

CKD-EPI 方程和 Gate's 法在测量高龄老年人 肾小球滤过率的适用性比较

张 庆, 王淑侠, 刘恩涛, 梁嘉伟

(广东省人民医院核医学科、广东省医学科学院, 广州 510080)

[摘要] **目的** 探讨联合肌酐和胱抑素 C 的慢性肾脏病流行病学合作组方程和 Gate's 法计算高龄 (年龄 ≥ 80 岁) 老年人肾小球滤过率的适用性。**方法** 收集 99 例一般高龄老年人的临床资料, 以双血浆法所测得肾小球滤过率为标准, 分别用慢性肾脏病流行病学合作组方程和 Gate's 法计算肾小球滤过率, 比较两者的估计偏差、精确性、准确性和 95% 的一致性。**结果** 慢性肾脏病流行病学合作组方程比 Gate's 法降低了偏差 ($P=0.000$), 提高了精确度, 15%、30% 和 50% 准确性 ($P=0.000$ 、 0.000 、 0.004) 以及 95% 一致性, 差异有统计学意义。**结论** 对于高龄老年人, 在不需要了解双肾形态、血流灌注状态及单侧肾功能的情况下, 慢性肾脏病流行病学合作组方程可能是较好的选择。

[关键词] 肾小球滤过率; CKD-EPI 方程; Gate's 法; 肌酐; 胱抑素 C

[中国分类号] R692; R334.1 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2016.05.014

Comparison of the Estimation on Glomerular Filtration Rate between Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation and Gate's Equation

ZHANG Qing, WANG Shu-xia, LIU En-tao, LIANG Jia-wei

(Nuclear Medicine Department/Weilun PET Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To compare the applicability of the combined creatinine-cystatin C equation (CKD-EPI_{scr-cys}) of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Gate's equation based on the renal dynamic imaging for estimating glomerular filtration rate (GFR) among the elderly patients (age ≥ 80 years old). **Methods** The GFR of 99 patients at the age of 80 and over were measured by the two-sample method and as standard. Then, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation and Gate's equation were used to determine GFR simultaneously the differences of the two equations in deviation, accuracy, veracity and consistency of GFR prediction. **Results** Compared with the Gate's equation, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation reduce the deviation ($P=0.000$), improve the accuracy, 15%, 30% and 50% veracity ($P=0.000$, 0.000 , 0.004) and 95% consistency with statistically significant difference. **Conclusions** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation might be a better method to evaluate the GFR of elders without measuring the parameter of morphology and hemodynamics and unilateral renal function.

Key words: glomerular filtration rate; chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI); Gate's equation; serum creatinine; cystatin C

[作者简介] 张庆(1985-),男,河北安国人,医学学士,从事核医学技术工作。

[通讯作者] 王淑侠, Tel: 020-83827812-50555; E-mail: wang_shuxia2002@aliyun.com

随着我国人口老龄化进程的发展,截止2006年60岁以上的老年人已达总人口的13%,其中80岁以上老年人也有明显增加趋势^[1]。正常人在40岁以后,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)平均每年下降1 mL/min,到80岁时下降到60 mL/min左右,但不会出现肾功能减退的表现,也不会增加死亡风险^[2]。有统计资料显示,我国的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发病率已达10.8%^[3]。既往研究显示,70岁以上老人CKD患病率>40%^[4]。由于CKD患病率随着年龄的增长而增加,80岁或以上的老年人的患病率高达45%^[5]。老年人常同时患有多种疾病,并同时服用多种中西医药,准确地评估其GFR对于临床用药安全有重要意义,同时GFR也是CKD的诊断、分期及判断预后的重要指标。

