

3 种 CKD-EPI 方程估算肾小球滤过率的比较

张桂霞 蒋克国 袁 亮 张晶晶 何衡杰 刘桂凌 郝 丽 王德光

摘要 目的 评价联合肌酐和胱抑素 C 的慢性肾脏病流行病学合作工作组(CKD-EPI)方程($\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程)是否比单独基于肌酐和单独基于胱抑素 C 的 CKD-EPI 方程(分别为 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr}}$ 方程、 $\text{CKD-EPI}_{\text{cys}}$ 方程)更适合估算合肥地区慢性肾脏病(CKD)患者肾小球滤过率(GFR)。方法 收集 CKD 患者的人口学特征、临床资料、血胱抑素 C 值、血浆肌酐值和 $^{99\text{mTc-DTPA}}$ 肾动态显像资料,以 $^{99\text{mTc-DTPA}}$ 肾动态显像法所测 GFR 为金标准,分别用 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr}}$ 方程、 $\text{CKD-EPI}_{\text{cys}}$ 方程和 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程估算 CKD 患者 GFR,比较 3 种方程估计偏差、精确性、准确性和估计值与标准值间的 95% 一致性。结果 与 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr}}$ 方程相比, $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程估计偏差无改善,精确度、30% 和 50% 准确性、95% 一致性均提高;与 $\text{CKD-EPI}_{\text{cys}}$ 方程相比, $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程降低了偏差,提高了精确度、15% 和 30% 准确性、95% 一致性。结论 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程可能比单独基于肌酐和单独基于胱抑素 C 的 CKD-EPI 方程更适用于评估合肥地区 CKD 患者 GFR。

关键词 肾小球滤过率;慢性肾脏病;CKD-EPI 方程;胱抑素 C;肌酐

中图分类号 R 692

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)01-0066-04

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是评估肾脏功能的最佳指标,被美国肾脏病基金会 K/DOQI 推荐为定义、分期、筛查和监测慢性肾脏病的最重要依据^[1]。GFR 标准测量方法由于操作繁琐、价格昂贵或者具有放射性,不适用于日常临床诊疗工作及流行病学调查。美国慢性肾脏病流行病学合作工作组(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI) 2009 年开发的基于血肌酐的 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr}}$ 方程适用性优于美国肾脏病饮食调整工作组(modification of diet in renal disease study,

MDRD)开发的基于血肌酐的 MDRD 简化方程已得到广泛应用^[2-4]。2012 年 CKD-EPI 工作组再次开发了基于胱抑素 C 以及联合血肌酐和胱抑素 C 的方程(分别为 $\text{CKD-EPI}_{\text{cys}}$ 方程和 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程),并在西方人群中得出 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程比 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr}}$ 方程、 $\text{CKD-EPI}_{\text{cys}}$ 方程估算 GFR 更准确、更精确^[5],被改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)指南推荐为估算 GFR 的确认方程^[6]。 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程在评估中国 CKD 患者 GFR 的适用性方面研究较少,该研究探讨 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程是否比 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr}}$ 方程和 $\text{CKD-EPI}_{\text{cys}}$ 方程更适合评估合肥地区 CKD 患者 GFR。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2009 年 9 月~2013 年 12 月在安徽医科大学第二附属医院住院的 CKD 患者 163 例,男 113 例,女 50 例,年龄 $18 \sim 83(54.28 \pm 15.02)$ 岁;原发病中,慢性肾小球肾炎 37 例(22.70%),高血压病 33 例(20.25%),糖尿病 28 例(17.18%),梗阻性肾病 37 例(22.70%),其他 28 例(17.18%);血肌酐(160.06 ± 150.45) $\mu\text{mol/L}$,胱抑素 C 浓度(1.77 ± 0.90) mg/L , GFR(59.63 ± 27.72) $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。CKD 定义参照美国 KDIGO 指南标准^[6],排除已行肾脏替代治疗、肾功能急性下降、严重低蛋白血症、营养不良、肢体缺如、体腔积液、水肿、脱水等可能会影响 GFR 评估准确性的因素。

