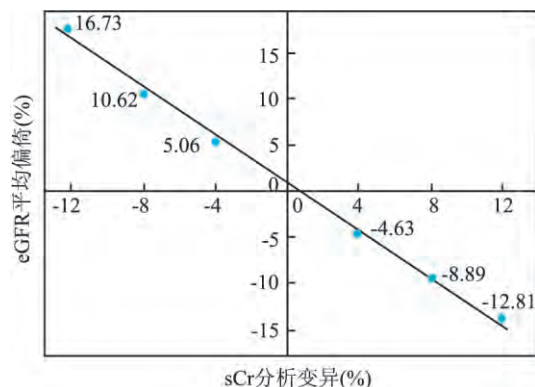


图2 sCr 分析变异对 eGFR 结果平均偏倚的影响

2.3 sCr 分析变异对 CKD 分期的影响 sCr 实验室分析变异可引起患者 CKD 分期的改变。当 sCr 结果正向偏倚达 12% 时,男性患者 CKD 分期 G3 期所占比例可增加 20%,而女性可增加近 30%;当 sCr 负偏倚达 12% 时,女性 G3 期患者所占比例由 38.56% 减少至 10.42%,而男性患者则减少近 7%。见表 1。

2.4 不同 eGFR 值对应 sCr 值 根据 CKD-EPI 四种族公式(Asia),计算 eGFR 分别在 90、60、30、15 ml/min/1.73 m^2 4 个阈值时,不同年龄、性别下 sCr 值见表 2。

表1 sCr 分析变异对慢性肾脏病分期的影响

eGFR(ml/min/1.73 m ²)	患者所处 CKD 分期比例(%)						
	0.88 TR	0.92 TR	0.96 TR	TR	1.04 TR	1.08 TR	1.12 TR
男							
≥90 (G1)	48.05	34.55	22.84	14.11	7.74	3.41	0.90
60~89 (G2)	51.68	63.99	73.42	78.43	79.75	77.27	71.22
30~59 (G3)	0.27	1.46	3.74	7.41	12.51	19.32	27.90
15~29 (G4)	-	-	-	-	-	-	-
<15 (G5)	-	-	-	-	-	-	-
女							
≥90 (G1)	12.35	6.48	2.11	0.12	0	0	0
60~89 (G2)	77.22	76.25	71.26	61.36	50.93	40.05	30.66
30~59 (G3)	10.42	17.27	26.63	38.56	49.07	59.95	69.34
15~29 (G4)	-	-	-	-	-	-	-
<15 (G5)	-	-	-	-	-	-	-

表2 eGFR 分别为 90、60、30、15 ml/min/1.73 m² 时对应的 sCr 值

年龄 (岁)	血清肌酐, μmol/L (mg/dl)							
	eGFR = 90 ml/min/1.73 m ²		eGFR = 60 ml/min/1.73 m ²		eGFR = 30 ml/min/1.73 m ²		eGFR = 15 ml/min/1.73 m ²	
	男	女	男	女	男	女	男	女
20	107(1.22)	84(0.96)	150(1.70)	118(1.34)	266(3.01)	209(2.37)	472(5.34)	371(4.20)
30	101(1.15)	80(0.90)	142(1.60)	111(1.26)	251(2.84)	198(2.24)	446(5.04)	351(3.97)
40	96(1.08)	75(0.85)	134(1.51)	105(1.19)	237(2.68)	187(2.11)	421(4.76)	331(3.74)
50	90(1.02)	71(0.80)	126(1.43)	99(1.12)	224(2.53)	176(1.99)	397(4.49)	312(3.53)
60	85(0.96)	67(0.76)	119(1.35)	94(1.06)	211(2.39)	166(1.88)	375(4.24)	295(3.33)
70	80(0.91)	63(0.72)	112(1.27)	88(1.00)	199(2.25)	157(1.77)	353(4.00)	278(3.14)
80	76(0.86)	60(0.67)	106(1.20)	83(0.94)	188(2.13)	148(1.67)	333(3.77)	262(2.97)

3 讨论

CKD 是指各种原因引起的肾脏结构和功能障碍大于 3 个月或不明原因的 GFR 下降(< 60 ml/min) 超过 3 个月^[5]。流行病学调查显示, 每年我国 CKD 的发病率约 5%, 而患病率已达 10.8%, 接近发达国家水平, 其防治已成为世界各国所面临的重要公共卫生问题^[6]。