目前有多种方程及方法都可以用于估算GFR,双血浆法已经被国际核医学协会推荐作为测定GFR的准确且相对简便的方法,被美国核医学会推荐为临床科研中评估GFR的参考标准,国内已有多家大型医院应用于临床及教学,所以在此研究中我们采用双血浆法作为评估GFR的参考标准^[6]。2012年美国慢性肾脏病流行病学合作工作组(CKD-EPI)开发的肌酐(serum creatinine, SCR)联合胱抑素C(cystatin C, CYC)的CKD-EPI_{scr-cys}方程为一种能较好地反映肾小球滤过率的方程,且国内外研究较多。有研究显示,在西方人群中,肌酐联合胱抑素C的CKD-EPI_{scr-cys}方程比单独使用肌酐的CKD-EPI_{scr}方程或者胱抑素C的CKD-EPI_{cys}方程更准确、更精确^[7]。肾动态显像法(Gate's法)作为无创简单老年人易接受的传统方法,目前在临床应用非常广泛。但CKD-EPI_{scr-cys}方程及Gate's法在推导的过程中并未涉及大样本的高龄老年人资料,目前尚无有力证据证明哪一种方法在高龄老年人人群中更有更好的适用性。为此,本研究主要探讨CKD-EPI_{scr-cys}方程及Gate's法在高龄老年人(年龄≥80岁)总体(GFR)估算中的差别。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾分析2010年6月至2013年9月于我院行双血浆法肾动态GFR测定的老年人资料,选择其中年龄≥80岁的老年人99例,男性82例,女性17例,年龄80~97岁,平均年龄(83.9±3.4)岁。其中体质量BMI>24 kg/m²的40例,约占40%。高血压

老年人82例,糖尿病老年人32例,冠心病21例。入选对象血清肌酐、血清胱抑素C及双血浆法肾动态肾小球滤过率测定时间间隔不超过一周。并排除以下情况:①急性肾脏病及急性肾功能不全者;②透析老年人;③严重营养不良、肢体缺如或酮症酸中毒者;④合并水肿、胸水、腹水或严重心功能不全者;⑤合并使用甲氧节胺嘧啶、西咪替丁等影响血清肌酐水平者;⑥近3个月内应用糖皮质激素者;⑦患有甲亢或甲减者;⑧白血病;⑨脱水,严重体液平衡或代谢紊乱等。

1.2 研究设计

收集入选老年人的性别、年龄、身高、体重、临床诊断、血清肌酐值、血清胱抑素C值及^{99m}Tc-DTPA肾动态显像法测得的GFR值。以双血浆法测得GFR为金标准,表示为GFR_{gold};用基于肌酐与胱抑素C联合计算的CKD-EPI_{scr-cys}方程和肾动态显像法(Gate's法)分别估算老年人的GFR,分别表示为GFR_{scr-cys}和GFR_{gate's c}。比较两种方法的估计偏差、精确性、准确性和95%的一致性。

1.3 研究方法

1.3.1 肾动态显像法(Gate's法)

采用PHILIPS Precedence 6 SPECT-CT配低能通用平行孔准直器,能峰140 KeV,窗宽±20%,使用广州希埃医药有限公司生产的^{99m}Tc-DTPA 185 MBq,体积0.5 mL。记录老年人身高、体质量等一般资料,检查前约30分钟饮水300~500 mL,显像前排空膀胱。显像时先用SPECT采集装有^{99m}Tc-DTPA注射器的放射性计数,要求注射器置于专用注射器架上,且使注射器与探头表面距离为30 cm,采集时间60秒。然后患者取坐位,进行后位采集,于前臂静脉“弹丸式”注射^{99m}Tc-DTPA 185 MBq(0.5 mL),采集血液灌注相1秒/帧,共60帧;功能相20秒/帧,共60帧。最后把注射后的注射器置于同一注射器架上,使该注射器与探头表面距离为30 cm,再采集60秒的残留放射性计数。图像采集完毕后,利用感兴趣区(ROI)技术,人工勾画双肾轮廓及本底,输入老年人身高、体质量,利用图像处理工作站自动计算双肾时间-放射性曲线,并得出双肾及分肾GFR值,单位为mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。