1.2 研究方法 收集患者性别、年龄、体重、身高、临床诊断、血胱抑素 C 值、血肌酐值及 $^{99\text{mTc-DTPA}}$ 肾动态显像法所测 GFR。以 $^{99\text{mTc-DTPA}}$ 肾动态显像法所测 GFR 为金标准,用 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr}}$ 方程、 $\text{CKD-EPI}_{\text{cys}}$ 方程和 $\text{CKD-EPI}_{\text{scr-cys}}$ 方程估算患者 GFR,分别表示为 GFR_{scr} 、 GFR_{cys} 和 $\text{GFR}_{\text{scr-cys}}$,比较 3 种方程的估计偏差、精确性、准确性和 95% 一致性。见表 1。

1.3 血肌酐测量方法 采用美国贝克曼 DX 800 全

2014-09-12 接收

基金项目:安徽省卫生厅临床技术应用项目(编号:09C152)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肾脏内科,合肥 230601

作者简介:张桂霞,女,硕士研究生;

王德光,男,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: wangdeguang@vip.163.com

自动生化分析仪 Jaffe 速率法测量清晨空腹静脉血清肌酐浓度。

表 1 CKD-EPI 3 种方程

方程	性 别	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	胱抑素 C(mg/L)	CKD-EPI 方程
CKD-EPI _{scr}	女	≤ 62	-	$144 \times (\text{scr}/62)^{-0.329} \times 0.993^{\text{age}}$
		> 62	-	$144 \times (\text{scr}/62)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$
	男	≤ 80	-	$141 \times (\text{scr}/80)^{-0.411} \times 0.993^{\text{age}}$
		> 80	-	$141 \times (\text{scr}/80)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$
CKD-EPI _{cys}	女	≤ 0.8	-	$133 \times (\text{cys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{age}} \times 0.932$
		> 0.8	-	$133 \times (\text{cys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{age}} \times 0.932$
	男	≤ 0.8	-	$133 \times (\text{cys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{age}}$
		> 0.8	-	$133 \times (\text{cys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{age}}$
CKD-EPI _{scr-cys}	女	≤ 62	≤ 0.8	$130 \times (\text{scr}/62)^{-0.248} \times (\text{cys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{age}}$
		> 62	≤ 0.8	$130 \times (\text{scr}/62)^{-0.248} \times (\text{cys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{age}}$
		≤ 62	> 0.8	$130 \times (\text{scr}/62)^{-0.601} \times (\text{cys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{age}}$
		> 62	> 0.8	$130 \times (\text{scr}/62)^{-0.601} \times (\text{cys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{age}}$
	男	≤ 80	≤ 0.8	$135 \times (\text{scr}/80)^{-0.207} \times (\text{cys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{age}}$
		> 80	≤ 0.8	$135 \times (\text{scr}/80)^{-0.207} \times (\text{cys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{age}}$
		≤ 80	> 0.8	$135 \times (\text{scr}/80)^{-0.601} \times (\text{cys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{age}}$
		> 80	> 0.8	$135 \times (\text{scr}/80)^{-0.601} \times (\text{cys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{age}}$

scr: 血肌酐值; cys: 胱抑素 C; age: 患者年龄

1.4 胱抑素 C 测量方法 采用美国贝克曼 AU 5 800全自动生化分析仪免疫比浊法测量清晨空腹血清胱抑素 C 浓度。

1.5 肾小球滤过率测量方法 美国 GE 公司生产的单电子发射型电子计算机断层扫描仪,规格为 SPECT. Hawkeye 4,显像剂为^{99m}Tc-DTPA,采用弹丸式静脉注射显像剂,动态采集图像,经过图像处理,根据患者体重、身高,经仪器自带软件分析(Gates 法)可得出体表面积标准化的 GFR。