肾功能的准确检测及评估是诊断及治疗 CKD 患者非常重要的环节。近年来, 国内外学者建立了很多基于 sCr 的 eGFR 评估方程, 如 Cockcroft - Gault 方程(CG 方程)^[7]、简化 MDRD 方程^[8]、CKD-EPI 方程^[9]等。研究^[9]显示, CKD - EPI 两种族公式比简化 MDRD 公式有更高的精确度, 改善了其在 GFR 高值区的低估情况。Stevens et al^[4] 针对亚洲人群开发了 CKD-EPI 四种族公式, 在中国人群中用于 eGFR 评估也比简化 MDRD 公式更理想, 本研究应用的是 CKD - EPI 四种族公式(Asia)。

新发布的参考区间行业标准(WS/T 404.5 - 2015)^[10] 基于中国人群对 sCr 参考区间进行性别及年龄分层, 其中 60~79 岁个体参考区间(如男性 57~111 μmol/L) 较 20~59 岁参考区间(如男性 57~

97 μmol/L) 适当变宽。本研究显示 sCr 在 URL ± 12% URL 范围内, 随着年龄的增加, sCr 有上升趋势; 而 eGFR 随着年龄的增加, eGFR 逐渐降低。其原因可能与随着年龄的增加, 肾小球滤过功能下降有关。郑法雷^[11] 也指出中年后期和老年阶段, GFR 可随着年龄的增长出现变化, 表现为 40 岁以后平均每 10 年下降 7%~10%。

本研究 eGFR 结果较原始结果的平均偏倚随着 sCr 检测结果的实验室变异增大而增大。Cr 检测结果负向偏倚 12% 时, eGFR 的偏倚达 16.73%。研究^[12] 显示, eGFR 的不精密度较 sCr 高 15%~20%, 与本研究结果相近, 同样表明 sCr 较小的变异会导致 eGFR 较大的改变。

本研究结果显示, sCr 实验室分析变异在允许范围内的改变即可引起患者 CKD 分期的改变。当 sCr 结果正向偏倚达 12% 时, 男性患者 CKD 分期 G3 期(eGFR 在 30~59 ml/min/1.73 m²) 可增加 20%, 而女性可增加近 30%; 当 sCr 负偏倚达 12% 时, 女性 G3 期患者由 38.56% 减少至 10.42%, 而男性患者则减少近 7%。有研究^[12] 显示, sCr 结果正向偏倚 20 μmol/L 时, 会导致 eGFR < 60 ml/min/1.73 m² 患者比例增加一倍; 而负向偏倚达 20 μmol/L 时, 则

该比例减半。

本研究结果显示,当 sCr 在参考值上限附近时,尤其是女性年龄 > 60 岁、男性年龄 > 80 岁时, eGFR 中位数就低于 60 ml/min/1.73 m²。此公式在评估高龄人群 CKD 分期时,存在高估情况,与 Abdi et al^[13] 所述一致。

本研究所选人群没有划分到 G4 或 G5 期的患者,是因为所选人群 sCr 在 URL ± 12% URL 范围内,即正常或轻度增高患者。基于不同年龄、性别,相对于 eGFR = 30 ml/min/1.73 m², sCr 值在 148 ~ 266 μmol/L。KDIGO 建议,报告 sCr 的同时应报告 eGFR。2011 年美国有超过 80% 的临床实验室同时报告 sCr 与 eGFR; 而在英国,报告 sCr 结果的同时常规报告 eGFR^[14]。由于 GFR 评估方程是基于 sCr 估算的,所以 sCr 检测结果的准确性及其一致性会直接影响评估方程的结果。美国肾脏病教育计划在 2004 年启动了 sCr 检测标准化计划以改进和规范 sCr 的检测。

近几年,我国一些临床检验部门也开始报告 eGFR,但由于检测系统、试剂、方法、校准品溯源性的差异,在检测结果互通性及准确性上尚存不足^[15],故在同时报告 sCr 和 eGFR 时,应引以注意。

综上所述, sCr 实验室分析变异在允许范围内的改变,即可引起 eGFR 较大的偏倚,从而导致患者 CKD 分期的改变, eGFR 的正确报告关键在于 sCr 的准确检测。

参考文献

- [1] 潘柏申. 估算肾小球滤过率的建立与医学检验[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(6): 401-3.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*

- suppl, 2013, 3: S1-S150.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 临床生物化学检验常规项目分析质量目标(WS/T 403-2012) [S]. 中华人民共和国卫生行业标准, 2012.
- [4] Stevens L A, Claybon M A, Schmid C H, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(5): 555-62.
- [5] 葛均波, 徐永健. 内科学(第八版) [M]. 人民卫生出版社, 2013, 524.
- [6] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-22.
- [7] Cockcroft D W, Gault M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. *Nephron*, 1976, 16(1): 31-41.
- [8] Levey A S, Bosch J P, Lewis J B, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130(6): 461-70.
- [9] Levey A S, Stevens L A, Schmid C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-12.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 临床常用生化检验项目参考区间, 第5部分: 血清尿素、肌酐(WS/T 404.5-2015) [S]. 中华人民共和国卫生行业标准, 2015.
- [11] 郑法雷. 慢性肾脏病临床实践中应注意防止分期体系的负面影响[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(1): 1-4.
- [12] Klee G G, Schryver P G, Saenger A K, et al. Effects of analytic variations in creatinine measurements on the classification of renal disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(6): 737-41.
- [13] Abdi Z, O'Donoghue D. Estimated glomerular filtration rate: why we need it[J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49(Pt 5): 417-8.
- [14] Inker L A, Schmid C H, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 20-9.
- [15] 王学晶, 徐国宾, 夏昌宇, 等. 常用肌酐检测系统的准确度评估[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(11): 1037-43.