1.3.2 双血浆法

肾动态显像注射^{99m}Tc-DTPA 185 MBq后2小时及4小时各取静脉血3 mL,肝素抗凝,离心后取血1 mL,置于西安志达公司的ZD-6000型锗分析仪的探测器中,测定血浆的放射性计数,测定时间为

60秒。每个样本测定三次,去除最高与最低的计数值,以居中的计数值为准代入计算公式。将肾动态显像时 SPECT 测得的药物计数换算为 ZD-6000 锎分析仪上的 γ 计数,应用体表面积标准化后的 GFR 计算公式为: $GFR = \{ [D \ln(P1/P2)/(T2-T1)] \exp[(T1 \ln P2) - (T2 \ln P1)] / (T2 - T1) \} \times 1.73 / BSA$, 式中: D 为药物的放射性计数,即通过换算得到的药物在锎分析仪上的 γ 计数; T1 为第一次采血时间,为 120 min; P1 为 T1 时血浆中的放射性计数; T2 为第二次采血时间,为 240 min; P2 为 T2 时血浆中的放射性计数。体表面积标准化公式 BSA 采用 DuBois 公式计算: $BSA = 0.007184 \times \text{体质量}(\text{kg})^{0.425} \times \text{身高}(\text{cm})^{0.725}$ 。

1.3.3 肌酐联合胱抑素 C 的 CKD-EPI_{scr-cys} 方程

$GFR_{scr-cys} = 135 \times \min(\text{scr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{scr}/k, 1)^{-0.601} \times \min(\text{cys}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{cys}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{age}} [\times 0.969(\text{女性})]$ 。公式中 scr 为血清肌酐(mg/dL), cys 为血清胱抑素 C(mg/L), age 为年龄(岁)。其中 k 对于女性为 0.7, 对于男性为 0.9; α 对于女性为 -0.248, 对于男性为 -0.207; min 即为 scr/k 或 1 二者中最小的数, max 即为 scr/k 或 1 二者中最大的数; min 即为 cys/0.8 或 1 二者中最小的数, max 即为 cys/0.8 或 1 二者中最大的数。

血生化指标检查: 采用美国 BECKMAN CoulTER DXC800 全自动生化分析仪进行检测, 其中血清肌酐采用 Jaffe 速率法测量清晨空腹静脉, 血清胱抑素 C 测量采用免疫比浊法。血清肌酐和胱抑素 C 均采用国际标准品溯源, 以保证其检测的可靠性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行数据分析, MedCalc 15.2 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, 定量资料非正态数据用中位数(四分位间距)表示, 组间中位数比较用 Wilcoxon 秩和检验; 将由 CKD-EPI_{scr-cys} 方程计算得出的 $GFR_{scr-cys}$ 和 Gate's 法计算得出的 $GFR_{gate's}$ 记为“估计 GFR”, 将双血浆法测得的 GFR 记为“标准 GFR”, 分别计算 $GFR_{scr-cys}$ 、 $GFR_{gate's}$ 二者与 GFR 的相对偏差、绝对偏差和均方根误差, 相对偏差为估计 GFR-标准 GFR; 绝对偏差为相对偏差的绝对值; 均方根误差为 $\sqrt{\sum(\text{估计 GFR} - \text{标准 GFR})^2 / (n-1)}$ 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准; 用估计 GFR 落在标准 $GFR \pm 15\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 50\%$ 范围内的百分率(P15、P30、P50)表示

准确性, CKD-EPI_{scr-cys} 方程和 Gate's 法之间的准确性比较用 Mc-Nemar χ^2 检验。绘制 Bland-Altman 散点图, 分别比较由 CKD-EPI_{scr-cys} 方程得出的 $GFR_{scr-cys}$ 和 Gate's 法测得的 $GFR_{gate's}$ 与双血浆法测得的 GFR 一致性, 95% 一致性范围越窄表示一致性越好。