1.6 统计学处理 使用 SPSS 16.0 软件进行数据统计分析,MedCalc-version 12.4.0.0 软件绘制 Bland-Altman 散点图。定量资料正态性数据用 $\bar{x} \pm s$ 描述,定量资料非正态性数据用中位数(4 分位间距)即 M(QR)来表示,组间中位数比较用 Wilcoxon 秩和检验;方程估计相对偏差为估计 GFR-GFR,绝对偏差为相对偏差绝对值;均方根误差为 $\Sigma(\text{估计 GFR}-\text{GFR})^2/(n-1)$ 平方根,可用来反映方程估计精确度,其值越小表示估算越精确;用估算值落在标准值 $\pm 15\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 50\%$ 范围内的百分率(P_{15} 、 P_{30} 、 P_{50})表示准确性,方程之间准确性比较应用 McNemar χ^2 检验;绘制 Bland-Altman 散点图来比较方程估计 GFR 与 GFR 一致性,95% 一致性范围越窄

表示一致性越好。

2 结果

2.1 3 个方程评估相对偏差、绝对偏差及精确度的比较 CKD-EPI_{scr-cys} 方程与 CKD-EPI_{scr} 方程相比,估计偏差无改善[相对偏差中位数为 7.56 vs -0.38 ml/(min · 1.73 m²), $P < 0.01$; 绝对偏差中位数为 10.13 vs 9.57 ml/(min · 1.73 m²), $P = 0.41$]; CKD-EPI_{scr-cys} 方程比 CKD-EPI_{cys} 方程降低了偏差,差异有统计学意义[相对偏差中位数为 7.56 vs 10.78 ml/(min · 1.73 m²), $P = 0.016$; 绝对偏差中位数为 10.13 vs 12.38 ml/(min · 1.73 m²), $P = 0.005$]。见表 2。

CKD-EPI_{scr-cys} 方程比 CKD-EPI_{scr} 方程提高了精确度,均方根误差为 15.26 vs 17.47 ml/(min · 1.73 m²); CKD-EPI_{scr-cys} 方程比 CKD-EPI_{cys} 方程提高了精确度,均方根误差为 15.26 vs 20.79 ml/(min · 1.73 m²)。见表 2。

表 2 各评估方程的评估偏差、绝对偏差和均方根误差的比较[ml/(min · 1.73 m²)]

估计 GFR	相对偏差 M(QR)	绝对偏差 M(QR)	均方根误差
GFR _{scr}	-0.38(-10.61, 9.26)*	9.57(5.42, 20.72)	17.47
GFR _{cys}	10.78(-0.74, 21.89)*	12.38(6.96, 24.29)*	20.79
GFR _{scr-cys}	7.56(-1.66, 15.03)	10.13(4.69, 17.67)	15.26

与 GFR_{scr-cys} 相比: * $P < 0.05$

2.2 3 个方程评估准确性和一致性的比较 CKD-EPI_{scr-cys} 方程比 CKD-EPI_{scr} 方程提高了 30% 准确性(72.4% vs 62.6%, $P = 0.036$) 和 50% 准确性(91.4% vs 85.9%, $P = 0.035$),差异有统计学意义; CKD-EPI_{scr-cys} 方程比 CKD-EPI_{cys} 方程提高了 15% 准确性(38.7% vs 23.9%, $P = 0.003$) 和 30% 准确性(72.4% vs 60.1%, $P = 0.002$),差异有统计学意义。见表 3。

表 3 各评估方程估计值的 15%、30% 和 50% 准确性比较

估计 GFR	$P_{15}(\%)$	$P_{30}(\%)$	$P_{50}(\%)$
GFR _{scr}	35.0	62.6 [#]	85.9 [#]
GFR _{cys}	23.9 [#]	60.1 [#]	87.7
GFR _{scr-cys}	38.7	72.4	91.4

与 GFR_{scr-cys} 相比: [#] $P < 0.05$

Bland-Altman 散点图显示,CKD-EPI_{scr-cys} 方程

95% 一致性范围小于 CKD-EPI_{scr} 方程和 CKD-EPI_{cys} 方程, 分别为 (- 21.0, 33.4)、(- 35.2, 32.9)、(- 26.0, 45.8) ml/(min · 1.73 m²)。见图 1 ~ 3。