Effects of analytic variations in creatinine measurement on estimated glomerular filtration rate and the classification of CKD

Shi Debao, Lv Liying

(Dept of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the effects of analytic variations in creatinine measurements on estimated glomerular filtration rate (eGFR) and the classification of chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 13 157 patients, including inpatients, outpatients and health individual, were enrolled, whose creatinine range from upper reference limit (URL) - 12% × URL to URL + 12% × URL. There were 9 886 males and 3 271 females with an age range of 20 ~ 89 years. The results of sCr incremented or decremented 4%, 8%, 12% and orig-

inal results were divided into 7 groups. The effects of different degree of analytic variation in sCr measurement on eGFR and classification of CKD using eGFR were evaluated. **Results** When sCr was in the range of $URL \pm 12\% \times URL$, creatinine increased with age, on the contrary, eGFR decreased with age ($P < 0.05$). The mean bias of the results of eGFR compared with the original results of eGFR was increased with the analytic variation of sCr. When the results of sCr had a reverse analytic bias of 12%, the results of eGFR had a forward bias of 16.73%. When sCr results had a forward analytic bias of 12%, the male patients in stage G3 (eGFR in $30 \sim 59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), according to the classification of CKD using eGFR, increased about 20%; while women in this stage could increase by nearly 30%. When sCr results had a reverse analytic bias of 12%, the percentage of female patients in stage G3 could decrease from 38.65% to 10.42%; while male patients could decrease by 7%. **Conclusion** The analytic variation of creatinine change in laboratory testing tolerance range can cause large shift in the distribution of eGFR, which can cause change in the classification of patients. The correct eGFR report relies on the accurate detection of sCr. Routine reporting of eGFR alongside creatinine should pay attention to the detection accuracy of sCr.

Key words eGFR; creatinine; analytic variation; CKD

(上接第 992 页)

- tion or stable angina[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(3): 317 – 22.
- [7] Stöger J L, Gijbels M J, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis* 2012 225(2): 461 – 8.
- [8] Federica D P, Bart S, Giulia C G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2014, 78(8): 1775 – 81.
- [9] Babaev V R, Yancey P G, Ryzhov S V, et al. Conditional knockout of macrophage PPARγ increases atherosclerosis in C57BL/6 and low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 25: 1647 – 53.
- [10] El Hadri K, Mahmood D F, Couchie D, et al. Thioredoxin-1 promotes anti-inflammatory macrophages of the M2 phenotype and antagonizes atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012, 32(6): 1445 – 52.
- [11] Hu Z P, Fang X L, Qian H Y, et al. Telmisartan prevents angiotensin II-induced endothelial dysfunction in rabbit aorta via activating HGF/Met system and PPARγ pathway[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28(5): 501 – 11.

Effect of Telmisartan on mice macrophage M1/M2 polarization

Xing Yiming, Hu Zeping, Wang Bangning, et al

(Dept of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract **Objective** To investigate the effect of Telmisartan on the M1/M2 polarization of mice macrophage. **Methods** Mice macrophage was induced to M1/M2 polarization by LPS + IFN-γ and IL-4 respectively, and tested by immunofluorescence. Meanwhile cells were treated with 0.1 μL, 10 μmol/L Telmisartan, blank control group and vehicle control group were established at the same time. The biomarkers iNOS and Arg I were tested by Western blot, and the cytokines IL-6 and IL-10 were tested by ELISA assay. **Results** The biomarker iNOS and IL-6 secreted by M1 macrophage, were apparently increased in the macrophages induced by LPS + IFN-γ. However, after being treated with Telmisartan, the expressions of iNOS and IL-6 were obviously decreased ($P < 0.05$), as the concentration higher the expression lower. While, the expression of Arg I and IL-10, which represented the M2 macrophage, increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Telmisartan can inhibit the M1 polarization of mice macrophage RAW264.7 induced by LPS and IFN-γ and transform M1 macrophage polarization to M2 macrophage polarization. **Key words** Telmisartan; macrophage M1/M2 polarization; inflammation