2 结果

2.1 两种方法评估相对偏差、绝对偏差及精确度的比较

CKD-EPI_{scr-cys} 方程与 Gate's 法相比, 偏差显著降低, 差异有统计学意义, 相对偏差中位数为 -0.39 vs. 11.80 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$), $P=0.000$; 绝对偏差中位数为 5.56 vs. 14.25 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$), $P=0.000$ 。见表 1。

表 1 两种方法的相对偏差、绝对偏差和均方根误差

方法	$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$		
	相对偏差 M(QR)	绝对偏差 M(QR)	均方根 误差
$GFR_{scr-cys}$	-0.39(-6.22, 4.90)*	5.56(2.02, 10.14)*	9.96
$GFR_{gate's}$	11.80(-2.15, 28.87)	14.25(6.66, 28.93)	29.00

*CKD-EPI_{scr-cys} 与 $GFR_{gate's}$ 相比, $P < 0.01$

CKD-EPI_{scr-cys} 方程比 Gate's 法提高了精确度, 均方根误差为 9.96 vs. 29.00 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$)。见表 1。

2.2 两种方法评估的准确性和一致性比较

CKD-EPI_{scr-cys} 方程比 Gate's 法提高了 15% 准确性 (48.5% vs. 22.2%, $P=0.000$)、30% 准确性 (69.7% vs. 37.4%, $P=0.000$) 和 50% 准确性 (88.9% vs. 58.6%, $P=0.004$), 差异有统计学意义。见表 2。

表 2 两种方法评估的准确性的准确标准值 15%、30%、50% 范围内和一致性比较

方法	P15(%)	P30(%)	P50(%)
$GFR_{scr-cys}$	48.5	69.7	88.9
$GFR_{gate's}$	22.2	37.4	58.6
P 值	0.000	0.000	0.004

Bland-Altman 散点图显示, CKD-EPI_{scr-cys} 方程 95% 一致性范围 (-20.3, 18.8) 小于 Gate's 法的 95% 一致性范围 (-63.7, 32), 前者与双血浆法的 GFR 有较好的一致性。见图 1 和图 2。

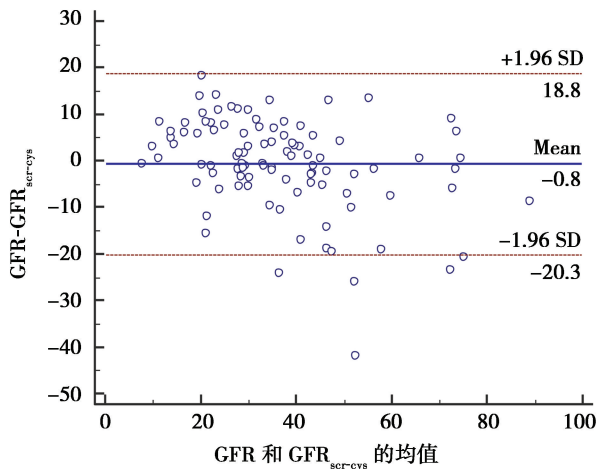


图1 $GFR_{scr-cys}$ 与GFR一致性比较的散点图

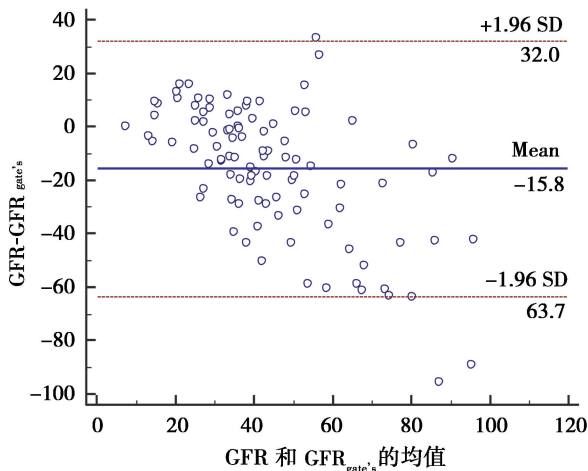


图2 $GFR_{gate's}$ 与GFR一致性比较的散点图

结果显示,肌酐联合胱抑素C的CKD-EPI_{scr-cys}方程比肾动态显像法(Gate's法)降低了偏差。CKD-EPI_{scr-cys}方程在精确度,15%、30%和50%准确性和95%一致性上也均优于后者。