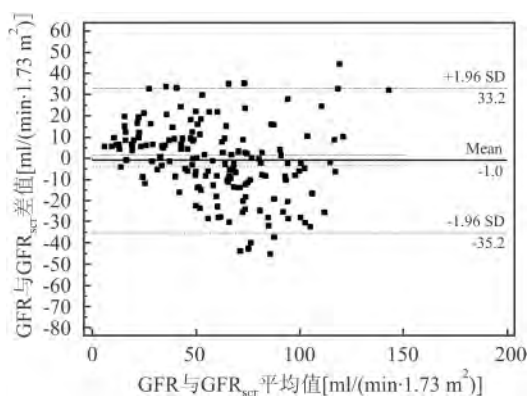


图1 GFR_{scr}与GFR一致性比较的Bland-Altman散点图

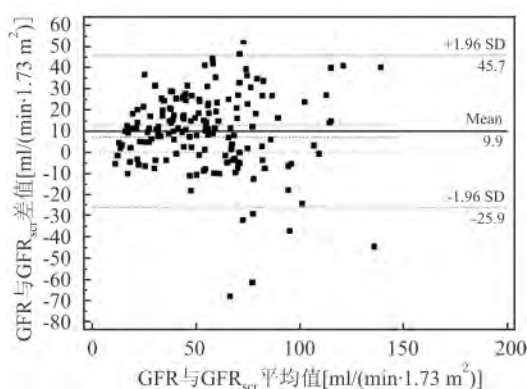


图2 GFR_{cys}与GFR一致性比较的Bland-Altman散点图

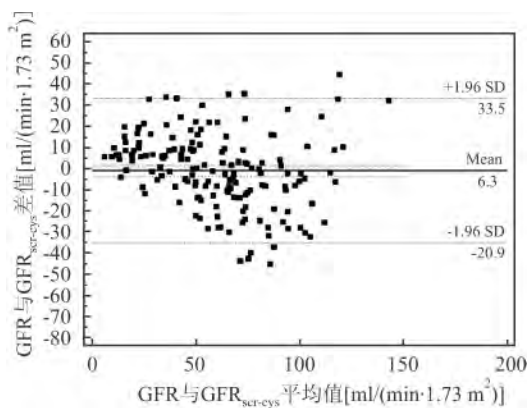


图3 GFR_{scr-cys}与GFR一致性比较的Bland-Altman散点图

3 讨论

该研究以^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像法所测 GFR 为参考标准, 从估算偏差、精确性、准确性和估计值与参考值间 95% 一致性等几方面比较了 CKD-

EPI_{scr-cys} 方程、CKD-EPI_{scr} 方程和 CKD-EPI_{cys} 方程在合肥地区 CKD 患者中的适用性。结果显示联合肌酐与胱抑素 C 的 CKD-EPI_{scr-cys} 方程明显提高了精确性, 其 15%、30% 准确性优于 CKD-EPI_{cys} 方程, 30%、50% 准确性优于 CKD-EPI_{scr} 方程, CKD-EPI_{scr-cys} 方程估算性能高于 CKD-EPI_{cys} 方程和 CKD-EPI_{scr} 方程, 与 Inker et al^[5] 研究结果一致。

CKD-EPI_{scr} 方程主要变量为血肌酐浓度, 血肌酐产生率与肌肉组织容量相关, 受年龄、性别和饮食影响, 肾小管能够分泌少量的肌酐, 因此基于血肌酐的 GFR 方程不够准确及精确。CKD-EPI_{cys} 方程变量为胱抑素 C, 胱抑素 C 产生速率恒定, 浓度不受年龄、性别、饮食等的影响, 能够自由通过肾小球滤过膜, 肾小管不分泌胱抑素 C, 虽然其能被肾小管上皮细胞重吸收, 但吸收后会被分解代谢, 不会返回到循环系统中, 因此, 胱抑素 C 是一种可能比血肌酐更理想的反映 GFR 变化的内源性标志物^[7-9]。有研究^[8]表明, 单独使用胱抑素 C 或胱抑素 C 联合肌酐比单独使用肌酐可更好的行死亡风险预测、终末期肾病危险分层、判断预后。国外研究^[5]表明 CKD-EPI_{cys} 方程不需要种族变量, 与 CKD-EPI_{scr} 方程准确性相似, 在肌肉容量下降的患者中准确性高于 CKD-EPI_{scr} 方程; 但该研究并未发现 CKD-EPI_{cys} 方程优于 CKD-EPI_{scr} 方程, 考虑可能该研究人群与西方研究人群种族差异有关, 胱抑素 C 除了受肾小球滤过率影响外, 还受炎症、激素使用、甲状腺功能等影响^[10], 不能简单的认为单独基于胱抑素 C 的方程可完全替代基于血肌酐的方程。CKD-EPI_{scr-cys} 方程优于 CKD-EPI_{scr} 方程及 CKD-EPI_{cys} 方程, 原因可能在于非 GFR 决定的血肌酐变异因素和非 GFR 决定的胱抑素 C 变异因素是相互独立的, 联合两者估算 GFR 可减小方程变异, 使得联合方程在估计肾小球滤过率方面比单独基于血肌酐及胱抑素 C 的方程更准确、更精确。