3 讨论

美国慢性肾脏病流行病学合作组(CKD-EPI)方程在早期CKD诊断方面具有较高的准确性,因为方程中应用的血清胱抑素C水平更稳定,受年龄、性别和种族的影响较小,更能反映早期肾小球滤过率功能的损伤^[8]。同样在本研究中显示,与Gate's法相比,CKD-EPI_{scr-cys}方程在高龄老年人中估算GFR时,后者在估计偏差、精确性、准确性和95%一致性方面,均优于前者。因此,对于高龄老年人,在不需要了解双肾形态、血流灌注状态及单侧肾功能的情况下,肌酐联合胱抑素C的CKD-

EPI_{scr-cys}方程可能是较好的选择。

^{99m}Tc-DTPA是一种肾小球滤过显像剂,肾动态显像法通过测定其在体内摄取及清除的过程,可以应用计算机内Gate's公式快速有效地计算双肾、单肾GFR。此方法虽具有方便简单、不需要采血等优点,但由于高龄老年人的营养及衰老原因,造成体形、肌肉脂肪比、肾脏深度等发生变化,容易造成测量上的偏倚。多数老年人合并有冠心病、高血压、糖尿病等老年慢性病,容易引发糖尿病肾病、高血压肾病等,导致肾小球的高滤过^[9]。Gate's法受以上诸多因素影响,特别是高龄老年人,测得GFR结果与标准值之间偏差较大,精确性、准确性和95%一致性下降。也有研究发现,不同型号仪器之间的探测晶体、光电倍增管、电路设计等的差异也能影响GFR的测定结果^[10]。操作人员的个人经验、“弹丸”注射技术、注射点残留放射性药物、图像处理中感兴趣区(ROI)的勾画、本底勾画都可能造成测量偏差。所以,在使用Gate's法测量GFR时,对设备的稳定性及使用人员的素质要求也比较高。可见若不结合其它实验方法,单独使用Gate's法针对高龄老年人进行GFR测定,是不够全面准确的。

在本研究中,经过与双血浆法测定的GFR值的参考比较之后,Gate's法虽然相比CKD-EPI_{scr-cys}方程的精确度和一致性较差,但其可以获取双肾的血流灌注及功能的动态图像,特别是可以测量单侧肾脏的GFR,在临床上有着其它影像检查方法不可替代的地位。在实际临床应用中,可在使用肾动态显像法(Gate's法)时结合双血浆法测定GFR,使其精确度大大提高,在一次检查中便可测得较准确的双肾及单肾功能,使老年人易于接受。但操作稍显复杂,且对设备人员的依赖程度较高,患者的配合程度也会影响检测结果,在基层医院可能不便于开展。肌酐联合胱抑素C的CKD-EPI_{scr-cys}方程精确度和95%一致性最好,但检测需要与国际标准品进行溯源,才能保证结果的准确性。

综上所述,对于高龄老年人,在只要求测得总肾GFR的情况下,肌酐联合胱抑素C的CKD-EPI_{scr-cys}方程不失为一个简单准确的检测方法。若想进一步获得如双肾的血流灌注和功能的动态图像,特别是单侧肾功能的情况下,Gate's法则更具优势,尤其是针对住院患者需要全面检查、综合评估时。但依据当地医疗条件、老年人病情选择合适的检测方法才是临床精准医疗关键。本研究的不足之处是

没有针对高龄老年人将偏差较大的 Gate's 法的方程进行进一步校正,以保证其对高龄老年人的适用性,这也正是作者下一步的研究任务。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会糖尿病分会. 中国2型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011:3.
- [2] 孙妍蓓, 刘必成. 江苏两地区60岁以上人群肾小球滤过率的评估[J]. 江苏医药, 2012, 38(3): 269-272.
- [3] Liu ZH. Nephrology in China [J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(9):523-528.
- [4] 谌诒璞. 慢性肾脏病的定义与分期——从K/DOQI到KDIGO: 贡献与问题[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(1):4-6.
- [5] Heras M, Fernandez-Reyes MJ, Sanchez R, et al. Elderly patients with chronic kidney disease: Outcomes after 5 years of follow-up [J]. Nefrologia, 2012, 32(3):300-305.
- [6] Blauox MD, Aurell M, Bubeck B, et al. Report of the radionuclides in nephrourology committee on renal clearance [J]. Nucl Med, 1996, 37(11):1883-1890.
- [7] 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):20-29.
- [8] Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR: History, indications, and future research [J]. Clin Biochem, 2005, 38(1):1-8.
- [9] Harrap S B, Cumming A D, Davies D L, et al. Glomerular Hyperfiltration, high renin, and low extracellular volume in high blood pressure [J]. Hypertension, 2000, 35(4):952-957.
- [10] 张旭初, 王荣福, 赵光宇, 等. 不同型号SPECT肾动态显像GFR正常值比较[J]. 中国影像技术, 2010, 26(1): 147-149.

[收稿日期] 2016-03-08

~~~~~

## 《循证医学》杂志征稿、征订通知

《循证医学》杂志是经国家新闻出版署批准,广东省卫生厅主管,由广东省循证医学科研中心、广东省人民医院和中山大学附属第三医院主办的医学学术期刊。2003年被评为“《CNKI中国期刊全文数据库》”、“万方数据—数字化期刊群”、“中华首席医学网”全文收录期刊,“中国学术期刊综合评价数据库”统计源期刊,《中国科学引文数据库》、《中国生物医学文献数据库》、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中文生物医学期刊文献数据库》、《中国生物医学期刊引文数据库》、《中文科技期刊数据库》来源期刊,2004年3月被中国科学技术信息研究所评定为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”。2005年5月荣获首届《CAJ-CD规范》执行优秀期刊奖。

主编吴一龙(广东省人民医院副院长、广东省人民医院肿瘤中心主任、广东省肺癌研究所所长、广东省循证医学科研中心主任,中山大学、南方医科大学、汕头大学、广东省心血管病研究所肿瘤学教授,博士生导师)。本刊以广大医药卫生技术人员和医疗、教学、科研管理工作者为读者对象,立足临床医学,介绍循证医学的理念、方法及相关知识,探讨符合中国国情的循证医学实践,促进国内外医学学术交流和医学科学发展。

本刊以临床实践指导性为特色,设置的主要栏目有:热点评论、述评、临床肿瘤研究进展、循证评价、论著(包括诊断性研究、疗效研究、病因学研究、疾病的预后研究等)、证据的寻求与评价、循证医学中的医学统计学问题、临床试验、循证医学理论与方法研究、综述与讲座、循证医学在线、临床指引与共识、教育与争鸣、转化医学、循证病例讨论等。诚挚欢迎投稿。

全国各地邮政局发行,邮发代号46-326。国际标准刊号ISSN 1671-5144,国内统一刊号CN 44-1548/R。《循证医学》杂志为双月刊、大16开本、64页,国内定价每期15元,全年90元。欲订者请从全国各地邮局订购,也可直接从本刊编辑部邮购。欢迎新老朋友订阅本刊。

地址:广州市中山二路106号广东省人民医院内《循证医学》编辑部(510080)

电话:020-83844620,020-83827812-51482

传真:020-83844620

E-mail: xzyxzz@163.net

本刊网站: <http://www.jebm.cn>

投稿网站: <http://mc03.manuscriptcentral.com/jebm>

循证医学编辑部