GFR 估计方程的开发和验证是以肾脏生理学、实验室检查医学、流行病学和生物统计学为基础的, 方程最适用于与开发该方程人群相似的人群, 提高开发人群的样本含量及在多种不同特征人群中开发的方程比在 CKD 人群中开发的方程可减小偏差, 更适合在一般人群中推广应用; 多种内源性标志物联合应用可提高评估方程的精确度。GFR 方程的改

进需要在更广泛的人群中开发、联合多种内源性物质、使用更适合的统计学方法。

综上所述,CKD-EPI_{scr-cys}方程对本地区CKD患者肾小球滤过率的估计偏差减小,提高了精确度、准确度及95%一致性,联合肌酐和胱抑素C的方程比单独基于肌酐和胱抑素C的方程更适用于评估本地区CKD患者GFR,CKD-EPI_{scr-cys}方程可取代CKD-EPI_{scr}方程应用于临床及流行病学调查。

参考文献

- [1] Levey A S, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(2): 137-47.
- [2] Levey A S, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(4): 247-54.
- [3] 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.
- [4] 苏超, 张桂霞, 王瑞峰, 等. CKD-EPI方程估算中国慢性肾脏病患者肾小球滤过率的适用性评价 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(7): 621-4.
- [5] 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.
- [6] 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(1): 1-150.
- [7] Dhamidharka V R, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(2): 221-6.
- [8] Shlipak M G, Matsushita K, Armløv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(10): 932-43.
- [9] Wahid S, Matsushita K, Sang Y, et al. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(2): 207-16.
- [10] Wasen E, Isoaho R, Mattila K, et al. Serum cystatin C in the aged: relationships with health status [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1): 36-43.

Comparisons among three CKD-EPI equations for estimation of glomerular filtration rate

Zhang Guixia, Jiang Keguo, Yuan Liang, et al

(Dept of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract **Objective** To evaluate whether the combined creatinine-cystatin C chronic kidney disease-epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation (CKD-EPI_{scr-cys} equation) could perform better than the CKD-EPI equation based on creatinine alone (CKD-EPI_{scr} equation) and the CKD-EPI equation based on cystatin C alone (CKD-EPI_{cys} equation) in estimating glomerular filtration rate (GFR) in patients with chronic kidney disease (CKD) from Hefei city. **Methods** Demographic, clinical characteristics, serum creatinine and serum cystatin C of CKD patients were collected. GFR measured by dynamic renal imaging with ^{99m}Tc-DTPA was used as the gold standard of GFR. GFR was estimated by CKD-EPI_{scr} equation, CKD-EPI_{cys} equation and CKD-EPI_{scr-cys} equation. The bias, accuracy, precision and agreement were compared between CKD-EPI_{scr-cys} equation and another two equations. **Results** Compared with CKD-EPI_{scr} equation, CKD-EPI_{scr-cys} equation had better agreement and greater 15% and 30% accuracy with the measured GFR; compared with CKD-EPI_{cys} equation, CKD-EPI_{scr-cys} equation had lower bias, better agreement and greater 30% and 50% accuracy. **Conclusion** The CKD-EPI_{scr-cys} equation may be more suitable for estimation of GFR in patients with CKD from Hefei city.

Key words glomerular filtration rate; chronic kidney disease; CKD-EPI equation; cystatin C; creatinine